



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202332467 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：111141006

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/28 (2006.01)* *C07J41/00 (2006.01)*
C07J43/00 (2006.01) *A61K47/24 (2006.01)*
A61K9/127 (2006.01) *A61K9/51 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/29 美國 63/273,421
 2022/02/09 美國 63/308,180
 2022/08/04 美國 63/395,243

(71)申請人：美商現代公司 (美國) MODERNATX, INC. (US)

美國

(72)發明人：西伯沙德 摩西卓拉 SEEPERSAUD, MOHINDRA (US)；克勞福德 馬修
 CRAWFORD, MATTHEW (US)；泰特 丹尼爾 TATE, DANIEL (US)；況必斯
 馬克 CORNEBISE, MARK (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：0 共 495 頁

(54)名稱

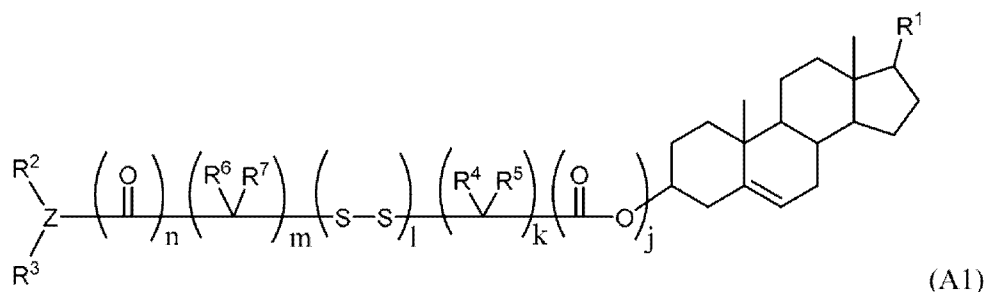
脂質胺

(57)摘要

本發明提供脂質胺化合物，其可用於製備將治療或預防酬載遞送至細胞中之脂質奈米粒子組合物。

Provided are lipid amine compounds which are useful in the preparation of lipid nanoparticle compositions for delivery of therapeutic or prophylactic payload into cells.

特徵化學式：



| (發明摘要) |

| (中文發明名稱) | 脂質胺

| (英文發明名稱) | LIPID AMINES

| (中文) |

本發明提供脂質胺化合物，其可用於製備將治療或預防酬載遞送至細胞中之脂質奈米粒子組合物。

| (英文) |

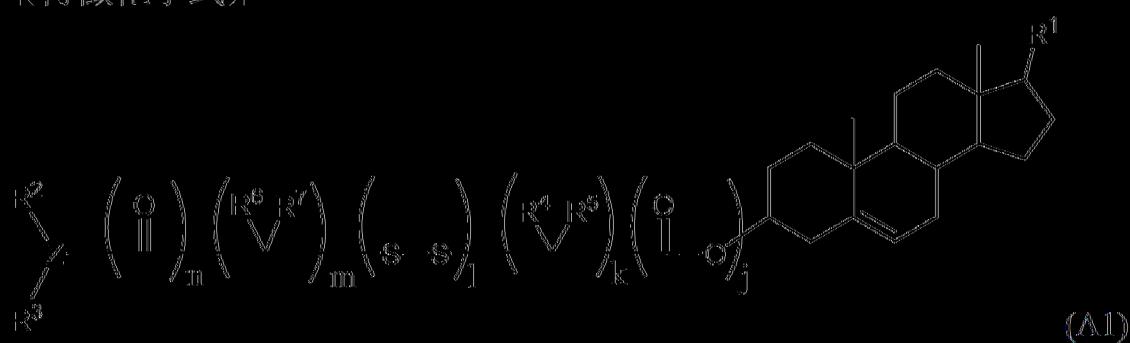
Provided are lipid amine compounds which are useful in the preparation of lipid nanoparticle compositions for delivery of therapeutic or prophylactic payload into cells.

| (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】 脂質胺

【英文發明名稱】 LIPID AMINES

【技術領域】

【0001】 本發明提供脂質胺化合物，其可用於製備將治療或預防酬載遞送至細胞中之脂質奈米粒子組合物。

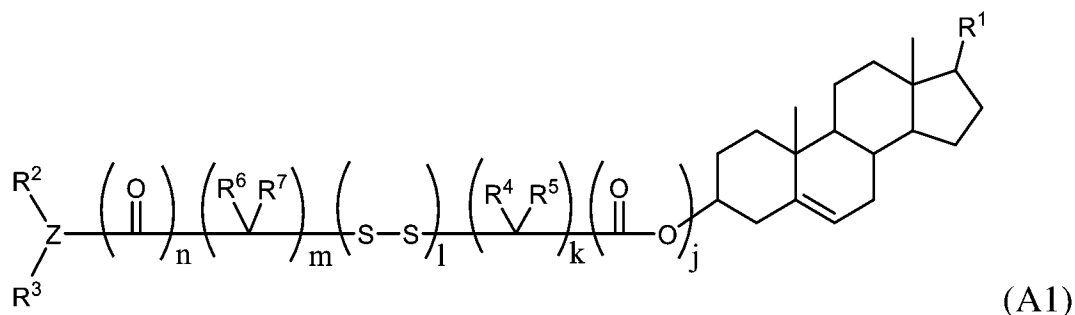
【先前技術】

【0002】 將生物活性酬載(例如核酸及蛋白質)遞送至細胞具有用於治療多種疾病及/或疾患之潛能。然而，該等酬載之有效靶向遞送代表持續的醫學挑戰。具體而言，將核酸遞送至細胞因該等物質之相對不穩定性及低細胞滲透性而變得困難。

【0003】 脂質奈米粒子為酬載進入細胞及細胞內隔室提供有效之運輸媒劑，但仍需要改良安全性、效能及特異性。因此，業內需要開發出脂質奈米粒子組合物以幫助將治療劑及預防劑(例如核酸)遞送至細胞中。

【發明內容】

【0004】 本文提供具有式 A1 之結構之脂質胺：



或其鹽，其中組成成員定義於本文中。

【0005】 本文亦提供脂質奈米粒子組合物，其包含式 A1 之脂質胺或其鹽。

【0006】 本文亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑，及包含式 A1 之脂質胺或其鹽之脂質奈米粒子組合物。

【0007】 本文亦提供將酬載遞送至細胞中之方法，其包括使細胞與本文所述之脂質奈米粒子組合物接觸。

【0008】 本文亦提供將治療或預防酬載遞送至患者之方法，其包括向患者投與本文所述之脂質奈米粒子組合物。

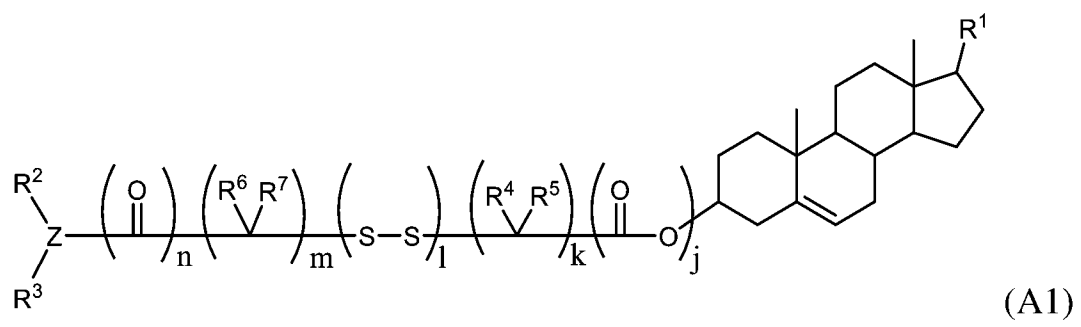
【0009】 本文亦提供製備脂質奈米粒子組合物之製程，該製程包括使脂質奈米粒子核心與式 A1 之脂質胺化合物或其鹽接觸。

【0010】 本文亦提供本文所述任一製程之產物。

【0011】 每一限制可涵蓋多個實施例。因此，預期涉及任一種要素或要素組合之每一限制皆可包括在所述之每一態樣中。本發明之應用並不限於以下描述中所述或圖式中所圖解說明之構築細節及組分排列。以各種方式實踐或實施之其他實施例係可能的。

【實施方式】

【0012】 本文提供具有式 A1 之結構之脂質胺：



或其鹽，其中：

Z 係 N 或 CH；

R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基、C₁₋₁₄ 烯基或 C₁₋₁₄ 羥基烷基；

R² 及 R³ 各自係 C₂₋₂₀ 烷基，其中：

- (i) C₂₋₂₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自-NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係-NR⁸R⁹；
- (ii) C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；

- (iii) C_{2-20} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；
- (iv) C_{2-20} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代；且
- (v) C_{2-20} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基；

其中 R^2 及 R^3 係相同或不同的；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基，其中 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基；

或 R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-4} 烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-7} 環烷基；

或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-7} 環烷基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3、4、5 或 6；

l 係 0 或 1；

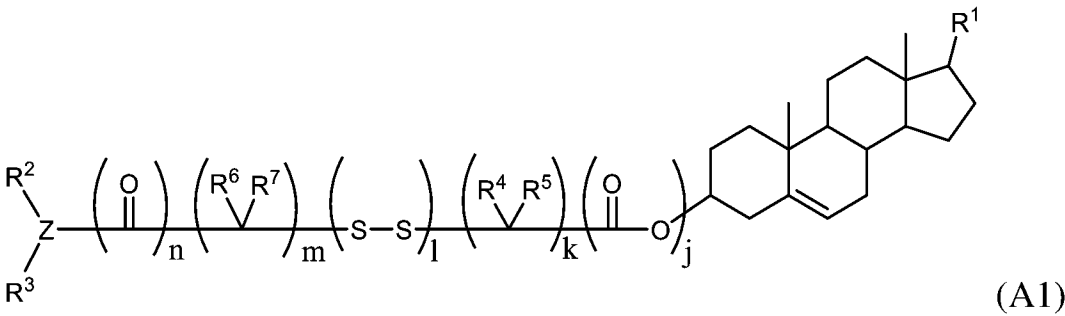
m 係 0、1、2、3、4、5 或 6；且

n 係 0 或 1；

其中當 j 係 0 時，則 l 係 1，

其中 j 及 l 不皆係 0。

【0013】 本文提供具有式 A1 之結構之脂質胺：



或其鹽，其中：

Z 係 N 或 CH；

R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基、C₁₋₁₄ 烯基或 C₁₋₁₄ 羥基烷基；

R² 及 R³ 係 C₂₋₂₀ 烷基，其中：

- (i) C₂₋₂₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 -NR⁸R⁹；
- (ii) C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；且
- (iii) C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代；

其中 R² 及 R³ 係相同或不同的；

或 R² 及 R³ 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR¹⁰ 基團之 7-18 員雜環烷基，其中 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄ 烷基、-NR⁸R⁹、OH 及鹵基；

或 R²、R³ 及 R⁶ 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄ 烷基、-NR⁸R⁹、OH 及鹵基；

R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、鹵基及 C₁₋₄ 烷基；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₇ 環烷基；

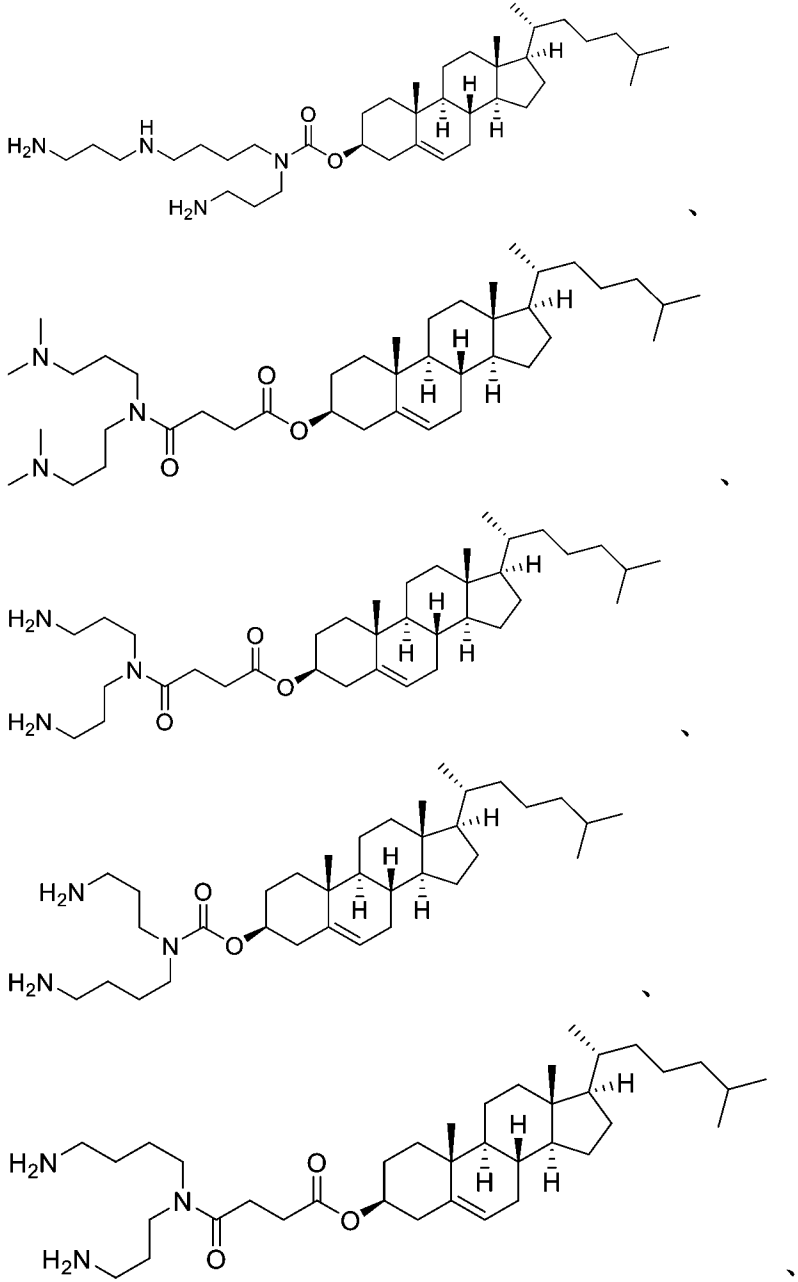
或 R⁶ 及 R⁷ 與其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₇ 環烷基；

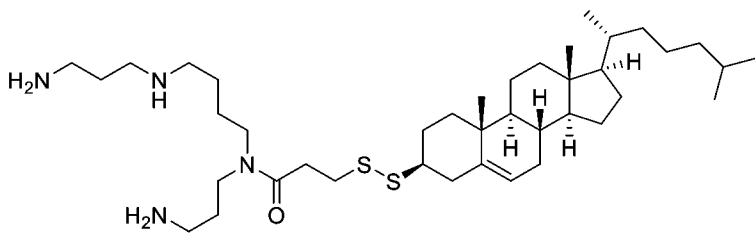
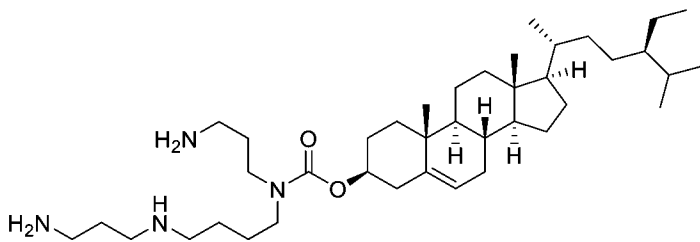
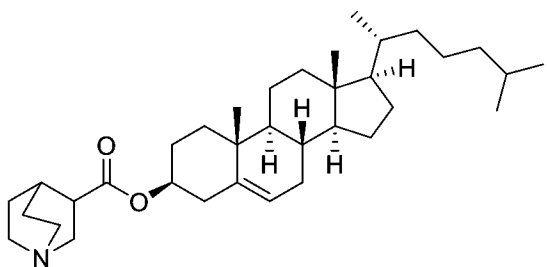
R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 各自獨立地選自 H 及 C₁₋₄ 烷基；

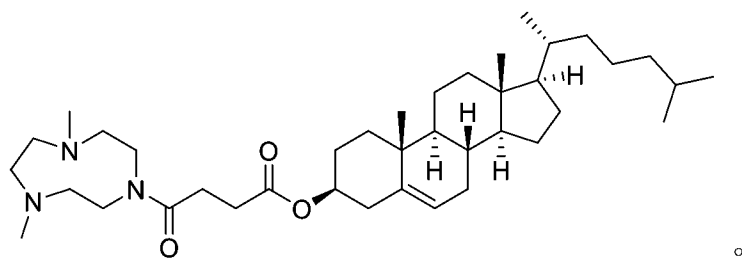
j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3、4、5 或 6；
l 係 0 或 1；
m 係 0、1、2、3、4、5 或 6；且
n 係 0 或 1；
其中當 j 係 0 時，則 l 係 1，
其中 j 及 l 不皆係 0。

【0014】 在一些實施例中，化合物不為：







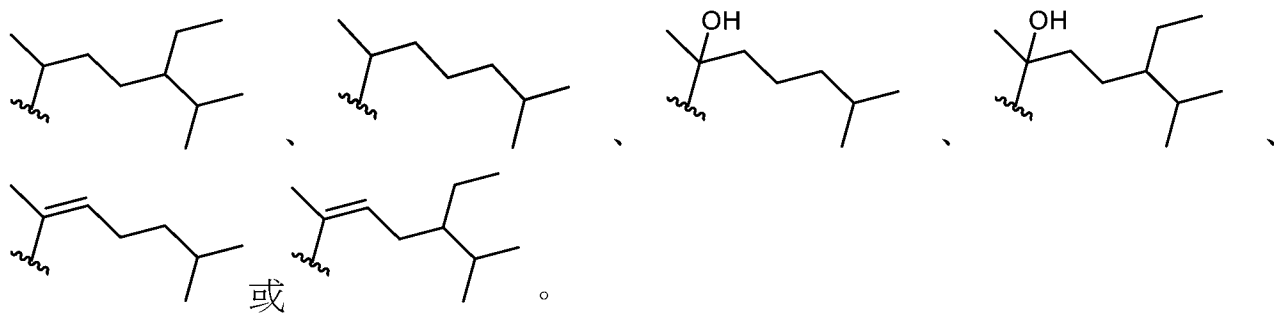
【0015】 在一些實施例中，Z 係 N。在一些實施例中，Z 係 CH。

【0016】 在一些實施例中，R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₃₋₁₂ 烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₆₋₁₂ 烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈₋₁₀ 烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈ 烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₁₀ 烷基。

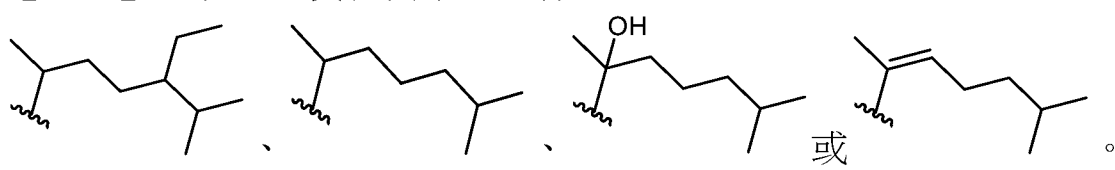
【0017】 在一些實施例中，R¹ 係 C₁₋₁₄ 羟基烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₃₋₁₂ 羟基烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₆₋₁₂ 羟基烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈₋₁₀ 羟基烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈ 羟基烷基。在一些實施例中，R¹ 係 C₁₀ 羟基烷基。

【0018】 在一些實施例中，R¹ 係 C₁₋₁₄ 烯基。在一些實施例中，R¹ 係 C₃₋₁₂ 烯基。在一些實施例中，R¹ 係 C₆₋₁₂ 烯基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈₋₁₀ 烯基。在一些實施例中，R¹ 係 C₈ 烯基。在一些實施例中，R¹ 係 C₁₀ 烯基。

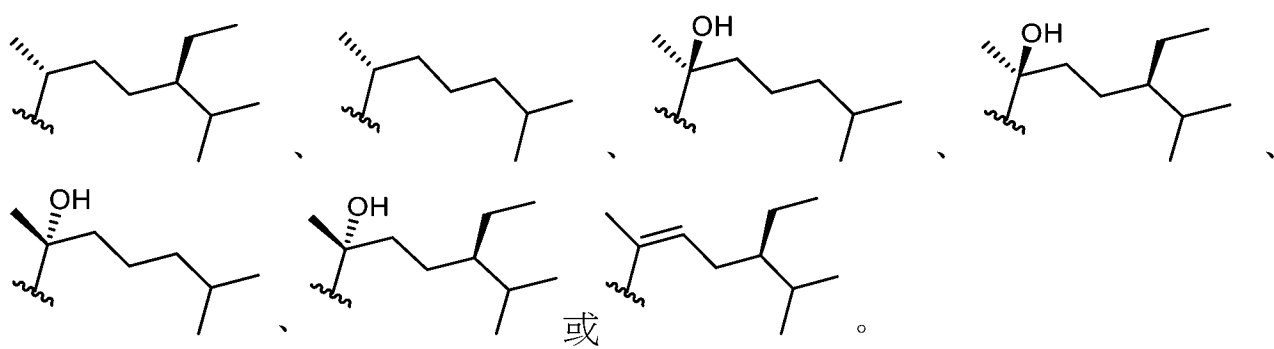
【0019】 在一些實施例中，R¹ 係



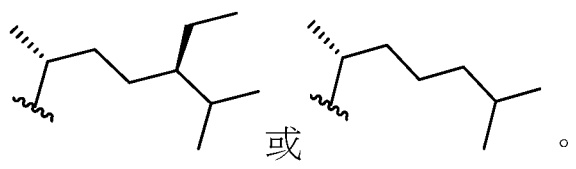
【0020】 在一些實施例中，R¹ 係



【0021】 在一些實施例中，R¹ 係



【0022】 在一些實施例中， R^1 係



【0023】 在一些實施例中，當 j 係 1 時，則 l 係 0。

【0024】 在一些實施例中，當 j 係 0 時，則 l 係 1。

【0025】 在一些實施例中，當 j 及 l 中之一者係 1 時，則另一者係 0。

【0026】 在一些實施例中， j 係 0。在一些實施例中， j 係 1。

【0027】 在一些實施例中， k 係 0、1、2、3 或 4。在一些實施例中， k 係 0、2、3 或 4。在一些實施例中， k 係 0。在一些實施例中， k 係 1。在一些實施例中， k 係 2。在一些實施例中， k 係 3。在一些實施例中， k 係 4。在一些實施例中， k 係 5。在一些實施例中， k 係 6。

【0028】 在一些實施例中， l 係 0。在一些實施例中， l 係 1。

【0029】 在一些實施例中， m 係 0、1、2 或 4。在一些實施例中， m 係 0。在一些實施例中， m 係 1。在一些實施例中， m 係 2。在一些實施例中， m 係 3。在一些實施例中， m 係 4。在一些實施例中， m 係 5。在一些實施例中， m 係 6。

【0030】 在一些實施例中， n 係 0。在一些實施例中， n 係 1。

【0031】 在一些實施例中， j 係 0， k 係 0， l 係 1， m 係 1，且 n 係 1。在一些實施例中， j 係 0， k 係 0， l 係 1， m 係 2，且 n 係 1。在一些實施例中， j 係 0， k 係 0， l 係 1， m 係 4，且 n 係 1。在一些實施例中， j 係 1， k 係 0， l 係 0， m 係

0，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1，l 係 0，m 係 0，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1，l 係 0，m 係 0，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1，l 係 0，m 係 2，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1，l 係 1，m 係 1，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 1，k 係 2，l 係 0，m 係 0，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係 2，l 係 0，m 係 0，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 1，k 係 3，l 係 0，m 係 0，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 1，k 係 4，l 係 0，m 係 0，且 n 係 1。

【0032】 在一些實施例中，k 係 1 且 R^4 及 R^5 皆係 H。在一些實施例中，k 係 1，並且 R^4 及 R^5 中之一者係 C_{1-4} 烷基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H。在一些實施例中，k 係 1，並且 R^4 及 R^5 中之一者係甲基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H。在一些實施例中，k 係 2 且每一 R^4 及 R^5 係 H。在一些實施例中，k 係 2，並且一個 R^4 係 C_{1-4} 烷基且剩餘 R^4 及 R^5 取代基係 H。在一些實施例中，k 係 2，並且一個 R^4 係甲基且剩餘 R^4 及 R^5 取代基係 H。在一些實施例中，k 係 3 且每一 R^4 及 R^5 係 H。在一些實施例中，k 係 4 且每一 R^4 及 R^5 係 H。

【0033】 在一些實施例中，m 係 1 且 R^6 及 R^7 皆係 H。在一些實施例中，m 係 2 且每一 R^6 及 R^7 係 H。在一些實施例中，m 係 4 且每一 R^6 及 R^7 係 H。在一些實施例中，m 係 2，一個 R^6 與 R^2 及 R^3 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，且另一 R^6 係 H，且 R^7 皆係 H。

【0034】 在一些實施例中，j 係 0，k 係 0，l 係 1，m 係 1， R^6 及 R^7 皆係 H，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 0，k 係 0，l 係 1，m 係 2，每一 R^6 及 R^7 係 H，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 0，k 係 0，l 係 1，m 係 4，每一 R^6 及 R^7 係 H，且 n 係 1。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1，每一 R^4 及 R^5 係 H，l 係 0，m 係 0，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係 1， R^4 及 R^5 中之一者係 C_{1-4} 烷基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H，l 係 0，m 係 0，且 n 係 0。在一些實施例中，j 係 1，k 係

1, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 1, R^4 及 R^5 中之一者係 C_{1-4} 烷基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 2, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 0。在一些實施例中, j 係 1, k 係 2, 一個 R^4 係 C_{1-4} 烷基且剩餘 R^4 及 R^5 取代基係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 0。在一些實施例中, j 係 1, k 係 2, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 3, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 4, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 1, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 1, m 係 1, R^6 及 R^7 皆係 H, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 1, 每一 R^4 及 R^5 係 H, 1 係 0, m 係 2, 一個 R^6 與 R^2 及 R^3 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基, 且另一 R^6 係 H, R^7 皆係 H, 且 n 係 0。

【0035】 在一些實施例中, j 係 1, k 係 1, R^4 及 R^5 中之一者係甲基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 0。在一些實施例中, j 係 1, k 係 1, R^4 及 R^5 中之一者係甲基且 R^4 及 R^5 中之另一者係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 1。在一些實施例中, j 係 1, k 係 2, 一個 R^4 係甲基且剩餘 R^4 及 R^5 取代基係 H, 1 係 0, m 係 0, 且 n 係 0。

【0036】 在一些實施例中, R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基, 其中 C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代, 其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ 。

【0037】 在一些實施例中, R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基, 其中:

- (i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代, 其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$; 且
- (ii) C_{2-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代。

【0038】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且
- (iii) C_{2-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代。

【0039】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且
- (iv) C_{2-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代。

【0040】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) C_{2-20} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且
- (v) C_{2-20} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；
- (ii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；
- (iii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；
- (iv) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代；且
- (v) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0041】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且

(ii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代。

【0042】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

(i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且

(iii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代。

【0043】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

(i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且

(iv) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代。

【0044】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

(i) C_{2-20} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且

(v) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0045】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

(i) C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；且

(iii) C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代。

【0046】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{4-10} 烷基，其中：

(i) C_{4-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) C_{4-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；

(iii) C_{4-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；

(iv) C₄₋₁₀ 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 C(=O) 替代；且

(v) C₄₋₁₀ 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基。

【0047】 在一些實施例中，R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₄₋₁₀ 烷基，其中：

(i) C₄₋₁₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 -NR⁸R⁹；

(ii) C₄₋₁₀ 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；且

(iii) C₄₋₁₀ 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代。

【0048】 在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係 C₂₋₅ 烷基，其中：

C₂₋₅ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 -NR⁸R⁹；

且其中 R² 及 R³ 中之另一者係 C₇₋₁₀ 烷基，其中：

(i) C₇₋₁₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 -NR⁸R⁹；

(ii) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；

(iii) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代；

(iv) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 C(=O) 替代；且

(v) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基。

【0049】 在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係 C₂₋₅ 烷基，其中：

(i) C₂₋₅ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 -NR⁸R⁹；

且其中 R² 及 R³ 中之另一者係 C₇₋₁₀ 烷基，其中：

(i) C₇₋₁₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 -NR⁸R⁹、OH 及鹵基之

取代基取代，其中至少一個取代基係-NR⁸R⁹；

(ii) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；且

(iii) C₇₋₁₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代。

【0050】 在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 2 個鹵基取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 2 個-F 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 2 個鹵基取代之 C₂₋₂₀ 烷基。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 2 個-F 取代之 C₂₋₂₀ 烷基。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 1 個鹵基取代之 C₂₋₂₀ 烷基，其中 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 1 個-F 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，其中 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 1 個鹵基取代之 C₂₋₂₀ 烷基。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 1 個-F 取代之 C₂₋₂₀ 烷基。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 及 1 個 OH 取代之 C₂₋₂₀ 烷基。

【0051】 在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 C(=O) 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 2 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 C(=O) 替代。在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者係經 1 個-NR⁸R⁹ 取代之 C₂₋₂₀ 烷基，C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代，且 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，

其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，且 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0052】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自：

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代，

經 2 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代，

及

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

且 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且

R^2 及 R^3 中之另一者選自：

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個 OH 取代之 C_{2-20} 烷基，及

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，

其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0053】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代；經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；及經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，且 R^2 及 R^3 中之另一者選自經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-20} 烷基，其中 C_{2-20} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-20} 烷基；及經 1 個- NR^8R^9 及 1 個 OH 取代之 C_{2-20} 烷基。

【0054】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 2 個-F 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 2 個-F 取代之 C_{2-10} 烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 1 個-F 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 1

個-F 取代之 C_{2-10} 烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 及 1 個 OH 取代之 C_{2-10} 烷基。

【0055】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 2 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基， C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0056】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自：

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代，

經 2 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 $C(=O)$ 替代，

及

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

且 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且

R^2 及 R^3 中之另一者選自：

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個 OH 取代之 C_{2-10} 烷基，及

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，

其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【0057】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代；經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；及經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，且 R^2 及 R^3 中之另一者選自經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{2-10} 烷基，其中 C_{2-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代；經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基；經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{2-10} 烷基；及經 1 個- NR^8R^9 及 1 個 OH 取代之 C_{2-10} 烷基。

【0058】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自：

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{5-10} 烷基，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{5-10} 烷基，其中 C_{5-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 取代之 C_{5-10} 烷基，其中 C_{5-10} 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 2 個鹵基取代之 C_{5-10} 烷基，其中 C_{5-10} 烷基之 1 個非末端碳經 NR^{10} 替代，

經 1 個- NR^8R^9 及 1 個鹵基取代之 C_{5-10} 烷基，其中 C_{5-10} 烷基之 1 個非末端碳經

NR¹⁰替代，及

經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₂₋₁₀ 烷基，其中 C₅₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代，
且 C₂₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子
一起形成 C₃₋₆ 環烷基，

且 R² 及 R³ 中之另一者選自：

經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，

經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，其中 C₃₋₆ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代，

經 1 個-NR⁸R⁹及 2 個鹵基取代之 C₃₋₆ 烷基，

經 1 個-NR⁸R⁹及 1 個鹵基取代之 C₃₋₆ 烷基，

經 1 個-NR⁸R⁹及 1 個 OH 取代之 C₃₋₆ 烷基，

經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，其中 C₂₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 C(=O)替代，

經 2 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，其中 C₂₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 C(=O)替代，

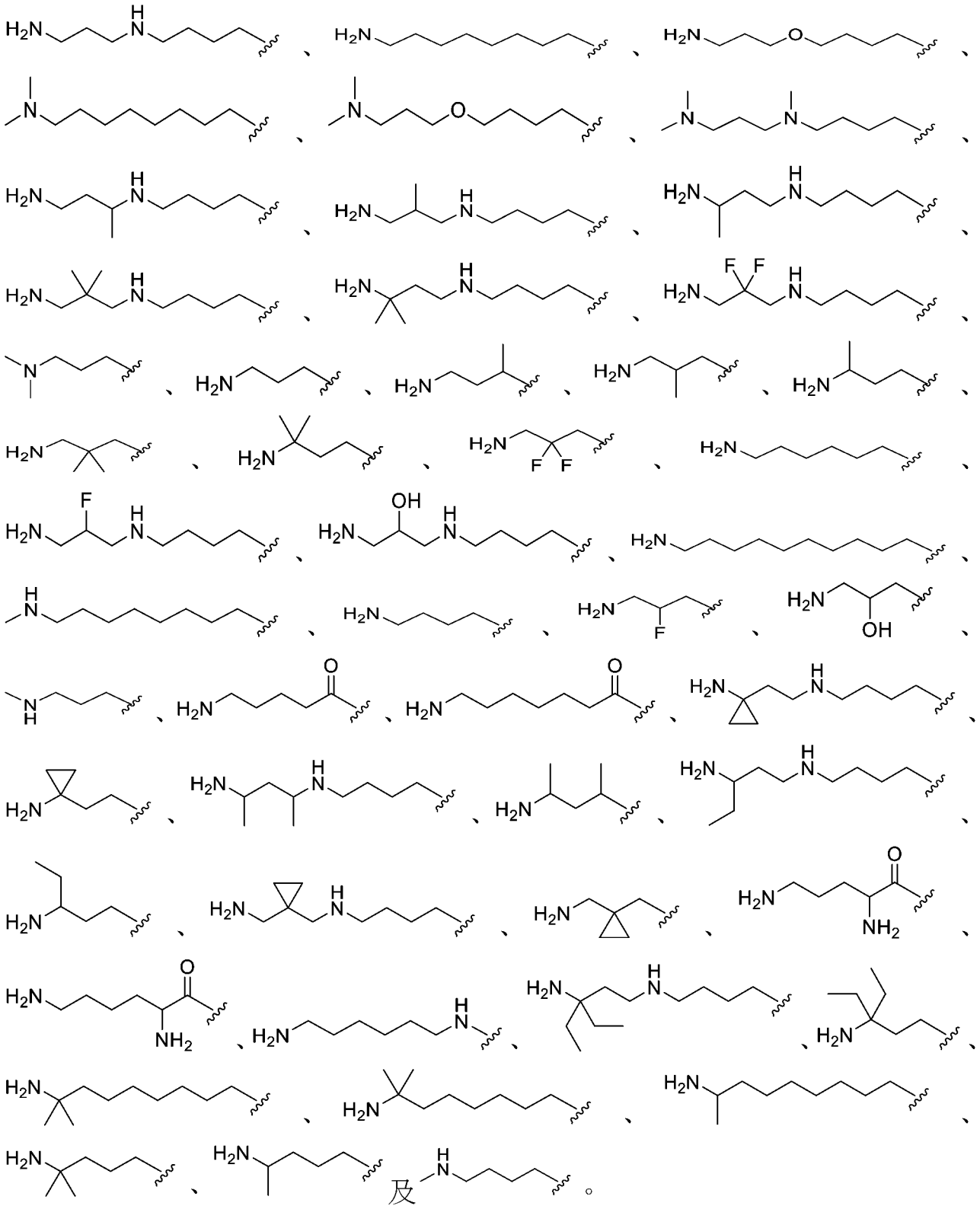
及

經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，其中 C₂₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 CR^aR^b 替代，
其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基。

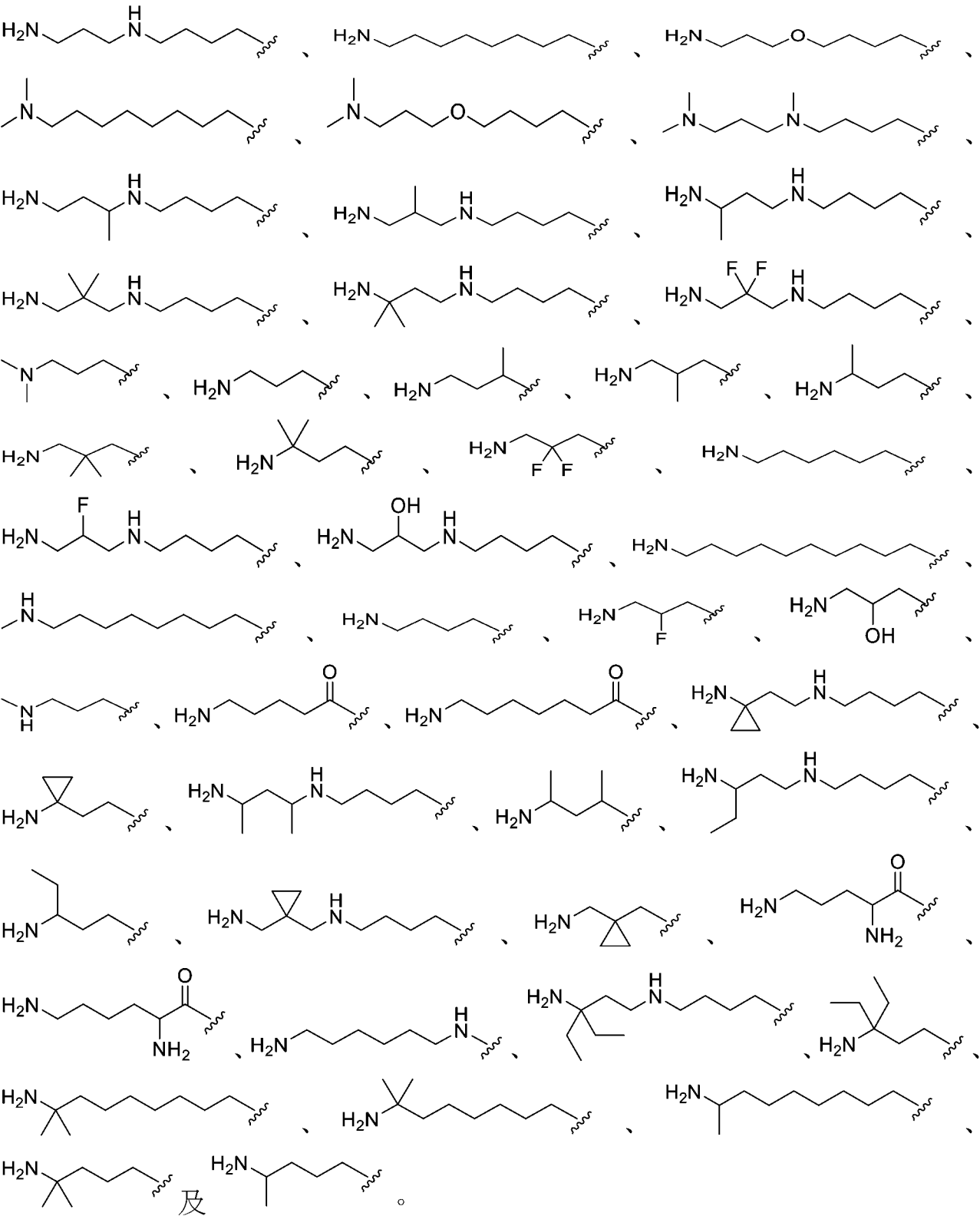
【0059】 在一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者選自經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₅₋₁₀
烷基；經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₅₋₁₀ 烷基，其中 C₅₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替
代；經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₅₋₁₀ 烷基，其中 C₅₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經 O 替代；
經 1 個-NR⁸R⁹及 2 個鹵基取代之 C₅₋₁₀ 烷基，其中 C₅₋₁₀ 烷基之 1 個非末端碳經
NR¹⁰ 替代；及經 1 個-NR⁸R⁹及 1 個鹵基取代之 C₅₋₁₀ 烷基，其中 C₅₋₁₀ 烷基之 1 個
非末端碳經 NR¹⁰ 替代，且 R² 及 R³ 中之另一者選自經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷
基；經 1 個-NR⁸R⁹取代之 C₃₋₆ 烷基，其中 C₃₋₆ 烷基之 1 個非末端碳經 NR¹⁰ 替代；
經 1 個-NR⁸R⁹及 2 個鹵基取代之 C₃₋₆ 烷基；經 1 個-NR⁸R⁹及 1 個鹵基取代之 C₃₋₆
烷基；及經 1 個-NR⁸R⁹及 1 個 OH 取代之 C₃₋₆ 烷基。

【0060】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者係 C_3 烷基，其經至少一個- NR^8R^9 基團替代且進一步視情況地經一或兩個選自 OH 及鹵基之基團替代。

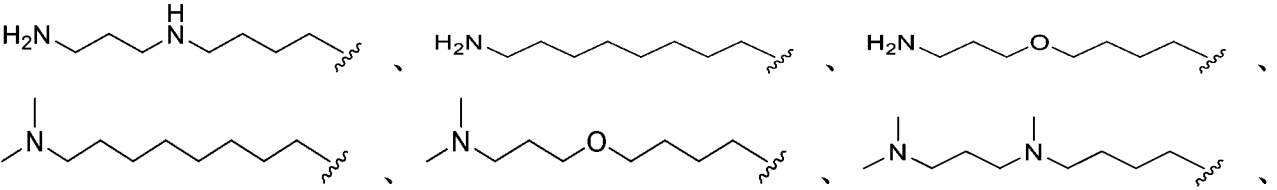
【0061】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自

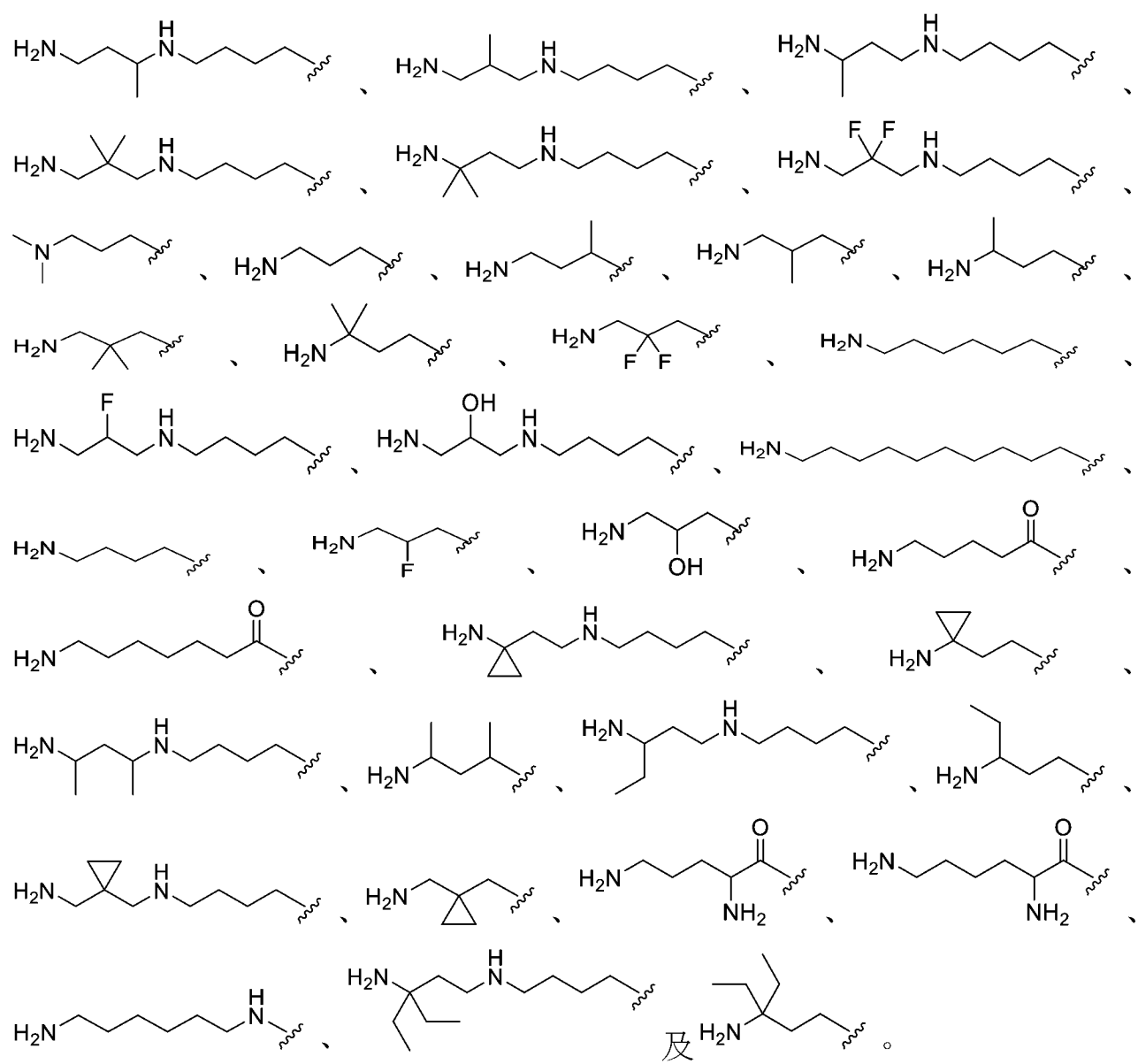


【0062】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自

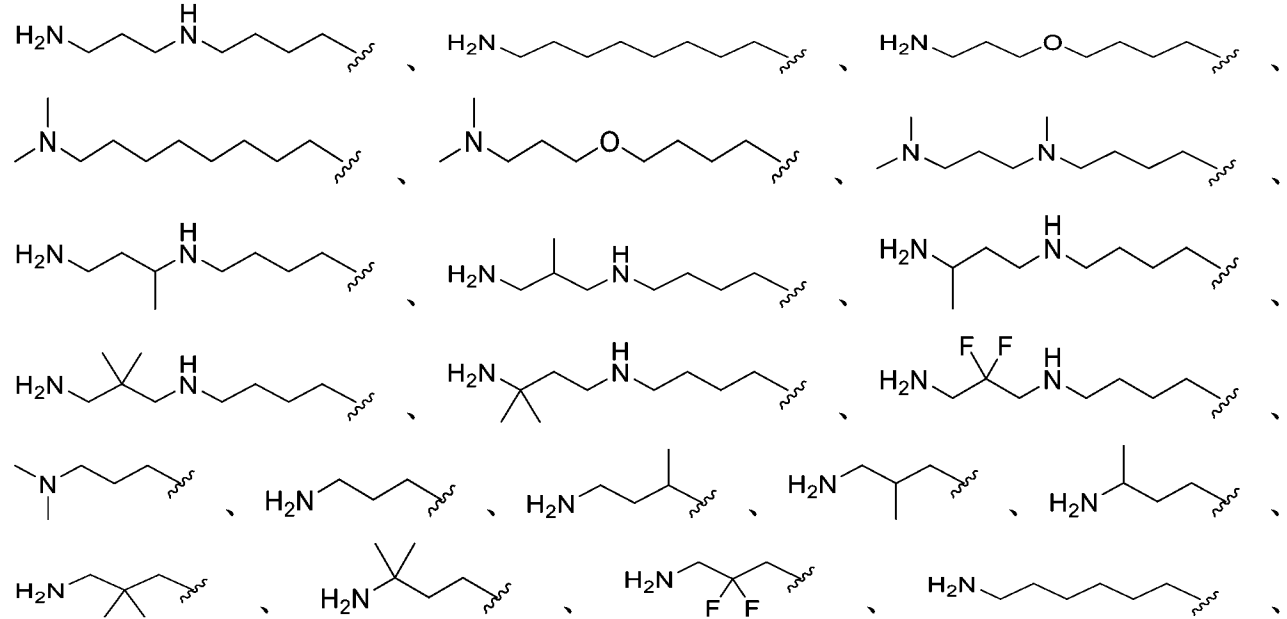


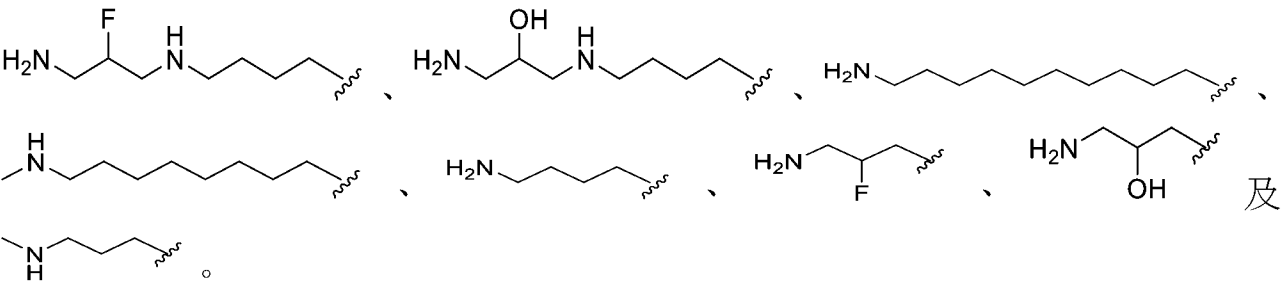
【0063】 在一些實施例中，R²及 R³ 中之一者選自



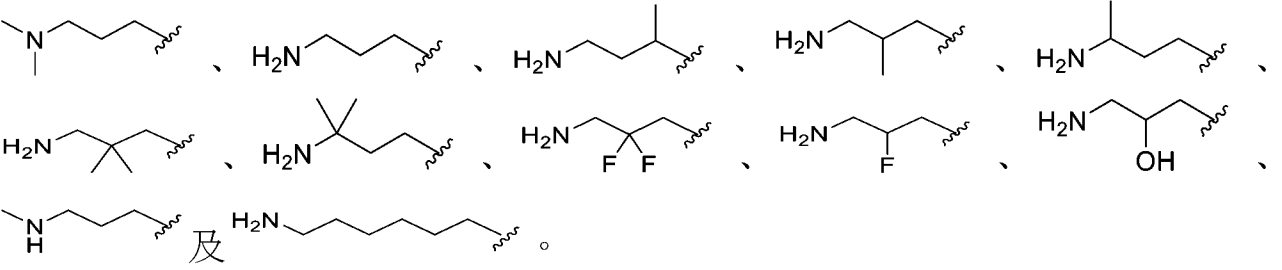


【0064】 在一些實施例中，R²及 R³中之一者選自

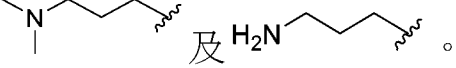




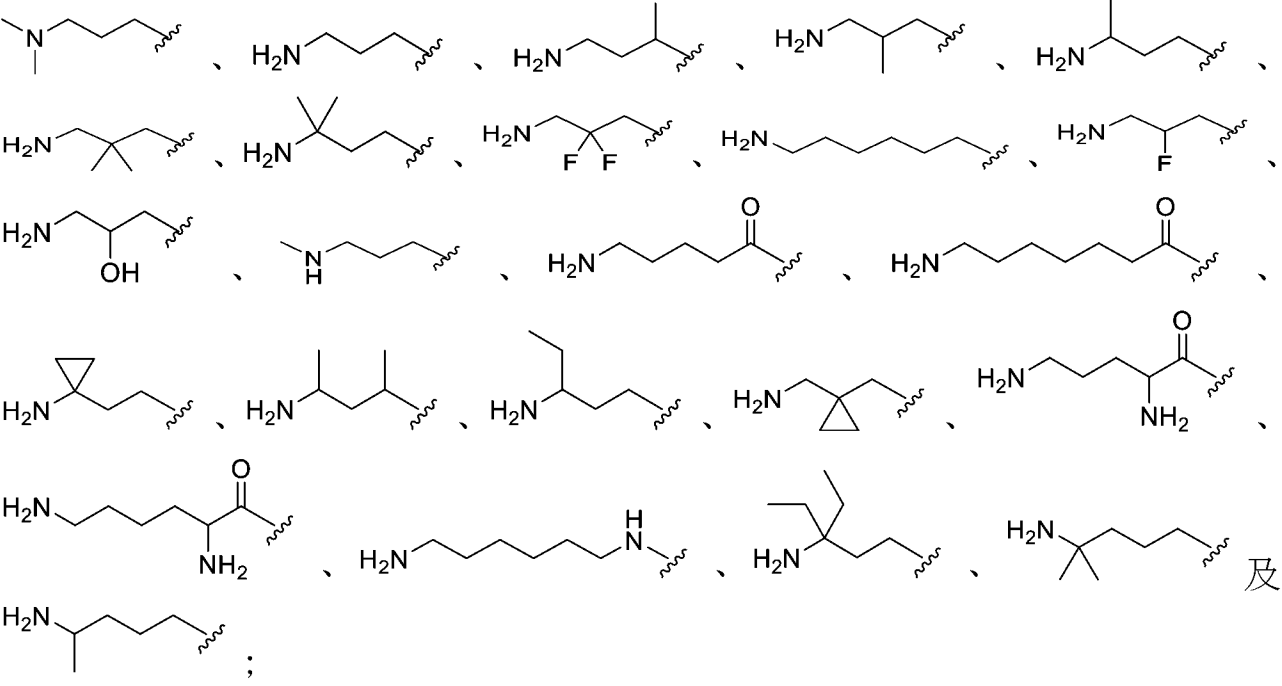
【0065】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自



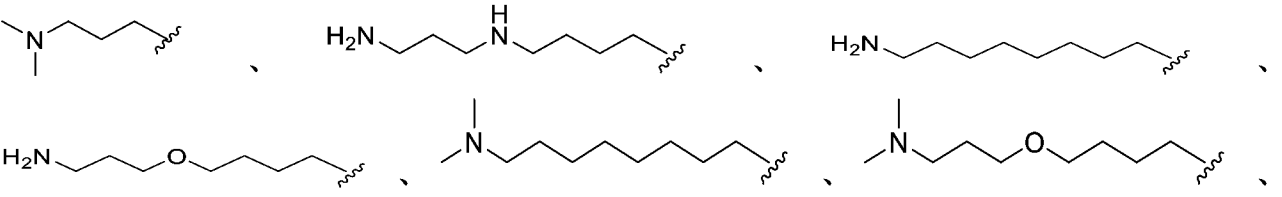
【0066】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自



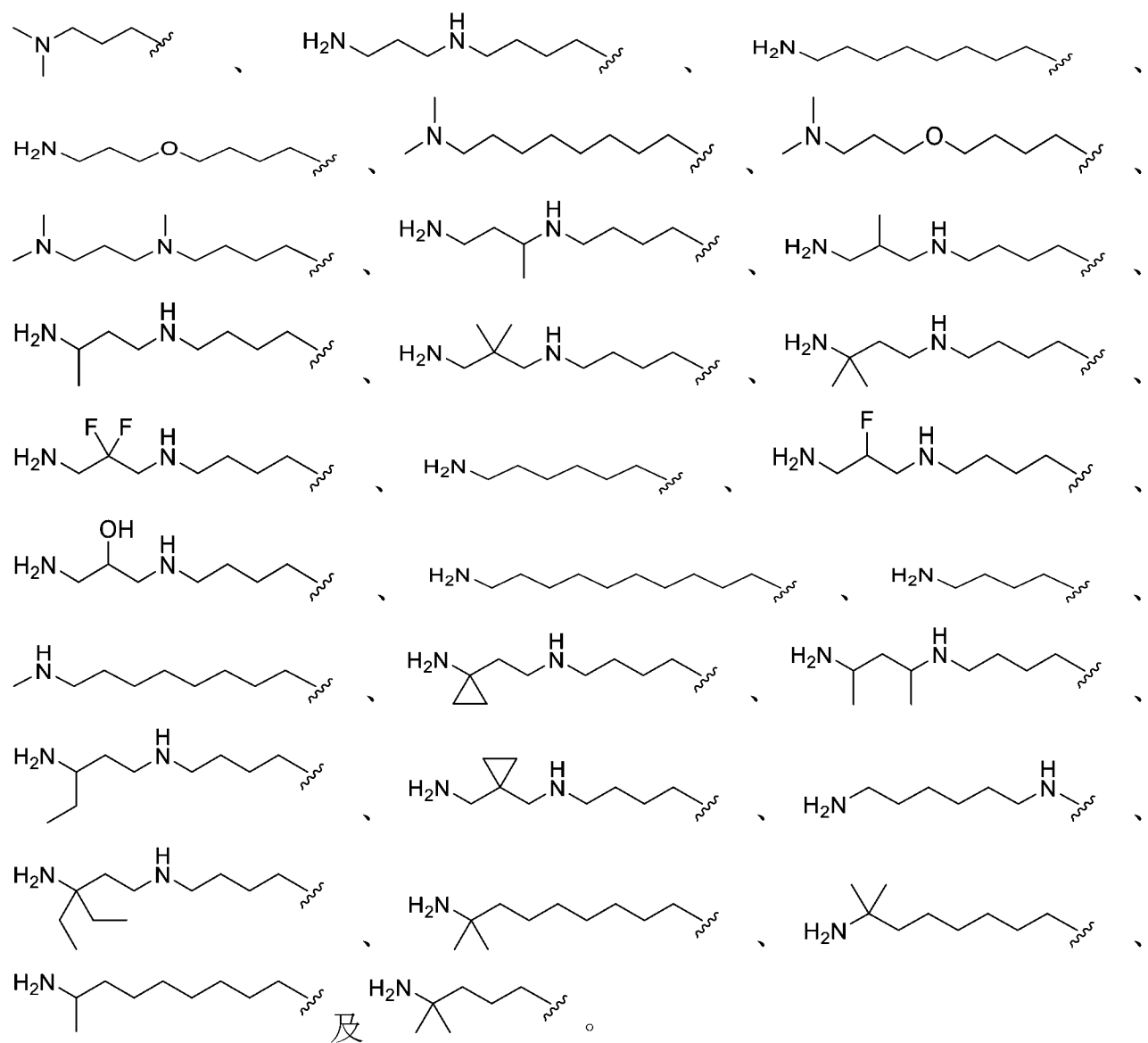
【0067】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自



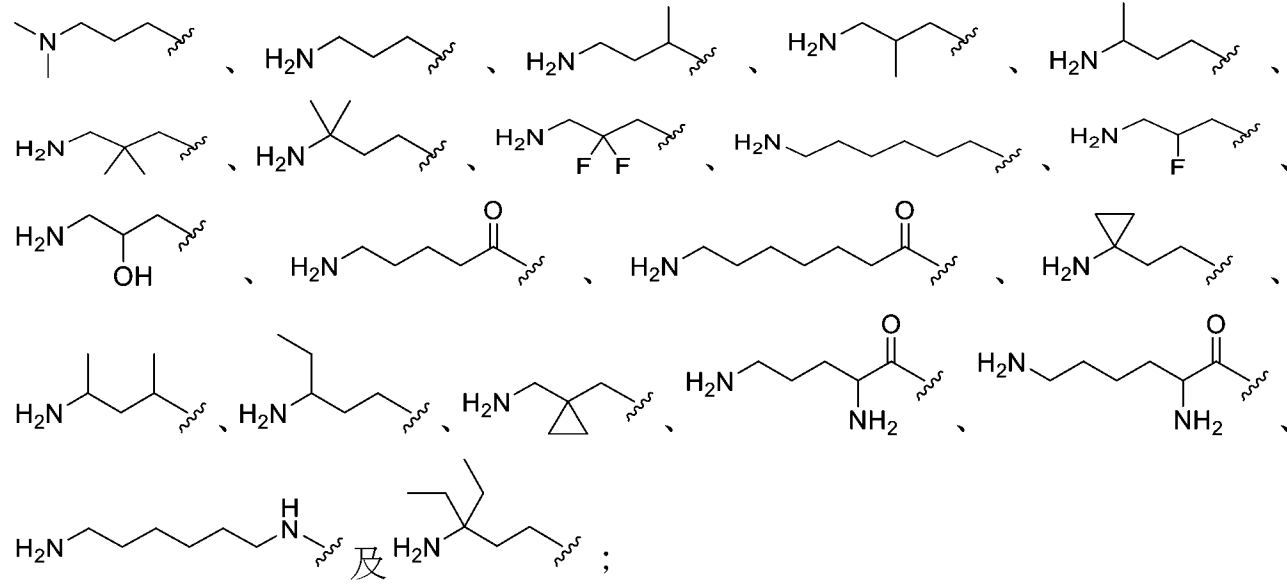
且 R^2 及 R^3 中之另一者選自



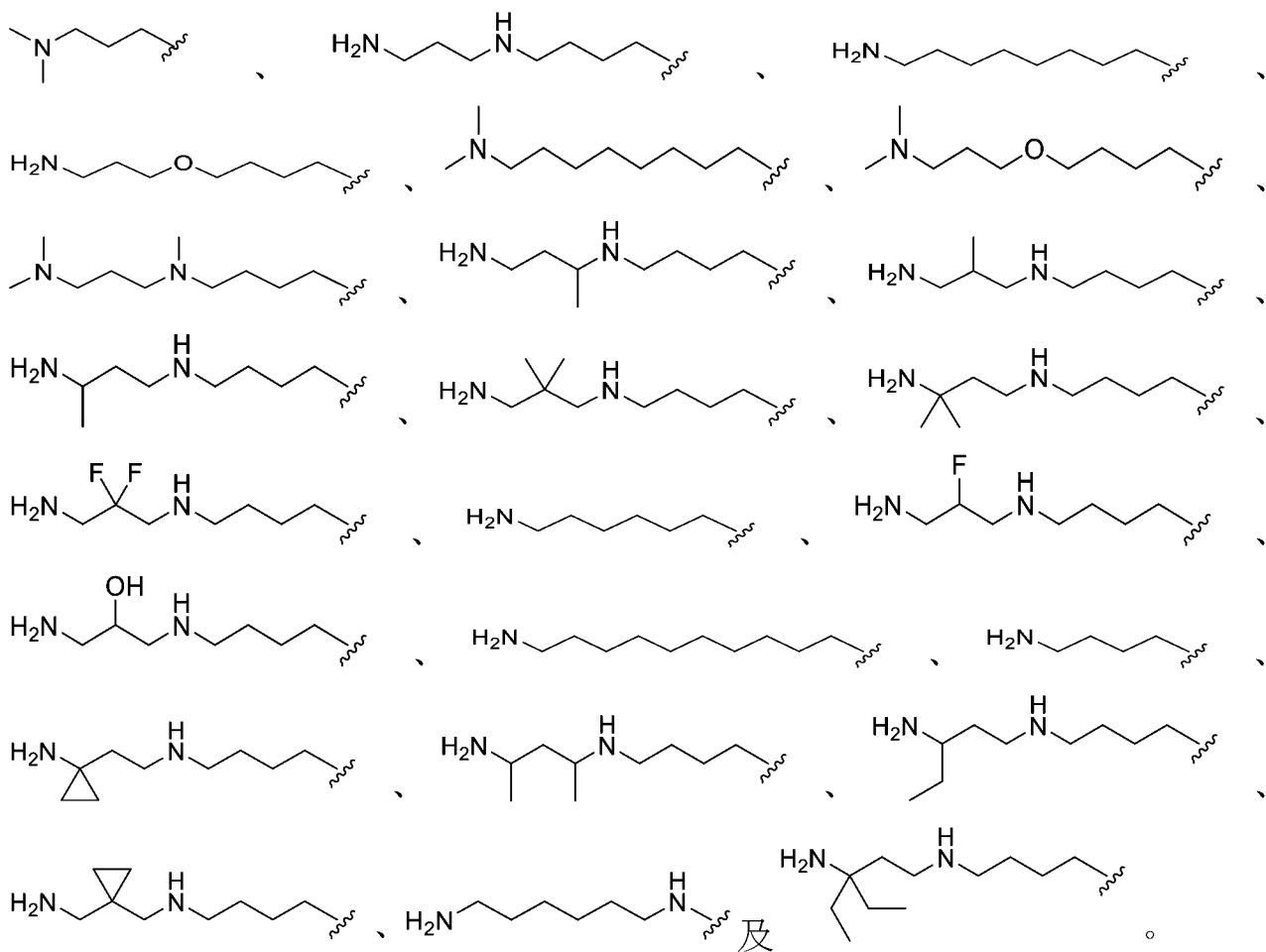




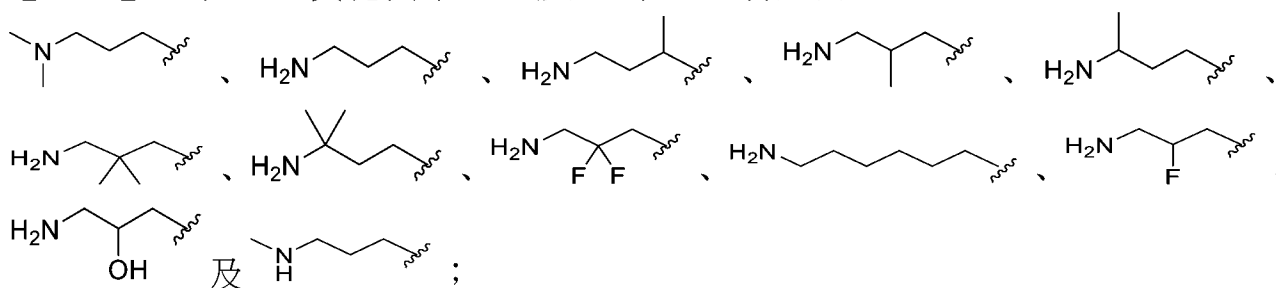
【0069】 在一些實施例中，R²及 R³中之一者選自



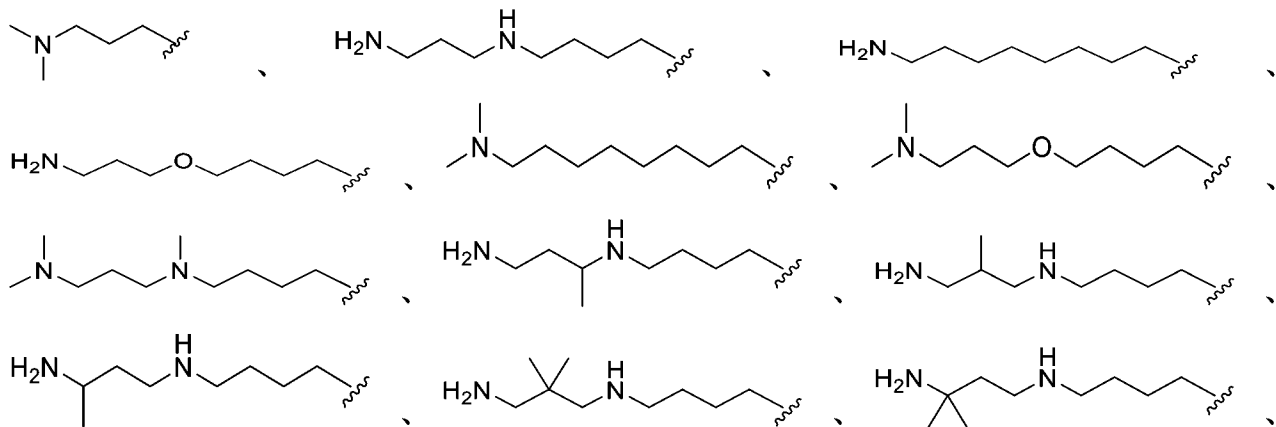
且 R²及 R³中之另一者選自

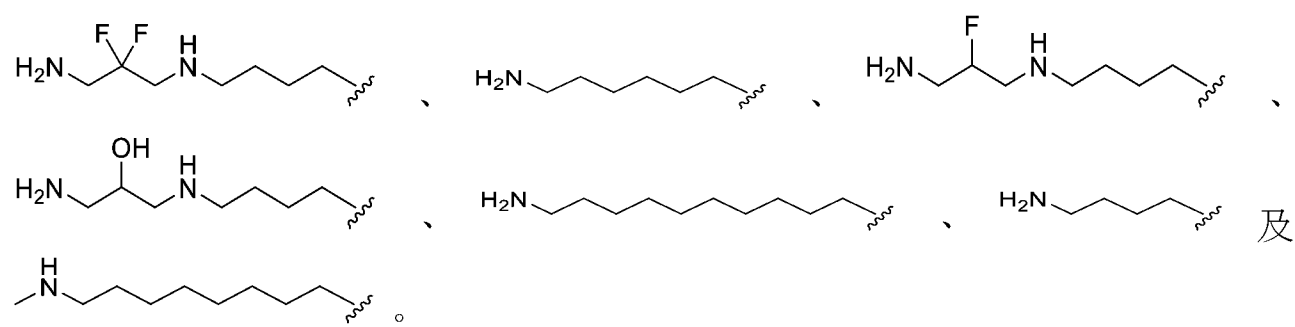


【0070】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者選自



且 R^2 及 R^3 中之另一者選自





【0071】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基，其中 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

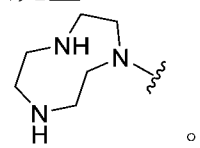
【0072】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 7-12 員雜環烷基，其中 7-12 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【0073】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 8-10 員雜環烷基，其中 8-10 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【0074】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NCH_3 或 NH 基團之 8-10 員雜環烷基，其中 8-10 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【0075】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NCH_3 或 NH 基團之 8-10 員雜環烷基。

【0076】 在一些實施例中， R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成下式之雜環烷基：



【0077】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一

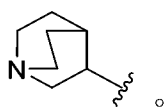
起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR_8R_9$ 、OH 及鹵基。

【0078】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-13 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR_8R_9$ 、OH 及鹵基。

【0079】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-10 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR_8R_9$ 、OH 及鹵基。

【0080】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-10 員橋接雜環烷基。

【0081】 在一些實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成具有下式之 7-18 員橋接雜環烷基：



【0082】 在一些實施例中， R^4 及 R^5 各自獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 各自獨立地係 H 或甲基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 皆係 H。在一些實施例中， R^4 及 R^5 皆係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 皆係甲基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 中之一者係 H 且 R^4 及 R^5 中之另一者係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 中之一者係 H 且 R^4 及 R^5 中之另一者係甲基。

【0083】 在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 各自獨立地係 H 或甲基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 皆係 H。在一些實施例中， R^6 及 R^7 皆係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 皆係甲基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 中之一者係 H 且 R^6 及 R^7 中之另一者係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^6 及 R^7 中之一者係 H 且 R^6 及 R^7 中之另一者係甲基。

【0084】 在一些實施例中， R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及甲基。在一些實施例中， R^8 及 R^9 皆係 H。在一些實施例中， R^8 及 R^9 皆係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^8 及 R^9 皆係甲基。在一些實施例中， R^8 及 R^9 中之一者係 H 且 R^8 及 R^9 中之另一者係 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^8 及 R^9 中之一者係 H 且 R^8 及 R^9 中之另一者係甲基。在一些實施例中， R^{10} 係 H 或甲基。在一些實施例中， R^{10} 係 H。在一些實施例中， R^{10} 係甲基。

【0085】 在一些實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_3 環烷基，例如環丙基。在一些實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_4 環烷基，例如環丁基。在一些實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_5 環烷基，例如環戊基。在一些實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_6 環烷基，例如環己基。

【0086】 在一些實施例中：

Z 係 N 或 CH；

R^1 係 C_{1-14} 烷基、 C_{1-14} 烯基或 C_{1-14} 羥基烷基；

R^2 及 R^3 各自係 C_{2-20} 烷基，其中：

(i) C_{2-20} 烷基經 1 個或 2 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 O 替代；

(iii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；

(iv) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代；且

(v) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基；

其中 R^2 及 R^3 係相同或不同的；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 2 個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環

烷基；

R^4 選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自係 H；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3 或 4；

l 係 0 或 1；

m 係 0、1、2 或 4；且

n 係 0 或 1；

其中當 j 係 0 時，則 l 係 1，

其中 j 及 l 不皆係 0。

【0087】 在一些實施例中：

Z 係 N 或 CH；

R^1 係 C_{1-14} 烷基、 C_{1-14} 烯基或 C_{1-14} 羥基烷基；

R^2 及 R^3 各自係 C_{2-20} 烷基，其中：

(i) C_{2-20} 烷基經 1 個或 2 獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 O 替代；且

(iii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；

其中 R^2 及 R^3 係相同或不同的；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含兩個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基；

R^4 選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自係 H；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3 或 4；

l 係 0 或 1；

m 係 0、1、2 或 4；且

n 係 0 或 1；

其中 j 及 l 不皆係 0，

其中當 j 係 0 時，則 l 係 1。

【0088】 在一些實施例中，

Z 係 N；

R^1 係 C_{1-14} 烷基、 C_{1-14} 烯基或 C_{1-14} 羥基烷基；

R^2 及 R^3 各自係 C_{2-20} 烷基，其中：

(i) C_{2-20} 烷基經 1 個或 2 獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 O 替代；且

(iii) C_{2-20} 烷基之一個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；

其中 R^2 及 R^3 係相同或不同的；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含兩個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基；

R^4 選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

R^5 、 R^6 及 R^7 各自係 H；

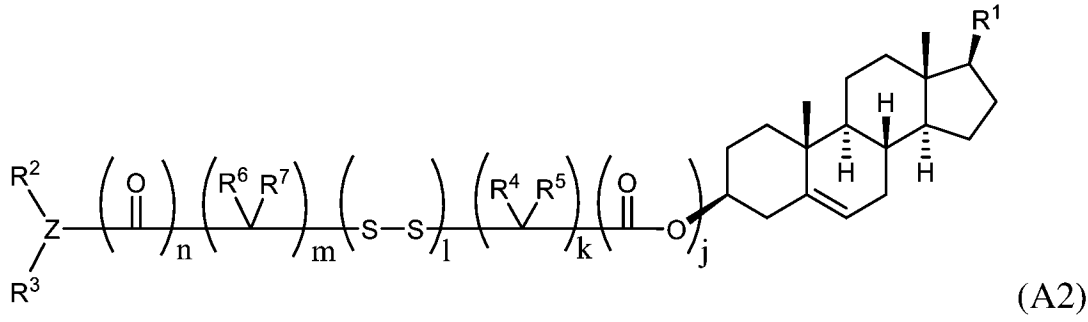
R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3 或 4；

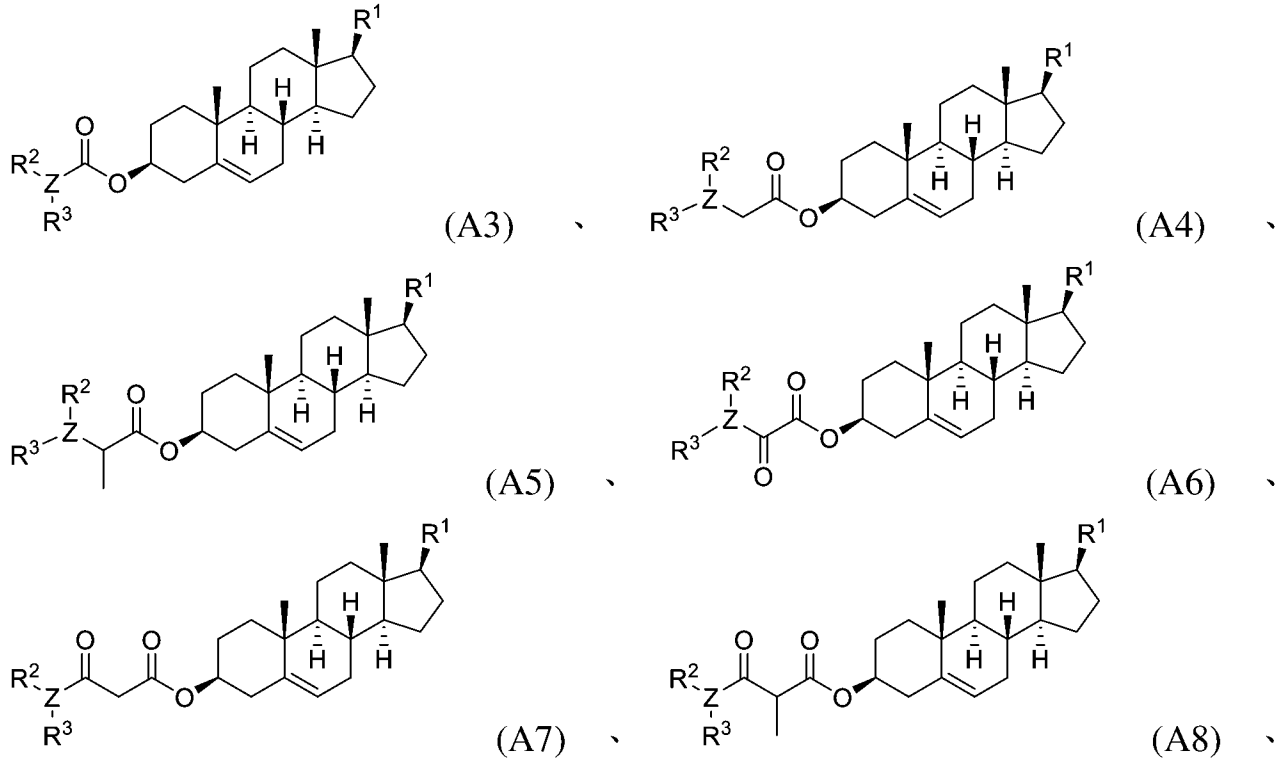
l 係 0 或 1；
m 係 0、1 或 4；且
n 係 0 或 1；
其中 j 及 l 不皆係 0，
其中當 j 係 0 時，則 l 係 1。

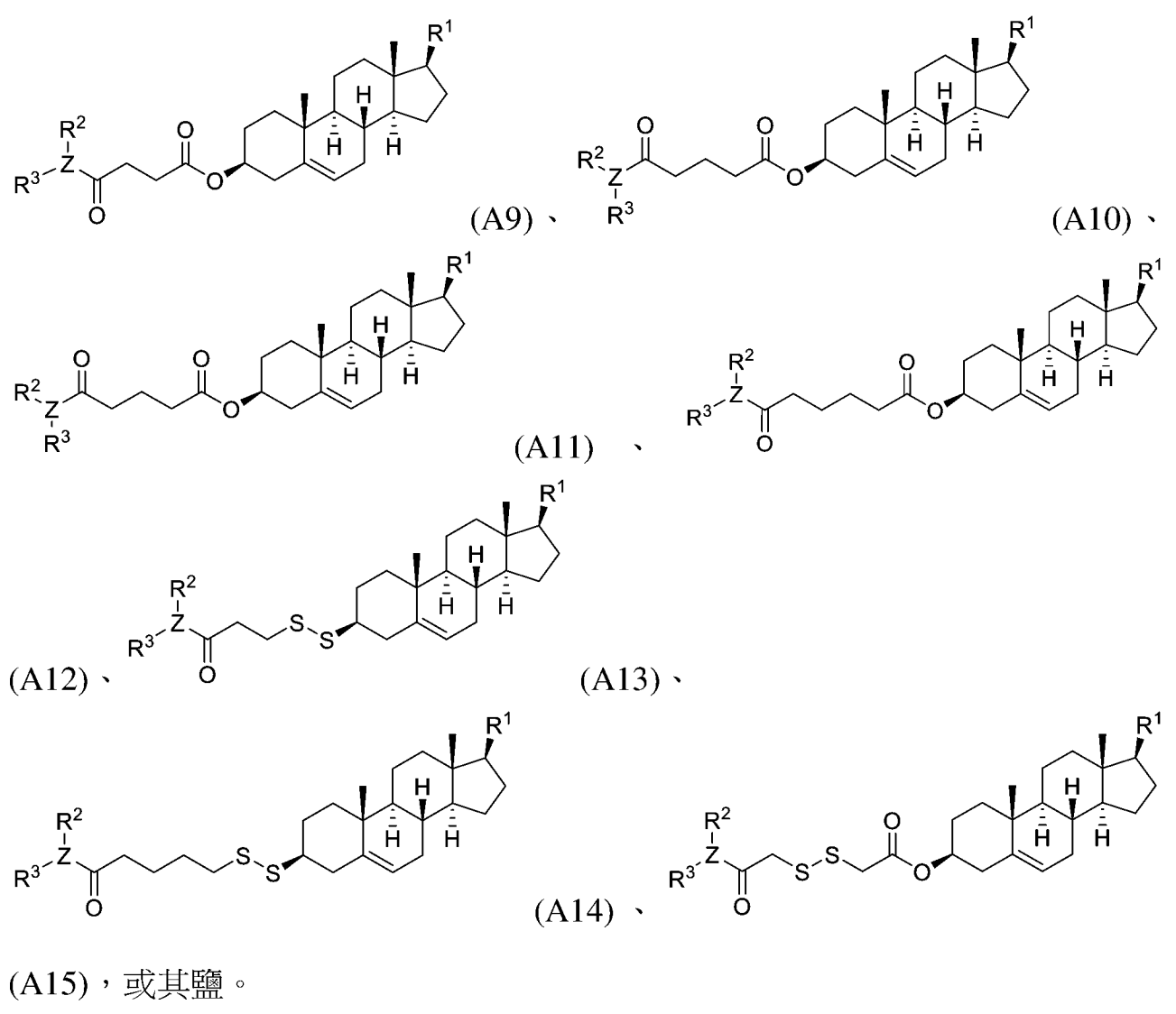
【0089】 在一些實施例中，式 A1 化合物係式 A2 化合物：



或其鹽。

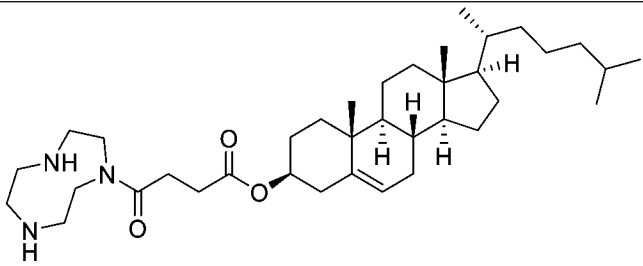
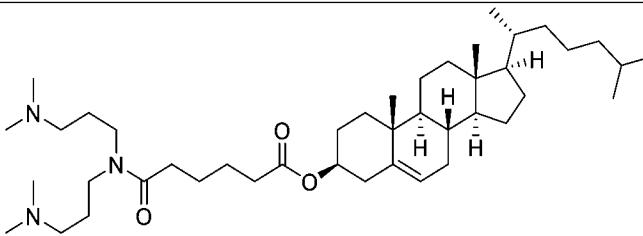
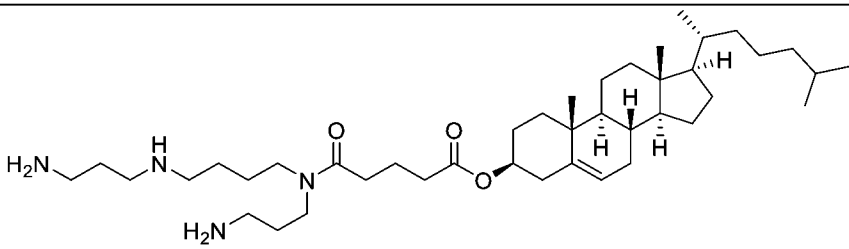
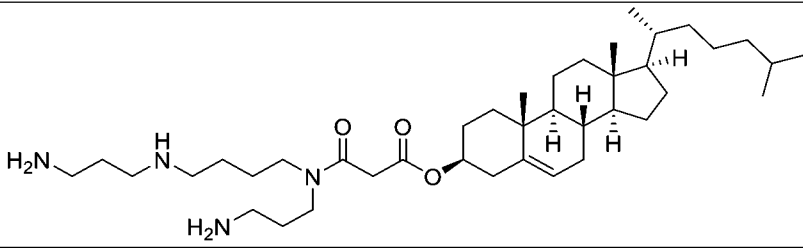
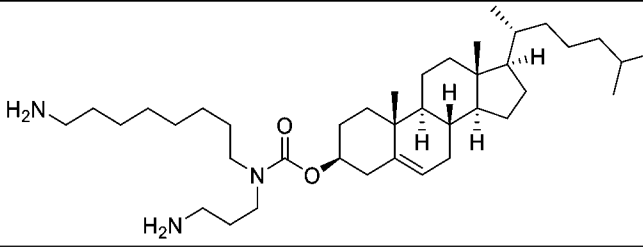
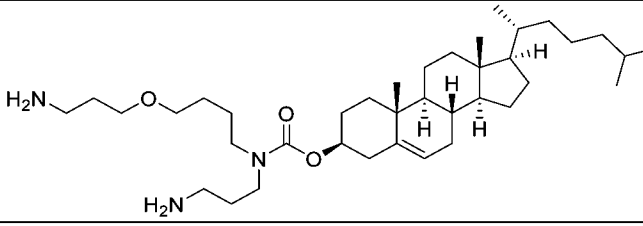
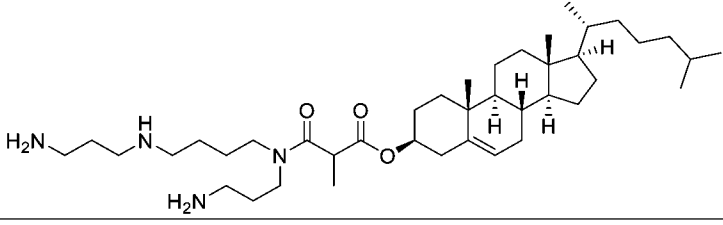
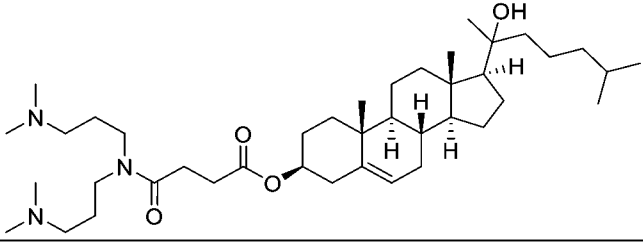
【0090】 在一些實施例中，式 A1 化合物選自式 A3-A15 之化合物：

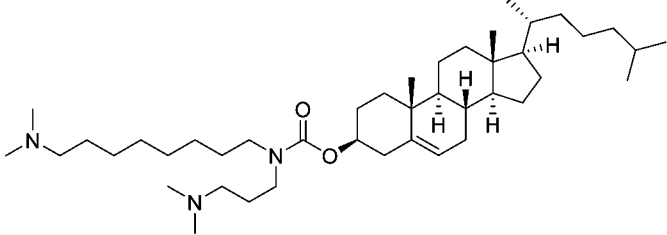
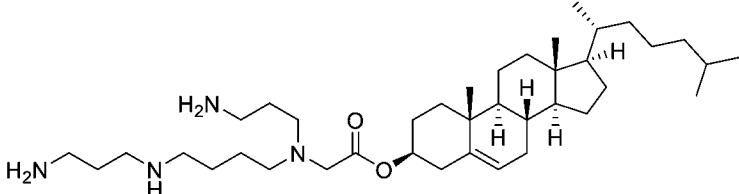
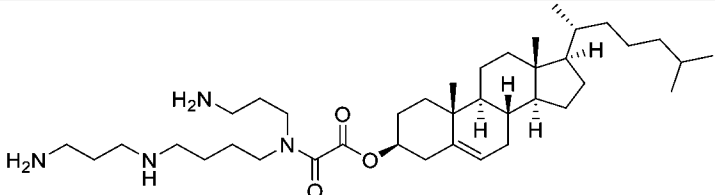
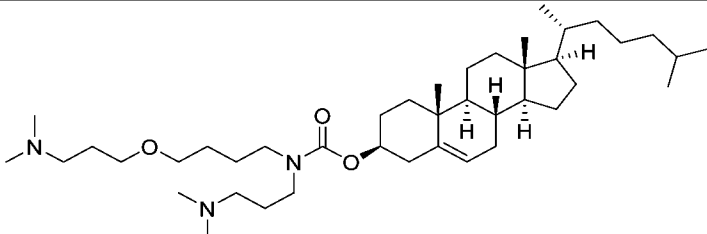
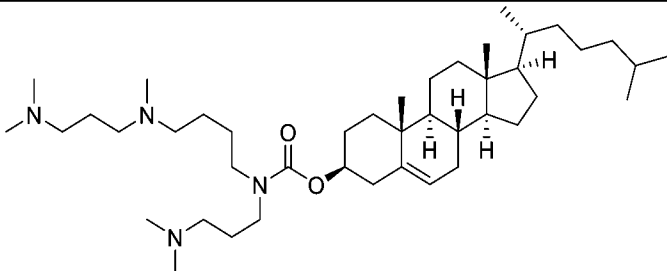
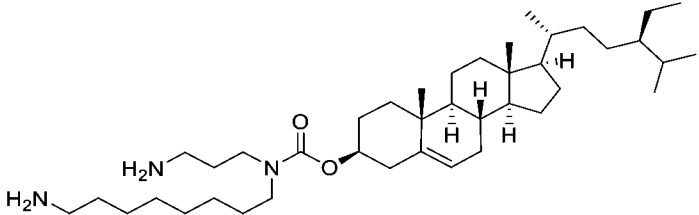
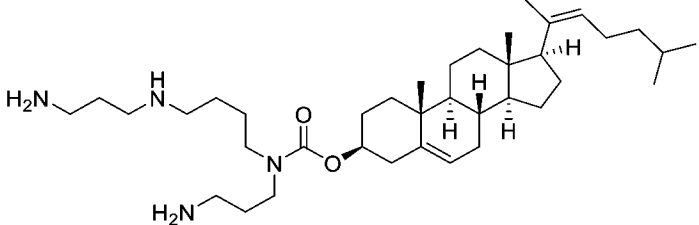
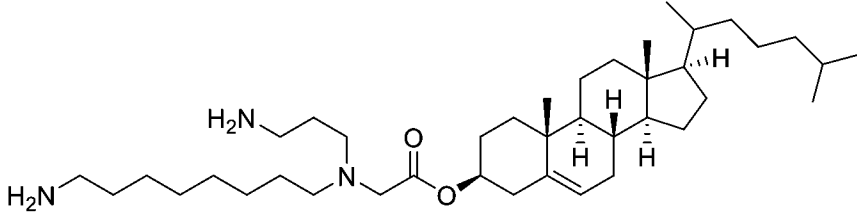




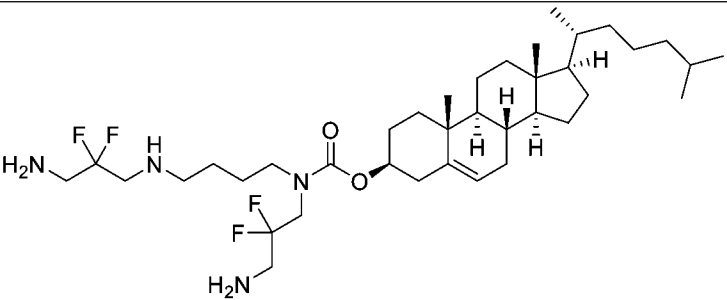
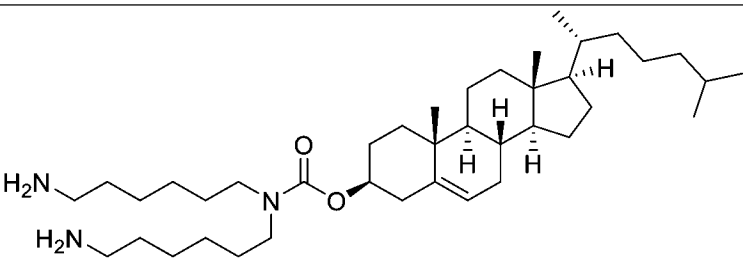
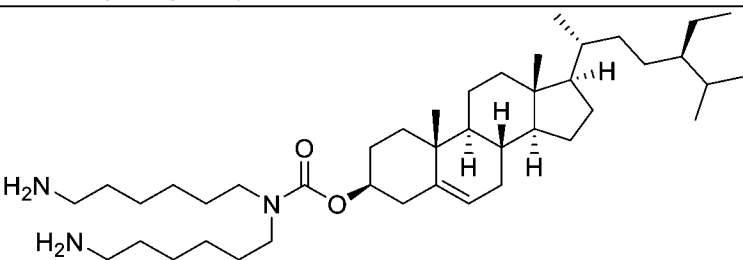
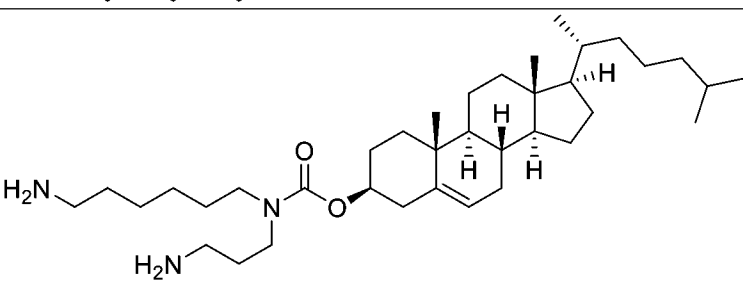
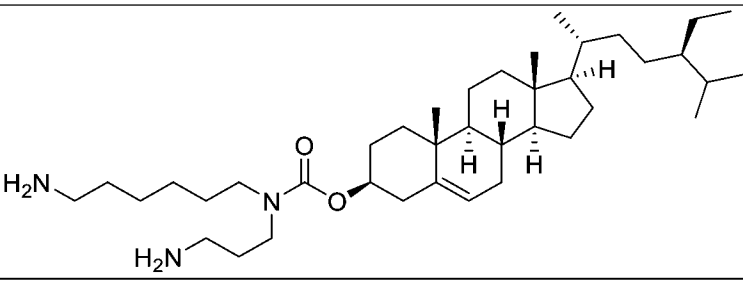
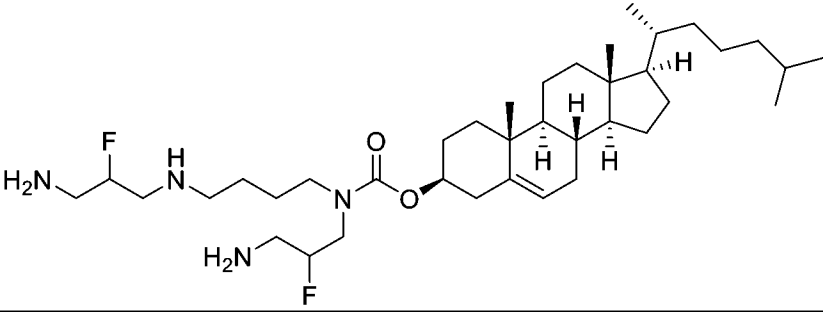
【0091】 在一些實施例中，式 A1 化合物選自：

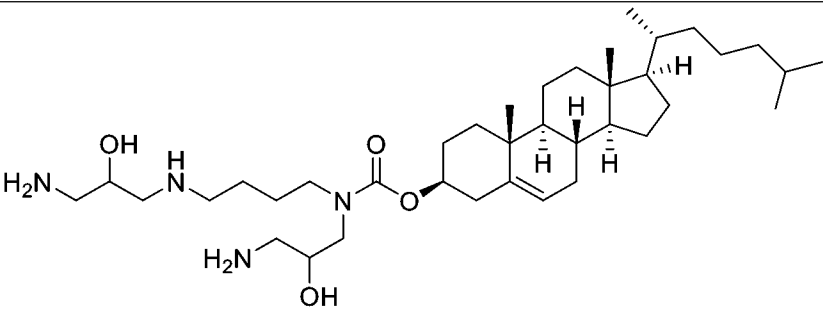
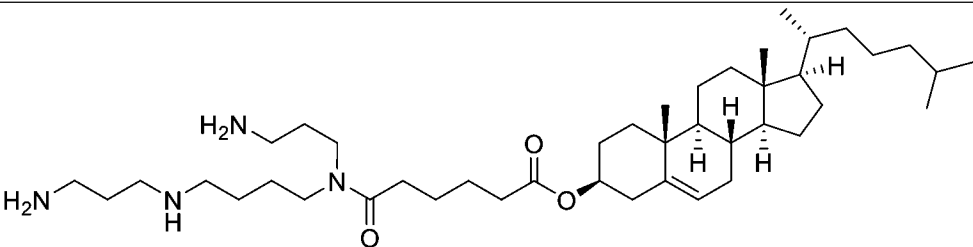
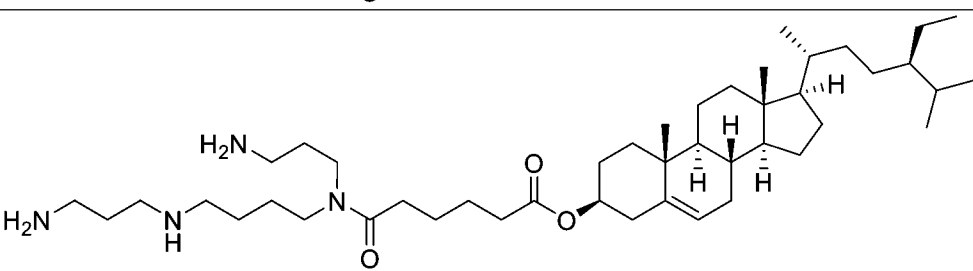
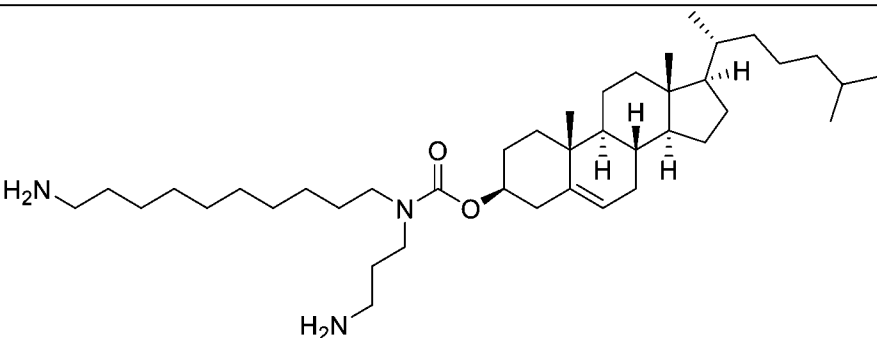
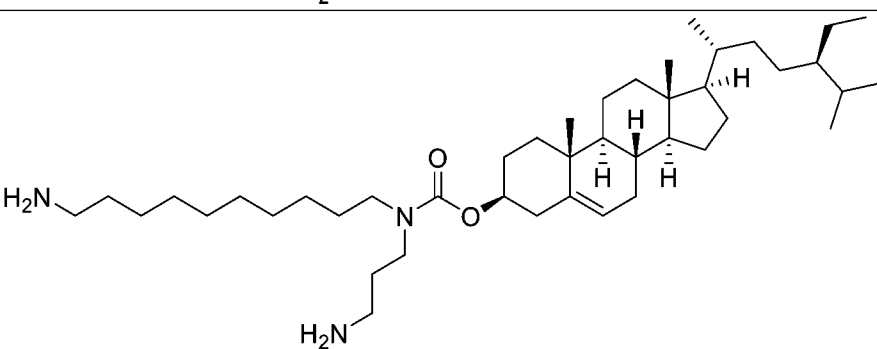
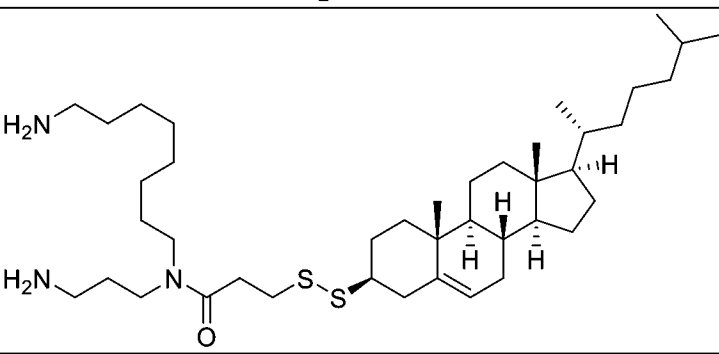
編號	結構
SA50	
SA51	

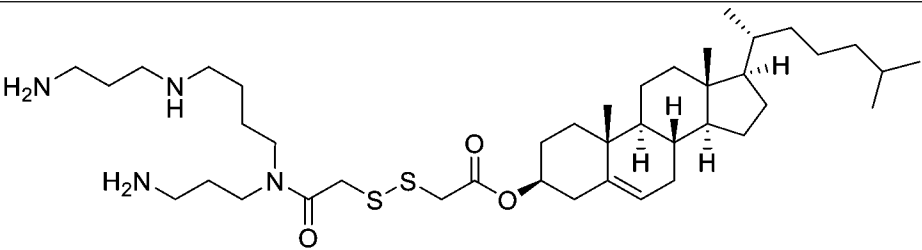
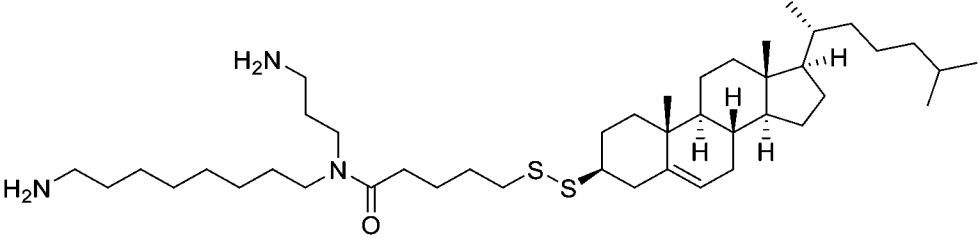
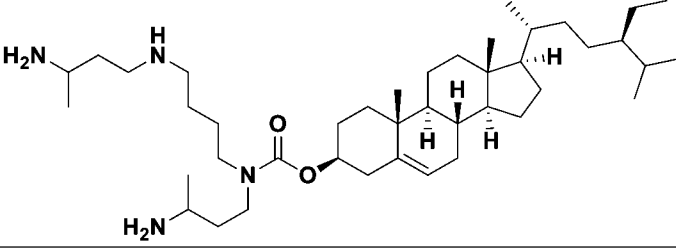
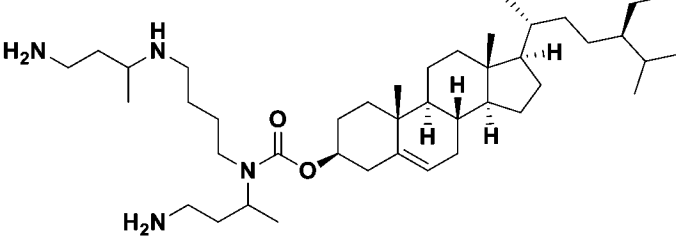
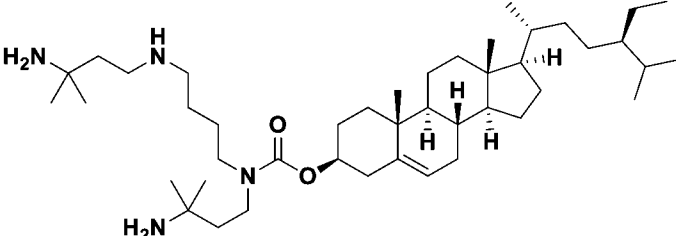
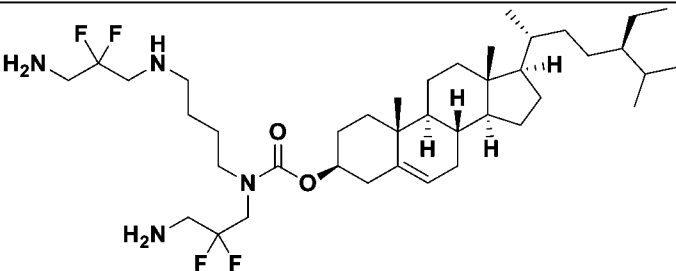
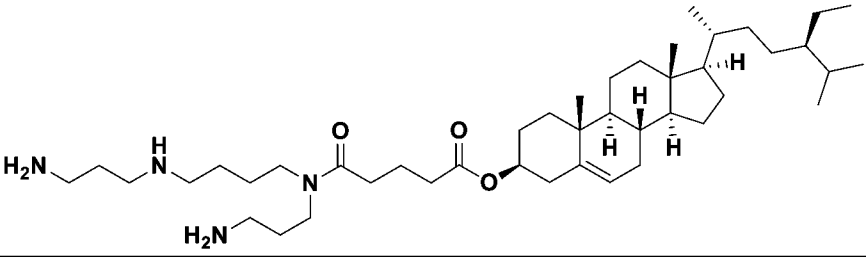
SA56	
SA57	
SA58	
SA59	
SA60	
SA61	
SA62	
SA63	

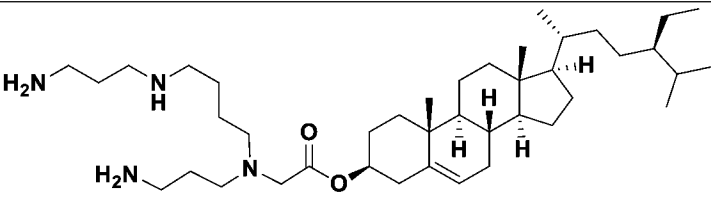
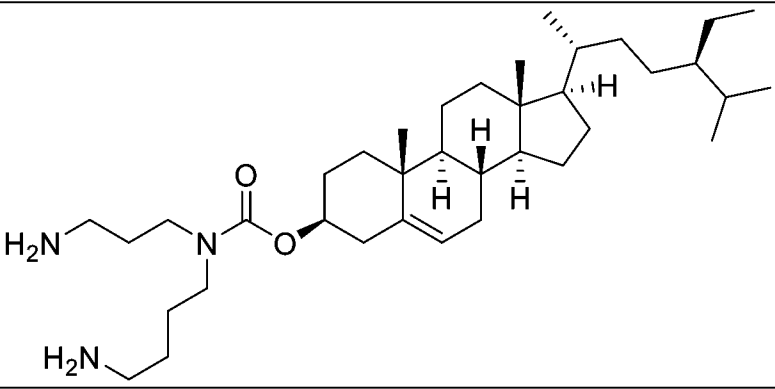
SA64	
SA65	
SA66	
SA67	
SA68	
SA69	
SA70	
SA71	

SA72	
SA73	
SA74	
SA75	
SA76	
SA77	
SA78	

SA79	
SA81	
SA82	
SA83	
SA84	
SA87	

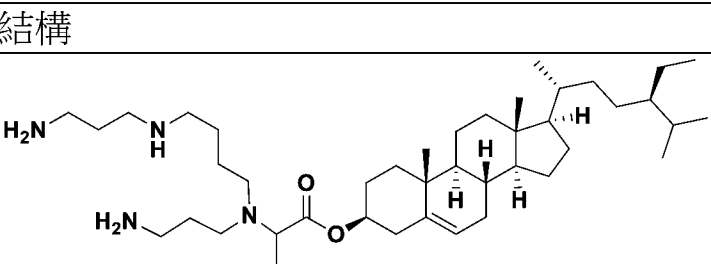
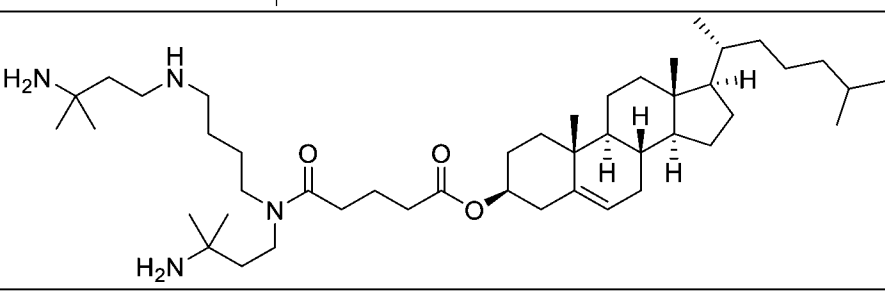
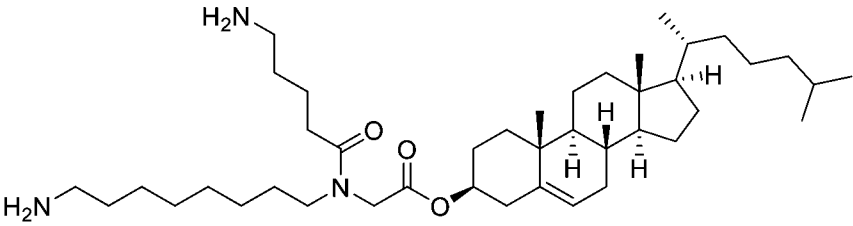
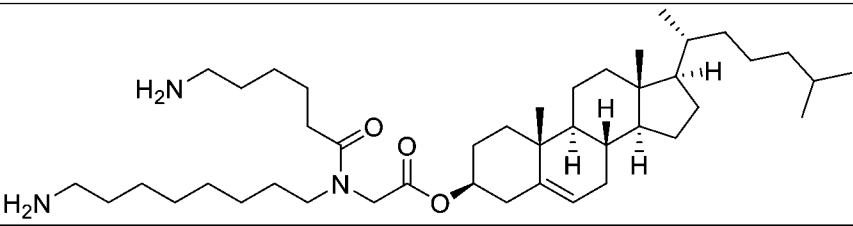
SA88	
SA89	
SA90	
SA95	
SA96	
SA97	

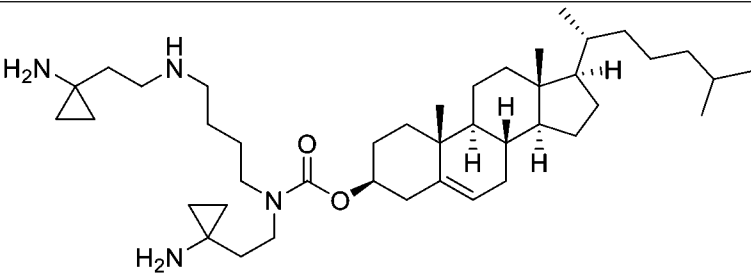
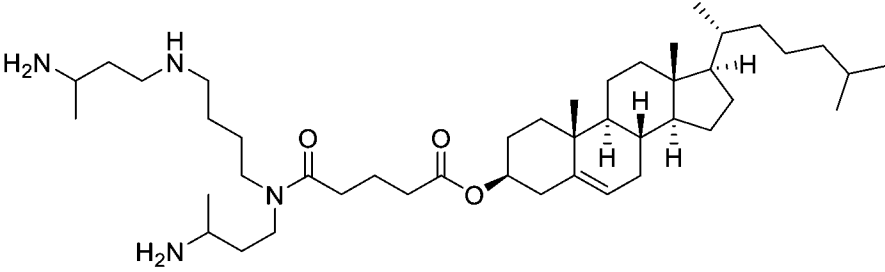
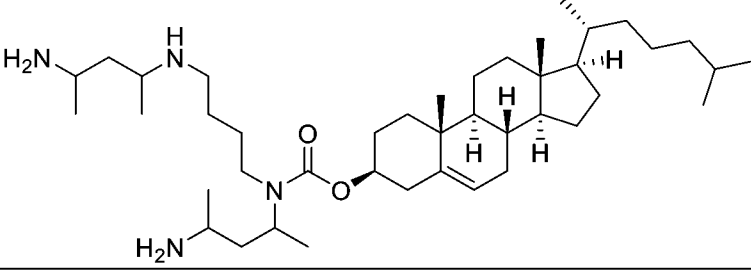
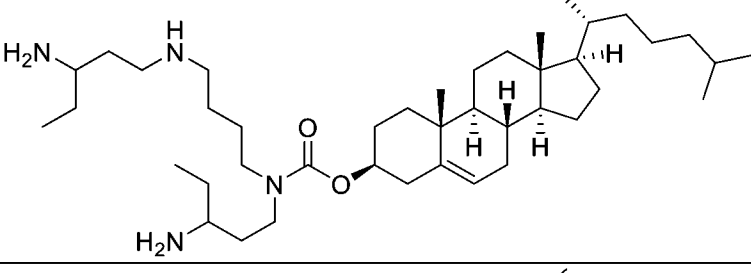
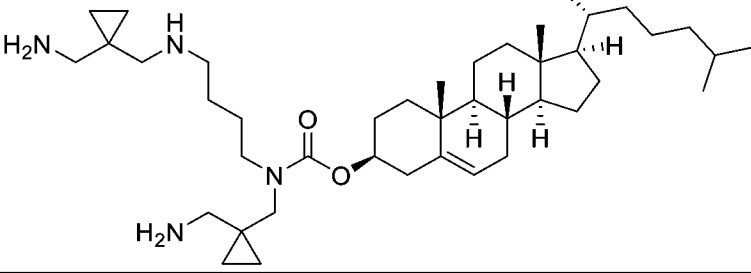
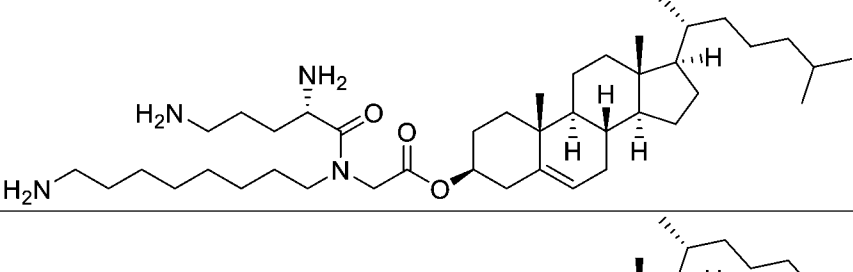
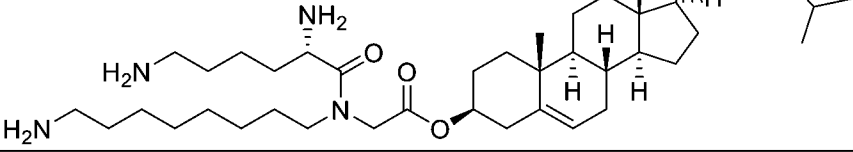
SA98	
SA110	
SA111	
SA113	
SA114	
SA116	
SA117	

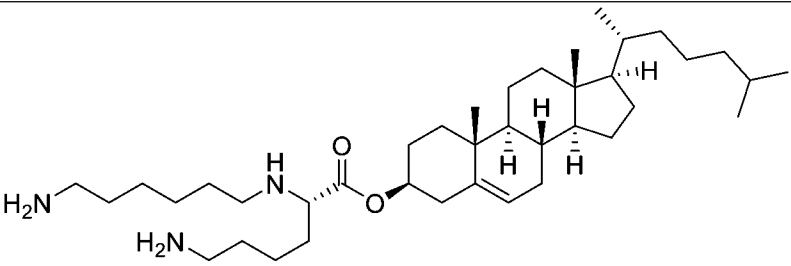
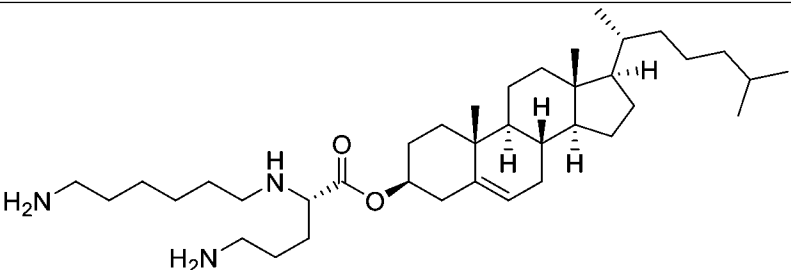
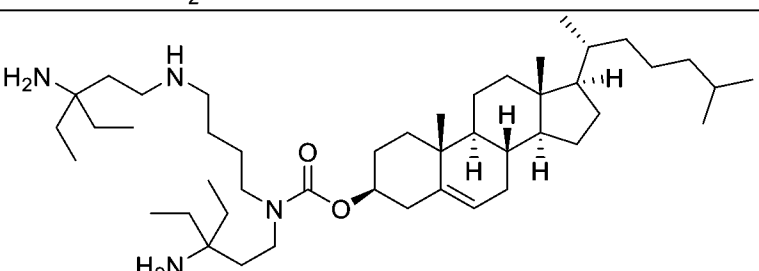
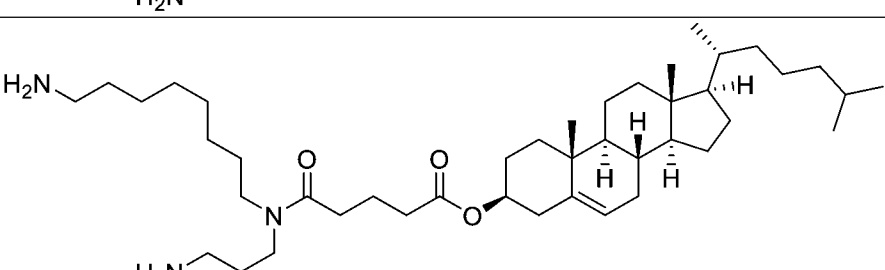
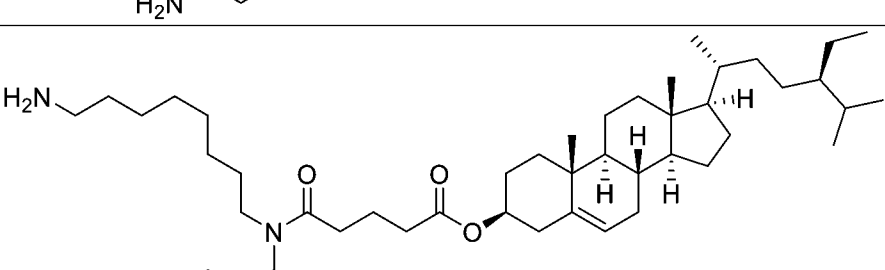
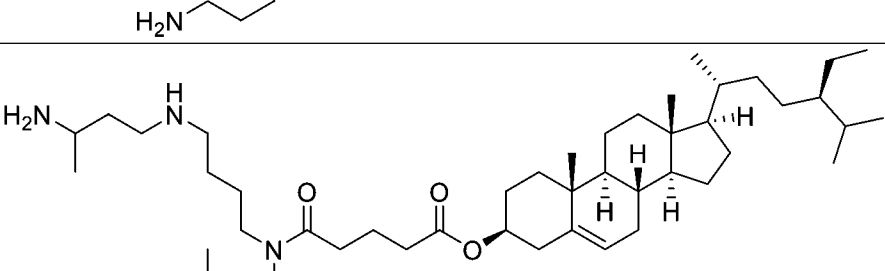
SA119	
SA120	

或上文所提及任一者之鹽。

【0092】 在一些實施例中，式 A1 化合物選自：

編號	結構
SA118	
SA121	
SA122	
SA123	

SA124	
SA125	
SA126	
SA127	
SA128	
SA129	
SA130	

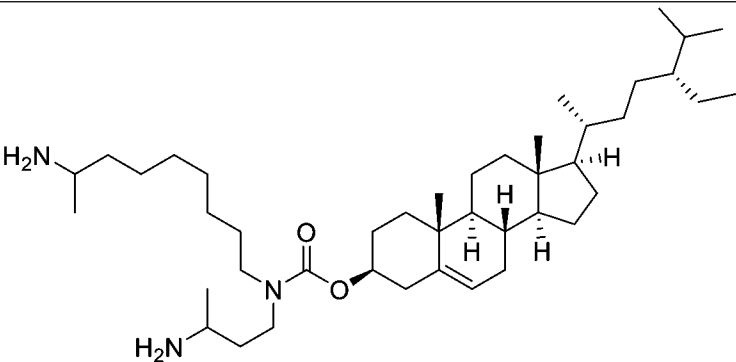
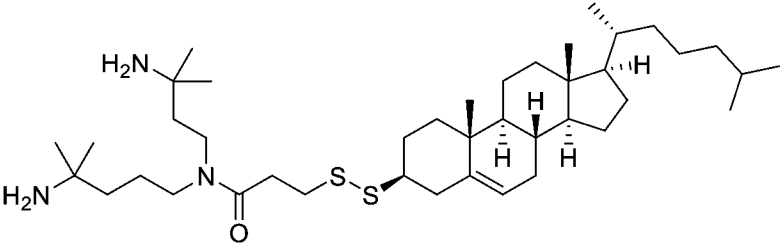
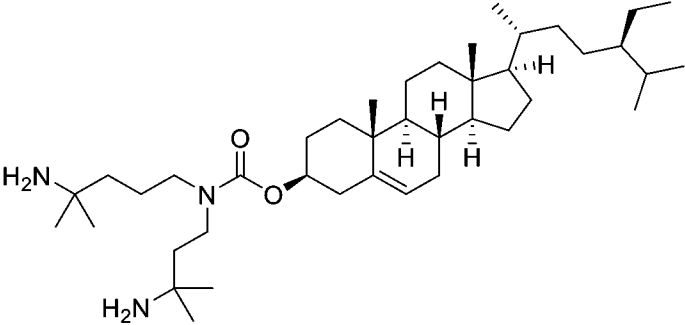
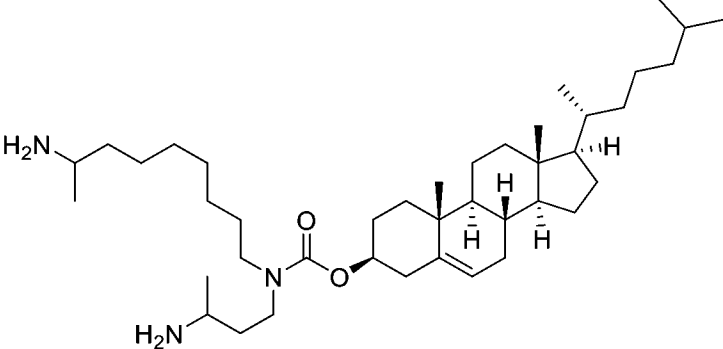
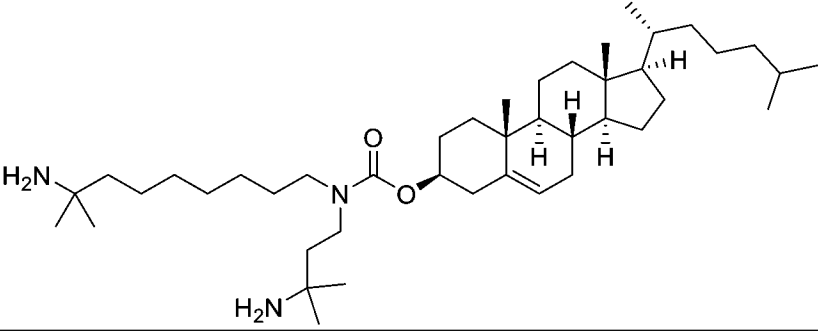
SA131	
SA132	
SA133	
SA134	
SA135	
SA136	

SA137	
SA138	

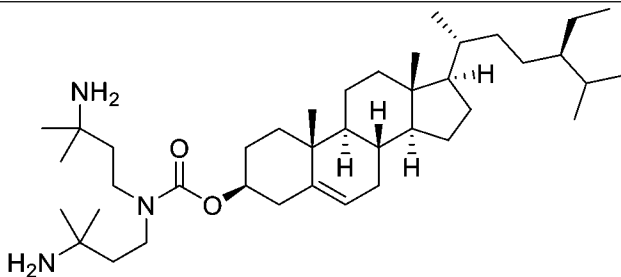
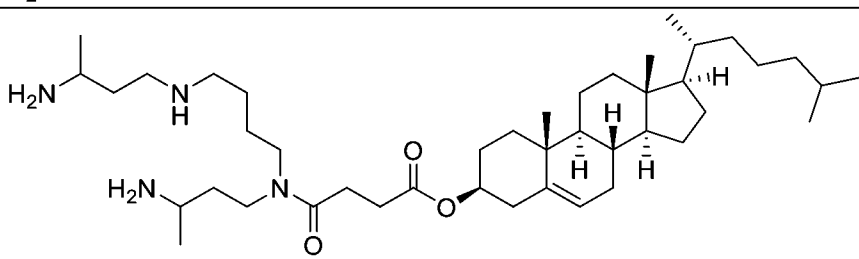
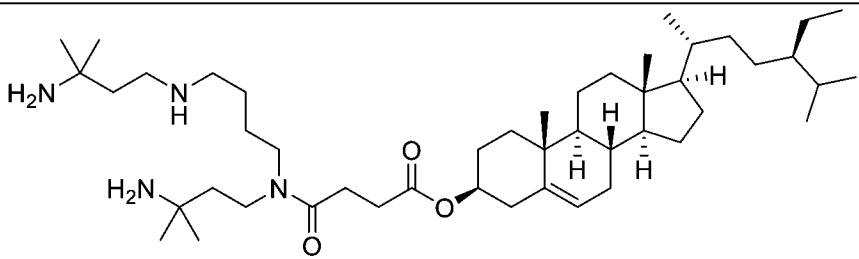
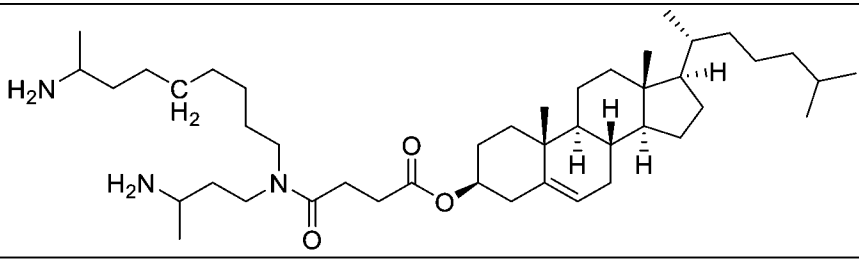
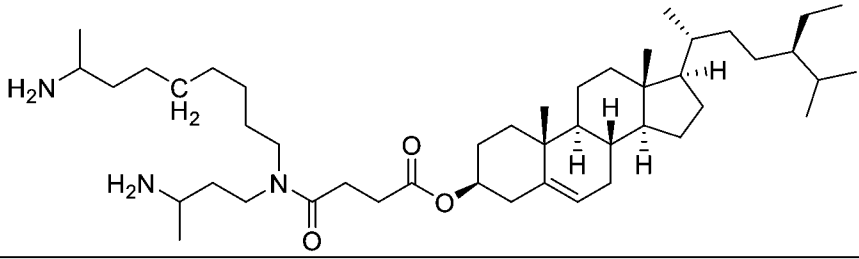
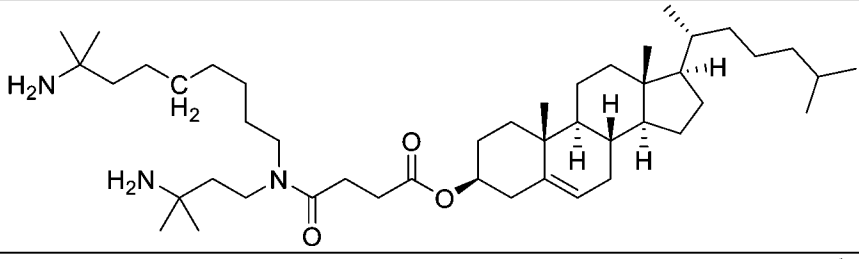
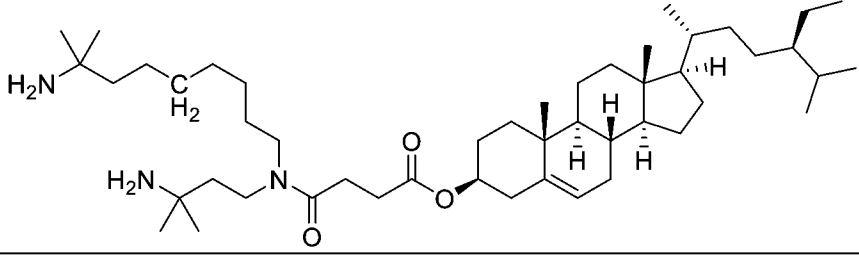
或上文所提及任一者之鹽。

