201728592

(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 201728592 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：106101765 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 01 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07D495/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/01/10 美國 61/585,194

2012/06/22 美國 61/663,227

2012/08/13 美國 61/682,637

2012/11/09 美國 61/724,695

2012/12/06 美國 61/734,133

(71)申請人：林伯士艾瑞斯公司 (美國) NIMBUS IRIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：何瑞曼 吉拉丹C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；威斯特 羅納德T WESTER, RONALD T. (US)；羅曼羅 多納L ROMERO, DONNA L. (US)；羅賓森 梭尼斯 ROBINSON, SHAUGHNESSY (US)；莎麗 蜜 SHELLEY, MEE (US)；瓦思勒 馬修 大衛 WESSEL, MATTHEW DAVID (US)；葛林梧 傑諾米 羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；瑪斯 奎格E MASSE, CRAIG E. (US)；坎培爾 林柏曼 羅撒納 KAPELLER-LIBERMANN, ROSANA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：19 共 559 頁

(54)名稱

ＩＲＡＫ抑制劑及其用途

IRAK INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供化合物、其組合物及使用該等之方法。

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

指定代表圖：

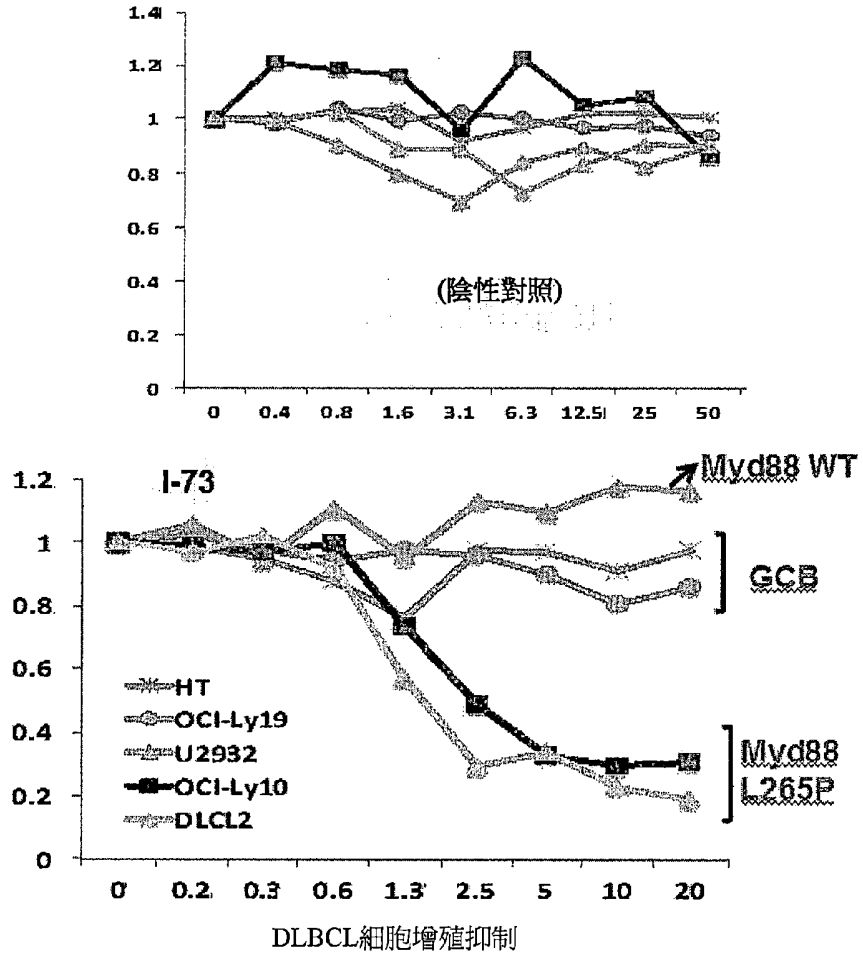

1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50
(陰性對照)
I-73
Myd88 WT
GCB
Myd88
L265P
HT
OCI-Ly19
U2932
OCI-Ly10
DLCL2
0 0.2 0.3 0.6 1.3 2.5 5 10 20
DLBCL細胞增殖抑制

圖1A

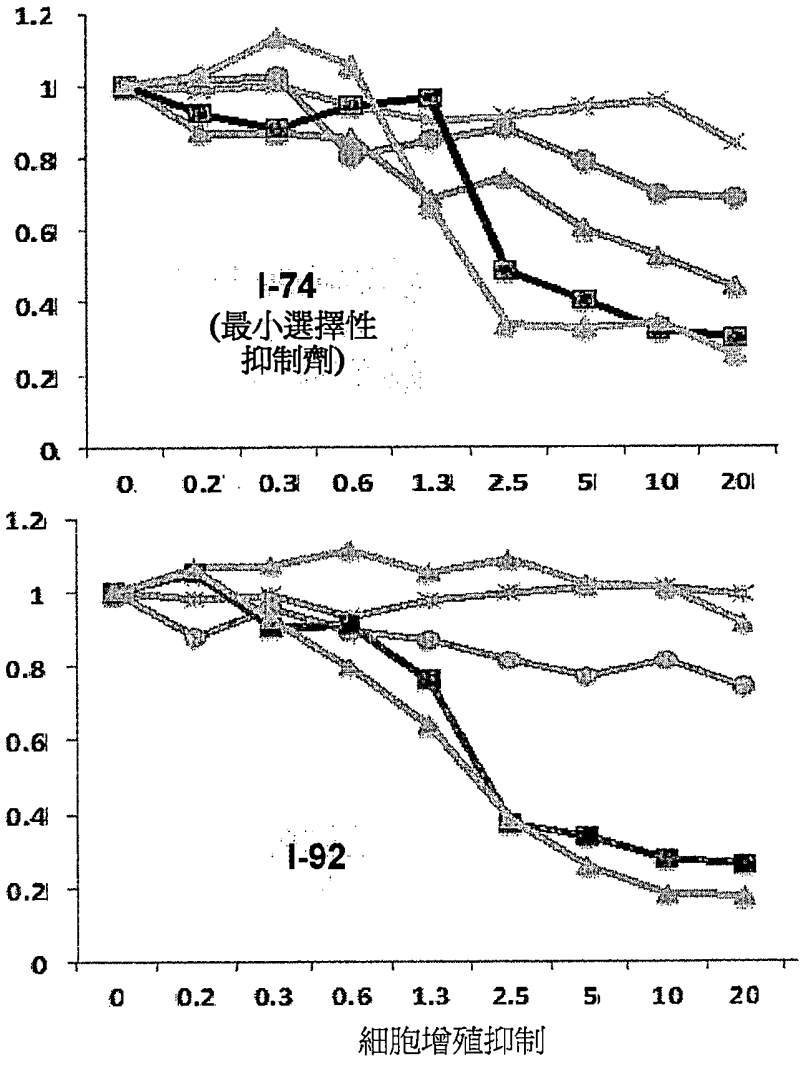
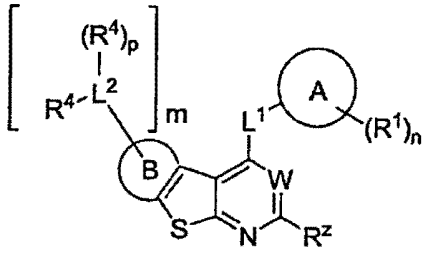

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
I-74
(最小選擇性
抑制劑)
0
0.2
0.3
0.6
1.3
2.5
5
10
20
I-92
細胞增殖抑制

圖1B

特徵化學式：


(R4)p
R4-L2
m
B
L1
A
(R1)n
W
S
N
Rz

I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

IRAK抑制劑及其用途

IRAK INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於適用於抑制一或多種介白素-1受體相關激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase；IRAK)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療多種病症之方法。

【先前技術】

近年來，藉由對與疾病相關的酵素及其他生物分子之結構有更好的瞭解，業已大大幫助了新穎治療劑的探究。已成為廣泛研究對象之一類重要酶為蛋白激酶家族。

蛋白激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程之結構上相關之酶的巨大家族。由於蛋白激酶之結構及催化功能的保守性，因此蛋白激酶被認為是從共同祖先基因演化而來。幾乎所有激酶均含有類似的250-300個胺基酸之催化域。激酶可根據其磷酸化之受質而分類成各家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

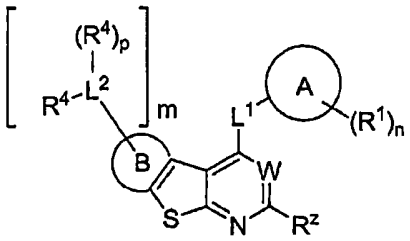
一般而言，蛋白激酶藉由實現磷醯基自三磷酸核苷轉移至信號傳導路徑中所涉及之蛋白質受體而介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件扮演成可調節或調控目標蛋白生物功能之分子開/關轉換器。此等磷酸化事件最終會因多種細胞外刺激及其他刺激起反應而觸發。此類刺激之實例包括環境及化學壓力信號(例如滲透壓衝擊、熱衝擊、紫外線輻射、細菌內毒素及H_2O_2)、細胞激素(例如介白素-1(IL-1)、

介白素-8(IL-8)及腫瘤壞死因子α(TNF-α))及生長因子(例如顆粒球巨噬細胞-群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子之活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成之控制及細胞週期之調控相關的一或多種細胞反應。

多種疾病與由激酶介導之事件所觸發的異常細胞反應有關。此等疾病包括(但不限於)自體免疫疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，仍需要尋找適用作治療劑之蛋白激酶抑制劑。

【發明內容】

現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物可有效作為IRAK激酶之抑制劑。該等化合物具有通式**I**：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與調控牽涉IRAK激酶之信號傳導路徑相關的各種疾病、病症或病狀。該等疾病、病症或病狀包括本文所述者。

本發明所提供之化合物亦適用於生物學及病理學現象中IRAK酶之研究；身體組織中存在之細胞內信號轉導路徑之研究；及活體外或活體內新IRAK抑制劑或激酶、信號傳導路徑及細胞激素含量之其他調節劑的比較評估。

【圖式簡單說明】

圖1A描繪對於陰性對照及化合物I-73之細胞增殖分析的結果。

圖1B描繪對於陰性對照及化合物I-74及I-92之細胞增殖分析的結果。

圖2描繪對於化合物I-67針對多種DLBCL細胞株之細胞增殖分析的結果。

圖3描繪對於化合物I-73針對多種DLBCL細胞株之細胞增殖分析的結果。

圖4描繪對於化合物I-92針對多種DLBCL細胞株之細胞增殖分析的結果。

圖5描繪對於化合物I-74針對多種DLBCL細胞株之細胞增殖分析的結果。

圖6描繪對於化合物I-67、I-73、I-74及I-92在HBL1細胞中之NFkB抑制分析的結果。

圖7描繪對於化合物I-67、I-73、I-74及I-92抑制IκBα磷酸化及降解分析的結果。

圖8描繪藉由BTK基因表現阻斷使ABC DLBCL細胞對IRAK抑制劑敏感。

圖9描繪藉由BTK基因表現阻斷使ABC DLBCL細胞對化合物I-67及I-92敏感。

圖10描繪藉由BTK基因表現阻斷未使GCB DLBCL細胞對化合物I-67及I-92敏感。

圖11描繪活體內鼠類IMQ誘發性牛皮癬研究之結果。對代表性小鼠拍照以展示皮膚起鱗程度。以3、10及30 mg/kg之劑量投與化合物**I-67**或**I-92**。

圖12描繪活體內鼠類IMQ誘發性牛皮癬研究之結果。每天對小鼠

進行評分且展示以30 mg/kg給與**I-67**或**I-92**之小鼠第5、8及10天的平均分數。

圖13描繪MSU誘發性痛風之活體內鼠類氣囊模型的結果。對用**I-67**以10、30或100 mg/kg之劑量一天兩次處理六天的大鼠量測氣囊滲出物中白血球之數目。

圖14描繪活體內鼠類膠原蛋白誘發性關節炎模型之結果。左圖展示直至第11天各組小鼠之平均臨床分數。中間圖展示依曲線下面積計算之平均臨床分數，且相對於媒劑之抑制%指示於柱狀圖中。右圖展示第1天至第11天之平均體重變化。**圖14A**描繪以30 mg/kg一天兩次腹膜內(IP)給與**I-67**或**I-92**之組及以0.1 mg/kg一天兩次腹膜內給與地塞米松(dexamethasone)之組的結果。**圖14B**描繪以30 mg/kg一天一次(QD)或一天兩次(BID)經口(PO)給與**I-67**之組的結果。

圖15描繪用單獨載體、野生型MyD88、突變型MyD88-L265P與DMSO、突變型MyD88-L265P與陰性對照(5 μm)、突變型MyD88-L265P與5 μm或2.5 μm **I-67**及突變型MyD88-L265P與5 μm或2.5 μm **I-92**處理之HBL1細胞中所指示蛋白質的西方墨點法(western blot)。

圖16描繪NF-κβ活性抑制分析之結果。按照Staudt等人(2012)及Ngo等人(2011)之方法，藉由用含有誘導性NF-κβ反應性螢光素酶報導因子構築體之慢病毒粒子轉導來用NF-κβ轉錄報導因子形成ABC DLBCL及GCB DLBCL細胞株。接著量測螢光素酶活性。

圖17描繪細胞激素分泌抑制分析之結果。將用誘導性shRNA轉導之細胞置於含有多西環素(doxycycline)之培養基中且藉由ELISA，按照Ngo等人(2011)之方法量測IL-6及IL-10之濃度。或者，將未經操縱之淋巴瘤細胞置於添加有**I-67**或**I-92**之新鮮培養基中且如上所述評估細胞激素。

圖18A描繪用單獨媒劑或**I-92**處理對腫瘤生長之影響。藉由在垂

直的兩個維度上量測腫瘤大小來監測腫瘤生長。藉由使用式(1/2)(長維度)×(短維度)^{2}計算腫瘤體積。

圖18B描繪用單獨媒劑或**I-92**處理對動物重量之影響。

圖19描繪以所指示濃度用伊布替尼(ibrutinib)、**I-67**、**I-92**或伊布替尼與**I-67**或**I-92**之組合處理之ABC DLBCL細胞株的存活力。分析條件如Staudt等人(2012)中所報導。伊布替尼以實心圓形展示；上圖中之**I-67**以實心方形展示；下圖中之**I-92**以實心方形展示；在0.5 nM之恆定伊布替尼濃度下組合之**I-67**(上圖)與**I-92**(下圖)處理以實心三角形展示。

【實施方式】

1. 本發明之某些實施例的一般描述：

本發明化合物及其組合物適用作一或多種IRAK蛋白激酶之抑制劑。在一些實施例中，所提供之化合物抑制IRAK-1及IRAK-4。

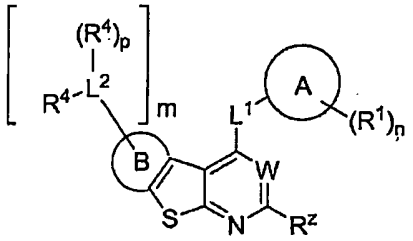
IRAK-4結合袋含有複數個水合位點，該等水合位點中之每一者均由單一水分子佔據。此等水分子各具有與之相關的穩定性等級。如本文中所使用，術語「穩定性等級」係指合併與各水分子相關之焓、熵及自由能值的數值計算。此穩定性等級允許可量測地測定佔據IRAK-4結合袋中的水合位點之水分子之相對穩定性。

穩定性等級>2.5 kcal/mol之佔據IRAK-4結合袋中的水合位點之水分子稱為「不穩定水」。

在不希望受任何特定理論束縛之情況下，咸信由抑制劑移置或裂解不穩定水分子(亦即穩定性等級>2.5 kcal/mol之水分子)或置換穩定水(亦即穩定性等級<1 kcal/mol之水分子)可使得彼抑制劑之結合較緊密。因此，經設計成移置一或多個不穩定水分子(亦即不由任何已知抑制劑移置之彼等不穩定水分子)之抑制劑與不移置不穩定水分子之抑制劑相比將為更緊密的結合物，且因此為更有效的抑制劑。

令人驚訝地發現所提供之化合物移置或裂解一或多個不穩定水分子。在一些實施例中，所提供之化合物移置或裂解至少兩個不穩定水分子。

在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



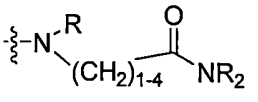
I

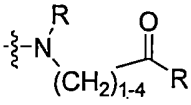
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0-4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)-OR、-NRC(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、Cy或$-NRSO_2R$；或R^1係選自下式之一：





；或

兩個R^1基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為視情況經取代之環，其選自3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯

基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環，或：

同一氮上之兩個R基團連同介於其間之原子一起形成除該氮外具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

環B為4-8員部分不飽和碳環稠合環；或具有1-2個選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員部分不飽和雜環稠合環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基(oxo)、硫羰基(thiono)或亞胺基取代；

m為1-4；

p為0-2；

W為N或$-C(R^3)-$；

R^z為R、CN、NO^2、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH-[Ar]、-N(R)C(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、-OR或$-SO^2N(R)_2$；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或$-C(O)N(R)_2$；

[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或$-SO_2-$置換；

各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或$-SO_2-$置換；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-SO_2R、-$SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-$C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、-$NRC(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-$N(R)S(O)_2N(R)_2$、-$NRSO_2R$或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環，或：

兩個-$L^2(R^4)_p$-R^4基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。

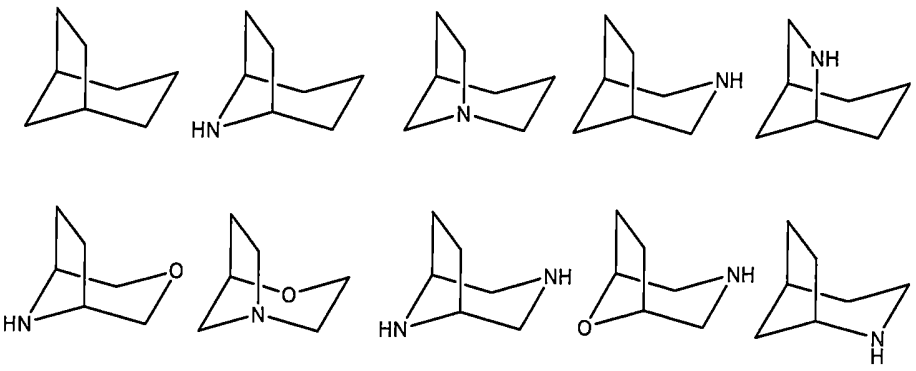
2. 化合物及定義：

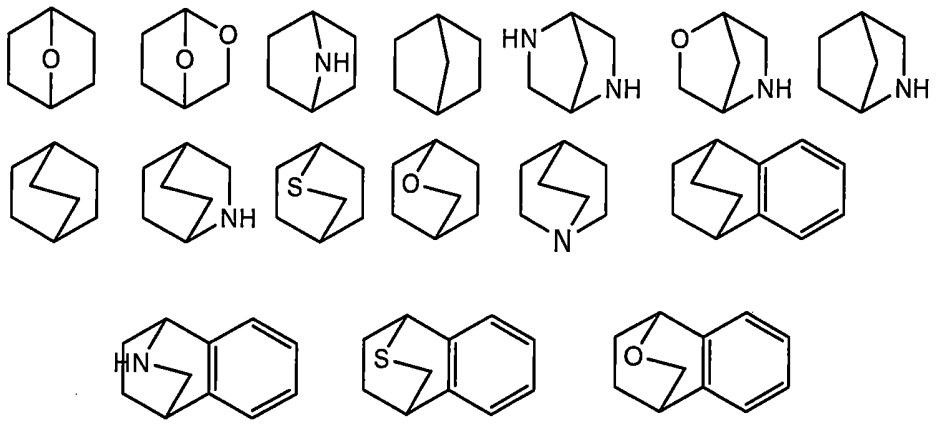
本發明化合物包括本文一般所述之化合物，且進一步由本文所揭示之類別、子類及種類說明。除非另有指示，否則如本文中所使用，以下定義應適用。出於本發明之目的，根據化學與物理手冊(Handbook of Chemistry and Physics)第75版之元素週期表(Periodic Table of the Elements)CAS版鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999，及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編者: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，其全部內容以引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環烴或雙環烴(本文中亦稱為「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其具有與分子其餘部分之單一連接點。除非另外規定，否則脂族基含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。在其他

實施例中，脂族基含有1-3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元、但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其具有與分子其餘部分之單一連接點。適合之脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

如本文中所使用，術語「橋連雙環」係指任何雙環環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和，具有至少一個橋鍵。如由IUPAC所定義，「橋鍵」為連接兩個橋頭之原子之未分支鏈或原子或價鍵，其中「橋頭」為環系統中鍵結於三個或三個以上骨架原子(不包括氫)之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。該等橋連雙環基為此項技術所熟知且包括下文所闡述之彼等基團，其中各基團在任何可取代之碳或氮原子處連接於分子其餘部分。除非另外規定，否則橋連雙環基視情況經一或多個如對於脂族基所闡述之取代基取代。或者或另外，橋連雙環基之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：





。

術語「低碳烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

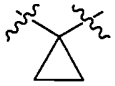
術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式或；雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啶基中)或NR^+(如在N上經取代之吡咯啶基中))中之一或多者。

如本文中所使用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元。

如本文中所使用，術語「二價C_{1-8}(或C_{1-6})飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義之直鏈或分支鏈二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-$(CH_2)_n$-，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合之取代基包括下文對於經取代之脂族基所述的取代基。

術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵之聚亞甲基，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合之取代基包括下文對於經取代之脂族基所述的取代基。

如本文中所使用，術語「環丙烯基」係指以下結構之二價環丙基：  。

術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

術語「芳基」在單獨使用或如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中作為較大部分之一部分使用時係指具有總共5至14個環成員之單環或雙環環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族環且其中該系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明某些實施例中，「芳基」係指芳環系統，其包括(但不限於)苯基、聯苯、萘基、蒽基及其類似基團，其可帶有一或多個取代基。如本文中所使用，術語「芳基」之範疇內亦包括芳環與一或多個非芳環稠合之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

術語「雜芳基」及「雜芳(heteroar-)」在單獨使用或作為較大部分(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分使用時係指如下基團：具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有環狀陣列共用之6、10或14個π電子；且除碳原子外具有1至5個雜原子。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式，及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、喋啶基及喋啶基。如本文中所使用，術語「雜芳基」及「雜芳」亦包括雜芳環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環稠合之基團，其中連接基或連接點位於雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪

基、喹唑啉基、喹喏啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環的。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者均包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文中所使用，術語「雜環」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定的5至7員單環或7-10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子外具有一或多個、較佳一至四個如上文所定義之雜原子。當提及雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，該氮可為N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR(如在*N*上經取代之吡咯啶基中)。

雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與其側基連接，且任一環原子可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呯基、噁氮呯基、噻氮呯基、嗎啉基及哌啶基。術語「雜環」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、呫烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環的。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文中所使用，術語「部分不飽和」係指環部分包括至少一個雙鍵或參鍵。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」均意謂指定部分之一或多個氫經適合之取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之各可取代位置具有適合之取代基，且當任何指定結構中之一個以上位置可經一個以上選自規定群組之取代基取代時，各位置處的取代基可相同或不同。本發明所預見之取代基組合較佳為使得形成穩定或化學上可行的化合物之組合。如本文中所使用，術語「穩定」係指當化合物經受允許其製備、偵測及在某些實施例中其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時實質上不改變。

「視情況經取代」之基團的可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；-CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$、$SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；-

$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$ ； $-S(O)_2NR°_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$ ； $-N(R°)S(O)_2NR°_2$ ； $-N(R°)S(O)_2R°$ ； $-N(OR°)R°$ ； $-C(NH)NR°_2$ ； $-P(O)_2R°$ ； $-P(O)R°_2$ ； $-OP(O)R°_2$ ； $-OP(O)(OR°)_2$ ； $SiR°_3$ ； $-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$ ；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$，其中各R°可如下文所定義經取代且獨立地為氫、C_{1-6}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6員雜芳基環)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或不管上述定義，兩個獨立出現之R°連同介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

R°(或兩個獨立出現之R°連同介於其間之原子一起形成之環)上之適合的單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$、-O(鹵基$R^•$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^•$、$-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、$-NO_2$、$-SiR^•_3$、$-OSiR^•_3$、$-C(O)SR^•$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)OR^•$或$-SSR^•$，其中各$R^•$未經取代或當之前有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。R°之飽和碳原子上的適合二價取代基包括=O及=S。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的適合二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中每個獨立出現之R^*係選自氫、C_{1-6}脂族基(其可如下文所定義經取

代)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合於「視情況經取代」之基團的鄰位可取代碳之適合二價取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中每個獨立出現之R^*係選自氫、C_{1-6}脂族基(其可如下文所定義經取代)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

R*之脂族基上的適合取代基包括鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵基$R^\bullet$)、-OH、$-OR^\bullet$、-O(鹵基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$或$-NO_2$，其中各$R^\bullet$未經取代或當之前有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團的可取代氮上之適合取代基包括$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger_2$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；其中各$R^\dagger$獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基(其可如下文所定義經取代)、未經取代之-OPh或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或不管上述定義，兩個獨立出現之$R^\dagger$連同介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

$R^\dagger$之脂族基上的適合取代基獨立地為鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵基$R^\bullet$)、-OH、$-OR^\bullet$、-O(鹵基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$或$-NO_2$，其中各$R^\bullet$未經取代或當之前有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指如下彼等鹽：其在正確醫學判斷之範疇內適合與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似情況，且與合理的效益/風險比相稱。醫藥學上可接受之鹽為此項技術所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細地描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼的鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽的實例為胺基與諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸之無機酸或與諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸之有機酸或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)所形成的鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬酯酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似物。其他醫藥學上可接受之鹽包括(合適時)無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、

硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子所形成的胺陽離子。

除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體，以及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物在本發明之範疇內。除非另有規定，否則本發明化合物的所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括僅在一或多個同位素增濃原子之存在方面不同的化合物。舉例而言，具有本發明結構但氫由氘或氚置換或碳由^{13}C或^{14}C增濃碳置換之化合物在本發明之範疇內。該等化合物適用作例如分析工具、生物分析中之探針或本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分R^1包含一或多個氘原子。在某些實施例中，所提供之化合物的環B可經一或多個氘原子取代。

如本文中所使用，術語「抑制劑」定義為以可量測親和力結合於及/或抑制IRAK-4之化合物。在某些實施例中，抑制劑具有小於約50 μM，小於約1 μM，小於約500 nM，小於約100 nM，小於約10 nM，或小於約1 nM之IC_{50}及/或結合常數。

本發明化合物可繫栓於可偵測部分。應瞭解該等化合物適用作成像劑。一般技術者將認識到可偵測部分可經由適合之取代基連接於所提供之化合物。如本文中所使用，術語「適合之取代基」係指能夠共價連接於可偵測部分之部分。該等部分為一般技術者所熟知且包括含有例如羧酸酯基部分、胺基部分、巰基部分或羥基部分，略舉數例。應瞭解該等部分可直接或經由繫栓基團(諸如二價飽和或不飽和烴鏈)連接於所提供之化合物。在一些實施例中，該等部分可經由鏈接化學(click chemistry)連接。在一些實施例中，該等部分可視情況在

銅催化劑存在下經由疊氮化物之1,3-環加成與炔烴連接。使用鏈接化學之方法為此項技術所已知且包括由Rostovtsev等人, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, **41**, 2596-99及Sun等人, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57所述者。

如本文中所使用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換使用且係關於能夠被偵測之任何部分，例如一級標記及二級標記。諸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)之一級標記、質量標記及螢光標記為不經進一步修飾即可被偵測的產生信號之報導基團。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

如本文中所使用，術語「二級標記」係指需要存在第二中間物以便產生可偵測信號的部分，諸如生物素及多種蛋白抗原。對於生物素，第二中間物可包括抗生蛋白鏈菌素-酶結合物。對於抗原標記，第二中間物可包括抗體-酶結合物。一些螢光基團充當二級標記，因為其在非放射性螢光共振能量傳遞(FRET)過程中將能量轉移至另一基團，該第二基團產生偵測信號。

如本文中所使用，術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指吸收指定激發波長下之光能且發射不同波長下之光能的部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明(Carboxyrhodamine) 6G、羧基-X-若丹明(ROX)、級聯藍(Cascade Blue)、級聯黃、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、

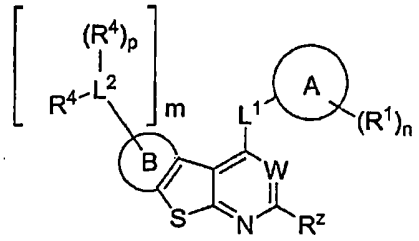
丹磺醯(Dansyl)、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤藻紅、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDyes (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺羅丹明(Lissamine rhodamine) B、海藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘并螢光素(Naphthofluorescein)、俄勒岡綠(Oregon Green) 488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、羅德綠(Rhodol Green)、2',4',5',7'-四-溴磺-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

如本文中所使用，術語「質量-標記」係指使用質譜法(MS)偵測技術能夠依據其質量而被唯一地偵測之任何部分。質量-標記之實例包括電泳釋放標記(electrophore release tag)，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油醯基]異哌啶酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量-標記之合成及效用描述於美國專利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量-標記之其他實例包括(但不限於)核苷酸、二去氧核苷酸、不同長度及鹼基組成之寡核苷酸、寡肽、寡醣及不同長度及單體組成之其他合成聚合物。適當質量範圍(100-2000道爾頓)之中性與帶電的多種有機分子(生物分子或合成化合物)亦可用作質量-標記。

如本文中所使用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂包含本發明化合物或其組合物及IRAK蛋白激酶的樣品與包含IRAK蛋白激酶但不存在該化合物或其組合物之相等樣品之間的IRAK蛋白激酶活性之可量測變化。

3. 例示性實施例之描述：

如上文所述，在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



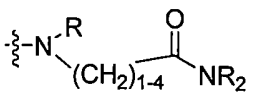
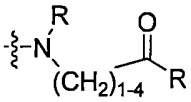
I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0-4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)-OR、-NRC(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、Cy或$-NRSO_2R$，或R^1係選自下式之一：



；或

兩個R^1基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為視情況經取代之環，其選自3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基，或：

同一氮上之兩個R基團連同介於其間之原子一起形成除該氮外具

有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

環B為4-8員部分不飽和碳環稠合環；或具有1-2個選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員部分不飽和雜環稠合環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基、硫羰基或亞胺基取代；

m為1-4；

p為0-2；

W為N或-C(R^3)-；

R^z為R、CN、NO^2、鹵素、-C(O)N(R_2)、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R_2)、-NH-[Ar]、-N(R)C(O)OR、-NRC(O)N(R_2)、-OR或-SO^2N(R_2)；

[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或-C(O)N(R_2)；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換；

各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-N(R_2)、-SO_2R、-SO_2N(R_2)、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N(R_2)、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R_2)、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)$S(O)_2$N(R_2)、-NRSO_2R或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2

個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環，或：

兩個-$L^2(R^4)_p$-R^4基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。

如上文一般所定義，式I之環A基團為3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，環A為3-7員飽和或部分不飽和碳環。在某些實施例中，環A為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環。

在一些實施例中，環A為3-7員飽和碳環。在某些實施例中，環A為環戊基或環己基。在一些實施例中，環A為環己基。

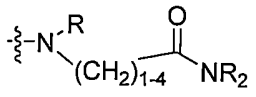
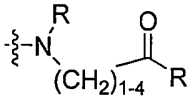
熟習此項技術者應瞭解當環A為經二取代之環烷基環時，該環可具有順式或反式相對立體化學。在一些實施例中，環A為反-1,4-經二取代之環烷基環。在一些實施例中，環A為反-1,4-經二取代之環己基環。

在某些實施例中，環A為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和雜環。在某些實施例中，環A為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和雜環。在某些實施例中，環A為哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基或四氫呋喃基。在一些實施例中，當環A為4-7員飽和雜環時，L^1為共價鍵。在一些實施例中，當環A為4-7員飽和雜環時，L^1不為共價鍵。

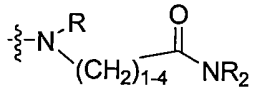
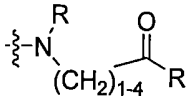
如上文一般所定義，式I之n為0-4。在一些實施例中，n為0。在其他實施例中，n為1-4。在某些實施例中，n為1或2。

如上文一般所定義，式I之各R^1基團獨立地為-R、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-CH_2OR、-SR、-$N(R)_2$、-SO_2R、-$SO_2N(R)_2$、-SOR、-

C(O)R 、 -CO_2R 、 -C(O)N(R)$_2$ 、 -C(O)N(R)-OR 、 -NRC(O)R 、 -NRC(O)N(R)$_2$、Cy或-NRSO_2R；或R^1係選自下式之一：



；或

兩個R^1基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。

在某些實施例中，R^1為R、-OR、-N(R)$_2$、-CO_2R、-C(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)-OR、-SO_2N(R)$_2$、Cy或-NRC(O)OR。在一些實施例中，R^1為-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)NH-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-SO_2第三丁基、-OH、-C(O)OH、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-N(CH_2CH_3)$_2$、-NHC(O)CH_3或-CH_2苯基。在某些實施例中，R^1係選自下式之一： 

。在某些實施例中，R^1為Cy。在某些實施例中，R^1為-N(R)$_2$。例示性R^1基團包括表1中所述之基團。

在一些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中兩個R^1基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。在某些實施例中，相鄰碳原子上之兩個R^1基團一起形成與環A稠合之視情況經取代之4-7員環。在其他實施例中，同一碳原子上之兩個R^1基團一起形成視情況經取代之4-7員螺稠合環。在其他實施例中，非相鄰碳原子上之兩個R^1基團一起與環A形成視情況經取代之橋連雙環。

如上文一般所定義，Cy為視情況經取代之環，其選自3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環。

在一些實施例中，Cy為3-7員飽和碳環。在某些實施例中，Cy為

含有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和雜環。在某些實施例中，Cy為螺雙環7員環。在某些實施例中，Cy為嗎啉基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基、哌啶基或哌嗪基。

一般技術者應瞭解環A之飽和碳上的R^1取代基形成對掌性中心。在一些實施例中，彼對掌性中心呈(R)組態。在其他實施例中，彼對掌性中心呈(S)組態。

如上文一般所定義，式**I**之L^1基團為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換。在一些實施例中，L^1為共價鍵。在其他實施例中，L^1為C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換。

在一些實施例中，L^1為-NH-(亦即C_1二價烴鏈，其中亞甲基單元經-NH-置換)、-O-、-CH_2O-、-OCH_2-、-NHC(O)-、-CH_2NH-或-$NHCH_2$-。在一些實施例中，L^1為-O-。在一些實施例中，L^1為-NR-。在一些實施例中，L^1為-OCH_2-。在一些實施例中，L^1為-$NRCH_2$-。例示性L^1基團包括表1中所述之基團。

如上文一般所定義，式**I**之環B基團為4-8員部分不飽和碳環稠合環或具有1-2個選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員部分不飽和雜環。在一些實施例中，環B為4-8員部分不飽和碳環稠合環。在其他實施例中，環B為具有一或兩個氮之4-7員部分不飽和氮雜環稠合環。在一些實施例中，環B為環己二烯并或環戊二烯并稠合環。在其他實施例中，環B為哌啶并稠合環。在一些實施例中，環B為四氫哌喃并稠合環。在一些實施例中，環B為吡咯啶并稠合環。

一般技術者應瞭解環B之飽和碳上的取代基形成對掌性中心。在一些實施例中，彼對掌性中心呈(R)組態。在其他實施例中，彼對掌性中心呈(S)組態。

如上文一般所定義，式I之m為1-4。在其他實施例中，m為1-4。在某些實施例中，m為1或2。

如上文一般所定義，各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換。

在某些實施例中，各L^2獨立地為共價鍵。在一些實施例中，各L^2為C_{1-3}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經-C(O)N(R)-、-O-、-C(O)-、-S-、-SO-或-SO_2-置換。在某些實施例中，L^2為亞甲基。在某些實施例中，L^2為-CH_2-C(O)-。在某些實施例中，L^2為經羥基取代之C_2烴鏈(-CH_2CH(OH)-)。

如上文一般所定義，各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-N($R)_2$、-SO_2R、-SO_2N($R)_2$、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N($R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N($R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)$S(O)_2$N($R)_2$、-NRSO_2R或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環，或：兩個-L^2($R^4)_p$-R^4基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。

在一些實施例中，各R^4獨立地為-CN、-OR、-SR、-SOR、-SO_2R、-C(O)N($R)_2$、-NRC(O)R或視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和

或部分不飽和雜環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環。在某些實施例中，各R^4獨立地為-CN、-OR、-SR、-SOR、$-SO_2R$、$-C(O)N(R)_2$或-NRC(O)R。在某些實施例中，R^4為視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環。在某些實施例中，R^4為羥基。在某些實施例中，R^4為$-C(O)N(R)_2$。

在一些實施例中，本發明提供一種式I化合物，其中兩個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環。在某些實施例中，相鄰碳原子上之兩個$-L^2-R^4$基團一起形成與環B稠合之視情況經取代之4-7員環。在其他實施例中，同一碳原子上之兩個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團一起形成視情況經取代之4-7員螺稠合環。在其他實施例中，非相鄰碳原子上之兩個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團一起與環B形成視情況經取代之橋連雙環。

在一些實施例中，任一或多個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團獨立地選自氘、未經取代之烷基、$-CO_2R$基團及未經取代之雜環基。在一些實施例中，任一或多個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團不獨立地選自氘、未經取代之烷基、$-CO_2R$基團及未經取代之雜環基。

一般技術者應瞭解環B之飽和碳上的$-L^2(R^4)_p-R^4$取代基形成對掌性中心。在一些實施例中，彼對掌性中心呈(R)組態。在其他實施例中，彼對掌性中心呈(S)組態。

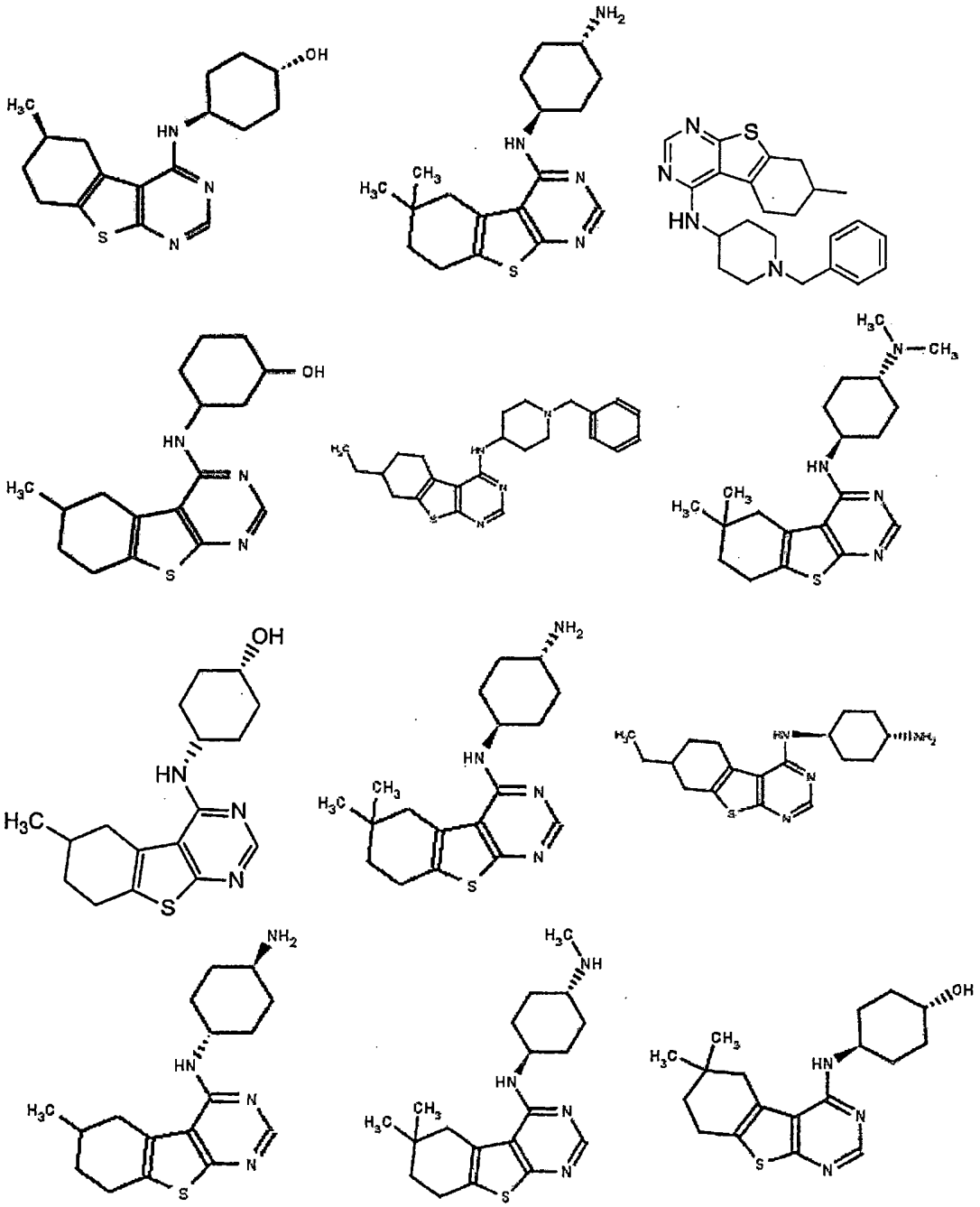
如上文一般所定義，式I之R^z基團為-R、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH-[Ar]、-N(R)C(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、-OR或$-SO^2N(R)_2$。在一些實施例中，R^z為氫。在其他實施例中，R^z為CN、鹵素、$-N(R)_2$或$-C(O)N(R)_2$。例示性R^z基團包括表1中所述之基團。

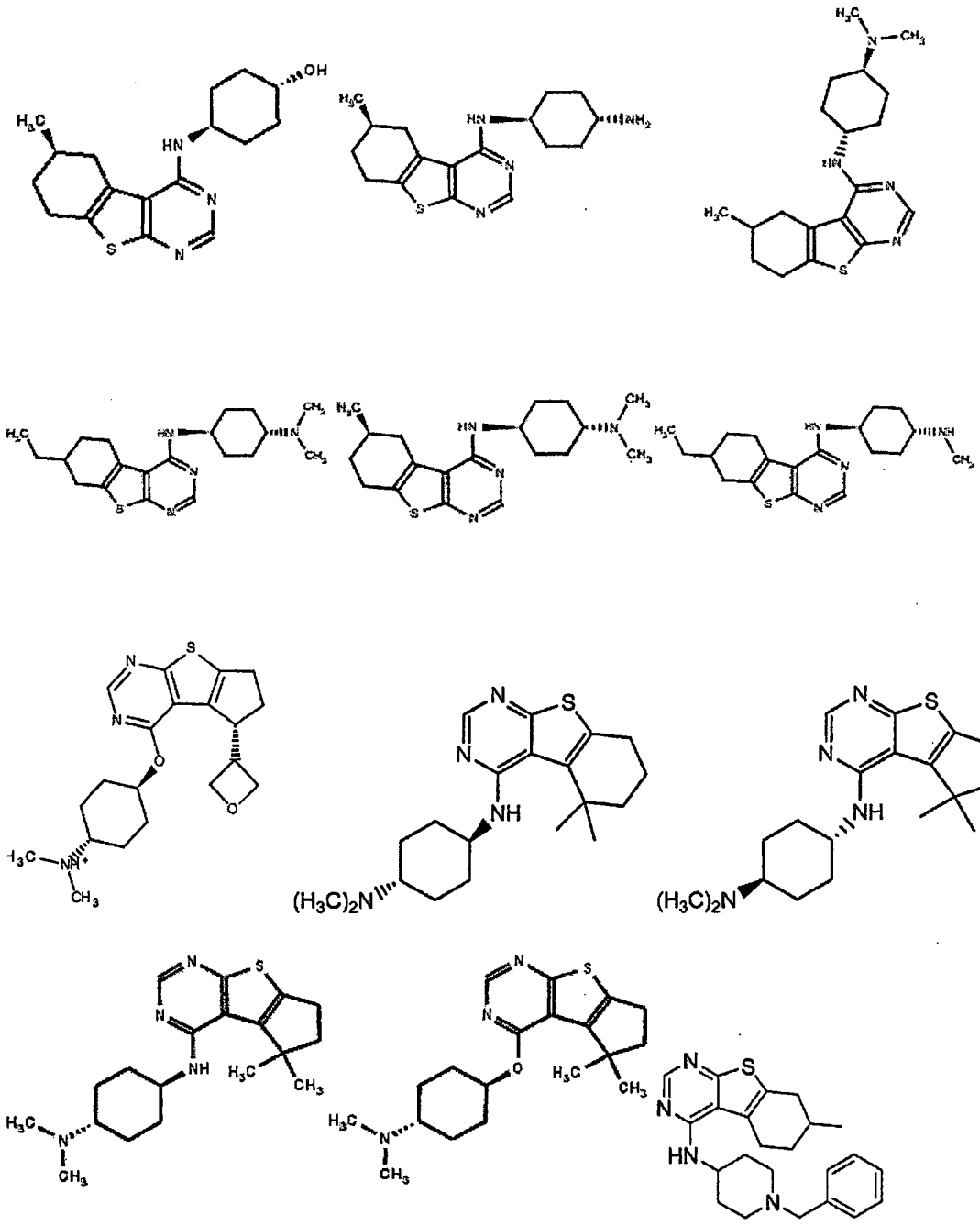
如上文一般所定義，[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環。在一

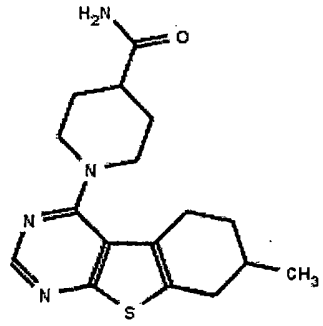
些實施例中，[Ar]為視情況經取代之苯環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之5員雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之6員雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之吡唑環。

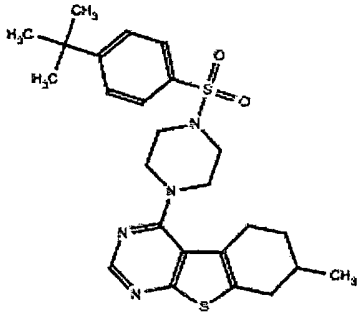
如上文一般所定義，p為0-2。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在某些實施例中，p為2。

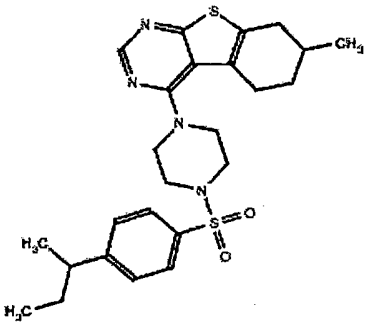
在一些實施例中，該式**I**化合物不選自以下化合物：

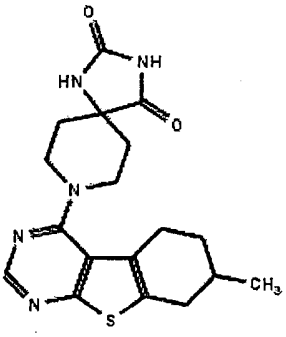


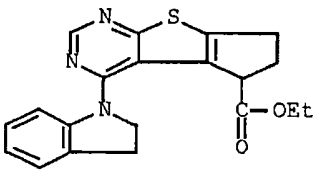


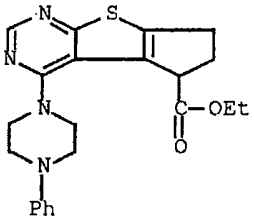


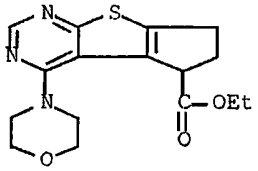


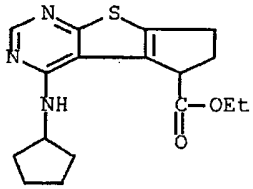


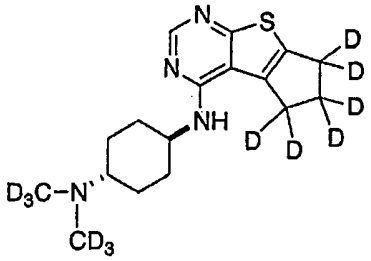


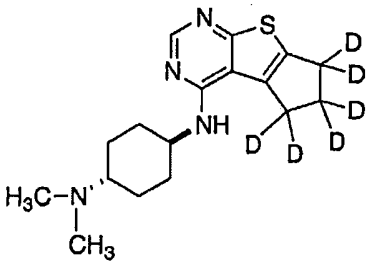


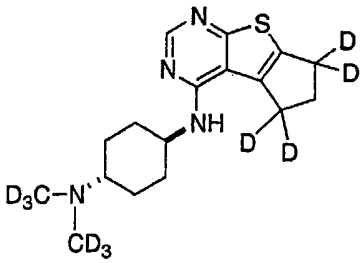


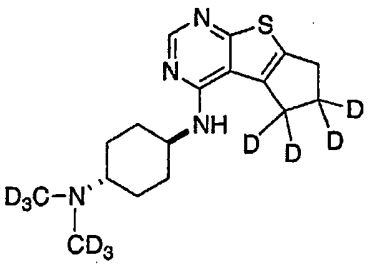


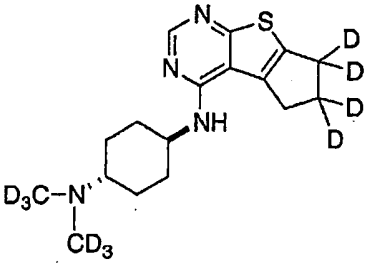


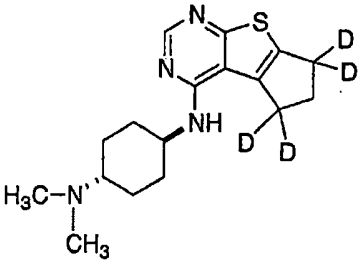


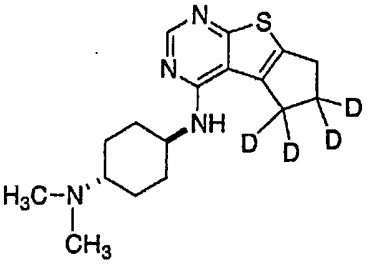


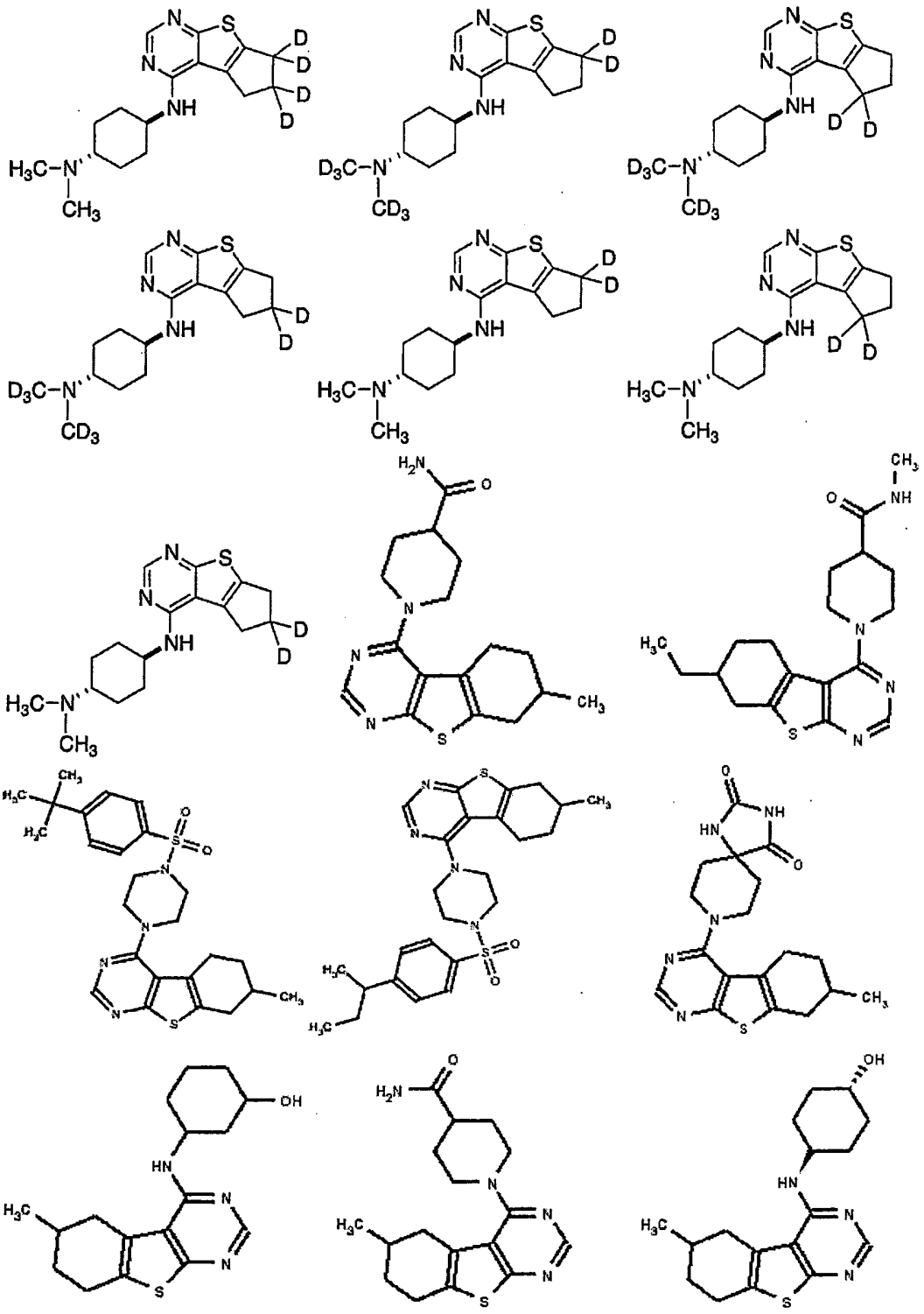


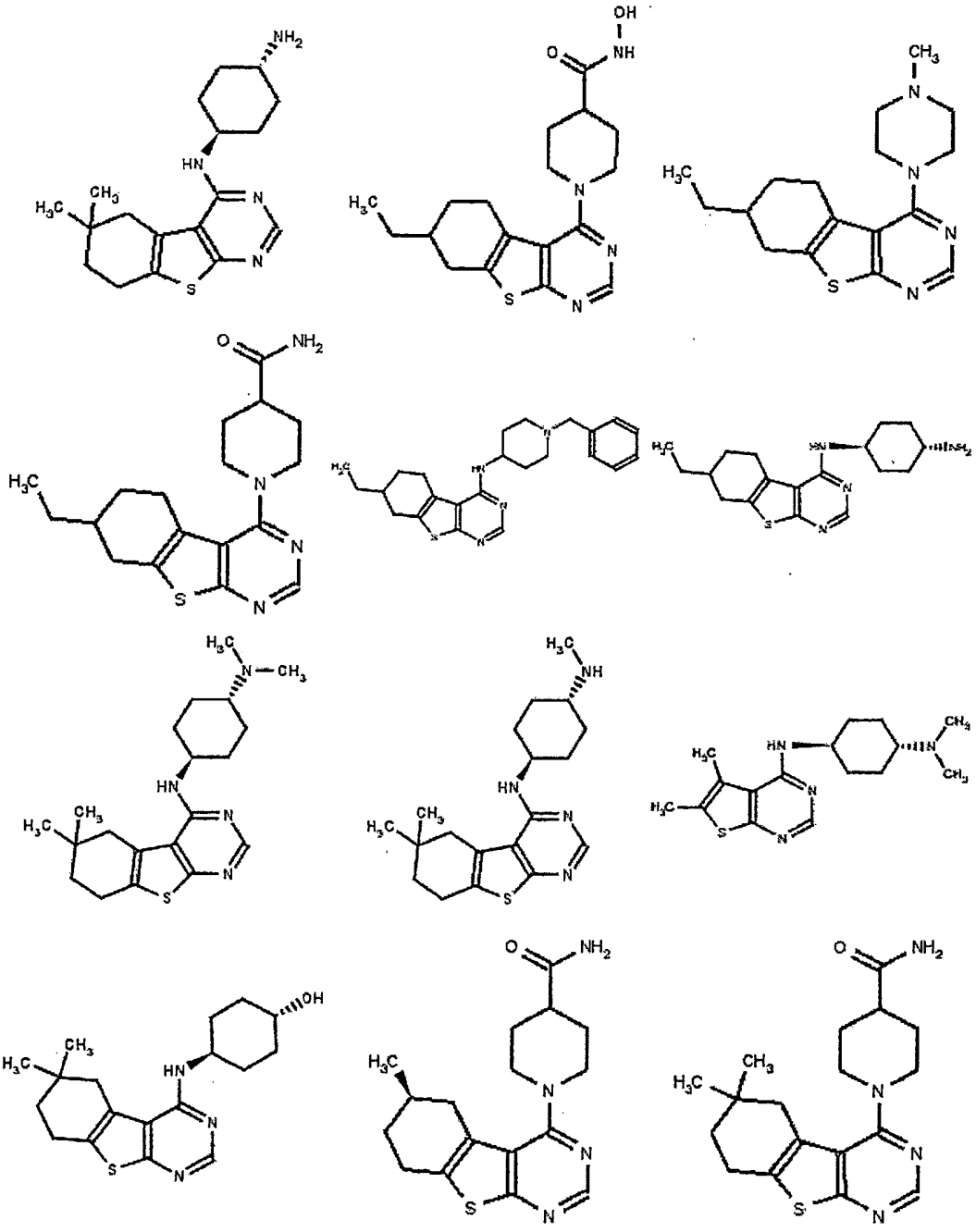


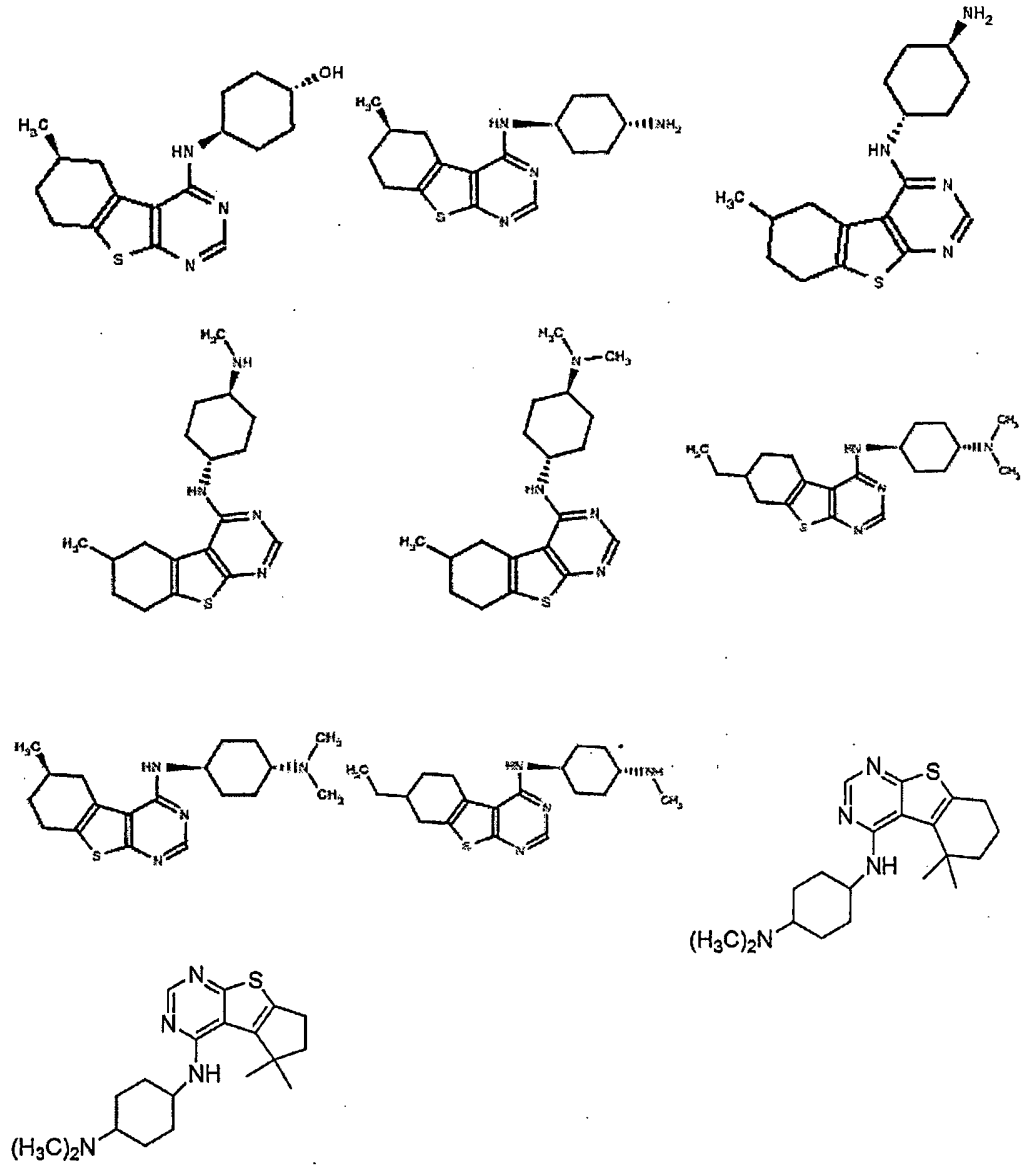




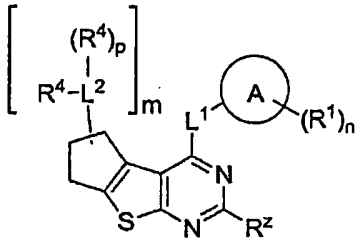








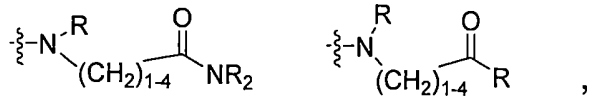
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中環B為環戊二烯并稠合環，且W為N，由此形成式**II**化合物：



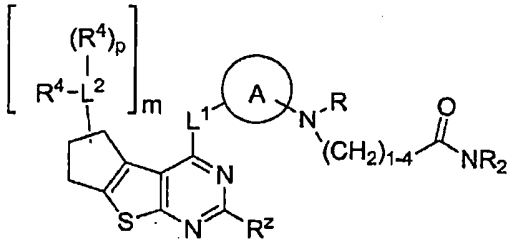
II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^z、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

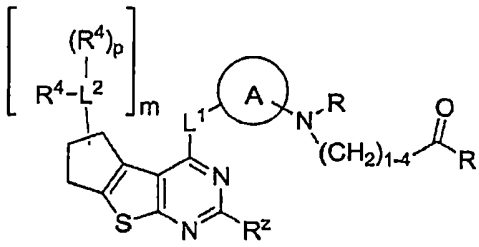
在某些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物，其中R^1為下式之一：



由此形成式**II-a**或**II-b**化合物：



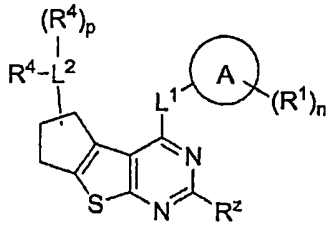
II-a



II-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R、R^z、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

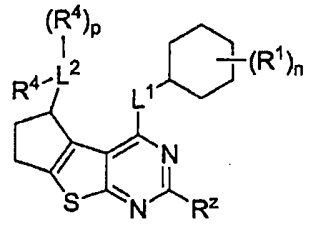
在某些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物，其中m為1，由此形成式**III**化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^z、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

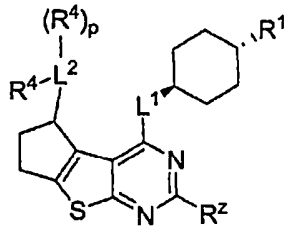
在某些實施例中，本發明提供一種式**III**化合物，其中環A為環己基，由此形成式**IV**化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^z、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

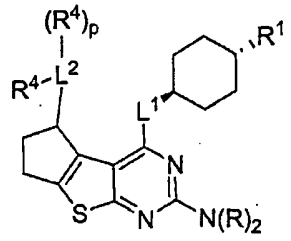
在某些實施例中，本發明提供一種式**III**化合物，其中n為1且環己基環具有反式立體化學，由此形成式**V**化合物：



V

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^z、R^1、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

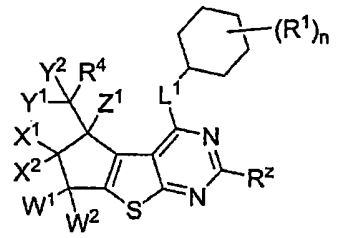
在某些實施例中，本發明提供一種式**V**化合物，其中R^z為-$N(R)_2$，由此形成式**VI**化合物：



VI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R、R^1、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

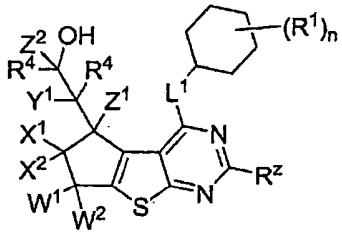
在某些實施例中，本發明提供一種式**VII**化合物，其中W^1、W^2、X^1、X^2、Y^1、Y^2及Z^1各獨立地為氫或氘：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^z及R^4中之每一者在單獨與組合情況下均如上文對於式**I**所定義且描述於本文實施例中。

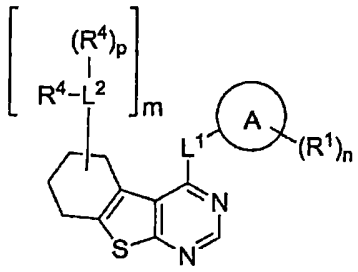
在某些實施例中，本發明提供一種式**VIII**化合物，其中W^1、W^2、X^1、X^2、Y^1、Y^2、Z^1及Z^2各獨立地為氫或氘：



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^z及R^4中之每一者在單獨與組合情況下均如上文對於式**I**所定義且描述於本文實施例中。

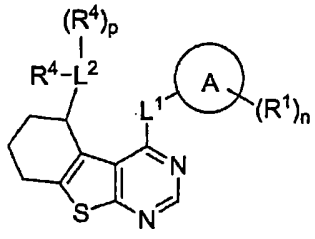
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中環B為環己二烯并環，W為N，且R^z為氫，由此形成式**IX**化合物：



IX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

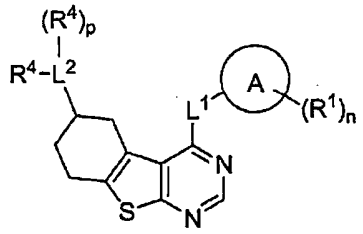
在某些實施例中，本發明提供一種式**IX**化合物，其中m為1，且L^2以α位連接於噻吩環，由此形成式**X**化合物：



X

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

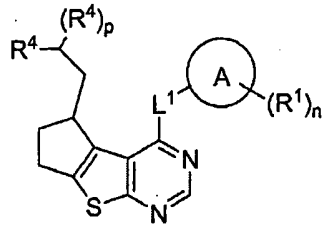
在某些實施例中，本發明提供一種式**IX**化合物，其中m為1，且L^2以β位連接於噻吩環，由此形成式**XI**化合物：



XI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

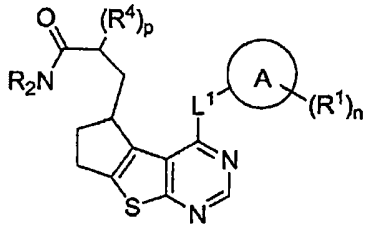
在某些實施例中，本發明提供一種式**III**化合物，其中R^z為氫，且L^2為C_2伸烷基，由此形成式**XII**化合物：



XII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

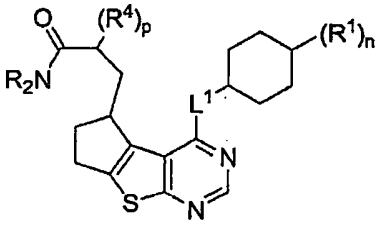
在某些實施例中，本發明提供一種式**XII**化合物，其中一個R^4為-$C(O)NR_2$，由此形成式**XIII**化合物：



XIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

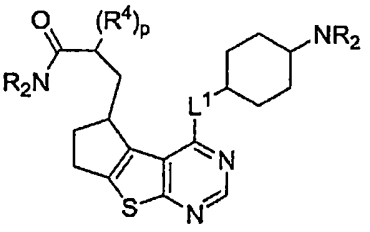
在某些實施例中，本發明提供一種式**XIII**化合物，其中環A為4-經取代之環己基，由此形成式**XIV**化合物：



XIV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

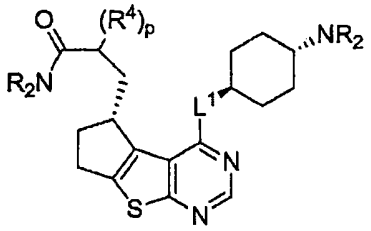
在某些實施例中，本發明提供一種式**XIV**化合物，其中n為1，且R^1為$-NR_2$，由此形成式**XV**化合物：



XV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XV**化合物，其中環戊二烯并環上之取代基的立體化學為(*R*)，且環己基環上之相對立體化學為反式，由此形成式**XVI**化合物：



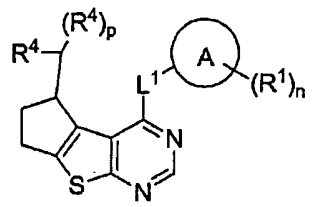
XVI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XVI**化合物，其中各R^4獨立地為氫、氟或-OR。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XVI**化合物，其中L^1為-O-。在某些實施例中，本發明提供一種式**XVI**化合物，其中L^1為-NH-。

在某些實施例中，本發明提供一種式**III**化合物，其中R^z為氫，且L^2為C_1伸烷基，由此形成式**XVII**化合物：

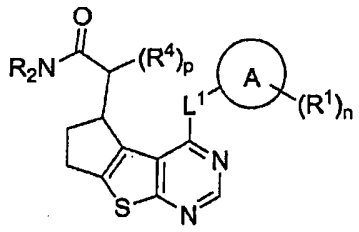


XVII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、R^4、n及p中之每

一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

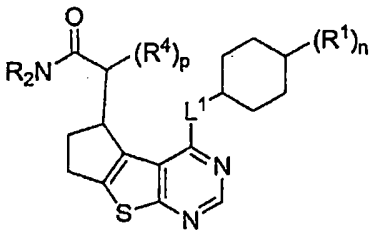
在某些實施例中，本發明提供一種式**XVII**化合物，其中一個R^4為-C(O)NR_2，由此形成式**XVIII**化合物：



XVIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

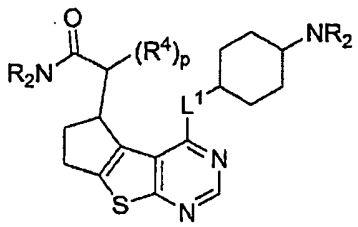
在某些實施例中，本發明提供一種式**XVIII**化合物，其中環A為4-經取代之環己基，由此形成式**XIX**化合物：



XIX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

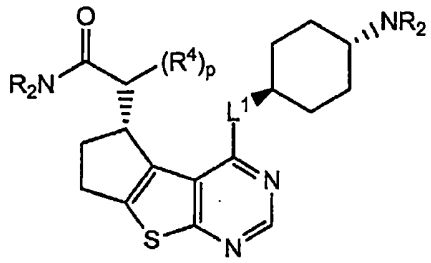
在某些實施例中，本發明提供一種式**XIX**化合物，其中n為1，且R^1為-NR_2，由此形成式**XX**化合物：



XX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XX**化合物，其中環戊二烯并環上之取代基的立體化學為(*R*)，且環己基環上之相對立體化學為反式，由此形成式**XXI**化合物：



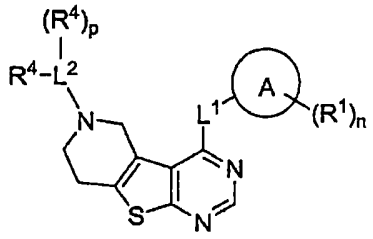
XXI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、R、R^4及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXI**化合物，其中各R^4獨立地為氫、氟或-OR。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXI**化合物，其中L^1為-O-。在某些實施例中，本發明提供一種式**XXI**化合物，其中L^1為-NH-。

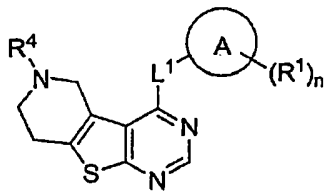
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中環B為哌啶并環，m為1，且R^z為氫，由此形成式**XXII**化合物：



XXII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、L^2、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXII**化合物，其中L^2為一鍵且p為0，由此形成式**XXIII**化合物：

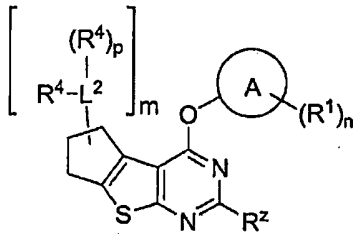


XXIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^1、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式XXIII化合物，其中R^4為-$S(O)_2R$、-C(O)R或-$C(O)N(R)_2$。

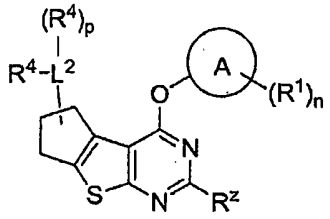
在某些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物，其中L^1為-O-，由此形成式**XXIV**化合物：



XXIV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^2、R^z、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

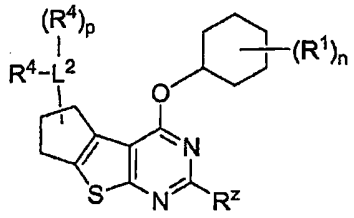
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXIV**化合物，其中m為1，由此形成式**XXV**化合物：



XXV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、L^2、R^z、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

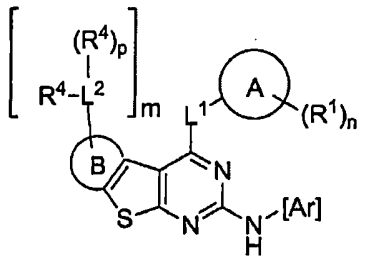
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXV**化合物，其中環A為環己基，由此形成式**XXVI**化合物：



XXVI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2、R^z、R^1、R^4、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

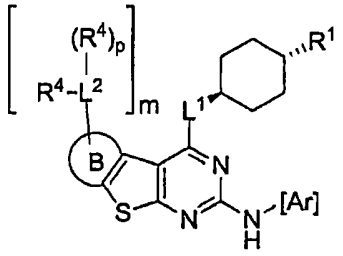
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中R^z為-NH-[Ar]，由此形成式**XXVII**化合物：



XXVII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環，且環A、環B、L^2、R^z、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVII**化合物，其中n為1且環A為1,4-經反式取代之環己基，由此形成式**XXVIII**化合物：



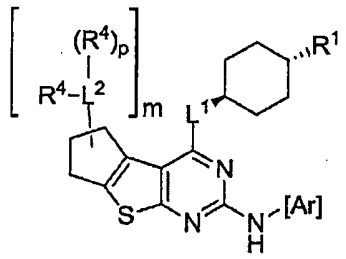
XXVIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環，且環A、環B、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

如上文一般所述，[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環。在一些

實施例中，[Ar]為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之5員雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之6員雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之吡唑環。

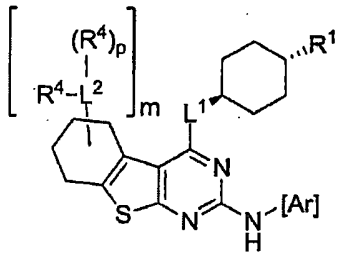
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVIII**化合物，其中環B為環戊二烯并環，由此成形式**XXIX**化合物：



XXIX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVIII**化合物，其中環B為環戊二烯并環，由此成形式**XXIX**化合物：

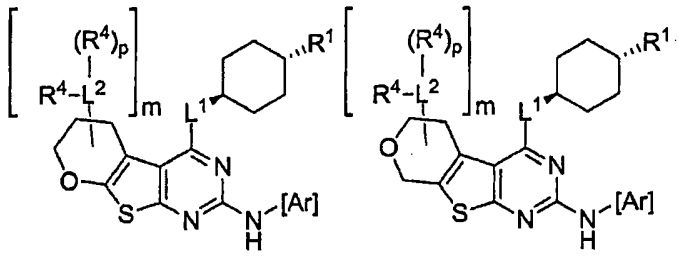


XXIX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例

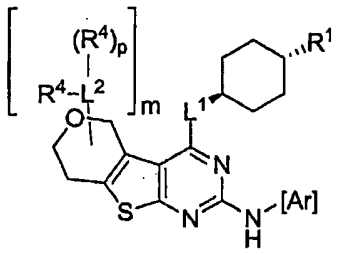
中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVIII**化合物，其中環B為部分不飽和四氫哌喃并稠合環，由此形成式**XXX-a**、**XXX-b**、**XXX-c**或**XXX-d**中之一者的化合物：

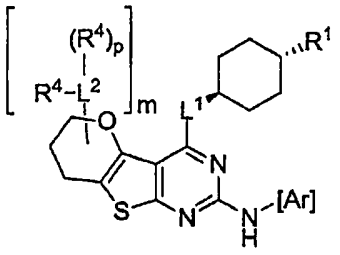


XXX-a

XXX-b



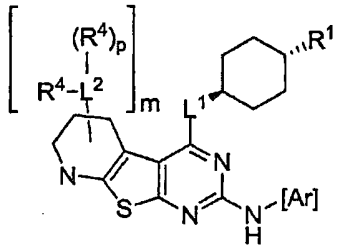
XXX-c



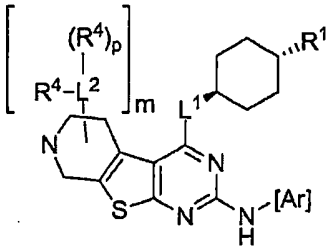
XXX-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

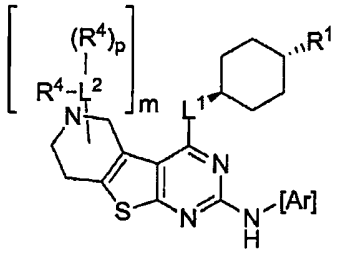
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVIII**化合物，其中環B為部分不飽和哌啶基稠合環，由此形成式**XXXI-a**、**XXXI-b**、**XXXI-c**或**XXXI-d**中之一者的化合物：



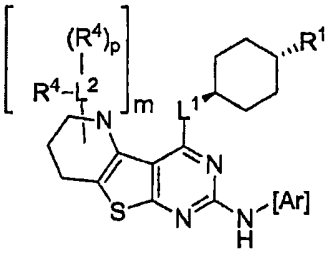
XXXI-a



XXXI-b



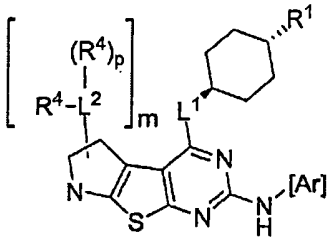
XXXI-c



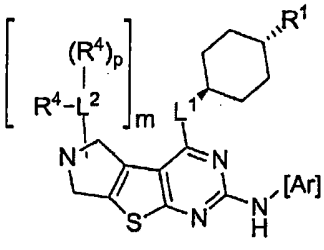
XXXI-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

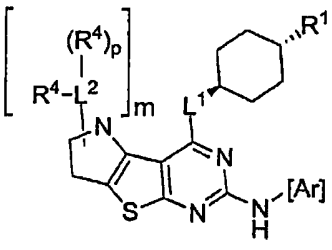
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXVIII**化合物，其中環B為部分不飽和吡咯啶并稠合環，由此形成式**XXXII-a**、**XXXII-b**或**XXXII-c**中之一者的化合物：



XXXII-a



XXXII-b

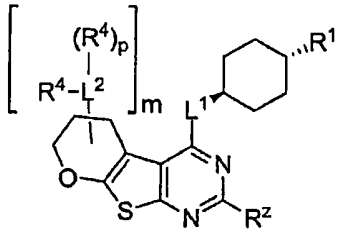


XXXII-c

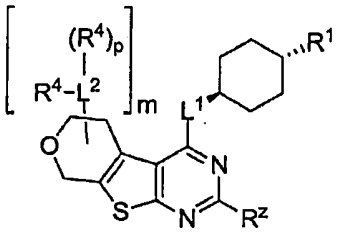
或其醫藥學上可接受之鹽，其中[Ar]、L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中n為1，環A

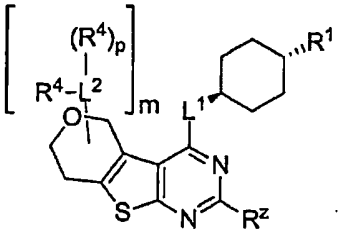
為經反式取代之環己基，且環B為部分不飽和四氫哌喃并稠合環，由此形成式**XXXIII-a**、**XXXIII-b**、**XXXIII-c**或**XXXIII-d**中之一者的化合物：



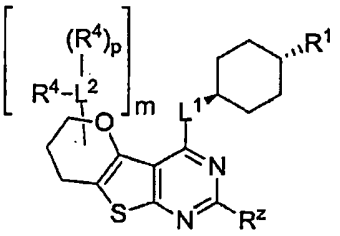
XXXIII-a



XXXIII-b



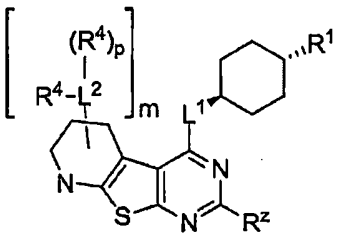
XXXIII-c



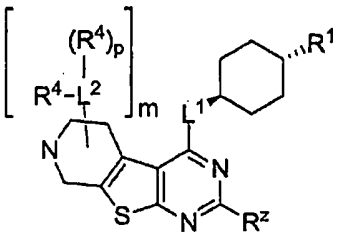
XXXIII-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、R^z、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

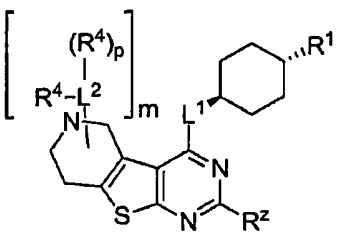
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中n為1，環A為經反式取代之環己基，且環B為部分不飽和哌啶并稠合環，由此形成式**XXXIV-a**、**XXXIV-b**、**XXXIV-c**或**XXXIV-d**中之一者的化合物：



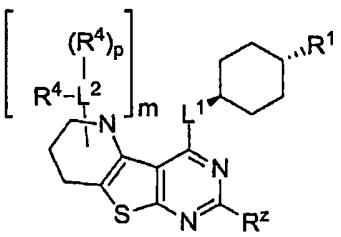
XXXIV-a



XXXIV-b



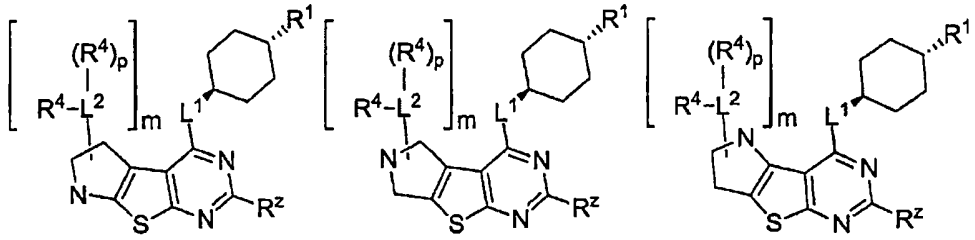
XXXIV-c



XXXIV-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、R^z、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

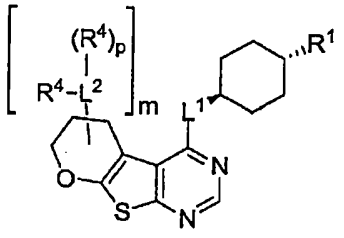
在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中n為1，環A為經反式取代之環己基，且環B為部分不飽和吡咯啶并稠合環，由此形成式**XXXV-a**、**XXXV-b**或**XXXV-c**中之一者的化合物：



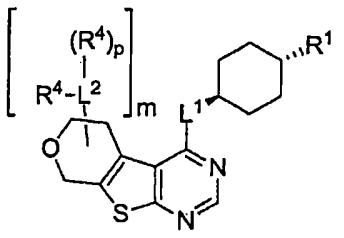
XXXV-a　　**XXXV-b**　　**XXXV-c**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、R^z、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

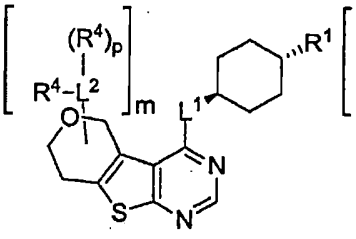
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXXIII-a**、**XXXIII-b**、**XXXIII-c**或**XXXIII-d**化合物，其中R^z為氫，由此形成式**XXXVI-a**、**XXXVI-b**、**XXXVI-c**或**XXXVI-d**中之一者的化合物：



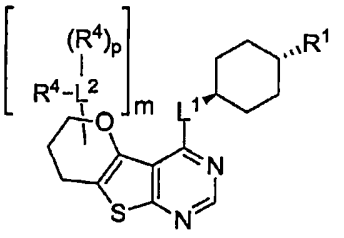
XXXVI-a



XXXVI-b



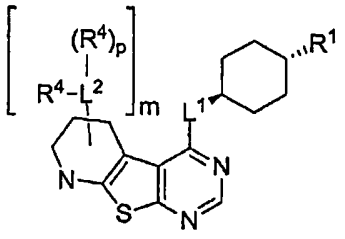
XXXVI-c



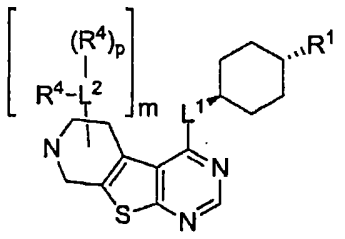
XXXVI-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

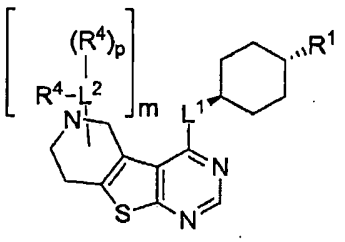
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXXIV-a**、**XXXIV-b**、**XXXIV-c**或**XXXIV-d**化合物，其中R^z為氫，由此形成式**XXXVII-a**、**XXXVII-b**、**XXXVII-c**或**XXXVII-d**中之一者的化合物：



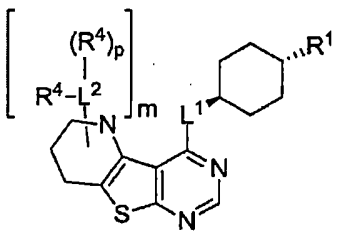
XXXVII-a



XXXVII-b



XXXVII-c

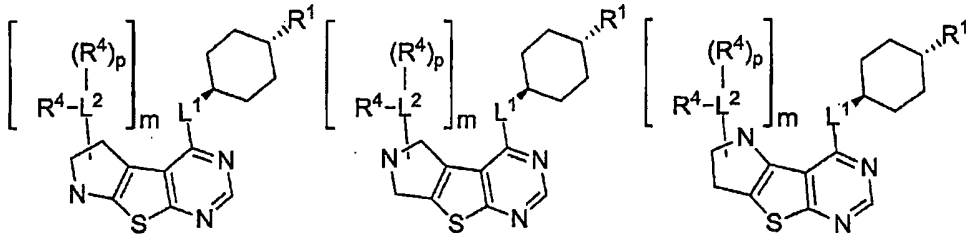


XXXVII-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每

一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

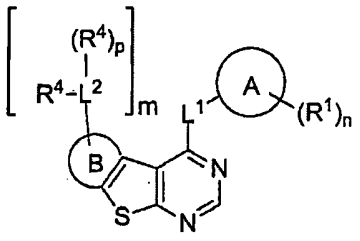
在某些實施例中，本發明提供一種式**XXXV-a**、**XXXV-b**或**XXXV-c**化合物，其中R^z為氫，由此形成式**XXXVIII-a**、**XXXVIII-b**或**XXXVIII-c**中之一者的化合物：



XXXVIII-a **XXXVIII-b** **XXXVIII-c**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1、L^2、R^1、R^4、m及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物，其中W為N，且R^z為氫，由此形成式**I-a**化合物：

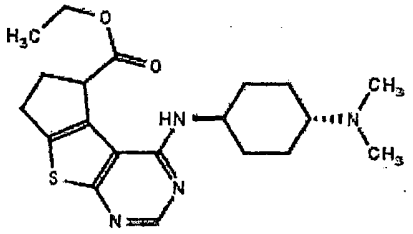
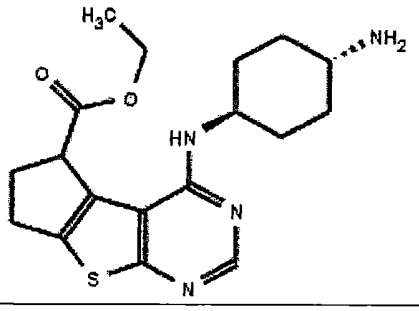
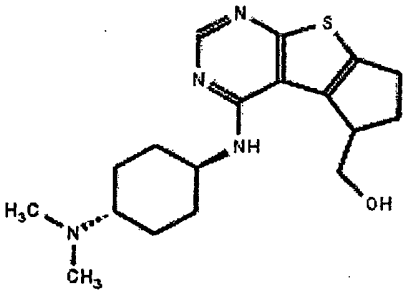
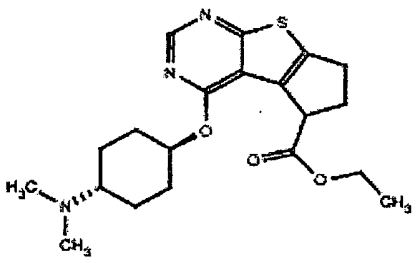
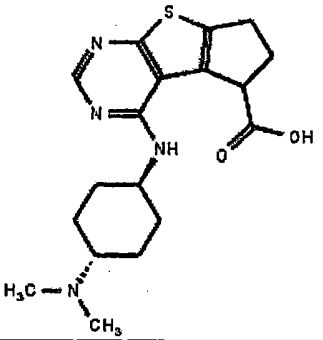
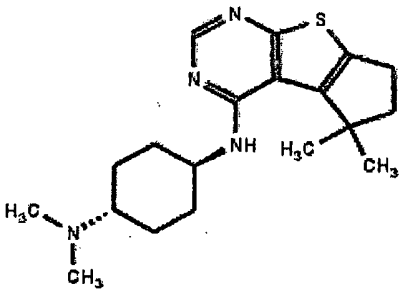


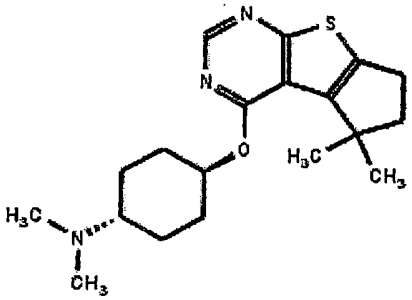
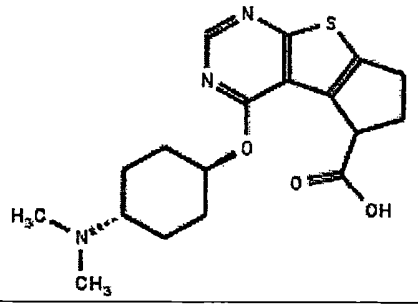
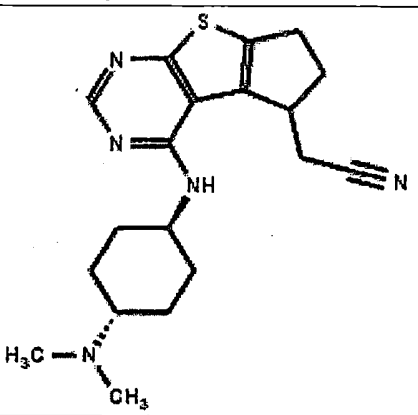
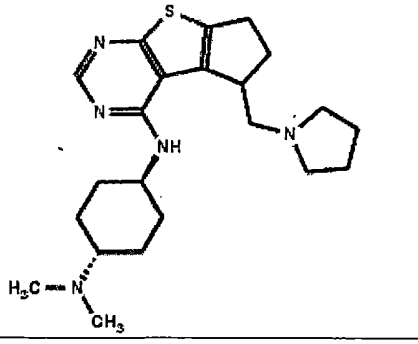
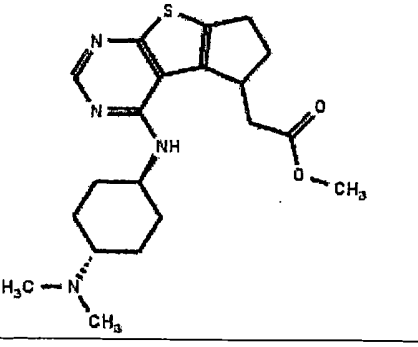
I-a

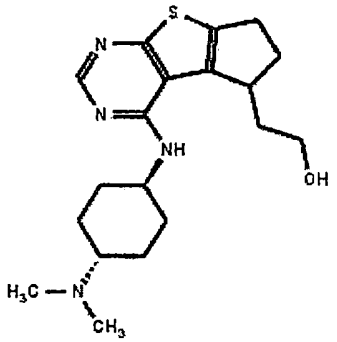
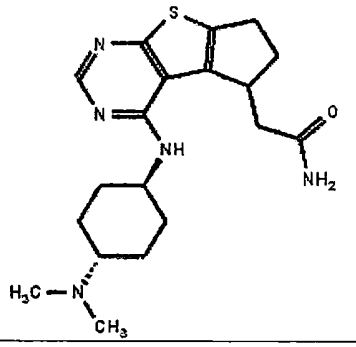
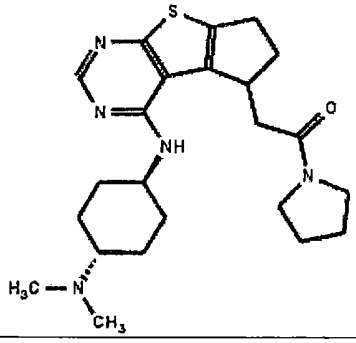
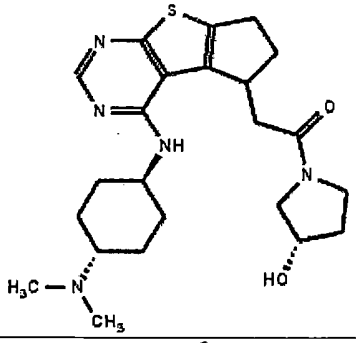
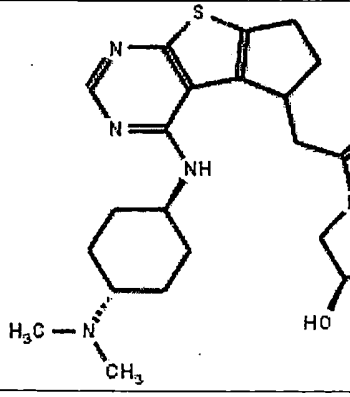
或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、環B、L^1、L^2、W、R^z、R^1、R^4、m、n及p中之每一者在單獨與組合情況下均如上文所定義且描述於本文實施例中。

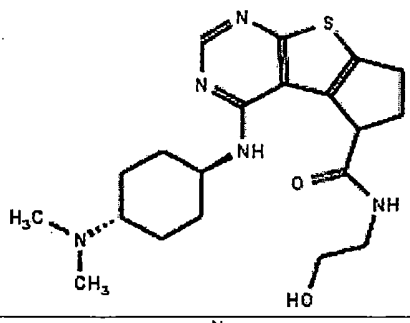
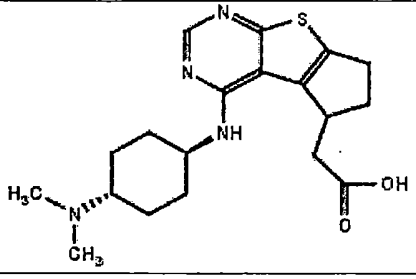
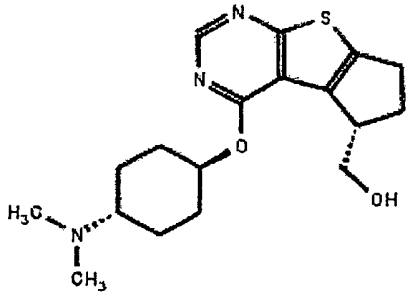
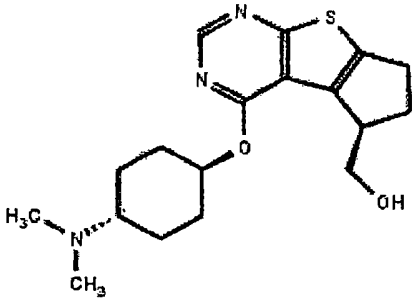
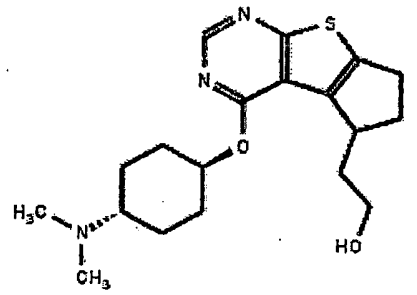
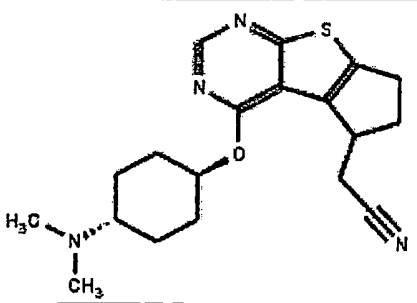
本發明之例示性化合物如下**表1**中所示。

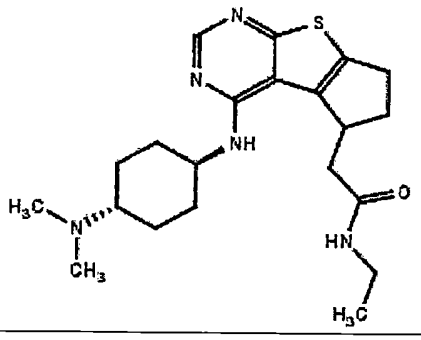
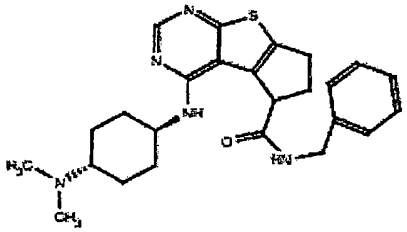
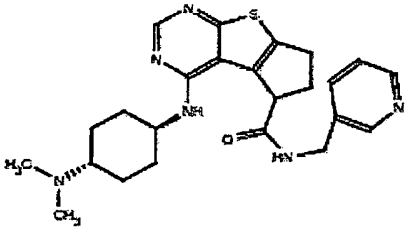
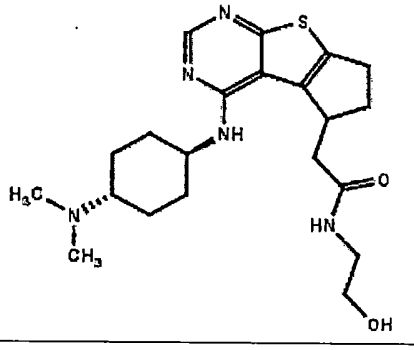
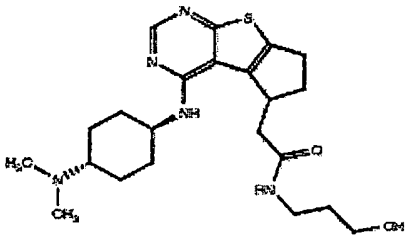
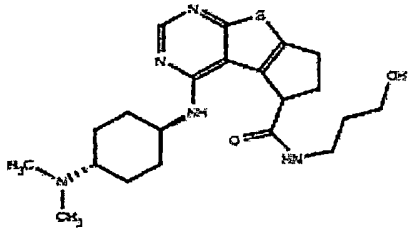
表1.例示性化合物

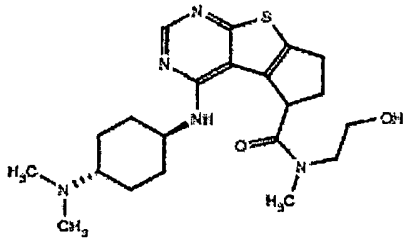
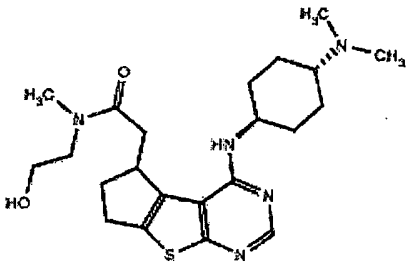
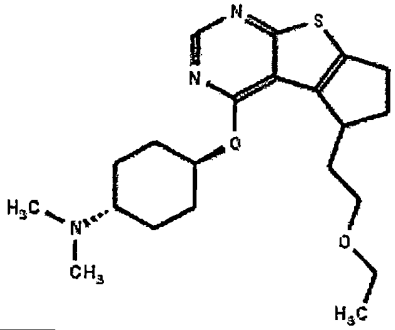
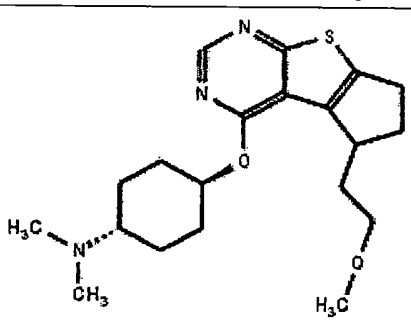
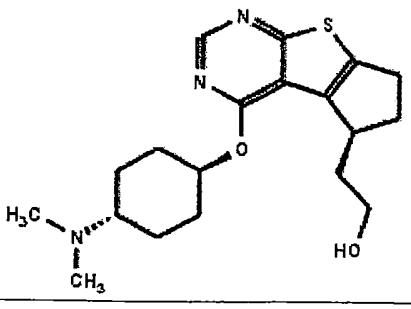
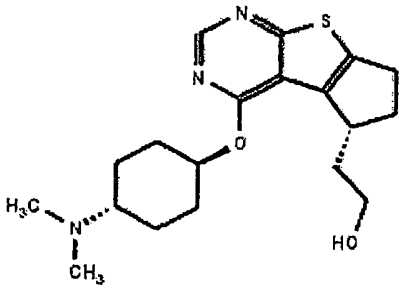
化合物	結構
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

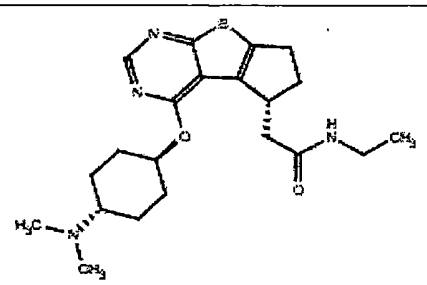
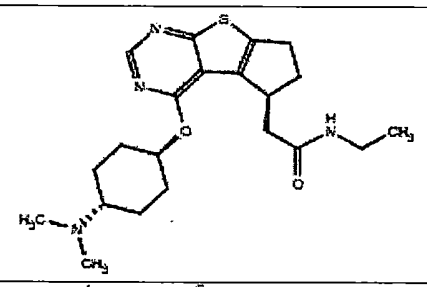
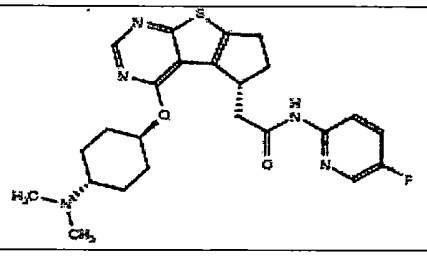
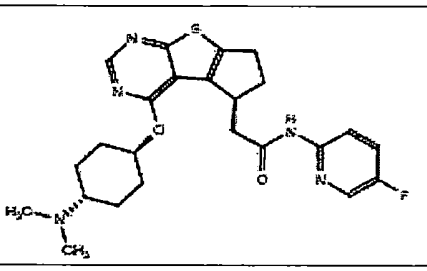
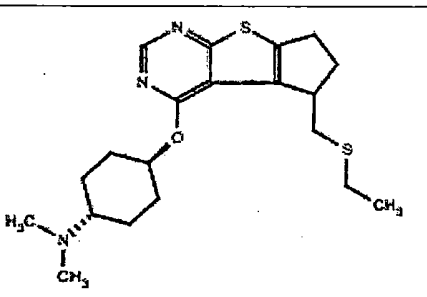
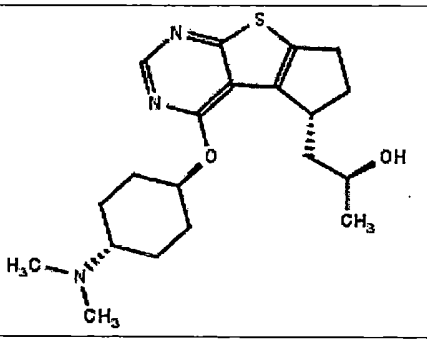
化合物	結構
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

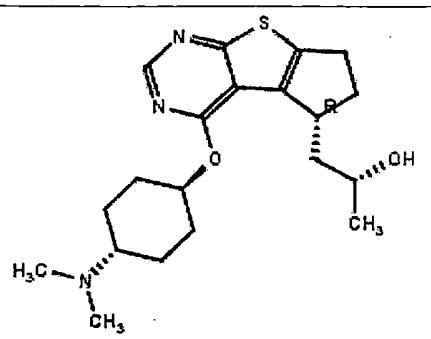
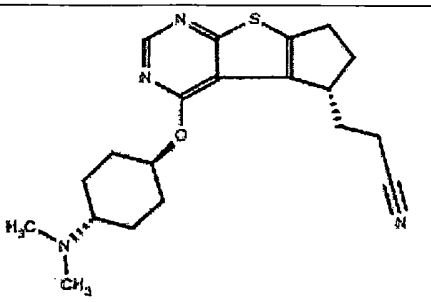
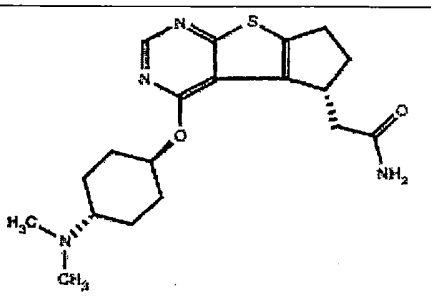
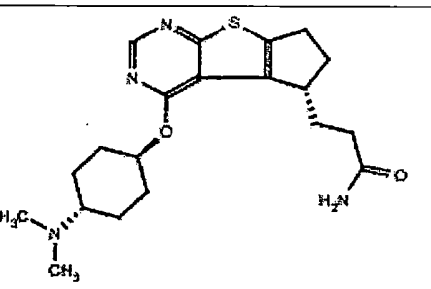
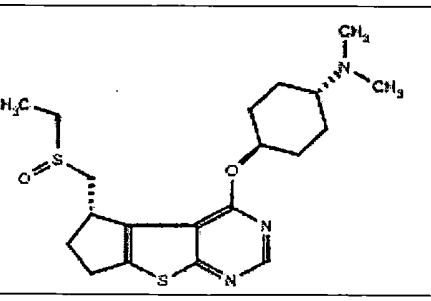
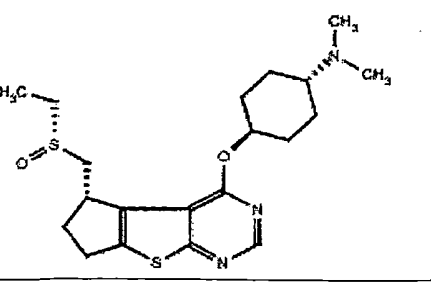
化合物	結構
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

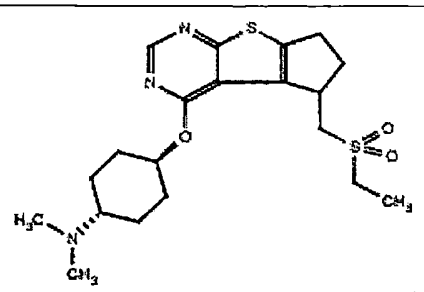
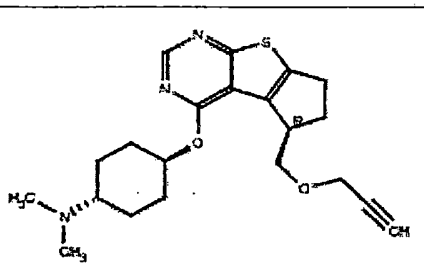
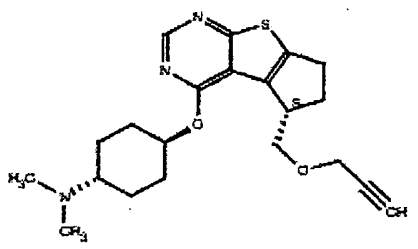
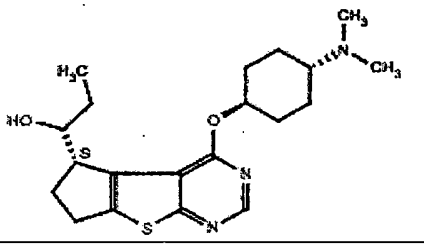
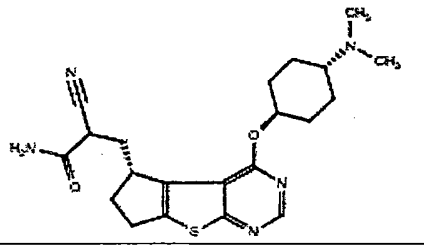
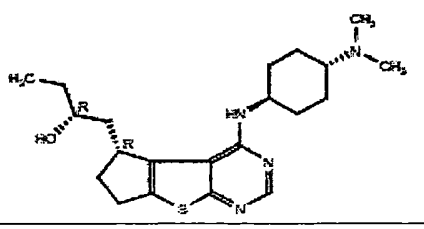
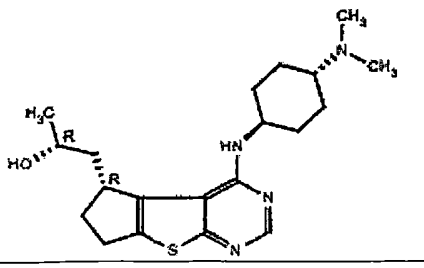
化合物	結構
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

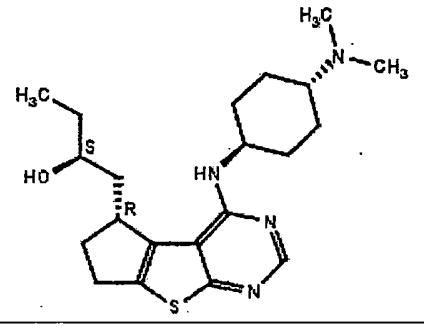
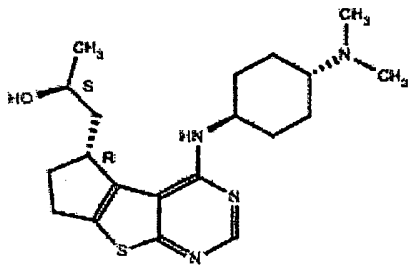
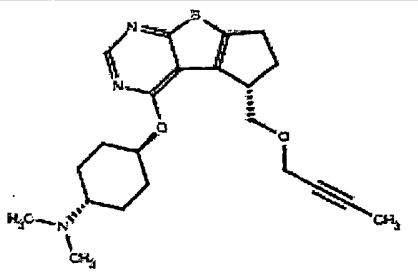
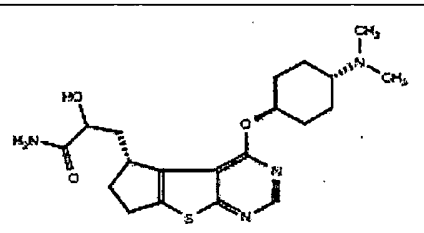
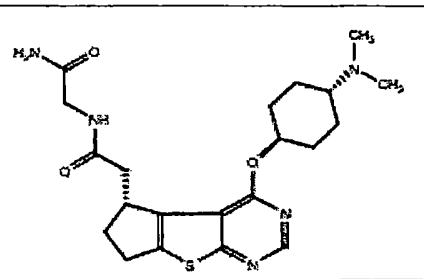
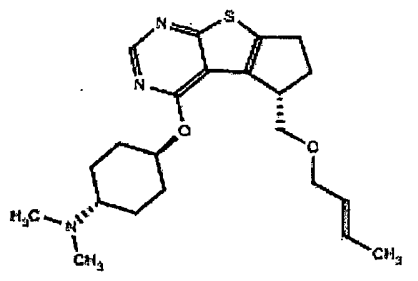
化合物	結構
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

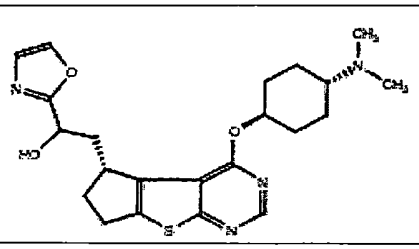
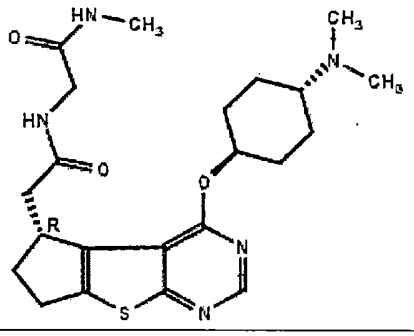
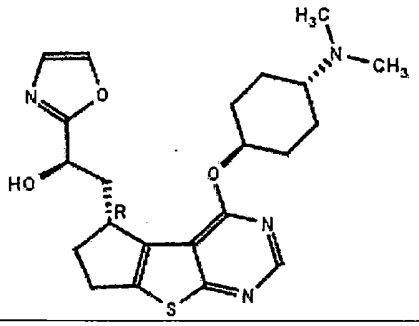
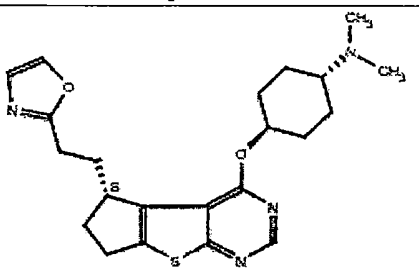
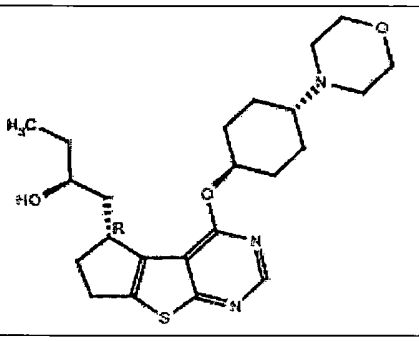
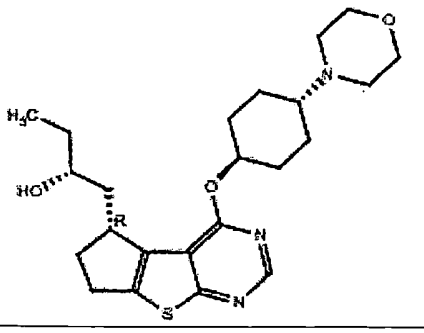
化合物	結構
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

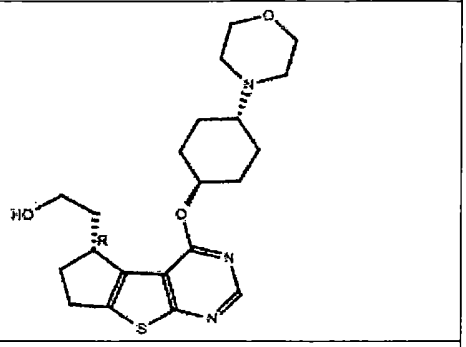
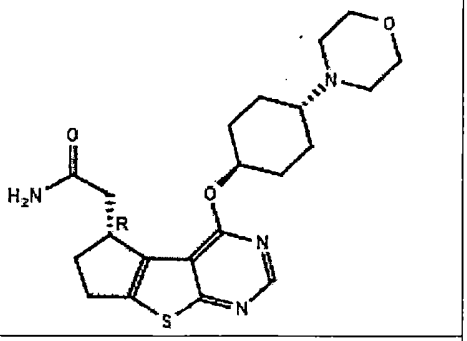
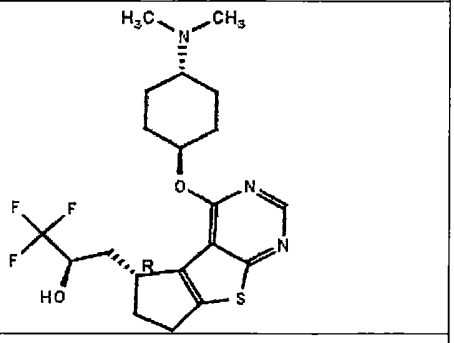
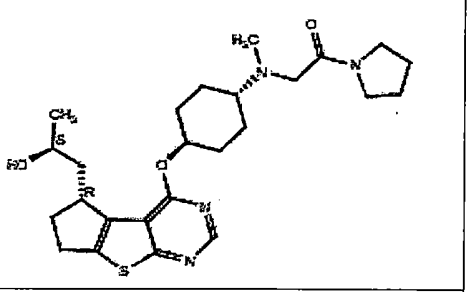
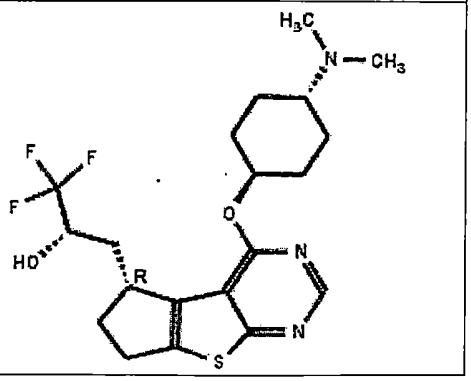
化合物	結構
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

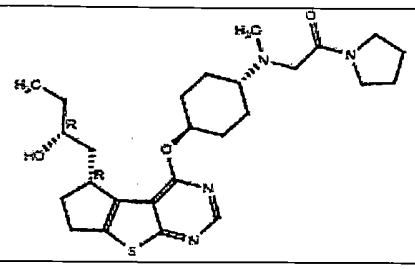
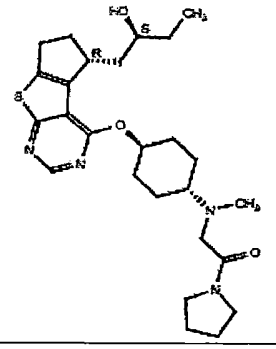
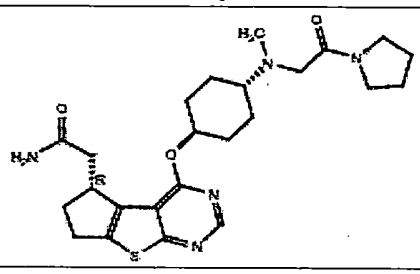
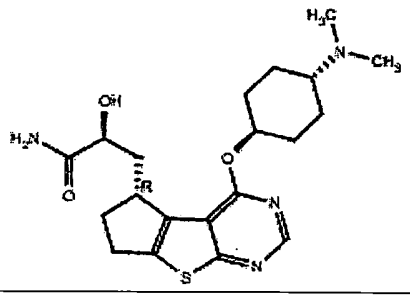
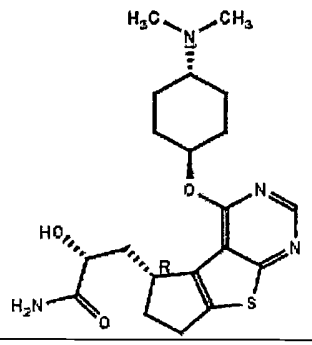
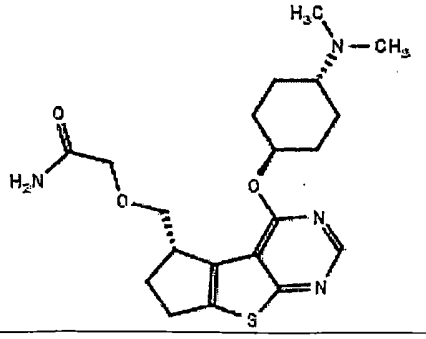
化合物	結構
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

