



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I825144 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：108128272

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 08 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4412 (2006.01)**C07D403/02 (2006.01)**C07D403/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/08/10 美國

62/717,697

2019/05/08 美國

62/845,229

(71) 申請人：美商思達利醫藥公司 (美國) SITARI PHARMA, INC. (US)

美國

(72) 發明人：杜龍 賽吉歐 DURON, SERGIO G. (US)；迪萊蒙多 湯瑪士 DIRAIMONDO, THOMAS R. (US)；坎貝爾 大衛 CAMPBELL, DAVID (US)；查普曼 賈斯汀 CHAPMAN, JUSTIN (US)；張 玫 CHEUNG, MUI H. (US)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

(56) 參考文獻：

US 2015/0203535A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 634 頁

(54) 名稱

第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)抑制劑

(57) 摘要

本文揭示抑制第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)之化合物及含該等化合物之醫藥組成物。本文亦描述單獨或與其他化合物組合使用該等 TG2 抑制劑來治療受益於 TG2 抑制的疾病或病況之方法。

Described herein are compounds and pharmaceutical compositions containing such compounds which inhibit transglutaminase 2 (TG2). Also described herein are methods for using such TG2 inhibitors, alone or in combination with other compounds, for treating diseases or conditions that would benefit from TG2 inhibition.

I825144

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)抑制劑

【英文發明名稱】 TRANSGLUTAMINASE 2 (TG2) INHIBITORS

【中文】

本文揭示抑制第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)之化合物及含該等化合物之醫藥組成物。本文亦描述單獨或與其他化合物組合使用該等 TG2 抑制劑來治療受益於 TG2 抑制的疾病或病況之方法。

【英文】

Described herein are compounds and pharmaceutical compositions containing such compounds which inhibit transglutaminase 2 (TG2). Also described herein are methods for using such TG2 inhibitors, alone or in combination with other compounds, for treating diseases or conditions that would benefit from TG2 inhibition.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)抑制劑

【英文發明名稱】 TRANSGLUTAMINASE 2 (TG2) INHIBITORS

### 【技術領域】

【0001】 本文揭示抑制第二型轉麩醯胺酸酶(Transglutaminase 2, TG2)之化合物及含該等化合物之醫藥組成物。本文亦描述單獨或與其他化合物組合使用該等 TG2 抑制劑來治療受益於 TG2 抑制的疾病或病況之方法。

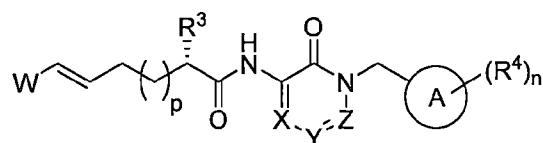
### 【先前技術】

【0002】 第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)為人類轉麩醯胺酸酶家族酵素的成員，其大量表現於各種組織中，且在細胞內和細胞外位置均有發現。其具有將受質肽或蛋白質上之麩醯胺酸側鏈與生物源性小分子或蛋白質進行交聯之催化活性，其需要精細的轉譯後調節。TG2 參與了廣泛的人類疾病的發病機制，特別是發炎性病症。

### 【發明內容】


【0003】 本文描述第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)之抑制劑。本文亦揭示合成該等 TG2 抑制劑之方法及使用該等 TG2 抑制劑治療疾病之方法，其中 TG2 抑制作用為患有該疾病的患者提供治療益處。包括 TG2 抑制劑之醫藥調配物係進一步描述。

【0004】 在另一態樣中，其為一種具有式(Q)結構之化合物：



式(Q)；

其中：

 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自  $=C(R^{11})-$  和  $=N-$ ，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為  $=C(R^{11})-$ ；

W 為  $-C(O)NR^1R^2$  或  $-S(O)_2R^{12}$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C(O)C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、

苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>10</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>11</sup> 係獨立地選自 H、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、和 C<sub>1-6</sub> 鹵烷基；

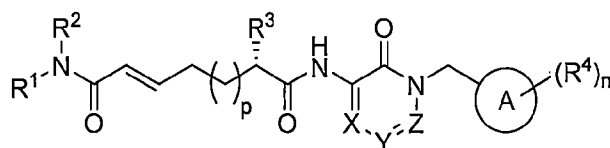
R<sup>12</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

【0005】 在一態樣中，其為一種具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：

Ⓐ 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自 =C(R<sup>11</sup>)- 和 =N-，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為 =C(R<sup>11</sup>)-；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和視需要地經取代之烷基；或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等

所連接之氮共同形成視需要地經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、或 -N(H)C(O)R<sup>8</sup>；

各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-CN、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>、

$-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之烯基、視需要地經取代之炔基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$\text{R}^5$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之雜環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  係獨立地選自 H 和視需要地經取代之烷基；或者  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$\text{R}^8$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、視需要地經取代之雜環烷基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $\text{R}^9$  係獨立地選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $\text{R}^{10}$  係獨立地選自 H、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

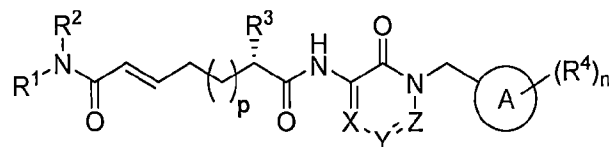
各  $\text{R}^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和視需要地經取代之烷基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；及

$p$  為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

【0006】 在另一態樣中，其為一種具有式(II)結構之化合物：



式(II)；

其中：

$\text{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；

$\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、和  $\text{Z}$  係選自  $=\text{C}(\text{R}^{11})\text{-}$  和  $=\text{N-}$ ，其中  $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、和  $\text{Z}$  中之至少二者為  $=\text{C}(\text{R}^{11})\text{-}$ ；

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  係獨立地選自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基-OH；或者  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  鹵烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

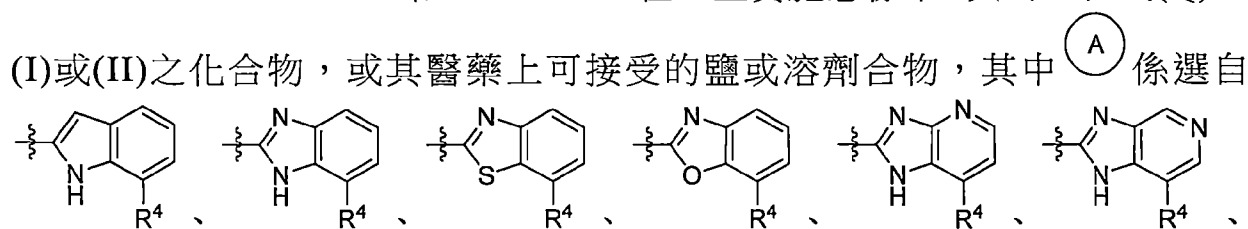
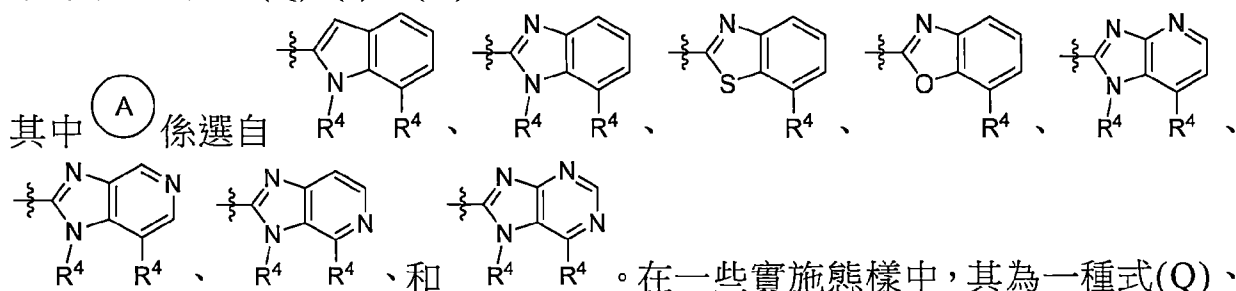
或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

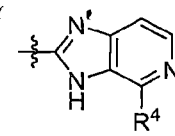
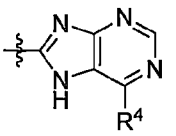
【0007】 在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和

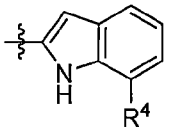


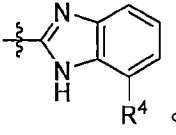
$\text{-C}_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-CH}_3$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $\text{-CH}_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $\text{-OC(O)NR}^6\text{R}^7$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $\text{-N(H)C(O)NR}^6\text{R}^7$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{-C}_{1-6}$  烷基-OH、 $\text{-C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $\text{-C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{-C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $\text{-C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  各自為  $\text{-CH}_3$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $\text{-N(H)C(O)R}^8$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為  $\text{-C}_{1-6}$  烷基

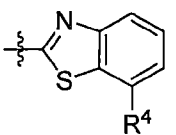
-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 C<sub>2-9</sub> 雜芳基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 鹵烯基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，

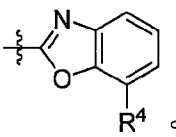


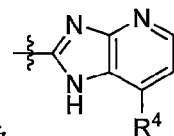

 和
 
 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)

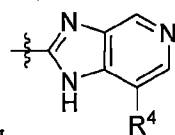
之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為
 
 。在
 一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的

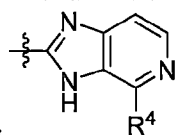
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為
 
 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、
 (I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

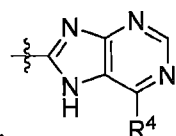

 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其

醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為
 
 。在一些實施態樣中，
 其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其

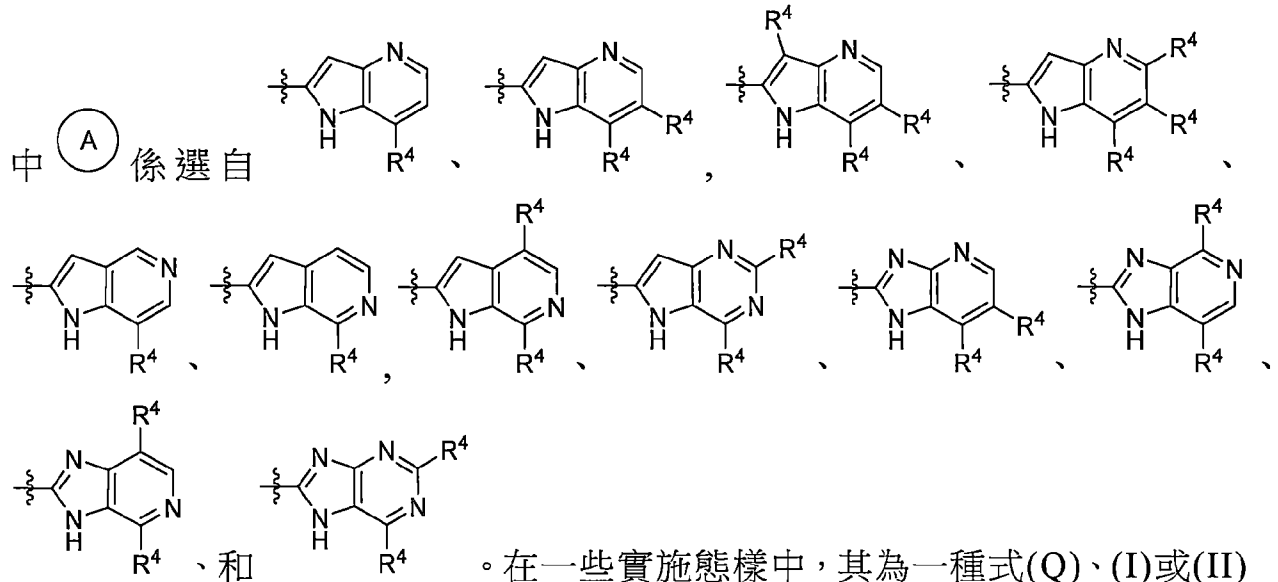
中 (A) 為
 
 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合

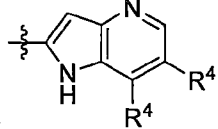
物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為
 
 。在一些實
 施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶

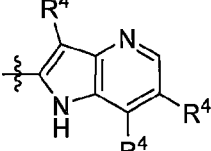
劑合物，其中 (A) 為
 
 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)

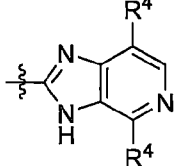
或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為
 
 。
 在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的
 鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、
 (I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 鹵

烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup>。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup> 及 R<sup>9</sup> 為視需要經一或二個鹵素取代之 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其



之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受

的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素和 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 p 為 0。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)

之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 1。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 2。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X、Y、和 Z 各自為  $=C(R^{11})-$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X 為  $=N-$ ，Y 為  $=C(R^{11})-$ ，及 Z 為  $=C(R^{11})-$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X 為  $=C(R^{11})-$ ，Y 為  $=C(R^{11})-$ ，及 Z 為  $=N-$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X 為  $=C(R^{11})-$ ，Y 為  $=N-$ ，及 Z 為  $=C(R^{11})-$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中各  $R^{11}$  為 H。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X 為  $=C(H)-$ ，Y 為  $=C(H)-$ ，及 Z 為  $=C(Cl)-$ 。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中 X 為  $=C(H)-$ ，Y 為  $=C(H)-$ ，及 Z 為  $=C(CH_3)-$ 。

【0008】 在另一態樣中，本文描述一種醫藥組成物，其包含一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，和至少一種醫藥上可接受的賦形劑。

【0009】 在另一態樣中，其為一種治療有需要患者中第二型轉麩醯胺酸酶介導的疾病或病症之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、和醫藥上可接受的賦形劑投予至該患者。

【0010】 本發明之另一態樣關於一種治療有需要患者中第二型轉麩醯胺酸酶介導的疾病或病症之方法，其中疾病或病症為腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、或纖維化。

【0011】 在另一態樣中，其為一種治療有需要患者中癌症之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑

合物，或將包含式(Q)、(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之醫藥組成物投予至該患者。

【0012】 本文亦描述一種治療有需要患者中腹瀉疾病之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腎纖維化之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0013】 本文亦描述一種治療有需要患者中神經退化性疾病之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中神經退化性疾病之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、亨丁頓氏症、和阿茲海默症。

【0014】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中眼部疾病之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中眼部疾病有之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者，其中該眼部疾病係選自黃斑部病變(macular degeneration)、青光眼、白內障、和葡萄膜炎(uveitis)。

【0015】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中癌症之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中癌症之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者，其中該癌症係選自黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、胰臟癌、腎細胞癌 (renal cell carcinoma)、和乳癌。

【0016】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中纖維化之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0017】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腎纖維化之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0018】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis) 之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0019】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中肝纖維化之方法，其包含將治療有效量的式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0020】 本文亦描述一種減少有需要個體中第二型轉麩醯胺酸酶 (TG2)活化之方法，其包含將式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，以能有效地減少 TG2 活性之劑量投予至個體。

【0021】 在另一態樣中，其為用於治療的式(Q)、(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0022】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、或纖維化。

【0023】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療腹瀉疾病。

【0024】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療神經退化性疾病。

【0025】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療神經退化性疾病，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、亨丁頓氏症、和阿茲海默症。

【0026】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療眼部疾病。

【0027】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療眼部疾病，其中該眼部疾病係選自黃斑部病變、青光眼、白內障、和葡萄膜炎。

【0028】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療癌症。

【0029】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療癌症，其中該癌症係選自黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、胰臟癌、腎細胞癌、和乳癌。

【0030】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療纖維化。

【0031】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療腎纖維化。

【0032】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療特發性肺纖維化。

【0033】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於治療肝纖維化。

【0034】 在另一態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其用於減少第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)活化。

【0035】 在另一態樣中，提供一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療由第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)所介導的疾病或病症。

【0036】 在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療由第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)所介導的疾病或病症，其中該疾病或病症為腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、或纖維化。

【0037】 在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療腹瀉疾病。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫



藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療神經退化性疾病。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療眼部疾病。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療癌症。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療纖維化。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療腎纖維化。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療特發性肺纖維化。在一些實施態樣中，其為一種式(Q)、(I)或(II)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療肝纖維化。

#### 【圖式簡單說明】 無

#### 【實施方式】

##### 【0038】 定義

【0039】 如本文中及所附申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個所指對象。因此，例如，提及「一種劑」，其包括複數種該等劑，且提及「該細胞」包括提及一或多個細胞(或提及複數個細胞及其等效物等。當範圍在本文中用於物理性質諸如分子量，或化學性質諸如化學式時，意欲包括在其中的範圍及特定實施態樣的所有組合與子組合。術語「約」當指數值或數值範圍時，係意謂所指數值或數值範圍係在實驗變異性之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此該數值或數值範圍可在所述數值或數值範圍之 1%與 15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在

其他某些實施例中者，例如，本文所述的物質之任何組成物、組成物、方法或製程或其類似者的實施態樣可「由」或「基本上由」所述特徵組成。

【0040】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非有相反的規定，否則下列術語具有下文所指示之意義。

【0041】 如本文所用， $C_1-C_x$  包括  $C_1-C_2$ 、 $C_1-C_3$  ...  $C_1-C_x$ 。  $C_1-C_x$  係指組成其指定部分(排除視需要的取代基)之碳原子之數目。

【0042】 「胺基」係指  $-NH_2$  基團。

【0043】 「氰基」係指  $-CN$  基團。

【0044】 「硝基」係指  $-NO_2$  基團。

【0045】 「氧雜」係指  $-O-$  基團。

【0046】 「側氧基」係指  $=O$  基團。

【0047】 「硫酮基」係指  $=S$  基團。

【0048】 「亞胺基」係指  $=N-H$  基團。

【0049】 「肟基」係指  $=N-OH$  基團。

【0050】 「烷基」或「伸烷基」係指僅由碳及氫原子組成之不含不飽和度的具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如， $C_1-C_{15}$  烷基)。在某些實施態樣中，烷基包含一至十三個碳原子(例如， $C_{1-13}$  烷基)。在某些實施態樣中，烷基包含一至十個碳原子(例如， $C_1-C_{10}$  烷基)。在某些實施態樣中，烷基包含一至八個碳原子(例如， $C_{1-8}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一至六個碳原子(例如， $C_{1-6}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一個至五個碳原子(例如， $C_{1-5}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一至四個碳原子(例如， $C_{1-4}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一至三個碳原子(例如， $C_{1-3}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一至兩個碳原子(例如， $C_{1-2}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含一個碳原子(例如， $C_1$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含五至十五個碳原子(例如， $C_{5-15}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含五至八個碳原子(例如， $C_{5-8}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含二至五個碳原子(例如， $C_{2-5}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基包含三至五個碳原子(例如， $C_{3-5}$  烷基)。在其他實施態樣中，烷基係選自甲基、乙

基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級-丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級-丁基)、和1-戊基(正戊基)。烷基係以單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有明確地說明，否則烷基係視需要地經一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基(thioxo)、亞胺基(imino)、肟基(oximo)、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中 t 為 1 或 2)、和  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 t 為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基、及各  $R^f$  獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基。

**【0051】** 「烷氧基」係指透過式-O-烷基的氧原子鍵結之基團，其中烷基為如上文所定義之烷基鏈。

**【0052】** 「烯基」係指僅由碳及氫原子組成之包含至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在其他實施態樣中，烯基包含二至十個碳原子。在某些實施態樣中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施態樣中，烯基包含二至六個碳原子。在其他實施態樣中，烯基包含二至四個碳原子。該烯基係以單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙烯基(ethenyl)(即，乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、等等。除非本說明書中另有明確地說明，否則烯基係視需要地經一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基(oximo)、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-nR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中 t 為 1 或 2)、和  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 t 為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基、及各  $R^f$  獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基。

【0053】 「炔基」係指僅由碳及氫原子組成之包含至少一個碳-碳三鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施態樣中，炔基包含二至十個碳原子。在某些實施態樣中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施態樣中，炔基具有二至四個碳原子。該炔基係以單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、等等。除非本說明書中另有明確地說明，否則炔基係視需要地經一或多個下列取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基(oximo)、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$  (其中  $t$  為 1 或 2)、和  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中  $t$  為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基、及各  $R^f$  獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基。

【0054】 「芳基」係指藉由自環碳原子移去氫原子而衍生自芳族單環或多環烴環系統之基團。該芳族單環或多環烴環系統僅只含氫及從六至十八個碳原子之碳，其中環系統中該等環中之至少一者為完全不飽和，即，根據 Hückel 理論，其含有環狀非定域  $(4n+2)\pi$ -電子系統。芳基自其衍生之環系統包括(但不限於)諸如苯、萘、蒽、四氫化萘及萘之基團。除非本說明書中另有明確地說明，否則術語「芳基」或字首「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意欲包括視需要地經一或多個獨立選自下列的取代基取代之芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中  $t$  為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視需要地經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，

各  $R^b$  獨立地為直接鍵或直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈，和  $R^c$  為直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0055】 「芳氧基」係指透過式-O-芳基的氧原子連接之基團，其中芳基係如上文所定義。

【0056】 「芳烷基」係指式- $R^c$ -芳基之基團，其中  $R^c$  為如上文所定義之伸烷基鏈，例如，亞甲基、伸乙基、等等。芳烷基之伸烷基鏈部分係視需要地經取代，如上文關於伸烷基所述。芳烷基之芳基部分係視需要地經取代，如上文關於芳基所述。

【0057】 「芳烷基氧基」係指透過式-O-芳烷基的氧原子鍵結之基團，其中芳烷基為如上文所定義之烷基。

【0058】 「芳烯基」係指式- $R^d$ -芳基之基團，其中  $R^d$  為如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係視需要地經取代，如上文關於芳基所述。芳烯基之伸烯基鏈部分係視需要地經取代，如上文關於伸烯基所定義。

【0059】 「芳炔基」係指式- $R^e$ -芳基之基團，其中  $R^e$  為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係視需要地經取代，如上文關於芳基所述。芳炔基之伸炔基鏈部分係視需要地經取代，如上文關於伸炔基鏈所定義。

【0060】 「環烷基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋接環系統，具有從三至十五個碳原子。在某些實施態樣中，環烷基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烷基包含五至七個碳原子。環烷基係以單鍵連接至分子之其餘部分。環烷基為飽和(亦即，僅含有單一 C-C 鍵)或部分不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。在某些實施態樣中，環烷基包含三至八個碳原子(例如， $C_3$ - $C_8$  環烷基)。在其他實施態樣中，環烷基包含三至七個碳原子(例如， $C_3$ - $C_7$  環烷基)。在其他實施態樣中，環烷基包含三至六個碳原子(例如， $C_3$ - $C_6$  環烷基)。在其他實施態樣中，環烷基包含三至五個碳原子(例如， $C_3$ - $C_5$  環烷基)。在其他實施態樣中，環烷基包含三至四個碳原子(例如， $C_3$ - $C_4$  環烷基)。部分不飽和環烷基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、

環庚烯基及環辛烯基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降莖基(norbornyl, 亦即雙環[2.2.1]庚基)、降莖烯基(norbornenyl)、十氫萘基(decalinyl)、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基、等等。除非本說明書中另有明確地說明, 否則術語「環烷基」意欲包括視需要經一或多個獨立地選自下列之取代基取代的環烷基: 烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氟基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中 t 為 1 或 2) 和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 t 為 1 或 2), 其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視需要地經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基、各  $R^b$  獨立地為直接鍵或直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈, 和  $R^c$  為直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0061】 「鹵基」或「鹵素」係指溴基、氯基、氟基、或碘基取代基。

【0062】 「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷基。

【0063】 「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代的如上文所定義之烷基, 例如, 三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、等等。氟烷基之烷基部分係視需要地經取代, 如上文關於烷基所定義。

【0064】 「鹵烷氧基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷氧基。

【0065】 「雜環烷基」係指包含二至十二個碳原子及從一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定 3-至 18-員非芳族環基團。除非本說明書中另有明確地說明, 否則雜環烷基為單環、雙環、三環或四環系統, 其包括稠合、螺或橋接環系統。雜環烷基中之雜原子係視需要地經氧化。一或多個氮原子若存在則視需要地四級化。雜環烷基為部分或完全飽和。在一些實施態樣中,

雜環烷基係透過環之任何原子連接至分子之其餘部分。該等雜環烷基之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基(dioxolanyl)、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基(decahydroisoquinolyl)、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、末啉基(morpholiny)、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌啉基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、奎寧環基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氫哌喃基、硫代末啉基(thiomorpholiny)、硫雜末啉基(thiamorpholiny)、1-側氧基-硫代末啉基及 1,1-二側氧基-硫代末啉基。除非本說明書中另有明確地說明，否則術語「雜環烷基」意欲包括視需要地經一或多個選自下列之取代基取代的如上文所定義之雜環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中 t 為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中 t 為 1 或 2)和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中 t 為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基、各  $R^b$  獨立地為直接鍵或直鍵或支鏈伸烷基或伸烯基鏈，和  $R^c$  為直鍵或支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

【0066】 「雜芳基」係指衍生自包含二至十七個碳原子及從一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員芳環基團之基團。如本文所用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中之至少一者完全不飽和，即，根據休克爾 (Hückel) 理論，其含有環狀非定域  $(4n+2)\pi$ -電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子係視需要地經氧化。一或多個氮原子若存在則視需要地四級化。雜芳基係透過環之任何原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之說明性實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噁吡啶基、吡啉基、噻啶基、三吡啶基、苯并呋

喃基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊基 (benzodioxolyl)、二氫苯并二噁吩基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、二氫苯并異噻唑基、吡唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、喹啉基、1,5-噁啶基、1,6-噁啶基、1,7-噁啶基、1,8-噁啶基、及喋啶基。5-員「雜芳基」的實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基和異噻二唑基。6-員「雜芳基」的實例包括側氧-吡啶基、吡啶基、嗒吩基、吡吩基和噻吩基。6,6-稠合「雜芳基」的實例包括喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、喹啉基、1,5-噁啶基、1,6-噁啶基、1,7-噁啶基、1,8-噁啶基及喋啶基。6,5-稠合「雜芳基」的實例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、和吡啶基。除非本說明書中另有明確地說明，否則術語「雜芳基」意欲包括視需要地經一或多個選自下列之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (其中  $t$  為 1 或 2) 和  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (其中  $t$  為 1 或 2)，其中各  $R^a$  獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、或雜芳基烷基、各  $R^b$  獨立地為直接鍵或直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈，和  $R^c$  為直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基鏈。如本文所用，「9-員雙環雜芳基環」表示包含含有 9 個環原子的芳族雙環基團之基團或部分，該環原子包括至少一個碳原子和獨立地選自氮、氧和硫的雜原子。9-員雙環雜芳基環之說明性實例包括(但不限於)苯并咪唑基(benzimidazolyl)、咪唑并吡啶



基(imidazopyridinyl)、嘌呤基(purinyl)、吲哚基(indolyl)、吡咯并吡啶基(pyrrolopyridinyl)、吡咯并嘧啶基(pyrrolopyrimidinyl)、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、咪唑并吡嗪基(imidazopyrazinyl)、咪唑并嗒嗪基(imidazopyridazinyl)、吡咯并吡嗪基(pyrrolopyrazinyl)、吡咯并嗒嗪基(pyrrolopyridazinyl)、噁唑并吡啶基(oxazolopyridinyl)、噁唑并嘧啶基(oxazolopyrimidinyl)、噁唑并吡嗪基(oxazolopyrazinyl)、噁唑并嗒嗪基(oxazolopyridazinyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、呋喃并吡啶基(furopyridinyl)、呋喃并嘧啶基(fuopyrimidinyl)、呋喃并吡嗪基(fuopyrazinyl)、呋喃并嗒嗪基(fuopyridazinyl)、噻唑并吡啶基(thiazolopyridinyl)、噻唑并嘧啶基(thiazolopyrimidinyl)、噻唑并吡嗪基(thiazolopyrazinyl)、噻唑并嗒嗪基(thiazolopyridazinyl)、苯并硫苯基(benzothiophenyl)、噻吩并吡啶基(thienopyridinyl)、噻吩并嘧啶基(thienopyrimidinyl)、噻吩并吡嗪基(thienopyrazinyl)、噻吩并嗒嗪基(thienopyridazinyl)、吲哚基(indoliziny)l)、吡咯并三嗪基(pyrrolotriazinyl)、咪唑并三嗪基(imidazotriazinyl)、三唑并吡啶基(triazolopyridinyl)、三唑并嗒嗪基(triazolopyridazinyl)、三唑并嘧啶基(triazolopyrimidinyl)、和三唑并吡嗪基(triazolopyrazinyl)。

【0067】 「N-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中該雜芳基與分子之其餘部分的連接點係透過雜芳基中之氮原子。N-雜芳基係視需要地經取代，如上文關於雜芳基所述。

【0068】 「C-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子之其餘部分的連接點係透過雜芳基中之碳原子。C-雜芳基係視需要地經取代，如上文關於雜芳基所述。

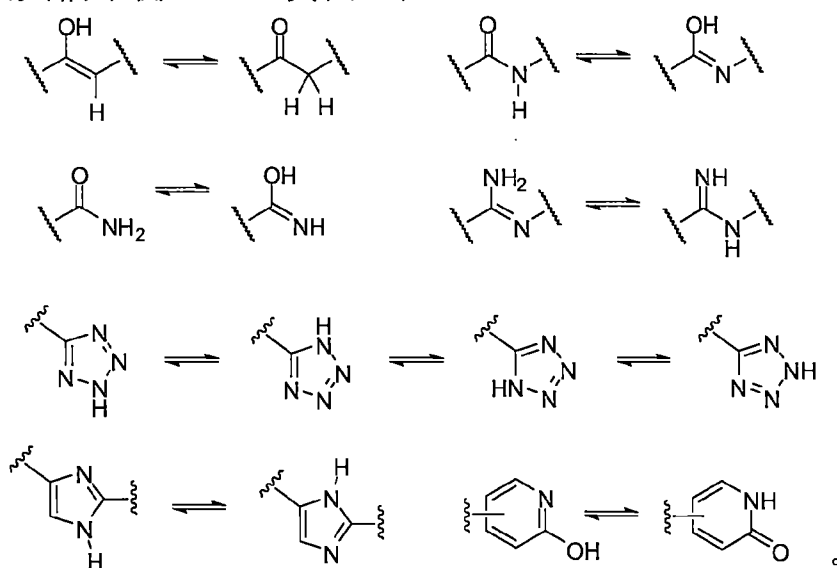
【0069】 「雜芳氧基」係指透過式-O-雜芳基之氧原子鍵結的基團，其中雜芳基係如上文所定義。

【0070】 「雜芳基烷基」係指式-R<sup>o</sup>-雜芳基之基團，其中 R<sup>o</sup> 為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮之雜芳基，則雜芳基係視需要於氮原子連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係視需要地經取代，如上文關於伸烷基

鏈所定義。雜芳基烷基基團之雜芳基部分係視需要地經取代，如上文關於雜芳基所定義。

【0071】 「雜芳基烷氧基」係指透過式-O-R<sup>c</sup>-雜芳基的氧原子鍵結之基團，其中 R<sup>c</sup> 為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮之雜芳基，則雜芳基係視需要於氮原子連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈係視需要地經取代，如上文關於伸烷基鏈所定義。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係視需要地經取代，如上文關於雜芳基所定義。

【0072】 「互變異構物」係指質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某些實施態樣中，本文所提出之化合物以互變異構物形式存在。在可能發生互變異構之狀況下，將存在互變異構物之化學平衡。互變異構物之精確比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及 pH。互變異構平衡之一些實例包括：



【0073】 「視需要的」或「視需要地」意指隨後描述的事件或情況可能出現或可能不出現，且該描述包括出現該事件或情況之情形及不出現該事件或情況之情形。術語「視需要地經取代」或「經取代」意指所提及的基團可經一或多個分別且獨立地選自下列之額外基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷亞磺基、芳亞磺基、烷磺基、芳磺基、-CN、炔、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基炔、鹵基、醯基、醯基氧基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-烷基、硝基、鹵烷基、氟烷基、和胺基(包括經單取代及二取代之胺基

(例如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ )、及其經保護之衍生物。舉例而言，視需要的取代基可為 $\text{L}^s\text{R}^s$ ，其中各 $\text{L}^s$ 係獨立地選自一鍵、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、或 $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基})-$ ；及各 $\text{R}^s$ 係獨立地選自 $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{環烷基})$ 、芳基、雜芳基、和雜環烷基。

【0074】術語「獨立地」意指在一個以上的取代基係選自許多可能的取代基的情況下，彼等取代基可相同或不同。整個說明書中所提供的式(I)之各種基團和取代基的替代定義意欲分別具體地描述本文所揭示之各化合物種類以及一或多個化合物種類的基團。本發明的範圍包括這些基團和取代基定義的任何組合。

【0075】「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽二者。本文所述的吡啶化合物中任一者的醫藥上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥上適合之鹽形式。本文所述化合物的較佳醫藥上可接受之鹽為醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留目標化合物所需生物活性並呈現最小不良毒理作用的鹽。這些醫藥上可接受之鹽可在化合物的最終分離和純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其游離酸或游離鹼形式分別與合適的鹼或酸鹽單獨反應來製備。

【0076】「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指彼等保留游離鹼之生物效益及性質之鹽，其在生物學上或其他方面不是不理想的，且其係與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸、等等)形成。亦包括者為與諸如下列的有機酸形成之鹽：脂族單-及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等等及包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、等等。例示性鹽因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙

酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、等等。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M.等人，「Pharmaceutical Salts」，*Journal of Pharmaceutical Science*，66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量的所要酸接觸以產生鹽來製備。

【0077】 「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指彼等保留游離酸之生物有效性及性質的鹽，其在生物學或其他方面不是不理想的。此等鹽由無機鹼或有機鹼加至游離酸製備。在一些實施態樣中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係與金屬或胺(諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽等等。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然經取代之胺)、環胺及鹼離子交換樹脂(例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、海巴明、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苄胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌啶、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂、等等)之鹽。參見 Berge 等人，同上註。

【0078】 如本文中所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「緩解」或「改善」在本文中可互換使用。此等術語係指獲得有益或所需結果(包括但不限於治療效益及/或預防效益)之方法。「治療效益」意指根除或改善待治療之潛在病症。並且，以根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀而使得在患者中觀測到改善來達成治療益處，儘管該患者仍可能罹患潛在病症。對於預防效益而言，將組成物投予至處於發展特定疾病之風險下的患者或向報導有疾病之生理症狀中之一或多者但並未作出此疾病之診斷的患者。

【0079】 術語「治療有效量」意指相較於沒有接受該量的對應對象，導致改善的治療、治愈、或改善疾病、病症、或副作用，或減少疾病或疾病進展速度。該術語在其範圍內亦包括有效增強正常生理功能的量。用於治療，可以原料化學品投予治療有效量的式(I)或式(II)之化合物以及其鹽。另外，活性成分可以醫藥組成物存在。

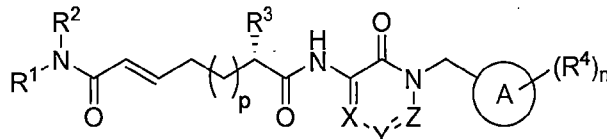
【0080】 術語「患者」意指人類或動物。

【0081】 術語「個體」意指人類或動物。

### 【0082】 化合物

【0083】 本文所述的式(Q)、(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物為TG2之抑制劑。在一些實施態樣中，本文所述的式(Q)、(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物、及包含這些化合物之醫藥組成物，可用於治療腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、或纖維化疾病。

【0084】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物：



式(I)；

其中：

(A) 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自=C(R<sup>11</sup>)-和=N-，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為=C(R<sup>11</sup>)-；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和視需要地經取代之烷基；或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、或-N(H)C(O)R<sup>8</sup>；

各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-CN、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之烯基、視需要地經取代之炔基、視需

要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$R^5$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之雜環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和視需要地經取代之烷基；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、視需要地經取代之雜環烷基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $R^9$  係獨立地選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和視需要地經取代之烷基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；及

$p$  為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

**【0085】** 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X、Y、和 Z 各自為=C( $R^{11}$ )-。在式(I)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的一些實施態樣中，其中 X 和 Y 各自為=C(H)-；及 Z 為=C(CH)-、=C(CH<sub>3</sub>)-、或=C(Cl)-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X、Y、和 Z 各自為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=N-，Y 為=C( $R^{11}$ )-，及 Z 為=C( $R^{11}$ )-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=N-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C( $R^{11}$ )-，Y 為=N-，及 Z 為=C( $R^{11}$ )-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=N-，及 Z 為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(R<sup>11</sup>)-，Y 為=C(R<sup>11</sup>)-，及 Z 為=N-。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=N-。

**【0086】** 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為-CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

**【0087】** 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)OR<sup>5</sup>。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)OR<sup>5</sup> 及 R<sup>5</sup> 係選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^3$  為  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥



上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$  及  $R^8$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$  及  $R^8$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之  $C_{2-9}$  雜芳基。


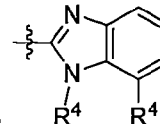
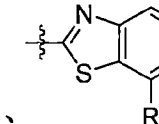
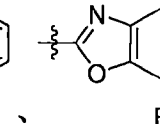
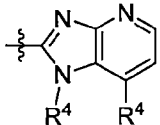
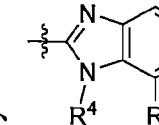
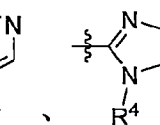
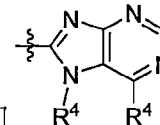
【0088】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ； $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；及  $R^5$  為甲基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；及  $R^6$  和  $R^7$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；及  $R^6$  和  $R^7$  為甲基。

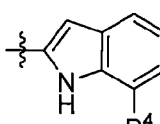
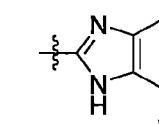
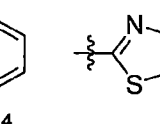
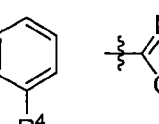
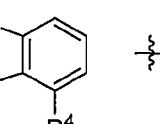
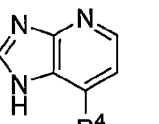
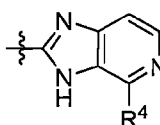
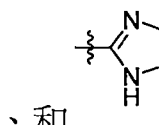
【0089】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 0。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 1。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 2。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 3。在一些實施態樣中，其為式(I)化合

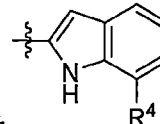
物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 4。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)-C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。

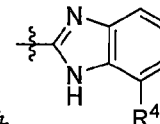
【0090】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  係選自苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基(indoly)、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噻嗪基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噻嗪基、喹唑并吡啶基、喹唑并嘧啶基、喹唑并吡嗪基、喹唑并噻嗪基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噻嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并噻嗪基、苯并硫苯基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并噻嗪基、吲哚基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并噻嗪基、三唑并嘧啶基、和三唑并吡嗪基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  係選自苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基(indoly)、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、和苯并噻唑基。

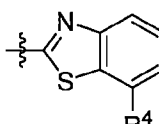
【0091】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之

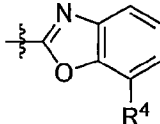
鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、、、  
、、、和 。在一些實施態樣中，其

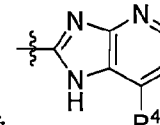
為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、、、、、  
、和 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥

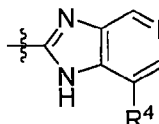
上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其

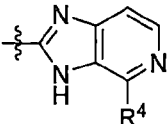
為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

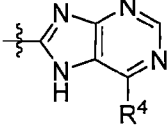
在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

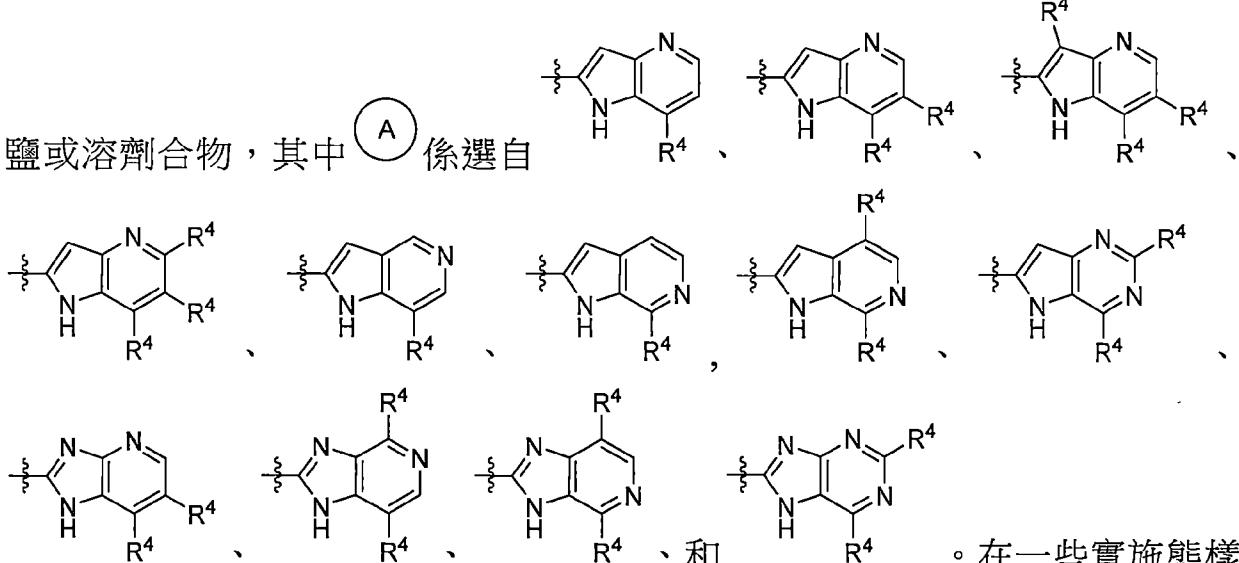
在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

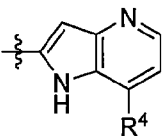
在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。


可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為

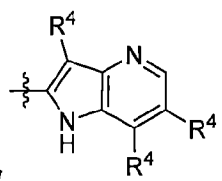
式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup>。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup> 及 R<sup>9</sup> 為視需要經一或二個鹵素取代之 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基。

【0092】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之

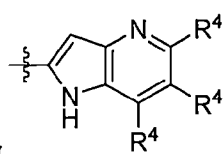
鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 。在一些實施態樣

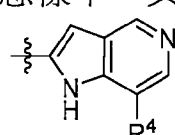
中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

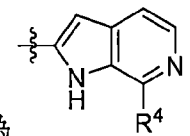
或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合

物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些

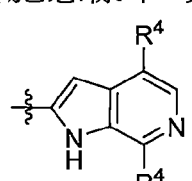
實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)

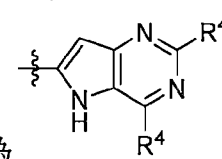
為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受

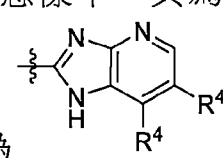
之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些

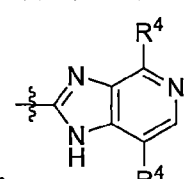
實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)

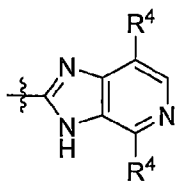
為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之

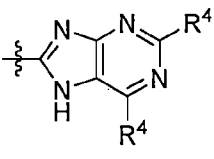
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一

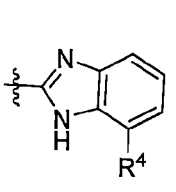
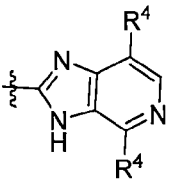
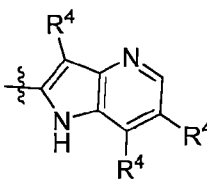
些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式

(I) 化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

【0093】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、和 ；

及各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和視需要地經取代之烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自氟基、氟基、甲基、乙基、丁基、和異丁基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自氟基、甲基、和異丁基。

【0094】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

【0095】 在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 0。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 1。在一些實施態樣中，其為式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 2。

【0096】 在另一實施態樣中，本發明關於式(I)之化合物，

其中：

(A) 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；及

$p$  為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0097】 在另一實施態樣中，本發明關於式(I)之化合物，其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噻嗪基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噻嗪基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噁唑并噻嗪基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噻嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并噻嗪基、苯并硫苯基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并噻嗪基、吡啶基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡嗪基、或三唑并噻嗪基；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0098】 在另一實施態樣中，本發明關於式(I)之化合物，

其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并噁唑基、或苯并噻唑基；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0099】 在另一實施態樣中，本發明關於式(I)之化合物，

其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、或吡咯并嘧啶基；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；



$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

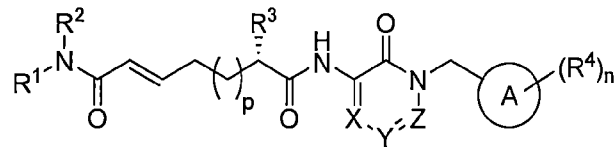
各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；及

$p$  為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0100】 在一些實施態樣中，其為一種具有式(II)結構之化合物：



式(II)；

其中：

$\textcircled{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自  $=C(R^{11})-$  和  $=N-$ ，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C(O)C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$

烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  鹵烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

**【0101】** 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X、Y、和 Z 各自為  $=C(R^{11})-$ 。在之一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 和 Y 各自為  $=C(H)-$ ；及 Z 為  $=C(CH)-$ 、 $=C(CH_3)-$ 、或  $=C(Cl)-$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X、Y、和 Z 各

自為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 和 Y 各自為=C(H)-，及 Z 各自為=C(Cl)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 和 Y 各自為=C(H)-，及 Z 各自為=C(CH<sub>3</sub>)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=N-，Y 為=C(R<sup>11</sup>)-，及 Z 為=C(R<sup>11</sup>)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=N-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(R<sup>11</sup>)-，Y 為=N-，及 Z 為=C(R<sup>11</sup>)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=N-，及 Z 為=C(H)-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(R<sup>11</sup>)-，Y 為=C(R<sup>11</sup>)-，及 Z 為=N-。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=N-。

【0102】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自為-CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

**【0103】** 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  和  $R^3$  為  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 。在一

些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  各自為  $-\text{CH}_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OH}$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基。

**【0104】** 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  係選自  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$  和  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  係選自  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$  和  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $R^5$  為  $\text{C}_{1-6}$  烷基；及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{H}$  和  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ；及  $R^5$  為甲基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{H}$  和  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$

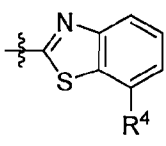
為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>；及 R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>為 C<sub>1-6</sub>烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup>為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>；及 R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>為甲基。

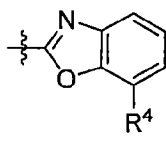
【0105】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 2。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 3。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 4。

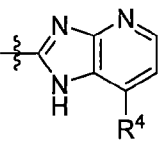
【0106】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup>係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)-C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基-OH、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub>鹵烯基、C<sub>3-12</sub>環烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-12</sub>環烷基、苯基、和-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基，其中苯基和-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub>烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup>係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基-OH、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-12</sub>環烷基、和-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基，其中-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>9</sup>係獨立地選自 C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-12</sub>環烷基、苯基、和-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基，其中苯基和-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub>烷基的基團取代。

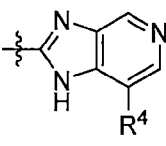
【0107】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  係選自苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡

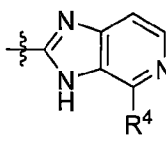


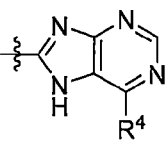
或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

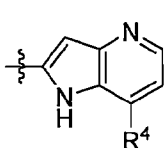
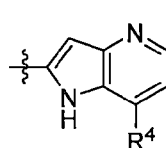
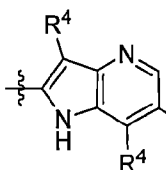
或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

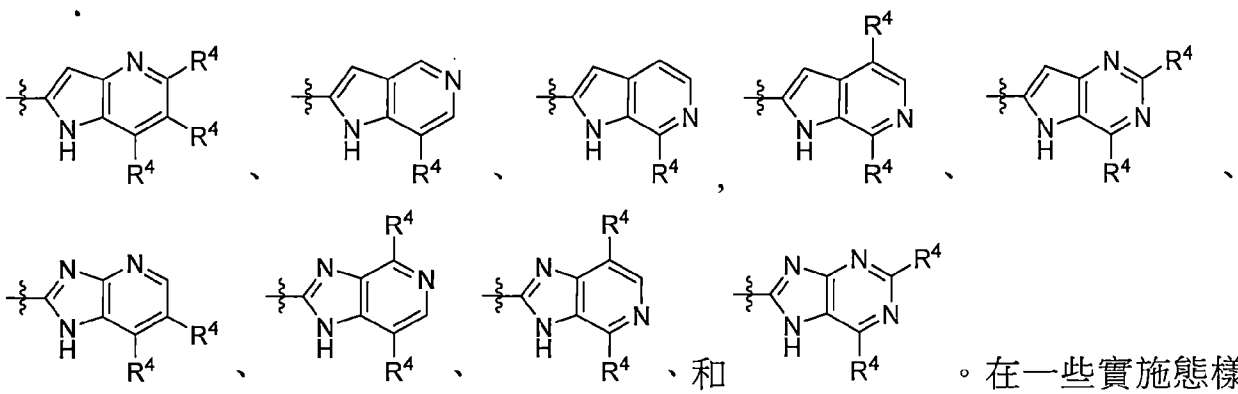
。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$ 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$  及  $R^9$  為視需要經一或二個鹵素取代之  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

【0110】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、、





。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些實施態樣中，其為式(II)化合

物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些

實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

(A) 為

。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

。在一些實施態樣中，其為式(II)

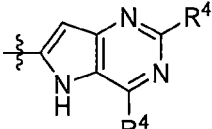
化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

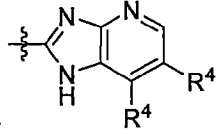
。在一

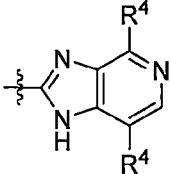
些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

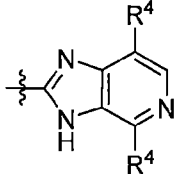
中 (A) 為

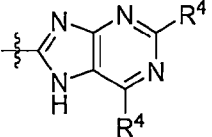
。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為

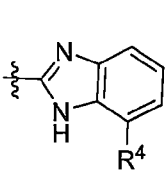
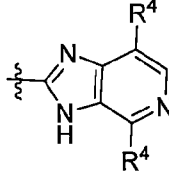
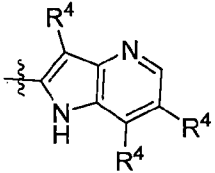
式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為

式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

【0111】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、和 ；

及各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素和視需要地經取代之烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自氟基、氟基、甲基、乙基、丁基、和異丁基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自氟基、甲基、和異丁基。

【0112】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基。在一些實施態樣中，其

為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

【0113】 在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 0。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 1。在一些實施態樣中，其為式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 2。

【0114】 在另一實施態樣中，本發明關於式(II)化合物，其中：

$\textcircled{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；  
 $X$ 、 $Y$ 、和  $Z$  為  $=C(R^{11})-$ ；  
 $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $H$  和  $C_{1-6}$  烷基，  
 $R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；  
 各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；  
 $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $H$  和  $C_{1-6}$  烷基；  
 各  $R^{11}$  係獨立地選自  $H$ 、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；  
 $n$  為 0、1、2、3 或 4；及  
 $p$  為 0、1 或 2；  
 或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0115】 在另一實施態樣中，本發明關於式(II)化合物，其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噻嗪基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噻嗪基、喹唑并吡啶基、喹唑并嘧啶基、喹唑并吡嗪基、喹唑并噻嗪基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噻嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并噻嗪基、苯并硫苯基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并噻嗪基、吲哚基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并噻嗪基、三唑并嘧啶基、或三唑并吡嗪基；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0116】 在另一實施態樣中，本發明關於式(II)化合物，

其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、或苯并噻唑基

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  為 1、2 或 3；及

$p$  為 1；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0117】 在另一實施態樣中，本發明關於式(II)化合物，

其中：

(A) 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、或吡咯并吡啶基；

X、Y、和 Z 為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

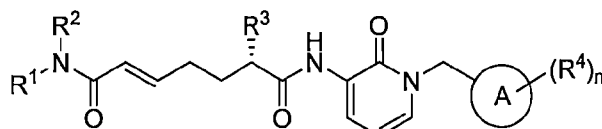
各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  為 1、2 或 3；及

$p$  為 1；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0118】 在另一實施態樣中，其為具有式(IIa)結構之化合物：



式(IIa)；

其中：

(A) 為 9-員雙環雜芳基環；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基- $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-10}$  烷基- $\text{OR}^9$ 、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{2-10}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-10}$  鹵烷基- $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{2-10}$  鹵烯基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{3-12}$  環烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基- $\text{C}_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基-苯基、 $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、 $-\text{C}_{2-6}$  烯基-苯基、 $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基，其中  $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、苯基、 $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基，其中  $\text{C}_{3-6}$  環烷基、苯基、 $\text{C}_{2-9}$  雜環烷基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{1-10}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯基、和  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-苯

基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；及

$n$  為 0、1、2、3 或 4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

**【0119】** 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

**【0120】** 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$

烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  和  $R^3$  為  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為



-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自為-CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 C<sub>2-9</sub> 雜芳基。

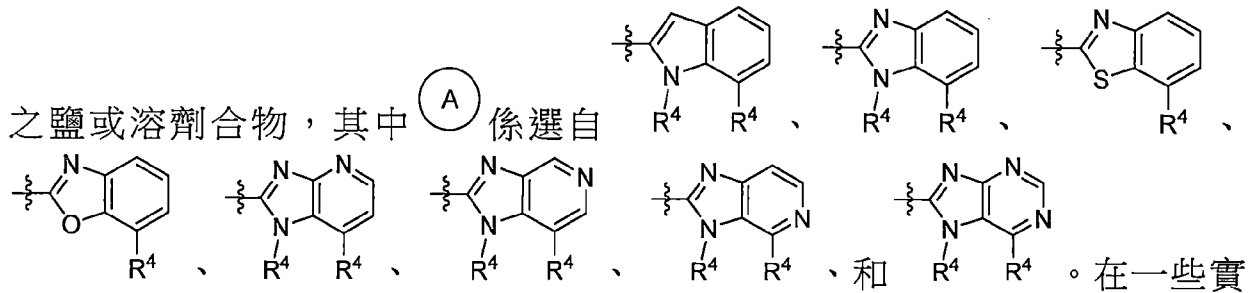
【0121】 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 2。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 3。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 4。

【0122】 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 鹵烯基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub>

環烷基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。

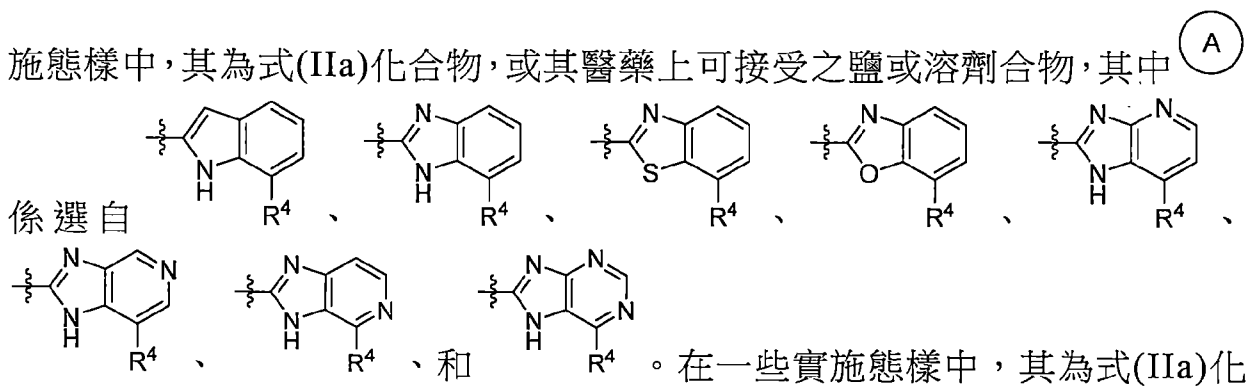
【0123】 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自



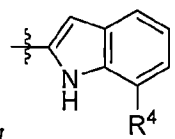
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)

係選自



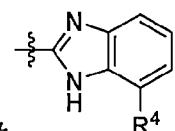
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



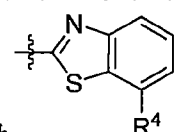
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

(A) 為



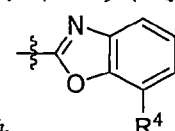
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

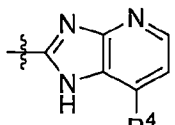


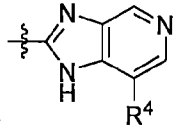
。在一些實施態樣中，其為式

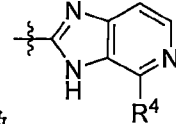
(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



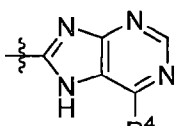
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其

為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

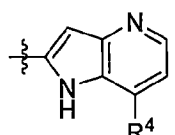
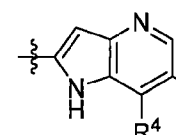
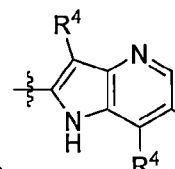
其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥

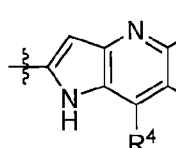
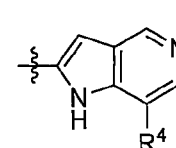
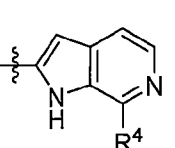
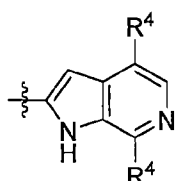
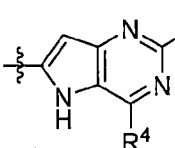
上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為

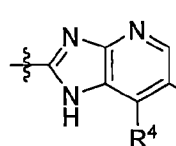
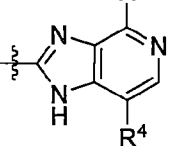
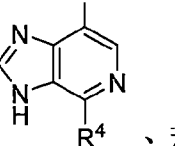
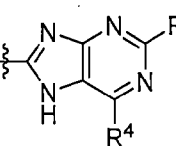
式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 鹵烷基。

在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup> 及 R<sup>9</sup> 為視需要經一或二個鹵素取代之 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基。

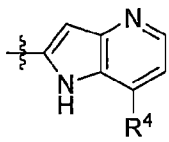
【0124】 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、、

、、、、、

、、、和 。在一些實施態樣

中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



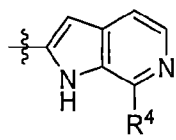
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)

化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在  
一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，  
其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

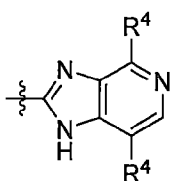


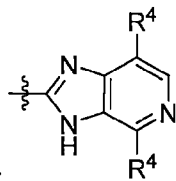
。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之

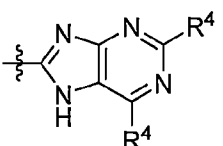
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一  
些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥

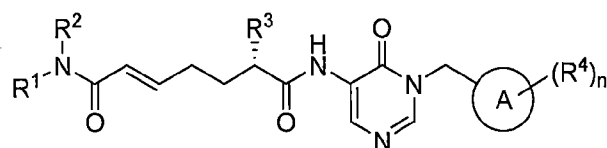
上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其

為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。

【0125】 在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

【0126】 在另一實施態樣中，其為具有式(IIb)結構之化合物：



式(IIb)；

其中：

(A) 為 9-員雙環雜芳基環；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C(O)C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ；或  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；及

n 為 0、1、2、3 或 4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0127】 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

【0128】 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^3$  為  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$



烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自為 -CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)R<sup>8</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為 -C<sub>1-6</sub> 烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為 -C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為 -N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 C<sub>2-9</sub> 雜芳基。

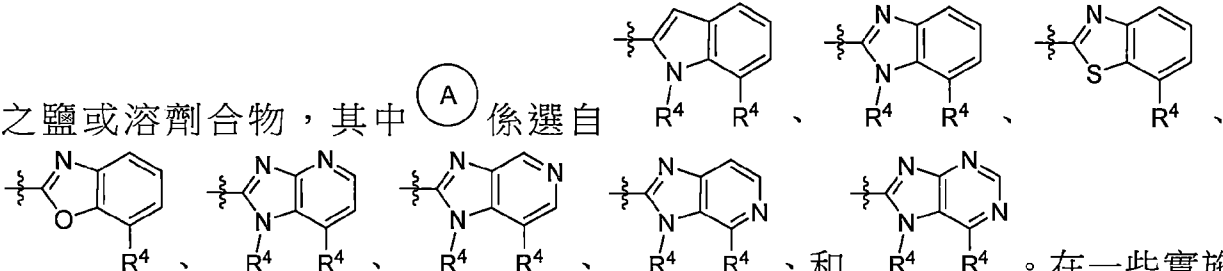
**【0129】** 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 2。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 3。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 4。

**【0130】** 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、

-C(O)-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 鹵烯基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-OR<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基，其中苯基和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。

【0131】 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受

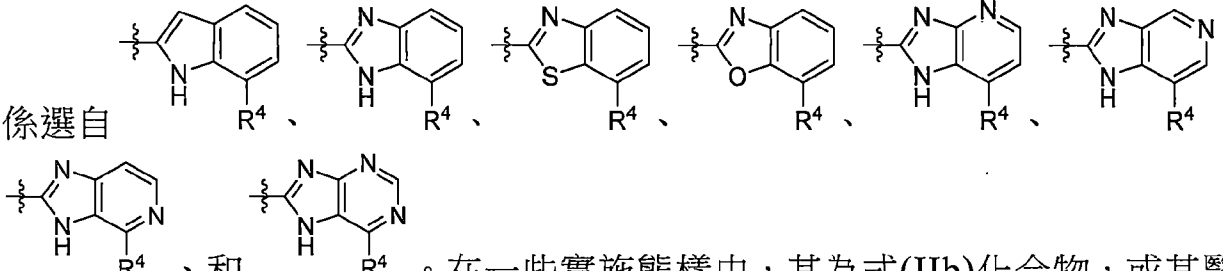
之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  係選自



。在一些實施

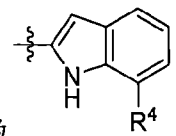
態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$

係選自



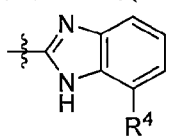
。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫

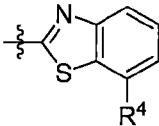
藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為

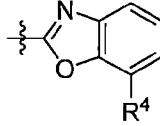


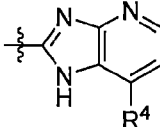
。在一些實施態樣中，

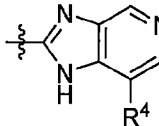
其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為

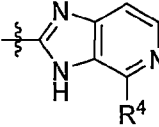
。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之

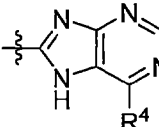
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

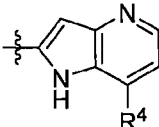
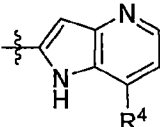
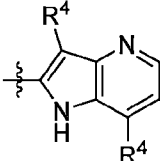
(A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可

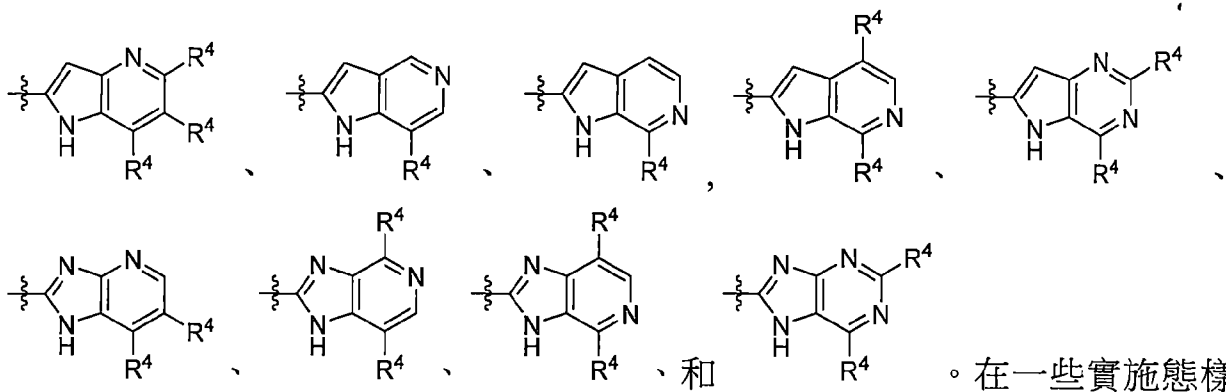
接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式

(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

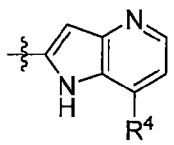
其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup> 及 R<sup>9</sup> 為視需要經一或二個鹵素取代之 -C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基。

【0132】 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受


之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自 、、、

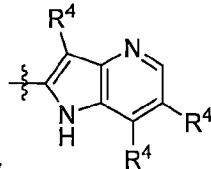


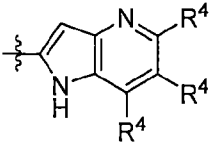
和  
。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為

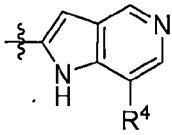


。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之

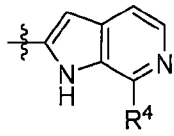
鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)

化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為 。在  
一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

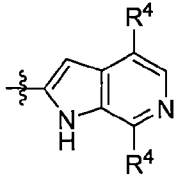
其中  $\text{\textcircled{A}}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫


藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為 。在一些實施態樣中，

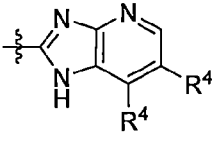
其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為

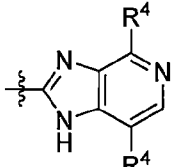


。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之

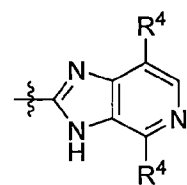
鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其

為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

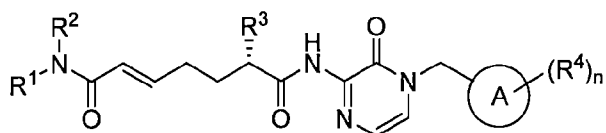


。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

**【0133】** 在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

**【0134】** 在另一實施態樣中，其為具有結構之化合物式(IIc)：



式(IIc)；

其中：

$\text{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C(O)C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；及

n 為 0、1、2、3 或 4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0135】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

【0136】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)



化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  和  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-OH、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$  及  $R^6$  和  $R^7$  各自為  $-\text{CH}_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為  $-\text{C}_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為  $-\text{C}_{1-6}$  烷基-O- $\text{C}_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  及  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $\text{C}_{1-6}$  烷基的基團取代之  $\text{C}_{2-9}$  雜芳基。

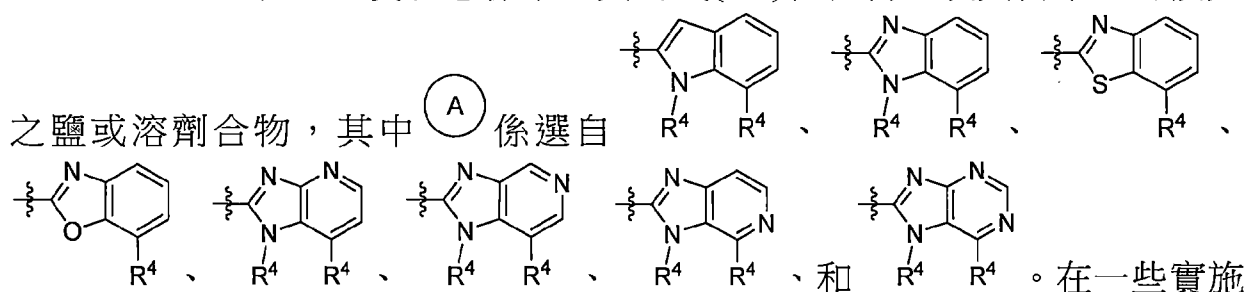
【0137】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 1。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 2。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 3。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 4。

【0138】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)-C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。

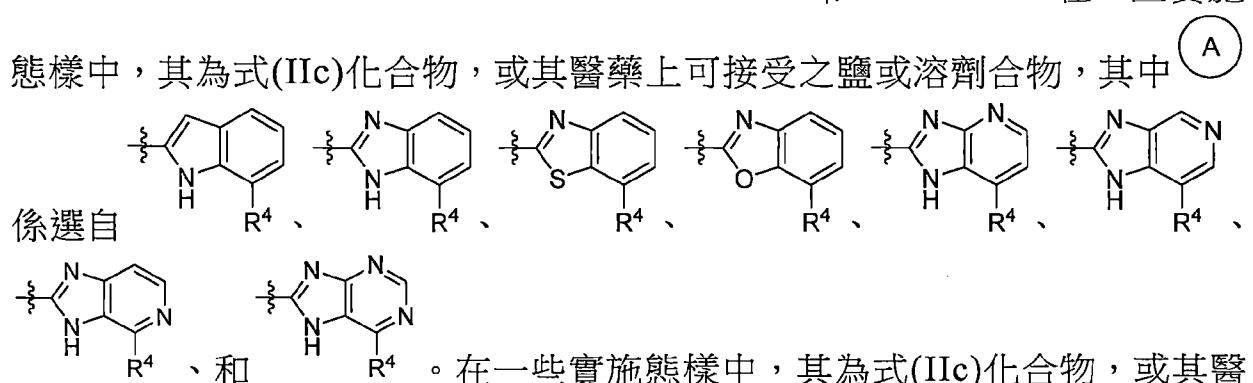
【0139】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自



之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自

態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)



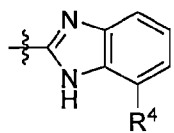
係選自

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

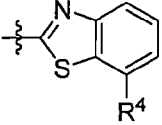


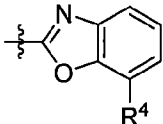
。在一些實施態樣中，

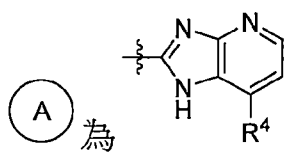
其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為



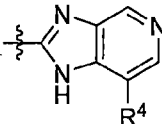
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之

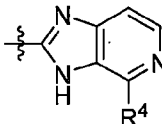
鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化

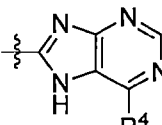
合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中



。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為 。在一些實施態樣中，其為式

(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  為 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中  $\textcircled{A}$  為 

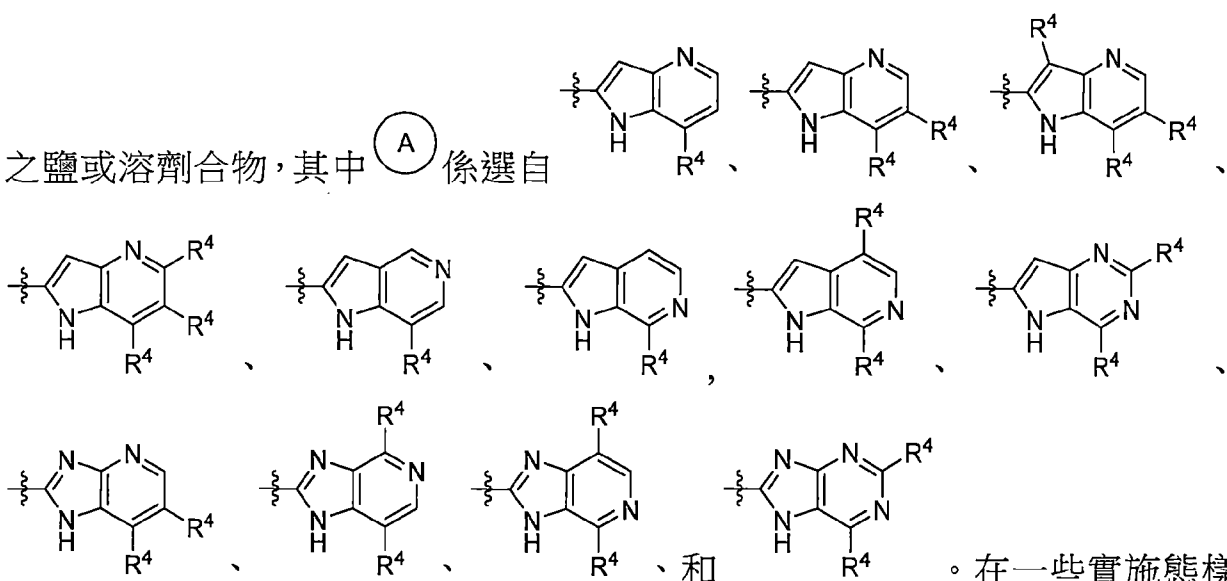
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  鹵烷基。

在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$  及  $R^9$  為視需要經一或二個鹵素取代之  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

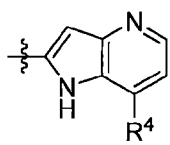
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$  及  $R^9$  為視需要經一或二個鹵素取代之  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

【0140】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物，其中 (A) 係選自

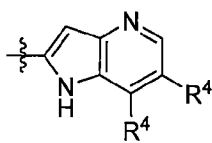


。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



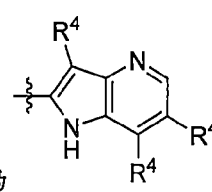
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



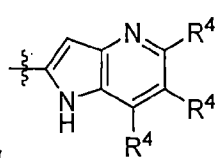
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)

化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



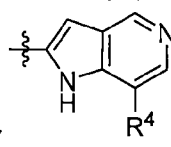
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為



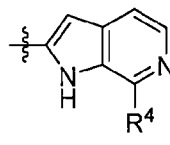
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

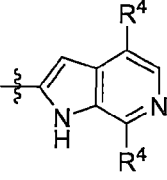


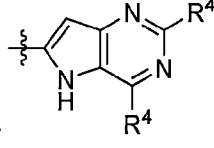
。在一些實施態樣中，

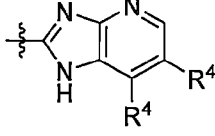
其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

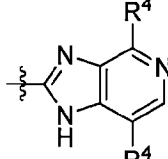


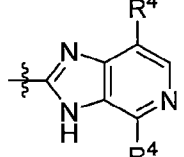
。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之

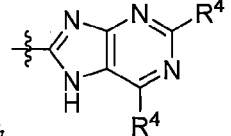
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一  
些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其

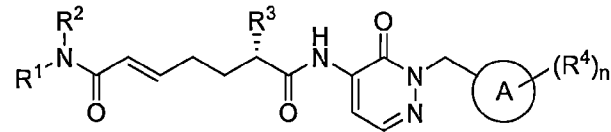
為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。  
在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。

【0141】 在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。

在一些實施態樣中，其為式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

【0142】 在另一實施態樣中，其為具有式(IIId)結構之化合物：



式(IIId)；

其中：

Ⓐ 為 9-員雙環雜芳基環；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  烷基- $OR^9$ 、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{2-6}$  烯基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、 $-C_{2-6}$  烯基-苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ；或  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中  $C_{3-6}$  環烷基、苯基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基，其中苯基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代；及

n 為 0、1、2、3 或 4；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0143】 在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 4-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 5-員雜環烷基環。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 6-員雜環烷基環。

【0144】 在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-CH_3$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為



-N(H)C(O)OR<sup>5</sup> 及 R<sup>5</sup> 為-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)OR<sup>5</sup> 及 R<sup>5</sup> 為-CH<sub>2</sub>-苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、和-C<sub>1-6</sub> 烷基-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自為-CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之苯基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)R<sup>8</sup> 及 R<sup>8</sup> 為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 C<sub>2-9</sub> 雜芳基。

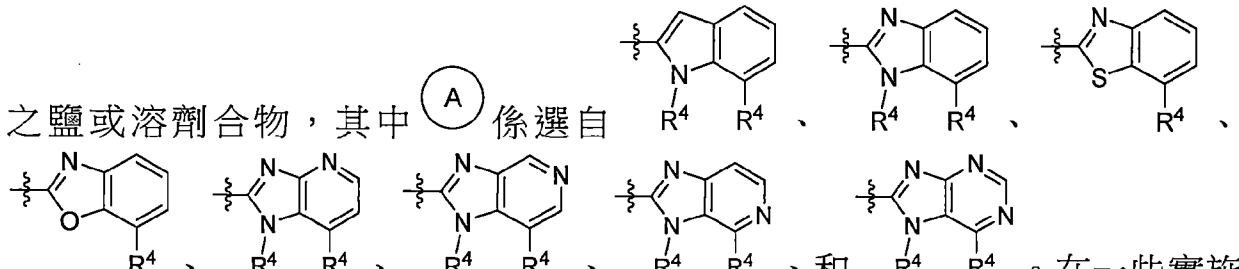
【0145】 在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0、1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 為 0。在一些實施態樣

中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 1、2 或 3。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 1。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 2。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 3。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $n$  為 4。

【0146】 在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)-C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。

【0147】 在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受

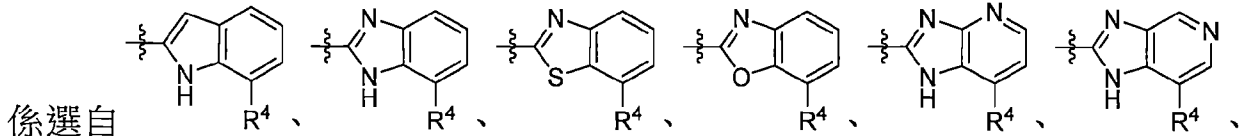
之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$  係選自

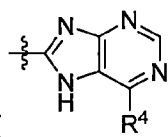
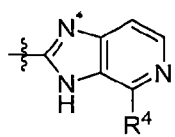


。在一些實施

態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\textcircled{A}$

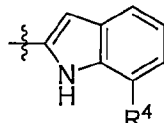
係選自



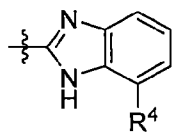


、和

。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

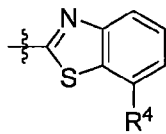


。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

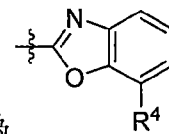


。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之

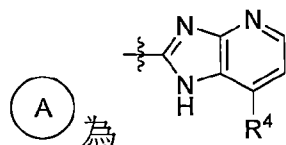
鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

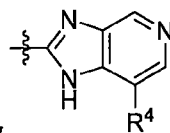


。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

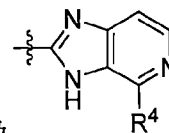


(A) 為。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為

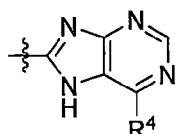


。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為



。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為



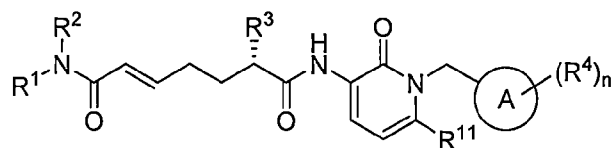
。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 烷基。在一些實施態樣中，其為

式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-10</sub> 鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 R<sup>4</sup> 為 -OR<sup>9</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIId)化合物，或其醫藥上可接

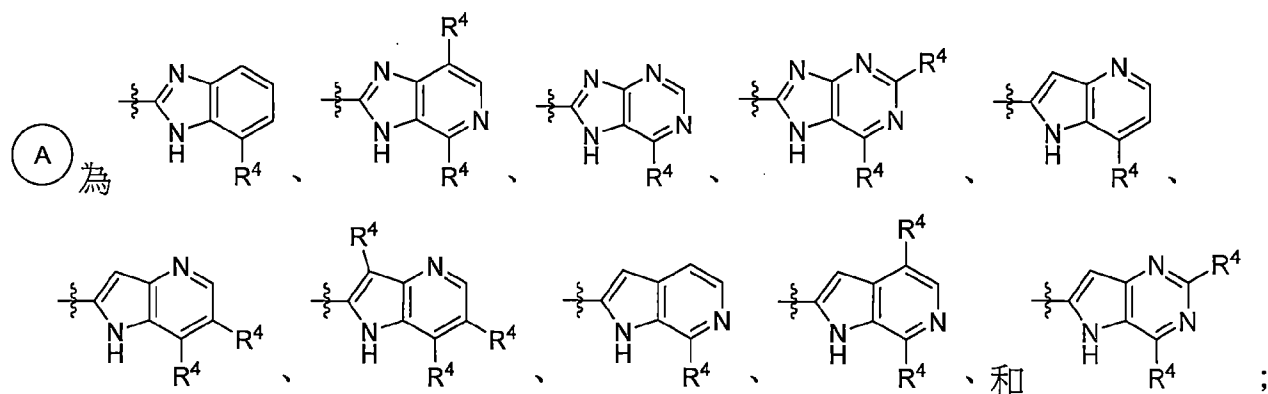
受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$  及  $R^9$  為視需要經一或二個鹵素取代之  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

【0148】 在另一實施態樣中，其為具有式(IIe)結構之化合物：



式(IIe)；

其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-10}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H, 鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  鹵烷基；

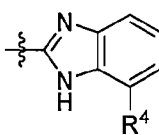
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

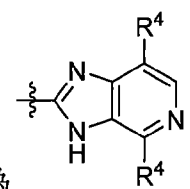
【0149】 在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。

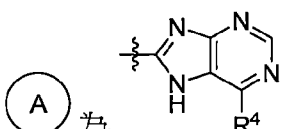
【0150】 在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  及  $R^5$

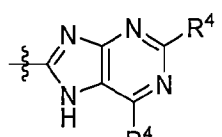
為-CH<sub>3</sub>。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R<sup>3</sup> 為-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 及 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自為-CH<sub>3</sub>。

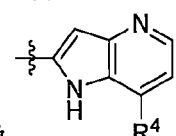
【0151】 在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受

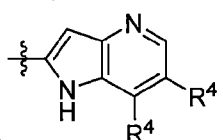
之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化

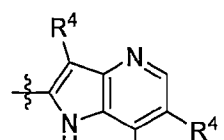
合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

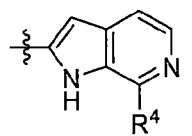
(A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可

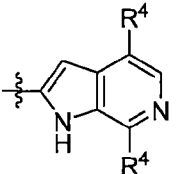
接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為

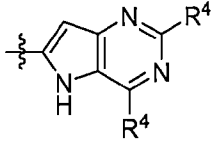
式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，

其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，

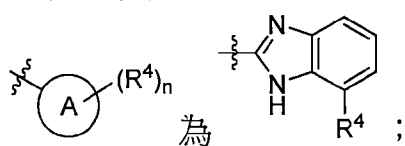
其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化

合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A) 為 。

【0152】 在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基及各  $R^9$  為  $C_{1-10}$  烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、和  $C_{1-10}$  鹵烷基。在一些實施態樣中，其為式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

【0153】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

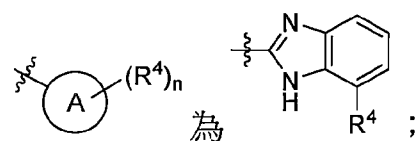
$R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0154】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

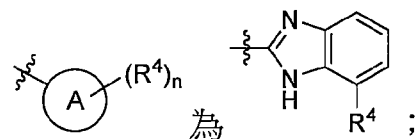
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

$R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為 H。

【0155】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

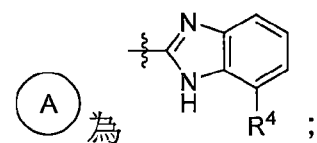
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

$R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為鹵素。

【0156】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

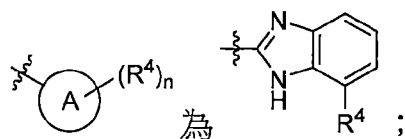
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

$R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

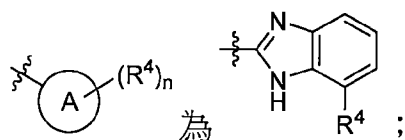
$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0157】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



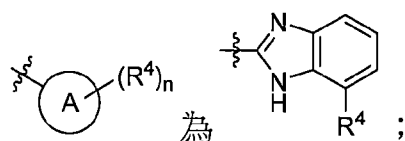
$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；  
 $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；  
 $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及  
 $R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0158】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；  
 $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；  
 $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及  
 $R^{11}$  為 H。

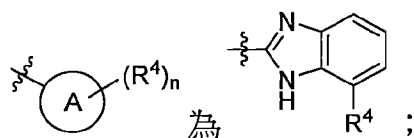
【0159】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；  
 $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；  
 $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及  
 $R^{11}$  為鹵素。



【0160】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

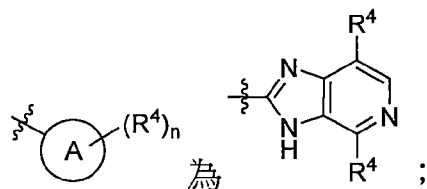
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

$R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0161】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

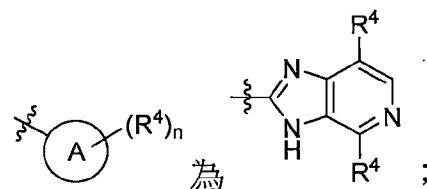
各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0162】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

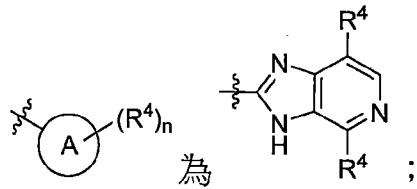
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0163】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

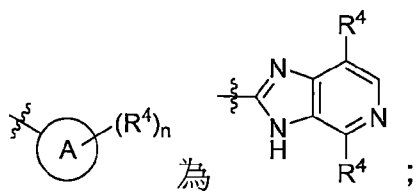
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為 H。

【0164】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

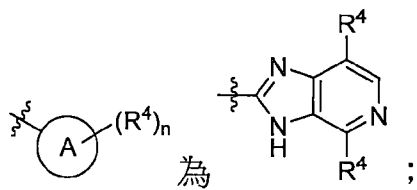
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為鹵素。

【0165】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

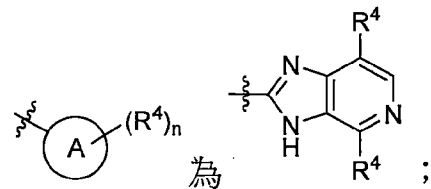
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$  ;

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基 ;

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基 ; 及

$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0166】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基 ;

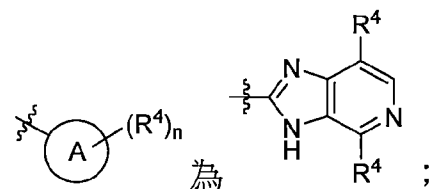
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  ;

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基 ;

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基 ; 及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0167】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基 ;

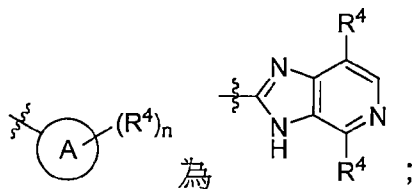
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$  ;

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基 ;

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基 ; 及

$R^{11}$  為 H。

【0168】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

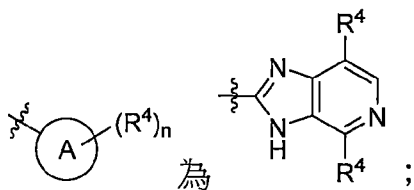
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為鹵素。

【0169】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

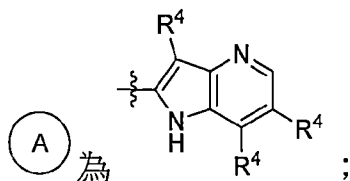
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0170】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

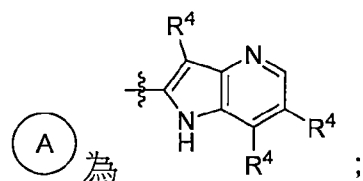
各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0171】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

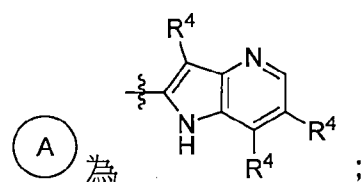
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0172】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

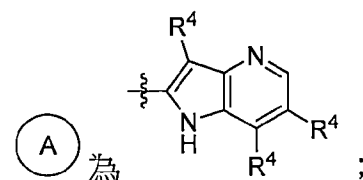
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為 H。

【0173】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

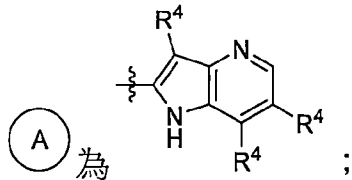
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為鹵素。

【0174】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

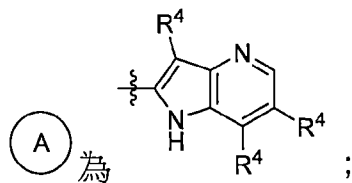
$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0175】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

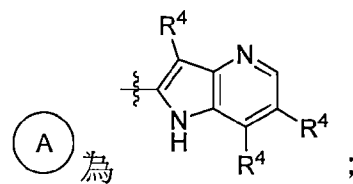
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  係選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基。

【0176】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

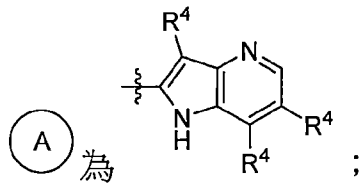
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為 H。

【0177】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

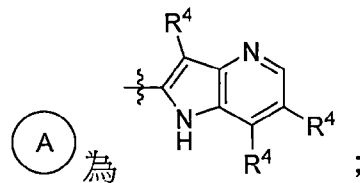
$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為鹵素。

【0178】 本文描述一種式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物，其中：



$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基；及

$R^{11}$  為  $C_{1-6}$  烷基。

【0179】 在一些實施態樣中，其為一種選自下列之化合物：

2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(2-((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；((S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫呋喃-3-基)甲基酯；((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯；2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫呋喃-3-基)甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-4-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)



甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(R,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((4-異丁

基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-N7-(1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基脲基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-2-甲基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-8-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-異丁基-2-甲基-9H-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((6-(2-環丙基乙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫

吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((6-環己基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-環己基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-((E)-styryl)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-甲基-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺

基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-苄乙基-7H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-苄乙基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；((S,E)-1-((1-((6-((E)-2-環丙基乙炔基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(咪唑-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嘧啶-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲

基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(吡啶甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(3-甲氧基丙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(6S,E)-N7-(1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(四氫呋喃-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；2-((3-(7-胺基-2-((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-甲氧基乙基酯；(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；(S,E)-2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-

基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(R,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；(S,E)-2- 羥乙基(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸酯；(S)-2-(((S,E)-1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸酯；(S,E)-N7-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-羥乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(E,6S)-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-6-(3-羥丙醯胺基)-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-羥丁醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-((2-羥乙基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-

基)庚-5-烯-2-基酯;(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-甲氧基-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯;(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基酯;((S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯;2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯;(S,E)-2-((3-(7-胺基-7-側氧-2-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基酯;二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲

基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側  
 氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁  
 基酯；(S,E)-(1-((1-((5,7-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧  
 -1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲  
 基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙  
 基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-  
 己-4-烯基]酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-甲基-4-新戊基-1H-苯并  
 [d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-  
 基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯  
 氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嗒吡-1-基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙  
 基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲  
 胺基)-1-[[2-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-側氧-嗒  
 吡-4-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 TFA 鹽；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺  
 基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)  
 甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸  
 (S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-  
 側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；  
 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基)胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺  
 基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-  
 丁基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并  
 咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基  
 酯；(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]  
 咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 (S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯  
 并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并  
 [d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-



基酯；(S,E)-6-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啉-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啉-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((4,6-二氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啉-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4,6-二氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啉-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啉-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；2-[[5-[[[E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-6-側氧-嘧啶

-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-6-氟-2-((5-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；4-(環丙基甲基)-2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(環丙基甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-4-(環丙基甲基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((6-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)

胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 (S,E)-甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯;(S,E)-(1-((1-((7-苯甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-苯甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(環丙基甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(1-((1-((6-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(1-((1-((4-(2,2-二氟乙氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(2,2-二氟乙氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-胺基-1-((1-((6-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯;(S,E)-(1-((1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲

基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(環丙基甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(7-(二甲基-胺基)-1-((1-((5-氟-7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-

基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷-1-甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(異丙氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((2S,E)-7-胺基-1-((1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-

二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 ((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 ((2S,E)-7-胺基-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 ((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；  
 (6S,E)-N7-(1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嗎啉-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；  
 (7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-三甲基乙醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；  
 ((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 ((2S,E)-7-胺基-1-((1-((4-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 (1-((1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；  
 (1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；  
 (S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
 (S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯

-2-基)胺甲酸甲基酯；(1-((1-((7-(三級-丁氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(三級-丁氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-1-異戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2-環丙基乙基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((1-(2-環丙基乙基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2-((二氟-13-甲基)-12-fluoranyl)乙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-苯甲基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫

嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸  
 (S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧  
 -1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；  
 (S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧  
 -1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲  
 基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-新戊基-1H-苯并[d]  
 咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基  
 酯；(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-1-(2-異丙氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲  
 基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)  
 胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-苯并[d]  
 咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)  
 胺甲酸甲基酯；(S,E)-1-((1-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)  
 甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-  
 基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-苯并[d]  
 咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)  
 胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-  
 苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-  
 烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-甲基-1H-苯并  
 [d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-  
 基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯  
 基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸乙基酯；  
 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺  
 基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺  
 基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸甲基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺  
 基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側



氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側  
 氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側  
 氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；  
 (S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側  
 氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；  
 2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺  
 基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸甲基酯；N,N-二甲基胺甲  
 酸[(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-6-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺  
 甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；N,N-二甲基胺甲酸  
 [(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺  
 甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；二甲基胺甲酸  
 (S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧  
 -1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基  
 胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲  
 基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基  
 酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-苯并  
 [d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-  
 基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶  
 -3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；二甲基胺甲酸  
 (S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲  
 基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-5-  
 氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側  
 氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-5-氟  
 -2-((3-(2-(((2-經乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺  
 基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
 (S,E)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺

基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；吡咯啉-1-甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-胺基-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(2-((雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯基)氧基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；雙(2-甲氧基乙基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸苯基酯；(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；2-[[3-[[[E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-

二側氧庚-5-烯-2-基酯；2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-((吡咯啶-1-羰基)氧基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；吡咯啶-1-甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-7-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲酯；(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲胺甲酸酯；(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；乙酸(S,E)-2-(((7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯；2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯；(S,E)-2-((3-(2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(噁唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(3,3,3-三氟丙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；  
(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
(S,E)-7-(2,2-二氟乙氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；  
(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；  
7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；  
(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；  
(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；  
(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲

酸甲基酯；(S,E)-7-(2,2-二氟乙氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸2-羥乙基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺

基)-2-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-((吡咯啶-1-羰基)氧基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；吡咯啶-1-甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-5-氟-7-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-7-(雙(甲基-d<sub>3</sub>)胺基)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(雙(甲基-d<sub>3</sub>)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶

-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；(S,E)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啶-1-羰基氧基)庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；吡咯啶-1-甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺



基)-1-[[1-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；吡咯啶-1-甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；(S,E)-2-((5-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((5-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-2-((5-(2-((二甲基胺甲醯基)氧

基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-苯甲基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-環丙基甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸 2,4-二氟苯甲基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((4-((1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-苯甲基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-環丙基甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧

庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((4-((5-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；7-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二

側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-三級-丁基酯；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嗎唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷-1-甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚

-2-烯二醯胺；(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(1-((1-((7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基(S,E)-甲基酯；(1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-(7-胺基-1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-(1-((1-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；(S,E)-2-((3-(7-胺基)-2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺基]甲基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-1-[[[1-[[4-(2,4-二氟苯氧

基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(苯甲氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-7-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-((2,4-二氟苯甲氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；4-(2,4-二氟苯氧基)-2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-4-(苯甲氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-4-((2,4-二氟苯甲氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-4-((2,4-

二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；(S,E)-4-(苯甲氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；(S,E)-1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-1-((1-((4-(苯甲氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-1-((1-((4-((2,4-二氟苯甲氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯; N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-6-側氧-1-[[2-側氧-1-[(6-苯氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-3-吡啶基]胺甲醯基]己-4-烯基]胺甲酸甲基酯; (S,E)-6-(2,4-二氟苯氧基)-8-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-9H-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯; (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-二氟苯氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; (S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丙氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; (S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯; (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; 二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯; N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯; (S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; (S,E)-(1-((1-((6-(環丙基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; ((2S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯; 二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((9-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯; 二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲



胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((1-((6-(2-環己基乙基)-7H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-異丁基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二

甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((6-(環己基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-(環己基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-2-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-2-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺

甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(環丁基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-(環丁基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(苯甲氧基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-(苯甲氧基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((7-(環丙基甲基)-6-氟

-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-

氟-7-異丁基-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺

基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(二甲胺基)-2-甲基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；甲基-N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-6-(甲磺醯基)-1-側氧己-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N-[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((5-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((5-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異

丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丁基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丁基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丙基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丙基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((6-乙基-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-乙基-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5,6-二甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5,6-二甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；



二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(羥甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(羥甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺

基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-(二甲胺基)乙基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；(S,E)-(1-((6-氯-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；及(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；及 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

**【0180】** 在一些實施態樣中，其為一種選自下列之化合物：

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N-[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；

甲基-N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；或

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0181】 本文中考慮上文關於對各種變數所述的群組之任何組合。

【0182】 在整個說明書中，可選擇基團和其取代基以提供穩定的部分和化合物。

【0183】 在一些實施態樣中，本文所揭示的化合物為本文所述的化合物中之任一者的化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0184】 化合物製備

【0185】 本文所述的反應中使用之化合物係根據已知的有機合成技術，自市售化學品及/或自化學文獻中所述化合物開始製備。「市售化學品」係得自包括下列之標準商業來源：Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich

Chemical (Milwaukee, WI,包括 Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto、Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、ChemServiceInc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech, (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、和 WuXi (Shanghai, China)。

【0186】詳述可用於製備本文所述化合物之反應物的合成或提供描述製備之文章的參考之適當參考書及論文包括(例如) "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述可用於製備本文所述化合物之反應物的合成或提供描述製備之文章的參考之額外適當參考書及論文包括(例如)Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John

Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 和 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes。

【0187】特定及類似反應物亦透過藉由美國化學學會(American Chemical Society)之化學文摘服務社(Cheical Abstract Service)製備之已知化學品之索引識別，該等索引可在大部分公眾及大學圖書館中以及透過線上資料庫(美國化學學會, Washington, D.C., 可聯繫以獲取更多詳細信息)獲得。目錄中已知但不可自市面購得之化學品視需要地由定制的化學合成廠製備，其中許多標準化學品供應廠(例如，彼等上文列舉者)提供定製合成服務。用於製備及選擇本文所述的化合物之醫藥鹽之參考文獻為 P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

【0188】本文所揭示之化合物的其他形式

【0189】異構物

【0190】再者，在一些實施態樣中，本文所述的化合物以幾何異構物物存在。在一些實施態樣中，本文所述的化合物具有一或多個雙鍵。本文所提出之化合物包括所有順式、反式、同側、反側、異側(entgegen, E)及同側(zusammen, Z)異構物以及其對應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構物物存在。本文所述的化合物包括本文所述的化學式內的所有可能的互變異構物。在一些情況下，本文所述的化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以 R 組態或 S 組態存在。本文所述的化合物包括所有非鏡像異構、鏡像異構及差向異構形式以及其對應混合物。本文中提供的化合物及方法之額外實施態樣中，由單一製備步驟、組合或互變產生之鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物可用於本文所述的應用。在一些實施態樣中，本文所述的化合物係藉由外消旋混合物之對掌性層析解析製備成光學純鏡像異構物。在一些實施態樣中，本文所述的化合物係藉由化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非鏡像異構物化合物，分離該等非鏡像異構物並回收光學純鏡像異構物而製備成彼等的個別立體異構物。在一些實施態樣中，可分離錯合物為較佳(例如，結晶非鏡像異構物鹽)。在一些實施態樣中，非鏡像異構物具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性、等等)並利用這些差異進行分離。在一些實施態樣中，非鏡像異構物係藉由對掌性層析或較佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術進行分離。在一些實施態樣中，光學純鏡像異構物則藉由不導致外消旋之任何實用方法與解析劑一起回收。

#### 【0191】經標記的化合物

【0192】在一些實施態樣中，本文所述的化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施態樣中，本文所揭示之方法包括藉由投予該等經同位素標記的化合物來治療疾病之方法。在一些實施態樣中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組成物投予該等經同位素標記的化合物來治療疾病之方法。因此，在一些實施態樣中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記的化合物，其與本文所列舉之化合物相同，但其中一或多個原子經具有原子質量或質量數與自然界中通常發現之原子質量或質量數不同的原子置換。可併入本文所

述的化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、和  $^{36}\text{Cl}$ 。含有前述同位素及/或其他原子的其他同位素之本文所述的化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物在本發明之範圍內。某些經同位素標記的化合物，例如放射性同位素諸如  $^3\text{H}$  及  $^{14}\text{C}$  併入其中的化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即  $^3\text{H}$ )及碳-14 (亦即  $^{14}\text{C}$ )同位素因其容易製備及可偵測性而為特佳。此外，用重同位素諸如氘(亦即  $^2\text{H}$ )取代，由於代謝穩定性較大，例如活體內半衰期增加或劑量需求下降，故可得到某些治療優勢。在一些實施態樣中，經同位素標記的化合物、其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係以任何適當方法製備。

**【0193】** 在一些實施態樣中，藉由其他手段標記本文所述的化合物，該等手段包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

**【0194】 醫藥上可接受之鹽**

**【0195】** 在一些實施態樣中，本文所述的化合物以其醫藥上可接受之鹽存在。在一些實施態樣中，本文所揭示之方法包括藉由投予該等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。在一些實施態樣中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組成物形式投予該等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。

**【0196】** 在一些實施態樣中，本文所述的化合物具有酸性或鹼性基團且因此與許多無機鹼或有機鹼及無機酸和有機酸中之任一者反應，形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，此等鹽在本文所述的化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由單獨使經純化之化合物以其游離形式與適合酸或鹼反應，且分離如此形成之鹽來製備。

**【0197】** 通常，但不是絕對，本發明之鹽為醫藥上可接受之鹽。包含在術語“醫藥上可接受之鹽”內的鹽係指本發明之化合物的非毒性鹽。含有鹼性胺或其他鹼性官能基之所揭示的化合物之鹽可藉由該項技術已知的任何方法製備，包括用無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、等等)，或用有機酸(諸如乙酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、丁二酸、杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、



草酸、乙醇酸、水楊酸、哌喃糖苷基酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 $\alpha$ -羥基酸(諸如檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸或類似者))處理游離鹼。醫藥上可接受之鹽的實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 $\gamma$ -羥基丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽、扁桃酸鹽和磺酸鹽(諸如二甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽和萘-2-磺酸鹽)。

**【0198】** 含有羧酸或其他酸官能基之所揭示的化合物之鹽可藉由與適當鹼反應來製備。該類醫藥上可接受之鹽可用提供醫藥上可接受之陽離子的鹼製成，其包括鹼金屬鹽(尤其鈉及鉀)、鹼土金屬鹽(尤其鈣及鎂)、鋁鹽及銨鹽，以及由生理學上可接受之有機鹼(諸如三甲胺、三乙胺、末啉、吡啶、哌啶、甲吡啶、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、2-羥乙胺、雙-(2-羥乙基)胺、三-(2-羥乙基)胺、普魯卡因(procaine)、二苯甲基哌啶、去氫樅胺、N,N'-雙去氫樅胺、還原葡糖胺、N-甲基還原葡糖胺、三甲基吡啶、膽鹼、奎寧、喹啉及鹼性胺基酸(諸如離胺酸及精胺酸))製成的鹽。

**【0199】** 不是醫藥上可接受之其他鹽可用於製備本發明化合物，且該等鹽應視為形成本發明的其他態樣。此等鹽(諸如草酸鹽或三氟乙酸鹽)雖然本身不是醫藥上可接受的，但是可用於製備可用作為獲得本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽的中間物之鹽。

#### **【0200】 溶劑合物**

**【0201】** 在一些實施態樣中，本文所述的化合物以溶劑合物存在。在一些實施態樣中，其為藉由投予該等溶劑合物來治療疾病之方法。本文進一步描述藉由以醫藥組成物投予該等溶劑合物來治療疾病之方法。

【0202】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量的溶劑，且在一些實施態樣中，在用醫藥上可接受之溶劑諸如水、乙醇、等等溶劑結晶的方法期間形成。當溶劑為水時，形成水合物或當溶劑為醇時，形成醇合物。本文所述的化合物之溶劑合物在本文所述的方法期間方便地製備或形成。僅舉例而言，本文所述的化合物之水合物係藉由使用有機溶劑(包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇)自水性/有機溶劑混合物再結晶而方便地製備。此外，本文所提供的化合物可以非溶劑合以及溶劑合形式存在。一般而言，出於本文所提供的化合物及方法之目的，溶劑合形式視為等效於非溶劑合形式。

【0203】 前藥

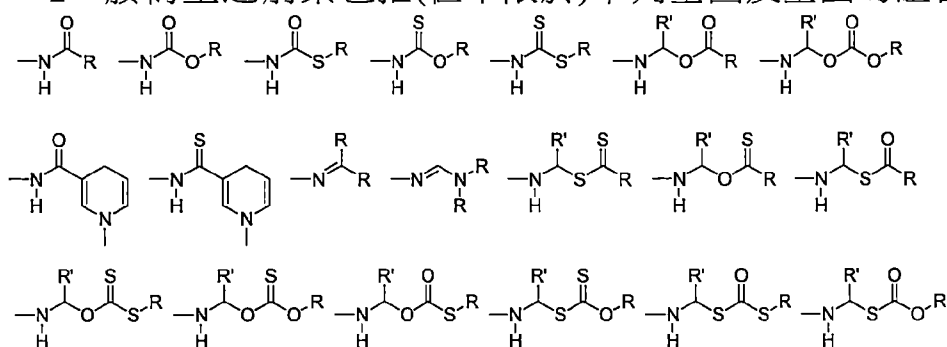
【0204】 在一些實施態樣中，本文所述的化合物以前藥形式存在。本文進一步描述藉由投予該等前藥來治療疾病之方法。本文亦描述藉由以醫藥組成物形式投予該等前藥來治療疾病之方法。

【0205】 在一些實施態樣中，前藥包括其中胺基酸殘基或二或更多個(例如二、三或四個)胺基酸殘基之多肽鏈透過醯胺或酯鍵共價連接至本文所述的化合物之游離胺基、羥基或羧基的化合物。胺基酸殘基包括(但不限於)20種天然胺基酸且亦包括 4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素(demosine)、異鎖鏈素(isodemosine)、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 $\beta$ -丙胺酸、 $\gamma$ -胺基丁酸、瓜胺酸(cirtulline)、升半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。在其他實施態樣中，前藥包括其中核酸殘基或二或更多個(例如二、三或四個)核酸殘基之寡核苷酸共價連接至本文所述的化合物之化合物。

【0206】 本文所述的化合物之醫藥上可接受之前藥亦包括(但不限於)酯、碳酸酯、硫碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希鹼(Mannich base)、希夫鹼(Schiff base)、胺基酸共軛物、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。在一些實施態樣中，將具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之化合物轉化成前藥。例如，將游離羧基衍生為醯胺或烷基酯。在某些情況下，所有此等前藥部分皆併入基團(包括但不限於醚、胺及羧酸官能基)。

【0207】 羥基前藥包括酯，諸如(但不限於)醯氧基烷基(例如醯氧基甲基、醯氧基乙基)酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯及含有酯之二硫化物；醚、醯胺、胺甲酸酯、半丁二酸酯、二甲胺基乙酸酯及磷醯氧基甲氧基羰基類，如 *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115 中所概述。

【0208】 胺衍生之前藥包括(但不限於)下列基團及基團的組合：



以及磺醯胺及磷醯胺。

【0209】 在某些情況下，任何芳環部分上之位置皆易受各種代謝反應的影響，因此在芳環結構上併入適當的取代基可減少、最小化或消除此代謝路徑。

【0210】 醫藥組成物及投予的方法

【0211】 在某些實施態樣中，為如本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物係以純化學物質投予。在一些實施態樣中，本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物係與如例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所述根據所選投予途徑及標準醫藥實務選擇的醫藥上適合或可接受之載劑(在本文中亦稱為醫藥上適合(或可接受)之賦形劑、生理上適合(或可接受)之賦形劑、或生理上適合(或可接受)之載劑)組合。

【0212】 因此，本文提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，與一或多種醫藥上可接受之載劑一起。若載劑(或賦

形劑)與組成物之其他成分相容且對組成物之接受者(亦即個體)無害，則該載劑為可接受的或適合的。

【0213】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0214】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0215】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(IIa)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0216】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(IIb)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0217】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(IIc)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0218】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(IId)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0219】 一個實施態樣提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之賦形劑和式(IIe)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0220】 另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(IIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(IIc)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(IId)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。另一實施態樣提供一種基本上由醫藥上可接受之賦形劑和式(IIe)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成的醫藥組成物。

【0221】 在一些實施態樣中，本文所述的化合物係調配成醫藥組成物。以習知方式使用一或多種促進活性化合物之加工的醫藥上可接受之非活性成分將醫藥組成物調配成醫藥上所使用之製劑。適當調配物視所選之投予途徑而定。本文所述的醫藥組成物之概述係見於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. , Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) ，該揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0222】 在一些實施態樣中，本文所述的化合物單獨的或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑以醫藥組成物組合投予。本文所述的化合物及組成物之投予可藉由使化合物能夠遞送至作用位置中之任何方法來進行。此等方法包括(但不限於)經由下列進行遞送：腸內途徑(包括口服、胃或十二指腸餵食管、直腸栓劑及直腸灌腸劑)、腸胃外途徑(注射或輸注，包括動脈內、心內、皮內、十二指腸內、髓內、肌肉內、骨內、腹膜內、鞘內、血管內、靜脈內、玻璃體內、硬膜外及皮下)、吸入、經皮、經黏膜、舌下、經頰及局部(包括上表皮、真皮、灌腸、滴眼劑、滴耳劑、鼻內、陰道)投予，但最合適之途徑可視例如接受者之病況及病症而定。僅舉例而言，本文所述的化合物可藉由例如在手術期間局部輸注、局部施用諸如霜劑或軟膏、注射、導管或植入局部投予至需要治療之區域。亦可藉由在患病組織或器官之位置處直接注射來進行投予。

【0223】 在一些實施態樣中，適用於口服投予之醫藥組成物以各自含有預定量之活性成分的離散單元諸如膠囊、扁囊劑或錠劑；呈粉末或顆粒；呈水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或呈水包油液體乳液或油包水液體乳液存在。在一些實施態樣中，活性成分以大丸劑、舐劑或糊劑存在。

【0224】可口服使用之醫藥組成物包括錠劑、由明膠製成之推入配合膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。錠劑可藉由視需要地與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。壓縮錠劑可藉由在適當機器中壓縮呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成分，視需要地與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、界面活性劑或分散劑混合來製備。模製錠劑可藉由在適當機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤的粉末化合物之混合物而製造。在一些實施態樣中，錠劑經塗佈或刻痕且經調配以便提供其中活性成分之緩慢或受控釋放。用於口服投予之所有調配物均應呈適合於該投予之劑量。推入配合膠囊可含有與填充劑諸如乳糖、黏合劑諸如澱粉及/或潤滑劑諸如滑石或硬脂酸鎂、視需要地，穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適當液體諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之中。在一些實施態樣中，添加穩定劑。糖衣錠核心提供有適當塗層。為此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視需要含有阿拉伯膠、滑石、聚乙炔基吡咯啉酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適當有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料加可至錠劑或糖衣錠塗層(Dragee coatings)來標識或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0225】在一些實施態樣中，醫藥組成物經調配用於藉由注射(例如藉由單次快速注射或連續輸注)進行腸胃外投予。用於注射之調配物可以單位劑型存在，例如存在於安瓿(ampoule)或於多劑量容器中，且添加有防腐劑。組成物可採用諸如於油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有調配劑諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。該等組成物可存在於單位劑量或多劑量容器(例如密封之安瓿及小瓶)中，且可以粉劑形式儲存或在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，從而僅需在即將使用之前添加無菌液體載劑(例如鹽水或無菌無熱原水)。即時注射溶液及懸浮液可自前述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。

【0226】用於腸胃外投予之醫藥組成物包括活性化合物之水性及非水性(油性)無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者血液等張之溶質；以及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮

劑及增稠劑。適當親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液的黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視需要地，懸浮液亦可含有適當穩定劑或增加化合物溶解性之劑以允許製備高度濃縮之溶液。

【0227】 醫藥組成物亦可調配成儲庫製劑形式。該類長效調配物可藉由(例如皮下或肌肉內)植入或藉由肌肉內注射來投予。因此，化合物可用適當聚合或疏水性材料調配(例如調配成於可接受之油中的乳液)或用離子交換樹脂調配，或調配成微溶衍生物，例如調配成微溶鹽。

【0228】 對於經頰或舌下投予，組成物可採用以習知方式調配之錠劑、口含錠、片劑或凝膠之形式。該類組成物可包含在可口基本成分(basis)(諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中之活性成分。

【0229】 醫藥組成物可局部投予，亦即藉由非全身性投予。此包括將本發明化合物外部應用至表皮或頰腔及將該類化合物滴入耳、眼及鼻中，以使得該化合物不顯著進入血流。相比之下，全身性投予係指口服、靜脈內、腹膜內及肌肉內投予。

【0230】 適用於局部投予之醫藥組成物包括適用於穿透皮膚至發炎位置之液體或半液體製劑，諸如凝膠、擦劑、洗劑、霜劑、軟膏或糊劑及適用於投予至眼、耳或鼻之滴劑。對於局部投予，活性成分可包含調配物以重量計之 0.001% w/w 至 10% w/w，例如 1% 至 2%。

【0231】 用於藉由吸入投予的醫藥組成物係自吸入器、霧化器加壓包裝或其他遞送氣溶膠噴霧劑之方便裝置方便地遞送。加壓包裝可包含適當推進劑諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量的量之閥來確定，或者，藉由吸入器或吹入器投予，醫藥製劑可採用乾粉組成物的形式，例如化合物和適當粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組成物可以單位劑型，例如，以粉末可藉助吸收器或吹入器從其投予之膠囊、藥筒、明膠或泡罩包裝存在。

【0232】 應理解，除了上文特別提及之成分之外，本文所述的化合物及組成物亦可包括考慮到所論述的調配物類型之此項技術中習知的其他試劑，例如彼等適用於口服投予之化合物可包括調味劑。

【0233】 通常，藥劑，諸如 式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，以有效減輕或預防疾病或病症的症狀發展的量(即治療有效量)投予。因此，治療有效量可為能夠至少部分地預防或逆轉疾病或病症的量。獲得有效量所需的劑量可視藥劑、調配物、疾病或病症、和投予藥劑的個體而改變。

【0234】 有效量的確定也可包括體外分析，其中將不同劑量的藥劑投予至培養中的細胞，並確定藥劑有效減輕某些或所有症狀的濃度，以便計算體內所需的濃度。有效量也可以體內動物研究為基礎。

【0235】 可在疾病或病症的症狀出現之前、同時或之後投予藥劑。在一些實施態樣中，將藥劑投予至具有疾病或病症之家族史的對象，或具有可能表明易患疾病或病症的表現型之對象，或具有使對象易患疾病或病症的基因型之對象。

【0236】 口服劑量範圍通常從約 1.0 mg 至約 1000 mg，每天一至四次，或更多。

#### 【0237】 方法

【0238】 在許多疾病狀態中已經觀察到 TG2 及/或活性的異常水平，包括但不限於乳糜瀉(celiac sprue)、神經退化性疾病(阿茲海默症、帕金森氏症、和亨丁頓氏症)、纖維化、白內障、和癌症轉移。本文揭示抑制 TG2 的活性之方法。考慮的方法例如包含將該酵素暴露於本文所述的化合物。在一些實施態樣中，一或多種前述方法所利用的化合物為本文所述的類、亞類或特定的化合物，諸如 式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。藉由該項技術已知及/或本文所述的方法評估本文所述化合物抑制 TG 2 的能力。

【0239】 在乳糜瀉(celiac sprue)中，發炎係由駐留在小腸和辨識來自飲食之毒性麩質肽之疾病特異性 T 細胞觸發。以 TG2 修飾麩質肽來促進此



識別過程。因此，腸 TG2 的抑制是乳糜瀉之非飲食治療的目標。

【0240】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腸炎性病徵之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腸炎性病徵之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者，其中該腸發炎性病徵係選自腹瀉疾病、腸躁症候群、克隆氏症(Crohn's disease)、和疱疹性皮膚炎。

【0241】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腹瀉疾病之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腸躁症候群之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中 Crohn 氏症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中疱疹性皮膚炎之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0242】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中纖維化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腎纖維化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中特發性肺纖維化之方法，其包含將治療有效量之本文

所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中囊腫纖維化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中肝纖維化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

**【0243】** 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中再灌注損傷/缺血之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中心肌缺血之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中肺缺血之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中視網膜缺血再灌注之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腦再灌注損傷之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

**【0244】** 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中皮膚發炎 (cutaneous inflammation) 之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中發炎性皮膚病況之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、

(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中皮膚炎之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0245】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中神經退化性疾病之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中亨丁頓氏症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中阿茲海默症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中帕金森氏症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0246】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中薛格連氏症候群(Sjogren's Syndrome)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0247】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中全身性紅斑狼瘡之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0248】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中糖尿病腎病變之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0249】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中心血管疾病之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、

(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中動脈粥樣硬化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中高血壓之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中心肥大之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0250】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中癌症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中黑色素瘤之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中神經膠質母細胞瘤之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腦脊髓膜瘤之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中胰臟癌之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腎細胞癌之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(II<sub>a</sub>)、(II<sub>b</sub>)、(II<sub>c</sub>)、(II<sub>d</sub>)、或(II<sub>e</sub>)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中乳癌之方法，其包含將治療有效量之本文

所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0251】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中胰臟炎之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0252】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中多發性硬化症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0253】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中眼部疾病之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中黃斑部病變(macular degeneration)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中白內障之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中青光眼之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中葡萄膜炎(uveitis)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0254】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中脈絡膜新生血管之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中角膜新生血管之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)

之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中視網膜發炎之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0255】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中腸躁症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中克隆氏症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中潰瘍性結腸炎之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0256】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中夏柯氏症(Charcot's disease)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中運動神經元病之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0257】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中硬皮症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0258】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中肌肉萎縮症(muscular dystrophy)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、

(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0259】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中發炎性葡萄膜炎(uveitis)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0260】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中慢性同種異體移植損傷之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0261】 在一些實施態樣中，其為一種治療有需要患者中子癩前症(preclampsia)之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0262】 在一些實施態樣中，其為一種有需要患者中敗血症之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

【0263】 在一些實施態樣中，其為一種減少個體的第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)活化之方法，其包含將治療有效量之本文所述的式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以有效提供 TG2 活性減少之劑量投予至該個體。

【0264】 在某些實施態樣中，一或多種前述方法所使用之揭示化合物為本文所述的類、亞類或特定的化合物之一，諸如式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、或(IIe)之化合物。

【0265】 所揭示的化合物係以提供最佳醫藥功效的劑量投予至需要該治療的患者(動物和人類)。應理解，用於任何特定應用中的所需劑量將因患者而異，不僅隨所選擇的特定化合物或組成物而異，還隨投予途徑、所治療病況的性質、患者的年齡和狀況、同時用藥或患者依循的特殊飲食和其他因

素而異，且適當的劑量最終由主治醫生決定。為了治療上述的臨床病況和疾病，本文所揭示的預期化合物以含有習知無毒醫藥上可接受的載劑、佐劑和和媒液之劑量單位調配物口服、皮下、局部、腸胃外、藉由吸入噴霧或經直腸投予。腸胃外投予包括皮下注射、靜脈內或肌內注射或輸注技術。

**【0266】** 本文也考慮組合治療，例如，共同投予所揭示的化合物和另外的活性劑，作為意欲從這些治療劑的共同作用中提供有益效果的特定治療方案之一部分。組合的有益效果包括但不限於由治療劑組合所產生的藥物動力學或藥效學共同作用。這些治療劑的組合投予通常進行界定的時間(通常數週、數月、或數年，取決於所選的組合)。組合治療意欲包括按順序方式投予多種治療劑，即其中各治療劑於不同的時間施用，以及這些治療劑或至少兩種治療劑以實質上同時的方式投予。

**【0267】** 各治療劑之實質上同時投予，例如，藉由將單一調配物或組成物(例如，具有固定比例的各治療劑或以多種單一調配物(例如，膠囊)投予至對象對。各治療劑的順序或基本同時投予可藉由何適當的途徑進行，包括但不限於口服途徑、靜脈內途徑、肌內途徑、和透過黏膜組織的直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投予。例如，藉由靜脈內注射投予所選組合的第一治療劑，而口服投予組合的其他治療劑。或者，例如，所有治療劑都口服投予或所有治療劑都藉由靜脈內注射投予。

**【0268】** 組合治療也包括如上所述之治療劑與其他生物活性成分和非藥物治療進一步組合的投予。在組合治療進一步包含非藥物治療之情況，該非藥物治療為在任何合適的時間進行，只要有益效果來自治療劑與非藥物治療的組合之共同作用。例如，在適當的情況下，當暫時將非藥物治療從治療劑的投予中移除時，可能會在幾天或什至幾週後仍能達到有益效果。

**【0269】** 將組合的組分同時或依序投予至患者。應該理解的是，這些組分存在於相同醫藥上可接受的載體中，且因此是同時投予。或者，活性成分存在於分開的醫藥載劑中，諸如習知口服劑型，其可同時或依序投予。

**【0270】 套組/製品**



【0271】 為了使用於本文所述的治療應用，套組及製品亦描述於本文中。該等套組可包括載體、包裝或容器，其分成容納一或多個容器諸如小瓶、管、等等，各個容器包括一個欲用於本文所述的方法中之單獨元件。適當容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。容器可由各種材料(例如玻璃或塑料)形成。

【0272】 本文提供之製品含有包裝材料。用於包裝藥物產品的包裝材料包括例如美國專利第 5,323,907、5,052,558 及 5,033,252 號。醫藥包裝材料的實例包括(但不限於) 泡罩包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶及任何適合於所選調配物以及所欲投予和治療之模式的包裝材料。本文所提供的各種化合物和組成物之調配物被認為是用於將因 TG2 抑制而受益的任何疾病、病症或病況之各種治療。

【0273】 例如，容器可包括一或多種本文所述的化合物，視需要地以組成物或與本文所揭示之另一藥劑組合。容器視需要地具有無菌入口孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶)。該等套組視需要地包含化合物及與其在文所述的方法中之用途有關的識別說明或標籤或用法說明。

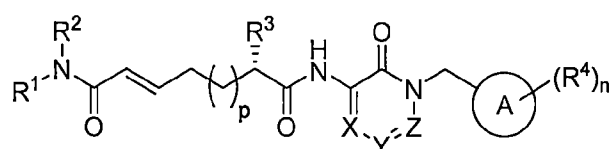
【0274】 套組通常可包括一或多個另外的容器，各自具有自商業及使用者觀點希望使用本文所述的化合物之各種材料中的一或多者(諸如視需要呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。該等材料的非限制性示例包括但不限於列舉內含物及/或使用說明之緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、包裝、容器、小瓶及/或管標籤，以及具有使用說明之包裝插頁。通常亦將包括一組使用說明。

【0275】 標籤可在容器上或與容器組合。當形成標籤之字母、數字或其他字符附帶、模製或蝕刻至容器本身時，標籤可在容器上；當標籤存在於也容納容器之收容器或載體內時，標籤可與容器組合，例如，呈包裝插頁。標籤可用於指示內含物係用於特定治療應用。標籤也可指示內含物之用法說明，諸如使用於本文所述的方法中。

【0276】 在某些實施態樣中，醫藥組成物可存於可含有一或多個含有本文所提供的化合物之單位劑型的包裝或分配器裝置中。包裝可例如含有金屬或塑膠箔，例如泡罩包裝。包裝或分配器裝置可隨附投予說明書。包裝或分配器也可隨附與管理藥物製造、使用或銷售之政府機構所規定形式的容器相關之注意事項，該注意事項反映該機構批准該藥物用於人類或獸醫投予之形式。該注意事項例如可為經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)核准用於處方藥物的標籤，或核准產品插頁。也可製備含有本文所提供的化合物調配於相容醫藥載體中之組成物，放置於適當容器中，且標記用於適應症之治療。

【0277】 本發明包括下列項目：

第 1 項. 一種具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：

$\textcircled{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；

$X$ 、 $Y$ 、和  $Z$  係選自  $=C(R^{11})-$  和  $=N-$ ，其中  $X$ 、 $Y$ 、和  $Z$  中之至少二者為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自  $H$  和視需要地經取代之烷基；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、或  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之烯基、視需要地經取代之炔基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$R^5$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之雜環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和視需要地經取代之烷基；或者  $R^6$  和  $R^7$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

$R^8$  係選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、視需要地經取代之雜環烷基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $R^9$  係獨立地選自視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、視需要地經取代之烷基、視需要地經取代之環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之雜芳基；

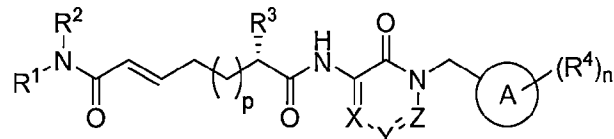
各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和視需要地經取代之烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

第 2 項. 一種具有式(II)結構之化合物：



式(II)；

其中：

$\textcircled{A}$  為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自  $=C(R^{11})-$  和  $=N-$ ，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、

-C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>、  
-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基-OH、C<sub>1-10</sub> 烷基-OR<sup>9</sup>、C<sub>2-10</sub> 烯基、  
C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub> 鹵烯基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、  
-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>2-6</sub> 烯基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、  
-C<sub>2-6</sub> 烯基-苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-  
苯基、-C<sub>2-6</sub> 烯基-苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要地經一、  
二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

R<sup>5</sup> 係選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基  
-O-C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub>  
烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中 C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、  
苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵  
素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、  
和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>；或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成  
視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 5-或 6-員雜  
環烷基環；

R<sup>8</sup> 係選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、  
C<sub>3-6</sub> 環烷基、苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中 C<sub>3-6</sub> 環烷基、苯  
基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  
C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub>  
環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-  
苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的  
基團取代；

各 R<sup>10</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基  
-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub>  
烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷  
基的基團取代；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  鹵烷基；

$n$  為 0、1、2、3 或 4；及

$p$  為 0、1 或 2；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

第 3 項. 第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。

第 4 項. 第 3 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為 H。

第 5 項. 第 3 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。

第 6 項. 第 5 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。

第 7 項. 第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。

第 8 項. 第 1 項或第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成未經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環。

第 9 項. 第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)OR^5$ 。

第 10 項. 第 1 至 9 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O-C(O) $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-苯基、和  $C_{2-9}$  雜芳基。

第 11 項. 第 1 至 10 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

第 12 項. 第 11 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基。

第 13 項. 第 12 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-CH_3$ 。

第 14 項. 第 11 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。

第 15 項. 第 11 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。

第 16 項. 第 11 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  雜環烷基。

第 17 項. 第 11 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

第 18 項. 第 17 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^5$  為  $-CH_2$ -苯基。

第 19 項. 第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-OC(O)NR^6R^7$ 。

第 20 項. 第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 。

第 21 項. 第 19 項或第 20 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-OH、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。

第 22 項. 第 21 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 。

第 23 項. 第 22 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基。

第 24 項. 第 23 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^6$  和  $R^7$  各自為  $-CH_3$ 。

第 25 項. 第 1 至 8 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^3$  為  $-N(H)C(O)R^8$ 。

第 26 項. 第 25 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為  $-C_{1-6}$  烷基-OH。

第 27 項. 第 25 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為  $-C_{1-6}$  烷基-O- $C_{1-6}$  烷基。

第 28 項. 第 25 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之苯基。

第 29 項. 第 25 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^8$  為視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之  $C_{2-9}$  雜芳基。

第 30 項. 第 1 至 29 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)-C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基-OH、 $C_{2-10}$  鹵烯基、 $C_{3-12}$  環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代。

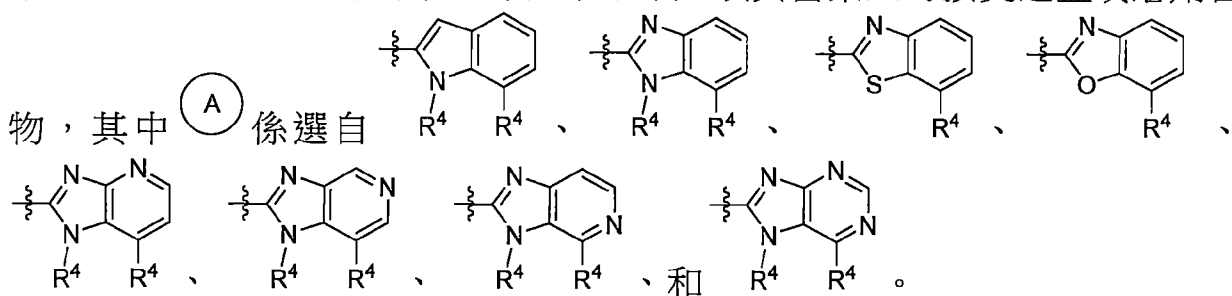
第 31 項. 第 1 至 29 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基-OH、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。

第 32 項. 第 1 至 31 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或二個鹵素取代。

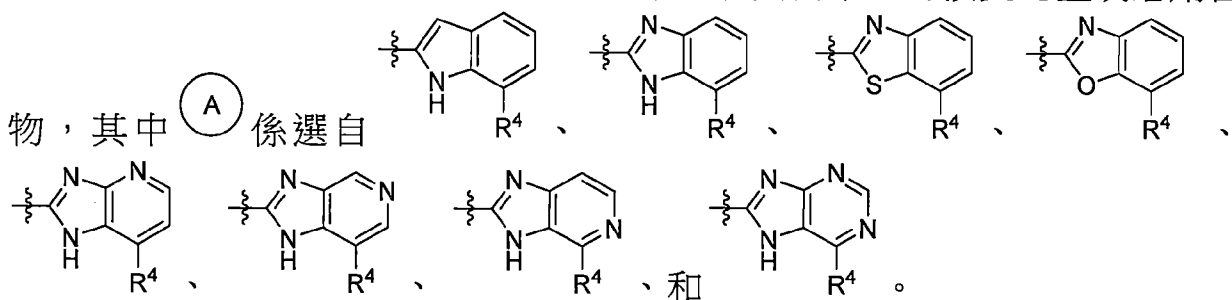
第 33 項. 第 1 至 32 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^9$  係獨立地選自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-12}$  環烷基、苯基、和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基，其中苯基和  $-C_{1-6}$  烷基-苯基係視需要經一或

二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代。

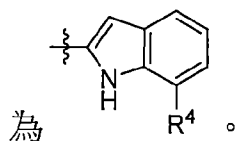
第 34 項. 第 1 至 33 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合



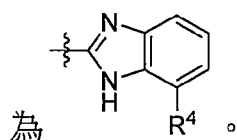
第 35 項. 第 1 至 34 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合



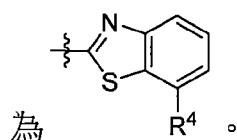
第 36 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)



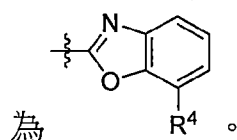
第 37 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)



第 38 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)