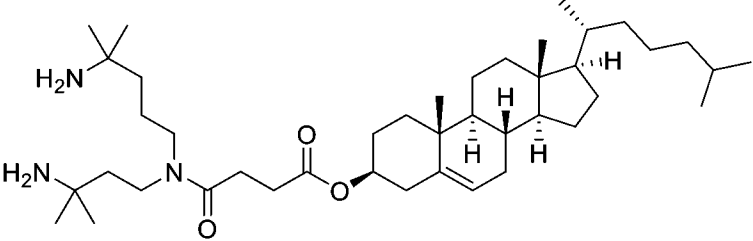
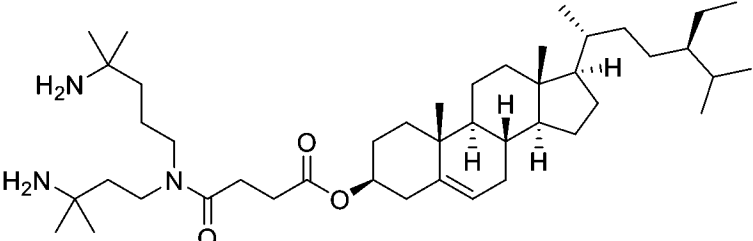
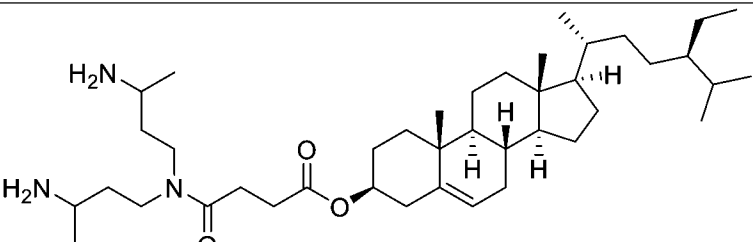
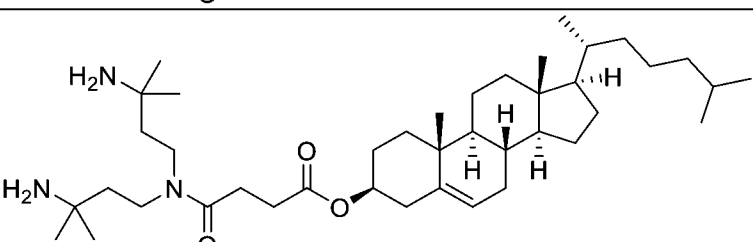
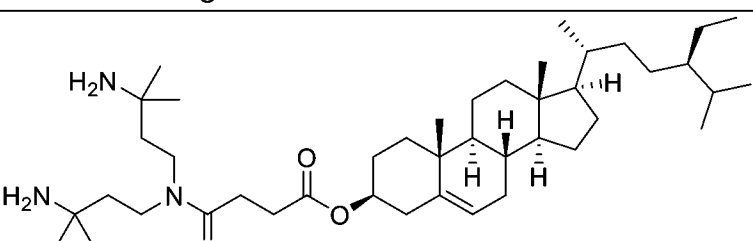
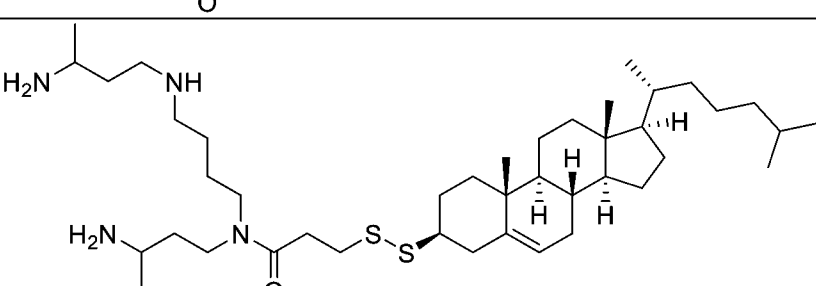
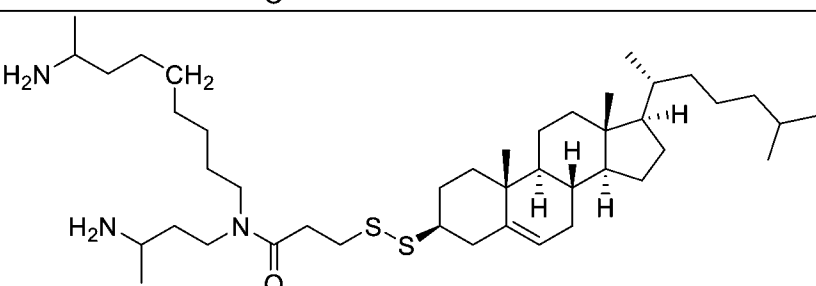
【0093】 在一些實施例中，式 A1 化合物選自：

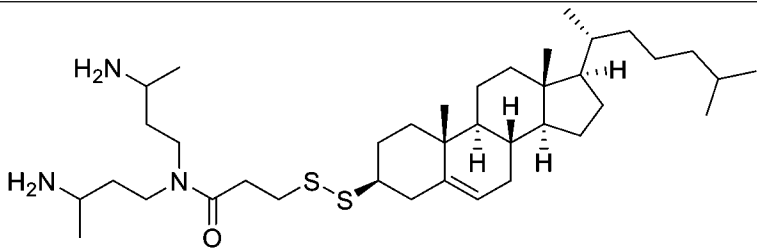
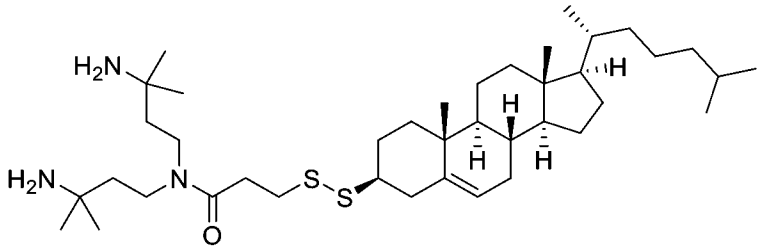
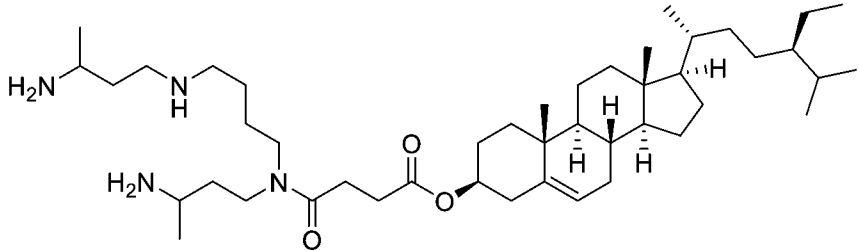
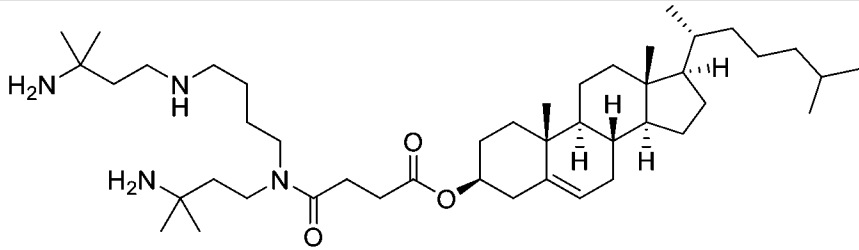
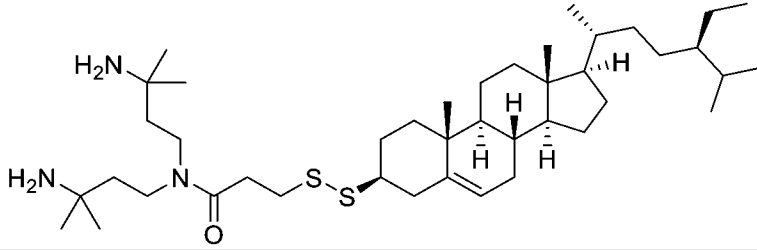
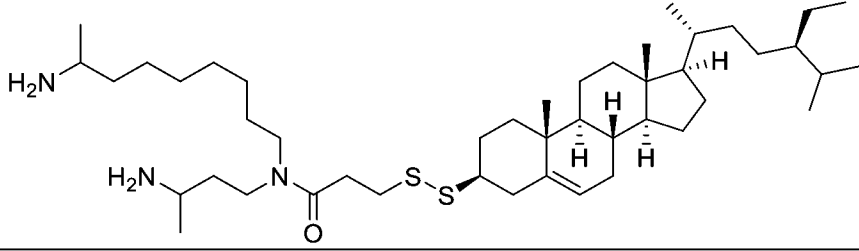
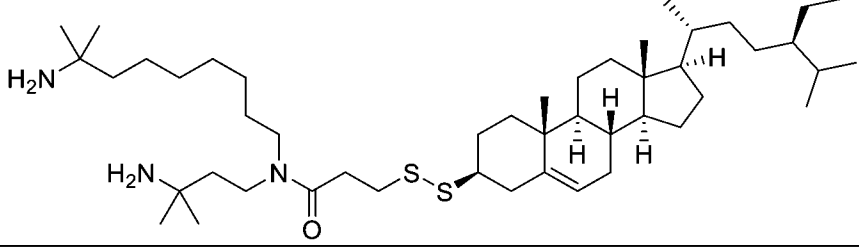
編號	結構
SA139	
SA141	
SA142	

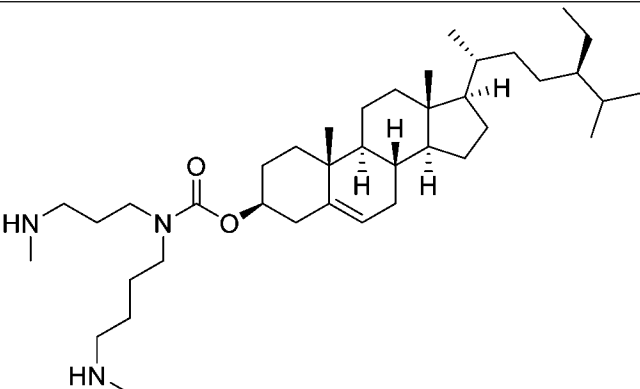
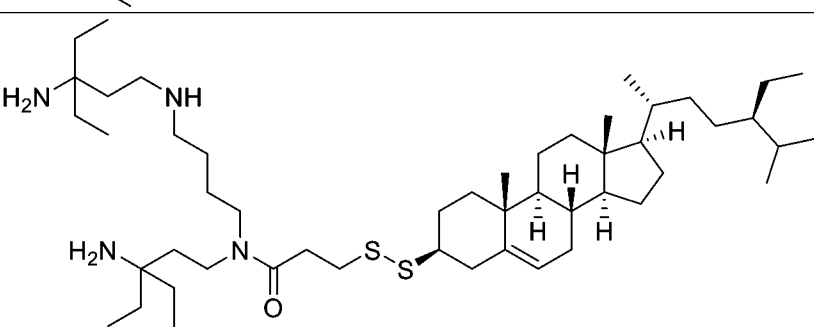
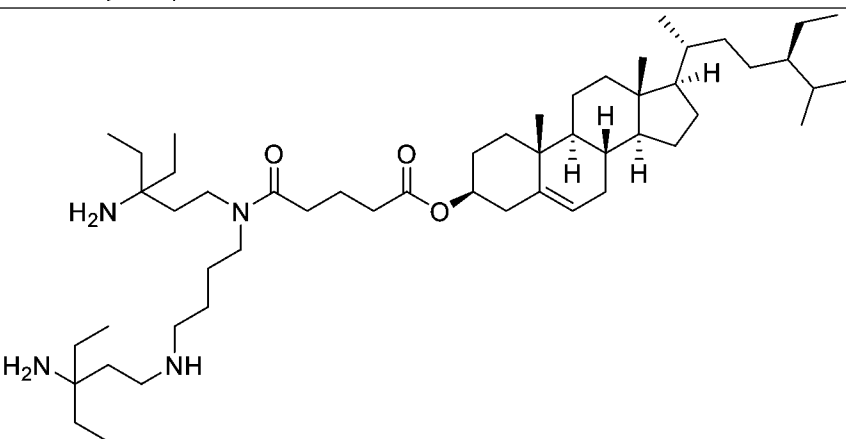
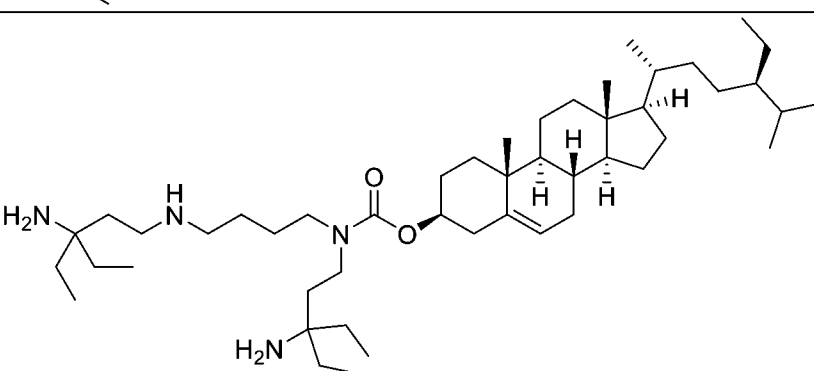
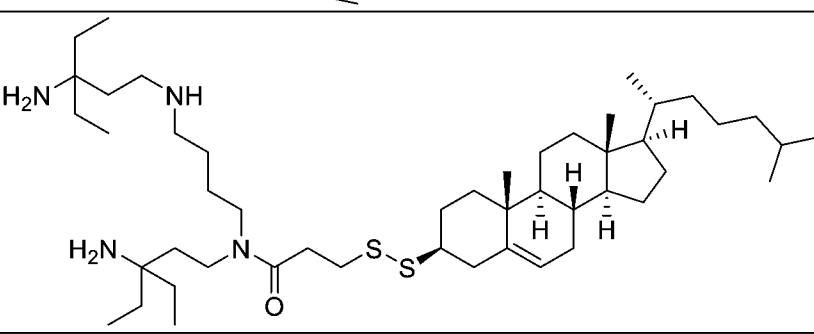
SA144	
SA145	
SA149	
SA151	
SA152	

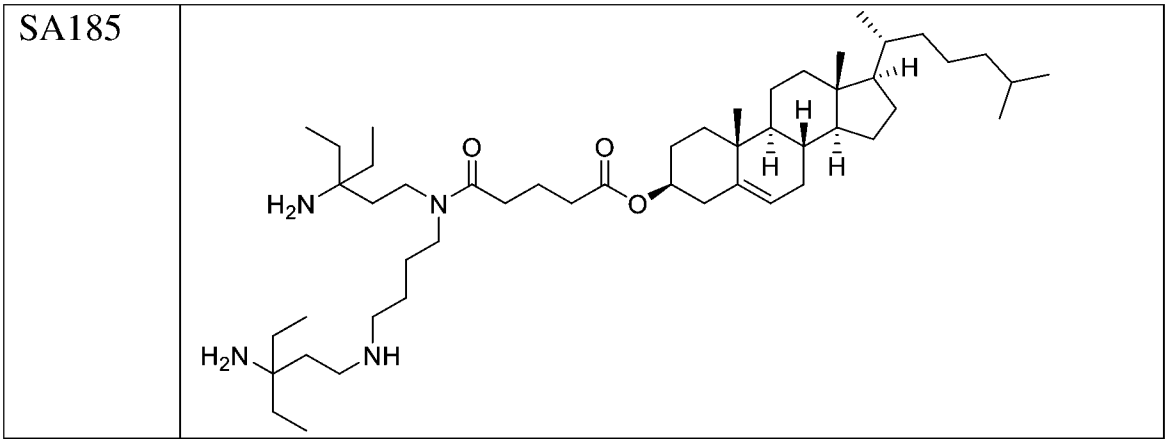
SA153	
SA154	
SA155	
SA156	
SA157	
SA158	

SA159	
SA160	
SA161	
SA162	
SA163	
SA164	
SA165	

SA166	
SA167	
SA168	
SA169	
SA170	
SA171	
SA172	

SA173	
SA174	
SA175	
SA176	
SA177	
SA178	
SA179	

SA180	
SA181	
SA182	
SA183	
SA184	



或上文所提及任一者之鹽。

【0094】 應瞭解，為清楚起見，在單獨實施例之上下文中闡述之本文所述之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反，為簡便起見，在單一實施例之上下文中闡述之本文所述之各種特徵亦可單獨或以任何適宜子組合提供。

脂質奈米粒子組合物

【0095】 進一步提供脂質奈米粒子(LNP)組合物，其包含本文所揭示之脂質胺，例如式 A1 之脂質胺。在一些實施例中，除脂質胺外，脂質奈米粒子組合物進一步包含可離子化脂質、磷脂、結構脂質及 PEG 脂質中之至少一者。在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物之脂質奈米粒子負載有酬載。在一些實施例中，脂質胺主要佈置在脂質奈米粒子組合物之脂質奈米粒子之外表面上。在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物在生理 pH 下具有大於中性之 ζ 電位。

【0096】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物包含：

- (i) 可離子化脂質，
- (ii) 磷脂，
- (iii) 結構脂質，
- (iv) 視情況選用之 PEG 脂質，
- (v) 視情況選用之用於遞送至細胞中之酬載，及
- (vi) 如本文所揭示之脂質胺，例如式 A1 之脂質胺。

【0097】 脂質奈米粒子組合物可進一步包含其他組分，包括(但不限於)輔助脂質、穩定劑、鹽、緩衝劑及溶劑。輔助脂質係非陽離子脂質。輔助脂質可包含至少 8 個碳及至少一個極性頭基部分之至少一條脂肪酸鏈。在一些實施例中，脂質奈米粒子核心在中性 pH 下具有中性電荷。

【0098】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物中脂質胺對酬載之重量比係約 0.1:1 至約 15:1、約 0.2:1 至約 10:1、約 1:1 至約 10:1、約 1:1 至約 8:1、約 1:1 至約 7:1、約 1:1 至約 6:1、約 1:1 至約 5:1、約 1:1 至約 4:1、或約 1.25:1 至約 3.75:1。在一些實施例中，脂質胺對酬載之重量比係約 1.25:1、約 2.5:1 或約 3.75:1。在一些實施例中，脂質胺對酬載之莫耳比係約 0.1:1 至約 20:1、約 1.5:1 至約 10:1、約 1.5:1 至約 9:1、約 1.5:1 至約 8:1、約 1.5:1 至約 7:1、約 1.5:1 至約 6:1、或約 1.5:1 至約 5:1。在一些實施例中，脂質胺對酬載之莫耳比係約 1.5:1、約 2:1、約 3:1、約 4:1 或約 5:1。

【0099】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物表徵為具有約 5 mV 至約 20 mV 之 ζ 電位。在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物具有約 5 mV 至約 15 mV 之 ζ 電位。在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物具有約 5 mV 至約 10 mV 之 ζ 電位。 ζ 電位量測膠質分散液之表面電荷。 ζ 電位之大小指示分散液中相鄰的類似帶電粒子之間的靜電排斥程度。 ζ 電位可在 Wyatt Technologies Mobius ζ 電位儀器上量測。此儀器藉由「大規模平行相位分析光散射(Massively Parallel Phase Analysis Light Scattering)」或 MP-PALS 之原理來表徵遷移率及 ζ 電位。與僅使用一個偵測角且需要較高操作電壓之 ISO 方法 13099-1:2012 相比，此量測更靈敏且誘導更小之應力。在一些實施例中，使用採用 MP-PALS 原理之儀器來量測本文所述空脂質奈米粒子組合物脂質之 ζ 電位。 ζ 電位可在 Malvern Zetasizer (Nano ZS)上量測。

【0100】 在一些實施例中，大於約 80%、大於約 90%或大於約 95%之脂質胺

在脂質奈米粒子組合物之脂質奈米粒子表面上。

【0101】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物具有小於約 0.4、小於約 0.3 或小於約 0.2 之多分散性值。在一些實施例中，LNP 具有約 0.1 至約 1、約 0.1 至約 0.5、或約 0.1 至約 0.3 之多分散性值。

【0102】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物之脂質奈米粒子具有約 40 nm 至約 150 nm、約 50 nm 至約 100 nm、約 60 nm 至約 120 nm、約 60 nm 至約 100 nm、或約 60 nm 至約 80 nm 之平均直徑。

【0103】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物之脂質奈米粒子之 laurdan 之總體極化大於或等於約 0.6。在一些實施例中，LNP 具有大於約 6 nm 或大於約 7 nm 之 d-間距。

【0104】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物之至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%、至少約 95% 之脂質奈米粒子具有大於臨限極化水準之表面流動性值。

可離子化脂質

【0105】 如本文所用之術語「可離子化脂質」具有其在此項技術中之普通含義且可指包含一或多個帶電部分之脂質。在一些實施例中，可離子化脂質可帶正電或帶負電。舉例而言，可離子化脂質可在較低 pH 下帶正電，在該情形下其可稱為「陽離子脂質」。在某些實施例中，可離子化脂質分子可包含胺基，且可稱為可離子化胺基脂質。如本文所用之「帶電部分」係攜帶形式電荷(例如單價(+1 或-1)、二價(+2 或-2)、三價(+3 或-3)等)之化學部分。帶電部分可為陰離子(即帶負電)或陽離子(即帶正電)。帶正電部分之實例包括胺基(例如一級胺、二級胺及/或三級胺)、銨基、吡啶鎘基、胍基及咪唑鎘基。在具體實施例中，帶電部分包含胺基。帶負電基團或其前體之實例包括羧酸根基團、磺酸根基團、硫酸根基團、膦酸根基團、磷酸根基團、羥基及諸如此類。在一些情形下，帶電部分之電荷可

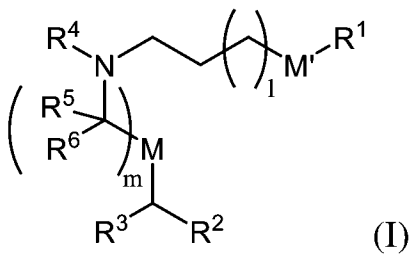
隨著環境條件而變化，例如 pH 之變化可改變部分之電荷，及/或導致部分變得帶電或不帶電。一般而言，可視需要選擇分子之電荷密度。

【0106】 應理解，術語「帶電」或「帶電部分」並不指分子上之「部分負電荷」或「部分正電荷」。術語「部分負電荷」及「部分正電荷」在此項技術中係以其普通含義給出。當官能基包含鍵(該鍵變得極化，使得電子密度拉向鍵之一個原子，從而在原子上產生部分負電荷)時，可產生「部分負電荷」。一般而言，熟習此項技術者將認識到可以此方式變得極化之鍵。

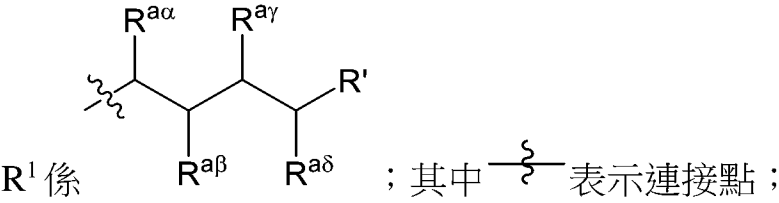
【0107】 在一些實施例中，LNP 包含約 30 mol%至約 60 mol%、約 35 mol%至約 55 mol%、約 40 mol%至約 50 mol%、或約 45 mol%至約 50 mol%之可離子化脂質。

【0108】 在一些實施例中，可離子化脂質係可離子化胺基脂質。在一個實施例中，可離子化胺基脂質可具有經由連接體結構聯結之帶正電親水頭部及疏水尾部。

【0109】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：



其中 $\text{---}\text{S}\text{---}$ 表示連接點，

m 選自 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13。

$$\begin{array}{c} R^{\alpha\alpha} \quad R^{\alpha\gamma} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} R^{\beta} \\ | \\ \text{---} \end{array}$$

每一 R^6 係 H ;

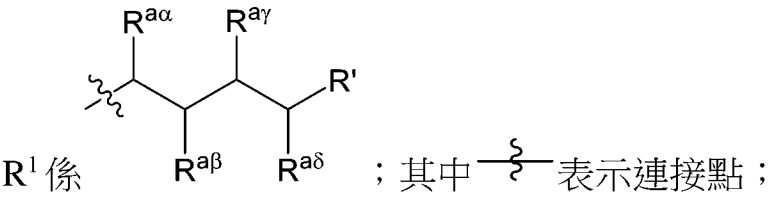
M 及 M'各自係-C(O)O-；

R'係 C₁₋₁₂ 烷基；

l 係 5；且

m 係 7。

【0111】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，其中：



R^{aα}、R^{aβ}、R^{aγ}及 R^{aδ}各自係 H；

R²及 R³各自係 C₁₋₁₄ 烷基；

R⁴係-(CH₂)_nOH；

n 係 2；

每一 R⁵係 H；

每一 R⁶係 H；

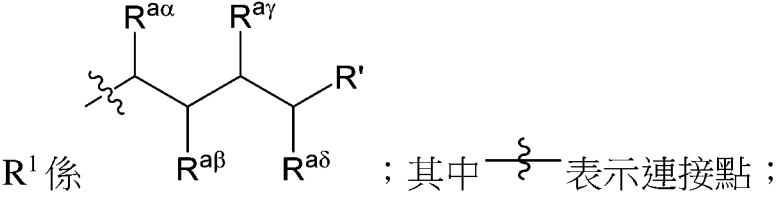
M 及 M'各自係-C(O)O-；

R'係 C₁₋₁₂ 烷基；

l 係 3；且

m 係 7。

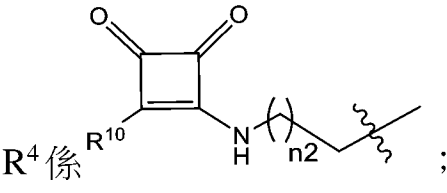
【0112】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，其中：



R^{aα}係 C₂₋₁₂ 烷基；

$R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自係 H；

R^2 及 R^3 各自係 C_{1-14} 烷基；



R^{10} 係-NH(C_{1-6} 烷基)；

n_2 係 2；

每一 R^5 係 H；

每一 R^6 係 H；

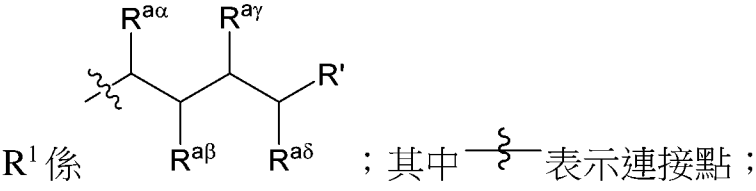
M 及 M' 各自係-C(O)O-；

R' 係 C_{1-12} 烷基；

l 係 5；且

m 係 7。

【0113】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，其中：



$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自係 H；

$R^{a\gamma}$ 係 C_{2-12} 烷基；

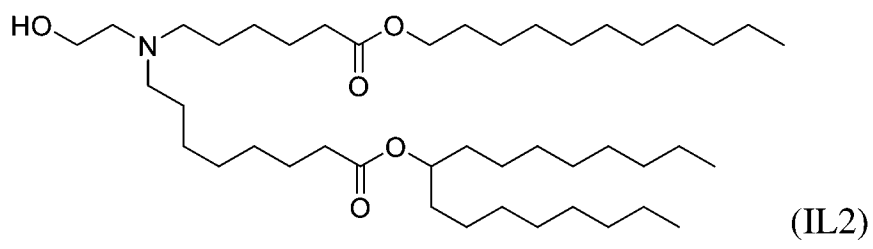
R^2 及 R^3 各自係 C_{1-14} 烷基；

R^4 係-(CH₂)_nOH；

n 係 2；

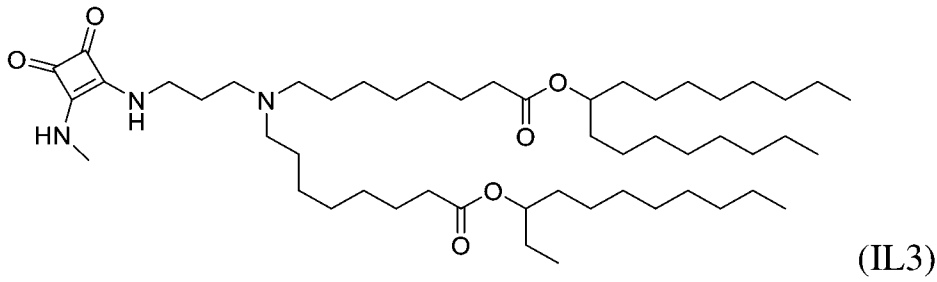
每一 R^5 係 H；

每一 R^6 係 H；



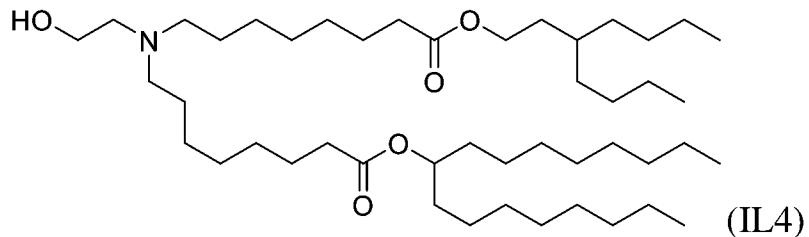
或其 N-氧化物或鹽。

【0117】 在一些實施例中，可離子化脂質係以下化合物：



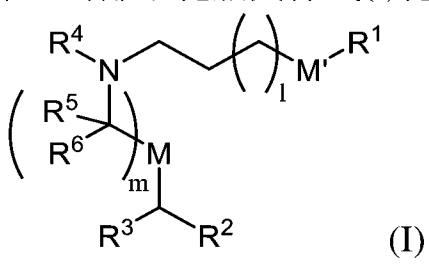
或其 N-氧化物或鹽。

【0118】 在一些實施例中，可離子化脂質係以下化合物：



或其 N-氧化物或鹽。

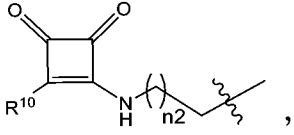
【0119】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R^1 係：；其中 表示連接點；
 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自獨立地選自 H、 C_{2-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基；
 R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{1-14} 烷基及 C_{2-14} 烯基；

R⁴選自-(CH₂)_nOH 及



其中  表示連接點；

其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

其中 R¹⁰ 係 N(R)₂；

其中每一 R 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

其中 n₂ 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10；

每一 R⁵ 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

每一 R⁶ 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

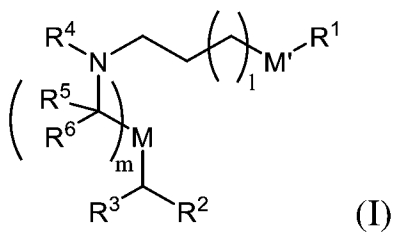
M 及 M' 各自獨立地選自 -C(O)O- 及 -OC(O)-；

R' 係 C₁₋₁₂ 烷基或 C₂₋₁₂ 烯基；

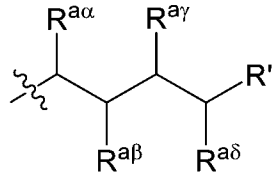
l 選自 1、2、3、4 及 5；且

m 選自 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13。

【0120】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：



R¹ 係：  表示連接點；

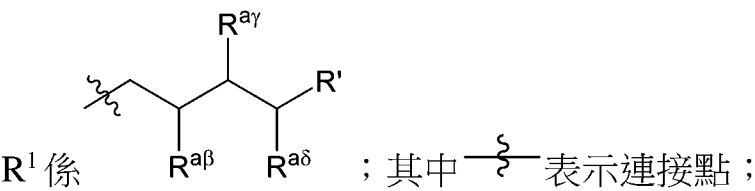
R^α、R^β、R^γ 及 R^δ 各自獨立地選自 H、C₂₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₁₋₁₄ 烷基及 C₂₋₁₄ 烯基；

R⁴ 係-(CH₂)_nOH，其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

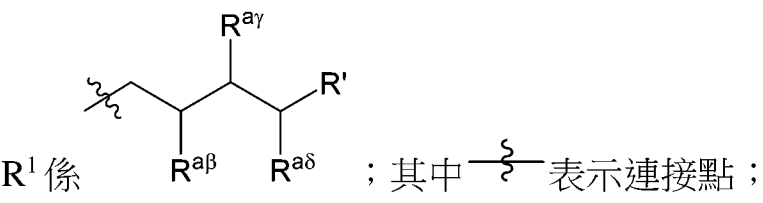
每一 R^5 獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基及 H ；
每一 R^6 獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基及 H ；
M 及 M' 各自獨立地選自 -C(O)O- 及 -OC(O)- ；
 R' 係 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基 ；
l 選自 1、2、3、4 及 5 ；且
m 選自 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 。

【0121】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，
其中：



$R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自係 H ；
 R^2 及 R^3 各自係 C_{1-14} 烷基 ；
 R^4 係 $-(CH_2)_nOH$ ；
n 係 2 ；
每一 R^5 係 H ；
每一 R^6 係 H ；
M 及 M' 各自係 -C(O)O- ；
 R' 係 C_{1-12} 烷基 ；
l 係 5 ；且
m 係 7 。

【0122】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，
其中：



$R^{\alpha\beta}$ 、 $R^{\alpha\gamma}$ 及 $R^{\alpha\delta}$ 各自係 H；

R^2 及 R^3 各自係 C_{1-14} 烷基；

R^4 係 $-(CH_2)_nOH$ ；

n 係 2；

每一 R^5 係 H；

每一 R^6 係 H；

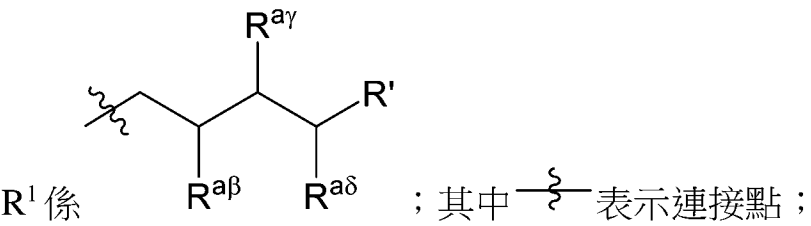
M 及 M' 各自係 $-C(O)O^-$ ；

R' 係 C_{1-12} 烷基；

l 係 3；且

m 係 7。

【0123】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物或其 N-氧化物或鹽，其中：



$R^{\alpha\beta}$ 及 $R^{\alpha\delta}$ 各自係 H；

$R^{\alpha\gamma}$ 係 C_{2-12} 烷基；

R^2 及 R^3 各自係 C_{1-14} 烷基；

R^4 係 $-(CH_2)_nOH$ ；

n 係 2；

每一 R^5 係 H；

每一 R^6 係 H；

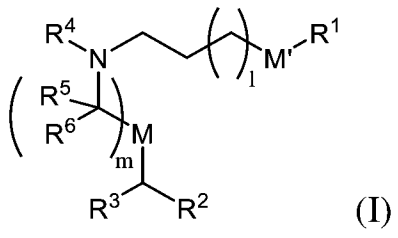
M 及 M'各自係-C(O)O-；

R'係 C₁₋₁₂烷基；

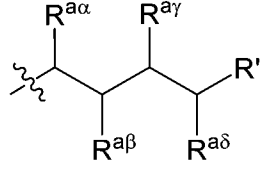
l 係 5；且

m 係 7。

【0124】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(I)化合物：



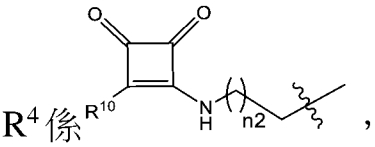
或其 N-氧化物或鹽，其中：



R¹ 係：
；其中  表示連接點；

R^{aα}、R^{aβ}、R^{aγ}及 R^{aδ}各自獨立地選自 H、C₂₋₁₂烷基及 C₂₋₁₂烯基；

R²及 R³各自獨立地選自 C₁₋₁₄烷基及 C₂₋₁₄烯基；



其中  表示連接點；

其中 R¹⁰係 N(R)₂；

其中每一 R 獨立地選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₃烯基及 H；

其中 n₂ 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10；

每一 R⁵獨立地選自 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基及 H；

每一 R⁶獨立地選自 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基及 H；

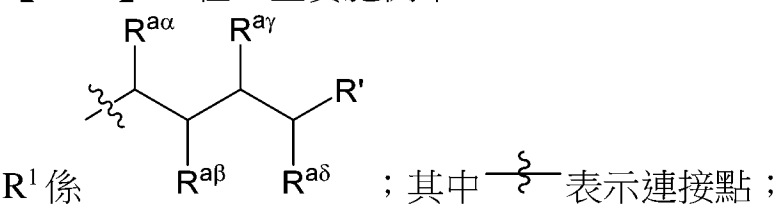
M 及 M'各自獨立地選自-C(O)O-及-OC(O)-；

R'係 C₁₋₁₂烷基或 C₂₋₁₂烯基；

l 選自 1、2、3、4 及 5；且

m 選自 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13。

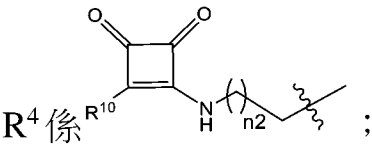
【0125】 在一些實施例中：



R^{αβ}、R^{αγ} 及 R^{αδ} 各自係 H；

R^{αα} 係 C₂₋₁₂ 烷基；

R² 及 R³ 各自係 C₁₋₁₄ 烷基；



其中  表示連接點；

其中 R¹⁰ 係 NH(C₁₋₆ 烷基)；

其中 n₂ 係 2；

每一 R⁵ 係 H；

每一 R⁶ 係 H；

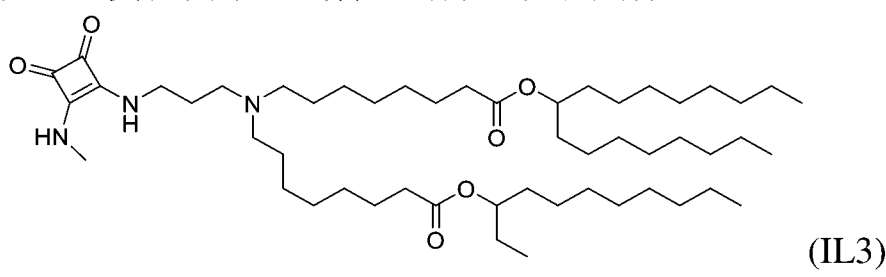
M 及 M' 各自係 -C(O)O-；

R' 係 C₁₋₁₂ 烷基；

l 係 5；且

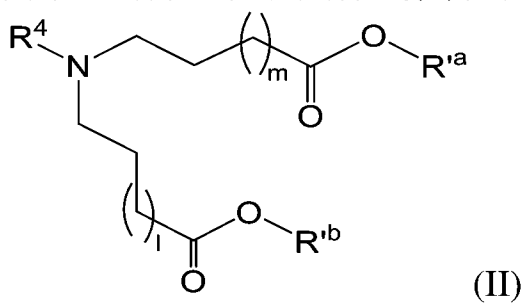
m 係 7。

【0126】 在一些實施例中，式(I)之可離子化脂質係：



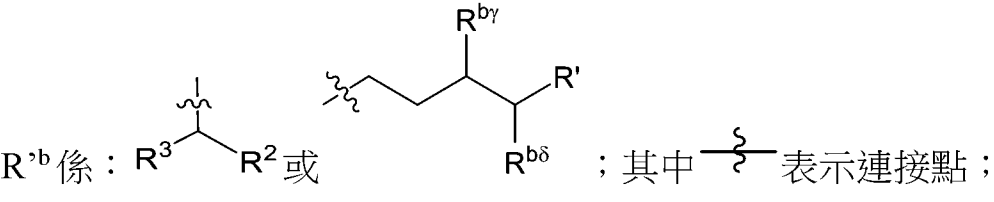
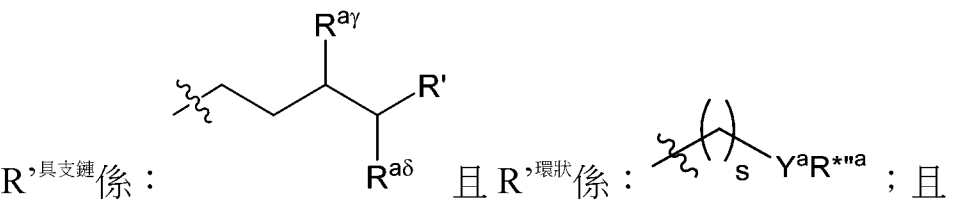
或其 N-氧化物或鹽。

【0127】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R'a 係 R'具支鏈或 R'環狀；其中

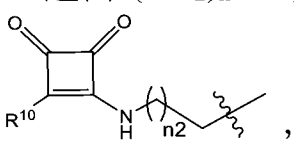


R^{ay} 及 R^{aδ} 各自獨立地選自 H、C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基，其中 R^{ay} 及 R^{aδ} 中之至少一者選自 C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R^{by} 及 R^{bδ} 各自獨立地選自 H、C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基，其中 R^{by} 及 R^{bδ} 中之至少一者選自 C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₁₋₁₄ 烷基及 C₂₋₁₄ 烯基；

R⁴ 選自 -(CH₂)_nOH 及



其中 表示連接點；

其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

其中 R¹⁰ 係 N(R)₂；

其中每一 R 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

其中 n_2 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10；

每一 R' 獨立地係 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

Y^a 係 C_{3-6} 碳環；

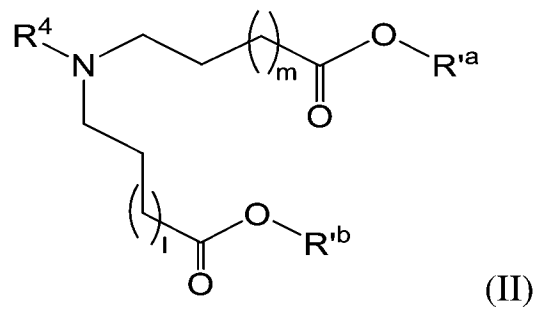
$R^{*''a}$ 選自 C_{1-15} 烷基及 C_{2-15} 烯基；

s 係 2 或 3；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；且

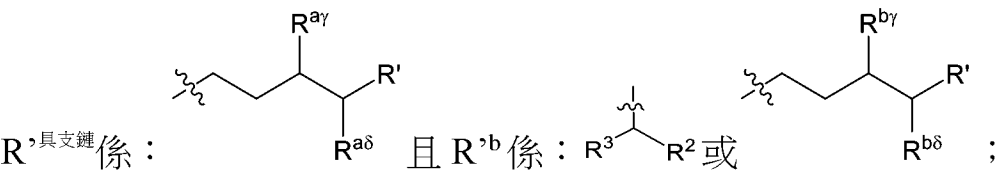
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0128】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R^a 係 $R^{具支鏈}$ 或 $R^{環狀}$ ；其中



其中  表示連接點；

$R^{aγ}$ 及 $R^{aδ}$ 各自獨立地選自 H、 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基，其中 $R^{aγ}$ 及 $R^{aδ}$ 中之至少一者選自 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基；

$R^{bγ}$ 及 $R^{bδ}$ 各自獨立地選自 H、 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基，其中 $R^{bγ}$ 及 $R^{bδ}$ 中之至少一者選自 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{1-14} 烷基及 C_{2-14} 烯基；

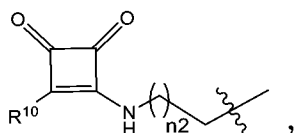
R^4 選自 $-(CH_2)_nOH$ 及

1 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^4 \\
 | \\
 \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_m - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^{1a} \\
 | \\
 \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_l - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^{1b}
 \end{array}
 \quad (\text{II})$$

R'^b 係： 且 R'^b 係： 或  ;

R⁴選自-(CH₂)_nOH 及



其中  表示連接點；

其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

其中 R¹⁰ 係 N(R)₂；

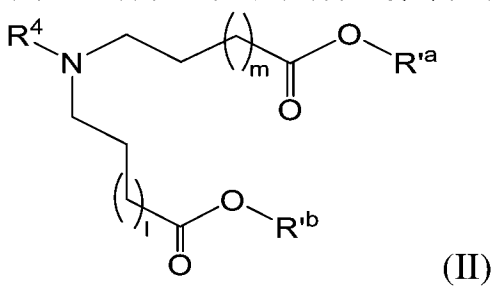
其中每一 R 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；且其中 n₂ 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10；

每一 R' 獨立地係 C₁₋₁₂ 烷基或 C₂₋₁₂ 烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；且

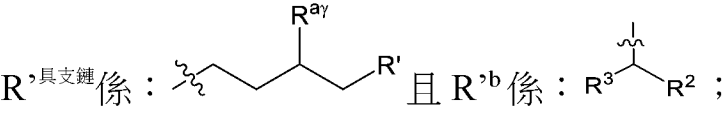
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0130】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R^a 係 R^{具支鏈} 或 R^{環狀}；

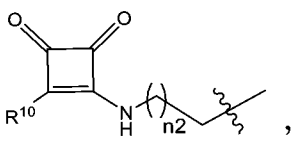


其中  表示連接點；

R^{ay} 選自 C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₁₋₁₄ 烷基及 C₂₋₁₄ 烯基；

R⁴ 選自 -(CH₂)_nOH 及

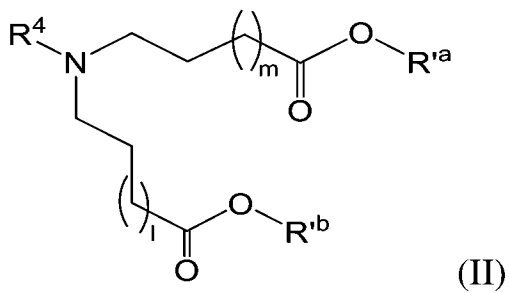


其中  表示連接點；

其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

其中 R^{10} 係 $N(R)_2$;
其中每一 R 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 烯基及 H ;
其中 n_2 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 ;
 R' 係 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基 ;
 m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9 ; 且
 l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9 。

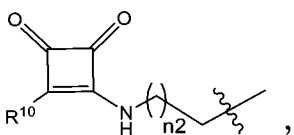
【0131】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：
 R'^a 係 R' 具支鏈或 R' 環狀；
 R' 具支鏈係： 且 R'^b 係： ;
其中 表示連接點；

R^{ay} 及 R^{by} 各自獨立地選自 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基；

R^4 選自 $-(CH_2)_nOH$ 及



其中 表示連接點；
其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

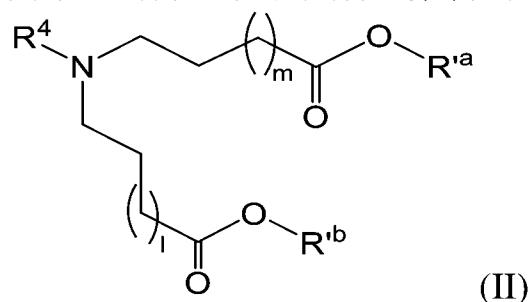
其中 R^{10} 係 $N(R)_2$;
其中每一 R 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-3} 烯基及 H ;
其中 n_2 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 ;

每一 R' 獨立地係 C₁₋₁₂ 烷基或 C₂₋₁₂ 烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；且

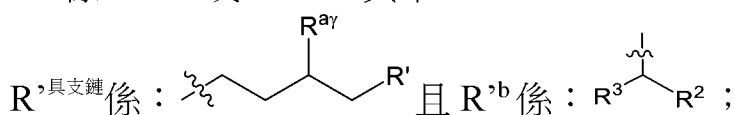
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0132】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R'^a 係 R'^{具支鏈} 或 R'^{環狀}；其中



其中 表示連接點；

R'^{ay} 選自 C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₁₋₁₄ 烷基及 C₂₋₁₄ 烯基；

R⁴ 係-(CH₂)_nOH，其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

R' 係 C₁₋₁₂ 烷基或 C₂₋₁₂ 烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；且

l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0133】 在一些實施例中，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6。在一些實施例中，m 及 l 各自係 5。

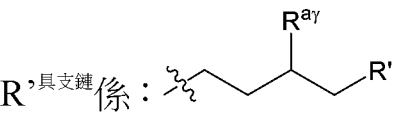
【0134】 在一些實施例中，每一 R' 獨立地係 C₁₋₁₂ 烷基。在一些實施例中，每一 R' 獨立地係 C₂₋₅ 烷基。

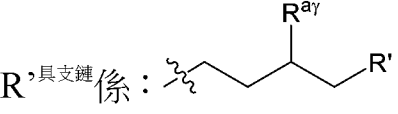
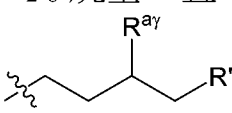
【0135】 在一些實施例中，R'^b 係： 且 R² 及 R³ 各自獨立地係 C₁₋₁₄ 烷

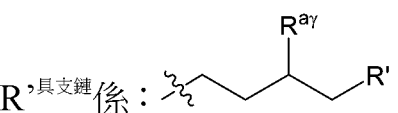
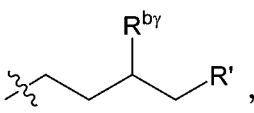
基。

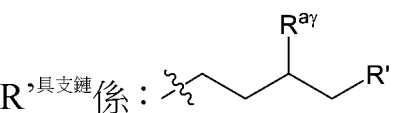
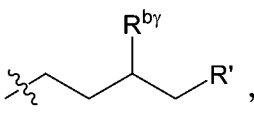
【0136】 在一些實施例中， $R^{b'}$ 係： 且 R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{6-10} 烷基。

【0137】 在一些實施例中， $R^{b'}$ 係： 且 R^2 及 R^3 各自係 C_8 烷基。

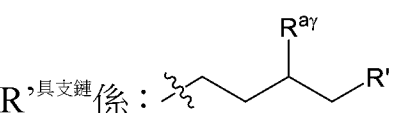
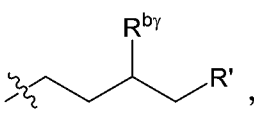
【0138】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， $R^{a\gamma}$ 係 C_{1-12} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{6-10} 烷基。

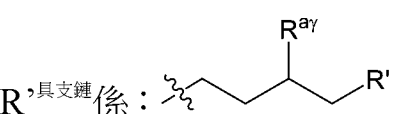
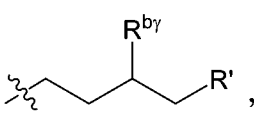
【0139】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， $R^{a\gamma}$ 係 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{6-10} 烷基。在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， $R^{a\gamma}$ 係 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自係 C_8 烷基。

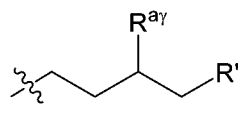
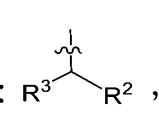
【0140】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：。 $R^{b'}$ 係：，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自係 C_{1-12} 烷基。

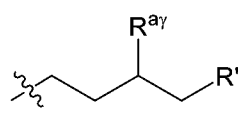
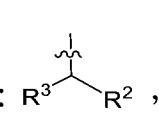
【0141】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：， $R^{b'}$ 係：，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自係 C_{2-6} 烷基。

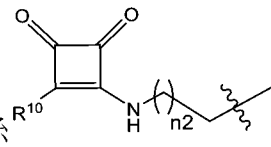
【0142】 在一些實施例中， m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6 且每一 R' 獨立地係 C_{1-12} 烷基。在一些實施例中， m 及 l 各自係 5 且每一 R' 獨立地係 C_{2-5} 烷基。

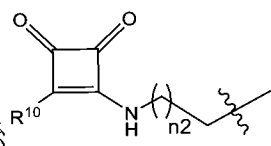
【0143】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：， $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，每一 R' 獨立地係 C_{1-12} 烷基，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自係 C_{1-12} 烷基。

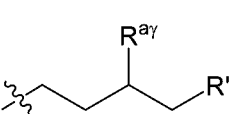
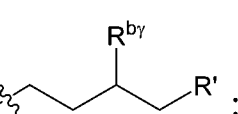
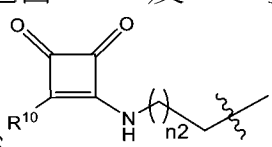
【0144】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：， $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自係 5，每一 R' 獨立地係 C_{2-5} 烷基，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自係 C_{2-6} 烷基。

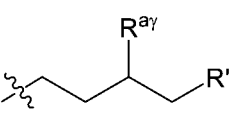
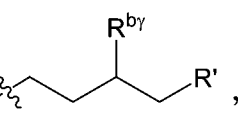
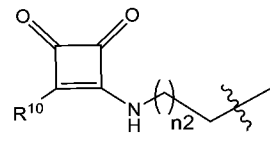
【0145】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6， R' 係 C_{1-12} 烷基， R^{ay} 係 C_{1-12} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{6-10} 烷基。

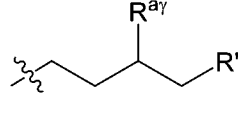
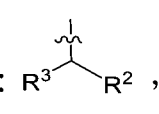
【0146】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自係 5， R' 係 C_{2-5} 烷基， R^{ay} 係 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自係 C_8 烷基。

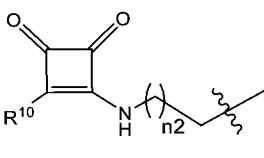
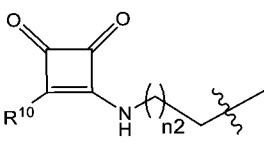
【0147】 在一些實施例中， R^4 係 ，其中 R^{10} 係 $NH(C_{1-6}$ 烷基) 且 n_2 係 2。

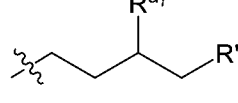
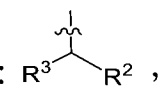
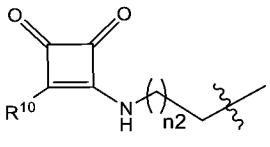
【0148】 在一些實施例中， R^4 係 ，其中 R^{10} 係 $NH(CH_3)$ 且 n_2 係 2。

【0149】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：； $R^{b'}$ 係：； m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6；每一 R' 獨立地係 C_{1-12} 烷基； R^{ay} 及 R^{by} 各自係 C_{1-12} 烷基；且 R^4 係 ，其中 R^{10} 係 $NH(C_{1-6}$ 烷基)，且 n_2 係 2。

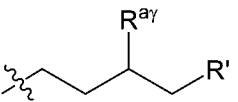
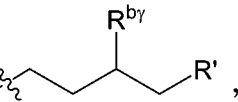
【0150】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係：， $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自係 5，每一 R' 獨立地係 C_{2-5} 烷基， R^{ay} 及 R^{by} 各自係 C_{2-6} 烷基且 R^4 係 ，其中 R^{10} 係 $NH(CH_3)$ 且 n_2 係 2。

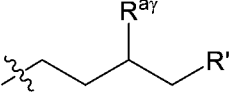
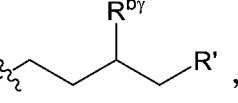
【0151】 在一些實施例中， $R^{a'}$ 係： 且 $R^{b'}$ 係：， m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6， R' 係 C_{1-12} 烷基， R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{6-10} 烷基，


R^{ay} 係 C₁₋₁₂ 烷基且 R⁴ 係 ，其中 R¹⁰ 係 NH(C₁₋₆ 烷基)且 n₂ 係 2。

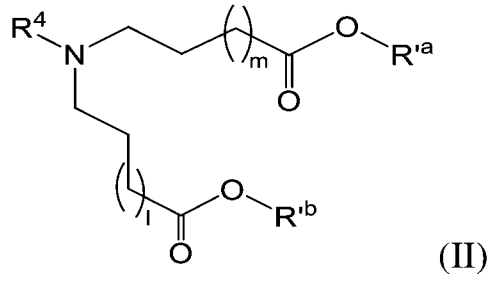
【0152】 在一些實施例中，R[']_{具支鏈} 係： 且 R^{'b} 係：，m 及 l 各自係 5，R' 係 C₂₋₅ 烷基，R^{ay} 係 C₂₋₆ 烷基，R² 及 R³ 各自係 C₈ 烷基且 R⁴ 係 ，其中 R¹⁰ 係 NH(CH₃)且 n₂ 係 2。

【0153】 在一些實施例中，R⁴ 係 -(CH₂)_nOH 且 n 係 2、3 或 4。在一些實施例中，R⁴ 係 -(CH₂)_nOH 且 n 係 2。

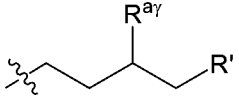
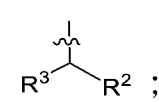
【0154】 在一些實施例中，R[']_{具支鏈} 係：，R^{'b} 係：，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，每一 R' 獨立地係 C₁₋₁₂ 烷基，R^{ay} 及 R^{by} 各自係 C₁₋₁₂ 烷基，R⁴ 係 -(CH₂)_nOH，且 n 係 2、3 或 4。

【0155】 在一些實施例中，R[']_{具支鏈} 係：，R^{'b} 係：，m 及 l 各自係 5，每一 R' 獨立地係 C₂₋₅ 烷基，R^{ay} 及 R^{by} 各自係 C₂₋₆ 烷基，R⁴ 係 -(CH₂)_nOH，且 n 係 2。

【0156】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R^{'a} 係 R[']_{具支鏈} 或 R[']_{環狀}；其中
R[']_{具支鏈} 係： 且 R^{'b} 係：；
其中  表示連接點；

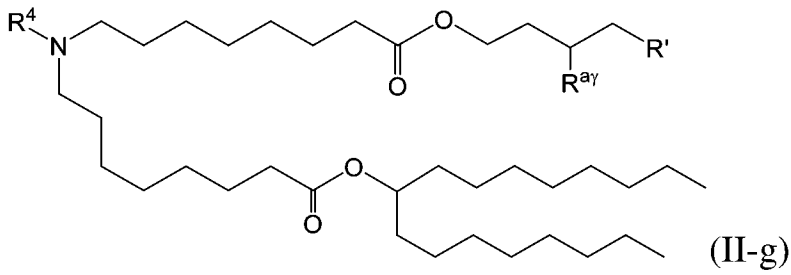
R^{ay} 係 C_{1-12} 烷基；
 R^2 及 R^3 各自獨立地係 C_{1-14} 烷基；
 R^4 係 $-(CH_2)_nOH$ ，其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；
 R' 係 C_{1-12} 烷基；
 m 選自 4、5 及 6；且
 l 選自 4、5 及 6。

【0157】 在一些實施例中， m 及 l 各自係 5，且 n 係 2、3 或 4。

【0158】 在一些實施例中， R' 係 C_{2-5} 烷基， R^{ay} 係 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自係 C_{6-10} 烷基。

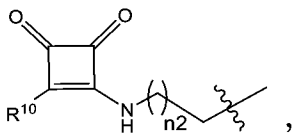
【0159】 在一些實施例中， m 及 l 各自係 5， n 係 2、3 或 4， R' 係 C_{2-5} 烷基， R^{ay} 係 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自係 C_{6-10} 烷基。

【0160】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II-g)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

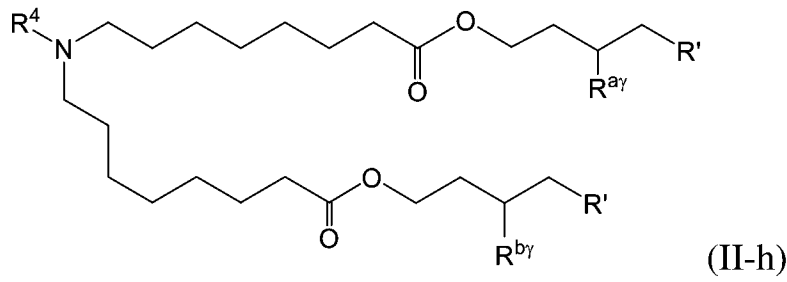
R^{ay} 係 C_{2-6} 烷基；
 R' 係 C_{2-5} 烷基；且
 R^4 選自 $-(CH_2)_nOH$ 及



其中 表示連接點，
其中 n 選自 3、4 及 5；且
其中 R^{10} 係 $NH(C_{1-6}$ 烷基)；且

其中 n2 選自 1、2 及 3。

【0161】 在一些實施例中，可離子化脂質係式(II-h)化合物：

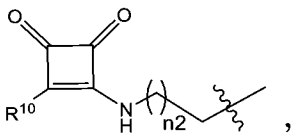


或其 N-氧化物或鹽，其中：

R^{ay} 及 R^{by} 各自獨立地係 C₂₋₆ 烷基；

每一 R' 獨立地係 C₂₋₅ 烷基；且

R⁴ 選自 -(CH₂)_nOH 及



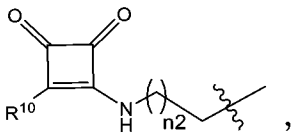
其中 表示連接點，

其中 n 選自 3、4 及 5；

其中 R¹⁰ 係 NH(C₁₋₆ 烷基)；且

其中 n2 選自 1、2 及 3。

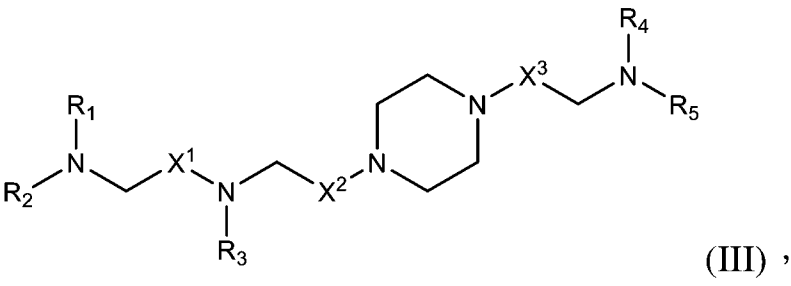
【0162】 在一些實施例中，R⁴ 係



其中 R¹⁰ 係 NH(CH₃) 且 n2 係 2。

【0163】 在一些實施例中，R⁴ 係 -(CH₂)₂OH。

【0164】 在一些實施例中，可離子化脂質係具有式(III)化合物：



或其 N-氧化物或鹽，其中：

R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 獨立地選自 C₅₋₂₀ 烷基、C₅₋₂₀ 烯基、-R''MR'、-R*YR''、-YR'' 及 -R*OR''；

每一 M 獨立地選自 -C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR')O-、-S(O)₂-、芳基及雜芳基；

X¹、X² 及 X³ 各自獨立地選自鍵、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-及 -CH(SH)-；

每一 Y 獨立地係 C₃₋₆ 碳環；

每一 R*獨立地選自 C₁₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

每一 R 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基及 C₃₋₆ 碳環；

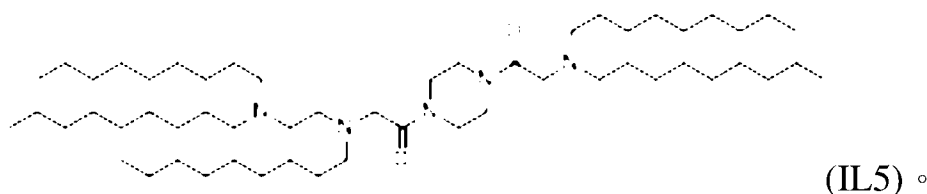
每一 R'獨立地選自 C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基及 H；且

每一 R''獨立地選自 C₃₋₁₂ 烷基及 C₃₋₁₂ 烯基，且其中：

- i) X¹、X² 及 X³ 中之至少一者不為 -CH₂-；及/或
- ii) R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 中之至少一者係 -R''MR'。

【0165】 在一些實施例中，R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 各自係 C₅₋₂₀ 烷基；X¹ 係 -CH₂-；且 X² 及 X³ 各自係 -C(O)-。

【0166】 在一些實施例中，式(III)化合物係：

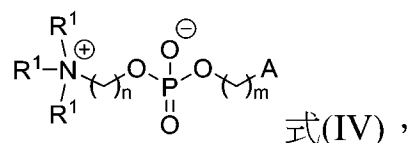


磷脂

【0167】 如本文所定義之磷脂係包含磷酸基團之任何脂質。磷脂係非陽離子脂質之亞組。LNP 核心可包括一或多種磷脂，例如一或多種(聚)不飽和脂質。磷脂可組裝成一或多個脂質雙層。一般而言，磷脂可包括磷脂部分及一或多個脂肪酸部分。磷脂部分可選自由以下組成之非限制性群：磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸、2-溶血磷脂醯膽鹼及鞘磷脂。脂肪酸部分可選自由以下組成之非限制性群：月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、 α -次亞麻油酸、芥子酸、植烷酸、花生酸、花生油酸、二十碳五烯酸、二十二酸、二十二碳五烯酸及二十二碳六烯酸。亦涵蓋非天然物質，包括具有修飾及取代(包括分枝、氧化、環化及炔烴)之天然物質。舉例而言，磷脂可經一或多種炔烴(例如一或多個雙鍵經三鍵替代之烯基)官能化或與之交聯。在適當反應條件下，炔烴基團可在暴露於疊氮化物後經受銅催化之環加成。該等反應可用於官能化奈米粒子組合物之脂質雙層以促進膜滲透或細胞識別或將奈米粒子組合物結合至有用的組分，例如靶向或成像部分(例如染料)。

【0168】 在一些實施例中，LNP 包含約 5 mol% 至約 15 mol%、約 8 mol% 至約 13 mol%、或約 10 mol% 至約 12 mol% 之磷脂。

【0169】 在一些實施例中，磷脂係式(IV)化合物：

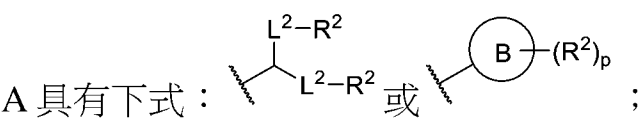


或其鹽，其中：

每一 R^1 獨立地係 H 或視情況地經取代之烷基；或視情況地兩個 R^1 與中間原子連結在一起形成視情況地經取代之單環環烷基或視情況地經取代之單環雜環基；或視情況地三個 R^1 與中間原子連結在一起形成視情況地經取代之二環環烷基或視情況地經取代之二環雜環基；

n 係 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

m 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；



L^2 之每一實例獨立地係鍵或視情況地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中視情況地經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一個亞甲基單元視情況地經以下替代： $-O-$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 或 $-NR^NC(O)N(R^N)-$ ；

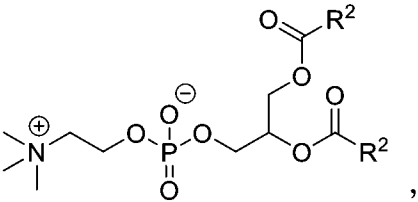
R^2 之每一實例獨立地係視情況地經取代之 C_{1-30} 烷基、視情況地經取代之 C_{1-30} 烯基或視情況地經取代之 C_{1-30} 炔基；視情況地其中 R^2 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下替代：視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、 $-N(R^N)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-NR^NC(O)N(R^N)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^N)-$ 、 $-C(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(S)-$ 、 $-NR^NC(S)N(R^N)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^N)S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$ 、 $-OS(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^N)-$ 或 $-N(R^N)S(O)_2O-$ ；

R^N 之每一實例獨立地係氫、視情況地經取代之烷基或氮保護基團；

環 B 係視情況地經取代之環烷基、視情況地經取代之雜環基、視情況地經取代之芳基或視情況地經取代之雜芳基；且

p 係 1 或 2；

條件係該化合物不具下式：



其中 R² 之每一實例獨立地係未經取代之烷基、未經取代之烯基或未經取代之炔基。

【0170】 在一些實施例中，磷脂選自：

- 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、
- 1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、
- 1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DLPC)、
- 1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DMPC)、
- 1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DOPC)、
- 1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DPPC)、
- 1,2-二(十一醯基)-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DUPC)、
- 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)、
- 1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(18:0 二醚 PC)、
- 1-油醯基-2-膽固醇基半琥珀醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(OChemsPC)、
- 1-十六烷基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(C16 Lyso PC)、
- 1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、
- 1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、
- 1,2-二(二十二碳六烯醯基)-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、

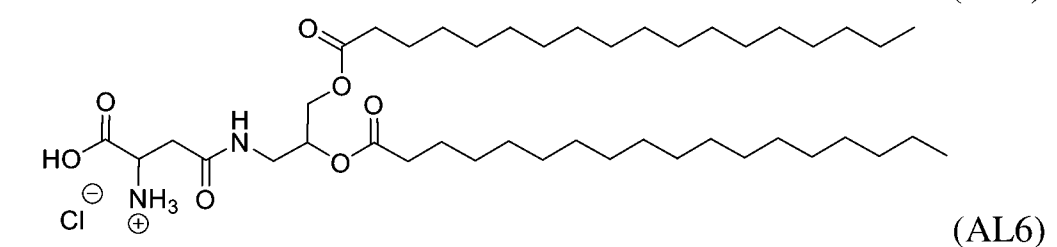
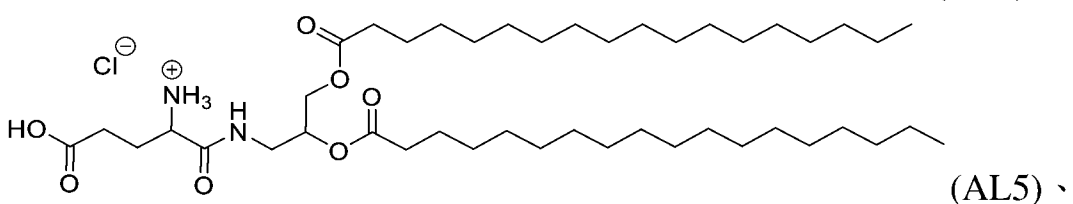
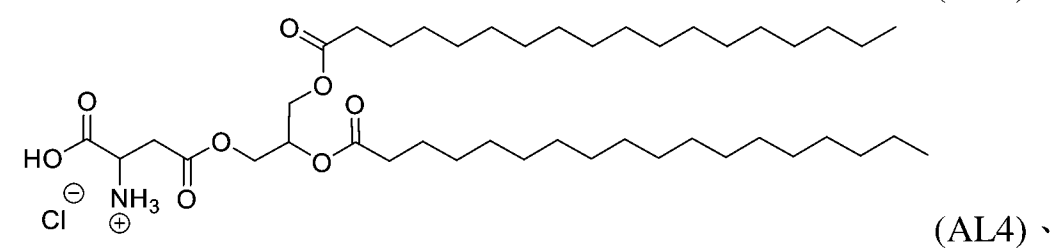
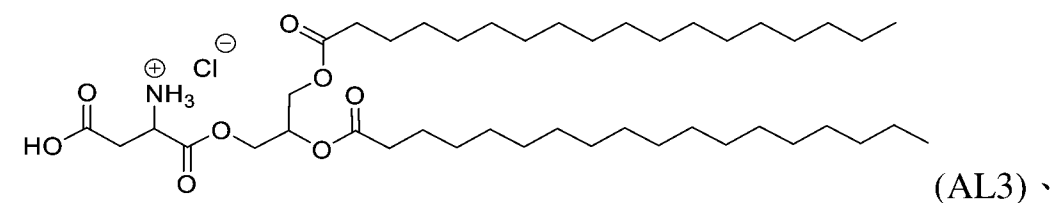
1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(ME 16:0 PE)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(4ME 16:0 PC)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-外消旋-甘油) (鈉鹽) (4ME 16:0 PG)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸-L-絲胺酸(鈉鹽) (4ME 16:0 PS)、
 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二(二十二碳六烯醯基)-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸-外消旋-(1-甘油)鈉鹽(DOPG)及
 鞘磷脂。

【0171】 在一些實施例中，磷脂係 DSPC、DOPE 或其組合。在一些實施例中，
 磷脂係 DSPC。在一些實施例中，磷脂係 DOPE。在一些實施例中，磷脂係 4ME
 16:0 PE、4ME 16:0 PC、4ME 16:0 PG、4ME 16:0 PS 或其組合。

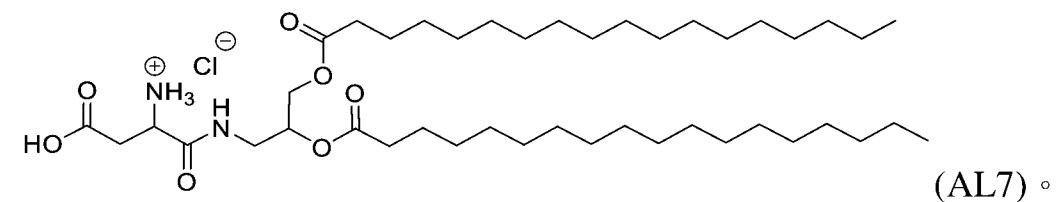
【0172】 在一些實施例中，磷脂係 N-月桂醯基-D-赤-鞘胺醇基磷酸膽鹼。
 替代性脂質

【0173】 在某些實施例中，使用替代性脂質係來替代磷脂。該等替代性脂質
 之非限制性實例包括以下脂質：





及

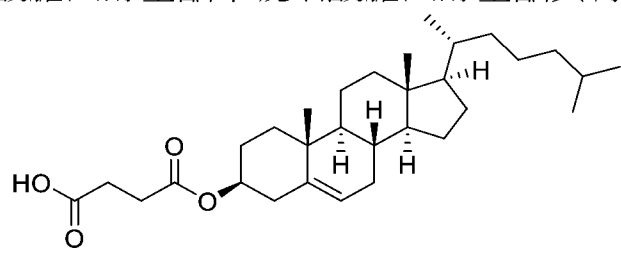


結構脂質

【0174】 LNP 核心可包括一或多種結構脂質。在脂質奈米粒子中納入結構脂質可能有助於減少其他脂質在粒子中聚集。結構脂質可選自包括(但不限於)以下之群：膽固醇、糞甾醇、麥固醇、麥角固醇、油菜固醇、豆甾醇、蕁苔甾醇、番茄鹼、番茄苷、熊果酸、 α -生育酚、類萘烷、植物固醇、類固醇或其混合物。在一些實施例中，結構脂質係固醇。如本文所定義之「固醇」係由類固醇醇組成之類固醇之亞群。

【0175】 在一些實施例中，結構脂質係 α -生育酚。在某些實施例中，結構脂質係類固醇。在某些實施例中，結構脂質係膽固醇。在某些實施例中，結構脂質

係膽固醇之類似物。在一些實施例中，結構脂質係 β -麥固醇。在某些實施例中，結構脂質係半琥珀酸膽固醇基酯半琥珀酸膽固醇基酯具有以下結構：

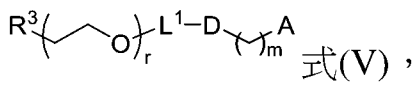


【0176】 在一些實施例中，LNP 包含約 20 mol%至約 60 mol%、約 30 mol%至約 50 mol%、或約 35 mol%至約 40 mol%之結構脂質。在一些實施例中，LNP 包含約 35 mol%之結構脂質。在一些實施例中，LNP 包含約 40 mol%之結構脂質。

PEG 及 PEG 修飾之脂質

【0177】 LNP 核心可包括包含聚乙二醇(PEG)之一或多個分子，例如 PEG 修飾之脂質。該等物質可替代地稱為聚乙二醇化脂質。PEG 脂質係經聚乙二醇修飾之脂質。PEG 脂質可選自包括以下之非限制性群：PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺、PEG 修飾之磷脂酸、PEG 修飾之神經醯胺、PEG 修飾之二烷基胺、PEG 修飾之二醯基甘油、PEG 修飾之二烷基甘油及其混合物。

【0178】 在一些實施例中，PEG 脂質係式(V)化合物：



或其鹽，其中：

R^3 係-OR⁰；

R⁰ 係氫、視情況地經取代之烷基或氧保護基團；

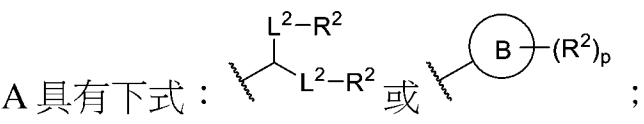
r 係介於 1 與 100 之間的整數，包括 1 及 100；

L¹ 係視情況地經取代之 C₁₋₁₀ 伸烷基，其中視情況地經取代之 C₁₋₁₀ 伸烷基之至少一個亞甲基獨立地經以下替代：視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、-O-、-N(R^N)-、

-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-或-NR^NC(O)N(R^N)-；

D 係藉由點擊化學獲得之部分或可在生理條件下裂解之部分；

m 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；



L² 之每一實例獨立地係鍵或視情況地經取代之 C₁₋₆ 伸烷基，其中視情況地經取代之 C₁₋₆ 伸烷基之一個亞甲基單元視情況地經以下替代：-O-、-N(R^N)-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-或-NR^NC(O)N(R^N)-；

R² 之每一實例獨立地係視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 烷基、視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 烯基或視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 炔基；視情況地其中 R² 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下替代：視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、-N(R^N)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-NR^NC(O)N(R^N)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-、-C(O)S-、-SC(O)-、-C(=NR^N)-、-C(=NR^N)N(R^N)-、-NR^NC(=NR^N)-、-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-、-C(S)-、-C(S)N(R^N)-、-NR^NC(S)-、-NR^NC(S)N(R^N)-、-S(O)-、-OS(O)-、-S(O)O-、-OS(O)O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂O-、-N(R^N)S(O)-、-S(O)N(R^N)-、-N(R^N)S(O)N(R^N)-、-OS(O)N(R^N)-、-N(R^N)S(O)O-、-S(O)₂-、-N(R^N)S(O)₂-、-S(O)₂N(R^N)-、-N(R^N)S(O)₂N(R^N)-、-OS(O)₂N(R^N)-或-N(R^N)S(O)₂O-；

R^N 之每一實例獨立地係氫、視情況地經取代之烷基或氮保護基團；

環 B 係視情況地經取代之環烷基、視情況地經取代之雜環基、視情況地經取代之芳基或視情況地經取代之雜芳基；且

【0185】 本文所提供之某些 LNP 不包含或包含低水準之 PEG 脂質。一些 LNP 包含不到 0.5 mol% 之 PEG 脂質。

【0186】 在一些實施例中，PEG 用作穩定劑。在一些實施例中，PEG 穩定劑係 PEG 脂質。在一些實施例中，LNP 包含不到 0.5 mol% 之 PEG 穩定劑。

酬載分子

【0187】 本揭示案之脂質奈米粒子組合物可用於將眾多種不同之酬載遞送至細胞。酬載可為能夠調介(例如直接調介或經由旁觀者效應)該細胞中之治療或預防效應之治療或預防劑。通常，由組合物遞送之酬載係核酸，但本揭示案亦涵蓋非核酸劑，例如小分子、化學治療藥物、肽、多肽及其他生物分子。可遞送之核酸包括基於 DNA 之分子(即包含去氧核糖核苷酸)及基於 RNA 之分子(即包含核糖核苷酸)。另外，核酸可為分子之天然形式或分子之化學修飾形式(例如包含一或多個經修飾核苷酸)。

【0188】 在一個實施例中，治療或預防劑係增強(即增加、刺激、上調)蛋白質表現之劑。可用於增強蛋白質表現之治療或預防劑之類型之非限制性實例包括 RNA、mRNA、dsRNA、CRISPR/Cas9 技術、ssDNA 及 DNA (例如表現載體)。

【0189】 在一個實施例中，治療或預防劑係減少(即降低、抑制、下調)蛋白質表現之劑。可用於減少蛋白質表現之治療或預防劑之類型之非限制性實例包括 mRNA 納入微小 RNA 結合位點(miR 結合位點)、微小 RNA (miRNA)、拮抗物、小(短)干擾 RNA (siRNA) (包括短聚物及切丁酶受質 RNA)、RNA 干擾(RNAi)分子、反義 RNA、核酶、小髮夾 RNA (shRNA)、鎖核酸(LNA)及 CRISPR/Cas9 技術。

【0190】 在一個實施例中，治療或預防劑係肽治療劑。在一個實施例中，治療或預防劑係多肽治療劑。在一些實施例中，治療或預防劑包括編碼以下之 mRNA：分泌蛋白；膜結合蛋白；或細胞間蛋白，或肽、多肽或其生物活性片段。

【0191】 在一些實施例中，至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%或至少約 95%之酬載囊封於脂質奈米粒子內。在一些實施例中，約 50%至約 99%、約 65%至約 99%、約 75%至約 95%、或約 80%至約 95%之酬載囊封於脂質奈米粒子內。

細胞

【0192】 可使用 LNP 將酬載分子遞送至細胞群體。在一些實施例中，使 LNP 與細胞群體接觸。在一些實施例中，當 LNP 與細胞群體接觸時，細胞群體之約 10%或更大、15%或更大、20%或更大、或 30%或更大已累積 LNP。在一些實施例中，當 LNP 與細胞群體接觸時，細胞群體之約 1%至約 75%、約 5%至約 50%、約 10%至約 40%、或約 15%至約 25%已累積 LNP。

【0193】 在一些實施例中，當 LNP 與細胞群體接觸時，細胞群體中約 5%或更大、約 10%或更大、或約 20%或更大之細胞表現酬載。在一些實施例中，當 LNP 與細胞群體接觸時，細胞群體中約 0.5%至約 50%、約 1%至約 40%、約 3%至約 20%、或約 5%至約 15%之細胞表現酬載。

【0194】 在一些實施例中，細胞群體係上皮細胞群體。在一些實施例中，細胞群體係呼吸上皮細胞群體。在一些實施例中，呼吸上皮細胞群體係肺細胞群體。在一些實施例中，呼吸上皮細胞群體係鼻細胞群體。在一些實施例中，呼吸上皮細胞群體係肺泡上皮細胞群體。在一些實施例中，呼吸上皮細胞群體係支氣管上皮細胞群體。在一些實施例中，呼吸上皮細胞群體係 HBE 群體。在一些實施例中，細胞群體係 HeLa 群體。

醫藥組合物及調配物

【0195】 本揭示案提供醫藥組合物及調配物，其包含本文所述之任一 LNP。

【0196】 醫藥組合物或調配物可視情況地包含一或多種其他活性物質，例如治療及/或預防活性物質。本揭示案之醫藥組合物或調配物可為無菌及/或無熱原的。醫藥劑之調配及/或製造中之一般考慮因素可參見例如 *Remington : The*

Science and Practice of Pharmacy 第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins，2005 (其全文皆以引用方式併入本文中)。在一些實施例中，將組合物投與人類、人類患者或個體。出於本揭示案之目的，片語「活性成分」通常係指包含如本文所述之欲遞送之多核苷酸或多肽酬載之奈米粒子。

【0197】 本文所述之調配物及醫藥組合物可藉由藥理學技術中已知或以後開發之任何方法來製備。一般而言，該等製備方法包括以下步驟：使奈米粒子與賦形劑及/或一或多種其他輔助成分締合，且然後若必要及/或需要，將產物分成、成形及/或包裝成期望單劑量或多劑量單位。

【0198】 根據本揭示案之醫藥組合物或調配物可大批、以單一單位劑量及/或以複數個單一單位劑量製備、包裝及/或出售。如本文所用，「單位劑量」係指包含預定量之活性成分(例如脂質奈米粒子)的醫藥組合物之分立量。活性成分之量通常等於將投與個體之活性成分之劑量及/或該劑量之便利分數，例如該劑量之一半或三分之一。

【0199】 根據本揭示案之醫藥組合物中之活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何其他成分之相對量可端視所治療個體之身份、體型及/或疾患且進一步端視欲投與組合物之途徑而變化。儘管本文所提供醫藥組合物及調配物之描述主要針對適於投與人類之醫藥組合物及調配物，但熟習此項技術者應理解，該等組合物通常適於投與任何其他動物，例如非人類動物，例如非人類哺乳動物。

【0200】 如本文所用之醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)如適於期望具體劑量形式之任何及所有溶劑、分散介質或其他液體媒劑、分散液或懸浮助劑、稀釋劑、粒化及/或分散劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、黏合劑、潤滑劑或油、著色劑、甜味劑或矯味劑、穩定劑、抗氧化劑、抗微生物或抗真菌劑、滲透壓調節劑、pH 調節劑、緩衝劑、螯合劑、低溫保護劑及/或增積劑。用於調配醫藥組合物之各種賦形劑及用於製備組合物之技術為此項技術

中已知(參見 Remington : The Science and Practice of Pharmacy , 第 21 版 , A. R. Gennaro (Lippincott , Williams & Wilkins , Baltimore , MD , 2006 ; 其全文皆以引用方式併入本文中)。

【0201】 例示性稀釋劑包括(但不限於)碳酸鈣或碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土(kaolin)、甘露醇、山梨醇等及/或其組合。

【0202】 例示性粒化及/或分散劑包括(但不限於)澱粉、預膠凝澱粉或微晶澱粉、海藻酸、瓜爾膠(guar gum)、瓊脂、聚(乙烷基-吡咯啉酮)、(聚維酮)、交聯聚(乙烷基-吡咯啉酮)(交聚維酮)、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素)、矽酸鎂鋁(VEEGUM®)、月桂基硫酸鈉等及/或其組合。

【0203】 例示性表面活性劑及/或乳化劑包括(但不限於)天然乳化劑(例如阿拉伯樹膠(acacia)、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈉、黃耆膠、角叉菜膠(chondrux)、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟及卵磷脂)、去水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯[TWEEN®80]、去水山梨醇單棕櫚酸酯[SPAN®40]、單油酸甘油酯、聚氧乙烯酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如 CREMOPHOR®)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[BRIJ®30])、PLUORINC®F 68、POLOXAMER®188 等及/或其組合。

【0204】 例示性黏合劑包括(但不限於)澱粉、明膠、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇)、胺基酸(例如甘胺酸)、天然及合成樹膠(例如阿拉伯樹膠、海藻酸鈉)、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等及其組合。

【0205】 氧化係 mRNA、尤其液體 mRNA 調配物之潛在降解路徑。為防止氧化，可將抗氧化劑添加至調配物中。例示性抗氧化劑包括(但不限於)α生育酚、

抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、苧基醇、丁羥茴醚、間甲酚、甲硫胺酸、丁羥甲
 苯、單硫代甘油、偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血
 酸鈉等及其組合。

【0206】 例示性螯合劑包括(但不限於)乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸單水合
 物、依地酸二鈉、富馬酸、蘋果酸、磷酸、依地酸鈉、酒石酸、依地酸三鈉等及
 其組合。

【0207】 例示性抗微生物或抗真菌劑包括(但不限於)氯化苯胺、氯化本索寧
 (benzethonium chloride)、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸
 丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀或苯甲酸鈉、山梨酸
 鉀或山梨酸鈉、丙酸鈉、山梨酸等及其組合。

【0208】 例示性防腐劑包括(但不限於)維生素 A、維生素 C、維生素 E、β-胡
 蘿蔔素、檸檬酸、抗壞血酸、丁羥茴醚、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基
 醚硫酸鈉(SLES)等及其組合。

【0209】 在一些實施例中，將多核苷酸溶液之 pH 維持在 pH 5 與 pH 8 之間以
 改良穩定性。控制 pH 之例示性緩沖劑可包括(但不限於)磷酸鈉、檸檬酸鈉、琥
 珀酸鈉、組胺酸(或組胺酸-HCl)、蘋果酸鈉、碳酸鈉等及/或其組合。

【0210】 例示性潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、二氧化
 矽、滑石、麥芽、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉或月桂基硫
 酸鎂等及其組合。

【0211】 本文所述之醫藥組合物可含有低溫保護劑以在冷凍期間穩定本文所
 述之多核苷酸。例示性低溫保護劑包括(但不限於)甘露醇、蔗糖、海藻糖、乳糖、
 甘油、右旋糖等及其組合。

【0212】 本文所述之醫藥組合物可在凍乾多核苷酸調配物中含有增積劑以產
 生「醫藥學上精緻(pharmaceutically elegant)」之餅，在長期(例如 36 個月)儲存期

間穩定凍乾多核苷酸。本揭示案之例示性增積劑可包括(但不限於)蔗糖、海藻糖、甘露醇、甘胺酸、乳糖、棉子糖及其組合。

【0213】 組合物可為液體形式或固體形式。在一些實施例中，組合物或調配物呈液體形式。在一些實施例中，組合物適於吸入。可將組合物投與肺道。

【0214】 可將氣溶膠化醫藥調配物遞送至肺，較佳地使用多種市售裝置。

【0215】 可藉由適宜方法(例如鼻內滴注、氣管內滴注及氣管內注射)向呼吸道投與組合物。在一些實施例中，組合物或奈米粒子係藉由鼻內、支氣管內或肺部投與來投與。舉例而言，藉由霧化器或吸入器來投與組合物及奈米粒子。

【0216】 在一些實施例中，組合物係藉由吸入氣溶膠化醫藥調配物遞送至肺中。吸入可經由個體之鼻及/或口進行。投與可藉由在吸入時自投與調配物或經由呼吸機向呼吸機上之個體投與調配物來進行。將調配物遞送至肺之例示性裝置包括(但不限於)乾粉吸入器、加壓計量劑量吸入器、霧化器及電流體動力氣溶膠裝置。

【0217】 可使用加壓計量劑量吸入器(pMDI)將液體調配物投與患者之肺。pMDI 通常包括至少兩種組件：罐，其中液體調配物在壓力下與一或多種推進劑組合保持在一起，及用於容納並啟動罐之容器。罐可含有單一或多個劑量之調配物。罐可包括閥，通常為計量閥，罐之內容物可自其排出。藉由以下方法自 pMDI 分配氣溶膠化藥物：在罐上施加力將其推入容器中，由此打開閥且使藥物粒子自閥穿過容器出口輸送。自罐排出後，液體調配物經霧化，從而形成氣溶膠。pMDI 通常採用一或多種推進劑來加壓罐之內容物，且將液體調配物推出容器出口，形成氣溶膠。可使用任何適宜推進劑。推進劑可採用多種形式。舉例而言，推進劑可為壓縮氣體或液化氣體。

【0218】 液體調配物亦可使用霧化器投與。霧化器係液體氣溶膠生成器，其將液體調配物轉化成小液滴之霧或雲，較佳地直徑小於 5 微米質量中值空氣動

力學直徑之霧或雲，該等霧或雲可吸入下呼吸道中。此過程稱為霧化。當吸入氣溶膠雲時，液滴將一或多種活性劑攜帶至鼻、上呼吸道或深肺中。可使用任何類型之霧化器向患者投與調配物，包括(但不限於)氣動(噴射)霧化器及機電霧化器。氣動(噴射)霧化器使用加壓氣體供應作為液體調配物霧化之驅動力。壓縮氣體經由噴嘴或噴射機遞送以產生低壓場，該低壓場夾帶周圍液體調配物且將其剪切成薄膜或細絲。膜或細絲不穩定，且會分解成小液滴，該等小液滴由壓縮氣流攜帶至吸入之氣息中。插入液滴羽流中之擋板將較大液滴篩選出，且使其返回至總液體儲罐中。機電霧化器使用電致機械力來霧化液體調配物。可例如藉由以超音波頻率振動液體調配物或藉由迫使大量液體穿過薄膜中之小孔來施加機電驅動力。力會生成液體薄膜或細絲流，該等液體薄膜或細絲流分解成小液滴以形成緩慢移動之氣溶膠流，該氣溶膠流可夾帶於吸入流中。液體調配物亦可使用電流體動力學(EHD)氣溶膠裝置來投與。EHD 氣溶膠裝置使用電能來氣溶膠化液體藥物溶液或懸浮液。

【0219】 乾粉吸入器(DPI)通常使用諸如一陣氣體之機制以在容器內產生乾粉雲，其隨後可由個體吸入。在 DPI 中，欲投與之劑量係以非加壓乾粉之形式儲存，且在啟動吸入器時，個體吸入粉末之粒子。在一些情形下，可使用壓縮氣體(即推進劑)來分配粉末，類似於加壓計量劑量吸入器(pMDI)。在一些情形下，DPI 可呼吸啟動，此意味著氣溶膠在精確因應吸氣時產生。通常，乾粉吸入器在每次吸入時投與小於幾十毫克之劑量，以避免引起咳嗽。DPI 之實例包括 Turbohaler® 吸入器(Astrazeneca, Wilmington, Del.)、Clickhaler®吸入器(Innovata, Ruddington, Nottingham, UKL)、Diskus®吸入器(Glaxo, Greenford, Middlesex, UK)、EasyHaler® (Orion, Espoo, FI)、Exubera®吸入器(Pfizer, New York, N.Y.)、Qdose®吸入器(Microdose, Monmouth Junction, N.J.)及 Spiros®吸入器(Dura, San Diego, Calif.)。

【0220】 醫藥組合物係以有效量投與以引起期望生物學效應，例如治療或預防效應，例如此歸因於正常基因產物之表現以補充或替代缺陷性蛋白質或減少不期望蛋白質之表現，如在一些實施例中藉由一或多個症狀之緩和所量測。調配物可以有效量投與以將 LNP 遞送至例如呼吸及非呼吸上皮細胞之頂膜來遞送酬載。

使用方法

【0221】 可使用脂質胺化合物來製備脂質奈米粒子組合物，該等脂質奈米粒子組合物可負載有酬載且投與細胞，例如用於治療疾病之患者之細胞。因此，本文提供將酬載遞送至細胞中之方法，其係例如藉由使細胞與本文所揭示之脂質奈米粒子組合物接觸來實施。

【0222】 在一些實施例中，細胞係上皮細胞。在一些實施例中，細胞係氣道上皮細胞。在一些實施例中，細胞係呼吸上皮細胞。呼吸上皮細胞可為例如肺細胞、鼻細胞、肺泡上皮細胞或支氣管上皮細胞。在一些實施例中，細胞係 HBE 細胞或 HeLa 群體。在一些實施例中，細胞處於患者中。

【0223】 在一些實施例中，酬載係多核苷酸或多肽。多核苷酸包括(但不限於)核糖核酸(RNA)、去氧核糖核酸(DNA)、蘇糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)、肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA，包括具有 β -D-核糖構形之 LNA、具有 α -L-核糖構形之 α -LNA (LNA 之非鏡像異構物)、具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基-LNA 及具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基- α -LNA)、乙烯核酸(ENA)、環己烯基核酸(CeNA)或其雜合物或組合。在一些實施例中，多核苷酸係 mRNA、rRNA 或 tRNA。在一些實施例中，多核苷酸係 mRNA。

【0224】 脂質奈米粒子組合物可藉由鼻內、支氣管內或肺部投與來投與患者。舉例而言，可藉由霧化器或吸入器來投與組合物及奈米粒子。

【0225】 如熟習此項技術者應瞭解，本文所揭示之脂質胺具有額外用途。舉

例而言，脂質胺可用於治療發炎性疾病。脂質胺亦可用作抗微生物劑。

套組及裝置

【0226】 本揭示案提供便利地及/或有效地使用本揭示案之所主張奈米粒子之多種套組。通常，套組將包括足量及/或足夠數量之組分以允許使用者對個體實施多種治療及/或實施多個實驗。

【0227】 在一個態樣中，本揭示案提供套組，其包括本揭示案之奈米粒子。

【0228】 該套組可進一步包含包裝及說明書及/或遞送劑以形成調配物組合物。遞送劑可包括鹽水、緩衝溶液、類脂質或本文所揭示之任何遞送劑。在一個實施例中，該套組進一步包括投與裝置，例如霧化器或吸入器。

製備 LNP 之製程

【0229】 本揭示案亦提供製備脂質奈米粒子組合物之製程，其包括使本文所揭示之脂質奈米粒子核心與本文所揭示之脂質胺接觸。

【0230】 在一些實施例中，製備脂質奈米粒子組合物之製程包括：

(a) 混合核酸酬載與脂質溶液，該脂質溶液包含：

- (1) 可離子化脂質，
- (2) 磷脂，
- (3) 結構脂質，及
- (4) 視情況選用之 PEG 脂質

產生經填充之脂質奈米粒子(fLNP)核心；及

(c) 使 fLNP 核心與脂質胺接觸。

【0231】 在一些實施例中，製備奈米粒子之製程包括：

(a) 混合脂質溶液，其包含：

- (1) 可離子化脂質，
- (2) 磷脂，

(3) 結構脂質，及

(4) 視情況選用之 PEG 脂質

產生空脂質奈米粒子(eLNP)核心；

(b) 使 eLNP 核心與核酸酬載接觸，形成 fLNP；及

(c) 使 fLNP 核心與脂質胺接觸。

【0232】 在一些實施例中，混合進一步包括水性緩衝溶液。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 3.5 至約 4.5 之 pH。在其他實施例中，水性緩衝溶液具有約 4 之 pH。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 4.6 至約 6.5 之 pH。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 5 之 pH。

【0233】 在一些實施例中，水性緩衝溶液可包括乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 Tris 緩衝液。在一些實施例中，水性緩衝溶液包括乙酸鹽緩衝液或檸檬酸鹽緩衝液。在其他實施例中，水性緩衝溶液係乙酸鹽緩衝液，例如乙酸鈉緩衝液。

【0234】 在一些實施例中，水性緩衝溶液具有大於約 30 mM 之緩衝液濃度。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有大於約 40 mM 之緩衝液濃度。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 30 mM 至約 100 mM 之緩衝液濃度。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 40 mM 至約 75 mM 之緩衝液濃度。在其他實施例中，水性緩衝溶液具有約 33 mM、約 37.5 mM 或約 45 mM 之緩衝液濃度。

【0235】 在一些實施例中，水性緩衝溶液可具有約 15 mM 或更小、約 10 mM 或更小或約 5 mM 或更小之離子強度。在一些實施例中，水性緩衝溶液具有約 0.1 mM 至約 15 mM、約 0.1 mM 至約 10 mM、或約 0.1 mM 至約 5 mM 之離子強度。

【0236】 在一些實施例中，脂質溶液具有約 5 mg/mL 至約 100 mg/mL、約 15 mg/mL 至約 35 mg/mL、約 20 mg/mL 至約 30 mg/mL 或約 24 mg/mL 之脂質濃

度。

【0237】 脂質溶液可進一步包含有機溶劑，例如醇，例如乙醇。有機溶劑可以約 1 體積%至約 50 體積%、約 5 體積%至約 40 體積%、或約 10 體積%至約 33 體積%之量存在。在其他實施例中，溶劑係 100 體積%之乙醇或大於 95 體積%之乙醇。

【0238】 在一些實施例中，脂質溶液包含相對於總脂質約 30 mol%至約 60 mol%、約 35 mol%至約 55 mol%、或約 40 mol%至約 50 mol%之可離子化脂質。在一些實施例中，脂質溶液包含相對於總脂質約 5 mol%至約 15 mol%、約 8 mol%至約 13 mol%、或約 10 mol%至約 12 mol%之磷脂。在一些實施例中，脂質溶液包含相對於總脂質約 30 mol%至約 50 mol%、約 35 mol%至約 45 mol%、或約 37 mol%至約 42 mol%之結構脂質。在一些實施例中，脂質溶液包含相對於總脂質約 0.1 mol%至約 2 mol%、約 0.1 mol%至約 1 mol%、或約 0.25 mol%至約 0.75 mol%之 PEG 脂質。

【0239】 在一些實施例中，脂質溶液包含：
約 40 mol%至約 50 mol%之可離子化脂質；
約 10 mol%至約 12 mol%之磷脂；
約 37 mol%至約 42 mol%之結構脂質；及
約 0.25 mol%至約 0.75 mol%之 PEG 脂質；各自相對於總脂質而言。

【0240】 在一些實施例中，脂質溶液包含：
約 49 mol%之可離子化脂質；
約 11 mol%至約 12 mol%之磷脂；
約 39 mol%之結構脂質；及
約 0.5 mol%之 PEG 脂質；各自相對於總脂質而言。

【0241】 混合脂質溶液及緩衝溶液可使脂質奈米粒子沈澱並製備本文所述空

脂質奈米粒子組合物。沈澱可藉由乙醇滴沈澱使用例如高能混合器(例如 T-接合處、受限衝擊噴射機、微流體混合器、渦旋混合器)以可控方式將脂質(於乙醇中)引入適宜反溶劑(即水)，從而驅動液體過飽和並自發沈澱成脂質粒子。在一些實施例中，用多入口渦旋混合器實施混合。在一些實施例中，用微流體混合器(例如 WO 2014/172045 中所述)實施混合。混合步驟可在環境溫度下或例如在小於約 30°C、小於約 28°C、小於約 26°C、小於約 25°C、小於約 24°C、小於約 22°C 或小於約 20°C 之溫度下實施。

【0242】 在一些實施例中，混合包括奈米沈澱。奈米沈澱係其中奈米粒子藉助動力學混合以及隨後成熟及連續稀釋自其個別脂質組分自組裝之單位操作。此單位操作包括三個個別步驟：混合水及有機輸入物，使奈米粒子成熟，及在可控滯留時間後稀釋。由於該等步驟之連續性，將其視為一個單位操作。單位操作包括三個液體流與一個在線成熟步驟之連續在線組合：將水性緩衝液與脂質儲備溶液混合，經由受控滯留時間進行成熟，及稀釋奈米粒子。奈米沉澱本身發生在適當規模之混合器中，該混合器經設計以允許水溶液與溶解於乙醇中之脂質儲備溶液之連續高能組合。在整個此操作中，水溶液及脂質儲備溶液皆同時連續流入混合硬體中。保持脂質溶解之乙醇含量突然減少且脂質皆彼此沉澱。因此，粒子在混合室中自組裝。單位操作之一個目標係將溶液交換至不含乙醇之完全水性緩衝液中，且達到奈米粒子之目標濃度。此可藉由首先達到目標處理濃度、然後使用滲濾、且然後(若必要)一旦完全去除乙醇便立即進行最終濃縮步驟來達成。

【0243】 在一些實施例中，與脂質胺接觸之脂質奈米粒子核心包含 PEG 脂質。在一些實施例中，與脂質胺接觸之脂質奈米粒子核心實質上不含 PEG 脂質。在一些實施例中，在與脂質胺之前或在與脂質胺接觸之後，將 PEG 脂質與脂質胺一起添加至脂質奈米粒子中。在一些實施例中，PEG 脂質用作穩定劑。

【0244】 在一些實施例中，在約 3.5 至約 6.5 之 pH 下實施步驟(b)之接觸。在一些實施例中，在約 5 之 pH 下實施合併。在一些實施例中，在合併空脂質奈米粒子組合物與酬載之前，將空脂質奈米粒子組合物之 pH 調節至約 4.5 至約 5.5。在一些實施例中，在合併空脂質奈米粒子組合物與酬載之前，將空脂質奈米粒子組合物之 pH 調節至約 5。

【0245】 核酸酬載可提供為核酸溶液，其包含(i)核酸，例如 DNA 或 RNA (例如 mRNA)，及(ii)能夠維持酸性 pH (例如約 3 至約 6、約 4 至約 6、或約 5 至約 6 之 pH)之緩衝液。在一些實施例中，核酸溶液之 pH 係約 5。

【0246】 在一些實施例中，核酸溶液之緩衝液係乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 tris 緩衝液。在一些實施例中，緩衝液係乙酸鹽緩衝液或檸檬酸鹽緩衝液。在其他實施例中，緩衝液係乙酸鹽緩衝液，例如乙酸钠緩衝液。核酸溶液之緩衝液濃度可為約 5 mM 至約 140 mM。在一些實施例中，緩衝液濃度係約 20 mM 至約 100 mM、約 30 mM 至約 70 mM、或約 40 mM 至約 50 mM。在一些實施例中，緩衝液濃度係約 42.5 mM。

【0247】 核酸溶液可包括濃度為約 0.05 mg/mL 至約 5.0 mg/mL、0.05 mg/mL 至約 2.0 mg/mL、約 0.05 mg/mL 至約 1.0 mg/mL、約 0.1 mg/mL 至約 0.5 mg/mL、或約 0.2 mg/mL 至約 0.3 mg/mL 之核酸。在一些實施例中，核酸濃度係約 0.25 mg/mL。

【0248】 可將高能混合器(例如 T-接合處、受限衝擊噴射機、微流體混合器、渦旋混合器)用於步驟(b)之接觸。在一些實施例中，用多入口渦旋混合器實施合併。在一些實施例中，用微流體混合器(例如 WO 2014/172045 中所述)實施合併。合併步驟可在環境溫度下或例如在小於約 30°C、小於約 28°C、小於約 26°C、小於約 25°C、小於約 24°C、小於約 22°C 或小於約 20°C 之溫度下實施。

【0249】 在一些實施例中，使 LNP 核心與脂質胺接觸包括將脂質胺溶解於非

離子賦形劑中。在一些實施例中，非離子賦形劑選自 macrogol 15-羥基硬脂酸酯 (HS 15)、1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000 (PEG-DMG-2 K)、PL1、聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯[TWEEN®80]及 d- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。在一些實施例中，非離子賦形劑係 macrogol 15-羥基硬脂酸酯(H S 15)。

【0250】 在一些實施例中，使脂質奈米粒子核心與脂質胺接觸包括將脂質胺溶解於緩衝溶液中。在一些實施例中，緩衝液係乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 tris 緩衝液。在一些實施例中，緩衝溶液係磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS)。在一些實施例中，緩衝溶液係基於 Tris 之緩衝液。在一些實施例中，緩衝溶液濃度係約 5 mM 至約 100 mM、約 5 mM 至約 50 mM、約 10 mM 至約 30 mM 或約 20 mM。

【0251】 在一些實施例中，脂質胺溶液具有約 7 至約 8 或約 7.5 之 pH。在一些實施例中，脂質胺溶液之濃度係約 0.1 mg/mL 至約 50 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 30 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL、或約 2 mg/mL 至約 3 mg/mL。

【0252】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物在負載後及中和前經由受控滯留時間來經受成熟。在一些實施例中，滯留時間係約 5 至約 120 秒、約 10 至約 90 秒、約 20 至約 70 秒、約 30 至約 60 秒、約 30 秒、約 45 秒或約 60 秒。

【0253】 在一些實施例中，脂質奈米粒子組合物在中和後及添加陽離子劑之前經由受控滯留時間來經受成熟。在一些實施例中，滯留時間係約 1 至約 30 秒、約 2 至約 20 秒、約 5 至約 15 秒、約 7 至約 12 秒或約 10 秒。

【0254】 在一些實施例中，製備脂質奈米粒子組合物之製程進一步包括一或多個選自以下之額外步驟：

用稀釋緩衝液稀釋組合物；

調節組合物之 pH；

將一或多種表面活性劑添加至組合物中；

過濾組合物；

濃縮組合物；

交換組合物之緩衝液；

將低溫保護劑添加至組合物中；及

將滲透壓改質劑添加至組合物中。

【0255】 在一些實施例中，製備脂質奈米粒子組合物之製程可進一步包括上文所列步驟中之 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或全部。一些步驟可重複。該等步驟可但不必按所列順序實施。每一步驟係指與由先前制定之步驟產生之組合物相關之動作。舉例而言，若該製程包括將一或多種表面活性劑添加至組合物中之步驟，則將表面活性劑添加至由先前步驟產生之組合物中，其中先前步驟可為上文所列步驟中之任一者。

【0256】 在一些實施例中，一或多個額外步驟係將組合物之 pH 調節至約 7 至約 8 之 pH。在一些實施例中，將 pH 調節至約 7.5 之 pH。

【0257】 在一些實施例中，一或多個額外步驟係將另一表面活性劑添加至經填充之脂質奈米粒子中(例如除脂質胺外)。表面活性劑可佈置於奈米粒子內及/或佈置於其表面上(例如藉由塗覆、吸附、共價鍵聯或其他製程)。表面活性劑可包括(但不限於) PEG 衍生物(例如 PEG-DMG)、脂質胺(例如固醇胺及相關脂質胺)、陰離子蛋白質(例如牛血清白蛋白)、表面活性劑(例如陽離子表面活性劑，例如二甲基二(十八烷基)溴化銨)、糖或糖衍生物(例如環糊精)、核酸、聚合物(例如肝素、聚乙二醇及泊洛沙姆(poloxamer))、黏液分解劑(例如乙醯半胱胺酸、艾蒿、鳳梨酶、木瓜酶、臭牡丹、溴己新、羧甲司坦(carbocisteine)、依普拉酮(eprazinone)、美司納(mesna)、安佈索(ambroxol)、索佈瑞醇(sobrerol)、多米奧醇(domiodol)、米托斯坦(letosteine)、司替羅寧(stepronin)、硫普羅寧(tiopronin)、凝

溶膠蛋白(gelsolin)、胸腺素 $\beta 4$ 、多納酶 α (dornase alfa)、奈替克新(neltenexine)及厄多司坦(erdosteine))及 DNase (例如 rhDNase)。在一些實施例中，其他表面活性劑係 PEG 脂質，例如 PEG-DMG。在一些實施例中，其他表面活性劑係與脂質胺一起提供。在一些實施例中，其他表面活性劑與脂質胺一起存在於脂質胺溶液中。在一些實施例中，其他表面活性劑係濃度為約 0.1 mg/mL 至約 50 mg/mL、約 1 mg/mL 至約 10 mg/mL、或約 1 mg/mL 至約 3 mg/mL 之 PEG 脂質。

【0258】 在一些實施例中，一或多個額外步驟係將滲透壓改質劑添加至組合物中。滲透壓改質劑可為鹽或糖。在一些實施例中，滲透壓改質劑係糖。糖可選自(但不限於)葡萄糖、果糖、半乳糖、蔗糖、乳糖、麥芽糖及右旋糖。在一些實施例中，滲透壓改質劑係鹽。鹽可為無機鹽，例如氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣或氯化鎂。在一些實施例中，無機鹽係氯化鈉。在一些實施例中，鹽係 4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-乙磺酸鈉鹽。鹽可提供為鹽濃度為約 100 mM 至約 500 mM、約 200 mM 至約 400 mM、約 250 mM 至約 350 mM、或約 300 mM 之鹽溶液。鹽溶液之 pH 值可為約 7 至約 8。鹽溶液可進一步包括緩衝液，該緩衝液包括例如乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 tris 緩衝液。緩衝液濃度可為例如約 0.1 mM 至約 100 mM、約 0.5 mM 至約 90 mM、約 1.0 mM 至約 80 mM、約 2 mM 至約 70 mM、約 3 mM 至約 60 mM、約 4 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 6 mM 至約 30 mM、約 7 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 15 mM、或約 9 mM 至約 12 mM。

【0259】 低溫保護劑可藉由添加低溫保護劑水溶液添加至經填充之奈米粒子組合物中，該低溫保護劑水溶液可包括緩衝液濃度為約 0.1 mM 至約 100 mM、約 0.5 mM 至約 90 mM、約 1.0 mM 至約 80 mM、約 2 mM 至約 70 mM、約 3 mM 至約 60 mM、約 4 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 6 mM 至約 30 mM、約 7 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 15 mM、或約 9 mM 至約 12 mM 之

水性緩衝液。在一些實施例中，緩衝液濃度為約 1 mM 至 20 mM、約 1 mM 至約 10 mM、或約 5 mM。在一些實施例中，低溫保護劑溶液中之緩衝液包括乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 tris 緩衝液。在一些實施例中，緩衝液係乙酸鹽緩衝液或檸檬酸鹽緩衝液。在其他實施例中，緩衝液係乙酸鹽緩衝液，例如乙酸钠。在一些實施例中，低溫保護劑溶液之 pH 值係約 7 至約 8，例如約 7.5。在一些實施例中，低溫保護劑溶液包含約 40 重量%至約 90 重量%、約 50 重量%至約 85 重量%、約 60 重量%至約 80 重量%、或約 70 重量%之蔗糖。

【0260】 在一些實施例中，該製程進一步包括用稀釋緩衝液稀釋組合物之步驟。稀釋緩衝液可為水性緩衝溶液，其中緩衝液濃度係約 0.1 mM 至約 100 mM、約 0.5 mM 至約 90 mM、約 1.0 mM 至約 80 mM、約 2 mM 至約 70 mM、約 3 mM 至約 60 mM、約 4 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 6 mM 至約 30 mM、約 7 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 15 mM 或約 9 mM 至約 12 mM。在一些實施例中，緩衝液濃度係約 30 mM 至約 75 mM、約 30 mM 至約 60 mM、或約 30 mM 至約 50 mM。在一些實施例中，稀釋緩衝液包括乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液或 tris 緩衝液。在一些實施例中，稀釋緩衝液包括乙酸鹽緩衝液或檸檬酸鹽緩衝液。在其他實施例中，稀釋緩衝液係乙酸鹽緩衝液，例如乙酸钠。在一些實施例中，稀釋緩衝液之 pH 係約 3 至約 7、約 3 至約 6、約 3 至約 5、約 4、約 5、約 5.5 或約 6。在一些實施例中，稀釋緩衝液包括與在合併空脂質奈米粒子組合物與核酸溶液期間使用之水性緩衝溶液相同之緩衝液。

【0261】 在一些實施例中，該製程進一步包括以下步驟中之任一者或多者：過濾組合物；濃縮組合物；及交換組合物之緩衝液。過濾、濃度及緩衝液交換步驟可與切向流過濾(TFF)一起實現。可藉由過濾步驟去除殘餘有機溶劑。

【0262】 在一些實施例中，緩衝液交換可藉由升高或降低緩衝液濃度、改變

緩衝液組成或改變 pH 來改變經填充脂質奈米粒子組合物之組成。

【0263】 在一些實施例中，濃縮步驟可增加組合物中經填充脂質奈米粒子之濃度。

【0264】 在一些實施例中，製備經填充脂質奈米粒子組合物之製程進一步包括至少以下步驟：將組合物之 pH 值調節至約 7 至約 8 之 pH (例如約 pH 7.5)；及將滲透壓改質劑(例如無機鹽)添加至組合物中。

【0265】 在一些實施例中，製備經填充脂質奈米粒子組合物之製程進一步包括至少以下步驟：將組合物之 pH 調節至約 7 至約 8 之 pH (例如約 pH 7.5)；將表面活性劑添加至組合物中；及將滲透壓改質劑 (例如無機鹽)添加至組合物中。

【0266】 在一些實施例中，製備脂質奈米粒子組合物之製程可進一步包括：

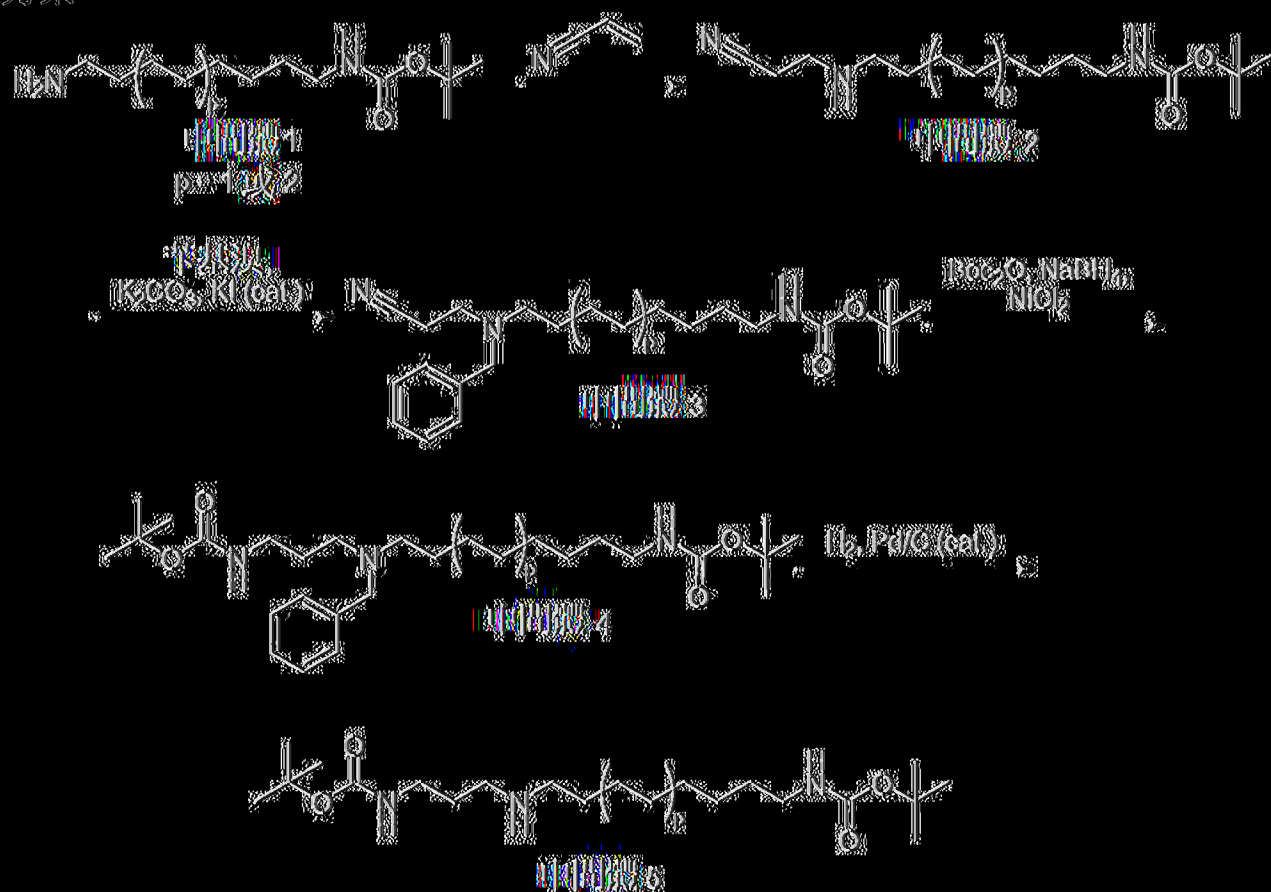
- (i) 將組合物之 pH 調節至約 7 至約 8 之 pH；
- (ii) 將一或多種表面活性劑添加至組合物中；
- (iii) 濃縮組合物；
- (iv) 將無機鹽添加至組合物中；及
- (v) 稀釋組合物。

合成

【0267】 如熟習此項技術者應瞭解，本文所提供之化合物(包括其鹽及立體異構物)可使用已知有機合成技術製備，且可根據多種可能合成途徑中之任一者(例如下文方案中所提供之彼等合成途徑)合成。

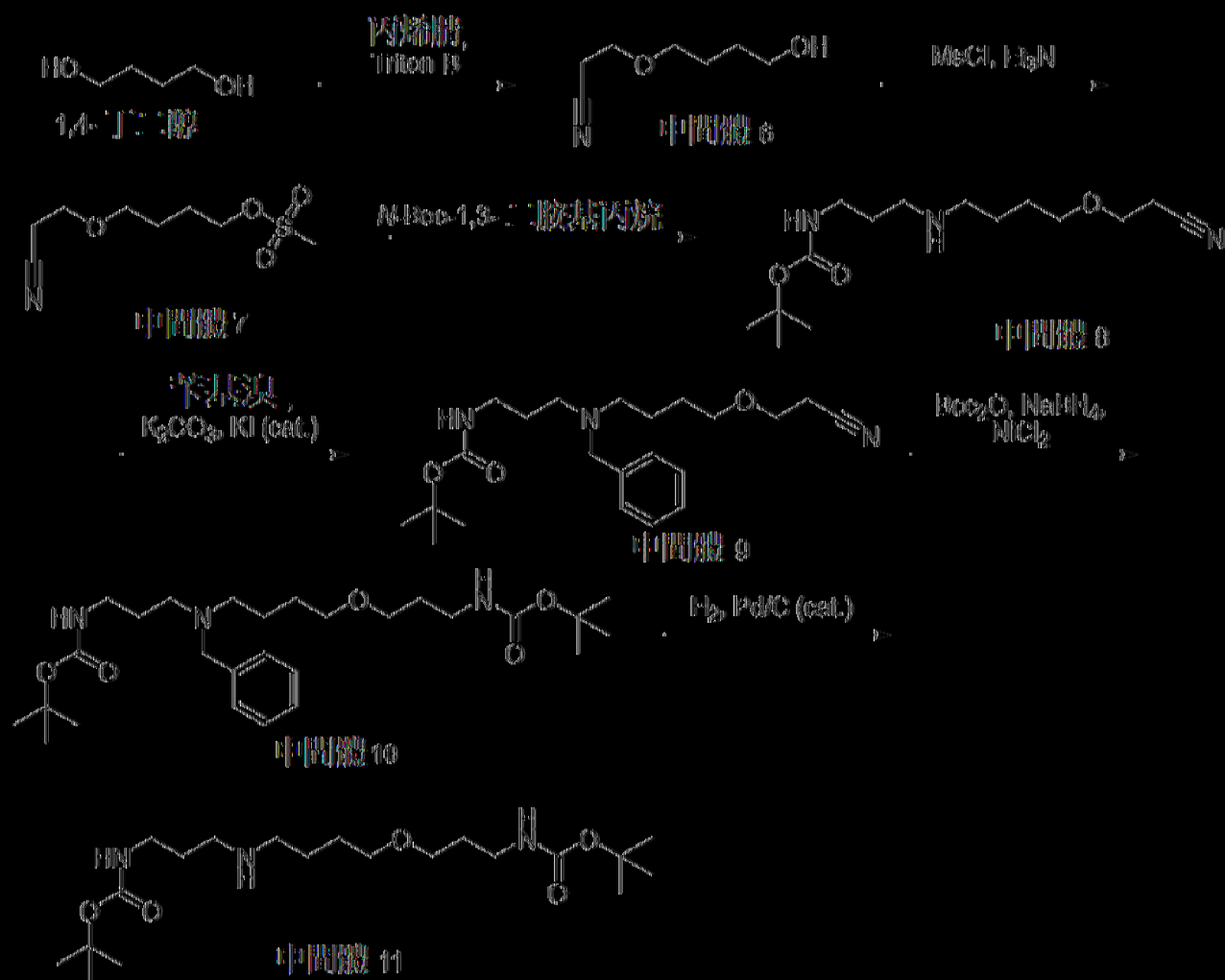
【0268】 用於製備本文所述化合物之反應可在可容易地由熟習有機合成技術者選擇之適宜溶劑中實施。在實施反應時之溫度(例如可介於溶劑冰點至溶劑沸點範圍內之溫度)下，適宜溶劑實質上可不與起始材料(反應物)、中間體或產物反應。給定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中實施。端視具體反應步驟，可由熟習此項技術者選擇適於具體反應步驟之溶劑。

方案 8



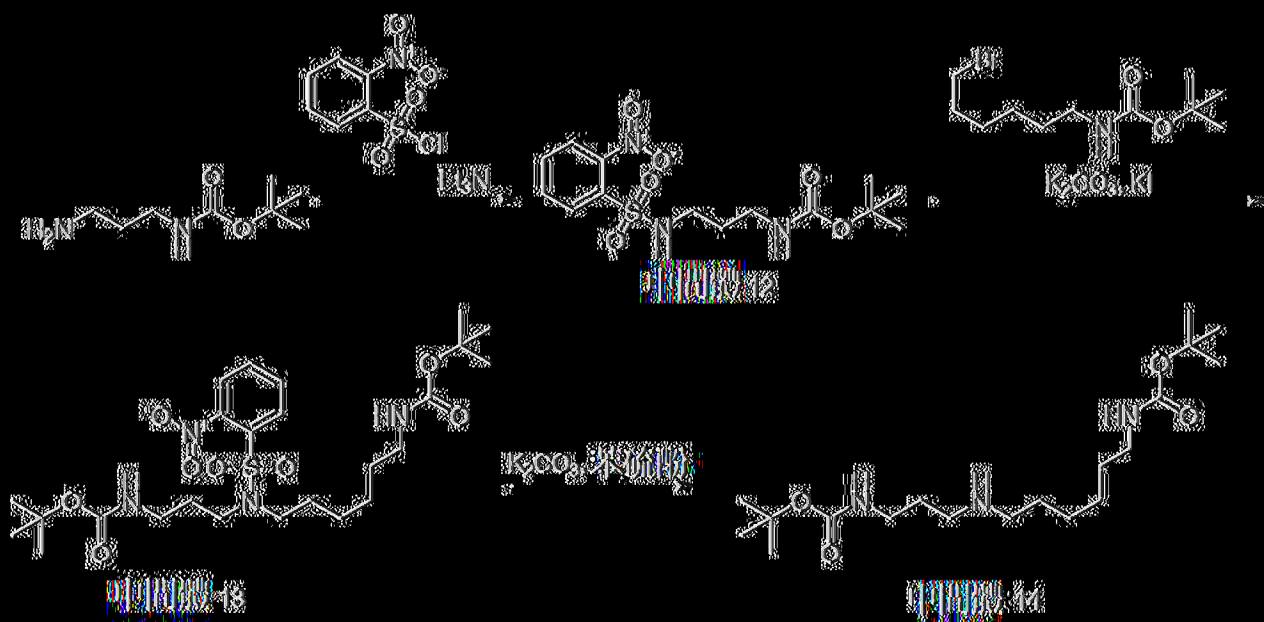
[0280] 可經由方案 8 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。可在適宜條件下實施中間體 1 與內烯腈之間的適當反應以獲得中間體 2。可使中間體 2 與苄基溴在適宜條件下(例如 K_2CO_3 及 KI)反應以獲得中間體 3。可使中間體 3 與 Boc_2O 在適宜條件下(例如 NaHCO_3 及 NiCl_2)反應以獲得中間體 4。可在適宜條件下(例如 H_2 及 Pd/C)去除中間體 4 之苄基以獲得中間體 5。

方案 9



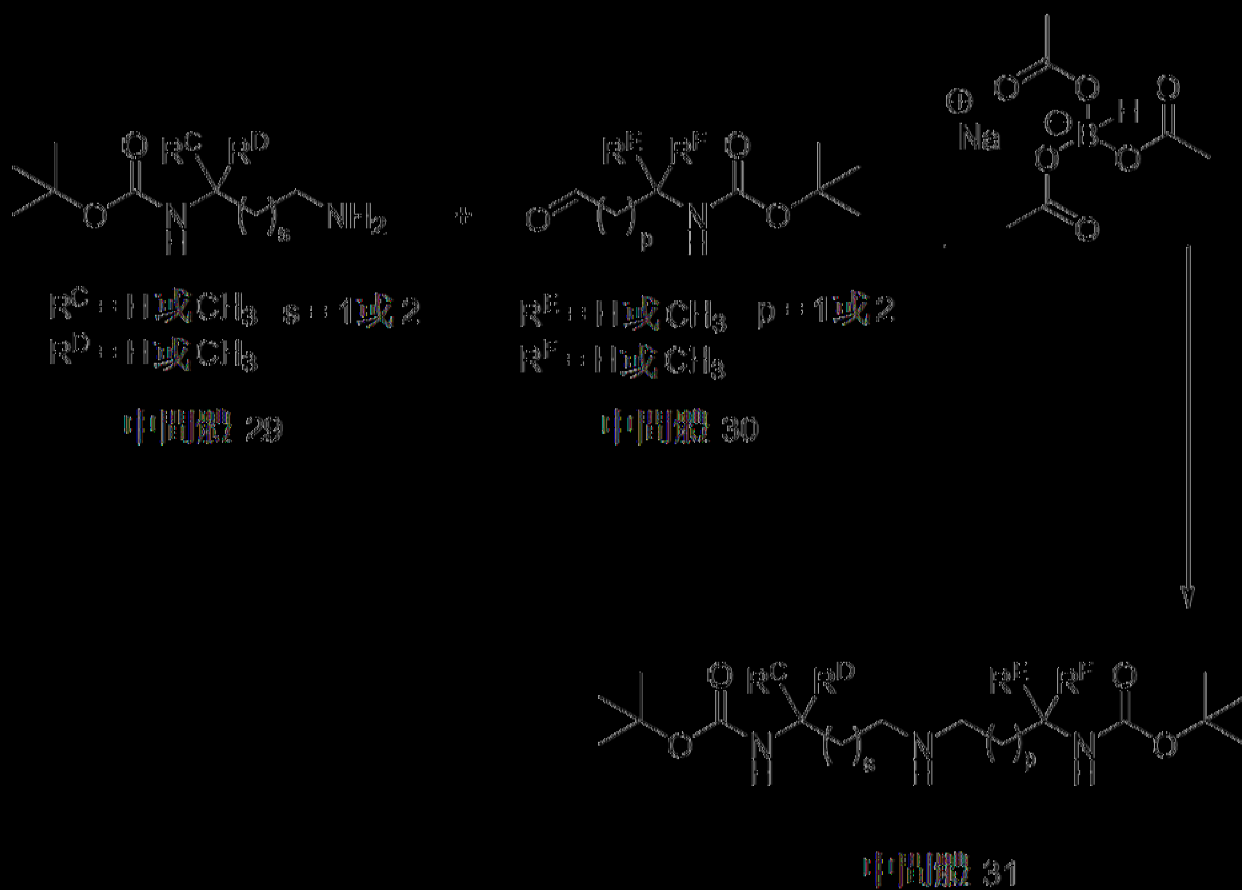
〔0281〕 可經由方案 9 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。可在適宜條件下(例如 Triton B)實施 1,4-丁二醇與丙烯腈之間的適當反應以獲得中間體 6。可使中間體 6 與甲腈鹽氨在適宜條件下(例如三乙胺)反應以獲得中間體 7。可使中間體 7 與 *N*-Boc-1,3-二胺基丙烷在適宜條件下反應以獲得中間體 8。可使中間體 8 與苄基溴在適宜條件下(例如 K₂CO₃ 及 KI)反應以獲得中間體 9。可使中間體 9 與 Boc₂O 在適宜條件下(例如 NaBH₄ 及 NiCl₂)反應以獲得中間體 10。可在適宜條件下(例如 H₂ 及 Pd/C)去除中間體 10 之苄基以獲得中間體 11。