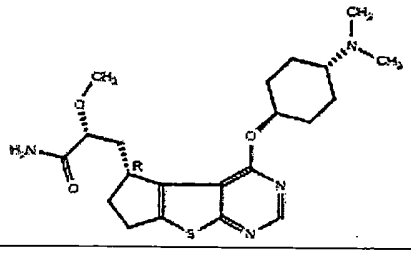
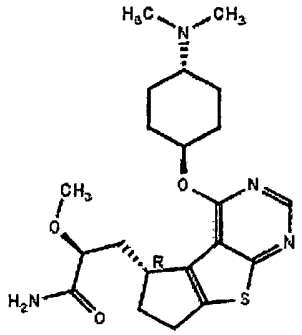
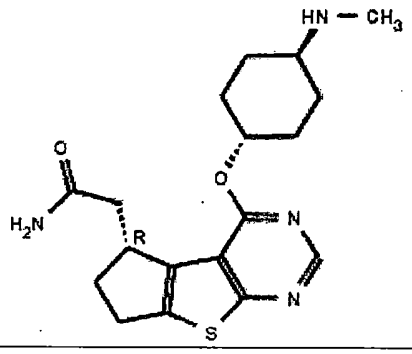
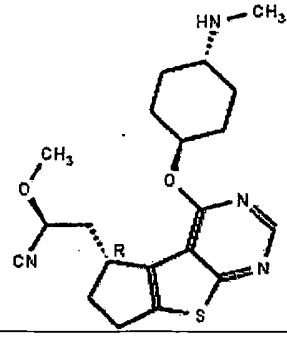
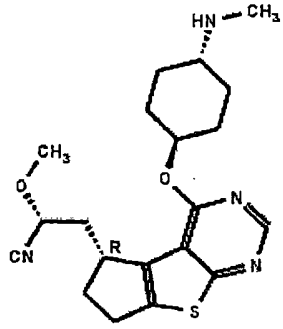
化合物	結構
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

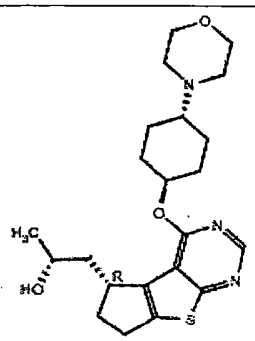
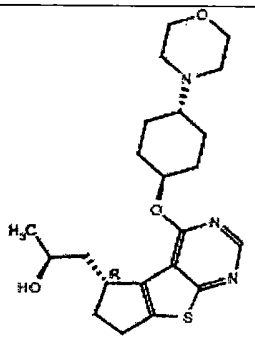
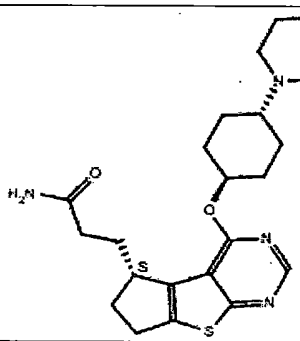
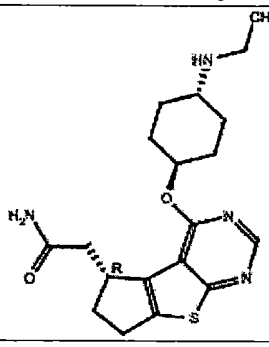
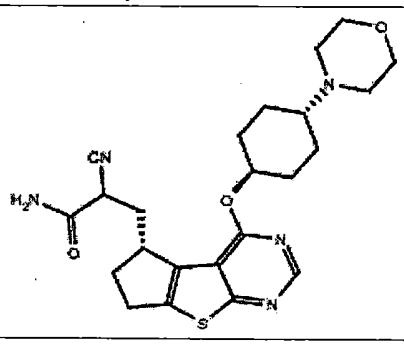
化合物	結構
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

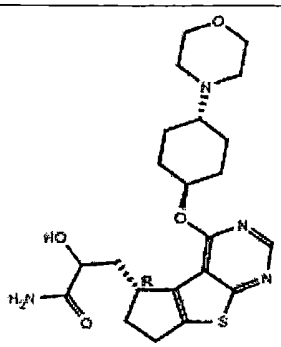
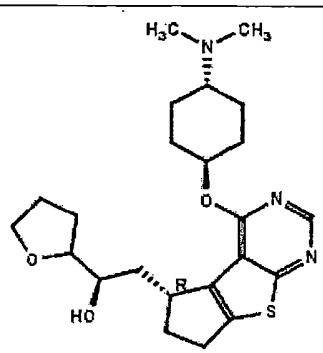
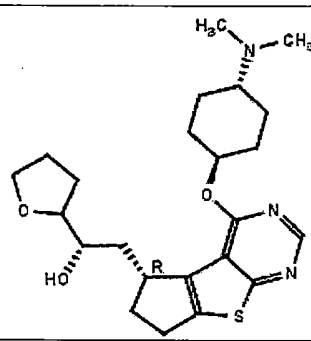
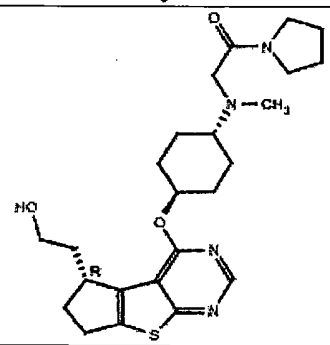
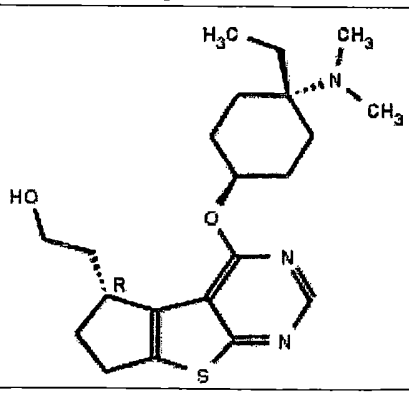
化合物	結構
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	

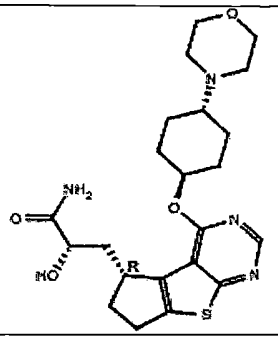
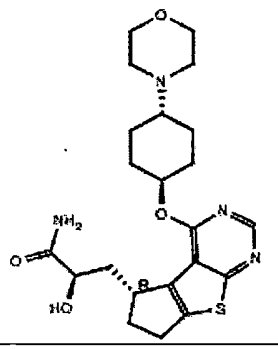
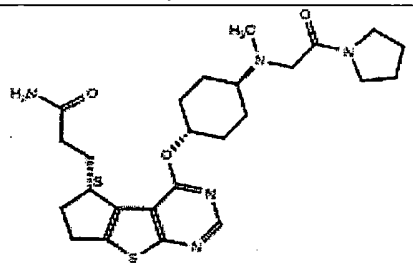
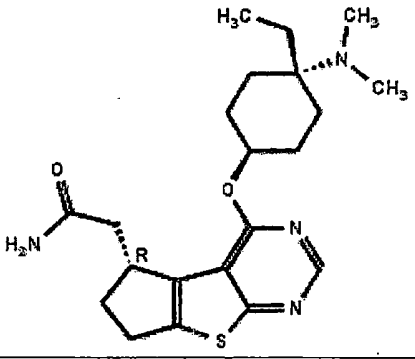
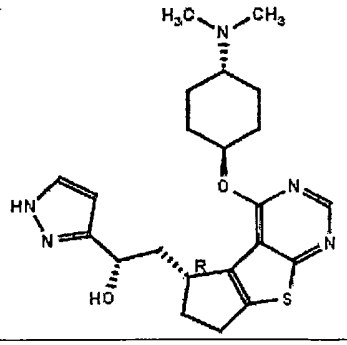
化合物	結構
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

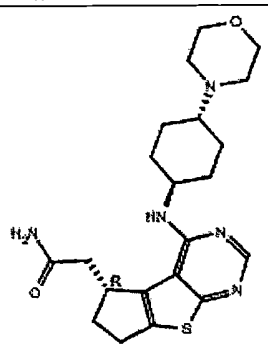
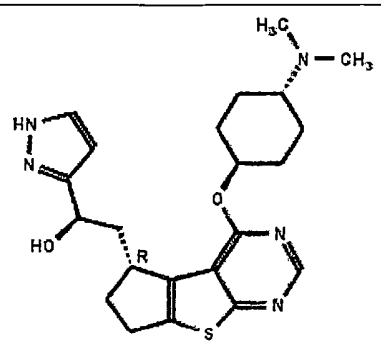
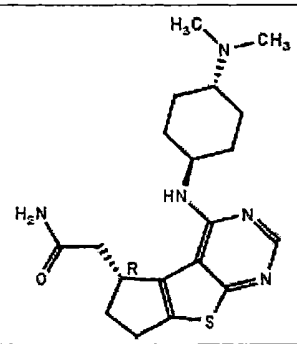
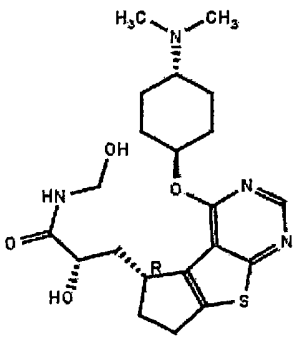
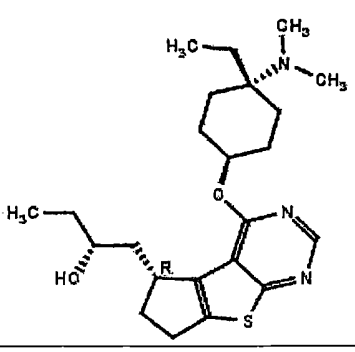
化合物	結構
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	

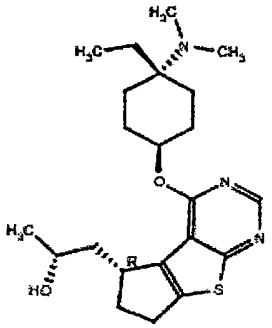
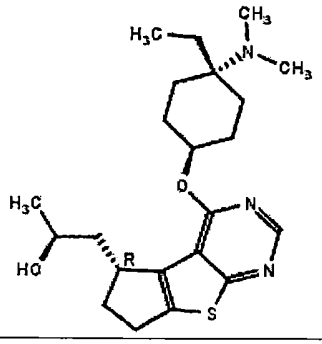
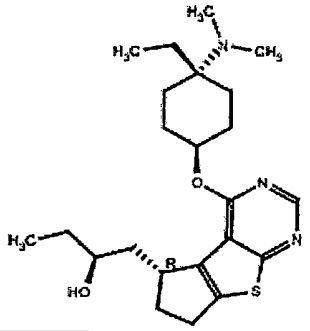
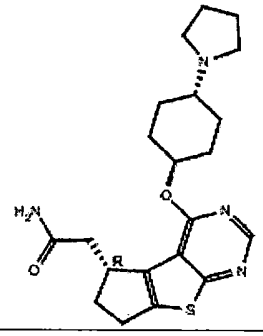
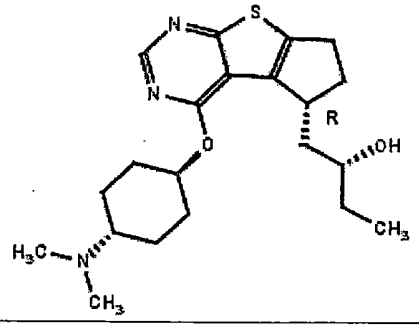
化合物	結構
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	

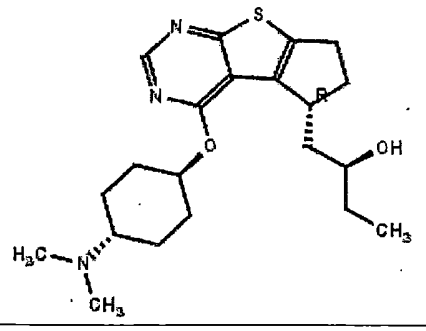
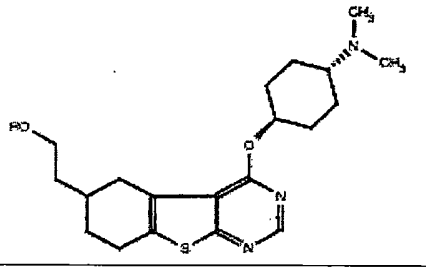
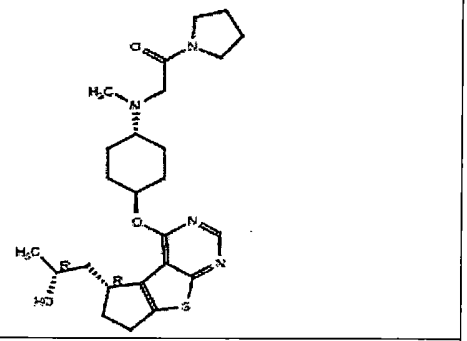
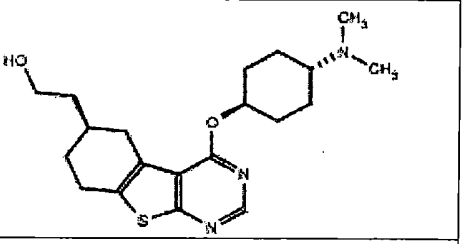
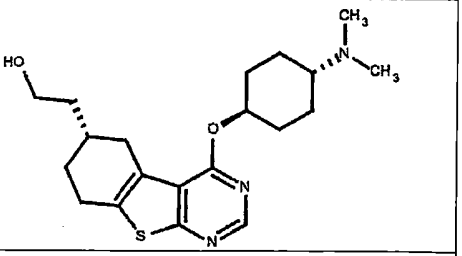
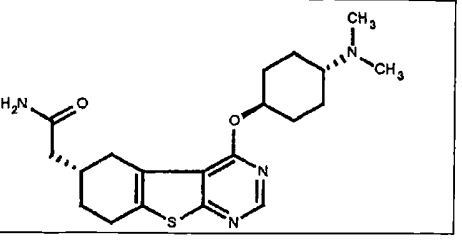
化合物	結構
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	

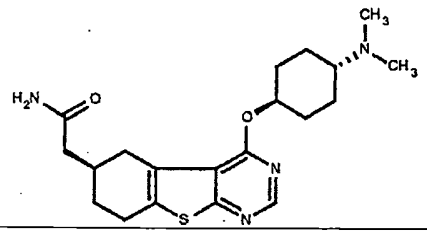
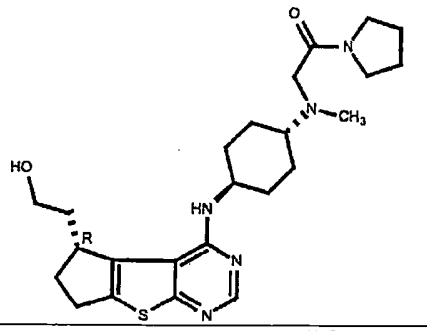
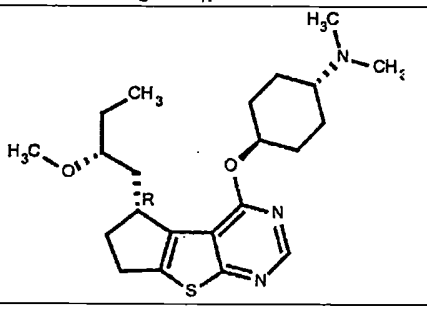
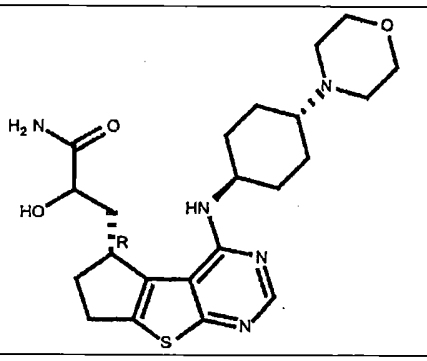
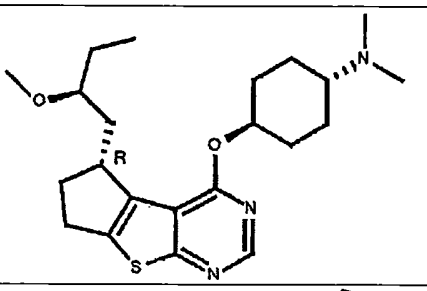
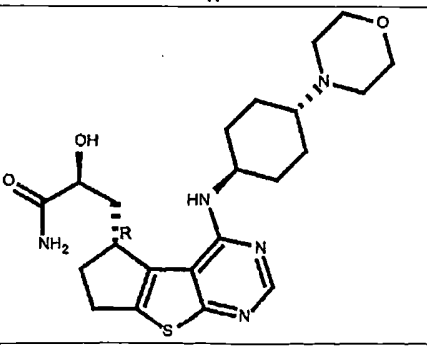
化合物	結構
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	

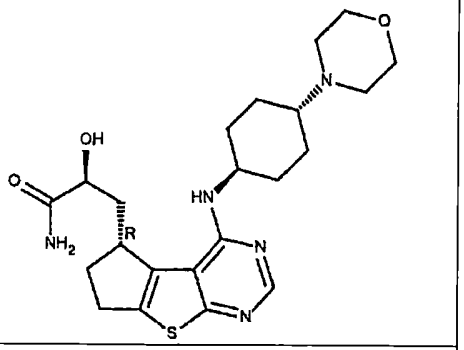
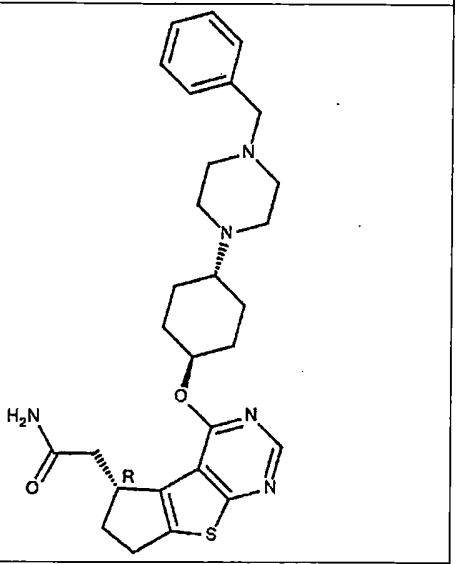
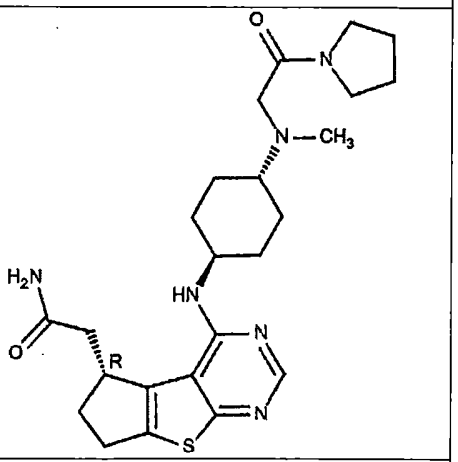
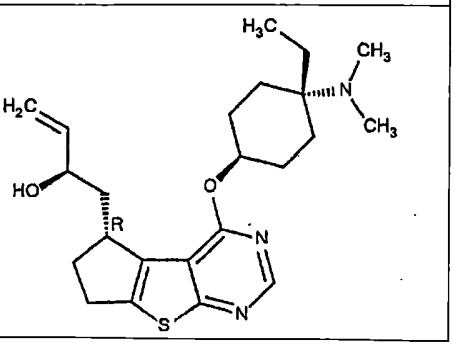
化合物	結構
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

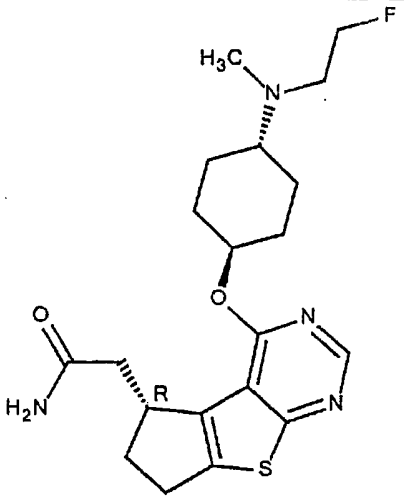
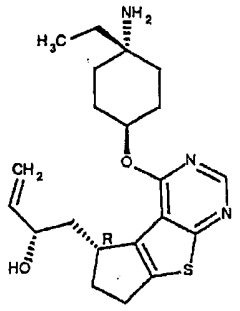
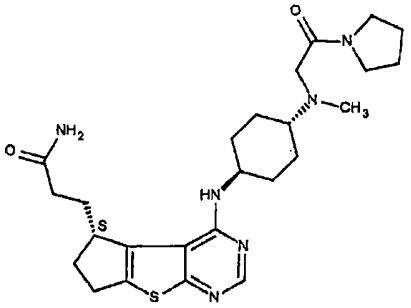
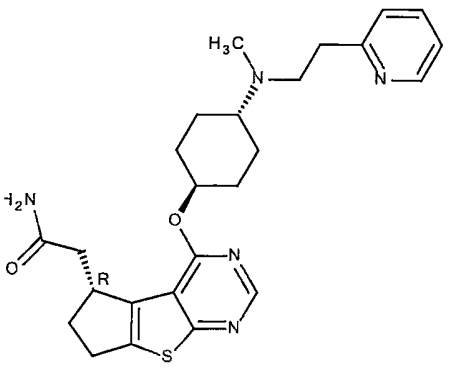
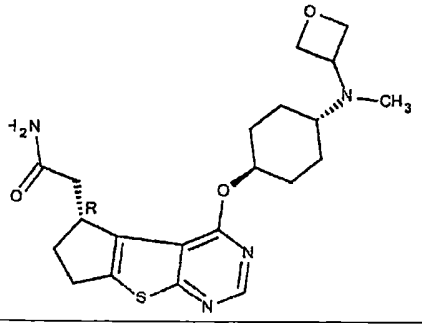
化合物	結構
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	

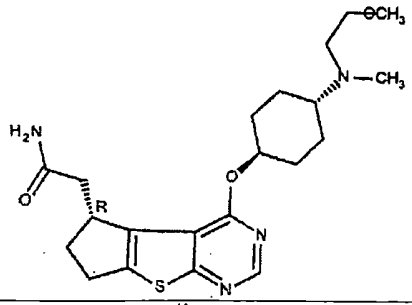
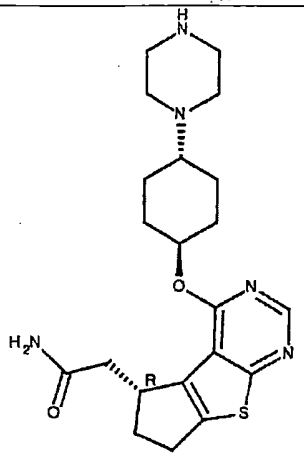
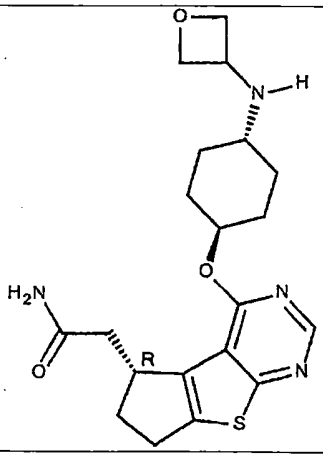
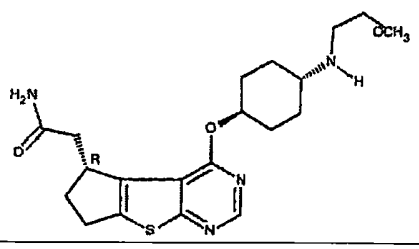
化合物	結構
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	

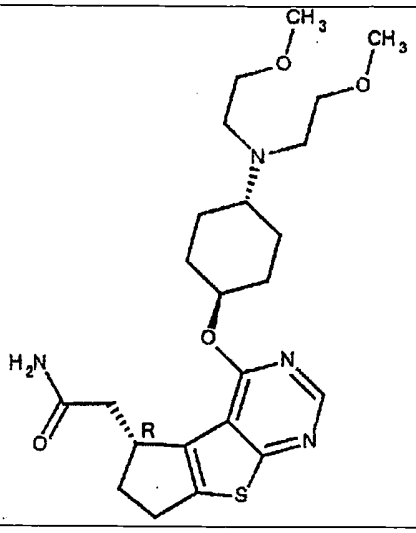
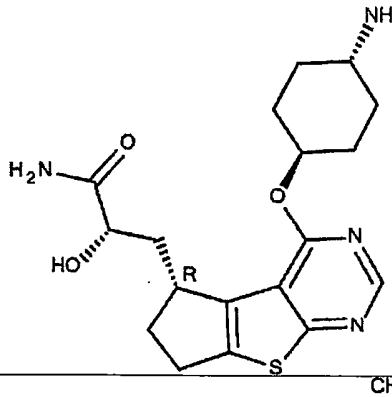
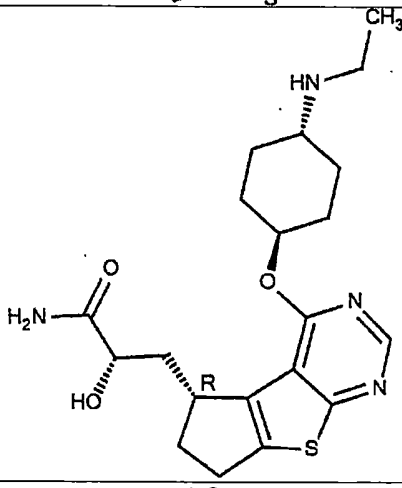
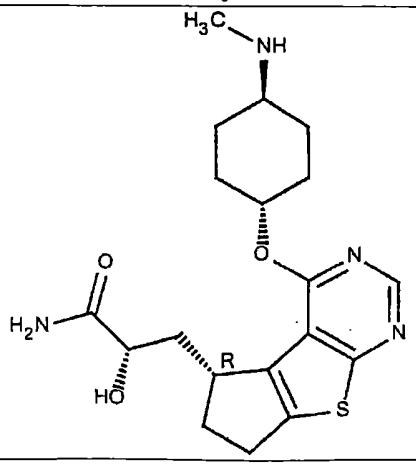
化合物	結構
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	

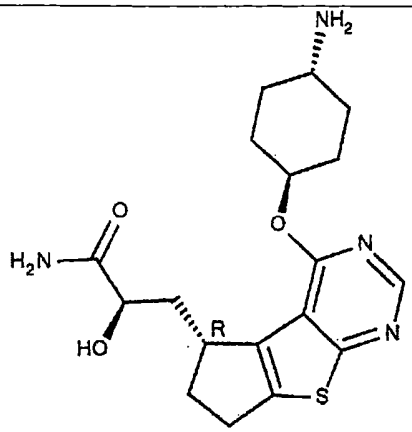
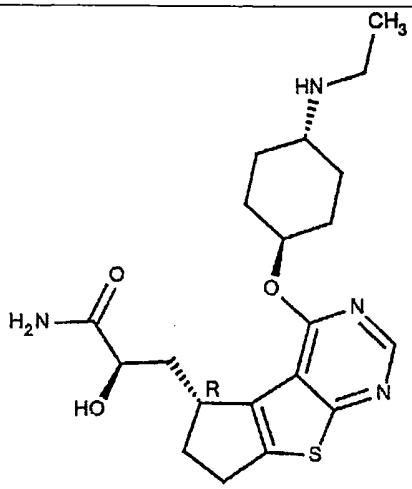
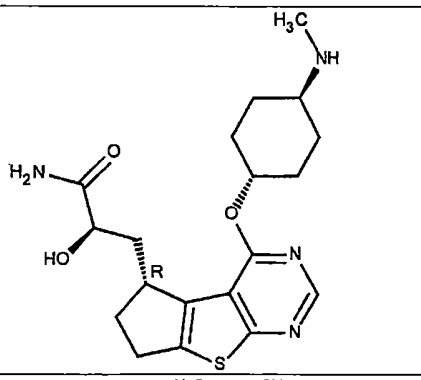
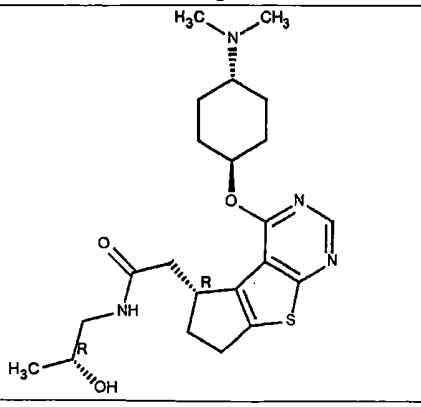
化合物	結構
I-113	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

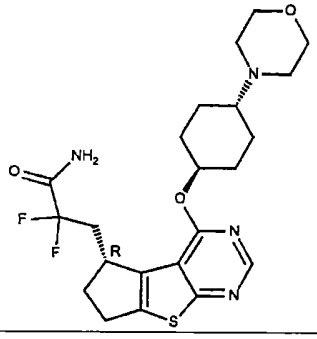
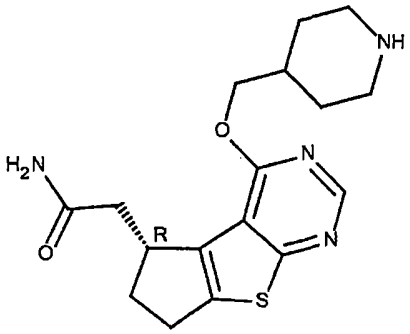
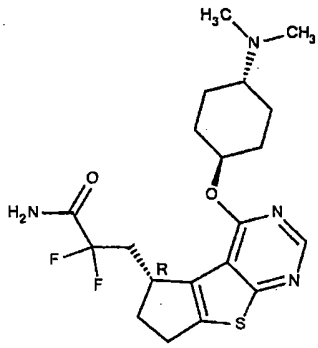
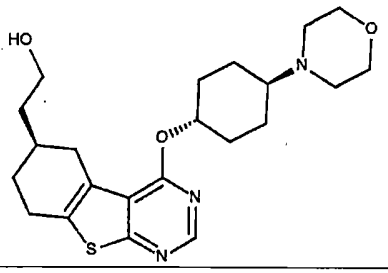
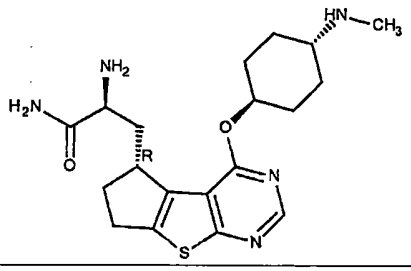
化合物	結構
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

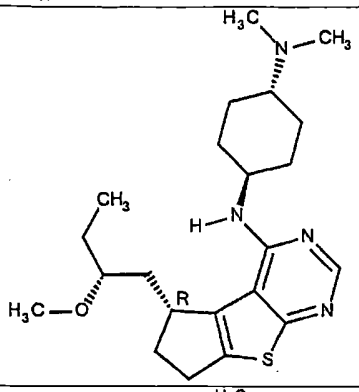
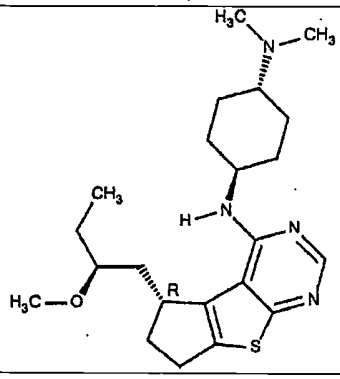
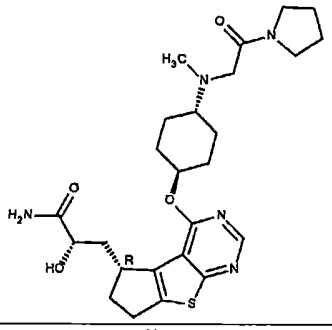
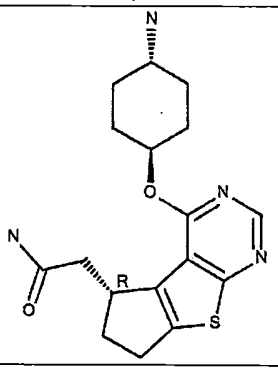
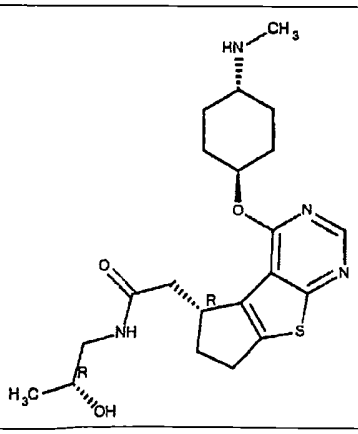
化合物	結構
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	

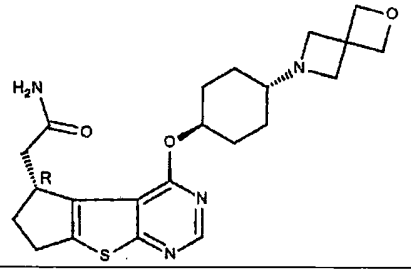
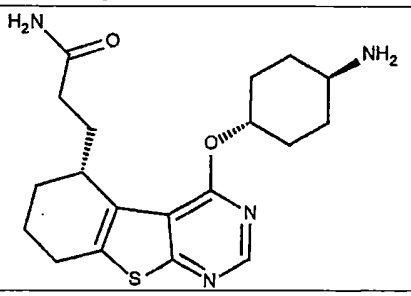
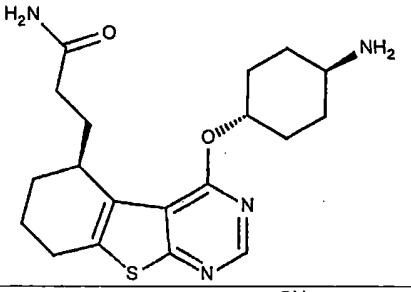
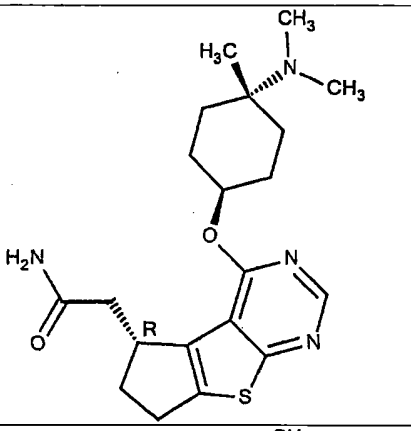
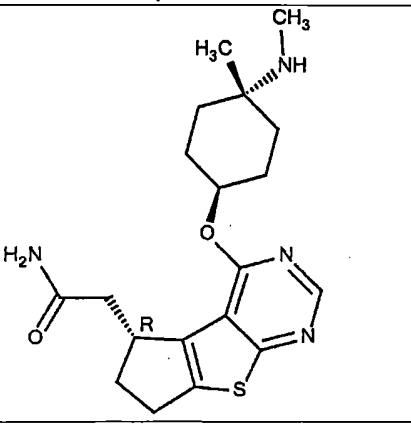
化合物	結構
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	

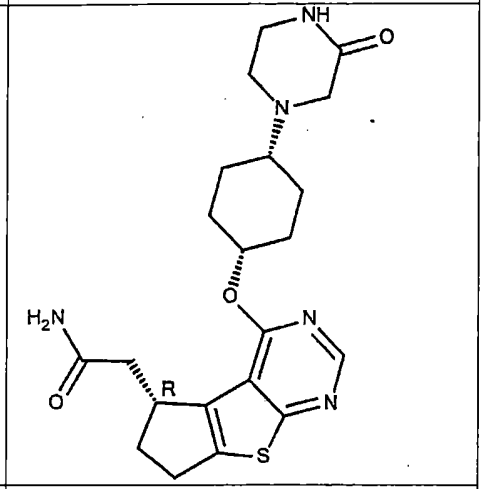
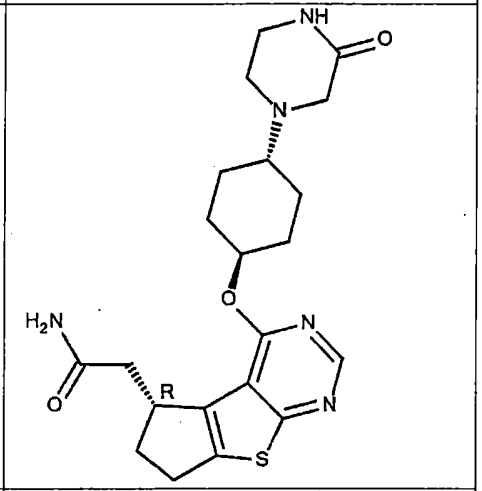
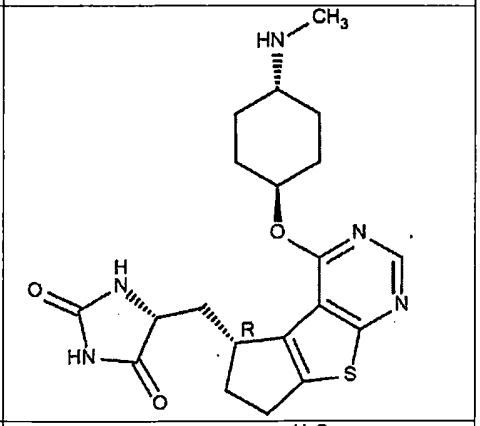
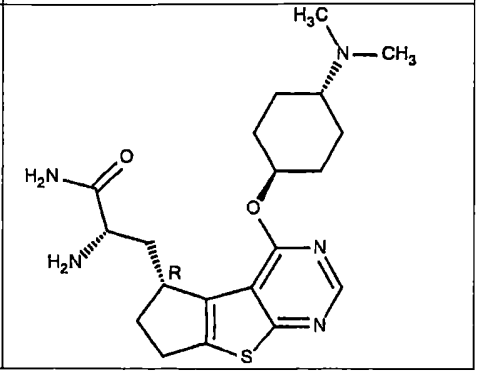
化合物	結構
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	

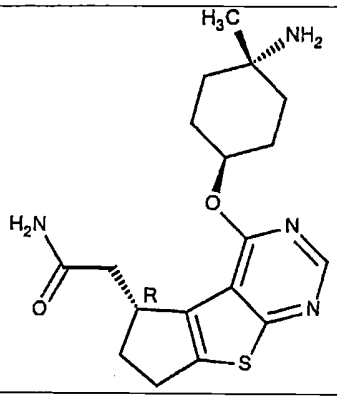
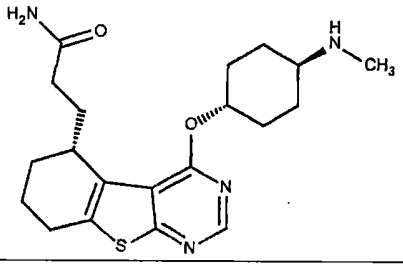
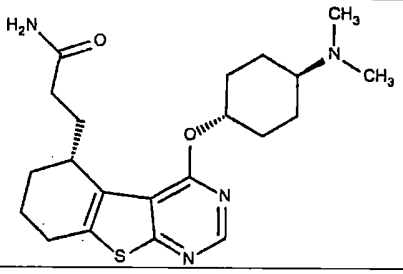
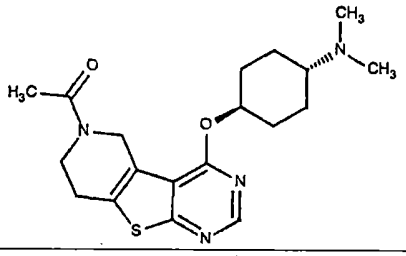
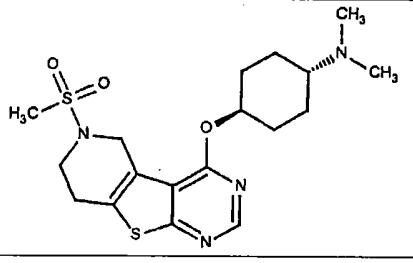
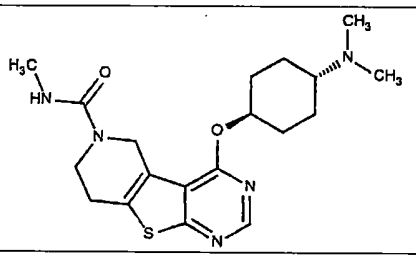
化合物	結構
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

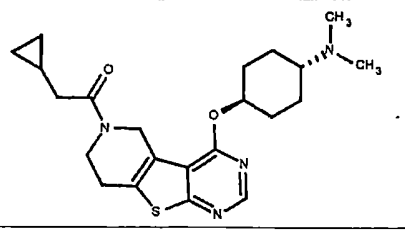
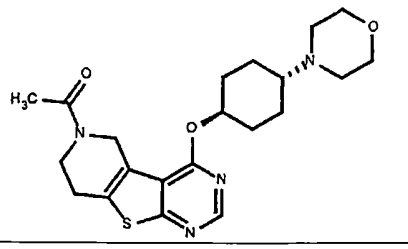
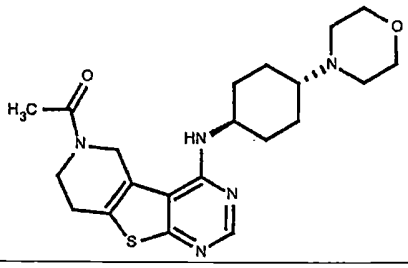
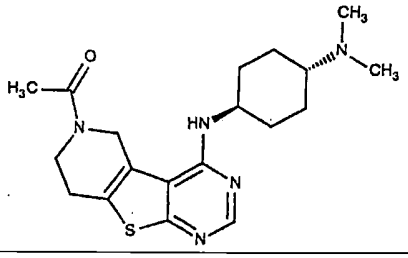
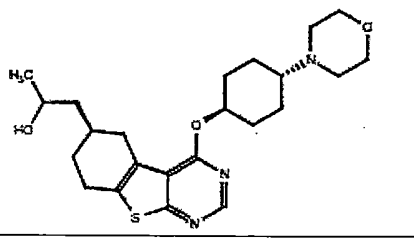
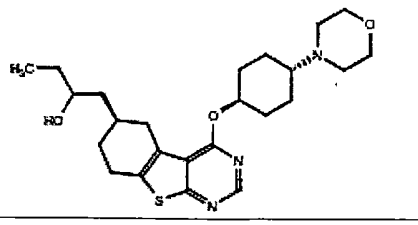
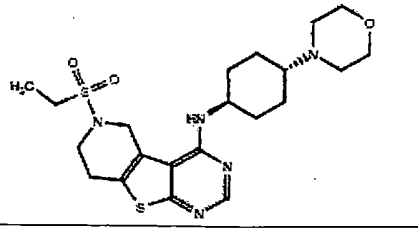
化合物	結構
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

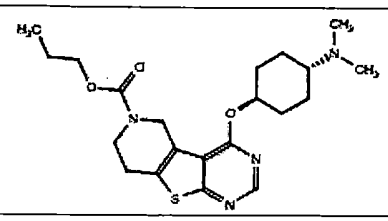
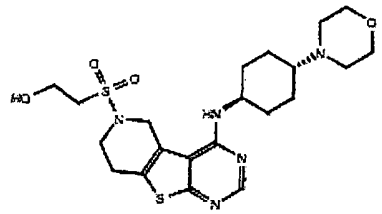
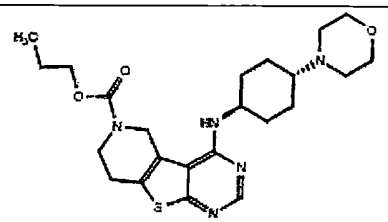
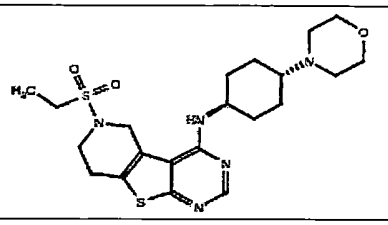
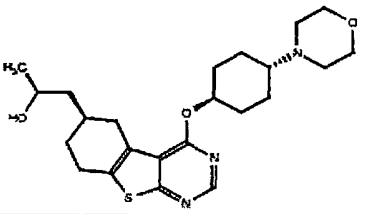
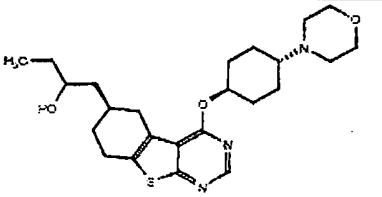
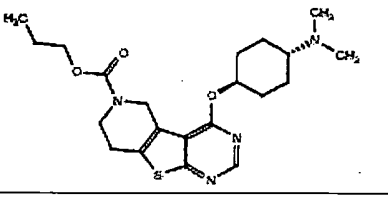
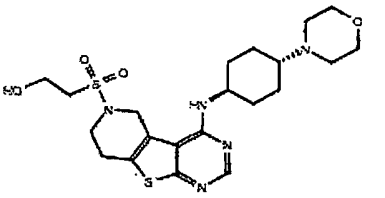
化合物	結構
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

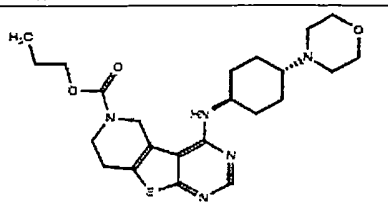
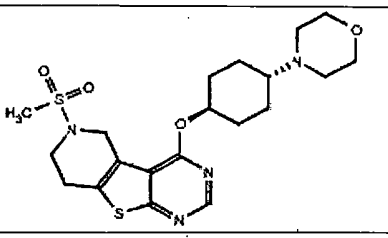
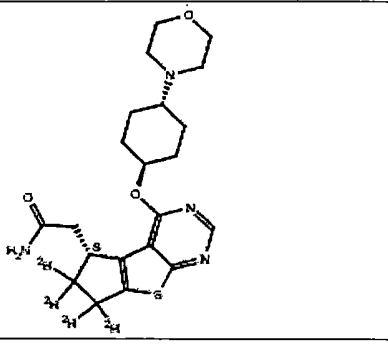
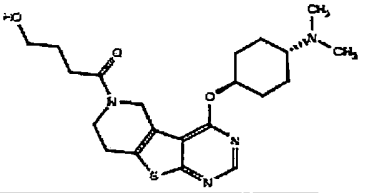
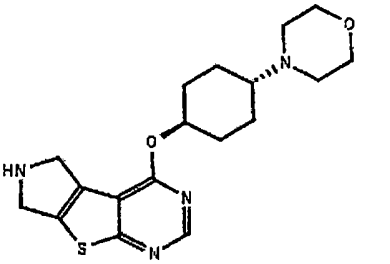
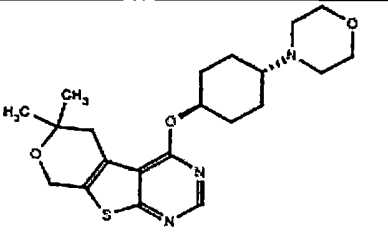
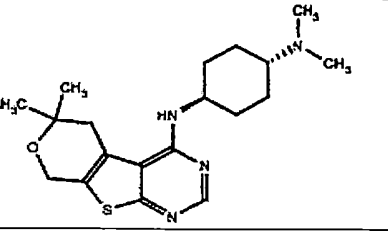
化合物	結構
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

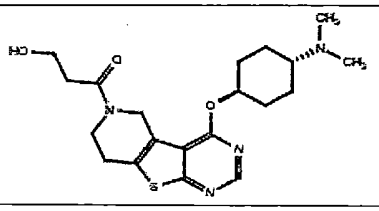
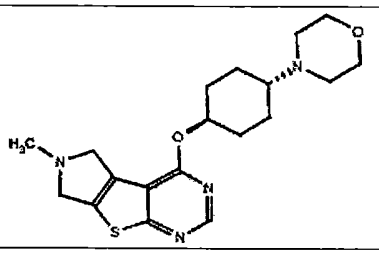
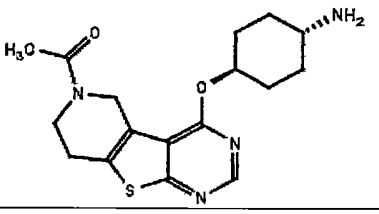
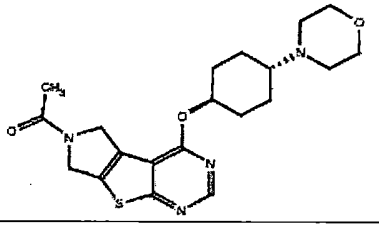
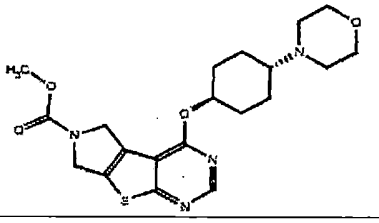
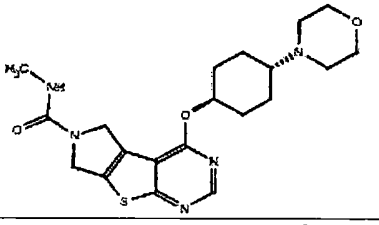
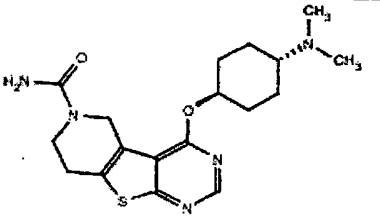
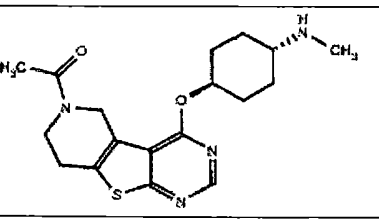
化合物	結構
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	

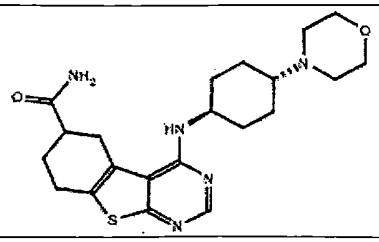
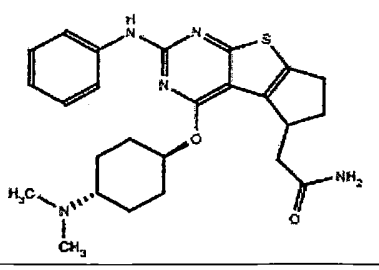
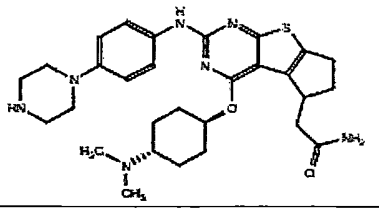
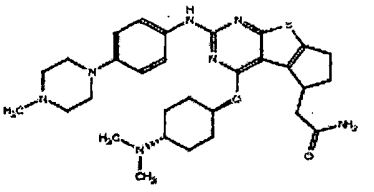
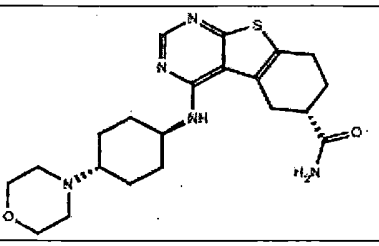
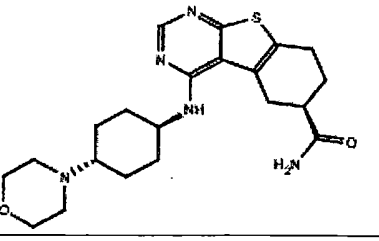
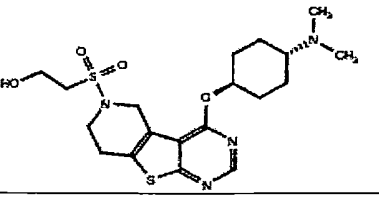
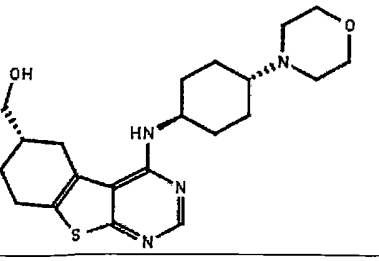
化合物	結構
I-161	
I-162	
I-163	
I-167	
I-168	
I-169	

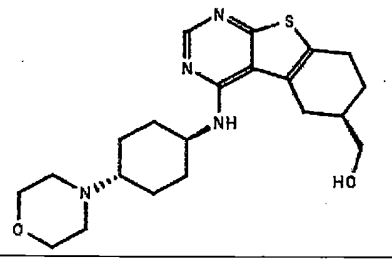
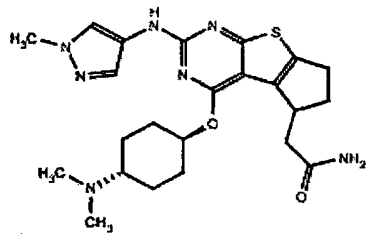
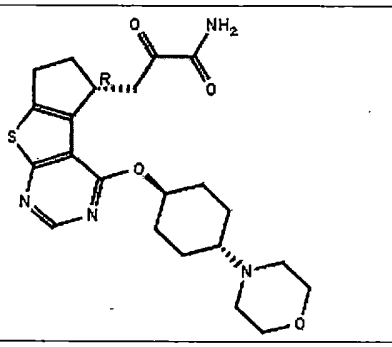
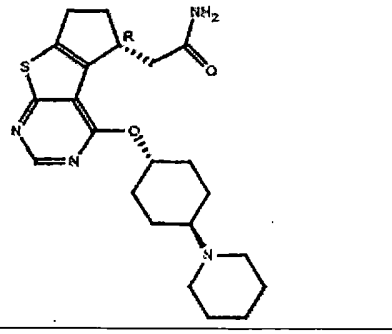
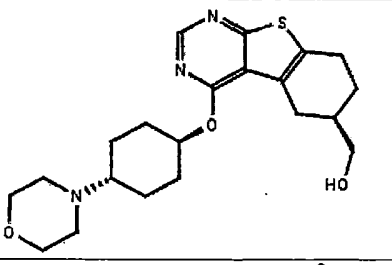
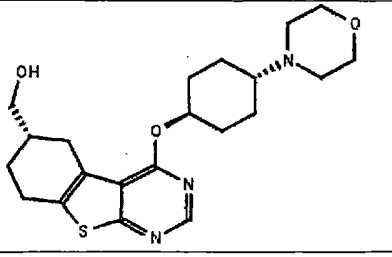
化合物	結構
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

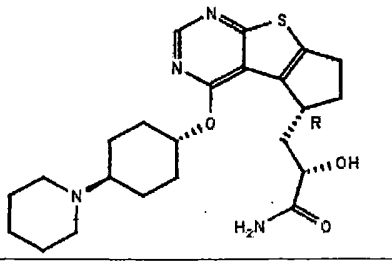
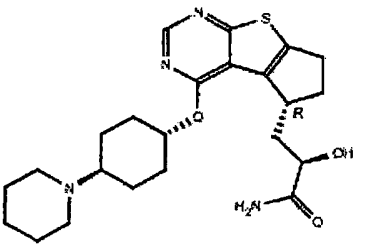
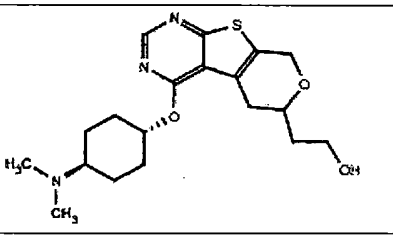
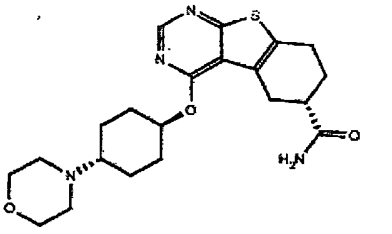
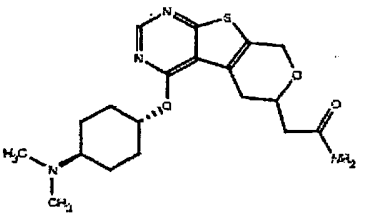
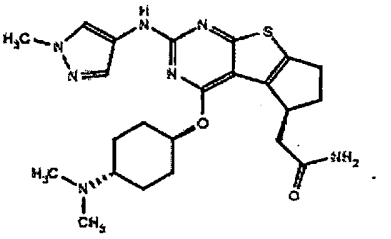
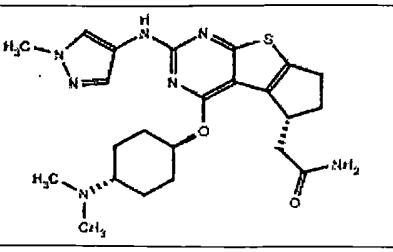
化合物	結構
I-177	
I-178	
I-179	
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	

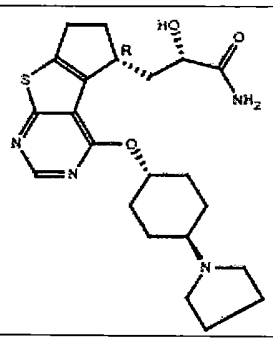
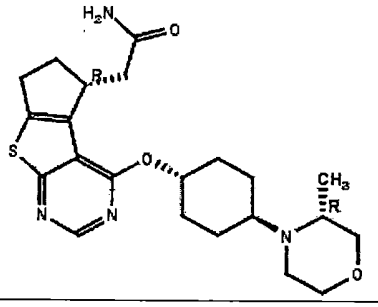
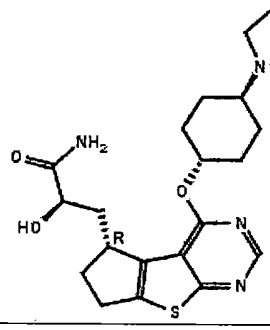
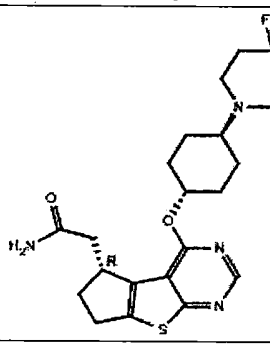
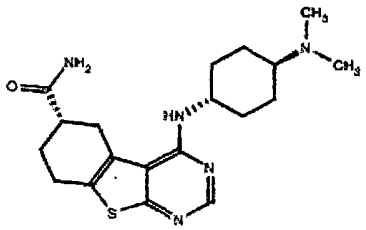
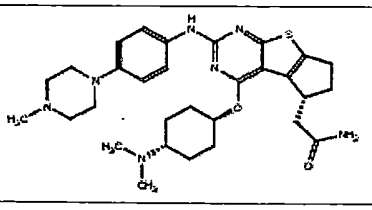
化合物	結構
I-186	
I-187	
I-188	
I-190	
I-192	
I-193	
I-194	

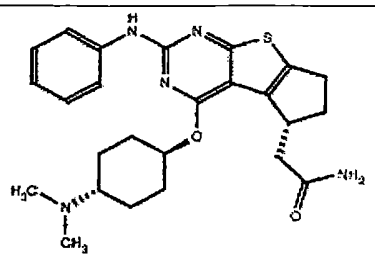
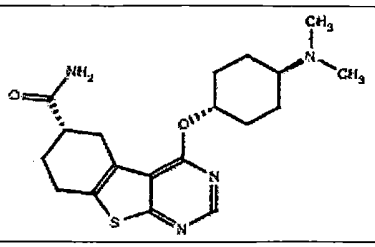
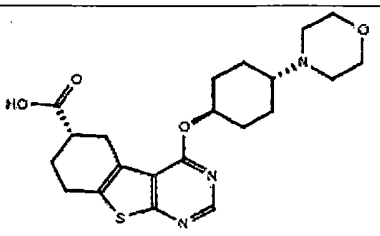
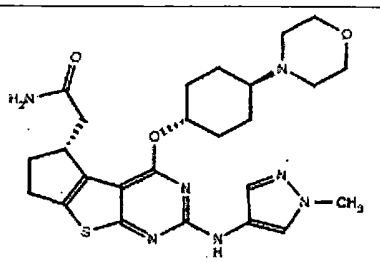
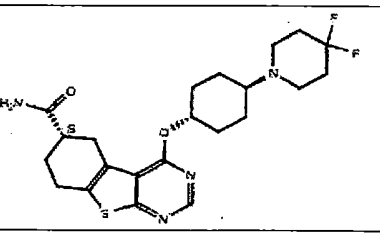
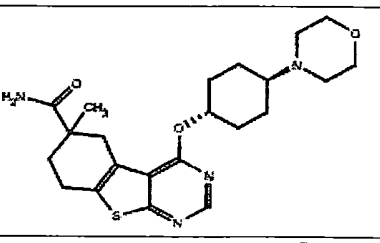
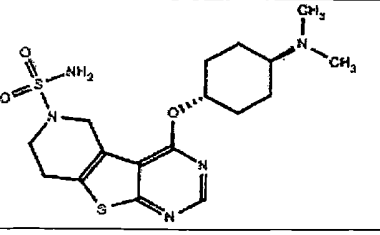
化合物	結構
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	

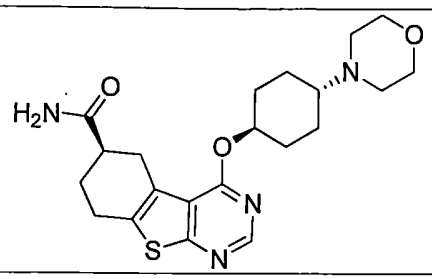
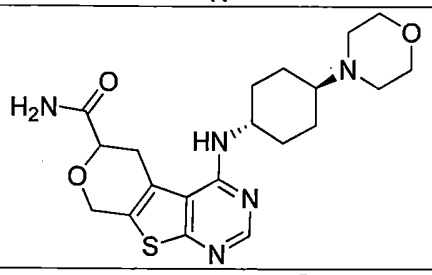
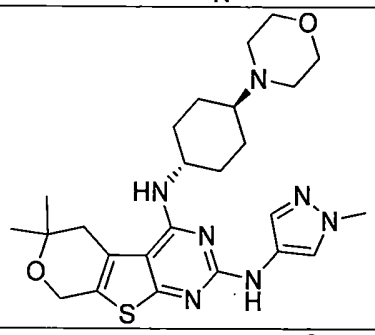
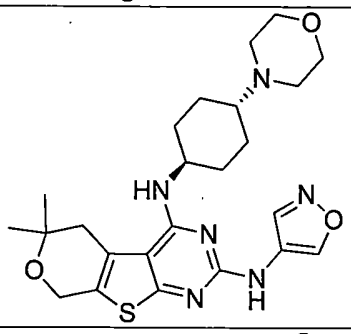
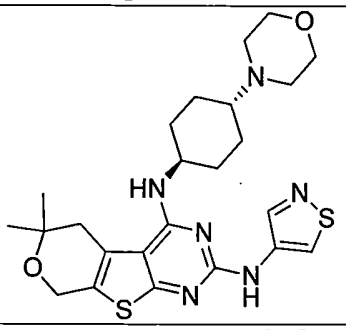
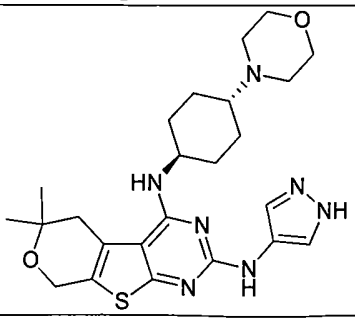
化合物	結構
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

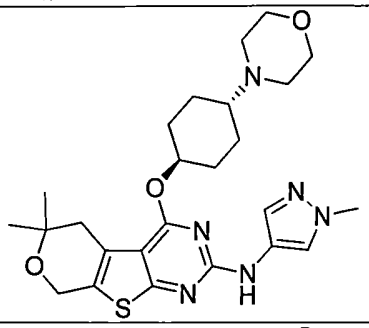
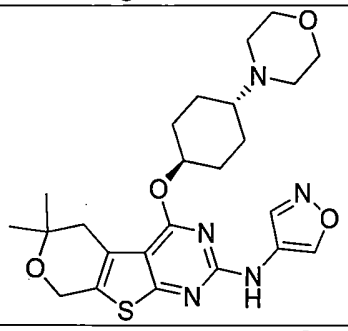
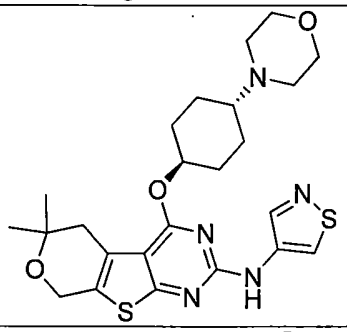
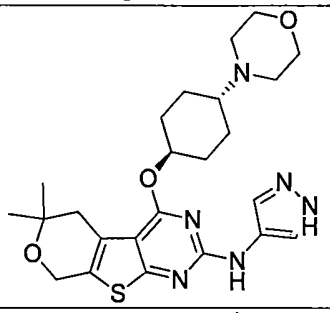
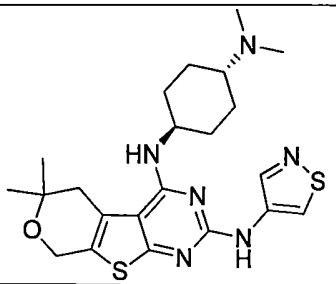
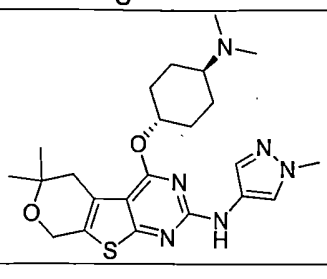
化合物	結構
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	

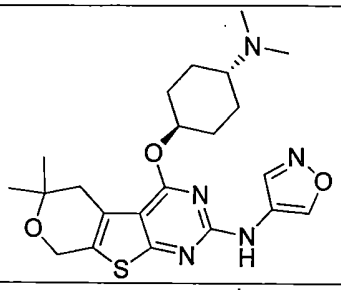
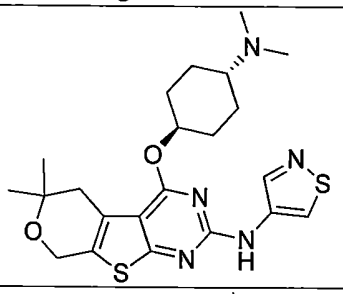
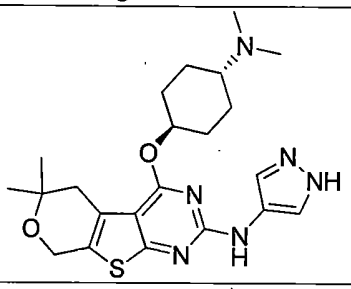
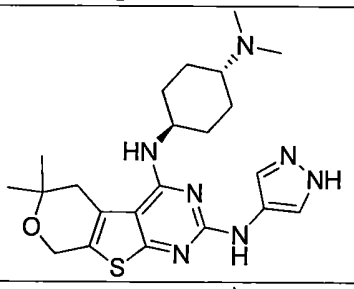
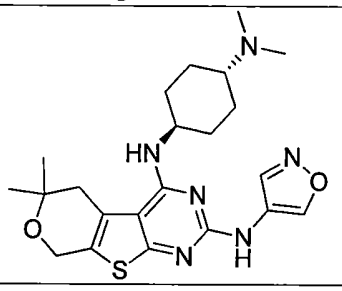
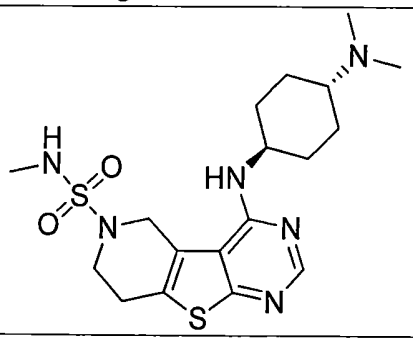
化合物	結構
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-224	

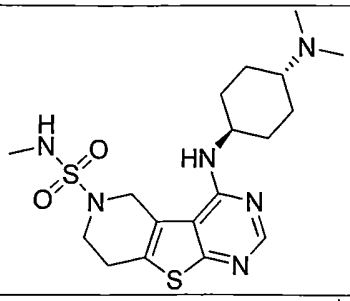
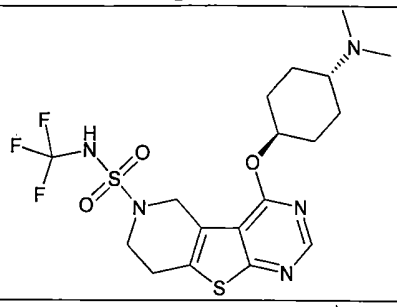
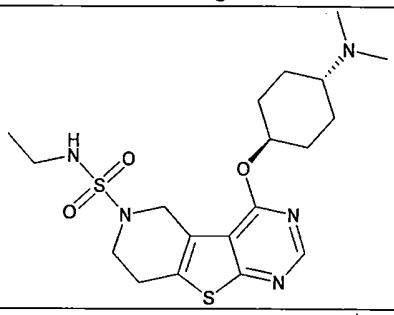
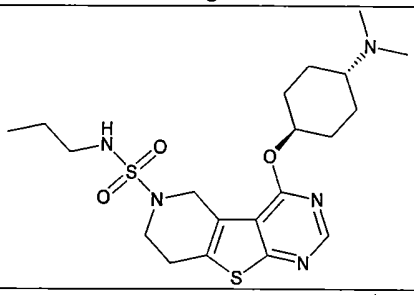
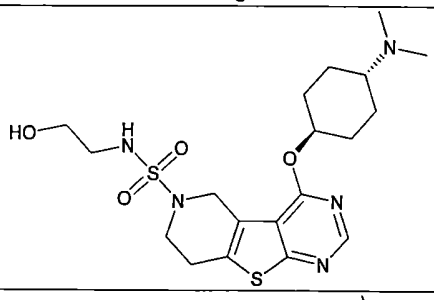
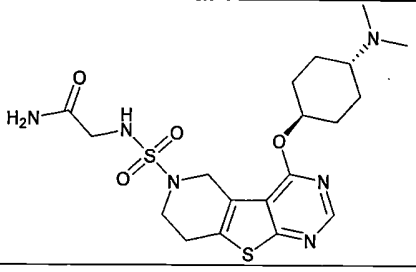
化合物	結構
I-226	
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	
I-231	

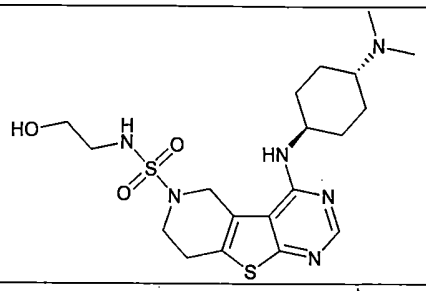
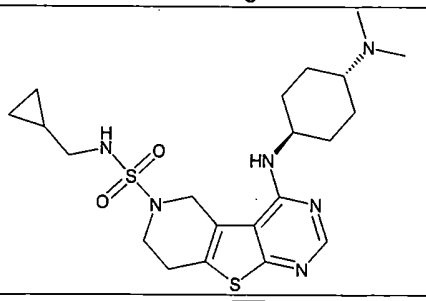
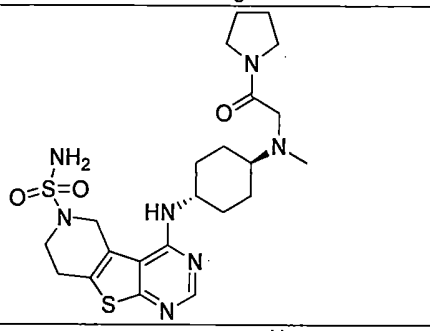
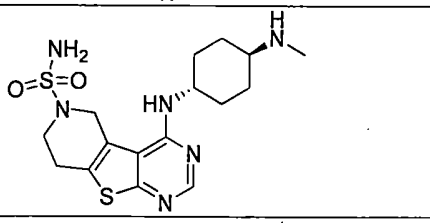
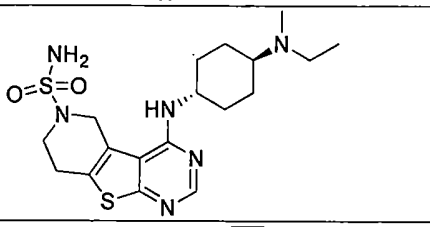
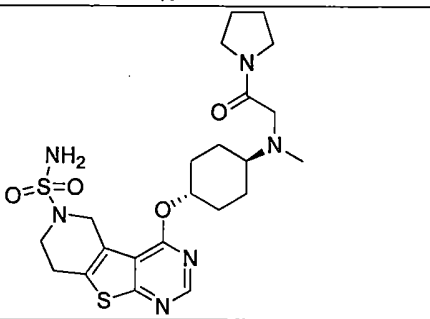
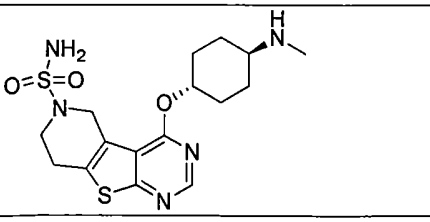
化合物	結構
I-232	
I-233	
I-234	
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	

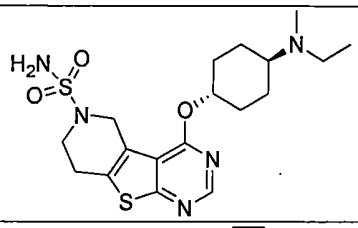
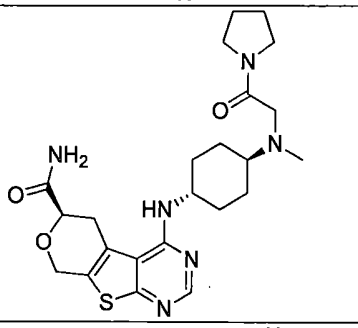
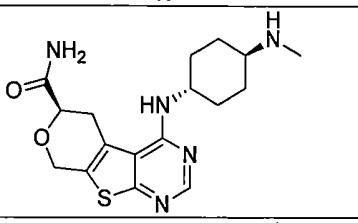
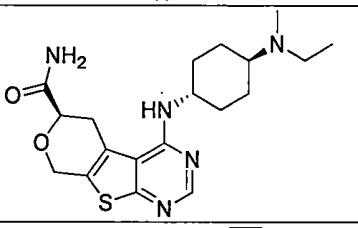
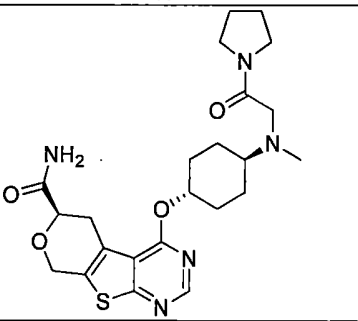
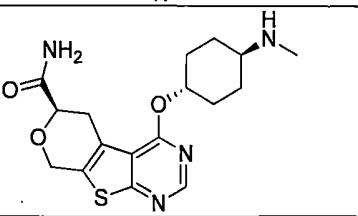
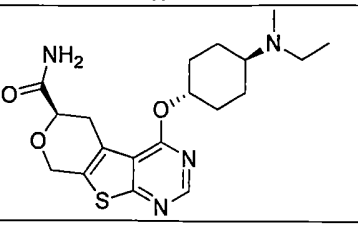
化合物	結構
I-240	
I-241	
I-242	
I-242	
I-243	
I-244	

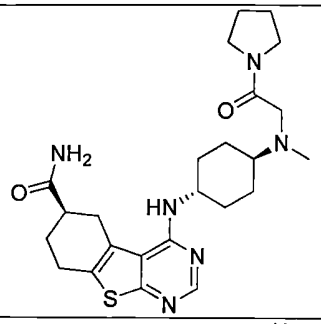
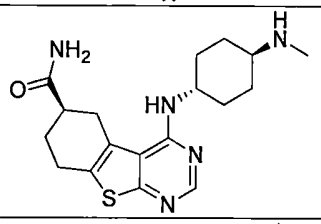
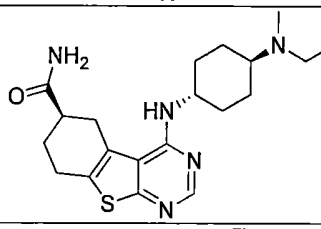
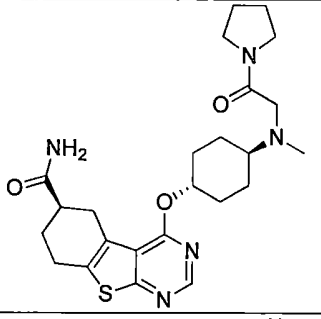
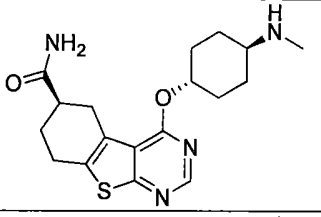
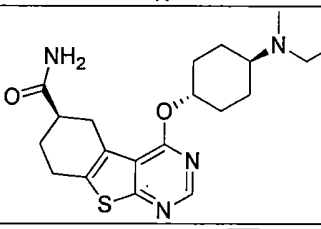
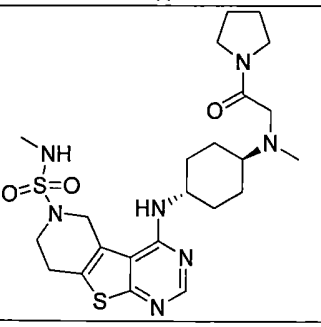
化合物	結構
I-245	
I-246	
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

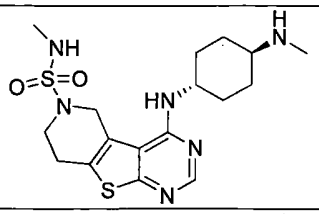
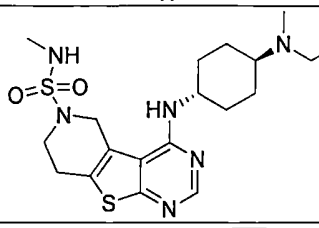
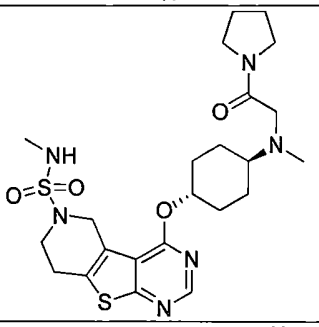
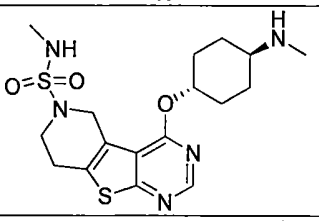
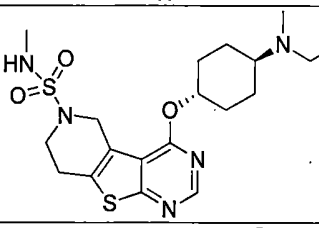
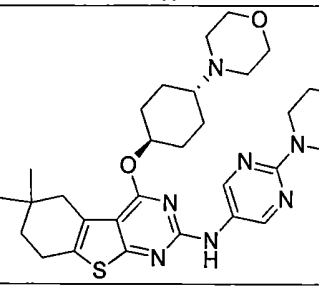
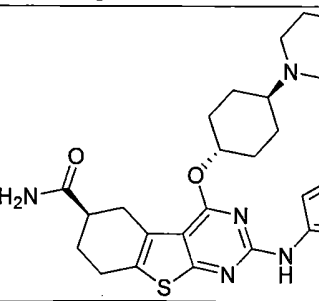
化合物	結構
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	

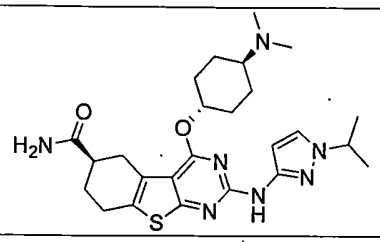
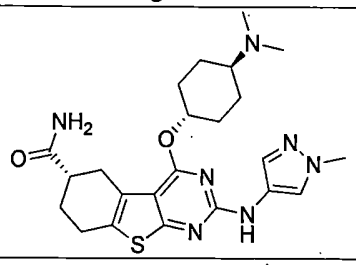
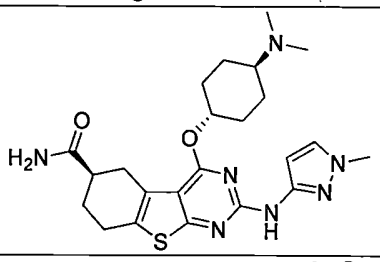
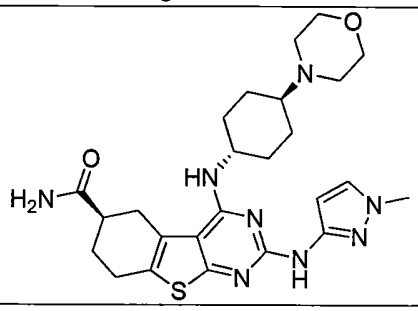
化合物	結構
I-257	
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	

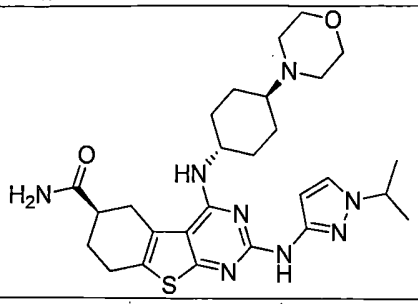
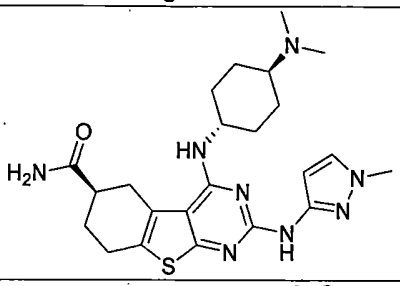
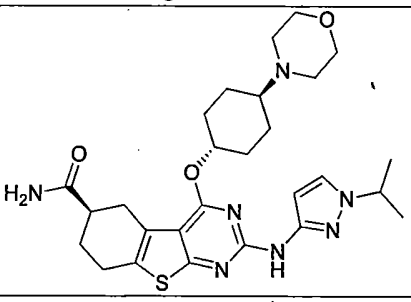
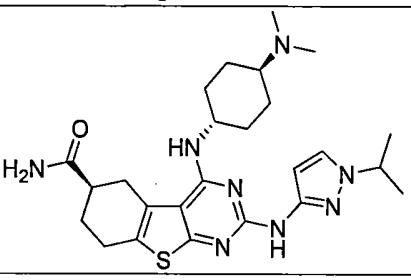
化合物	結構
I-263	
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	
I-268	
I-269	

化合物	結構
I-270	
I-271	
I-272	
I-273	
I-274	
I-275	
I-276	

化合物	結構
I-277	
I-278	
I-279	
I-280	
I-281	
I-282	
I-283	

化合物	結構
I-284	
I-285	
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

化合物	結構
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

化合物	結構
I-295	
I-296	
I-297	
I-298	

在一些實施例中，本發明提供一種上**表1**中所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在不希望受任何特定理論束縛之情況下咸信抑制劑化合物或抑制劑化合物之側位部分接近於所關注之水有助於彼水經該抑制劑化合物或抑制劑化合物之側位部分移置或裂解。在一些實施例中，由抑制劑化合物或抑制劑化合物之側位部分置換或裂解之水分子為不穩定水分子。

在某些實施例中，本發明提供一種包含IRAK-4及抑制劑之複合物，其中IRAK-4之至少一個不穩定水經該抑制劑移置或裂解。在一

些實施例中，所選之至少兩個不穩定水經該抑制劑移置或裂解。

4.提供本發明化合物之通用方法

本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中所詳細描述之方法製備或分離。本發明方法及中間物適用於製備如例如2012年12月6日以Harriman等人之名字申請的美國專利申請案第61/734,133號中所述之化合物，該案以全文引用的方式併入本文中。

在以下流程中，當描述特定保護基、離去基或轉化條件時，一般技術者應瞭解其他保護基、離去基及轉化條件亦適合並涵蓋在內。該等基團及轉化詳細描述於以下文獻中：*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001；*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999；及*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，片語「氧保護基」包括例如羰基保護基、羥基保護基等。羥基保護基為此項技術所熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述者，該文獻以全文引用的方式併入本文中。適合之羥基保護基的實例包括(但不限於)酯、烯丙醚、醚、矽烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚及烷氧基烷基醚。該等酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯及磺酸酯。特定實例包括甲酸酯、甲酸苯甲醯酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯、特戊酸酯(三甲基乙醯基)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆

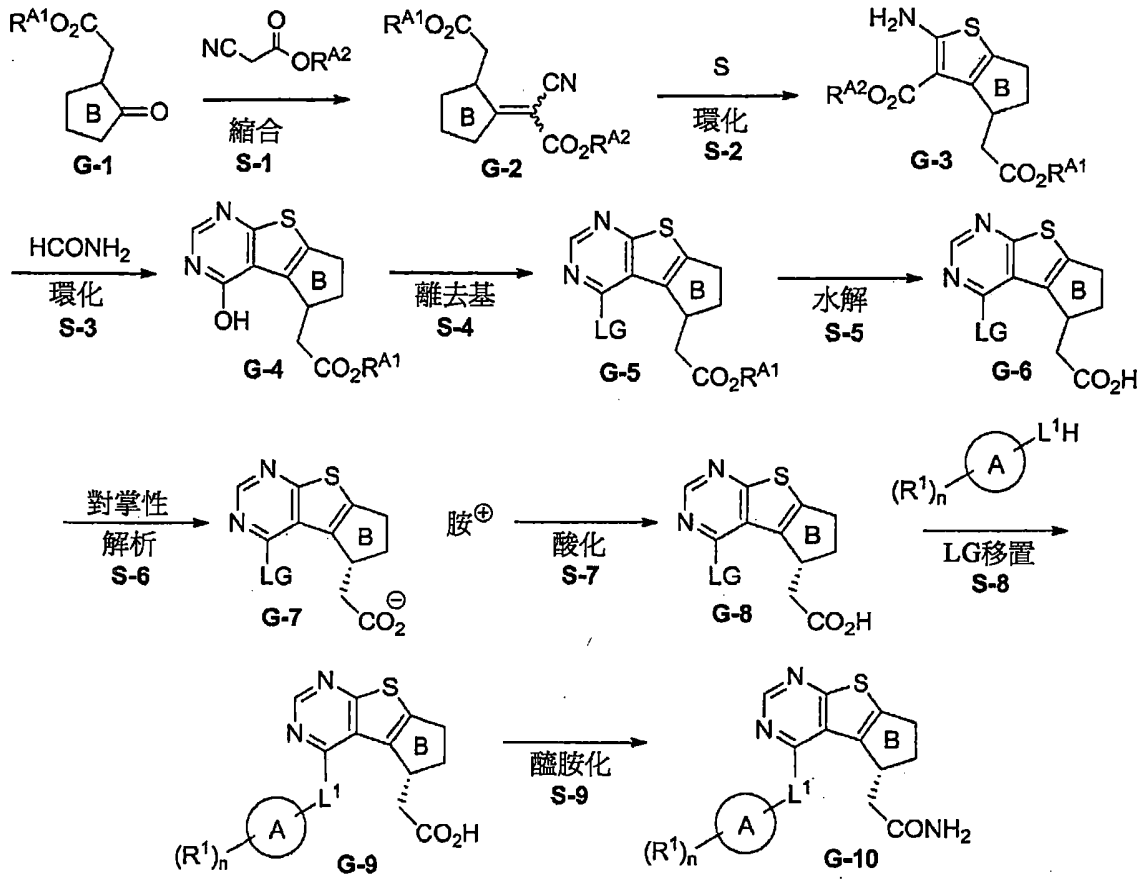
酸酯、苯甲酸酯、對苯甲基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯，諸如碳酸甲酯、碳酸9-芴基甲酯、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯、碳酸2-(苯磺醯基)乙酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯及碳酸對硝基苯甲酯。該等矽烷基醚之實例包括三甲基矽烷基醚、三乙基矽烷基醚、第三丁基二甲基矽烷基醚、第三丁基二苯基矽烷基醚、三異丙基矽烷基醚及其他三烷基矽烷基醚。烷基醚包括甲醚、苯甲醚、對甲氧基苯甲醚、3,4-二甲氧基苯甲醚、三苯甲醚、第三丁醚、烯丙醚及烯丙氧羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括縮醛，諸如甲氧基甲醚、甲硫基甲醚、(2-甲氧基乙氧基)甲醚、苯甲氧基甲醚、β-(三甲基矽烷基)乙氧基甲醚及四氫哌喃基醚。芳基烷基醚之實例包括苯甲醚、對甲氧基苯甲醚(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲醚、鄰硝基苯甲醚、對硝基苯甲醚、對鹵苯甲醚、2,6-二氯苯甲醚、對氰基苯甲醚及2-吡啶甲基醚與4-吡啶甲基醚。

胺基保護基為此項技術所熟知且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述者，該文獻以全文引用的方式併入本文中。適合之胺基保護基包括(但不限於)芳烷基胺、胺基甲酸酯、環醯亞胺、烯丙胺、醯胺及其類似物。該等基團之實例包括第三丁氧羰基(BOC)、乙氧羰基、甲氧羰基、三氯乙氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、苯甲氧羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苯甲基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯基乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基及其類似基團。在某些實施例中，R^{10}部分之胺基保護基為鄰苯二甲醯亞胺基。在其他實施例中，R^{10}部分之胺基保護基為第三丁氧羰基(BOC)。在某些實施例中，胺基保護基為碸(SO_2R)。

在某些實施例中，本發明化合物一般根據以下所示之流程I製

備：

流程I



在以上流程I中，n、LG、R^1、R^{A1}、R^{A2}、L^1、環A及環B中之每一者如上文及下文且以如本文所述之類別及子類所定義。

在一個態樣中，本發明提供根據以上流程1中所述之步驟製備式**G-10**之對掌性化合物之方法。在一些實施例中，在步驟**S-1**，使含有環B之式**G-1**之環酮與氰基乙酸酯或其等效物反應，實現縮合及脫水反應，形成式**G-2**之烯烴。在某些實施例中，該縮合反應在胺及酸存在下進行。在一些實施例中，鹼為HMDS(六甲基二矽氮烷)。在一些實施例中，酸為乙酸。在一些實施例中，該**S-1**反應在無其他溶劑下進行。在一些實施例中，環酮為環戊酮。在一些實施例中，環酮為環己酮。在一些實施例中，環酮為哌喃酮。在一些實施例中，R^{A1}為C_{1-6}

烷基。在一些實施例中，R^{A1}為乙基。在一些實施例中，R^{A2}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{A2}為乙基。

在一些實施例中，步驟**S-2**包含使式**G-2**化合物與元素硫在胺存在下接觸，形成式**G-3**化合物。在一些實施例中，胺為二甲基胺。在一些實施例中，步驟**S-2**使用醇作為溶劑來進行。在一些實施例中，該溶劑為乙醇。在一些實施例中，步驟**S-1**及**S-2**在沒有化合物**G-2**之中間物純化下即可進行。

在一些實施例中，步驟**S-3**包含使式**G-3**之中間物與甲醯胺接觸，形成式**G-4**之噻吩并嘧啶化合物。在一些實施例中，反應進一步包含使反應混合物與乙酸甲脒接觸。

在一些實施例中，步驟**S-4**包含使式**G-4**化合物與試劑接觸，以便將羥基轉化為離去基LG。在一些實施例中，LG為鹵素。在一些實施例中，LG為氯。在一些實施例中，LG為磺酸酯基。在一些實施例中，用於將羥基轉化為LG之試劑為氧氯化磷。在一些實施例中，步驟**S-4**在溶劑中進行。在一些實施例中，該溶劑為乙腈。在一些實施例中，步驟**S-4**在沒有額外溶劑下進行。

在一些實施例中，步驟**S-5**包含使式**G-5**化合物與試劑接觸，以將酯基轉化為羧酸，由此形成式**G-6**化合物。在一些實施例中，脫酯試劑為鹼。在一些實施例中，該鹼為氫氧化鋰。在一些實施例中，試劑為酸。在一些實施例中，反應在水性溶劑中進行。在一些實施例中，使用四氫呋喃作為輔溶劑。在一些實施例中，反應混合物進一步包含TEAC(氯化四乙基銨)作為催化劑。在一些實施例中，TEAC以低於化學計量的量存在。在一些實施例中，步驟**S-5**進一步包含酸化粗反應物，以獲得游離酸。

熟習此項技術者應瞭解式**G-1**、**G-2**、**G-3**、**G-4**、**G-5**及**G-6**之化合物含有立體異構中心，且以外消旋混合物形式存在。熟習此項技術

者亦應瞭解，此項技術中已知有多種方法用於分離對映異構體以獲得彼等化合物之對映異構增濃或對映異構純異構體，包括(但不限於)對掌性HPLC、非對映異構鹽之分步結晶、動力學酶促解析(例如藉由來源於真菌、細菌或動物之脂肪酶或酯酶)，及使用對映異構增濃試劑形成共價非對映異構衍生物。在一些實施例中，式**G-5**化合物之對映異構體係藉由脂肪酶作用而解析。

在一些實施例中，步驟**S-6**包含使式**G-6**之外消旋化合物與對掌性試劑接觸，形成非對映異構鹽之混合物。接著藉由適合之方法分離所得非對映異構混合物，獲得式**G-7**化合物。該等適於分離非對映異構混合物之方法為一般技術者所熟知且包括(但不限於)本文所述之彼等方法。應瞭解，視所用對掌性試劑而定，可能存在一或多個鹼性部分。在某些實施例中，對掌性鹼具有兩個鹼性部分，例如1,2-二苯基乙-1,2-二胺。在一些實施例中，對掌性試劑為對映異構增濃單胺。在一些實施例中，對掌性試劑係選自1-苯乙胺、胺基丁醇、苯基甘胺醇、對甲氧基苯甲基-1-苯乙胺、辛可寧(cinchonine)、對二甲基胺基苯甲基-1-苯乙胺、奎尼定、辛可尼丁(cinchonidine)、奎寧、麻黃素及降麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑係選自辛可甯、辛可尼丁及麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑為辛可寧。在一些實施例中，對掌性試劑為辛可尼丁。在一些實施例中，對掌性試劑為麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑為(-)-麻黃素。

因此，一般技術者應瞭解式**G-6**化合物可與該雙功能性對掌性試劑形成半鹽。如本文中所使用，術語「半鹽」係指每一分子之對掌性酸具有兩分子之式**G-6**化合物之加合物。或者，所得鹽可具有對掌性酸與式**G-6**化合物之一比一混合物。在某些實施例中，本發明提供一種化合物，其包含等莫耳量之對掌性試劑與式**G-6**之酸。此外，熟習此項技術者在解析鹽之非對映異構混合物(例如藉由分步結晶)後，自

結晶部分及自母液均獲得對映異構增濃鹽。因此，在一些實施例中，本發明提供一種式**G-7**化合物，其中該化合物包含一分子呈鹽形式之式**G-8**化合物以及一或多個分子對掌性試劑。在一些實施例中，式**G-7**之鹽化合物包含一分子式**G-8**化合物以及一分子對掌性試劑。在一些實施例中，式**G-7**之鹽化合物為包含兩分子式**G-8**化合物以及一分子二元對掌性試劑之半鹽。在一些實施例中，式**G-7**化合物為辛可甯鹽、辛可尼丁鹽或麻黃素鹽。

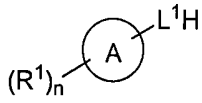
在一些實施例中，對掌性解析步驟**S-6**之方法包含使式**G-6**化合物與對掌性試劑在溶劑中接觸。在一些實施例中，對掌性試劑係選自辛可甯、辛可尼丁及麻黃素。在一些實施例中，該溶劑為醇。在一些實施例中，溶劑為異丙醇。在一些實施例中，加熱混合物。在一些實施例中，溶液為過飽和溶液。在一些實施例中，用晶體對反應物進行種晶。在一些實施例中，使所得晶體塊自異丙醇中再結晶。

當對掌性試劑為對掌性胺時，在步驟**S-7**中，用適合之酸處理式**G-7**化合物，形成對映異構增濃游離酸化合物**G-8**。亦例如藉由使式**G-7**化合物與適合之酸在適於形成游離酸之溶劑存在下接觸來製備本發明之游離酸。該等適合之酸包括強無機酸，亦即於水中完全解離之酸。在某些實施例中，相對於式**G-7**化合物，酸之添加量為至少約1 mol.當量且在其他實施例中添加量為至少約1 mol.當量至約2 mol.當量。該等酸之實例包括無機酸、磺酸及其組合。在一些實施例中，適合之酸為鹽酸。在一些實施例中，用於萃取所形成之游離酸的溶劑為有機溶劑。

適於在步驟**S-7**之游離鹼形成期間使用之溶劑的實例包括極性溶劑，諸如烷基醇，諸如C_1至C_4醇(例如乙醇、甲醇、2-丙醇)、水、二噁烷或THF(四氫呋喃)或其組合。在某些實施例中，適合之溶劑為C_1至C_4醇，諸如甲醇、乙醇、2-丙醇、水或其組合。根據本發明之一個

態樣，在步驟**S-7**使用鹽酸水溶液。根據本發明之另一態樣，步驟**S-7**之游離鹼形成在兩相溶劑混合物中進行，藉此將式**G-8**化合物在其形成時萃取於有機層中。因此，適合之兩相溶劑混合物包括水性溶劑及不混溶性有機溶劑。該等不混溶性有機溶劑為一般技術者所熟知且包括鹵化烴溶劑(例如二氯甲烷及氯仿)、苯及其衍生物(例如甲苯)、酯(例如乙酸乙酯及乙酸異丙酯)及醚(例如MTBE、THF及其衍生物、乙二醇二甲醚及二乙二醇二甲醚)及其類似物。在某些實施例中，步驟**S-7**之游離酸形成在包含鹽酸水溶液及二氯甲烷之兩相混合物中進行。在一些實施例中，適合之酸為水溶性酸以使得反應在二氯甲烷與適合之酸水溶液(諸如鹽酸水溶液)之混合物中進行。

在步驟**S-8**，移置對掌性化合物**G-8**之LG，得到式**G-9**化合物。在某些實施例中，步驟**S-8**包含使式**G-8**化合物與下式化合物接觸：



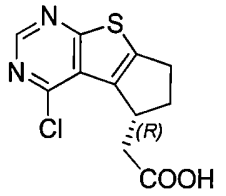
；其中

L^1、R^1、環A及n如上文及下文且以如本文所述之類別及子類所定義。

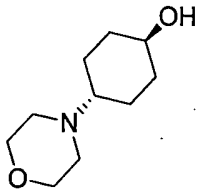
在一些實施例中，L^1係選自-O-及-NH-，以使得連同填充開放價之氫一起，L^1H表示-OH或-NH_2基團。在一些實施例中，L^1H為-OH。在一些實施例中，L^1H為-NH_2。

在一些實施例中，n為0-4。在一些實施例中，n為1-4。在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，R^1為-NR_2。在一些實施例中，R^1為二甲基胺基。在一些實施例中，R^1為嗎啉基。在一些實施例中，環A為哌啶。在一些實施例中，環A為環己基。在一些實施例中，步驟**S-8**包含使具有以下結構之式**G-8**化合物：

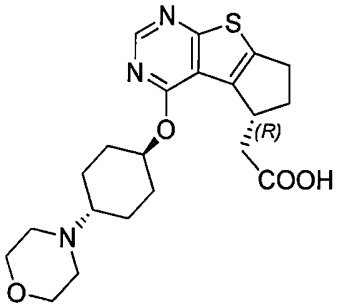


與下式化合物接觸：



，

由此形成具有以下結構之式**G-9**化合物：



。

在一些實施例中，步驟**S-8**進一步包含使反應混合物與鹼接觸。在一些實施例中，該鹼為雙(三甲基矽烷基)胺基鈉。在一些實施例中，反應進一步包含溶劑。在一些實施例中，該溶劑為THF。

在一些實施例中，步驟**S-9**包含使式**G-9**化合物與醯胺化試劑系統接觸，由此形成式**G-10**化合物。在一些實施例中，醯胺化試劑系統包含亞硫醯氯及氨。在一些實施例中，步驟**S-9**進一步包含使用溶劑。在一些實施例中，該溶劑為甲醇。在一些實施例中，步驟**S-9**包含使式**G-9**化合物首先與活化試劑接觸，其次與氨接觸。在一些實施例中，該活化試劑為亞硫醯氯。

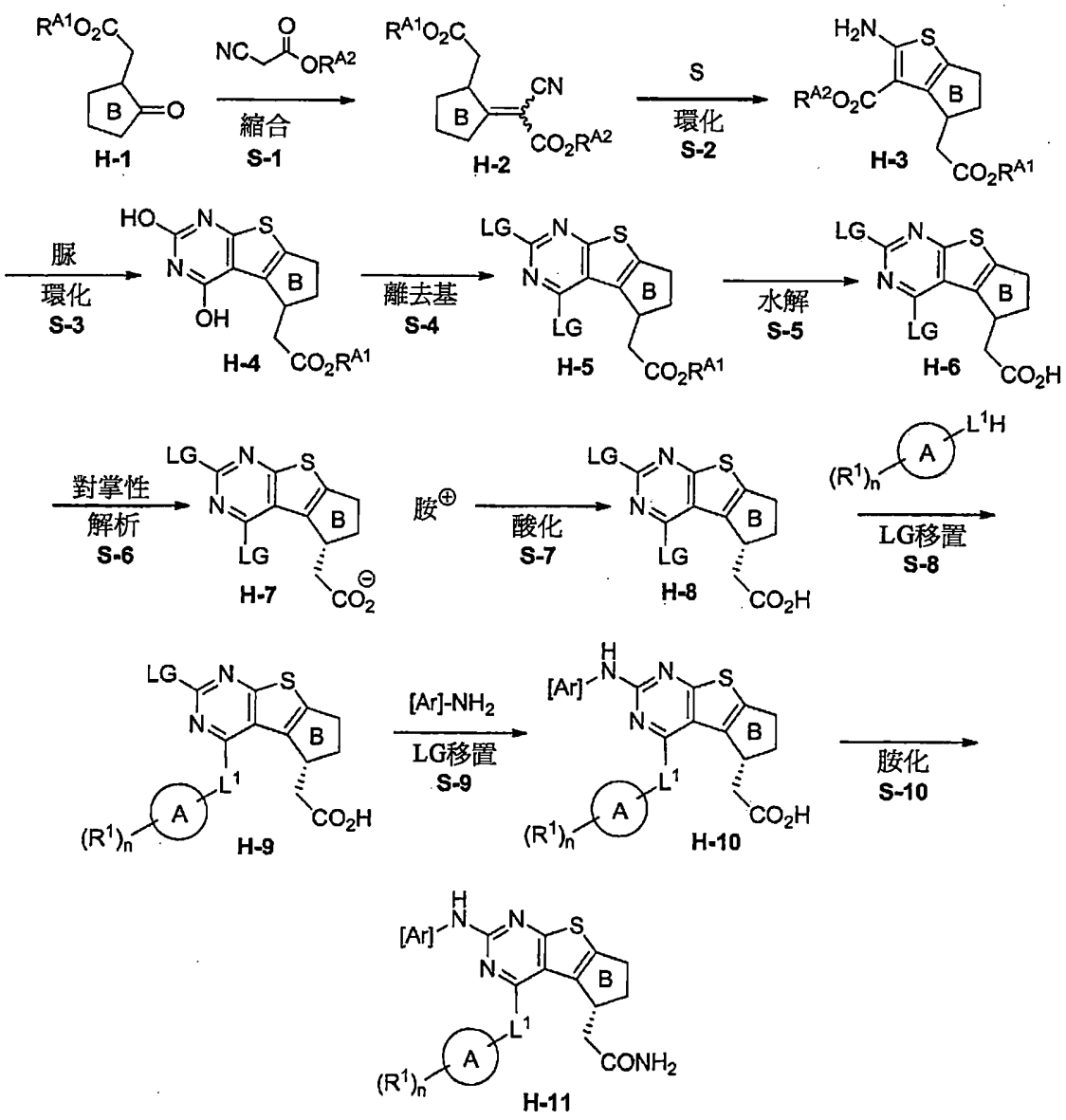
如本文中所使用，術語「非對映異構鹽」係指式**G-6**之對掌性化合物與對掌性鹼之加合物。

如本文中所使用，術語「對映異構鹽」係指經解析之式**G-8**之對掌性化合物的鹽，其中該式**G-8**化合物以一種對映異構體增濃。如本

文中所使用，術語「對映異構性增濃」表示一種對映異構體佔製劑之至少80%或85%。在某些實施例中，術語對映異構性增濃表示製劑之至少90%為對映異構體之一。在其他實施例中，該術語表示製劑之至少95%為對映異構體之一。在其他實施例中，該術語表示製劑之至少98%為對映異構體之一。

在某些實施例中，其中R^z為[Ar]-NH-之本發明化合物一般根據以下所述之流程II製備：

流程II



在以上流程I中，n、[Ar]、LG、R^1、R^{A1}、R^{A2}、L^1、環A及環B中之每一者如上文及下文且以如本文所述之類別及子類所定義。

在一個態樣中，本發明提供根據以上流程1中所述之步驟製備式**H-10**之對掌性化合物之方法。在一些實施例中，在步驟**S-1**，使含有環B之式**H-1**之環酮與氰基乙酸酯或其等效物反應，實現縮合及脫水反應，形成式**H-2**之烯烴。在某些實施例中，該縮合反應在胺及酸存在下進行。在一些實施例中，鹼為HMDS(六甲基二矽氮烷)。在一些實施例中，酸為乙酸。在一些實施例中，該**S-1**反應在無其他溶劑下進行。在一些實施例中，環酮為環戊酮。在一些實施例中，環酮為環己酮。在一些實施例中，環酮為哌喃酮。在一些實施例中，R^{A1}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{A1}為乙基。在一些實施例中，R^{A2}為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，R^{A2}為乙基。

在一些實施例中，步驟**S-2**包含使式**H-2**化合物與元素硫在胺存在下接觸，形成式**H-3**化合物。在一些實施例中，胺為二甲基胺。在一些實施例中，步驟**S-2**使用醇作為溶劑來進行。在一些實施例中，該溶劑為乙醇。在一些實施例中，步驟**S-1**及**S-2**在不進行化合物**H-2**之中間物純化下進行。

在一些實施例中，步驟**S-3**包含使式**H-3**之中間物與甲醯胺接觸，形成式**H-4**之噻吩并嘧啶化合物。在一些實施例中，反應進一步包含使反應混合物與乙酸甲脒接觸。

在一些實施例中，步驟**S-4**包含使式**H-4**化合物與試劑接觸，將羥基轉化為離去基LG，由此形成式**H-5**化合物。在一些實施例中，LG為鹵素。在一些實施例中，LG為氯。在一些實施例中，LG為磺酸酯基。在一些實施例中，用於將羥基轉化為LG之試劑為氧氯化磷。在一些實施例中，步驟**S-4**在溶劑中進行。在一些實施例中，該溶劑

為乙腈。在一些實施例中，步驟**S-4**在無其他溶劑下進行。

在一些實施例中，步驟**S-5**包含使式**H-5**化合物與試劑接觸，將酯基轉化為羧酸，由此形成式**H-6**化合物。在一些實施例中，脫酯試劑為鹼。在一些實施例中，該鹼為氫氧化鋰。在一些實施例中，該試劑為酸。在一些實施例中，反應在水性溶劑中進行。在一些實施例中，使用四氫呋喃作為輔溶劑。在一些實施例中，反應混合物進一步包含TEAC(氯化四乙基銨)作為催化劑。在一些實施例中，TEAC以低於化學計量的量存在。在一些實施例中，步驟**S-5**進一步包含酸化粗反應物，獲得游離酸。

熟習此項技術者應瞭解，式**H-1**、**H-2**、**H-3**、**H-4**、**H-5**及**H-6**之化合物含有立體異構中心，且以外消旋混合物形式存在。熟習此項技術者亦應瞭解，此項技術中已知有多種方法用於分離對映異構體以獲得彼等化合物之對映異構增濃或對映異構純異構體，包括(但不限於)對掌性HPLC、非對映異構鹽之分步結晶、動力學酶促解析(例如藉由來源於真菌、細菌或動物之脂肪酶或酯酶)，及使用對映異構增濃試劑形成共價非對映異構衍生物。在一些實施例中，式**H-5**化合物之對映異構體藉由脂肪酶作用而解析。

在一些實施例中，步驟**S-6**包含使式**H-6**之外消旋化合物與對掌性試劑接觸，形成非對映異構鹽之混合物。接著藉由適合之方法分離所得非對映異構混合物，獲得式**H-7**化合物。該等適於分離非對映異構混合物之方法為一般技術者所熟知且包括(但不限於)本文所述之彼等方法。應瞭解，視所用對掌性試劑而定，可能存在一或多個鹼性部分。在某些實施例中，對掌性鹼具有兩個鹼性部分，例如1,2-二苯基乙-1,2-二胺。在一些實施例中，對掌性試劑為對映異構增濃單胺。在一些實施例中，對掌性試劑係選自1-苯乙胺、胺基丁醇、苯基甘胺醇、對甲氧基苯甲基-1-苯乙胺、辛可寧、對二甲基胺基苯甲基-1-苯

乙胺、奎尼定、辛可尼丁、奎寧、麻黃素及降麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑係選自辛可甯、辛可尼丁及麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑為辛可寧。在一些實施例中，對掌性試劑為辛可尼丁。在一些實施例中，對掌性試劑為麻黃素。在一些實施例中，對掌性試劑為(-)-麻黃素。

因此，一般技術者應瞭解式**H-6**化合物可與該雙功能性對掌性試劑形成半鹽。如本文中所使用，術語「半鹽」係指每一分子對掌性酸具有兩分子式**H-6**化合物之加合物。或者，所得鹽可具有對掌性酸與式**H-6**化合物之一比一混合物。在某些實施例中，本發明提供一種化合物，其包含等莫耳量之對掌性試劑與式**H-6**之酸。此外，熟習此項技術者在解析鹽之非對映異構混合物(例如藉由分步結晶)後，自結晶部分及自母液均獲得對映異構增濃鹽。因此，在一些實施例中，本發明提供一種式**H-7**化合物，其中該化合物包含一分子呈鹽形式之式**H-8**化合物以及一或多個分子對掌性試劑。在一些實施例中，式**H-7**之鹽化合物包含一分子式**H-8**化合物以及一分子對掌性試劑。在一些實施例中，式**H-7**之鹽化合物為包含兩分子式**H-8**化合物以及一分子二元對掌性試劑之半鹽。在一些實施例中，式**H-7**化合物為辛可甯鹽、辛可尼丁鹽或麻黃素鹽。

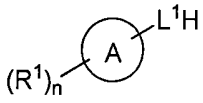
在一些實施例中，對掌性解析步驟**S-6**之方法包含使式**H-6**化合物與對掌性試劑在溶劑中接觸。在一些實施例中，對掌性試劑係選自辛可甯、辛可尼丁及麻黃素。在一些實施例中，該溶劑為醇。在一些實施例中，溶劑為異丙醇。在一些實施例中，加熱混合物。在一些實施例中，溶液為過飽和溶液。在一些實施例中，用晶體對反應物進行種晶。在一些實施例中，使所得晶體塊自異丙醇中再結晶。

當對掌性試劑為對掌性胺時，在步驟**S-7**中，用適合之酸處理式**H-7**化合物，形成對映異構增濃游離酸化合物**H-8**。亦例如藉由使式

H-7化合物與適合之酸在適於形成游離酸之溶劑存在下接觸來製備本發明之游離酸。該等適合之酸包括強無機酸，亦即於水中完全解離之酸。在某些實施例中，相對於式**H-7**化合物，酸之添加量為至少約1 mol.當量且在其他實施例中添加量為至少約1 mol當量至約2 mol.當量。該等酸之實例包括無機酸、磺酸及其組合。在一些實施例中，適合之酸為鹽酸。在一些實施例中，用於萃取所形成之游離酸的溶劑為有機溶劑。

適於在步驟**S-7**之游離鹼形成期間使用之溶劑的實例包括極性溶劑，諸如烷基醇，諸如C_1至C_4醇(例如乙醇、甲醇、2-丙醇)、水、二噁烷或THF(四氫呋喃)或其組合。在某些實施例中，適合之溶劑為C_1至C_4醇，諸如甲醇、乙醇、2-丙醇、水或其組合。根據本發明之一個態樣，在步驟**S-7**使用鹽酸水溶液。根據本發明之另一態樣，步驟**S-7**之游離鹼形成在兩相溶劑混合物中進行，藉此將式**H-8**化合物在其形成時萃取於有機層中。因此，適合之兩相溶劑混合物包括水性溶劑及不混溶性有機溶劑。該等不混溶性有機溶劑為一般技術者所熟知且包括鹵化烴溶劑(例如二氯甲烷及氯仿)、苯及其衍生物(例如甲苯)、酯(例如乙酸乙酯及乙酸異丙酯)及醚(例如MTBE、THF及其衍生物、乙二醇二甲醚及二乙二醇二甲醚)及其類似物。在某些實施例中，步驟**S-7**之游離酸形成在包含鹽酸水溶液及二氯甲烷之兩相混合物中進行。在一些實施例中，適合之酸為水溶性酸以使得反應在二氯甲烷與適合之酸水溶液(諸如鹽酸水溶液)之混合物中進行。

在步驟**S-8**，移置對掌性化合物**H-8**之LG，得到式**H-9**化合物。在某些實施例中，步驟**S-8**包含使式**H-8**化合物與下式化合物接觸：



；其中

L^1、R^1、環A及n如上文及下文且以如本文所述之類別及子類所

定義。

在一些實施例中，L^1係選自-O-及-NH-，以使得連同填充開放價之氫一起，L^1H表示-OH或-NH_2基團。在一些實施例中，L^1H為-OH。在一些實施例中，L^1H為-NH_2。

在一些實施例中，n為0-4。在一些實施例中，n為1-4。在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，R^1為-NR_2。在一些實施例中，R^1為二甲基胺基。在一些實施例中，R^1為嗎啉基。在一些實施例中，環A為哌啶。在一些實施例中，環A為環己基。

在一些實施例中，步驟**S-8**進一步包含使反應混合物與鹼接觸。在一些實施例中，該鹼為雙(三甲基矽烷基)胺基鈉。在一些實施例中，反應進一步包含溶劑。在一些實施例中，該溶劑為THF。

在一些實施例中，步驟**S-9**包含使式**H-9**化合物與式[Ar]-NH_2之化合物接觸，由此形成式**H-10**化合物。在一些實施例中，步驟**S-9**進一步包含使反應混合物與鹼接觸。在一些實施例中，步驟**S-9**進一步包含使反應混合物與鈀催化劑接觸。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之苯環。在一些實施例中，[Ar]為視情況經取代之雜芳環。在一些實施例中，[Ar]為含有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。

在一些實施例中，步驟**S-10**包含使式**H-10**化合物與醯胺化試劑系統接觸，由此形成式**H-11**化合物。在一些實施例中，醯胺化試劑系統包含亞硫醯氯及氨。在一些實施例中，步驟**S-10**進一步包含使用溶劑。在一些實施例中，該溶劑為甲醇。在一些實施例中，步驟**S-10**包含使式**H-10**化合物首先與活化劑接觸，其次與氨接觸。在一些實施例中，該活化劑為亞硫醯氯。

如本文中所使用，術語「非對映異構鹽」係指式**H-6**之對掌性化合物與對掌性鹼之加合物。

如本文中所使用，術語「對映異構鹽」係指經解析之式**H-8**之對掌性化合物的鹽，其中該式**H-8**化合物以一種對映異構體增濃。如本文中所使用，術語「對映異構性增濃」表示一種對映異構體佔製劑之至少80%或85%。在某些實施例中，術語對映異構性增濃表示製劑之至少90%為對映異構體之一。在其他實施例中，該術語表示製劑之至少95%為對映異構體之一。在其他實施例中，該術語表示製劑之至少98%為對映異構體之一。

熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物中存在之多種官能基(諸如脂族基、醇、羧酸、酯、醯胺、醛、鹵素及腈)可藉由此項技術中熟知之技術相互轉化，包括(但不限於)還原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分還原、鹵化、脫水、部分水合及水合。「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編者: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其以全文引用的方式併入本文中。該等相互轉化可能需要一或多種上述技術，且下文在範例中描述用於合成本發明化合物的某些方法。

5. 用途、調配及投藥

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中化合物之量使得可有效地可量測地抑制生物樣品或患者中之IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量使得可有效地可量測地抑制生物樣品或患者中之IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物經調配用於投與需要該組合物之患者。在一些實施例中，本發明組合物經調

配用於經口投與患者。

如本文中所使用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞用其調配之化合物的藥理學活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠狀二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素基物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。

「醫藥學上可接受之衍生物」意謂在投與接受者後能夠直接或間接地提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物的本發明化合物的任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

如本文中所使用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為IRAK蛋白激酶或其突變體之抑制劑。

本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式儲集器投與。如本文中所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。該等組合物較佳經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油質懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑有水、林格氏

溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射劑，如尤其呈聚氧乙基化形式之天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油)一般。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或類似分散劑，其通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，包括乳液及懸浮液。其他常用界面活性劑(諸如吐溫(Tweens)、司盤(Spans))及其他常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

本發明醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在供經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式經口投藥，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。需要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投藥之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易到達之區域或器官(包括眼、皮膚或下腸道之疾病)時。容易針對此等區域或器官之每一者製備適合之局部調配物。

針對下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以適合

之灌腸劑調配物實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合軟膏中。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分之適合洗劑或乳膏中。適合之載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚山梨酸酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對於眼科使用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可在有或無諸如氯苄烷銨(benzylalkonium chloride)之防腐劑存在下調配為於pH值經調節之等張無菌生理鹽水中的微米尺寸化懸浮液，或較佳為於pH值經調節之等張無菌生理鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用，醫藥學上可接受之組合物可調配於諸如礦脂之軟膏中。

本發明醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻用氣霧劑或吸入投與。該等組合物根據醫藥調配技術中所熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合之防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑而製備為於生理鹽水中之溶液。

最佳地，本發明醫藥學上可接受之組合物經調配用於經口投藥。該等調配物可與食物一起或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

可與載劑材料組合產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物之量將視所治療宿主、特定投藥模式而變化。較佳地，所提供之組合物應經調配以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01-100毫克/公斤體重/天之抑制劑。

亦應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷以及所治療特定疾病之嚴重性。組合物中本發明化合物之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物的用途

本文所述之化合物及組合物一般適用於抑制一或多種酶之激酶活性。

由本文所述之化合物及組合物抑制及本文所述之方法適用於針對之激酶的實例包括介白素-1受體相關激酶(IRAK)家族之激酶，其成員包括IRAK-1、IRAK-2及IRAK-4或其突變體。Li等人，「IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase,」 *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572，Flannery等人，「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling」 Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991，其以全文引用的方式併入本文中。

在本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之抑制劑的化合物之活性可在活體外、在活體內或在細胞株中分析。活體外分析包括測定對活化之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之磷酸化活性及/或隨後之功能性結果或ATP酶活性的抑制之分析。或者，活體外分析定量抑制劑結合於IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4之能力。抑制劑結合可藉由在結合之前放射性標記抑制劑，分離抑制劑/IRAK-1、抑制劑/IRAK-2或抑制劑/IRAK-4複合物及測定所結合之放射性標記的量來量測。或者，抑制劑結合可藉由操作競爭實驗來測定，其中將新抑制劑與結合於已知放射性配位體之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4一起培育。適用於分析IRAK-4抑制劑之代表性活體外及

活體內分析包括例如以下文獻中所描述及揭示者：Kim等人，「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity,」 *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036；Lebakken等人，「A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors,」 *J. Biomol. Screen.* 2007, 12(6), 828-841；Maschera等人，「Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB,」 *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Song等人，「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells,」 *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。用於分析本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之抑制劑的化合物之詳細條件如以下實例中所闡述。

IRAK家族之經最充分表徵之成員為絲胺酸/蘇胺酸激酶IRAK-4。IRAK-4與自Toll樣受體(TLR)及Toll/IL-1受體(TIR)傳導先天免疫反應信號有關。

先天免疫性經由用TLR辨識病原體相關分子模式來偵測病原體，接著與適應性免疫反應有關。TLR辨識微生物與內源性分子之保守性結構。辨識細菌及真菌組分之TLR位於細胞表面上，而辨識病毒或微生物核酸之TLR定位於諸如內體及吞噬體之細胞內膜。細胞表面TLR可由小分子及抗體靶向，而細胞內TLR需要由寡核苷酸靶向。