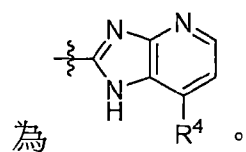


第 39 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 (A)

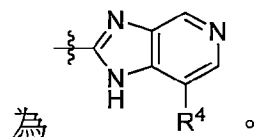




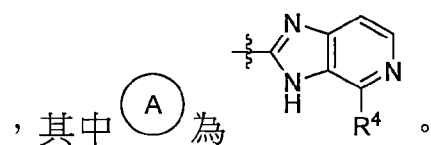
第 40 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$



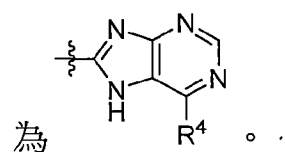
第 41 項. 第 36 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$



第 42 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物



第 43 項. 第 35 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $\text{\textcircled{A}}$



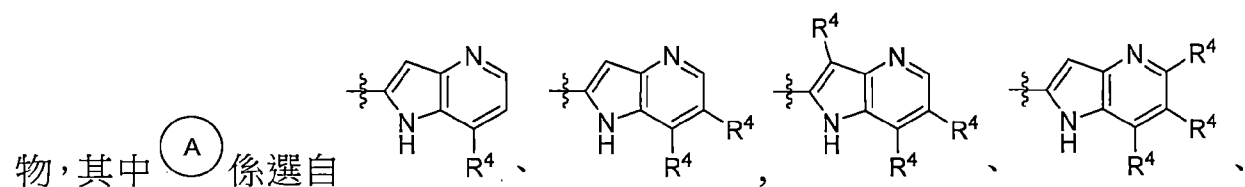
第 44 項. 第 35 至 43 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  烷基。

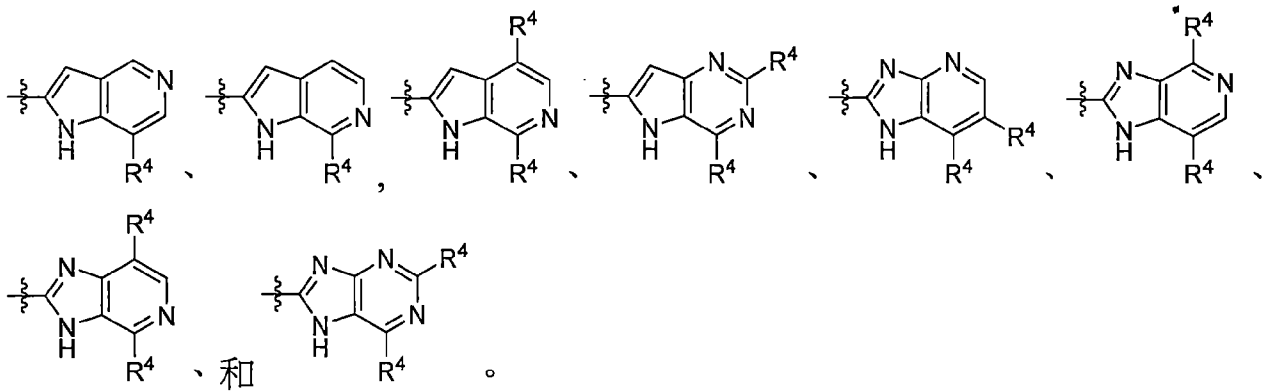
第 45 項. 第 35 至 43 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $C_{1-10}$  鹵烷基。

第 46 項. 第 35 至 43 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^4$  為  $-OR^9$ 。

第 47 項. 第 46 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $R^9$  為視需要經一或二個鹵素取代之  $-C_{1-6}$  烷基-苯基。

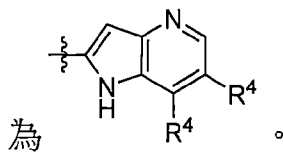
第 48 項. 第 1 至 33 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合





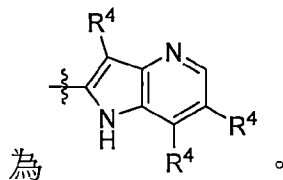
第 49 項. 第 48 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

(A)



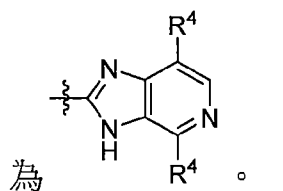
第 50 項. 第 48 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

(A)



第 51 項. 第 48 項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

(A)



第 52 項. 第 48 至 51 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基。

第 53 項. 第 1 至 52 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 0。

第 54 項. 第 1 至 52 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 1。

第 55 項. 第 1 至 52 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $p$  為 2。

第 56 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中  $X$ 、 $Y$ 、和  $Z$  各自為  $=C(R^{11})-$ 。

第 57 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=N-，Y 為=C(R<sup>11</sup>)-，及 Z 為=C(R<sup>11</sup>)-。

第 58 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(R<sup>11</sup>)-，Y 為=C(R<sup>11</sup>)-，及 Z 為=N-。

第 59 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(R<sup>11</sup>)-，Y 為=N-，及 Z 為=C(R<sup>11</sup>)-。

第 60 項. 第 1 至 59 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R<sup>11</sup> 為 H。

第 61 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=C(Cl)-。

第 62 項. 第 1 至 55 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 X 為=C(H)-，Y 為=C(H)-，及 Z 為=C(CH<sub>3</sub>)-。

第 63 項. 一種醫藥組成物，其包含第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，和至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

第 64 項. 一種治療有需要患者中腹瀉疾病之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 65 項. 一種治療有需要患者中神經退化性疾病之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 66 項. 第 65 項之方法，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、亨丁頓氏症、和阿茲海默症。

第 67 項. 一種治療有需要患者中眼部疾病之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 68 項. 第 67 項之方法，其中該眼部疾病係選自黃斑部病變(macular degeneration)、青光眼、白內障、和葡萄膜炎(uveitis)。

第 69 項. 一種治療有需要患者中癌症之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 70 項. 第 69 項之方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、胰臟癌、腎細胞癌、和乳癌。

第 71 項. 一種治療有需要患者中纖維化之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 72 項. 一種治療有需要患者中腎纖維化之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 73 項. 一種治療有需要患者中特發性肺纖維化之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 74 項. 一種治療肝纖維化之方法，其包含將治療有效量的第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予至該患者。

第 75 項. 一種減少個體的第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)活化之方法，其包含將第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以有效提供 TG2 活性減少之劑量投予至該個體。

第 76 項. 第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療腹瀉疾病。

第 77 項. 第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療神經退化性疾病。

第 78 項. 第 77 項之使用化合物，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、亨丁頓氏症、和阿茲海默症。

第 79 項. 第 1 至 62 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療眼部疾病。

第 80 項.第 79 項之使用化合物,其中該眼部疾病係選自黃斑部病變(macular degeneration)、青光眼、白內障、和葡萄膜炎(uveitis)。

第 81 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療癌症。

第 82 項.第 81 項之使用化合物,其中該癌症係選自黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、胰臟癌、腎細胞癌、和乳癌。

第 83 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療纖維化。

第 84 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療腎纖維化。

第 85 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療特發性肺纖維化。

第 86 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療肝纖維化。

第 87 項.第 1 至 62 項中任一項之化合物,或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化合物,其用於治療減少第二型轉麩醯胺酸酶(TG2)活化。

#### 【0278】 實施例

#### 【0279】 縮寫

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

EtOAc：乙酸乙酯

DCM：二氯甲烷

MeOH：甲醇

Py：吡啶

DMSO：二甲基亞砜

THF：四氫呋喃

IPA：異丙基

IPAm：異丙醯胺

TFA：三氟乙酸

CAN：乙腈

TEA：N,N-二甲基甲醯胺三乙胺

Me：甲基

Boc：t-丁氧羰基

DMP：戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷

PMB：對甲氧基苯甲基

Ph：苯基

Bn：苯甲基

TBDPS：t-丁基二苯基矽基(t-butyldiphenylsilyl)

TBS：t-丁基二甲基矽基(t-butyldimethylsilyl)

SEM：2-(三甲矽基)乙氧基甲基(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)

DIBALH：二異丁基氫化鋁(diisobutylaluminum hydride)

PTSA：對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)

TBAF：四丁基氟化銨(tetrabutylammonium fluoride)

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽  
(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate)

EDCI：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽  
(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)

CDI：N,N-羰基二咪唑(N,N-Carbonyldiimidazole)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：參(二苯亞甲基丙酮)二鈀  
(0)(tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0))，CAS：51364-51-3

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ：[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀  
(II)([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II))

t-BuXphos：2-二-三級-丁膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯  
(2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)

MsCl：甲磺醯基(甲烷磺醯基)氯(mesyl (methanesulfonyl) chloride)

$\text{POCl}_3$ ：磷醯氯

t-BuOK：三級丁醇鉀

DMAP：N,N-4-二甲胺基吡啶(N,N-4-dimethylaminopyridine)

DIPEA/DIEA：二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)

T<sub>3</sub>P：丙基磷酸酐(propylphosphonic anhydride)

HPLC：高壓液相層析法

LCMS：液相層析和質譜法

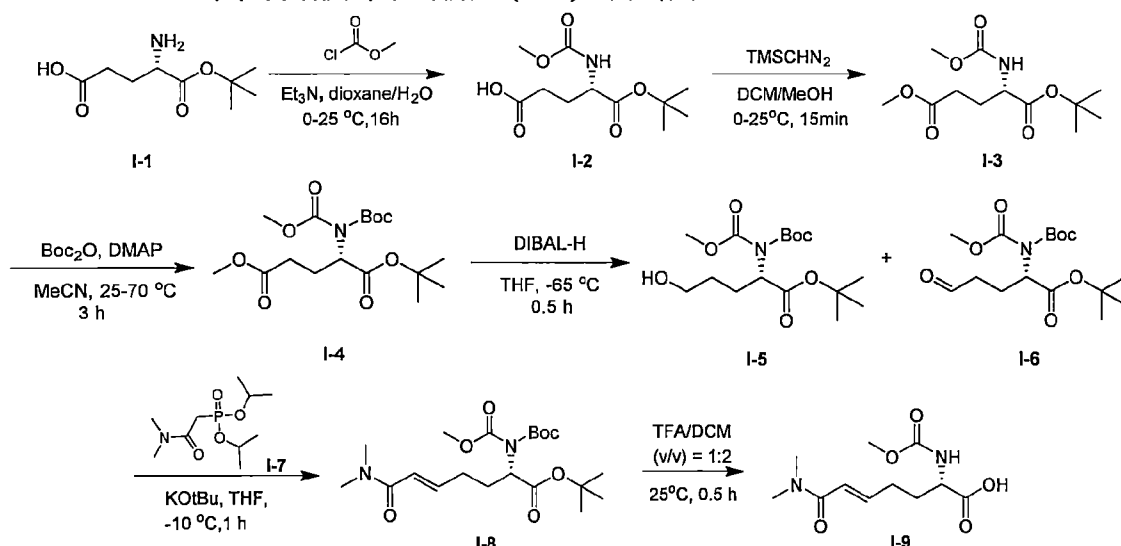
SFC：超臨界流體層析法

MS：質譜法

m/z：質荷比

eq：當量

**【0280】 中間物胺甲酸酯酸(I-9)的合成：**



**【0281】** 在  $0^\circ\text{C}$  下將氯甲酸甲酯(55.8 g, 590 mmol, 45.7 mL)加至 (4S)-4-胺基-5-三級-丁氧基-5-側氧-戊酸(100 g, 492 mmol)和 TEA (99.6 g, 984 mmol, 137 mL)在二噁烷(500 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL)中之溶液。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。添加 Sat.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (aq)以調整 pH~9。接著用乙酸乙酯(500 mL x 2)洗滌。添加 HCl (6 N)以調整 pH~3，並將混合物用乙酸乙酯(500 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL x 1)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以提供黃色油。呈淡黃色油之粗製產物(4S)-5-三級-丁氧基

-4-(甲氧羰基胺基)-5-側氧-戊酸(I-2)(320 g) 無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0282】 在 0°C 下將重氨基甲基(三甲基)矽烷(2 M, 344 mL)加至(4S)-5-三級-丁氧基-4-(甲氧羰基胺基)-5-側氧-戊酸(150 g, 574 mmol)在 DCM (750 mL)和 MeOH (750 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 15 min。將混合物過濾並在減壓下濃縮以產生呈黃色油之(2S)-2-(甲氧羰基胺基)戊二酸 O1-三級-丁基酯 O5-甲基酯(I-3)(250 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.28 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0283】 在 25°C 下將 DMAP (55.5 g, 454 mmol)和 Boc<sub>2</sub>O (248 g, 1.14 mol, 261 mL)加至(2S)-2-(甲氧羰基胺基)戊二酸 O1-三級-丁基酯 O5-甲基酯(125 g, 454 mmol)在 MeCN (1300 mL)中之溶液。將混合物在 70°C 下攪拌 3 h。將混合物在減壓下濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法純化粗製產物以產生呈黃色油之(2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]戊二酸 O1-三級-丁基酯 O5-甲基酯(I-4)(264 g, 77%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.87 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.50-2.31 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44 (s, 9H)。

【0284】 在 65°C 下將 DIBAL-H (1 M, 532.7 mL)加至(2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]戊二酸 O1-三級-丁基酯 O5-甲基酯(100 g, 266 mmol)在 THF (1 L)中之溶液。將混合物在 65°C 下攪拌 30 min。在 0°C 下將反應混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液(500 mL)淬滅。將所得懸浮液用 EtOAc (1000 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌,經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化該油以提供呈黃色油之(2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-5-羥基-戊酸三級-丁基酯(I-5)(37 g, 20%產率)和呈無色油之(2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(I-6)(107 g, 58%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 - 9.73 (m, 1H), 4.81 (dd, *J* = 5.2, 9.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.50 -

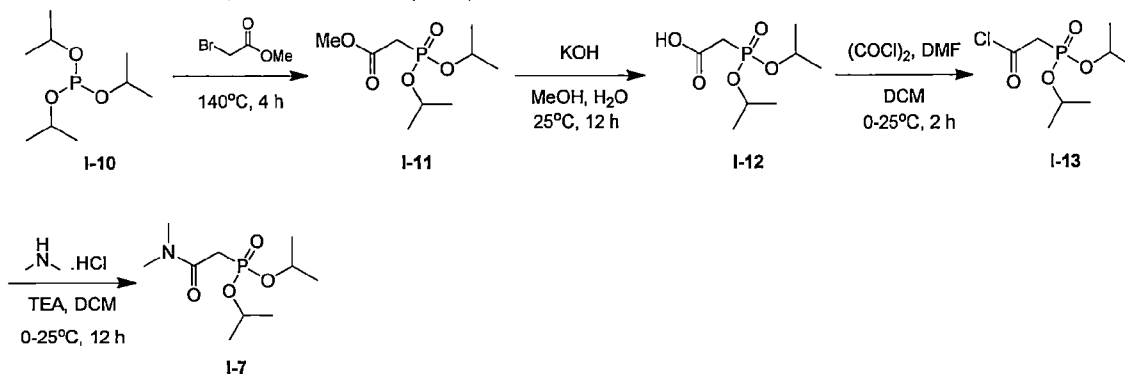


2.41 (m, 2H), 2.29 (br dd,  $J=5.6, 13.6$  Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 0.23 - 0.15 (m, 1H)。

【0285】 在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下將 t-BuOK (7.41 g, 66.0 mmol)加至 2-二異丙氧基磷醯基-N,N-二甲基-乙醯胺(I-7)(20.7 g, 82.5 mmol)在 THF(200 mL)中之溶液。將混合物攪拌 0.5 hr。接著在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下添加(2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(I-6)(19 g, 55.0 mmol)並將所得反應混合物攪拌額外 0.5 hr。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將反應混合物用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(500 mL)淬滅。將所得懸浮液用 EtOAc (500 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(250 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化該油以提供呈黃色油之(E,2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(I-8)(44 g, 55%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 - 6.76 (m, 1H), 6.25 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0286】 在 $25^{\circ}\text{C}$ 下 (E,2S)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(20.5 g, 49.5 mmol)在 TFA (40 mL)和 DCM (100 mL)中之溶液。將混合物攪拌 30 min。將混合物在減壓下濃縮以產生粗製產物。將呈黃色油之粗製產物(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-9)(48 g)在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0287】 磷酸 i-Pr 酯(I-7)的合成：



【0288】 將亞磷酸三異丙基酯(44.5 g, 213.70 mmol, 49.17 mL)和 2-溴乙酸甲基酯(35.96 g, 235.07 mmol, 22.20 mL)放入反應器且將反應在 140

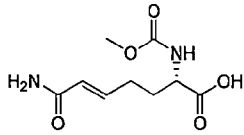
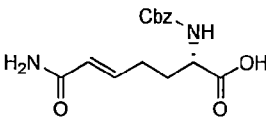
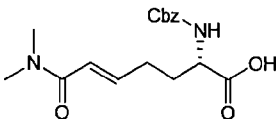
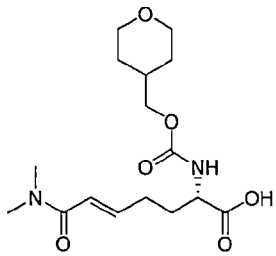
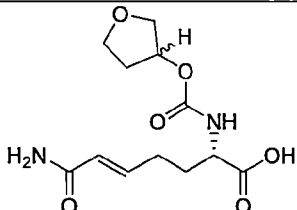
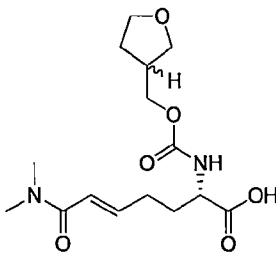
°C下攪拌 4h。將混合物濃縮以提供呈無色油之 2-二異丙氧基磷醯基乙酸甲基酯(I-11)(220 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

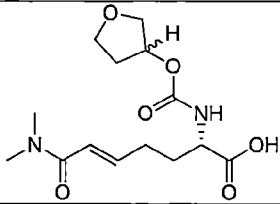
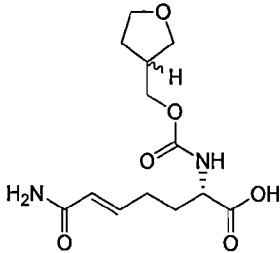
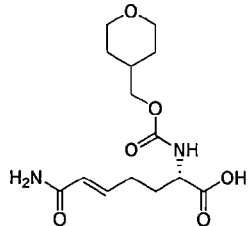
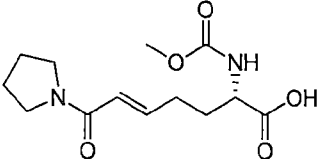
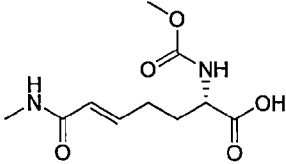
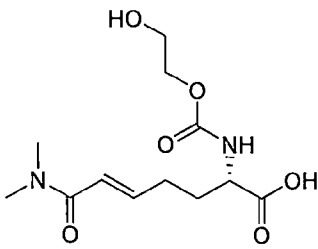
【0289】 在 25°C 下將 KOH (25.91 g, 461.76 mmol) 加至 2-二異丙氧基磷醯基乙酸甲基酯(55 g, 230.88 mmol) 在 MeOH (280 mL) 和 H<sub>2</sub>O (280 mL) 中之溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以移除 MeOH，接著將殘餘物用 EtOAc (100 mL \*2) 洗滌，分離水相，以 HCl (12 N) 將其調整為 pH~1 並用 EtOAc (150 mL x 3) 萃取，將合併的有機層用鹽水(100 mL x 2) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，及接著在減壓下濃縮以產生呈淡黃色油之 2-二異丙氧基磷醯基乙酸(I-12)(150 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (br s, 2H), 4.78 (quind, J=6.2, 7.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.2 Hz, 12H)。

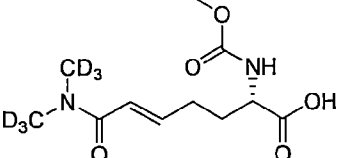
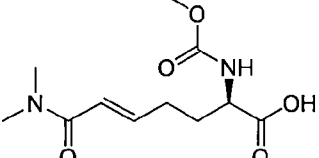
【0290】 2-二異丙氧基磷醯基乙酸(25 g, 111.51 mmol, 1 eq) 在 DCM (250 mL) 中之溶液 接著在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 添加草醯二氯(28.31 g, 223.02 mmol, 19.52 mL) 和 DMF (815.09 mg, 11.15 mmol, 857.98 uL)。將混合物在 25°C 下攪拌 2h。將反應混合物濃縮以產生呈紅色液體之粗製產物 2-二異丙氧基磷醯基乙醯氯(I-13)(104 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0291】 將 N-甲基甲胺 HCl (13.11 g, 160.73 mmol, 14.73 mL) 和 TEA (32.53 g, 321.47 mmol, 44.74 mL) 在 DCM(120 mL) 中之混合物在 0°C 下攪拌 0.5 小時，及接著在 N<sub>2</sub> 下添加 2-二異丙氧基磷醯基乙醯氯(26 g, 107.16 mmol, 1 eq)。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 攪拌 10 小時。將反應混合物藉由添加 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液 200 mL 淬滅，及將有機相用飽和氯化銨(sat. NH<sub>4</sub>Cl) 溶液 (100 mL\*5)、鹽水(100 mL\*2) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈紅色油之 2-二異丙氧基磷醯基-N,N-二甲基-乙醯胺(I-7)(100 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 2.95 (d, J=1.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 12H)。

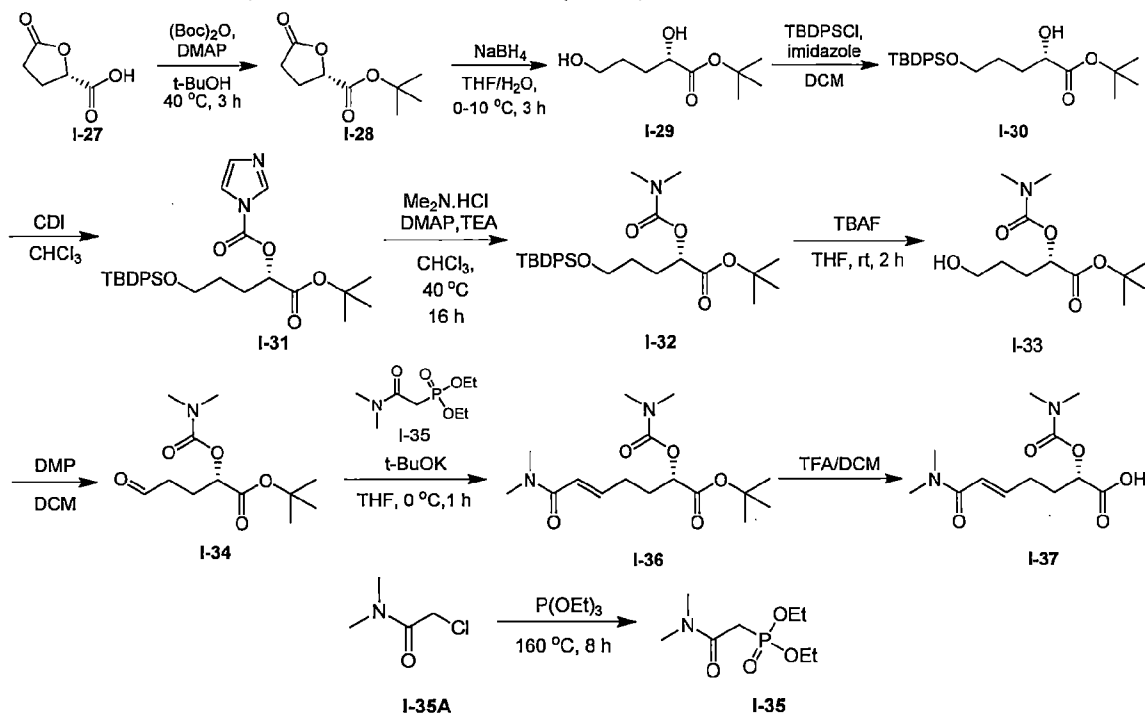
【0292】 根據先前關於 **I-9** 的合成所述程序使用適當試劑製備下列中間物酸。

化合物	結構	特性化數據
<b>I-14</b>		MS m/z 231.2 (M+) <sup>+</sup>
<b>I-15</b>		MS m/z 307.1 (M+) <sup>+</sup>
<b>I-16</b>		MS m/z 335.1 (M+) <sup>+</sup>
<b>I-17</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 6.78-6.66 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 2H)。
<b>I-18</b>		MS m/z 287.2 (M+) <sup>+</sup>
<b>I-19</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.58-7.48 (m, 1H), 6.66-6.55 (m, 1H), 6.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H),

		1.58-1.54 (m, 1H) °
I-20		MS m/z 314.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-21		1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.58-7.48 (m, 1H), 6.66-6.55 (m, 1H), 6.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H) °
I-22		LCMS m/z 315.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-23		LCMS m/z 285.0 (M+H) <sup>+</sup>
I-24		LCMS m/z 245.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-25		1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 6.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 2H) °

<p><b>I-26</b></p>		<p>LCMS m/z 265.2 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p><b>I-532</b></p>		<p>LCMS m/z 259.2 (M+H)<sup>+</sup></p>

**【0293】 中間物逆胺甲酸酯酸(I-37)的合成：**



**【0294】** 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (10.1 g, 46.1 mmol, 10.6 mL) 加至(S)-5-側氧四氫呋喃-2-甲酸(5 g, 38.4 mmol)和 DMAP (2.35 g, 19.2 mmol)在  $t\text{-BuOH}$  (50 mL)中之混合物。將混合物在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌 3 h。將混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 5-側氧四氫呋喃-2-甲酸(S)-三級-丁基酯 (**I-28**)(3.9 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.87-4.78 (m, 1H), 2.70-2.43 (m, 3H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

**【0295】** 將  $\text{NaBH}_4$  (8.21 g, 217 mmol)在冰  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL)中之溶液加至 5-側氧四氫呋喃-2-甲酸(S)-三級-丁基酯(10.1 g, 54.2 mmol)在  $\text{THF}$  (60

mL)中之混合物。在 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub> (4.1 g, 108 mmol)分小批加至上述溶液。將混合物在 10°C 下攪拌 3 h。將混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)淬滅並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈無色油之 2,5-二羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(I-29)(4.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.17-4.03 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.57-1.44 (m, 9H)。

【0296】 將 TBDPS-Cl (8.32 g, 30.3 mmol, 7.78 mL)和咪唑(5.15 g, 75.7 mmol)加至 2,5-二羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(4.8 g, 25.2 mmol)在 DCM (40 mL)中之混合物。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 10°C 攪拌 1 h。將混合物用水 (100 mL)稀釋並用 DCM(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(250 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈無色油之 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-2-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(I-30)(8.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.63 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 1.80-1.61 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。

【0297】 將 CDI (333 mg, 2.05 mmol)加至 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-2-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(0.8 g, 1.87 mmol)在 CHCl<sub>3</sub> (10 mL)中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 2 h。將混合物在真空中濃縮以提供呈無色油之 1H-咪唑-1-甲酸(S)-1-(三級-丁氧基)-5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-1-側氧戊-2-基酯(I-31)(976 mg)。

【0298】 將 DMAP (228 mg, 1.87 mmol)和 TEA (378 mg, 3.73 mmol, 0.520 mL)加至 1H-咪唑-1-甲酸(S)-1-(三級-丁氧基)-5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-1-側氧戊-2-基酯(976 mg, 1.87 mmol)和 N-甲基甲胺鹽酸鹽(167 mg, 2.05 mmol)在 CHCl<sub>3</sub> (20 mL)中之混合物。將混合物在 40°C 下攪拌 16 h。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用 DCM(15 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈無色油之 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧

基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-32**)(800 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70-7.61 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 6H), 4.95-4.75 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。

【0299】 將 TBAF (1 M, 1.6 mL)加至 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)戊酸(S)-三級-丁基酯(0.8 g, 1.6 mmol)在 THF (10 mL)中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 2 h。將混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈無色油之 2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-5-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-33**)(0.36 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.94-4.84 (m, 1H), 3.70 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.03-2.87 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

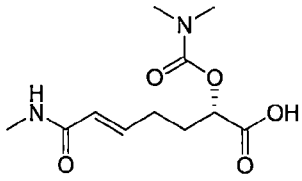
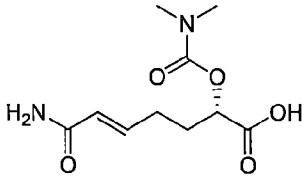
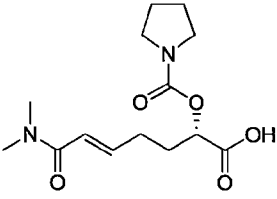
【0300】 在 0°C 下將 DMP (755 mg, 1.78 mmol, 0.551 mL)加至 2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-5-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(0.31 g, 1.19 mmol)在 DCM (20 mL)中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 h。將混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-5-側氧戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-34**)(0.3 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.83-9.76 (m, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 6H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0301】 在 0°C 下將 t-BuOK (156 mg, 1.39 mmol)加至(2-(二甲胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(**I-35**)(310 mg, 1.39 mmol)在 THF (10 mL)中之混合物。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。將 2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-5-側氧戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-34**)(0.3 g, 1.16 mmol)在 THF(5 mL)中加至上述溶液中。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。將所得溶液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈無色油之 7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯酸(S,E)-三級-丁基酯(**I-36**)(0.3 g, 78%產率)。

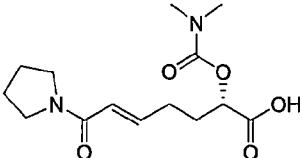
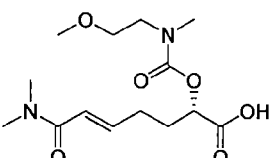
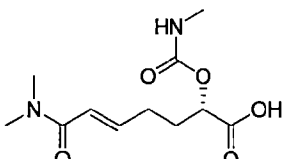
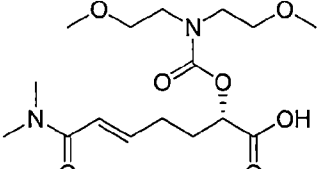
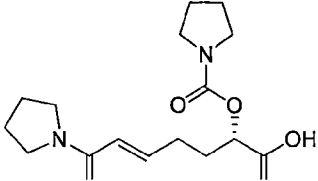
【0302】 在 0°C 下將 TFA (3.08 g, 27 mmol, 2 mL) 加至 7-(二甲胺基)-2-((二甲胺基甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯酸(S,E)-三級-丁基酯(0.3 g, 0.904 mmol) 在 DCM (1 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 3.5 h。將混合物在真空中濃縮及凍乾以提供呈粉紅色油之(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((二甲胺基甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯酸(**I-37**)(250 mg)。

【0303】 將 2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(5.0 g, 41.1 mmol) 和亞磷酸三乙基酯(6.83 g, 41.1 mmol) 之混合物脫氣並用 N<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 160°C 攪拌 8 h。將混合物濃縮並藉由管柱層析法純化以提供呈黃色油之(2-(二甲胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(**I-35**)(4.5 g)。LCMS m/z 224.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20-4.12 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.07-3.01 (d, J = 22 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.35-1.31 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

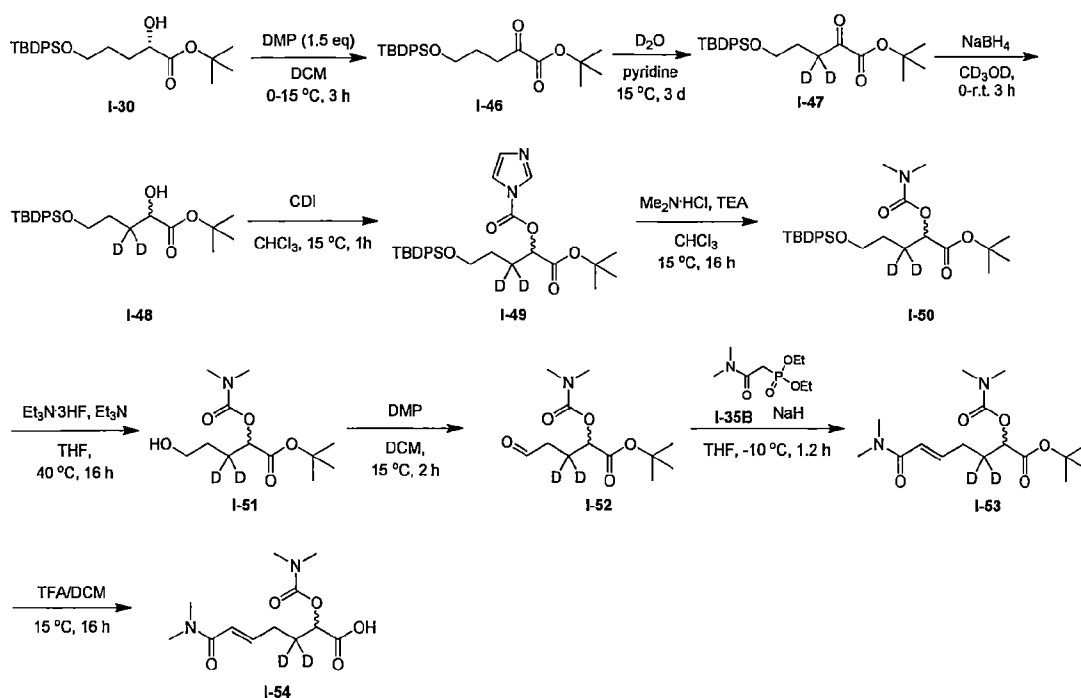
【0304】 根據先前關於 **I-37** 的合成所述之程序使用適當試劑製備下列中間物逆胺甲酸酯酸。

化合物	結構	特性化數據
<b>I-38</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.83 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 16.9 Hz, 6H), 2.88 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。
<b>I-39</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.96-6.75 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.97-3.47 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 9H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H)。
<b>I-40</b>		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.90-6.83 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 6H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 6H)。



I-41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.00-6.87 (m, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 6H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 6H) °
I-42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 6.96-6.75 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.97-3.47 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 9H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H) °
I-43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.28 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.27-5.15 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (d, $J$ $= 4.8$ Hz, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 2H) °
I-44		LCMS $m/z$ 361.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-45		LCMS $m/z$ 325.2 (M+H) <sup>+</sup>

【0305】 氬化逆胺甲酸酯酸(I-54)的合成：



【0306】 在 0°C 下將 DMP (27.8 g, 65.3 mmol) 分批加至 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-2-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(20 g, 46.7 mmol) 在 DCM (200 mL) 中之溶液。在 15°C 下攪拌 18 h 之後，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (300 mL) 中。將水相用 EtOAc (200 mL × 2) 萃取。將合併的有機層(DCM 和 EtOAc) 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 5-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)-2-側氧戊酸三級-丁基酯(I-46)(14 g)。LCMS m/z 449.2 (M+23)<sup>+</sup>。

【0307】 將 D<sub>2</sub>O (10.8 g, 538 mmol) 加至 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-2-側氧-戊酸三級-丁基酯(15.5 g, 26.9 mmol) 在吡啶(32.0 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 24 h。將反應濃縮以產生殘餘物。將殘餘物溶解在吡啶(32.0 mL) 中並添加 D<sub>2</sub>O (10.8 g, 538 mmol)。將混合物在 15°C 下攪拌 72 h。將反應濃縮以第二次產生殘餘物並將殘餘物溶解在吡啶(32.0 mL) 中及添加 D<sub>2</sub>O (10.8 g, 538 mmol)。將反應在 15°C 下攪拌另 24 h。將反應濃縮以產生呈淡黃色油之 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氘基-2-側氧-戊酸三級-丁基酯(I-47)(16 g)。LCMS m/z 451.2 (M+23)<sup>+</sup>。

【0308】 在 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub> (265 mg, 7.00 mmol) 加至 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氘基-2-側氧-戊酸三級-丁基酯(10 g, 23.3 mmol) 在 CD<sub>3</sub>OD (30 mL) 中之溶液。在 0°C 下攪拌 0.25 h 之後，將混合物以 H<sub>2</sub>O

(100 mL)淬滅並以 HCl (1 M)調整 pH = 7。將生成物用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取。將合併的有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氫基-2-羥基-戊酸三級-丁基酯(**I-48**)(7.5 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.64 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 4.09 (s, 1H), 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (br s, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。

【0309】 將二(咪唑-1-基)甲酮(3.16 g, 19.5 mmol)加至 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氫基-2-羥基-戊酸三級-丁基酯(7 g, 16.3 mmol)在三氯甲烷(120 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。獲得所要的化合物(**I-49**)咪唑-1-甲酸[1-三級-丁氧羰基-4-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-2,2-二氫基-丁基]酯，呈在 CHCl<sub>3</sub>(120 mL)中之無色溶液，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS *m/z* 524.3 (M+23)<sup>+</sup>。

【0310】 在 0°C 下將 N-甲基甲胺 HCl (2.10 g, 25.9 mmol)和 TEA (3.28 g, 22.4 mmol)加至咪唑-1-甲酸[1-三級-丁氧羰基-4-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-2,2-二氫基-丁基]酯(8.5 g, 16.2 mmol)在 CHCl<sub>3</sub> (120 mL)中之溶液。在 15 °C 下攪拌之後 88 h，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (100 mL)。分離生成物。將水相用 EtOAc (50 mL × 2)萃取。將合併的有機層(EtOAc 和 DCM)經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈淡黃色油之 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氫基-2-(二甲基胺甲醯氧基)戊酸三級-丁基酯(**I-50**)(8.3 g, 11.6 mmol)。LCMS *m/z* 524.3 (M+23)<sup>+</sup>。

【0311】 將 N,N-二乙基乙胺三氫氟酸鹽(3.73 g, 23.2 mmol)和 TEA (2.93 g, 29.0 mmol)加至 5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-3,3-二氫基-2-(二甲基胺甲醯氧基)戊酸三級-丁基酯(8.3 g, 11.6 mmol)在 THF (100 mL)中之溶液。在 15 °C 下攪拌 16 h 之後，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (200 mL)。將所得混合物用 EtOAc (100 mL × 2)萃取。將合併的有機層濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 3,3-二氫基-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-羥基-戊酸三級-丁基酯(**I-51**)(3.5 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

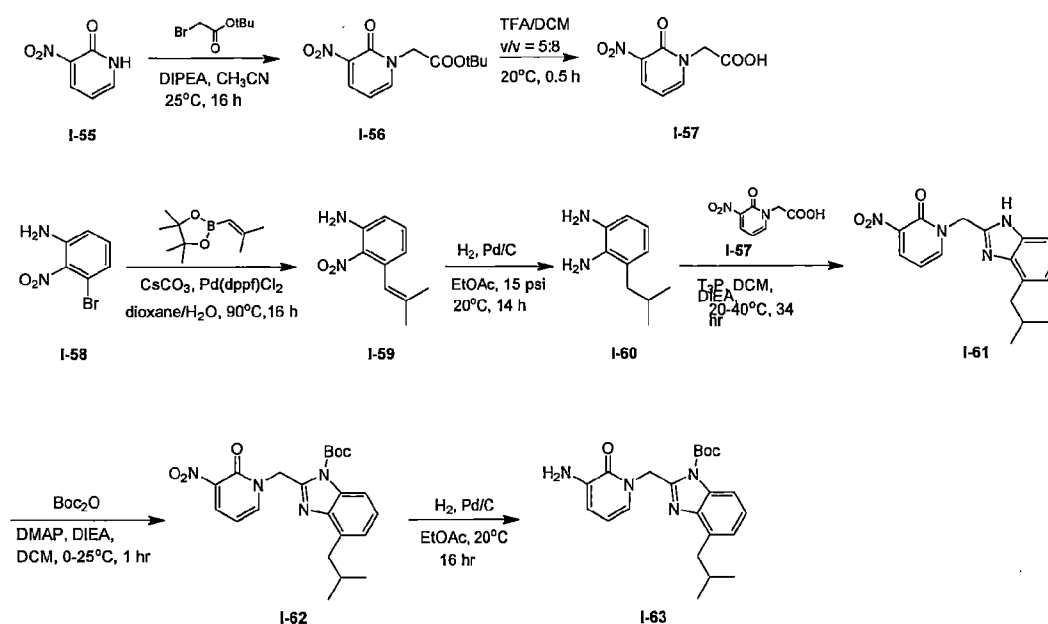
4.88 (s, 1H), 3.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0312】 在 0°C 下將 DMP (8.46 g, 19.9 mmol) 加至 3,3-二氘基-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-羥基-戊酸三級-丁基酯(3.5 g, 13.3 mmol) 在 DCM (50 mL) 中之溶液。在 15 °C 下攪拌 2 h 之後，將混合物用 EtOAc (100 mL) 稀釋並接著倒入 H<sub>2</sub>O (100 mL) 中。白色固體形成及過濾混合物。將濾液分離及濃縮有機層以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 3,3-二氘基-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-側氧-戊三級-丁基酸酯(**I-52**)(2.7 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0313】 在 -10°C 下將 NaH (496 mg, 12.4 mmol, 60% 純度) 加至 (2-(二甲胺基)-2-側氧乙基) 膦酸二乙基酯(**I-35**)(2.77 g, 12.4 mmol) 在 THF (20 mL) 中之溶液，將混合物攪拌 10 min。接著在 -10°C 下將 3,3-二氘基-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(**I-52**)(2.7 g, 10.3 mmol) 在 THF (10 mL) 中之溶液滴加至反應。在 -10°C 下攪拌 1 h 之後，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (100 mL)。將生成物用 EtOAc (50 mL × 3) 萃取。將合併的有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈淡黃色油之 (E)-3,3-二氘基-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(**I-53**)(3.0 g, 8.72 mmol)。LCMS  $m/z$  331.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0314】 將 TFA (20 mL) 加至 (E)-3,3-二氘基-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(3 g, 8.72 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液。在 15 °C 下攪拌 16 h 之後，將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 (E)-3,3-二氘基-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(**I-54**)(1.7 g, 5.39 mmol)。LCMS  $m/z$  275.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0315】 中間物(**I-63**)的合成：



【0316】 在  $25^\circ\text{C}$  下將 2-溴乙酸三級-丁基酯(83.54 g, 428.28 mmol, 63.29 mL, 1.2 eq)和 DIEA (92.25 g, 713.79 mmol, 124.33 mL, 2 eq)加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(50.00 g, 356.90 mmol, 1 eq)在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (600 mL) 中之溶液。將反應混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將混合物在真空中濃縮以移除大部分的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ，用水(1500 mL)稀釋，用  $\text{EtOAc}$  (1500 mL\*2)萃取。將合併的有機層用鹽水(1500 mL\* 2)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈紅色固體之 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯 (**I-56**)(230 g)。

【0317】 將 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(110 g, 432.66 mmol, 1 eq)在  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (250 mL)和  $\text{DCM}$  (400 mL)中之混合物在  $20^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 小時。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(200 mL\*3)洗滌並獲得呈綠色固體之 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸 (**I-57**)(160 g)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.48 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J=7.2$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.50 (t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

【0318】 在  $25^\circ\text{C}$  下將  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (2.97 g, 4.05 mmol, 0.02 eq)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (132.12 g, 405.49 mmol, 2 eq)加至 3-溴-2-硝基-苯胺(44 g, 202.75 mmol, 1 eq)和 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(40.60 g, 223.02 mmol, 1.1 eq)在二噁烷(450 mL) / $\text{H}_2\text{O}$  (45 mL)中之溶液。將混合物在  $90^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將混合物在真空中濃縮以

移除大部分的二噁烷和水，接著用水(450 mL)/EtOAc (350 mL)稀釋和過濾。將濾液分離及將水相用 EtOAc (300 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以產生產物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色液體之 3-(2-甲基丙-1-烯基)-2-硝基-苯胺 (**I-59**)(45 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (s, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 5.03 (br. s, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 6.47 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=8.43 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=8.02 Hz, 1 H)。

【0319】 將 Pd/C (10 g)加至 3-(2-甲基丙-1-烯基)-2-硝基-苯胺(38 g, 197.70 mmol)和 Et<sub>3</sub>N (6.14 g, 60.67 mmol, 8.44 mL)在 MeOH (300 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 20°C 攪拌 14 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈紅色油之 3-異丁基苯-1,2-二胺(**I-60**)(30 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.87 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.85 (dq, J=13.46, 6.75, 6.75, 6.75, 6.75 Hz, 1 H) 2.29 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 6.22 - 6.27 (m, 1 H) 6.32 (t, J=7.52 Hz, 1 H) 6.40 (dd, J=7.58, 1.47 Hz, 1 H)。

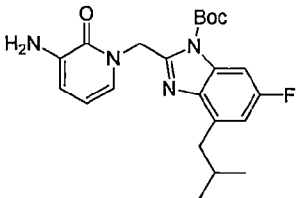
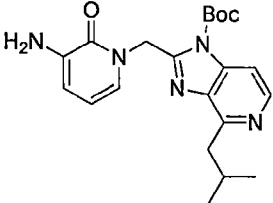
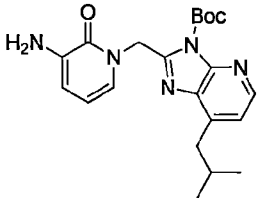
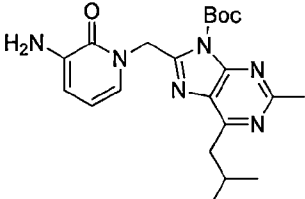
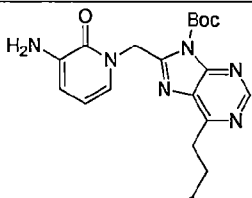
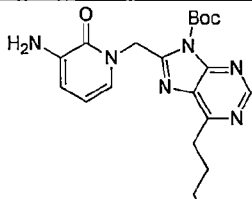
【0320】 在 20°C 下經 16 h 將 T<sub>3</sub>P (127.86 g, 200.92 mmol, 119.49 mL, 50%純度, 1.1 eq)加至 3-異丁基苯-1,2-二胺(30 g, 182.65 mmol, 1 eq) 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(38.00 g, 191.78 mmol, 1.05 eq)、和 DIPEA (47.21 g, 365.30 mmol, 63.63 mL, 2 eq)在 DCM (300 mL)中之混合物。將混合物在 40°C 下攪拌 18 h。將混合物冷卻至 20 °C 及在真空中濃縮。將殘餘物倒入水(300 mL)中。將水相用乙酸乙酯(300 mL\*2)萃取。將合併的有機相用鹽水(250 mL\*2)洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法在矽膠上純化粗製產物以產生呈黃色固體之 1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-61**)(23.9 g, 40%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.47 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=6.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.54 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.69 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0321】 在 0°C 下將 DIEA (2.97 g, 22.98 mmol, 4.00 mL, 1.5 eq) 和 DMAP (93.59 mg, 766.05  $\mu$ mol, 0.05 eq) 加至 1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(5 g, 15.32 mmol, 1 eq) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.01 g, 18.39 mmol, 4.22 mL, 1.2 eq) 在 DCM (50 mL) 中之溶液。接著將反應在 25°C 下攪拌 1h。將有機相在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色固體之 4-異丁基-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-62**)(23.4 g, 90%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.54 (dd,  $J=7.67, 1.97$  Hz, 1 H) 8.29 (dd,  $J=6.80, 1.97$  Hz, 1 H) 7.76 (d,  $J=7.89$  Hz, 1 H) 7.29 (t,  $J=7.89$  Hz, 1 H) 7.09 (d,  $J=7.45$  Hz, 1 H) 6.55 (dd,  $J=7.45, 6.58$  Hz, 1 H) 5.72 (s, 2 H) 2.62 (d,  $J=6.58$  Hz, 2 H) 1.87 (dq,  $J=13.43, 6.62, 6.62, 6.62, 6.62$  Hz, 1 H) 1.70 (s, 9 H) 0.72 (d,  $J=6.58$  Hz, 6 H)。

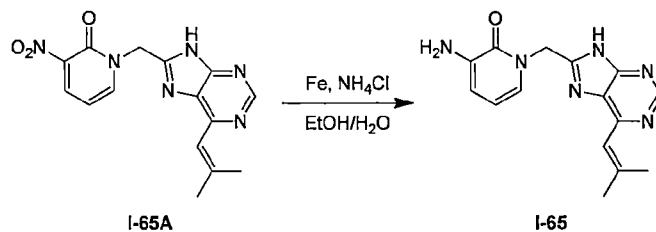
【0322】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (8 g, 58.86 mmol, 10%純度) 加至 4-異丁基-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(25.1 g, 58.86 mmol, 1 eq) 在 EtOAc (300 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 下於 25°C 攪拌 1 小時及接著過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(23.9 g)。 $^1\text{H}$  NMR (**I-63**)(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.71 - 7.79 (m, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 1 H) 7.09 (d,  $J=7.02$  Hz, 1 H) 6.94 (dd,  $J=6.80, 1.53$  Hz, 1 H) 6.50 (dd,  $J=7.24, 1.53$  Hz, 1 H) 6.08 (t,  $J=6.80$  Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 2.65 (d,  $J=7.02$  Hz, 2 H) 1.87 - 2.00 (m, 1 H) 1.63 - 1.72 (m, 9 H) 0.76 (d,  $J=6.58$  Hz, 6 H)。

【0323】 根據關於 **I-63** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-64</b>		LCMS $m/z$ 433.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>

I-67		LCMS m/z 415.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-583		LCMS m/z 398.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-584		LCMS m/z 398.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-591		LCMS m/z 413.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-605		LCMS m/z 411.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-606		LCMS m/z 413.2 (M+H) <sup>+</sup>

【0324】 3-胺基-1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]吡啶-2-酮(I-65)的合成

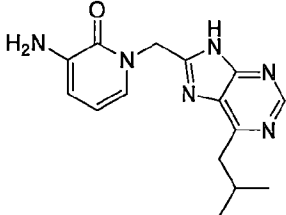
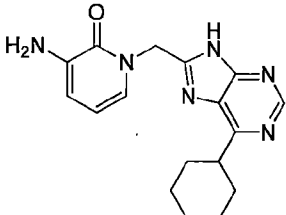
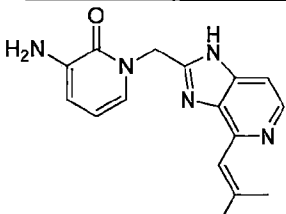
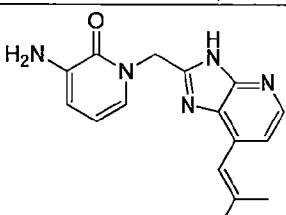
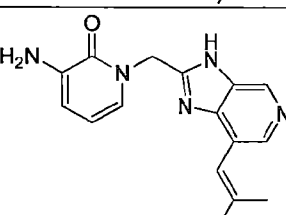


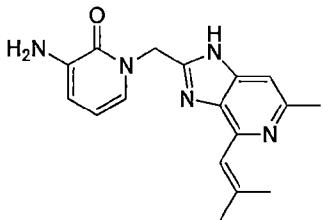
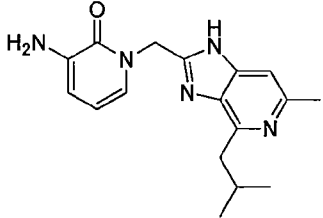
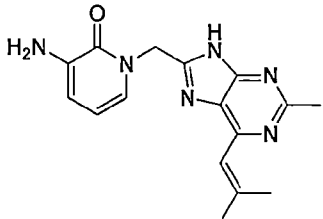
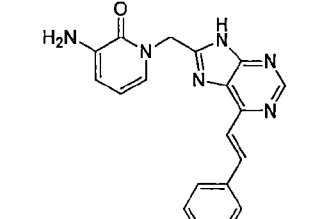
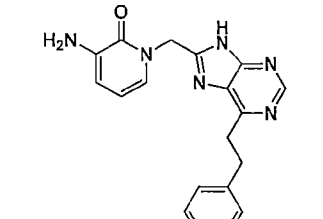
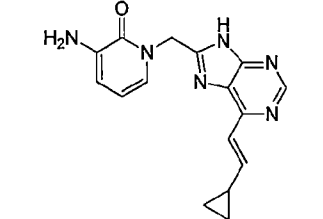
【0325】 在 15°C 下將 1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(100 mg, 306.46 μmol)在 H<sub>2</sub>O (0.5 mL)和 EtOH (2.5 mL)中



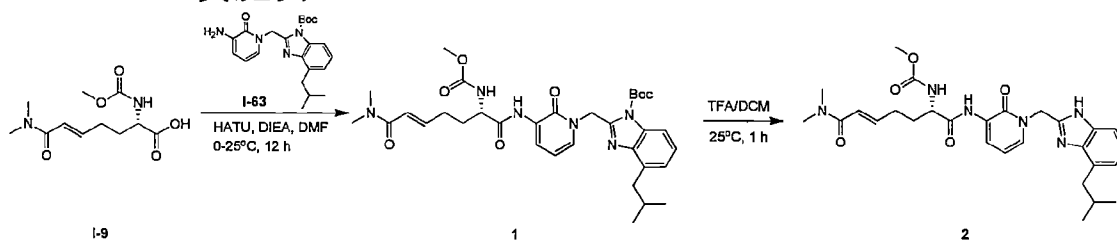
之混合物接著添加 Fe (85.57 mg, 1.53 mmol) ·NH<sub>4</sub>Cl (163.93 mg, 3.06 mmol, 107.14 uL), 及接著將混合物在 80°C 下攪拌 1 hr。將混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生固體。將殘餘物用水 10 mL 稀釋和用 EtOAc 16 mL (8 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 8 mL 洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 3-胺基-1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]吡啶-2-酮(I-65)(100 mg)。LCMS m/z 297.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0326】 根據關於 I-65 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-66		LCMS m/z 299.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-585		LCMS m/z 325.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-586		LCMS m/z 296.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-587		LCMS m/z 296.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-588		LCMS m/z 296.2 (M+H) <sup>+</sup>

I-589		LCMS m/z 311.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-590		LCMS m/z 313.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-592		LCMS m/z 311.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-593		LCMS m/z 345.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-594		LCMS m/z 347.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-607		LCMS m/z 309.2 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0327】 實施例 1 :



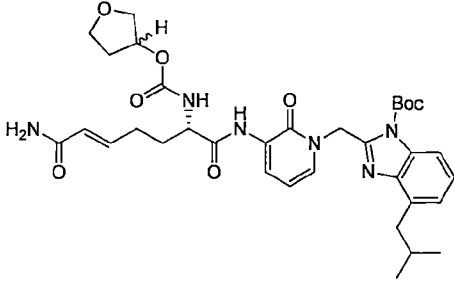
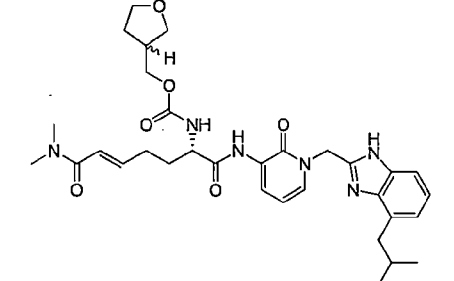
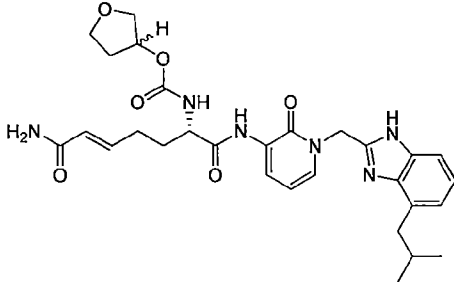
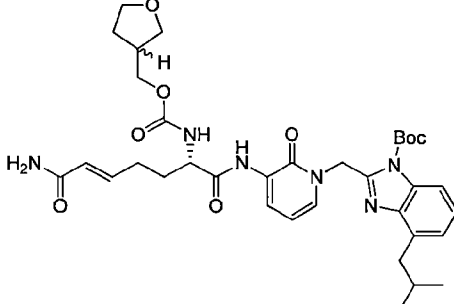
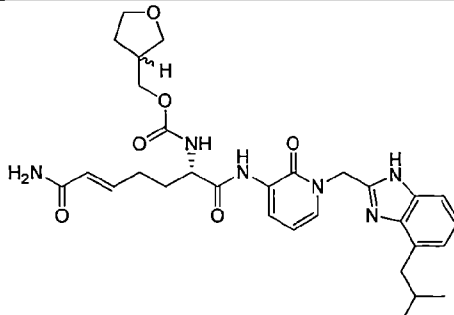
【0328】 將 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-63)(11.6 g, 29.26 mmol)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-9)(23 g, 89.05 mmol)和 DIEA (30.25 g, 234.06 mmol, 40.77 mL)在 DMF (80 mL)中之混合物冷卻至 0°C 接著在 0°C 下將在 DMF (40 mL)中之 HATU (18.91 g, 49.74 mmol, 1.7 eq)滴加至混合物。接著將反應混合物在 25°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入冰 sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (1000 mL)中，並用乙酸乙酯(200 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(500 mL\*2)洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淺綠色泡沫之 2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 1)(25 g, 39.26 mmol, 67%產率)。LCMS m/z 637.3 (M+1)<sup>+</sup>。

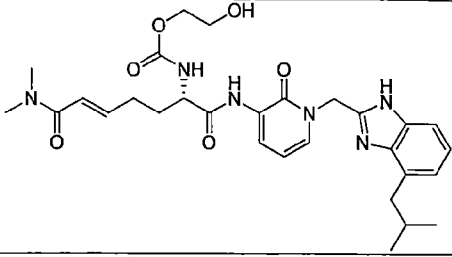
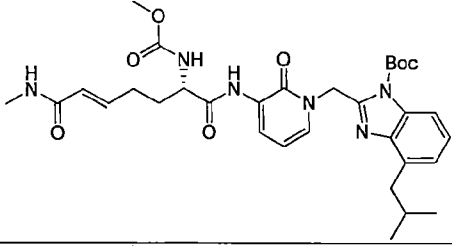
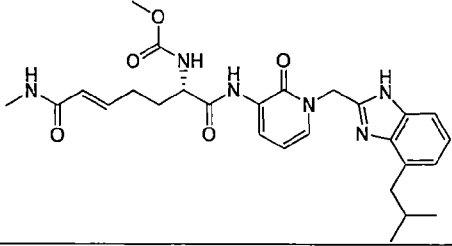
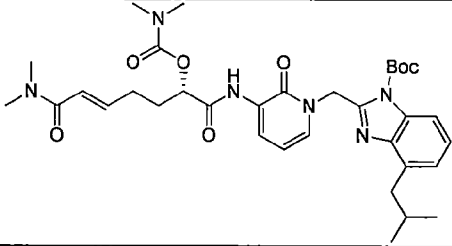
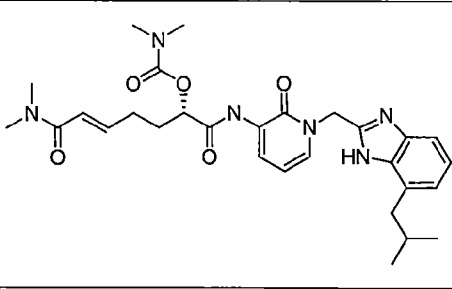
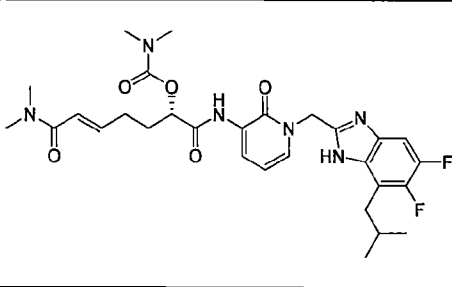
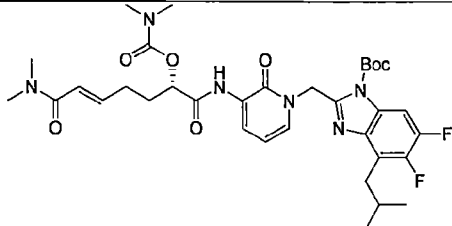
【0329】 在 25°C 下將 TFA (30.80 g, 270.12 mmol, 20.00 mL, 13.76 eq)一次全部加至 2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 1)(12.5 g, 19.63 mmol)在 DCM(100 mL)中之混合物。接著將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。設置兩批平行反應。將兩批平行反應混合物合併並藉由流動 N<sub>2</sub> 將反應混合物乾燥，接著加冰 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 調節 pH 至~8。接著用乙酸乙酯(100 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(200 mL\*1)洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生淺綠色固體。將殘餘物添加乙酸乙酯(100 mL)，一些固體沒有溶解，和將混合物在 60°C 下攪拌 0.5 小時。將混合物過濾以產生呈灰白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 2)(12.1 g, 57%產率)。LCMS m/z 537.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.17 - 12.60 (m, 1 H) 9.27 (br d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 8.26 (br d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 7.68 - 7.81 (m, 1 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.56 (br t, *J*=5.93 Hz, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 1 H) 7.05 (dt,

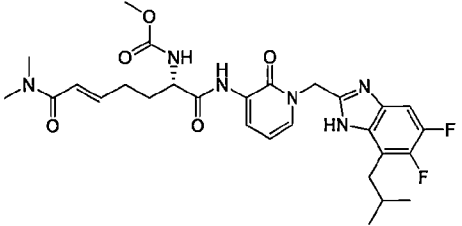
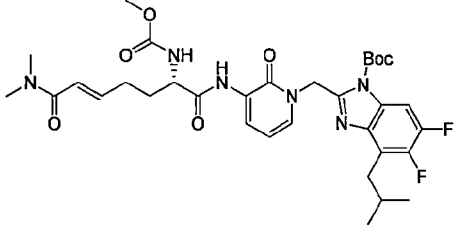
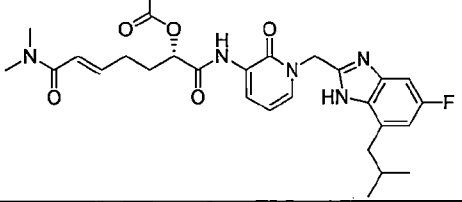
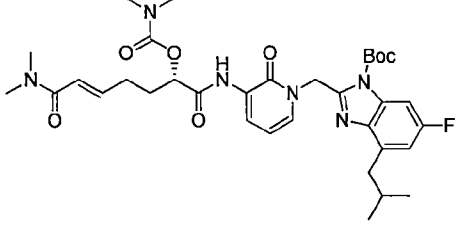
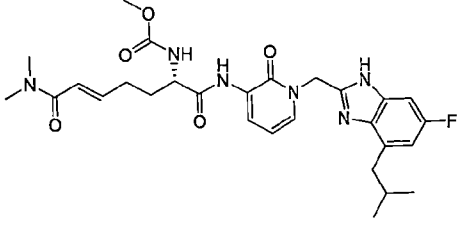
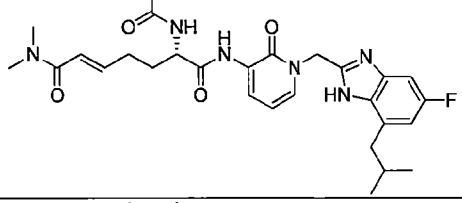
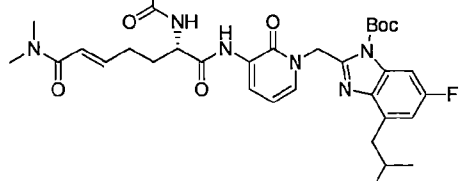
$J=11.92, 7.61$  Hz, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 1 H) 6.53 - 6.68 (m, 1 H) 6.29 - 6.43 (m, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 4.18 (br s, 1 H) 3.55 (br s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 2 H) 1.94 - 2.17 (m, 1 H) 1.65 - 1.94 (m, 2 H) 0.88 (br dd,  $J=18.95, 6.48$  Hz, 6 H)。

【0330】 根據實施例 1 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
3		LCMS m/z 685.3 (M+1) <sup>+</sup>
4		LCMS m/z 585.3 (M+1) <sup>+</sup>
5		LCMS m/z 609.3 (M+1) <sup>+</sup>
6		LCMS m/z 509.3 (M+1) <sup>+</sup>
7		LCMS m/z 713.3 (M+1) <sup>+</sup>
8		LCMS m/z 613.3 (M+1) <sup>+</sup>

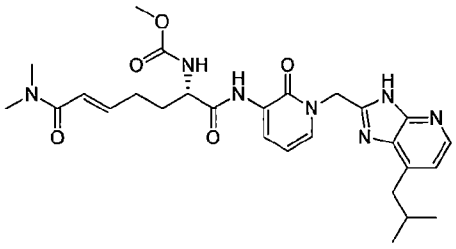
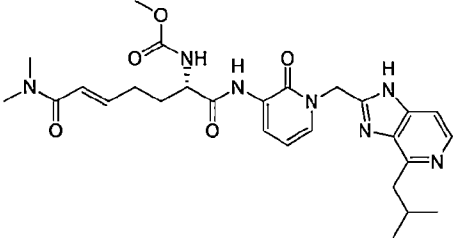
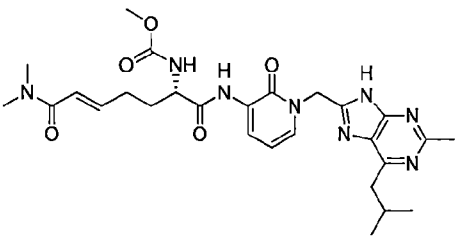
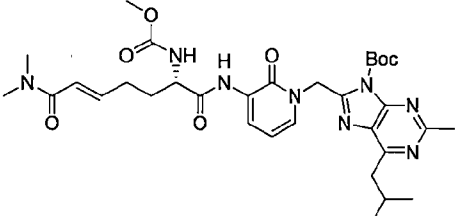
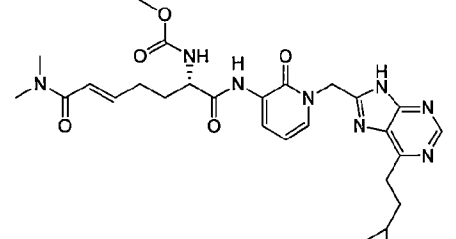
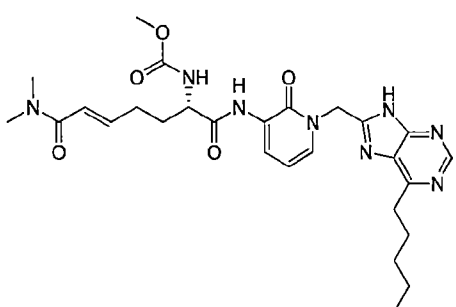
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.25(s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62-6.52 (m, 1H), 6.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.69 (s, 10H), 0.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)
10		LCMS $m/z$ 607.5 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>
11		LCMS $m/z$ 565.3 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>
12		LCMS $m/z$ 679.4 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>
13		LCMS $m/z$ 579.4 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>

14		LCMS m/z 567.1 (M+1) <sup>+</sup>
15		LCMS m/z 623.2 (M+1) <sup>+</sup>
16		LCMS m/z 523.3 (M+1) <sup>+</sup>
17		LCMS m/z 651.4 (M+1) <sup>+</sup>
18		LCMS m/z 551.2 (M+1) <sup>+</sup>
19		LCMS m/z 587.3 (M+1) <sup>+</sup>
20		LCMS m/z 687.4 (M+1) <sup>+</sup>

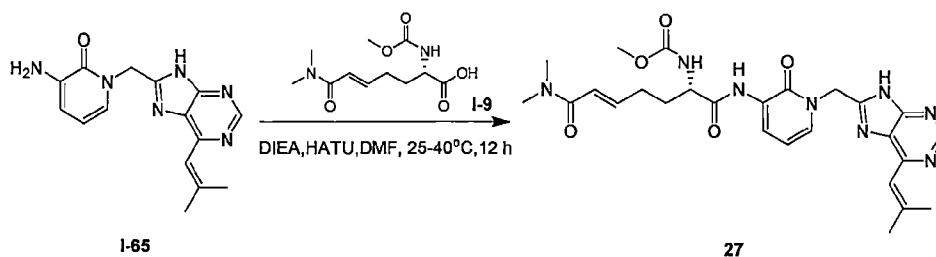
21		LCMS m/z 573.3 (M+1) <sup>+</sup>
22		LCMS m/z 673.5 (M+1) <sup>+</sup>
23		LCMS m/z 569.4 (M+1) <sup>+</sup>
24		LCMS m/z 669.4 (M+1) <sup>+</sup>
25		LCMS m/z 555.2 (M+1) <sup>+</sup>
26		LCMS m/z 568.3 (M+1) <sup>+</sup>
414		LCMS m/z 668.3 (M+1) <sup>+</sup>

396		LCMS m/z 537.1 (M+1) <sup>+</sup>
398		LCMS m/z 650.4 (M+1) <sup>+</sup>
399		LCMS m/z 550.3 (M+1) <sup>+</sup>
401		LCMS m/z 694.4 (M+1) <sup>+</sup>
402		LCMS m/z 594.3 (M+1) <sup>+</sup>
419		LCMS m/z 638.3 (M+1) <sup>+</sup>
421		LCMS m/z 638.3 (M+1) <sup>+</sup>



424		LCMS m/z 538.3 (M+1) <sup>+</sup>
431		LCMS m/z 538.3 (M+1) <sup>+</sup>
442		LCMS m/z 553.2 (M+1) <sup>+</sup>
443		LCMS m/z 653.3 (M+1) <sup>+</sup>
446		LCMS m/z 551.2 (M+1) <sup>+</sup>
447		LCMS m/z 553.2 (M+1) <sup>+</sup>

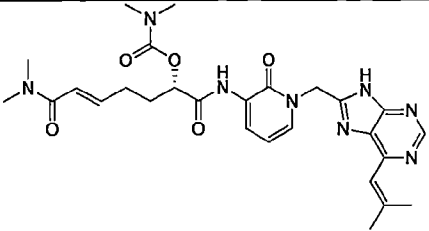
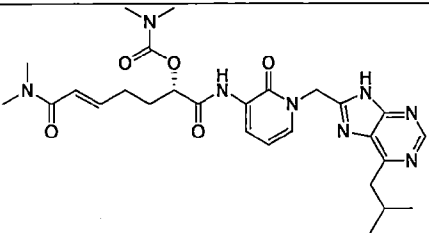
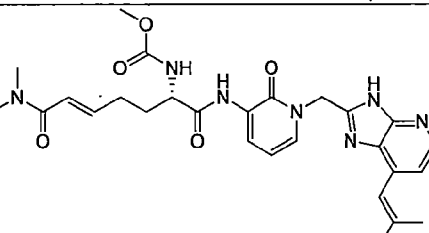
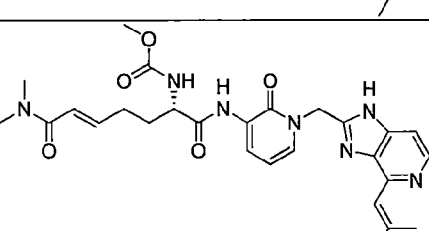
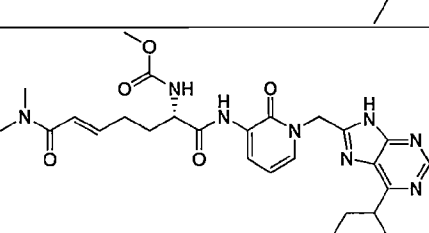
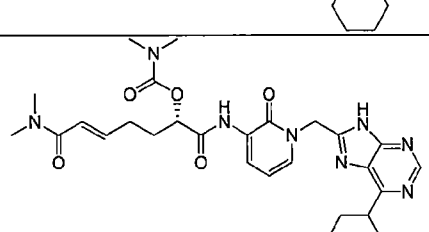
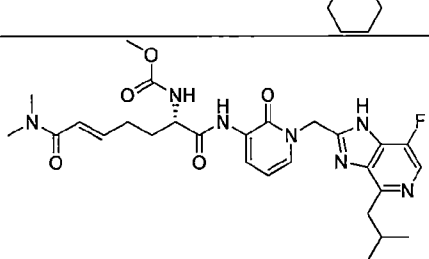
## 【0331】 實施例 2 :

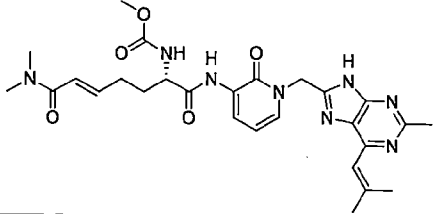
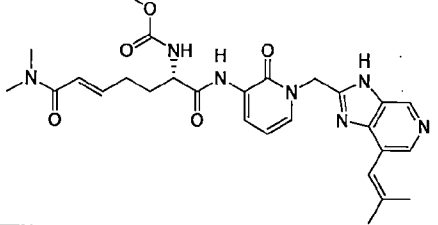
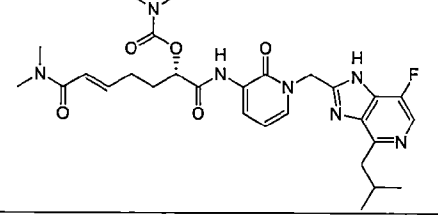
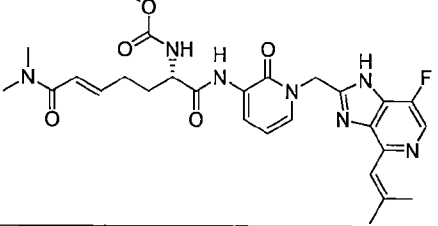
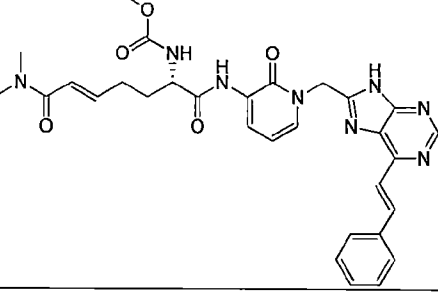
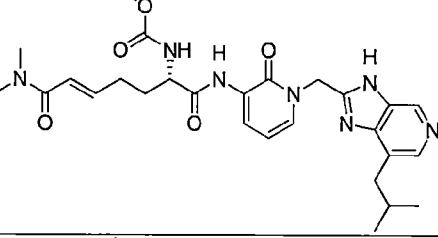
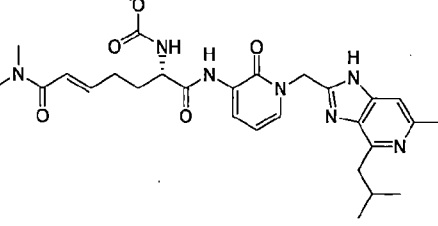


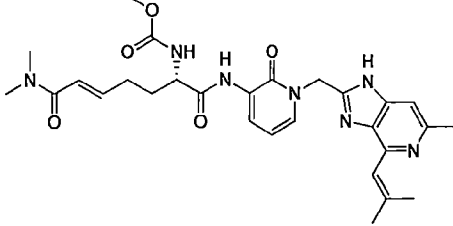
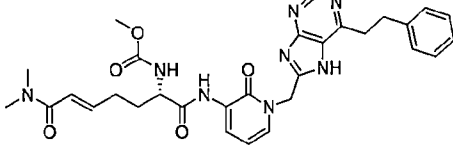
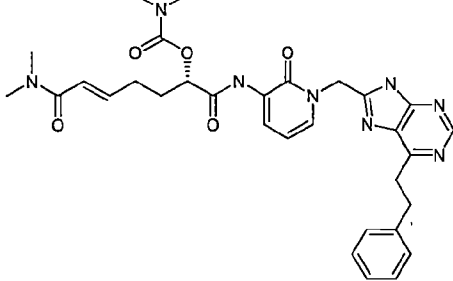
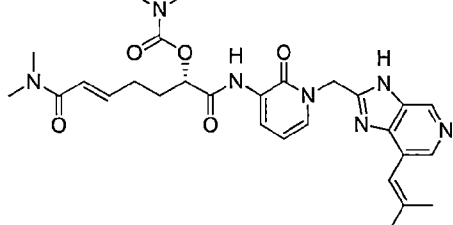
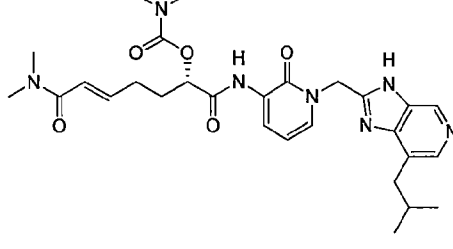
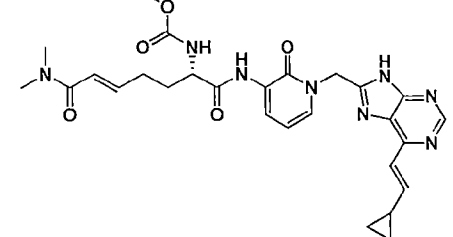
**【0332】** 在 25°C 下將 HATU (508.13 mg, 1.34 mmol)、DIEA (143.93 mg, 1.11 mmol) 加至 3-胺基-1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]吡啶-2-酮 (220 mg, 742.42  $\mu\text{mol}$ ) 和 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (153.40 mg, 593.94  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (2.5 mL) 中之混合物。將混合物在 40°C 下攪拌 12 h。將混合物過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈棕色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯 (化合物 **27**) (91.8 mg, 21% 產率)。LCMS  $m/z$  537.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.43 (br s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 8.27 (dd, J=7.46, 1.59 Hz, 1 H) 7.72 (br d, J=7.95 Hz, 1 H) 7.56-7.64 (m, 1 H) 6.73 (br s, 1 H) 6.54-6.65 (m, 1 H) 6.32-6.43 (m, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 4.14-4.21 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.78-2.87 (m, 3 H) 2.34 (d, J=0.73 Hz, 3 H) 2.17-2.27 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 1.68-1.92 (m, 1 H) 1.66-1.94 (m, 1 H)。

**【0333】** 根據實施例 2 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

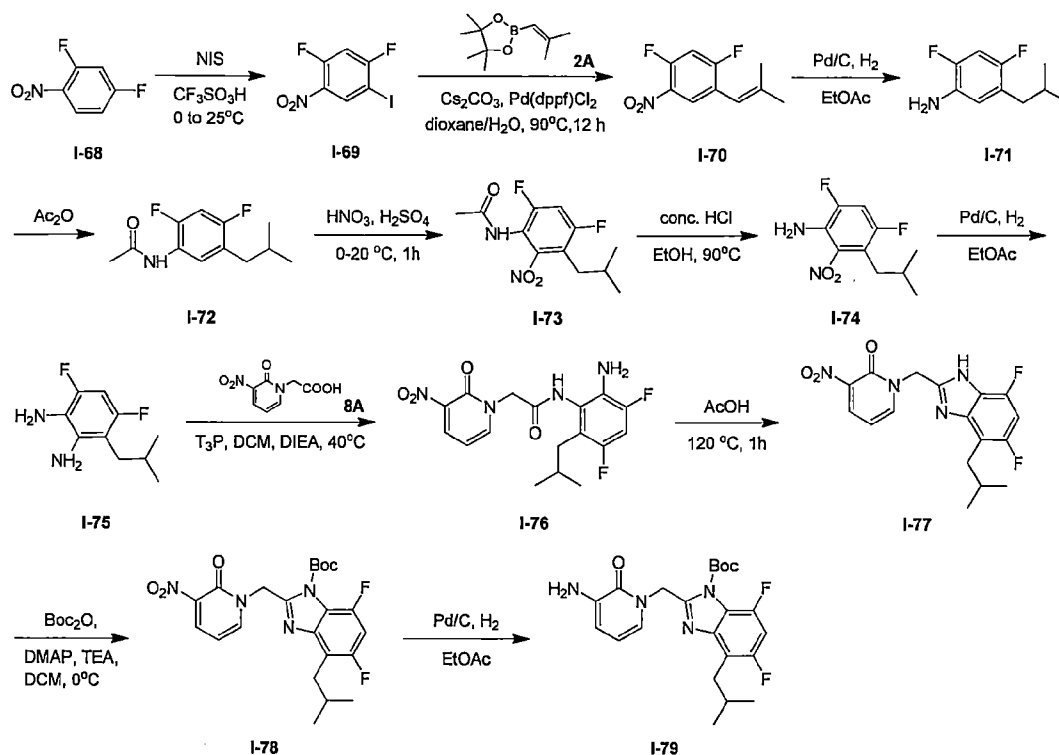
化合物	結構	LCMS 數據
<b>28</b>		LCMS $m/z$ 539.3 (M+1) <sup>+</sup>

422		LCMS m/z 551.3 (M+1) <sup>+</sup>
423		LCMS m/z 553.3 (M+1) <sup>+</sup>
425		LCMS m/z 536.3 (M+1) <sup>+</sup>
426		LCMS m/z 536.3 (M+1) <sup>+</sup>
427		LCMS m/z 565.3 (M+1) <sup>+</sup>
428		LCMS m/z 579.3 (M+1) <sup>+</sup>
441		LCMS m/z 556.3 (M+1) <sup>+</sup>

448		LCMS m/z 551.2 (M+1) <sup>+</sup>
450		LCMS m/z 536.3 (M+1) <sup>+</sup>
451		LCMS m/z 570.3 (M+1) <sup>+</sup>
455		LCMS m/z 554.2 (M+1) <sup>+</sup>
457		LCMS m/z 585.2 (M+1) <sup>+</sup>
460		LCMS m/z 536.3 (M+1) <sup>+</sup>
463		LCMS m/z 552.3 (M+1) <sup>+</sup>

464		LCMS m/z 550.2 (M+1) <sup>+</sup>
479		LCMS m/z 587.3 (M+1) <sup>+</sup>
480		LCMS m/z 601.3 (M+1) <sup>+</sup>
487		LCMS m/z 550.3 (M+1) <sup>+</sup>
489		LCMS m/z 552.3 (M+1) <sup>+</sup>
444		LCMS m/z 549.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0334】 中間物 I-79 的合成：



**【0335】** 在 0°C 下將 NIS (56.89 g, 252.86 mmol) 分小部分加至 2,4-二氟-1-硝基-苯(35.6 g, 223.77 mmol, 24.55 mL) 在  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (177.99 g, 1.19 mol, 104.70 mL) 中之攪拌均勻的溶液，接著將反應混合物升溫至 25°C 並攪拌 12 小時。將混合物用冰-冷水(400 mL)淬滅並用 EtOAc (100 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用飽和亞硫酸鈉水溶液 (sat.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  aq.) (200 mL x 2) 和鹽水(100 mL)洗滌，接著經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1,5-二氟-2-碘-4-硝基-苯 (I-69)(70 g)。

**【0336】** 將 1,5-二氟-2-碘-4-硝基-苯(8 g, 28.07 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(5.62 g, 30.88 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (2.05 g, 2.81 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18.29 g, 56.14 mmol) 在二噁烷(100 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) 中之混合物脫氣並用  $\text{N}_2$  沖洗 3 次，及接著將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於 90°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1,5-二氟-2-(2-甲基丙-1-烯基)-4-硝基-苯(I-70)(3.3 g, 55%產率)。

**【0337】** 將 1,5-二氟-2-(2-甲基丙-1-烯基)-4-硝基-苯(3.3 g, 15.48 mmol)、Pd/C (0.5 g, 10%純度) 在 EtOAc (100 mL) 中之混合物脫氣並用  $\text{H}_2$

沖洗 3 次，及接著將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 40°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 2,4-二氟-5-異丁基-苯胺(I-71)(2.7 g)。LCMS m/z 186.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0338】 將 2,4-二氟-5-異丁基-苯胺(2.7 g, 14.58 mmol)在 Ac<sub>2</sub>O (30 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物倒入冰水 40 mL 中以淬滅 Ac<sub>2</sub>O，接著一些固體分離出來，將混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮以產生呈白色固體之 N-(2,4-二氟-5-異丁基-苯基)乙醯胺(I-72)(2.4 g, 72% 產率)。LCMS m/z 228.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0339】 在 0°C 下將 N-(2,4-二氟-5-異丁基-苯基)乙醯胺(1.2 g, 5.28 mmol)在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12 mL)中之混合物滴加 HNO<sub>3</sub> (998.18 mg, 15.84 mmol, 712.99  $\mu$ l)在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL)中之混合物，及接著將混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物倒入冰水 50 mL 中及接著用 EtOAc 40 mL (20 mL x 2)萃取。將合併的有機相用鹽水 30 mL 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈橙色油之 N-(4,6-二氟-3-異丁基-2-硝基-苯基)乙醯胺(I-73)(3 g)。

【0340】 將 N-(4,6-二氟-3-異丁基-2-硝基-苯基)乙醯胺(3 g, 11.02 mmol)在 HCl (20 mL, 12M)和 EtOH (10 mL)中之混合物在 90°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入冰水 50 mL 中及接著用 EtOAc (20 mL x 2)萃取。將合併的有機層用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL x 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈橙色油之 4,6-二氟-3-異丁基-2-硝基-苯胺(I-74)(0.83 g, 33%產率)。LCMS m/z 231.2 (M+1)<sup>+</sup>

【0341】 將 4,6-二氟-3-異丁基-2-硝基-苯胺(1.36 g, 5.91 mmol)、Pd/C (0.5 g)在 EtOAc(30 mL)中之混合物脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次，及接著將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 30°C 攪拌 5 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 4,6-二氟-3-異丁基-苯-1,2-二胺(I-75)(1.2 g)。

【0342】 將 4,6-二氟-3-異丁基-苯-1,2-二胺(1.2 g, 5.99 mmol)、2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(1.19 g, 5.99 mmol)、DIEA (1.55 g, 11.99 mmol, 1.19 g, 5.99 mmol) 。

2.09 mL)、T<sub>3</sub>P (5.72 g, 8.99 mmol, 5.35 mL)在 DCM (15 mL)中之混合物在 40°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)稀釋並用 DCM(30 mL x 2)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 N-(2-胺基-3,5-二氟-6-異丁基-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺 (I-76)(2.8 g)。

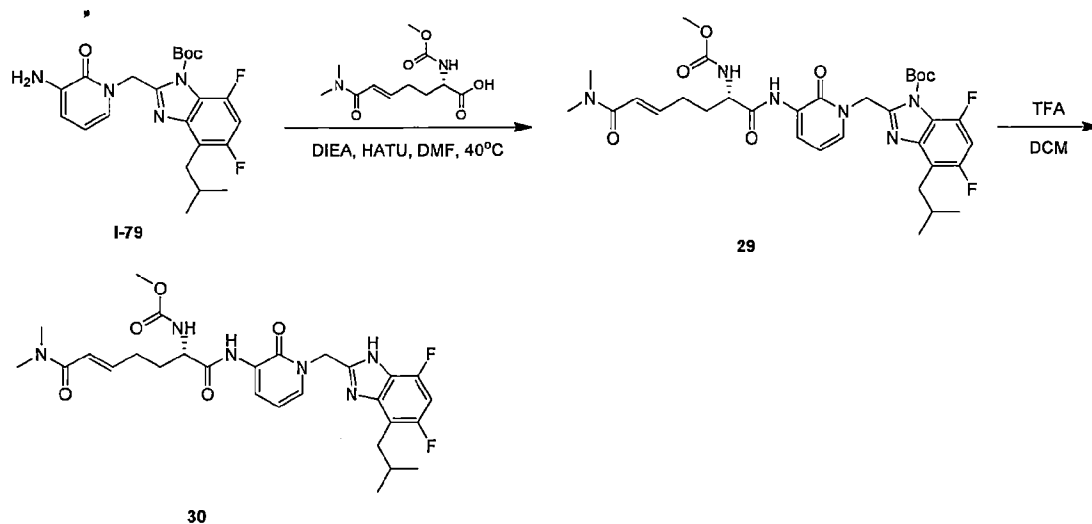
【0343】 將 N-(2-胺基-3,5-二氟-6-異丁基-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(2.8 g, 7.36 mmol,)在 AcOH (30 mL)中之混合物在 120°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物並將殘餘物用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)稀釋及接著用 EtOAc (20 mL x 10)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用 EtOAc (4 mL)和 PE (40 mL)之混合物稀釋並在 20°C 下攪拌 15 mins。將混合物過濾以產生呈棕色固體之 1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (I-77)(1.8 g)。

【0344】 在 0°C 下將 1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(1.75 g, 4.83 mmol)、Boc<sub>2</sub>O (1.37 g, 6.28 mmol, 1.44 mL)在 DCM (20 mL)中之混合物添加 DMAP (59.01 mg, 482.98 umol)和 TEA (733.10 mg, 7.24 mmol, 1.01 mL)及接著將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。在 0°C 下藉由添加 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液(40 mL)將反應混合物淬滅，接著用 DCM (20 mL x 10)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈棕色固體之 5,7-二氟-4-異丁基-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-78)(0.88 g, 39%產率)。

【0345】 將 5,7-二氟-4-異丁基-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.15 g, 324.36 umol)、Pd/C (0.2 g)在 EtOAc (25 mL)中之混合物脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次，及接著將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 20°C 攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-79)(0.15 g)。LCMS m/z 433.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0346】 實施例 3：



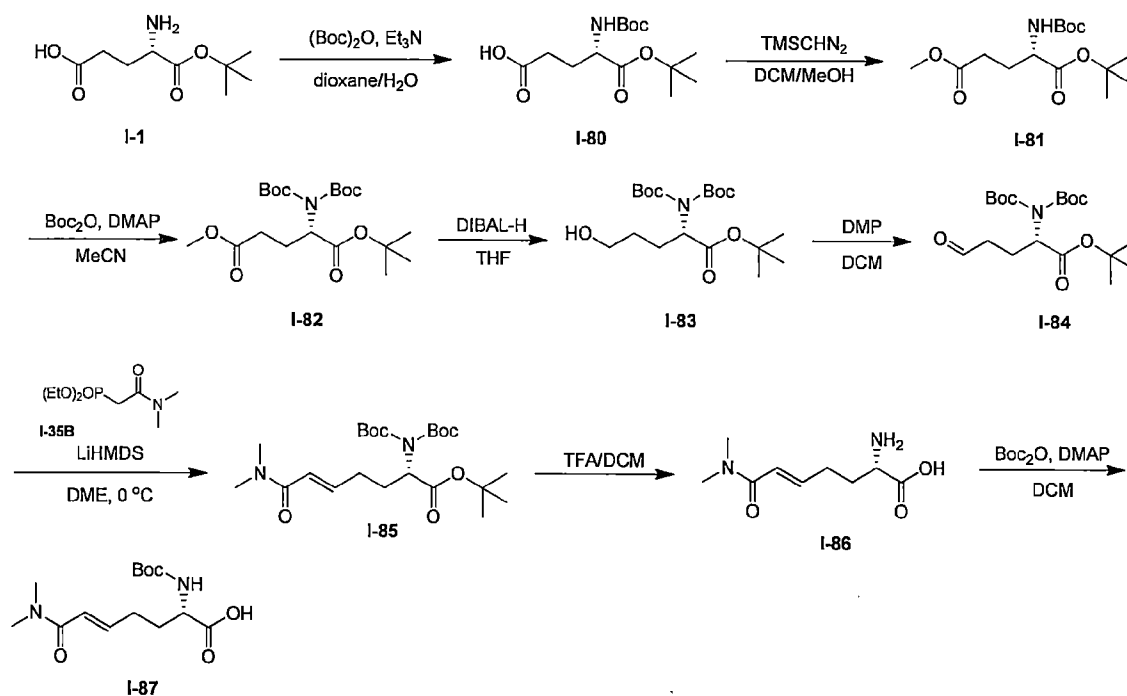


**【0347】** 在 40°C 下將(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(125.41 mg, 485.59  $\mu\text{mol}$ )、2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.14 g, 323.73  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (83.68 mg, 647.45  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (2 mL)中之混合物添加 HATU (184.64 mg, 485.59  $\mu\text{mol}$ )，及接著將混合物在 40°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用 EtOAc (8 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌和在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈棕色膠之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 **29**) 0.1 g, 45%產率)。 $\text{LCMS } m/z$  673.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.28 (s, 1 H) 8.34 (dd,  $J=7.40, 1.65$  Hz, 1 H) 7.79 (br d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.56 (dd,  $J=6.85, 1.71$  Hz, 1 H) 7.29 (t,  $J=11.13$  Hz, 1 H) 6.60 – 6.73 (m, 1 H) 6.37 – 6.48 (m, 2 H) 5.65 (s, 2 H) 4.17 – 4.28 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 2.63 (br d,  $J=6.85$  Hz, 2 H) 2.22 – 2.35 (m, 2 H) 1.83 – 1.98 (m, 2 H) 1.66 – 1.81 (m, 10 H) 0.77 (d,  $J=6.60$  Hz, 6 H)。

**【0348】** 將 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 **29**)(0.1 g, 144.19  $\mu\text{mol}$ )在 TFA (0.5 mL)和 DCM (2 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物倒入 sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. 10

mL 中，接著用 DCM (8 mL x 2) 萃取，將合併的有機層用鹽水 10 mL 洗滌，接著經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 30)(77.9 mg, 92%產率)。LCMS  $m/z$  573.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.00 (br s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 8.21 – 8.31 (m, 1 H) 7.72 (br d,  $J=7.34$  Hz, 1 H) 7.51 – 7.62 (m, 1 H) 6.95 (t,  $J=10.76$  Hz, 1 H) 6.55 – 6.65 (m, 1 H) 6.32 – 6.42 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 4.11 – 4.23 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.69 (br d,  $J=7.34$  Hz, 2 H) 2.17 – 2.30 (m, 2 H) 1.82 – 1.98 (m, 2 H) 1.64 – 1.78 (m, 1 H) 0.82 – 0.92 (m, 6 H)。

**【0349】 中間物 I-86 和 I-87 的合成：**



**【0350】** 將  $\text{Et}_3\text{N}$  (49.7 g, 492 mmol) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (59.1 g, 270 mmol) 加至 (4S)-4-胺基-5-三級-丁氧基-5-側氧-戊酸 (50 g, 246 mmol) 在二噁烷 (150 mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) 中之混合物。將混合物在 25 °C 下攪拌 16 h。將混合物用 NaOH 溶液 (2 M, 800 mL) 和 EtOAc (200 mL) 稀釋。將所得溶液用 NaOH 溶液 (2 M, 200 mL) 萃取。將 HCl (aq., 6M) 加至上述所得水層以調整  $\text{Ph} \sim 5$ 。將所得溶液用 EtOAc (500 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (300 mL)

洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及在真空中濃縮以提供呈橙色油之(S)-5-(三級-丁氧基)-4-((三級-丁氧羰基)胺基)-5-側氧戊酸(**I-80**)(55 g, 73%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.29-4.15 (m,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.53-2.33 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 18H)。

【0351】 在冰浴下將  $\text{TMSCHN}_2$  (2 M, 90.6 mL) 加至(S)-5-(三級-丁氧基)-4-((三級-丁氧羰基)胺基)-5-側氧戊酸(27.5 g, 90.6 mmol) 在 DCM (200 mL) 和 MeOH (200 mL) 中之溶液直到沒有氣體釋放出及溶液變成黃色。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 30 min。將反應混合物在真空中濃縮以提供呈黃色油之 2-((三級-丁氧羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(**I-81**)(46 g, 80%產率, 2 批)。

【0352】 在  $25^\circ\text{C}$  下將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (20 g, 88.1 mmol) 加至 2-((三級-丁氧羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(28 g, 88.2 mmol) 和 DMAP (5.39 g, 44.1 mmol) 在 MeCN (400 mL) 中之混合物，在  $80^\circ\text{C}$  下將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (40 g, 176 mmol) 加至反應混合物。將混合物在  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 h 直到顏色變黑。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(**I-82**)(53 g, 72%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.81-4.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.43 (s, 9H)。

【0353】 在  $-65^\circ\text{C}$  下將 DIBAL-H (95.2 mL, 1M) 加至在直立燒瓶中 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(26.5 g, 63.4 mmol) 在乾 THF (300 mL) 中之溶液。將混合物在  $-65^\circ\text{C}$  下攪拌 30 min。將反應混合物在  $0^\circ\text{C}$  下用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(100 mL) 淬滅，用酒石酸鈉鉀溶液(100 mL) 稀釋，並攪拌 1 h。將混合物用 EtOAc (200 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)-5-側氧戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-84**)(7.5 g, 15%產率) 和呈黃色

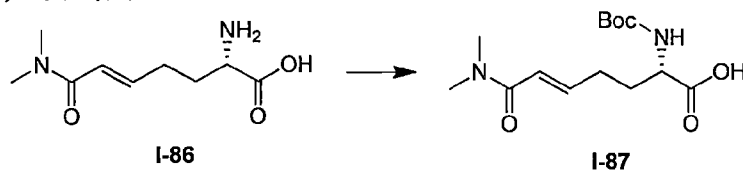
油之 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)-5-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-83**)(33 g, 66%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (dd, *J* = 5.4, 9.2 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.41 (s, 9H)。

【0354】 在冰浴下將德斯馬丁(Dess-Martin)試劑(26.4 g, 62.4 mmol)加至 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)-5-羥基戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-83**)(18.7 g, 48.1 mmol)在 DCM (200 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 30 min。將反應混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(雙(三級-丁氧羰基)胺基)-5-側氧戊酸(S)-三級-丁基酯(**I-84**)(13.5 g, 72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5.1, 9.4 Hz, 1H), 2.64-2.36 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.44 (s, 9H)。

【0355】 在 0°C 下將 LiHMDS (1 M, 2.84 mL)加至 2-二乙氧基磷醯基-N,N-二甲基-乙醯胺(633 mg, 2.84 mmol)在 DME (10 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。接著添加在 DME (5 mL)中之(2S)-2-[雙(三級-丁氧羰基)胺基]-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(1 g, 2.58 mmol)，將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。將混合物添加 H<sub>2</sub>O (50 mL)，並用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 (E,2S)-2-[雙(三級-丁氧羰基)胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸酯(**I-85**)(1.1 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93-6.78 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 6H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.43 (s, 9H)。

【0356】 在 0°C 下將 TFA (5.39 g, 47.28 mmol, 3.50 mL)加至 (E,2S)-2-[雙(三級-丁氧羰基)胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(1.1 g, 2.41 mmol)在 DCM (2.5 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 4 h。將反應在真空中濃縮以產生呈黃色油之 (S,E)-2-胺基-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(**I-86**)(482 mg)。

【0357】 步驟 8: (S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(I-87)的合成



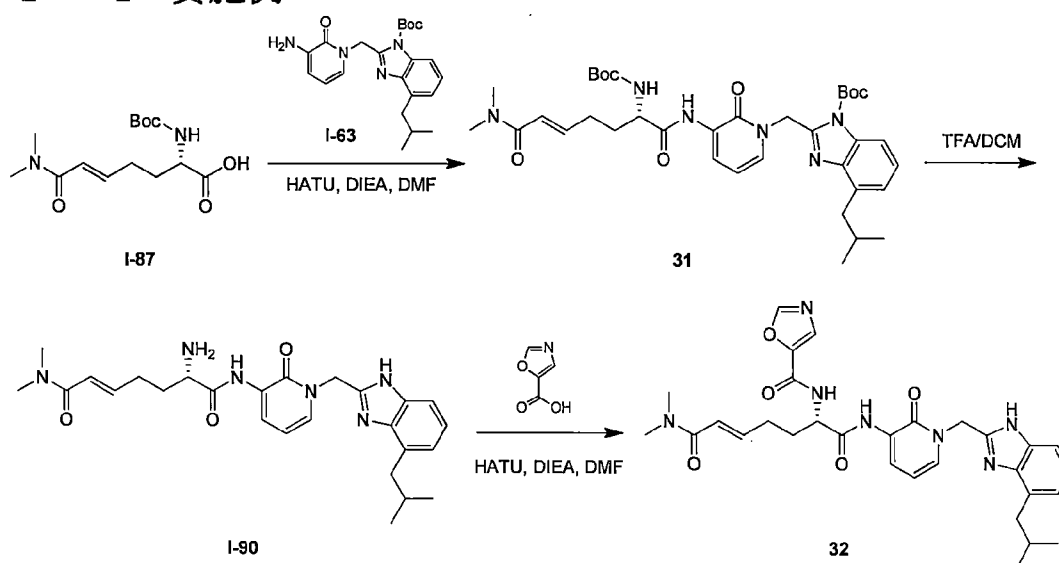
【0358】 在 0°C 下將(Boc)<sub>2</sub>O (2 g, 9.18 mmol)和 DIPEA (2.97 g, 23 mmol)加至(S,E)-2-胺基-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(920 mg, 4.59 mmol)在 DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (60 mL)稀釋，用 DCM (30 mL)洗滌。用 HCl (1M)將水相調整至 Ph~2 並用 DCM(30 mL × 3)萃取。將有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及在真空中濃縮以產生呈黃色油之(S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(I-87)(1.5 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85-6.71 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 6H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0359】 根據 I-87 中所述之程序使用適當的中間物製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
I-88		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.96-6.75 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.97-3.47 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 9H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H)
I-89		LCMS m/z 275.3 (M+1) <sup>+</sup>
I-527		LCMS m/z 272.2 (M+1) <sup>+</sup>

I-528		LCMS m/z 258.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-530		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.74 - 6.88 (m, 1 H) 6.29 (d, J=15.16 Hz, 1 H) 5.90 - 6.13 (m, 1 H) 4.36 (q, J=6.32 Hz, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 2.99 - 3.04 (m, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.89 (s, 7 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.00 - 2.17 (m, 1 H) 1.77 - 1.91 (m, 1 H)

## 【0360】 實施例 4：



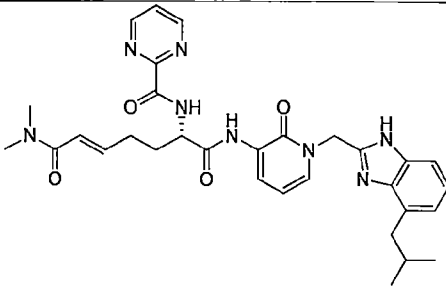
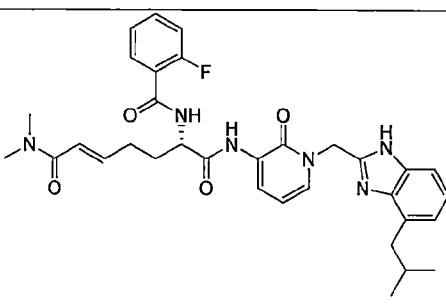
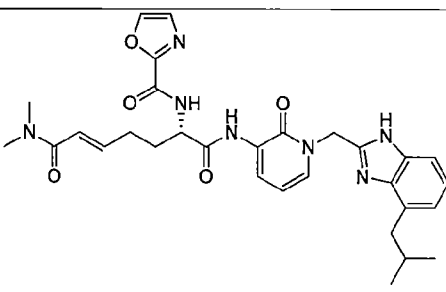
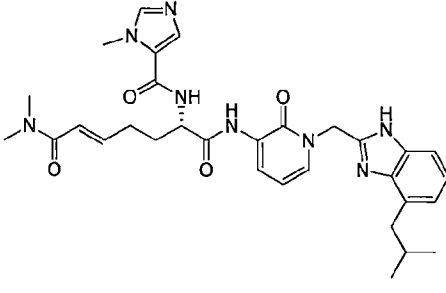
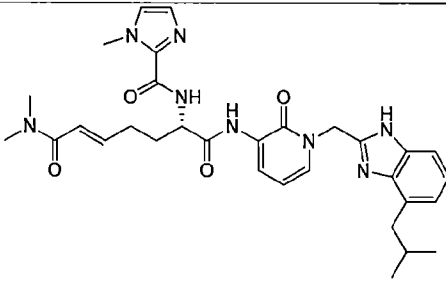
【0361】 在 0°C 下將 HATU (614 mg, 1.61 mmol) 和 DIPEA (313 mg, 2.42 mmol) 加至 (S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (485 mg, 1.61 mmol) 和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (320 mg, 0.807 mmol) 在 DMF (3 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL) 稀釋並用 EtOAc (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL × 3) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法和製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 31) (475 mg, 83% 產率)。LCMS m/z 679.5 (M+1)<sup>+</sup>。

【0362】 在 0°C 下將 TFA (4.62 g, 40.5 mmol, 3.00 mL) 加至 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(1.7 g, 2.50 mmol) 在 DCM (6 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生呈黃色油之(S,E)-6-胺基-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(I-90)(1.48 g, 粗製, TFA)。LCMS m/z 479.2 (M+1)<sup>+</sup>。

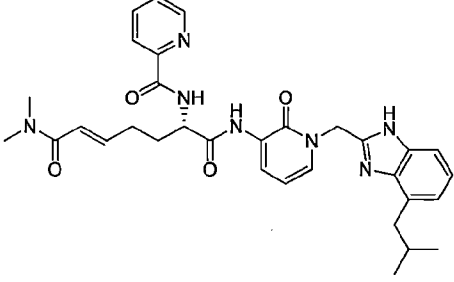
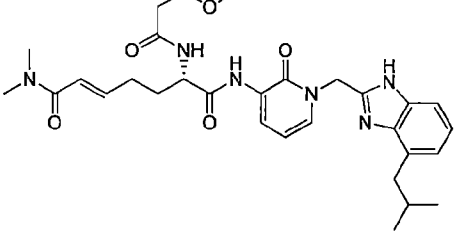
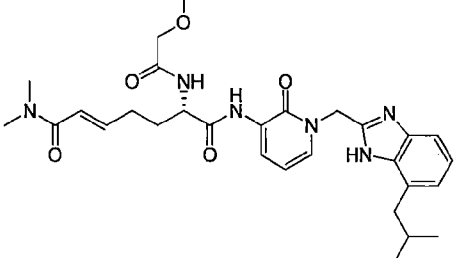
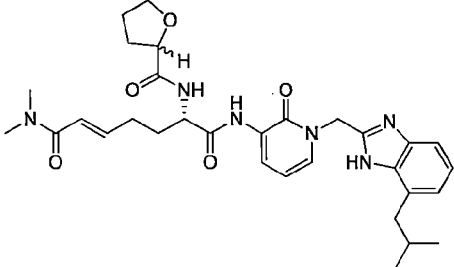
【0363】 在 0°C 下將 HATU (257 mg, 0.675 mmol) 和 DIPEA (131 mg, 1.01 mmol) 加至(S,E)-6-胺基-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(200 mg, 0.337 mmol, TFA) 和 嘔啶-5-甲酸(57.2 mg, 0.506 mmol) 在 DMF (2 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。藉由製備型 HPLC 純化反應混合物以產生呈白色固體之(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嘔啶-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺(化合物 32)(78.5 mg, 39%產率)。LCMS m/z 574.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69-6.56 (m, 1H), 6.4<sub>1</sub>-6.31 (m, 2H), 5.50-5.34 (m, 2H), 4.71-4.58 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.08-1.77 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0364】 根據實施例 4 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

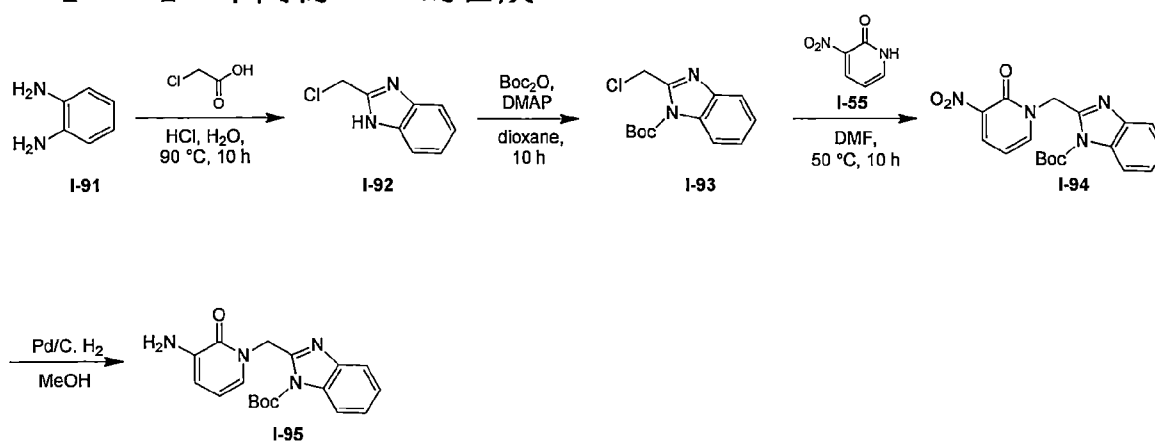
化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------

33		LCMS m/z 585.4 (M+1) <sup>+</sup>
34		LCMS m/z 601.4 (M+1) <sup>+</sup>
35		LCMS m/z 574.3 (M+1) <sup>+</sup>
36		LCMS m/z 587.4 (M+1) <sup>+</sup>
37		LCMS m/z 587.3 (M+1) <sup>+</sup>



38		LCMS m/z 584.4 (M+1) <sup>+</sup>
39		LCMS m/z 565.4 (M+1) <sup>+</sup>
40		LCMS m/z 551.3 (M+1) <sup>+</sup>
41		LCMS m/z 577.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0365】 中間物 I-95 的合成：



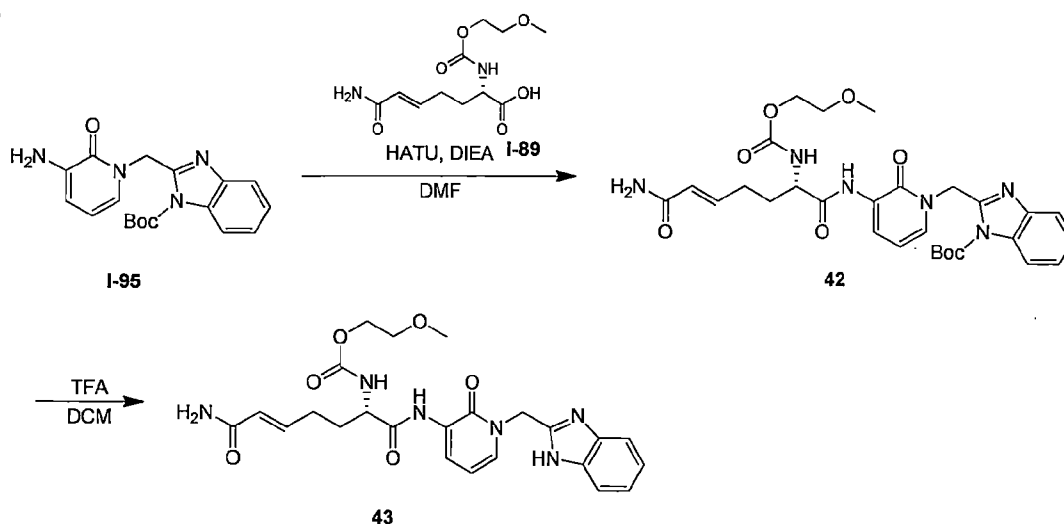
【0366】 將 2-氯乙酸(1.3 g, 13.8 mmol)和苯-1,2-二胺(1.0 g, 9.3 mmol)溶解在 HCl (5 mL)/H<sub>2</sub>O (15 mL)中。將混合物在 100°C 下攪拌 10 h。添加氫氧化銨 (25%-28%)以調整 pH~8。過濾所得懸浮液。將固體殘餘物用水(50 mL)洗滌及接著將其在減壓下乾燥以產生呈黃色固體之 2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑(I-92)(800 mg, 4.8 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.58-7.51 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.92 (s, 2H)。

【0367】 將 2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑(500 mg, 3.0 mmol)溶解在二噁烷(10 mL)中。將 Boc<sub>2</sub>O (720 mg, 3.3 mmol)和 DMAP (366 mg, 3.0 mmol)加至反應混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 10 h。將所得溶液濃縮並藉由管柱層析法純化以產生呈淡黃色油之 2-(氯甲基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-93)(690 mg)。

【0368】 將 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(341 mg, 2.4 mmol)和 TEA (493 mg, 4.9 mmol)加至 2-(氯甲基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(650 mg, 2.4 mmol)在 DMF (3 mL)中之溶液。將混合物在 50°C 下攪拌 10 h。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)稀釋和用水(50 mL)和鹽水(50 mL)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-94)(850 mg)。LCMS m/z 271.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0369】 將 Pd/C (50 mg)(10%水分)加至 2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(400 mg)在 MeOH (30 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 20°C 攪拌 1 hr。過濾之後，將濾液濃縮以產生呈黃色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-95)(350 mg)。

【0370】 實施例 5：



【0371】 將 HATU (354 mg, 930  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (240 mg, 1.86 mmol) 加至(S,E)-7-胺基-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(0.17 g, 620  $\mu\text{mol}$ )和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(211 mg, 620  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (2 mL)中之溶液。將混合物在 30  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 12 小時。將其用 EtOAc (30 mL)稀釋，用鹽水(30 mL $\times$ 2)洗滌。將有機相在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 及製備型-SFC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之所要產物 2-((3-(7-胺基-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 42)(0.1 g, 26%產率)。LCMS  $m/z$  597.1 ( $M+1$ ) $^{+}$ 。

【0372】 在 0 $^{\circ}\text{C}$  下將 TFA (924 mg, 8.10 mmol)加至 2-((3-(7-胺基-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(0.08 g, 134  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (2 mL)中之溶液。將混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 3 小時及在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之所要產物 (1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-甲氧基乙基酯(化合物 43)(0.05 g, 67%產率)。LCMS  $m/z$  497.1 ( $M+1$ ) $^{+}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.10-11.80 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 6.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$

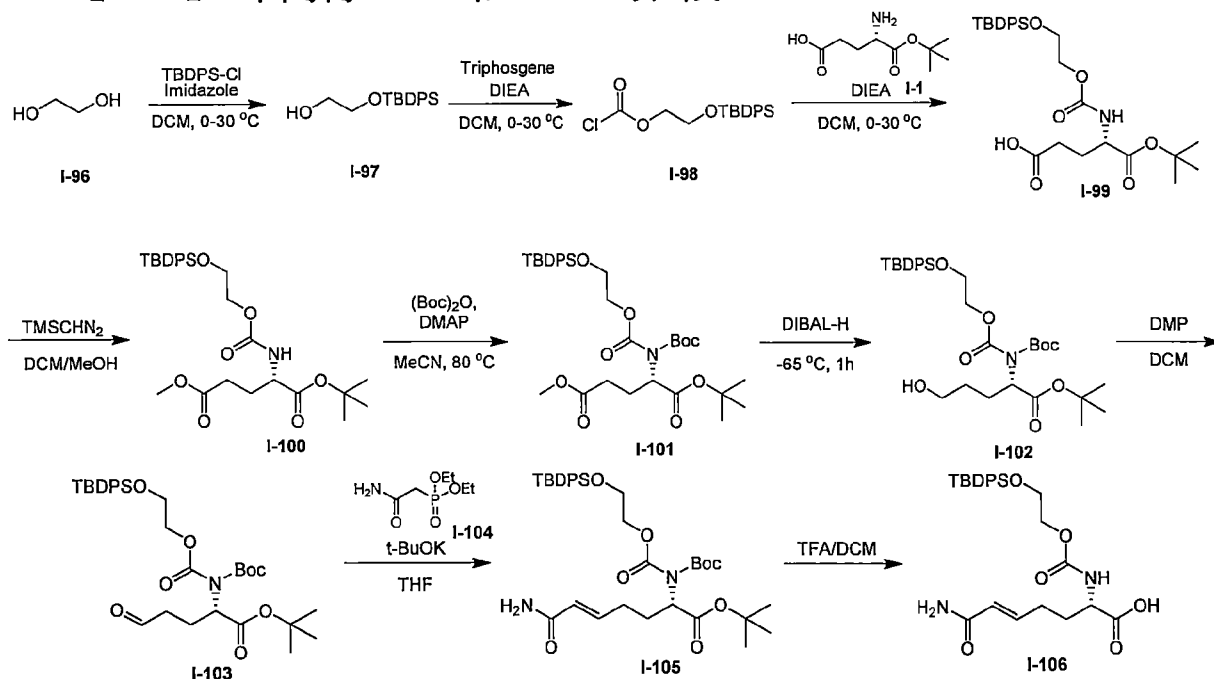
= 15.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H)。

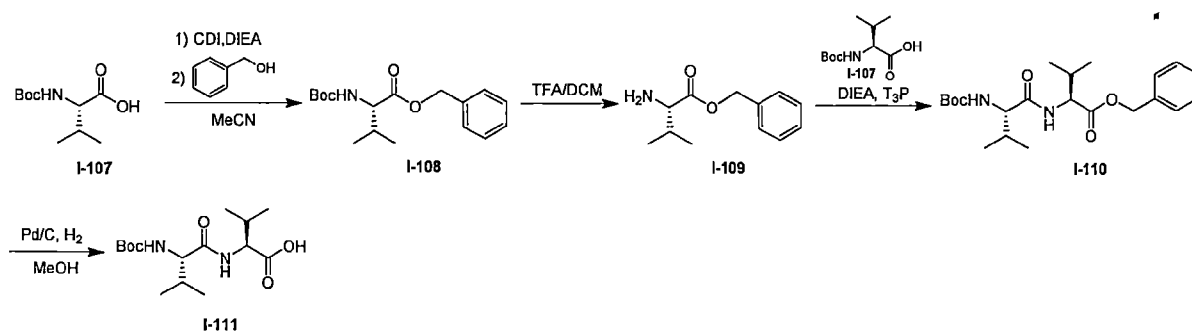
【0373】 根據實施例 6 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
44		LCMS m/z 453.2 (M+1) <sup>+</sup>
45		LCMS m/z 481.3 (M+1) <sup>+</sup>
46		LCMS m/z 557.4 (M+1) <sup>+</sup>
47		LCMS m/z 623.2 (M+1) <sup>+</sup>
48		LCMS m/z 567.2 (M+1) <sup>+</sup>
49		LCMS m/z 467.1 (M+1) <sup>+</sup>
50		LCMS m/z 499.1 (M+1) <sup>+</sup>

51		LCMS m/z 531.0 (M+1) <sup>+</sup>
52		LCMS m/z 617.3 (M+1) <sup>+</sup>
53		LCMS m/z 517.0 (M+1) <sup>+</sup>
54		LCMS m/z 515.2 (M+1) <sup>+</sup>
55		LCMS m/z 515.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0374】 中間物 I-106 和 I-111 的合成：





【0375】 在 0°C 下將 TBDPSCl (354 g, 1.29 mol) 加至乙二醇 (100 g, 1.61 mol) 和咪唑 (219 g, 3.22 mol) 在 DCM (2 L) 中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 30°C 攪拌 2 h。將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (1 L) 中並用 DCM (1 L × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙醇(I-97)(117 g, 389 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73-7.68 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 6H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

【0376】 在 0°C 下將三光氣 (57.8 g, 195 mmol) 分批加至 2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙醇 (117 g, 389 mmol) 和 DIEA (69.8 mL) 在乾 DCM (1000 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 1 hr。將呈無色溶液之在 DCM (1000 mL) 中的氯甲酸 2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基酯(I-98) 使用於下一步驟而無需進一步處理。

【0377】 在 0°C 下經 1 hr 將氯甲酸 2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基酯 (~389 mmol) 在 DCM (1000 mL) 中之溶液加至 (S)-4-胺基-5-(三級-丁氧基)-5-側氧戊酸 (87.1 g, 428 mmol) 和 DIEA (23.3 mL) 在乾 DCM (500 mL) 中之混合物。將反應混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 30°C 攪拌 2 h。將混合物倒入冰水 (1 L) 中。以 HCl (1M) 將生成物調整 pH ~ 3，並用 EtOAc (1 L × 3) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 (S)-10-(三級-丁氧羰基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十三烷-13-酸(I-99) (110 g, 162 mmol)。LCMS m/z 552.1 (M+23)<sup>+</sup>。

【0378】 在 0°C 下經 0.5 hr 將 TMSCHN<sub>2</sub> (2 M, 243 mL) 加至 (S)-10-(三級-丁氧羰基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜

-3-矽雜十三烷-13-酸(110 g, 162 mmol)在 DCM (500 mL)/MeOH (500 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物濃縮以產生呈淡黃色油之 2-(((2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(I-100)(100 g)。LCMS m/z 566.4 (M+23)<sup>+</sup>。

【0379】 在 80°C 下經 0.5 hr 將(Boc)<sub>2</sub>O (169 mL, 736 mmol) 滴加至 2-(((2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙氧基)羰基)胺基)戊二酸(S)-1-三級-丁基酯 5-甲基酯(100 g, 184 mmol)和 DMAP (112 g, 920 mmol)在 MeCN (1 L)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 16 h。將所得溶液濃縮，用 EtOAc (1 L)稀釋並接著倒入 H<sub>2</sub>O (1 L)中。將生成物用 EtOAc (1 L × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之(2S)-O1-三級-丁基-O5-甲基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]戊二酸酯(I-101)(51 g, 53.9 mmol)。LCMS m/z 666.3 (M+23)<sup>+</sup>。

【0380】 在-65°C 下經 0.5 hr 將 DIBAL-H (1 M, 382 mL)滴加至(2S)-O1-三級-丁基-O5-甲基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]戊二酸酯(41 g, 63.7 mmol)在 THF (500 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於-65°C 攪拌 1 hr。將反應在-65°C 下用 EtOAc (500 mL)淬滅。在 0°C 下將混合物倒入飽和酒石酸鈉鉀(1 L)中並在相同溫度下攪拌 1 hr。將所得溶液用 EtOAc (1 L × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之(2S)-三級-丁基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-5-羥基-戊酸酯(I-102)(15 g, 14.6 mmol)。LCMS m/z 638.1 (M+23)<sup>+</sup>。

【0381】 在 0°C 下將 DMP (12.4 g, 29.2 mmol)加至(2S)-三級-丁基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-5-羥基-戊酸酯(15 g, 14.6 mmol)在乾 DCM (200 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 2 h。將所得懸浮液通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之(2S)-三級-丁基-2-[三級-

丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-5-側氧-戊酸酯(**I-103**)(9.7 g, 10.8 mmol)。LCMS  $m/z$  636.3 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0382】 在-10°C下將 *t*-BuOK (2.74 g, 24.4 mmol)加至(2-胺基-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(**I-104**)(4.77 g, 24.4 mmol)在 THF (250 mL)中之溶液。將反應混合物在-10°C下攪拌 0.5 hr。接著在-10°C下經 1 hr 將(2*S*)-三級-丁基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-5-側氧-戊酸酯(**I-103**)(15 g, 12.2 mmol)在 THF (50 mL)中之溶液滴加至反應混合物。將生成物在-10°C下攪拌另 1 hr。將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (500 mL)中並用 EtOAc (500 mL × 3)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之(*E,2S*)-三級-丁基-7-胺基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-7-側氧-庚-5-烯酸酯(**I-105**)(5.60 g, 8.55 mmol)。LCMS  $m/z$  677.4 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0383】 將 TFA (405 mmol, 30 mL)加至(*E,2S*)-三級-丁基-7-胺基-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-7-側氧-庚-5-烯酸酯(9.6 g, 14.7 mmol)在 DCM(120 mL)中之溶液。將混合物在 25°C下攪拌 2 h。將混合物用 EtOAc (100 mL)稀釋並用飽和 NaHCO<sub>3</sub>調整 pH~3。將生成物用 EtOAc (300 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之(*S,E*)-10-(5-胺基-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一烷-11-酸(**I-106**)(1.6 g, 2.95 mmol)。LCMS  $m/z$  499.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0384】 在 0°C下將 CDI (4.48 g, 27.6 mmol)和 DIEA (5.35 g, 41.4 mmol, 7.23 mL)加至(*S*)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酸(**I-107**)(3 g, 13.8 mmol)在 MeCN (5 mL)中之溶液。將混合物在 25°C下攪拌 1 hr。接著將苯基甲醇(2.24 g, 20.7 mmol, 2.15 mL)加進上述反應。將混合物在 25°C下攪拌另 2 h。將所得溶液濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用 EtOAc (300 mL)稀釋並用 H<sub>2</sub>O (200 mL)洗滌。將有機相濃縮並藉由管柱層析法純化以



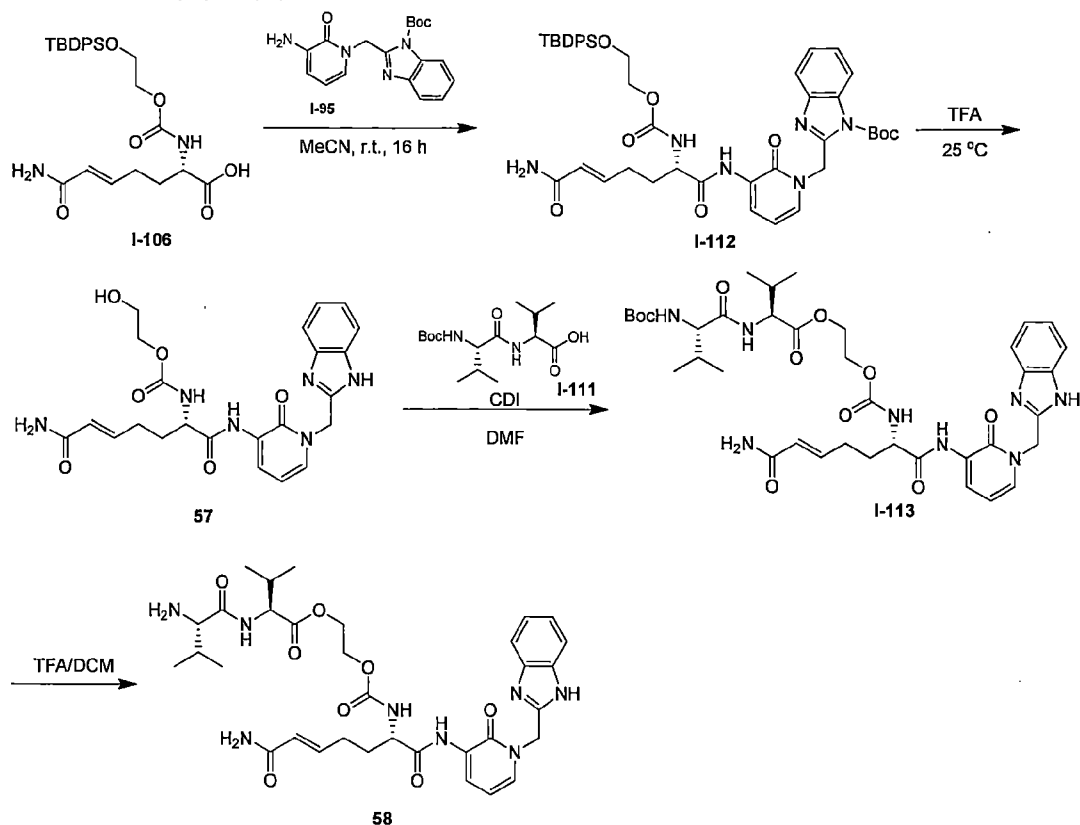
提供呈淡黃色油之 2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酸(S)-苯甲基酯 (**I-108**)(3.8 g, 12.2 mmol)。LCMS  $m/z$  330.1 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0385】 將 TFA (15 mL)加至苯甲基 (S)-苯甲基 2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酸酯(benzyl (S)-benzyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoate, 3.8 g, 12.4 mmol)在 DCM (30 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (100 mL)稀釋並以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 調整 pH~8。將生成物用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈淡黃色油之 2-胺基-3-甲基丁酸(S)-苯甲基酯 (**I-109**)(3.00 g)。LCMS  $m/z$  208.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0386】 在 0°C 下將 T<sub>3</sub>P (18.4 g, 29.0 mmol, 17.2 mL)和 DIEA (5.61 g, 43.4 mmol, 7.58 mL)加至(S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酸 (3.77 g, 17.4 mmol)在 MeCN (50 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 0.5 hr。接著將 2-胺基-3-甲基丁酸(S)-苯甲基酯(3 g, 14.5 mmol)加進反應混合物中並在 25°C 下攪拌額外的額外的 18 h。將反應濃縮，用 EtOAc (100 mL)萃取和用水(100 mL)洗滌。將有機相濃縮並藉由管柱層析法純化以提供呈淡黃色油之 2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(S)-苯甲基酯(**I-110**)(1.5 g, 3.65 mmol)。LCMS  $m/z$  407.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0387】 將 Pd(OH)<sub>2</sub> (518 mg)加至苯甲基 (S)-苯甲基 2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸酯(benzyl (S)-benzyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl butanamido)-3-methylbutanoate, 1.50 g, 3.69 mmol)在 MeOH (30 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 25°C 攪拌 16 h。將所得懸浮液通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮以產生呈白色固體之(S)-2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(**I-111**)(1.00 g, 3.16 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J$  = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.95-0.78 (m, 12H)。

## 【0388】 實施例 6：



【0389】 在 0°C 下將 HATU (787 mg, 2.07 mmol) 和 DIEA (401 mg, 3.10 mmol) 加至 (S,E)-10-(5-胺基-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一烷-11-酸 (600 mg, 1.03 mmol) 和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (423 mg, 1.24 mmol) 在 MeCN (1 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將所得溶液倒入 H<sub>2</sub>O (100 mL) 並用 EtOAc (100 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色固體之 2-((3-(10-(5-胺基-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯 (**I-112**) (1 g)。LCMS m/z 821.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0390】 將 2-((3-(10-(5-胺基-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯 (900 mg, 1.10 mmol) 加進 TFA (18 mL) 中。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物濃縮以產生殘

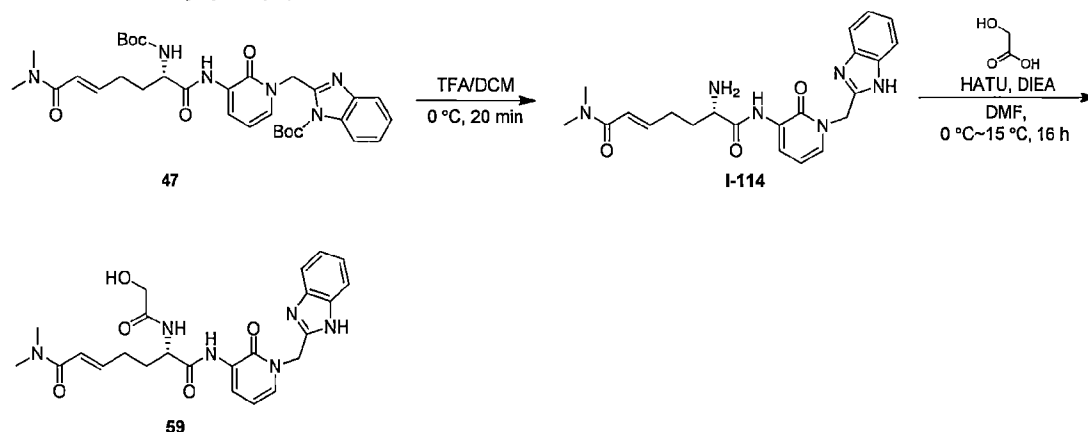
餘物。將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋和以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 調整 pH~8。將生成物凍乾以產生殘餘物，其藉由製備型 HPLC 純化以產生呈白色固體之 (1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯(化合物 57)(250 mg)。LCMS m/z 483.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0391】 將 CDI (101 mg, 622 μmol)和 DMAP (75.9 mg, 622 μmol) 加至(S)-2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(I-111)(197 mg, 622 μmol)在 DMF(2 mL)中之溶液。將混合物在 10 °C 下攪拌 1 hr。接著將(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯(化合物 57)(150 mg, 311 μmol)加進上述反應混合物中並將所得在 60 °C 下攪拌 72 h。將反應混合物倒入 H<sub>2</sub>O (20 mL)中並用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併的有機層濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(S)-2-(((S,E)-1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(I-113)(50 mg)。LCMS m/z 781.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【0392】 將 TFA (4.62 g, 40.5 mmol, 3 mL)加至 2-((S)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(S)-2-(((S,E)-1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(80 mg, 102 μmol)在 DCM (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 15 °C 下攪拌 1 hr。將所得溶液濃縮以產生殘餘物並藉由製備型 HPLC 純化以提供呈白色固體之 2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸(S)-2-(((S,E)-1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(化合物 58)(33.8 mg)。LCMS m/z 681.3 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz,

2H), 7.32 (br s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.63-6.52 (m, 1H), 6.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.33-4.09 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.73-0.93 (m, 12H)。