方案 10



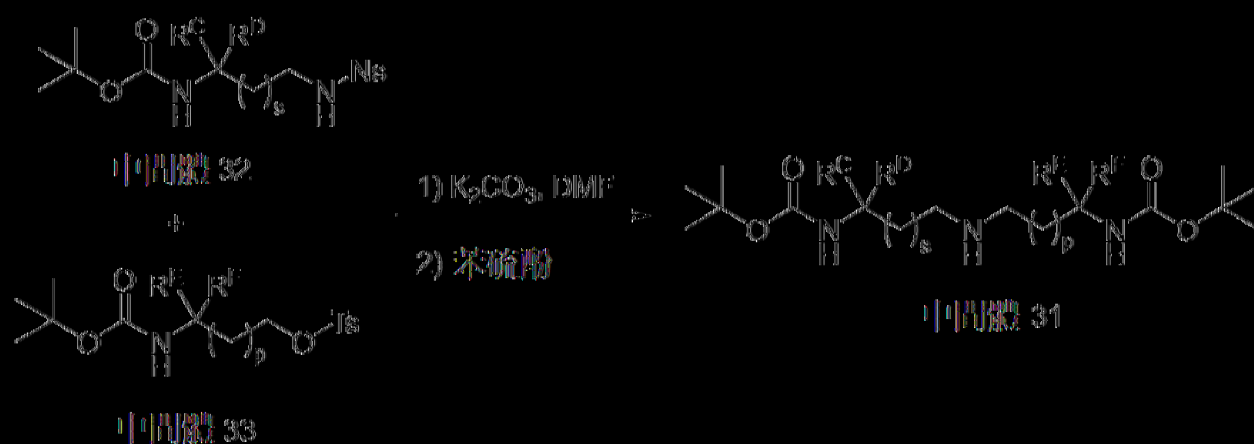
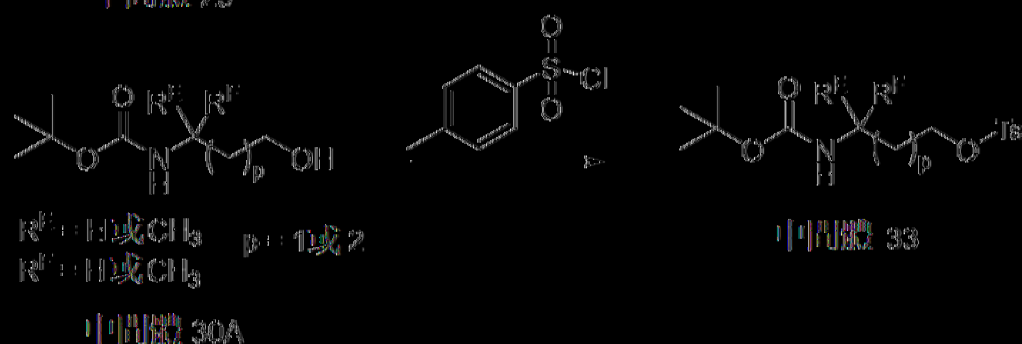
〔0282〕 可經由方案 10 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。在適宜條件下(例如三乙胺)， N -Boc-1,3-二(叔胺基)丙烷與 2-硝基苯磺酰氯之間的適當反應獲得中間體 12。可使中間體 12 與 N -(6-溴己基)胺基甲酸第三丁基酯在適宜條件下(例如 K_2CO_3 及 KI)反應以獲得中間體 13。可在適宜條件下(例如 K_2CO_3 及苯硫酚)去除 2-硝基苯磺酰基以獲得中間體 14。

方案 11



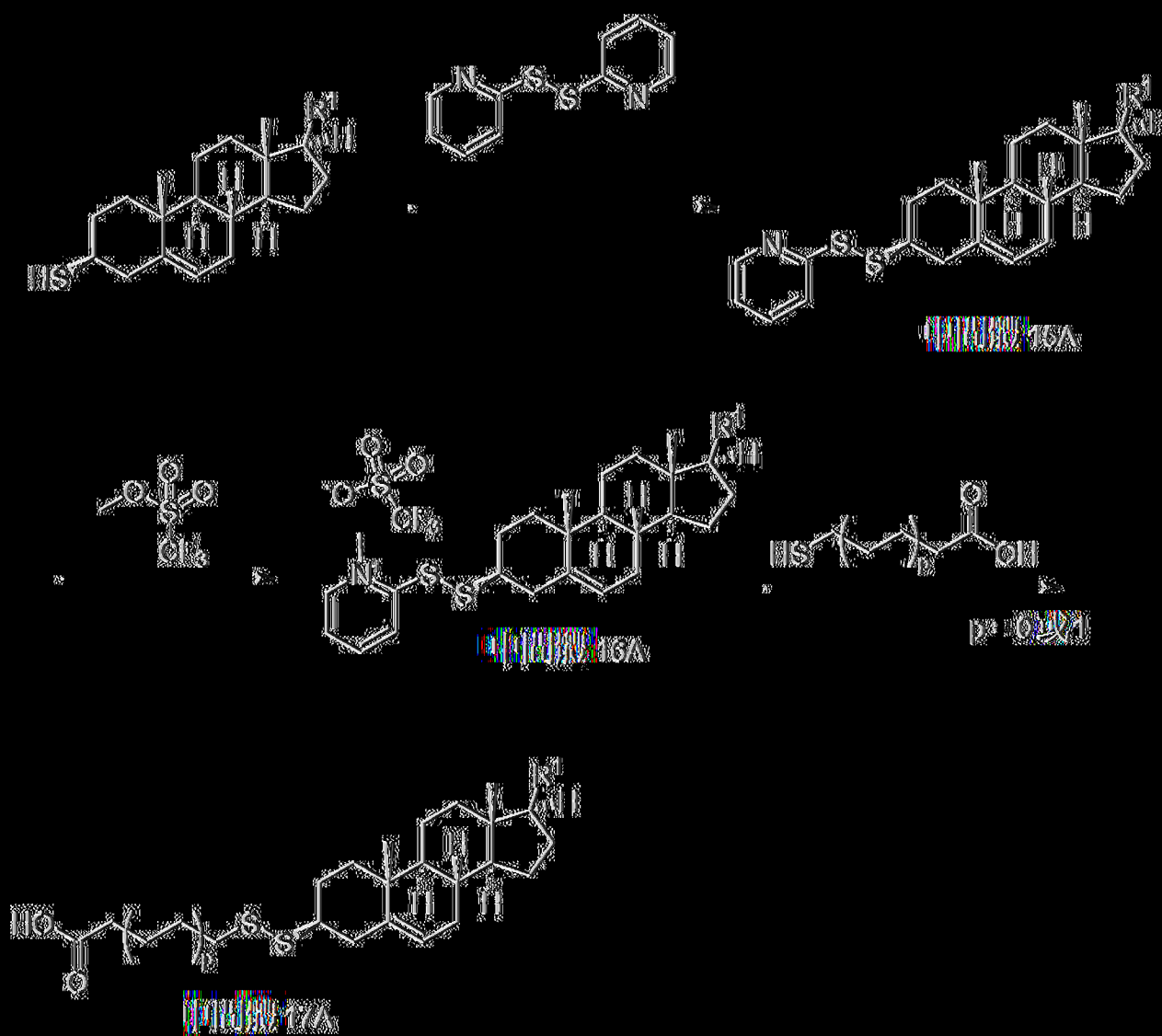
[(0290)] 可經由方案 18 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。在適宜條件下(例如無水 MeOH 中之三乙酰基硼氫化鈉)，中間體 29 與中間體 30 之間的適當反應獲得中間體 31。

方案 19



[(0291)] 可經由方案 19 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。可在適宜條件下(例如 DCM 中之三乙胺)實施中間體 29 與 2-硝基苯磺酰氯之間的適當反應以獲得中間體 32。可使中間體 30A 與對甲苯磺酰氯在適宜條件下反應以獲得中間體 33。可使中間體 32 與中間體 33 在適宜條件下(例如 K_2CO_3 、BnBr 及苯硫酚)反應以獲得中間體 31。

方案 20



〔0293〕 可經由方案 21 中所概述之合成途徑來製備用於合成式 A1 化合物之中間體。在適宜條件下，硫代膽固醇或硫代膽固醇衍生物(例如硫代麥固醇)與 2,2'-(1,2,4,5-吡嗪基)二硫化物之間的適當反應獲得中間體 15A。可使中間體 15A 與三氟甲磺酸甲酯(methyl trifluoromethanesulfonate、methyl triflate)在適宜條件下反應以獲得中間體 16A。可使中間體 16A 與適當巯基羧酸反應以提供中間體 17A。

方案 22

中之每一者：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A (單獨)；B (單獨)；及 C (單獨)。

【0298】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與本揭示案相關之領域之普通技術人員通常理解之含義相同之含義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology，Juo，Pei-Show，第 2 版，2002，CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology，第 3 版，1999，Academic Press；及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology 修訂版，2000，Oxford University Press 向熟習此項技術者提供本揭示案中所用之許多術語之通用詞典。

【0299】 每當在本文中使用的語言「包含」闡述態樣時，亦提供根據「由.....組成」及/或「基本上由.....組成」闡述之其他類似態樣。

【0300】 單位、前綴及符號以其國際單位製(Système International de Unites，SI)接受之形式表示。數字範圍包括定義範圍之數字。當列舉值之範圍時應理解，亦特定揭示介於該範圍之所列舉上限與下限之間的每一中間整數值及其每一分數以及此類值之間之每一子範圍。任一範圍之上限及下限可獨立地包括或不包括在該範圍中，且包括任一限值、無限值或兩個限值之每一範圍亦涵蓋於本揭示案內。當明確列舉值時應理解，與所列舉值大約相同之數量或量之值亦在本揭示案之範圍內。當揭示組合時，亦特定揭示該組合之元素之每一子組合，且在本揭示案之範圍內。相反，當個別地揭示不同元素或元素之群時，亦揭示其組合。當本揭示案之任一元素揭示為具有複數個替代時，在此亦揭示本揭示案之實例，其中每一替代經單一地排除或以與其他替代之任何組合之方式排除；本揭示案之一個以上之元素可具有此類排除，且在此揭示具有此類排除之的元素之所有組合。

【0301】 如在整個本說明書及申請專利範圍中與數值結合使用之術語「約」

表示為熟習此項技術者熟悉且接受之精度區間。該精度區間係例如 $\pm 10\%$ 。

【0302】 如本文所用之術語「動物」係指動物王國之任一成員。在一些實施例中，「動物」係指處於任一發育階段之人類。在一些實施例中，「動物」指處於任一發育階段之非人類動物。在某些實施例中，非人類動物係哺乳動物(例如嚙齒類動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、綿羊、牛、靈長類動物或豬)。在一些實施例中，動物包括(但不限於)哺乳動物、鳥、爬行動物、兩棲動物、魚及蠕蟲。在一些實施例中，動物係基因轉殖動物、經遺傳改造之動物或純系。

【0303】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物及同位素。如本文所用之術語「立體異構物」意指化合物之任何幾何異構物(例如順式及反式異構物)、鏡像異構物或非鏡像異構物。本揭示案涵蓋本文所述化合物之任何及所有立體異構物，包括立體異構純形式(例如幾何純、鏡像異構純或非鏡像異構純)以及鏡像異構及立體異構混合物(例如外消旋物)。化合物之鏡像異構物及立體異構物混合物以及將其拆分成其組分鏡像異構物或立體異構物之方式係熟知的。「同位素」係指具有相同原子序數但因核中之中子數不同引起質量數不同之原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。另外，本揭示案之化合物、鹽或複合物可藉由常規方法與溶劑或水分子組合製備以形成溶劑合物及水合物。

【0304】 如本文所用之術語「接觸」意指在兩個或更多個實體之間建立物理聯結。舉例而言，使細胞(例如哺乳動物細胞)與奈米粒子組合物接觸意指，使細胞及奈米粒子共享物理聯結。使細胞與外部實體活體內及離體接觸之方法在生物領域中係熟知的。舉例而言，使奈米粒子組合物及佈置於哺乳動物內之細胞接觸可藉由不同之投與途徑(例如靜脈內、肌內、真皮內及皮下)來實施且可涉及不同量之奈米粒子組合物。另外，可使一種以上之細胞與奈米粒子組合物接觸。

【0305】 接觸之另一實例係在奈米粒子與脂質胺之間。使奈米粒子(例如填充

有酬載或空)及脂質胺接觸可意指，使奈米粒子之表面與脂質胺物理聯結，以使得脂質胺可與奈米粒子形成相互作用。在一些實施例中，使奈米粒子與脂質胺接觸使得脂質胺插入奈米粒子中，例如在奈米粒子之表面開始。在一些實施例中，就使奈米粒子與脂質胺接觸而言，術語「分層」、「塗覆」及「後添加」及「添加」可用於意指「接觸」。

【0306】 如本文所用之術語「遞送」意指向目的地提供實體。舉例而言，將多核苷酸遞送至個體可涉及向個體投與包括多核苷酸之奈米粒子組合物(例如藉由靜脈內、肌內、真皮內或皮下途徑)。將奈米粒子組合物投與哺乳動物或哺乳動物細胞可涉及使一或多種細胞與奈米粒子組合物接觸。

【0307】 如本文所用之「遞送劑」係指至少部分地促進多核苷酸活體內、活體外或離體遞送至靶向細胞之任何物質。

【0308】 如本文所用之術語「非鏡像異構物」意指彼此不為鏡像且彼此不可重疊之立體異構物。

【0309】 如本文所用之術語劑之「有效量」係足以實現有益或期望結果(例如臨床結果)之量，且因此「有效量」取決於應用其之上下文。舉例而言，在投與治療蛋白質缺乏症之劑之上下文中，與不投與該劑所觀察到之症狀之嚴重程度相比，劑之有效量係例如表現足以改善、減輕、消除或預防與蛋白質缺乏症相關之徵象及症狀之蛋白質之 mRNA 的量。術語「有效量」可與「有效劑量」、「治療有效量」或「治療有效劑量」互換使用。

【0310】 如本文所用之術語「鏡像異構物」意指本揭示案化合物之每一個別光學活性形式，其具有至少 80% (即至少 90%之一種鏡像異構物及至多 10%之另一鏡像異構物)、至少 90%或至少 98%之光學純度或鏡像異構過量(如藉由此項技術中之標準方法所測定)。

【0311】 如本文所用之術語「囊封」意指封閉、包圍、納入或裝入。

【0312】 如本文所用之「囊封效率」係指相對於用於製備奈米粒子組合物之多核苷酸之初始總量，變成奈米粒子組合物之一部分之多核苷酸的量。舉例而言，若在最初提供至組合物之總共 100 mg 之多核苷酸中有 97 mg 多核苷酸囊封於奈米粒子組合物中，則囊封效率可給定為 97%。如本文所用之「囊封」可指完全、實質性或部分封閉、限制、包圍或裝入。

【0313】 如本文所用之「上皮細胞」包括衍生自上皮之細胞。實例上皮細胞係呼吸上皮細胞、鼻上皮細胞、肺泡上皮細胞、肺上皮細胞或支氣管上皮細胞。在一些實施例中，上皮細胞係人類支氣管上皮(HBE)細胞。在一些實施例中，上皮細胞係活體外細胞。在一些實施例中，上皮細胞係活體內細胞。

【0314】 如本文所用核酸序列之「表現」係指以下事件中之一或多者：(1)自 DNA 序列產生 mRNA 模板(例如藉由轉錄)；(2)處理 mRNA 轉錄物(例如藉由剪接、編輯、5'帽形成及/或 3'端處理)；(3) mRNA 轉譯成多肽或蛋白質；及(4)多肽或蛋白質之轉譯後修飾。

【0315】 如本文所用之術語「離體」係指發生在生物體(例如動物、植物或微生物或其細胞或組織)外部之事件。離體事件可發生在自天然(例如活體內)環境改變最小之環境中。

【0316】 如本文所用之術語「輔助脂質」係指包括脂質部分(用於插入脂質層(例如脂質雙層)中)及極性部分(用於與脂質層表面之生理溶液相互作用)之化合物或分子。通常，輔助脂質係磷脂。輔助脂質之功能係「補充」胺基脂質且增加雙層之融合性，及/或幫助促進例如遞送至細胞之核酸的胞內體逃逸。人們認為，輔助脂質亦係 LNP 表面之關鍵結構組分。

【0317】 如本文所用之術語「活體外」係指發生在人造環境中(例如在測試管或反應容器中、在細胞培養物中、在皮氏培養皿(Petri dish)中等)而非有機體(例如動物、植物或微生物)內之事件。

【0318】 如本文所用之術語「活體內」係指發生在生物體(例如動物、植物或微生物或其細胞或組織)內之事件。

【0319】 術語「可離子化胺基脂質」包括例如展現一條、兩條、三條或更多條脂肪酸或脂肪烷基鏈及至少一個 pH 可滴定之胺基頭基(例如烷基胺基或二烷基胺基頭基)之本文通篇所述之彼等脂質。可離子化胺基脂質通常在 pH 低於胺基頭基之 pKa 下質子化(即帶正電)且在高於 pKa 之 pH 下實質上不帶電。該等可離子化胺基脂質包括(但不限於) DLin-MC3-DMA (MC3)及(13Z,165Z)-N,N-二甲基-3-壬基二十二碳-13-16-二烯-1-胺(L608)。

【0320】 如本文所用之術語「異構物」意指本揭示案之任一化合物之任一互變異構物、立體異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物。應認識到，本揭示案之化合物可具有一或多個手性中心及/或雙鍵，且因此以立體異構物(例如雙鍵異構物，即幾何 E/Z 異構物)或非鏡像異構物(例如鏡像異構物(即(+))或(-))或順式/反式異構物)存在。根據本揭示案，本文所繪示之化學結構且因此本揭示案之化合物涵蓋所有相應立體異構物，亦即立體異構純形式(例如幾何純、鏡像異構純或非鏡像異構純)以及鏡像異構及立體異構混合物(例如外消旋物)。本揭示案化合物之鏡像異構及立體異構混合物通常可藉由諸如以下之熟知方法拆分成其組分鏡像異構物或立體異構物：手性相氣相層析、手性相高效液相層析、將化合物結晶為手性鹽複合物或使化合物在手性溶劑中結晶。鏡像異構物及立體異構物亦可藉由熟知之不對稱合成方法自立體異構純或鏡像異構純中間體、試劑及觸媒獲得。

【0321】 如本文所用之「脂質奈米粒子核心」係可向其添加額外組分之後添加層(例如脂質胺及/或 PEG 脂質或其他脂質)之脂質奈米粒子。在一些實施例中，脂質奈米粒子核心包含：(i)可離子化脂質，(ii)磷脂，(iii)結構脂質，及(iv)視情況選用之 PEG 脂質。在其他實施例中，脂質奈米粒子核心包含：(i)可離子化脂質，

(ii)磷脂，(iii)結構脂質，及(iv)PEG 脂質。在一些實施例中，脂質奈米粒子核心可含有酬載。

【0322】 如本文所用之「連接體」或「連接體結構」係指一組原子，例如 10-1,000 個原子，且可包含諸如(但不限於)以下之原子或群：碳、胺基、烷基胺基、氧、硫、亞砒、磺醯基、羰基及亞胺。連接體可連接至第一端之核鹼基或糖部分上之經修飾核苷或核苷酸及第二端之酬載(例如可偵測劑或治療劑)。連接體可具有足以不干擾納入核酸序列中之長度。連接體可用於任何有用目的，例如形成多核苷酸多聚物(例如經由兩個或更多個嵌合多核苷酸分子或 IVT 多核苷酸之鏈聯)或多核苷酸結合物，以及投與酬載，如本文所述。可納入連接體中之化學基團之實例包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、醯胺基、胺基、醚、硫醚、酯、伸烷基、伸雜烷基、芳基或雜環基，其中之每一者可視情況地經取代，如本文所述。連接體之實例包括(但不限於)不飽和烷烴、聚乙二醇(例如乙二醇或丙二醇單體單元，例如二乙二醇、二丙二醇、三乙二醇、三丙二醇、四乙二醇或四乙二醇)及葡聚糖聚合物及其衍生物。其他實例包括(但不限於)連接體內之可裂解部分，例如二硫鍵(-S-S-)或偶氮鍵(-N=N-)，其可使用還原劑或光解來裂解。選擇性可裂解鍵之非限制性實例包括醯胺鍵，其可例如藉由使用參(2-羧乙基)膦(TCEP)或其他還原劑及/或光解來裂解，以及酯鍵，其可例如藉由酸性或鹼性水解來裂解。

【0323】 如本文所用之「肺細胞」包括衍生自肺之細胞。肺細胞可為例如肺上皮細胞、氣道基底細胞、細支氣管外分泌細胞、肺部神經內分泌細胞、肺泡細胞或氣道上皮細胞。在一些實施例中，肺細胞係活體外細胞。在一些實施例中，肺細胞係活體內細胞。

【0324】 術語「核酸」在其最廣泛意義上包括包含核苷酸聚合物之任一化合物及/或物質。該等聚合物通常稱為多核苷酸。本揭示案之例示性核酸或多核苷酸包括(但不限於)核糖核酸(RNA)、去氧核糖核酸(DNA)、蘇糖核酸(TNA)、乙二

醇核酸(GNA)、肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA，包括具有 β -D-核糖構形之 LNA、具有 α -L-核糖構形之 α -LNA (LNA 之非鏡像異構物)、具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基-LNA 及具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基- α -LNA)、乙烯核酸(ENA)、環己烯基核酸(CeNA)或其雜合物或組合。

【0325】 如本文所用之「患者」係指可能尋求或需要治療、要求治療、正在接受治療、將接受治療之個體，或由針對特定疾病或疾患經訓練之專業人員進行護理之個體。

【0326】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑量形式。

【0327】 如本文所用之片語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指具有在患者中實質上無毒且不發炎性質之除本文所述化合物外之任何成分(例如能夠懸浮或溶解活性化合物之媒劑)。賦形劑可包括例如：抗黏劑、抗氧化劑、黏合劑、包衣、壓縮助劑、崩解劑、染料(著色劑)、軟化劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包衣、矯味劑、芳香劑、助流劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷油墨、吸附劑、懸浮或分散劑、甜味劑及水合水。

【0328】 本揭示案之「醫藥學上可接受之鹽」包括例如自無毒無機或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；通常，使用非水性介質如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。適宜鹽之清單參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1985，第 1418 頁，*Pharmaceutical Salts : Properties，Selection，and Use*，P.H. Stahl 及 C.G. Wermuth (編輯)，Wiley-

VCH, 2008, 以及 Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 1-19 (1977), 該等文獻中每一者之全文皆以引用方式併入本文中。

【0329】 如本文所用之術語「溶劑合物」意指其中適宜溶劑之分子納入晶格中之本揭示案化合物。適宜溶劑在投與劑量下係生理上可耐受的。舉例而言，溶劑合物可藉由自包括有機溶劑、水或其混合物之溶液結晶、重結晶或沈澱來製備。當水係溶劑時，溶劑合物稱為「水合物」。

【0330】 如本文所用之術語「多核苷酸」係指任一長度之核苷酸之聚合物，包括核糖核苷酸、去氧核糖核苷酸、其類似物或其混合物。此術語係指分子之一級結構。因此，該術語包括三股、雙股及單股去氧核糖核酸(「DNA」)以及三股、雙股及單股核糖核酸(「RNA」)。其亦包括多核苷酸之經修飾(例如藉由烷基化及/或藉由封端)及未經修飾之形式。更具體而言，術語「多核苷酸」包括多去氧核糖核苷酸(含有 2-去氧-D-核糖)、多核糖核苷酸(含有 D-核糖，包括 tRNA、rRNA、hRNA、siRNA 及 mRNA，無論係剪接抑或非剪接)、為嘌呤或嘧啶鹼基之 N-糖苷或 C-糖苷之任何其他類型之多核苷酸及含有正核苷酸主鏈之其他聚合物(例如聚醯胺(例如 肽核酸「PNA」)及聚嗎啉基聚合物)及其他合成序列特異性核酸聚合物，條件係聚合物含有呈允許鹼基配對及鹼基堆積之構形之核鹼基，例如在 DNA 及 RNA 中所發現。在具體態樣中，多核苷酸包含 mRNA。在另一態樣中，mRNA 係合成 mRNA。在一些態樣中，合成 mRNA 包含至少一種非天然核鹼基。在一些態樣中，某一類之所有核鹼基已經非天然核鹼基替代(例如，本文所揭示多核苷酸中之所有尿苷可經非天然核鹼基替代，例如 5-甲氧基尿苷)。在一些態樣中，多核苷酸(例如合成 RNA 或合成 DNA)僅包含天然核鹼基，即在合成 DNA 之情形下係 A (腺苷)、G (鳥苷)、C (胞苷)及 T (胸苷)，或在合成 RNA 之情形下係 A、C、G 及 U (尿苷)。

【0331】 熟習此項技術者應瞭解，本文所揭示之密碼子圖中之 T 鹼基存在於

DNA 中，而在對應 RNA 中該等 T 鹼基將經 U 鹼基置換。舉例而言，呈 DNA 形式之本文所揭示之密碼子-核苷酸序列(例如 載體或活體外轉譯(IVT)模板)將使其 T 鹼基在其對應轉錄 mRNA 中轉錄為 U 鹼基。在此方面，經密碼子最佳化之 DNA 序列(包含 T)及其對應 mRNA 序列(包含 U)皆視為本揭示案之經密碼子最佳化之核苷酸序列。熟習此項技術者亦應理解，等效密碼子圖可藉由用非天然鹼基替代一或多個鹼基來生成。因此，例如，TTC 密碼子(DNA 圖)將對應於 UUC 密碼子(RNA 圖)，該 UUC 密碼子進而將對應於 ΨΨC 密碼子(U 已經假尿苷替代之 RNA 圖)。

【0332】 標準 A-T 及 G-C 鹼基對在允許胸苷之 N3-H 及 C4-氧基分別與腺苷之 N1 及 C6-NH₂ 之間以及在胞苷之 C2-氧基、N3 及 C4-NH₂ 分別與鳥苷之 C2-NH₂、N'-H 及 C6-氧基之間形成氫鍵的條件下形成。因此，例如，鳥苷(2-胺基-6-氧基-9-β-D-呋喃核糖基-嘌呤)可經修飾以形成異鳥苷(2-氧基-6-胺基-9-β-D-呋喃核糖基-嘌呤)。該修飾產生將不再有效地與胞嘧啶形成標準鹼基對之核苷鹼基。然而，胞嘧啶(1-β-D-呋喃核糖基-2-氧基-4-胺基-嘧啶)修飾形成異胞嘧啶(1-β-D-呋喃核糖基-2-胺基-4-氧基-嘧啶-)產生將不與鳥苷有效地鹼基配對、而將與異鳥苷形成鹼基對的經修飾核苷酸(授予 Collins 等人之美國專利第 5,681,702 號)。異胞嘧啶可購自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)；異胞苷可藉由 Switzer 等人(1993) Biochemistry 32:10489-10496 及其中引用之參考文獻所述之方法製備；2'-去氧-5-甲基-異胞苷可藉由 Tor 等人，1993，J. Am. Chem. Soc. 115:4461-4467 及其中引用之參考文獻的方法製備；且異鳥嘌呤核苷酸可使用 Switzer 等人，1993，見上文，及 Mantsch 等人，1993，Biochem. 14:5593-5601 所述之方法或藉由 Collins 等人之美國專利第 5,780,610 號中所述之方法製備。其他非天然鹼基對可藉由 Piccirilli 等人，1990，Nature 343:33-37 中所述之用於合成 2,6-二胺基嘧啶及其互補物(1-甲基吡唑并[4,3]嘧啶-5,7-(4H,6H)-二酮之方法合成。形成獨

特鹼基對之其他該等經修飾核苷酸單位為已知的，例如 Leach 等人(1992) J. Am. Chem. Soc. 114:3675-3683 及 Switzer 等人(見上文)中所述之彼等單位。

【0333】 術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且係指任一長度之胺基酸之聚合物。該聚合物可包含經修飾胺基酸。該等術語亦涵蓋已經天然或藉由介入修飾之胺基酸聚合物；該介入係例如二硫鍵形成、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱或修飾，例如與標記組分結合。該定義亦包括例如含有胺基酸(包括例如非天然胺基酸，例如高半胱胺酸、鳥胺酸、對乙醯基苯丙胺酸、D-胺基酸及肌酸)之一或多種類似物的多肽以及此項技術中已知之其他修飾。

【0334】 如本文所用之該術語係指任一大小、結構或功能之蛋白質、多肽及肽。多肽包括經編碼多核苷酸產物、天然多肽、合成多肽、前述之同系物、異種同源物、同種同源物、片段及其他等效物、變異體及類似物。多肽可為單體或可為多分子複合物，例如二聚體、三聚體或四聚體。其亦可包含單鏈或多鏈多肽。最常見二硫鍵聯見於多鏈多肽中。術語多肽亦可應用於胺基酸聚合物，其中一或多個胺基酸殘基係相應天然胺基酸之人工化學類似物。在一些實施例中，「肽」可小於或等於 50 個胺基酸長，例如約 5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、30 個、35 個、40 個、45 個或 50 個胺基酸長。

【0335】 如本文所用之術語「預防」係指部分或完全延遲感染、疾病、病症及/或疾患之發作；部分或完全延遲特定感染、疾病、病症及/或疾患之一或多個徵象及症狀、特徵或臨床表現之發作；部分或完全延遲特定感染、疾病、病症及/或疾患之一或多個症徵象及症狀、特徵或表現之發作；部分或完全延遲感染、特定疾病、病症及/或疾患之進展；及/或降低患上與感染、疾病、病症及/或疾患相關之病狀之風險。

【0336】 如本文所用之「預防」係指用於防止疾病傳播之治療或作用進程。

【0337】 術語「鹽」包括任一陰離子及陽離子複合物。醫藥學上可接受之鹽代表如上文所述無毒鹽之亞組。

【0338】 「個體(subject)」或「個體(individual)」或「動物」或「患者」或「哺乳動物」意指期望對其進行診斷、預後或治療之任一個體，尤其哺乳動物個體。哺乳動物個體包括(但不限於)人類、家畜、農場動物、動物園動物、運動動物、寵物，例如狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、牛、奶牛；靈長類動物，例如猿、猴、紅毛猩猩及黑猩猩；犬科動物，例如狗及狼；貓科動物，例如貓、獅及虎；馬科動物，例如馬、驢及斑馬；熊，食用動物，例如奶牛、豬及綿羊；有蹄動物，例如鹿及長頸鹿；嚙齒類動物，例如小鼠、大鼠、倉鼠及豚鼠等。在某些實施例中，哺乳動物係人類個體。在其他實施例中，個體係人類患者。在具體實施例中，個體係需要治療之人類患者。

【0339】 如本文所用之術語「實質上」係指展現所關注特徵或性質之全部或接近全部的範圍或程度之定性條件。熟習生物技術者應理解，生物及化學特徵極少(若有)進行完全及/或進展至完全或達成或避免絕對結果。因此，術語「實質上」在本文中用於捕獲許多生物及化學特徵中固有之潛在不完全性。

【0340】 「患有」疾病、病症及/或疾患之個體已經診斷具有或展示疾病、病症及/或疾患之一或多個徵象及症狀。

【0341】 「易患」疾病、病症及/或疾患之個體未經診斷具有及/或無法展現疾病、病症及/或疾患之徵象及症狀，但具有患上疾病或其徵象及症狀之傾向。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或疾患(例如癌症)之個體之特徵可在於以下中之一或多者：(1)與疾病、病症及/或疾患之發展相關之遺傳突變；(2)與疾病、病症及/或疾患之發展相關之遺傳多型性；(3)與疾病、病症及/或疾患相關之蛋白質及/或核酸之增加及/或降低的表現及/或活性；(4)與疾病、病症及/或疾患之發展相關之習慣及/或生活方式；(5)疾病、病症及/或疾患之家族史；及(6)暴露於及/

或感染與疾病、病症及/或疾患之發展相關之微生物。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或疾患之個體將患上疾病、病症及/或疾患。在一些實施例中，易患疾病、病症及/或疾患之個體將不患上疾病、病症及/或疾患。

【0342】 術語「合成」意指藉由人手產生、製備及/或製造。本揭示案之多核苷酸或其他分子之合成可為化學合成或酶合成。

【0343】 術語「治療或預防劑」係指在投與個體時具有治療、診斷及/或預防效應及/或引發期望生物及/或藥理學效應之任一劑。舉例而言，編碼多肽之 mRNA 可為治療或預防劑。

【0344】 如本文所用之術語「治療有效量」意指在投與患有或易患感染、疾病、病症及/或疾患之個體時足以治療感染、疾病、病症及/或疾患、改良其徵象及症狀、診斷、預防及/或延遲其發作的欲遞送之劑(例如核酸、藥物、治療劑、診斷劑、預防劑等)之量。

【0345】 治療(*treating*)、治療(*treatment*)、療法(*therapy*)：如本文所用之術語「治療(*treating*)」或「治療(*treatment*)」或「療法(*therapy*)」係指部分或完全緩和、改善、改良、減輕疾病之一或多個徵象及症狀或特徵、延遲其發作、抑制其進展、降低其嚴重程度及/或減小之其發生率。舉例而言，「治療」疾病可指減少與疾病相關之徵象及症狀、延長患者之壽命(增加存活率)、降低疾病之嚴重程度、防止或延遲疾病之發作等。治療可投與不展現疾病、病症及/或疾患之徵象之個體及/或僅展現疾病、病症及/或疾患之早期徵象之個體，用於降低患上與疾病、病症及/或疾患相關之病狀的風險之目的。

【0346】 術語「 n 員」(其中 n 係整數)通常闡述部分中成環原子之數量，其中成環原子之數量為 n 。舉例而言，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0347】 如本文所用之片語「視情況地經取代」意指未經取代或經取代。取代基係經獨立選擇的，且取代可處於任一化學可及位置。如本文所用之術語「經取代」意指，將氫原子移除且由取代基取代。單個二價取代基(例如側氧基)可替代兩個氫原子。應理解，給定原子處之取代受化合價之限制。

【0348】 在整個定義中，術語「C_{n-m}」指示包括終點之範圍，其中 n 及 m 係整數且指示碳數量。實例包括 C₁₋₄、C₁₋₆ 及諸如此類。

【0349】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷基」係指具有 n 至 m 個碳之飽和烴基，其可為直鏈或具支鏈。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如以下之化學基團：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高級同系物，例如 2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正-己基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子、1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。

【0350】 如本文所用之「C_{n-m}烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及諸如此類。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、或 2 至 3 個碳原子。

【0351】 如本文所用之「C_{n-m}炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有 n 至 m 個碳之烷基。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如此類。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、或 2 至 3 個碳原子。

【0352】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}伸烷基」係指具有 n 至 m 個碳之二價烷基連接基團。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,1-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及諸如此類。在一些實施例中，伸烷基部分含有 2 至 6 個、2 至 4 個、2 至 3 個、1 至 6 個、1 至 4 個、或 1 至 2 個碳原子。

【0353】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「 C_{n-m} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如 正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(例如 正丁氧基及第三丁氧基)及諸如此類。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個、或 1 至 3 個碳原子。

【0354】 如本文所用之術語「 C_{n-m} 羥基烷基」係指經羥基(-OH)取代之烷基。

【0355】 如本文所用之術語「 C_{n-m} 烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 n 至 m 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個、1 至 4 個、或 1 至 3 個碳原子。烷基胺基之實例包括(但不限於)N-甲基胺基、N-乙胺基、N-丙基胺基(例如 N-(正丙基)胺基及 N-異丙基胺基)、N-丁基胺基(例如 N-(正丁基)胺基及 N-(第三丁基)胺基)及諸如此類。

【0356】 如本文所用之術語「胺基」係指式-NH₂之基團。

【0357】 如本文所用，單獨使用或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指芳族烴基，其可為單環或多環(例如具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)。術語「 C_{n-m} 芳基」係指具有 n 至 m 個環碳原子之芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫茚基、茚基及諸如此類。在一些實施例中，芳基具有 6 至 10 個碳原子。在一些實施例中，芳基係苯基或萘基。

【0358】 如本文所用之「鹵基」係指 F、Cl、Br 或 I。在一些實施例中，鹵基係 F、Cl 或 Br。在一些實施例中，鹵基係 F。

【0359】 如本文所用之「環烷基」係指非芳族環烴，包括環化烷基及/或烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)基團及螺環。環烷基之成環碳原子可視情況地經側氧基或硫基(例如 C(O)或 C(S))取代。環烷基之定義亦包括具有稠合至環烷基環(即與其具有共用鍵)之一或多個芳族環之部分，例如環戊烷、環己烷及諸如此類之苯并並或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環

烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。環烷基可具有 3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個或 10 個成環碳(C₃₋₁₀)。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₁₀ 單環或二環環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C₃₋₇ 單環環烷基。實例環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降苡基、降蒎基、降薈基及諸如此類。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

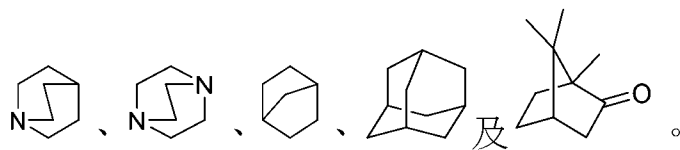
【0360】 如本文所用之「雜芳基」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員之單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任一成環 N 可為 N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員之 5-10 員單環或二環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係具有 1 或 2 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員之 5-6 單環雜芳基。在一些實施例中，雜芳基係 5 員或 6 員雜芳基環。5 員雜芳基環係環具有 5 個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1 個、2 個或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性 5 員環雜芳基係噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。6 員雜芳基環係環具有 6 個環原子之雜芳基，其中一或多個(例如 1 個、2 個或 3 個)環原子獨立地選自 N、O 及 S。例示性 6 員環雜芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及塔嗪基。

【0361】 如本文所用之「雜環烷基」係指具有一或多個選自 O、N 或 S 之成環雜原子之非芳族單環或多環雜環。雜環烷基包括單環 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員或 10 員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環。實例雜環烷基包括吡咯啉-2-酮、1,3-異噁唑啉-2-酮、吡喃基、四氫吡喃、氧雜環丁基、氮雜環丁基、嗎啉

基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、吡咯啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、咪唑啶基、氮雜環庚基、苯并氮雜環庚三烯及諸如此類。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況地經側氧基或硫離子基(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂等)取代。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 3 個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有 0 至 2 個雙鍵。雜環烷基之定義亦包括具有稠合至環烷基環(即與其具有共用鍵)之一或多個芳族環之部分，例如六氫吡啶、嗎啉、氮呋等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由任一成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 或 2 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環 4-6 員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係具有 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化環成員之單環或雙環 4-10 員雜環烷基。

【0362】 在某些地方，定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另有指示，否則該等環可連接至任一環成員，條件係不超過原子之化合價。舉例而言，氮雜環丁烷環可連接至環之任一位置，而吡啶-3-基環連接至 3 位。

【0363】 如本文所用之「橋接環」或「橋接環基團」係具有共享三個或更多個原子之至少兩個連結環之環狀系統。橋接環可為碳環環或雜環烷基環。實例橋接環包括



【0364】 當給予範圍時，包括終點。另外，應理解，除非另外指明或自上下文及熟習此項技術者之理解另外顯而易見，否則在本揭示案之不同實施例中，表示

為範圍之值可假設為所述範圍內之任一特定值或子範圍，除非上下文另外明確說明，否則精確至該範圍下限單位之十分之一。

【0365】 另外，應理解，在先前技術內之本揭示案之任何具體實施例可明確地自申請專利範圍之任一項或多項中排除。由於認為該等實施例為熟習此項技術者已知，即使本文中未明確闡述排除仍可將其排除。本揭示案之組合物之任何具體實施例(例如任何核酸或由其編碼之蛋白質；任何生產方法；任何使用方法等)可出於任何原因自任一或多項申請專利範圍中排除，無論是否與先前技術之存在相關。

【0366】 即使未在引用中明確陳述，所有引用源(例如本文引用之參考文獻、出版物、資料庫、資料庫條目及技術)仍以引用方式併入本申請案中。若引用源與本申請案之陳述存在衝突，則以本申請案中之陳述為準。

【0367】 章節及表格標題不欲具有限制性。

實例

【0368】 縮寫：

- ACN：乙腈
- Aq.：水溶液
- Boc₂O：焦碳酸二-第三丁基酯
- DBU：1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
- BnBr：苄基溴
- DCC：N,N'-二環己基碳化二亞胺
- DCM：二氯甲烷
- DMAP：4-二甲基胺基吡啶
- DMF：二甲基甲醯胺
- EtOAc：乙酸乙酯

h：小時/小時

LCMS：液相層析-質譜

MTBE：甲基第三丁基醚

PMA：磷鉬酸

Soln.：溶液

rt：室溫

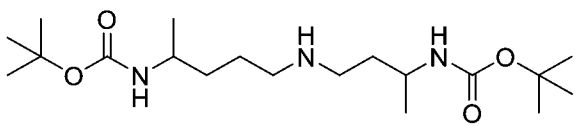
THF：四氫呋喃

TLC：薄層層析

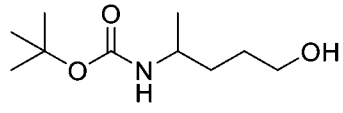
實例 1

合成式 A1 化合物

中間體 A：(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



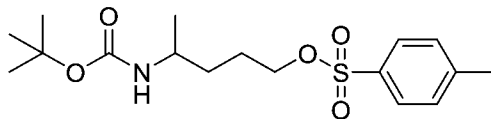
步驟 1：(5-羥基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0369】 在 10 分鐘內，向二碳酸二-第三丁基酯(2.45 mL，10.66 mmol)於氮下 0°C 下攪拌之無水 DCM (30 mL) 中之溶液中逐滴添加 4-胺基戊-1-醇(1.00 g，9.69 mmol)。將溶液逐步升溫至室溫且持續攪拌 3 天。然後在真空下去除溶劑，且將所得殘餘物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-100% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份匯集且在真空中濃縮，以獲得油狀(5-羥基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.86 g，4.23 mmol，43.6%)。UPLC/ELSD：RT = 0.28 min。MS (ES)：C₁₀H₂₁NO₃ 之 *m/z* (MH⁺) 204.3。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ 4.51 (br. s，1H)，3.62 (t，3H)，2.59 (br. s，1H)，1.53 (m，4H)，1.42 (s，9H)，1.12 (d，3H，*J* = 6

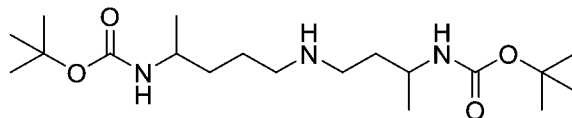
Hz)。

步驟 2：4-甲基苯磺酸 4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基酯



【0370】 向(5-羥基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.86 g, 4.23 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (30 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.95 mL, 21.15 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.10 g, 0.85 mmol)及對甲苯磺醯氯(1.61 g, 8.46 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜，隨後其變成深紅色。然後用 DCM 進一步稀釋混合物，用水(1×30 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1×30 mL)及鹽水(1×30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成深棕色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。匯集含有產物之流份且濃縮，以獲得淺棕色油狀 4-甲基苯磺酸 4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基酯(0.97 g, 2.72 mmol, 64.3%)。UPL C/ELSD：RT：1.02 min。MS (ES)：C₁₇H₂₇NO₅S 之 *m/z* (MH⁺) 358.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 7.36 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4.32 (br. s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (br. m, 2H), 1.41 (s, 11H), 1.06 (d, 3H, *J* = 6 Hz)。

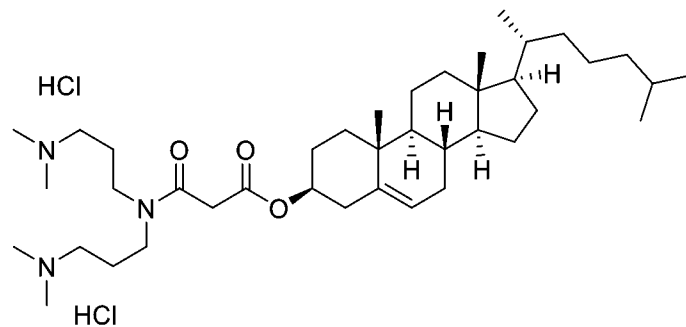
步驟 3：(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



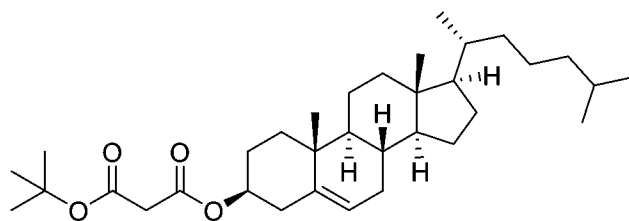
【0371】 向 N-[4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.97 g, 2.61 mmol)於室溫下氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加 4-甲基苯磺酸 4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基酯 (1.03 g, 2.87 mmol)及碳酸鉀(1.08 g, 7.82 mmol)。將溶液升溫至 100°C且攪拌 48 小時。然後，用 30 mL 水淬滅反應且用 50 mL EtOAc 稀釋。分離有機層，且用 EtOAc (3×30 mL)萃取水層。將有機層全部合併，用水(1×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成

黃色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-100% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 20 mL DMF 中，向其中添加苯硫酚(1.03 mL，10.03 mmol)及碳酸鉀(1.08 g，7.82 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，藉由離心自混合物去除鹽且將上清液濃縮成殘餘物。將殘餘物吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得無色油狀(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.34 g，0.91 mmol，34.93%)。UPLC/ELSD：RT：0.28 min。MS (ES)：C₁₉H₃₉N₃O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 374.4。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ 4.91 (br. m，1H)，4.67 (br. m，1H)，3.70 (br. m，2H)，3.40 (s，2H)，2.72 (t，1H)，2.58 (br. m，3H)，2.41 (br. s，4H)，1.50 (br. m，5H)，1.41 (s，19H)，1.10 (d，6H，*J* = 6 Hz)。

A. 化合物 SA50：3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

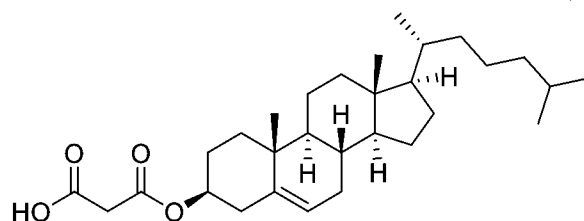


步驟 1：丙二酸第三丁基酯((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)酯



【0372】 向膽固醇(4.00 g, 10.14 mmol)及 3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙酸(2.39 mL, 15.21 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.95 g, 15.21 mmol)。然後將反應混合物冷卻至 0°C，且在 20 分鐘內逐滴添加二異丙基乙胺(5.36 mL, 30.41 mmol)。將所得混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後將混合物用二氯甲烷稀釋至 150 mL，用水(1×70 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2×70 mL)及鹽水(1×70 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮以獲得黃色油狀物。將油狀物吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-25%乙酸乙酯梯度純化，以獲得油狀丙二酸第三丁基酯((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)酯(4.99 g, 9.44 mmol, 93.1%)。UPLC/ELSD：RT：3.36 min。MS (ES)：C₃₄H₅₆O₄之 *m/z* (MH⁺) 529.8。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.41 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.91 (br. m, 10H), 1.49 (s, 12H), 1.35 (br. m, 6H), 1.04 (br. m, 17H), 0.91 (d, 3H, *J* = 3 Hz), 0.87 (d, 3H, *J* = 3 Hz), 0.70 (s, 3H)。

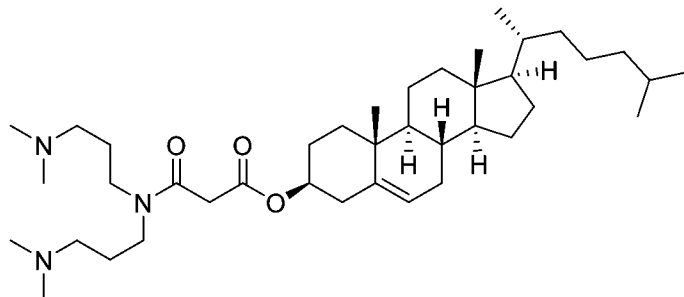
步驟 2：3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-3-側氧基丙酸



【0373】 在 20 分鐘內，向丙二酸第三丁基酯((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-

環戊[a]菲-3-基)酯(4.99 g, 9.44 mmol)於氮下 0°C下攪拌之二氯甲烷(50 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(10.85 mL, 141.63 mmol)。將澄清淺黃色反應混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。第二天早上，在 0°C下用 20 mL 5%碳酸氫鈉水溶液淬滅反應。分離有機物，用 10 mL 5%碳酸氫鈉水溶液再洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體。將固體吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-60%乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-3-側氧基丙酸(3.12 g, 6.61 mmol, 70.0%)。UPLC/ELSD: RT: 2.97 min。MS (ES): C₃₀H₄₈O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 473.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 10.99 (br. s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.37 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 1.89 (br. m, 5H), 1.35 (br. m, 18H), 1.05 (s, 5H), 0.94 (d, 4H, *J* = 2 Hz), 0.89 (d, 6H, *J* = 2 Hz), 0.70 (s, 3H)。

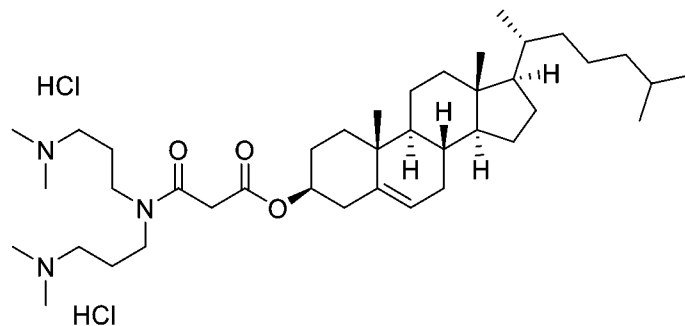
步驟 3: 3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0374】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-3-側氧基丙酸(3.12 g, 6.61 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(60 mL)中之溶液中添加四甲基二仲丙基三胺(2.30 mL, 9.81 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.08 g, 0.65 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.90 g, 9.81 mmol)。將反應混合物冷

卻至 0°C 且在 20 分鐘內逐滴添加二異丙基乙胺(3.46 mL, 19.62 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用二氯甲烷中之 0-60% (9:1 甲醇/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化，以獲得黃色油狀 3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(1.82 g, 2.84 mmol, 43.4%)。UPLC/ELSD: RT: 1.85 min。MS (ES): C₄₀H₇₁N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 643.0。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (br. m, 4H), 2.37 (br. m, 6H), 2.22 (d, 12H, *J* = 3 Hz), 1.50 (br. m, 28H), 1.02 (br. s, 5H), 0.92 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.88 (d, 6H, *J* = 9 Hz), 0.68 (s, 3H)。

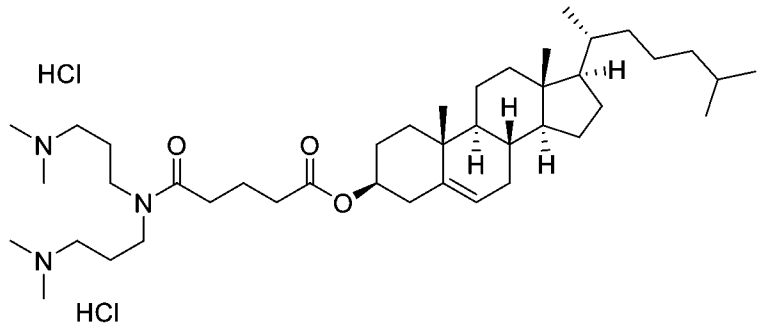
步驟 4: 3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



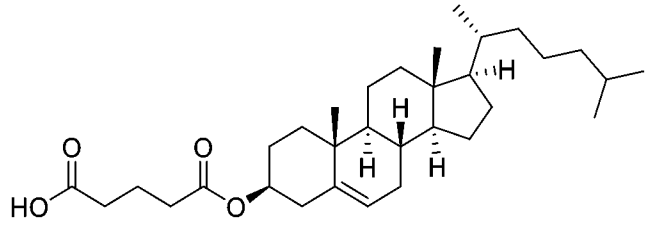
【0375】 向 3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.22 g, 0.32 mmol)於二乙醚(4.3 mL)及異丙醇(0.22 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5 M 於異丙醇中, 0.37 mL, 1.85 mmol)。將混合物冷卻至 0°C 且劇烈攪拌 30 分鐘，此後經由真空過濾過濾出白色沈澱物並用

冷醚重複洗滌。在真空中乾燥殘餘物，以獲得白色蠟質固體狀 3-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.11 g，0.15 mmol，46.6%)。UPLC/ELSD：RT：1.81 min。MS (ES)：C₄₀H₇₃Cl₂N₃O₃之 *m/z* (MH⁺) 627.99。¹H NMR (300 MHz，CD₃OD) δ：ppm 5.41 (br. s，1H)，4.64 (br. m，1H)，3.57 (br. m，7H)，3.33 (br. s，2H)，3.20 (br. m，5H)，2.93 (d，15H，*J* = 6 Hz)，2.40 (d，2H，*J* = 9 Hz)，2.05 (br. m，12H)，1.55 (br. m，14H)，1.20 (br. m，13H)，1.07 (s，7H)，0.98 (d，5H，*J* = 6 Hz)，0.91 (d，7H，*J* = 6 Hz)，0.74 (s，3H)。

B. 化合物 SA51：5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



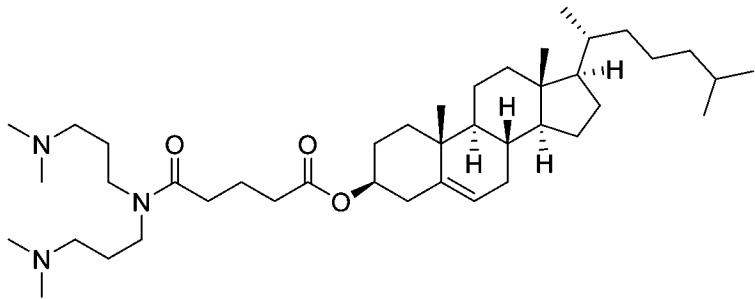
步驟 1：5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸



【0376】 向膽固醇(5.00 g，12.67 mmol)於氮下攪拌之丙酮(50 mL)中之溶液中添加戊二酸酐(2.63 g，22.81 mmol)及三乙胺(3.21 mL，22.81 mmol)。將反應混合物在 56°C 下回流，自白色漿液變成無色澄清溶液，且在回流下進行 3 天。然後，

將溶液冷卻至室溫，在真空下濃縮，且吸收於 150 mL 二氯甲烷中。然後將此用 0.5 M HCl (1×100 mL)及飽和氯化銨水溶液(1×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體。將固體吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-50%乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(6.011g, 12.00 mmol, 94.7%)。UPLC/ELSD: RT: 2.96 min。MS (ES): C₃₂H₅₂O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 501.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.40 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.45 (br. m, 5H), 2.01 (br. m, 3H), 1.85 (br. m, 3H), 1.34 (br. m, 22H), 0.94 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.88 (d, 6H, *J* = 9 Hz), 0.70 (s, 3H)。

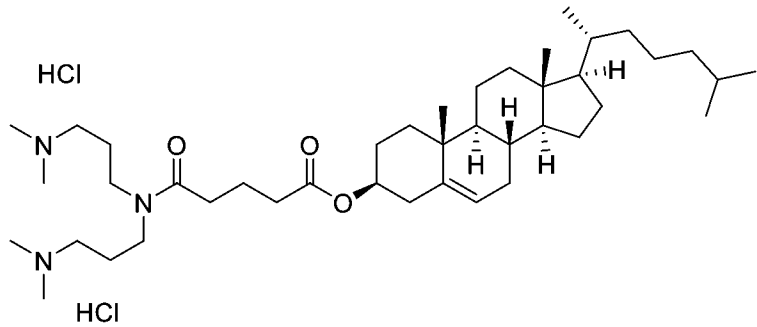
步驟 2: 5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0377】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(6.01 g, 11.88 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加四甲基二仲丙基三胺(4.19 mL, 17.82 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.15 g, 1.19 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.45 g, 17.83 mmol)。將溶液冷卻至 0°C，且然後逐滴添加二異丙基乙胺(6.29 mL, 35.65 mmol)。將反應混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。進一步用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液

(1×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得油狀物。將材料吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上在二氯甲烷中之 0-60% (9:1 甲醇:氫氧化銨水溶液)梯度中純化，以獲得油狀 5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(2.30 g，11.88 mmol，28.9%)。UPLC/ELSD：RT：2.02 min。MS (ES)：C₄₂H₇₅N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 671.1。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.36 (m，1H)，4.60 (m，1H)，3.33 (br. m，5H)，2.39 (br. m，12H)，2.23 (d，11H，*J* = 6 Hz)，1.99 (br. m，4H)，1.84 (br. m，3H)，1.71 (br. m，5H)，1.33 (br. m，11H)，1.14 (br. m，7H)，1.02 (s，6H)，0.92 (d，3H，*J* = 6 Hz)，0.87 (d，5H，*J* = 9 Hz)，0.68 (s，3H)。

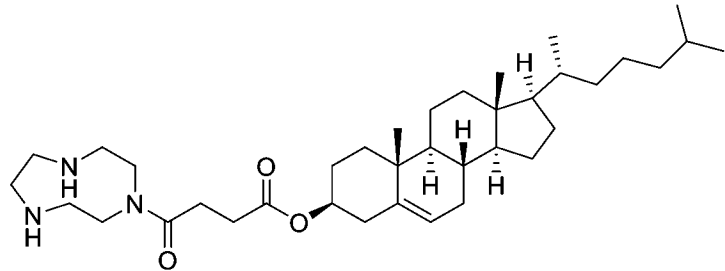
步驟 3：5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



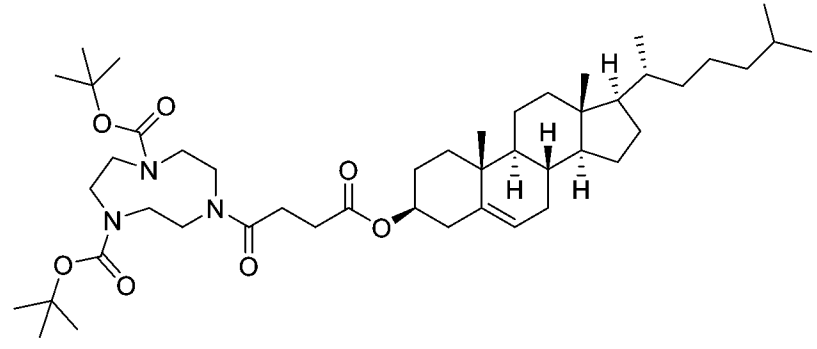
【0378】 向 5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.23 g，0.33 mmol)於二乙醚(4.6 mL)及異丙醇(0.23 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5M 於異丙醇中，0.37 mL，1.85 mmol)。將混合物冷卻至 0°C 且劇烈攪拌 30 分鐘，此後經由真空過濾過濾出白色沈澱物並用冷醚重複洗滌。在真空中乾燥殘餘物，以獲得白色蠟質固體狀 5-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-

-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.12 g , 0.16 mmol , 49.5%)。UPLC/ELSD : RT : 1.86 min。MS (ES) : C₄₂H₇₇Cl₂N₃O₃之 *m/z* (MH⁺) 671.81。 ¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) δ : ppm 5.41 (br. s , 1H) , 4.55 (br. m , 1H) , 3.54 (t , 5H , *J* = 6 Hz) , 3.24 (br. m , 6H) , 2.94 (d , 14H , *J* = 6 Hz) , 2.55 (t , 2H , *J* = 6 Hz) , 2.43 (t , 2H , *J* = 6 Hz) , 2.35 (d , 2H , *J* = 9 Hz) , 2.05 (br. m , 6H) , 1.90 (br. m , 6H) , 1.55 (br. m , 12H) , 1.19 (br. m , 10H) , 1.07 (s , 7H) , 0.98 (d , 4H , *J* = 6 Hz) , 0.90 (d , 7H , *J* = 6 Hz) , 0.74 (s , 3H)。

C. 化合物 SA56 : 4-側氧基-4-((1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



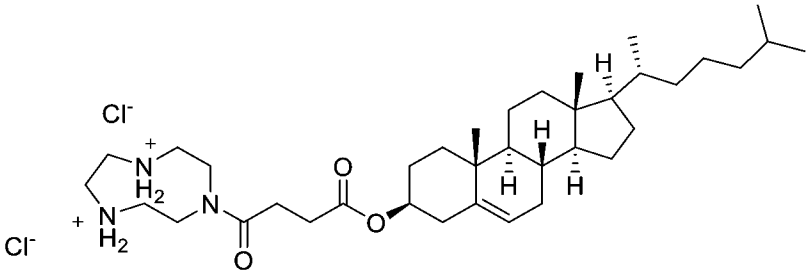
步驟 1 : 7-(4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酰基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二甲酸二-第三丁基酯



【0379】 向半琥珀酸膽固醇基酯(100 mg , 0.205 mmol)、1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二甲酸 1,4-二-第三丁基酯(烯胺 , Monmouth Junction , NJ) (0.068 g , 0.20 mmol)

及 DMAP (cat.)於 DCM (1.4 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.060 g, 0.31 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 21.5 h 添加水(1.5 mL)。攪拌 16 h 後，再添加水(10 mL)。然後用 DCM (2 × 15 mL)萃取混合物。使合併之有機物通過疏水釉料，經 Na₂SO₄ 乾燥，且然後濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-4% MeOH)純化粗材料，以提供澄清油狀 7-(4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁醯基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二甲酸二-第三丁基酯(130 mg, 0.163 mmol, 79.3%)。UPLC/ELSD: RT = 3.41 min。MS (ES): C₄₇H₇₉N₃O₇ 之 *m/z* = 1619.2 [2M + Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.33-5.39 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 1H), 3.18-3.79 (br. m, 12H), 2.49-2.71 (m, 4H), 2.24-2.39 (m, 2H), 1.74-2.06 (br. m, 5H), 0.93-1.71 (br. m, 39H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.67 (s, 3H)。

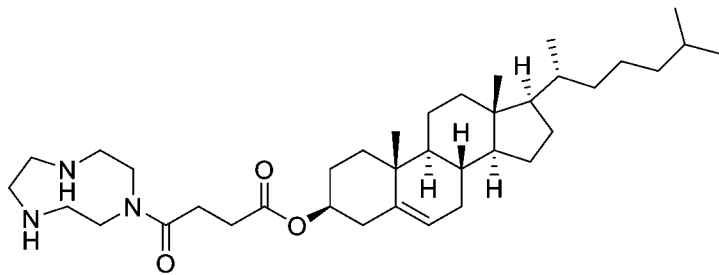
步驟 2: 4-側氧基-4-(1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



【0380】 向 7-(4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁醯基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4-二甲酸二-第三丁基酯(123 mg, 0.154 mmol)於 iPrOH (2.0 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.18 mL)。在 40°C 下攪拌

反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h，再添加 iPrOH (2.0 mL)及 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.06 mL)。在 41 h，將反應混合物冷卻至 rt，且添加 ACN (4 mL)。藉由真空過濾收集固體且用 ACN 沖洗，以提供白色固體狀 4-側氧基-4-(1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.082 g, 0.11 mmol, 73.8%)。UPLC/ELSD : RT = 2.30 min。MS (ES) : C₃₇H₆₃N₃O₃ 之 $m/z = 598.1$ [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 10.36 (br. s, 2H), 10.11 (br. s, 2H), 5.34-5.43 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 3.97-4.29 (m, 4H), 3.64-3.95 (m, 6H), 3.41-3.61 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 2H), 1.75-2.08 (br. m, 5H), 0.94-1.70 (br. m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

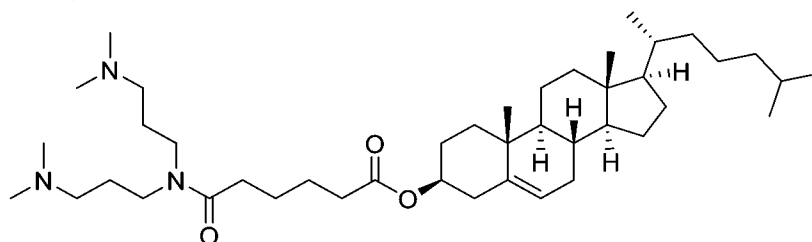
步驟 3 : 4-側氧基-4-(1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



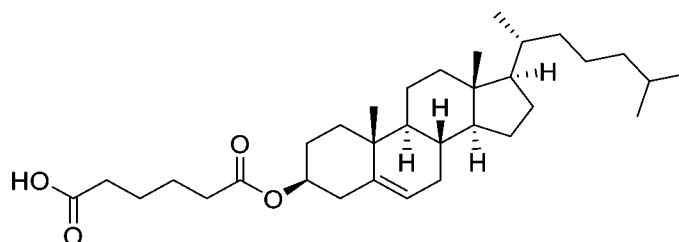
【0381】 將 4-側氧基-4-(1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.054 g, 0.075 mmol)懸浮於 5% NaHCO₃ 水溶液(10 mL)中且然後用 DCM (3 × 10 mL)萃取。將 K₂CO₃ (約 100 mg)添加至水層中。用 DCM (2 × 10 mL)萃取水層。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄

乾燥，並濃縮以提供白色固體狀 4-側氧基-4-(1,4,7-三氮雜環壬-1-基)丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.023 g, 0.037 mmol, 50.0%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.33-5.40 (m, 1H), 4.54-4.70 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 4H), 2.99-3.15 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 4H), 2.58-2.72 (m, 4H), 2.24-2.39 (m, 2H), 1.74-2.19 (br. m, 7H), 0.94-1.70 (br. m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.67 (s, 3H)。UPLC/ELSD: RT = 2.39 min。MS (ES): C₃₇H₆₃N₃O₃ 之 *m/z* = 598.6 [M + H]⁺。

D. 化合物 SA57: 6-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



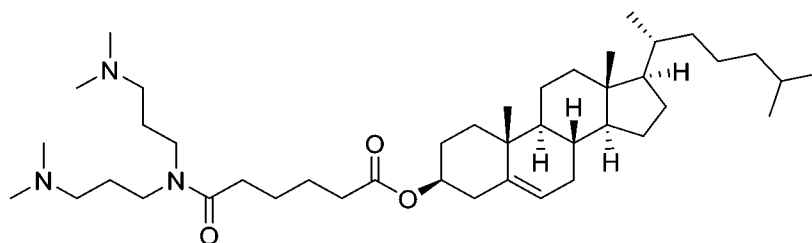
步驟 1: 6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸



【0382】 向膽固醇(5.00 g, 12.93 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加己二酸酐(1.66 g, 12.93 mmol)。然後，在 10 分鐘內逐滴添加吡啶(3.97 mL, 28.45 mmol)。將反應混合物在 40°C 下加熱至回流且進行過夜。然後，將混合物冷卻至室溫並濃縮成黃色油狀物。將油狀物吸收於二氯甲烷中且在不具額外處理之二氧化矽上在己烷中之 0-30% 乙酸乙酯梯度中純化，以獲得白色固體

狀 6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸(1.97 g, 3.83 mmol, 29.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.09 min。MS (ES): $C_{33}H_{54}O_4$ 之 m/z (MH^+) 515.7。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 12.15 (br. s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.63 (br. m, 1H), 2.40 (br. m, 6H), 2.00 (br. m, 2H), 1.85 (br. m, 3H), 1.70 (br. m, 4H), 1.34 (br. m, 19H), 1.03 (s, 6H), 0.93 (d, 4H, $J=6$ Hz), 0.88 (d, 6H, $J=6$ Hz), 0.69 (s, 3H)。

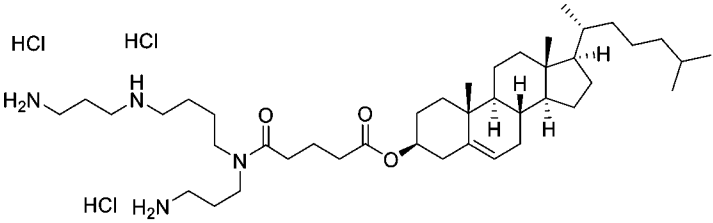
步驟 2: 6-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



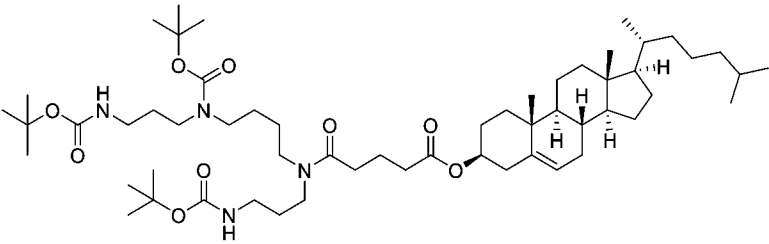
【0383】 向 6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸(1.00 g, 1.92 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加四甲基二仲丙基三胺(0.68 mL, 2.89 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.02 g, 0.19 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.56 g, 2.89 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(1.02 mL, 5.77 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用二氯甲烷中之 0-60% (8:2:0.1 二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化，以藉由 1H NMR 獲得黃色油狀 6-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基

庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯，因此在二氧化矽上使用二氯甲烷中之 0-25% (8:2:0.1 二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨水溶液) 梯度再純化材料，以獲得淺黃色油狀 6-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-6-側氧基己酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.38 g，0.54 mmol，28.2%)。UPLC/ELSD：RT：2.11 min。MS (ES)：C₄₃H₇₇N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 685.1。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.40 (m，3H)，5.20 (m，1H)，4.40 (br. m，1H)，3.22 (m，4.48)，2.58 (s，3H)，2.38 (t，2H，*J* = 9 Hz)，2.26 (s，6H)，2.20 (d，3H，*J* = 9 Hz)，2.14 (br. s，9H)，1.49 (br. m，24H)，0.95 (br. m，7H)，0.85 (s，5H)，0.75 (d，4H，*J* = 6 Hz)，0.70 (d，5H，*J* = 9 Hz)，0.51 (s，3H)。

E. 化合物 SA58：5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



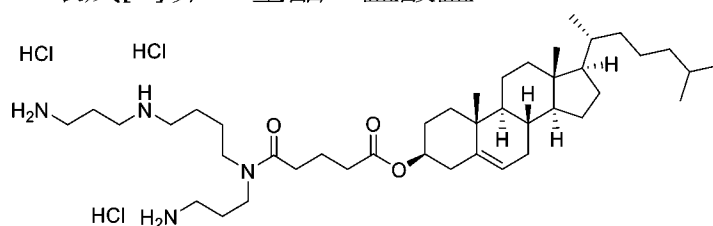
步驟 1：9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0384】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-

基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.76 g, 1.49 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.75 g, 1.49 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.02 g, 0.15 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.43 g, 2.24 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.79 mL, 4.48 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-60% 乙酸乙酯梯度純化，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.71 g, 0.72 mmol, 48.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.37 min。MS (ES): C₅₇H₁₀₀N₄O₉ 之 *m/z* (MH⁺) 986.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 2H), 4.64 (br. m, 1H), 3.27 (br. m, 11H), 2.38 (br. m, 6H), 1.86 (br. m, 13H), 1.46 (br. d, 32H), 1.15 (br. m, 11H), 1.03 (s, 5H), 0.94 (d, 3H, *J* = 9 Hz), 0.88 (d, 5H, *J* = 9 Hz), 0.70 (s, 3H)。

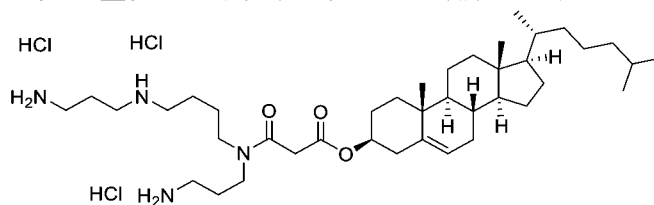
步驟 2: 5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0385】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲

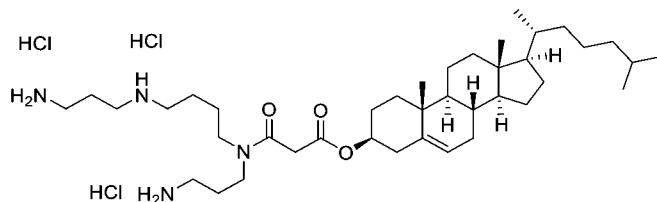
基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.71 g, 0.72 mmol)於氮下攪拌之 2-丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5 M 於 2-丙醇中, 1.44 mL, 7.20 mmol)。將混合物加熱至 45°C 且攪拌過夜。然後, 將溶液冷卻至室溫, 且將乙腈(5 mL)添加至混合物中。然後對其進行音波處理以自燒瓶側去除沈澱之固體。在音波處理後攪拌 30 分鐘後, 藉由真空過濾過濾出固體, 用乙腈重複洗滌, 並在真空中乾燥, 以獲得淺紫色固體狀 5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.39 g, 0.47 mmol, 65.6%)。UPLC/ELSD: RT: 1.68 min。MS (ES): $C_{42}H_{79}Cl_3N_4O_3$ 之 m/z (MH^+) 686.1。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 5.40 (s, 1H), 4.90 (br. s, 9H), 4.55 (br. s, 1H), 3.33 (br. m, 12H), 2.32 (br. 6H), 2.16 (br. m, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.91 (br. m, 10H), 1.54 (br. m, 7H), 1.39 (br. m, 4H), 1.17 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 1.06 (s, 5H), 0.97 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.73 (s, 3H)。

F. 化合物 SA59: 3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



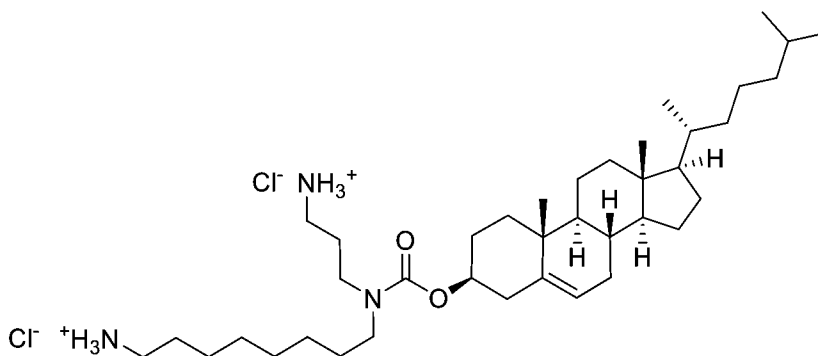
步驟 1: 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十七烷-17-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊

步驟 2 : 3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

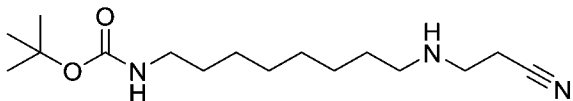


【0387】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十七烷-17-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(1.13 g, 1.18 mmol)於氮下攪拌之 2-丙醇(15 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5 M 於 2-丙醇中, 2.36 mL, 11.79 mmol)。將混合物加熱至 40°C 且進行過夜。然後, 添加乙腈(5 mL), 且對溶液進行音波處理直至所有固體自燒瓶側置換出。在音波處理後攪拌 30 分鐘後, 藉由真空過濾過濾出固體且用乙腈重複洗滌並在真空下乾燥, 以獲得淺紫色固體狀 3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.52 g, 0.64 mmol, 54.4%)。UPLC/ELSD: RT: 1.57 min。MS (ES): C₄₀H₇₅N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 657.2。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.88 (br. s, 11H), 4.60 (m, 1H), 3.33 (br. m, 16H), 2.39 (d, 2H, *J* = 3 Hz), 1.55 (br. m, 40H), 0.96 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

G. 化合物 SA60: (8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

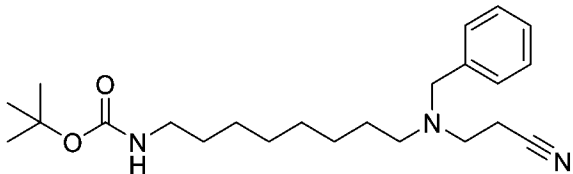


步驟1：N-{8-[(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯



【0388】 向 *N*-(8-胺基辛基)胺基甲酸第三丁基酯(2.50 g, 10.2 mmol)於水(100 mL)中之箔覆蓋之攪拌懸浮液中添加丙烯腈(1.00 mL, 15.3 mmol)。在 rt 下攪拌懸浮液且藉由 TLC 監測。在 26 h, 用 5% NaHCO₃ 水溶液(200 mL)稀釋反應混合物且然後用 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-10% MeOH)純化粗材料, 以提供黃色油狀 *N*-{8-[(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯 (1.833 g, 6.163 mmol, 60.2%)。UPLC/ELSD: RT = 0.28 min。MS (ES): m/z = 197.9 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂ - CO₂]⁺ C₁₆H₃₁N₃O₂; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.50 (br. s, 1H), 3.09 (dt, 2H, 6.6, 6.5 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 1.18-1.58 (m, 13H), 1.44 (s, 9H)。

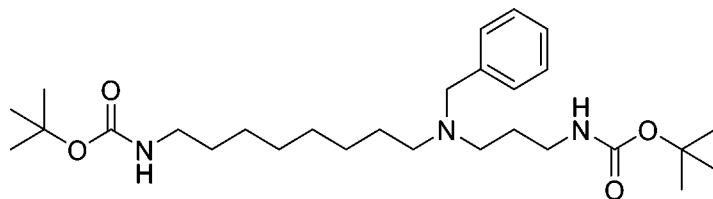
步驟2：N-{8-[苄基(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯



【0389】 在 65°C 下攪拌 N-{8-[(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯 (0.870 g, 2.92 mmol)、碳酸鉀(0.808 g, 5.85 mmol)、苄基溴(0.40 mL, 3.4 mmol) 及碘化鉀(0.097 g, 0.58 mmol)於 ACN (17.5 mL)中之混合物。藉由 LCMS 監測反應。在 3 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 經由矽藻土墊過濾, 用 MTBE 沖洗, 並濃

縮。將殘餘物吸收於 5% NaHCO₃ 水溶液(50 mL)中且然後用 MTBE (3 × 30 mL) 萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-40% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-{8-[苄基(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯 (0.783 g, 2.02 mmol, 69.1%)。UPLC/ELSD: RT = 0.44 min。MS (ES): C₂₃H₃₇N₃O₂ 之 m/z = 331.9 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.39 (m, 5H), 4.49 (br. s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.09 (dt, 2H, J = 6.5, 6.2 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.19-1.36 (m, 8H)。

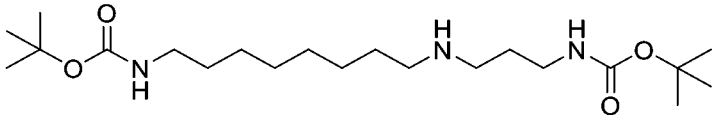
步驟 3: N-{3-[苄基({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯



【0390】 向 N-{8-[苄基(2-氰基乙基)胺基]辛基}胺基甲酸第三丁基酯(0.492 g, 1.27 mmol)於 MeOH (8.8 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(0.693 g, 3.17 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(0.030 g, 0.13 mmol)。將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C 且然後在 30 min 內逐份添加 NaBH₄ (0.336 g, 8.89 mmol)，以獲得黑色懸浮液(警告：在添加期間發生劇烈的氣體逸出)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17.3 h，逐滴添加二仲乙基三胺(0.15 mL, 1.4 mmol)，且在 rt 下攪拌反應混合物。30 min 後，再添加二仲乙基三胺(0.15 mL)。1.5 h 後，將反應混合物濃縮，吸收於 5% NaHCO₃ 水溶液中且用 EtOAc (3×)萃取。將合併之有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-65% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-{3-[苄基({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.512 g, 1.04 mmol)，

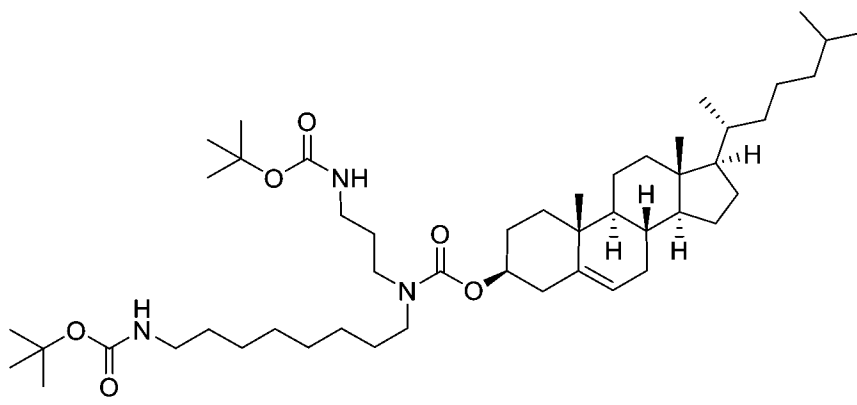
82.0%)。UPLC/ELSD：RT = 0.92 min。MS (ES)：C₂₈H₄₉N₃O₄之 m/z = 492.5 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 7.19-7.35 (m，5H)，5.52 (br. s，1H)，4.49 (br. s，1H)，3.51 (s，2H)，3.00-3.22 (m，4H)，2.46 (t，2H， J = 6.2 Hz)，2.36 (t，2H， J = 7.4 Hz)，1.56-1.68 (m，2H)，1.36-1.55 (m，22H)，1.18-1.33 (m，8H)。

步驟4：N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯



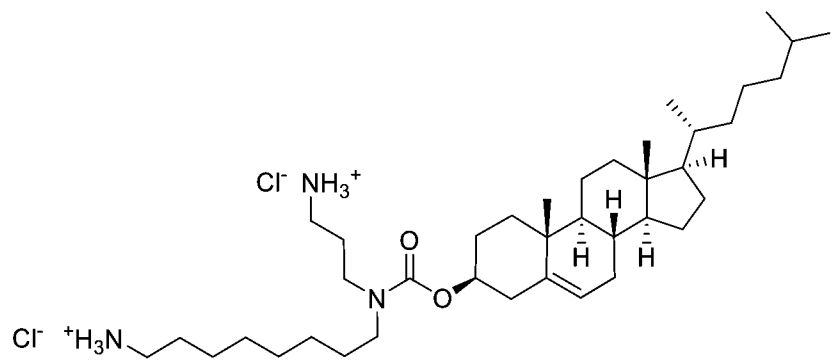
【0391】在H₂氣球下攪拌N-{3-[苄基({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.496 g，1.01 mmol)及 10% Pd/C (0.429 g，0.202 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液。藉由 TLC 監測反應。3 h時，用 EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物，經由矽藻土墊過濾，且用 EtOAc 沖洗。將濾液濃縮，吸收於 EtOAc 中，且使用 0.45 μm 針筒過濾器過濾。濃縮過濾之有機物，以提供灰白色固體狀 N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.323 g，0.805 mmol，79.8%)。UPLC/ELSD：RT = 0.59 min。MS (ES)：C₂₁H₄₃N₃O₄之 m/z = 402.0 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 5.17 (br. s，1H)，4.50 (br. s，1H)，3.20 (dt，2H， J = 6.0，6.0 Hz)，3.09 (dt，2H， J = 6.5，6.4 Hz)，2.67 (t，2H， J = 6.6 Hz)，2.58 (t，2H， J = 7.1 Hz)，1.89 (br. s，1H)，1.59-1.74 (m，2H)，1.37-1.55 (m，22H)，1.21-1.37 (m，8H)。

步驟5：(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



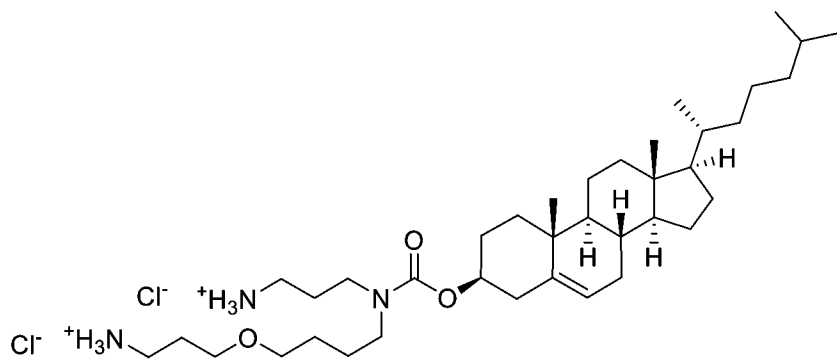
【0392】 將膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.300 g , 0.544 mmol)、N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.240 g , 0.598 mmol)及三乙胺(0.12 mL , 0.85 mmol)合併於 CHCl₃ (4.8 mL)中。在 50°C下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 20.25 h , 添加 N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(77 mg)及三乙胺(0.04 mL)。在 60°C下攪拌反應混合物。在 95 h , 將反應混合物冷卻至 rt , 用 DCM (20 mL)稀釋 , 且用水(25 mL)洗滌。用 DCM (2 × 20 mL)萃取水層。使合併之有機物通過疏水矽料 , 經 Na₂SO₄ 乾燥 , 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-30% EtOAc)純化粗材料 , 以提供澄清油狀(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13- 二 甲 基 -17-((*R*)-6- 甲 基 庚 -2- 基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.398 g , 0.489 mmol , 89.9%)。UPLC/ELSD : RT = 3.47 min。MS (ES) : C₄₉H₈₇N₃O₆之 *m/z* = 836.5 [M + Na]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 5.22-5.43 (m , 2H) , 4.40-4.84 (m , 2H) , 3.00-3.39 (br. m , 8H) , 2.21-2.44 (m , 2H) , 1.73-2.07 (br. m , 5H) , 0.93-1.71 (br. m , 53H) , 1.02 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , *J* = 6.4 Hz) , 0.86 (d , 3H , *J* = 6.6 Hz) , 0.86 (d , 3H , *J* = 6.6 Hz) , 0.67 (s , 3H)。

步驟 6 : (8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

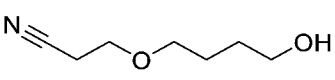


【0393】 向(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.395 g, 0.485 mmol)於 iPrOH (2.5 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.7 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17.5 h, 將反應混合物冷卻至 rt。添加 ACN (5 mL), 將懸浮液攪拌 15 min, 且藉由真空過濾收集固體, 用 2:1 ACN:iPrOH 沖洗, 以提供白色固體狀 (8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.249 g, 0.356 mmol, 73.4%)。UPLC/ELSD: RT = 1.97 min。MS (ES): C₃₉H₇₃Cl₂N₃O₂ 之 m/z = 614.4 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00-8.64 (br. m, 6H), 5.33-5.44 (m, 1H), 4.39-4.56 (m, 1H), 2.93-3.54 (br. m, 8H), 2.20-2.43 (m, 2H), 1.69-2.16 (br. m, 10H), 0.93-1.66 (br. m, 30H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

H. 化合物 SA61: (4-(3-胺基丙氧基)丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

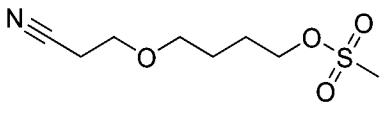


步驟 1：3-(4-羥基丁氧基)丙腈



【0394】 向 1,4-丁二醇(8.0 mL, 91 mmol)及苄基三甲基氫氧化銨(0.20 mL, 1.3 mmol, 40 wt%於水中)之溶液中添加丙烯腈(3.0 mL, 46 mmol)。在 rt 下在用箔覆蓋的同時攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 2 h, 用水(150 mL)稀釋反應混合物且用 1:1 己烷/MTBE (50 mL)及 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機物, 經 MgSO₄乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 50%-100% EtOAc)純化粗材料, 以提供黃色油狀 3-(4-羥基丁氧基)丙腈(1.374 g, 9.596 mmol, 21.0%)。UPLC/ELSD: RT = 0.20 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.67 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.50-3.57 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, 6.4 Hz), 1.60-1.76 (m, 5H)。

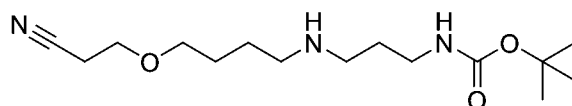
步驟 2：甲磺酸 4-(2-氰基乙氧基)丁基酯



【0395】 將 3-(4-羥基丁氧基)丙腈(1.00 g, 6.98 mmol)及三乙胺(1.5 mL, 11 mmol)於 DCM (10 mL)中之攪拌溶液在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後逐滴添加甲磺醯氯(0.60 mL, 7.8 mmol)。藉由 TLC 監測反應。將反應混合物緩慢升溫至 rt。在 2 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且再添加甲磺醯氯(0.06 mL)。在 2 h 10 min, 添加水(10 mL), 且將反應混合物在 rt 下攪拌 5 min。此後, 添加 5% NaHCO₃ 水溶液(50 mL), 且然後用 DCM (3 × 30 mL)萃取反應混合物。用水及鹽

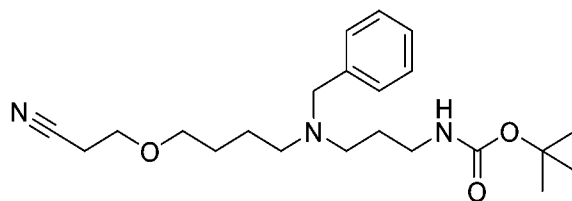
水洗滌合併之有機物，經 MgSO_4 乾燥，並濃縮以提供黃色油狀甲磺酸 4-(2-氰基乙氧基)丁基酯(1.556 g, 7.032 mmol, 定量)。材料未經進一步純化即繼續用於下一步驟中。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.28 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.54 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.01 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H)。

步驟 3: *N*-(3-{[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯



【0396】 在 65°C 下攪拌 *N*-(3-胺基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(4.272 g, 24.52 mmol)、甲磺酸 4-(2-氰基乙氧基)丁基酯(1.550 g, 7.005 mmol)及 EtOH (16 mL)之溶液。藉由 TLC 監測反應。在 4 h, 將反應混合物冷卻至 rt。在 21.5 h, 將反應混合物濃縮且然後吸收於 EtOAc (75 mL)及水(75 mL)之混合物中。分離各層，且用 EtOAc (50 mL)萃取水溶液。用水(3 $\times$)及鹽水洗滌合併之有機物，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5% 濃 NH_4OH 水溶液))純化粗材料，以提供黃色油狀 *N*-(3-{[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.396 g, 4.662 mmol, 66.6%)。UPLC/ELSD: RT = 0.22 min。MS (ES): $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 之 $m/z = 243.8$ [(M + H) - *t*-Bu] $^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.19 (br. s, 1H), 3.64 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.20 (dt, 2H, $J = 6.2, 5.9$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.48-1.70 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.10 (br. s, 1H)。

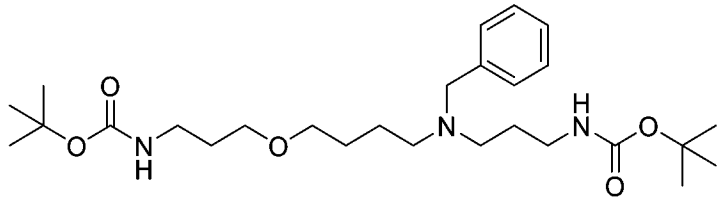
步驟 4: *N*-(3-{苄基[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯



【0397】 向 *N*-(3-{[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯

(1.380 g, 4.609 mmol)、碳酸鉀(1.274 g, 9.218 mmol)及碘化鉀(0.150 g, 0.904 mmol)於 ACN (20 mL)中之混合物中添加苄基溴(0.63 mL, 5.3 mmol)。在 65°C下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 2.5 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且經由矽藻土墊過濾, 用 ACN 沖洗, 並濃縮濾液。將殘餘物吸收於 5% NaHCO₃ 水溶液(約 50 mL)中, 然後用 MTBE (2 × 25 mL)及 EtOAc (25 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物, 經 Na₂SO₄乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 30%-70% EtOAc)純化粗材料, 以提供黃色油狀 N-(3-{苄基[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯 (1.372 g, 3.522 mmol, 76.4%)。UPLC/ELSD: RT = 0.29 min。MS (ES): C₂₂H₃₅N₃O₃ 之 m/z = 390.0 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.39 (m, 5H), 5.41 (br. s, 1H), 3.60 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.15 (dt, 2H, J = 5.8, 5.6 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.35-2.43 (m, 2H), 1.51-1.69 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)。

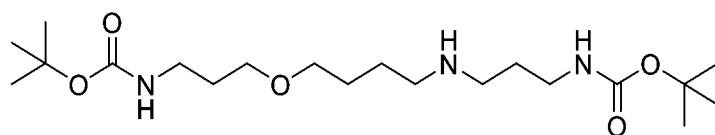
步驟 5: N-{3-[苄基(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙氧基}丁基)胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯



【0398】 向 N-(3-{苄基[4-(2-氰基乙氧基)丁基]胺基}丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.357 g, 3.484 mmol)於 MeOH (23 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(1.901 g, 8.709 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(0.083 g, 0.35 mmol)。將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後在 40 min 內逐份添加 NaBH₄ (0.923 g, 24.4 mmol) (警告: 在添加期間發生劇烈的氣體逸出)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17.25 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後在 30 min 內逐份添加 NaBH₄ (500 mg)。在 rt 下攪拌反應混合物。在 18.5 h, 將反應混合物

在冰浴中冷卻至 0°C，且然後添加 NaBH₄ (100 mg)。在 0°C 下攪拌反應混合物。在 19.5 h，添加 NaBH₄ (101 mg)。在 20.5 h，添加 NaBH₄ (102 mg)。在 21.5 h，添加 Boc₂O (850 mg) 及 NaBH₄ (103 mg)。將反應混合物緩慢升溫至 rt。在 40.5 h，逐滴添加二仲乙基三胺 (0.55 mL，5.1 mmol)，且將反應混合物在 rt 下攪拌 1 h。此後，將反應混合物濃縮，吸收於 5% NaHCO₃ 水溶液中，且用 DCM (3×) 萃取。濃縮雙相混合物以去除揮發性有機物，且然後用 MTBE (3×) 萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機物，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析 (DCM 中之 0-7% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH 水溶液)) 純化粗材料，以提供淺黃色油狀 N-{3-[苄基(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙氧基}丁基)胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯 (0.836 g，1.69 mmol，48.6%)。UPLC/ELSD：RT = 0.65 min。MS (ES)：C₂₇H₄₇N₃O₅ 之 m/z = 494.5 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 7.19-7.38 (m，5H)，5.43 (br. s，1H)，4.87 (br. s，1H)，3.51 (s，2H)，3.43 (t，2H，*J* = 5.9 Hz)，3.31-3.39 (m，2H)，3.06-3.26 (m，4H)，2.46 (t，2H，*J* = 6.2 Hz)，2.35-2.43 (m，2H)，1.49-1.79 (br. m，8H)，1.44 (s，18H)。

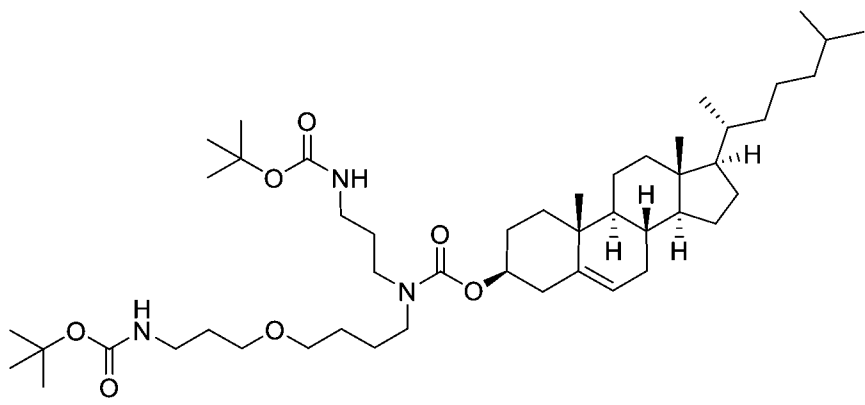
步驟 6：N-{3-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺基)丁氧基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯



【0399】 在 H₂ 氣球下攪拌 N-{3-[苄基(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙氧基}丁基)胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯 (0.825 g，1.67 mmol) 及 10% Pd/C (0.711 g，0.334 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中之溶液。藉由 TLC 監測反應。在 18 h，用 EtOAc (40 mL) 稀釋反應混合物且然後經由矽藻土墊過濾，用 EtOAc 沖洗。將濾液濃縮，吸收於 EtOAc 中，且使用 0.45 μm 針筒過濾器過濾。濃縮過濾之有機物，以提供黃色油狀 N-{3-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺基)丁氧基]丙基}胺基甲酸

第三丁基酯(0.636 g, 1.58 mmol, 94.3%)。UPLC/ELSD : RT = 0.40 min。MS (ES) : $C_{20}H_{41}N_3O_5$ 之 $m/z = 404.5 [M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.20 (br. s, 1H), 4.91 (br. s, 1H), 3.47 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.41 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.13-3.23 (m, 4H), 2.67 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.48-1.80 (br. m, 9H), 1.44 (s, 18H)。

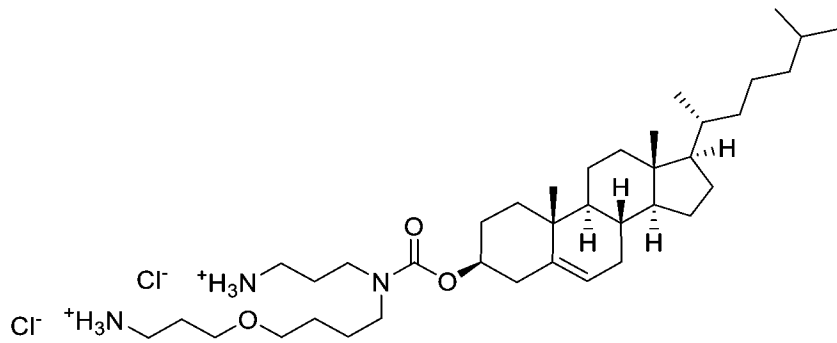
步驟 7 : (4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0400】 在 90°C 下攪拌膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.663 g, 1.20 mmol)、N-{3-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺基)丁氧基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.630 g, 1.56 mmol)及三乙胺(0.50 mL, 3.6 mmol)於 PhMe (10 mL)中之溶液。藉由 LCMS 監測反應。在 18 h, 將反應混合物冷卻至 rt 並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (50 mL)中且然後用水(3 × 30 mL)洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-60% EtOAc)純化粗材料, 以提供黏性白色泡沫狀(4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.825 g, 1.01 mmol, 84.2%)。UPLC/ELSD : RT = 3.39 min。MS (ES) : $C_{48}H_{85}N_3O_7$ 之 $m/z = 839.2 [M + Na]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.34-5.43 (m, 1H),

5.30 (br. s, 1H), 4.73-5.00 (m, 1H), 4.41-4.59 (m, 1H), 3.46 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.41 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.00-3.36 (br. m, 8H), 2.20-2.43 (m, 2H), 0.93-2.09 (br. m, 34H), 1.43 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

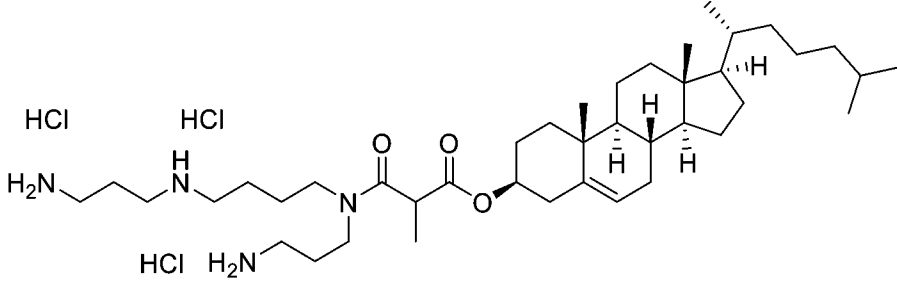
步驟 8 : (4-(3-胺基丙氧基)丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



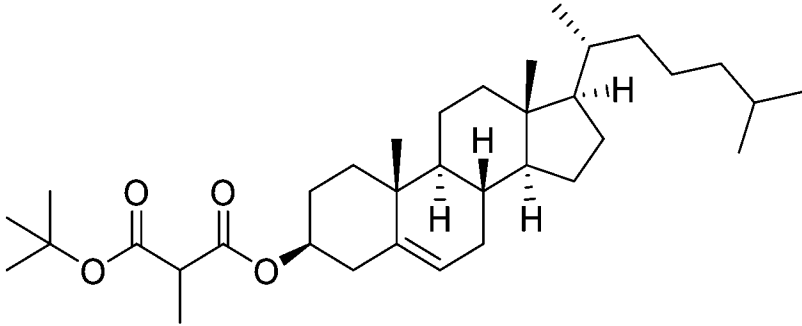
【0401】 向(4-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.809 g, 0.991 mmol)於 iPrOH (6.0 mL)中之攪拌溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (1.4 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 15.5 h, 將反應混合物冷卻至 rt。將 ACN (18 mL)添加至反應混合物中, 且將懸浮液在 rt 下攪拌 10 min。此後, 藉由真空過濾收集固體且用 3:1 ACN/iPrOH 沖洗, 以提供白色固體狀(4-(3-胺基丙氧基)丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.609 g, 0.828 mmol, 83.6%)。UPLC/ELSD: RT = 2.00 min。MS (ES): C₃₈H₆₉N₃O₃ 之 $m/z = 617.0$ [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51-8.82 (m, 3H), 8.05 (br. s, 3H), 5.33-5.42 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.63 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.97-3.58 (br. m, 10H), 2.19-2.43 (m, 2H), 0.93-2.13 (br.

m, 34H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

I. 化合物 SA62：3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



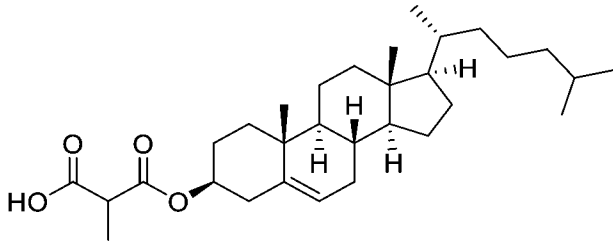
步驟 1：2-甲基丙二酸 1-(第三丁基)酯 3-((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)酯



【0402】 向膽固醇(1.85 g, 4.69 mmol)及 3-(第三丁氧基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(0.96 mL, 5.63 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.36 g, 7.03 mmol)。然後將反應混合物冷卻至 0°C，且在 20 分鐘內逐滴添加二異丙基乙胺(2.48 mL, 14.07 mmol)。將所得混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後將混合物用二氯甲烷稀釋至 150 mL，用水(1 × 70 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 70 mL)及鹽水(1 × 70 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空中濃縮以獲得黃色油狀物。將油狀物吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-25%乙酸乙酯梯度純化，以獲得油狀 2-甲基

丙二酸 1-(第三丁基)酯 3-((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)酯(1.62 g, 2.99 mmol, 63.7%)。UPLC/ELSD : RT : 3.41 min。MS (ES) : $C_{35}H_{58}O_4$ 之 m/z (MH^+) 543.8。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.31 (m, 1H), 4.58 (br. m, 1H), 3.21 (q, 1H, $J = 6$ Hz), 2.27 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 1.87 (br. m, 6H), 1.50 (br. m, 6H), 1.39 (s, 12H), 1.28 (br. m, 12H), 1.07 (br. m, 8H), 0.95 (s, 4H), 0.91 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 0.86 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.80 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 0.61 (s, 3H)。

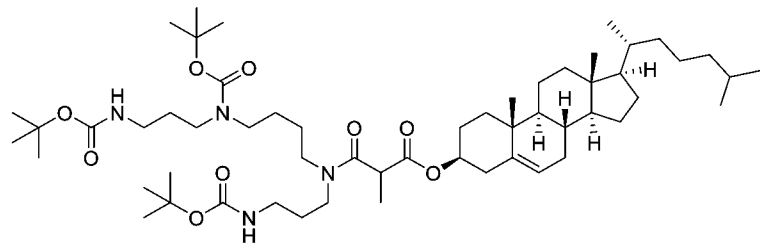
步驟 2 : 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-甲基-3-側氧基丙酸



【0403】 將 2-甲基丙二酸 1-(第三丁基)酯 3-((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)酯(1.62 g, 2.99 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液冷卻至 0°C。在 20 分鐘內，向此溶液中逐滴添加三氟乙酸(3.43 mL, 44.79 mmol)。將反應混合物逐步升溫至室溫且進行 5 小時，緩慢變成淺粉色。將粗反應混合物在真空中濃縮成粉色固體，吸收於 DCM 中，且在二氧化矽上用己烷中之 0-40%乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(1.05 g, 2.16 mmol, 72.2%)。UPLC/ELSD : RT : 3.02 min。MS (ES) : $C_{31}H_{50}O_4$ 之 m/z (MH^+) 487.7。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ : ppm 11.03 (br. s, 1H), 5.40 (br. d, 1H), 4.72 (br. m, 1H), 3.49 (q, 1H, $J = 6$ Hz), 2.38 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2.01 (br. m, 5H), 1.61 (br. m, 5H), 1.50 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 1.27 (br. m, 12H), 1.04 (s, 5H), 0.95 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.70 (s, 3H)。

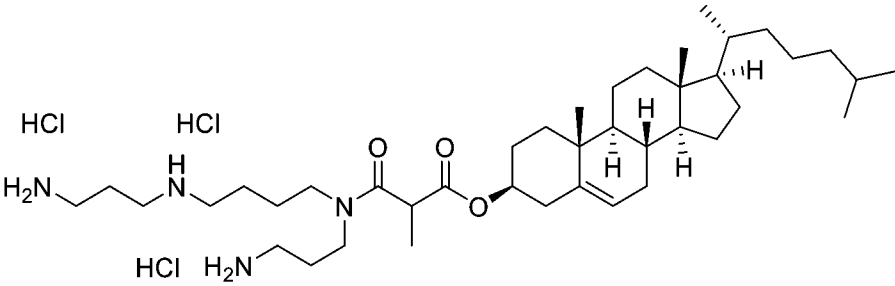
步驟 3：9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,16-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十七烷-17-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0404】 向 3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(0.50 g, 1.02 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.72 g, 1.42 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.01 g, 0.10 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.30 g, 1.53 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.54 mL, 3.05 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用水(3×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-60%乙酸乙酯梯度純化，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,16-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十七烷-17-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.18 g, 0.19

mmol，18.2%)。UPLC/ELSD：RT：3.26 min。MS (ES)：C₅₆H₉₈N₄O₉ 之 *m/z* (MH⁺) 972.4。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.36 (br. s，1H)，4.58 (br. m，1H)，4.10 (q，1H，*J*=6 Hz)，3.36 (br. m，13H)，2.26 (br. m，3H)，2.01 (s，4H)，1.80 (br. m，10H)，1.43 (br. m，47H)，1.23 (t，4H，*J*=9 Hz)，1.08 (br. m，7H)，0.97 (s，8H)，0.90 (d，4H，*J*=9 Hz)，0.84 (d，6H，*J*=6 Hz)，0.65 (s，3H)。

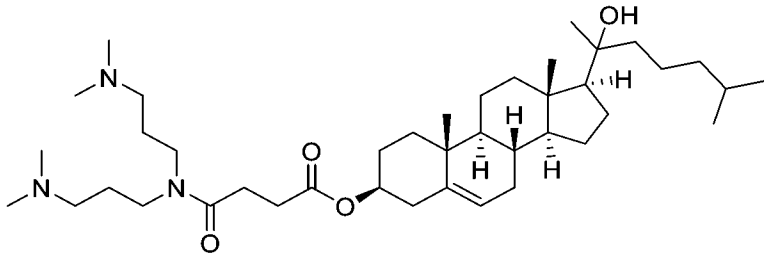
步驟4：3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



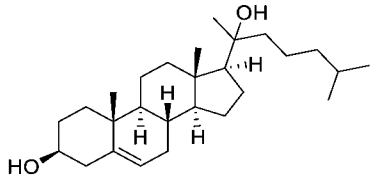
【0405】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,16-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十七烷-17-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.18 g，0.19 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5 M 於異丙醇中，0.37 mL，1.85 mmol)。將混合物加熱至 45°C 且攪拌過夜。然後，將溶液冷卻至室溫且將乙腈(5 mL)添加至混合物中。然後對其進行音波處理以自燒瓶側去除沈澱之固體。在音波處理後攪拌 30 分鐘後，藉由真空過濾過濾出固體，用乙腈重複洗滌，並在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 3-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-甲基-3-側氧基丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.06 g，0.07 mmol，38.7%)。UPLC/ELSD：RT：1.70 min。MS (ES)：C₄₁H₇₇Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 672.1。¹H N

MR (300 MHz, CD₃OD) δ : ppm 5.41 (s, 1H), 4.88 (br. m, 10H), 4.58 (br. m, 1H), 3.92 (br. m, 1H), 3.56 (br. m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.10 (br. m, 8H), 2.34 (br. m, 2H), 2.05 (br. m, 15H), 1.54 (br. m, 8H), 1.38 (br. m, 8H), 1.17 (d, 9H, $J = 6$ Hz), 1.06 (s, 6H), 0.97 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.73 (s, 3H)。

J. 化合物 SA63: 4-(雙(3-(二甲基氨基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



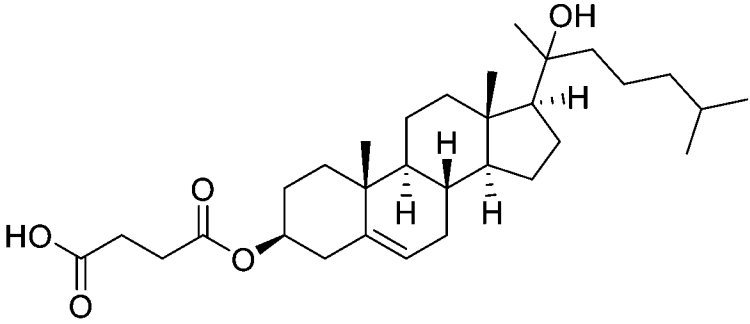
步驟 1: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-醇



【0406】 將鎂屑(2.21 g, 90.87 mmol)及碘(1.54 g, 6.06 mmol)之混合物用真空及氮吹掃兩次且然後保持在氮下。向此混合物中添加無水四氫呋喃(50 mL)且在氮下攪拌。在 10 分鐘內向此混合物中逐滴添加 1-溴-4-甲基戊烷(8.82 mL, 60.58 mmol)，且然後使反應在室溫下進行 1 小時。然後，將反應混合物在 66°C 下回流 3 小時，在此期間灰色反應漿液變成含有一些未溶解鎂之澄清無色溶液。然後將反應物冷卻至 0°C，此時溶液再次變得渾濁。在 0°C 下，在 1 小時內逐滴添加孕烯醇酮(5.75 g, 18.17 mmol)於無水四氫呋喃(25 mL)中之溶液，在此期間反應混合物發生固化。然後，將溶液升溫至室溫，再添加 50 mL 四氫呋喃，且使反應物

持續在 30°C 下過夜，在此期間固化混合物在添加之溶劑中攪拌破裂成更小的片。第二天用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅反應且然後用 100 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層，且再用 100 mL 乙酸乙酯萃取。然後合併有機層，用水(1 × 100 mL)及鹽水(1 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至乾燥。將所得殘餘物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-50% 乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-醇(2.68 g, 6.64 mmol, 36.6%)。UPLC/ELSD: RT: 2.13 min。MS (ES): C₂₇H₄₆O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 403.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.36 (br. d, 1H, *J* = 6 Hz), 3.54 (br. m, 1H), 2.29 (br. m, 2H), 2.06 (br. m, 2H), 1.85 (br. m, 16H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (br. m, 6H), 1.03 (s, 6H), 0.88 (d, 10H, *J* = 6 Hz)。

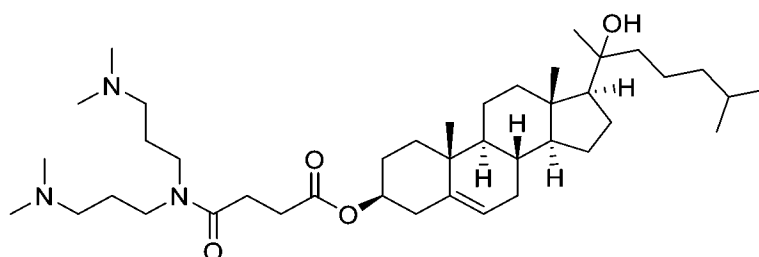
步驟 2: 4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)丁酸



【0407】 向(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-醇(0.50 g, 1.24 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加琥珀酸酐(0.12 g, 1.24 mmol)。然後在室溫下逐滴添加吡啶(0.17 mL, 1.24 mmol)，且將混合物在 40°C 下回流過夜，此時所有固體變成溶液。第二天，TLC 揭露不完全轉化，且添加二甲基胺基吡啶(0.05 g, 0.41 mmol)及琥珀酸酐(0.03 g, 0.25 mmol)，然後使反應混合物在 40°C 下再回流過夜。第二天早上，將混合物在真空中濃縮成黃色油狀物。

將黃色油狀物吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-30% 乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)丁酸(0.27 g, 0.54 mmol, 43.3%)。UPLC/ELSD: RT: 2.20 min。MS (ES): $C_{31}H_{50}O_5$ 之 m/z (MH^+) 503.8。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 6.60 (br. s, 1H), 5.38 (br. s, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 4.13 (q, 1H, $J=6$ Hz), 2.66 (dd, 4H, $J=6$ Hz), 2.33 (d, 2H, $J=6$ Hz), 2.05 (br. m, 2H), 1.84 (br. m, 3H), 1.51 (br. m, 12H), 1.28 (br. m, 8H), 1.13 (br. m, 5H), 1.02 (s, 4H), 0.86 (d, 10H, $J=6$ Hz)。

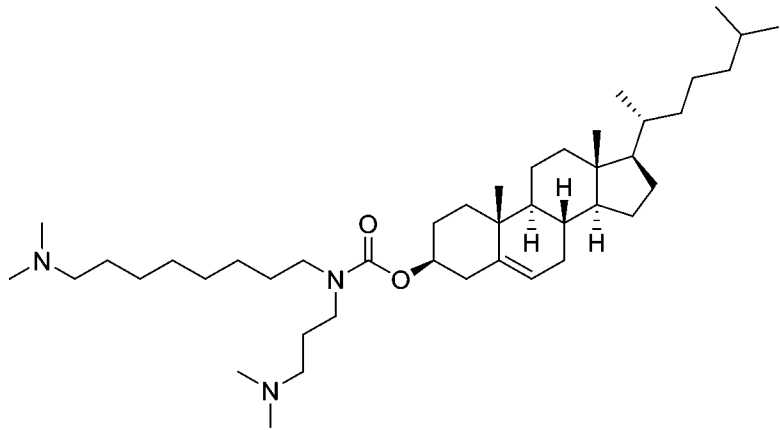
步驟 3: 4-(雙(3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0408】 向 4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(2-羥基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)丁酸(0.35 g, 0.68 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加四甲基二仲丙基三胺(0.24 mL, 1.02 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.01 g, 0.07 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.20 g, 1.02 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C, 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.36 mL, 2.04 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後, 用二氯甲烷稀釋溶液, 用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用 DCM 中之 0-60% (80:19:1 DCM/MeOH/ NH_4OH)

梯度純化，以獲得淺黃色油狀 4-(雙(3-(二甲基氨基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(2- 羥基 -6- 甲基庚 -2- 基)-10,13- 二 甲 基 -2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四 氫 -1H- 環 戊 [a] 菲 -3- 基 酯 (0.07 g , 0.09 mmol , 13.6%) 。 UPLC/ELSD : RT : 1.25 min 。 MS (ES) : $C_{41}H_{73}N_3O_4$ 之 m/z (MH^+) 673.0 。 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) δ : ppm 5.37 (br. s , 1H) , 4.64 (br. m , 1H) , 3.35 (br. t , 4H , $J = 9$ Hz) , 2.64 (s , 4H) , 2.28 (br. m , 6H) , 2.22 (s , 12H) , 1.83 (br. m , 4H) , 1.60 (br. m , 15H) , 1.28 (br. s , 7H) , 1.13 (br. m , 5H) , 1.02 (s , 4H) , 0.89 (d , 9H , $J = 6$ Hz) 。

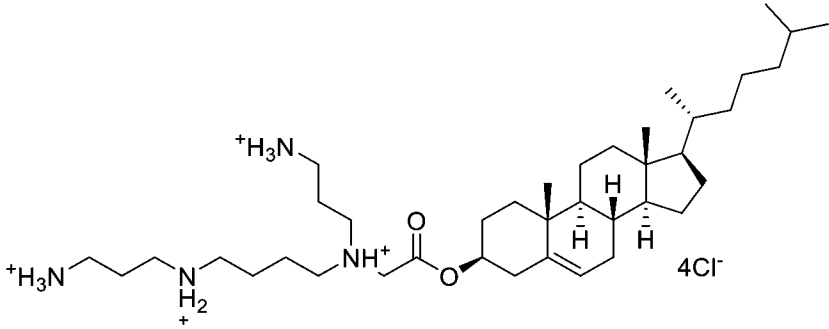
K. 化合物 SA64 : (8-(二甲基氨基)辛基)(3-(二甲基氨基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S, 10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



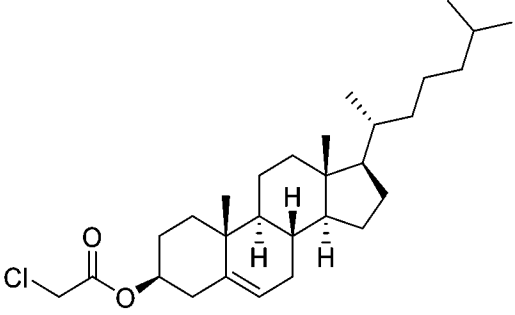
【0409】 在室溫下，向(8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R, 14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(105 mg , 0.15 mmol)及乙酸鈉三水合物(208 mg , 1.53 mmol)於 6 mL 甲醇中之溶液中添加甲醛(0.12 mL , 37 wt%於水中 , 1.53 mmol)及氰基硼氫化鈉(96.1 mg , 1.53 mmol) 。將溶液在室溫下攪拌 16 小時，此後藉由 LCMS 未剩餘起始胺基固醇。用 2 M NaOH 水溶液稀釋混合物且用 DCM 萃取三次。合併有機物，用鹽水洗滌一次，乾燥($MgSO_4$)，過濾，並濃縮。藉由矽

膠層析(DCM 中之 0-50% (1%濃 NH₄OH 水溶液及 20% MeOH 於 DCM 中之混合物))純化殘餘物，以獲得無色油狀(8-(二甲基胺基)辛基)(3-(二甲基胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(63.2 mg，0.091 mmol，60%)。UPLC/ELSD：RT = 2.14 min。MS (ES)：C₄₃H₈₀N₃O₂之 *m/z* (MH⁺) 671.2。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.35 (d，1H，*J* = 5 Hz)；4.48 (七重峰，1H，*J* = 5 Hz)；3.19 (s，4H)；2.39-2.27 (m，12 H)；2.25 (s，6H)；2.22 (s，6H)；2.03-1.63 (m，8H)；1.58-1.04 (m，23H)；1.00 (s，6H)；0.90 (d，3H，*J* = 6 Hz)；0.86 (d，3H，*J* = 1 Hz)；0.84 (d，3H，*J* = 1 Hz)；0.66 (s，3H)。

L. 化合物 SA65：N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯四鹽酸鹽



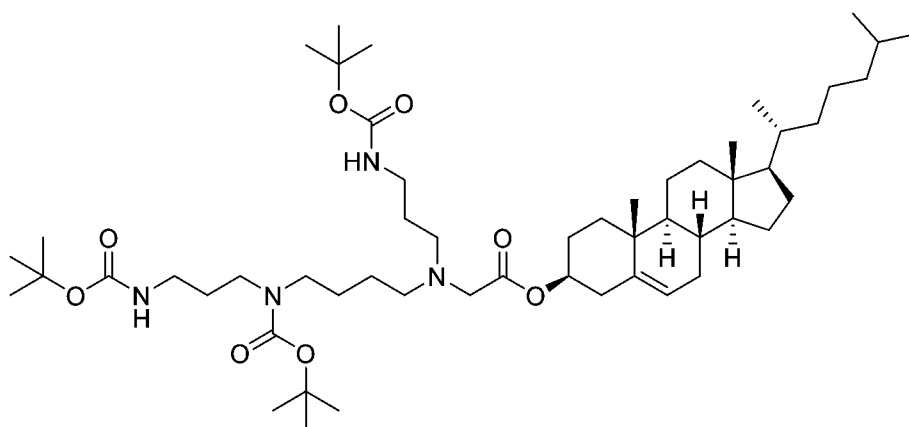
步驟 1：2-氯乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0410】 將膽固醇(2 g，5.17 mmol)、氯乙酸(573 mg，5.69 mmol)、DMAP (63

mg, 0.52 mmol)及 DCC (1.17 g, 5.69 mmol)溶解於 10 mL DCM 中。將溶液在室溫下攪拌 17 小時。將混合物過濾，且用乙酸乙酯洗滌濾液。將過濾之溶液濃縮且溶解於乙酸乙酯中。用水及鹽水將有機層洗滌一次，乾燥(MgSO₄)，過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(己烷中之 0-40%乙酸乙酯)純化殘餘物，以獲得白色固體狀 2-氯乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.71 g, 1.53 mmol, 30%)。UPLC/ELSD: RT = 3.43 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.40 (d, 1H, J = 5 Hz); 4.48 (七重峰, 1H, J = 4 Hz); 4.03 (s, 2H); 2.36 (d, 2H, J = 8 Hz); 2.06-1.77 (m, 5H); 1.64-1.05 (m, 21H); 1.02 (s, 3H); 0.91 (d, 3H, J = 6 Hz); 0.88 (s, 3H); 0.86 (s, 3H); 0.68 (s, 3H)。

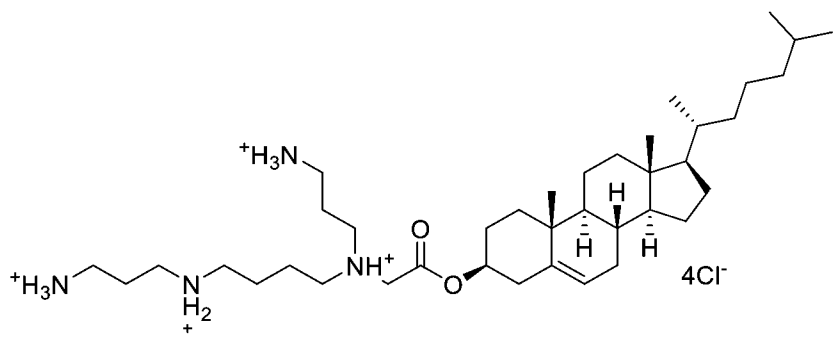
步驟 2: 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0411】 在室溫下，向 2-氯乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(350 mg, 0.75 mmol)及 NaI (113 mg, 0.75 mmol)於 7.5 mL 乙腈中之溶液中添加 N-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺

基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯(378 mg, 0.75 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL, 1.13 mmol)於 7.5 mL 乙腈中之溶液。將溶液在 60°C下攪拌 18 小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用水及鹽水洗滌一次，經 MgSO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(DCM 中之 0-100% (1% NH₄OH、20% MeOH 於 DCM 中之混合物))純化殘餘物，以獲得無色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(590 mg, 0.63 mmol, 84%)。UPLC/ELSD：RT = 2.94 min。MS (ES)：C₅₄H₉₇N₄O₈之 *m/z* (MH⁺) 930.0。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.36 (d, 1H, *J* = 5 Hz)；5.27 (br s, 1H)；4.80 (br s, 1H)；4.74-4.57 (m, 1H)；3.40 (br s, 1H)；3.31-2.99 (m, 7H)；2.75 (br s, 3 H)；2.31 (d, 2 H, *J* = 8 Hz)；2.06-1.03 (m, 64H)；1.00 (s, 3H)；0.91 (d, 3H, *J* = 6 Hz)；0.87 (s, 3H)；0.85 (s, 3H)；0.67 (s, 3H)。

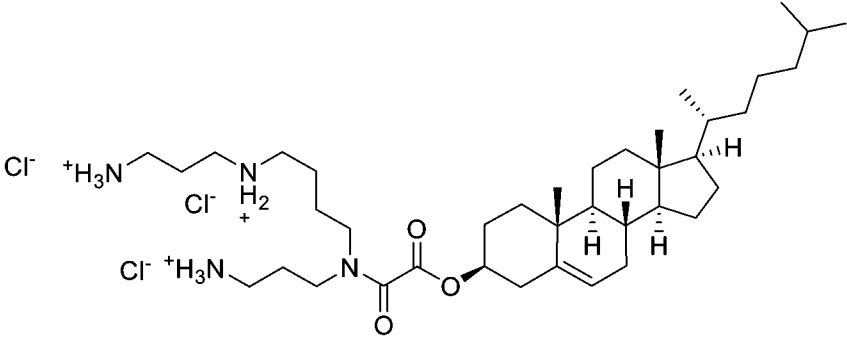
步驟 3：N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯四鹽酸鹽



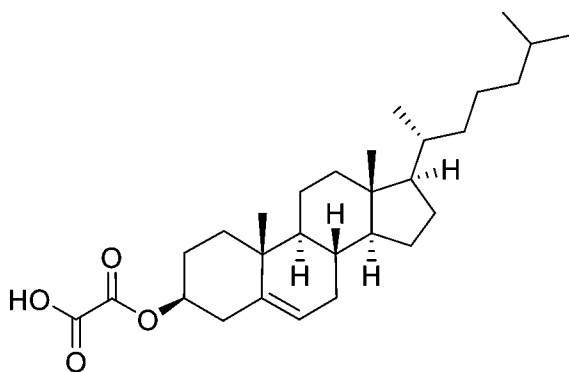
【0412】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-

環戊[a]菲-3-基酯(590 mg, 0.64 mmol)於異丙醇(15 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5 M HCl 溶液(15 mL, 6.4 mmol)。將溶液在 40°C 下攪拌 41 小時。將混合物冷卻至室溫且用乙腈(15 mL)稀釋。藉由離心(5000 g, 5 min)沈澱所得固體。去除上清液, 且在真空下乾燥沈澱物, 以獲得白色粉末狀 N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(350 mg, 0.45 mmol, 71%)。UPLC/ELSD: RT = 1.83 min。MS (ES): C₃₉H₇₃N₄O₂ 之 *m/z* ([M-3HCl-Cl]⁺) 629.6。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: ppm 5.43 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 4.80-4.66 (m, 1H); 4.28 (s, 2H); 3.49-3.33 (m, 4H); 3.22-3.02 (m, 8H); 2.43 (d, 2H, *J* = 7 Hz); 2.28-1.09 (m, 29H); 1.06 (s, 3H); 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz); 0.89 (s, 3H); 0.87 (s, 3H); 0.73 (s, 3H)。