TLR藉由上調多個目標細胞中之發炎性基因之表現來介導先天免疫反應。參見例如Sen等人，「Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3,」 *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2005, 16, 1-14，其以全文引用的方式併入本文中。雖然TLR介導之發炎反應對於先天免疫性及宿主對感染之防禦至關重要，但不受控制之發炎

對於宿主有害，其導致敗血症及慢性發炎性疾病，諸如慢性關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、癌症、自體免疫病症(諸如類風濕性關節炎、狼瘡)、哮喘、牛皮癬及發炎性腸病。

在結合配體後，大多數TLR經由TIR域募集接附分子MyD88，從而介導MyD88依賴性路徑。MyD88接著募集IRAK-4，其與核因子-κB(NF-κB)、有絲分裂原活化蛋白(MAP)激酶及干擾素調控因子級聯嚙合且引起促炎性細胞激素之誘導。NF-κB之活化引起發炎性細胞激素及趨化因子，諸如TNF-α、IL-1α、IL-6及IL-8之誘導。已顯示IRAK-4之激酶活性在TLR介導之免疫及發炎性反應中起關鍵作用。IRAK4為由介白素-1受體(IL-1R)、介白素-18受體(IL-18R)、IL-33受體(IL-33R)及Toll樣受體(TLR)協調之先天免疫反應的關鍵介體。已顯示IRAK-1及/或IRAK-4活性之不活化導致回應於IL-1及TLR配體之刺激的細胞激素及趨化因子之產生減弱。參見例如Picard等人，「Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency,」 *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6), 043-25；Li,「IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical applications,」 *Eur. J. Immunology* 2008, 38:614-618；Cohen等人，「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs,」 *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324；Flannery等人，「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signalling,」 *Biochem. Pharm.* 2010, 80(12), 1981-1991；Gottipati等人，「IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity,」 *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276；Kim等人，「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity,」 *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036；Koziczak-Holbro等人，「IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1 (IL-1) Receptor- and

Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression,」 *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560；Kubo-Murai等人，「IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF-κB Activation,」 *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302；Maschera 等人，「Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB,」 *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Lin等人，「Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signalling,」 *Nature* 2010, 465(17), 885-891；Suzuki等人，「IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity,」 *TRENDS in Immunol.* 2002, 23(10), 503-506；Suzuki等人，「Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4,」 *Nature* 2002, 416, 750-754；Swantek等人，「IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Endotoxin,」 *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306；Hennessy, E.,等人，「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」 *Nature Reviews*, 第9卷，第293-307頁 (2010)；Dinarello, C.「Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases,」 *Seminars in Nephrology*, 第27卷，第1期，第98-114頁 (2007)，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。事實上，表現催化無活性突變型IRAK-4蛋白之基因表現阻斷小鼠完全抵抗敗血性休克且顯示IL-1活性減弱。此外，在關節炎模型中此等小鼠抵抗關節及骨骼發炎/破壞，表明可靶向IRAK-4以治療慢性發炎。此外，雖然IRAK-4似乎對於針對一些化膿菌之兒童期免疫性極重要，但已顯示其在成人針對大多數感染之保護性免疫性中起多餘作用，如由一項研究所證明，其中缺乏IRAK-4活性之14歲以上患者展現無侵入性感染。Cohen等人，「Targeting protein kinases for the

development of anti-inflammatory drugs,」 *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324；Ku等人，「Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity,」 *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422；Picard等人，「Inherited human IRAK-4 deficiency: an update,」 *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352；Song等人，「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells,」 *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466；Rokosz, L.等人，「Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges,」 *Expert Opinions on Therapeutic Targets*, 12(7), 第883-903頁 (2008)；Gearing, A. 「Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches, 」 *Immunology and Cell Biology*, 85, 第490-494頁 (2007)；Dinarello, C. 「IL-1: Discoveries, controversies and future directions, 」 *European Journal of Immunology*, 40, 第595-653頁 (2010)，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。因為TLR活化觸發IRAK-4激酶活性，所以IRAK-4抑制提供用於治療無數疾病中之發炎的潛在原因之吸引人的目標。

代表性IRAK-4抑制劑包括例如以下文獻中所描述及揭示者：Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211-3214；Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3291-3295；Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3656-3660；Powers等人，「Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4,」 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2842-2845；Wng等人，「IRAK-4 Inhibitors for Inflammation,」 *Curr. Topics in*

Med. Chem. 2009, 9, 724-737，其中每一者以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所述之疾病或病症或其一或多種症狀、延緩其發作或抑制其進展。在一些實施例中，治療可在已發展出一或多種症狀之後投與。在其他實施例中，治療可在不存在症狀時投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前投與易感個體(例如根據症狀病史及/或根據遺傳或其他易感性因素)。治療亦可在症狀已消退之後繼續進行，例如以預防或延緩其復發。

所提供之化合物為IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者的抑制劑且因此適用於治療一或多種與IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者的活性相關之病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種治療IRAK-1介導、IRAK-2介導及/或IRAK-4介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

如本文中所使用，術語「IRAK-1介導」、「IRAK-2介導」及/或「IRAK-4介導」之病症、疾病及/或病狀意謂已知IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，本發明之另一實施例係關於治療已知IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用的一或多種疾病或減輕其嚴重性。

在一些實施例中，本發明提供一種治療一或多種病症、疾病及/或病狀之方法，其中該病症、疾病或病狀為癌症、神經退化性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝障礙、與器官移植相關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、傳染性疾病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘

發性血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理學免疫病狀、心血管病症或CNS病症。

可根據本發明方法治療之疾病及病狀包括(但不限於)患者之癌症(參見例如Ngo, V.等人, 「Oncogenically active *MYD88* mutations in human lymphoma,」 *Nature*, 第000卷, 第1-7頁 (2010)；Lust, J.等人, 「Induction of a Chronic Disease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1ß-Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component,」 *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), 第114-122頁 (2009))、糖尿病、心血管疾病、病毒性疾病、自體免疫疾病(諸如狼瘡)(參見例如Dinarello, C. 「Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases,」 *Seminars in Nephrology*, 第27卷, 第1期, 第98-114頁 (2007)；Cohen等人, 「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs,」 *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324)及類風濕性關節炎(參見例如Geyer, M.等人, 「Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases,」 *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 第246-251頁 (2010))、自體發炎性症候群(參見例如Hoffman, H.等人, 「Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes,」 *Arthritis & Rheumatism*, 第58卷, 第8期, 第2443-2452頁 (2008))、動脈粥樣硬化、牛皮癬、過敏性病症、發炎性腸病(參見例如Cario, E. 「Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword,」 *Inflamm. Bowel Dis.*, 14, 第411-421頁 (2008))、發炎(參見例如Dinarello, C. 「Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process,」 *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 第447S-455S頁

(2006))、急性及慢性痛風及痛風性關節炎(參見例如Terkeltaub, R.「Update on gout: new therapeutic strategies and options,」 *Nature*, 第6卷, 第30-38頁 (2010)；Weaver, A.「Epidemiology of gout,」 *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 第75卷, 增刊5, 第S9-S12頁 (2008)；Dalbeth, N.等人,「Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives,」 *Annals of Rheumatic Diseases*, 69, 第1738-1743頁 (2010)；Martinon, F.等人,「Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome,」 *Nature*, 第440卷, 第237-241頁 (2006)；So, A.等人,「A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout,」 *Arthritis Research & Therapy*, 第9卷, 第2期, 第1-6頁 (2007)；Terkeltaub, R.等人,「The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study,」 *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, 第1613-1617頁 (2009)；Torres, R.等人,「Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis,」 *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, 第1602-1608頁 (2009))、神經病症、代謝症候群(參見例如Troseid, M.「The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome,」 *Cardiovascular Diabetology*, 9:11, 第1-8頁 (2010))、免疫缺乏病症(諸如AIDS及HIV)(參見例如Iannello, A.等人,「Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS,」 *AIDS Reviews*, 11, 第115-125頁 (2009))、破壞性骨骼病症(參見例如Hennessy, E.,等人,「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」 *Nature Reviews*, 第9卷, 第293-307頁 (2010))、骨關節炎、增生性病症、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)(參見例

如Treon,等人,「Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia」 53rd ASH Annual Meeting；Xu,等人,「A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas」 53rd ASH Annual Meeting；Yang等人,「Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia」 53rd ASH Annual Meeting；Iriyama等人,「Clinical significance of genetic mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients」53rd ASH Annual Meeting；傳染性疾病、與細胞死亡相關之病狀、涉及T細胞活化之病理學免疫病狀及CNS病症。在一個實施例中，用本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療人類患者，其中該化合物以可量測地抑制僅IRAK-1、僅IRAK-2、僅IRAK-4及/或IRAK1及IRAK4激酶活性之量存在。

本發明化合物適用於治療選自由以下組成之群的增生性疾病：腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨骼或甲狀腺之良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、癌瘤，肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤)、頸部及頭部腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkins)及非霍奇金氏病(Non-Hodgkins)、乳房癌、濾泡性癌、未

分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、IL-1驅動病症、MyD88驅動病症、鬱積型頑性多發性骨髓瘤或惡性血液病(包括白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞原淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、脾臟邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大B細胞淋巴瘤)。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之增生性疾病為MyD88驅動病症。在一些實施例中，可根據本發明方法治療之MyD88驅動病症係選自ABC DLBCL、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴細胞性白血病。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之增生性疾病為IL-1驅動病症。在一些實施例中，該IL-1驅動病症為鬱積型頑性多發性骨髓瘤。

本發明化合物適用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，例如使得組織損壞、氣管發炎、支氣管過度反應、重塑或疾病進展減少。本發明適用之發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之哮喘，包括內因性(非過敏性)哮喘與外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管炎性哮喘、運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘。哮喘之治療亦應理解為涵蓋治療例如年齡小於4或5歲之個體，該等個體展現喘息症狀並已診斷或可診斷為「喘息嬰兒」，一種已確認的受極大醫學關注之患者類別且現在通常鑑別為初生或早期哮喘患者。

本發明化合物適用於治療異種免疫疾病。該等異種免疫疾病之實例包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、移植、輸血、過敏性反應、

過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼部過敏)、I型過敏症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎。

在治療哮喘中之預防性功效將由例如急性哮喘或支氣管收縮發作之症狀發作之頻率或嚴重性降低、肺功能改善或氣管過度反應改善來證明。其可進一步由對於其他症狀療法之需求降低來證明，該等症狀療法諸如用於或意欲限制或抑制其進行時之症狀發作，例如消炎或支氣管擴張療法。在哮喘中之預防性益處在易發生「早晨發作(morning dipping)」之個體中尤為明顯。「早晨發作」為公認之哮喘症候群，常見於大多數哮喘患者且特徵為哮喘發作，例如出現於上午約4點至6點之間，亦即在通常實質上距任何先前投與之症狀哮喘療法相隔時間較長的時間。

本發明化合物可用於本發明可適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病狀，且該等疾病及病狀包括急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性氣管疾病或慢性阻塞性肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及因其他藥物療法(尤其其他吸入式藥物療法)而發生之氣管過度反應加重。本發明亦可適用於治療任何類型或起源之支氣管炎，包括(但不限於)急性支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎、卡他性支氣管炎、格魯布性支氣管炎、慢性支氣管炎或結核性支氣管炎。本發明可適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病包括任何類型或起源之肺塵埃沉著病(發炎性肺病，通常為職業性肺病，常伴隨有氣管阻塞，不論慢性或急性，且由反覆吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵質沉著病、矽粉沉著病、煙末沉著病及棉屑沉著病。

對於其消炎活性，尤其關於嗜伊紅血球活化之抑制，本發明化

合物亦適用於治療嗜伊紅血球相關病症，例如嗜伊紅血球增多，尤其為嗜伊紅血球相關之氣管病症(例如涉及肺組織之病態嗜伊紅血球浸潤)，包括高嗜伊紅血球增多(因為其影響氣管及/或肺)，以及例如由以下病症引起或伴隨以下病症之嗜伊紅血球相關之氣管病症：呂氏症候群(Loffler's syndrome)、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)侵染(包括熱帶嗜伊紅血球增多)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣管的嗜伊紅血球相關病症。

本發明化合物亦適用於治療發炎性或過敏性皮膚病狀，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑症、過敏性脈管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆解、尋常痤瘡及其他發炎性或過敏性皮膚病狀。

本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病狀，諸如具有發炎性組分之疾病或病狀，例如治療眼睛疾病及病狀，諸如眼睛過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻子之疾病，包括過敏性鼻炎；及牽涉自體免疫反應或具有自體免疫組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液學病症(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病(Wegener granulamatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))、大腸急躁症、乳糜瀉、牙周炎、透明膜病、腎病、絲球體疾病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌性眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、肉狀瘤病、牙槽炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性

肝硬化、葡萄膜炎(前部及後部)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身性幼年特發性關節炎、隱熱蛋白(cryopyrin)相關之週期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、絲球體腎炎(伴有及不伴有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位症、細螺旋體病腎病、青光眼、視網膜病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心臟肥大、肌肉萎縮、分解代謝病症、肥胖、胎兒生長停滯、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、白塞氏病(Behcet's disease)、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰腺炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管炎性及運動誘發性)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜伊紅血球增多、過敏症、過敏性反應、鼻竇炎、眼睛過敏、二氧化矽誘發性疾病、COPD(損壞、氣管發炎、支氣管過度反應、重塑或疾病進展減少)、肺病、囊腫性纖維化、酸誘發性肺損傷、肺動脈高血壓、多發性神經病、白內障、肌肉發炎結合全身性硬化症、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼緣炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸

膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺炎、多肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病為皮膚疾病。在一些實施例中，發炎性皮膚疾病係選自接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑症、過敏性脈管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆解及其他發炎性或過敏性皮膚病狀。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、全身性青少年特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關之週期性症候群(CAPS)及骨關節炎。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病為TH17介導之疾病。在一些實施例中，該TH17介導之疾病係選自全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自休格連氏症候群、過敏性病症、骨關節炎、眼睛病狀(諸如眼睛過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎)及影響鼻子之疾病(諸如過敏性鼻炎)。

可根據本發明方法治療之心血管疾病包括(但不限於)再狹窄、心臟肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風、充血性心臟衰竭、心絞痛、血管成形術後再阻塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈繞通術後再阻塞、主動脈冠狀動脈繞通術後再狹窄、中風、短暫性局部缺血、周邊動脈阻塞性病症、肺栓塞及深靜脈血栓形成。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之神經退化性疾病包

括(但不限於)阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、大腦缺血及由外傷、麩胺酸神經毒性、缺氧、癲癇、糖尿病治療、代謝症候群、肥胖、器官移植及移植物抗宿主疾病引起之神經退化性疾病。

在阿茲海默氏病之活體內鼠類模型中IRAK4功能之喪失導致Aβ含量降低且與衰老小鼠之微神經膠質增生及星形神經膠質增生減弱相關。自成年小鼠腦分離之微神經膠質細胞的分析揭露與微神經膠質細胞表型變化相關之基因表現的模式改變，該等微神經膠質細胞表型變化與控制微神經膠質細胞表型之IRF轉錄因子的表現相關。此外，IRAK4功能之喪失亦促進類澱粉蛋白清除機制，包括胰島素降解酶之表現提高。最後，阻斷IRAK功能可恢復嗅覺行為(Cameron等人「Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease」 Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療、預防阿茲海默氏病或減輕其嚴重性之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物。

在一些實施例中，本發明提供一種治療通常與移植關聯發生之疾病或病狀的方法。在一些實施例中，通常與移植關聯發生之疾病或病狀係選自器官移植、器官移植排斥反應及移植物抗宿主疾病。

在一些實施例中，本發明提供一種治療代謝疾病之方法。在一些實施例中，該代謝疾病係選自1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群及肥胖。

在一些實施例中，本發明提供一種治療病毒性疾病之方法。在

一些實施例中，該病毒感染為HIV感染。

此外，本發明提供根據本文定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物的用途，其係用於製備供治療增生性疾病、發炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代謝疾病、神經疾病、神經退化性疾病、病毒性疾病或通常與移植關聯發生之病症的藥劑。

組合療法

視待治療之特定病狀或疾病而定，通常投與以治療彼病狀之其他治療劑可與本發明化合物及組合物組合投與。如本文中所使用，通常投與以治療特定疾病或病狀之其他治療劑稱為「適於所治療之疾病或病狀」。

在某些實施例中，所提供之組合或其組合物與另一治療劑組合投與。

亦可併與本發明組合的藥劑之實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三已苯迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如舒喘寧(albuterol)及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、維思通(risperdal)、喹硫平(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑及免疫抑制劑，諸如環孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、

雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森病藥；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及斯達汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮康唑(ketokenozole)及利托那韋)；及用於治療免疫缺乏病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

在某些實施例中，本發明之組合療法或其醫藥學上可接受之組合物與單株抗體或siRNA治療劑組合投與。

彼等其他藥劑可作為多重給藥方案之一部分與所提供之組合療法分開投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合於單一組合物中。若作為多重給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或在彼此間隔一段時間內(通常在彼此間隔5小時內)呈遞。

如本文中所使用，術語「組合(combination)」、「組合的(combined)」及相關術語係指同時或依次投與本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑同時或依次以各別單位劑型投與或一起以單一單位劑型投與。

本發明組合物中存在之其他治療劑的量將不超過在包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常所投與之量。較佳地，本發明所揭示之組合物中其他治療劑之量將在包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%的範圍內。

在一個實施例中，本發明提供一種包含式I化合物及一或多種其他治療劑之組合物。該治療劑可與式I化合物一起投與，或可在投與式I化合物之前或之後投與。下文更詳細地描述適合之治療劑。在某些實施例中，式I化合物可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，式I化合物可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

在另一實施例中，本發明提供一種治療發炎性疾病、病症或病狀之方法，其藉由向有需要之患者投與式I化合物及一或多種其他治療劑來進行。該等其他治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如阿司匹靈(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)；秋水仙鹼(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、氫化可的松及其類似物；丙磺舒(probenecid)；別嘌呤醇(allopurinol)；非布索坦(febuxostat)(Uloric®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾劑，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin)(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢黴素(Sandimmune®)；來氟米特(leflunomide)(Arava®)；及「抗TNF」

劑，諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、塞妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及列洛西普(rilonacept)(Arcalyst®)；卡那單抗(canakinumab)(Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)；「抗IL-6」劑，諸如妥利株單抗(tocilizumab)(Actemra®)；雙氯芬酸(diclofenac)；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®)；止瀉藥，諸如地芬諾酯(diphenoxylate)(Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®)；膽汁酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(alosetron)(Lotronex®)；魯比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®)；緩瀉藥，諸如氧化鎂乳劑(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine)(Bentyl®)；Singulair®；β-2促效劑，諸如舒喘寧(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)(Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)(Serevent®)及福莫特羅(formoterol)(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如溴化異丙托銨(ipratropium bromide)(Atrovent®)及噻托銨(tiotropium)(Spiriva®)；吸入型皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)；曲安奈德

(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、莫美他松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide)(Aerobid®)；Afviar®；Symbicort®；Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；IgE抗體，諸如奧瑪利珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；核苷反轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(lamivudine)(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、恩曲他濱(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine)(Hivid®)；非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋定(delavirdine)(Rescriptor®)、依發韋侖(efavirenz)(Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine)(Viramune®)及依曲韋林(etravirine)(Intelence®)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(tenofovir)(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir)(Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir)(Reyataz®)、達魯那韋(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韋(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩福韋地(enfuvirtide)(Fuzeon®)及嗎拉維諾(maraviroc)(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如羅特格韋(raltegravir)(Isentress®)、阿黴素(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)與來那度胺

(lenalidomide)(Revlimid®)之組合；或其任何組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療痛風之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如阿司匹靈、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；秋水仙鹼(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、氫化可的松及其類似物；丙磺舒；別嘌呤醇；及非布索坦(Uloric®)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如阿司匹靈、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、氫化可的松及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾劑，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢黴素(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」劑，諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、塞妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及列洛西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」劑，諸如妥利株單抗(Actemra®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如阿司匹靈、布洛

芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

在一些實施例中，本發明提供一種治療狼瘡之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如阿司匹靈、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、氫化可的松及其類似物；抗瘧疾劑，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：美沙拉嗪(mesalamine)(Asacol®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；止瀉藥，諸如地芬諾酯(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽汁酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(Lotronex®)；魯比前列酮(Amitiza®)；緩瀉藥，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(Bentyl®)；抗TNF療法；類固醇；及抗生素，諸如甲硝噠唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：Singulair®；β-2促效劑，諸如舒喘寧(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如溴化異丙托銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；吸入型皮質類固醇，諸如潑

尼松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫美他松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧瑪利珠單抗(Xolair®)。

在一些實施例中，本發明提供一種治療COPD之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：β-2促效劑，諸如舒喘寧(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如溴化異丙托銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；吸入型皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫美他松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

在一些實施例中，本發明提供一種治療HIV之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：核苷反轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韋(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、恩曲他濱(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®)；非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋定(Rescriptor®)、依發韋侖(Sustiva®)、奈韋拉平(Viramune®)及依曲韋

林(Intelence®)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、達魯那韋(Prezista®)、夫沙那韋(Lexiva®)、茚地那韋(Crixivan®)、洛匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩福韋地(Fuzeon®)及嗎拉維諾(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如羅特格韋(Isentress®)；及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療惡性血液病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、蝟因子信號傳導抑制劑(hedgehog signaling inhibitor)、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、蝟因子信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療惡性血液病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及蝟因子(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，惡性血液病為DLBCL(Ramirez等人「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012)，其於7月17日在線公開，且以全文引用的方式併入本文中)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選擇以下之其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、蝟因子信號傳導抑制劑及其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、蝟因子信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑與來那度胺(Revlimid®)之組合。

在另一實施例中，本發明提供一種治療瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®)、氟達拉濱(Fludara®)、克拉屈濱(Leustatin®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、蝟因子信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

在一些實施例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏病之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：多奈哌齊(donepezil)(Aricept®)、雷斯替明(rivastigmine)(Excelon®)、加蘭他敏(galantamine)(Razadyne®)、他克林(tacrine)(Cognex®)及美金剛(memantine)(Namenda®)。

在另一實施例中，本發明提供一種治療器官移植排斥反應或移植物抗宿主疾病之方法，其向有需要之患者投與式I化合物及一或多種選自以下之其他治療劑：類固醇、環孢素、FK506、雷帕黴素、蝟因子信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、史提爾氏病(Still's disease)、青少年關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、歐氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷氏病、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、全身性硬化症、神經萊姆病(Lyme neuroborreliosis)、古-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性散播性腦脊髓炎、阿狄森氏病、眼陣攣-肌陣攣症候群、強直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫熱自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經障礙、膜性腎小球腎病(membranous glomerulonephropathy)、子宮內膜異位症、間質性膀胱炎、尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡、神經性肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、輸血、過敏性反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼部過敏)、I型過敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼緣炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜

炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨-舍二氏紫癜、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺炎、多肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎、B細胞增生性病症(例如彌漫性大B細胞淋巴瘤)、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞原淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾臟邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結節性邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病、乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌(例如肥大細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌、骨骼及關節疾病(包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病(包括強直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病(Reiter's disease))、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆症、骨癌、骨轉移)、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再阻塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈繞通術後再阻塞、主動脈冠狀動脈繞通術後再狹窄、中風、短暫性局部缺血、邊周動脈阻塞性病症、肺栓塞、深靜脈血栓形成)、發炎性盆腔疾病、尿道炎、皮膚曬傷、竇炎、侷限性肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮炎、齒齦炎、闌尾

炎、胰腺炎、膽囊炎、無γ球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植排斥反應、移植器官超急性排斥反應、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺病(亦稱為自體免疫多腺症候群)、自體免疫禿髮、惡性貧血、絲球體腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自體免疫溶血性及血小板減少性病況、古德帕斯徹氏症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮炎、退化性關節病、白斑症、自體免疫垂體機能減退症、古-巴二氏症候群、白塞氏病、硬皮病、蕈樣真菌病、急性發炎性反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)及格雷氏病。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病症、血管生成病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、傳染性疾病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發性血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理學免疫病狀、心血管病症及CNS病症。

在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重性之方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自以下各者之良性或惡性腫瘤、癌瘤或實體腫瘤：腦、腎(例如腎細胞癌(RCC))、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮頸、睪丸、泌尿生

殖道、食道、喉、皮膚、骨骼或甲狀腺，肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌(尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤)或頸部及頭部腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳腺腫瘤、濾泡性癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤或白血病；包括考登症候群(Cowden syndrome)、勒-杜二氏病(Lhermitte-Dudos disease)及班-左二氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)之疾病；或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病；任何類型或起源之哮喘，包括內因性(非過敏性)哮喘與外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管炎性哮喘、運動誘發哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性氣管疾病或慢性阻塞性肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及因其他藥物療法(尤其其他吸入式藥物療法)而發生之氣管過度反應加重；任何類型或起源之支氣管炎，包括(但不限於)急性支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎、卡他性支氣管炎、格魯布性支氣管炎、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或起源之肺塵埃沉著病(發炎性肺病，通常為職業性肺病，常伴隨有氣管阻塞，不論慢性或急性，且由反覆吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵質沉著病、矽粉沉著病、煙末沉著病及棉屑沉著病；呂氏症候群、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)侵染(包括熱帶嗜伊紅血球增多)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群)、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響氣管的嗜伊紅血球相關病症、牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑

禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑症、過敏性脈管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆解、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎、影響鼻子之疾病(包括過敏性鼻炎)；及牽涉自體免疫反應或具有自體免疫組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫血液學病症(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群、特發性口炎性腹瀉、自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、內分泌性眼病變、格雷氏病、肉狀瘤病、牙槽炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部及後部)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(伴有及不伴有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；再狹窄、心臟肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病及大腦缺血以及由外傷、麩胺酸神經毒性及缺氧引起之神經退化性疾病。

根據本發明方法，化合物及組合物可使用有效治療以下疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑投與：癌症、自體免疫病症、增生性病症、發炎性病症、神經退化性病症或神經病症、精神分裂症、骨骼相關病症、肝病或心臟病症。所需之確切量將隨個體之不同而變化，此視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素而定。本發明化合物較佳調配成單位劑型以便於投藥及劑量均一性。如本文中所使用，表述「單位劑型」係指適合於待治療患者之藥劑的物理個別單元。然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之總日用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內來決

定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量將視各種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文中使用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

本發明醫藥學上可接受之組合物可視所治療感染之嚴重性而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、以口服或鼻用噴霧形式或其類似物投與人類及其他動物。在某些實施例中，本發明化合物可以每日每公斤個體體重約0.01毫克至約50毫克且較佳每公斤個體體重約1毫克至約25毫克之劑量，每日一或多次經口或非經腸投與，以獲得所需治療作用。

用於經口投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微膠囊、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其為棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀釋劑，口服組合物亦可包括助劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及加香劑。

可注射製劑(例如無菌可注射水性或油質懸浮液)可根據已知技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶

劑有水、林格氏溶液(U.S.P.)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成甘油單酯及甘油二酯。另外，在注射劑之製備中使用脂肪酸，諸如油酸。

可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由合併殺菌劑來滅菌，呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

為延長本發明化合物之作用，常需要減緩自皮下或肌肉內注射液之化合物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物的延遲吸收。藉由形成化合物於生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中之微囊基質來製備可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存式可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在周圍溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物。

用於經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物與以下各者混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯

啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，例如十六醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及藥物調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有遮光劑，且亦可為僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成份之組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟填充明膠膠囊及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起存在於微囊形式中。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及藥物調配技術中熟知之其他包衣。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑混合，諸如蔗糖、乳糖或澱粉。在通常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成份之組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物的劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。視需要將活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及任何所需之防腐劑或緩衝液混合。眼科調配物、滴耳劑及滴眼劑亦預期在本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋經皮貼片之使用，其具有向身體控制地傳遞化合物之額外優點。該等劑型可藉由使化合物溶解或分散於適合之介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

根據一個實施例，本發明係關於一種抑制生物樣品中之蛋白激酶活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種抑制生物樣品中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。在某些實施例中，本發明係關於一種不可逆地抑制生物樣品中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

如本文中所使用，術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其萃取物；獲自哺乳動物之生檢材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

生物樣品中之蛋白激酶或選自IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之蛋白激酶活性的抑制適用於熟習此項技術者已知之各種目的。該等目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物標本儲存及生物分析。

本發明之另一實施例係關於一種抑制患者中之蛋白激酶活性的

方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種抑制患者中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於一種不可逆地抑制患者中之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者的由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者介導之病症的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。該等病症在本文中詳細描述。

視待治療之特定病狀或疾病而定，通常投與以治療彼病狀之其他治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文中所使用，通常投與以治療特定疾病或病狀之其他治療劑稱為「適於所治療之疾病或病狀」。

本發明化合物亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用。該等抗增生化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白去乙醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；促性激素釋放素(gonadorelin)促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑

制劑；用於治療惡性血液病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如17-AAG(17-烯丙基胺基格爾德黴素(geldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010(來自Conforma Therapeutics)；替莫唑胺(temozolomide)(Temodal®)；驅動蛋白軸蛋白抑制劑，諸如SB715992或SB743921(來自GlaxoSmithKline)或噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪(來自CombinatoRx)；MEK抑制劑，諸如ARRY142886(來自Array BioPharma)、AZD6244(來自AstraZeneca)、PD181461(來自Pfizer)及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。如本文中所使用，術語「芳香酶抑制劑」係關於抑制雌激素產生(例如受質雄烯二酮及睪丸酮分別轉化為雌酮及雌二醇)之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及特別為非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商品名稱Aromasin™銷售。福美司坦以商品名稱Lentaron™銷售。法屈唑以商品名稱Afema™銷售。阿那曲唑以商品名稱Arimidex™銷售。來曲唑以商品名稱Femara™或Femar™銷售。胺魯米特以商品名稱Orimeten™銷售。包含化學治療劑(其為芳香酶抑制劑)之本發明組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文中所使用，術語「抗雌激素」係關於在雌激素受體層面上拮抗雌激素作用之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔酚(raloxifene)及鹽酸雷洛昔酚。他莫昔芬以商品名稱Nolvadex™銷售。鹽酸雷洛昔芬以商品名

稱Evista™銷售。氟維司群可以商品名稱Faslodex™投與。包含化學治療劑(其為抗雌激素)之本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

如本文中所使用，術語「抗雄激素」係關於能夠抑制雄激素之生物學作用的任何物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文中所使用，術語「促性激素釋放素促效劑」包括(但不限於)阿倍瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商品名稱Zoladex™投與。

如本文中所使用，術語「拓撲異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓朴替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售之形式投與，例如以商標Camptosar™投與。拓朴替康以商品名稱Hycamptin™銷售。

如本文中所使用，術語「拓撲異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素(anthracyclines)，諸如阿黴素(包括脂質體調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)；蒽醌(anthraquinones)米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)；及鬼臼毒素(podophillotoxines)依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷以商品名稱Etopophos™銷售。替尼泊苷以商品名稱VM 26-Bristol銷售，阿黴素以商品名稱Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商品名稱Farmorubicin™銷售。伊達比星以商品名稱Zavedos™銷售。米托蒽醌以商品名稱Novantron銷售。

術語「微管活性劑」係關於微管穩定化、微管不穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括(但不限於)紫杉烷(taxanes)，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西紫杉醇(docetaxel)；長春花生物鹼，諸如長春

鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；圓皮海綿內酯(discodermolides)；秋水仙素及埃坡黴素(epothilones)及其衍生物。太平洋紫杉醇以商品名稱Taxol™銷售。多西紫杉醇以商品名稱Taxotere™銷售。硫酸長春鹼以商品名稱Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼以商品名稱Farmistin™銷售。

如本文中所使用，術語「烷基化劑」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺以商品名稱Cyclostin™銷售。異環磷醯胺以商品名稱Holoxan™銷售。

術語「組蛋白去乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係關於抑制組蛋白去乙醯基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯基苯胺氧肟酸(SAHA)。

術語「抗贅生性抗代謝物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物(諸如5-氮雜胞苷及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤及依達曲沙(edatrexate)及葉酸拮抗劑(諸如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他濱以商品名稱Xeloda™銷售。吉西他濱以商品名稱Gemzar™銷售。

如本文中所使用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售之形式投與，例如以商標Carboplat™投與。奧賽力鉑可例如以其銷售之形式投與，例如以商標Eloxatin™投與。

如本文中所使用，術語「靶向/降低蛋白或脂質激酶活性之化合物；或靶向/降低蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板衍生

生長因子-受體(PDGFR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)活性之化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I(IGF-IR)活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域的抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族活性之化合物，或酪胺酸蛋白激酶(ephrin) B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族活性之化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶活性之化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(其屬於PDGFR家族)活性之化合物，諸如靶向c-Kit受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性之化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物活性之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼洛替尼(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；PD173955(來自ParkeDavis)；或達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)；j)靶向，降低或抑制蛋白激酶C(PKC)及Raf家族絲胺酸/蘇胺酸激酶成員，MEK、SRC、JAK/泛-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族成員，及/或週期素依賴性激酶家族(CDK)成員活性之化合物，包括星形孢菌素(staurosporine)衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素1(Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福星(llmofosine)；RO

318220及RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTIs；PD184352或QAN697(P13K抑制劑)或AT7519(CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白-酪胺酸激酶活性之化合物，諸如、降低或抑制靶向蛋白-酪胺酸激酶活性之化合物包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)，諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44 (+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及阿當福斯丁(4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷酯；NSC 680410，adaphostin)；l)靶向、降低或抑制表皮生長因子家族受體酪胺酸激酶(呈同二聚體或雜二聚體形式之$EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族活性之化合物，尤其抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合於EGF或EGF相關配體之化合物、蛋白質或抗體，CP 358774，ZD 1839，ZM 105180；曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、易瑞沙(Iressa)、它賽瓦(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體活性之化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met活性之化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性的化合物，或靶向c-Met之細胞外域或結合於HGF之抗體；n)靶向、降低或抑制一或多種JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或泛-JAK)激酶活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、SB-1578、巴西替尼(baricitinib)、帕里替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-

509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼及魯索利替尼(ruxolitinib)；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)激酶活性之化合物，包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕里斯(buparlisib)、皮特里斯(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達托里斯(dactolisib)、XL-147、XL-765及依德里斯(idelalisib)；及；及q)靶向、降低或抑制蝟因子蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導作用之化合物，包括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德格(vismodegib)、伊曲康唑、埃莫德格(erismodegib)及IPI-926(薩拉德格(saridegib))。

如本文中所使用，術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)具有針對磷脂醯肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶的抑制活性之化合物，該一或多種酶包括(但不限於)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明中之PI3K抑制劑的實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕里斯、皮特里斯、PF-4691502、BYL-719、達托里斯、XL-147、XL-765及依德里斯。

如本文中所使用，術語「BTK抑制劑」包括(但不限於)具有針對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase，BTK)之抑制活性的化合物，包括(但不限於)AVL-292及伊布替尼。

如本文中所使用，術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)具有針對脾臟酪胺酸激酶(SYK)之抑制活性的化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

BTK抑制性化合物及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療的病狀之其他實例可見於WO2008039218及WO2011090760中，該等

專利以全文引用的方式併入本文中。

SYK抑制性化合物及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療的病狀之其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，該等專利以全文引用的方式併入本文中。

PI3K抑制性化合物及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療的病狀之其他實例可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等專利以全文引用的方式併入本文中。

JAK抑制性化合物及可由該等化合物與本發明化合物之組合治療的病狀之其他實例可見於WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，該等專利以全文引用的方式併入本文中。

其他抗血管生成化合物包括對於其活性具有另一機制(例如與蛋白或脂質激酶抑制無關)的化合物，例如沙利度胺(thalidomide)(Thalomid™)及TNP-470。

適用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑的實例包括(但不限於)硼替佐米(bortezomib)、雙硫侖(disulfiram)、表焙兒茶素-3-沒食子酸鹽(EGCG)、鹽孢醯胺A(salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

靶向、降低或抑制蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物為例如磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25之抑制劑，諸如岡田酸(okadaic acid)或其衍生物。

誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、α-生育酚、γ-生育酚或δ-生育酚或α-生育三烯酚、γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

如本文中所使用，術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於)Cox-2抑制劑、5-經烷基取代之2-芳基胺基苯基乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非昔布(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳基胺基苯基乙酸(諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸)、羅美昔布(lumiracoxib)。

如本文中所使用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替酮酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯羅酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替酮酸以商品名稱Didronel™銷售。氯膦酸以商品名稱Bonefos™銷售。替魯羅酸以商品名稱Skelid™銷售。帕米膦酸以商品名稱Aredia™銷售。阿侖膦酸以商品名稱Fosamax™銷售。伊班膦酸以商品名稱Bondranat™銷售。利塞膦酸以商品名稱Actonel™銷售。唑來膦酸以商品名稱Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係關於抑制雷帕黴素之哺乳動物目標(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune™)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

如本文中所使用，術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於)PI-88。如本文中所使用，術語「生物反應調節劑」係指淋巴因子或干擾素。

如本文中所使用，術語「Ras致癌同功異型物之抑制劑」(諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)係指靶向、降低或抑制Ras致癌活性之化合物；例如「法尼基轉移酶抑制劑」，諸如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra™)。如本文中所使用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如端粒酶抑素

(telomestatin)。

如本文中所使用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

如本文中所使用，術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)及MLN 341。

如本文中所使用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其具有經口生物可用性之類似物馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、普馬司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

如本文中所使用，術語「用於治療惡性血液病之化合物」包括(但不限於)FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物；干擾素、1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(busulfan)；及ALK抑制劑，其為靶向、降低或抑制間變性淋巴瘤激酶之化合物。

靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

如本文中所使用，術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、降低或抑制HSP90固有ATP酶活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性的化

合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基,17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)及HDAC抑制劑。

如本文中所使用，術語「抗增生抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、艾比特思(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553(抗CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體及抗體片段，只要其展現所需生物學活性即可。

為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合使用，尤其與用於治療AML之療法組合使用。詳言之，本發明化合物可與例如法尼基轉移酶抑制劑及/或適用於治療AML之其他藥物組合投與，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、卡鉑及PKC412。

其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其為去氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)之嘌呤類似物。靶向、降低或抑制組蛋白去乙醯基酶(HDAC)活性之化合物(諸如丁酸鈉及辛二醯基苯胺氧肟酸(SAHA))抑制稱為組蛋白去乙醯基酶之酶的活性。特定HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228(以前為FR901228)、曲古菌素A(Trichostatin A)及US 6,552,065中所揭示之化合物，包括(但不限於)N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽及N-羥基-3-[4-[(2-羥基乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其為乳酸鹽。如本文中所使用，生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體

之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞破壞方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)放射療法中提供且為此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編，第4版，第1卷，第248-275頁 (1993)。

亦包括EDG結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文中所使用，術語「EDG結合劑」係指一類調節淋巴細胞再循環之免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉濱及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫代鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與針對ALL之ara-C組合)及/或噴司他丁(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

尤其亦包括針對VEGF之彼等化合物、蛋白質或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體(諸如rhuMAb及RHUFab)、VEGF適體(諸如Macugon)；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、血管酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

如本文中所使用，光動力學療法係指使用某些稱為感光化合物來治療或預防癌症之化學物質的療法。光動力學療法之實例包括用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物治療。

如本文中所使用，血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，例如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫化可的松、11-α-表氫化皮質醇、皮甾酮(cortexolone)、17α-羥基孕酮、皮質酮、去氧皮質酮、睾丸酮、雌酮及地塞米松。

含有皮質類固醇之植入物係指諸如氟輕鬆(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

「其他化學治療化合物」包括(但不限於)植物生物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴因子或干擾素；反義寡聚核苷酸或寡聚核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

本發明化合物亦適用作輔助治療劑以與諸如消炎、支氣管擴張或抗組織胺藥物物質之其他藥物物質組合使用，尤其用於治療諸如上文所提及者之阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為該等藥物之治療活性增效劑或作為減少該等藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明化合物可與其他藥物物質以固定醫藥組合物形式混合或其可分開、在其他藥物物質之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文所述之本發明化合物與消炎、支氣管擴張、抗組織胺或止咳藥物物質之組合，本發明化合物及該藥物物質處於同一或不同醫藥組合物中。

適合之消炎藥包括類固醇，尤其糖皮質類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫美他松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特

(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素能受體促效劑，諸如舒喘甯(沙丁胺醇)、間羥異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼激導性或抗毒蕈鹼化合物，尤其溴化異丙托銨、溴化氧托銨(oxitropium bromide)、噻托銨鹽及CHF 4226(Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

適合之抗組織胺藥物物質包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

本發明化合物與消炎藥的其他適用組合為與趨化因子受體之拮抗劑的組合，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及Takeda拮抗劑，諸如氯化N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲

基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-銨(TAK-770)。

以代號數字、類屬或商品名稱標識之活性化合物的結構可自正版標準概要「默克索引(The Merck Index)」或自例如國際專利(Patents International)(例如IMS世界公開案(IMS World Publications))之資料庫獲得。

本發明化合物亦可與例如投與激素或放射之已知治療方法組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對放射療法展現不良敏感度之腫瘤。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用以下形式：固定組合或交錯或彼此獨立地投與本發明化合物及一或多種其他治療化合物，或組合投與固定組合與一或多種其他治療化合物。此外或另外，本發明化合物可與化學療法、放射療法、免疫療法、光療法、手術介入或此等之組合組合投與尤其用於腫瘤療法。如上文所述，如其他治療策略情形下之輔助療法一般，長期療法同樣為可能的。其他可能之治療為在腫瘤消退後維持患者狀況之療法或甚至化學預防療法(例如針對處於風險中之患者)。

彼等其他藥劑可作為多重給藥方案之一部分與含有本發明化合物之組合物分開投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合於單一組合物中。若作為多重給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或在彼此間隔一段時間內(通常在彼此間隔5小時內)呈遞。

如本文中所使用，術語「組合(combination)」、「組合的(combined)」及相關術語係指同時或依次投與本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑同時或依次以各別單位劑型投與或一起以單一單位劑型投與。因此，本發明提供一種單一單位劑型，其包含本發明化合物、其他治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或

媒劑。

可與載劑物質組合產生單一劑型之本發明化合物與其他治療劑(在包含如上文所述之其他治療劑的彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投藥方式而變化。較佳地，本發明組合物應經調配以使得可投與0.01-100毫克/公斤體重/天之劑量的本發明化合物。

在包含其他治療劑之彼等組合物中，彼其他治療劑及本發明化合物可以協同方式起作用。因此，該等組合物中其他治療劑之量將小於僅利用彼治療劑之單一療法中所需的量。在該等組合物中，可投與0.01-1,000微克/公斤體重/天之劑量的其他治療劑。

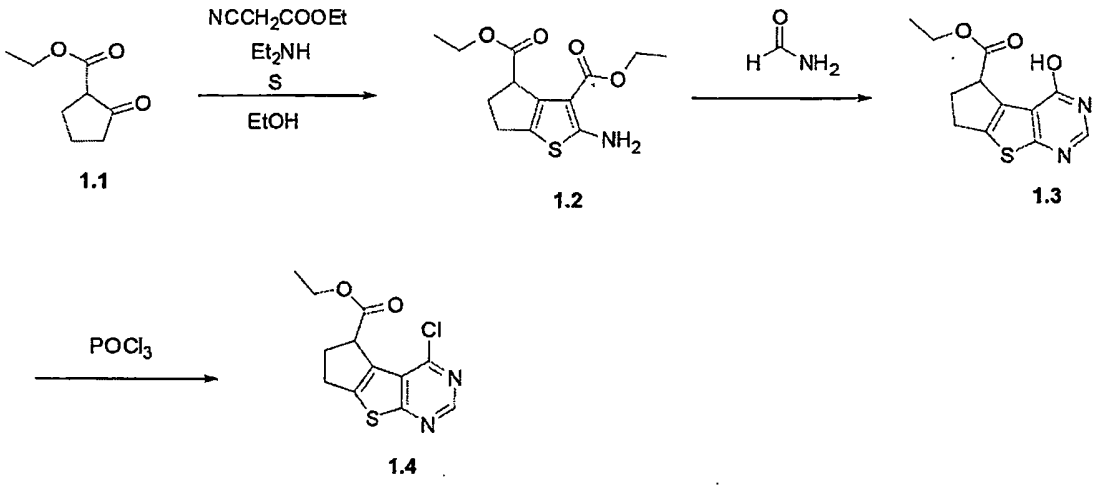
本發明組合物中存在之其他治療劑的量將不超過在包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常所投與之量。較佳地，本發明所揭示之組合物中其他治療劑之量將在包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%的範圍內。

本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於塗佈諸如假肢、人造瓣膜、血管移植物、支架及導管之可植入醫學裝置的組合物中。已使用例如血管支架來克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。此等非所需作用可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預塗佈該裝置來預防或減輕。塗有本發明化合物的可植入裝置為本發明之另一實施例。

範例

如以下實例中所述，在某些例示性實施例中，化合物係根據以下通用程序製備。應瞭解，儘管通用方法描述本發明某些化合物之合成，但以下通用方法及一般技術者已知之其他方法可用於如本文所述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

實例1：中間物1.4



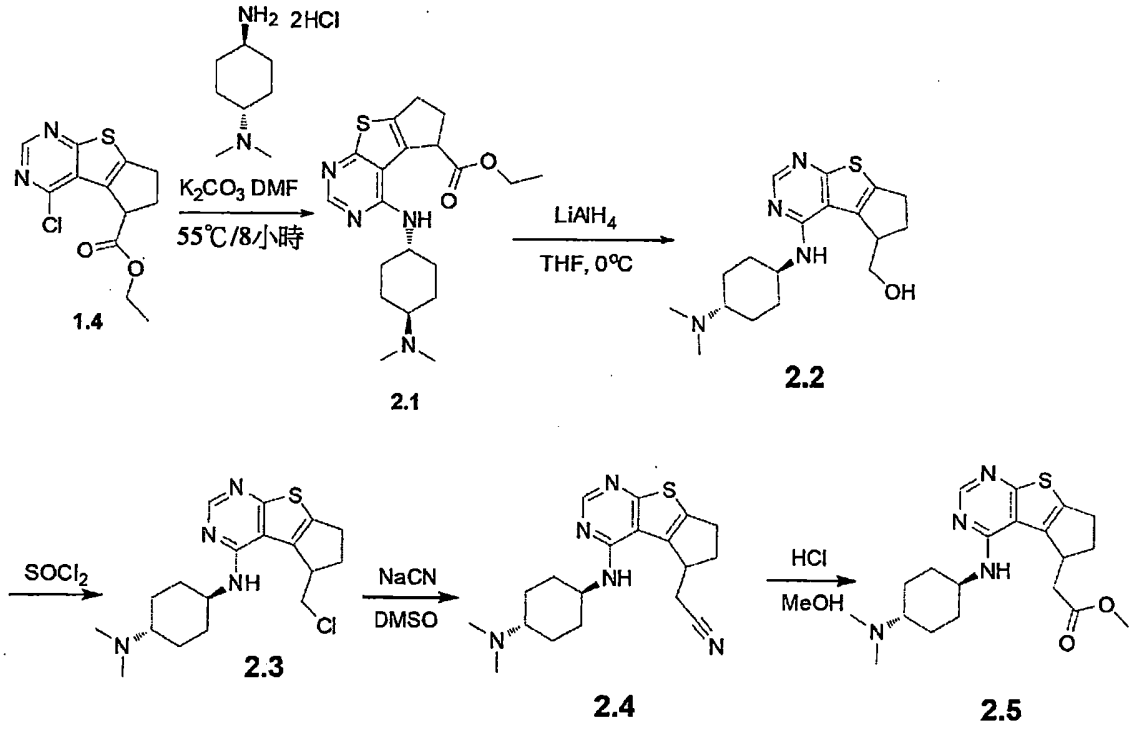
合成化合物1.2. 將2-側氧基環庚烷-1-甲酸乙酯(**1.1**，1000 g，6.40 mol，1.00當量)、2-氰基乙酸乙酯(861 g，7.61 mol，1.19當量)、乙醇(4000 mL)、二乙胺(571 g，7.81 mol，1.22當量)及硫(248 g，7.75 mol，1.21當量)置於10 L四頸圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空下濃縮。用10 L乙酸乙酯稀釋溶液且用3×1 L鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離，得到800 g(44%)呈黃色固體狀之**1.2**。

合成化合物1.3. 向在氮氣惰性氛圍下淨化並維持之10 L四頸圓底燒瓶中裝入**1.2**(800 g，2.82 mol，1.00當量)及甲醯胺(8 L)。在180℃下攪拌所得溶液5小時。用水浴使反應混合物冷卻至室溫。用10 L水/冰稀釋所得溶液。用3×5 L乙酸乙酯萃取溶液且合併有機層。用2×5 L鹽水洗滌混合物，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離，得到350 g(47%)呈淡黃色固體狀之12-羥基-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-甲酸乙酯**1.3**。

合成化合物1.4. 向在氮氣惰性氛圍下淨化並維持之5 L四頸圓底

燒瓶中裝入**1.3**(350 g，1.32 mol，1.00當量)及$POCl_3$(1800 mL)。在110℃下在油浴中攪拌所得溶液1小時。用水浴使反應混合物冷卻至室溫。在真空下濃縮混合物。接著藉由添加1 L水/冰淬滅反應物。用2×500 mL乙酸乙酯萃取溶液且合併有機層。用1×500 mL鹽水洗滌混合物且將殘餘物裝載於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離，得到260 g(69%)呈白色固體狀之中間物**1.4**。

實例2：合成中間物2.5(I-11)；I-3(2.2)、(I-9)(2.4)、I-1(2.1)



合成化合物2.1. 向50 mL圓底燒瓶中裝入中間物**1.4**(1.79 g，6.20 mmol，1.00當量，98%)、N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)、1-N,1-N-二甲基環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(1.63 g，7.58 mmol，1.81當量)及碳酸鉀(3.5 g，24.82 mmol，4.01當量，98%)。在55℃下在油浴中攪拌所得溶液8小時。藉由TLC/LC-MS(乙酸乙酯/石油醚= 1/5)監測反應進程。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥

混合物且在真空下濃縮，得到2.1 g(87%)呈黃色油狀之**2.1**。

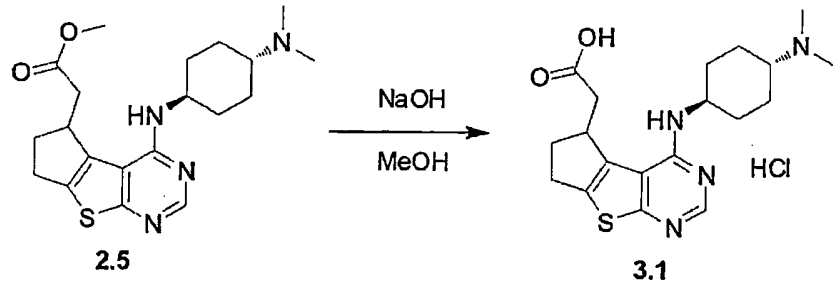
合成化合物2.2. 在0℃下向化合物**2.1**(0.66 g，1.7 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$(258 mg，6.8 mmol)。在攪拌下使混合物升溫至室溫後持續2小時，接著添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(2.2 g，6.8 mmol)。攪拌懸浮液2小時並過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，用MeOH/DCM(1:10)純化殘餘物，得到白色固體產物(450 mg，76%)。MS: *m/z* 347 $(M+H)^+$。

合成化合物2.3. 將化合物**2.2**(1.9 g，5.5 mmol，1當量)溶解於$SOCl_2$(30 ml)中。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後在真空下移除$SOCl_2$。藉由添加$NaHCO_3$水溶液淬滅殘餘物。用CH_2Cl_2(3×100 ml)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之CH_2Cl_2層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物不經進一步純化即可用於下一步驟(1.8 g，91%)。MS: *m/z* 365 $(M+H)^+$。

合成化合物2.4. 在60℃下將NaCN(450 mg，9 mmol，2當量)溶解於DMSO(10 ml)中。接著添加化合物**2.3**(1.65 g，4.5 mmol，1當量)。將混合物加熱至70℃且在此溫度下攪拌5小時，隨後使混合物冷卻至室溫且添加$NaHCO_3$水溶液(20 ml)。用CH_2Cl_2(3×30 ml)萃取混合物。用鹽水洗滌CH_2Cl_2相，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。矽膠純化殘餘物，得到所需產物(1.15 g，74%)。MS: *m/z* 356 $(M+H)^+$。

合成中間物2.5. 在用冰浴冷卻下將$SOCl_2$(10 ml)添加至MeOH(40 ml)中。添加完成後，攪拌混合物1小時，隨後將化合物**2.4**(1.1 g，3 mmol)添加至溶液中。將混合物加熱至70℃且在此溫度下攪拌16小時，此時移除MeOH且添加水。將$NaHCO_3$添加至混合物中以將pH值調整至大於7。由CH_2Cl_2(50 ml)萃取混合物。用鹽水洗滌CH_2Cl_2相，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。矽膠純化殘餘物，得到所需產物(600 mg，55%)。

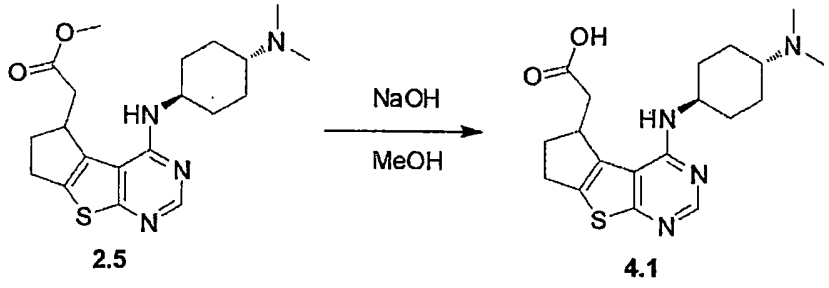
實例3：合成中間物3.1 (I-18 HCl)



2.5　　3.1

向50 mL圓底燒瓶中裝入中間物**2.5**(500 mg，1.29 mmol，1.00當量)及氫氧化鈉(130 mg，3.25 mmol，2.53當量)於甲醇(10 mL)中之溶液。在50℃下攪拌反應物5小時。在真空下濃縮所得混合物，得到溶液，接著用20 mL水稀釋。在分液漏斗中用2×20 mL二氯甲烷洗滌所得混合物。用6 N HCl將水層之pH值調整至3。在真空下濃縮溶液，得到0.6 g(粗物質)呈黃色固體狀之中間物**3.1**，其不經進一步純化即可使用。

實例4：中間物4.1 (I-18游離鹼)

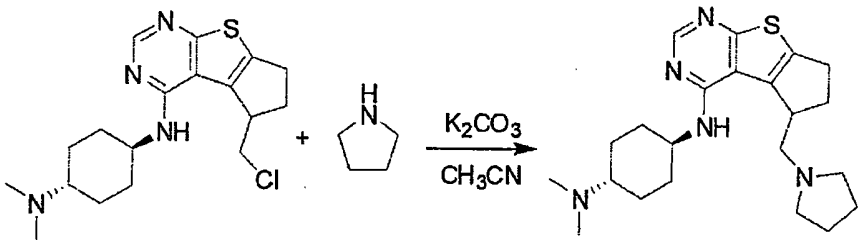


2.5　　4.1

向**2.5**(1 g，2.57 mmol)於THF(5 mL)及MeOH(5 mL)中之溶液中添加NaOH(1 g，25.7 mmol)於H_2O(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物15小時。此時用HCl(1 M)將pH值調整至5且藉由逆相層析(Biotage)純化所需產物，得到白色固體(500 mg，52%)。^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.958 (s, 1H), 3.755 (m, 1H), 3.479-3.468 (m, 1H), 3.197 (t, 1H),

2.861 (m, 1H), 2.748 (s, 7H), 2.503 (m, 1H), 2.190-2.009 (m, 7H), 1.584-1.420 (m, 4H)。MS: *m/z* 347 $(M+H)^+$。

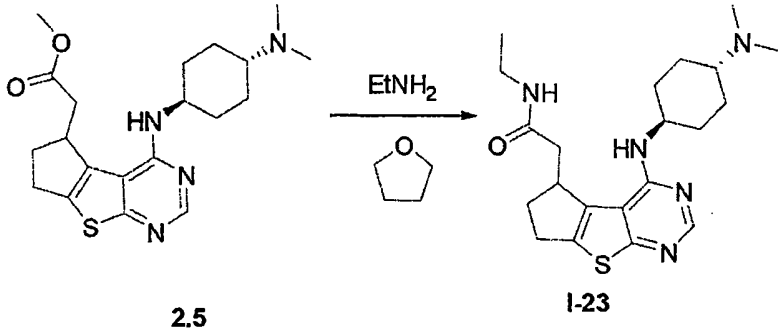
實例5：合成(1r,4r)-N1,N1-二甲基-N4-(5-(吡咯啶-1-基甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)環己烷-1,4-二胺(I-10)



2.3 **I-10**

將化合物**2.3**(如實例2中所製備；150 mg，0.4 mmol，1當量)溶解於CH_3CN中。接著添加吡咯啶(175 mg，2.5 mmol，6當量)及K_2CO_3(110 mg，0.8 mmol，2當量)。將混合物加熱至80℃且在此溫度下攪拌5小時。在真空中移除CH_3CN。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**I-10**(40 mg，20%)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (1H, s), 8.18-8.20 (1H, d), 4.10-4.13 (1H, m), 3.40-3.41 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 2.70-2.87 (2H, m), 2.56-2.68 (6H, m), 2.31 (6H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 1.95-1.93 (2H, m), 1.74-1.83 (4H, m), 1.45-1.51 (2H, m), 1.16-1.38 (2H, m)。MS: *m/z* 400 $(M+H)^+$。

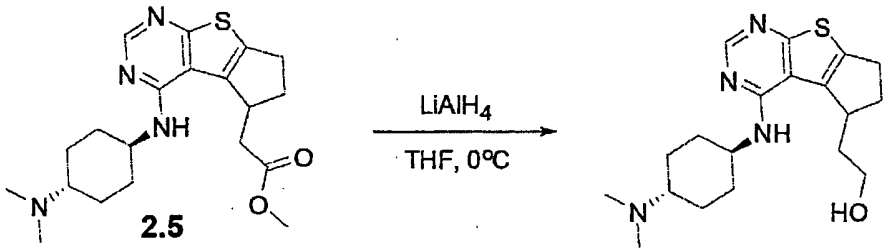
實例6：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)-N-乙基乙醯胺(I-23)



2.5 I-23

向100 mL圓底燒瓶中裝入中間物**2.5**(220 mg，0.57 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(4 mL)及乙胺(65-70%水溶液，75 mL)中之溶液。在室溫下攪拌此溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC(管柱：Waters-1 Xbridge RP 19*150；移動相：0.05% NH_4HCO_3水溶液(A)及CH_3CN(B)；偵測器：220 nm及254 nm)純化粗產物(200 mg)，得到62.4 mg(27%)呈白色固體狀之化合物**I-23**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 5.91-5.89 (d, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.39-3.22 (m, 3H), 3.08-2.72 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 9H), 2.20-2.16 (m, 3H)。1.99-1.97 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 4H), 1.12-1.07 (t, 3H)。MS: *m/z* 400 $(M+H)^+$。

實例7：合成2-(4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醇(I-12)

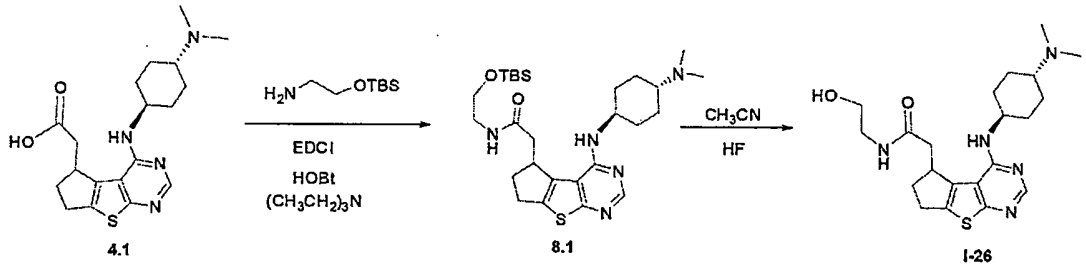


2.5 I-12

在0℃下向**2.5**(0.66 g，1.7 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$(508 mg，13.3 mmol)。在攪拌下使混合物升溫至室溫後持

續2小時。接著添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(4.3 g，13.3 mmol)且攪拌懸浮液2小時。濾出固體且藉由矽膠管柱層析，用MeOH/CH_2Cl_2 = 1:10純化濾液，得到呈白色固體狀產物之化合物**I-12**(450 mg，73%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.365 (1H, s), 5.850-5.834 (1H, d), 4.169-4.138 (1H, m), 3.753-3.716 (2H, m), 3.570-3.563 (1H, t), 3.073-3.022 (1H, m), 2.920-2.869 (1H, m), 2.705-2.663 (1H, m), 2.391 (1H, m), 2.341 (6H, s), 2.274-2.145 (4H, m), 1.971-1.948 (2H, m), 1.805-1.714 (2H, m), 1.503-1.362 (4H, m)。MS: *m/z* 347 $(M+H)^+$。

實例8：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)-N-(2-羥基乙基)乙醯胺(I-26)

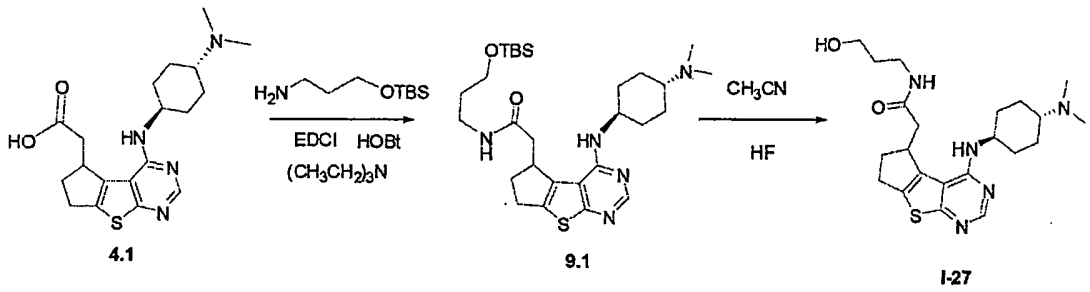


合成化合物8.1. 向50 mL圓底燒瓶中裝入含中間物**4.1**(80 mg，0.21 mmol，1.00當量)之DMF(10 mL)、HOBT(35 mg，0.26 mmol，1.20當量)、EDCI(81 mg，2.00當量)、(2-胺基乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(93 mg，0.53 mmol，2.50當量)及三乙胺(65 mg，0.64 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌此溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到80 mg(粗物質)呈白色固體狀之化合物**8.1**，其不經進一步純化即可使用。

合成化合物I-26。向50 mL圓底燒瓶中裝入**8.1**(80 mg，0.15 mmol，1.00當量)於CH_3CN(5 mL)中之溶液。添加HF(40重量%水溶

液，0.25 mL)且在室溫下攪拌溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC(管柱：Waters-1 Xbridge RP 19*150；移動相：0.05% NH_4HCO_3水溶液(A)、CH_3CN(B)；偵測器：UV 220 nm及254 nm)純化粗產物，得到4.5 mg(7%)呈白色固體狀之化合物**I-26**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.86-5.87 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95- 3.81 (d, 1H), 3.80 -3.60 (s, 2H), 3.60-3.30 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H) 2.27-2.10 (m, 3H), 1.90-2.70 (m, 1H) 1.60-1.20 (m, 4H)。MS: *m/z* 400 $(M+H)^+$。

實例9：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)-N-(2-羥基乙基)乙醯胺(I-27)

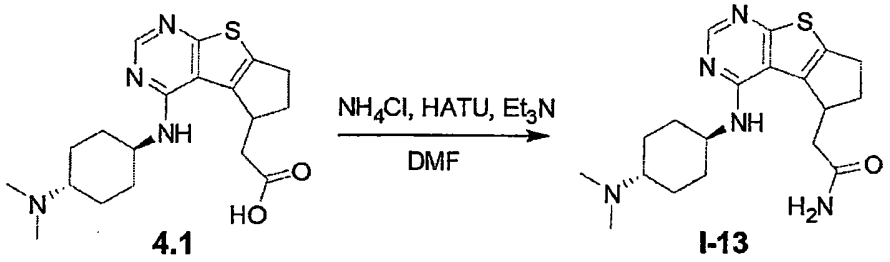


合成化合物9.1. 向50 mL圓底燒瓶中裝入中間物**4.1**(83 mg，0.22 mmol，1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)、EDCI(83 mg，0.43 mmol，2.00當量)、HOBT(35 mg，0.26 mmol，1.20當量)、(3-胺基丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(120 mg，0.63 mmol，2.90當量)及三乙胺(65 mg，0.64 mmol，3.00當量)之溶液。在室溫下攪拌此溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到100 mg(粗物質)呈白色固體狀之**9.1**，其不經進一步純化即可使用。

合成化合物I-27. 向50 mL圓底燒瓶中裝入含9.1(100 mg，0.18

mmol，1.00當量)之CH_3CN(5 mL)。在此之後在攪拌下逐滴添加HF(40重量%水溶液，0.25 mL)。在室溫下攪拌此溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到11.8 mg(15%)呈白色固體狀之**I-27**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 6.10-5.90 (s, 1H), 5.90-5.80 (d, 1H), 4.20-4.00 (s, 1H), 3.95- 3.81 (d, 1H), 3.70 -3.55 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H) 2.50-2.30 (m, 9H), 2.39-2.15 (m, 3H) 2.16-1.90 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 4H)。MS: *m/z* 434 $(M+H)^+$。

實例10：合成2-(4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-13)

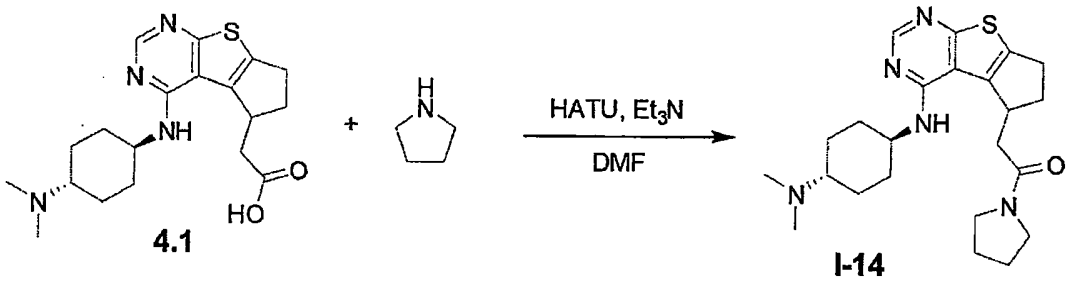


4.1　　I-13

在20℃下攪拌中間物**4.1**(200 mg，0.5 mmol，1當量)、NH_4Cl(200 mg，4 mmol，8當量)、TEA(500 mg，5 mmol，10當量)及HATU(380 mg，1 mmol，2當量)於DMF(3 mL)中之混合物24小時。藉由製備型HPLC純化混合物，得到化合物**I-13**(60 mg，20%)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, s), 5.82 (1H, m), 5.37-5.45 (2H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 3.85-3.87 (1H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 2.45-2.47 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.17-2.24 (4H, m), 1.98-1.99 (2H, m), 1.38-1.47 (4H, m)。MS: *m/z* 374 $(M+H)^+$。

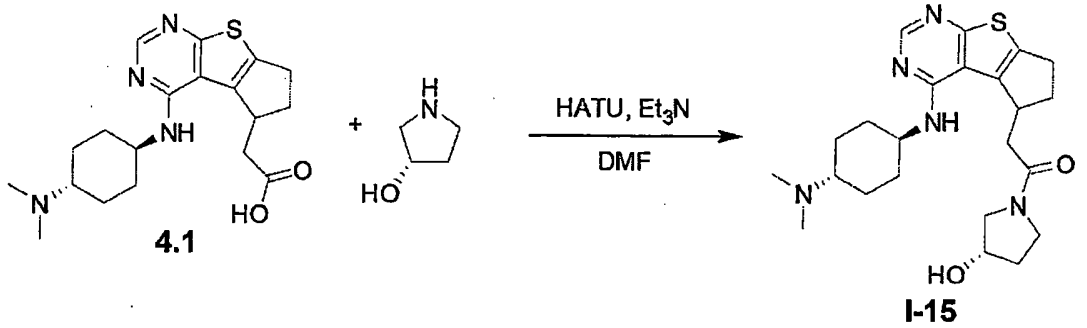
實例11：合成2-(4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮

(I-14)



在20℃下攪拌中間物**4.1**(200 mg，0.5 mmol，1當量)、吡咯啶(70 mg，1 mmol，2當量)、TEA(150 mg，1.5 mmol，3當量)及HATU(200 mg，0.5 mmol，1當量)於DMF(3 mL)中之混合物24小時。藉由製備型HPLC純化混合物，得到化合物**I-14**(70 mg，30%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (1H, s), 6.26-6.28 (1H, d), 4.07-4.09 (1H, m), 3.93-3.95 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.04-3.09 (3H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 2.50-2.54 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.16-2.21 (4H, m), 1.75-1.96 (6H, m), 1.43-1.50 (4H, m)。MS: *m/z* 428 $(M+H)^+$。

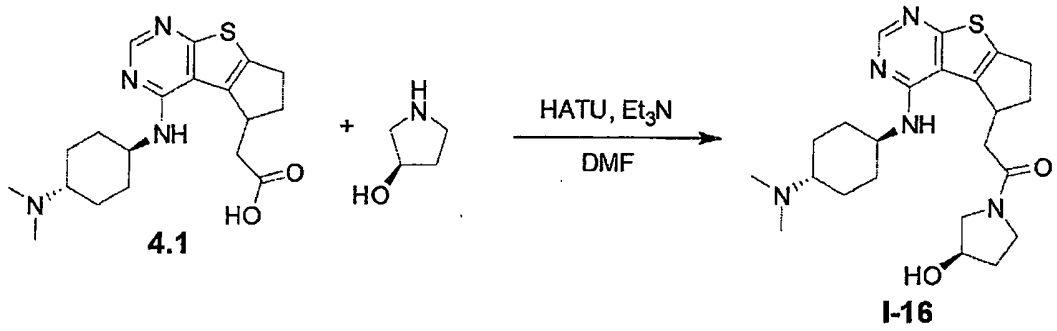
實例12：合成2-(4-(((1r,4S)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-((S)-3-羥基吡咯啶-1-基)乙酮(I-15)



以與實例9一致之方式由中間物**4.1**及(*S*)-吡咯啶-3-醇合成化合物**I-15**，得到31%產率之化合物**I-15**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34

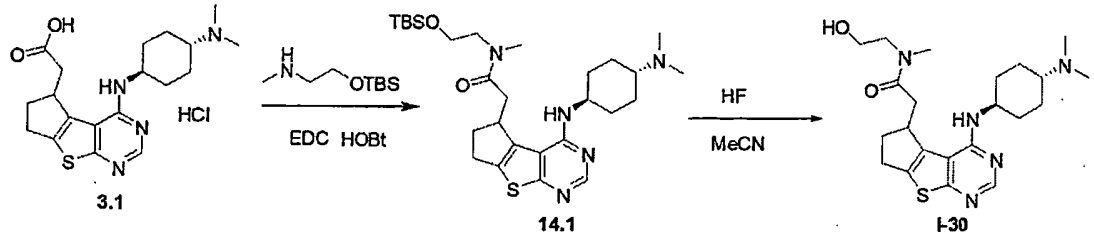
(1H, s), 6.14-6.32 (1H, m), 4.38-4.44 (1H ,m), 4.02-4.13 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 3.42-3.69 (3H, m), 3.14-3.38 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 2.72-2.96 (2H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.30 (7H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 1.78-2.04 (5H, m), 1.34-1.50 (4H, m)。MS: *m/z* 444 $(M+H)^+$。

實例13：合成2-(4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-((R)-3-羥基吡咯啶-1-基)乙酮(I-16)



以與實例9一致之方式由中間物**4.1**及(*R*)-吡咯啶-3-醇合成化合物**I-16**，得到46%產率之化合物**I-16**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (1H, s), 6.14-6.18 (1H, m), 4.38-4.44 (1H ,m), 4.02-4.13 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 2.71-3.72 (7H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.29 (7H, s), 2.14-2.23 (2H, m), 1.75-2.04 (4H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 1.34-1.50 (4H, m)。MS: *m/z* 444 $(M+H)^+$。

實例14：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基乙醯胺(I-30)

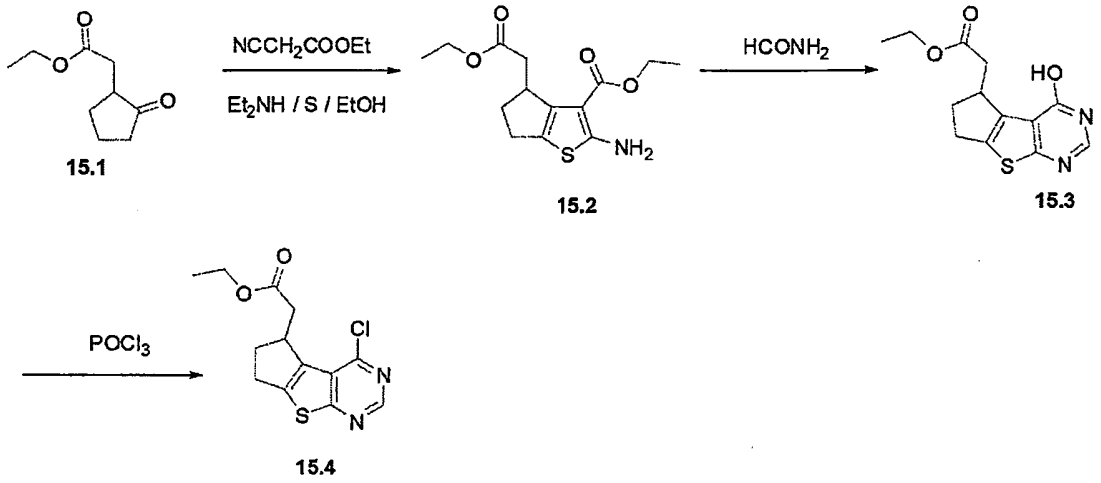


合成化合物14.1. 向100 mL圓底燒瓶中裝入中間物**3.1**(600 mg，1.46 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)、2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基(甲基)胺(360 mg，1.90 mmol，1.30當量)、HOBT(320 mg，2.37 mmol，1.62當量)、EDC(920 mg，4.82 mmol，3.30當量)及TEA(810 mg，8.00 mmol，5.48當量)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加100 mL水淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×50 mL鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用二氯甲烷/甲醇(溶離梯度：100:1-10:1 DCM:MeOH)之矽膠管柱上。純化得到0.2 g(25%)呈黃色油狀之**14.1**。MS: *m/z* 546 $(M+H)^+$。

合成化合物I-30. 向50 mL圓底燒瓶中裝入**14.1**(200 mg，0.37 mmol，1.00當量)於乙腈(5 mL)及氟化氫(40重量%水溶液，0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌5小時後，在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC[管柱：Xbridge Shield RP 18，5 μm，19*150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在8分鐘內升至45.0%，保持2分鐘，在1分鐘內勻變升至100.0%，接著在1分鐘內勻變降至5.0%)；偵測器：UV 254及220 nm]純化粗產物。獲得45.7 mg(29%)呈白色固體狀之**I-30**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, 1H), 6.06-6.09 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.48-3.65 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.62-2.92 (m, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.30 (s,

7H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.36-1.46 (m, 4H)。MS: *m/z* 432 $(M+H)^+$。

實例15：合成中間物15.4



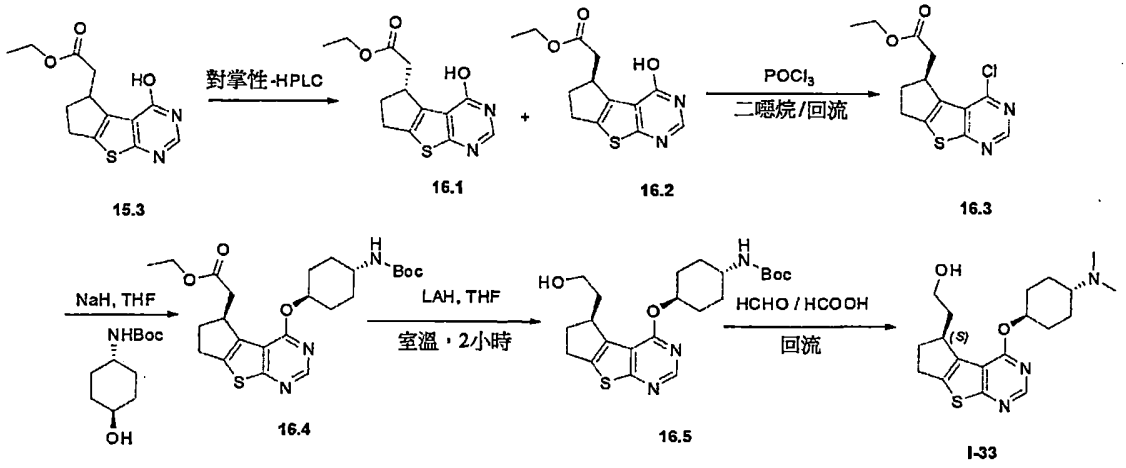
合成化合物15.2. 在室溫下將2-(2-側氧基環戊基)乙酸乙酯(**15.1**，550 g，3.23 mol，1.00當量)於乙醇(2200 mL)中之溶液置於10 L四頸圓底燒瓶中。在此之後在室溫下逐份添加$NCCH_2COOEt$(440 g，1.21當量)、Et_2NH(291.5 g，1.23當量)及S(126.5 g，1.22當量)。在室溫下攪拌溶液隔夜，接著在真空下濃縮。用5000 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液且用2×1000 mL鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上並純化，得到430 g(45%)呈橙色油狀之2-胺基-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H,5H,6H-環戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(**15.2**)。

合成化合物15.3. 在室溫下向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之10 L四頸圓底燒瓶中添加**15.2**(500 g，1.68 mol，1.00當量)於甲醯胺(5 L)中之溶液。在180℃下在油浴中攪拌所得溶液5小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著藉由添加10 L水/冰淬滅。用3×5 L乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×3000 mL鹽水洗滌混合物，經無水硫酸鈉乾

燥且在真空下濃縮。藉由過濾收集固體，得到200 g(43%)呈黃色固體狀之2-[12-羥基-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸乙酯(**15.3**)。

合成中間物15.4. 在室溫下向兩個2000 mL四頸圓底燒瓶中裝入**15.3**(200 g，718.58 mmol，1.00當量)於$POCl_3$(2000 mL)中之溶液。在110℃下在油浴中攪拌所得溶液2小時。使反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。接著藉由添加1000 mL冰水淬滅反應物。用3×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×500 mL鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到200 g(94%)呈淡黃色固體狀之2-[12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸乙酯(**15.4**)。

實例16：合成2-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇(I-33)



合成化合物16.1. 藉由對掌性HPLC在以下條件下分離外消旋**15.3**(4.7 g)之對映異構體：管柱：CHIRALPAK IC，0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷:EtOH = 50:50；流速：1.0 ml/min；在254 nm下

UV偵測。獲得100% ee之呈淡黃色固體狀之溶離之第一對映異構體(**16.2**，t_R = 7.76分鐘，1.5 g)且亦獲得100% ee之呈淡黃色固體狀之溶離之第二對映異構體(**16.1**，t_R = 10.39分鐘，1.4 g)。

合成化合物16.3. 向50 mL圓底燒瓶中添加2-[(*3S*)-12-羥基-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸乙酯(**16.2**，560 mg，2.01 mmol，1.00當量)、二噁烷(10 mL)及磷醯三氯(3.5 mL)。在110℃下在氮氣下攪拌反應物4小時。在減壓下濃縮後，將所得溶液逐滴傾倒於飽和$NaHCO_3$水溶液中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發後，藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:7)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-[(*3S*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸乙酯(**16.3**，550 mg，92%)。

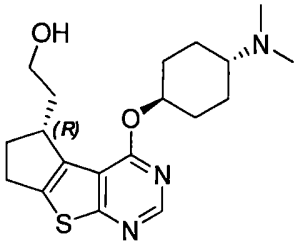
合成化合物16.4. 在室溫下在氮氣下用氫化鈉(60%礦物油分散液，280 mg，4.00當量)處理N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(412 mg，1.91 mmol，1.10當量)於新鮮蒸餾之四氫呋喃(10 mL)中之溶液1小時。接著經由注射器向此混合物中添加**16.3**(510 mg，1.72 mmol，1.00當量)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌隔夜後，接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥。過濾並在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之2-[(*3S*)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸乙酯(16.4，400 mg，49%)。

合成化合物16.5. 在0℃下在氮氣下向含有含**16.4**(180 mg，0.38 mmol，1.00當量)之蒸餾四氫呋喃(10 mL)的50 mL圓底燒瓶中添加$LiAlH_4$(30 mg，0.79 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分

鐘。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(*3S*)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(16.5，100 mg，61%)。MS: *m/z* 434 $(M+H)^+$。

合成化合物I-33. 在室溫下在氮氣下向含有**16.5**(100 mg，0.23 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加HCHO(37%，1 mL)及HCOOH(5 mL)。在100℃下攪拌所得溶液隔夜並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(以7.0% CH_3CN開始，接著在13分鐘內勻變升至63.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且蒸發溶劑，得到呈無色油狀之化合物**I-33**(8 mg)。藉由對掌性SFC分析測得100%之*ee*。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.70 (m, 1H),2.03-2.68 (m, 11H), 1.25-1.81 (m, 9H)。MS: *m/z* 362 $(M+H)^+$。

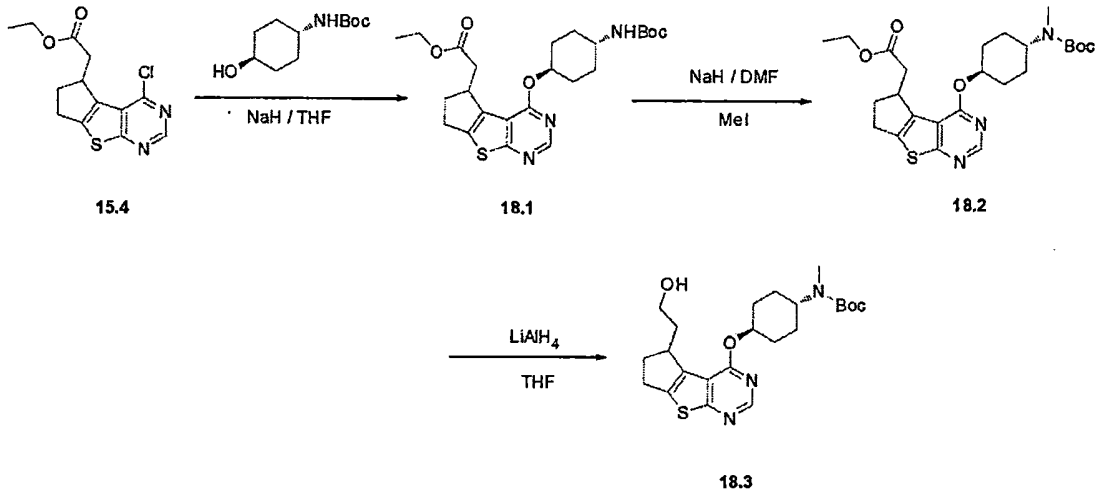
實例17：合成2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇(I-34)



I-34

以與**實例16**一致之方式合成化合物**I-34**，除了使用**16.1**而非**16.2**。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.03-2.68 (m, 13H), 1.25-1.80 (m, 6H)。MS: *m/z* 362 $(M+H)^+$。

實例18：中間物18.3



15.4　18.1　18.2　18.3

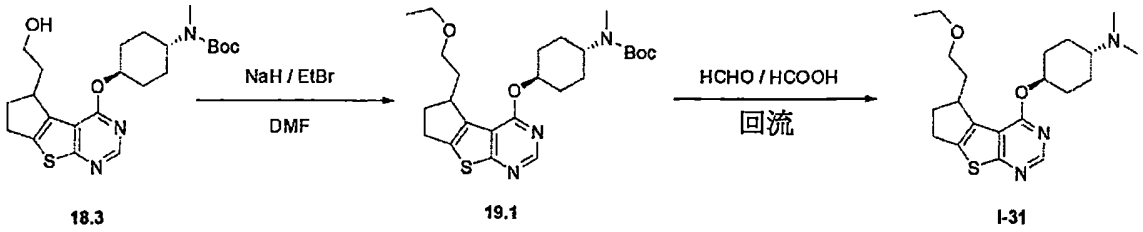
合成化合物18.1. 在室溫下在氮氣下向N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(710 mg，3.30 mmol，1.10當量)於10 mL蒸餾THF中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，720 mg，18.00 mmol，6.00當量)。攪拌30分鐘後，經由注射器添加含中間物**15.4**(891 mg，3.00 mmol，1.00當量)之THF(10 mL)且在室溫下攪拌所得溶液12小時。接著藉由添加水來淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4至1:2)之矽膠管柱上。純化得到呈白色固體狀之**18.1**(260 mg，18%)。

合成化合物18.2. 在0℃下向含有**18.1**(415 mg，0.87 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(10 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，225 mg，6.5 mmol)且在氮氣下攪拌反應混合物

30分鐘。接著經由注射器添加MeI(1.2 g)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之**18.2**(278 mg，65%)。

合成化合物18.3. 在氮氣下在冰/鹽浴中用含**18.2**(278 mg，0.57 mmol，1.00當量)之20 mL蒸餾THF處理$LiAlH_4$(980 mg，25.8 mmol)。接著在室溫下攪拌所得溶液2小時且藉由添加甲醇來淬滅反應物並用水稀釋。用100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且用鹽水洗滌有機層並經無水硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，獲得呈黃色油狀之所需N-(4-[[3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**18.3**，251 mg，99%)。

實例19：合成4-[[3-(2-乙氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-31)

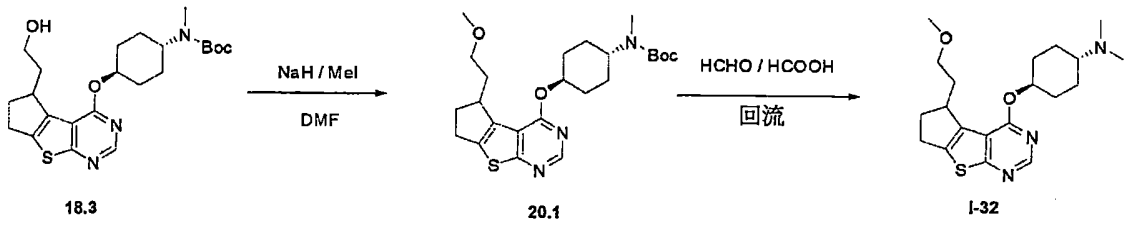


合成化合物19.1. 在0℃下向25 mL圓底燒瓶中依序添加中間物**18.3**(125 mg，0.28 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(10 mL)中之溶液、氫化鈉(60%礦物油分散液，96 mg，2.80 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。接著添加溴乙烷(305 mg，2.80 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液隔

夜。接著用水淬滅反應物且用100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用EtOAc/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到呈無色油狀之N-(4-[[3-(2-乙氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(19.1，19 mg，14%)。

合成化合物I-31. 在100℃下在氮氣下在油浴中加熱含有**19.1**(19 mg，0.04 mmol，1.00當量)、甲酸(1 mL)及甲醛(37%，5 mL)之25 mL圓底燒瓶12小時。在減壓下濃縮混合物且藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化殘餘物(45 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在16分鐘內升至53.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並在減壓下蒸發，得到呈灰白色油狀之化合物**I-31**(5.7 mg，37%)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (m, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 2.02-2.80 (m, 14H), 2.28-3.10 (m, 2H), 3.48 (m, 5H), 5.24 (m, 1H), 8.50 (s, 1H)。MS: *m/z* 390 $(M+H)^+$。

實例20：合成4-[[3-(2-甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-32)

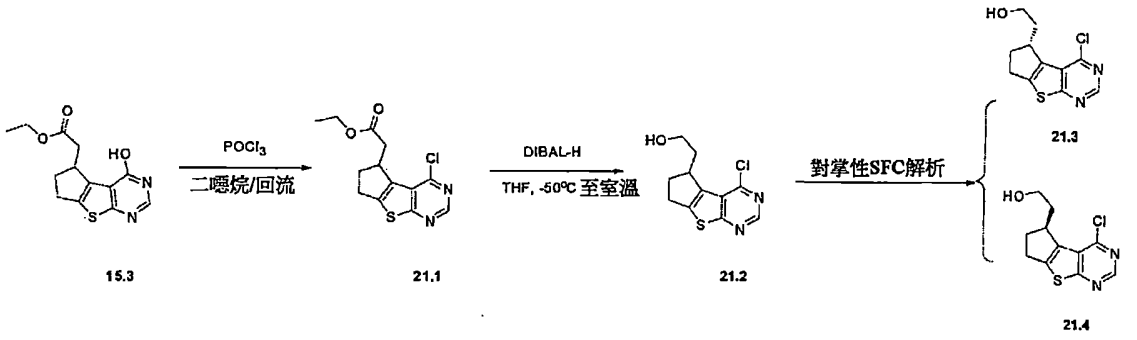


合成化合物20.1. 在0℃下向25 mL圓底燒瓶中依序添加中間物

18.3(80 mg，0.18 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(8 mL)中之溶液、氫化鈉(60%礦物油分散液，36 mg，0.90 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。接著添加碘甲烷(255 mg，1.80 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物且用100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用EtOAc/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之**20.1**(50 mg，61%)。

合成化合物I-32.在100℃下在油浴中在氮氣下攪拌**20.1**(50 mg，0.11 mmol，1.00當量)於甲醛(37%，5 mL)及甲酸(1 mL)中之溶液。在真空下濃縮混合物且藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(50 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在15分鐘內升至55.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之部分並在減壓下蒸發，得到呈無色油狀之化合物**I-32**(17.1 mg，42%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 11H), 2.66 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 5.23 (m, 1H), 8.50 (s, 1H)。MS: *m/z* 376 $(M+H)^+$。

實例21：合成中間物21.3及21.4



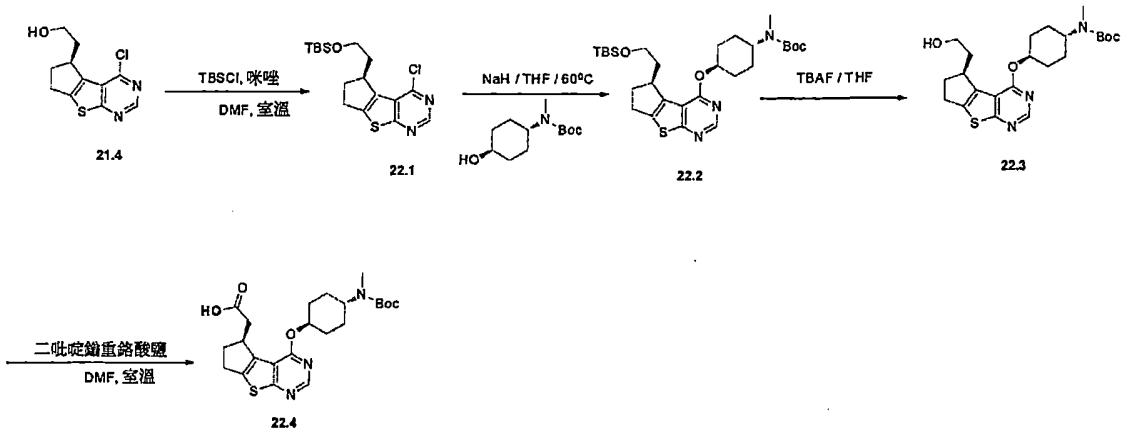
合成化合物21.1. 在氮氣下在回流下加熱**15.3**(15 g，53.89

mmol，1.00當量)及$POCl_3$(100 mL)於100 mL二噁烷中之溶液3小時。在減壓下濃縮後，將所得溶液逐滴傾倒於飽和$NaHCO_3$水溶液中且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥。在真空中蒸發後，藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:7)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之**21.1**(15 g，94%)。MS: *m/z* 297, 299 $(M+H)^+$。

合成化合物21.2. 在-50℃下在氮氣氛圍下向500 mL圓底燒瓶中添加含**21.1**(6 g，20.22 mmol，1.00當量)之100 mL蒸餾THF。逐滴添加DIBAL-H(25% w/w己烷溶液，50 mL)且在-30℃下在氮氣下攪拌所得溶液2小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:5至1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**21.2**(5.0 g，97%)。MS: *m/z* 255, 257 $(M+H)^+$。

合成化合物21.3及21.4. 藉由對掌性SFC在以下條件下分離外消旋**21.2**(5.0 g，19.6 mmol)之對映異構體：管柱：CHIRALPAK IA；含CO_2之20%甲醇；流速：250 mL/min；在254 nm下UV偵測。收集對應於t_R = 1.63之峰的溶離份且在真空中移除甲醇，得到100% ee之對映異構純的(*3R*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(**21.3**，2.0 g)。對對應於t_R = 2.69之峰的溶離份進行類似處理，得到100% ee之對映異構純的(*3S*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(**21.4**，2.0 g)。

實例22：合成中間物22.4



合成化合物22.1. 在室溫下在氮氣下用含咪唑(1.24 g，18.24 mmol，1.41當量)及TBDMSCl(2.34 g，15.53 mmol，1.20當量)之蒸餾DMF(10 mL)處理中間物**21.4**(3.3 g，12.95 mmol，1.00當量)2小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之(*3S*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(**22.1**，4.5 g，94%)。

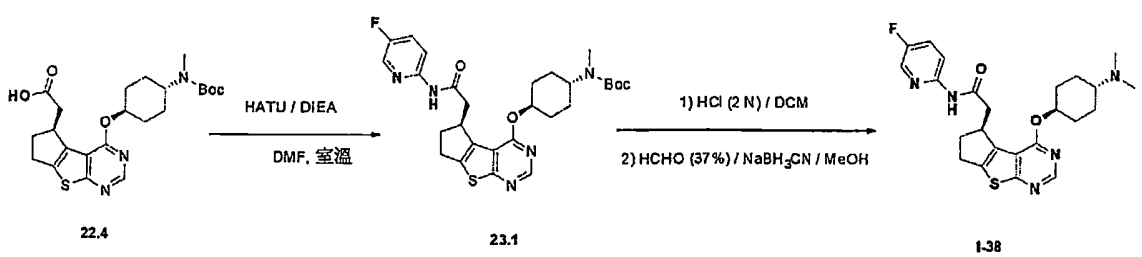
合成化合物22.2. 在0℃下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(3.92 g，17.09 mmol，1.40當量)之蒸餾THF(50 mL)處理氫化鈉(60%礦物油分散液，1.96 g，49.00 mmol，4.02當量)1小時。接著將**22.1**(4.5 g，12.20 mmol，1.00當量)於15 mL THF中之溶液添加至反應混合物中，在60℃下再攪拌2小時。接著藉由在0℃下添加20 mL水來淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(*3S*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]

環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**22.2**，6.5 g，95%)。MS: *m/z* 562 $(M+H)^+$。

合成化合物22.3. 在室溫下攪拌**22.2**(6.5 g，11.57 mmol，1.00當量)及Bu_4NF(4.5 g，17.24 mmol，1.49當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。接著藉由添加水來淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**22.3**，5 g，97%)。MS: *m/z* 448 $(M+H)^+$。

合成中間物22.4. 在室溫下攪拌**22.3**(1.25 g，2.79 mmol，1.00當量)及二吡啶鎓重鉻酸鹽(4 g，10.64 mmol，4.00當量)於10 mL DMF中之溶液15小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之2-[(3S)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(**22.4**，900 mg，70%)。

實例23：合成2-[(3*S*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(I-38)

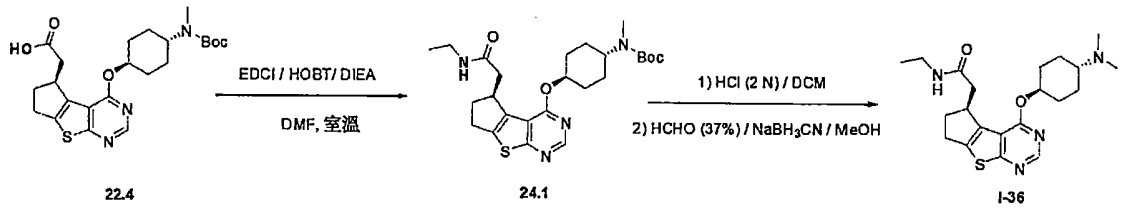


合成化合物23.1. 在室溫下在氮氣下向中間物**22.4**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(8 mL)中之溶液中添加5-氟吡啶-2-胺(55 mg，0.49 mmol，1.13當量)、HATU(200 mg)及DIPEA(170 mg)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用水淬滅並用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[[(5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**23.1**，195 mg，81%)。MS: *m/z* 556 $(M+H)^+$。

合成化合物I-38. 在0℃下在氮氣下向含有**23.1**(195 mg，0.35 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(12 M，2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。所得N-(5-氟吡啶-2-基)-2-[(3S)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(130 mg，粗物質)不經進一步純化即可直接用於下一步驟。在室溫下攪拌此物質(130 mg，粗物質)及HCHO(37%，1 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液30分鐘，隨後添加$NaBH_3CN$(55 mg，0.78 mmol，3.06當量)且在室溫下再攪拌混合物2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(70 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集溶離份並在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之2-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環

[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(**I-38**，21.4 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (m, 2H),7.63 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。MS: *m/z* 470 $(M+H)^+$。

實例24：合成2-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-N-乙基乙醯胺(I-36)

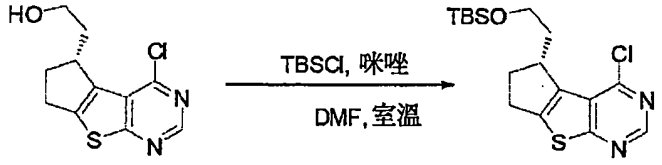


合成化合物24.1. 向25 mL圓底燒瓶中裝入中間物**22.4**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)、HOBt(90 mg，0.67 mmol，1.54當量)、EDCI(191 mg，1.00 mmol，2.31當量)、乙胺鹽酸鹽(45 mg，0.55 mmol，1.27當量)、三乙胺(135 mg，1.34 mmol，3.08當量)及10 mL蒸餾DMF。在室溫下在氮氣下攪拌所得溶液4小時。接著用水淬滅反應物且用3×25 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈白色固體狀之所需N-(4-[[(3S)-3-[(乙基胺甲醯基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**24.1**，165 mg，78%)。MS: *m/z* 470 $(M+H)^+$。

合成化合物I-36. 向25 mL圓底燒瓶中添加含**24.1**(165 mg，0.34 mmol，1.00當量)及鹽酸(12 M，2 mL)之二氯甲烷(12 mL)。在室溫下

攪拌反應物2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之1-(乙基胺基)-2-[(3S)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇鹽酸鹽(105 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。向此化合物(105 mg，粗物質)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，2 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加$NaBH_3CN$(50 mg，63%)且在周圍溫度下再攪拌反應物2小時。在減壓下濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(85 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254 nm下UV偵測。收集溶離份並在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需化合物**I-36**(43 mg)。藉由對掌性HPLC分析測得100%對映異構過量。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.94-3.32 (m, 5H), 2.73 (m, 1H), 2.20-2.68 (m, 11H), 1.50-1.72 (m, 4H), 1.15 (t, 3H)。MS: *m/z* 403 $(M+H)^+$。

實例25：合成中間物25.1

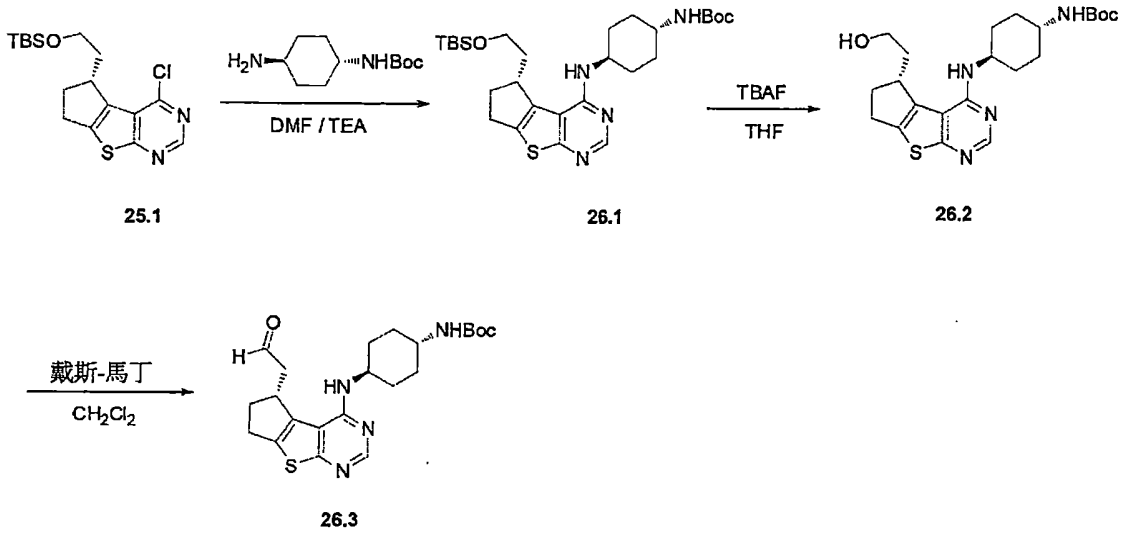


21.3 **25.1**

在室溫下在氮氣下用含咪唑(500 mg，7.44 mmol，1.40當量)及TBDMSCl(920 mg，6.10 mmol，1.20當量)之蒸餾DMF(10 mL)處理中間物**21.3**(1.3 g，5.10 mmol，1.00當量)2小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/

石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之(*3R*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(**25.1**，1.8 g，96%)。

實例26：合成中間物26.3



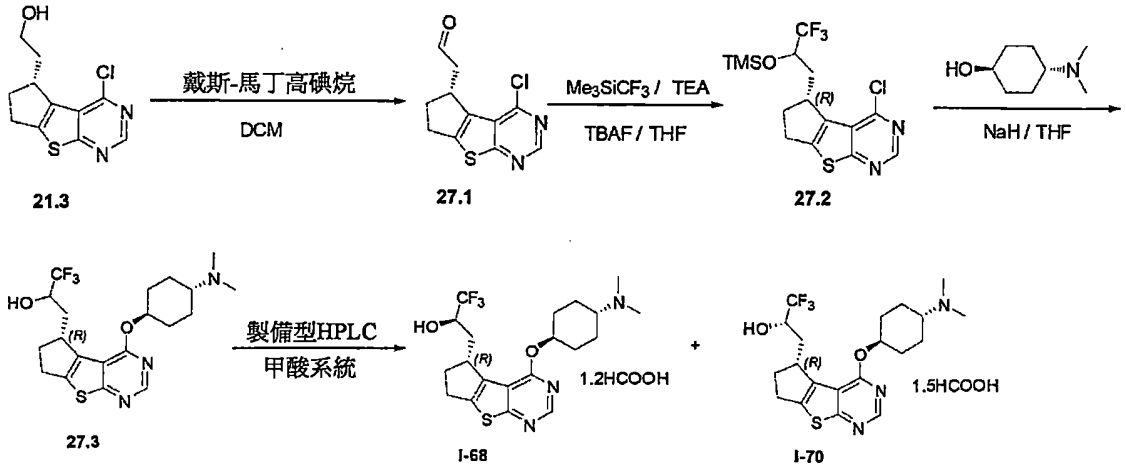
合成化合物26.1. 在室溫下在氮氣下向50 mL圓底燒瓶中添加**25.1**(560 mg，1.52 mmol，1.00當量)及TEA(461 mg，3.0當量)於蒸餾DMF(10 mL)中之溶液。接著添加反-N-(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1628 mg，7.60 mmol，4.98當量)且在50℃下攪拌所得溶液14小時。接著用水淬滅反應物且用2×100 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈無色油狀之**26.1**(721 mg，87%)。

合成化合物26.2. 在室溫下向**26.1**(721 mg，1.32 mmol，1.00當量)於10 mL THF中之溶液中添加TBAF(476 mg，1.82 mmol，1.38當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液2小時，接著藉由添加水來淬滅且用2×80 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)純化殘餘物，得到

呈白色固體狀之所需N-(4-[[(*3R*)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(**26.2**，542 mg，95%)。

合成化合物26.3. 在0℃下用含戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(637 mg，1.50 mmol，1.20當量)之20 mL DCM處理化合物**26.2**(542 mg，1.25 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時，接著用水淬滅且用2×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需N-(4-[[(*3R*)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯**26.3**(494 mg，92%)。

實例27及實例28：合成(*R*)-3-((*R*)-4-(((1r,4*R*)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(I-68)及(*S*)-3-((*R*)-4-(((1r,4*R*)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(I-70)



合成化合物27.1. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒

瓶中裝入**21.3**(300 mg，1.18 mmol，1.00當量)於無水二氯甲烷(15 mL)中之溶液。添加戴斯-馬丁高碘烷(757 mg，1.79 mmol，1.52當量)且在0℃下在水/冰浴中攪拌所得溶液2小時。反應完成後，接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液來淬滅反應物且用3×20 mL DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:8)之矽膠管柱上並純化，得到呈白色固體狀之化合物**27.1**(267 mg，90%)。

合成化合物27.2. 向**27.1**(267 mg，1.06 mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾THF中之溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(280 mg，1.97 mmol，1.86當量)及TEA(0.1 mL)。在0℃下在氮氣下攪拌反應物30分鐘。接著在0℃下經由注射器添加TBAF(0.01 mL)且攪拌所得溶液5分鐘。用15 mL水稀釋所得溶液且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈紅色油狀之**27.2**(320 mg，77%)。

合成化合物27.3. 在0℃下向含有反-4-(二甲基胺基)環己-1-醇(232 mg，1.62 mmol，2.00當量)於10 mL無水THF中之溶液的100 mL三頸圓底燒瓶中添加NaH(60%礦物油分散液，128 mg，5.33 mmol，6.58當量)且在水/冰浴中攪拌所得混合物30分鐘。接著添加化合物**27.2**(320 mg，0.81 mmol，1.00當量)且使所得溶液在攪拌下再反應3小時，同時在油浴中使溫度維持於55℃。完成後，藉由添加10 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物且用3×30 mL DCM萃取。合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇/NH_4OH(10:1:0.1)之矽膠管柱上並純化，得到呈非對映異構體混合物形式之產物(180 mg)。

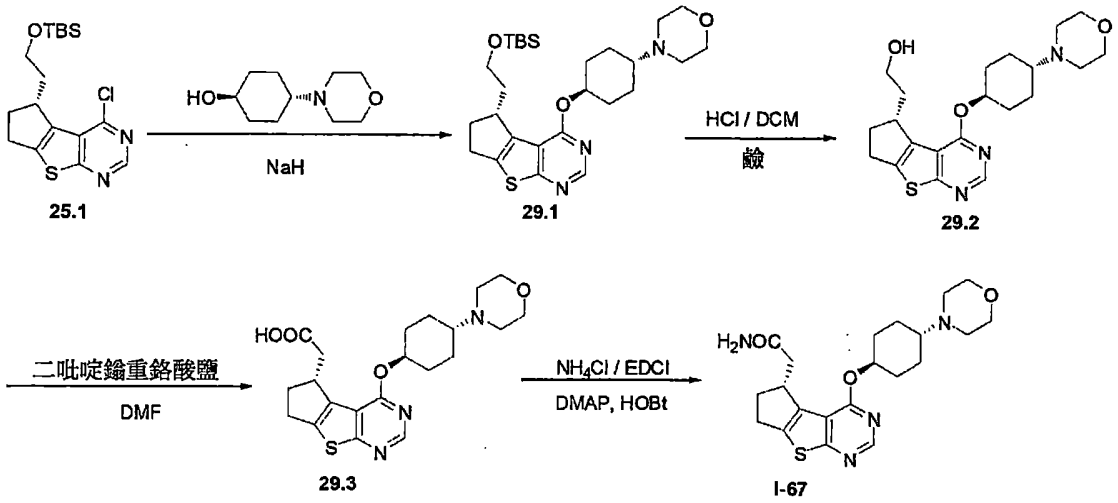
合成化合物I-68及I-70. 藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條

件下分離**27.3**(180 mg)之非對映異構體：管柱：Xbridge Prep C18 5 um，19*150 mm；移動相：水(0.1% HCOOH)及MeOH(6.0% MeOH在19分鐘內升至53.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發(以移除水及CH_3OH)，得到呈白色固體狀之化合物**I-70**(28 mg)及**I-68**(74.1 mg)。

I-70之分析數據：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 2H), 5.32-5.30 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 3H), 2.84-2.65 (m, 7H), 2.40-2.19 (m, 7H), 1.90-1.56 (m, 5H)。MS: *m/z* 430 $(M+H)^+$。

I-68之分析數據：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 2H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.47-3.32 (m, 1H), 3.29-2.90 (m, 3H), 2.84-2.68 (m, 7H), 2.55-2.17 (m, 7H), 1.77-1.62 (m, 5H)。MS: *m/z* 430 $(M+H)^+$。

實例29：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環已基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-67)



合成化合物29.1. 在0℃下在水/冰浴中在氮氣下用含NaH(60%礦物油分散液，128 mg，3.2 mmol，4當量)之新鮮蒸餾四氫呋喃(15 mL)

處理4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(可購得；218 mg，1.2 mmol，1.50當量)30分鐘。接著經由注射器添加中間物**25.1**(289 mg，0.8 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在60℃下在油浴中使所得溶液再攪拌3小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之化合物**29.1**(260 mg，63%)。

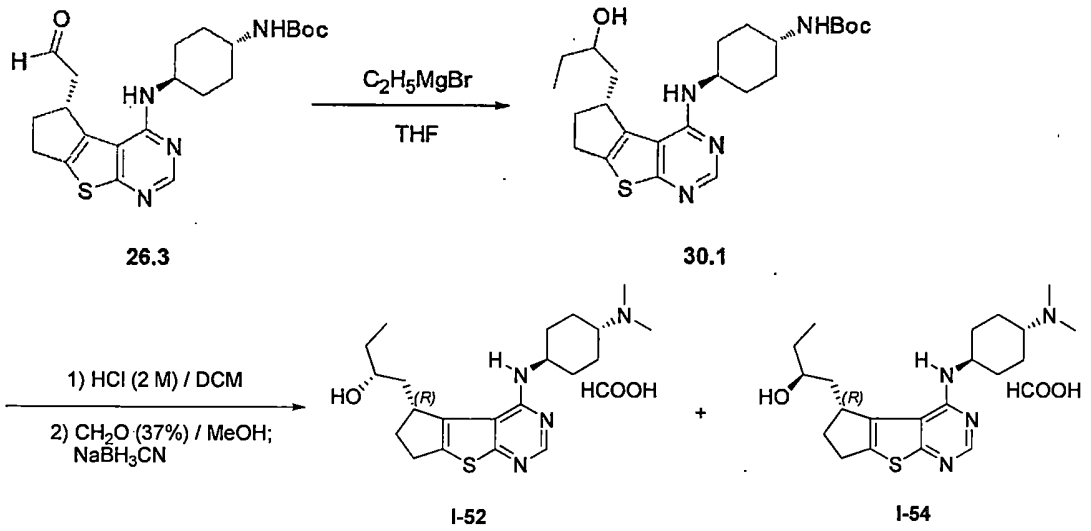
合成化合物29.2. 在冰/水浴中向**29.1**(260 mg，0.5 mmol，1.0當量)於10 mL DCM中之溶液中添加0.5 mL濃鹽酸。攪拌所得溶液2小時且在真空中濃縮。用飽和Na_2CO_3水溶液中和殘餘物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用DCM/MeOH(15:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需醇**29.2**(185 mg，91%)。

合成化合物29.3. 在室溫下用含二吡啶鎓重鉻酸鹽(752 mg，2.00 mmol，4.36當量)之50 mL DMF使醇**29.2**(185 mg，0.46 mmol，1.00當量)氧化24小時。用水稀釋所得溶液且用3×50 mL $CHCl_3$/異丙醇之混合溶液萃取。合併有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(5:1至1:1)之矽膠管柱上並純化，得到105 mg(55%)呈黃色油狀之酸。

合成化合物I-67. 在室溫下攪拌含有酸**29.3**(105 mg，0.25 mmol，1.00當量)、NH_4Cl(80 mg，1.50 mmol，6.00當量)、EDCI(57 mg，0.3 mmol，1.2當量)、4-二甲基胺基吡啶(37 mg，0.3 mmol，1.2當量)及HOBt(40 mg，0.3 mmol，1.2當量)於5 mL無水DMF中之溶液的50 mL圓底燒瓶24小時。用水稀釋所得溶液且用4×50 mL $CHCl_3$:異丙醇之混合溶液萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物：管柱：SunFire Prep

C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4CO_3)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**I-67**(22.5 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 5H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 4H), 2.10-2.06 (d, 2H), 1.67-1.46 (m, 4H)。MS: *m/z* 417 $(M+H)^+$。

實例30及實例31：合成(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇甲酸鹽(I-52)及(*2S*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇甲酸鹽(I-54)



合成化合物30.1. 在0℃下在氮氣下向在氮氣惰性氛圍下淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中添加**26.3**(244 mg，0.57 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(10 mL)中之溶液。接著在0℃下經由注射器逐滴添加C_2H_5MgBr(1 M THF溶液，2.85 mL，5.0當量)。在0℃下再攪拌所得溶

液2小時，用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之外消旋N-(4-[[(*3R*)-3-(2-羥基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(**30.1**，130 mg，50%)。

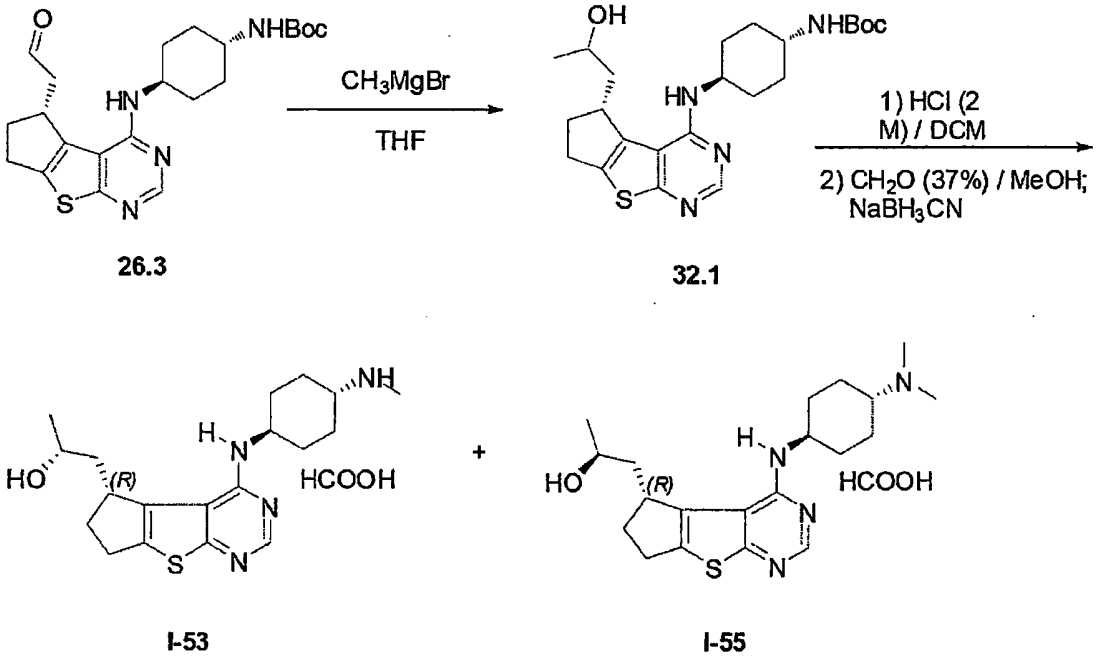
合成化合物I-52及I-54. 向50 mL圓底燒瓶中裝入**30.1**(130 mg，0.28 mmol，1.00當量)及二氯甲烷(10 mL)且冷卻至0℃。接著添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。3小時後，在真空下濃縮混合物。用飽和碳酸鈉水溶液將溶液之pH值調整至8，接著用2×40 mL乙酸乙酯萃取該溶液。合併有機層並經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈無色油狀之1-[(*3R*)-12-[(4-胺基環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(80 mg，粗物質)。向此物質(80 mg，粗物質)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，0.8 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加$NaBH_3CN$(33.9 mg，0.54 mmol，2.44當量)且在周圍溫度下再攪拌所得溶液2小時並在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.1% HCOOH之水及CH_3CN；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除水及CH_3CN，分別得到呈白色固體狀之(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇甲酸鹽(**I-52**，8.6 mg)及呈灰色固體狀之(*2S*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇甲酸鹽(**I-54**，5.9 mg)。

I-52之分析數據：^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (br s, 1H),

8.23 (s, 1H) 4.19 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 7H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 4H), 1.61-1.79 (m, 6H), 1.48-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。

I-54之分析數據：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 6H), 2.57-2.64 (m, 1H),2.05-2.18 (m, 5H), 1.32-1.83 (m, 8H), 0.84 (t, 3H)。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。

實例32及實例33：合成(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇甲酸鹽(I-53)及(2S)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇甲酸鹽(I-55)



合成化合物**32.1.** 在0℃下在氮氣下向在氮氣氛圍下淨化並維持之50 mL三頸圓底燒瓶中添加**26.3**(250 mg，0.58 mmol，1.00當量)於

新鮮蒸餾四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在0℃下經由注射器添加CH_3MgBr(1.0 M THF溶液，2.9 mL，5.0當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅並用3×30 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(*3R*)-3-(2-羥基丙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯的2-羥基非對映異構體混合物(**32.1**，109 mg，42%)。

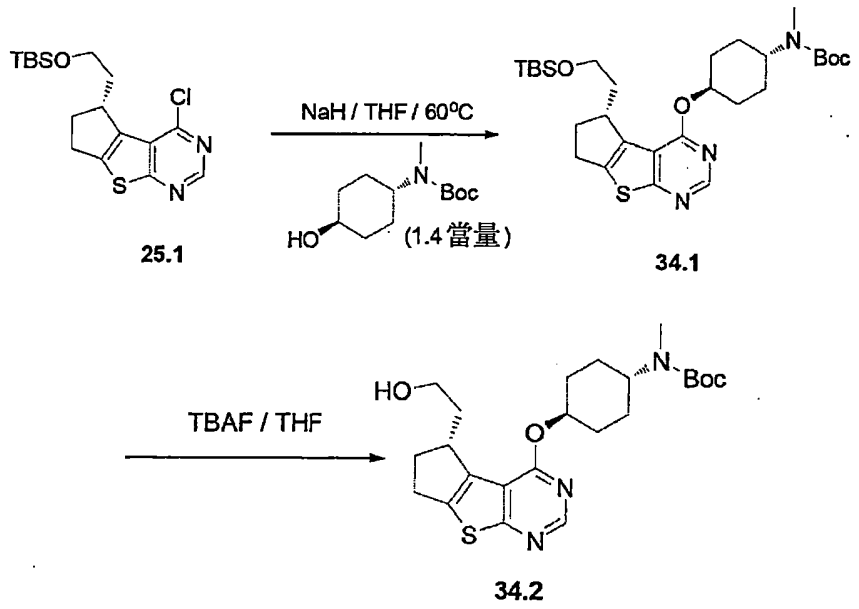
合成化合物I-53及I-55. 向50 mL圓底燒瓶中添加**32.1**(109 mg，0.24 mmol，1.00當量)及二氯甲烷(10 mL)且使溶液冷卻至0℃。接著添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在室溫下攪拌溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。用飽和碳酸鈉水溶液將溶液之pH值調整至8且用2×40 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈無色油狀之所需1-[(*3R*)-12-[(4-胺基環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(70 mg，粗物質)。向此油狀物(70 mg，粗物質)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，0.8 mL)，接著在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加$NaBH_3CN$(29.7 mg，0.47 mmol，2.35當量)且在周圍溫度下再持續攪拌2小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% HCOOH溶液)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經25分鐘勻變升至50.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-53**(12.9 mg)及呈灰色固體狀之化合物**I-55**(5.6 mg)。