【0393】 實施例 7：

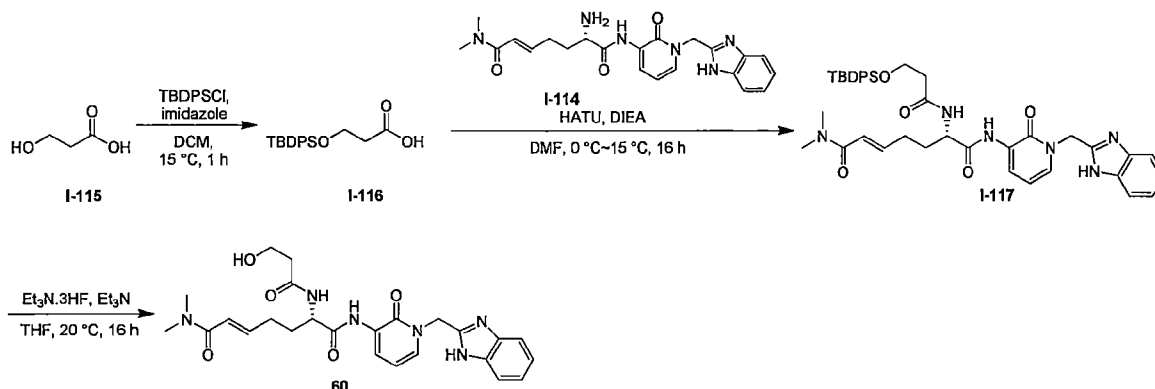


【0394】 在  $0^{\circ}\text{C}$  下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL) 加至 2-[[3-[[*(E,2S)*]-2-(三級-丁氧羰基胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.3 g, 482  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (3 mL) 中之混合物。將混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 20 min。將混合物在室溫下濃縮以產生呈淺棕色油之(*E,6S*)-6-胺基-*N'*-[1-(1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-*N,N*-二甲基-庚-2-烯二醯胺(**I-114**)(0.25 g, TFA 鹽)。LCMS  $m/z$  423.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0395】 在  $0^{\circ}\text{C}$  下將 HATU (162 mg, 426  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIEA (73.4 mg, 568  $\mu\text{mol}$ , 99.0  $\mu\text{L}$ ) 加至 2-羥基乙酸(32.4 mg, 426  $\mu\text{mol}$ , 25.9  $\mu\text{L}$ ) 和(*E,6S*)-6-胺基-*N'*-[1-(1*H*-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-*N,N*-二甲基-庚-2-烯二醯胺(0.12 g, 284  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將混合物在  $15^{\circ}\text{C}$  下攪拌 16 h。將反應混合物(以較小規模組合)用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用水 (10 mL)、和鹽水(10 mL) 洗滌。將有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(*S,E*)-*N*7-(1-((1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-羥乙醯胺基)-*N*1,*N*1-二甲基庚-2-烯二醯胺(化合物 **59**)(28 mg, 20% 產率)。LCMS  $m/z$  481.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.40 (s,

1H), 8.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.63-6.54 (m, 1H), 6.44 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.39-6.31 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H)。

【0396】 實施例 8：



【0397】 將咪唑(1.51 g, 22.2 mmol)加至 3-羥基丙酸(1 g, 11.1 mmol)和 TBDPSCl (3.66 g, 13.32 mmol, 3 mL)在 DCM (30 mL)中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。將混合物用鹽水(15 mL × 2)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 3-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基丙酸(I-116)(1.5 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72-7.65 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.00-3.92 (m, 2H), 2.62 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.13-1.04 (m, 9H)。

【0398】 在 0°C 下將 HATU (127.57 mg, 336  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA (72.3 mg, 559  $\mu\text{mol}$ , 97.4  $\mu\text{L}$ )加至(E,6S)-6-胺基-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺(0.15 g, 279.59  $\mu\text{mol}$ , TFA 鹽)和 3-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基丙酸(184 mg, 559  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (3 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 16 h。將混合物用水(10 mL)稀釋並用 EtOAc (30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(E,6S)-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-6-[3-[三級-丁基

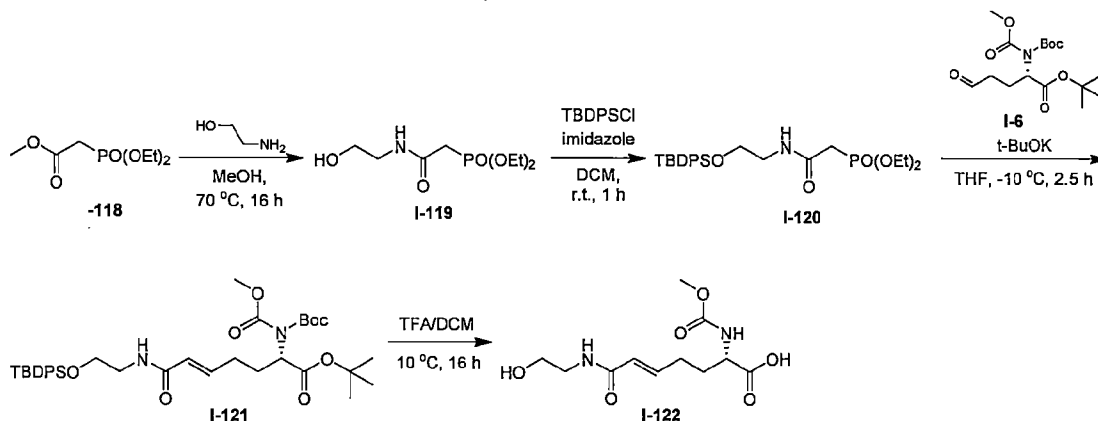
(二苯基矽基)氧基丙醯基胺基]-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺(I-117)(0.07 g)。

【0399】 將  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (92.3 mg, 573  $\mu\text{mol}$ ) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (29.0 mg, 287  $\mu\text{mol}$ , 39  $\mu\text{L}$ ) 在  $0^\circ\text{C}$  下加至 (E,6S)-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-6-[3-[三級-丁基(二苯基矽基)氧基丙醯基胺基]-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺(0.07 g, 95.5  $\mu\text{mol}$ ) 在 THF (5 mL) 中之混合物。將混合物在  $15^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將反應混合物(以較小規模組合)濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 (E,6S)-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-6-(3-羥丙醯基)-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺(化合物 60)(13.5 mg, 28% 產率)。LCMS  $m/z$  495.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.47 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.65-6.55 (m, 1H), 6.4<sub>1</sub>-6.32 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H)。

【0400】 根據實施例 8 所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
61		LCMS $m/z$ 509.2 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>

【0401】 中間物 I-122 的合成：



【0402】 將 2-胺基乙醇(2.91 g, 47.6 mmol)加至 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸甲基酯(5.00 g, 23.8 mmol)在 MeOH (10 mL)中之溶液。將混合物在 70°C 下攪拌 16 h。將所得溶液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(2-((2-羥乙基)胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(**I-119**)(4.2 g)。LCMS  $m/z$  240.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.22 (br.s, 1H), 4.19-4.12 (m, 4H), 3.71-3.70 (m, 3H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.89 (d,  $J = 20.8$  Hz, 2H), 1.36-1.33 (m, 6H)。

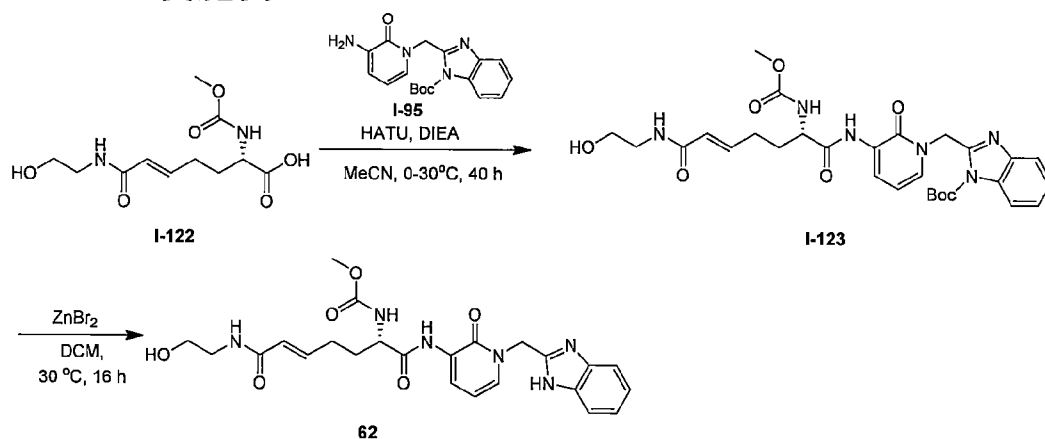
【0403】 將 TBDPSCl (3.72 g, 13.5 mmol)加至(2-((2-羥乙基)胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(2.7 g, 11.3 mmol)和咪唑(1.54 g, 22.6 mmol)在 DCM (30 mL)中之混合物。在 15°C 下攪拌 1 h 之後，將混合物用水(30 mL)稀釋並用 DCM(30 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之(2-((2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基)胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(**I-120**)(4.2 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79-7.58 (m, 4H), 7.57-7.34 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 4.28-4.04 (m, 4H), 3.85-3.64 (m, 2H), 3.56-3.34 (m, 2H), 2.92-2.72 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.08 (s, 9H)。

【0404】 在 -10°C 下將 t-BuOK(874 mg, 7.79 mmol)加至(2-((2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基)胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(3.1 g, 6.49 mmol)在 THF (45 mL)中之溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌 0.5 h。將(S)三級-丁基-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-5-側氧-戊酸酯(2.24 g, 6.49 mmol)在 THF(15 mL)中之溶液滴加進上述反應混合物中。在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 -10°C 攪拌 2 h 之後，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (100 mL)中。將生成物用 EtOAc (100 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油之(S,E)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-7-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙胺基]-7-側氧-庚-5-烯酸酯(**I-121**)(1.7 g)。LCMS  $m/z$  569.3 ( $M-99$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69-7.61 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 6.82-6.72 (m, 1H),

5.79-5.69 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.47 (q,  $J = 5.44$  Hz, 2H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 18H), 1.08 (s, 9H)。

【0405】 將 TFA (18.8 mL, 254 mmol) 加至 (S,E)-2-[三級-丁氧羰基(甲氧羰基)胺基]-7-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙胺基]-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯 (1.7 g, 2.39 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液。在 10°C 下攪拌 16 h 之後，在 10°C 下將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由逆-急速和製備型 HPLC 按順序純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 (S,E)-7-((2-羥乙基)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (I-122) (130 mg)。LCMS  $m/z$  275.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0406】 實施例 9：

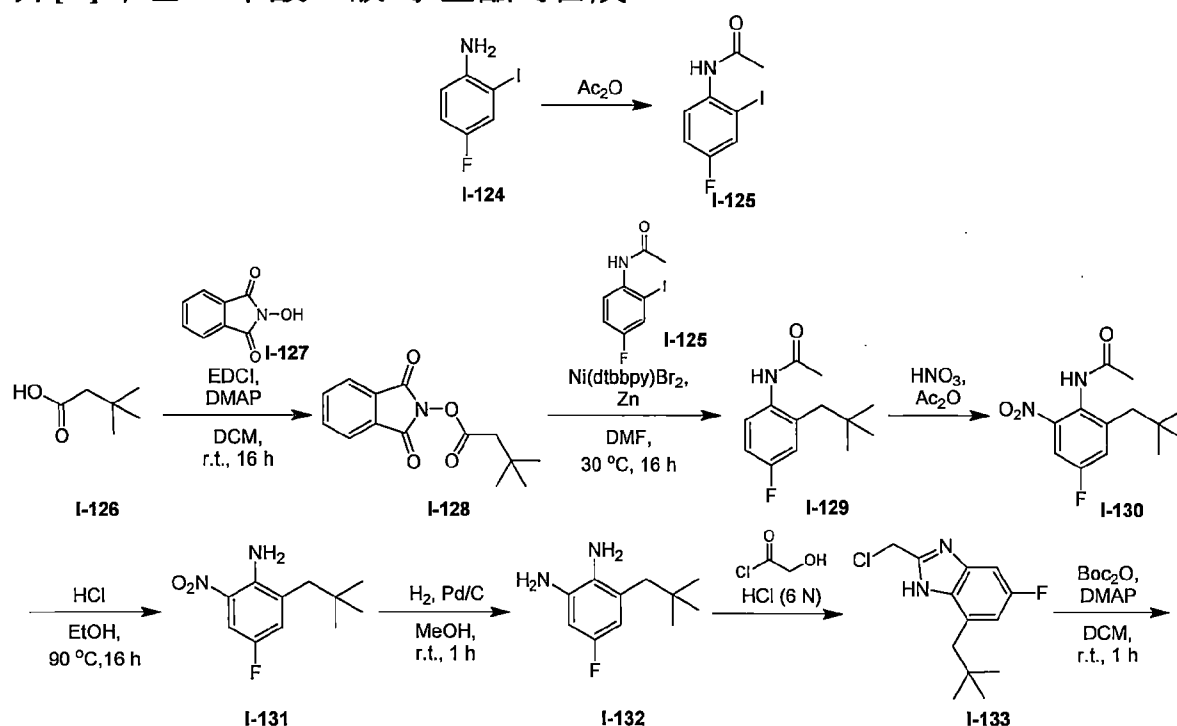


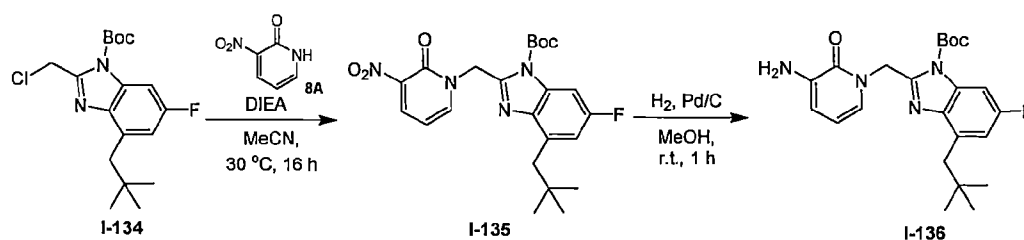
【0407】 在 0°C 下將 HATU (357 mg, 938  $\mu$ mol) 和 DIEA (182 mg, 1.41 mmol) 加至 (S,E)-7-((2-羥乙基)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (130 mg, 469  $\mu$ mol) 和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (176 mg, 516  $\mu$ mol) 在 MeCN (3 mL) / DMF (1 mL) 中之溶液。在 30 °C 下 40 h 攪拌之後，將混合物倒入 H<sub>2</sub>O (50 mL) 中並將生成物用 EtOAc (50 mL  $\times$  4) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法和製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 2-((3-(7-((2-羥乙基)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸)胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸 (S,E)-三級-丁基酯 (I-123) (50 mg)。LCMS  $m/z$  597.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。



【0408】 將  $\text{ZnBr}_2$  (51.6 mg, 229  $\mu\text{mol}$ ) 加至 2-((3-(7-((2-羥乙基)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(38 mg, 45.9  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (3 mL) 中之溶液。在 30 °C 下攪拌 16 h 之後，將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 (1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-((2-羥乙基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 62)(10.3 mg)。LCMS  $m/z$  497.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.51 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.94 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.69 (br. s, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H)。

【0409】 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯的合成：





【0410】 將 4-氟-2-碘-苯胺(10 g, 42.2 mmol)在  $\text{Ac}_2\text{O}$  (50 mL)中之混合物在  $15^\circ\text{C}$  下攪拌 1 h。將混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 N-(4-氟-2-碘苯基)乙醯胺(**I-125**)(12 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12-8.08 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

【0411】 將 2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(4.21 g, 25.8 mmol)、DMAP (631 mg, 5.17 mmol)和 EDCI (5.45 g, 28.4 mmol)加至 3,3-二甲基丁酸(3 g, 25.8 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在  $15^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將反應溶液濃縮，用水(40 mL)稀釋並用乙酸乙酯(40 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 3,3-二甲基丁酸 1,3-二側氧異吲哚啉-2-基酯(**I-128**)(5.3 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94-7.87 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.24-1.13 (m, 9H)。

【0412】 將(dtbbpy) $\text{NiBr}_2$  (610 mg, 1.25 mmol)在 DMA (3 mL)中之溶液加至 3,3-二甲基丁酸 1,3-二側氧異吲哚啉-2-基酯(7.02 g, 26.9 mmol)、N-(4-氟-2-碘苯基)乙醯胺(5 g, 17.9 mmol)和 Zn (2.34 g, 35.8 mmol)在 DMA (17 mL)中之懸浮液。將混合物在  $30^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將反應混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)和 EtOAc (50 mL)稀釋。將所得懸浮液過濾及將濾液收集。將濾液用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL  $\times$  2)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-(4-氟-2-新戊基苯基)乙醯胺(**I-129**)(4.25 g)。

【0413】 在 0°C 下將 HNO<sub>3</sub> (941 mg) 和 Ac<sub>2</sub>O (914 mg, 8.96 mmol) 之混合溶液加至 N-(4-氟-2-新戊基苯基)乙醯胺(1 g, 4.48 mmol) 在 Ac<sub>2</sub>O (2 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 7 h。將所得溶液用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 N-(4-氟-2-新戊基-6-硝苯基)乙醯胺(I-130)(440 mg)。

【0414】 將 HCl (12M, 6 mL) 加至 N-(4-氟-2-新戊基-6-硝苯基)乙醯胺(440 mg, 1.64 mmol) 在 EtOH (3 mL) 中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 16 h。藉由在 0°C 下添加 NaOH 溶液(1M)將混合物之 pH 調整至 7。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 4-氟-2-新戊基-6-硝苯胺(I-131)(400 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.00 (m, 9H)。

【0415】 將濕 Pd/C (300 mg) 加至 4-氟-2-新戊基-6-硝苯胺(400 mg, 1.77 mmol) 在 MeOH(50 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 15°C 攪拌 1 h。將所得懸浮液過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色固體之 5-氟-3-新戊基苯-1,2-二胺(I-132)(200 mg)。LCMS *m/z* 197.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0416】 將 5-氟-3-新戊基苯-1,2-二胺(200 mg, 1.02 mmol) 和 2-氯乙酸(193 mg, 2.04 mmol) 在 HCl (6 M, 5 mL) 中之混合物在 100°C 下攪拌 16 h。將混合物用 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 調整至 pH~9 並用 EtOAc(50 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 2) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色油之 2-(氯甲基)-5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑(I-133)(260 mg)。LCMS *m/z* 355.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0417】 將(Boc)<sub>2</sub>O (245 mg, 1.12 mmol) 和 DMAP (137 mg, 1.12 mmol) 加至 2-(氯甲基)-5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑(260 mg, 1.02

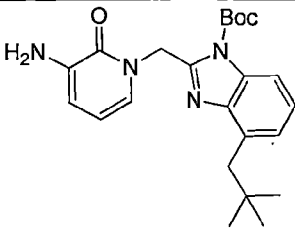
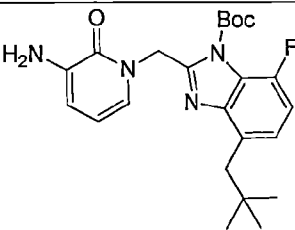
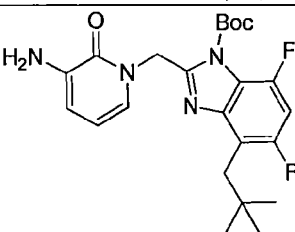
mmol)在 DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-(氯甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-134**)(140 mg)。LCMS m/z 355.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0418】 將 DIPEA (102 mg, 0.790 mmol)加至 2-(氯甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(140 mg, 0.395 mmol)和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(82.9 mg, 0.592 mmol)在 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (50 mL)稀釋，並用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生 6-氟-4-新戊基-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-135**)(100 mg)。LCMS m/z 459.3 (M+1)<sup>+</sup>。

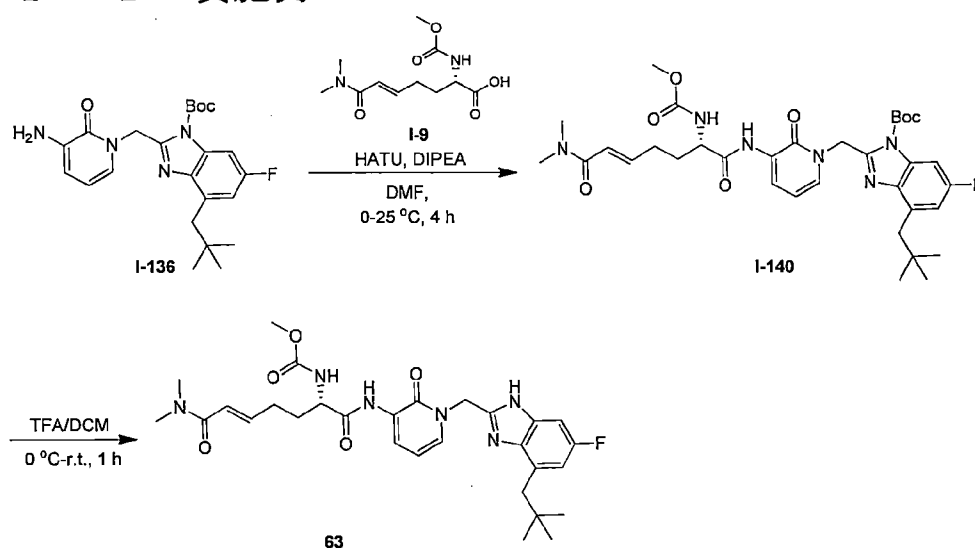
【0419】 將濕 Pd/C (50 mg)加至 6-氟-4-新戊基-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(100 mg, 0.218 mmol)在 MeOH (5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 15°C 攪拌 0.5 h。將所得懸浮液過濾及在真空中濃縮以產生呈黃色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-136**)(90 mg)。LCMS m/z 429.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0420】 根據 **I-136** 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-137</b>		LCMS m/z 441..2 (M+1) <sup>+</sup>

<b>I-138</b>		LCMS m/z 411..2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-139</b>		LCMS m/z 429..2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-531</b>		LCMS m/z 447.2 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0421】 實施例 10：



【0422】 在 0°C 下將 HATU (160 mg, 0.420 mmol) 和 DIEA (81.4 mg, 0.630 mmol) 加至 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (81.4 mg, 0.315 mmol) 和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (90 mg, 0.210 mmol) 在 DMF (2 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 4 h。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL) 稀釋，並用 EtOAc (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL × 3) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備

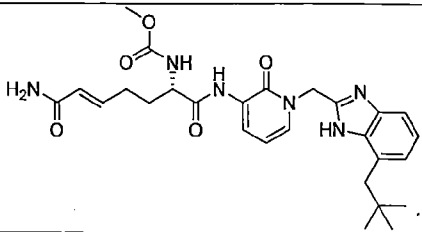
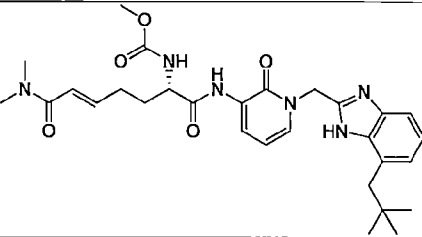
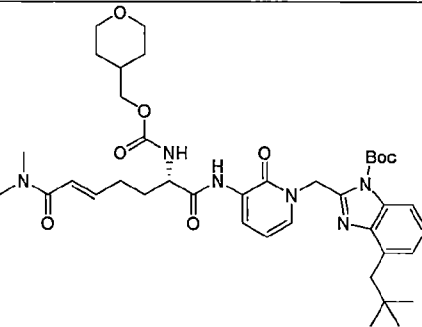
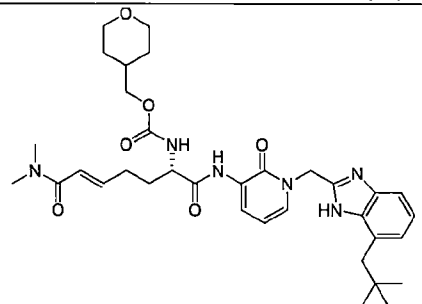
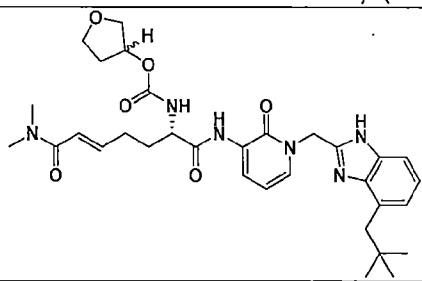
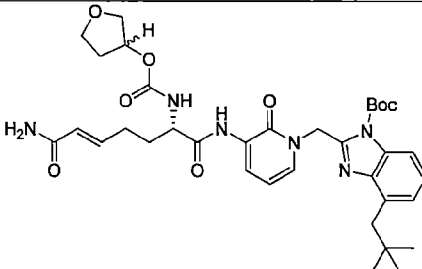
型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(**I-140**)(130 mg)。LCMS  $m/z$  569.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0423】 在 0°C 下將 TFA (3.08 g, 27 mmol, 2 mL) 加至 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(130 mg, 0.194 mmol) 在 DCM (4 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體 (7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸之 (S,E)-甲基酯(化合物 **63**)(47.2 mg, 36% 產率)。LCMS  $m/z$  569.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 10.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.66-6.53 (m, 1H), 6.42-6.30 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 2H), 0.91 (s, 9H)。

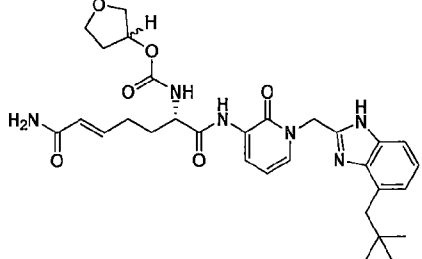
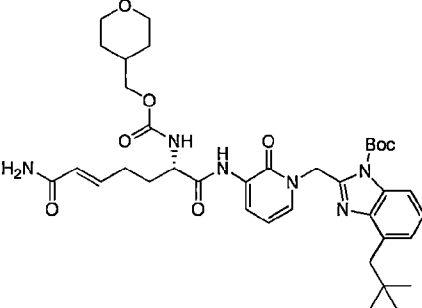
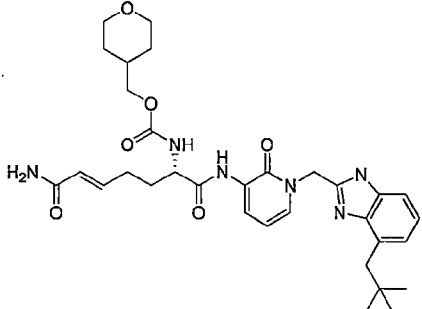
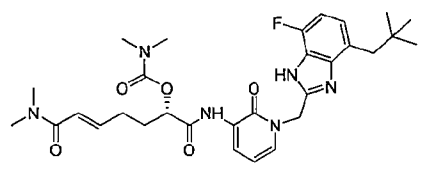
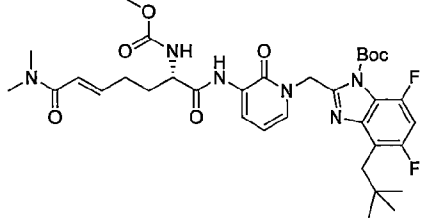
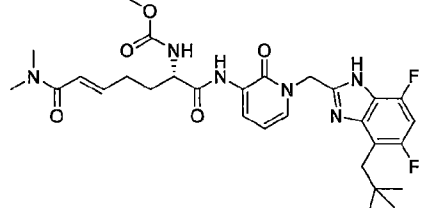
【0424】 根據實施例 10 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
64		LCMS $m/z$ 595.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
65		LCMS $m/z$ 583.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

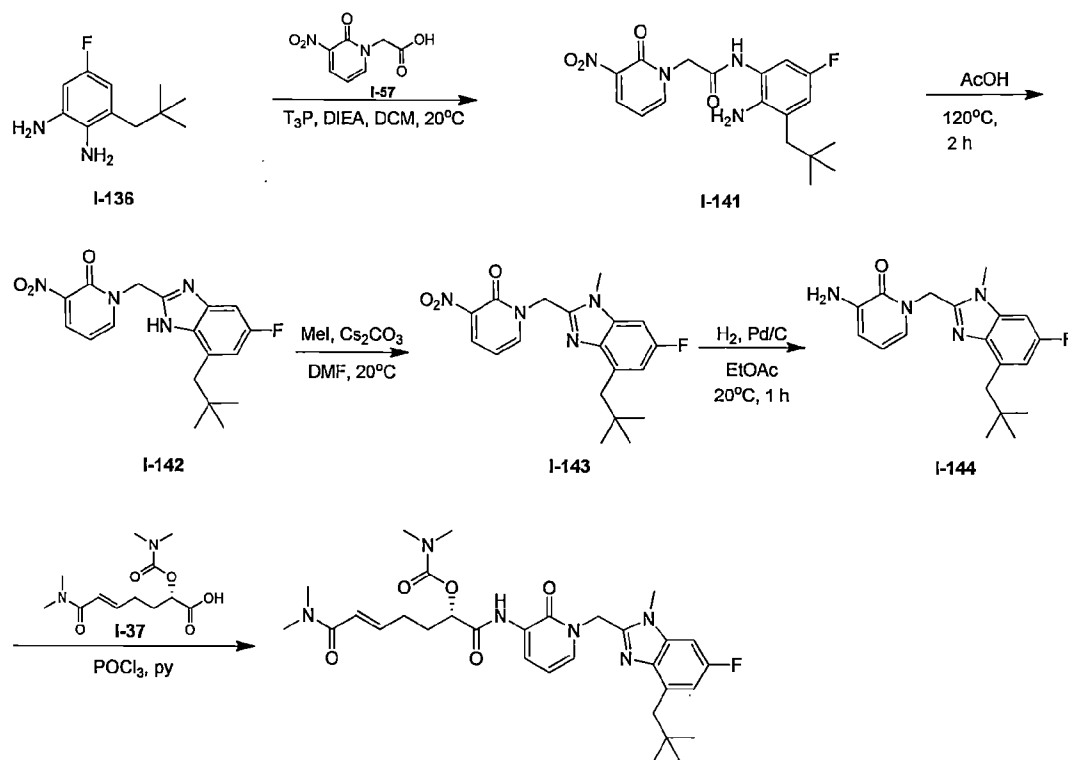
66		LCMS m/z 613.2 (M+1) <sup>+</sup>
67		LCMS m/z 627.3 (M+1) <sup>+</sup>
68		LCMS m/z 609.3 (M+1) <sup>+</sup>
69		LCMS m/z 695.3 (M+1) <sup>+</sup>
70		LCMS m/z 595.4 (M+1) <sup>+</sup>
71		LCMS m/z 623.4 (M+1) <sup>+</sup>
72		LCMS m/z 651.5 (M+1) <sup>+</sup>

73		LCMS m/z 523.3 (M+1) <sup>+</sup>
74		LCMS m/z 551.3 (M+1) <sup>+</sup>
75		LCMS m/z 735.4 (M+1) <sup>+</sup>
76		LCMS m/z 635.5 (M+1) <sup>+</sup>
77		LCMS m/z 607.4 (M+1) <sup>+</sup>
78		LCMS m/z 679.4 (M+1) <sup>+</sup>



79		LCMS m/z 579.3 (M+1) <sup>+</sup>
80		LCMS m/z 707.5 (M+1) <sup>+</sup>
81		LCMS m/z 607.4 (M+1) <sup>+</sup>
161		LCMS m/z 507.2 (M+1) <sup>+</sup>
403		LCMS m/z 687.4 (M+1) <sup>+</sup>
404		LCMS m/z 587.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0425】 實施例 11：



82

**【0426】** 在 20°C 下將 T<sub>3</sub>P (413.40 mg) 加至 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸 (77.23 mg, 389.78 μmol)、3-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-苯-1,2-二胺 (85 mg, 433.09 μmol) 和 DIEA (111.95 mg, 866.18 μmol) 在 DCM (2 mL) 中之溶液並將反應在此溫度下攪拌 12 h。將反應混合物濃縮。將殘餘物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) 稀釋和用 EtOAc (5 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (10 mL × 2) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及將濾液濃縮以產生呈棕色膠之 N-[2-胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺 (I-141) (140 mg)。

**【0427】** 將 N-[2-胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺 (140 mg, 371.96 μmol) 在 AcOH (2 mL) 中之溶液在 120°C 下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮並將殘餘物用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) 稀釋及接著用 EtOAc (5 mL × 3) 萃取。將合併的有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及將殘餘物濃縮。將殘餘物稀釋於 EtOAc (2 mL) 中並過濾。濾餅為呈白色固體之 1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (I-142) (94 mg, 262.30 μmol, 70.52% 產率)。

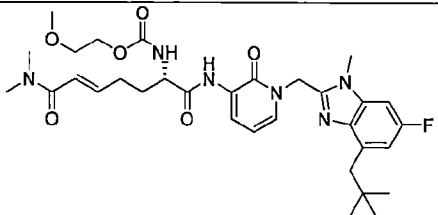
【0428】 在 0°C 下將 MeI (66.54 mg, 468.79  $\mu\text{mol}$ ) 加至 1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(84 mg, 234.40  $\mu\text{mol}$ ) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (152.74 mg, 468.79  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (2 mL) 中之溶液並將反應在 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) 稀釋並用 EtOAc (10 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL  $\times$  2) 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及將濾液濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈橙色固體之 1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-143**)(40 mg, 46%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (dd,  $J=2.1, 7.6$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=2.1, 6.7$  Hz, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 2H), 6.28 (dd,  $J=6.8, 7.6$  Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 0.87 (s, 9H)。

【0429】 將 1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(65 mg, 174.55  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq.*) 在 EtOAc (10 mL) 中之溶液用 Pd/C (10 mg)(50%水分) 在  $\text{H}_2$  氛圍(約 15 psi) 下於 25°C 氫化 15 min。將混合物過濾並將濾液濃縮至乾以產生呈棕色膠之 3-胺基-1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(**I-144**)(60 mg) 得到，其直接使用。

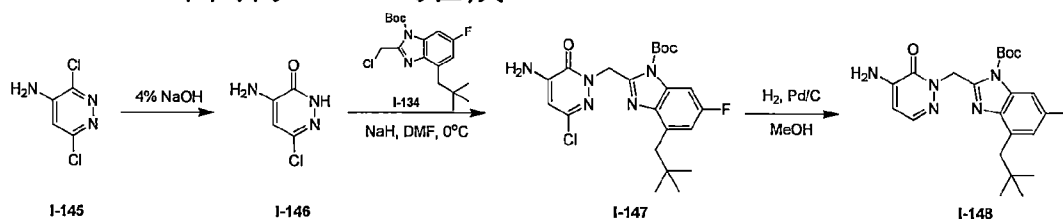
【0430】 在 -30°C 下將  $\text{POCl}_3$  (30 mg, 195.66  $\mu\text{mol}$ , 18.18  $\mu\text{L}$ , 1.22 *eq.*) 加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(65 mg, 238.71  $\mu\text{mol}$ , 1.49 *eq.*) 和 3-胺基-1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(55 mg, 160.63  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq.*) 在吡啶(2 mL) 中之混合物。將混合物在該溫度下攪拌 30 min。在 LCMS 上觀察到所要的 MS。將混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) 淬滅並用 EtOAc / MeOH (10 : 1, 5 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL) 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈灰白色固體之 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 **82**)(15.2 mg, 15%產率)。LCMS  $m/z$  597.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J=1.5, 7.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=1.5, 6.8$

Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=2.2, 10.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.57 (m, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.08 (dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 6H), 2.85 - 2.78 (m, 6H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 0.83 (s, 10H)。

【0431】 根據實施例 11 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
83		LCMS m/z 627.4 (M+1) <sup>+</sup>

【0432】 中間物 I-148 的合成：



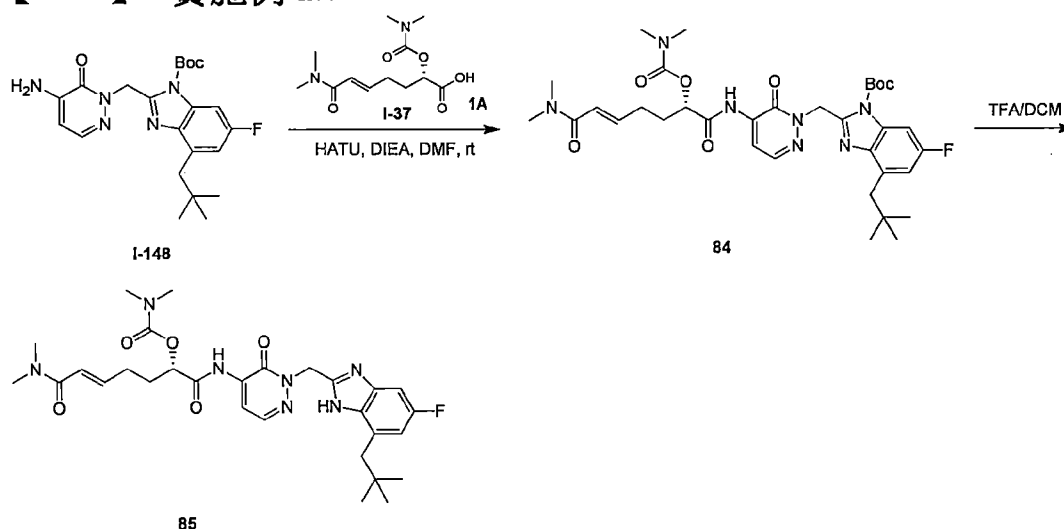
【0433】 將 3,6-二氯嗒吡-4-胺(6 g, 36.59 mmol, 1 eq)在 NaOH aq. (100 mL, 4% aq.)中之混合物在 100°C 下攪拌 24 h。藉由添加 HCl 1N 直到 pH ~ 5~6 將反應混合物淬滅，及接著用 EtOAc (30 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL x 1)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 5-胺基-3-氯-1H-嗒吡-6-酮(I-145)(4.1 g)，其使用於進行下一步驟而無需進一步純化。

【0434】 在-10°C 下將 NaH (33.81 mg, 845.44 umol, 60%純度, 1.5 eq)加至 5-胺基-3-氯-1H-嗒吡-6-酮(98.44 mg, 676.35 umol, 1.2 eq)在 DMF (3 mL)中之溶液，接著在-10°C 下添加 2-(氯甲基)-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(200.00 mg, 563.63 umol, 1 eq)。將混合物在 25°C 下攪拌 1 hr。藉由添加 sat. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL)將反應混合物淬滅並用 EtOAc (2 mL x 3)萃取。將合併的有機層用 sat.鹽水(5 mL x 1)洗滌，

經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[(5-胺基-3-氯-6-側氧-嗒吡-1-基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-147)(0.11 g)。

【0435】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (0.1 g, 237.10  $\mu\text{mol}$ , 10%純度)加至 2-[(5-胺基-3-氯-6-側氧-嗒吡-1-基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-147)(110.00 mg, 237.10  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在 EtOAc(5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 下於  $25^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。LCMS 顯示 I-147 留下，所以將混合物在  $\text{H}_2$  15 psi 下於  $25^\circ\text{C}$  攪拌另 3h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之 2-[(5-胺基-6-側氧-嗒吡-1-基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-148)(100 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0436】 實施例 12：



【0437】 在  $-30^\circ\text{C}$  下將  $\text{POCl}_3$  (64.26 mg, 419.10  $\mu\text{mol}$ , 38.95  $\mu\text{L}$ , 2 eq)加至 2-[(5-胺基-6-側氧-嗒吡-1-基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(90 mg, 209.55  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲胺基甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(57.06 mg, 209.55  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在 py (3 mL)中之溶液。將混合物在  $-30^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 hr。將混合物用 1N HCl 0.5 mL 淬滅，及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲胺基甲醯氧基)-7-側氧

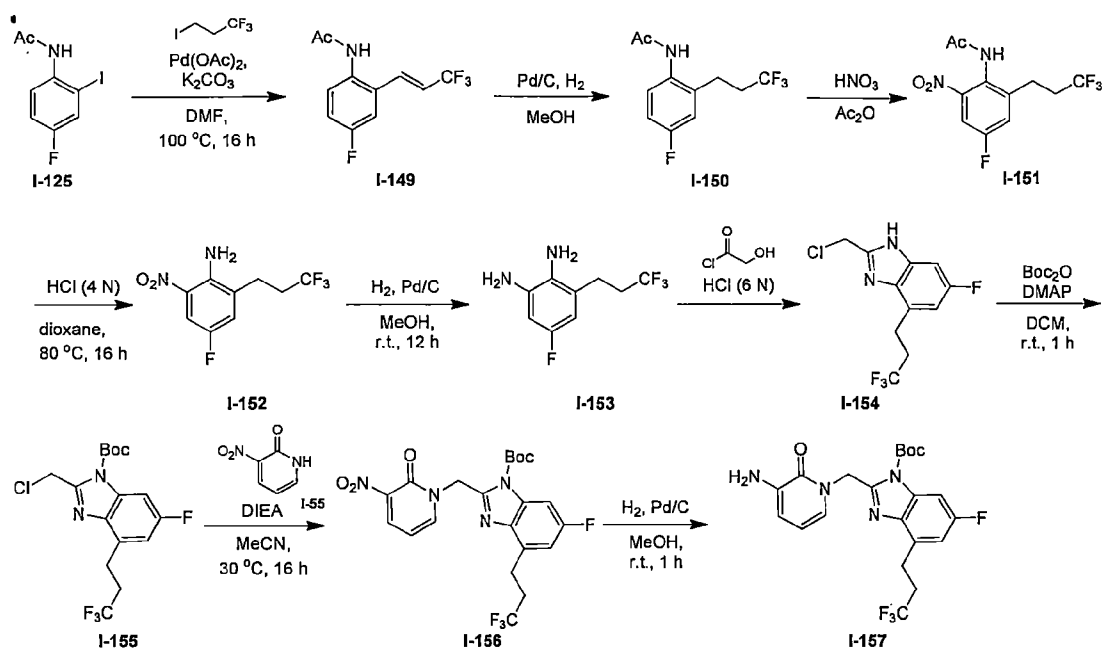
-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嗒吡-1-基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 84)(52 mg, 36%產率)。

【0438】 將 2-[[[5-[[[*(E,2S)*]-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嗒吡-1-基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(48.00 mg, 70.20  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、TFA (320.17 mg, 2.81 mmol, 207.90  $\mu\text{L}$ , 40 *eq*)在 DCM (1 mL)中之混合物脫氣並用  $\text{N}_2$  沖洗 3 次，及接著將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於 25°C 下攪拌 1 hr。將混合物濃縮以產生呈淺綠色固體之 *N,N*-二甲基胺甲酸[*(E,1S)*]-6-(二甲胺基)-1-[[2-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-側氧-嗒吡-4-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 TFA 鹽(化合物 85)(29.3 mg, 59%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.89 (s, 8 H) 1.82 - 2.00 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.51 (br s, 2 H) 2.80 (br d,  $J=11.03$  Hz, 7 H) 2.85 - 3.00 (m, 6 H) 5.16 (dd,  $J=8.38, 4.19$  Hz, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 6.38 (d,  $J=15.21$  Hz, 1 H) 6.59 - 6.68 (m, 1 H) 6.91 (br d,  $J=10.36$  Hz, 1 H) 7.25 (br d,  $J=7.28$  Hz, 1 H) 7.93 (d,  $J=4.63$  Hz, 1 H) 8.02 (d,  $J=4.85$  Hz, 1 H) 10.12 (s, 1 H)。

【0439】 根據實施例 12 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
86		LCMS $m/z$ 584.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
87		LCMS $m/z$ 584.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【0440】 中間物 I-157 的合成：



【0441】 將 Pd(OAc)<sub>2</sub> (322 mg, 1.43 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34.7 g, 251 mmol)和 1,1,1-三氟-3-碘丙烷(48.2 g, 215 mmol, 25.2 mL)加至 N-(4-氟-2-碘-苯基)乙醯胺(20.0 g, 71.7 mmol)在 DMF (20 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 110°C 攪拌 36 hr。將混合物用水(200 mL)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (200 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 x 2 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。將殘餘物與(石油醚/EtOAc = 20/1, 100 mL)一起研磨以產生呈淺黃色固體之 N-[4-氟-2-[(E)-3,3,3-三氟丙-1-烯基]苯基]乙醯胺(I-149)(13.5 g, 57%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

【0442】 將濕 Pd/C (0.1 g, 10%純度)加至 N-[4-氟-2-[(E)-3,3,3-三氟丙-1-烯基]苯基]乙醯胺(13.5 g, 41.0 mmol)在 MeOH (80 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)氛圍下於 15°C 攪拌 12 hr。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由層析法在矽膠上純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 N-[4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基]乙醯胺(I-150)(12 g)。

【0443】 在 0°C 下將 HNO<sub>3</sub> (4.28 g, 44.1 mmol, 3.06 mL, 65%純度)滴加至 N-[4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基]乙醯胺(5.5 g, 22.1 mmol)在 Ac<sub>2</sub>O (15 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 15 min。將混合物在 12°C 下攪拌

6 h。將混合物用水(40 mL)稀釋並用 EtOAc (40 mL × 2)萃取。將合併的有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL × 2)和鹽水(60 mL)依次洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由層析法在矽膠上純化殘餘物以產生呈黃色固體之 N-[4-氟-2-硝基-6-(3,3,3-三氟丙基)苯基]乙醯胺(**I-151**)(3.4 g, 47%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

【0444】 將濃鹽酸 (conc. HCl) (18.4 g, 171 mmol, 18.0 mL)加至 N-[4-氟-2-硝基-6-(3,3,3-三氟丙基)苯基]乙醯胺(2.90 g, 8.87 mmol)在 H<sub>2</sub>O (20 mL)/二噁烷(20 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 80°C 攪拌 14 h。將混合物用水(60 mL)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (60 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(60 mL × 2)和飽和 NaHCO<sub>3</sub> (60 mL × 2)依次洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生呈棕色固體之 4-氟-2-硝基-6-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(**I-152**)(2.5 g)。殘餘物在無進一步純化下使用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 6.23-5.90 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.56-2.38 (m, 2H)。

【0445】 將 Pd/C (0.2 g, 10%純度)加至 4-氟-2-硝基-6-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(2.50 g, 9.91 mmol)在 MeOH (25 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)氛圍下於 15°C 攪拌 12 hr。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈棕色油之 5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(**I-153**)(2.2 g)。殘餘物在無純化下使用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.5<sub>1</sub>-6.23 (m, 2H), 3.24 (br. s., 4H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.50-2.26 (m, 2H)。

【0446】 將 5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(1.20 g, 5.40 mmol)和 2-氯乙酸(612 mg, 6.48 mmol, 729 μL)在 HCl (6 M, 12 mL)中之混合物在 100°C 下攪拌 6 hr。將混合物用 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (40 mL)淬滅。將所得溶液用 EtOAc (50 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生呈棕色固體之 2-(氯甲基)-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙



基)-1H-苯并咪唑(**I-154**)(1.5 g, 79%產率)。殘餘物在無純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  281.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0447】 將 Boc<sub>2</sub>O (933 mg, 4.28 mmol, 982 μL)分批加至 2-(氯甲基)-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑(1.50 g, 4.28 mmol)和 DMAP (522 mg, 4.28 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液濃縮以產生殘餘物。藉由層析法在矽石上純化殘餘物以產生呈淡黃色油之 2-(氯甲基)-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-155**)(1.2 g, 63%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (dd,  $J$  = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 1.74 (s, 9H)。

【0448】 將 DIEA (692 mg, 5.36 mmol, 933 μL)加至 2-(氯甲基)-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(1.20 g, 2.68 mmol)和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(450 mg, 3.21 mmol)在 MeCN (10 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 14 hr。將所得溶液濃縮以產生殘餘物。將殘餘物與 (H<sub>2</sub>O/乙酸乙酯 = 5/1, 24 mL)一起研磨以產生呈淺紫色固體之 6-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-156**)(0.7 g, 51%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (dd,  $J$  = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 1.70 (s, 9H)。

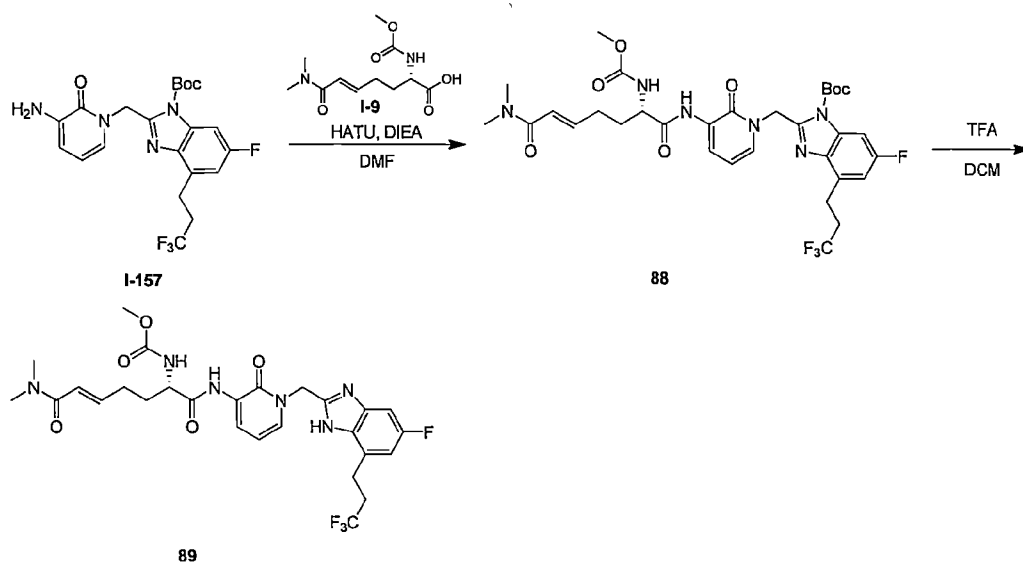
【0449】 將濕 Pd/C (70 mg, 10%純度)加至 6-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.7 g, 1.37 mmol)在乙酸乙酯(20 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)氛圍下於 15°C 攪拌 1 hr。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈淺棕色固體之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-157**)(0.65 g, 99%產率)。LCMS  $m/z$  455.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (t,  $J$  = 7.0 Hz,

1H), 5.59 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.56-2.41 (m, 2H), 1.72 (s, 9H)。

【0450】 根據關於 **I-157** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-158</b>		LCMS m/z 337.1 (M-100+1) <sup>+</sup>
<b>I-159</b>		LCMS m/z 373.1 (M-100+1) <sup>+</sup>
<b>I-529</b>		LCMS m/z 373.1 (M-100+1) <sup>+</sup>

【0451】 實施例 13：

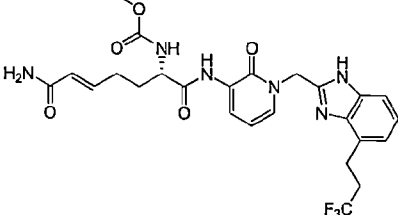
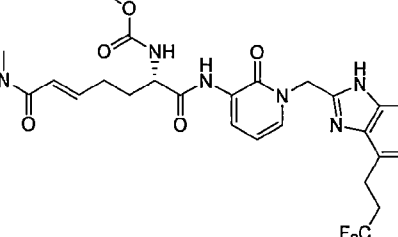
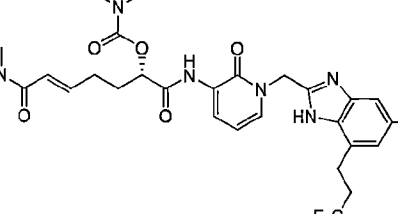
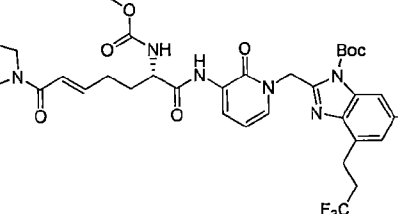
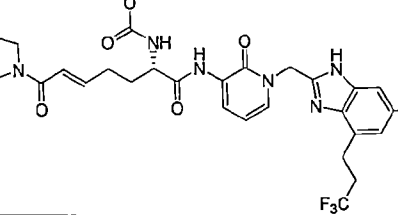
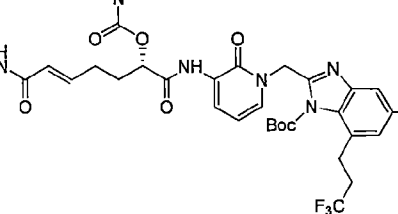
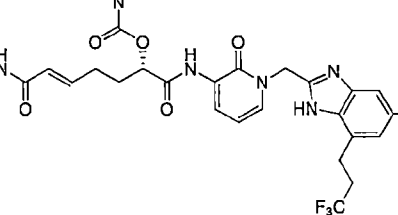


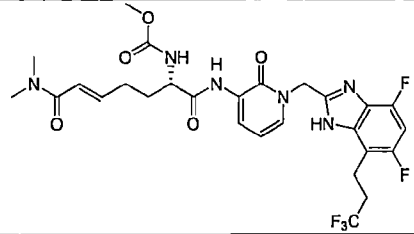
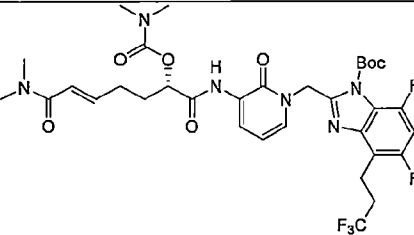
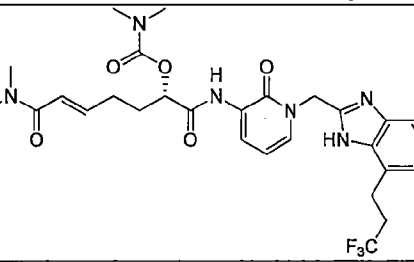
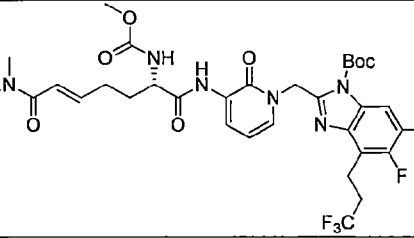
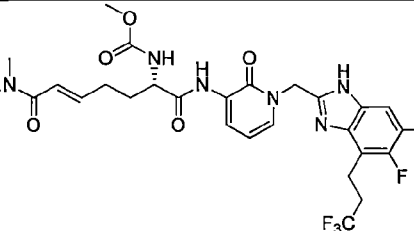
【0452】 將 HATU (28.6 mg, 75.3  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (16.2 mg, 125  $\mu\text{mol}$ 、21.9  $\mu\text{L}$ ) 依次加至 2-[(3-氨基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(30 mg, 62.7  $\mu\text{mol}$ )和(E,2S)-7-(二甲胺

基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(19.4 mg, 75.3  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (1 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 16 hr。將混合物用水(40 mL)稀釋。將所得混合物用 EtOAc (30 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(60  $\times$  3 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由層析法在矽膠上純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 88)(24.9 mg, 57%產率)。LCMS  $m/z$  695.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.45 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.90 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 6.37 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.58-5.46 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 2.70 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.03 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.86 (s, 7H), 0.88-0.81 (m, 1H)。

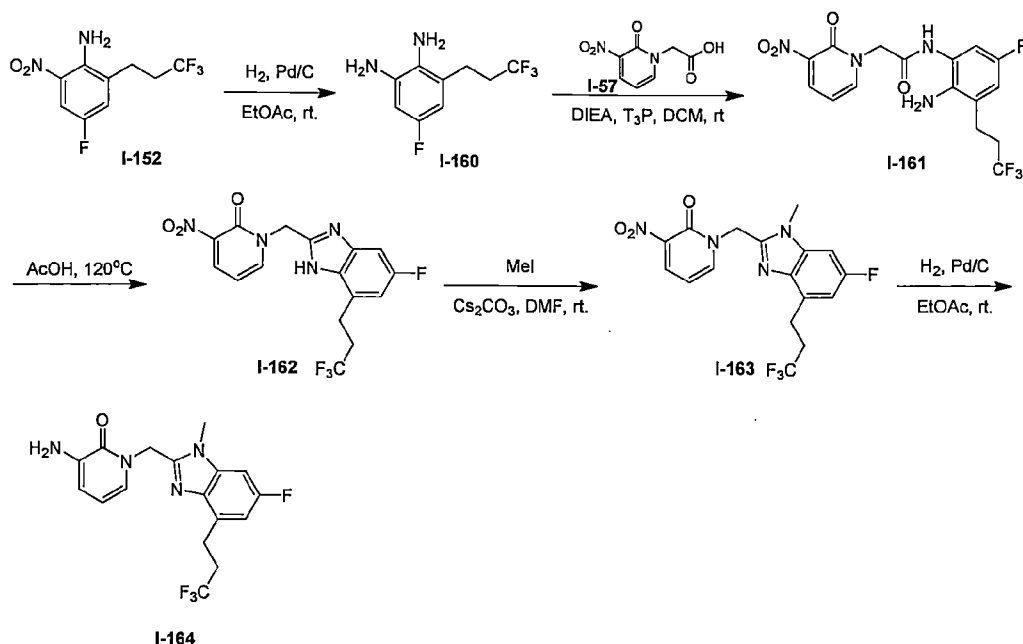
【0453】 在 0°C 下將 TFA (3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL)加至 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.120 g, 173  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (6 mL)中之溶液。將混合物在 10°C 下攪拌 1 hr。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 和製備型 SFC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 89)(41.2 mg, 67%產率)。LCMS  $m/z$  595.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.27 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J=7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J=6.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.43-6.29 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.28-4.07 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.94-1.65 (m, 2H)。

【0454】 根據關於實施例 13 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
90		LCMS m/z 549.3 (M+1) <sup>+</sup> 。
91		LCMS m/z 577.4 (M+1) <sup>+</sup> 。
92		LCMS m/z 609.2 (M+1) <sup>+</sup>
93		LCMS m/z 721.3 (M+1) <sup>+</sup>
94		LCMS m/z 621.2 (M+1) <sup>+</sup>
95		LCMS m/z 595.2 (M+1-100) <sup>+</sup>
96		LCMS m/z 595.2 (M+1) <sup>+</sup>

97		LCMS m/z 612.2 (M+1) <sup>+</sup>
98		LCMS m/z 727.3 (M+1) <sup>+</sup>
99		LCMS m/z 627.3 (M+1) <sup>+</sup>
405		LCMS m/z 713.3 (M+1) <sup>+</sup>
406		LCMS m/z 613.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0455】 中間物 I-164 的合成：



【0456】 在  $N_2$  下將 Pd/C (0.5 g, 10%純度)加至 4-氟-2-硝基-6-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(1.5 g, 5.95 mmol)在 EtOAc (40 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $H_2$  沖洗幾次。將混合物在  $H_2$  (15 psi)下於  $25^\circ C$  攪拌 1 小時。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色油之 5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(I-160)(1.35 g)。

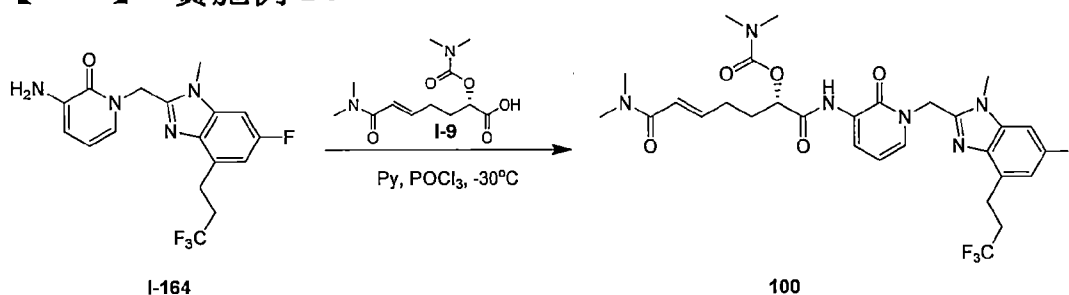
【0457】 在  $30^\circ C$  下將 5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(0.45 g, 2.03 mmol)、2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(300.97 mg, 1.52 mmol)和 DIEA (523.53 mg, 4.05 mmol)在 DCM (5 mL)中之混合物添加  $T_3P$  (1.93 g, 3.04 mmol, 50%純度)。將反應混合物在  $30^\circ C$  下攪拌 12 小時。將反應混合物添加  $H_2O$  (10 mL)，及接著用 DCM (5 mL\*2)萃取。將合併的有機相用無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈棕色固體之 N-[2-胺基-5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-161)(0.67 g)。

【0458】 將 N-[2-胺基-5-氟-3-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(0.67 g, 1.67 mmol)在 AcOH (6 mL)中之反應混合物在  $120^\circ C$  下攪拌 11 小時。將反應混合物在真空中濃縮以產生棕色固體。將殘餘物以石油醚(20 mL)洗滌以產生呈棕色固體之 1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-162)(0.6 g)。

【0459】 在 0°C 下將 1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(200 mg, 520.45  $\mu\text{mol}$ )和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (339.14 mg, 1.04 mmol)在 DMF (3 mL)中之混合物添加 MeI (147.74 mg, 1.04 mmol)。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物藉由添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(20 mL\*1)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-163)(0.15 g, 56%產率)。

【0460】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (0.2 g, 10%純度)加至 1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(0.15 g, 376.59  $\mu\text{mol}$ )在 EtOAc (10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi)下於 25°C 攪拌 1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈棕色固體之 3-胺基-1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-164)(150 mg)。LCMS  $m/z$  369.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

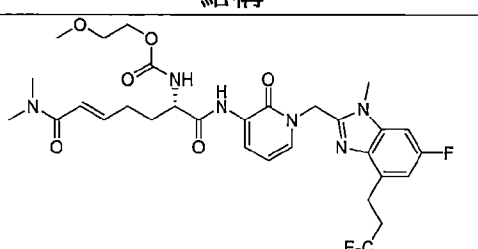
【0461】 實施例 14：



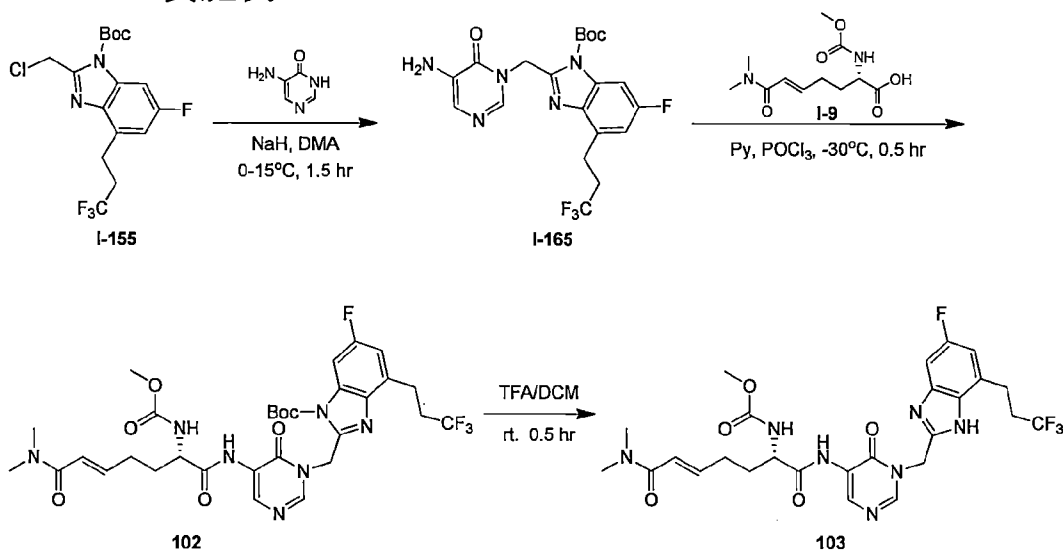
【0462】 將 3-胺基-1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(65 mg, 176.47  $\mu\text{mol}$ )和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲胺甲酯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(52.86 mg, 194.12  $\mu\text{mol}$ )在 Py (2 mL)中之混合物冷卻至-30°C，接著在-30°C下滴加  $\text{POCl}_3$  (54.12 mg, 352.95  $\mu\text{mol}$ )。將反應混合物在-30°C下攪拌 0.5 小時。TLC 顯示反應大部分反應。將反應混合物藉由添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(5 mL\*2)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL\*1)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈棕色膠之 N,N-二甲胺甲

酸[(E,1S)-6-(二甲氨基)-1-[[1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 **100**)(23.6 mg, 20%產率)。LCMS  $m/z$  623.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.33 (d,  $J=16.75$  Hz, 1 H) 8.22 (dd,  $J=7.34, 1.71$  Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J=6.36$  Hz, 1 H) 7.36 (dd,  $J=9.17, 2.20$  Hz, 1 H) 7.01 (dd,  $J=10.70, 2.14$  Hz, 1 H) 6.58 - 6.69 (m, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 5.05 - 5.12 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 3.01 (br d,  $J=6.48$  Hz, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 4 H) 2.78 - 2.86 (m, 6 H) 2.65 - 2.73 (m, 3 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 1.82 - 2.02 (m, 2 H)。

【0463】 根據關於**實施例 14**的合成所述之程序藉由使用適當的中間物製備下列化合物。

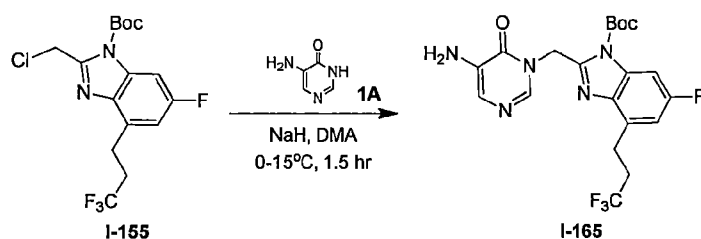
化合物	結構	LCMS 數據
<b>101</b>		LCMS $m/z$ 653.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【0464】 **實施例 15**：



【0465】 **步驟 1**：2-[(5-胺基-6-側氧-嘓啶-1-基)甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯的合成(I-165)





【0466】 將 5-胺基-1H-嘓啶-6-酮(87.54 mg, 787.89  $\mu\text{mol}$ )在 DMA (3 mL)中之混合物冷卻至 0°C, 接著添加 NaH (52.53 mg, 1.31 mmol, 60%純度)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 mins。接著添加 2-(氯甲基)-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(250 mg, 656.57  $\mu\text{mol}$ )。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物藉由添加 H<sub>2</sub>O (20 mL)淬滅, 並用乙酸乙酯(10 mL\*3)萃取。將合併的有機相用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 2-[(5-胺基-6-側氧-嘓啶-1-基)甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-165)(70 mg, 20%產率)。LCMS m/z 456.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0467】 將 2-[(5-胺基-6-側氧-嘓啶-1-基)甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(55.00 mg, 120.77  $\mu\text{mol}$ )和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(37.43 mg, 144.93  $\mu\text{mol}$ )在 Py (1 mL)中之混合物冷卻至-30°C, 接著在-30°C 下滴加 POCl<sub>3</sub> (55.55 mg, 362.31  $\mu\text{mol}$ , 33.67  $\mu\text{L}$ )。將反應混合物在-30°C 下攪拌 0.5 小時。將反應混合物淬滅藉由添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), 並用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取。將合併的有機相用 HCl (1 N)(10 mL\*1)和鹽水(10 mL\*1)洗滌, 用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘓啶-1-基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 102)(30.0 mg, 33%產率)。LCMS m/z 696.2 (M+1)<sup>+</sup>。

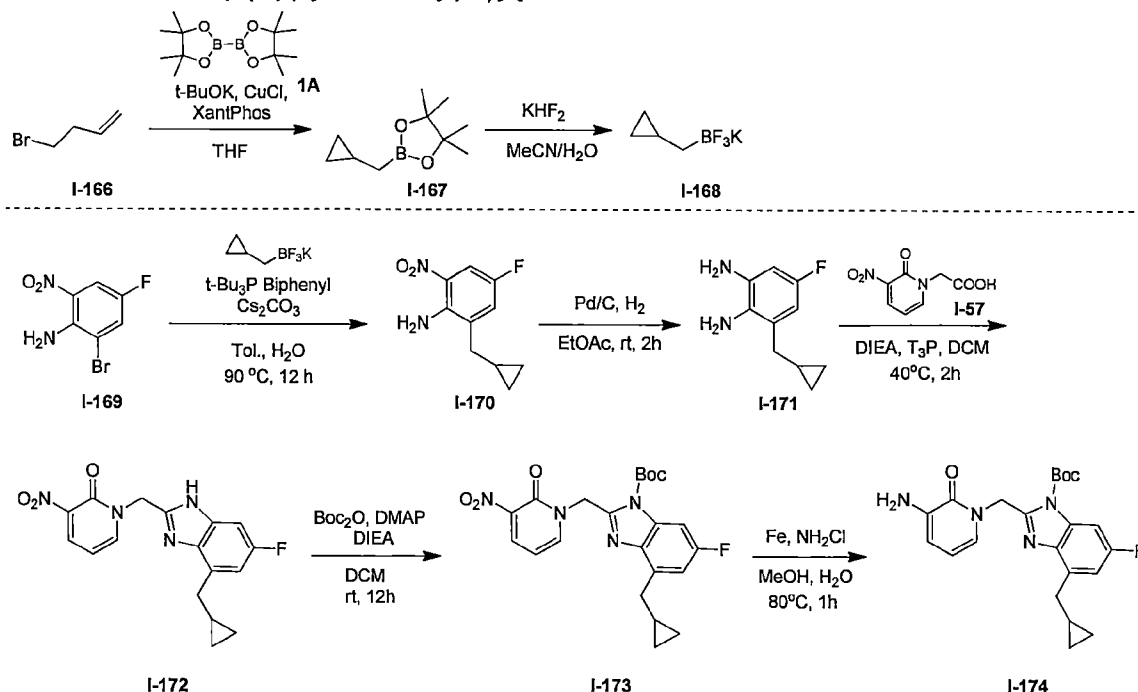
【0468】 在 20°C 下將 2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘓啶-1-基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(27.0 mg, 36.30  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (0.6 mL)中之混合物添加 TFA (308.00 mg, 2.70 mmol, 0.2 mL)。接著將反應在 20°C 下攪拌 0.5 小時。藉由流動 N<sub>2</sub> 將反應混合物乾燥。添加冷 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>

以調整混合物之pH ~8。將混合物用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取。將合併的有機相用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈淺黃色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-6-側氧-嘓啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物**103**)(19.5 mg, 88%產率)。LCMS m/z 596.2 (M+1)<sup>+</sup>。

**【0469】** 根據關於**實施例 15**的合成所述之程序藉由使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>400</b>		LCMS m/z 582.0 (M+1) <sup>+</sup>
<b>397</b>		LCMS m/z 682.2 (M-100+1) <sup>+</sup>

**【0470】** 中間物I-174的合成：



**【0471】** 將 CuCl (1.83 g, 18.52 mmol)和 Xantphos (10.72 g, 18.5 mmol)加至 4-溴丁-1-烯(50 g, 370 mmol)和 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(106 g, 418.5 mmol)在 THF (500 mL)中之溶液。在 0-30°C 下將 t-BuOK (49.9 g, 444.4 mmol)加至混合物。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油之 2-(環丙基甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(**I-167**)(70.0 g)。

【0472】 將  $\text{KHF}_2$  (103 g, 1.32 mol)加至 2-(環丙基甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(120 g, 659 mmol)在 MeCN (600 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物過濾並將濾液濃縮至約 300 mL。將混合物在 30°C 下攪拌 30 min 及接著過濾以提供白色固體，用 MeCN (30 mL  $\times$  2)洗滌以產生呈白色固體之環丙基甲基(三氟)硼；氫化鉀 (**I-168**)(26 g, 24%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.5-0.49(m, 1H), 0.17-0.14 (m, 2H), 0.05-0.04 (m, 2H), 0.22-0.21 (m, 2H)。

【0473】 在  $\text{N}_2$  氛圍下將[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈹；三-三級-丁基磷烷(545.09 mg, 1.06 mmol)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13.86 g, 42.55 mmol)加至 2-溴-4-氟-6-硝基-苯胺(5 g, 21.28 mmol)和環丙基甲基(三氟)硼；氫化鉀 (8.62 g, 53.19 mmol)在 Tol. (50 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(環丙基甲基)-4-氟-6-硝基-苯胺(**I-170**)(1.6 g, 33%產率)。

【0474】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (10%, 100 mg)加至 2-(環丙基甲基)-4-氟-6-硝基-苯胺(1 g, 4.76 mmol)在 EtOAc (10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi)下於 25°C 攪拌 2 hr。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈棕色油之 3-(環丙基甲基)-5-氟-苯-1,2-二胺(**I-171**)(890 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

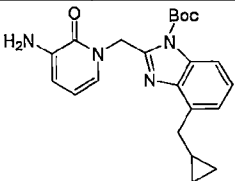
【0475】 將  $\text{T}_3\text{P}$  (4.09 g, 6.42 mmol, 3.82 mL, 50%純度)和 DIEA (1.28 g, 9.88 mmol, 1.72 mL)加至 3-(環丙基甲基)-5-氟-苯-1,2-二胺(890 mg, 4.94

mmol)和 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(1.17 g, 5.93 mmol)在 DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在 40°C 下攪拌 2 hr 及濃縮以產生呈紫色油之 1-[[4-(環丙基甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (**I-172**)(1.6 g), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。

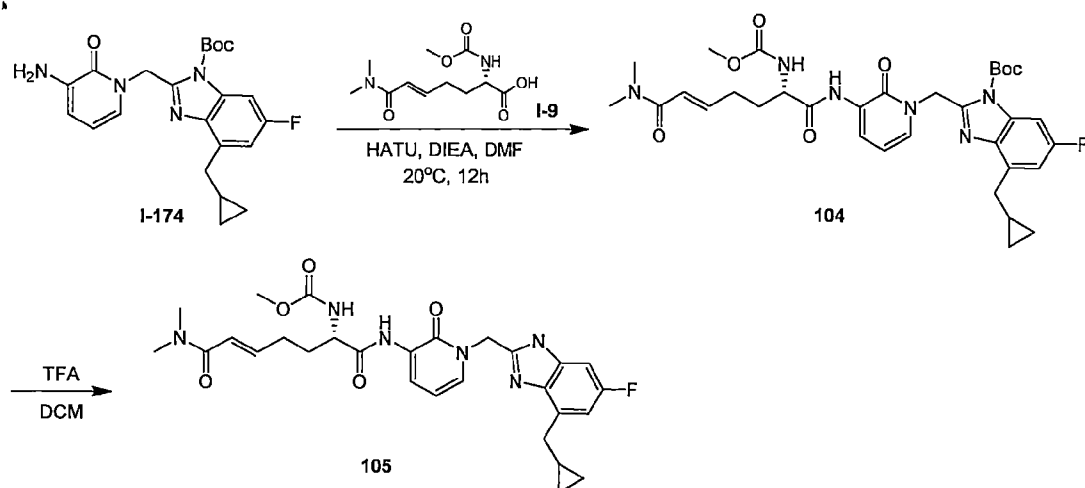
【0476】 將 Boc<sub>2</sub>O (1.33 g, 6.08 mmol, 1.40 mL)和 DIEA (1.21 g, 9.35 mmol, 1.63 mL)和 DMAP (28.55 mg, 233.70 μmol,)加至 1-[[4-(環丙基甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(1.6 g, 4.67 mmol)在 DCM (15 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 4-(環丙基甲基)-6-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-173**)(400 mg, 19%產率)。

【0477】 將 Fe (233.51 mg, 4.18 mmol)和 NH<sub>4</sub>Cl (447.33 mg, 8.36 mmol, 292.38 μL)加至 4-(環丙基甲基)-6-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(370 mg, 836.27 μmol)在 MeOH (5 mL)和 H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈綠色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(環丙基甲基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-174**)(80 mg, 23%產率)。LCMS m/z 312.9 (M-100+1)<sup>+</sup>。

【0478】 根據關於 **I-174** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列苯胺。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-175</b>		LCMS m/z 395.1 (M+H) <sup>+</sup>

【0479】 實施例 16 :



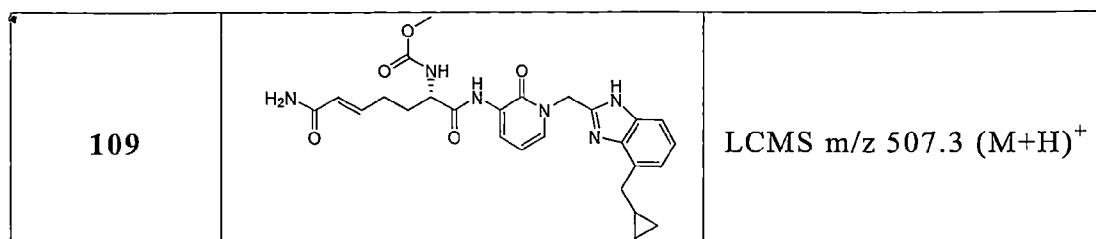
【0480】 將 HATU (96.80 mg, 254.57  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIEA (43.87 mg, 339.43  $\mu\text{mol}$ , 59.12  $\mu\text{L}$ ) 加至 2-[(3-氨基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(環丙基甲基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (70 mg, 169.71  $\mu\text{mol}$ ) 和 (E,2S)-7-(二甲氨基)-2-(甲氧羰基氨基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (48.22 mg, 186.69  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (1 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 hr。將殘餘物倒入飽和氯化銨溶液 (5 mL) 中，並用乙酸乙酯 (3 mL\*3) 萃取。將合併的有機相用飽和鹽水 (5 mL\*2) 洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 4-(環丙基甲基)-2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲氨基)-2-甲氧羰基氨基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]氨基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (化合物 104) (87.3 mg, 60% 產率)。LCMS  $m/z$  653.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.26 (s, 1 H) 8.28 (dd,  $J=7.45, 1.32$  Hz, 1 H) 7.74 (br d,  $J=7.89$  Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.14 (dd,  $J=10.52, 2.63$  Hz, 1 H) 6.55 - 6.65 (m, 1 H) 6.31 - 6.40 (m, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 4.12 - 4.21 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.63 (d,  $J=7.02$  Hz, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 1.86 (br d,  $J=7.89$  Hz, 1 H) 1.69 (s, 9 H) 0.89 (br t,  $J=7.24$  Hz, 1 H) 0.29 - 0.36 (m, 2 H) 0.09 - 0.16 (m, 2 H)。

【0481】 將 TFA (646.27 mg, 5.67 mmol, 419.66  $\mu\text{L}$ ) 加至 4-(環丙基甲基)-2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲氨基)-2-(甲氧羰基氨基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]氨基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (80 mg, 102.87  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (2 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 2 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶液。及接著將殘餘物添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶

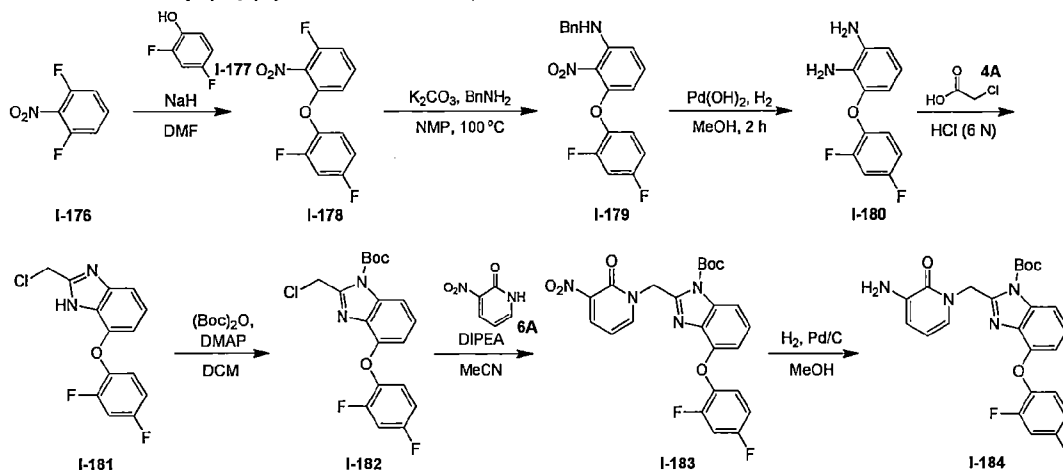
液 5 mL 並用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取。將合併的有機相用飽和鹽水(5 mL\*2)洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(環丙基甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 105)(30.7 mg, 53%產率)。LCMS m/z 553.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.37 - 12.78 (m, 1 H) 9.27 (br d, *J*=7.89 Hz, 1 H) 8.25 (d, *J*=7.45 Hz, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.57 (d, *J*=5.26 Hz, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 1 H) 6.96 (br dd, *J*=16.22, 10.96 Hz, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 1 H) 6.31 - 6.42 (m, 2 H) 5.38 (br s, 2 H) 4.17 (br s, 1 H) 3.54 (br s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.73 - 2.80 (m, 2 H) 2.15 - 2.30 (m, 2 H) 1.87 (br s, 1 H) 1.72 (br s, 1 H) 1.11 (br s, 1 H) 0.40 - 0.53 (m, 2 H) 0.24 (br d, *J*=11.40 Hz, 2 H)。

【0482】 根據關於實施例 16 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
106		LCMS m/z 635.4 (M+1) <sup>+</sup>
107		LCMS m/z 535.4 (M+1) <sup>+</sup>
108		LCMS m/z 607.4 (M+H) <sup>+</sup>



**【0483】 中間物 I-184 的合成：**



**【0484】** 在 0°C 下將 NaH (1.84 g, 46.1 mmol, 60%純度)加至 2,4-二氟酚(5.00 g, 38.4 mmol)在 DMF (50 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。接著將在 DMF(10 mL)中之 1,3-二氟-2-硝基(6.11 g, 38.4 mmol)加至反應混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將所得溶液用水(100 mL)稀釋，並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(2,4-二氟苯氧基)-3-氟-2-硝基(I-178)(9.40 g)。

**【0485】** 將 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.65 g, 69.8 mmol)加至 1-(2,4-二氟苯氧基)-3-氟-2-硝基(9.40 g, 34.9 mmol)和苯基甲胺(4.12 g, 38.4 mmol)在 NMP (20 mL)中之溶液。將混合物在 100°C 下攪拌 16 小時。將混合物用水(150 mL)稀釋及接著用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈紅色油之 N-苯甲基-3-(2,4-二氟苯氧基)-2-硝基胺(I-179)(10.0 g)。

【0486】 將 Pd(OH)<sub>2</sub> (2.00 g, 2.14 mmol, 15%純度)加至 N-苯甲基-3-(2,4-二氟苯氧基)-2-硝苯胺(5.00 g, 14.0 mmol)在 MeOH (100 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 25°C 攪拌 2 h。將所得懸浮液過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈紅色油之 3-(2,4-二氟苯氧基)苯-1,2-二胺(I-180)(2.50 g, 70%產率)。LCMS m/z 237.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0487】 在 25°C 下將 2-氯乙酸(4.00 g, 42.3 mmol)加至 3-(2,4-二氟苯氧基)苯-1,2-二胺(5.00 g, 21.2 mmol)在 H<sub>2</sub>O (20 mL)和 HCl (20 mL)中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 16 h。藉由在 0°C 下添加飽和氫氧化銨將混合物之 pH 調整至 7。將所得懸浮液用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈棕色固體之 2-(氯甲基)-7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(I-181)(6.35 g)。

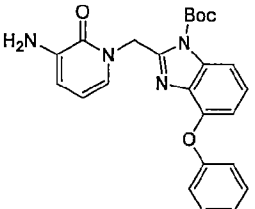
【0488】 將 Boc<sub>2</sub>O (5.17 g, 23.7 mmol)和 DMAP (2.90 g, 23.7 mmol)加至 2-(氯甲基)-7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(6.35 g, 21.6 mmol)在 DCM (30 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。將混合物添加 H<sub>2</sub>O (100 mL)並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(氯甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-182)(2.0 g, 21%產率)。LCMS m/z 338.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0489】 將 DIPEA (787 mg, 6.09 mmol)加至 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(427 mg, 3.04 mmol)和 2-(氯甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(800 mg, 2.03 mmol)在 MeCN (15 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物(兩批合併)在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-183)(1.15 g, 56%產率)。LCMS m/z 399.0 (M+1)<sup>+</sup>。

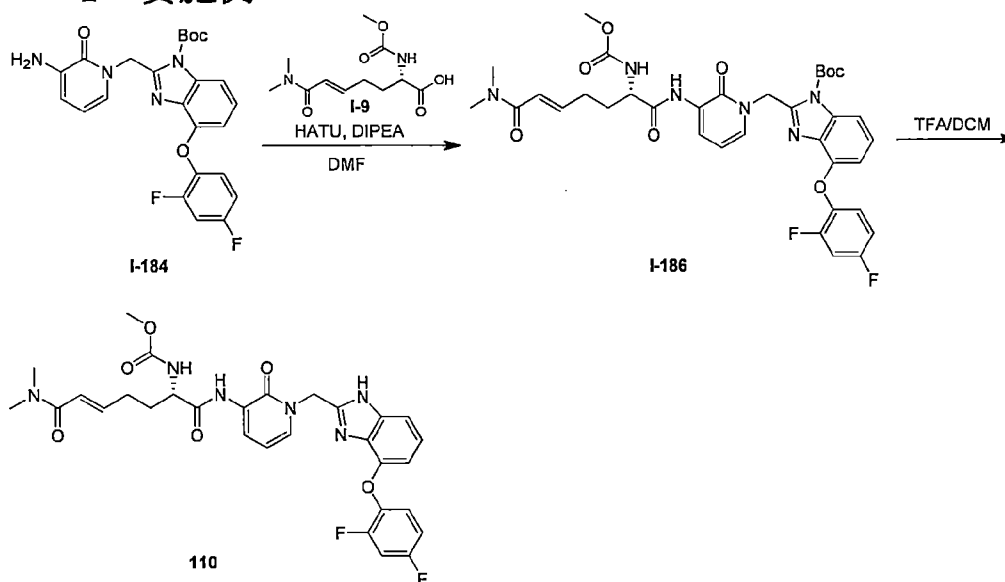


【0490】 將 Pd/C (200 mg, 10%純度)加至 4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(1.15 g, 2.31 mmol)在 MeOH (100 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)氛圍下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-184)(900 mg, 77%產率)。LCMS m/z 469.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0491】 根據 I-184 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-185		LCMS m/z 433.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0492】 實施例 17 :

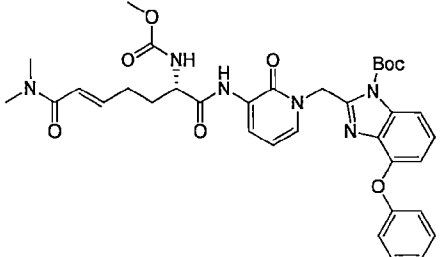


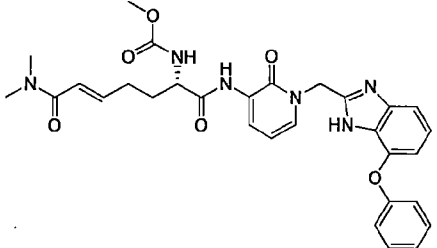
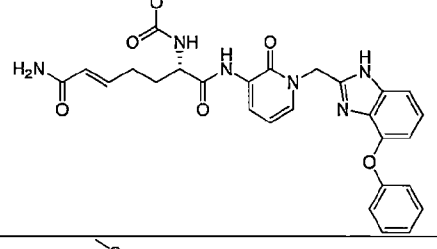
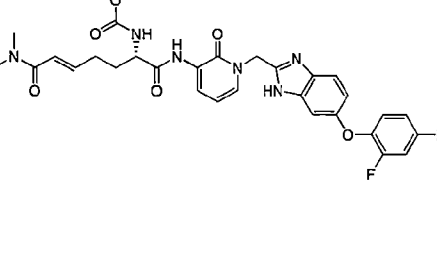
【0493】 在 0°C 下將 HATU (218 mg, 574 μmol)和 DIPEA (186 mg, 1.44 mmol)加至(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (185 mg, 718 μmol)和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(100 mg, 213 μmol)在 DMF (3

mL)中之溶液。將溶液在 25°C 下攪拌 16 小時。將所得溶液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯 (**I-186**)(100 mg, 29%產率)。LCMS m/z 709.1 (M+1)<sup>+</sup>。

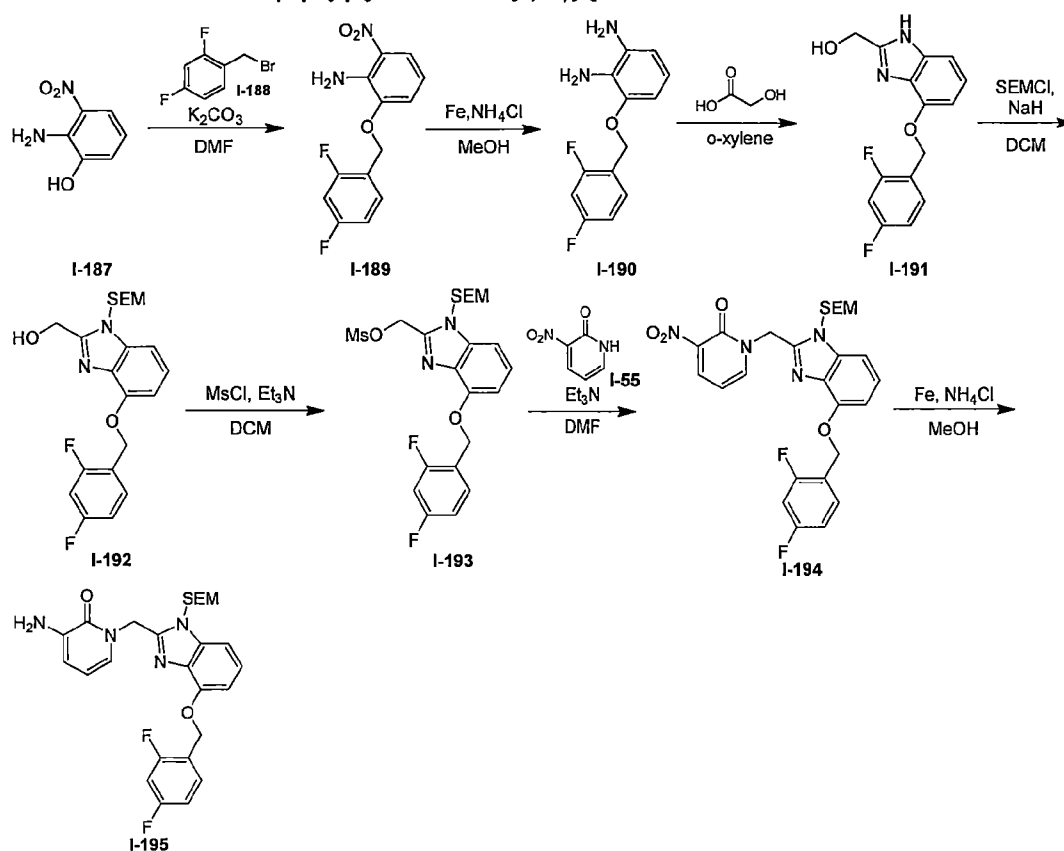
【0494】 在 0°C 下將 TFA (2 mL)加至 4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(95 mg, 134  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (6 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 (1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 **110**)(68.4 mg, 83%產率)。LCMS m/z 609.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65-6.57 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.4<sub>1-6</sub>.34 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H)。

【0495】 根據實施例 17 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
111		LCMS m/z 673.1 (M+1) <sup>+</sup>

112		LCMS $m/z$ 573.1 (M+1) <sup>+</sup>
113		LCMS $m/z$ 545.1 (M+1) <sup>+</sup>
114		LCMS $m/z$ : 609.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0496】 中間物 I-195 的合成：



【0497】 將 1-(溴甲基)-2, 4-二氟苯(6.72 g, 32.4 mmol)加至 2-胺基-3-硝酚(5.00 g, 32.4 mmol)和  $K_2CO_3$  (4.04 g, 29.2 mmol)在 DMF (40 mL)中之溶液。將混合物在 23°C 下攪拌 2 h。將混合物倒入水(100 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL × 4)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 2-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-硝苯胺(I-189)(9.00 g)。LCMS  $m/z$  281.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0498】 將 Fe (6.98 g, 125 mmol)和  $NH_4Cl$  (13.4 g, 250 mmol, 8.73 mL)加至 2-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-硝苯胺(7.00 g, 25.0 mmol)在 MeOH (70 mL)和  $H_2O$  (7 mL)中之溶液。將混合物在 85°C 下攪拌 2 h。將所得懸浮液過濾並將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黑色油之 3-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯-1,2-二胺(I-190)(5.60 g)。

【0499】 將 2-羥基乙酸(1.70 g, 22.4 mmol, 1.36 mL)加至 3-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯-1,2-二胺(5.60 g, 22.4 mmol)在鄰二甲苯(50 mL)中之溶液。將反應混合物在 150°C 下攪拌 7 hr。將所得溶液倒入冰-水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色固體之(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(I-191)(5.70 g, 18.7 mmol, 83%產率)。LCMS  $m/z$  291.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。  
 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50-7.52 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 3H), 5.47 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.27-5.32 (m, 2H), 4.27 (s, 1H)。

【0500】 在 0°C 下將 NaH (1.18 g, 29.5 mmol)加至(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(5.70 g, 19.6 mmol)在 THF(60 mL)中之溶液。將混合物在相同溫度下攪拌 30 min，及接著將 SEM-Cl (2.95 g, 17.7 mmol, 3.14 mL)加至上述反應混合物。將所得懸浮液在 23°C 下攪拌 2

hr<sup>3</sup>。將反應混合物倒入水(80 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色油之(4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(**I-192**)(6.00 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.55 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 1.02-0.83 (m, 2H), 0.05-0.03 (m, 3H), 0.00 (s, 6H)。

【0501】 在 0°C 下將 Et<sub>3</sub>N (2.89 g, 28.5 mmol, 3.96 mL)和 MsCl (1.63 g, 14.3 mmol, 1.10 mL)加至 (4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(6.00 g, 14.3 mmol)在 DCM (50 mL)中之溶液。將混合物在 0-23°C 下攪拌 1 h。將所得溶液倒入水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸(4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯(**I-193**)(6.60 g)。

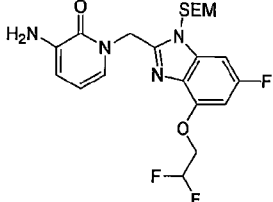
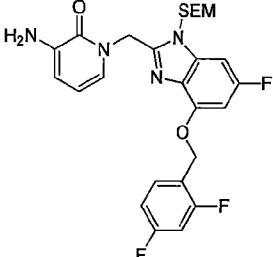
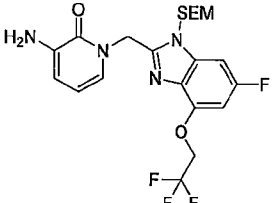
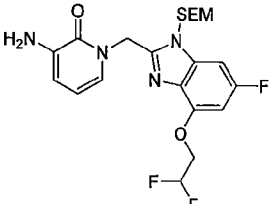
【0502】 將 Et<sub>3</sub>N (2.88 g, 28.5 mmol, 3.95 mL)和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(2.00 g, 14.24 mmol)加至甲磺酸(4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯(6.60 g, 14.2 mmol)在 DMF (50 mL)中之溶液。將混合物在 23°C 下攪拌 16 h。將所得溶液倒入水(100 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色油之 1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(**I-194**)(5.00 g)。

【0503】 將 Fe (2.57 g, 46.1 mmol)和 NH<sub>4</sub>Cl (4.93 g, 92.1 mmol, 3.22 mL)加至 1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(5.00 g, 9.21 mmol)

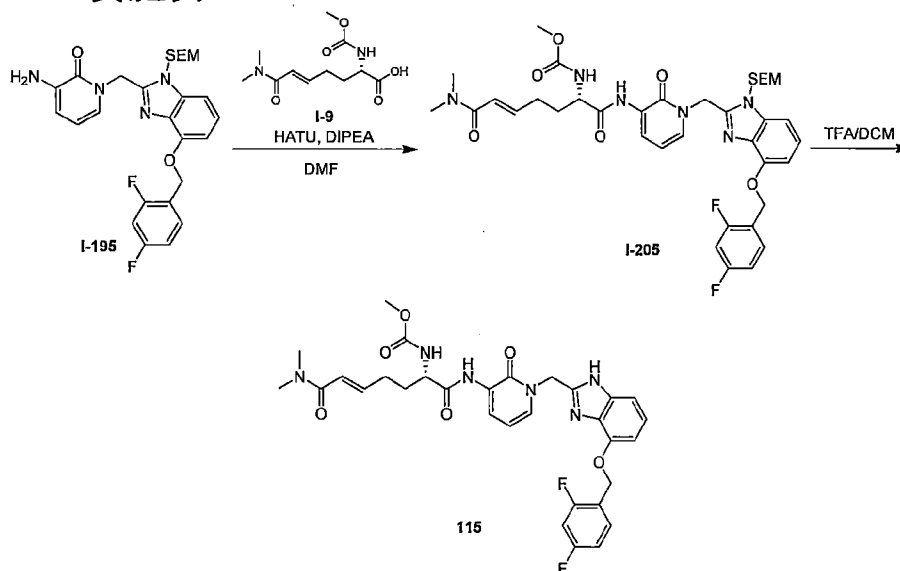
在 MeOH(50 mL)和 H<sub>2</sub>O (5 mL)中之溶液。將混合物在 85°C 下攪拌 1 h。將所得懸浮液過濾並將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。將殘餘物倒入水(100 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色油之 3-胺基-1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-195)(4.00 g)。LCMS m/z 513.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0504】 根據 I-195 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-196		LCMS m/z 477.3 (M+1) <sup>+</sup>
I-197		LCMS m/z 429.3 (M+1) <sup>+</sup>
I-198		LCMS m/z 441.3 (M+1) <sup>+</sup>
I-199		LCMS m/z 443.3 (M+1) <sup>+</sup>
I-200		LCMS m/z 513.3 (M+1) <sup>+</sup>

<b>I-201</b>		LCMS m/z 469.0 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-202</b>		LCMS m/z 531.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-203</b>		LCMS m/z 487.3 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-204</b>		LCMS m/z 469.3 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0505】 實施例 18 :



【0506】 在 0°C 下將 DIPEA (151 mg, 1.17 mmol, 0.2 mL) 加至 3-氨基-1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(200 mg, 0.390 mmol)、(S,E)-7-(二甲氨基)-2-((甲氧羰基)氨基)-7-側氧庚-5-烯酸(151 mg, 0.585 mmol)和 HATU

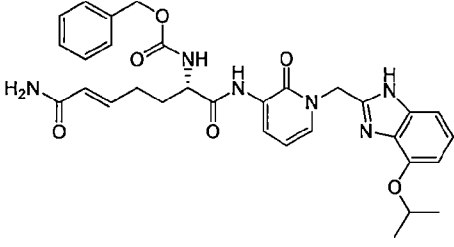
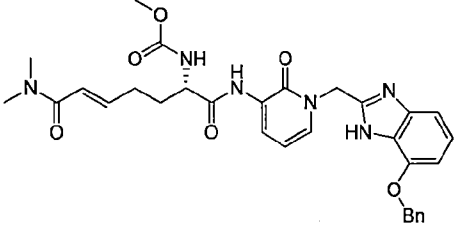
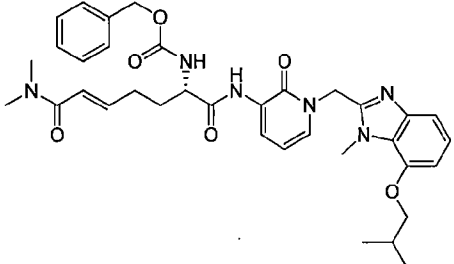
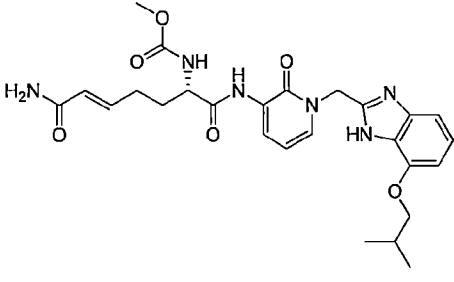
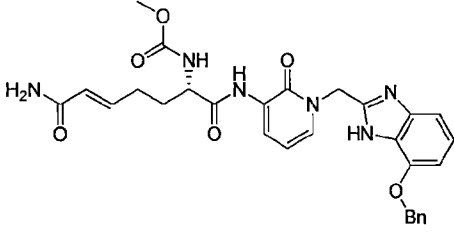
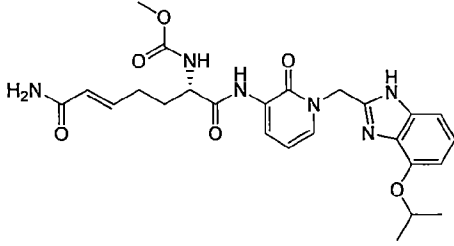
(223 mg, 0.585 mmol) 在 DMF (3 mL) 中之混合物。將混合物在 0-20°C 下攪拌 16 h。將混合物倒入冰-水(30 mL) 中並用乙酸乙酯(30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈棕色油之 (1-((1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(**I-205**)(280 mg)。LCMS m/z 753.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【0507】 在 0°C 下將 TFA (2.31 g, 20.3 mmol, 1.5 mL) 加至 (1-((1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(280 mg, 0.372 mmol) 在 DCM (1 mL) 中之混合物。將混合物在 0-20°C 下攪拌 6 h。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 (1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(S,E)-甲基酯(化合物 **115**)(61.1 mg, 26% 產率)。LCMS m/z 623.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52-6.63 (m, 1H), 6.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.47-3.95 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 3H), 2.29-2.08 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H)。

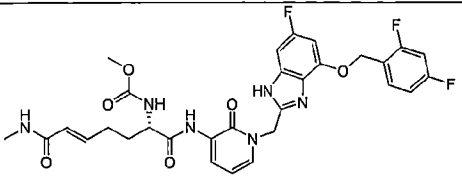
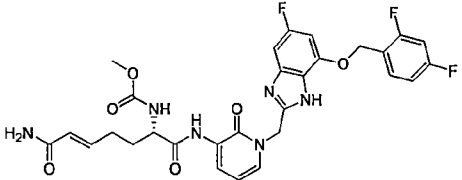
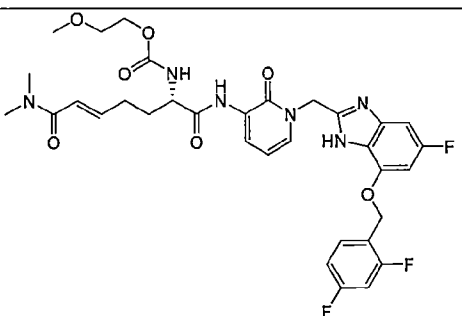
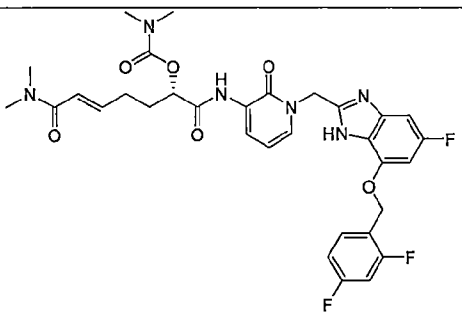
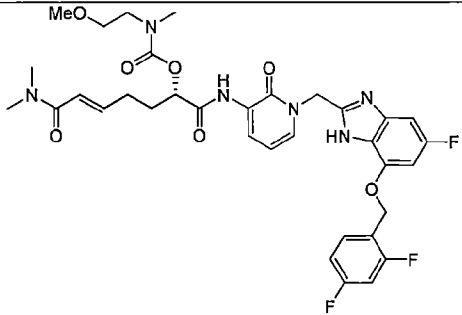
【0508】 根據實施例 18 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

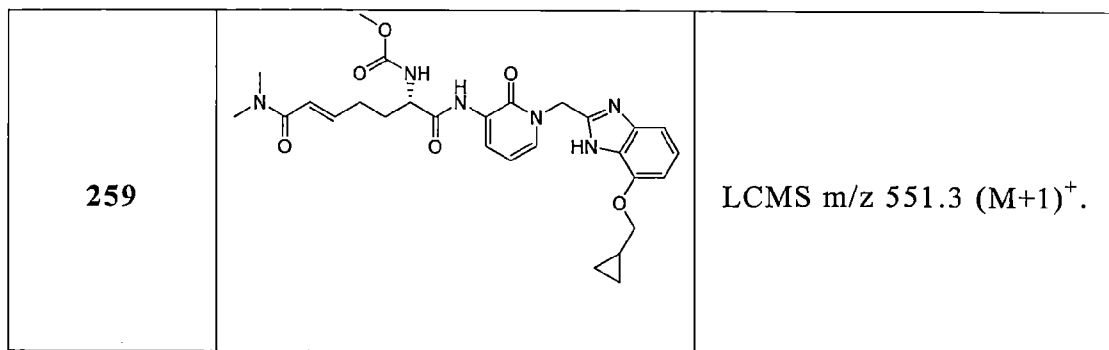
化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------



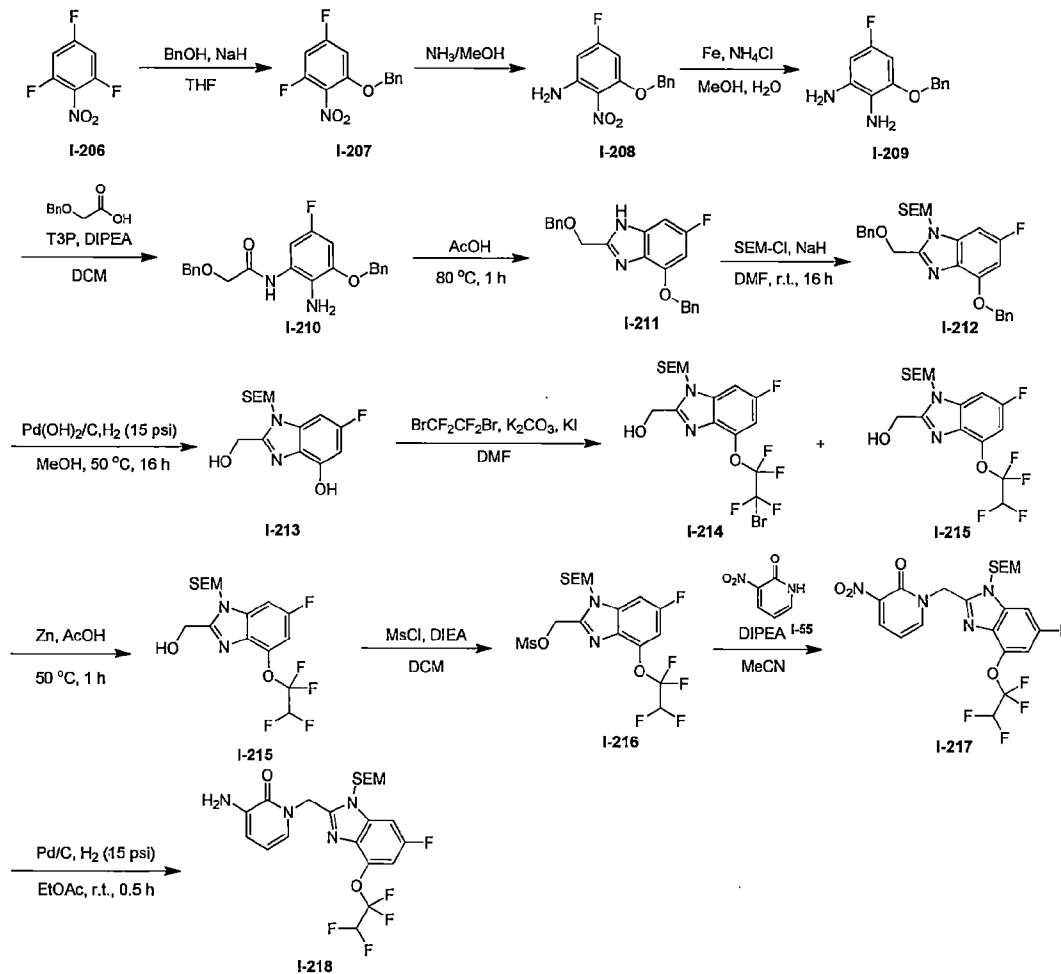
116		LCMS m/z 587.4 (M+1) <sup>+</sup>
117		LCMS m/z 587.3 (M+1) <sup>+</sup>
118		LCMS m/z 643.4 (M+1) <sup>+</sup>
119		LCMS m/z 525.3 (M+1) <sup>+</sup>
120		LCMS m/z 559.3 (M+1) <sup>+</sup>
121		LCMS m/z 511.2 (M+H) <sup>+</sup>

122		LCMS m/z 707.5 (M+1) <sup>+</sup>
123		LCMS m/z 623.3 (M+1) <sup>+</sup>
124		LCMS m/z 579.1 (M+1) <sup>+</sup>
125		LCMS m/z 551.1 (M+1) <sup>+</sup>
126		LCMS m/z 597.0 (M+1) <sup>+</sup>
127		LCMS m/z 569.0 (M+1) <sup>+</sup>
128		LCMS m/z 641.2 (M+1) <sup>+</sup>

129		LCMS m/z 627.2 (M+1) <sup>+</sup>
130		LCMS m/z 613.1 (M+1) <sup>+</sup>
131		LCMS m/z 685.2 (M+1) <sup>+</sup>
132		LCMS m/z 655.2 (M+1) <sup>+</sup>
133		LCMS m/z 699.3 (M+1) <sup>+</sup>



【0509】 中間物 I-218 的合成：



【0510】 在 0°C 下將 NaH (10.8 g, 271 mmol, 60%純度)加至 BnOH (24.4 g, 226 mmol)在 THF (500 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。接著在 0°C 下將 1,3,5-三氟-2-硝基苯(40 g, 225 mmol)加至上述反應混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 16 hr。將所得溶液在 0°C 下用冰-水(800 mL)淬滅並用 EtOAc (1000 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(800 mL × 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淺黃色固體之 1-(苯甲氧基)-3,5-二氟-2-硝基苯

(**I-207**)(21.2 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.34 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.20 (s, 2H)。

【0511】 在 Stuffy 罐中將 1-(苯甲氧基)-3,5-二氟-2-硝苯(5.6 g × 3, 21.1 mmol)在 NH<sub>3</sub>·MeOH (5 M, 21.1 mL)中之溶液在 60°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淺黃色固體之 3-(苯甲氧基)-5-氟-2-硝苯胺(**I-208**)(15.5 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45-7.32 (m, 5H), 6.47 (s, 2H), 6.36 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H)。

【0512】 將 NH<sub>4</sub>Cl (31.6 g, 591 mmol)加至 3-(苯甲氧基)-5-氟-2-硝苯胺(15.5 g, 59.1 mmol)和 Fe (16.5 g, 295 mmol)在 MeOH (300 mL)和 H<sub>2</sub>O (60 mL)中之溶液。將混合物在 60°C 下攪拌 3 hr。將所得懸浮液過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用水(200 mL)稀釋並用 EtOAc (200 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生 3-(苯甲氧基)-5-氟苯-1,2-二胺(**I-209**)(14 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0513】 在 0°C 下將 3-苯甲氧基-5-氟-苯-1,2-二胺(14 g, 60.3 mmol)加至 3-(苯甲氧基)-5-氟苯-1,2-二胺(10.0 g, 60.3 mmol), DIPEA (15.6 g, 121 mmol)和 T<sub>3</sub>P (57.5 g, 90.4 mmol)在 DCM (200 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 16 hr。將所得溶液用水(300 mL)稀釋並用 DCM(300 mL × 3)萃取。將合併的有機層用檸檬酸(5%, 300 mL × 2)洗滌，用水(300 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生 N-(2-胺基-3-(苯甲氧基)-5-氟苯基)-2-(苯甲氧基)乙醯胺(**I-210**)(20 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS *m/z* 381.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0514】 將 N-(2-胺基-3-苯甲氧基-5-氟-苯基)-2-苯甲氧基-乙醯胺(20 g, 21.03 mmol)在 AcOH (200 mL)中之溶液在 85 °C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用水(300 mL)稀釋並用 EtOAc (200 mL × 3)萃取。將合併的有機層用飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mL × 3)、鹽水(200 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。

藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈紅色油之 4-(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑(I-211)(5.1 g, 11.26 mmol)。LCMS m/z 363.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0515】 在 0°C 下將 NaH (1.32 g, 33.11 mmol, 60%純度)加至 4-(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-1H-苯并[d]-咪唑(10 g, 27.6 mmol)在 THF (100 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。在 0°C 下將 SEM-Cl (5.52 g, 33.1 mmol)加至上述反應混合物。將所得溶液在 15°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在 0°C 下用冰-水(200 mL)淬滅，並用 EtOAc (200 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 4-(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(I-212)(7 g, 46%產率)。LCMS m/z 493.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0516】 將 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1.52 g, 1.63 mmol)和 Pd/C (1.5 g, 13.40 mmol, 15%純度)加至 4-(苯甲氧基)-2-((苯甲氧基)甲基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(6.6 g, 13.4 mmol)在 MeOH (60 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub>(45 psi)氛圍下於 0°C 攪拌 30 hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生呈淡黃色油之 6-氟-2-(羥甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-醇(I-213)(3.5 g)。LCMS m/z 313.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0517】 將 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06 g, 7.68 mmol)和 KI (63.7 mg, 0.384 mmol)加至 6-氟-2-(羥甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-醇(1.2 g, 3.84 mmol)和 1,2-二溴-1,1,2,2-四氟-乙烷(1.50 g, 5.76 mmol)在 DMF(10 mL)中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 16 hr。接著將 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 g, 3.84 mmol)加至上述反應混合物。將混合物在 90°C 下攪拌另 6 hr。將所得溶液用水(20 mL)稀釋並用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之(4-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(I-214)(500 mg, 24%產率)。LCMS m/z 493.0 (M+1)<sup>+</sup>。

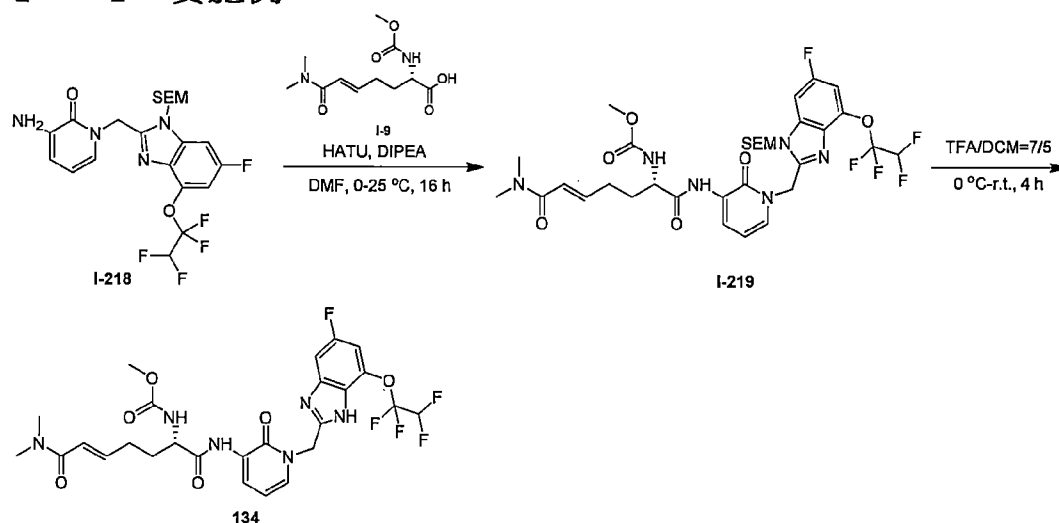
【0518】 將 Zn (339 mg, 5.19 mmol) 加至(4-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(510 mg, 1.04 mmol)在 AcOH (5 mL)中之溶液。將混合物在 50°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液用水(20 mL)稀釋並用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL × 3)、鹽水(30 mL × 2)洗滌和經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸(6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)-乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯 (**I-215**)(0.41 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.67-6.75 (m, 3H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 0.85-0.72 (m, 2H), -0.06--0.16 (m, 9H)。

【0519】 在 0°C 下將 MsCl (170 mg, 1.49 mmol) 加至(6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)-甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(0.41 g, 0.994 mmol)和 DIPEA (256 mg, 1.99 mmol)在 DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液用水(30 mL)稀釋並用 DCM(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用水(30 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下於 15°C 濃縮以產生甲磺酸(6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)-乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯 (**I-216**)(550 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS *m/z* 513.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0520】 在 0°C 下將 DIPEA (289 mg, 2.24 mmol) 加至甲磺酸(6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)-乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯(550 mg, 1.12 mmol)和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(157 mg, 1.12 mmol)在 MeCN (10 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物用水(30 mL)稀釋並用 EtOAc (40 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之 1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(**I-217**)(0.29 g)。LCMS *m/z* 535.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0521】 將 Pd/C (150 mg, 15%純度)加至 1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)-乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(290 mg, 0.542 mmol)在 EtOAc (8 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 15°C下攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生呈淡黃色油之 3-胺基-1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-218)(250 mg)。LCMS m/z 505.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0522】 實施例 19：

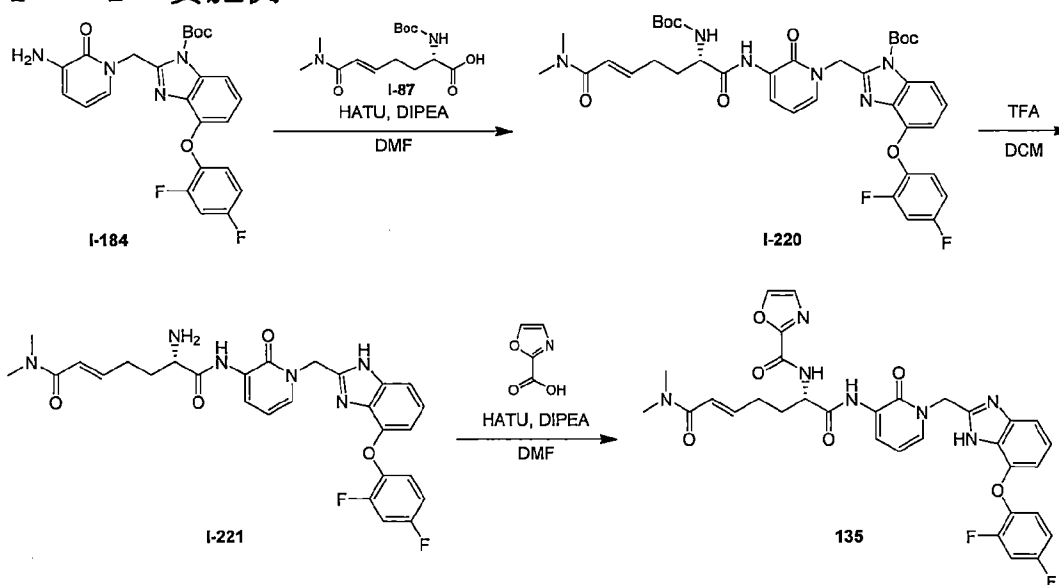


【0523】 在 0°C下將 HATU (128 mg, 0.336 mmol)加至 3-胺基-1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.198 mmol) (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(76.8 mg, 0.297 mmol)和 DIPEA (76.9 mg, 0.594 mmol)在 DMF (2 mL)中之溶液。將混合物在 30°C下攪拌 16 hr。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈無色油之(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(I-219)(75 mg, 0.096 mmol, 48%產率)。LCMS m/z 745.3 (M+1)<sup>+</sup>。



【0524】 在 0°C 下將 TFA (1.4 mL) 加至 (7-(二甲基-胺基)-1-((1-((6-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 (S,E)-甲基酯 (75 mg, 0.0956 mmol) 在 DCM (1 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 6 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以在 30°C 下產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 (7-(二甲基-胺基)-1-((1-((5-氟-7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 (S,E)-甲基酯 (化合物 134) (28.7 mg, 48% 產率)。LCMS  $m/z$  615.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.03-6.74 (m, 1H), 6.67-6.55 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H)。

【0525】 實施例 20：



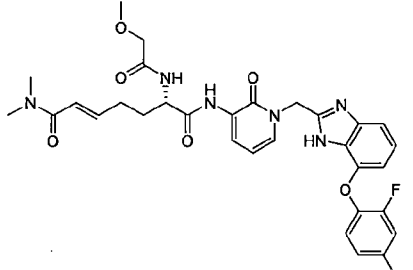
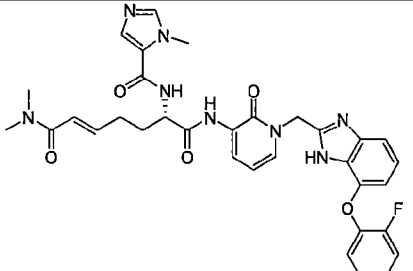
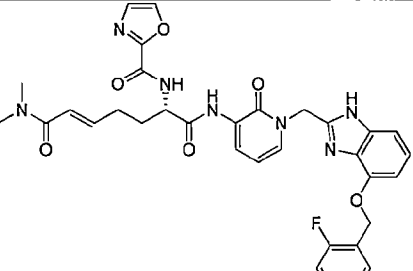
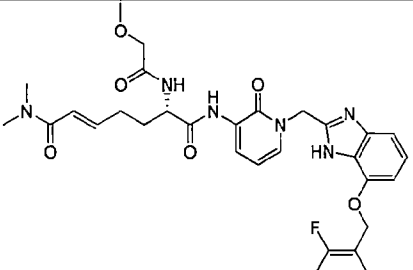
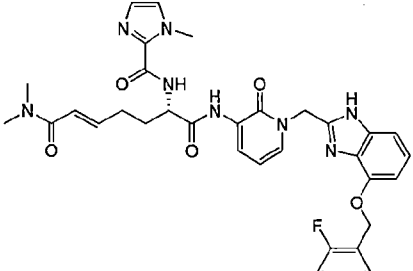
【0526】 在 0°C 下將 HATU (195 mg, 512  $\mu$ mol) 和 DIPEA (166 mg, 1.28 mmol) 加至 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (200 mg, 427  $\mu$ mol) 和 (S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲基-胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (256 mg, 854  $\mu$ mol) 在

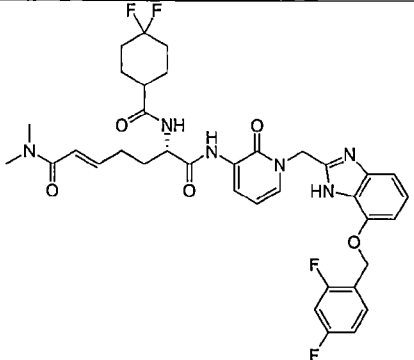
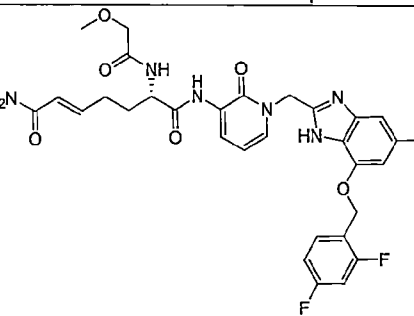
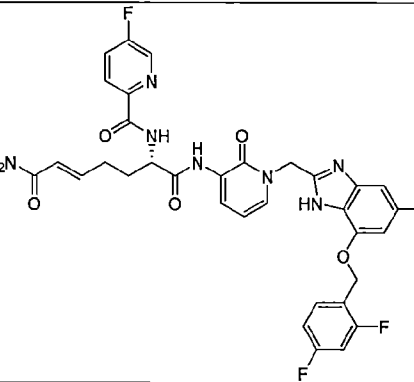
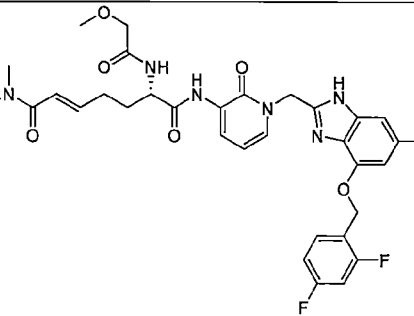
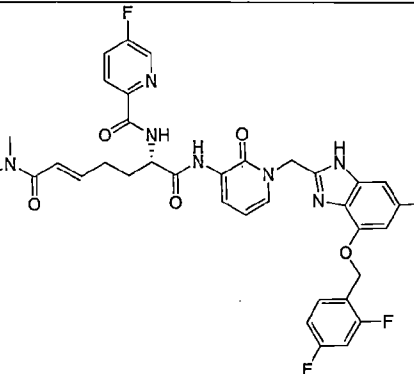
DMF (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。將所得溶液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈棕色固體之 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(**I-220**)(190 mg, 53%產率)。LCMS  $m/z$  751.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0527】 在 0°C 下將 TFA (2 mL)加至 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(190 mg, 253  $\mu$ mol)在 DCM (6 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液濃縮以產生呈灰色油之(S,E)-6-胺基-N7-(1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(**I-221**)(140 mg), 其在無進一步純化下使用於下一步驟反應。LCMS  $m/z$  551.3 (M+1)<sup>+</sup>。

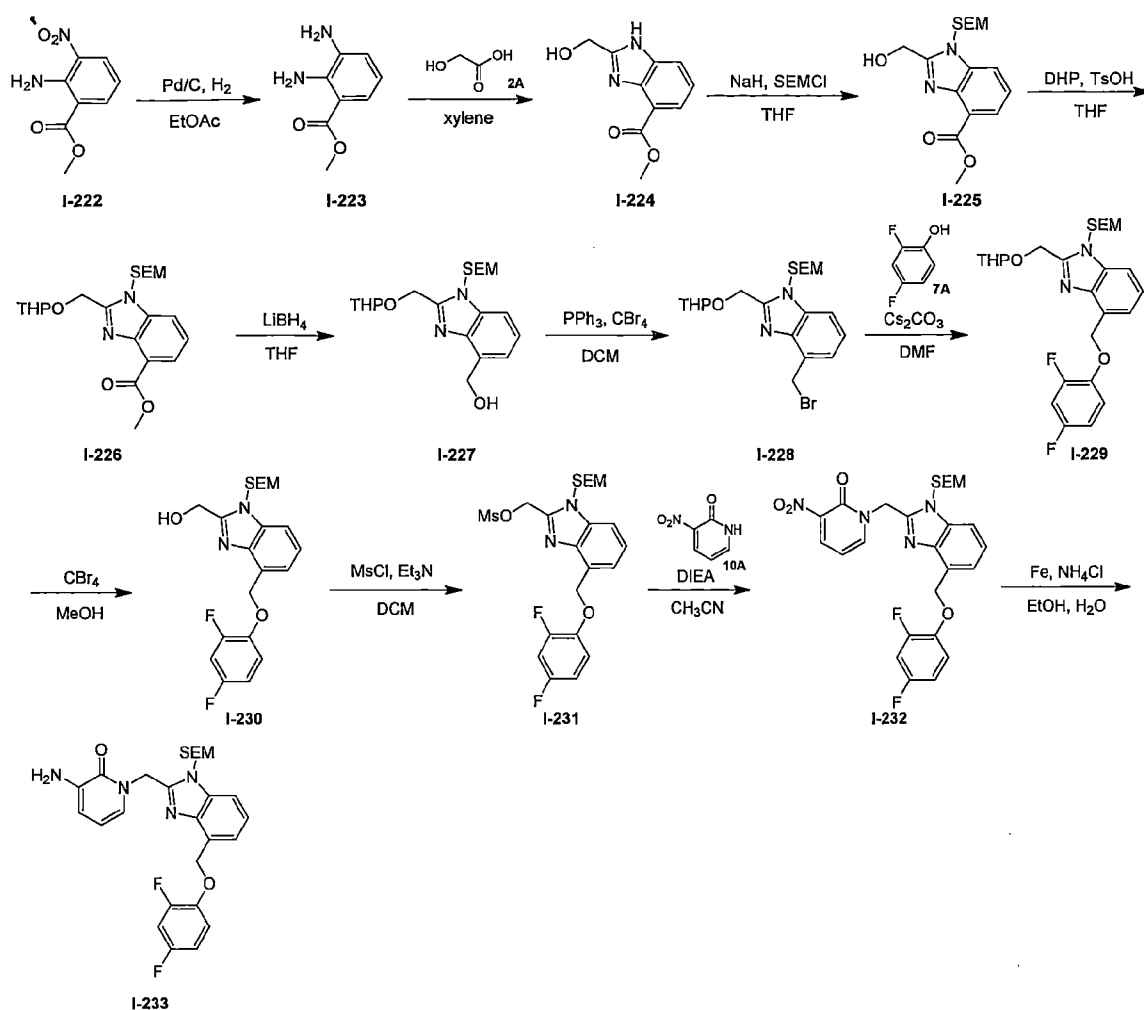
【0528】 在 0°C 下將 HATU (116 mg, 305  $\mu$ mol)和 DIPEA (98.6 mg, 763  $\mu$ mol)加至(S,E)-6-胺基-N7-(1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(140 mg, 254  $\mu$ mol)和喹啉-2-甲酸(51.9 mg, 381  $\mu$ mol)在 DMF (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。將所得溶液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(喹啉-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺(化合物 **135**)(118 mg, 71%產率)。LCMS  $m/z$  646.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.43 (s, 1H), 9.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.07 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H)。

【0529】 根據實施例 20 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
136		LCMS m/z 623.2 (M+1) <sup>+</sup>
137		LCMS m/z 659.2 (M+1) <sup>+</sup>
138		LCMS m/z 660.2 (M+1) <sup>+</sup>
139		LCMS m/z 637.3 (M+1) <sup>+</sup>
140		LCMS m/z 673.2 (M+1) <sup>+</sup>

141		LCMS m/z 711.2 (M+1) <sup>+</sup>
142		LCMS m/z 627.1 (M+1) <sup>+</sup>
143		LCMS m/z 678.1 (M+1) <sup>+</sup>
144		LCMS m/z 655.2 (M+1) <sup>+</sup>
145		LCMS m/z 706.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0530】 中間物 I-233 的合成：



**【0531】** 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (5 g, 10%純度)加至 2-胺基-3-硝基-苯甲酸甲基酯(45.0 g, 255 mmol)在乙酸乙酯(250 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (50 psi)氛圍下於 25°C 攪拌 18 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生粗製產物。藉由 MPLC 純化粗製產物以產生呈黃色固體之 2,3-二胺基苯甲酸甲基酯(I-223)(36.9 g)。

**【0532】** 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 2-羥基乙酸(3.43 g, 45.1 mmol)一次全部加至 2,3-二胺基苯甲酸甲基酯(5.0 g, 30.1 mmol)在鄰二甲苯(20 mL)中之混合物。將混合物加熱至 130°C 並攪拌 6 h。將混合物冷卻至 25°C 及在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(二氯甲烷/甲醇= 40/1, 20/1)純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-(羥甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸甲基酯(I-224)(3.0 g, 11.6 mmol, 39%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.08

(s, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

【0533】 在  $N_2$  氛圍下於  $0^\circ C$  將 NaH (559 mg, 14.0 mmol, 60%純度) 分批加至 2-(羥甲基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲基酯(3.0 g, 11.6 mmol)在 THF(20 mL)中之混合物。將混合物在  $0^\circ C$  下攪拌 0.5 h。在  $0^\circ C$  下將 SEM-Cl (1.94 g, 11.6 mmol)加至混合物。將混合物加熱至  $25^\circ C$  並在相同溫度下攪拌 2.5 h。將混合物倒入水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥及在真空中濃縮以提供呈黃色固體之 2-(羥甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-甲酸甲基酯(I-225)(2.30 g)。

【0534】 在  $N_2$  氛圍下於  $25^\circ C$  將 TsOH (56.1 mg, 326  $\mu$ mol)一次全部加至 2-(羥甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-甲酸甲基酯(550 mg, 1.63 mmol)和 DHP (274 mg, 3.26 mmol)在 THF(15 mL)中之混合物。將混合物加熱至  $70^\circ C$  並攪拌 2 h。將混合物冷卻至  $25^\circ C$  並倒入水(50 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供 2-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸酯(I-226)(560 mg)。