M. 化合物 SA66: 2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

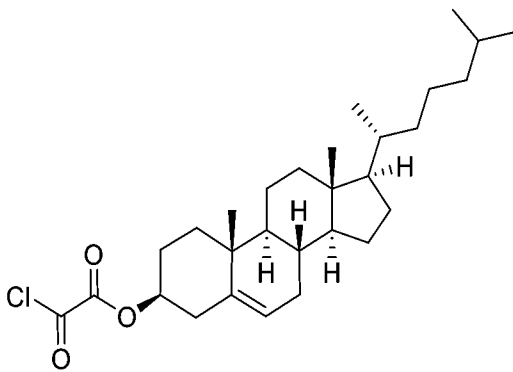


步驟 1: 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙酸



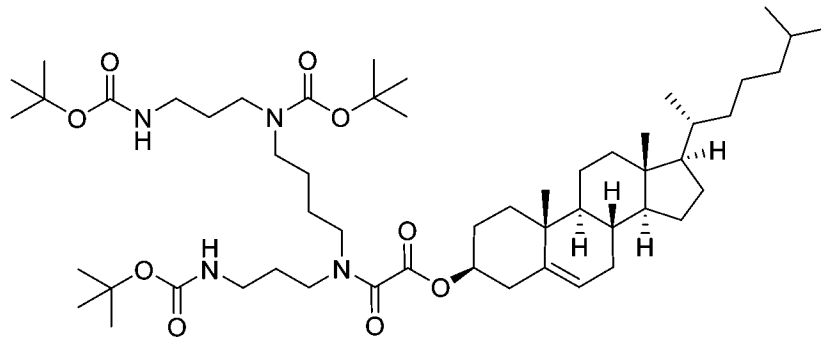
【0413】 向膽固醇(0.500 g, 1.29 mmol)於冰浴中冷卻至 0°C之 Et₂O (6.5 mL) 及 DCM (2.0 mL)之混合物中之攪拌溶液中緩慢逐滴添加草醯氯(0.23 mL, 2.7 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至 rt 且藉由 TLC 監測。在 24 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後逐滴添加水(3.0 mL) (警告: 在添加期間發生劇烈的氣體逸出)。將混合物在 rt 下攪拌 1 h, 且然後分離各層。用 Et₂O (3×)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮以提供白色固體狀 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙酸(0.534 g, 1.16 mmol, 90.0%)。UPLC/ELSD: RT = 2.95 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.68 (br. s, 1H), 5.38-5.46 (m, 1H), 4.75-4.89 (m, 1H), 2.35-2.61 (m, 2H), 1.70-2.11 (br. m, 6H), 0.93-1.65 (br. m, 20H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 2: 2-氯-2-側氧基乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0414】 向 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙酸(0.100 g, 0.218 mmol)及 DMF (cat.)於 DCM (2 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加草醯氯(0.03 mL, 0.4 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 40 min, 將反應混合物濃縮, 且然後自 PhMe 再濃縮, 以提供黃色固體狀 2-氯-2-側氧基乙酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯。材料未經進一步純化即繼續使用, 假設定量產率。

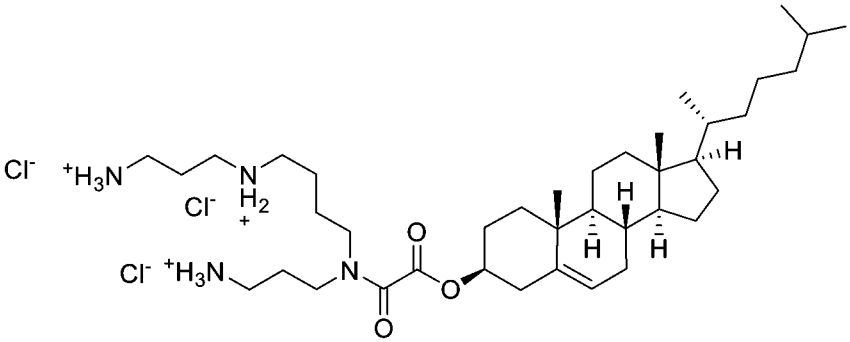
步驟 3 : 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0415】 向 2-氯-2-側氧基乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.104 g, 0.218 mmol)及三乙胺(0.10 mL, 0.71 mmol)於冰浴中冷卻至 0°C之甲苯(2.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加甲苯(0.75 mL)中之 N-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯(0.150 g, 0.298 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 30 min, 在 50°C下攪拌反應混合物。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且然後濃縮。將殘餘物吸收於 DCM 中且用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。使有機物通過疏水釉料,

經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.138 g, 0.146 mmol, 67.1%)。UPLC/ELSD: RT = 3.33 min。MS (ES): $\text{C}_{54}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_9$ 之 $m/z = 844.4$ $[(M + H) - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2 - \text{CO}_2]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.38-5.45 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 4.65-4.87 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.02-3.31 (br. m, 10H), 2.35-2.53 (m, 2H), 0.94-2.08 (br. m, 34H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

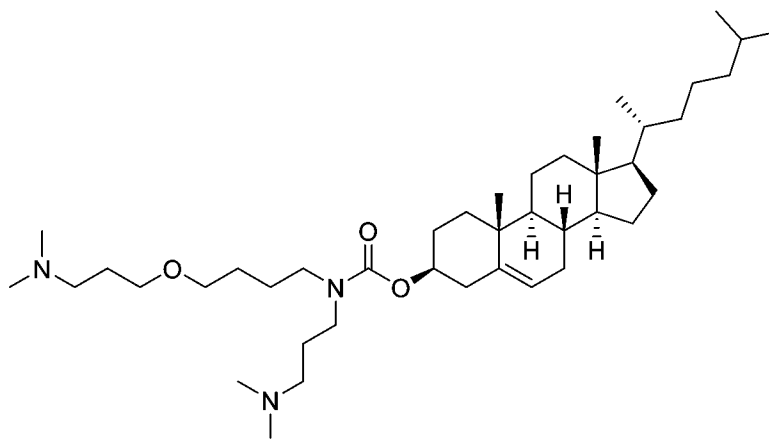
步驟 4: 2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0416】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.132 g, 0.140 mmol)於 iPrOH (1.3 mL)中之攪拌溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.28 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 h, 將反應混合物冷卻至 rt。將 ACN (3 mL)添加至反應混合物中, 且將懸

浮液在 rt 下攪拌 1 h。此後，藉由真空過濾收集固體，以提供白色固體狀 2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.085 g, 0.10 mmol, 73.2%)。UPLC/ELSD: RT = 1.70 min。MS (ES): C₃₉H₇₀N₄O₃ 之 m/z = 643.8 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5.42-5.51 (m, 1H), 4.72-4.85 (m, 1H), 3.34-3.61 (br. m, 4H), 3.04-3.19 (br. m, 6H), 2.92-3.01 (m, 2H), 2.37-2.54 (m, 2H), 0.98-2.19 (br. m, 34H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

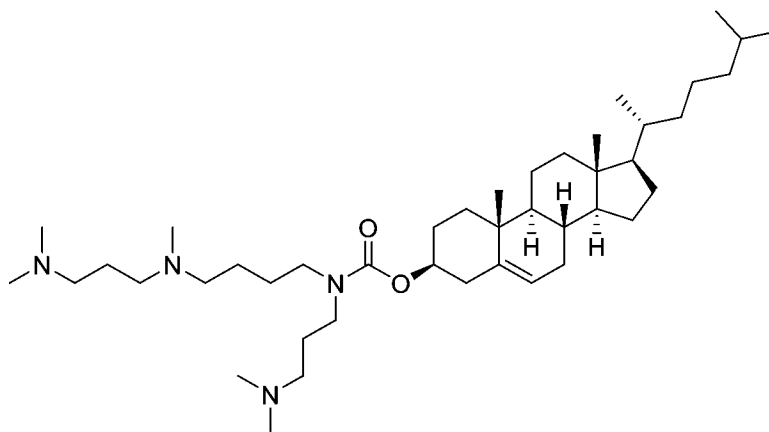
N. 化合物 SA67: (4-(3-(二甲基胺基)丙氧基)丁基)(3-(二甲基胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0417】 在室溫下，向(4-(3-胺基丙氧基)丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(100 mg, 0.15 mmol)及乙酸鈉三水合物(197.5 mg, 1.45 mmol)於 5.8 mL 甲醇中之溶液中添加甲醛(0.11 mL, 37 wt%於水中, 1.45 mmol)及氰基硼氫化鈉(91.2 mg, 1.45 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 6 小時，此後藉由 LCMS 未剩餘起始胺基固醇。用 2 M NaOH 水溶液稀釋混合物

且用 DCM 萃取三次。合併有機物，用鹽水洗滌一次，乾燥(MgSO₄)，過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (1% NH₄OH 及 20% MeOH 於 DCM 中之混合物))純化殘餘物，以獲得無色油狀(4-(3-(二甲基胺基)丙氧基)丁基)(3-(二甲基胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(35.6 mg, 0.051 mmol, 35%)。UPLC/ELSD: RT = 2.01 min。MS (ES): C₄₂H₇₈N₃O₃ 之 *m/z* (M H⁺) 673.0。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.36 (d, 1H, *J* = 5 Hz); 4.49 (七重峰, 1H, *J* = 5 Hz); 3.48-3.37 (m, 4H); 3.23 (s, 4H); 2.48-2.30 (m, 12 H); 2.28 (s, 6H); 2.24 (s, 6H); 2.04-1.66 (m, 10H); 1.64-1.04 (m, 15H); 1.01 (s, 6H); 0.91 (d, 3H, *J* = 6 Hz); 0.87 (d, 3H, *J* = 1 Hz); 0.85 (d, 3H, *J* = 1 Hz); 0.67 (s, 3H)。

O. 化合物 SA68: (3-(二甲基胺基)丙基)(4-((3-(二甲基胺基)丙基)(甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



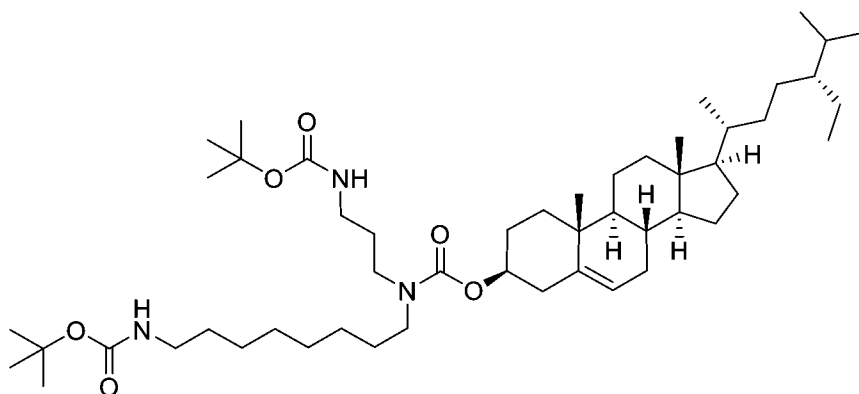
【0418】 在室溫下，向(3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(144 mg, 0.2 mmol)及乙酸鈉三水合物(162.3 mg, 1.19 mmol)於 2 mL 甲醇中之溶液中添加甲醛(0.094 mL,

37 wt%於水中，1.19 mmol)及氰基硼氫化鈉(75 mg，1.19 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 17 小時，此後藉由 LCMS 未剩餘起始胺基固醇。用 2 M NaOH 水溶液稀釋混合物且用 DCM 萃取三次。合併有機物，用鹽水洗滌一次，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (2%濃 NH₄OH 水溶液及 20% MeOH 於 DCM 中之混合物))純化殘餘物，以獲得無色油狀(3-(二甲基胺基)丙基)(4-((3-(二甲基胺基)丙基)(甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(31.7 mg，0.044 mmol，22%)。UPLC/ELSD：RT = 1.71 min。MS (ES)：C₄₃H₈₁N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 685.6。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.36 (d，1H，*J* = 5 Hz)；4.49 (七重峰，1H，*J* = 5 Hz)；3.47 (s，4H)；3.22 (s，4H)；2.38-2.24 (m，12 H)；2.22 (s，6H)；2.21 (s，6H)；2.20 (s，3H)；2.05-1.95 (m，2H)；1.72-1.06 (m，23H)；1.01 (s，6H)；0.91 (d，3H，*J* = 6 Hz)；0.87 (d，3H，*J* = 1 Hz)；0.85 (d，3H，*J* = 1 Hz)；0.67 (s，3H)。

P. 化合物 SA69：(8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

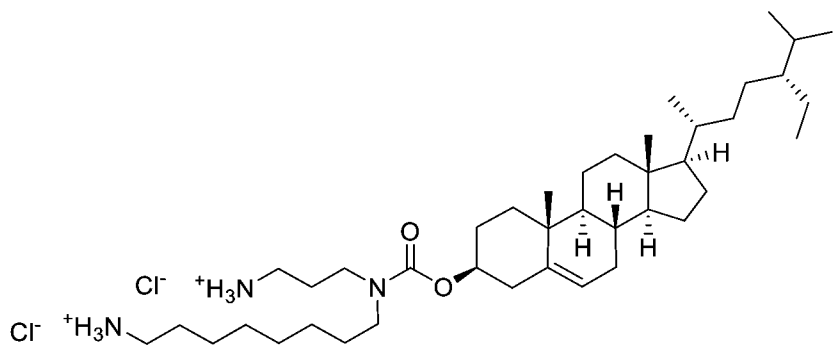


步驟 1：(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



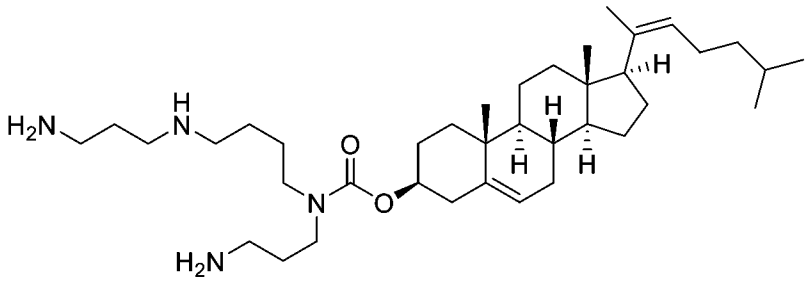
【0419】 將 β -麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.300 g, 0.517 mmol)、N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.260 g, 0.647 mmol)及三乙胺(0.22 mL, 1.6 mmol)合併於 PhMe (4.5 mL)中。在 90°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18.25 h, 將反應混合物冷卻至 rt 並濃縮。將殘餘物吸收於 DCM (20 mL)中且用水(3 $\times$)洗滌。使有機層通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料, 以提供白色泡沫狀(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.327 g, 0.388 mmol, 75.0%)。UPLC/ELSD: RT = 3.74 min。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₆之 m/z = 842.9 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.15-5.47 (m, 2H), 4.40-4.86 (m, 2H), 2.98-3.41 (br. m, 8H), 2.20-2.45 (m, 2H), 1.76-2.12 (br. m, 5H), 0.89-1.75 (br. m, 54H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.77-0.88 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

步驟 2 : (8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



【0420】 向(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.315 g , 0.374 mmol)於 iPrOH (4.0 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.53 mL) 。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 h , 將反應混合物冷卻至 rt 且添加 ACN (12 mL) 。經由真空過濾收集固體且用 3:1 ACN/iPrOH 沖洗 , 以提供白色固體狀(8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.236 g , 0.309 mmol , 82.5%) 。UPLC/ELSD : RT = 3.54 min 。MS (ES) : C₄₁H₇₇Cl₂N₃O₂ 之 *m/z* = 342.6 [M + 2Na]²⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 8.33 (br. s , 3H) , 8.22 (br. s , 3 H) , 5.31-5.42 (m , 1H) , 4.38-4.53 (m , 1H) , 2.92-3.53 (br. m , 8H) , 2.20-2.42 (m , 2H) , 1.72-2.17 (br. m , 10H) , 0.94-1.71 (br. m , 31H) , 1.02 (s , 3H) , 0.92 (d , 3H , *J* = 6.3 Hz) , 0.77-0.89 (m , 9H) , 0.68 (s , 3H) 。

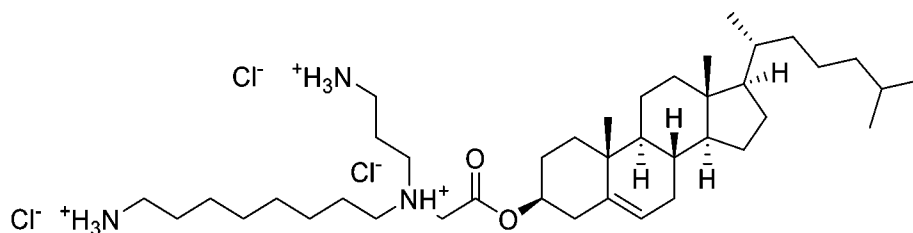
Q. 化合物 SA70



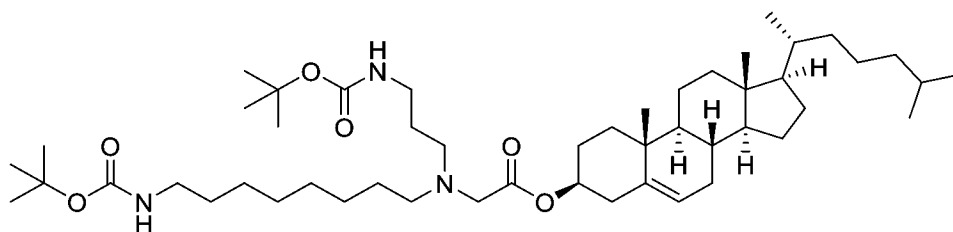
SA70 (3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸((3S,8S,9S,10R,13R,14S,1

7R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯類似物自羥基膽固醇烯烴消除副產物)

R. 化合物 SA71 : N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



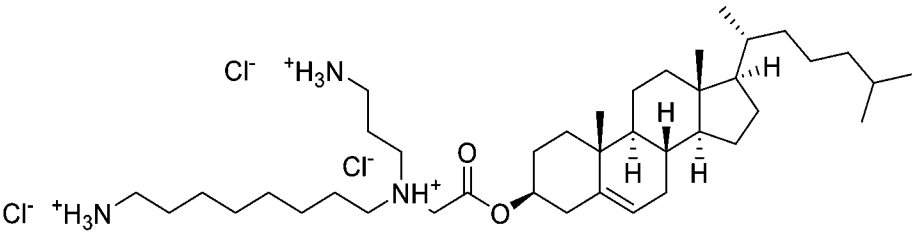
步驟 1 : N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0421】 將氯乙酸膽固醇基酯(0.227 g , 0.490 mmol)、N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.236 g , 0.589 mmol)、碳酸鉀(0.136 g , 0.980 mmol)及碘化鉀(0.008 g , 0.05 mmol)合併於 THF (3.5 mL)中。在 65°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 4 h , 在 60°C下攪拌反應混合物。在 93 h , 將反應混合物冷卻至 rt。將反應混合物濃縮且然後吸收於 DCM 中。將有機物用水洗滌, 通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.318 g , 0.384 mmol , 78.3%)。UPLC/ELSD : RT = 3.62 mi

n。MS (ES) : C₅₀H₈₉N₃O₆ 之 $m/z = 829.0$ [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 5.45 (br. s , 1H) , 5.35-5.41 (m , 1H) , 4.58-4.72 (m , 1H) , 4.50 (br. s , 1H) , 3.25 (s , 2H) , 3.20 (dt , 2H , J = 5.7 , 6.0 Hz) , 3.09 (dt , 2H , J = 6.4 , 5.8 Hz) , 2.59 (t , 2H , J = 6.4 Hz) , 2.50 (t , 2H , J = 7.5 Hz) , 2.28-2.36 (m , 2H) , 1.75-2.08 (br. m , 5H) , 0.94-1.70 (br. m , 53H) , 1.02 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , J = 6.5 Hz) , 0.87 (d , 3H , J = 6.5 Hz) , 0.86 (d , 3H , J = 6.6 Hz) , 0.68 (s , 3H) 。

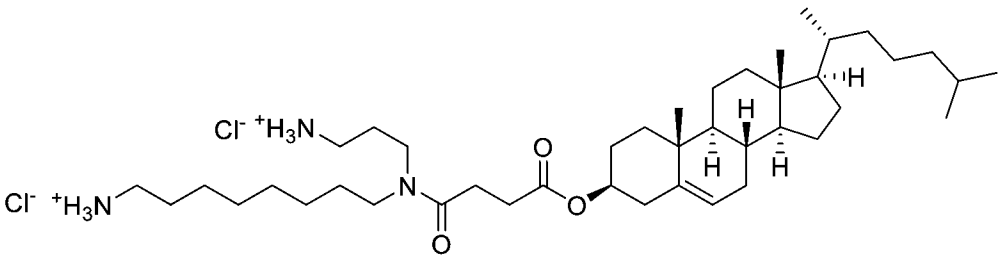
步驟 2 : N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基) 甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6- 甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



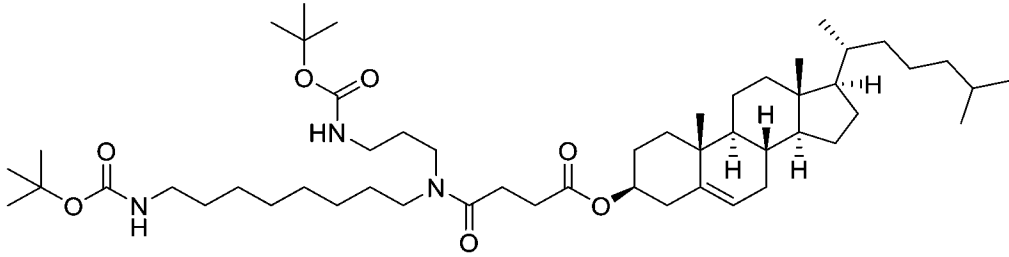
【0422】 向 N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.310 g , 0.374 mmol)於 iPrOH (4.0 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.53 mL) 。在 40℃ 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 21.75 h , 將反應混合物冷卻至 rt , 且添加 ACN (12 mL) 。經由真空過濾收集固體且用 3:1 ACN/iPrOH 沖洗 , 以提供白色固體狀 N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.208 g , 0.248 mmol , 66.4%) 。UPLC/ELSD : RT = 1.83 min 。MS (ES) : C₄₀H₇₃N₃O₂ 之 $m/z = 335.4$ [M + 2Na]²⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 10.72 (br. s , 1H) , 8.41 (br. s , 3H) , 8.27 (br. s , 3H) , 5.38-5.48 (m , 1H) , 4.59-4.82 (m , 1H) , 2.91-4.42 (br. m , 10H) , 2.22-2.72 (br. m , 4H) , 1.72-2.

18 (br. m , 10H) , 0.93-1.70 (br. m , 28H) , 1.01 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , $J = 5.5$ Hz) , 0.86 (d , 6H , $J = 6.5$ Hz) , 0.67 (s , 3H) 。

S. 化合物 SA72 : 4-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



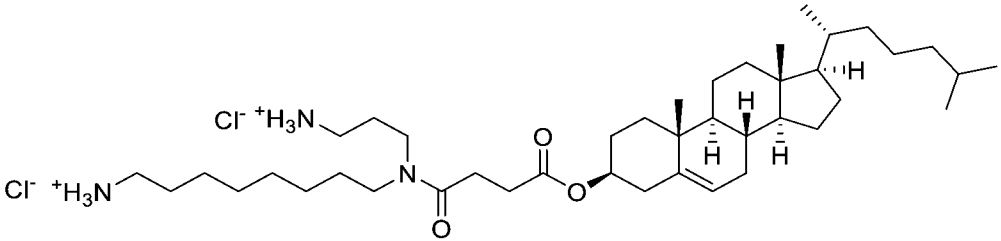
步驟 1 : 4-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0423】 向(-)-膽固醇 NHS 琥珀酸酯(0.300 g , 0.514 mmol)於 THF (3.0 mL)中之攪拌溶液中添加 THF (1.0 mL)中之 N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.258 g , 0.642 mmol) 。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h , 在 50°C 下攪拌反應混合物。在 23 h , 將反應混合物冷卻至 rt 且然後濃縮。將殘餘物吸收於 DCM 中且用水洗滌。使有機物通過疏水矽料 , 經 Na₂SO₄ 乾燥 , 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料 , 以提供白色泡沫狀 4-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-

3-基酯(0.315 g , 0.362 mmol , 70.4%) 。 UPLC/ELSD : RT = 3.96 min 。 MS (ES) : $C_{52}H_{91}N_3O_7$ 之 $m/z = 871.0 [M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : δ 5.27-5.46 (m , 2H) , 4.39-4.76 (m , 2H) , 2.95-3.48 (br. m , 8H) , 2.53-2.72 (m , 4H) , 2.24-2.39 (m , 2H) , 1.75-2.06 (br. m , 5H) , 0.93-1.70 (br. m , 53H) , 1.01 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , $J = 6.4$ Hz) , 0.86 (d , 3H , $J = 6.5$ Hz) , 0.86 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) , 0.67 (s , 3H) 。

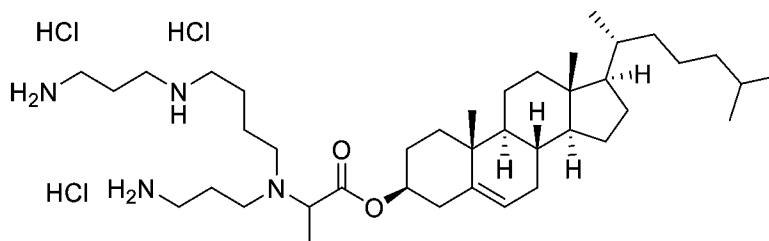
步驟 2 : 4-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



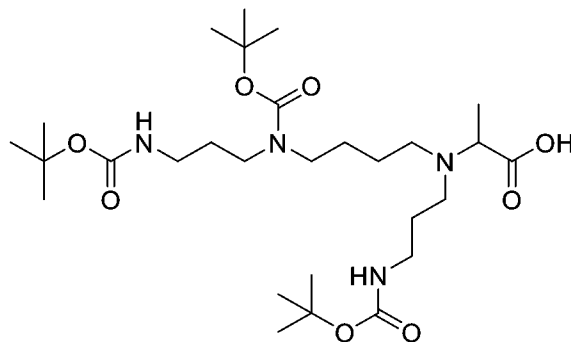
【0424】 向 4-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.307 g , 0.347 mmol)於 iPrOH (4 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.49 mL) 。 在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 21.75 h , 將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加 ACN (16 mL) 。 經由真空過濾收集固體且用 4:1 ACN/iPrOH 沖洗 , 以提供白色固體狀 4-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.169 g , 0.214 mmol , 61.8%) 。 UPLC/ELSD : RT = 2.15 min 。 MS (ES) : $C_{42}H_{75}N_3O_3$ 之 $m/z = 336.0 [M + 2H]^{2+}$; 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : δ 8.01-8.61 (m , 6H) , 5.31-5.42 (m , 1H) , 4.51-4.69 (m , 1H) , 2.92-3.68 (br. m , 8H) , 2.62 (s , 4H) , 2.21-2.39 (m , 2H) , 1.71-2.20 (br. m , 10H) , 0.94-1.70 (br. m , 30H) , 1.01 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , $J = 6.4$ Hz) , 0.

86 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

T. 化合物 SA73 : N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

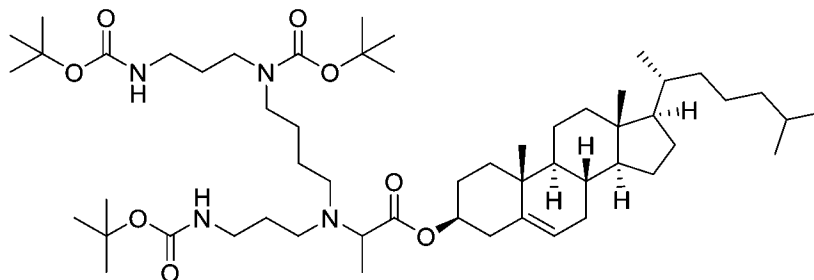


步驟 1 : 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸



【0425】 在室溫下，向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.83 g, 1.65 mmol)及氫氧化鉀(0.37 g, 6.60 mmol)於氮下攪拌之甲醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加 2-溴丙酸(0.30 mL, 3.30 mmol)。將所得溶液加熱至 60°C 且進行過夜。第二天，將溶液濃縮成油狀物。將油狀物吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-60% 乙酸乙酯梯度純化，以獲得油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(0.13 g, 0.22 mmol, 13.2%)。UPLC/ELSD : RT : 2.73 min。MS (ES) : $C_{28}H_{54}N_4O_8$ 之 m/z (MH^+) 575.8。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 7.31 (br. s, 1H), 5.72 (br. s, 1H), 3.17 (br. m, 13H), 1.90 (br. m, 2H), 1.64 (br. m, 7H), 1.40 (s, 26H)。

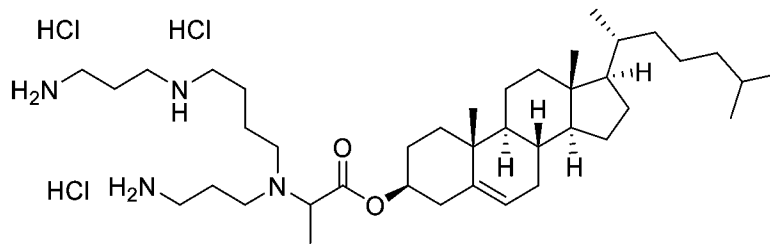
步驟 2 : 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯



【0426】 向膽固醇(0.10 g, 0.26 mmol)及 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(0.13 g, 0.22 mmol)於氮下攪拌之二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加二甲基胺基吡啶(0.01 g, 0.04 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.06 g, 0.33 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.12 mL, 0.65 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用水(1×10 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-25%乙酸乙酯梯度純化，以獲得無色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯(0.05 g, 0.05 mmol, 21.9%)。UPLC/ELSD : RT : 2.83 min。MS (ES) : C₅₅H₉₈N₄O₈ 之 *m/z* (MH⁺) 944.4。未藉由 H-NMR 分析化合物以免損失後續反應所需之先前材料。

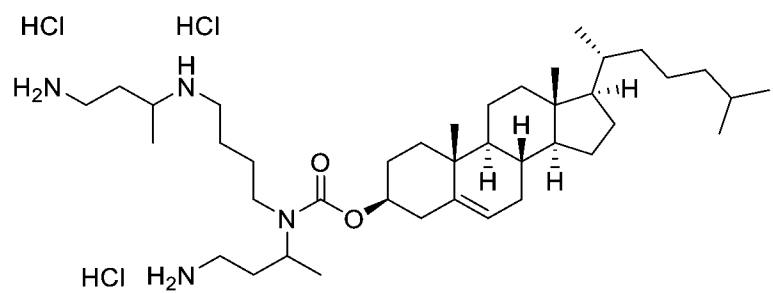
步驟 3 : *N*-(3-胺基丙基)-*N*-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-

十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

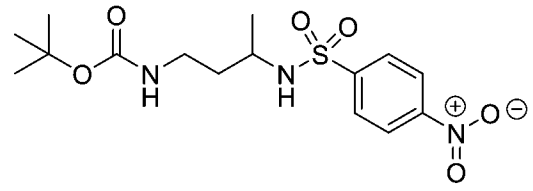


【0427】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.05 g, 0.05 mmol)於氮下攪拌之 2-丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5M 於 2-丙醇中, 0.10 mL, 0.48 mmol)。將混合物加熱至 45°C 且攪拌過夜。然後, 將溶液冷卻至室溫, 且將乙腈(3 mL)添加至混合物中。然後對其進行音波處理以自燒瓶側去除沈澱之固體。在音波處理後攪拌 30 分鐘後, 藉由真空過濾過濾出固體, 用乙腈重複洗滌, 並在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.03 g, 0.03 mmol, 62.8%)。UPLC/ELSD: RT: 1.51 min。MS (ES): C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 644.1。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: ppm 5.54 (br. s, 1H), 4.50 (br. m, 1H), 3.33 (br. d, 8H), 3.12 (br. m, 9H), 2.45 (br. m, 2H), 2.00 (br. m, 15H), 1.55 (br. m, 17H), 1.19 (br. m, 14H), 0.96 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 7H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

U. 化合物 SA74: (4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

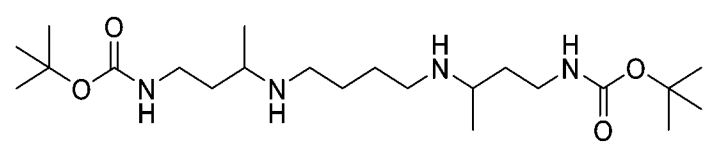


步驟 1：(3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯



【0428】 向(3-胺基丁基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g，5.31 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.89 mL，6.37 mmol)。將溶液冷卻至 0°C，且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.30 g，5.84 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物，用 1 M 碳酸氫鈉水溶液(2 × 15 mL)、水(1 × 15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2 × 15 mL)、水(1 × 15 mL)及鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體狀(3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(1.95 g，5.22 mmol，98.3%)。UPLC/ELSD：RT = 0.54 min。MS (ES)：C₁₅H₂₃N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 374.4。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 8.07 (m，1H)，7.78 (m，1H)，7.68 (m，1H)，5.23 (m，1H)，4.81 (br. s，1H)，3.52 (m，1H)，3.19 (m，1H)，3.05 (m，1H)，1.63 (m，2H)，1.37 (s，9H)，0.98 (d，3H，*J* = 6 Hz)。

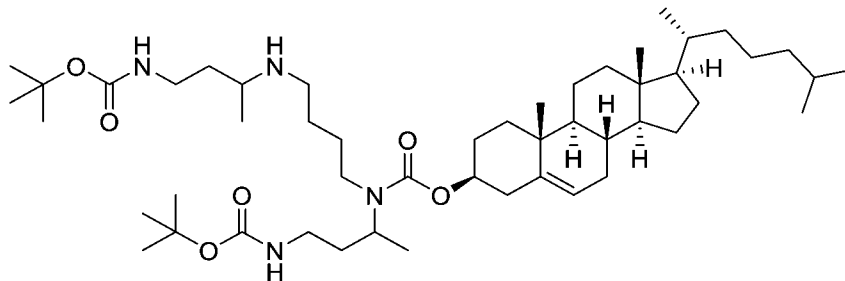
步驟 2：((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0429】 向(3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(1.95 g，5.22

mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.10 g, 15.17 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.33 mL, 2.49 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.25 mL, 2.06 mmol)，且使反應在室溫下進行 24 h。然後，添加苯硫酚(0.98 mL, 9.57 mmol)、碳酸鉀(1.03 g, 7.46 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。在真空中濃縮合併之上清液以獲得油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.76 g, 1.77 mmol, 71.0%)。UPLC/ELSD: RT = 0.42 min。MS (ES): C₂₂H₄₆N₄O₄之 *m/z* (MH⁺) 431.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.47 (m, 2H), 3.24 (br. m, 4H), 2.74 (br. m, 4H), 2.55 (m, 2H), 1.53 (m, 10H), 1.44 (s, 18H), 1.09 (d, 6H, *J* = 6 Hz)。

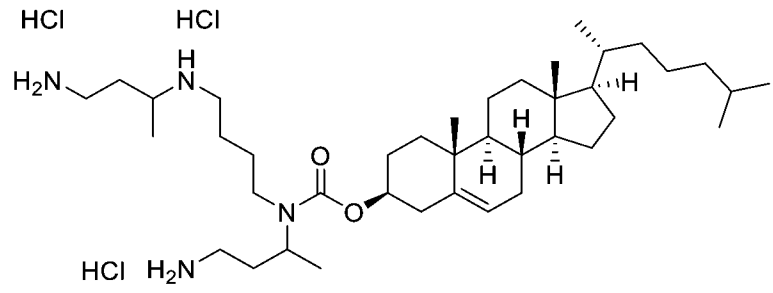
步驟 3: (4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0430】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.49 g, 1.15 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.48 mL, 3.43 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,1

7R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.63 g, 1.15 mmol), 且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上, 將反應混合物冷卻至室溫, 且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液) 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.78 g, 0.92 mmol, 80.6%)。UPLC/ELSD: RT = 2.62 min。MS (ES): C₅₀H₉₀N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 844.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.28 (m, 1H), 3.14 (br. m, 5H), 2.59 (m, 4H), 2.25 (m, 3H), 1.90 (br. m, 7H), 1.46 (br. m, 22H), 1.34 (s, 23H), 1.09 (br. m, 28H), 0.83 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.79 (d, 7H, *J* = 6 Hz), 0.59 (s, 3H)。

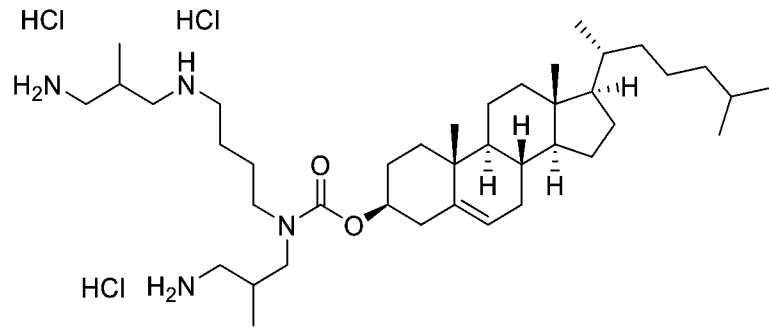
步驟 4: (4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



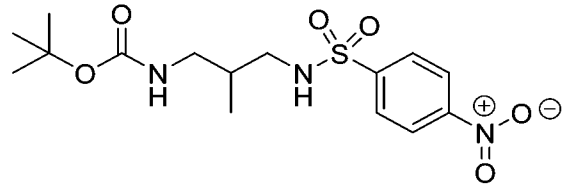
【0431】 向(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.78 g, 0.92 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異

丙醇中，1.85 mL，9.23 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 SA74 (4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.57 g，0.73 mmol，78.8%)。UP LC/ELSD：RT = 1.67 min。MS (ES)：C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 753.4。 ¹H NM R (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.42 (m，1H)，4.49 (br. m，1H)，4.12 (br. m，1H)，3.45 (br. m，1H)，3.33 (s，2H)，3.24 (br. m，2H)，3.13 (br. m，4H)，2.90 (br. m，2H)，2.41 (d，2H，*J* = 3 Hz)，2.32 (br. m，1H)，1.93 (br. m，19H)，1.43 (d，6H，*J* = 6 Hz)，1.31 (d，5H，*J* = 6 Hz)，1.08 (br. m，12H)，0.97 (d，4H，*J* = 6 Hz)，0.90 (d，6H，*J* = 6 Hz)，0.75 (s，3H)。

V. 化合物 SA75：(3-胺基-2-甲基丙基)(4-((3-胺基-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



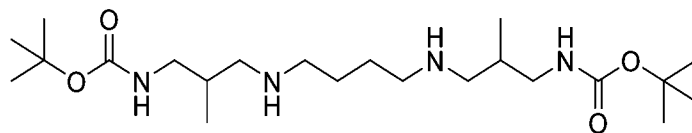
步驟 1：(2-甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯



【0432】 向(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g，5.31 mmol)於氮

下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.89 mL, 6.37 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.30 g, 5.84 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(2-甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.20 g, 5.90 mmol, 定量)。UPLC/ELSD: RT = 0.58 min。MS (ES): C₁₅H₂₃N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 374.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.12 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.20 (br. s, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6 Hz)。

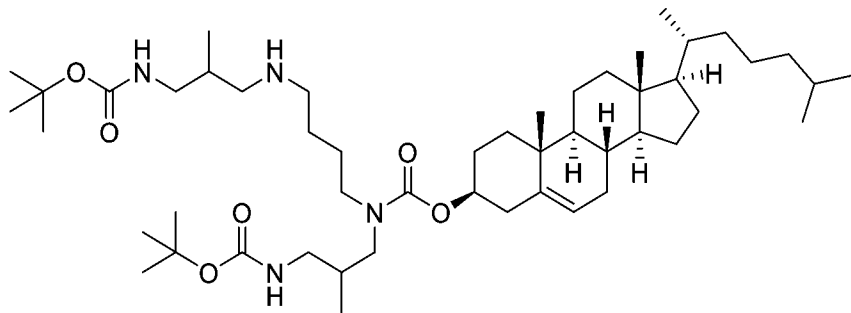
步驟 2 : ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0433】 向(2-甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.20 g, 5.90 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.37 g, 17.14 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.37 mL, 2.81 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上, 添加苄基溴(0.28 mL, 2.33 mmol), 且使反應在室溫下進行 24 h。然後, 添加苯硫酚(1.11 mL, 10.82 mmol)、碳酸鉀(1.17 g, 8.43 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF, 且使反應再進行過夜。第二天早上, 經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物, 將其吸收於 40 mL DCM 中, 用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌, 經碳酸鉀乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60%

(70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.85 g, 1.97 mmol, 70.0%)。UPLC/ELSD: RT = 0.43 min。MS (ES): C₂₂H₄₆N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 431.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.76 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.28 (m, 8H), 1.56 (m, 4H), 1.28 (s, 4H), 1.18 (s, 17H), 0.66 (d, 6H, *J* = 6 Hz)。

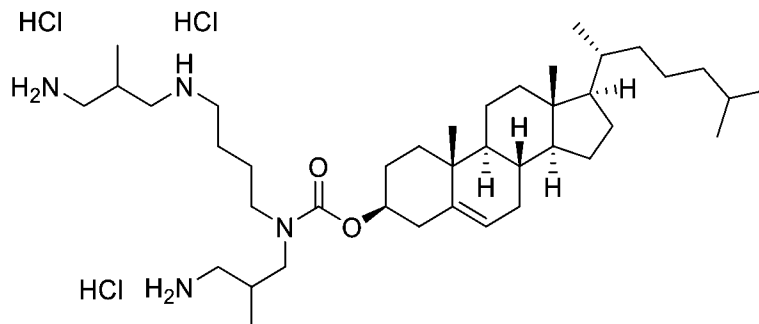
步驟 3: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0434】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(1.06 g, 2.45 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.86 mL, 6.13 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(1.13 g, 2.04 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9

S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(1.08 g, 1.28 mmol, 62.8%)。UPLC/ELSD: RT = 2.52 min。MS (ES): C₅₀H₉₀N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 844.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.29 (m, 1H), 4.42 (br. m, 1H), 3.07 (br. m, 5H), 2.87 (m, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.25 (br. m, 2H), 1.79 (br. m, 7H), 1.46 (m, 8H), 1.34 (s, 18H), 1.05 (br. m, 10H), 0.94 (s, 5H), 0.82 (m, 14H), 0.59 (s, 3H)。

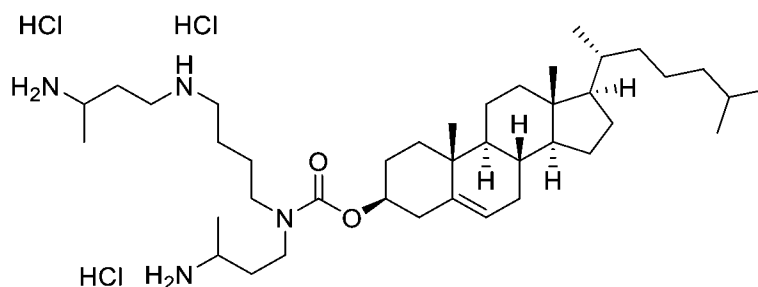
步驟4 : (3-胺基-2-甲基丙基)(4-((3-胺基-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



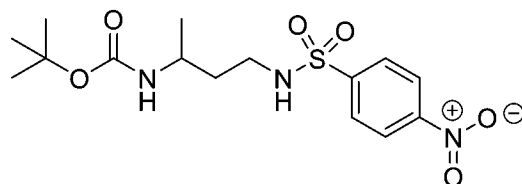
【0435】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(1.08 g, 1.28 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 2.57 mL, 12.83 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 SA75 (3-胺基-2-甲基丙基)(4-((3-胺基-2-甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.66 g, 0.85 mmol, 66.1%)。UPLC/ELSD: RT = 1.59 min。MS (ES): C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂之

m/z (MH^+) 753.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.42 (m, 1H), 4.46 (br. m, 1H), 3.33 (br. m, 4H), 3.12 (br. m, 5H), 2.95 (m, 4H), 2.40 (d, 3H, $J=9$ Hz), 1.75 (br. m, 19H), 1.20 (br. m, 9H), 1.08 (m, 8H), 0.97 (d, 4H, $J=6$ Hz), 0.89 (d, 6H, $J=6$ Hz), 0.75 (s, 3H)。

W. 化合物 SA76: (3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



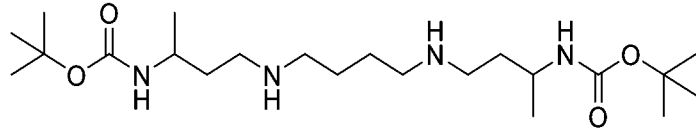
步驟 1: (4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0436】 向(4-胺基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 5.31 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.89 mL, 6.37 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.30 g, 5.84 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.47 g, 3.94 mmol, 74.1%)。UPLC/ELSD: RT = 0.61 min。MS (ES): $C_{15}H_{23}N_3O_6S$ 之 m/z (MH^+) 374.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 8.00 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.15 (br. s, 1H), 4.27 (br. s,

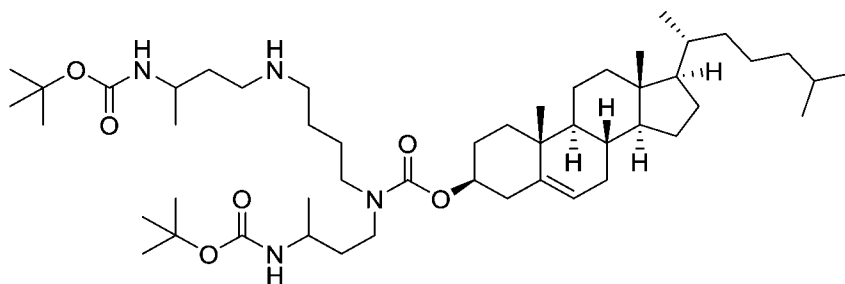
1H), 3.64 (br. s, 1H), 3.19 (br. s, 1H), 2.95 (br. s, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.30 (s, 10H), 1.00 (d, 3H, $J = 6$ Hz)。

步驟 2 : ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



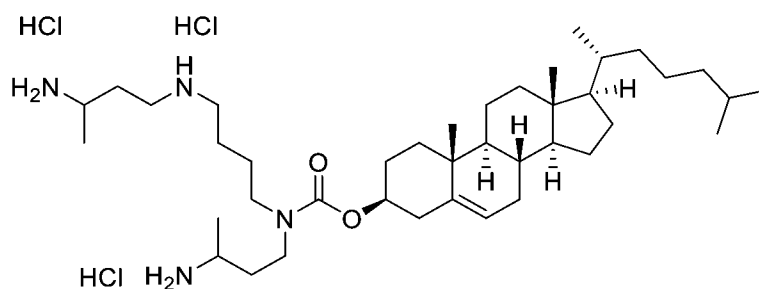
【0437】 向(4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.47 g, 3.94 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.58 g, 11.44 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.25 mL, 1.88 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 添加苄基溴(0.19 mL, 1.56 mmol), 且使反應在室溫下進行 24 h。然後, 添加苯硫酚(0.74 mL, 7.22 mmol)、碳酸鉀(0.78 g, 5.62 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF, 且使反應再進行過夜。第二天早上, 經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物, 將其吸收於 40 mL DCM 中, 用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌, 經碳酸鉀乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.17 g, 0.40 mmol, 21.2%)。UPLC/ELSD: RT = 0.45 min。MS (ES): $C_{22}H_{46}N_4O_4$ 之 m/z (MH^+) 431.6。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 4.94 (m, 1H), 3.66 (m, 5H), 2.66 (m, 8H), 1.66 (m, 8H), 1.39 (s, 18H), 1.10 (d, 6H, $J = 9$ Hz)。

步驟 3 : (3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



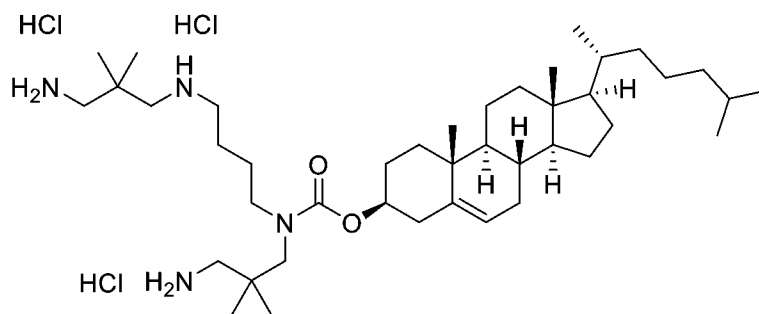
【0438】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.17 g, 0.40 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL, 1.08 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.20 g, 0.36 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.13 g, 0.16 mmol, 43.0%)。UPLC/ELSD：RT = 2.77 min。MS (ES)：C₅₀H₉₀N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 844.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.36 (m, 1H)，4.89 (m, 1H)，4.50 (m, 2H)，3.67 (br. m, 2H)，3.22 (br. m, 4H)，2.59 (m, 4H)，2.33 (m, 2H)，1.98 (br. m, 6H)，1.54 (br. m, 15H)，1.43 (s, 22H)，1.34 (m, 5H)，1.14 (m, 14H)，1.02 (s, 7H)，0.82 (m, 14H)，0.91 (d, 4H, *J* = 6 Hz)，0.86 (d, 6H, *J* = 6 Hz)，0.67 (s, 3H)。

步驟 4：(3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽

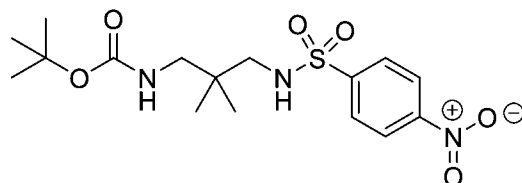


【0439】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.13 g, 0.16 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.31 mL, 1.55 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 SA76 (3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.06 g, 0.07 mmol, 47.9%)。UPLC/ELSD: RT = 1.49 min。MS (ES): C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 753.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.47 (br. m, 2H), 3.33 (br. m, 7H), 3.17 (m, 4H), 2.40 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 2.05 (br. m, 8H), 1.62 (br. m, 10H), 1.39 (d, 8H, *J* = 9 Hz), 1.16 (d, 7H, *J* = 6 Hz), 1.08 (br. m, 5H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.91 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

X. 化合物 SA77: (3-胺基-2,2-二甲基丙基)(4-((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

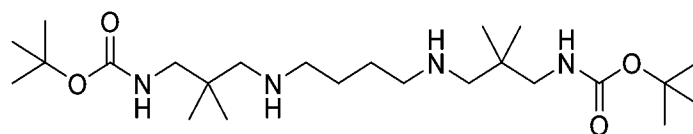


步驟 1：(2,2-二甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯



【0440】 向(3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.94 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.83 mL, 5.93 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.20 g, 5.44 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(2,2-二甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(2.00 g, 5.15 mmol, 104.1%)。UPLC/ELSD: RT = 0.85 min。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 388.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.10 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.54 (br. s, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 2.99 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.81 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 1.41 (s, 9H), 0.90 (s, 6H)。

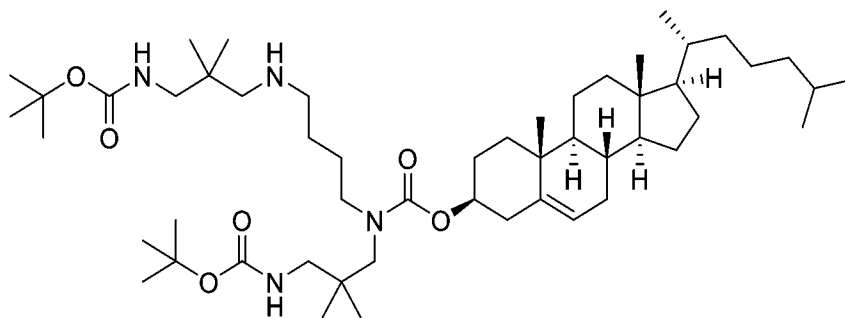
步驟 2：((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0441】 向(2,2-二甲基-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯

(2.00 g, 5.15 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.07 g, 14.96 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.32 mL, 2.45 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.24 mL, 2.04 mmol)，且使反應在室溫下進行 24 h。然後，添加苯硫酚(0.97 mL, 9.44 mmol)、碳酸鉀(1.02 g, 7.36 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。在真空中濃縮合併之上清液以獲得油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.63 g, 1.38 mmol, 56.3%)。UPLC/ELSD: RT = 0.46 min。MS (ES): C₂₄H₅₀N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 459.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.84 (m, 2H), 2.82 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 2.39 (br. s, 4H), 2.22 (s, 4H), 1.33 (br. m, 4H), 1.24 (s, 18H), 0.70 (s, 12H)。

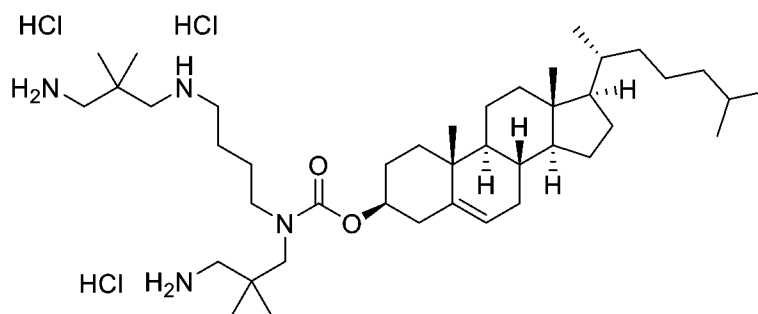
步驟 3: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0442】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二甲基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.66 g, 1.43 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液

中添加三乙胺(0.55 mL, 3.90 mmol)。然後, 添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.72 g, 1.30 mmol), 且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上, 將反應混合物冷卻至室溫, 且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.39 g, 0.45 mmol, 34.7%)。UPLC/ELSD: RT = 2.77 min。MS (ES): C₅₂H₉₄N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.38 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.92 (b r. m, 2H), 2.72 (m, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.70 (m, 5H), 1.28 (b r. m, 8H), 1.14 (s, 21H), 1.05 (m, 4H), 0.85 (m, 8H), 0.74 (s, 7H), 0.60 (b r. m, 22H), 0.39 (s, 4H)。

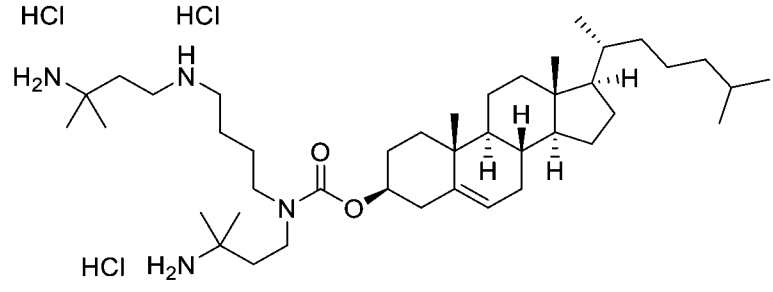
步驟 4 : (3-胺基-2,2-二甲基丙基)(4-((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



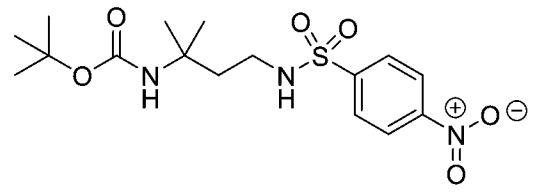
【0443】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-

二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.39 g, 0.45 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.90 mL, 4.51 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 SA77 (3-胺基-2,2-二甲基丙基)(4-((3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.21 g, 0.26 mmol, 58.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.49 min。MS (ES): C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 781.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.51 (br. m, 1H), 3.33 (br. m, 5H), 3.08 (d, 6H, *J* = 9 Hz), 2.73 (m, 2H), 2.42 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.75 (br. m, 16H), 1.39 (br. m, 4H), 1.22 (br. m, 11H), 1.09 (br. m, 11H), 0.97 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

Y. 化合物 SA78: (3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

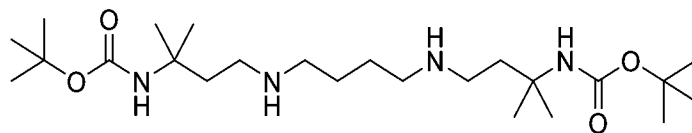


步驟 1: (2-甲基-4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0444】 向(4-胺基-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 4.94 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.83 mL, 5.93 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.20 g, 5.44 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(2-甲基-4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.86 g, 4.79 mmol, 96.9%)。UPLC/ELSD: RT = 0.69 min。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 388.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.10 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 5.46 (br. s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.15 (q, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (s, 6H)。

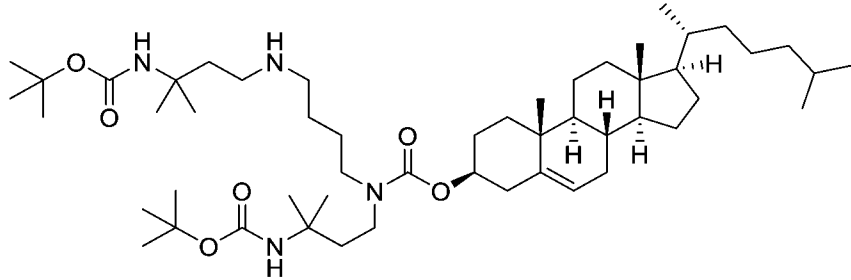
步驟 2: ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0445】 向(2-甲基-4-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.86 g, 4.79 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.92 g, 13.92 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.30 mL, 2.28 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 添加苄基溴(0.23 mL, 1.89 mmol), 且使反應在室溫下進行 24 h。然後, 添加苯硫酚(0.90 mL, 8.78 mmol)、碳酸鉀(0.95 g, 6.84 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF, 且使反應再進行過夜。第二天早上, 經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物, 將其吸收於 40 mL DCM 中, 用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌, 經碳酸鉀乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-

60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.57 g, 1.24 mmol, 54.3%)。UPLC/ELSD: RT = 0.46 min。MS (ES): C₂₄H₅₀N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 459.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.94 (m, 2H), 2.61 (m, 8H), 1.92 (br. m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.45 (br. m, 4H), 1.32 (s, 18H), 1.21 (s, 12H)。

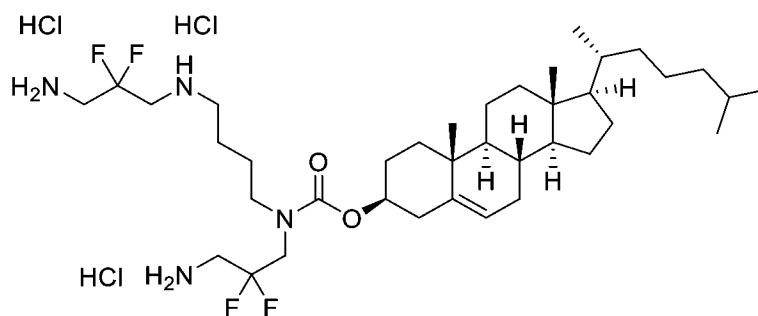
步驟 3: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



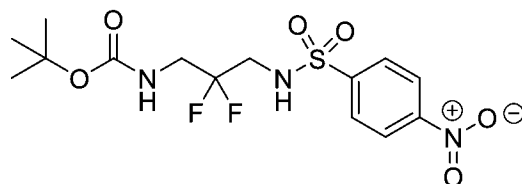
【0446】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.68 g, 1.48 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.57 mL, 4.03 mmol)。然後添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.74 g, 1.34 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,1

m/z (MH^+) 781.5。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.43 (m, 1H), 4.44 (br. m, 1H), 3.33 (br. m, 5H), 3.15 (br. m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.16 (br. m, 8H), 1.74 (br. m, 10H), 1.43 (br. m, 14H), 1.17 (d, 9H, $J = 6$ Hz), 1.08 (br. m, 5H), 0.98 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

Z. 化合物 SA79: (3-胺基-2,2-二氟丙基)(4-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



步驟 1: (2,2-二氟-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯

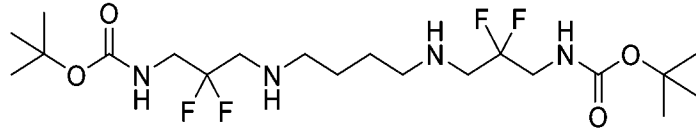


【0448】 向(3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基甲酸第三丁基酯(0.95 g, 4.52 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.76 mL, 5.42 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 4-硝基苯磺醯氯(1.10 g, 4.97 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時, 且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1 M 碳酸氫鈉水溶液(2 × 15 mL)、水(1 × 15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2 × 15 mL)、水(1 × 15 mL)及鹽水(2 × 15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(2,2-二氟-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.66 g, 4.19 mmol, 92.6%)。

UPLC/ELSD: RT = 0.61 min。MS (ES): $C_{14}H_{19}F_2N_3O_6S$ 之 m/z (MH^+) 396.4。 1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8.15 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.68 (br. s, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 3.55 (br. m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

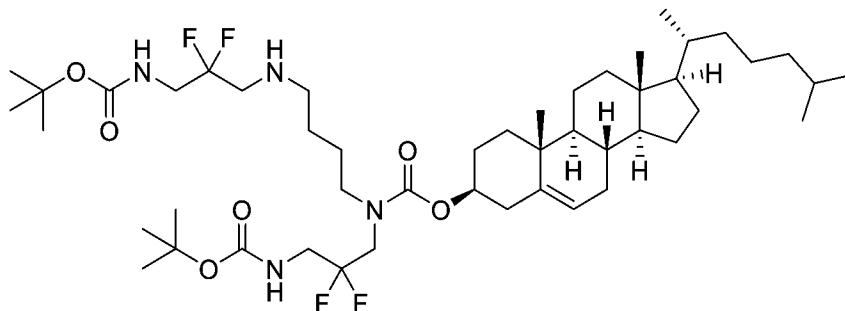
步驟 2: ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0449】 向(2,2-二氟-3-((4-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯 (1.65 g, 4.18 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.68 g, 12.14 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.26 mL, 1.99 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.20 mL, 1.65 mmol)，且使反應在室溫下進行 24 h。然後添加苯硫酚(0.78 mL, 7.67 mmol)、碳酸鉀(0.83 g, 5.97 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.50 g, 1.07 mmol, 53.3%)。UPLC/ELSD: RT = 0.39 min。MS (ES): $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ 之 m/z (MH^+) 475.5。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 5.14 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.33 (br. m, 4H), 1.18 (br. m, 4H), 1.12 (s, 18H)。

步驟 3: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-

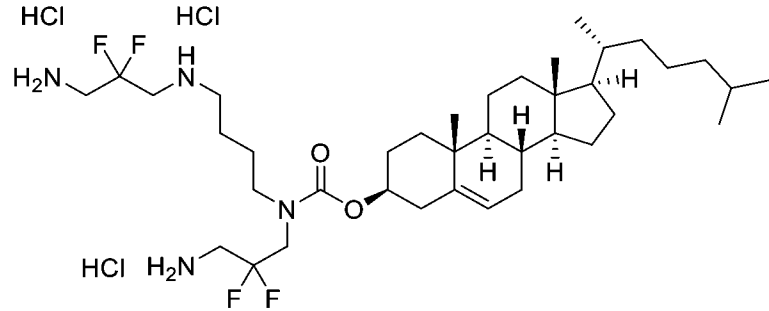
基酯



【0450】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.64 g, 1.35 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.52 mL, 3.68 mmol)。然後添加(4-硝基苯基)碳酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.68 g, 1.23 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，且用水(3 × 10 mL)洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.12 g, 0.13 mmol, 10.7%)。UPLC/ELSD: RT = 2.63 min。MS (ES): C₄₈H₈₂F₄N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 888.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.61 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.63 (br. m, 5H), 3.32 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.05 (br. m, 5H), 1.60 (br. m, 5H), 1.46 (s, 21H), 1.15 (m, 6H), 1.04 (s, 5H), 0.93 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.89 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

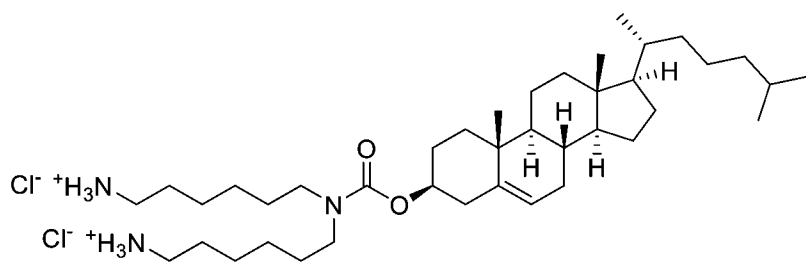
步驟 4: (3-胺基-2,2-二氟丙基)(4-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,

13,14,15,16,17- 十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

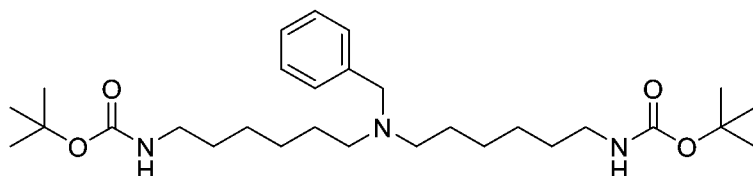


【0451】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.12 g, 0.13 mmol)於在氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.26 mL, 1.31 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 SA79 (3-胺基-2,2-二氟丙基)(4-((3-胺基-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.05 g, 0.06 mmol, 42.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.52 min。MS (ES): C₃₈H₆₉Cl₃F₄N₄O₂ 之 m/z (MH⁺) 797.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.43 (m, 1H), 4.49 (br. m, 1H), 3.94 (br. m, 7H), 3.77 (br. m, 4H), 3.33 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.76 (br. m, 23H), 1.18 (d, 12H, J = 6 Hz), 1.08 (br. m, 6H), 0.98 (d, 4H, J = 9 Hz), 0.91 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

AA. 化合物 SA81: 雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

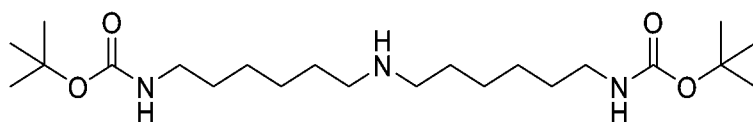


步驟 1：N-{6-[苄基({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基})胺基]己基}胺基甲酸第三丁基酯



【0452】 向 N-(6-溴己基)胺基甲酸第三丁基酯(2.694 g，9.613 mmol)、碳酸鉀(1.898 g，13.73 mmol)及碘化鉀(0.152 g，0.915 mmol)於二甲基甲醯胺(7.5 mL)中之懸浮液中添加苄基胺(0.50 mL，4.6 mmol)。在 50°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 23.5 h，將反應混合物冷卻至 rt 且然後用甲基第三丁基醚(150 mL)稀釋。用水(4×)及鹽水洗滌稀釋之混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-70% 甲基第三丁基醚)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-{6-[苄基({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基})胺基]己基}胺基甲酸第三丁基酯(2.144 g，4.239 mmol，92.6%)。UPLC/ELSD：RT = 0.87 min。MS (ES)：C₂₉H₅₁N₃O₄ 之 *m/z* = 506.70 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 7.17-7.37 (m，5H)，4.50 (br. s，2H)，3.52 (s，2H)，3.08 (dt，4H，*J* = 6.5，6.2 Hz)，2.37 (t，4H，*J* = 7.2 Hz)，1.37-1.51 (m，8H)，1.44 (s，18H)，1.22-1.33 (m，8H)。

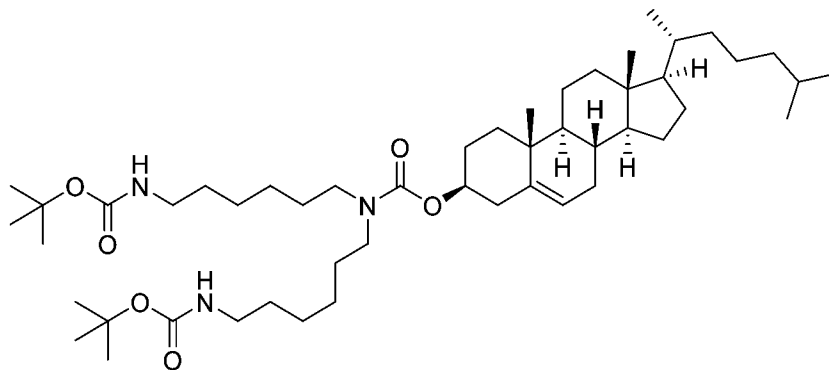
步驟 2：N-[6-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基})胺基]己基}胺基甲酸第三丁基酯



【0453】 將 N-{6-[苄基({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基})胺基]己基}胺基甲酸第三丁基酯(2.12 g，4.192 mmol)及 10% Pd/C (0.892 g，0.419 mmol)合併於乙醇(35 mL)中且然後在 H₂ 氣球下在 rt 下攪拌。藉由 TLC 監測反應。在 19 h，經

由矽藻土墊過濾反應混合物，用乙酸乙酯沖洗。將濾液濃縮，吸收於乙酸乙酯中，經由 0.45 μm PTFE 紬料過濾，並濃縮以提供灰白色固體狀 N-[6-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)己基]胺基甲酸第三丁基酯(1.537 g, 3.698 mmol, 88.2%)。UPLC/ELSD: RT = 0.62 min。MS (ES): $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $m/z = 416.60$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.51 (br. s, 2H), 3.10 (dt, 4H, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 2.57 (t, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.13-1.57 (br. m, 17H), 1.44 (s, 18H)。

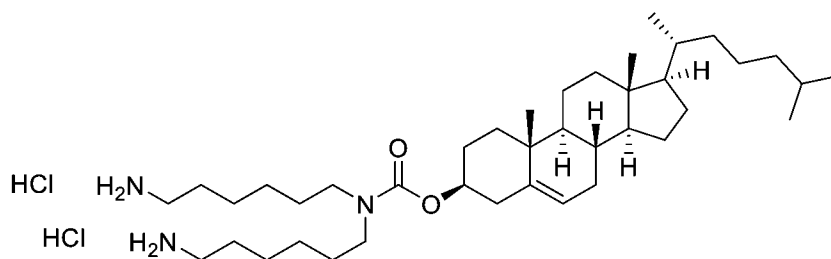
步驟 3: 雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0454】 將膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.200 g, 0.362 mmol)、N-[6-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)己基]胺基甲酸第三丁基酯(0.188 g, 0.453 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.08 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 用二氯甲烷(30 mL)稀釋, 且用 5% NaHCO_3 水溶液(3×25 mL)洗滌。使有機物通過疏水紬料, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% 乙酸乙酯)純化粗材料, 以提供澄清油狀雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.286 g, 0.345 mmol, 95.3%)。UPLC/ELSD: RT = 3.53 min。MS (ES): $\text{C}_{50}\text{H}_{89}\text{N}_3\text{O}_6$ 之 $m/z = 728.94$ $[(\text{M} + \text{H}) - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2 - \text{CO}_2]^+$; ^1H N

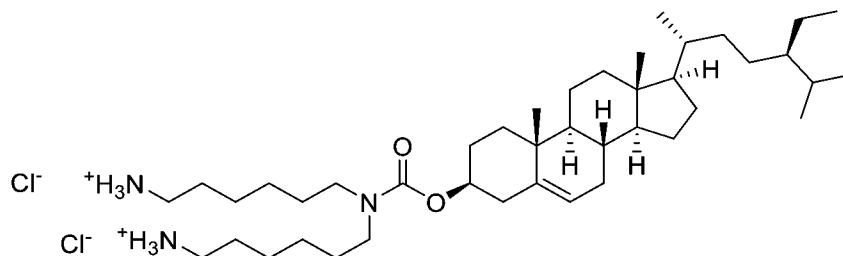
MR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.33-5.42 (m, 1H), 4.41-4.64 (m, 3H), 2.99-3.28 (m, 8H), 2.20-2.41 (m, 2H), 1.75-2.08 (m, 5H), 0.93-1.67 (br. m, 37H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 4：雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

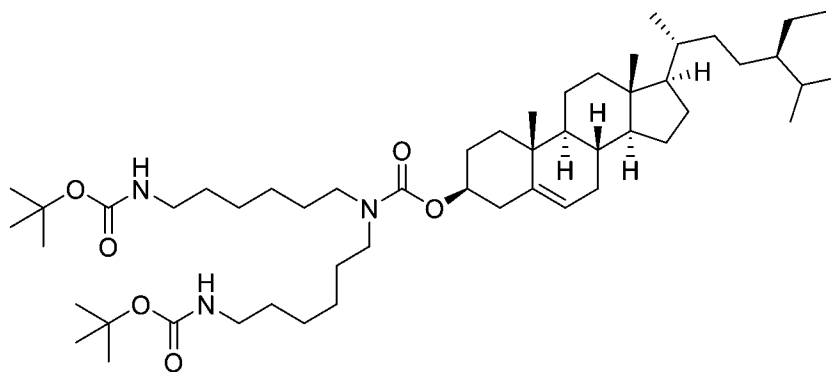


【0455】 向雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.280 g, 0.338 mmol)於異丙醇(3.5 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.52 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加乙腈(10.5 mL)。將懸浮液在冰浴中冷卻至 0°C。然後藉由真空過濾收集固體, 用冷 3:1 乙腈/異丙醇沖洗, 以提供白色固體狀雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.179 g, 0.251 mmol, 74.4%)。UPLC/ELSD: RT = 2.09 min。MS (ES): $\text{C}_{40}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_2$ 之 $m/z = 335.49$ $[(M + 2H) + \text{CH}_3\text{CN}]^{2+}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.36-5.44 (m, 1H), 4.33-4.48 (m, 1H), 3.25 (t, 4H, $J = 7.2$ Hz), 2.92 (t, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.24-2.39 (m, 2H), 1.79-2.12 (m, 5H), 0.97-1.73 (br. m, 37H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.73 (s, 3H)。

AB. 化合物 SA82：雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



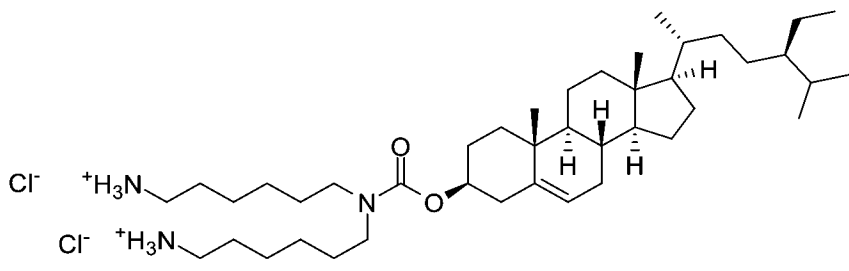
步驟 1：雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0456】 將 β-麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.200 g，0.345 mmol)、N-[6-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)己基]胺基甲酸第三丁基酯(0.179 g，0.431 mmol)、三乙胺(0.15 mL，1.1 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h，將反應混合物冷卻至 rt，用二氯甲烷(約 30 mL)稀釋且用 5% NaHCO₃ 水溶液(3 × 25 mL)洗滌。用二氯甲烷(25 mL)萃取合併之洗滌物。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-40%乙酸乙酯)純化粗材料，以提供澄清油狀雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.259 g，0.302 mmol，87.7%)。UPLC/ELSD：RT = 3.63 min。MS (ES)：C₅₂H₉₃N₃O₆

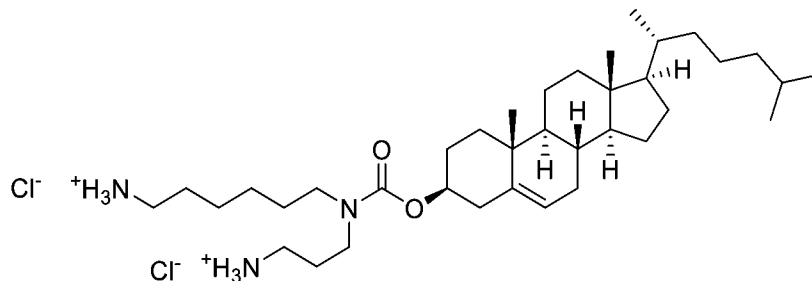
之 $m/z = 857.26 [M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : δ 5.33-5.42 (m , 1H) , 4.41-4.61 (m , 3H) , 3.02-3.28 (m , 8H) , 2.19-2.42 (m , 2H) , 1.76-2.08 (m , 5H) , 0.88-1.73 (br. m , 38H) , 1.44 (s , 18H) , 1.02 (s , 3H) , 0.92 (d , 3H , $J = 6.4$ Hz) , 0.79-0.89 (m , 9H) , 0.68 (s , 3H) 。

步驟 2 : 雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

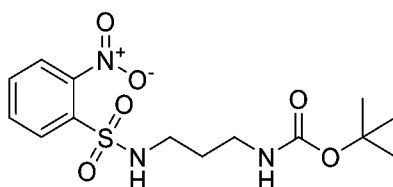


【0457】 向雙(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯(0.256 g , 0.299 mmol)於異丙醇(3.2 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.45 mL) 。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 h , 將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加乙腈(9.6 mL) 。將懸浮液在冰浴中冷卻至 0°C , 且藉由真空過濾收集固體 , 用冷 3:1 乙腈/異丙醇沖洗 , 以提供白色固體狀雙(6-胺基己基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.167 g , 0.216 mmol , 72.1%) 。UPLC/ELSD : RT = 2.23 min 。MS (ES) : $C_{42}H_{77}N_3O_2$ 之 $m/z = 349.94 [(M + 2H) + CH_3CN]^2+$; 1H NMR (300 MHz , CD_3OD) : δ 5.36-5.54 (m , 1H) , 4.33-4.48 (m , 1H) , 3.25 (t , 4H , $J = 7.1$ Hz) , 2.92 (t , 4H , $J = 7.6$ Hz) , 2.25-2.39 (m , 2H) , 1.79-2.13 (m , 5H) , 0.91-1.76 (br. m , 38H) , 1.05 (s , 3H) , 0.96 (d , 3H , $J = 6.4$ Hz) , 0.81-0.91 (m , 9H) , 0.73 (s , 3H) 。

AC. 化合物 SA83：(6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

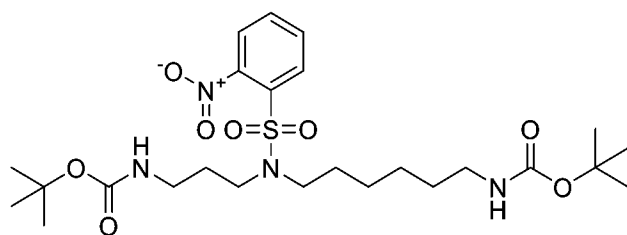


步驟 1：*N*-[3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯



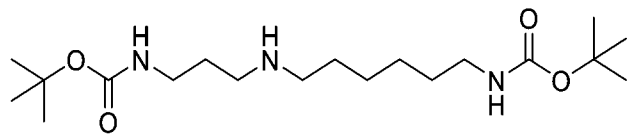
【0458】 在 15 min 內經由加料漏斗向 *N*-(3-胺基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.50 g, 8.35 mmol)及三乙胺(1.50 mL, 10.7 mmol)於冰浴中冷卻至 0°C 之二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 2-硝基苯磺醯胺(2.00 g, 8.75 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。此後，在攪拌的同時將反應混合物緩慢升溫至 rt。藉由 TLC 監測反應。在 23 h，用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物且然後用 5% 檸檬酸水溶液洗滌。使有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% 乙酸乙酯)純化粗材料，以提供黏性淺黃色油狀 *N*-[3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(2.611 g, 7.265 mmol, 87.0%)。UPLC/ELSD：RT = 0.54 min。MS (ES)：C₁₄H₂₁N₃O₆S 之 *m/z* = 304.14 [(M + H) - (CH₃)₂C=C H₂]⁺；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 8.09-8.17 (m, 1H)，7.81-7.89 (m, 1H)，7.68-7.77 (m, 2H)，5.86 (br. s, 1H)，4.66 (br. s, 1H)，3.21 (dt, 2H, *J* = 6.2, 6.2 Hz)，3.15 (dt, 2H, *J* = 6.4, 6.4 Hz)，1.63-1.76 (m, 2H)，1.42 (s, 9H)。

步驟 2：*N*-[3-(*N*-(6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基)-2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯



【0459】 向 N-[3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(1.000 g, 2.782 mmol)、碳酸鉀(0.769 g, 5.56 mmol)及碘化鉀(0.046 g, 0.28 mmol)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之攪拌混合物中添加 N-(6-溴己基)胺基甲酸第三丁基酯(0.858 g, 3.06 mmol)於二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20.3 h, 將反應混合物加熱至 50°C。在 25 h, 將反應混合物冷卻至 rt。用甲基第三丁基醚及水稀釋反應混合物。分離各層, 且用水(4×)及鹽水洗滌有機物, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-85% 甲基第三丁基醚)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N-[3-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(1.399 g, 2.504 mmol, 90.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.43 min。MS (ES): C₂₅H₄₂N₄O₈S 之 m/z = 403.26 [(M + H) - 2[(CH₃)₂C=CH₂] - CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.04 (m, 1H), 7.58-7.73 (m, 3H), 4.84 (br. s, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 3.35 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.15 (td, 2H, J = 6.3, 6.2 Hz), 3.06 (td, 2H, J = 6.7, 6.5 Hz), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.34-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 18H), 1.20-1.33 (m, 4H)。

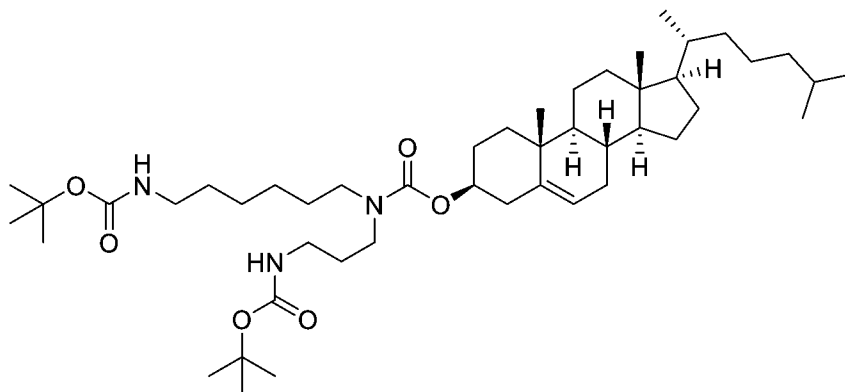
步驟 3: N-[3-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯



【0460】 將 N-[3-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}2-硝基苯磺醯胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(1.391 g, 2.490 mmol)、碳酸鉀(1.032 g, 7.469 mmol)及苯硫酚(0.39 mL, 3.82 mmol)合併於二甲基甲醯胺(20 mL)中。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 h, 經由矽藻土墊過濾反應混合物, 用甲基第三

丁基醚沖洗。用飽和 NaHCO_3 水溶液、水(3×)及鹽水洗滌濾液。經 Na_2SO_4 乾燥有機物並濃縮。經由矽膠層析(二氯甲烷中之 0-20% (甲醇中之 5%濃 NH_4OH 水溶液))純化粗材料，以提供白色固體狀 N-[3-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.889 g, 2.38 mmol, 95.6%)。UPLC/ELSD: RT = 0.42 min。MS (ES): $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ 之 $m/z = 374.38$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.15 (br. s, 1H), 4.52 (br. s, 1H), 3.19 (dt, 2H, $J = 5.9, 5.9$ Hz), 3.10 (dt, 2H, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.24-1.55 (m, 9H), 1.44 (s, 18H)。

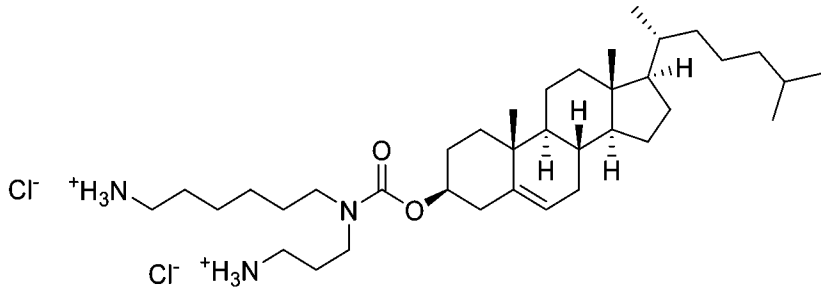
步驟 4: (6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0461】 將膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.200 g, 0.362 mmol)、N-[3-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.169 g, 0.453 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.1 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 用二氯甲烷(30 mL)稀釋, 且用 5% NaHCO_3 水溶液(3 × 30 mL)洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50%乙酸乙酯)純化粗材料, 以提供澄清油狀(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,

9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.240 g, 0.305 mmol, 84.2%)。UPLC/ELSD: RT = 3.43 min。MS (ES): $C_{47}H_{83}N_3O_6$ 之 $m/z = 687.36 [(M + H) - (CH_3)_2C=CH_2 - CO_2]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.17-5.44 (m, 2H), 4.40-4.86 (m, 2H), 2.98-3.40 (br. m, 8H), 2.19-2.44 (m, 2H), 1.74-2.10 (m, 5H), 0.93-1.73 (br. m, 31H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

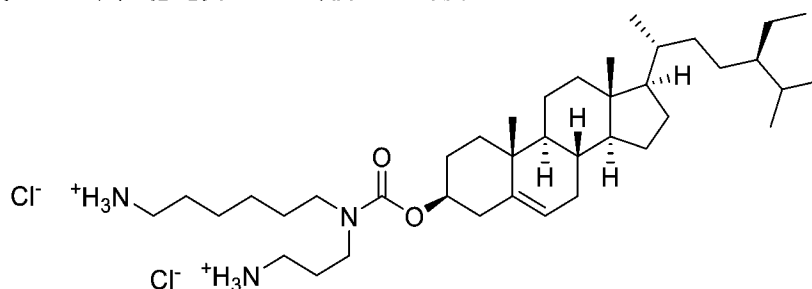
步驟 5: (6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



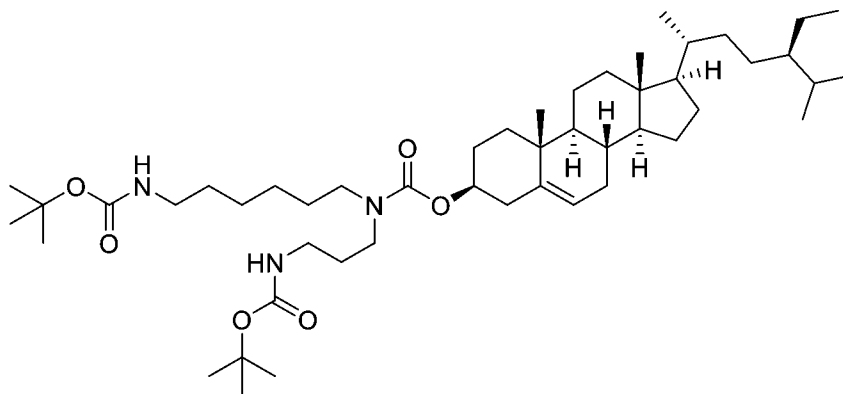
【0462】 向(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.234 g, 0.298 mmol)於異丙醇(2.8 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.42 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加乙腈(8.4 mL)。將懸浮液在 rt 下攪拌 1 h 且然後藉由真空過濾收集固體, 用冷 3:1 乙腈/異丙醇沖洗, 以提供白色固體狀(6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.177 g, 0.264 mmol, 88.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.98 min。MS (ES): $C_{37}H_{67}N_3O_2$ 之 $m/z = 314.63 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.35-5.44

(m, 1H), 4.36-4.52 (m, 1H), 3.37 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.88-2.99 (m, 4H), 2.26-2.46 (m, 2H), 1.78-2.14 (m, 7H), 0.98-1.75 (br. m, 29H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.73 (s, 3H)。

AD. 化合物 SA84：(6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



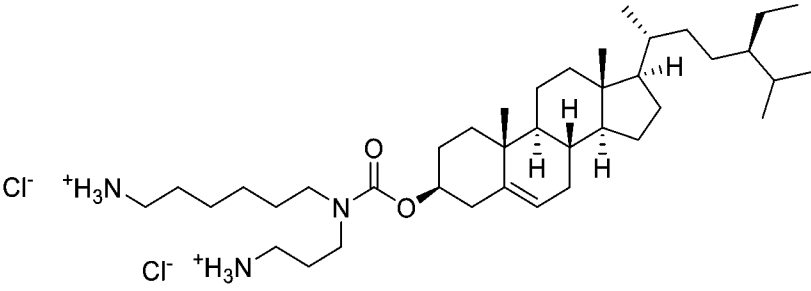
步驟 1：(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0463】 將 β -麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.200 g, 0.345 mmol)、N-[3-({6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.161 g, 0.431 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.1 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 用二氯甲烷(30 mL)稀釋, 且用 5% NaHCO_3 水溶液(3 $\times$ 30 mL)洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na_2SO_4 乾

燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50%乙酸乙酯)純化粗材料，以提供澄清油狀(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.218 g，0.268 mmol，77.6%)。UPLC/ELSD：RT = 3.55 min。MS (ES)：C₄₉H₈₇N₃O₆之 *m/z* = 715.12 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂ - CO₂]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 5.13-5.44 (m，2H)，4.35-4.88 (m，2H)，2.98-3.40 (br. m，8H)，2.20-2.45 (m，2H)，1.76-2.09 (m，5H)，0.88-1.75 (br. m，32H)，1.44 (s，18H)，1.02 (s，3H)，0.92 (d，3H，*J* = 6.4 Hz)，0.78-0.89 (m，9H)，0.68 (s，3H)。

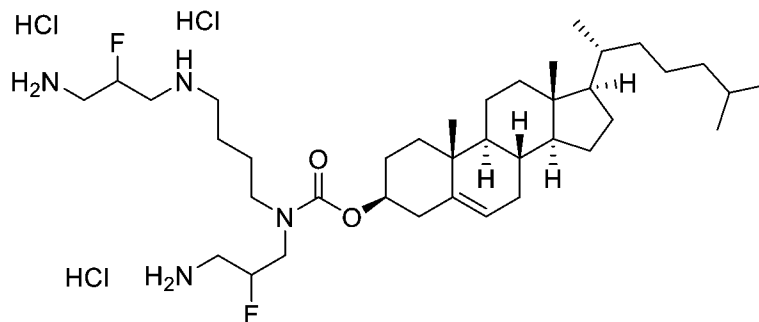
步驟 2：(6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



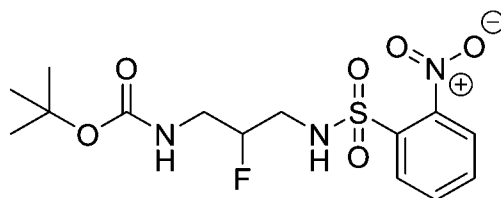
【0464】 向(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.213 g，0.262 mmol)於異丙醇(2.6 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.38 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h，將反應混合物冷卻至 rt，且然後添加乙腈(7.8 mL)。將懸浮液在 rt 下攪拌 1 h，且然後藉由真空過濾收集固體，用冷 3:1 乙腈/異丙醇沖洗，以提供白色固體狀(6-胺基己基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-

二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.169 g, 0.232 mmol, 88.8%)。UPLC/ELSD: RT = 2.17 min。MS (ES): C₃₉H₇₁N₃O₂ 之 $m/z = 328.70 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5.36-5.45 (m, 1H), 4.36-5.53 (m, 1H), 3.37 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.88-2.98 (m, 4H), 2.26-2.43 (m, 2H), 1.80-2.12 (m, 7H), 0.91-1.77 (br. m, 30H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.82-0.91 (m, 9H), 0.73 (s, 3H)。

AE. 化合物 SA87: (3-胺基-2-氟丙基)(4-((3-胺基-2-氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



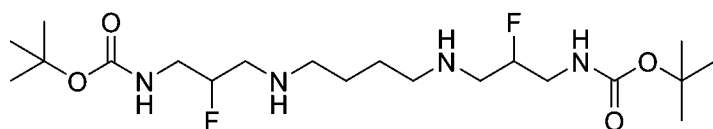
步驟 1: (2-氟-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯



【0465】 向(3-胺基-2-氟丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.00 g, 5.20 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.87 mL, 6.24 mmol)。將溶液冷卻至 0°C 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(1.27 g, 5.72 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(2-氟-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)

丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.93 g, 5.14 mmol, 98.7%)。UPLC/ELSD: RT = 1.76 min。MS (ES): C₁₄H₂₀FN₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 378.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.15 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.14 (br. s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

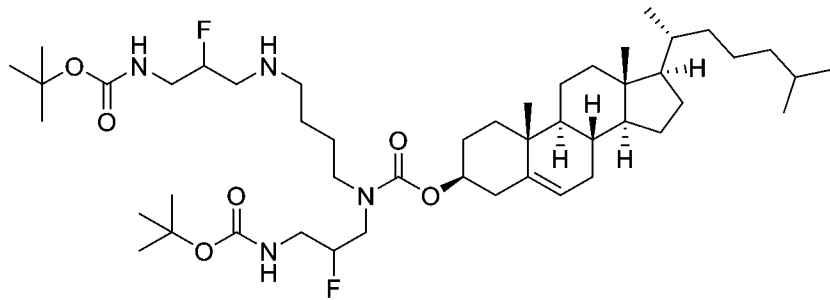
步驟 2 : ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0466】 向(2-氟-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.94 g, 5.14 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.06 g, 14.92 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.32 mL, 2.45 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 添加苄基溴(0.24 mL, 2.03 mmol), 且使反應在室溫下進行 8 h。然後, 添加苯硫酚(0.96 mL, 9.42 mmol)、碳酸鉀(1.01 g, 7.34 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF, 且使反應再進行過夜。第二天早上, 經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。在真空中濃縮合併之上清液以獲得油狀物, 將其吸收於 40 mL DCM 中, 用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌, 經碳酸鉀乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-80% (75:20:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.77 g, 1.76 mmol, 72.0%)。UPLC/ELSD: RT = 0.34 min。MS (ES): C₂₀H₄₀F₂N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 439.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.11 (m, 2H), 4.73 (br. s, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 3.36 (m, 3H), 2.75 (br. m, 9H), 1.51 (m, 5H), 1.43 (s, 18H)。

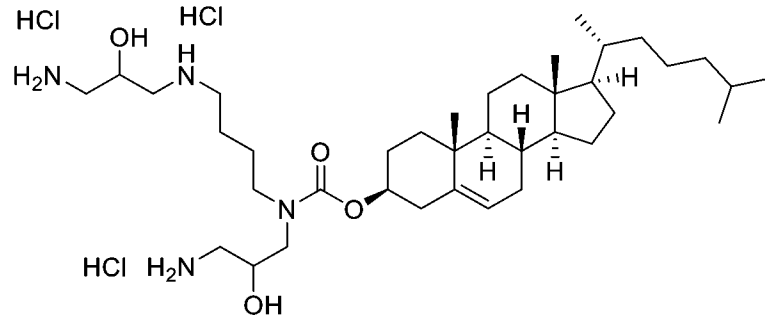
步驟 3 : (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-

氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯

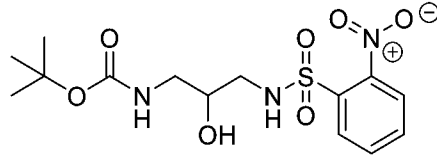


【0467】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.73 g, 1.67 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.59 mL, 4.18 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.77 g, 1.39 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，且用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.76 g, 0.89 mmol, 64.1%)。UPLC/ELSD: RT = 2.62 min。MS (ES): C₄₈H₈₄F₂N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 852.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.89 (m, 1H), 4.98 (br. m, 1H), 4.76 (br. m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.42 (br. m, 9H), 2.86 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (br. m, 6H), 1.58 (br. m, 10H), 1.46 (s, 25H), 1.35 (m, 4H), 1.15 (br. m, 10H), 1.04 (s, 6H), 0.94 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.78 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

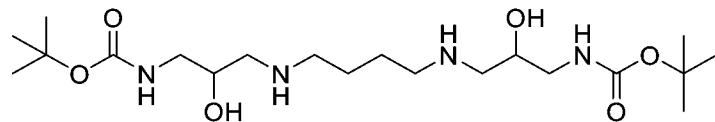


步驟 1：(2-羥基-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯



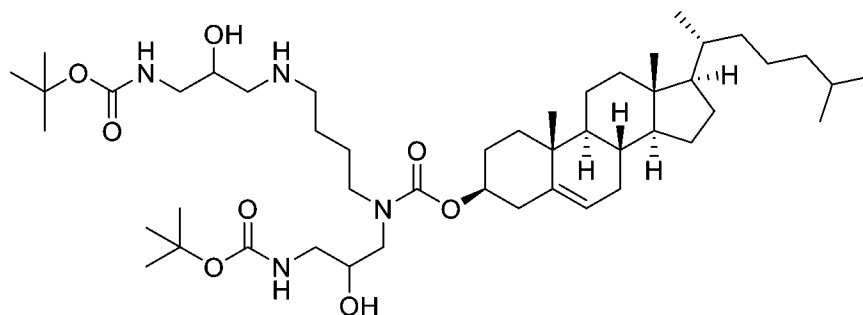
【0469】 向(3-胺基-2-羥基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(10.51 g, 55.27 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (200 mL)中之溶液中添加三乙胺(9.24 mL, 66.37 mmol)。將溶液冷卻至 0°C，且然後在 30 分鐘內逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(12.25 g, 55.27 mmol)於 100 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物，用 1M 碳酸氫鈉水溶液(2×100 mL)、水(1×100 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×100 mL)、水(1×100 mL)及鹽水(2×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體狀(2-羥基-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(17.54 g, 46.73 mmol, 84.5%)。UPLC/ELSD：RT = 1.23 min。MS (ES)：C₁₄H₂₁N₃O₇S 之 *m/z* (MH⁺) 376.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 8.13 (m, 1H)，7.88 (m, 1H)，7.78 (m, 2H)，6.01 (br. s, 1H)，5.01 (m, 1H)，3.86 (m, 1H)，3.29 (m, 4H)，3.12 (m, 1H)，1.45 (s, 9H)。

步驟 2：((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-羥基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0470】 向(2-羥基-3-((2-硝基苯基)磺醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(4.00 g, 10.66 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.28 g, 30.95 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.67 mL, 5.07 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 添加苄基溴(0.50 mL, 4.21 mmol), 且使反應在室溫下進行 16 h。然後, 添加苯硫酚(2.00 mL, 19.54 mmol)、碳酸鉀(2.10 g, 15.22 mmol)及額外 5 mL 無水 DMF, 且使反應再進行過夜。第二天早上, 經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物, 將其吸收於 40 mL DCM 中, 用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌, 經碳酸鉀乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-羥基丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(1.12 g, 2.58 mmol, 50.8%)。UPLC/ELSD: RT = 0.20 min。MS (ES): C₂₀H₄₂N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 435.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.47 (m, 2H), 4.72 (br. s, 1H), 3.76 (br. s, 2H), 3.47 (m, 9H), 3.22 (m, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.62 (br. m, 8H), 1.53 (m, 5H), 1.42 (s, 18H)。

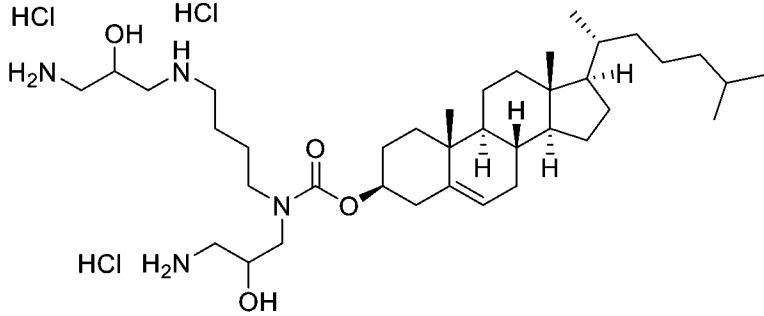
步驟 3: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0471】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-羥基丙烷-3,1-二基))二胺基甲

酸二-第三丁基酯(1.12 g，2.58 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.91 mL，6.44 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(1.19 g，2.15 mmol)，且將溶液加熱至 90°C並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (80:19:1 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.08 g，0.09 mmol，4.1%)。UPLC /ELSD：RT = 2.45 min。MS (ES)：C₄₈H₈₆N₄O₈ 之 *m/z* (MH⁺) 848.3。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.32 (m，2H)，5.07 (br. m，1H)，4.43 (br. m，1H)，3.77 (m，2H)，3.25 (br. m，6H)，2.95 (m，4H)，2.56 (m，4H)，2.26 (m，2H)，1.90 (m，5H)，1.47 (m，9H)，1.37 (s，18H)，1.07 (m，11H)，0.95 (s，6H)，0.86 (d，4H，*J* = 6 Hz)，0.78 (d，5H，*J* = 6 Hz)，0.61 (s，3H)。

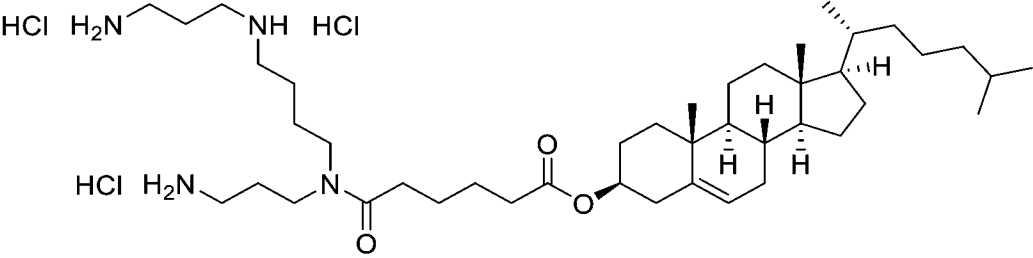
步驟 4：(3-胺基-2-羥基丙基)(4-((3-胺基-2-羥基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0472】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)

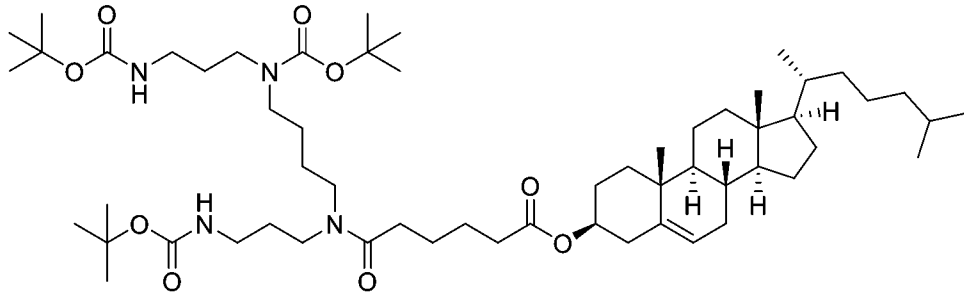
胺基)-2-羥基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.08 g, 0.09 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 0.18 mL, 0.89 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(6 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀(3-胺基-2-羥基丙基)(4-((3-胺基-2-羥基丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.04 g, 0.04 mmol, 49.3%)。UPLC/ELSD: RT = 1.53 min。MS (ES): C₃₈H₇₃Cl₃N₄O₄之 *m/z* (MH⁺) 648.2。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.45 (br. m, 1H), 4.26 (br. m, 1H), 4.08 (br. m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.13 (m, 9H), 2.41 (d, 2H, *J* = 3 Hz), 2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 3H), 1.55 (br. m, 13H), 1.16 (br. m, 11H), 0.97 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.91 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

AG. 化合物 SA89: 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



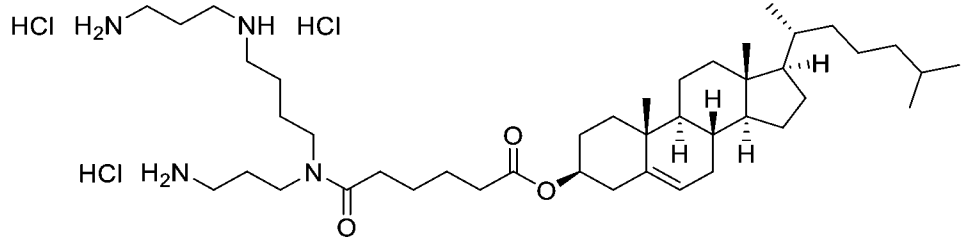
步驟 1: 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊

[a]菲-3-基酯



【0473】 向 6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸(0.40 g, 0.77 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.43 g, 0.85 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.02 g, 0.15 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.22 g, 1.15 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C, 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.41 mL, 2.31 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後, 用二氯甲烷稀釋溶液, 用飽和碳酸氫鈉(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-80%乙酸乙酯梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮, 以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.59 g, 0.59 mmol, 77.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.40 min。MS (ES): C₅₈H₁₀₂N₄O₉ 之 *m/z* (MH⁺) 1000.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.25 (m, 1H), 4.47 (br. m, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.12 (br. m, 12H), 2.20 (br. m, 6H), 1.91 (br. m, 8H), 1.54 (br. m, 16H), 1.31 (br. s, 33H), 1.13 (br. m, 13H), 0.90 (s, 6H), 0.81 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.73 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.56 (s, 3H)。

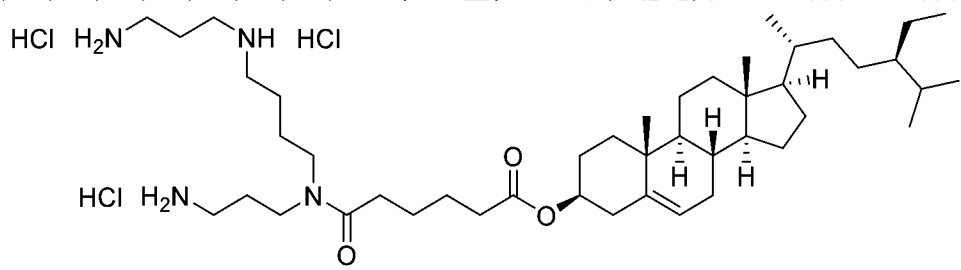
步驟 2 : 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



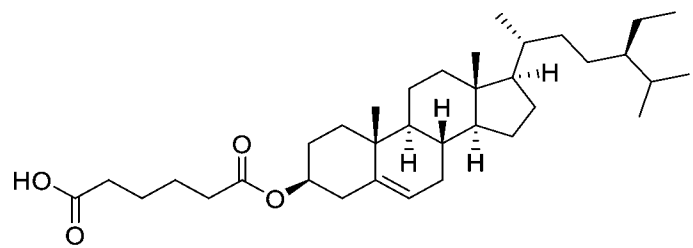
【0474】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.59 g , 0.59 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中 , 1.19 mL , 5.92 mmol) 。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上 , 將無水乙腈(15 mL)添加至混合物中 , 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體 , 用乙腈重複洗滌 , 且在真空中乾燥 , 以獲得白色固體狀 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.36 g , 0.43 mmol , 71.7%) 。 UPLC/ELSD : RT = 1.75 min 。 MS (ES) : C₄₃H₈₁Cl₃N₄O₃ 之 m/z (MH⁺) 700.1 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ : ppm 5.40 (m , 1H) , 4.54 (br. m , 1H) , 3.96 (m , 1H) , 3.52 (br. m , 4H) , 3.33 (s , 1H) , 3.12 (m , 9H) , 2.49 (br. m , 2H) , 2.36 (br. m , 5H) , 2.17 (m , 3H) , 2.06 (s , 3H) , 1.67 (br. m , 30H) , 1.16 (d , 14H , J = 6 Hz) , 1.07 (s , 6H) , 0.98 (d , 5H , J = 6 Hz) , 0.89 (d , 7H , J = 6 Hz) , 0.74 (s , 3H) 。

AH. 化合物 SA90 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



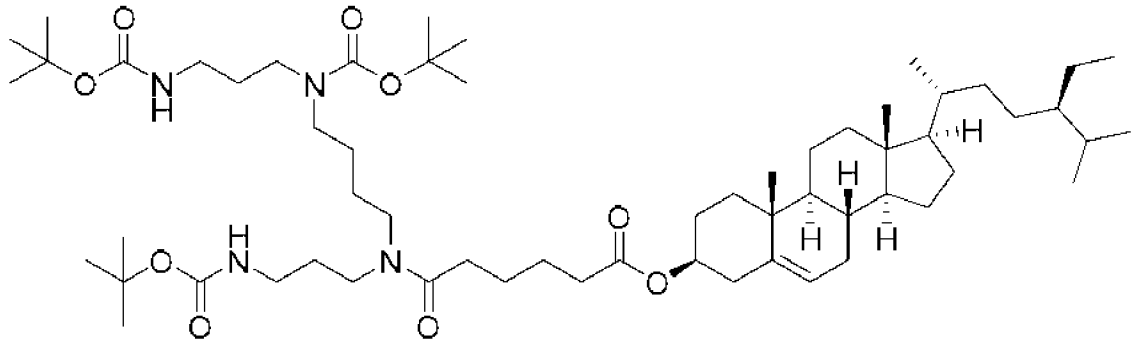
步驟 1：6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸



【0475】 向麥固醇(0.44 g，1.01 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加氧雜環庚烷-2,7-二酮(0.13 g，1.01 mmol)，然後逐滴添加吡啶(0.31 mL，2.22 mmol)。然後將溶液在 40°C下回流過夜，在此期間所有固體變成溶液。第二天，將混合物冷卻至室溫，濃縮成黃色油狀物，吸收於 DCM 中，且在不具進一步處理之二氧化矽上純化。在己烷中用 0-30% EtOAc 梯度運行二氧化矽管柱。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得白色固體狀 6-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸(0.12 g，0.21 mmol，21.0%)。UPLC/ELSD：RT：3.23 min。MS (ES)：C₃₅H₅₈O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 543.8。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 5.36 (m，1H)，3.54 (br. m，1H)，2.28 (m，2H)，2.04 (br. m，3H)，1.86 (br. m，3H)，1.49 (br. m，19H)，1.02 (s，6H)，0.94 (d，5H，J = 6 Hz)，0.86 (q，10H)，0.69 (s，3H)。

步驟 2：9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,1

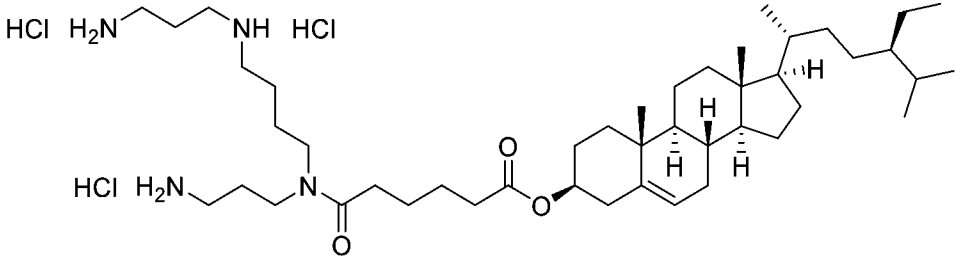
5-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0476】 向 6-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-6-側氧基己酸(0.12 g , 0.21 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.13 g , 0.25 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.01 g , 0.04 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.08 g , 0.42 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.11 mL , 0.64 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-80%乙酸乙酯梯度純化，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.15 g , 0.14 mmol , 67.5%)。UPLC/ELSD : RT : 3.91 min。MS (ES) : C₆₀H₁₀₆N₄O₉ 之 *m/z* (MH⁺) 1028.5。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ : ppm 5.38 (m , 2H) , 4.59 (br. m , 2H) ,

4.14 (m, 1H), 3.24 (br. m, 11H), 2.32 (br. m, 6H), 1.67 (br. m, 17H), 1.47 (s, 32H), 1.25 (br. m, 11H), 1.03 (s, 6H), 0.94 (d, 4H, $J = 9$ Hz), 0.86 (q, 8H, $J = 9$ Hz), 0.69 (s, 3H)。

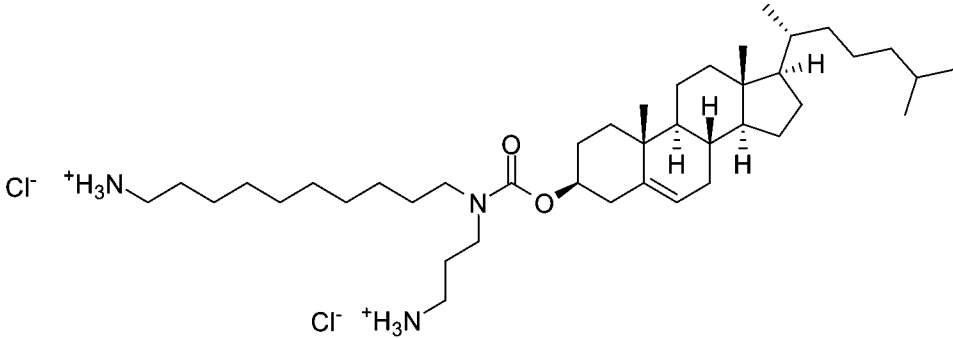
步驟 3 : 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



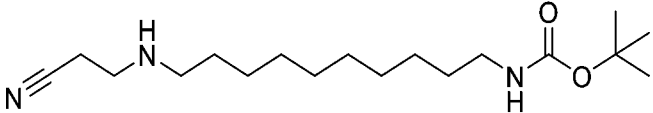
【0477】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜二十烷-20-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.15 g, 0.14 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5*N* 於異丙醇中, 0.29 mL, 1.43 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(10 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 6-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-6-側氧基己酸((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.06 g, 0.06 mmol, 43.9%)。UPLC/ELSD : RT = 1.97 min。MS (E S) : C₄₅H₈₅Cl₃N₄O₃ 之 m/z (MH⁺) 728.1。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.41 (m, 1H), 4.87 (br. m, 9H), 4.55 (br. m, 1H), 3.46 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.10 (m, 6H), 2.35 (br. m, 6H), 2.04 (s, 5H), 1.68 (br. m, 15H), 1.21 (m, 9H),

1.06 (s, 4H), 0.97 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.86 (q, 7H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

AI. 化合物 SA95：(10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

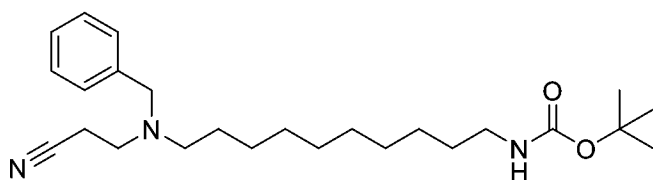


步驟 1：N-{10-[(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯



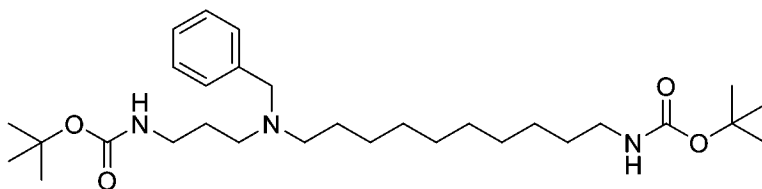
【0478】 向 N-(10-胺基癸基)胺基甲酸第三丁基酯(1.500 g, 5.506 mmol)、水(15 mL)及乙二醇二甲醚(15 mL)之懸浮液中添加 triton B (cat.)。在 50°C 下攪拌懸浮液，且然後添加丙烯腈(0.40 mL, 6.1 mmol)。在 50°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h，將反應混合物冷卻至 rt。將反應混合物濃縮且用二氯甲烷(100 mL)及 5% NaHCO₃ 水溶液(100 mL)稀釋。用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取水層。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(二氯甲烷中之 0-10% 甲醇)純化粗材料，以提供白色固體狀 N-{10-[(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯(1.328 g, 3.150 mmol, 57.2%)。UPLC/ELSD：RT = 0.53 min。MS (ES)：C₁₈H₃₅N₃O₂ 之 $m/z = 326.48$ [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 4.49 (br. s, 1H), 3.09 (dt, 2H, $J = 6.5, 6.3$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.22-1.54 (m, 17H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 2：N-{10-[苄基(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯



【0479】 向 N-{10-[(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯(1.209 g, 2.867 mmol)及碳酸鉀(0.793 g, 5.74 mmol)於乙腈(18 mL)中之攪拌懸浮液中添加苄基溴(0.43 mL, 3.6 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且然後經由矽藻土墊過濾, 用乙腈沖洗。濃縮濾液且然後經由矽膠層析(己烷中之 0-50% 乙酸乙酯)純化, 以提供澄清油狀 N-{10-[(苄基(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯(1.283 g, 定量)。UPLC/ELSD: RT = 0.74 min。MS (ES): C₂₅H₄₁N₃O₂ 之 m/z = 416.47 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.42 (m, 5H), 4.48 (br. s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.10 (td, 2H, J = 6.6, 6.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.39-1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.21-1.35 (m, 12H)。

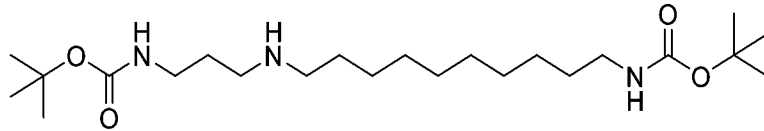
步驟 3: N-{3-[(苄基{10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯



【0480】 將 N-{10-[(苄基(2-氰基乙基)胺基]癸基}胺基甲酸第三丁基酯(0.050 g, 0.12 mmol)、二碳酸二-第三丁基酯(0.053 g, 0.24 mmol)及氯化(II) (0.016 g, 0.12 mmol)合併於乙醇(1.0 mL)中。將攪拌之反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加硼氫化鈉(0.014 g, 0.36 mmol)。將反應混合物升溫至 rt 且藉由 LCMS 監測。在 21 h, 添加二仲乙基三胺(0.03 mL, 0.3 mmol)。將反應混合物在 rt 下攪拌 2 h 且然後經由矽藻土墊過濾。將濾液濃縮, 懸浮於 5% NaHCO₃ 水溶液(25 mL)中, 且用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物, 經 Na₂SO₄ 乾

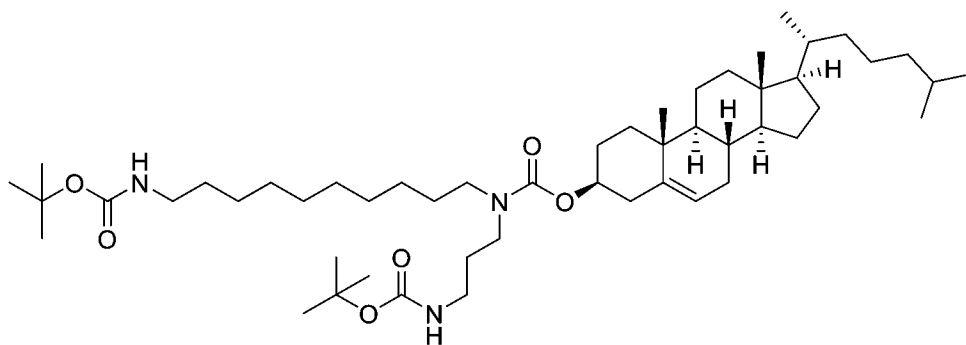
燥，並濃縮。經由矽膠層析(二氯甲烷中之 0-7% 甲醇)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-{3-[苄基({10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.040 g, 0.077 mmol, 64.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.25 min。MS (ES): C₃₀H₅₃N₃O₄ 之 m/z = 520.77 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.39 (m, 5H), 5.52 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.01-3.22 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.37-1.68 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.15-1.35 (m, 12H)。

步驟 4 : N-[3-({10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯



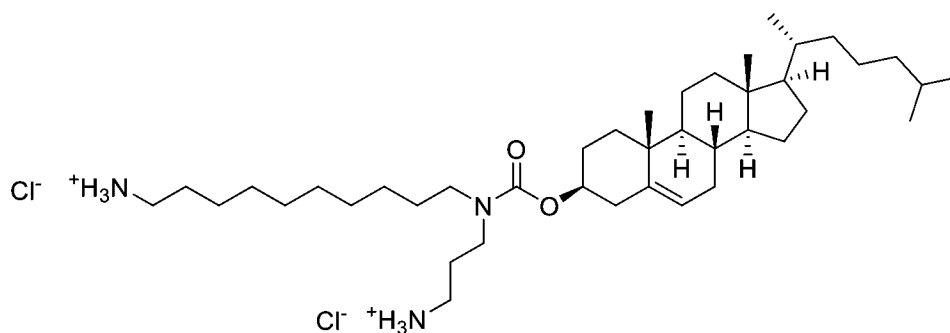
【0481】 將 N-[3-({10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.340 g, 0.654 mmol)及 10% Pd/C (0.139 g, 0.065 mmol)合併於乙醇(5.1 mL)中且然後在 H₂ 氣球下在 rt 下攪拌。藉由 LCMS 監測反應。在 18 h, 用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物且然後經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯沖洗。將濾液濃縮，吸收於乙酸乙酯中，經由 0.45 μm PTFE 針筒過濾器過濾，並濃縮以提供白色固體狀 N-[3-({10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基})胺基]丙基}胺基甲酸第三丁基酯(0.238 g, 0.554 mmol, 84.7%)。UPLC/ELSD: RT = 0.97 min。MS (ES): C₂₃H₄₇N₃O₄ 之 m/z = 430.42 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.17 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.20 (dt, 2H, J = 6.1, 6.0 Hz), 3.09 (dt, 2H, J = 6.6, 6.4 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.17-1.76 (br. m, 19H), 1.44 (s, 18H)。

步驟 5 : (10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



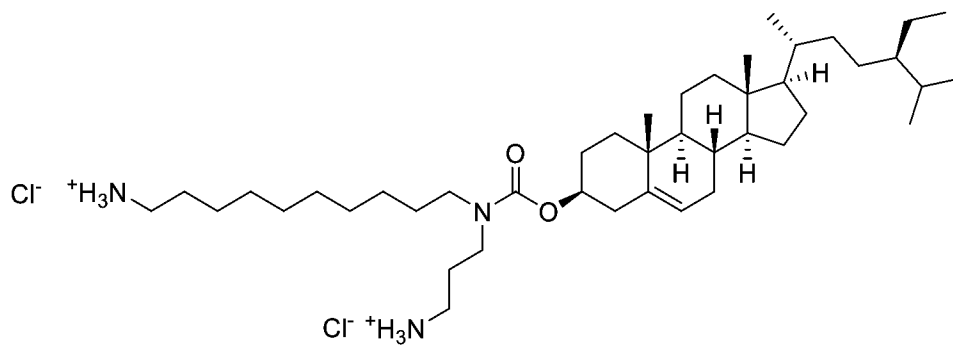
【0482】 將膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.112 g , 0.203 mmol) 、 N-[3-({10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.103 g , 0.240 mmol)及三乙胺(0.088 mL , 0.63 mmol)合併於甲苯(3.0 mL)中。在 90°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h , 在 100°C下加熱反應混合物。在 20 h , 添加 DMA P (cat.)。在 41 h , 將反應混合物冷卻至 rt , 用二氯甲烷(20 mL)稀釋 , 且然後用 5 % NaHCO₃ 水溶液(3×)洗滌。使有機物通過疏水矽料 , 經 Na₂SO₄ 乾燥 , 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-30%乙酸乙酯)純化粗材料 , 以提供澄清油狀(10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.157 g , 0.186 mmol , 91.9%)。UPLC/E LSD : RT = 3.72 min 。 MS (ES) : C₅₁H₉₁N₃O₆之 *m/z* = 743.62 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂ - CO₂]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 5.20-5.43 (m , 2H) , 4.40-4.83 (m , 2H) , 3.02-3.37 (m , 8H) , 2.21-2.43 (m , 2H) , 1.75-2.10 (m , 5H) , 0.93-1.75 (br. m , 39H) , 1.44 (s , 9H) , 1.44 (s , 9H) , 1.02 (s , 3H) , 0.92 (d , 3H , *J* = 6.4 Hz) , 0.87 (d , 3H , *J* = 6.5 Hz) , 0.86 (d , 3H , *J* = 6.5 Hz) , 0.68 (s , 3H) 。

步驟 6 : (10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

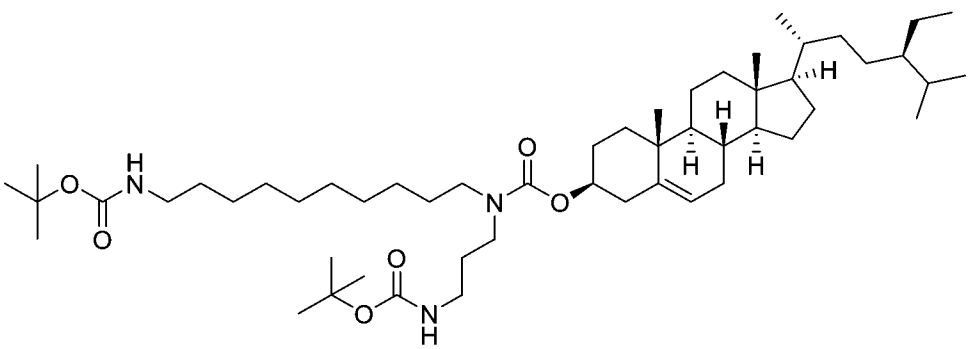


【0483】 向(10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.154 g , 0.183 mmol) 於異丙醇(2.5 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.28 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h，將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加乙腈(7.5 mL)。藉由真空過濾收集固體，用冷 3:1 乙腈/異丙醇沖洗，以提供白色固體狀(10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.080 g , 0.11 mmol , 59.2%)。UPLC/ELSD：RT = 2.23 min。MS (ES)：C₄₁H₇₅N₃O₂ 之 $m/z = 342.41 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$ ；¹H NMR (300 MHz，CD₃OD)：δ 5.35-5.45 (m，1H)，4.36-4.51 (m，1H)，3.36 (t，2H，*J* = 6.9 Hz)，3.26 (t，2H，*J* = 7.4 Hz)，2.87-2.98 (m，4H)，2.27-2.43 (m，2H)，1.78-2.12 (m，7H)，0.97-1.73 (br. m，37H)，1.06 (s，3H)，0.95 (d，3H，*J* = 6.4 Hz)，0.88 (d，3H，*J* = 6.6 Hz)，0.88 (d，3H，*J* = 6.6 Hz)，0.73 (s，3H)。

AJ. 化合物 SA96：(10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



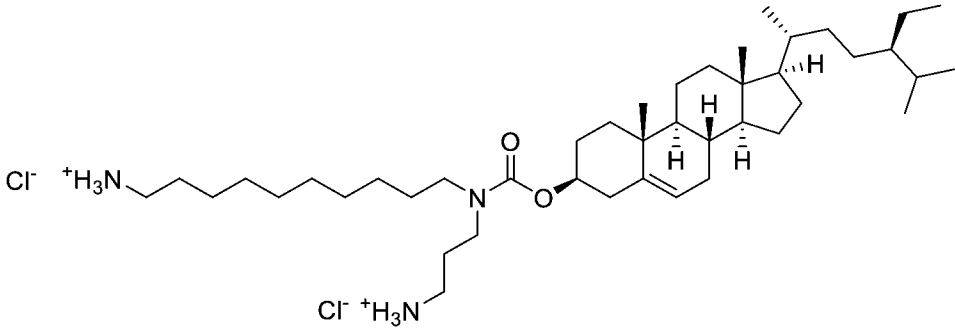
步驟 1：(10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0484】 將 β-麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.140 g，0.241 mmol)、N-[3-({ 10-[(第三丁氧基羰基)胺基]癸基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.119 g，0.277 mmol)及三乙胺(0.10 mL，0.75 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90℃下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h，將反應混合物加熱至 100℃。在 20 h，添加 DMAP (cat.)。在 41 h，將反應混合物冷卻至 rt，用二氯甲烷(20 mL)稀釋，且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液(3×)洗滌。使有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-30%乙酸乙酯)純化粗材料，以提供澄清油狀(10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.187 g，0.215 mmol，89.0%)。UPLC/ELSD：RT = 3.80 min。MS (ES)：C₅₃H₉₅N₃O₆ 之 *m/z* = 770.03 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂ - CO₂]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 5.18-5.43 (m，

2H), 4.40-4.83 (m, 2H), 2.97-3.41 (m, 8H), 2.21-2.44 (m, 2H), 1.76-2.13 (m, 5H), 0.87-1.74 (br. m, 40H), 1.44 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.78-0.87 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