I-53之分析數據：^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H),

3.05-3.33 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 7H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.16-2.37 (m, 5H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.23 (t, 3H)。MS: *m/z* 375 $(M+H)^+$。

I-55之分析數據：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.05-3.33 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 7H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.16-2.37 (m, 5H), 1.55-1.78 (m, 6H), 1.23 (t, 3H)。MS: *m/z* 375$(M+H)^+$。

實例34：合成中間物34.2

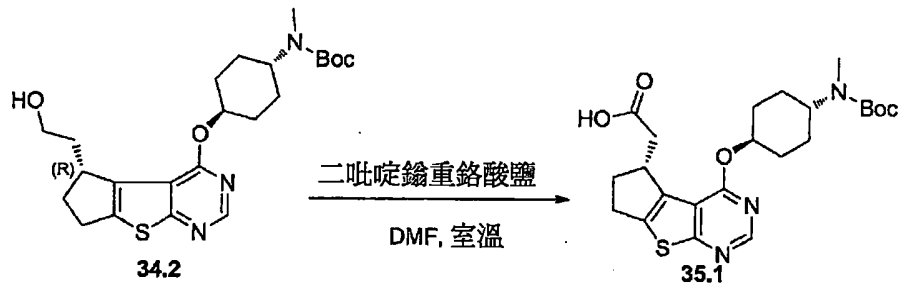


合成化合物34.1. 在0℃下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(1.8 g，7.85 mmol，1.6當量)之蒸餾THF(50 mL)處理氫化鈉(60%礦物油分散液，0.9 g，22.5 mmol，4.60當量)1小時。接著將**25.1**(1.8 g，4.88 mmol，1.00當量)於15 mL THF中之溶液添加至反應混合物中且在60℃下攪拌後者2小時。接著藉由在0℃下添加20 mL水來淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃

色油狀之N-(4-[[(*3R*)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**34.1**，1.6 g，58%)。

合成化合物34.2. 在室溫下攪拌**34.1**(1.6 g，2.85 mmol，1.00當量)及Bu_4NF(1.1 g，1.5當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液2小時。接著藉由添加水來淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之中間物**34.2**(1.2 g，81%)。MS: *m/z* 448 $(M+H)^+$。

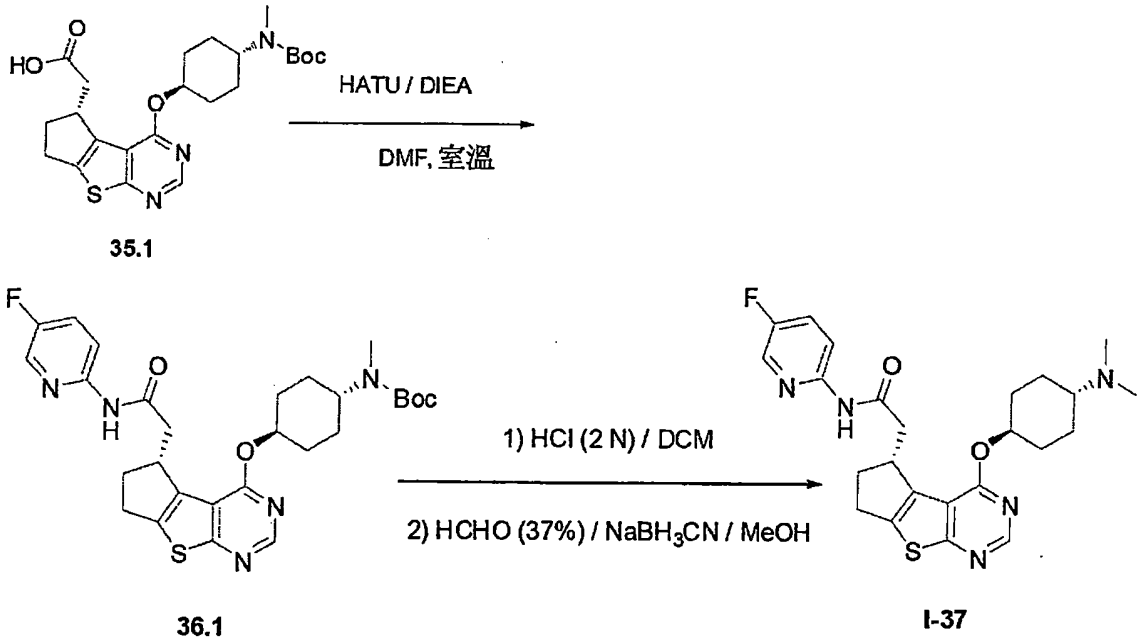
實例35：合成中間物35.1



合成中間物35.1. 在室溫下攪拌**34.2**(1.15 g，2.57 mmol，1.00當量)及二吡啶鎓重鉻酸鹽(4 g，10.64 mmol，4.14當量)於10 mL DMF中之溶液15小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之2-[(*3R*)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]-十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(**35.1**，0.9 g，76%)。

實例36：合成2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-

9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]-十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(I-37)



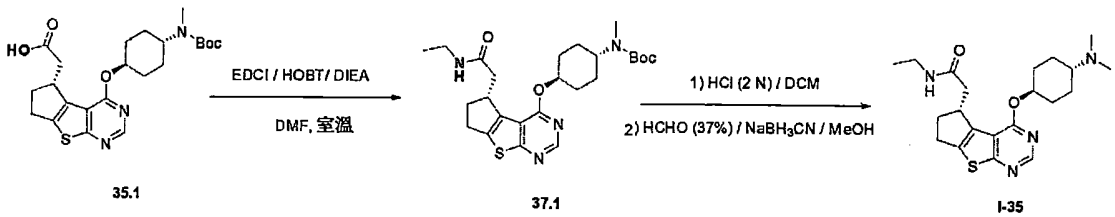
合成化合物**36.1.** 在室溫下在氮氣下攪拌**35.1**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)、5-氟吡啶-2-胺(55 mg，0.49 mmol，1.13當量)、HATU(200 mg)及DIPEA(170 mg)於蒸餾DMF(8 mL)中之溶液2小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(*3R*)-3-[[(5-氟吡啶-2-基)胺甲醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**36.1**, 200 mg，83%)。MS: *m/z* 556 $(M+H)^+$。

合成化合物**I-37.** 在0℃下在氮氣下向含有**36.1**(200 mg，0.36 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(12 M，2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮，得到N-(5-氟吡啶-2-基)-2-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-

硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(130 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

在室溫下攪拌此化合物(130 mg，粗物質)及HCHO(37%，1 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液30分鐘，隨後將$NaBH_3CN$(55 mg，0.78 mmol，3.06當量)添加至混合物中且在室溫下再持續攪拌2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(70 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經25分鐘勻變升至50.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-37**(33.4 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。MS: *m/z* 470 $(M+H)^+$。

實例37：合成2-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-N-乙基乙醯胺(I-35)

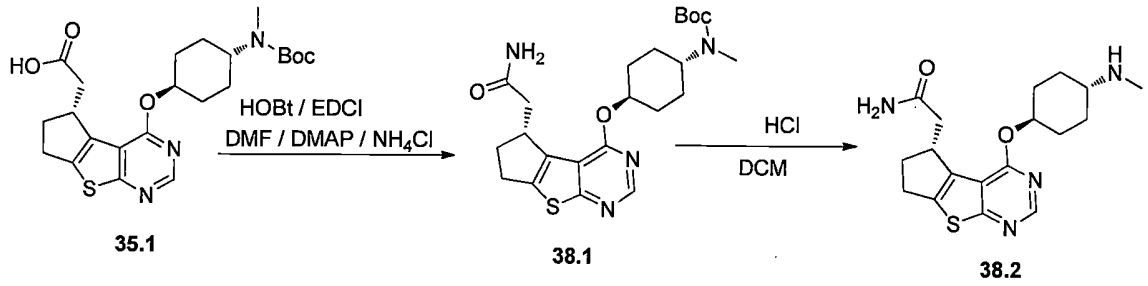


合成化合物37.1. 向25 mL圓底燒瓶中添加含中間物**35.1**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)、HOBt(90 mg，0.67 mmol，1.54當量)、

EDCI(191 mg，1.00 mmol，2.31當量)、乙胺鹽酸鹽(45 mg，0.55 mmol，1.27當量)及三乙胺(135 mg，1.34 mmol，3.08當量)之10 mL蒸餾DMF。在室溫下在氮氣下攪拌反應物4小時。接著用水淬滅且用3×25 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈白色固體狀之所需化合物**37.1**(160 mg，76%)。MS: *m/z* 489 $(M+H)^+$。

合成化合物I-35. 向25 mL圓底燒瓶中添加含**37.1**(160 mg，0.33 mmol，1.00當量)及鹽酸(12 M，2 mL)之二氯甲烷(12 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之1-(乙基胺基)-2-[(3S)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇鹽酸鹽(100 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。向此化合物(100 mg，粗物質)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，2 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加$NaBH_3CN$(50 mg，63%)且在周圍溫度下再持續攪拌2小時。在減壓下濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3OH NMR (以6.0% CH_3OH開始且經25分鐘勻變升至50.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-35**(12.5 mg)。藉由對掌性HPLC分析測得100%之*ee*。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.98-3.33 (m, 5H), 2.73 (m, 1H), 2.20-2.68 (m, 11H), 1.50-1.72 (m, 4H), 1.15 (t, 3H)。MS: *m/z* 403 $(M+H)^+$。

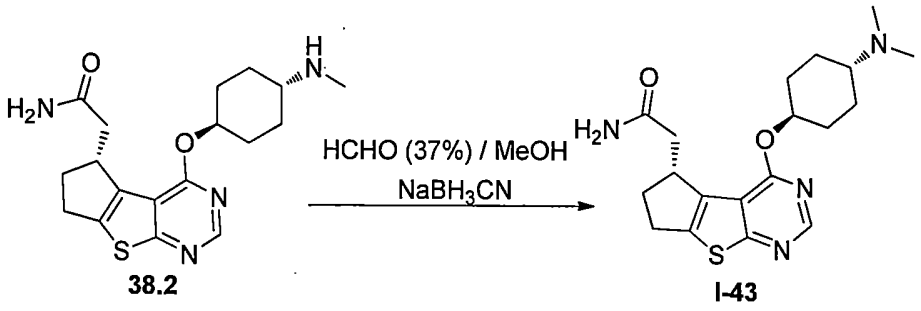
實例38：合成中間物38.2



合成化合物38.1. 在室溫下在氮氣下向含有**35.1**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(6 mL)中之溶液的25 mL圓底乾燥燒瓶中依序添加EDCI(99 mg，0.52 mmol，1.19當量)、HOBt(70 mg，0.52 mmol，1.20當量)、4-二甲基胺基吡啶(63 mg，0.52 mmol，1.19當量)及NH_4Cl(68 mg，1.28 mmol，2.96當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液14小時並用20 mL水淬滅且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水(三次)洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上並純化，得到呈白色固體狀之**38.1**(150 mg，75%)。

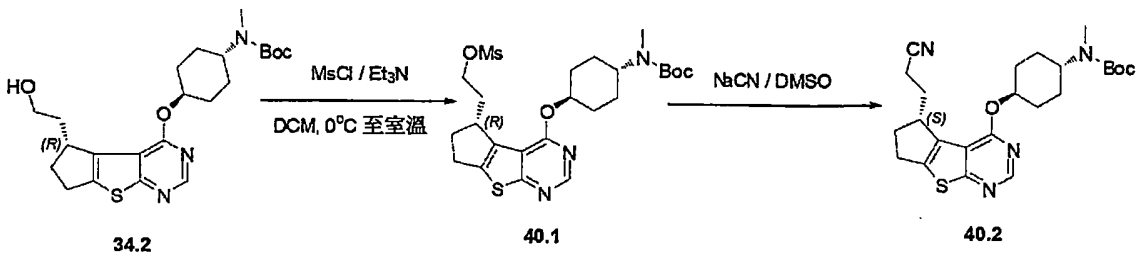
合成中間物38.2. 在0℃下向**38.1**(150 mg，0.33 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，2 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(100 mg，粗物質)。

實例39：合成2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-43)



合成化合物**I-43.** 用含HCHO(37%，1 mL)之甲醇(8 mL)處理中間物**38.2**(100 mg，粗物質)且在室溫下攪拌反應物30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(52.5 mg，0.83 mmol，3.00當量)且在周圍溫度下再攪拌反應物2小時。在減壓下移除溶劑，得到產物(100 mg，粗物質)，其藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經25分鐘勻變升至50.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-43**(76.8 mg)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 5.34 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.35 (m, 11H), 2.01 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.44-1.66 (m, 4H)。MS: *m/z* 374 $(M+H)^+$。

實例40：合成中間物40.2

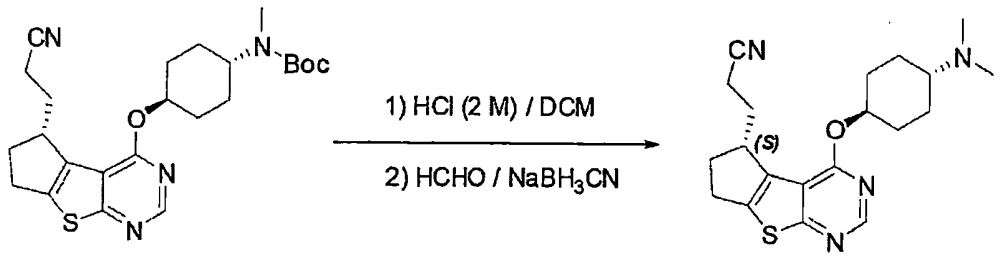


合成化合物**40.1.** 在0℃下在氮氣下向含有中間物**34.2**(1.0 g，2.23 mmol，1.00當量)及TEA(339 mg，3.35 mmol，1.50當量)於二氯

甲烷(25 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加甲烷磺醯氯(306 mg，2.67 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且藉由添加水來淬滅。用二氯甲烷(2×40 mL)萃取反應混合物。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之化合物**40.1**(1.1 g，94%)。MS: *m/z* 526 $(M+H)^+$。

合成化合物40.2. 在80℃下在氮氣下將**40.1**(1.1 g，2.09 mmol，1.00當量)置於50 mL圓底燒瓶中且用含NaCN(308 mg，6.29 mmol，3.00當量)之DMSO(15 mL)處理4小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之所需中間物**40.2**(920 mg，96%)。MS: *m/z* 457 $(M+H)^+$。

實例41：合成3-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(I-42)



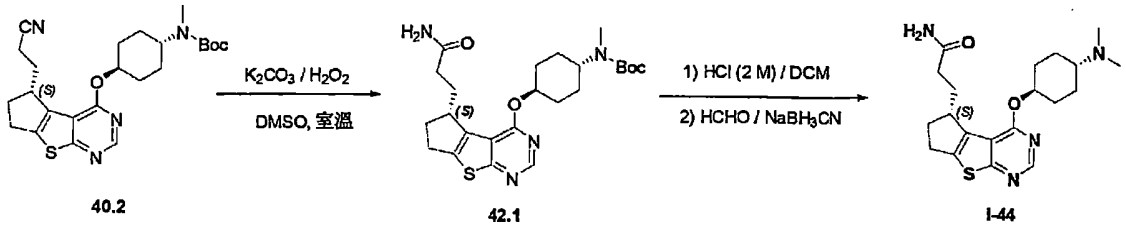
40.2 **I-42**

合成化合物I-42. 在0℃下向中間物**40.2**(200 mg，0.44 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，2 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物

且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-[(*3S*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(120 mg，粗物質)。

在室溫下攪拌此物質及HCHO(37%，1 mL)於甲醇(8 mL)中之溶液30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(64 mg，1.02 mmol，3.02當量)且在周圍溫度下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到產物(100 mg，粗物質)，其藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經25分鐘勻變升至50.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-42**(86.4 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.35-2.54 (m, 12H), 2.11 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.44-1.66 (m, 4H)。MS: *m/z* 371 $(M+H)^+$。

實例42：合成3-[(*3S*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-44)

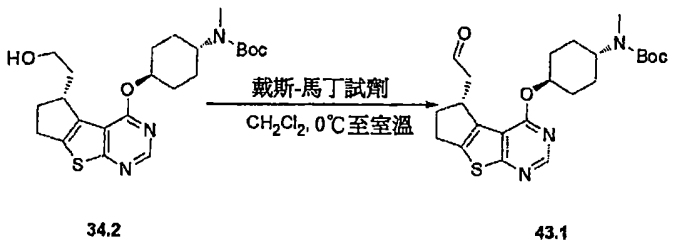


合成化合物42.1. 在0℃下向中間物**40.2**(200 mg，0.44 mmol，1.00當量)及碳酸鉀(166 mg，1.20 mmol，2.75當量)於DMSO(10 mL)中

之溶液中添加H_2O_2(30%，3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時，用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。獲得呈白色固體狀之化合物**42.1**(110 mg，53%)。MS: *m/z* 475 $(M+H)^+$。

合成化合物I-44. 在0℃下向**42.1** (110 mg，0.23 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，2 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-[(*3S*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(70 mg，81%)。在室溫下攪拌此物質(70 mg，0.19 mmol，1.00當量)及HCHO(37%，1 mL)於甲醇(8 mL)中之溶液30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(35 mg，0.56 mmol，2.97當量)且在周圍溫度下持續攪拌2小時。在減壓下移除溶劑，得到產物(70 mg，粗物質)，其藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經25分鐘勻變升至50.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-44**(67.5 mg)。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 5.78 (d, 2H), 5.22 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.33 (m, 13H), 1.90 (m, 3H), 1.44 (m, 4H)。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。

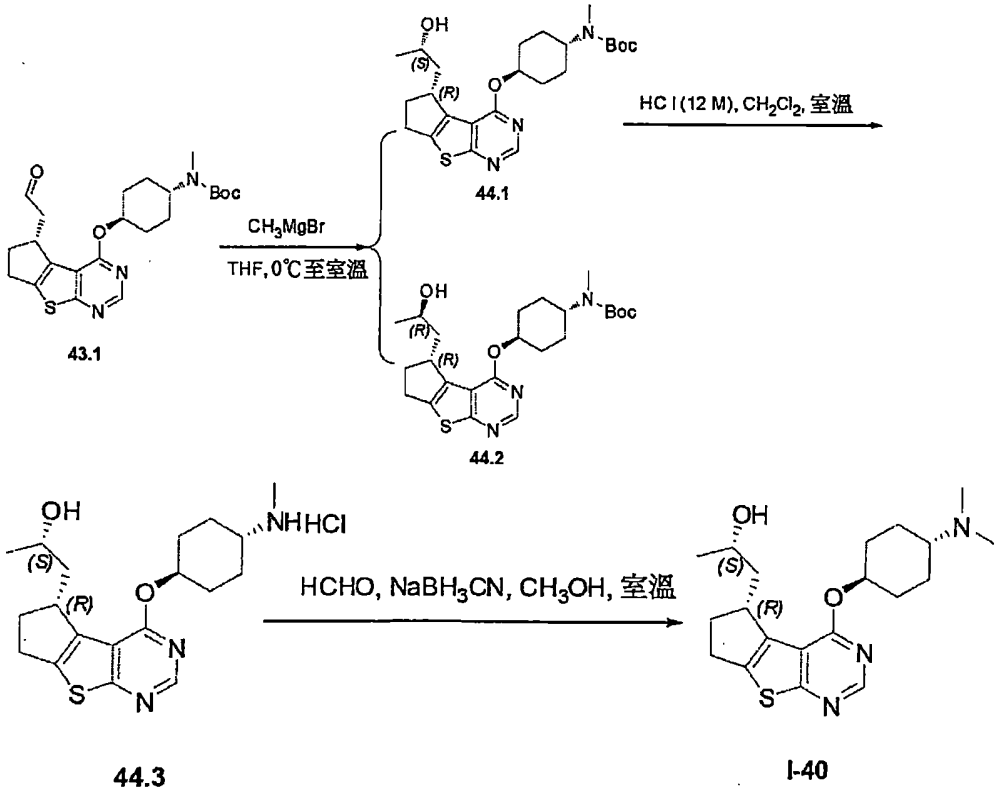
實例43：合成中間物43.1



34.2 43.1

合成化合物**43.1.** 在0℃下在氮氣下向**34.2**(1.1 g，2.46 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(1.1 g，2.69 mmol，1.10當量)。添加完成後，在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著用乙酸乙酯稀釋。用$NaHCO_3$(水溶液)、鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈淡黃色油狀之中間物**43.1**(0.93 g，85%)。

實例44：合成(*2S*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[*2,6*]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(I-40)



44.1 43.1 44.2 44.3 I-40

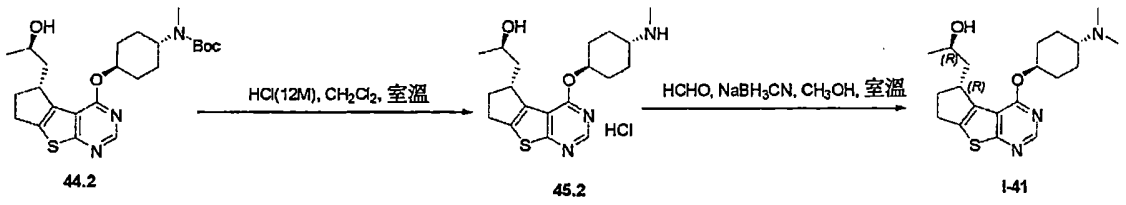
合成化合物44.1及44.2. 在0℃下在氮氣下向**43.1**(450 mg，1.01 mmol，1.00當量)於蒸餾四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加溴(甲基)鎂(0.5 mL，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上且分離非對映異構體，得到呈淡黃色油狀之**44.1**(0.11 g)與**44.2**(0.16 g)兩者。

合成化合物44.3. 在0℃下在氮氣下向**44.1**(100 mg，0.22 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。反應完成後，藉由在減壓下蒸發來移除溶劑，得到呈淡黃色油狀之**44.3**(70 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可直接使用。

合成化合物I-40. 在室溫下向**44.3**(70 mg，0.18 mmol，1.00當量)於甲醇(8 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，1.5 mL)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1小時，接著添加$NaBH_3CN$(33.0 mg，0.53 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。蒸發後，藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(7.0% CH_3CN，接著經14分鐘勻變升至63.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集產物溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-40**(40 mg，61%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 9H), 2.02-2.12 (m, 3H), 1.50-1.70 (m, 5H), 1.31 (d, 3H)。MS: *m/z* 376 $(M+H)^+$。

實例45：合成(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-

硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(I-41)

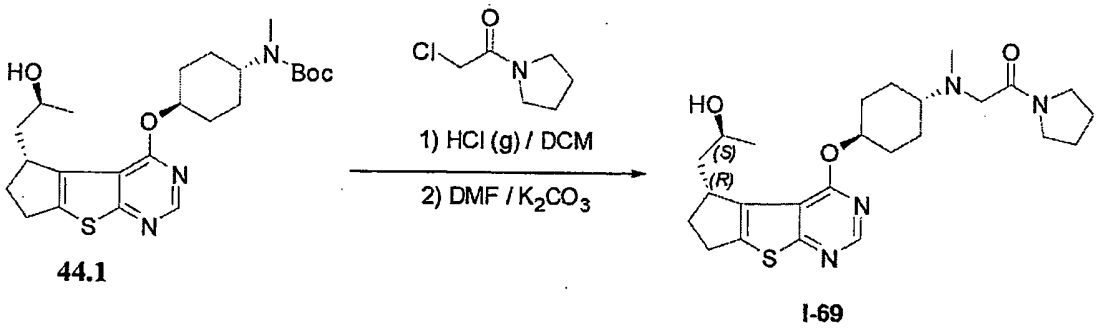


合成化合物45.2. 在0℃下在氮氣下向**44.2**(如實例44中所製備；150 mg，0.32 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.8 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下移除溶劑，得到呈淡黃色油狀之化合物**45.2**(110 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

合成化合物I-41. 向**45.2**(110 mg，粗物質)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，2.0 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時。接著添加$NaBH_3CN$(52.2 mg，0.83 mmol，3.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在減壓下蒸發後，藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(7.0% CH_3CN，接著在13分鐘內勻變升至63.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除溶劑，得到呈白色固體狀之化合物**I-41**(46.3 mg，58%)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 10H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.21 (d, 3H)。MS: *m/z* 376 $(M+H)^+$。

實例46：合成2-(((1*R*,4r)-4-(((*R*)-5-((*S*)-2-羥基丙基)-6,7-二氫-

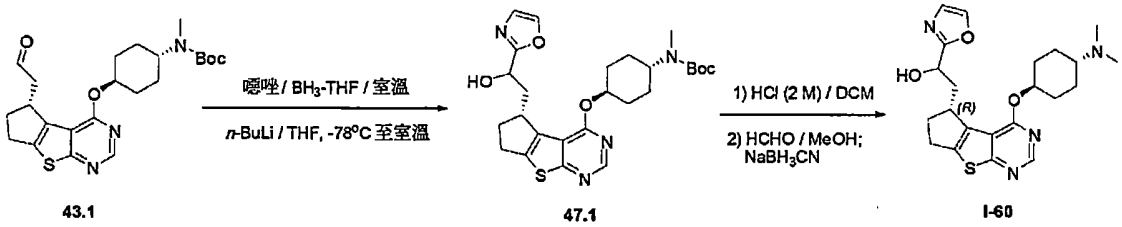
5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)環己基)(甲基)胺基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮(I-69)



向50 mL圓底燒瓶中添加**44.1**(130 mg，0.28 mmol，1.0當量)於5.5 mL二氯甲烷中之溶液。冷卻至0℃後，添加鹽酸(12 M，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀之(*2S*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇鹽酸鹽(80 mg，粗物質)。將此物質(80 mg，粗物質)溶解於DMF(5 mL)中且在室溫下添加碳酸鉀(240 mg)及2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(120 mg)且在25℃下攪拌所得混合物14小時。反應完成後，用DCM萃取產物，用鹽水洗滌，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(120 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.1% HCOOH)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**I-69**(32.8 mg)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (1H, s), 5.35-5.15 (1H, m), 3.99-3.80 (1H, m), 3.59-3.56 (3H, m), 3.43 (2H, t), 3.31-3.36 (2H, s), 3.16-3.05 (1H, m), 3.04-2.89 (1H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 2.39-2.21 (6H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.03-1.97 (4H, m), 1.92-1.85 (2H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.59-1.41(3H, m), 1.20 (3H, d)。MS: *m/z* 473

$(M+H)^+$。

實例47：合成外消旋2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1,3-噁唑-2-基)乙-1-醇(I-60)



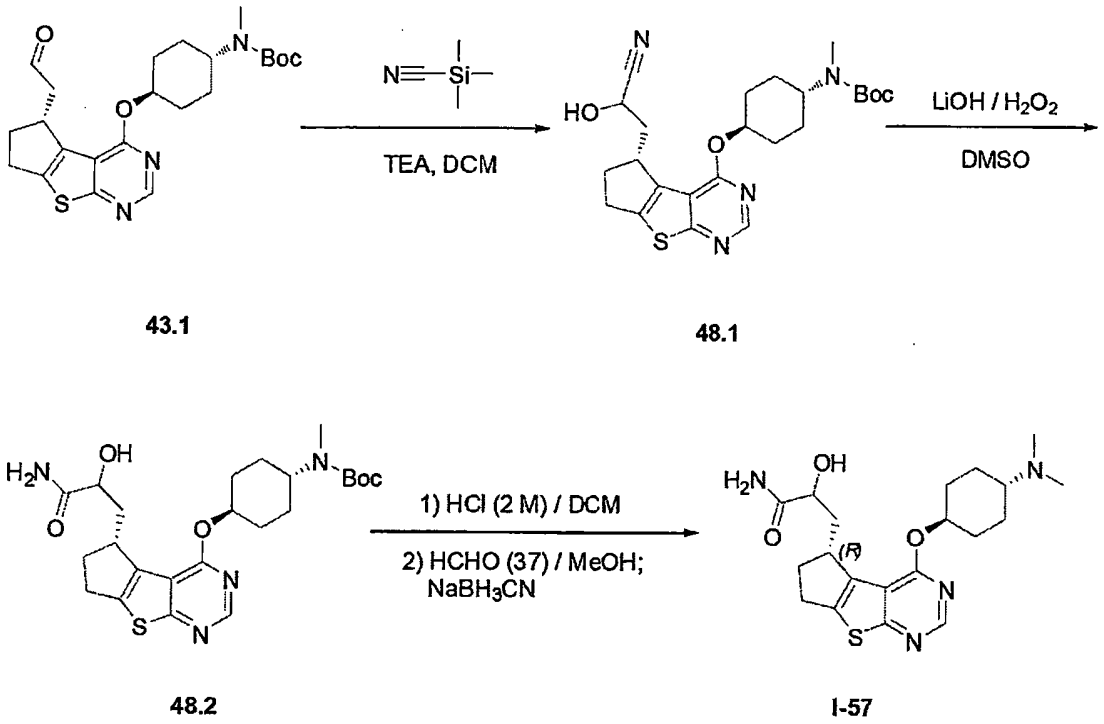
43.1　47.1　I-60

合成化合物47.1. 在0℃下在氮氣下向含有含1,3-噁唑(90 mg，1.30 mmol，1.00當量)之新鮮蒸餾THF(10 mL)的50 mL圓底燒瓶中逐滴添加BH_3-THF(1 M，1.43 mL)。在室溫下攪拌1小時後，使溶液冷卻至-78℃，接著經由注射器逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，0.68 mL)。再持續攪拌1小時。在-78℃下添加中間物**43.1** (580 mg，1.30 mmol，1.00當量)於THF(50 mL)中之溶液中且在-40℃下攪拌2小時。反應完成後，用5% AcOH-EtOH淬滅且在室溫下再攪拌14小時。在真空下濃縮所得溶液且將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之**47.1**(250 mg，37%)。MS: *m/z* 515 $(M+H)^+$。

合成化合物I-60. 在0℃下將鹽酸(12 M，2 mL)添加至**47.1**(250 mg，0.49 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物2小時，接著藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉水溶液來淬滅且用2×30 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-

1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1,3-噁唑-2-基)乙-1-醇(180 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一反應。向此物質(180 mg，0.43 mmol，1.00當量)於4 mL甲醇中之溶液中添加HCHO(30%，1 mL)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將$NaBH_3CN$(109 mg，1.73 mmol，3.98當量)添加至混合物中且在周圍溫度下再持續攪拌2小時。接著藉由添加H_2O來淬滅反應物且用二氯甲烷(15 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經19分鐘勻變升至55.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並在減壓下蒸發以移除溶劑，得到呈白色固體狀之外消旋化合物**I-60**(48.2 mg，26%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.511 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.24-5.28 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 0.5H), 3.4-3.6 (m, 0.5H), 2.95-3.12 (m, 3H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 10H), 2.00-2.09 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 4H)。MS: *m/z* 429 $(M+H)^+$。

實例48：合成3-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺(I-57)



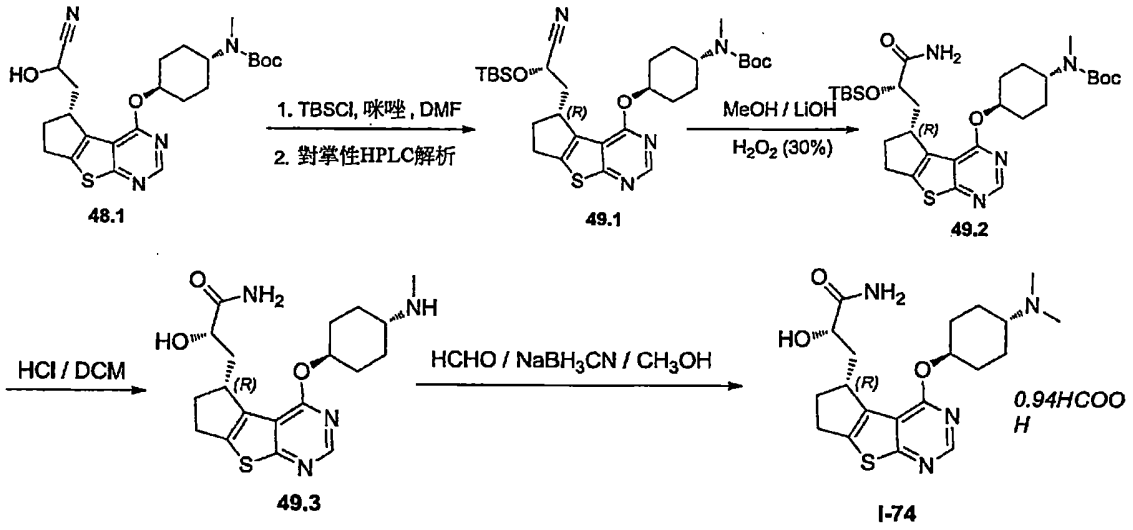
合成化合物48.1. 向25 mL圓底燒瓶中裝入含**43.1**(250 mg，0.56 mmol，1.00當量)及TEA(57 mg，0.56 mmol，1.00當量)之蒸餾二氯甲烷(15 mL)。添加三甲基矽烷甲腈(111 mg，1.12 mmol，2.0當量)且在室溫下在氮氣下攪拌反應物2小時。接著藉由添加水來淬滅反應物且用3×20 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之化合物**48.1**(200 mg，75%)。MS: *m/z* 473 $(M+H)^+$。

合成化合物48.2. 在0℃下攪拌**48.1**(170 mg，0.36 mmol，1.00當量)、LiOH(13 mg)及H_2O_2(30%，0.5 mL)於甲醇(4 mL)中之溶液3小時。接著藉由添加水來淬滅反應物且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**48.2**(70 mg，40%)。MS: *m/z* 491 $(M+H)^+$。

合成化合物I-57. 在0℃下向25 mL圓底燒瓶中添加**48.2**(70 mg，0.14 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。接著添加鹽酸(12

M，1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液來淬滅反應物且用2×20 mL二氯甲烷萃取。在真空中濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之2-羥基-3-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3基]丙醯胺(50 mg，粗物質)。將此物質(50 mg，粗物質)溶解於甲醇(5 mL)中。添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(32 mg，0.51 mmol，4.0當量)且在周圍溫度下持續攪拌隔夜。接著藉由添加H_2O來淬滅反應物且用二氯甲烷(15 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(以6.0% CH_3CN開始，接著經19分鐘勻變升至55.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-57**(26.4 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (s, 1H),6.49 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 10H), 2.01 (m, 3H), 1.27-1.47 (m, 4H)。MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$。

實例49：合成(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺(I-74)



48.1　49.1　49.2　49.3　I-74

合成化合物49.1. 參考：為製備起始物質化合物**48.1**，請參考合成化合物**I-57**之實驗程序。在0℃下在氮氣下在50 mL圓底燒瓶中，向N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(1.9 g，4.02 mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾DMF中之溶液中添加咪唑(544 mg，8.00 mmol，2.0當量)及第三丁基(氯)二甲基矽烷(905 mg，6.00 mmol，1.49當量)。在20℃下攪拌所得溶液2小時。完成後，接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水(三次)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:20至1:5)純化殘餘物，得到2.2 g(93%)呈黃色油狀之所需N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 587 $(M+H)^+$。

合成化合物49.2. 在0℃下在用力攪拌下經由注射器向含有N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己

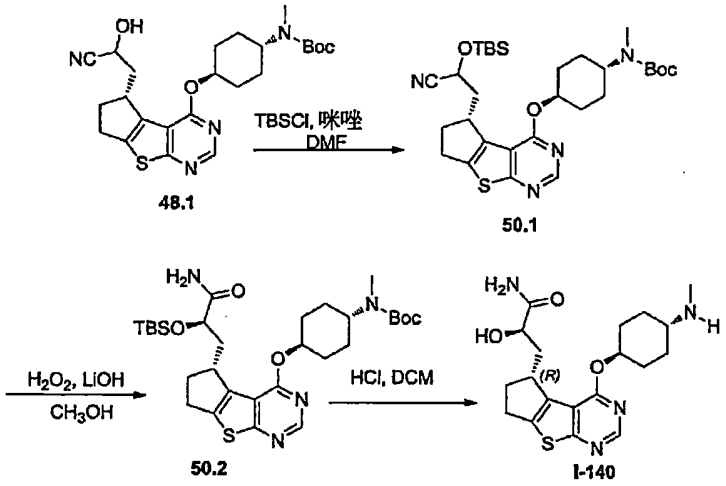
基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(2.2 g，3.75 mmol，1.00當量)於20 mL甲醇中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加LiOH(315 mg)，隨後添加H_2O_2(30%，3 mL)。在20℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加50 mL飽和Na_2SO_3水溶液來淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用2×30 mL鹽水洗滌，且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1-2:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(0.9 g)。MS: *m/z* 605 $(M+H)^+$, 627 $(M+Na)^+$。

合成化合物49.3. 在0℃下在氮氣下將N-(4-[[(*3R*)-3-[(*2S*)-2-胺甲醯基-2-羥基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(0.9 g，1.49 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液置於10 mL圓底燒瓶中。接著添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在0℃下攪拌所得溶液5小時。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。用2 M碳酸氫鈉水溶液中和殘餘物且用3×60 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到520 mg(粗物質)呈黃色油狀之(*2S*)-2-羥基-3-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺。

合成化合物I-74. 在室溫下攪拌含化合物**49.3**(520 mg，粗物質)及HCHO(37%，608 μL，7.5 mmol，5.0當量)之甲醇(8 mL)30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(283 mg，4.5 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(500 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在19分鐘內升至55.0%)；在

254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除CH_3CN及水(浴溫25℃)。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺甲酸鹽(182 mg)。MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (1H, brs), 8.47 (1H, s), 5.36-5.30 (1H, m), 4.15 (1H, t), 3.55 (1H, t), 3.36 (1H, m), 3.18-3.09 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.76-2.69 (1H, m), 2.59-2.41 (3H, m), 2.40-2.32 (1H, m), 2.25-2.15 (2H, m), 1.95-1.55 (5H, m)。

實例50：合成(2R)-2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-140)



合成化合物50.1. 在室溫下攪拌N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(301 mg，0.64 mmol，1.00當量)、咪唑(73 mg，1.07 mmol，1.69當量)及TBSCl(150 mg，1.00 mmol，1.57當量)於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液隔夜。用

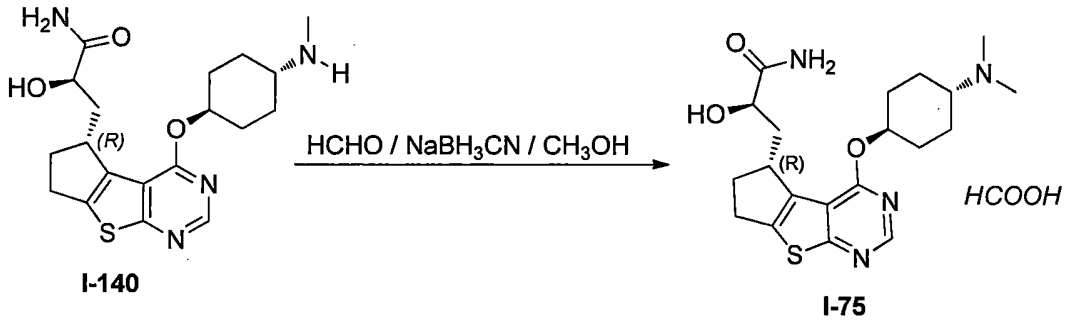
30 mL水稀釋所得溶液，用3×40 mL乙酸乙酯萃取，用50 mL鹽水洗滌，在真空下濃縮且在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:3)純化。此產生呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(350 mg，94%)。

合成化合物50.2. 在0℃下在用力攪拌下經由注射器向含有N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(2.2 g，3.75 mmol，1.00當量)於20 mL甲醇中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加LiOH(315 mg)，隨後添加H_2O_2(30%，3 mL)。在20℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加50 mL飽和Na_2SO_3水溶液來淬滅反應物，用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用2×30 mL鹽水洗滌，且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1-2:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(0.7 g)。MS: *m/z* 605 $(M+H)^+$, 627 $(M+Na)^+$。

合成化合物I-140. 在0℃下在氮氣下將N-(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-胺甲醯基-2-羥基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(0.7 g，1.16 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液置於10 mL圓底燒瓶中。接著添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在0℃下攪拌所得溶液5小時。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。用2 M碳酸氫鈉水溶液中和殘餘物且用3×60 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之400 mg(粗物質)(*2R*)-

2-羥基-3-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.74-2.25 (m, 9H), 2.13-2.10 (m,2H), 1.82-1.68 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 2H)。MS: *m/z* 391 $(M+H)^+$。

實例51：合成(*2R*)-3-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺(I-75)

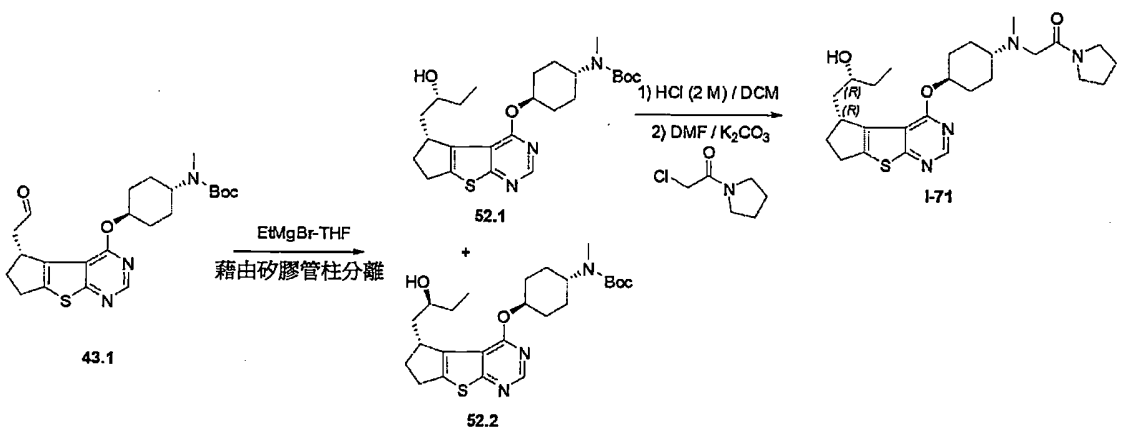


I-140　　I-75

合成化合物**I-75.** 在室溫下攪拌含化合物**I-140**(400 mg，粗物質)及HCHO(37%，486 μL，6.0 mmol，5.0當量)之甲醇(8 mL)30分鐘，接著添加$NaBH_3CN$(221 mg，3.5 mmol，3.0當量)且在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(400 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在19分鐘內升至55.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除CH_3CN及水(浴溫25℃)，得到呈白色固體狀之所需(*2R*)-3-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺甲酸鹽(200 mg)。MS *m/z* 405 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): *δ* 8.60

(1H, brs), 8.45 (1H, s), 5.28-5.25 (1H, m), 4.08 (1H, dd), 3.66 (1H, t), 3.30-3.20 (1H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.86 (6H, s), 2.78-2.62 (1H, m), 2.52-2.38 (3H, m), 2.32-2.15 (3H, m), 1.87-1.72 (5H, m)。

實例52：合成2-[(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(I-71)

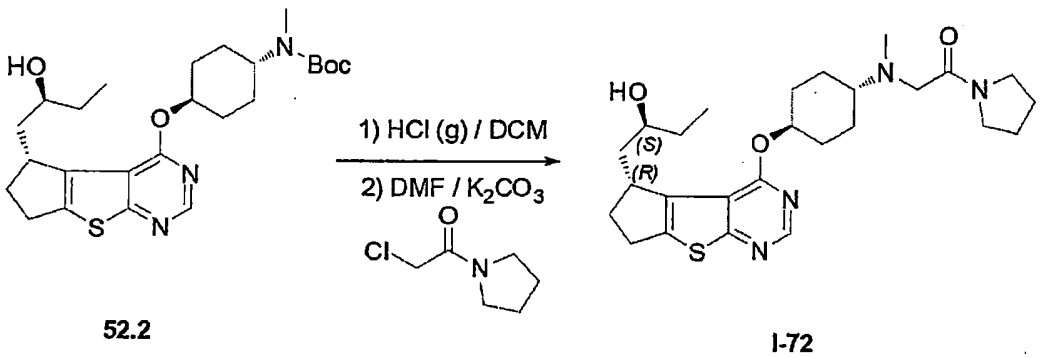


合成化合物52.1及52.2. 在氮氣下使含有**43.1**(460 mg，1.03 mmol，1.00當量)於20 mL新鮮蒸餾THF中之溶液的50 mL圓底燒瓶冷卻至0℃。接著經由注射器逐滴添加溴(乙基)鎂(1 M THF溶液，3.10 mL)且在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈無色油狀之醇**52.1**(180 mg)及**52.2**(160 mg)。

合成化合物I-71. 向50 mL圓底燒瓶中裝入含**52.1**(180 mg，0.38 mmol，1.00當量)之5.5 mL二氯甲烷且冷卻至0℃。接著添加鹽酸(12 M，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在減壓下濃縮反應混合

物，得到呈淡黃色油狀之(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇鹽酸鹽(100 mg，粗物質)。將此物質(100 mg，粗物質)溶解於DMF(4 mL)中且在室溫下添加碳酸鉀(220 mg)及2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(100 mg)且在25℃下攪拌所得混合物14小時。反應完成後，用DCM萃取產物，用鹽水洗滌，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(160 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.1% HCOOH)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**I-71**(85.8 mg)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (1H, s), 5.29 (1H, m), 3.67-3.68 (1H, m), 3.56-3.59 (2H, t), 3.43-3.47 (2H, t), 3.38-3.32 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.97-2.98 (1H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.25-2.46 (5H, m), 1.88-1.08 (7H, m), 1.44-1.59 (6H, m), 1.04 (3H, t)。MS: *m/z* 487 $(M+H)^+$。

實例53：合成2-(((1R,4r)-4-(((R)-5-((S)-2-羥基丁基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)環己基)(甲基)胺基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮(I-72)

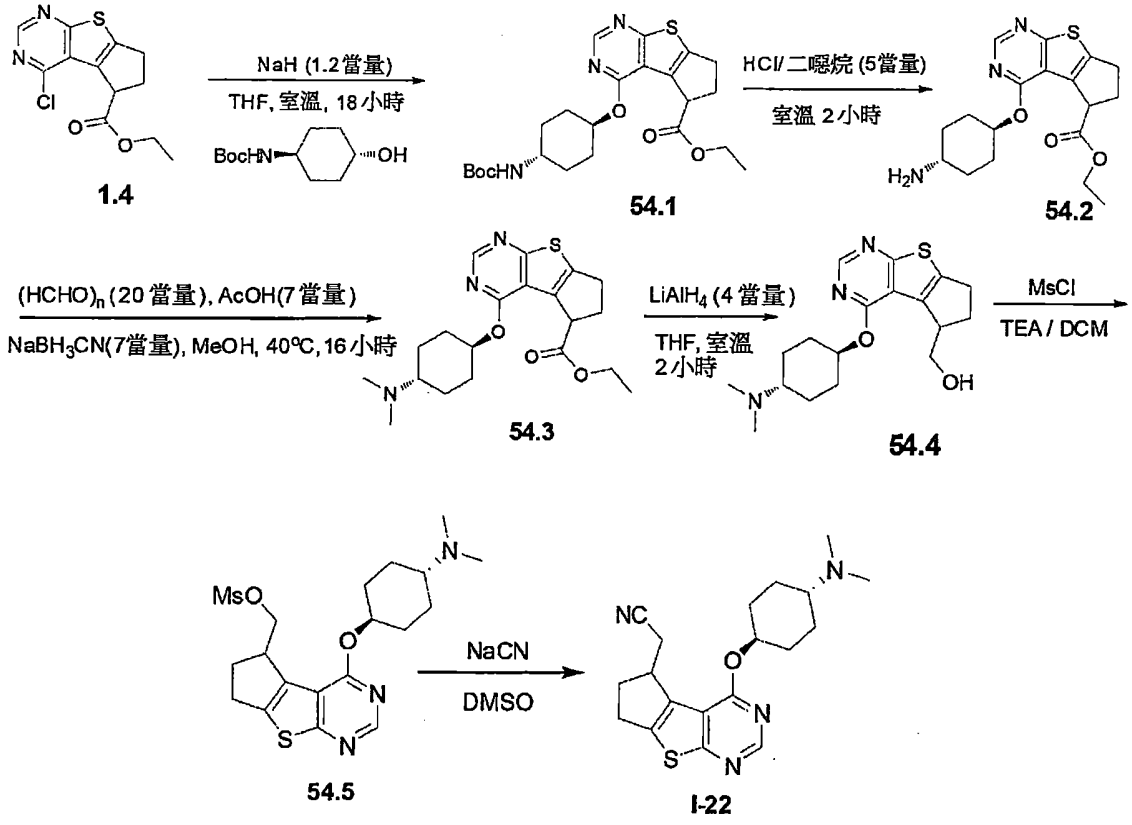


52.2　　I-72

以與實例46一致之方式由醇**52.2**(如實例52中所述製備)及2-氯-1-

(吡咯啶-1-基)乙-1-酮合成化合物**I-72**。分離出31%產率之白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (1H, s), 5.40-5020 (1H, m), 3.63-3.56 (4H, m), 3.47-3.43 (2H, t), 3.35 (2H, m), 3.03 (1H, m), 2.99-2.97 (1H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 2.37-2.30 (6H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.03-1.88 (6H, m), 1.73-1.67 (2H, m), 1.53-1.45 (5H, m), 0.96 (3H, t)。MS: *m/z* 487 $(M+H)^+$。

實例54：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)乙腈(I-22)



合成化合物54.1. 在0℃下向市售反-4-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.83 g，8.5 mmol)於無水THF(30 mL)中之溶液中添加NaH(340 mg，8.5 mmol)。在攪拌下使混合物溫至室溫後持續2小時。接著添加中間物**1.4**(2 g，7.1 mmol)。攪拌混合物18小時，接著傾倒於冰水(100 mL)中且用EtOAc(3×80 mL)萃取。洗滌(鹽水)合併之有機層，乾燥

(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(1:1)純化殘餘物，得到白色固體產物(1.72 g，56%)。MS: *m/z* 462 $(M+H)^+$。

合成化合物54.2. 在室溫下將化合物**54.1**(1.72 g，3.73 mmol)添加至HCl之1,4-二噁烷溶液(18.6 mL，18.6 mmol)。攪拌混合物2小時，接著在減壓下濃縮。用石油醚洗滌，得到白色固體產物(2.2 g，100%)。MS: *m/z* 362 $(M+H)^+$。

合成化合物54.3. 向**54.2**(1.3 g，3.6 mmol)於MeOH(60 mL)中之溶液中添加$(CHO)_n$(2.16 g，72 mmol)及AcOH(1.51 g，25.2 mmol)。在40℃下在攪拌下加熱懸浮液15小時，接著濃縮。藉由矽膠管柱層析，用MeOH/CH_2Cl_2(1:20)純化殘餘物，得到白色固體產物(1.3 g，89%)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.38-1.35 (t, 1H), 1.25-1.22(t, 3H)。MS: *m/z* 390 $(M+H)^+$。

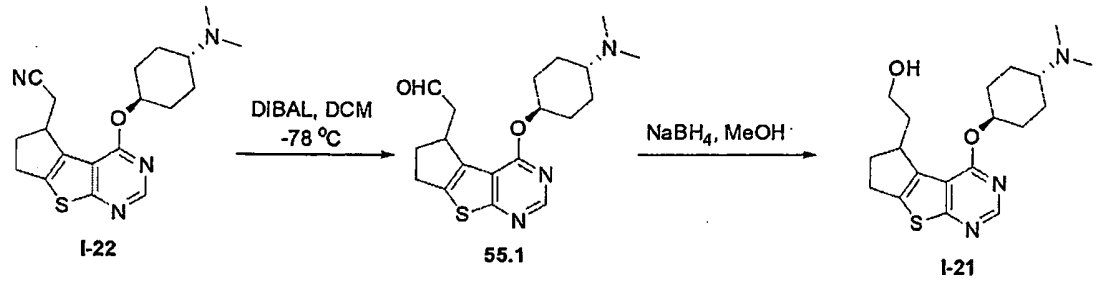
合成化合物54.4. 在0℃下向**54.3**(1.3 g，3.3 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$(508 mg，13.3 mmol)。在攪拌下使混合物溫至室溫後持續2小時，接著添加$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(4.3 g，13.3 mmol)。攪拌懸浮液2小時並過濾。藉由矽膠管柱層析，用MeOH/DCM(1:10)純化濾液，得到白色固體產物(810 mg，70%)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 3.86-3.85 (d, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 10H), 2.04-2.02 (d, 2H), 1.60-1.50 (m, 5H)。MS: *m/z* 348 $(M+H)^+$。

合成化合物54.5. 向100 mL三頸圓底燒瓶中添加**54.4**(1.3 g，3.74

mmol，1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)及TEA(570 mg，5.63 mmol，1.51當量)中之溶液。在此之後在攪拌下在0℃下逐滴添加甲烷磺醯氯(520 mg，4.54 mmol，1.21當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用100 mL二氯甲烷稀釋所得溶液且用3×50 mL鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到1.5 g(粗物質)呈黃色油狀之甲磺酸酯**54.5**。

合成化合物I-22. 向50 mL三頸圓底燒瓶中添加化合物**54.5**(500 mg，1.17 mmol，1.00當量)、DMSO(20 mL)及甲腈鈉(100 mg，2.04 mmol，1.74當量)。在70℃下攪拌反應物3小時，隨後用100 mL DCM稀釋。用3×10 mL飽和碳酸氫鈉水溶液及3×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(2#-Waters 2767-2(HPLC-08))在以下條件下純化殘餘物：管柱：Xbridge Shield RP 18；移動相：水(50 mM碳酸氫銨)及乙腈(以5.0%乙腈開始，接著在7分鐘內勻變升至30.0%，在1分鐘內升至100.0%，接著在1分鐘內降至5.0%)；偵測器：UV 254及220 nm。此程序得到50 mg(11%)呈白色固體狀之化合物**I-22**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 5.24-5.27 (d, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.55 (br 1H), 2.45 (s, 6H), 2.37-2.41 (m, 3H), 2.02-2.24 (m, 2H), 1.50-1.79 (q, 4H)。MS: *m/z* 357 $(M+H)^+$。

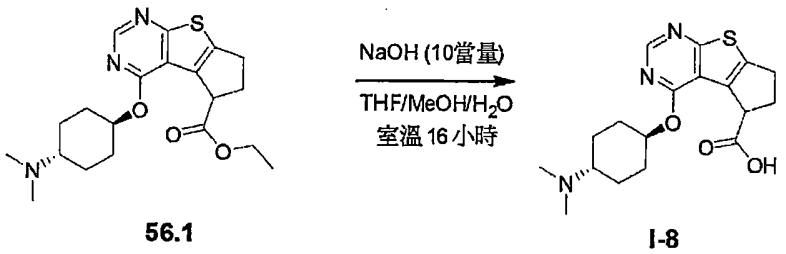
實例55：合成2-(4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醇(I-21)



合成55.1. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之100 mL三頸圓底燒瓶中裝入**I-22**(600 mg，1.68 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液。在此之後在-78℃下在攪拌下逐滴添加氫化二異丁基鋁(0.3 mL)。在-30℃下攪拌所得溶液30分鐘。接著在-78℃下在攪拌下向混合物中逐滴添加氫化二異丁基鋁(0.3 mL)。在-30℃下攪拌所得溶液30分鐘。藉由添加3 mL水來淬滅反應物且用200 mL二氯甲烷稀釋。用4×50 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層且在真空下濃縮，得到0.4 g(66%)呈黃色固體狀之醛**55.1**。

合成化合物I-21. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之100 mL三頸圓底燒瓶中裝入醛**55.1**(400 mg，1.11 mmol，1.00當量)、甲醇(10 mL)及硼氫化鈉(100 mg，2.72 mmol，2.44當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×50 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到0.35 g(87%)呈黃色油狀之化合物**I-21**。MS: *m/z* 362 $(M+H)^+$。

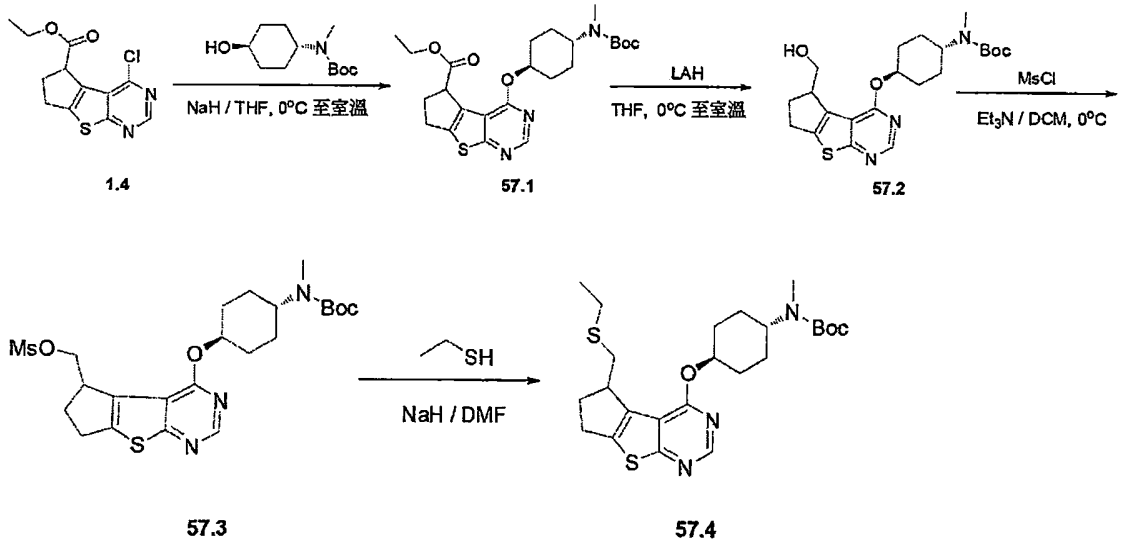
實例56：合成4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸(I-8)



56.1 **I-8**

向**56.1**(1 g，2.57 mmol)於THF(5 mL)及MeOH(5 mL)中之溶液中添加NaOH(1 g，25.7 mmol)於H_2O(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物15小時，接著用HCl(1 M)將pH值調整至5。藉由逆相層析(Biotage)純化，得到白色固體產物(350 mg，38%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (1H, s), 5.20-5.16 (1H, m), 4.10-4.07 (1H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 3.02-2.96 (1H, m), 2.91-2.84 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.55-2.29 (7H, s), 2.40-2.37 (1H, d), 2.29 (1H,s), 2.17 (1H,s), 2.09-2.07 (1H, m), 1.67-1.52 (4H, m) MS: *m/z* 362 $(M+H)^+$。

實例57：合成中間物57.4



1.4 **57.1** **57.2**

57.3 **57.4**

合成化合物57.1. 在0℃下在氮氣下將氫化鈉(60%礦物油分散液，3.4 g，84.16 mmol，4.00當量)緩慢添加至((1*r*,4*r*)-4-羥基環己

基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(市售；6.27 g，27.34 mmol，1.40當量)於蒸餾THF(50 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將含中間物**1.4**(5.95 g，21.04 mmol，1.00當量)之THF(20 ml)逐滴添加至以上混合物中且在周圍溫度下攪拌4小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10至1:3)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**57.1**(8.3 g，83%)。

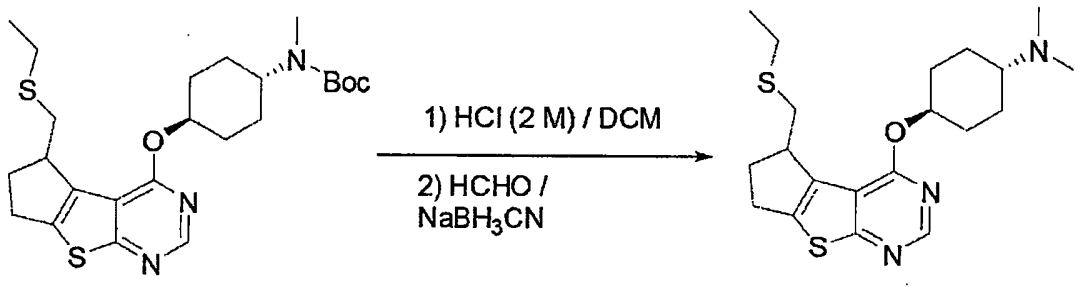
合成化合物57.2. 在0℃下在氮氣下向在氮氣惰性氛圍下淨化並維持之500 mL圓底燒瓶中添加**57.1**(8.3 g，17.45 mmol，1.00當量)於200 mL蒸餾THF中之溶液。緩慢添加LAH(663 mg，17.45 mmol，1.00當量)，接著在室溫下攪拌反應物4小時。接著藉由添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，用矽膠管柱(用乙酸乙酯/石油醚(1:2至2:1)溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**57.2** (7.2 g，95%)。

合成化合物57.3. 在0℃下在氮氣下向**57.2**(3.6 g，8.30 mmol，1.00當量)及三乙胺(2.53 g，25.00 mmol，3.00當量)於無水二氯甲烷(100 ml)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(1.9 g，16.59 mmol，1.50當量)。在室溫下再攪拌所得溶液2小時。用二氯甲烷稀釋反應溶液且用鹽水(兩次)洗滌。乾燥有機層且在真空下濃縮，得到呈淡黃色漿狀之所需化合物**57.3**(4.7 g，粗物質)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

合成化合物57.4. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之100 mL三頸圓底燒瓶中添加乙硫醇(485 mg，7.81 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(10 mL)中之溶液。在氮氣下冷卻至0℃後，添加氫化鈉(60%礦物油分散液，312 mg，2.00當量)且在室溫下持續攪拌30分鐘。經由注射器添

加**57.3**(2.0 g，粗物質)於DMF(10 ml)中之溶液且在周圍溫度下攪拌所得溶液3小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(使用乙酸乙酯/石油醚(1:3至1:1)作為溶離劑)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**57.4**(1.2 g)。

實例58：合成4-([3-[(乙基硫基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基)-N,N-二甲基環己-1-胺(I-39)

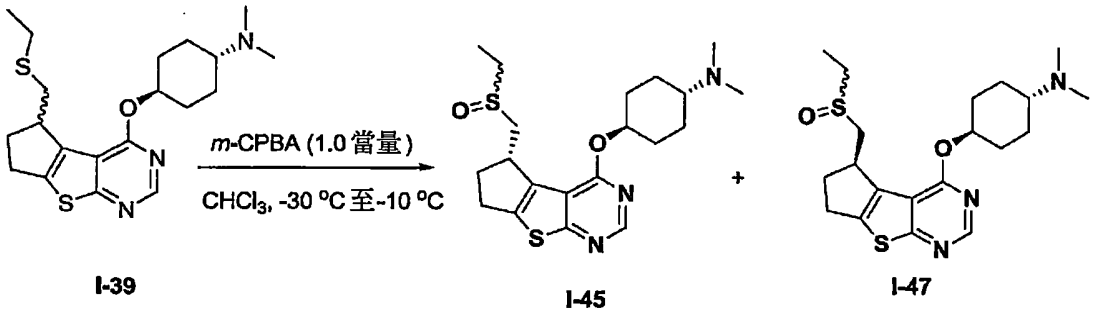


57.4 **I-39**

在0℃下向中間物**57.4** (400 mg，0.84 mmol，1.00當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液中添加鹽酸(12 M，2 ml)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下濃縮反應混合物。將粗產物溶解於甲醇(10 ml)中且添加甲醛(37%，2 ml)。在室溫下攪拌1小時後，在0℃下緩慢添加$NaBH_3CN$(158 mg，2.51 mmol，3.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。次日，用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由製備HPLC(Waters)在以下條件下純化粗產物(140 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3溶液)及CH_3CN(30% CH_3CN，接著經20分鐘勻變升至100.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下濃縮。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之**I-39**(31.4 mg)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H)。MS: *m/z* 392 $(M+H)^+$。

實例59：合成4-[[(*3S*)-3-[[(*S*)-乙烷亞磺醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-45)及實例60：合成4-[[(*3S*)-3-[[(*R*)-乙烷亞磺醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-46)

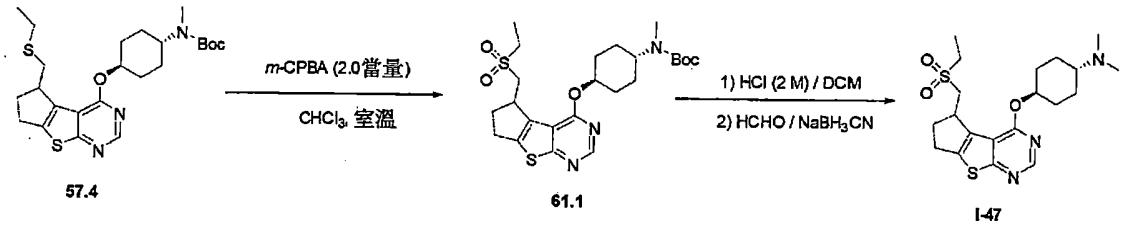


使化合物**I-39**(140 mg，0.36 mmol，1.00當量)於氯仿(8 ml)中之溶液冷卻至-30℃。在氮氣下逐滴添加*m*-CPBA(62 mg，0.36 mmol，1.00當量)於氯仿(2 ml)中之溶液。在低於-10℃下攪拌所得溶液3小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將反應溶液之pH值調整至10且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(35% CH_3CN，接著經20分鐘勻變升至100.0%)；在254 nm下UV偵測。收集含有第一峰之溶離份且在減壓下濃縮。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之化合物**I-45**(26.2 mg)。^1H NMR

(300 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H)。MS: *m/z* 408 $(M+H)^+$。

在與實例**59**中相同之條件下，藉由收集含有在純化時溶離之第二峰之溶離份獲得化合物**I-47**。蒸發溶劑，隨後凍乾殘餘物，得到呈白色固體狀之**I-47**(12.8 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H)。MS: *m/z* 408 $(M+H)^+$。

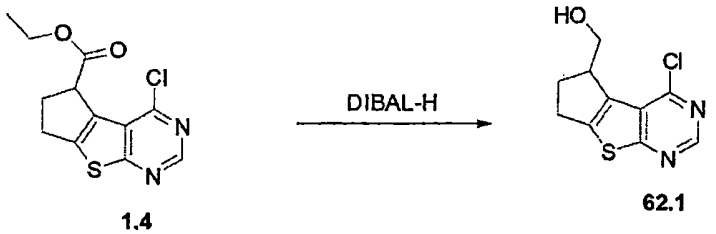
實例61：合成4-([3-[(乙烷磺醯基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基)-N,N-二甲基環己-1-胺(I-47)



合成化合物61.1. 在0℃下在氮氣下向中間物**57.4**(200 mg，0.42 mmol，1.00當量)於氯仿(10 ml)中之溶液中添加*m*-CPBA(145 mg，0.84 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至10且用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離，得到呈白色固體狀之碸**61.1**(140 mg，66%)。

合成化合物I-47. 在0℃下向含有**61.1**(140 mg，0.27 mmol，1.00當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(12 M，2 ml)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下濃縮反應混合物。將粗產物溶解於甲醇(10 ml)中且添加甲醛(37%，2 ml)。在室溫下攪拌反應物1小時，接著在0℃下緩慢添加$NaBH_3CN$(158 mg，2.51 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(140 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(6.0% CH_3CN，接著經12分鐘勻變升至50.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下濃縮。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之化合物**I-47**(41.9 mg，36%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H)。MS: *m/z* 424 $(M+H)^+$。

實例62：中間物62.1

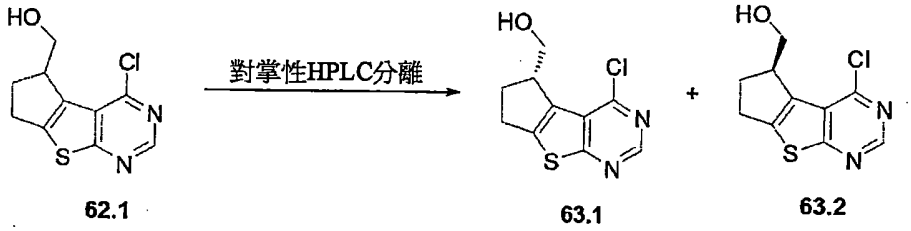


1.4　　62.1

向5 L四頸圓底燒瓶中添加中間物**1.4**(200 g，707.35 mmol，1.00當量)及四氫呋喃(2 L)。在此之後在30分鐘內在-78℃下在攪拌下逐滴

添加DIBAL-H(2 L)。在-78℃下攪拌所得溶液1小時且在溫至-10℃下再攪拌1小時。接著藉由添加2 L水來淬滅反應物。用氯化氫(3 mol/L)將溶液之pH值調整至7。用1 L乙酸乙酯稀釋所得溶液且濾出固體。用2×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×1 L鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上並純化，得到120 g(70%)呈淡黃色固體狀之中間物**62.1**。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.57-2.79 (m, 2H), 2.99-3.28 (m, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 8.75 (s, 1H)。MS: *m/z* 241 $(M+H)^+$。

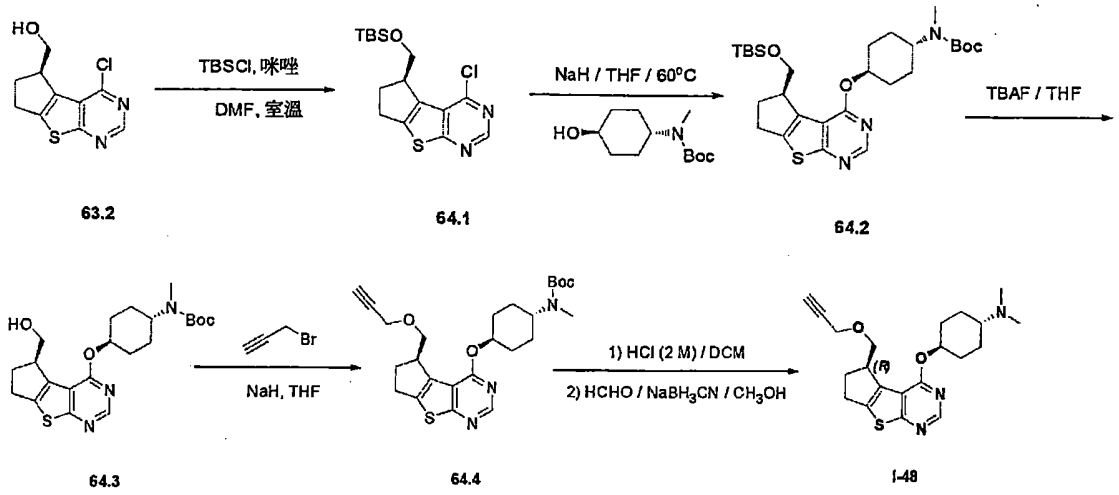
實例63：中間物63.1及63.2



62.1　　63.1　　63.2

藉由對掌性HPLC(SHIMADZU)在以下條件下分離外消旋**62.1**(6.0 g)之對映異構體：管柱：Chiralpak IC，0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TEA):IPA = 90:10；在254 nm下UV偵測。獲得100% *ee*之呈淺黃色固體狀之所需[(*3S*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲醇(**63.1**，t_R = 15.15分鐘，2.0 g)。亦獲得100% *ee*之[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲醇(**63.2**，t_R = 12.22分鐘，2.0 g)。

實例64：合成N,N-二甲基-4-[[(3R)-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺(I-48)



合成化合物64.1. 在室溫下攪拌中間物**63.2**(如實例63中所製備；1.2 g，4.99 mmol，1.00當量)、1H-咪唑(680 mg，9.99 mmol，2.00當量)及TBDMsCl(0.87 g)於蒸餾DMF(20 mL)中之溶液2小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:10至1:5)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**64.1**(2.0 g)。MS: *m/z* 355 $(M+H)^+$。

合成化合物64.2. 在0℃下在氮氣下用含反-4-羥基環己基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(1.73 g，7.54 mmol，1.40當量)之20 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%礦物油分散液，650 mg，16.25 mmol，3.00當量)1小時。接著添加**64.1**(1.908 g，5.38 mmol，1.00當量)於無水THF(10 mL)中之溶液且在60℃下在油浴中攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之化合物**64.2**(1.94 g，66%)。

合成化合物64.3. 向100 mL圓底燒瓶中依序添加**64.2**(1.94 g，

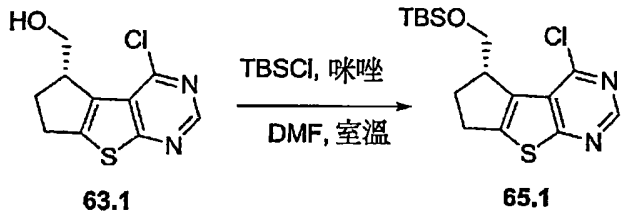
3.54 mmol，1.00當量)於50 mL THF中之溶液、TBAF(1.85 g，7.08 mmol，2.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在減壓下蒸發溶劑且用100 mL乙酸乙酯稀釋殘餘物並用鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮，隨後將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上並純化，得到呈白色固體狀之醇**64.3**(1.5 g，98%)。

合成化合物64.4. 在0℃下在氮氣下向含有**64.3**(200 mg，0.46 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(20 mL)中之溶液的100 mL三頸圓底燒瓶中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，73.6 mg，1.84 mmol，4.00當量)。攪拌30分鐘後，經由注射器添加3-溴丙-1-炔(164 mg，1.38 mmol，3.00當量)且在油浴中將所得溶液加熱至回流隔夜。接著用水淬滅反應物且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，接著將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。純化得到呈黃色固體狀之炔烴**64.4**(150 mg，69%)。

合成化合物I-48. 向100 mL圓底燒瓶中添加**64.4**(200 mg，0.42 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下添加HCl(12 M，2 mL)且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在真空下移除溶劑。將所得殘餘物溶解於MeOH(10 mL)中且添加HCHO(37%，1 mL)，隨後在周圍溫度下攪拌1小時。接著添加$NaBH_3CN$(79 mg，1.26 mmol，3.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由LCMS檢測反應進程。完成後，在真空中濃縮混合物且藉由製備HPLC(Waters)在以下條件下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge RP18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(含20 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(10.0% CH_3CN，接著經20分鐘勻變升至40.0%，經2分鐘升至95.0%，接著經2分鐘降至10.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈無色油狀之化合物**I-48**(12.8 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ

8.49 (s, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 2.82-3.4 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.42-2.65 (m, 2H), 2.31 (s, 9H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.47-1.70 (m, 4H)。MS: *m/z* 386 $(M+H)^+$。

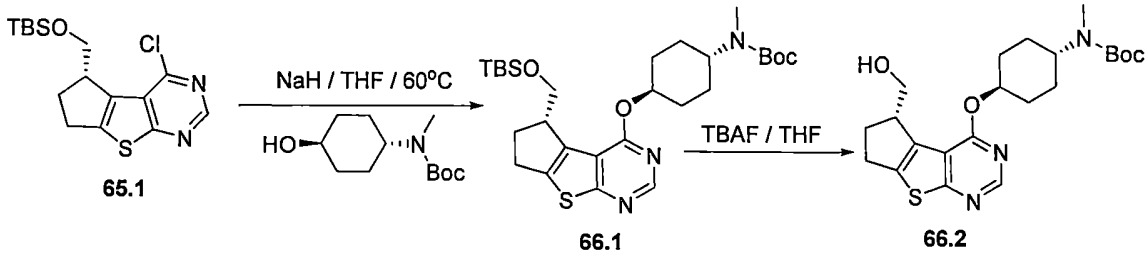
實例65：合成中間物65.1



63.1 **65.1**

在室溫下攪拌**63.1**(1.2 g，4.99 mmol，1.00當量)、1H-咪唑(680 mg，9.99 mmol，2.00當量)及TBDMsCl(0.87 g)於蒸餾DMF(20 mL)中之溶液2小時。接著用水淬滅反應物且用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:10至1:5)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**65.1**(2.0 g)。MS: *m/z* 355 $(M+H)^+$。

實例66：合成中間物66.2



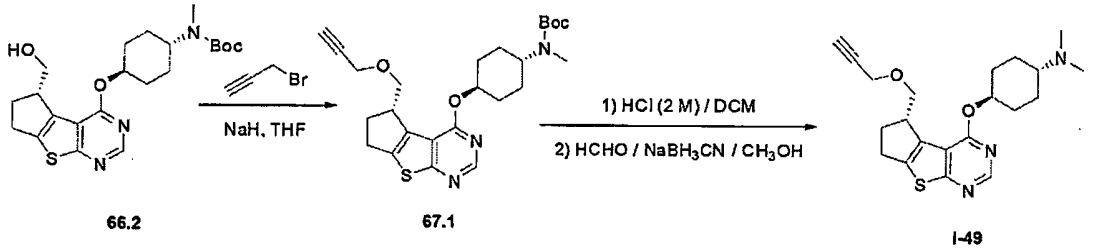
65.1 **66.1** **66.2**

合成化合物66.1. 在0℃下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(2.66 g，11.6 mmol，1.40當量)之50 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%礦物油分散液，1.33 g，33.24 mmol，4.0當量)。攪

拌30分鐘後，逐滴添加**65.1**(2.0 g，8.31 mmol，1.00當量)於無水THF(10 mL)中之溶液且在60℃下攪拌所得溶液5小時。接著用飽和氯化銨水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10至1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之胺基甲酸酯**66.1**(2.3 g，64%)。MS: *m/z* 548 $(M+H)^+$。

合成化合物66.2. 在室溫下向**66.1**(1.0 g，1.83 mmol，1.00當量)於10 mL四氫呋喃中之溶液中添加TBAF(600 mg，2.29 mmol，1.26當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液4小時且藉由添加水來淬滅。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得溶液。用鹽水洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15至1:1)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之中間物**66.2**(0.7 g，88%)。MS: *m/z* 435 $(M+H)^+$。

實例67：合成N,N-二甲基-4-[[(3S)-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺(I-49)

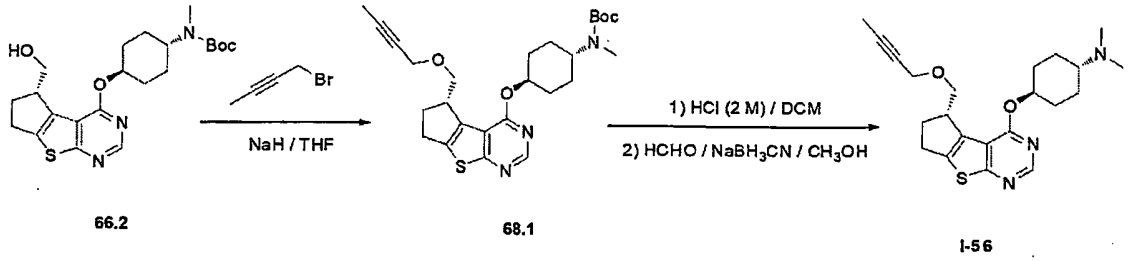


合成化合物67.1. 在0℃下在氮氣下向中間物**66.2**(200 mg，0.46 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，400 mg，10.00 mmol，21.7當量)。攪拌30分鐘後，經由注射器添加3-溴丙-1-炔(118 mg，0.99 mmol，2.15當量)且在60℃下在油

浴中攪拌反應溶液3小時。接著用水淬滅反應物且用3×25 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物裝載於使用EtOAc/石油醚(1:3)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之炔烴**67.1**(210 mg，97%)。MS: *m/z* 472 $(M+H)^+$。

合成化合物I-49. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶中添加炔烴**67.1**(200 mg，0.42 mmol，1.00當量)及10 mL二氯甲烷。接著在0℃下添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之N-甲基-4-[[(*3S*)-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺鹽酸鹽(150 mg，粗物質)。在室溫下向此物質(150 mg，粗物質)於10 mL甲醇中之溶液中添加HCHO(37%，1.5 mL)且攪拌反應混合物約30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(80 mg，1.26 mmol，3當量)且攪拌所得溶液隔夜。在減壓下濃縮後，藉由製備HPLC(Waters)在以下條件下純化粗產物(150 mg)：管柱：Xbridge RP18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(含20 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(10.0% CH_3CN，接著在20分鐘內勻變升至40.0%，在2分鐘內升至95.0%，接著在2分鐘內降至10.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-49**(50 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.48 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 8H), 2.42 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.72 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)。MS: *m/z* 386 $(M+H)^+$。

實例68：合成4-[[(*3S*)-3-[(丁-2-炔-1-基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-56)

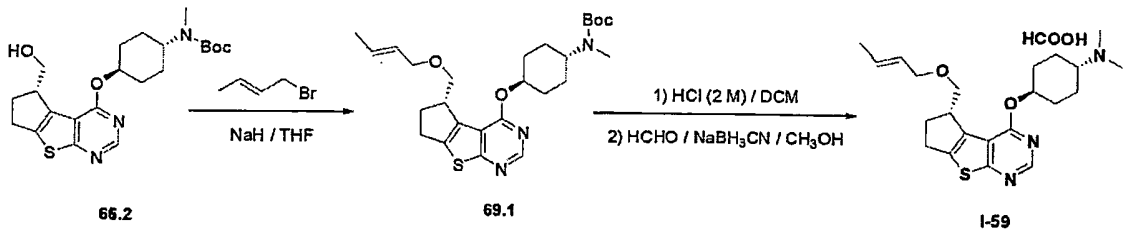


66.2　　68.1　　I-56

合成化合物**68.1.** 在0℃下在氮氣下向中間物**66.2**(200 mg，0.46 mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾THF中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，100 mg，2.5 mmol)。攪拌30分鐘後，經由注射器添加1-溴丁-2-炔(132 mg，0.99 mmol，2.15當量)且在60℃下攪拌反應混合物3小時。接著用水淬滅冷卻之反應混合物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之所需炔烴**67.1**(180 mg，80%)。MS: *m/z* 486 $(M+H)^+$。

合成化合物**I-56.** 以與實例67一致之方式製備化合物**I-56**。獲得97 mg無色油狀物。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (t, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.23 (m, 9H), 2.53 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 8.36 (s, 1H)。MS: *m/z* 400 $(M+H)^+$。

實例69：合成4-[[(3S)-3-[[(2E)-丁-2-en-1-基氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環已-1-胺(I-59)



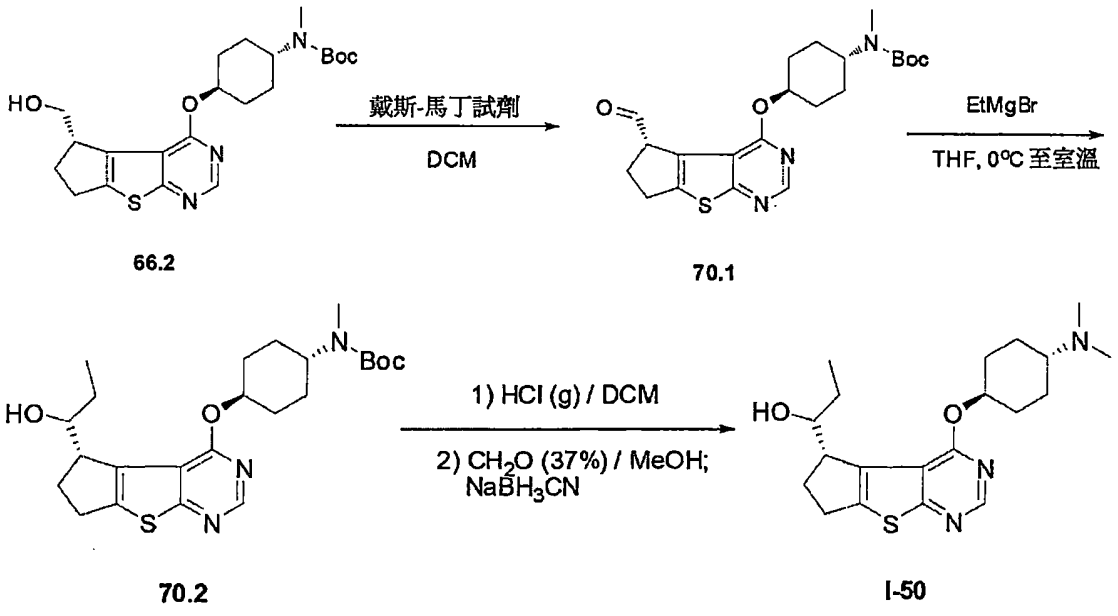
66.2　　69.1　　I-59

合成化合物**69.1.** 在0℃下在氮氣下向中間物**66.2**(400 mg，0.92

mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾THF中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，200 mg，2.5 mmol)。攪拌30分鐘後，經由注射器添加(*2E*)-1-溴丁-2-烯(150 mg，1.12 mmol，1.20當量)且在60℃下攪拌反應混合物3小時。接著用水淬滅冷卻之反應混合物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物裝載於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5至1:2)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之烯烴**69.1**(200 mg，40%)。MS: *m/z* 488 $(M+H)^+$。

合成化合物I-59. 以與實例67一致之方式製備化合物**I-59**。獲得50 mg無色油狀物。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.52 (m, 6H), 2.08 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H)。MS: *m/z* 402 $(M+H)^+$。

實例70：合成(S)-1-((S)-4-(((1r,4S)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-1-醇(I-50)



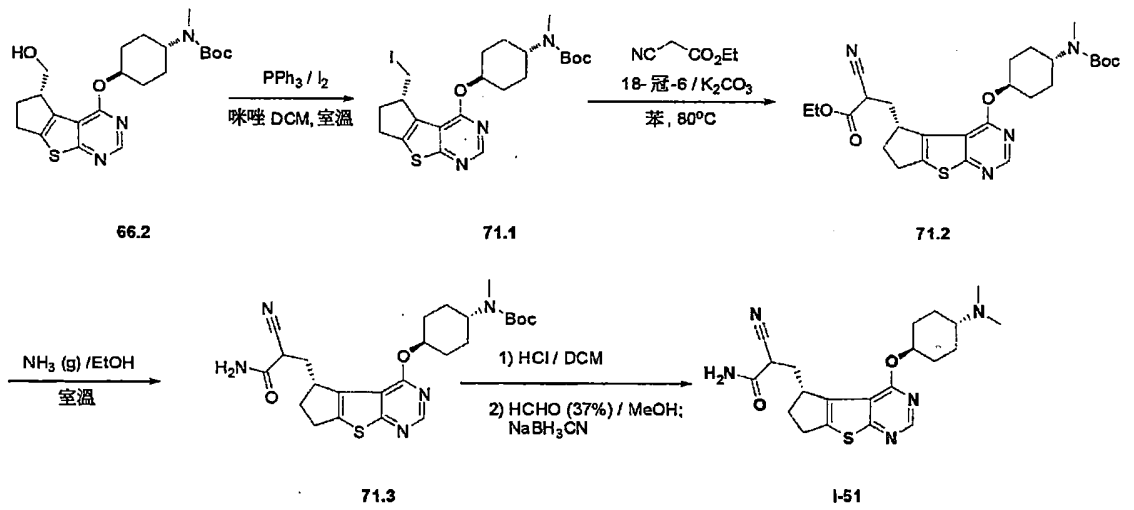
合成化合物70.1. 在室溫下在氮氣下向中間物**66.2**(260.4 mg，0.60 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(279.8 mg，0.66 mmol，1.10當量)。在周圍溫度下攪拌反應混合物5小時且用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，獲得呈黃色油狀之醛**70.1**(210 mg，82%)。MS: *m/z* 432 $(M+H)^+$。

合成化合物70.2. 在0℃下在氮氣下向**70.1**(210 mg，0.49 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(10 mL)中之溶液中添加溴(乙基)鎂(129 mg，0.97 mmol，1.99當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加H_2O來淬滅反應物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用EtOAc/石油醚(1:1)之矽膠管柱上並純化，得到呈黃色油狀之醇**70.2**(100 mg，45%)。MS: *m/z* 462 $(M+H)^+$。

合成化合物I-50. 在室溫下將**70.2**(100 mg，0.22 mmol，1.00當量)於5 mL DCM中之溶液添加至飽和HCl(g)/1,4-二噁烷溶液(10 mL)。在周圍溫度下攪拌反應混合物2小時。用2 M氫氧化鈉水溶液將溶液之pH值調整至10且用二氯甲烷(50 mL)萃取。在減壓下濃縮有機層，得到呈黃色油狀之所需1-[(*3S*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-1-醇(78 mg，粗物質)。在室溫下向此物質(78 mg，粗物質)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，1 mL)且攪拌反應物30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(42 mg，0.67 mmol，3.10當量)且在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加H_2O來淬滅反應物且用二氯甲烷(15 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC(SHIMADZU)在以下條件下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(0.05% NH_4HCO_3)及

CH_3CN(6.0% CH_3CN，接著在19分鐘內勻變升至55.0%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之化合物**I-50**(10.4 mg)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.08-3.10 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 9H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.50-1.79 (m, 6H), 1.07 (t, 3H)。MS: *m/z* 376 $(M+H)^+$。

實例71：合成外消旋2-氰基-3-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基)丙醯胺(I-51)



合成化合物71.1. 在氮氣下向冷卻至0℃之**66.2**(270 mg，0.62 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中依序添加PPh_3(244 mg，0.93 mmol，1.50當量)及咪唑(63 mg，0.93 mmol，1.50當量)、碘(236 mg，0.93 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且用二氯甲烷(100 mL)稀釋，接著用飽和亞硫酸鈉及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥二氯甲烷層。過濾並濃縮後，使用矽膠管柱(用EtOAc/石油醚(1:6-1:3)溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀之所需碘化物**71.1**(270 mg，80%)。MS: *m/z* 544 $(M+H)^+$。

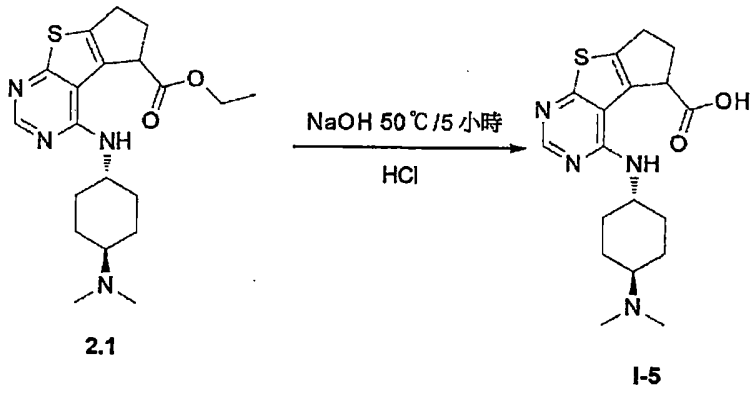
合成化合物71.2. 在80℃下在氮氣下攪拌**71.1**(270 mg，0.50 mmol，1.00當量)、18-冠-6(159 mg，0.60 mmol，1.20當量)、碳酸鉀(117 mg，0.85 mmol，1.70當量)及2-氰基乙酸乙酯(565 mg，5.00 mmol，10.00當量)於苯(25 mL)中之混合物隔夜。在減壓下濃縮後，使用矽膠管柱(用EtOAc/石油醚(1:4至1:1)溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**71.2**(230 mg，88%)。MS: *m/z* 529 $(M+H)^+$。

合成化合物71.3. 在0℃下將NH_3(氣體)鼓泡通過10 mL乙醇30分鐘。接著添加**71.2**(230 mg，0.44 mmol，1.00當量)於乙醇中之溶液且在室溫下攪拌反應物隔夜。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色固體狀之**71.3**(210 mg，97%)，其不經進一步純化即可直接使用。MS: *m/z* 500 $(M+H)^+$。

合成化合物I-51. 使**71.3**(210 mg，0.42 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液冷卻至0℃，添加鹽酸(12 M，0.3 mL)且在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空下移除溶劑，得到180 mg(粗物質)2-氰基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺鹽酸鹽。將此固體溶解於甲醇(20 mL)中且添加甲醛(37%，0.5 mL)。攪拌20分鐘後，添加$NaBH_3CN$(100 mg，1.59 mmol)且在室溫下持續攪拌1小時。用EtOAc(150 mL)稀釋反應混合物且用飽和Na_2CO_3水溶液及鹽水(100 mL)洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層。過濾並濃縮後，藉由製備型HPLC(Waters)在以下條件下純化殘餘物：管柱：Xbridge RP18，19*150 mm 5 μm；移動相：水(含20 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(10.0% CH_3CN且在20分鐘內勻變升至40.0%，在2分鐘內升至95.0%，接著在2分鐘內降至10.0%)；在254及220 nm下UV偵測。濃縮並在真空中凍乾後，獲得呈白色固體狀之所需外消旋化合物**I-51**(35 mg)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.48 (s, 1H)；5.36-5.28 (m, 1H)；3.62-3.54 (m,

1H)；3.18-3.06 (m, 2H)；2.79-2.72 (m, 2H)；2.68-2.28 (m, 11H)；2.17-2.06 (m, 2H)；1.90-1.72 (m, 3H)；1.56-1.47 (m, 2H)。MS: *m/z* 414 $(M+H)^+$。

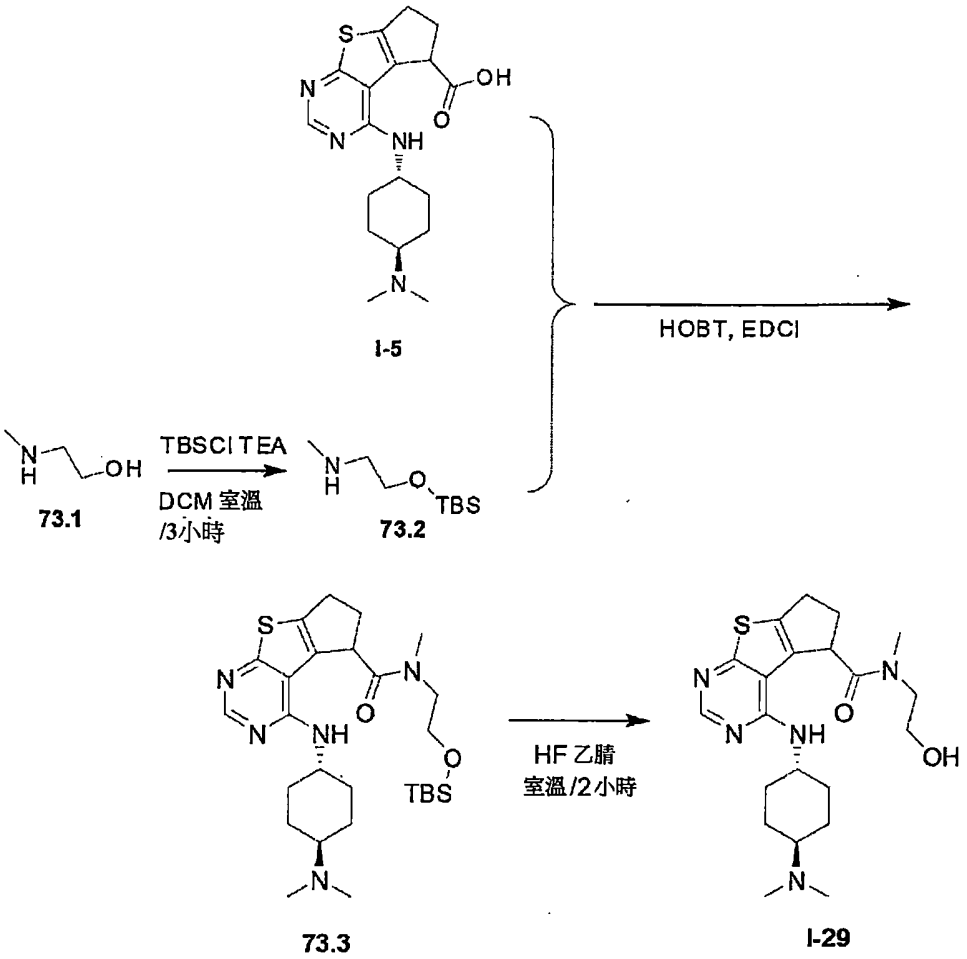
實例72：合成4-(((1s,4s)-4-(二甲基胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸(I-5)



2.1　　I-5

向50 mL圓底燒瓶中裝入**2.1**(2 g，5.04 mmol，1.00當量，98%)於甲醇(15 mL)及氫氧化鈉(310 mg，7.59 mmol，1.51當量)。在50℃下在油浴中攪拌所得溶液5小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於中20 mL氫氧化鈉(水溶液，10%)。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併水層。用氯化氫(水溶液，10%)將水層之pH值調整至3。在真空下濃縮所得混合物，得到4.5 g(74%)呈黃色固體狀之化合物**I-5**。

實例73：合成12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-甲醯胺(I-29)



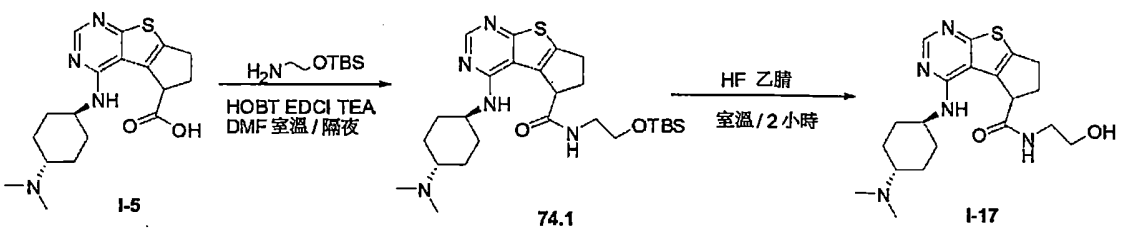
合成化合物73.2. 向100 mL三頸圓底燒瓶中裝入含2-(甲基胺基)乙-1-醇(5 g，65.24 mmol，1.00當量，98%)之二氯甲烷(80 mL)及TEA(21 g，203.76 mmol，3.12當量，98%)。在此之後在0℃下添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(15 g，97.53 mmol，1.49當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加200 mL水冰混合物來淬滅反應物。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用2×50 mL水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到3 g(24%)呈綠色固體狀之胺**73.2**。

合成化合物73.3. 向20 mL圓底燒瓶中裝入**I-5**(600 mg，0.50 mmol，1.00當量，30%)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液、2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基(甲基)胺(100 mg，0.53 mmol，1.06當

量)、EDCI(260 mg，1.33 mmol，2.66當量，98%)、HOBt(90 mg，0.65 mmol，1.31當量，98%)及三乙胺(130 mg，1.26 mmol，2.52當量，98%)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用4×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL水洗滌合併之有機層。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物裝載於使用二氯甲烷/甲醇(5:1)之矽膠管柱上並純化，得到180 mg(68%)呈黃色油狀之醯胺**73.3**。

合成化合物I-29. 向10 mL圓底燒瓶中裝入**73.3**(600 mg，1.11 mmol，1.00當量，98%)於乙腈(5 mL)中之溶液及HF(40重量%水溶液，0.25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加2 mL飽和碳酸鈉水溶液來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物且藉由急驟製備型HPLC純化，得到63.4 mg(13%)呈白色固體狀之化合物**I-29**。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (s, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 4.00-4.01(d, *J* = 3Hz, 1H), 3.72-3.89 (m, 2H), 3.08-3.58 (m, 2H), 2.87-3.31 (m, 3H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.24-2.31 (d, *J* = 21Hz, 6H), 2.16-2.19 (d, *J* = 9Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H)。MS: *m/z* 418 $(M+H)^+$。

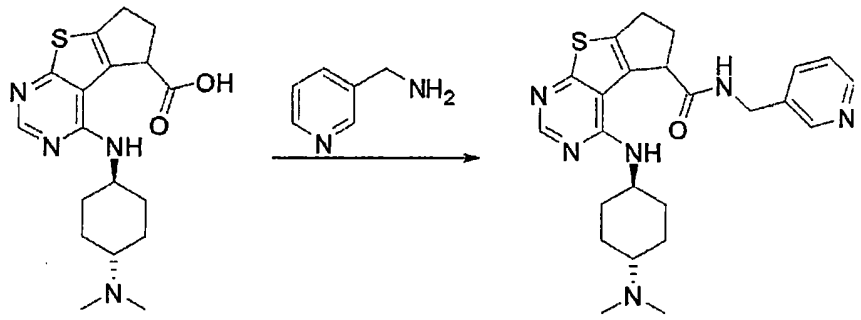
實例74：合成12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-N-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-甲醯胺(I-17)



合成化合物74.1. 向10 mL圓底燒瓶中裝入**I-5**(600 mg，0.50 mmol，1.00當量，30%)於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液、(2-胺基乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(100 mg，0.57 mmol，1.14當量)、EDCI(260 mg，1.33 mmol，2.67當量，98%)、HOBt(90 mg，0.65 mmol，1.31當量，98%)及三乙胺(130 mg，1.26 mmol，2.53當量，98%)。在室溫下攪拌所得溶液9小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到105 mg(41%)呈黃色油狀之**74.1**。

合成化合物I-17. 向10 mL圓底燒瓶中裝入化合物**74.1**(105 mg，0.20 mmol，1.00當量，98%)、乙腈(5 mL)及氟化氫(40重量%水溶液，0.25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加0.5 mL飽和碳酸鈉水溶液來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於5 mL DMF中且藉由急驟製備型HPLC純化，得到52.6 mg(65%)呈白色固體狀之化合物**I-17**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.17-4.20 (d, 1H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (d, 2H), 3.50-3.53 (t, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.91-2.94 (t, 1H), 2.64-2.70 (t, 1H), 2.51 (s, 4H), 2.24-2.29 (t, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.37-1.66 (m, 6H), 1.28-1.34 (t, 2H)。MS: *m/z* 404 $(M+H)^+$。

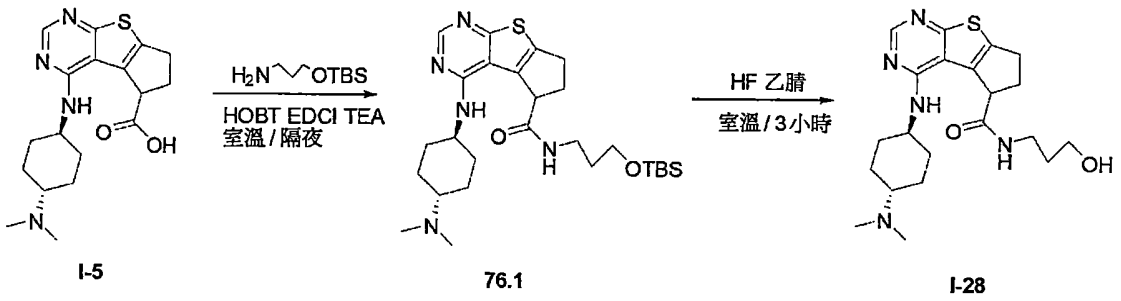
實例75：合成12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-N-(吡啶-3-基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-甲醯胺(I-25)



I-5 I-25

向10 mL圓底燒瓶中裝入**I-5**(700 mg，0.58 mmol，1.00當量，30%)、N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)、吡啶-3-基甲胺(75.6 mg，0.69 mmol，1.18當量)、EDCI(335 mg，1.72 mmol，2.95當量，98%)、HOBt(119 mg，0.86 mmol，1.48當量，98%)及TEA(177 mg，1.72 mmol，2.95當量，98%)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。藉由急驟製備型HPLC純化殘餘物，得到5.2 mg(2%)呈灰白色固體狀之化合物**I-25**。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46-7.48 (d, *J* = 6, 1H), 7.21-7.26 (t, *J* =3, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.20-4.23 (d, *J* = 9, 1H), 4.04-4.07 (t, *J* = 3, 1H), 2.98-3.17 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.57-2.64 (t, *J* = 6, 6H), 2.33 (s, 1H), 2.17-2.21 (d, *J* = 12, 3H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 4H)。MS: *m/z* 451 $(M+H)^+$。

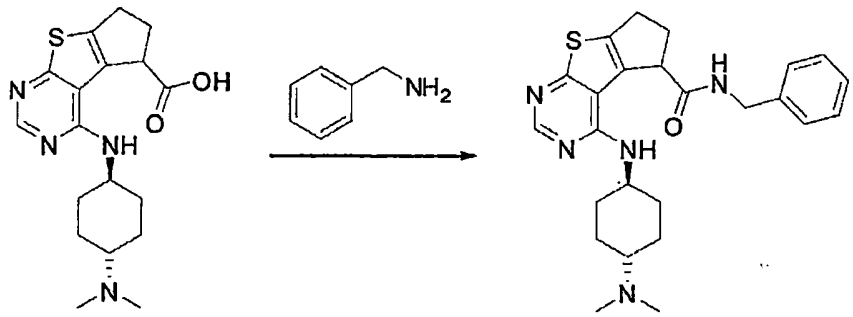
實例76：12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-N-(3-羥基丙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-甲醯胺(I-28)



合成化合物76.1. 向10 mL圓底燒瓶中裝入中間物**I-5**(1 g，0.83 mmol，1.00當量，30%)於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液、(3-胺基丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(190 mg，0.98 mmol，1.18當量)、EDCI(478 mg，2.45 mmol，2.95當量，98%)、HOBt(169 mg，1.23 mmol，1.47當量，98%)及TEA(253 mg，2.45 mmol，2.95當量，98%)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮，得到200 mg(45%)呈黃綠色油狀之醯胺**76.1**。

合成化合物I-28. 向10 mL圓底燒瓶中裝入醯胺**76.1**(200 mg，0.30 mmol，1.00當量，80%)於乙腈(5 mL)中之溶液及HF(40重量%水溶液，0.25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加2 mL飽和碳酸鈉水溶液來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由急驟製備型HPLC純化殘餘物，得到12.8 mg(10%)呈淡黃色固體狀之化合物**I-28**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.14-4.16 (d, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.67-3.70 (t, 2H), 3.67-3.68 (d, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.44-2.53 (d, 6H), 2.29-2.44 (d, 2H), 2.04-2.26 (d, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.42-1.58 (m, 4H), 1.26 (s, 2H)。MS: *m/z* 418 $(M+H)^+$。

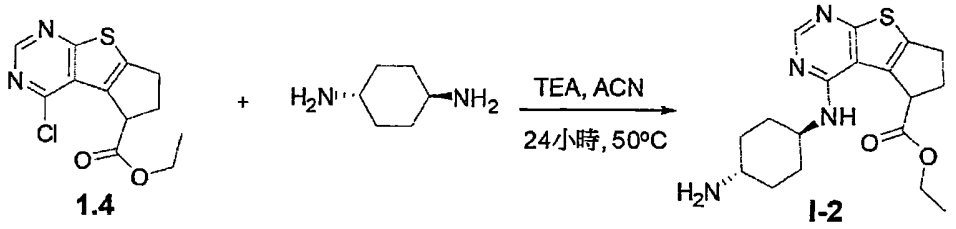
實例77：合成N-苯甲基-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-甲醯胺(I-24)



I-5　　I-24

向10 mL圓底燒瓶中裝入含**I-5**(700 mg，0.58 mmol，1.00當量，30%)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)、苯基甲胺(75.1 mg，0.69 mmol，1.18當量)、EDCI(335 mg，1.72 mmol，2.95當量，98%)、HOBt(119 mg，0.86 mmol，1.48當量，98%)、TEA(177 mg，1.72 mmol，2.95當量，98%)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×15 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×15 mL水洗滌所得混合物。乾燥所得混合物且在真空下濃縮。藉由急驟製備型HPLC純化殘餘物，得到40 mg(15%)呈白色固體狀之化合物**I-24**。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (1H,s), 7.11-7.13 (1H, d, J = 6 Hz), 5.85 (1H,s), 4.45-4.50 (1H,m), 4.34-4.39 (1H, t, J = 6 Hz), 4.18-4.22 (1H, d, J = 12 Hz), 4.01-4.04 (1H, d, J = 9 Hz), 3.08-3.16 (2H,m), 2.88-2.96 (1H,m), 2.60-2.65 (1H,m), 2.37-2.58 (6H,m), 2.24-2.37 (1H,m), 2.14-2.22 (1H,m), 2.06-2.14 (2H, t, J = 12Hz), 1.36-1.48 (1H, m), 1.22-1.29 (5H, m)。MS: *m/z* 450 $(M+H)^+$。

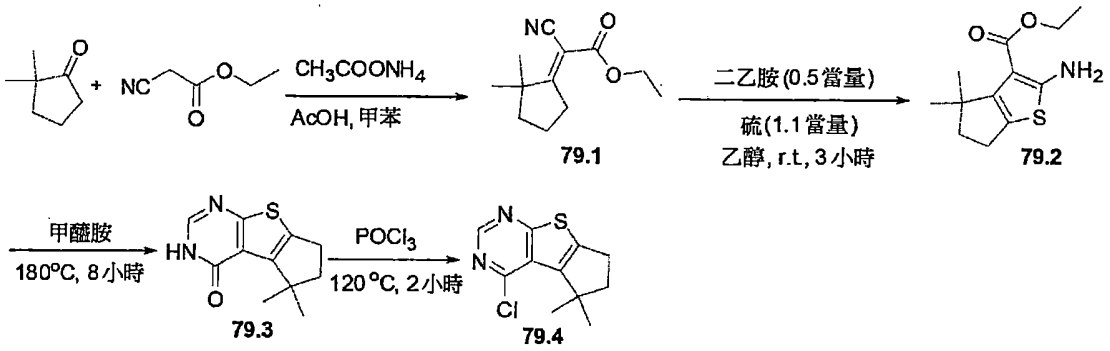
實例78：合成4-(((1r,4r)-4-胺基環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲酸乙酯(I-2)



1.4　　I-2

在45℃下加熱中間物**1.4**(2.8 g，10 mmol，1當量)、TEA(5 g，50 mmol，5當量)及(1r,4r)-環己烷-1,4-二胺(5.7 g，50 mmol，5當量)於CH_3CN(30 mL)中之混合物24小時。在真空下移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到3 g(83%)**I-2**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (1H, s), 6.59 (1H, d), 4.23-4.09 (4H, m), 3.25-3.22 (1H, m), 3.00-2.87 (2H, m), 2.80-2.78 (1H, m), 2.65-2.61 (1H, m), 2.22-1.87 (6H, m), 1.44 (4H, m), 1.34 (3H, t)。MS: *m/z* 361 $(M+H)^+$。

實例79：合成中間物79.4



79.1　79.2　79.3　79.4

合成化合物79.1. 將2,2-二甲基環戊酮(5 g，44.6 mmol，1當量)溶解於甲苯(100 mL)中。接著在室溫下將2-氰基乙酸乙酯(5.04 g，44.6 mmol，1當量)、乙酸銨(2.4 g，31.2 mmol，0.7當量)及乙酸(2.8 mL)添加至混合物中。使混合物回流20小時。添加10% NaCl溶液(100 mL)。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥並過

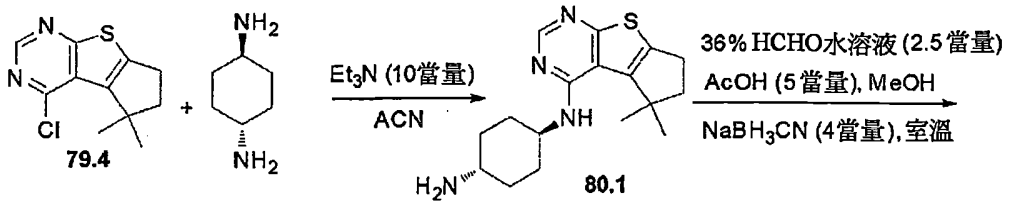
濾。濃縮有機層且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之**79.1**(2.47 g，32%)。MS: *m/z* 208 $(M+H)^+$。

合成化合物79.2. 在50℃下將二乙胺(433 mg，5.93 mmol，0.5當量)緩慢添加至**79.1**(2.47 g，11.87 mmol，1當量)及硫(418 mg，13.06 mmol，1.1當量)於乙醇(120 mL)中之溶液中。在50℃下攪拌反應物2小時。過濾混合物且濃縮濾液。藉由管柱層析(己烷:乙酸乙酯= 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**79.2**(2.34 g，83%)。MS: *m/z* 240 $(M+H)^+$。

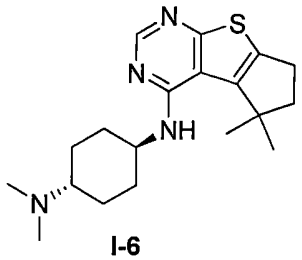
合成化合物79.3. 將**79.2**(2.3 g，9.9 mmol，1當量)溶解於甲醯胺(12 mL)中。在180℃下攪拌反應物1小時。接著添加水(50 mL)且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取產物。用水(100 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，用硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮有機層且藉由管柱層析(己烷:乙酸乙酯= 6:5)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之所需產物(1.57 g，75%)。MS: *m/z* 221 $(M+H)^+$。

合成化合物79.4. 將**79.3**(1.5 g，6.8 mmol，1當量)溶解於磷醯三氯(40 mL)中。在120℃下攪拌反應物2小時，隨後將其緩慢添加至水(150 mL)中且用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層且用硫酸鈉乾燥。濃縮有機層且藉由管柱層析(己烷:乙酸乙酯= 20:1)純化殘餘。獲得呈黃色固體狀之所需產物(1.3 g，83%)。MS: *m/z* 239 $(M+H)^+$。

實例80：合成(1r,4r)-N1-(5,5-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N4,N4-二甲基環己烷-1,4-二胺(I-6)



79.4　　80.1

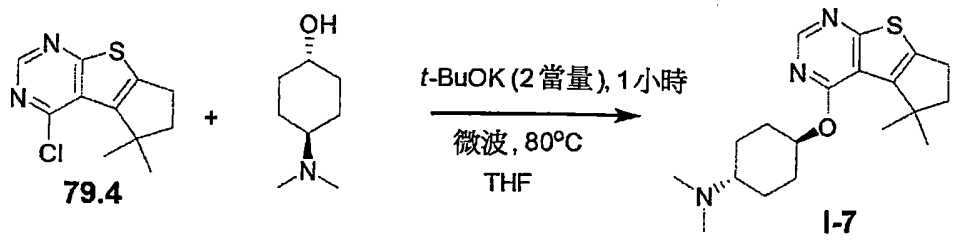


I-6

合成化合物80.1. 將中間物**79.4**(238 mg，1 mmol，1當量)及反-1,4-二胺基環己烷(1.1 g，10 mmol，10當量)溶解於乙腈(15 mL)中。接著將三乙胺(1 g，10 mmol，10當量)添加至混合物中。在50℃下攪拌反應物20小時。接著濃縮且藉由逆相層析在Biotage儀器上純化殘餘物。獲得呈黃色固體狀之所需產物(154 mg，48%)。MS: *m/z* 317 $(M+H)^+$。

合成化合物I-6. 將**80.1**(140 mg，0.44 mmol，1當量)溶解於甲醇(5 mL)中。將36%甲醛水溶液(92 mg，1.1 mmol，2.5當量)及乙酸(133 mg，2.2 mmol，5當量)添加至溶液中。在室溫下攪拌混合物10分鐘，接著將氰基硼氫化鈉(377 mg，1.77 mmol，4當量)添加至混合物中。在室溫下攪拌反應物20小時。接著將其緩慢添加至水(50 mL)中，且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌有機層，且用硫酸鈉乾燥。濃縮有機層且藉由製備HPLC純化。獲得呈白色固體狀之所需產物**I-6**(31 mg，20%)。^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1 H), 5.04 (d, 1 H), 4.17-2.24 (m, 1 H), 3.22 (t, 1 H), 2.97 (t, 2 H), 2.78 (m, 6 H), 2.40 (d, 2 H), 2.33-2.37 (m, 4 H), 1.73 (dd, 2 H), 1.44 (s, 6 H), 1.25-1.42 (m, 2 H)。MS: *m/z* 345 $(M+H)^+$。

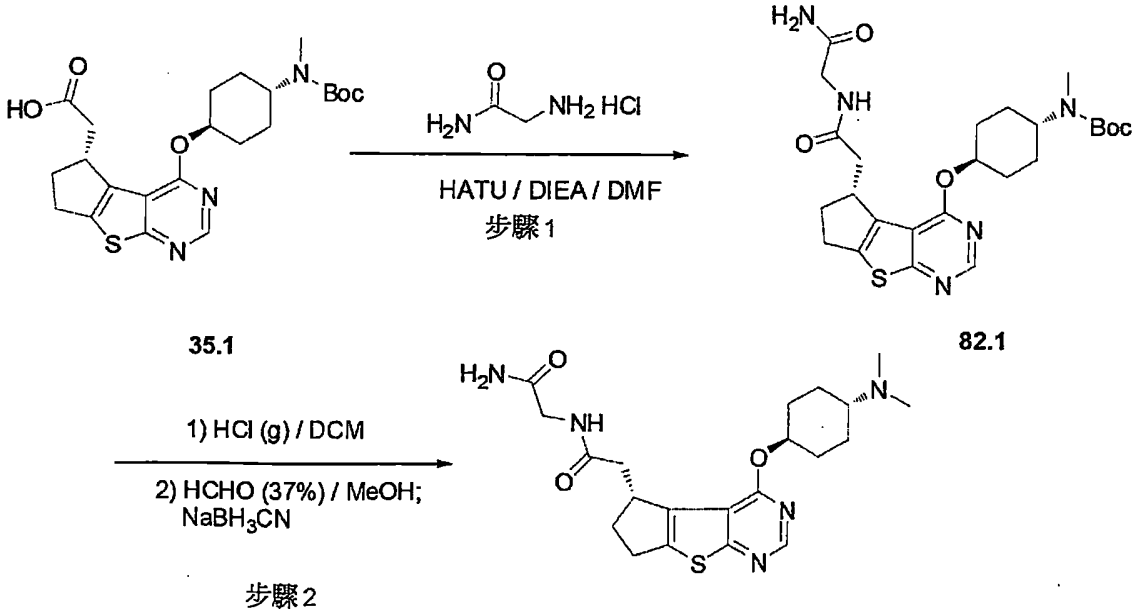
實例81：合成(1r,4r)-4-((5,5-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-N,N-二甲基環己胺(I-7)



79.4 I-7

向(1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己醇(600 mg，4.2 mmol，1當量)於THF(10 mL)中之懸浮液中添加化合物**79.4**(250 mg，1.05 mmol)及*t*-BuOK(235 mg，2.1 mmol)。在密封管中以微波將懸浮液加熱至80℃後持續1小時。將懸浮液傾倒於水(10 mL)中，接著由EtOAc(10 mL×3)萃取。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到白色固體產物(30 mg，10%)。^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (1H, s), 8.47 (1H, 2), 5.31-5.29 (1H, m), 3.04-2.99 (3H, m), 2.63 (6H, s), 2.44 (2H, s), 2.33-2.30 (2H, t), 2.22 (2H, s), 1.68-1.64 (4H, m), 1.38 (6H,s)。MS: *m/z* 346 $(M+H)^+$。

實例82：N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-58)



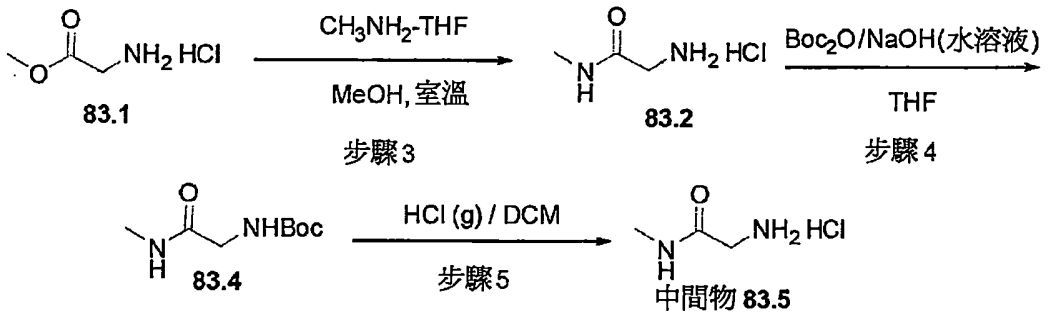
35.1 82.1

合成化合物82.1. 在室溫下在氮氣下，在50 mL圓底燒瓶中，向2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(270 mg，0.58 mmol，1.00當量)於30 mL蒸餾DMF中之溶液中依序添加HATU(331 mg，0.87 mmol，1.50當量)、DIEA(375 mg，2.90 mmol，5.00當量)及2-胺基乙醯胺鹽酸鹽(128 mg，1.16 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。完成後，用EtOAc稀釋反應物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用DCM/MeOH(30:1-10:1)純化殘餘物，得到280 mg(92%)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[[(胺甲醯基甲基)胺甲醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 518 $(M+H)^+$。