【0535】 在  $N_2$  氛圍下於  $0^\circ C$  將  $LiBH_4$  (58.5 mg, 2.66 mmol)一次全部加至 2-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸甲基酯(560 mg, 1.33 mmol)在 THF (150 mL)中之混合物。將混合物加熱至  $25^\circ C$  並攪拌 2 h。將混合物倒入水(50 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之(2-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲醇(I-227)(500 mg)。

【0536】 在  $N_2$  氛圍下於  $0^\circ C$  將  $PPh_3$  (433 mg, 1.65 mmol)一次全部加至[2-(四氫哌喃-2-基氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]

甲醇(500 mg, 1.27 mmol)和  $\text{CBr}_4$  (548 mg, 1.65 mmol)在 DCM (10 mL)中之混合物。將混合物加熱至  $25^\circ\text{C}$  並攪拌 2 h。將混合物倒入水(30 mL)中。將所得溶液用 DCM (40 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-[[4-(溴甲基)-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-228**)(240 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.97-3.58 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 6H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 6H), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

【0537】 在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $25^\circ\text{C}$  將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (258 mg, 790  $\mu\text{mol}$ )一次全部加至 2-[[4-(溴甲基)-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(240 mg, 527  $\mu\text{mol}$ )和 2,4-二氟酚(82.3 mg, 632  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (2 mL)中之混合物。將混合物加熱至  $70^\circ\text{C}$  並攪拌 1 h。將混合物冷卻至  $25^\circ\text{C}$  並倒入水(30 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 2-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-229**)(300 mg, 482  $\mu\text{mol}$ , 91%產率)。

【0538】 在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $25^\circ\text{C}$  將  $\text{CBr}_4$  (383 mg, 1.16 mmol)一次全部加至 2-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-2-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(240 mg, 385  $\mu\text{mol}$ )在 MeOH (3 mL)中之混合物。將混合物加熱至  $70^\circ\text{C}$  並攪拌 3 h。將混合物冷卻至  $25^\circ\text{C}$  並倒入飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲醇(**I-230**)(170 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.47-7.43 (m, 2H),

7.36-7.32 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.69-3.55 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。

【0539】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 MsCl (60.2 mg, 526 μmol) 一次全部加至 [4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基] 甲醇 (170 mg, 404 μmol) 和 Et<sub>3</sub>N (61.4 mg, 606 μmol) 在 DCM (10 mL) 中之混合物。將混合物加熱至 25°C 並攪拌 1 h。將混合物倒入水 (30 mL) 中。將所得溶液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之甲磺酸 [4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基] 甲基酯 (I-231) (200 mg)。

【0540】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 DIPEA (104 mg, 802 μmol) 一次全部加至甲磺酸 [4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基] 甲基酯 (200 mg, 401 μmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (84.3 mg, 602 μmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將混合物倒入水 (30 mL) 中。將所得溶液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基] 甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (I-232) (210 mg)。LCMS m/z 543.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0541】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 Fe (64.9 mg, 1.16 mmol) 和 NH<sub>4</sub>Cl (104 mg, 1.94 mmol) 一次全部加至 1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基] 甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (210 mg, 387 μmol) 在 EtOH (5 mL) 和 H<sub>2</sub>O (5 mL) 中之混合物。將混合物加熱至 70°C 並攪拌 1 h。將混合物冷卻至 25°C 及過濾。將濾液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油

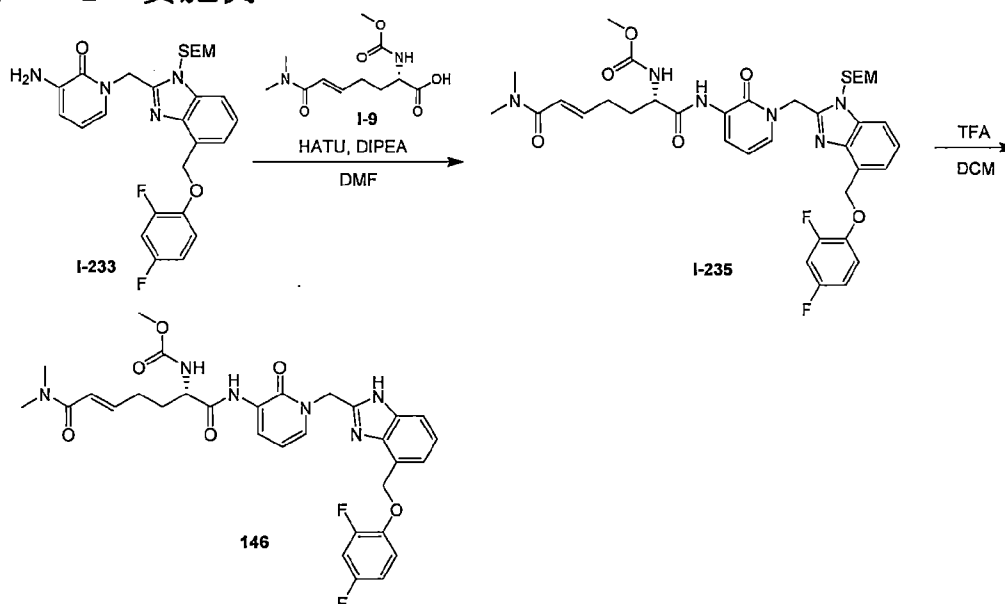


之 3-胺基-1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-233)(140 mg)。LCMS m/z 513 (M+1)<sup>+</sup>。

【0542】 根據 I-233 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-234		LCMS m/z 312.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0543】 實施例 21：

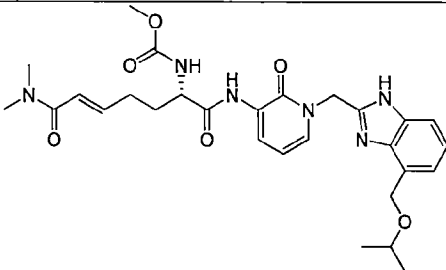


【0544】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 HATU (156 mg, 410 μmol) 和 DIPEA (70.6 mg, 546 μmol) 一次全部加至 3-胺基-1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(140 mg, 273 μmol) 和 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(141 mg, 546 μmol) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將所得溶液倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯

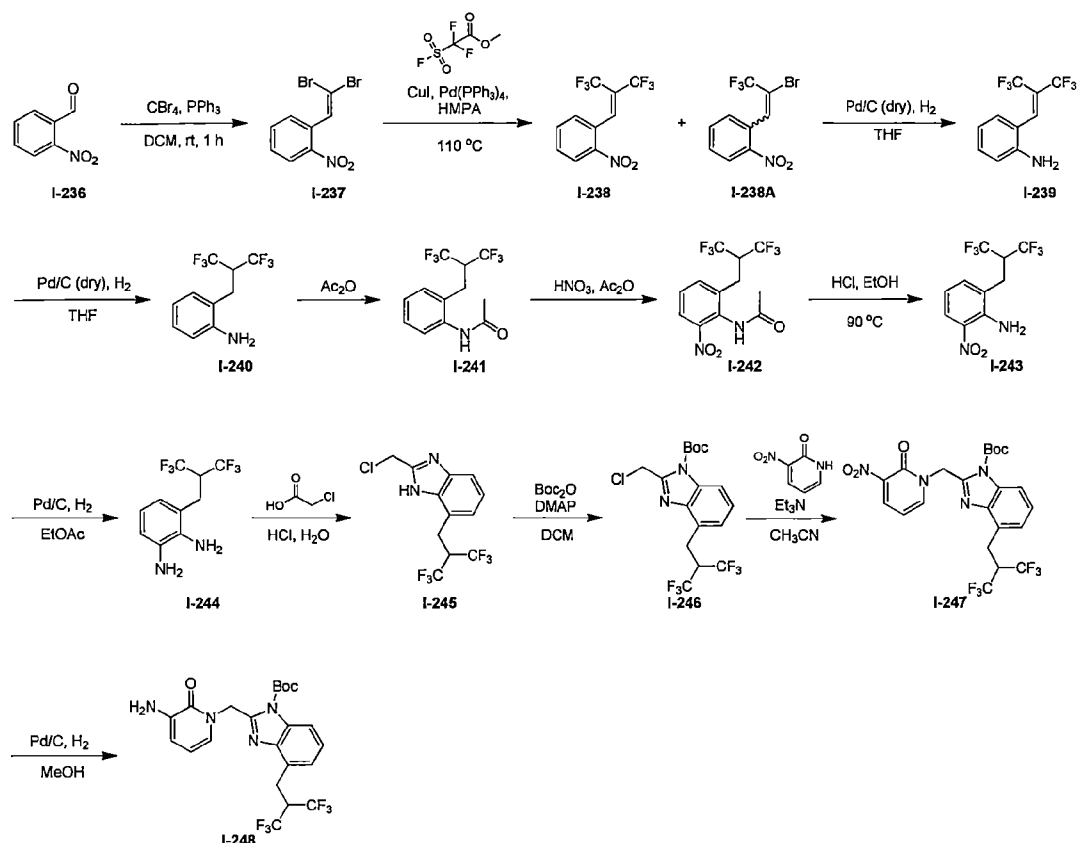
并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(I-235)(130 mg)。LCMS  $m/z$  753.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0545】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 TFA (1 mL) 一次全部加至 N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(110 mg, 146 μmol) 在 DCM (1 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 6 h。將混合物倒入飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(15 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 146)(62.2 mg, 68%產率)。LCMS  $m/z$  623.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.32-7.31 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H)。

【0546】 根據實施例 21 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
147		LCMS $m/z$ 533.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0547】 中間物 I-246 的合成



【0548】 在  $N_2$  下於  $0^\circ\text{C}$  將  $\text{CBr}_4$  (149 g, 450 mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (236 g, 900 mmol) 加至 2-硝基苯甲醛 (17 g, 112 mmol) 在  $\text{DCM}$  (1 L) 中之混合物。將混合物在  $20^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 h。將混合物過濾，及將濾液在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(2,2-二溴乙基)-2-硝基苯 (**I-237**) (46 g)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16-8.10 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.49 (m, 3H)。

【0549】 在  $N_2$  氛圍下將 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲基酯 (72 g, 375 mmol, 47.7 mL) 加至 1-(2,2-二溴乙基)-2-硝基苯 (23 g, 74.9 mmol)、 $\text{CuI}$  (4.28 g, 22.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4.33 g, 3.75 mmol) 和  $\text{HMPA}$  (40.8 g, 228 mmol, 40 mL) 在  $\text{DMF}$  (200 mL) 中之混合物。將混合物在  $110^\circ\text{C}$  下攪拌 60 h。將混合物在真空中濃縮並用水 (400 mL) 稀釋。將水相用乙酸乙酯 (400 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (500 mL  $\times$  3) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 1-硝基-2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙-1-烯-1-基)苯 (**I-238**) 和 1-(2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2-硝基苯 (**I-238A**) 之混合物 (20 g)。

【0550】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (2.5 g) 加至 1-硝基-2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙-1-烯-1-基)苯和 1-(2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-2-硝基(5 g) 在 THF (80 mL) 中之混合物。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 20°C 攪拌 12 小時。將混合物過濾，及將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙-1-烯-1-基)苯胺(I-239)(2.5 g)。

【0551】 在 N<sub>2</sub> 下將 Pd/C (2 g) 加至 2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙-1-烯-1-基)苯胺(2.5 g, 9.8 mmol) 在 THF (40 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將混合物在 H<sub>2</sub> (45 psi) 氛圍下於 45°C 攪拌 16 小時。將所得懸浮液過濾，及將濾液在真空下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯胺(I-240)(700 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H)。

【0552】 將 2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯胺(2.6 g, 10.1 mmol) 在 Ac<sub>2</sub>O (5 mL) 中之混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將混合物用水(40 mL)稀釋並用乙酸乙酯(40 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 N-(2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯基)乙醯胺(I-241)(2.6 g)。

【0553】 在 0°C 下將 HNO<sub>3</sub> (1.83 g, 17.4 mmol, 1.30 mL, 60%純度) 在 Ac<sub>2</sub>O (1 mL) 中之溶液加至 N-(2-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯基)乙醯胺(2.6 g, 8.69 mmol) 在 Ac<sub>2</sub>O (9 mL) 中之混合物。將混合物在 0°C 下攪拌 3 h。將混合物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 N-(2-硝基-6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯基)乙醯胺(I-242)(1.1 g)。<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 3.45-3.21 (m, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【0554】 將 HCl (4.38 g, 120 mmol, 10 mL) 加至 N-(2-硝基-6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯基)乙醯胺 (1.1 g, 3.2 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中之混合物。將混合物在 90°C 下攪拌 12 h。藉由在 0°C 下添加 NaOH 溶液 (1M) 將混合物之 pH 調整至 7。將所得溶液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (70 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-硝基-6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯胺 (I-243) (900 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.43-3.29 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H)。

【0555】 在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下將 Pd/C (400 mg, 10% 純度) 加至 2-硝基-6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯胺 (900 mg, 2.98 mmol) 在 EtOAc (50 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 1.5 h。將混合物過濾，及將濾液在真空中濃縮以提供呈黃色油之 3-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯-1,2-二胺 (I-244) (800 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.75-6.65 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H)。

【0556】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 2-氯乙酸 (555 mg, 5.88 mmol, 0.661 mL) 加至 3-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)苯-1,2-二胺 (800 mg, 2.94 mmol) 在 HCl (18 mL) 和 H<sub>2</sub>O (36 mL) 中之混合物。將混合物在 90°C 下攪拌 12 h。藉由在 0°C 下添加氫氧化銨將混合物之 pH 調整至 7。將所得溶液用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 2-(氯甲基)-7-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (I-245) (900 mg)。

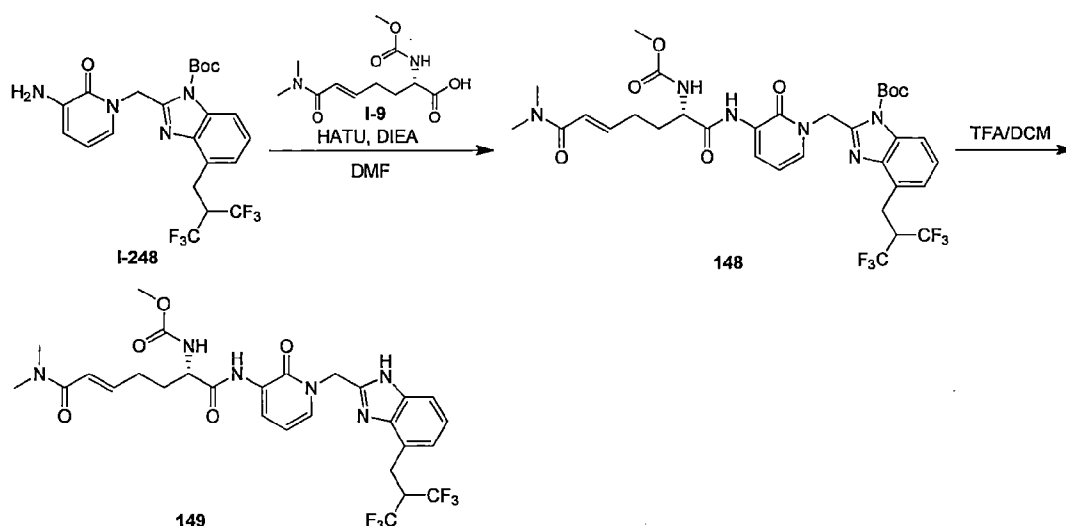
【0557】 將 DMAP (366 mg, 2.99 mmol) 和 Boc<sub>2</sub>O (653 mg, 2.99 mmol, 0.688 mL) 加至 2-(氯甲基)-7-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (900 mg, 2.72 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將混合物用水 (30 mL) 稀釋並用 DCM (30 mL × 2) 萃取。將合併的

有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 2-(氯甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-246**)(800 mg, 62%產率)。LCMS  $m/z$  431.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

**【0558】** 將  $\text{Et}_3\text{N}$  (151 mg, 1.49 mmol, 0.207 mL)加至 2-(氯甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (350 mg, 0.748 mmol)和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(157 mg, 1.12 mmol)在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。將混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-247**)(230 mg)。

**【0559】** 將 Pd/C (200 mg, 10%純度)加至 2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(230 mg, 0.43 mmol)在 MeOH (5 mL)中之混合物。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi)下於 25°C 攪拌 0.5 h。將混合物過濾，及將濾液在真空中濃縮以提供呈無色油之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-248**)(190 mg)。LCMS  $m/z$  505.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

**【0560】 實施例 22 :**

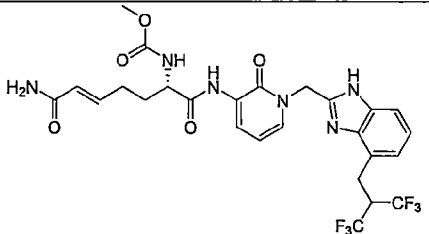


**【0561】** 在 0°C 下將 HATU (67.8 mg, 0.178 mmol) 和 DIEA (38.4 mg, 0.297 mmol, 0.0519 mL) 加至 2-((3-(叔胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (50 mg, 0.0991 mmol) 和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (38.4 mg, 0.149 mmol) 在 DMF (1 mL) 中之混合物。將混合物在 25 °C 下攪拌 16 h。將混合物用水 (20 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL × 3) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸 (S,E)-三級-丁基酯 (化合物 148) (5.4 mg, 7% 產率)。LCMS m/z 745.1 (M+1)<sup>+</sup>。

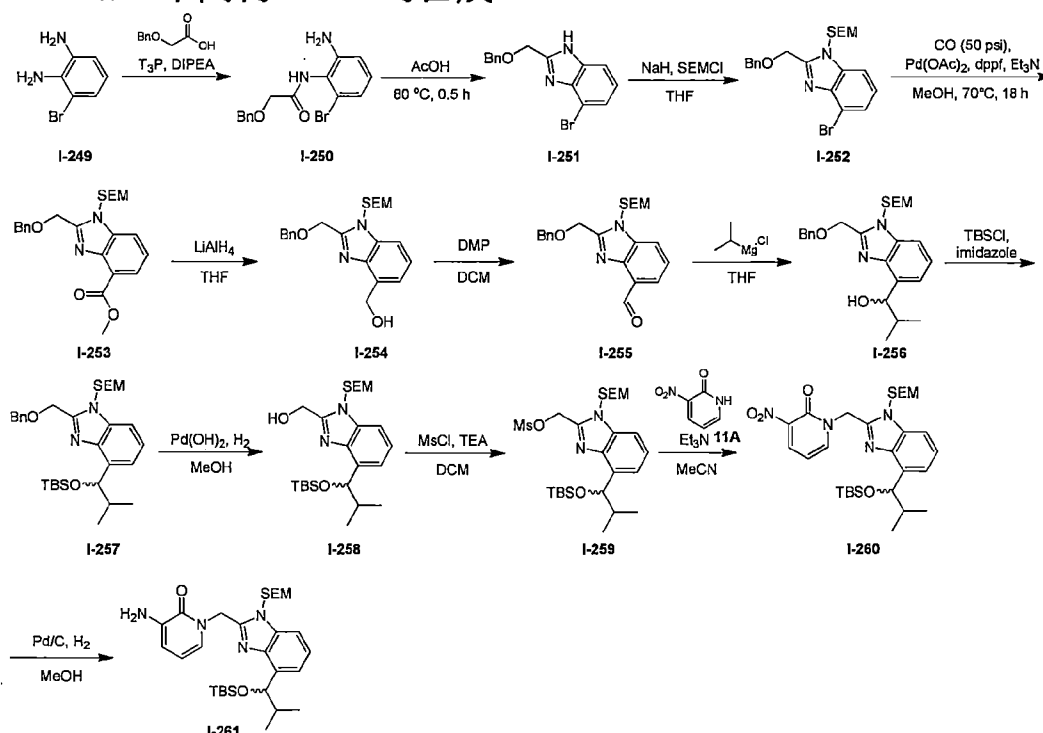
**【0562】** 在 0°C 下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL) 加至 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸 (S,E)-三級-丁基酯 (150 mg, 0.201 mmol) 在 DCM (3 mL) 中之混合物。將混合物在 25 °C 下攪拌 1 h。將混合物在真空中濃縮並藉由製備型 HPLC 純化以提供呈白色固體之 (7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 (S,E)-甲基酯 (化合物 149) (78.4 mg, 59% 產率)。LCMS m/z 645.1

(M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.5-7.44 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.43-6.32 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H).

【0563】 根據實施例 22 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
150		LCMS m/z 617.1 (M+1) <sup>+</sup>

【0564】 中間物 I-261 的合成：



【0565】 在  $\text{N}_2$  氛圍下於 25 °C 將  $\text{T}_3\text{P}$  (102 g, 160 mmol, 50%純度)和 DIPEA (27.6 g, 214 mmol)一次全部加至 3-溴苯-1,2-二胺(20.0 g, 107



mmol)和 2-(苯甲氧基)乙酸(26.8 g, 161 mmol)在 DCM (30 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將反應混合物倒入 H<sub>2</sub>O (300 mL)中。將所得溶液用 DCM (200 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 N-(2-胺基-6-溴苯基)-2-(苯甲氧基)乙醯胺 (**I-250**)(26.0 g, 73%產率)。

【0566】 將 N-(2-胺基-6-溴苯基)-2-(苯甲氧基)乙醯胺(26.0 g, 77.6 mmol)在 AcOH (8 mL)中之溶液在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 攪拌。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 0.5 h。將所得溶液冷卻至 25°C 並倒入飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(100 mL)。將所得溶液用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(400 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-4-溴-1H-苯并[d]咪唑(**I-251**)(19.0 g)。

【0567】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 NaH (2.16 g, 89.9 mmol, 60%純度)分批加至 2-((苯甲氧基)甲基)-4-溴-1H-苯并[d]咪唑(19.0 g)在 THF(20 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 0.5 h。將 SEM-Cl (12.0 g, 71.9 mmol)加至上述混合物。將所得溶液在 25°C 下攪拌 2 h。將反應混合物倒入 H<sub>2</sub>O (300 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-4-溴-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(**I-252**)(26.0 g, 97%產率)。

【0568】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Et<sub>3</sub>N (4.52 g, 44.7 mmol) · Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.0 g, 4.47 mmol)和 DPPF (2.48 g, 4.47 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-4-溴-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(10.0 g, 22.4 mmol)在 MeOH (30 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 CO 沖洗 3 次。將混合物在 CO (50 psi)下於 80°C 攪拌 18 h。將混合物冷卻至 0°C 及在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物倒入 H<sub>2</sub>O (20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯 (30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸甲基酯(**I-253**)(4.30 g, 10.1 mmol, 45%產率)。

【0569】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 LiAlH<sub>4</sub> (352 mg, 9.28 mmol) 分批加至 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸甲基酯(3.30 g, 7.74 mmol) 在 THF(20 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 1.5 h。將所得溶液倒入水(50 mL) 中並用乙酸乙酯(50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基甲醇(**I-254**)(1.20 g, 3.01 mmol, 39%產率)。LCMS m/z 399.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0570】 於 25°C 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 DMP (1.91 g, 4.51 mmol) 一次全部加至 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基甲醇(1.20 g, 3.01 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將所得懸浮液過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲醛(**I-255**)(860 mg, 2.05 mmol, 68%產率)。LCMS m/z 397.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0571】 於 -20°C 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲醛(830 mg, 2.09 mmol) 一次全部加至異丙基氯化鎂-氯化鋰錯合物(1.3 M, 8.04 mL) 在 THF (3 mL) 中之混合物。將混合物升溫至 25°C 並攪拌 0.5 h。將混合物倒入水(30 mL) 中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基丙-1-醇(**I-256**)(730 mg)。LCMS m/z 441.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0572】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將咪唑(264 mg, 3.88 mmol) 一次全部加至 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑

-4-基)-2-甲基丙-1-醇(570 mg, 1.29 mmol)和 TBSCl (390 mg, 2.59 mmol) 在 DMF (2 mL)中之混合物。將混合物加熱至 80°C 並攪拌 4 h。將混合物冷卻至 25°C 並倒入水(30 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (I-257)(680 mg, 92%產率)。LCMS m/z 555.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0573】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15%純度)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(176 mg, 317 μmol)在 MeOH (15 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 攪拌 18 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之(4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(I-258)(120 mg, 81%產率)。LCMS m/z 465.1 (M+1)<sup>+</sup>。

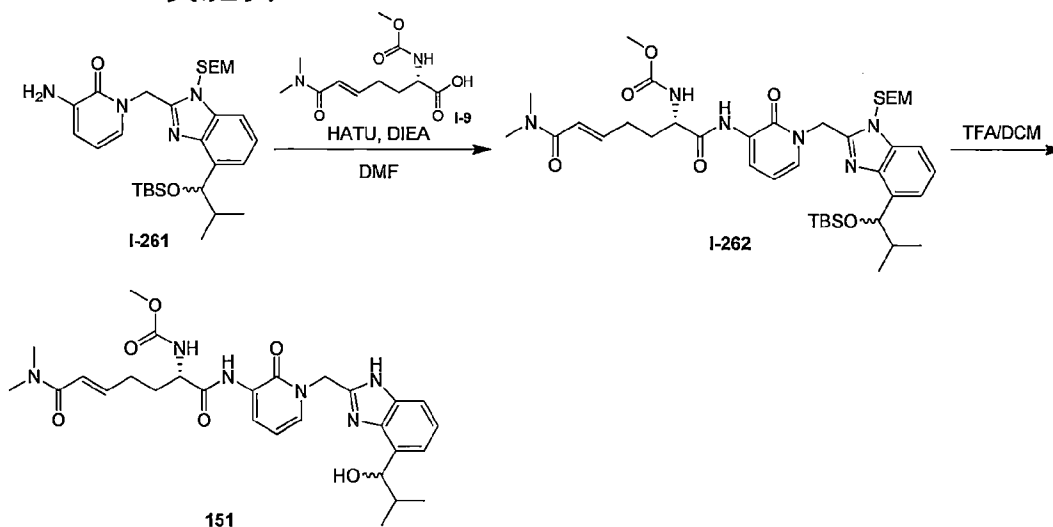
【0574】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 Et<sub>3</sub>N (174 mg, 1.72 mmol)一次全部加至(4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(400 mg, 861 μmol)和 MsCl (148 mg, 1.29 mmol)在 DCM (10 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之(4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基甲磺酸酯(I-259)(467 mg)。

【0575】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 Et<sub>3</sub>N (174 mg, 1.72 mmol)一次全部加至(4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基甲磺酸酯(467 mg, 860 μmol)和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(181 mg, 1.29 mmol)在 CH<sub>3</sub>CN (3 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將所得溶液倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，

過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (**I-260**)(460 mg, 91%產率)。LCMS  $m/z$  587.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0576】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (10.0 mg, 15%純度)加至 1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(460 mg, 784 μmol)在 EtOAc(5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空中脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub>(15 psi)下於 25°C 攪拌 1 h。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-261**)(420 mg, 96%產率)。LCMS  $m/z$  557.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0577】 實施例 23：



【0578】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 DIPEA (46.4 mg, 359 μmol)和 HATU (102 mg, 269 μmol)一次全部加至 3-胺基-1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(100 mg, 180 μmol)和(E)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(92.8 mg, 359 μmol)在 DMF (1 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將所得溶液倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(30

mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC(乙酸乙酯)純化殘餘物以提供呈黃色油之((2S,E)-1-((1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(I-262)(99.0 mg, 118 μmol, 66%產率)。LCMS m/z 797.2 (M+1)<sup>+</sup>。

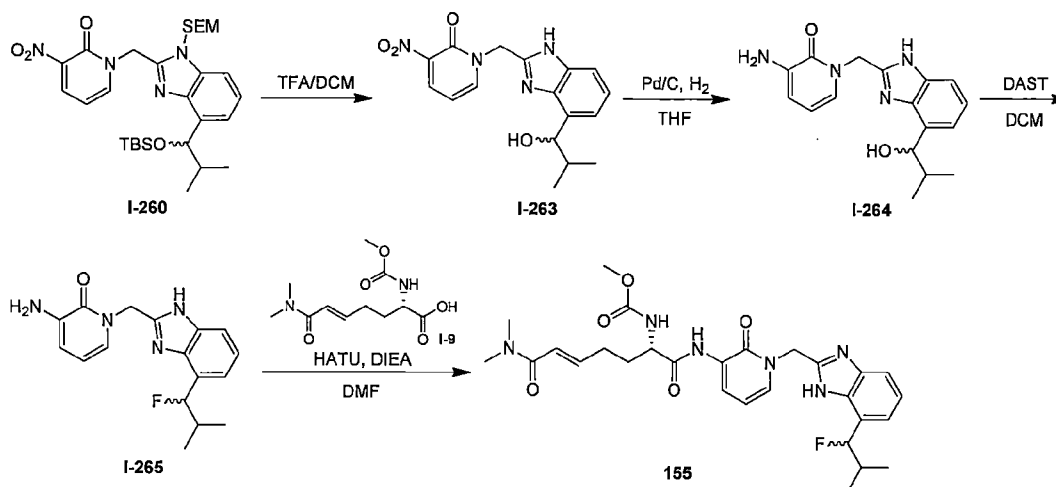
【0579】 在 25°C 下將 TFA (1 mL) 一次全部加至((2S,E)-1-((1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(163 mg, 204 μmol)在 DCM (3 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 8 h。將所得溶液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由 HPLC (TFA)純化殘餘物以提供呈黃色固體之((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(化合物 151)(43.2 mg, 38%產率)。LCMS m/z 553.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.57-6.46 (m, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 3H), 0.80-0.79 (m, 3H)。

【0580】 根據實施例 23 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
152		LCMS m/z 525.1 (M+1) <sup>+</sup>

153		LCMS m/z 553.3 (M+) <sup>+</sup>
154		LCMS m/z 553.3 (M+) <sup>+</sup>

## 【0581】 實施例 24：



【0582】 在  $N_2$  氛圍下於  $25^\circ\text{C}$  將 TFA (3 mL) 一次全部加至 1-((4-(1-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(1.20 g, 2.04 mmol)在 DCM (3 mL)中之混合物。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 18 h。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物倒入飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(20 mL)中。將所得溶液用 DCM (30 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析

法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-263)(400 mg, 45%產率)。LCMS m/z 343 (M+1)<sup>+</sup>。

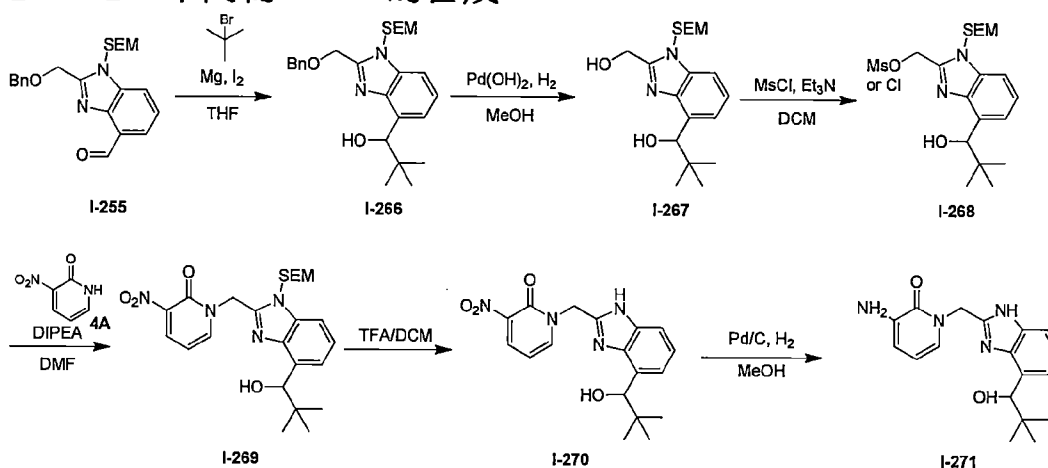
【0583】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (40.0 mg, 10%純度)加至 1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(400 mg, 923 μmol)在 THF(20 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 25°C 攪拌 2 h。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC(乙酸乙酯)純化殘餘物以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-264)(220 mg, 72%產率)。LCMS m/z 313 (M+1)<sup>+</sup>。

【0584】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 DAST (107 mg, 666 μmol)一次全部加至 3-胺基-1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(160 mg, 512 μmol)在 DCM (3 mL)中之混合物。將混合物升溫至 25°C 並攪拌 1 h。將混合物倒入水(20 mL)中。將所得溶液用 DCM (30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1-氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-265)(86.0 mg, 50%產率)。LCMS m/z 315 (M+1)<sup>+</sup>。

【0585】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 HATU (156 mg, 410 μmol)和 DIPEA (70.7 mg, 547 μmol)一次全部加至 3-胺基-1-((4-(1-氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(86.0 mg, 274 μmol)和(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(141 mg, 547 μmol)在 DMF (500 μL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 h。將混合物倒入水(20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由 HPLC(TFA)純化殘餘物以提供呈白色固體之((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(化合物

**155)**(67.1 mg, 41%產率)。LCMS  $m/z$  555.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.6<sub>1-6</sub>.57 (m, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 5.71 (dd,  $J_1 = 46.8$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 3H), 0.83-0.81 (m, 3H)。

**【0586】 中間物 I-271 的合成：**



**【0587】** 將  $I_2$  (2.8 g, 11.2 mmol)加至  $Mg$  (4.1 g, 168 mmol)在 THF (151 mL)中之混合物。將混合物加熱至 70°C。經 0.5 hr 將 2-溴-2-甲基丙烷 (15.3 g, 111.9 mmol)慢慢地加至上述反應混合物。將其在 70°C 下攪拌 0.5 hr。在 0°C 下將溴(三級-丁基)鎂(1M, 15 mL, 來自上述)加至 2-(苯甲氧基甲基)-3-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-甲醛(6.0 g, 15.1 mmol)在 THF(20 mL)中之溶液。將混合物在 0-30°C 下攪拌 1 hr。在 0°C 下將反應混合物用飽和  $NH_4Cl$  (100 mL)淬滅並用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(**I-266**)(3.0 g)。

**【0588】** 在  $N_2$  氛圍下將  $Pd(OH)_2/C$  (3.0 g, 10%水分)加至 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(3.0 g, 6.6 mmol)在 MeOH (20 mL)中之溶液。將懸浮液在真



空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將其在 H<sub>2</sub> (50 psi) 下於 30°C 攪拌 20 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(2-(羥甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.00 g)及回收呈黃色油之 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(I-267)(3.4 g)。

【0589】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 MsCl (314 mg, 2.7 mmol) 和 TEA (555 mg, 5.5 mmol) 一次全部加至 1-(2-(羥甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.0 g, 2.7 mmol) 在 DCM (60 mL) 中之混合物。將混合物在 0-30°C 下攪拌 2 小時，將反應混合物倒入水 (100 mL) 中。將水相用乙酸乙酯(80 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之甲磺酸(4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯(I-268)(1.2 g)。

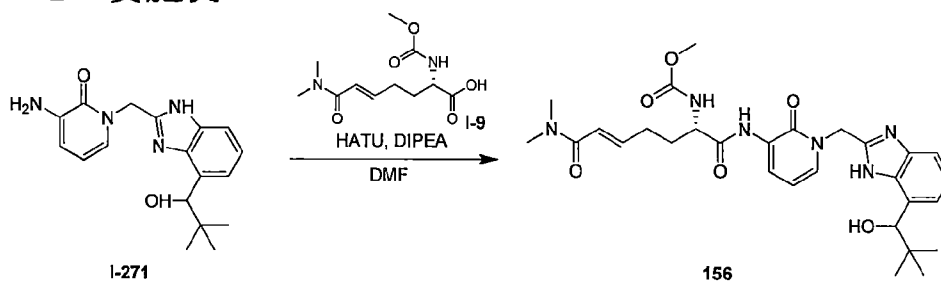
【0590】 在 20°C 下將 DIPEA (700 mg, 5.4 mmol) 一次全部加至甲磺酸(4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯(1.2 g, 2.7 mmol) 和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(569 mg, 4.1 mmol) 在 MeCN (50 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 10 hr。將反應混合物加水(80 mL) 淬滅並用乙酸乙酯(80 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-((4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-269)(500 mg, 1.0 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.05-5.88 (m, 2H), 5.81-5.64 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.01 (s, 9H)。

【0591】 將 TFA (3 mL) 加至 1-((4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮

(400 mg, 822  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (2 mL) 中之溶液。將混合物在 0-30°C 下攪拌 3 h。移除溶劑以產生呈黃色油之 1-((4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(**I-270**)(220 mg)。

**【0592】** 在  $\text{N}_2$  氛圍下將 Pd/C (30 mg, 10% 純度) 加至 1-((4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(220 mg, 617  $\mu\text{mol}$ ) 在 MeOH (10 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗三次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 下於 20°C 攪拌 1 小時。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-271**)(200 mg)。LCMS  $m/z$  327.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

**【0593】 實施例 25 :**



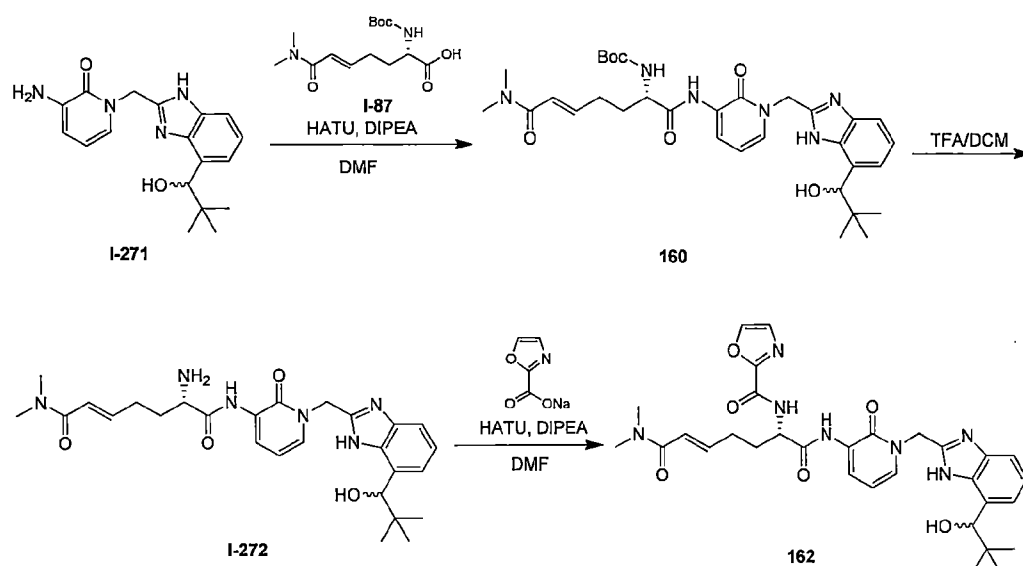
**【0594】** 將 HATU (280 mg, 735  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIPEA (237 mg, 1.8 mmol) 加至 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(205 mg, 796  $\mu\text{mol}$ ) 和 3-胺基-1-[[4-(1-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(200 mg, 612  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (3.0 mL) 中之溶液。將混合物在 0-20°C 下攪拌 10 h。過濾之後，藉由製備型 HPLC 純化濾液二次以產生呈白色固體之((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(化合物 **156**)(20 mg, 33  $\mu\text{mol}$ )。LCMS  $m/z$  658.4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 6.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.97 (s,

3H), 2.82 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。

【0595】 根據實施例 25 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
157		LCMS m/z 539.2 (M+1) <sup>+</sup>
158		LCMS m/z 567.2 (M+1) <sup>+</sup>
159		LCMS m/z 567.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0596】 實施例 26：



【0597】 將 HATU (87 mg, 229  $\mu$ mol) 和 DIPEA (59 mg, 459  $\mu$ mol) 加至 (E,2S)-2-(三級-丁氧羰基胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (69 mg,

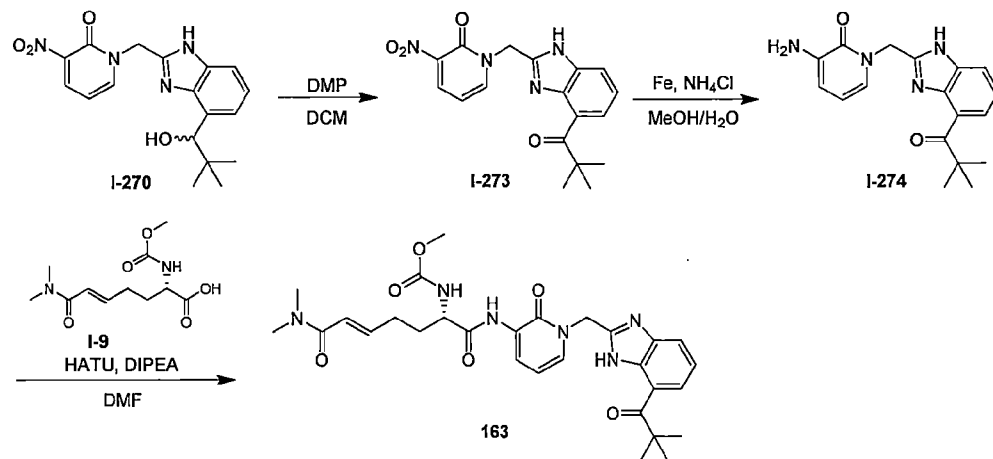
229  $\mu\text{mol}$ )和 3-胺基-1-[[4-(1-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(50 mg, 153  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (3 mL)中之溶液。將混合物在 0-20  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 10 h。過濾之後，藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯(化合物 160)(23.9 mg, 38  $\mu\text{mol}$ )。LCMS  $m/z$  609.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 6.63-6.51 (m, 1H), 6.4<sub>1</sub>-6.33 (m, 2H), 5.58-5.36 (m, 3H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.88 (s, 9H)。

【0598】在 0 $^{\circ}\text{C}$  下將 TFA (0.75 mL)加至((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯(60 mg, 98  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (1 mL)中之溶液。將混合物在 20 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮以產生呈黃色油之(6S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(I-272)(50 mg)。

【0599】將 HATU (56 mg, 147  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (38 mg, 294  $\mu\text{mol}$ )加至(6S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(50 mg, 98  $\mu\text{mol}$ )和喹啉-2-甲酸鈉(20 mg, 147  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (3 mL)中之溶液。將混合物在 0-20 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 10 h。過濾之後，藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之(6S,E)-N7-(1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(喹啉-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺(化合物 162)(25 mg, 41  $\mu\text{mol}$ )。LCMS  $m/z$  604.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45-9.41 (m, 1H), 9.35-9.26 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.28 (m,

1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.40-6.30 (m, 2H), 5.54-5.35 (m, 3H), 4.66-4.56 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.95-0.77 (m, 9H)。

**【0600】 實施例 27：**



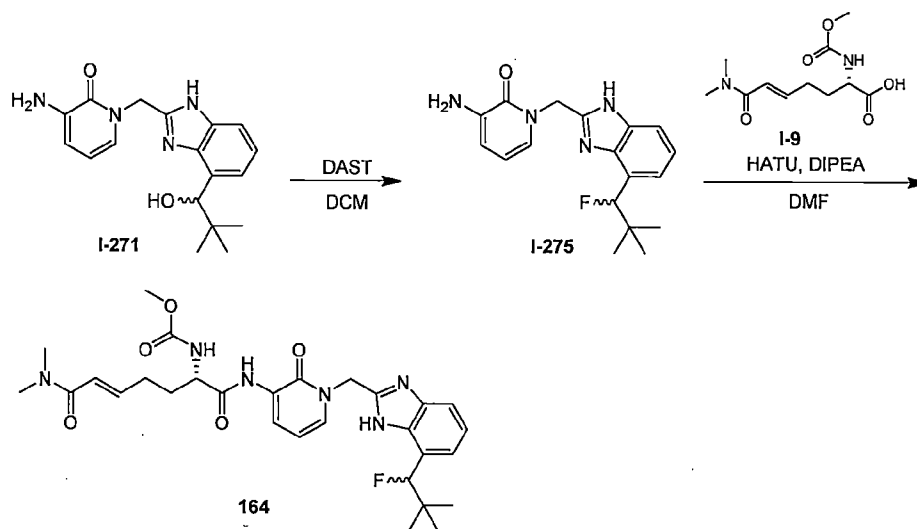
**【0601】** 將 DMP (535 mg, 1.3 mmol) 加至 1-[[4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(300 mg, 841  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (3 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物濃縮並藉由管柱層析法純化以產生呈黃色固體之 3-硝基-1-((4-三甲基乙醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-273**)(200 mg, 496  $\mu\text{mol}$ )。

**【0602】** 將 Fe (157 mg, 2.8 mmol) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (301 mg, 5.6 mmol) 加至 3-硝基-1-((4-三甲基乙醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (200 mg, 564  $\mu\text{mol}$ ) 在 MeOH (30 mL) 中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 3 hr。將反應混合物過濾並將濾液用水(50 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 3-氨基-1-[[4-(2,2-二甲基丙醯基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(**I-274**)(150 mg)。LCMS  $m/z$  325.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

**【0603】** 將 HATU (211 mg, 555  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIPEA (143 mg, 1.1 mmol) 加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(114 mg, 443  $\mu\text{mol}$ ) 和 3-氨基-1-[[4-(2,2-二甲基丙醯基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(120 mg, 369  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (3 mL) 中之溶液。將混合物在 0-20°C 下攪拌

10 h。過濾之後，藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-三甲基乙醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 **163**)(182 mg, 306  $\mu\text{mol}$ )。LCMS  $m/z$  565.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.43-6.34 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

【0604】 實施例 28：

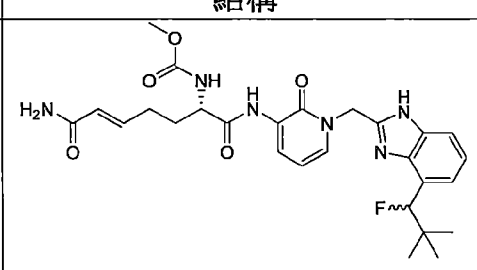


【0605】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 BAST (305 mg, 1.4 mmol) 一次全部加至 3-胺基-1-[[4-(1-羥基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(300 mg, 919  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (3 mL)中之混合物。將混合物在 30°C 下攪拌 1 hr。在 0°C 下將反應混合物用水(50 mL)淬滅，並用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由製備型 TLC 將其純化以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-275**)(60 mg)。LCMS  $m/z$  329.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

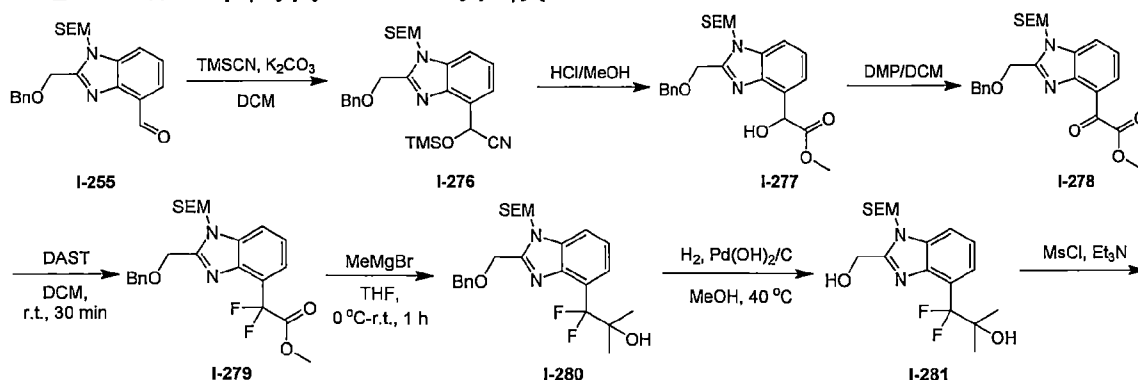
【0606】 將 HATU (121 mg, 319  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (82 mg, 639  $\mu\text{mol}$ )加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(66 mg, 255

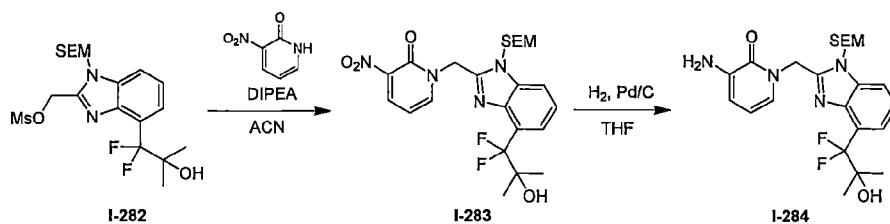
μmol)和 3-胺基-1-((4-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(70 mg, 213 μmol)在 DMF (3 mL)中之溶液。將混合物在 0-20 °C 下攪拌 10 h。過濾之後，藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(化合物 164)(33.1 mg, 55 μmol)。LCMS  $m/z$  569.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.4<sub>1</sub>-6.34 (m, 2H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.51-5.45 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。

【0607】 根據實施例 28 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
165		LCMS $m/z$ 541.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0608】 中間物 I-284 的合成：





【0609】 將  $K_2CO_3$  (1.74 g, 12.61 mmol) 加至 2-(苯甲氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-甲醛(10 g, 25.2 mmol) 和  $TMSCN$  (3.75 g, 37.8 mmol) 在 DCM (50 mL) 中之混合物。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1.5 hr。將所得溶液用水(100 mL)淬滅，並用 DCM(200 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及濃縮以產生呈黃色油之 2-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-((三甲矽基)氧基)乙腈(I-276)(12 g)。

【0610】 在 0°C 下將 HCl/MeOH (50 mL) 加至 2-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-((三甲矽基)氧基)乙腈(12 g, 24.2 mmol) 在 MeOH(50 mL) 中之溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 2 hr。將所得溶液用水(50 mL)稀釋，用冰飽和  $NaHCO_3$  調整 pH~8，用 EtOAc (200 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及濃縮以產生呈黃色固體之 2-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-羥基乙酸酯(I-277)(11 g)。

【0611】 將 DMP (20.4 g, 48.2 mmol) 加至 2-[2-(苯甲氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]-2-羥基-乙酸甲基酯(11 g, 24.1 mmol) 在 DCM(100 mL) 中之混合物。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液濃縮並藉由矽膠層析法純化以產生呈黃色油之 2-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-側氧乙酸甲基酯(I-278)(10 g)。LCMS  $m/z$  455.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.67 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.55 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.93 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0612】 在 0°C 下將 DAST (17.7 g, 110 mmol, 14.5 mL) 加至 2-[2-(苯甲氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]-2-側氧-乙酸甲基酯



(10 g, 22 mmol) 在 DCE (20 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1.5 hr。將反應混合物用冰飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) 淬滅並用 DCM (150 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈黃色油之 2-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2,2-二氟乙酸甲基酯 (**I-279**) (10 g)。LCMS m/z 477.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0613】 在 0°C 下將 MeMgBr (3 M, 33.6 mL) 加至 2-[2-(苯甲氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]-2,2-二氟-乙酸甲基酯 (8 g, 16.8 mmol) 在 THF (10 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液用冰飽和 NH<sub>4</sub>Cl (150 mL) 淬滅，用 EtOAc (200 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(2-((苯甲氧基)甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇 (**I-280**) (5 g)。

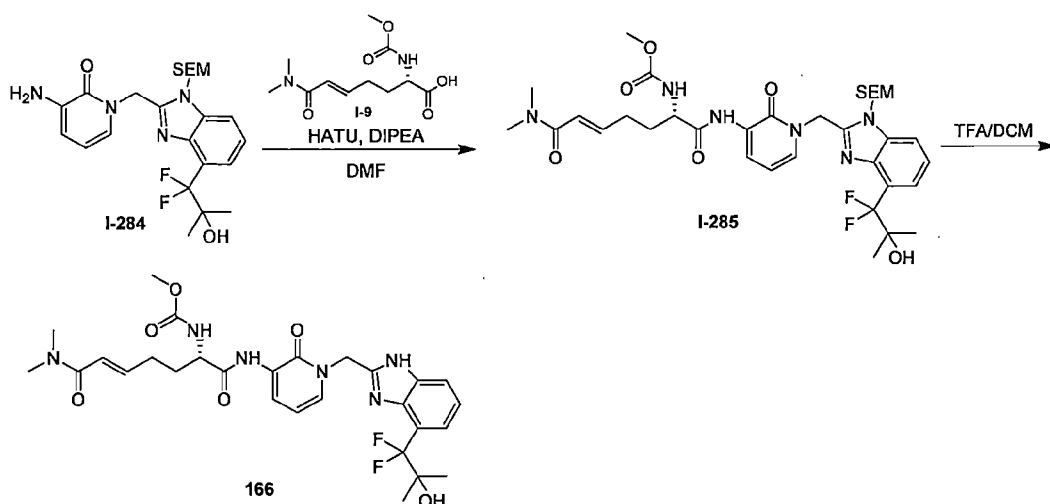
【0614】 將 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1.50 g) 加至 1-[2-(苯甲氧基甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]-1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇 (2.50 g, 5.25 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中之混合物。將反應混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 40°C 攪拌 16 hr。將反應混合物過濾及濃縮以產生呈黃色油之 1,1-二氟-1-(2-(羥甲基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-2-甲基丙-2-醇 (**I-281**) (4 g)。LCMS m/z 387.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0615】 在 0°C 下將 DIPEA (4.01 g, 31.01 mmol, 5.42 mL) 加至 2,2-二氟-2-[2-(羥甲基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-4-基]乙酸甲基酯 (4 g, 10.4 mmol) 和 MsCl (3.81 g, 33.3 mmol, 2.57 mL) 在 DCM (100 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 hr。將所得溶液用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) 淬滅，並用 DCM (100 mL × 2) 萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸(4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯 (**I-282**) (4.50 g)。LCMS m/z 465.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0616】 將 DIPEA (3.76 g, 29.1 mmol, 5.08 mL) 加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮 (2.72 g, 19.4 mmol) 和 甲磺酸[4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基酯 (4.5 g, 9.69 mmol) 在 MeCN (50 mL) 中之溶液。將反應混合物在 20°C 下攪拌 5 hr。將所得溶液用 EtOAc (150 mL) 稀釋和用飽和 NH<sub>4</sub>Cl (70 mL × 2) 洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (**I-283**) (4 g)。LCMS m/z 509.1 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.40 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H)。

【0617】 將 Pd/C (500 mg, 10% 純度) 加至 1-[[4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (1.80 g, 3.54 mmol) 在 THF (20 mL) 中之混合物。將反應混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 20°C 攪拌 1 hr。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (**I-284**) (1.60 g)。LCMS m/z 479.1 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.68-7.66 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 6.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H), 0.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H)。

【0618】 實施例 29：

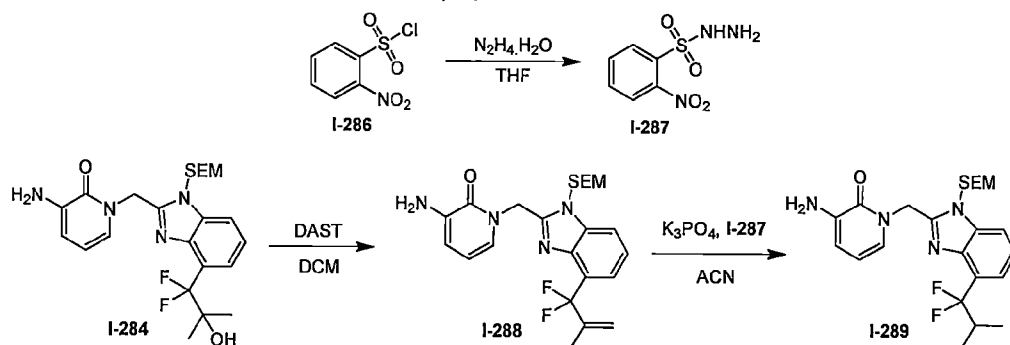


【0619】 將 DIPEA (254 mg, 1.97 mmol, 0.343 mL) 加至 1-[[4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(200 mg, 0.393 mmol)、(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(183 mg, 0.708 mmol)和 HATU (449 mg, 1.18 mmol)在 DMF(10 mL)中之混合物。將反應混合物在 20°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物用 EtOAc (40 mL)稀釋，用鹽水(30 mL × 3)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(**I-285**)(200 mg)。LCMS m/z 723.6 (M+1)<sup>+</sup>。

【0620】 將 TFA (5 mL)加至(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(180 mg, 0.25 mmol)在 DCM (5 mL)中之溶液。將反應混合物在 20 °C 下攪拌 3 hr。用飽和 NaHCO<sub>3</sub>將所得溶液調整 pH~8，並用 DCM(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 **166**)(82.8 mg, 56%產率)。LCMS m/z 589.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.20 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 1H), 6.39-6.33 (m, 2H), 5.44-5.35 (m, 3H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)。

【0621】 中間物 I-289 的合成：

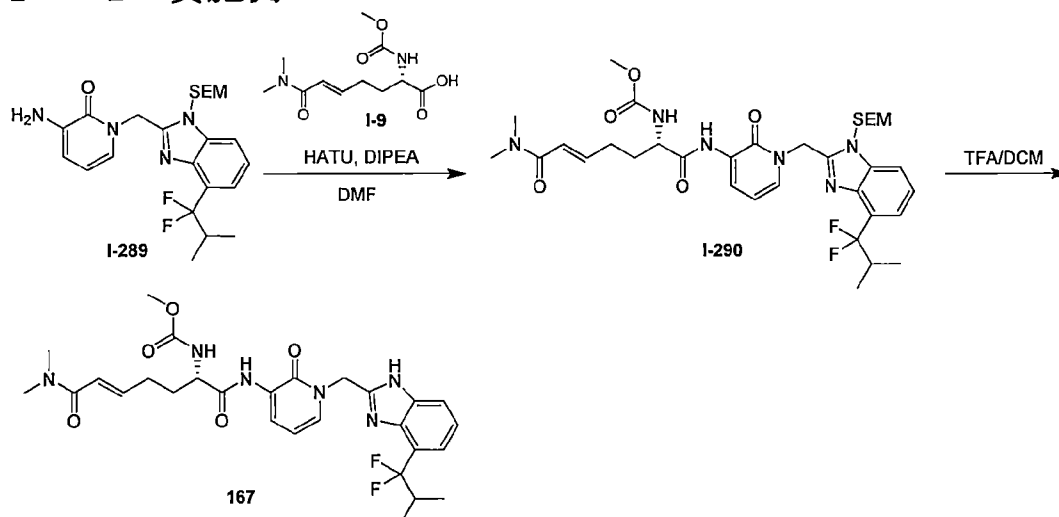


【0622】 在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下將  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2.82 g, 56.4 mmol, 2.74 mL)滴加至 2-硝基磺酰基氯(5 g, 22.6 mmol)在 THF(60 mL)中之混合物。將反應混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於 $-30^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 hr, 用 EtOAc (100 mL)稀釋, 用冰鹽水(50 mL  $\times$  2)洗滌。將有機相倒入石油醚(400 mL)中並過濾。將濾餅用石油醚(100 mL)洗滌。將所得固體殘餘物在真空下乾燥以產生呈黃色固體之 2-硝基磺酰基(sulfono)醯肼(I-287)(5.30 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24-8.21 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 6.57 (s, 1H)。

【0623】 在 $-70^{\circ}\text{C}$ 下將 DAST (1.82 g, 11.3 mmol, 1.49 mL)加至 3-胺基-1-[[4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(1.80 g, 3.76 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將反應溶液在  $\text{N}_2$  氛圍下於 $-70^{\circ}\text{C}$ 攪拌 0.5 hr 及  $0^{\circ}\text{C}$ 經另 0.5 hr。將反應混合物用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL)淬滅, 用 DCM (50 mL  $\times$  2)萃取。將有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-胺基-1-[[4-(1,1-二氟-2-甲基-烯丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-288)(1.10 g)。LCMS  $m/z$  461.3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

【0624】 將 2-硝基磺酸基(sulfono)醯肼(660 mg, 3.04 mmol)加至 2-硝基磺酸基(sulfono)醯肼(660 mg, 3.04 mmol)和  $K_3PO_4$  (323 mg, 1.52 mmol)在 MeCN (10 mL)中之混合物。將反應混合物在 28°C 下攪拌 16 hr。然後添加另一批 2-硝基磺酸基(sulfono)醯肼(377 mg, 1.74 mmol)和  $K_3PO_4$  (184 mg, 0.868 mmol)。將反應混合物在 28°C 下攪拌另 3 hr。將所得溶液用鹽水(30 mL)稀釋並用 EtOAc (40 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥, 過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-289)(200 mg)。 $LCMS$   $m/z$  455.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0625】 實施例 30 :

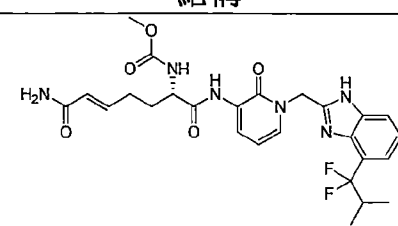
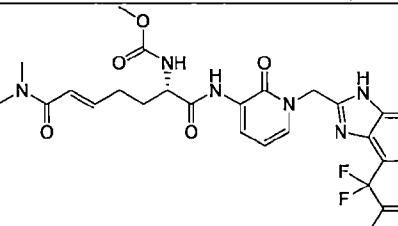


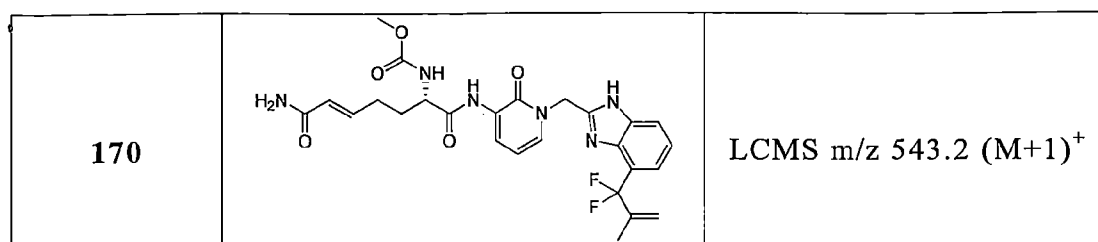
【0626】 將 DIPEA (279 mg, 2.16 mmol)加至 3-胺基-1-[[4-(1,1-二氟-2-甲基-丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮 (200 mg, 0.432 mmol)、(S, E)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(201 mg, 0.778 mmol)和 HATU (493 mg, 1.30 mmol)在 DMF(10 mL)中之混合物。將反應混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將反應混合物用 EtOAc (40 mL)稀釋並用鹽水(30 mL × 3)洗滌。將有機相經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥, 過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 (1-(((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二

側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(I-290)(200 mg)。LCMS m/z 703.6 (M+1)<sup>+</sup>。

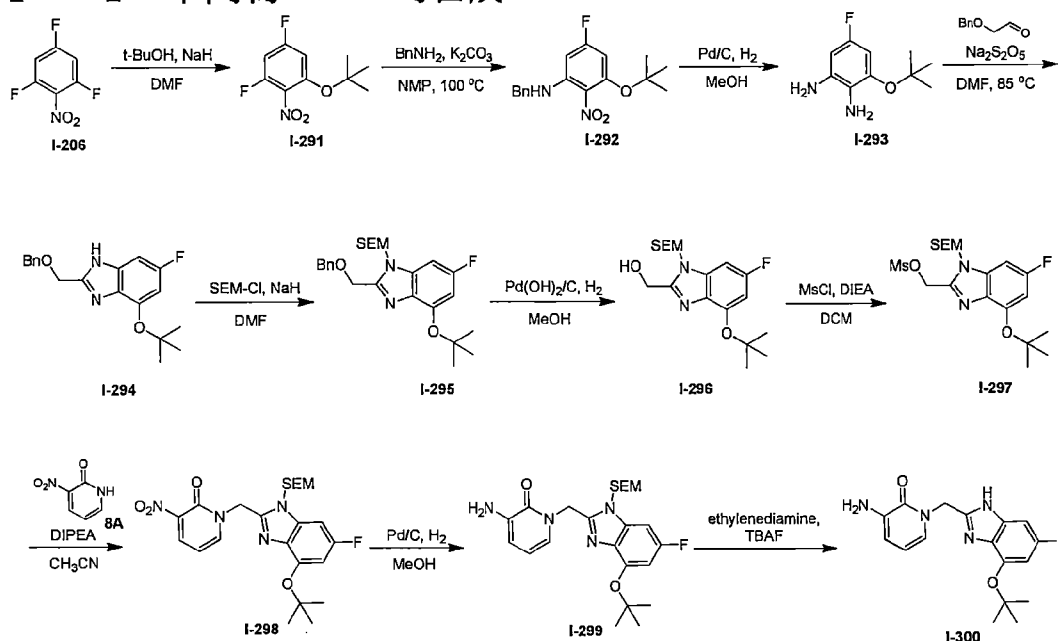
【0627】 將 TFA (3 mL)加至(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(200 mg, 0.285 mmol)在 DCM (3 mL)中之溶液。將反應混合物在 20 °C下攪拌 3 hr。用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 將反應混合物調整 pH~8。將所得溶液用 DCM (100 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 167)(64.30 mg, 39%產率)。LCMS m/z 573.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.57 (br. s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.75-7.57 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.06-0.86 (m, 6H)。LCMS [M+1]<sup>+</sup> = 573.2。

【0628】 根據實施例 30 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
168		LCMS m/z 545.2 (M+1) <sup>+</sup>
169		LCMS m/z 571.2 (M+1) <sup>+</sup>



**【0629】 中間物 I-300 的合成：**



**【0630】** 在 0°C 下將三級-丁氧基鉀(7.0 g, 62.1 mmol)加至 1,3,5-三氟-2-硝苯(10.0 g, 56.5 mmol)在甲苯(120 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物倒入飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)中並用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濾出及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-(三級-丁氧基)-3,5-二氟-2-硝苯(**I-291**)(8.0 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.75-6.72 (m, 1H), 6.65-6.64 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

**【0631】** 將 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.56 g, 69.2 mmol)加至 1-(三級-丁氧基)-3,5-二氟-2-硝苯(8.0 g, 34.6 mmol)和苯基甲胺(3.89 g, 36.3 mmol)在 NMP (80 mL)中之溶液。將混合物在 100°C 下攪拌 16 h。將混合物倒入水(200 mL)中並用 EtOAc (100 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 4)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈棕色固體之 N-苯甲基-3-(三級-丁氧基)-5-氟-2-硝苯胺(**I-292**)(5.5 g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40-7.32 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 6.14-6.11(m, 1H), 4.37 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0632】 在  $\text{N}_2$  氛圍下將 Pd/C (10%, 1g) 加至 N-苯甲基-3-(三級-丁氧基)-5-氟-2-硝苯胺(5.50 g, 17.3 mmol) 在 MeOH(50 mL) 中之溶液。將懸浮液脫氣並用  $\text{H}_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 氛圍下於  $25^\circ\text{C}$  攪拌 1 h。將混合物濾出及將濾液濃縮以產生呈棕色油之 3-(三級-丁氧基)-5-氟苯-1,2-二胺(I-293)(3.5 g)。

【0633】 將  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (5.75 g, 30.3 mmol) 和 2-苯甲氧基乙醛(4.55 g, 30.3 mmol) 加至 3-(三級-丁氧基)-5-氟苯-1,2-二胺(3.0 g, 15.1 mmol) 在 DMF (35 mL) 中之溶液。將混合物在  $85^\circ\text{C}$  下攪拌 12 h。將混合物倒入水(100 mL) 中並用 EtOAc (50 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL  $\times$  4) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈棕色固體之 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(三級-丁氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑(I-294)(2.6 g)。LCMS  $m/z$  329.0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

【0634】 將 NaH (237 mg, 5.94 mmol, 60%純度) 加至 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(三級-丁氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑(1.3 g, 3.96 mmol) 在 DMF (20 mL) 中之溶液。在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 h 之後，在  $0^\circ\text{C}$  下將 SEM-Cl (726 mg, 4.35 mmol) 加進上述混合物中。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 12 h。將所得溶液倒入水(100 mL) 中並用 EtOAc (80 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL  $\times$  4) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(I-295)(2.7 g, 5.89 mmol, 74%產率)。LCMS  $m/z$  459.1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

【0635】 在  $\text{N}_2$  氛圍下將 Pd(OH) $_2$ /C (10%, 2 g) 加至 2-((苯甲氧基)甲基)-4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(2.7 g, 5.89 mmol) 在 MeOH (30 mL) 中之溶液。將懸浮液脫氣並用  $\text{H}_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $\text{H}_2$  (45 psi) 下於  $25^\circ\text{C}$  攪拌 12 h。將混合物濾出及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(4-(三級



-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇 (I-296)(1.5 g, 68%產率)。LCMS m/z 369.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0636】 在 0°C 下將 DIPEA (1.58 g, 12.2 mmol) 和 MsCl (699 mg, 6.11 mmol) 加至 (4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇 (1.5 g, 4.07 mmol) 在 DCM (20 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將所得溶液用 DCM (50 mL) 稀釋並用鹽水 (30 mL) 洗滌。將有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸(4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯 (I-297)(1.9 g)。

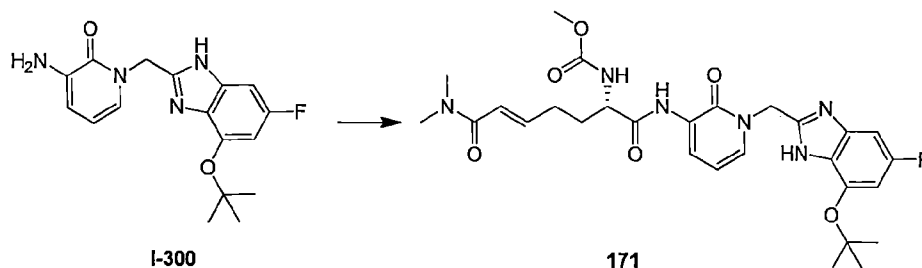
【0637】 將 DIPEA (1.65 g, 12.8 mmol) 加至甲磺酸(4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基酯 (1.9 g, 4.25 mmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (893 mg, 6.38 mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (2 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 16 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (I-298)(1.5 g, 67%產率)。LCMS m/z 491.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0638】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (10%, 200 mg) 加至 1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (1.5 g, 3.06 mmol) 在 MeOH (20 mL) 中之溶液。將懸浮液脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 氛圍下於 20°C 攪拌 1 h。將混合物濾出及將濾液濃縮以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (I-299)(1.2 g)。LCMS m/z 461.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0639】 將乙烷-1,2-二胺 (470 mg, 7.82 mmol) 加至 3-胺基-1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1-((2-(三甲矽基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (1.2 g, 2.61 mmol) 在 TBAF (1 M, 10 mL) 中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 4 h。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈棕色油之 3-胺基-1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1H-苯并

[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-300)(220 mg, 24%產率)。LCMS  $m/z$  331.1 (M+1)<sup>+</sup>。

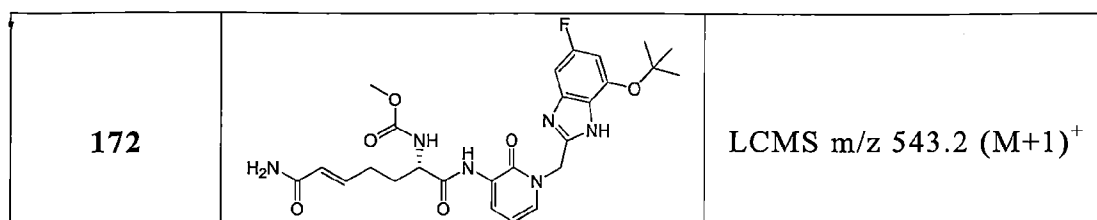
【0640】 實施例 31：



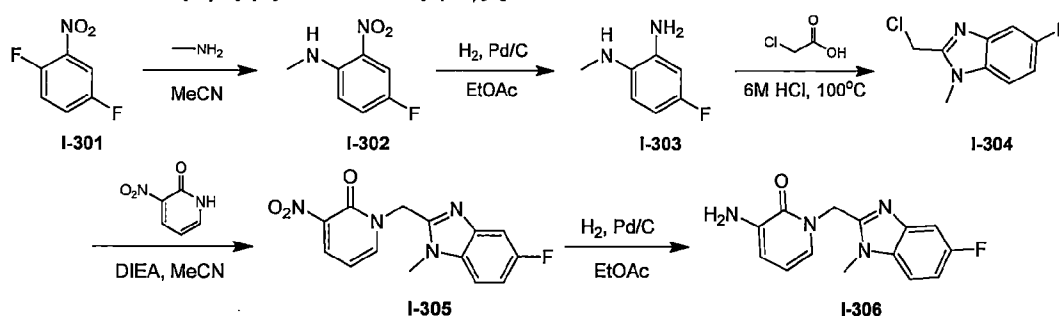
【0641】 在 0°C 下將 HATU (117 mg, 309  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIEA (117 mg, 908  $\mu\text{mol}$ ) 加至 3-胺基-1-((4-(三級-丁氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(60 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) 和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(70 mg, 272  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (1 mL) 中之溶液。將混合物在 30 °C 下攪拌 12 h。將混合物倒入水(10 mL)中並用 EtOAc (15 mL  $\times$  2) 萃取。將有機層用鹽水(10 mL  $\times$  3) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之(1-((1-((7-(三級-丁氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 171)(19 mg, 18%產率)。LCMS  $m/z$  571.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.26-9.25 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.74-6.56 (m, 2H), 6.39-6.33 (m, 2H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 9H)。

【0642】 根據實施例 31 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------



**【0643】 中間物 I-306 的合成：**



**【0644】** 在 25°C 下 1,4-二氟-2-硝基-苯(0.5 g, 3.14 mmol, 340.14 uL, 1 *eq*)和甲胺(2 M, 6.29 mL, 4 *eq*)在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮以產生呈橙色固體之 4-氟-N-甲基-2-硝基-苯胺(I-302)(1.33 g), 其直接使用。

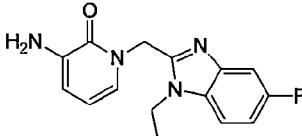
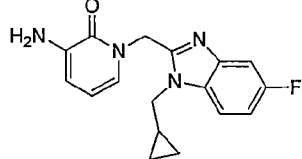
**【0645】** 將 Pd/C (1 g, 10%純度)加至 4-氟-N-甲基-2-硝基-苯胺(1.28 g, 7.52 mmol, 1 *eq*)在 EA(10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣, 並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15psi)下於 25°C 攪拌 30 min。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 4-氟-N1-甲基-苯-1, 2-二胺(I-303)(750 mg), 其直接使用。

**【0646】** 在 25°C 下一次全部 4-氟-N1-甲基-苯-1,2-二胺(700 mg, 4.99 mmol, 1 *eq*)和 2-氯乙酸(707.93 mg, 7.49 mmol, 842.77 uL, 1.5 *eq*)在 HCl (5.5 mL)(6M)和 H<sub>2</sub>O (5.5 mL)中之混合物。將混合物在 100°C 下攪拌 12 小時。藉由添加水 30 mL 將反應混合物淬滅並用 EtOAc 30 mL (15 mL x 2)萃取。將合併的有機層用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)洗滌, 將合併的有機層用鹽水 30 mL(15 mL x 2)洗滌, 接著經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 2-(氯甲基)-5-氟-1-甲基-苯并咪唑(I-304)(1 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (dt, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0647】 在 0°C 下將 DIEA (325.34 mg, 2.52 mmol, 438.47  $\mu$ L, 2 *eq*) 加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(193.97 mg, 1.38 mmol, 1.1 *eq*) 在 MeCN (5 mL) 中之溶液。在 0°C 下將在 MeCN (5 mL) 中之 2-(氯甲基)-5-氟-1-甲基-苯并咪唑(250 mg, 1.26 mmol, 1 *eq*) 滴至溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min, 接著加熱至 25°C 並攪拌 12 小時。藉由在 25°C 下添加水(10 mL) 將反應混合物淬滅, 及接著用乙酸乙酯(10 mL) 稀釋並用乙酸乙酯(10 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(5 mL x 2) 洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-305**)(187 mg), 其直接使用。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.30 (dd, J=2.1, 7.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=2.1, 6.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=4.5, 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.03 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.35 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.53 (br s, 9H)。

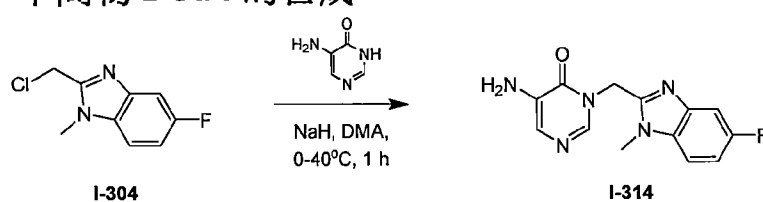
【0648】 將 Pd/C (0.3 g, 10% 純度) 加至 1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(167 mg, 552.50  $\mu$ mol, 1 *eq*) 在 EA (5 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣, 並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15psi) 下於 25°C 攪拌 15 min。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 3-胺基-1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(**I-306**)(120 mg), 其直接使用。

【0649】 根據 **I-306** 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-307</b>		LCMS m/z 287.1 (M+1) <sup>+</sup> .
<b>I-308</b>		LCMS m/z 313.4 (M+1) <sup>+</sup> .

I-309		LCMS m/z 315.4 (M+1) <sup>+</sup> .
I-310		LCMS m/z 329.3 (M+1) <sup>+</sup> .
I-311		LCMS m/z 355.2 (M+1) <sup>+</sup> .
I-312		LCMS m/z 345.2 (M+1) <sup>+</sup> .
I-313		LCMS m/z 347.2 (M+1) <sup>+</sup> .
I-526		LCMS m/z 363.2 (M+1) <sup>+</sup> .

【0650】 中間物 I-314 的合成：



【0651】 接著在 0°C 下將 5-胺基-1H-嘧啶-6-酮(234.93 mg, 2.11 mmol)在 DMA (4 mL)中之混合物添加 NaH (176.19 mg, 4.41 mmol, 60% 純度)及將混合物在 25°C 下攪拌 15 min。接著在 0°C 下添加 2-(氯甲基)-5-氟-1-甲基-苯并咪唑(350 mg, 1.76 mmol)及將混合物在 40°C 下攪拌 45 min。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液(10 mL)稀釋並用 EtOAc (15 mL x 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減

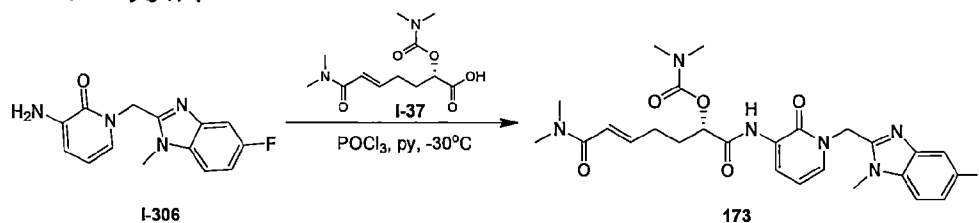
壓下濃縮。將殘餘物用 EtOAc 3 mL 稀釋和過濾以產生呈灰色固體之 5-胺基-3-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]嘧啶-4-酮(I-314)(320 mg)。

【0652】 根據 I-314 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-315		LCMS m/z 314.2 (M+1) <sup>+</sup> 。
I-316		LCMS m/z 330.2 (M+1) <sup>+</sup> 。
I-317		LCMS m/z 288.2 (M+1) <sup>+</sup> 。
I-318		LCMS m/z 316.1 (M+1) <sup>+</sup> 。
I-319		LCMS m/z 386.3 (M+1) <sup>+</sup> 。

【0653】 實施例 32 :

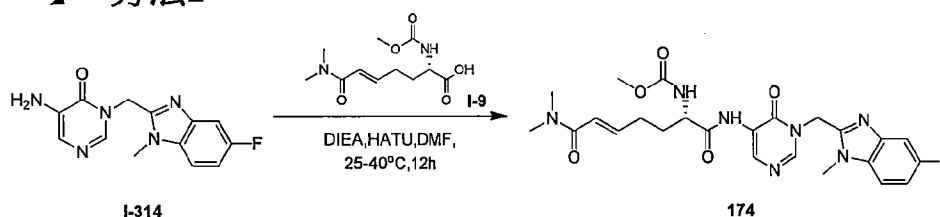
【0654】 方法 1 :



【0655】 在-30°C下將 POCl<sub>3</sub> (135.15 mg, 881.46 μmol, 81.91 μL, 2 eq)一次全部加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(180.01 mg, 661.10 μmol, 1.5 eq)和 3-胺基-1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(120 mg, 440.73 μmol, 1 eq)在吡啶(1 mL)中之混

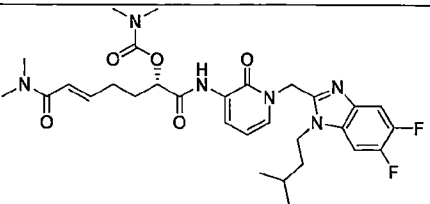
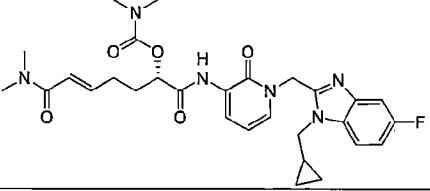
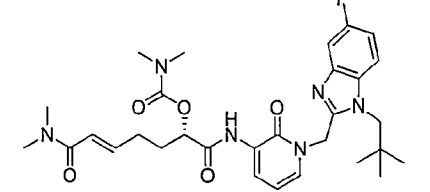
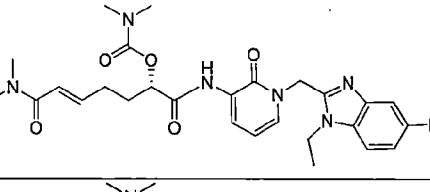
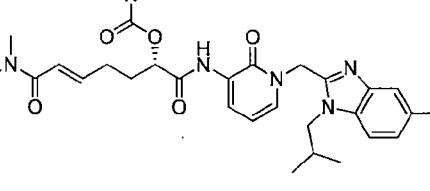
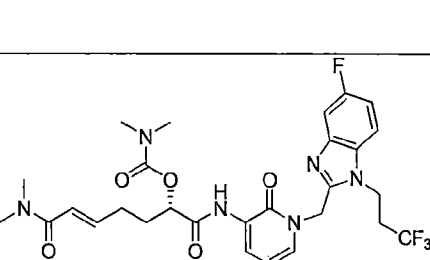
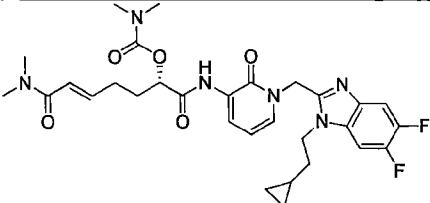
合物。將混合物在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 15 min。將反應混合物在 $0^{\circ}\text{C}$ 下以水 5 mL 淬滅，及接著用水 10 mL 稀釋和用 EtOAc (10 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(5 mL x 2)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 和製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲鹽基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 173)(11.8 mg, 5%產率)。LCMS  $m/z$  527.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

**【0656】 方法2：**



**【0657】** 在 $25^{\circ}\text{C}$ 下將 HATU (325.60 mg, 856.31  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA (92.22 mg, 713.59  $\mu\text{mol}$ , 124.29  $\mu\text{L}$ )加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(129.01 mg, 499.51  $\mu\text{mol}$ )、5-胺基-3-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]嘧啶-4-酮(130 mg, 475.73  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (2 mL)中之混合物。將混合物在 $40^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 12 hr。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (10 mL)稀釋並用 EtOAc (6 mL x 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲鹽基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 174)(37.9 mg, 15%產率)。LCMS  $m/z$  514.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.43 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 7.63 (br d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.53 (dd,  $J=8.93, 4.65$  Hz, 1 H) 7.43 (dd,  $J=9.66, 2.32$  Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.10 (td,  $J=9.26, 2.26$  Hz, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 1 H) 6.37 (d,  $J=15.04$  Hz, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 4.29 (br d,  $J=3.67$  Hz, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 1.66 - 1.89 (m, 2 H)。

【0658】 根據關於實施例32的方法1所述之程序藉由使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
175		LCMS m/z 601.4 (M+1) <sup>+</sup>
176		LCMS m/z 567.3 (M+1) <sup>+</sup>
177		LCMS m/z 583.4 (M+1) <sup>+</sup>
178		LCMS m/z 541.2 (M+1) <sup>+</sup>
179		LCMS m/z 569.3 (M+1) <sup>+</sup>
180		LCMS m/z 609.2 (M+1) <sup>+</sup>
181		LCMS m/z 599.4 (M+1) <sup>+</sup>



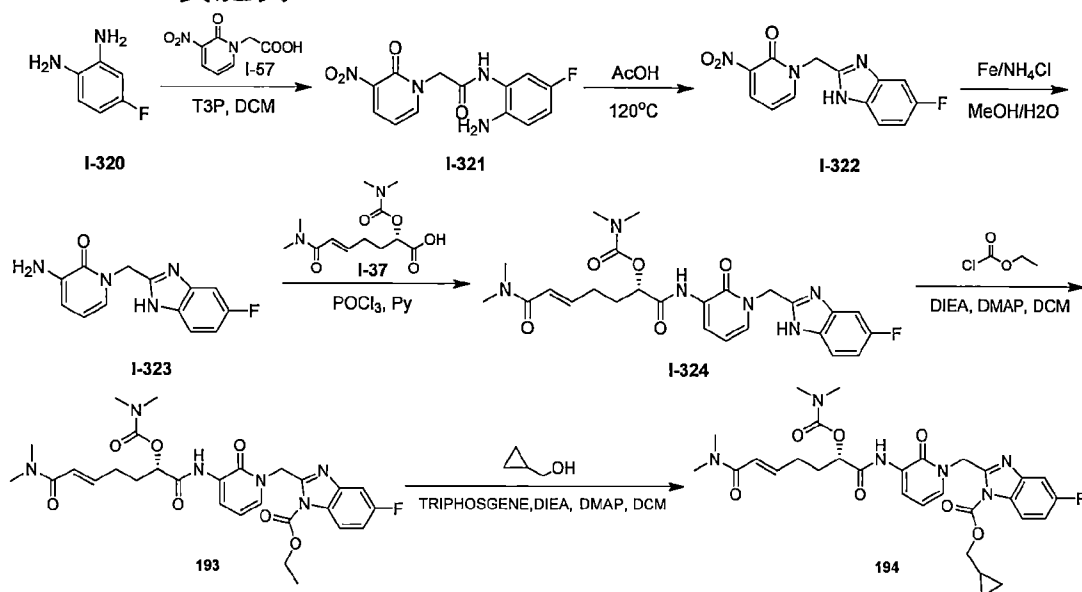
182		LCMS m/z 585.4 (M+1) <sup>+</sup>
183		LCMS m/z 610.2 (M+1) <sup>+</sup>
184		LCMS m/z 604.2 (M+1) <sup>+</sup>
185		LCMS m/z 640.1 (M+1) <sup>+</sup>
186		LCMS m/z 626.3 (M+1) <sup>+</sup>
187		LCMS m/z 584.3 (M+1) <sup>+</sup>
393		LCMS m/z 603.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0659】 根據關於實施例32的方法2所述之程序藉由使用適當的中間物製備下列目標。

化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------

188		LCMS m/z 608.1 (M+1) <sup>+</sup>
189		LCMS m/z 554.3 (M+1) <sup>+</sup>
190		LCMS m/z 556.4 (M+1) <sup>+</sup>
191		LCMS m/z 542.2 (M+1) <sup>+</sup>
192		LCMS m/z 528.4 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0660】 實施例 33 :



【0661】 在 N<sub>2</sub> 下於 25°C 將 T<sub>3</sub>P (37.84 g, 59.46 mmol, 35.36 mL, 50% 純度, 1.5 eq) 滴加至 4-氟苯-1,2-二胺 (5 g, 39.64 mmol, 1 eq)、

DIPEA (10.25 g, 79.28 mmol, 13.81 mL, 2 eq)和 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(7.85 g, 39.64 mmol, 1 eq)在 DCM (50 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物過濾。將濾餅用 H<sub>2</sub>O 洗滌並將濾餅在減壓下濃縮以產生呈紫色固體之 N-(2-胺基-5-氟-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-321)(12.9 g)。LCMS m/z 307.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0662】 將 N-(2-胺基-5-氟-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(12.9 g, 42.12 mmol, 1 eq)在 AcOH (160 mL)中之混合物加熱至 120°C 並攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至 25°C。將混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮以產生呈白色固體之 1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-322)(8.18 g)。LCMS m/z 289.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0663】 將 1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(1 g, 3.47 mmol, 1 eq)、Fe (968.83 mg, 17.35 mmol, 5 eq)和 NH<sub>4</sub>Cl (1.86 g, 34.69 mmol, 1.21 mL, 10 eq)在 MeOH (15 mL)和 H<sub>2</sub>O (3 mL)中之混合物加熱至 80 °C 並攪拌 1 hr。將反應混合物過濾，及接著用 H<sub>2</sub>O 10 mL 稀釋，並用 EtOAc 200 mL (50 mL x 4)萃取。將合併的有機層用鹽水 150 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 3-胺基-1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-323)(0.735 g)。LCMS m/z 259.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0664】 在 N<sub>2</sub> 下於 -30 °C 將 POCl<sub>3</sub> (210.77 mg, 1.37 mmol, 127.74  $\mu$ L, 1 eq)滴加至 3-胺基-1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(0.355 g, 1.37 mmol, 1 eq)和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(411.74 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq)在 Py (6 mL)中之混合物。將混合物在 -30°C 下攪拌 10 mins。藉由添加 H<sub>2</sub>O 0.5 mL 將反應混合物淬滅。將反應混合物濃縮並藉由製備型 TLC 純化以產生呈黃色固體之 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(I-324)(270 mg, 38%產率)。

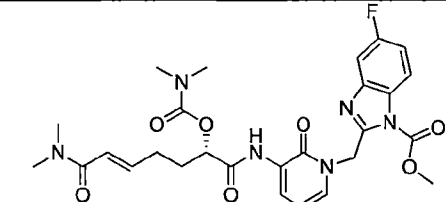
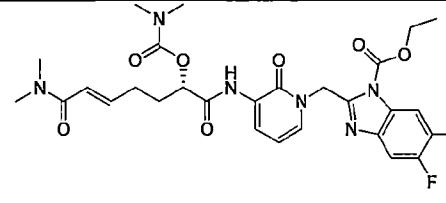
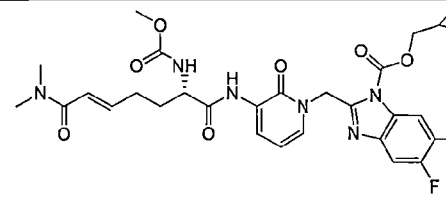
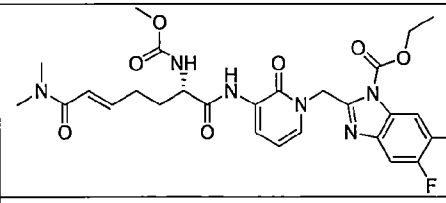
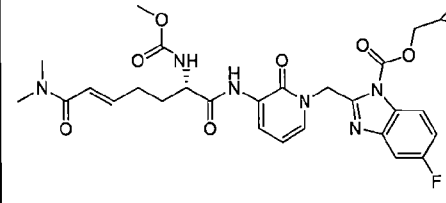
【0665】 在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 將 DMAP (214.53  $\mu$ g, 1.76  $\mu$ mol, 0.01 eq)一次全部加至 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1H-苯并

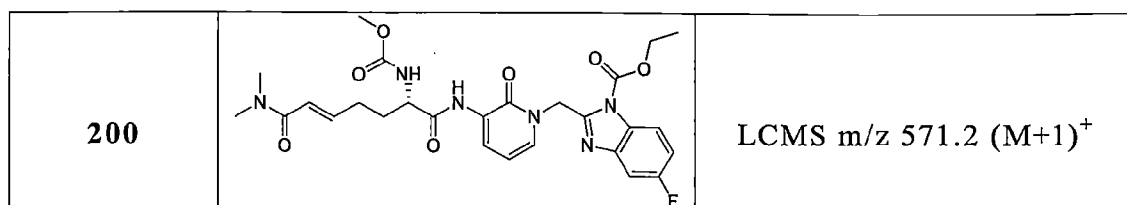
咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(0.09 g, 175.60  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、DIEA (34.04 mg, 263.40  $\mu\text{mol}$ , 45.88  $\mu\text{L}$ , 1.5 *eq*)、和氯甲酸乙酯(22.87 mg, 210.72  $\mu\text{mol}$ , 20.06  $\mu\text{L}$ , 1.2 *eq*)在 DCM (2 mL) 中之混合物。將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮並藉由製備型 HPLC(中性條件)純化以產生呈淺黃色固體之 2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸乙基酯(化合物 **193**)(6.4 mg, 5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.35 - 9.26 (m, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 2H), 5.67 (br s, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 2.97 (br d, *J*=16.8 Hz, 6H), 2.83 (br d, *J*=10.1 Hz, 6H), 2.30 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.96 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.48 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* 585.3 (*M*+1)<sup>+</sup>。

【0666】 在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 將三光氣(41.36 mg, 139.36  $\mu\text{mol}$ , 0.5 *eq*)一次全部加至環丙基甲醇(20.10 mg, 278.73  $\mu\text{mol}$ , 22.04  $\mu\text{L}$ , 1 *eq*)和 DIPEA (180.11 mg, 1.39 mmol, 242.74  $\mu\text{L}$ , 5 *eq*)在 DCM (2 mL)中之混合物。將混合物在 0°C 下攪拌 30 mins。接著在 0°C 下將 DMAP (3.41 mg, 27.87  $\mu\text{mol}$ , 0.1 *eq*)和 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(0.1 g, 195.11  $\mu\text{mol}$ , 0.7 *eq*)加進混合物中。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 mins。藉由在 0°C 下添加 H<sub>2</sub>O (5 mL)將反應混合物淬滅,及接著用 EtOAc (15 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌,經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯(化合物 **194**)(16.1 mg, 5%產率)。LCMS *m/z* 611.4 (*M*+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.45 - 9.31 (m, 1H), 8.34 (dd, *J*=1.5, 7.4 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 2H), 5.79 - 5.68 (m, 2H), 5.16 (dd, *J*=4.8,

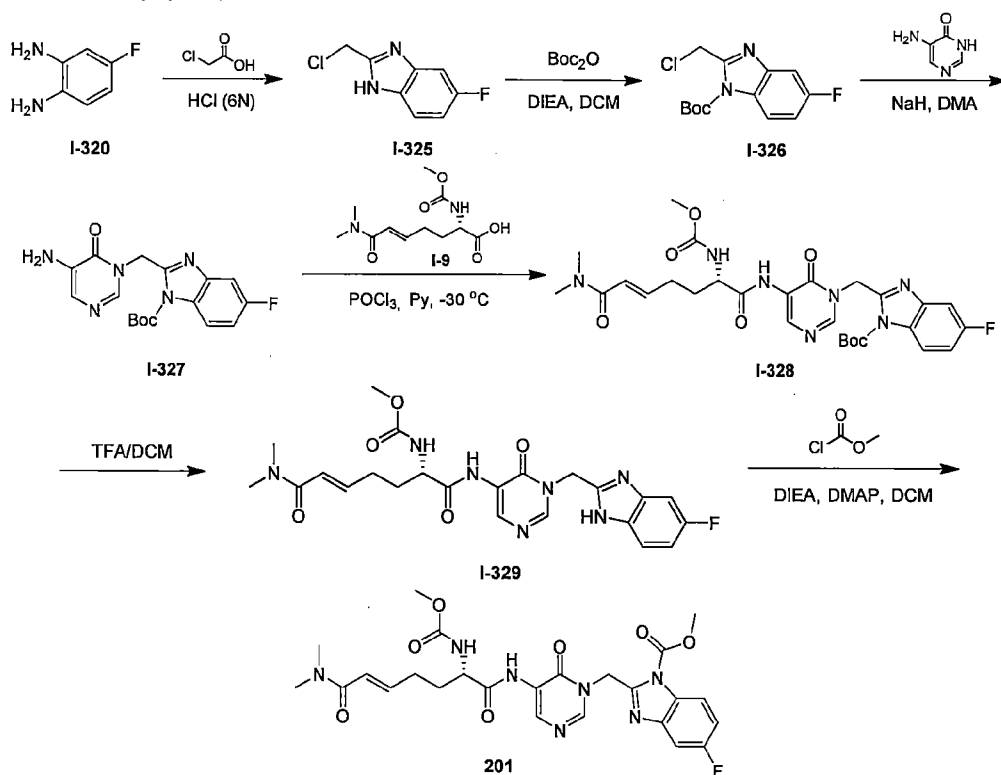
7.3 Hz, 1H), 4.45 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 6H), 2.88 (br d, J=10.8 Hz, 6H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.46 (dt, J=4.5, 7.8 Hz, 1H), 0.81 - 0.67 (m, 2H), 0.62 - 0.45 (m, 2H)。

【0667】 根據實施例 33 中所述之程序藉由使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
195		LCMS m/z 571.2 (M+1) <sup>+</sup>
196		LCMS m/z 603.3 (M+1) <sup>+</sup>
197		LCMS m/z 615.3 (M+1) <sup>+</sup>
198		LCMS m/z 589.4 (M+1) <sup>+</sup>
199		LCMS m/z 597.4 (M+1) <sup>+</sup>



## 【0668】 實施例 34 :



【0669】 將 4-氟苯-1,2-二胺(1 g, 7.93 mmol, 1 *eq*)和 2-氯乙酸(1.12 g, 11.89 mmol, 1.34 mL, 1.5 *eq*)在 HCl (15 mL)(6N)中之混合物加熱至 100 °C 並攪拌 6 小時。藉由添加 sat.aq NaHCO<sub>3</sub> 至 pH=7 將反應混合物淬滅。將混合物過濾並在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 2-(氯甲基)-5-氟-1H-苯并咪唑(**I-325**)(1.46 g)。

【0670】 在 N<sub>2</sub> 下於 0 °C 將 DMAP (3.31 mg, 27.09 μmol, 0.01 *eq*)一次全部加至 2-(氯甲基)-5-氟-1H-苯并咪唑(0.5 g, 2.71 mmol, 1 *eq*)、DIPEA (420.07 mg, 3.25 mmol, 566.13 μL, 1.2 *eq*)和 Boc<sub>2</sub>O (591.14 mg, 2.71 mmol, 622.25 μL, 1 *eq*)在 DCM (5 mL)中之混合物。將混合物在 15 °C 下攪拌 30 mins。將反應混合物添加 H<sub>2</sub>O (5 mL), 及接著用 DCM (20 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 濃縮並藉由管柱層析法純化以產生呈黃色油之 2-(氯甲基)-5-氟-苯并咪唑

-1-甲酸三級-丁基酯(I-326)(466 mg, 53%產率)。LCMS m/z 229.2 (M+1-三級-丁基)。

【0671】 在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 將 NaH (130.94 mg, 3.27 mmol, 60%純度, 2 eq) 一次全部加至 5-胺基-1H-嘧啶-6-酮(218.21 mg, 1.96 mmol, 1.2 eq) 在 DMA (1 mL) 中之混合物。將混合物在 0°C 下攪拌 30 min, 接著在 0°C 下滴加在 DMA (1 mL) 中之 2-(氯甲基)-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(466 mg, 1.64 mmol, 1 eq)。將混合物在 15°C 下攪拌 1.5 小時。將反應混合物添加 H<sub>2</sub>O (10 mL), 及接著用 EtOAc (10 mL) 稀釋並用 EtOAc (20 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL x 2)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 濃縮並藉由管柱層析法純化以產生呈黃色固體之 2-[(5-胺基-6-側氧-嘧啶-1-基)甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-327)(342 mg, 58%產率)。LCMS m/z 360.0 (M+1)<sup>+</sup>。

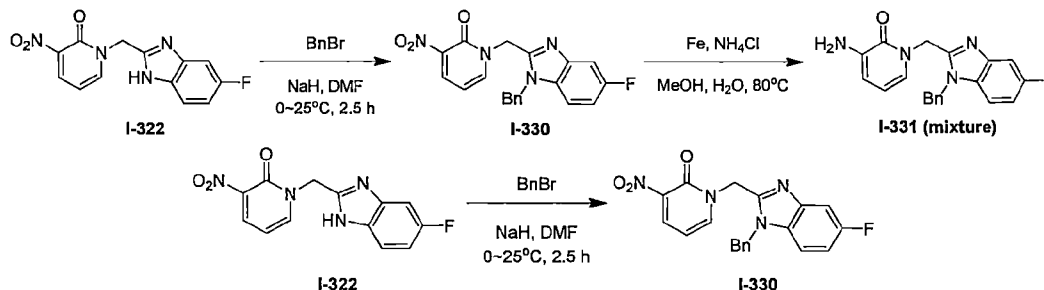
【0672】 在 N<sub>2</sub> 下於 -30 °C 將 POCl<sub>3</sub> (101.12 mg, 659.52 umol, 61.29 uL, 1 eq) 滴加至 2-[(5-胺基-6-側氧-嘧啶-1-基)甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(237 mg, 659.52 umol, 1 eq) 和 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(170.33 mg, 659.52 umol, 1 eq) 在 Py (1 mL) 中之混合物。將混合物在 -30°C 下攪拌 10 mins。藉由添加 H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 將反應混合物淬滅, 及接著濃縮並藉由管柱層析法和製備型 TLC 純化以產生呈黃色固體之 2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-328)(100 mg, 25%產率)。LCMS m/z 600.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0673】 將 2-[[5-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(85 mg, 141.76 umol, 1 eq) 在 TFA (0.4 mL) 和 DCM (1.5 mL) 中之混合物加熱至 25 °C 並攪拌 30 mins。藉由添加 sat. NaHCO<sub>3</sub> 直到 pH=7 將反應混合物淬滅, 及接著用 EtOAc (8 mL) 稀釋並用 EtOAc (20 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾, 濃縮並藉由製備型 TLC 純化以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[1-[(5-氟-1H-

苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯(I-329)(65 mg, 92%產率)。

【0674】 在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 將 DMAP (146.75 ug, 1.20 umol, 0.01 eq) 一次全部加至 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(60 mg, 120.12 umol, 1 eq)、DIPEA (23.29 mg, 180.18 umol, 31.38 uL, 1.5 eq) 和氯甲酸甲酯(13.62 mg, 144.15 umol, 11.17 uL, 1.2 eq)在 DCM (0.5 mL)中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 30 mins。藉由添加 H<sub>2</sub>O 5 mL 將反應混合物淬滅，及接著用 EtOAc 5 mL 稀釋並用 EtOAc 20 mL (5 mL x 4) 萃取。將合併的有機層用鹽水 15 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，濃縮並藉由製備型 TLC 純化以產生呈白色固體之 2-[[5-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸甲基酯(化合物 201)(8.3 mg, 12%產率)。SFC 顯示其為混合物約 39 : 61。LCMS m/z 558.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=4.9, 9.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.5, 9.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (d, J=15.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.11 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.88 - 1.65 (m, 2H)。

【0675】 中間物 I-331 的合成：



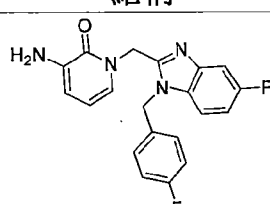
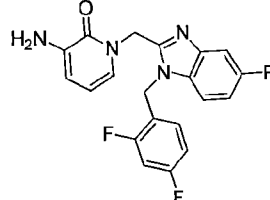
【0676】 在 N<sub>2</sub> 下於 0°C 將 NaH (33.30 mg, 832.66 umol, 60%純度, 1.2 eq) 一次全部加至 1-[(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (0.2 g, 693.88 umol, 1 eq) 在 DMF (5 mL) 中之混合物。將混合物在 0°C 下



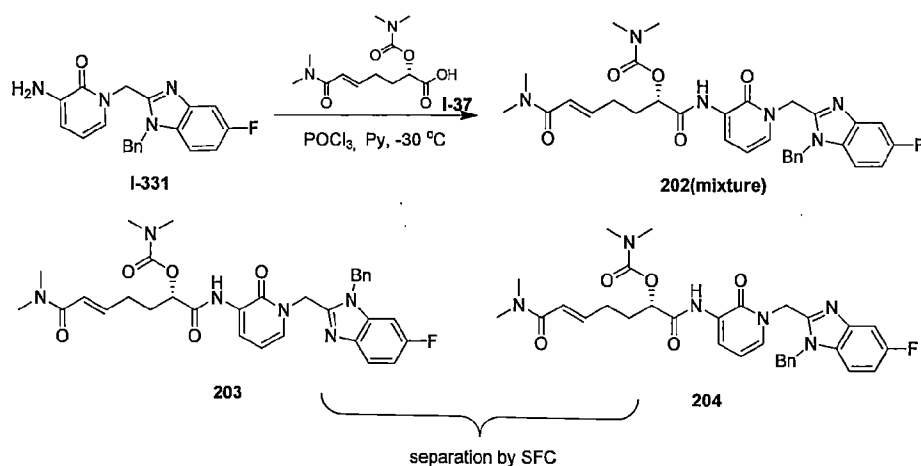
攪拌 30 min，接著在 0°C 下添加溴甲基苯(130.55 mg，763.27  $\mu\text{mol}$ ，90.66  $\mu\text{L}$ ，1.1 *eq*)。將混合物升溫至 25 °C 並攪拌 2 小時。藉由在 0°C 下添加 sat.aq.NH<sub>4</sub>Cl (15 mL)將反應混合物淬滅，及接著用 EtOAc (30 mL x 5)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL x 1)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-330)(0.135 g，41%產率)。LCMS *m/z* 379.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0677】 將 1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(0.115 g，303.95  $\mu\text{mol}$ ，1 *eq*)、Fe (84.88 mg，1.52 mmol，5 *eq*)和 NH<sub>4</sub>Cl (162.58 mg，3.04 mmol，106.26  $\mu\text{L}$ ，10 *eq*)在 MeOH (5 mL)和 H<sub>2</sub>O (1 mL)中之混合物加熱至 80°C 並攪拌 1 小時。將反應混合物加 H<sub>2</sub>O (10 mL)，及接著用 EtOAc (10 mL)稀釋並用 EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水 20 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-331)(0.12 g)。LCMS *m/z* 349.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0678】 根據 I-331 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-332 (混合物)		LCMS <i>m/z</i> 367.4 (M+1) <sup>+</sup> 。
I-333 (混合物)		LCMS <i>m/z</i> 385.2 (M+1) <sup>+</sup> 。

【0679】 實施例 35：



【0680】 在 N<sub>2</sub> 下於 -30 °C 將 POCl<sub>3</sub> (28.01 mg, 182.67 μmol, 16.98 μL, 1 *eq*) 一次全部加至 3-胺基-1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(0.070 g, 200.93 μmol, 1.1 *eq*)和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲酰氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(49.74 mg, 182.67 μmol, 1 *eq*)在 Py (3 mL) 中之混合物。將混合物在 -30 °C 下攪拌 40 mins。藉由添加 H<sub>2</sub>O (1 mL) 將反應混合物淬滅，及接著過濾及濃縮並藉由製備型 TLC 純化以產生 32.2 mg 的呈白色固體之化合物 **202**。將 26 mg 的化合物 **202** 藉由 SFC 進一步分離以產生呈白色固體之 N,N-二甲胺基甲酸[(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-6-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酰基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯(5.4 mg)和 N,N-二甲胺基甲酸[(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酰基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯(5.6 mg)。LCMS m/z 603.3 (M+1)<sup>+</sup>。

化合物 **202** : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 6.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.01 (dt, J=2.4, 9.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 6.41 - 6.26 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.05 (dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 6H), 2.84 - 2.73 (m, 6H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H)。

化合物 **203** : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.17 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=1.8, 7.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=4.6, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.05

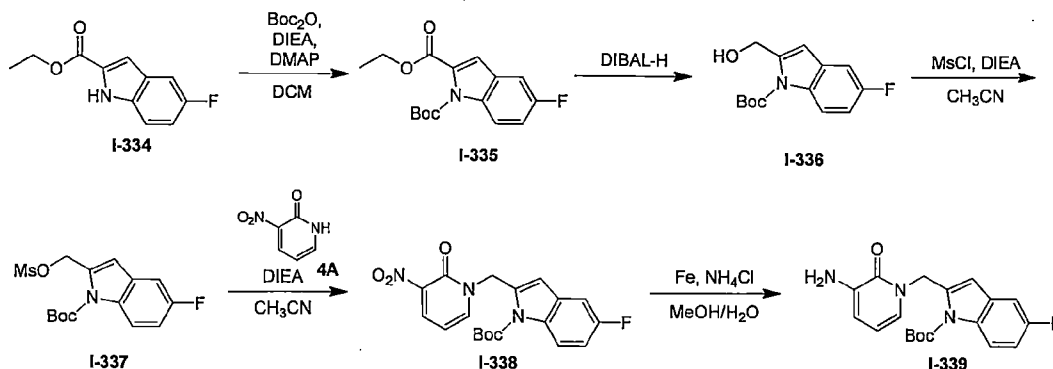
(dt,  $J=2.4, 9.3$  Hz, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 6.43 - 6.25 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.05 (dd,  $J=4.8, 7.5$  Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 6H), 2.85 - 2.74 (m, 6H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H)。

化合物 204 :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.17 (ddd,  $J=1.8, 4.4, 7.5$  Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (td,  $J=2.7, 9.5$  Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (dtd,  $J=2.2, 9.4, 16.8$  Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 6.42 - 6.29 (m, 2H), 5.62 (d,  $J=9.6$  Hz, 2H), 5.48 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 5.06 (dd,  $J=4.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 6H), 2.82 - 2.78 (m, 6H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H)。

【0681】 根據實施例 35 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
205		LCMS $m/z$ 639.2 (M+1) <sup>+</sup>
206		LCMS $m/z$ 639.2 (M+1) <sup>+</sup>
207		LCMS $m/z$ 621.3 (M+1) <sup>+</sup>
208		LCMS $m/z$ 621.3 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0682】 中間物 I-339 的合成：



【0683】 在  $10^\circ\text{C}$  下將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (7.90 g, 36.2 mmol)、DMAP (2.95 g, 24.1 mmol) 和 DIEA (7.80 g, 60.3 mmol) 加至 5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯 (5 g, 24.1 mmol) 在 DCM (20 mL) 中之溶液。將混合物在  $10^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之所要產物 5-氟-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯 (**I-335**) (6 g)。

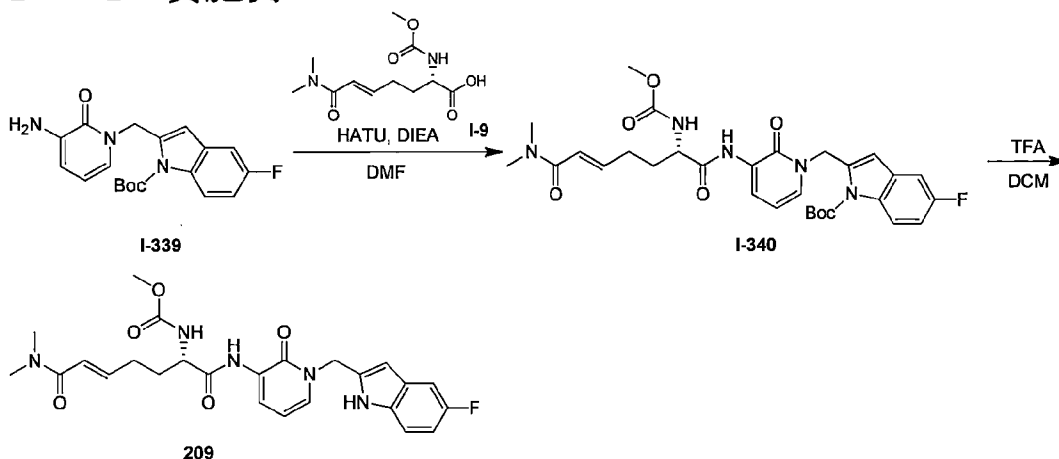
【0684】 在  $-70^\circ\text{C}$  下將 DIBAL-H (1M, 48.8 mL) 加至 5-氟-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯 (6 g, 19.5 mmol) 在甲苯 (50 mL) 中之溶液。將混合物在  $-70^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 5-氟-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-336**) (4 g)。

【0685】 在  $0^\circ\text{C}$  下將 DIPEA (5.85 g, 45.2 mmol) 和 MsCl (2.07 g, 18.1 mmol) 加至 5-氟-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (4 g, 15.1 mmol) 在 DCM (50 mL) 中之溶液。將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 小時。將混合物在真空中濃縮以產生呈黃色油之 5-氟-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-337**) (5.18 g)。

【0686】 將 DIPEA (5.85 g, 45.3 mmol) 加至 5-氟-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (5.18 g, 15.1 mmol) 和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮 (4.23 g, 30.2 mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL) 中之溶液。將混合物在  $30^\circ\text{C}$  下攪拌 12 小時。將混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 5-氟-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-338**) (2 g)。

【0687】 將 Fe (144 mg, 2.58 mmol)和 NH<sub>4</sub>Cl (221 mg, 4.13 mmol) 加至 5-氟-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.2 g, 516 μmol)在 MeOH (5 mL)和 H<sub>2</sub>O (1 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。將所得懸浮液過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈綠色油之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-339)(0.1 g)。

【0688】 實施例 36：

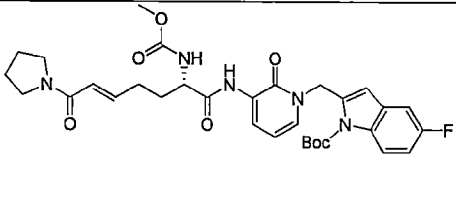
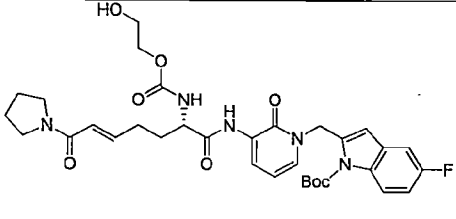
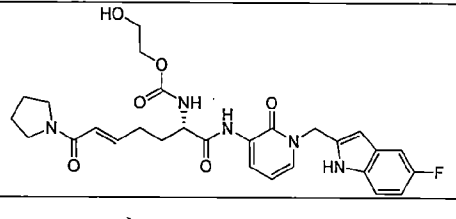
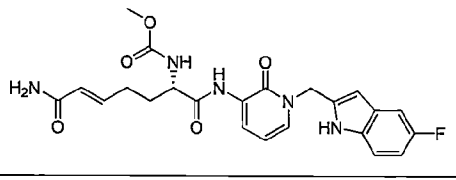
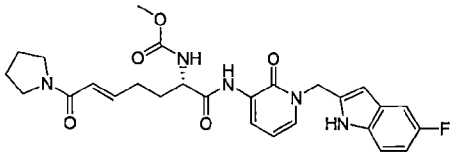


【0689】 在 0°C 下將 HATU (213 mg, 560 μmol)和 DIEA (108 mg, 839 μmol)加至(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(108 mg, 420 μmol)和 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.1 g, 280 μmol)在 DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在 30 °C 下攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(I-340)(0.08 g)。

【0690】 在 0°C 下將 TFA (1.54 g, 1 mL)加至 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲(S,E)-三級-丁基酸酯(0.08 g, 134 μmol)在 DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在 10°C 下攪拌 1 小時。將混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-

二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 209)(57 mg, 85%產率)。  
 LCMS m/z 498.1 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21 (s, 1H),  
 9.31 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd,  
*J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz,  
 1H), 6.95-6.83 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.42-6.28 (m, 3H), 5.29 (s, 2H),  
 4.24-4.13 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H),  
 1.98-1.80 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H)。

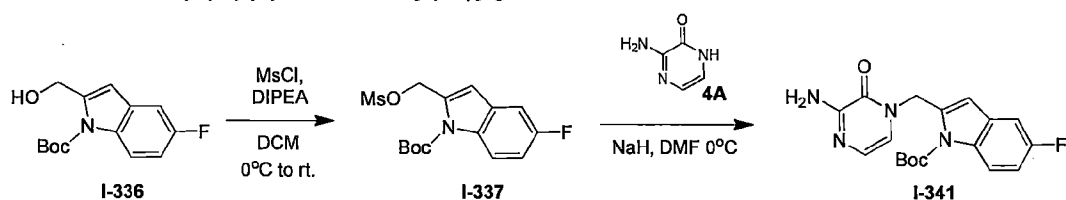
【0691】 根據實施例 36 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
210		LCMS m/z 624.2 (M+1) <sup>+</sup>
211		LCMS m/z 654.3 (M+1) <sup>+</sup>
212		LCMS m/z 554.2 (M+1) <sup>+</sup>
213		LCMS m/z 470.1 (M+1) <sup>+</sup>
214		LCMS m/z 524.2 (M+1) <sup>+</sup>

215		LCMS m/z 512.3 (M+1) <sup>+</sup>
216		LCMS m/z 556.3 (M+1) <sup>+</sup>
217		LCMS m/z 538.3 (M+1) <sup>+</sup>
218		LCMS m/z 584.2 (M+1) <sup>+</sup>
219		LCMS m/z 484.1 (M+1) <sup>+</sup>
220		LCMS m/z 700.1 (M+1) <sup>+</sup>
221		LCMS m/z 600.2 (M+1) <sup>+</sup>
222		LCMS m/z 646.3 (M+1) <sup>+</sup>
223		LCMS m/z 514.2 (M+1) <sup>+</sup>

224		LCMS m/z 614.2 (M+1) <sup>+</sup>
225		LCMS m/z 515.2 (M+1) <sup>+</sup>
226		LCMS m/z 515.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0692】 中間物 I-341 的合成：



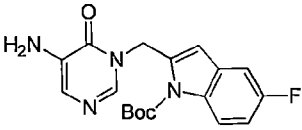
【0693】 在 0°C 下將 DIPEA (608.99 mg, 4.71 mmol, 820.75 uL, 2.5 eq) 和 MsCl (259.09 mg, 2.26 mmol, 175.06 uL, 1.20 eq) 滴加至 5-氟-2-(羥甲基)吲哚-1-甲酸三級-丁基酯 (500 mg, 1.88 mmol, 1 eq) 在 DCM (5 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。將混合物倒入 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) 中之飽和溶液，將混合物用 DCM 50 mL (25 mL\*2) 萃取。將有機相用鹽水 50 mL (25 mL\*2) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈粗製橙色油之 5-氟-2-(甲磺醯氧基甲基)吲哚-1-甲酸三級-丁基酯 (I-337) (647 mg)，其直接用於下一步驟。

【0694】 溶液一：在 0°C 下將 NaH (82.90 mg, 2.07 mmol, 60% 純度, 1.1 eq) 加至 3-胺基吡啶-2-醇 (209.35 mg, 1.88 mmol, 1 eq) 在 DMF (5 mL) 中之溶液，接著將反應在 0°C 下攪拌 15 mins，接著將 5-氟-2-(甲磺醯氧基甲基)吲哚-1-甲酸三級-丁基酯 (647 mg, 1.88 mmol, 1 eq) 在 DMF (10 mL) 中之溶液滴加至其中，將反應在 20°C 下攪拌 12 hr。將反應用水 (50 mL) 稀釋。將混合物用乙酸乙酯 (50 mL\*2) 萃取。將有機相用鹽水 (50 mL\*2) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-[(3-胺基-2-側氧-吡啶-1-基)甲基]-5-氟

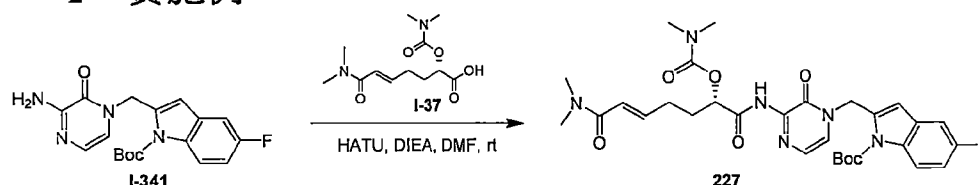


-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-341)(350 mg, 52%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (s, 9 H) 5.42 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 6.58 (d, *J*=4.63 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=4.63 Hz, 1 H) 7.01 (td, *J*=9.15, 2.65 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.60, 2.43 Hz, 1 H) 8.03 (dd, *J*=9.04, 4.63 Hz, 1 H)。

【0695】 根據關於 I-341 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列苯胺。

化合物	結構	LCMS 數據
I-342		LCMS m/z 259.2 (M-100+1) <sup>+</sup>

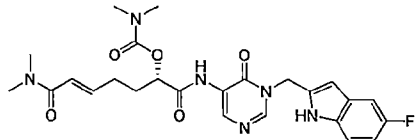
【0696】 實施例 37：



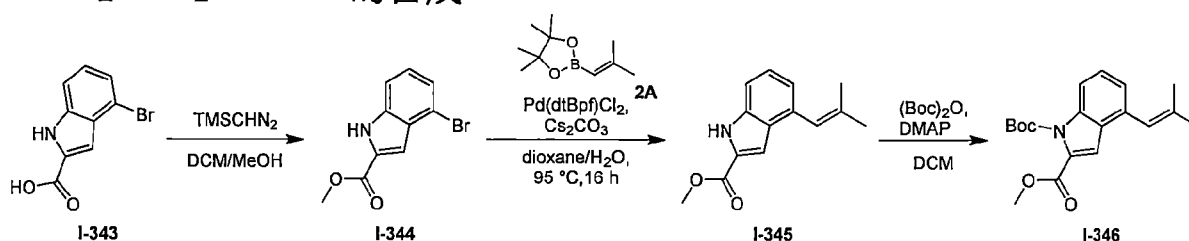
【0697】 在 0°C 下將 HATU (101.86 mg, 267.88 μmol, 1.2 eq) 和 DIEA (34.62 mg, 267.88 μmol, 46.66 μL, 1.2 eq) 加至 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (66.86 mg, 245.56 μmol, 1.1 eq) 和 2-[[3-胺基-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (80 mg, 223.24 μmol, 1 eq) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將反應在 20°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物倒入水 (5 mL) 中及接著用 EtOAc (10 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (10 mL x 2) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (化合物 227) (50 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.65 (s, 9 H) 1.87 - 2.07 (m, 2 H) 2.34 (q, *J*=7.21 Hz, 2 H) 2.79 - 2.89 (m, 6 H) 2.93 - 3.06 (m, 5 H) 5.16 - 5.26 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 6.24 (s, 1 H) 6.43 (d, *J*=15.04 Hz, 1 H) 6.64 - 6.74 (m, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.34 (dd, *J*=8.93, 2.57 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H) 8.06 (dd, *J*=9.17, 4.65 Hz, 1 H) 9.98 (s, 1 H)。

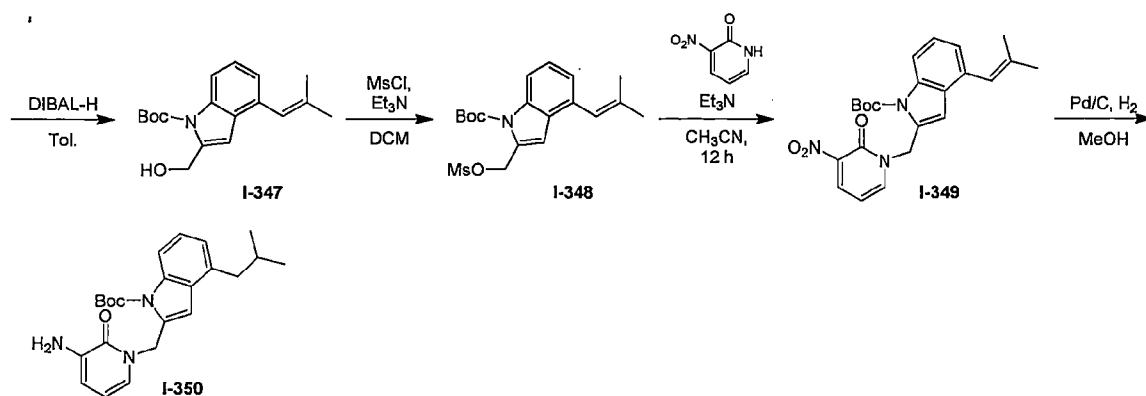
【0698】 在 20°C 下將 TFA (50 mg, 438.51  $\mu\text{mol}$ , 32.47  $\mu\text{L}$ , 5.37 *eq*) 加至 2-[[3-[[*(E,2S)*-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(50 mg, 81.61  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)在 DCM (1 mL)中之溶液。將反應在 20°C 下攪拌 0.5 hr。將反應在真空中濃縮以產生油，其藉由製備型 TLC 純化以產生呈棕色膠之 *N,N*-二甲基胺甲酸[*(E,1S)*-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1*H*-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 **228**)(13.6 mg, 32%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.85 - 2.05 (m, 2 H) 2.34 (s, 2 H) 2.68 (s, 1 H) 2.80 - 2.90 (m, 6 H) 2.91 - 3.04 (m, 6 H) 5.19 (d, *J*=4.89 Hz, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 6.34 - 6.50 (m, 1 H) 6.37 - 6.41 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.62 - 6.73 (m, 1 H) 6.92 (td, *J*=9.20, 2.51 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=9.96, 2.38 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.86, 4.59 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 11.25 (s, 1 H)。

【0699】 根據關於實施例 37 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>229</b>		LCMS <i>m/z</i> 513.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0700】 **I-350** 的合成：





【0701】 在 0°C 下將 TMSCHN<sub>2</sub> (2 M, 20.8 mL) 加至 4-溴-1H-吡啶-2-甲酸 (5 g, 20.8 mmol) 在 MeOH (20 mL) 和 DCM (60 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 20 min。將混合物在真空中濃縮以提供呈白色固體之 4-溴-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯 (I-344) (5.3 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0702】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 [1,1'-雙(二-三級-丁膦基)二茂鐵]二氯鈣 (II) (2.04 g, 3.13 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.6 g, 41.7 mmol) 加至 4-溴-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯 (5.3 g, 20.9 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (dioxaborolane) (5.7 g, 31.3 mmol) 在二噁烷 (100 mL) 和 H<sub>2</sub>O (10 mL) 中之混合物。將混合物在 95°C 下攪拌 16 h。將混合物在真空中濃縮並藉由矽膠層析法純化以提供呈棕色油之 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯 (I-345) (3.8 g)。

【0703】 將 Boc<sub>2</sub>O (4.71 g, 21.6 mmol, 4.96 mL)、TEA (2.91 g, 28.8 mmol, 3.99 mL) 和 DMAP (176 mg, 1.44 mmol) 加至 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯 (3.3 g, 14.4 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將所得溶液在真空中濃縮並藉由矽膠層析法純化以提供呈黃色油之 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-甲基酯 (I-346) (4.4 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97-7.91 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.63 (s, 9H)。

【0704】 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將 DIBAL-H (1 M, 29.6 mL)加至 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-甲基酯(3.9 g, 11.8 mmol)在甲苯(60 mL)中之溶液。將混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 h。反應混合物用飽和酒石酸鈉鉀(60 mL)淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯(60 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(羥甲基)-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(1.3 g, 4.31 mmol, 36.4%產率)和呈黃色油之 2-(羥甲基)-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-347)(1.6 g)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89-7.83 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 3.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.73 (s, 9H)。

【0705】 在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $0^{\circ}\text{C}$  將 MsCl (1.6 g, 13.9 mmol, 1.08 mL)加至 2-(羥甲基)-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(2.1 g, 6.97 mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.12 g, 21.0 mmol, 2.9 mL)在 DCM (40 mL)中之混合物。將混合物在  $20^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 h。將所得溶液用水(40 mL)稀釋並用 DCM(30 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-348)(2.6 g)。

【0706】 將  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.39 g, 13.7 mmol, 1.90 mL)加至 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(2.6 g, 6.85 mmol)和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(960 mg, 6.85 mmol)在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL)中之混合物。將混合物在  $20^{\circ}\text{C}$  下攪拌 12 h。將所得溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-349)(1.4 g)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.78 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.44 (s, 1H),

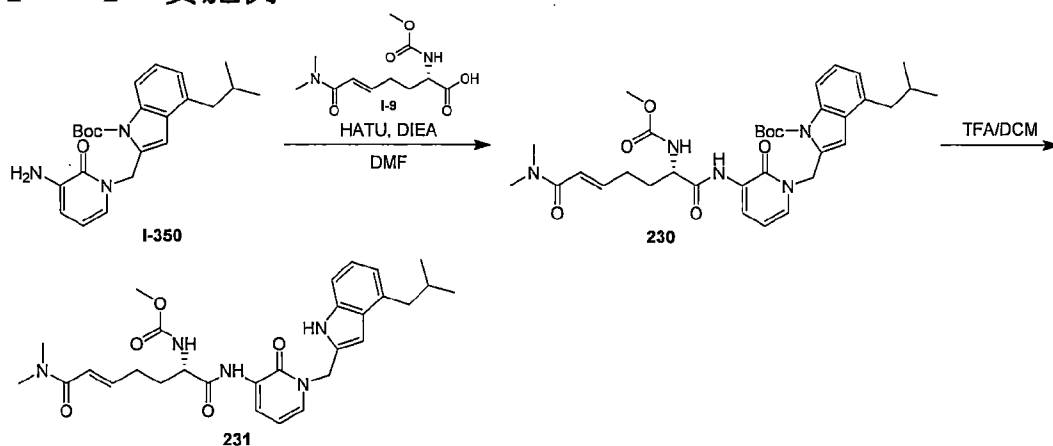
6.28 (dd,  $J = 7.6, 6.8$  Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 1.97 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.80 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.64 (s, 9H)。

【0707】 在  $N_2$  下將 Pd/C (30 mg, 10%純度)加至 4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (300 mg, 0.708 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $H_2$  沖洗三次。將混合物在  $H_2$  (15 psi) 下於  $20^\circ C$  攪拌 2 h。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮以提供呈白色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-350)(260 mg, 0.657 mmol, 92.8%產率)。LCMS  $m/z$  396.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0708】 根據關於 I-350 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-351		LCMS $m/z$ 396.1 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

【0709】 實施例 38：

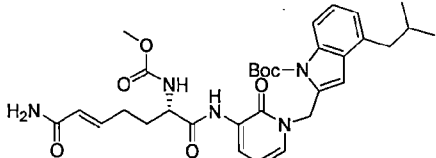


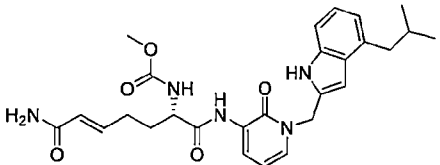
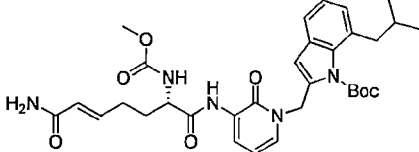
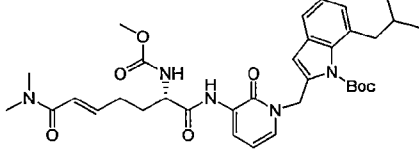
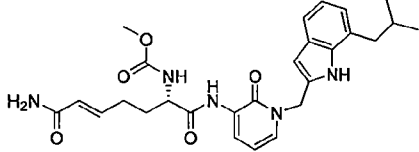
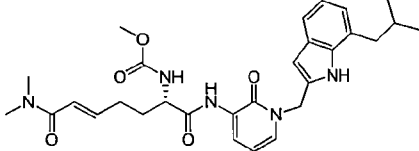
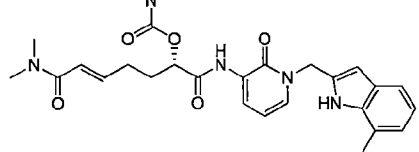
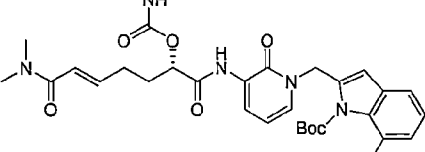
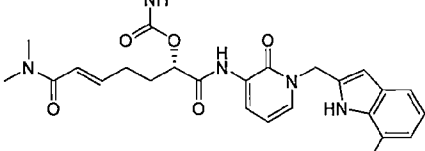
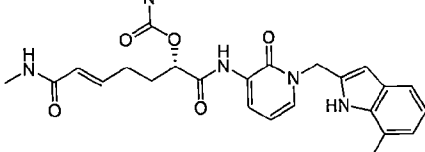
【0710】 在  $0^\circ C$  下將 HATU (225 mg, 0.592 mmol) 和 DIEA (170 mg, 1.31 mmol, 0.23 mL) 加至 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (130 mg, 0.329 mmol) 和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (127 mg, 0.493 mmol) 在 DMF (3 mL) 中之溶液。將混合物在  $20^\circ C$  下攪拌 12 h。將水 (30 mL) 加至混合物。將