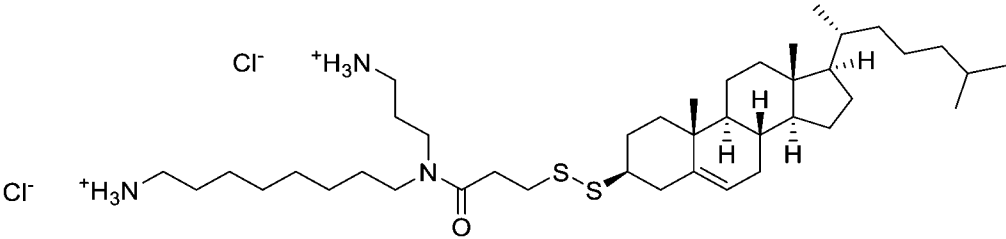
步驟 2：(10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



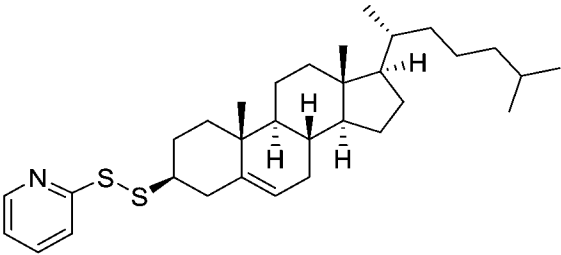
【0485】 向(10-((第三丁氧基羰基)胺基)癸基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.182 g, 0.209 mmol)於異丙醇(2.5 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.28 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt 且然後添加乙腈(8.25 mL)。濃縮混合物。添加甲基第三丁基醚(約 10 mL)。濃縮混合物。將殘餘物溶解於異丙醇(1.5 mL)中且然後逐滴添加至乙腈(10 mL)中。濃縮混合物。添加乙腈/甲基第三丁基醚/異丙醇(85:10:5, 約 10 mL)。濃縮混合物。將殘餘物溶解於異丙醇(1.5 mL)中且然後逐滴添加至 3:1 己烷/乙酸乙酯(10 mL)中。濃縮混合物。將殘餘物溶解於異丙醇(1.5 mL)中且然後添加 9:1 乙腈/乙醇(10 mL)。然後添加乙腈(10 mL)。傾析掉上清液, 且在真空下乾燥固體, 以提供白色固體狀(10-胺基癸基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.075 g, 0.089 mmol, 42.7%)。UPLC/ELSD:

RT = 2.34 min。MS (ES) : C₄₃H₇₉N₃O₂ 之 m/z = 356.73 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 5.36-5.46 (m, 1H), 4.36-4.52 (m, 1H), 3.36 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.87-2.98 (m, 4H), 2.27-2.44 (m, 2H), 1.80-2.12 (m, 7H), 0.91-1.77 (br. m, 38H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.79-0.91 (m, 9H), 0.73 (s, 3H)。

AK. 化合物 SA97 : N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



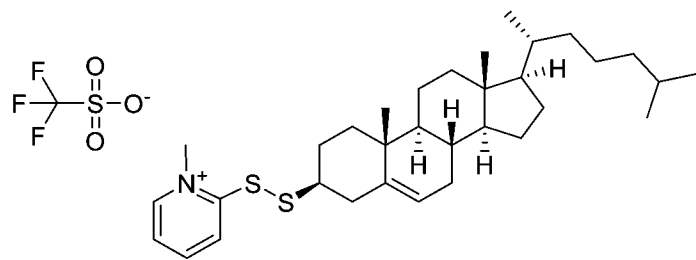
步驟 1 : 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)吡啶



【0486】 將硫代膽固醇(2.000 g, 4.966 mmol)及 2,2'-二吡啶基二硫化物(1.204 g, 5.463 mmol)合併於氯仿(12.5 mL)中。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20 h, 將反應混合物濃縮, 且然後添加甲醇(35 mL)。將所得混合物靜置 2 h。此後, 藉由研鉢及研杵將固體與甲醇一起研磨為漿液, 且然後藉由真空過濾收集固體, 以提供淺褐色固體狀 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)吡啶(1.812 g, 3.540 mmol, 71.3%)。UPLC/ELSD : RT = 3.45 min。

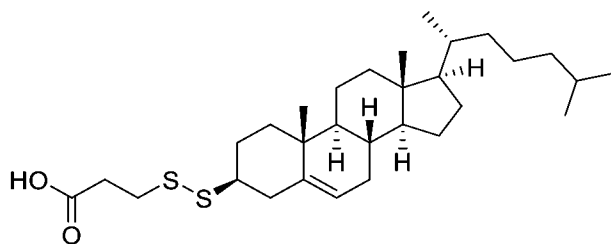
MS (ES) : C₃₂H₄₉NS₂ 之 $m/z = 512.62$ [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 8.39-8.49 (m , 1H) , 7.72-7.83 (m , 1H) , 7.57-7.69 (m , 1H) , 7.01-7.12 (m , 1H) , 5.27-5.43 (m , 1H) , 2.70-2.88 (m , 1H) , 2.20-2.47 (m , 2H) , 0.78-2.11 (br. m , 38H) , 0.66 (s , 3H) 。

步驟 2 : 2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎊三氟甲磺酸鹽



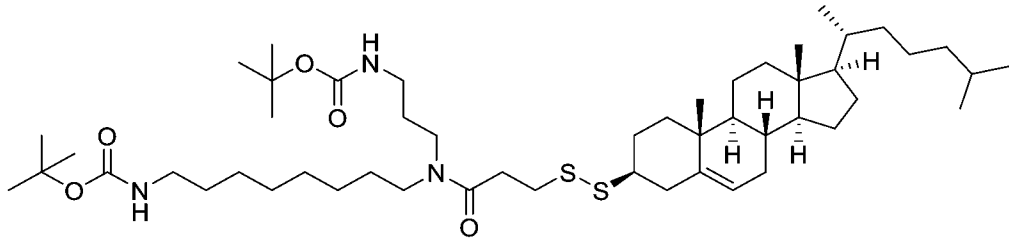
【0487】 在 10 min 內，向 2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)吡啶(1.807 g , 3.530 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)及庚烷(35 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸甲酯(0.40 mL , 3.5 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 4 h , 再逐滴添加三氟甲磺酸酯(0.08 mL)。在 4 h 40 min , 經由真空過濾收集固體，用庚烷沖洗，以提供灰白色固體狀 2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎊三氟甲磺酸鹽(2.011 g , 2.975 mmol , 84.3%)。 ¹H NMR (300 MHz , CD₃CN) : δ 8.51-8.63 (m , 2H) , 8.30-8.41 (m , 1H) , 7.66-7.75 (m , 1H) , 5.34-5.45 (m , 1H) , 4.19 (s , 3H) , 2.87-3.06 (m , 1H) , 2.33-2.49 (m , 2H) , 0.78-2.08 (br. m , 38H) , 0.69 (s , 3H) 。

步驟 3 : 3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)丙酸



【0488】 向 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎘三氟甲磺酸鹽(1.000 g, 1.479 mmol)於二甲基甲醯胺(6.5 mL)中之混合物中添加 3-巰基丙酸(0.14 mL, 1.6 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 21 h, 再添加 3-巰基丙酸(0.02 mL)。在 24 h, 添加水(8 mL), 並將反應混合物在 rt 下攪拌 30 min 且然後進行音波處理。藉由真空過濾收集固體, 用水沖洗。然後將濕固體溶解於二氯甲烷中且通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。將乙腈(40 mL)添加至殘餘物中, 然後對該殘餘物進行音波處理。藉由真空過濾收集固體, 以提供白色固體狀 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(0.541 g, 1.07 mmol, 72.2%)。UPLC/ELSD: RT = 3.26 min.; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (br. s, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.23-2.41 (m, 2H), 1.74-2.08 (m, 5H), 0.93-1.70 (br. m, 21H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 4: (3-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯



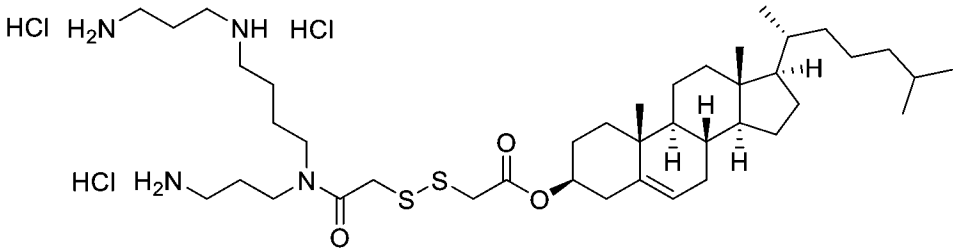
【0489】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(0.200 g, 0.395 mmol)、N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.222 g, 0.552 mmol)及 N-羥基琥珀醯亞胺(0.068 g, 0.59 mmol)於二氯甲烷(6.0 mL)中之混合物中添加二環己基碳化二亞胺(0.138 g, 0.671 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 再添加 N-羥基琥珀醯亞胺(15 mg)及二環己基碳化二亞胺(35 mg)。在 5 天時, 經由矽藻土墊過濾反應混合物, 用二氯甲烷沖洗。將濾液濃縮, 吸收於 9:1 己烷/乙酸乙酯(10 mL)中, 過濾, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-50%乙酸乙酯)純化粗材料, 以提供澄清油狀(3-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(0.203 g, 0.228 mmol, 57.8%)。UPLC/ELSD: RT = 3.61 min。MS (ES): $C_{51}H_{91}N_3O_5S_2$ 之 $m/z = 790.3$ $2 [(M + H) - (CH_3)_2C=CH_2 - CO_2]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.24-5.42 (m, 2H), 4.42-4.67 (m, 1H), 2.91-3.48 (br. m, 10H), 2.57-2.78 (m, 3H), 2.27-2.38 (m, 2H), 0.93-2.09 (br. m, 40H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 5: N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽

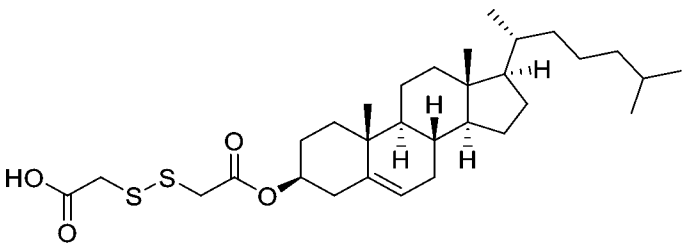


【0490】 向(3-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(0.200 g, 0.225 mmol)於異丙醇(3.0 mL)中之混合物中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.32 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 且然後添加乙腈(9 mL)。將材料濃縮且然後吸收於 4:1 乙腈/甲醇(10 mL)中。過濾懸浮液, 用甲醇沖洗。將濾液濃縮, 與 19:1 乙腈/乙醇(10 mL)一起研磨, 溶解於甲醇中, 並濃縮以提供白色固體狀 N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.126 g, 0.154 mmol, 68.4%)。UPLC/ELSD: RT = 2.28 min。MS (ES): C₄₁H₇₅N₃OS₂之 m/z = 366.60 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺。

AL. 化合物 SA98 2-((2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

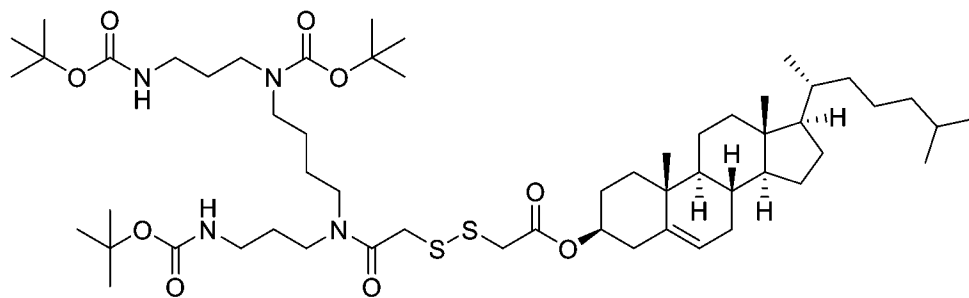


步驟 1: 2-((2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸



【0491】 向膽固醇(5.00 g, 12.93 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (100 mL)中之溶液中添加二硫代二乙醇酸(4.53 mL, 25.86 mmol)。然後將溶液冷卻至 0°C 且添加二甲基胺基吡啶(0.32 g, 2.59 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(4.96 g, 25.86 mmol)，然後逐滴添加三乙胺(4.52 mL, 25.86 mmol)。將溶液逐步升溫至室溫且攪拌過夜。第二天，用飽和碳酸氫鈉(1×25 mL)及水(1×25 mL)洗滌溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成棕色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-100% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得深棕色固體狀 2-((2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸(3.76 g, 6.82 mmol, 52.7%)。UPLC/ELSD: RT: 3.11 min。MS (ES): C₃₁H₅₀O₄S₂ 之 *m/z* (MH⁺) 551.8。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 9.04 (br. s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.69 (br. m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.39 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 2.01 (br. m, 5H), 1.52 (br. m, 11H), 1.16 (br. m, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.86 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

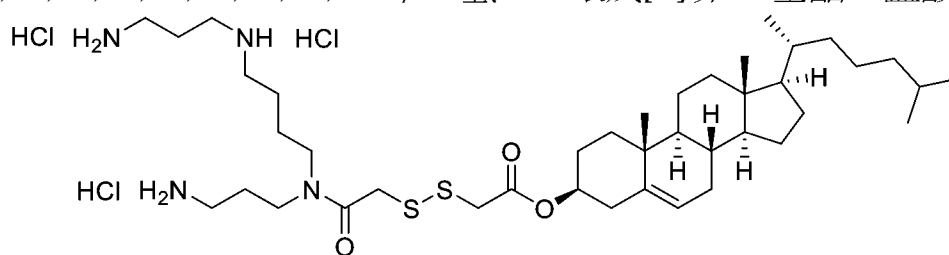
步驟 2: 12-(第三丁氧基羰基)-7-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-19,19-二甲基-6,17-二氧橋-18-氧雜-3,4-二硫雜-7,12,16-三氮雜二十烷酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0492】 向 2-((2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基

庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸(0.30 g, 0.55 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.41 g, 0.82 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.03 g, 0.27 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.26 g, 1.36 mmol)。將反應在室溫下進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上用己烷中之 0-80%乙酸乙酯梯度純化，以獲得淺黃色油狀 12-(第三丁氧基羰基)-7-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-19,19-二甲基-6,17-二氧橋-18-氧雜-3,4-二硫雜-7,12,16-三氮雜二十烷酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.33 g, 0.31 mmol, 57.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.46 min。MS (ES): C₅₆H₉₈N₄O₉S₂之 *m/z* (MH⁺) 1036.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.33 (m, 2H), 4.61 (br. m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (br. m, 11H), 2.28 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.81 (br. m, 6H), 1.50 (s, 26H), 1.20 (br. m, 11H), 0.97 (s, 5H), 0.88 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.82 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.63 (s, 3H)。

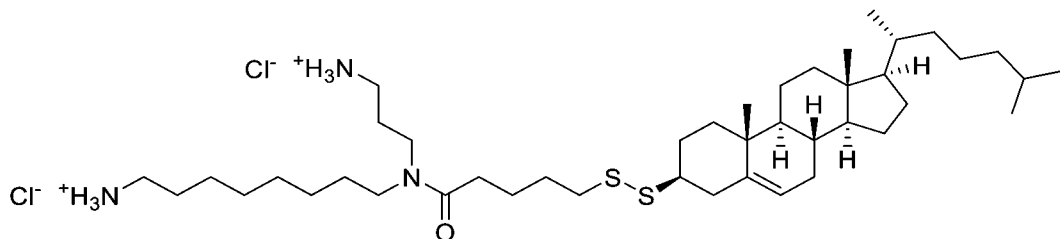
步驟 3: 2-((2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



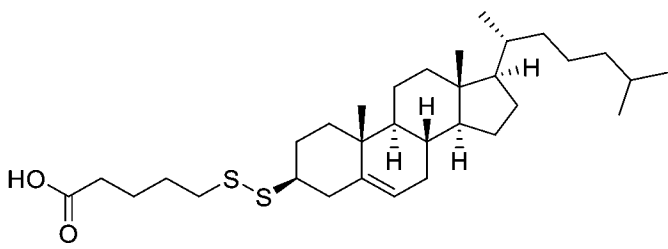
【0493】 向 12-(第三丁氧基羰基)-7-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-19,19-二

甲基-6,17-二氧橋-18-氧雜-3,4-二硫雜-7,12,16-三氮雜二十烷酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.33 g, 0.31 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 0.63 mL, 3.14 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將溶液冷卻至室溫, 且將無水乙腈(10 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 2-((2-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-2-側氧基乙基)二硫烷基)乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.21 g, 0.22 mmol, 70.0%)。UPLC/ELSD: RT = 2.00 min。MS (ES): C₄₁H₇₇Cl₃N₄O₃S₂ 之 *m/z* (MH⁺) 735.7。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.43 (m, 1H), 4.60 (br. m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (m, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.11 (m, 9H), 2.39 (m, 2H), 1.98 (br. m, 10H), 1.55 (br. m, 13H), 1.39 (m, 7H), 1.18 (br. m, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.98 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.91 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

AM. 化合物 SA110: N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺二鹽酸鹽

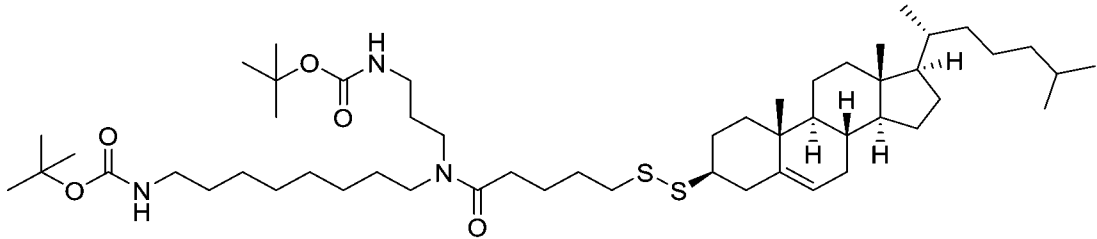


步驟 1: 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊酸



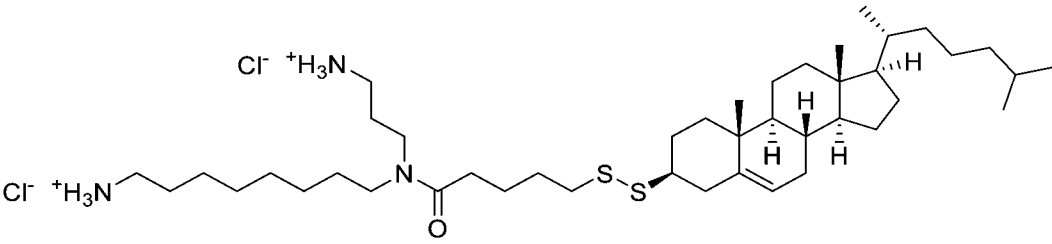
【0494】 向 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎘三氟甲磺酸鹽(1.000 g , 1.479 mmol)於二甲基甲醯胺(4.5 mL)中之攪拌混合物中添加二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之 5-硫基戊酸(0.208 g , 1.55 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 15 h , 再添加二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之 5-硫基戊酸(60 mg)。在 40 h 添加水(20 mL) , 並將反應混合物在 rt 下攪拌 15 min 且然後進行音波處理。藉由真空過濾收集固體且用水沖洗。將固體溶解於二氯甲烷中 , 通過疏水矽料 , 經 Na₂SO₄ 乾燥 , 並濃縮。將乙腈(25 mL)添加至殘餘物中 , 且對懸浮液進行音波處理。藉由真空過濾收集固體 , 用冷乙腈少量沖洗 , 以提供白色固體狀 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊酸(0.604 g , 1.13 mmol , 76.3%)。UPLC/ELSD : RT = 3.47 min ; ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 10.10 (br. s , 1H) , 5.30-5.48 (m , 1H) , 2.57-2.77 (m , 3H) , 2.22-2.46 (m , 4H) , 0.94-2.08 (br. m , 30H) , 1.01 (s , 3H) , 0.92 (d , 3H , J = 6.5 Hz) , 0.87 (d , 3H , J = 6.6 Hz) , 0.86 (d , 3H , J = 6.6 Hz) , 0.68 (s , 3H) 。

步驟 2 : (8-(N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺基)辛基)胺基甲酸第三丁基酯



【0495】 向 5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)戊酸(0.250 g，0.467 mmol)、*N*-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基)胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.263 g，0.654 mmol)及 *N*-羥基琥珀醯亞胺(0.081 g，0.70 mmol)於二氯甲烷(7.5 mL)中之混合物中添加二環己基碳化二亞胺(0.164 g，0.795 mmol)。在 *rt* 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 50 h，添加 *N*-羥基琥珀醯亞胺(34 mg)及二環己基碳化二亞胺(72 mg)。在 92 h 添加己烷(38 mL)，且然後經由矽藻土墊過濾反應混合物，用 5:1 己烷/二氯甲烷沖洗。濃縮濾液且然後經由矽膠層析(己烷中之 10%-50%乙酸乙酯)純化，以提供澄清油狀(8-(*N*-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺基)辛基)胺基甲酸第三丁基酯(0.210 g，0.229 mmol，48.9%)。UPLC/ELSD：RT = 3.53 min。MS (ES)：C₅₃H₉₅N₃O₅S₂ 之 *m/z* = 919.93 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 5.23-5.48 (m，2H)，4.38-4.67 (m，1H)，2.99-3.45 (br. m，8H)，2.56-2.76 (m，3H)，2.22-2.41 (m，4H)，0.93-2.08 (br. m，44H)，1.44 (s，9H)，1.43 (s，9H)，1.00 (s，3H)，0.91 (d，3H，*J* = 6.5 Hz)，0.87 (d，3H，*J* = 6.5 Hz)，0.86 (d，3H，*J* = 6.6 Hz)，0.68 (s，3H)。

步驟 3：N-(8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺二鹽酸鹽

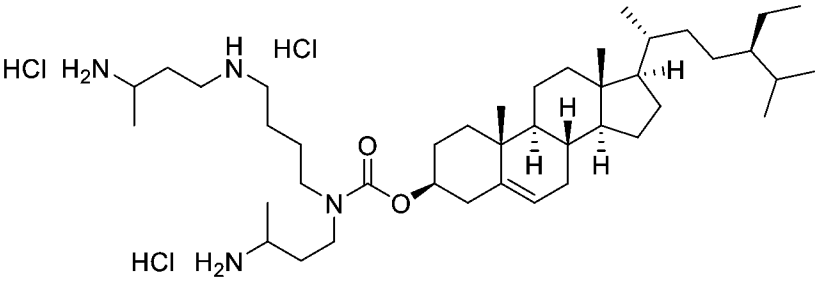


【0496】 向(8-(*N*-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,

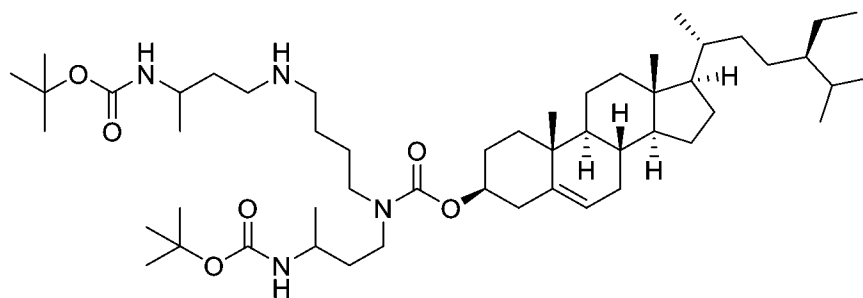
17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺基)辛基)胺基甲酸第三丁基酯(0.208 g, 0.226 mmol)於異丙醇(3.0 mL)中之混合物中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.32 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 24 h，用甲醇(3 mL)稀釋反應混合物且過濾，用甲醇沖洗。濃縮濾液，且然後將殘餘物與 19:1 乙腈/乙醇 (2 × 3 mL)一起研磨。將殘餘物溶解於甲醇中且然後濃縮，以提供白色泡沫狀 N-((8-胺基辛基)-N-(3-胺基丙基)-5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)戊醯胺二鹽酸鹽(0.111 g, 0.140 mmol, 62.0%)。UPLC/ELSD: RT = 2.28 min。MS (ES): $C_{43}H_{79}N_3OS_2$ 之 $m/z = 359.81 [M + 2H]^{2+}$ 。

【0497】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 報告為在光譜中可見): δ 7.67-8.29 (m, 8.78H), 5.25-5.43 (m, 1H), 3.14-3.43 (m, 7.91H), 2.58-2.86 (m, 10.97H), 2.17-2.39 (m, 5.35H), 0.79-2.07 (br m, 84.51H), 0.61-0.70 (m, 3.34H)。

AN. 化合物 SA111 (3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸
(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



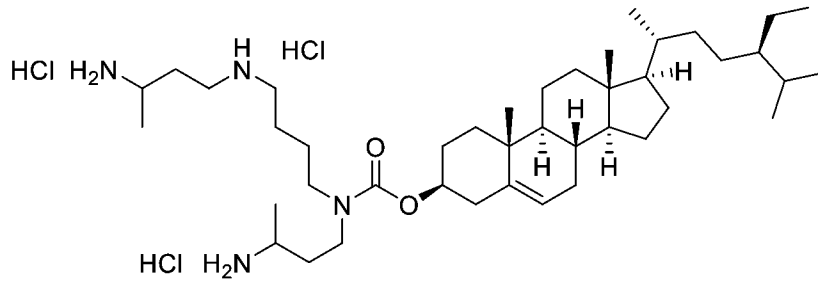
步驟 1 : (3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0498】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.33 g, 0.77 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.32 mL, 2.30 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.44 g, 0.77 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，且用水(3× 20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-70% (70:25:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.41 g, 0.48 mmol, 62.0%)。UPLC/ELSD：RT = 2.76 min。MS (ES)：C₅₂H₉₄N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.08 (m, 1H)，4.67 (br. m, 1H)，4.19 (br. m, 2H)，3.42 (m, 2H)，3.13 (s, 3H)，2.90 (br. m, 4H)，2.29 (m, 4H)，2.05 (m, 4H)，1.69 (m, 6H)，1.35 (br. m, 14H)，1.14 (br. s, 17H)，0.99 (br. m, 6H)，0.86 (d, 9H, *J* = 6 Hz)，0.73 (s, 5H)，0.64 (d, 5H, *J* = 6 Hz)，0.55 (q, 8H, *J* = 6 Hz)，0.38 (s, 3H)。

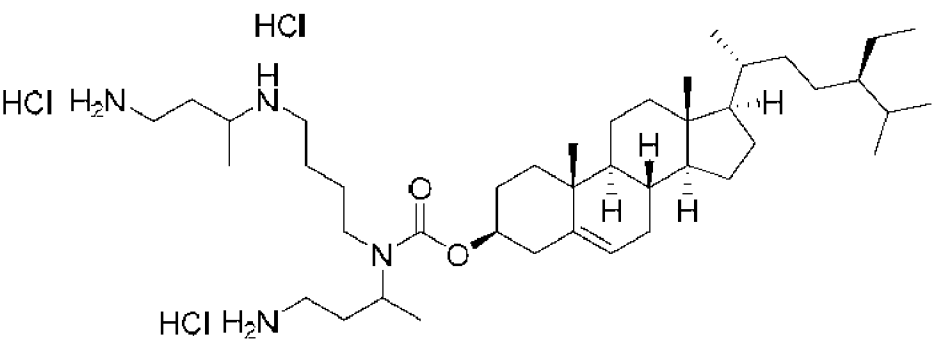
步驟 2：(3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯

5,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

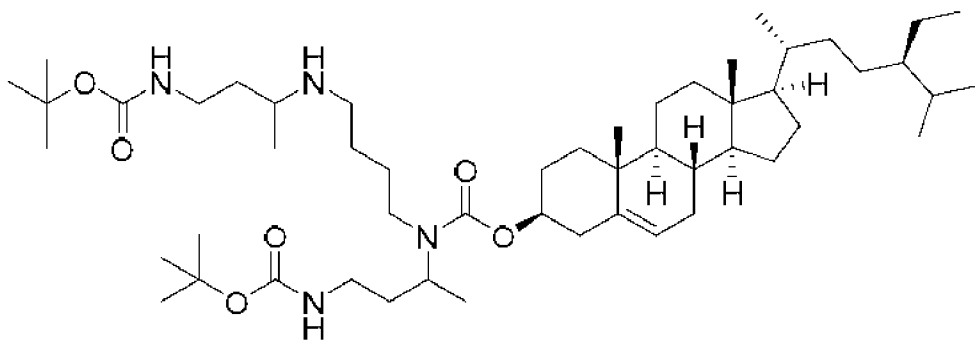


【0499】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.41 g, 0.48 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(7 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 0.95 mL, 4.75 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(10 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 (3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.30 g, 0.36 mmol, 74.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.50 min。MS (ES): C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 672.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.41 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.48 (br. m, 2H), 3.33 (s, 7H), 3.17 (m, 3H), 2.39 (d, 2H, *J* = 3 Hz), 1.92 (br. m, 8H), 1.73 (br. m, 10H), 1.37 (br. m, 9H), 1.17 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 1.07 (s, 5H), 0.98 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

AO. 化合物 SA113: (4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



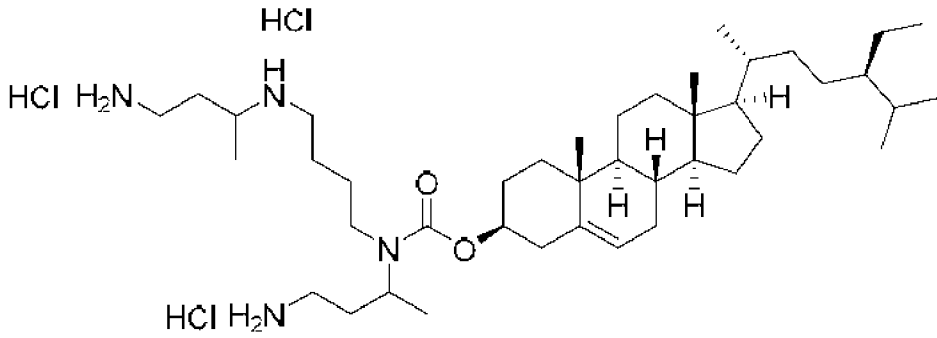
步驟 1：(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0500】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.19 g，0.43 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.18 mL，1.31 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.25 g，0.44 mmol)。將溶液加熱至 90°C 且進行 48 h。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-80% (70:25:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,1

3R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.16 g, 0.18 mmol, 41.0%)。UPLC/ELSD: RT = 2.50 min。MS (ES): C₅₂H₉₄N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 872.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.34 (br. m, 2H), 4.48 (br. m, 1H), 4.17 (br. m, 1H), 3.15 (br. m, 6H), 2.48 (br. m, 7H), 1.95 (br. m, 7H), 1.51 (br. m, 15H), 1.39 (s, 25H), 1.11 (br. m, 15H), 1.04 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.98 (s, 6H), 0.89 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.78 (q, 10H, *J* = 6 Hz), 0.64 (s, 3H)。

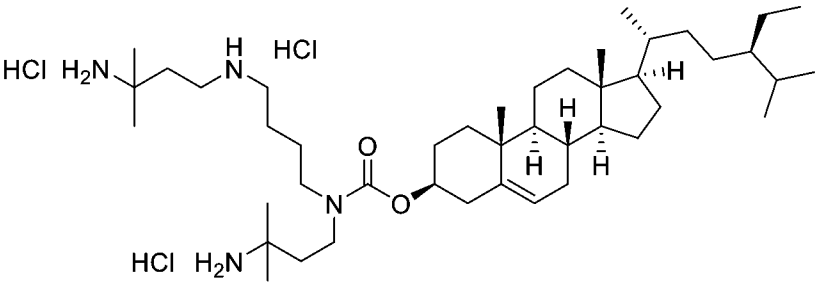
步驟 2: (4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



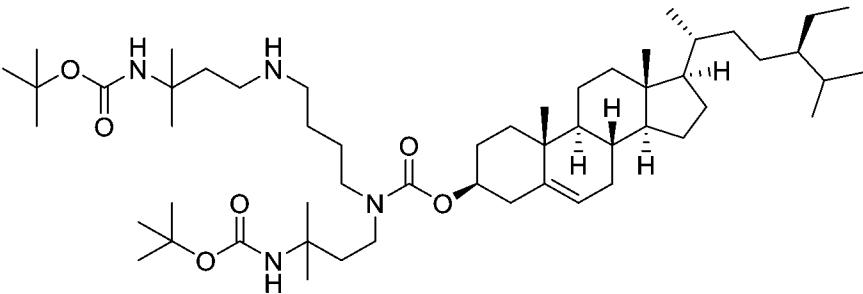
【0501】 向(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.16 g, 0.18 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 0.36 mL, 1.80 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上, 將無水乙腈(10 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀(4-胺基丁-2-基)(4-((4-胺基丁-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.11 g,

0.13 mmol，72.0%)。UPLC/ELSD：RT = 1.69 min。MS (ES)：C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 673.2。¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ：ppm 5.43 (m，1H)，4.47 (br. m，1H)，4.12 (m，1H)，3.43 (br. m，1H)，3.33 (s，4H)，3.24 (br. m，2H)，3.13 (m，5H)，2.91 (br. m，2H)，2.41 (d，2H，*J* = 3 Hz)，1.99 (br. m，10H)，1.76 (br. m，12H)，1.43 (d，6H，*J* = 6 Hz)，1.31 (d，6H，*J* = 6 Hz)，1.18 (br. m，6H)，1.08 (s，6H)，0.99 (d，5H，*J* = 6 Hz)，0.89 (q，9H，*J* = 6 Hz)，0.75 (s，3H)。

AP. 化合物 SA114 (3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



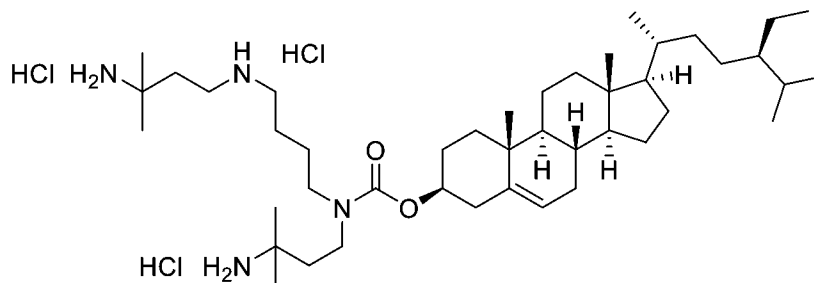
步驟 1：(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0502】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.30 g，0.65 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.32 mL，2.30 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,1

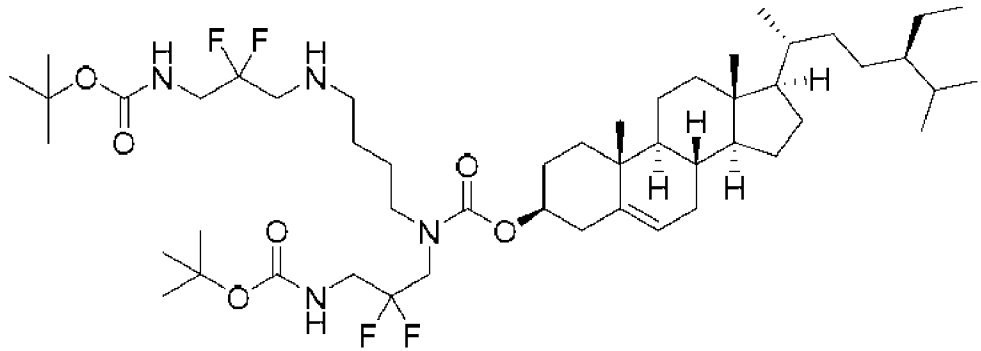
2,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.38 g, 0.65 mmol)，且將溶液加熱至 90 °C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-70% (70:25:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.36 g, 0.40 mmol, 60.5%)。UPLC/ELSD: RT = 2.86 min。MS (ES): C₅₄H₉₈N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 900.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.63 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.22 (br. m, 2H), 2.93 (br. m, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.05 (br. m, 2H), 1.59 (br. m, 7H), 1.26 (br. m, 13H), 1.14 (s, 20H), 1.02 (d, 16H, *J* = 9 Hz), 0.84 (br. m, 9H), 0.73 (s, 6H), 0.65 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.56 (q, 10H, *J* = 6 Hz), 0.39 (s, 3H)。

步驟 2 : (3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸
(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



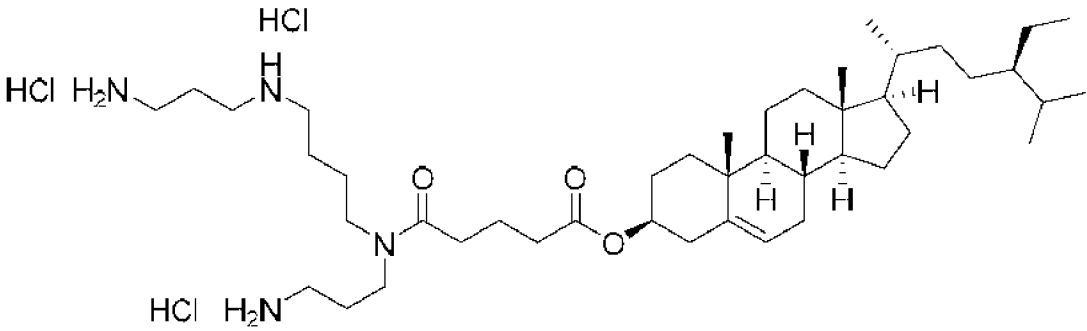
【0503】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1

[a]菲-3-基酯

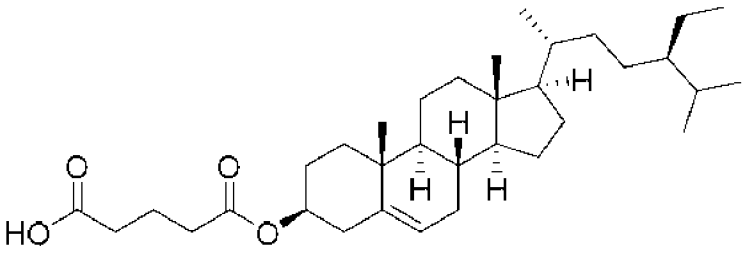


【0504】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(2,2-二氟丙烷-3,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.37 g, 0.78 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.33 mL, 2.33 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.45 g, 0.78 mmol)。將溶液加熱至 90°C 且進行 48 h。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-80% (70:25:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,2-二氟丙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.05 g, 0.06 mmol, 7.3%)。UPLC/ELSD: RT = 2.77 min。MS (ES): C₅₀H₈₆F₄N₄O₆ 之 m/z (M⁺H) 916.3。1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.61 (br. m, 1H), 5.41 (br. m, 1H), 5.00 (br. m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.65 (br. m, 4H), 3.33 (br. m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.36 (br. m, 2H), 1.87 (br. m, 4H), 1.59 (br. m, 7H), 1.46 (s, 17H), 1.14 (br. m, 14H), 1.04 (s, 5H), 0.95 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

AR. 化合物 SA117: 5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



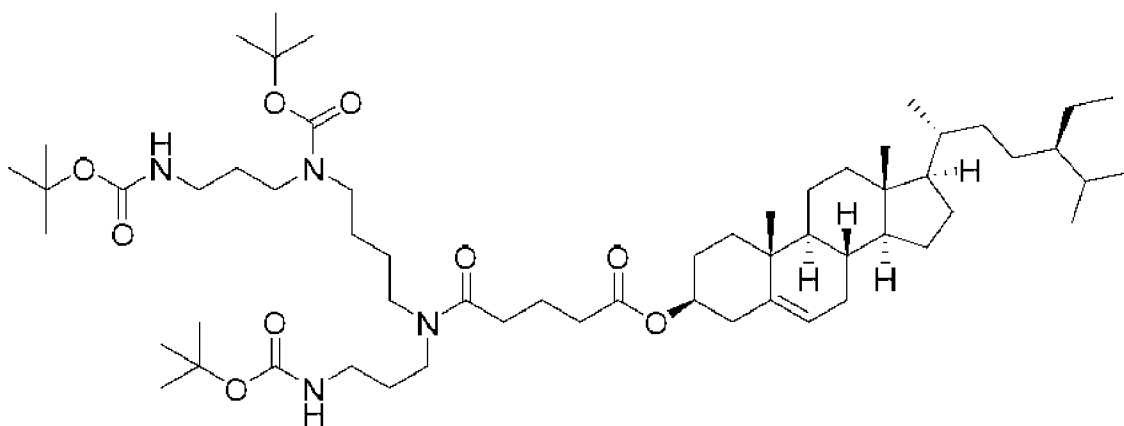
步驟 1 : 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸



【0506】 向麥固醇(2.50 g , 5.71 mmol)於氮下攪拌之丙酮(30 mL)中之溶液中添加戊二酸酐(1.17 g , 10.28 mmol)及三乙胺(1.43 mL , 10.28 mmol)。將反應混合物在 56°C下回流，自白色漿液變成無色澄清溶液，且在回流下進行 3 天。然後將溶液冷卻至室溫，在真空下濃縮，且吸收於 150 mL 二氯甲烷中。然後將此用 0.5 M HCl (1×100 mL)、飽和氯化銨水溶液(1×100 mL)及水(1×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成白色固體。將固體吸收於二氯甲烷中且在二氧化矽上用己烷中之 0-80% 乙酸乙酯梯度純化，以獲得白色固體狀 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(2.33 g , 4.40 mmol , 77.1%)。UPLC/ELSD : RT : 3.30 min。MS (ES) : C₃₄H₅₆O₄

之 m/z (MH^+) 529.8。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.38 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.31 (br. m, 3H), 2.07 (br. m, 3H), 1.98 (br. m, 3H), 1.50 (br. m, 7H), 1.26 (br. m, 12H), 1.03 (s, 5H), 0.93 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.85 (q, 10H, $J = 6$ Hz), 0.70 (s, 3H)。

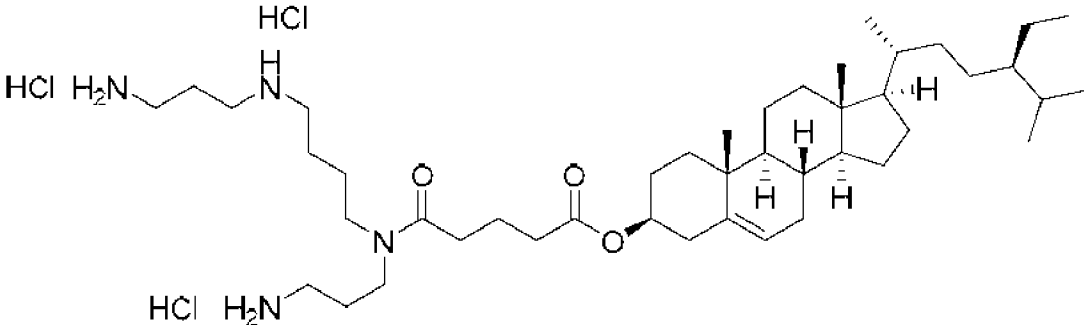
步驟 2：9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0507】 向 5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(1.50 g, 2.81 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (25 mL)中之溶液中添加(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(1.41 g, 2.81 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.04 g, 0.28 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.09 g, 5.62 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(1.49 mL, 8.42 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行 48 h。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-80% (70:25:5 DCM/Me

OH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.41 g, 0.40 mmol, 14.3%)。UPLC/ELSD：RT：3.29 min。MS (ES)：C₄₉H₁₀₄N₄O₉ 之 *m/z* (MH⁺) 1014.5。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.41 (m, 2H), 4.52 (br. m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.16 (br. m, 13H), 2.29 (br. m, 7H), 1.75 (br. m, 21H), 1.35 (d, 33H, *J* = 6 Hz), 1.09 (br. m, 12H), 0.93 (s, 7H), 0.85 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.76 (q, 9H, *J* = 6 Hz), 0.59 (s, 3H)。

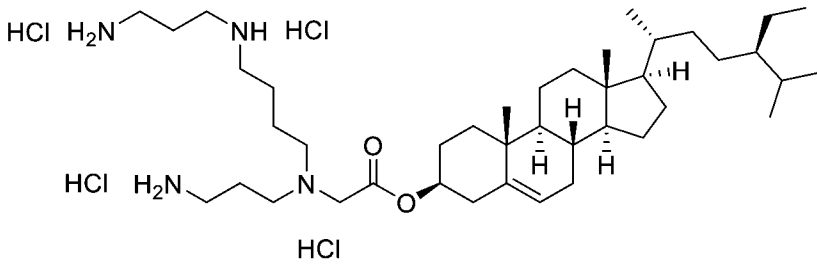
步驟 3：5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



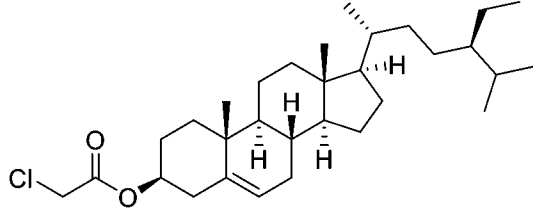
【0508】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.41 g, 0.40 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 0.80 mL, 4.01 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，將無水乙腈(15 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，

且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 5-((3-胺基丙基)(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.24 g，0.27 mmol，66.1%)。UPLC/ELSD：RT = 1.64 min。MS (ES)：C₄₄H₈₃Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 714.3。 ¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ：ppm 5.40 (m，1H)，4.56 (br. m，1H)，3.95 (m，1H)，3.52 (br. m，3H)，3.33 (s，3H)，3.15 (br. m，6H)，2.42 (br. m，5H)，1.91 (br. m，10H)，1.54 (br. m，7H)，1.32 (br. m，7H)，1.17 (d，4H，*J* = 6 Hz)，1.06 (s，4H)，0.97 (d，4H，*J* = 6 Hz)，0.88 (q，7H，*J* = 6 Hz)，0.74 (s，3H)。

AS. 化合物 SA119：N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯四鹽酸鹽



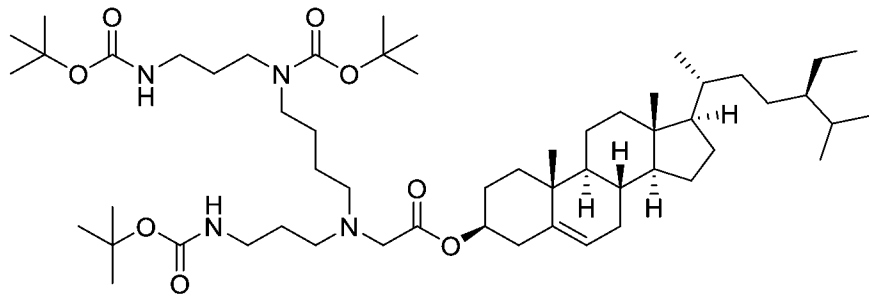
步驟 1：2-氯乙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0509】 向麥固醇(2.00 g，2.57 mmol)於無水二氯乙烷(22.84 mL)中之溶液中添加 DBU (2.05 mL，13.70 mmol)。將反應物冷卻至 0°C，且將氯乙醯氯(0.73 mL，9.13 mmol)於 5 mL 二氯乙烷中之溶液逐滴添加至反應混合物中，使得自澄清無色溶液變成渾濁深棕色混合物。將混合物逐步升溫至室溫且攪拌過夜。第二天早

上，TLC 表明反應進行不完全，因此將混合物再冷卻至 0°C 且再添加 0.50 mL DBU 及 0.20 mL 氯乙醯氯。將混合物升溫至室溫，且在 2 小時後藉由 TLC 完成反應。將混合物再冷卻至 0°C，且添加 30 mL 水。升溫至室溫後，分離水層且用 DCM (3×30 mL) 洗滌，並將所有有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以獲得棕色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-20% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得白色固體狀 2-氯乙酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (1.40 g, 2.84 mmol, 62.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.49 min。MS (ES): C₃₁H₅₁ClO₂ 之 *m/z* (MH⁺) 492.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.41 (m, 1H), 4.70 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.40 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.93 (br. m, 5H), 1.52 (br. m, 7H), 1.20 (br. m, 11H), 1.05 (s, 6H), 0.96 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.85 (q, 9H, *J* = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

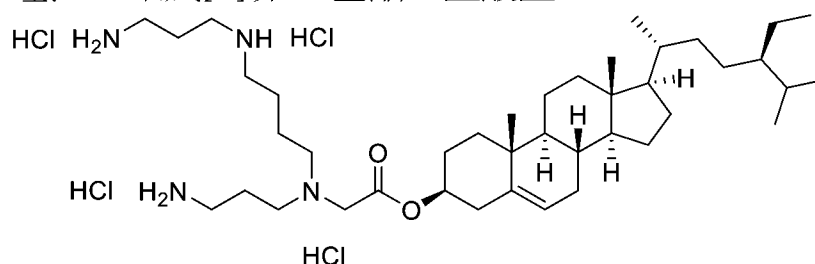
步驟 2: 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0510】 將 2-氯乙酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.51 g, 1.04 mmol) 及 (3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)(4-((3-((第三丁氧基

羰基)胺基)丙基)胺基)丁基)胺基甲酸第三丁基酯(0.71 g, 1.41 mmol)合併於瓶中，且用三個真空及氮循環吹掃。然後，將其吸收於無水 THF (10.42 mL)中，且添加三乙胺(0.29 mL, 2.09 mmol)。將混合物在氮下攪拌，加熱至 65°C，且攪拌 48 h。然後，將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)稀釋。分離水層且用 EtOAc (3×30 mL)萃取。合併所有有機層，用鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成黃色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-70% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.47 g, 0.49 mmol, 46.8%)。UPLC/ELSD: RT: 2.90 min。MS (ES): C₅₆H₁₀₀N₄O₈ 之 *m/z* (MH⁺) 958.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.26 (br. m, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.35 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.05 (br. m, 6H), 1.65 (br. m, 8H), 1.47 (br. s, 30H), 1.20 (br. m, 11H), 1.03 (s, 5H), 0.95 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, *J* = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

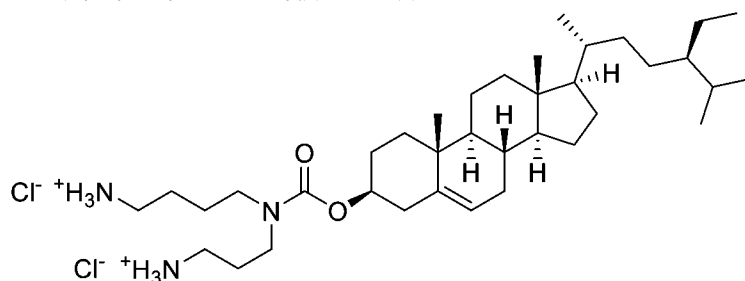
步驟 3: *N*-(3-胺基丙基)-*N*-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯四鹽酸鹽



【0511】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2-二甲

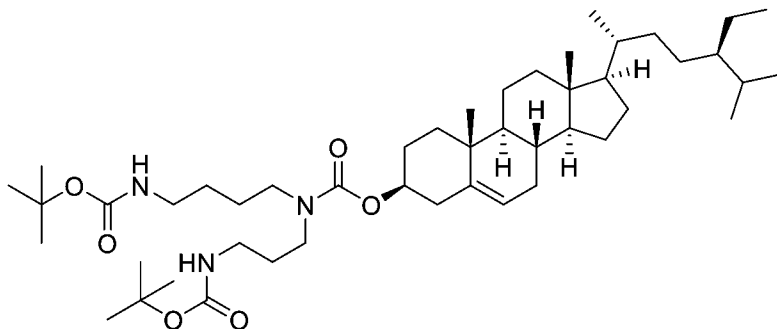
基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.47 g, 0.49 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(7 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5N 於異丙醇中, 1.17 mL, 5.85 mmol)。將溶液加熱至 40 °C且進行過夜。第二天早上, 將溶液冷卻至室溫且將無水乙腈(15 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯四鹽酸鹽(0.36 g, 0.41 mmol, 83.5%)。UPLC/ELSD: RT = 1.71 min。MS (ES): C₄₁H₈₀Cl₄N₄O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 658.1。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.73 (br. m, 2H), 4.30 (br. m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.32 (br. m, 6H), 3.10 (br. m, 8H), 2.43 (br. s, 2H), 2.17 (br. m, 4H), 2.03 (br. m, 10H), 1.53 (br. m, 8H), 1.31 (br. m, 9H), 1.15 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 1.05 (s, 6H), 0.95 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.86 (q, 9H, *J* = 6 Hz), 0.72 (s, 3H)。

AT. 化合物 SA120: (4-胺基丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



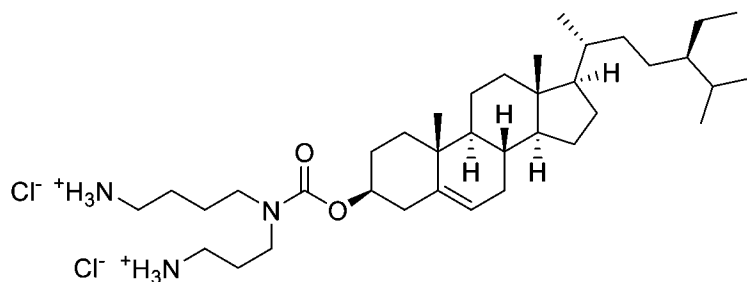
步驟 1: (4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



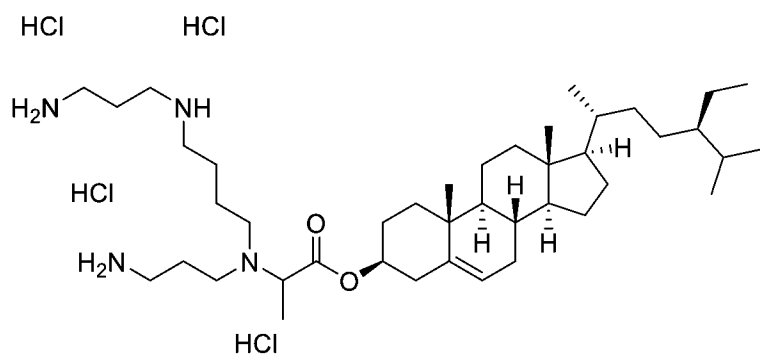
【0512】 將 β -麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.200 g, 0.345 mmol)、N-[3-({4-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.155 g, 0.448 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.1 mmol)合併於甲苯(3.5 mL)中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 21 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 用二氯甲烷(20 mL)稀釋, 且用 5% NaHCO₃ 水溶液(3 × 10 mL)洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-50% 乙酸乙酯)純化粗材料, 以提供白色泡沫狀(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.210 g, 0.267 mmol, 77.4%)。UPLC/ELSD: RT = 3.37 min。MS (ES): C₄₇H₈₃N₃O₆ 之 m/z = 787.67 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.10-5.44 (m, 2H), 4.42-4.89 (m, 2H), 3.01-3.40 (br. m, 8H), 2.22-2.42 (m, 2H), 1.76-2.09 (m, 5H), 0.88-1.75 (br. m, 28H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.78-0.88 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

步驟 2: (4-胺基丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

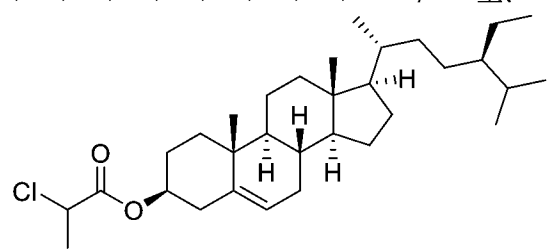


【0513】 向(4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.203 g, 0.258 mmol)於異丙醇(3.0 mL)中之溶液中添加異丙醇中之 5-6 N HCl (0.37 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 24 h 添加乙腈(9 mL)，且將反應混合物攪拌 5 min。此後，藉由真空過濾收集固體，用 3:1 乙腈/異丙醇沖洗，以提供白色固體狀(4-胺基丁基)(3-胺基丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.151 g, 0.218 mmol, 84.4%)。UPLC/ELSD：RT = 1.93 min。MS (ES)：C₃₇H₆₇N₃O₂之 m/z = 586.67 [M + H]⁺；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 5.38-5.47 (m, 1H)，4.39-4.55 (m, 1H)，3.28-3.46 (m, 4H)，2.91-3.06 (m, 4H)，2.31-2.47 (m, 2H)，1.83-2.14 (m, 7H)，0.93-1.79 (br. m, 26H)，1.08 (s, 3H)，0.98 (d, 3H, J = 6.4 Hz)，0.82-0.93 (m, 9H)，0.75 (s, 3H)。

AU. 化合物 SA118：N-(3-胺基丙基)-N-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯四鹽酸鹽



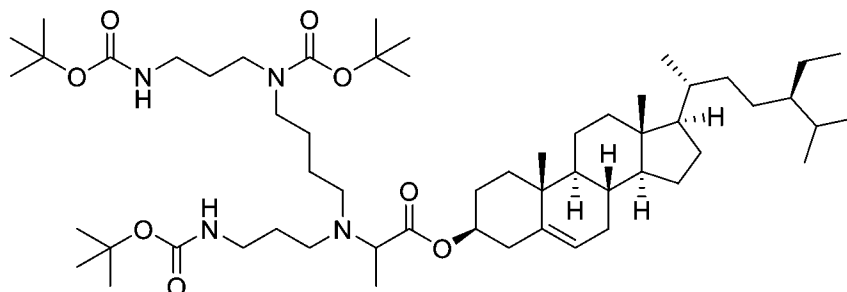
步驟 1：2-氯丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0514】 向 β-麥固醇(1.25 g，2.85 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(1.28 mL，8.56 mmol)。將反應物冷卻至 0°C，且在 20 分鐘內逐滴添加 2-氯丙醯氯(0.55 mL，5.71 mmol)於 5 mL 無水 DCM 中之溶液，使得溶液自澄清無色混合物變成渾濁深棕色混合物。將反應混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。第二天早上，經由薄層層析(7:3 己烷/乙酸乙酯，PMA 染色)顯示反應不完全，因此將反應混合物再冷卻至 0°C，且再添加 0.50 mL 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。將反應物升溫至室溫。1 小時後，藉由 TLC 顯示反應完全。將反應混合物冷卻至 0°C 且用 20 mL 水淬滅。將混合物升溫至室溫後，分離各層，且用 DCM (3×30 mL)萃取水層。合併所有有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成深棕色油狀物。將油狀物吸收並在二氧化矽上在己烷中用 0-20%乙酸乙酯梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得白色固體狀 2-氯丙酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (1.12g，2.22 mmol，77.7%)。UPLC/ELSD：RT = 3.39 min。MS (ES)：C₃₂H₅₃ClO₂

之 m/z (MH^+) 506.2。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.44 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.33 (br. m, 5H), 3.11 (br. m, 8H), 2.45 (br. m, 7H), 1.99 (br. m, 7H), 1.68 (br. m, 11H), 1.37 (br. m, 9H), 1.15 (d, 8H, $J=6$ Hz), 1.08 (s, 6H), 0.95 (d, 5H, $J=6$ Hz), 0.86 (q, 9H), 0.74 (s, 3H)。

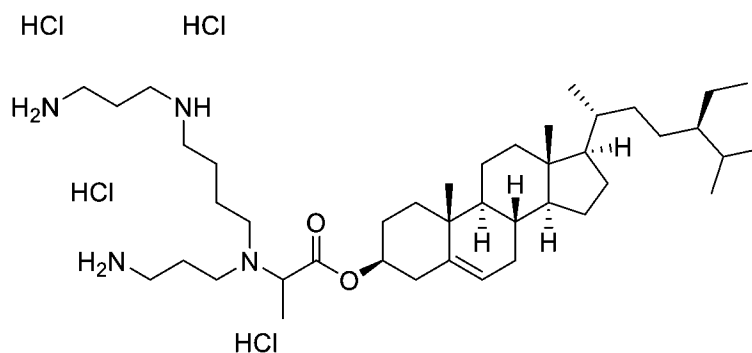
步驟 2：9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0515】 向 2-氯丙酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(1.12 g, 2.22 mmol)及 N-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}-N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基}胺基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯(1.34 g, 2.66 mmol)於氮下攪拌之無水 THF (22 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.62 mL, 4.43 mmol)。將混合物加熱至 65°C 且進行一週，在此期間如藉由 LCMS 所監測形成極少產物。一週後，將混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-50% 乙酸乙酯梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.09 g, 0.10

mmol, 4.4%)。UPLC/ELSD: RT = 2.79 min。MS (ES): C₅₇H₁₀₂N₄O₈ 之 *m/z* (MH⁺) 972.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.31 (m, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (br. m, 7H), 2.52 (br. m, 4H), 2.23 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.77 (br. m, 6H), 1.54 (br. m, 9H), 1.36 (d, 30H, *J* = 9 Hz), 1.17 (br. m, 14H), 0.95 (s, 5H), 0.86 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.75 (q, 8H), 0.61 (s, 3H)。

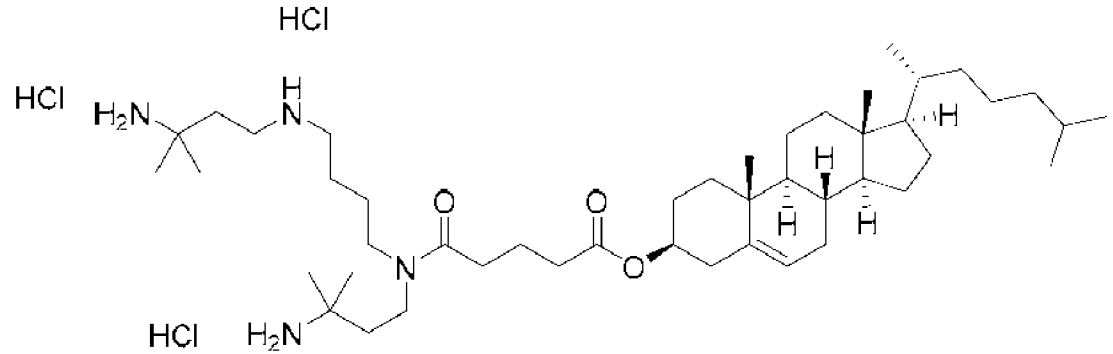
步驟 3: *N*-(3-胺基丙基)-*N*-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯四鹽酸鹽



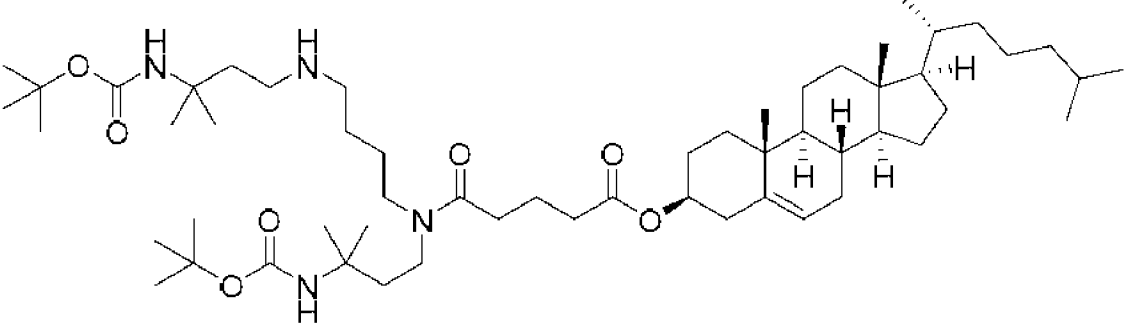
【0516】 向 9-(第三丁氧基羰基)-14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)-2,2,15-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十六烷-16-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.09 g, 0.10 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.19 mL, 0.97 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 *N*-(3-胺基丙基)-*N*-(4-((3-胺基丙基)胺基)丁基)丙胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯四鹽酸鹽(0.07 g, 0.07 mmol, 76.9%)。UPLC/ELSD: RT = 1.61 m

in。MS (ES)：C₄₂H₈₂Cl₄N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 672.2。 ¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ：ppm 5.44 (m，1H)，4.48 (br. m，1H)，3.95 (m，1H)，3.32 (s，5H)，3.11 (br. m，8H)，2.27 (br. m，7H)，1.99 (br. m，7H)，1.68 (br. m，11H)，1.37 (br. m，9H)，1.15 (d，8H，*J* = 6 Hz)，1.08 (s，6H)，0.95 (d，5H，*J* = 6 Hz)，0.86 (q，9H)，0.74 (s，3H)。

AV. 化合物 SA121：5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



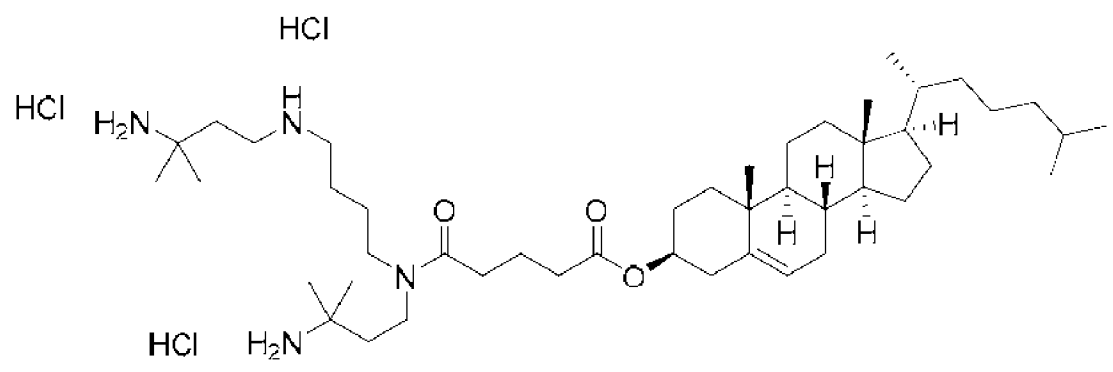
步驟 1：14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0517】 向 5-{[(1*R*,3*aS*,3*bS*,7*S*,9*aR*,9*bS*,11*aR*)-9*a*,11*a*-二甲基-1-[(2*R*)-6-甲基庚-2-基]-1*H*,2*H*,3*H*,3*aH*,3*bH*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,9*bH*,10*H*,11*H*-環戊[*a*]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.23 g，0.45 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液

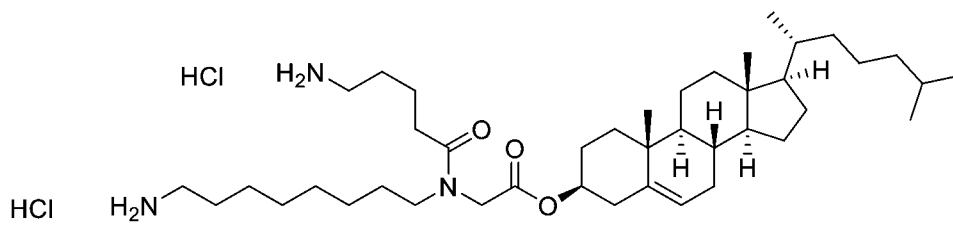
中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基)胺基]丁基}胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.23 g, 0.49 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.01 g, 0.09 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.17 g, 0.89 mmol)。將所得溶液冷卻至 0°C 且逐滴添加二異丙基乙胺(0.24 mL, 1.34 mmol)。將混合物逐步升溫至室溫且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-80% (70:25:5 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.09 g, 0.09 mmol, 20.2%)。UPLC/ELSD: RT: 2.74 min。MS (ES): C₅₆H₁₀₀N₄O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 942.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.30 (m, 1H), 4.52 (br. m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.61 (t, 2H) 2.54 (t, 2H), 2.29 (br. m, 6H), 1.87 (br. m, 10H), 1.62 (m, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.36 (d, 24H, *J* = 3 Hz), 1.23 (br. m, 17H), 1.06 (br. m, 7H), 0.94 (s, 7H), 0.85 (d, 4H, *J* = 9 Hz), 0.81 (d, 7H, *J* = 9 Hz), 0.61 (s, 3H)。

步驟 2: 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

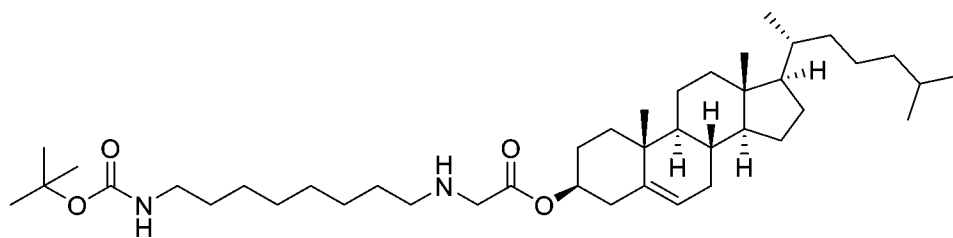


【0518】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.06 g , 0.06 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中 , 0.12 mL , 0.61 mmol) 。 將溶液加熱至 42°C且進行過夜。第二天早上，將無水乙腈(15 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理且再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.03 g , 0.04 mmol , 58.0%)。UPLC/ELSD : RT = 1.62 min。MS (ES) : C₄₆H₈₇Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 742.3。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ : ppm 5.42 (m , 1H) , 4.57 (br. m , 1H) , 3.48 (m , 4H) , 3.33 (br. m , 3H) , 3.16 (br. m , 4H) , 2.48 (br. m , 5H) , 2.14 (m , 2H) , 1.91 (br. m , 10H) , 1.54 (br. m , 6H) , 1.42 (br. m , 14H) , 1.16 (m , 6H) , 1.06 (s , 5H) , 0.97 (d , 3H , *J* = 6 Hz) , 0.91 (q , 5H , *J* = 6 Hz) , 0.74 (s , 3H)。

AW. 化合物 SA122 : N-(8-胺基辛基)-N-(5-胺基戊醯基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



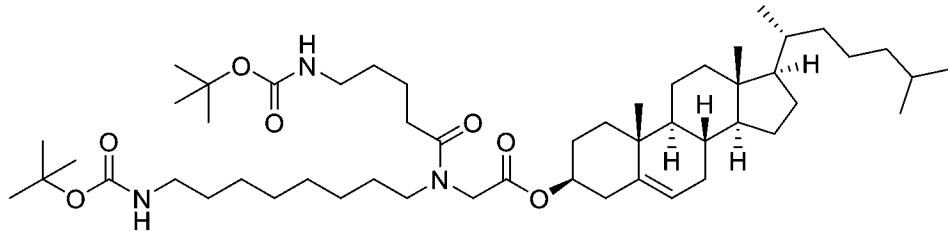
步驟1 : (8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0519】 將 N-(8-胺基辛基)胺基甲酸第三丁基酯(0.994 g , 4.07 mmol)、氯乙酸膽固醇基酯(1.000 g , 2.159 mmol)、碘化鉀(0.072 g , 0.43 mmol)及碳酸鉀(0.597 g , 4.32 mmol)合併於密封管中之二噁烷(15 mL)中。藉由 LCMS 監測反應混合物。在攪拌的同時，將反應混合物用微波在 140°C下照射 3 h。在攪拌的同時，將反應混合物用微波在 150°C下照射 3 h，冷卻至 rt，且經由矽藻土墊過濾，用 EtOAc 沖洗。將濾液濃縮且然後吸收於 DCM (100 mL)中。將有機物用水洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 30%-70% Et OAc)純化粗材料，以提供黏性琥珀色油狀(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.993 g , 1.48 mmol , 68.5%)。UPLC/ELSD : RT = 2.56 min。MS (ES) : C₄₂H₇₄N₂O₄ 之 *m/z* = 672.06 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : δ 5.35-5.43 (m , 1H) , 4.60-4.76 (m , 1H) , 4.50 (br. s , 1H) , 3.46 (s , 2H) , 2.99-3.17 (m , 2H) , 2.69 (t , 2H , *J* = 7.3 Hz) , 2.28-2.40 (m , 2H) , 1.72-2.08 (m , 5H) , 0.93-1.71 (br. m , 33H) , 1.44 (s , 9H) , 1.02 (s , 3 H) , 0.91 (d , 3H , *J* = 6.5 Hz) , 0.87 (d , 3H , *J* = 6.5 Hz) , 0.86 (d , 3H , *J* = 6.6

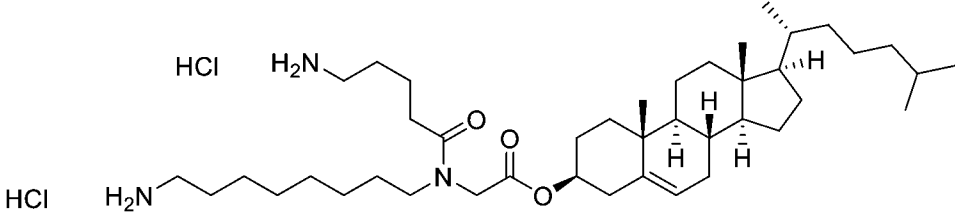
Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 2 : N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



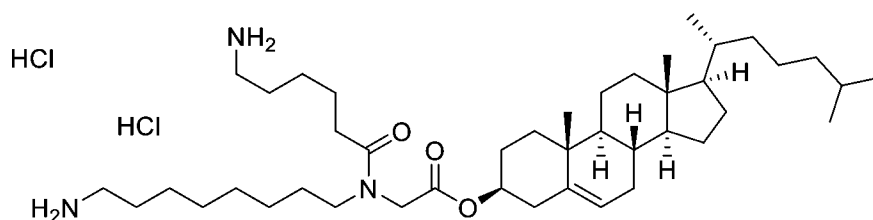
【0520】 將(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.150 g, 0.224 mmol)、5-[(第三丁氧基羰基)胺基]戊酸 (0.058 g, 0.268 mmol)及 DMAP (cat.)合併於 DCM (3.0 mL)中。將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C 且然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.064 g, 0.34 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加水(3 mL)。用 DCM (5 mL)稀釋雙相混合物。分離各層, 且用 DCM (5 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-60% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.185 g, 0.213 mmol, 95.1%)。UPLC/ELSD: RT = 3.27 min。MS (ES): C₅₂H₉₁N₃O₇ 之 *m/z* = 872.43 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.32-5.47 (m, 1H), 4.29-4.78 (m, 3H), 3.92-4.06 (m, 2H), 3.23-3.42 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.18-2.45 (m, 4H), 1.05-2.10 (br. m, 60H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz), 0.87 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 3 : N-(8-胺基辛基)-N-(5-胺基戊醯基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

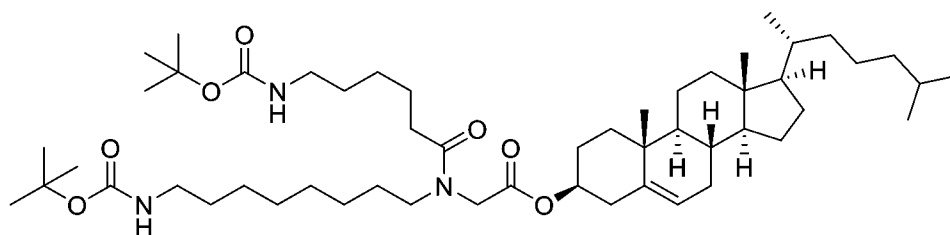


【0521】 向 N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)-N-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.237 g , 0.272 mmol)於 iPrOH (3.5 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.39 mL)。在 40 °C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h，將反應混合物冷卻至 rt，且然後添加 ACN (10.5 mL)。藉由真空過濾收集固體，用 3:1 ACN/iPrOH 沖洗，以提供白色固體狀 N-(8-胺基辛基)-N-(5-胺基戊醯基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.150 g , 0.185 mmol , 68.1%)。UPLC/ELSD : RT = 1.94 min。MS (ES) : C₄₂H₇₅N₃O₃ 之 $m/z = 336.11 [M + 2H]^{2+}$ 。 ¹H NMR (300 MHz , DMSO) : δ 7.90 (br. s , 6H) , 5.31-5.40 (m , 1H) , 4.39-4.61 (m , 1H) , 3.89-4.24 (m , 2H) , 3.18-3.39 (m , 2H) , 2.65-2.88 (m , 4H) , 2.13-2.41 (m , 4H) , 1.70-2.05 (m , 5H) , 0.91-1.67 (br. m , 37H) , 0.98 (s , 3H) , 0.89 (d , 3H , *J* = 6.3 Hz) , 0.84 (d , 6H , *J* = 6.5 Hz) , 0.65 (s , 3H)。

AX. 化合物 SA123 : N-(6-胺基己醯基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



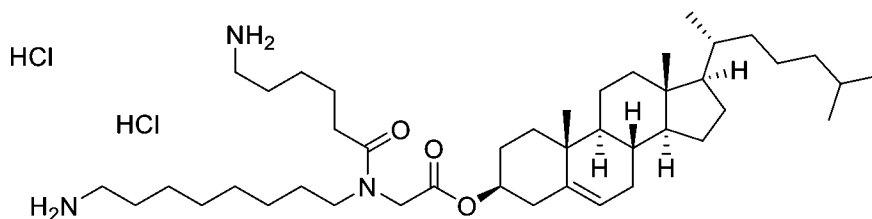
步驟 1 : N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0522】 將(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.200 g, 0.298 mmol)、6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己酸(0.090 g, 0.39 mmol)及 DMAP (cat.)合併於 DCM (4.0 mL)中。將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.086 g, 0.45 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加水(4 mL)。用 DCM (5 mL)稀釋雙相混合物。分離各層, 且用 DCM (5 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-60% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.260 g, 0.294 mmol, 98.6%)。UPLC/ELSD: RT = 3.28 min。MS (ES): $\text{C}_{53}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_7$ 之 m/z = 885.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.27-5.51 (m, 1H), 4.28-4.76 (m, 3H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 4H), 2.16-2.43

(m, 4H), 0.93-2.11 (br. m, 65H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.63-0.75 (m, 3H)。

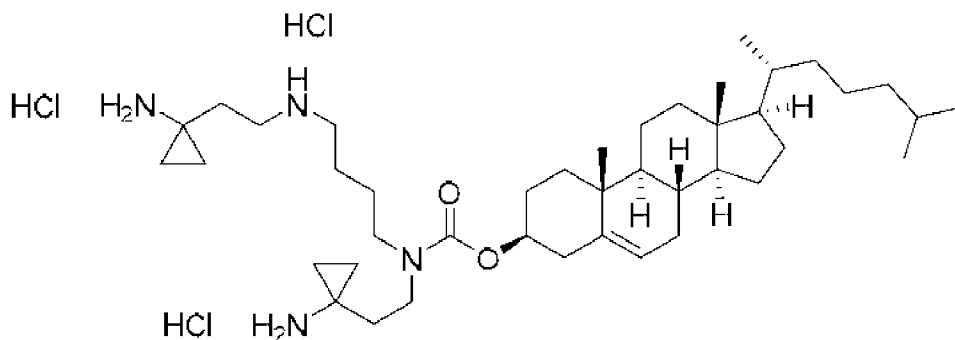
步驟 2：N-(6-胺基己醯基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



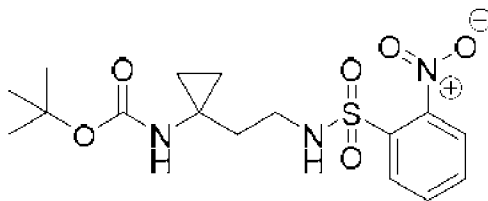
【0523】 向 N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.251 g, 0.284 mmol)於 iPrOH (4.0 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.40 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 然後添加 ACN (12 mL)。藉由真空過濾收集固體, 用 3:1 ACN/iPrOH 沖洗, 以提供白色固體狀 N-(6-胺基己醯基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.163 g, 0.198 mmol, 69.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.97 min。MS (ES): $C_{43}H_{77}N_3O_3$ 之 $m/z = 343.02$ $[M + 2H]^{2+}$ 。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.37-5.47 (m, 1H), 4.51-4.70 (m, 1H), 4.02-4.25 (m, 2H), 3.35-3.49 (m, 2H), 2.87-3.01 (m, 4H), 2.28-2.56 (m, 4H), 1.79-2.14 (m, 5H), 0.99-1.78 (br. m, 39H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

AY. 化合物 SA124: (2-(1-胺基環丙基)乙基)(4-((2-(1-胺基環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

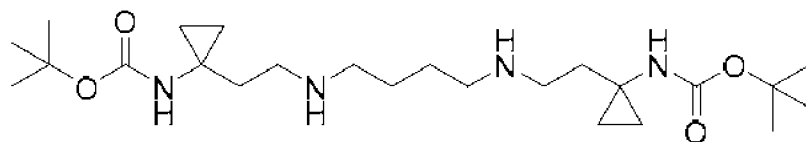


步驟 1：(1-(2-((2-硝基苯基)磺醯胺基)乙基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯



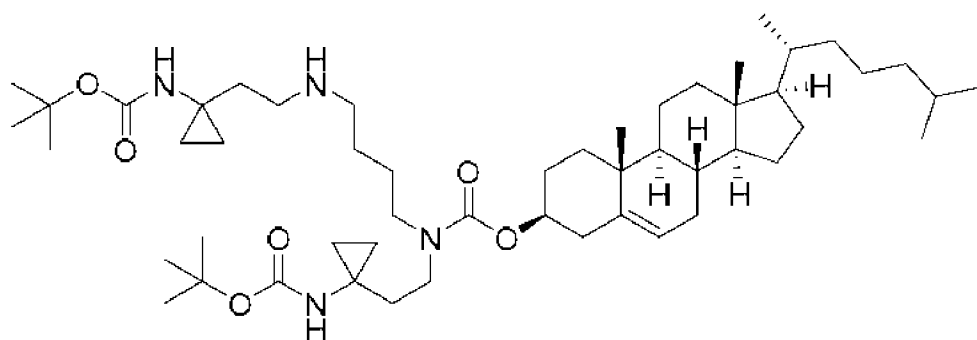
【0524】 向 N-[1-(2-胺基乙基)環丙基]胺基甲酸第三丁基酯(2.00 g, 9.49 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (25 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.64 mL, 18.98 mmol)。將溶液冷卻至 0°C, 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(2.31 g, 10.44 mmol)於 25 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後, 用 10 mL DCM 再稀釋混合物, 用 1M 碳酸氫鈉水溶液 (2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%檸檬酸水溶液(2×15 mL)、水(1×15 mL)及鹽水(2×15 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮以獲得白色固體狀(1-(2-((2-硝基苯基)磺醯胺基)乙基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(3.73 g, 9.70 mmol, 定量)。UPLC/ELSD: RT = 0.59 min。MS (ES): C₁₆H₂₃N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 386.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.13 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.45 (br. s, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 3.27 (q, 2H), 1.73 (t, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.82 (br. m, 2H), 0.69 (br. s, 2H)。

步驟 2：(((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(環丙烷-1,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0525】 向(1-(2-((2-硝基苯基)磺醯胺基)乙基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(3.74 g, 9.70 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.89 g, 28.16 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.61 mL, 4.62 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，添加苺基溴(0.46 mL, 3.83 mmol)，且使反應在室溫下進行 8 h。然後添加苯硫酚(1.82 mL, 17.78 mmol)、碳酸鉀(1.91 g, 13.85 mmol)及額外 10 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×5 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-60% (70:20:10 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(環丙烷-1,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.47 g, 1.04 mmol, 22.5%)。UPLC/ELSD: RT = 0.35 min。MS (ES): C₂₄H₄₆N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 455.6。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.03 (m, 2H), 2.76 (t, 4H), 2.64 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.44 (s, 17H), 0.80 (m, 4H), 0.66 (m, 4H)。

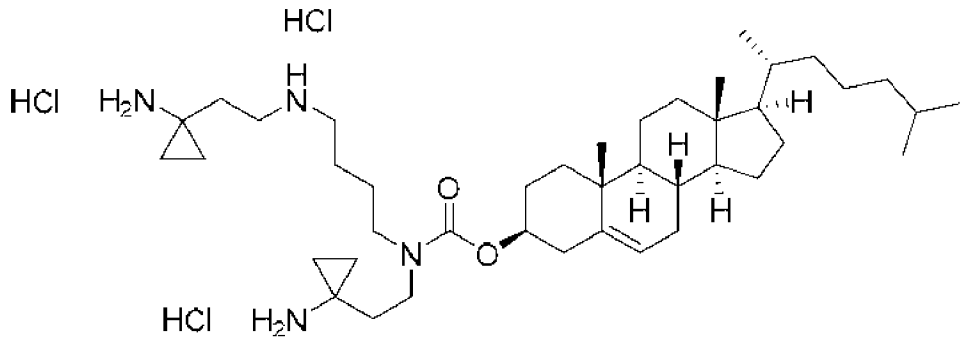
步驟 3: (2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)(4-((2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0526】 向(((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(乙烷-2,1-二基))雙(環丙烷-1,1-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.47 g, 1.03 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.43 mL, 3.08 mmol)。然後添加(4-硝基苯基)碳酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.57 g, 1.03 mmol)，且將溶液加熱至90°C並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-70% (70:25:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)(4-((2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.35 g, 0.41 mmol, 39.4%)。UPLC/ELSD：RT = 2.65 min。MS (ES)：C₅₂H₉₀N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 868.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.96 (br. m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 1.70 (m, 4H), 1.56 (br. m, 8H), 1.44 (s, 18H), 1.15 (br. m, 10H), 1.03 (s, 5H), 0.94 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.89 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.69 (br. m, 11H)。

步驟4：(2-(1-胺基環丙基)乙基)(4-((2-(1-胺基環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(3

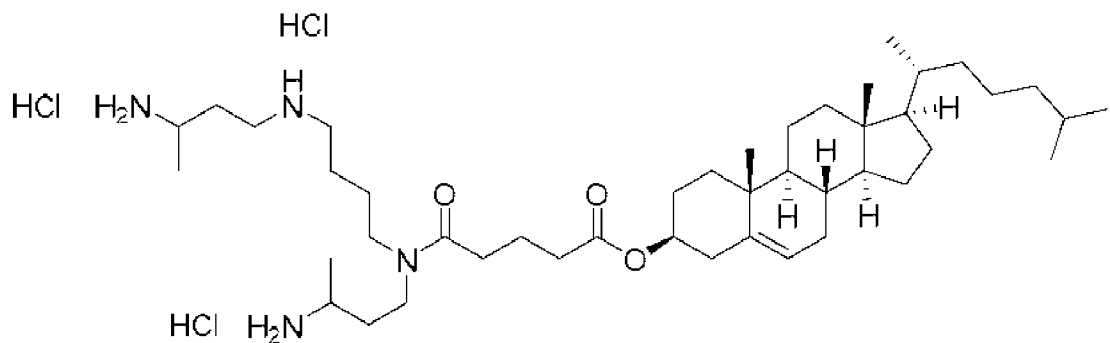
S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



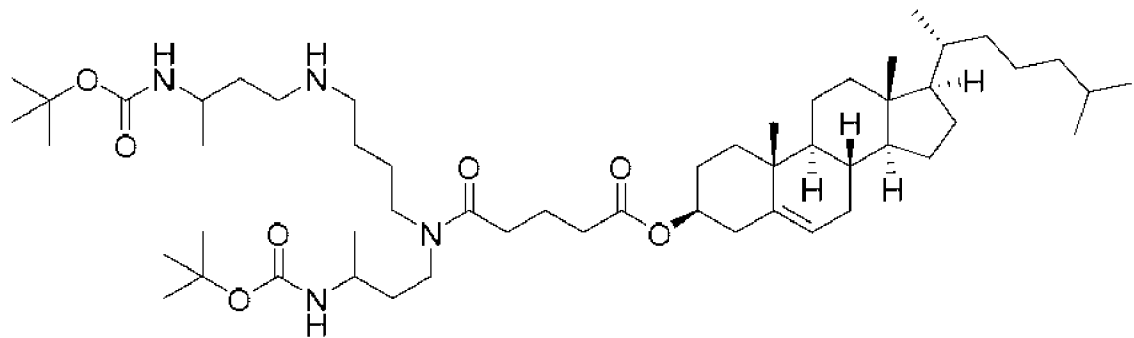
【0527】 向(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)(4-((2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(*3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.35 g, 0.41 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.81 mL, 4.05 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫, 且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀(2-(1-胺基環丙基)乙基)(4-((2-(1-胺基環丙基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酸(*3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.27 g, 0.32 mmol, 80.2%)。UPLC/ELSD: RT = 1.60 min。MS (ES): C₄₂H₇₇Cl₃N₄O₂之 *m/z* (MH⁺) 668.7。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.41 (m, 1H), 4.46 (br. m, 1H), 3.93 (br. m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (br. m, 4H), 1.93 (br. m, 5H), 1.55 (br. m, 15H), 1.18 (br. m, 11H), 1.08 (m, 8H), 0.97 (m, 7H), 0.89 (m, 7H), 0.74 (s, 3H)。

AZ. 化合物 SA125: 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊

酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



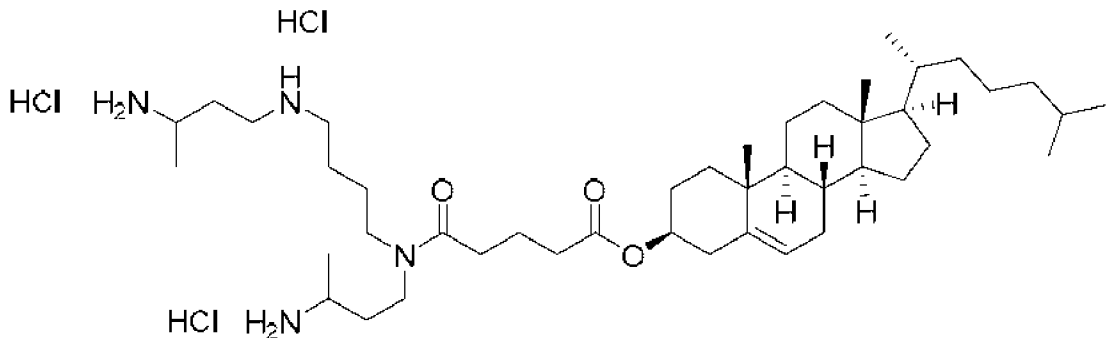
步驟 1 : 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氫雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0528】 向 5-{[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-2-基]-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.30 g, 0.59 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (15 mL)中之溶液中添加((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.77 g, 1.78 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.15 g, 1.19 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.23 g, 1.19 mmol)。在室溫下攪拌混合物且進行過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)

丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.18 g, 0.20 mmol, 32.9%)。UPLC/ELSD : RT : 2.50 min。MS (ES) : C₅₄H₉₆N₄O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 914.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.33 (m, 1H), 4.82 (br. m, 3H), 3.62 (br. m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.31 (m, 6H), 1.89 (m, 7H), 1.54 (m, 12H), 1.39 (s, 20H), 1.28 (m, 6H), 1.11 (d, 12H, *J* = 6 Hz), 0.97 (s, 6H), 0.87 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.82 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.63 (s, 3H)。

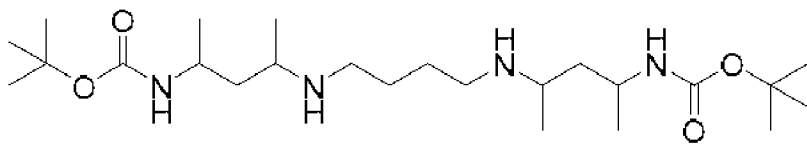
步驟 2 : 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0529】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.18 g, 0.20 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.39 mL, 1.95 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(15 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽。

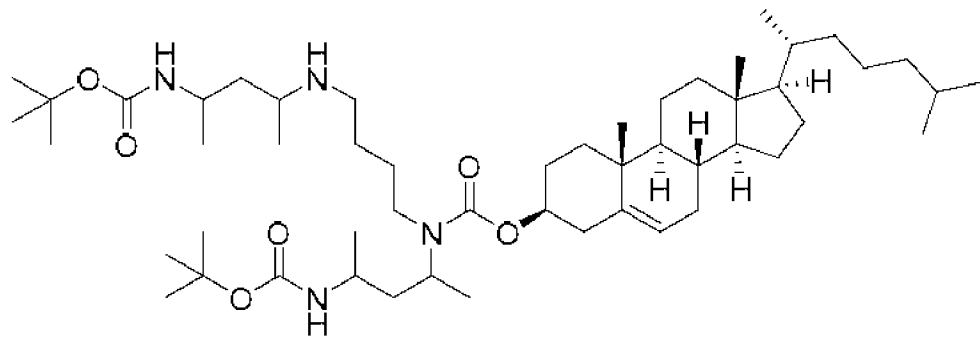
洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體狀(4-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.56 g, 11.77 mmol, 定量)。UPLC/ELSD: RT = 0.78 min。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 388.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 5.31 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (t, 6H)。

步驟 2: ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0531】 向(4-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.56 g, 11.77 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.72 g, 34.18 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.74 mL, 5.60 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.55 mL, 4.65 mmol)且使反應在室溫下進行 8 h。然後，添加苯硫酚(2.21 mL, 21.57 mmol)、碳酸鉀(2.32 g, 16.81 mmol)及額外 20 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(2.07 g, 4.51 mmol, 80.5%)。UPLC/ELSD: RT = 0.27 min。MS (ES): C₂₄H₅₀N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 459.6。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.31 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.56 (m, 7H), 1.45 (s, 20H), 1.17 (m, 12H)。

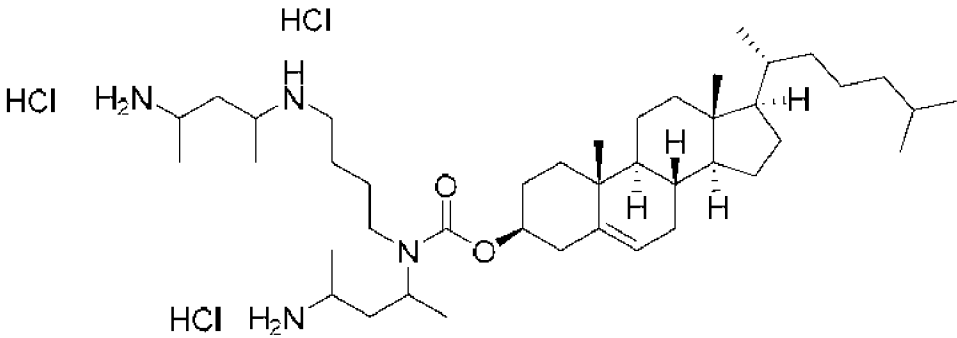
步驟 3 : (4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0532】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.83 g, 1.80 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.76 mL, 5.40 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.99 g, 1.80 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，且用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.70 g, 0.80 mmol, 44.4%)。UPLC/ELSD：RT = 2.74 min。MS (ES)：C₅₂H₉₄N₄O₆之 *m/z* (MH⁺) 872.3。1*H* NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.26 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.41 (br. m, 1H), 3.69 (br. m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.24 (br. m, 4H), 1.89 (m, 6H), 1.44 (m, 11H), 1.33 (s, 20H), 1.24 (br. m, 5H), 1.04 (m, 19H), 0.92 (s, 5H), 0.83 (d, 4H, *J* =

6 Hz), 0.77 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.58 (s, 3H)。

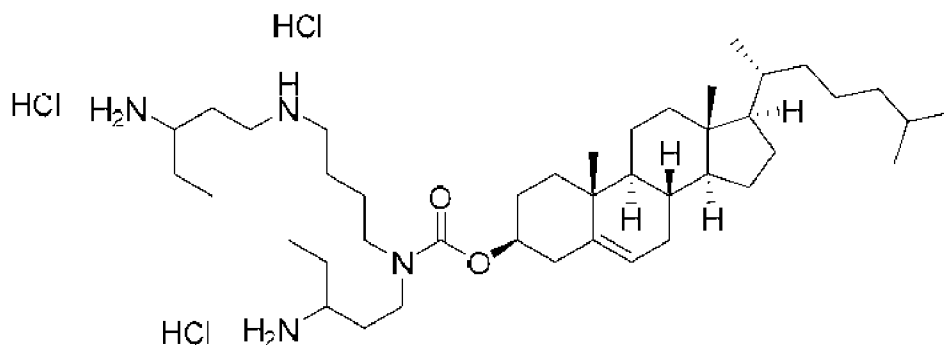
步驟 4 : (4-胺基戊-2-基)(4-((4-胺基戊-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



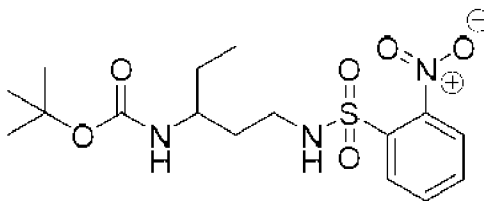
【0533】 向(4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.70 g, 0.80 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 1.60 mL, 7.99 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀(4-胺基戊-2-基)(4-((4-胺基戊-2-基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.46 g, 0.57 mmol, 70.7%)。UPLC/ELSD: RT = 1.96 min。MS (ES): $C_{42}H_{81}Cl_3N_4O_2$ 之 m/z (MH^+) 672.1。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.42 (m, 1H), 4.47 (br. m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.53 (br. m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.93 (br. m, 18H), 1.42 (br. m, 12H), 1.28 (br. m, 4H), 1.16 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 1.08 (m, 6H), 0.98 (d, 4H, $J = 9$ Hz), 0.89 (d, 6H,

$J = 6 \text{ Hz}$), 0.74 (s, 3H) 。

BB. 化合物 SA127 : (3-胺基戊基)(4-((3-胺基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



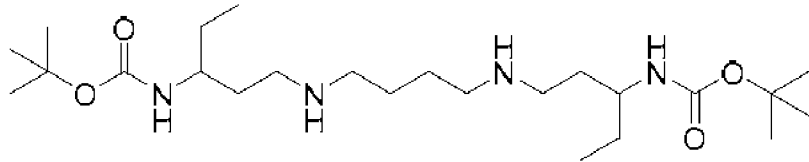
步驟 1 : (1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0534】 向(1-胺基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.00 g, 9.39 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (50 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.62 mL, 18.78 mmol)。將溶液冷卻至 0°C 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(2.29 g, 10.33 mmol)於 50 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×100 mL)、水(1×100 mL)、10%檸檬酸水溶液(1×100 mL)、水(1×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體狀(1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.73 g, 9.61 mmol, 定量)。UPLC/ELSD : $\text{RT} = 0.81 \text{ min}$ 。MS (ES) : $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 之 m/z (MH^+) 388.4。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8.12 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 6.26 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.41 (s, 9H),

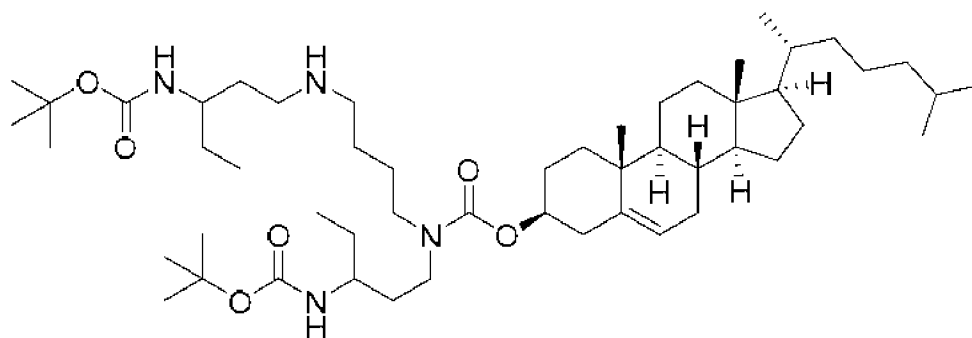
0.87 (t, 3H)。

步驟 2：((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-1,3-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0535】 向(1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(3.73 g, 9.61 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.86 g, 27.93 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.60 mL, 4.58 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.45 mL, 3.80 mmol)，且使反應在室溫下進行 8 h。然後添加苯硫酚(1.80 mL, 17.63 mmol)、碳酸鉀(1.90 g, 13.73 mmol)及額外 20 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-1,3-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(1.40 g, 3.05 mmol, 66.7%)。UPLC/ELSD：RT = 0.34 min。MS (ES)：C₂₄H₅₀N₄O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 459.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 4.94 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.47 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (m, 8H), 1.21 (s, 19H), 0.69 (t, 6H)。

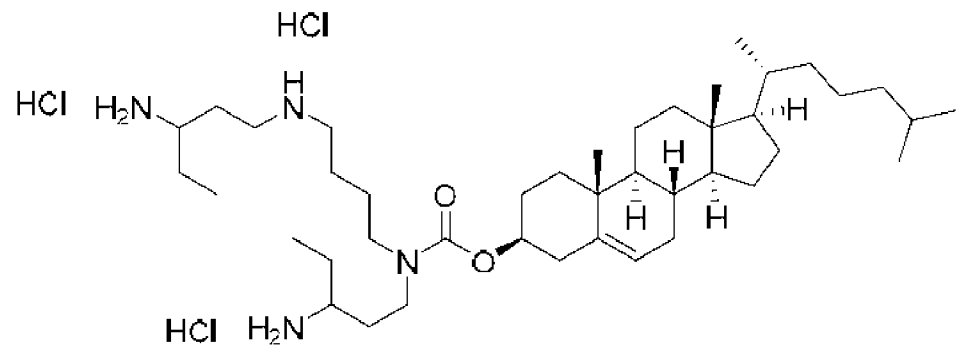
步驟 3：(3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0536】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(戊烷-1,3-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.58 g, 1.27 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.54 mL, 3.82 mmol)。然後添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.70 g, 1.27 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.67 g, 0.77 mmol, 60.5%)。UPLC/ELSD：RT = 3.06 min。MS (ES)：C₅₂H₉₄N₄O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.24 (m, 1H)，4.61 (br. m, 3H)，3.43 (br. m, 2H)，3.11 (br. m, 4H)，2.47 (m, 4H)，2.22 (m, 2H)，1.87 (br. m, 8H)，1.42 (m, 13H)，1.32 (s, 24H)，1.14 (br. m, 13H)，1.04 (m, 19H)，0.91 (s, 6H)，0.79 (d, 9H, *J* = 6 Hz)，0.76 (d, 7H, *J* = 6 Hz)，0.56 (s, 3H)。

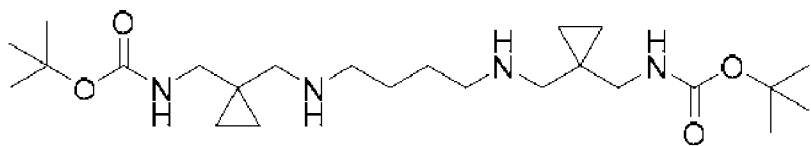
步驟 4：(3-胺基戊基)(4-((3-胺基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十

四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0537】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.67 g , 0.77 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中 , 1.54 mL , 7.70 mmol) 。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀(3-胺基戊基)(4-((3-胺基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.52 g , 0.65 mmol , 84.4%)。UPLC/ELSD : RT = 1.90 min 。 MS (ES) : C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂ 之 m/z (MH⁺) 672.1 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ : ppm 5.31 (m , 1H) , 4.34 (br. m , 1H) , 3.81 (m , 2H) , 3.22 (br. m , 6H) , 3.01 (m , 5H) , 2.26 (m , 2H) , 1.98 (m , 2H) , 1.94 (s , 4H) , 1.81 (br. m , 5H) , 1.63 (br. m , 8H) , 1.44 (br. m , 7H) , 1.28 (br. m , 5H) , 1.06 (d , 15H , J = 9 Hz) , 0.96 (m , 11H) , 0.84 (d , 4H , J = 6 Hz) , 0.80 (d , 6H , J = 6 Hz) , 0.63 (s , 3H) 。

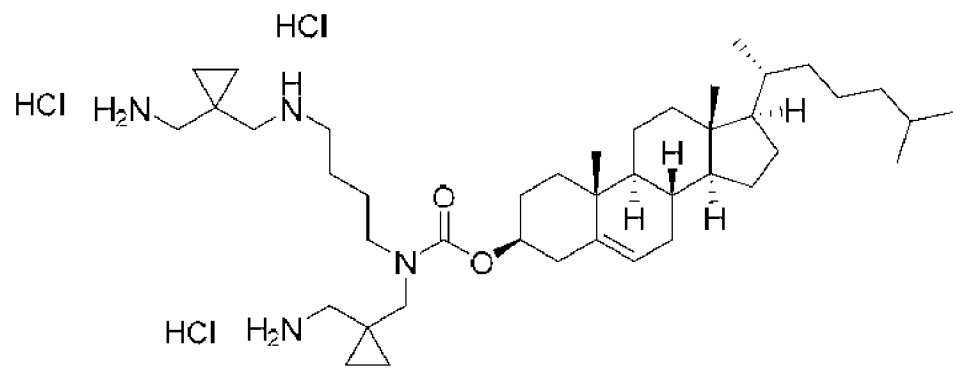
BC. 化合物 SA128 : ((1-(胺基甲基)環丙基)甲基)(4-(((1-(胺基甲基)環丙基)甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚



【0539】 向((1-(((2-硝基苯基)磺醯胺基)甲基)環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(4.60 g, 11.92 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.79 g, 34.64 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.75 mL, 5.68 mmol)。將溶液加熱至 40℃ 且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.56 mL, 4.71 mmol)，且使反應在室溫下進行 8 h。然後添加苯硫酚(2.24 mL, 21.86 mmol)、碳酸鉀(2.35 g, 17.03 mmol)及額外 20 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(亞甲基))雙(環丙烷-1,1-二基))雙(亞甲基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(2.47 g, 5.43 mmol, 95.6%)。UPLC/ELSD：RT=0.28 min。MS (ES)：C₂₄H₄₆N₄O₄之 *m/z* (MH⁺) 455.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.67 (m, 2H)，2.87 (d, 4H, *J*=6 Hz)，2.41 (m, 4H)，2.34 (s, 4H)，1.36 (m, 5H)，1.28 (s, 19H)，0.25 (m, 4H)，0.17 (m, 4H)。

步驟 3：((1-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙基)甲基)(4-(((1-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙基)甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯

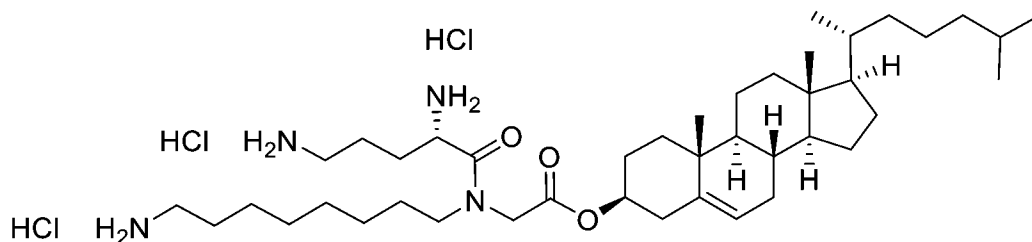
基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



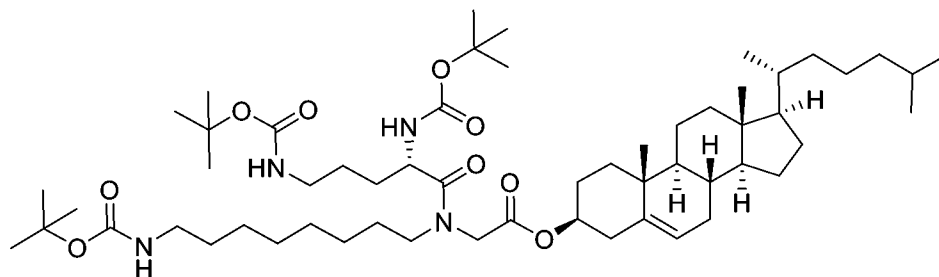
【0541】 向((1-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙基)甲基)(4-(((1-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)環丙基)甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.83 g, 0.95 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 1.91 mL, 9.54 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫, 且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀((1-(胺基甲基)環丙基)甲基)(4-(((1-(胺基甲基)環丙基)甲基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.67 g, 0.83 mmol, 86.8%)。UPLC/ELSD: R_T = 1.61 min。MS (ES): C₄₂H₇₇Cl₃N₄O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 668.1。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.44 (m, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.33 (br. m, 6H), 3.15 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.73 (br. m, 11H), 1.55 (br. m, 6H), 1.39 (m, 5H), 1.18 (d, 17H, *J* = 6 Hz), 1.09 (s, 6H), 0.98 (d, 7H, *J* = 9 Hz), 0.90 (d, 9H, *J* = 6 Hz), 0.74 (br. m, 7H)。

BD. 化合物 SA129: N-(8-胺基辛基)-N-((*S*)-2,5-二胺基戊醯基)甘胺酸(3*S*,8*S*,9*S*,1

0R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



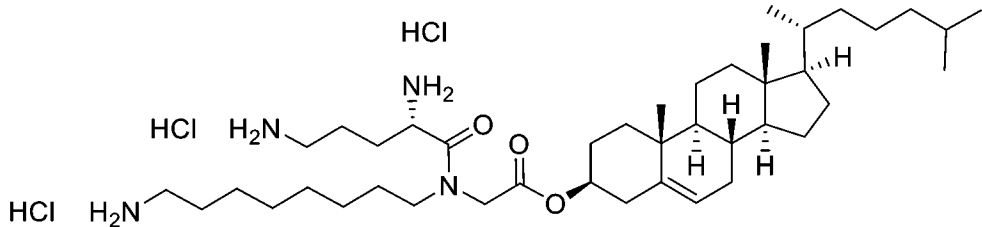
步驟 1：N-((S)-2,5-雙((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0542】 將(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.250 g, 0.373 mmol)及(2S)-2,5-雙[(第三丁氧基羰基)胺基]戊酸(0.161 g, 0.484 mmol)於 DCM (3.75 mL)中之溶液在冰浴中冷卻至 0°C。然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.107 g, 0.559 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加水(3.0 mL)。分離各層, 且用 DCM (10 mL)萃取水層。將合併之有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌, 通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-40% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N-((S)-2,5-雙((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.380 g, 定量)。UPLC/

ELSD : RT = 4.03 min . MS (ES) : $C_{57}H_{100}N_4O_9$ $\xrightarrow{+}$ $m/z = 987.54 [M + H]^+$. 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : δ 5.20-5.43 (m , 2H) , 4.24-4.80 (m , 4H) , 4.29 (d , 1H , $J = 17.0$ Hz) , 3.72 (d , 1H , $J = 17.2$ Hz) , 3.02-3.53 (m , 6H) , 2.20-2.42 (m , 2H) , 0.93-2.18 (br. m , 69H) , 1.01 (s , 3H) , 0.91 (d , 3H , $J = 6.5$ Hz) , 0.86 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) , 0.86 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) , 0.63-0.76 (m , 3H) .