合成化合物I-58. 在0℃下在攪拌下將HCl(氣體)引入DCM(50 mL)中持續30分鐘。接著添加N-(4-[[(3R)-3-[[(胺甲醯基甲基)胺甲醯基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.27 mmol，1.00當量)於5 mL DCM中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下移除溶劑，得到120 mg呈黃色固體狀之N-(胺甲醯基甲基)-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽。將固體溶解於甲醇(10 mL)中且在室溫下添加HCHO(37%，0.5 mL)及乙酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌20分鐘後，添加$NaBH_3CN$(100 mg)且在周圍溫度下攪拌所得混合物1小時。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化殘餘物：管柱：X-briage C18，19*150 mm 5 μm；移動相：CH_3CN及含20 mM NH_4HCO_3之水(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至50.0%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10.0%)；流

速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(154.3 mg，71%)。MS: *m/z* 432 $[M+H]^+$, 454 $[M+Na]^+$；^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.28-5.23 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.86-3.77 (1H, m), 3.15-2.99 (3H, m), 2.74-2.68 (1H, m), 2.44-2.34 (11H, m), 2.06-2.04 (2H, m), 1.73-1.58 (2H, m), 1.57-1.43 (2H, m)。

實例83：合成中間物83.5(2-胺基-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽)



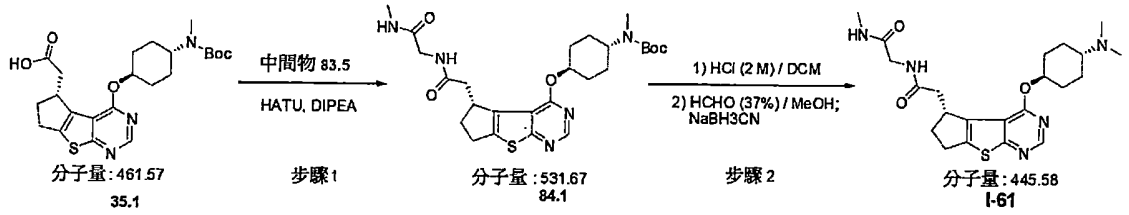
合成化合物83.2. 在250 mL圓底燒瓶中，向2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽(2.0 g，15.93 mmol，1.00當量)於100 mL無水甲醇中之溶液中添加CH_3NH_2(2 M THF溶液，35.7 mL)且在室溫下在氮氣下攪拌所得溶液48小時。反應完成後，在減壓下濃縮所得混合物，得到呈無色油狀之2-胺基-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽(2.5 g，粗物質)，其含有大量甲胺。

合成化合物83.3. 在0℃下，在50 mL圓底燒瓶中，向2-胺基-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽(1.2 g，粗物質)及4 M氫氧化鈉水溶液(3 mL)於10 mL THF中之溶液中添加Boc_2O(900 mg)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用20 mL水稀釋所得溶液且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加

於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20至1:10)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需N-[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(0.3 g，31%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.51 (br s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.78 (d, 2H), 2.87-2.81 (d, 3H), 1.44 (s, 9H)。

合成中間物83.5. 向N-[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(300 mg，1.59 mmol，1.00當量)於DCM(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(1.2 mL)且在室溫下攪拌4小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈無色油狀之相應2-胺基-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽(185 mg)。MS: *m/z* 89 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (br s, 1H), 8.19 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 2.65 (d, 3H)。

實例84：2-[2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺基]-N-甲基乙醯胺(I-61)



合成化合物84.1. 應注意：對於起始物質化合物**35.1**之製備，請參見實例**35**。在室溫下在氮氣下攪拌2-[(*3R*)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(150 mg，0.32 mmol，1.00當量)、HATU(183 mg，0.48 mmol，1.48當量)、DIPEA(165 mg)及2-胺基-N-甲基乙醯胺鹽酸鹽(中間物**83.5**，120 mg，0.96 mmol，3.0當量)於10 mL無水DMF中之溶液24小時。反應完成後，用水稀釋所得溶液且用3×40 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且

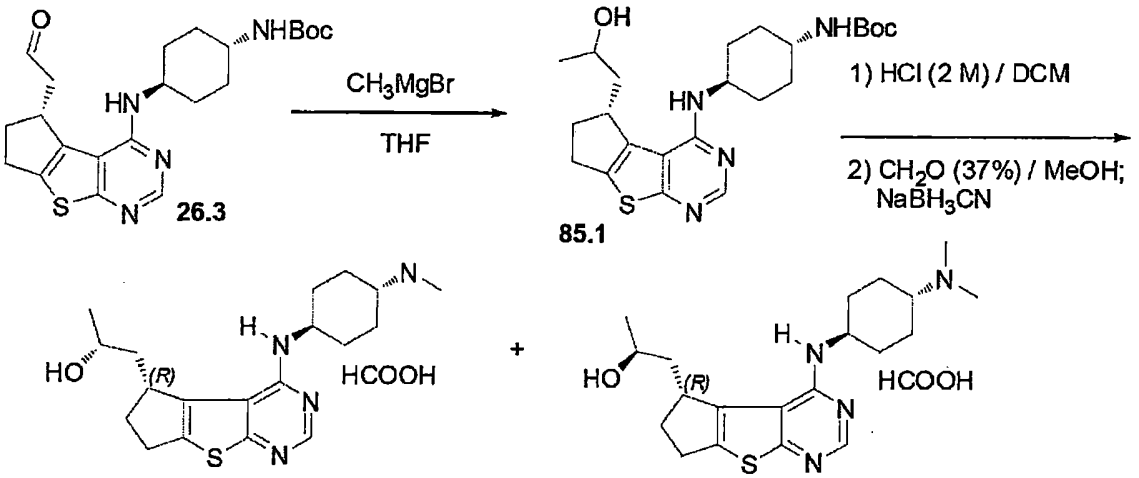
在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之N-甲基-N-(4-[[(*3R*)-3-([[(甲基胺甲醯基)甲基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg，75%)。MS: *m/z* 532 $[M+H]^+$。

合成化合物I-61. 在0℃下在氮氣下向N-甲基-N-(4-[[(*3R*)-3-([[(甲基胺甲醯基)甲基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg，0.24 mmol，1.00當量)於5.5 mL二氯甲烷中之溶液中添加濃鹽酸(0.5 mL)。在0℃下在水/冰浴中攪拌所得溶液2小時且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之N-甲基-2-[2-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺基]乙醯胺鹽酸鹽(105 mg，粗物質)。MS: *m/z* 432 $[M+H]^+$。

在室溫下在氮氣下向N-甲基-2-[2-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺基]乙醯胺鹽酸鹽(105 mg，0.22 mmol，1.00當量)於5 mL甲醇中之溶液中添加甲醛(37%，1.0 mL)持續1小時。接著添加氰基硼氫化鈉(59 mg，0.97 mmol，4.32當量)且在周圍溫度下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(100 mg，粗物質)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4CO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除水及CH_3CN，得到呈白色固體狀之2-[2-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺基]-N-甲基乙醯胺(40 mg)。MS: *m/z*

446 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.20-2.84 (m, 3H), 2.65-2.47 (m, 4H), 2.36-2.17 (m, 11H), 1.95 (d, 2H), 1.59-1.51 (m, 4H)。

實例85：(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(I-53)及實例86：(2S)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(I-55)



未證實醇之立體化學

合成化合物85.1. 應注意：對於起始物質化合物**26.3**之製備，參見實例26。在0℃下在氮氣下將N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg，0.58 mmol，1.00當量)於新鮮蒸餾四氫呋喃(10 mL)中之溶液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL三頸圓底燒瓶中。在0℃下經由注射器添加CH_3MgBr(1.0 M THF溶液，2.9 mL，5.0當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且

經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需外消旋N-(4-[[(*3R*)-3-(2-羥基丙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(109 mg，42%)。

合成化合物I-53及化合物I-55. 在0℃下向含有含N-(4-[[(*3R*)-3-(2-羥基丙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(109 mg，0.24 mmol，1.00當量)之二氯甲烷(10 mL)的50 mL圓底燒瓶中。接著添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。用飽和碳酸鈉水溶液將溶液之pH值調整至8且用2×40 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層且經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈無色油狀之所需1-[(*3R*)-12-[(4-胺基環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(70 mg，粗物質)。

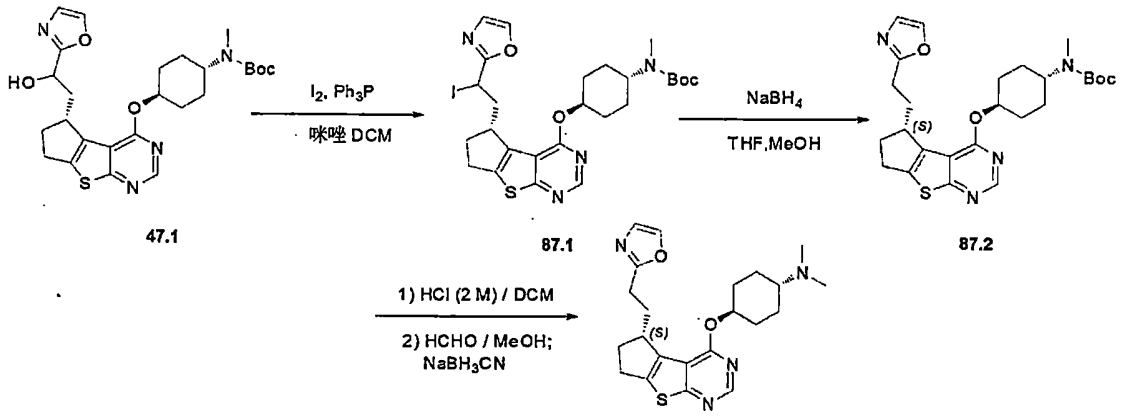
向1-[(*3R*)-12-[(4-胺基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇(70 mg，粗物質)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，0.8 mL)且在室溫下攪拌1小時。接著添加$NaBH_3CN$(29.7 mg，0.47 mmol，2.35當量)且在周圍溫度下再攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除水及CH_3CN，分別得到呈白色固體狀之(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇

甲酸鹽(12.9 mg)及呈灰色固體狀之(2S)-1-[(*3R*)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇甲酸鹽(5.6 mg)。

實例85(I-53)：MS: (ES, *m/z*): 375 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 4.18-4.19 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.55-3.58 (1H, m), 3.05-3.33 (2H, m), 2.84-2.92 (7H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 2.16-2.37 (5H, m), 1.55-1.78 (6H, m), 1.23 (3H, t)。

實例86(I-55)：MS (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 4.18-4.19 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.55-3.58 (1H, m), 3.05-3.33 (2H, m), 2.84-2.92 (7H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 2.16-2.37 (5H, m), 1.55-1.78 (6H,m), 1.23 (3H, t)。

實例87：N,N-二甲基-4-[[(*3S*)-3-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺 (I-63)



合成化合物87.1. 應注意：對於起始物質化合物**47.1**之製備，參見實例47。在0℃下在氮氣下攪拌碘(244 mg)、Ph_3P(252 mg)及咪唑(143 mg，2.10 mmol，3.49當量)於無水二氯甲烷(20 mL)中之溶液30分鐘。接著將N-(4-[[(*3R*)-3-[2-羥基-2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-

9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(310 mg，0.60 mmol，1.00當量)逐滴添加至反應混合物中且在室溫下攪拌所得溶液2.5小時。接著用飽和$NaHSO_3$水溶液淬滅反應物且用2×30 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。在真空中濃縮後，將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-碘-2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(230 mg，61%)。MS (ES): *m/z* 625 $(M+H)^+$。

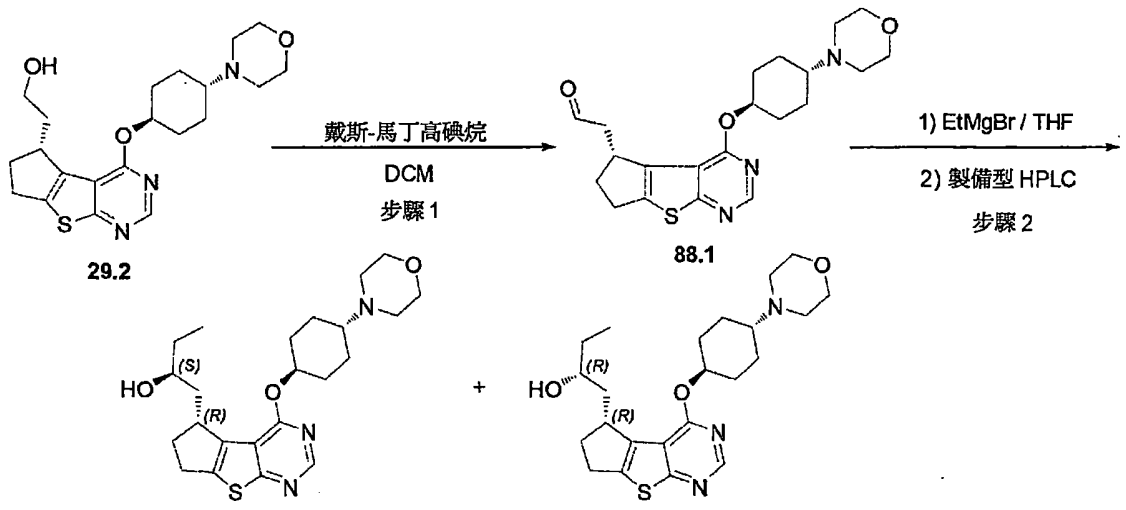
合成化合物87.2. 在0℃下向含有N-(4-[[(*3R*)-3-[2-碘-2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.24 mmol，1.00當量)於混合之甲醇(5 mL)與四氫呋喃(5 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加$NaBH_4$(40 mg，1.08 mmol，4.50當量)。在0℃下攪拌所得溶液4小時且在減壓下濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10至1:22)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之所需N-甲基-N-(4-[[(*3S*)-3-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(110 mg，92%)。MS (ES, *m/z*): 499 $(M+H)^+$。

合成化合物I-63. 在0℃下向N-甲基-N-(4-[[(*3S*)-3-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(110 mg，0.22 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 M，1 mL)且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物且用氫氧化鈉中和殘餘物且用2×30 mL二氯甲烷萃取。在真空中濃縮合併之有機

層，得到呈黃色油狀之N-甲基-4-[[(*3S*)-3-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺(80 mg，粗物質)。

向含粗產物(80 mg)之甲醇(5 mL)中添加HCHO(37%，0.8 mL)且在室溫下攪拌反應溶液30分鐘。添加$NaBH_3CN$(50 mg)且在周圍溫度下攪拌所得溶液12小時。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(7.0% CH_3CN在14分鐘內升至63.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集產物溶離份且在減壓下蒸發以移除溶劑，得到呈灰白色半固體狀之N,N-二甲基-4-[[(*3S*)-3-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-胺(39 mg)。MS (ES, *m/z*): 413 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.41 (1H, s), 7.70 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.22 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.77 (3H, m), 2.37 (11H, m), 2.05 (3H, m), 1.55 (4H, m)。

實例88：(S)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丁-2-醇(I-64)及實例89：(R)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丁-2-醇 (I-65)



合成化合物88.1. 應注意：對於起始物質化合物**29.2**之製備，請參見實例**29**。在0℃下在氮氣下在水/冰浴中向2-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(190 mg，0.47 mmol，1.00當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷。在室溫下攪拌所得混合物2小時。反應完成後，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋混合物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5至1:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之2-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(130 mg，69%)。MS (ES): *m/z* 402 $[M+H]^+$。

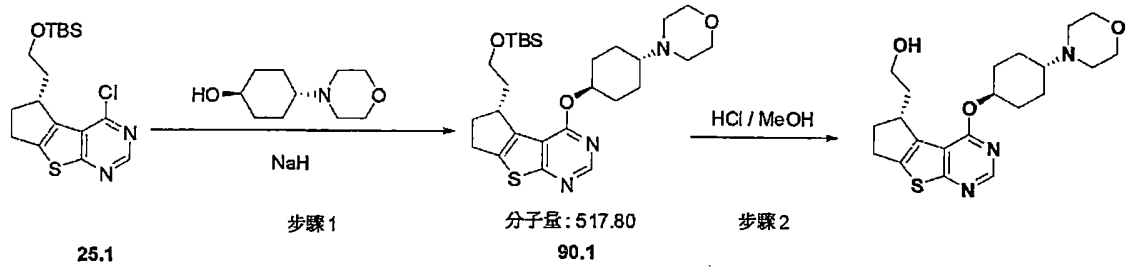
合成化合物I-64及化合物I-65. 在0℃下在氮氣下向[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(130 mg，0.32 mmol，1.00當量)於5 mL無水THF中之溶液中逐滴添加溴(乙基)鎂(1 M THF溶液，0.62 mL，2.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時，接著藉由添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅且用3×50 mL DCM/i-PrOH(3:1)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件

(SHIMADZU)下純化粗產物(150 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4CO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至54.0%)；在254/220 nm下UV偵測，得到呈白色固體狀之(S)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丁-2-醇(11.8 mg)及(R)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丁-2-醇(23.9 mg)。

實例88(I-64)：MS: 432 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 5H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.28-1.98 (m, 3H), 1.59-1.41 (m, 10H), 1.28-1.23 (m, 2H),0.95-0.85 (m, 3H)。

實例89(I-65)：MS: 432 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.71-3.39 (m, 6H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 5H), 2.34-2.22 (m, 4H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.64-1.39 (m, 7H), 0.94-0.92 (m, 3H)。

實例90：2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇 (I-66)



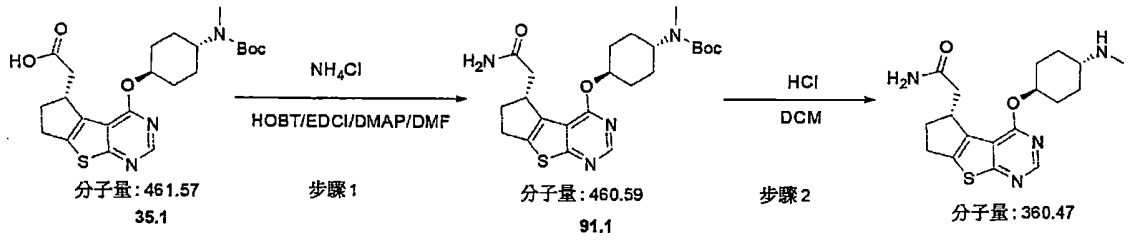
合成化合物90.1. 應注意：對於起始物質化合物**25.1**之製備，參見實例25。在0℃下在氮氣下用含反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(192

mg，1.04 mmol，1.27當量)之新鮮蒸餾THF(15 mL)處理氫化鈉(60%礦物油分散液，130 mg，3.25 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌30分鐘後，接著添加(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(300 mg，0.81 mmol，1.00當量)且在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，用3×20 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:8)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(378 mg，90%)。MS (ES): *m/z* 518 $[M+H]^+$。

合成化合物I-66. 在0℃下向溶解於甲醇(10 mL)中之(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(230 mg，0.44 mmol，1.00當量)中緩慢添加鹽酸(12 M，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(25% CH_3CN在15分鐘內升至100%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇(94 mg)。MS (ES): *m/z* 404 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (1H, s), 5.29 (1H, m) 3.76 (4H, m), 3.66 (3H, m), 3.10-2.95 (2H, m), 2.72 (5H, m), 2.69 (1H,

s), 2.41 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.73-1.54 (5H, m)。

實例91：2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-79)

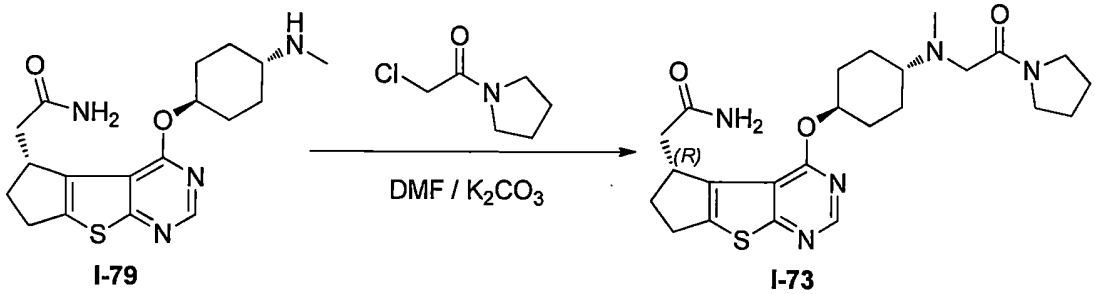


合成化合物91.1. 應注意：對於起始物質**35.1**之製備，請參見實例**35**。在室溫下在氮氣下在含有2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(220 mg，0.48 mmol，1.00當量)於4 mL蒸餾DMF中之溶液的50 mL圓底燒瓶中依序添加HOBT(96.6 mg)、4-二甲基胺基吡啶(86.6 mg)、EDCI(136.7 mg)及NH_4Cl(153.18 mg，2.86 mmol，6.01當量)。在25℃下攪拌所得溶液14小時且用水稀釋，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(176 mg，80%)。MS (ES): *m/z* 461 $[M+H]^+$。

合成化合物I-79. 在0℃下向置放有N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(170 mg，0.37 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(12

M，0.5 mL)且在25℃下攪拌所得溶液4小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物，用3×50 mL DCM萃取。合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(150 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含100 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至60%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(83 mg，62%)。MS (ES): *m/z* 361 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.43(1H,s), 5.28(1H, m), 3.76 (1H, m), 3.00-3.28 (1H, m), 2.97-2.99 (2H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.42-2.49 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.29-2.18 (4H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 1.65-1.57 (2H-m), 1.26-1.35 (2H, m)。

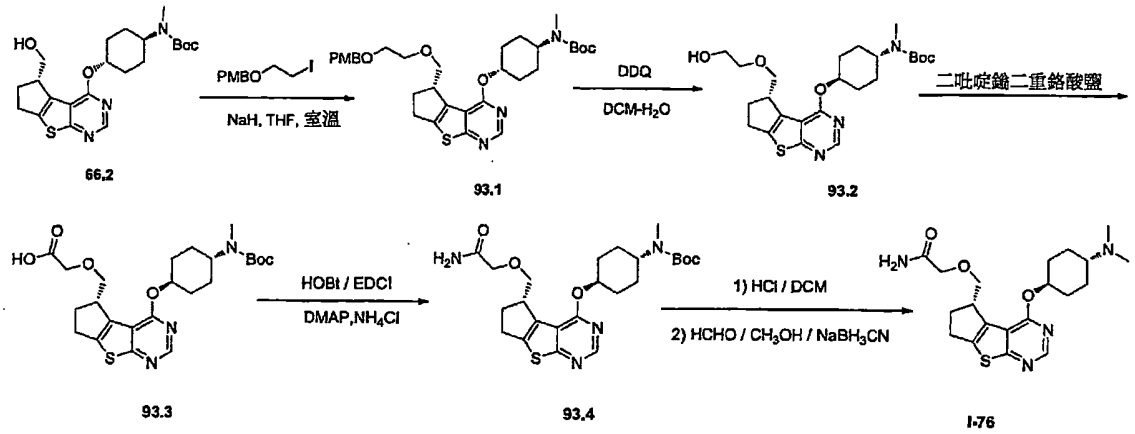
實例92：2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-73)



合成化合物I-73：向2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(90 mg，0.25 mmol，1.00當量)於8 mL DMF中之溶液中添加2-氯-1-

(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(55 mg，0.37 mmol，1.50當量)及碳酸鉀(69 mg，0.50 mmol，2.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用水淬滅反應物且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在16分鐘內升至50.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(50 mg)。LCMS (ES): *m/z* 472 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (1H, s), 5.25-5.20 (1H, m), 3.85-3.69 (1H, m), 3.52 (2H, t), 3.42 (2H, t), 3.37 (2H, s), 3.15-2.85 (2H, m), 2.73-2.58 (2H, m), 2.29-2.18 (7H, m), 1.96-1.79 (6H, m), 1.67-1.47 (4H, m)。

實例93：2-[[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲氧基]乙醯胺(I-76)



合成化合物93.1. 在0℃下在氮氣下向含有N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(940 mg，2.17 mmol，1.00當量)於新鮮蒸餾DMF(6 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中緩慢添加氫化鈉(60%礦物油分散液，347.3 mg)。添加後，在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著將1-[(2-碘乙氧基)甲基]-4-甲氧基苯(2.535 g，8.68 mmol，4.00當量)添加至混合物中且在周圍溫度下攪拌14小時。用飽和NH_4Cl水溶液緩慢淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3S)-3-([2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]乙氧基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(700 mg，54%)。MS: *m/z* 598 $(M+H)^+$。

合成化合物93.2. 向N-(4-[[(3S)-3-([2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]乙氧基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(700 mg，1.17 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)/水(0.5 mL)中之溶液中添加DDQ(399 mg，1.76 mmol，1.50當量)且在25℃下在氮氣下攪拌所得溶液14小時。用水稀釋所得溶液且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(3-羥基丙氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(370 mg，64%)。MS: *m/z* 478 $(M+H)^+$。

合成化合物93.3. 向50 mL圓底燒瓶中裝入N-(4-[[(3S)-3-[(3-羥基丙氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-

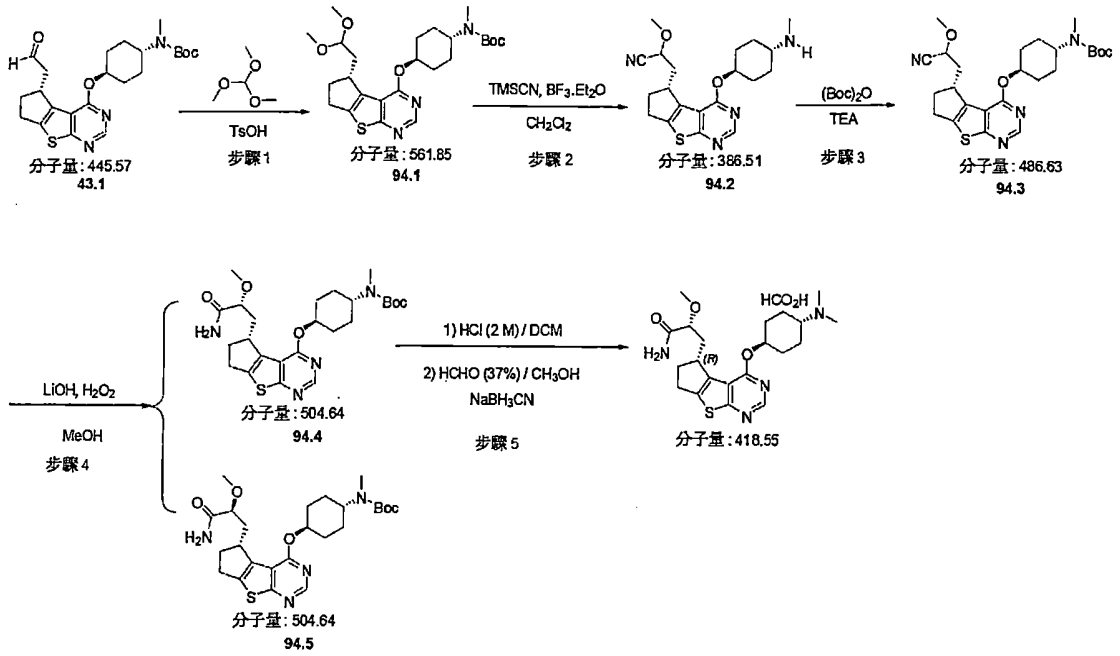
1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(370 mg，0.75 mmol，1.00當量)於5 mL DMF中之溶液且在室溫下添加PDC(1.656 g，4.40 mmol，5.85當量)。在25℃下攪拌所得溶液14小時。完成後，用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之3-[[(3S)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲氧基]丙酸(190 mg，50%)。MS: *m/z* 492 $(M+H)^+$。

合成化合物93.4. 在室溫下在氮氣下向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中添加2-[[(3S)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲氧基]乙酸(120 mg，0.24 mmol，1.00當量)、HOBT(49 mg，0.36 mmol，1.49當量)、EDCI(70 mg，0.37 mmol，1.50當量)、4-二甲基胺基吡啶(44 mg，0.36 mmol，1.48當量)及NH_4Cl(76 mg，1.42 mmol，5.82當量)於蒸餾DMF(5 mL)中之溶液。在周圍溫度下攪拌所得溶液14小時，用水淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需N-(4-[[(3S)-3-[(胺甲醯基甲氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(75 mg，63%)。MS: *m/z* 491 $(M+H)^+$。

合成化合物I-76. 向冷卻至0℃之N-(4-[[(3S)-3-[(胺甲醯基甲氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(115 mg，0.23 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5

mL)。在0℃下攪拌所得溶液1小時並在真空中濃縮，得到呈淡黃色固體狀之2-[[(3S)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲氧基]乙醯胺鹽酸鹽(100 mg，粗物質)。向溶解於甲醇(3 mL)中之粗鹽酸鹽(100 mg)中添加HCHO(37%，0.5 mL)且在0℃下攪拌1小時。接著添加$NaBH_3CN$(44.35 mg，0.71 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用水稀釋反應混合物，用3×20 mL氯仿/i-PrOH萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在13分鐘內升至53.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-[[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲氧基]乙醯胺(35 mg)。MS (ES): *m/z* 405 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (1H, s), 5.28-5.21 (1H, m), 3.94-3.88 (3H, m), 3.61-3.56 (2H, m), 3.14-2.97 (2H, m), 2.67-2.54 (2H, m), 2.42-2.31 (10H, m), 2.02 (2H, d), 1.62-1.43 (4H, m)。

實例94：(2R)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-甲氧基丙醯胺(I-77)



合成化合物94.1. **應注意**：對於起始物質化合物**43.1**之製備，參見實例**43**。在室溫下在氮氣下在含有N-甲基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(460 mg，1.03 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加三甲氧基甲烷(548 mg，5.16 mmol，5.00當量)及4-甲基苯-1-磺酸(18 mg，0.10 mmol，0.10當量)。在周圍溫度下攪拌反應混合物4小時。完成後，用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:8)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需N-(4-[[(3R)-3-(2,2-二甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(470 mg，93%)。LC-MS (ES): *m/z* 562 $[M+H]^+$。

合成化合物94.2. 將N-(4-[[(3R)-3-(2,2-二甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(470 mg，0.96 mmol，1.00當量)於

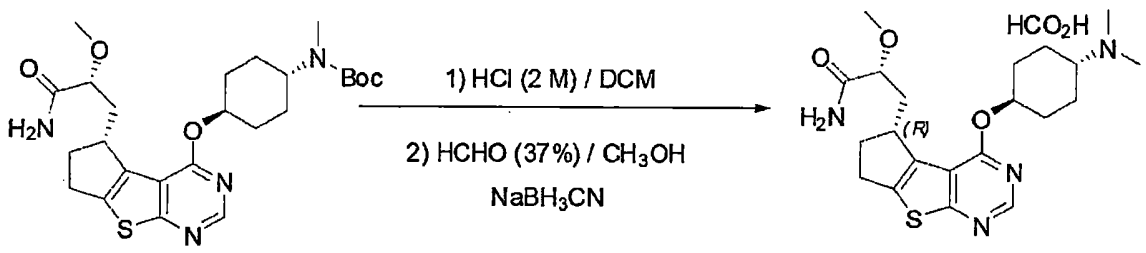
蒸餾DCM(15 mL)中之溶液置於100 mL三頸圓底燒瓶中。在0℃下在氮氣下經由注射器添加TMSCN(474 mg)及$BF_3 \cdot Et_2O$(15 mg)。在水/冰浴中攪拌所得溶液3小時。完成後，用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之所需2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(400 mg，粗物質)。MS (ES): *m/z* 387 $[M+H]^+$。

合成化合物94.3. 在50 mL圓底燒瓶中，向2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(400 mg，1.03 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(500 mg，2.29 mmol，2.21當量)及TEA(1.0 mL)且在室溫下攪拌所得混合物3小時。完成後，用20 mL水稀釋所得溶液且用3×50 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:5)純化殘餘物，得到呈無色油狀之相應N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(360 mg，71%)。MS (ES): *m/z* 487 $[M+H]^+$。

合成化合物94.4. 在水/冰浴中向N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(360 mg，0.74 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加H_2O_2(30%，1 mL)及LiOH(36 mg，1.50 mmol，2.03當量)且攪拌所得混合物2小時。完成後，用飽和$NaHSO_3$水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備

TLC(用EtOAc/石油醚1:1溶離)純化殘餘物，分別得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-胺甲醯基-2-甲氧基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg)及呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-胺甲醯基-2-甲氧基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(140 mg)。MS (ES): *m/z* 505 $[M+H]^+$。

合成化合物**I-77**



分子量: 504.64

94.4

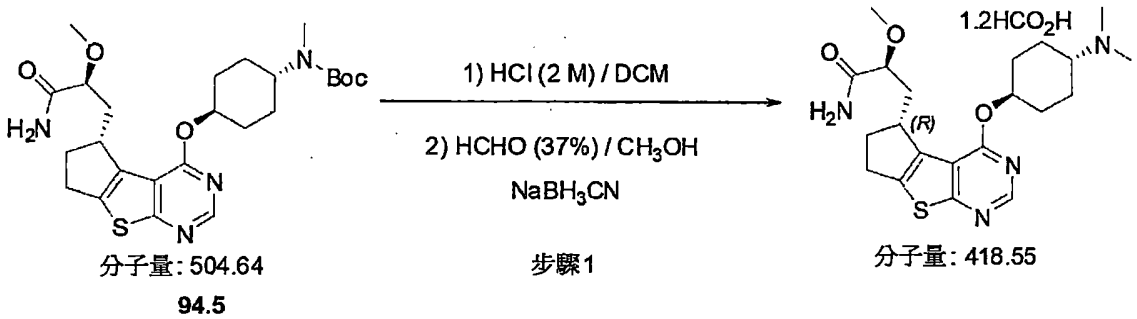
步驟 5

分子量: 418.55

在0℃下，在25 mL圓底燒瓶中，向N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-胺甲醯基-2-甲氧基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.28 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(2 M，1.0 mL)且在室溫下攪拌所得混合物5小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物，得到呈淡黃色固體狀之(2R)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺鹽酸鹽(110 mg)。將殘餘物鹽酸鹽(110 mg)溶解於5 mL甲醇中，添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌溶液30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(65 mg)且在周圍溫度下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。完成後，用20 mL水稀釋所得溶液，用

3×50 mL DCM萃取且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.1% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至75%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈灰白色固體狀之所需(2R)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-甲氧基丙醯胺甲酸鹽(47.5 mg，45%)。MS (ES): *m/z* 419 $[M-HCOOH+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (m, 2H), 5.28(s, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 4H), 3.08-2.82 (m, 8H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.45-2.18 (m, 6H), 1.85-1.82 (m, 5H)。

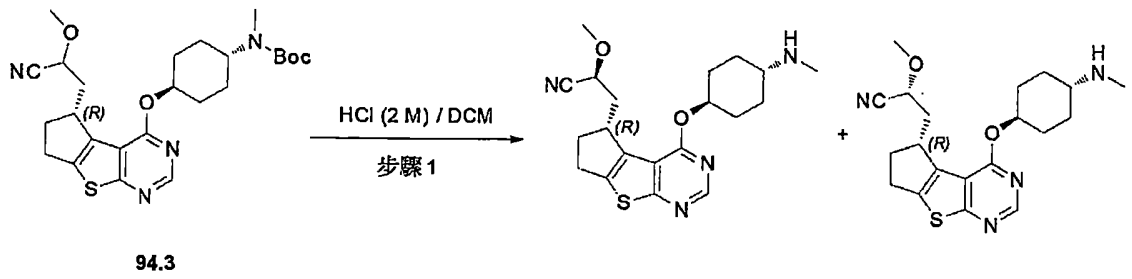
實例95：(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-甲氧基丙醯胺(I-78)



合成化合物**I-78. 應注意**：對於起始物質化合物**94.5**之製備，請參見實例**94**。向25 mL圓底燒瓶中裝入N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-胺甲醯基-2-甲氧基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(100

mg，0.20 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下添加鹽酸(2 M，0.8 mL)且在室溫下攪拌所得混合物5小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物，得到呈淡黃色固體狀之(2S)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺鹽酸鹽(90 mg)。向溶解於5 mL甲醇中之殘餘物鹽酸鹽(90 mg)中添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(50 mg)且在周圍溫度下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。完成後，用20 mL水稀釋所得溶液，用3×50 mL DCM萃取且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(90 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.1% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至75%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈灰白色半固體狀之所需(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-甲氧基丙醯胺(31.3 mg，40%)。MS (ES): *m/z* 419 $[M-1.2HCOOH+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (m, 2H), 5.30-5.27(s, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.46-3.27 (m, 5H), 3.08-2.84 (m, 8H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.48-2.17 (m, 6H), 1.83-1.28 (m, 5H)。

實例96：(2S)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(I-80)及實例97：(2R)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(I-81)



94.3

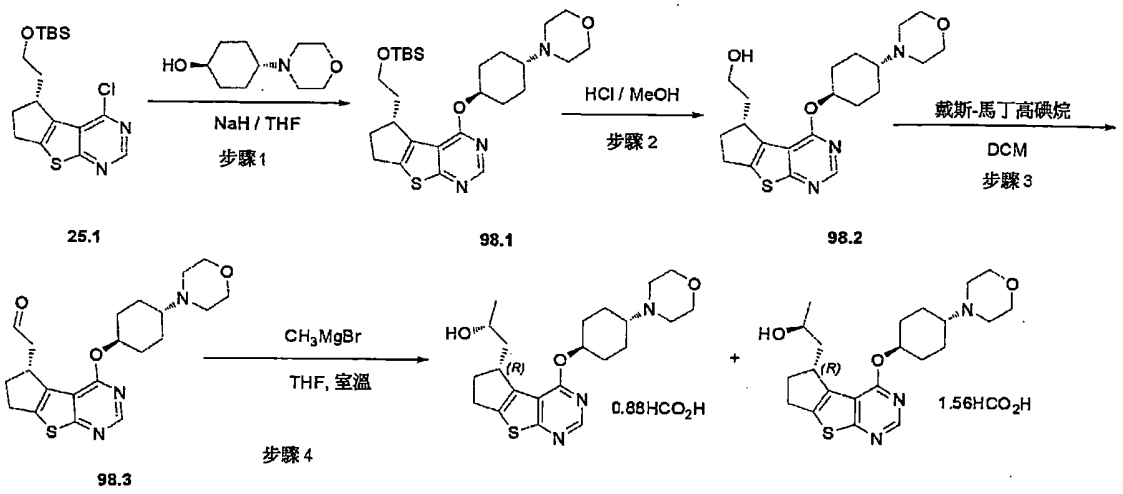
在水/冰浴中，在50 mL圓底燒瓶中，向N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-甲氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.21 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5 mL)且攪拌4小時。完成並在真空中濃縮後，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和殘餘物，用3×50 mL DCM萃取。在真空下濃縮合併之有機層且藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(80 mg)：(SHIMADZU)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在15分鐘內升至56.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，分別得到呈灰白色半固體狀之相應(2S)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(12.5 mg)及呈淡黃色半固體狀之(2R)-2-甲氧基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(3.5 mg)。

實例96(I-80)：MS (ES): *m/z* 387 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (m, 1H), 5.32(m, 1H), 3.44-3.09 (m, 6H), 2.57-2.23 (m, 11H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.33-1.25 (m, 5H), 0.95 (m,1H)。

實例97(I-81)：MS (ES): *m/z* 387 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz,

CD_3OD): δ 8.44 (m, 1H), 5.30(m, 1H), 4.83-4.25 (m, 1H), 3.63-3.27 (m, 5H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.65-2.26 (m, 11H), 2.13-1.90 (m, 4H), 1.69-1.25 (m,4H)。

實例98：合成(R)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇(I-82)及實例99：合成(S)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇(I-83)



合成化合物98.1. 應注意：對於起始物質**25.1**之製備，參見實例**25**。在0℃下在氮氣下，在用氮氣惰性氛圍淨化並維持之100 mL圓底燒瓶中，向反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(528 mg，2.85 mmol，1.50當量)於新鮮蒸餾THF(30 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(304 mg，7.60 mmol，4.01當量，60%礦物油分散液)。在水/冰浴中攪拌所得混合物30分鐘。接著經由注射器添加(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(700 mg，1.90 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在55℃下在油浴中在攪拌下使所得溶液再反應4小時。完成後，藉由添加20 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物且用3×80 mL乙酸

乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:5至1:0)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(850 mg，87%)。MS (ES): *m/z* 518 $[M+H]^+$。

合成化合物98.2. 向(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(850 mg，1.64 mmol，1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加鹽酸(2 M，1.0 mL)且在0℃下在水/冰浴中攪拌所得混合物1小時。完成後，用碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用氯仿/甲醇(15:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(600 mg，91%)。MS (ES): *m/z* 404 $[M+H]^+$。

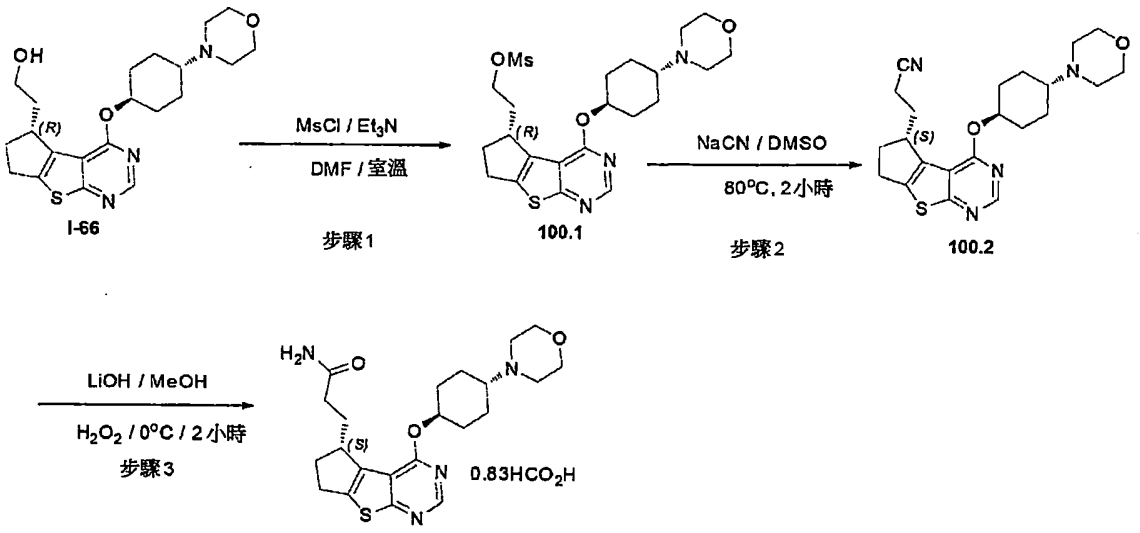
合成化合物98.3. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中裝入2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(200 mg，0.50 mmol，1.00當量)之二氯甲烷(15 mL)溶液。添加戴斯-馬丁高碘烷(318 mg，0.75 mmol，1.51當量)且在0℃下在水/冰浴中攪拌所得混合物2小時。完成後，用碳酸氫鈉(飽和)淬滅反應物且用3×60 mL EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之純化殘餘物，得到呈無色油狀之相應2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(150 mg，75%)。MS (ES): *m/z* 402 $[M+H]^+$。

合成I-82及I-83. 在氮氣下使2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(150 mg，0.37 mmol，1.00當量)於20 mL蒸餾THF中之溶液冷卻至0℃。經由注射器緩慢添加溴(甲基)鎂溶液(1 M己烷溶液，0.74 mL，2.00當量)且在水/冰浴中攪拌3小時。完成後，用NH_4Cl(飽和)淬滅反應物，用3×80 mL乙酸乙酯萃取。在真空下濃縮合併之有機層，藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化殘餘物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含100 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至60%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物(R)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇(32 mg)及呈白色固體狀之(S)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇(55.5 mg)。

實例98(I-82)：MS (ES): *m/z* 418 $[M-0.88HCOOH+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 2H), 5.29-5.27 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 5H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 7H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.3.9-1.90 (m, 6H), 1.64-1.50(m, 5H), 1.27-1.25 (m, 3H)。

實例99(I-83)：MS (ES): *m/z* 418 $[M-1.56HCOOH+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 2H), 5.29-5.26 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 5H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 7H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.40-2.90 (m, 6H), 1.75-1.15 (m, 8H)。

實例100：合成3-((S)-4-(((1r,4S)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-84)



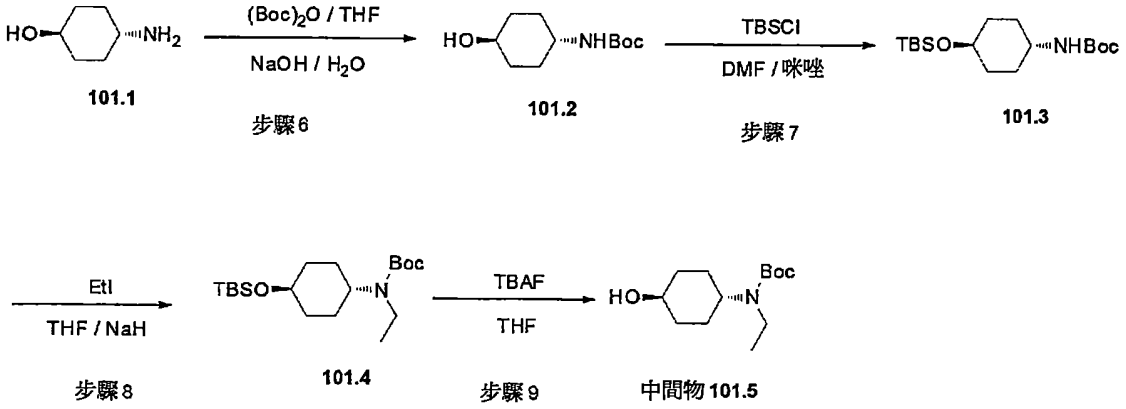
合成化合物100.1. 在0℃下在氮氣下向2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(202 mg，0.50 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加MsCl(86 mg，0.75 mmol，1.50當量)及三乙胺(153 mg，1.51 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用DCM(80 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所需甲烷磺酸2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(230 mg，95%)。MS (ES): *m/z* 482 $[M+H]^+$。

合成化合物100.2. 在室溫下將甲烷磺酸2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(230 mg，0.48 mmol，1.00當量)於DMSO(5 mL)中之溶液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中。接著添加NaCN(141 mg，2.88 mmol，6.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(5.86 mg，0.05 mmol，0.10當量)且在80℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，用鹽水淬滅反應物，用DCM萃取。經無水硫

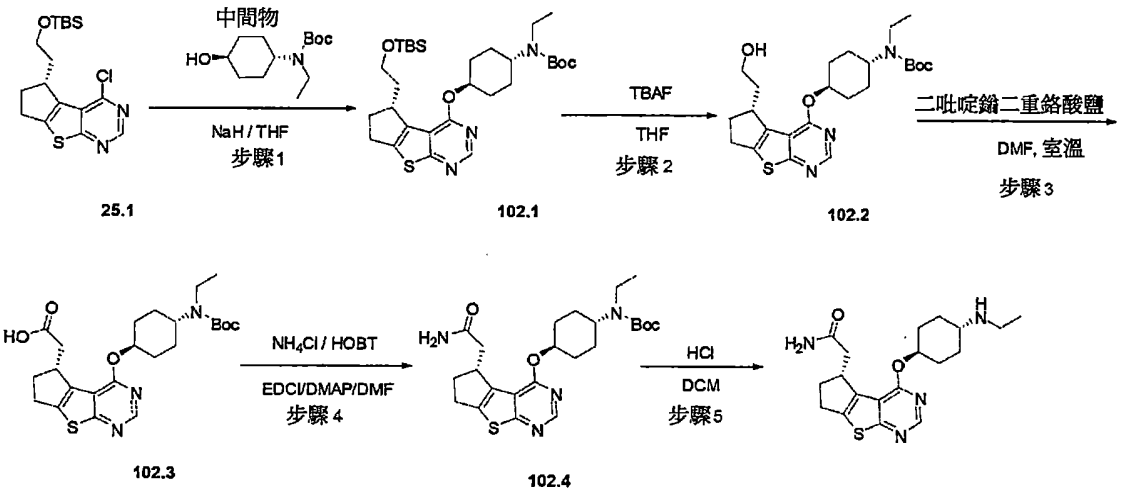
酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/石油醚(1:10至1:2)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需3-[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(170 mg，86%)。LCMS (ES): *m/z* 413 $[M+H]^+$。

合成I-84. 在0℃下向3-[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(170 mg，0.41 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(53 mg，1.26 mmol，3.00當量)。接著在0℃下經由注射器添加H_2O_2(30%，0.5 mL)。攪拌所得溶液2小時且用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅，用3×30 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(25% CH_3CN在25分鐘內升至100%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之產物3-((S)-4-(((1r,4S)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺甲酸鹽(92.6 mg，47%)。MS (ES): *m/z* 431 $[M-0.83HCOOH+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, s), 5.33-5.25 (1H, m), 3.85 (4H, t), 3.50-3.41 (1H, m), 3.15-3.09 (1H, m), 3.08-2.95 (5H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.75-2.65 (1H, m), 2.50-2.35 (2H, m), 2.30-2.15 (6H, m), 1.95-1.82 (1H, m), 1.80-1.55 (4H, m)。

實例101：製備中間物101.5



實例102：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(乙基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺 (I-85)



合成化合物102.1. 應注意：對於起始物質化合物**25.1**之製備，請參考合成化合物**實例25**之實驗程序。在0℃下向N-乙基-N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(中間物**101.5**，322.68 mg，1.33 mmol，1.22當量)於蒸餾四氫呋喃(10 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(151.76 mg)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著經由注射器將含(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(400 mg，1.08 mmol，1.00當量)之THF(5 mL)添加至混合物中且在周圍溫度下攪拌所得溶液3小

時。接著藉由添加40 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(570 mg，91%)。MS (ES): *m/z* 576 $[M+H]^+$。

合成化合物102.2. 在含有N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(570 mg，0.99 mmol，1.00當量)於THF(6 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加TBAF(522 mg，2.00 mmol，2.02當量)且在25℃下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(450 mg，98%)。MS (ES): *m/z* 462 $[M+H]^+$。

合成化合物102.3. 在25℃下攪拌N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(450 mg，0.97 mmol，1.00當量)及PDC(1791 mg，4.76 mmol，4.88當量)於5 mL DMF中之溶液14小時。完成後，用水稀釋所得溶液且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用3×20 mL鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到310 mg(67%)呈無色油狀之2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](乙基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯

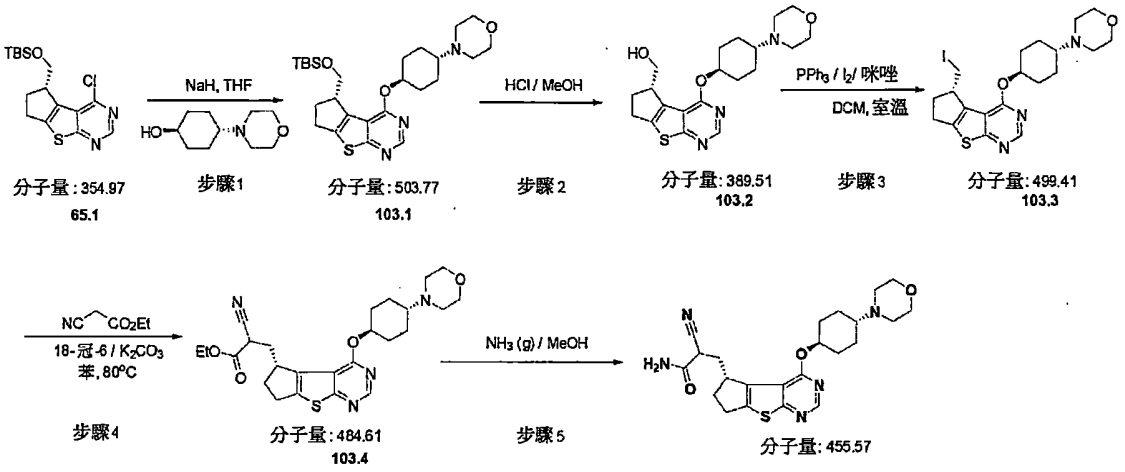
-3-基]乙酸。MS (ES): *m/z* 476 $[M+H]^+$。

合成化合物102.4. 向50 mL圓底燒瓶中裝入2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](乙基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(310 mg，0.65 mmol，1.00當量)、HOBt(132 mg)、EDCI(186.9 mg)、4-二甲基胺基吡啶(118 mg)及NH_4Cl(209 mg，3.91 mmol，5.99當量)於蒸餾DMF(6 mL)中之溶液。在25℃下在氮氣下攪拌溶液14小時。用水稀釋所得溶液且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用3×20 mL鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(230 mg，74%)。MS (ES): *m/z* 475 $[M+H]^+$。

合成化合物I-85. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(230 mg，0.48 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5 mL)且在0℃下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(180 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含100 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至60%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-[[4-(乙基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(114.4 mg，63%)。MS (ES): *m/z* 375 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.29 (1H, m),

4.82 (1H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 2.58-2.73 (4H, m), 2.23-2.23 (4H, m), 2.03-2.18 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.03-1.18 (3H, t)。

實例103：合成2-氰基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-86)



合成化合物103.1. 應注意：對於起始物質化合物**65.1**之製備，請參考實例65之實驗程序。在0℃下在氮氣下向反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(277 mg，1.50 mmol，1.50當量)於蒸餾THF(20 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(60%礦物油分散液，200 mg，5.00 mmol，5.00當量)。在室溫下攪拌30分鐘後，逐滴添加3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(355 mg，1.00 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在周圍溫度下攪拌所得溶液6小時。用NH_4Cl(飽和)淬滅反應物，用EtOAc(3×80 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用EtOAc/石油醚(1:1-3:1)純化殘餘物，得到350 mg(69%)呈淡黃色油狀之標題3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫

雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯。MS: (ES, *m/z*): 504 $[M+H]^+$。

合成化合物103.2. 在0℃下向3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(350 mg，0.69 mmol，1.00當量)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加鹽酸(3 M水溶液，1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液1小時。用$NaHCO_3$/鹽水淬滅反應物且用EtOAc(3×80 mL)萃取。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用DCM/MeOH(30:1-10:1)純化殘餘物，得到260 mg(96%)呈淡黃色半固體狀之(12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基)甲醇。MS (ES): *m/z* 390 $[M+H]^+$。

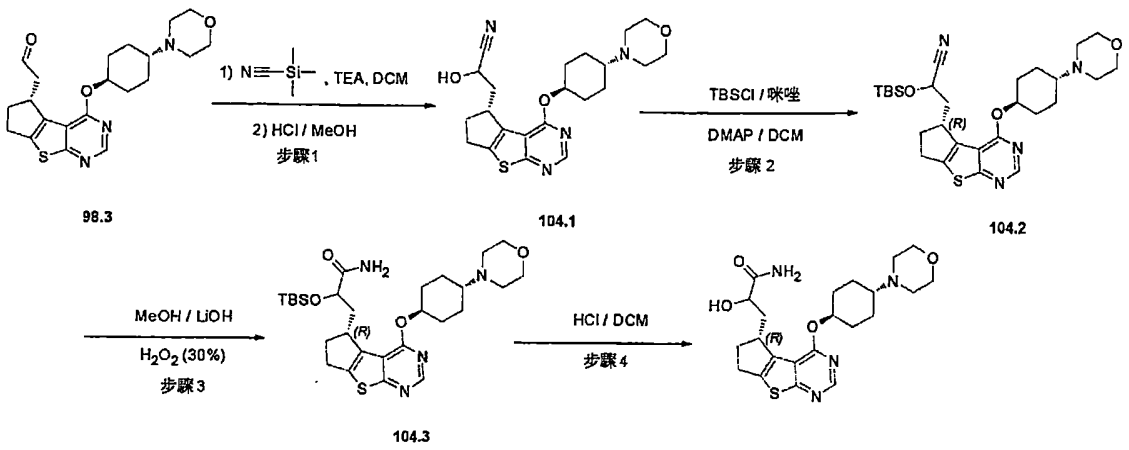
合成化合物103.3. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之20 mL圓底燒瓶中裝入(12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基)甲醇(260 mg，0.67 mmol，1.00當量)於DCM(20 mL)中之溶液。在室溫下依序添加咪唑(91 mg，1.34 mmol，2.00當量)及PPh_3(264 mg，1.01 mmol，1.50當量)，隨後添加I_2(255 mg，1.00 mmol，1.50當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜且用稀釋DCM且用Na_2SO_3(飽和)及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層。過濾且在減壓下濃縮後，藉由矽膠管柱用EtOAc/石油醚(1:1-3:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之所需3-(碘甲基)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(287 mg，86%)。MS (ES): *m/z* 500 $[M+H]^+$。

合成化合物103.4. 在80℃下在氮氣下攪拌(3S)-3-(碘甲基)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十

二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(287 mg，0.57 mmol，1.00當量)、18-冠-6(190 mg，0.72 mmol，1.25當量)、碳酸鉀(141 mg，1.02 mmol，1.78當量)及2-氰基乙酸乙酯(678 mg，5.99 mmol，10.43當量)於苯(20 mL)中之混合物隔夜。冷卻至室溫後，在真空下移除溶劑且藉由矽膠管柱用DCM/MeOH(30:1-10:1)純化殘餘物，得到230 mg(83%)呈淡黃色固體狀之2-氰基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙酸乙酯。MS (ES): *m/z* 485 $[M+H]^+$。

合成化合物I-86. 在0℃下在攪拌下將NH_3(氣體)引入乙醇(60 mL)中1小時。添加2-氰基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙酸乙酯(230 mg，0.47 mmol，1.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化殘餘物：管柱：Xbridge Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含100 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(20.0% CH_3CN在12分鐘內升至63.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-氰基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(154.3 mg，71%)。MS (ES): *m/z* 456 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (1H, s), 5.36-5.29 (1H, m), 3.73(4H, t), 3.62-3.59 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 3.25-3.02 (2H, m), 2.82-2.59 (6H, m), 2.48-2.23 (4H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 1.91-1.72 (3H, m), 1.55-1.43(2H, m)。

實例104：合成2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-87)



合成化合物104.1. 應注意：起始物質化合物**98.3**，請參見實例98。在0℃下在氮氣下向2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(450 mg，1.12 mmol，1.00當量)於10 mL DCM中之溶液中添加三甲基矽烷甲腈(333 mg，3.36 mmol，3.00當量)及TEA(61 mg，0.60 mmol，0.54當量)。在水/冰浴中攪拌所得溶液2小時。完成後，用水稀釋所得溶液且用3×50 mL DCM萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。獲得呈黃色油狀之所需3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-[(三甲基矽烷基)氧基]丙腈(500 mg，主要移除TMS化合物)，其直接用於下一步驟。將混合物(500 mg，粗物質)溶解於10 mL甲醇中且在藉由水/冰浴冷卻下添加鹽酸(2 M，0.5 mL)。攪拌溶液2小時。完成後，藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉(水溶液)來淬滅反應物，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層。過濾且在減壓下濃縮後，在矽膠管柱上用二氯甲烷/甲醇(30:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所得2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(370 mg)。MS (ES): *m/z* 429 $[M+H]^+$。

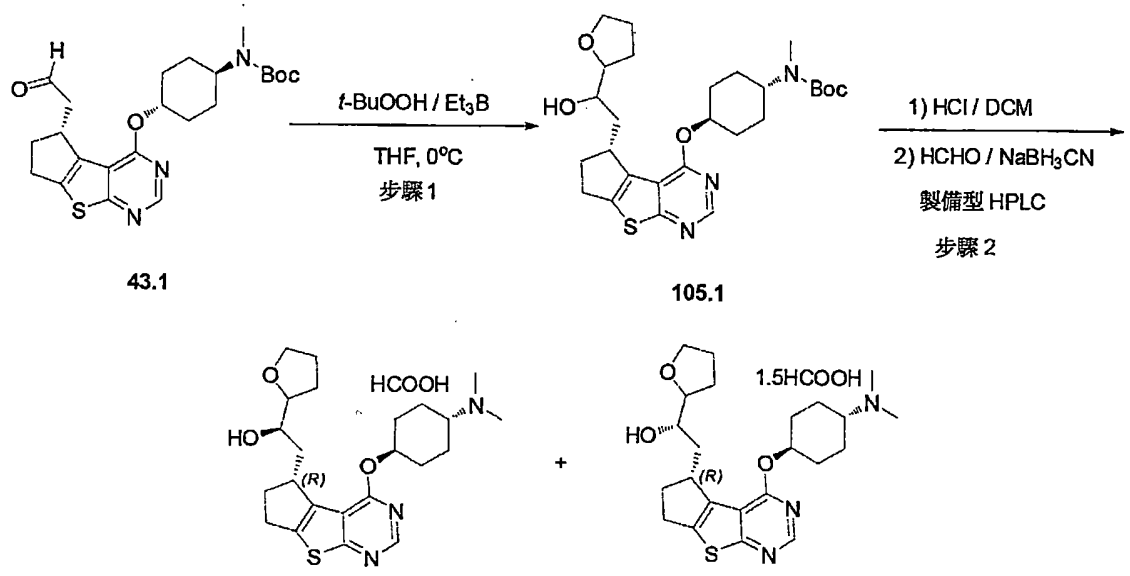
合成化合物104.2. 向100 mL圓底燒瓶中裝入2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(290 mg，0.68 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下在氮氣下依序添加TBSCl(153 mg，1.02 mmol，1.51當量)、咪唑(92 mg，1.35 mmol，2.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(17 mg，0.14 mmol，0.21當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。完成後，用水稀釋所得溶液，用3×30 mL二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之所需2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(350 mg，95%)。MS (ES): *m/z* 543 $[M+H]^+$。

合成化合物104.3. 向2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(300 mg，0.55 mmol，1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(47 mg，1.12 mmol，3.55當量)及H_2O_2(30%，0.8 mL)。在水/冰浴中攪拌溶液2小時。完成後，藉由添加30 mL飽和Na_2SO_3水溶液來淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層。過濾且在減壓下濃縮後，藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(20:1)純化，得到呈無色油狀之2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(197 mg，64%)。MS (ES): *m/z* 561 $[M+H]^+$。

合成實例I-87. 向100 mL圓底燒瓶中裝入2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(197 mg，

0.35 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液。添加鹽酸(2 M，0.8 mL)且在水/冰浴中持續攪拌2小時。完成後，用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用3×30 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮。藉由製備型TLC(DCM/MeOH:10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(124 mg，79%)。MS (ES): *m/z* 447 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 51H), 3.74-3.72 (m, 5H), 3.37-2.98 (m, 2H), 2.72-2.28 (m, 10H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.79-1.46 (m, 5H)。

實例105及實例106：合成(1R)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(四氫呋喃-2-基)乙醇(I-88)及(1S)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(四氫呋喃-2-基)乙醇(I-89)



合成化合物**105.1**.對於起始物質化合物**43.1**之製備，請參考實例

43。向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL三頸圓底燒瓶中裝入N-甲基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.12 mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾THF中之溶液。在0℃下經20分鐘緩慢添加Et_3B(11.2 mL，1 N)。接著在相同溫度下將*t*-BuOOH(1.225 mL)逐滴添加至混合物中。攪拌10分鐘後，使混合物溫至室溫且再持續攪拌一段時間，在此期間反應進行至完成(*注意：應處理三乙基硼烷(一種接近氧會自燃之液體)以避免曝露於空氣。將第三丁基氫過氧化物添加至三烷基硼烷中可導致高放熱反應及氣體析出。使用本發明程序未遇到強烈反應，但建議小心謹慎。*)用28% NH_4OH處理反應混合物且用CH_2Cl_2萃取。(28% NH_4OH溶液允許移除可能自Et_3B衍生之未經鑑別的極性物質。另外可能難以移除粗混合物中之在碘/矽膠TLC板上可偵測之極性副產物。粗混合物因此必須用28% NH_4OH洗滌以進行充分純化。)用飽和$NaHSO_3$水溶液洗滌萃取物且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基-2-[(2S)-氧雜環戊烷-2-基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(230 mg，40%)。MS (ES): *m/z* 518 $[M+H]^+$。

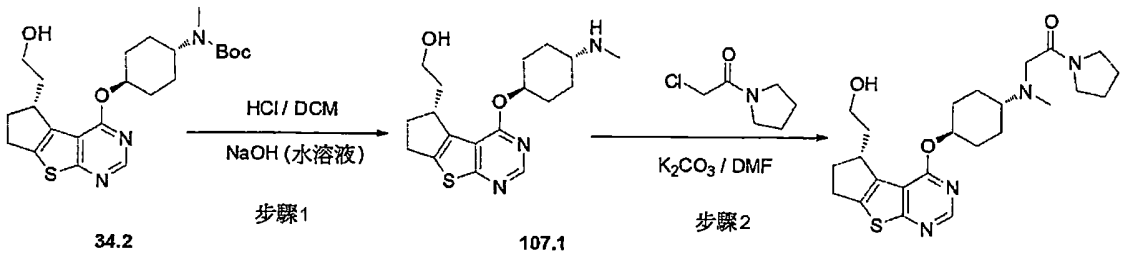
合成化合物I-88及化合物I-89. 在0℃下在含有含N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基-2-[(2S)-氧雜環戊烷-2-基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(230 mg，0.44 mmol，1.00當量)之二氯甲烷(10 mL)的50 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(12 M，2.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物，得到相應鹽酸鹽(220 mg，粗物質)，其直接用於下一步驟。向鹽酸鹽(220 mg，粗物質)於甲醇(8

mL)中之溶液中添加HCHO(37%，1.0 mL)且在室溫下攪拌1小時。接著添加$NaBH_3CN$(68 mg，1.08 mmol，3.0當量)且在周圍溫度下再攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.1% HCOOH之水及CH_3CN(30% CH_3CN在20分鐘內升至60%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN並凍乾殘餘物隔夜，分別得到呈灰白色半固體狀之(1R)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(四氫呋喃-2-基)乙醇(17.6 mg)及呈灰白色半固體狀之(1S)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(四氫呋喃-2-基)乙醇(10.5 mg)。

實例105 (I-88)：MS (ES): *m/z* 432 $[M-HCOOH+H]^+$。^1H NMR (400 MHz ,CD_3OD): δ 8.48 (2H, br s), 5.35 (1H,s) 3.88 (4H, m), 3.13 (3H, m), 2.99 (6H, m), 2.84 (1H, m), 2.71-2.66 (3H, m), 2.45 (3H, m), 1.95-1.90 (9H, m), 1.61 (1H, m)。

實例106 (I-89)：MS (ES): *m/z* 432 $[M-1.5HCOOH+H]^+$。^1H NMR (400 MHz ,CD_3OD) δ 8.48 (2.5H, br s), 5.35 (1H,s) 3.88-3.75 (5H, m), 3.13 (2H, m), 2.99 (6H, m), 2.84 (1H, m), 2.21-2.40 (6H, m), 1.78-1.95 (8H, m), 1.46 (1H, t)。

實例107：合成2-(((1R,4r)-4-(((R)-5-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)環己基)(甲基)胺基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮 (I-90)

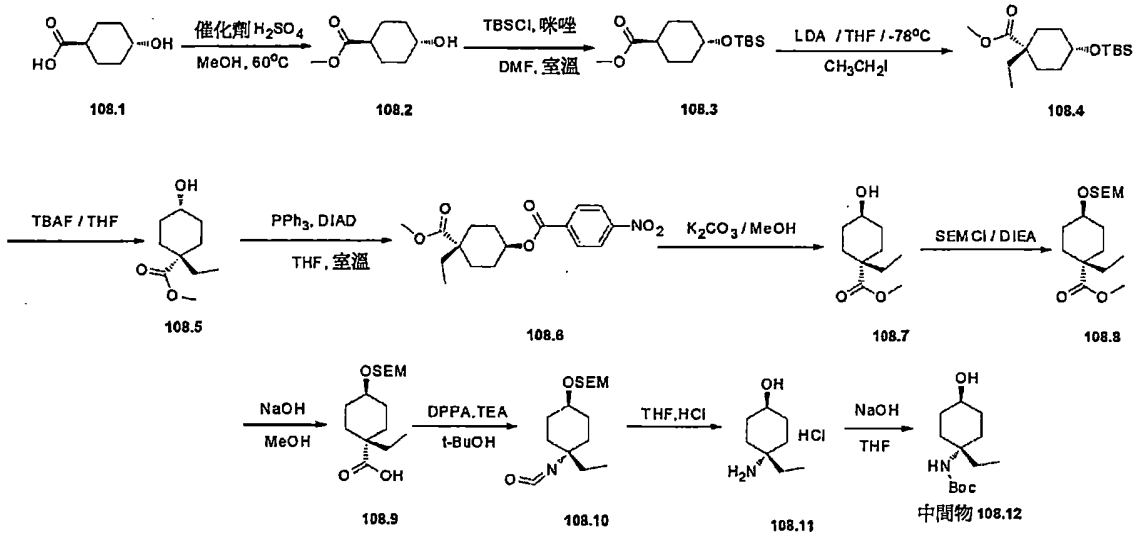


合成化合物107.1. 應注意：對於起始物質化合物**34.2**之製備，請參考合成化合物實例34之實驗程序。向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中裝入N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(197 mg，0.44 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液。在0℃下添加鹽酸(濃，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用碳酸氫鈉(飽和)水溶液將溶液之pH值調整至10且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(118 mg，77%)。MS (ES): *m/z* 348[M+H]$^+$。

合成化合物I-90. 在室溫下向2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(120 mg，0.35 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF中(5 mL)中之溶液中添加2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(75 mg，0.51 mmol，1.50當量)及碳酸鉀(26 mg，0.19 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用DCM(100 mL)稀釋反應混合物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用甲醇/DCM(1:10)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需2-[(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(130 mg，82%)。MS (ES):

m/z 459 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.32-5.20 (1H, m), 3.66 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.50-3.41 (3H, m), 3.37 (2H, s), 3.15-3.05 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.33-2.15 (4H, m), 2.03-1.88 (6H, m), 1.71-1.54 (4H, m)。

實例108：中間物108.12



合成化合物108.2. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之250 mL圓底燒瓶中裝入含4-羥基環己烷-1-甲酸(15.7 g，108.90 mmol，1.00當量)之甲醇(90 mL)。將硫酸(0.8 mL)緩慢添加至混合物中。在60℃下攪拌所得溶液10小時。接著藉由添加200 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀之所得反-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(16.6 g，96%)。

合成化合物108.3. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之500 mL圓底燒瓶中裝入反-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(16.6 g，104.93 mmol，1.00當量)及咪唑(14.28 g，180.53 mmol，1.72當量)於蒸餾DMF(25 mL)中之溶液。緩慢添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(28.3 g，187.76 mmol，

1.79當量)且在室溫下攪拌所得溶液14小時。完成後，接著用水淬滅反應物且用3×200 mL乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(10:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需反-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(27.4 g，96%)。

合成化合物108.4. 在氮氣下使含有二異丙胺(10 g，99.01 mmol，3.00當量)於新鮮蒸餾THF(100 mL)中之溶液的500 mL圓底燒瓶冷卻至-78℃。接著逐滴添加*n*-BuLi(2.5 M己烷溶液，39.6 mL)且在-78℃下攪拌所得溶液1小時。經由注射器添加反-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(9 g，33.03 mmol，1.00當量)於THF(20 mL)中之溶液且使反應混合物在-78℃下再保持1小時。將碘乙烷(25.74 g，165.04 mmol，5.00當量)添加至混合物中且在-78℃下再攪拌2小時。接著在1小時內在攪拌下使反應溫度升至室溫。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之主要順-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-乙基環己烷-1-甲酸甲酯(8.2 g，83%)。藉由^{1}H NMR光譜法證實所需順式化合物。

合成化合物108.5. 向含有順-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-乙基環己烷-1-甲酸甲酯(8.2 g，27.29 mmol，1.00當量)於150 mL THF中之溶液的500 mL圓底燒瓶中添加TBAF·$3H_2O$(12.9 g，40.95 mmol，1.50當量)且在30℃下攪拌所得溶液4小時。在真空下濃縮所得混合物且將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之順-1-乙基-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(4.5 g，89%)。

合成化合物108.6. 在室溫下在N_2下向順-1-乙基-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(3.5 g，18.79 mmol，1.00當量)於100 mL THF中之溶液中依

序添加4-硝基苯甲酸(6.3 g，37.70 mmol，2.01當量)、PPh_3(9.85 g，37.55 mmol，2.00當量)及DIAD(7.6 g，37.58 mmol，2.00當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液48小時。完成後，用水淬滅反應物且用EtOAc(3×100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需反-4-硝基苯甲酸4-乙基-4-(甲氧基羰基)環己酯(2.3 g，36%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (2H, d), 8.21 (2H, d), 5.28-5.20 (1H, M), 3.72 (3H, s), 2.10-2.04 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.68-1.56 (5H, m), 0.88 (3H, t)。

合成化合物108.7. 向含有4-硝基苯甲酸4-乙基-4-(甲氧基羰基)環己酯(2.3 g，6.86 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)與水(3 mL)之混合物中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加碳酸鉀(2.84 g，20.55 mmol，3.00當量)且在40℃下攪拌所得溶液2小時。用水淬滅所得溶液且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:18)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之相應反-1-乙基-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(1.2 g，94%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.89-3.85 (1H, m), 3.69 (3H, s), 1.95-1.79 (2H, m), 1.72-1.54 (8H, m), 0.80 (3H, t)。

合成化合物108.8. 在室溫下向反-1-乙基-4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(1.0 g，5.37 mmol，1.00當量)及DIEA(2.08 g，16.09 mmol，3.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中緩慢添加SEMCl(1.79 g)。在周圍溫度下攪拌所得溶液14小時。接著用水淬滅反應物且用3×40 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之反-1-乙基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(1.5 g，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.65 (2H, s),

3.71-3.58 (6,H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.68-1.49 (8H, m), 0.90 (2H, t), 0.78 (3H, t)。

合成化合物108.9. 向反-1-乙基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(1.5 g，4.74 mmol，1.00當量)於混合之甲醇(20 mL)/水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(948 mg，23.70 mmol，5.00當量)且在75℃下攪拌所得溶液14小時。冷卻至室溫後，用2 M鹽酸水溶液將混合物之pH值調整至4且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。獲得呈黃色油狀之所需反-1-乙基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸(1.3 g，91%)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.69 (2H, s), 3.80-3.70 (1H, m), 3.67 (2H, t), 1.87-1.82 (2H, m), 1.75-1.54 (8H, m), 0.95 (2H, t), 0.92 (3H, t)。

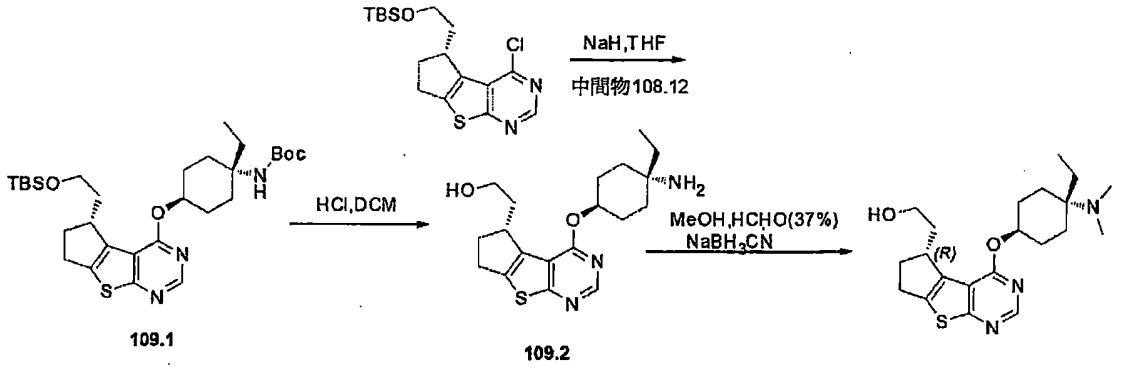
合成化合物108.10. 在回流下在氮氣下攪拌1-乙基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸(1.24 g，4.10 mmol，1.00當量)、DPPA (2.03 g，7.38 mmol，1.80當量)及TEA(1.24 g，12.25 mmol，2.99當量)於2-甲基丙-2-醇(30 mL)中之溶液14小時。用水淬滅反應混合物，用3×50 mL EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:6)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之(2-[[(4-乙基-4-異氰酸酯基環己基)氧基]甲氧基]乙基)三甲基矽烷(0.9 g，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.70 (2H, s), 3.89-3.80 (1H, m), 3.67 (2H, t), 1.80-1.73 (6H, m), 1.65-1.58 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.94 (2H, t)。

合成化合物108.11. 在含有(2-[[(4-乙基-4-異氰酸酯基環己基)氧基]甲氧基]乙基)三甲基矽烷(840 mg，2.80 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中緩慢添加鹽酸(5 M，2 mL)且在30℃下攪拌所得溶液14小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈白

色固體狀之所需4-胺基-4-乙基環己-1-醇鹽酸鹽(410 mg，粗物質)。

合成中間物108.12. 在0℃下向4-胺基-4-乙基環己-1-醇鹽酸鹽(380 mg，2.11 mmol，1.00當量)及氫氧化鈉(127 mg，1.13 mmol，0.54當量)於THF(30 mL)/水(5mL)混合物中之溶液中添加$(Boc)_2O$(462 mg，2.12 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時且用水稀釋，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:6)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需反-N-(1-乙基-4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(450 mg，87%)。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.80-3.72 (1H, m), 1.69-1.61 (8H, m), 1.50-1.32 (11H, m), 0.78 (3H, t)。

實例109：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醇(I-91)



合成化合物109.1. 在室溫下用含N-(1-乙基-4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(430 mg，1.77 mmol，0.91當量)之50 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%礦物油分散液，283 mg，7.08 mmol，3.65當量)30分鐘。接著逐滴添加(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫

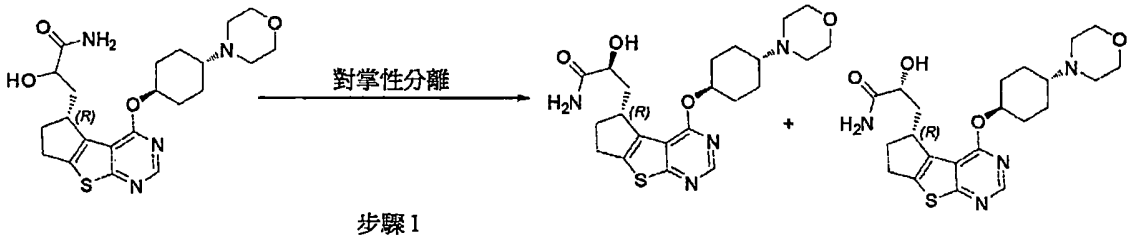
雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(**25.1**, 716 mg，1.94 mmol，1.00當量)於THF(5 mL)中之溶液且在18℃下攪拌所得溶液14小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之相應N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-乙基環己基)胺基甲酸第三丁酯(480 mg，43%)。MS: 576 $[M+H]^+$。

合成化合物109.2. 在含有N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-乙基環己基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.42 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(5 M，1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液5小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物，用3×40 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到120 mg(80%)呈黃色油狀之2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇。MS: 362 $[M+H]^+$。

合成化合物化合物I-91. 向置放有2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(120 mg，0.33 mmol，1.00當量)於5 mL甲醇中之溶液的10 mL圓底燒瓶中添加HCHO(37%，1 mL)且在室溫下攪拌反應物30分鐘。接著將$NaBH_3CN$(83 mg，1.32 mmol，3.97當量)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌8小時。完成後，用水稀釋反應混合物且用DCM萃取。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以

下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(120 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在14分鐘內升至52.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色半固體狀之所需2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(41.4 mg)。MS (ES): *m/z* 390 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.44-5.46 (m, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.10-3.12 (m, 1H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.39 (m, 10H), 1.61-1.86 (m, 9H), 0.93-0.96 (t, 3H)。

實例110：(S)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-92)及實例111：(R)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-93)



步驟1

I-87

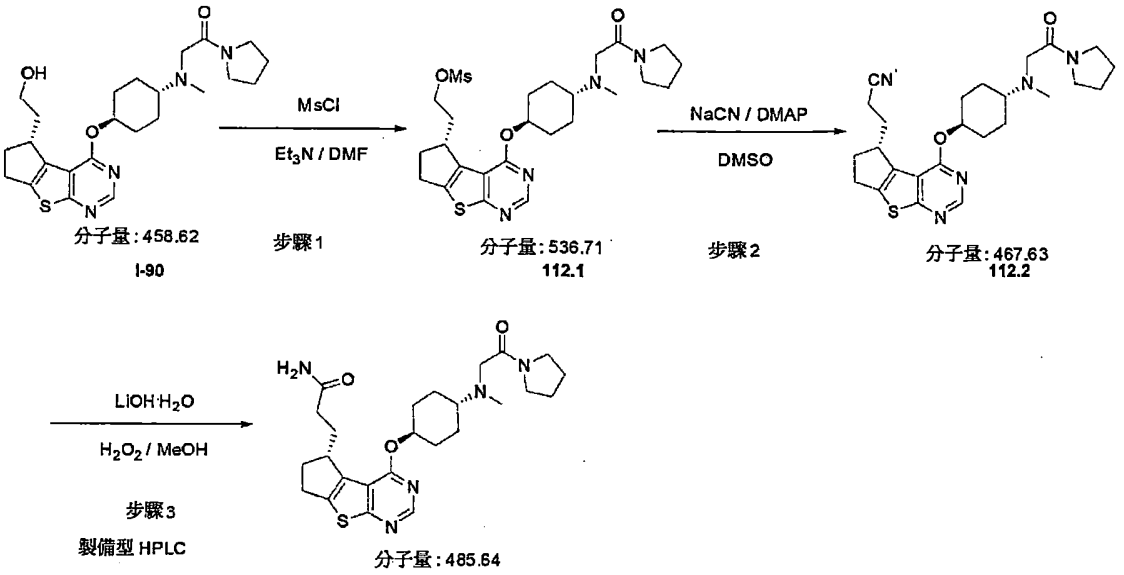
應注意：起始物質化合物**I-87**，請參見實例104。藉由對掌性HPLC在以下條件(Gilson G x 281)下分離外消旋**I-87**(1.6 g，96.5%純度)：管柱：Chiralpak AD-H，2*25 cm Chiral-P(AD-H)；移動相：相A：己烷(0.1%DEA)(HPLC級)，相B：IPA(HPLC級)，梯度：在9分鐘內30% B；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測；收集較前溶

離份(t_R = 4.75分鐘)且在減壓下蒸發並凍乾隔夜，得到100% ee之呈白色固體狀之(R)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺**I-93**(520 mg)。且如較前溶離份般處理較後溶離份(t_R = 5.82分鐘)，得到99.6% ee之呈白色固體狀之所需(S)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺**I-92**(510 mg)。藉由對掌性HPLC在以下條件(SHIMADZU-SPD-20A)下測定兩種異構體之ee值：管柱：Chiralpak AD-H，0.46*25 cm，5 μm(DAICEL)；移動相：己烷(0.1% TEA): IPA = 85:15；在254 nm下UV偵測。流速：1.0 mL/min。t_R(**I-93**) = 7.939分鐘及t_R(**I-92**) = 11.918分鐘。

實例110 (I-92)：MS (ES): *m/z* 447 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.73 (t, 4H), 3.59 (td, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.58-2.20 (m, 5H), 2.10 (d, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 2H)。

實例111 (I-93)：MS (ES, *m/z*) 447 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CD_3CD+CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.89-4.62 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 5H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 2H)。

實例112：合成3-((S)-4-(((1r,4S)-4-(甲基(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-94)



合成化合物112.1. **應注意：**對於起始物質化合物**I-90**之製備，請參考實例**107**。向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶中裝入2-[(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(100 mg，0.22 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液。在0℃下添加MsCl(38 mg，0.33 mmol，1.50當量)及三乙胺(66.7 mg，0.66 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物，用DCM萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用DCM/MeOH(20:1至10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之甲烷磺酸2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(107 mg)。MS (ES): *m/z* 537 $[M+H]^+$。

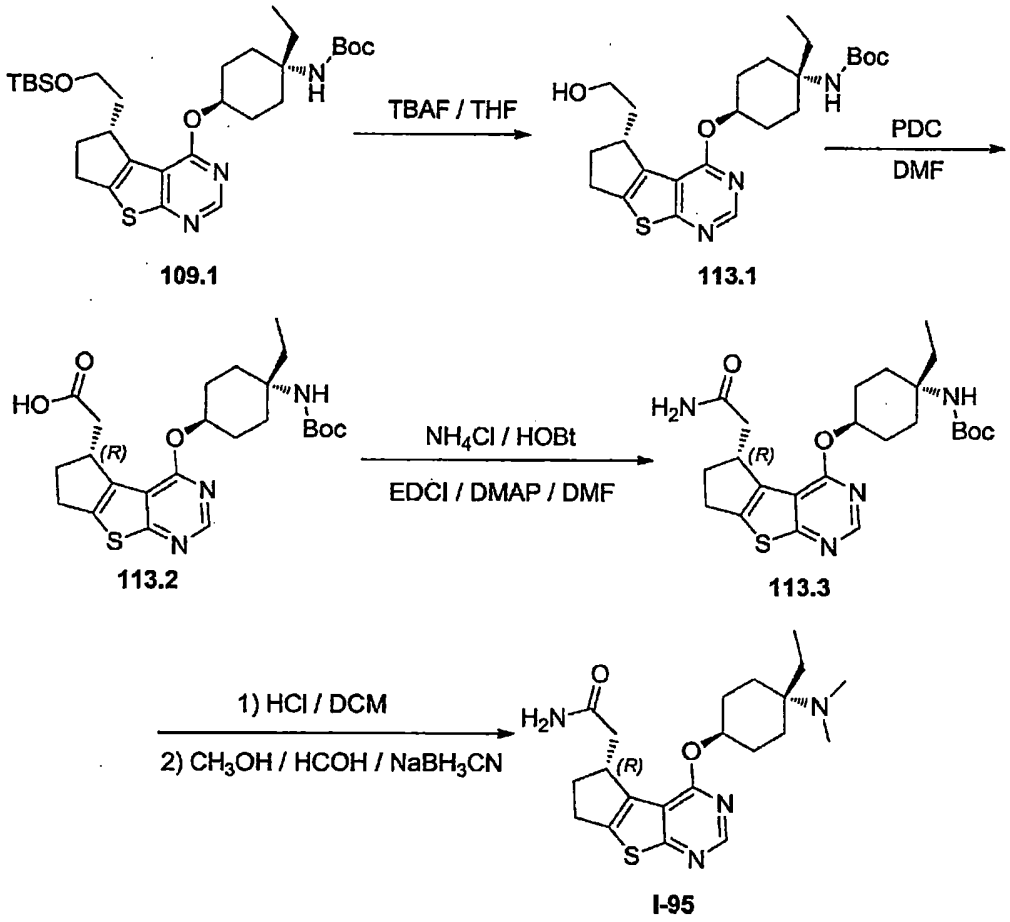
合成化合物112.2. 在室溫下向甲烷磺酸2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(107 mg，0.20 mmol，1.00當量)於DMSO(5 mL)中之溶液中添加NaCN(58.8 mg，1.20

mmol，6.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(2.4 mg，0.02 mmol，0.10當量)。在80℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，接著藉由添加$FeSO_4$水溶液來淬滅反應物且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(10:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之所需3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(80 mg，86%)。MS (ES): *m/z* 468 $[M+H]^+$。

合成化合物I-94. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶中裝入3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(80 mg，0.17 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液且冷卻至0℃。接著在0℃下添加$LiOH·H_2O$(22 mg，0.52 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，0.3 mL)且在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。藉由添加飽和Na_2SO_3水溶液來淬滅反應物且用DCM萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在16分鐘內升至50.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(82.5 mg)。MS (ES): *m/z* 486 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.32-5.22 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.45 (2H, t), 3.35 (2H, s), 3.20-3.09 (1H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.73-2.65 (2H, m),

2.37 (3H, s), 2.33-2.19 (5H, m), 2.03-1.88 (6H, m), 1.66 (2H, m), 1.69-1.52 (4H, m)。

實例113：合成2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-95)



合成化合物113.1. 在室溫下向含有N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-乙基環己基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.42 mmol，1.00當量)於10 mL THF中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加TBAF・$3H_2O$(264 mg，0.84 mmol，2.01當量)。在此溫度下攪拌所得溶液3小時且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙

酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到180 mg(94%)呈無色油狀之所需N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 462 $(M+H)^+$。

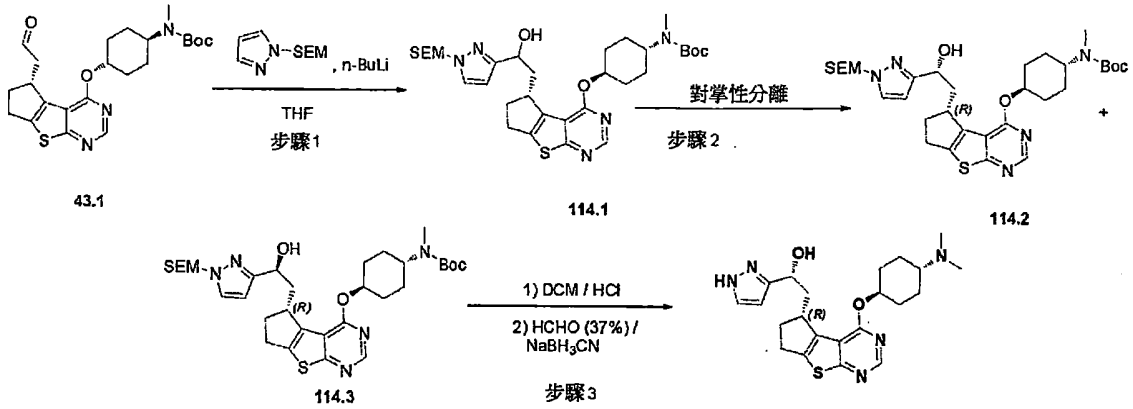
合成化合物113.2. 向含有N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(180 mg，0.39 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加PDC(716 mg，1.90 mmol，4.88當量)且在25℃下攪拌所得溶液14小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(100 mg，54%)。MS (ES): *m/z* 476 $[M+H]^+$。

合成化合物113.3. 向2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酸(100 mg，0.21 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液中依序添加HOBt(42.6 mg)、EDCI(60 mg)、4-二甲基胺基吡啶(38.2 mg)及NH_4Cl(56 mg，1.05 mmol，4.98當量)且在25℃下在氮氣下攪拌所得溶液14小時。接著用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-乙基環己基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，60%)。MS (ES): *m/z* 476 $[M+H]^+$。

合成化合物化合物I-95. 在0℃下向含有N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-乙基環己基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.13 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(8 M，0.5 mL)。在相同溫度下攪拌所得溶液1小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(50 mg，粗物質)。將固體(50 mg，粗物質)溶解於5 mL甲醇中，添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌溶液30分鐘。將$NaBH_3CN$(22 mg)添加至混合物中且攪拌隔夜。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物，用3×40 mL氯仿/異丙醇萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mM NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在14分鐘內升至52.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(25.1 mg)。MS (ES): *m/z* 403 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.29 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 2.9-3.20 (3H, m), 2.70-2.88 (1H, m),2.22-2.46 (8H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 1.65-1.93 (8H, m), 0.98-1.07 (3H, m)。

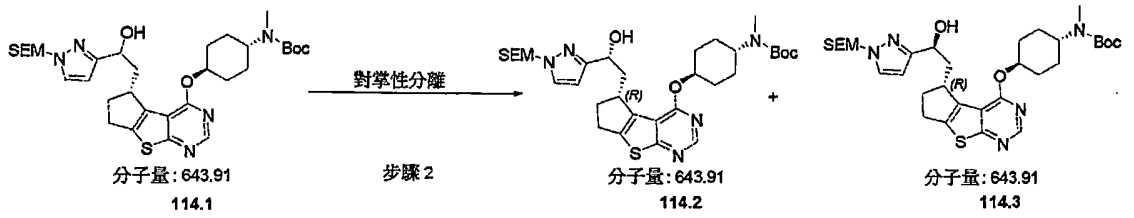
實例114：合成(R)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙醇(I-98)及實例115：合成(S)-2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-

基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙醇(I-96)



合成化合物114.1. 應注意：對於起始物質化合物**43.1**之製備，請參考實例**43**。在液氮/乙醇浴中，在用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中，使含1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑(245 mg，1.24 mmol，1.20當量)之20 mL蒸餾THF冷卻至-78℃。在攪拌下逐滴添加*n*-BuLi(2.5 M己烷溶液，0.536 mL)，持續1小時。接著在-78℃下經由注射器逐滴添加N-甲基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(460 mg，1.03 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液且在相同溫度下攪拌所得混合物3小時。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需產物**114.1**(500 mg，75%)。藉由對掌性HPLC在以下條件下測定異構體之比率(27:73)：CHIRALPAK AD-H，0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷:EtOH = 90:10；流速：1 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。MS (ES): *m/z* 644 $[M+H]^+$。

合成化合物114.2及114.3



藉由對掌性HPLC在以下條件(Gilson Gx 281)下分離外消旋體**114.1**(500 mg)：管柱：Chiralpak AD-H，2*25 cm；移動相：己烷(HPLC級):EtOH (HPLC級) = 90:10；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。收集較前溶離份且在減壓下蒸發，得到具有99% ee之呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基-2-(1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(70 mg)且濃縮較後溶離份，得到具有99.7% ee之呈白色固體狀之所需N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基-2-(1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(180 mg)。藉由對掌性HPLC在以下條件下測定異構體之ee值：CHIRALPAK IA，0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷:IPA = 90:10；流速：1 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。

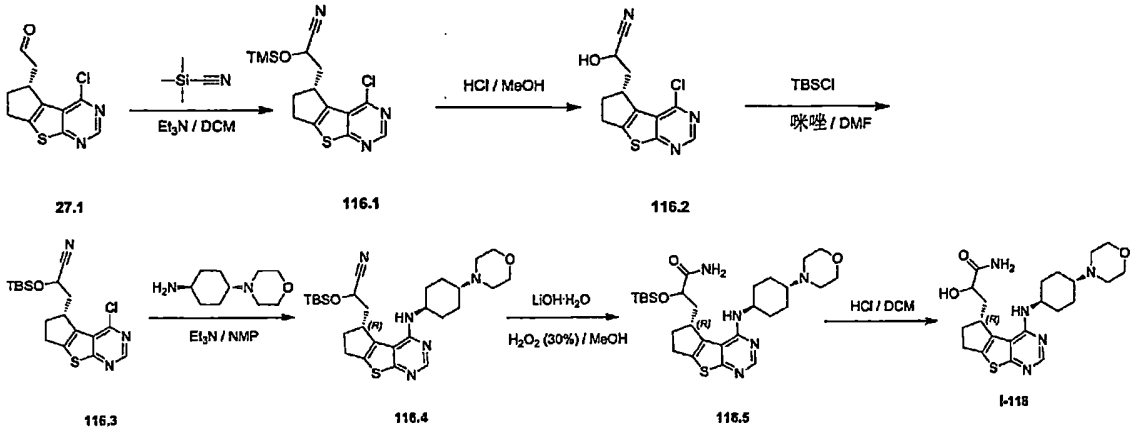
合成化合物I-98. 在0℃下在攪拌下向N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基-2-(1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.11 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(2 M，1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液24小時且在真空下濃縮，得到60 mg呈黃色固體狀之粗製(1R)-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1H-吡唑-3-基)乙-1-

醇鹽酸鹽。向含粗製鹽酸鹽之5 mL甲醇中添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌反應溶液30分鐘。將$NaBH_3CN$(18 mg，0.30 mmol，3.10當量)添加至混合物中且在周圍溫度下攪拌所得溶液4小時。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：X-briage C18，19*150 mm 5 μm；移動相：CH_3CN及含20 mM NH_4HCO_3之水(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至50.0%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需(1R)-2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-1-(1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(26 mg)。MS (ES): *m/z* 428 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.27(s, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.30-2.34 (m, 3H), 2.08-2.10 (m, 2H), 1.90-1.92 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 1H)。

合成化合物I-96. 在0℃下在攪拌下向N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基-2-(1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-3-基)乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(180 mg，0.28 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液24小時且在真空下濃縮，得到160 mg呈黃色固體狀之粗製(1S)-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1H-吡唑-3-基)乙-1-醇鹽酸鹽。向含粗製鹽酸鹽之5 mL甲醇中添加HCHO(37%，0.5 mL)且在室溫下攪拌反應溶液30分鐘。將$NaBH_3CN$(46 mg，0.73 mmol，

3.0當量)添加至混合物中且在周圍溫度下攪拌所得溶液4小時。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：X-briage C18，19*150 mm 5 μm；移動相：CH_3CN及含20 mM NH_4HCO_3之水(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至50.0%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需(1S)-2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-1-(1H-吡唑-3-基)乙-1-醇(65.9 mg)。MS (ES): *m/z* 428 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.23-5.25 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15-2.17 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 3H), 1.44-1.49 (m, 4H)。

實例116：合成2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-118)



合成化合物116.1. 在0℃下在氮氣下向化合物**27.1** (140 mg，0.55 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷甲腈

(168 mg，1.69 mmol，3.00當量)及三乙胺(28 mg，0.28 mmol，0.50當量)。在0℃下攪拌所得溶液1小時直至起始醛消失為止。用DCM稀釋所得混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到155 mg呈白色固體狀之3-[(3R)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-2-[(三甲基矽烷基)氧基]丙腈(含有de-TMS醇**116.2**)。MS: *m/z* 352 $(M+H)^+$。

合成化合物116.2. 在0℃下向3-[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-2-[(三甲基矽烷基)氧基]丙腈(240 mg，0.68 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加1 mL濃鹽酸。在室溫下攪拌1小時後，用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至10，用DCM稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到170 mg(89%)呈白色固體狀之3-[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-2-羥基丙腈。MS: *m/z* 280 $(M+H)^+$。

合成化合物116.3. 在室溫下在氮氣下向3-[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-2-羥基丙腈(170 mg，0.61 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液中添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(138 mg，0.92 mmol，1.50當量)及咪唑(124 mg，1.82 mmol，3.00當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液2小時且用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到236 mg(99%)呈白色固體狀之2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙腈。MS: *m/z* 395 $(M+H)^+$。

合成化合物116.4. 在室溫下向2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-

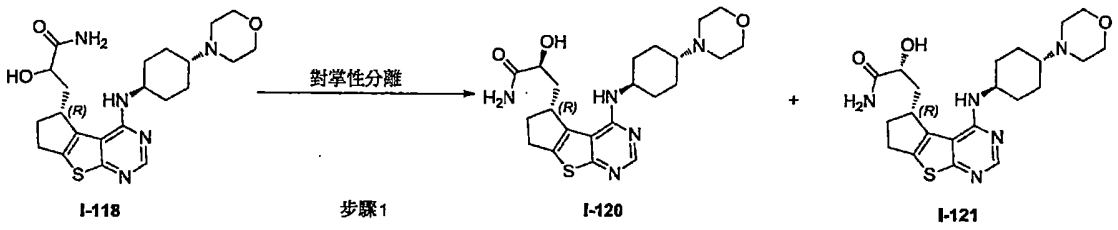
1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙腈(150 mg，0.38 mmol，1.00當量)於NMP(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(310 mg，3.06 mmol，8.00當量)及4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺(560 mg，3.04 mmol，8.00當量)。在75℃下在氮氣下攪拌所得溶液隔夜。冷卻至室溫後，用DCM(30 mL)稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上，得到185 mg(90%)呈白色固體狀之2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙腈。MS: *m/z* 542 $(M+H)^+$。

合成化合物116.5. 在0℃下向2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙腈(180 mg，0.33 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(40 mg，0.95 mmol，3.00當量)及0.5 mL H_2O_2(30%)。在0℃下攪拌所得溶液1小時，接著用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅，用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上，得到130 mg(70%)呈白色固體狀之2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙醯胺。MS: *m/z* 560 $(M+H)^+$。

合成化合物I-118. 向2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[(*3R*)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙醯胺(200 mg，0.36 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(0.5 mL)且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物之pH值調整至10，用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空

下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上，得到140 mg(88%)呈白色固體狀之化合物**I-118**。MS: *m/z* 446 $(M+H)^+$。

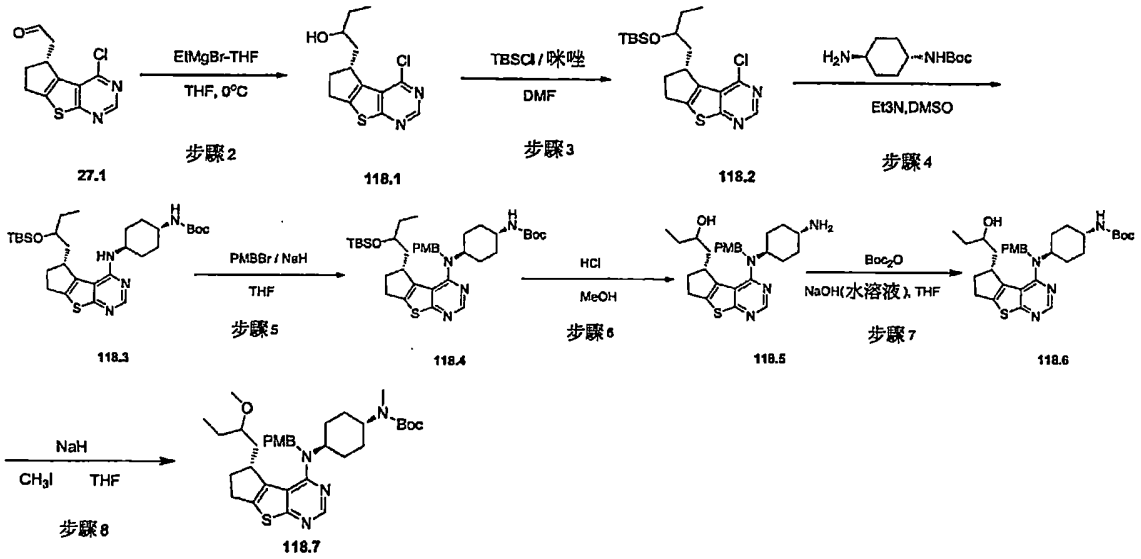
實例117：合成(S)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-120)及(R)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-121)



合成化合物I-120及I-121. 藉由製備型對掌性HPLC在以下條件(Gilson G x 281)下分離外消旋化合物**I-118**(250 mg)之對映異構體：管柱：Chiralpak IC，2*25 cm，5 μm；移動相：相A：己烷(0.2% TEA，HPLC級)，相B：EtOH(0.2% TEA，HPLC級)，梯度：在30分鐘內20% B；流速：17 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。收集含有化合物**I-120**之溶離份且在減壓下蒸發並凍乾隔夜，得到具有100% ee之呈白色固體狀之化合物**I-120**(113 mg)。在以下條件(SHIMADZU)下測定ee值(t_R = 26.363分鐘)：管柱：Chiralpak IC，0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TEA): EtOH = 75:25；在254 nm下UV偵測。流速：1.0 mL/min。MS: *m/z* 446 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 4.21-4.11 (M, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.80-3.60 (m, 5H), 3.20-3.05 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 5H), 2.45-2.23 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 6H), 1.78-1.43 (m, 4H)。收集含有化合物**I-121**之溶離份且在減壓下蒸發並凍乾隔夜，得到具有99.6% ee之呈白色固體狀之化合物

I-121(83 mg)。藉由相同條件測定ee值(tR = 31.755分鐘)。MS: *m/z* 445 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 4.19-4.14 (M, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 5H), 2.51-2.37 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 4H)。

實例118：合成中間物118.7



合成化合物118.1. 在0℃下攪拌2-[(3R)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛(450 mg，1.78 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。接著在-10℃下添加EtMgBr(3.4 mL，1 N THF溶液)。在-10℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此產生450 mg(89%)呈無色油狀之1-[(3R)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇。

合成化合物118.2. 在室溫下攪拌1-[(3R)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮

雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(450 mg，1.59 mmol，1.00當量)、咪唑(195 mg，2.86 mmol，1.80當量)及TBSCl(357 mg，2.38 mmol，1.50當量)於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)中之溶液4小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×40 mL水洗滌所得混合物。移除溶劑。將殘餘物施加於矽膠管柱上且用PE/EA(10:1)溶離。此產生480 mg(76%)呈無色油狀之(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯。

合成化合物118.3. 在60℃下攪拌(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(480 mg，1.21 mmol，1.00當量)、三乙胺(350 mg，3.46 mmol，2.86當量)及N-(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(760 mg，3.55 mmol，2.93當量)於DMSO(5 mL)中之溶液隔夜。接著藉由添加15 mL水來淬滅反應物。用3×70 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×40 mL水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此產生800 mg(粗物質)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 575 $(M+H)^+$。

合成化合物118.4. 在0℃下攪拌N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(800 mg，1.39 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在此之後在0℃下添加氫化鈉(134 mg，3.35 mmol，2.41當量)。在0℃下攪拌所得溶

液30分鐘。向其中添加PMBBr(1.397 g，6.95 mmol，4.99當量)。在50℃下在攪拌下使所得溶液反應隔夜。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。此產生650 mg(67%)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 695 $(M+H)^+$。

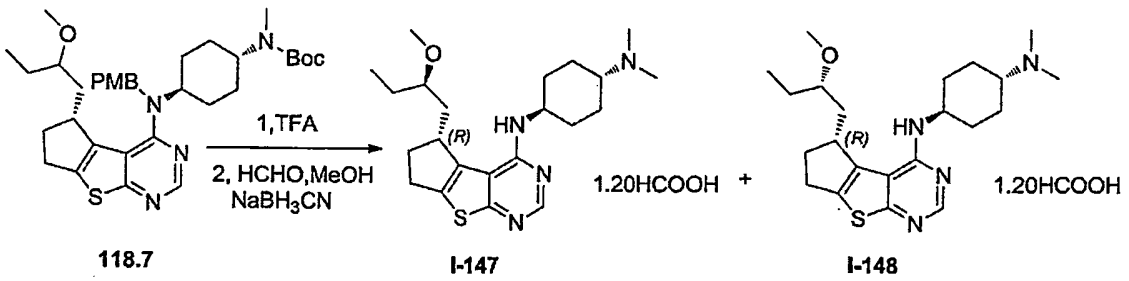
合成化合物118.5. 在室溫下攪拌N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(480 mg，0.69 mmol，1.00當量)於甲醇(8 mL)中之溶液且將氯化氫(5 N)(3 mL)添加至混合物中。在室溫下攪拌所得溶液5小時。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。此產生300 mg(90%)呈白色固體狀之1-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丁-2-醇。

合成化合物118.6. 在室溫下攪拌1-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(250 mg，0.69 mmol，1.00當量)及Boc_2O(215 mg，0.99 mmol，1.42當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液，接著將氫氧化鈉(39 mg，0.97 mmol，1.41當量)於水(3.5 mL)中之溶液添加至混合物中。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物。用4×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(10/1)之矽膠管柱上。此

產生110 mg(34%)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物118.7. 在0℃下攪拌N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.34 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(26 mg，0.36 mmol，1.05當量)中之溶液，將氫化鈉(69 mg，2.88 mmol，8.35當量)添加至混合物中，攪拌反應物30分鐘。接著亦添加碘甲烷(122 mg)。在0℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加5.0 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱上。此產生200 mg(98%)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-甲氧基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

實例119：合成(1r,4R)-N1-((R)-5-((R)-2-甲氧基丁基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N4,N4-二甲基環己烷-1,4-二胺(I-147)及(1r,4R)-N1-((R)-5-((S)-2-甲氧基丁基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N4,N4-二甲基環己烷-1,4-二胺(I-148)



118.7　　I-147　　I-148

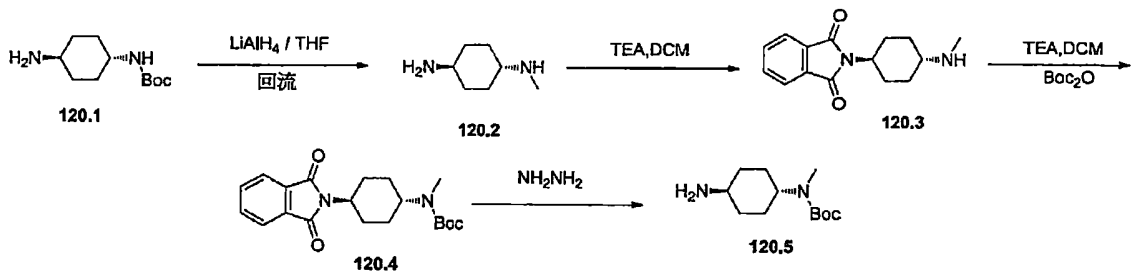
合成化合物I-147及I-148. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-甲氧基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.34 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(5 mL)中之溶液加熱至回流後持續2小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生120 mg(粗物質)呈無色油狀之1-N-[(3R)-3-(2-甲氧基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]環己烷-1,4-二胺。其不經純化以用於下一反應。

1-N-[(3R)-3-(2-甲氧基丁基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]環己烷-1,4-二胺(120 mg，0.33 mmol，1.00當量)及HCHO(37%)(1.0 mL)於MeOH(6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加$NaBH_3CN$(66.0 mg，1.05 mmol，3.17當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應3小時。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))下純化粗產物(70 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；偵測器，254/220 nm。此產生11.2 mg呈黃色固體狀之化合物**I-147**，及17.7 mg化合物**I-148**。

I-147之分析數據：MS: *m/z* 403 $(M-1.2HCOOH+H)^+$。^1H NMR (400Hz ,CD_3OD): δ 8.48 (2H, br s), 4.19 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.33 (3H, m), 3.11 (1H, m), 2.91 (7H, m), 2.72 (1H, m), 2.35 (2H, m), 2.28 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.70-1.89 (7H, m), 0.94 (3H, t)。

I-148之分析數據：MS: *m/z* 403 $(M-1.29HCOOH+H)^+$。^1H NMR (400Hz ,CD_3OD): *δ* 8.48 (2.28H, br s), 4.19 (1H, m) 3.50(1H, m), 3.33 (3H, m), 3.11 (1H, m), 2.91 (7H, m), 2.72 (1H, m), 2.27 (5H, m), 1.62-1.96 (8H, m), 0.94 (3H, t)。

實例120：合成中間物120.5



合成化合物120.2. 將$LiAlH_4$(3.8 g)於四氫呋喃(150 mL)中之懸浮液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之500 mL圓底燒瓶(1個大氣壓)中。在此之後在攪拌下逐滴添加N-(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(4.28 g，19.97 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。在80℃下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加$Na_2SO_4.10H_2O$來淬滅反應物。濾出固體。在真空下濃縮濾液。此產生2.3 g(90%)呈黃色固體狀之1-N-甲基環己烷-1,4-二胺。

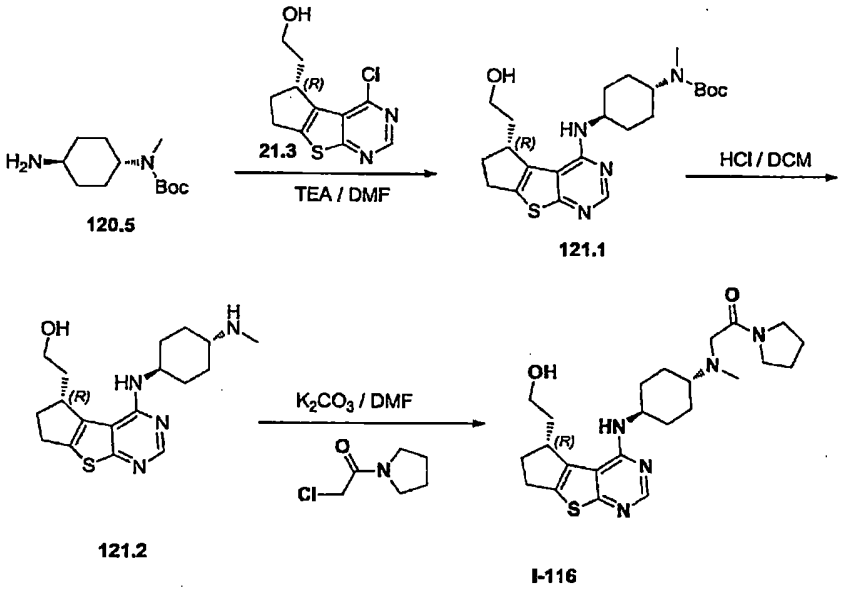
合成化合物120.3. 將1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸乙酯(1.55 g，7.07 mmol，0.91當量)、1-N-甲基環己烷-1,4-二胺(1 g，7.80 mmol，1.00當量)及TEA(1.58 g，15.61 mmol，2.00當量)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液14小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生1.6 g(79%)呈黃色油狀之2-[4-(甲基胺基)環己基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。

合成化合物120.4. 將2-[4-(甲基胺基)環己基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(1.6 g，6.19 mmol，1.00當量)及TEA(1.25 g，12.35 mmol，1.99當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在此之後逐份添加二碳酸二第三丁酯(1.62 g，7.42 mmol，1.20當

量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生1.8 g(81%)呈白色固體狀之N-[4-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)環己基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物120.5. 將N-[4-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)環己基]-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(1.8 g，5.02 mmol，1.00當量)及水合肼(2 mL)於乙醇(40 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在50℃下攪拌所得溶液4小時。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生600 mg(52%)呈黃色固體狀之N-(4-胺基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

實例121：合成2-(((1R,4r)-4-(((R)-5-(2-羥基乙基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)環己基)(甲基)胺基)-1-(吡咯啶-1-基)乙酮(I-116)



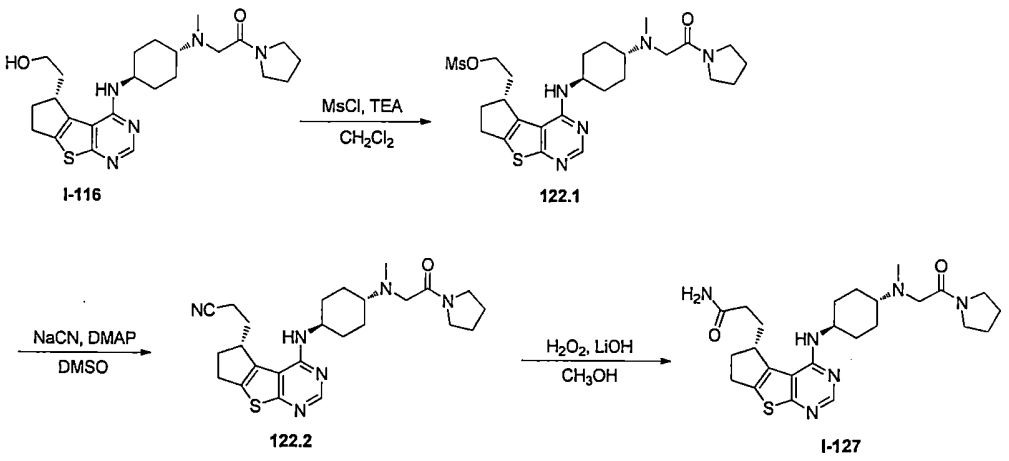
合成化合物121.1. 將N-(4-胺基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(430 mg，1.88 mmol，4.00當量)、2-[(3R)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇(120 mg，0.47 mmol，1.00當量)及TEA(143 mg，1.41 mmol，3.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液置於25 mL圓底燒瓶中。在45℃下攪拌所得溶液60小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯(100%)之矽膠管柱上。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生120 mg(57%)呈黃色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物121.2. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.27 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在此之後在攪拌下逐滴添加氯化氫(濃)(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加30 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用2×20 mL氯化鈉(飽和)洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生85 mg(91%)呈黃色油狀之2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇。

合成化合物I-116. 將2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(144 mg，0.98 mmol，3.98當量)、2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙-1-醇(85 mg，0.25 mmol，1.00當量)及碳酸鉀(101 mg，0.73 mmol，3.00

當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶(1個大氣壓)中。在室溫下攪拌所得溶液14小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。濃縮混合物。藉由急驟製備型HPLC在以下條件(IntelFlash-2)下純化粗產物(150 mg)：管柱：C18矽膠；移動相：甲醇:H_2O:NH_4HCO_3=1:1:0.05 在15分鐘內增加至甲醇:H_2O:NH_4HCO_3=3:1:0.05；偵測器：254 nm。獲得110 mg產物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下再純化產物(110 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在11分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。此產生80.5 mg(72%)呈白色固體狀之2-[(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.25 (s,1H), 4.11 (m,1H), 3.62-3.69 (m,5H), 3.55-3.59 (m,2H), 3.42-3.47 (m,2H), 3.09-3.12 (m,1H), 2.93 (m,1H), 2.69-2.749 (m,2H), 2.37(s, 3H), 2.11-2.32 (m,3H), 1.87-2.01 (m,6H), 1.72 (m,2H), 1.50 (t,3H)。

實例122：合成3-((S)-4-(((1r,4S)-4-(甲基(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)胺基)環己基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-127)



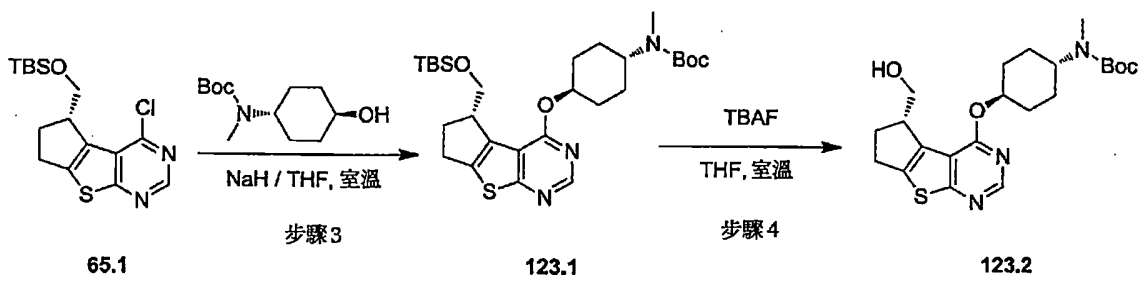
合成化合物122.1. 將2-[(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(80 mg，0.17 mmol，1.00當量)、TEA(53 mg，0.52 mmol，3.00當量)及MsCl(40 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應物隔夜。用20 mL水稀釋所得溶液。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀之甲烷磺酸2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(91 mg，97%)。

合成化合物122.2. 將甲烷磺酸2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙酯(91 mg，0.17 mmol，1.00當量)、4-二甲基胺基吡啶(11 mg，0.09 mmol，0.53當量)及NaCN(50 mg，1.02 mmol，6.02當量)於DMSO(10 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在60℃下攪拌溶液5小時。用30 mL飽和碳酸氫鈉稀釋所得溶液。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型TLC(DCM/MeOH=10:1)

純化殘餘物。此產生呈無色油狀之3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(75 mg，95%)。

合成化合物I-127. 將3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(75 mg，0.16 mmol，1.00當量)、$LiOH·H_2O$(5 mg，0.12 mmol，0.74當量)及H_2O_2(30%)(0.3 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在0℃下在水/冰浴中攪拌反應物2小時。接著藉由添加20 mL飽和Na_2SO_3來淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至46.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。凍乾產物。此產生呈白色固體狀之3-[(3S)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(10.6 mg，14%)。MS: *m/z* 485 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 4.89-4.27 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 7H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.75-2.17 (m, 6H), 2.10-1.47 (m, 14H)。