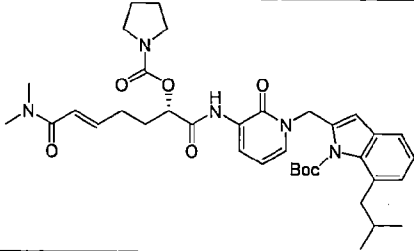
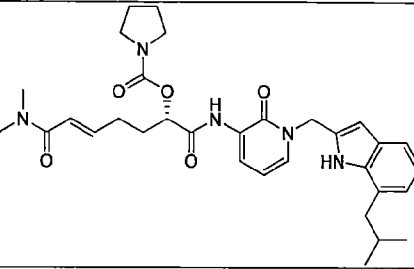
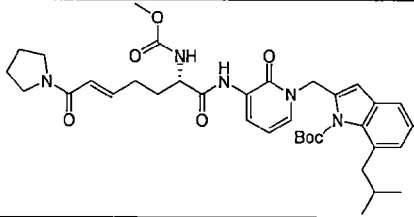
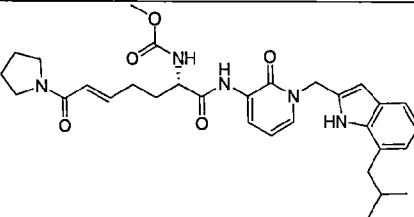
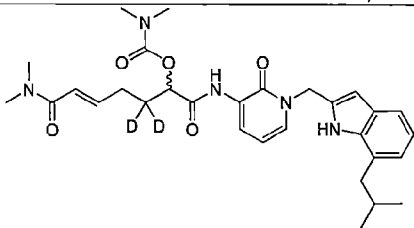
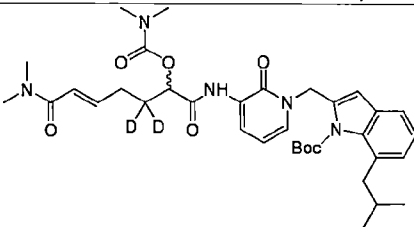
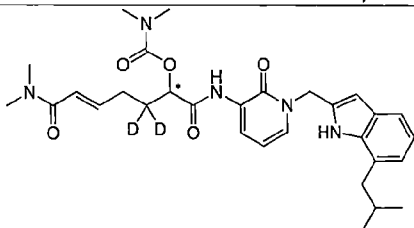
所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈灰色油之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(90 mg, 39%產率)和呈白色固體之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 230)(27.4 mg, 13%產率)。LCMS m/z 636.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0711】 在 0°C 下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL) 加至 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(90 mg, 0.142 mmol) 在 DCM (4 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將混合物在真空中濃縮並藉由製備型 HPLC 純化以提供呈黃色固體之(7-(二甲胺基)-1-(((1-((4-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 231)(31.9 mg, 40%產率)。LCMS m/z 536.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.0 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.31 (t, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

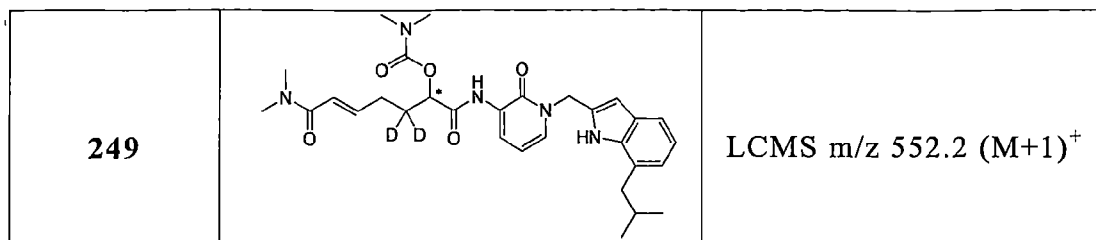
【0712】 根據實施例 38 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
232		LCMS m/z 608.4 (M+1) <sup>+</sup>

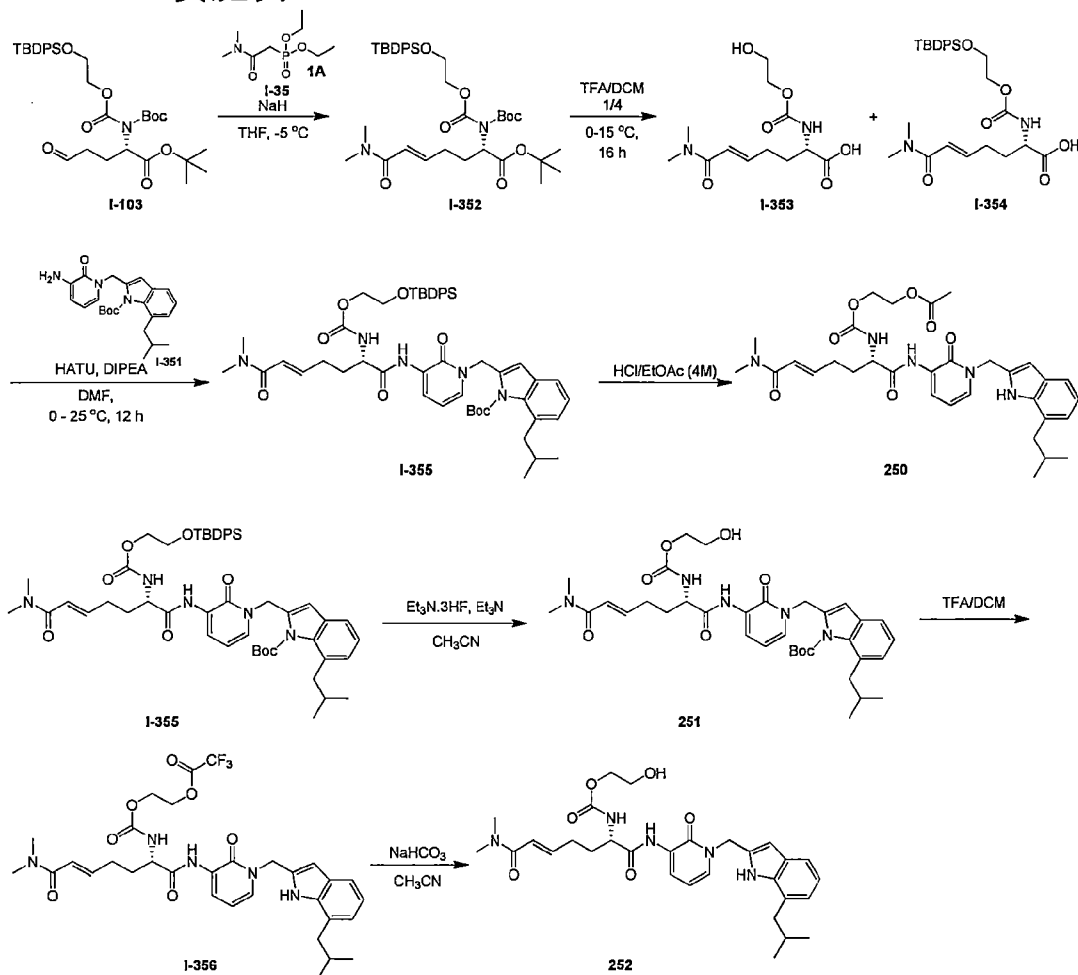
233		LCMS m/z 508.2 (M+1) <sup>+</sup>
234		LCMS m/z 608.3 (M+1) <sup>+</sup>
235		LCMS m/z 636.3 (M+1) <sup>+</sup>
236		LCMS m/z 508.2 (M+1) <sup>+</sup>
237		LCMS m/z 536.3 (M+1) <sup>+</sup>
238		LCMS m/z 550.3 (M+1) <sup>+</sup>
239		LCMS m/z 636.1 (M+1) <sup>+</sup>
240		LCMS m/z 536.2 (M+1) <sup>+</sup>
241		LCMS m/z 536.2 (M+1) <sup>+</sup>

242		LCMS m/z 676.4 (M+1) <sup>+</sup>
243		LCMS m/z 576.3 (M+1) <sup>+</sup>
244		LCMS m/z 662.3 (M+1) <sup>+</sup>
245		LCMS m/z 562.4 (M+1) <sup>+</sup>
246		LCMS m/z 552.3 (M+1) <sup>+</sup>
247		LCMS m/z 652.3 (M+1) <sup>+</sup>
248		LCMS m/z 552.2 (M+1) <sup>+</sup>





## 【0713】 實施例 39 :



【0714】 在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下將 NaH (391 mg, 9.77 mmol)加至(2-(二甲胺基)-2-側氧乙基)膦酸二乙基酯(2.18 g, 9.77 mmol)在 THF (50 mL)中之攪拌溶液。將所得懸浮液在 $20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 0.5 h。接著在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下經 0.5 h 滴加(2S)-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺基]-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(5 g, 8.15 mmol)在 THF(20 mL)中之溶液。將反應混合物(與其他四批次合併)倒入飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(200 mL)中並用 EtOAc (200 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(500 mL)洗滌和經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈無色油之(E,2S)-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧羰基]胺

基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(**I-352**)(6.3 g, 23%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69-7.64 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.24 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.88 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)。

【0715】 在 0°C 下將 TFA (20 mL) 加至 (E,2S)-2-[三級-丁氧羰基-[2-[三級-丁基(二苯基)矽基] 氧基乙氧羰基]胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯 (5 g, 7.32 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 4 h。將反應混合物在減壓下於 20°C 濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈無色油之 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-(((2- 羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (**I-353**) (1.36 g, 62%產率) 和呈白色固體之 (S,E)-10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一烷-11-酸 (**I-354**) (150 mg)。LCMS  $m/z$  527.1 (M+1)<sup>+</sup>。中間物 **I-353**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 6.40 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.54 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 2H)。中間物 **I-354**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.65-7.61 (m, 4H), 7.48-7.42 (m, 6H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.35 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.78 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 0.99 (s, 9H)。

【0716】 在 0°C 下將 HATU (162 mg, 425  $\mu$ mol) 和 DIPEA (78 mg, 607  $\mu$ mol) 加至 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (80 mg, 202  $\mu$ mol) 和 (S,E)-10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一烷-11-酸 (160 mg, 303  $\mu$ mol) 在 DMF (1 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。混合物(與另一批 20 mg 一起)用 EtOAc (40 mL) 稀釋並用鹽水 (15 mL  $\times$  3) 洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型

HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-((3-(10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(**I-355**)(90 mg, 49%產率)。LCMS  $m/z$  904.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

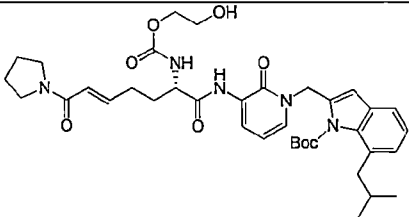
【0717】 將 HCl/EtOAc (4 M, 0.7 mL) 加至 2-((3-(10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(70 mg, 77  $\mu$ mol) 在 DCM (0.5 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 13 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之乙酸(S,E)-2-(((7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(化合物 **250**)(19.4 mg, 40%產率)。LCMS  $m/z$  608.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

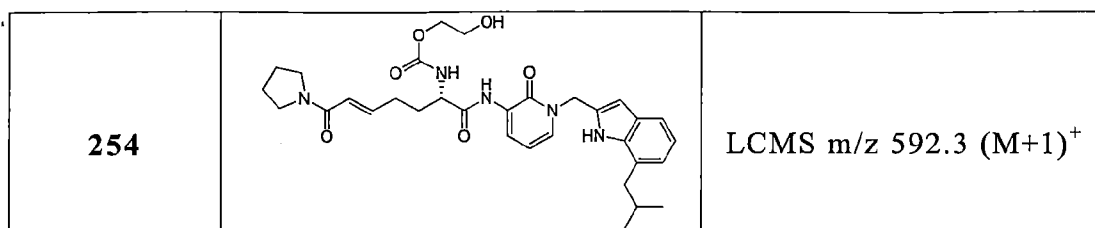
【0718】 將 Et<sub>3</sub>N·3HF (49 mg, 305  $\mu$ mol) 和 Et<sub>3</sub>N (15 mg, 153  $\mu$ mol) 加至 2-((3-(10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(50 mg, 51  $\mu$ mol) 在 THF (1 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 **251**)(10 mg, 29%產率)。LCMS  $m/z$  666.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.4<sub>1</sub>-6.37 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 5H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 0.74 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【0719】 將 TFA (1 mL) 加至 2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-羥乙氧基) 羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(85.9 mg, 129  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (5 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 h。將混合物濃縮以產生呈黃色油之 2,2,2-三氟乙酸(S,E)-2-(((7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(**I-356**)(90 mg)。

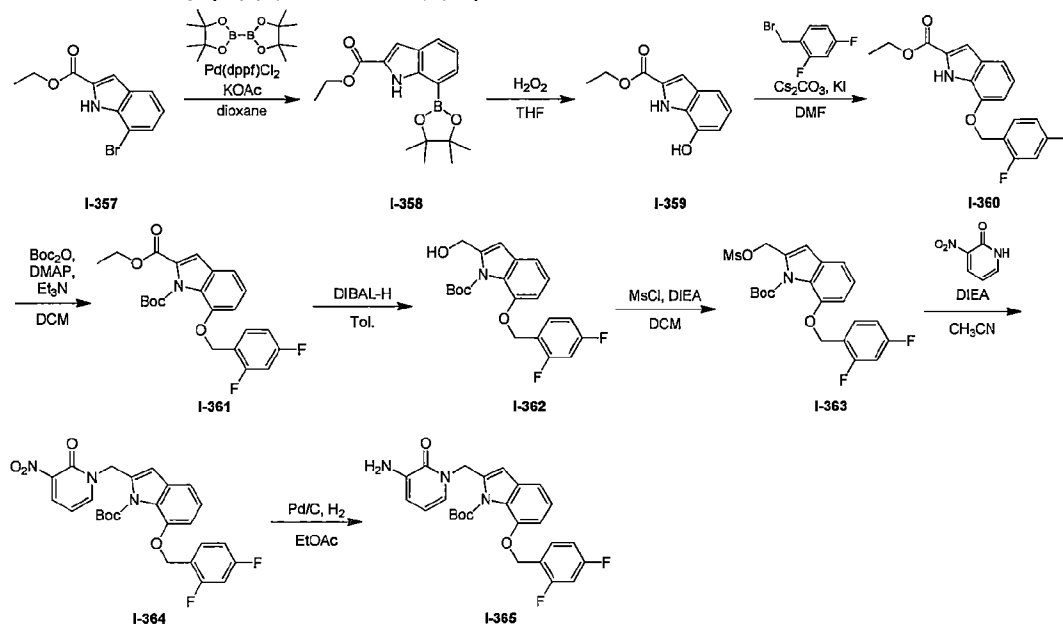
【0720】 將  $\text{NaHCO}_3$  (57 mg, 680  $\mu\text{mol}$ ) 加至 2,2,2-三氟乙酸(S,E)-2-(((7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯(90 mg, 136  $\mu\text{mol}$ ) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將混合物濾出及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯(化合物 **252**)(22.3 mg, 29% 產率)。LCMS  $m/z$  566.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.02 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.9<sub>1</sub>-6.83 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.40-6.30 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.77 (b.r., 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

【0721】 根據實施例 39 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>253</b>		LCMS $m/z$ 692.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>



**【0722】 中間物 I-365 的合成：**



**【0723】** 將 KOAc (5.12 g, 52.2 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.91 g, 2.61 mmol) 加至 7-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙基酯 (7 g, 26.1 mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (dioxaborolane)) (9.95 g, 39.2 mmol) 在二噁烷 (70 mL) 中之混合物。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 90°C 攪拌 2 h。將混合物用水 (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙基酯 (**I-358**) (10.4 g)。

**【0724】** 在 0°C 下將 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (39.6 g, 349 mmol, 33.5 mL, 30% 純度) 加至 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲哚-2-甲酸酯 (11 g, 34.9 mmol) 在 THF (100 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 12 h。反應混合物用飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (300 mL) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾

及濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 7-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-359)(6.5 g)。

【0725】 將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (17.5 g, 53.6 mmol)和 KI (4.45 g, 26.8 mmol) 加至 7-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(5.5 g, 26.8 mmol)和 1-(溴甲基)-2,4-二氟-苯(3.33 g, 16.1 mmol)在 DMF (40 mL)中之混合物。將混合物在 20 °C 下攪拌 1 h。將所得溶液用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-360)(3 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.46-4.37 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 3H)。

【0726】 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.88 g, 8.6 mmol, 1.98 mL)、TEA (1.16 g, 11.5 mmol, 1.59 mL)和 DMAP (70.1 mg, 0.573 mmol)加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(1.9 g, 5.73 mmol)在 DCM (20 mL)中之混合物。將混合物在 20 °C 下攪拌 1 h。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(I-361)(1.7 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.49 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.92-6.79 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.43-4.34 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

【0727】 在 -78 °C 下將 DIBAL-H (1 M, 9.85 mL)加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(1.7 g, 3.94 mmol)在甲苯(15 mL)中之混合物。將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於 -20 °C 攪拌 1 h。將混合物用酒石酸鈉鉀四水合物溶液(40 mL)淬滅並攪拌 1 h。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基

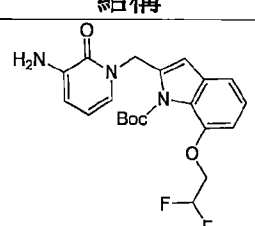
酯(**I-362**)(950 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54-7.44 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.95-6.81 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0728】 在 0°C 下將 MsCl (419 mg, 3.66 mmol, 0.283 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(950 mg, 2.44 mmol) 和 DIEA (631 mg, 4.88 mmol, 0.852 mL) 在 DCM (15 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將所得溶液用水(30 mL)淬滅並用 DCM(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈紅色油之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-363**)(1.14 g)。

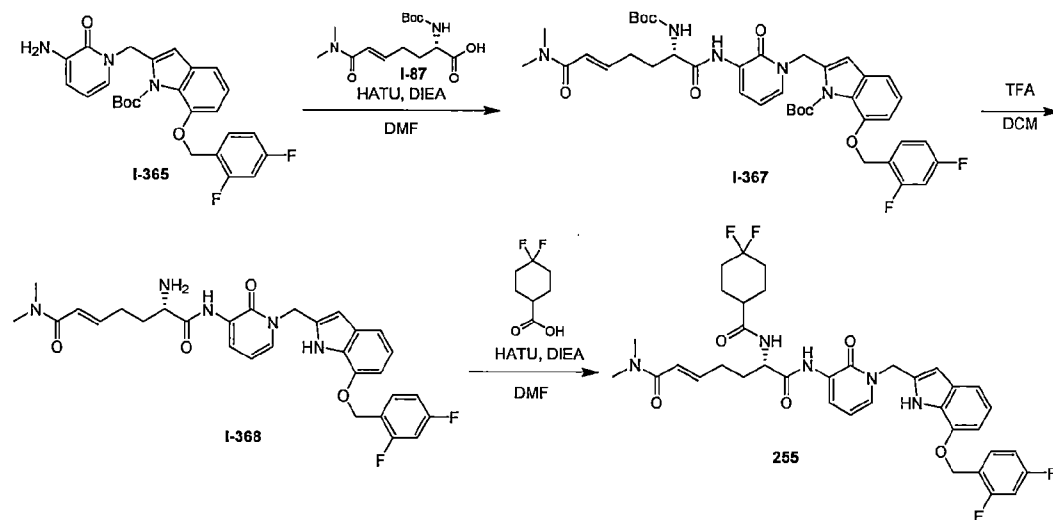
【0729】 將 DIEA (631 mg, 4.88 mmol, 0.852 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(1.14 g, 2.44 mmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(512 mg, 3.66 mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中之混合物。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-364**)(750 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (dd, *J* = 7.6, 2.00 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.3<sub>1-6</sub>.24 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 1.36 (s, 9H)。

【0730】 將 Pd/C (300 mg, 10%純度) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(750 mg, 1.47 mmol) 在 EtOAc(5 mL) 中之混合物。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 氛圍下於 15°C 攪拌 30 min。將混合物過濾，將濾液在真空中濃縮以提供呈黃色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-365**)(600 mg)。<sup>1</sup>LCMS *m/z* 482.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【0731】 根據關於 **I-365** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-366</b>		LCMS m/z 420.1 (M+1) <sup>+</sup>

【0732】 實施例 40 :



【0733】 在 0°C 下將 HATU (1.14 g, 3 mmol) 和 DIEA (646 mg, 5 mmol, 0.873 mL) 加至 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (600 mg, 1.25 mmol) 和 (S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (751 mg, 2.5 mmol) 在 DMF (5 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 12 h。將所得溶液用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL × 3) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸 (S,E)-三級-丁基酯 (**I-367**) (600 mg)。LCMS m/z 764.4 (M+1)<sup>+</sup>。

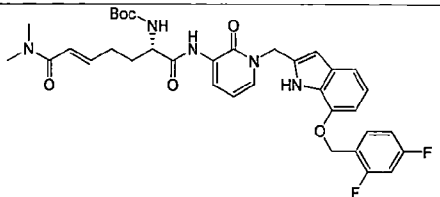
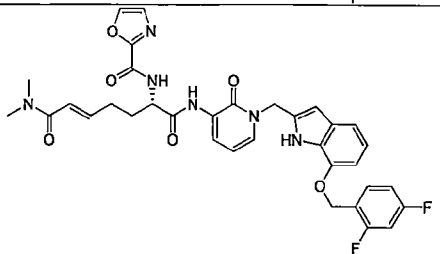
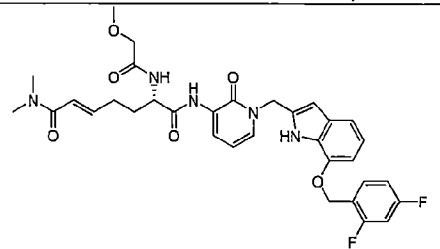
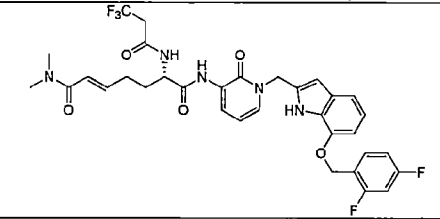
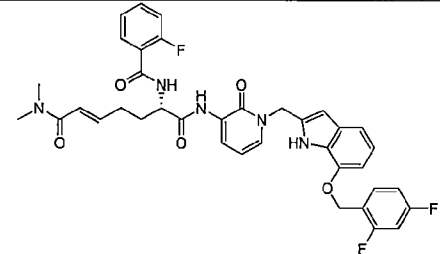
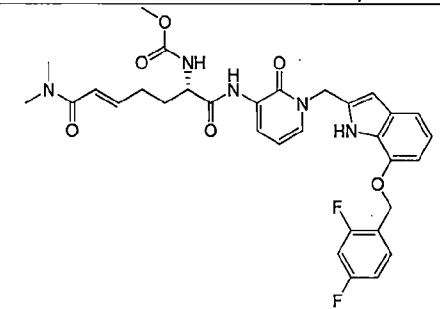
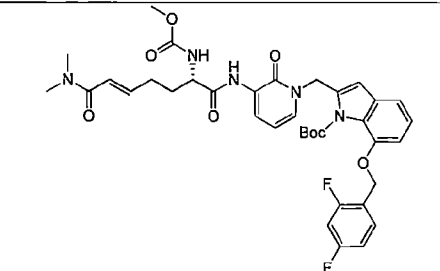


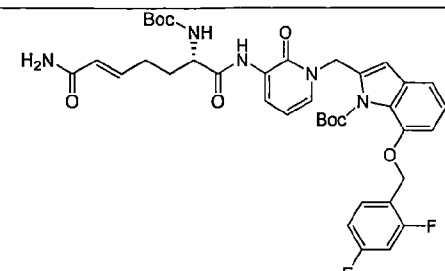
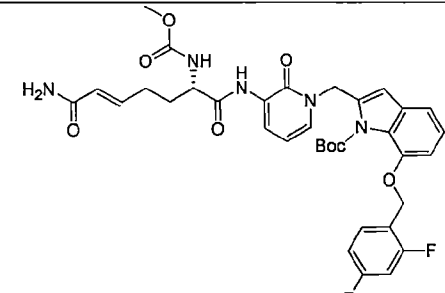
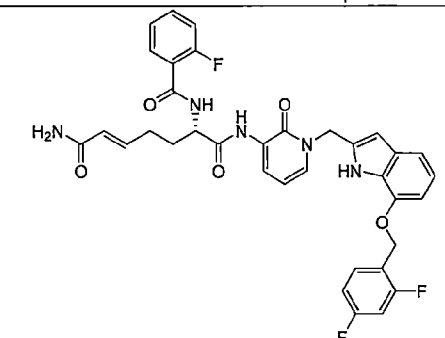
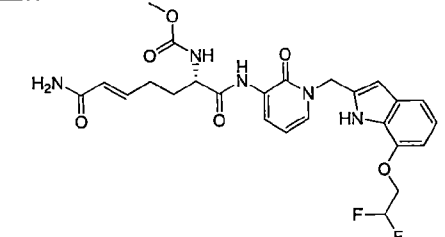
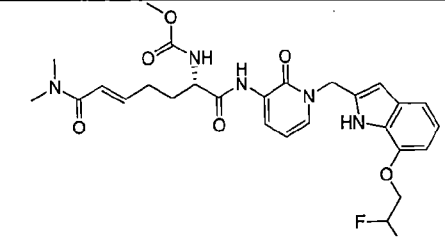
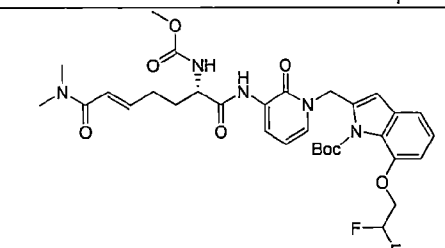
【0734】 在 0°C 下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL) 加至 2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(200 mg, 0.262 mmol) 在 DCM (3 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 1.5 h。將所得溶液在真空中濃縮以提供呈綠色油之(S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(**I-368**)(177 mg, 粗製, TFA)且在無進一步純化下直接用於下一步驟。LCMS  $m/z$  564.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

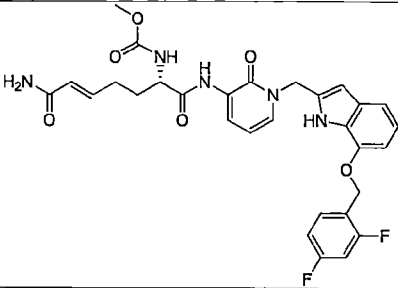
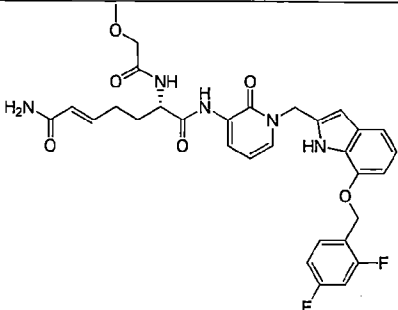
【0735】 在 0°C 下將 HATU (238 mg, 0.627 mmol) 和 DIEA (203 mg, 1.57 mmol, 0.274 mL) 加至((S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(177 mg, 0.261 mmol, TFA) 和 4,4-二氟環己烷甲酸(85.8 mg, 0.522 mmol) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 12 h。藉由製備型 HPLC 純化反應混合物以提供呈白色固體之(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(化合物 **255**)(84 mg, 45% 產率)。LCMS  $m/z$  710.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.2 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.37 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.30-5.19 (m, 4H), 4.45-4.30 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.70-1.56 (m, 2H)。

【0736】 根據實施例 40 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

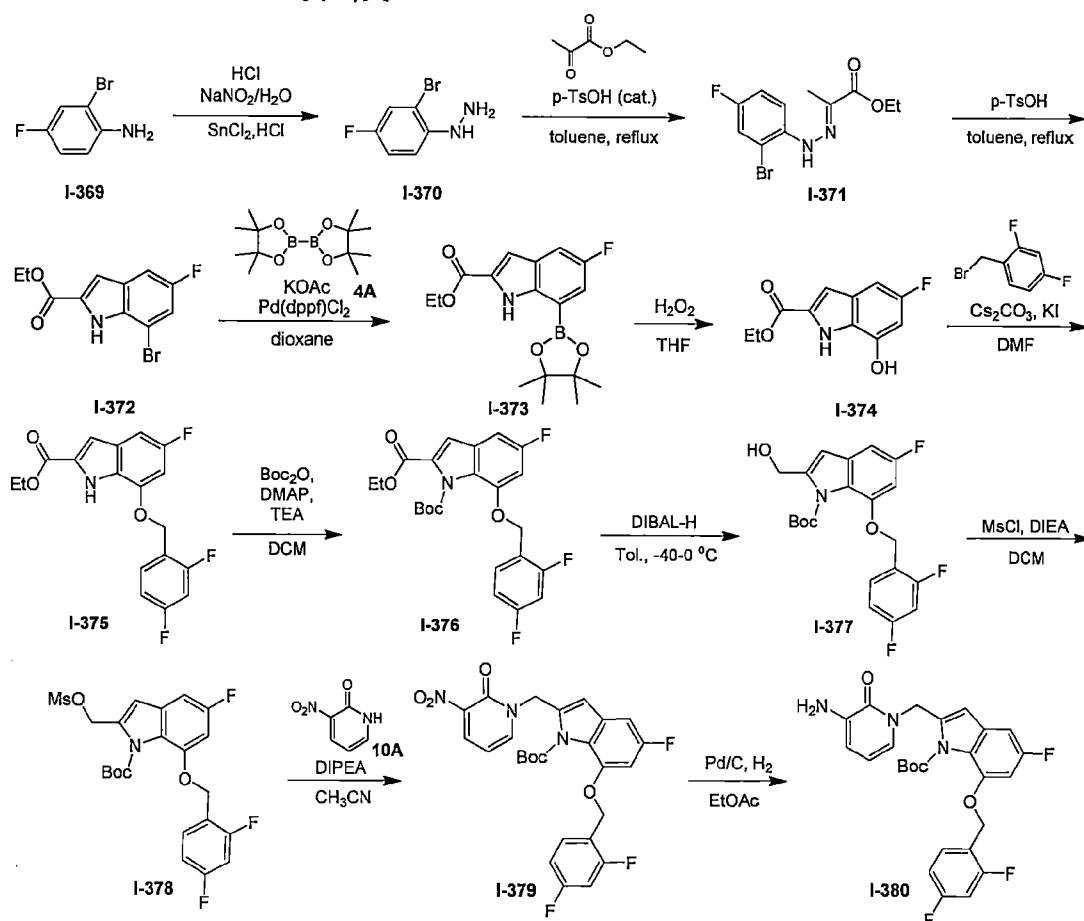
化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------

256		LCMS m/z 664.2 (M+1) <sup>+</sup>
257		LCMS m/z 659.2 (M+1) <sup>+</sup>
258		LCMS m/z 636.2 (M+1) <sup>+</sup>
260		LCMS m/z 674.1 (M+1) <sup>+</sup>
261		LCMS m/z 686.1 (M+1) <sup>+</sup>
262		LCMS m/z 622.2 (M+1) <sup>+</sup>
263		LCMS m/z 722.3 (M+1) <sup>+</sup>

264		LCMS m/z 758.2 (M+23) <sup>+</sup>
265		LCMS m/z 694.3 (M+1) <sup>+</sup>
266		LCMS m/z 658.2 (M+1) <sup>+</sup>
267		LCMS m/z 532.2 (M+1) <sup>+</sup>
268		LCMS m/z 560.3 (M+1) <sup>+</sup>
269		LCMS m/z 660.3 (M+1) <sup>+</sup>

270		LCMS m/z 594.2 (M+1) <sup>+</sup>
271		LCMS m/z 608.0 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0737】 I-380 的合成：



【0738】 在-5℃下將 NaNO<sub>2</sub> (4.36 g, 63.2 mmol, 3.43 mL)在 H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液加至 2-溴-4-氟-苯胺(10.0 g, 52.6 mmol)在 HCl (30 mL)中之溶液。將混合在-5℃下攪拌 1 h。接著在-5℃下滴加 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (14.8 g, 65.8 mmol, 5.48 mL)在 HCl (30 mL)中之溶液。將混合物在-5℃下攪拌 2 h。

將所得懸浮液過濾及將固體殘餘物用 DCM (200 mL × 3) 洗滌和在減壓下乾燥以產生呈白色固體之(2-溴-4-氟苯基)肼(**I-370**)(12.0 g, 92%產率, HCl 鹽)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.44 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H)。

【0739】 將 p-TsOH (228 mg, 1.33 mmol) 加至(2-溴-4-氟苯基)肼(32.0 g, 133 mmol, HCl 鹽)和 2-側氧丙酸乙基酯(15.4 g, 133 mmol, 14.7 mL) 在甲苯(500 mL)中之溶液。將混合物加熱至回流經 2 h 並藉由 Dean-Stark 阱除去水。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(2-(2-溴-4-氟苯基)亞肼基)丙酸(E)-乙基酯(**I-371**)(23.0 g)。LCMS *m/z* 302.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0740】 將 p-TsOH (14.0 g, 81.3 mmol) 加至 2-(2-(2-溴-4-氟苯基)亞肼基)丙酸(E)-乙基酯(23.0 g, 75.9 mmol)在甲苯(120 mL)中之溶液。將混合物在 110°C 下攪拌 16 h 並藉由 Dean-Stark 阱除去水。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 7-溴-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(**I-372**)(13.0 g, 59%產率)。LCMS *m/z* 285.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0741】 將 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4.99 g, 6.82 mmol) 和 KOAc (8.92 g, 90.9 mmol) 加至 7-溴-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(13.0 g, 45.4 mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八 甲 基-2,2'-雙(1,3,2-二 氧 雜 硼 雜 環 戊 烷 (dioxaborolane))(17.3 g, 68.2 mmol) 在二噁烷(100 mL)中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 2 小時。將混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL × 3)洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(**I-373**)(16.8 g)。LCMS *m/z* 334.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0742】 在 0°C 下將 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (57.2 g, 504 mmol, 48.5 mL, 30%純度) 加至 5-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(16.8 g, 50.4 mmol) 在 THF(20 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下

攪拌 16 h。將反應溶液用飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200 mL) 淬滅，並用乙酸乙酯(200 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 5-氟-7-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-374)(10 g, 83%產率)。LCMS  $m/z$  224.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0743】 將 KI (372 mg, 2.24 mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14.6 g, 44.8 mmol) 加至 5-氟-7-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(5.00 g, 22.4 mmol) 和 1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(3.25 g, 15.7 mmol) 在 DMF (50 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物(與另一批一起) 過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-375)(3.00 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.0<sub>1-6</sub>.86 (m, 3H), 6.64 (dd,  $J = 10.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

【0744】 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.81 g, 12.9 mmol, 2.96 mL)、DMAP (105 mg, 859  $\mu\text{mol}$ ) 和 TEA (1.74 g, 17.2 mmol, 2.38 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(3.00 g, 8.59 mmol) 在 DCM (20 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 16 小時。將混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 稀釋並用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(I-376)(3.30 g, 80%產率)。LCMS  $m/z$  472.0 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0745】 在 -40°C 下將 DIBAL-H (1 M, 13.4 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(2.00 g, 4.45 mmol) 在甲苯(20 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在 0°C 下用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(50 mL) 淬滅，並用飽和酒石酸鈉鉀溶液(100 mL) 稀釋。將混合物攪拌 2 h。將所得溶液用 EtOAc (100 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空

中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-377**)(1.00 g, 48%產率)。LCMS  $m/z$  430.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0746】 在 0°C 下將 MsCl (5.0 g, 43.6 mmol, 3.38 mL) 和 DIPEA (825 mg, 6.38 mmol, 1.11 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-(羥甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(1.30 g, 3.19 mmol) 在 DCM (20 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並用鹽水(100 mL)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-378**)(1.60 g)。

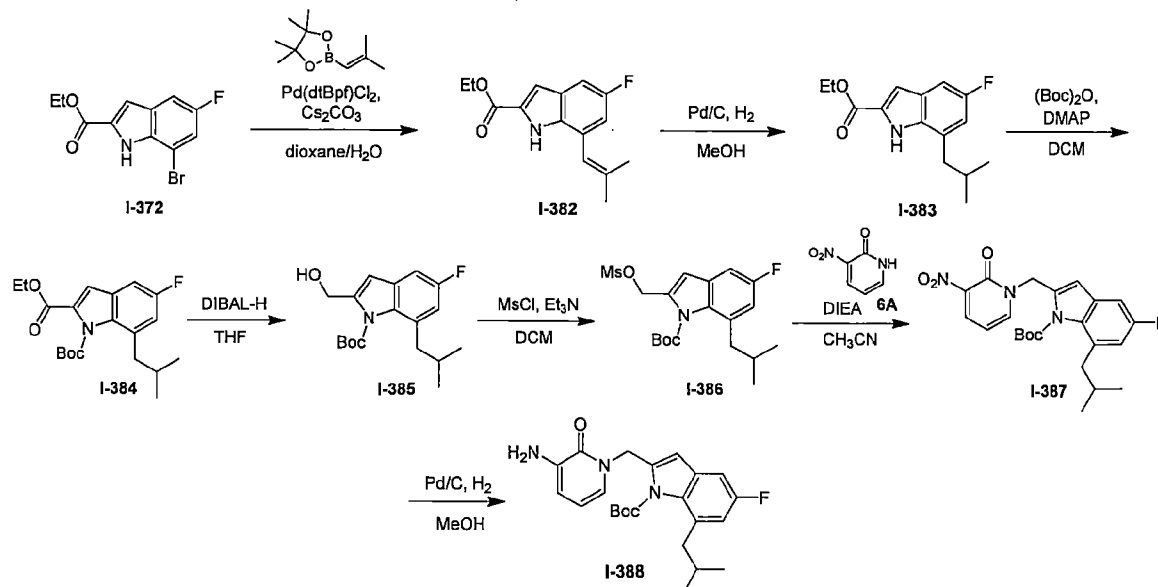
【0747】 將 DIPEA (1.28 g, 9.89 mmol, 1.73 mL) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (1.60 g, 3.30 mmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(693 mg, 4.94 mmol) 在 MeCN (20 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物(與另一批一起)過濾及將濾餅用乙酸乙酯(20 mL)洗滌，在真空下乾燥以產生呈黃色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-379**)(750 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.36 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.73-6.65 (m, 2H), 6.30 (dd,  $J = 7.6, 6.8$  Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.35 (s, 9H)。

【0748】 將 Pd/C (200 mg, 10%純度) 加至 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(650 mg, 1.23 mmol) 在 EtOAc(5 mL) 中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 氛圍下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將反應混合物(與另一批一起)過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-380**)(700 mg)。

【0749】 根據關於 **I-380** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-381</b>		LCMS m/z 460.0 (M+23) <sup>+</sup>

【0750】 中間物 **I-388** 的合成：



【0751】 在  $N_2$  氛圍下於  $25^\circ C$  將  $CS_2CO_3$  (1.32 g, 4.06 mmol) 和二-三級-丁基(環戊基)磷烷；二氯鈣；鐵(132 mg, 203  $\mu mol$ ) 一次全部加至 7-溴-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(700 mg, 2.03 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(555 mg, 3.05 mmol) 在二噁烷(15 mL) 和  $H_2O$  (1 mL) 中之混合物。將混合物加熱至  $90^\circ C$  並攪拌 18 小時。將混合物冷卻至  $25^\circ C$ 。將反應混合物倒入水(30 mL) 中。將所得溶液用乙酸乙酯(40 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL) 洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 5-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(**I-382**)(0.45 g, 85% 產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H),



7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.44-1.42 (m, 3H)。

【0752】 在  $N_2$  氛圍下將 Pd/C (0.05 g, 10%純度)加至 5-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(0.42 g, 1.61 mmol)在 MeOH (10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $H_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $H_2$  (15 psi) 下於 25°C 攪拌 2 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之 5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-383)(0.4 g)。

【0753】 在  $N_2$  氛圍下於 25°C 將 DMAP (92.8 mg, 760  $\mu$ mol)一次全部加至 5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(0.4 g, 1.52 mmol)和  $Boc_2O$  (431 mg, 1.97 mmol)在 DCM (10 mL)中之混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之 5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(I-384)(0.42 g, 76%產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.14 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 2.84-2.83 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.48-1.43 (m, 3H), 0.92-0.91 (m, 6H)。

【0754】 在  $N_2$  氛圍下於 -65°C 將 DIBAL-H (1M, 2.31 mL)分批加至 5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基酯 2-乙基酯(0.42 g, 1.16 mmol)在 THF (10 mL)中之混合物。將混合物在 -65°C 下攪拌 1 小時。將混合物倒入水(20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經過無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 5-氟-2-(羥甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-385)(90 mg, 24%產率)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 9H), 0.83-0.82 (m, 6H)。

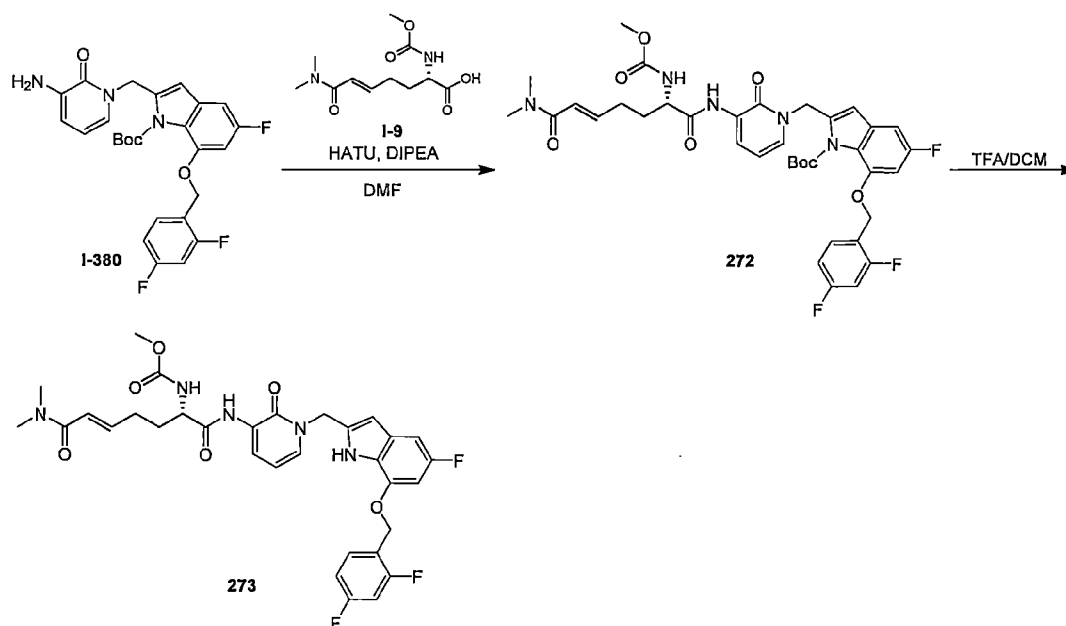
【0755】 在  $N_2$  氛圍下於 25°C 將 DIPEA (64.3 mg, 498  $\mu$ mol)一次全部加至 5-氟-2-(羥甲基)-7-異丁基-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(80 mg, 249  $\mu$ mol)和 MsCl (42.8 mg, 373  $\mu$ mol)在 DCM (2 mL)中之混合物。將混合物

在 25°C 下攪拌 1 小時。將混合物倒入水(20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之 5-氟-7-異丁基-2-(甲磺醯氧基甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-386)(100 mg)。

【0756】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 25°C 將 DIPEA (64.7 mg, 501 μmol) 一次全部加至之混合物 5-氟-7-異丁基-2-(甲磺醯氧基甲基)吡啶-1 甲酸三級-丁基酯(100 mg, 250 μmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(52.6 mg, 376 μmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (3 mL) 中。將混合物在 25°C 下攪拌 18 小時。將混合物倒入水(20 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之 5-氟-7-異丁基-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-387)(80 mg, 72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39-8.47 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 0.84-0.82 (m, 6H)。

【0757】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (30 mg, 10%純度) 加至 5-氟-7-異丁基-2-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(170 mg, 383 μmol) 在乙酸乙酯(10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 25°C 攪拌 3 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5-氟-7-異丁基-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-388)(160 mg)。

【0758】 實施例 41：



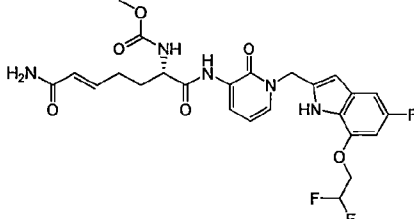
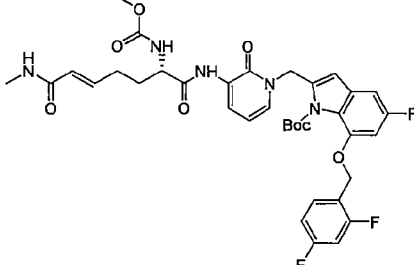
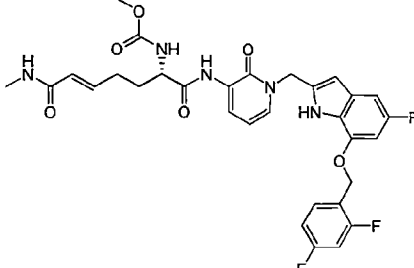
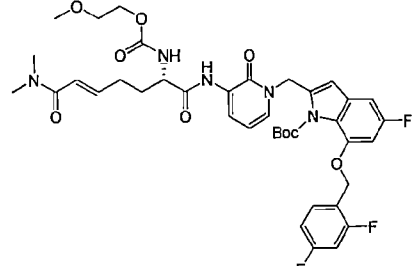
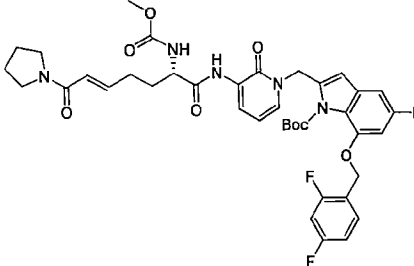
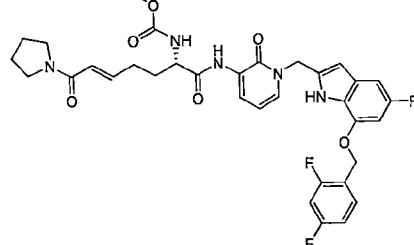
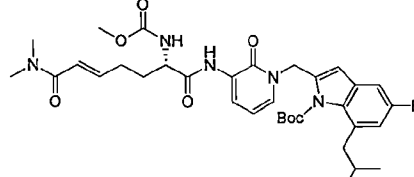
【0759】 在 0°C 下將 HATU (183 mg, 481  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (155 mg, 1.20 mmol, 210  $\mu\text{L}$ )加至 2-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(200 mg, 400  $\mu\text{mol}$ )和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(155 mg, 601  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (3 mL)中之溶液。將溶液在 30°C 下攪拌 16 h。將反應混合物在減壓下濃縮以產生呈白色固體之 7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 272)(230 mg)。LCMS  $m/z$  740.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

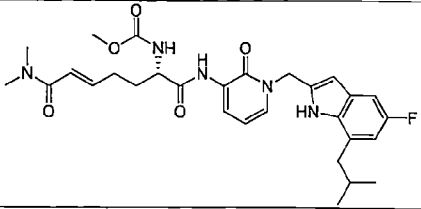
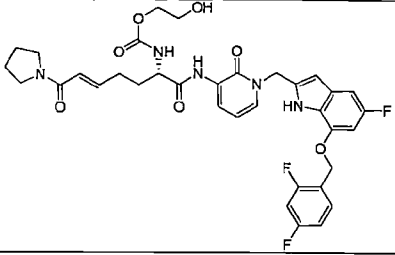
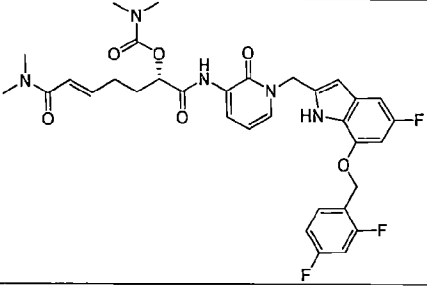
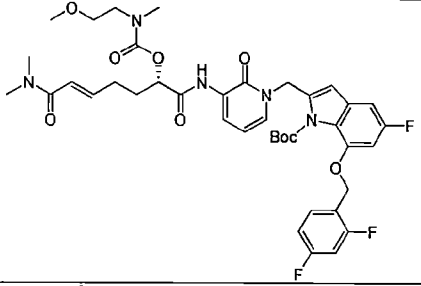
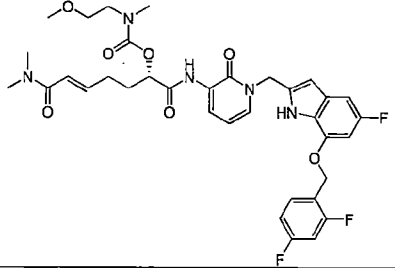
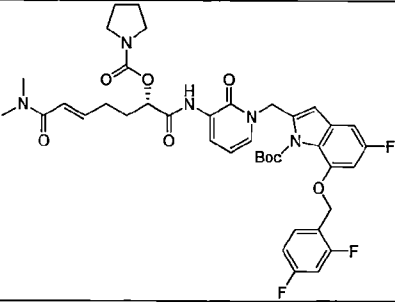
【0760】 在 0°C 下將 TFA (1 mL)加至 7-(2,2-二氟乙氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯(180 mg, 231  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 (1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 273)(73.8 mg, 47%產率)。LCMS  $m/z$  640.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.32 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H),

7.22-7.15 (m, 1H), 6.86 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 11.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.38 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.30-5.18 (m, 4H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H)。

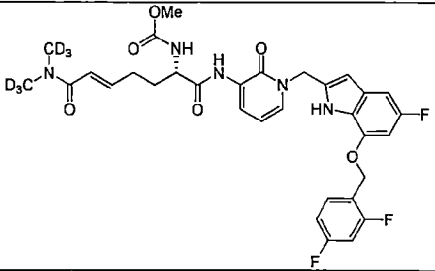
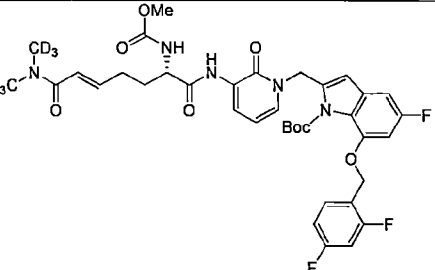
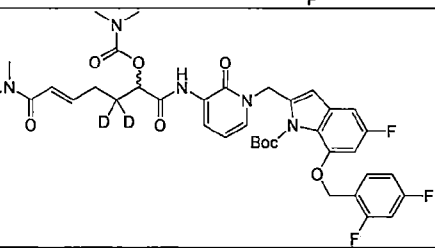
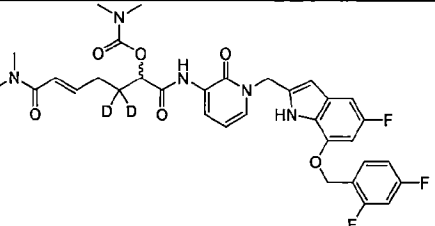
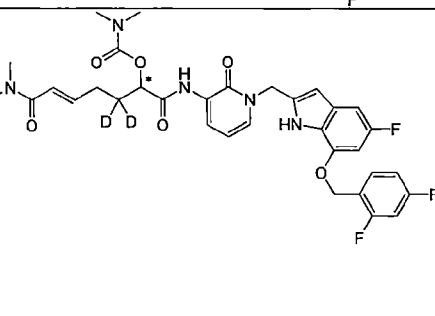
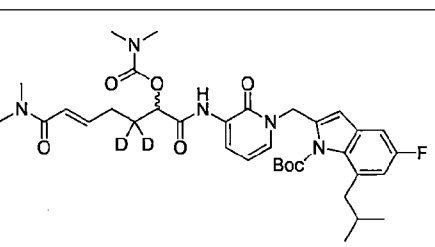
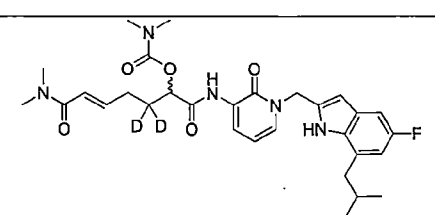
【0761】 根據實施例 41 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
274		LCMS m/z 734.2 (M+23) <sup>+</sup>
275		LCMS m/z 612.2 (M+1) <sup>+</sup>
276		LCMS m/z 678.3 (M+1) <sup>+</sup>
277		LCMS m/z 578.2 (M+1) <sup>+</sup>
278		LCMS m/z 650.2 (M+1) <sup>+</sup>

279		LCMS m/z 550.1 (M+1) <sup>+</sup>
280		LCMS m/z 726.1 (M+1) <sup>+</sup> .
281		LCMS m/z 626.2 (M+1) <sup>+</sup> °
282		LCMS m/z 784.2 (M+1) <sup>+</sup>
285		LCMS m/z 766.1 (M+1) <sup>+</sup>
286		LCMS m/z 666.2 (M+1) <sup>+</sup>
287		LCMS m/z 654.3 (M+1) <sup>+</sup>

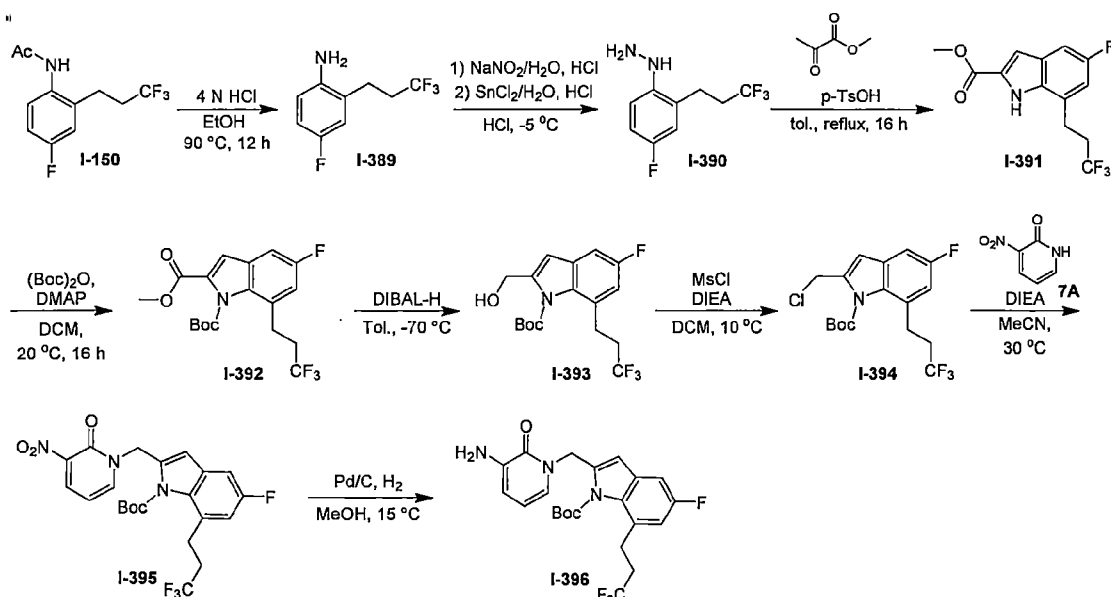
288		LCMS m/z 554.2 (M+1) <sup>+</sup>
289		LCMS m/z 696.2 (M+1) <sup>+</sup>
290		LCMS m/z 654.1 (M+1) <sup>+</sup>
291		LCMS m/z 798.4 (M+1) <sup>+</sup>
292		LCMS m/z 698.3 (M+1) <sup>+</sup> °
293		LCMS m/z 780.3 (M+1) <sup>+</sup> °

294		LCMS m/z 680.2 (M+1) <sup>+</sup> ◦
295		LCMS m/z 684.3 (M+1) <sup>+</sup> ◦
296		LCMS m/z 780.3 (M+1) <sup>+</sup> ◦
297		LCMS m/z 680.3 (M+1) <sup>+</sup> ◦
298		LCMS m/z 626.2 (M+1) <sup>+</sup>
299		LCMS m/z 580.3 (M+1) <sup>+</sup>
300		LCMS m/z 680.3 (M+1) <sup>+</sup>

301		LCMS m/z 646.2 (M+1) <sup>+</sup>
302		LCMS m/z 746.2 (M+1) <sup>+</sup>
303		LCMS m/z 756.3 (M+1) <sup>+</sup>
304		LCMS m/z 656.3 (M+1) <sup>+</sup>
305		LCMS m/z 656.2 (M+1) <sup>+</sup>
307		LCMS m/z 670.5 (M+1) <sup>+</sup>
308		LCMS m/z 570.3 (M+1) <sup>+</sup>

## 【0762】 中間物 I-396 的合成





【0763】 將 HCl (4 M, 15 mL) 加至 N-[4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基]乙醯胺(2 g, 8.03 mmol) 在 EtOH (15 mL) 中之混合物。將混合物在 90°C 下攪拌 12 h。將所得溶液濃縮、和 NaOH(1M) 溶液添加以調整 pH~8。將混合物用 EtOAc (15 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淺棕色油之 4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(I-389)(1.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86-6.73 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 3.63-3.30 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.50-2.32 (m, 1H)。

【0764】 在 10 分鐘內在 -5°C 下將 NaNO<sub>2</sub> (719 mg, 10.4 mmol, 566 μL) 在 H<sub>2</sub>O (1 mL) 中之溶液滴加至 4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(1.8 g, 8.69 mmol) 在 HCl (3 mL, 37%) 中之溶液。將混合物在 -5°C 下攪拌 1 hr。在 10 分鐘期間在 -5°C 下將 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.45 g, 10.9 mmol, 904 μL) 在 HCl (3 mL, 37%) 中之溶液滴加至上述反應混合物。將反應混合物在 -5°C 下攪拌 2 h。將所得懸浮液過濾及收集濾餅並在真空下乾燥以產生呈白色固體之[4-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基]肼(I-390)(1.8 g, 粗製, HCl)。

【0765】 將 PTSA (240 mg, 1.39 mmol) 加至 2-側氧丙酸甲基酯(852 mg, 8.35 mmol, 754 μL) 在甲苯(40 mL) 中之混合物。將混合物在 110°C 下攪拌 16 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。將殘餘物用 EtOAc (30 mL) 稀釋並用鹽水(15 mL)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘

物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯(**I-391**)(0.3 g, 15%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H)。

【0766】 將 DMAP (24.8 mg, 203 μmol) 和 Et<sub>3</sub>N (206 mg, 2.03 mmol, 283 μL) 加至 5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-甲酸甲基酯(0.3 g, 1.02 mmol) 和 (Boc)<sub>2</sub>O (266 mg, 1.22 mmol, 280 μL) 在 DCM (30 mL) 中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將所得溶液用 NH<sub>4</sub>Cl (aq., 20 mL × 2) 和鹽水(15 mL)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1,2-二甲酸 O1-三級-丁基酯 O2-甲基酯(**I-392**)(0.3 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (dd, *J* = 2.5, 7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.5, 9.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 2H), 1.63 (s, 9H)。

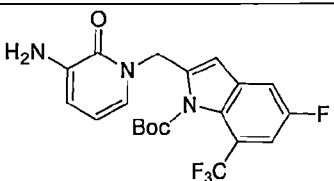
【0767】 在 -70°C 下將 DIBAL-H (1M, 2 mL) 加至 5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1,2-二甲酸 O1-三級-丁基酯 O2-甲基酯(0.3 g, 771 μmol) 在甲苯 (15 mL) 中之混合物。將混合物在 -70°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (aq., 20 mL) 淬滅並用 EtOAc (30 mL) 萃取。將有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 5-氟-2-(羥甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-393**)(0.22 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.5, 10.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 1.68 (s, 9H)。

【0768】 在 0°C 下將 DIEA (157 mg, 1.22 mmol, 212 μL) 加至 5-氟-2-(羥甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.22 g, 609 μmol) 和 MsCl (83.7 mg, 731 μmol, 56.6 μL) 在 DCM (10 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。將所得溶液用 DCM (20 mL) 稀釋並用鹽水(15 mL)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生呈淺棕色油之 2-(氯甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-394**)(0.25 g)。

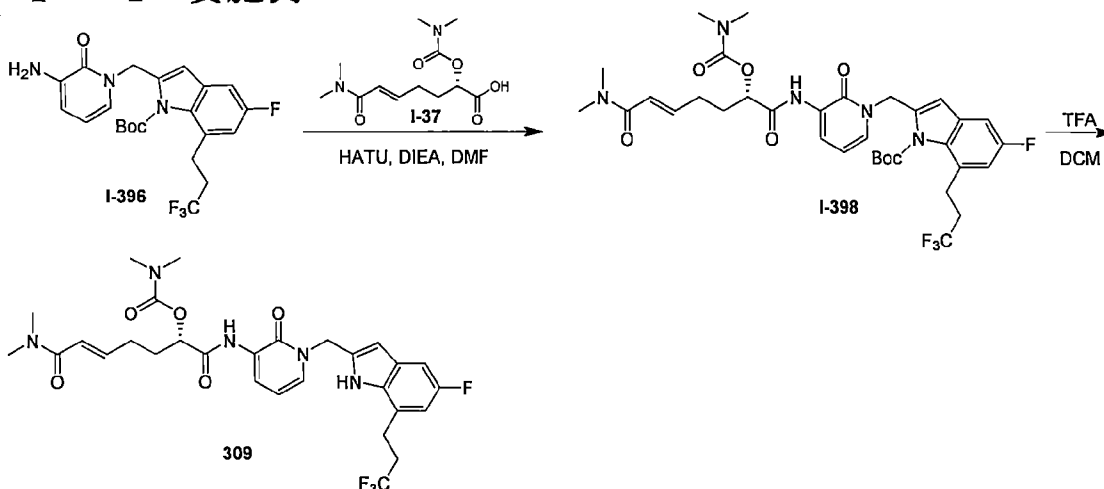
【0769】 將 DIEA (170 mg, 1.32 mmol, 229  $\mu$ L) 加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(138 mg, 987  $\mu$ mol) 和 2-(氯甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.25 g, 658  $\mu$ mol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 mL) 中之混合物。將混合物在  $35^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將混合物用 EtOAc (30 mL) 稀釋，用水(15 mL) 和鹽水(15 mL) 洗滌。將有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-395**)(140 mg)。

【0770】 將 5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.115 g, 238  $\mu$ mol) 在 MeOH (5 mL) 中之混合物添加 Pd/C (0.01 g, 238  $\mu$ mol, 10% 純度)。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 氛圍下於  $15^\circ\text{C}$  攪拌 5 min。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈淡黃色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-396**)(0.1 g)。

【0771】 根據 **I-396** 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-397</b>		LCMS m/z 426.1 (M+1) <sup>+</sup>

【0772】 實施例 42 :

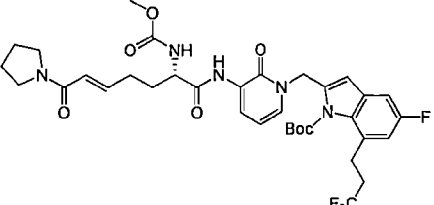
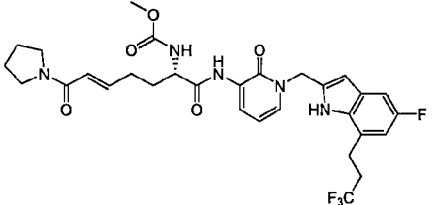
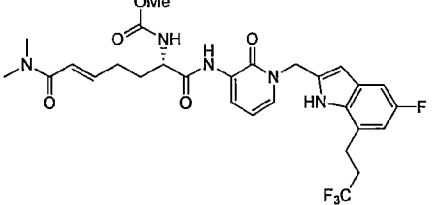
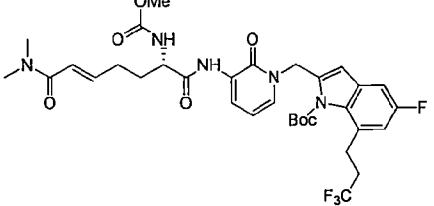
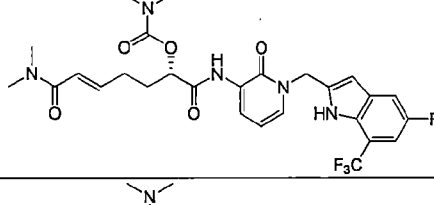
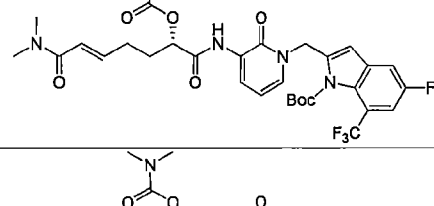
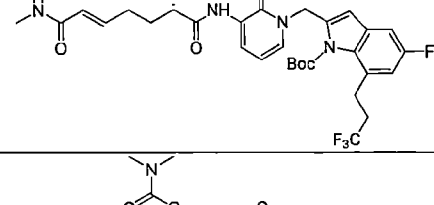
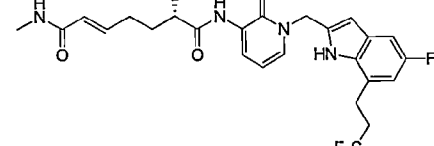


【0773】 在 0°C 下將 HATU (101 mg, 265  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIEA (57.0 mg, 441  $\mu\text{mol}$ , 76.8  $\mu\text{L}$ ) 加至 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (0.08 g, 291  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (0.1 g, 221  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將所得溶液用 EtOAc (30 mL) 稀釋，用水 (20 mL) 和鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (I-398) (100 mg, 58% 產率)。

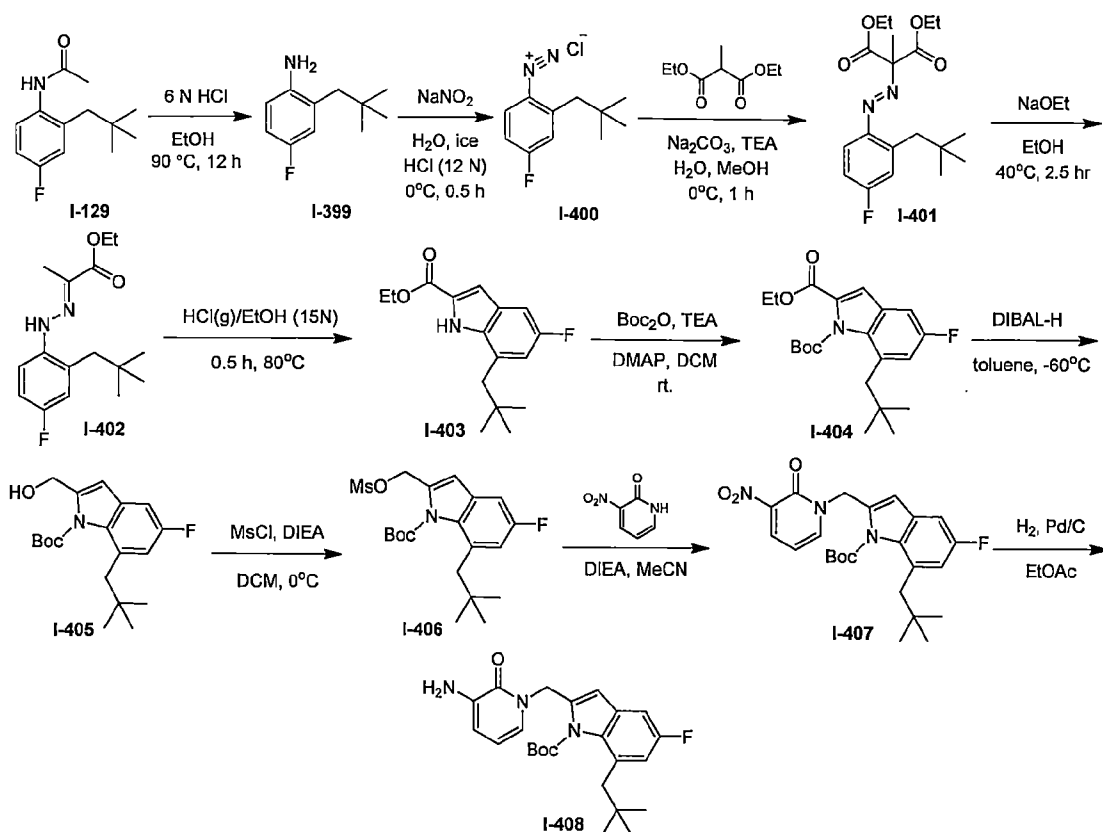
【0774】 在 0°C 下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL) 滴加至 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (0.09 g, 114  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (2 mL) 中之混合物。將混合物在 15°C 下攪拌 3 h。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 (化合物 309) (25 mg, 36% 產率)。LCMS  $m/z$  608.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.72-6.57 (m, 1H), 6.46-6.29 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.37-5.26 (m, 2H), 5.10 (dd,  $J = 4.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.29 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.05-1.86 (m, 2H)。

【0775】 根據實施例 42 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------

310		LCMS m/z 720.4 (M+1) <sup>+</sup>
311		LCMS m/z 620.3 (M+1) <sup>+</sup>
312		LCMS m/z 594.2 (M+1) <sup>+</sup>
313		LCMS m/z 694.2 (M+1) <sup>+</sup>
314		LCMS m/z 580.2 (M+1) <sup>+</sup>
315		LCMS m/z 680.3 (M+1) <sup>+</sup>
316		LCMS m/z 694.2 (M+1) <sup>+</sup>
317		LCMS m/z 594.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0776】 中間物 I-408 的合成：



【0777】 將 N-[2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯基]乙醯胺(7 g, 31.35 mmol)在 HCl (35 mL, 6N)和 EtOH (35 mL)中之混合物脫氣並用 N<sub>2</sub> 沖洗 3 次, 及接著將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 90°C 攪拌 12 小時。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑以提供黃色固體。將反應混合物分溶在 sat. NaHCO<sub>3</sub> (aq)(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)之間。將有機相分離, 用鹽水(100 mL x 1)洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈橙色油之 2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯胺 (I-399)(3.38 g, 59%產率)。

【0778】 在 0°C 下將 NaNO<sub>2</sub> (2.52 g, 36.55 mmol)在 H<sub>2</sub>O (9.4 mL)中之溶液加至 2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯胺(6.25 g, 34.48 mmol)在 HCl (10.9 mL, 12N)和冰(50 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 hr。將在溶劑中之粗製產物 4-氟-2-新戊基苯重氮(I-400)在無進一步純化下使用於下一步驟中。

【0779】 在 0°C 下將 4-氟-2-新戊基苯重氮(7.89 g, 34.50 mmol)在黃色溶劑中之溶液中加至化合物 5A (6.01 g, 34.50 mmol, 5.89 mL) ·TEA (3.49 g, 34.50 mmol, 4.80 mL)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.66 g, 34.50 mmol)在 H<sub>2</sub>O (30 mL)

和 MeOH (60 mL)中之溶液及接著將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用 TBME (50 mL x 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈棕色油之 2-[(E)-[2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯基]偶氮基]-2-甲基-丙二酸二乙基酯(I-401)(8.5 g, 67%產率)。

【0780】 在 40°C 下將 EtONa (1.58 g, 23.20 mmol)在 EtOH (30 mL)中之溶液添加 2-[(E)-[2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯基]偶氮基]-2-甲基-丙二酸二乙基酯(8.5 g, 23.20 mmol)在 EtOH (60 mL)中之混合物，及接著將混合物在 40°C 下攪拌 2.5 hr。藉由在 0°C 下添加檸檬酸 100 mL 將反應混合物淬滅，及接著濃縮。接著用水(50 mL)稀釋並用 MTBE (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(2E)-2-[[2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯基]亞肼基]丙酸乙基酯(I-402)(5.5 g, 81%產率)。

【0781】 在 80°C 下將 HCl (6.88 g, 67.94 mmol, 6.75 mL, 36%純度)加至(2E)-2-[[2-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-苯基]亞肼基]丙酸乙基酯(1 g, 3.40 mmol)在 EtOH (1 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 30 mins。將反應混合物在減壓下濃縮以移除 EtOH，接著將殘餘物用 sat. NaHCO<sub>3</sub> 溶液(50 mL)稀釋並用 EtOAc (40 mL x 2)萃取，將合併的有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(I-403)(2.11 g, 45%產率)。

【0782】 在 0°C 下將 Boc<sub>2</sub>O (4.15 g, 19.02 mmol, 4.37 mL)和 TEA (1.54 g, 15.22 mmol, 2.12 mL)和 DMAP (278.84 mg, 2.28 mmol)加至 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(2.11 g, 7.61 mmol)在 DCM (25 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液(50 mL)稀釋並用 DCM(30 mL x 2)萃取，將合併的有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由急速矽膠層析法純化殘

餘物以產生呈黃色固體之 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1,2-二甲酸 O1-三級-丁基酯 O2-乙基酯(I-404)(2.3 g, 80%產率)。

【0783】 在-60°C下將 DIBAL-H (1 M, 5.40 mL)加至 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1,2-二甲酸 O1-三級-丁基酯 O2-乙基酯(1.02 g, 2.70 mmol)在甲苯(8 mL)中之溶液添加。將混合物在-60°C下攪拌 1 hr。藉由加至 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液之溶液(30 mL)將反應混合物淬滅，接著將混合物過濾，將過濾液用 EtOAc 30 mL (15 mL x 2)萃取，將合併的有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-(羥甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-405)(830 mg, 92%產率)。

【0784】 在 0°C下將 DIEA (1.92 g, 14.85 mmol, 2.59 mL)和 MsCl (1.42 g, 12.37 mmol, 957.65 uL)加至 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-(羥甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.83 g, 2.47 mmol)在 DCM (10 mL)中之溶液。將混合物在 0°C下攪拌 1 hr。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液(20 mL)稀釋並用 DCM(8 mL x 2)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-(甲磺醯氧基甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-406)(1.02 g)。

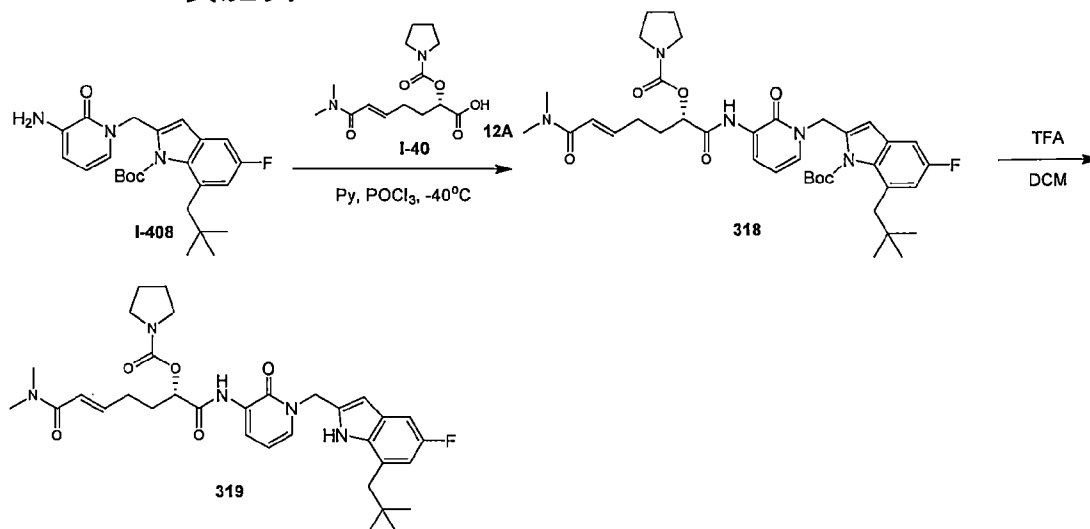
【0785】 在 0°C下將化合物 1A (298.15 mg, 2.13 mmol) DIEA (500.09 mg, 3.87 mmol, 673.98 uL)在 ACN (8 mL)中之混合物添加 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-(甲磺醯氧基甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.8 g, 1.93 mmol)在 ACN (2 mL)中之溶液，及接著將混合物在 25°C下攪拌 12 小時。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液(20 mL)稀釋，接著用 EtOAc (8 mL x 2)萃取，將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，接著經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色膠之 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-407)(0.55 g, 62%產率)。

【0786】 將 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.2 g, 437.16 umol)、Pd/C (0.2 g, 10%純度)在 EtOAc (20 mL)中之混合物脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次，及接著將混合物在 H<sub>2</sub>



氛圍(15 psi)下於 25°C 攪拌 1 hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生呈淺黃色膠之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(**I-408**)。

**【0787】 實施例 43：**

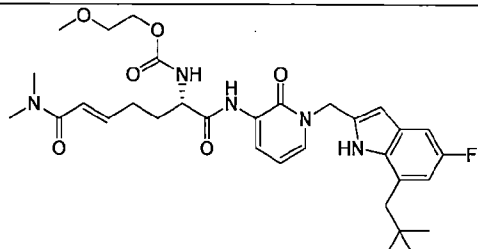
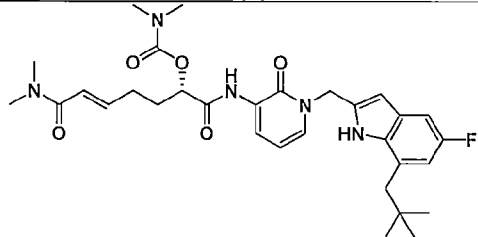
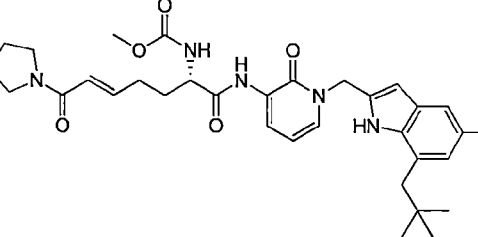
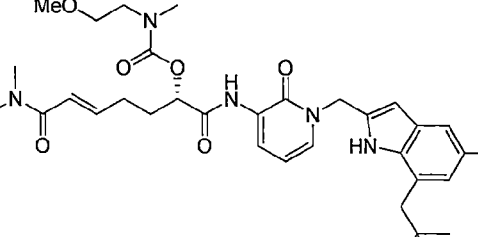
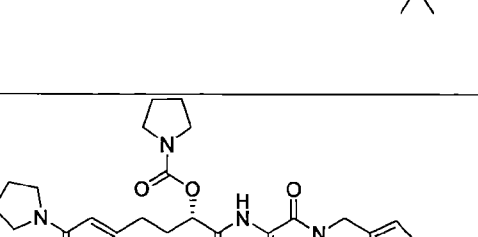


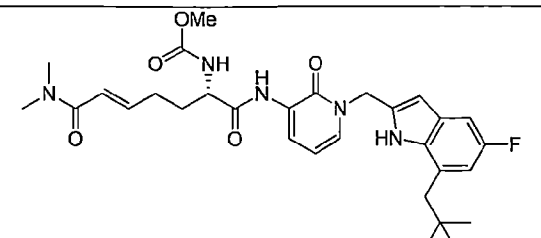
**【0788】** 在-40°C下將 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.11 g, 257.30  $\mu\text{mol}$ )、(E,2S)-7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啶-1-羰基氧基)庚-5-烯酸(61.41 mg, 205.84  $\mu\text{mol}$ )在吡啶(2 mL)中之混合物添加  $\text{POCl}_3$  (78.91 mg, 514.61  $\mu\text{mol}$ , 47.82  $\mu\text{L}$ )及接著將混合物在-40°C下攪拌 15 min。藉由添加 sat.  $\text{NaHCO}_3$  溶液(3 mL)將反應混合物淬滅及接著用 EtOAc (5 mL x 2)萃取。將合併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈淺黃色膠之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啶-1-羰基氧基)庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 **318**)(30 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  708.3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

**【0789】** 在 25°C下將 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啶-1-羰基氧基)庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(30 mg, 42.38  $\mu\text{mol}$ )在 TFA (0.5 mL)和 DCM (2 mL)中之混合物攪拌 1 hr。將反應混合物倒入 sat.  $\text{NaHCO}_3$  溶液(20 mL)中並用 DCM(5 mL x 2)萃取。將合併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，

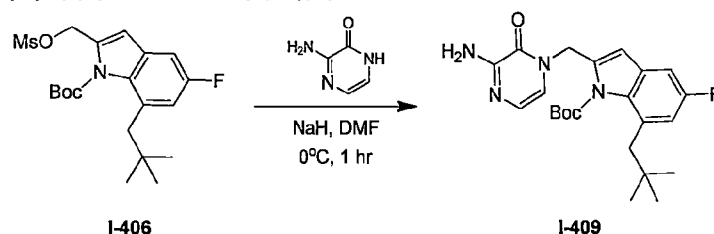
過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之吡咯啉-1-甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡咯-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 319)(14.2 mg, 51%產率)。LCMS  $m/z$  608.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【0790】 根據關於實施例 43 的合成所述之程序製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
320		LCMS $m/z$ 612.3 (M+1) <sup>+</sup>
321		LCMS $m/z$ 582.2 (M+1) <sup>+</sup>
322		LCMS $m/z$ 594.3 (M+1) <sup>+</sup>
323		LCMS $m/z$ 626.3 (M+1) <sup>+</sup>
325		LCMS $m/z$ 634.3 (M+1) <sup>+</sup>

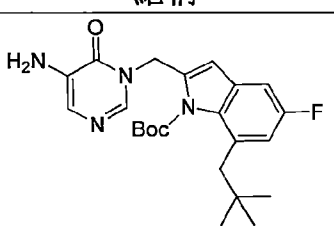
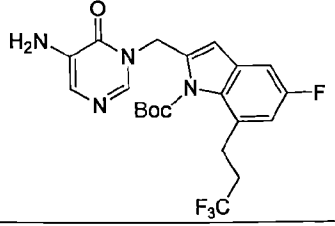
326		LCMS m/z 568.3 (M+1) <sup>+</sup>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------

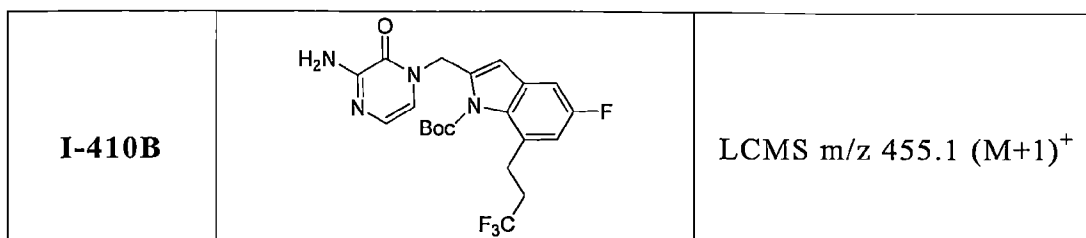
【0791】 中間物 I-409 的合成：



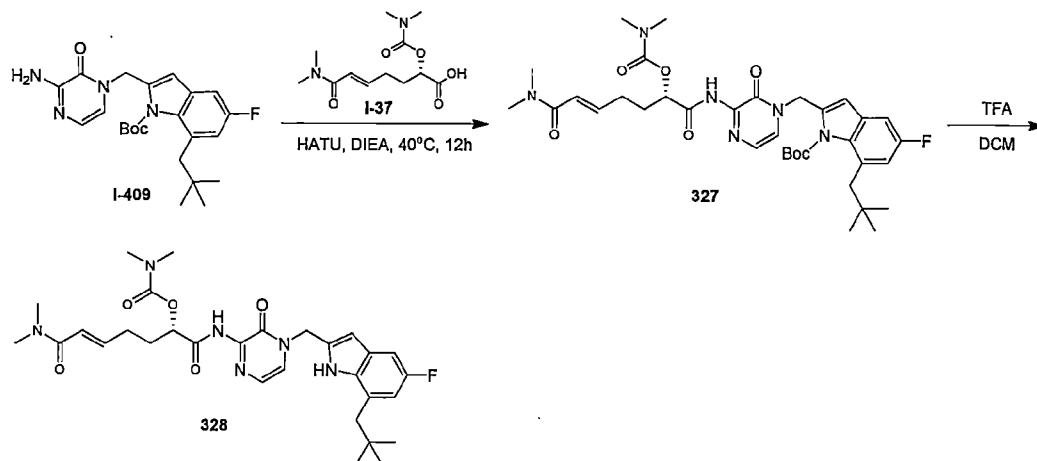
【0792】 在 0°C 下將化合物 11A (64.48 mg, 580.41 μmol) 在 DMF (1.5 mL) 中之混合物添加 NaH (38.69 mg, 967.35 μmol, 60% 純度)。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 小時。添加 7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-2-(甲磺醯氧基甲基)吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (0.2 g, 483.67 μmol) 在 DMF (1.5 mL) 中之溶液接著添加 KI (40.15 mg, 241.84 μmol)。將混合物在 25°C 下攪拌 1.5 hr。藉由添加至 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液之溶液 (10 mL) 將反應混合物淬滅。將混合物用 EtOAc (5 mL x 2) 萃取並將合併的有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色膠之 2-[(3-胺基-2-側氧-吡啶-1-基)甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (I-409) (80 mg, 39% 產率)。

【0793】 根據 I-409 中所述之程序使用適當的中間物製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-410		LCMS m/z 429.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-410A		LCMS m/z 455.1 (M+1) <sup>+</sup>



**【0794】 實施例 44 :**



**【0795】** 在 25°C 下將(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(71.49 mg, 262.54  $\mu\text{mol}$ )、2-[[3-(胺基)-2-側氧-吡咩-1-基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(0.075 g, 175.03  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (45.24 mg, 350.06  $\mu\text{mol}$ , 60.97  $\mu\text{L}$ )在 DMA (2 mL)中之混合物添加 HATU (119.79 mg, 315.05  $\mu\text{mol}$ )，及接著將混合物在 40°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(5 mL)稀釋並用 EtOAc (3 mL x 2) 萃取。將合併的有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡咩-1-基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 327)(89.0 mg, 63%產率)。LCMS m/z 683.3 (M+1)<sup>+</sup>。

**【0796】** 在 25°C 下將 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡咩-1-基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(85 mg, 124.49  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (2.5 mL)中之混合物添加 TFA (0.5 mL)，及接著將混合物在 25°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物倒入 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 20 mL 中，接著用 DCM (5 mL x 2) 萃取。將合

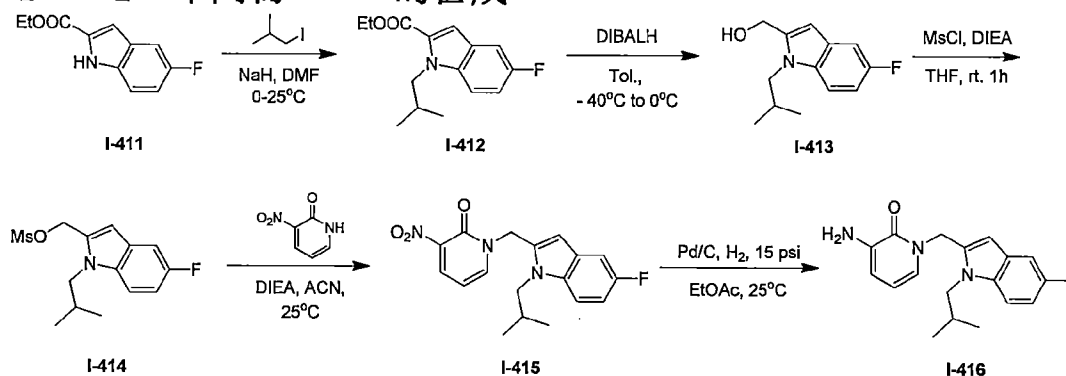
併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生所要產物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N,N-二甲基胺甲酸 [(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 328)(35.6 mg, 48%產率)。LCMS  $m/z$  583.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.07 (br s, 1 H), 9.96 (br s, 1 H), 7.35 (br d,  $J=4.16$  Hz, 1 H), 7.10 (br d,  $J=4.65$  Hz, 2 H), 6.62 - 6.74 (m, 2 H), 6.42 (br d,  $J=14.43$  Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.25 (br s, 2 H), 5.19 (br s, 1 H), 2.98 (br d,  $J=16.87$  Hz, 6 H), 2.84 (br d,  $J=10.76$  Hz, 6 H), 2.74 (br s, 2 H), 2.33 (br s, 2 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 0.92 (br s, 9 H)。

【0797】 根據關於實施例 44 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
329		LCMS $m/z$ 683.5 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
330		LCMS $m/z$ 583.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
331		LCMS $m/z$ 709.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
332		LCMS : [ $M+1$ ] <sup>+</sup> = 709.3

333		LCMS : $[M+1]^+ = 609.0$
334		LCMS : $[M+1]^+ = 695.1$
358		LCMS : $[M+1]^+ = 595.2$

**【0798】 中間物 I-416 的合成：**



**【0799】** 在 0°C 下將 NaH (579.09 mg, 14.48 mmol, 60%純度)加至 5-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙基酯(2 g, 9.65 mmol)在 DMF (20 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 hr。將 1-碘-2-甲基-丙烷(3.55 g, 19.30 mmol, 2.22 mL)加至混合物，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用 NH<sub>4</sub>Cl 40 mL 稀釋和用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈淡黃色油之 5-氟-1-異丁基-吡啶-2-甲酸乙基酯 (I-412)(1.1 g, 43%產率)。

**【0800】** 在-40°C 下將 DIBALH (1 M, 15.19 mL)加至 5-氟-1-異丁基-吡啶-2-甲酸乙基酯(2 g, 7.60 mmol)在甲苯(25 mL)中之溶液。將混合物在 -40°C 下攪拌 0.5 hr。反應混合物用飽和酒石酸鈉鉀溶液(100 mL)淬滅。將

混合物攪拌 2 h。將所得溶液用 EtOAc (100 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色膠之(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲醇(I-413)(1.5 g, 89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 6.86 (td, J=9.14, 2.51 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 4.66 - 4.77 (m, 2 H) 3.92 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 1 H) 0.84 (d, J=6.72 Hz, 6 H)。

【0801】 在 0°C 下將 DIEA (1.23 g, 9.49 mmol, 1.65 mL) 和 MsCl (776.55 mg, 6.78 mmol, 524.69 uL) 加至(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲醇(0.3 g, 1.36 mmol) 在 DCM (5 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在 0°C 下以 NH<sub>4</sub>Cl aq (5 mL) 溶液淬滅，及接著用 DCM (5 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基酯(I-414)(0.4 g)。

【0802】 在 0°C 下將 DIEA (414.46 mg, 3.21 mmol, 558.57 uL) 和甲磺酸(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基酯(0.32 g, 1.07 mmol) 加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(224.63 mg, 1.60 mmol) 在 ACN (5 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將反應混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) 稀釋並用 DCM (50 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色膠之 1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-415)(0.12 g, 33%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (dd, J=7.45, 2.19 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=6.58, 1.75 Hz, 1 H) 7.25 (br s, 1 H) 7.23 (d, J=3.07 Hz, 1 H) 7.00 (td, J=8.99, 2.63 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 6.28 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 3.87 (d, J=7.89 Hz, 2 H) 2.02 - 2.15 (m, 1 H) 0.89 (d, J=6.58 Hz, 6 H)。

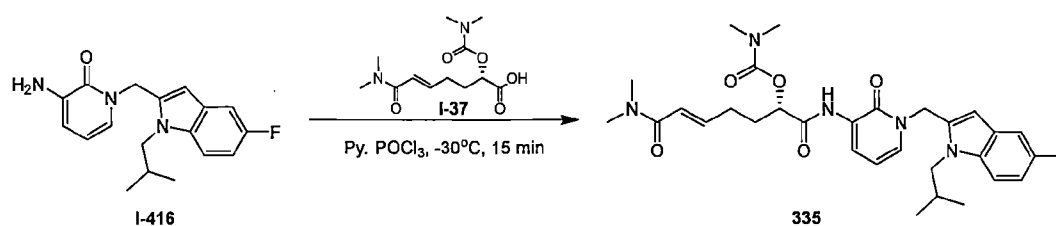
【0803】 在 N<sub>2</sub> 下將 Pd/C (0.1 g, 195.14 umol, 10%純度) 加至 1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(0.12 g, 349.50 umol) 在 EtOAc (5 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 25°C 攪拌 1 hr。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以

產生呈無色油之 3-胺基-1-[(5-氟-1-異丁基-吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-酮 (I-416)(93 mg, 85%產率)。

【0804】 根據 I-416 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-417		LCMS m/z 348.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-418		LCMS m/z 312.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-419		LCMS m/z 272.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-420		LCMS m/z 366.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-421		LCMS m/z 286.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-422		LCMS m/z 384.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0805】 實施例 45：

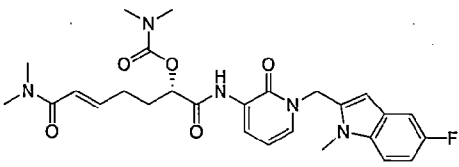
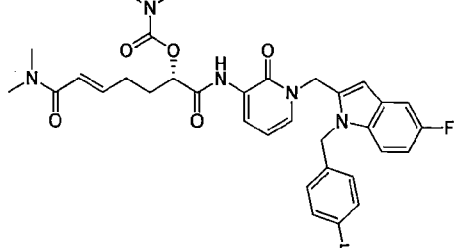
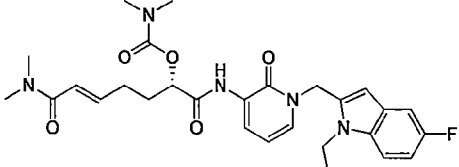
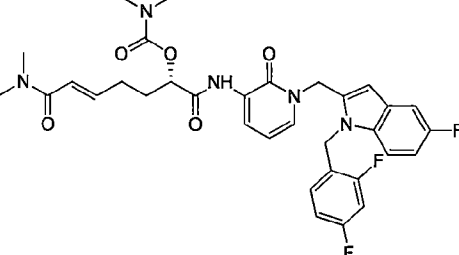




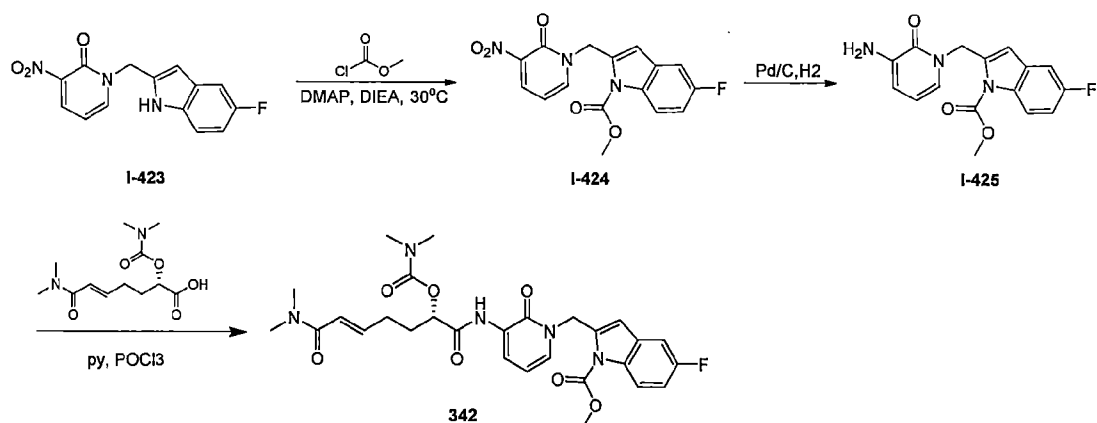
【0806】 在 N<sub>2</sub> 下於 -30°C 將 POCl<sub>3</sub> (83.67 mg, 545.68 μmol, 50.71 μL) 一次全部加至化合物 **I-416** (85.5 mg, 272.84 μmol) 和化合物 **I-37** (111.44 mg, 409.26 μmol) 在吡啶 (2 mL) 中之混合物。將混合物在 -30°C 下攪拌 15 mins。在 -30°C 下藉由添加水 10 mL 將反應混合物淬滅，及接著用 EtOAc 2 mL 稀釋和用 EtOAc 20 mL (10 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用 aq. HCl (1N) 10 mL 和用鹽水 (5 mL × 2) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物及在凍乾下濃縮以產生呈白色固體之 N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-6-側氧-嘓啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 **335**) (38.2 mg, 24% 產率)。LCMS m/z 568.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 8.30 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 7.02 (dt, J=2.5, 9.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.53 - 6.37 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.17 (dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 6H), 2.93 - 2.84 (m, 6H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.10 (td, J=7.2, 14.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.90 (dd, J=3.7, 6.6 Hz, 6H)。

【0807】 根據關於實施例 45 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
336		LCMS m/z 602.4 (M+1) <sup>+</sup>
337		LCMS m/z 566.2 (M+1) <sup>+</sup>

338		LCMS m/z 526.2 (M+1) <sup>+</sup>
339		LCMS m/z 620.3 (M+1) <sup>+</sup>
340		LCMS m/z 540.2 (M+1) <sup>+</sup>
341		LCMS m/z 638.2 (M+1) <sup>+</sup>

**【0808】 實施例 46：**



**【0809】** 在  $\text{N}_2$  下於  $0^\circ\text{C}$  將氯甲酸甲酯(98.35 mg, 1.04 mmol, 80.61  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)和 DMAP (8.48 mg, 69.39  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq)分批加至 1-[(5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(199.31 mg, 693.88  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和 DIEA (179.36 mg, 1.39 mmol, 241.72  $\mu\text{L}$ , 2 eq)在 DCM (2 mL)中之混合物。將混合物升溫至  $25^\circ\text{C}$  並攪拌 1.5 小時。將反應混合物添加  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), 並用 EtOAc (15 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經過

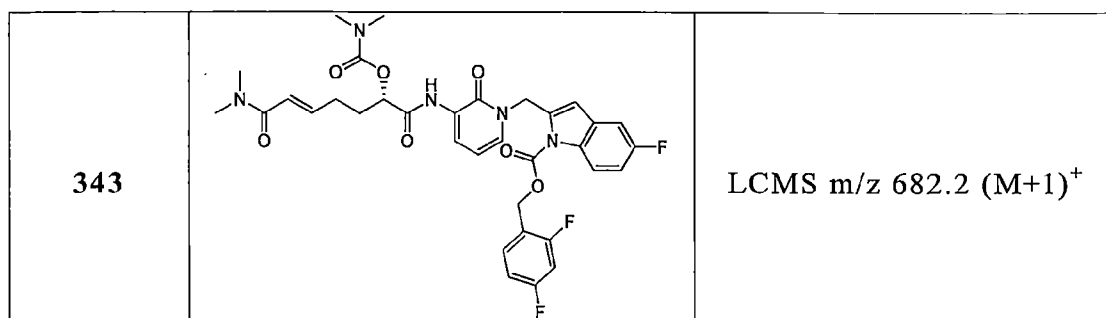
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈淺黃色固體之 5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]吡啶-1-甲酸甲基酯(I-424)(0.17 g)。

【0810】 在 30°C 下將 5-氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]吡啶-1-甲酸甲基酯(150 mg, 434.43  $\mu$ mol, 1 eq)加至 Pd/C (200 mg, 10%純度)在 EtOAc(5 mL)中之溶液，將反應在 H<sub>2</sub> (15psi)下於 30 °C 攪拌 15 min。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色油之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸甲基酯(I-425)(150 mg)，將其直接使用於下一步驟。

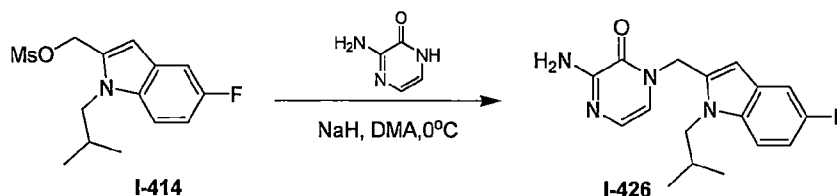
【0811】 在 30°C 下將 HATU (241.19 mg, 634.32  $\mu$ mol, 2 eq)加至 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸甲基酯(100 mg, 317.16  $\mu$ mol, 1 eq)和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(103.63 mg, 380.59  $\mu$ mol, 1.2 eq)和 DIEA (204.95 mg, 1.59 mmol, 276.21  $\mu$ L, 5 eq)在 DMF (3 mL)中之溶液，將反應在 30°C 下攪拌 12h。將反應混合物倒入水 20 mL 中並用 EtOAc 40 mL (20 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水 20 mL(10 mL x 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型 TLC 純化該油以產生油，將其凍乾以產生呈棕色固體之 2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸甲基酯(化合物 342)(33.3 mg, 17%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.84 - 2.02 (m, 2 H) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 2.75 - 2.84 (m, 6 H) 2.87 - 3.02 (m, 6 H) 4.01 (s, 3 H) 5.09 (dd, *J*=7.61, 4.52 Hz, 1 H) 5.50 (s, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 2 H) 6.57 - 6.69 (m, 1 H) 7.12 (td, *J*=9.26, 2.65 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=9.04, 2.65 Hz, 1 H) 7.45 (dd, *J*=6.95, 1.87 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*=9.04, 4.63 Hz, 1 H) 8.28 (dd, *J*=7.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.37 (s, 1 H)。

【0812】 根據關於實施例 46 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物

化合物	結構	LCMS 數據
-----	----	---------



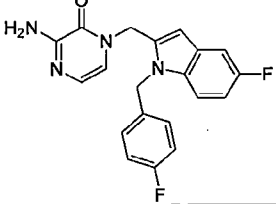
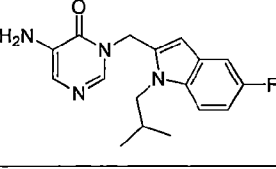
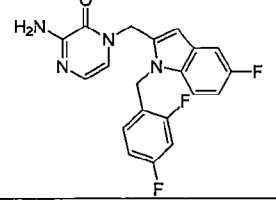
【0813】 中間物 I-426 的合成：



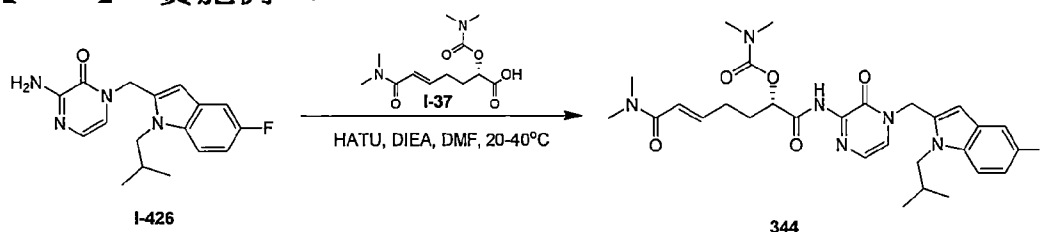
【0814】 在 0°C 下將 NaH (179.03 mg, 4.48 mmol, 60%純度)加至 3-胺基-1H-吡啶-2-酮(298.39 mg, 2.69 mmol)在 DMA (10 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 hr。將甲磺酸(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基酯(0.67 g, 2.24 mmol)加至混合物、和將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 hr。將反應混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)稀釋並用 EtOAc (5 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(5 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色膠之 3-胺基-1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-426)(0.2 g)。

【0815】 根據 I-426 中所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-427		LCMS m/z 287.2 (M+) <sup>+</sup>
I-428		LCMS m/z 349.2 (M+) <sup>+</sup>
I-429		LCMS m/z 313.2 (M+) <sup>+</sup>

<b>I-430</b>		LCMS m/z 367.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-431</b>		LCMS m/z 315.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-432</b>		LCMS m/z 385.2 (M+1) <sup>+</sup>

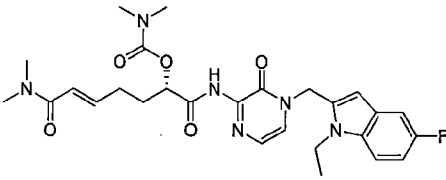
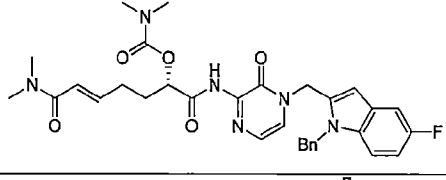
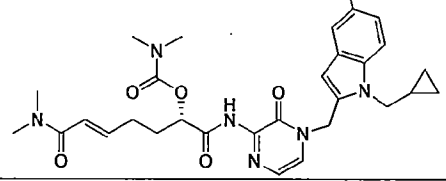
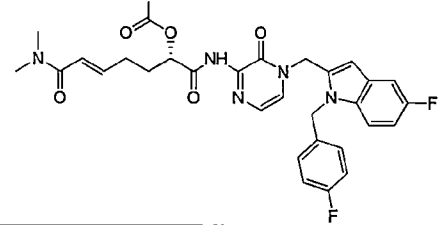
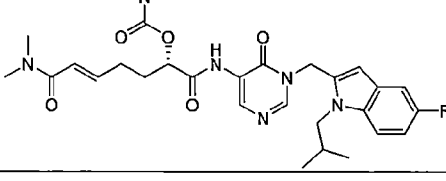
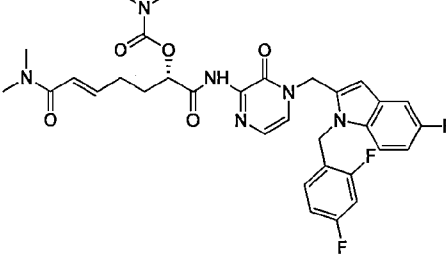
**【0816】 實施例 47：**



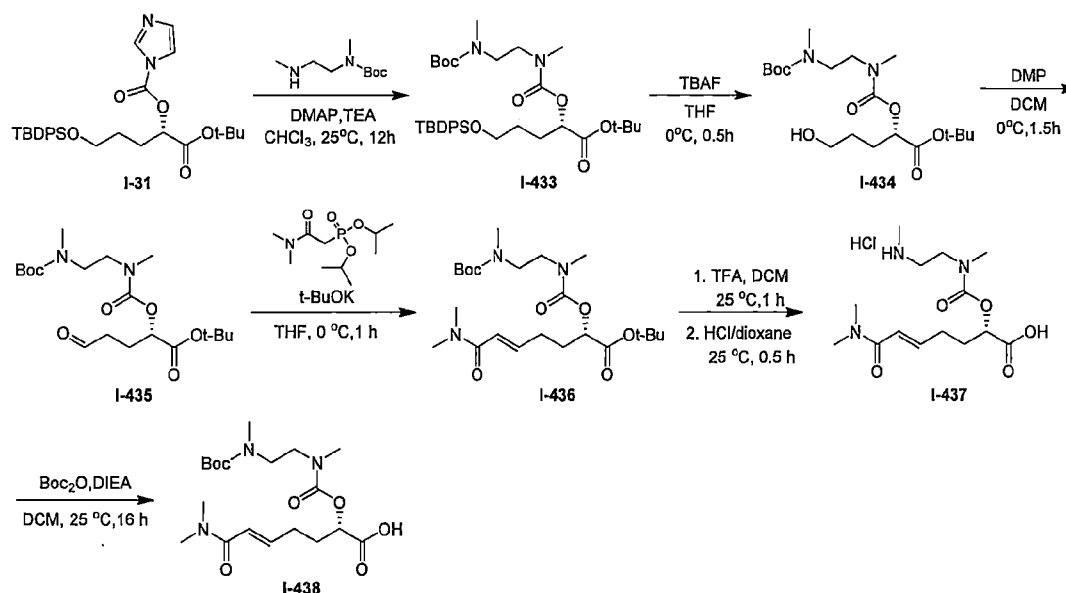
**【0817】** 在 20°C 下將 DIEA (164.45 mg, 1.27 mmol, 221.63 uL) 和 HATU (435.44 mg, 1.15 mmol) 加至 3-胺基-1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮 (0.2 g, 636.22 umol) 和 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (207.89 mg, 763.46 umol) 在 DMF (5 mL) 中之溶液。將混合物在 40°C 下攪拌 12 h。將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋並用 EtOAc (20 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (15 mL × 2) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法和製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之 N,N 二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 (化合物 344) (19.9 mg, 5% 產率)。LCMS m/z 569.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.99 (s, 1 H) 7.48 (dd, J=9.04, 4.41 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=4.63 Hz, 1 H) 7.26 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H) 6.66 (d, J=15.21 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=15.21 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 5.18 (s, 1 H) 4.03 (d, J=7.50 Hz, 2 H) 2.92 - 3.01 (m, 6

H) 2.79 - 2.85 (m, 6 H) 2.32 (s, 2 H) 1.83 - 2.09 (m, 2 H) 0.83 (dd, J=6.39, 2.21 Hz, 6 H)。

【0818】 根據關於**實施例 47** 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
345		LCMS m/z 541.2 (M+1) <sup>+</sup>
346		LCMS m/z 603.4 (M+1) <sup>+</sup>
347		LCMS : 567.2 (M+1) <sup>+</sup>
348		LCMS m/z 621.2 (M+1) <sup>+</sup>
349		LCMS m/z 569.3 (M+1) <sup>+</sup>
350		LCMS m/z 639.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0819】 中間物 I-438 的合成：



【0820】 在  $25^\circ\text{C}$  下將 N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺甲酸三級-丁基酯 (2.61 g, 13.89 mmol, 72.52  $\mu\text{L}$ )、DMAP (282.81 mg, 2.31 mmol) 和 TEA (3.51 g, 34.72 mmol, 4.83 mL) 加至 [(1S)-1-三級-丁氧羰基-4-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-丁基]咪唑-1-甲酸酯 (6.05 g, 11.57 mmol) 在  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) 中之溶液。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 12 h。設置兩批平行的反應器。將兩批平行的反應混合物合併並用飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 mL) 之溶液、鹽水 (80 mL) 洗滌和分離，將有機層在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油之 (2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-戊酸三級-丁基酯 (**I-433**) (8.2 g)。LCMS  $m/z$  665.4 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0821】 在  $25^\circ\text{C}$  下將 TBAF (1 M, 10.89 mL, 2 eq) 加至 (2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-[三級-丁基(二苯基)矽基]氧基-戊酸三級-丁基酯 (3.5 g, 5.44 mmol) 在 THF (22 mL) 中之溶液。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 h。將反應混合物在真空中濃縮以移除大部分的 THF，用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL) 之溶液稀釋並用 EtOAc (30 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (40 mL x 2) 洗滌，接著經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥和過濾並將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油之 (2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-羥基-戊酸三級-丁基酯 (**I-434**) (3.4 g)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.75 - 5.03 (m,

1 H), 3.68 (br s, 2 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 3.09 - 3.44 (m, 2 H), 2.80 - 3.05 (m, 5 H), 1.84 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 3 H), 1.39 - 1.48 (m, 18 H)。

【0822】 在 0°C 下將 DMP (1.82 g, 4.30 mmol, 1.33 mL) 加至 (2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-羥基-戊酸三級-丁基酯(2.9 g, 7.17 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h 並在 0°C 下將額外 DMP (1.82 g, 4.30 mmol, 1.33 mL) 加至反應混合物。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。將反應混合物過濾及將濾餅用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL x 3) 洗滌。將濾液用 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 mL) 之混合物溶液洗滌，分離並將有機層用鹽水(40 mL x 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈無色油之(2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(I-435)(1.4 g, 49%產率)。

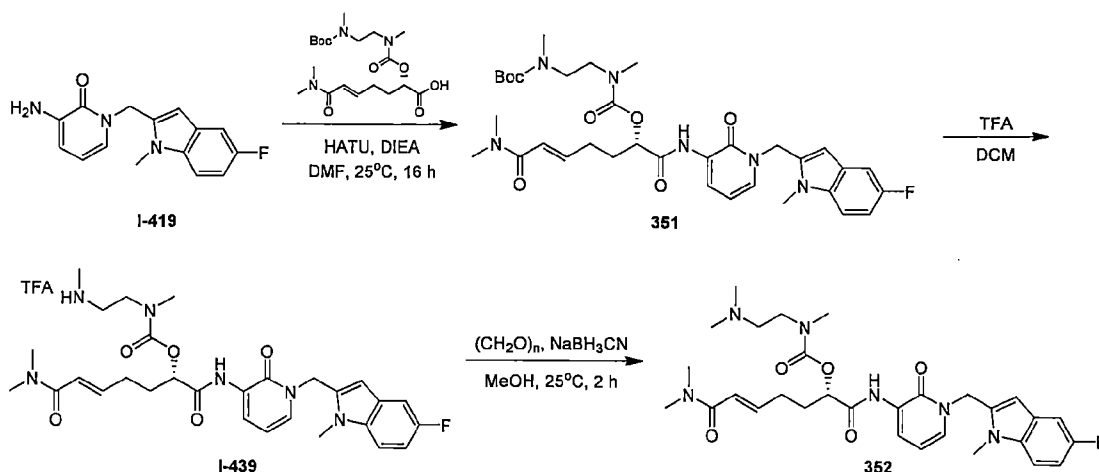
【0823】 在 0°C 下將 t-BuOK (292.74 mg, 2.61 mmol) 加至 2-二異丙氧基磷醯基-N,N-二甲基-乙醯胺(786.59 mg, 3.13 mmol) 在 THF (7 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。接著在 0°C 下將(2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(0.7 g, 1.74 mmol, 1 eq) 在 THF (4 mL) 中之溶液加至上述反應器。將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h。設置兩批平行的反應器。將兩批平行的反應混合物合併並倒入 NH<sub>4</sub>Cl (60 mL) 之冰水溶液中，用 EtOAc (50 mL x 3) 萃取和分離。將合併的有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在真空中濃縮以產生殘餘物。初步實驗的殘餘物和粗製產物藉由管柱層析法純化以產生呈無色油之(E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(I-436)(1.4 g, 85% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 - 6.91 (m, 1 H), 6.29 (br dd, *J*=15.10, 6.79 Hz, 1 H), 4.81 - 4.97 (m, 1 H), 3.16 - 3.59 (m, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 2.93 - 3.03 (m, 6 H), 2.90 (br s, 3 H), 2.33 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 1.40 - 1.51 (m, 18 H)。



【0824】 在 25°C 下將 TFA (13.20 g, 115.77 mmol, 8.57 mL) 加至 (E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(1.5 g, 3.18 mmol) 在 DCM (8 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生呈淺紅色油之 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-[甲基-[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基]氧基-7-側氧-庚-5-烯酸(1.37 g, 粗製, TFA 鹽)。將 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-[甲基-[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基]氧基-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(1.37 g, TFA) 和 HCl/二噁烷(8 M, 150.55 mL) 之混合物在 25°C 下攪拌 0.5 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生呈淺紅色油之 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-[甲基-[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基]氧基-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯 (I-437)(1.15 g, HCl 鹽)。LCMS m/z 316.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0825】 在 25°C 下將 Boc<sub>2</sub>O (1.43 g, 6.54 mmol, 1.50 mL) 和 DIEA (844.90 mg, 6.54 mmol, 1.14 mL) 加至 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-[甲基-[2-(甲胺基)乙基]胺甲醯基]氧基-7-側氧-庚-5-烯酸(1.15 g, 3.27 mmol, HCl) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物在真空中濃縮，用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2N, 25 mL) 稀釋並用 EtOAc (30 mL) 萃取。藉由 HCl 溶液(1 N) 將水相調整 pH=5，接著以 EtOAc (25 mL x 3) 萃取，用鹽水(40 mL x 2) 洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈淡黃色油之 (E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-438)(1.17 g, 86% 產率)。LCMS m/z 414.1 (M-1)<sup>+</sup>。

【0826】 實施例 48：



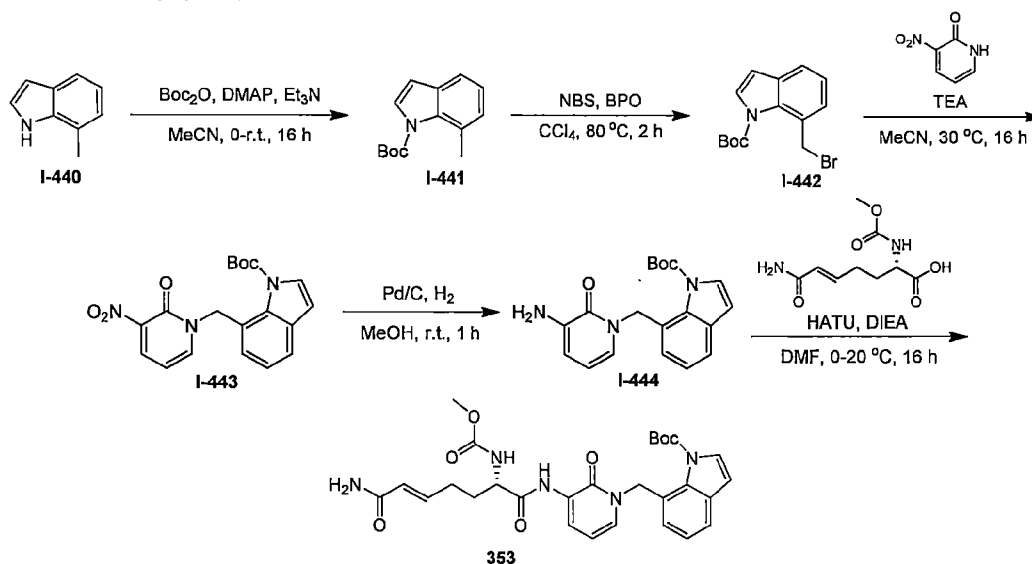
【0827】 在 25°C 下將 (E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基] 氧基-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (336.93 mg, 810.94  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (262.02 mg, 2.03 mmol, 353.13  $\mu\text{L}$ ) 和 HATU (308.34 mg, 810.94  $\mu\text{mol}$ ) 加至 3-胺基-1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮 (110 mg, 405.47  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (4 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL) 之飽和溶液稀釋並用 EtOAc (15 mL x 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (25 mL) 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈灰色固體之 N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 (化合物 351) (27 mg, 9% 產率)。LCMS  $m/z$  669.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0828】 在 25°C 下將 TFA (2.89 mg, 25.32  $\mu\text{mol}$ , 1.88  $\mu\text{L}$ ) 加至 N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 (30 mg, 44.86  $\mu\text{mol}$ ) 在 DCM (2 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將混合物在真空中濃縮以產生呈淺棕色油之 N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 (I-439) (35 mg, TFA 鹽)。

【0829】 在 25°C 下將 TEA (5.19 mg, 51.27  $\mu\text{mol}$ , 7.14  $\mu\text{L}$ ) 和聚甲醛 (4 mg) 加至 N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺

基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(35 mg, 51.27  $\mu\text{mol}$ , TFA)在 MeOH (2 mL)中之溶液。將反應混合物在 25°C 下攪拌 1 h。將  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (6.44 mg, 102.54  $\mu\text{mol}$ )加至反應混合物。將混合物在 25°C 下攪拌 1 h。藉由添加  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)將反應混合物淬滅並在真空中濃縮以移除大部分的 MeOH。接著將混合物用 EtOAc (4 mL x 3)萃取及將合併的有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 352)(6.6 mg, 21%產率)。LCMS  $m/z$  583.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.40 (br s, 1 H), 8.13-8.26 (m, 2 H), 7.45 (br d,  $J=3.53$  Hz, 2 H), 7.25 (br d,  $J=8.82$  Hz, 1 H), 6.93-7.03 (m, 1 H), 6.60-6.70 (m, 1 H), 6.3<sub>1</sub>-6.44 (m, 2 H), 6.27 (br d,  $J=7.72$  Hz, 1 H), 5.40 (br s, 2 H), 5.11 (br s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.98 (br s, 4 H), 2.83 (br s, 4 H), 2.38 (br d,  $J=6.17$  Hz, 1 H), 2.25-2.34 (m, 2 H), 2.18 (br d,  $J=16.32$  Hz, 6 H), 1.95 (br s, 2 H)。

【0830】 實施例 49：



【0831】 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.83 g, 8.38 mmol)加至 7-甲基-1H-吡啶 (1.0 g, 7.62 mmol)、DMAP (931 mg, 7.62 mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.31 g, 22.9 mmol)在 MeCN (20 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將混合物濃縮並將殘餘物用 EtOAc (100 mL)稀釋。將所得溶液用 HCl (20 mL, 1M)、 $\text{NaHCO}_3$

(20 mL, 1M)和鹽水(20 mL)洗滌。將有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈黃色油之 7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸三級-丁基酯(I-441)(1.7 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。

【0832】 將 NBS (615 mg, 3.46 mmol)加至 7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸三級-丁基酯(800 mg, 3.46 mmol)和 BPO (83.8 mg, 0.346 mmol)在  $\text{CCl}_4$  (10 mL)中之溶液。將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 2 h。將混合物濃縮並藉由矽膠層析法純化以產生呈黃色油之 7-(溴甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級-丁基酯(I-442)(1.1 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.52 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 1.68 (s, 9H)。

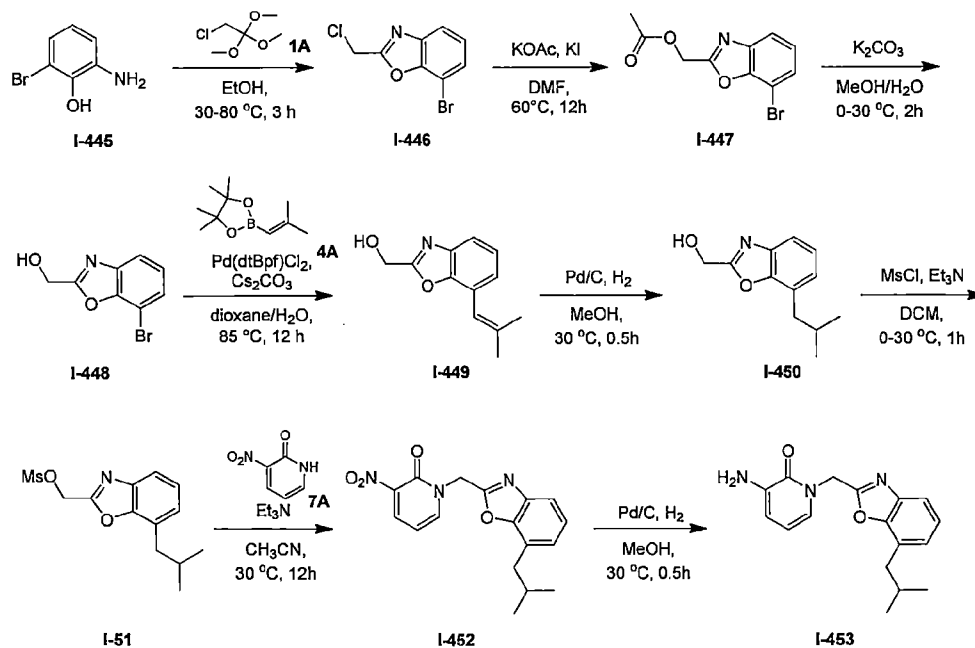
【0833】 將  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (444 mg, 3.21 mmol)加至 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(150 mg, 1.07 mmol)和 7-(溴甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級-丁基酯(332 mg, 1.07 mmol)在 DMF(5 mL)中之溶液。將混合物在  $30^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將混合物用 EtOAc (100 mL)稀釋並用鹽水(30 mL  $\times$  2)洗滌。將有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之三級-丁基 三級-丁基 7-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吲哚-1-甲酸 酯(tert-butyl tert-butyl 7-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxylate)(I-443)(300 mg, 76%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J = 7.6, 6.8$  Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 1.60 (s, 9H)。

【0834】 在  $\text{N}_2$  氛圍下將濕 Pd/C (100 mg, 10%純度)加至 7-((3-硝基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吲哚-1-甲酸三級-丁基酯(300 mg, 0.813 mmol)在 MeOH (10 mL)中之溶液。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi)下於  $20^\circ\text{C}$  攪拌

0.25 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之 7-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯(I-444)(300 mg)。

【0835】 在 0°C 下將 HATU (248 mg, 652 mmol) 和 DIPEA (168 mg, 1.30 mmol) 加至 (S,E)-7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (100 mg, 0.434 mmol) 和 7-((3-胺基-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯 (147 mg, 0.434 mmol) 在 DMF (2 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將所得溶液濃縮並藉由製備型 TLC 和製備型 HPLC 純化以產生呈白色固體之 7-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸 (S,E)-三級-丁基酯 (化合物 353) (6.6 mg, 2% 產率)。LCMS  $m/z$  552.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 6.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.59 (s, 9H)。

【0836】 中間物 I-453 的合成：



【0837】 在 30 °C 下將 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(4.32 g, 27.9 mmol) 滴加至 2-胺基-6-溴-酚(5.00 g, 26.6 mmol)在 EtOH (10 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 3 hr 及濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 7-溴-2-(氯甲基)苯并[d]呔啶(I-446)(6.10 g, 93%產率)。

【0838】 將 KOAc (2.09 g, 21.3 mmol)和 KI (236 mg, 1.42 mmol) 加至 7-溴-2-(氯甲基)苯并[d]呔啶(3.50 g, 14.2 mmol)在 DMF (20 mL)中之溶液。將混合物在 60°C 下攪拌 12 小時。將混合物用 EtOAc (40 mL)和鹽水 (50 mL)稀釋。將有機層在真空中濃縮以產生呈黃色油之乙酸(7-溴苯并[d]呔啶-2-基)甲基酯(I-447)(3.70 g, 96%產率)。

【0839】 在 0°C 下將 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.91 g, 35.5 mmol)加至乙酸(7-溴苯并[d]呔啶-2-基)甲基酯(4.00 g, 14.8 mmol)在 MeOH (36 mL)和 H<sub>2</sub>O (4 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 2 小時。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色固體之(7-溴苯并[d]呔啶-2-基)甲醇(I-448)(3.10 g, 92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.60-3.50 (s, 1H)。

【0840】 將 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.46 g, 22.9 mmol)和二-三級-丁基(環戊基)磷烷；二氯鈣；鐵(829 mg, 1.27 mmol)加至(7-溴苯并[d]呔啶-2-基)甲醇(2.90 g, 12.7 mmol)和 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(4.63 g, 25.4 mmol)在二噁烷(40 mL)和 H<sub>2</sub>O (8 mL)中之溶液。將混合物在 85°C 下攪拌 12 小時及濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈紅色油之(7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯并[d]呔啶-2-基)甲醇(I-449)(3.00 g)。

【0841】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (400 mg, 10%純度)加至(7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯并[d]呔啶-2-基)甲醇(1.00 g, 4.92 mmol)在 MeOH (20 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 氛圍下於 30°C 攪拌 30 min。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色油之(7-異丁基苯并[d]呔啶-2-基)甲醇(I-450)(1.00 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

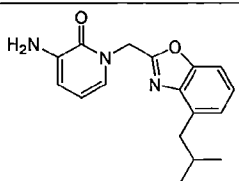
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.58 (dd,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

【0842】 在 0°C 下將 Et<sub>3</sub>N (986 mg, 9.74 mmol) 和 MsCl (660 mg, 5.76 mmol) 加至 (7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲醇 (1.00 g, 4.87 mmol) 在 DCM (10 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時及濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸(7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲基酯(I-451) (900 mg, 65% 產率)。

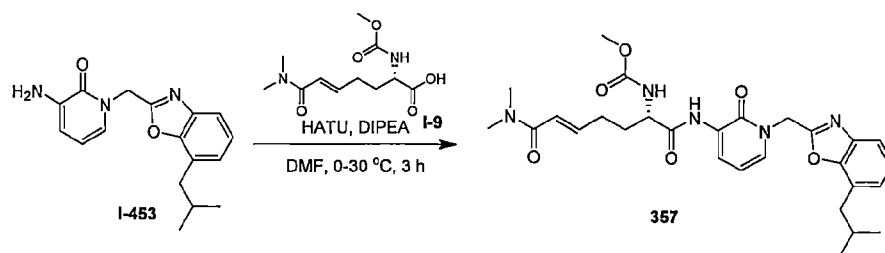
【0843】 將 Et<sub>3</sub>N (644 mg, 6.36 mmol) 加至甲磺酸(7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲基酯 (900 mg, 3.18 mmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (668 mg, 4.77 mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 小時及濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-452) (300 mg, 29% 產率)。

【0844】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (100 mg, 10% 純度) 加至 1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (300 mg, 917  $\mu$ mol) 在 MeOH (10 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 30°C 攪拌 0.5 h。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色油之 3-胺基-1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基) 甲基) 吡啶-2(1H)-酮(I-453) (220 mg, 81% 產率)。

【0845】 根據關於 I-453 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-454		LCMS m/z 298.0 (M+1) <sup>+</sup>

【0846】 實施例 50：

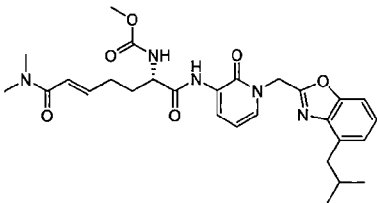
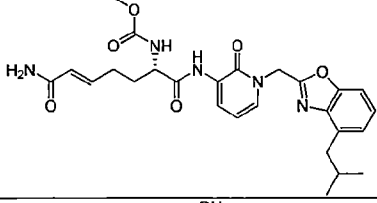
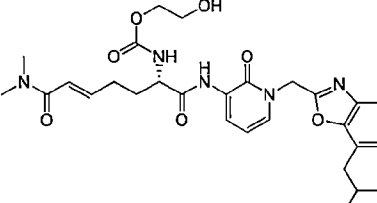


【0847】 在 0°C 下將 DIPEA (143 mg, 1.11 mmol) 和 HATU (352 mg, 925  $\mu\text{mol}$ ) 加至 3-胺基-1-((7-異丁基苯并[d]呔唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (110 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) 和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸 (191 mg, 740  $\mu\text{mol}$ ) 在 DMF (3 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 3 h。將所得溶液用 EtOAc (30 mL) 稀釋並用鹽水 (20 mL  $\times$  2) 洗滌。將有機相在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 和製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 (7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]呔唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 (S,E)-甲基酯 (化合物 357) (15.0 mg, 7% 產率)。LCMS  $m/z$  538.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