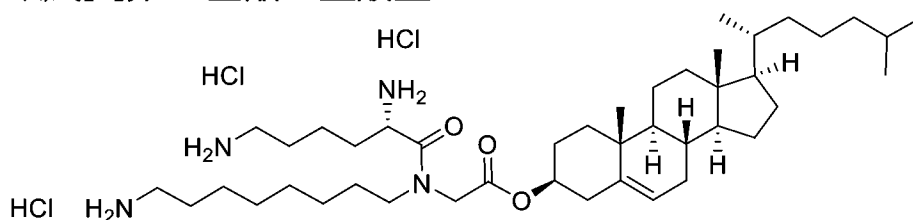
步驟 2 : N-(8-胺基辛基)-N-((S)-2,5-二胺基戊醯基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



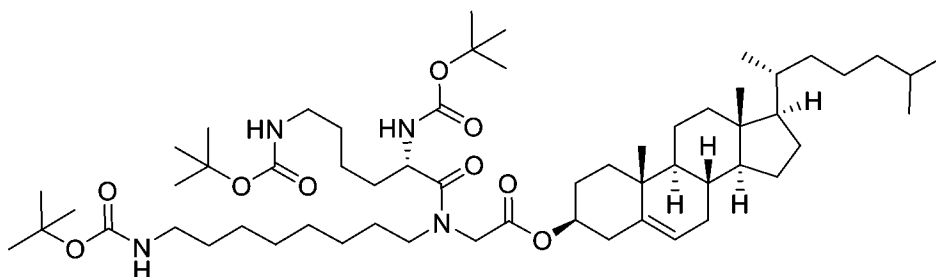
【0543】 向 N-((S)-2,5-雙((第三丁氧基羰基)胺基)戊醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.356 g, 0.347 mmol)於 iPrOH (3.5 mL)中之攪拌溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.50 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h，再添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.10 mL)。在 22 h，將反應混合物冷卻至 rt，且然後添加 ACN (7 mL)。在冰浴中冷卻懸浮液，且然後藉由真空過濾收集固體，用 2:1 ACN/iPrOH 沖洗，以提供白色固體狀 N-(8-胺基辛基)-N-((S)-2,5-二胺基戊醯基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.182 g, 0.203 mmol, 58.6%)。UPLC/ELSD: RT = 1.94 min。MS (ES): C₄₂H₇₆N₄O₃ 之 $m/z = 343.40$ [M + 2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.85-8.59 (m, 9H), 5.24-5.55 (m, 1H), 4.25-4.68 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.95 (d, 1H, J =

17.2 Hz), 3.12-3.61 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 0.92-2.03 (br. m, 42H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.65 (s, 3H)。

BE. 化合物 SA130 : N-(L-離胺鹽基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



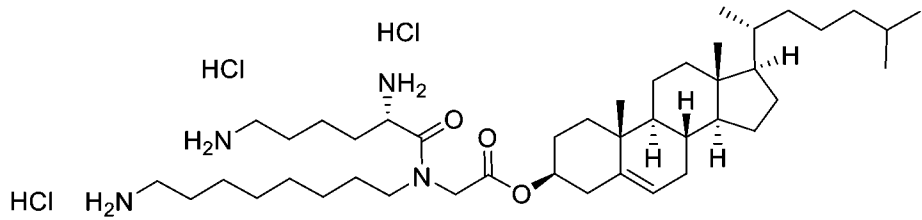
步驟 1 : N-(N2,N6-雙(第三丁氧基羰基)-L-離胺鹽基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0544】 將(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.235 g, 0.350 mmol)及(2S)-2,6-雙[(第三丁氧基羰基)胺基]己酸(0.121 g, 0.350 mmol)於 DCM (3.5 mL)中之溶液在冰浴中冷卻至 0°C。然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.101 g, 0.525 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h, 將反應混合物冷卻至 0°C, 且然後再添加(2S)-2,6-雙[(第三丁氧基羰基)胺基]己酸(23 mg)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(20 mg)。在 rt 下攪拌反應混合物。在 21 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加水(3.5 mL)。分離各層, 且用 DCM

(10 mL)萃取水層。將合併之有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 10%-40% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-(N2,N6-雙(第三丁氧基羰基)-L-離胺醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.323 g, 0.323 mmol, 92.3%)。UPLC/ELSD: RT = 4.09 min。MS (ES): C₅₈H₁₀₂N₄O₉ 之 *m/z* = 1001.35 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.21-5.46 (m, 2H), 4.26-4.79 (m, 4H), 4.30 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz), 3.71 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 3.01-3.52 (m, 6H), 2.22-2.43 (m, 2H), 0.93-2.14 (br. m, 71H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.86 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz), 0.64-0.75 (m, 3H)。

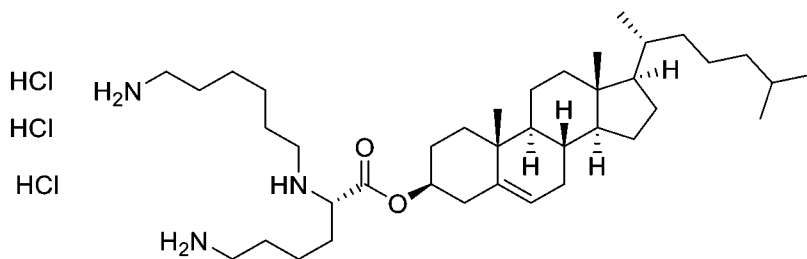
步驟 2: N-(L-離胺醯基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



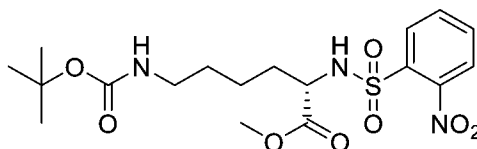
【0545】 向 N-(N2,N6-雙(第三丁氧基羰基)-L-離胺醯基)-N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)甘胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.303 g, 0.303 mmol)於 iPrOH (3.0 mL)中之攪拌溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.45 mL)。在 40°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h，再添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.10 mL)。在 22 h，將反應混合物冷卻至 rt，且然後添加 ACN (6 mL)。將懸浮液在冰浴中冷卻至 0°C，且然後藉由真空過濾收集固體，用 2:1 ACN/iPrOH 沖洗，以提供白色固體狀 N-(L-離胺醯基)-N-(8-胺基辛基)甘胺酸(3S,8S,9

S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.163 g, 0.173 mmol, 57.0%)。UPLC/ELSD : RT = 1.96 min。MS (ES) : $C_{43}H_{78}N_4O_3$ 之 $m/z = 350.43 [M + 2H]^{2+}$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 7.89-8.51 (m, 9H), 5.22-5.41 (m, 1H), 4.23-4.61 (m, 2H), 4.19 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 3.93 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.13-3.51 (m, 2H), 2.64-2.85 (m, 4H), 2.22-2.36 (m, 2H), 0.92-2.04 (br. m, 44H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.84 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.65 (s, 3H)。

BF. 化合物 SA131 : (6-氨基己基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



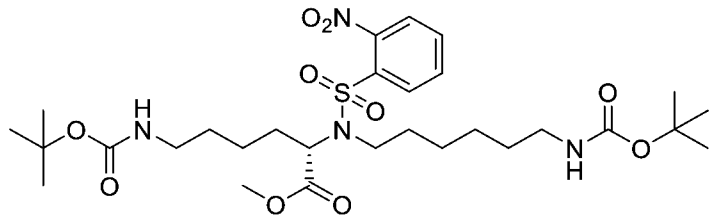
步驟 1 : N6-(第三丁氧基羰基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸甲酯



【0546】 將(2S)-2-氨基-6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己酸甲酯鹽酸鹽(1.000 g, 3.369 mmol)、DMAP (cat.)及三乙胺(1.40 mL, 9.96 mmol)於 DCM (15 mL)中之混合物冷卻至 0°C, 且然後逐滴添加 DCM (5 mL)中之 2-硝基苯磺醯氯(0.896 g, 4.04 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 1 h, 將反應混合物冷卻至 0°C, 且然後添加水(20 mL)。分離各層, 且用 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗滌有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 30%-70% EtOAc)純化粗材料, 以提供黏性黃色油狀 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸甲酯(1.44 g, 3.23 mmol, 95.9%)。UPLC/ELSD : RT = 0.78 min。MS (ES) :

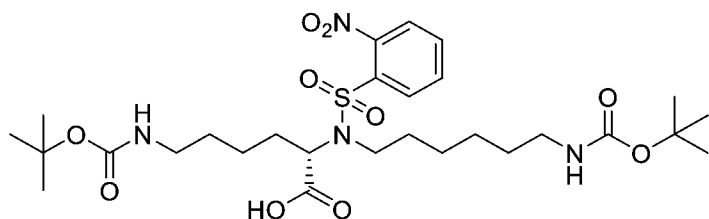
$C_{18}H_{27}N_3O_8S$ 之 $m/z = 390.30 [(M + H) - ((CH_3)_2C=CH_2)]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.02-8.10 (m, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 6.08 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.53 (br. s, 1H), 4.16 (td, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz), 3.47 (s, 3H), 3.09 (td, 2H, $J = 6.1, 6.1$ Hz), 1.33-1.94 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 2 : N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸甲酯



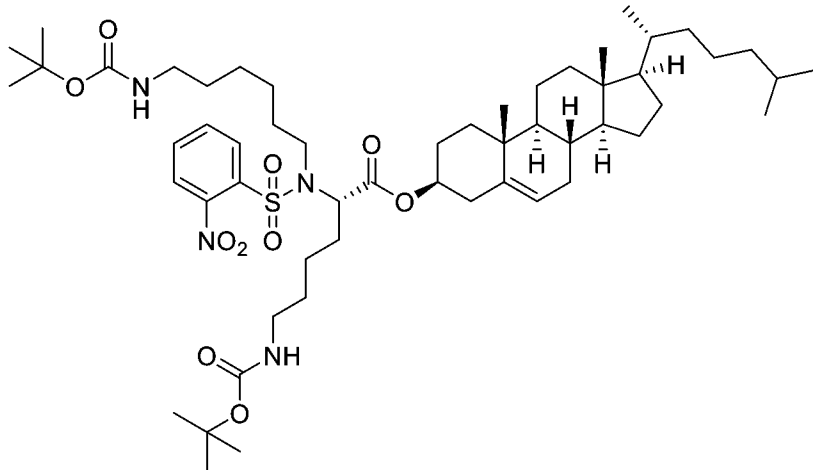
【0547】 將(2S)-6-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(2-硝基苯磺醯胺基)己酸甲酯(0.603 g, 1.35 mmol)、N-(6-溴己基)胺基甲酸第三丁基酯(0.504 g, 1.80 mmol)、碳酸鉀(0.480 g, 3.48 mmol)及碘化鉀(0.046 g, 0.28 mmol)合併於 DMF (9.0 mL) 中且在 80°C 下攪拌。藉由 LCMS 監測反應。在 18 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 過濾, 用 MTBE (100 mL) 稀釋, 用水(3×)及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-70% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸甲酯(0.693 g, 1.08 mmol, 79.4%)。UPLC/ELSD : RT = 1.53 min。MS (ES) : $C_{29}H_{48}N_4O_{10}S$ 之 $m/z = 489.29 [(M + H) - 2((CH_3)_2C=CH_2) - CO_2]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.99-8.09 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 4.42-4.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.31-3.45 (m, 1H), 2.99-3.21 (m, 5H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.20-1.89 (br. m, 13H), 1.44 (s, 18H)。

步驟 3 : N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸



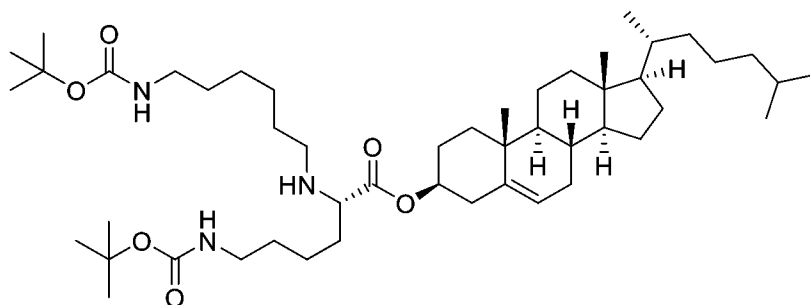
【0548】 向(2S)-6-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)己酸甲酯(0.690 g, 1.07 mmol)於 THF (7.0 mL)及 MeOH (1.4 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物水溶液(0.90 mL, 15 w/v%)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h, 將反應混合物濃縮以去除揮發性有機物, 且然後分配於水(50 mL)與 EtOAc (50 mL)之間。用 5% K₂CO₃ 水溶液及 0.1 N HCl 水溶液洗滌雙相混合物, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮以提供琥珀色油狀 (2S)-6-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)己酸(0.578 g, 0.916 mmol, 85.6%)。UPLC/ELSD: RT = 1.27 min。MS (ES): C₂₈H₄₆N₄O₁₀S 之 $m/z = 475.35 [(M + H) - 2((CH_3)_2C=CH_2) - CO_2]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.12 (m, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 1H), 4.48-4.79 (m, 3H), 2.94-3.42 (m, 6H), 1.92-2.18 (m, 1H), 1.20-1.83 (br. m, 13H), 1.44 (s, 18H)。

步驟 4: N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



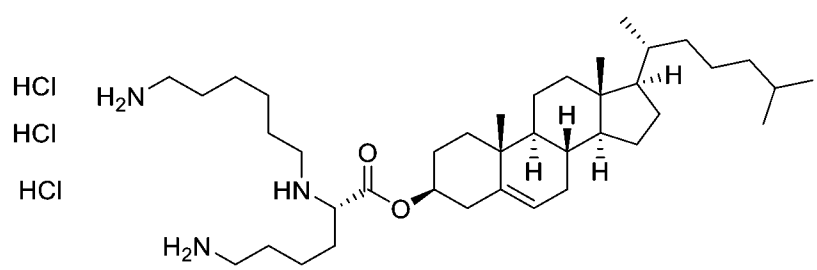
【0549】 將(2S)-6-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)己酸(0.560 g, 0.888 mmol)、膽固醇(0.378 g, 0.977 mmol)及 DMAP (cat.)於 DCM (8.5 mL)中之混合物冷卻至 0°C。然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.238 g, 1.24 mmol)。在攪拌的同時，將反應混合物緩慢升溫至 rt 且藉由 LCMS 監測。在 19 h，將反應混合物冷卻至 0°C，且然後添加 5% NaHCO₃ 水溶液(8.5 mL)。一旦反應混合物升溫至 rt，便立即分離各層。用 DCM (8 mL)萃取水層。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-40% EtOAc)純化粗材料，以提供白色泡沫狀 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.562 g, 0.562 mmol, 63.3%)。UPLC/ELSD: RT = 3.62 min。MS (ES): C₅₅H₉₀N₄O₁₀S 之 $m/z = 900.19 [(M + H) - ((CH_3)_2C=CH_2) - CO_2]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99-8.10 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.36-4.81 (m, 4H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.94-3.24 (m, 5H), 1.48 (br. m, 60H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.66 (s, 3H)。

步驟 5: N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-L-離胺酸(3S, 8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0550】 向 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-N2-((2-硝基苯基)磺醯基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.540 g, 0.540 mmol)及碳酸鉀(0.224 g, 1.621 mmol)於 DMF (6.5 mL)中之混合物中添加苯硫酚(0.10 mL, 0.980 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, LCMS 數據與反應完成一致。用 DCM (20 mL)稀釋反應混合物, 且然後經由 Celite®墊過濾。用 DCM 將濾液稀釋至 80 mL, 且然後用水(3×)及 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 40%-80% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.400 g, 0.491 mmol, 90.9%)。UPLC/ELSD: RT = 2.92 min。MS (ES): C₄₉H₈₇N₃O₆ 之 *m/z* = 815.18 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CCl₃) : δ 5.34-5.43 (m, 1H), 4.30-4.75 (m, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.47-2.71 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 2H), 0.93-2.13 (br. m, 58H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

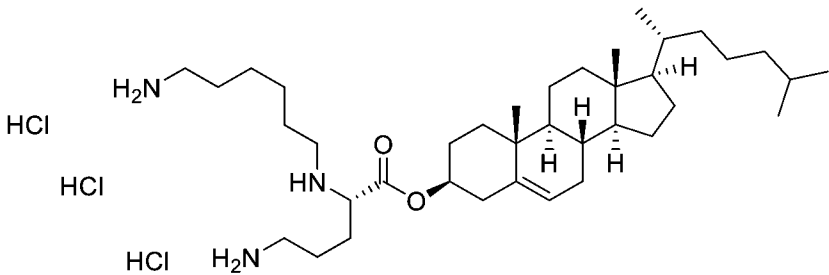
步驟 6 : (6-胺基己基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



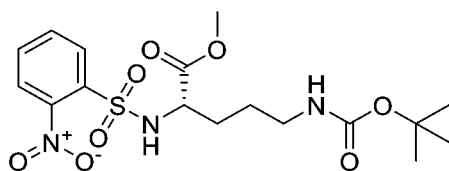
【0551】 向 N6-(第三丁氧基羰基)-N2-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-L-離

胺酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13- 二 甲 基 -17-((R)-6- 甲 基 庚 -2- 基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.379 g , 0.465 mmol)於 iPrOH (5.5 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.93 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h , 將反應混合物冷卻至 rt , 且然後添加 iPrOH (30 mL)。將懸浮液離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液 , 且然後將固體懸浮於 MTBE (35 mL)中。將懸浮液離心 (10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液 , 並將固體懸浮於庚烷中且然後濃縮 , 以提供白色固體狀(6-胺基己基)-L-離胺酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽 (0.133 g , 0.166 mmol , 35.7%)。UPLC/ELSD : RT = 1.85 min。MS (ES) : C₃₉H₇₁N₃O₂ 之 *m/z* = 328.58 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz , DMSO) : δ 9.85 (br. s , 1H) , 9.33 (br. s , 1H) , 7.71-8.43 (m , 6H) , 5.26-5.52 (m , 1H) , 4.50-4.76 (m , 1H) , 3.87-4.07 (m , 1H) , 2.67-3.06 (m , 6H) , 2.25-2.44 (m , 2H) , 0.92-2.11 (br. m , 40H) , 0.99 (s , 3H) , 0.89 (d , 3H , *J* = 6.3 Hz) , 0.84 (d , 6H , *J* = 6.5 Hz) , 0.65 (s , 3H)。

BG. 化合物 SA132 : (S)-5-胺基-2-((6-胺基己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S, 17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

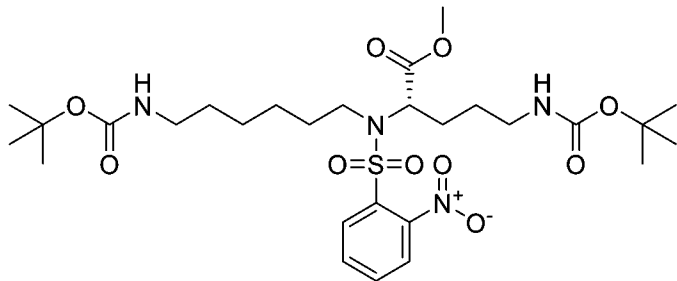


步驟 1 : (2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯



【0552】 將(S)-2-胺基-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸甲酯鹽酸鹽(1.000 g, 3.537 mmol)及三乙胺(1.50 mL, 10.7 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後逐滴添加 DCM (5.0 mL)中之 2-硝基苯磺醯氯(0.940 g, 4.24 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後添加水(20 mL)。分離各層, 且將有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌, 通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 30%-70% EtOAc)純化粗材料, 以提供黏性黃色油狀(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯(1.366 g, 3.166 mmol, 89.5%)。UPLC/ELSD: RT = 0.68 min。MS (ES): C₁₇H₂₅N₃O₈S 之 m/z = 376.23 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.10 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.55 (br. s, 1H), 4.18 (td, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.14 (dt, 2H, J = 6.0, 5.7 Hz), 1.82-1.97 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。

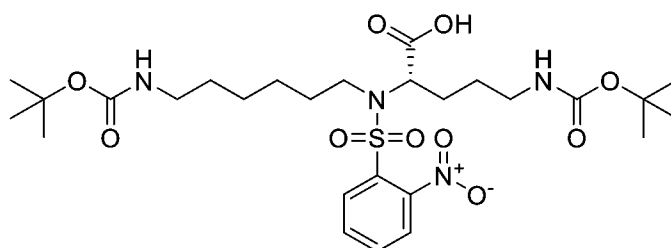
步驟 2: (2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯



【0553】 將(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯(0.600 g, 1.39 mmol)、N-(6-溴己基)胺基甲酸第三丁基酯(0.506 g, 1.81 mmol)、碳酸鉀(0.480 g, 3.48 mmol)及碘化鉀(0.046 g, 0.28 mmol)合併於 DMF (9.0 mL)

中。在 80°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 2.5 h，將反應混合物冷卻至 rt 且然後過濾，用 MTBE 沖洗。將濾液用 MTBE 稀釋至 80 mL，用水(3×)及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 30%-70% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯(0.720 g，1.141 mmol，82.1%)。UPLC/ELSD：RT = 1.41 min。MS (ES)：C₂₈H₄₆N₄O₁₀S 之 m/z = 475.47 [(M + H) - 2((CH₃)₂C=CH₂) - CO₂]⁺。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃)：δ 7.99-8.09 (m，1H)，7.64-7.73 (m，2H)，7.53-7.61 (m，1H)，4.42-4.76 (m，3H)，3.54 (s，3H)，3.32-3.45 (m，1H)，2.99-3.23 (m，5H)，1.99-2.16 (m，1H)，1.20-1.91 (br. m，11H)，1.44 (s，18H)。

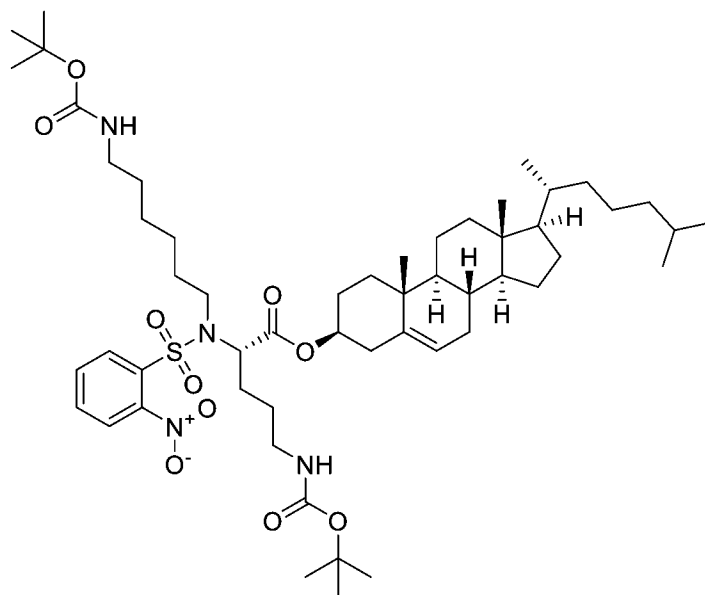
步驟 3：(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸



【0554】 向(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸甲酯(0.716 g，1.14 mmol)於 THF (7.7 mL)及 MeOH (1.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物水溶液(0.96 mL，15 w/v%)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 h，將反應混合物濃縮以去除揮發性有機物，吸收於水(50 mL)中，且用 EtOAc (3 × 25 mL)萃取。將合併之有機物用 5% K₂CO₃ 水溶液且然後用 5% 檸檬酸水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮以提供琥珀色油狀(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸(0.619 g，1.00 mmol，88.4%)。UPLC/ELSD：RT = 1.22 min。MS (ES)：C₂₇H₄₄N₄O₁₀S 之 m/z = 461.4 [(M + H) - 2((CH₃)₂C=CH₂) -

CO₂]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.02-8.11 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 4.47-4.84 (m, 3H), 2.98-3.44 (m, 6H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.20-1.83 (br. m, 11H), 1.44 (s, 18H)。

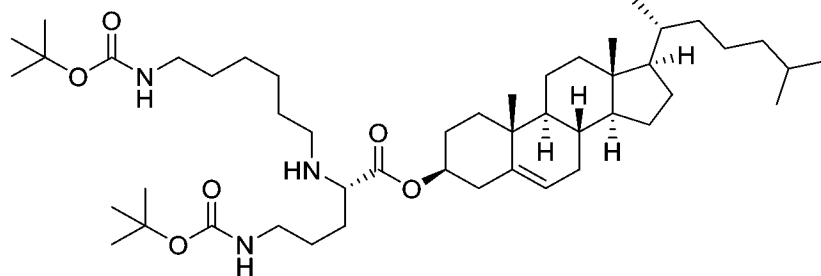
步驟 4 : (S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-2-硝基苯基)磺醯胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0555】 將(2S)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-(N-{6-[(第三丁氧基羰基)胺基]己基}-2-硝基苯磺醯胺基)戊酸(0.520 g, 0.843 mmol)、膽固醇(0.359 g, 0.927 mmol)及 DMAP (cat.)於 DCM (8.0 mL)中之混合物冷卻至 0°C。然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.226 g, 1.18 mmol)。在攪拌的同時，將反應混合物緩慢升溫至 rt 且藉由 LCMS 監測。在 22 h，將反應混合物冷卻至 0°C，且然後添加 DMAP (cat.)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(105 mg)。在 rt 下攪拌反應混合物。在 26 h，將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C，且然後添加水(8 mL)。將雙相混合物升溫至 rt 且然後分離。將有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-40% EtOAc)純化粗材料，以提供琥珀色泡沫狀(S)-5-((第三丁氧基羰基)胺

基)-2-((N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-2-硝基苯基)磺醯胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.299 g, 0.303 mmol, 36.0%)。UPLC/ELSD: RT = 3.59 min。MS (ES): C₅₄H₈₈N₄O₁₀S 之 m/z = 829.74 [(M + H) - 2((CH₃)₂C=CH₂) - CO₂]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00-8.09 (m, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 5.23-5.35 (m, 1H), 4.35-4.84 (m, 4H), 3.33-3.53 (m, 1H), 2.93-3.27 (m, 5H), 0.94-2.17 (br. m, 58H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.66 (s, 3H)。

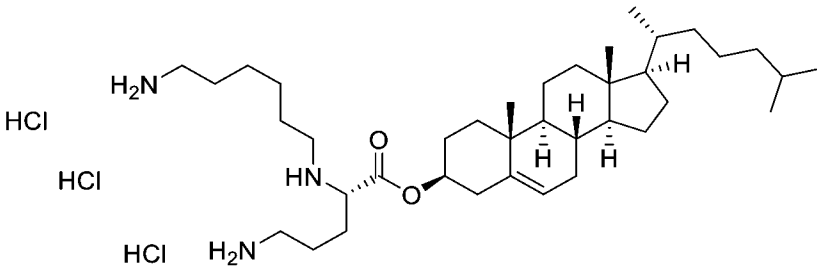
步驟 5: (S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0556】 向(S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((N-(6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)-2-硝基苯基)磺醯胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.284 g, 0.288 mmol)及碳酸鉀(0.119 g, 0.865 mmol)於 DMF (5.0 mL)中之混合物中添加苯硫酚(0.05 mL, 0.49 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 3 h, 添加 DCM (10 mL), 且經由 Celite® 墊過濾反應混合物。將濾液用 DCM 稀釋至 80 mL 且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌一次, 且用水洗滌三次。使有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 40%

-80% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清黏性油狀(S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.203 g, 0.254 mmol, 88.0%)。UPLC/ELSD: RT = 2.92 min。MS (ES): C₄₈H₈₅N₃O₆之 m/z = 801.37 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.34-5.42 (m, 1H), 5.03-5.13 (m, 1H), 4.45-4.81 (m, 2H), 3.50-3.81 (m, 1H), 2.82-3.32 (m, 6H), 2.22-2.48 (m, 2H), 0.94-2.19 (br. m, 56H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

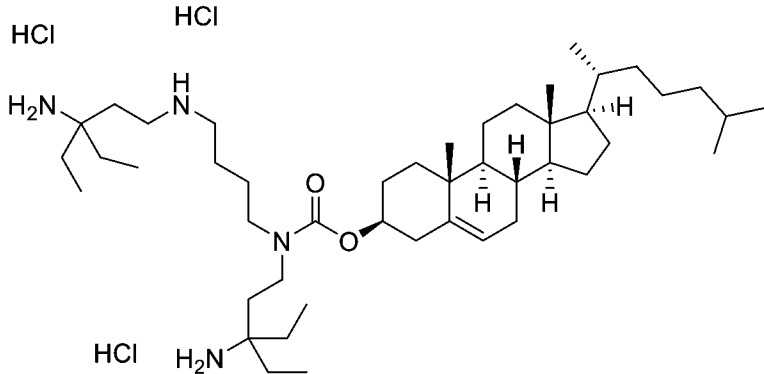
步驟 6 : (S)-5-胺基-2-((6-胺基己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



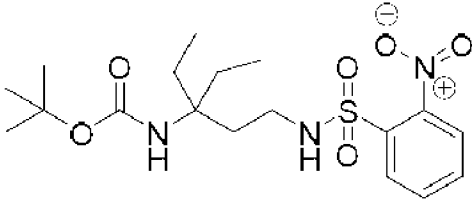
【0557】 向(S)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((6-((第三丁氧基羰基)胺基)己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.197 g, 0.246 mmol)於 iPrOH (3.0 mL)中之溶液中添加 iPrOH 中之 5-6 N HCl (0.49 mL)。在 40°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 且然後添加 ACN (9 mL)。過濾懸浮液, 但使粒子通過釉料。濃縮懸浮液, 且將殘餘物懸浮於 MTBE (30 mL)中。將懸浮液離心(10,000 × g 保持 30 min), 且然後傾析掉上清液。將固體懸浮於庚烷中, 且然後濃縮以提供白色固體狀(S)-5-胺基

-2-((6-胺基己基)胺基)戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.147 g , 0.170 mmol , 69.0%) 。 UPLC/ELSD : RT = 1.86 min 。 MS (ES) : $C_{38}H_{69}N_3O_2$ 之 $m/z = 321.42 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$ 。 1H NMR (300 MHz , DMSO) : δ 9.75 (br. s , 1H) , 9.40 (br. s , 1H) , 7.61-8.32 (m , 6H) , 5.31-5.48 (m , 1H) , 4.53-4.72 (m , 1H) , 3.92-4.16 (m , 1H) , 2.66-3.05 (m , 6H) , 2.24-2.45 (m , 2H) , 0.92-2.13 (br. m , 38H) , 1.00 (s , 3H) , 0.90 (d , 3H , $J = 6.3$ Hz) , 0.84 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) , 0.84 (d , 3H , $J = 6.6$ Hz) , 0.66 (s , 3H) 。

BH. 化合物 SA133 : (3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



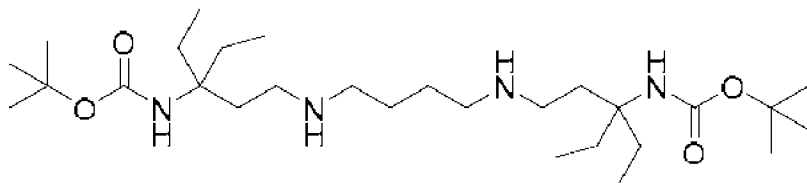
步驟 1 : (3-乙基-1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0558】 向 N-(1-胺基-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.50 g , 10.31 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (50 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.87 mL , 20.62 mmol) 。 將溶液冷卻至 0°C 且然後在 30 分鐘內逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(2.51 g , 11.34 mmol)於 50 mL 無水 DCM 中之溶液。使反應在 0°C 下進行 1 小時且然後在

室溫下再進行 3 小時。然後用 10 mL DCM 再稀釋混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×100 mL)、水(1×100 mL)、10%檸檬酸水溶液(1×100 mL)、水(1×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得白色固體狀(3-乙基-1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.48 g, 10.31 mmol, 定量)。UPLC/ELSD: RT = 1.27 min。MS (ES): C₁₈H₂₉N₃O₆S 之 *m/z* (MH⁺) 415.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.12 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 5.41 (br. s, 1H), 4.19 (br. s, 1H), 3.14 (m, 2H), 1.92 (t, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.78 (t, 6H)。

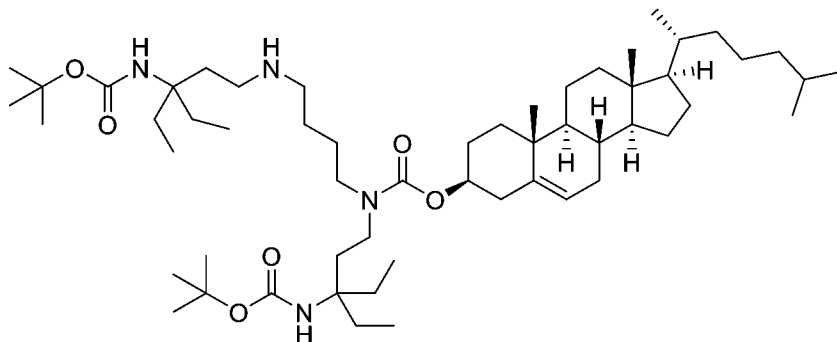
步驟 2 : ((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(3-乙基戊烷-1,3-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0559】 向(3-乙基-1-((2-硝基苯基)磺醯胺基)戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(4.48 g, 10.78 mmol)於氮下攪拌之無水 DMF (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.33 g, 31.32 mmol)及 1,4-二碘丁烷(0.68 mL, 5.13 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上，添加苄基溴(0.51 mL, 4.26 mmol)且使反應在室溫下進行 8 h。然後，添加苯硫酚(2.02 mL, 19.77 mmol)、碳酸鉀(2.13 g, 15.40 mmol)及額外 20 mL 無水 DMF，且使反應再進行過夜。第二天早上，經由多輪離心並用 DMF 沖洗自上清液去除鹽。將合併之上清液在真空中濃縮成油狀物，將其吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物再吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(3-乙基戊烷-1,3-二基))二胺

基甲酸二-第三丁基酯(2.14 g, 4.17 mmol, 81.1%)。UPLC/ELSD : RT = 2.52 min。MS (ES) : C₂₈H₅₈N₄O₄ 之 m/z (MH⁺) 515.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.20 (m, 2H), 2.45 (br. m, 8H), 1.48 (m, 13H), 1.35 (s, 4H), 1.23 (s, 19H), 0.62 (t, 12H)。

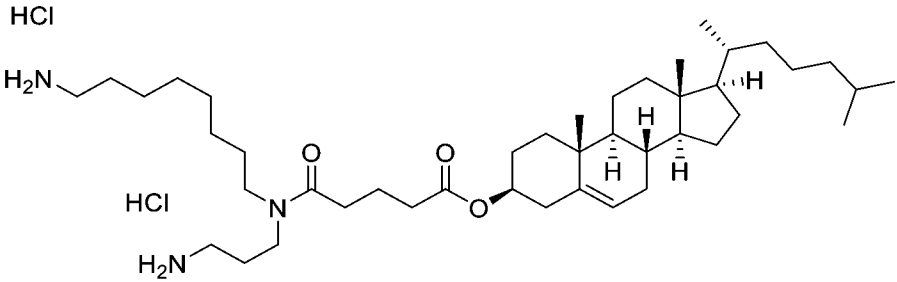
步驟 3 : (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



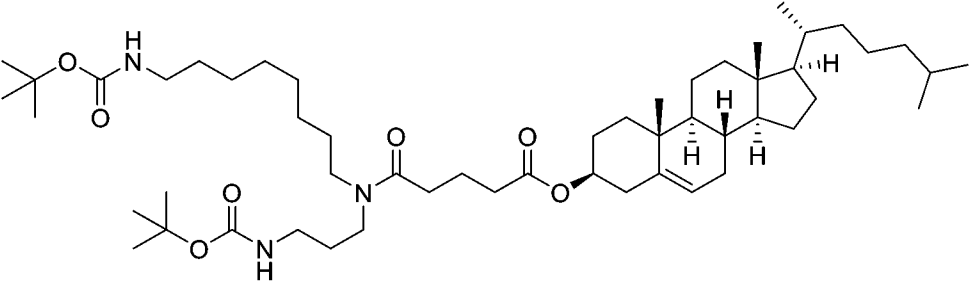
【0560】 向((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(3-乙基戊烷-1,3-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.50 g, 0.97 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.41 mL, 2.91 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.54 g, 0.97 mmol)，且將溶液加熱至 90°C並進行過夜。第二天早上，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在 DCM 中用 0-30% (50:45:5 DCM/MeOH/濃氫氧化銨水溶液)梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得無色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)(4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,1

酸鹽(0.34 g , 0.40 mmol , 68.1%)。UPLC/ELSD : RT = 2.08 min。MS (ES) : $C_{46}H_{89}Cl_3N_4O_2$ 之 m/z (MH^+) 728.2。 1H NMR (300 MHz , MeOD) δ : ppm 5.45 (m , 1H) , 4.48 (br. m , 1H) , 3.94 (m , 1H) , 3.37 (br. m , 3H) , 3.14 (m , 4H) , 2.40 (m , 2H) , 2.11 (m , 3H) , 1.93 (br. m , 6H) , 1.74 (br. m , 13H) , 1.55 (m , 12H) , 1.18 (d , 14H , $J = 6$ Hz) , 1.04 (br. m , 17H) , 0.98 (d , 4H , $J = 6$ Hz) , 0.91 (d , 6H , $J = 6$ Hz) , 0.74 (s , 3H)。

BI. 化合物 SA134 : 5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



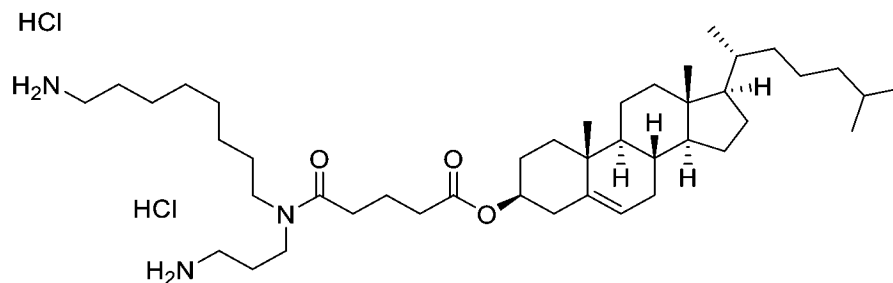
步驟 1 : 5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0562】 向 5-{[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-2-基]-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.24 g , 0.48 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加 N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.19 g , 0.48 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.12 g , 0.95 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基

胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.18 g, 0.95 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液且進行過夜。然後用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.32 g, 0.37 mmol, 77.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.52 min。MS (ES): C₅₃H₉₃N₃O₇之 *m/z* (MH⁺) 885.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.17 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.43 (br. m, 1H), 4.29 (br. m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 2H) 2.73 (m, 4H), 2.04 (br. m, 6H), 1.62 (br. m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.20 (br. m, 12H), 1.10 (s, 19H), 0.97 (br. m, 13H), 0.81 (br. m, 7H), 0.68 (s, 6H), 0.60 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.54 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.35 (s, 3H)。

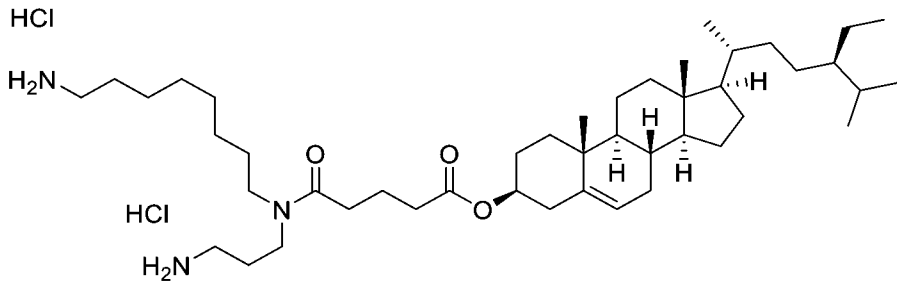
步驟 2: 5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



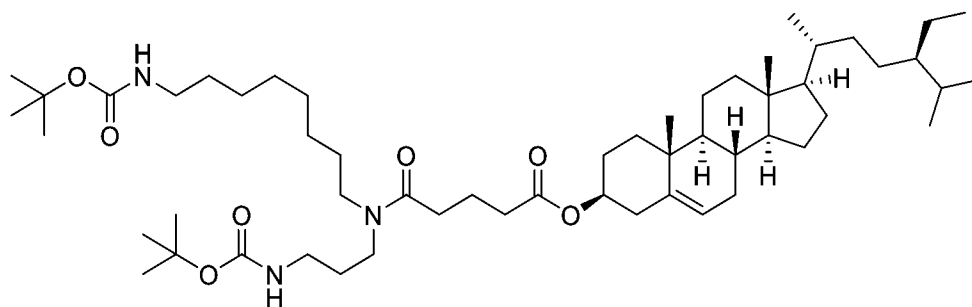
【0563】 向 5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.32 g,

0.37 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中，0.73 mL，3.66 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.16 g，0.19 mmol，53.1%)。UPLC/ELSD：RT = 1.99 min。MS (ES)：C₄₃H₇₉Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 684.9。 ¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ：ppm 5.42 (m，1H)，4.55 (br. m，1H)，3.48 (t，2H)，3.36 (m，2H)，2.94 (m，4H)，2.49 (t，2H)，2.40 (m，4H)，1.92 (br. m，9H)，1.63 (br. m，11H)，1.41 (br. m，12H)，1.16 (m，8H)，1.07 (s，5H)，0.97 (d，4H，*J* = 6 Hz)，0.90 (d，6H，*J* = 6 Hz)，0.75 (s，3H)。

BJ. 化合物 SA135：5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



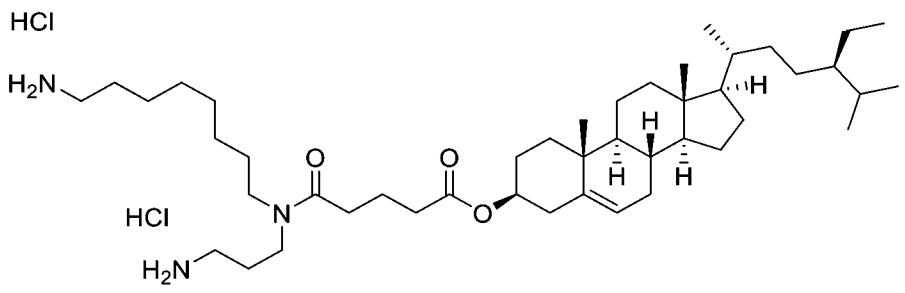
步驟 1：5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0564】 向 5-{[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.24 g, 0.45 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加 N-[3-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]辛基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.18 g, 0.45 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.11 g, 0.90 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.17 g, 0.90 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液且進行過夜。然後用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.27 g, 0.30 mmol, 67.0%)。UPLC/ELSD：RT：3.60 min。MS (ES)：C₅₅H₉₇N₃O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 913.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ：ppm 5.03 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.25 (br. m, 1H), 3.06 (br. m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 2H) 2.74 (m, 4H), 2.04 (br. m, 6H), 1.62 (br. m, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.32 (br. m, 11H), 1.10 (s, 19H), 0.97 (br. m, 12H), 0.79 (br. m, 7H), 0.68 (s, 5H), 0.60 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.51 (q, 9H), 0.35 (s, 4H)。

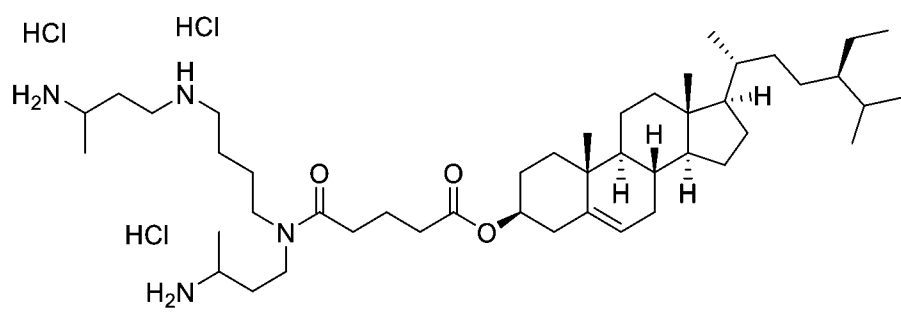
步驟 2：5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,1

7R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

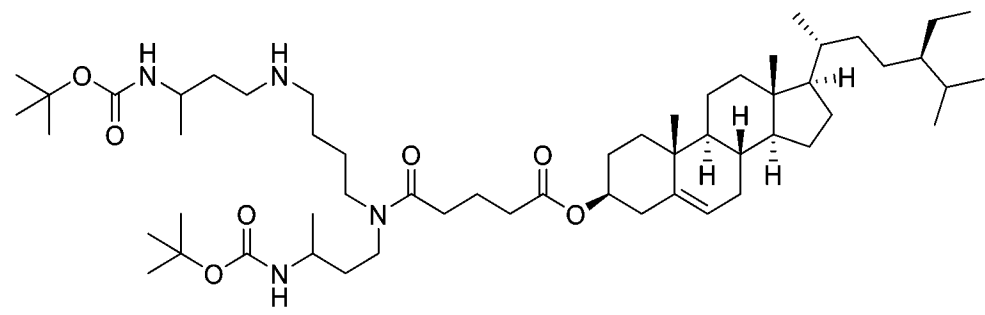


【0565】 向 5-((8-((第三丁氧基羰基)胺基)辛基)(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.27 g, 0.30 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.59 mL, 2.96 mmol)。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 5-((8-胺基辛基)(3-胺基丙基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.12 g, 0.12 mmol, 44.6%)。UPLC/ELSD: RT = 2.23 min。MS (ES): C₄₅H₈₃Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 712.8。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.40 (m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.49 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.91 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 11H), 1.41 (br. m, 15H), 1.18 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 1.07 (s, 6H), 0.99 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

BK. 化合物 SA136: 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



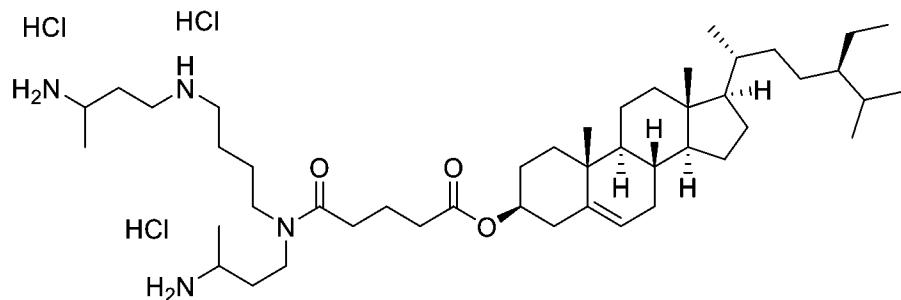
步驟 1：14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0566】 向 5-{[(1*R*,3*aS*,3*bS*,7*S*,9*aR*,9*bS*,11*aR*)-1-[(2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基]-9*a*,11*a*-二甲基-1*H*,2*H*,3*H*,3*aH*,3*bH*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,9*bH*,10*H*,11*H*-環戊[*a*]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.33 g, 0.61 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁基]胺基}丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.79 g, 1.83 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.15 g, 1.22 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.24 g, 1.22 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液且進行過夜。然後用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲

基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.12 g , 0.12 mmol , 20.2%)。UPLC/ELSD : RT : 2.81 min。MS (ES) : $C_{56}H_{100}N_4O_7$ 之 m/z (MH^+) 942.4。 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) δ : ppm 5.33 (m , 1H) , 4.85 (m , 3H) , 3.70 (br. m , 1H) , 3.23 (br. m , 5H) , 2.56 (br. m , 4H) , 2.32 (m , 7H) 1.91 (m , 8H) , 1.56 (br. m , 12H) , 1.40 (s , 21H) , 1.21 (m , 6H) , 1.12 (m , 11H) , 0.98 (s , 5H) , 0.90 (d , 5H , $J = 6$ Hz) , 0.79 (q , 9H) , 0.65 (s , 3H)。

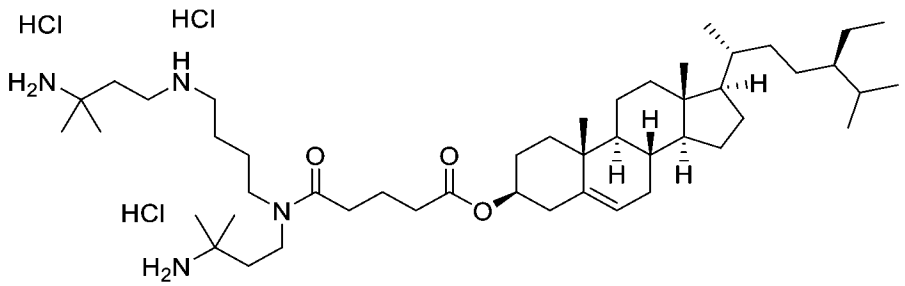
步驟 2 : 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



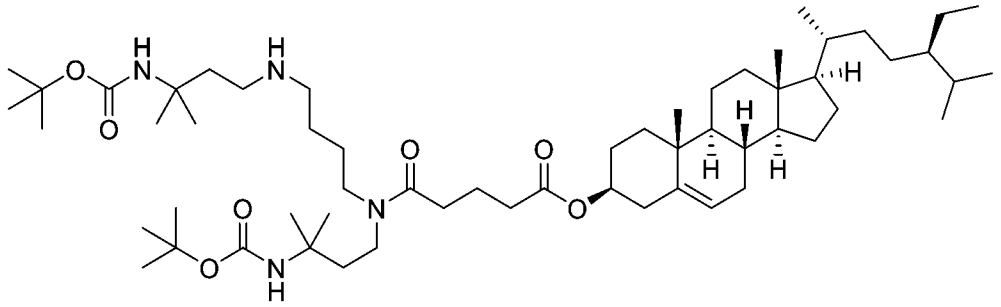
【0567】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.12 g , 0.12 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中 , 0.25 mL , 1.23 mmol) 。將溶液加熱至 40°C且進行過夜。第二天早上，將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中，對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體，用乙腈重複洗滌，且在真空中乾燥，以獲得白色固體狀 5-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.05 g , 0.05 mmol , 42.5%)。UPLC/ELSD : RT = 1.90 min。

MS (ES) : C₄₆H₈₇Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 742.0 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ : ppm
5.42 (m , 1H) , 4.57 (br. m , 1H) , 3.67 (m , 1H) , 3.48 (m , 5H) , 3.18 (m , 5H) ,
2.42 (m , 6H) , 1.92 (br. m , 22H) , 1.39 (m , 10H) , 1.20 (m , 8H) , 1.07 (s , 5H) ,
0.98 (d , 5H , *J* = 6 Hz) , 0.87 (q , 9H) , 0.75 (s , 3H) 。

BL. 化合物 SA137 : 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



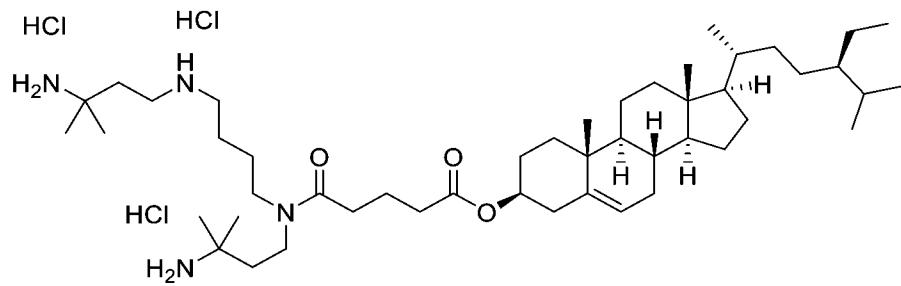
步驟 1 : 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0568】 向 5-{[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.31 g , 0.58 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基}胺基)丁基]胺

基]-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.80 g, 1.75 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.14 g, 1.17 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.23 g, 1.17 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液且進行過夜。然後用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.20 g, 0.20 mmol, 35.0%)。UPLC/ELSD: RT: 2.86 min。MS (ES): C₅₈H₁₀₄N₄O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 970.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.54 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.91 (br. m, 4H), 2.35 (br. m, 4H), 2.03 (br. m, 6H), 1.61 (m, 8H) 1.35 (m, 10H), 1.10 (s, 19H), 0.94 (m, 15H), 0.83 (m, 6H), 0.68 (s, 6H), 0.60 (m, 5H), 0.49 (q, 9H), 0.35 (s, 3H)。

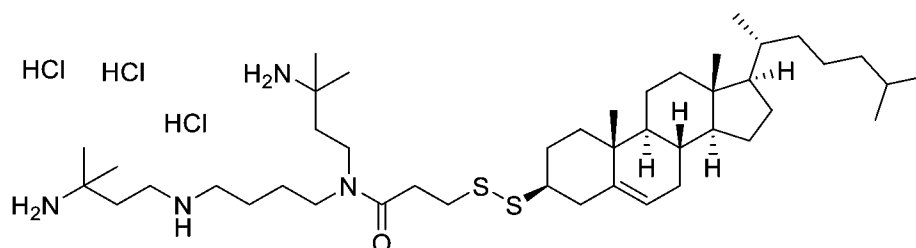
步驟 2 : 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



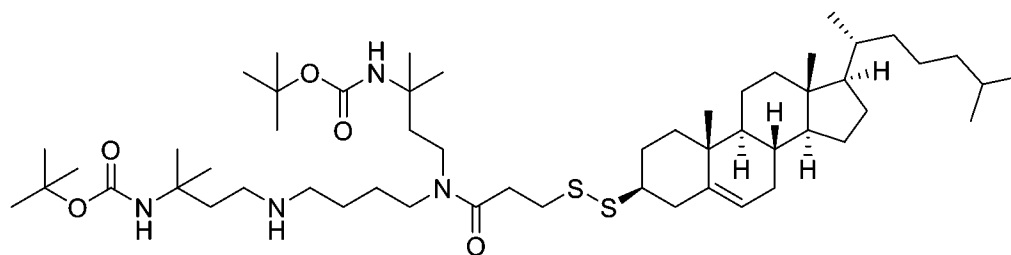
【0569】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四

氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.20 g, 0.20 mmol)於氮下攪拌之異丙醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5 N 於異丙醇中, 0.41 mL, 2.04 mmol)。將溶液加熱至 40°C 且進行過夜。第二天早上, 將混合物冷卻至室溫且將無水乙腈(20 mL)添加至混合物中, 對該混合物進行音波處理並再攪拌 1 小時。然後自溶液過濾出白色固體, 用乙腈重複洗滌, 且在真空中乾燥, 以獲得白色固體狀 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.11 g, 0.11 mmol, 54.0%)。UPLC /ELSD: RT = 1.94 min。MS (ES): C₄₈H₉₁Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 770.0。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.41 (m, 6H), 1.89 (br. m, 22H), 1.43 (m, 14H), 1.27 (m, 7H), 1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

BM. 化合物 SA138: N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽

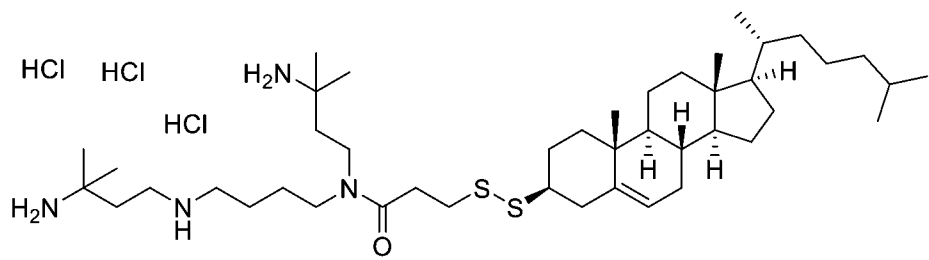


步驟 1: (9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6,6,17-五甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯



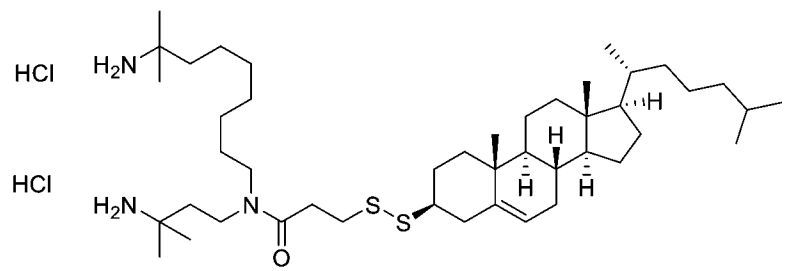
【0570】 將 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.250 g, 0.493 mmol)、N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基}胺基)丁基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.452 g, 0.986 mmol)及三乙胺 (0.20 mL, 1.4 mmol)於 DCM (2.5 mL)中之溶液在冰浴中冷卻至 0°C, 且然後逐滴添加丙烷膦酸酐(50 wt%於 DCM 中) (0.62 g, 0.97 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 1.5 h, 將反應混合物在冰浴中冷卻至 0°C, 且添加 5% NaHCO₃ 水溶液(10 mL)。然後將反應混合物在 rt 下攪拌 10 min。此後, 用 DCM (3 × 15 mL)萃取混合物。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-12% (MeOH 中之 5%濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料, 以提供透明凝膠狀(9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6,6,17-五甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.269 g, 0.284 mmol, 57.6%)。UPLC/ELSD: RT = 2.90 min。MS (ES): C₅₄H₉₈N₄O₅S₂之 *m/z* = 948.55 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.32-5.39 (m, 1H), 3.18-3.58 (m, 6H), 2.43-3.03 (m, 9H), 2.26-2.40 (m, 2H), 0.91-2.18 (br. m, 64H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.67 (s, 3H)。

步驟 2: N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽

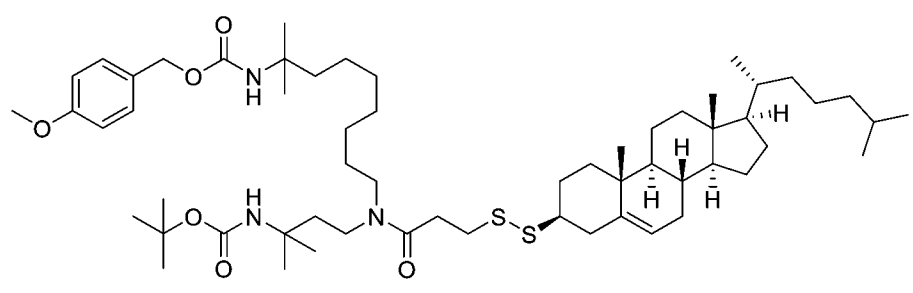


【0571】 向(9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6,6,17-五甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.266 g , 0.281 mmol)於螺帽瓶中之 DCM (2.6 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.49 mL)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 2 h，將反應混合物用 MTBE 稀釋至 30 mL，且然後離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液。將固體懸浮於 MTBE 中且然後濃縮，以提供白色固體狀 N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽(0.203 g , 0.225 mmol , 80.3%)。UPLC/ELSD : RT = 1.96 min。MS (ES) : C₄₄H₈₂N₄OS₂之 m/z = 264.75 [(M + 3H) + CH₃CN]³⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CD₃OD) : δ 5.35-5.42 (m , 1H) , 3.37-3.59 (m , 4H) , 3.05-3.25 (m , 4H) , 2.92-3.03 (m , 2H) , 2.76-2.89 (m , 2H) , 2.57-2.74 (m , 1H) , 2.25-2.42 (m , 2H) , 0.96-2.18 (br. m , 46H) , 1.03 (s , 3H) , 0.95 (d , 3H , J = 6.5 Hz) , 0.88 (d , 6H , J = 6.6 Hz) , 0.72 (s , 3H)。

BN. 化合物 SA139 : N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



步驟 1 : (9-(N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸 4-甲氧基苄基酯

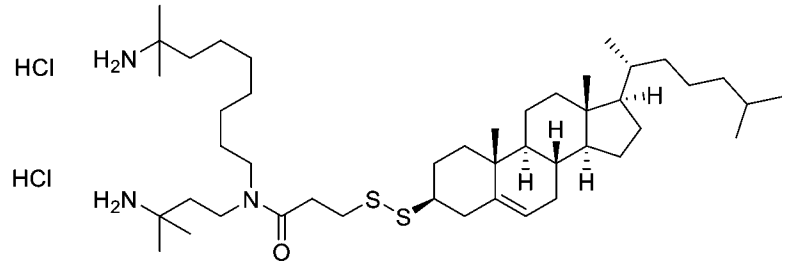


【0572】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.100 g , 0.197 mmol) 、 N-(4-{[8-({[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.103 g , 0.197 mmol)及三乙胺 (0.09 mL , 0.6 mmol)於冷卻至 0°C 之 DCM (1.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt% 丙烷膦酸酐(0.20 mL , 0.39 mmol) 。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時，用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物，且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水層。使合併之有機層通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 (9-(N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸 4-甲氧基苄基酯(0.146 g , 0.144 mmol , 73.2%)。

UPLC/ELSD : RT = 3.80 min 。 MS (ES) : C₅₉H₉₉N₃O₆S₂ 之 m/z = 1012.83 (M + H)⁺ 。

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 7.32 - 7.26 (m , 2H) , 6.93 - 6.84 (m , 2H) , 5.40 - 5.31 (m , 1H) , 4.97 (s , 2H) , 4.73 - 4.34 (m , 2H) , 3.80 (s , 3H) , 3.37 - 3.17 (m , 4H) , 3.03 - 2.88 (m , 2H) , 2.76 - 2.56 (m , 3H) , 2.42 - 2.25 (m , 2H) , 2.12 - 0.94 (m , 61H) , 0.99 (s , 3H) , 0.91 (d , J = 6.4 Hz , 3H) , 0.86 (d , J = 6.6 Hz , 6H) , 0.67 (s , 3H) 。

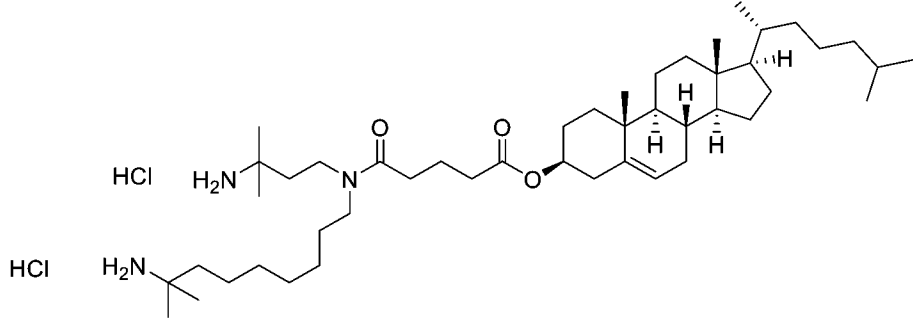
步驟 2 : N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



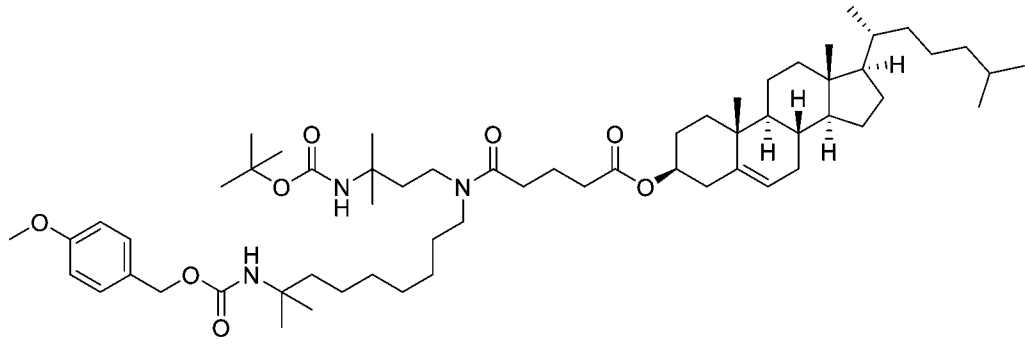
【0573】 向(9-(N-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸 4-甲氧基苄基酯(0.143 g , 0.142 mmol)於冷卻至 0°C之 DCM (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.25 mL)。在攪拌的同時將反應混合物緩慢升溫至室溫且藉由 LCMS 監測。在 22 小時，添加二噁烷中之 4 N HCl (0.10 mL)。在 27 小時，添加 MTBE (20 mL)，且將反應混合物在 4°C下保持過夜。將懸浮液離心(在 4°C下 10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液，將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.0

67 g , 0.078 mmol , 55.0%) 。 UPLC/ELSD : RT = 2.33 min 。 MS (ES) : C₄₅H₈₃N₃O₂ 之 m/z = 374.56 (M + 2H)²⁺ 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.45 - 5.33 (m , 1 H) , 3.53 - 3.34 (m , 4H) , 3.01 - 2.89 (m , 2H) , 2.85 - 2.75 (m , 2H) , 2.74 - 2.57 (m , 1H) , 2.40 - 2.27 (m , 2H) , 2.14 - 1.77 (m , 7H) , 1.73 - 0.97 (m , 33H) , 1.37 (s , 6H) , 1.33 (s , 6H) , 1.03 (s , 3H) , 0.95 (d , J = 6.5 Hz , 3H) , 0.89 (d , J = 6.6 Hz , 3H) , 0.88 (d , J = 6.7 Hz , 3H) , 0.73 (s , 3H) 。

BO. 化合物 SA141 : 5-(((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



步驟 1 : 5-(((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0574】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基

戊酸(0.100 g , 0.200 mmol)、N-(4-[8-({[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.104 g, 0.200 mmol)及 DMAP (0.049 g , 0.40 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.077 g , 0.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 15 小時，用 DCM (15 mL)稀釋反應混合物且用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.158 g , 0.157 mmol , 78.8%)。UPLC/ELSD : RT = 3.68 min。MS (ES) : C₆₁H₁₀₁N₃O₈之 m/z = 1005.92 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 7.32 - 7.26 (m , 2H) , 6.92 - 6.84 (m , 2H) , 5.41 - 5.30 (m , 1H) , 4.97 (s , 2H) , 4.76 - 4.34 (m , 3H) , 3.80 (s , 3H) , 3.37 - 3.13 (m , 4H) , 2.41 - 2.24 (m , 6H) , 2.08 - 0.94 (m , 63H) , 1.01 (s , 3H) , 0.91 (d , *J* = 6.4 Hz , 3H) , 0.86 (d , *J* = 6.6 Hz , 3H) , 0.86 (d , *J* = 6.6 Hz , 3H) , 0.67 (s , 3H)。

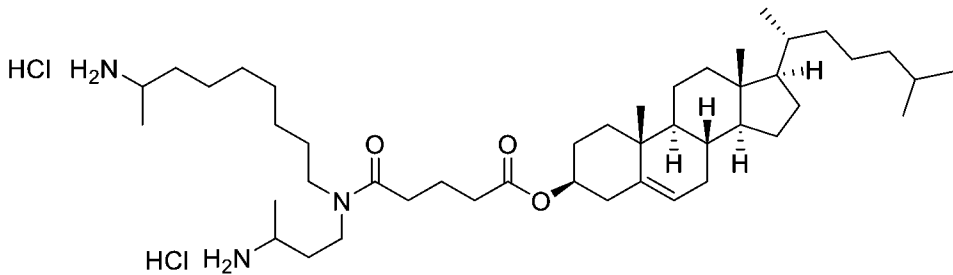
步驟 2 : 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



【0575】 向 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧

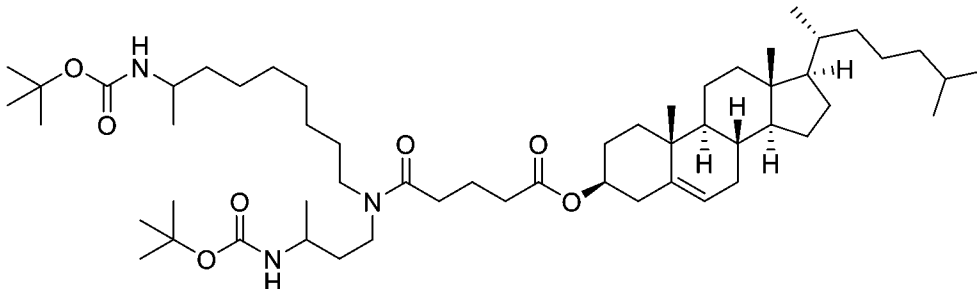
基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.143 g, 0.143 mmol)於 DCM (2.2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.25 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 小時，添加二噁烷中之 4 N HCl (0.10 mL)。在 22 小時，添加 MTBE (15 mL)，且將反應混合物在 4°C 下保持過夜。將懸浮液離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液。將固體懸浮於 MTBE 中並濃縮，以提供白色固體狀 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.082 g, 0.098 mmol, 68.7%)。UPLC/ELSD：RT = 2.24 min。MS (ES)：C₄₇H₈₅N₃O₃ 之 m/z = 371.23 (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 - 5.35 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 4H), 2.49 - 2.27 (m, 6H), 2.11 - 1.78 (m, 9H), 1.71 - 0.98 (m, 33H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

BP. 化合物 SA142：5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



步驟 1：5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-

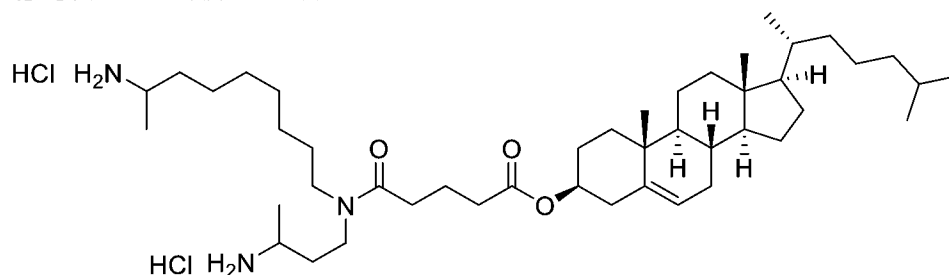
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0576】 向 5-{[(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-9a,11a-二甲基-1-[(2R)-6-甲基庚-2-基]-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基]氧基}-5-側氧基戊酸(0.09 g, 0.18 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.08 g, 0.18 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.04 g, 0.35 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.35 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.13 g, 0.15 mmol, 82.9%)。UPLC/ELSD：RT：3.53 min。MS (ES)：C₅₅H₉₇N₃O₇之 *m/z* (MH⁺) 913.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (b r. m, 1H), 4.59 (br. m, 2H), 4.38 (br. s, 1H), 3.59 (br. m, 2H), 3.22 (br. m, 4 H), 2.32 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.81 (m, 3H), 1.50 (br. m, 10H), 1.42 (s, 1 8H), 1.27 (s, 14H), 1.09 (m, 12H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.83 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.66 (s, 3H)。

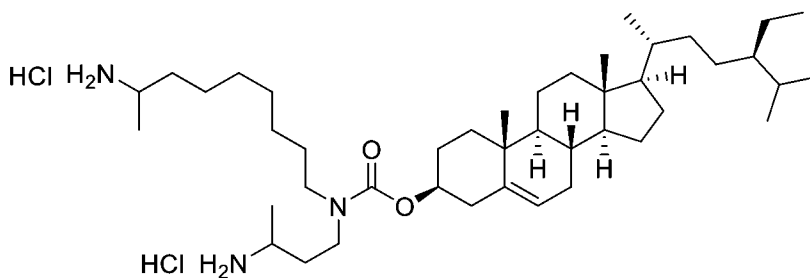
步驟 2：5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,1

7R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四
 氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

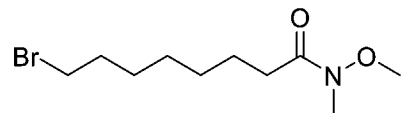


【0577】 向 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.13 g , 0.15 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 N 於二噁烷中, 0.36 mL , 1.45 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上,將己烷(25 mL)添加至混合物中,將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘,丟棄上清液,且在真空中乾燥白色沈澱物,以獲得白色固體狀 5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.10 g , 0.12 mmol , 80.4%)。UPLC/ELSD : RT = 1.77 min。MS (ES) : C₄₅H₈₃Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 713.3。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 8.49 (br. m , 2H) , 8.29 (br. m , 3H) , 5.39 (s , 1H) , 4.63 (br. m , 1H) , 3.45 (br. m , 5H) , 2.61 (br. m , 2H) , 2.43 (br. m , 2H) , 2.31 (d , 2H , *J* = 9 Hz) , 2.01 (br. m , 6H) , 1.86 (br. m , 5H) , 1.45 (br. m , 29H) , 1.14 (br. m , 8H) , 1.04 (s , 6H) , 0.94 (d , 4H , *J* = 6 Hz) , 0.90 (d , 7H , *J* = 6 Hz) , 0.70 (s , 3H)。

BQ. 化合物 SA144 : (3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

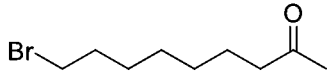


步驟 1：8-溴-N-甲氧基-N-甲基辛醯胺



【0578】 向 8-溴辛酸(5.00 g，22.41 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (50 mL)中之溶液中逐滴添加草醯氯溶液(16.81 mL，33.62 mmol，2M 於 DCM 中)。添加初始 3 mL 草醯氯後，添加催化二甲基甲醯胺(0.17 mL，2.24 mmol)，藉由鼓泡可見開始形成氣體。然後逐滴添加剩餘草醯氯溶液。使反應在室溫下進行 3 h，且然後將溶液在真空中濃縮成黃色油狀物。將殘餘物吸收於 30 mL DCM 中且逐滴添加至 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(2.69g，27.57 mmol)於氮下攪拌之 80 mL DCM 中之溶液中。在添加期間隨著形成 HCl 氣體排放出溶液。將渾濁黃色反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後，用 DCM 進一步稀釋混合物，用水(1×30 mL)、1M HCl (1×30 mL)、1M NaOH (1×30 mL)及鹽水(1×30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮以獲得澄清黃色液體狀 8-溴-N-甲氧基-N-甲基辛醯胺，其未經進一步純化即使用(5.87 g，22.04 mmol，98.4%)。UPLC/ELSD：RT = 0.67 min。MS (ES)：C₁₀H₂₀BrNO₂ 之 *m/z* (MH⁺) 267.1。 ¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ：ppm 3.61 (s，3H)，3.33 (t，2H)，3.10 (s，3H)，2.34 (t，2H)，1.78 (qu，2H)，1.56 (qu，2H)，1.29 (br. m，7H)。

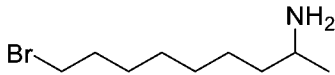
步驟 2：9-溴壬-2-酮



【0579】 將 8-溴-N-甲氧基-N-甲基辛醯胺(5.87 g，22.04 mmol)於無水 THF (100 mL)中之溶液在氮下攪拌且冷卻至 0°C。然後，將甲基溴化鎂溶液(11.02 ml，33.06

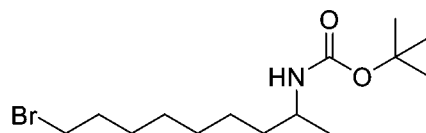
mmol, 3M 於二乙醚中)逐滴添加至攪拌混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 2.5 h, 且然後逐步升溫至室溫且再保持 2 h。然後將混合物再冷卻至 0°C, 且藉由逐滴添加鹽酸(66.13 mL, 66.13 mmol, 1M)淬滅反應。持續攪拌混合物, 在 30 分鐘內逐步升溫至室溫。在真空下去除 THF, 且用 EtOAc (3×50 mL)萃取混合物。用鹽水(1×50 mL)洗滌合併之有機相, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空中濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮, 以獲得無色油狀 9-溴壬-2-酮(4.44 g, 20.08 mmol, 91.1%)。UPLC/ELSD: RT = 0.84 min。MS (ES): C₉H₁₇BrO 之 *m/z* (MH⁺) 222.1。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 3.33 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.78 (qu, 2H), 1.50 (qu, 2H), 1.30 (br. m, 7H)。

步驟 3: 9-溴壬-2-胺



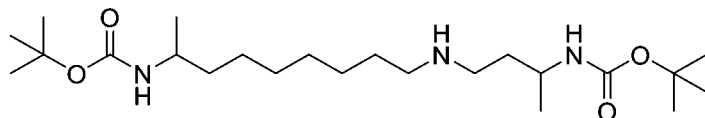
【0580】 向 9-溴壬-2-酮(3.44 g, 15.56 mmol)於無水 MeOH (100 mL)中之溶液中添加乙酸銨(10.79 g, 140.00 mmol)及氰基硼氫化鈉(1.27 g, 20.22 mmol)。將溶液在室溫下劇烈攪拌 36 h。然後, 藉由緩慢添加 HCl (100 mL, 2M)淬滅反應。然後, 逐滴添加 10M NaOH 直至溶液之 pH 達到 11-12, 用 pH 紙定性量測。然後, 用 DCM (3×150 mL)萃取混合物, 且用鹽水(1×100 mL)洗滌合併之有機相, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 並濃縮成黃色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (1:1 DCM/MeOH)梯度純化。將含有產物之流份匯集且在真空中濃縮, 以獲得無色油狀 9-溴壬-2-胺(1.23 g, 5.53 mmol, 35.6%)。UPLC/ELSD: RT = 0.89 min。MS (ES): C₉H₂₀BrN 之 *m/z* (MH⁺) 223.1。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 3.29 (t, 2H), 2.82 (br. m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.74 (qu, 2H), 1.21 (br. m, 11H), 0.99 (d, 3H)。

步驟 4: (9-溴壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0581】 向 9-溴壬-2-胺(0.57 g, 2.54 mmol)於氮下 0°C下攪拌之無水 THF (10 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(0.64 mL, 2.80 mmol)。然後，逐滴添加三乙胺(0.39 mL, 2.80 mmol)，且將溶液逐步升溫至室溫並持續攪拌過夜。然後在真空下去除溶劑，且將所得殘餘物吸收於 DCM 中，用 5% HCl 水溶液(1×15 mL)及水(1×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中並在二氧化矽上在己烷中用 0-20% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份匯集且在真空中濃縮，以獲得油狀(9-溴壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.47 g, 1.47 mmol, 57.6%)。UPLC/ELSD: RT = 1.54 min。MS (ES): C₁₄H₂₈BrNO₂ 之 *m/z* (MH⁺) 323.3。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 4.35 (br. m, 1H), 3.60 (br. m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.84 (qu, 2H), 1.41 (br. s, 11H), 1.28 (br. m, 8H), 1.08 (d, 3H)。

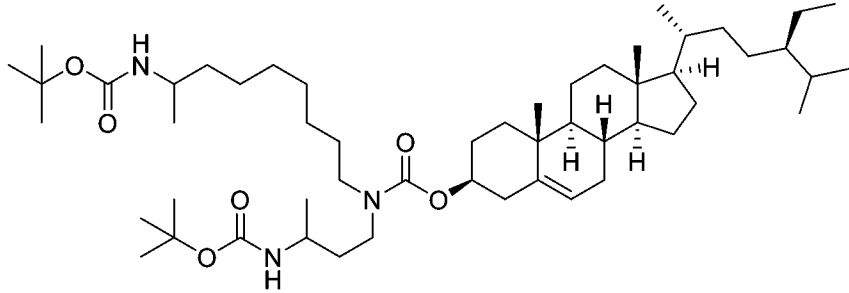
步驟 5: (9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0582】 將 N-[4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.88 g, 2.37 mmol)及(9-溴壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.76 g, 2.37 mmol)溶解於 20 mL 無水 DMF 中且在氮下攪拌。然後，添加碳酸鉀(1.96 g, 14.21 mmol)，且將溶液加熱至 40°C並攪拌過夜。第二天早上，將混合物冷卻至室溫，且添加苄基溴(0.17 mL, 1.42 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 5 小時。然後，添加苯硫酚(0.727 mL, 7.10 mmol)、碳酸鉀(0.98 g, 7.10 mmol)及額外 10 mL 無水 DMF，且將反應物攪拌 2 天。然後，藉由離心自溶液去除鹽，且將上清液蒸發成殘餘物。將殘餘物吸收於 40 mL DCM 中且用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過

濾，並濃縮成油狀物。將油狀物重懸浮於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH 水溶液)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得無色油狀(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.77 g, 1.80 mmol, 76.1%)。UPLC/ELSD: RT = 0.61 min。MS (ES): C₂₃H₄₇N₃O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 430.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (br. s, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.62 (br. m, 2H), 2.61 (m, 4H), 1.66 (br. s, 1H), 1.45 (s, 21H), 1.29 (s, 9H), 1.14 (m, 6H)。

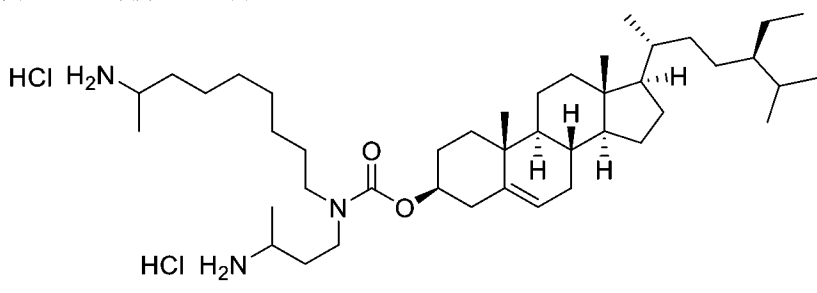
步驟 6: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0583】 向(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.11 g, 0.26 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.11 mL, 0.78 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.15 g, 0.26 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行 2 天。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-30% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.18 g , 0.21 mmol , 81.3%) 。 UPLC/ELSD : RT = 3.79 min 。 MS (ES) : C₅₃H₉₅N₃O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 871.4 。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 5.07 (s , 1H) , 4.14 (br. m , 3H) , 3.33 (br. s , 2H) , 2.91 (br. m , 4H) , 2.07 (m , 2H) , 1.66 (m , 6H) , 1.26 (br. m , 10H) , 1.14 (s , 21H) , 0.98 (s , 15H) , 0.83 (d , *J* = 21.1 Hz , 12H) , 0.73 (s , 6H) , 0.65 (s , 5H) , 0.56 (s , 9H) , 0.39 (s , 3H) 。

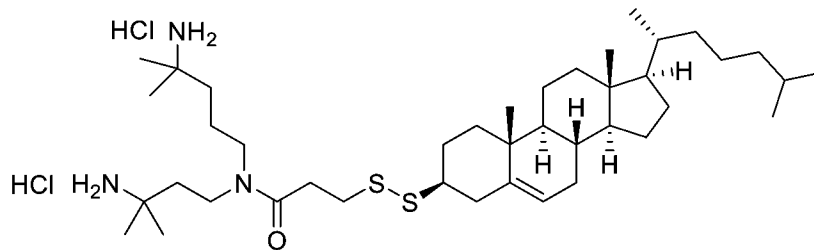
步驟 7 : (3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



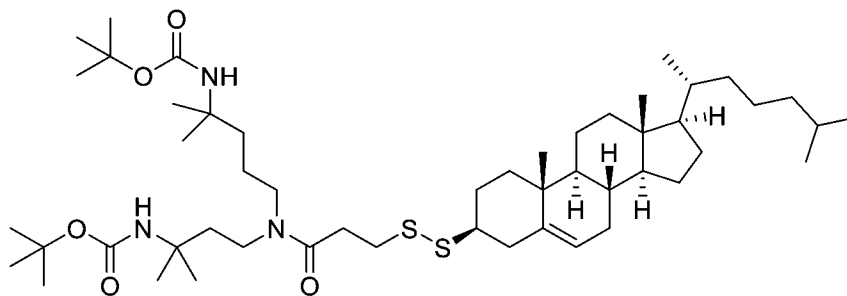
【0584】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.18 g , 0.21 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 N 於二噁烷中, 0.53 mL , 2.11 mmol) 。 將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(25 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀(3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.14 g , 0.18 mmol , 83.4%) 。 UPLC/ELSD : RT = 1.89 min 。 MS (ES) : C₄₃H₈₁Cl₂N₃O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 671.3 。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 8.52 (br. m ,

3H), 8.33 (br. m, 3H), 5.40 (br. s, 1H), 4.52 (br. s, 1H), 3.33 (br. m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.01 (br. m, 7H), 1.34 (br. m, 31H), 1.18 (dd, $J = 13.1, 7.6$ Hz, 4H), 1.11 (s, 2H), 1.04 (br. m, 4H), 0.93 (br. s, 4H), 0.85 (q, 8H), 0.68 (s, 3H)。

BR. 化合物 SA145: N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(4-胺基-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



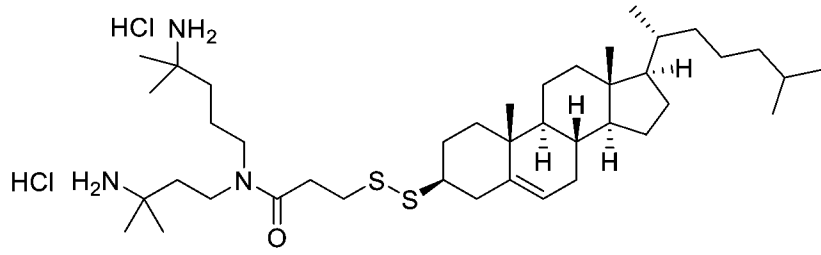
步驟 1 : (4-(N-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0585】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.11 g, 0.22 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 (5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.09 g, 0.22 mmol)、二甲基胺基吡啶 (0.06 g, 0.45 mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.09 g, 0.45 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液 (1×20 mL) 及鹽水 (1×20 mL) 洗

滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 (4-(N-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.17 g, 0.19 mmol, 86.7%)。UPLC/ELSD: RT: 3.70 min。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₅S₂ 之 *m/z* (MH⁺) 891.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (br. s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 4.03 (q, 1H), 3.20 (br. m, 4H), 2.87 (br. m, 2H), 2.62 (br. m, 3H), 2.26 (br. m, 2H), 1.96 (br. m, 8H), 1.50 (br. m, 9H), 1.37 (s, 19H), 1.28 (br. m, 3H), 1.20 (m, 14H), 1.04 (br. m, 6H), 0.92 (s, 5H), 0.85 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.80 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

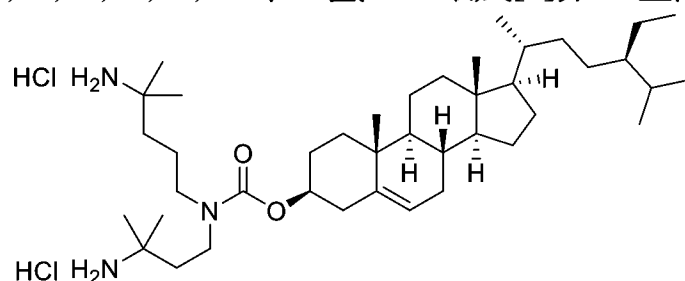
步驟 2: *N*-(3-胺基-3-甲基丁基)-*N*-(4-胺基-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



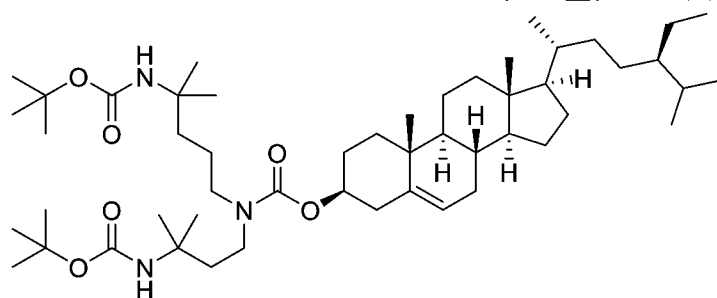
【0586】 向(4-(N-(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.17 g, 0.19 mmol) 於氮下攪拌之 DCM (5 mL) 中之溶液中逐滴添加鹽酸 (4 M 於二噁烷中, 0.49 mL, 1.94 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將己烷 (10 mL) 添加至混合物中，將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然

後將溶液離心 20 分鐘，丟棄上清液，且在真空中乾燥白色沈澱物，以獲得白色固體狀 N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(4-胺基-4-甲基戊基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽 (0.13 g, 0.17 mmol, 85.9%)。UPLC/ELSD: RT = 2.12 min。MS (ES): C₄₁H₇₇Cl₂N₃OS₂ 之 *m/z* (MH⁺) 691.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 3.48 (br. m, 4H), 3.33 (br. s, 2H), 2.98 (br. m, 2H), 2.86 (br. m, 2H), 2.67 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.97 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 12H), 1.46 (s, 4H), 1.41 (s, 13H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (br. m, 8H), 1.05 (s, 5H), 0.96 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 8H, *J* = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

BS. 化合物 SA149: (3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



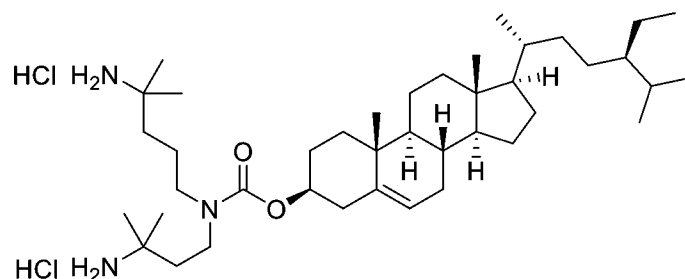
步驟 1: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0587】 向(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)

胺基甲酸第三丁基酯(0.09 g, 0.22 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.07 mL, 0.09 mmol)。然後，添加 4-硝基苯基碳酸(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR)-1-[(2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基]-9a,11a-二甲基-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9bH,10H,11H-環戊[a]菲-7-基酯 (0.13 g, 0.22 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行 2 天。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，且用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.14 g, 0.17 mmol, 74.7%)。UPLC/ELSD: RT = 3.78 min。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 843.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.42 (br. m, 3H), 3.12 (br. s, 4H), 2.28 (br. m, 2H), 1.80 (br. m, 7H), 1.52 (br. m, 11H), 1.35 (s, 18H), 1.20 (s, 18H), 1.08 (br. m, 5H), 0.94 (s, 6H), 0.86 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.75 (q, 9H), 0.61 (s, 3H)。

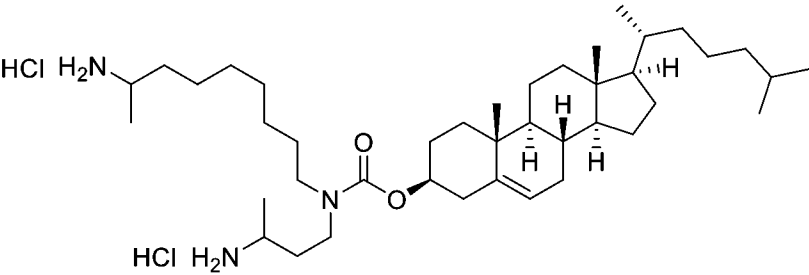
步驟 2 : (3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



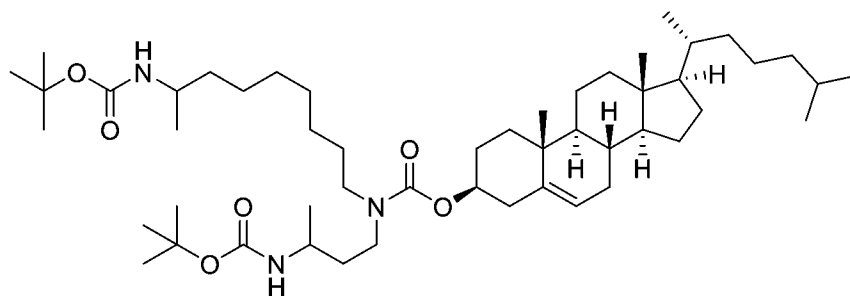
【0588】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基

庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.14 g, 0.17 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.42 mL, 1.67 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(10 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 (3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.08 g, 0.10 mmol, 61.2%)。UPLC/ELSD: RT = 2.07 min。MS (ES): C₄₁H₇₇Cl₂N₃O₂之 m/z (MH⁺) 643.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.44 (br. s, 1H), 4.47 (br. m, 1H), 3.34 (br. m, 7H), 2.40 (br. m, 2H), 1.97 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 11H), 1.37 (d, 14H, J = 6 Hz), 1.20 (br. m, 8H), 1.08 (s, 5H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 8H), 0.75 (s, 3H)。

BT. 化合物 SA151: (3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

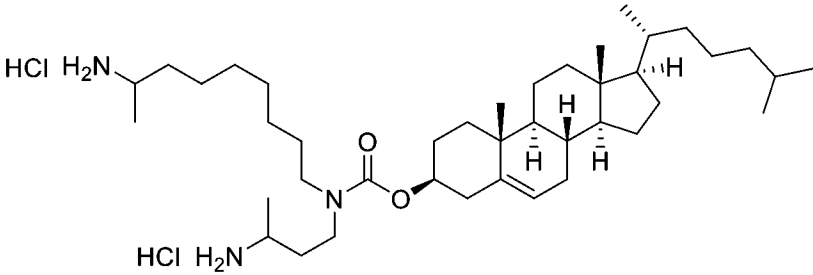


步驟 1: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



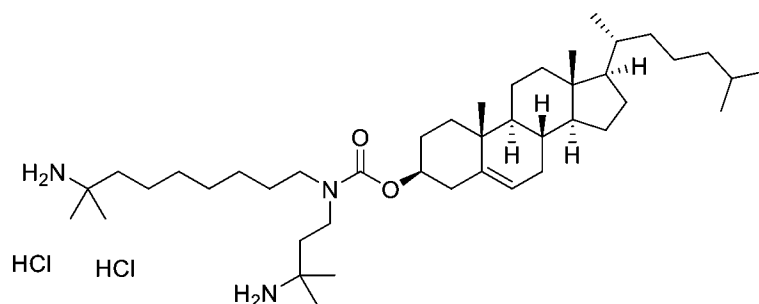
【0589】 向(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.12 g, 0.27 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.12 mL, 0.82 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.15 g, 0.27 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行 2 天。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.17 g, 0.21 mmol, 75.6%)。UPLC/ELSD：RT = 3.70 min。MS (ES)：C₅₁H₉₁N₃O₆ 之 *m/z* (MH⁺) 843.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.46 (br. m, 3H), 3.59 (br. m, 2H), 3.19 (br. m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (br. m, 10H), 1.40 (s, 20H), 1.25 (br. m, 15H), 1.10 (q, 12H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.83 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.65 (s, 3H)。

步驟 2：(3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

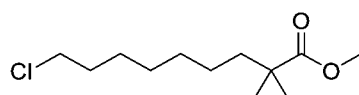


【0590】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.17 g, 0.21 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 N 於二噁烷中, 0.52 mL, 2.05 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(25 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 (3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.15 g, 0.20 mmol, 95.7%)。UPLC/ELSD: RT = 1.83 min。MS (ES): C₄₁H₇₇Cl₂N₃O₂ 之 *m/z* (MH⁺) 643.3。¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br. s, 3H), 8.32 (br. s, 3H), 5.39 (br. m, 1H), 4.50 (br. m, 1H), 3.34 (br. m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.01 (br. m, 7H), 1.45 (br. m, 29H), 1.11 (br. m, 8H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (d, 3H, *J* = 6 Hz, 3H), 0.90 (d, 3H, *J* = 6 Hz, 6H), 0.70 (s, 3H)。

BU. 化合物 SA152: (3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

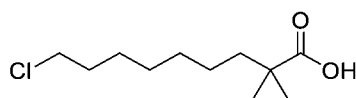


步驟 1：9-氯-2,2-二甲基壬酸甲酯



【0591】 向冷卻至 -78°C 之 THF (30 mL)及二異丙基醯胺鋰(19 mL, 2.0 M 於 THF 中)之溶液中添加異丁酸甲酯(3.0 mL, 26 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 50 min, 然後冷卻至 -78°C 。逐滴添加 1-溴-7-氯庚烷(4.2 mL, 27 mmol)。在緩慢升溫至室溫的同時攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 20 小時, 將反應混合物冷卻至 0°C , 且然後逐滴添加 1 N HCl 水溶液(30 mL)。分離雙相混合物, 且用 EtOAc (2×30 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並濃縮以提供琥珀色油狀 9-氯-2,2-二甲基壬酸甲酯(6.205 g, 定量)。材料以原樣繼續使用。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.17 (m, 10H), 1.15 (s, 6H)。

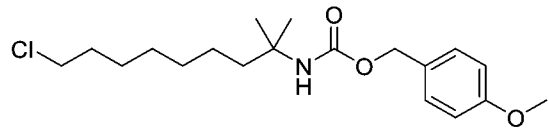
步驟 2：9-氯-2,2-二甲基壬酸



【0592】 在 50°C 下攪拌 9-氯-2,2-二甲基壬酸甲酯(6.2 g, 26 mmol)、THF (60 mL)、MeOH (45 mL)及 10% NaOH 水溶液(31 mL, 78 mmol)之混合物。藉由 TLC 監測反應。在 23 小時, 將反應混合物濃縮以去除揮發性有機物。將殘餘物吸收於水(70 mL)中, 用 MTBE (2×50 mL)洗滌, 且然後用 2 N HCl 水溶液酸化至 pH 約 1。用 EtOAc (3×50 mL)萃取水溶液, 經 Na_2SO_4 乾燥, 且然後濃縮以提供琥珀色油狀 9-氯-2,2-二甲基壬酸(4.997 g, 22.64 mmol, 85.7%)。UPLC/ELSD: RT

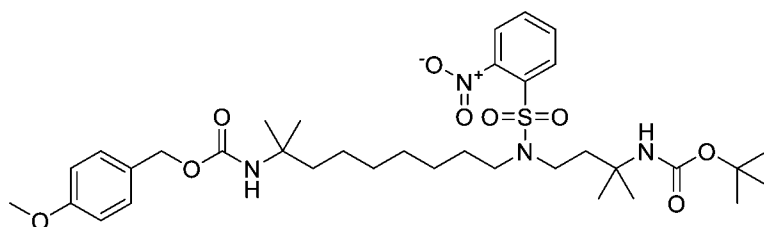
= 1.00 min。MS (ES) : C₁₁H₂₁ClO₂ 之 m/z = 174.98 (M - CO₂H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 9.71 (br. s, 1H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.22 (m, 10H), 1.19 (s, 6H)。

步驟 3 : N-(9-氯-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸(4-甲氧基苄基)甲酯



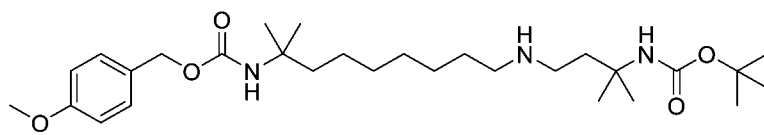
【0593】 向 9-氯-2,2-二甲基壬酸(2.00 g, 9.06 mmol)及三乙胺(1.8 mL, 13 mmol)於 PhMe (30 mL)中之攪拌溶液中添加 二苯基磷醯基疊氮化物(2.4 mL, 11 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1.25 小時，然後在 80°C 下攪拌。發生氣體逸出。在 2 小時，將反應混合物冷卻至室溫，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液(2×)、水及鹽水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機物，且然後依序添加 4-甲氧基苄基醇(2.2 mL, 18 mmol)及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(2.8 mL, 19 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 小時，將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (150 mL)稀釋，用 5% 檸檬酸水溶液(2×)、水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-30% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 N-(9-氯-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸(4-甲氧基苄基)甲酯(1.613 g, 4.532 mmol, 50.0%)。UPLC/ELSD : RT = 1.70 min。MS (ES) : C₁₉H₃₀ClNO₃ 之 m/z = 378.33 (M + Na)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.16 (m, 16H)。

步驟 4 : N-(4-{N-[8-({[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]-2-硝基苯磺醯胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0594】 將 N-[2-甲基-4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.907 g, 2.34 mmol)、N-(9-氯-2-甲基壬-2-基)胺基甲酸(4-甲氧基苯基)甲酯(0.700 g, 1.97 mmol)、碳酸鉀(0.544 g, 3.93 mmol)、碘化鉀(0.164 g, 0.983 mmol)及丙腈(10.5 mL)合併於密封管中。在攪拌的同時經由微波照射在 150°C 下加熱反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 12 小時，將反應混合物冷卻至室溫且過濾，用 ACN 沖洗，並濃縮濾液。將殘餘物吸收於 EtOAc (100 mL) 中，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料，以提供黃色油狀 N-(4-{N-[8-({(4-甲氧基苯基)甲氧基}羰基)胺基]-8-甲基壬基]-2-硝基苯磺醯胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.267 g, 1.792 mmol, 91.1%)。UPLC/ELSD: RT = 2.00 min。MS (ES): C₃₅H₅₄N₄O₉S 之 m/z = 607.64 [(M + H) - (CH₃)₂C=CH₂ - CO₂]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.77 - 7.52 (m, 3H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 6.97 - 6.78 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 - 3.20 (m, 4H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.10 (m, 33H)。

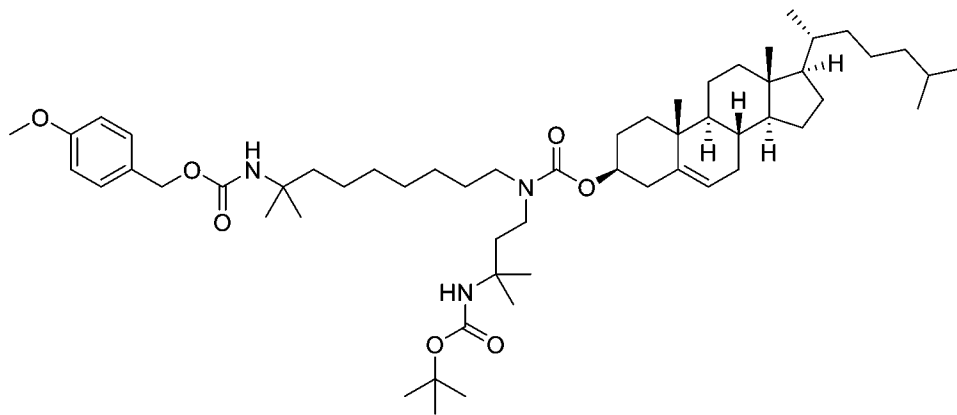
步驟5：N-(4-{[8-({[(4-甲氧基苯基)甲氧基]羰基)胺基]-8-甲基壬基}胺基)-2-甲基
丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0595】 向 N-(4-{N-[8-({[(4-甲氧基苯基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]-2-硝基苯磺醯胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.258 g, 1.780 mmol)及碳酸鉀(0.738 g, 5.34 mmol)於 DMF (19 mL)中之混合物中添加苯硫酚(0.33 mL, 3.2

mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 2 小時，過濾反應混合物，用 EtOAc 沖洗。將濾液用 EtOAc 稀釋至 125 mL，用 5% NaHCO₃ 水溶液、水(3×)及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-16% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH))純化粗材料，以提供黃色油狀 N-(4-{[8-({[(4-甲氧基苯基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.699 g, 1.34 mmol, 75.3%)。UPLC/ELSD: RT = 0.89 min。MS (ES): C₂₉H₅₁N₃O₅ 之 m/z = 522.74 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.13 (m, 33H)。

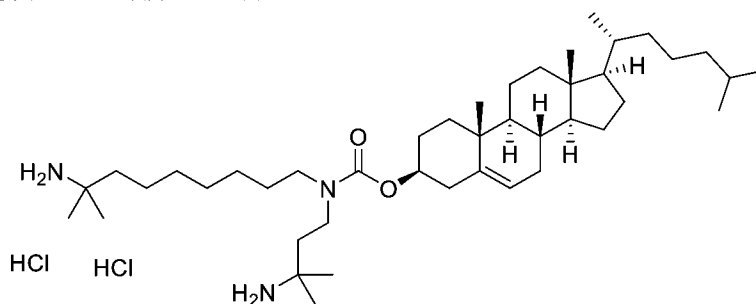
步驟 6: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-((((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0596】 將膽固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.150 g, 0.272 mmol)、N-(4-{[8-({[(4-甲氧基苯基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.184 g, 0.353 mmol)及三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol)合併於 PhMe (2.05 mL) 中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20 小時，將反應混合物冷卻至室溫，用 DCM (30 mL) 稀釋，且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液(3×)洗滌。使有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-30% E

tOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.227 g, 0.243 mmol, 89.4%)。UPLC/ELSD: RT = 3.79 min。MS (ES): C₅₇H₉₅N₃O₇之 m/z = 935.72 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.64 - 4.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.33 - 3.07 (m, 4H), 2.48 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 0.94 (m, 61H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H)。

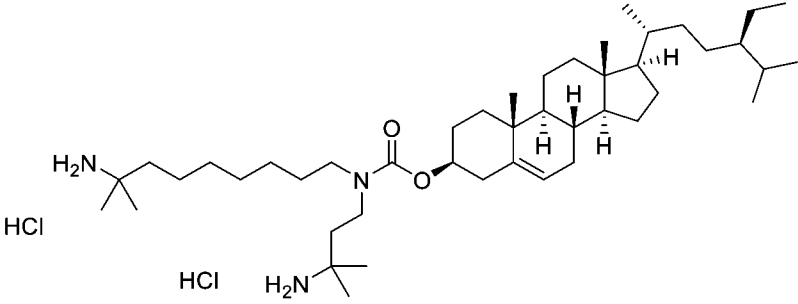
步驟 7: (3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



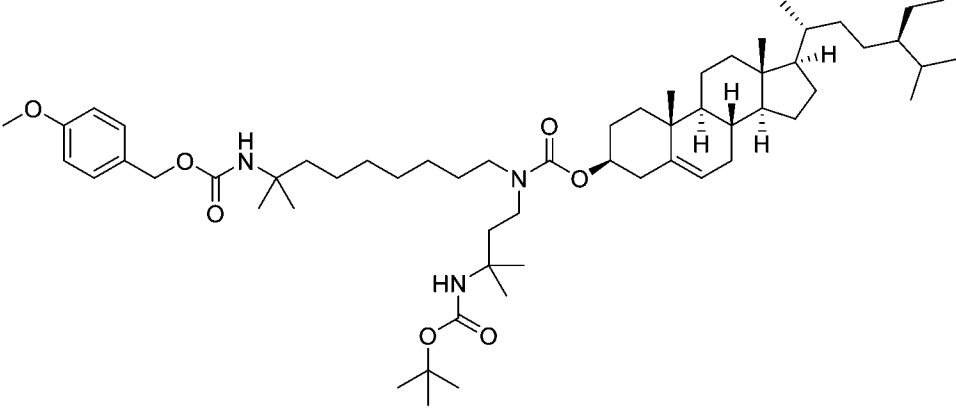
【0597】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.222 g, 0.238 mmol)於 DCM (2.6 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.43 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 小時，添加己烷 (30 mL)，且將混合物離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液，將固體懸浮於己烷(30 mL)中，且將懸浮液離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液，且在減壓下乾燥固體，以提供白色固體狀(3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)

胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.125 g, 0.163 mmol, 68.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.87 min。MS (ES): C₄₃H₇₉N₃O₂之 m/z = 335.74 (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.29 - 7.87 (m, 6H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 4H), 2.36 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 0.90 (m, 52H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.65 (s, 3H)。

BV. 化合物 SA153: (3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



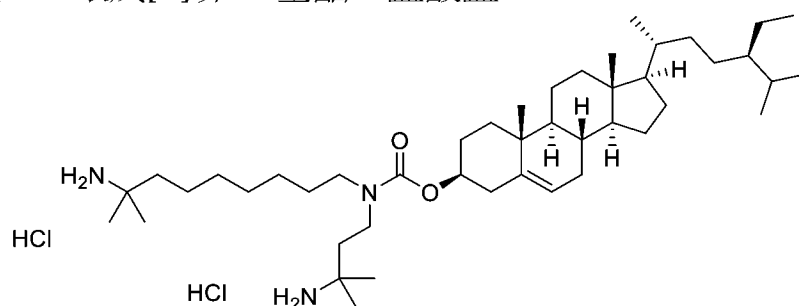
步驟 1: (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0598】 將麥固醇碳酸 4-硝基苯基酯(0.175 g, 0.302 mmol)、N-(4-{[8-({[4-甲

氧基苄基)甲氧基]羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.205 g, 0.392 mmol)及三乙胺(0.13 mL, 0.93 mmol)合併於 PhMe (2.3 mL) 中。在 90°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 20 小時, 將反應混合物冷卻至室溫, 用 DCM (30 mL) 稀釋, 且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液(3×)洗滌。使有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-30% EtOAc)純化粗材料, 以提供澄清油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.252 g, 0.262 mmol, 86.8%)。UPLC/ELSD: RT = 3.89 min。MS (ES): C₅₉H₉₉N₃O₇ 之 m/z = 963.23 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.66 - 4.40 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.33 - 3.08 (m, 4H), 2.47 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 0.77 (m, 71H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

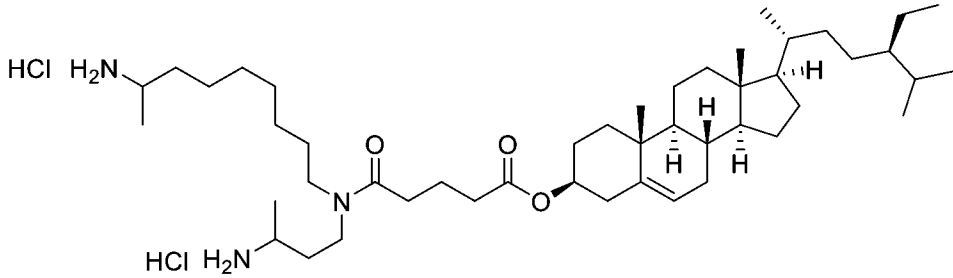
步驟 2: (3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



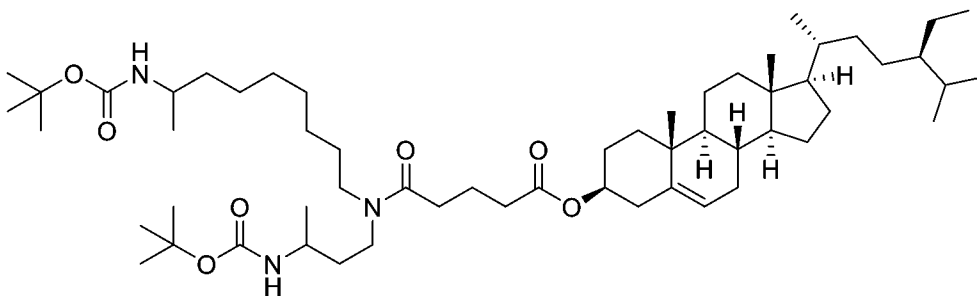
【0599】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環

戊[a]菲-3-基酯(0.248 g, 0.258 mmol)於 DCM (2.6 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.46 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 小時，添加己烷(30 mL)，且將混合物離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液，將固體懸浮於己烷(30 mL)中，且將懸浮液離心(10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液，且在減壓下乾燥固體，以提供白色固體狀(3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.107 g, 0.130 mmol, 50.6%)。UPLC/ELSD: RT = 3.89 min。MS (ES): C₄₅H₈₃N₃O₂ 之 m/z = 370.68 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 - 7.91 (m, 6H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 4H), 2.37 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 0.74 (m, 62H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H)。

BW. 化合物 SA154: 5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



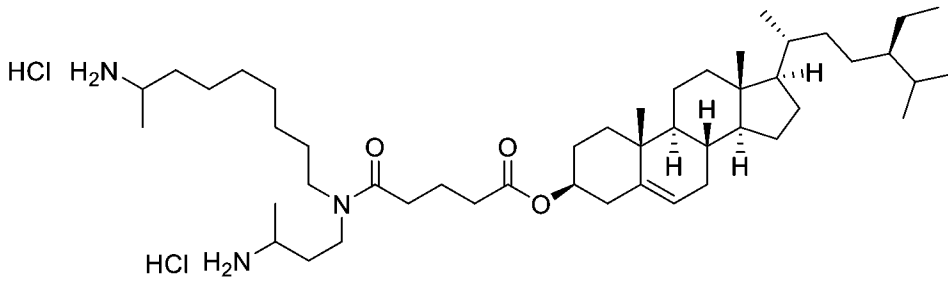
步驟 1: 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0600】 向 5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.09 g, 0.18 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.08 g, 0.18 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.04 g, 0.35 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.35 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.09 g, 0.10 mmol, 57.3%)。UPLC/ELSD：RT：3.63 min。MS (ES)：C₅₇H₁₀₁N₃O₇之 *m/z* (MH⁺) 941.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.60 (br. m, 2H), 4.34 (br. m, 1H), 3.63 (br. m, 3H), 3.20 (br. m, 3H), 2.35 (m, 6H), 1.94 (m, 4H), 1.83 (br. m, 3H), 1.55 (br. m, 10H), 1.43 (s, 18H), 1.28 (br. m, 16H), 1.11 (m, 12H), 1.01 (s, 5H), 0.92 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.82 (q, 10H), 0.67 (s, 3H)。

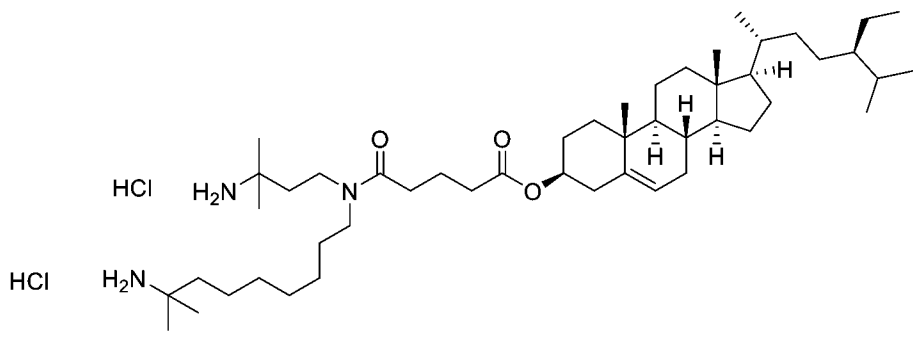
步驟 2：5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,1

5,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

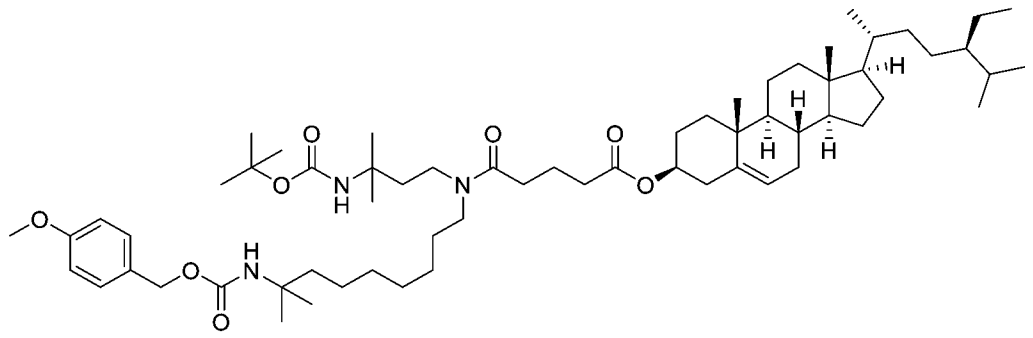


【0601】 向 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.09 g, 0.10 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 N 於二噁烷中, 0.25 mL, 1.00 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(25 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 5-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.06 g, 0.06 mmol, 63.4%)。UPLC/ELS D: RT = 1.96 min。MS (ES): C₄₇H₈₇Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 741.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (m, 6H), 5.38 (br. s, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 4.61 (br. m, 1H), 3.56 (br. m, 6H), 2.50 (br. m, 2H), 2.41 (br. m, 2H), 2.31 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 2.01 (br. m, 6H), 1.86 (br. m, 3H), 1.62 (br. m, 9H), 1.46 (br. m, 16H), 1.19 (br. m, 11H), 1.04 (s, 5H), 0.96 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.85 (q, 10H), 0.70 (s, 3H)。

BX. 化合物 SA155: 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



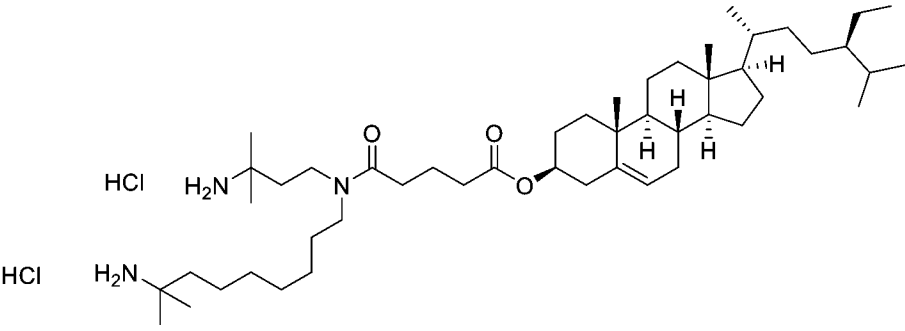
步驟 1：5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-((((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0602】 向 5-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.100 g，0.189 mmol)、N-(4-([8-([[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.099 g，0.19 mmol)及 DMAP (0.046 g，0.38 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.073 g，0.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 15 小時，用 DCM (15 mL)稀釋反應混合物且用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-((((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.121 g , 0.117 mmol , 62.0%)。UPLC/ELSD : RT = 3.77 min。MS (ES) : C₆₃H₁₀₅N₃O₈之 m/z = 1034.04 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 7.33 - 7.27 (m , 2H) , 6.92 - 6.84 (m , 2H) , 5.42 - 5.31 (m , 1H) , 4.97 (s , 2H) , 4.77 - 4.30 (m , 3H) , 3.81 (s , 3H) , 3.36 - 3.14 (m , 4H) , 2.43 - 2.24 (m , 6H) , 2.16 - 0.76 (m , 73H) , 1.01 (s , 3H) , 0.92 (d , J = 6.5 Hz , 3H) , 0.67 (s , 3H)。

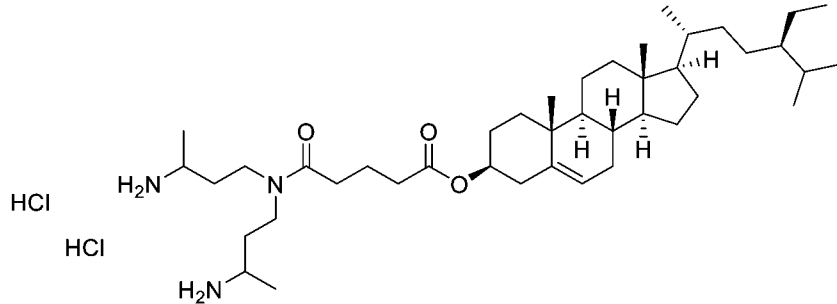
步驟 2 : 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



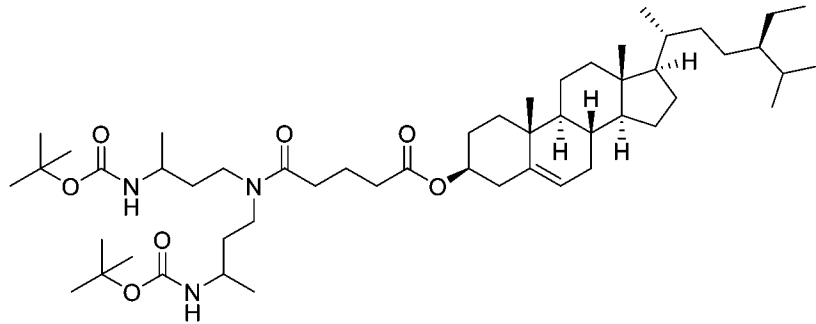
【0603】 向 5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.116 g , 0.112 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.20 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCM S 監測。在 17 小時，添加二噁烷中之 4 N HCl (0.10 mL)。在 22 小時，添加 MTBE (20 mL)，且將反應混合物在 4°C 下保持過夜。將懸浮液離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。傾析掉上清液。將固體懸浮於 MTBE 中並濃縮，以提供白色固體狀 5-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.073 g , 0.080 mmol)。

ol, 71.4%)。UPLC/ELSD: RT = 2.38 min。MS (ES): C₄₉H₈₉N₃O₃ 之 m/z = 385.65 (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 - 5.32 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 2.51 - 2.23 (m, 6H), 2.13 - 1.77 (m, 9H), 1.76 - 0.77 (m, 43H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.75 - 0.70 (m, 3H)。

BY. 化合物 SA156: 5-(雙(3-胺基丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



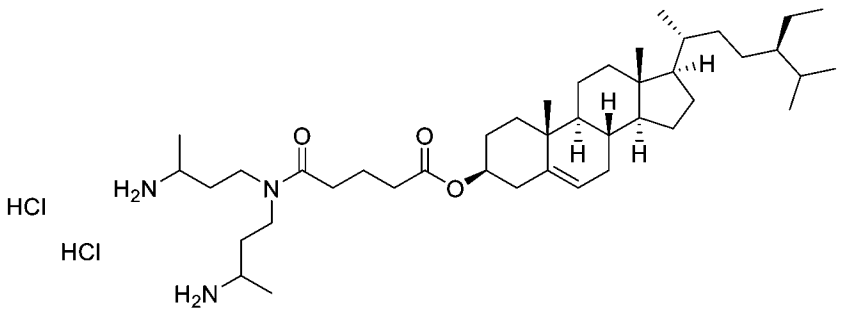
步驟 1: 5-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0604】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.100 g, 0.189 mmol)、N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.075 g, 0.21 mmol)及 DMAP (0.051 g, 0.42 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)

碳化二亞胺鹽酸鹽(0.073 g, 0.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 小時，用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-65% EtOAc)純化粗材料，以提供白色泡沫狀 5-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.097 g, 0.11 mmol, 58.9%)。UPLC/ELSD: RT = 3.57 min。MS (ES): C₅₂H₉₁N₃O₇ 之 m/z = 871.11 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 - 5.30 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 3H), 3.79 - 3.07 (m, 6H), 2.52 - 2.19 (m, 6H), 2.14 - 0.76 (m, 66H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

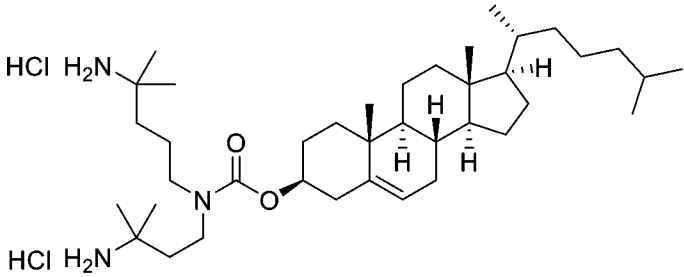
步驟 2 : 5-(雙(3-胺基丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



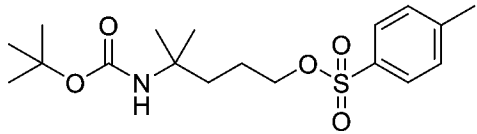
【0605】 向 5-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.086 g, 0.099 mmol)於 DCM (1.8 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.25 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時，添加 MTBE (20 mL)，且將反應混合物離心(10,000 × *g* 保持 15 min 在 4°C下)。抽掉上清液，且用 MTBE

少量沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 5-(雙(3-胺基丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.066 g, 0.082 mmol, 82.8%)。UPLC/ELSD : RT = 2.22 min。MS (ES) : C₄₂H₇₅N₃O₃ 之 m/z = 670.59 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 3.73 - 3.33 (m, 5H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.60 - 2.23 (m, 6H), 2.11 - 0.76 (m, 42H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

BZ. 化合物 SA157 : (3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



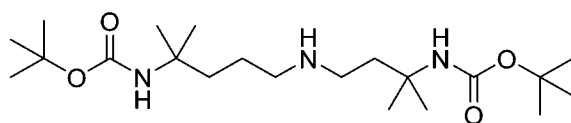
步驟 1 : 4-甲基苯磺酸 4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基酯



【0606】 向 N-(5-羥基-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(2.50 g, 11.50 mmol)於氮下攪拌之無水 DCM (30 mL)中之溶液中添加三乙胺(8.02 mL, 57.52 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.14 g, 1.15 mmol)及對甲苯磺醯氯(4.39 g, 23.01 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 6 小時，隨後其變成深紅色。然後用 DCM 進一步稀釋混合物，用水(1×30 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1×30 mL)及鹽水(1×30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成深棕色油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-20% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之

流份匯集並濃縮，以獲得淺棕色油狀 4-甲基苯磺酸 4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基酯(3.55 g, 9.64 mmol, 83.0%)。UPLC/ELSD : RT : 1.20 min。MS (ES) : $C_{18}H_{29}NO_5S$ 之 m/z (MH^+) 372.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4.37 (br. s, 1H), 4.00 (br. m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.64 (br. s, 4H), 1.40 (s, 10H), 1.20 (s, 6H)。

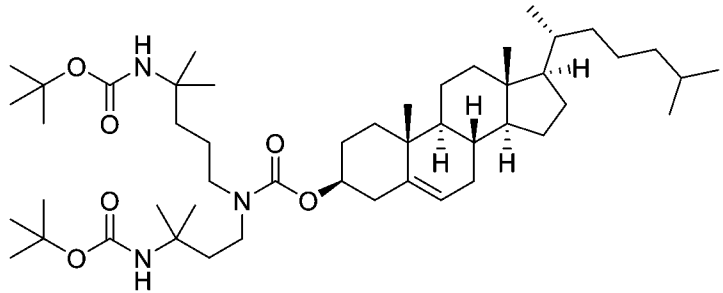
步驟 2 : (5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0607】 向 N-[2-甲基-4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.91 g, 2.34 mmol)於室溫下氮下攪拌之無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加 N-{2-甲基-5-[(4-甲基苯磺醯基)氧基]戊-2-基}胺基甲酸第三丁基酯(0.87 g, 2.34 mmol)及碳酸鉀(1.97 g, 14.25 mmol)。將溶液升溫至 40°C 且攪拌過夜。第二天早上，藉由 LC-MS 反應不完全，因此將其加熱至 100°C 且再攪拌 3 小時。然後，將混合物冷卻至室溫，且添加苺基溴(0.23 mL, 1.94 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 4 小時且然後添加苯硫酚(0.92 mL, 8.99 mmol)，然後再添加碳酸鉀(0.97 g, 7.01 mmol)及 DMF (20 mL)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，藉由離心自混合物去除鹽，且將上清液濃縮成殘餘物。將殘餘物吸收於 40 mL DCM 中，用水(2×10 mL)及鹽水(2×10 mL)洗滌，經碳酸鉀乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-50% (50:45:5 DCM/MeOH/ NH_4OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得無色油狀(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.49 g, 1.22 mmol, 52.24%)。UPLC/ELSD : RT : 0.30 min。MS (ES) : $C_{21}H_{43}N_3O_4$ 之 m/z (MH^+) 402.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H),

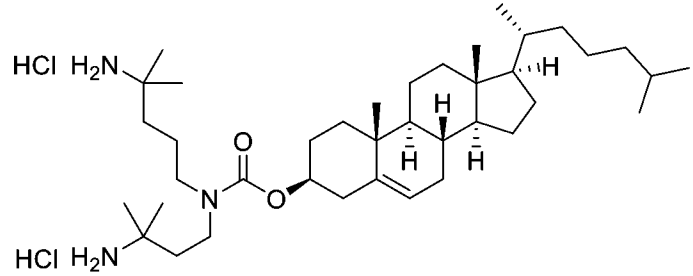
2.61 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.61 (br. m, 4H), 1.35 (s, 21H), 1.18 (s, 12H)。

步驟 3：(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



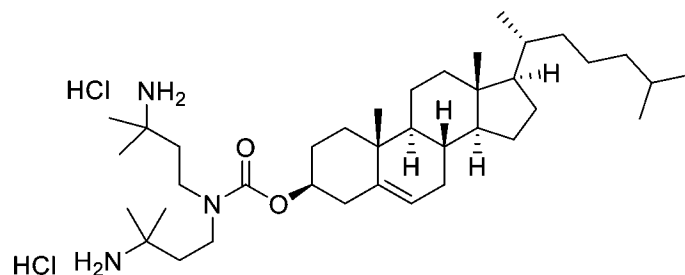
【0608】 向(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.09 g, 0.22 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.07 mL, 0.09 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.12 g, 0.22 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行 2 天。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.16 g, 0.20 mmol, 89.9%)。UPLC/ELSD：RT = 3.67 min。MS (ES)：C₄₉H₈₇N₃O₆之 *m/z* (MH⁺) 815.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (br. s, 1H), 4.41 (br. m, 3 H), 3.13 (br. m, 4H), 2.26 (br. m, 2H), 1.78 (br. m, 7H), 1.45 (br. m, 10H), 1.35 (s, 19H), 1.26 (br. m, 3H), 1.20 (s, 14H), 1.06 (br. m, 6H), 0.94 (s, 6H), 0.85 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.81 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.61 (s, 3H)。

步驟 4 : (3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

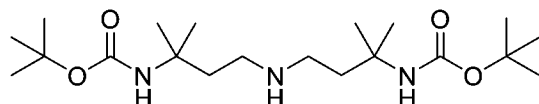


【0609】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.16 g , 0.20 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中 , 0.50 mL , 2.01 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上 , 將己烷(10 mL)添加至混合物中 , 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘 , 丟棄上清液 , 且在真空中乾燥白色沈澱物 , 以獲得白色固體狀(3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.09 g , 0.12 mmol , 60.2%)。UPLC/ELSD : RT = 1.90 min 。 MS (ES) : C₃₉H₇₃Cl₂N₃O₂之 *m/z* (MH⁺) 614.3 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.41 (br. s , 1H) , 4.45 (br. m , 1H) , 3.33 (br. m , 6H) , 2.37 (br. m , 2H) , 1.93 (br. m , 7H) , 1.60 (br. m , 11H) , 1.37 (s , 15H) , 1.18 (br. m , 6H) , 1.08 (s , 5H) , 0.98 (d , 3H , *J* = 6 Hz) , 0.89 (d , 7H , *J* = 6 Hz) , 0.75 (s , 3H) 。

CA. 化合物 SA158 : 雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

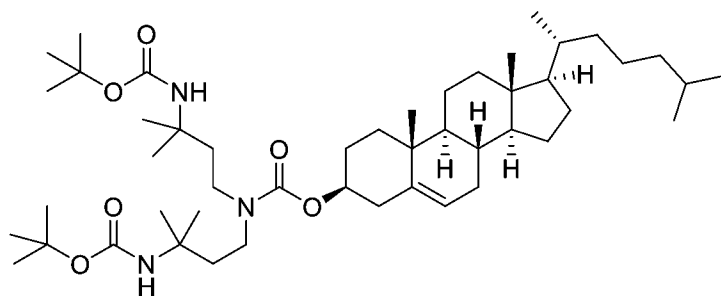


步驟 1：(氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



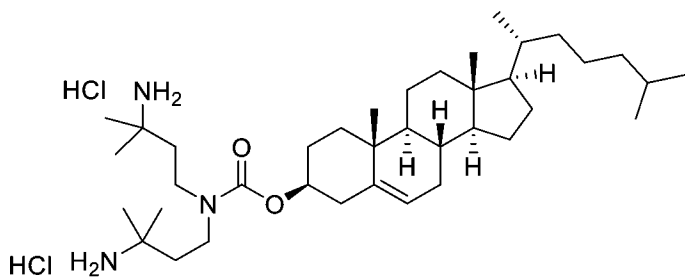
【0610】 將(4-胺基-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g，2.36 mmol)及(2-甲基-4-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g，2.36 mmol)溶解於 10 mL 無水甲醇中且在室溫下在氮下攪拌。2 小時後，添加三乙氧基硼氫化鈉(1.25 g，5.90 mmol)，且將反應物持續在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將琥珀色反應混合物用幾滴水淬滅，濃縮成橙色油狀物，且吸收回 DCM 中。然後將其用飽和碳酸氫鈉(1×15 mL)及鹽水(1×15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成黃色油狀物。將油狀物重懸浮於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-40% (50:45:5 DCM/MeOH/NH₄OH 水溶液)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得黃色油狀(氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.53 g，1.37 mmol，58.2%)。UPLC/ELSD：RT = 0.38 min。MS (ES)：C₂₀H₄₁N₃O₄ 之 *m/z* (MH⁺) 388.6。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ 5.56 (br. s，2H)，2.67 (t，4H)，1.77 (br. m，5H)，1.62 (br. s，4H)，1.44 (s，18H)，1.30 (s，12H)。

步驟 2：雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



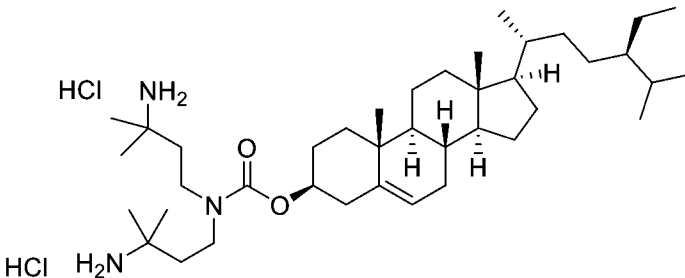
【0611】 向 (氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.10 g, 0.26 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.11 mL, 0.77 mmol)。然後，添加(4-硝基苯基)碳酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.14 g, 0.26 mmol)，且將溶液加熱至 90°C並進行過夜。第二天，反應不完全，因此再添加 3 當量之三乙胺，並使反應在 90°C下再進行 24 小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.15 g, 0.19 mmol, 72.2%)。UPLC/ELSD：RT = 3.41 min。MS (ES)：C₄₈H₈₅N₃O₆之 *m/z* (MH⁺) 801.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (b r. s, 1H), 4.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. m, 2H), 3.15 (br. m, 4H), 2.26 (m, 2H), 1.80 (m, 9H), 1.42 (br. m, 7H), 1.35 (s, 19H), 1.27 (m, 3H), 1.21 (s, 13H), 1.05 (br. m, 8H), 0.95 (s, 6H), 0.85 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.80 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

步驟 3：雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

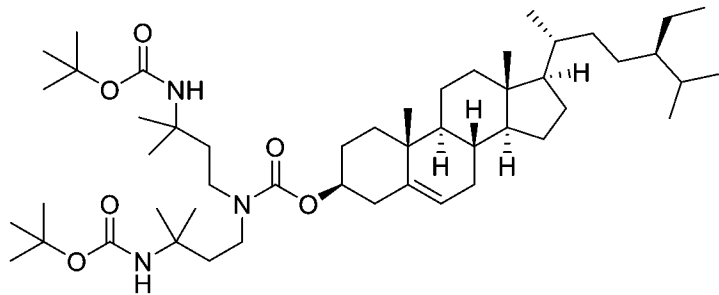


【0612】 向雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.15 g, 0.19 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.47 mL, 1.86 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(15 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.10 g, 0.14 mmol, 74.1%)。UPLC/ELSD: RT = 1.78 min。MS (ES): C₃₈H₇₁Cl₂N₃O₂之 *m/z* (MH⁺) 601.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.42 (br. s, 1H), 4.45 (br. m, 1H), 3.40 (m, 6H), 2.41 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.94 (br. m, 10H), 1.56 (br. m, 7H), 1.41 (s, 16H), 1.17 (br. m, 7H), 1.06 (s, 6H), 0.98 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.75 (s, 4H)。

CB. 化合物 SA159: 雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

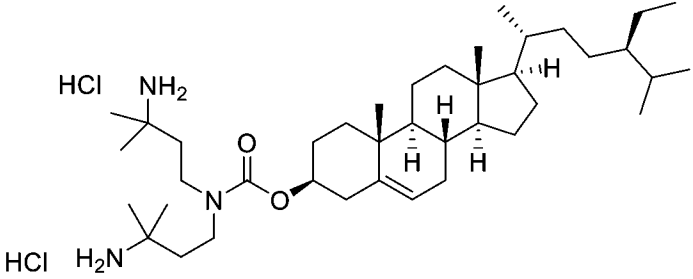


步驟 1：雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



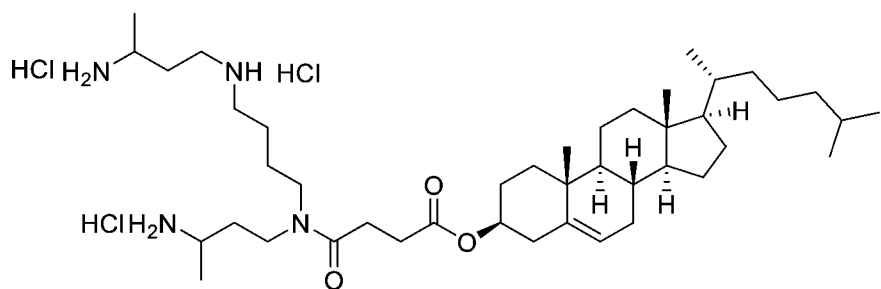
【0613】 向(氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.10 g, 0.26 mmol)於氮下攪拌之無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.11 mL, 0.77 mmol)。然後，添加 4-硝基苯基碳酸(1*R*,3*aS*,3*bS*,7*S*,9*aR*,9*bS*,11*aR*)-1-[(2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基]-9*a*,11*a*-二甲基-1*H*,2*H*,3*H*,3*aH*,3*bH*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,9*bH*,10*H*,11*H*-環戊[*a*]菲-7-基酯 (0.15 g, 0.26 mmol)，且將溶液加熱至 90°C 並進行過夜。第二天，反應不完全，因此再添加 3 當量之三乙胺，並使反應在 90°C 下再進行 24 小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯稀釋，用水(3×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且經由矽膠層析在己烷中用 0-50% EtOAc 梯度純化。將含有產物之流份合併且濃縮，以獲得淺黃色油狀雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.17 g, 0.20 mmol, 78.6%)。UPLC/ELSD：RT = 3.55 min。MS (ES)：C₅₀H₈₉N₃O₆之 *m/z* (MH⁺) 823.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 3H), 3.25 (br. m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (br. m, 9H), 1.58 (m, 7H), 1.45 (s, 18H), 1.30 (s, 13H), 1.18 (br. m, 7H), 1.04 (s, 5H), 0.95 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.83 (q, 9H), 0.70 (s, 3H)。

步驟 2：雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

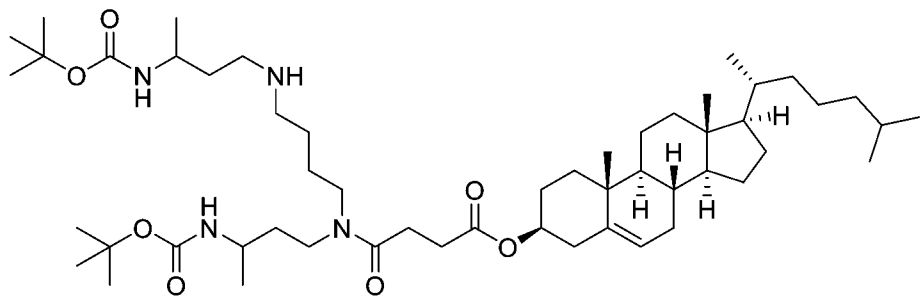


【0614】 向雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.17 g, 0.20 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.51 mL, 2.03 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(15 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.12 g, 0.16 mmol, 77.4%)。UPLC/ELSD: RT = 1.94 min。MS (ES): C₄₀H₇₅Cl₂N₃O₂ 之 *m/z* (M H⁺) 629.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.42 (br. s, 1H), 4.45 (br. m, 1H), 3.38 (br. m, 6H), 2.41 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.94 (br. m, 9H), 1.56 (br. m, 8H), 1.41 (s, 15H), 1.22 (br. m, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.99 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.87 (q, 9H), 0.75 (s, 4H)。

CC. 化合物 SA160：4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



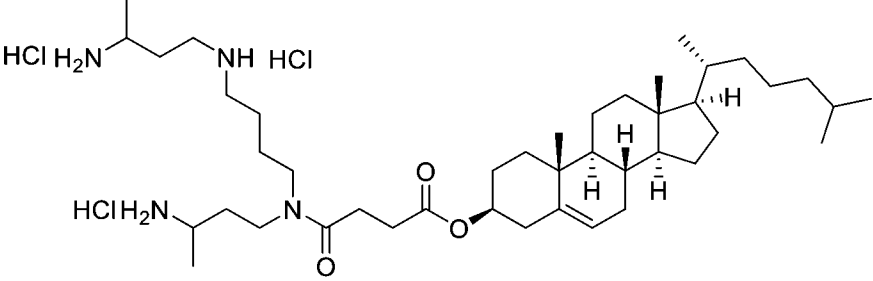
步驟 1：14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0615】 向 4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.15 g, 0.31 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加((丁烷-1,4-二基雙(氮烷二基))雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.33 g, 0.76 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.08 g, 0.61 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.12 g, 0.61 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.08 g, 0.09 mmol, 30.2%)。UPLC/ELSD：RT：2.49 min。

MS (ES) : C₅₃H₉₄N₄O₇ 之 m/z (MH⁺) 900.4 。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 5.37 (b r. s , 1H) , 4.79 (br. m , 1H) , 4.62 (br. m , 2H) , 3.71 (br. m , 3H) , 3.29 (m , 5H) , 2.64 (br. m , 8H) , 2.35 (t , 3H) , 2.24 (s , 2H) , 2.00 (br. m , 6H) , 1.62 (br. m , 1 4H) , 1.45 (s , 20H) , 1.27 (br. m , 7H) , 1.15 (m , 12H) , 1.03 (s , 5H) , 0.94 (d , 4H , J = 6 Hz) , 0.90 (d , 6H , J = 6 Hz) , 0.69 (s , 3H) 。

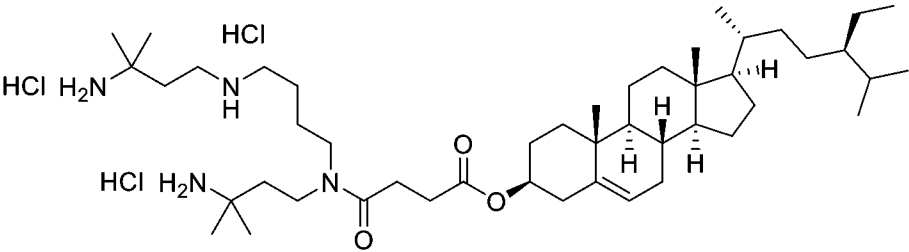
步驟 2 : 4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



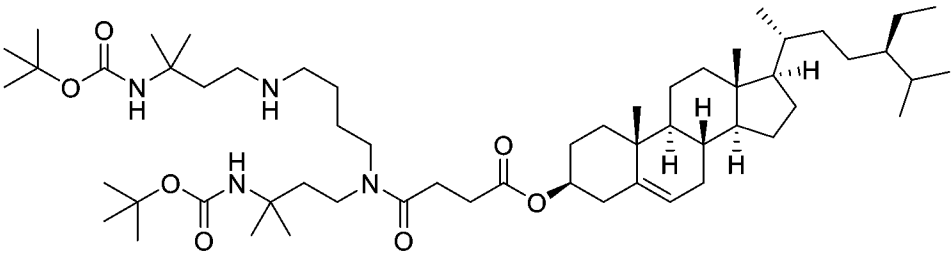
【0616】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.08 g , 0.09 mmol)於氫下攪拌之異丙醇(3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(5.5 M 於異丙醇中 , 0.19 mL , 0.92 mmol) 。 將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上 , 將乙腈(25 mL)添加至混合物中 , 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液過濾且用 3:1 乙腈/異丙醇洗滌。在真空中 乾燥所得固體 , 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽 (0.05 g , 0.06 mmol , 60.0%) 。 UPLC/ELSD : RT = 1.36 min 。 MS (ES) : C₄₃H₈₁Cl₃N₄O₃ 之 m/z (MH⁺) 700.3 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.28 (br. s , 1H) , 4.41 (br. m ,

1H), 3.85 (m, 1H), 3.39 (br. m, 5H), 3.20 (s, 2H), 3.02 (br. m, 5H), 2.60 (br. m, 4H), 2.23 (br. m, 4H), 1.92 (s, 5H), 1.71 (br. m, 9H), 1.43 (br. m, 8H), 1.28 (m, 12H), 1.06 (d, 11H, $J=6$ Hz), 0.95 (s, 6H), 0.86 (d, 4H, $J=6$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J=6$ Hz), 0.63 (s, 3H)。

CD. 化合物 SA161 : 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



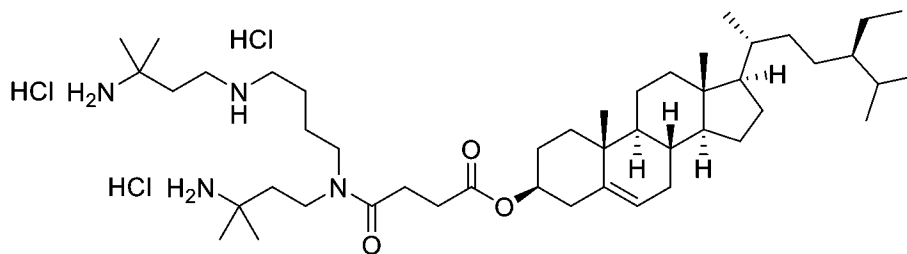
步驟 1 : 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0617】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.10 g, 0.19 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基}胺基)丁基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.22 g, 0.48 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.05 g,

0.39 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.39 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯(0.03 g, 0.03 mmol, 16.3%)。UPLC/ELSD: RT: 2.77 min。MS (ES): C₅₇H₁₀₂N₄O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 956.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.60 (br. m, 1H), 3.25 (br. m, 5H), 3.00 (br. m, 2H), 2.60 (br. m, 6H), 2.34 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 2.23 (m, 4H), 1.99 (br. m, 3H), 1.87 (br. m, 4H), 1.63 (br. m, 12H), 1.42 (s, 18H), 1.28 (d, 15H, *J* = 6 Hz), 1.12 (br. m, 7H), 1.02 (s, 5H), 0.93 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.83 (q, 8H), 0.68 (s, 3H)。