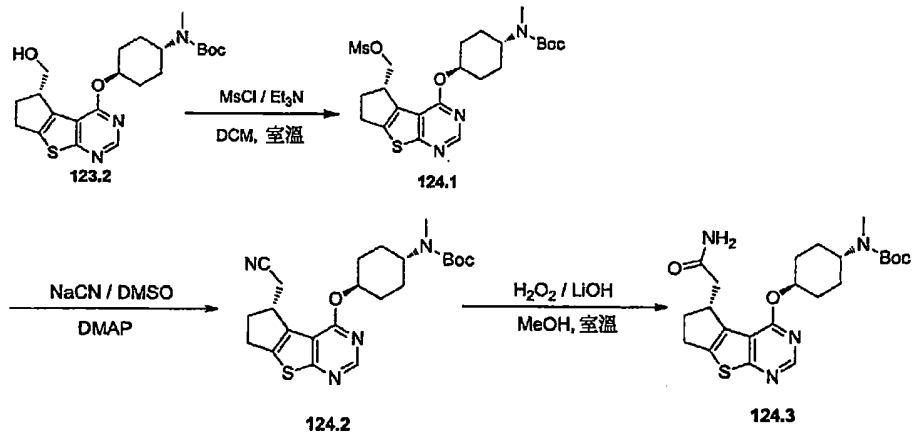
實例123：合成中間物123.2



合成化合物123.1. 在0℃下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(642 mg，2.80 mmol，1.40當量)之新鮮蒸餾四氫呋喃(14 mL)處理氫化鈉(60%礦物油分散液，240 mg，6.00 mmol，3.00當量)30分鐘。經由注射器向混合物中添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(710 mg，2.00 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。完成後，用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(8:1)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色油狀之所需N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(963 mg，88%)。MS: *m/z* 548 $(M+H)^+$。

合成化合物123.2. 在室溫下向N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(963 mg，1.76 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液中添加TBAF(919 mg，3.51 mmol，2.00當量)。在25℃下攪拌所得溶液隔夜且用水稀釋，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(691 mg，91%)。MS: *m/z* 434 $(M+H)^+$。

實例124：合成中間物124.3



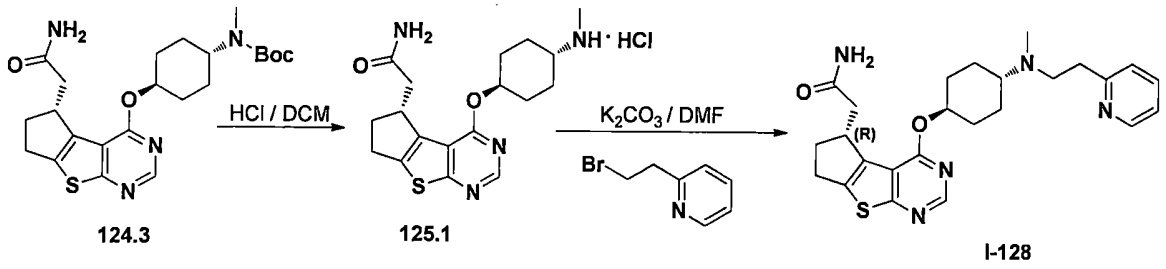
合成化合物124.1. 在0℃下在氮氣下向N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(691 mg，1.59 mmol，1.00當量)於4 mL DCM中之溶液中添加MsCl(366 mg，3.18 mmol，2.00當量)及三乙胺(643 mg，6.35 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用水淬滅。用3×30 mL DCM萃取所得溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈紅色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(900 mg，粗物質)。MS: *m/z* 512 $(M+H)^+$。

合成化合物124.2. 在室溫下將含N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(900 mg，1.76 mmol，1.00當量)之6 mL DMSO置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中。添加NaCN(600 mg，12.24 mmol，6.96當量)及4-二甲基胺基吡啶(100 mg，0.82 mmol，0.47當量)且在80℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到呈白

色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(709 mg，91%)。MS: *m/z* 443 $(M+H)^+$。

合成化合物124.3. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(709 mg，1.60 mmol，1.00當量)於6 mL MeOH中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(135 mg，3.21 mmol，2.01當量)及H_2O_2(30%，1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用飽和$NaHSO_3$水溶液淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(524 mg，71%)。MS: *m/z* 461 $[M+H]^+$。

實例125：2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(甲基(2-(吡啶-2-基)乙基)胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-128)

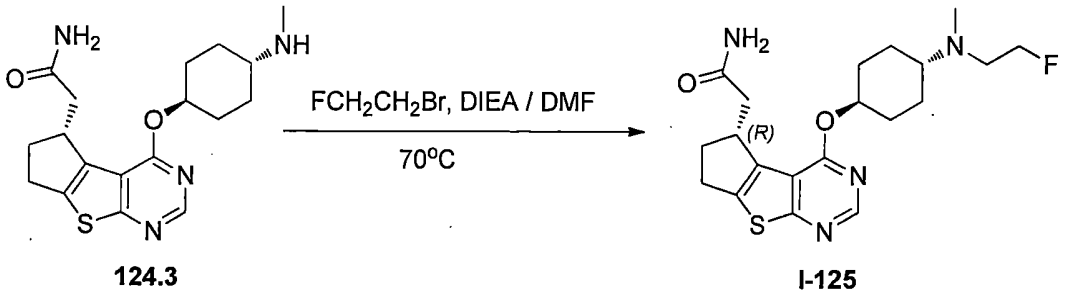


合成化合物125.1. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(524 mg，1.14 mmol，1.00當量)

於DCM(6 mL)中之溶液中添加6 M鹽酸水溶液(1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下濃縮後，獲得呈淡黃色固體狀之所需2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(451 mg，粗物質)。

合成化合物I-128. 在室溫下向含鹽酸鹽(111 mg，0.29 mmol，1.00當量)之4 mL蒸餾DMF中添加DIEA(119 mg，0.92 mmol，3.13當量)及2-(2-溴乙基)吡啶(57 mg，0.31 mmol，1.04當量)。在100℃下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。用水稀釋所得混合物且用DCM萃取且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(110 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至25%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除CH_3CN及水。凍乾殘餘物隔夜，得到呈淡黃色固體狀之所需2-[(1R)-8-[(4-[甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-1H,2H,3H,4H-環戊二烯并[a]茚-1-基]乙醯胺(16.3 mg)。MS: *m/z* 466 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.27 (m, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 6H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 4H), 2.02 (d, 3H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.57-1.54 (m, 1H)。

實例126：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-((2-氟乙基)(甲基)胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-125)

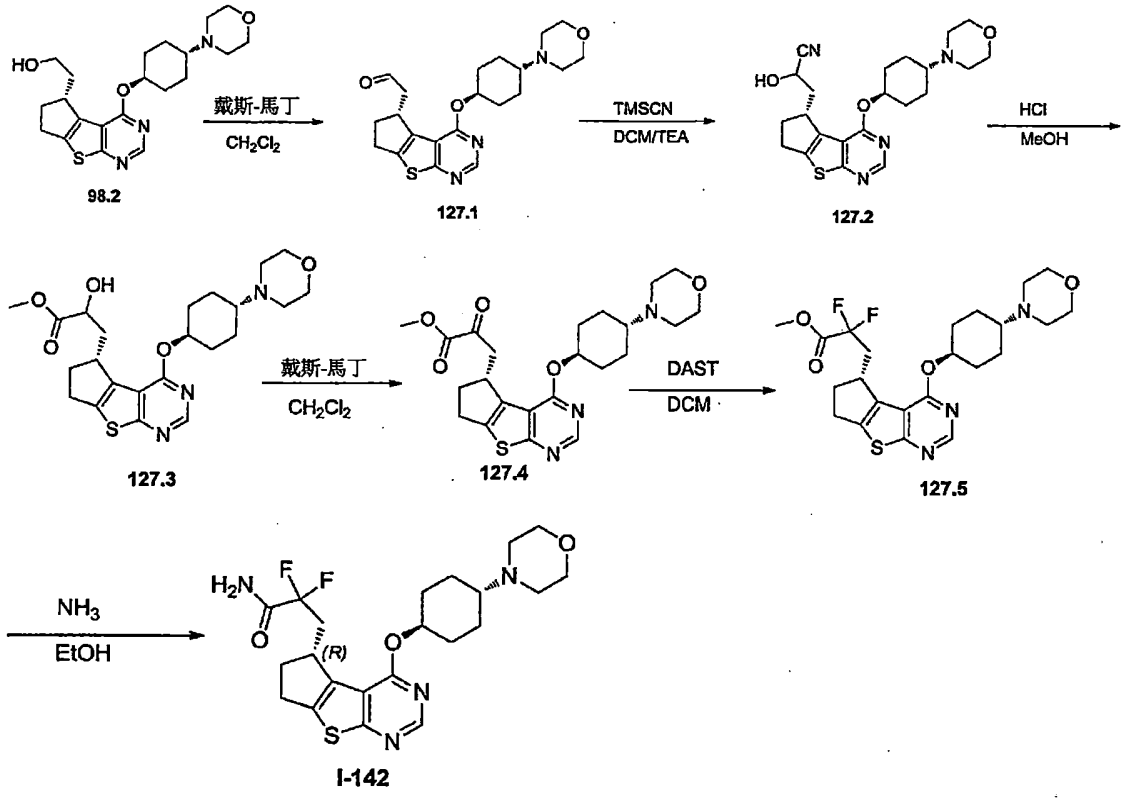


124.3 I-125

合成化合物I-125. 向2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(90 mg，0.25 mmol，1.00當量)於DMF(4 mL)中之溶液中添加1-溴-2-氟乙烷(317.5 mg，2.50 mmol，10.00當量)及DIEA(195 mg，1.51 mmol，6.00當量)。在70℃下攪拌所得溶液隔夜。用DCM(40 mL)稀釋混合物，用鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含NH_4CO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在10分鐘內升至46.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至6.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到(60 mg)呈白色固體狀之相應產物2-[(3R)-12-([4-[(2-氟乙基)(甲基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 407 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.25-5.30 (m, 1H), 4.62 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.50 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.97-3.01 (m, 2H), 2.91 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 2.85 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 2.59-2.83 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.40 (m, 4H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 4H)。

實例127：合成2,2-二氟-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧

基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-142)



合成化合物**127.1.** 將2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙-1-醇(500 mg，1.24 mmol，1.00當量)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著在0℃下添加戴斯-馬丁高碘烷(820 mg)。在25℃下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。此產生480 mg(96%)呈無色油狀之2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醛。

合成化合物**127.2.** 製備2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]

乙醛(480 mg，1.20 mmol，1.00當量)、TEA(60 mg，0.59 mmol，0.50當量)及TMSCN(355 mg，3.59 mmol，3.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液且在25℃下攪拌2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生450 mg(粗物質)呈無色油狀之2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈。

合成化合物127.3. 製備2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙腈(400 mg，0.93 mmol，1.00當量)及氯化氫(12 N)(0.6 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌隔夜。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。此產生230 mg(53%)呈無色油狀之2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸甲酯。

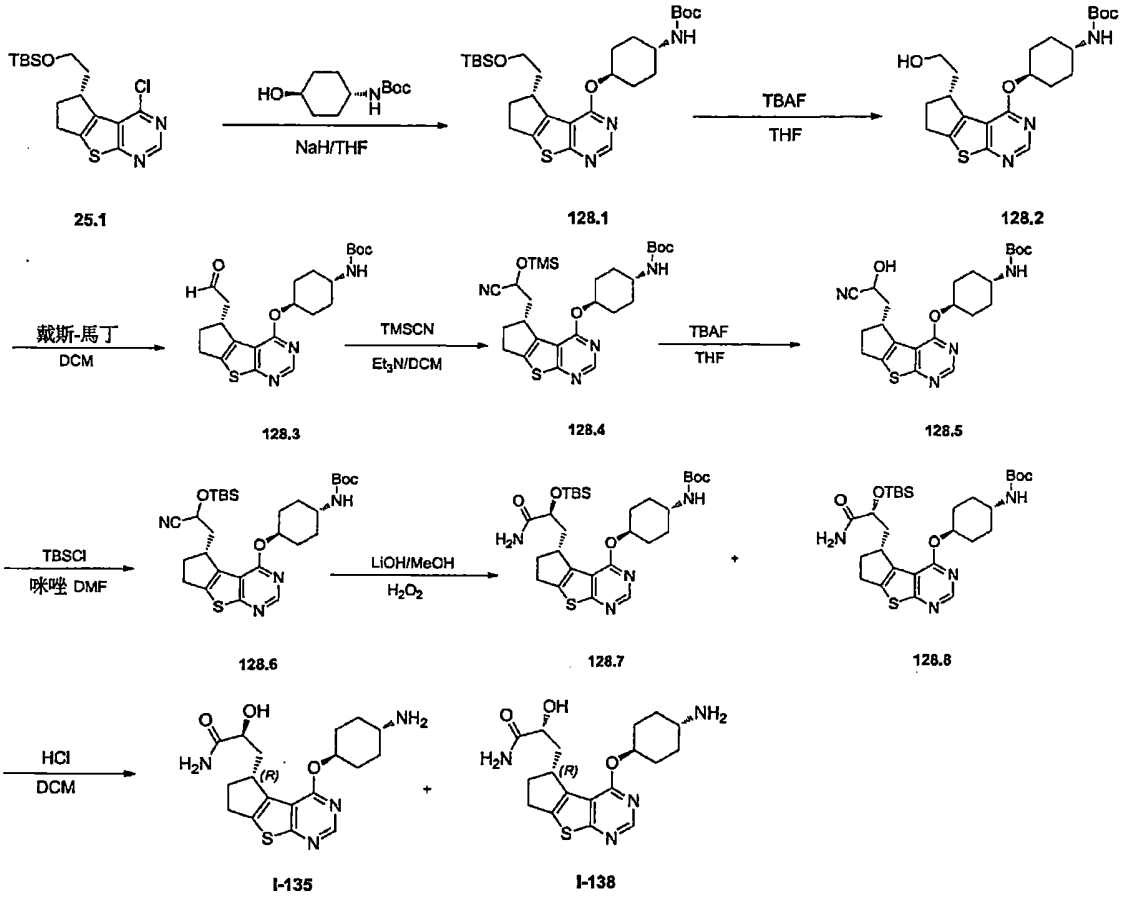
合成化合物127.4. 製備2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸乙酯(230 mg，0.50 mmol，1.00當量)及戴斯-馬丁高碘烷(317 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上。此產生180 mg(79%)呈無色油狀之3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-側氧基丙酸甲酯。

合成化合物127.5. 製備3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-側氧基丙酸甲酯(150 mg，0.33 mmol，1.00當量)、DAST (150 mg，0.93 mmol，2.85當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液且在25℃下攪拌隔夜。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(40:1)之矽膠管柱上。此產生120 mg(76%)呈無色油狀之2,2-二氟-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸甲酯。

合成化合物I-142. 向50 mL密封管中裝入乙醇(20 mL)且在0℃下引入NH_3(g)(30 mL)。在此之後添加2,2-二氟-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸甲酯(120 mg，0.25 mmol，1.00當量)。在25℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在11分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。此產生31.9 mg(27%)呈白色固體狀之2,2-二氟-3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺。MS: *m/z* 467 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD: δ 8.474 (1H,s), 5.226-5.333 (1H, m), 3.70-3.73 (5H, m), 2.728-3.172 (4H, m), 2.62-2.65 (4H, m), 2.07-2.49 (7H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.41-1.53 (2H, m)。

實例128：合成(S)-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-胺基環己基)氧基)-6,7-二

氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-羥基丙醯胺(I-135)及(R)-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-胺基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-羥基丙醯胺(I-138)



合成化合物128.1. 在0℃下向N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(262 mg，1.22 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(114 mg)。在0℃下攪拌反應物30分鐘，接著將(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(300 mg，0.81 mmol，1.00當量)添加至混合物中。在50℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL NH_4Cl(飽和)來淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚

(1:8)之矽膠管柱上。此產生500 mg(98%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物128.2. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，0.91 mmol，1.00當量)及TBAF(576 mg，2.20 mmol，2.41當量)於四氫呋喃(8 mL)中組合。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此產生390 mg(99%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物128.3. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(390 mg，0.90 mmol，1.00當量)及戴斯-馬丁高碘烷(571 mg，1.35 mmol，1.50當量)於二氯甲烷(8 mL)中組合。在0℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加15 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上。此產生300 mg(77%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物128.4. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己

基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.70 mmol，1.00當量)、三乙胺(35 mg，0.35 mmol，0.50當量)及TMSCN(206 mg)於二氯甲烷(8 mL)中組合。在0℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL NH_4Cl(飽和)來淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上。此產生330 mg(89%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-氰基-2-[(三甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物128.5. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-氰基-2-[(三甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(320 mg，0.60 mmol，1.00當量)及TBAF(286 mg，1.09 mmol，1.81當量)於四氫呋喃(8 mL)中組合。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上。此產生215 mg(78%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物128.6. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(210 mg，0.46 mmol，1.00當量)、咪唑(62 mg，0.91 mmol，1.99當量)及TBSCl(103 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中組合。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×40 mL水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上。此產生280 mg(98%)呈

無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

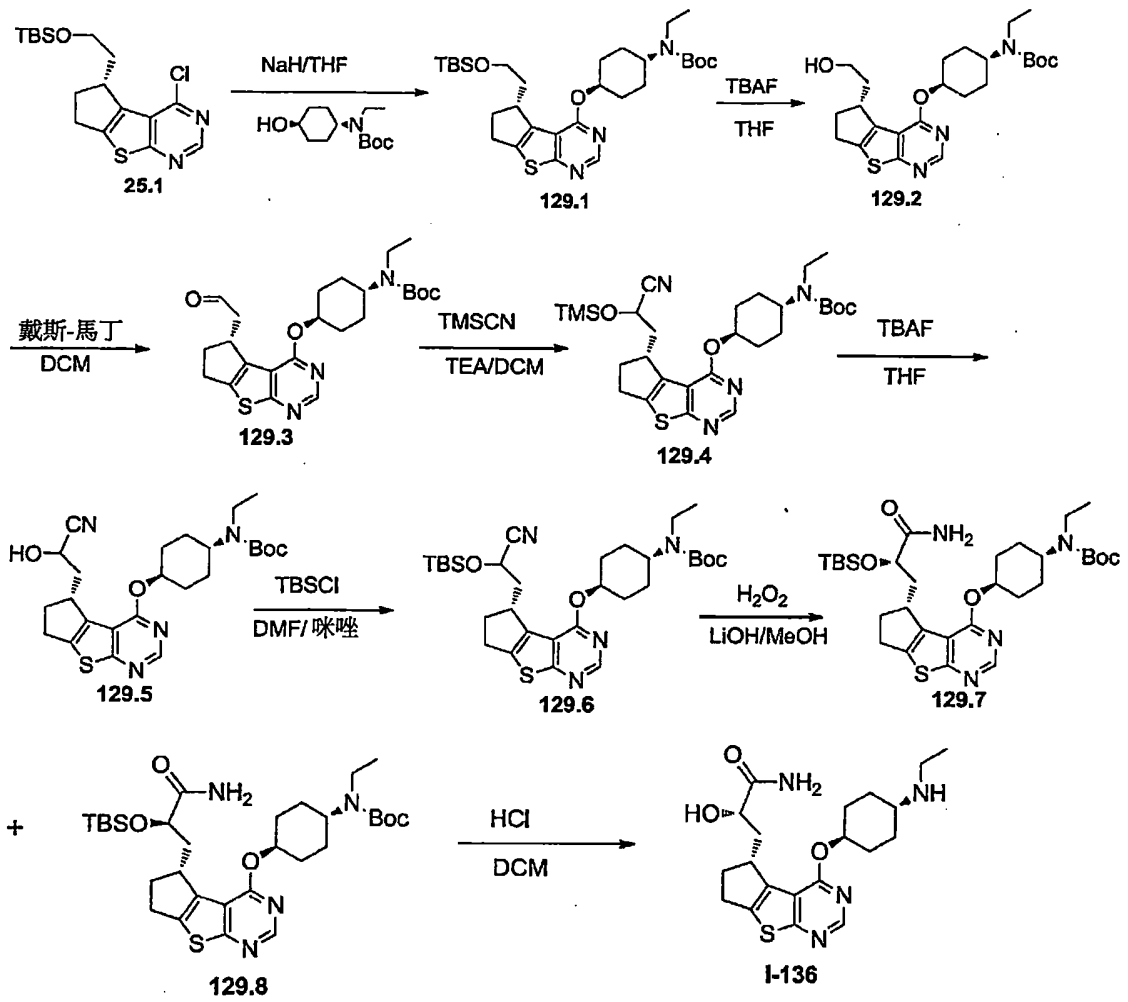
合成化合物128.7及128.8. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg，0.44 mmol，1.00當量)、LiOH(54 mg，2.25 mmol，5.17當量)及H_2O_2(0.5 mL)於甲醇(8 mL)中組合。在0℃下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加20 mL Na_2SO_3(飽和)來淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1.2/1)之矽膠管柱上。此產生80 mg(31%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯及70 mg(27%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-135. 製備N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.14 mmol，1.00當量)、二氯甲烷(5 mL)及氯化氫(濃)(0.3 mL)之溶液。在室溫下攪拌3小時後，接著藉由添加10 mL碳酸氫鈉(水溶液)來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-015(Waters))下純化粗產物(80 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含50 mmol NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至27%，在1.5分鐘內升至

95%，在1.5分鐘內降至10%)；偵測器：254/220 nm。獲得30.9 mg產物。此產生30.9 mg(61%)呈白色固體狀之(2S)-3-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺。MS: *m/z* 377 $(M+H)^+$。^1H NMR (400Hz ,CD_3OD): δ 8.47 (1H, br s), 5.33 (1H,m) 4.15(1H, m), 3.50 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.88-2.53 (3H, m), 2.47-2.20 (4H,m), 1.87-1.66 (5H, m), 1.42 (2H, m)。

合成化合物I-138. N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.12 mmol，1.00當量)、氯化氫(濃)(0.3 mL)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加10 mL碳酸氫鈉(水溶液)來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-015(Waters))下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含50 mmol NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5% CH_3CN在10分鐘內升至28%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至5%)；偵測器：254/220 nm。獲得32 mg產物。此產生32 mg(72%)呈白色固體狀之(2R)-3-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺。MS: *m/z* 377 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz ,CD_3OD): δ 8.46 (1H, br s), 5.33 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.87 (1H, m), 2.88-2.53(3H, m), 2.45-2.24 (4H, m), 1.87-1.66 (5H, m), 1.42 (2H, m)。

實例129：合成(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(乙基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺(I-136)



合成化合物129.1. 將N-乙基-N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(811 mg，3.33 mmol，2.05當量)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。接著將氫化鈉(472 mg，11.80 mmol，7.26當量，60%)添加至混合物中。在0℃下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11四烯(600 mg，1.63 mmol，1.00當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應2.5小時。接著藉由添加29 mL NH_4Cl(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:8)之矽膠管柱上。此產生680 mg(73%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮

雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.2. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(680 mg，1.18 mmol，1.00當量)及TBAF·$3H_2O$(747 mg，2.36 mmol，2.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。此產生500 mg(92%)呈無色油狀之N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.3. 將N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.08 mmol，1.00當量)及戴斯-馬丁高碘烷(689 mg，1.62 mmol，1.50當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上。此產生480 mg(96%)呈無色油狀之N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.4. 將N-乙基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(480 mg，1.04 mmol，1.00當量)、TEA(50.6 mg，0.50 mmol，0.48當量)及TMSCN(297 mg，3.00 mmol，

2.87當量)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生580 mg(粗物質)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-氰基-2-[(三甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.5. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-氰基-2-[(三甲基矽烷基)氧基]乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(580 mg，1.04 mmol，1.00當量)及TBAF·3H_2O(656 mg，2.08 mmol，2.00當量)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。此產生500 mg(99%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.6. 將N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.03 mmol，1.00當量)、咪唑(139 mg，2.04 mmol，1.99當量)及TBSCl(231 mg，1.54 mmol，1.50當量)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×30 mL鹽水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此產生590 mg(96%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-

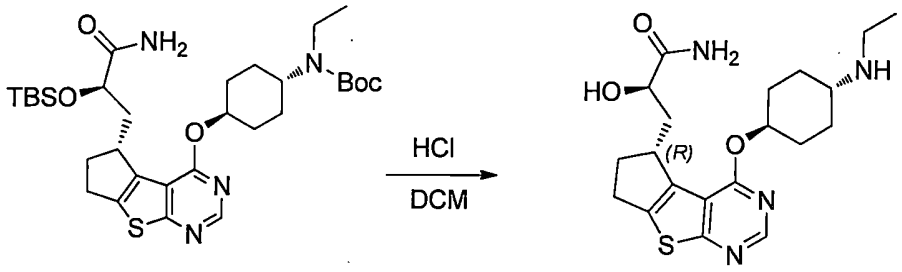
基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物129.7及129.8. 將N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(490 mg，0.82 mmol，1.00當量)、$LiOH·H_2O$(66.9 mg，1.59 mmol，1.96當量)及H_2O_2(30%)(0.5 mL)於甲醇(4 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加20 mL Na_2SO_3(飽和)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2.5)之矽膠管柱上。此產生200 mg(79%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯及160 mg(63%)呈無色油狀之((1R,4r)-4-(((R)-5-((S)-3-胺基-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-側氧基丙基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)環己基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-136. 將N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.26 mmol，1.00當量)及氯化氫(濃)(0.3 mL)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-015(Waters))下純化粗產物(200 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含50 mmol NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至25%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；偵測器：254/220 nm。獲得47.3 mg產物。此產

生47.3 mg(45%)呈白色固體狀之(2S)-3-[(3R)-12-[[4-(乙基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺。MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.474 (1H,s), 5.24-5.26 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, d), 3.53 (1H, m), 3.04 -3.28 (1H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 2.50-2.71 (4H, m), 2.40-2.47(2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 1.61-1.96 (3H, m), 1.26-1.34 (2H, m)。

實例130：合成(2R)-3-[(3R)-12-[[4-(乙基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺(I-139)

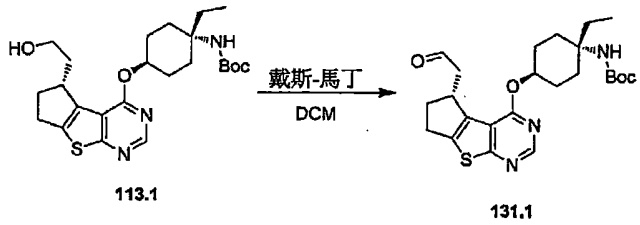


129.8　　I-139

合成化合物I-139. N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-乙基胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.32 mmol，1.00當量)、氯化氫(濃)(0.3 mL)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至44.5.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：

254/220 nm。獲得57.4 mg產物。此產生57.4 mg(44%)呈白色固體狀之(2R)-3-[(3R)-12-[[4-(乙基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙醯胺。MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.474 (1H, s), 5.25-5.22 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, t), 3.61(1H, m), 3.07 -3.10 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 2.52-2.68 (4H, m), 2.18-2.39 (2H, m), 1.64-1.71 (3H, m), 1.26-1.34 (2H, m), 1.08-1.13 (3H, d)。

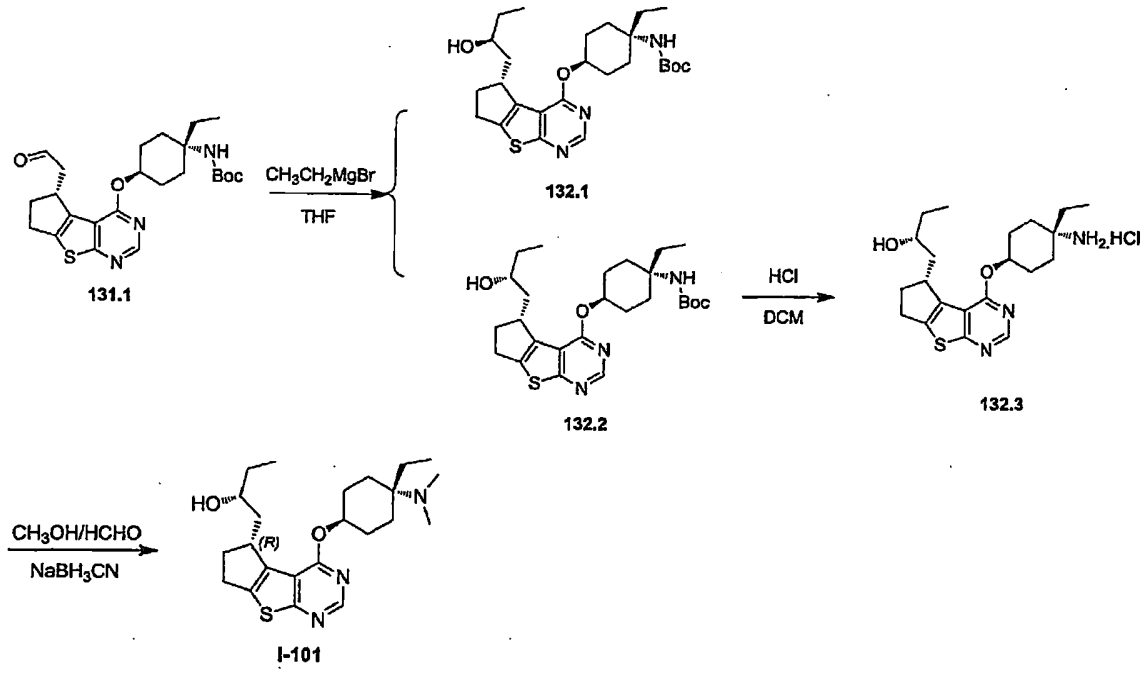
實例131：合成中間物131.1



113.1　　131.1

合成中間物131.1. 在0℃下攪拌N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.1 g，2.38 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液，接著在0℃下添加戴斯-馬丁(1.5 g)。在25℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加10 mL碳酸氫鈉(水溶液)來淬滅反應物，用3×80 mL二氯甲烷萃取且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上。此產生1.0 g(91%)呈無色油狀之N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

實例132：合成(2R)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(I-101)



合成化合物132.1及132.2. 在0℃下攪拌N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-側氧基丙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(330 mg，0.70 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在此之後在0℃下在攪拌下逐滴添加C_2H_5MgBr (0.479 mL)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物，接著用3×40 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4.5)之矽膠管柱上。此產生120 mg(35%)呈無色油狀之N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯及70 mg(21%)呈無色油狀之N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

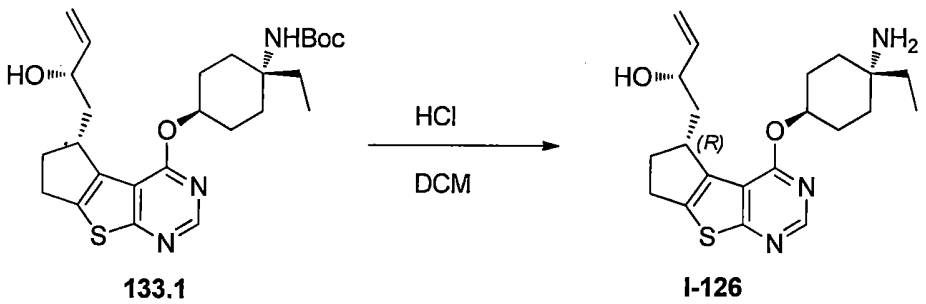
合成化合物132.3. 在0℃下攪拌N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四

烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.25 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。接著添加氯化氫(0.5 mL)。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生90 mg(粗物質)呈無色油狀之(2R)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇鹽酸鹽。

合成化合物I-101. 在室溫下攪拌(2R)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇鹽酸鹽(90 mg，0.21 mmol，1.00當量)及HCHO(0.8 mL)(37%)於甲醇(6 mL)中之溶液0.5小時。接著添加$NaBH_3CN$(72.88 mg，1.16 mmol，5.49當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物，接著用3×50 mL氯仿/異丙醇(3/1)萃取且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(98 mg)：管柱：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在12分鐘內升至44.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器，254/220 nm。此產生34.6 mg(39%)呈灰白色固體狀之(2R)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇。MS: 418 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H,s), 5.33-5.42 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 2.70-2.73(1H, m),2.50-2.67(1H, m), 2.31-2.45(1H, m), 2.06-2.11 (3H, m), 1.41-1.82 (11H, m), 0.91-1.05 (6H, m)。

實例133：合成(2S)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁

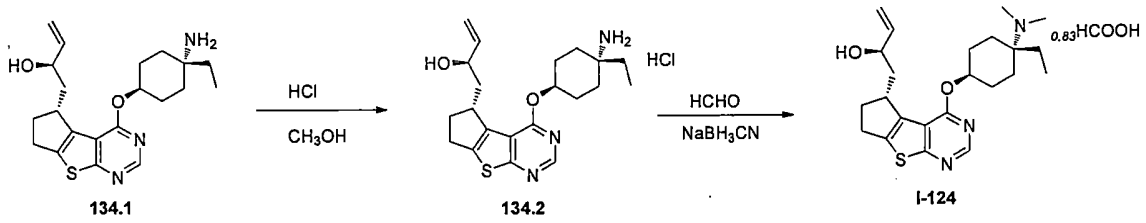
-3-烯-2-醇(I-126)



133.1 **I-126**

向50 mL圓底燒瓶中裝入N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丁-3-烯-1-基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(35 mg，0.07 mmol，1.00當量；以類似於實例132中之化合物**132.1**及**132.2**的方式製備)及氯化氫(濃)(0.2 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下在水/冰浴中攪拌1小時後，接著藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉來淬滅反應物。用4×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(30 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至44.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。凍乾產物。此產生呈白色固體狀之(2S)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-3-烯-2-醇(14.6 mg，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ: 8.48 (s, 1H), 5.97-5.93 (m, 1H), 5.45-5.43 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8, 1H), 5.17 (d, J = 8, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.13-2.99 (m 2H), 2.66-2.47 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 3H), 1.93-1.55 (m, 9H), 0.99 (s, 3H)。MS: *m/z* 388 $(M+H)^+$。

實例134：合成(R)-1-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丁-3-烯-2-醇(I-124)



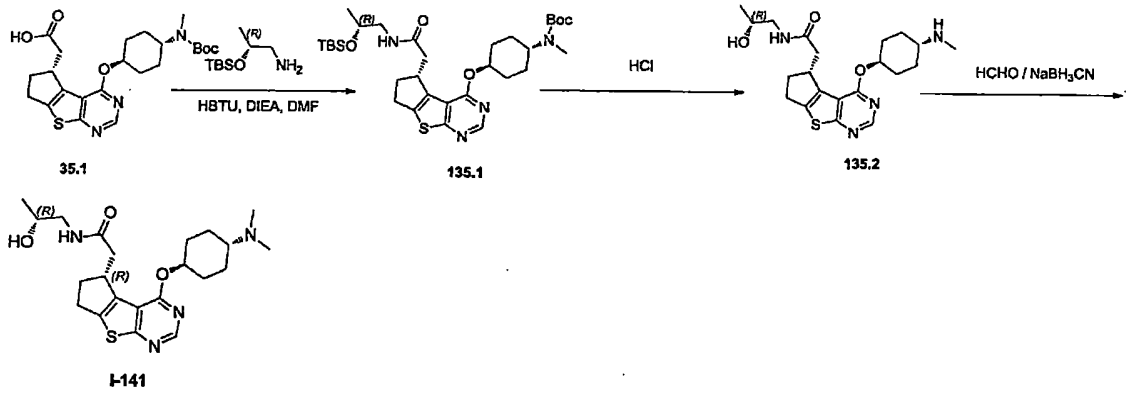
合成化合物134.2. 向100 mL圓底燒瓶中裝入N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丁-3-烯-1-基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.12 mmol，1.00當量；以類似於實例132中之化合物**132.1**及**132.2**的方式製備)及氯化氫(濃)(0.3 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液。在0℃下在水/冰浴中攪拌2小時後。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈無色油狀之(2R)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-3-烯-2-醇鹽酸鹽(30 mg，粗物質)。

合成化合物I-124. 向50 mL圓底燒瓶中裝入(2R)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-3-烯-2-醇鹽酸鹽(30 mg，0.07 mmol，1.00當量)及HCHO(0.5 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌0.5小時後，添加$NaBH_3CN$(10 mg，0.16 mmol，2.25當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應4小時。用20 mL水稀釋所得溶液。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(30 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50mL

HCOOH之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在11分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。獲得呈黃色固體狀之化合物**I-124**(5.3 mg，16%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.45-5.44 (m, 1H), 5.24 (d, J = 13 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.33-3.00 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.34-1.92 (m, 13H), 1.05 (m, 3H)。

LCMS: *m/z* 416 $(M-0.83HCOOH+H)^+$。

實例135：2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-((R)-2-羥基丙基)乙醯胺(I-141)



合成化合物135.1. 向2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸(500 mg，1.08 mmol，1.00當量)及[(2S)-1-胺基丙-2-基]氧基(第三丁基)二甲基矽烷(250 mg，1.32 mmol，1.22當量)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加DIEA(500 mg，3.87 mmol，3.57當量)及HBTU (2.1 g，5.54 mmol，5.11當量)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。將殘餘物溶解於50 mL

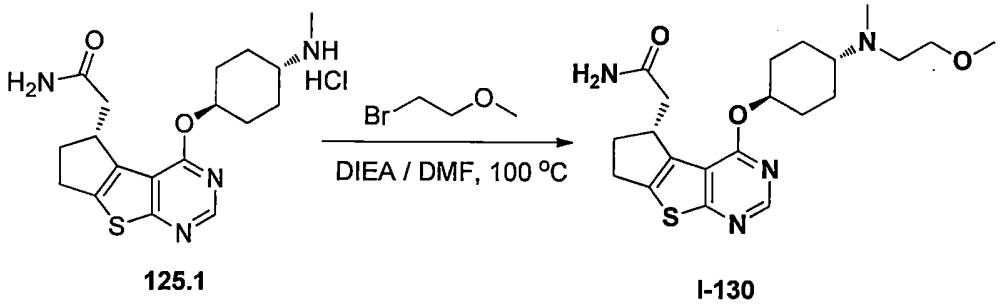
H_2O中。用5×40 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於矽膠管柱上且用EtOAc/PE(1/1)溶離。此產生480 mg(70%)N-(4-[[(3R)-3-([[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物135.2. 向N-(4-[[(3R)-3-([[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.47 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加氯化氫(濃)(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用碳酸鈉(飽和)將溶液之pH值調整至7-8。用5×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生150 mg(76%)呈黃色油狀之N-[(2R)-2-羥基丙基]-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。

合成化合物I-141. 向N-[(2R)-2-羥基丙基]-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(130 mg，0.31 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加HCHO(37%)(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液20分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(100 mg，1.59 mmol，5.12當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應3小時。接著藉由添加1 mL水來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(120 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在12分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：

254/220 nm。此產生21 mg(16%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]-N-[(2R)-2-羥基丙基]乙醯胺。MS: *m/z* 433 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.20 (3H, d), 1.41-1.75 (4H, m), 2.14(2H, d), 2.21-2.41(10H, m), 2.40 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.2(2H, m), 3.3(1H, m), 3.82 (2H, m), 5.27(1H, m), 8.47(1H, s)。

實例136：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-130)

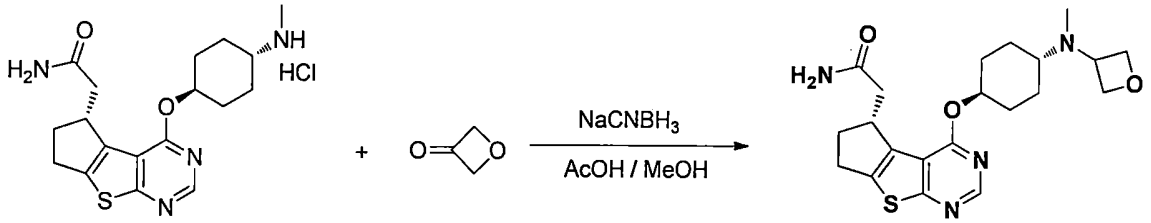


125.1　　I-130

合成化合物I-130. 在室溫下在氮氣下向**125.1**(100 mg，0.25 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(1 mL)及DIEA(97 mg，0.75 mmol，3.00當量)。在100℃下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。完成後，使反應物冷卻至室溫且用50 mL乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含50 mmol NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至36%，在2.5分鐘內升至95%，在2.5分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在

254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物(30 mg)。MS: *m/z* 419 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1H), 5.25-4.85 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.51-3.47 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.33-2.18 (m, 7H), 1.98-1.94 (d, 2H), 1.64-1.44 (m, 4H)。

實例137：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-129)

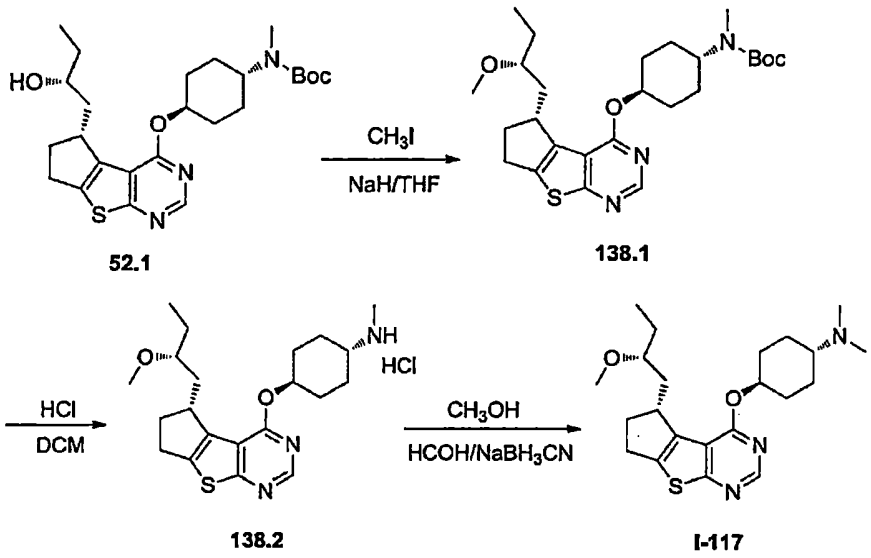


125.1　　1　　I-129

在水/冰浴中向2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(100 mg，0.25 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加氧雜環丁烷-3-酮(1 mL)、$NaCNBH_3$(44 mg，0.75 mmol，3.00當量)及AcOH(0.2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在2.5分鐘內升至95%，在2.5分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物

(74 mg)。MS: *m/z* 417 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.69-4.67 (d, 4H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 3H), 2.29-2.25 (m, 4H), 1.88-1.84 (d, 2H), 1.66-1.31 (m, 4H)。

實例138：合成4-[[(3R)-3-[(2R)-2-甲氧基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(I-117)



合成化合物138.1. 在0℃下攪拌化合物**52.1**(250 mg，0.53 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。接著在0℃下添加氫化鈉(105 mg)。攪拌30分鐘後，添加CH_3I(112 mg，0.79 mmol，1.50當量)。在25℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上。此產生200 mg(78%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-甲氧基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四

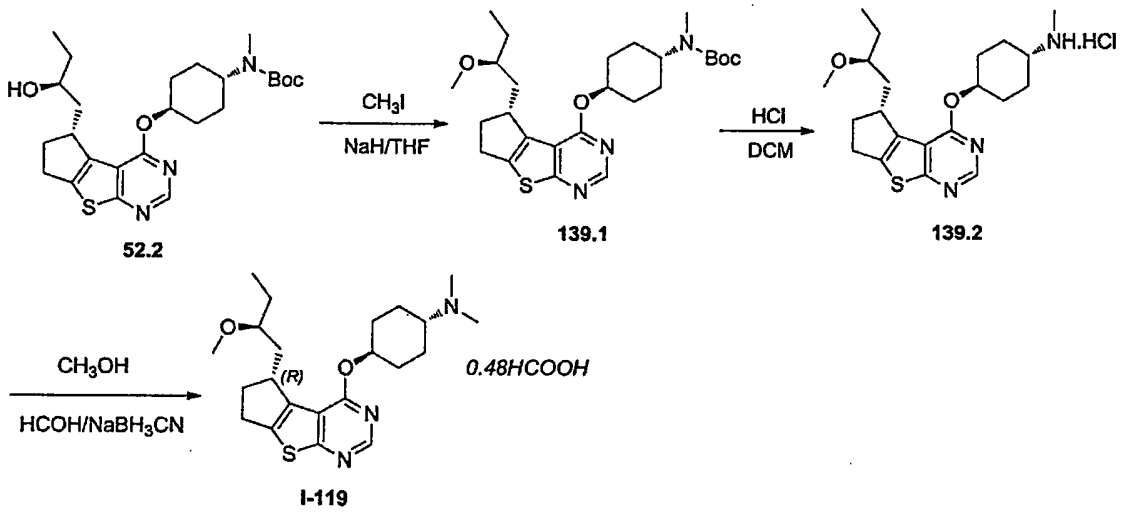
烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物138.2. 在室溫下攪拌N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-甲氧基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.41 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在此之後在0℃下在攪拌下逐滴添加氯化氫(0.8 mL)。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生120 mg(粗物質)呈無色油狀之4-[[(3R)-3-[(2R)-2-甲氧基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N-甲基環己-1-胺鹽酸鹽。

合成化合物I-117. 在室溫下攪拌4-[[(3R)-3-[(2R)-2-甲氧基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-N-甲基環己-1-胺鹽酸鹽(120 mg，0.28 mmol，1.00當量)及HCHO(0.8 mL)於甲醇(6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加$NaBH_3CN$(97.02 mg，1.54 mmol，5.48當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL氯仿/異丙醇(3/1)萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL HCOOH之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在11分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器，UV 254/220 nm。此產生34.2 mg(30%)呈無色油狀之化合物**I-117**。^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.47 (1H, s), 5.26-5.27 (1H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 3.26-3.30 (4H, m), 3.08-3.11 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.20-2.42 (10H, m), 1.97-2.08 (3H, m), 1.47-1.75 (7H, m), 0.96-1.01 (3H, t)。MS: *m/z* 404 $(M+H)^+$。

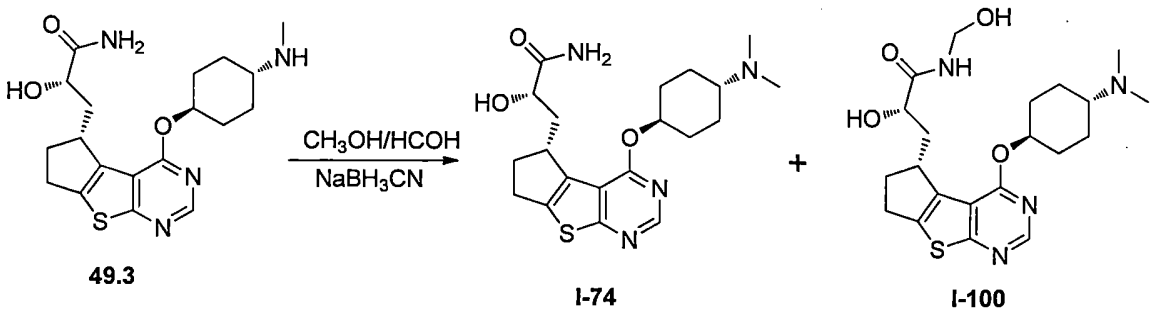
實例139：合成(1R,4r)-4-(((R)-5-((S)-2-甲氧基丁基)-6,7-二氫-

5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-N,N-二甲基環己胺(I-119)



以與**I-117**一致之方式製備化合物**I-119**，除了使用起始物質**52.2**而非**52.1**。分離出淡黃色油狀物。MS: *m/z* 404 $(M-0.48HCOOH+H)^+$。^1H NMR (CD_3OD, 300MH): δ 8.47 (1H, s), 5.26-5.27 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.31-3.37 (3H, d), 3.22-3.25 (1H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 2.91-3.01 (2H ,m), 2.63-2.72 (7H, m), 2.31-2.38 (3H, m), 2.11-2.19 (3H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 1.42-1.57 (3H, m), 0.87-0.92 (3H, t)。

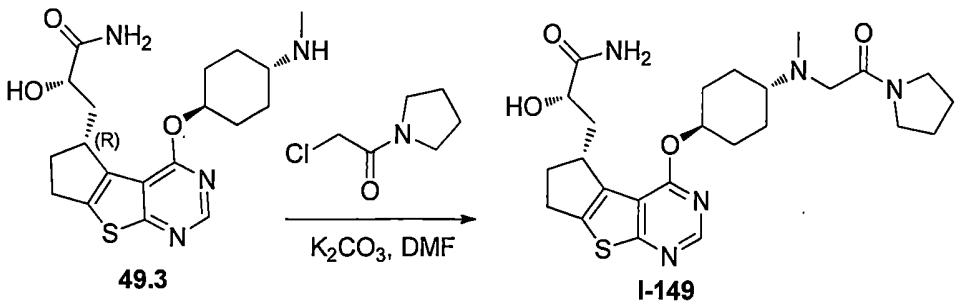
實例140：合成(S)-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-羥基-N-(羥基甲基)丙醯胺(I-100)



在室溫下攪拌(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧

基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(400 mg，1.02 mmol，1.00當量)及HCOH (37%)(0.8 mL)於甲醇(5 mL)中之溶液30分鐘，接著添加$NaBH_3CN$(323 mg，5.14 mmol，5.02當量)。在25℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加水來淬滅反應物。用3×20 mL氯仿/異丙醇(3/1)萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% HCOOH之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在13分鐘內升至56.0%)；偵測器，254/220 nm。此產生67.5 mg(16%)呈灰白色固體狀之**I-74**及55.4 mg(12%)**I-100**。MS: *m/z* 435 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.474 (1H, s), 5.226-5.333 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, d), 3.70-3.77 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 2.69-2.88 (1H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 2.20-2.40 (8H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 1.66-1.91 (3H, m), 1.45- 1.55 (2H, m)。

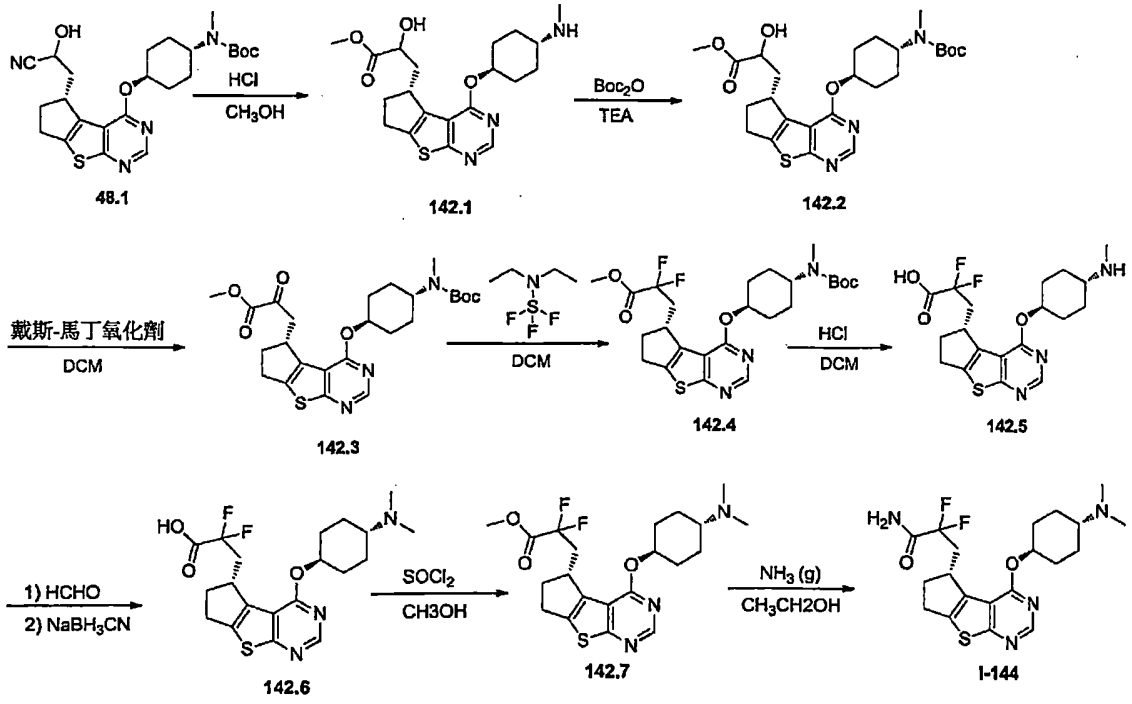
實例141：合成(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-149)



在室溫下，在50 mL圓底燒瓶中，攪拌(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺鹽酸鹽(110 mg，0.26 mmol，

1.00當量)、碳酸鉀(179 mg，1.30 mmol，5.03當量)及2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(152 mg，1.03 mmol，4.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液隔夜。用20 mL水稀釋所得溶液。用4×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由急驟製備型HPLC在以下條件(IntelFlash-1)下純化粗產物：管柱：矽膠；移動相；偵測器，UV 254 nm。此產生呈白色固體狀之(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(63.8 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 7H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 7H), 2.04-1.89 (m, 6H), 1.74-1.53 (m, 5H)。MS: *m/z* 502 (M+H)。$^+$

實例142：合成3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙醯胺(I-144)



合成化合物142.1. 在50℃下攪拌N-(4-[[(3R)-3-(2-氰基-2-羥基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(445 mg，0.94 mmol，1.00當量)及氯化氫(濃)(2.9 mL)於甲醇(7 mL)中之溶液8小時。用50 mL水稀釋反應物，接著藉由添加10 mL碳酸鈉(飽和)來淬滅。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀之2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸甲酯(375 mg，粗物質)。

合成化合物142.2. 在室溫下攪拌2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸甲酯(375 mg，0.92 mmol，1.00當量)、TEA(0.5 mL)及二碳酸二第三丁酯(303 mg，1.39 mmol，1.50當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液隔夜。用30 mL水稀釋所得溶液。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。在矽膠管柱上用乙酸乙酯/石油醚(1:3)純化殘餘物。此產生呈無色油狀之3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙酸甲酯(275 mg，59%)。

合成化合物142.3. 在室溫下攪拌3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-羥基丙酸甲酯(275 mg，0.54 mmol，1.00當量)及戴斯-馬丁氧化劑(230 mg，0.54 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液2小時。接著藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉來淬滅反應物，用3×30 mL乙酸乙酯萃取且在真空下濃縮。將殘餘物施加

於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上。此產生呈無色油狀之3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-側氧基丙酸甲酯(205 mg，75%)。

合成化合物142.4. 在25℃下攪拌3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-側氧基丙酸甲酯(170 mg，0.34 mmol，1.00當量)及二乙基(三氟-4-硫基)胺(163 mg，1.01 mmol，3.00當量)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液2天。接著藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉來淬滅反應物，用3×30 mL乙酸乙酯萃取，在真空下濃縮且施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上。此產生呈無色油狀之3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸甲酯(180 mg)。

合成化合物142.5. 在0℃下在水/冰浴中攪拌3-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸甲酯(170 mg，0.32 mmol，1.00當量)及氯化氫(濃)(10 mL)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生呈黃色油狀之2,2-二氟-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸鹽酸鹽(130 mg，粗物質)。

合成化合物142.6. 在室溫下攪拌2,2-二氟-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙酸鹽酸鹽(130 mg，0.29 mmol，1.00當量)及HCHO(37%)(0.15 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液30分鐘。添加

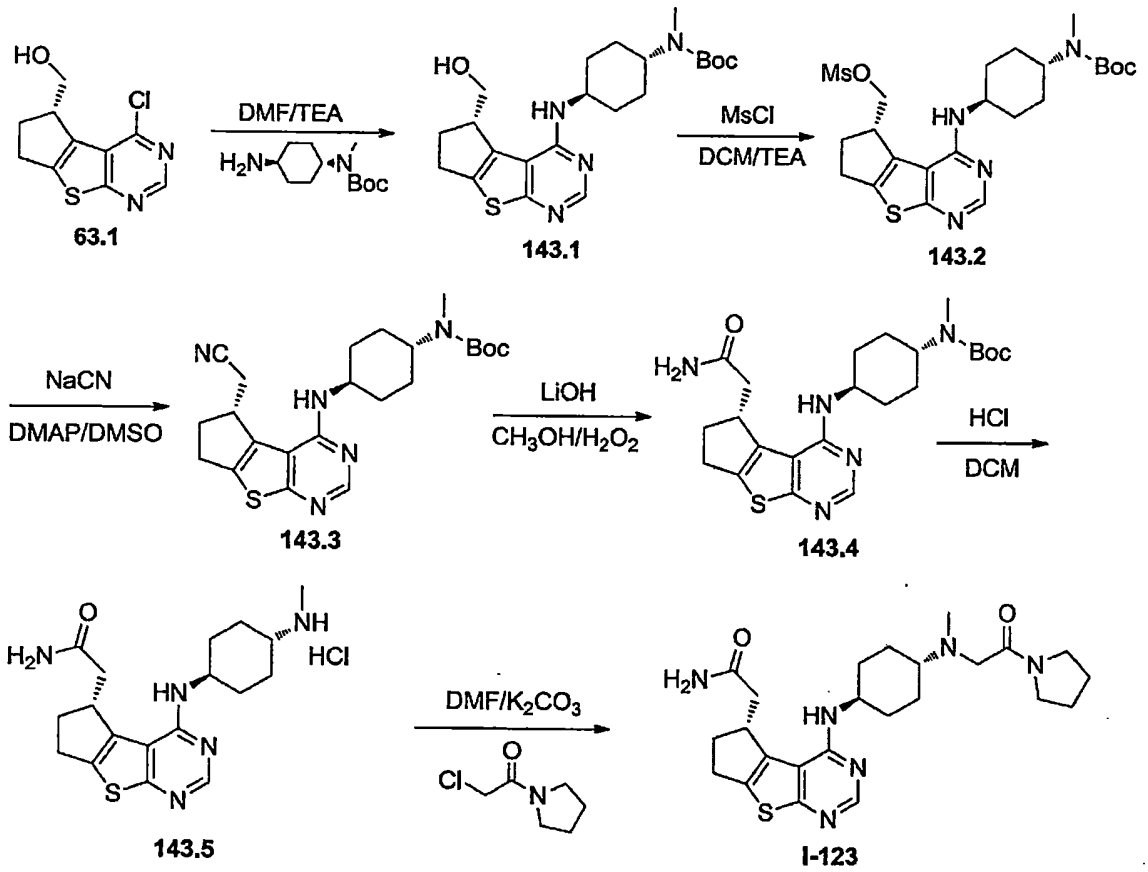
$NaBH_3CN$(80 mg，1.27 mmol，4.38當量)。在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應4小時。用20 mL水稀釋所得溶液，用3×30 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀之3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸(105 mg，85%)。

合成化合物142.7. 將3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸(130 mg，0.31 mmol，1.00當量)溶解於甲醇(15 mL)中。逐滴添加亞硫醯氯(72 mg，0.61 mmol，1.98當量)。在30℃下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加20 mL飽和碳酸氫鈉來淬滅反應物，用氯仿萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生呈黃色油狀之3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸甲酯(103 mg，粗物質)。

合成化合物I-144. 經30分鐘將NH_3(g)溶液轉移至乙醇(20 mL)中。在此之後添加3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二氟丙酸甲酯(103 mg，0.23 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(100 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(14.0% CH_3CN在12分鐘內升至33.0%，在1分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至14.0%)；偵測器，UV 254/220 nm。凍乾產物。此產生呈白色固體狀之3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2,2-二

氟丙醯胺(41.3 mg，42%)。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.32-2.70 (m, 4H), 2.51-2.01 (m, 13H), 1.74-1.44 (m, 4H)。MS: *m/z* 425 $(M+H)^+$。

實例143：合成2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-123)



合成化合物143.1. 將[(3S)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲醇(315 mg，1.31 mmol，1.00當量)、TEA(530 mg)及N-(4-胺基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(450 mg，1.97 mmol，1.51當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中組合。在25℃下攪拌所得溶液48小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真

空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上。此產生400 mg(70%)呈無色油狀之N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物143.2. 將N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.92 mmol，1.00當量)、TEA(374 mg)及MsCl(212.8 mg)於二氯甲烷(10 mL)中組合。在25℃下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×30 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生500 mg(粗物質)呈黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物143.3. 將N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg，0.98 mmol，1.00當量)、4-二甲基胺基吡啶(11.9 mg，0.15 mmol，0.16當量)及NaCN(400 mg，8.16 mmol，8.34當量)於DMSO(6 mL)中組合。在80℃下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉(水溶液)來淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。此產生300 mg(69%)呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物143.4. 在室溫下攪拌N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫

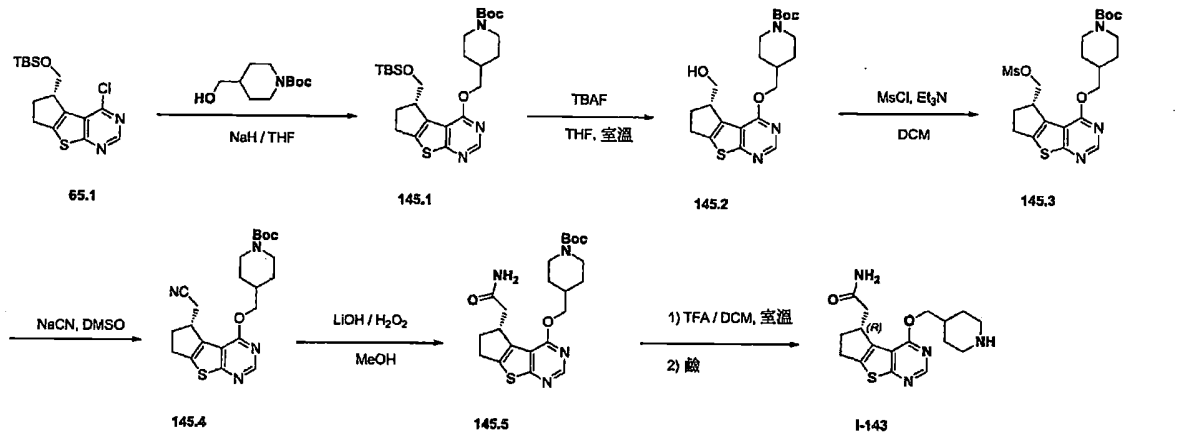
雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.68 mmol，1.00當量)、$LiOH·H_2O$(35.67 mg，0.87 mmol，1.28當量)於甲醇(5 mL)中之溶液。在此之後在0℃下在攪拌下逐滴添加H_2O_2(0.8 mL)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加20 mL Na_2SO_3(水溶液)來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。此產生130 mg(42%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物143.5. 在室溫下攪拌N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]胺基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(130 mg，0.28 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在此之後在0℃下在攪拌下逐滴添加氯化氫(0.8 mL)。在0℃下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此產生100 mg(粗物質)呈無色油狀之2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽。

合成化合物I-123. 2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺鹽酸鹽(100 mg，0.25 mmol，1.00當量)、碳酸鉀(62.4 mg，0.45 mmol，1.79當量)及2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(234.5 mg，1.59 mmol，6.29當量)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液。在25℃下攪拌所得溶液14小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL氯仿/異丙醇(3:1)萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物

(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在10分鐘內升至46.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至6.0%)；偵測器：254/220 nm。獲得24.2 mg產物。此產生24.2 mg(20%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[(4-[甲基[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基]胺基]環己基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 471 $(M+H)^+$。^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.47 (1H, s), 40.9-4.14 (1H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 3.55-3.59 (2H, t), 3.42-3.47 (2H, t), 3.31-3.37 (2H, d), 3.06-3.14 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 2.64-2.79 (2H, m), 2.43-2.45 (5H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.26-2.29 (2H, m), 1.87-2.16 (6H, m), 1.47-1.59 (4H, m)。

實例145：合成2-[(3R)-12-(哌啶-4-基甲氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-143)



合成化合物145.1. 向4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(319 mg，1.48 mmol，1.50當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(79 mg，1.98 mmol，2.00當量，60%)。在60℃下在油浴中攪拌所得溶液0.5小時。接著添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯

(350 mg，0.99 mmol，1.00當量)。在攪拌下使所得溶液再反應1小時，同時在回流下在油浴中維持該溫度。接著藉由添加10 mL乙醇來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此產生450 mg(85%)呈無色油狀之4-([[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物145.2. 向4-([[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(437 mg，0.82 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加TBAF(427 mg，1.64 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用100 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用3×30 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生320 mg(93%)呈無色油狀之4-([[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物145.3. 向4-([[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.72 mmol，1.00當量)及三乙胺(287 mg，2.84 mmol，4.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(163 mg，1.42 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生360 mg(粗物質)呈黃色油狀之4-([[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

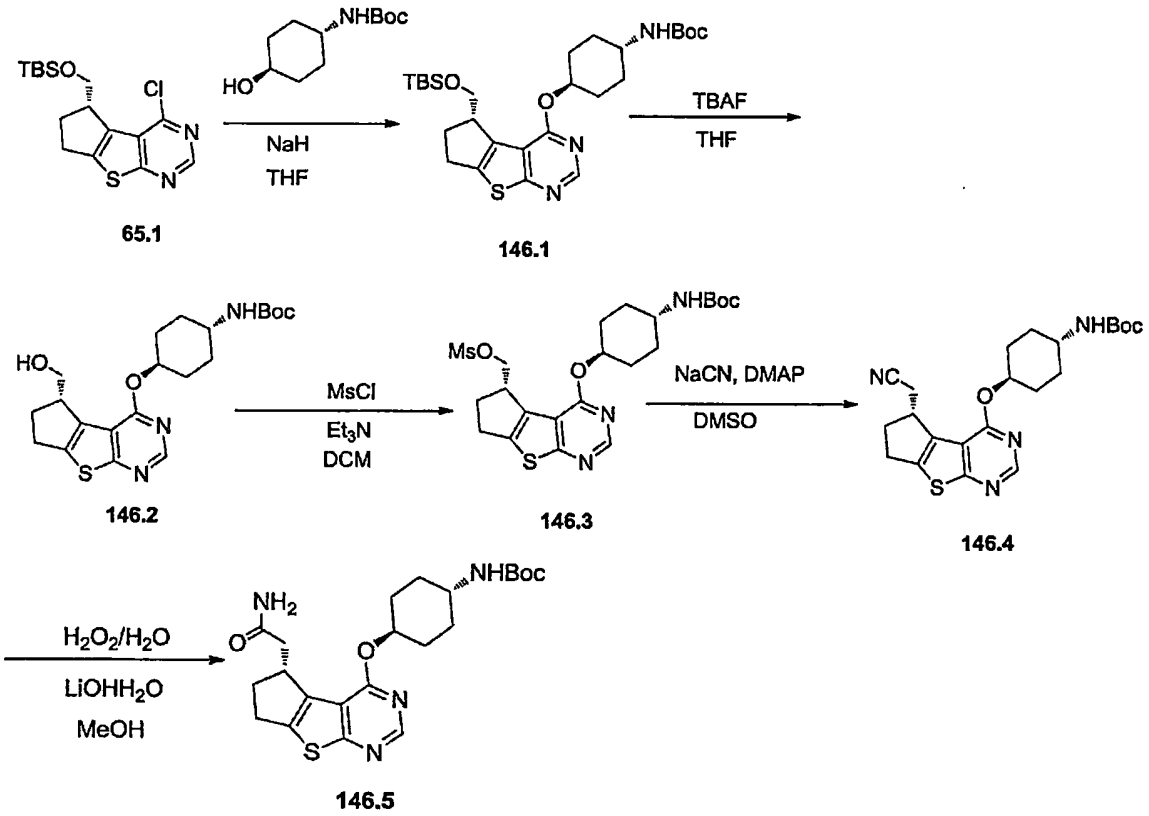
合成化合物145.4. 向4-([[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(390 mg，0.78 mmol，1.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(10 mg，0.08 mmol，0.10當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加甲腈鈉(390 mg，7.96 mmol，10.00當量)。在65℃下在油浴中攪拌所得溶液1小時。接著藉由添加20 mL碳酸氫鈉溶液來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×20 mL鹽水洗滌所得混合物。在烘箱中在減壓下乾燥固體。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯:PE(1:5)之矽膠管柱上。此產生300 mg(89%)呈白色固體狀之4-([[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物145.5. 向4-([[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(290 mg，0.68 mmol，1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(114 mg，2.71 mmol，4.01當量)。在此之後在0℃下在攪拌下逐滴添加H_2O_2(30%)(114 mg，4.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用3×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生220 mg(73%)呈白色固體狀之4-([[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物I-143. 向4-([[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.45 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 N)(0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-

Pre-HPLC-016(Waters))下純化粗產物(200 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至42.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。此產生33.6 mg(22%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-(哌啶-4-基甲氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.44-1.59 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 3H), 2.91-3.09 (m, 2H), 3.12-3.33 (m, 3H), 3.47-3.90 (m, 1H), 4.37-4.90 (m, 2H), 8.49(s, 1H)。

實例146：合成中間物146.5



合成化合物**146.1.** 向N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(860 mg，3.99 mmol，2.00當量)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中添加氫化鈉

(240 mg，6.00 mmol，3.00當量，60%)。在60℃下攪拌所得混合物30分鐘。將(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(700 mg，1.97 mmol，1.00當量)添加至此溶液中。在60℃下持續攪拌4小時。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上。此產生0.35 g(33%)呈淡黃色固體狀之N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物146.2. 向N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.75 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加TBAF(392 mg，1.50 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上。此產生230 mg(73%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

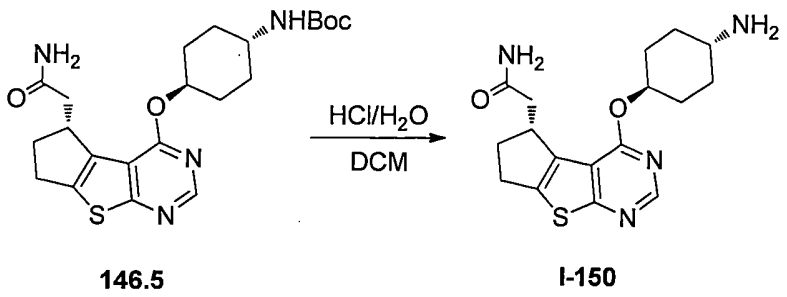
合成化合物146.3. 向N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(230 mg，0.55 mmol，1.00當量)及三乙胺(167 mg，1.65 mmol，3.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(126 mg，1.10 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用2×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生240 mg(88%)呈黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷

磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物146.4. 向N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.44 mmol，1.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(10 mg，0.08 mmol，0.19當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加甲腈鈉(220 mg，4.49 mmol，10.00當量)。在60℃下攪拌所得溶液2小時。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用20 mL碳酸氫鈉溶液洗滌所得混合物。用3×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生180 mg(粗物質)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成中間物146.5. 向N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.37 mmol，1.00當量)及$LiOH·H_2O$(80 mg，1.90 mmol，5.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加H_2O_2/H_2O(1.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用3×50 mL氯仿萃取所得溶液且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生132 mg(79%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

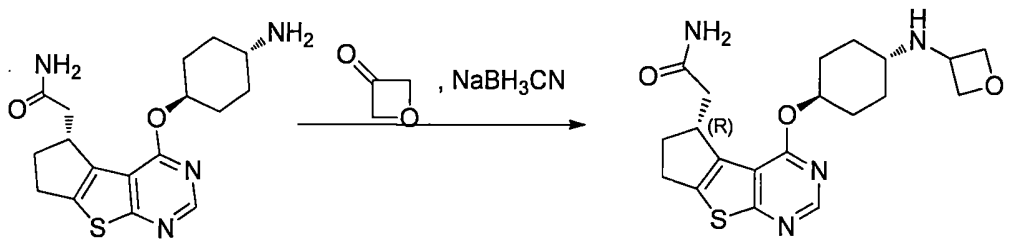
實例147：合成2-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-150)



146.5 I-150

向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.27 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加鹽酸(濃)(0.2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。用飽和碳酸氫鈉溶液將溶液之pH值調整至pH > 8。藉由過濾收集固體，接著用水及甲醇洗滌。此得到33.2 mg(36%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[(4-胺基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 1.32-1.46 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 4H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.82-3.20 (m, 4H), 2.72-3.80 (m, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

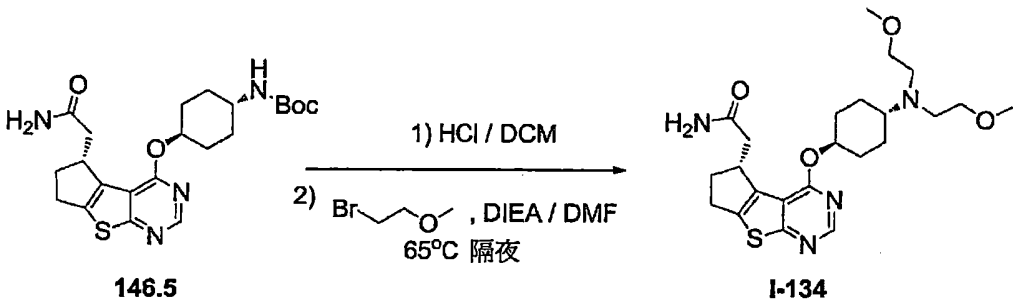
實例148：合成2-[(3R)-12-([4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-132)



I-150 I-132

在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.90 mmol，1.00當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至10，用二氯甲烷(50 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於5 mL MeOH(5 mL)中，添加氧雜環丁烷-3-酮(288 mg，4.00 mmol，10.00當量)且攪拌反應物約30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(76 mg，1.21 mmol，3.00當量)且在35℃下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加冷卻之鹽水來淬滅反應物，用DCM(50 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(110 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在12分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；在254/220 nm下UV偵測。流速：20 mL/min。獲得呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-([4-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(90 mg)。MS: *m/z* 403 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 5.24-5.35 (m, 3H), 4.85 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.46 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 2.95-3.21 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.55-2.71 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 4H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 4H), 1.29-1.43 (m, 4H)。

實例149：合成2-[(3R)-12-([4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-134)

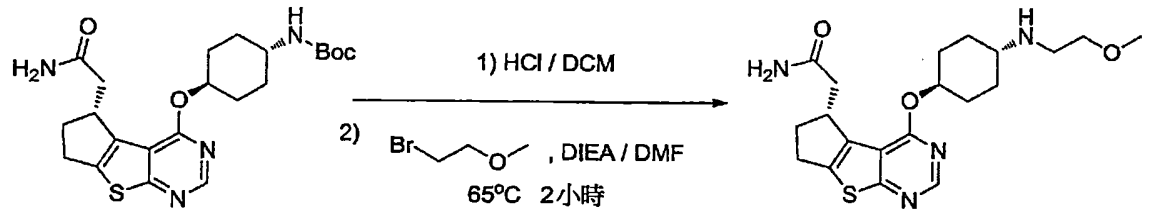


146.5 I-134

在0℃下向中間物**146.5**(200 mg，0.45 mmol，1.00當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(濃，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至10，用DCM(40 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥並蒸發，得到粗產物。將產物溶解於DMF(5 mL)中且添加DIEA(333 mg，2.58 mmol，6.00當量)及1-溴-2-甲氧基乙烷(598 mg，4.30 mmol，10.00當量)。在65℃下攪拌所得溶液隔夜。用DCM(50 mL)稀釋混合物，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。獲得呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-([4-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(65.7 mg)。MS: *m/z* 463 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 5.32-5.21 (m, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.89-2.61 (m, 5H), 2.39-2.25 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 5H)。

實例150：合成2-[(3R)-12-([4-[(2-甲氧基乙基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-

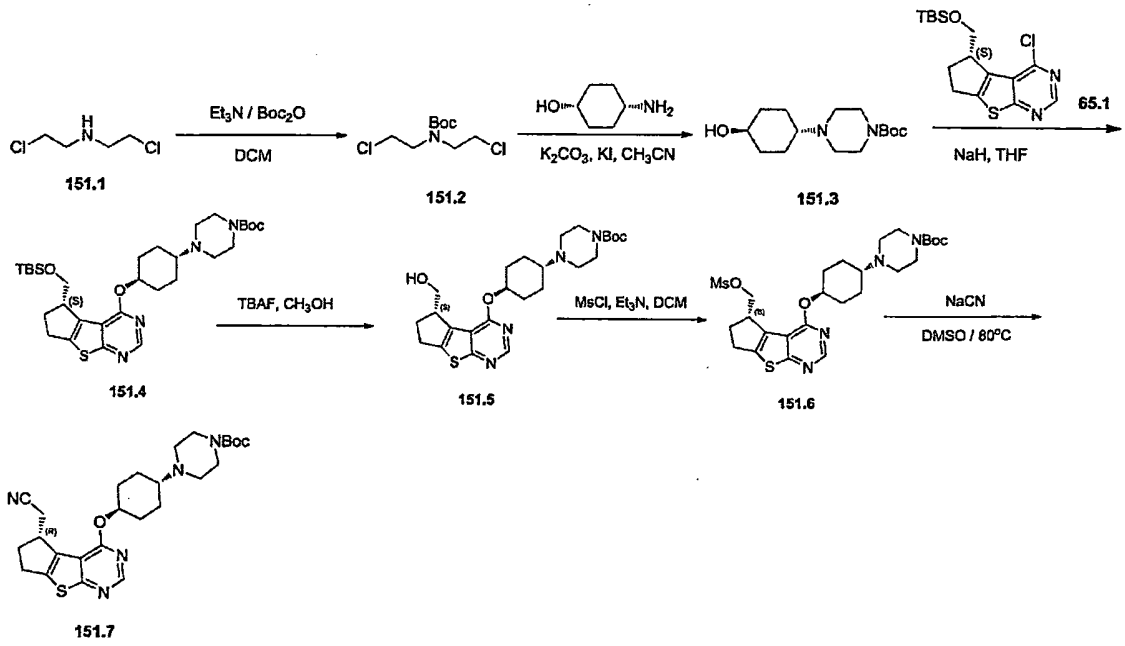
3-基]乙醯胺(I-133)



146.5 I-133

在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.45 mmol，1.00當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(濃，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至10，用DCM(40 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將粗產物溶解於DMF(5 mL)中且添加DIEA(333 mg，2.58 mmol，6.00當量)及1-溴-2-甲氧基乙烷(598 mg，4.30 mmol，10.00當量)。在65℃下持續攪拌2小時。用DCM(50 mL)稀釋混合物，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發，得到呈白色固體狀之所需2-[(3R)-12-([4-[(2-甲氧基乙基)胺基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(50 mg)。MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.52 (s, 1H), 5.32-5.23 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.52 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.91-2.71 (m, 3H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.72-1.23 (m, 4H)。

實例151：合成中間物151.7



合成化合物151.2. 向雙(2-氯乙基)胺(20 g，112.05 mmol，1.00當量)及三乙胺(17 mL)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(26.9 g，123.25 mmol，1.10當量)。在0℃下在水/冰浴中攪拌所得溶液30分鐘。用2×200 mL H_2O洗滌所得混合物。經無水硫酸鎂乾燥混合物。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生34.6 g(粗物質)呈灰白色油狀之N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物151.3. 將2-氯乙基N-(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯(24 g，98.70 mmol，1.00當量)、4-胺基環己-1-醇(12 g，104.19 mmol，1.06當量)、KI(20 g)、碳酸鉀(41 g，296.65 mmol，3.01當量)及CH_3CN(200 mL)置於500 mL圓底燒瓶中。將所得溶液加熱至回流後持續3小時。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(7:1)之矽膠管柱上。此產生5.5 g(20%)呈黃色油狀之1-第三丁基-6-(4-羥基環己基)-1[3],3,6-氧雜氮雜環辛烷-2-酮。

合成化合物151.4. 向4-(4-羥基環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.46 mmol，1.94當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉

(600 mg，15.00 mmol，11.83當量)。在0℃下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加**65.1**(450 mg，1.27 mmol，1.00當量)。使所得溶液在攪拌下再反應3小時，同時在回流下維持該溫度。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生400 mg(52%)呈黃色油狀之4-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

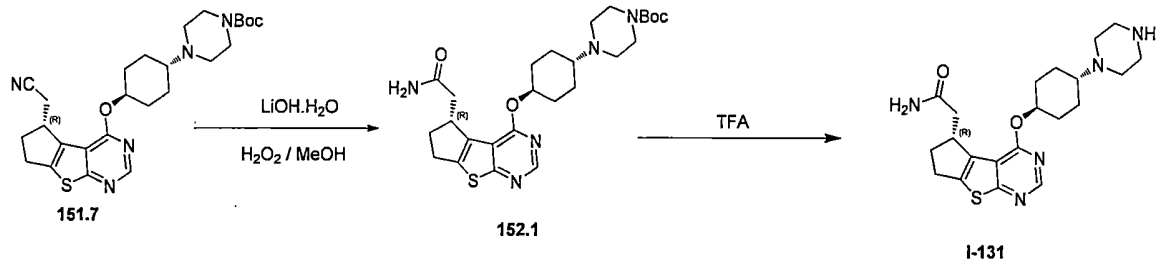
合成化合物151.5. 向4-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.66 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加TBAF(1 g，3.82 mmol，5.76當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生300 mg(93%)呈黃色油狀之4-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物151.6. 向4-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.61 mmol，1.00當量)及三乙胺(190 mg，1.88 mmol，3.06當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加MsCl(140 mg，1.22 mmol，1.98當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。用30 mL H_2O洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生300 mg(86%)呈黃色油狀之4-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環

[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

合成中間物151.7. 向4-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，0.53 mmol，1.00當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加NaCN(160 mg，3.20 mmol，6.05當量)及4-二甲基胺基吡啶(3 mg，0.02 mmol，0.05當量)。在80℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加30 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生260 mg(粗物質)呈黃色油狀之4-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

實例152：合成2-[(3R)-12-[[4-(哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-131)

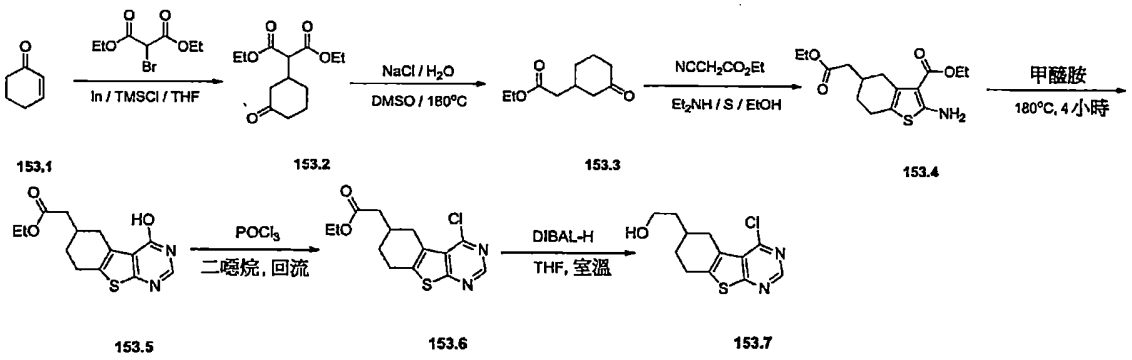


合成化合物152.1. 向4-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(260 mg，0.52 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(150 mg，3.57 mmol，6.84當量)、H_2O_2(30%)(0.8 mL)。在0℃下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加10

mL Na_2SO_3(水溶液)來淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。此產生120 mg(45%)呈黃色油狀之4-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯。

合成化合物I-131. 向4-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.23 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(110 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(15.0% CH_3CN在13分鐘內升至36.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至15.0%)；偵測器：254/220 nm。此產生64.7 mg(67%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 416 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.46-1.86 (4H, m), 2.03-2.24 (2H, m) 2.29-2.44 (5H, m), 2.69-2.77 (5H, m), 2.96-3.01(6H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.59-3.79 (1H, m), 5.00-5.26 (1H, m), 8.47 (1H, s)。

實例153：合成中間物153.7



合成化合物153.2. 將環己-2-烯-1-酮(15.00 g，156.04 mmol，1.00當量)於無水THF(300 mL)中之溶液置於1 L圓底燒瓶中。在氮氣下添加2-溴丙二酸1,3-二乙酯(56.00 g，234.25 mmol，1.50當量)、In粉(18.00 g，1.00當量)及TMSCl(87.00 g，800.81 mmol，5.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘且藉由添加200 mL飽和碳酸鈉水溶液來淬滅，用3×300 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之2-(3-側氧基環己基)丙二酸1,3-二乙酯(28.50 g，71%)。

合成化合物153.3. 在180℃下在油浴中加熱2-(3-側氧基環己基)丙二酸1,3-二乙酯(28.50 g，111.20 mmol，1.00當量)及氯化鈉(7.02 g，1.10當量)於水(4 mL)與DMSO(80 mL)之混合物中的溶液24小時。冷卻至室溫後，用水稀釋反應物且用3×300 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之所需2-(3-側氧基環己基)乙酸乙酯(22.7 g，粗物質)。

合成化合物153.4. 向500 mL圓底燒瓶中裝入2-(3-側氧基環己基)乙酸乙酯(22.70 g，粗物質)、2-氰基乙酸乙酯(16.30 g，144.10 mmol，1.20當量)、S(4.70 g，1.20當量)及Et_2NH(10.50 g，1.20當量)於200 mL乙醇中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之2-胺基-5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯(20.68 g)。MS: *m/z* 312 $(M+H)^+$。

合成化合物153.5. 在180℃下在油浴中攪拌2-胺基-5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯(20.68 g，66.41 mmol，1.00當量)於100 mL甲醯胺中之溶液隔夜。起始物質消失後，使反應物冷卻至室溫，用水淬滅且用3×200 mL乙酸乙酯萃取。用鹽

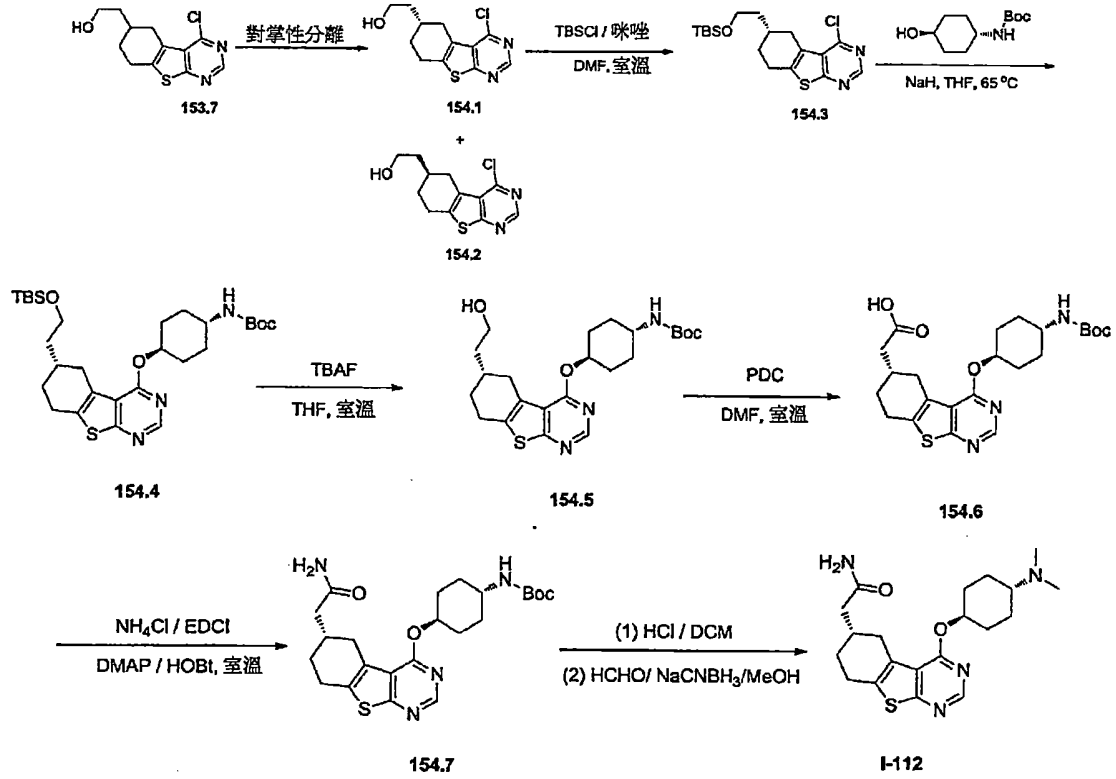
水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之相應2-[3-羥基-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸乙酯(10.10 g，52%)。MS: *m/z* 293 $(M+H)^+$。

合成化合物153.6. 向250 mL圓底燒瓶中裝入2-[3-羥基-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸乙酯(10.10 g，34.55 mmol，1.00當量)於$POCl_3$(80 g，521.75 mmol，15.00當量)中之溶液，在90℃下在油浴中在氮氣下攪拌1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物逐滴添加至冷卻之飽和碳酸氫鈉水溶液中且用3×200 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之2-[3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸乙酯(6.67 g，62%)。MS: *m/z* 311, 313 $(M+H)^+$。

合成中間物153.7. 在-30℃下在氮氣下向2-[3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸乙酯(2.88 g，9.27 mmol，1.00當量)於25 mL蒸餾THF中之溶液中逐滴添加DIBAL-H(25%己烷溶液，10.56 g，2.00當量)。在此溫度下攪拌所得溶液2小時且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅，用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到2.20 g(88%)呈淡黃色固體狀之所需2-[3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇。MS: *m/z* 269, 270 $[M+H]^+$。

實例154：合成2-[(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-

4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺 (I-112)



純化化合物154.1. 藉由對掌性製備型SFC在以下條件下解析外消旋2-[3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(2.20 g，8.19 mmol，1.00當量)：管柱：Chiralpak IA，2*25 cm，5 μm；移動相：CO_2(80%)，甲醇(自製，20%)；流速：40 g/min；在254 nm下UV偵測。收集溶離之第一峰(t_R = 9.28分鐘)之溶離份且在減壓下蒸發，得到具有100% ee之呈灰白色固體狀之所需2-[(12S)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(化合物**154.1**，未證實立體化學，660 mg)。濃縮溶離之第二峰(t_R = 10.53分鐘)之溶離份，得到具有98.5% ee之呈灰白色固體狀之2-[(12R)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(化合物**154.2**，

未證實立體化學，790 mg)。

合成化合物154.3. 在室溫下在氮氣下向2-[(12S)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(300 mg，1.12 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液中添加TBSCl(252 mg，1.50當量)及咪唑(137 mg，2.01 mmol，1.80當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1小時，接著用水淬滅，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(420 mg，98%)。MS: *m/z* 384, 386 $(M+H)^+$。

合成化合物154.4. 在0℃下向N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(181 mg，0.84 mmol，1.40當量)於8 mL蒸餾THF中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，72 mg，1.80 mmol，3.00當量)且在氮氣下再攪拌30分鐘。接著添加(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(230 mg，0.60 mmol，1.00當量)且在室溫下攪拌隔夜。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到240 mg(71%)呈黃色油狀之N-(4-[[(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 562 $[M+H]^+$。

合成化合物154.5. 向N-(4-[[(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.43

mmol，1.00當量)於4 mL THF中之溶液中添加TBAF(223 mg，0.85 mmol，2.00當量)且在25℃下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(12S)-12-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(172 mg，90%)。MS: *m/z* 448 $(M+H)^+$。

合成化合物154.6. 向N-(4-[[(12S)-12-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(172 mg，0.38 mmol，1.00當量)於4 mL DMF中之溶液中添加PDC(847 mg，2.25 mmol，6.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加水來淬滅反應物且用4×50 mL氯仿/異丙醇(3:1)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈灰白色固體狀之2-[(12S)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸(148 mg，83%)。MS: *m/z* 462 $(M+H)^+$。

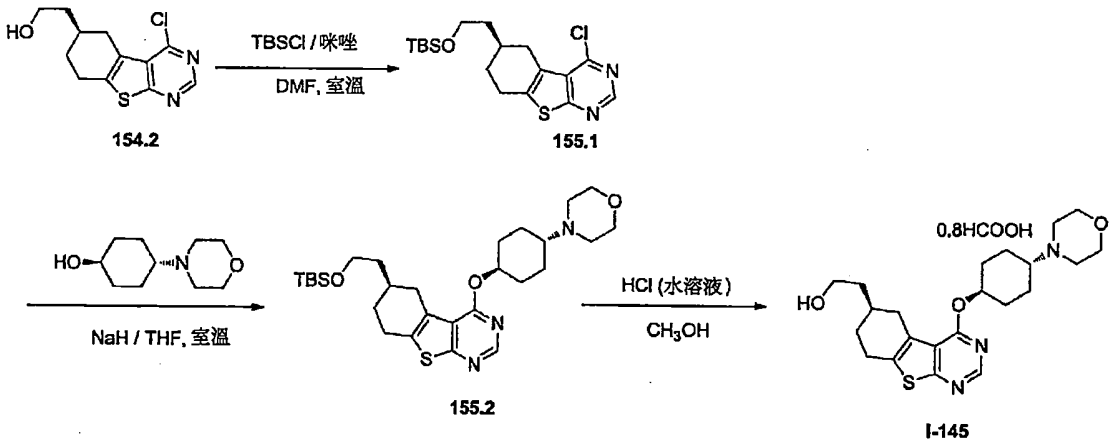
合成化合物154.7. 向2-[(12S)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸(148 mg，0.32 mmol，1.00當量)於6 mL蒸餾DMF中之溶液中依序添加NH_4Cl(103 mg，1.93 mmol，6.00當量)、EDCI(92 mg，0.48 mmol，1.50當量)、4-二甲基胺基吡啶(58 mg，0.47 mmol，1.50當量)及HOBt(65 mg，0.48 mmol，1.50當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施

加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到80 mg(54%)呈白色固體狀之所需N-(4-[[(12S)-12-(胺甲醯基甲基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 460 $(M+H)^+$。

合成化合物I-112. 在0℃下將含N-(4-[[(12S)-12-(胺甲醯基甲基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.17 mmol，1.00當量)之二氯甲烷(5 mL)置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中。接著添加鹽酸(6 M，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到86 mg(粗物質)呈黃色固體狀之2-[(12S)-3-[(4-胺基環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺鹽酸鹽。向溶解於5 mL甲醇中之粗鹽酸鹽中添加HCHO(37%，1 mL)及AcOH(0.5 mL)。攪拌30分鐘後，添加$NaCNBH_3$(34 mg，0.54 mmol，2.50當量)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(80 mg)：管柱：X bridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在9分鐘內升至41.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。此產生21.5 mg(26%)呈白色固體狀之2-[(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 5.47-5.40 (d, 2H), 5.25-5.19 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 11H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 6H)。

實例155：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-5,6,7,8-

四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙醇(I-145)



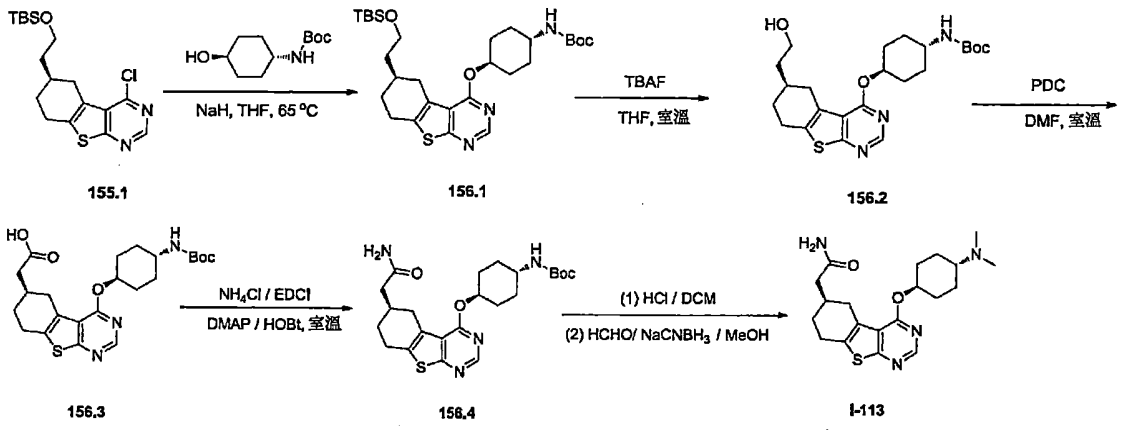
合成化合物155.1. 在室溫下在氮氣下向2-[(12R)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(300 mg，1.12 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液中添加TBSCl(252 mg，1.50當量)及咪唑(137 mg，2.01 mmol，1.80當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1小時，接著用水淬滅，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(420 mg，98%)。LC-MS (ES, m/z): 384, 386 $[M+H]^+$。

合成化合物155.2. 在0℃下在氮氣下向反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(135 mg，0.73 mmol，1.40當量)於6 mL蒸餾THF中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，83 mg，2.08 mmol，4.00當量)。接著添加(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(200 mg，0.52 mmol，1.00當量)且在70℃下在油浴中攪拌所得溶液1小時。冷卻至室溫後，用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用

鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上。此產生200 mg(72%)呈白色固體狀之(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯。MS: *m/z* 532 $(M+H)^+$。

合成化合物I-145. 在0℃下向含有含(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(157 mg，0.30 mmol，1.00當量)之甲醇(4 mL)的50 mL圓底燒瓶中添加6 M鹽酸水溶液(0.9 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。鹼化後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(160 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% HCOOH之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在11分鐘內升至40.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此產生53.4 mg(40%)呈白色固體狀之化合物**I-145**。MS: *m/z* 418 $(M-0.8HCOOH+H)^+$。^1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.18-5.61 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 6H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.12-1.81 (m, 4H), 1.78-1.42 (m, 7H)。

實例156：合成2-[(12R)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺(I-113)



合成化合物156.1. 在氮氣下在水/冰浴中用含反-N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(157 mg，0.73 mmol，1.40當量)之8 mL新鮮蒸餾THF處理氫化鈉(60%礦物油分散液，62 mg，1.55 mmol，30.00當量)30分鐘。接著經由注射器添加(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(200 mg，0.52 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在室溫下攪拌混合物隔夜。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，68%)。

合成化合物156.2. 在室溫下向N-(4-[[(12R)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.36 mmol，1.00當量)於6 mL THF中之溶液中添加TBAF(186 mg，0.71 mmol，2.00當量)且在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物，用3×30 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無

水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)純化，得到129 mg(81%)呈黃色油狀之所需N-(4-[[(12R)-12-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

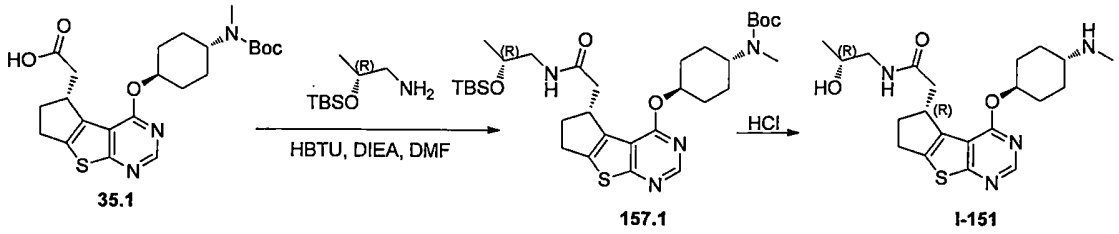
合成化合物156.3. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中添加含N-(4-[[(12R)-12-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(129 mg，0.29 mmol，1.00當量)之4 mL DMF。接著添加PDC(639 mg，1.70 mmol，6.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅反應物且用4×40 mL $CHCl_3$/異丙醇(3:1)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈灰白色固體狀之2-[(12R)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸(98 mg，74%)。

合成化合物156.4. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持且含有2-[(12R)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙酸(98 mg，0.21 mmol，1.00當量)於4 mL DMF中之溶液的50 mL圓底燒瓶中依序添加NH_4Cl(68 mg，1.27 mmol，6.00當量)、EDCI(61 mg，0.32 mmol，1.50當量)、4-二甲基胺基吡啶(39 mg，0.32 mmol，1.50當量)及HOBt(43 mg，0.32 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且用水淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-(4-[[(12R)-12-(胺甲醯基甲基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-

四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(72 mg，74%)。

合成化合物I-113. 在0℃下向N-(4-[[(12R)-12-(胺甲醯基甲基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(72 mg，0.16 mmol，1.00當量)於5 mL二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加6 M鹽酸水溶液(0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到62 mg(粗物質)呈黃色固體狀之2-[(12R)-3-[(4-胺基環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺鹽酸鹽。在室溫下向含粗製鹽酸鹽之4 mL MeOH中添加HCHO(37%，1 mL)及0.5 mL HOAc。接著添加$NaCNBH_3$(31 mg，0.49 mmol，2.54當量)且在周圍溫度下攪拌所得溶液4小時。經由薄二氧化矽管柱過濾所得混合物且進一步藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在9分鐘內升至41.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之所需2-[(12R)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙醯胺(13.8 mg)。MS: 389 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.56-2.32 (m, 11H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 3H), 1.74-1.49 (m, 6H)。

實例157：合成N-[(2R)-2-羥基丙基]-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-151)

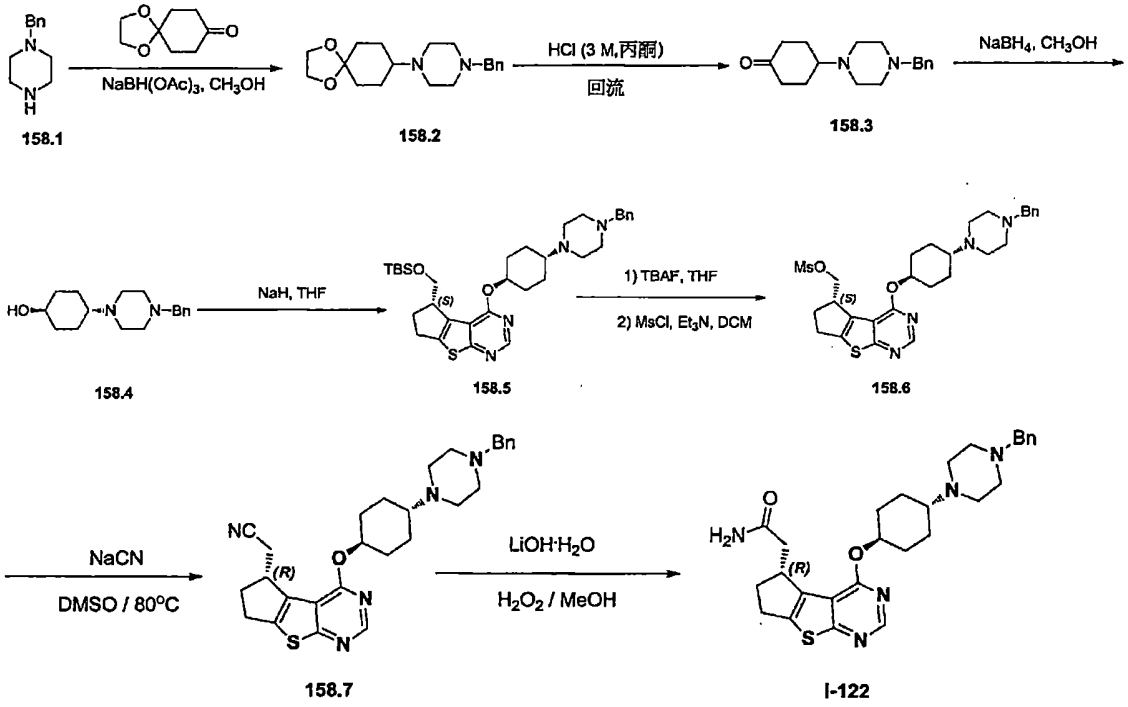


合成化合物157.1. 向2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙酸(500 mg，1.08 mmol，1.00當量)及[(2S)-1-胺基丙-2-基]氧基(第三丁基)二甲基矽烷(250 mg，1.32 mmol，1.22當量)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加DIEA(500 mg，3.87 mmol，3.57當量)及HBTU (2.1 g，5.54 mmol，5.11當量)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。將殘餘物溶解於50 mL H_2O中。用5×40 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發後，將殘餘物施加於矽膠管柱上且用EA/PE(1/1)溶離。此產生480 mg(70%)呈黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-([[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-151. 向N-(4-[[(3R)-3-([[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙基]胺甲醯基]甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.09 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加氯化氫(6 N)(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含50 mL NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在12分鐘內升至43.0%，在2分鐘

內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器：254/220 nm。此產生22 mg(55%)呈白色固體狀之N-[(2R)-2-羥基丙基]-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 419 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 1.20 (3H, d), 1.41-1.61 (2H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 2.15 (2H, d), 2.21-2.40 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.67-2.81 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.3 (1H, m), 3.82 (2H, m), 5.27 (1H, m), 8.48 (1H, s)。

實例158：合成2-[(3R)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-122)



合成化合物158.2. 向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(11 g，70.43 mmol，1.24當量)及乙酸(3 mL)於DCE(100 mL)中之溶液中添加1-苯甲基哌嗪(10 g，56.73 mmol，1.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘，接著向上述溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(20 g)。在室溫下攪拌所得溶

液隔夜。接著藉由添加60 mL NaOH(10%)來淬滅反應物。用5×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。經無水硫酸鈉乾燥混合物。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生16 g(89%)呈白色固體狀之1-苯甲基-4-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基]哌嗪。

合成化合物158.3. 向1-苯甲基-4-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基]哌嗪(8.9 g，28.13 mmol，1.00當量)於丙酮(150 mL)中之溶液中添加(3 mol/L)氯化氫(350 mL)。在70℃下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。在真空下移除丙酮。用K_2CO_3(水溶液)將pH值調整至9-10之值。用3×200 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用200 mL飽和氯化鈉溶液洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。此產生7.6 g(粗物質)呈灰白色固體狀之4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己-1-酮。

合成化合物158.4. 向4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己-1-酮(10 g，36.71 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中添加LAH(3 g，79.05 mmol，2.15當量)。在70℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加5 mL水來淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上。此產生6 g(60%)呈白色固體狀之4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己-1-醇。

合成化合物158.5. 向4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己-1-醇(1160 mg，4.23 mmol，3.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加氫化鈉(170 mg，4.25 mmol，3.02當量，60%)。攪拌反應混合物30分鐘，接著向上述溶液中添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(500 mg，1.41 mmol，1.00當量)。在55℃下持續攪拌隔夜。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用5×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發後，將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上。此產生420 mg(50%)呈黃色油狀之(3S)-12-

[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯。

合成化合物158.6. 向(3S)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(420 mg，0.71 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加TBAF(570 mg，2.18 mmol，3.08當量)。在25℃下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮後，將二氯甲烷(15 mL)、三乙胺(0.1 mL)及MsCl(0.1 mL)添加至殘餘物中。在25℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用4×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層並經無水硫酸鎂乾燥。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。此產生350 mg(89%)呈黃色油狀之甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯。

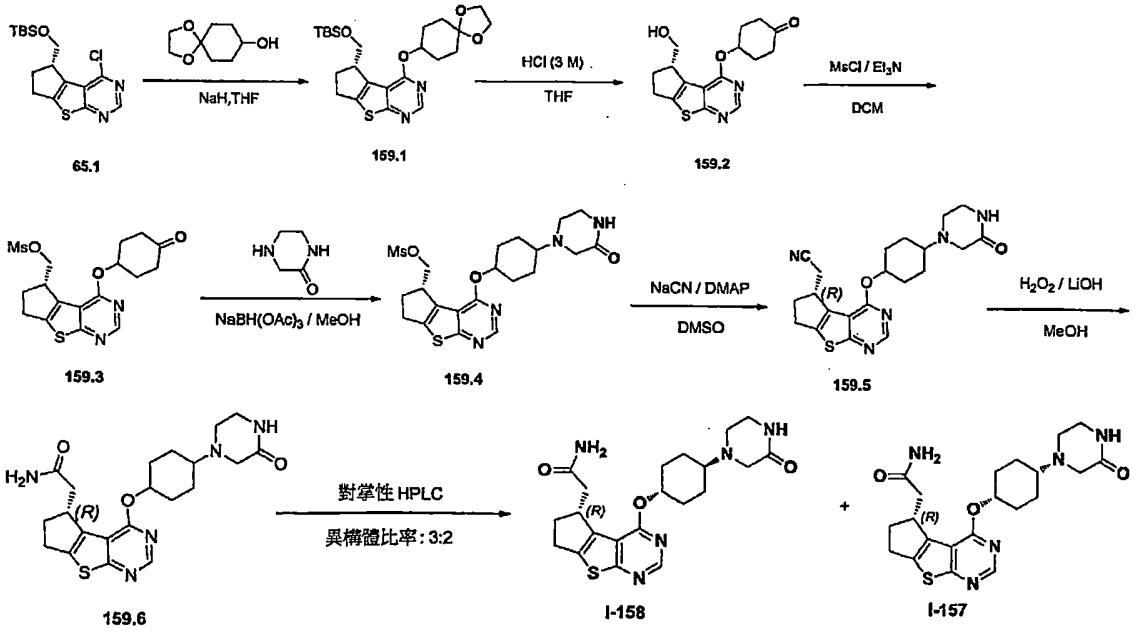
合成化合物158.7. 向甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯(360 mg，0.65 mmol，1.00當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加NaCN(160 mg)。在80℃下在油浴中攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加100 mL碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物。用6×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。經無水硫酸鎂乾燥混合物。在真空下濃縮所得混合物。此產生270 mg(86%)呈黃色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈。

合成化合物I-122. 向2-[(3R)-12-[[4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)環己基]

氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈(270 mg，0.55 mmol，1.00當量)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(70 mg)及H_2O_2(30%)(1.2 mL)。在0℃下在水/冰浴中攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加100 mL Na_2SO_3(飽和)來淬滅反應物。用6×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。蒸發後，藉由矽膠管柱用二氯甲烷/甲醇(4:1)純化殘餘物。此產生90 mg(32%)呈白色固體狀之化合物**I-122**。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.40-1.70 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 6H), 2.55-2.80 (m, 8H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 5.20-5.35 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 8.48 (s, 1H)。

實例159：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-158)及實例160：合成2-((R)-4-(((1s,4S)-4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-157)



合成化合物159.1. 在冰/水浴中向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(379 mg，2.40 mmol，1.20當量)於新鮮蒸餾THF(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，320 mg，8.00 mmol，4.00當量)且在氮氣下攪拌30分鐘。逐滴添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(710 mg，2.00 mmol，1.00當量)於10 mL無水THF中之溶液且在60℃下攪拌所得溶液3小時。冷卻後，接著用水淬滅混合物，用EtOAc(100 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，獲得呈黃色油狀之(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(840 mg，88%)。

合成化合物159.2. 在0℃下向(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(840 mg，1.76 mmol，1.00當量)於THF(20 mL)中之溶液中添加鹽酸(3 M，10 mL)且在室溫下攪拌隔夜。用碳酸氫鈉(飽和)將溶液之pH值調整至10，用二氯甲烷(100 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於矽膠管柱上且用EtOAc/石油醚(1:1)溶離，得到450 mg(80%)呈黃色油狀之4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-酮。

合成化合物159.3. 在氮氣下經由注射器向4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己-1-酮(450 mg，1.41 mmol，1.00當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(242 mg，2.11 mmol，1.50當量)及三乙胺(430 mg，4.25 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用50 mL DCM稀釋所得混合物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並蒸

發，得到500 mg(89%)呈黃色油狀之甲烷磺酸[(3S)-12-[(4-側氧基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲酯。

合成化合物159.4. 向甲烷磺酸[(3S)-12-[(4-側氧基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲酯(500 mg，1.26 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加哌嗪-2-酮(126 mg，1.26 mmol，1.00當量)及乙酸(1 mL)。攪拌溶液1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(534 mg，2.52 mmol，2.00當量)。在0℃下持續攪拌2小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅混合物，用DCM萃取(60 mL)，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。獲得呈黃色固體狀之所需甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲酯(450 mg，74%)。

合成化合物159.5. 在室溫下向甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲酯(450 mg，0.94 mmol，1.00當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中添加NaCN(276 mg，5.63 mmol，6.00當量)及DMAP (11 mg，0.094 mmol，0.10當量)。在80℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻至室溫後，用DCM(100 mL)稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用DCM/MeOH(10:1)純化殘餘物，得到330 mg(86%)呈黃色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙腈。

合成化合物159.6. 在0℃下向2-[(3R)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈(330 mg，0.80 mmol，1.00當量)於甲醇

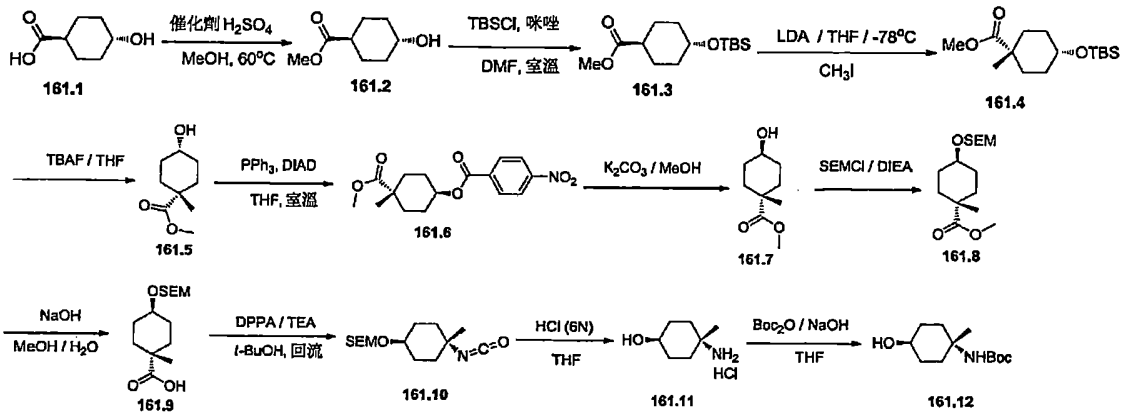
(10 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(101 mg，2.40 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用Na_2SO_3(水溶液)淬滅，用DCM(80 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上，得到50 mg(15%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。[應注意：發現產物在管柱純化期間分解]。

合成化合物I-158及I-157. 藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下(Gilson)解析外消旋2-[(3R)-12-[[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(50 mg)：管柱：Venusil Chiral OD-H21.1*25 cm，5 μm Chiral-P(OD)；移動相：己烷(0.2% TEA):EtOH (0.2% TEA)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除己烷及EtOH。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物**I-158**(28 mg)及**I-157**(18 mg)。

實例159：MS: *m/z* 430 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.21-2.71 (m, 7H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 7H)。

實例160：MS: *m/z* 430 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.31-2.98 (m, 6H), 2.95-2.71 (m, 3H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.78-1.41 (m, 5H)。

實例161：合成中間物**161.12**



合成化合物161.2. 向4-羥基環己烷-1-甲酸(13 g，90.17 mmol，1.00當量)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加硫酸(0.8 mL)且在60℃下攪拌所得溶液5小時。冷卻後，在減壓下濃縮反應混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋殘餘物且用3×200 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生14 g(粗物質)呈無色油狀之4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯。

合成化合物161.3. 在0℃下向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之500 mL圓底燒瓶中裝入4-羥基環己烷-1-甲酸甲酯(14.0 g，88.50 mmol，1.00當量)於無水N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液。接著添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(23.9 g，158.57 mmol，1.79當量)及咪唑(12.05 g)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加100 mL水來淬滅反應物且用3×150 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(24.0 g，95%)。

合成化合物161.4. 在-78℃下在氮氣下在攪拌下向無水DIPA(26.7 g，263.86 mmol，3.00當量)於新鮮蒸餾THF(500 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，110 mL)。添加後，在-78℃下攪拌所得

溶液0.5小時。向其中逐滴添加4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(24 g，88.09 mmol，1.00當量)於50 mL THF中之溶液且在-78℃下使所得溶液再反應1小時。在此低溫下在攪拌下向混合物中逐滴添加CH_3I(62.64 g，441.31 mmol，5.01當量)。持續攪拌1小時。用水淬滅反應物且用3×150 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(22.0 g，87%)。

合成化合物161.5. 在室溫下向4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(10.0 g，34.91 mmol，1.00當量)於100 mL四氫呋喃中之溶液中添加TBAF・$3H_2O$(16.5 g，52.30 mmol，1.50當量)且攪拌5小時。接著用水淬滅反應物，用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上，得到5.8 g(96%)呈淡黃色油狀之4-羥基-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯。

合成化合物161.6. 在室溫下向4-羥基-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(5.8 g，33.68 mmol，1.00當量)及4-硝基苯甲酸(11.26 g，67.38 mmol，2.00當量)於80 mL無水THF中之溶液中添加PPh_3(17.67 g，67.37 mmol，2.00當量)。接著逐滴添加DIAD(13.62 g，67.36 mmol，2.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用水淬滅反應物，用3×150 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/50)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之4-硝基苯甲酸4-(甲氧基羰基)-4-甲基環己酯(5.5 g，51%)。

合成化合物161.7. 向含有4-硝基苯甲酸4-(甲氧基羰基)-4-甲基環己酯(4.5 g，14.00 mmol，1.00當量)於甲醇/水(30 mL/6 mL)中之溶液

的250 mL圓底燒瓶中添加碳酸鉀(5.8 g，41.97 mmol，3.00當量)且在50℃下攪拌所得溶液隔夜。藉由添加NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需4-羥基-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(2.2 g，91%)。

合成化合物161.8. 在0℃下在氮氣下向4-羥基-1-甲基環己烷-1-甲酸甲酯(2.1 g，12.19 mmol，1.00當量)於20 mL二氯甲烷中之溶液中添加DIEA(4.74 g，36.68 mmol，3.01當量)及SEMCl(4.08 g，24.47 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用水淬滅。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/20)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需1-甲基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(3.6 g，98%)。

合成化合物161.9. 向含有1-甲基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸甲酯(3.6 g，11.90 mmol，1.00當量)於混合之甲醇/水(25 mL/4 mL)中之溶液的250 mL圓底燒瓶中添加氫氧化鈉(2.38 g，59.50 mmol，5.00當量)且將所得溶液加熱至回流隔夜。冷卻後，用鹽酸(2.0 M)將溶液之pH值調整至4，用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。獲得呈淡黃色油狀之所需1-甲基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸(3.12 g，91%)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

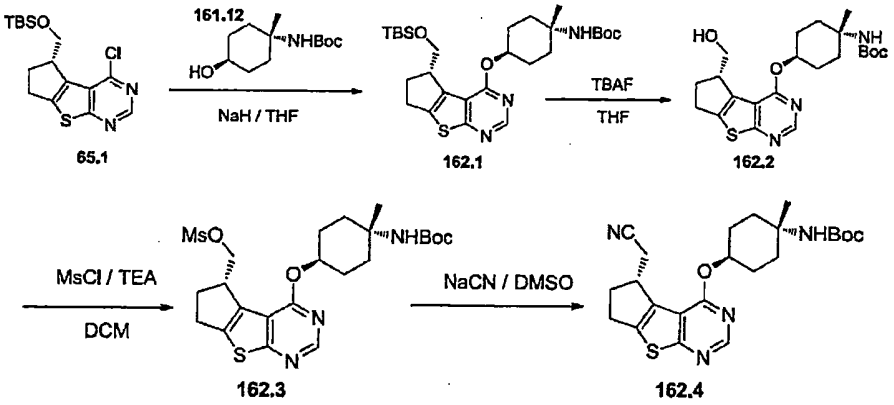
合成化合物161.10. 在室溫下向1-甲基-4-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基]環己烷-1-甲酸(3.1 g，10.75 mmol，1.00當量)於第三丁醇(40 mL)中之溶液中添加DPPA(5.33 g，19.37 mmol，1.80當量)及TEA(3.28 g，32.41 mmol，3.02當量)。將所得溶液加熱至回流隔夜且

冷卻至室溫。用水淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/100)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之(2-[[(4-異氰酸酯基-4-甲基環己基)氧基]甲氧基]乙基)三甲基矽烷(1.5 g，49%)。

合成化合物161.11. 向(2-[[(4-異氰酸酯基-4-甲基環己基)氧基]甲氧基]乙基)三甲基矽烷(1.5 g，5.25 mmol，1.00當量)於THF(30 mL)中之溶液中添加鹽酸(6 N，3.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之反-4-胺基-4-甲基環己醇鹽酸鹽(1.0 g，粗物質)。

合成中間物161.12. 在0℃下向4-胺基-4-甲基環己-1-醇鹽酸鹽(1.0 g，6.04 mmol，1.00當量)於THF/水(20 mL/5 mL)中之溶液中添加2 M氫氧化鈉水溶液直至pH值為9-10為止。接著添加Boc_2O(1.57 g，7.19 mmol，1.19當量)且在室溫下攪拌所得溶液4小時。用水稀釋反應物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需N-(4-羥基-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(720 mg，52%)。

實例162：合成中間物162.4



合成化合物162.1. 在0℃下在氮氣下向N-(4-羥基-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(700 mg，3.05 mmol，1.00當量)於無水THF(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%礦物油分散液，600 mg，15.00 mmol，4.91當量)。在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。向其中添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯(1.18 g，3.32 mmol，1.09當量)且在30℃下持續攪拌5小時。接著藉由添加30 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/15)之矽膠管柱上，得到1.20 g(72%)呈淡黃色固體狀之N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯。