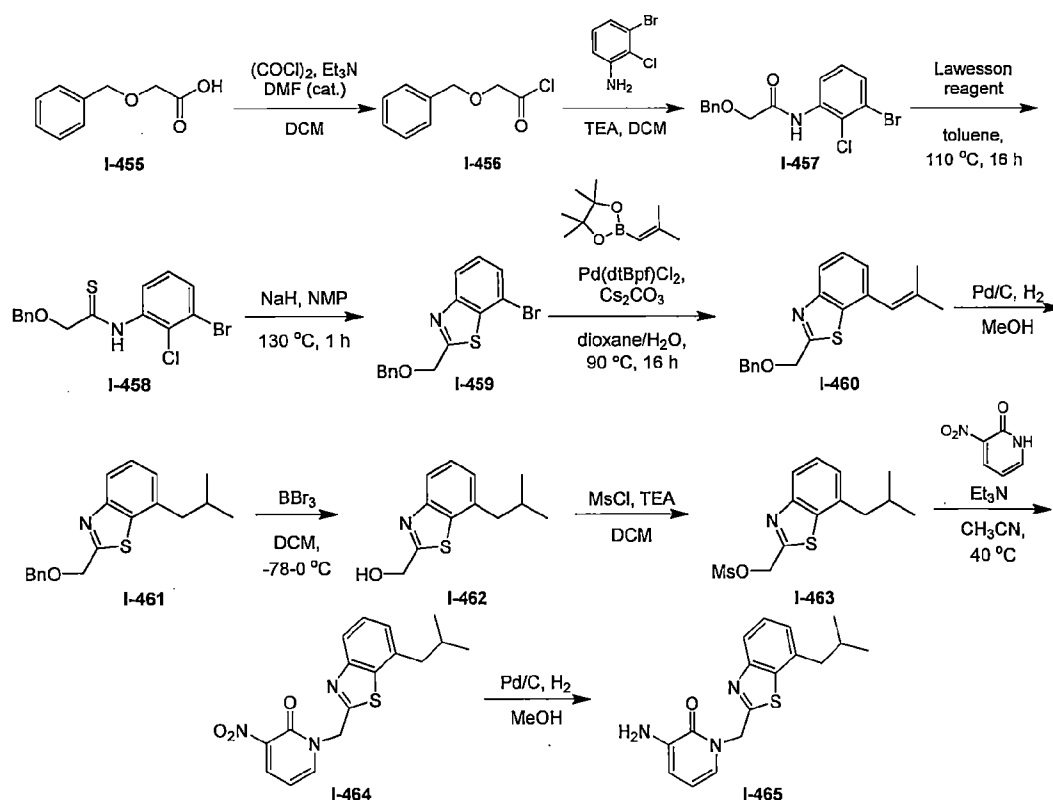
【0848】 根據實施例 50 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
359		LCMS $m/z$ 510.0 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>



360		LCMS m/z 538.2 (M+) <sup>+</sup>
361		LCMS m/z 510.2 (M+) <sup>+</sup>
362		LCMS m/z 568.1 (M+) <sup>+</sup>

【0849】 中間物 I-465 的合成：



【0850】 在  $0^\circ\text{C}$  下將  $(\text{COCl})_2$  (28.64 g, 225 mmol) 加至 2-苯甲氧基乙酸 (25.0 g, 150 mmol) 和  $\text{DMF}$  (219 mg, 3.01 mmol) 在  $\text{DCM}$  (250 mL) 中之溶液。將混合物在  $20^\circ\text{C}$  下攪拌 2 hr。將所得溶液在減壓下於  $20^\circ\text{C}$  濃縮以產

生呈無色油之 2-苯甲氧基乙醯氯(**I-456**)(60.0 g, 粗製, 二批), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0851】 在 0°C 下將 2-(苯甲氧基)乙醯氯(29.6 g, 144 mmol)加至 3-溴-2-氯-苯胺(17.5 g, 84.7 mmol)和 Et<sub>3</sub>N (17.1 g, 169 mmol)在 DCM (50 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 16 hr。將所得溶液在 0°C 下用冰-水(100 mL)淬滅, 並用 DCM(300 mL × 3)萃取。將合併的有機層用檸檬酸溶液(10%, 300 mL × 2)和鹽水(300 mL × 2)洗滌。將有機相經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以提供 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯苯基)乙醯胺(**I-457**)(80.0 g, 粗製, 兩批), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 353.9, 355.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0852】 將 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-硫酮基-1,3,2,4 二硫雜二磷雜環丁烷(dithiadiphosphetane)(41.0 g, 101 mmol)加至 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯苯基)乙醯胺(40.0 g, 112 mmol)在甲苯(500 mL)中之溶液。將混合物在 110°C 下攪拌 16 hr。將所得懸浮液過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈綠色固體之 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯苯基)乙硫醯胺(**I-458**)(52.0 g)。LCMS m/z 371.8 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.48 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

【0853】 在 20°C 下將 NaH (5.89 g, 147 mmol)加至 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯苯基)乙硫醯胺(42.0 g, 113 mmol)在 NMP (400 mL)中之溶液。將混合物在 130°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液用水(800 mL)稀釋並用 EtOAc (800 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(800 mL × 4)洗滌, 經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈棕色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-7-溴苯并[d]噻唑(**I-459**)(26.0 g, 69%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 6H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (s, 2H)。

【0854】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將二-三級-丁基(環戊基)磷烷；二氯鈣；鐵(1.33 g, 2.03 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-7-溴苯并[d]噻唑(6.80 g, 20.3 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(9.26 g, 50.88 mmol)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.3 g, 40.7 mmol)在二噁烷(100 mL)/H<sub>2</sub>O (10.0 mL)中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 16 hr。將所得溶液用水(200 mL)稀釋並用 EtOAc (300 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(300 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-7-(2-甲基丙-1-烯基)苯并[d]噻唑(I-460)(3.80 g, 60 %產率)。LCMS m/z 310.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0855】 將 Pd/C (400 mg, 12.3 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-7-(2-甲基丙-1-烯基)苯并[d]噻唑(3.80 g, 12.3 mmol)在 MeOH (40 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)氛圍下於 25°C 攪拌 2 天。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以提供呈黃色油之 2-((苯甲氧基)-甲基)-7-異丁基苯并[d]噻唑(I-461)(3.50 g, 91%產率)。LCMS m/z 312.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0856】 在 -78°C 下將 BBr<sub>3</sub> (5.63 g, 22.48 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-7-異丁基苯并[d]噻唑(3.50 g, 11.24 mmol)在 DCM (40 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 -78°C 攪拌 1.5 h。將反應混合物在 -78°C 下用水(20 mL)淬滅，並用 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL × 2)洗滌，用(30 mL × 2)洗滌和經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之(7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)-甲醇(I-462)(2.00 g, 80%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

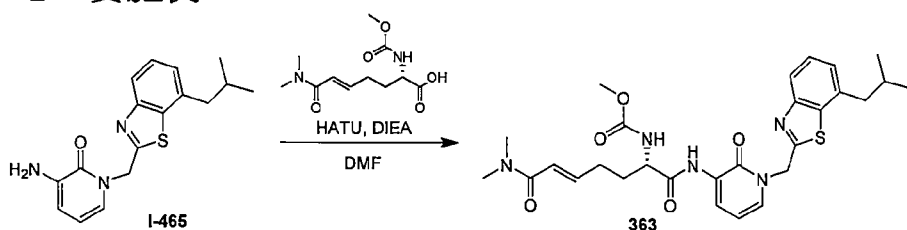
【0857】 在 0°C 下將 MsCl (1.55 g, 13.56 mmol)加至(7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲醇(2.00 g, 9.04 mmol)和 TEA (1.83 g, 18.08 mmol)在 DCM(30.0 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 1.5 hr。將反應混合物用

鹽水(20 mL)稀釋並用 DCM(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生 3.00 g 的甲磺酸(7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(I-463)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

**【0858】** 在 0°C 下將甲磺酸(7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(3.00 g, 9.02 mmol)加至 Et<sub>3</sub>N (1.83 g, 18.0 mmol)和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(1.90 g, 13.5 mmol)在 MeCN (40 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物用水(60 mL)稀釋並用 EtOAc (80 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL × 2)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以提供呈黃色油之 1-((7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-464)(900 mg, 29%產率)。LCMS m/z 305.1 (M+1)<sup>+</sup>。

**【0859】** 將 Pd/C (100 mg, 2.62 mmol)加至 1-((7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(900 mg, 2.62 mmol)在 MeOH (20 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 25°C 攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 3-胺基-1-((7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-465)(780 mg, 95%產率)。LCMS m/z 314.0 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

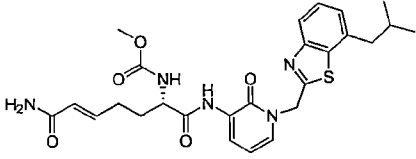
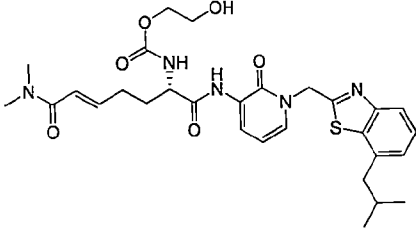
**【0860】 實施例 51 :**



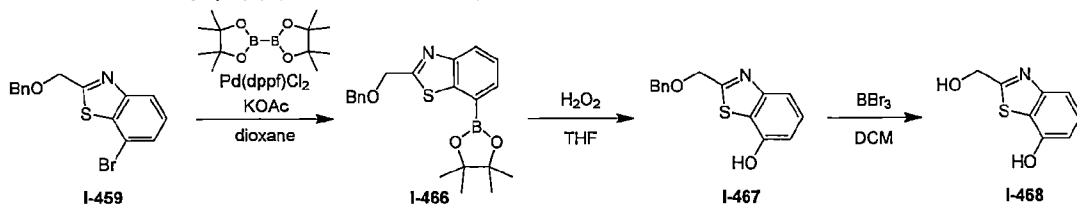
**【0861】** 在 0°C 下將 HATU (146 mg, 383 μmol)和 DIPEA (124 mg, 957 μmol, 167 μL)加至(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(124 mg, 479 μmol)和 3-胺基-1-((7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡

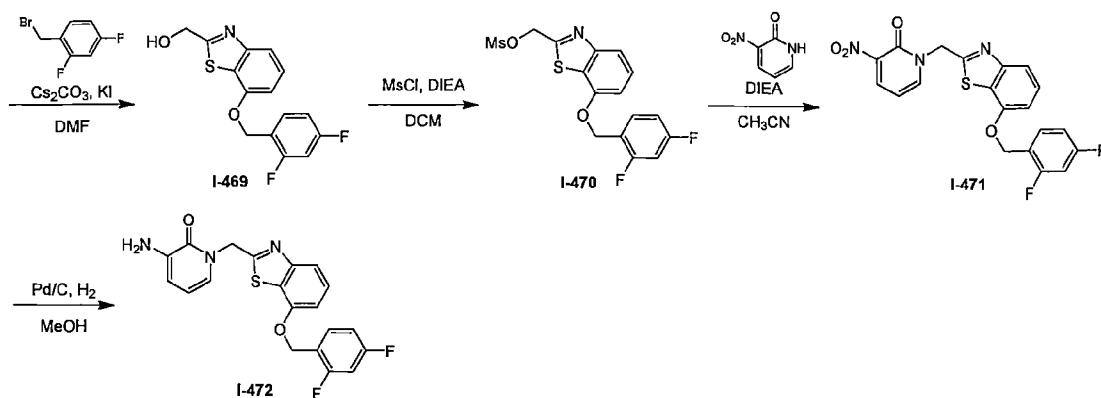
啖-2(1H)-酮(100 mg, 319  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (3 mL)中之溶液。將溶液在 25°C 下攪拌 16 h。將所得溶液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 363)(16.6 mg, 9%產率)。LCMS  $m/z$  554.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 5.67-5.55 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0862】 根據實施例 51 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
364		LCMS $m/z$ 526.4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
365		LCMS $m/z$ 584.4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【0863】 中間物 I-472 的合成：





【0864】 將 2-((苯甲氧基)甲基)-7-溴苯并[d]噻唑(3 g, 8.9 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(dioxaborolane)(3.4 g, 13.5 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (656 mg, 897  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{KOAc}$  (1.8 g, 17.9 mmol)在二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣並用  $\text{N}_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 2 h。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-((苯甲氧基)甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯并[d]噻唑(I-466)(3.1 g)。LCMS  $m/z$  382 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【0865】 在  $0^\circ\text{C}$  下將  $\text{H}_2\text{O}_2$  (9.2 g, 81.3 mmol, 7.8 mL, 30%純度)滴加至 2-((苯甲氧基)甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolan)-2-基)苯并[d]噻唑(3.1 g, 8.1 mmol)在 THF (30 mL)中之溶液。將混合物在  $35^\circ\text{C}$  下攪拌 2 h。將反應混合物用飽和  $\text{NaHSO}_3$  (50 mL)淬滅並在  $35^\circ\text{C}$  下攪拌 30 min。將所得溶液用 DCM (50 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈白色固體之 2-((苯甲氧基)甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(I-467)(2.6 g)。LCMS  $m/z$  272.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【0866】 在  $-78^\circ\text{C}$  下將  $\text{BBr}_3$  (2.8 g, 11.3 mmol)在 DCM (5 mL)中之溶液加至 2-((苯甲氧基)甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(2.1 g, 7.6 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 2 h。將所得溶液在  $-78^\circ\text{C}$  下用水(20 mL)淬滅並用  $\text{EtOAc}$ (50 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及在減壓下濃縮以產生殘餘物 1。將水相在真空中濃縮以產生殘餘物 2。

藉由管柱層析法純化殘餘物 1 和殘餘物 2 以產生呈黃色固體之 2-(羥甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(**I-468**)(400 mg)。LCMS m/z 182 (M+1)<sup>+</sup>。

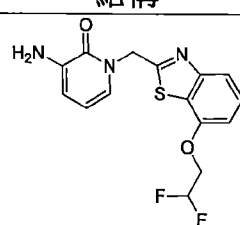
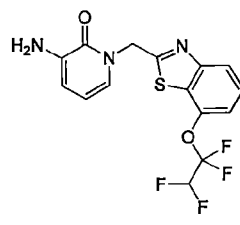
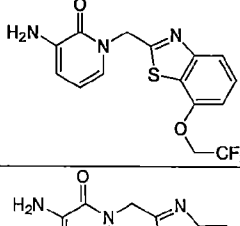
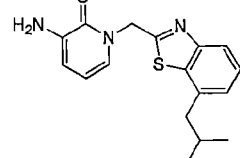
【0867】 將 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g, 3.3 mmol)和 KI (275 mg, 1.7 mmol)加至 2-(羥甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(300 mg, 1.7 mmol)和 1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(446 mg, 2.2 mmol)在 DMF(5 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將反應混合物用水(10 mL)稀釋並用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲醇(**I-469**)(600 mg)。LCMS m/z 308 (M+1)<sup>+</sup>。

【0868】 在 0°C 下將 DIPEA (336 mg, 2.6 mmol)和 MsCl (194 mg, 1.69 mmol)加至(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲醇(400 mg, 1.3 mmol)在 DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 1 h。將反應混合物在 0°C 下用水(10 mL)淬滅，並用 DCM(10 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(**I-470**)(260 mg)。LCMS m/z 386 (M+1)<sup>+</sup>。

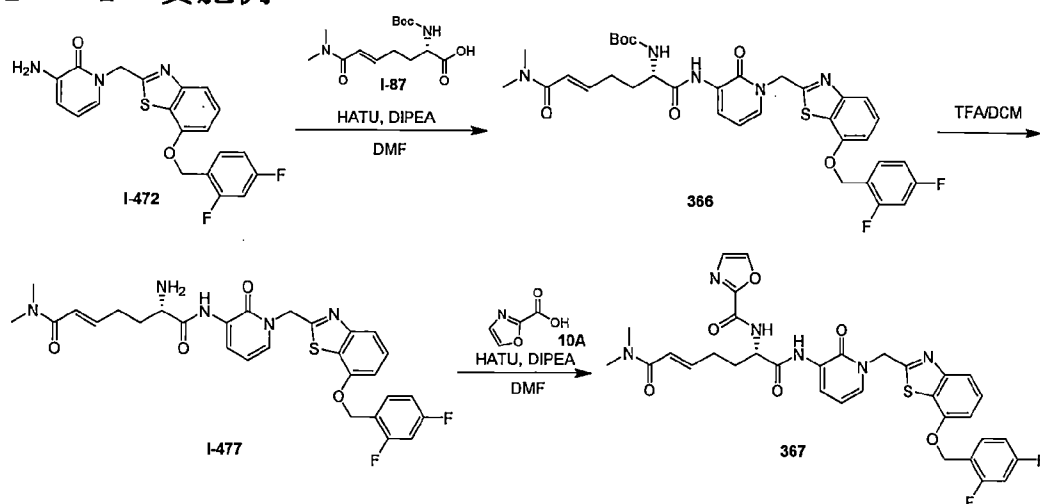
【0869】 將 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(123 mg, 877 μmol)和 DIPEA (174 mg, 1.4 mmol)加至甲磺酸(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(260 mg, 674 μmol)在 CH<sub>3</sub>CN (4 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(**I-471**)(300 mg)。LCMS m/z 430 (M+1)<sup>+</sup>。

【0870】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (10%, 30 mg)加至 1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(300 mg, 698.6 μmol)在 MeOH (10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗三次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 30°C 攪拌 20 min。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-472**)(120 mg)。LCMS m/z 400 (M+1)<sup>+</sup>。

【0871】 根據關於 I-472 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-473		LCMS m/z 338.0 (M+1) <sup>+</sup>
I-474		LCMS m/z 373.9 (M+1) <sup>+</sup>
I-475		LCMS m/z 356.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-476		LCMS m/z 314.0 (M+1) <sup>+</sup>

【0872】 實施例 52 :



【0873】 在 0°C 下將 HATU (223 mg, 586 μmol) 和 DIPEA (113 mg, 878 μmol) 加至 3-氨基-1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (130 mg, 293 μmol) 和 (S,E)-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二



甲胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(176 mg, 586  $\mu\text{mol}$ )在 DMF(3 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物用水(15 mL)稀釋並用 EtOAc (10 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL  $\times$  3)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，及在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 和製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-三級-丁基酯(化合物 366)(18 mg)。LCMS  $m/z$  682.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

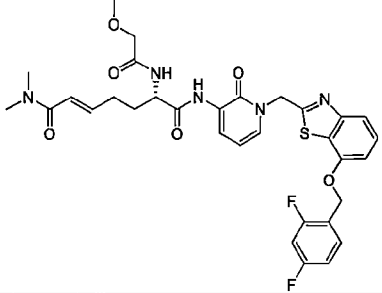
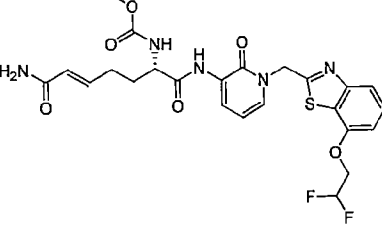
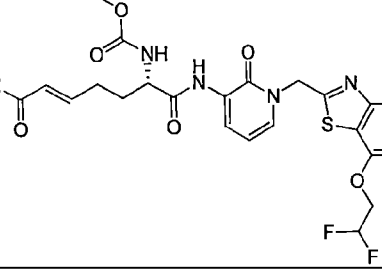
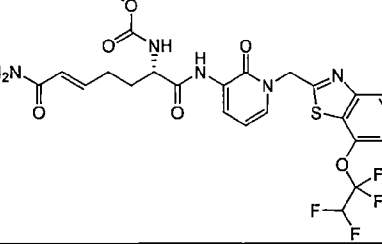
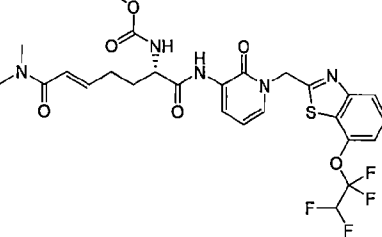
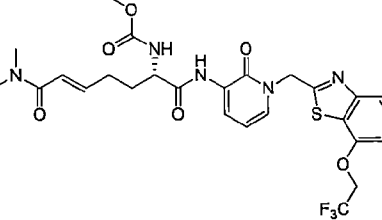
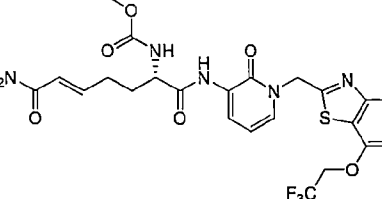
【0874】 在 0°C 下將 TFA (1.5 g, 13.5 mmol, 1.00 mL)加至(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-三級-丁基酯(73 mg, 107  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將混合物在真空中濃縮以產生呈棕色油之(S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(I-477)(62 mg) LCMS  $m/z$  582.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

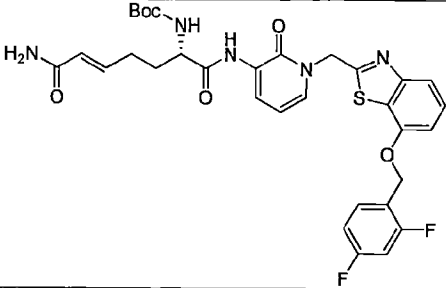
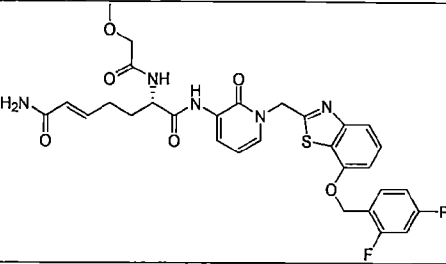
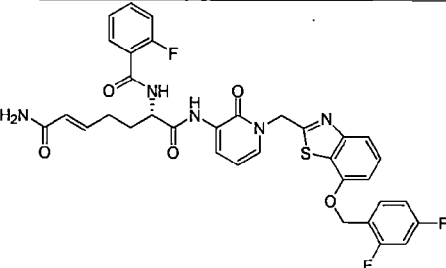
【0875】 在 0°C 下將 HATU (81 mg, 213  $\mu\text{mol}$ )、DIPEA (41 mg, 320  $\mu\text{mol}$ )和(S,E)-6-胺基-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺(62 mg, 106  $\mu\text{mol}$ )加至噁唑-2-甲酸(18 mg, 160  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (2 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 2 h。將混合物濃縮並藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈淺綠色固體之(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(噁唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺(化合物 367)(39 mg)。LCMS  $m/z$  677.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H), 9.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.31

(s, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.35-2.16 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 2H)。

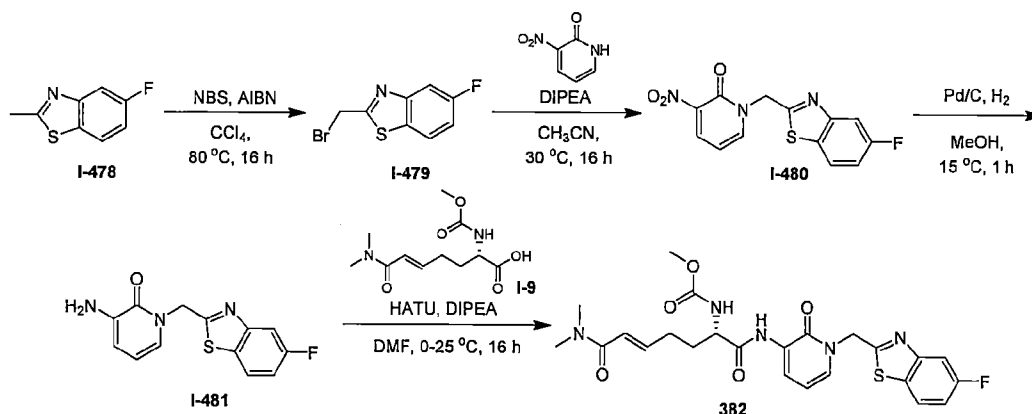
【0876】 根據實施例 52 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
368		LCMS m/z 728.2 (M+1) <sup>+</sup>
369		LCMS m/z 704.2 (M+1) <sup>+</sup>
370		LCMS m/z 612.2 (M+1) <sup>+</sup>
371		LCMS m/z 640.2 (M+1) <sup>+</sup>

372		LCMS m/z 654.2 (M+1) <sup>+</sup> ◦
373		LCMS m/z 550.1 (M+1) <sup>+</sup>
374		LCMS m/z 578.2 (M+1) <sup>+</sup>
375		LCMS m/z 586.2 (M+1) <sup>+</sup> ◦
376		LCMS m/z 614.1 (M+1) <sup>+</sup>
377		LCMS m/z 596.2 (M+1) <sup>+</sup> ◦
378		LCMS m/z 568.1 (M+H) <sup>+</sup>

379		LCMS m/z 654.2 (M+) <sup>+</sup>
380		LCMS m/z 626.2 (M+) <sup>+</sup>
381		LCMS m/z 676.1 (M+) <sup>+</sup>

## 【0877】 實施例 53 :



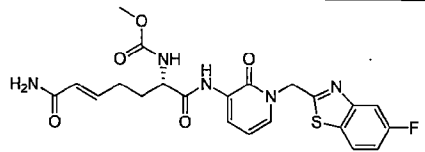
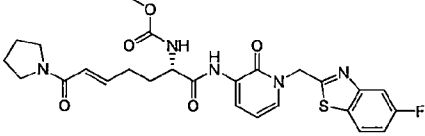
【0878】 將 5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑(1 g, 5.98 mmol)、NBS (958 mg, 5.38 mmol)、AIBN(250 mg, 1.52 mmol)在 CCl<sub>4</sub> (25 mL)中之混合物脫氣並用 N<sub>2</sub> 沖洗 3 次, 及接著將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 80°C 攪拌 16 h。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法和製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(溴甲基)-5-氟苯并[d]噻唑(I-479)(0.24 g, 0.917 mmol, 15%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83-7.79 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.79 (s, 2H)。

【0879】 將 DIPEA (237 mg, 1.83 mmol) 加至 2-(溴甲基)-5-氟苯并[d]噻唑(240 mg, 0.917 mmol) 和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(193 mg, 1.38 mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (5 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。將反應在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(**I-480**)(240 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H)。

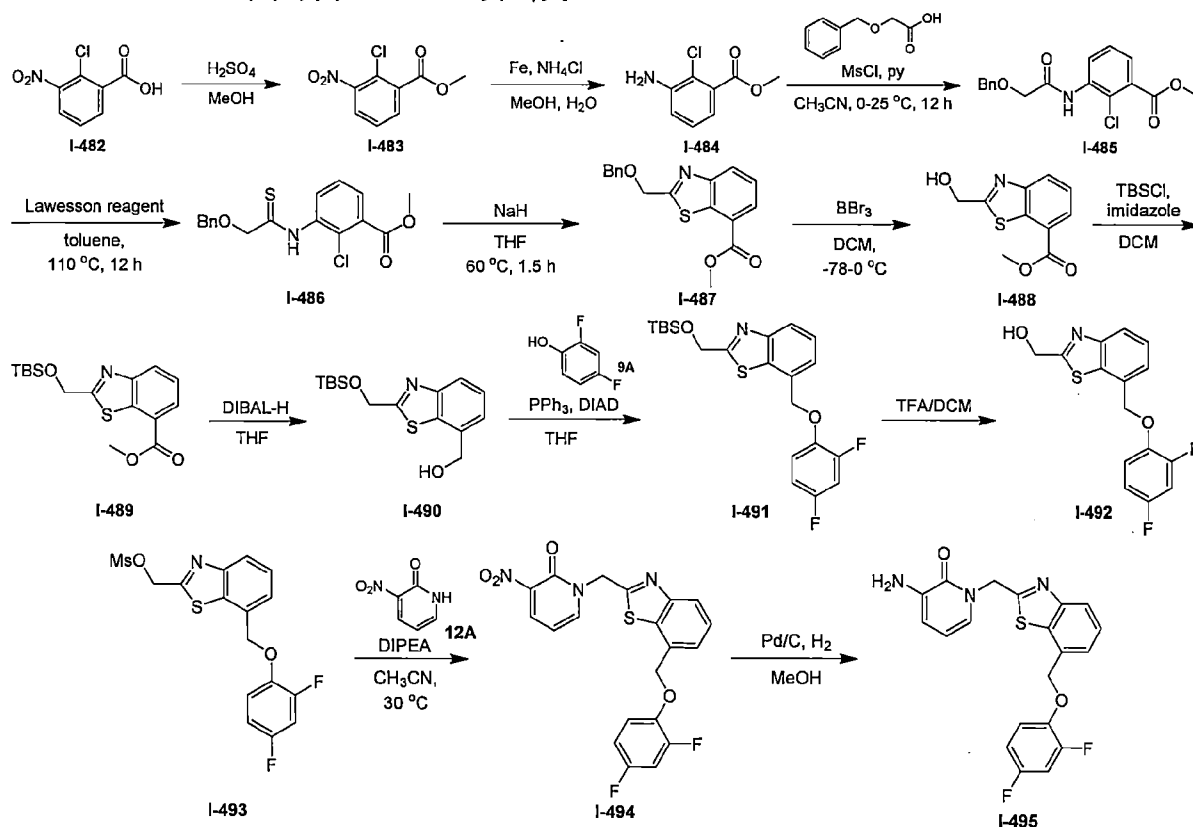
【0880】 將濕 Pd/C (100 mg, 10%純度) 加至 1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(240 mg, 0.786 mmol) 在 MeOH(50 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 15°C 攪拌 0.5 h。將所得懸浮液過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-481**)(160 mg)。LCMS *m/z* 276.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0881】 在 0°C 下將 HATU (276 mg, 0.726 mmol) 和 DIPEA (141 mg, 1.09 mmol) 加至 3-胺基-1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.363 mmol) 和 (S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(113 mg, 0.436 mmol) 在 DMF(5 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 (7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 **382**)(133.8 mg, 70%產率)。LCMS *m/z* 516.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.34 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.45-6.30 (m, 2H), 5.69-5.54 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.94-1.61 (m, 2H)。

【0882】 根據關於實施例 53 所述之程序使用適當的試劑製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
383		LCMS m/z 488.1 (M+) <sup>+</sup>
384		LCMS m/z 542.1 (M+) <sup>+</sup>

【0883】 中間物 I-495 的合成：



【0884】 將 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9.20 g, 93.8 mmol) 加至 2-氯-3-硝基苯甲酸 (25.0 g, 124 mmol) 在 MeOH (200 mL) 中之溶液。將混合物在 60 °C 下攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮並用 EtOAc (100 mL) 稀釋，用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL) 洗滌。將有機相濃縮以產生殘餘物。藉由 MPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-氯-3-硝基苯甲酸甲基酯 (I-483) (25.0 g)。

【0885】 將 Fe (29.8 g, 533 mmol)和 NH<sub>4</sub>Cl (45.7 g, 853 mmol)加至 2-氯-3-硝基苯甲酸甲基酯(23.0 g, 107 mmol)在 MeOH (100 mL)和 H<sub>2</sub>O (20 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物濾掉及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-胺基-2-氯苯甲酸甲基酯(I-484)(19.0 g)。

【0886】 將吡啶(32.4 g, 409 mmol)和 MsCl (18.4 g, 161 mmol)加至 2-苯甲氧基乙酸(18.7 g, 113 mmol)和 3-胺基-2-氯苯甲酸甲基酯(19.0 g, 102 mmol)在 CH<sub>3</sub>CN (100 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-(2-(苯甲氧基)乙醯胺基)-2-氯苯甲酸甲基酯(I-485)(30.0 g)。

【0887】 將勞森試劑(2.42 g, 5.99 mmol)加至 3-(2-(苯甲氧基)乙醯胺基)-2-氯苯甲酸甲基酯(2.00 g, 5.99 mmol)在甲苯(20 mL)中之溶液。將混合物在 110°C 下攪拌 12 小時。將混合物在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 3-(2-(苯甲氧基)乙硫醯胺基)-2-氯苯甲酸甲基酯(I-486)。

【0888】 在 0°C 下將 NaH (1.1 g, 27.5 mmol, 60%純度)加至 3-[(2-苯甲氧基乙硫醯基)胺基]-2-氯-苯甲酸甲基酯(7.5 g, 21.4 mmol)在 THF (30 mL)中之溶液。將混合物在 60°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用水(100 mL)淬滅並用乙酸乙酯(120 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-((苯甲氧基)甲基)苯并[d]噻唑-7-甲酸甲基酯(I-487)(2.5 g)。

【0889】 將 BBr<sub>3</sub> (5.6 g, 22.3 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)苯并[d]噻唑-7-甲酸甲基酯(3.5 g, 11.1 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在 -70°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用水(100 mL)接著飽和 NaHCO<sub>3</sub> (80 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(羥甲基)-1,3-苯并噻唑-7-甲酸甲基酯(I-488)(2.0 g)。

【0890】 將咪唑(731 mg, 10.7 mmol)和 TBS-Cl (1.6 g, 10.7 mmol) 加至 2-(*tert*-丁基)-1,3-苯并噁唑-7-甲酸甲基酯(2.0 g, 8.9 mmol)在 DCM (30 mL)中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用水(100 mL)淬滅並用 DCM(100 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并[d]噁唑-7-甲酸甲基酯 (**I-489**)(2.4 g)。

【0891】 在 -70°C 下將 DIBAL-H (1 M, 5.9 mL)加至 2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并[d]噁唑-7-甲酸甲基酯(1.0 g, 2.9 mmol)在 THF (3.0 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物用飽和 NH<sub>4</sub>Cl (80 mL)和酒石酸鈉鉀四水合物(80 mL)淬滅。將混合物在 20°C 下攪拌 0.5 h。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并[d]噁唑-7-基)甲醇(**I-490**)(500 mg)。

【0892】 在 0°C 下將 PPh<sub>3</sub> (406 mg, 1.6 mmol)接著 DIAD (313 mg, 1.6 mmol)加至(2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯并[d]噁唑-7-基)甲醇 (400 mg, 1.3 mmol)和 2,4-二氟酚(201 mg, 1.6 mmol)在 THF (10 mL)中之溶液。將混合物在 0-20°C 下攪拌 1 hr。將所得溶液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噁唑(**I-491**)(400 mg)。

【0893】 將 TFA (3.0 mL)加至 2-(((*tert*-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噁唑(440 mg, 1.0 mmol)在 DCM (2.0 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 10 h。將反應混合物濃縮以產生呈黃色油之(7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)甲醇(**I-492**)(319 mg)。LCMS m/z 308.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0894】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 0°C 將 MsCl (253 mg, 2.2 mmol)和 DIPEA (286 mg, 2.2 mmol)一次全部加至(7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2-

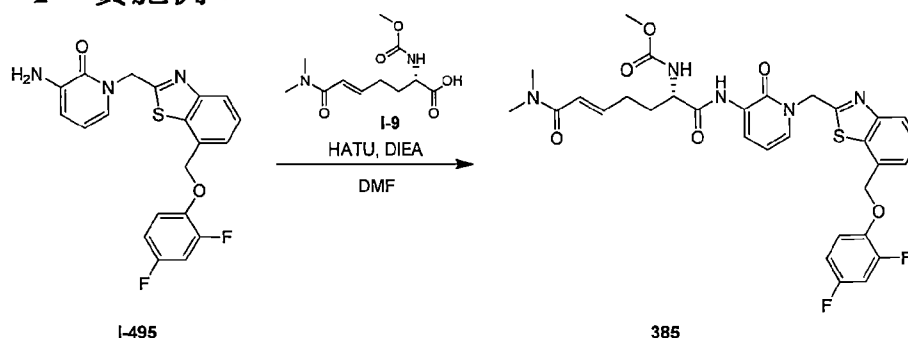


基)甲醇(340 mg, 1.1 mmol)在 DCM (10.0 mL)中之混合物。將混合物在 0-30 °C 下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中。將所得溶液用乙酸乙酯 (80 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之甲磺酸(7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(I-493)(420 mg)。

【0895】 在 30°C 下將 DIPEA (79 mg, 614 μmol)一次全部加至甲磺酸(7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(100 mg, 306 μmol)和 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(64 mg, 460 μmol)在 DMF (1.0 mL)中之混合物。將混合物在 70°C 下攪拌 10 h。將反應混合物加水(80 mL)淬滅並用乙酸乙酯(80 mL × 2)萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-((7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-494)(120 mg, 271 μmol)。LCMS m/z 430.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0896】 將 Pd/C (30 mg, 10%水分)加至 1-((7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(80 mg, 186 μmol)在 MeOH (10 mL)中之溶液。將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 20°C 攪拌 1 hr。過濾之後，將濾液濃縮以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-[[7-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]-1,3-苯并噻唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-495)(70 mg)。LCMS m/z 400.0 (M+1)<sup>+</sup>。

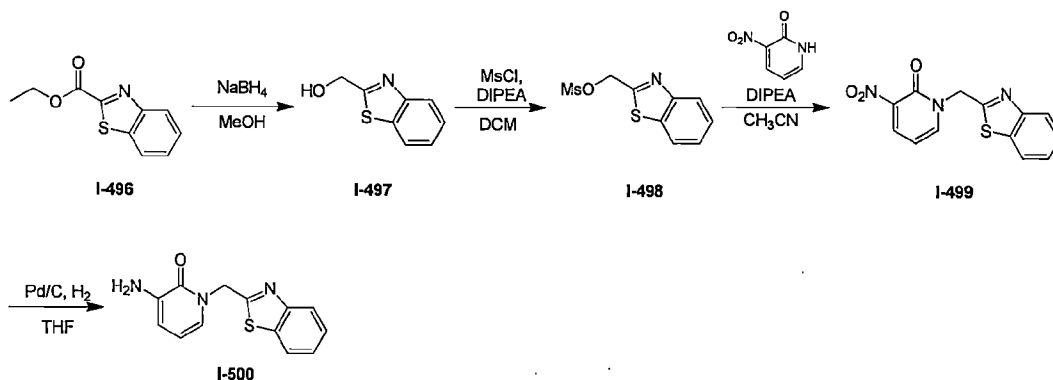
【0897】 實施例 54 :



【0898】 將 HATU (100 mg, 263 μmol)和 DIPEA (68 mg, 525 μmol)加至 3-胺基-1-((7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(70 mg, 175 μmol)和(S,E)-7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-

側氧庚-5-烯酸(68 mg, 263  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (1.0 mL)中之溶液。將混合物在 0-20°C 下攪拌 10 h。藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之 (1-((1-((7-((2,4-二氟苯氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯 (S,E)-甲基酯(化合物 385)(35 mg, 53  $\mu\text{mol}$ )。LCMS  $m/z$  640.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.69-6.56 (m, 1H), 6.43-6.31 (m, 2H), 5.70-5.57 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H)。

【0899】 中間物 I-500 的合成：



【0900】 將 NaBH<sub>4</sub> (1.0 g, 26.5 mmol)加至苯并[d]噻唑-2-甲酸乙基酯 (2.5 g, 12.1 mmol)在 MeOH(10 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。用 HCl (1M)將殘餘物之 pH 調整至 4~5 和將生成物用 EtOAc (20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之苯并[d]噻唑-2-基甲醇(I-497)(2.0 g)。LCMS  $m/z$  166.0( $M+1$ )<sup>+</sup>。

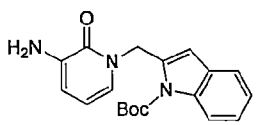
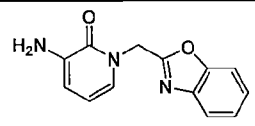
【0901】 在 0°C 下將 DIPEA (3.91 g, 30.3 mmol)和 MsCl (2.77 g, 24.2 mmol)加至苯并[d]噻唑-2-基甲醇(2.0 g, 12.1 mmol)在 DCM (20 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將所得溶液倒入水(30 mL)中並用 DCM(30 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過無水

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸苯并[d]噻唑-2-基甲基酯 (I-498)(3.0 g)。LCMS m/z 244 (M+1)<sup>+</sup>。

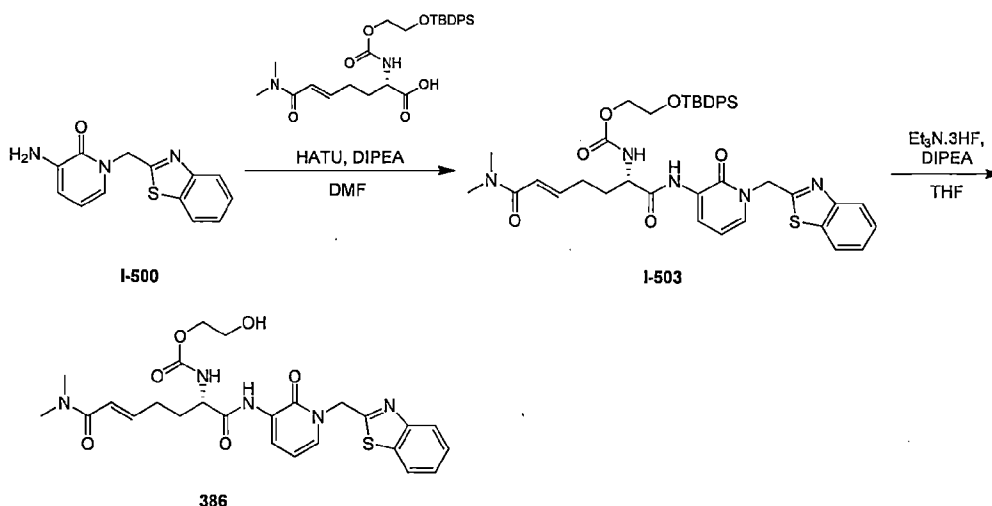
【0902】 將 DIPEA (4.78 g, 37.0 mmol) 加至甲磺酸苯并[d]噻唑-2-基甲基酯(3.0 g, 12.3 mmol) 和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(2.25 g, 16.0 mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈棕色固體之 1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-499)(2.0 g)。LCMS m/z 287.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0903】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將 Pd/C (10%, 300 mg) 加至 1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(2.0 g, 6.96 mmol) 在 MeOH (30 mL) 中之溶液。將懸浮液脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 氛圍下於 20°C 攪拌 0.5 h。將所得懸浮液濾出及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈棕色固體之 3-胺基-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-500)(300 mg)。LCMS m/z 258.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0904】 根據關於 I-500 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-501		LCMS m/z 340.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-502		LCMS m/z 242.1 (M+1) <sup>+</sup>

【0905】 實施例 55：

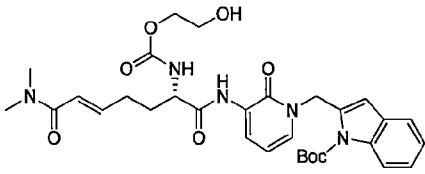
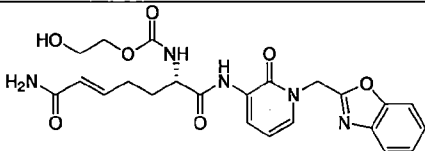
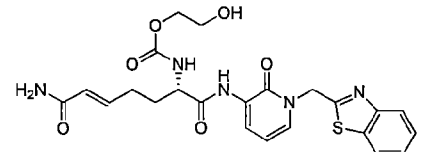
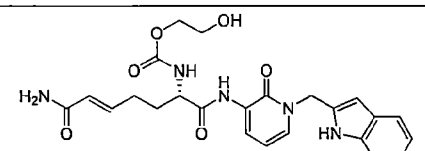
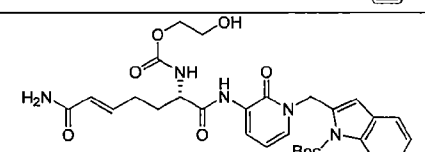


【0906】 在 0°C 下將 HATU (144 mg, 379  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (97.9 mg, 759  $\mu\text{mol}$ )加至 3-氨基-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮(65 mg, 253  $\mu\text{mol}$ )和(S,E)-10-(5-(二甲胺基)-5-側氧戊-3-烯-1-基)-2,2-二甲基-8-側氧-3,3-二苯基-4,7-二氧雜-9-氮雜-3-矽雜十一烷-11-酸(133 mg, 253  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (0.5 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將所得溶液用 EtOAc (30 mL)稀釋並用鹽水(10 mL  $\times$  4)洗滌。將有機相濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之(1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基酯(I-503)(90 mg)。LCMS  $m/z$  766.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

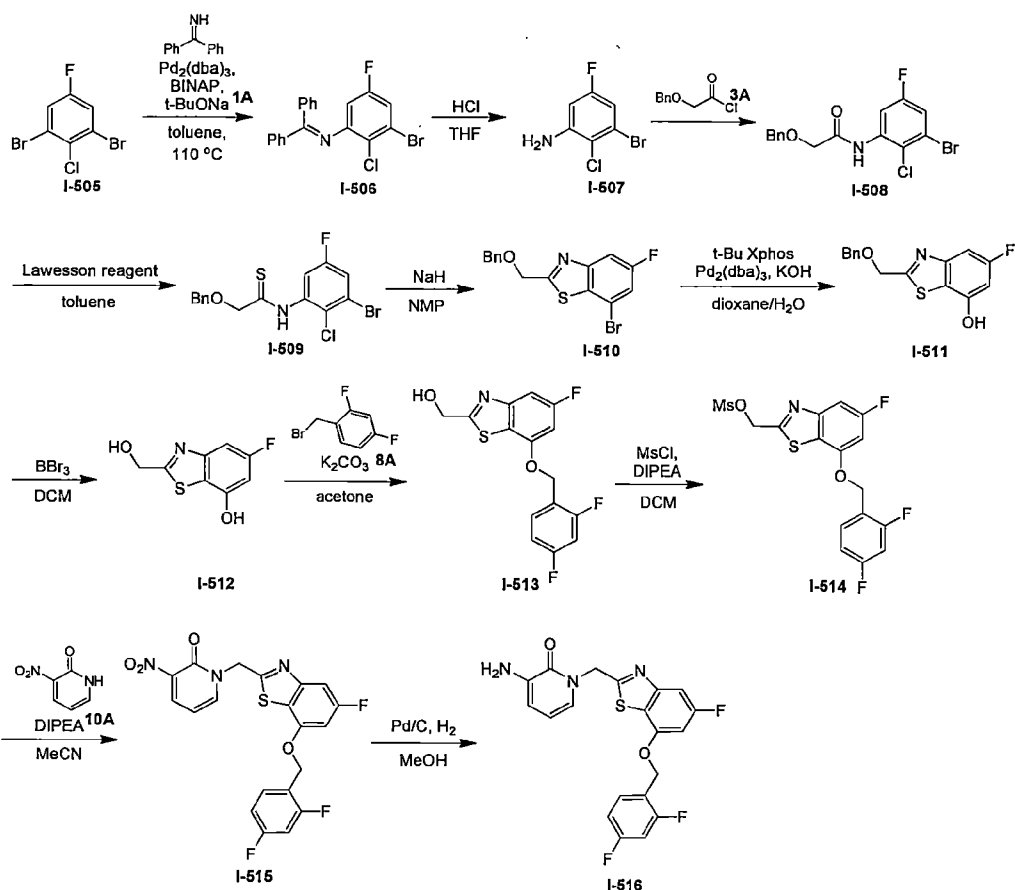
【0907】 將 Et<sub>3</sub>N·3HF (107 mg, 666  $\mu\text{mol}$ )和 Et<sub>3</sub>N (28 mg, 277  $\mu\text{mol}$ )加至(1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-((三級-丁基二苯基矽基)氧基)乙基酯(85 mg, 111  $\mu\text{mol}$ )在 THF(5 mL)中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 2 h。將混合物(與另一批 5 mg 合併)濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之(1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯(化合物 386)(28.4 mg, 48%產率)。LCMS  $m/z$  528.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H),

6.65-6.58 (m, 1H), 6.4<sub>1-6.36</sub> (m, 2H), 5.67-5.58 (m, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H)。

【0908】 根據實施例 55 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
387		LCMS m/z 610.1 (M+1) <sup>+</sup>
388		LCMS m/z 484.1(M+1) <sup>+</sup>
389		LCMS m/z 500.1 (M+1) <sup>+</sup>
390		LCMS m/z 482.3 (M+1) <sup>+</sup>
391		LCMS m/z 582.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0909】 中間物 I-516 的合成：



【0910】 將 t-BuONa (13 g ,135 mmol) 、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.18 g ,3.47 mmol) 和 BINAP (3.46 g ,5.55 mmol)加至 1,3-二溴-2-氯-5-氟-苯(20 g ,69.4 mmol) 和二苯基甲胺(11.3 g , 62.4 mmol , 10.5 mL)在甲苯(200 mL)中之溶液。將混合物在 100°C 下攪拌 2 小時。將所得懸浮液過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 3-溴-2-氯-N-(二苯基亞甲基)-5-氟苯胺(I-506)(10 g , 13.9 mmol) 。LCMS m/z 389.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0911】 將 HCl (3 M , 20 mL)加至 3-溴-2-氯-N-(二苯基亞甲基)-5-氟苯胺(10 g , 13.9 mmol)在 THF (100 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時。添加飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 以調整 pH~8。將所得溶液用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取，用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈黃色油之 3-溴-2-氯-5-氟苯胺(I-507)(7.6 g)。

【0912】 在 0-10°C 下將 MsCl (2 g , 17.5 mmol , 1.35 mL)加至 2-苯甲氧基乙酸(2.9 g ,17.5 mmol ,2.5 mL) 3-溴-2-氯-5-氟苯胺(7.60 g ,14.6 mmol) 和吡啶(5.88 g , 74.3 mmol , 6 mL)在 MeCN (50 mL)中之溶液。將混合物

在 30°C 下攪拌 12 小時。將所得溶液用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用 HCl (30 mL × 2, 1M)和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以提供呈無色固體之 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)乙醯胺(**I-508**)(4.5 g, 66.4%產率)。

【0913】 將勞森試劑(976 mg, 2.41 mmol)加至 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)乙醯胺(1g, 2.68 mmol)在 Tol. (10 mL)中之溶液。將混合物在 110°C 下攪拌 12 小時。將所得溶液在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)乙硫醯胺(**I-509**)(670 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.63 (br s, 1H), 9.10 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (s, 2H)。

【0914】 將 NaH (963 mg, 24.1 mmol, 60%純度)加至 2-(苯甲氧基)-N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)乙硫醯胺(7.2 g, 18.5 mmol)在 NMP (60 mL)中之混合物。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 130°C 攪拌 3 小時。將混合物用水(60 mL)淬滅並用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-((苯甲氧基)甲基)-7-溴-5-氟苯并[d]噻唑(**I-510**)(2.9 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 6H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (s, 2H)。

【0915】 將二-三級-丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(111 mg, 0.261 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (120 mg, 0.131 mmol)和 KOH (1.1 g, 19.6 mmol)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-7-溴-5-氟苯并[d]噻唑(2.3 g, 6.53 mmol)在二噁烷(10 mL)和 H<sub>2</sub>O (10 mL)中之混合物。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 100°C 攪拌 12 h。將混合物用 HCl (5 mL, 2M)和 H<sub>2</sub>O (15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈黃色固體之 2-((苯甲氧基)甲基)-5-氟苯并[d]噻唑-7-醇(**I-511**)(730 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.50-7.26 (m, 5H), 7.14 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.72 (s, 2H)。

【0916】 在-65°C下將 BBr<sub>3</sub> (2.21 g, 8.82 mmol, 0.850 mL)加至 2-((苯甲氧基)甲基)-5-氟苯并[d]噻唑-7-醇(730 mg, 2.52 mmol)在 DCM (10 mL)中之混合物。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於-65°C攪拌 3 h。將混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)淬滅並攪拌 30 min。將混合物用 DCM (20 mL)洗滌並用乙酸乙酯和異丙醇(20 mL  $\times$  2)之溶液萃取。將合併的有機層經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色固體之 5-氟-2-(羥甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(I-512)(380 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.11 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 10.8, 2.4$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H)。

【0917】 將 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (527 mg, 3.82 mmol)加至 5-氟-2-(羥甲基)苯并[d]噻唑-7-醇(356 mg, 1.72 mmol)在丙酮(10 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 55 °C攪拌 1 h。將混合物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL  $\times$  3)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法純化殘餘物以提供呈白色固體之(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲醇(I-513)(430 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.65-7.52 (m, 1H), 7.27 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.1<sub>1-6.90</sub> (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.92 (s, 2H)。

【0918】 在 0°C下將 MsCl (302 mg, 2.64 mmol, 0.204 mL)加至 (7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲醇(430 mg, 1.32 mmol)和 DIEA (341 mg, 2.64 mmol, 0.461 mL)在 DCM (10 mL)中之混合物。將混合物在 15°C下攪拌 1 h。將混合物用水(20 mL)稀釋並用 DCM(20 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮以提供呈黃色油之甲磺酸(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(I-514)(532 mg)。

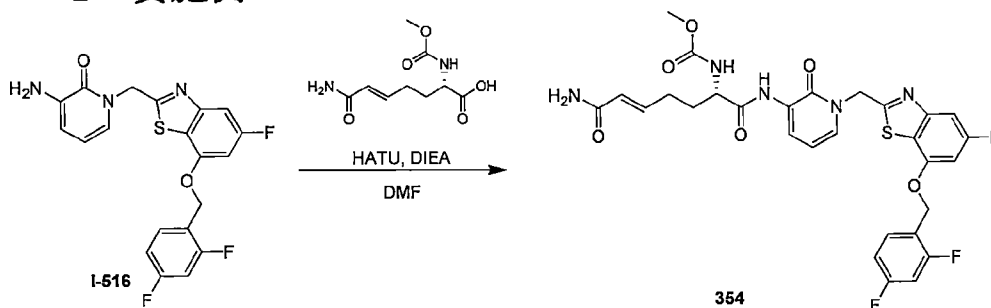
【0919】 將 DIEA (341 mg, 2.64 mmol, 0.461 mL)加至甲磺酸(7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基酯(532 mg, 1.32 mmol)和 3-硝基吡啶-2(1H)-酮(277 mg, 1.98 mmol)在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之混合物。將



混合物在 30°C 下攪拌 12 h。將混合物過濾，將濾餅用乙酸乙酯(10 mL × 2)洗滌和在真空中濃縮以提供呈灰色固體之 1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(I-515)(320 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.6<sub>1-6</sub>.53 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.35 (s, 2H)。

【0920】 將 Pd/C (160 mg, 10%純度)加至 1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(320 mg, 0.715 mmol)在 MeOH (10 mL)中之混合物。將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15 psi)下於 30°C 攪拌 1 h。將所得懸浮液過濾，將濾液在真空中濃縮以提供呈白色固體之 3-胺基-1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(I-516)(290 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.70-7.59 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H)。

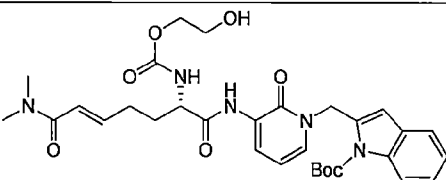
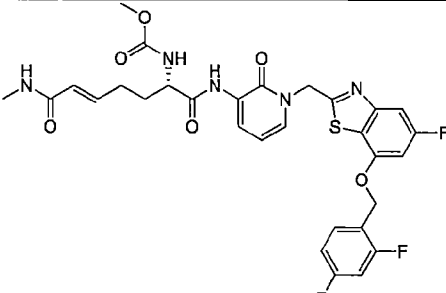
【0921】 實施例 56：



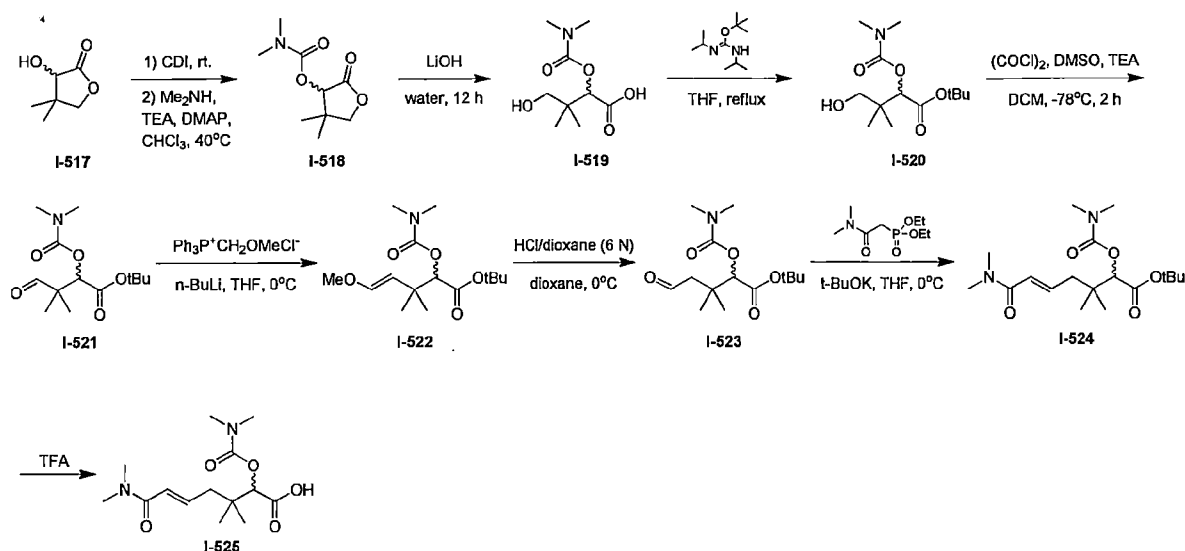
【0922】 在 0°C 下將 HATU (394 mg, 1.03 mmol)和 DIEA (334 mg, 2.59 mmol, 0.452 mL)加至 3-胺基-1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(180 mg, 0.431 mmol)和(S,E)-7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯酸(199 mg, 0.862 mmol)在 DMF(2 mL)中之溶液。將混合物在 30°C 下攪拌 2 小時。將混合物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(80 mL × 3)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮，以在藉由矽膠層析法和製備型 HPLC 純化之後產生呈白色固體之(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧

基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯(化合物 **354**)(54.7 mg, 20%產率)。  
 LCMS  $m/z$  630.2 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.80-7.58 (m, 3H), 7.49 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66-6.51 (m, 1H), 6.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.90-5.78 (m, 1H), 5.65-5.51 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H)。

【0923】 根據實施例 **56** 中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>355</b>		LCMS $m/z$ 658.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>356</b>		LCMS $m/z$ 644.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0924】 中間物 **I-525** 的合成：



【0925】 在 20°C 下將 3-羥基-4,4-二甲基-四氫呋喃-2-酮(25 g, 192.10 mmol)、CDI (37.38 g, 230.52 mmol)在  $\text{CHCl}_3$  (250 mL)中之混合物攪拌 1.5 hr, 接著添加 N-甲基甲胺(23.50 g, 288.15 mmol, 26.40 mL, HCl)和 TEA (58.32 g, 576.30 mmol, 80.21 mL)和 DMAP (2.35 g, 19.21 mmol)及接著將混合物在 40°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 500 mL 稀釋。收集有機相( $\text{CHCl}_3$ )並用鹽水(200 mL)洗滌, 經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥而水相用 EtOAc 200 mL (100 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機相(EtOAc)用鹽水(100 mL)洗滌, 接著經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 N,N-二甲基胺甲酸(4,4-二甲基-2-側氧-四氫呋喃-3-基)酯(I-518)(86.4 g)。

【0926】 將 N,N-二甲基胺甲酸(4,4-二甲基-2-側氧-四氫呋喃-3-基)酯(86.4 g, 429.38 mmol)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (36.04 g, 858.76 mmol)在水(500 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物用 DCM 400 mL (200 mL  $\times$  2)洗滌。以 12 N HCl 溶液將水相調整至 pH~1 並用 EtOAc 1000 mL (200 mL  $\times$  5)萃取。將合併的有機相在減壓下濃縮以產生呈淡黃色油之 2-(二甲基胺甲醯氧基)-4-羥基-3,3-二甲基-丁酸(I-519)(50 g)。

【0927】 將 2-三級-丁基-1,3-二異丙基-異脲 (49.34 g, 246.31 mmol) 加至 2-(二甲基胺甲醯氧基)-4-羥基-3,3-二甲基-丁酸(20 g, 91.23 mmol)在 THF(200 mL)中之溶液。將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於 60°C 攪拌 3 h。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生

呈淺黃色液體之 2-(二甲基胺甲醯氧基)-4-羥基-3,3-二甲基-丁酸三級-丁基酯(I-520)(10 g, 40%產率)。

【0928】 在氮氫圍下於 $-65^{\circ}\text{C}$ 將 $(\text{COCl})_2$ 之溶液(10.60 g, 83.53 mmol, 7.31 mL)滴加至 DMSO (13.05 g, 167.07 mmol, 13.05 mL)在乾 DCM (100 mL)中之溶液。將混合物在相同溫度下攪拌 30 mins。接著滴加在 DCM (20 mL)中之 2-(二甲基胺甲醯氧基)-4-羥基-3,3-二甲基-丁酸三級-丁基酯(10 g, 36.32 mmol)。將反應混合物在下 $-65^{\circ}\text{C}$ 攪拌 30 mins。隨後，將 TEA (32.34 g, 319.60 mmol, 44.49 mL)滴加至反應混合物，接著在 $-65^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。將反應混合物用 sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(200 mL)稀釋並用 DCM 100 mL (50 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-4-側氧-丁酸三級-丁基酯(I-521)(6.8 g, 69%產率)。

【0929】 在  $0^{\circ}\text{C}$  下將甲氧基甲基(二苯基)磷；氯化物(12.79 g, 37.32 mmol)在 THF (35 mL)中之混合物添加 n-BuLi (2.5 M, 12.44 mL)。將混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 0.5 hr。添加 2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-4-側氧-丁酸三級-丁基酯(3.4 g, 12.44 mmol)。將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $0^{\circ}\text{C}$  攪拌 0.5 hr。將反應加至冷 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(100 mL)及接著用 EtOAc (50 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(E)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-甲氧基-3,3-二甲基-戊-4-烯酸三級-丁基酯和(Z)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-甲氧基-3,3-二甲基-戊-4-烯酸三級-丁基酯(I-522)(4.5 g)。

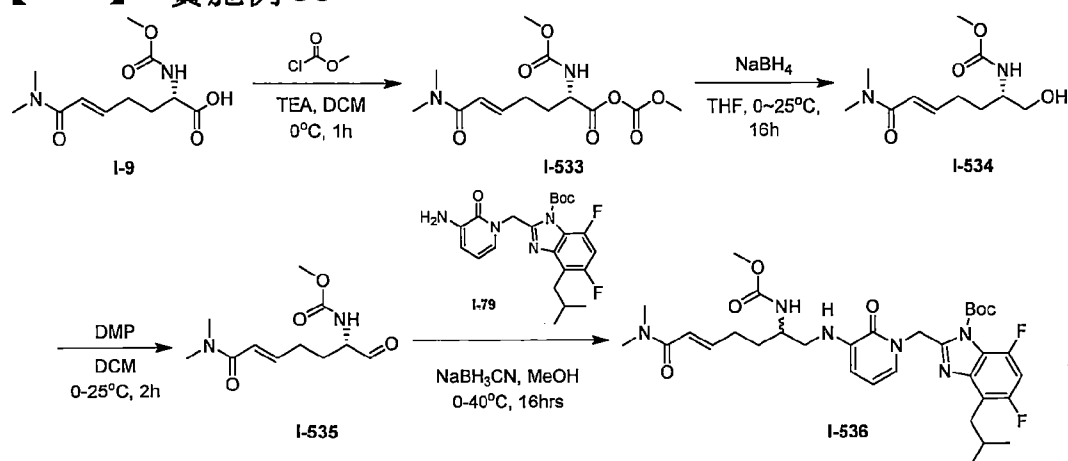
【0930】 在  $0^{\circ}\text{C}$  下將水(478.21 mg, 26.54 mmol, 478.21  $\mu\text{L}$ )加至 (E)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-甲氧基-3,3-二甲基-戊-4-烯三級-丁基酸酯(1 g, 3.32 mmol)、(Z)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-5-甲氧基-3,3-二甲基-戊-4-烯酸三級-丁基酯(1.00 g, 3.32 mmol)在(HCl/二噁烷(10 mL, 6M)和二噁烷(2 mL)中)之混合物。將混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 1 hr。將冷 sat.  $\text{NaHCO}_3$  溶液(10 mL)加至反應及接著用 EtOAc 10 mL (5 mL  $\times$  2) 萃取。將合併的有機相經過無

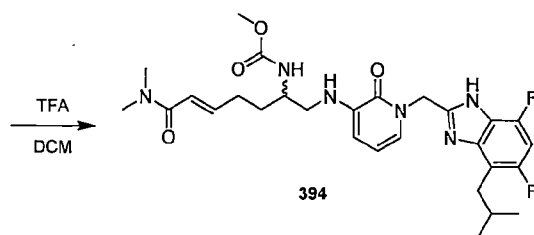
水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-5-側氧-戊酸三級-丁基酯 (**I-523**)(0.35 g, 37%產率)。

【0931】 在  $0^\circ\text{C}$  下將 t-BuOK (234.30 mg, 2.09 mmol) 加至 2-二乙氧基磷醯基-N,N-二甲基-乙醯胺(466.06 mg, 2.09 mmol) 在 THF (4 mL) 中之混合物。將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 hr。添加 2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-5-側氧-戊酸三級-丁基酯(0.3 g, 1.04 mmol)，及接著將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 hr。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 11 h。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(20 mL)稀釋並用 EtOAc (6 mL  $\times$  2)萃取。將合併的有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 和 SFC 純化殘餘物以產生呈灰白色膠之(E)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(**I-524**)(380 mg)。

【0932】 將 TFA (3.65 g, 31.98 mmol, 2.37 mL) 加至(E)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-7-側氧-庚-5-烯酸三級-丁基酯(0.38 g, 1.07 mmol) 在 DCM (3 mL) 中之溶液。將混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型 HPLC(TFA)純化殘餘物以產生呈無色油之(E)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-3,3-二甲基-7-側氧-庚-5-烯酸(**I-525**)(0.14 g, 44%產率)。

【0933】 實施例 58：





【0934】 在 0°C 下將 TEA (1.18 g, 11.62 mmol, 1.62 mL, 3 eq) 和氯甲酸甲酯 (548.83 mg, 5.81 mmol, 449.86 uL, 1.5 eq) 加至 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (1 g, 3.87 mmol, 1 eq) 在 DCM (10 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物分溶在水 (20 mL) 和二氯甲烷 (20 mL) 之間。將有機相分離，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸甲氧羰基酯 (I-533) (910 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

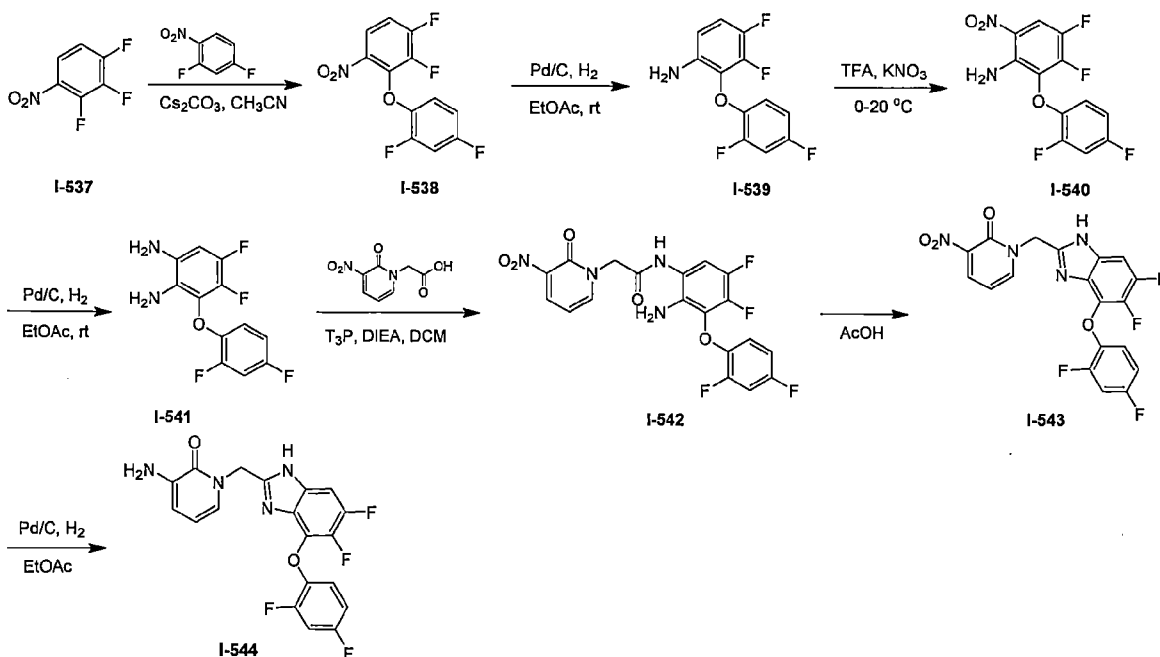
【0935】 在 0°C 下將  $\text{NaBH}_4$  (544.21 mg, 14.38 mmol, 5 eq) 加至 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸甲氧羰基酯 (910 mg, 2.88 mmol, 1 eq) 在 THF (10 mL) 中之溶液。將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物分溶在 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 之間。將有機相分離，用鹽水 (20 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-(經甲基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯 (I-534) (220 mg, 31% 產率)。LCMS:  $[\text{M}+1]^+ = 245.2$ 。

【0936】 在 0°C 下將 DMP (208.35 mg, 491.23 umol, 152.08 uL, 0.6 eq) 加至 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-(經甲基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯 (200 mg, 818.71 umol, 1 eq) 在 DCM (2 mL) 中之溶液。將混合物在相同溫度下攪拌 0.5 hr。在 0°C 下添加另外 DMP (208.35 mg, 491.23 umol, 152.08 uL, 0.6 eq)，並將反應混合物在 25°C 下攪拌 1.5 h。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以移除溶劑以提供油。呈黃色油之粗製產物 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-甲醯基-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯 (I-535) (200 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS:  $[\text{M}+1]^+ = 243.2$

【0937】 將 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-甲醯基-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(67.23 mg, 277.48  $\mu\text{mol}$ )、2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(0.08 g, 184.99  $\mu\text{mol}$ )、AcOH (5.55 mg, 92.49  $\mu\text{mol}$ , 5.29  $\mu\text{L}$ )在 MeOH (2 mL)中之混合物在 40°C 下攪拌 1 小時，接著在 20°C 下添加  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (23.25 mg, 369.97  $\mu\text{mol}$ )及接著將混合物在 20°C 下攪拌 11 小時。將反應混合物用水 10 mL 稀釋及接著用 EtOAc (8 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水 10 mL 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及將濾液濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 和製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈棕色膠之 2-[[3-[[[(E)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-536)(38 mg, 27%產率)。LCMS  $m/z$  659.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0938】 將 2-[[3-[[[(E)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(35 mg, 45.16  $\mu\text{mol}$ )在 TFA (0.5 mL)和 DCM (2 mL)中之混合物在 20°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物倒入 sat.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)中並用 DCM(8 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈綠色固體之 N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺基]甲基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 394)(23.6 mg, 92%產率)。LCMS  $m/z$  559.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.96 (br s, 1 H) 7.16 (br d,  $J=8.44$  Hz, 1 H) 7.04 (br d,  $J=5.87$  Hz, 1 H) 6.95 (t,  $J=10.82$  Hz, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 1 H) 6.31 - 6.40 (m, 2 H) 6.19 (t,  $J=7.03$  Hz, 1 H) 5.49 (br t,  $J=5.56$  Hz, 1 H) 5.27 - 5.36 (m, 2 H) 3.64 (br d,  $J=3.67$  Hz, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.00 - 3.12 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.69 (br d,  $J=7.21$  Hz, 2 H) 2.11 - 2.28 (m, 2 H) 1.92 (dt,  $J=13.42, 6.68$  Hz, 1 H) 1.49 - 1.69 (m, 2 H) 0.83 - 0.92 (m, 6 H)。

【0939】 中間物 I-544 的合成：



【0940】 將  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18.40 g, 56.47 mmol) 和 2,4-二氟酚 (3.67 g, 28.24 mmol) 加至 1,2,3-三氟-4-硝基-苯 (5 g, 28.24 mmol, 3.25 mL) 在 MeCN (100 mL) 中之混合物，接著將混合物在  $15^\circ\text{C}$  下攪拌 16 h。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈紅色油之粗製產物 3-(2,4-二氟苯氧基)-1,2-二氟-4-硝基-苯 (I-538) (8.0 g)。

【0941】 將 Pd/C (3 g, 27.86 mmol, 10% 純度) 加至 3-(2,4-二氟苯氧基)-1,2-二氟-4-硝基-苯 (8 g, 27.86 mmol) 在 EtOAc (80 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15psi) 下於  $20^\circ\text{C}$  攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈棕色油之 2-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氟-苯胺 (I-539) (7.1 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  258.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【0942】 在  $0^\circ\text{C}$  下將  $\text{KNO}_3$  (1.65 g, 16.33 mmol) 加至 2-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氟-苯胺 (3.5 g, 13.61 mmol) 在 TFA (35 mL) 中之溶液。將混合物在  $20^\circ\text{C}$  下攪拌 1 hr。將反應混合物倒入冷 sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (300 mL) 中，並用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (100 mL\*2) 洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氟-6-硝基-苯胺 (I-540) (6 g，



73%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 - 7.91 (m, 1 H) 6.81 - 6.96 (m, 2 H) 6.74 (dddd, *J*=9.11, 7.61, 2.84, 1.71 Hz, 1 H) 6.30 (br s, 2 H)。

【0943】 將 Pd/C (0.6 g, 10%純度)加至 2-(2,4-二氟苯氧基)-3,4-二氟-6-硝基-苯胺(2 g, 6.62 mmol)在 EtOAc (20 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15psi)下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之 3-(2,4-二氟苯氧基)-4,5-二氟-苯-1,2-二胺(I-541)(1.5 g)。

【0944】 將 T<sub>3</sub>P (1.40 g, 2.20 mmol, 1.31 mL, 50%純度)和 DIEA (474.80 mg, 3.67 mmol, 639.89 uL)加至 3-(2,4-二氟苯氧基)-4,5-二氟-苯-1,2-二胺(500 mg, 1.84 mmol)和 2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(545.93 mg, 2.76 mmol)在 DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 N-[2-胺基-3-(2,4-二氟苯氧基)-4,5-二氟-苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-542)(3 g)。LCMS *m/z* 453.1 (M+1)<sup>+</sup>。

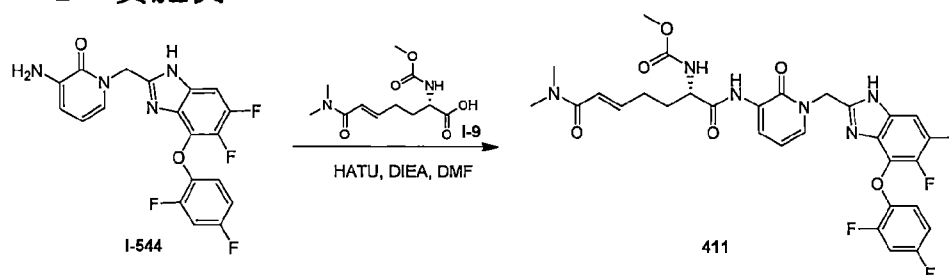
【0945】 將 N-[2-胺基-3-(2,4-二氟苯氧基)-4,5-二氟-苯基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(2.8 g, 6.19 mmol)在 AcOH (30 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 1hr。將水(20 mL)加至混合物及藉由過濾收集獲得為白色固體之 1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-543)(800 mg, 30%產率)。

【0946】 在 N<sub>2</sub> 下將 Pd/C (30 mg, 10%純度)加至 1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(100 mg, 230.26 umol)在 EtOAc (1 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15psi)下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之 3-胺基-1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-544)(100 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS *m/z* 405.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0947】 根據關於 I-544 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-557		LCMS m/z 369.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-558		LCMS m/z 335.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-559		LCMS m/z 383.1 (M+1) <sup>+</sup>
I-560		LCMS m/z 419.1 (M+1) <sup>+</sup>

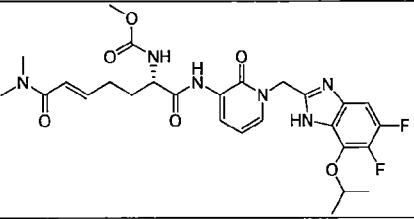
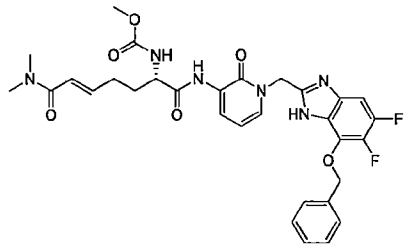
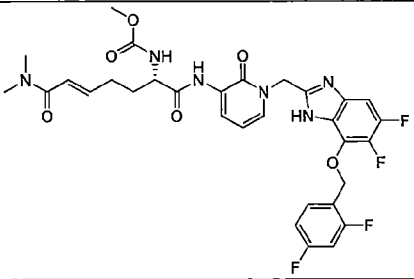
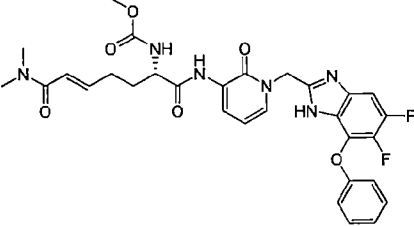
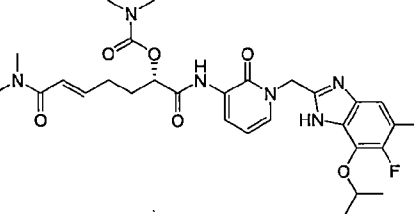
## 【0948】 實施例 59 :

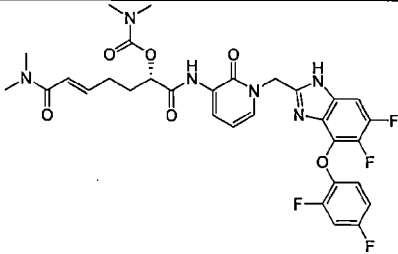
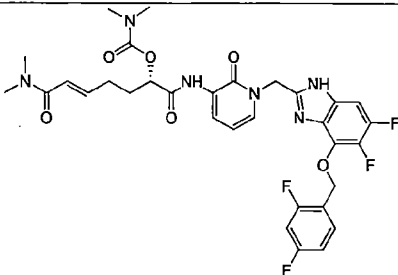


【0949】 將 HATU (141.06 mg , 371.00  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA (63.93 mg , 494.66  $\mu\text{mol}$  , 86.16  $\mu\text{L}$ )加至 3-氨基-1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]吡啶-2-酮(100 mg , 247.33  $\mu\text{mol}$ )和(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(63.88 mg , 247.33  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (1 mL)中之溶液。將混合物在 40°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 411)(23.9 mg , 15%產率)。

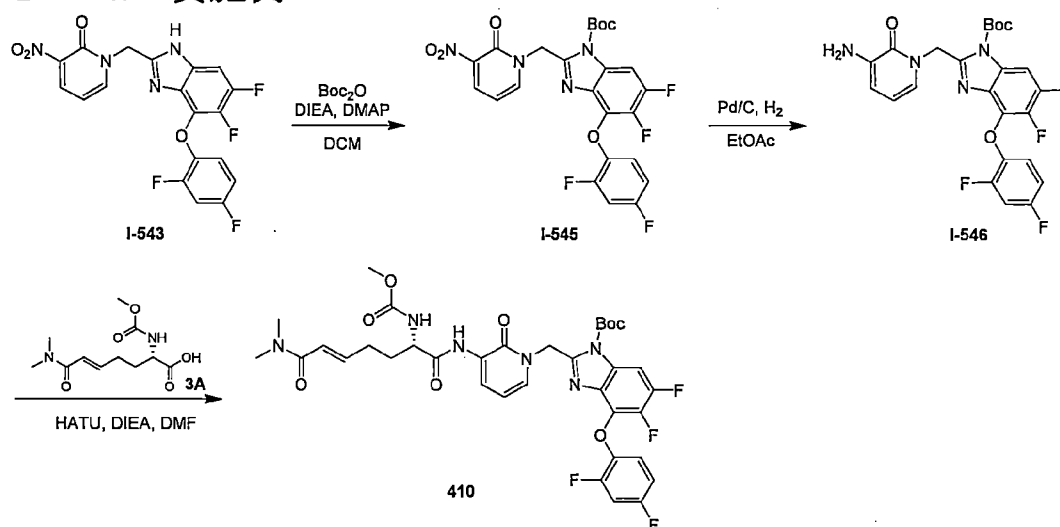
LCMS  $m/z$  645.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.87 (br s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 7.73 (br d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 7.49 (br s, 3 H) 6.87 - 7.01 (m, 2 H) 6.54 - 6.65 (m, 1 H) 6.28 - 6.41 (m, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 4.13 - 4.22 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.14 - 2.31 (m, 2 H) 1.88 (br d,  $J=6.85$  Hz, 1 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H)。

【0950】 根據關於實施例 59 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
409		LCMS $m/z$ 575.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
416		LCMS $m/z$ 622.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
417		LCMS $m/z$ 659.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
420		LCMS : [ $M+1$ ] <sup>+</sup> = 609.2
445		LCMS $m/z$ 589.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

449		LCMS m/z 659.3 (M+) <sup>+</sup>
458		LCMS m/z 673.2 (M+) <sup>+</sup>

## 【0951】 實施例 60：



【0952】 將 DIEA (59.52 mg, 460.51  $\mu\text{mol}$ , 80.21  $\mu\text{L}$ )和 DMAP (2.81 mg, 23.03  $\mu\text{mol}$ )加至 1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(100 mg, 230.26  $\mu\text{mol}$ )和碳酸三級-丁氧羰基酯三級-丁基酯(60.30 mg, 276.31  $\mu\text{mol}$ , 63.48  $\mu\text{L}$ )在 DCM (0.5 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(5 mL)，並用乙酸乙酯(3 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(5 mL\*2)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色固體之 4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-545)(70 mg, 57%產率)。LCMS m/z 535.3 (M+)<sup>+</sup>。

【0953】 在  $N_2$  下將 Pd/C (10 mg, 10%純度)加至 4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(70 mg, 130.98  $\mu\text{mol}$ )在 EtOAc (0.5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $H_2$  沖洗幾次。將混合物在  $H_2$  (15psi)下於  $20^\circ\text{C}$  攪拌 10 min。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-546**)(50 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  527.0 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【0954】 根據關於 **I-546** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

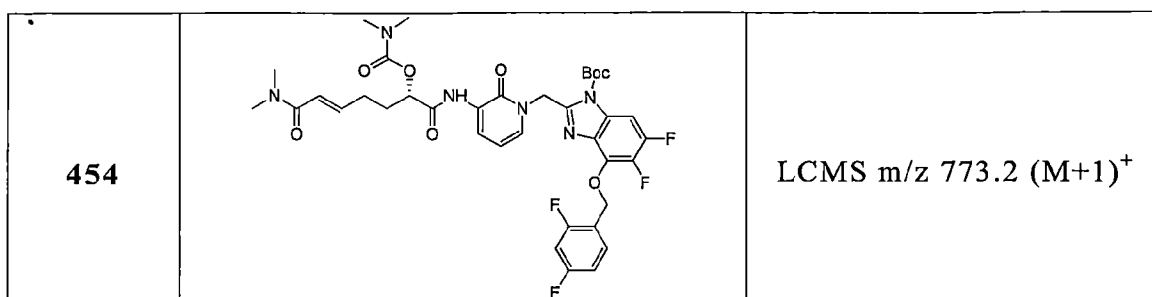
化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-561</b>		LCMS $m/z$ 469.1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
<b>I-562</b>		LCMS $m/z$ 435.1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
<b>I-563</b>		LCMS $m/z$ 483.1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
<b>I-564</b>		LCMS $m/z$ 519.1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【0955】 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(50 mg, 99.12  $\mu\text{mol}$ )、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(25.60 mg, 99.12  $\mu\text{mol}$ )、HATU (56.53 mg, 148.68  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA (25.62 mg, 198.24  $\mu\text{mol}$ , 34.53  $\mu\text{L}$ )在 DMF

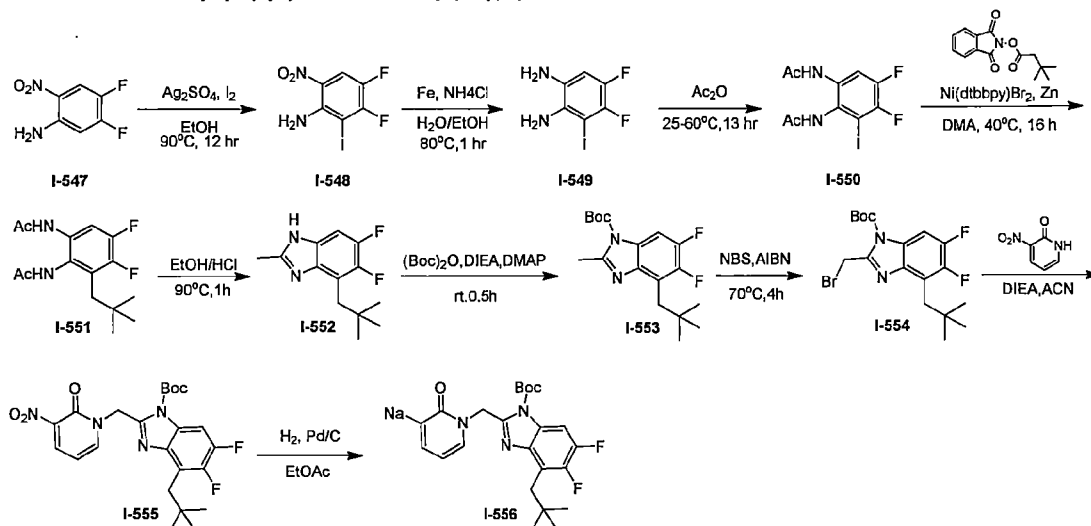
(1 mL)中之混合物及接著將混合物在 40°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物過濾及濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 4-(2,4-二氟苯氧基)-2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 410)(14.8 mg, 19%產率)。LCMS  $m/z$  645.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.18 (s, 1 H) 8.24 (br d,  $J=7.02$  Hz, 1 H) 7.80 (br d,  $J=8.33$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.75 (m, 1 H) 7.28 (br d,  $J=6.58$  Hz, 1 H) 7.11 (br d,  $J=9.65$  Hz, 2 H) 6.79 (br s, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 6.39 (br d,  $J=14.91$  Hz, 1 H) 6.22 (t,  $J=7.02$  Hz, 1 H) 5.50 (s, 2 H) 4.18 (br s, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.25 (br d,  $J=7.02$  Hz, 2 H) 1.72 - 2.00 (m, 2 H) 1.69 (s, 9 H)。

【0956】 根據關於實施例 60 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
408		LCMS $m/z$ 675.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
412		LCMS $m/z$ 723.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
418		LCMS $m/z$ 758.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
429		LCMS $m/z$ 709.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>



**【0957】 中間物 I-556 的合成：**



**【0958】** 將 4,5-二氟-2-硝基-苯胺(5 g, 28.72 mmol, 1 *eq*)一次全部加至溶解在 EtOH (50 mL)中之 I<sub>2</sub> (21.87 g, 86.16 mmol, 17.35 mL, 3 *eq*) 接著 Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (22.39 g, 71.80 mmol, 12.17 mL, 2.5 *eq*)。將混合物加熱至 90°C 並攪拌 12hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 4-二氟-2-碘-6-硝基-苯胺 (**I-548**)(15 g, 87 %產率)。

**【0959】** 在 N<sub>2</sub> 下於 25°C 將 Fe (6.93 g, 124.17 mmol, 5 *eq*)和 NH<sub>4</sub>Cl (13.28 g, 248.33 mmol, 8.68 mL, 10 *eq*)加至 3,4-二氟-2-碘-6-硝基-苯胺 (7.45 g, 24.83 mmol, 1 *eq*)在 H<sub>2</sub>O (20 mL)和 EtOH (100 mL)中之溶液。將混合物加溫並在 80°C 下攪拌 1hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以移除 EtOH, 接著用水(50 mL)稀釋並用 EtOAc 100 mL (50 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 5-二氟-3-碘-苯-1,2-二胺(**I-549**)(14 g)。LCMS m/z 271.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【0960】 將 4,5-二氟-3-碘-苯-1,2-二胺(13.9 g, 51.48 mmol, 1 eq)在 Ac<sub>2</sub>O (30 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 1hr 及接著將混合物在 60°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物倒入冰水(100 mL)中。將混合物過濾並在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 N-(2-乙醯胺基-4,5-二氟-3-碘-苯基)乙醯胺 (**I-550**)(12.5 g)。LCMS m/z 355.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【0961】 在 20°C 下將(dtbbpy)NiBr (4.81 g, 9.88 mmol, 0.5 eq)加至 N-(2-乙醯胺基-4,5-二氟-3-碘-苯基)乙醯胺(7 g, 19.77 mmol, 1 eq)、3,3-二甲基丁酸(1,3-二側氧異吡啶啉-2-基)酯(7.75 g, 29.65 mmol, 1.5 eq)、和 Zn (2.59 g, 39.54 mmol, 2 eq)在 DMA (42 mL)中之溶液, 接著將反應在 40°C 下攪拌 12h。將反應混合物倒入水 50 mL 和用 EtOAc (25 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(15 mL \*2)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[2-乙醯胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-4,5-二氟-苯基]乙醯胺(**I-551**)(330 mg, 5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.94 (d, J=0.98 Hz, 9 H) 2.16 (d, J=6.97 Hz, 6 H) 2.64 (d, J=2.69 Hz, 2 H) 7.53 (dd, J=11.74, 8.31 Hz, 1 H)。

【0962】 將 N-[2-乙醯胺基-3-(2,2-二甲基丙基)-4,5-二氟-苯基]乙醯胺 (330 mg, 1.11 mmol, 1 eq)和 HCl (6 M, 5 mL, 27.12 eq)在 EtOH (5 mL)中之溶液在 90°C 下攪拌 1h。將混合物在真空中濃縮以產生固體。將 sat.aq. NaHCO<sub>3</sub> 加至固體至 pH=7 及將混合物用 EtOAc (10 mL\*2)萃取, 用鹽水(5 mL\*2)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 及在真空中濃縮以產生呈黃色固體之 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑(**I-552**)(320 mg)。LCMS m/z 238.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0963】 在 0°C 下將 Boc<sub>2</sub>O (381.04 mg, 1.75 mmol, 401.09 uL, 1.3 eq)加至 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑(320 mg, 1.34 mmol, 1 eq) DIEA (347.13 mg, 2.69 mmol, 467.84 uL, 2 eq)和 DMAP (16.41 mg, 134.30 umol, 0.1 eq)在 DCM (5 mL)中之溶液。將反應混合物在 20 °C 下攪拌 0.5 h 及接著濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體



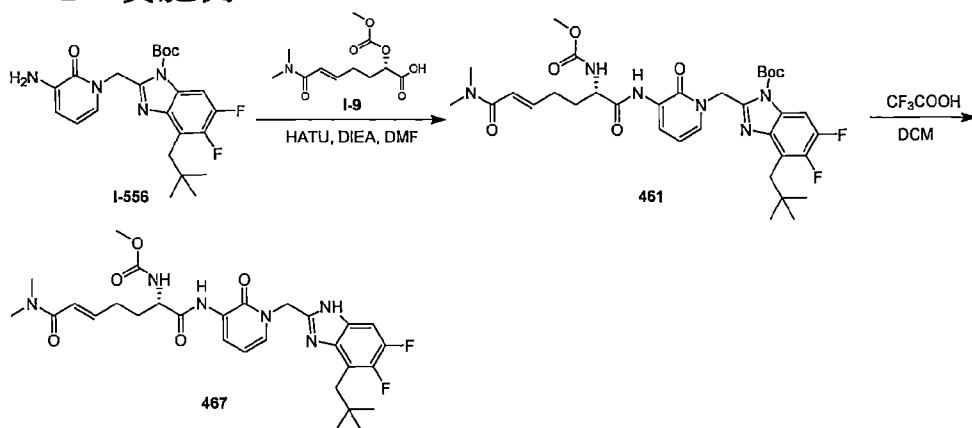
之 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-甲基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯 (**I-553**)(360 mg, 79%產率)。LCMS  $m/z$  282.9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0964】 在 20°C 下將 AIBN (40.18 mg, 244.69  $\mu\text{mol}$ , 0.23 eq) 和 NBS (189.35 mg, 1.06 mmol, 1 eq) 加至 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-甲基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(360 mg, 1.06 mmol, 1 eq) 在  $\text{CCl}_4$  (10 mL) 中之溶液。將反應混合物在 70°C 下攪拌 2 h。將混合物在真空中濃縮以產生呈黃色油之 2-(溴甲基)-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-554**)(710 mg)。

【0965】 將 2-(溴甲基)-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(710 mg, 1.70 mmol, 1 eq) 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(286.04 mg, 2.04 mmol, 1.2 eq)、和 DIEA (329.85 mg, 2.55 mmol, 444.54  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq) 在 ACN (5 mL) 中之溶液在 20°C 下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮及藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-555**)(460 mg, 57%產率)。LCMS  $m/z$  376.9 ( $M+1-100$ )<sup>+</sup>。

【0966】 將 4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(300 mg, 629.63  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 和 Pd/C (260 mg, 10%純度) 在 EtOAc (10 mL) 中之溶液在  $\text{H}_2$  (15psi) 下於 20°C 攪拌 1h。將混合物在真空中濃縮並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色固體之 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-556**)(270 mg)。LCMS  $m/z$  447.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0967】 實施例 61：



【0968】 在 20°C 下將 HATU (68.13 mg, 179.18  $\mu\text{mol}$ , 2 eq) 加至 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(40 mg, 89.59  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(23.14 mg, 89.59  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 和 DIEA (57.89 mg, 447.95  $\mu\text{mol}$ , 78.02  $\mu\text{L}$ , 5 eq) 在 DMF (1 mL) 中之溶液，接著將反應在 20°C 下攪拌 12h。將反應混合物倒入水 10 mL 中並用 EtOAc 10 mL (5 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 5 mL (5 mL x 1) 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 和製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[3-[[E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 461)(3.1 mg, 5%產率)。LCMS  $m/z$  687.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.68 (s, 9 H) 1.64 (s, 10 H) 1.80 (br s, 1 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.57 - 2.67 (m, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 4.10 (br s, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 6.23 - 6.36 (m, 2 H) 6.48 - 6.62 (m, 1 H) 7.41 (dd,  $J=6.91, 1.65$  Hz, 1 H) 7.57 - 7.75 (m, 2 H) 8.22 (dd,  $J=7.40, 1.65$  Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H)。

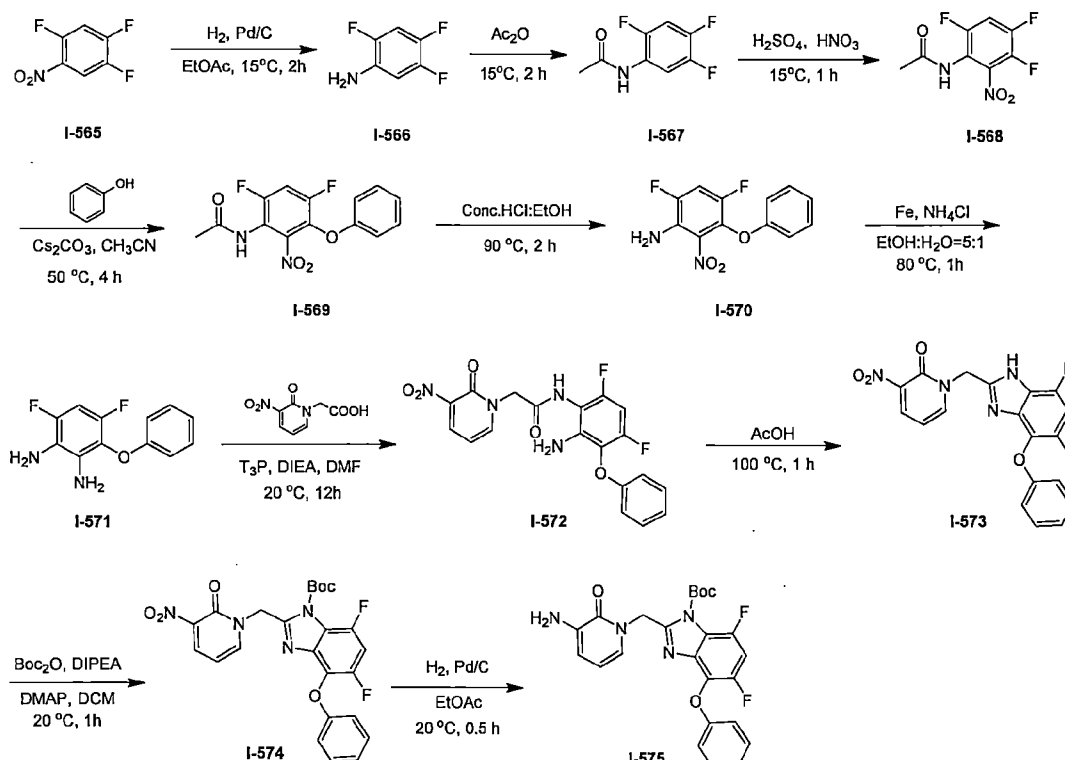
【0969】 將 2-[[3-[[E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(300 mg, 436.84  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 和  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (924 mg, 8.10 mmol, 600  $\mu\text{L}$ , 18.55 eq) 在 DCM (2.4 mL) 中之溶液在 20°C 下攪拌 0.5 h。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型 HPLC 純化該油以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 467)(74.3 mg, 29%產率)。LCMS  $m/z$  587.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.93 (s, 9 H) 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.87 (br d,  $J=6.72$  Hz, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.84 (s, 5 H) 2.99 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 4.10 - 4.23 (m, 1 H) 5.40 (s, 2 H) 6.30 - 6.44 (m, 2 H) 6.53 - 6.68 (m, 1 H) 7.38

- 7.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.74 (br d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 8.26 (dd,  $J=7.34, 1.22$  Hz, 1 H) 9.26 (s, 1 H)。

【0970】 根據關於實施例 61 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
488		LCMS $m/z$ 701.3 (M+1) <sup>+</sup>
465		LCMS $m/z$ 601.3 (M+1) <sup>+</sup>

【0971】 中間物 I-575 的合成：



【0972】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (10 g, 10%純度)加至 1,2,4-三氟-5-硝基-苯 (23 g, 130 mmol, 15 mL, 1 eq)在 MeOH (250 mL)中之溶液。將懸浮液在

真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi) 下於 15°C 攪拌 13 小時。將混合物過濾並在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 2,4,5-三氟苯胺 (**I-566**) (18 g, 122 mmol, 94.2% 產率)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0973】 將 2,4,5-三氟苯胺 (18 g, 122 mmol, 12 mL, 1 eq) 在 Ac<sub>2</sub>O (100 mL) 中之溶液在 15°C 下攪拌 1 hr。將沉澱物過濾以產生白色固體。將呈白色固體之粗製產物 N-(2,4,5-三氟苯基)乙醯胺 (**I-567**) (21 g) 在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0974】 在 0°C 下將 HNO<sub>3</sub> (3.33 g, 53 mmol, 2.4 mL, 1 eq) 加至 N-(2,4,5-三氟苯基)乙醯胺 (10 g, 53 mmol, 1 eq) 在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物倒進冰中，接著將混合物用 EtOAc (200 mL) 萃取。將有機層用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) 和鹽水 (250 mL) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮以產生粗製產物。將呈黃色固體之粗製 N-(3,4,6-三氟-2-硝基-苯基)乙醯胺 (**I-568**) (7.2 g, 30.7 mmol, 58% 產率) 在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0975】 將 N-(3,4,6-三氟-2-硝基-苯基)乙醯胺 (1 g, 4.3 mmol, 1 eq)、酚 (442 mg, 4.70 mmol, 413 uL, 1.1 eq) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.09 g, 6.41 mmol, 1.5 eq) 在 CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中之混合物在 55°C 下攪拌 4h。將水 (5 mL) 加至混合物。將混合物用 EtOAc (10 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-(4,6-二氟-2-硝基-3-苯氧基-苯基)乙醯胺 (**I-569**) (0.95 g, 72% 產率)。LCMS m/z 307.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【0976】 將 N-(4,6-二氟-2-硝基-3-苯氧基-苯基)乙醯胺 (0.95 g, 3.08 mmol, 1 eq) 在 HCl (12M) (5 mL) 和 EtOH (5 mL) 中之溶液加熱至 90°C 經 2h。將混合物濃縮以移除 EtOH，接著用 EtOAc (10 mL) 萃取。將有機層用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 4,6-二氟-2-硝基-3-苯氧基-苯胺 (**I-570**) (0.715 g, 87% 產率)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.36 (m, 2 H) 7.06 – 7.19 (m, 2 H) 6.94 (d,  $J=8.60$  Hz, 2 H) 5.12 (s, 2 H)。

【0977】 將 4,6-二氟-2-硝基-3-苯氧基-苯胺(0.7 g, 2.63 mmol, 1 eq)、Fe(734 mg, 13.2 mmol, 5 eq)和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.41 g, 26.3 mmol, 919  $\mu\text{L}$ , 10 eq) 在 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ (5 : 1)(10 mL)中之混合物加熱至 80°C 經 1h。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈棕色固體之 4,6-二氟-3-苯氧基-苯-1,2-二胺 (**I-571**)(0.61 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0978】 在 20°C 下將  $\text{T}_3\text{P}$  (2.46 g, 3.87 mmol, 2.30 mL, 50%純度, 1.5 eq) 加至 4,6-二氟-3-苯氧基-苯-1,2-二胺(0.61 g, 2.58 mmol, 1 eq)、2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(563 mg, 2.84 mmol, 1.1 eq)和 DIPEA (667 mg, 5.16 mmol, 900  $\mu\text{L}$ , 2 eq) 在 DCM (6 mL)中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮以產生粗製產物。將呈棕色固體之粗製產物 N-(2-胺基-4,6-二氟-3-苯氧基-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺 (**I-572**)(1.08 g) 在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  417.0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【0979】 將 N-(2-胺基-4,6-二氟-3-苯氧基-苯基)-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(1.08 g, 2.6 mmol, 1 eq) 在 HOAc (10 mL)中之溶液加熱至 100°C 經 1h 將混合物濃縮以產生粗製產物。將粗製殘餘物稀釋在 EtOAc (50 mL)中並用 sat. $\text{NaHCO}_3$  (10 mL\* 3)洗滌。將有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及濃縮以產生呈黃色固體之 1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-573**)(450 mg)。LCMS  $m/z$  399.0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

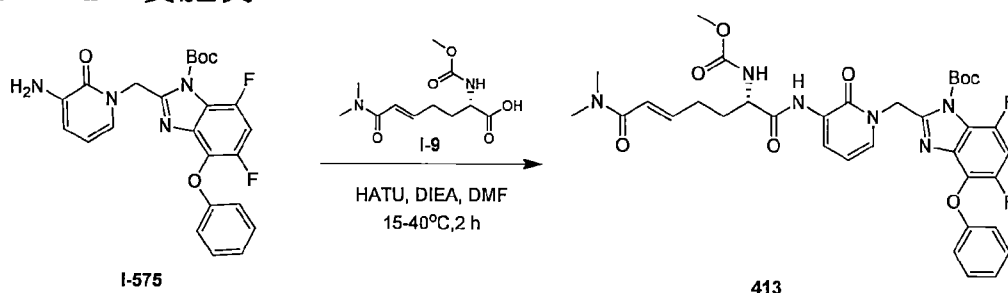
【0980】 在  $\text{N}_2$  下於 20°C 將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (52.6 mg, 241  $\mu\text{mol}$ , 55  $\mu\text{L}$ , 1.2 eq) 加至 1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (0.08 g, 201  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、DIPEA (51.9 mg, 402  $\mu\text{mol}$ , 70  $\mu\text{L}$ , 2 eq)、DMAP (2.5 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq) 在 DCM (1 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。將混合物在減壓下於 20°C 濃縮以產生粗製產物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 5,7-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(**I-574**)(0.08 g, 161  $\mu\text{mol}$ , 79.9% 產率)。

【0981】 在 N<sub>2</sub> 下將 Pd/C (50 mg, 10%純度)加至 5,7-二氟-2-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(80 mg, 161  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)在 EtOAc (2 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub> (15 psi)下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈棕色固體之[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5,7-二氟-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(I-575)(53 mg)。

【0982】 根據關於 I-575 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-576		LCMS m/z 483.2 (M+1) <sup>+</sup>
I-577		LCMS m/z 505.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0983】 實施例 62 :



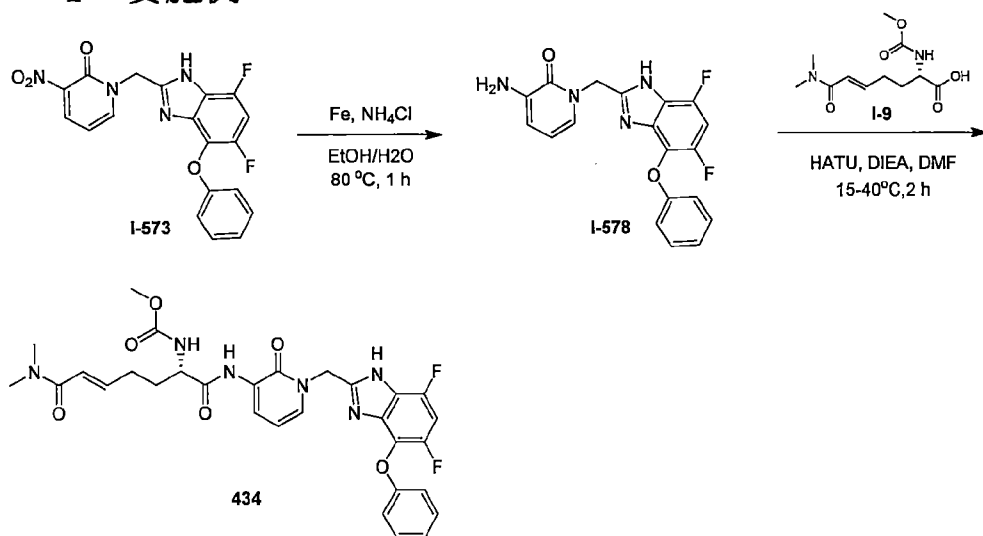
【0984】 在 15°C 下將 HATU (64.5 mg, 170  $\mu\text{mol}$ , 1.5 *eq*)加至 2-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-5,7-二氟-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(53 mg, 113  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(31 mg, 119  $\mu\text{mol}$ , 1.05 *eq*)和 DIPEA (29 mg, 226  $\mu\text{mol}$ , 2 *eq*)在 DMF (1 mL)中之混合物。接著將混合物加熱至 40°C 並攪拌 2h。將混合物用 EtOAc (10 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經

過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 2-[[3-[[*(E,2S)*-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯(化合物 413)(5.8 mg, 7%產率)。LCMS  $m/z$  709.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.12 – 9.29 (m, 1 H) 8.14 – 8.32 (m, 1 H) 7.72 (br s, 1 H) 7.39 – 7.60 (m, 2 H) 7.17 – 7.35 (m, 2 H) 6.97 – 7.08 (m, 1 H) 6.79 – 6.90 (m, 2 H) 6.54 – 6.66 (m, 1 H) 6.21 – 6.42 (m, 2 H) 5.46 – 5.57 (m, 1 H) 5.28 (s, 1 H) 4.16 (br s, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.15 – 2.30 (m, 2 H) 1.69 – 1.94 (m, 2 H) 1.65 (s, 4 H) 1.34 – 1.42 (m, 5 H)。

【0985】 根據關於實施例 62 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
407		LCMS $m/z$ 645.3 ( $M+1-100$ ) <sup>+</sup>

【0986】 實施例 63：



【0987】 在  $\text{N}_2$  下將 Fe (140 mg, 2.51 mmol, 5 eq)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (269 mg, 5.02 mmol, 10 eq) 加至 1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-

硝基-吡啶-2-酮(0.2 g, 502.11  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)在 EtOH/H<sub>2</sub>O(5 : 1)(2 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈棕色固體之 3-胺基-1-((5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(**I-578**)(185 mg), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  368.9 (M+1)<sup>+</sup>。

**【0988】** 根據關於 **I-578** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-579</b>		LCMS $m/z$ 383.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-580</b>		LCMS $m/z$ 419.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-581</b>		LCMS $m/z$ 405.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-582</b>		LCMS $m/z$ 335.2 (M+1) <sup>+</sup>

**【0989】** 在 15°C 下將 HATU (286 mg, 753  $\mu\text{mol}$ , 1.5 *eq*)加至 3-胺基-1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]吡啶-2-酮(185 mg, 502  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(143 mg, 552  $\mu\text{mol}$ , 1.1 *eq*)和 DIPEA (130 mg, 1.00 mmol, 2 *eq*)在 DMF(5 mL)



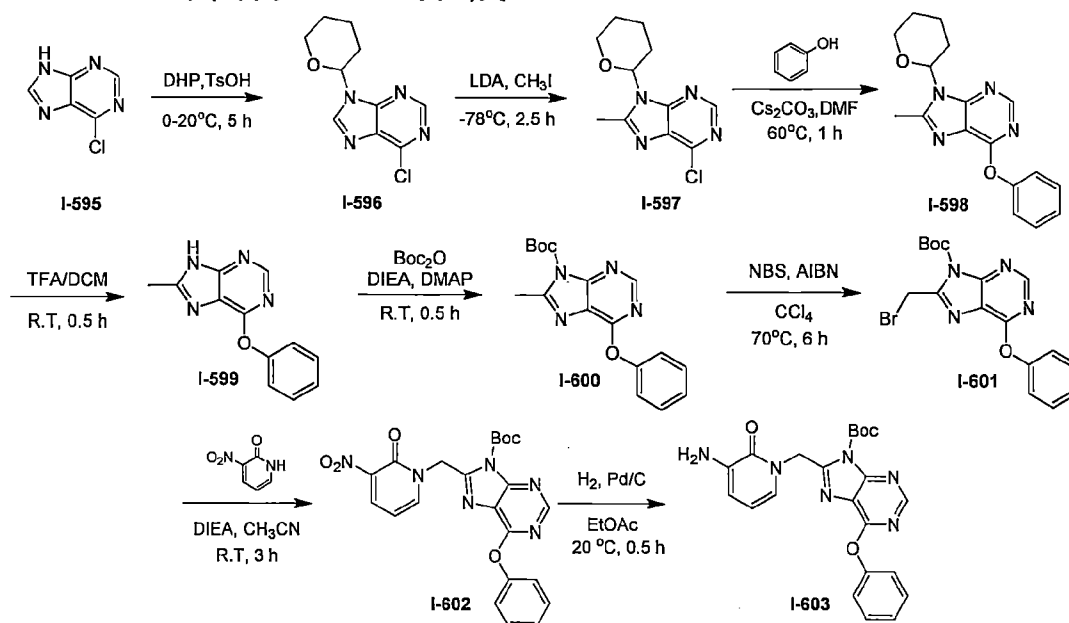
中之混合物。將混合物加熱至 40°C 並攪拌 2h。將混合物過濾藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酰基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 434)(101.2 mg, 33%產率)。LCMS m/z 609.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1 H) 8.25 (br d, J=6.11 Hz, 1 H) 7.72 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.56 (br d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.20 – 7.41 (m, 3 H) 7.08 (br t, J=7.27 Hz, 1 H) 6.92 (br d, J=8.07 Hz, 2 H) 6.53 – 6.66 (m, 1 H) 6.30 – 6.43 (m, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 4.17 (br s, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.17 – 2.31 (m, 2 H) 1.64 – 1.93 (m, 2 H)。

【0990】 根據關於實施例 63 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
433		LCMS m/z 723.3 (M+1) <sup>+</sup>
432		LCMS m/z 575.2 (M+1) <sup>+</sup>
437		LCMS m/z 645.2 (M+1) <sup>+</sup>
438		LCMS m/z 623.2 (M+1) <sup>+</sup>

439		LCMS m/z 659.3 (M+1) <sup>+</sup>
453		LCMS m/z 673.2 (M+1) <sup>+</sup>

【0991】 中間物 I-603 的合成：



【0992】 在 0°C 下將 DHP(4.79 g, 56.9 mmol, 5.2 mL, 1.1 *eq*)滴加至 6-氯-9H-嘌呤(8 g, 51.7 mmol, 1 *eq*)和 TsOH.H<sub>2</sub>O (984 mg, 5.18 mmol, 0.1 *eq*)在 CHCl<sub>3</sub> (80 mL)中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 5 h。將水(100 mL)加至混合物及將混合物用 DCM (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。將殘餘物在石油醚(100 mL)中攪拌 2 h，將沉澱物過濾及乾燥以產生呈黃色固體之 6-氯-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(I-596)(11.3 g, 92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 5.79 (dd, J=10.36, 2.43

Hz, 1 H) 4.13 – 4.25 (m, 1 H) 3.73 – 3.84 (m, 1 H) 2.00 – 2.21 (m, 3 H) 1.65 – 1.87 (m, 3 H)。

【0993】 在-78°C下將 LDA (2 M, 8.8 mL, 1.40 eq)滴加至 6-氯-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(3 g, 12.6 mmol, 1 eq)在 THF (30 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下攪拌 0.5h, 接著將 CH<sub>3</sub>I (17.8 g, 126 mmol, 7.8 mL, 10 eq)加至混合物並攪拌另 2 h。用 sat.NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)將反應淬滅。將混合物用 EtOAc (30 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈紅色油之 6-氯-8-甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(I-597)(3.5 g), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1 H) 5.78 (dd, J=10.36, 2.43 Hz, 1 H) 4.20 – 4.24 (m, 1 H) 3.72 – 3.78 (m, 1 H) 2.82(s, 3 H) 2.49 – 2.54 (m, 1 H) 2.12 – 2.14 (m, 1 H) 1.92-1.95 (m, 1 H) 1.76-1.81 (m, 2 H)1.66 – 1.68 (m, 1 H)。

【0994】 將 6-氯-8-甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(1 g, 3.96 mmol, 1 eq)、酚(447 mg, 4.75 mmol, 1.2 eq)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.58 g, 7.91 mmol, 2 eq)在 DMF(10 mL)中之混合物在 60°C下攪拌 1h。將水(10 mL)加至混合物。將混合物用 EtOAc (10 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。將呈紅色油之粗製產物 8-甲基-6-苯氧基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(I-598)(1.2 g)在無進一步純化下使用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.47 (m, 2 H) 7.23 – 7.28 (m, 3 H) 5.77 (dd, J=11.25, 2.43 Hz, 1 H) 4.20 (dd, J=10.47, 3.20 Hz, 1 H) 3.69 – 3.78 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.44 – 2.57 (m, 1 H) 2.09-2.11 (m, 1 H) 1.90-1.93 (m, 1 H) 1.74 – 1.82 (m, 2 H) 1.63-1.65(m, 1 H)。

【0995】 在 20°C下將 TFA (8.08 g, 70.9 mmol, 5.3 mL, 20 eq)加至 8-甲基-6-苯氧基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(1.1 g, 3.54 mmol, 1 eq)在 DCM (10 mL)中之溶液並攪拌 0.5h。將 sat. NaHCO<sub>3</sub> 加至混合物直到 pH=7。將混合物用 DCM (20 mL\*3)萃取和將有機層濃縮以產生呈黃色油之 8-甲基-6-苯氧基-9H-嘌呤(I-599)(0.61 g), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【0996】 在 20°C 下將  $\text{Boc}_2\text{O}$  (706 mg, 3.24 mmol, 1.2 *eq*) 加至 8-甲基-6-苯氧基-9H-嘌呤(0.61 g, 2.70 mmol, 1 *eq*)、DIPEA (697 mg, 5.39 mmol, 2 *eq*) 和 DMAP (33 mg, 270  $\mu\text{mol}$ , 0.1 *eq*) 在 DCM (10 mL) 中之混合物，將混合物在 20°C 下攪拌 20 min。將混合物濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈白色固體之 8-甲基-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (**I-600**) (0.46 g, 1.41 mmol, 52% 產率)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (s, 1 H) 7.33-7.41 (m, 2 H) 7.13-7.24 (m, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 1.62 (s, 9 H)。

【0997】 在  $\text{N}_2$  下於 70°C 將 AIBN (34 mg, 207  $\mu\text{mol}$ , 0.25 *eq*) 和 NBS (162 mg, 91  $\mu\text{mol}$ , 1.1 *eq*) 加至 8-甲基-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (270 mg, 827  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 在  $\text{CCl}_4$  (1 mL) 中之溶液。將反應在 70°C 下攪拌另 3 h。將水 (2 mL) 加至混合物及將混合物用 DCM (5 mL x 2) 萃取。將合併的有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 8-(溴甲基)-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (**I-601**) (335 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

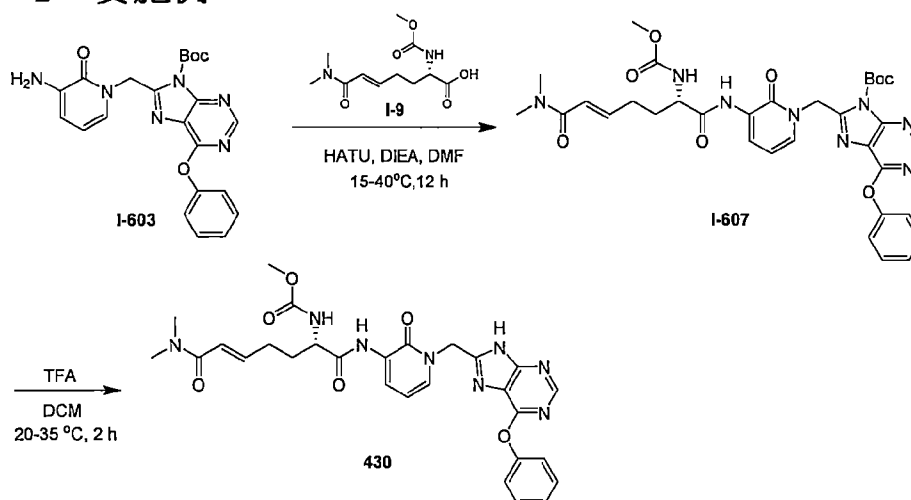
【0998】 將 8-(溴甲基)-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (335 mg, 827  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、3-硝基-1H-吡啶-2-酮 (139 mg, 992  $\mu\text{mol}$ , 1.2 *eq*) 和 DIPEA (213 mg, 1.65 mmol, 2 *eq*) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中之混合物在 20°C 下攪拌 3 h。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 8-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (**I-602**) (163 mg, 43% 產率)。

【0999】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (50 mg, 10% 純度) 加至 8-[(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (150 mg, 323  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 在 EtOAc (5 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 psi) 下於 20°C 攪拌 0.5 小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色固體之 8-[(3-胺基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (**I-603**) (130 mg, 79% 產率)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  435.0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1000】 根據關於 **I-603** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-604</b>		LCMS m/z 471.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-605</b>		LCMS m/z 401.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>I-606</b>		LCMS m/z 415.2 (M+1) <sup>+</sup>

【1001】 實施例 64 :



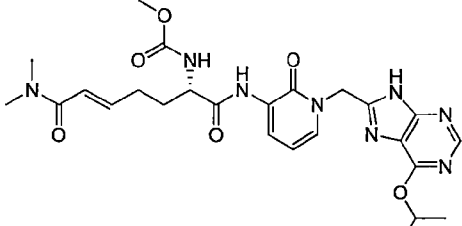
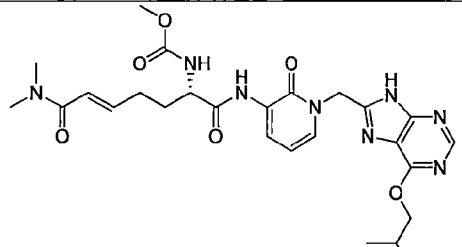
【1002】 在 15°C 下將 HATU (131 mg, 345  $\mu$ mol, 1.5 *eq*) 加至 8-[(3-氨基-2-側氧-1-吡啶基)甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯 (100 mg, 230  $\mu$ mol, 1 *eq*)、(E, 2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (62.4 mg, 242  $\mu$ mol, 1.05 *eq*) 和 DIPEA (59.5 mg, 460  $\mu$ mol, 2 *eq*) 在 DMF (2 mL) 中之混合物。將混合物加熱至 40°C 並攪拌 12h。將混合物用 EtOAc (10 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過

濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 8-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯(**I-607**)(155 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  675.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

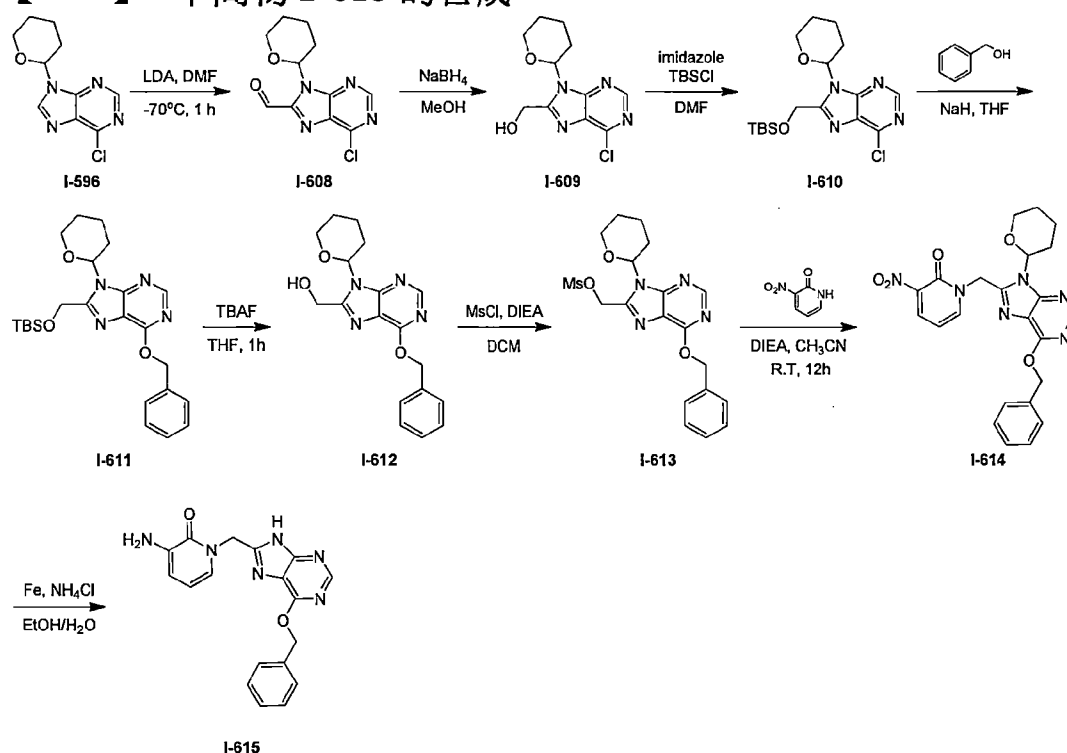
【1003】 在 20°C 下將 TFA (524 mg, 4.59 mmol, 20 eq) 加至 8-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-苯氧基-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯(155 mg, 230  $\mu$ mol, 1 eq) 在 DCM (3 mL) 中之混合物並攪拌 2h。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-6-側氧-1-[[2-側氧-1-[(6-苯氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-3-吡啶基]胺甲醯基]己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 **607**)(35.1 mg, 27% 產率)。LCMS  $m/z$  575.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27(s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.27-8.29 (m, 1H) 7.62-7.74(m, 1H) 7.61-7.62 (m, 1 H) 7.44-7.48 (m, 2 H) 7.26-7.31 (m, 3 H) 6.59-6.62 (m, 1 H) 6.36-6.41 (m, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 4.16-4.21 (m, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.20-2.27 (m, 2 H) 1.71-1.89 (m, 2 H)。

【1004】 根據關於實施例 64 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
435		LCMS $m/z$ 611.3 ( $M+1-100$ ) <sup>+</sup>
436		LCMS $m/z$ 611.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

440		LCMS m/z 541.3 (M+) <sup>+</sup>
452		LCMS m/z 554.2 (M+) <sup>+</sup>

**【1005】 中間物 I-615 的合成：**



**【1006】** 在 $-70^\circ\text{C}$ 下將 LDA (2 M, 3.14 mL, 1.5 eq)加至 6-氯-9-四氫吡喃-2-基-嘧啶(1 g, 4.19 mmol, 1 eq)在 THF (10 mL)中之溶液，並將反應混合物在 $-70^\circ\text{C}$ 下攪拌 0.5 hr 接著在 $-70^\circ\text{C}$ 下添加 DMF (918.75 mg, 12.57 mmol, 967.11  $\mu\text{L}$ , 3 eq)，並將混合物在 $-70^\circ\text{C}$ 下攪拌另外 0.5 hr。藉由在 $0^\circ\text{C}$ 下加水 10 mL 將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯 10 mL 稀釋並用乙酸乙酯 10 mL (10 mL x 1)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL x 2)洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由管柱層析法純

化該油以產生呈黃色油之 6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-甲醛(I-608)(900 mg)。LCMS m/z 183.0 (M-84+1)<sup>+</sup>。

【1007】 在 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub> (255.35 mg, 6.75 mmol, 2 eq) 加至 6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-甲醛(900 mg, 3.37 mmol, 1 eq) 在 MeOH (10 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。藉由在 0°C 下添加水(5 mL) 將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(5 mL x 1)萃取。將合併的有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈淺黃色固體之(6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-基)甲醇(I-609)(880 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 185.0 (M-84+1)<sup>+</sup>。

【1008】 在 15°C 下將咪唑(420.58 mg, 6.18 mmol, 2 eq)和 TBSCl (558.69 mg, 3.71 mmol, 454.22 uL, 1.2 eq) 加至(6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-基)甲醇(830 mg, 3.09 mmol, 1 eq) 在 DMF(10 mL)中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物分溶在水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)之間。將有機相分離，用鹽水(10 mL)洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之三級-丁基-[(6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(I-610)(300 mg, 25%產率)。LCMS m/z 383.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1009】 在 0°C 下將 NaH (52.22 mg, 1.31 mmol, 60%純度, 2 eq) 加至苯基甲醇(211.78 mg, 1.96 mmol, 203.63 uL, 3 eq) 在 THF (3 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。接著添加三級-丁基-[(6-氯-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(250 mg, 652.81 umol, 1 eq)，及將所得反應混合物在 15°C 下攪拌 0.5 hr。藉由在 0°C 下添加水 5 mL 將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯 5 mL 稀釋並用乙酸乙酯 5 mL (5 mL x 1) 萃取。將合併的有機層用鹽水 5 mL (5 mL x 1) 洗滌，經過無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型 TLC 純化該油以產生呈無色油之(6-苯甲氧基-9-四氫哌喃-2-基-喋呤-8-基)甲氧基-三級-丁基-二甲基矽烷(I-611)(240 mg, 527.89 umol, 81%產率)。LCMS m/z 455.1 (M+1)<sup>+</sup>。



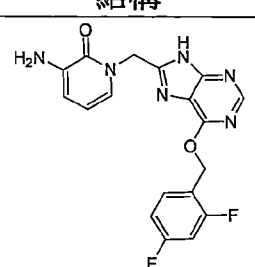
【1010】 在 15°C 下將 TBAF (1 M, 1.01 mL, 2 eq) 加至 (6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲氧基-三級-丁基-二甲基矽烷 (230 mg, 505.90  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 在 THF (3 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑以提供黃色油。藉由管柱層析法純化該油以產生呈無色油之 (6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲醇 (**I-612**) (130 mg, 76% 產率)。LCMS  $m/z$  341.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1011】 在 0°C 下將 DIEA (148.09 mg, 1.15 mmol, 199.58  $\mu\text{L}$ , 3 eq) 和 MsCl (87.50 mg, 763.86  $\mu\text{mol}$ , 59.12  $\mu\text{L}$ , 2 eq) 加至 (6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲醇 (130 mg, 381.93  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 在 DCM (2 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物分溶在水 (2 mL) 和二氯甲烷 (2 mL) 之間。將有機相分離，用鹽水 (2 mL) 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈橙色油之甲磺酸 (6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲基酯 (**I-613**) (180 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

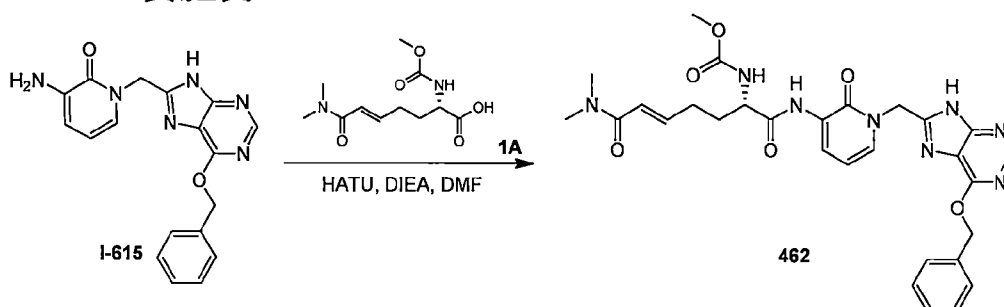
【1012】 在 0°C 下將 DIEA (111.19 mg, 860.28  $\mu\text{mol}$ , 149.85  $\mu\text{L}$ , 2 eq) 和甲磺酸 (6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲基酯 (180 mg, 430.14  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮 (60.26 mg, 430.14  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 在 ACN (2 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 12 h。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑而提供棕色油。藉由製備型 TLC 純化該油以產生呈淺黃色固體之 1-[(6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (**I-614**) (70 mg, 35% 產率)。LCMS  $m/z$  463.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1013】 在 15°C 下將 Fe (39.25 mg, 702.77  $\mu\text{mol}$ , 5 eq) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (75.18 mg, 1.41 mmol, 49.14  $\mu\text{L}$ , 10 eq) 加至 1-[(6-苯甲氧基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基) 甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (65 mg, 140.55  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 在 EtOH (1 mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mL) 中之溶液。將混合物在 90°C 下攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾及在減壓下濃縮以移除溶劑以提供呈黃色固體之 3-胺基-1-[(6-苯甲氧基-9H-噁吩-8-基) 甲基]吡啶-2-酮 (**I-615**) (50 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  349.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1014】 根據關於 **I-615** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-616</b>		LCMS m/z 385.2 (M+1) <sup>+</sup>

【1015】 實施例 65：

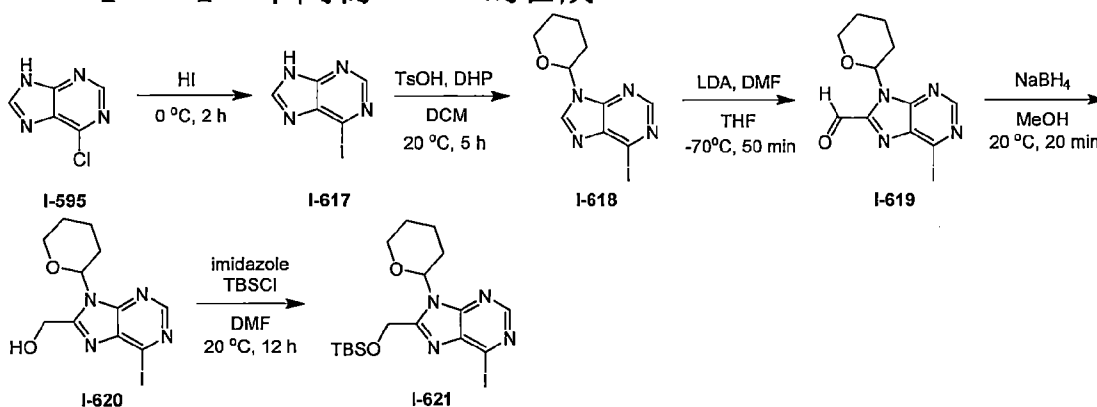


【1016】 在 15°C 下將 HATU (58.94 mg, 155.01  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq) 和 DIEA (33.39 mg, 258.35  $\mu\text{mol}$ , 45.00  $\mu\text{L}$ , 2 eq) 加至 3-胺基-1-[(6-苯甲氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]吡啶-2-酮 (45 mg, 129.18  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 和 (E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (33.36 mg, 129.18  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) 在 DMF (1 mL) 中之溶液。將混合物在 15°C 下攪拌 12 h。將反應混合物過濾及濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈橙色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯 (化合物 **462**) (18.7 mg, 22% 產率)。LCMS m/z 589.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (dd, J=1.4, 7.4 Hz, 1H), 7.71 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.7, 6.9 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 6.64 - 6.49 (m, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 2H)。

【1017】 根據關於實施例 65 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
476		LCMS m/z 625.2 (M+1) <sup>+</sup>
477		LCMS m/z 639.2 (M+1) <sup>+</sup>