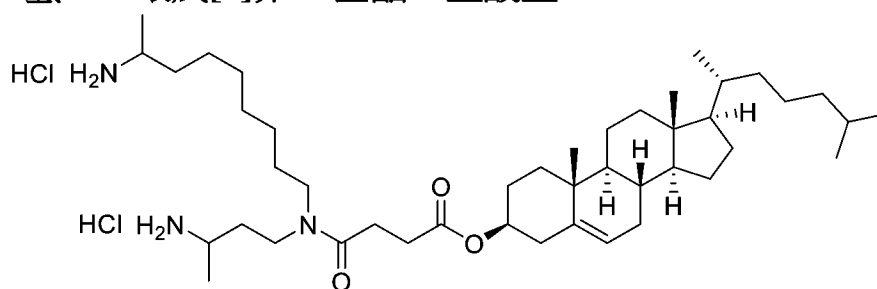
步驟 2: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



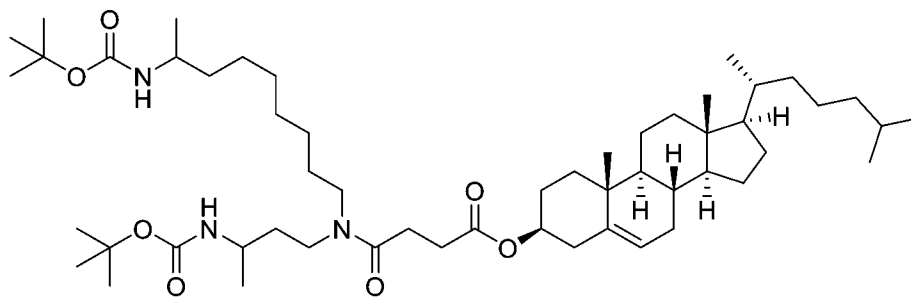
【0618】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[a]菲-3-基酯(0.03 g, 0.03 mmol)於氮下攪拌之 DCM (1 mL)中之溶液

中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中，0.08 mL，0.31 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將己烷(10 mL)添加至混合物中，將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘，丟棄上清液，且在真空中乾燥白色沈澱物，以獲得白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽 (0.03 g，0.03 mmol，89.0%)。UPLC/ELSD：RT = 1.69 min。MS (ES)：C₄₇H₈₉Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 756.3。¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ 5.41 (br. s，1 H)，4.56 (br. m，1H)，3.49 (br. m，5H)，3.33 (br. s，2H)，3.18 (br. m，5H)，2.94 (m，1H)，2.65 (br. m，4H)，2.33 (d，2H，*J* = 6 Hz)，2.15 (br. m，5H)，1.84 (br. m，8H)，1.63 (br. m，9H)，1.43 (t，15H)，1.25 (br. m，10H)，1.07 (s，5H)，0.97 (d，5H，*J* = 6 Hz)，0.89 (q，9H)，0.75 (s，3H)。

CE. 化合物 SA162：4-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



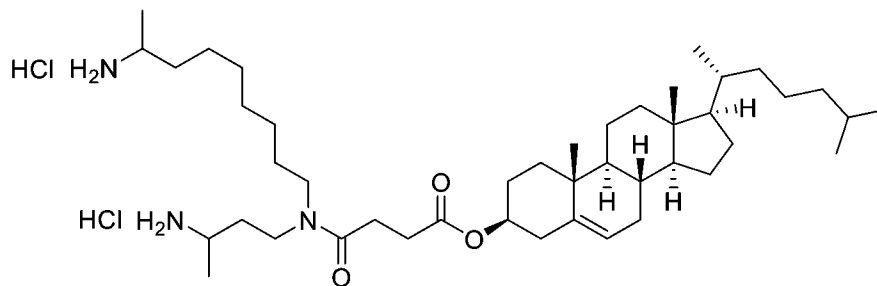
步驟 1：4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0619】 向 4-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.09 g, 0.18 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.08 g, 0.18 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.04 g, 0.35 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.35 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯 (0.11 g, 0.12 mmol, 67.6%)。UPLC/ELSD：RT：3.29 min。MS (ES)：C₅₄H₉₅N₃O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 899.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 3.54 (br. m, 2H), 3.14 (br. m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.26 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 1.85 (br. m, 5H), 1.49 (br. m, 9H), 1.36 (s, 19H), 1.24 (br. m, 13H), 1.02 (m, 13H), 0.94 (s, 5H), 0.85 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.81 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

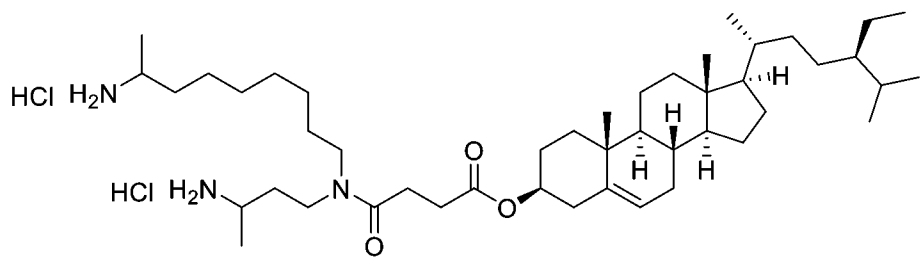
步驟 2：4-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四

氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

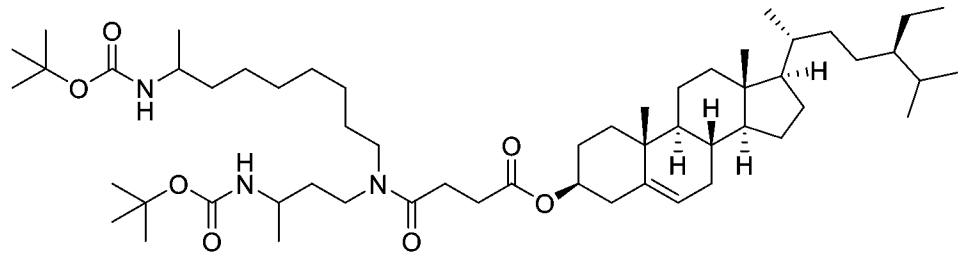


【0620】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)氨基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)氨基)壬基)氨基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.11 g, 0.12 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 N 於二噁烷中, 0.30 mL, 1.18 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(25 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-氨基丁基)(8-氨基壬基)氨基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.08 g, 0.10 mmol, 86.1%)。UPLC/ELSD: RT = 1.75 min。MS (ES): $C_{44}H_{81}Cl_2N_3O_3$ 之 m/z (MH^+) 699.3。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (m, 6H), 5.39 (br. s, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 3.39 (br. m, 5H), 2.66 (s, 4H), 2.35 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.04 (br. m, 4H), 1.86 (m, 3H), 1.58 (br. m, 9H), 1.46 (br. m, 21H), 1.12 (br. m, 7H), 1.03 (s, 6H), 0.92 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.88 (d, 7H, $J = 6$ Hz), 0.69 (s, 3H)。

CF. 化合物 SA163: 4-((3-氨基丁基)(8-氨基壬基)氨基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



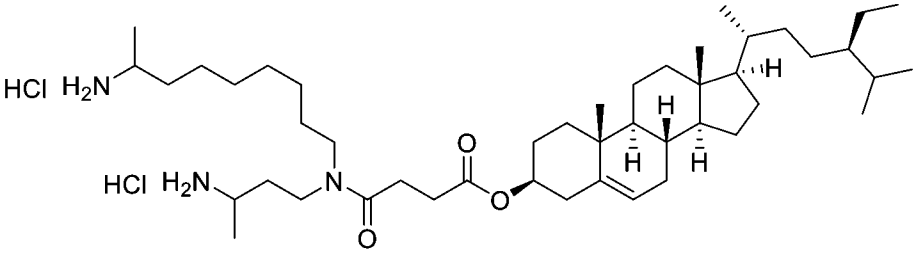
步驟 1：4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0621】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.10 g, 0.19 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 N-[4-((8-[(第三丁氧基羰基)胺基]壬基)胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯 (0.08 g, 0.19 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.05 g, 0.39 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.39 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.16 g, 0.17 mmol, 86.7%)。UPLC/ELSD：RT：3.65 min。MS (ES)：C₅₆H₉₉N₃O₇ 之 m/z (MH⁺)

927.4。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (br. s, 1H), 4.56 (br. m, 3H), 3.54 (br. m, 3H), 3.16 (br. m, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.26 (d, 2H, *J* = 3 Hz), 1.76 (br. m, 5H), 1.52 (br. m, 9H), 1.36 (s, 20H), 1.23 (br. m, 15H), 1.08 (br. m, 12H), 0.94 (s, 6H), 0.86 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.75 (q, 9H), 0.60 (s, 3H)。

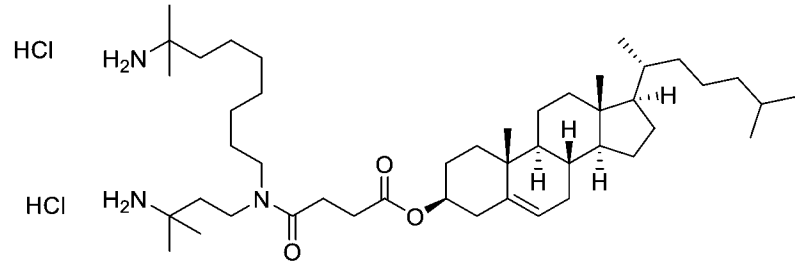
步驟 2：4-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



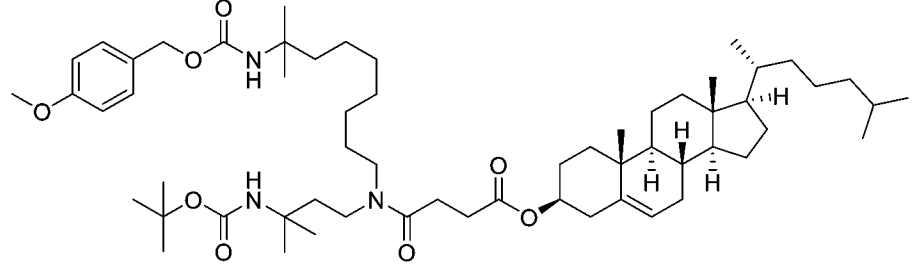
【0622】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.16 g, 0.17 mmol)於氮下攪拌之 DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.42 mL, 1.68 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(10 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基丁基)(8-胺基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.13 g, 0.13 mmol, 79.3%)。UPLC/ELS D : RT = 2.09 min。MS (ES) : C₄₆H₈₅Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 728.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.69 (br. m, 1H), 3.33 (s, 9 H), 2.65 (br. m, 4H), 2.32 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.92 (br. m, 7H), 1.63 (br. m, 11H), 1.43 (br. m, 11H), 1.32 (t, 8H), 1.20 (br. m, 7H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (d,

5H, $J = 6$ Hz), 0.87 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

CG. 化合物 SA164 : 4-((3-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



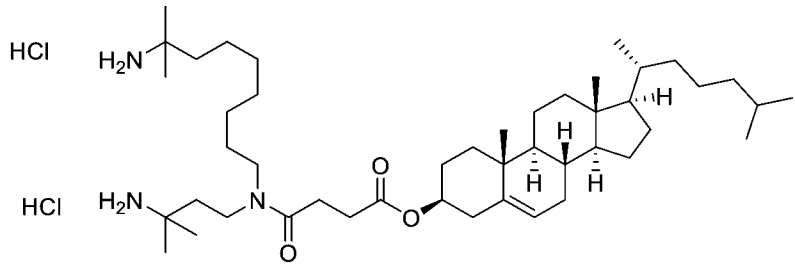
步驟 1 : 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0623】 向半琥珀酸膽固醇基酯(0.100 g, 0.205 mmol)、N-(4-{[8-({[4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.107 g, 0.205 mmol)及 DMAP (cat.)於冷卻至 0°C之 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.079 g, 0.411 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時, 添加 DMAP (0.050 g, 0.41 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(40 mg)。在 43 小時, 添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(65 mg)。在 64 小時, 用 DCM (15 mL)稀釋反應混合物, 且然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (15 mL)萃取水溶液。將合併之有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌, 通過疏水矽

料，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.097 g, 0.098 mmol, 47.7%)。UPLC/ELSD: RT = 3.68 min。MS (ES): $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{N}_3\text{O}_8$ 之 $m/z = 990.87 (\text{M} + \text{H})^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.77 - 4.38 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.37 - 3.18 (m, 4H), 2.71 - 2.51 (m, 4H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 1.04 (m, 61H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

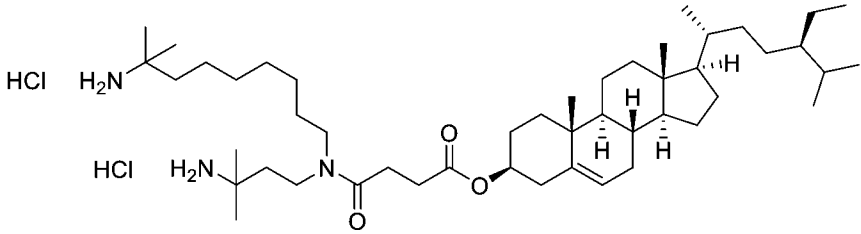
步驟 2: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



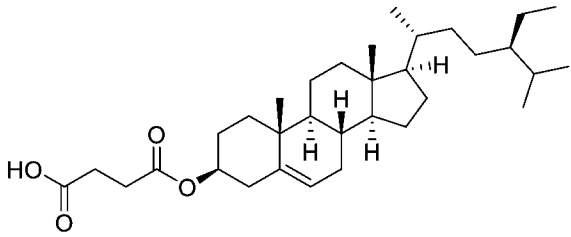
【0624】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.093 g, 0.094 mmol)於 DCM (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.17 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 小時，添加二噁烷中之 4 N HCl (0.07 mL)。在 22 小時，添加 MTBE (10 mL)，且將反應混合物在 4°C 下保持過夜。將反應混合物在 N_2 流下吹至凝膠狀。然後，

添加冰冷 MTBE (10 mL)，且將懸浮液離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 1 h)。傾析掉上清液。用冷 MTBE 沖洗固體，懸浮於 MTBE 中，並濃縮以提供白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.058 g，0.068 mmol，72.8%)。UPLC/ELSD：RT = 2.23 min。MS (ES)：C₄₆H₈₃N₃O₃ 之 m/z = 364.70 (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ 5.43 - 5.34 (m，1H)，4.62 - 4.45 (m，1H)，3.56 - 3.34 (m，4H)，2.73 - 2.57 (m，4H)，2.42 - 2.26 (m，2H)，2.14 - 1.77 (m，7H)，1.75 - 0.97 (m，33H)，1.05 (s，3H)，1.36 (s，6H)，1.33 (s，6H)，0.95 (d，J = 6.5 Hz，3H)，0.88 (d，J = 6.5 Hz，6H)，0.73 (s，3H)。

CH. 化合物 SA165：4-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



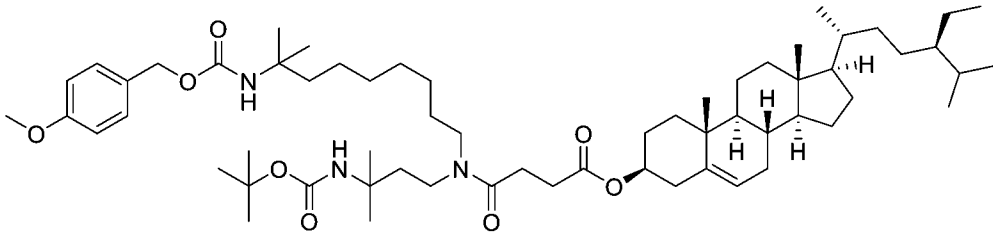
步驟 1：4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸



【0625】 將麥固醇(3.00 g，7.23 mmol)及琥珀酸酐(0.941 g，9.40 mmol)合併於吡啶(6.0 mL)中。在 80°C 下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 19 小時，添加

DMAP (cat.)。在 89 小時，將反應混合物冷卻至室溫，用 DCM (100 mL)稀釋，且用水洗滌。用 1 N NaOH 水溶液(3 × 50 mL)萃取有機物。形成沈澱。將混合物過濾。將固體吸收於 1 N HCl 水溶液中，且然後用 DCM (3 × 50 mL)萃取。將有機萃取物用 1 N HCl 水溶液(2×)及水洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (5 mL)中且在加熱的同時添加己烷(30 mL)。使用熱 (37°C熱水浴)除去溶劑直至形成固體。將溶液冷卻至室溫，且進一步冷卻至 0°C。1.5 小時後，形成白色固體。將混合物升溫至室溫，且藉由真空過濾收集固體，用冷 9:1 己烷/DCM 沖洗，以提供灰白色固體狀 4-4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.436 g，0.847 mmol，11.7%)。¹H NMR (300 MHz，CDCl₃) δ 5.42 - 5.30 (m，1H)，4.71 - 4.56 (m，1H)，2.72 - 2.55 (m，4H)，2.36 - 2.23 (m，2H)，2.09 - 1.75 (m，5H)，1.73 - 0.75 (m，31H)，1.02 (s，3H)，0.92 (d，J = 6.4 Hz，3H)，0.68 (s，3H)。

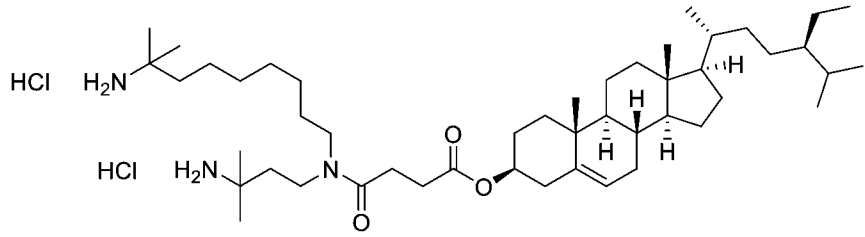
步驟 2：4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0626】 向 4-4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.100 g，0.194 mmol)、N-(4-([8-([[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基)胺基)-8-甲基壬基]胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.111 g，0.214

mmol)及 DMAP (cat.)於冷卻至 0°C之 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.074 g, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時，添加 DMAP (0.047 g, 0.39 mmol)，然後添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(45 mg)。在 43 小時，添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(65 mg)。在 64 小時，用 DCM (15 mL)稀釋反應混合物，且用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (15 mL)萃取水溶液。將合併之有機物用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.097 g, 0.095 mmol, 49.0%)。UPLC/ELSD: RT = 3.74 min。MS (ES): C₆₂H₁₀₃N₃O₈之 m/z = 1018.87 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.80 - 4.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.18 (m, 4H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.12 - 0.77 (m, 71H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

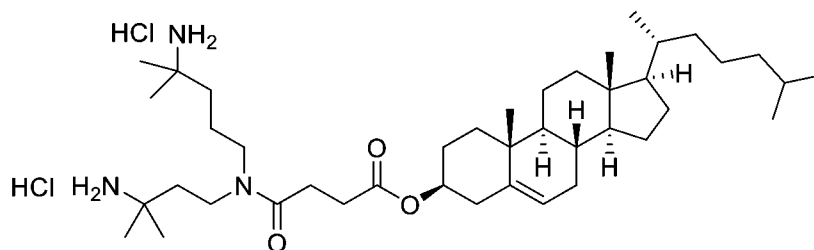
步驟 3 : 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



【0627】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(8-(((4-甲氧基苄基)氧

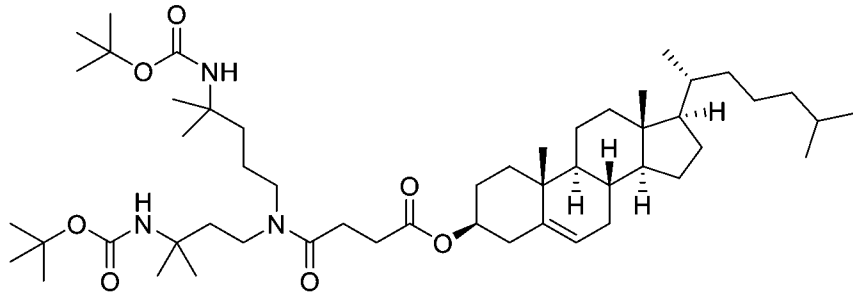
基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.093 g, 0.091 mmol)於 DCM (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.17 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCM S 監測。在 17 小時，添加二噁烷中之 4 N HCl (0.07 mL)。在 22 小時，添加 MTBE (10 mL)，且將反應混合物在 4°C 下保持過夜。將反應混合物在 N₂ 流下吹至凝膠狀。添加冷 MTBE (10 mL)，且將懸浮液離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 1 h)。傾析掉上清液，用冷 MTBE 沖洗固體，然後濃縮以提供白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(8-胺基-8-甲基壬基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.034 g, 0.039 mmol, 42.2%)。UPLC/ELSD: RT = 2.34 min。MS (ES): C₄₈H₈₇N₃O₃ 之 m/z = 377.76 (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.46 - 5.32 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 3.54 - 3.34 (m, 4H), 2.74 - 2.50 (m, 4H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.79 (m, 7H), 1.77 - 0.78 (m, 43H), 1.36 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

CI. 化合物 SA166: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



步驟 1: 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-

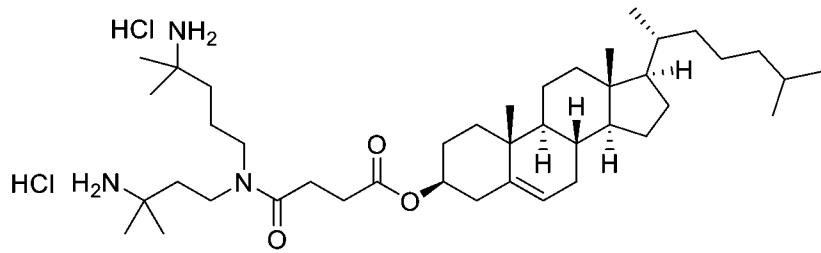
6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0628】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.11 g, 0.22 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(5-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.09 g, 0.22 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.06 g, 0.45 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.09 g, 0.45 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.17 g, 0.19 mmol, 85.6%)。UPLC/ELSD：RT：3.55 min。MS (ES)：C₅₂H₉₁N₃O₇之 *m/z* (MH⁺) 871.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (br. s, 1H), 4.62 (br. m, 3H), 3.27 (br. m, 4H), 2.64 (br. m, 4H), 2.35 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.01 (br. m, 3H), 1.85 (br. m, 4H), 1.56 (br. m, 11H), 1.44 (s, 17H), 1.35 (br. m, 3H), 1.30 (m, 13H), 1.14 (br. m, 6H), 1.03 (s, 5H), 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

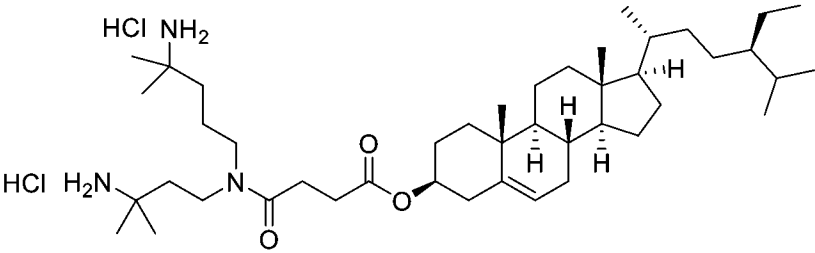
步驟 2：4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9

S,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽

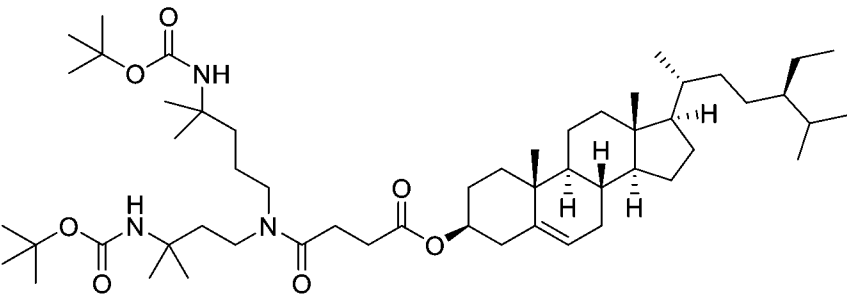


【0629】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.17 g, 0.19 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.48 mL, 1.92 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(10 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.12 g, 0.14 mmol, 74.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.99 min。MS (ES): C₄₂H₇₇Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 671.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.52 (s, 1H), 5.39 (br. s, 1H), 4.56 (br. m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.47 (br. m, 3H), 3.32 (br. s, 2H), 2.64 (br. m, 4H), 2.35 (br. m, 2H), 1.90 (br. m, 6H), 1.55 (br. m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (br. s, 14H), 1.16 (br. m, 5H), 1.07 (s, 5H), 0.98 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.89 (d, 8H, *J* = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

CJ. 化合物 SA167: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



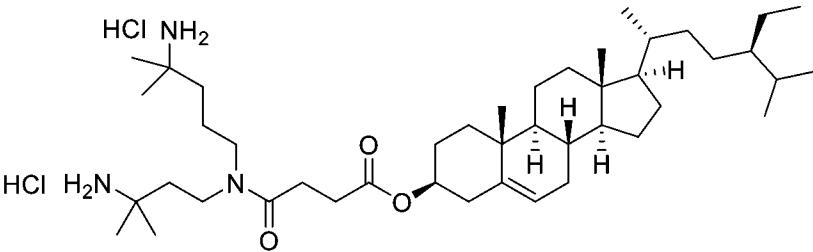
步驟 1 : 4-(((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0630】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.12 g , 0.22 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加(5-(((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-2-甲基戊-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.09 g , 0.22 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.06 g , 0.45 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.09 g , 0.45 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-(((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.14 g , 0.15

mmol, 67.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.64 min。MS (ES): $C_{54}H_{95}N_3O_7$ 之 m/z (MH^+) 899.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (br. s, 1H), 4.57 (br. m, 3H), 3.24 (br. m, 4H), 2.57 (br. m, 4H), 2.30 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.00 (br. m, 4H), 1.82 (br. m, 4H), 1.53 (br. m, 11H), 1.38 (s, 18H), 1.31 (br. m, 2H), 1.24 (m, 16H), 1.11 (br. m, 6H), 0.98 (s, 6H), 0.88 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.79 (q, 10H), 0.64 (s, 3H)。

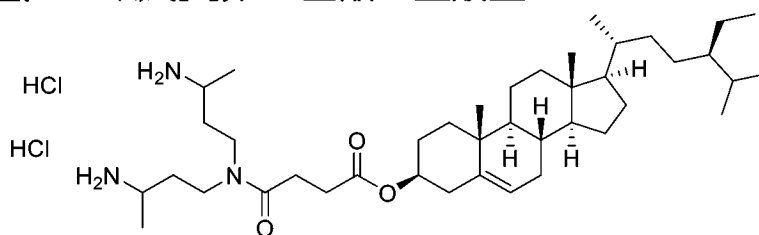
步驟 2: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



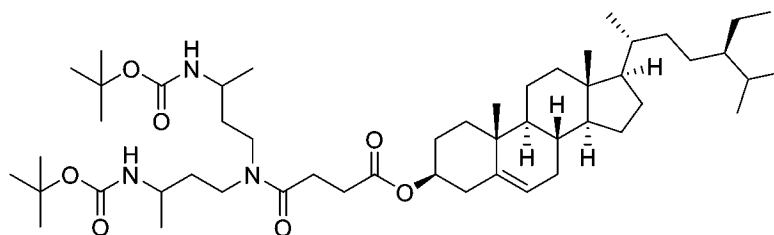
【0631】 向 4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)(4-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.14 g, 0.15 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.38 mL, 1.51 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(10 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-胺基-4-甲基戊基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.10 g, 0.12 mmol, 80.3%)。UPLC/ELSD: RT = 2.18 min。MS (ES): $C_{44}H_{81}Cl_2N_3O_3$ 之 m/z (MH^+) 699.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 1H),

3.46 (br. m, 3H), 3.32 (m, 5H), 2.65 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 2H), 1.91 (br. m, 7H), 1.64 (br. m, 11H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 13H), 1.20 (br. m, 7H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.87 (q, 9H), 0.75 (s, 4H)。

CK. 化合物 SA168：4-(雙(3-胺基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



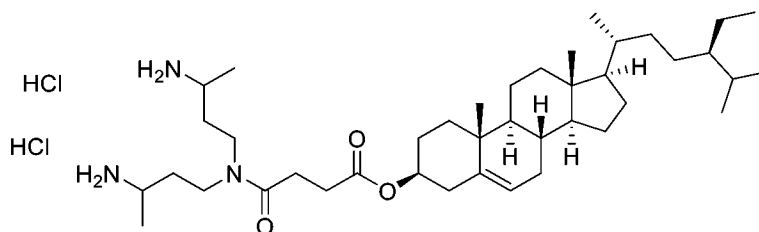
步驟 1：4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0632】 向 4-4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.100 g, 0.194 mmol)、N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.077 g, 0.21 mmol)及 DMAP (0.052 g, 0.43 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.074 g, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 小時，用 DCM (15 mL)稀釋反應混合物，然後用 5% NaHCO_3 水溶液洗滌。用 DCM (15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-65% EtOAc)純化粗材料，以提供澄

清油狀 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.129 g, 0.151 mmol, 77.6%)。UPLC/ELSD: RT = 3.53 min。MS (ES): C₅₁H₈₉N₃O₇ 之 m/z = 856.81 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 - 5.32 (m, 1H), 4.70 - 4.35 (m, 3H), 3.78 - 3.08 (m, 6H), 2.74 - 2.46 (m, 4H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 0.75 (m, 64H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

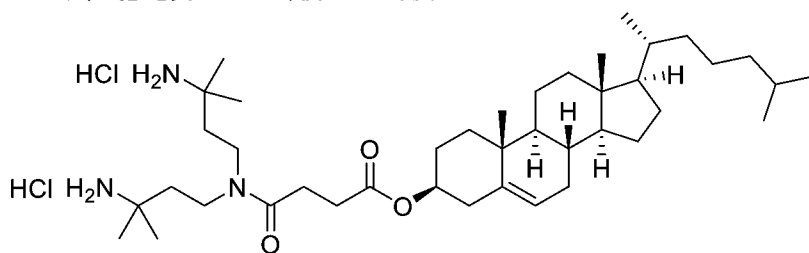
步驟 2: 4-(雙(3-胺基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽



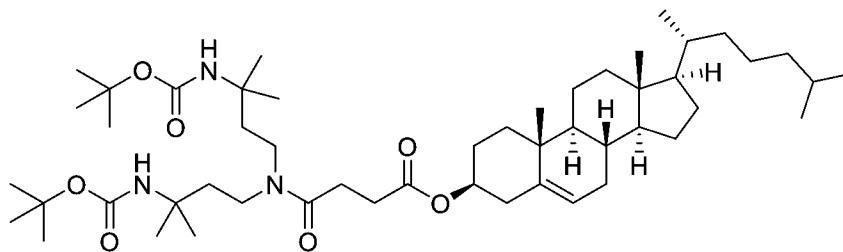
【0633】 向 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.125 g, 0.146 mmol)於 DCM (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.37 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時，添加 MTBE (20 mL)，且將反應混合物離心(10,000 × g 保持 15 min 在 4°C 下)。抽掉上清液，且用 MTBE 少量沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 4-(雙(3-胺基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽(0.084 g, 0.11 mmol, 74.8%)。UPLC/ELSD: RT = 2.11 min。MS (ES): C₄₁H₇₃N₃O₃ 之 m/z = 349.41 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz,

MeOD) δ 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 3.75 - 3.34 (m, 5H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.59 (m, 4H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 0.78 (m, 40H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

CL. 化合物 SA169：4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



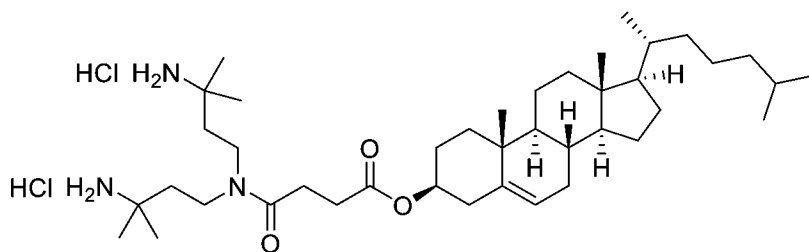
步驟 1：4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0634】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.13 g, 0.26 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 (氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.10 g, 0.26 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.06 g, 0.52 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.10 g, 0.52 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，

過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.22 g, 0.26 mmol, 100.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.58 min。MS (ES): C₅₁H₈₉N₃O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 857.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (br. s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.32 (br. m, 1H), 4.20 (br. s, 1H), 3.04 (br. m, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.05 (br. s, 2H), 1.65 (br. m, 9H), 1.28 (br. m, 7H), 1.14 (s, 19H), 1.00 (s, 15H), 0.83 (br. m, 7H), 0.74 (s, 6H), 0.65 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.60 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.39 (s, 3H)。

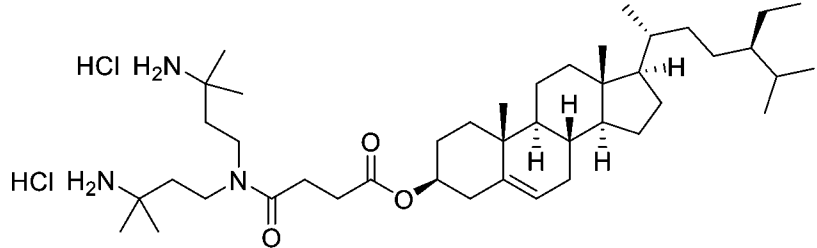
步驟 2: 4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



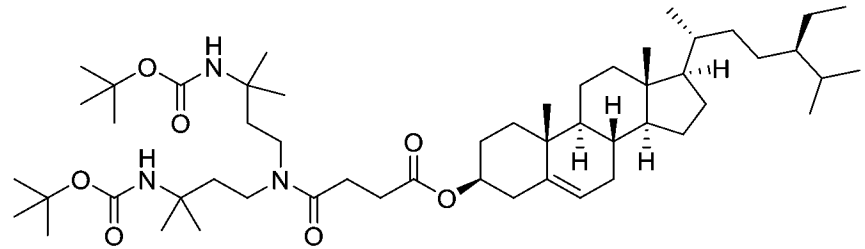
【0635】 向 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.22 g, 0.26 mmol) 於氮下攪拌之 DCM (5 mL) 中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.65 mL, 2.59 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將己烷(15 mL)添加至混合物中，將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘，丟棄上清液，且在真空中乾燥白色沈澱物，以獲得白色固體狀 4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,

7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.12 g , 0.16 mmol , 62.4%) 。 UPLC/ELSD : RT = 2.03 min 。 MS (ES) : C₄₁H₇₅Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 657.3 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.39 (br. s , 1H) , 4.53 (br. m , 1H) , 3.48 (br. m , 4H) , 3.33 (br. s , 3H) , 2.67 (br. m , 4H) , 2.33 (br. m , 2H) , 2.04 (br. m , 3H) , 1.91 (br. m , 6H) , 1.55 (br. m , 7H) , 1.46 (s , 6H) , 1.40 (s , 8H) , 1.16 (br. m , 11H) , 1.07 (s , 6H) , 0.96 (d , 4H , *J* = 6 Hz) , 0.89 (d , 8H , *J* = 6 Hz) , 0.75 (s , 4H) 。

CM. 化合物 SA170 : 4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



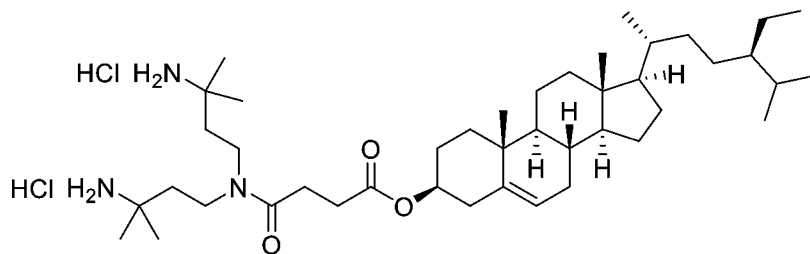
步驟 1 : 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0636】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.13 g , 0.26 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 (氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.10 g ,

0.26 mmol)、二甲基氨基吡啶(0.06 g, 0.52 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.10 g, 0.52 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.18 g, 0.21 mmol, 80.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.65 min。MS (ES): C₅₃H₉₃N₃O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 885.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (br. s, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.33 (br. m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.02 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.63 (br. m, 9H), 1.29 (br. m, 7H), 1.14 (s, 19H), 0.99 (s, 15H), 0.84 (br. m, 6H), 0.73 (s, 5H), 0.65 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.54 (q, 9H), 0.39 (s, 3H)。

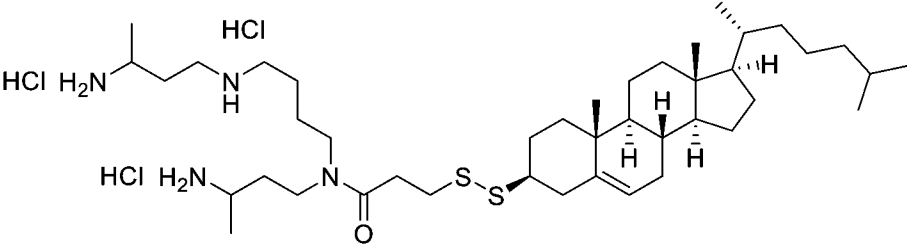
步驟 2 : 4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽



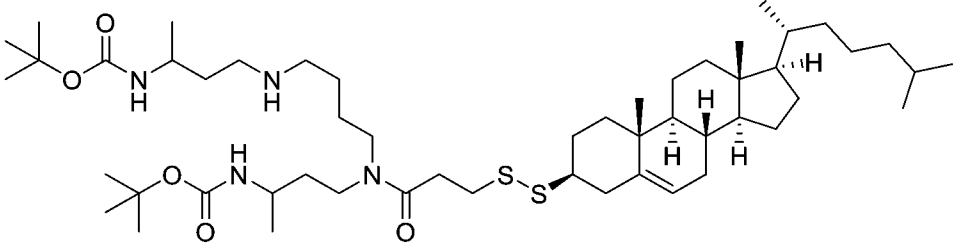
【0637】 向 4-(雙(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.18 g, 0.21 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.52

mL, 2.07 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將己烷(15 mL)添加至混合物中，將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘，丟棄上清液，且在真空中乾燥白色沈澱物，以獲得白色固體狀 4-(雙(3-胺基-3-甲基丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯二鹽酸鹽 (0.16 g, 0.19 mmol, 91.5%)。UPLC/ELSD: RT = 2.13 min。MS (ES): C₄₃H₇₉Cl₂N₃O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 685.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.33 (br. s, 3H), 2.67 (d, 4H, *J* = 3 Hz), 2.33 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.04 (br. m, 3H), 1.93 (br. m, 6H), 1.58 (br. m, 8H), 1.46 (s, 7H), 1.40 (s, 8H), 1.25 (br. m, 11H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (m, 5H), 0.87 (q, 10H), 0.75 (s, 3H)。

CN. 化合物 SA171: N-(3-胺基丁基)-N-(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)-3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽

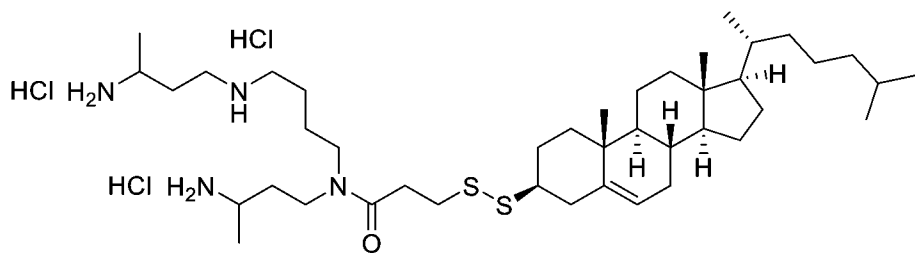


步驟 1: (9-(3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯



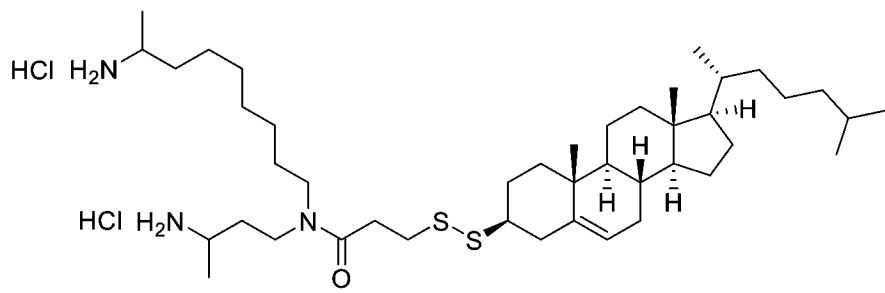
【0638】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.15 g, 0.30 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁基]胺基}丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.32 g, 0.74 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.07 g, 0.59 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.11 g, 0.59 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 (9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.08 g, 0.09 mmol, 28.7%)。UPLC/ELSD: RT: 2.79 min。MS (ES): C₅₂H₉₄N₄O₅S₂ 之 *m/z* (MH⁺) 920.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (br. s, 1H), 4.79 (br. m, 2H), 3.64 (br. m, 3H), 3.31 (br. m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.69 (br. m, 7H), 2.34 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.24 (m, 1H), 1.94 (br. m, 4H), 1.60 (br. m, 11H), 1.44 (s, 22H), 1.31 (br. m, 5H), 1.16 (br. m, 13H), 1.00 (s, 6H), 0.93 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.88 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

步驟 2: N-(3-胺基丁基)-N-(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽

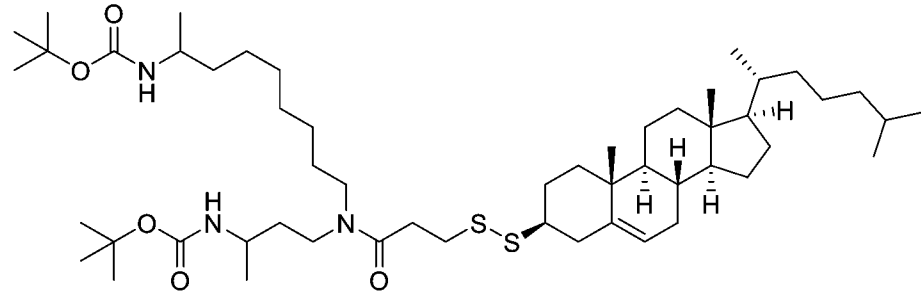


【0639】 向 (9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2,6-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.08 g, 0.09 mmol)於氮下攪拌之 DCM (2 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.21 mL, 0.85 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(10 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 N-(3-胺基丁基)-N-(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽(0.05 g, 0.05 mmol, 63.1%)。UPLC/ELSD: RT = 1.77 min。MS (ES): C₄₂H₈₁Cl₃N₄OS₂之 *m/z* (MH⁺) 720.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 3.68 (br. m, 1H), 3.46 (br. m, 6H), 3.33 (s, 4H), 3.14 (br. m, 6H), 3.00 (br. m, 5H), 2.63 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 1.99 (br. m, 16H), 1.53 (br. m, 8H), 1.40 (m, 13H), 1.18 (br. m, 8H), 1.05 (s, 4H), 0.98 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.90 (d, 8H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

CO. 化合物 SA172: N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



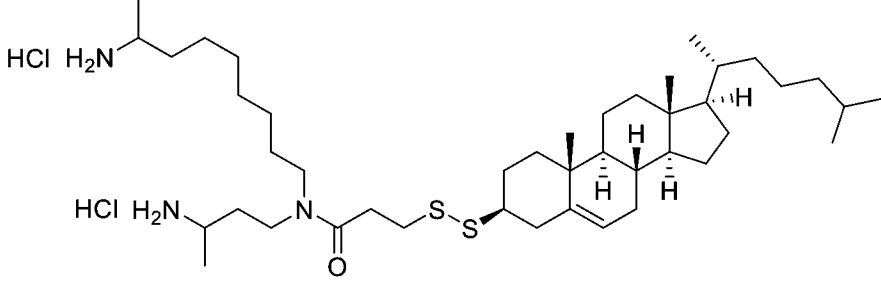
步驟 1：(4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0640】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.09 g, 0.18 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL) 中之溶液中添加(9-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基)壬-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.08 g, 0.18 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.04 g, 0.35 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.35 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 (4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.11 g, 0.12 mmol, 66.1%)。UPLC/ELSD：RT：3.50 min。MS (ES)：C

$^{53}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 之 m/z (MH^+) 919.4。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (br. s, 1H), 4.59 (br. s, 1H), 4.35 (br. s, 1H), 3.55 (br. m, 3H), 3.17 (br. m, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.63 (br. m, 3H), 2.27 (br. m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.51 (br. m, 9H), 1.36 (s, 19H), 1.24 (br. m, 14H), 1.05 (m, 13H), 0.93 (s, 6H), 0.86 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.61 (s, 3H)。

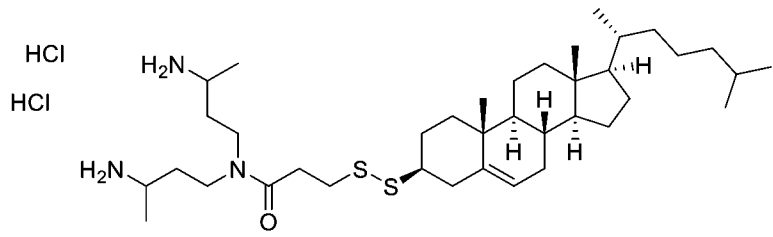
步驟 2：N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



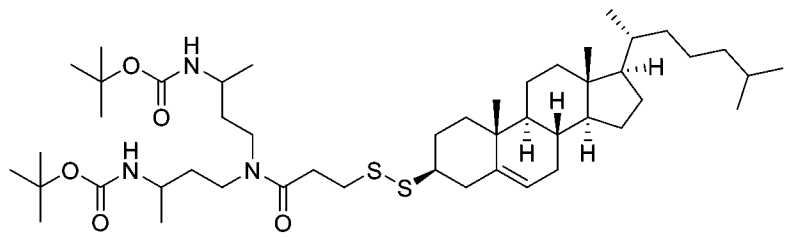
【0641】 向 (4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.11 g, 0.12 mmol) 於氮下攪拌之 DCM (3 mL) 中之溶液中逐滴添加鹽酸 (4 N 於二噁烷中, 0.29 mL, 1.15 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷 (25 mL) 添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽 (0.09 g, 0.11 mmol, 94.3%)。UPLC/ELSD: $\text{RT} = 1.86$ min。MS (ES): $\text{C}_{43}\text{H}_{81}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}_2$ 之 m/z (MH^+) 719.3。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (br. m, 6H), 5.38 (br. s, 1H), 3.41 (br. m, 5H), 3.00 (br. s, 2H), 2.85 (b

r. s , 2H) , 2.70 (br. m , 1H) , 2.35 (br. m , 2H) , 2.01 (m , 8H) , 1.44 (br. m , 28H) , 1.12 (br. m , 7H) , 1.02 (s , 6H) , 0.94 (d , 3H , $J = 6$ Hz) , 0.87 (d , 7H , $J = 6$ Hz) , 0.69 (s , 3H) 。

CP. 化合物 SA173 : N,N-雙(3-胺基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



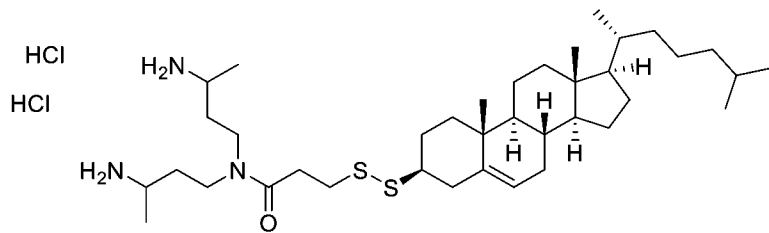
步驟 1 : (((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0642】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.100 g , 0.197 mmol) 、 N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.078 g , 0.22 mmol)及三乙胺(0.08 mL , 0.6 mmol)於冷卻至 0 °C之 DCM (1.6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.20 mL , 0.39 mmol) 。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 小時，用 DCM (10 mL)稀釋反應混合物，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(((3-(((3S,8S,9S,

10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.124 g, 0.146 mmol, 74.1%)。UPLC/ELSD: RT = 3.60 min。MS (ES): $C_{48}H_{85}N_3O_5S_2$ 之 $m/z = 849.65 (M + H)^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.68 - 4.38 (m, 2H), 3.77 - 3.12 (m, 6H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 3H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 0.94 (m, 54 H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

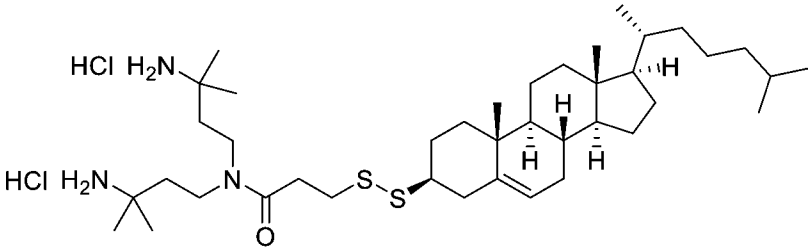
步驟2: N,N-雙(3-胺基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



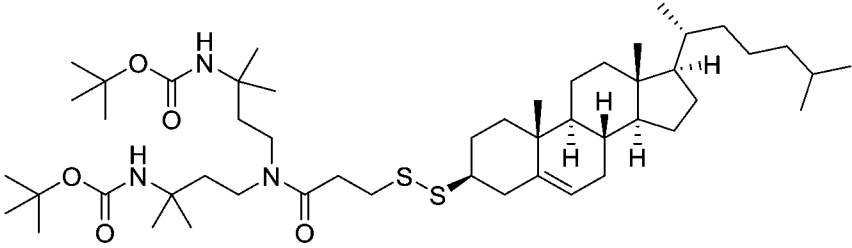
【0643】 向(((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.121 g, 0.143 mmol)於冷卻至 0°C 之 DCM (2.5 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加二噁烷中之 4 N HCl (0.36 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 小時，添加 MTBE (20 mL)，且將反應混合物離心(10,000 × g 保持 15 min 在 4°C 下)。去除上清液，且用 MTBE 少量沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 N,N-雙(3-胺基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.089 g, 0.12 mmol, 83.6%)。UPLC/ELSD: RT =

2.12 min。MS (ES) : $C_{38}H_{69}N_3OS_2$ 之 $m/z = 648.64 (M + H)^+$ 。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.31 (m, 1H), 3.77 - 3.33 (m, 5H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.05 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.75 (m, 9H), 1.72 - 0.96 (m, 21H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.73 (s, 3H)。

CQ. 化合物 SA174 : N,N-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



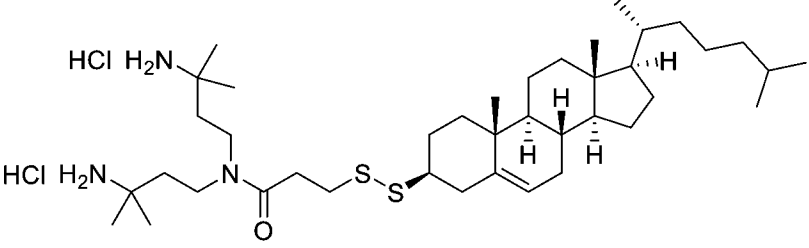
步驟 1 : (((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0644】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.13 g, 0.26 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 (氮烷二基雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.10 g, 0.26 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.06 g, 0.52 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.10 g, 0.52 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶

液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 (((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.21 g, 0.24 mmol, 92.9%)。UPLC/ELSD: RT: 3.72 min。MS (ES): C₅₀H₈₉N₃O₅S₂之 *m/z* (MH⁺) 877.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (br. s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.01 (br. m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.43 (br. m, 3H), 2.03 (br. m, 2H), 1.61 (br. m, 9H), 1.27 (br. m, 5H), 1.14 (s, 19H), 0.99 (s, 15H), 0.83 (br. m, 8H), 0.71 (s, 5H), 0.64 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.58 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.39 (s, 3H)。

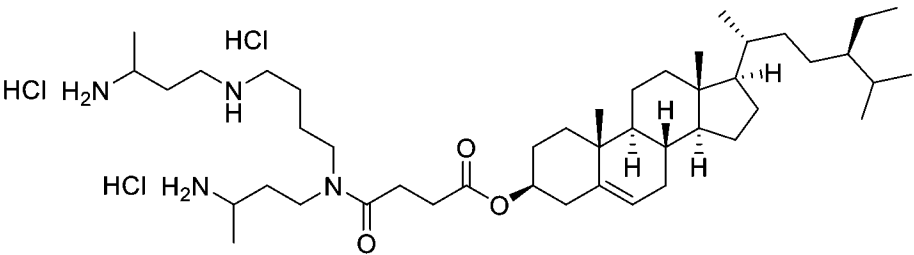
步驟 2 : *N,N*-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



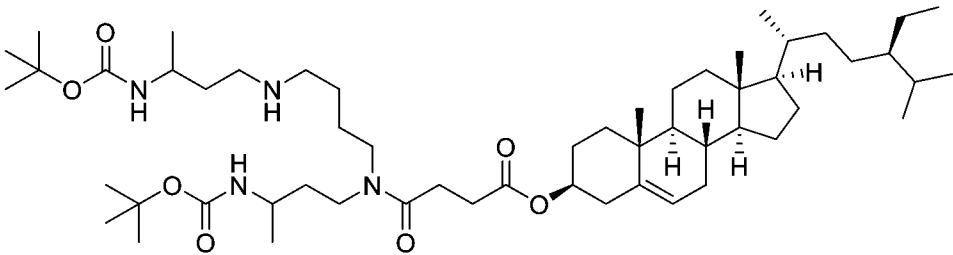
【0645】 向 (((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯 (0.21 g, 0.24 mmol)於氮下攪拌之 DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.60 mL, 2.40 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上，將己烷(15 mL)添加至混合物中，將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘，丟

棄上清液，且在真空中乾燥白色沈澱物，以獲得白色固體狀 N,N-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.14 g, 0.17 mmol, 71.9%)。UPLC/ELSD：RT = 2.17 min。MS (ES)：C₄₀H₇₅Cl₂N₃OS₂之 *m/z* (MH⁺) 677.3。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 3.51 (br. m, 4H), 3.32 (br. s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.64 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 2.07 (br. m, 9H), 1.55 (br. m, 8H), 1.47 (s, 6H), 1.41 (s, 8H), 1.18 (br. m, 11H), 1.05 (s, 5H), 0.96 (d, 4H, *J* = 6 Hz), 0.92 (d, 7H, *J* = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

CR. 化合物 SA175：4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



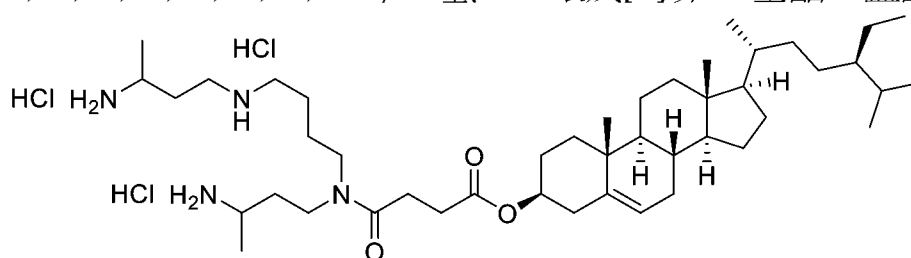
步驟 1：14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0646】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-

基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基) 氧基)-4-側氧基丁酸(0.10 g, 0.19 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (5 mL)中之溶液中添加 N-(4-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}胺基)丁基]胺基}丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.21 g, 0.48 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.05 g, 0.39 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.07 g, 0.39 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH)梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.03 g, 0.03 mmol, 14.6%)。UPLC/ELSD: RT: 2.76 min。MS (ES): C₅₅H₉₈N₄O₇ 之 *m/z* (M⁺) 928.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.70 (br. m, 1H), 4.53 (br. m, 2H), 3.57 (br. m, 2H), 3.25 (br. m, 4H), 2.57 (br. m, 8H), 2.26 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1.77 (br. m, 6H), 1.54 (br. m, 13H), 1.37 (s, 20H), 1.17 (br. m, 5H), 1.08 (br. m, 12H), 0.94 (s, 5H), 0.86 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.78 (q, 9H), 0.61 (s, 3H)。

步驟 2 : 4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



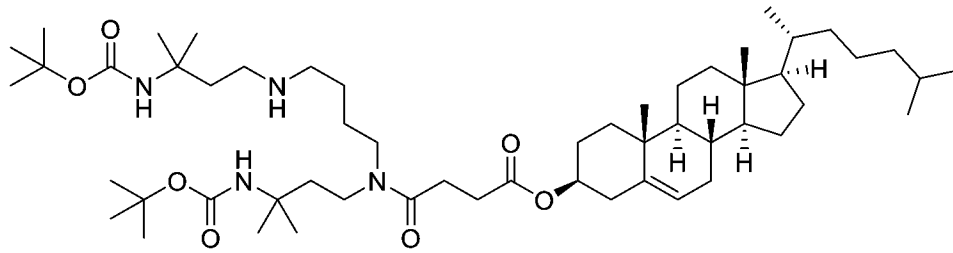
【0647】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丁基)-2,2,6-三甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.03 g, 0.03 mmol)於氮下攪拌之 DCM (1 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.07 mL, 0.28 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(5 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C 且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基丁基)(4-((3-胺基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.02 g, 0.02 mmol, 63.9%)。UPLC/ELSD: RT = 1.75 min。MS (ES): C₄₅H₈₅Cl₃N₄O₃ 之 *m/z* (MH⁺) 728.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.68 (br. s, 1H), 3.50 (br. m, 4H), 3.33 (br. m, 3H), 3.14 (br. m, 5H), 2.66 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 3H), 1.81 (br. m, 19H), 1.37 (m, 11H), 1.20 (br. m, 6H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (d, 5H, *J* = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

CS. 化合物 SA176: 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



步驟 1: 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-

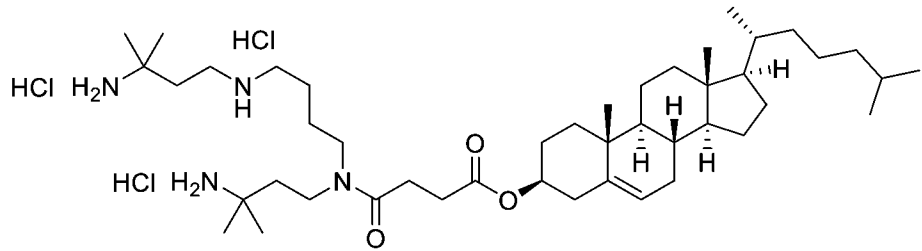
基酯



【0648】 向 4-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-4-側氧基丁酸(0.15 g , 0.31 mmol) 於氮下攪拌之無水 DCM (10 mL)中之溶液中添加 N-(4-[[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基}胺基)丁基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.35 g , 0.76 mmol)、二甲基胺基吡啶(0.8 g , 0.61 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.12 g , 0.61 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後，用二氯甲烷稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液(1×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮成油狀物。將油狀物吸收於 DCM 中且在二氧化矽上在 DCM 中用 0-100% (80:19:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 梯度純化。將含有產物之流份匯集並濃縮，以獲得淺黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.10 g , 0.10 mmol , 33.6%)。UPLC/ELSD : RT : 2.70 min。MS (ES) : C₅₅H₉₈N₄O₇ 之 *m/z* (MH⁺) 928.4。 ¹H NMR (301 MHz , CDCl₃) δ 5.70 (br. s , 1H) , 5.29 (br. s , 1H) , 4.50 (br. m , 2H) , 3.21 (br. m , 4H) , 2.54 (br. m 8H) , 2.24 (d , 2H , *J* = 6 Hz) , 1.87 (br. m , 7H) , 1.53 (br. m , 10H) , 1.36 (s , 22H) , 1.23 (s , 15H) , 1.02 (br. m , 7H) , 0.94 (s , 6H) , 0.85 (d , 4H , *J* = 6 Hz) , 0.80 (d , 6H , *J* = 6 Hz) , 0.60 (s , 3H)。

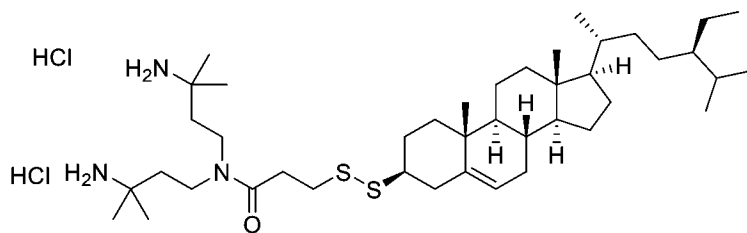
步驟 2 : 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-

2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽

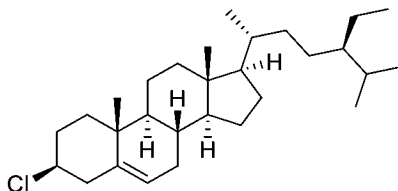


【0649】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁基)-2,2,6,6-四甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十八烷-18-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯 (0.10 g, 0.10 mmol)於氮下攪拌之 DCM (2 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 0.26 mL, 1.02 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。第二天早上, 將己烷(5 mL)添加至混合物中, 將混合物冷卻至 0°C且攪拌 30 分鐘。然後將溶液離心 20 分鐘, 丟棄上清液, 且在真空中乾燥白色沈澱物, 以獲得白色固體狀 4-((3-胺基-3-甲基丁基)(4-((3-胺基-3-甲基丁基)胺基)丁基)胺基)-4-側氧基丁酸 (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽 (0.09 g, 0.08 mmol, 74.4%)。UPLC/ELSD: RT = 1.72 min。MS (ES): C₄₅H₈₅Cl₃N₄O₃之 m/z (MH⁺) 728.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 3.49 (br. m, 4H), 3.32 (br. s, 6H), 3.17 (br. m, 5H), 2.66 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 2H), 2.05 (br. m, 10H), 1.66 (br. m, 16H), 1.43 (br. m, 16H), 1.32 (br. s, 16H), 1.16 (br. m, 8H), 1.07 (s, 5H), 0.92 (br. m, 25H), 0.75 (s, 3H)。

CT. 化合物 SA177: N,N-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽

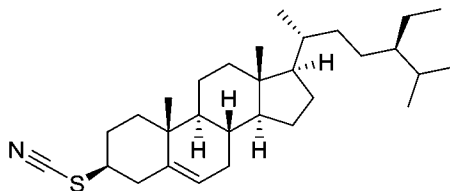


步驟 1：麥固醇氯



【0650】 將麥固醇(3.000 g, 7.234 mmol)及亞硫醯氯(3.00 mL, 41.4 mmol)合併於 PhMe (30 mL)中。在 80°C下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 20 小時，將反應混合物濃縮，然後自 PhMe (2×)再濃縮。將固體溶解於熱 3:1 EtOH/EtOAc (45 mL)中，然後冷卻至室溫。固體自溶液沈澱出。傾析掉母液，且用冷 3:1 EtOH/EtOAc 少量沖洗固體，以提供透明固體狀麥固醇氯(2.534 g, 5.850 mmol, 80.9%)。UPLC/ELSD：RT = 3.74 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 1H), 2.69 - 2.39 (m, 2H), 2.17 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 0.76 (m, 30H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.96, 122.64, 60.50, 56.85, 56.19, 50.22, 45.98, 43.56, 42.46, 39.85, 39.27, 36.53, 36.29, 34.09, 33.53, 31.98, 31.93, 29.30, 28.38, 26.22, 24.43, 23.22, 21.11, 19.98, 19.41, 19.19, 18.93, 12.13, 12.00。

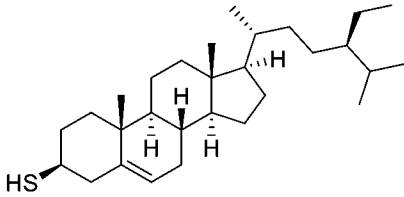
步驟 2：硫氰酸麥固醇酯



【0651】 將麥固醇氯(2.748 g, 6.344 mmol)及硫代氰酸鈉(19.235 g, 237.27 mmol)於 EtOH (105 mL)中回流。藉由 TLC 監測反應。在 64 小時，將反應混合物熱過濾，用大量 DCM 沖洗。將濾液濃縮，吸收於 DCM (150 mL)中，且用水

洗滌。使有機層通過疏水釉料，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。將所得固體溶解於接近沸騰的 1:1 EtOAc/己烷(19 mL)中，然後緩慢冷卻。一旦達到室溫，便立即將混合物進一步冷卻至 4°C 。藉由真空過濾收集固體，用冷 1:1 EtOAc/己烷少量沖洗，以提供灰白色固體狀硫氰酸麥固醇酯(2.183 g，4.789 mmol，75.5%)。UPLC/ELSD：RT = 3.47 min。 ^1H NMR (300 MHz， CDCl_3) δ 5.48 - 5.35 (m，1H)，3.23 - 2.97 (m，1H)，2.65 - 2.35 (m，2H)，2.10 - 0.76 (m，36H)，1.03 (s，3H)，0.92 (d， $J = 6.4$ Hz，3H)，0.68 (s，3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz， CDCl_3) δ 140.10，123.29，111.40，56.80，56.18，50.20，48.23，45.98，42.45，39.89，39.79，39.51，36.61，36.28，34.08，31.96，31.86，30.10，29.29，28.37，26.21，24.41，23.21，21.06，19.97，19.35，19.18，18.93，12.13，12.00。

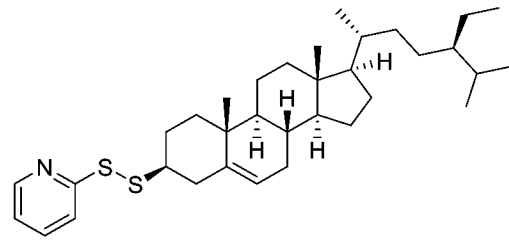
步驟 3：硫代麥固醇



【0652】 在 15 min 內，向 THF (30 mL)及 2.3 M 氫化鋰鋁於 2-甲基四氫呋喃(4.7 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加硫氰酸麥固醇酯(2.100 g，4.607 mmol)於 PhMe (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 2.5 小時，將反應混合物冷卻至 0°C ，然後在 10 min 內逐滴緩慢添加 3 N HCl 水溶液(50 mL)。完成添加後，分離各層。用 MTBE (3×30 mL)萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機物層，經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮以提供白色固體狀硫代麥固醇(1.944 g，4.513 mmol，97.9%)。UPLC/ELSD：RT = 3.70 min。 ^1H NMR (300 MHz， CDCl_3) δ 5.43 - 5.22 (m，1H)，2.80 - 2.60 (m，1H)，2.45 - 2.23 (m，2H)，2.10 - 1.75 (m，5H)，1.74 - 0.78 (m，32H)，1.00 (s，3H)，0.92 (d， $J = 6.4$ Hz，3H)，0.67 (s，3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz， CDCl_3) δ 142.07，121.19，56.90，56.20，50.35，45.98，44.35，

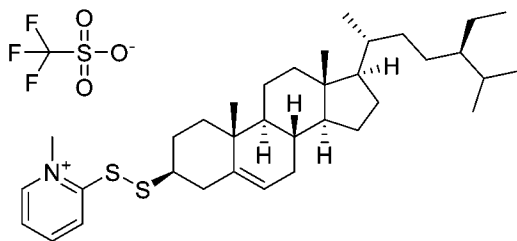
42.45, 40.08, 39.89, 39.60, 36.49, 36.30, 34.22, 34.09, 31.95, 29.29, 28.39, 26.21, 24.43, 23.21, 21.04, 19.98, 19.48, 19.18, 18.93, 12.13, 12.00。

步驟4：2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)吡啶



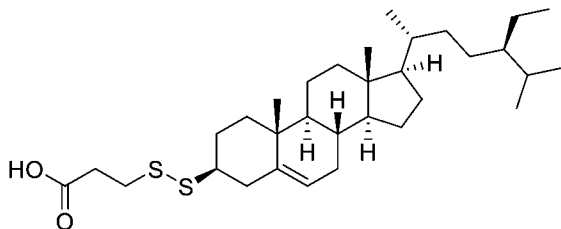
【0653】 將硫代麥固醇(1.92 g, 4.46 mmol)及 Aldrithiol (1.08 g, 4.90 mmol)合併於氯仿(12 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 24 小時，添加 Aldrithiol (0.25 g)。在 6 天，將反應混合物濃縮，吸收於 MeOH (30 mL)中，且進行音波處理。藉由真空過濾收集固體，用 MeOH 少量沖洗，以提供淺黃色固體狀 2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)吡啶(2.098 g, 3.886 mmol, 87.2%)。UPLC/ELSD：RT = 3.56 min。MS (ES)：C₃₄H₅₃NS₂ 之 *m/z* = 540.62 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 - 8.39 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.08 - 1.75 (m, 5H), 1.74 - 0.74 (m, 31H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

步驟5：2-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎢三氟甲磺酸鹽



【0654】 在 10 min 內，向 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)吡啶 (2.000 g，3.704 mmol) 於庚烷(30 mL)及 DCM (3.0 mL) 中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸甲酯(0.51 mL，4.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 19 小時，藉由真空過濾收集固體，用庚烷沖洗，以提供白色固體狀 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎢三氟甲磺酸鹽(2.443 g，3.470 mmol，93.7%)。UPLC/ELSD：RT = 2.67 min。MS (ES)：C₃₅H₅₆NS₂ 之 m/z = 554.80 (M)⁺。¹H NMR (300 MHz，CD₃CN) δ 8.60 - 8.49 (m，2H)，8.39 - 8.30 (m，1H)，7.75 - 7.66 (m，1H)，5.40 - 5.35 (m，1H)，4.19 (s，3H)，3.04 - 2.89 (m，1H)，2.49 - 2.32 (m，2H)，2.08 - 0.76 (m，36H)，1.01 (s，3H)，0.93 (d， J = 6.5 Hz，3H)，0.69 (s，3H)。

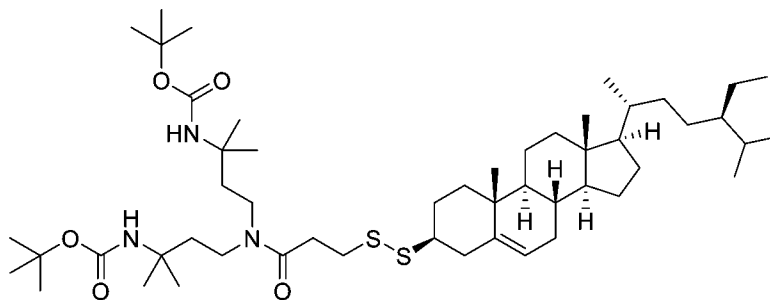
步驟 6：3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸



【0655】 向 2-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-1-甲基吡啶-1-鎢三氟甲磺酸鹽 (2.400 g，3.409 mmol) 於 DMF (15 mL)

中之溶液中添加 3-巯基丙酸(0.34 mL, 3.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 23 小時，將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且進行音波處理。藉由真空過濾收集固體，用水沖洗。將固體溶解於 DCM 中，通過疏水釉料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。將 ACN (15 mL)添加至殘餘物中。對懸浮液進行音波處理且在冰浴中冷卻。然後藉由真空過濾收集固體，用冷 ACN 少量沖洗。將固體吸收於 ACN (15 mL)中且進行音波處理。藉由真空過濾收集固體，用 ACN 沖洗，以提供白色固體狀 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(1.333 g, 2.492 mmol, 73.1%)。UPLC/ELSD: RT = 3.28 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (br. s, 1H), 5.46 - 5.25 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.09 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 0.75 (m, 31H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

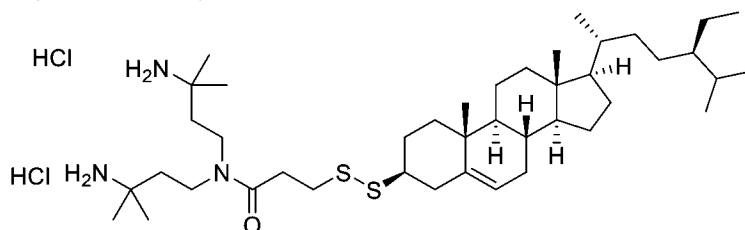
步驟 7: (((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酰基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯



【0656】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(0.110 g, 0.206 mmol)、N-[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁基}胺基)-2-甲基丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.088 g, 0.226 mmol)及三乙胺

(0.09 mL, 0.6 mmol)於冷卻至 0°C之 DCM (1.1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.21 mL, 0.41 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，將反應混合物用 DCM 稀釋至 10 mL，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水溶液。將合併之有機物用水洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.139 g, 0.154 mmol, 74.7%)。UPLC/ELSD: RT = 3.65 min。MS (ES): C₅₂H₉₃N₃O₅S₂ 之 m/z = 905.77 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.40 - 3.18 (m, 4H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 3H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.11 - 0.78 (m, 70H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

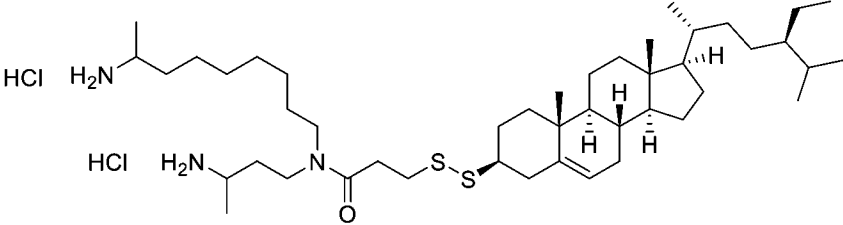
步驟 8: *N,N*-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



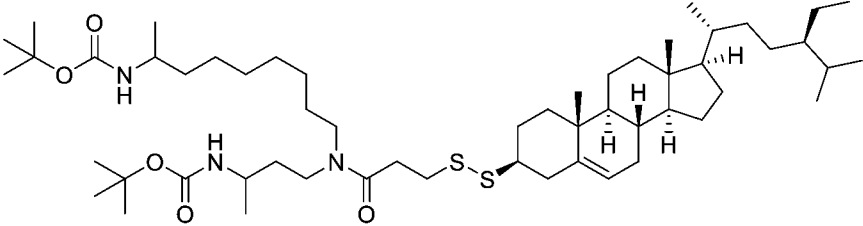
【0657】 向(((3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)氮烷二基)雙(2-甲基丁烷-4,2-二基))二胺基甲酸二-第三丁基酯(0.131 g, 0.145 mmol)於 DCM (2.0 mL)中之溶液中逐滴添加二噁烷中之 4 N HCl (0.26 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，將反應混

合物用 MBTE 稀釋至 30 mL，然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 15 min)。抽掉上清液。將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 N,N-雙(3-胺基-3-甲基丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.089 g，0.109 mmol，75.4%)。UPLC/ELSD：RT = 2.25 min。MS (ES)：C₄₂H₇₇N₃OS₂ 之 $m/z = 373.20 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$ 。¹H NMR (300 MHz，MeOD) δ 5.46 - 5.31 (m，1H)，3.61 - 3.39 (m，4H)，3.01 - 2.91 (m，2H)，2.88 - 2.77 (m，2H)，2.74 - 2.58 (m，1H)，2.40 - 2.24 (m，2H)，2.16 - 1.79 (m，9H)，1.77 - 0.78 (m，31H)，1.44 (s，6H)，1.39 (s，6H)，1.03 (s，3H)，0.96 (d，J = 6.4 Hz，3H)，0.73 (s，3H)。

CU. 化合物 SA178：N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



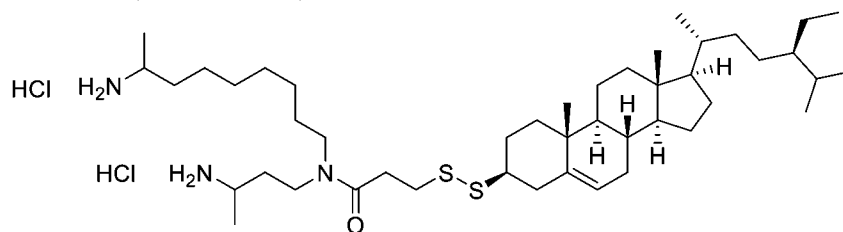
步驟 1：(4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0658】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)

二硫烷基)丙酸(0.100 g, 0.187 mmol)、N-[4-({8-[(第三丁氧基羰基)胺基]壬基}胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.088 g, 0.206 mmol)及三乙胺(0.08 mL, 0.569 mmol)於冷卻至 0°C 之 DCM (2.5 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt % 丙烷膦酸酐(0.19 mL, 0.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。在 19 小時, 將反應混合物用 DCM 稀釋至 10 mL, 然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL) 萃取水溶液。使合併之有機層通過疏水釉料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料, 以提供白色泡沫狀(4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.130 g, 0.137 mmol, 73.5%)。UPLC/ELSD: RT = 3.65 min。MS (ES): C₅₅H₉₉N₃O₅S₂ 之 *m/z* = 946.96 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.45 - 5.29 (m, 1H), 4.70 - 4.18 (m, 2H), 3.80 - 3.10 (m, 6H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.14 - 0.75 (m, 74H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

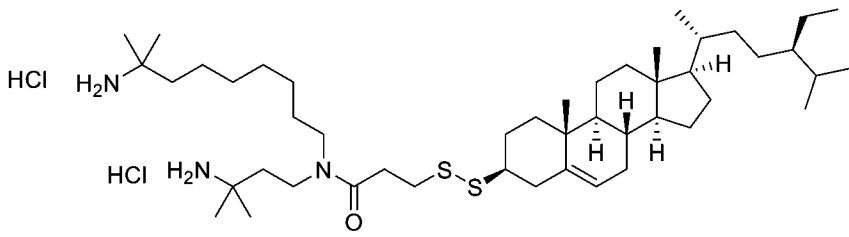
步驟 2 : N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽



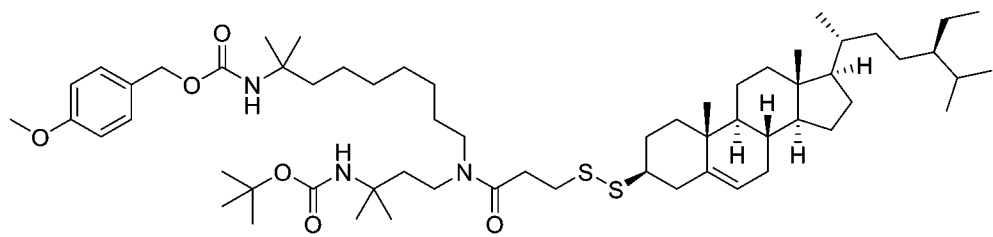
【0659】 向(4-(N-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺基)丁-2-基)胺基甲酸第三

丁基酯(0.126 g, 0.133 mmol)於 DCM (1.9 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二噁烷中之 4 N HCl (0.24 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，用 MTBE (30 mL)稀釋反應混合物，且將反應混合物離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 15 min)。抽掉上清液，且將固體懸浮於 MTBE 中並濃縮，以提供 N-(3-胺基丁基)-N-(8-胺基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.101 g, 0.115 mmol, 86.7%)。UPLC/ELS D : RT = 2.28 min。MS (ES) : C₄₅H₈₃N₃OS₂ 之 $m/z = 373.82 (M + 2H)^{2+}$ 。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.42 - 5.33 (m, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.10 (m, 5H), 3.03 - 2.57 (m, 5H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 0.78 (m, 56H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

CV. 化合物 SA179 : N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽

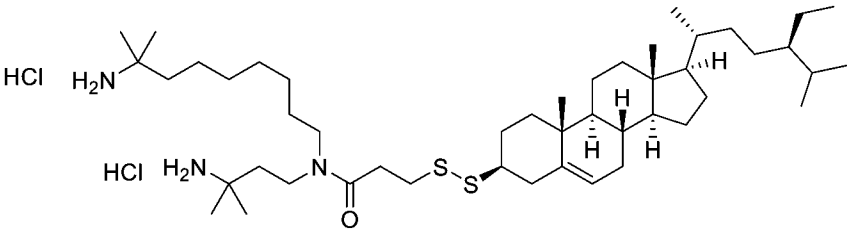


步驟 1 : (4-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-N-(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



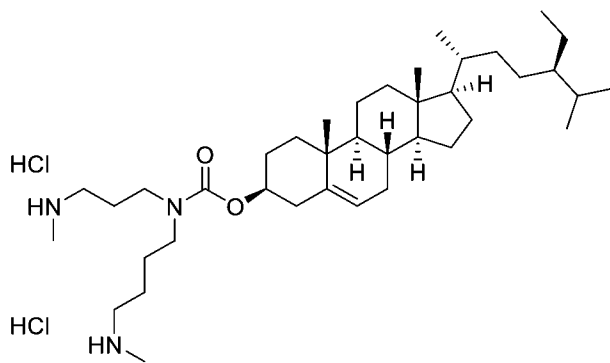
【0660】 向 3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(0.102 g , 0.191 mmol)、*N*-(4-{[8-({[(4-甲氧基苄基)甲氧基]羰基}胺基)-8-甲基壬基]胺基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.113 g , 0.217 mmol)及三乙胺(0.08 mL , 0.6 mmol)於冷卻至 0°C之 DCM (2.5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50%丙烷膦酸酐(0.19 mL , 0.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，將反應混合物用 DCM 稀釋至 10 mL，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(4-(3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)-*N*-(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.160 g , 0.154 mmol , 80.8 %)。UPLC/ELSD : RT = 3.68 min。MS (ES) : C₆₁H₁₀₃N₃O₆S₂ 之 *m/z* = 1039.59 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 7.33 - 7.27 (m , 2H) , 6.92 - 6.85 (m , 2H) , 5.39 - 5.30 (m , 1H) , 4.97 (s , 2H) , 4.71 - 4.35 (m , 2H) , 3.81 (s , 3H) , 3.38 - 3.16 (m , 4H) , 3.01 - 2.89 (m , 2H) , 2.79 - 2.55 (m , 3H) , 2.39 - 2.25 (m , 2H) , 2.09 - 0.77 (m , 71H) , 1.00 (s , 3H) , 0.92 (d , *J* = 6.4 Hz , 3H) , 0.68 (s , 3H)。

步驟 2 : *N*-(3-胺基-3-甲基丁基)-*N*-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽

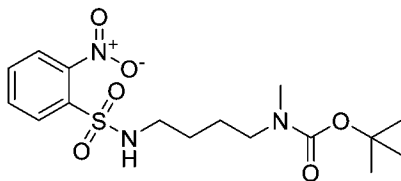


【0661】 向(4-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)-N-(8-(((4-甲氧基苄基)氧基)羰基)胺基)-8-甲基壬基)丙醯胺基)-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.154 g, 0.148 mmol)於 DCM (2.4 mL)中之溶液中逐滴添加二噁烷中之 4 N HCl (0.26 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，將反應混合物用 MTBE 稀釋至 30 mL，然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 15 min)。抽掉上清液。將固體懸浮於 MTBE (30 mL)中，然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 15 min)。抽掉上清液。將固體懸浮於 MBTE 中且然後濃縮，以提供白色固體狀 N-(3-胺基-3-甲基丁基)-N-(8-胺基-8-甲基壬基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺二鹽酸鹽(0.042 g, 0.047 mmol, 31.6%)。UPLC/ELSD: RT = 2.33 min。MS (ES): C₄₇H₈₇N₃OS₂ 之 $m/z = 388.12 (M + 2H)^{2+}$ 。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 4H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.79 (m, 7H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.77 - 0.78 (m, 43H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

CW. 化合物 SA180: (4-(甲基胺基)丁基)(3-(甲基胺基)丙基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯二鹽酸鹽

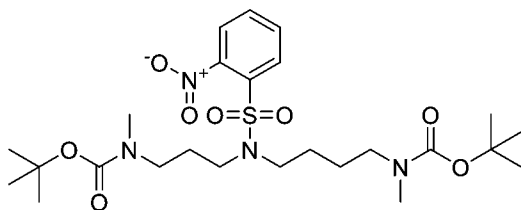


步驟 1：N-甲基-N-[4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯



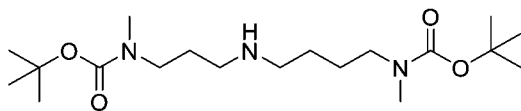
【0662】 向 N-(4-胺基丁基)-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(1.000 g, 4.943 mmol)及三乙胺(0.95 mL, 6.8 mmol)於冷卻至 0°C 之 DCM (15 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(1.315 g, 5.932 mmol)於 DCM (5 mL) 中之溶液。添加後，在室溫下攪拌反應混合物且藉由 TLC 監測。在 17 小時，將反應混合物冷卻至 0°C，然後添加 5% NaHCO₃ 水溶液(10 mL)。升溫至室溫後，分離各層。用 DCM (15 mL) 萃取水層。將合併之有機物用 5% 檸檬酸水溶液及水(2×)洗滌，通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮以提供琥珀色油狀 N-甲基-N-[4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯(1.932 g, 定量)。UPLC/ELSD：RT = 0.76 min。MS (ES)：C₁₆H₂₅N₃O₆S 之 $m/z = 288.09 [(M + H) - (CH_3)_2C=CH_2 - CO_2]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 5.34 (br. s, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 2：N-[3-(N-[4-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基]-2-硝基苯磺醯胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯



【0663】 將 N-甲基-N-[4-(2-硝基苯磺醯胺基)丁基]胺基甲酸第三丁基酯(0.750 g, 1.94 mmol)、N-(3-溴丙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(0.586 g, 2.32 mmol)及碳酸鉀(0.535 g, 3.87 mmol)合併於 DMF (11.25 mL)中。在 80°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 19 小時，過濾反應混合物，用 EtOAc 沖洗。將濾液用 EtOAc 稀釋至 150 mL，然後用 5% NaHCO₃ 水溶液、水(3×)及鹽水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機物並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 20%-80% EtOAc)純化粗材料，以提供白色固體狀 N-[3-(N-{4-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基}-2-硝基苯磺醯胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(0.836 g, 1.50 mmol, 82.8%)。UPLC/ELSD: RT = 1.46 min。MS (ES): C₂₅H₄₂N₄O₈S 之 m/z = 559.37 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 3.42 - 3.10 (m, 8H), 2.80 (s, 6H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.44 (s, 18H)。

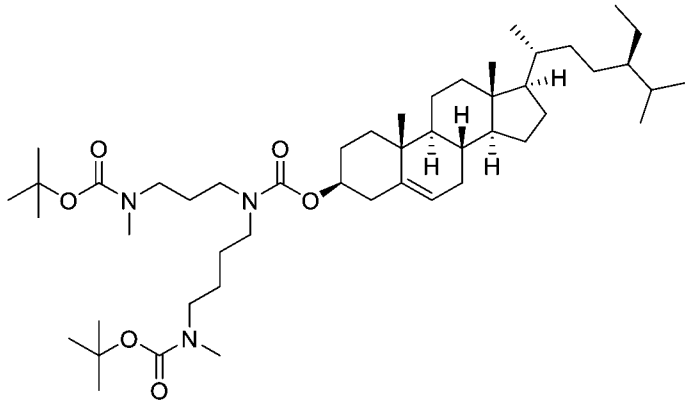
步驟 3: N-[3-({4-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基}胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯



【0664】 向 N-[3-(N-{4-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基}-2-硝基苯磺醯胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(0.830 g, 1.49 mmol)及碳酸鉀(0.616 g, 4.46 mmol)於 DMF (12.5 mL)中之混合物中添加苯硫酚(0.28 mL, 2.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 23 小時，過濾反應混合物，用 EtOAc 沖洗。將濾液用 EtOAc 稀釋至 150 mL，然後用 5% K₂CO₃ 水溶液(2×)、水(3×)及鹽水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機物，且然後濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料，以提供黃色油狀 N-[3-({4-[(第

三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基}胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(0.477 g, 1.28 mmol, 86.0%)。UPLC/ELSD: RT = 0.45 min。MS (ES): C₁₉H₃₉N₃O₄ 之 $m/z = 374.56$ (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.33 - 3.11 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.37 (m, 22H)。

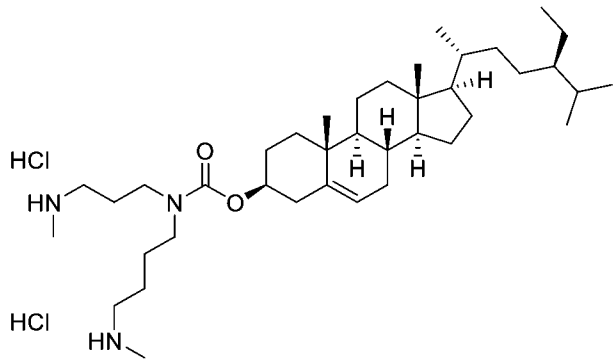
步驟 4: (4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0665】 將 4-硝基苯基碳酸膽固醇酯(0.120 g, 0.207 mmol)、N-[3-({4-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]丁基}胺基)丙基]-N-甲基胺基甲酸第三丁基酯(0.077 g, 0.207 mmol)及三乙胺(0.09 mL, 0.6 mmol)合併於 PhMe (1.8 mL)中。在 90°C下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 24 小時，將反應混合物冷卻至室溫，用 DCM 稀釋至 10 mL，且用 5% K₂CO₃ 水溶液(2×)洗滌。用 DCM (10 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料，經 Na₂SO₄ 乾燥，並濃縮。經由矽膠層析(己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗材料，以提供澄清油狀(4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.152 g, 0.187 mmol, 90.2%)。UPLC/ELSD: RT = 3.59 min。MS (ES): C₄₉H₈₇N₃O₆ 之 $m/z = 814.88$ (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H),

3.32 - 3.10 (m , 8H) , 2.88 - 2.79 (m , 6H) , 2.41 - 2.20 (m , 2H) , 2.09 - 0.75 (m , 60H) , 1.02 (s , 3H) , 0.92 (d , $J = 6.4$ Hz , 3H) , 0.68 (s , 3H) 。

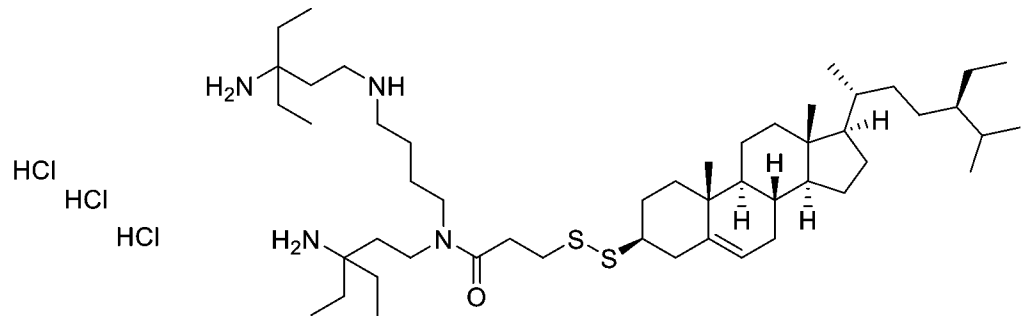
步驟 5 : (4-(甲基胺基) 丁基)(3-(甲基胺基) 丙基) 胺基甲酸 (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5- 乙基 -6- 甲基庚 -2- 基)-10,13- 二甲基 -2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫 -1*H*- 環戊[*a*] 菲 -3- 基酯二鹽酸鹽



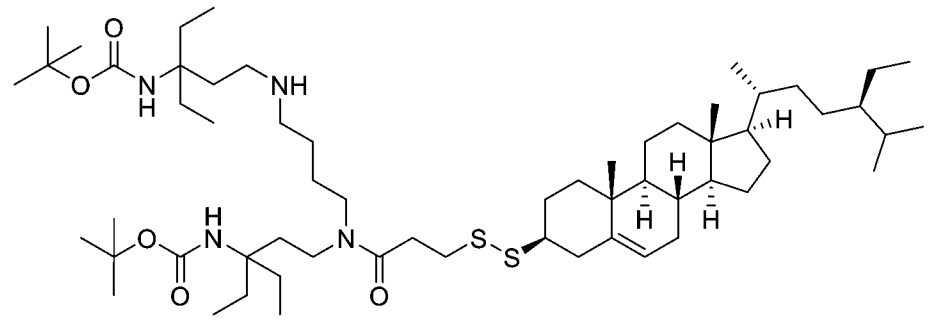
【0666】 向(4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁基)(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5- 乙基 -6- 甲基庚 -2- 基)-10,13- 二甲基 -2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫 -1*H*- 環戊[*a*] 菲 -3- 基酯(0.143 g , 0.176 mmol)於 DCM (2.2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.31 mL)。在室溫下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 18 小時，將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL，然後離心(在 4°C 下 10,000 × *g* 保持 30 min)。抽掉上清液。將固體用 MTBE 沖洗，懸浮於 MTBE 中，並濃縮以提供白色固體狀(4-(甲基胺基)丁基)(3-(甲基胺基)丙基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5- 乙基 -6- 甲基庚 -2- 基)-10,13- 二甲基 -2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十四氫 -1*H*- 環戊[*a*] 菲 -3- 基酯二鹽酸鹽(0.102 g , 0.131 mmol , 74.8%)。UPLC/ELSD : RT = 2.03 min。MS (ES) : C₃₉H₇₁N₃O₂ 之 $m/z = 328.45 [(M + 2H) + CH_3CN]^{2+}$ 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.44 - 5.33 (m , 1H) , 4.52 - 4.37 (m , 1H) , 3.47 - 3.33 (m , 4H) , 3.10 - 2.90 (m , 4H) , 2.78 - 2.63 (m , 6H) , 2.44 - 2.27 (m , 2H) , 2.19 - 0.78 (m , 42H) , 1.06 (s , 3H) , 0.96 (d , $J =$

6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

CX. 化合物 SA181：N-(3-胺基-3-乙基戊基)-N-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽



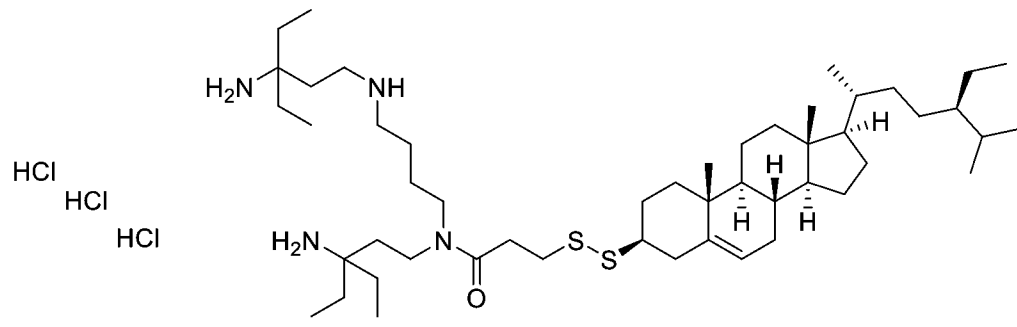
步驟 1：(6,6,17-三乙基-9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0667】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸(0.150 g, 0.280 mmol)、N-(1-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基戊基}胺基)丁基]胺基}-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.217 g, 0.421 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 1.0 mmol)於 DCM (3.75 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.29 mL, 0.56 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物用 DCM 稀釋 15 mL, 然後用 5% NaHCO₃

水溶液洗滌。用 DCM (2 × 15 mL) 萃取水溶液。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機物並濃縮。經由矽膠層析(3:2 EtOAc/己烷，然後 DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH 水溶液)) 純化粗材料，以提供白色泡沫狀 (6,6,17-三乙基-9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.110 g, 0.107 mmol, 38.2%)。UPLC/ELSD: RT = 3.01 min。MS (ES): C₆₀H₁₁₀N₄O₅S₂ 之 *m/z* = 1032.19 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 4.53 - 4.16 (m, 1H), 3.43 - 3.14 (m, 4H), 3.11 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.43 (m, 5H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 0.73 (m, 84H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

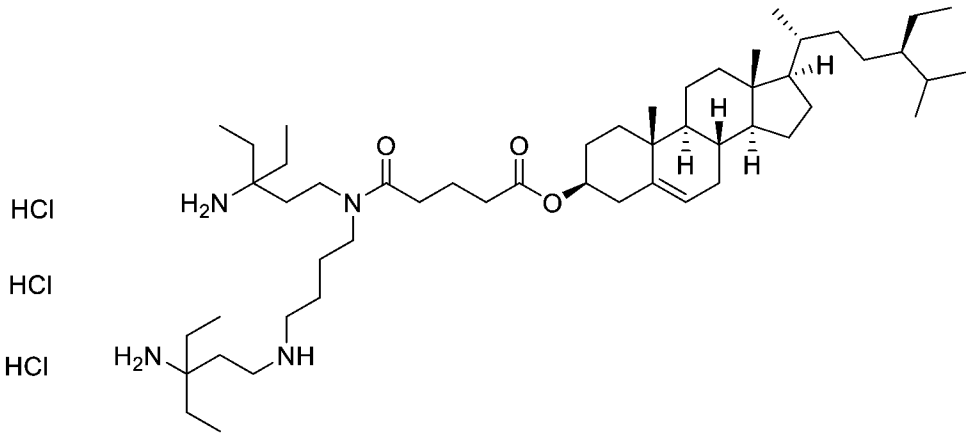
步驟 2: *N*-(3-胺基-3-乙基戊基)-*N*-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽



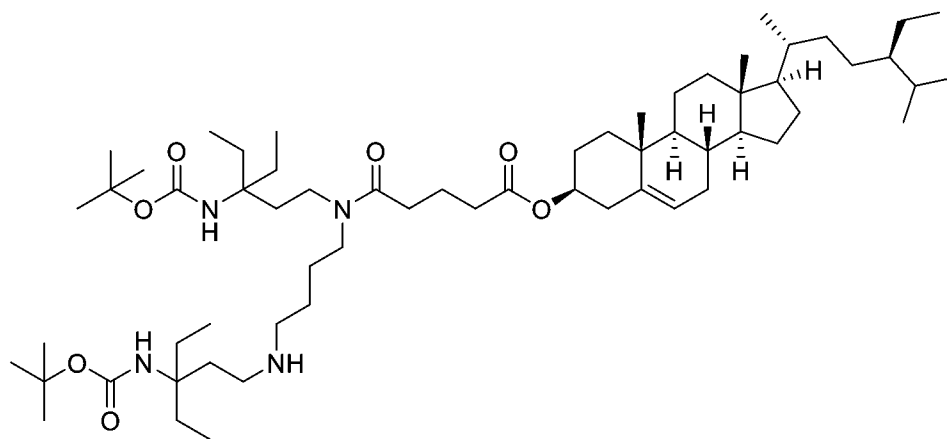
【0668】 向 (6,6,17-三乙基-9-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯 (0.103 g, 0.100 mmol) 於 DCM (2.1 mL) 中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.17 mL, 0.68 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h，將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL，然後離心

(在 4°C下 10,000 × g 保持 30 min)。抽掉上清液，且用 MTBE 沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中，然後濃縮以提供白色固體狀 N-(3-胺基-3-乙基戊基)-N-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽(0.092 g, 0.088 mmol, 87.8%)。UPLC/ELSD: RT = 2.17 min。MS (ES): C₅₀H₉₄N₄OS₂ 之 $m/z = 416.72$ (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.58 - 3.37 (m, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 0.77 (m, 70H), 0.72 (s, 3H)。

CY. 化合物 SA182: 5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



步驟 1: 14-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯



【0669】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.150 g, 0.284 mmol)、N-(1-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基戊基}胺基)丁基]胺基}-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.219 g, 0.425 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 1.0 mmol)於 DCM (3.75 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.29 mL, 0.56 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 17 h, 將反應混合物用 DCM 稀釋 15 mL, 然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (2 × 15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(3:2 EtOAc/己烷, 然後 DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5%濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料, 以提供白色泡沫狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.123 g, 0.120 mmol, 42.3%)。UPLC/ELSD: RT = 2.96 min。MS (ES): C₆₂H₁₁₂N₄O₇ 之 m/z = 1026.39 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 - 5.31 (m, 1H), 5.00 - 4.70 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.16 (m, 1H), 3.37 - 3.11 (m, 4H), 3.11 - 2.53 (m, 4H), 2.43 - 2.21 (m, 6H), 2.12 - 0.72 (m, 84H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

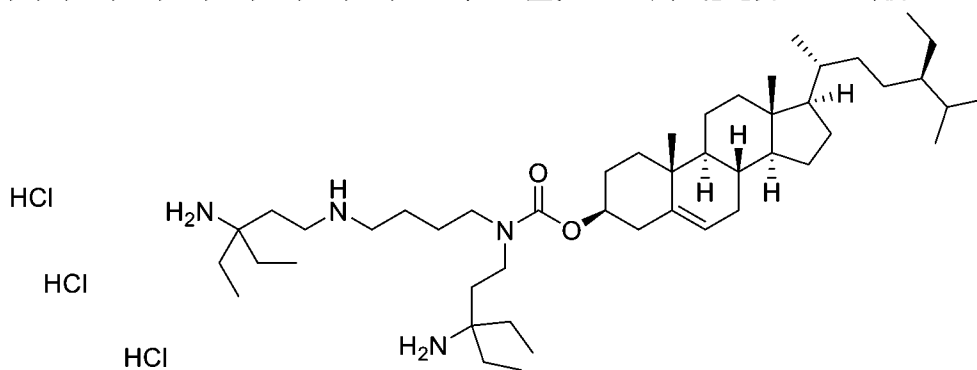
步驟 2 : 5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



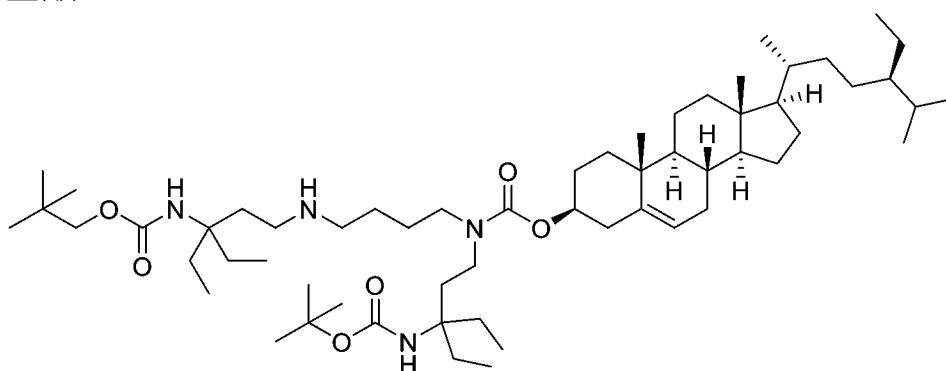
【0670】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.119 g, 0.116 mmol)於 DCM (2.4 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.20 mL)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL, 然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。抽掉上清液, 且用 MTBE 沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中, 然後濃縮以提供灰白色固體狀 5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.105 g, 0.092 mmol, 79.5%)。UPLC/ELSD: RT = 2.09 min。MS (ES): C₅₂H₉₆N₄O₃ 之 $m/z = 413.39 (M + 2H)^{2+}$ 。¹H NMR (300 MHz, MeO D) δ 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 4H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.56 - 2.25 (m, 6H), 2.20 - 0.77 (m, 72H), 0.72 (s, 3H)。

CZ. 化合物 SA183 : (3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基

甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲
基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



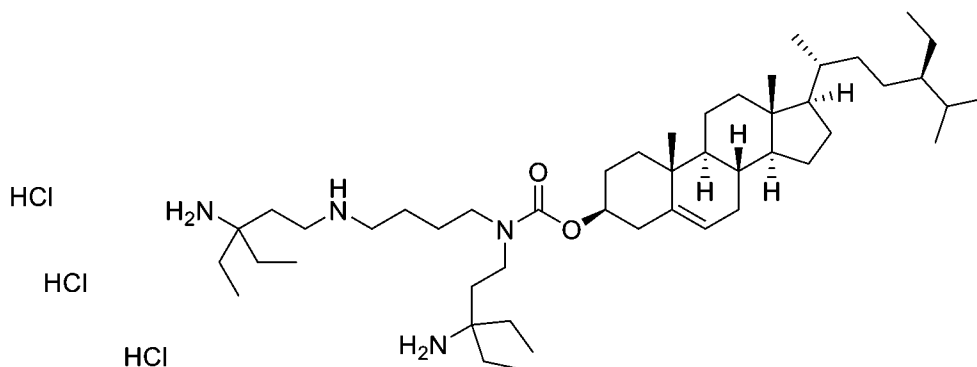
步驟 1 : (3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)(4-((3-乙基-3-(((新戊基氧基)羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯



【0671】 將 4-硝基苯基碳酸麥固醇酯(0.140 g, 0.241 mmol)、N-(1-[[4-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)胺基)丁基]胺基]-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.187 g, 0.362 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 1.0 mmol)合併於 PhMe (3.5 mL) 中。在 100°C 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物冷卻至 rt, 用 DCM 稀釋至 15 mL, 且然後用 5% K₂CO₃ 水溶液(2×)洗滌。用 DCM (2 × 15 mL)萃取合併之洗滌物。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料。經由矽膠層析(1:1 EtOAc/己烷, 然後 DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5% 濃 NH₄OH 水溶液))進一步純化材料, 以提供白色泡沫狀(3-((第三丁氧基羰基)

胺基)-3-乙基戊基)(4-((3-乙基-3-(((新戊基氧基)羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基
甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲
基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.097 g, 0.10
mmol, 41.5%)。UPLC/ELSD: RT = 2.95 min。MS (ES): C₅₈H₁₀₆N₄O₆之 *m/z* =
956.34 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 4.91
(m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 3.35 - 3.02 (m, 4H), 2.70 -
2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 0.73 (m, 82H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d,
J = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

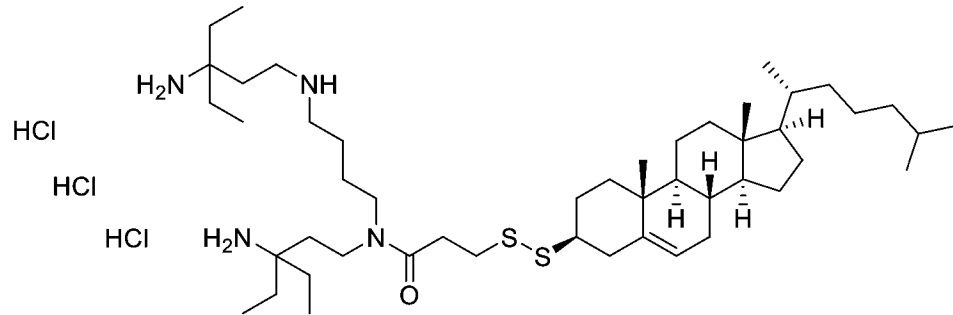
步驟2 : (3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((2*R*,5*R*)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



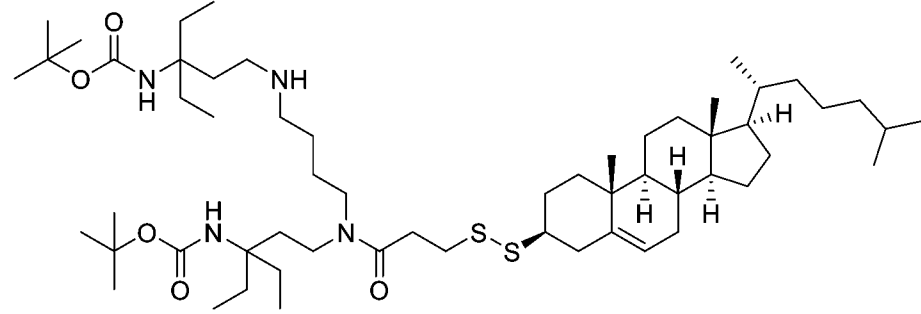
【0672】 向(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)(4-((3-乙基-3-(((新戊基氧基)羰基)胺基)戊基)胺基)丁基)胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.094 g, 0.098 mmol)於 DCM (1.9 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.17 mL)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL 且然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。抽掉上清液, 且用 MTBE 沖洗固體。將固體懸浮於 MTBE 中, 然後濃縮以提供白色固體狀(3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)

胺基甲酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-((2R,5R)-5-乙基-6-甲基庚-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽 (0.083 g , 0.089 mmol , 90.1%) 。 UPLC/ELSD : RT = 1.99 min 。 MS (ES) : C₄₈H₉₀N₄O₂ 之 $m/z = 378.75$ (M + 2H)²⁺ 。 ¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5.45 - 5.36 (m , 1H) , 4.52 - 4.35 (m , 1H) , 3.44 - 3.34 (m , 4H) , 3.17 - 3.05 (m , 4H) , 2.42 - 2.31 (m , 2H) , 2.16 - 0.78 (m , 70H) , 0.73 (s , 3H) 。

DA. 化合物 SA184: N-(3-胺基-3-乙基戊基)-N-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽



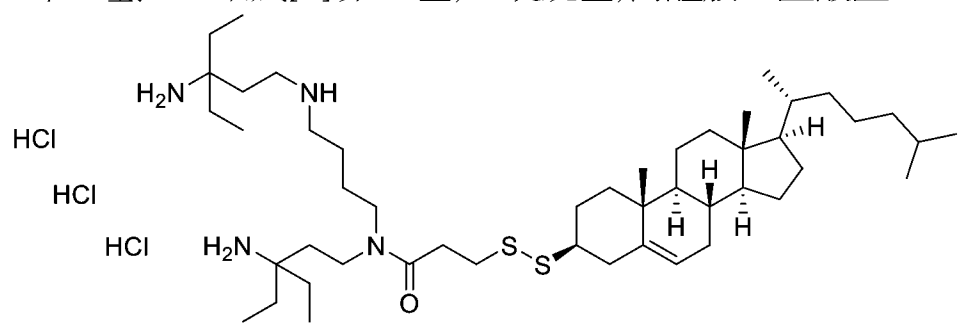
步驟 1 : (14-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-6,6,17-三乙基-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0673】 向 3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙酸 (0.140 g , 0.276 mmol) 、 N-(1-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基戊基}胺基)

丁基]胺基}-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.213 g , 0.414 mmol)及三乙胺(0.14 mL , 1.0 mmol)於 DCM (3.5 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.24 mL , 0.468 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 3 h , 將反應混合物用 DCM 稀釋 15 mL , 然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (2 × 15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-20% (MeOH 中之 5%濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料, 以提供澄清黃色油狀(14-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯基)-6,6,17-三乙基-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.097 g , 0.097 mmol , 35.1%)。UPLC/ELSD : RT = 2.95 min。MS (ES) : C₅₈H₁₀₆N₄O₅S₂ 之 *m/z* = 1004.81 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 5.39 - 5.31 (m , 1H) , 5.03 - 4.74 (m , 1H) , 4.52 - 4.25 (m , 1H) , 3.39 - 3.10 (m , 4H) , 3.10 - 2.85 (m , 3H) , 2.85 - 2.42 (m , 6H) , 2.42 - 2.22 (m , 2H) , 2.09 - 0.72 (m , 78H) , 0.99 (s , 3H) , 0.91 (d , *J* = 6.5 Hz , 3H) , 0.67 (s , 3H)。

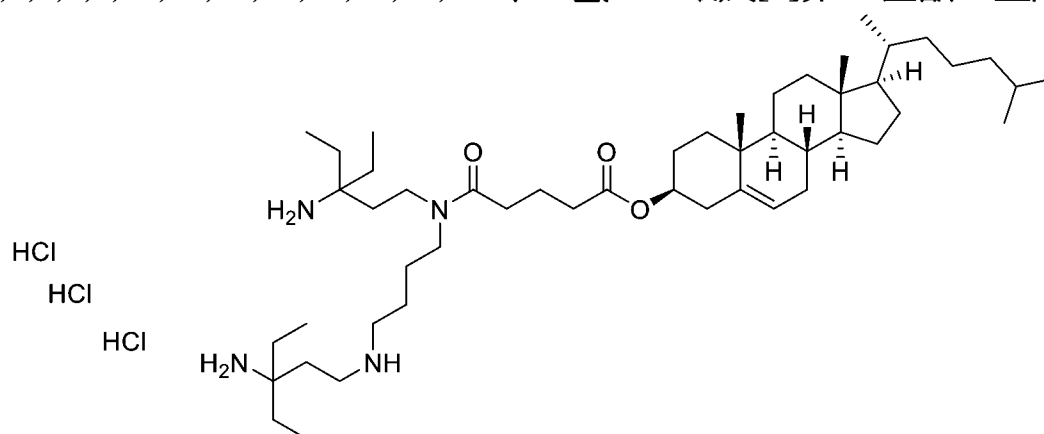
步驟 2 : N-(3-胺基-3-乙基戊基)-N-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽



【0674】 向 (14-(3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)

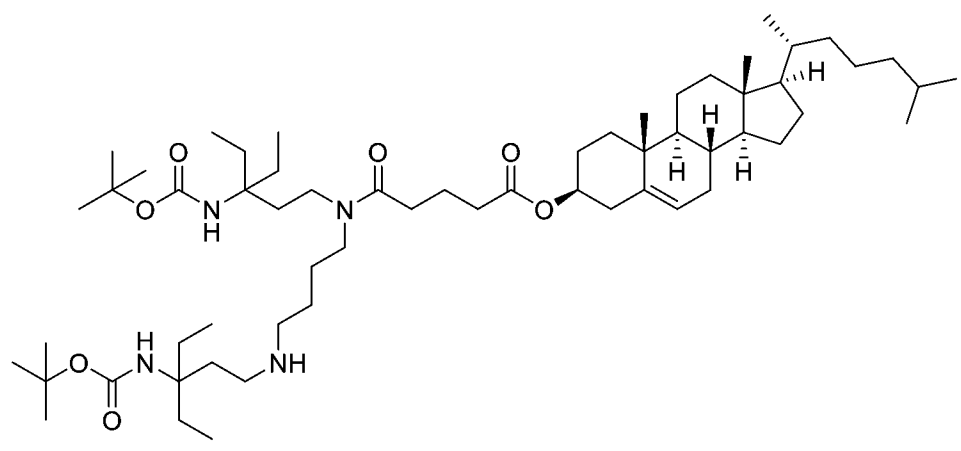
丙醯基)-6,6,17-三乙基-2,2-二甲基-4-側氧基-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-17-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.091 g, 0.091 mmol)於 DCM (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.16 mL)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h, 將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL, 然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。抽掉上清液。用 MTBE 沖洗固體, 然後懸浮於 MTBE 中並濃縮, 以提供白色固體狀 N-(3-胺基-3-乙基戊基)-N-(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)-3-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)二硫烷基)丙醯胺三鹽酸鹽(0.080 g, 0.080 mmol, 88.4%)。UPLC/ELSD: RT = 2.04 min。MS (ES): C₄₈H₉₀N₄OS₂ 之 $m/z = 402.54 (M + 2H)^{2+}$ 。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.31 (m, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 0.96 (m, 57H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.72 (s, 3H)。

DB. 化合物 SA185: 5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯三鹽酸鹽



步驟 1: 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲

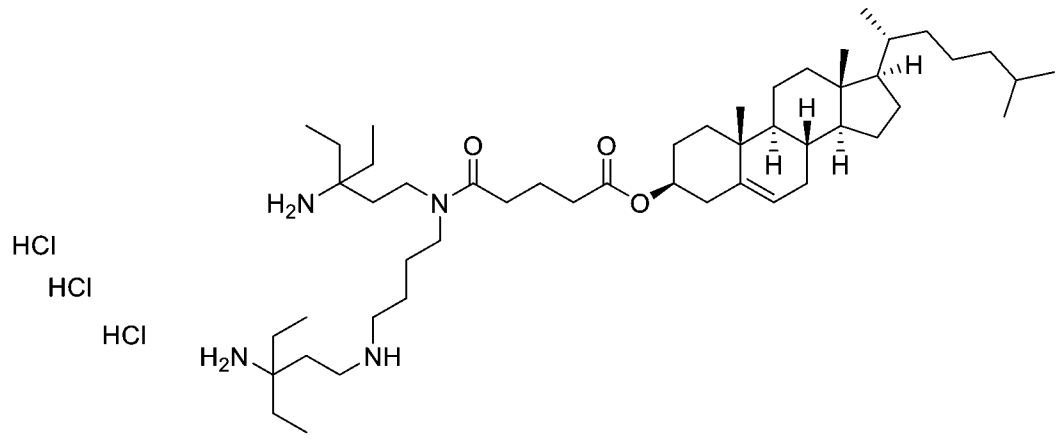
基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]
菲-3-基酯



【0675】 向 5-(((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基)氧基)-5-側氧基戊酸(0.140 g , 0.28 mmol)、N-(1-{[4-({3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基戊基}胺基)丁基]胺基}-3-乙基戊-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(0.216 g , 0.419 mmol)及三乙胺(0.14 mL , 1.0 mmol)於 DCM (3.5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 DCM 中之 50 wt%丙烷膦酸酐(0.28 mL , 0.546 mmol)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 3 h , 將反應混合物用 DCM 稀釋 15 mL , 然後用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌。用 DCM (2 × 15 mL)萃取水溶液。使合併之有機物通過疏水矽料, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並濃縮。經由矽膠層析(DCM 中之 0-14% (MeOH 中之 5%濃 NH₄OH 水溶液))純化粗材料, 以提供澄清黃色油狀 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-3-基酯(0.071 g , 0.071 mmol , 25.4%)。U PLC/ELSD : RT = 2.89 min。MS (ES) : C₆₀H₁₀₈N₄O₇之 m/z = 998.15 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) δ 5.43 - 5.31 (m , 1H) , 5.11 - 4.87 (m , 1H) , 4.68 - 4.51 (m , 1H) , 4.40 - 4.12 (m , 1H) , 3.37 - 3.12 (m , 4H) , 2.72 - 2.51 (m , 4H) , 2.43

- 2.21 (m, 6H), 2.07 - 0.74 (m, 80H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

步驟 2：5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽



【0676】 向 14-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-乙基戊基)-6,6-二乙基-2,2-二甲基-4,15-二氧橋-3-氧雜-5,9,14-三氮雜十九烷-19-酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯(0.067 g, 0.067 mmol)於 DCM (1.8 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (0.12 mL)。在 rt 下攪拌反應混合物且藉由 LCMS 監測。在 16 h，將反應混合物用 MTBE 稀釋至 20 mL，然後離心(在 4°C 下 10,000 × g 保持 30 min)。抽掉上清液。用 MTBE 沖洗固體，然後懸浮於 MTBE 中並濃縮，以提供白色固體狀 5-((3-胺基-3-乙基戊基)(4-((3-胺基-3-乙基戊基)胺基)丁基)胺基)-5-側氧基戊酸(3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-二甲基-17-((*R*)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1*H*-環戊[*a*]菲-3-基酯三鹽酸鹽(0.061 g, 0.066 mmol, 97.5%)。UPLC/ELSD：RT = 1.96 min。MS (ES)：C₅₀H₉₂N₄O₃ 之 $m/z = 399.58$ (M + 2H)²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.33 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 4H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.55 - 2.25 (m, 6H),

2.18 - 0.98 (m , 59H) , 0.95 (d , J = 6.5 Hz , 3H) , 0.88 (d , J = 6.6 Hz , 6H) , 0.73 (s , 3H) 。

實例 2

奈米粒子組合物之產生

【0677】 將脂質以 24 mg/mL 之濃度及 49.0:11.2:39.3:0.5 之莫耳比(IL1:DSPC:膽固醇:PEG-DMG-2K)溶解於乙醇中且與酸化緩衝液(pH 4 之 45 mM 乙酸鹽緩衝液)混合。使用多入口渦旋混合器以脂質:緩衝液之 3:7 體積比(用於混合器 1 及混合器 2)及脂質:緩衝液(25%乙醇)之 1:3 體積比(用於混合器 3)將脂質溶液及酸化緩衝液混合。在 5 秒的滯留時間後，將所得奈米粒子與 55 mM 乙酸鈉(pH 5.6)以奈米粒子:緩衝液之 5:7 體積比混合。混合參數參見表 2a。然後將所得稀奈米粒子緩衝液交換並使用切向流過濾(TFF)濃縮成含有 5 mM 乙酸鈉(pH 5.0)之最終緩衝液。TFF 參數參見表 2b。然後，隨後添加 5 mM 乙酸鹽緩衝液(pH 5)中之 70% 蔗糖溶液。

表 2a：混合參數

	混合器		
流	1	2	3
1 mL/min	21	75	281
2 mL/min	49	175	844
3 mL/min	98	350	1575
奈米沈澱 (1+2)	30%	30%	25%
混合產物 (1+2+3)	12.5%	12.5%	10.4%

表 2b：TFF 參數

TFF 參數	混合器值
進料通量	240 L/m ² /hr
負載	100-300 g/m ³
初始濃度：因數	10×
滲濾體積(DV)	8 DV
最終濃度：因數	4×

TMP	4-6 psi
-----	---------

【0678】 將 5 mM 乙酸酯(pH 5)及 75 g/L 蔗糖中之 7.33 mg/mL 脂質濃度之所得奈米粒子與 42.5 mM 乙酸鈉(pH 5.0)中之 0.625 mg/mL 濃度之 mRNA (螢光素酶或 CFTR)混合，N:P 為 4.93。使用多入口渦旋混合器將奈米粒子溶液及奈米粒子以奈米粒子:mRNA 之 3:2 體積比混合。一旦負載有 mRNA，該等中間奈米粒子便立即經受 300 秒滯留時間，然後以奈米粒子:緩衝液之 5:1 體積比添加含有 120 mM TRIS (pH 8.12)之中和緩衝液。

【0679】 對於評估螢光素酶蛋白質表現之 HeLa 研究，將溶解於 20 mM TRIS 緩衝液(pH 7.5)中之 PEG-DMG-2K 以 1:6 之比率添加至中和中間奈米粒子溶液中，使溶液達到 48.5:11.1:38.9:1.5%之 IL1:DSPC:膽固醇:PEG-DMG-2K 之最終莫耳比。然後用脂質胺改質此奈米粒子調配物。在典型實例中，用脂質胺 SA50 (467.2 nmol)改質濃度為 0.18 mg/mL mRNA 且體積為 0.56 mL 之奈米粒子調配物，該脂質胺係以奈米粒子:緩衝液之 1:1 體積比在含有 20 mM TRIS、14.3 mM 乙酸鈉、32 g/L 蔗糖及 140 mM NaCl (pH 7.5)之緩衝液中製備。

【0680】 對於評估 CFTR 蛋白表現之 HeLa 研究，將中間奈米粒子調配物(1 mL，0.415 mg mRNA)與含有 20 mM TRIS (pH 7.5)、0.9 mg/mL PEG-DMG-2K 及脂質胺 SA50 (647.1 nmol)之緩衝液以奈米粒子:緩衝液之 6:1 體積比混合。使用離心過濾裝置(100 kDa 分子量截留)將所得奈米粒子懸浮液濃縮且在含有 300 mM NaCl 溶液之運行緩衝液(20 mM TRIS、14.3 mM 乙酸鈉及 32 g/L 蔗糖，pH 7.5)稀釋至含有 70 mM NaCl 之最終緩衝液基質。

【0681】 將兩種所得奈米粒子懸浮液經由 0.8/0.2 μ m 膠囊過濾器過濾且以約 0.1 - 1 mg/mL 之 mRNA 強度填充至玻璃瓶中。含有脂質胺之螢光素酶及 CFTR mRNA 奈米粒子之生物物理數據(來自 DLS 量測之直徑及 PDI 以及使用核糖綠分析(Ribogreen assay)之囊封%)分別顯示於表 2c 及表 2d 中。

表 2c：螢光素酶 mRNA 奈米粒子生物物理數據

SA 編號	直徑(nm)	PDI	囊封% (核糖綠)
SA59	74	0.15	99.7
SA60	74	0.13	98.8
SA61	77	0.16	99.1
SA62	78	0.20	99.0
SA66	72	0.18	88.2
SA69	71	0.16	98.9
SA70	76	0.21	97.9
SA71	73	0.15	99.1
SA72	72	0.11	99.1
SA74	75	0.19	99.1
SA75	74	0.16	98.8
SA76	75	0.20	98.1
SA77	74	0.20	98.2
SA78	76	0.20	99.8
SA79	74	0.18	97.0
SA81	72	0.12	99.8
SA82	73	0.11	99.1
SA83	75	0.14	99.3
SA84	74	0.16	99.9
SA87	75	0.18	98.2
SA88	75	0.13	99.8
SA89	77	0.16	99.7
SA90	76	0.19	99.6

SA95	75	0.20	99.7
SA96	71	0.15	99.6
SA97	72	0.16	98.8
SA98	70	0.15	97.0
SA110	70	0.14	98.8
SA111	76	0.18	99.6
SA113	77	0.23	99.7
SA114	75	0.18	99.7
SA116	73	0.20	97.6
SA117	77	0.28	99.7
SA118	74	0.19	99.7
SA119	78	0.18	99.4
SA120	76	0.28	99.1
SA122	75	0.15	99.4
SA123	73	0.14	99.5
SA124	74	0.14	99.8
SA125	77	0.19	99.7
SA126	75	0.18	99.7
SA127	74	0.17	99.7
SA128	75	0.16	99.4
SA129	70	0.16	99.5
SA131	72	0.12	99.6
SA132	81	0.41	99.3
SA133	73	0.17	99.0
SA134	72	0.13	99.5

SA135	71	0.12	99.3
SA136	75	0.16	99.7
SA137	79	0.20	99.6
SA138	72	0.19	99.2
SA139	72	0.12	99.4
SA141	73	0.15	98.9
SA142	72	0.19	99.5
SA144	71	0.15	99.2
SA145	77	0.17	99.7
SA149	75	0.15	99.5
SA151	72	0.12	95.8
SA152	78	0.15	98.2
SA153	72	0.15	95.8
SA154	73	0.18	99.6
SA155	73	0.11	98.9
SA156	74	0.15	99.5
SA157	75	0.13	99.6
SA158	79	0.28	99.7
SA160	75	0.11	99.7
SA161	77	0.16	99.6
SA162	75	0.15	99.4
SA163	71	0.17	99.1
SA164	73	0.14	98.0
SA165	72	0.13	98.8
SA166	75	0.14	99.2

SA167	75	0.15	98.7
SA168	79	0.16	99.3
SA169	77	0.20	99.4
SA170	75	0.21	99.6
SA171	73	0.23	99.2
SA172	74	0.10	99.4
SA173	73	0.18	99.5
SA174	73	0.17	99.5
SA178	75	0.20	98.8
SA179	73	0.17	99.0
SA180	76	0.17	98.7
SA181	74	0.16	99.5
SA182	73	0.14	99.0
SA183	76	0.21	99.6
SA184	74	0.12	98.8
SA185	75	0.16	99.4

表 2d：CFTR mRNA 奈米粒子生物物理數據

SA 編號	直徑(nm)	PDI	囊封% (核糖綠)
SA50	77.1	0.11	99.3
SA51	74.3	0.15	98.4
SA58	71.6	0.10	99.6
SA59	76.9	0.15	99.6
SA60	70.9	0.08	99.5
SA61	71.3	0.11	99.4
SA62	74.2	0.10	99.6
SA64	67.8	0.09	99.1
SA65	78.0	0.14	99.6
SA66	75.7	0.13	99.5
SA67	72.8	0.10	99.2
SA68	74.6	0.12	99.2
SA69	74.0	0.13	99.9