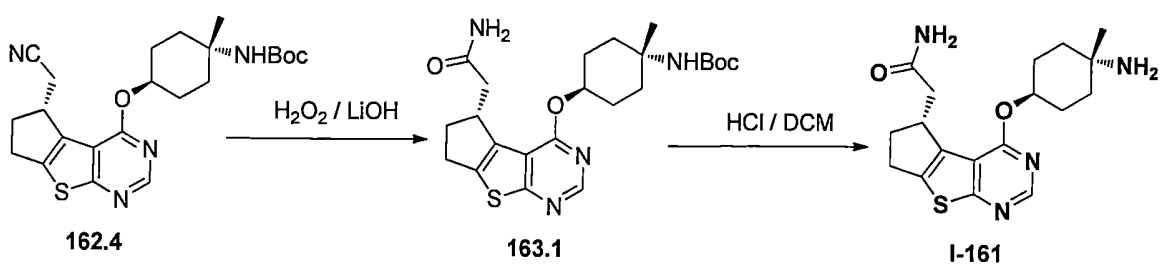
合成化合物162.2. 在0℃下向N-(4-[[(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.20 g，2.19 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加TBAF・$3H_2O$(1.09 g，3.45 mmol，1.58當量)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。用水淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:20至1:5)純化，得到呈無色油狀之N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(900 mg，95%)。

合成化合物162.3. 在0℃下向N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，2.31 mmol，1.00當量)於二氯

甲烷(20 mL)中之溶液中添加MsCl(632 mg，5.54 mmol，2.40當量)及三乙胺(839 mg，8.29 mmol，3.59當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時且用水淬滅。用3×50 mL DCM萃取所得溶液且合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/3)之矽膠管柱上，得到1.07 g(91%)呈淡黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成中間物162.4. 向含有N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，1.95 mmol，1.00當量)於DMSO(12 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加NaCN(479 mg，9.78 mmol，5.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(30 mg，0.25 mmol，0.13當量)且在80℃下攪拌溶液2.5小時。冷卻後，接著藉由添加水來淬滅反應物，用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(830 mg，96%)。

實例163：合成2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-甲基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-161)



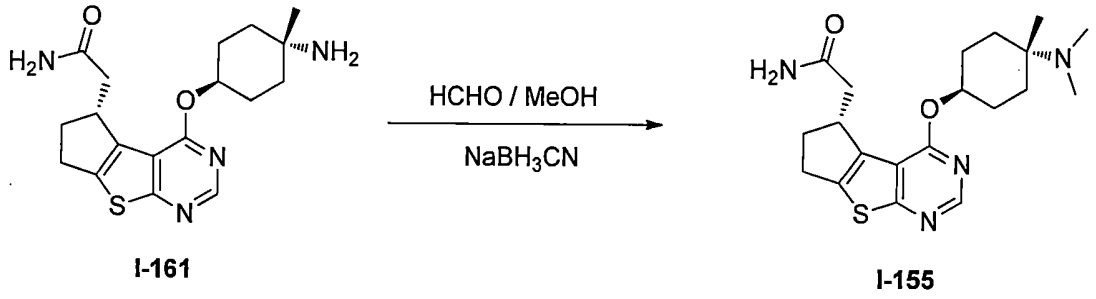
合成化合物163.1. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中裝入含N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(600 mg，1.36 mmol，1.00當量)之甲醇(8.0 mL)。接著在0℃下添加LiOH・H_2O(171 mg，4.08 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，1.0 mL)且在此溫度下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加40 mL $NaHSO_3$(水溶液)來淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(450 mg，72%)。

合成化合物I-161. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.22 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加鹽酸(6 N，0.3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(90 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm，移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5% CH3CN在2分鐘內升至16%，在11分鐘內保持16%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至5%)；流速：20 mL/min；在254及220 nm下UV偵測。此產生28.4 mg(36%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-甲基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 361 $(M+H)^+$。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (1H, s), 5.44 (1H, m), 3.80

(1H, m), 3.28 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.71 (1H, m), 2.26 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.79-1.91 (4H, m), 1.55 (2H, m), 1.22 (3H, s)。

實例164：合成2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-甲基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-155)

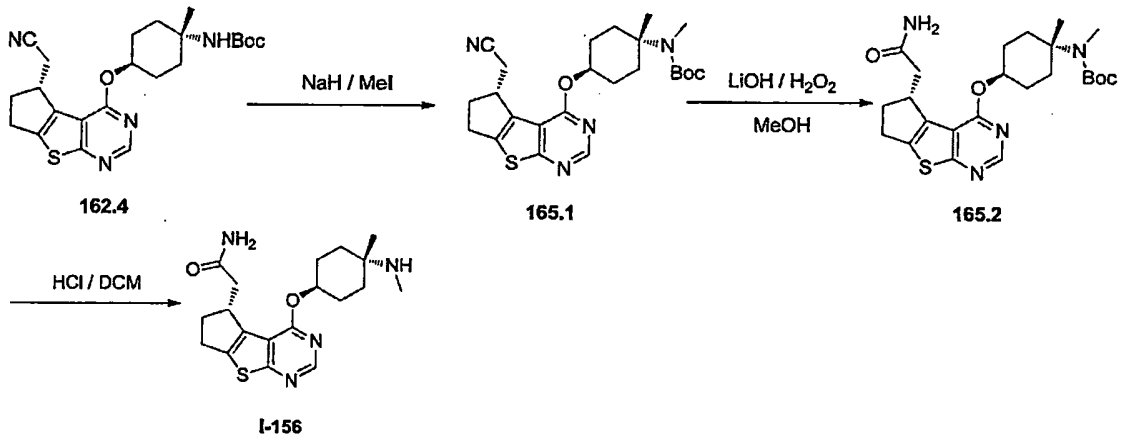


I-161　　I-155

向2-[(3R)-12-[(4-胺基-4-甲基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(200 mg，0.55 mmol，1.00當量)於8 mL甲醇中之溶液中添加HCHO(37%，1.2 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時。接著添加$NaBH_3CN$(105 mg，1.67 mmol，3.01當量)且在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應1小時。用NH_4Cl(水溶液)淬滅反應物且用3×60 mL DCM萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(150 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(5% CH_3CN在13分鐘內升至47%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至5%)；流速：20 mL/min；在254及220 nm下UV偵測。此產生39.8 mg呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-甲基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.49 (1H, s), 5.41 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.85 (6H, s),

2.76 (1H, m), 2.31 (4H, m), 2.14 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.47 (3H, s)。

實例165：合成2-[(3R)-12-[[4-甲基-4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-156)



合成165.1. 在0℃下向含有N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.23 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF中(3 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加氫化鈉(60%礦物油分散液 37 mg，0.93 mmol，4.09當量)。在此溫度下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加CH_3I(321 mg，2.26 mmol，1.00當量)且在30℃下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(80 mg，78%)。

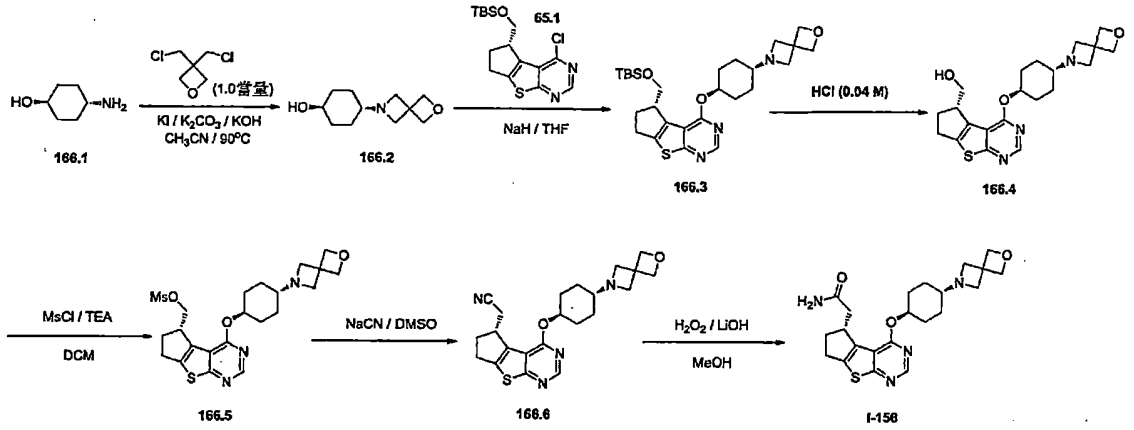
合成165.2. 向N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)-

N-甲基胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.2 mmol，1.00當量)於10 mL甲醇中之溶液中添加LiOH • H_2O(30 mg，0.7 mmol，3.26當量)及H_2O_2(30%，0.8 mL)且在0℃下攪拌4小時。接著用飽和$NaHSO_3$水溶液淬滅反應物，用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/PE(1:2)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之所需N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(85 mg)。

合成化合物I-156. 在0℃下向含有N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]-1-甲基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(85 mg，0.18 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(6 M，0.1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(70 mg)：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm,；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至30%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在254及220 nm下UV偵測。此產生46.9 mg(70%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-甲基-4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 375 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.44 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.25-2.35 (5H, m), 2.10 (2H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.19 (3H, s)。

實例166：合成2-[(3R)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-

四烯-3-基]乙醯胺(I-152)



合成化合物166.2. 在室溫下向4-胺基環己-1-醇(690 mg，5.99 mmol，1.00當量)、3,3-雙(氯甲基)氧雜環丁烷(1.395 g，9.00 mmol，1.50當量)於乙腈(25 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.0 g，21.71 mmol，3.62當量)、KI(250 mg，1.49 mmol，0.25當量)及氫氧化鉀(672 mg，11.98 mmol，2.00當量)且在90℃下在油浴中攪拌所得混合物隔夜。濾出固體且在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1至10:1)之矽膠管柱上，得到呈灰白色固體狀之所需4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己-1-醇(370 mg，31%)。

合成化合物166.3. 在0℃下在氮氣下向4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己-1-醇(250 mg，1.27 mmol，1.19當量)於15 mL新鮮蒸餾THF中之溶液中逐份添加氫化鈉(60%礦物油分散液，169.9 mg，4.25 mmol，4.00當量)。在此溫度下攪拌所得溶液0.5小時。接著添加(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(377 mg，1.06 mmol，1.00當量)且在周圍溫度下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。反應完成後，藉由添加20 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應混合物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下

濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(0.5 g，91%)。

合成化合物166.4. 在0℃下向(3S)-3-[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(360 mg，0.70 mmol，1.00當量)於甲醇(65 mL)中之溶液中添加0.04 M鹽酸水溶液(13 mL)。在0℃下攪拌所得溶液4小時，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。在減壓下蒸發溶劑，得到250 mg(粗物質)呈無色油狀之所需[(3S)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲醇。

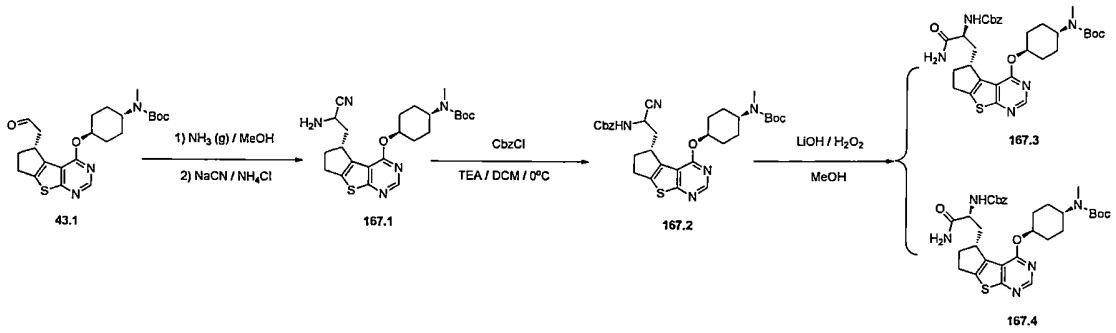
合成化合物166.5. 向[(3S)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲醇(250 mg，0.62 mmol，1.00當量)及TEA(188 mg，1.86 mmol，2.99當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加MsCl(142 mg，1.25 mmol，2.00當量)且在25℃下在氮氣下攪拌所得混合物1小時。完成後，用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓真空下濃縮溶劑，得到呈黃色油狀之甲烷磺酸[(3S)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯(250 mg，粗物質)。

合成化合物166.6. 在60℃下攪拌甲烷磺酸[(3S)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環

[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯(250 mg，0.52 mmol，1.00當量)及NaCN(153 mg，3.12 mmol，5.99當量)於DMSO(10 mL)中之溶液3小時。冷卻後，藉由添加30 mL飽和碳酸氫鈉水溶液來淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之2-[(3R)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈(140 mg，65%)。

合成化合物I-156. 使2-[(3R)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙腈(140 mg，0.34 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液冷卻至0℃。在此之後在0℃下在氮氣下添加LiOH·H_2O(28 mg，0.67 mmol，2.00當量)及H_2O_2(30%，0.5 mL)。在此溫度下攪拌所得溶液2小時。用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在10分鐘內升至30%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此得到43 mg(29%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[(4-[2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺。MS: *m/z* 429 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (1H, s), 5.26-5.31 (1H, m), 4.75-4.87 (4H, s), 3.80-3.83 (1H, m), 3.45 (4H, m), 2.95-3.33 (3H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.15-2.29 (5H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.56-1.65(2H, m), 1.18-1.27(2H, m)。

實例167：合成中間物167.3及167.4



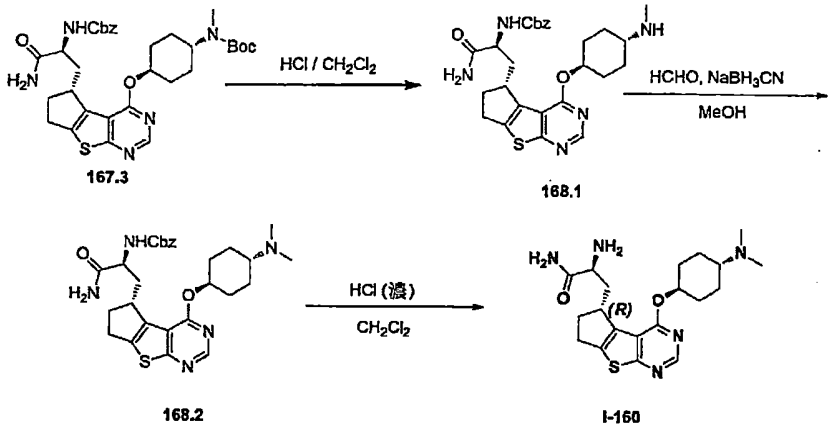
合成化合物167.1. 在5℃下將氨氣引入50 mL CH_3OH持續15分鐘。向上述溶液中依序添加N-甲基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(700 mg，1.57 mmol，1.00當量)、NaCN(93.1 mg，1.90 mmol，1.20當量)及NH_4Cl(92.5 mg，1.73 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物16小時且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(1:30)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(2-胺基-2-氰基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(600 mg，81%)。

合成化合物167.2. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-(2-胺基-2-氰基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(800 mg，1.70 mmol，1.00當量)及三乙胺(340 mg，3.36 mmol，2.00當量)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(320 mg，1.88 mmol，1.10當量)於10 mL DCM中之溶液。在此溫度下攪拌所得溶液30分鐘，接著用水淬滅。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油

醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-[2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-氰基乙基]胺基甲酸苯甲酯(0.5 g，49%)。

合成中間物167.3及167.4. 在0℃下向含有N-[2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-氰基乙基]胺基甲酸苯甲酯(450 mg，0.74 mmol，1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加$LiOH \cdot H_2O$(94 mg，2.24 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，2 mL)。在0℃下攪拌所得溶液2小時且用飽和Na_2SO_3水溶液淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:3)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之相應N-[(1S)-2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-胺甲醯基乙基]胺基甲酸苯甲酯(**167.3**，230 mg)及呈白色固體狀之N-[(1R)-2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-胺甲醯基乙基]胺基甲酸苯甲酯(**167.4**，90 mg)。

實例168：合成(2S)-2-胺基-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-160)



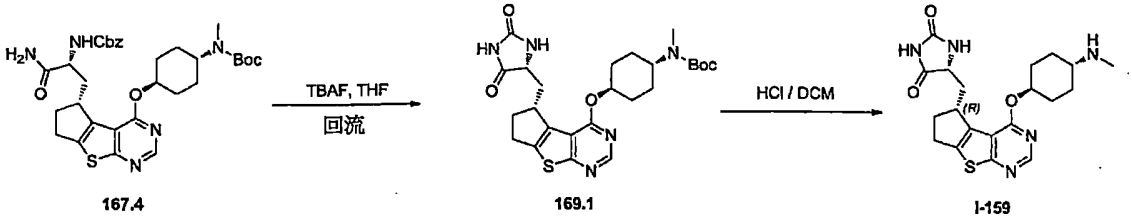
合成化合物168.1. 在0℃下向N-[(1S)-2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-胺甲醯基乙基]胺基甲酸苯甲酯(120 mg，0.19 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，1 mL)。在此溫度下攪拌所得溶液1小時且在真空下濃縮。此產生100 mg(粗物質)呈黃色固體狀之N-[(1S)-1-胺甲醯基-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽。

合成化合物168.2. 向N-[(1S)-1-胺甲醯基-2-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(100 mg，0.18 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，2 mL)且在室溫下攪拌0.5小時。在此之後在0℃下添加$NaBH_3CN$(33.6 mg，0.53 mmol，2.99當量)且在室溫下在攪拌下使所得溶液再反應2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×50 mL二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥合併之有機層並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用CH_2Cl_2:CH_3OH(10:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之N-[(1S)-1-胺甲醯基-2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮

雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙基]胺基甲酸苯甲酯(50 mg，52%)。

合成化合物I-160. 向N-[(1S)-1-胺甲醯基-2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙基]胺基甲酸苯甲酯(40 mg，0.07 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加鹽酸(濃，1 mL)且在30℃下攪拌所得溶液5小時。在真空下濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.03% $NH_3 \cdot H_2O$之水及CH_3CN(13.0% CH_3CN在10分鐘內升至30.0%，在2分鐘內升至100.0%，在2分鐘內降至13.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並在減壓下濃縮以移除CH_3CN及水。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之(2S)-2-胺基-3-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(11.2 mg，37%)。MS: *m/z* 404 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.40-1.50 (m, 4H), 1.68-1.75 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 5.20-5.30 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

實例169：合成(5R)-5-[[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲基]咪唑啉-2,4-二酮(I-159)

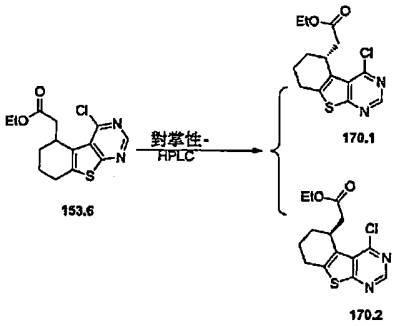


合成化合物169.1. 在室溫下向N-[(1R)-2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-胺甲醯基乙基]胺基甲酸苯甲酯(80 mg，0.15 mmol，1.00當量)於20 mL THF中之溶液中添加TBAF水合物(134 mg，0.51 mmol，4.00當量)。在70℃下在氮氣下攪拌所得溶液4小時。冷卻至室溫後，用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液且用H_2O及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到60 mg(94%)呈白色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-[[(4R)-2,5-二側氧基咪唑啉-4-基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-159. 在0℃下在氮氣下向N-(4-[[(3R)-3-[[(4R)-2,5-二側氧基咪唑啉-4-基]甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(45 mg，0.09 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加氯化氫(濃，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(45 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.03% $NH_3 \cdot H_2O$之水及CH_3CN(16% CH_3CN在11分鐘內升至22%，在2分鐘內升至100%，在2分鐘內降至16%)；在254及220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並在減壓下濃縮以移除CH_3CN及水。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之(5R)-5-[[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲基]咪唑啉-2,4-二酮(16.5 mg)。MS: *m/z* 416 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.20-1.40 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.72-1.95

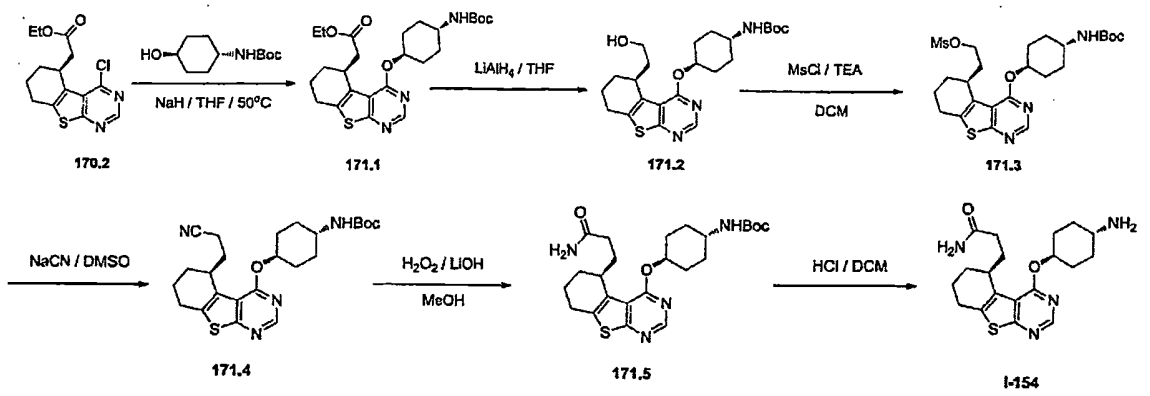
(m, 1H), 2.00-2.37 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.50 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.19 (dd, 2H, J = 11.7, 2.7 Hz), 5.20-5.30 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

實例170：合成中間物170.1及170.2



藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離含外消旋2-[3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯(1.4 g，4.50 mmol，1.00當量)之對映異構體的MeOH(10 mL)：管柱：Chiralpak IC 0.46*25 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TEA):EtOH = 70:30；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發以移除溶劑，分別得到520 mg(37%)呈白色固體狀之2-[(13R)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯**170.1**(第一峰)及520 mg(37%)呈白色固體狀之2-[(13S)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯**170.2**(第二峰)。

實例171：合成3-((S)-4-(((1r,4S)-4-胺基環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-154)



合成化合物171.1. 在50℃下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(710 mg，3.30 mmol，1.20當量)之新鮮蒸餾THF處理NaH(60%礦物油分散液，438 mg，10.95 mmol，4.00當量)30分鐘。接著經由注射器添加2-[(13S)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯(850 mg，2.73 mmol，1.00當量)於THF(10 mL)中之溶液且在60℃下攪拌2小時。冷卻後，用鹽水淬滅反應物，用乙酸乙酯(80 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到800 mg(60%)呈無色油狀之2-[(13S)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯。

合成化合物171.2. 在氮氣下在冰/水浴中向2-[(13S)-3-[(4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環己基)氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]乙酸乙酯(800 mg，1.63 mmol，1.00當量)於THF(30 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$(121.2 mg，3.20 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用水淬滅，用乙酸乙酯(80 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到490 mg(67%)呈無色油狀之N-(4-[[(13S)-13-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十

三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物171.3. 在0℃下向N-(4-[[(13S)-13-(2-羥基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(490 mg，1.09 mmol，1.00當量)於DCM(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(201 mg，1.99 mmol，1.80當量)及甲烷磺醯氯(189 mg，1.65 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上，得到530 mg呈白色固體狀之N-(4-[[(13S)-13-[2-(甲烷磺醯基氧基)乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

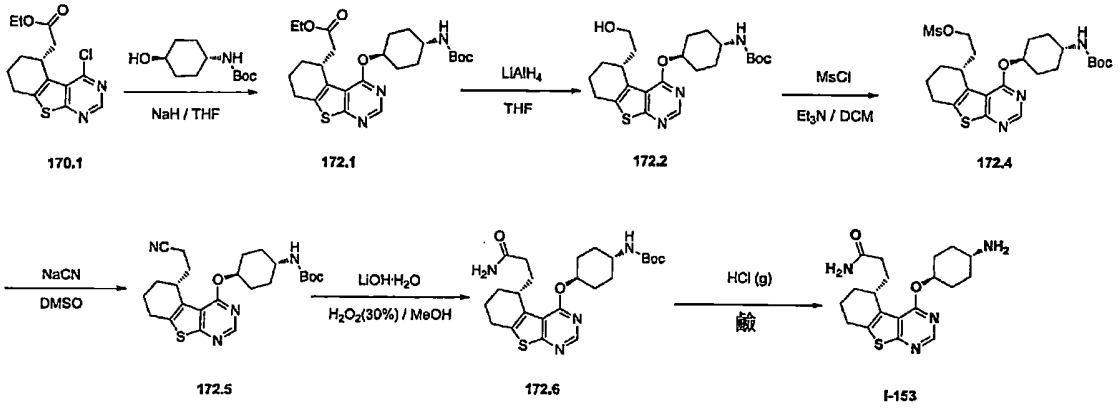
合成化合物171.4. 向N-(4-[[(13S)-13-[2-(甲烷磺醯基氧基)乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(525 mg，1.00 mmol，1.00當量)於DMSO(20 mL)中之溶液中添加NaCN(294 mg，6.00 mmol，6.00當量)且在70℃下在氮氣下攪拌所得溶液2小時。冷卻後，用DCM(80 mL)稀釋混合物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:3)之矽膠管柱上，得到380 mg(83%)呈白色固體狀之N-(4-[[(13S)-13-(2-氰基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物171.5. 在0℃下向N-(4-[[(13S)-13-(2-氰基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.66 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(82 mg，1.95 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，0.5 mL)且在30℃下攪拌所得溶液2小時。用飽和亞硫酸鈉

水溶液淬滅反應物，用DCM(30 mL)萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上，得到240 mg(77%)呈白色固體狀之N-(4-[[(13S)-13-(2-胺甲醯基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-154. 向N-(4-[[(13S)-13-(2-胺甲醯基乙基)-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.51 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 M)(0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用碳酸氫鈉(水溶液)(20 mL)將溶液之pH值調整至10，用二氯甲烷(30 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(2:1)之矽膠管柱上，得到130 mg(69%)呈白色固體狀之所需產物**I-154**。MS: *m/z* 375 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 3H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 3H), 2.14-1.87 (m, 6H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.45-1.32 (m, 2H)。

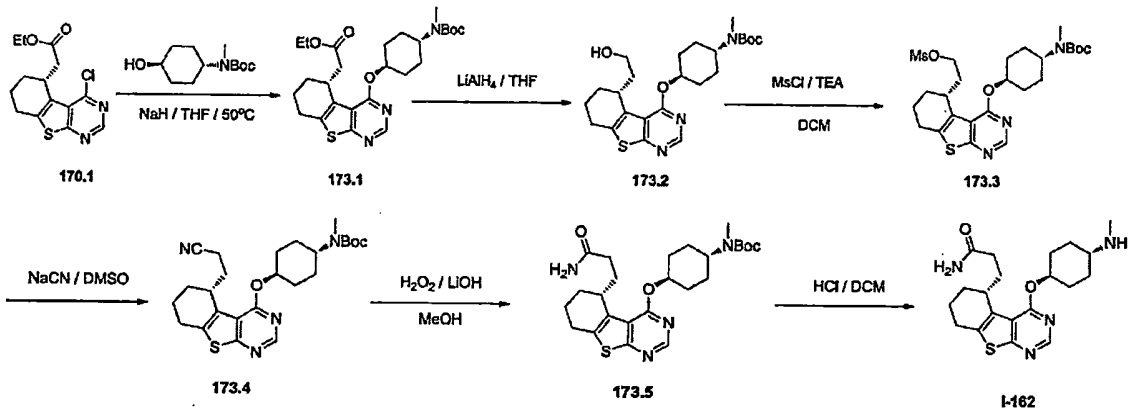
實例172：合成3-((R)-4-(((1r,4R)-4-胺基環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-153)



以與實例171一致之方式合成化合物**I-153**，除了使用中間物

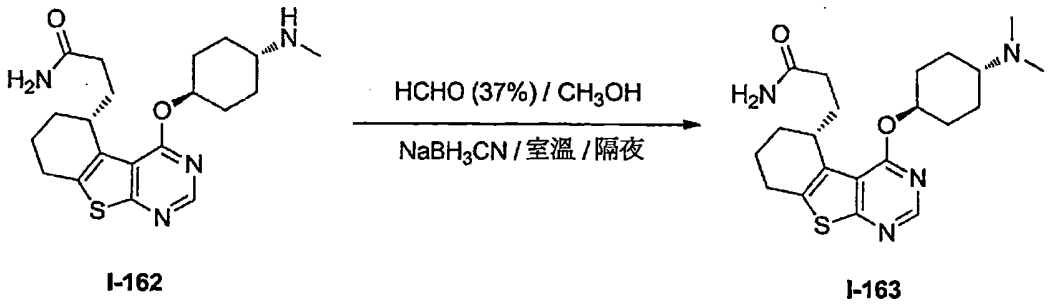
170.1而非**170.2**。MS: *m/z* 375 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.61-2.20 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 2H)。

實例173：合成3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(甲基胺基)環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-162)



以與實例171一致之方式製備化合物**I-162**，除了使用N-(4-羥基環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯而非N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯。MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.20 (m, 3H), 2.18-1.90 (m, 6H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 2H)。

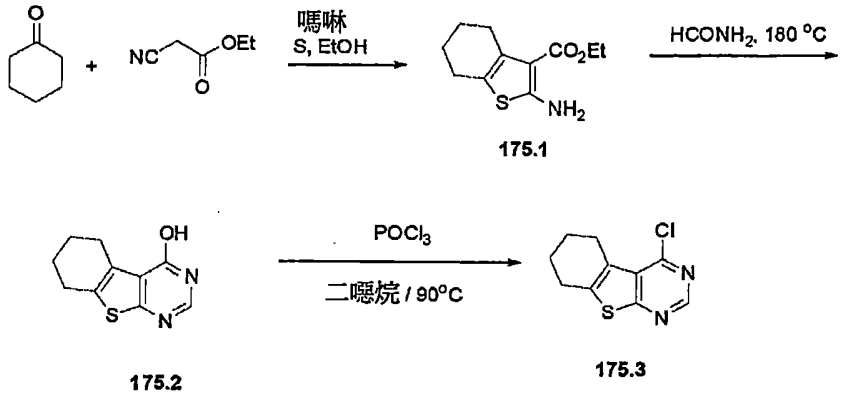
實例174：合成3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-163)



I-162　　I-163

向3-[(13R)-3-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-13-基]丙醯胺(100 mg，0.26 mmol，1.00當量)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加HCHO(37%，1 mL)且在室溫下攪拌1小時。接著添加$NaBH_3CN$(49 mg，0.78 mmol，3.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著用水淬滅混合物，用二氯甲烷(3×30 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化殘餘物(150 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.1% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(6.0% CH_3CN在20分鐘內升至60%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物(63.2 mg)。MS: *m/z* 403 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.44-2.24 (m, 3H), 2.18-1.90 (m, 6H), 1.93-1.65 (m, 4H), 1.74-1.47 (m, 2H)。

實例175：合成中間物175.3

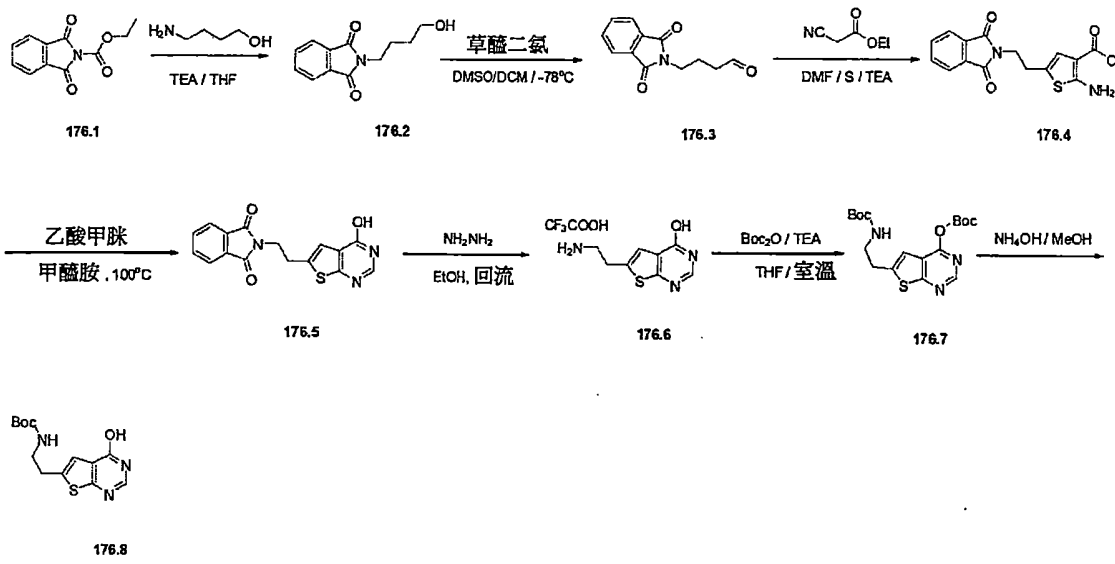


合成化合物175.1. 向環己酮(49 g，0.5 mol，1.0當量)、2-氰基乙酸乙酯(56 g，0.5 mol，1.0當量)及硫(16 g，0.5 mol，1.0當量)於150 mL乙醇中之混合物中添加嗎啉(44 g，0.5 mol，1.0當量)。在室溫下攪拌混合物8小時。用水稀釋反應混合物且藉由過濾收集沈澱物並自乙醇中再結晶，得到呈黃色固體狀之化合物**175.1**(62 g，55%)。

合成化合物175.2. 在180℃下加熱化合物**175.1**(35 g，0.16 mol)於150 mL甲醯胺中之溶液4小時。冷卻後，將混合物傾倒於200 mL水中並過濾。收集固體且自乙醇中再結晶，得到呈黃色固體狀之化合物**175.2**(25 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.75-1.82 (m, 4H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 12.31 (br s, 1H)。MS: m/z 207.0 $(M+H)^+$。

合成化合物175.3. 在室溫下在氮氣下向含有**175.2**(450 mg，2.2 mmol，1.00當量)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加$POCl_3$(5.1 g，34.09 mmol，15.25當量)。在90℃下攪拌所得溶液4小時且在減壓下濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物且傾倒於50 mL冷卻之飽和$NaHCO_3$水溶液中且用3×80 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:7)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0^[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯(360 mg，73%)。

實例176：合成中間物176.8



合成化合物176.2. 將4-胺基丁-1-醇(18 g，201.94 mmol，1.00當量)、1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸乙酯(44.5 g，203.02 mmol，1.01當量)及TEA(28 g，276.71 mmol，1.37當量)於500 mL THF中之溶液加熱至回流隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。濾出固體且在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用PE/EtOAc(10:1至1:1)之矽膠管柱上，得到30 g(68%)呈白色固體狀之2-(4-羥基丁基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。MS (ES): *m/z* 220 $(M+H)^+$。

合成化合物176.3. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之250 mL圓底燒瓶中添加草醯二氯(2.52 g，19.85 mmol，1.98當量)於40 mL無水二氯甲烷中之溶液。在氮氣下使此溶液冷卻至-78℃。在-78℃下在攪拌下逐滴添加DMSO(1.56 g，19.97 mmol，1.99當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液且在-78℃下攪拌所得溶液20分鐘。在攪拌下逐滴添加2-(4-羥基丁基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮(2.2 g，10.03 mmol，1.00當量)於20 mL二氯甲烷中之溶液。在-78℃下持續攪拌20分鐘，接著在

相同溫度下經由注射器添加TEA(8.1 g，80.20 mmol，7.99當量)。在0℃下在攪拌下使所得溶液再反應60分鐘。完成後，用1 M鹽酸水溶液稀釋所得混合物，用DCM萃取，用3×100 mL鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需4-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丁醛(1.9 g，87%)。MS (ES): *m/z* 218 $(M+H)^+$。

合成化合物176.4. 在65℃下在氮氣下攪拌4-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丁醛(2.2 g，10.13 mmol，1.00當量)、TEA(2 g，19.76 mmol，1.95當量)、S(340 mg，10.61 mmol，1.05當量)及2-氰基乙酸乙酯(1.2 g，10.61 mmol，1.05當量)於50 mL乙醇中之混合物20小時。使反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到2.4 g(69%)呈灰白色固體狀之2-胺基-5-[2-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙基]噻吩-3-甲酸乙酯。MS (ES): *m/z* 345 $(M+H)^+$。

合成化合物176.5. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之250 mL圓底燒瓶中添加2-胺基-5-[2-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙基]噻吩-3-甲酸乙酯(3.4 g，9.87 mmol，1.00當量)及乙酸甲脒(1.5 g，14.41 mmol，1.46當量)溶解於50 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液。在100℃下加熱此溶液12小時。使反應物冷卻至室溫且用水淬滅。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得混合物且用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到1.76 g(55%)呈灰白色固體狀之2-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。MS (ES): *m/z* 326 $(M+H)^+$。

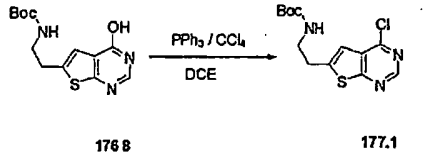
合成化合物176.6. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之250 mL圓底

燒瓶中添加2-胺基-5-[2-(1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)乙基]噻吩-3-甲酸乙酯(3.4 g，9.87 mmol，1.00當量)及乙酸甲脒(1.5 g，14.41 mmol，1.46當量)溶解於50 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液。在100℃下加熱此溶液12小時。使反應物冷卻至室溫且用水淬滅。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得混合物且用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到1.76 g(55%)呈灰白色固體狀之2-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1,3-二酮。MS (ES): *m/z* 326 $(M+H)^+$。

合成化合物176.7. 在0℃下在氮氣下向6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇(2.0 g，10.24 mmol，1.00當量)及TEA(5 g，49.41 mmol，4.82當量)於50 mL THF中之溶液中逐份添加Boc_2O(7.0 g，32.07 mmol，3.13當量)。使所得溶液溫至室溫且在40℃下攪拌12小時。TLC分析指示胺完全消耗且在真空下濃縮所得混合物。用50 mL乙酸乙酯稀釋殘餘物，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到3.6 g(89%)呈白色固體狀之碳酸6-(2-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基酯第三丁酯。MS (ES): *m/z* 396 $(M+H)^+$。

合成中間物176.8. 在室溫下向含有碳酸6-(2-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基酯第三丁酯(370 mg，0.94 mmol，1.00當量)於10 mL甲醇中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加NH_4OH(2.1 mL)且在N_2下攪拌所得溶液2小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物且將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到252 mg(91%)呈白色固體狀之所需N-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯。MS (ES): *m/z* 296 $(M+H)^+$。

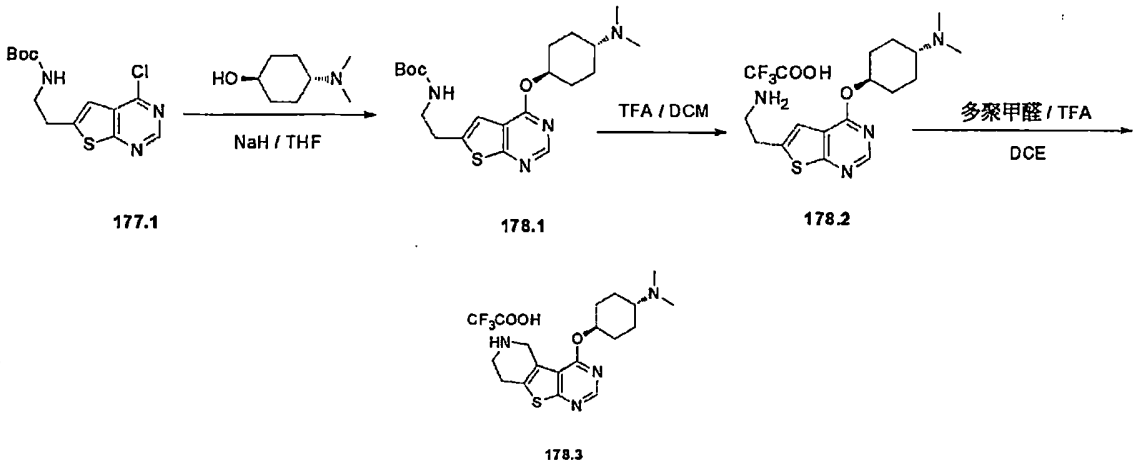
實例177：合成中間物177.1



176.8 177.1

向N-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.3 g，7.79 mmol，1.00當量)於DCE(300 mL)中之溶液中添加PPh_3(4.1 g，15.63 mmol，2.00當量)。在室溫下在氮氣下攪拌溶液1小時。接著添加CCl_4(3.6 g，23.38 mmol，3.00當量)且在72℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻後，在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5至1:3)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之N-(2-[4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g)。MS (ES): *m/z* 314及316 $(M+H)^+$。

實例178：合成中間物178.3



177.1 178.1 178.2 178.3

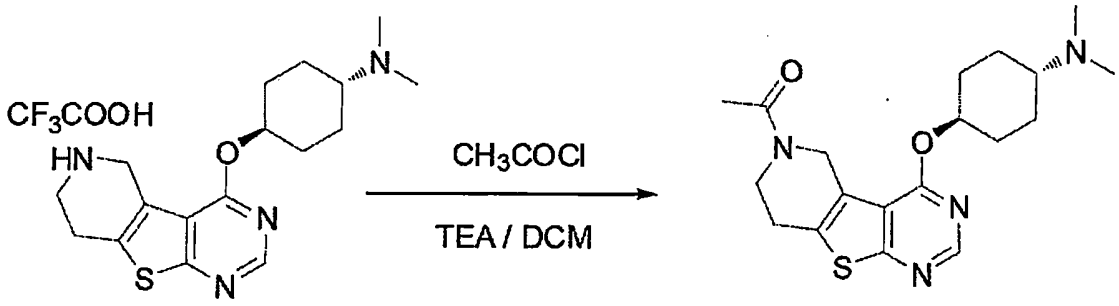
合成化合物178.1. 在0℃下在氮氣下用含反-4-(二甲基胺基)環己-1-醇(80 mg，0.56 mmol，1.35當量)之10 mL蒸餾THF處理氫化鈉(80 mg，2.00 mmol，4.83當量，60%礦物油分散液)30分鐘。接著添加N-(2-[4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(130 mg，

0.41 mmol，1.00當量)於3 mL THF中之溶液且在室溫下攪拌12小時。冷卻至0℃後，用水淬滅反應物且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(4:1)之矽膠管柱上，得到140 mg(80%)呈白色固體狀之N-[2-(4-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯。MS (ES): *m/z* 421 $(M+H)^+$。

合成化合物178.2. 在室溫下向N-[2-(4-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.33 mmol，1.00當量)於5 mL DCM中之溶液中添加CF_3COOH(0.5 mL)。在周圍溫度下攪拌所得溶液5小時，接著在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之所需4-[[6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺三氟乙酸鹽(100 mg)，其不經進一步純化即可直接使用。MS (ES): *m/z* 321 $(M+H)^+$。

合成中間物178.3. 將含4-[[6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(100 mg，0.31 mmol，1.00當量)之25 mL 1,2-二氯乙烷置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶(1個大氣壓)中。接著在0℃下同時添加多聚甲醛(80 mg，2.67 mmol，8.55當量)及CF_3COOH(0.5 mL)且將所得混合物加熱至45℃且攪拌12小時。用水浴使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.01% TFA之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此產生40 mg(39%)呈淡黃色固體狀之N,N-二甲基-4-[8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基氧基]環己-1-胺三氟乙酸鹽。MS (ES): *m/z* 333 $(M+H)^+$。

實例179：合成1-(13-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4-氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(13),2(7),9,11-四烯-4-基)乙-1-酮(I-167)

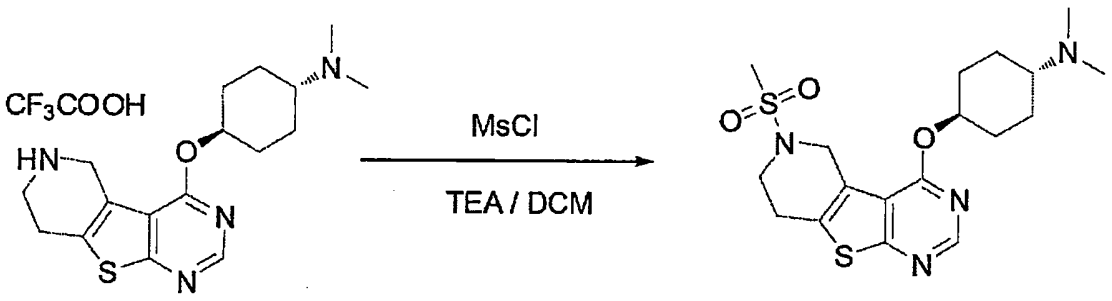


178.3　　I-167

在0℃下向N,N-二甲基-4-[8-硫雜-4-氮雜三環[7,4,0,0-[2,7]]十三碳-1(13),2(7),9,11-四烯-13-基氧基]環己-1-胺三氟乙酸鹽(43 mg)及TEA(50 mg，0.49 mmol，3.80當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液中添加乙醯氯(20 mg，0.25 mmol，1.96當量)。在此溫度下在氮氣下攪拌所得溶液2小時。接著用CH_3OH淬滅反應物且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此產生12.6 mg(26%)呈白色固體狀之1-(13-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4-氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(13),2(7),9,11-四烯-4-基)乙-1-酮。MS (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.30-1.65 (m, 4H), 1.94 (d, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.20-2.32 (m, 9H), 2.81, 2.91 (t, t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.77, 3.84 (t, t, 2H, J = 5.7 Hz), 5.02-5.18 (m, 1H), 8.38, 8.39 (s, s, 1H)。

實例180：合成4-([12-甲烷磺醯基-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環

[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基)-N,N-二甲基環己-1-胺(I-168)

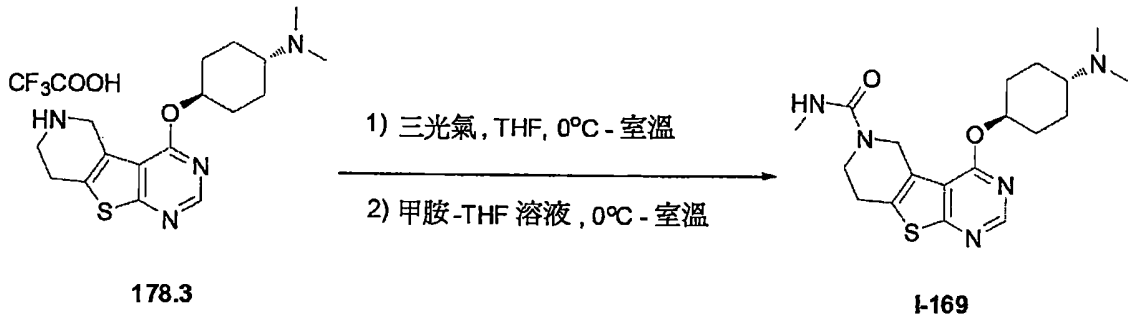


178.3　　I-168

在0℃下在氮氣下向N,N-二甲基-4-[8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基氧基]環己-1-胺三氟乙酸鹽(30 mg，0.09 mmol，1.00當量)於5 mL無水二氯甲烷中之溶液中添加TEA(40 mg，0.40 mmol，4.38當量)及MsCl(14 mg，0.12 mmol，1.36當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化殘餘物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(16% CH_3CN在10分鐘內增加至23%，在2分鐘內升至100%，在2分鐘內降至16%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此產生8.0 mg(22%)呈白色固體狀之4-([12-甲烷磺醯基-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基)-N,N-二甲基環己-1-胺。MS (ES): *m/z* 411 $(M+H)^+$；^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59-1.71 (m, 4H), 2.05-2.10 (d, 2H, J = 15 Hz), 2.34-2.50 (m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.08 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.67 (t, 2H, J = 1.8 Hz), 5.26 (m, 1H), 8.53 (s, 1H)。

實例181：合成**3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-N-甲基-8-硫雜-**

4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺 (I-169)

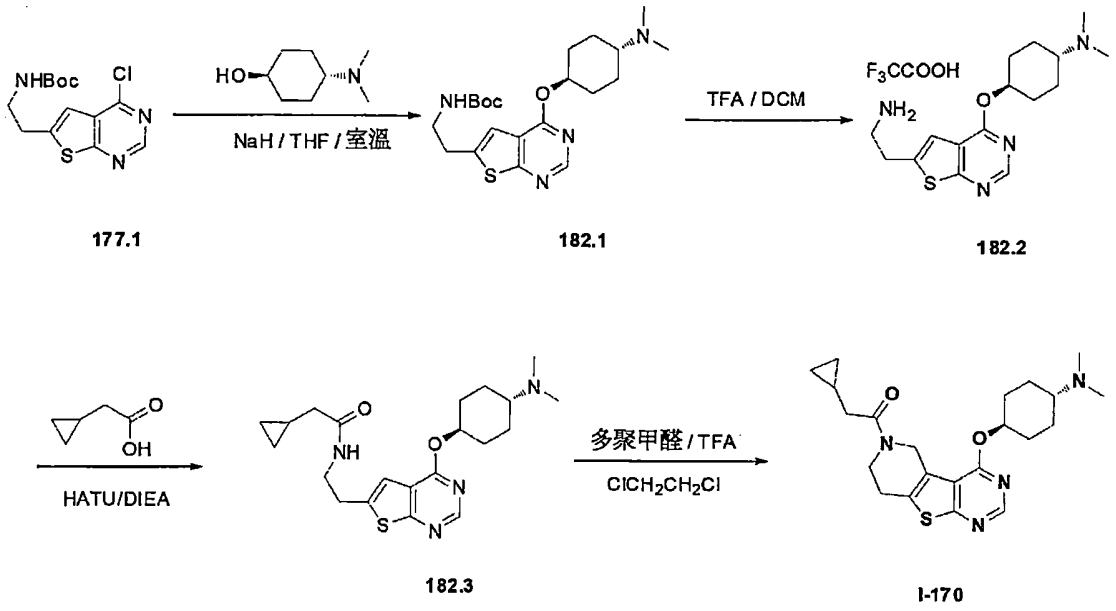


178.3 I-169

向含有N,N-二甲基-4-[8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基氧基]環己-1-胺三氟乙酸鹽(300 mg，1.00當量，30%純度)於THF(50 mL)中之溶液的三頸圓底燒瓶中添加三乙胺(0.4 mL)。在0℃下在氮氣下攪拌溶液10分鐘。接著在0℃下經由注射器添加含三光氣(300 mg，1.0 mmol)之10 mL DCM且在室溫下攪拌2小時。接著在0℃下添加甲胺-THF(2 M，1.8 mL)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由添加甲醇來淬滅反應物且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱，用DCM/MeOH(30:1-10:1)再純化殘餘物，得到粗產物，其藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19*150 mm；移動相，含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(9% CH_3CN在12分鐘內升至21%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至9%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。在真空中濃縮並凍乾隔夜後，獲得呈白色固體狀之相應3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-N-甲基-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(30 mg)。MS (ES): *m/z* 390 $(M+H)^+$及412 $(M+Na)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (1H, s), 5.30-5.21 (1H, m), 4.78 (2H, s), 3.75 (2H, t), 2.95 (2H, t), 2.78 (3H, s), 2.50-2.30 (9H,

m), 2.07 (2H, d), 1.8-1.62 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, m)。

實例182：合成2-環丙基-1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0^[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙-1-酮(I-170)



合成化合物182.1. 在0℃下在氮氣下向N-(2-[4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.32 mmol，1.00當量)於新鮮蒸餾THF(20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(64 mg，1.6 mmol，5.0當量，60%礦物油分散液)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加4-(二甲基胺基)環己-1-醇(50 mg，0.35 mmol，1.06當量)溶液且在室溫下攪拌隔夜。接著藉由添加鹽水來淬滅反應物且用EtOAc萃取。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並濃縮後，將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(50:1-30:1)之矽膠管柱上，得到70 mg(52%)呈淡黃色固體狀之N-[2-(4-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯。MS (ES): *m/z* 421 $(M+H)^+$。

合成化合物182.2. 向2-(4-((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基氧基)噻

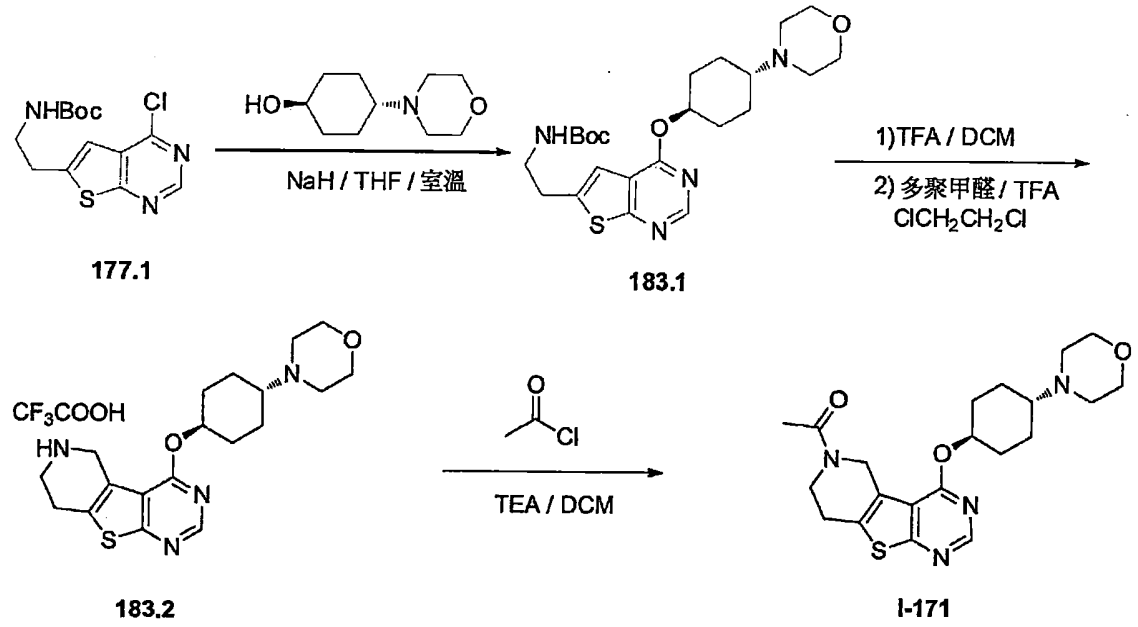
吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.17 mmol，1.0當量)於DCM(20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)且在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮後，獲得70 mg呈淡黃色油狀之(1r,4r)-4-(6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N,N-二甲基環己胺三氟乙酸鹽，且其不經進一步純化直接使用。MS (ES): *m/z* 321 $(M+H)^+$。

合成化合物182.3. 在0℃下向2-環丙基乙酸(51 mg，0.51 mmol，3.0當量)於無水DMF(20 mL)中之溶液中依序添加DIEA(110 mg，0.85 mmol，5.0當量)、HATU(194 mg，0.51 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液10分鐘。接著添加含(1r,4r)-4-(6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)-N,N-二甲基環己胺三氟乙酸鹽(70 mg，0.17 mmol，1.0當量)之DMF且在室溫下攪拌3小時。接著藉由添加鹽水來淬滅反應物且用EtOAC萃取。用水萃取有機層三次。收集水層且在真空下濃縮且將殘餘物溶解於THF中且攪拌30分鐘。過濾並濃縮後，藉由急驟製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：C18矽膠；移動相：水，接著在30分鐘內CH_3CN勻變至80%；偵測器：UV 254 nm。移除溶離溶劑後，獲得40 mg(58%)呈黃色固體狀之2-環丙基-N-[2-(4-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]乙醯胺。MS (ES): *m/z* 403 $(M+H)^+$。

合成化合物I-170. 向2-環丙基-N-(2-(4-((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基氧基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基)乙醯胺(40 mg，1.0 mmol，1.0當量)於DCE(40 mL)中之溶液中依序添加多聚甲醛(40mg, 1.3 mmol，13.0當量)、三氟乙酸(0.6 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-016(Waters))下純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(5% CH_3CN在13分鐘內升至30%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至5%)；偵測

器：UV 254、220 nm。濃縮並再凍乾後，獲得10.2 mg呈灰白色固體狀之2-環丙基-1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0^[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-l)乙-1-酮。MS (ES): *m/z* 415 $(M+H)^+$, 437 $(M+Na)^+$；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (1H, s), 5.28 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.95 (2H, dt), 3.04-2.94 (2H, m), 2.69-2.54 (1H, m), 2.52-2.43 (8H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.12-2.08 (2H, m), 1.78-1.47 (4H, m), 1.10-1.02 (1H, m), 0.59-0.54 (2H, m), 0.27-0.21 (2H, m)。

實例183：合成1-(3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙-1-酮(I-171)



合成化合物183.1. 在0℃下向4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(143 mg，0.77 mmol，1.10當量)於THF(20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(140 mg，3.50 mmol，5.00當量，60%礦物油分散液)。在室溫下在氮氣下攪拌溶液30分鐘。接著經由注射器添加含N-(2-[4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-

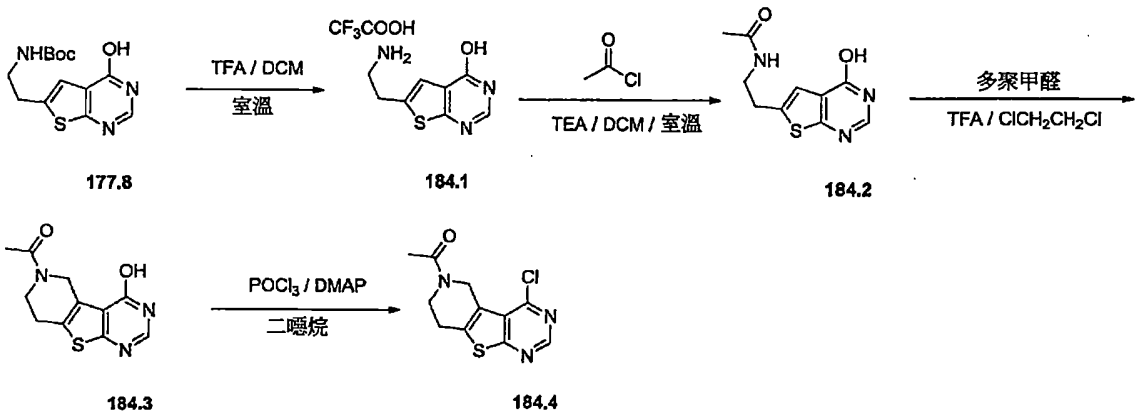
基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.70 mmol，1.00當量)之5 mL THF且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加鹽水來淬滅反應物且用EtOAc萃取。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用DCM/MeOH(30:1-10:1)純化殘餘物，得到127 mg(39%)呈白色固體狀之N-[2-(4-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯。MS (ES): *m/z* 463 $(M+H)^+$。

合成化合物183.2. 在0℃下向N-[2-(4-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.32 mmol，1.00當量)於DCM/H_2O(10/0.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.8 mL)且在室溫下攪拌隔夜。在真空下濃縮後，將殘餘物溶解於DCE(30 mL)中且添加多聚甲醛(180 mg)及三氟乙酸(1 mL)。在45℃下在氮氣下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm，19*150 mm；移動相：水(含0.5% TFA)及CH_3CN(0% CH_3CN在12分鐘內升至21%，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。在真空下濃縮後，獲得呈淡黃色固體狀之所需3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯三氟乙酸鹽(100 mg，粗物質)。MS (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$。

合成化合物I-171. 向3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯三氟乙酸鹽(100 mg，粗物質)於DCM(20 mL)中之溶液中添加TEA(108 mg，1.07 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌溶液10分鐘。接著在此溫度下將乙醯氯(41.9 mg，0.53 mmol)添加至反應溶液中且在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。接著藉由添加乙醇來淬滅反應物且在真空下濃縮。藉由製

備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；偵測器：UV 254/220 nm。在真空中濃縮並凍乾隔夜後，獲得呈白色固體狀之相應1-(3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙-1-酮(22.1 mg)。MS (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$及429 $(M+Na)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (1H, s), 5.33-5.23 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.97, 3.90 (2H, t, t), 3.76-3.69 (4H, m), 3.05, 2.95 (2H, t, t), 2.67-2.58 (4H, t), 2.34-2.25 (3H, m), 2.25, 2.23 (3H, s, s), 2.10 (2H, d), 1.74-1.45 (4H, m)。

實例184：合成中間物184.4



合成化合物184.1. 在0℃下向N-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)胺基甲酸第三丁酯(600 mg，2.03 mmol，1.00當量)於25 mL二氯甲烷中之溶液中添加4 mL CF_3COOH且在室溫下攪拌所得溶液6小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀之6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇三氟乙酸鹽(570 mg，91%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。MS (ES): *m/z* 196 $(M+H)^+$。

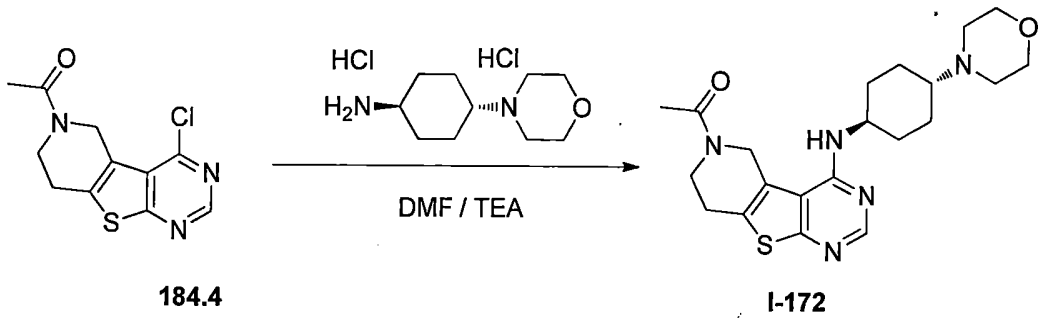
合成化合物184.2. 向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶(1個大氣壓)中添加6-(2-胺基乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-醇(570 mg，2.92 mmol，1.00當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液。在0℃下在氮氣下添加TEA(1.2 g，11.86 mmol，4.06當量)及乙醯氯(460 mg，5.86 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上，得到400 mg(粗物質)呈白色固體狀之所需N-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)乙醯胺。MS (ES): *m/z* 238 $(M+H)^+$。

合成化合物184.3. 在0℃下向N-(2-[4-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙基)乙醯胺(300 mg，1.26 mmol，1.00當量)及多聚甲醛(300 mg，10.00 mmol，7.91當量)於50 mL 1,2-二氯乙烷中之溶液中添加CF_3COOH(6 mL)。在室溫下攪拌溶液12小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之所需1-[3-羥基-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基]乙-1-酮(200 mg，63%)。MS (ES): *m/z* 250 $(M+H)^+$。

合成184.4. 在室溫下在氮氣下向1-[3-羥基-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-酮(250 mg，1.00 mmol，1.00當量)於25 mL無水1,4-二噁烷中之溶液中同時添加$POCl_3$(1.53 g，9.98 mmol，9.95當量)及4-二甲基胺基吡啶(1.22 g，9.99 mmol，9.96當量)。將所得溶液加熱至100℃後持續2小時。完成後，使反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。用EtOAc稀釋殘餘物，傾倒於冷卻之飽和碳酸氫鈉水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之相應1-[3-氯-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-

四烯-12-基]乙-1-酮(160 mg，60%)。MS (ES): *m/z* 268及270 $(M+H)^+$。

實例185：合成1-(3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙-1-酮(I-172)

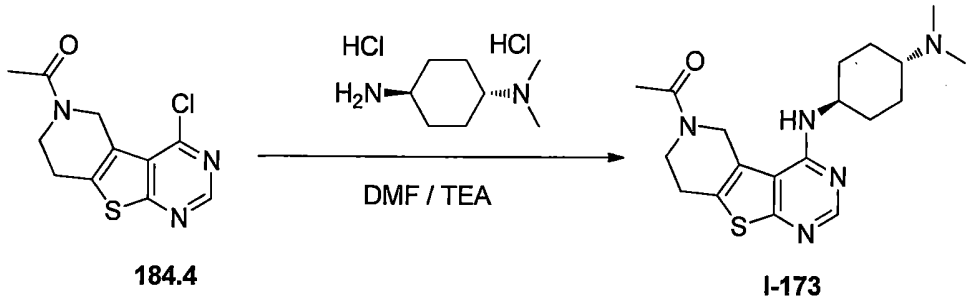


184.4　　I-172

向1-[3-氯-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-酮(100 mg，0.37 mmol，1.00當量)及反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(412 mg，1.61 mol，4.32當量)於10 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加TEA(200 mg，1.98 mmol，5.29當量)且在50℃下在氮氣下攪拌所得溶液12小時。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發並凍乾隔夜，得到76.9 mg(50%)呈白色固體狀之1-(3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙-1-酮。MS (ES): *m/z* 416 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.40-1.60 (m, 4H), 2.08 (d, 2H), 2.20-2.45 (m, 6H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.92, 3.02 (t, t, 2H),

3.70-3.80 (m, 4H), 3.89, 3.95 (t, t, 2H), 4.05-4.22 (m, 1H), 4.96, 5.00 (s, s, 2H), 8.29, 8.30 (s, s, 1H)。

實例186：合成1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),5-三烯-12-基)乙-1-酮(I-173)

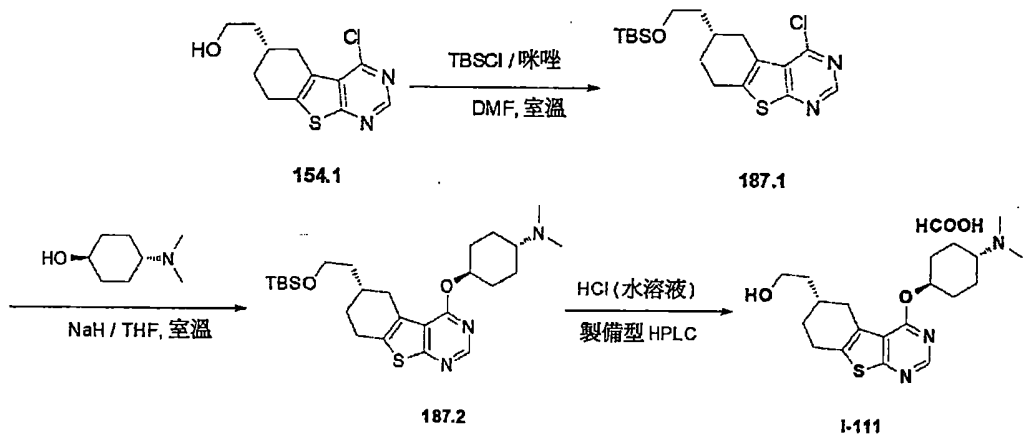


184.4　　I-173

向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之25 mL圓底燒瓶(1.0個大氣壓)中裝入1-[3-氯-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-酮(37 mg，0.14 mmol，1.00當量)及反-二甲基環己烷-1,4-二胺(37 mg，0.26 mmol，1.88當量)於5 mL DMF中之溶液。在室溫下添加TEA(0.2 mL)。將所得溶液加熱至50℃後持續12小時。在真空中濃縮後，藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*50 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10% CH_3CN在11分鐘內升至35%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發並凍乾隔夜，得到呈白色固體狀之1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0-[2,7]]十三碳-1(9),2(7),5-三烯-12-基)乙-1-酮(76.9 mg，50%)。MS (ES): *m/z* 374 $(M+H)^+$；^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.40-1.60 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 5H), 2.22-2.40 (m,

7H), 2.81, 2.91 (t, t, 2H), 3.78, 3.83 (t, t, 2H), 3.98-4.18 (m, 1H), 4.84, 4.88 (s, s, 2H), 8.18 (s, 1H)。

實例187：合成2-[(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇甲酸鹽(I-111)



合成化合物187.1. 在室溫下在氮氣下向2-[(12S)-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇(300 mg，1.12 mmol，1.00當量)於5 mL蒸餾DMF中之溶液中添加TBSCl(252 mg，1.50當量)及咪唑(137 mg，2.01 mmol，1.80當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液1小時，用水淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(420 mg，98%)。MS (ES): *m/z* 384, 386 $(M+H)^+$。

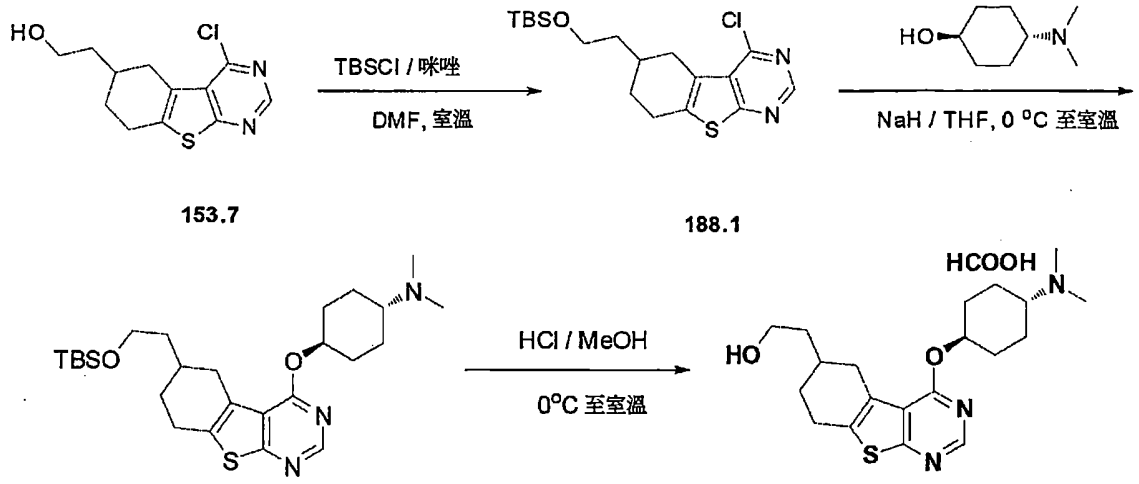
合成化合物187.2. 在室溫下在氮氣下用含反-4-(二甲基胺基)環己-1-醇(104 mg，0.73 mmol，1.40當量)之蒸餾四氫呋喃(8 mL)處理NaH(60%礦物油分散液，63 mg，3.00當量)。攪拌30分鐘後，添加

(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-3-氯-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(200 mg，0.52 mmol，1.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜8小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(4:1)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之4-[[(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(110 mg，43%)。MS (ES): *m/z* 490 $(M+H)^+$。

合成化合物I-111. 在0℃下向4-[[(12S)-12-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]氧基]-N,N-二甲基環己-1-胺(110 mg，0.22 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含0.1% HCOOH)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在16分鐘內升至53.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈灰白色半固體狀之2-[(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇甲酸鹽(46 mg，55%)。MS (ES): *m/z* 376 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.48 (t, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.70 (m, 7H)。

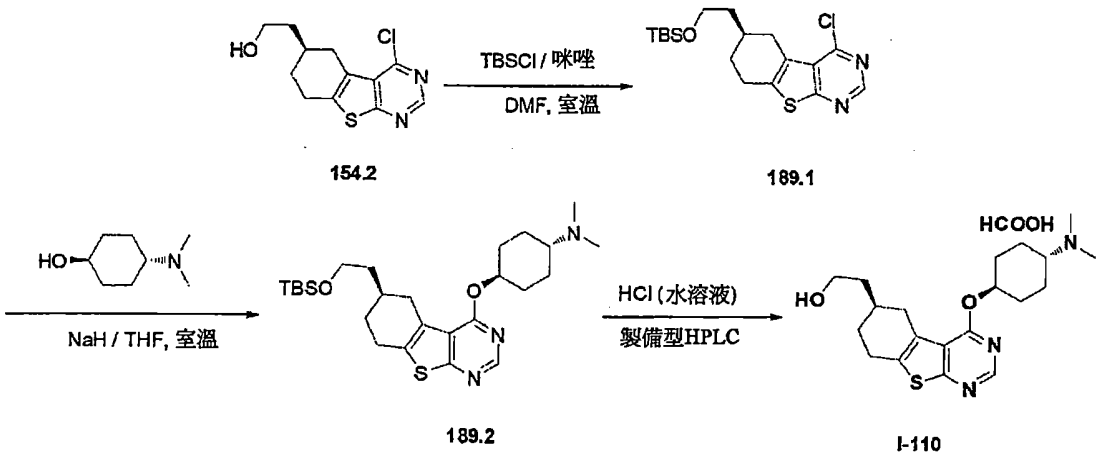
實例188：合成2-[3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇甲酸鹽

(I-108)



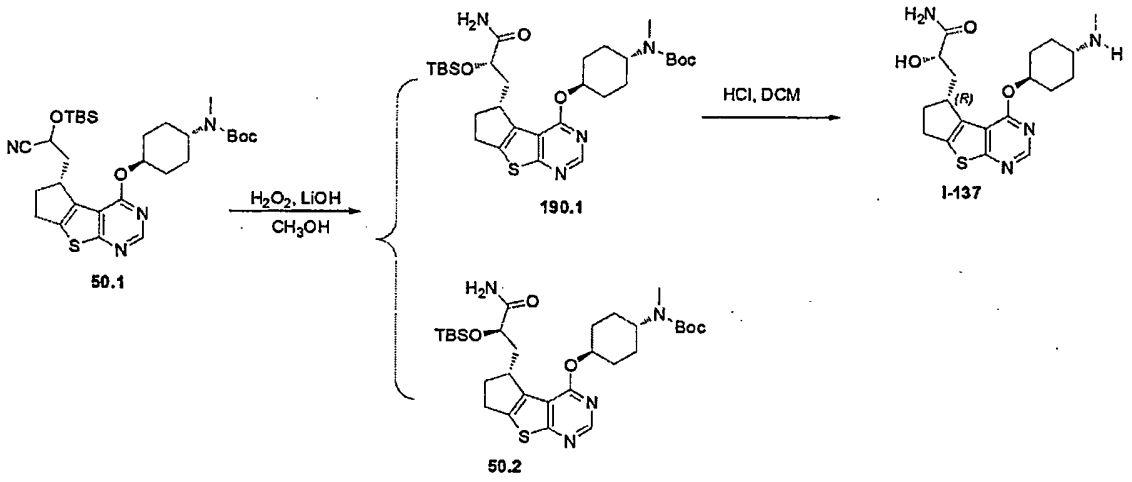
以與實例186一致之方式製備化合物**I-108**，除了使用化合物**153.7**而非**154.1**。獲得白色半固體(44%總產率)。MS (ES): *m/z* 376 $(M\text{-}HCOOH+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (s, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 5.20 (d, 1 H) 3.81 (t, 2H) 3.20 (dd, 2 H) 2.86 (m, 2 H) 2.65 (s, 6 H) 2.46 (m, 3 H) 2.18 (s, 2 H) 2.04 (d, 2 H) 1.65 (m, 7 H)。

實例189：合成2-[(12R)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]乙-1-醇甲酸鹽(I-110)



以與實例186一致之方式製備化合物**I-110**，除了使用化合物**154.2**而非**154.1**。獲得白色半固體(23%總產率)。MS (ES): *m/z* 376 (M-HCOOH+H)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, 2H,) 5.22 (s, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.15 (dd, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.48 (t, 3H), 2.07 (t, 4H), 1.70 (m, 7H)。

實例190：合成(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-137)

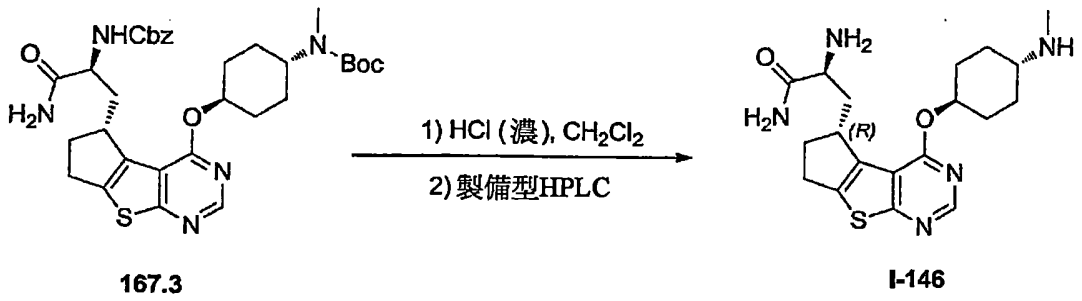


合成化合物190.1. 在0℃下在水/冰浴中攪拌N-(4-[[(3R)-3-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-氰基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(420 mg，0.72 mmol，1.00當量)、$LiOH·H_2O$(60 mg，1.43 mmol，2.00當量)及H_2O_2(30%)(0.5 mL)於甲醇(20 mL)中之溶液2小時。接著藉由添加30 mL飽和Na_2SO_3來淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，在真空下濃縮且藉由製備型TLC(PE/EA = 1:1)純化。此產生呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲

基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**190.1**，180 mg)及呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**50.2**，160 mg)。

合成化合物I-137. 在0℃下在水/冰浴中攪拌N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-胺甲醯基乙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.26 mmol，1.00當量)及氯化氫(濃)(0.3 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液2小時。用NH_4OH將溶液之pH值調整至8。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(1#-Pre-HPLC-015(Waters))下純化粗產物(150 mg)：管柱，X-bridge C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(50 mM NH_4HCO_3)及CH_3CN(10% CH_3CN在15分鐘內升至21%，在1.5分鐘內升至95%，在1.5分鐘內降至10%)；在254/220 nm下UV偵測。凍乾產物，得到呈白色固體狀之(2S)-2-羥基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(48.3 mg，47%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 6H), 2.48-2.10 (m,4H), 1.75-1.72 (m, 3 H), 1.66-1.34 (m, 2H)。MS: *m/z* = 391 $(M+H)^+$。

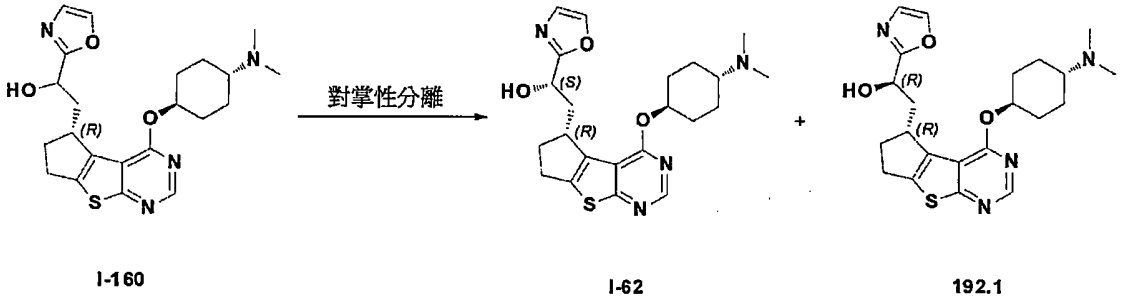
實例191：合成(2S)-2-胺基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]] 十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺(I-146)



167.3 I-146

向N-[(1S)-2-[(3R)-12-[(4-[[(第三丁氧基)羰基](甲基)胺基]環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-胺甲醯基乙基]胺基甲酸苯甲酯(70 mg，0.11 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 M，2 mL)。在30℃下攪拌所得溶液5小時，接著在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(70 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含50 mL NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在12分鐘內升至43.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；在254/220 nm下UV偵測。此產生28 mg(64%)呈白色固體狀之(2S)-2-胺基-3-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]] 十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙醯胺。MS (ES): *m/z* 390 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.39-1.55 (m, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.81-3.97 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 5.20-5.35 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

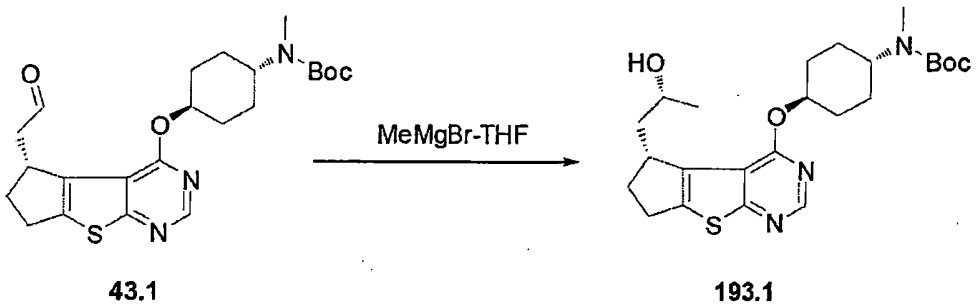
實例192：合成(1S)-2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1,3-噁唑-2-基)乙-1-醇(I-62)



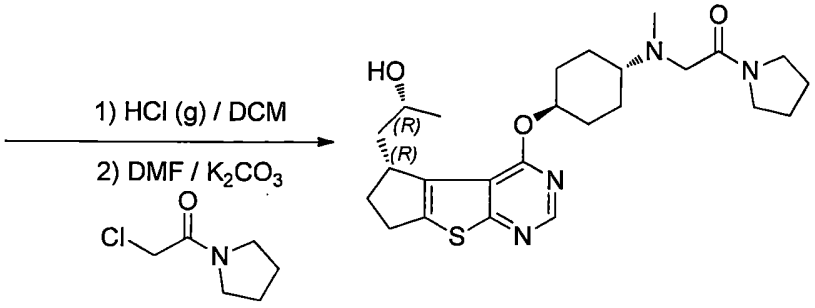
I-160　　I-62　　192.1

藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-1-(1,3-噁唑-2-基)乙-1-醇(45 mg，0.11 mmol，1.00當量)：管柱：CHIRALPAK IC；移動相：己烷(0.1% TEA):EtOH = 70:30；在254 nm下UV偵測。此產生31.6 mg(70%)呈白色固體狀之**192.1**及12.7 mg(28%)呈白色固體狀之化合物**I-62**。**I-62**之分析數據：MS: 429 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49(s,1H), 7.64 (s,1H), 7.28 (s,1H), 5.22-5.27 (m,1H), 4.97 (t,1H), 3.10-3.12 (m,1H), 2.94-3.09 (m,2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.21-2.37 (m,10H), 1.95-2.03 (m, 3H), 1.40-1.58 (m, 4H)。

實例193：合成2-[(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(I-109)



43.1　　193.1



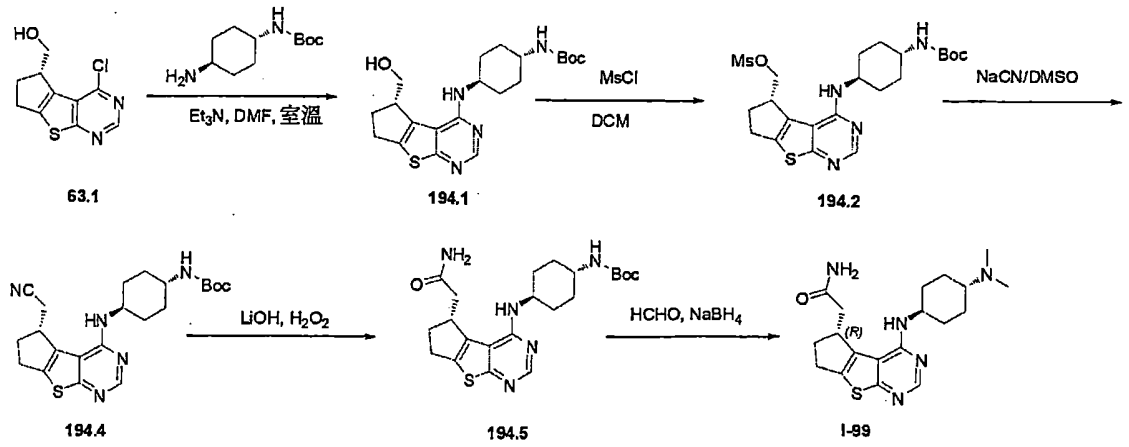
I-109

合成化合物193.1. 在氮氣下使含有N-甲基-N-(4-[[(*3R*)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.12 mmol，1.00當量)於無水THF(20 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶冷卻至0℃。接著經由注射器逐滴添加CH_3MgBr(1 M THF溶液，3.36 mL)且在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)之矽膠管柱上，分別得到呈無色油狀之所需N-(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**192.1**，170 mg，33%)及呈無色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(130 mg，25%)。

合成化合物I-109. 向50 mL圓底燒瓶中裝入冷卻至0℃的N-(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(170 mg，0.38 mmol，1.0當量)於5.5 mL二氯甲烷中之溶液。接著添加鹽酸(12 M，0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀之(*2R*)-1-[(*3R*)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-

1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丙-2-醇鹽酸鹽(130 mg，粗物質)。將所得鹽酸鹽(130 mg，粗物質)溶解於DMF(5 mL)中。在室溫下添加碳酸鉀(359 mg)及2-氯-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(125 mg)且在25℃下攪拌所得混合物14小時。反應完成後，用DCM萃取產物，用鹽水洗滌並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(SHIMADZU)下純化粗產物(160 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含0.1% HCOOH)及CH_3CN(6.0% CH_3CN在25分鐘內升至50.0%)；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除水及CH_3CN，得到呈白色固體狀之2-[(4-[[(*3R*)-3-[(*2R*)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)(甲基)胺基]-1-(吡咯啶-1-基)乙-1-酮(52.7 mg)。MS (ES): *m/z* 473 $(M+H)^+$。^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.46 (1H, s), 5.32-5.18 (1H, m), 3.94-3.92 (1H, m), 3.57 (2H, t), 3.45 (2H, t), 3.36 (3H, m), 3.08-3.10 (1H, m), 2.96-2.98 (1H, m), 2.67-2.62 (2H, m), 2.41-2.29 (6H, m), 2.070-1.97 (5H, m), 1.95-1.87 (2H, m), 1.64-1.52 (5H, m), 1.30 (3H, d)。

實例194：合成2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-99)



合成化合物194.1. 向[(3S)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]甲醇(300 mg，1.25 mmol，1.00當量)及N-(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(801 mg，3.74 mmol，3.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.7 mL，10.00當量)。在50℃下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上。此產生400 mg(77%)呈淡黃色固體狀之N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物194.2. 向N-(4-[[(3S)-3-(羥基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.96 mmol，1.00當量)及三乙胺(0.27 mL，2.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl(164 mg，1.43 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用2×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。純化得到379 mg(80%)呈淡黃色油狀之N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物194.3. 向N-(4-[[(3S)-3-[(甲烷磺醯基氧基)甲基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(379 mg，0.76 mmol，1.00當量)於DMSO(8 mL)中之溶液中添加NaCN(112.2 mg，2.29 mmol，5.00當

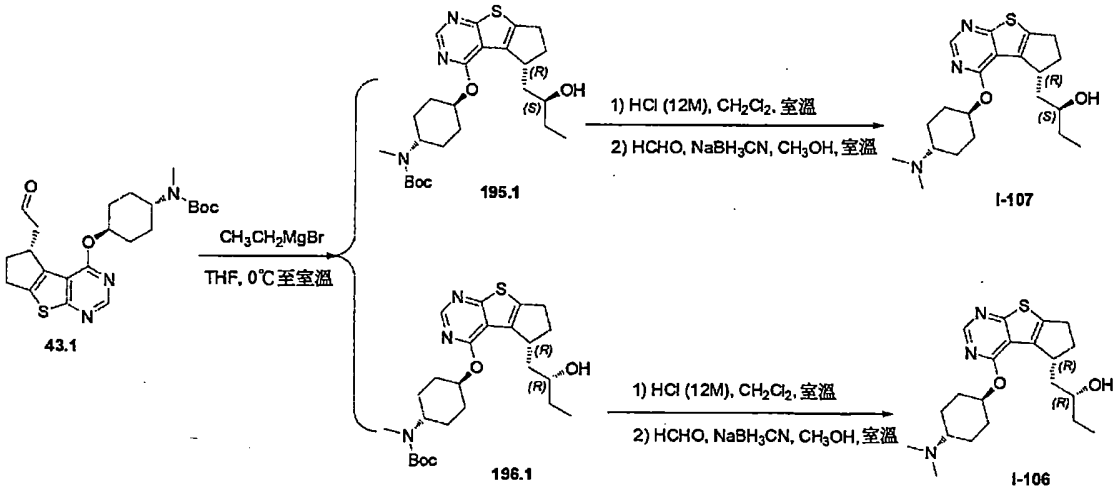
量)。在80℃下攪拌所得溶液5小時。接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物。用2×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此產生260 mg(80%)呈黃色油狀之N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物194.4. 向N-(4-[[(3R)-3-(氰基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(260 mg，0.61 mmol，1.00當量)及$LiOH·H_2O$(76.6 mg，1.82 mmol，3.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加H_2O_2(37%，1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加50 mL Na_2SO_3(水溶液)來淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上。此產生187 mg(69%)呈淡黃色固體狀之N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯。

合成化合物I-99. 向N-(4-[[(3R)-3-(胺甲醯基甲基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]胺基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(187 mg，0.42 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 M，1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。蒸發後，將殘餘物溶解於CH_3OH(10 mL)中且添加HCHO(1.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向上述溶液中添加$NaBH_3CN$(79 mg，1.26 mmol，3.00當量)。在室溫下使所得溶液在攪拌下反應隔夜。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用2×50 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18，5 μm，19*150 mm；移動相，水

(含50 mL NH_4CO_3)及CH_3CN(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至32.0%，在1分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至10.0%)；在254 nm下UV偵測。此程序得到50 mg(32%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。MS (ES): *m/z* 374 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.35-1.60 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 7H), 2.40-2.45 (m, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.89-2.30 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.87 (dd, *J*= 14.1, 6.3 Hz , 1H), 8.23 (s, 1H)。

實例195：合成(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(I-107)及實例196：合成(2R)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(I-106)



合成化合物195.1及196.1. 在0℃下在氮氣下向N-甲基-N-(4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(370 mg，

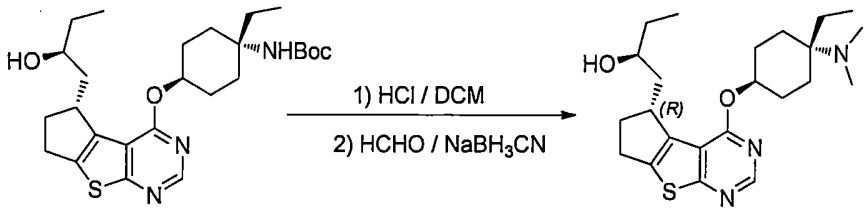
0.83 mmol，1.00當量)於新鮮蒸餾THF(15 mL)中之溶液中逐滴添加溴(乙基)鎂(0.46 mL，1.25 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且藉由添加H_2O來淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上，得到0.11 g(56%)呈淡黃色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**195.1**)，及0.16 g(81%)呈淡黃色油狀之N-(4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(**196.1**)。

合成化合物I-107. 在0℃下向N-(4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丁基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-12-基]氧基]環己基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(110 mg，0.23 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下移除溶劑，得到(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇鹽酸鹽(90 mg，粗物質)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。將由此獲得之鹽酸鹽(90 mg)溶解於甲醇(8 mL)中。接著添加HCHO(37%，1 mL)且在室溫下攪拌混合物1小時。在此之後添加$NaBH_3CN$(41 mg，0.65 mmol，2.99當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且藉由添加水來淬滅。用3×10 mL二氯甲烷萃取混合物且合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(7.0% CH_3CN在14分鐘內升至60.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾

殘餘物隔夜，得到相應48.4 mg(57%)呈淡黃色半固體狀之(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇。MS (ES): *m/z* 390 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (1H, s), 5.26-5.31 (1H, m), 3.61-3.63 (2H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 2.95-3.00 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.25-2.50 (10H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.40-1.52 (5H, m), 0.97 (3H, t)。

合成化合物I-106. 以與**I-107**一致之方式製備化合物**I-106**，除了使用化合物**196.1**而非**195.1**。獲得66.1 mg(58%)呈淡黃色半固體狀之**I-106**。MS (ES): *m/z* 390 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (1H, s), 5.23-5.35 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.30-2.50 (10H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 1.30-1.75 (7H, m), 1.05 (3H, t)。

實例197：合成(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]丁-2-醇(I-104)

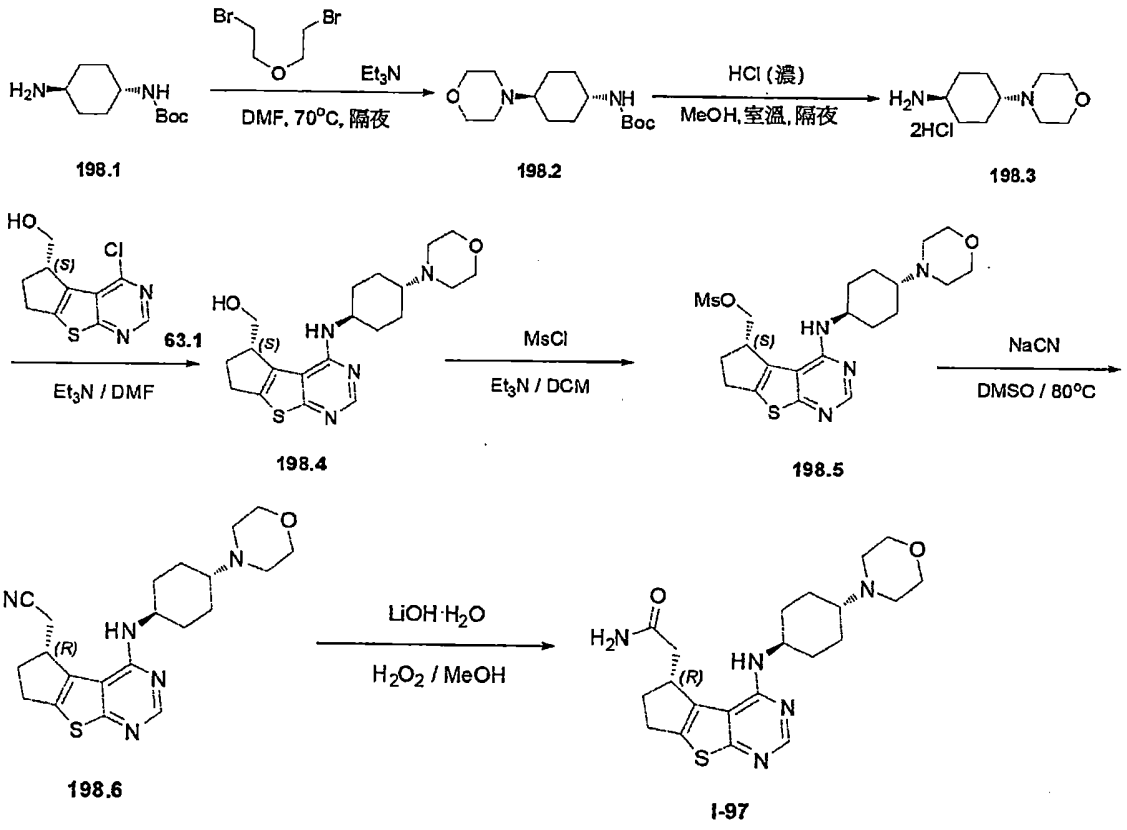


132.1　　I-104

以與化合物**I-101**一致之方式製備化合物**I-104**，除了使用化合物**132.1**而非**132.2**。獲得呈灰白色固體狀之**I-104**(13.6 mg，5.4%總產率)。MS (ES): *m/z* 418 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.474 (1H, s), 333-5.42 (1H, m), 3.48-3.68 (2H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 2.92-

2.98 (1H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.31-2.55 (6H, m), 2.06-2.11 (3H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 1.26-1.58 (4H, m), 0.91-1.07 (6H, m)。

實例198：合成2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺(I-97)



合成化合物198.2. 向N-(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.07 g，4.99 mmol，1.00當量)於DMF(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.26 g，12.48 mmol，2.50當量)及1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.4 g，6.04 mmol，1.20當量)。在70℃下攪拌所得溶液隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋所得溶液，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到1.2 g(粗物質)呈淡黃色固體狀之N-[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基甲酸第三丁酯。MS (ES): *m/z* 285 $(M+H)^+$。

合成化合物198.3. 在0℃下向N-[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，3.52 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(1.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。向此混合物中緩慢添加乙醚(50 mL)。藉由過濾收集沈澱物且在烘箱中乾燥，得到呈白色固體狀之4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(500 mg，55%)。

合成化合物198.4. 在室溫下向含有[(*3S*)-12-氯-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲醇(100 mg，0.42 mmol，1.00當量)於無水DMF(8 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加三乙胺(372 mg，3.68 mmol，9.00當量)及4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺鹽酸鹽(214 mg，0.83 mmol，2.00當量)。在80℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻後，用DCM(50 mL)稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，獲得130 mg(81%)呈黃色油狀之[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲醇。MS (ES): *m/z* 389 $(M+H)^+$。

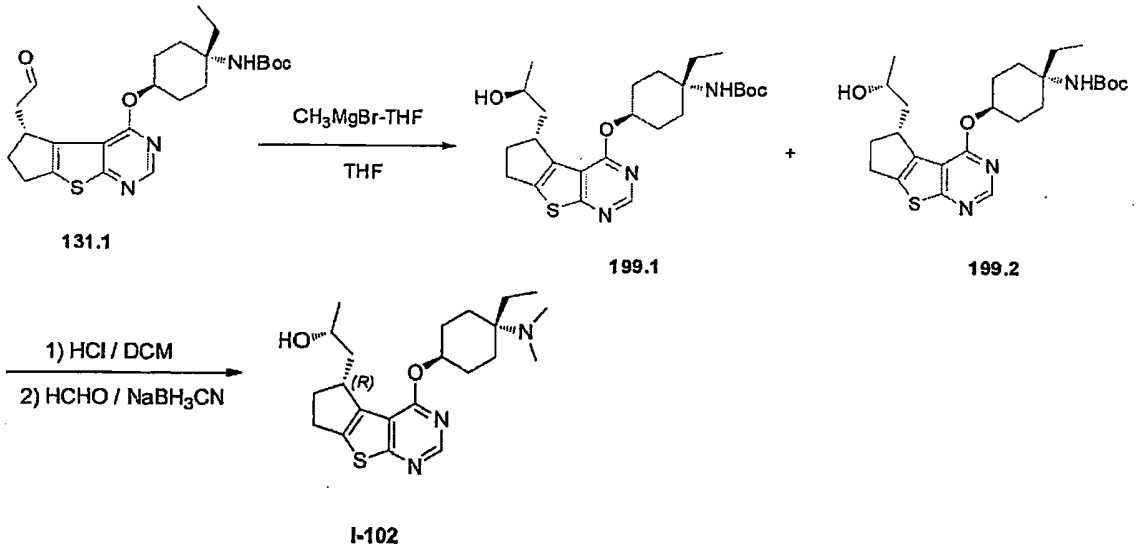
合成化合物198.5. 在0℃下向[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲醇(130 mg，0.33 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加MsCl(57 mg，0.50 mmol，1.50當量)及三乙胺(100 mg，0.99 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用DCM(30 mL)稀釋。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，獲得140 mg(90%)呈黃色油狀之甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯。MS (ES): *m/z* 467 $(M+H)^+$。

合成化合物198.6. 在室溫下向甲烷磺酸[(3S)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]甲酯(140 mg，0.30 mmol，1.00當量)於

DMSO(5 mL)中之溶液中添加NaCN(88 mg，1.80 mmol，6.00當量)。在80℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻後，用DCM(30 mL)稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈(90 mg，84%)。MS (ES): *m/z* 398 $(M+H)^+$。

合成化合物I-97. 在冰水浴中向2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙腈(120 mg，0.30 mmol，1.00當量)於甲醇(8 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(37.8 mg，0.90 mmol，3.00當量)及H_2O_2(30%，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用DCM(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(20:1)之矽膠管柱上，得到100 mg(80%)呈白色固體狀之2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]乙醯胺。MS (ES): *m/z* 416 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 4.11-4.20 (m,1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.09-3.17 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.47 (s, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.40-1.67 (m, 4H)。

實例199：合成(2R)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇(I-102)



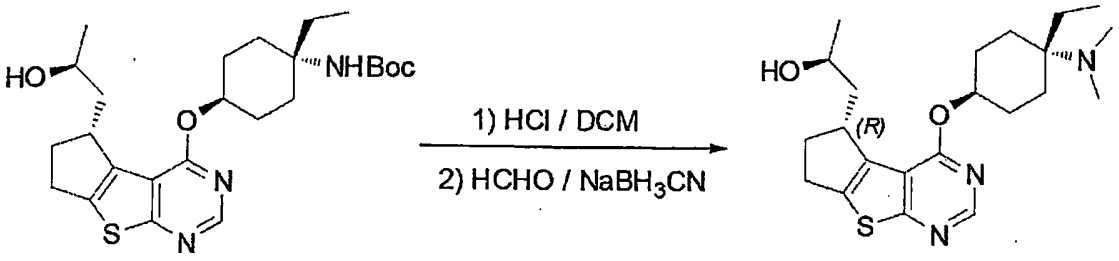
合成化合物199.1及199.2. 將N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-(2-側氧基乙基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(330 mg，0.72 mmol，1.00當量)於10 mL蒸餾四氫呋喃中之溶液置於在氮氣惰性氛圍下淨化並維持之100 mL圓底燒瓶中。使此溶液冷卻至0℃。接著經由注射器逐滴添加CH_3MgBr-THF(1 M，1.5 mL)。在此溫度下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加10 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到160 mg(47%)呈白色固體狀之N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯**199.2**及70 mg(20%)呈白色固體狀之N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯**199.1**。

合成化合物I-102. 在0℃下向用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中裝入N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2R)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]

環己基)胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.34 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液。接著在此溫度下添加鹽酸(濃，0.5 mL)且在室溫下攪拌2小時。在真空下濃縮反應溶液，得到150 mg(粗物質)呈白色固體狀之(2R)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇鹽酸鹽。

將此固體(150 mg，粗物質)溶解於甲醇(6 mL)中且在室溫下添加HCHO(37%，1.0 mL)。攪拌30分鐘後，添加$NaBH_3CN$(61.8 mg，0.98 mmol，3.21當量)且在室溫下攪拌所得混合物5小時。接著用10 mL水稀釋溶液，用3×50 mL $CHCl_3$/i-PrOH(3/1)萃取且在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此產生46.4 mg(38%)呈灰白色半固體狀之(2R)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇。MS (ES): *m/z* 404 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (1H, s), 5.41 (1H, m) ,3.95 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.32 (6H, m), 2.18 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.60-1.85 (9H, m), 1.30 (3H, d), 0.95 (2H, m)。

實例200：合成(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇(I-103)



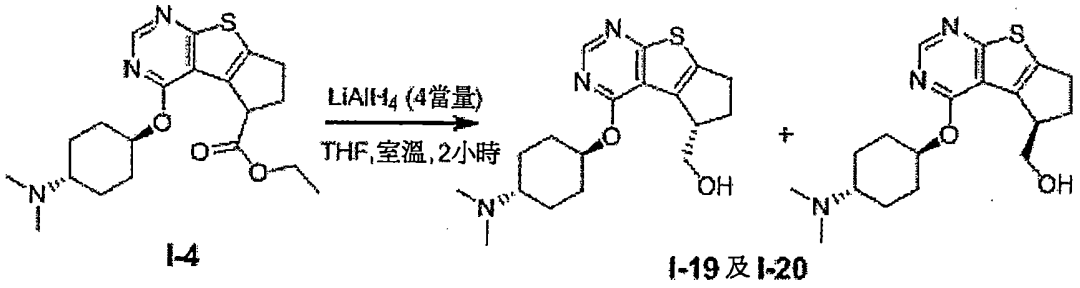
199.1 I-103

在0℃下在含有N-(1-乙基-4-[[(3R)-3-[(2S)-2-羥基丙基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-12-基]氧基]環己基)胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.15 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中添加12 M鹽酸(0.3 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在真空下濃縮，得到60 mg(粗物質)呈白色固體狀之(2S)-1-[(3R)-12-[(4-胺基-4-乙基環己基)氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇鹽酸鹽。

將此固體(60 mg，粗物質)溶解於3 mL甲醇中。添加HCHO(37%，0.5 mL)，隨後在室溫下攪拌30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(27 mg，0.43 mmol，3.54當量)且在周圍溫度下持續攪拌5小時。用10 mL水稀釋所得溶液，用3×30 mL三氯甲烷/i-PrOH(3/1)萃取且在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(50 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm，5 μm；移動相：水(含0.05% NH_4HCO_3)及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。此程序產生11.3 mg(23%)呈白色固體狀之(2S)-1-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)-4-乙基環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基]丙-2-醇。MS (ES): *m/z* 404 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ

8.48 (1H, s), 5.41 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.32 (6H, m), 2.18 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.60-1.85 (9H, m), 1.30 (3H, d), 0.95 (2H, m)。

實例201：合成((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲醇(I-19)及((S)-4-(((1r,4S)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲醇(I-20)及分離對掌性化合物

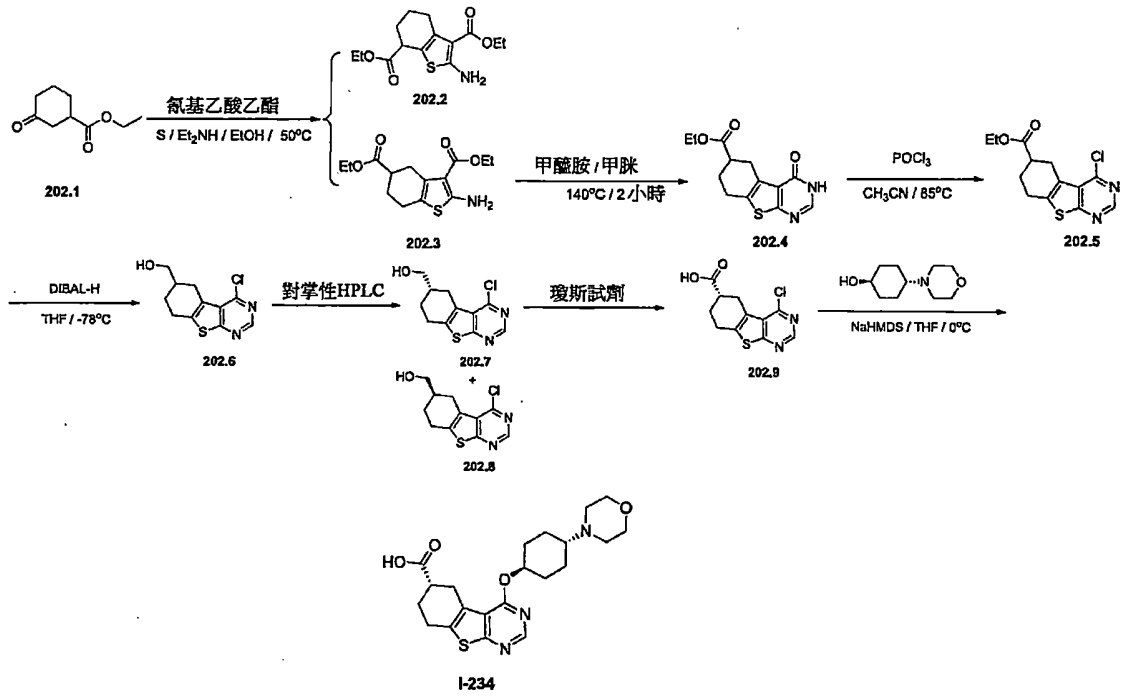


I-4　　I-19及I-20

在0℃下向**I-4**(1.3 g，3.3 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$ (508 mg，13.3 mmol)。在攪拌下使混合物溫至室溫後持續2小時，接著添加$Na_2SO_4.10H_2O$(4.3 g，13.3 mmol)。攪拌懸浮液2小時，接著過濾並藉由矽膠管柱層析，用MeOH/DCM=1:10純化濾液，得到白色固體產物(810 mg，70%)。藉由對掌性HPLC，使用以下條件解析產物(550 mg)：儀器：Thar SFC Prep 80(Thar Technologies, Waters)；管柱：ChiralPak AD-H，50 mm直徑×250 mm長度，5 μm(Daicel Chemical Industries Co., Ltd)；管柱溫度：35℃；移動相：CO_2/MeOH/DEA =70/30/0.1；流速：80 g/min；回壓：100巴；波長：214 nm；循環時間：7.0分鐘；注射體積：1.0 mL；饋送溶液：550 mg溶解於14 mL MeOH中。在真空下濃縮溶劑，獲得150 mg I-19及150 mg I-20。

實例202：合成(12S)-3-[[(1r,4r)-4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫

雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲酸(I-234)



合成化合物202.6. 以類似於由**153.3**合成**153.7**之方式由**202.1**製備化合物**202.6**。分離出61%總產率之954 mg無色油狀物。

合成化合物202.7. 藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下分離**202.6**(1.25 g)之對映異構體：管柱：Chiralpak IC，2*25 cm，5 μm；移動相：己烷及EtOH(85:15)；流速：20 mL/min；在254/220 μm下UV偵測。收集含有所需異構體之溶離份並在減壓下蒸發以移除溶劑，分別得到448 mg **202.8**(tR = 14.68分鐘)及404 mg **202.7**(t_R = 16.12分鐘)。如藉由分析型對掌性HPLC在以下條件下所測定，測得**202.7**(t_R = 7.71分鐘)之ee為98.7% ee且**202.8**(t_R = 9.59分鐘)之ee為100% ee：管柱：Lux Cellulose-4，0.46*15 cm，5 μm，4.6*250 mm，5 μm；移動相：己烷:IPA=80:20；流速：1 mL/min；在254 μm下UV偵測。

202.7之分析數據：MS (ES): *m/z* 255 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300

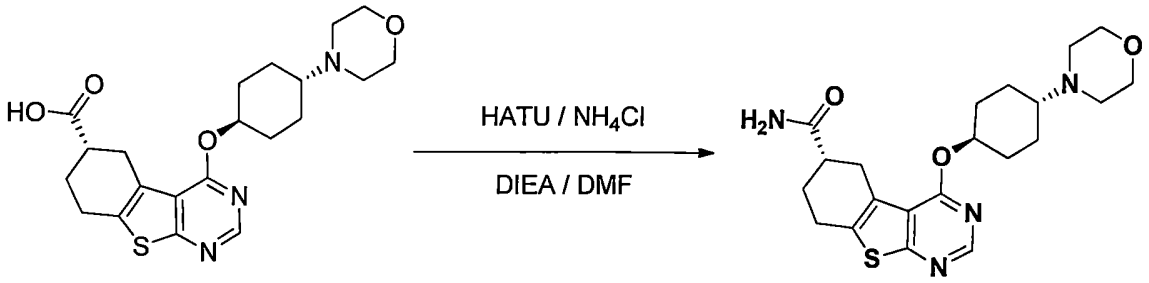
MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (1H, s), 3.81-3.69 (2H, m), 3.38 (1H, dd, J = 16.8, 5.1 Hz), 3.05-2.82 (2H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m)。

202.8之分析數據：MS (ES): *m/z* 255 $(M+H)^+$。1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (1H, s), 3.81-3.69 (2H, m), 3.38 (1H, dd, J = 16.8, 5.1 Hz), 3.05-2.82 (2H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m)。

合成化合物202.9. 在0℃下向**202.7**(253 mg，0.99 mmol，1.00當量)於丙酮(10 mL)中之溶液中逐滴添加瓊斯試劑(Jones reagent)(2 mL)。在此溫度下攪拌所得混合物20分鐘，用飽和$NaHSO_3$水溶液淬滅且用EtOAc(2×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到247 mg(93%)呈白色固體狀之**201.9**。

合成化合物I-234. 在0℃下將4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(111 mg，0.60 mmol，1.20當量)於5 mL蒸餾THF中之溶液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL三頸圓底燒瓶中。在此之後經由注射器逐滴添加NaHMDS(0.75 mL，2 M THF溶液)且攪拌30分鐘。添加**202.9**(135 mg，0.50 mmol，1.00當量)於2 mL THF中之溶液且在0℃下攪拌所得溶液2小時。接著藉由添加5 mL水來淬滅反應物且用1 M鹽酸將溶液之pH值調整至5且用5×10 mL氯仿/i-PrOH(3:1)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之所得**I-234**(200 mg，粗物質)。MS (ES): *m/z* 418 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (1H, s), 5.25-5.12 (1H, m), 3.87 (4H, brs), 3.30 (1H, dd), 3.08-2.74 (9H, m), 2.45-2.25 (3H, m), 2.19-1.88 (3H, m), 1.80-1.50 (4H, m)。

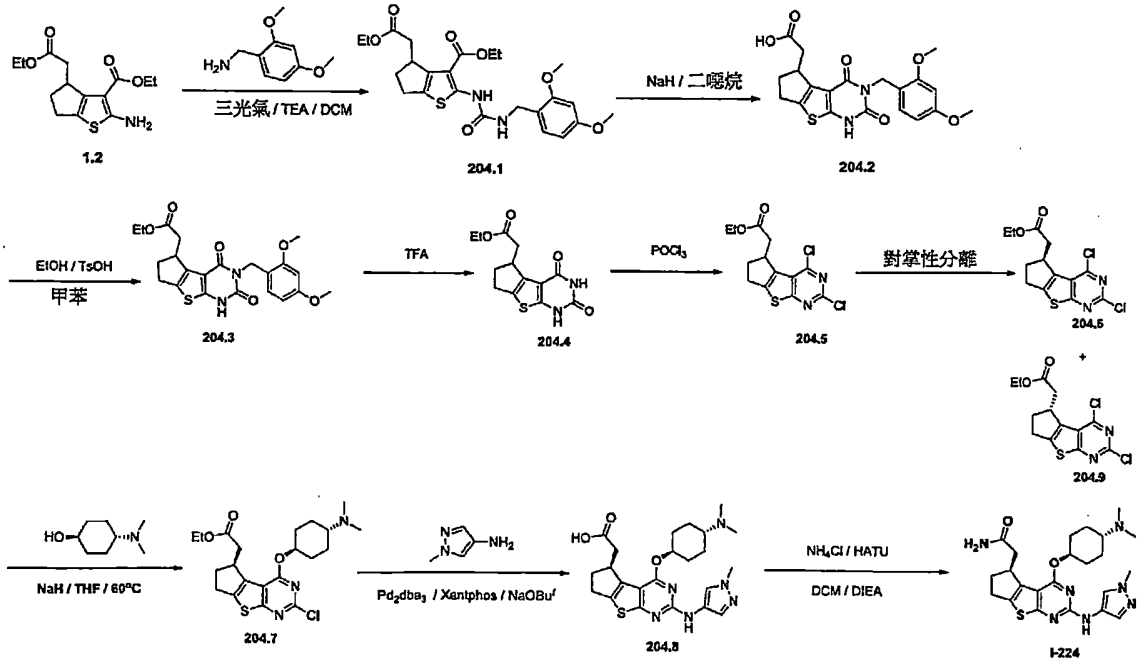
實例203：合成(*12S*)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-220)



I-234 I-220

合成化合物**I-220.** 以與由**4.1**合成**I-13**一致之方式由**I-234**(實例202)製備化合物**I-220**。分離出38%產率之79.6 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (1H, s), 5.30-5.22 (1H, m), 3.74-3.71 (4H, t), 3.33-3.26 (1H, m), 3.09-2.97 (3H, m), 2.87-2.70 (1H, m), 2.65-2.62 (4H, t), 2.45-2.30 (3H, m), 2.23-2.18 (1H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 2.07-1.91 (1H, m), 1.64-1.44 (4H, m)。

實例204：合成2-[(3S)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-10-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-224)



合成化合物**204.1**。在0℃下在攪拌下向三光氣(2.205 g，7.43 mmol，1.0當量)於80 mL無水DCM中之溶液中逐滴添加**1.2**(4.455 g，14.98 mmol，2.00當量)於DCM(20 mL)中之溶液，隨後在氮氣下經由注射器添加TEA(3.8 g，37.43 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向混合物中添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(5.01 g，29.96 mmol，4.00當量)且使所得溶液在周圍溫度下在攪拌下再反應1小時。濾出固體，用2×100 mL DCM洗滌且在真空下濃縮濾液。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之**204.1**(4.5 g，61%)。

合成化合物**204.2.** 在100℃下在氮氣下用含**204.1**(9.0 g，18.35 mmol，1.00當量)之100 mL二噁烷處理氫化鈉(2.2 g，55.00 mmol，3.00當量，60%)隔夜。冷卻後，接著用水淬滅反應物且用4 M鹽酸將溶液之pH值調整至4。藉由過濾收集固體且在烘箱(45℃)中乾燥，得到6.2 g(81%)呈灰白色固體狀之**204.2**。

合成化合物**204.3**。在120℃下向**204.2**(6.0 g，14.41 mmol，1.00當量)、乙醇(10 mL)及4-甲基苯-1-磺酸(800 mg，4.65 mmol，0.32當量)於甲苯(110 mL)中之溶液中攪拌隔夜。冷卻後，用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用2×200 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之**204.3**(6.0 g，94%)。

合成化合物**204.4**。在50℃下在氮氣下在油浴中攪拌**204.3**(6.0 g，13.4 mmol，1.00當量)於50 mL三氟乙酸中之溶液4.5小時。反應完成後，在真空下濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之**204.4**(4.5 g，粗物質)。

合成化合物**204.5.** 在氮氣下將含**204.4** (4.0 g，13.59 mmol，1.00當量)之$POCl_3$(70 mL)置於250 mL圓底燒瓶中且在105℃下在油浴中攪

拌所得混合物隔夜。在真空下濃縮所得混合物且用150 mL EtOAc稀釋殘餘物。用飽和碳酸氫鈉將溶液之pH值調整至7-8且用2×150 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之所需**204.5**(1.95 g，43%)。

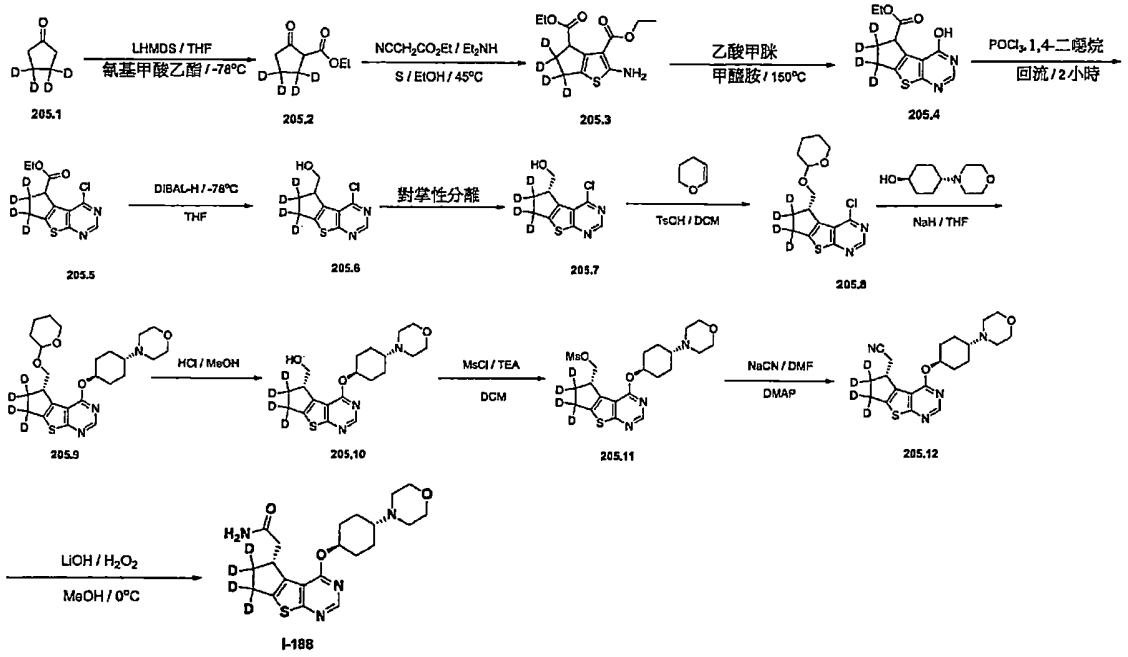
合成化合物204.6. 藉由對掌性SFC在以下條件下分離**204.5**(2.3 g)之對映異構體：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-3，5*25 cm，5 μm；移動相：75% CO_2及25% MeOH(0.01 DEA)；流速：200 g/min；在220 μm下UV偵測。收集溶離之第一溶離份(t_R = 3.5分鐘)並在減壓下蒸發以移除溶劑，得到900 mg **204.6**。收集溶離之第二溶離份(t_R = 4.25分鐘)並在減壓下蒸發以移除溶劑，得到900 mg化合物**204.9**。藉由分析型對掌性SFC在以下條件下測定**204.6**(98.5%)及**204.9**之ee：管柱：phenomenex Lux 5u Cellulose-3，4.6*250 mm，5 μm；移動相：90% CO_2及10% MeOH(0.01 DEA)；流速：4 mL/min；在254 μm下UV偵測。