【1018】 中間物 I-621 的合成：



【1019】 在 0°C 下將 6-氯-9H-嘌呤(20 g, 129 mmol, 1 eq) 慢慢加至在冰浴中之 HI(47%)(150 mL)並攪拌。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。將混合物升溫至 20°C 並攪拌另 2h。將混合物過濾。將濾餅懸浮在 100 mL 的冷水中並藉由添加 NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O 調節至 pH 7。將沉澱物過濾，用冷水(50 mL)洗滌及在真空中乾燥以產生呈黃色固體之 6-碘-9H-嘌呤(I-617)(23 g, 72%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.85 (br s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H)。

【1020】 在 0°C 下將 DHP (6.84 g, 81.3 mmol, 2 eq)滴加至 6-碘-9H-嘌呤(10 g, 40.7 mmol, 1 eq)和 TsOH.H<sub>2</sub>O (773 mg, 4.06 mmol, 0.1 eq)

在 DCM (150 mL)中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 5 h。將水(100 mL)加至混合物及將混合物用 DCM (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之 6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(I-618)(11 g, 31.5 mmol, 78%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 5.75 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1 H) 4.16 - 4.19 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 2.03 - 2.21 (m, 3 H) 1.68 - 1.79 (m, 3 H)。

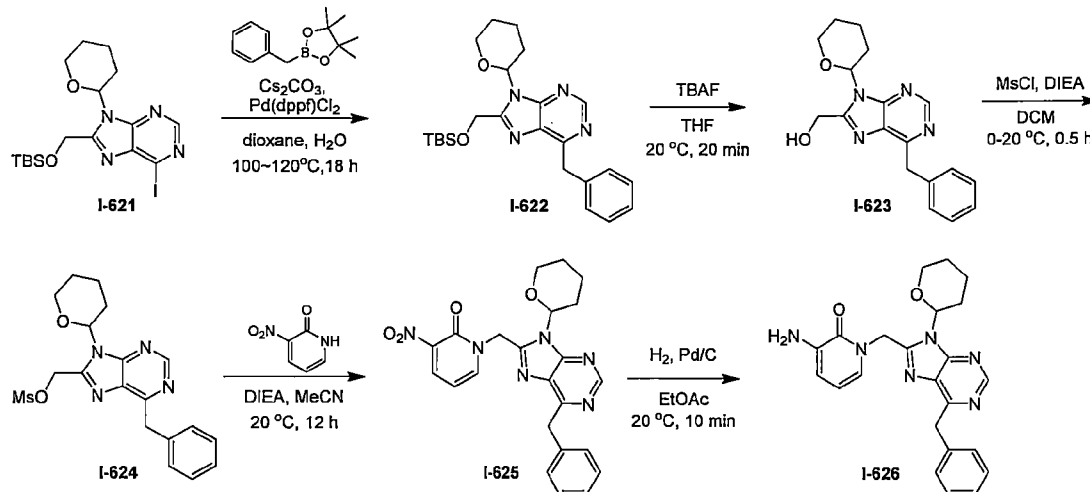
【1021】 在 N<sub>2</sub> 下於 -70°C 將 n-BuLi (2.5 M, 13.6 mL, 1.25 eq) 滴加至二異丙胺(3.59 g, 35.4 mmol, 5.01 mL, 1.3 eq)在 THF (30 mL)中之溶液。將混合物攪拌 10 min。在 N<sub>2</sub> 下於 -70°C 將混合物滴加至 6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(9 g, 27.3 mmol, 1 eq)在 THF (100 mL)中之溶液並攪拌 20 min。在 -70°C 下將 DMF (5.98 g, 81.8 mmol, 3 eq)加至混合物並攪拌 20 min。用 sat.NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)將反應淬滅。將混合物用 EtOAc (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL\*2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-甲醛(I-619)(8.75 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【1022】 在 0°C 下將 NaBH<sub>4</sub> (1.39 g, 36.6 mmol, 1.5 eq)加至 6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-甲醛(8.75 g, 24.4 mmol, 1 eq)在 MeOH (100 mL)中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 20 min。將反應用水(100 mL)淬滅及濃縮。將混合物用 EtOAc (50 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲醇(I-620)(8.54 g)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

【1023】 在 20°C 下將 TBSCl (4.29 g, 28.5 mmol, 1.2 eq)加至(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲醇(8.54 g, 23.7 mmol, 1 eq)和咪唑(2.42 g, 35.6 mmol, 1.5 eq)在 DMF (100 mL)中之混合物。將混合物在 20°C 下攪拌 12 h。添加水(100 mL)並將混合物用 EtOAc (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL\*2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以

產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈淡黃色油之三級-丁基-[(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲氧基]-二甲基矽烷(**I-621**)(4.5 g, 37%產率)。LCMS  $m/z$  475.0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

**【1024】 中間物 I-626 的合成：**



**【1025】** 在  $\text{N}_2$  下將  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (77.1 mg, 105  $\mu\text{mol}$ , 0.05 *eq*) 加至三級-丁基-[(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲氧基]-二甲基矽烷(1 g, 2.11 mmol, 1 *eq*)、2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(598 mg, 2.74 mmol, 1.3 *eq*)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.37 g, 4.22 mmol, 2 *eq*) 在二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$ (10 : 1)(15 mL)中之混合物。將混合物在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 18 h。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲氧基-三級-丁基-二甲基矽烷(**I-622**)(170 mg, 16%產率)。LCMS  $m/z$  439.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

**【1026】** 在  $20^\circ\text{C}$  下將 TBAF (1 M, 775  $\mu\text{L}$ , 2 *eq*) 加至(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲氧基-三級-丁基-二甲基矽烷(170 mg, 388  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 在 THF (3 mL) 中之溶液並攪拌 20 min。將鹽水(5 mL)加至混合物及將混合物用 EtOAc (5 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲醇(**I-623**)(90 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

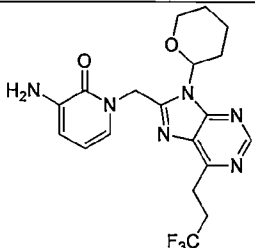
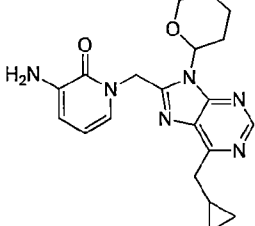
**【1027】** 在  $0^\circ\text{C}$  下將 MsCl (38.1 mg, 333  $\mu\text{mol}$ , 1.2 *eq*) 加至(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲醇(90 mg, 277  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 和 DIPEA (71.7

mg, 555  $\mu\text{mol}$ , 2 *eq*) 在 DCM (2 mL) 中之混合物。將反應混合物在 20°C 下攪拌 0.5 h。用水 (5 mL) 將反應混合物淬滅，用 DCM (5 mL\*2) 萃取，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基酯(**I-624**) (111 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。

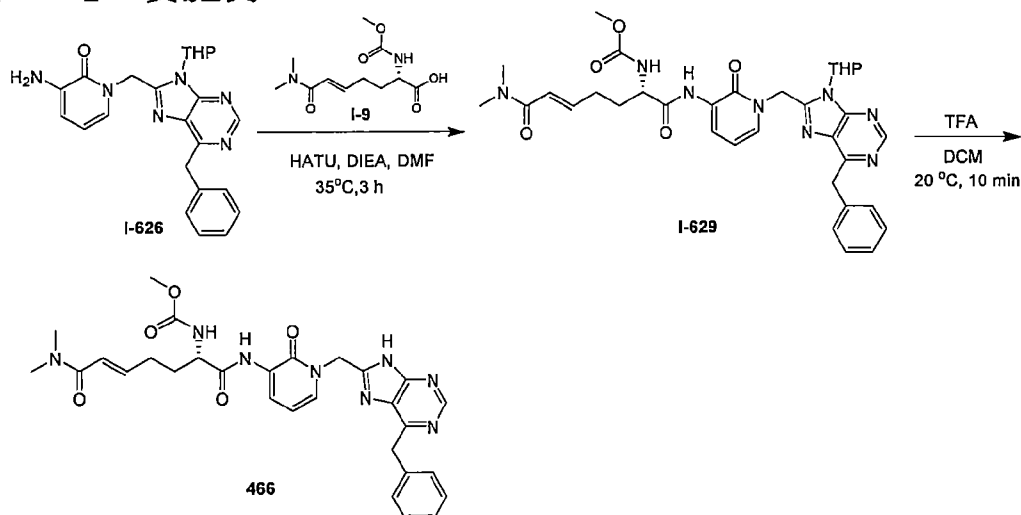
【1028】 將甲磺酸(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基酯(111 mg, 276  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、3-硝基-1H-吡啶-2-酮(46.4 mg, 331  $\mu\text{mol}$ , 1.2 *eq*) 和 DIPEA (71.3 mg, 552  $\mu\text{mol}$ , 2 *eq*) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 中之混合物在 20°C 下攪拌 12 h。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-625**) (60 mg, 49% 產率)。LCMS  $m/z$  447.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1029】 在  $\text{N}_2$  下將 Pd/C (30 mg, 10% 純度) 加至 1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(60 mg, 134  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 在 EtOAc (2 mL) 中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用  $\text{H}_2$  沖洗幾次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15psi) 下於 20°C 攪拌 10 min。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之 3-胺基-1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]吡啶-2-酮(**I-626**) (40 mg, 69% 產率)。LCMS  $m/z$  417.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1030】 根據關於 **I-626** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-627</b>		LCMS $m/z$ 423.1 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>
<b>I-628</b>		LCMS $m/z$ 380.2 ( $\text{M}+1$ ) <sup>+</sup>

## 【1031】 實施例 66：



【1032】 將 HATU (54.8 mg, 144  $\mu\text{mol}$ , 1.5 *eq*) 加至 3-胺基-1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]吡啶-2-酮(40 mg, 96.0  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(27.3 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 1.1 *eq*)和 DIPEA (24.8 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 2 *eq*)在 DMF (1 mL)中之混合物。將混合物在 35°C 下攪拌 3 h。將水(3 mL)加至混合物及將混合物用 EtOAc (5 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(I-629)(60 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  657.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

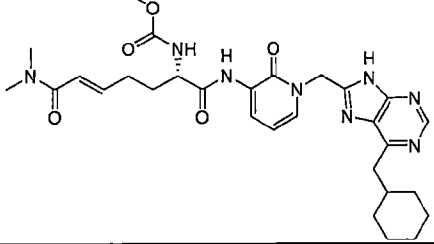
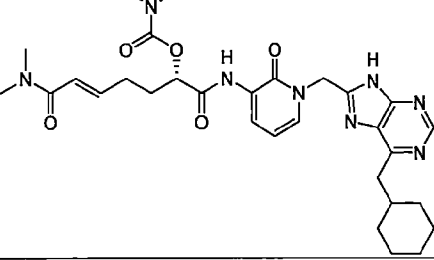
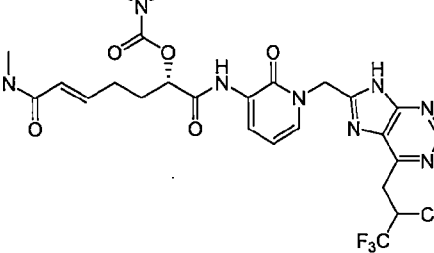
【1033】 在 20°C 下將 TFA (208 mg, 1.83 mmol, 20 *eq*)加至 N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(60 mg, 91.4  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)在 DCM (1 mL)中之溶液。將混合物攪拌 10 min。將混合物濃縮以產生粗製產物，藉由製備型 HPLC 將其純化以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 466)(18.6 mg, 33%產率)。LCMS  $m/z$  573.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.26 (dd,  $J=7.39, 1.65$  Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.69 (br d,

J=7.94 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=6.95, 1.65 Hz, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.22 (t, J=7.39 Hz, 2 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 6.52 - 6.63 (m, 1 H) 6.29 - 6.41 (m, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 4.31 (s, 2 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 3.50 - 3.54 (m, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 2.78 - 2.84 (m, 3 H) 2.12 - 2.27 (m, 2 H) 1.84 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H)。

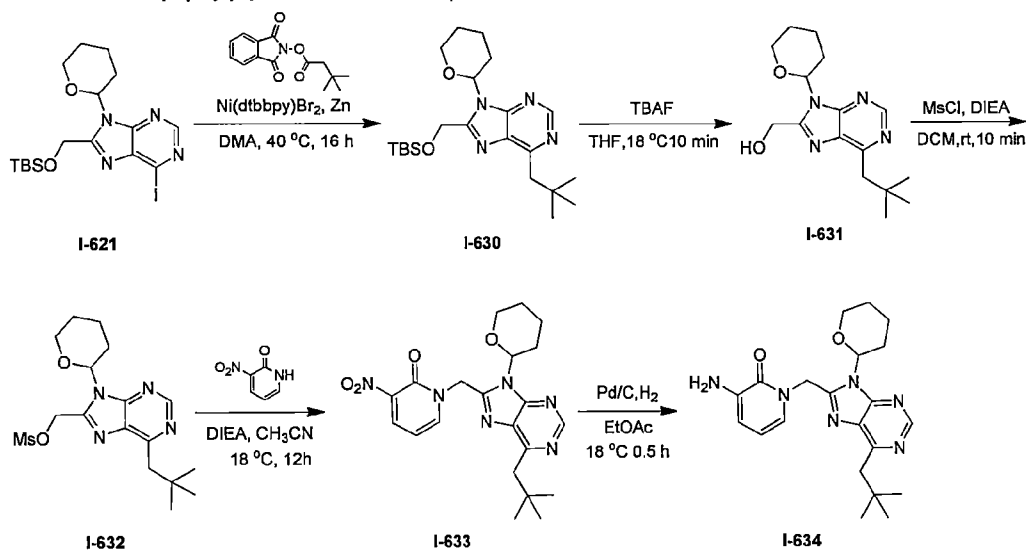
【1034】 根據關於實施例 66 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
470		LCMS m/z 579.2 (M+1) <sup>+</sup>
478		LCMS m/z 537.2 (M+1) <sup>+</sup>
484		LCMS m/z 663.2 (M+1) <sup>+</sup>
485		LCMS m/z 677.2 (M+1) <sup>+</sup>
486		LCMS m/z 593.2 (M+1) <sup>+</sup>



495		LCMS m/z 579.3 (M+1) <sup>+</sup>
496		LCMS m/z 593.3 (M+1) <sup>+</sup>
499		LCMS m/z 661.2 (M+1) <sup>+</sup>

**【1035】 中間物 I-634 的合成：**



**【1036】** 在 20°C 下將(dtbbpy)NiBr (153.95 mg, 316.18 μmol, 0.15 eq) 加至 3,3-二甲基丁酸(1,3-二側氧異吡啶啉-2-基)酯(660.88 mg, 2.53 mmol, 1.2 eq)、三級-丁基-[(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲氧基]-二甲基-矽烷 (1 g, 2.11 mmol, 1 eq)和 Zn (275.67 mg, 4.22 mmol, 2 eq)在 DMA (4 mL) 中之溶液。將反應在 40°C 下攪拌 12h。將混合物倒入水(2 mL)中並過濾，將濾液用 EtOAc (3 mL\*2)萃取，用鹽水(2 mL)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，及

在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 8-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-新戊基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤(I-630)(0.56 g, 32%產率)。

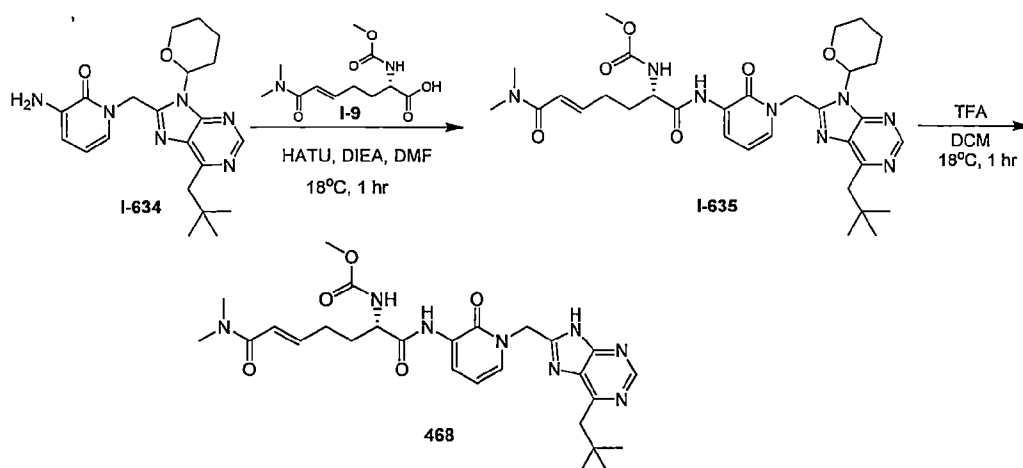
【1037】 將 8-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-新戊基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤(560 mg, 1.34 mmol, 1 eq)和 TBAF (1 M, 668.82 uL, 0.5 eq)在 THF(5 mL)中之溶液在 18°C 下攪拌 0.5h。將混合物在真空中濃縮以產生油，藉由管柱層析法將其純化以產生呈無色油之[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫哌喃-2-基-嘌呤-8-基]甲醇(I-631)(360 mg)。

【1038】 將 N-[5-胺基-6-[(E)-2-環丙基乙烯基]嘧啶-4-基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(780 mg, 2.19 mmol, 1 eq)在 AcOH(20 mL)中之溶液在 120°C 下攪拌 12h。將混合物在真空中濃縮以產生油，其藉由製備型 HPLC 純化以產生呈棕色固體之 1-[[6-[(E)-2-環丙基乙烯基]-9H-嘌呤-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-632)(440 mg, 59%產率)。

【1039】 將甲磺酸[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫哌喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基酯(500 mg, 1.31 mmol, 1 eq)、3-硝基-1H-吡啶-2-酮(183.53 mg, 1.31 mmol, 1 eq)、和 DIEA (203.17 mg, 1.57 mmol, 273.81 uL, 1.2 eq)在 ACN (5 mL)中之溶液在 18°C 下攪拌 2h。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用 EtOAc (10 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫哌喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-633)(210 mg, 38%產率)。LCMS m/z 427.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1040】 將 1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫哌喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(210 mg, 492.42 umol, 1 eq)和 Pd/C (0.2 g, 10%純度)在 EtOAc (5 mL)中之溶液在 H<sub>2</sub> 15psi 下於 18°C 攪拌 5min。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈綠色油之 3-胺基-1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫哌喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]吡啶-2-酮(I-634)(0.23 g)，其係使用下一步驟中。

【1041】 實施例 67：



【1042】 在 18°C 下將 HATU (126.59 mg, 332.93  $\mu\text{mol}$ , 1.2 *eq*) 加至 3-氨基-1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]吡啶-2-酮 (110 mg, 277.44  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(85.98 mg, 332.93  $\mu\text{mol}$ , 1.2 *eq*)、和 DIEA (71.71 mg, 554.88  $\mu\text{mol}$ , 96.65  $\mu\text{L}$ , 2 *eq*) 在 DMF (1 mL) 中之溶液。將反應在 40°C 下攪拌 1h。將反應混合物入水中 5 mL 並用 EtOAc (4 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(4 mL)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黑色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯 (I-635)(250 mg)。

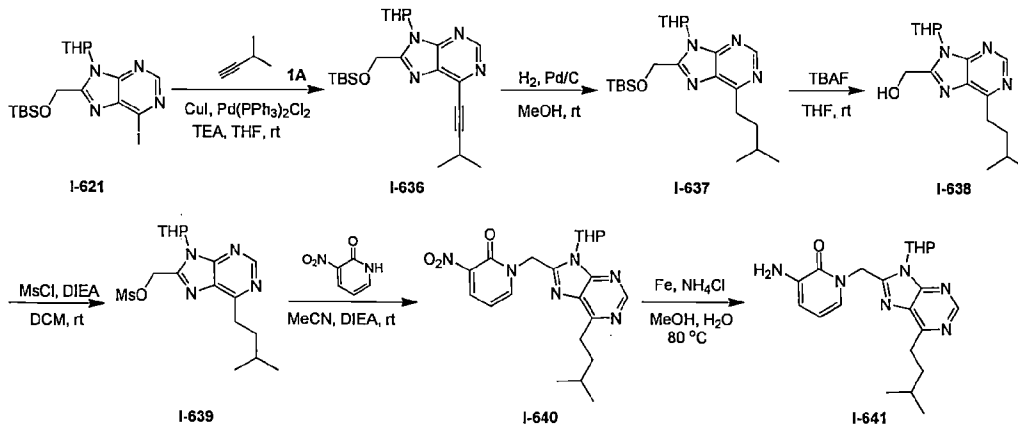
【1043】 將 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(250 mg, 392.62  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) 和  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (525 mg, 8.74 mmol, 500  $\mu\text{L}$ , 22.27 *eq*) 在 DCM (2 mL) 中之溶液在 18°C 下攪拌 0.5h。將混合物在真空中濃縮以產生油，其藉由製備型 HPLC 純化以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 468)(101.2 mg, 46%產率)。LCMS  $m/z$  553.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.88 - 1.04 (m, 9 H) 1.62 - 1.79 (m, 1 H) 1.87 (br d,  $J=6.72$  Hz, 1 H) 2.15 - 2.31 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.90 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 5.46 (br d,  $J=18.46$  Hz, 2 H) 6.29 - 6.43 (m, 2 H) 6.53 -

6.70 (m, 1 H) 7.51 - 7.66 (m, 1 H) 7.72 (br s, 1 H) 8.27 (br t,  $J=7.34$  Hz, 1 H)  
8.62 - 8.90 (m, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 13.16 - 13.57 (m, 1 H)。

【1044】 根據關於實施例 67 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
469		LCMS m/z 567.3 (M+1) <sup>+</sup>
492		LCMS m/z 651.4 (M+1) <sup>+</sup>
493		LCMS m/z 567.3 (M+1) <sup>+</sup>
494		LCMS m/z 581.3 (M+1) <sup>+</sup>

【1045】 中間物 I-641 的合成：



【1046】 將 CuI (80.29 mg, 421.58  $\mu\text{mol}$ )和 Et<sub>3</sub>N (511.91 mg, 5.06 mmol, 704.14  $\mu\text{L}$ )、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (118.36 mg, 168.63  $\mu\text{mol}$ )、和 3-甲基丁-1-炔(287.16 mg, 4.22 mmol, 431.18  $\mu\text{L}$ )加至三級-丁基-[(6-碘-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基)甲氧基]-二甲基矽烷(800 mg, 1.69 mmol)在 THF (10 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 下於 20°C 攪拌 1 hr。將混合物倒入水(10 mL)中並將水相用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取。將合併的有機相在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之三級-丁基-二甲基-[[6-(3-甲基丁-1-炔基)-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基]甲氧基]矽烷(I-636)(800 mg)。LCMS m/z 415.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1047】 將 Pd/C (300 mg, 10%純度)加至三級-丁基-二甲基-[[6-(3-甲基丁-1-炔基)-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基]甲氧基]矽烷(800 mg, 1.93 mmol)在 EtOAc (15 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用 H<sub>2</sub> 沖洗幾次。將混合物在 H<sub>2</sub>(15psi)下於 20°C 攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之三級-丁基-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基)甲氧基]-二甲基矽烷(I-637)(700 mg)。LCMS m/z 419.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【1048】 將 TBAF (1 M, 2.01 mL)加至三級-丁基-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(700 mg, 1.67 mmol)在 THF (10 mL)中之溶液。將混合物在 18°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除 THF。將殘餘物用 H<sub>2</sub>O (5 mL)稀釋並用 EtOAc (5 mL x 3)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮以產生呈黃色油之(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基)甲醇(I-638)(600 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 5.83 (dd, J=2.6, 11.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.69 (dt, J=2.6, 11.7 Hz, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.90 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.5 Hz, 6H)。

【1049】 將 DIPEA (700.59 mg, 5.42 mmol, 944.20  $\mu\text{L}$ )加至(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-噻吩-8-基)甲醇(550 mg, 1.81 mmol)在 DCM (4 mL)中之溶液。在 18°C 下滴加 MsCl (310.48 mg, 2.71 mmol, 209.78  $\mu\text{L}$ )。將混

合物在 18°C 下攪拌 1 hr。將混合物倒入水(5 mL)中並將有機相在真空中於 20°C 濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基酯(I-639)(680 mg)。

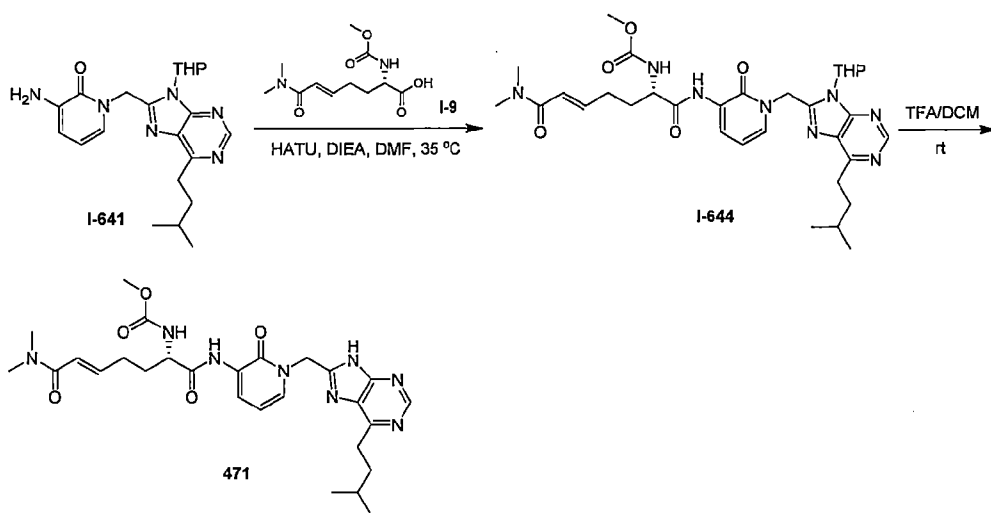
【1050】 在 0°C 下將 DIPEA (459.55 mg, 3.56 mmol, 619.34  $\mu$ L)和甲磺酸(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基酯(680 mg, 1.78 mmol)加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(273.98 mg, 1.96 mmol)在 MeCN (12 mL)中之溶液，將混合物在 18°C 下攪拌 12 hr。將混合物倒入水(5 mL)中。將水相用乙酸乙酯(5 mL\*3)萃取並將合併的有機相在真空中濃縮。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-640)(400 mg)。LCMS  $m/z$  449.0 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

【1051】 將 Fe (340.46 mg, 6.10 mmol)和 NH<sub>4</sub>Cl (326.12 mg, 6.10 mmol, 213.15  $\mu$ L)加至 1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(200 mg, 468.97  $\mu$ mol)在 MeOH (2 mL)和 H<sub>2</sub>O (0.5 mL)中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將殘餘物倒入水(2 mL)中並將水相用 DCM (2 mL\*3)萃取。將合併的有機相在真空中濃縮以產生呈黑褐色固體之 3-胺基-1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]吡啶-2-酮(I-641)(157 mg)。LCMS  $m/z$  397.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1052】 根據關於 I-641 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-642		LCMS $m/z$ 411.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
I-643		LCMS $m/z$ 437.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1053】 實施例 68：



【1054】 將(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸 (122.72 mg, 475.18  $\mu\text{mol}$ )和 DIPEA (102.36 mg, 791.96  $\mu\text{mol}$ , 137.95  $\mu\text{L}$ )及 HATU (225.85 mg, 593.97  $\mu\text{mol}$ )加至 3-胺基-1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]吡啶-2-酮(157 mg, 395.98  $\mu\text{mol}$ )在 DMF (0.5 mL)中之溶液。將混合物在 35°C 下攪拌 12 hr。將混合物倒入水(4 mL)中。將水相用 DCM (5 mL\*2)萃取。將合併的有機相用鹽水(5 mL\*3)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈黑褐色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(**I-644**)(180 mg)。LCMS  $m/z$  637.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

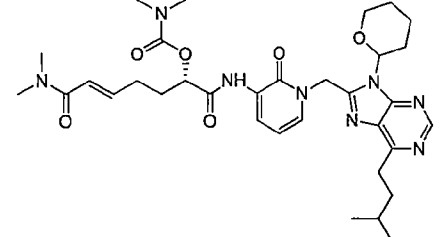
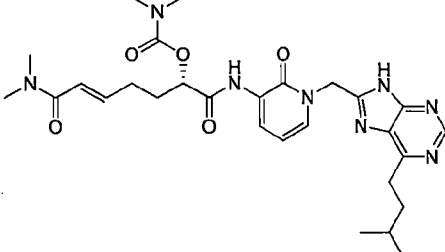
【1055】 將 TFA (464.69 mg, 4.08 mmol, 301.75  $\mu\text{L}$ )加至 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-異戊基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(173 mg, 271.70  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (1.5 mL)中之溶液。將混合物在 18°C 下攪拌 0.5 hr。將混合物倒入 sat.  $\text{NaHCO}_3$  溶液(5 mL)中。將合併的有機相用鹽水(3 mL\*2)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以提供呈白色固體之(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯(化合物 **471**)(51.1 mg, 33%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.50 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.73 (br

d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.87 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 0.91 (br d, J=6.1 Hz, 6H) ° LCMS m/z 553.2 (M+1)<sup>+</sup> °

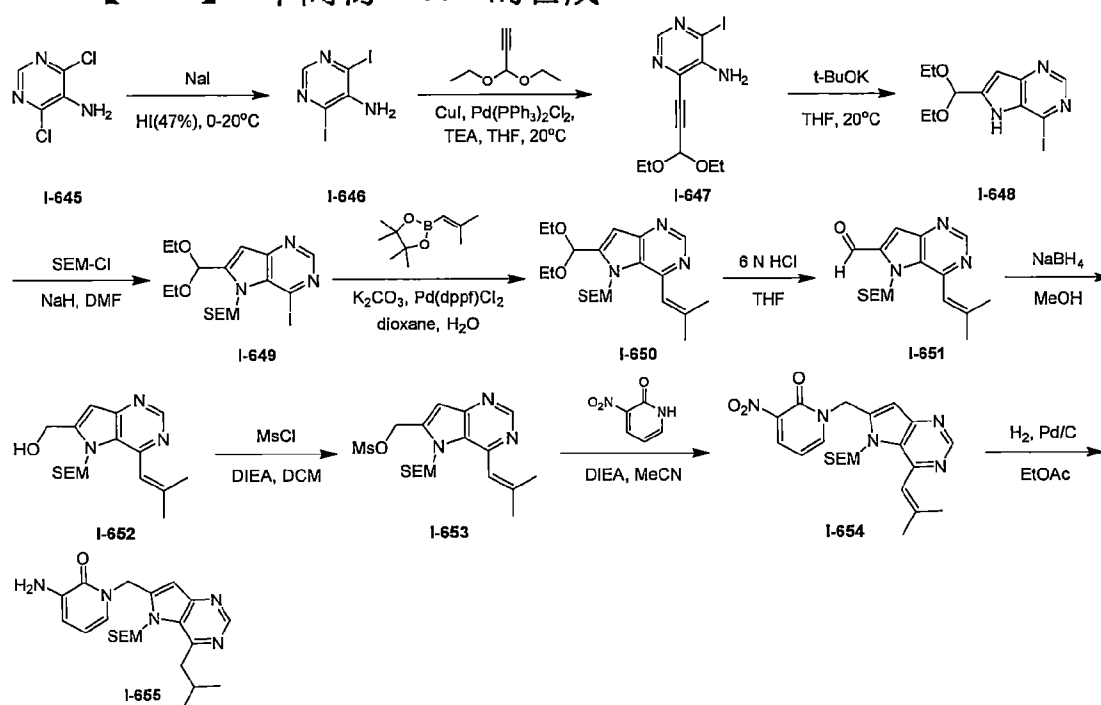
【1056】 根據關於**實施例 68**的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
456		LCMS m/z 593.3 (M+1) <sup>+</sup>
472		LCMS m/z 567.3 (M+1) <sup>+</sup>
473		LCMS m/z 581.3 (M+1) <sup>+</sup>
475		LCMS m/z 665.4 (M+1) <sup>+</sup>
481		LCMS m/z 651.4(M+1)



482		LCMS m/z 651.4 (M+1) <sup>+</sup>
483		LCMS m/z 567.3 (M+1) <sup>+</sup>

**【1057】 中間物 I-655 的合成：**



**【1058】** 在 0°C 下將 4,6-二氯嘧啶-5-胺(5 g, 30.49 mmol)一次全部加至 HI (47%)(60 mL), 接著添加 NaI (22.85 g, 152.45 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物倒入水 100 mL 中並用 DCM(50 mL x 2) 萃取。將合併的有機相用 sat. NaHCO<sub>3</sub> (40 mL)、sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL)和鹽水(40 mL)洗滌, 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 4,6-二碘嘧啶-5-胺(I-646)(5.8 g, 55%產率)。

**【1059】** 將 4,6-二碘嘧啶-5-胺(3.8 g, 10.95 mmol)、3,3-二乙氧基丙-1-炔(1.54 g, 12.05 mmol, 1.73 mL)、CuI (521.56 mg, 2.74 mmol)、

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (768.88 mg, 1.10 mmol)和 TEA (5.54 g, 54.77 mmol, 7.62 mL) 在 THF (45 mL)中之混合物脫氣並用 N<sub>2</sub> 沖洗 3 次，及接著將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 20°C 攪拌 12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)-6-碘-嘓啶-5-胺(I-647)(1.8 g)。

【1060】 在 0°C 下將 4-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)-6-碘-嘓啶-5-胺(1.8 g, 5.19 mmol)在 THF(20 mL)中之混合物添加 t-BuOK (727.28 mg, 6.48 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 1.5 小時。將反應混合物用 sat. NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)稀釋並用 EtOAc (20 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之 6-(二乙氧基甲基)-4-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶(I-648)(1.7 g, 94%產率)。

【1061】 在 0°C 下將 6-(二乙氧基甲基)-4-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶 (1.7 g, 4.90 mmol)在 DMF (20 mL)中之混合物添加 NaH (254.64 mg, 6.37 mmol, 60%純度)，及接著將混合物在 0°C 下攪拌 0.5 小時，接著在 0°C 下添加 SEM-Cl (1.06 g, 6.37 mmol, 1.13 mL)，及接著將混合物在 20°C 下攪拌 1hr 將反應混合物倒入 sat. NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)中並用 EtOAc (15 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[6-(二乙氧基甲基)-4-碘-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-649)(1.2 g, 2.51 mmol, 51.33%產率)。

【1062】 將 2-[[6-(二乙氧基甲基)-4-碘-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.7 g, 1.47 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(400.43 mg, 2.20 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (405.29 mg, 2.93 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (107.29 mg, 146.62 μmol)在二噁烷(8 mL)和 H<sub>2</sub>O (1.6 mL)中之混合物脫氣並用 N<sub>2</sub> 沖洗 3 次。將混合物在 N<sub>2</sub> 氛圍下於 100°C 攪拌 12 小時。將 sat. NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)加至反應混合物。將反應混合物用 EtOAc (10 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由

管柱層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[6-(二乙氧基甲基)-4-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基]甲氧基]乙基-三甲基矽烷(I-650)(0.29 g, 49%產率)。

【1063】 在 45°C 下將 2-[[6-(二乙氧基甲基)-4-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.29 g, 714.98  $\mu\text{mol}$ )在 THF (2 mL)中之混合物添加 HCl (2 mL, 6N)。將混合物在 45°C 下攪拌 1.5 hr。在 0°C 下將 NaOH (固體)加至反應混合物添加直到 pH~8。將混合物用水(10 mL)稀釋並用 EtOAc (8 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-甲醛(I-651)(0.16 g)。

【1064】 在 0°C 下將 4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-甲醛(0.16 g, 482.68  $\mu\text{mol}$ )在 MeOH (2 mL)中之混合物添加  $\text{NaBH}_4$  (36.52 mg, 965.36  $\mu\text{mol}$ )。將混合物在 20°C 下攪拌 2 hr。將水(5 mL)加至反應混合物以淬滅  $\text{NaBH}_4$ ，及接著將混合物在減壓下濃縮以移除 MeOH。將水相用 EtOAc (4 mL x 2)萃取。將合併的有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物，藉由製備型 TLC 將其純化以產生呈黃色油之[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲醇(I-652)(0.04 g, 119.94  $\mu\text{mol}$ , 25%產率)。

【1065】 在 0°C 下將[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲醇(0.04 g, 119.94  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (46.50 mg, 359.82  $\mu\text{mol}$ , 62.67  $\mu\text{L}$ )在 DCM (1 mL)中之混合物添加 MsCl (27.48 mg, 239.88  $\mu\text{mol}$ , 18.57  $\mu\text{L}$ )。將混合物在 0°C 下攪拌 1 hr。將反應混合物用 sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(3 mL)稀釋並用 DCM(2 mL x 2)萃取。將合併的有機相經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之甲磺酸[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲基酯(I-653)(0.065 g)。

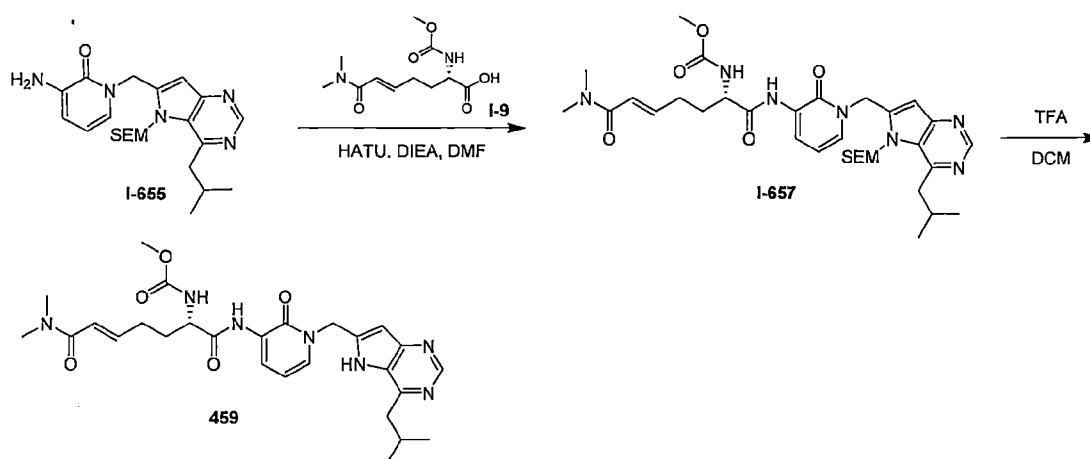
【1066】 在 0°C 下將 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(22.12 mg, 157.92  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (40.82 mg, 315.85  $\mu\text{mol}$ , 55.02  $\mu\text{L}$ )在 ACN (1 mL)中之混合物添加甲磺酸[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基酯(0.065 g, 157.92  $\mu\text{mol}$ )在 ACN (1 mL)中之溶液，及接著將混合物在 20°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生油，藉由製備型 TLC 將其純化以產生呈黃色油之 1-[[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-654**)(0.05 g)。LCMS  $m/z$  458.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1067】 將 1-[[4-(2-甲基丙-1-烯基)-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(0.05 g, 109.75  $\mu\text{mol}$ )、Pd/C (0.05 g, 10%純度)在 EtOAc (10 mL)中之混合物脫氣並用 H<sub>2</sub> 沖洗 3 次，及接著將混合物在 H<sub>2</sub> 氛圍(15psi)下於 20°C 攪拌 1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈綠色油之 3-胺基-1-[[4-異丁基-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基]吡啶-2-酮(**I-655**)(0.047 g)。LCMS  $m/z$  428.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1068】 根據關於 **I-655** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
<b>I-656</b>		LCMS $m/z$ 468.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1069】 實施例 69：



【1070】 在 30°C 下將 3-胺基-1-[[4-異丁基-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲基]吡啶-2-酮(0.047 g, 109.91  $\mu\text{mol}$ )、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(34.06 mg, 131.89  $\mu\text{mol}$ )、和 DIEA (28.41 mg, 219.82  $\mu\text{mol}$ , 38.29  $\mu\text{L}$ )在 DMF (1.5 mL)中之混合物添加 HATU (50.15 mg, 131.89  $\mu\text{mol}$ ) 將混合物在 30°C 下攪拌 12 hr。將反應混合物倒入水(15 mL)中並用 EtOAc (8 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(15 mL)洗滌和在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-異丁基-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(I-657)(40 mg, 54%產率)。LCMS  $m/z$  668.5 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

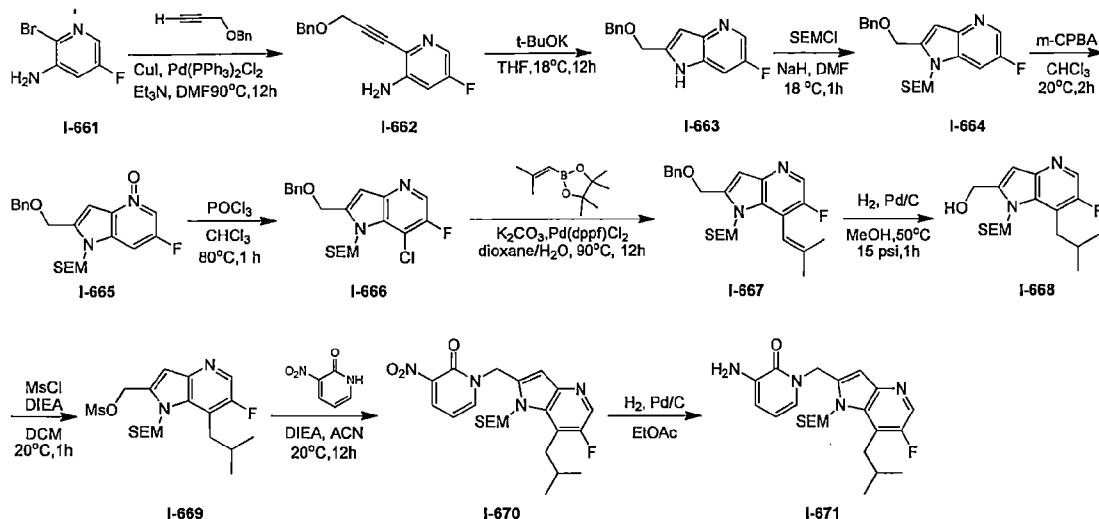
【1071】 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-異丁基-5-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(35 mg, 52.41  $\mu\text{mol}$ )在 DCM (1.5 mL)和 TFA (1.5 mL)中之混合物，及接著將混合物在 35°C 下攪拌 2 hr。將反應混合物倒入 sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. (10 mL)中並用 DCM(8 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水 10 mL 洗滌，經過無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生粗製產物。藉由製備型 HPLC 純化粗製產物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-6-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 459)(13.9 mg, 49%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.08 (br s, 1 H)

9.32 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.26 (dd, J=7.34, 1.34 Hz, 1 H) 7.75 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.55 (br d, J=5.50 Hz, 1 H) 6.57 - 6.66 (m, 1 H) 6.34 - 6.43 (m, 2 H) 6.30 (s, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.88 (d, J=7.34 Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.17 - 2.33 (m, 3 H) 1.67 - 1.94 (m, 2 H) 0.93 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 。 LCMS m/z 538.3 (M+1)<sup>+</sup> 。

【1072】 根據關於**實施例 69** 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
474		LCMS m/z 552.2 (M+1) <sup>+</sup>
490		LCMS m/z 578.2 (M+1) <sup>+</sup>
491		LCMS m/z 592.3 (M+1) <sup>+</sup>
497		LCMS m/z 552.3 (M+1) <sup>+</sup>
498		LCMS m/z 566.3 (M+1) <sup>+</sup>

【1073】 中間物 I-671 的合成：



【1074】 在 18°C 下將二氯鉍三苯基磷烷(2.06 g, 2.93 mmol, 0.1 eq) 加至 2-溴-5-氟-吡啶-3-胺(5.6 g, 29.32 mmol, 1 eq), 丙-2-炔氧基甲基苯(6.43 g, 43.98 mmol, 58.39  $\mu$ L, 1.5 eq)、CuI (1.40 g, 7.33 mmol, 0.25 eq)、和 TEA (10.38 g, 102.62 mmol, 14.28 mL, 3.5 eq)在 DMF (60 mL)中之溶液。將反應在 18°C 下攪拌 12h。將反應混合物倒入水 60 mL 中並用 EtOAc 60 mL (30 mL \*2)萃取。將合併的有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>) 純化殘餘物以產生呈棕色油之 2-(3-苯甲氧基丙-1-炔基)-5-氟-吡啶-3-胺 (I-662)(4.24 g, 56%產率)。LCMS m/z 257 (M+1)<sup>+</sup>。

【1075】 在 0°C 下將 t-BuOK (2.23 g, 19.85 mmol, 1.2 eq)加至 2-(3-苯甲氧基丙-1-炔基)-5-氟-吡啶-3-胺(4.24 g, 16.54 mmol, 1 eq)在 THF (50 mL)中之溶液，接著將反應在 20°C 下攪拌 3h。將反應混合物倒入水 60 mL 中並用 EtOAc 60 mL (30 mL \* 2)萃取。將合併的有機層用鹽水 30 mL(30 mL \* 1)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(I-663)(3 g, 71%產率)。LCMS m/z 256.8 (M+1)<sup>+</sup>。

【1076】 在 0°C 下將 NaH (661.57 mg, 16.54 mmol, 60%純度, 1.5 eq) 加至 2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3 g, 11.03 mmol, 1 eq) 在 DMF (30 mL)中之溶液。將溶液在 0°C 下攪拌 0.5h 及接著在 0°C 下將 SEM-Cl (2.21 g, 13.23 mmol, 2.34 mL, 1.2 eq)加至溶液。將溶液在 0°C

下攪拌 0.5h。將反應混合物倒入水 60 mL 中並用 EtOAc 60 mL (30 mL \* 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 30 mL (30 mL \* 1) 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-664)(2.5 g, 59%產率)。LCMS m/z 387.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1077】 在 0°C 下將 m-CPBA (2.09 g, 9.70 mmol, 80%純度, 1.5 eq) 加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2.5 g, 6.47 mmol, 1 eq)在 CHCl<sub>3</sub> (25 mL)中之溶液。將反應在 20 °C 下攪拌 2h。將反應混合物倒入 sat. aq. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 mL)和 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)中，及接著用 EtOAc (30 mL \* 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL \* 1)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈黃色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-4-氧橋-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-鎗-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-665)(3 g)，將其直接使用於下一步驟。

【1078】 在 80°C 下將 POCl<sub>3</sub> (495.00 mg, 3.23 mmol, 0.3 mL, 12.99 eq)加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-4-氧橋-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-鎗-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.1 g, 248.43 μmol, 1 eq)在 CHCl<sub>3</sub> (1 mL)中之溶液。將反應在 80°C 下攪拌 0.5h。在 0°C 下用冰水(20 mL)將反應混合物淬滅，及接著以 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 調整至 pH=7，並用 EtOAc (25 mL \* 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL \* 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈綠色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-7-氯-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-666)(0.78 g, 25%產率)。

【1079】 將 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (181.57 mg, 222.34 μmol, 0.12 eq) 加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-7-氯-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(780 mg, 1.85 mmol, 1 eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(404.81 mg, 2.22 mmol, 1.2 eq) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (768.21 mg, 5.56 mmol, 3 eq)在二噁烷(8 mL)和 H<sub>2</sub>O (1.6 mL)中之溶液。將混合物在 N<sub>2</sub> 下於 110°C 攪拌 12h。將反應混合物在減壓下濃



縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-667)(550 mg, 67%產率)。LCMS m/z 441.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1080】 將 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(550 mg, 1.25 mmol, 1 eq)和 Pd/C (550 mg, 10%純度)在 MeOH (10 mL)中之溶液在 H<sub>2</sub> (15psi)下於 50 °C 攪拌 2h。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈黃色油之粗製[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇 (I-668)(460 mg)。LCMS m/z 352.9 (M+1)<sup>+</sup>。

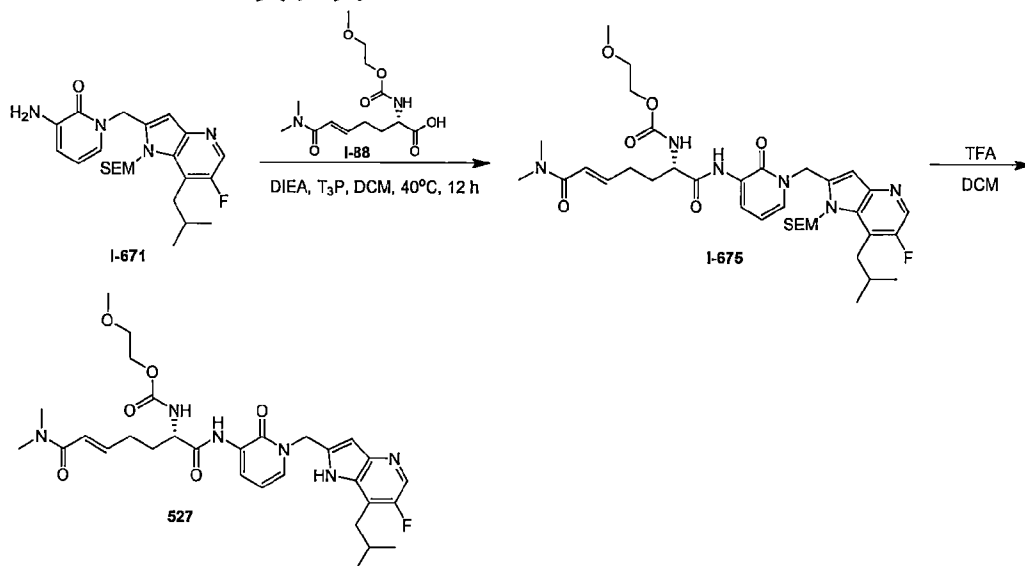
【1081】 在 0°C 下將 MsCl (121.86 mg, 1.06 mmol, 82.33 uL, 1.5 eq) 滴加至[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(0.25 g, 709.18 umol, 1 eq)和 DIEA (183.31 mg, 1.42 mmol, 247.05 uL, 2 eq)在 DCM (2 mL)中之溶液。將反應在 0°C 下攪拌 1h。將反應混合物倒入水 5 mL 中並用 DCM(10 mL \* 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL \* 1)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，及在減壓下濃縮以產生呈黑色油之粗製甲磺酸[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基酯(I-669)(750 mg)。

【1082】 將 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(292.81 mg, 2.09 mmol, 1.2 eq)、[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基甲磺酸酯(750 mg, 1.74 mmol, 1 eq)、和 DIEA (337.66 mg, 2.61 mmol, 455.07 uL, 1.5 eq)在 ACN (7 mL)中之溶液在 30°C 下攪拌 12h。將反應混合物倒入水(40 mL)中，並用 EtOAc (20 mL \* 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL \* 2)洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黑色油之 1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮 (I-670)(0.36 g, 44%產率)。LCMS m/z 475.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1083】 將 1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(0.36 g, 758.53 umol, 1 eq)和 Pd/C

(200 mg, 10%純度)在 EtOAc(5 mL)中之溶液在 H<sub>2</sub>(15psi)下於 20°C 攪拌 0.5 h。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮以產生呈綠色油之 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-671)(0.36 g)。LCMS m/z 445.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1084】 實施例 70：

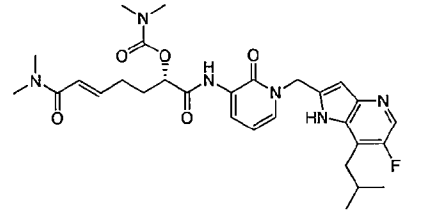
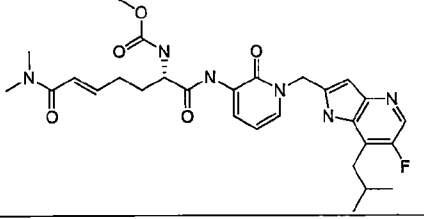
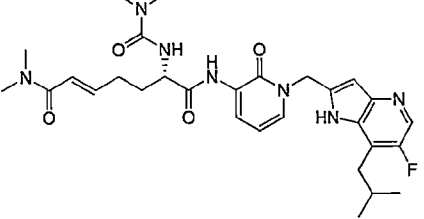


【1085】 將 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(80 mg, 180 μmol, 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(2-甲氧基乙氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(109 mg, 360 μmol, 2 eq)、DIEA (233 mg, 1.80 mmol, 10 eq)、和 T<sub>3</sub>P (573 mg, 900 μmol, 50%純度, 5 eq)在 DCM (3 mL)中之溶液在 30°C 下攪拌 12h。將 Sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)加至混合物, 及將混合物用 DCM (5 mL \* 3)萃取。將有機層在減壓下濃縮以產生呈棕色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-甲氧基乙基酯(I-675)(131 mg), 其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 729.4 (M+1)<sup>+</sup>。

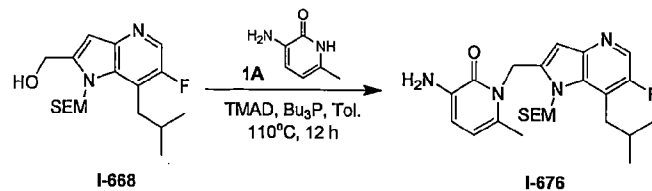
【1086】 在 25°C 下將 TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL)加至 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-甲氧基乙基酯(131 mg, 180 μmol, 1 eq)在 DCM (2 mL)中之溶液並攪拌 12.5h。將混合物濃縮以移除 DCM, 接著溶解於 MeOH(2 mL)

中並用  $\text{NaHCO}_3$  鹼化至 pH 7。將 KOAc (35.3 mg, 359  $\mu\text{mol}$ , 2 eq) 加至混合物並在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 1h。將混合物濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈白色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-甲氧基乙基酯(化合物 527)(37.4 mg, 34%產率)。LCMS  $m/z$  599.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.56 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H) 8.16 - 8.30 (m, 2 H) 7.85 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.48 (br d,  $J=5.4$  Hz, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 6.28 - 6.43 (m, 3 H) 5.33 (s, 2 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H) 4.08 (br d,  $J=2.8$  Hz, 2 H) 3.50 (br t,  $J=4.4$  Hz, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.77 (br d,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 2 H) 2.01 (dt,  $J=13.6, 6.8$  Hz, 1 H) 1.66 - 1.92 (m, 2 H) 0.91 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H)。

【1087】 根據關於實施例 70 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	LCMS 數據
500		LCMS $m/z$ 569.4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
520		LCMS $m/z$ 554.6( $M+1$ ) <sup>+</sup>
521		LCMS $m/z$ 568.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1088】 中間物 I-676 的合成：

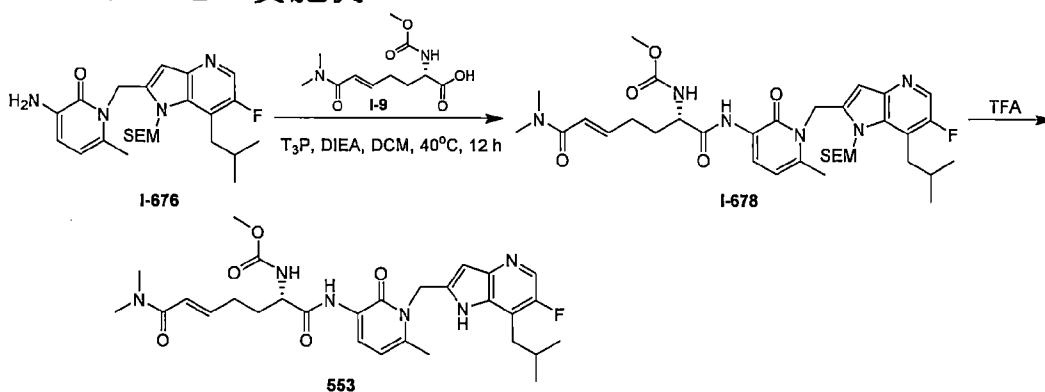


【1089】 在 0°C 下將 TMAD (488.46 mg, 2.84 mmol) 加至 [6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基] 甲醇 (500 mg, 1.42 mmol)、3-胺基-6-甲基-1H-吡啶-2-酮 (352.15 mg, 2.84 mmol)、和三丁基磷烷 (573.93 mg, 2.84 mmol, 699.91 uL) 在甲苯 (10 mL) 中之混合物。將反應混合物在 N<sub>2</sub> 下於 110°C 攪拌 12 小時。將反應在真空中濃縮。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>) 純化及接著藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以產生呈黃色油之 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基] 甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮 (I-676) (0.11 g, 239.84 umol, 16.91% 產率)。

【1090】 根據關於 I-676 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	LCMS 數據
I-677		LCMS m/z 479.4 (M+H) <sup>+</sup>

【1091】 實施例 71 :



【1092】 將 T<sub>3</sub>P (124.87 mg, 196.23 umol, 116.70 uL, 50% 純度) (在 EtOAc 中) 加至 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基] 甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮 (45 mg, 98.12 umol)、

(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(32.94 mg, 127.55  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA (25.36 mg, 196.23  $\mu\text{mol}$ , 34.18  $\mu\text{L}$ )在 DCM (2 mL)中之混合物，及接著將混合物在 40°C 下攪拌 12 小時。將混合物添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL)並用 DCM(3 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL\*1)洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮以產生呈淺黃色油之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(I-678)(80 mg)。

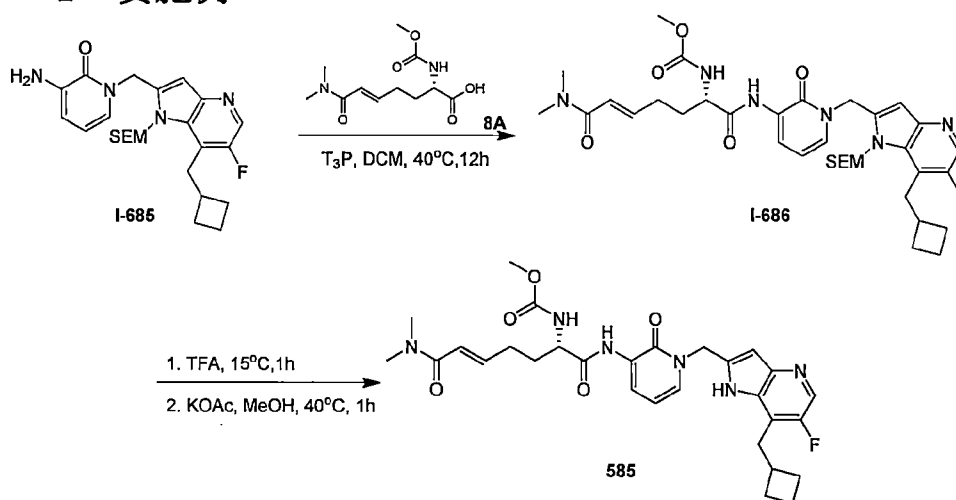
【1093】 將 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(80 mg, 114.47  $\mu\text{mol}$ )在 TFA (2 mL)中之混合物在 30°C 下攪拌 1.5 小時。藉由流入  $\text{N}_2$  將反應混合物乾燥，接著添加 MeOH (2 mL)，以  $\text{NaHCO}_3$  (固體)調整至 pH~7，接著將 KOAc (22.47 mg, 228.93  $\mu\text{mol}$ )加至混合物，及在 40°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾。藉由製備型 HPLC 純化濾液以產生呈淺黃色固體之 N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物 553)(29.0 mg, 40%產率)。LCMS m/z 569.3 (M+1)LCMS m/z 569.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.61 (br s, 1 H) 9.23 (br s, 1 H) 8.12 - 8.23 (m, 2 H) 7.75 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 6.55 - 6.66 (m, 1 H) 6.38 (br d, J=15.21 Hz, 1 H) 6.25 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 4.18 (br s, 1 H) 3.55 (br s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.75 - 2.88 (m, 5 H) 2.37 (br s, 3 H) 2.23 (br d, J=6.17 Hz, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 1.65 - 1.94 (m, 2 H) 0.93 (br d, J=5.95 Hz, 6 H)。

【1094】 根據關於實施例 71 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
-----	----	-------

564		LCMS m/z 583.4 (M+1) <sup>+</sup>
554		LCMS m/z 589.2 (M+1) <sup>+</sup>
563		LCMS m/z 603.2 (M+1) <sup>+</sup>

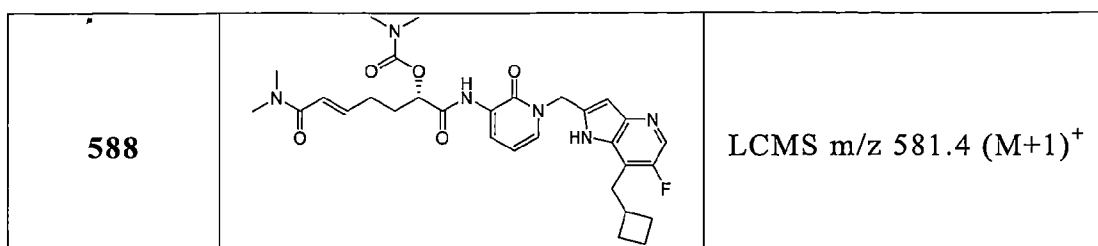
**【1095】 實施例 72 :**



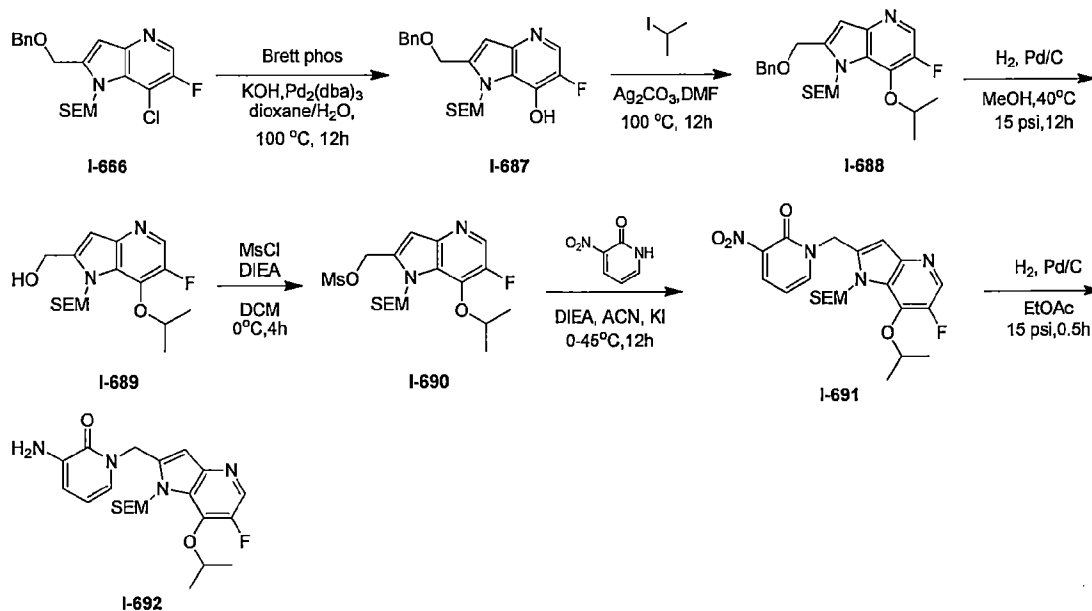
**【1096】** 根據關於**實施例 70**和**71**之程序使用適當的中間物製備化合物**585**。LCMS m/z 567.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.28 - 8.14 (m, 2H), 7.76 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.67 - 6.52 (m, 1H), 6.41 - 6.27 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.98 (s, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.23 (td, J=7.2, 14.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 8H)。

**【1097】** 根據**實施例 72**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
-----	----	-------



**【1098】 中間物 I-692 的合成：**



**【1099】** 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-7-氯-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.1 g, 237.54  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、二環己基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(13.59 mg, 28.50  $\mu\text{mol}$ , 0.12 eq)、KOH (39.98 mg, 712.62  $\mu\text{mol}$ , 3 eq)在二噁烷(1 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL)中之混合物，接著在  $\text{N}_2$  下添加  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (6.53 mg, 7.13  $\mu\text{mol}$ , 0.03 eq)，接著將混合物脫氣並用  $\text{N}_2$  沖洗 3 次，及接著將混合物在  $\text{N}_2$  氛圍下於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 12hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色固體之 2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-7-醇(I-687)(60 mg)。

**【1100】** 將  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1.10 g, 3.97 mmol, 180.27  $\mu\text{L}$ , 2 eq)加至 2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-7-醇(0.8 g, 1.99 mmol, 1 eq)和 2-碘丙烷(506.76 mg, 2.98 mmol, 298.10  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)在 DMF(10 mL)中之溶液。將混合物在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 12hr。將反應混合物用水 20 mL 稀釋和用 EtOAc 30 mL 萃取。將合併的有機層用鹽水 20 mL 洗滌，

乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-異丙氧基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-688**)(570 mg)。

【1101】 將 Pd/C (500 mg, 10%純度)加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-異丙氧基-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(520 mg, 1.17 mmol, 1 eq)在 MeOH (20 mL)中之溶液。將懸浮液脫氣並用  $\text{H}_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15Psi)下於 40°C 攪拌 12 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈淺黃色固體之(6-氟-7-異丙氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲醇(**I-689**)(300 mg)。

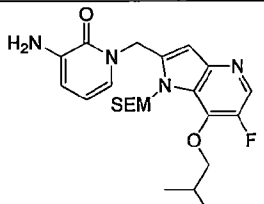
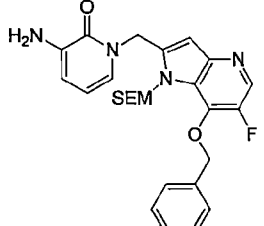
【1102】 在 0°C 下將 MsCl (145.41 mg, 1.27 mmol, 98.25  $\mu\text{L}$ , 1.5eq)滴加至 [6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(300 mg, 846.28  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和 DIEA (218.75 mg, 1.69 mmol, 294.81  $\mu\text{L}$ , 2 eq)在 DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 7 hr。將混合物倒入水 10 mL 中，及接著以 DCM 20 mL 萃取。將合併的有機層用鹽水 20 mL 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，接著過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸[6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基酯(**I-690**)(400 mg)。

【1103】 在 0°C 下將在 MeCN (2 mL)中之甲磺酸[6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基酯(400 mg, 924.68  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在 MeCN (2 mL)中加至 3-硝基-1H-吡啶-2-酮(129.54 mg, 924.68  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和 DIEA (179.26 mg, 1.39 mmol, 241.59  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)及 KI (15.35 mg, 92.47  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq)在 MeCN (3 mL)中之溶液。將混合物在 45°C 下攪拌 12hr。將反應混合物用水 25 mL 稀釋和用 EtOAc 40 mL 萃取。將合併的有機層用鹽水 30 mL 洗滌，經過  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型 TLC( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色固體之 1-[[6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-691**)(150 mg)。

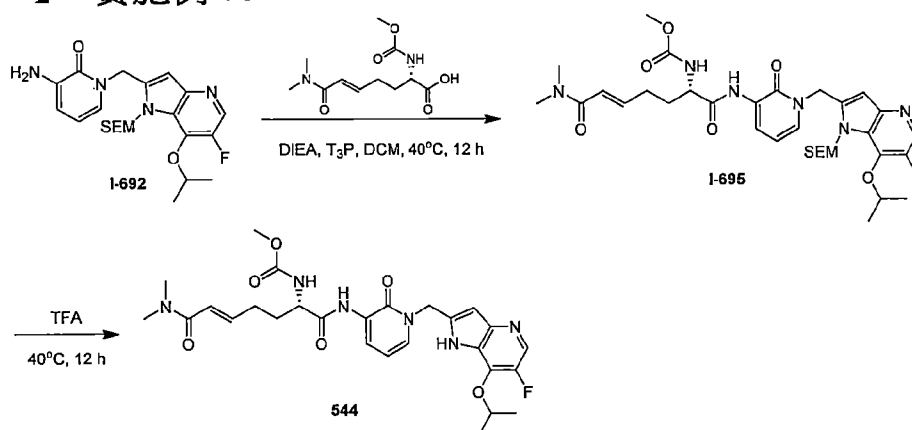


【1104】 將 Pd/C (150 mg, 10%純度)加至 1-[[6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(150 mg, 314.75  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在 EtOAc (20 mL)中之溶液。將懸浮液脫氣並用  $\text{H}_2$  沖洗 3 次。將混合物在  $\text{H}_2$  (15 Psi)下於  $30^\circ\text{C}$  攪拌 0.5 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丙氧基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮 (**I-692**)(140 mg)。

【1105】 根據關於 **I-692** 的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
<b>I-693</b>		LCMS $m/z$ 461.2(M+1) <sup>+</sup>
<b>I-694</b>		LCMS $m/z$ 494.2(M+1) <sup>+</sup>

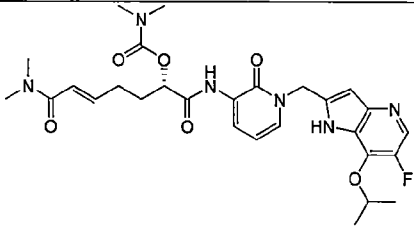
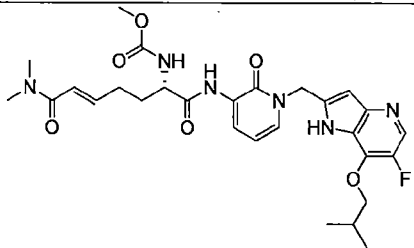
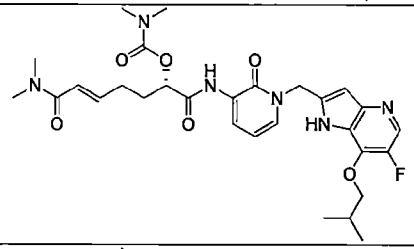
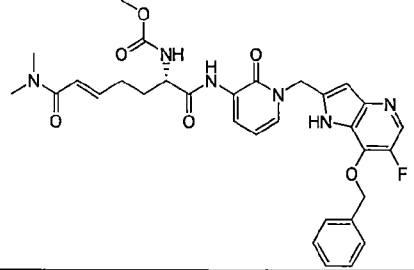
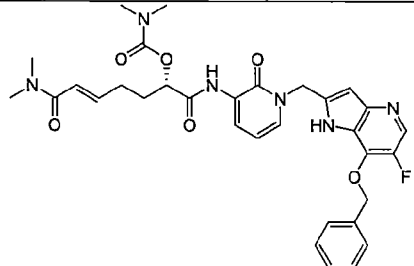
【1106】 實施例 73 :



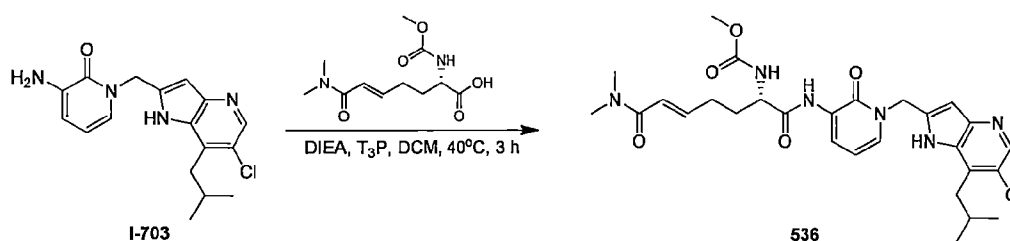
【1107】 根據關於實施例 71 之程序使用適當的中間物製備化合物 544。LCMS  $m/z$  557.6(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.58 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.20 (br d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 7.73 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.48 (br d,

J=6.8 Hz, 1H), 6.58 (td, J=7.0, 14.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.26 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.21 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.32 (br d, J=6.0 Hz, 6H)。

【1108】 根據關於實施例 72 和 73 的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
549		LCMS m/z 571.6 (M+1) <sup>+</sup>
538		LCMS m/z 571.2 (M+1) <sup>+</sup>
551		LCMS m/z 585.3 (M+1) <sup>+</sup>
548		LCMS m/z 605.2 (M+1) <sup>+</sup>
550		LCMS m/z 619.2 (M+1) <sup>+</sup>

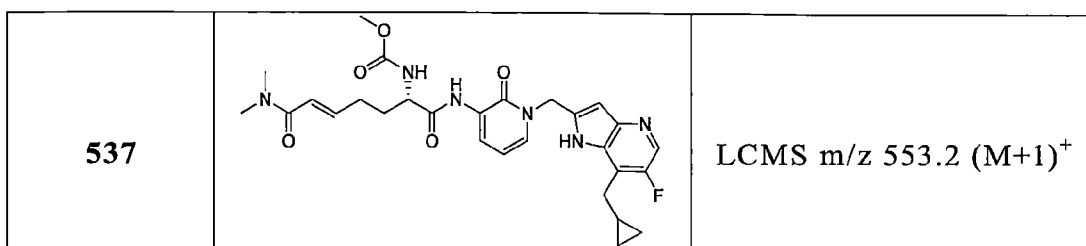
【1109】 實施例74：



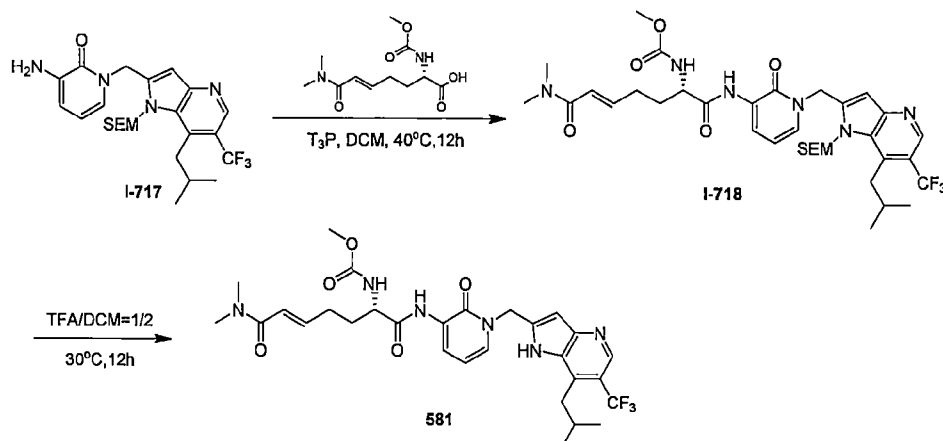
【1110】 將T<sub>3</sub>P (311.63 mg, 489.71 μmol, 291.24 μL, 50%純度, 3 eq)(在EtOAc中之50%)加至3-胺基-1-[(6-氯-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(54 mg, 163.24 μmol, 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(42.16 mg, 163.24 μmol, 1 eq)和DIEA (63.29 mg, 489.71 μmol, 85.30 μL, 3 eq)在DCM (2 mL)中之溶液和將混合物在40°C下攪拌3h。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化該油以產生呈白色固體之N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-氯-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(31.5 mg, 34%產率)。LCMS m/z 571.1 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.93 (d, *J*=6.60 Hz, 6 H) 1.64 - 1.81 (m, 1 H) 1.89 (br d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 2.09 (dt, *J*=13.36, 6.83 Hz, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 2 H) 2.79 - 2.94 (m, 5 H) 3.00 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 5.36 (br s, 2 H) 6.26 - 6.46 (m, 3 H) 6.57 - 6.70 (m, 1 H) 7.52 (br s, 1 H) 7.76 (br d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 2 H) 9.33 (s, 1 H) 11.64 (br s, 1 H)。

【1111】 根據實施例74中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
539		LCMS m/z 584.9 (M+1) <sup>+</sup>

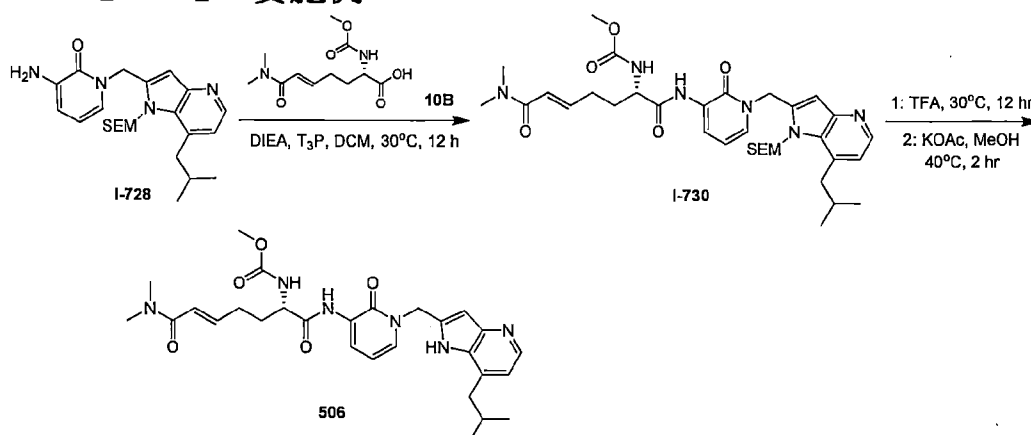


【1112】 實施例75：



【1113】 根據關於實施例71之程序使用適當的中間物製備化合物581。 LCMS m/z 605.3 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.87 (d, J=6.39 Hz, 6 H) 1.71 (br s, 1 H) 1.86 (br s, 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 2.22 (dt, J=14.55, 7.28 Hz, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.92 (br d, J=7.06 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 5.39 (s, 2 H) 6.26 - 6.40 (m, 3 H) 6.50 - 6.67 (m, 1 H) 7.52 (d, J=5.51 Hz, 1 H) 7.74 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 8.18 - 8.30 (m, 1 H) 8.18 - 8.30 (m, 1 H) 8.18 - 8.30 (m, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H) 11.87 (s, 1 H)。

【1114】 實施例76：



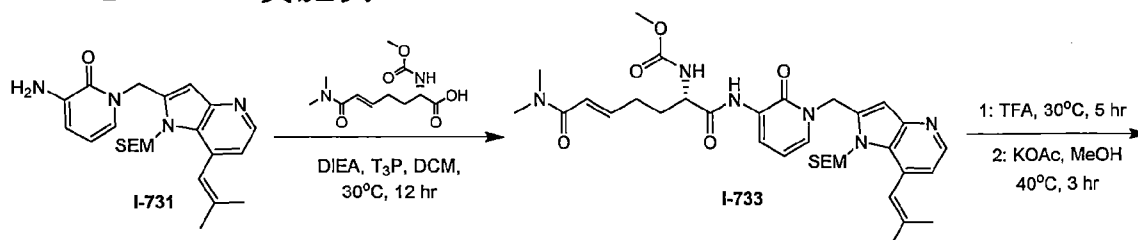
【1115】 根據關於實施例71之程序使用適當的中間物製備化合物506。

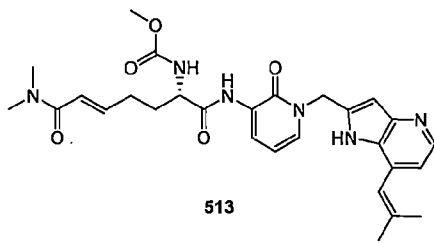
LCMS  $m/z$  537.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup> • <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.49 (br s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 8.21 - 8.26 (m, 2 H) 8.17 (d,  $J=4.63$  Hz, 1 H) 7.77 (br d,  $J=7.50$  Hz, 1 H) 7.54 (d,  $J=6.61$  Hz, 1 H) 6.87 (d,  $J=4.85$  Hz, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 1 H) 6.27 - 6.41 (m, 3 H) 5.35 (s, 2 H) 4.15 - 4.23 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.71 (d,  $J=7.28$  Hz, 2 H) 2.24 (dt,  $J=14.55, 7.28$  Hz, 2 H) 2.02 (dt,  $J=13.62, 6.75$  Hz, 1 H) 1.66 - 1.93 (m, 1 H) 1.64 - 1.91 (m, 1 H) 0.90 (d,  $J=6.62$  Hz, 6 H) •

【1116】 根據實施例76中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
503		LCMS $m/z$ 551.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
505		LCMS $m/z$ 551.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
509		LCMS $m/z$ 537.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1117】 實施例77：



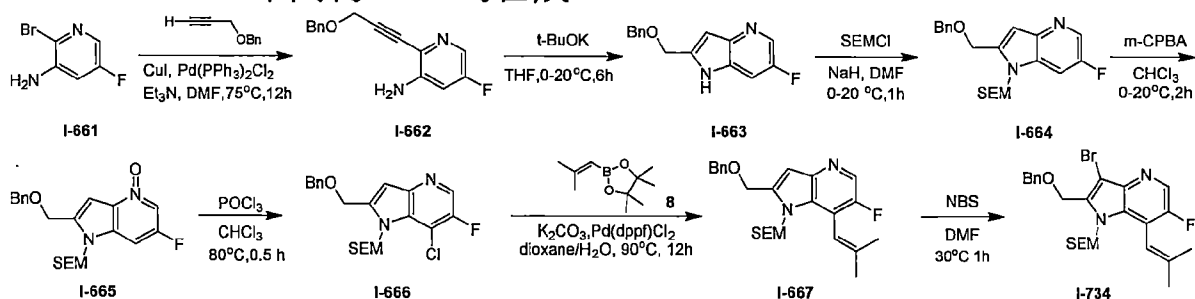


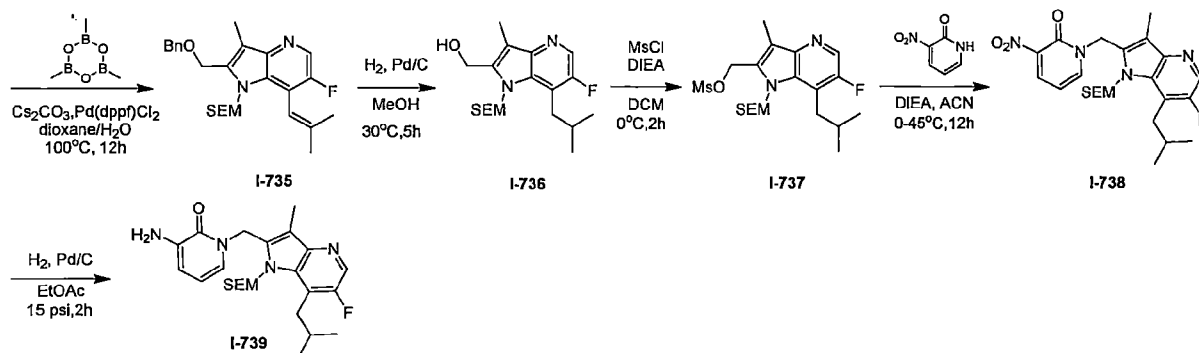
【1118】 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**513**。  
 LCMS  $m/z$  535.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.39 (br s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 3 H) 7.77 (br d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 7.51 (br d,  $J=5.62$  Hz, 1 H) 6.94 (d,  $J=4.89$  Hz, 1 H) 6.56 - 6.67 (m, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.29 - 6.42 (m, 3 H) 5.33 (s, 2 H) 4.14 - 4.24 (m, 1 H) 3.52 - 3.59 (m, 3 H) 2.97 - 3.02 (m, 3 H) 2.82 - 2.86 (m, 3 H) 2.24 (dt,  $J=14.00, 6.94$  Hz, 2 H) 1.99 (s, 3 H) 1.86 (s, 3 H) 1.57 - 1.81 (m, 2 H)。

【1119】 根據**實施例77**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
511		LCMS $m/z$ 549.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
530		LCMS $m/z$ 603.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1120】 中間物**I-739**的合成：





【1121】 將2-溴-5-氟-吡啶-3-胺(5 g, 26.18 mmol, 1 eq)、丙-2-炔氧基甲基苯(5.74 g, 39.27 mmol, 1.5 eq)、CuI (1.25 g, 6.54 mmol, 0.25 eq)和TEA (9.27 g, 91.62 mmol, 12.75 mL, 3.5 eq)在DMF (50 mL)中之溶液脫氣並用N<sub>2</sub>沖洗3次。接著在20°C下添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.84 g, 2.62 mmol, 0.1 eq), 接著將混合物脫氣並用N<sub>2</sub>沖洗3次。將混合物在N<sub>2</sub>下於75°C攪拌12hr。將2批次一起進行後處理。將混合物過濾並將濾液用水300 mL稀釋並用EtOAc 400 mL萃取。將合併的有機層用鹽水400 mL洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色固體之2-(3-苯甲氧基丙-1-炔基)-5-氟-吡啶-3-胺(I-662)(10.81 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 6.65 (dd, J=2.4, 9.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H)。

【1122】 在0°C下將t-BuOK (3.61 g, 32.19 mmol, 1.5 eq)加至2-(3-苯甲氧基丙-1-炔基)-5-氟-吡啶-3-胺(5.5 g, 21.46 mmol, 1 eq)在THF(60 mL)中之溶液。將混合物在20°C下攪拌6hr。將2批次一起進行後處理。將反應混合物用sat.NH<sub>4</sub>Cl溶液100 mL稀釋和用EtOAc 300 mL萃取。將合併的有機層用鹽水200 mL洗滌, 經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。粗製產物與EtOAc (50 mL)在20°C下一起研磨30min。接著將混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮以產生黃色固體。獲得2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(I-663)(8.5 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (br s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 6H), 6.53 (br s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)。

【1123】 在0°C下分幾部分將NaH (2.58 g, 64.38 mmol, 60%純度, 1.5 eq)加至2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(11 g, 42.92

mmol, 1 eq) 在 DMF (100 mL) 中之溶液，將混合物在 0°C 下攪拌 0.5hr。接著在 0°C 下將 SEM-Cl (8.59 g, 51.51 mmol, 9.12 mL, 1.2 eq) 加至溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 0.5hr。將反應混合物倒入 sat. NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (200 mL) 和以 EtOAc (300 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 200 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>) 純化殘餘物以產生呈棕色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-664) (11 g)。

LCMS m/z 387.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1124】 在 0°C 下將 m-CPBA (4.39 g, 20.37 mmol, 80% 純度, 1.5 eq) 加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷 (5.25 g, 13.58 mmol, 1 eq) 在 CHCl<sub>3</sub> (60 mL) 中之溶液。將混合物在 20°C 下攪拌 2hr。將 2 批次一起進行後處理。將混合物倒入 sat. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液 200 mL，接著用 EtOAc 300 mL 萃取。將合併的有機層用鹽水 200 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>) 純化殘餘物以產生呈棕色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-4-氧橋-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-鎗-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-665) (8.78 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (dd, J=1.8, 5.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.04 - -0.05 (m, 9H)。

【1125】 在 80°C 下將 POCl<sub>3</sub> (9.90 g, 64.57 mmol, 6.00 mL, 8.66 eq) 加至 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-4-氧橋-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-鎗-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷 (3 g, 7.45 mmol, 1 eq) 在 CHCl<sub>3</sub> (30 mL) 中之溶液。將混合物在 80°C 下攪拌 0.5hr。將 2 批次一起進行後處理。將反應倒入冰水 100 mL 中以淬滅 POCl<sub>3</sub>，接著以 sat. NaHCO<sub>3</sub> 調整至 pH~7，接著以 EtOAc 200 mL 萃取。將合併的有機層用鹽水 100 mL 洗滌，經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法 (SiO<sub>2</sub>) 純化殘餘物以產生呈黃色油之 2-[[2-(苯甲氧基甲基)-7-氯-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-



三甲基-矽烷(I-666)(2.57 g)。

【1126】 將 $K_2CO_3$  (2.86 g, 20.67 mmol, 3 eq)和 $Pd(dppf)Cl_2$  (604.86 mg, 826.64  $\mu$ mol, 0.12 eq)加至2-[[2-(苯甲氧基甲基)-7-氟-6-氟-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2.9 g, 6.89 mmol, 1 eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(1.51 g, 8.27 mmol, 1.2 eq)在二噁烷(30 mL)和 $H_2O$  (6 mL)中之溶液脫氣並用 $N_2$ 沖洗3次，及接著將混合物在 $N_2$ 氛圍下於 $90^\circ C$ 攪拌12hr。將反應混合物過濾，接著用水100 mL稀釋和用EtOAc 200 mL萃取。將合併的有機層用鹽水100 mL洗滌，經過 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-667)(2 g)。

【1127】 將NBS (133.30 mg, 748.94  $\mu$ mol, 1.1 eq)加至2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.3 g, 680.85  $\mu$ mol, 1 eq)在DMF(5 mL)中之溶液。將混合物在 $30^\circ C$ 下攪拌1hr。將反應混合物用水15 mL稀釋和用EtOAc 20 mL萃取。將合併的有機層用鹽水20 mL洗滌，經過 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之2-[[2-(苯甲氧基甲基)-3-溴-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-734)(400 mg)。LCMS  $m/z$  519.2(M+1)<sup>+</sup>。

【1128】 將2-[[2-(苯甲氧基甲基)-3-溴-6-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(400 mg, 769.94  $\mu$ mol, 1 eq)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(trioxatriborinane)(231.97 mg, 923.93  $\mu$ mol, 258.32  $\mu$ L, 1.2 eq)(50%純度)、 $Cs_2CO_3$  (501.72 mg, 1.54 mmol, 2 eq)和 $Pd(dppf)Cl_2$  (56.34 mg, 76.99  $\mu$ mol, 0.1 eq)在二噁烷(6 mL)和 $H_2O$  (1.2 mL)中之混合物脫氣並用 $N_2$ 沖洗3次，及接著將混合物在 $N_2$ 氛圍下於 $100^\circ C$ 攪拌12hr。接著添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(trioxatriborinane)(231.97 mg, 923.93  $\mu$ mol, 258.32  $\mu$ L, 1.2 eq)，將混

合物在100°C下攪拌另12hr。將反應混合物過濾及接著用水25 mL稀釋和用EtOAc 50 mL萃取。將合併的有機層用鹽水30 mL洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-735**)(200 mg)。LCMS m/z 455.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1129】 將Pd/C (200 mg, 10%純度)加至2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(200 mg, 439.90  $\mu$ mol, 1 eq)在MeOH (20 mL)中之溶液。將懸浮液脫氣並用H<sub>2</sub>沖洗3次。將混合物在H<sub>2</sub> (15 Psi.)下於30°C攪拌5hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈無色油之[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(**I-736**)(200 mg)。LCMS m/z 367.2 (M+1)<sup>+</sup>。

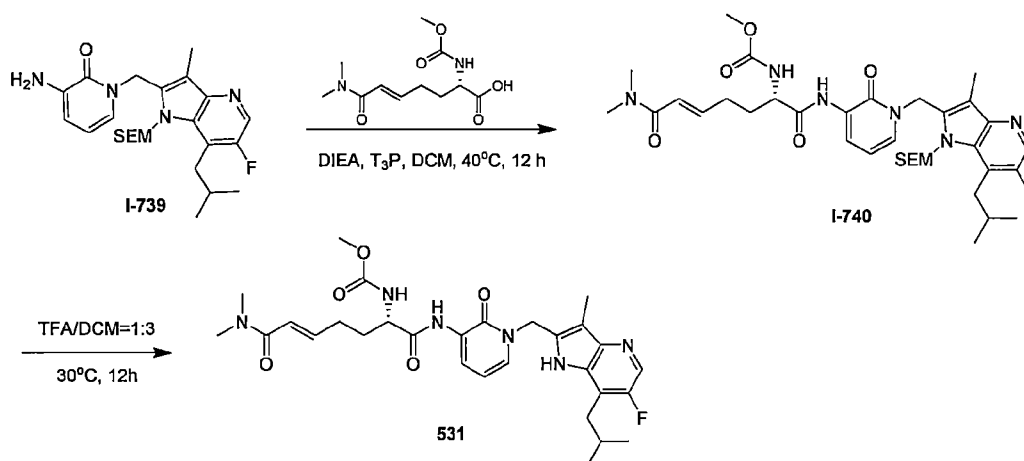
【1130】 在0°C下將MsCl (93.75 mg, 818.45  $\mu$ mol, 63.35  $\mu$ L, 1.5 eq)滴加至 [6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(200 mg, 545.64  $\mu$ mol, 1 eq)和DIEA (141.04 mg, 1.09 mmol, 190.08  $\mu$ L, 2 eq)在DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在0°C下攪拌2hr。將混合物倒入水20 mL中，接著以DCM 25 mL萃取。將合併的有機層用鹽水25 mL洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之甲磺酸[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基酯(**I-737**)(250 mg)。LCMS m/z 381.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1131】 在0°C下將在MeCN (3 mL)中之甲磺酸[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基酯(250 mg, 562.26  $\mu$ mol, 1 eq)加至3-硝基-1H-吡啶-2-酮(78.77 mg, 562.26  $\mu$ mol, 1 eq)和DIEA (109.00 mg, 843.39  $\mu$ mol, 146.90  $\mu$ L, 1.5 eq)在MeCN (4 mL)中之溶液。將混合物在45°C下攪拌24hr。將反應混合物用水20 mL稀釋和用EtOAc 30 mL萃取。將合併的有機層用鹽水20 mL洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘

物以產生呈黃色固體之1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-738)(60 mg)。LCMS m/z 489.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1132】 將Pd/C (150 mg, 10%純度)加至1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(130 mg, 266.05  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在EtOAc (20 mL)中之溶液。將懸浮液脫氣並用H<sub>2</sub>沖洗3次。將混合物在H<sub>2</sub> (15 Psi)下於30 °C攪拌2 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以產生呈黃色油之3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-739)(150 mg)。LCMS m/z 459.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1133】 實施例78：

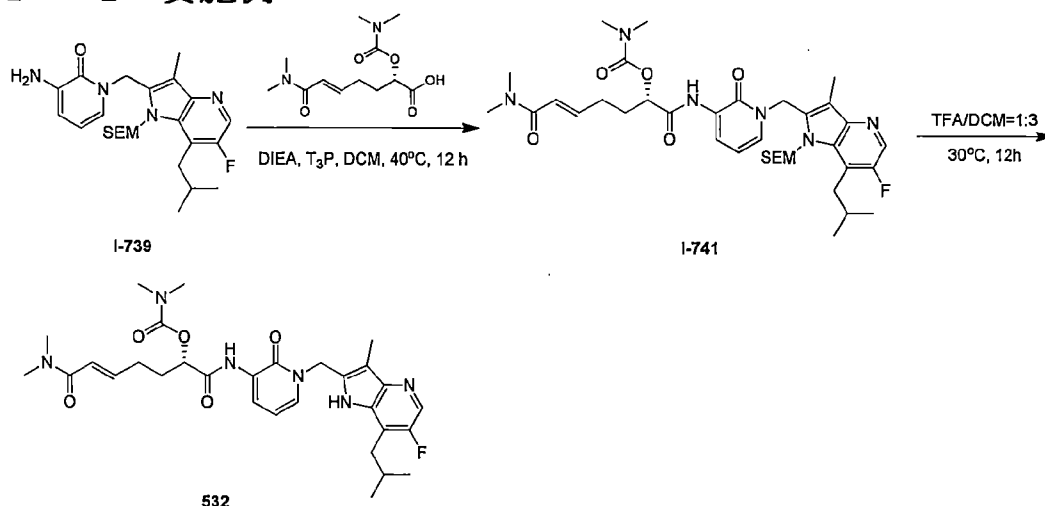


【1134】 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-739)(75 mg, 163.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-9)(42.23 mg, 163.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、T<sub>3</sub>P (135.28 mg, 212.58  $\mu\text{mol}$ , 126.43  $\mu\text{L}$ , 50%純度, 1.3 eq)和DIEA (31.70 mg, 245.29  $\mu\text{mol}$ , 42.72  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)在DCM (3 mL)中之混合物及接著將混合物在40°C下攪拌12hr。將混合物倒入水10 mL中,接著用DCM 20 mL萃取。將合併的有機層用鹽水20 mL洗滌,經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基

酯(I-740)(100 mg)。

【1135】 將TFA (1 mL)加至N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(100 mg, 143.08  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在30°C下攪拌12hr。將混合物倒入ast.NaHCO<sub>3</sub>溶液以調整pH~7, 接著用水20 mL稀釋並用DCM(25 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水15 mL洗滌, 經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物531)(15.5 mg, 18%產率)。LCMS  $m/z$  568.6(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.20 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 7.74 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 6.36 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.28 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

【1136】 實施例79：

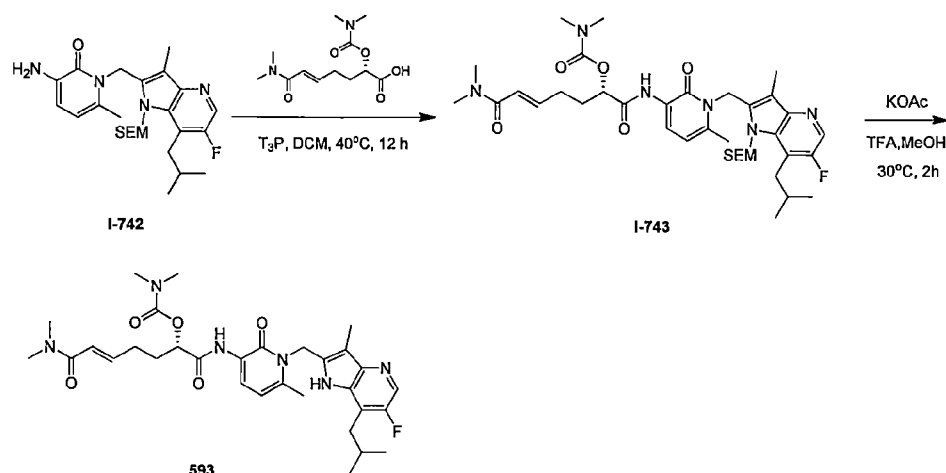


【1137】 3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(75 mg, 163.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(44.53 mg, 163.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、T<sub>3</sub>P (135.28 mg, 212.59  $\mu\text{mol}$ , 126.43  $\mu\text{L}$ , 50%純度、

1.3 eq)和DIEA (31.70 mg, 245.30  $\mu\text{mol}$ , 42.72  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)在DCM (3 mL)中之混合物及接著將混合物在40°C下攪拌20hr。將混合物倒入水10 mL中，及接著用DCM 20 mL萃取。將合併的有機層用鹽水20 mL洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生呈棕色油之N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(I-741)(100 mg)。LCMS  $m/z$  713.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1138】 將TFA(1 mL)加至N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(100 mg, 140.27  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在30°C下攪拌17hr。將混合物倒入ast. $\text{NaHCO}_3$ 溶液以調整pH~7，接著用水20 mL稀釋並用DCM 25 mL萃取。將合併的有機層用鹽水15 mL洗滌，經過 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈白色固體之N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物532)(14.2 mg, 17%產率)。LCMS  $m/z$  582.6(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J=1.7, 6.9$  Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.38 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 6.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.09 (dd,  $J=4.5, 7.6$  Hz, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.81 (s, 6H), 2.73 (br d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 5H), 2.05 (s, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 0.88 (d,  $J=6.6$  Hz, 5H)。

【1139】 實施例80：

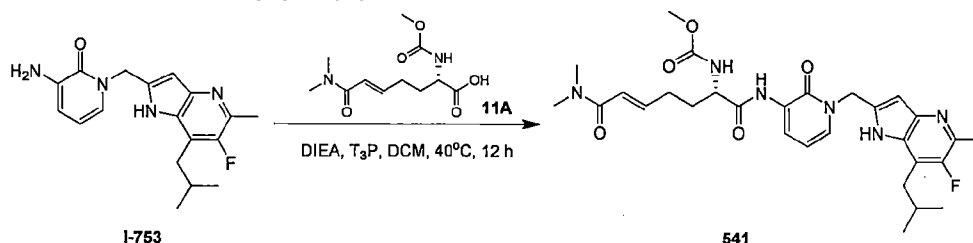


【1140】 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**593**。LCMS  $m/z$  597.6(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.98 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 6.41 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.12 (dd, *J*=4.5, 7.7 Hz, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 6H), 2.84 (s, 6H), 2.78 (br d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 4H), 0.90 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。

【1141】 根據**實施例80**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
<b>592</b>		LCMS $m/z$ 583.6(M+1) <sup>+</sup>

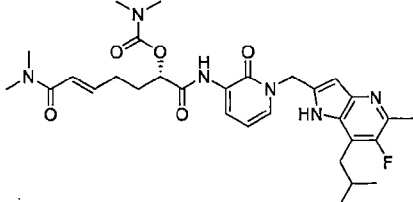
【1142】 **實施例81**：



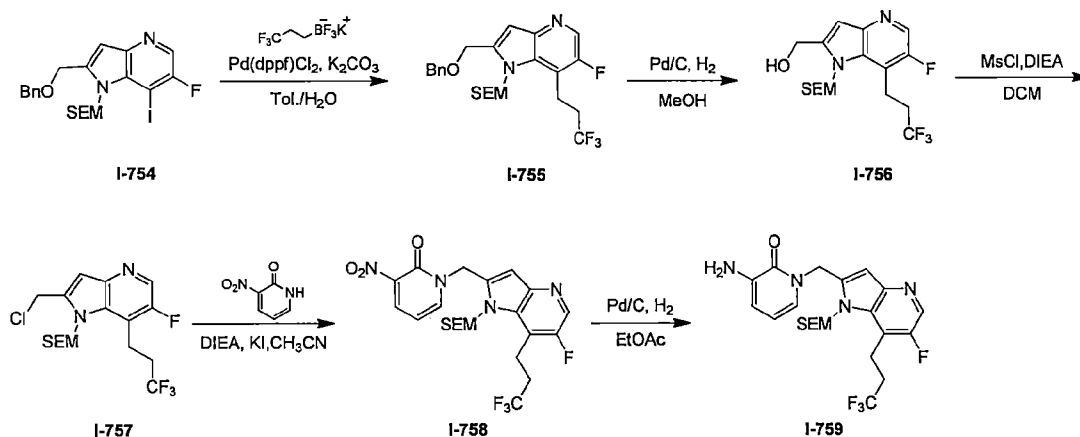
【1143】 根據關於**實施例80**之程序使用適當的中間物製備化合物**541**。LCMS  $m/z$  569.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.40 (br s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 8.23 (d, *J*=6.39 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.76 (br d, *J*=7.72 Hz, 1

H) 7.46 (br d,  $J=6.17$  Hz, 1 H) 6.57 - 6.65 (m, 1 H) 6.29 - 6.42 (m, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 5.31 (br s, 2 H) 4.14 - 4.24 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.95 - 3.03 (m, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 2.74 (br d,  $J=7.28$  Hz, 2 H) 2.43 (d,  $J=3.31$  Hz, 3 H) 2.24 (dt,  $J=14.06, 6.75$  Hz, 2 H) 1.99 (dt,  $J=13.51, 6.81$  Hz, 1 H) 1.66 - 1.93 (m, 2 H) 0.91 (d,  $J=6.62$  Hz, 6 H)。

【1144】 根據實施例81中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
546		LCMS $m/z$ 292.1 ( $m/2 + 1$ ) <sup>+</sup>

【1145】 中間物I-759的合成：



【1146】 在 $\text{N}_2$ 下將 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (42.8 mg, 58.5  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq)加至2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-碘-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(0.3 g, 585  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、氫化鉀；三氟(3,3,3-三氟丙基)硼(167 mg, 820  $\mu\text{mol}$ , 1.4 eq)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (162 mg, 1.17 mmol, 2 eq)在 $\text{Tol./H}_2\text{O}$ (10:1)(5 mL)中之混合物。接著將混合物加熱至 $100^\circ\text{C}$ 經12h。合併三個反應並一起進行後處理。將混合物過濾並將濾液在 $\text{EtOAc}$  (30 mL)和水(30 mL)之間萃取，將有機層濃縮以產生粗製產物。藉由管柱( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色油之2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-755)(828 mg, 1.61 mmol, 92%產率)。

【1147】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (300 mg, 10%純度)加至2-[[2-(苯甲氧基甲基)-6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(800 mg, 1.66 mmol, 1 eq)在MeOH (30 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub> (15psi)下於50°C攪拌12小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色固體之[6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(I-756)(676 mg)。

【1148】 在0°C下將MsCl (587 mg, 5.12 mmol, 3 eq)加至 [6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲醇(670 mg, 1.71 mmol, 1 eq)和DIEA (882 mg, 6.83 mmol, 4 eq)在DCM (10 mL)中之混合物，接著在25°C下攪拌0.5h。將水(10 mL)加至混合物。將混合物用(10 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。將呈黃色油之粗製產物2-[[2-(氯甲基)-6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(I-757)(701 mg)在無進一步純化下使用於下一步驟。

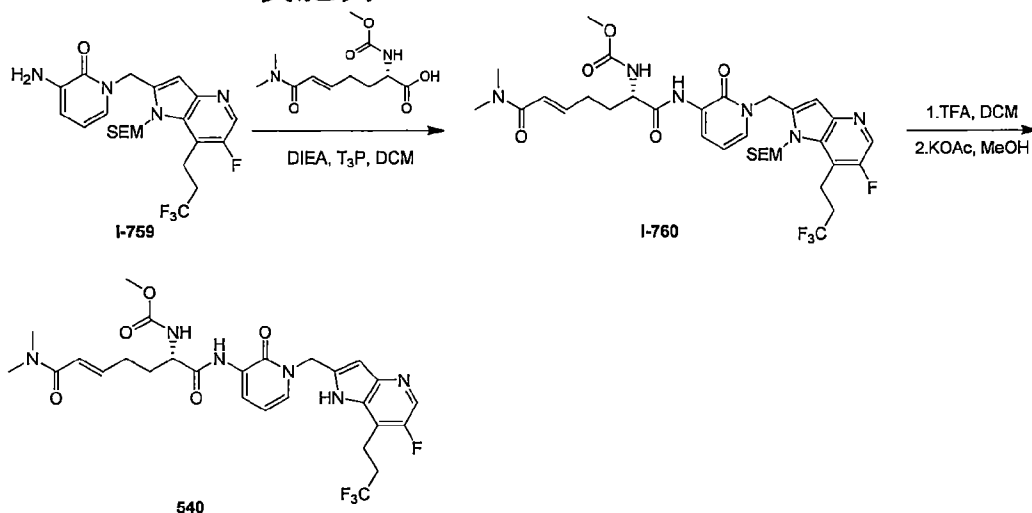
【1149】 在25°C下將2-[[2-(氯甲基)-6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(700 mg, 1.70 mmol, 1 eq)加至3-硝基-1H-吡啶-2-酮(262 mg, 1.87 mmol, 1.1 eq)·KI (282 mg, 1.70 mmol, 1 eq)和DIEA (329 mg, 2.55 mmol, 1.5 eq)在CH<sub>3</sub>CN (10 mL)中之混合物。接著將混合物在40°C下攪拌12h。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之1-[[6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-758)(590 mg, 1.15 mmol, 67.5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.44 - 8.50 (m, 1 H) 8.36 - 8.41 (m, 1 H) 8.15 - 8.20 (m, 1 H) 6.67 - 6.72 (m, 1 H) 6.47 - 6.54 (m, 1 H) 5.49 - 5.60 (m, 4 H) 3.49 (br t, *J*=8.05 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 0.71 - 0.80 (m, 2 H) -0.07 (s, 9 H)

【1150】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (100 mg, 10%純度)加至1-[[6-氟-7-(3,3,3-三



氟丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(300 mg, 583  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*)在EtOAc (10 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用沖洗 $\text{H}_2$ 幾次。將混合物在 $\text{H}_2$  (15 psi)下於 $25^\circ\text{C}$ 攪拌0.5小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之3-胺基-1-[[6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-759)(280 mg)。

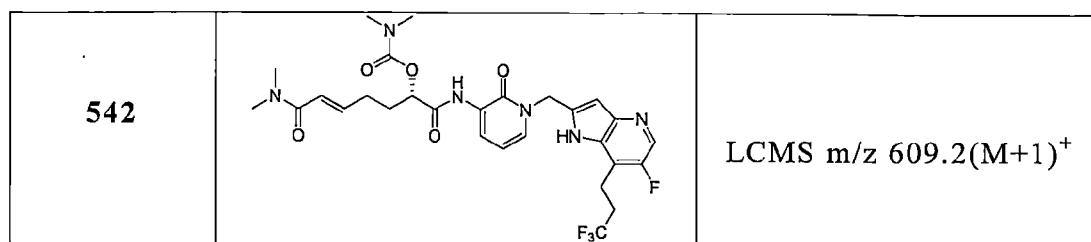
**【1151】 實施例82：**



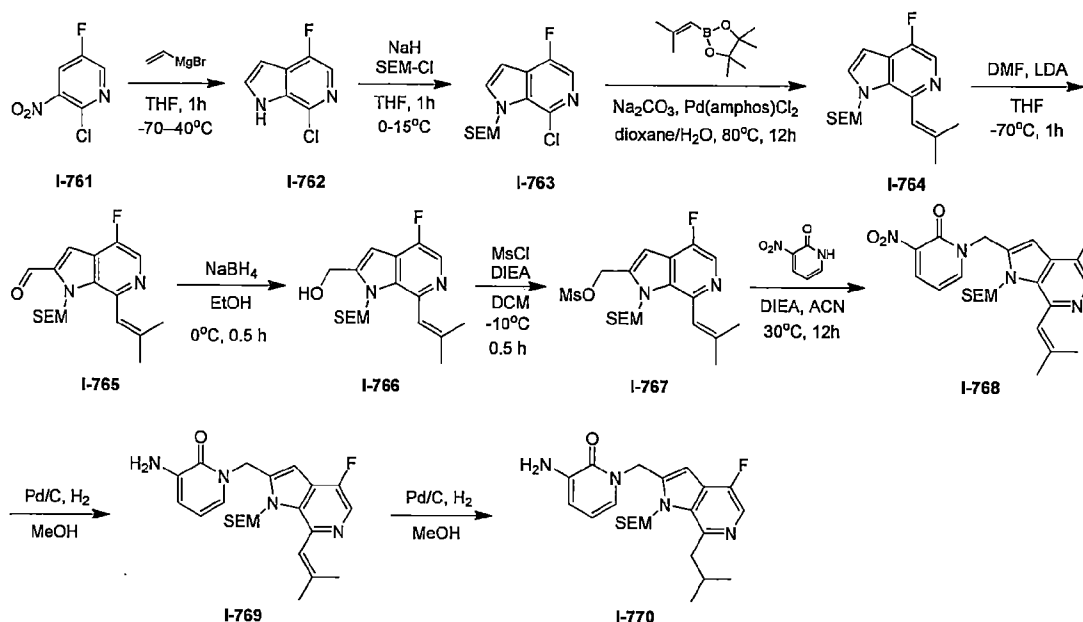
**【1152】** 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**540**。LCMS  $m/z$  595.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.78 (br s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 8.21 - 8.28 (m, 2 H) 7.77 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.51 (dd,  $J=6.8$ , 1.54 Hz, 1 H) 6.56 - 6.67 (m, 1 H) 6.31 - 6.42 (m, 3 H) 5.35 (s, 2 H) 4.13 - 4.25 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 2.66 (dt,  $J=10.8$ , 8.0 Hz, 2 H) 2.25 (dt,  $J=14.4$ , 7.2 Hz, 2 H) 1.82 - 1.95 (m, 1 H) 1.65 - 1.79 (m, 1 H)。

**【1153】** 根據關於**實施例82**的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
-----	----	-------



【1154】 中間物I-770的合成：



【1155】 平行進行兩個反應：在 $-78^\circ\text{C}$ 下將溴(乙烯基)鎂(1 M, 90.63 mL, 3.2 eq)加至2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶(5 g, 28.32 mmol, 1 eq)在THF (50 mL)中之溶液。將混合物在 $-40^\circ\text{C}$ 下攪拌1 hr。合併兩個反應以進行後處理。將反應混合物分溶在sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq) 100 mL和乙酸乙酯100 mL之間。將有機相分離，用鹽水100 mL (100 mL \* 1)洗滌，經過無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色固體之7-氯-4-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(I-762)(5.6 g, 58%產率)。LCMS m/z 171.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1156】 在 $0^\circ\text{C}$ 下將 $\text{NaH}$  (1.97 g, 49.25 mmol, 60%純度, 1.5 eq)加至7-氯-4-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(5.6 g, 32.83 mmol, 1 eq)在DMF (60 mL)中之溶液。將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5 hr。接著滴加SEM-Cl (7.12 g, 42.68 mmol, 7.55 mL, 1.3 eq)，及使所得反應混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5 hr。藉由在 $0^\circ\text{C}$ 下添加sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq) 50 mL將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯50 mL稀釋並用乙酸乙酯50 mL (50 mL \* 1)萃取。將合併的有機層用鹽水50 mL

(50 mL \* 1)洗滌，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以呈黃色油之產生2-[(7-氯-4-氟-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-763**)(3.6 g, 36%產率)。LCMS m/z 301.1 (M+1)<sup>+</sup>。

**【1157】** 將2-[(7-氯-4-氟-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(3.6 g, 11.97 mmol, 1 eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(2.40 g, 13.16 mmol, 1.1 eq)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.54 g, 23.93 mmol, 2 eq)、4-二-三級-丁基磷烷基(phosphanyl)-N,N-二甲基-苯胺;二氯鈣(847.34 mg, 1.20 mmol, 847.34 μL, 0.1 eq)在二噁烷(40 mL)和H<sub>2</sub>O (4 mL)中之混合物脫氣並用N<sub>2</sub>沖洗3次，及接著將混合物在N<sub>2</sub>下氛圍於90°C攪拌12 hrs。將反應混合物在減壓下濃縮以移除溶劑以提供黑色油。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化該油以產生呈黃色油之2-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(**I-764**)(2.2 g, 57%產率)。LCMS m/z 321.1 (M+1)<sup>+</sup>。

**【1158】** 在-70°C下將LDA (2 M, 5.15 mL, 1.5 eq)加至2-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(2.2 g, 6.86 mmol, 1 eq)在THF(25 mL)中之溶液。將混合物在-70°C下攪拌0.5 hr。接著在-70°C下添加DMF(1.51 g, 20.59 mmol, 1.58 mL, 3 eq)，及將所得反應混合物在-70°C下攪拌另0.5 hr。藉由在0°C下添加sat.NH<sub>4</sub>Cl (aq) 20 mL將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯20 mL稀釋並用乙酸乙酯20 mL (20 mL \* 1)萃取。將合併的有機層用鹽水20 mL(20 mL \* 1)洗滌，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛(**I-765**)(350 mg, 1.00 mmol, 14.57%產率)。LCMS m/z 349.1 (M+1)<sup>+</sup>。

**【1159】** 在0°C下將NaBH<sub>4</sub> (57.00 mg, 1.51 mmol, 1.5 eq)加至4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛(350 mg, 1.00 mmol, 1 eq)在MeOH(4 mL)中之溶液。將混合物在20°C下

攪拌0.5 hr。藉由在0°C下添加sat.NH<sub>4</sub>Cl (aq) 5 mL將反應混合物淬滅，及接著用乙酸乙酯5 mL稀釋並用乙酸乙酯5 mL (5 mL \* 1)萃取。將合併的有機層用鹽水5 mL (5 mL \* 1)洗滌，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲醇(I-766)(150 mg, 43%產率)，獲得為無色油。LCMS m/z 350.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【1160】 在-10°C下將MsCl (166.68 mg, 1.46 mmol, 112.62 uL, 1.5 eq)和DIEA (250.74 mg, 1.94 mmol, 337.93 uL, 2 eq)加至 [4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲醇(340 mg, 970.04 umol, 1 eq)在DCM (4 mL)中之溶液。將混合物在-10°C下攪拌0.5 hr。藉由在0°C下添加sat.NH<sub>4</sub>Cl (aq) 5 mL將反應混合物淬滅，及接著用二氯甲烷 5 mL稀釋和用二氯甲烷 5 mL (5 mL \* 1)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌 5 mL (5 mL \* 1)，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。將呈棕色油之粗製產物甲磺酸[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基酯(I-767)(420 mg)在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 429.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【1161】 在20°C下將DIEA (189.98 mg, 1.47 mmol, 256.03 uL, 1.5 eq)和甲磺酸[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基酯(420 mg, 979.95 umol, 1 eq)加至3-硝基-1H-吡啶-2-酮(164.75 mg, 1.18 mmol, 1.2 eq)在MeCN (5 mL)中之溶液。將混合物在20°C下攪拌12 hrs。將有機相分離，用鹽水10 mL (10 mL \* 1)洗滌，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈淡黃色油之1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-768)(280 mg, 592.49 umol, 60.46%產率)。LCMS m/z 473.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1162】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (20 mg, 529.01 umol, 10%純度, 1.00 eq)加至1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(250 mg, 529.01 umol, 1 eq)在MeOH (5

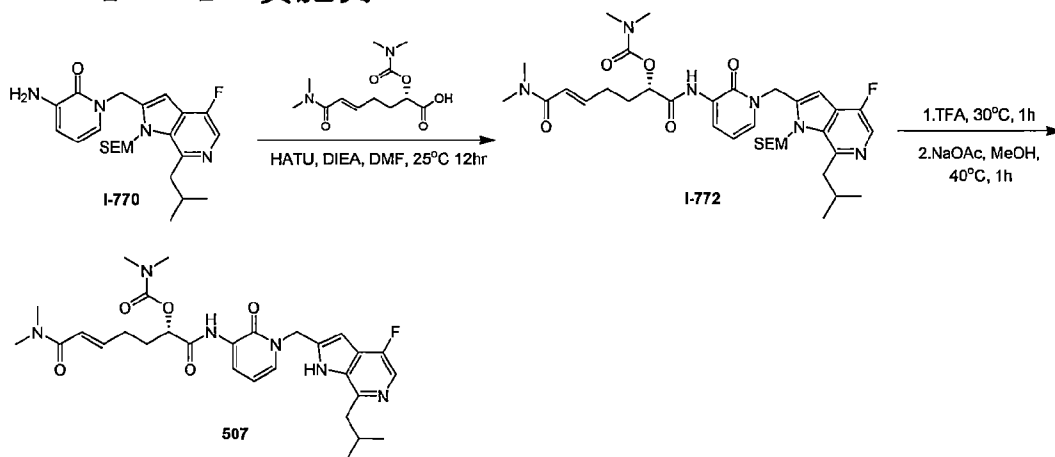
mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub>(15 psi)下於15°C攪拌1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以移除溶劑以提供呈淺黃色油之粗製產物3-胺基-1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-769)(220 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 443.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1163】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (20 mg, 10%純度)加至3-胺基-1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(190 mg, 429.28 μmol, 1 eq)在MeOH (5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub> (15 psi)下於20°C攪拌2 hrs。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以移除溶劑以提供淺黃色油。將呈淺黃色油之粗製產物3-胺基-1-[[4-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-770)(160 mg)在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 445.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1164】 根據關於I-770的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
I-771		LCMS m/z 464.2 (M+H) <sup>+</sup>

【1165】 實施例83：

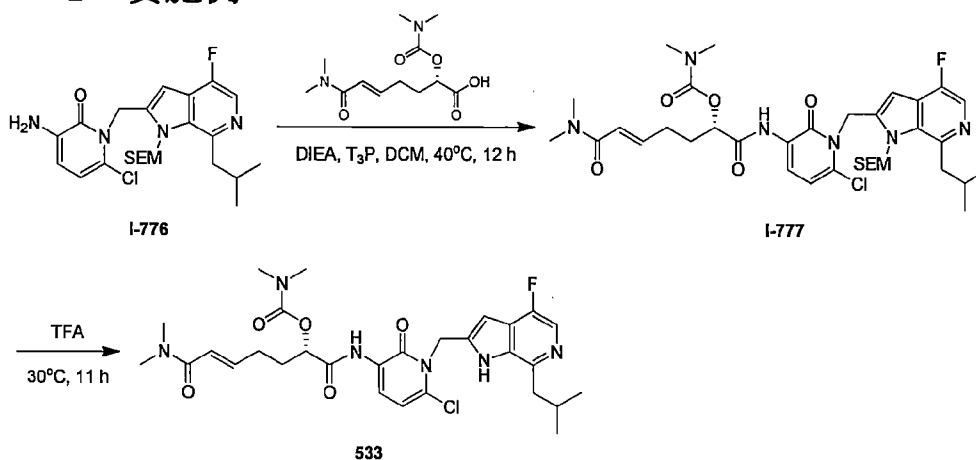


【1166】 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**507**。  
 LCMS  $m/z$  569.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.94 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.21 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.52 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.69 – 6.56 (m, 1H), 6.44 – 6.23 (m, 3H), 5.35 (br s, 2H), 5.08 (br d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 2.95 (br s, 6H), 2.86 – 2.73 (m, 8H), 2.33 – 2.11 (m, 3H), 1.92 (br s, 2H), 0.91 – 0.86 (m, 6H)。

【1167】 根據**實施例83**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
508		LCMS $m/z$ 584.9 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
518		LCMS $m/z$ 583.2 ( $M+1$ )
519		LCMS $m/z$ 569.2 ( $M+1$ )

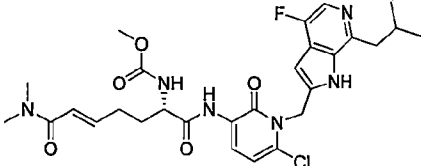
【1168】 **實施例84**：



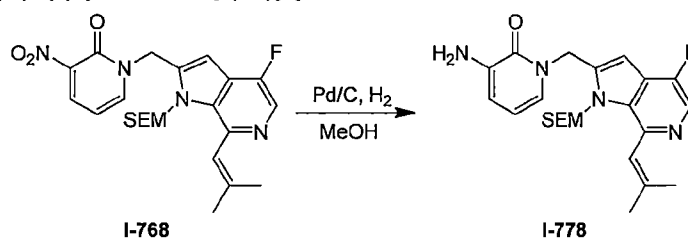
【1169】 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**533**。  
 LCMS  $m/z$  603.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.06 (br s, 1 H)

9.42 (s, 1 H) 8.25 (d,  $J=8.07$  Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 6.58 - 6.71 (m, 2 H) 6.40 (br d,  $J=15.16$  Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H) 5.12 (dd,  $J=7.52$ , 4.46 Hz, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 6 H) 2.78 - 2.88 (m, 8 H) 2.29 (q,  $J=6.85$  Hz, 2 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 1.85 - 2.03 (m, 2 H) 0.91 (d,  $J=6.60$  Hz, 6 H)。

【1170】 根據實施例84中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

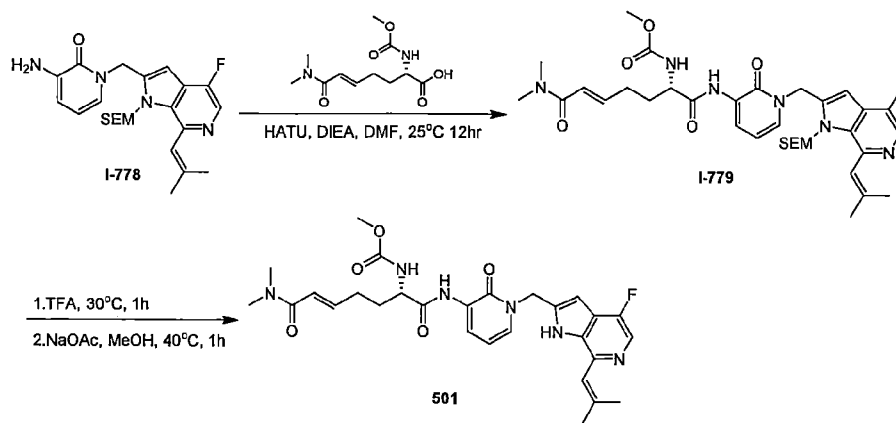
化合物	結構	特性化數據
534		LCMS $m/z$ 589.2 (M+1) <sup>+</sup>

【1171】 中間物I-778的合成：



【1172】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (20 mg, 529.01 μmol, 10%純度, 1.00 eq) 加至1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-768)(250 mg, 529.01 μmol, 1 eq)在MeOH (5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub> (15 psi)下於15°C攪拌1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以移除溶劑以提供呈淺黃色油之粗製產物3-胺基-1-[[4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-778)(220 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS  $m/z$  443.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1173】 實施例85：

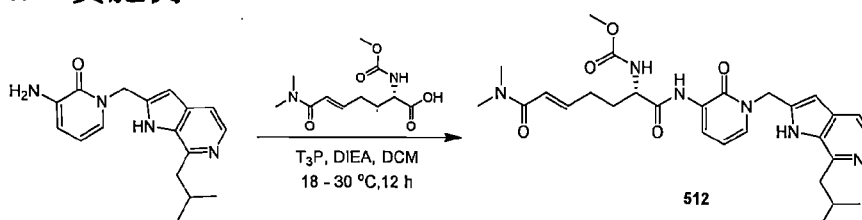


【1174】 根據關於**實施例71**之程序使用適當的中間物製備化合物**501**。  
 LCMS  $m/z$  553.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.97 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.73 (br d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.67 - 6.51 (m, 2H), 6.40 - 6.26 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91 - 1.64 (m, 2H)。

【1175】 根據**實施例85**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
502		LCMS $m/z$ 567.3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

【1176】 **實施例86**：

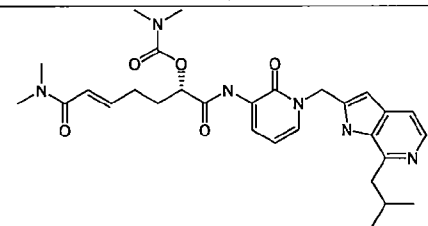


【1177】 在18°C下將T<sub>3</sub>P (172 mg, 270  $\mu$ mol, 50%純度, 2 eq)加至3-胺基-1-[(7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(40 mg, 135  $\mu$ mol, 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(41.8 mg, 162  $\mu$ mol, 1.2 eq)和DIEA (34.9 mg, 270  $\mu$ mol, 2 eq)在DCM (2 mL)中之溶液。接著將混合物在30°C下攪拌12h。將混合物濃縮以產生粗製產物。

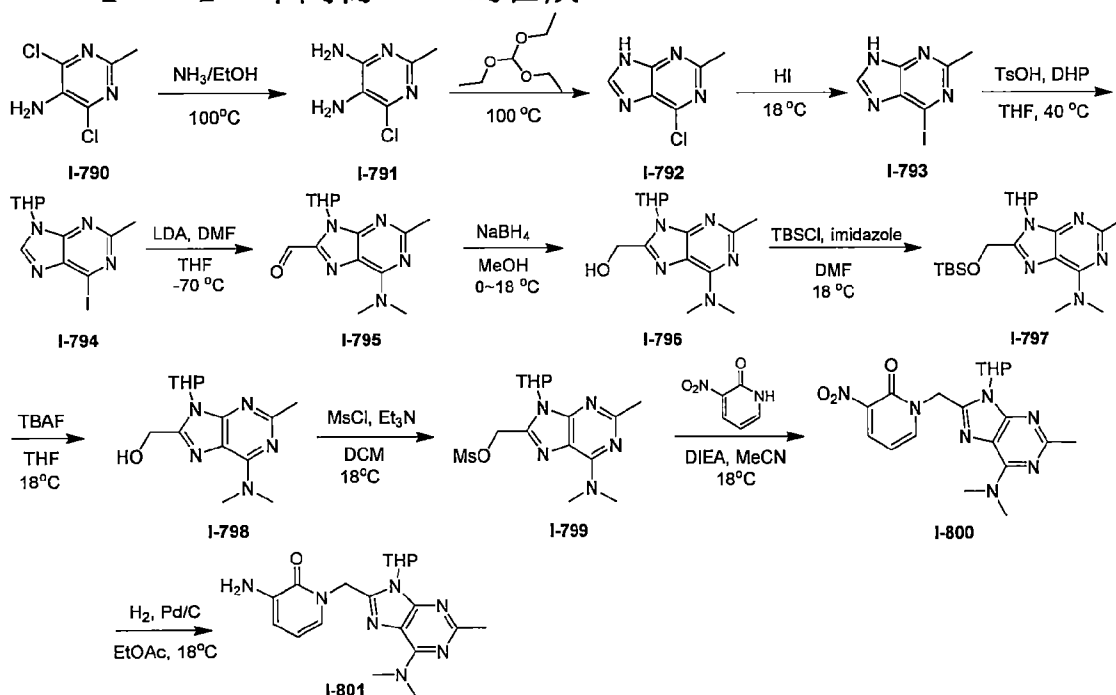


藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈白色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物512)(17.1 mg, 22%產率)。  
 LCMS m/z 537.3 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (br s, 1 H) 9.31 (s, 1 H) 8.24 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.75 (br d, J=7.2 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=6.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 1 H) 6.31 - 6.42 (m, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 4.14 - 4.24 (m, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.78 - 2.89 (m, 5 H) 2.19-2.28 (m, 3 H) 1.75-1.89 (m, 1 H) 1.71-1.75 (m, 1 H) 0.91 (d, J=6.6 Hz, 6 H)。

【1178】 根據實施例86中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
515		LCMS m/z 551.3 (M+1) <sup>+</sup>

【1179】 中間物I-801的合成：



【1180】 在-40 °C下將NH<sub>3</sub> (g)通入EtOH (60 mL)經0.5 h (15 Psi)。接

著在18°C下添加4,6-二氯-2-甲基-嘧啶-5-胺(5 g, 28.09 mmol, 1 eq), 及將所得反應混合物在120°C下攪拌13.5 hr (15 Psi)。將反應混合物在減壓下濃縮以移除EtOH。獲得呈黃色固體之化合物6-氯-2-甲基-嘧啶-4, 5-二胺(I-791)(5.8g)。LCMS m/z 158.8 (M+1)<sup>+</sup>。

【1181】 6-氯-2-甲基-嘧啶-4,5-二胺(4.8 g, 30.27 mmol, 1 eq)、二乙氧基甲氧基乙烷(13.46 g, 90.80 mmol, 15.10 mL, 3 eq)之混合物, 及接著將混合物在100°C下攪拌4 hr。將反應混合物過濾並獲得濾餅, 將濾液用水5 mL稀釋, 用EtOAc 15 mL(5 mL \* 3)萃取。將合併的有機層經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物, 組合濾餅, 獲得呈黃色固體之化合物6-氯-2-甲基-9H-嘌呤(I-792)(5.3 g)。LCMS m/z 168.8 (M+1)<sup>+</sup>。

【1182】 將6-氯-2-甲基-9H-嘌呤(4.1 g, 24.32 mmol, 1 eq)在HI (15 mL)(純度47%)中之溶液, 將混合物在18°C下攪拌0.2 hr。將反應混合物過濾和獲得呈黃色固體之濾餅6-碘-2-甲基-9H-嘌呤(I-793)(5.3 g)。LCMS m/z 260.8 (M+1)<sup>+</sup>。

【1183】 在18°C下將TsOH.H<sub>2</sub>O (175.56 mg, 922.95  $\mu$ mol, 0.1 eq)和DHP (1.55 g, 18.46 mmol, 1.69 mL, 2 eq)加至6-碘-2-甲基-9H-嘌呤(2.4 g, 9.23 mmol, 1 eq)在THF(25 mL)中之溶液。將混合物在40°C下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析法(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(I-794)(1.3 g, 41%產率)。LCMS m/z 345.0 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 (s, 1H), 5.68 (dd, J=2.2, 10.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.72 (dt, J=2.6, 11.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 3H)。

【1184】 在N<sub>2</sub>下於-70 °C將LDA (2 M, 2.62 mL, 1.5 eq)滴加至6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-嘌呤(1.2 g, 3.49 mmol, 1 eq)在THF(15 mL)中之溶液。添加後, 將混合物在此溫度(-70°C)下攪拌20 min, 及接著在N<sub>2</sub>下於-70°C將DMF(764.60 mg, 10.46 mmol, 804.84  $\mu$ L, 3 eq)加至反應混合物, 將所得混合物在-70°C下攪拌20 min。在0°C下用水5 mL淬滅反應, 接著添加15% NaOH溶液(5 mL)並用EtOAc(10 ml \* 3)萃取, 將合併的有機層用鹽

水(15 mL)洗滌，用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥及濃縮以產生粗製產物。獲得1.7g的呈黃色油之6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-甲醛(粗製)和6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-甲醛(**I-795**)(粗製)混合物。

**【1185】** 在 $0^\circ\text{C}$ 下將 $\text{NaBH}_4$  (207.38 mg, 5.48 mmol, 1.2 eq)加至6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-甲醛(4.57 mmol, 1 eq)和6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-甲醛(4.57 mmol, 1 eq)(1.7 g 粗製)在MeOH (10 mL)中之溶液。將混合物在 $18^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5 hr。將混合物倒入水(5 mL)中。將水相用乙酸乙酯(5 mL\*5)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL)洗滌，用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。獲得呈黃色油之0.9 g的(6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-基)甲醇和[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-基]甲醇(**I-796**)混合物。LCMS  $m/z$  291.9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

**【1186】** 將三級-丁基-氯-二甲基-矽烷(544.86 mg, 3.62 mmol, 442.98  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)和咪唑(410.16 mg, 6.03 mmol, 2.5 eq)加至(6-碘-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-基)甲醇(2.41 mmol, 1 eq)和[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-8-基]甲醇(2.41 mmol, 1 eq)(0.9 g)在DMF(10 mL)中之溶液。將混合物在 $18^\circ\text{C}$ 下攪拌12 hr。將混合物倒入水(10 mL)。將水相用乙酸乙酯(15 mL\*3)萃取。將合併的有機相用鹽水(10 mL\*2)洗滌，用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈白色固體之8-[[三級-丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-N,N,2-三甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-6-胺(**I-797**)(320 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.72 (dd,  $J=2.3, 11.1$  Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.40 (br s, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.05 - 0.01 (m, 6H)。

**【1187】** 在 $18^\circ\text{C}$ 下將TBAF (1 M, 946.73  $\mu\text{L}$ , 1.2 eq)加至8-[[三級-丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-N,N,2-三甲基-9-四氫吡喃-2-基-喋呤-6-胺(0.32 g, 788.94  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在THF(5 mL)中之溶液，將混合物在 $18^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除THF。將殘餘物用 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)稀釋並用EtOAc (5 mL \* 3)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮以產生殘餘

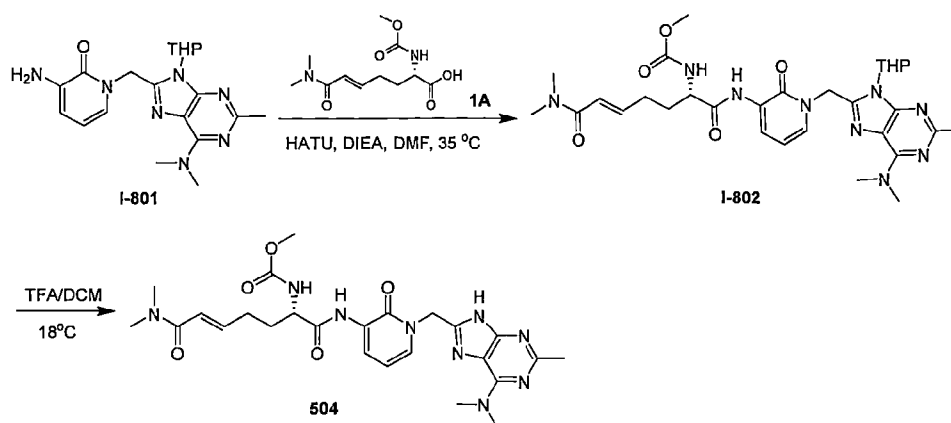
物。獲得呈黃色油之化合物[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基]甲醇(**I-798**)(240 mg)。LCMS m/z 292.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1188】 在0°C下將DIPEA (292.77 mg, 2.27 mmol, 394.57 uL, 3 eq)和MsCl (129.75 mg, 1.13 mmol, 87.67 uL, 1.5 eq)加至[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基]甲醇(220 mg, 755.11 umol, 1 eq)在DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在18°C下攪拌1 h。將殘餘物倒入水(3 mL)。將水相用DCM (3 mL\*2)萃取。將合併的有機相用鹽水(3 mL)洗滌，用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及濾液蒸發溶劑。獲得呈黃色固體之化合物8-(氯甲基)-N,N,2-三甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-6-胺(**I-799**)(290 mg)。LCMS m/z 310.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【1189】 在18°C下將DIPEA (241.97 mg, 1.87 mmol, 326.11 uL, 2 eq)和3-硝基-1H-吡啶-2-酮(144.26 mg, 1.03 mmol, 1.1 eq)加至8-(氯甲基)-N,N,2-三甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-6-胺(290 mg, 936.11 umol, 1 eq)在CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL)中之溶液。將混合物在18°C下攪拌16 hr。將混合物倒入水(5 mL)中。將反應混合物在減壓下濃縮以移除CH<sub>3</sub>CN。將水相用乙酸乙酯(8 mL\*3)萃取及將合併的有機相在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物以產生呈黃色固體之1-[[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-800**)(130 mg)。LCMS m/z 414.0 (M+1)<sup>+</sup>。

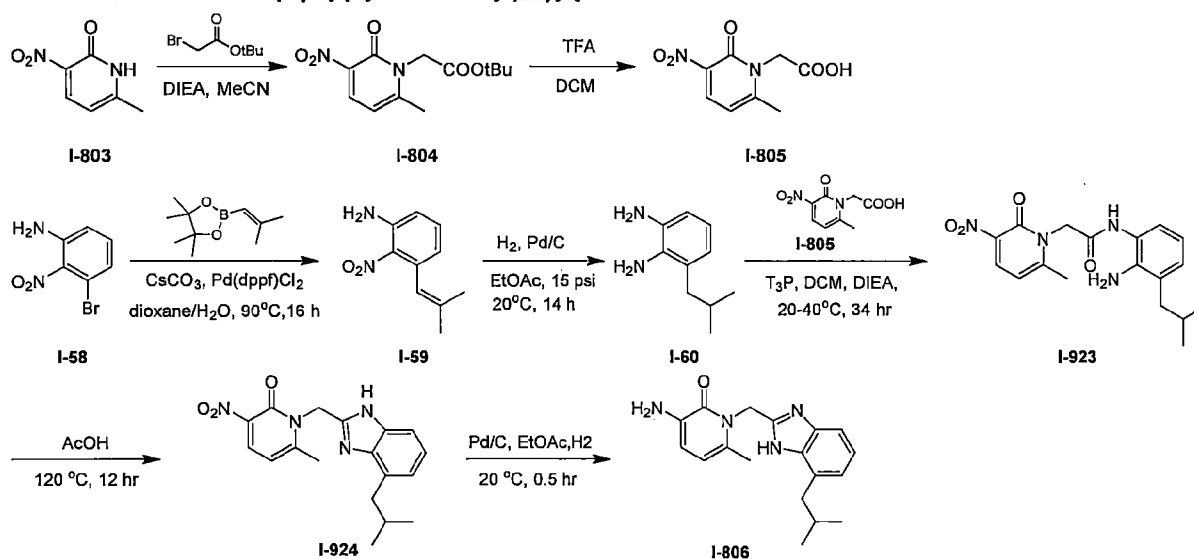
【1190】 在18°C下將Pd/C (40 mg, 10%純度)加至1-[[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(80 mg, 193.50 umol, 1 eq)在EtOAc(5 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。在18°C下將混合物在H<sub>2</sub> (15psi)下攪拌2 h。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。獲得呈無色油之化合物3-胺基-1-[[6-(二甲胺基)-2-甲基-9-四氫吡喃-2-基-噁吩-8-基]甲基]吡啶-2-酮(**I-801**)(40 mg)。LCMS m/z 384.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1191】 實施例87：



【1192】 根據關於**實施例68**之程序使用適當的中間物製備化合物**504**。LCMS  $m/z$  540.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.24 (br d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 7.74 (br d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 2H), 5.36 (br s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.88 (br d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H)。

【1193】 中間物**I-806**的合成：



【1194】 在20 °C下將2-溴乙酸三級-丁基酯(3.04 g, 15.57 mmol, 2.30 mL, 1.2 eq)加至6-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮(2 g, 12.98 mmol, 1 eq)和DIEA (3.35 g, 25.95 mmol, 4.52 mL, 2 eq)在MeCN (20 mL)中之溶液，接著將反應在20 °C下攪拌12h。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化粗製產物以產生呈黃色固體之2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(**I-804**)(2.55 g, 9.51 mmol, 73.25%產率)。

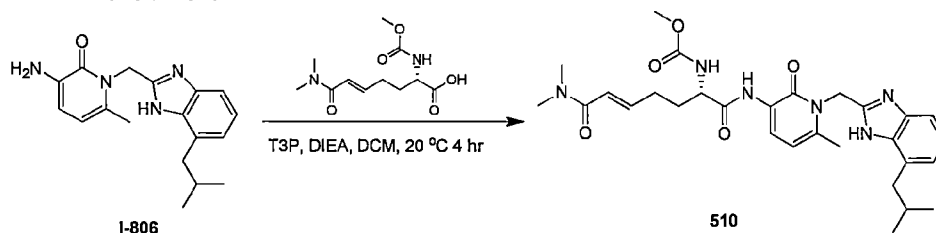
【1195】 在0°C下將CF<sub>3</sub>COOH (23.10 g, 202.59 mmol, 15 mL, 21.31 eq)加至2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(2.55 g, 9.51 mmol, 1 eq)在DCM (30 mL)中之溶液，接著將反應在20°C下攪拌1h。將混合物在真空中濃縮以產生呈黃色固體之2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(I-805)(1.95 g)。

【1196】 將2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(I-805)(465.02 mg, 2.19 mmol, 0.9 eq)、3-異丁基苯-1,2-二胺(I-60)(0.4 g, 2.44 mmol, 1 eq)、DIEA (629.49 mg, 4.87 mmol, 848.37 uL, 2 eq)、和T<sub>3</sub>P (2.32 g, 3.65 mmol, 2.17 mL, 50%純度, 1.5 eq)在DCM (10 mL)中之溶液在30°C下攪拌2h。將混合物在真空中濃縮以產生呈棕色固體之N-(2-胺基-3-異丁基-苯基)-2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-923)(1 g)，其直接使用於下一步驟。LCMS m/z 358.9 (M+1)<sup>+</sup>。

【1197】 將N-(2-胺基-3-異丁基-苯基)-2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(1 g, 2.79 mmol, 1 eq)在AcOH(20 mL)中之溶液在120°C下攪拌12h。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化該油以產生呈黃色固體之1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(I-924)(600 mg, 63%產率)。LCMS m/z 340.8 (M+1)<sup>+</sup>。

【1198】 將1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(300 mg, 881.38 umol, 1 eq)和Pd/C (100 mg, 10%純度)在EtOAc(30 mL)中之溶液在H<sub>2</sub> (15psi)下於20 °C攪拌0.5h。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮至呈白色固體之3-胺基-1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(I-806)(200 mg)，將其直接使用於下一步驟。LCMS m/z 310.9 (M+1)<sup>+</sup>。

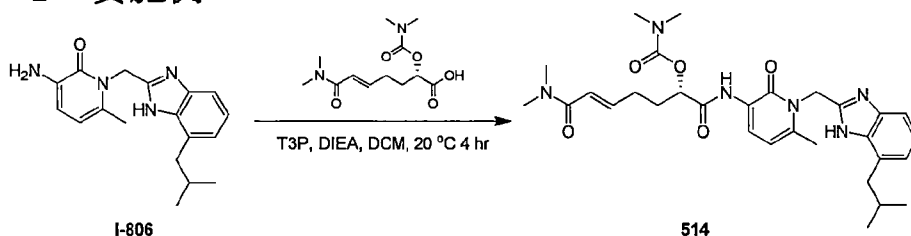
【1199】 實施例88：



【1200】 將T<sub>3</sub>P (246.02 mg, 386.61 umol, 229.93 uL, 50%純度, 1.2

eq)(EtOAc 溶液)加至3-胺基-1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(**I-806**)(100 mg, 322.17  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(**I-9**)(91.53 mg, 354.39  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq)和DIEA (62.46 mg, 483.26  $\mu\text{mol}$ , 84.17  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)在DCM (2 mL)中之溶液並將溶液在20°C下攪拌4h。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化該油以產生呈白色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物**510**)(79.5 mg, 44%產率)。LCMS  $m/z$  550.8 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.78 - 0.99 (m, 5 H) 0.78 - 0.99 (m, 1 H) 1.64 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.14 (m, 1 H) 2.15 - 2.31 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 2.67 - 2.78 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.89 - 3.05 (m, 3 H) 3.55 (br d,  $J=6.97$  Hz, 3 H) 4.15 (br s, 1 H) 5.50 (br d,  $J=6.60$  Hz, 2 H) 6.25 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 6.37 (br d,  $J=15.16$  Hz, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 6.86 - 6.96 (m, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 1 H) 7.21 - 7.37 (m, 1 H) 7.65 - 7.83 (m, 1 H) 8.17 (br d,  $J=7.46$  Hz, 1 H) 9.04 - 9.24 (m, 1 H) 12.13 - 12.57 (m, 1 H)。

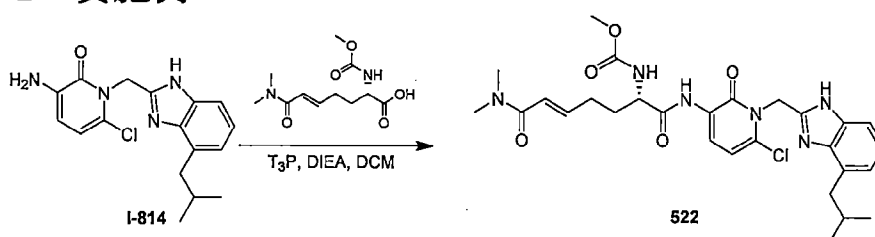
【1201】 實施例89：



【1202】 將T<sub>3</sub>P (246.02 mg, 386.60  $\mu\text{mol}$ , 229.93  $\mu\text{L}$ , 50%純度, 1.2 eq)(EtOAc溶液)加至3-胺基-1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(**I-806**)(100 mg, 322.17  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(**I-37**)(96.50 mg, 354.39  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq)和DIEA (62.46 mg, 483.26  $\mu\text{mol}$ , 84.17  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq)在DCM(2 mL)中之溶液並將溶液在20°C下攪拌4h。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化該油以產生呈白色固體之N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物**514**)(97.5 mg, 51%

產率)。LCMS  $m/z$  564.9 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.83 - 0.95 (m, 6 H) 1.84 - 2.16 (m, 3 H) 2.22 - 2.36 (m, 2 H) 2.44 (br d,  $J=3.18$  Hz, 3 H) 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 2.78 - 3.07 (m, 12 H) 5.09 (ddd,  $J=11.37, 7.09, 4.65$  Hz, 1 H) 5.51 (br d,  $J=8.19$  Hz, 2 H) 6.26 (d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 6.35 - 6.45 (m, 1 H) 6.57 - 6.71 (m, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.23 - 7.37 (m, 1 H) 8.11 - 8.21 (m, 1 H) 9.11 - 9.25 (m, 1 H) 12.15 - 12.55 (m, 1 H)。

【1203】 實施例90：



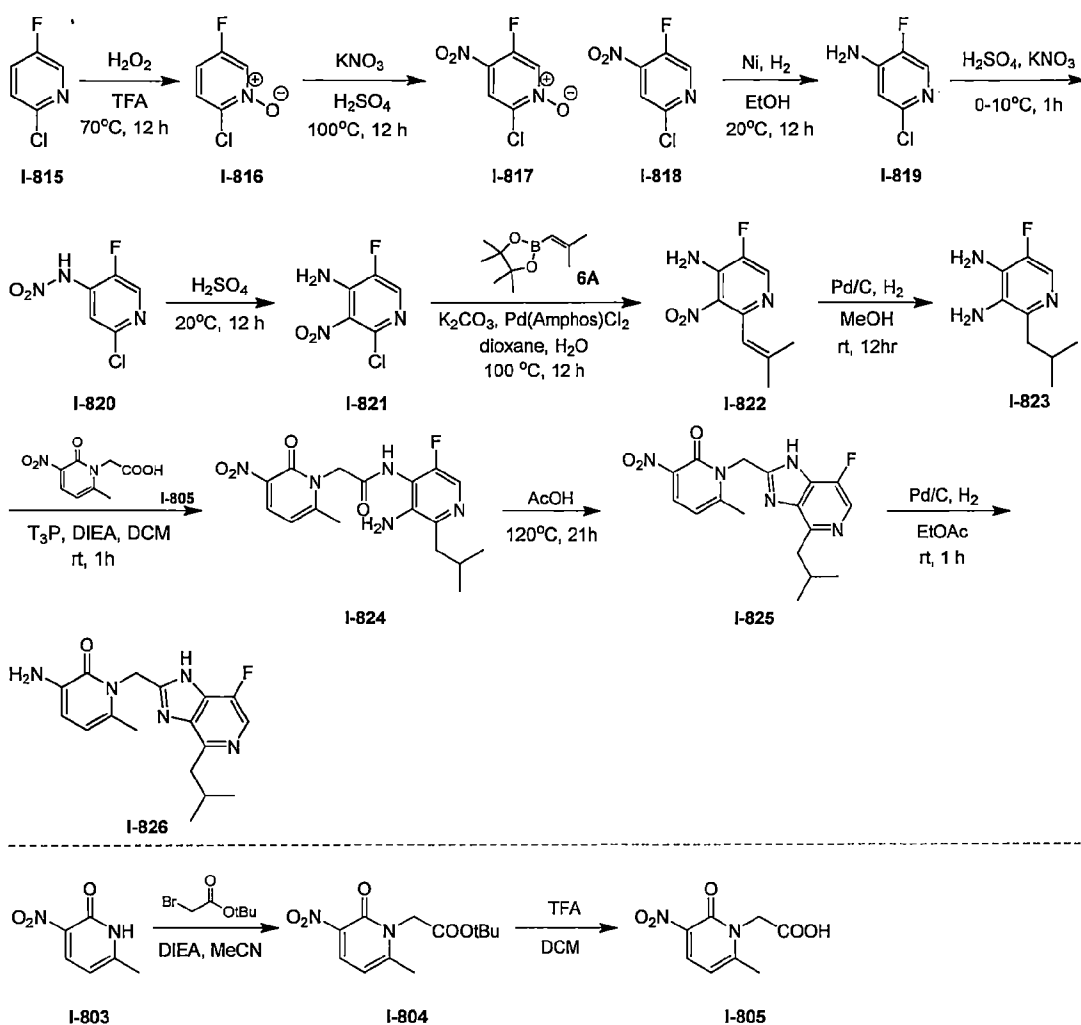
【1204】 根據關於實施例88之程序使用適當的中間物製備化合物522。LCMS  $m/z$  571.2(M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.87 - 0.95 (m, 6 H) 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.02 (br s, 1 H) 2.19 - 2.32 (m, 2 H) 2.72 (br d,  $J=7.28$  Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.49 - 3.65 (m, 3 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 5.64 (s, 2 H) 6.38 (d,  $J=15.21$  Hz, 1 H) 6.56 - 6.67 (m, 2 H) 6.90 - 7.09 (m, 2 H) 7.26 - 7.44 (m, 2 H) 7.73 (br d,  $J=7.50$  Hz, 1 H) 8.27 (d,  $J=8.16$  Hz, 1 H) 9.36 (s, 1 H)。

【1205】 根據實施例90中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
526		LCMS $m/z$ 585.2(M+1) <sup>+</sup> .