SA70	76.2	0.16	99.8
SA71	74.3	0.12	99.8
SA72	73.0	0.11	99.8
SA73	92.8	0.16	100
SA75	86.9	0.11	100
SA76	83.9	0.11	100
SA77	83.9	0.13	100
SA78	87.7	0.17	100
SA79	78.4	0.13	97.9
SA81	87.6	0.18	99.4
SA82	80.7	0.13	99.4
SA83	82.3	0.15	99.8
SA84	82	0.13	99.5
SA87	81.2	0.1	99.5
SA88	89.4	0.19	99.1
SA89	86.5	0.15	98.6
SA90	84.6	0.14	98.1
SA95	83.6	0.14	99.3
SA96	82.3	0.12	98.9
SA97	83.2	0.12	98.4
SA98	82.8	0.14	93
SA110	84.2	0.15	98.8
SA111	86.4	0.14	98.6
SA114	85.9	0.13	98.5
SA117	94.7	0.17	98.6
SA118	89.9	0.16	97.9
SA119	88.3	0.15	98.9
SA120	83.6	0.14	97.5
SA121	79.2	0.14	97.4
SA122	83.5	0.13	98.6
SA123	83.2	0.12	99.0
SA124	72.0	0.10	98.3
SA125	75.0	0.15	99.0
SA126	79.3	0.15	99.4
SA127	74.1	0.12	99.5
SA128	74.5	0.13	99.4
SA129	81.6	0.12	96.2
SA130	85.7	0.18	95.7
SA131	83.8	0.14	98.6
SA132	84.2	0.15	96.8
SA133	73.5	0.11	99.4
SA134	74.1	0.10	98.7
SA135	73.5	0.11	98.0

SA136	76.9	0.13	97.7
SA137	76.3	0.13	98.3
SA138	89.6	0.12	96.4
SA139	68.9	0.12	99.4
SA141	70.8	0.12	98.9
SA142	69.5	0.14	99.0
SA144	69.3	0.12	98.8
SA145	71.8	0.14	99.8
SA149	72.3	0.14	99.9
SA151	72.0	0.14	98.2
SA152	71.6	0.14	98.4
SA153	69.3	0.12	98.5
SA154	72.8	0.13	99.1
SA155	71.1	0.13	99.4
SA156	76.5	0.18	99.6
SA157	73.9	0.16	99.8
SA158	72.4	0.15	98.3
SA160	77.4	0.15	98.1
SA161	74.2	0.15	99.6
SA162	75.4	0.16	98.6
SA163	70.6	0.09	100
SA164	72.5	0.14	99.2
SA165	69.8	0.12	98.8
SA166	76.1	0.16	99.5
SA167	75.1	0.16	100
SA168	76.1	0.15	99.3
SA169	73.0	0.14	99.2
SA170	74.8	0.15	99.2
SA171	71.3	0.11	99.4
SA172	70.3	0.13	98.3
SA173	71.8	0.16	100
SA174	71.1	0.16	98.1
SA178	83	0.26	100
SA179	73	0.15	99.8
SA181	69	0.13	98.7
SA182	72	0.13	98.0
SA183	71	0.14	99.0
SA184	71	0.13	99.0
SA185	73	0.16	98.6

實例 3

人類子宮頸癌上皮細胞(HeLa)中之蛋白質表現

【0682】 以與實例 2 中類似之方式製備脂質奈米粒子組合物。為評估活體外 LNP 細胞攝取及蛋白質表現，使用來自 ATCC.org 之 HeLa 細胞(ATCC CCL-2)。在進行實驗之前，將細胞培養於完全最小必需培養基(MEM)中且平鋪於具有 PDL 包被表面之 96 孔細胞載劑超板(PerkinElmer)中。

HeLa 細胞中之螢光素酶蛋白表現分析

【0683】 在無血清 MEM 培養基中用緩衝液對照(PBS)或囊封螢光素酶 mRNA 之 LNP (25 ng/孔；N = 4 個重複孔)轉染細胞。將 LNP 轉染之細胞培育 5 h，然後去除培養基且補充完全 MEM 培養基。將細胞進一步在完全 MEM 培養基中培育過夜(24 h)。培育 24 hr 後，使用 ONE-Glo™螢光素酶分析(Promega)來量測螢光素酶蛋白表現。在室溫下在微量板混合器中使用 1×被動溶解緩衝液(目錄編號 E194A)將細胞溶解 10 min。藉由添加含有螢光素之螢光素酶分析試劑(目錄編號 E151A)來量測上清液中之螢光素酶。然後立即在 Synergy H1 讀板儀(BioTek)上量測生物發光。表 3a 中所顯示之結果顯示每一測試樣品之平均相對光單位(RLU)。

表 3a：螢光素酶表現結果

SA 編號	平均相對光單位 ± 標準偏差
SA59	17590.1 ± 6267.4
SA60	30508.5 ± 6869.7
SA61	14343.1 ± 5298.1
SA62	18807.1 ± 6618.4
SA66	13951.3 ± 6740.3
SA69	35256.9 ± 8309.9
SA70	11822.1 ± 4128.6
SA71	32758.9 ± 5897.1
SA72	30826.5 ± 5913.2
SA74	23899.2 ± 6943.7
SA75	37732.4 ± 6382.7
SA76	38232.8 ± 4603.5
SA77	39191.9 ± 4319
SA78	14341.8 ± 3497.6

SA79	105.1 ± 20
SA81	19619.8 ± 4362.6
SA82	33396.2 ± 4902.7
SA83	35394.8 ± 5033.2
SA84	29639.9 ± 7554
SA87	13346.1 ± 2590.8
SA88	17105.3 ± 7097.3
SA89	8209.2 ± 4138.5
SA90	9337.4 ± 3055.2
SA95	22952.2 ± 5937.7
SA96	17172.8 ± 2176
SA97	13144.4 ± 4350.5
SA98	80.7 ± 36.7
SA110	14227 ± 2513.9
SA111	26647.6 ± 9522.1
SA113	20665.4 ± 7510.5
SA114	22594.3 ± 9128.4
SA116	110.9 ± 26.9
SA117	10134.1 ± 3860.2
SA118	12261.7 ± 4328.5
SA119	18979.6 ± 7864.8
SA120	34695.5 ± 9492.2
SA122	29605.6 ± 6326.9
SA123	28520.5 ± 6429.4
SA124	45805.9 ± 5630.6
SA125	15625.8 ± 3399.4
SA126	31706.7 ± 7386.3
SA127	41246.9 ± 5672.4
SA128	39386.4 ± 5261.4
SA129	144.8 ± 21.6
SA131	40915.5 ± 4983.3
SA132	131.6 ± 15.5
SA133	26696.2 ± 5831.4
SA134	29194.3 ± 6336.9
SA135	27499.8 ± 7269.5
SA136	16245.8 ± 6554.6
SA137	15239.8 ± 6248.1
SA138	22039.8 ± 8550.1
SA139	24497.9 ± 3998.9
SA141	35801.9 ± 8884.3
SA142	44925.4 ± 6006.5
SA144	33357.5 ± 5288.8
SA145	36033.7 ± 4254.5

SA149	31035.2 ± 6333.7
SA151	36345.5 ± 6730.7
SA152	41692.8 ± 9336.8
SA153	35859.3 ± 5894.9
SA154	28128.6 ± 4655.3
SA155	31922.9 ± 8053.8
SA156	37662.9 ± 8258.6
SA157	24130.4 ± 4741.7
SA158	33097.8 ± 7405.1
SA160	19694.4 ± 6954.5
SA161	17839.3 ± 7760
SA162	34454.6 ± 3101.8
SA163	30168 ± 7878.9
SA164	17129.2 ± 2374.1
SA165	33585.6 ± 7766.5
SA166	33377.3 ± 8879.8
SA167	38742.4 ± 6037.5
SA168	35639.5 ± 6688.9
SA169	28034.9 ± 4050.3
SA170	23687.3 ± 3865
SA171	22232.4 ± 9084.1
SA172	27528.4 ± 6654.4
SA173	33596.1 ± 6033
SA174	31280.7 ± 5830.7
SA178	10196.5 ± 602.4
SA179	12298.9 ± 928.6
SA180	35476 ± 6770.8
SA181	12107.3 ± 1481.4
SA182	38564.9 ± 12453
SA183	33915.2 ± 6639.9
SA184	26222.4 ± 4612.1
SA185	36168.3 ± 7638.9

HeLa 細胞中之 CFTR 蛋白表現分析

【0684】 在血清不存在下，將緩衝液對照(PBS)及囊封囊性纖維化跨膜傳導調控劑(CFTR) mRNA 之 LNP 與 MEM 培養基一起投用(N = 4 個重複孔)。將 LNP 轉染之細胞培育 5 h，然後去除培養基且補充完全 MEM 培養基。將細胞進一步在完全 MEM 培養基中培育過夜(24 h)。

【0685】 培育 24 hr 後，將細胞用 PFA 固定且使用抗 CFTR 兔單株抗體處理

用於免疫螢光(IF)。簡言之，將細胞用 0.5% TX-100 透化 10 min，用 3%牛血清白蛋白(BSA)+ PBST 在室溫下封閉 1 hr，且與一級抗 CFTR 單株抗體一起在 4°C 下培育過夜。一級抗體培育後，將細胞與 Alexa 488 結合之二級抗體一起培育 30 min 且用 DAPI 及 HCS CellMask 藍色染色劑染色。在不同培育步驟之間，用 PBS 或 PBST 洗滌細胞。使用 Opera Phoenix 轉盤式共焦顯微鏡(PerkinElmer)對細胞成像，且使用 488 nm 通道偵測 CFTR 蛋白表現。在 Harmony 4.9 中實施影像分析，其中主要分析輸出係每個細胞之 CFTR 強度。表 3b 中所顯示之結果顯示與緩衝液(PBS)對照相比，每個細胞之 CFTR 信號強度之倍數變化(NA = 未獲得)。

表 3b：CFTR 蛋白表現結果

脂質胺	與緩衝液對照相比每個細胞之 CFTR 信號強度之平均倍數變化 ± 標準偏差
SA50	7.1 ± 0.4
SA51	6.5 ± 0.4
SA58	4.5 ± 0.3
SA59	5.6 ± 0.5
SA60	10.7 ± 0.1
SA61	7.2 ± 0.4
SA62	5.5 ± 1.3
SA64	9.1 ± 0.6
SA65	5.9 ± 0.5
SA66	2.4 ± 0.1
SA67	7.7 ± 0.7
SA68	8.9 ± 0.4
SA69	5.3 ± 0.5
SA70	4.5 ± 0.8
SA71	6.0 ± 0.4
SA72	6.6 ± 0.6
SA73	9.4 ± 0.6
SA75	11.9 ± 0.6
SA76	12.0 ± 1.1
SA77	12.2 ± 1.3
SA78	11.3 ± 0.7
SA79	0.8 ± 0
SA81	4.4 ± 0.3
SA82	4.6 ± 0.2
SA83	4.8 ± 0.3

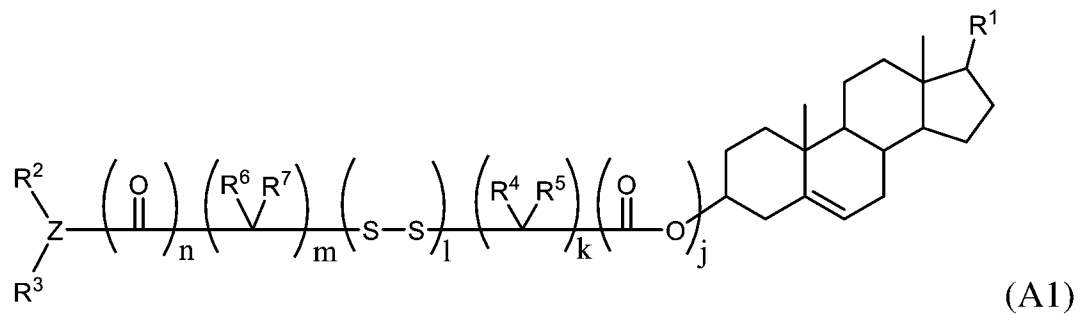
SA84	5.0 ± 0.2
SA87	3.2 ± 0.1
SA88	4.5 ± 0.2
SA89	3.7 ± 0.4
SA90	4.2 ± 0.4
SA95	4.2 ± 0.8
SA96	5.2 ± 0.7
SA97	5.3 ± 1.0
SA98	1.0 ± 0
SA110	4.0 ± 0.2
SA111	4.8 ± 0.2
SA114	6.3 ± 1.3
SA117	4.9 ± 1.2
SA118	9.7 ± 1.2
SA119	5.7 ± 1.0
SA120	16.8 ± 1.1
SA121	16.2 ± 1.8
SA122	14.8 ± 1.1
SA123	14.7 ± 1.0
SA124	15.0 ± 1.2
SA125	14.2 ± 0.9
SA126	18.2 ± 2.0
SA127	20.1 ± 1.9
SA128	19.9 ± 0.4
SA129	1.0 ± 0
SA130	1.0 ± 0
SA131	10.8 ± 0.5
SA132	1.6 ± 0.1
SA133	18.5 ± 0.8
SA134	17.7 ± 0.9
SA135	16.6 ± 1.5
SA136	15.8 ± 1.4
SA137	14.0 ± 0.8
SA138	12.1 ± 1.1
SA139	13.3 ± 1.2
SA141	14.9 ± 0.6
SA142	20.0 ± 1.0
SA144	17.9 ± 2.1
SA145	14.4 ± 0.6
SA149	15.8 ± 1.4
SA151	20.2 ± 1.3
SA152	20.6 ± 1.6
SA153	17.5 ± 1.4

SA154	16.7 ± 0.8
SA155	12.2 ± 1.0
SA156	14.6 ± 0.8
SA157	15.9 ± 1.4
SA158	20.4 ± 1.3
SA160	18.2 ± 1.4
SA161	14.1 ± 1.5
SA162	21.3 ± 0.6
SA163	11.3 ± 0.5
SA164	16.2 ± 0.7
SA165	14.0 ± 0.5
SA166	15.6 ± 1.3
SA167	14.9 ± 1.4
SA168	14.8 ± 0.7
SA169	19.7 ± 1.6
SA170	19.0 ± 1.7
SA171	18.9 ± 1.9
SA172	17.8 ± 1.1
SA173	13.5 ± 0.8
SA174	14.8 ± 1.4
SA178	9.8 ± 0.3
SA179	7.0 ± 0.6
SA181	6.3 ± 0.4
SA182	13.2 ± 0.9
SA183	13.6 ± 0.7
SA184	11.3 ± 0.7
SA185	14.2 ± 1.0

【0686】 已闡述多個實施例。無論如何應理解，可在不背離所述精神及範圍的情況下進行多種修改。因此，其他實施例在隨附申請專利範圍之範圍內。本申請案中所引用之每一參考文獻(包括所有專利、專利申請案及出版物)之全文皆以引用方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式 A1 之脂質胺化合物，



或其鹽，其中：

Z 係 N 或 CH；

R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基、C₁₋₁₄ 烯基或 C₁₋₁₄ 經基烷基；

R² 及 R³ 各自係 C₂₋₂₀ 烷基，其中：

- (i) 該 C₂₋₂₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自-NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係-NR⁸R⁹；
- (ii) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；
- (iii) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代；
- (iv) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 C(=O) 替代；且
- (v) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之 C 原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基；

其中 R² 及 R³ 係相同或不同的；

或 R² 及 R³ 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR¹⁰ 基團之 7-18 員雜環烷基，其中該 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄ 烷基、-NR⁸R⁹、OH 及鹵基；

或 R²、R³ 及 R⁶ 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜

環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₄烷基、-NR⁸R⁹、OH 及鹵基；

R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 各自獨立地選自 H、鹵基及 C₁₋₄烷基；

或 R⁴ 及 R⁵ 與其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₇環烷基；

或 R⁶ 及 R⁷ 與其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₇環烷基；

R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 各自獨立地選自 H 及 C₁₋₄烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3、4、5 或 6；

l 係 0 或 1；

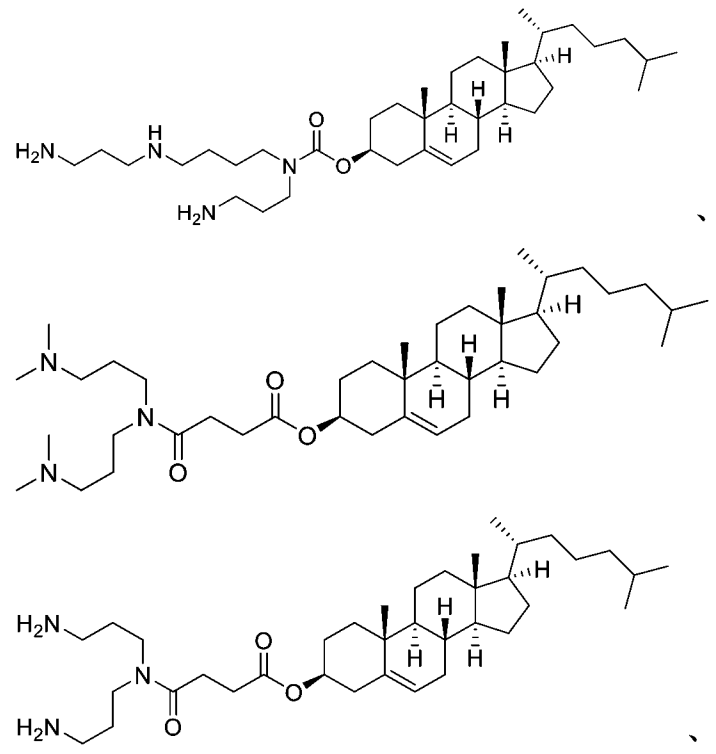
m 係 0、1、2、3、4、5 或 6；且

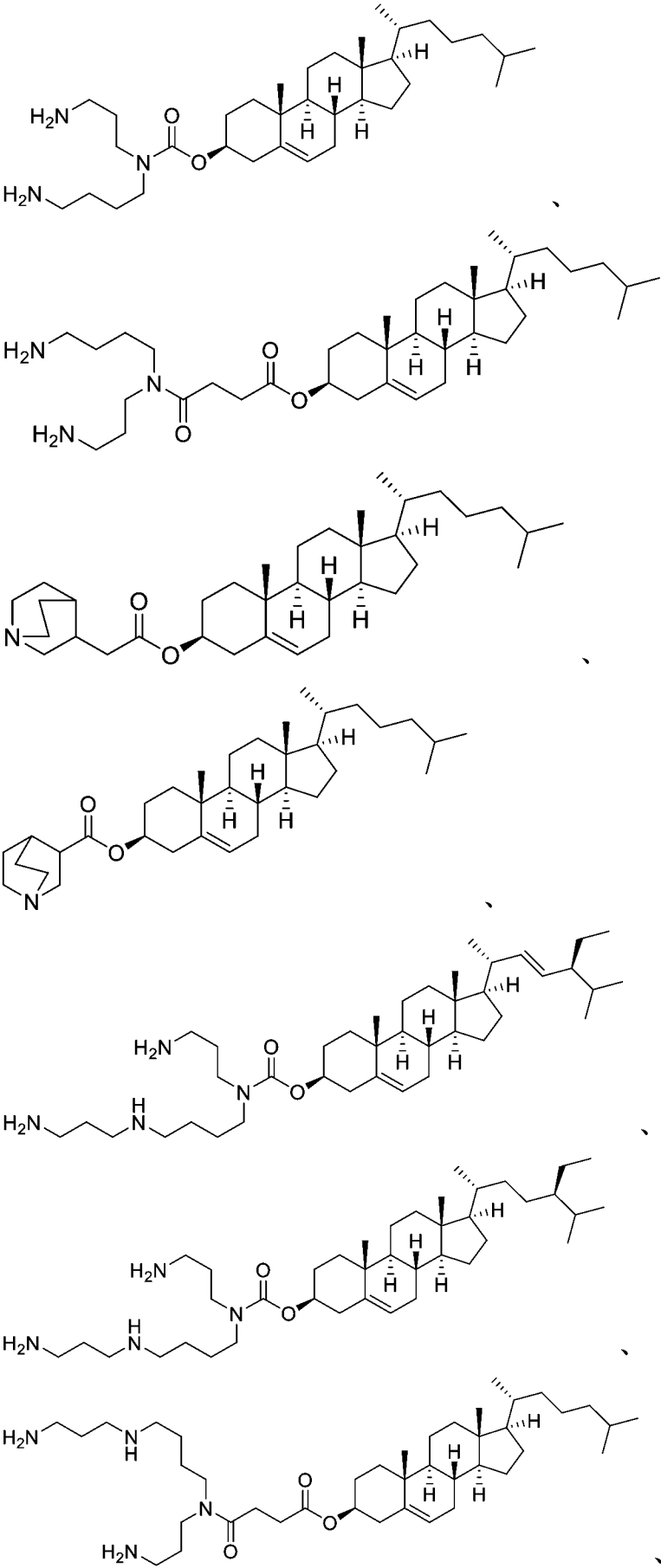
n 係 0 或 1；

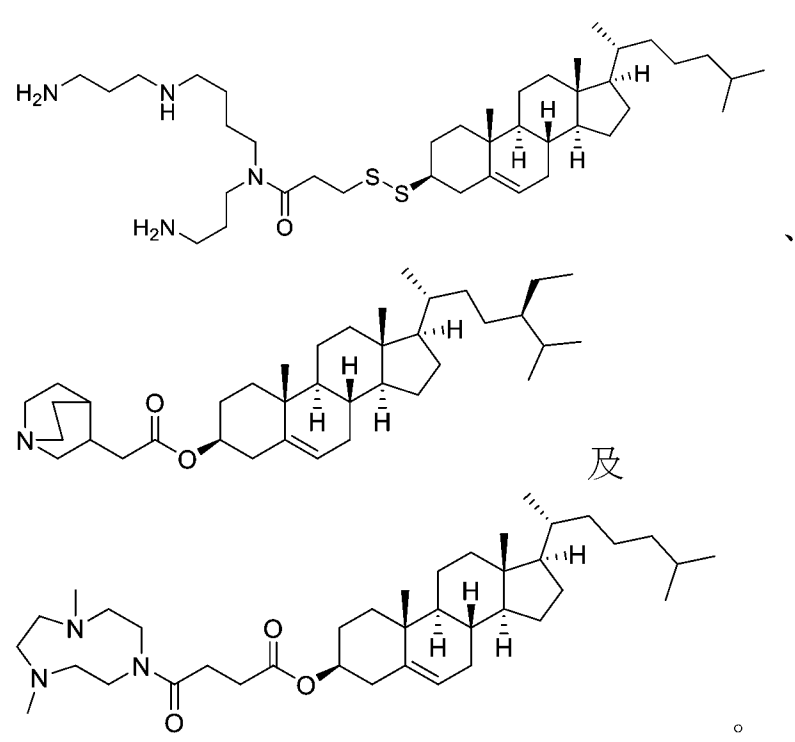
其中當 j 係 0 時，則 l 係 1，

其中 j 及 l 不皆係 0，

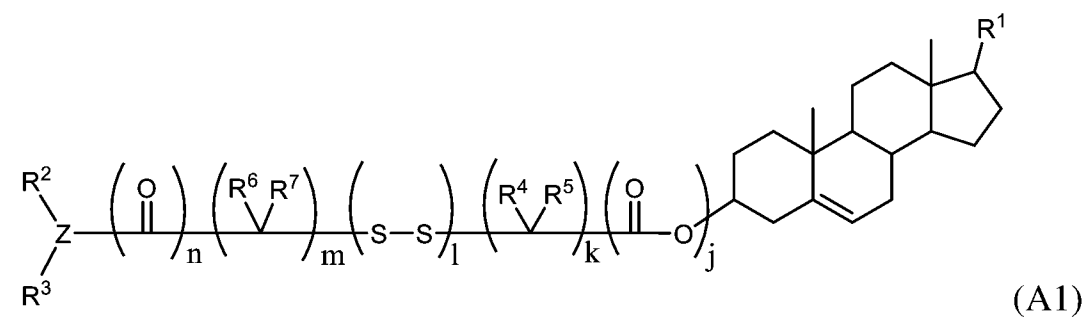
前提係該化合物不為：







【請求項 2】 一種式 A1 之脂質胺化合物，



或其鹽，其中：

Z 係 N 或 CH；

R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基、C₁₋₁₄ 烯基或 C₁₋₁₄ 經基烷基；

R² 及 R³ 各自係 C₂₋₂₀ 烷基，其中：

(i) 該 C₂₋₂₀ 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自-NR⁸R⁹、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係-NR⁸R⁹；

(ii) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；

且

(iii) 該 C₂₋₂₀ 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR¹⁰ 替代；

其中 R^2 及 R^3 係相同或不同的；

或 R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基，其中該 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基；

或 R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H、鹵基及 C_{1-4} 烷基；

或 R^4 及 R^5 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-7} 環烷基；

或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-7} 環烷基；

R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；

j 係 0 或 1；

k 係 0、1、2、3、4、5 或 6；

l 係 0 或 1；

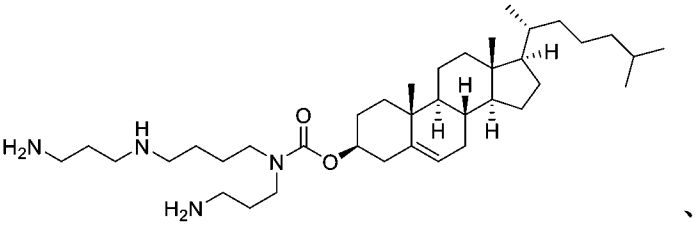
m 係 0、1、2、3、4、5 或 6；且

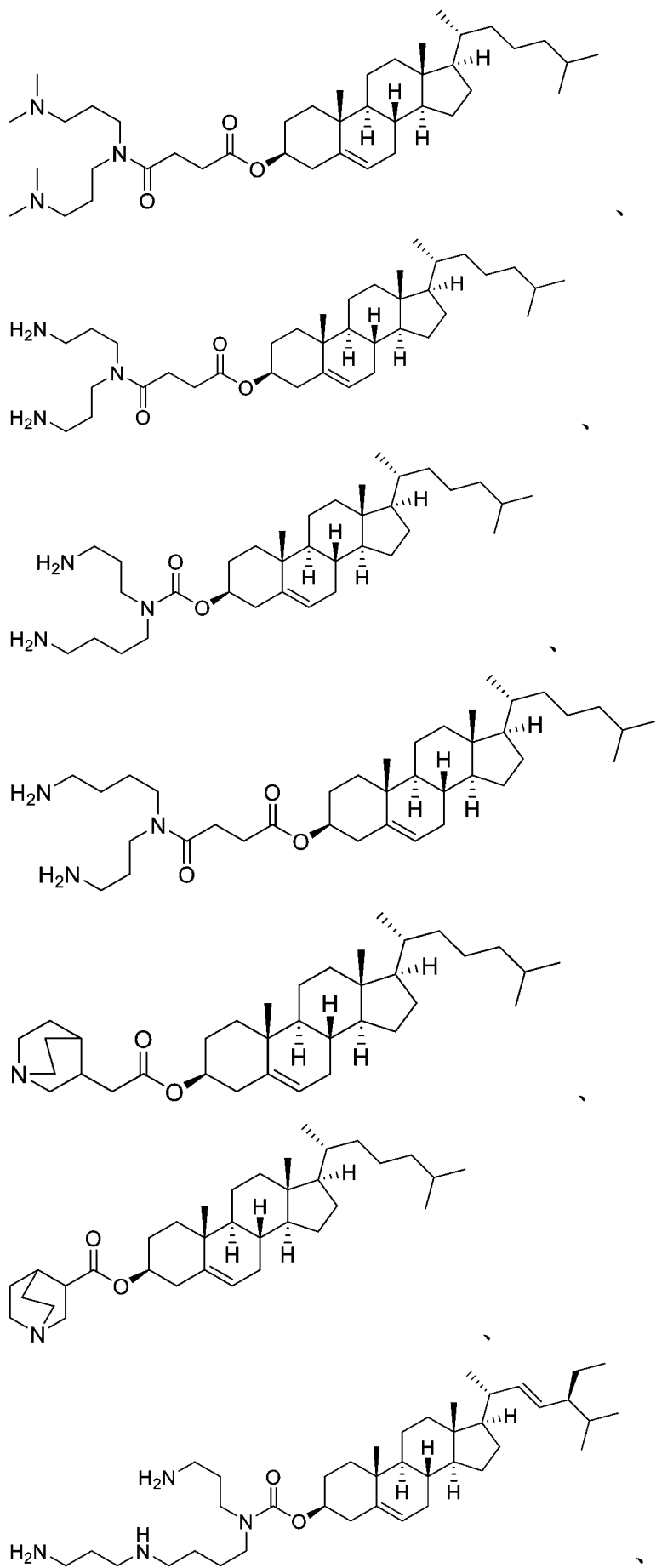
n 係 0 或 1；

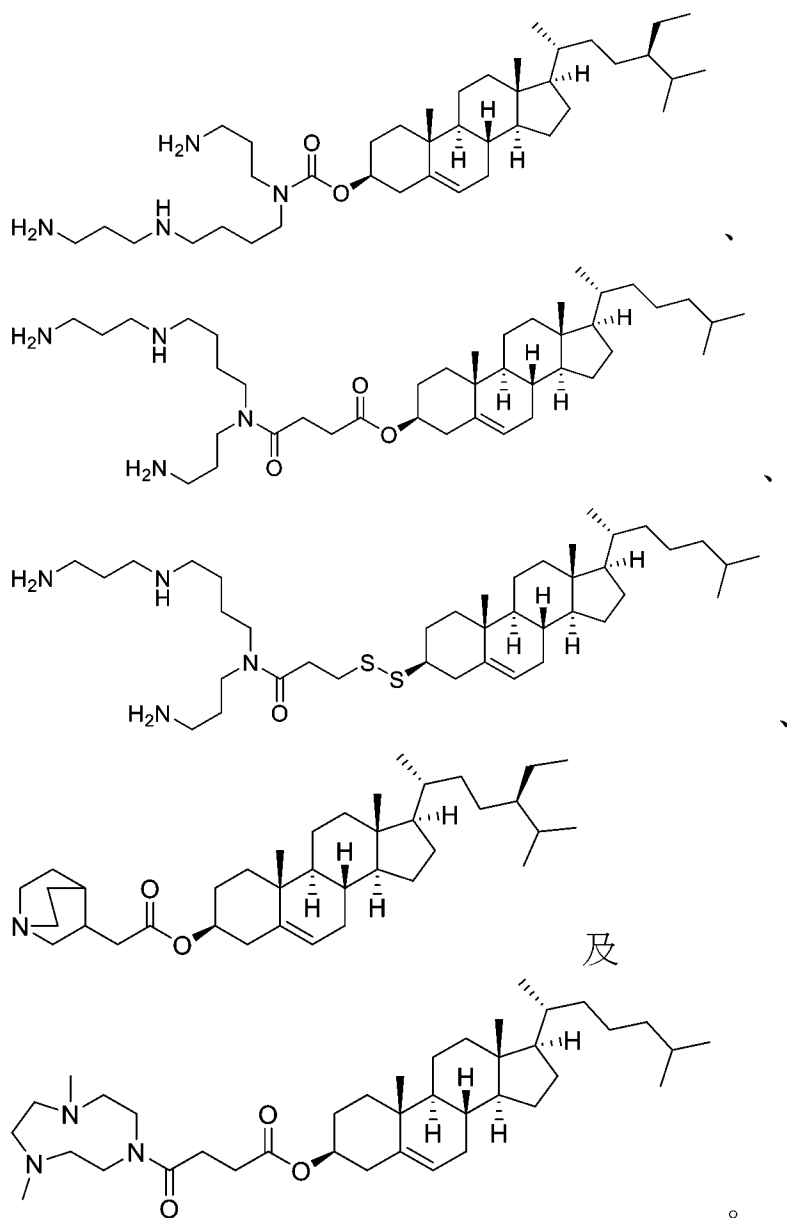
其中當 j 係 0 時，則 l 係 1，

其中 j 及 l 不皆係 0，

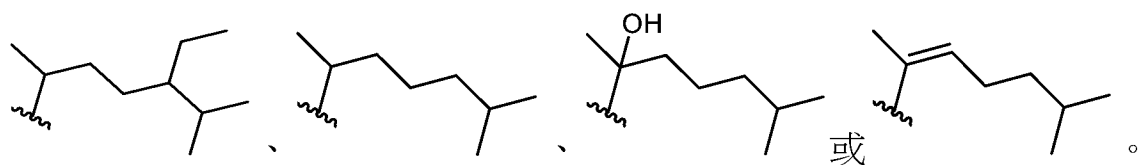
前提係該化合物不為：







- 【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 Z 係 N。
- 【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之化合物或其鹽，其中 Z 係 CH。
- 【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其鹽，其中 R¹ 係 C₁₋₁₄ 烷基。
- 【請求項 6】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其鹽，其中 R¹ 係 C₁₋₁₄ 羥基
烷基。
- 【請求項 7】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其鹽，其中 R¹ 係 C₁₋₁₄ 烯基。
- 【請求項 8】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中 R¹ 係



- 【請求項 9】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 0。
- 【請求項 10】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1。
- 【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其鹽，其中 k 係 0、2、3 或 4。
- 【請求項 12】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其鹽，其中 k 係 0。
- 【請求項 13】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其鹽，其中 k 係 2。
- 【請求項 14】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其鹽，其中 k 係 3。
- 【請求項 15】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其鹽，其中 k 係 4。
- 【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其鹽，其中 l 係 0。
- 【請求項 17】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其鹽，其中 l 係 1。
- 【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其中 m 係 0、1、2 或 4。
- 【請求項 19】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其中 m 係 0。
- 【請求項 20】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其中 m 係 1。
- 【請求項 21】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其中 m 係 2。
- 【請求項 22】 如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其中 m 係 4。
- 【請求項 23】 如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其鹽，其中 n 係 0。
- 【請求項 24】 如請求項 1 至 22 中任一項之化合物或其鹽，其中 n 係 1。
- 【請求項 25】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 0， k 係 0， l 係 1， m 係 1，且 n 係 1。
- 【請求項 26】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 0， k 係 0， l 係 1， m 係 2，且 n 係 1。

【請求項 27】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 0，k 係 0，
1 係 1，m 係 4，且 n 係 1。

【請求項 28】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 0，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 0。

【請求項 29】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 1，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 0。

【請求項 30】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 1，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 1。

【請求項 31】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 1，
1 係 0，m 係 2，且 n 係 0。

【請求項 32】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 1，
1 係 1，m 係 1，且 n 係 1。

【請求項 33】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 2，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 0。

【請求項 34】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 2，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 1。

【請求項 35】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 3，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 1。

【請求項 36】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其鹽，其中 j 係 1，k 係 4，
1 係 0，m 係 0，且 n 係 1。

【請求項 37】 如請求項 1 及 3 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

(i) 該 C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵
基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

- (ii) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；
- (iii) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；
- (iv) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代；且
- (v) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之該 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【請求項 38】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 及 R^3 各自獨立地選自 C_{2-10} 烷基，其中：

- (i) 該 C_{2-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；
- (ii) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 O 替代；且
- (iii) 該 C_{2-10} 烷基之 1 或 2 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代。

【請求項 39】 如請求項 1 及 3 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^2 及 R^3 中之一者係 C_{2-5} 烷基，其中：該 C_{2-5} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；且其中 R^2 及 R^3 中之另一者係 C_{7-10} 烷基，其中：

- (i) 該 C_{7-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；
- (ii) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；
- (iii) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代；
- (iv) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 $C(=O)$ 替代；且
- (v) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 CR^aR^b 替代，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之該 C 原子一起形成 C_{3-6} 環烷基。

【請求項 40】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^2 及 R^3 中之一者係 C_{2-5} 烷基，其中：

(i) 該 C_{2-5} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

且其中 R^2 及 R^3 中之另一者係 C_{7-10} 烷基，其中：

(i) 該 C_{7-10} 烷基經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基之取代基取代，其中至少一個取代基係 $-NR^8R^9$ ；

(ii) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 O 替代；
且

(iii) 該 C_{7-10} 烷基之 1 個、2 個、3 個或 4 個非末端碳視情況地經 NR^{10} 替代。

【請求項 41】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^2 及 R^3 中之一者係 C_3 烷基，其經至少一個 $-NR^8R^9$ 基團替代且進一步視情況地經一或兩個選自 OH 及鹵基之基團替代。

【請求項 42】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

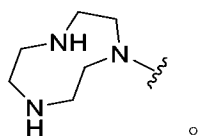
R^2 及 R^3 與其所連接之 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 7-18 員雜環烷基，其中該 7-18 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【請求項 43】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 及 R^3 與其所連接之該 N 原子一起形成包含 1 個、2 個或 3 個成環 NR^{10} 基團之 8-10 員雜環烷基，其中該 8-10 員雜環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【請求項 44】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 及 R^3 與其所連接之該 N 原子一起形成下式之雜環烷基：

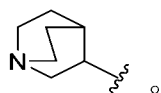


【請求項 45】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之該等原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其視情況地經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：
 C_{1-4} 烷基、 $-NR^8R^9$ 、OH 及鹵基。

【請求項 46】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 36 中任一項之化合物或其鹽，其中：

R^2 、 R^3 及 R^6 與其所連接之該等原子及任何中間原子一起形成 7-18 員橋接雜環烷基，其選自：



【請求項 47】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 46 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5 各自獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基。

【請求項 48】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 46 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5 各自獨立地係 H 或甲基。

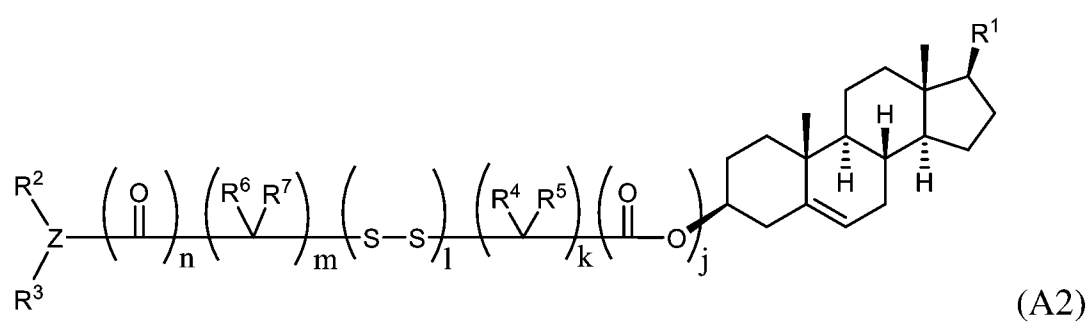
【請求項 49】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 46 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5 皆係 H。

【請求項 50】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 46 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5 皆係 C_{1-4} 烷基。

【請求項 51】 如請求項 1 至 11、13 至 24 及 29 至 46 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5 中之一者係 H 且另一者係 C_{1-4} 烷基。

【請求項 52】 如請求項 1 至 18、20 至 27、31、32 及 37 至 51 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 各自獨立地係 H 或 C_{1-4} 烷基。

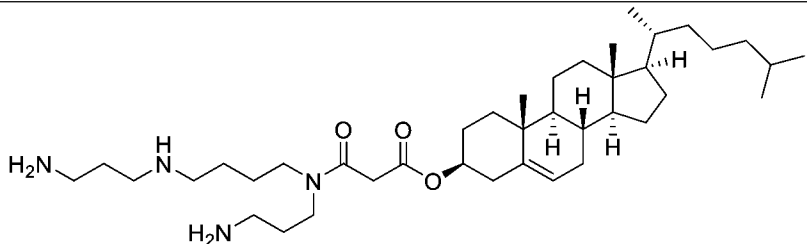
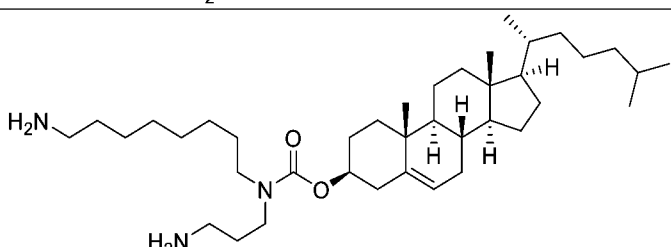
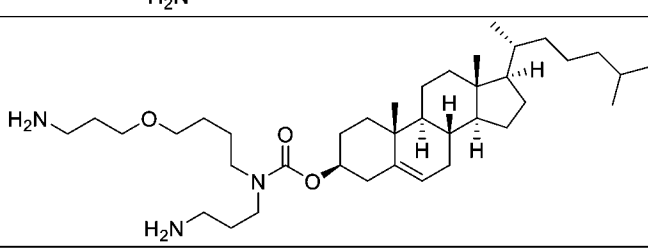
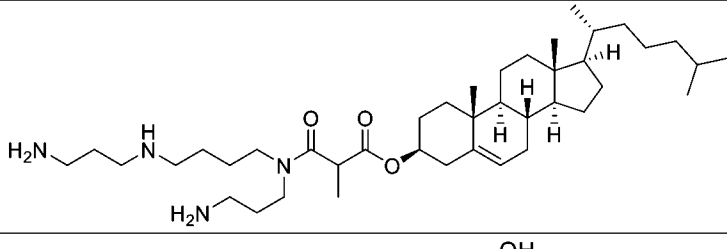
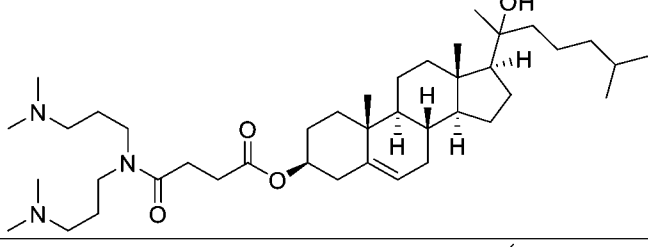
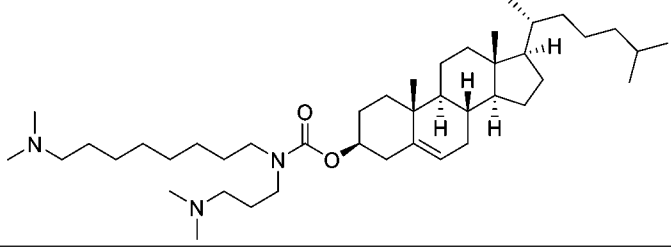
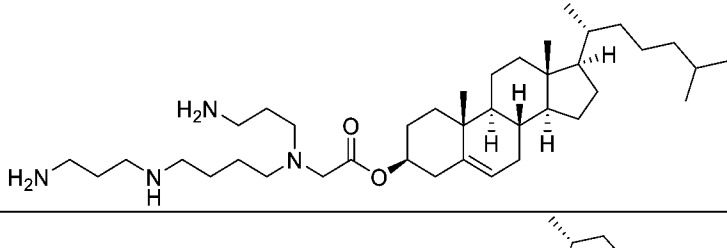
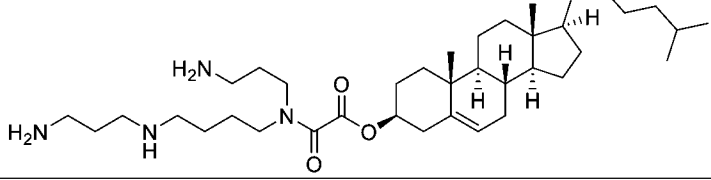
- 【請求項 53】 如請求項 1 至 18、20 至 27、31、32 及 37 至 51 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 各自獨立地係 H 或甲基。
- 【請求項 54】 如請求項 1 至 18、20 至 27、31、32 及 37 至 51 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 皆係 H。
- 【請求項 55】 如請求項 1 至 18、20 至 27、31、32 及 37 至 51 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 皆係 C_{1-4} 烷基。
- 【請求項 56】 如請求項 1 至 18、20 至 27、31、32 及 37 至 51 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^6 及 R^7 中之一者係 H 且另一者係 C_{1-4} 烷基。
- 【請求項 57】 如請求項 1 至 43、45 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自獨立地選自 H 及甲基。
- 【請求項 58】 如請求項 1 至 43、45 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^8 及 R^9 皆係 H。
- 【請求項 59】 如請求項 1 至 43、45 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^8 及 R^9 皆係 C_{1-4} 烷基。
- 【請求項 60】 如請求項 1 至 43、45 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^8 及 R^9 皆係甲基。
- 【請求項 61】 如請求項 1 至 43、45 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^8 及 R^9 中之一者係 H 且另一者係 C_{1-4} 烷基。
- 【請求項 62】 如請求項 1 至 43 及 47 至 56 中任一項之化合物或其鹽，其中 R^{10} 係 H。
- 【請求項 63】 如請求項 1 至 62 中任一項之化合物，其具有式 A2：

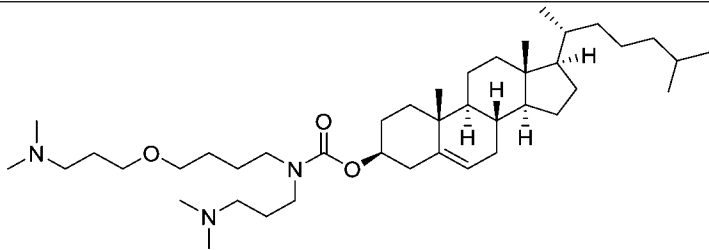
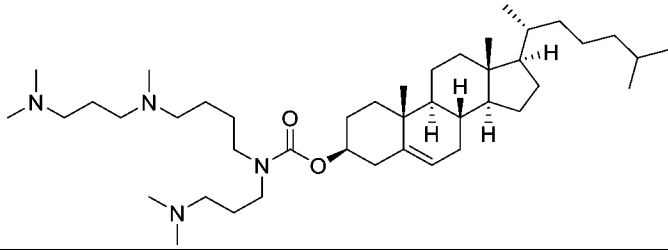
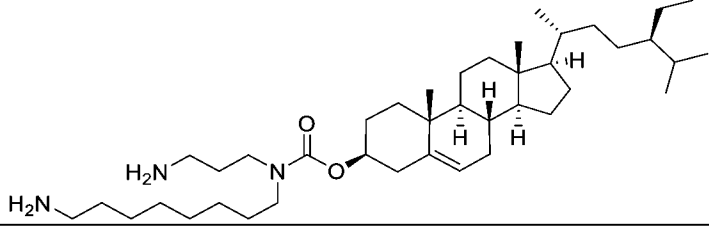
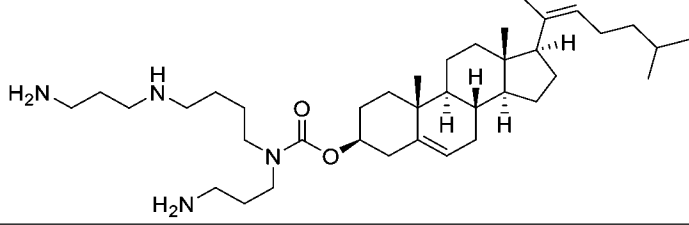
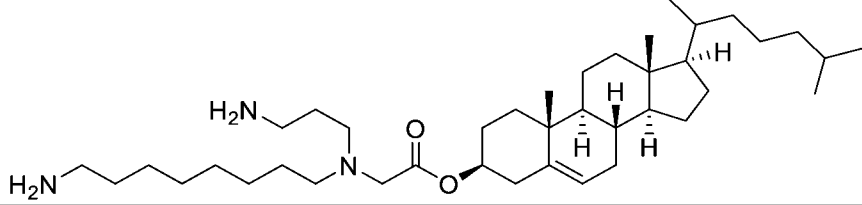
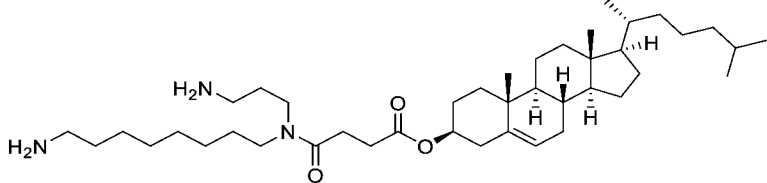
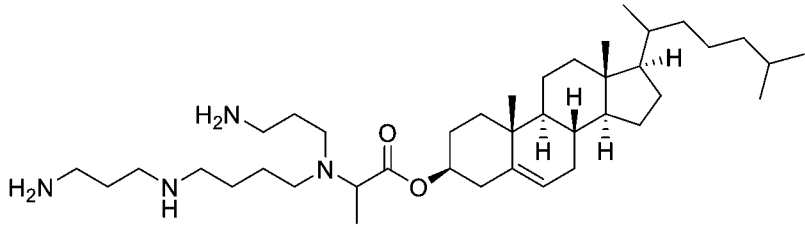
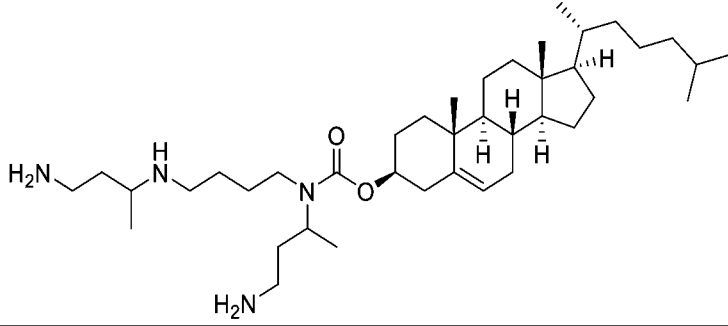


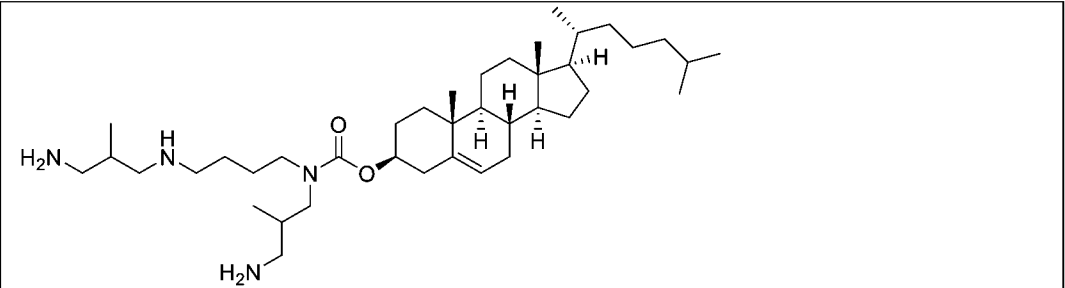
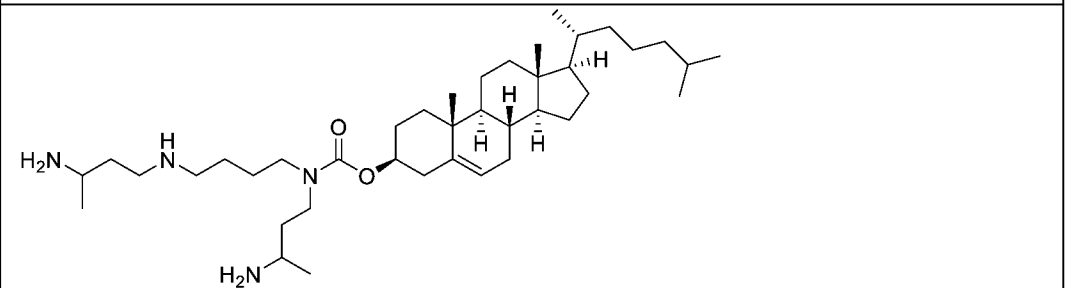
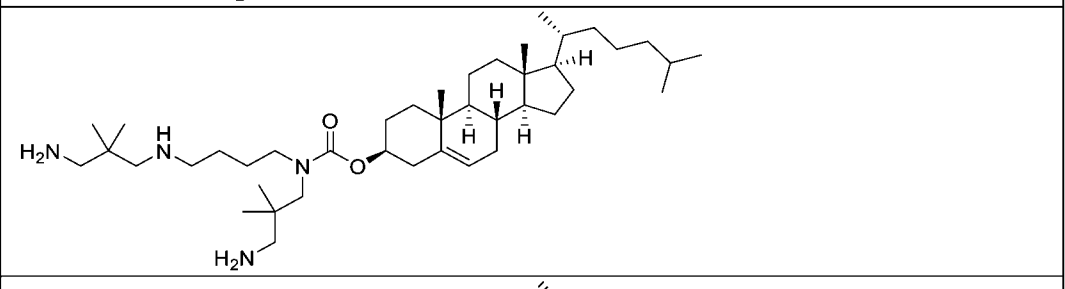
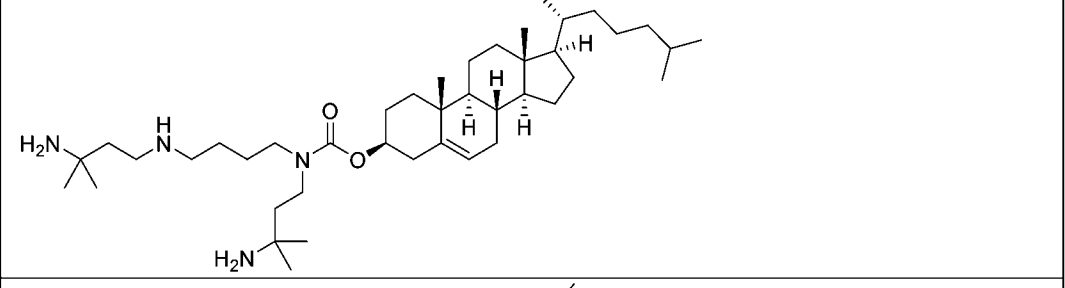
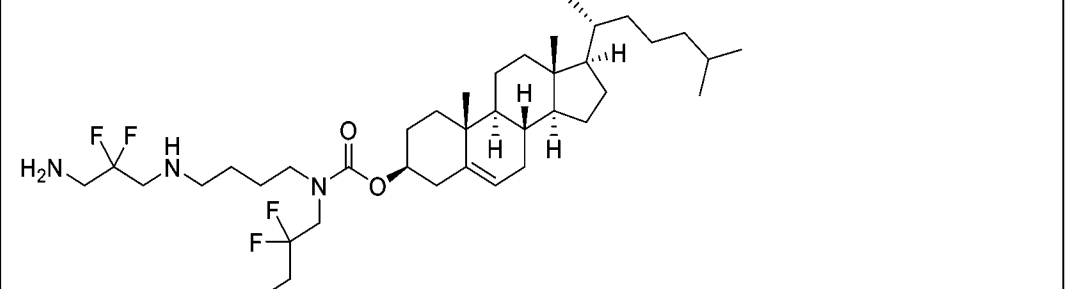
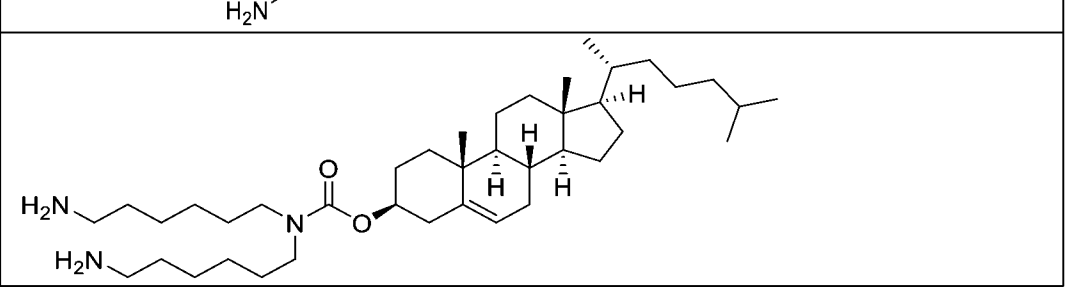
或其鹽。

【請求項 64】 如請求項 1 之化合物，其選自：

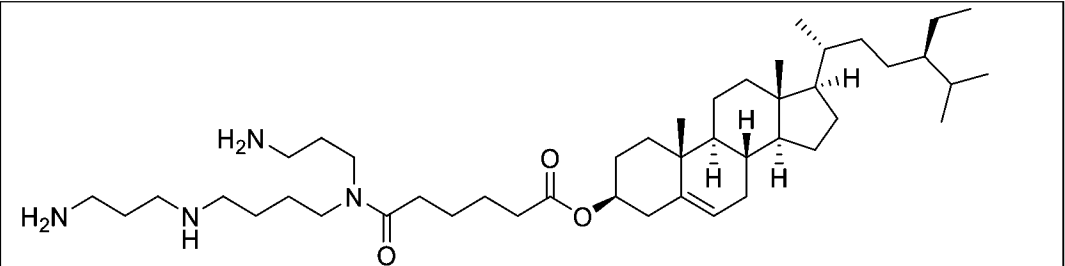
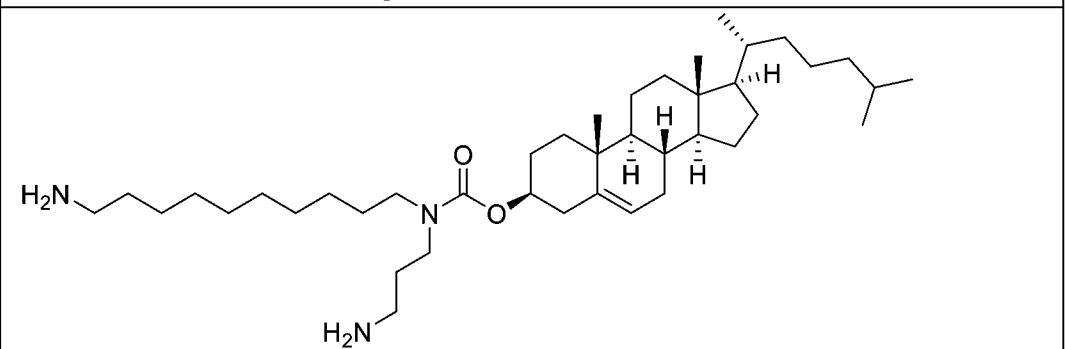
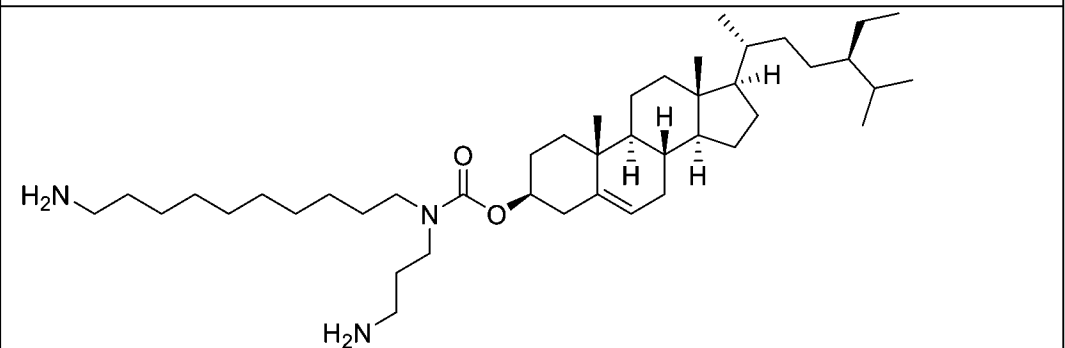
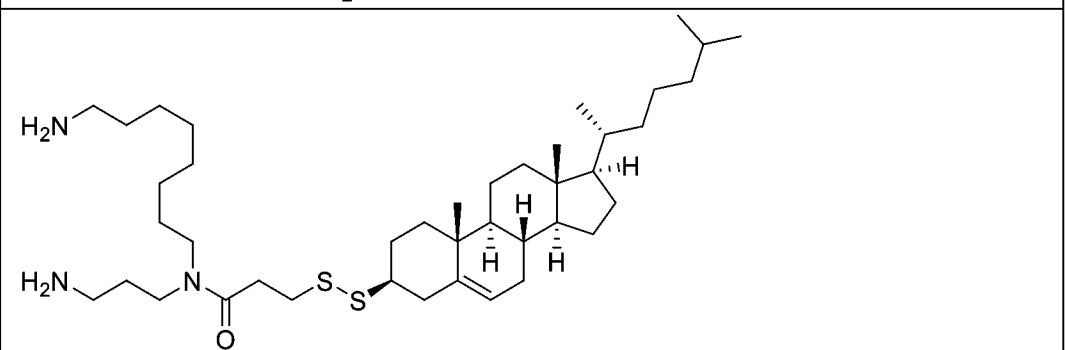
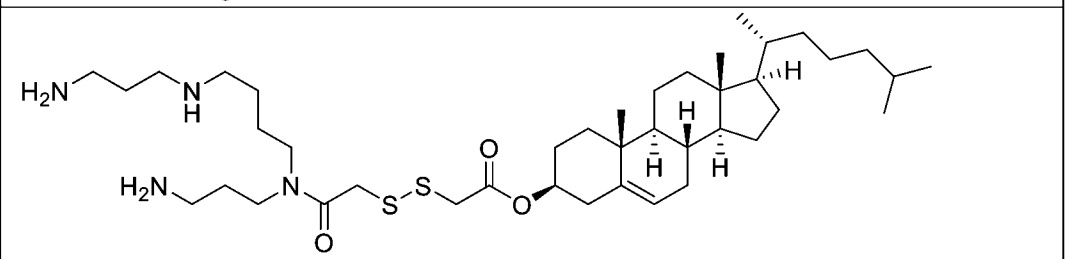
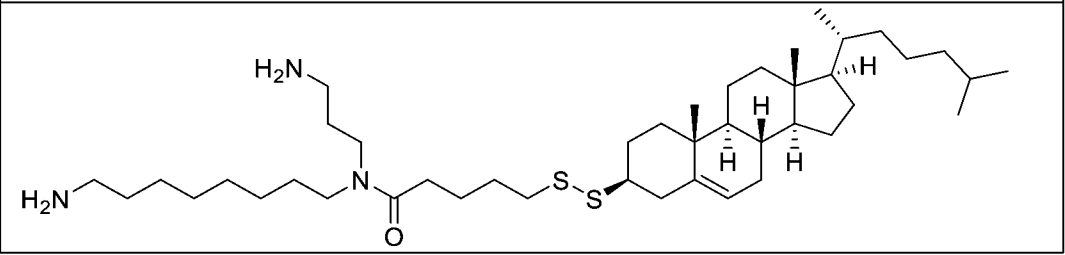
脂質胺 編號	結構
SA50	
SA51	
SA56	
SA57	
SA58	

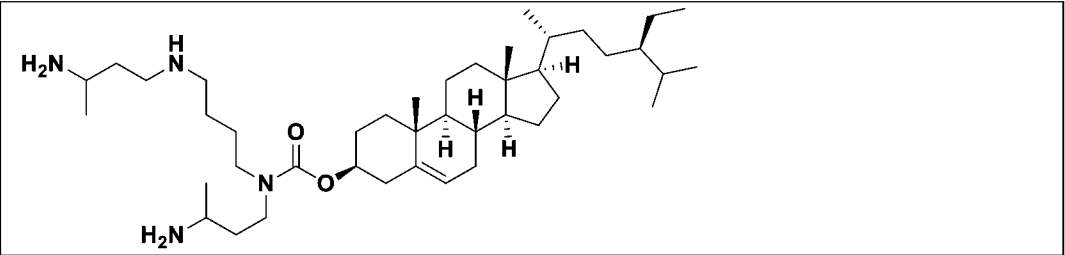
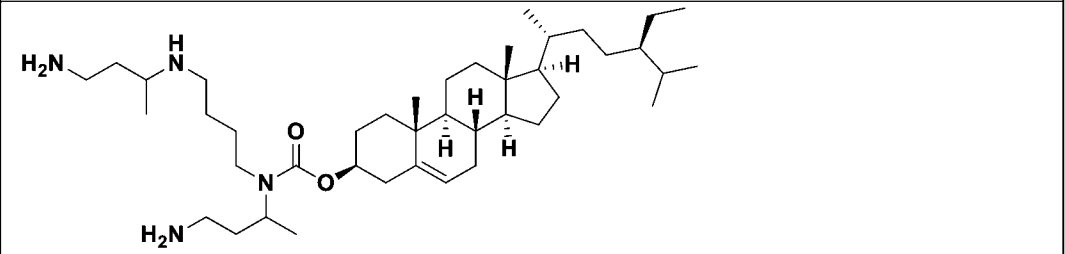
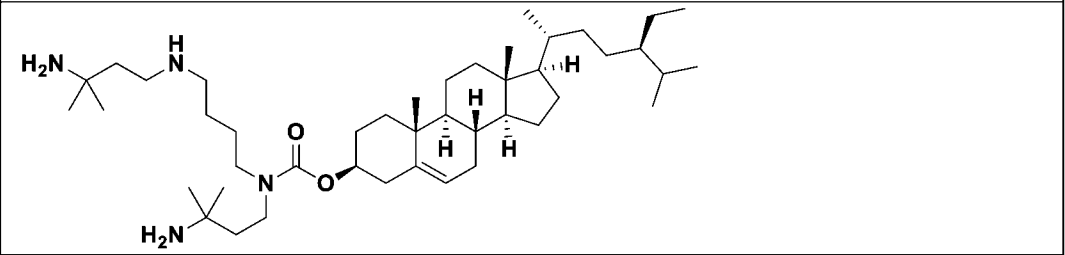
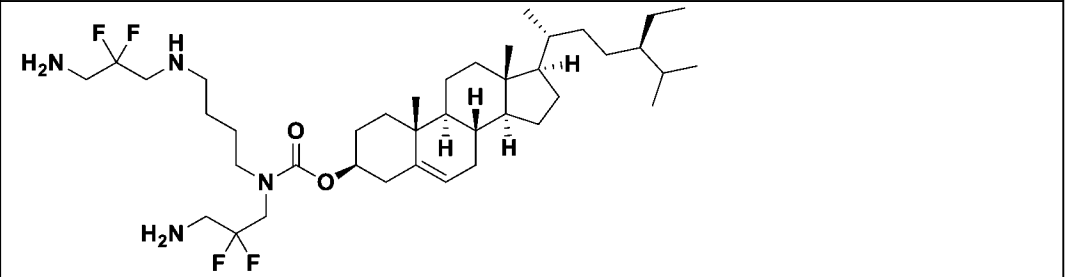
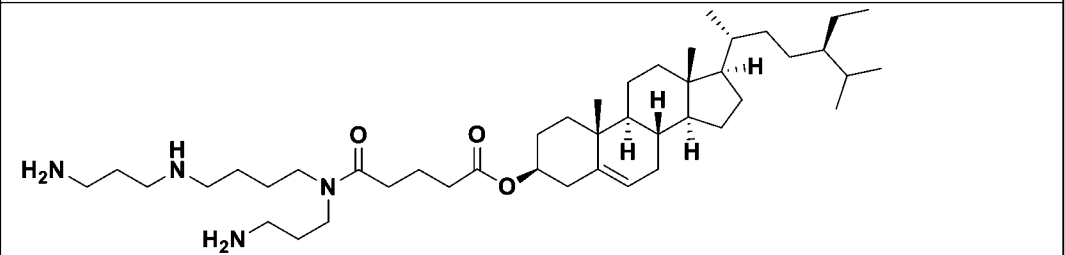
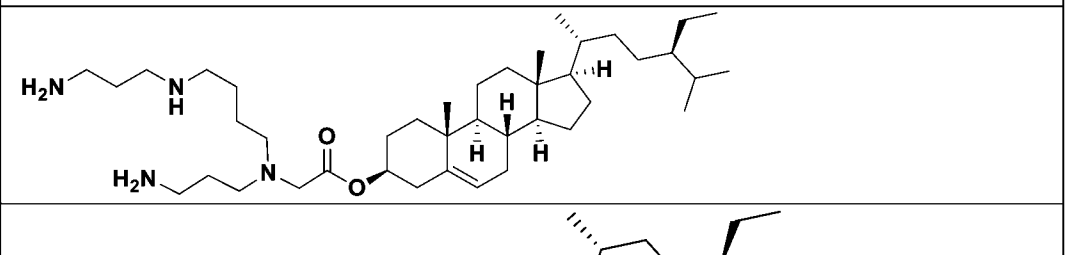
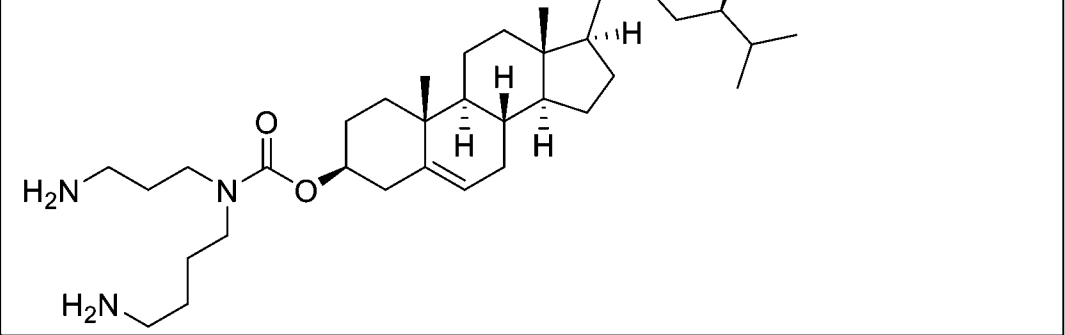
SA59	
SA60	
SA61	
SA62	
SA63	
SA64	
SA65	
SA66	

SA67	
SA68	
SA69	
SA70	
SA71	
SA72	
SA73	
SA74	

SA75	
SA76	
SA77	
SA78	
SA79	
SA81	

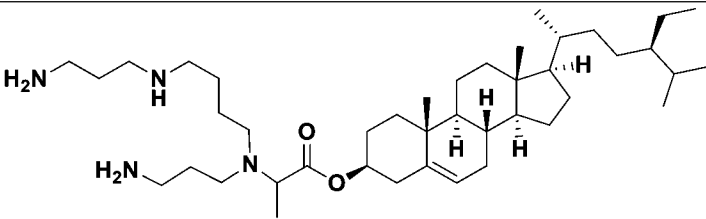
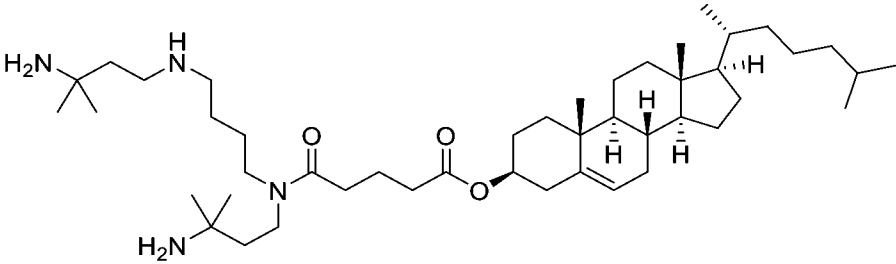
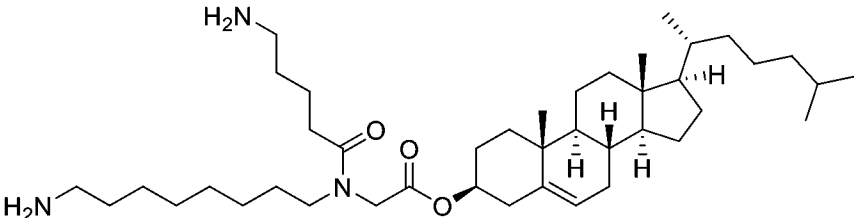
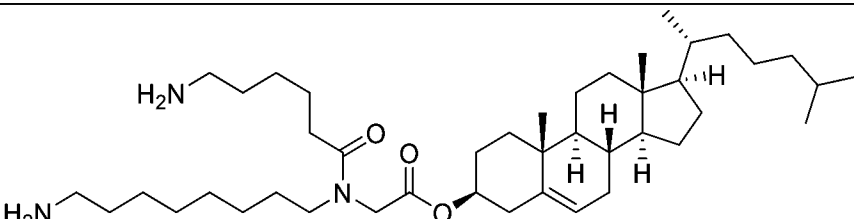
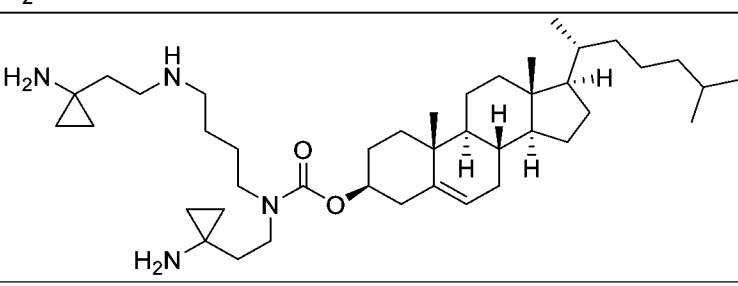
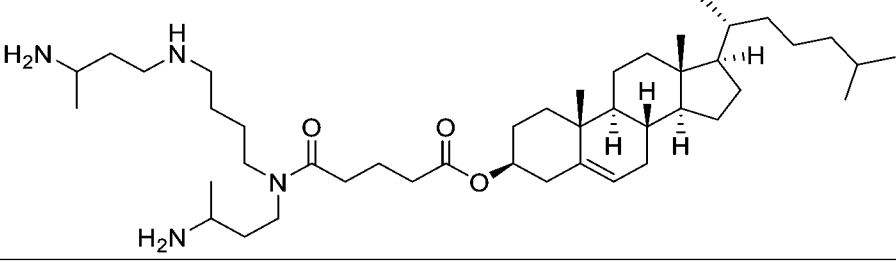
SA82	
SA83	
SA84	
SA87	
SA88	
SA89	

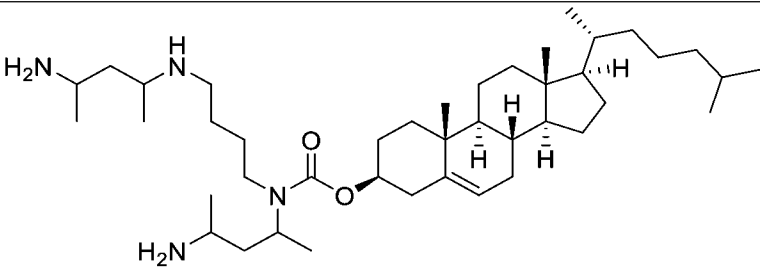
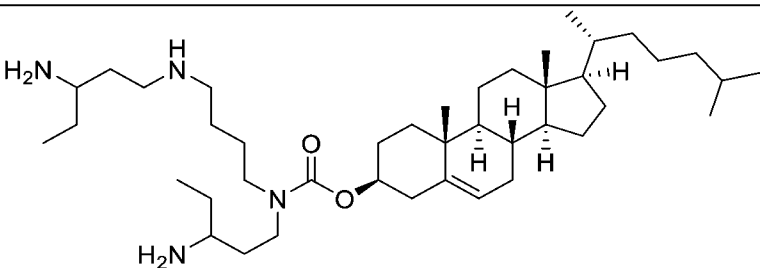
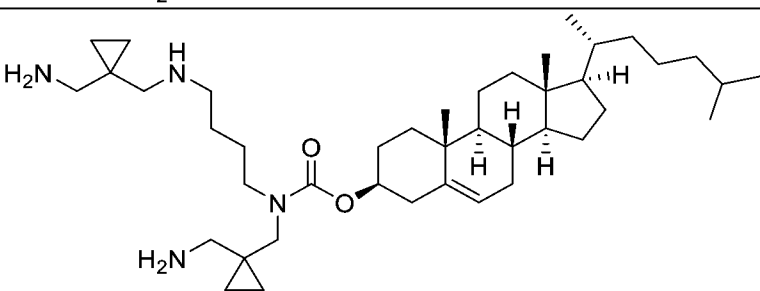
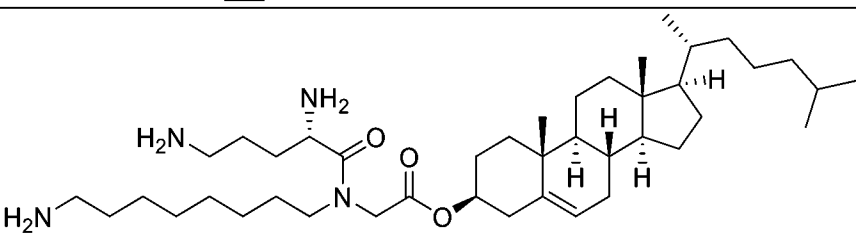
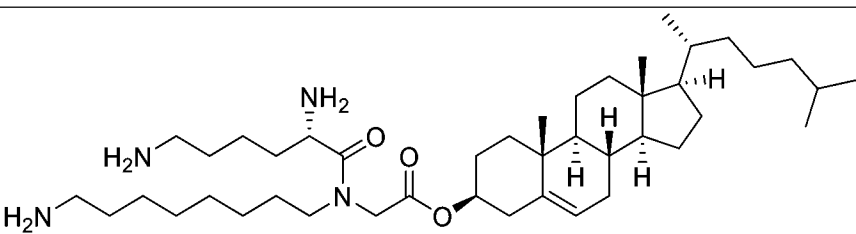
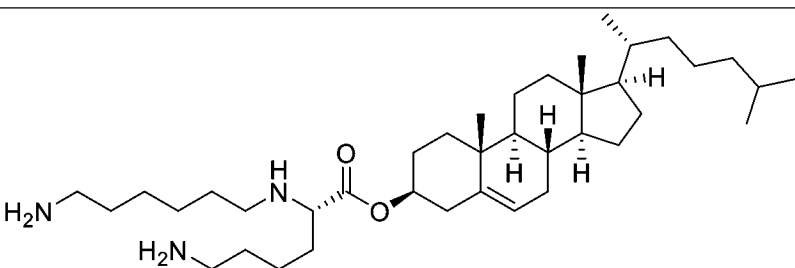
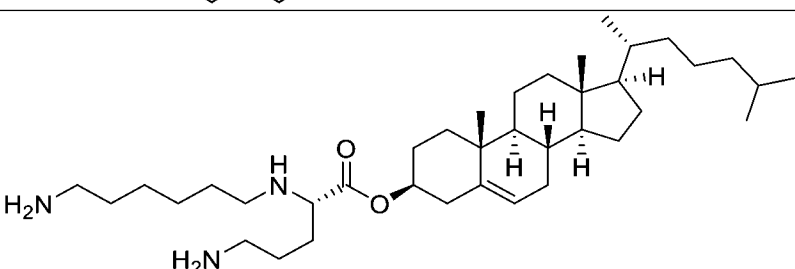
SA90	
SA95	
SA96	
SA97	
SA98	
SA110	

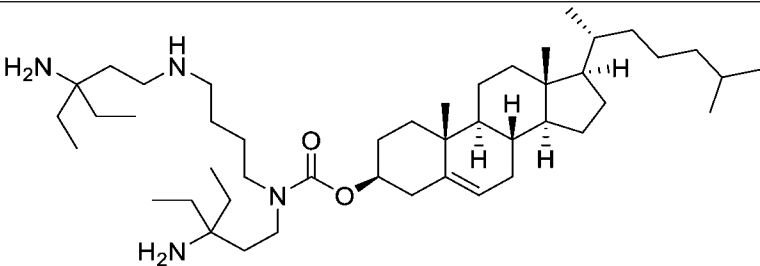
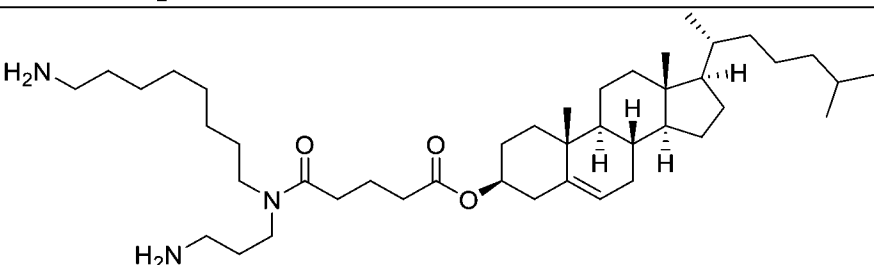
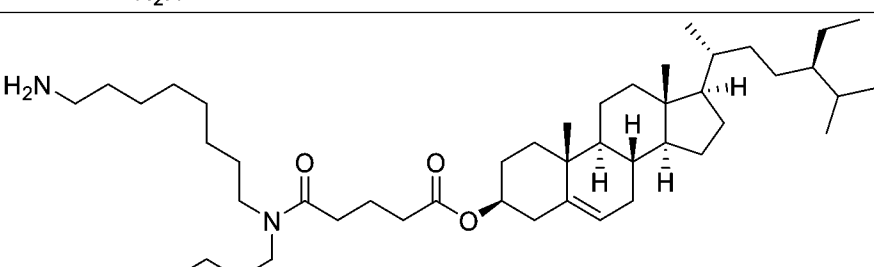
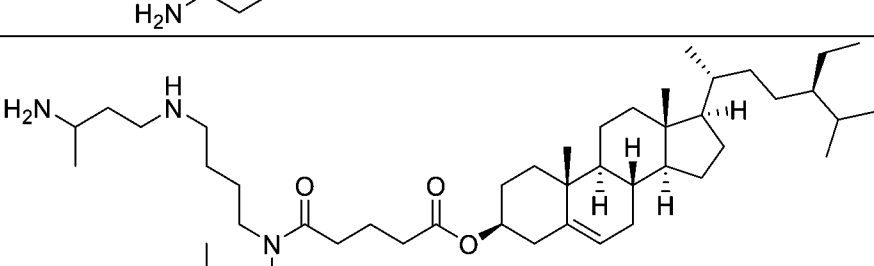
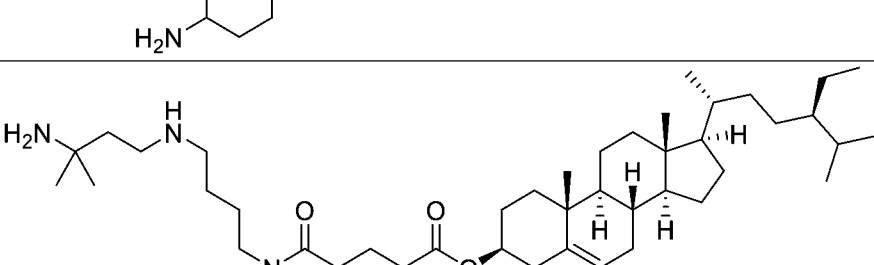
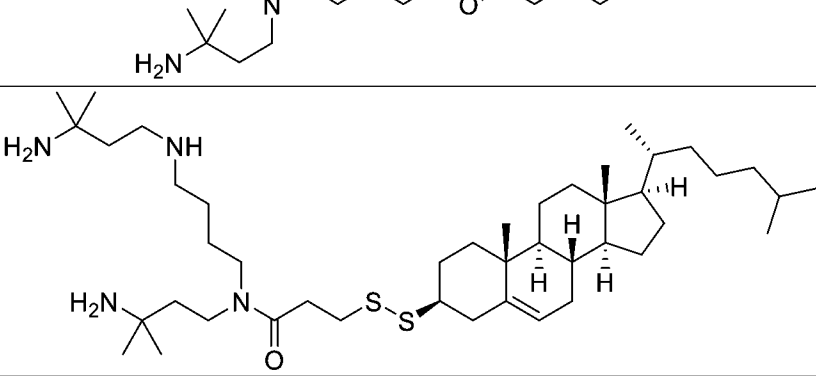
SA111	
SA113	
SA114	
SA116	
SA117	
SA119	
SA120	

或上文所提及任一者之鹽。

【請求項 65】 如請求項 1 之化合物，其選自：

編號	結構
SA118	
SA121	
SA122	
SA123	
SA124	
SA125	

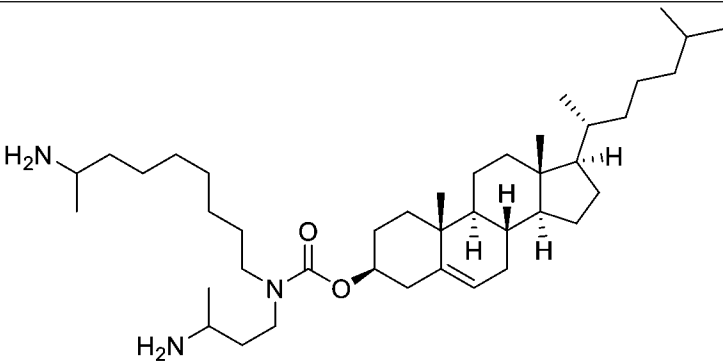
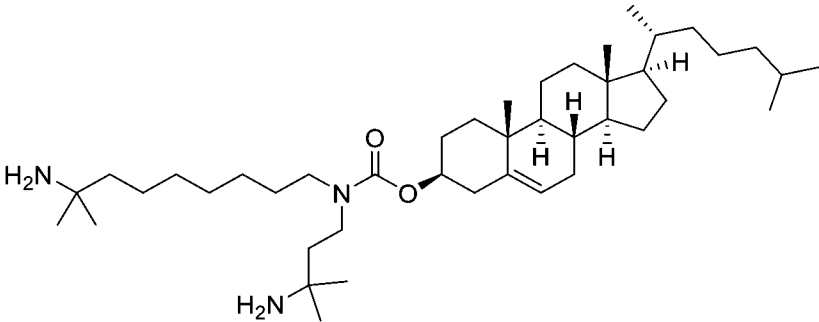
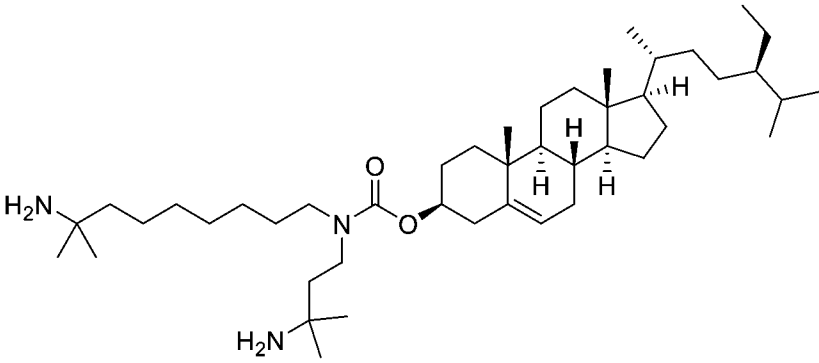
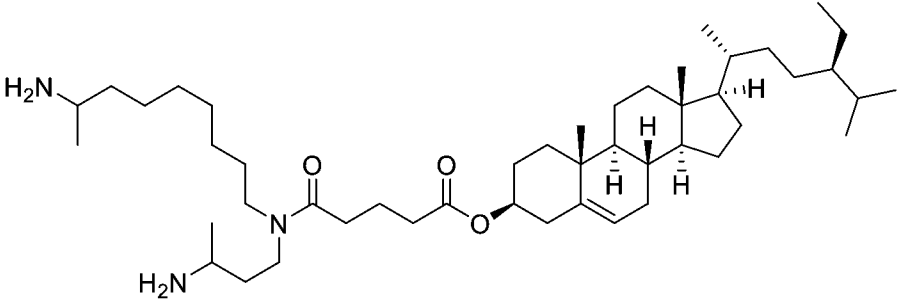
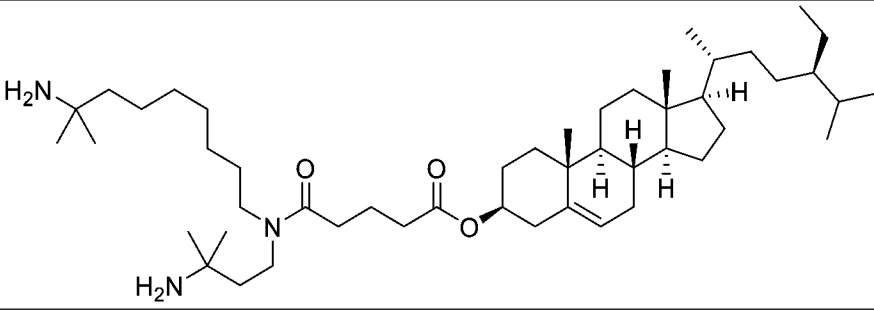
SA126	
SA127	
SA128	
SA129	
SA130	
SA131	
SA132	

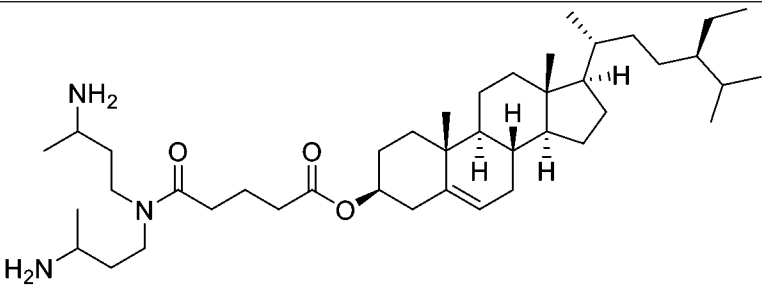
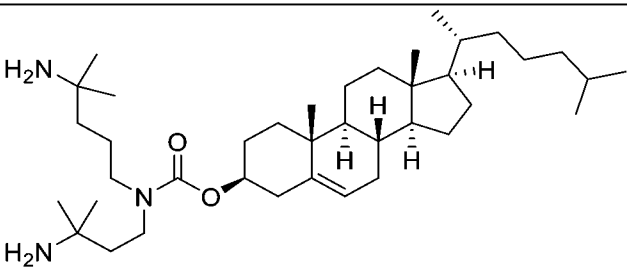
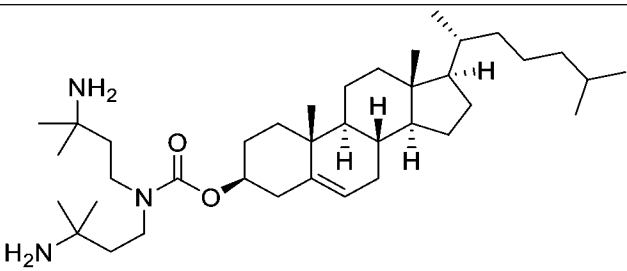
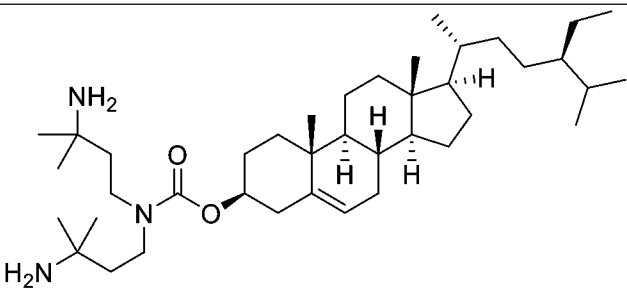
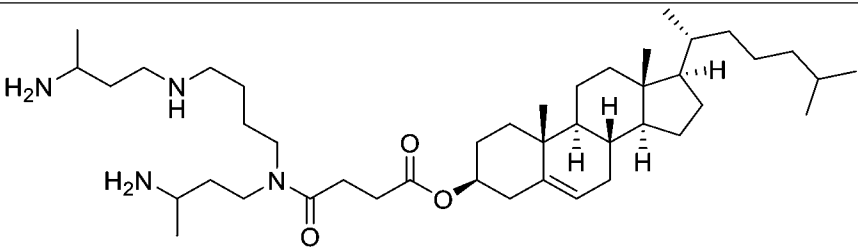
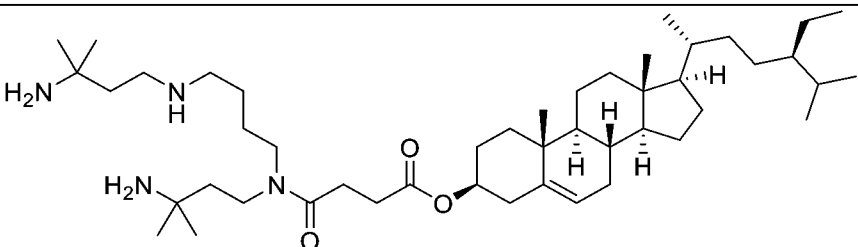
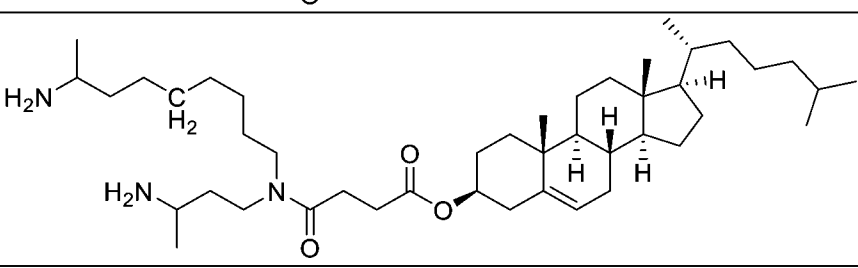
SA133	
SA134	
SA135	
SA136	
SA137	
SA138	

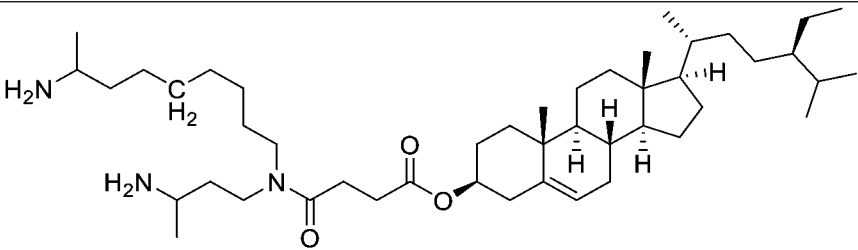
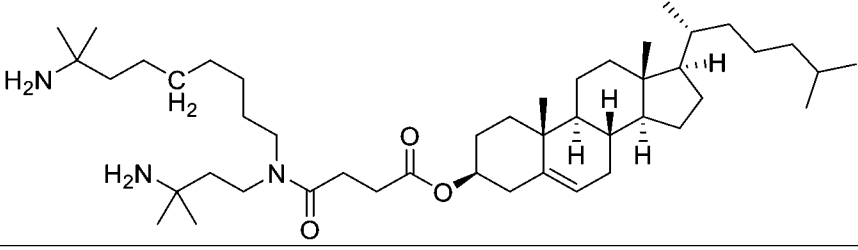
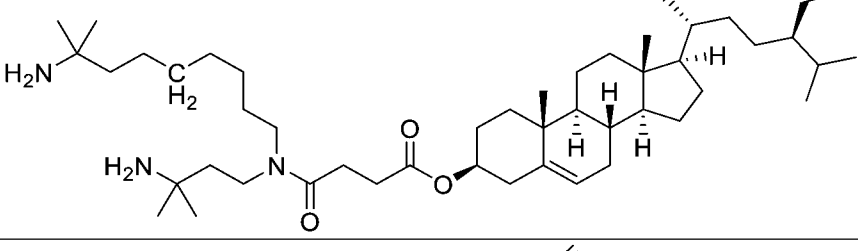
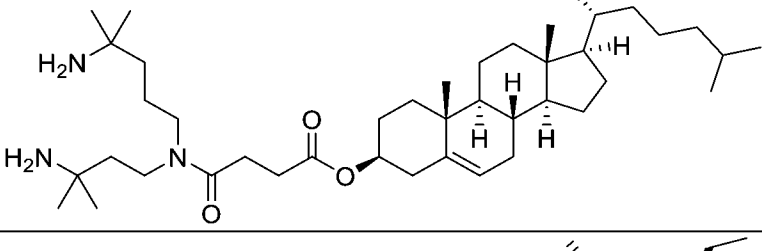
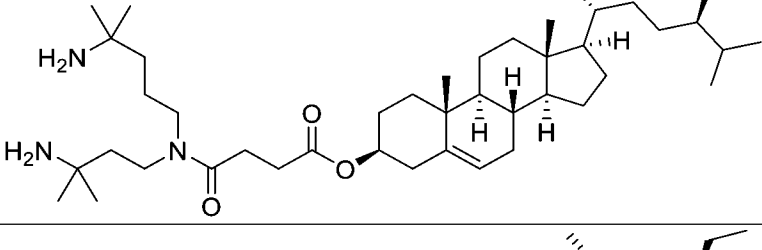
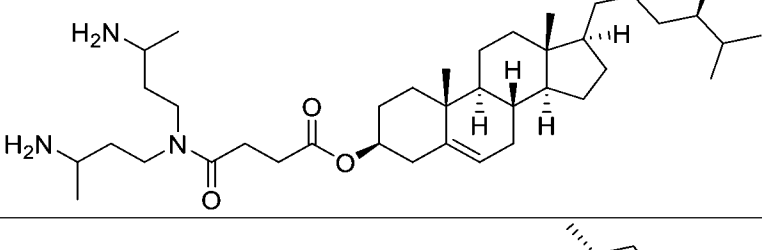
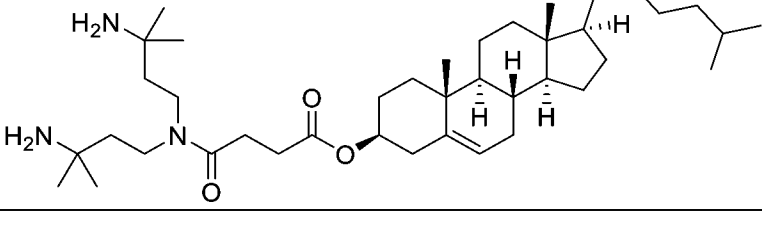
或上文所提及任一者之鹽。

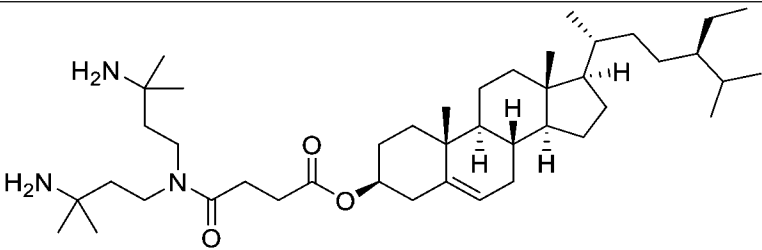
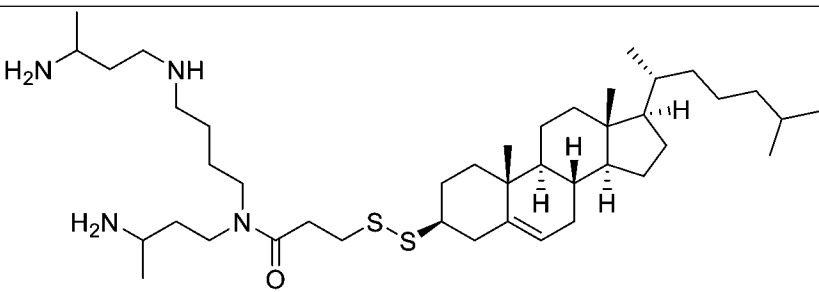
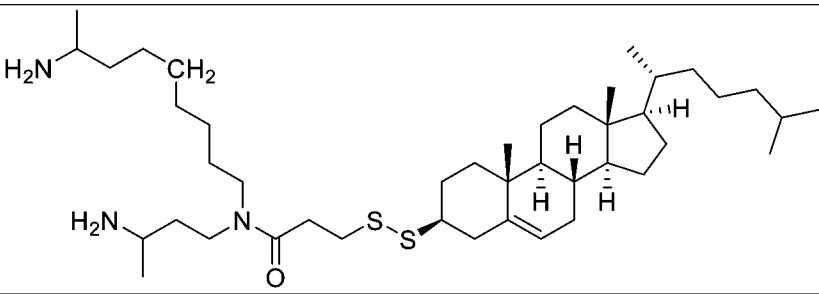
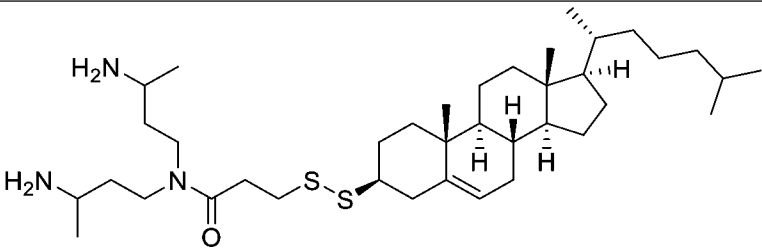
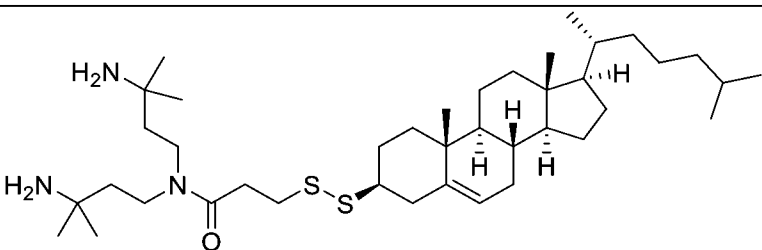
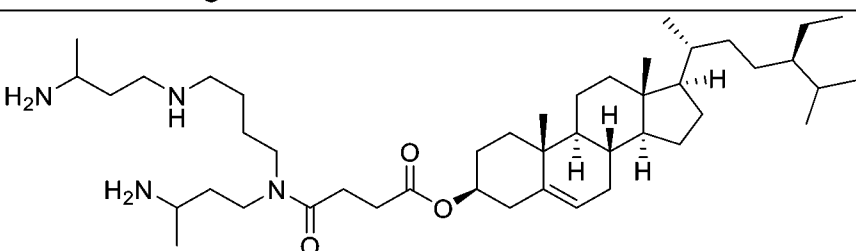
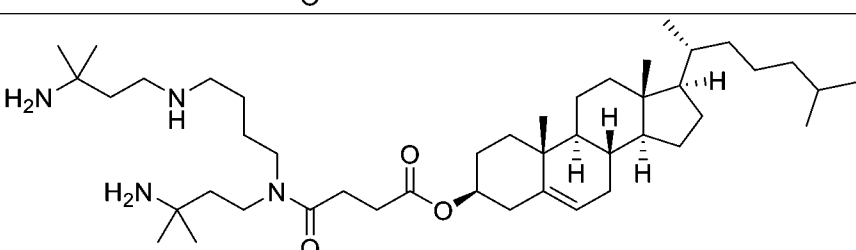
【請求項 66】 如請求項 1 之化合物，其選自：

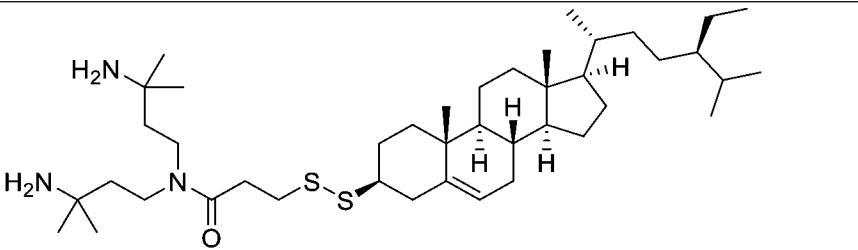
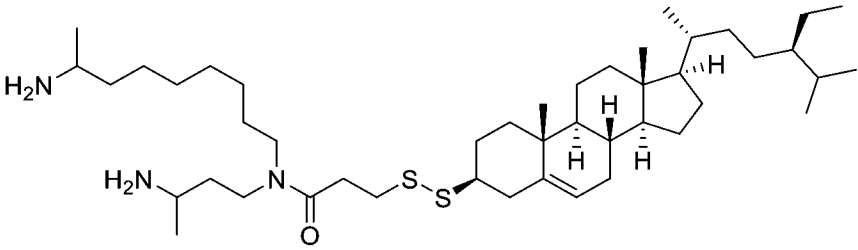
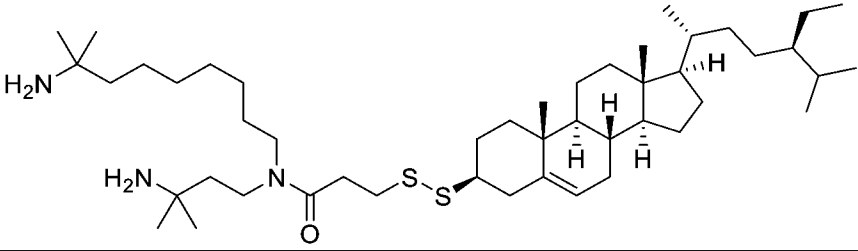
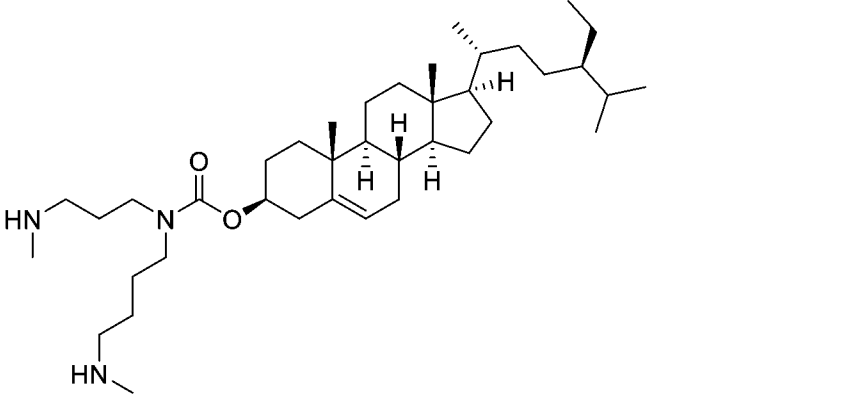
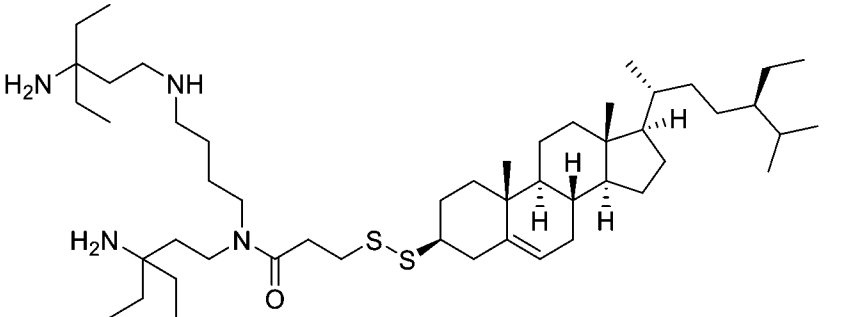
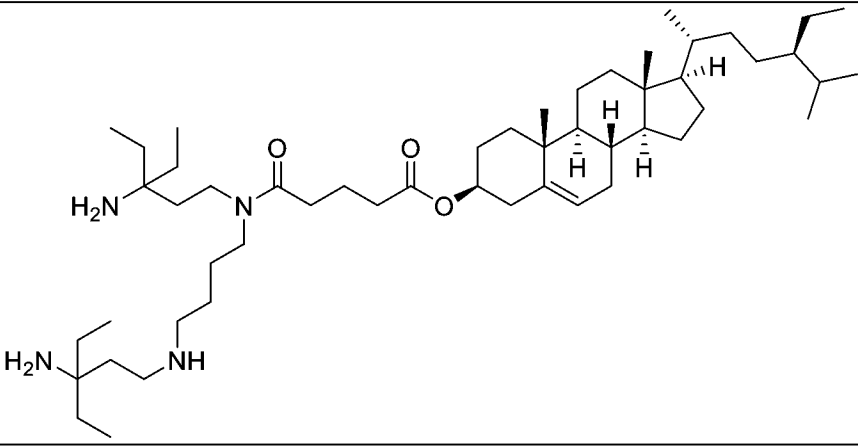
編號	結構
SA139	
SA141	
SA142	
SA144	
SA145	
SA149	

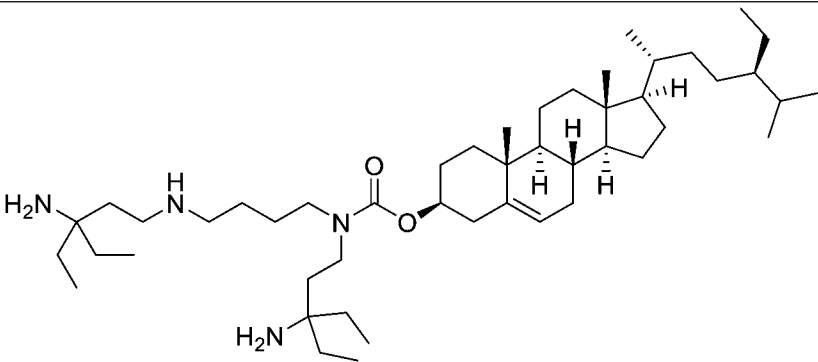
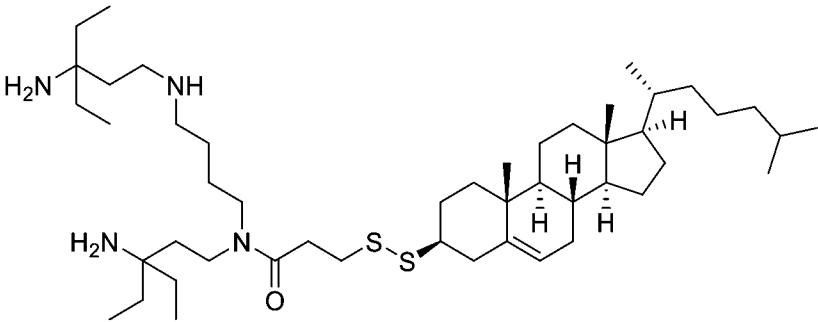
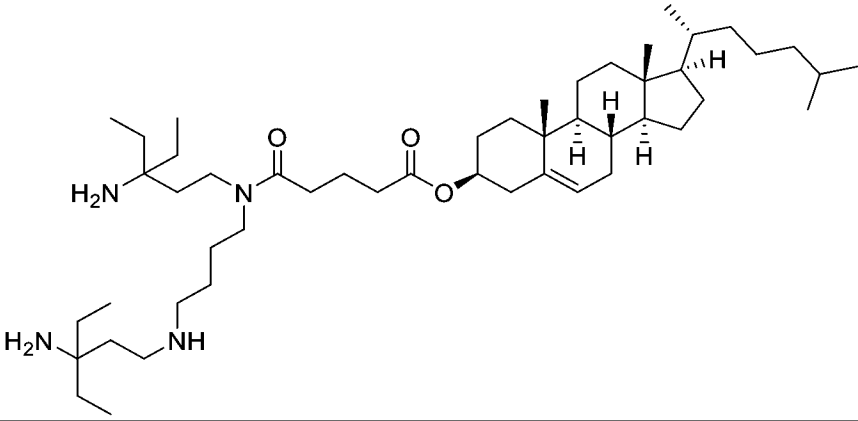
SA151	
SA152	
SA153	
SA154	
SA155	

SA156	
SA157	
SA158	
SA159	
SA160	
SA161	
SA162	

SA163	
SA164	
SA165	
SA166	
SA167	
SA168	
SA169	

SA170	
SA171	
SA172	
SA173	
SA174	
SA175	
SA176	

SA177	
SA178	
SA179	
SA180	
SA181	
SA182	

SA183	
SA184	
SA185	

或上文所提及任一者之鹽。

【請求項 67】 一種脂質奈米粒子組合物，其包含如請求項 1 至 66 中任一項之脂質胺化合物或其鹽。

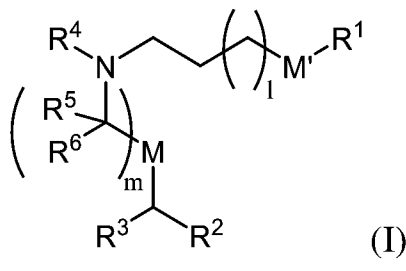
【請求項 68】 如請求項 67 之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質奈米粒子組合物進一步包含：

- (i) 可離子化脂質，
- (ii) 磷脂，
- (iii) 結構脂質，及
- (iv) 視情況選用之 PEG 脂質，及
- (v) 視情況選用之用於遞送至細胞中之酬載。

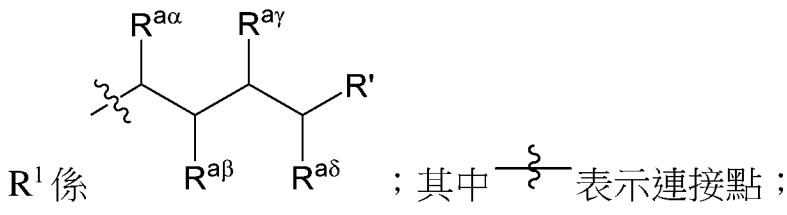
【請求項 69】 如請求項 68 之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質胺對該酬載之重量比係約 1:1 至約 4:1。

【請求項 70】 如請求項 68 之脂質奈米粒子組合物，其中該該脂質胺對該酬載之重量比係約 1.25:1、約 2.5:1 或約 3.75:1。

【請求項 71】 如請求項 68 至 70 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該可離子化脂質係式(I)化合物：



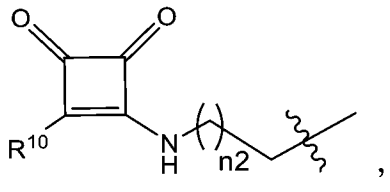
或其 N-氧化物或鹽，其中：



R^{aα}、R^{aβ}、R^{aγ} 及 R^{aδ} 各自獨立地選自 H、C₂₋₁₂ 烷基及 C₂₋₁₂ 烯基；

R² 及 R³ 各自獨立地選自 C₁₋₁₄ 烷基及 C₂₋₁₄ 烯基；

R⁴ 選自 -(CH₂)_nOH 及



其中 n 選自 1、2、3、4 及 5；

其中 表示連接點，

其中 R¹⁰ 係 N(R)₂；

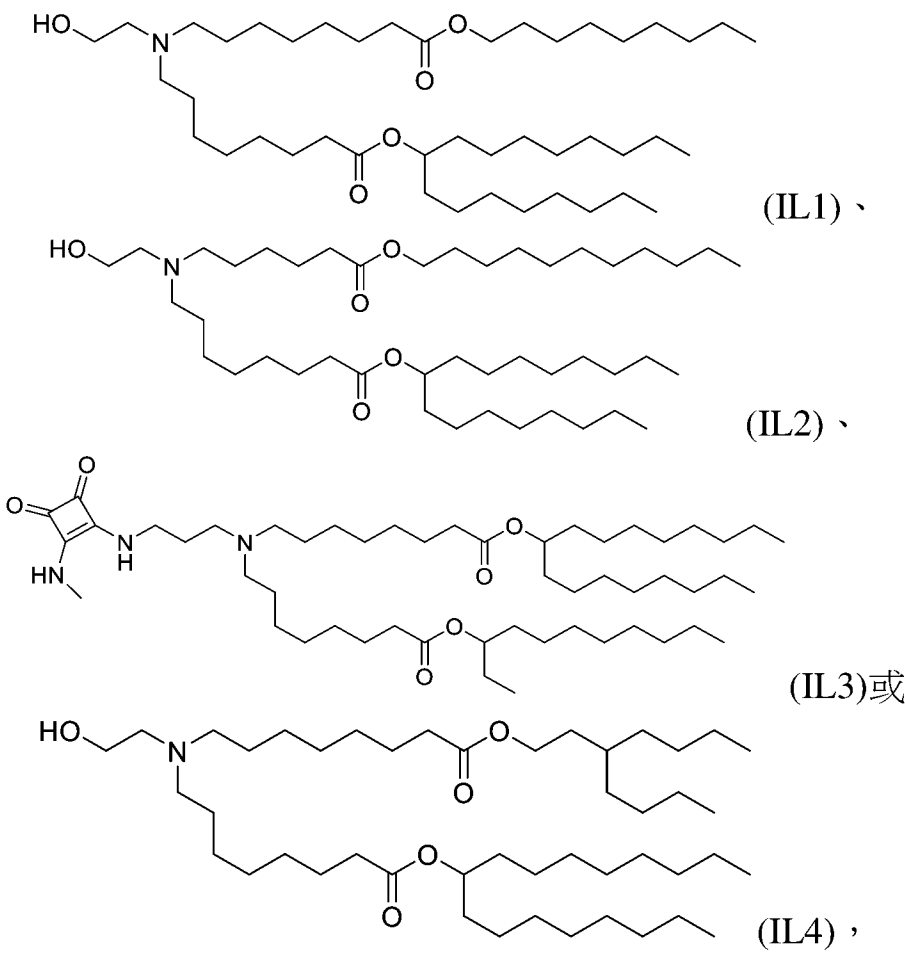
其中每一 R 獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

其中 n₂ 選自 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10；

每一 R⁵ 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基及 H；

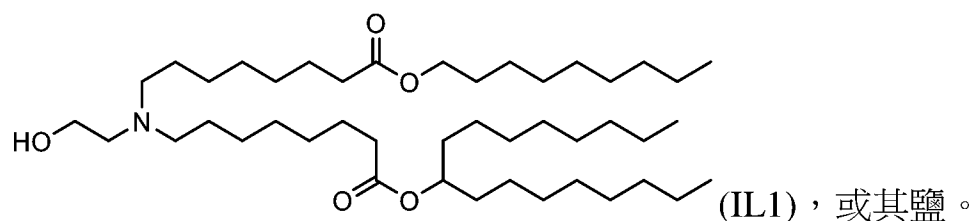
每一 R^6 獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基及 H ；
M 及 M' 各自獨立地選自 -C(O)O- 及 -OC(O)- ；
 R' 係 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基 ；
1 選自 1、2、3、4 及 5 ；且
m 選自 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 。

【請求項 72】 如請求項 68 至 70 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該可離子化脂質係



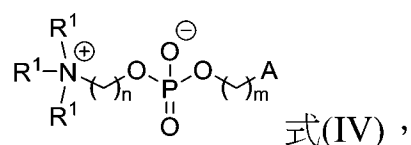
或其 N-氧化物或鹽 。

【請求項 73】 如請求項 68 至 70 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該可離子化脂質係 IL1 ：



【請求項 74】 如請求項 68 至 73 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質奈米粒子組合物包含約 30 mol% 至約 60 mol% 之可離子化脂質。

【請求項 75】 如請求項 68 至 74 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該磷脂係式(IV)化合物：

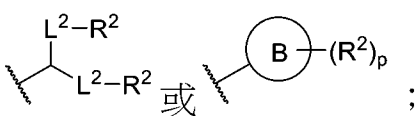


或其鹽，其中：

每一 R^1 獨立地係 H 或視情況地經取代之烷基；或視情況地兩個 R^1 與中間原子連結在一起形成視情況地經取代之單環環烷基或視情況地經取代之單環雜環基；或視情況地三個 R^1 與中間原子連結在一起形成視情況地經取代之二環環烷基或視情況地經取代之二環雜環基；

n 係 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

m 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

A 具有下式：；

L^2 之每一實例獨立地係鍵或視情況地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中該視情況地經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一個亞甲基單元視情況地經以下替代： $-O-$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 或 $-NR^NC(O)N(R^N)-$ ；

R^2 之每一實例獨立地係視情況地經取代之 C_{1-30} 烷基、視情況地經取代之 C_{1-30} 烯基或視情況地經取代之 C_{1-30} 炔基；視情況地其中 R^2 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下替代：視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之

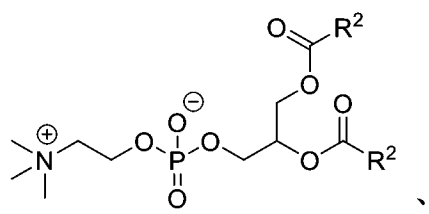
伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、 $-N(R^N)$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-NR^NC(O)N(R^N)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^N)-$ 、 $-C(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(S)-$ 、 $-NR^NC(S)N(R^N)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^N)S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$ 、 $-OS(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^N)-$ 或 $-N(R^N)S(O)_2O-$ ；

R^N 之每一實例獨立地係氫、視情況地經取代之烷基或氮保護基團；

環 B 係視情況地經取代之環烷基、視情況地經取代之雜環基、視情況地經取代之芳基或視情況地經取代之雜芳基；且

p 係 1 或 2；

條件係該化合物不具下式：



其中 R^2 之每一實例獨立地係未經取代之烷基、未經取代之烯基或未經取代之炔基。

【請求項 76】 如請求項 68 至 74 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該磷脂係

- 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、
- 1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、
- 1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DLPC)、
- 1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DMPC)、

1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DOPC)、
 1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DPPC)、
 1,2-二(十一醯基)-sn-甘油-磷酸膽鹼(DUPC)、
 1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)、
 1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(18:0 二醚 PC)、
 1-油醯基-2-膽固醇基半琥珀醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(OChemsPC)、
 1-十六烷基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(C16 Lyso PC)、
 1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、
 1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、
 1,2-二(二十二碳六烯醯基)-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(ME 16:0 PE)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(4ME 16:0 PC)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-外消旋-甘油)(鈉鹽)(4ME 16:0 PG)、
 1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸-L-絲胺酸(鈉鹽)(4ME 16:0 PS)、
 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二(二十二碳六烯醯基)-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、
 1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸-外消旋-(1-甘油)鈉鹽(DOPG)或
 鞘磷脂。

【請求項 77】 如請求項 68 至 74 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該磷脂係 DSPC。

【請求項 78】 如請求項 68 至 77 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質

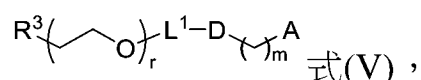
奈米粒子組合物包含約 5 mol%至約 15 mol%之磷脂。

【請求項 79】 如請求項 68 至 78 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該結構脂質係膽固醇、冀甾醇、麥固醇、麥角固醇、油菜固醇、豆甾醇、藝苔甾醇、番茄鹼、番茄苷、熊果酸、 α -生育酚、類藿烷、植物固醇、類固醇或其混合物。

【請求項 80】 如請求項 68 至 78 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該結構脂質係 α -生育酚、膽固醇、 β -麥固醇或半琥珀酸膽固醇基酯。

【請求項 81】 如請求項 68 至 80 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質奈米粒子組合物包含約 20 mol%至約 60 mol%之結構脂質。

【請求項 82】 如請求項 68 至 81 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該 PEG 脂質係式(V)化合物：



或其鹽，其中：

R^3 係-OR⁰；

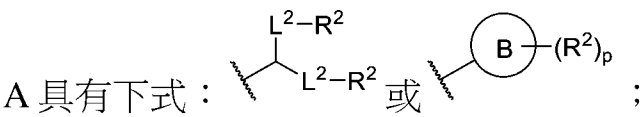
R⁰ 係氫、視情況地經取代之烷基或氧保護基團；

r 係介於 1 與 100 之間的整數，包括 1 及 100；

L¹ 係視情況地經取代之 C₁₋₁₀ 伸烷基，其中該視情況地經取代之 C₁₋₁₀ 伸烷基之至少一個亞甲基獨立地經視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、-O-、-N(R^N)-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-或-NR^NC(O)N(R^N)-替代；

D 係藉由點擊化學獲得之部分或可在生理條件下裂解之部分；

m 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

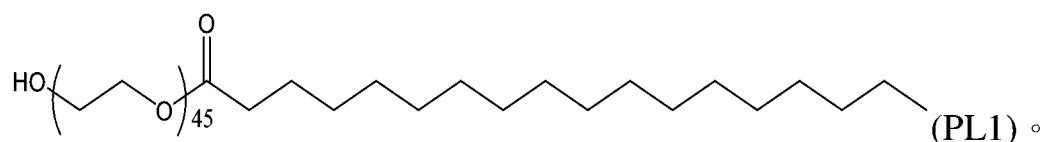


L²之每一實例獨立地係鍵或視情況地經取代之 C₁₋₆ 伸烷基，其中該視情況地經取代之 C₁₋₆ 伸烷基之一個亞甲基單元視情況地經以下替代：-O-、-N(R^N)-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-或-NR^NC(O)N(R^N)-；

R²之每一實例獨立地係視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 烷基、視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 烯基或視情況地經取代之 C₁₋₃₀ 炔基；視情況地其中 R²之一或多個亞甲基單元獨立地經以下替代：視情況地經取代之伸環烷基、視情況地經取代之伸雜環基、視情況地經取代之伸芳基、視情況地經取代之伸雜芳基、-N(R^N)-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)-、-NR^NC(O)N(R^N)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O-、-C(O)S-、-SC(O)-、-C(=NR^N)-、-C(=NR^N)N(R^N)-、-NR^NC(=NR^N)-、-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-、-C(S)-、-C(S)N(R^N)-、-NR^NC(S)-、-NR^NC(S)N(R^N)-、-S(O)-、-OS(O)-、-S(O)O-、-OS(O)O-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂O-、-N(R^N)S(O)-、-S(O)N(R^N)-、-N(R^N)S(O)N(R^N)-、-OS(O)N(R^N)-、-N(R^N)S(O)O-、-S(O)₂-、-N(R^N)S(O)₂-、-S(O)₂N(R^N)-、-N(R^N)S(O)₂N(R^N)-、-OS(O)₂N(R^N)-或-N(R^N)S(O)₂O-；

R^N之每一實例獨立地係氫、視情況地經取代之烷基或氮保護基團；
環 B 係視情況地經取代之環烷基、視情況地經取代之雜環基、視情況地經取代之芳基或視情況地經取代之雜芳基；且
p 係 1 或 2。

【請求項 83】 如請求項 68 至 81 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該 PEG 脂質係 PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG DMPE、PEG-DPPC、PEG-DSPE 或 PL1：



【請求項 84】 如請求項 63 至 78 中任一項之脂質奈米粒子組合物，其中該脂質奈米粒子組合物包含約 0.1 mol% 至約 5.0 mol% 之 PEG 脂質。

【請求項 85】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 62 至 79 中任一項之脂質奈米粒子組合物或其鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 86】 如請求項 85 之醫藥組合物，其中該組合物適於吸入。

【請求項 87】 一種將酬載遞送至細胞中之方法，其包括使該細胞與如請求項 67 至 84 中任一項之脂質奈米粒子組合物接觸。

【請求項 88】 如請求項 87 之方法，其中該細胞係氣道上皮細胞。

【請求項 89】 一種將治療或預防酬載遞送至患者之方法，其包括向該患者投與如請求項 67 至 84 中任一項之脂質奈米粒子組合物。

【請求項 90】 如請求項 89 之方法，其中該治療或預防酬載係 mRNA。

【請求項 91】 如請求項 89 或 90 之方法，其中將該治療或預防酬載遞送至該患者之氣道上皮細胞。

【請求項 92】 如請求項 89 至 91 中任一項之方法，其中該脂質奈米粒子組合物係藉由鼻內、支氣管內或肺部投與來投與。

【請求項 93】 如請求項 89 至 91 中任一項之方法，其中該脂質奈米粒子組合物係藉由霧化器或吸入器來投與。

【請求項 94】 一種製備脂質奈米粒子組合物之製程，該製程包括使脂質奈米粒子核心與如請求項 1 至 66 中任一項之脂質胺化合物或其鹽接觸。

【請求項 95】 如請求項 94 之製程，其中該脂質奈米粒子核心包含：

- (i) 可離子化脂質，
- (ii) 磷脂，

(iii) 結構脂質，及

(iv) 視情況選用之 PEG 脂質。

【請求項 96】 如請求項 95 之製程，其中該脂質奈米粒子核心包含：

約 40 mol%至約 50 mol%之可離子化脂質；

約 10 mol%至約 12 mol%之磷脂；

約 37 mol%至約 42 mol%之結構脂質；及

約 0.25 mol%至約 0.75 mol%之 PEG 脂質；各自相對於總脂質而言。

【請求項 97】 如請求項 95 之製程，其中該脂質奈米粒子核心包含：

約 49 mol%之可離子化脂質；

約 11 mol%至約 12 mol%之磷脂；

約 39 mol%之結構脂質；及

約 0.5 mol%之 PEG 脂質；各自相對於總脂質而言。

【請求項 98】 如請求項 95 至 97 中任一項之製程，其中該脂質奈米粒子核心進一步包含經囊封以遞送至細胞中之酬載。

【請求項 99】 如請求項 94 至 98 中任一項之製程，其中該脂質胺化合物存在於液體組合物中。

【請求項 100】 如請求項 99 之製程，其中該液體組合物包含非離子賦形劑。

【請求項 101】 如請求項 100 之製程，其中該非離子賦形劑係 macrogol 15 羥基硬脂酸酯(HS 15)。

【請求項 102】 一種脂質奈米粒子組合物，其係藉由如請求項 94 至 101 中任一項之製程來製備。