【1206】 中間物I-826的合成：





【1207】 在氮下於 70°C 將 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230.89 g, 1.90 mol, 195.67 mL, 28% 純度, 5 eq) 慢慢地加至 2-氯-5-氟-吡啶 (50 g, 380.13 mmol, 1 eq) 在 TFA (400 mL) 中之混合物。將反應混合物在 70 °C 下攪拌 16 hrs。將混合物濃縮以移除大部分的 TFA, 接著將殘餘物倒入冰-水 (500 mL), 接著以 NaOH (固體) 鹼化直到 pH = 7, 用 DCM (1000 mL\*3) 萃取。將有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮以產生粗製產物。獲得呈黃色固體之 2-氯-5-氟-1-氧橋-吡啶-1-鎊 (I-816) (46 g, 82% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (ddd, J=9.17, 6.48, 2.57 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=9.17, 6.48 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=4.03, 2.69 Hz, 1 H)。

【1208】 在 0°C 下將 KNO<sub>3</sub> (98.68 g, 976.04 mmol, 4 eq) 加至 2-氯-5-氟-1-氧橋-吡啶-1-鎊 (36 g, 244.01 mmol, 1 eq) 在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 mL) 中之混合物。接著將混合物在 N<sub>2</sub> 下加熱至 100°C 經 12 hrs。將混合物倒入冰-水 (1000 mL), 用 EtOAc (300 mL\*3) 萃取。將有機層經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 濃縮

以產生粗製產物。藉由管柱層析法在矽膠上純化粗製產物以產生2-氯-5-氟-4-硝基-1-氧橋-吡啶鎊(I-817)(8 g, 41.55 mmol, 17.03%產率)，獲得為黃色固體，其係以<sup>1</sup>H-NMR確認。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H)。2-氯-5-氟-4-硝基-吡啶(I-818)(8.1 g, 45.88 mmol, 18.80%產率)，獲得為黃色油，其係以<sup>1</sup>H-NMR確認。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=5.51 Hz, 1 H)

【1209】 將Ni (5 g)加至2-氯-5-氟-4-硝基-吡啶(I-818)(8.1 g, 45.88 mmol, 1 eq)在EtOH (150 mL)中之混合物，接著將混合物在H<sub>2</sub> (40 Psi)下於20°C攪拌4 hrs。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生粗製產物。獲得呈白色固體之2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(I-819)(6.2 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.71 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=3.53 Hz, 1 H)。

【1210】 或者，將Ni (5 g)加至2-氯-5-氟-4-硝基-1-氧橋-吡啶-1-鎊(I-817)(8 g, 41.55 mmol, 1 eq)在EtOH (150 mL)中之混合物，接著將混合物在H<sub>2</sub> (40 Psi)下於20°C攪拌3 hrs。將反應混合物過濾並將濾液濃縮以產生粗製產物。獲得呈黃色固體之2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(I-819)(5 g, 34.12 mmol, 82.11%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.71 (d, J=6.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=3.53 Hz, 1 H)。

【1211】 在0-5°C下將2-氯-5-氟-吡啶-4-胺(6.5 g, 44.35 mmol, 1 eq)加至濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(70 mL)，接著在30分鐘內將KNO<sub>3</sub> (8.97 g, 88.71 mmol, 2 eq)以幾部分加至上述混合物而將內溫保持在5°C下列。將反應混合物在0-5°C下攪拌1 hr及在20°C下經30 mins。將兩種平行混合物合併並倒入冰400 g中，用DCM (100 mL\*5)萃取。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以產生粗製產物。獲得呈黃色固體之N-(2-氯-5-氟-4-吡啶基)硝醯胺(I-820)(13 g)，其係以<sup>1</sup>H-NMR確認。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=1.54 Hz, 1 H)。

【1212】 將N-(2-氯-5-氟-4-吡啶基)硝醯胺(13 g, 67.87 mmol, 1 eq)在濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL)中之混合物在20°C下攪拌12 hr。將混合物加至冰(2000 g)中並用EtOAc (100 mL\*3)萃取。將有機層用sat. NaHCO<sub>3</sub> (aq. 100 mL\*2)

洗滌，接著經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，及濃縮以產生呈黃色固體之2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(**I-821**)(10 g)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (br s, 2 H) 8.00 (d,  $J=1.32$  Hz, 1 H)。

【1213】 將 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10.10 g, 73.09 mmol, 2 eq)和4-二-三級-丁基磷烷基(phosphanyl)- $N,N$ -二甲基-苯胺；二氯鈣 (1.29 g, 1.83 mmol, 1.29 mL, 0.05 eq)加至2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(7 g, 36.54 mmol, 1 eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(dioxaborolane)(6.72 g, 36.91 mmol, 1.01 eq)在二噁烷(100 mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)中之混合物。接著將混合物在 $\text{N}_2$ 下於 $100^\circ\text{C}$ 攪拌12 hrs。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由管柱層析法在矽膠上純化粗製產物以產生呈紅色油之5-氟-2-(2-甲基丙-1-烯基)-3-硝基-吡啶-4-胺(**I-822**)(7.2 g, 34.09 mmol, 93.29%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 5.85 (br s, 2 H) 6.39 (br d,  $J=1.10$  Hz, 1 H) 8.24 (d,  $J=1.54$  Hz, 1 H)。

【1214】 將Pd/C (5 g, 10%純度)加至5-氟-2-(2-甲基丙-1-烯基)-3-硝基-吡啶-4-胺(7.2 g, 34.09 mmol, 1 eq)在MeOH (150 mL)中之混合物及接著將混合物在 $\text{H}_2$  (15 Psi)下於 $20^\circ\text{C}$ 攪拌36 hrs。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之粗製產物5-氟-2-異丁基-吡啶-3,4-二胺(**I-823**)(7 g)。

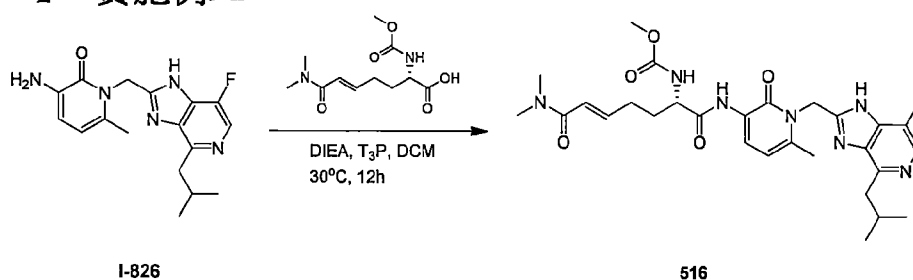
【1215】 在 $20^\circ\text{C}$ 下將DIEA (126.96 mg, 982.40  $\mu\text{mol}$ , 171.11  $\mu\text{L}$ , 2 eq)和 $\text{T}_3\text{P}$  (406.35 mg, 638.56  $\mu\text{mol}$ , 379.77  $\mu\text{L}$ , 50%純度, 1.3 eq)加至5-氟-2-異丁基-吡啶-3,4-二胺(**I-823**)(90 mg, 491.20  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(**I-805**)(93.79 mg, 442.08  $\mu\text{mol}$ , 0.9 eq)在DCM (10 mL)中之混合物。接著將混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下攪拌1 hr。將混合物濃縮以產生呈黑色油之 $N$ -(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)-2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(**I-824**)(200 mg)。

【1216】 將 $N$ -(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)-2-(6-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(200 mg, 529.99  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在AcOH (5 mL)中之混合物加熱至 $120^\circ\text{C}$ 並在 $20^\circ\text{C}$ 下攪拌21 hrs。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由製備型HPLC純化粗製產物以產生呈黃色固體之1-[(7-氟-4-異丁基-1H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-825**)(120 mg, 63%產率)。

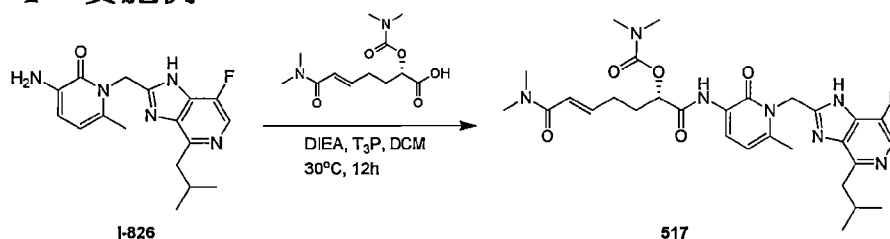
【1217】 將Pd/C (100 mg, 10%純度)加至1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(120 mg, 333.93  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在EtOAc (5 mL)中之混合物, 接著將混合物在 $\text{H}_2$  (15Psi)下於 $20^\circ\text{C}$ 攪拌1 hr。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(**I-826**)(100 mg), 獲得為黃色油。LCMS  $m/z$  315.9 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1218】 實施例91:



【1219】 在 $30^\circ\text{C}$ 下將DIEA (117.72 mg, 910.83  $\mu\text{mol}$ , 158.65  $\mu\text{L}$ , 3 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(**I-9**)(78.41 mg, 303.61  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和 $\text{T}_3\text{P}$  (289.81 mg, 455.41  $\mu\text{mol}$ , 270.85  $\mu\text{L}$ , 50%純度, 1.5 eq)加至3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(**I-826**)(100 mg, 303.61  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在DCM (3 mL)中之混合物。接著將混合物在 $30^\circ\text{C}$ 下攪拌12 hrs。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由製備型HPLC純化粗製產物以產生呈白色固體之甲基-N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯(化合物**516**)(56.8 mg, 32%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.88 (br d,  $J=5.73$  Hz, 6 H) 1.63 - 1.75 (m, 1 H) 1.86 (br d,  $J=7.06$  Hz, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.79 - 2.86 (m, 5 H) 2.96 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 5.51 (s, 2 H) 6.25 (d,  $J=7.72$  Hz, 1 H) 6.35 (d,  $J=15.21$  Hz, 1 H) 6.52 - 6.63 (m, 1 H) 7.68 (br d,  $J=7.50$  Hz, 1 H) 8.12 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H) 8.15 (d,  $J=7.50$  Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 13.35 (br s, 1 H)。LCMS  $m/z$  570.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 【1220】 實施例92：

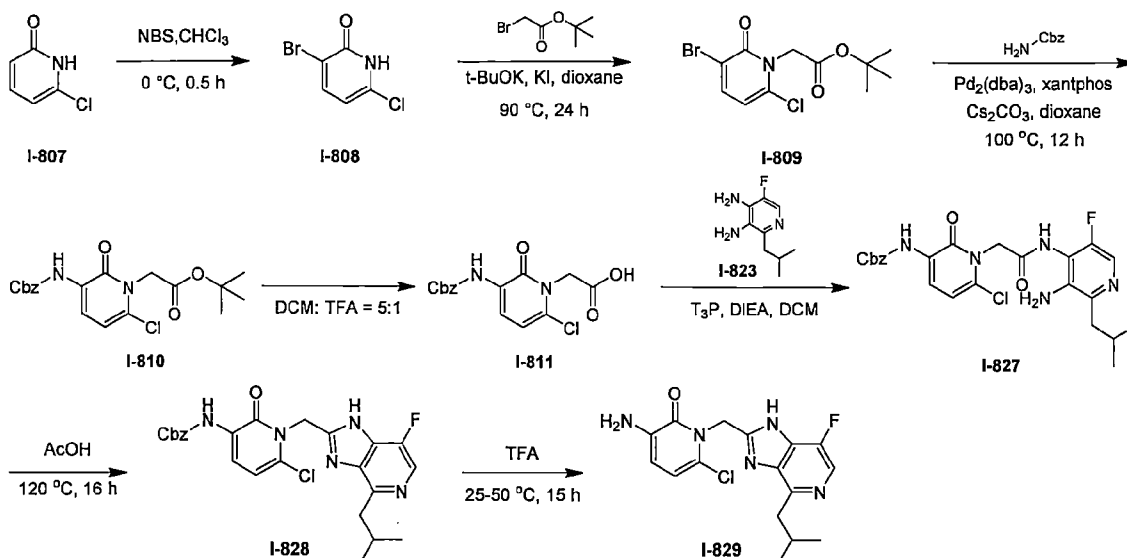


【1221】 在20°C下將DIEA (82.40 mg, 637.58  $\mu\text{mol}$ , 111.05  $\mu\text{L}$ , 3 eq)、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-37)(57.87 mg, 212.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和T<sub>3</sub>P (202.86 mg, 318.79  $\mu\text{mol}$ , 189.59  $\mu\text{L}$ , 50%純度, 1.5 eq)加至3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-吡啶-2-酮(I-826)(70 mg, 212.53  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在DCM (3 mL)中之混合物。添加後，將混合物在20°C下攪拌2 hrs。將混合物濃縮以產生粗製產物。藉由製備型HPLC純化粗製產物以產生呈白色固體之N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物517)(45.8 mg, 36%產率)。LCMS  $m/z$  584.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.88 (br d,  $J=5.07$  Hz, 6 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.11 - 2.28 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.76 - 2.88 (m, 8 H) 2.89 - 3.01 (m, 6 H) 5.05 (dd,  $J=7.39$ , 4.74 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.27 (d,  $J=7.72$  Hz, 1 H) 6.36 (d,  $J=15.21$  Hz, 1 H) 6.54 - 6.68 (m, 1 H) 8.07 - 8.18 (m, 2 H) 9.15 (s, 1 H) 13.37 (br s, 1 H)

【1222】 根據實施例92中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
561		LCMS $m/z$ 577.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

## 【1223】 中間物I-829的合成：



【1224】 在 $0^\circ\text{C}$ 下將6-氯-1H-吡啶-2-酮(20 g, 154.39 mmol)在 $\text{CHCl}_3$  (250 mL)中之混合物添加NBS (27.48 g, 154.39 mmol)並將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈綠色固體之3-溴-6-氯-1H-吡啶-2-酮(**I-808**)(3.25 g, 10%產率)。LCMS  $m/z$  210.0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1225】 將3-溴-6-氯-1H-吡啶-2-酮(2.75 g, 13.19 mmol)、2-溴乙酸三級-丁基酯(6.43 g, 32.98 mmol, 4.87 mL)、 $t\text{-BuOK}$  (2.22 g, 19.79 mmol)、KI (219.01 mg, 1.32 mmol)在二噁烷(30 mL)中之混合物在 $90^\circ\text{C}$ 下攪拌24 hrs。將混合物在減壓下濃縮以移除二噁烷，將殘餘物添加sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. 50 mL，接著用EtOAc (30 mL \* 2)萃取，將合併的有機相用鹽水50 mL洗滌，接著經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由急速矽膠層析法純化殘餘物以產生呈黃色油之2-(3-溴-6-氯-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(**I-809**)(3 g, 9.30 mmol, 70.49%產率)。

【1226】 將2-(3-溴-6-氯-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(3.32 g, 10.29 mmol)、胺甲酸苯甲基酯(1.56 g, 10.29 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6.71 g, 20.58 mmol)、Xantphos (357.31 mg, 617.52  $\mu\text{mol}$ )和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (282.74 mg, 308.76  $\mu\text{mol}$ )在二噁烷(40 mL)中之混合物脫氣並用 $\text{N}_2$ 沖洗3次，及接著將混合物在 $\text{N}_2$ 氛圍下於 $100^\circ\text{C}$ 攪拌12 hrs。將反應混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈淺黃色固體之2-[3-(苯甲氧基羰基氨基)-6-氯-2-側氧-1-吡啶基]乙酸三級-丁基酯(**I-810**)(1.6 g, 40%產率)。

LCMS  $m/z$  415.2 ( $M+23$ )<sup>+</sup>。

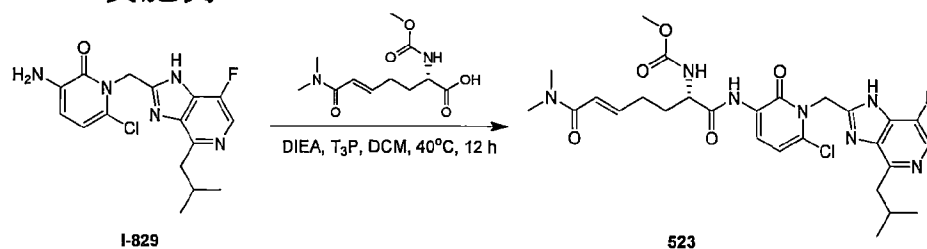
【1227】 在0°C下將加至2-[3-(苯甲氧基羰基胺基)-6-氯-2-側氧-1-吡啶基]乙酸三級-丁基酯(0.9 g, 2.29 mmol)在DCM (10 mL)中之溶液添加TFA (2 mL)。將混合物在25°C下攪拌3.5 hrs。將反應混合物在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之2-[3-(苯甲氧基羰基胺基)-6-氯-2-側氧-1-吡啶基]乙酸(I-811)(0.9 g)。LCMS  $m/z$  336.7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1228】 在0°C下將2-[3-(苯甲氧基羰基胺基)-6-氯-2-側氧-1-吡啶基]乙酸(I-811)(0.5 g, 1.48 mmol)、5-氟-2-異丁基-吡啶-3,4-二胺(I-823)(272.07 mg, 1.48 mmol)、DIEA (1.92 g, 14.85 mmol, 2.59 mL)在DCM (8 mL)中之混合物添加T<sub>3</sub>P (2.36 g, 3.71 mmol, 2.21 mL, 50%純度)及接著將混合物在25°C下攪拌12 hrs。將混合物加水 0.1 mL及接著在真空中濃縮以產生呈黃色油之N-[1-[2-[(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)胺基]-2-側氧-乙基]-6-氯-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酸苯甲基酯(I-827)(2 g)。LCMS  $m/z$  502.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1229】 將N-[1-[2-[(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)胺基]-2-側氧-乙基]-6-氯-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酸苯甲基酯(2 g, 3.98 mmol)在AcOH (22 mL)中之混合物在130°C下攪拌29.5小時。將混合物在真空中濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈橙色固體之N-[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酸苯甲基酯(I-828)(250 mg, 13%產率)。LCMS  $m/z$  484.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

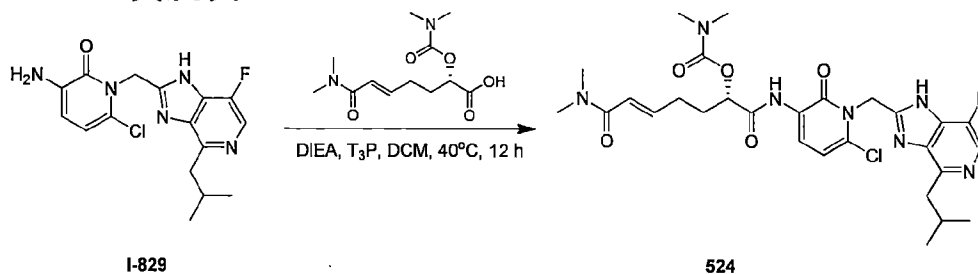
【1230】 將N-[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲酸苯甲基酯(250 mg, 516.61  $\mu$ mol)在TFA (4.5 mL)中之混合物在25°C下攪拌23小時。將反應倒入中冰sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. 20 mL, 接著將混合物添加NaOH(固體)直到pH~8, 將混合物用DCM (10 mL \* 2)萃取, 將合併的有機相用鹽水15 mL洗滌, 接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾及將濾液在減壓下濃縮以產生呈綠色膠之3-胺基-6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-829)(240 mg)。LCMS  $m/z$  350.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 【1231】 實施例93：



【1232】 在25°C 下將3-胺基-6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-829)(120 mg, 343.06  $\mu\text{mol}$ )、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-9)(88.60 mg, 343.06  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (88.68 mg, 686.13  $\mu\text{mol}$ , 119.51  $\mu\text{L}$ )在DCM (3 mL)中之混合物添加T<sub>3</sub>P (654.94 mg, 1.03 mmol, 612.09  $\mu\text{L}$ , 50%純度)及接著將混合物在40°C下攪拌12 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈白色固體之N-[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(化合物523)(48.6 mg, 23.29%產率)。LCMS  $m/z$  590.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.35 - 13.60 (m, 1 H) 9.37 (br s, 1 H) 8.28 (d,  $J=8.07$  Hz, 1 H) 8.16 (br s, 1 H) 7.71 (br d,  $J=7.70$  Hz, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 2 H) 6.38 (d,  $J=15.04$  Hz, 1 H) 5.70 (s, 2 H) 4.25 (br s, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 2.83 - 2.88 (m, 5 H) 2.23 (dq,  $J=15.24, 7.51$  Hz, 3 H) 1.68 - 1.92 (m, 2 H) 0.91 (br d,  $J=5.99$  Hz, 6 H)。

## 【1233】 實施例94：

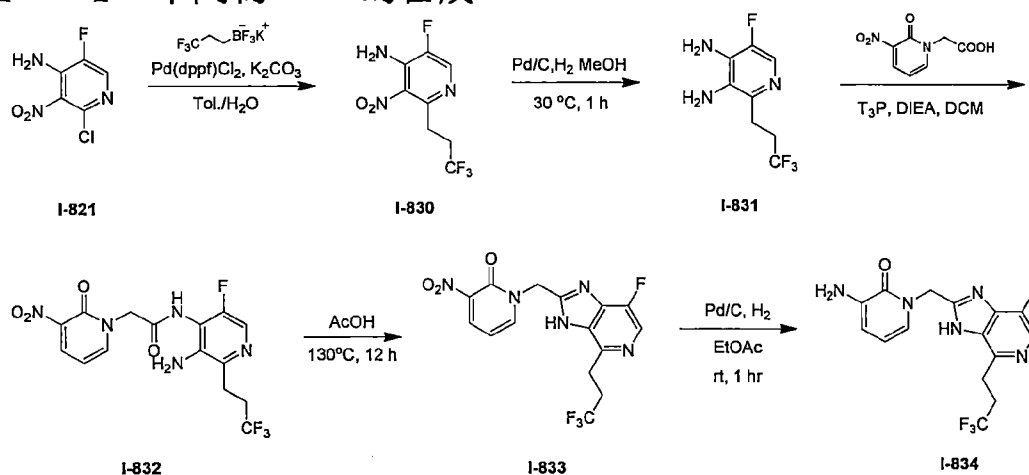


【1234】 在25°C 下將3-胺基-6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]吡啶-2-酮(I-829)(120 mg, 343.06  $\mu\text{mol}$ )、(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯酸(I-37)(93.41



mg, 343.06  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (88.68 mg, 686.12  $\mu\text{mol}$ , 119.51  $\mu\text{L}$ )在DCM (3 mL)中之混合物添加 $\text{T}_3\text{P}$  (654.94 mg, 1.03 mmol, 612.09  $\mu\text{L}$ , 50%純度), 及接著將混合物在 $40^\circ\text{C}$ 下攪拌12 hrs。將反應混合物在減壓下濃縮以產生油。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈白色固體之N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯(化合物 524)(45.6 mg, 21%產率)。LCMS  $m/z$  604.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.36 - 13.56 (m, 1 H) 9.38 - 9.48 (m, 1 H) 8.26 (d,  $J=8.19$  Hz, 1 H) 8.12 - 8.20 (m, 1 H) 6.61 - 6.71 (m, 2 H) 6.40 (d,  $J=15.04$  Hz, 1 H) 5.70 (s, 2 H) 5.11 (br dd,  $J=7.15, 4.58$  Hz, 1 H) 2.90 - 3.01 (m, 6 H) 2.78 - 2.89 (m, 8 H) 2.12 - 2.36 (m, 3 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 0.83 - 0.94 (m, 6 H)。

**【1235】 中間物I-834的合成：**



**【1236】** 平行進行兩個反應：在 $\text{N}_2$ 下將  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (59.7 mg, 73.1  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq)加至2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺(140 mg, 731  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、氫化鉀；三氟(3,3,3-三氟丙基)硼(209 mg, 1.02 mmol, 1.4 eq)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (252 mg, 1.83 mmol, 2.5 eq)在甲苯/ $\text{H}_2\text{O}$ (10 : 1)(4 mL)中之混合物。接著將混合物加熱至 $110^\circ\text{C}$ 經12h。將二反應合併並一起後處理。將混合物過濾並將濾液在 $\text{EtOAc}$ (30 mL)和水(30 mL)之間萃取，將有機層濃縮以產生粗製產物。藉由管柱( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色油之5-氟-3-硝基-2-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-胺(**I-830**)(340 mg, 1.34 mmol, 91.9%產率)。

**【1237】** 在 $\text{N}_2$ 下將 $\text{Pd}/\text{C}$  (200 mg, 10%純度)加至5-氟-3-硝基-2-(3,3,3-

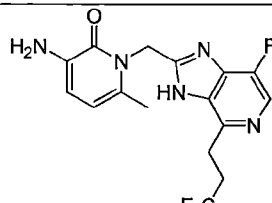
三氟丙基)吡啶-4-胺(0.63 g, 2.49 mmol, 1 eq)在EtOAc (30 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub> (15 psi)下於25 °C攪拌20 min。將反應混合物過濾並將濾液濃縮。將呈黃色固體之粗製產物5-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-3,4-二胺(I-831)(560 mg)在無進一步純化下使用於下一步驟。

【1238】 在25°C下將T<sub>3</sub>P (556 mg, 874 umol, 50%純度, 1.5 eq)加至5-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-3,4-二胺(130 mg, 583 umol, 1 eq)和2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(150 mg, 757 umol, 1.3 eq)在DCM (3 mL)中之溶液，接著將混合物在40°C下攪拌12h。將Sat.NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)加至混合物，將混合物用EtOAc (30 mL\*2)萃取，將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。將呈黃色固體之粗製產物N-[3-胺基-5-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)-4-吡啶基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-832)(235 mg)在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 404.0 (M+1)<sup>+</sup>。

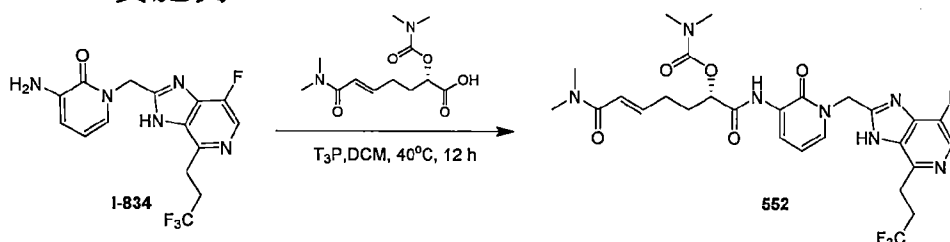
【1239】 將N-[3-胺基-5-氟-2-(3,3,3-三氟丙基)-4-吡啶基]-2-(3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(230 mg, 570 umol, 1 eq)在HOAc (3 mL)中之溶液加熱至120°C經12h。將混合物濃縮以移除HOAc。將Sat.NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)加至混合物，將混合物用EtOAc(30 mL\*2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈白色固體之1-[[7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(I-833)(191 mg)。LCMS m/z 386.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1240】 在N<sub>2</sub>下將Pd/C (100 mg, 10%純度)加至1-[[7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基]-3-硝基-吡啶-2-酮(190 mg, 493 umol, 1 eq)在EtOAc (20 mL)中之溶液。將懸浮液在真空下脫氣，並用H<sub>2</sub>沖洗幾次。將混合物在H<sub>2</sub> (15psi)下於25°C攪拌15min。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈白色固體之3-胺基-1-[[7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(I-834)(144 mg)。LCMS m/z 356.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1241】 根據關於**I-834**的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

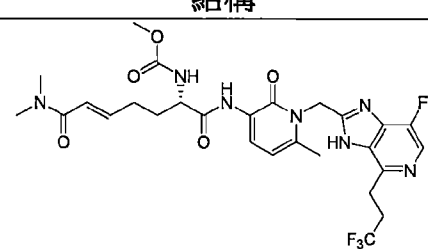
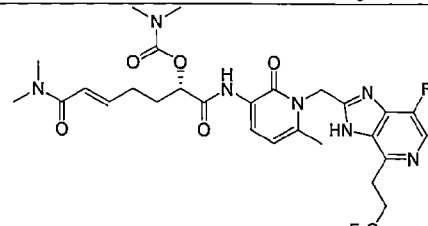
化合物	結構	特性化數據
<b>I-835</b>		LCMS m/z 370.2 (M+H) <sup>+</sup>

【1242】 實施例95：

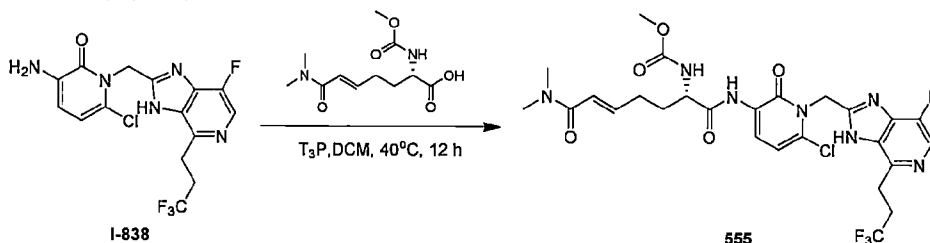


【1243】 根據關於**實施例70**之程序使用適當的中間物製備化合物**552**。LCMS m/z 610.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.30 (s, 1 H) 8.14 - 8.33 (m, 2 H) 7.62 (dd, *J*=6.95, 1.65 Hz, 1 H) 6.55 - 6.71 (m, 1 H) 6.32 - 6.45 (m, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 5.07 (dd, *J*=7.50, 4.63 Hz, 1 H) 3.23 - 3.28 (m, 2 H) 2.89 - 3.01 (m, 6 H) 2.74 - 2.88 (m, 8 H) 2.27 (q, *J*=6.76 Hz, 2 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H)。

【1244】 根據關於**實施例95**的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
<b>556</b>		LCMS m/z 610.2 (M+1) <sup>+</sup>
<b>557</b>		LCMS m/z 624.2 (M+1) <sup>+</sup>

## 【1245】 實施例96：

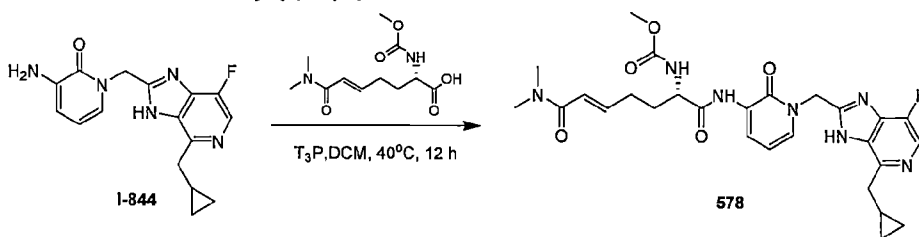


【1246】 根據關於實施例95之程序使用適當的中間物製備化合物555。LCMS  $m/z$  630.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.37 - 13.75 (m, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 8.27 (d,  $J=7.94$  Hz, 1 H) 8.19 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H) 7.72 (br d,  $J=7.72$  Hz, 1 H) 6.55 - 6.69 (m, 2 H) 6.37 (d,  $J=15.21$  Hz, 1 H) 5.70 (s, 2 H) 4.18 - 4.29 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.75 - 2.88 (m, 5 H) 2.14 - 2.30 (m, 2 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 1.64 - 1.79 (m, 1 H)。

【1247】 根據關於實施例96的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
562		LCMS $m/z$ 644.2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>

## 【1248】 實施例97：



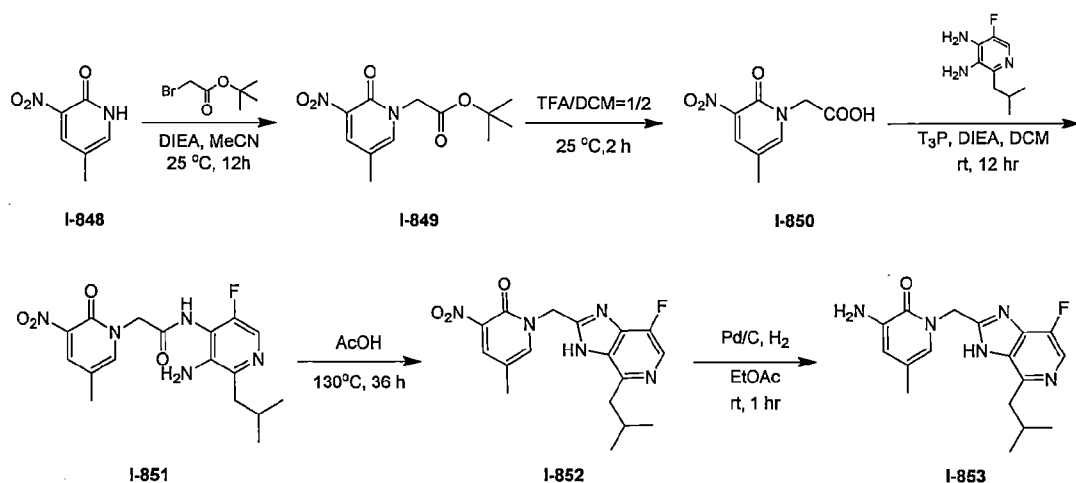
【1249】 根據關於實施例88之程序使用適當的中間物製備化合物578。LCMS  $m/z$  554.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.42 (br s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.27 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 8.15 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.73 (br d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.61 (br d,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 6.64 - 6.55 (m, 1 H), 6.41 - 6.33 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.22 - 4.14 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.89 (d,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.22 (q,  $J=7.5, 14.8$  Hz, 2 H), 1.93 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 -

1.64 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 1H), 0.42 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 0.25 (br d, J=4.4 Hz, 2H)。

【1250】 根據實施例97中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
579		LCMS m/z 568.3 (M+1) <sup>+</sup>
596		LCMS m/z 568.2 (M+1) <sup>+</sup>
597		LCMS m/z 582.2 (M+1) <sup>+</sup>
594		LCMS m/z 588.3(M+1) <sup>+</sup>
595		LCMS m/z 602.3 (M+1) <sup>+</sup>

【1251】 中間物I-853的合成：



【1252】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將DIEA (1.68 g, 12.98 mmol, 2.26 mL)和2-溴乙酸三級-丁基酯(2.53 g, 12.98 mmol, 1.92 mL)加至5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮(1 g, 6.49 mmol)在ACN (15 mL)中之溶液。將混合物在 $25^{\circ}\text{C}$ 下攪拌12 hr。將反應混合物濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色固體之2-(5-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(I-849)(1.53 g, 88%產率)。LCMS  $m/z$  269.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1253】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將2-(5-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸三級-丁基酯(1.6 g, 5.96 mmol)在DCM (12 mL)中之混合物添加TFA (6 mL)，及接著將混合物在 $25^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2 hr。將反應混合物在減壓下濃縮以移除DCM。將殘餘物用(石油醚/乙酸乙酯=10:1) 30 mL稀釋及接著將混合物在 $25^{\circ}\text{C}$ 下攪拌10 min。接著將混合物過濾並將濾餅在減壓下濃縮以產生黃色固體。獲得呈黃色固體之化合物2-(5-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(I-850)(1.3 g)。LCMS  $m/z$  213.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

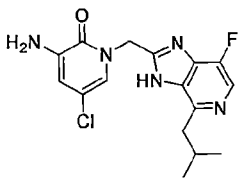
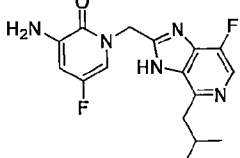
【1254】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將DIEA (365.51 mg, 2.83 mmol, 492.60  $\mu\text{L}$ )和 $\text{T}_3\text{P}$  (1.35 g, 2.12 mmol, 1.26 mL, 50%純度)加至2-(5-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙酸(0.3 g, 1.41 mmol)和5-氟-2-異丁基-吡啶-3,4-二胺(297.95 mg, 1.63 mmol)在DCM (6 mL)中之溶液。將混合物在 $40^{\circ}\text{C}$ 下攪拌12 hr。將混合物在減壓下濃縮以產生粗製N-(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)-2-(5-甲基-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(I-851)(2.1 g)，獲得為黃色油。LCMS  $m/z$  378.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1255】 在 $25^{\circ}\text{C}$ 下將N-(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)-2-(5-甲基

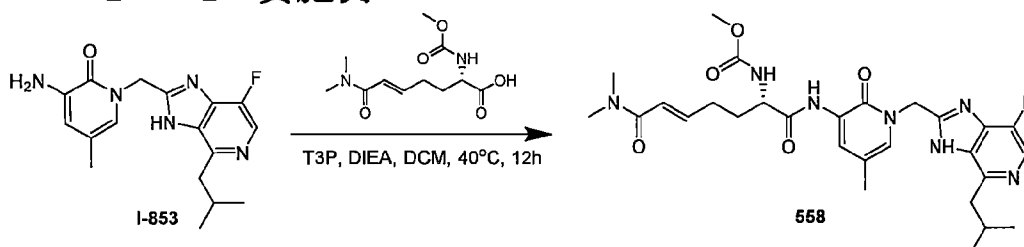
-3-硝基-2-側氧-1-吡啶基)乙醯胺(2.1 g, 5.56 mmol)加至之溶劑AcOH (20 mL)。接著將混合物在130°C下攪拌36 hr。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈黃色固體之1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(**I-852**)(200 mg, 10%產率)。LCMS m/z 360.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1256】 將1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡啶-2-酮(180 mg, 500.90 μmol)、Pd/C (0.14 g, 10%純度)在EtOAc (15 mL)中之混合物脫氣並用H<sub>2</sub>沖洗3次，及接著將混合物在H<sub>2</sub>氛圍(15Psi)下於25°C攪拌1 hr。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生粗製產物。獲得呈黃色油之化合物3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-吡啶-2-酮(**I-853**)(200 mg)。LCMS m/z 330.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1257】 根據關於**I-853**的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
<b>I-854</b>		LCMS m/z 350.2 (M+H) <sup>+</sup>
<b>I-855</b>		LCMS m/z 334.2 (M+H) <sup>+</sup>

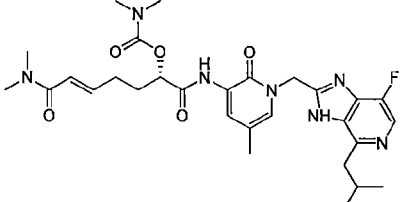
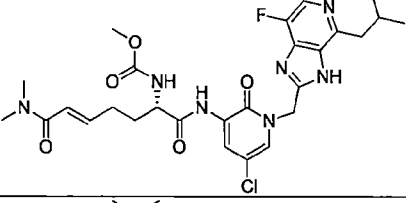
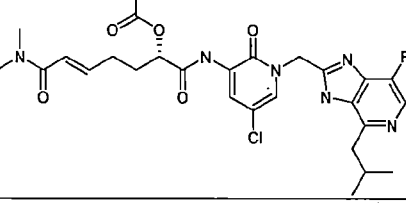
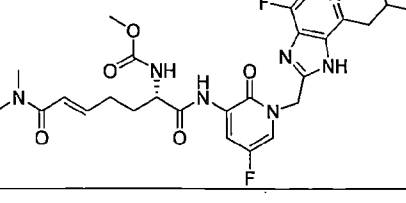
【1258】 實施例98：



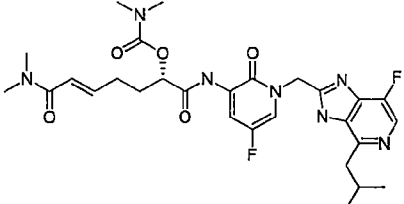
【1259】 在25°C下將DIEA (58.86 mg, 455.41 μmol, 79.32 μL)和T<sub>3</sub>P (289.81 mg, 455.41 μmol, 270.85 μL, 50%純度)加至(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(86.25 mg, 333.97 μmol)和3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-吡啶-2-酮

(100 mg, 303.61  $\mu\text{mol}$ )在DCM (3 mL)中之溶液。接著將混合物在40°C下攪拌12 hr。將混合物在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈白色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯(42.3 mg, 24%產率)。LCMS  $m/z$  570.4 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.30 - 13.44 (m, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.17 (d,  $J=2.19$  Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.30 - 6.39 (m, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.09 - 4.19 (m, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 3 H) 2.94 - 2.97 (m, 3 H) 2.83 - 2.87 (m, 2 H) 2.80 - 2.83 (m, 3 H) 2.14 - 2.25 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.66 - 1.87 (m, 2 H) 0.87 (br d,  $J=5.70$  Hz, 6 H)。

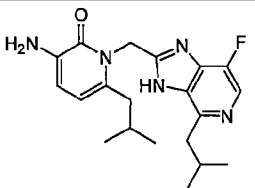
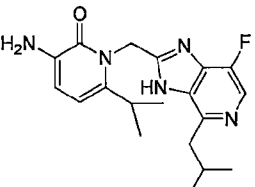
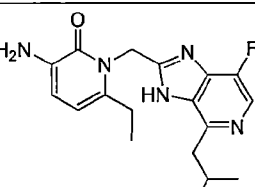
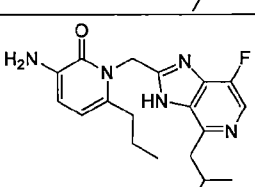
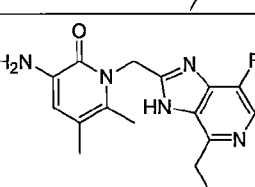
【1260】 根據實施例98中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
559		LCMS $m/z$ 584.4 (M+1) <sup>+</sup>
574		LCMS $m/z$ 590.2 (M+1) <sup>+</sup>
586		LCMS $m/z$ 604.3 (M+1) <sup>+</sup>
575		LCMS $m/z$ 574.2 (M+1) <sup>+</sup>

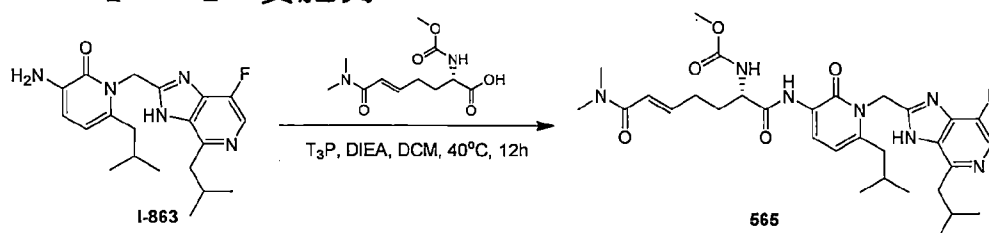


587		LCMS m/z 588.3 (M+1) <sup>+</sup>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------

【1261】 根據關於**I-65**的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
I-863		LCMS m/z 372.3 (M+H) <sup>+</sup>
I-864		LCMS m/z 358.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-865		LCMS m/z 344.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-866		LCMS m/z 358.2 (M+H) <sup>+</sup>
I-867		LCMS m/z 344.2 (M+H) <sup>+</sup>

【1262】 實施例99：



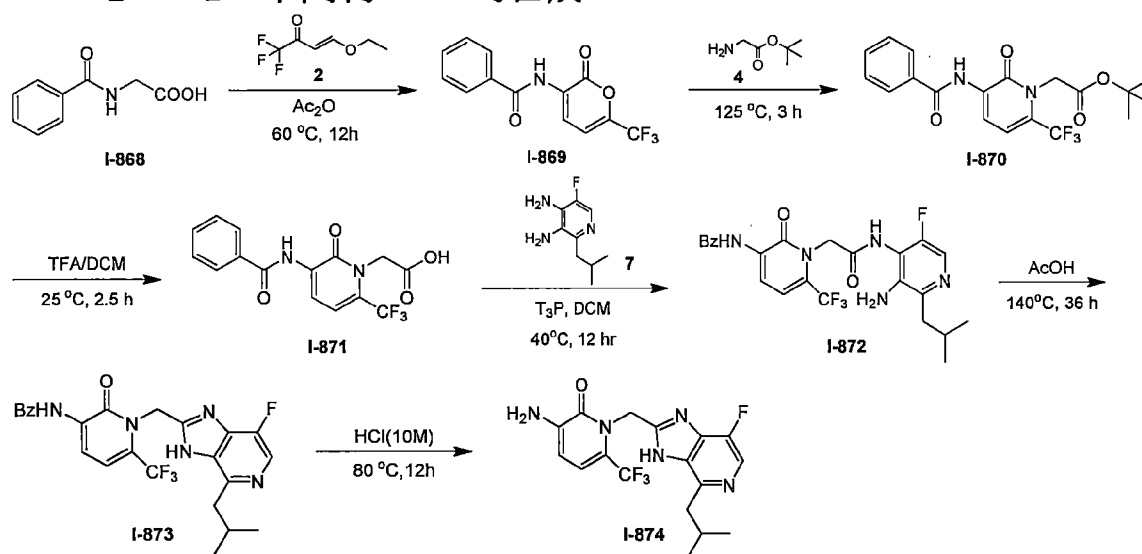
【1263】 根據關於實施例98中所述之程序使用適當的中間物製備化合物565。LCMS m/z 612.4 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.33 - 13.54 (m, 1 H) 9.17 (br s, 1 H) 8.18 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.09 - 8.15 (m, 1 H) 7.69 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.34 (d, J=14.99 Hz, 1 H) 6.22 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.79 - 2.86 (m, 5 H) 2.58 (br d, J=6.84 Hz, 2 H) 2.10 - 2.27 (m, 3 H) 1.85 (br dd, J=13.12, 6.73 Hz, 2 H) 1.62 - 1.73 (m, 1 H) 0.79 - 0.91 (m, 12 H)。

【1264】 根據實施例99中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
566		LCMS m/z 626.4 (M+1) <sup>+</sup>
569		LCMS m/z 582.2 (M+1) <sup>+</sup>
573		LCMS m/z 598.3 (M+1) <sup>+</sup>
572		LCMS m/z 598.4 (M+1) <sup>+</sup>
571		LCMS m/z 584.3 (M+1) <sup>+</sup>

582		LCMS m/z 598.3 (M+1) <sup>+</sup>
598		LCMS m/z 612.3 (M+1) <sup>+</sup>
568		LCMS m/z 598.1 (M+1) <sup>+</sup>
570		LCMS m/z 584.3 (M+1) <sup>+</sup>

**【1265】 中間物I-874的合成：**



**【1266】** 將2-苯甲醯胺基乙酸(10 g, 55.8 mmol, 1 eq)和(E)-4-乙氧基-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-酮(8.91 g, 53.0 mmol, 7.55 mL, 0.95 eq)在Ac<sub>2</sub>O (100 mL)中之溶液加熱至60°C 經14 h。將混合物濃縮以移除Ac<sub>2</sub>O。接著將sat. NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)加至混合物。將混合物用EtOAc (200 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下

濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈黃色固體之N-[2-側氧-6-(三氟甲基)哌喃-3-基]苯甲醯胺(**I-869**)(4.76 g, 30%產率)。

【1267】 將N-[2-側氧-6-(三氟甲基)哌喃-3-基]苯甲醯胺(4.76 g, 16.8 mmol, 1 eq)和2-胺基乙酸三級-丁基酯(11.0 g, 84.0 mmol, 5 eq)之混合物加熱至 $125^\circ\text{C}$ 經12h。將sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL)加至混合物並接著將混合物用EtOAc (100 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經過 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由管柱層析法( $\text{SiO}_2$ )純化殘餘物以產生呈白色固體之2-[3-苯甲醯胺基-2-側氧-6-(三氟甲基)-1-吡啶基]乙酸三級-丁基酯(**I-870**)(2.9 g, 44%產率)。LCMS m/z 397.1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1268】 在 $25^\circ\text{C}$ 下將TFA (6.16 g, 54.0 mmol, 4 mL, 21.4 eq)加至2-[3-苯甲醯胺基-2-側氧-6-(三氟甲基)-1-吡啶基]乙酸三級-丁基酯(1 g, 2.52 mmol, 1 eq)在DCM (8 mL)中之溶液。將混合物攪拌2.5h。將混合物濃縮以移除TFA和DCM以產生固體。將固體在PE (10 mL)中研磨，過濾及接著將固體乾燥以產生呈白色固體之2-[3-苯甲醯胺基-2-側氧-6-(三氟甲基)-1-吡啶基]乙酸(**I-871**)(810 mg)。LCMS m/z 340.9 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1269】 在 $25^\circ\text{C}$ 下將 $\text{T}_3\text{P}$  (1.56 g, 2.46 mmol, 1.46 mL, 50%純度, 1.5 eq)加至5-氟-2-異丁基-吡啶-3,4-二胺(300 mg, 1.64 mmol, 1 eq)和2-[3-苯甲醯胺基-2-側氧-6-(三氟甲基)-1-吡啶基]乙酸(557 mg, 1.64 mmol, 1 eq)在DCM (3 mL)中之溶液。接著將混合物在 $40^\circ\text{C}$ 下攪拌12h。將sat. $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)加至混合物，有白色固體沉澱，過濾及將濾餅乾燥以產生粗製產物。將呈白色固體之粗製產物N-[1-[2-[(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)胺基]-2-側氧-乙基]-2-側氧-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯甲醯胺(**I-872**)(1 g)在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 506.2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

【1270】 將N-[1-[2-[(3-胺基-5-氟-2-異丁基-4-吡啶基)胺基]-2-側氧-乙基]-2-側氧-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯甲醯胺(700 mg, 1.38 mmol, 1 eq)在HOAc (7 mL)中之溶液加熱至 $140^\circ\text{C}$ 經36h。將混合物在 $140^\circ\text{C}$ 下另攪拌24h。將混合物濃縮以移除HOAc，接著將sat. $\text{NaHCO}_3$  (50 mL)加至混合物，

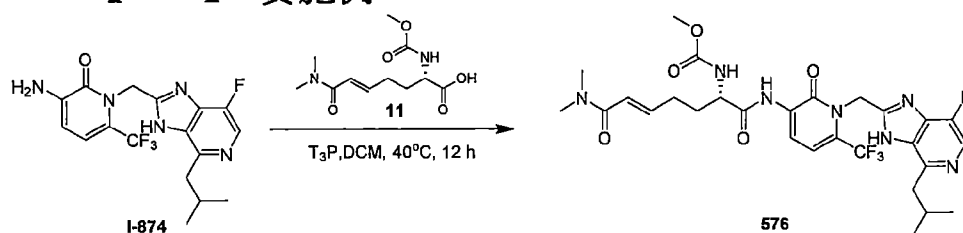
並用EtOAc(40 mL\*2)萃取，將有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，及濃縮以產生呈棕色固體之N-[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯甲醯胺(I-873)(500 mg)。LCMS m/z 488.1 (M+1)<sup>+</sup>。

【1271】 根據關於I-873的合成所述之程序使用適當的試劑製備下列中間物。

化合物	結構	特性化數據
I-875		LCMS m/z 464.2 (M+H) <sup>+</sup>

【1272】 將N-[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯甲醯胺(500 mg, 1.03 mmol, 1 eq)在HCl (10M)(10 mL)中之溶液加熱至90°C經5h。將混合物濃縮以移除HCl，接著將NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)加至混合物。將混合物用EtOAc (30 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生呈棕色固體之3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-酮(I-874)(383 mg)。LCMS m/z 384.0 (M+1)<sup>+</sup>。

【1273】 實施例100：

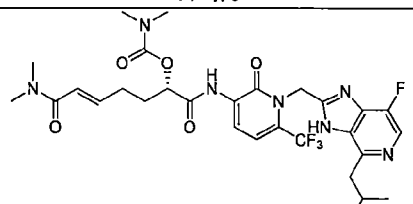


【1274】 根據關於實施例70之程序使用適當的中間物製備化合物576。

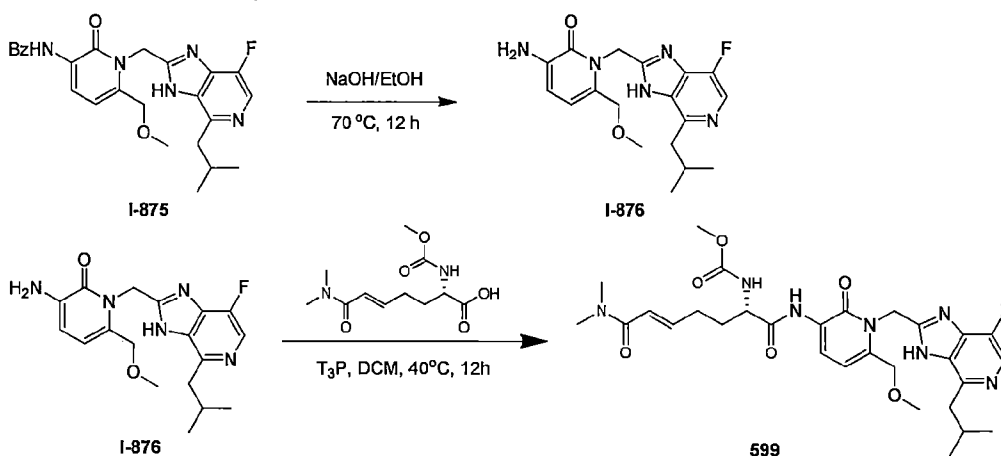
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 - 13.43 (m, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 8.35 (d, *J*=7.95 Hz, 1 H) 8.10 - 8.20 (m, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 6.36 (d, *J*=15.04 Hz, 1 H) 5.50 (br s, 2 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.75 - 2.89 (m, 5 H) 2.13 - 2.30 (m, 3 H) 1.67 - 1.90 (m, 2 H) 1.32 - 1.32 (m, 1 H) 0.77 - 0.96 (m, 6 H)。

624.3 (M+1)<sup>+</sup>。

【1275】 根據實施例100中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
577		LCMS m/z 638.3 (M+1) <sup>+</sup>

【1276】 實施例101：

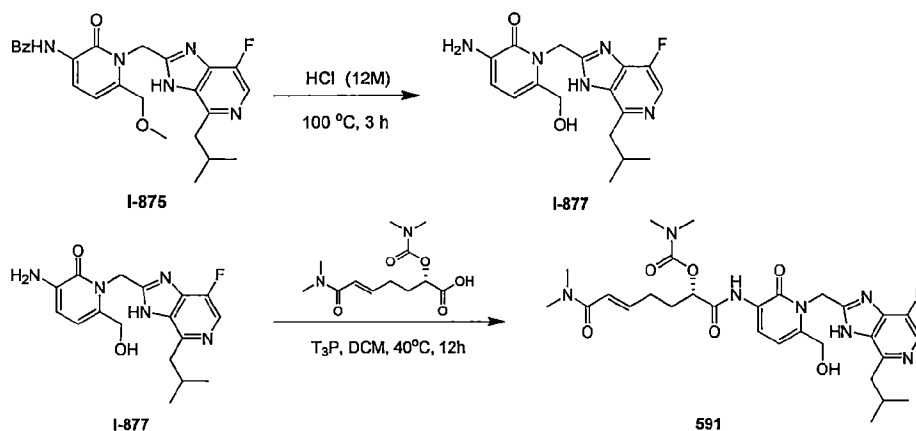


【1277】 在25°C下將NaOH (55.66 mg, 1.39 mmol) 加至N-[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-(甲氧基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]苯甲醯胺(215 mg, 463.86 μmol) 在EtOH (5 mL)中之溶液。將混合物在80°C下攪拌12hr。將NaOH (37.11 mg)加至反應，接著將混合物在80°C下攪拌24 h。將反應濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈綠色固體之3-胺基-1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-(甲氧基甲基)吡啶-2-酮(I-876)(170 mg)。LCMS m/z 360.2 (M+1)<sup>+</sup>。

【1278】 根據關於實施例70之程序使用適當的中間物製備化合物599。LCMS m/z 600.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 - 13.44 (m, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 8.24 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 8.12 (br s, 1 H) 7.71 (br d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.55 - 6.64 (m, 1 H) 6.48 (br d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=15.04 Hz, 1 H) 5.53 (br s, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.24 (br

s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.81 - 2.87 (m, 5 H) 2.22 (dq, J=14.92, 7.38 Hz, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 0.91 (br d, J=5.62 Hz, 6 H)。

**【1279】 實施例102：**

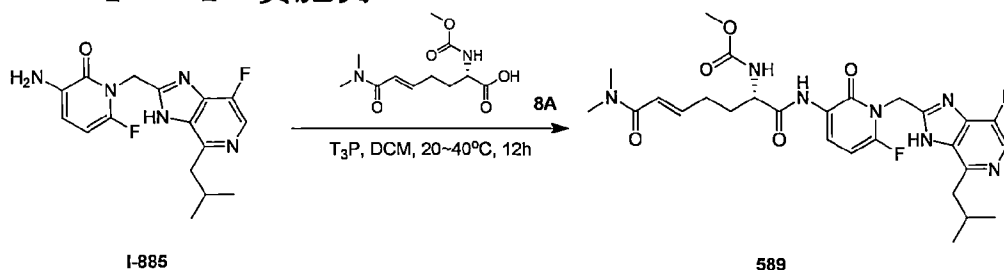


**【1280】** 根據關於**實施例100**所述之程序使用適當的中間物製備化合物**591**。LCMS m/z 528.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.44 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 8.22 - 8.31 (m, 2 H) 6.60 - 6.73 (m, 2 H) 6.40 (d, J=15.04 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.45 (d, J=5.99 Hz, 2 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 3.09 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 6 H) 2.93 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 2.78 - 2.87 (m, 6 H) 2.09 - 2.34 (m, 3 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 0.86 - 0.97 (m, 6 H)。

**【1281】** 根據**實施例102**中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
580		LCMS m/z 549.3 (M+1) <sup>+</sup>

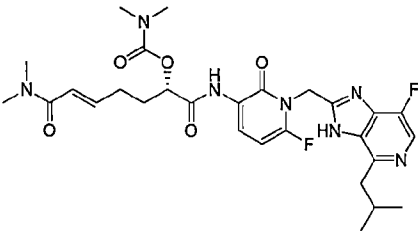
**【1282】 實施例103：**



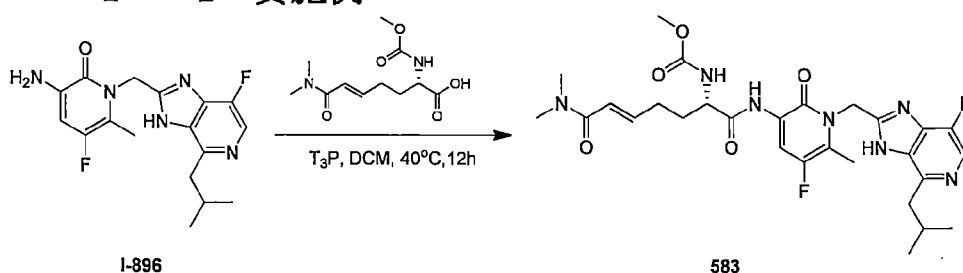
**【1283】** 根據關於**實施例70**之程序使用適當的中間物製備化合物**589**。

LCMS  $m/z$  574.2 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.48 (br s, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 8.32 (t, J=8.25 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 7.68 (br d, J=7.82 Hz, 1 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 6.38 (d, J=15.16 Hz, 1 H) 6.29 (dd, J=8.38, 5.32 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 4.22 (br d, J=3.55 Hz, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 2.99 (s, 3 H) 2.81 - 2.89 (m, 5 H) 2.22 (dt, J=15.34, 7.73 Hz, 3 H) 1.87 (br d, J=7.58 Hz, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 0.85 - 0.93 (m, 1 H) 0.85 - 0.93 (m, 1 H) 0.90 (br d, J=5.87 Hz, 4 H)。

【1284】 根據實施例103中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
590		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (br s, 1 H) 9.30 (s, 1 H) 8.31 (t, J=8.25 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 6.60 - 6.69 (m, 1 H) 6.40 (d, J=15.04 Hz, 1 H) 6.30 (dd, J=8.31, 5.38 Hz, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 5.09 (dd, J=7.46, 4.65 Hz, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 6 H) 2.80 - 2.88 (m, 8 H) 2.29 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 2.20 (br s, 1 H) 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 0.89 (br s, 6 H) LCMS $m/z$ 588.2 (M+1)

【1285】 實施例104：



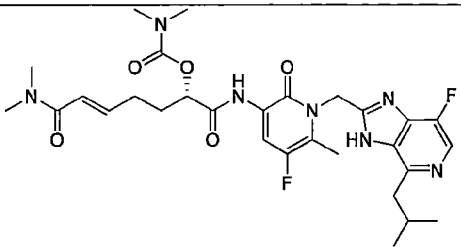
【1286】 根據關於實施例70之程序使用適當的中間物製備化合物583。

LCMS  $m/z$  588.3 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.42 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.31 (d, J=10.6 Hz, 1H), 8.15 (br d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 6.37 (br d, J=15.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H),

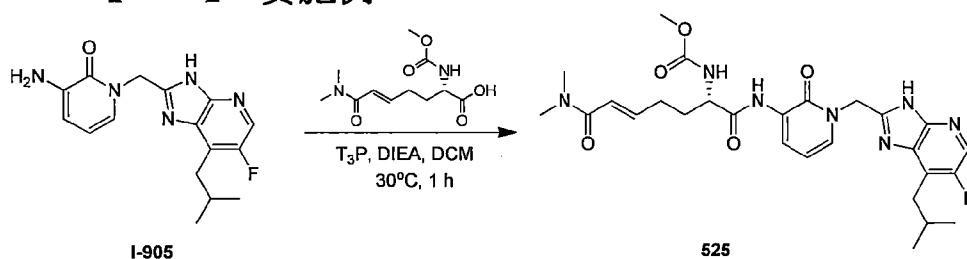


4.23 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 5H), 2.38 (br s, 3H), 2.23 (br dd,  $J=6.8, 13.5$  Hz, 3H), 1.94 - 1.65 (m, 2H), 0.90 (br d,  $J=6.4$  Hz, 6H)。

【1287】 根據實施例104中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
584		LCMS $m/z$ 602.2 (M+1) <sup>+</sup>

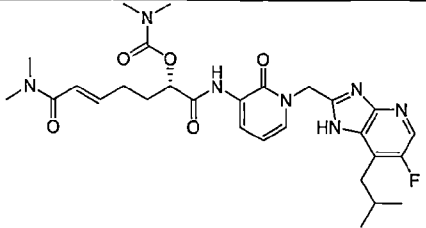
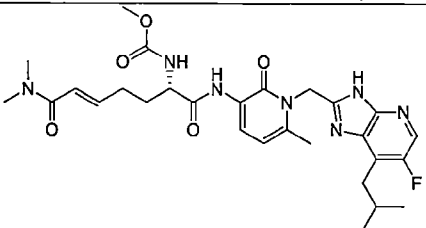
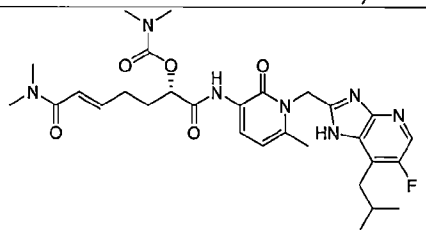
【1288】 實施例105：



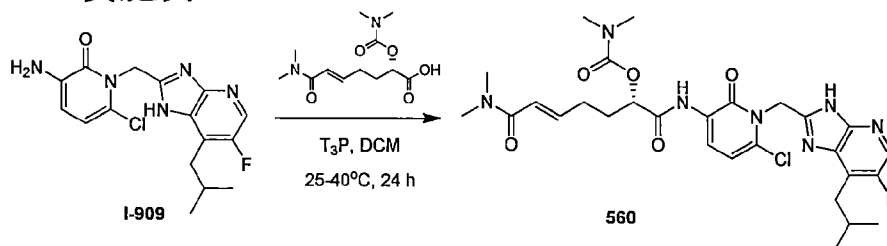
【1289】 根據關於實施例98之程序使用適當的中間物製備化合物525。LCMS  $m/z$  556.2 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.90 (br d,  $J=5.26$  Hz, 6 H) 1.65 - 1.79 (m, 1 H) 1.80 - 1.96 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.16 - 2.35 (m, 2 H) 2.73 - 2.88 (m, 5 H) 2.99 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 4.09 - 4.29 (m, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 6.32 - 6.45 (m, 2 H) 6.54 - 6.67 (m, 1 H) 7.59 (br s, 1 H) 7.73 (br d,  $J=7.82$  Hz, 1 H) 8.19 - 8.33 (m, 2 H) 9.27 (s, 1 H)。

【1290】 根據關於實施例105的合成所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據

535		LCMS m/z 569.9 (M+1) <sup>+</sup>
528		LCMS m/z 570.0 (M+1) <sup>+</sup>
529		LCMS m/z 584.1 (M+1) <sup>+</sup>

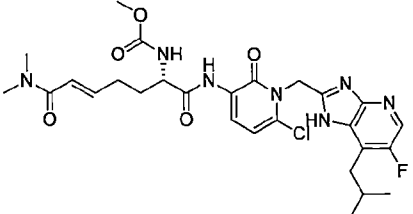
【1291】 實施例106：



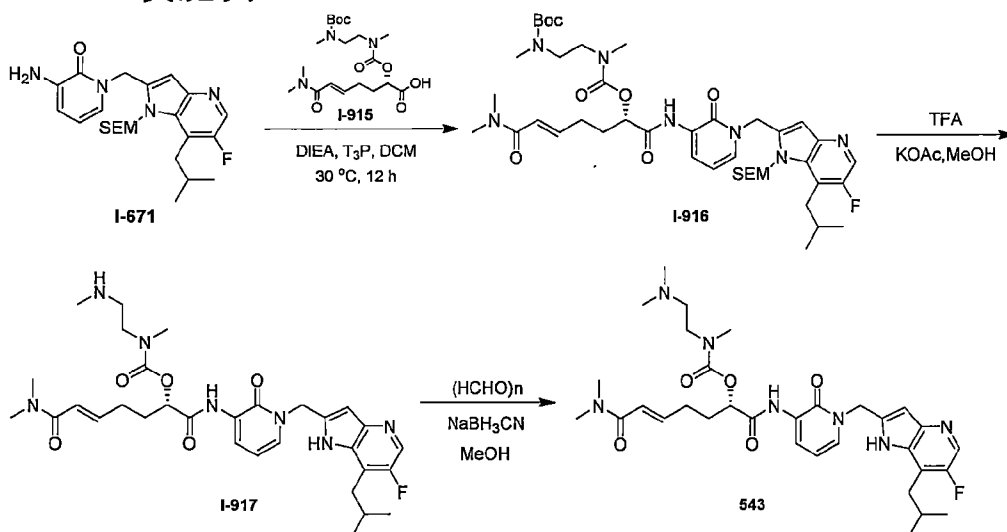
【1292】 根據關於實施例70之程序使用適當的中間物製備化合物560。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.85 (br s, 6 H) 1.83 - 2.10 (m, 3 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 2.71 - 2.84 (m, 8 H) 2.87 - 3.01 (m, 6 H) 5.09 (dd, J=7.50, 4.63 Hz, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 6.37 (d, J=14.99 Hz, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 2 H) 8.22 (br d, J=8.16 Hz, 2 H) 9.41 (br s, 1 H) 12.89 - 13.33 (m, 1 H) 。 LCMS m/z 604.2(M+1)<sup>+</sup>。

【1293】 根據實施例106中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
545		LCMS m/z 590.2 (M+1) <sup>+</sup>

## 【1294】 實施例107：



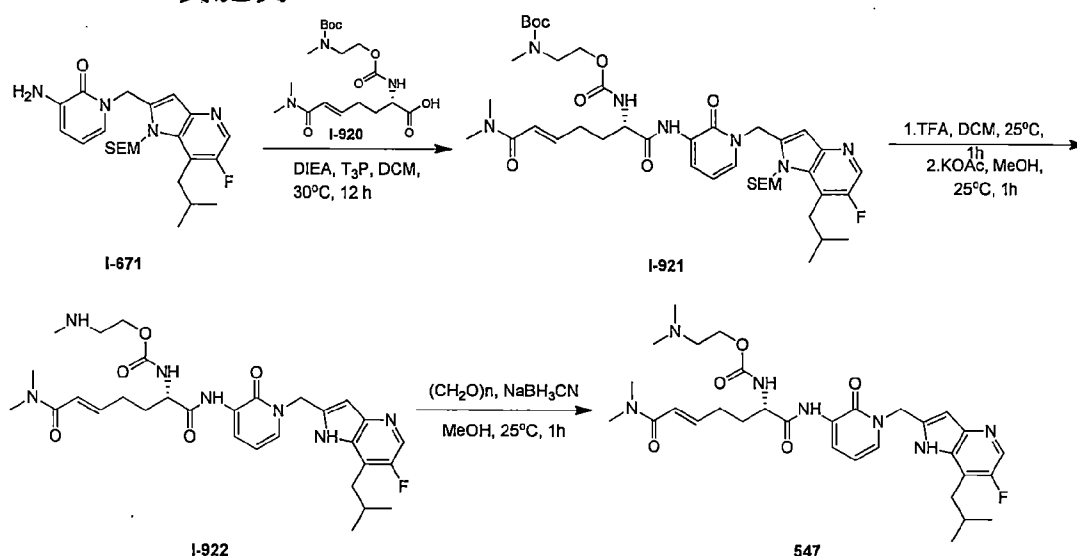
【1295】 將3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(150 mg, 337  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)、(E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基-甲基-胺甲醯基]氧基-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(168 mg, 405  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq)、DIEA (349 mg, 2.70 mmol, 8 eq)和T<sub>3</sub>P (859 mg, 1.35 mmol, 50%純度, 4 eq)在DCM(3 mL)中之溶液在30°C下攪拌36h。將水(10 mL)加至混合物。將混合物用EtOAc (10 mL x 3)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及過濾。將濾液在減壓下濃縮以產生327 mg粗製產物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈黃色油之[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸酯(I-916)(180 mg, 63%產率)。LCMS  $m/z$  842.4 (M+1)<sup>+</sup>。

【1296】 在25°C下將 [(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸酯(160 mg, 190  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)在TFA (2 mL)中之溶液攪拌0.5h。將混合物濃縮以移除TFA。將殘餘物溶解在MeOH (3 mL)中, 藉由添加NaHCO<sub>3</sub>調整至pH 7。接著將KOAc (37.3 mg, 380  $\mu\text{mol}$ , 2 eq)加至混合物, 並攪拌1小時。將混合物過濾並將濾液濃縮以產生呈黃色油之[(E,1S)-6-(二

甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺甲酸酯(I-917)(180 mg)。LCMS  $m/z$  612.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【1297】 在25°C下將[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺甲酸酯(100 mg, 163  $\mu\text{mol}$ , 1 eq)和聚甲醛(30 mg, 16.3  $\mu\text{mol}$ )在MeOH(4 mL)中之溶液攪拌13h。藉由添加H<sub>2</sub>O (5 mL)將反應混合物淬滅並在真空中濃縮以移除大部分的MeOH。接著將混合物用EtOAc (4 mL \* 3)萃取及將合併的有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經過Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥及在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物以產生呈淡黃色油之[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸酯(化合物543)(15.5 mg, 14.1%產率)。LCMS  $m/z$  626.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.58 (br s, 1 H) 9.36 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 8.21 (br d,  $J=2.0$  Hz, 2 H) 7.51 (dd,  $J=6.8, 1.2$  Hz, 1 H) 6.59 - 6.70 (m, 1 H) 6.26 - 6.44 (m, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 5.11 (br s, 1 H) 3.50 (br s, 3 H) 2.97 (s, 5 H) 2.71 - 2.87 (m, 7 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 2.17 (br d,  $J=16.8$  Hz, 6 H) 1.88 - 2.04 (m, 3 H) 0.91 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H)。

【1298】 實施例108：



【1299】 在25°C下將T<sub>3</sub>P (629.75 mg, 989.62  $\mu\text{mol}$ , 588.55  $\mu\text{L}$ , 50%

純度，2 eq)和DIEA (191.85 mg, 1.48 mmol, 258.55 uL, 3 eq)加至(E,2S)-2-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙氧羰基胺基]-7-(二甲胺基)-7-側氧-庚-5-烯酸(198.64 mg, 494.81 umol, 1 eq)和3-胺基-1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]吡啶-2-酮(220 mg, 494.81 umol, 1 eq)在DCM (3 mL)中之溶液。將混合物在25°C下攪拌24 hrs。將反應混合物分溶在水 5 mL和乙酸乙酯5 mL之間。將有機相分離，用鹽水5 mL (5 mL \* 1)洗滌，經過無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾及在減壓下濃縮以產生殘餘物。藉由製備型TLC(SiO<sub>2</sub>)純化殘餘物以產生呈棕色油之N-[2-[[[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲醯氧基]乙基]-N-甲基-胺甲酸三級-丁基酯(I-921)(240 mg, 59%產率)。LCMS m/z 828.5 (M+1)<sup>+</sup>。

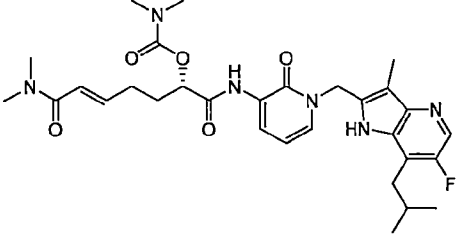
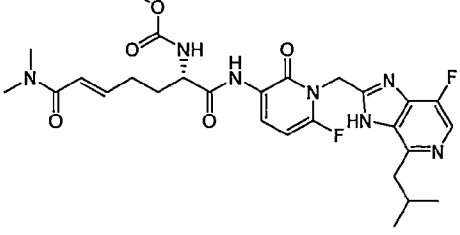
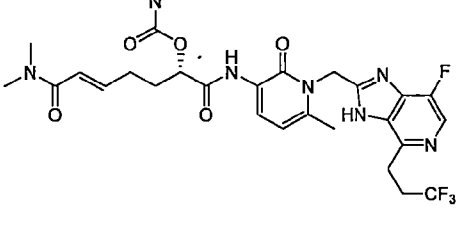
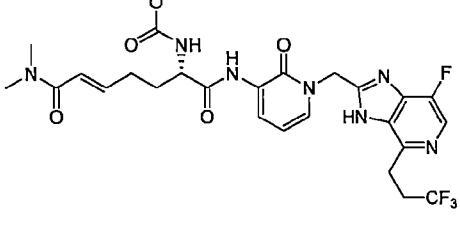
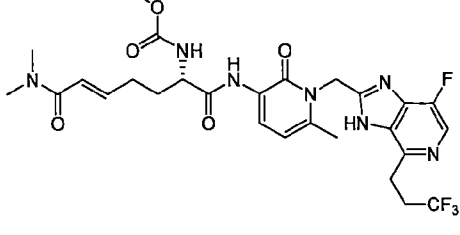
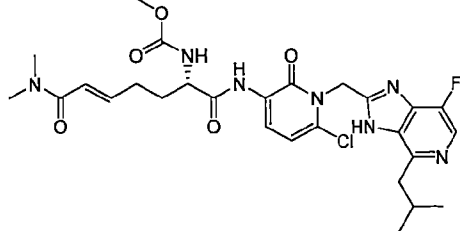
【1300】 將N-[2-[[[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1-(2-三甲矽基乙氧基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲醯氧基]乙基]-N-甲基-胺甲酸三級-丁基酯(140 mg, 169.07 umol, 1 eq)在TFA (1 mL)中之混合物在25°C下攪拌1 hr。接著將反應混合物濃縮，及接著溶解在MeOH (1 mL)中，添加KOAc (16.59 mg, 169.07 umol, 1 eq)，及將所得反應混合物在40 °C下攪拌1 hr。將反應混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮以移除溶劑而提供棕色殘餘物。呈棕色油之粗製產物N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸2-(甲胺基)乙基酯(I-922)(100 mg)，其在無進一步純化下使用於下一步驟。LCMS m/z 598.4 (M+1)<sup>+</sup>。

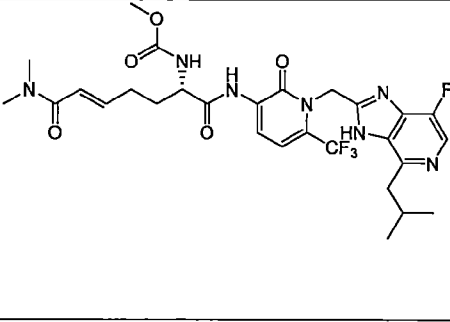
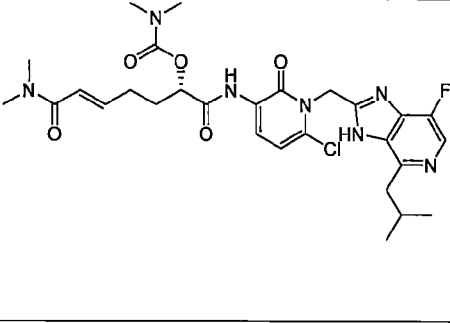
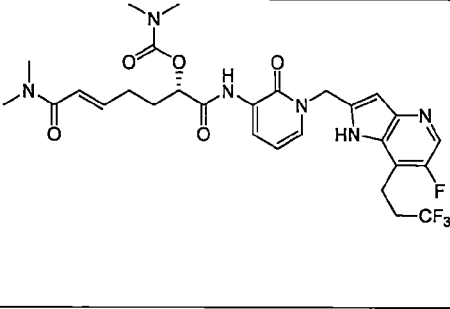
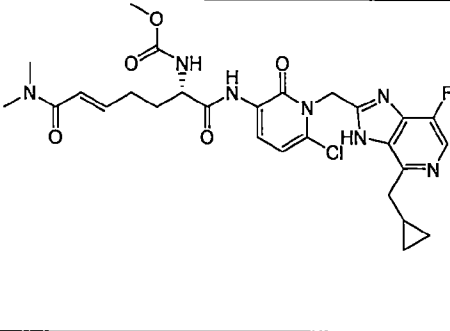
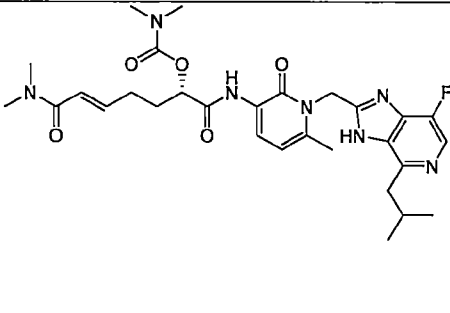
【1301】 25°C 下 將(HCHO)<sub>n</sub> (20 mg, 200.78 umol)加至N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸2-(甲胺基)乙基酯(100 mg, 167.31 umol, 1 eq)在MeOH (1 mL)中之溶液。將混合物在25°C下攪拌0.5 hr。接著在25°C下添加NaBH<sub>3</sub>CN (52.57 mg, 836.57 umol，

5 eq), 將所得反應混合物在25°C下攪拌另外11.5 hrs。將反應混合物過濾和藉由製備型HPLC純化以產生呈黃色固體之N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸2-(二甲胺基)乙基酯(化合物547)(33.1 mg, 32%產率)。LCMS m/z 612.3 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.55 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.41 - 6.25 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.76 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 2.30 - 2.07 (m, 9H), 2.01 (dt, J=6.8, 13.7 Hz, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 6H)。

【1302】 根據關於前述實施例中所述之程序使用適當的中間物製備下列化合物。

化合物	結構	特性化數據
600		LCMS m/z 630.2 (M+1) <sup>+</sup>
601		LCMS m/z 644.2 (M+1) <sup>+</sup>
602		LCMS m/z 610.3 (M+1) <sup>+</sup>

603		LCMS m/z 583.2 (M+1) <sup>+</sup>
604		LCMS m/z 574.2 (M+1) <sup>+</sup>
605		LCMS m/z 624.2 (M+1) <sup>+</sup>
606		LCMS m/z 596.3 (M+1) <sup>+</sup>
607		LCMS m/z 610.2 (M+1) <sup>+</sup>
608		LCMS m/z 590.2 (M+1) <sup>+</sup>

609		LCMS m/z 624.3 (M+1) <sup>+</sup>
610		LCMS m/z 604.2 (M+1) <sup>+</sup>
611		LCMS m/z 609.2 (M+1) <sup>+</sup>
612		LCMS m/z 588.3 (M+1) <sup>+</sup>
613		LCMS m/z 584.3 (M+1) <sup>+</sup>



614		LCMS m/z 570.2 (M+1) <sup>+</sup>
-----	--	-----------------------------------

【1303】 生物學評估

【1304】 實施例 1A：轉麩醯胺酸酶(TG)抑制劑分析

【1305】 該分析依賴於活性 TG 將胺供體基團(諸如存在於小分子受質中的蛋白質、肽或其他游離胺中的所發現之離胺酸)交聯至特定麩醯胺酸位點(胺受體)上的能力。使用螢光胺供體、丹磺醯基屍胺 (DSC)、和帶有胺受體 N,N-二甲基化酪蛋白(NMC)之多個麩醯胺酸，經由分析交聯 DSC 隨著時間變成 NMC 的螢光改變來測定 TG 活性。測試化合物在各種化合物濃度下阻斷這些交聯形成的能力提供 TG 抑制劑性能的測量。

- 以 5  $\mu$ L/孔的 8 點滴定法及 20x 之所需最終濃度將測試化合物分佈在 96 孔板上。

- 在計時器=0 min 時，從 TG 在反應緩衝液中之 1.12x 濃度開始，將 TG 以 90  $\mu$ L/孔加到板中(也不包括 TG 對照 = 僅 1.12x 緩衝液)。

- 在計時器 = 10 min 或 30 min 時，從 TG 受質 NMC 和 DSC 的 20x 最終濃度開始，以 5  $\mu$ L/孔添加受質。

- 在計時器 = 90 min 時，在平板讀數器中測量所有孔的螢光。

- 輸出原始數據並進行分析以確定所測試的各化合物之 IC<sub>50</sub>。

【1306】 測試化合物之 IC<sub>50</sub> 數據係顯示於表 1 中。

【1307】 表 1

化合物	TG2 IC <sub>50</sub>	化合物	TG2 IC <sub>50</sub>	化合物	TG2 IC <sub>50</sub>	化合物	TG2 IC <sub>50</sub>	化合物	TG2 IC <sub>50</sub>
1	A	124	A	246	A	372	A	497	A
2	A	125	A	247	B	373	A	498	A
3	A	126	A	248	A	374	B	499	B
4	A	127	A	249	C	375	A	500	A
5	A	128	A	250	A	376	B	501	A
6	A	129	A	251	B	377	A	502	A

7	A	130	A	252	A	378	A	503	A
8	A	131	A	253	C	379	A	504	B
9	A	132	A	254	A	380	A	505	A
10	A	133	A	255	A	381	A	506	A
11	A	134	A	256	B	382	B	507	A
12	A	135	A	257	A	383	A	508	A
13	A	136	A	258	A	384	C	509	A
14	A	137	A	259	A	385	A	510	A
15	A	138	A	260	A	386	B	511	A
16	A	139	A	261	A	387	B	512	A
17	A	140	A	262	A	388	A	513	A
18	A	141	A	263	B	389	A	514	A
19	A	142	A	264	B	390	A	515	A
20	A	143	A	265	A	391	A	516	A
21	A	144	A	266	A	393	B	517	A
22	A	145	A	267	A	394	B	518	A
23	A	146	A	268	B	396	C	519	A
24	A	147	A	269	B	397	B	520	A
25	A	148	B	270	A	398	A	521	A
26	A	149	A	271	A	399	A	522	A
27	B	150	A	272	B	400	A	523	A
28	A	151	A	273	A	401	A	524	A
29	A	152	A	274	A	402	A	525	A
30	A	153	B	275	A	403	A	526	A
31	A	154	A	276	B	404	A	527	A
32	A	155	A	277	A	405	A	528	A
33	A	156	A	278	A	406	A	529	A
34	A	157	A	279	A	407	A	530	A
35	A	158	A	280	B	408	B	531	A
36	A	159	A	281	A	409	A	532	A
37	A	160	A	282	B	410	A	533	A
38	A	161	A	285	C	411	B	534	A
39	A	162	A	286	B	412	A	535	A
40	A	163	A	287	B	413	B	536	A
41	A	164	A	288	A	414	A	537	A
42	A	165	A	289	B	416	A	538	A
43	A	166	A	290	A	417	A	539	A
44	A	167	A	291	B	418	B	540	A
45	B	168	A	292	A	419	B	541	A
46	A	169	A	293	B	420	B	542	A
47	B	170	A	294	A	421	A	543	B
48	B	171	A	295	A	422	B	544	A
49	A	172	A	296	C	423	A	545	A
50	A	173	C	297	B	424	A	546	A
51	B	174	C	298	A	425	A	547	A
52	B	175	B	299	A	426	B	548	A
53	B	176	B	300	C	427	B	549	B
54	B	177	B	301	A	428	B	550	A
55	B	178	C	302	B	429	B	551	A
57	A	179	B	303	C	430	B	552	A

58	A	180	C	304	B	431	A	553	A
59	B	181	B	305	A	432	A	554	A
60	A	182	B	307	B	433	B	555	A
61	A	183	C	308	A	434	A	556	A
62	B	184	B	309	A	435	B	557	A
63	A	185	B	310	C	436	B	558	A
64	A	186	B	311	A	437	A	559	A
65	A	187	B	312	A	438	A	560	A
66	A	188	B	313	B	439	A	561	A
67	A	189	B	314	A	440	B	562	A
68	A	190	B	315	B	441	A	563	A
69	A	191	C	316	B	442	A	564	A
70	A	192	C	317	A	443	A	565	A
71	A	193	B	318	A	444	B	566	A
72	A	194	B	319	A	445	B	568	A
73	A	195	B	320	A	446	A	569	A
74	A	196	B	321	A	447	A	570	A
75	A	197	B	322	A	448	A	571	A
76	A	198	B	323	A	449	B	572	A
77	A	199	B	325	A	450	A	573	A
78	A	200	B	326	A	451	A	574	A
79	A	201	B	327	A	452	B	575	A
80	A	202	B	328	A	453	A	576	A
81	A	203	B	329	B	454	A	577	A
82	B	204	B	330	A	455	A	578	A
83	B	205	B	331	A	456	A	579	A
84	A	206	B	332	B	457	B	580	B
85	A	207	B	333	A	458	A	581	A
86	A	208	B	334	B	459	A	582	A
87	A	209	A	335	B	460	A	583	A
88	A	210	C	336	B	461	A	584	A
89	A	211	B	337	B	462	B	585	A
90	A	212	B	338	B	463	A	586	A
91	A	213	A	339	B	464	A	587	A
92	A	214	B	340	B	465	A	588	A
93	B	215	B	341	B	466	A	589	A
94	A	216	B	342	A	467	A	590	A
95	A	217	A	343	B	468	A	591	B
96	A	218	A	344	A	469	A	592	A
97	A	219	A	345	A	470	A	593	A
98	A	220	B	346	A	471	A	594	A
99	A	221	B	347	A	472	A	595	A
100	C	222	A	348	A	473	A	596	A
101	B	223	B	349	B	474	A	597	A
102	A	224	A	350	A	475	B	598	A
103	A	225	B	351	B	476	A	599	A
104	A	226	C	352	C	477	B	600	A
105	A	227	A	353	A	478	A	601	A
106	A	228	A	354	A	479	A	602	A
107	A	229	A	355	A	480	A	603	A

108	A	230	A	356	A	481	A	604	A
109	A	231	A	357	A	482	B	605	A
110	A	232	A	358	A	483	A	606	A
111	B	233	A	359	A	484	B	607	A
112	A	234	A	360	B	485	B	608	A
113	A	235	B	361	A	486	A	609	A
114	A	236	A	362	A	487	A	610	A
115	A	237	A	363	A	488	A	611	A
116	A	238	A	364	A	489	A	612	A
117	A	239	B	365	A	490	A	613	A
118	A	240	A	366	A	491	A	614	A
119	A	241	A	367	A	492	A		
120	A	242	B	368	A	493	A		
121	A	243	A	369	A	494	A		
122	A	244	C	370	A	495	A		
123	A	245	A	371	A	496	A		

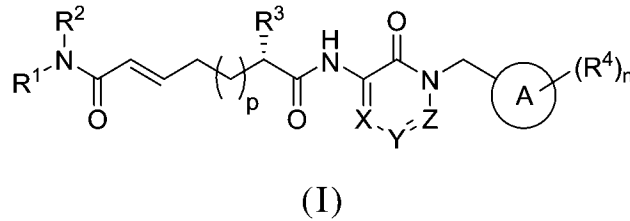
A :  $IC_{50} < 0.5 \text{ } \mu\text{g/ml}$  ; B :  $0.5 \text{ } \mu\text{g/ml} \leq IC_{50} \leq 5 \text{ } \mu\text{g/ml}$  ; C :  $5 \text{ } \mu\text{g/ml} < IC_{50} < 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

Ⓐ 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自=C(R<sup>11</sup>)-和=N-，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為=C(R<sup>11</sup>)-；  
 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基；或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係與  
 彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基  
 環；

R<sup>3</sup> 為-N(H)C(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-N(H)C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、或-N(H)C(O)R<sup>8</sup>；  
 各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素、-CN、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、  
 -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、  
 -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>、  
 -NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>、視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基、視需要地經取代之 C<sub>2-12</sub>  
 烯基、視需要地經取代之 C<sub>2-12</sub> 炔基、視需要地經取代之 C<sub>3-15</sub> 環烷基、  
 視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之包含二至十七個碳原子及  
 一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員雜芳基；

R<sup>5</sup> 係選自視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基、視需要地經取代之包含二至十二個  
 碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 3-至 18-員雜環烷基、視  
 需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之包含二至十七個碳原子及一  
 至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員雜芳基；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H 和視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基；或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係與  
 彼等所連接之氮共同形成視需要地經取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

R<sup>8</sup> 係選自視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基、視需要地經取代之 C<sub>3-15</sub> 環烷基、視  
 需要地經取代之苯基、視需要地經取代之包含二至十二個碳原子及一至

六個選自氮、氧及硫之雜原子的 3-至 18-員雜環烷基、和視需要地經取代之包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員雜芳基；

各  $R^9$  係獨立地選自視需要地經取代之  $C_{1-15}$  烷基、視需要地經取代之  $C_{3-15}$  環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員雜芳基；

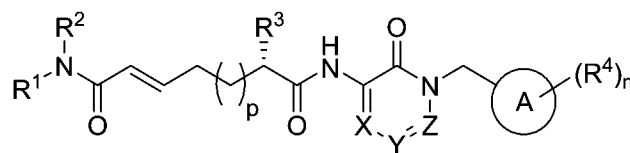
各  $R^{10}$  係獨立地選自 H、視需要地經取代之  $C_{1-15}$  烷基、視需要地經取代之  $C_{3-15}$  環烷基、視需要地經取代之苯基、和視需要地經取代之包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的 5-至 18-員雜芳基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和視需要地經取代之  $C_{1-15}$  烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2。

【第2項】一種根據式(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(II)

其中：

Ⓐ 為 9-員雙環雜芳基環；

X、Y、和 Z 係選自  $=C(R^{11})-$  和  $=N-$ ，其中 X、Y、和 Z 中之至少二者為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、和  $-C_{1-6}$  烷基-OH；或者  $R^1$  和  $R^2$  係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和  $C_{1-6}$  烷基的基團取代之 3-、4-、5-或 6-員雜環烷基環；

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)C(O)NR^6R^7$ 、和  $-N(H)C(O)R^8$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、

-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷基-OH、C<sub>1-10</sub>烷基-OR<sup>9</sup>、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基-OH、C<sub>2-10</sub>鹵烯基、C<sub>3-12</sub>環烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-12</sub>環烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基-C<sub>3-12</sub>環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-苯基、C<sub>2-9</sub>雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub>雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub>烷基-苯基、-C<sub>2-6</sub>烯基-苯基、C<sub>2-9</sub>雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub>雜芳基係視需要地經一、二、或三個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub>烷基的基團取代；

R<sup>5</sup> 係選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中 C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、和 -C<sub>1-6</sub> 烷基-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>；或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係與彼等所連接之氮共同形成視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代之 5-或 6-員雜環烷基環；

R<sup>8</sup> 係選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中 C<sub>3-6</sub> 環烷基、苯基、C<sub>2-9</sub> 雜環烷基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>9</sup> 係獨立地選自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>10</sup> 係獨立地選自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 鹵烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-C<sub>3-12</sub> 環烷基、苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基，其中苯基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-苯基、和 C<sub>2-9</sub> 雜芳基係視需要經一或二個獨立地選自鹵素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的基團取代；

各 R<sup>11</sup> 係獨立地選自 H、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、和 C<sub>1-6</sub> 鹵烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2。

【第3項】 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 X、Y、和 Z 各自為=C(R<sup>11</sup>)-。

【第4項】 根據申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X 和 Y 各自為=C(H)-；及 Z 為=C(CH)-、=C(CH<sub>3</sub>)-、或=C(Cl)-。

【第5項】 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X、Y、和 Z 各自為=C(H)-。

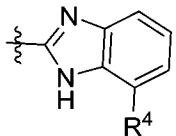
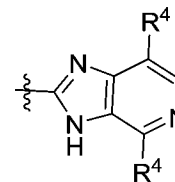
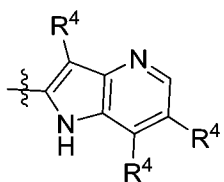
【第6項】 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 (A) 係選自苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噁嗪基、吡咯并吡嗪基、吡咯并噁嗪基、喹唑并吡啶基、喹唑并嘧啶基、喹唑并吡嗪基、喹唑并噁嗪基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噁嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并噁嗪基、苯并硫苯基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并噁嗪基、吲哚基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并噁嗪基、和三唑并吡嗪基。

【第7項】 根據申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 (A) 係選自苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并喹唑基、和苯并噻唑基。

【第8項】 根據申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 (A) 係選自 、、和 。

【第9項】 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素和視需要地經取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基。



【第10項】 根據申請專利範圍第 9 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^4$  係獨立地選自氯基、氟基、甲基、乙基、丁基、和異丁基。


【第11項】 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $C_{1-6}$  烷基。

【第12項】 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自為  $-CH_3$ 。

【第13項】 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ； $R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；及  $R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。

【第14項】 根據申請專利範圍第 1 項之 化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

 為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并嘧啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并嘧啶基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并嘧啶基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶基、吡咯并三吡啶基、咪唑并三吡啶基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、或三唑并嘧啶基；

$X$ 、 $Y$ 、和  $Z$  為  $=C(R^{11})-$ ；

$R^1$  和  $R^2$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基，

$R^3$  係選自  $-N(H)C(O)OR^5$  和  $-OC(O)NR^6R^7$ ；

各  $R^4$  係獨立地選自鹵素和  $C_{1-10}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  和  $R^7$  係獨立地選自 H 和  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{11}$  係獨立地選自 H、鹵素、和  $C_{1-6}$  烷基；

n 為 0、1、2、3 或 4；及

p 為 0、1 或 2。

【第15項】 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

(A)

為苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、苯并嘧啶基、或苯并噻唑基；

X、Y、和 Z 為=C(R<sup>11</sup>)-；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係獨立地選自 H 和 C<sub>1-6</sub> 烷基，

R<sup>3</sup> 係選自-N(H)C(O)OR<sup>5</sup> 和-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>；

各 R<sup>4</sup> 係獨立地選自鹵素和 C<sub>1-10</sub> 烷基；

R<sup>5</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 係獨立地選自 H 和 C<sub>1-6</sub> 烷基；

各 R<sup>11</sup> 係獨立地選自 H、鹵素、和 C<sub>1-6</sub> 烷基；

n 為 1、2 或 3；及

p 為 1。

【第16項】 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其為：

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；

2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

((S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫呋喃-3-基)甲基酯；

((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯；

2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫呋喃-3-基)甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-4-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(R,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基脲基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-N7-(1-((5-氟-7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基脲基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-2-甲基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-8-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-異丁基-2-甲基-9H-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(2-環丙基乙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-環己基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-環己基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-((E)-苯乙烯基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-6-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-甲基-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-苯乙基-7H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-苯乙基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

((S,E)-1-((1-((6-((E)-2-環丙基乙烯基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

2-[[3-[[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-異丁基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；



(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(呔啶-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嘧啶-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(呔啶-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(吡啶甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(3-甲氧基丙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(6S,E)-N7-(1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(四氫呋喃-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

2-((3-(7-胺基-2-((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-甲氧基乙基酯；

(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；

(S,E)-2-((3-(2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(R,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；

(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；

(S,E)-2- 羥乙基(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸酯；

(S)-2-(((S,E)-1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯胺基)-3-甲基丁酸酯；

(S,E)-N7-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-羥乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(E,6S)-N'-[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-側氧-3-吡啶基]-6-(3-羥丙醯胺基)-N,N-二甲基-庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4-羥丁醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(1-((1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-((2-羥乙基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基 酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-6-甲氧基-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-甲氧基-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基酯；

((S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯；

2-((3-((2S,E)-7-胺基-7-側氧-2-(((四氫呋喃-3-基)氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

((S,E)-7-胺基-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸四氫呋喃-3-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-7-側氧-2-(((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)羰基)胺基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,7-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-甲基-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

2-[[5-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嗒吡-1-基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[2-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-3-側氧-嗒吡-4-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯 TFA 鹽；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡吡-1(2H)-基)甲基)-6-氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-6-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((4,6-二氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4,6-二氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

2-[[5-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘧啶-1-基]甲基]-6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-6-氟-2-((5-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

4-(環丙基甲基)-2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-6-氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(環丙基甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-4-(環丙基甲基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；



(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(環丙基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-甲基(1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(苯甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸苯甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(苯甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(環丙基甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(2,2-二氟乙氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(2,2-二氟乙氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((6-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(環丙基甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(7-(二甲基-胺基)-1-((1-((5-氟-7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(呔唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-二氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(呔唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷-1-甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(5-氟吡啶甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-二氟苯基)氧基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(異丙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-胺基-1-((1-((4-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-胺基-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；

(6S,E)-N7-(1-((7-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(嗎唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-三甲基乙醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-胺基-1-((1-((4-(1-氟-2,2-二甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基烯丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-(1,1-二氟-2-甲基烯丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(1-((1-((7-(三級-丁氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(三級-丁氧基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧-嘓啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-1-異戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2-環丙基乙基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((1-(2-環丙基乙基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-苯甲基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；



(S,E)-(1-((1-((1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-1-(2-異丙氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸乙基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸環丙基甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸乙基酯；

2-[[5-[[[E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-6-側氧-嘓啶-1-基]甲基]-5-氟-苯并咪唑-1-甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-6-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[1-[(1-苯甲基-5-氟-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯甲基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-5-氟-2-((3-(2-((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

吡咯啶-1-甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-胺基-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(2-((雙(2-甲氧基乙基)胺甲醯基)氧基)-7-(二甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

雙(2-甲氧基乙基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸苯甲基酯；

(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；

(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-4-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-((吡咯啶-1-羰基)氧基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

吡咯啶-1-甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-7-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub> 二甲基胺甲酸酯；

(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

乙酸(S,E)-2-(((7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基酯；

2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯；

(S,E)-2-((3-(2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(啞啞-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(3,3,3-三氟丙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((三級-丁氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲三級-丁基酸酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-7-(2,2-二氟乙氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-7-(2,2-二氟乙氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；



(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-甲氧基乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啶-1-羰基)氧基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

吡咯啶-1-甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

(S,E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-5-氟-7-異丁基-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-(雙(甲基-d<sub>3</sub>)胺基)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(雙(甲基-d<sub>3</sub>)胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(E)-7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub>二甲基胺甲酸酯；

(E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基-3,3-d<sub>2</sub>)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基-3,3-d<sub>2</sub>二甲基胺甲酸酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

(S,E)-5-氟-2-((3-(2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-[[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-7-側氧-2-(吡咯啉-1-羰基氧基)庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲三級-丁基酸酯；

吡咯啉-1-甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

吡咯啉-1-甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啉-1-基)庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

2-[[3-[[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-吡啶-1-基]甲基]-7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[[7-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-基]甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

(S,E)-2-((5-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-新戊基-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((5-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-2-((5-(2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-(甲胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-6-側氧嘧啶-1(6H)-基)甲基)-5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-6-側氧-嘧啶-5-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-苯甲基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(二甲基胺甲醯氧基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5-氟-吡啶-1-甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5-氟-1H-吡啶-1-甲酸 2,4-二氟苯基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[4-[(5-氟-1-異丁基-吡啶-2-基)甲基]-3-側氧-吡啶-2-基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((4-((1-乙基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-苯基-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-(環丙基甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((4-((5-氟-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟-1-異丁基-1H-吡啶-2-基)甲基)-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((4-((1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-1H-吡啶-2-基)甲基)-3-側氧-3,4-二氫吡啶-2-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]-N-[2-[三級-丁氧羰基(甲基)胺基]乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；

[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(5-氟-1-甲基-吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]-N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；

7-((3-(7-胺基-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸(S,E)-三級-丁基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((4-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-三級-丁基酯；



(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基-6-(呋唑-2-甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(4,4-二氟環己烷-1-甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(2,2-二氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((7-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-甲氧基乙醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-6-(2-氟苯甲醯胺基)庚-2-烯二醯胺；

(7-(二甲胺基)-1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧-7-(吡咯啶-1-基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基(S,E)-甲基酯；

(1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-2-羥乙基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-(7-胺基-1-((1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-(1-((1-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-胺基-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸 2-羥乙基酯；

(S,E)-2-((3-(7-胺基-2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(7-胺基-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸(S,E)-甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-(((2-羥乙氧基)羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-二氟-4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺基]甲基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-1-[[[1-[[4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((5,6-二氟-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(苯甲氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯基)氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-7-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-((2,4-二氟苯基)氧基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)酯；

4-(2,4-二氟苯氧基)-2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-4-(苯甲氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-4-((2,4-二氟苯基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-苯氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[4-(2,2-二甲基丙基)-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,6-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((5,6-二氟-4-新戊基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

2-[[3-[(E,2S)-7-(二甲胺基)-2-(甲氧羰基胺基)-7-側氧-庚-5-烯醯基]胺基]-2-側氧-1-吡啶基]甲基]-5,7-二氟-4-苯氧基-苯并咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-4-(2,4-二氟苯氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-二氟-4-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-4-(苯甲氧基)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-2-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-5,7-二氟-4-異丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(2,4-二氟苯氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(苯甲氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-5,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-6-側氧-1-[[2-側氧-1-[(6-苯氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-3-吡啶基]胺甲醯基]己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-6-(2,4-二氟苯氧基)-8-((3-(7-(二甲胺基)-2-((甲氧羰基)胺基)-7-側氧庚-5-烯醯胺基)-2-側氧吡啶-1(2H)-基)甲基)-9H-嘌呤-9-甲酸三級-丁基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(2,4-二氟苯氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丙氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異丁氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯甲氧基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-((2,4-二氟苯基)氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-((2,4-二氟苯基)氧基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-苯基-9H-嘌呤-8-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(環丙基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[[6-(2,2-二甲基丙基)-9H-嘌呤-8-基]甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(2-環己基乙基)-7H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(3,3-二甲基丁基)-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-異戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；



(S,E)-(7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((4-(3,3,3-三氟丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；

((2S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9-(四氫-2H-哌喃-2-基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((2-甲基-6-新戊基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((6-(環己基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-(環己基甲基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-2-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-異丁基-2-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧-1-((2-側氧-1-((6-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-9H-嘌呤-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-甲氧基乙基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-6-(3,3-二甲基脲基)-N7-(1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)-N1,N1-二甲基庚-2-烯二醯胺；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(環丁基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-(環丁基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(苯甲氧基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((7-(苯甲氧基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-(環丙基甲基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氟-1-((4-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((4-氟-7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-(二甲胺基)-2-甲基-9H-嘌呤-8-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氟-1-((4-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((7-異丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

甲基-N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-6-(甲磺醯基)-1-側氧己-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-1-[[6-氟-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；



二甲基胺甲酸(S,E)-1-((1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氯-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯甲基；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((5-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((5-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丁基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丁基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丙基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-異丙基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((6-乙基-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-乙基-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5,6-二甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5,6-二甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(羥甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-(羥甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((5-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氟-1-((6-氟-7-異丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]N-[2-(二甲胺基)乙基]-N-甲基-胺甲酸酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸 2-(二甲胺基)乙基酯；

(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氯-1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-(3,3,3-三氟丙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(1-((6-氯-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-1-((6-氟-1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((6-氟-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(1-((6-氟-1-((4-(環丙基甲基)-7-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(二甲胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

二甲基胺甲酸(S,E)-7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基酯；

(S,E)-(7-(二甲胺基)-1-((1-((7-氟-4-異丁基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-2-側氧-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-1,7-二側氧庚-5-烯-2-基)胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；或

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第17項】 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其為：

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(4-異丁基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N-[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-1-[[6-氯-1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-(二甲胺基)-6-側氧-己-4-烯基]酯；

甲基-N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸酯；

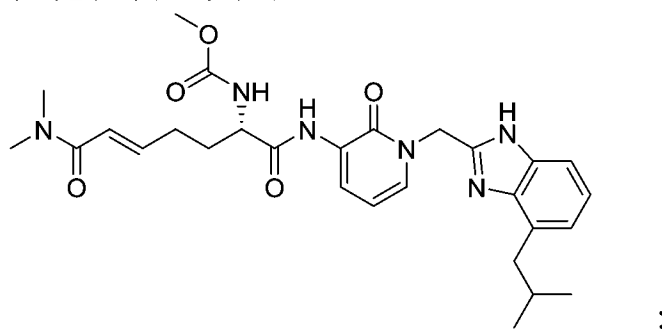
N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(7-氟-4-異丁基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-6-甲基-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

N-[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]胺甲酸甲基酯；或

N,N-二甲基胺甲酸[(E,1S)-6-(二甲胺基)-1-[[1-[(6-氟-7-異丁基-3-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基]-2-側氧-3-吡啶基]胺甲醯基]-6-側氧-己-4-烯基]酯；

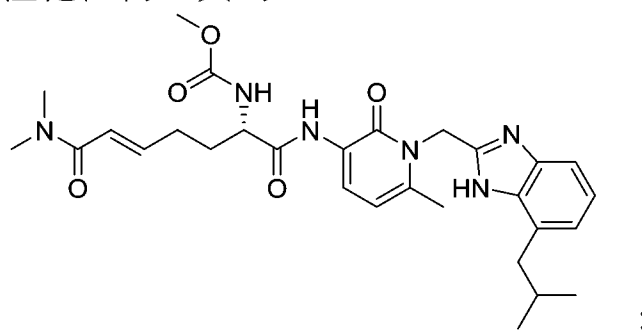
或其醫藥上可接受之鹽。

【第18項】 一種化合物，其為：



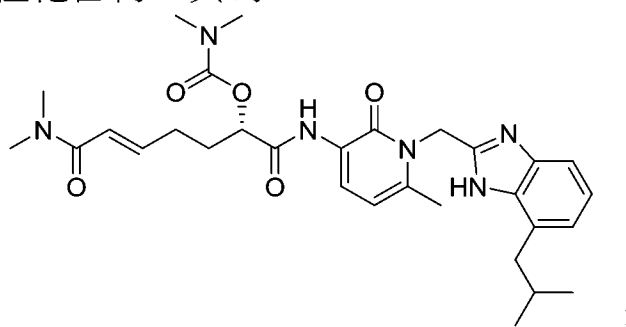
或其醫藥上可接受之鹽。

【第19項】 一種化合物，其為：



或其醫藥上可接受之鹽。

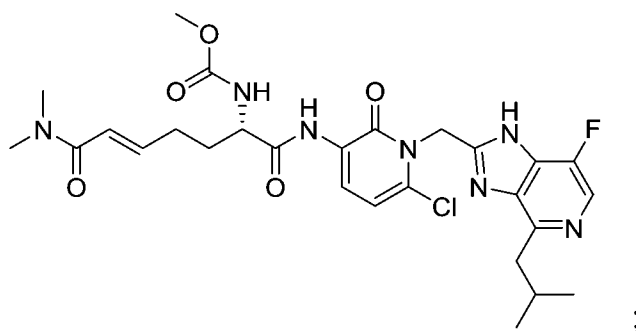
【第20項】 一種化合物，其為：



或其醫藥上可接受之鹽。

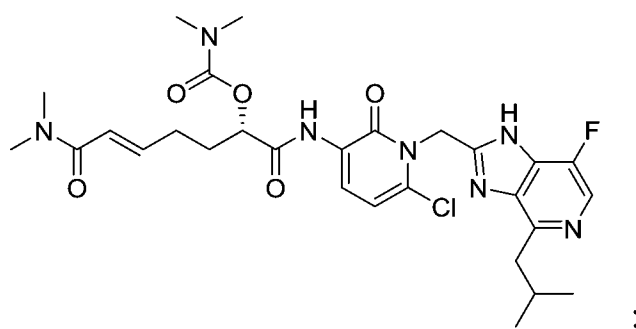
【第21項】 一種化合物，其為：





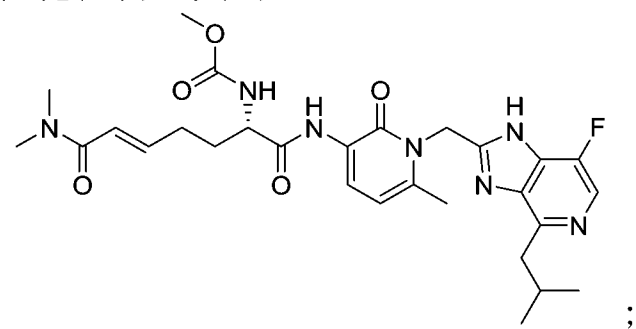
或其醫藥上可接受之鹽。

【第22項】一種化合物，其為：



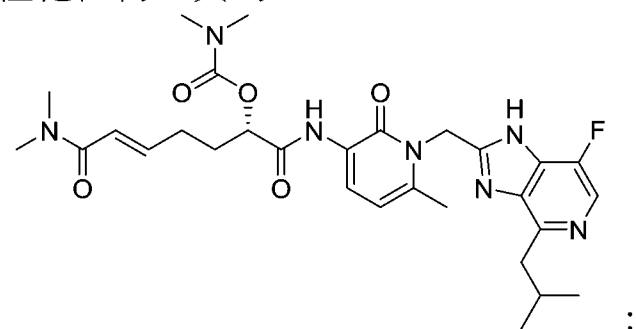
或其醫藥上可接受之鹽。

【第23項】一種化合物，其為：



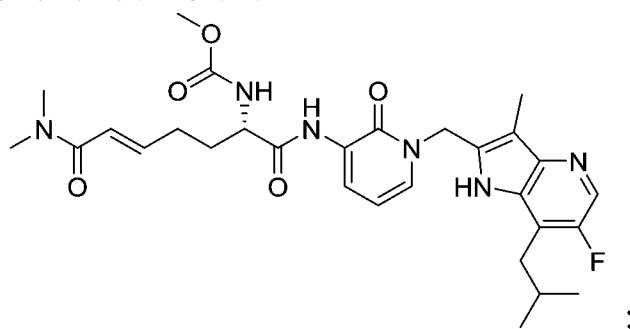
或其醫藥上可接受之鹽。

【第24項】一種化合物，其為：



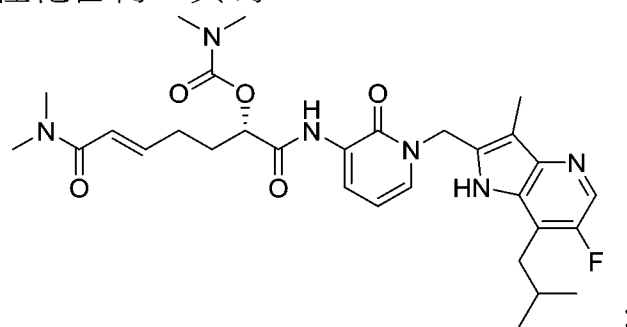
或其醫藥上可接受之鹽。

【第25項】 一種化合物，其為：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第26項】 一種化合物，其為：



或其醫藥上可接受之鹽。

【第27項】 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。

【第28項】 一種根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或根據申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物之用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療有需要患者中第二型轉麩醯胺酸酶介導的疾病或病症。

【第29項】 根據申請專利範圍第 28 項之用途，其中該第二型轉麩醯胺酸酶介導的疾病或病症係選自由下列所組成之群組：腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、和纖維化。

【第30項】 根據申請專利範圍第 29 項之用途，其中該神經退化性疾病係選自帕金森氏症、亨丁頓氏症、和阿茲海默症。

【第31項】 根據申請專利範圍第 29 項之用途，其中該眼部疾病係選自黃斑部病變(macular degeneration)、青光眼、白內障、和葡萄膜炎(uveitis)。

【第32項】 根據申請專利範圍第 29 項之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、胰臟癌、腎細胞癌 (renal cell carcinoma)、和乳癌。

【第33項】 根據申請專利範圍第 29 項之用途，其中該纖維化係選自腎纖維化、特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis)、和肝纖維化。

【第34項】 根據申請專利範圍第 1 至 2 項及第 18 至 26 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療。

【第35項】 根據申請專利範圍第 1 至 2 項及第 18 至 26 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療腹瀉疾病、神經退化性疾病、眼部疾病、癌症、或纖維化。