合成化合物204.7. 以類似於合成化合物**16.4**之方式由**204.6**製備化合物**204.7**。分離出46%產率之0.55 g淡黃色固體。

合成化合物204.8. 用氮氣使**204.7**(275 mg，0.625 mmol，1.00當量)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(152 mg，1.56 mmol，2.50當量)、Pd_2dba_3(28.6 mg，0.03 mmol，0.05當量)、Xantphos(36.2 mg，0.065 mmol，0.10當量)、$NaOBu^t$(145 mg，1.5 mmol，2.5當量)於30 mL 1,4-二噁烷中之混合物脫氣三次。在100℃下攪拌所得混合物4小時。在真空下濃縮反應混合物且用水稀釋殘餘物。用1 M鹽酸將pH值調整至5且用5×50 mL氯仿/異丙醇(3:1)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用DCM/MeOH(10:1至2:1)純化，得到呈灰色固體狀之**204.8**(180 mg，62%)。

合成化合物**I-224.** 以類似於合成化合物**I-13**之方式由**204.8**製備化合物**I-224**。分離出20%產率之35.9 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 470 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.89 (1H, br s), 7.59 (1H,s), 5.19 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.66 (1H, m), 2.83-2.99 (4H, m), 2.70 (7H, m), 2.43 (2H, m), 2.14-2.39 (4H, m), 1.76-1.94 (4H, m)。

實例205：合成2-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基](4,4,5,5-d4)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺-d_4(I-188)



合成化合物**205.2.** 在-78℃下在氮氣下向(3,3,4,4-d_4)環戊-1-酮(3.0 g，34.0 mmol，1.00當量)於15 mL蒸餾THF中之溶液中逐滴添加2 M LiHMDS之THF溶液(20.5 mL，1.20當量)。添加後，在-20℃下攪拌所得溶液1小時。接著在-78℃下添加氰基甲酸乙酯(3.7 g，37.4 mmol，1.10當量)且在-78℃下在攪拌下使所得溶液再反應30分鐘。用飽和NH_4Cl溶液淬滅反應物且用2×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用

乙酸乙酯/石油醚(1:20-1:10)之矽膠管柱上，得到3.5 g(64%)**205.2**。

合成化合物205.3. 在氮氣下向**205.2**(3.5 g，21.85 mmol，1.00當量)於乙醇(100 mL)中之溶液中依序添加S(784 mg，1.10當量)、2-氰基乙酸乙酯(2.7 g，24.03 mmol，1.10當量)及Et_2NH(3.19 g，43.7 mmol，2.00當量)。在45℃下攪拌所得混合物5小時且冷卻至室溫並藉由添加50 mL水來淬滅。用3×100 mL乙酸乙酯萃取後，用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之**205.3**(3.2 g，51%)。

合成化合物205.4. 向**205.3**(3.2 g，11.1 mmol，1.00當量)於甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(2.4 g)且在150℃下在氮氣下攪拌所得混合物5小時。冷卻至室溫後，用水淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之1.6 g(54%)**205.4**。

合成化合物205.5. 在氮氣下向含有**205.4**(1.6 g，6.0 mmol，1.00當量)於20 mL 1,4-二噁烷中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加$POCl_3$(10 mL)。在回流下攪拌所得溶液3小時。冷卻至室溫後，在減壓下移除過量$POCl_3$且將殘餘物溶解於50 mL EtOAc中且傾倒於水/冰中。用飽和碳酸氫鈉溶液中和所得溶液且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之**205.5**(950 mg，55%)。

合成化合物205.6. 在-78℃下在氮氣下向100 mL三頸圓底燒瓶中依序添加**205.5**(900 mg，3.14 mmol，1.00當量)於20 mL新鮮蒸餾THF中之混合物、DIBAL-H(895 mg，6.30 mmol，2.00當量)。在-78℃下

攪拌所得溶液2小時，藉由添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**205.6**(720 mg，94%)。

合成化合物205.7. 藉由製備型SFC在以下條件下解析**205.6**(720 mg)之對映異構體：管柱：Chiralpak AD-H，2*25 cm；移動相：CO_2(60%)及甲醇(40%)；流速：40 g/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並蒸發以移除甲醇，得到呈無色油狀之**205.7**(tR = 10分鐘，320 mg，89%)。藉由分析型SFC在以下條件下測得100% ee值(t_R = 3.2分鐘)：管柱：CHIRALPAK AD-H，4.6*150 mm，5 μm Chiral-A(AD-H)；移動相：CO_2(60%)、甲醇(40%)；流速：4 mL/min；在220 nm下UV偵測。

合成化合物205.8. 向**205.7**(160 mg，0.65 mmol，1.00當量)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加3,4-二氫-2H-哌喃(110 mg，1.31 mmol，2.00當量)及TsOH(56 mg，0.33 mmol，0.50當量)。在0℃下在氮氣下攪拌溶液30分鐘。用水稀釋所得溶液且用二氯甲烷萃取並合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之所需**205.8**(170 mg，79%)。

合成化合物205.9. 在0℃下在氮氣下用含反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(143 mg，0.77 mmol，1.49當量)之25 mL蒸餾THF處理氫化鈉(104 mg，2.60 mmol，5.03當量，60%礦物油分散液)30分鐘。接著經由注射器添加含**205.8**(170 mg，0.52 mmol，1.00當量)之5 mL THF且在攪拌下使所得溶液再反應3小時，同時在油浴中使溫度維持於55℃。接著藉由添加NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於

使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**205.9**(110 mg，45%)。

合成化合物205.10。在0℃下在水/冰浴中攪拌**205.9**(120 mg，0.25 mmol，1.00當量)及濃鹽酸(0.5 mL)於甲醇(15 mL)中之溶液中30分鐘。接著藉由添加碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物且用4×50 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(25:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**205.10**(85 mg，86%)。

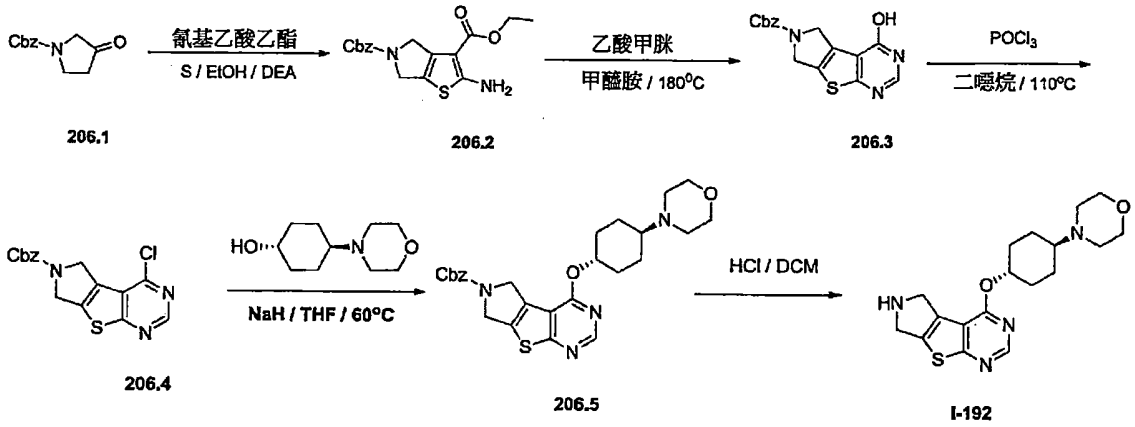
合成化合物205.11。在0℃下在水/冰浴中攪拌**205.10**(120 mg，0.25 mmol，1.00當量)及濃鹽酸(0.5 mL)於甲醇(15 mL)中之溶液中30分鐘。接著藉由添加碳酸氫鈉(飽和)來淬滅反應物且用4×50 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(25:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**205.11**(85 mg，86%)。

合成化合物205.12。在60℃下在油浴中攪拌**205.11**(95 mg，0.20 mmol，1.00當量)、NaCN(99 mg，2.02 mmol，10.03當量)及4-二甲基胺基吡啶(5 mg，0.04 mmol，0.20當量)於DMSO(5 mL)中之溶液中35小時。用50 mL水稀釋所得溶液且用3×60 mL DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**205.12**(80 mg，99%)。

合成化合物I-188。在0℃下攪拌**205.12**(80 mg，0.20 mmol，1.00當量)、$LiOH \cdot H_2O$(17 mg，0.40 mmol，2.04當量)及H_2O_2(0.5 mL，30%)於甲醇(10 mL)中之溶液中3小時。接著藉由添加飽和Na_2SO_3來淬滅反應物且用3×50 mL DCM萃取。合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型TLC，用二氯甲烷/甲醇(30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀

之化合物**I-188**(48.9 mg，59%)。MS (ES): *m/z* 421 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 5H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.41-2.27 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.71-1.47 (m, 4H)。

實例206：合成12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-4,9, 11-三氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8, 10-四烯(I-192)



合成化合物206.2。在50℃下攪拌3-側氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(4.5 g，20.53 mmol，1.00當量)、2-氰基乙酸乙酯(2.773 g，24.51 mmol，1.19當量)、S (780 mg，24.38 mmol，1.19當量)及二乙胺(1.791 g，24.53 mmol，1.20當量)於乙醇(40 mL)中之溶液5小時。藉由過濾收集固體且在45℃下在烘箱中乾燥，得到呈黃色固體狀之所需**206.2**(1.7 g，24%)。

合成化合物206.3. 在180℃下在氮氣下攪拌**206.2**(1.5 g，4.33 mmol，1.00當量)及乙酸甲脒(4.582 g，43.23 mmol，9.98當量)於50 mL甲醯胺中之混合物3小時。接著藉由添加水來淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(15:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之**206.3**(1.2 g，85%)。

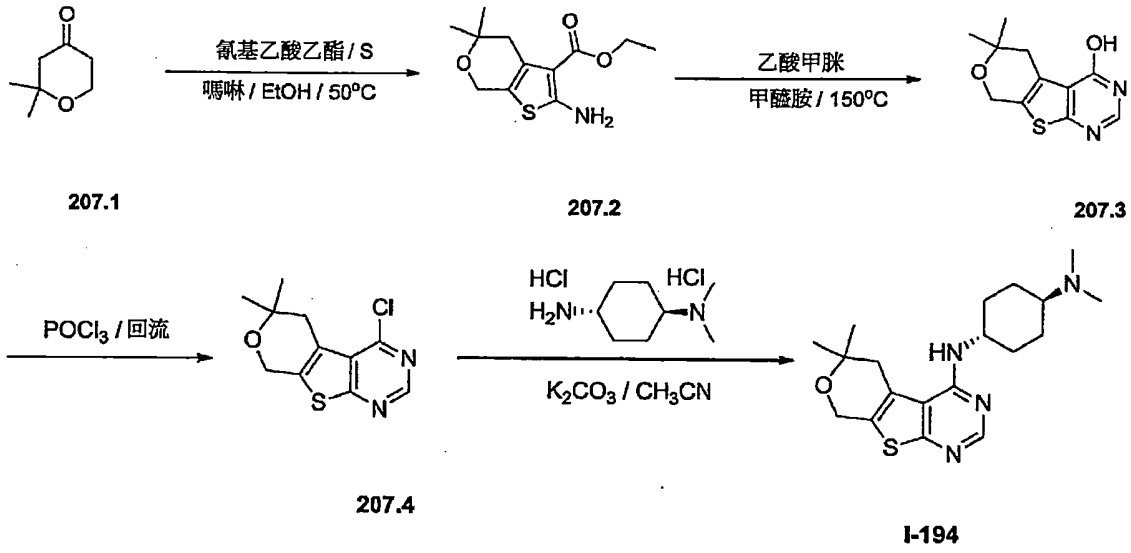
合成化合物206.4。在110℃在氮氣下攪拌**206.3**(1.9 g，5.80 mmol，1.00當量)及$POCl_3$(8.89 g，57.98 mmol，10.0當量)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物且將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且傾倒於冷卻之飽和碳酸氫鈉中且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之**206.4**(1.5 g，75%)。

合成化合物206.5. 在室溫下在氮氣下用含反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(577 mg，3.11 mmol，1.20當量)之蒸餾THF(10 mL)處理氫化鈉(60%，416 mg，17.33 mmol，6.66當量)40分鐘。添加**206.4**(900 mg，2.60 mmol，1.00當量)且在70℃下攪拌所得溶液4小時並冷卻，藉由添加NH_4Cl(飽和)來淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(15:1)之矽膠管柱上，得到呈無色油狀之**206.5**(900 mg，70%)。

合成化合物I-192. 向**206.5**(200 mg，0.40 mmol，1.00當量)於10 mL DCM中之溶液中添加鹽酸(12 M，1 mL)，隨後在25℃下攪拌8小時。用氨將溶液之pH值調整至8且在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18 19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(50% CH_3CN在10分鐘內升至85%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生呈黃色固體狀之化合物**I-192**(7.6 mg，5%)。MS (ES): *m/z* 361 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 4H), 3.77-3.74 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.48-2.33 (m, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H)。

實例207：合成4-N-[12, 12-二甲基-11-氧雜-8-硫雜-4,6-二氮雜三

環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-基]-1-N,1-N-二甲基環己烷-1,4-二胺(I-194)



合成化合物207.2. 在室溫下向2,2-二甲基噁烷(2.5 g，19.5 mmol，1.00當量)、2-氰基乙酸乙酯(2.43 g，21.45 mmol，1.1當量)及嗎啉(2.55 g，29.25 mmol，1.5當量)於80 mL乙醇中之溶液中添加S(0.69 g，21.45 mmol，1.1當量)。在50℃下在氮氣下在油浴中攪拌所得混合物隔夜。完成後，在真空下濃縮所得混合物且用水稀釋殘餘物且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之所需**207.2**(4.5 g，90%)。

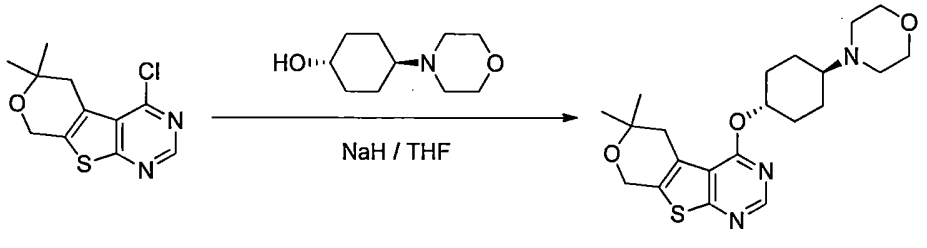
合成化合物207.3. 在室溫下將含**207.2**(2.2 g，8.62 mmol，1.00當量)及乙酸甲脒(8.6 g，82.69 mmol，9.60當量)之20 mL甲醯胺置於50 mL圓底燒瓶中。在140℃下在氮氣下在油浴中攪拌所得溶液3小時。用水淬滅所得溶液且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，得到1.8 g(78%)呈白色固體狀之**207.3**。

合成化合物207.4. 在110℃在氮氣下在油浴中攪拌含**207.3**(1.8

g，7.62 mmol，1.00當量)之$POCl_3$(20 mL)2小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物且用EtOAc稀釋殘餘物並傾倒於100 g水/冰中。用飽和碳酸氫鈉中和溶液且用2×80 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，用EtOAc/PE(1:30至1:10)純化，得到1.3 g(67%)呈淡黃色固體狀之**207.4**。

合成化合物I-194. 在70℃下在氮氣下加熱**207.4**(196.8 mg，0.77 mmol，1.00當量)、碳酸鉀(533 mg，5.04當量)及1-N,1-N-二甲基環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(423.6 mg，1.97 mmol，2.57當量)於CH_3CN(15 mL)中之混合物隔夜。在真空下濃縮所得混合物且用水稀釋殘餘物且用4×40 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(15:1)之矽膠管柱上，得到呈灰白色固體狀之所需**I-194**(138.7 mg，50%)。MS (ES): *m/z* 361 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (1H, s), 4.83 (2H, t), 2.96 (2H, s), 2.65-2.55 (1H, m), 2.40 (6H, s), 2.25-2.16 (2H, m), 2.09-1.98 (2H, m), 1.55-1.45 (4H, m), 1.36 (6H, s)。

實例208：合成12,12-二甲基-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-11-氧雜-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(I-193)

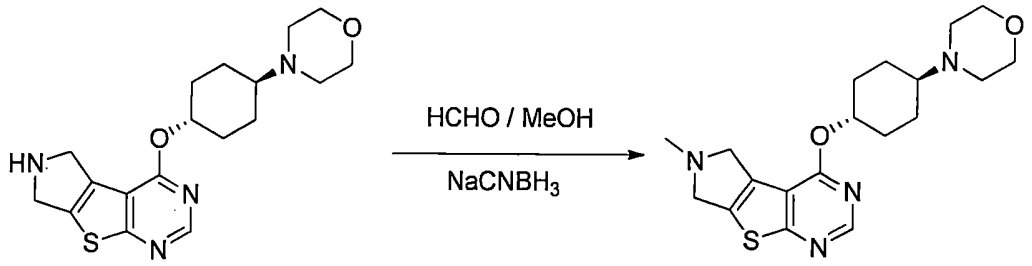


207.4　　I-193

在氮氣下用含反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(218.7 mg，1.18 mmol，

2.00當量)之10 mL蒸餾THF處理氫化鈉(118.1 mg，2.95 mmol，5.01當量，60%)30分鐘。添加**207.4**(150.2 mg，0.59 mmol，1.00當量)且在55℃下攪拌所得溶液3小時。冷卻至室溫後，接著藉由添加NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用3×60 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上，得到所需158.1 mg(66%)呈灰白色固體狀之**I-193**。MS (ES): *m/z* 404 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (1H, s), 5.35-5.15 (1H, m), 3.72 (4H, t), 2.93 (2H, s), 2.63 (4H, t), 2.45-2.25 (3H, m), 2.15-2.02 (2H, m), 1.69-1.40 (4H, m), 1.34 (6H, s)。

實例209：合成4-甲基-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-4,9,11-三氮雜三環[6.4.0.0[2,6]] 十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯(I-196)

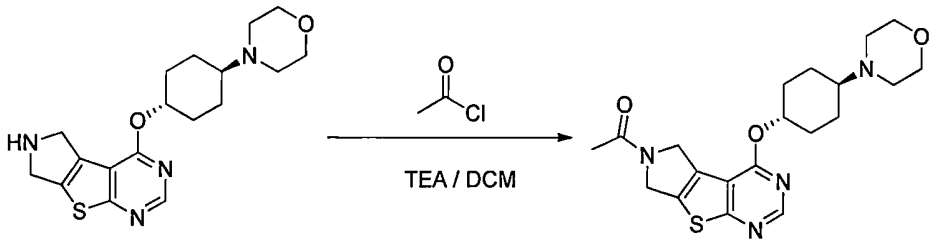


I-192　　I-196

在25℃下攪拌**I-192**(實例207；200 mg，0.55 mmol，1.00當量)、HCHO(37%，0.2 mL)及$NaBH_3CN$(104.9 mg，1.67 mmol，3.01當量)於甲醇(5 mL)中之溶液2小時。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18 19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05 NH_4HCO_3之水及CH_3CN(50% CH_3CN在10分鐘內升至85%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生呈白色固體狀之**I-196**(4.7 mg，2%)。MS (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8.53 (s, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 4H), 3.94-

3.72 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.64-2.63 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H)。

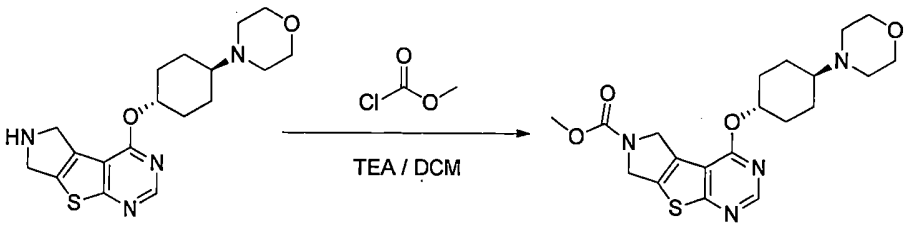
實例210：合成1-(12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-4,9,11-三氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-4-基)乙-1-酮(I-198)



I-192　　I-198

在室溫下攪拌**I-192**(實例207；150 mg，0.42 mmol，1.00當量)、TEA(84.3 mg，0.83 mmol，2.00當量)及乙醯氯(65 mg，0.83 mmol，1.99當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液0.5小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至30.0%，在5分鐘內升至100.0%，在1分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生呈白色固體狀之**I-198**(28.8 mg，17%)。MS (ES): *m/z* 403 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 2H), 3.74-2.71 (m, 4H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.41-2.07 (m, 8H), 1.75-1.45 (m, 4H)。

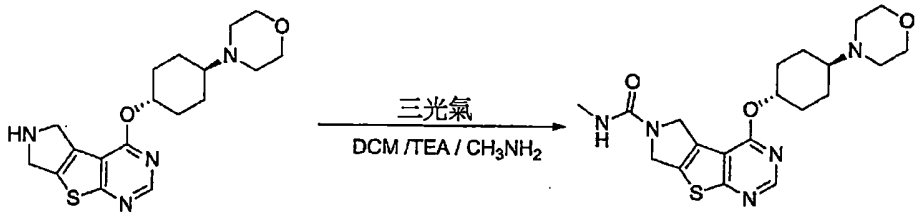
實例211：合成12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-4,9,11-三氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-4-甲酸甲酯(I-199)



I-192 I-199

以類似於合成化合物**I-198**之方式由**I-192**製備化合物**I-199**。分離出4%產率之白色油狀物。MS (ES): *m/z* 419 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 4.82-4.77 (m, 4H), 3.82-3.49 (m, 7H), 2.60 (s, 4H), 2.28-2.01 (m, 5H), 1.61-1.36 (m, 4H)。

實例212：合成N-甲基-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-4,9, 11-三氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),9, 11-三烯-4-甲醯胺(I-200)

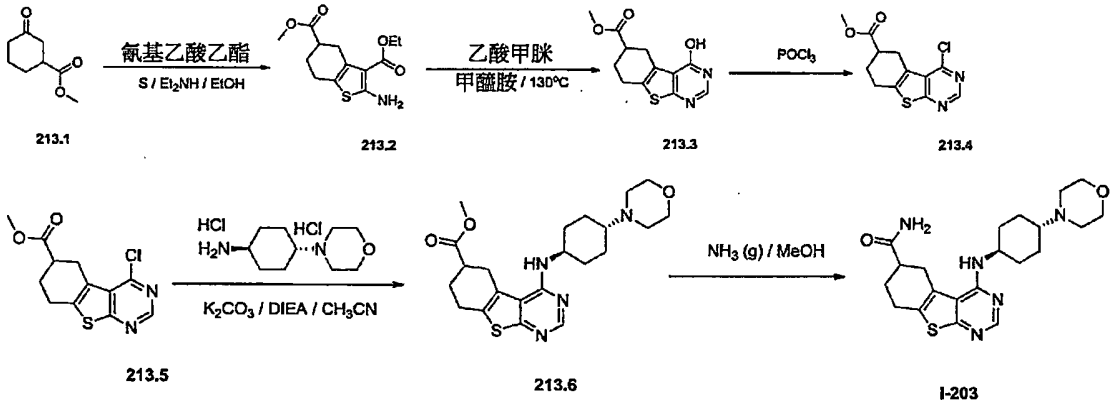


I-192 I-200

在0℃下在氮氣下將**I-192**(100 mg，0.28 mmol，1.00當量)於3 mL DCM中之溶液逐滴添加至三光氣(40.8 mg，0.14 mmol，0.50當量)於DCM(7 mL)中之溶液中。0.5小時後，添加TEA(84 mg，0.83 mmol，3.01當量)及CH_3NH_2-THF(0.5 mL)且在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至

30.0%，在2分鐘內升至100.0%，在1分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生呈白色固體狀之**I-200**(21 mg，18%)。MS (ES): *m/z* 418 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.77 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 2.93 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.79-2.50 (m, 4H), 2.40-1.89 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 2H)。

實例213：合成3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-甲醯胺(I-203)



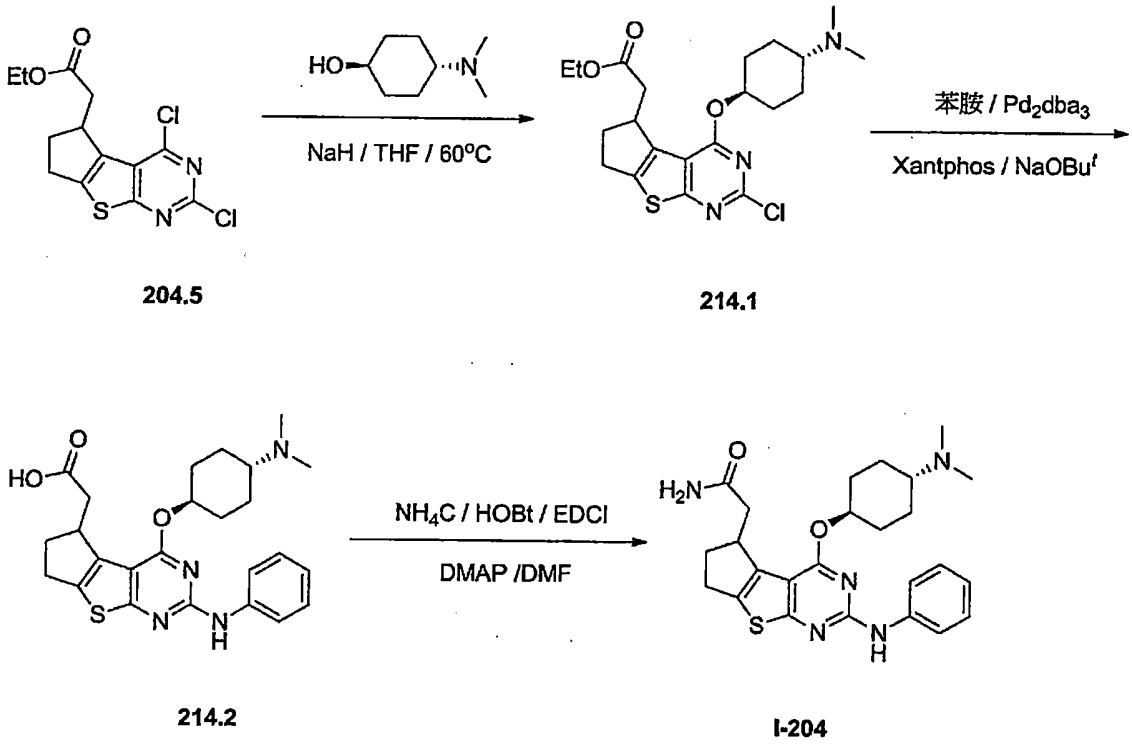
合成化合物213.5. 以類似於合成**207.4**之方式由3-側氧基環己烷-1-甲酸甲酯製備化合物**213.5**。分離出8%總產率之1.38 g白色固體。MS (ES): *m/z* 283 and 285 $(M+H)^+$。

合成化合物213.6. 在80℃下在氮氣下攪拌含有**213.5**(200 mg，0.71 mmol，1.00當量)、反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(269 mg，1.05 mmol，1.49當量)、碳酸鉀(290 mg，2.10 mmol，2.97當量)於CH_3CN(20 mL)中之混合物的50 mL圓底燒瓶14小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×80 mL DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(15:1)之矽膠管柱上，得到250 mg(82%)呈白色固體狀之

213.6。

合成化合物**I-203**。在0℃下將NH_3(g)引入甲醇(35 mL)中持續1小時。接著添加**213.6**(250 mg，0.58 mmol，1.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液14小時。在真空下濃縮所得混合物且將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(8:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需化合物**I-203**(170 mg，70%)。MS (ES): *m/z* 416 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.92-2.61 (m, 7H), 2.39-1.82 (m, 7H), 1.62-1.47 (m, 4H)。

實例214：2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-10-(苯基胺基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0^[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基)乙醯胺(I-204)



合成化合物**214.1.** 在室溫下在氮氣下用含反-4-(二甲基胺基)環己-1-醇(428 mg，2.99 mmol，1.10當量)之新鮮蒸餾THF(10 mL)處理

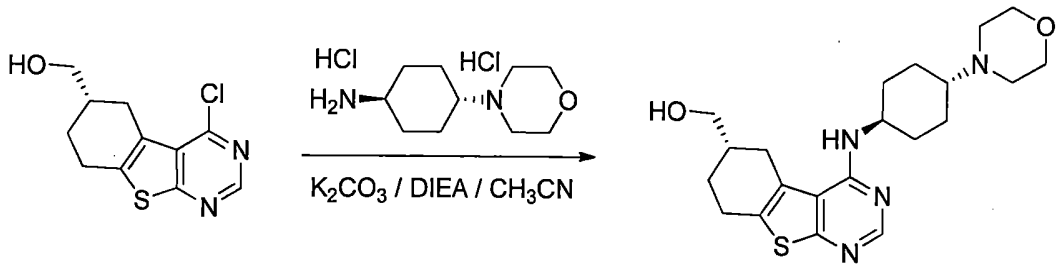
NaH(60%礦物油分散液，543.4 mg，22.64 mmol，5.00當量)1小時。經由注射器添加**204.5**(900 mg，2.72 mmol，1.00當量)於10 mL THF中之溶液且在60℃下攪拌所得溶液3小時。反應完成後，使反應物冷卻至室溫且用飽和NH_4Cl淬滅且用3×100 mL DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色油狀之所需**214.1**(0.55 g，46%)。

合成化合物214.2. 在室溫下向含有**214.1**(270 mg，0.62 mmol，1.00當量)於15 mL二噁烷中之溶液的50 mL乾燥圓底燒瓶中依序添加Pd_2dba_3(31.9 mg，0.03 mmol，0.05當量)、Xantphos(35.6 mg，0.06 mmol，0.10當量)、t-BuONa(142.9 mg，1.49 mmol，2.41當量)及苯胺(142.9 mg，1.54 mmol，2.49當量)。接著用氮氣使反應混合物脫氣三次且在100℃下攪拌4小時。藉由過濾濾出固體且用1 M鹽酸中和濾液並用3×50 mL $CHCl_3$/異丙醇(3:1)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之**214.2**(190 mg，粗物質)。

合成化合物I-204. 在氮氣下將**214.2**(104 mg)、NH_4Cl(53 mg，0.99 mmol，4.58當量)、HOBt(45 mg，0.33 mmol，1.54當量)、EDCI(87 mg，0.45 mmol，2.10當量)及4-二甲基胺基吡啶(29 mg，0.24 mmol，1.10當量)於DMF(6 mL)中之混合物置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用水淬滅反應物且用DCM萃取並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(梯度B% 20%-24%，過柱時間10分鐘)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生4.6 mg(5%)呈固體狀之**I-204**。MS (ES): *m/z* 466 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz ,CD_3OD+$CDCl_3$): δ 7.65 (2H, d), 7.43-7.31 (2H, m), 7.15-6.99 (1H,

m), 5.25-5.05 (1H, m), 3.79-3.68 (1H, m), 3.08-2.82 (3H, m), 2.79-2.65 (1H, m), 2.61-2.31 (9H, m), 2.28-2.02 (4H, m), 1.75-1.39 (4H, m)。

實例215：合成[(12S)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-2,4,6-三烯-12-基]甲醇(I-210)

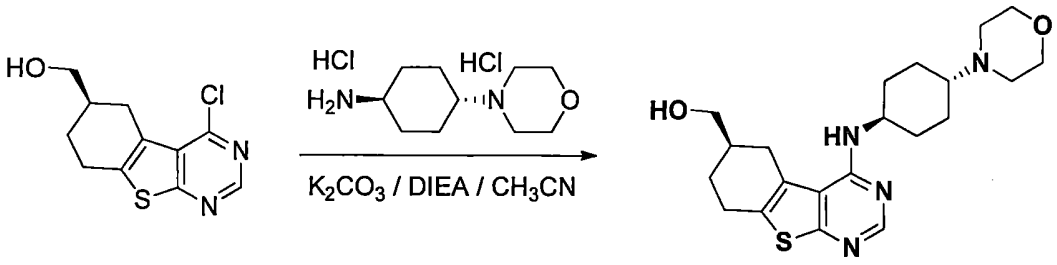


202.7 **I-210**

在80℃下在氮氣下攪拌**202.7**(50 mg，0.20 mmol，1.00當量)、反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(109 mg，0.59 mmol，3.00當量)、DIEA(51 mg，0.39 mmol，2.01當量)及碳酸鉀(136 mg，0.98 mmol，5.01當量)於25 mL CH_3CN(25 mL)中之混合物60小時。接著藉由添加30 mL水來淬滅反應物且用3×60 mL氯仿/異丙醇(3:1)萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(80 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10.0% CH_3CN在9分鐘內升至30.0%，在2分鐘內升至100.0%，在1分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。此產生20.1 mg(25%)呈白色固體狀之**I-201**。MS (ES): *m/z* 403 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz ,$CDCl_3$): δ 8.35 (1H, s), 5.13-5.11 (1H, d) ,4.12-4.10 (1H, m), 3.73-3.68 (6H, s), 3.06-3.00 (1H, d), 2.87 (2H, s), 2.70-2.58 (5H, t), 2.30-2.27 (3H, d), 2.10-1.96 (4H, m), 1.67-1.25 (5H, m)。

實例216：合成[(12R)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-

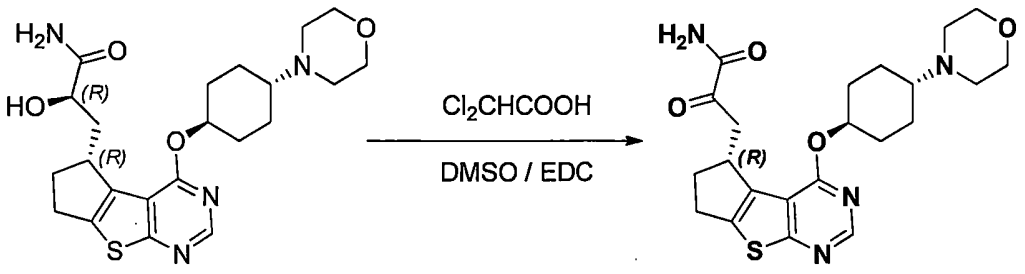
二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基]甲醇(I-211)



202.8　　I-211

以類似於由**202.7**合成化合物**I-210**之方式由**202.8**製備化合物**I-211**。分離出24%產率之19.3 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 403 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (1H, s), 5.15-5.14 (1H, d) ,4.17-4.14 (1H, m), 3.85-3.81 (4H, s), 3.79-3.71 (2H, m), 3.09-3.04 (1H, m), 2.90-2.86 (2H, s), 2.75-2.69 (5H, m), 2.65-2.34 (1H, s), 2.33-2.30 (2H, m), 2.14-2.07 (4H, m), 1.66-1.62 (5H, m)。

實例217：合成3-[(3R)-12-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]-2-側氧基丙醯胺(I-213)

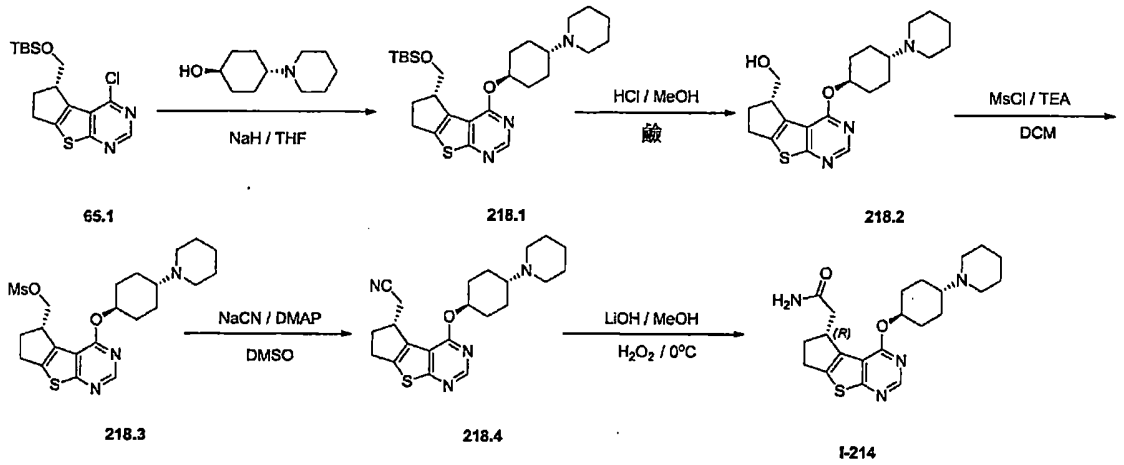


I-93　　I-213

依序將**I-93**(8.5 g，19.03 mmol，1.00當量)於DMSO(300 mL)中之溶液、EDC(36.48 g，10.00當量)置於500 mL圓底燒瓶中。在此之後在

0℃下在攪拌下逐滴添加2,2-二氯乙酸(9.8 g，76.00 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。接著藉由添加120 mL碳酸氫鈉(飽和，水溶液)來淬滅反應物。用4×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用5×300 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上，得到7.8 g(92%)呈白色固體狀之**I-213**。MS (ES): *m/z* 445 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (1H, s), 6.82 (1H, s), 5.44 (1H, s), 5.23-5.20 (1H, m), 3.81-3.62 (6H, m), 3.20-2.93 (3H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 2.60 (4H, s), 2.30-2.28 (3H, m), 2.15-1.98 (3H, m), 1.55-1.42 (4H, m)。

實例218：合成2-[(3R)-12-[[4-(哌啶-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9, 11-四烯-3-基]乙醯胺(I-214)



合成化合物218.1. 在氮氣下用含反-4-(哌啶-1-基)環己-1-醇(258 mg，1.41 mmol，2.00當量)之蒸餾四氫呋喃(10 mL)處理氫化鈉(60%，140 mg，3.50 mmol，5.00當量)1小時。接著添加**65.1**(250 mg，0.70 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液且在室溫下攪

拌2小時。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100:1)之矽膠管柱上，得到300 mg(85%)呈白色固體狀之**218.1**。

合成化合物218.2. 將**219.1**(300 mg，0.60 mmol，1.00當量)於甲醇(20 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中，隨後冷卻至0℃。接著添加12 M鹽酸(1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物，用DCM稀釋，用飽和碳酸氫鈉中和，用鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之所需**218.2**(250 mg，粗物質)。

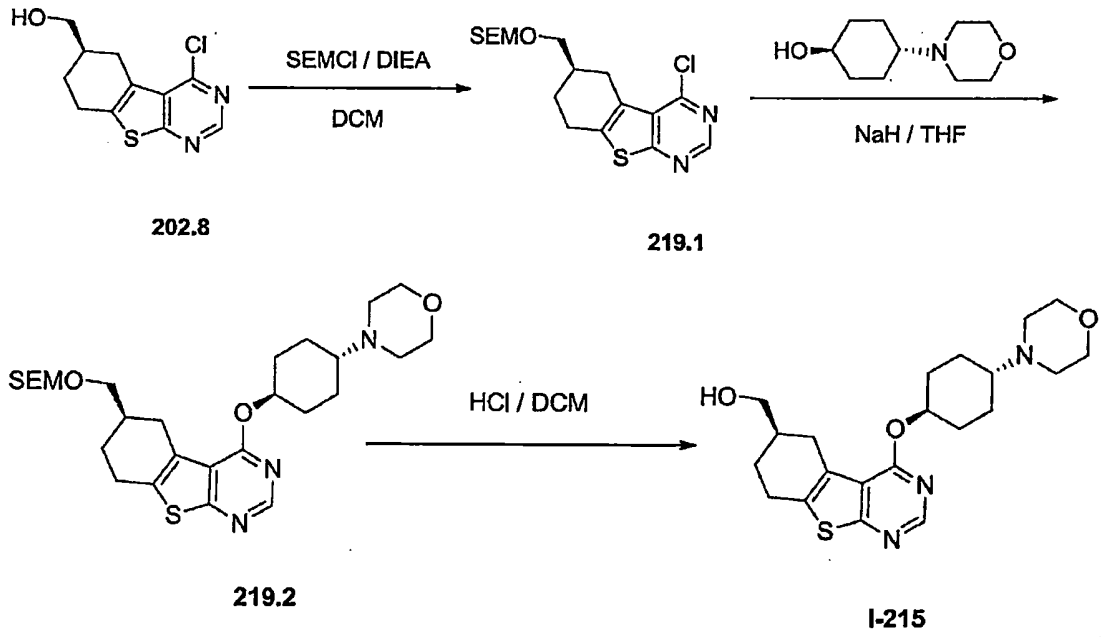
合成化合物218.3. 在0℃下向**218.2**(170 mg，0.44 mmol，1.00當量)於DCM(20 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(94 mg，0.82 mmol，2.00當量)及TEA(127 mg，1.26 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且用100 mL DCM稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到250 mg(粗物質)呈黃色油狀之**218.3**。

合成化合物218.4. 向含有**218.3**(200 mg，0.43 mmol，1.00當量)於DMSO(10 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加甲腈鈉(105 mg，2.14 mmol，5.00當量)。在100℃下在油浴中攪拌所得溶液2小時。冷卻後，接著藉由添加50 mL水來淬滅反應物且用3×100 mL二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到120 mg(粗物質)呈黃色油狀之**218.4**。

合成化合物I-214. 向**218.4**(120 mg，0.30 mmol，1.00當量)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(25.2 mg，0.60 mmol，2.00當量)，隨後在冰/水浴中冷卻。接著緩慢添加過氧化氫(1 mL)且在此溫度下攪拌所得溶液1小時。接著用飽和$NaHSO_3$淬滅反應物且用3×50 mL二氯甲烷萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃

縮。藉由製備型HPLC在以下條件((Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(40% CH_3CN在10分鐘內升至70%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生22 mg(18%)呈白色固體狀之**I-214**。MS (ES): *m/z* 415 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 5H), 2.53 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.68-1.31 (m, 10H)。

實例219：合成[(12R)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]甲醇(I-215)



202.8　219.1　219.2　I-215

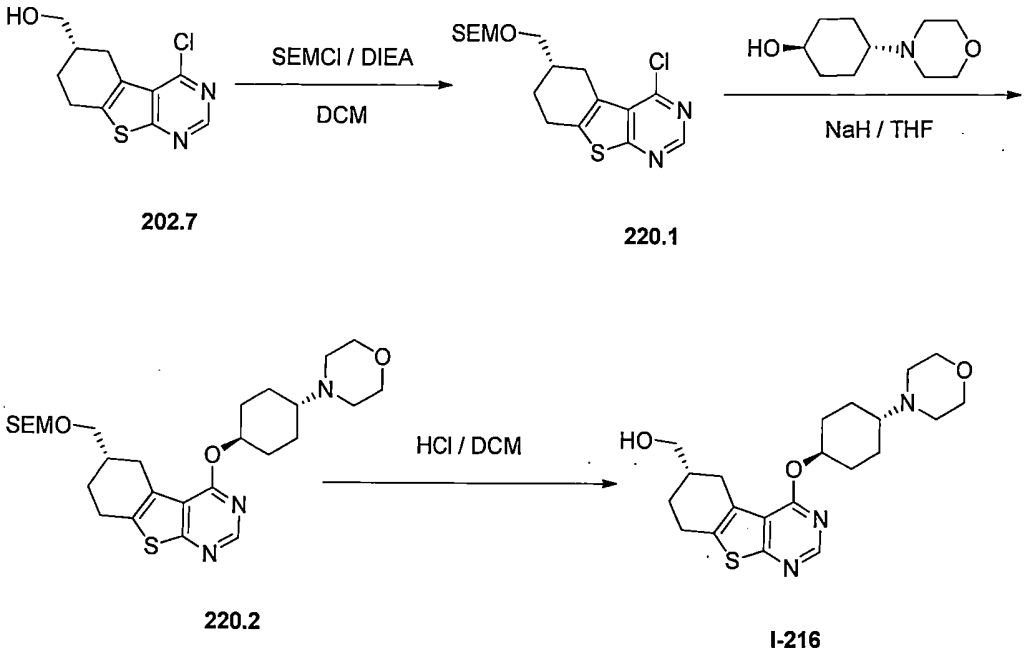
合成化合物**219.1**。在0℃下在氮氣下向**202.8**(100 mg，0.39 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加DIEA(0.2 mL，3.00當量)及SEMCl(131 mg，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著在真空下濃縮。殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取，用1 M HCl水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物施

加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上，得到100 mg(66%)呈白色固體狀之**219.1**。

合成化合物219.2. 在0℃下在氮氣下用含反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(96 mg，0.52 mmol，2.00當量)之3 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%，52 mg，1.30 mmol，5.00當量)1小時。在45℃下經由注射器添加**219.1**(100 mg，0.26 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌所得溶液4小時。冷卻後，接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。用1 M鹽酸水溶液將溶液之pH值調整至6，隨後用3×50 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且在真空下濃縮，得到90 mg(粗物質)呈白色固體狀之**219.2**。

合成化合物I-215。在0℃下向**219.2**(90 mg，0.17 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加12 M鹽酸(0.2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。在真空中濃縮所得溶液且用DCM稀釋殘餘物，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。藉由矽膠層析，用DCM/MeOH(1:50至1:30)純化，得到19.7 mg呈白色固體狀之**I-215**。MS (ES): *m/z* 404 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 3.95-3.64 (m, 6H), 3.20 (dd, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.78-2.45 (m, 5H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.18-1.95 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H)。

實例220：合成[(12S)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基]甲醇(I-216)

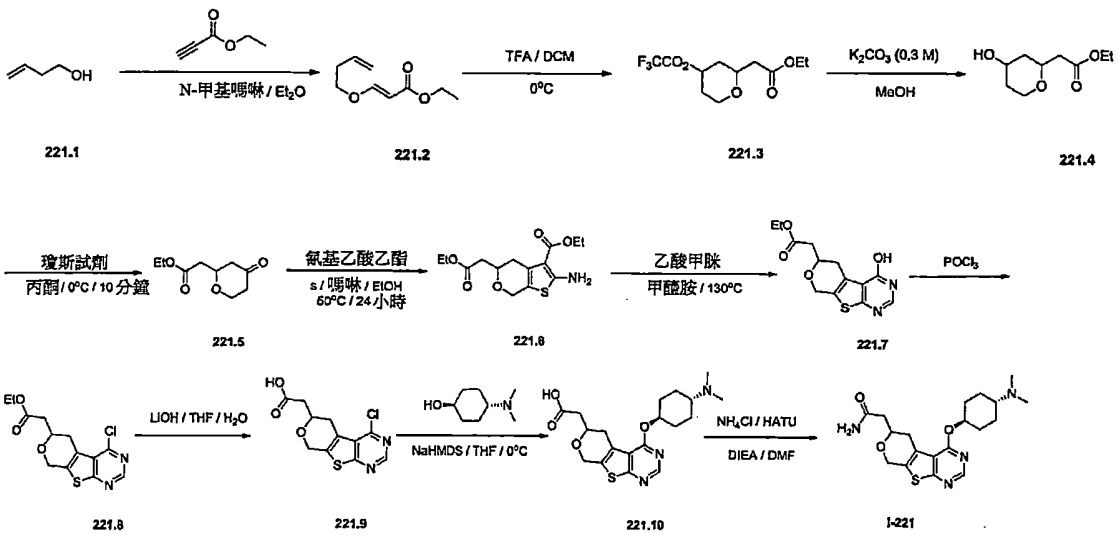


202.7　　220.1

220.2　　I-216

以類似於由**202.8**合成化合物**I-215**之方式由**202.7**製備化合物**I-216**。分離出自**202.7**之總產率為15%之24.3 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 404 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 6H), 3.18 (dd, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 5H), 2.48-2.20 (m, 3H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.92-1.62 (m, 5H)。

實例221：合成2-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-11-氧雜-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-基)乙醯胺(I-221)



221.1　221.2　221.3　221.4

221.5　221.6　221.7

221.8　221.9　221.10　I-221

合成化合物221.2. 向丙-2-炔酸乙酯(6.2 g，63.20 mmol，1.07當量)於80 mL無水乙醚中之溶液中依序添加4-甲基嗎啉(6.3 g，62.29 mmol，1.06當量)、戊-4-烯-1-醇(4.25 g，58.94 mmol，1.00當量)。在室溫下在氮氣下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物傾倒於150 mL 0.5 M HOAc水溶液中且用2×150 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30至1:10)之矽膠管柱上，得到9.6 g(96%)呈無色油狀之**221.2**。

合成化合物221.3. 在0℃下經30分鐘向**221.2**(9.8 g，57.58 mmol，1.00當量)於150 mL無水DCM中之溶液中逐滴添加TFA(25 mL)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。完成後，在真空中濃縮反應混合物且用200 mL EtOAc稀釋，用冷的1 M $NaHCO_3$溶液洗滌。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到14.1 g(粗物質)呈黃色油狀之**221.3**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

合成化合物221.4。向**221.3**(14.1 g，粗物質)於80 mL甲醇(80 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.3 M, 200 mL)且在25℃下攪拌所得溶液30分鐘。用AcOH將溶液之pH值調整至7。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮，得到8.2 g(粗物質)呈無色黏性液體狀之**221.4**。

合成化合物221.5. 在0℃下向**221.4**(8.2 g，43.57 mmol，1.00當量)於丙酮(160 mL)中之溶液中逐滴添加瓊斯試劑(20 mL)且攪拌所得混合物約10分鐘。接著藉由添加飽和$NaHSO_3$水溶液來淬滅反應物且用2×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到7.2 g(粗物質)呈淡黃色油狀之**221.5**。

合成化合物221.6. 在室溫下向含有**221.5**(7.2 g，38.67 mmol，1.00當量)於無水乙醇(85 mL)中之溶液的250 mL圓底燒瓶中依序添加

S(1.2 g，37.50 mmol，0.97當量)、2-氰基乙酸乙酯(4.8 g，42.43 mmol，1.10當量)及嗎啉(3.4 g，39.03 mmol，1.01當量)。在50℃下在氮氣下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物且用100 mL水稀釋殘餘物且用2×150 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:9)之矽膠管柱上，得到11.5 g(95%)呈黃色油狀之**221.6**。

合成化合物221.7. 向**221.6**(500 mg，1.60 mmol，1.00當量)於15 mL甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(830 mg，7.97 mmol，5.00當量)且在140℃下在氮氣下在油浴中攪拌所得混合物5小時。冷卻後，用水稀釋所得混合物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(2:1)之矽膠管柱上，得到283 mg(60%)呈白色固體狀之**221.7**。

合成化合物221.8。在室溫下在氮氣下向**221.7**(1.3 g，4.42 mmol，1.00當量)於15 mL無水1,4-二噁烷中之溶液中添加$POCl_3$(5 mL)。在100℃下在油浴中攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物且用EtOAc(150 mL)稀釋殘餘物，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到1 g(72%)呈白色固體狀之**221.8**。

合成化合物221.9。在0℃下向**221.8**(500 mg，1.6 mmol，1.0當量)於THF/水(6/6 mL)混合物中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(202 mg，4.8 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。將燒瓶之內含物轉移至分液漏斗中，用1 M HCl使其呈酸性，接著用乙酸乙酯(2×100 ml)萃取。合併有機物且用鹽水洗滌1次，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並

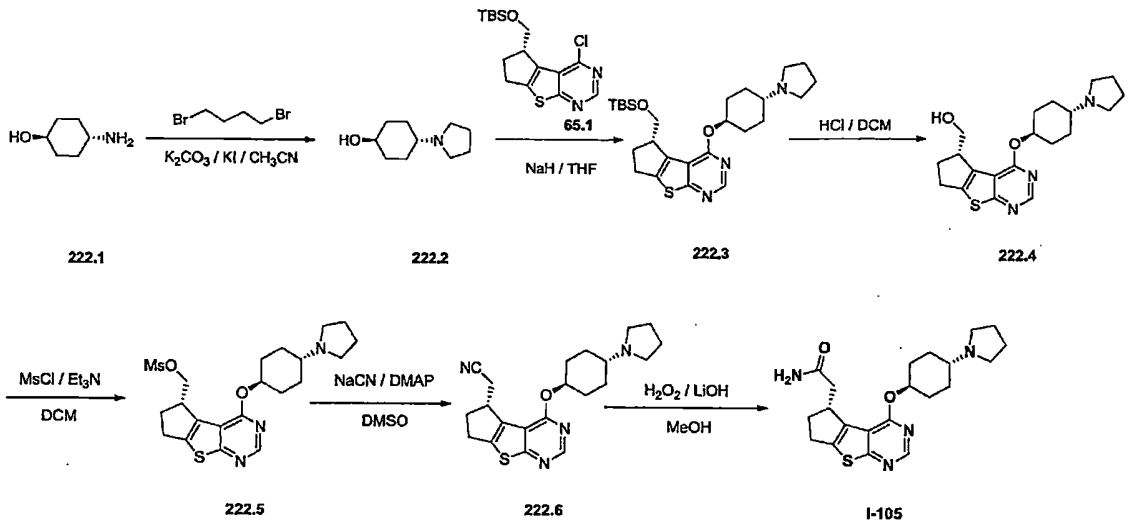
在真空中濃縮。此得到342 mg(粗物質)呈黃色固體狀之化合物**221.9**，其按原樣用於下一反應。

合成化合物221.10。在0℃下在氮氣下經由注射器向化合物**221.9**(100 mg，0.35 mmol，1.0當量)及反-4-(二甲基胺基)環己醇(60 mg，0.42 mmol，1.2當量)於3 mL新鮮蒸餾THF中之溶液中添加NaHMDS(2 M THF溶液，0.5 mL，1.05 mmol，3.0當量)。在此溫度下攪拌所得溶液30分鐘，接著用水稀釋。用1 M HCl溶液使所得溶液酸化至pH 4-5且用$CHCl_3$/異丙醇(V/V = 3/1)萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相層析(水及CH_3CN作為溶離劑)純化殘餘物，得到30 mg(90%純度)呈黃色油狀之所需化合物**221.10**。

合成化合物I-221。在室溫下在氮氣下向**221.10**(25 mg，0.06 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中依序添加NH_4Cl(3.8 mg，0.07 mmol，1.20當量)、HATU(27 mg，0.07 mmol，1.20當量)及DIEA(15 mg，0.12 mmol，2.00當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜，用水淬滅且用4×20 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(40 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(10.0% CH_3CN在10分鐘內升至36.0%，在2分鐘內升至100.0%，在1分鐘內降至10.0%)；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。此產生9.6 mg(38%)呈白色固體狀之**I-221**。MS (ES): *m/z* 391 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (1H, s), 5.17-5.10 (1H, m), 4.86-4.78 (2H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 3.21 (1H, dd), 2.72-2.62 (1H, m), 2.57-2.48 (2H, m), 2.39-2.30 (1H, m), 2.30-2.20 (8H, m), 1.97-1.93 (2H, d), 1.57-1.38 (4H, m)。

實例222：合成2-[(3R)-12-[[4-(吡咯啶-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜

-9, 11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9, 11-四烯-3-基]乙醯胺(I-105)



合成化合物222.2. 將反-4-胺基環己-1-醇(1.0 g，8.7 mmol，1.00當量)、KI(1.87 g)、碳酸鉀(0.3 g，2.2 mmol，0.25當量)及1,4-二溴丁烷(1.93 g，8.9 mmol，1.03當量)於CH_3CN(30 mL)中之混合物置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中。將所得溶液加熱至回流後持續2小時並過濾以移除固體。在真空中濃縮濾液且殘餘物用水稀釋且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱上，得到1.4 g(95%)呈黃色固體狀之**222.2**。

合成化合物222.3. 在室溫下在氮氣下用含**222.2**(290 mg，1.71 mmol，1.52當量)之蒸餾四氫呋喃(10 mL)處理氫化鈉(108 mg，4.50 mmol，4.0當量，60%礦物油分散液)30分鐘。在此之後添加**65.1**(400 mg，1.13 mmol，1.00當量)且在40℃下在攪拌下使所得溶液再反應1小時。接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用4×30 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使

用二氯甲烷/甲醇(30:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之所需**222.3**(440 mg，80%)。

合成化合物222.4。在0℃下向**222.3**(440 mg，0.90 mmol，1.00當量)於10 mL二氯甲烷中之溶液中添加鹽酸(濃，0.5 mL)且在此溫度下攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加15 mL碳酸氫鈉來淬滅反應物且用3×50 mL三氯甲烷/i-PrOH(3:1)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10:1)之矽膠管柱上，得到250 mg(74%)呈黃色油狀之**222.4**。

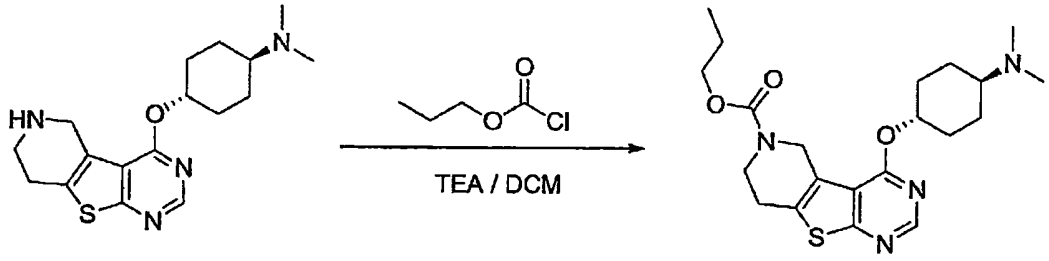
合成化合物222.5. 在0℃下在氮氣下向置放有**222.4**(250 mg，0.67 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液的用氬氣惰性氛圍淨化並維持之50 mL圓底燒瓶中添加MsCl(152 mg，1.33 mmol，1.99當量)及三乙胺(230 mg，2.27 mmol，3.40當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時且用水稀釋且用3×50 mL三氯甲烷/i-PrOH(3:1)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層且在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之**222.5**(200 mg，粗物質)。

合成化合物222.6。在室溫下向**222.5**(200 mg，0.44 mmol，1.00當量)於5 mL DMSO中之溶液中添加NaCN(103 mg，2.10 mmol，4.85當量)及4-二甲基胺基吡啶(10 mg，0.08 mmol，0.18當量)。在80℃下攪拌所得溶液5小時。冷卻後，用碳酸氫鈉(水溶液)淬滅反應物且用4×50 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。獲得呈黃色固體狀之**222.6**(160 mg，94%)。

合成化合物I-105。在0℃下向**222.6**(160 mg，0.42 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(49 mg，1.17 mmol，2.79當量)及H_2O_2(30%，0.4 mL)。在此溫度下攪拌所得溶液5小時且用Na_2SO_3(水溶液)淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條

件(Waters)下純化粗產物(150 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在9分鐘內升至42.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。蒸發溶劑並凍乾隔夜後，獲得呈白色固體狀之所需**I-105**(116 mg，69%)。MS (ES): *m/z* 401 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.31 (1H, m), 4.80 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.70 (5H, m), 2.15-2.33 (7H, m), 1.84 (4H, s), 1.68 (2H, m), 1.63 (2H, m)。

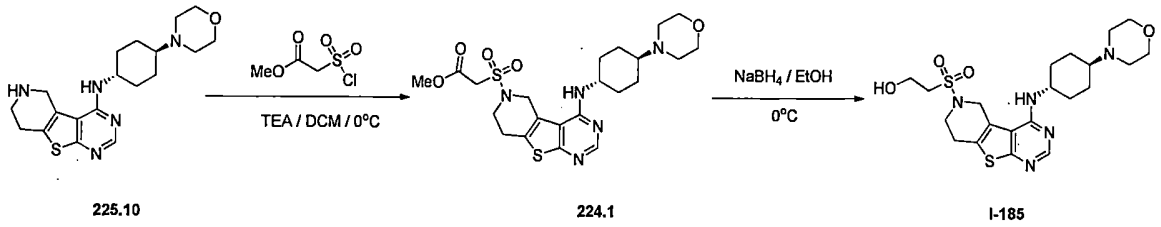
實例223：合成3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6, 12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲酸丙酯(I-184)



178.3 (游離鹼)　　I-184

以類似於合成化合物**I-167**之方式由**178.3**(游離鹼)製備化合物**I-184**。分離出15%產率之11 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 419 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (1H, br s), 5.30-5.15 (1H, m), 4.84 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.86 (2H, brs), 2.95 (2H, brs), 2.65-2.25 (9H, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.72 (2H,六重峰), 1.58-45 (4H , m) , 1.03 (3H, t)。

實例224：合成2-(3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6, 12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-磺醯基)乙-1-醇(I-185)

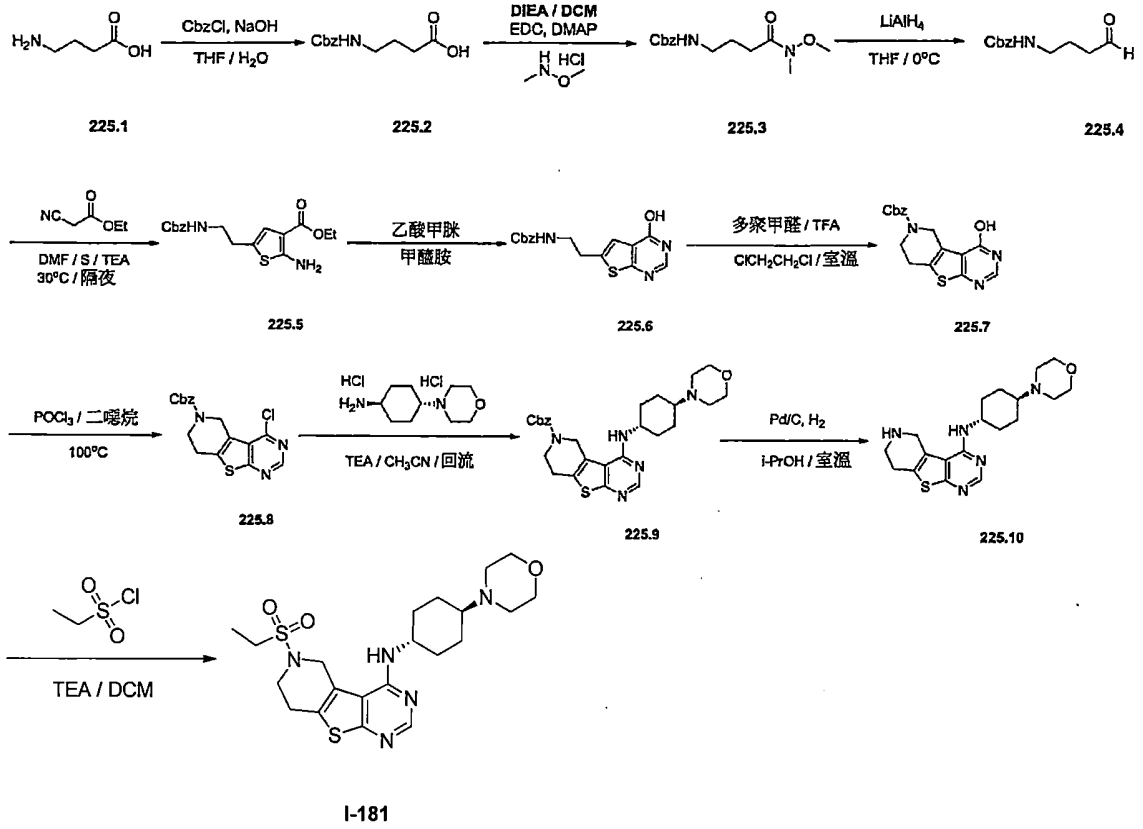


225.10　　224.1　　I-185

合成化合物224.1。在0℃下向**225.10**(100 mg，0.27 mmol，1.00當量)於10 mL無水DCM中之溶液中添加2-(氯磺醯基)乙酸甲酯(70 mg，0.405 mmol，1.50當量)，隨後在氮氣下經由注射器添加TEA(82 mg，0.81 mmol，3.0當量)。在此溫度下攪拌所得溶液2小時且用水淬滅且用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。用矽膠管柱純化殘餘物：用DCM/MeOH(50:1至30:1)溶離，得到呈淡黃色固體狀之所需化合物**224.1**(100 mg，90%純度)。

合成化合物I-185。在0℃下向**224.1**(50 mg，0.10 mmol，1.00當量)於8 mL乙醇中之溶液中添加$NaBH_4$(50 mg，1.32 mmol，13.47當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時且藉由添加水淬滅，用DCM萃取且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(60 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(15.0% CH_3CN在12分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至100.0%，在1分鐘內降至15.0%)；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。此產生5.7 mg(12%)呈白色固體狀之化合物**I-185**。MS (ES): *m/z* 482 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400MHz , DMSO): δ 1.23 (m, 4H) , 1.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 2.95(s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.58 (m, 6H), 3.79 (t, J = 7.6Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (t, J = 7.2Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)。

實例225：合成12-(乙烷磺醯基)-N-[4-(嗎啉-4-基)環己基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-3-胺(I-181)



合成化合物**225.2.** 在0℃下向4-胺基丁酸(10.3 g，100 mmol，1.00當量)及4.2 g(1.05當量)氫氧化鈉於THF/H_2O(200/250 mL)中之混合物中逐滴添加含氯甲酸苯甲酯(17.1 g，100 mmol，1.00當量)之THF(100 mL)，同時另外添加氫氧化鈉(4.0 g)於水(150 mL)中之溶液。接著在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用2 M鹽酸水溶液將溶液之pH值調整至5，隨後用乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥有機層並在真空中濃縮，將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:1至1:0)之矽膠管柱上，得到19.6 g(83%)呈白色固體狀之**225.2**。

合成化合物**225.3.** 在室溫下在氮氣下攪拌**225.2**(23.7 g，99.89 mmol，1.00當量)、4-二甲基胺基吡啶(13.4 g，109.68 mmol，1.11當量)、DIEA(25.8 g，199.69 mmol，2.01當量)、EDCI(21.1 g，110.07 mmol，1.10當量)及甲氧基(甲基)胺鹽酸鹽(10.7 g，109.74 mmol，

1.10當量)於DCM(800 mL)中之溶液48小時。用水淬滅反應物且用DCM萃取。用1 M HCl水溶液及鹽水洗滌有機層，接著經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用EtOAc/石油醚(1:1至100% EtOAc)純化殘餘物，得到25 g(89%)呈無色油狀之**225.3**。

合成化合物225.4. 在0℃下向**225.3**(2.8 g，10.0 mmol，1.00當量)於THF(150 mL)中之溶液中緩慢添加$LiAlH_4$(760 mg，20.0 mmol，2.00當量)。在0℃下在氮氣下攪拌所得混合物1.5小時。用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬滅反應物並過濾。用THF(三次)洗滌固體且經無水硫酸鈉乾燥濾液。過濾後，移除溶劑，得到2.2 g呈無色油狀之**225.4**，其直接用於下一步驟。

合成化合物225.5。在室溫下在氮氣下向**225.4**(500 mg，2.26 mmol，1.00當量)、2-氰基乙酸乙酯(306 mg，2.71 mmol，1.20當量)及S(87 mg，2.72 mmol，1.20當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加Et_2NH(198 mg，2.71 mmol，1.20當量)。在周圍溫度下攪拌所得混合物隔夜。接著藉由添加20 mL飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物，隨後用3×80 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上，得到呈黃色油狀之**225.5**(0.3 g，38%)。

合成化合物225.6。在130℃下攪拌**225.5**(5.2 g，14.92 mmol，1.00當量)及乙酸亞胺基甲醯胺(5.2 g，49.95 mmol，3.35當量)於甲醯胺(200 mL)中之溶液2小時，接著在氮氣下加熱至160℃後持續2小時。冷卻至室溫後，用鹽水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，藉由矽膠管柱用EtOAc/石油醚(1:1至100% EA)純化殘餘物，得到2.6 g(53%)呈白色固體狀之**225.6**。

合成化合物225.7. 向**225.6**(2.0 g，6.07 mmol，1.00當量)及多聚

甲醛(2.0 g，66.67 mmol，10.98當量)於50 mL DCE中之混合物中添加F_3CCOOH(4.0 mL)，隨後在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。在真空下濃縮後，將殘餘物施加於使用EtOAc/石油醚(1:1-2:1)之矽膠管柱上，得到1.7 g(81%)呈淡黃色固體狀之**225.7**。

合成化合物225.8。向**225.7**(1.02 g，2.99 mmol，1.00當量)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加$POCl_3$(2.3 g，15.00 mmol，5.02當量)且在100℃下攪拌所得混合物3小時。冷卻並在真空中濃縮後，用水/冰淬滅反應混合物且用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至7。用乙酸乙酯萃取後，用鹽水洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中濃縮後，將殘餘物施加於使用EtOAc/石油醚(1:5-1:3)之矽膠管柱上，得到660 mg(61%)呈淡黃色固體狀之**225.8**。

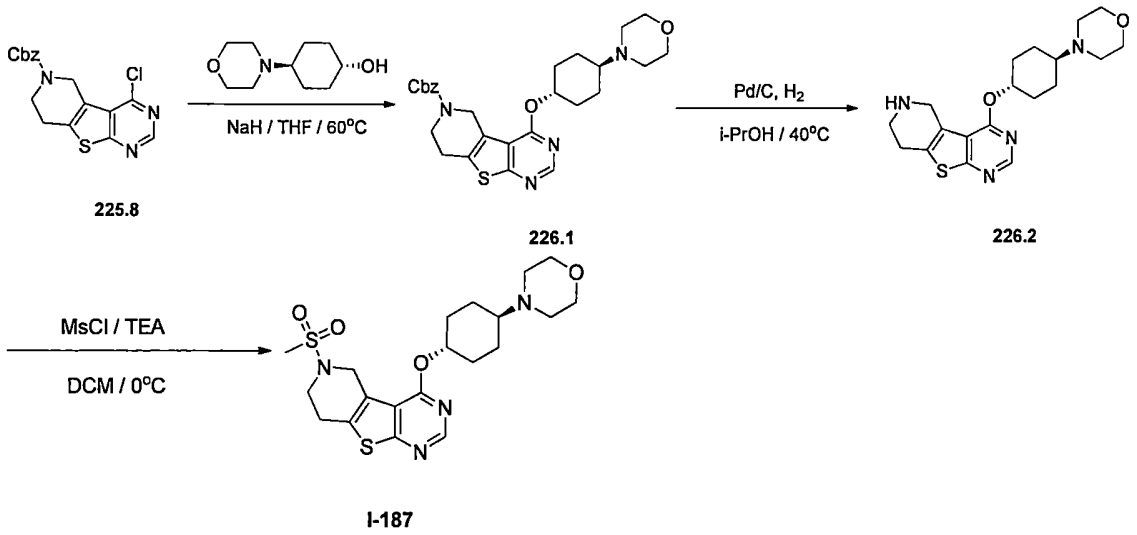
合成化合物225.9. 在80℃下在氮氣下攪拌**225.8**(194 mg，0.54 mmol，1.00當量)、反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(357 mg，1.39 mmol，3.00當量)、碳酸鉀(745.2 mg，5.39 mmol，10.00當量)及三乙胺(163.7 mg，1.62 mmol，3.00當量)於CH_3CN(50 mL)中之混合物48小時。在真空下濃縮後，將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(30:1-15:1)之矽膠管柱上，得到169.4 mg(62%)呈半固體狀之**225.9**。

合成化合物225.10. 在40℃下在H_2下攪拌**225.9**(150 mg，0.24 mmol，1.00當量)與Pd/C(10%，60 mg)之混合物48小時。完成後，濾出固體且在真空下濃縮濾液，得到100 mg(粗物質)呈白色固體狀之**225.10**。

合成化合物I-181. 在0℃下向**225.10**(100 mg，0.27 mmol，1.00當量)於DCE(20 mL)中之溶液中添加TEA(0.4 mL)及乙烷磺醯氯(0.2 mL)，隨後攪拌2小時。接著藉由添加甲醇來淬滅反應物，接著在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4HCO_3之

水及CH_3CN(5% CH_3CN在7分鐘內升至20%，在52分鐘內升至25%，保持25% 2分鐘，在2分鐘內升至95%，在2分鐘內降至5%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發以移除溶劑。凍乾隔夜，得到呈淡黃色固體狀之所需**I-181**(26.5 mg)。LC-MS: (ES, *m/z*): 466 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 3.75-3.69 (6H, m), 3.26-3.19 (2H, dd), 3.07-3.00 (2H, m), 2.71-2.63 (4H, m), 2.42-2.33 (1H, m), 2.28-2.19 (2H, m), 2.13-2.07 (2H, m), 2.58-2.42 (4H, m), 1.37 (3H, t)。

實例226：合成12-甲烷磺醯基-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯(I-187)

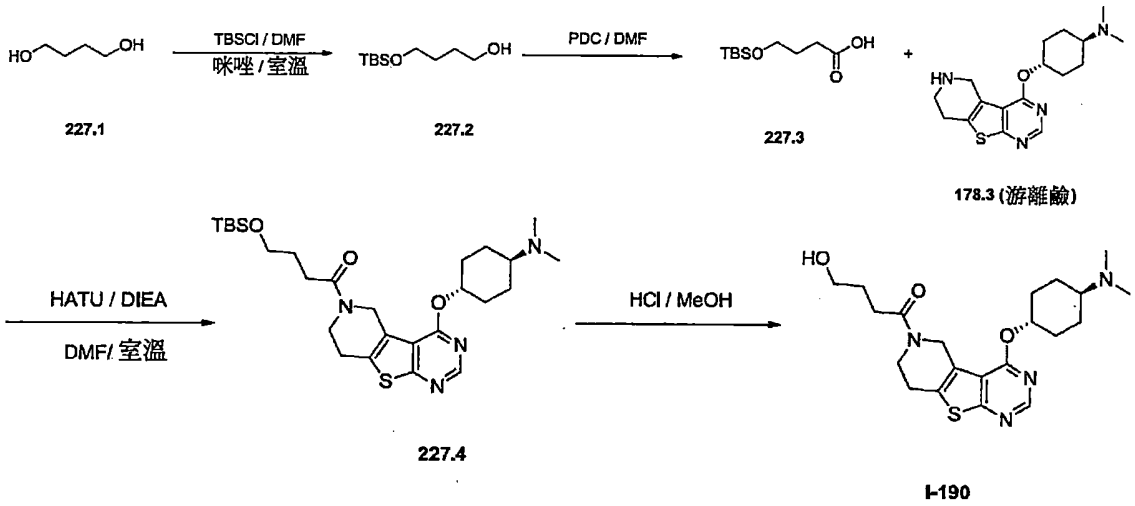


合成化合物226.1. 在室溫下在氮氣下用含反-4-嗎啉基環己醇(104 mg，0.56 mmol，1.50當量)之8 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%，74 mg，1.85 mmol，5.00當量)30分鐘。接著經由注射器添加**225.8**(133 mg，0.37 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在70℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻後，接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50

mL DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱上，得到122 mg(65%)呈白色固體狀之所需產物**226.1**。

合成化合物I-187. 以類似於由**225.9**合成**I-181**之方式由**226.1**製備化合物**I-187**。分離出自**226.1**之總產率為6%之白色固體。MS 453 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.74(t, 4H), 3.69 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (t, 4H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H)。

實例227：合成1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基)-4-羥基丁-1-酮(I-190)



合成化合物227.2。向丁-1,4-二醇(4.5 g，50.0 mmol，1.00當量)於15 mL無水DMF中之溶液中添加咪唑(6.8 g，100.0 mmol，2.00當量)，隨後在0℃下在氮氣下在攪拌下逐滴添加TBSCl(7.55 g，50.00 mmol，1.00當量)於DMF(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液3小時，用水淬滅且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機

層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上，得到2.2 g(22%)呈無色油狀之**227.2**。

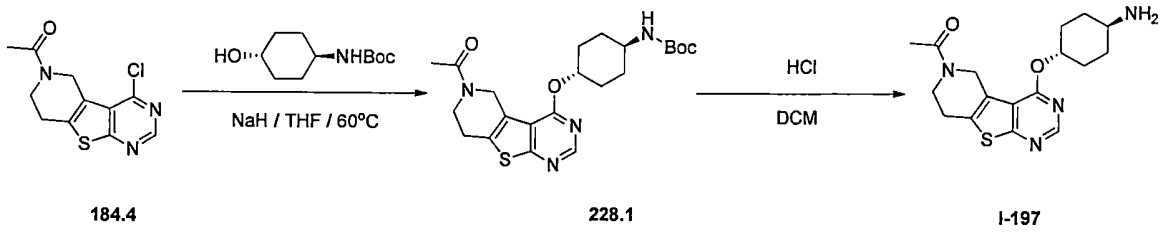
合成化合物227.3。在室溫下向**227.2**(2.2 g，10.76 mmol，1.00當量)於20 mL無水DMF中之溶液中添加PDC(20 g，53.16 mmol，4.94當量)。在周圍溫度下攪拌所得混合物隔夜且藉由添加100 mL水來淬滅且用3×200 mL乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5-1/1)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色油狀之所需**227.3**(700 mg，30%)。

合成化合物227.4. 在室溫下在氮氣下向含有**178.3**(游離鹼；100 mg，0.30 mmol，1.00當量)於無水5 mL DMF中之溶液的50 mL圓底燒瓶中依序添加**227.3**(78 mg，0.36 mmol，1.19當量)、HATU(114 mg，0.30 mmol，1.00當量)及DIEA(80 mg，0.62 mmol，2.06當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜，用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用3×30 mL DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱上，得到80 mg(50%)呈白色固體狀之**227.4**。

合成化合物I-190。在0℃下向**227.4**(60 mg，0.11 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(濃，0.1 mL)，隨後在室溫下攪拌5小時。在真空下濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(60 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.1% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內10%至36%)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生4.5 mg呈白色固體狀之**I-190**。MS (ES): *m/z* 419 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.51 (1H, s), 5.35-5.15 (1H, m), 4.97 (2H, t), 3.94 (2H, tt), 3.62 (2H, t), 3.03, 2.94 (2H, tt), 2.88-2.75 (1H, m), 2.62-2.49

(8H, m), 2.50-2.30 (2H , m) , 2.13 (2H, m), 1.85 (2H, 五重峰), 1.75-1.50 (4H, m)。

實例228：合成1-[3-[(4-胺基環己基)氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基]乙-1-酮(I-197)



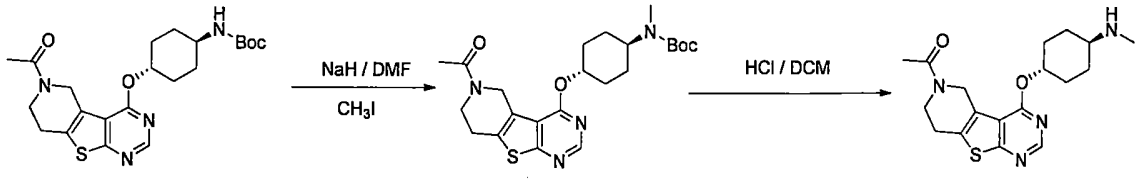
184.4　　228.1　　I-197

合成化合物228.1. 在室溫下在氮氣下用含N-(4-羥基環己基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.56 mmol，1.50當量)之5 mL蒸餾THF處理氫化鈉(60%，74 mg，1.85 mmol，5.00當量)30分鐘。接著經由注射器添加**184.4**(100 mg，0.37 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在70℃下攪拌所得溶液2小時。冷卻後，接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×50 mL DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱上，得到120 mg(72%)呈白色固體狀之**228.1**。

合成化合物I-197。在0℃下向**228.1**(50 mg，0.11 mmol，1.00當量)於5 mL DCM中之溶液中添加鹽酸(濃，0.1 mL)且在室溫下攪拌所得溶液4小時。完成後，在真空下濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(50 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱：5 μm，19*150 mm；移動相：含0.1% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內20%升至24%)；流速：15 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生18.1 mg(47%)呈白色固體狀之**I-197**。MS (ES): *m/z* 347 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.54 (1H, s), 5.40-5.22

(1H, m), 4.92 (2H, s), 3.98, 3.91 (2H, tt), 3.09-3.02 (1H, m), 2.95-2.92 (2H, m), 2.48-2.30 (5H, m), 2.06 (2H, d), 1.80-1.60 (2H, m), 1.55-1.40 (2H, m)。

實例229：合成1-(3-[[4-(甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基)乙-1-酮(I-202)



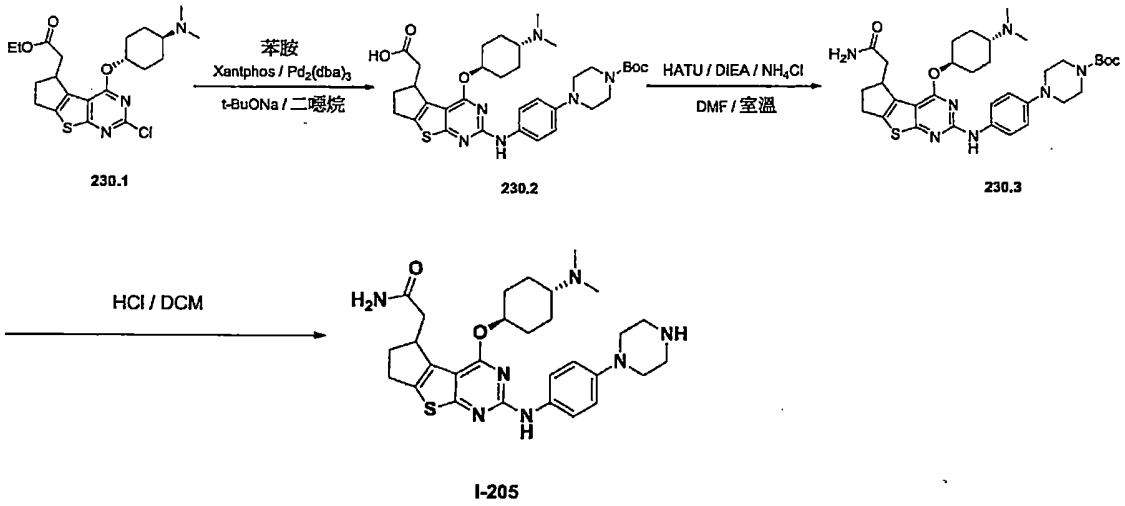
228.1　　229.1　　I-202

合成化合物229.1. 向含有**228.1**(70 mg，0.16 mmol，1.00當量)於無水DMF(3 mL)中之溶液的25 mL圓底燒瓶中添加氫化鈉(60%，30 mg，0.75 mmol，4.8當量)，隨後在0℃下在氮氣下攪拌30分鐘。接著添加CH_3I(240 mg，1.69 mmol，10.79當量)且在室溫下再攪拌所得溶液4小時。接著藉由添加10 mL NH_4Cl(水溶液)來淬滅反應物且用3×30 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20/1)之矽膠管柱上，得到50 mg(69%)呈白色固體狀之**229.1**。

合成化合物I-202. 以類似於合成化合物**I-197**之方式由**229.1**製備化合物**I-202**。分離出17%產率之6.6 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 361 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.26-5.10 (1H, m), 4.94 (2H, s), 3.86, 3.80 (2H, tt), 2.91-2.80 (3H, m), 2.66, 2.64 (3H, ss), 2.40-2.22 (2H, m), 2.18-2.05 (5H, m), 1.75-1.55 (2H, m), 1.52-1.48 (2H, m)。

實例230：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-10-[[4-(哌嗪

-1-基)苯基]胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(12),2(6),8,10-四烯-3-基)乙醯胺(I-205)



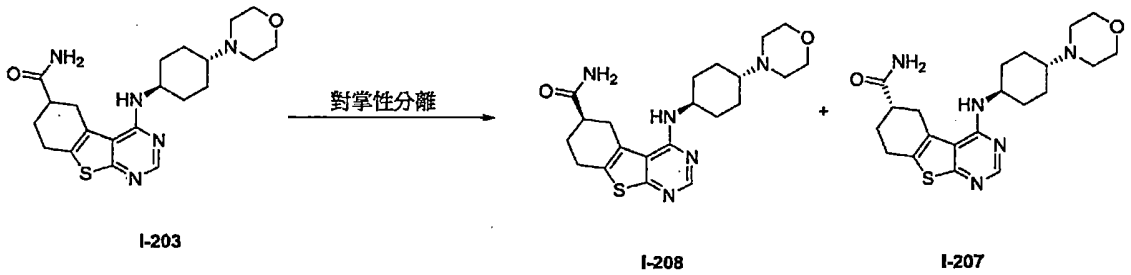
合成化合物230.2. 在室溫下向含有**230.1**(使用與**204.7**相同之途徑製備，但省去對掌性分離；200 mg，0.46 mmol，1.00當量)於15 mL二噁烷中之溶液的100 mL乾燥圓底燒瓶中依序添加Pd_2dba_3(25 mg，0.023 mmol，0.05當量)、Xantphos(27 mg，0.046 mmol，0.10當量)、t-BuONa(110 mg，1.15 mmol，2.50當量)及苯胺(192 mg，0.69 mmol，1.50當量)。接著用氮氣使反應混合物脫氣三次且在100℃下攪拌4小時。濾出固體並用1 M鹽酸中和濾液且用4×50 mL $CHCl_3$/異丙醇(3:1)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層並在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用DCM/MeOH(20:1至10:1)純化殘餘物，得到100 mg呈白色固體狀之所需**230.2**。

合成化合物230.3。向**230.2**(100 mg，0.15 mmol，1.00當量)於無水DMF(5 mL)中之溶液中添加HATU(70 mg，0.18 mmol，1.20當量)、DIEA(25 mg，0.19 mmol，1.26當量)及NH_4Cl(25 mg，0.47 mmol，3.04當量)，隨後在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。接著藉由添加20 mL水來淬滅反應物且用5×50 mL DCM萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機

層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(20:1至10:1)之矽膠管柱上，得到70 mg呈灰白色固體狀之**230.3**。

合成化合物I-205。在0℃下向**230.3**(20 mg，0.03 mmol，1.00當量)於DCM(5 mL)中之溶液中添加鹽酸(37%，0.2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(20 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及CH_3CN(20%-24%，過柱時間10分鐘)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生10.2 mg(60%)呈白色固體狀之化合物**I-205**。MS (ES): *m/z* 550 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz ,CD_3OD): δ 7.57 (2H, J = 8.1 Hz, d), 7.00 (2H, J = 8.1 Hz, d), 5.25-5.08 (1H, m), 3.78-3.65 (1H, m), 3.20-2.80 (11H, m), 2.75-2.65 (1H, m), 2.48-2.25 (9H, m), 2.24-2.02 (4H, m), 1.75-1.45 (4H, m)。

實例231：合成(12R)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-208)及實例232：合成(12S)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-207)



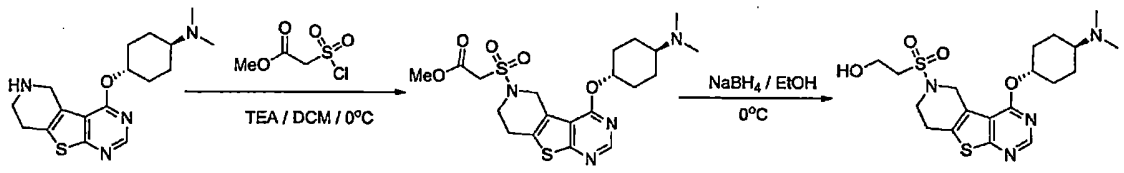
藉由對掌性製備型HPLC在以下條件(Gilson Gx 281)下分離外消旋**I-203**(50 mg，0.12 mmol，1.00當量)之對映異構體：管柱：CHIRALPAK AD-H SFC，5*25 cm，5 μm；移動相：己烷及

IPA(30.0% IPA)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份並在真空中蒸發，分別得到10.8 mg(t_R = 5分鐘20秒)呈白色固體狀之**-208**及9.8 mg(t_R = 5分鐘25秒)呈白色固體狀之**I-207**。

I-208之分析數據：MS (ES): *m/z* 416 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 5H)。

I-207之分析數據：MS (ES): *m/z* 416 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 5H)。

實例233：合成2-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-磺醯基)乙-1-醇(I-209)

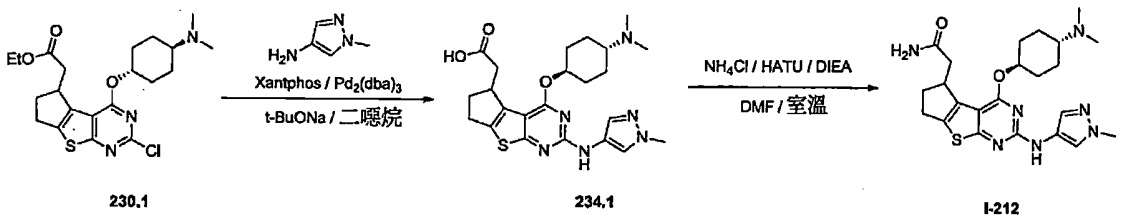


178.3 (游離鹼) 233.1 I-209

以類似於由**224.10**合成化合物**I-185**之方式由**178.3**(游離鹼)製備化合物**I-209**。分離出19%產率(由**178.3**)之12.4 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 441 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.35-5.15 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.06 (br

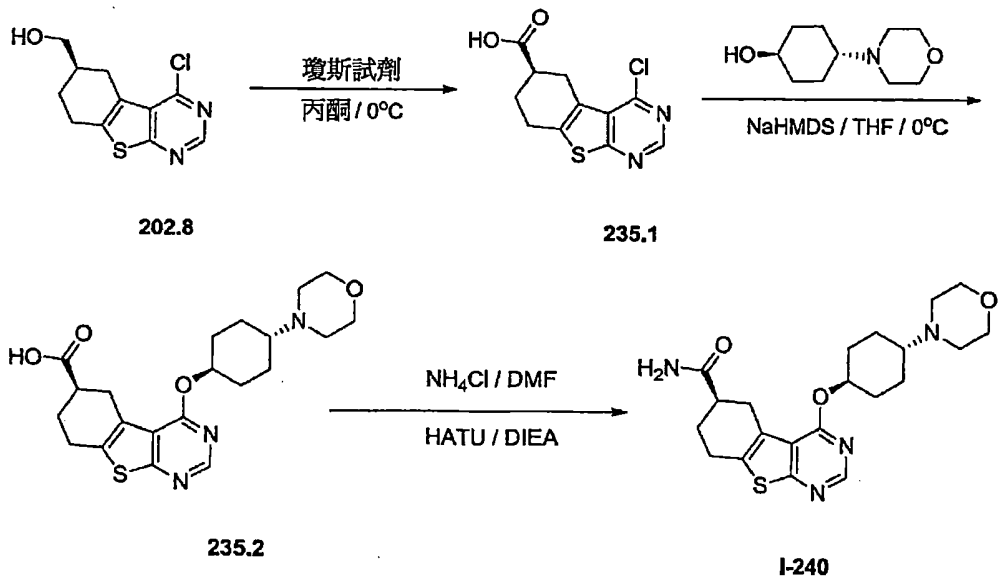
s, 2H), 2.50-2.22 (m, 9H), 2.08 (d, 2H), 1.85-1.42 (m, 4H)。

實例234：合成2-(12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-10-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基)乙醯胺(I-212)



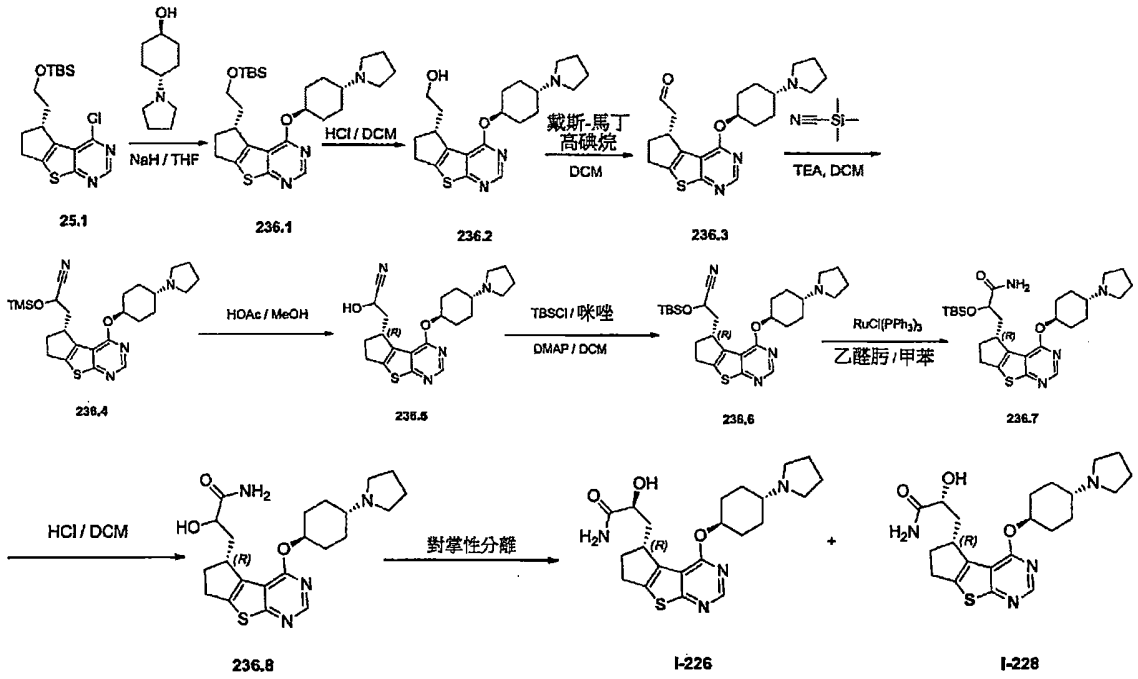
以類似於合成化合物**230.3**之方式由**230.1**製備化合物**I-212**。分離出10%總產率之10.6 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 470 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz ,CD_3OD): δ 7.90 (1H, s), 7.56 (1H, s), 5.21-5.08 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.75-3.60 (1H, m), 3.05-2.95 (3H, m), 2.95-2.78 (1H, m), 2.75-2.55 (1H, m), 2.54-2.30 (9H, m), 2.25-2.20 (4H, m), 1.75-1.45 (4H, m)。

實例235：(12R)-3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-240)



以類似於由**202.7**合成化合物**I-234**之方式由**202.8**製備化合物**I-240**。分離出自**202.8**之總產率為19%之84.3 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 417 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.30-5.24 (1H, m), 3.74-3.71 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.27-3.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.09-2.95 (3H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 2.70-2.63 (4H, m), 2.38-2.30 (3H, m), 2.23-2.11 (1H, m), 2.11-2.07 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.02-1.93 (1H, m), 1.68-1.44 (4H, m)。

實例236：合成(S)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(吡咯啶-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-226)及實例237：合成(R)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(吡咯啶-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-228)



合成化合物**236.3.** 以類似於化合物**98.3**之方式由**25.1**製備化合物**236.3**。分離出自**25.1**之總產率為22%之0.45 g白色固體。

合成化合物236.4. 向含有**236.3**(450 mg，1.17 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加三甲基矽烷甲腈(360 mg，3.63 mmol，3.00當量)及TEA(60 mg，0.59 mmol，0.50當量)且在室溫下在氮氣下攪拌所得溶液2小時。用水淬滅所得溶液且用3×50 mL二氯甲烷萃取。在真空下濃縮合併之有機層，得到0.52 g(粗物質)呈黃色油狀之**236.4**。

合成化合物236.5。在0℃下向**236.4**(520 mg，1.07 mmol，1.00當量)於20 mL MeOH中之溶液中添加乙酸(1.0 mL)且在室溫下攪拌所得溶液1小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至8且用3×50 mL二氯甲烷萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(8/1)之矽膠管柱上。此產生0.37 g(84%)呈白色固體狀之**236.5**。

合成化合物236.6. 在室溫下向含有**236.5**(370 mg，0.90 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液的50 mL圓底燒瓶中依序添加TBSCl(0.41 g，3.00當量)、咪唑(0.24 g，4.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(24 mg)。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜且用水淬滅且用3×50 mL二氯甲烷萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱，用DCM/MeOH(30:1至10:1)純化殘餘物，得到0.33 g(70%)呈黃色油狀之**236.6**。

合成化合物236.7. 將氯化參(三苯基膦)銠(I)(18.0 mg，0.019 mmol)添加至經攪拌之**236.6**(330 mg，0.63 mmol)及乙醛肟(0.23 mL，3.60 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之溶液中且在回流下加熱反應混合物隔夜。接著再次添加氯化參(三苯基膦)銠(I)(4.6 mg，0.005 mmol)及乙醛肟(62 μL，1.0 mmol)且持續加熱2小時。完成後，濃縮混合物，用乙酸乙酯稀釋，且用水、鹽水洗滌有機層，乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用0-10% MeOH於DCM中之梯度溶離來純化殘餘物，

得到呈淡黃色泡沫狀之所需產物**236.7**(250 mg)。

合成化合物236.8. 在100 mL圓底燒瓶中，向物質**236.7**(250 mg，0.46 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(2 M，0.8 mL)且在水/冰浴中攪拌2小時。完成後，用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用3×30 mL DCM萃取。經硫酸鈉乾燥有機相且在真空下濃縮。藉由製備型TLC(DCM/MeOH:10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物**236.8**(150 mg，76%)。

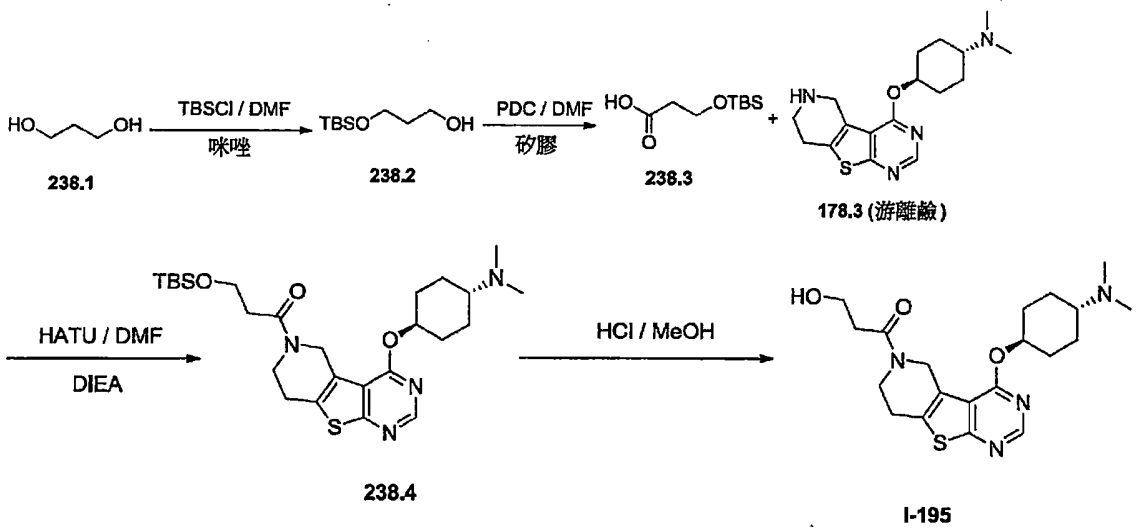
合成化合物I-226及I-228. 藉由對掌性HPLC在以下條件(Gilson Gx 281)下分離外消旋醇**236.8**(150 mg，96%純度)之對映異構體：管柱：Chiralpak IA，2*25 cm，5 μm；移動相：相A：己烷(0.1% IPA)(HPLC級)，相B：EtOH(HPLC級)，梯度：在7.6分鐘內20% B；流速：20 mL/min；在220/254 nm下UV偵測。收集溶離之第一對映異構體之溶離份且在減壓下蒸發並凍乾隔夜，得到具有100% ee之呈白色固體狀之**I-226**(36.2 mg)。濃縮溶離之第二對映異構體之溶離份，得到具有94.2% ee之**I-228**(40.0 mg)，使其再經受對掌性HPLC條件，得到30 mg具有98.4% ee之白色固體。藉由對掌性HPLC在以下條件(SHIMADZU-PDA)下測定兩種異構體之ee值：管柱：Chiralpak IA-3，0.46*15 cm，3 μm；移動相：己烷(0.2% IPA):EtOH = 80:20；流速：1.0 mL/min；在254 nm下UV偵測。

化合物**I-226**之分析數據：MS (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 5H), 2.50-2.09 (m, 7H), 1.95-1.62 (m, 7H), 1.56-1.40 (m, 2H)。

化合物**I-228**之分析數據：MS (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 5.38-5.20 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 7.5,

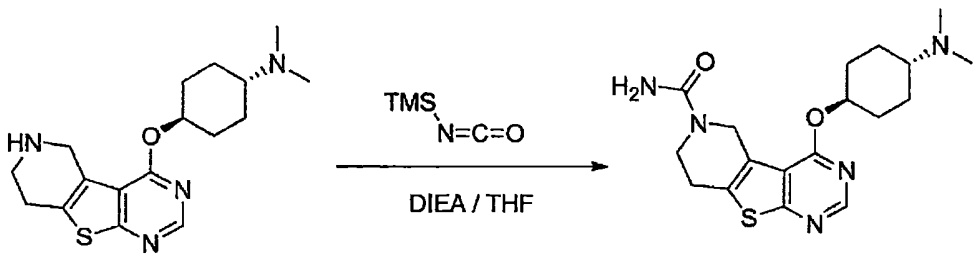
5.7 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 4H), 1.94 (brs, 4H), 1.85-1.45 (m, 5H)。

實例238：合成1-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基)-3-羥基丙-1-酮(I-195)



以與合成化合物**I-190**一致之方式由**238.1**及**178.3**(游離鹼)製備化合物**I-195**。分離出自**178.3**之總產率為20%之49.1 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 405 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (1H, s), 5.32-5.18 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.02-3.80 (4H, m), 3.05, 2.96 (2H, tt), 2.80-2.70 (2H, m), 2.50-2.25 (9H, m), 2.07 (2H, d), 1.73-1.42 (4H, m)。

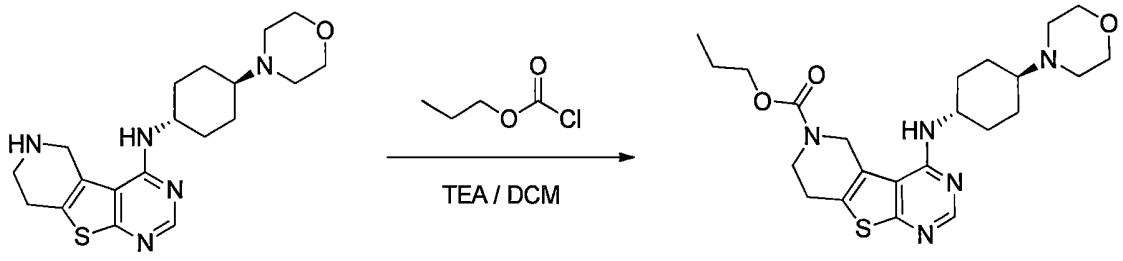
實例239：合成3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-甲醯胺(I-201)



178.3 (游離鹼)　　I-201

在室溫下在氮氣下向**178.3**(游離鹼)(100 mg，0.30 mmol，1.00當量)於8 mL蒸餾THF中之溶液中添加異氰酸酯基三甲基矽烷(35 mg，0.30 mmol，1.01當量)，隨後添加DIEA(77.4 mg，0.60 mmol，2.0當量)。在此溫度下攪拌所得溶液隔夜且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(120 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相，含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內15%-35%)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生22.8 mg(20%)呈白色固體狀之化合物**I-201**。MS (ES): *m/z* 376 $(M+H)^+$。^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.52 (1H, s), 5.31-5.18 (1H, m), 4.81 (3H, m), 3.79 (1H, t), 2.98 (2H, brs), 2.45-2.25 (9H, m), 2.07 (2H, d), 1.78-1.60 (2H, m), 1.58-1.38 (2H, m)。

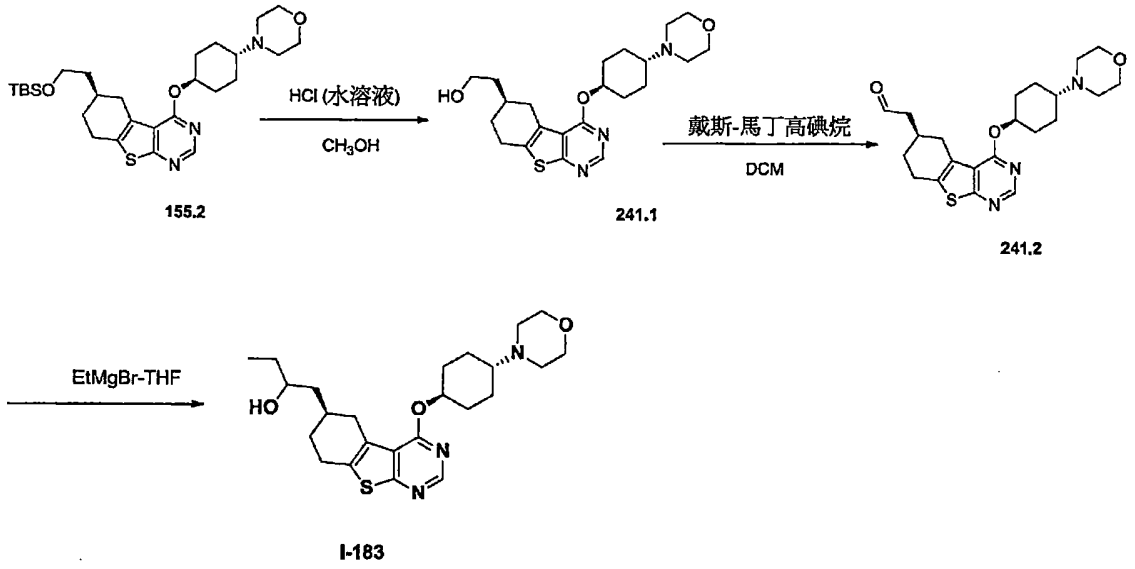
實例240：合成3-[[4-(嗎啉-4-基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6, 12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲酸丙酯(I-186)



225.10　　I-186

以與合成化合物**I-181**一致之方式由**225.10**製備化合物**I-186**，其中用氯甲酸丙酯替代乙烷磺醯氯。分離出22%產率之14.5 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 460 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (1H, s), 4.22-4.08 (3H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.75-3.72 (4H, m), 2.98 (2H, t), 2.68-2.62 (4H, m), 2.45-2.32 (1H, m), 2.28-2.16 (2H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.75 (2H,六重峰), 1.58-1.39 (4H, m), 1.01 (3H, t)。

實例241：合成1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)丁-2-醇(I-183)



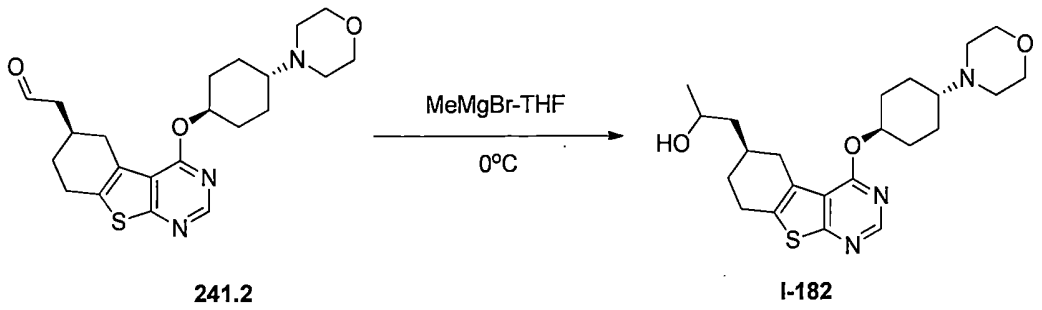
合成化合物241.1. 向**155.2**(1.86 g，3.50 mmol，1.00當量)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，1.5 mL)，隨後在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑後，用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至8且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1-10:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之化合物**241.1**(1.33 g，91%)。

合成化合物241.2. 向**241.1**(700 mg，1.68 mmol，1.00當量)於無水二氯甲烷(50 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(1.8 g，4.24

mmol，2.50當量)，隨後在室溫下在N_2下攪拌6小時。接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用DCM萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(20:1)之矽膠管柱上，得到呈黃色固體狀之化合物**241.2**(540 mg，78%)。

合成化合物I-183。在N_2下經由注射器向冷卻至0℃之**241.2**(250 mg，0.60 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(5 mL)中之溶液中添加EtMgBr-THF(1 M，4 mL)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。完成後，用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(20:1)之矽膠管柱上。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(150 mg)：管柱：SunFire Prep C18，19*150 mm 5 μm；移動相：含0.05% NH_4CO_3之水及CH_3CN(5.0% CH_3CN在10分鐘內升至45.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下部分蒸發以移除水及CH_3CN。凍乾殘餘物隔夜，得到呈黃色固體狀之所需產物**I-183**(80 mg)。MS (ES, *m/z*) 446 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 5H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.08-2.77 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.49-2.21 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 10H), 0.99 (t, 3H)。

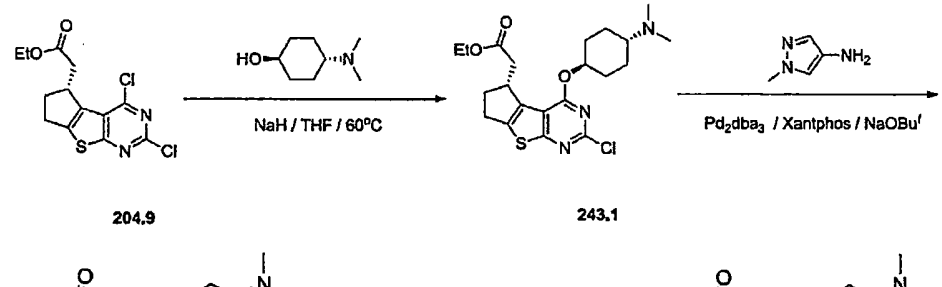
實例242：合成1-((R)-4-(((1r,4R)-4-嗎啉基環己基)氧基)-5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙-2-醇(I-182)



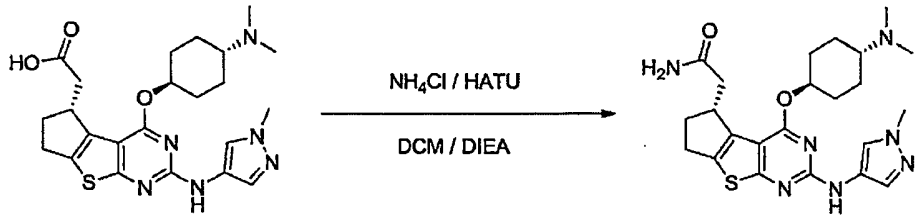
241.2 I-182

以類似於由**241.2**合成化合物**I-183**之方式由**241.2**製備化合物**I-182**，其中用MeMgBr替代EtMgBr。分離出19%產率之58.8 mg白色固體。MS (ES, *m/z*) 432 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.89-1.53 (m, 8H), 1.26-1.19 (d, 3H)。

實例243：合成2-[(3R)-12-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-10-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-222)



204.9 243.1

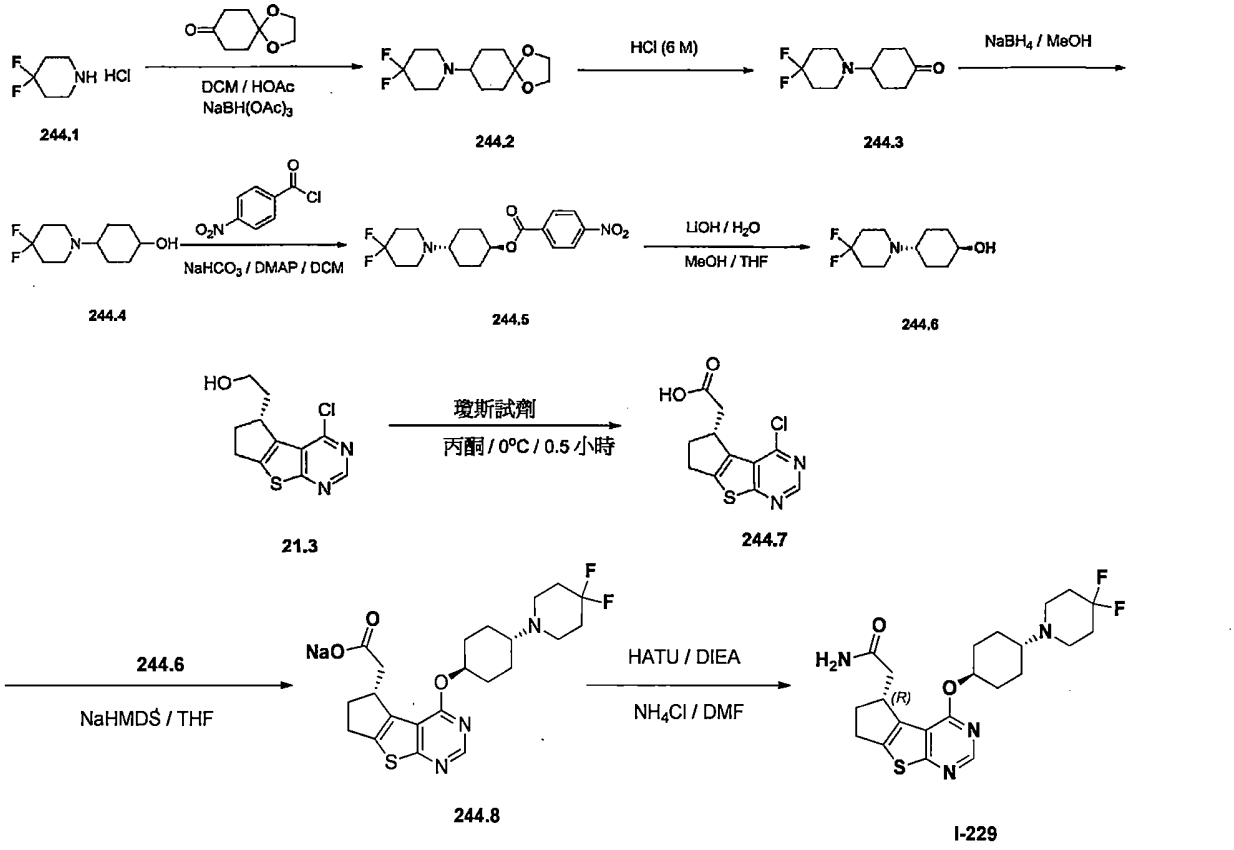


243.2 I-222

以類似於合成化合物**I-224**之方式由**204.9**製備化合物**I-222**。由**204.9**分離出5%總產率之62.2 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 470

$(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.90 (1H, br s), 7.56 (1H,s), 5.22-5.12 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.78-3.62 (1H, m), 3.08-2.80 (3H, m), 2.75-2.50 (2H, m), 2.44 (6H, s), 2.41-2.26 (2H, m), 2.25-2.05 (4H, m), 1.70-1.46 (4H, m)。

實例244：合成2-[(3R)-12-[[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-229)



合成化合物244.2。在室溫下在氮氣下向4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(1.58 g，10.0 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(75 mL)中之溶液中添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(1.56 g，10.0 mmol，1.0當量)、乙酸(0.5 mL，2.00當量)及$NaBH(OAc)_3$(4.24 g，20 mmol，2.0當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液24小時。用1 M NaOH水溶液將溶液之pH值調整至

12且用3×50 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。將殘餘物施加於使用DCM/MeOH(80:1至50:1)之矽膠管柱上，得到呈白色固體狀之所需**244.2**(2.0 g)。

合成化合物244.3. 在60℃下攪拌**244.2**(200 mg，0.77 mmol，1.00當量)與鹽酸(4 M，6 mL)於30 mL THF中之混合物24小時。在真空下濃縮所得混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液將溶液之pH值調整至8且用5×50 mL二氯甲烷萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到150 mg(90%)呈淡黃色油狀之**244.3**。

合成化合物244.4。向**244.3**(100 mg，0.46 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(53 mg，1.40 mmol，3.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液3小時。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用4×50 mL二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到80 mg(79%)呈白色固體狀之**244.4**。

合成化合物244.5. 在室溫下向含有**244.4**(100 mg，0.46 mmol，1.00當量)於無水二氯甲烷(20 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加4-硝基苯甲醯氯(170 mg，0.92 mmol，2.00當量)，隨後添加碳酸氫鈉(115 mg，1.37 mmol，3.00當量)及4-二甲基胺基吡啶(5 mg，0.04 mmol，0.10當量)。在周圍溫度下攪拌所得混合物4小時。完成後，用水稀釋所得混合物且用DCM萃取，乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析，用DCM/MeOH(50:1至30:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之相應**244.5**(120 mg)。

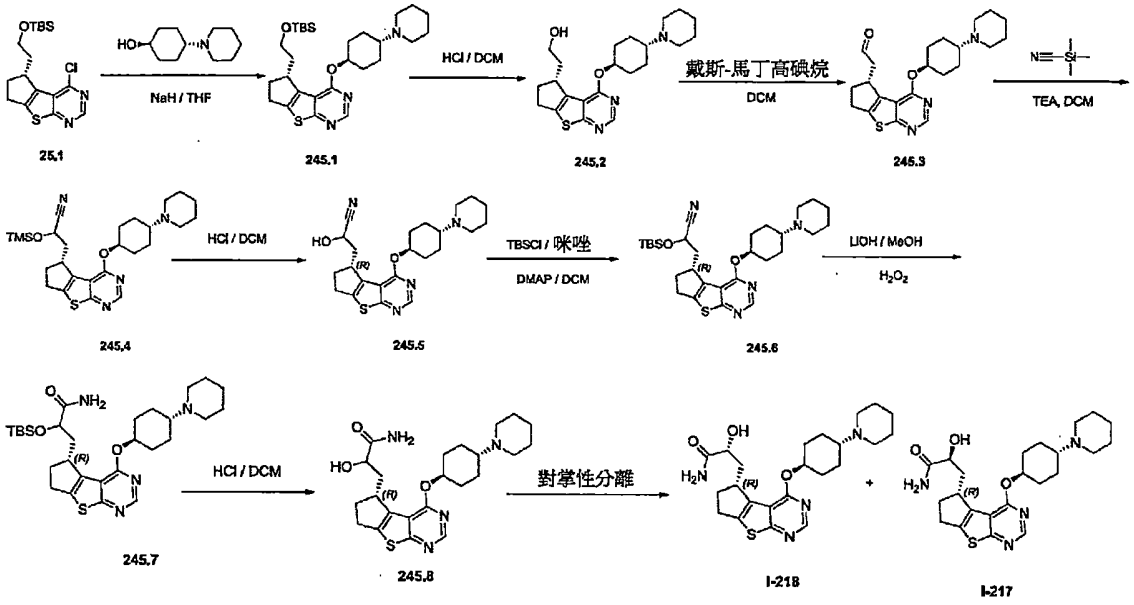
合成化合物244.6. 在室溫下向含純化合物**244.5**(368 mg，1.0 mmol，1.0當量)之MeOH/THF/水(4 mL/4 mL/2 mL)混合物中添加$LiOH{\cdot}H_2O$(126 mg，3.0 mmol，3.0當量)且攪拌1小時。在真空中蒸發後，用水稀釋殘餘物且用1 M鹽酸酸化至pH 6且用DCM萃取，用鹽水洗滌並乾燥，在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之**244.6**(200 mg)。

合成化合物244.7. 在攪拌下向在0℃下冷卻之**21.3**(19.0 g，74.59 mmol，1.00當量)於丙酮(500 mL)中之溶液中逐滴添加瓊斯試劑直至醇完全消耗為止。用水稀釋所得溶液，用飽和$NaHSO_3$水溶液洗滌且用3×800 mL EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到18.0 g(粗物質)呈黃色固體狀之**244.7**。MS (ES): *m/z* 269 and 271 $(M+H)^+$。

合成化合物244.8. 在氮氣下將冷卻至0℃之**244.6**(250 mg，1.14 mmol，1.20當量)於蒸餾THF(10 mL)中之溶液置於用氮氣惰性氛圍淨化並維持之100 mL三頸圓底燒瓶中。在此之後在此溫度下在攪拌下逐滴添加NaHMDS(0.25 mL，2 M THF溶液)。添加**244.7**(120 mg，0.45 mmol，1.00當量)於5 mL THF中之溶液且在0℃下攪拌所得溶液2小時。藉由過濾收集所形成之固體且依序用THF、MTBE洗滌，隨後在高真空下乾燥，得到150 mg(粗物質)呈紅色固體狀之**244.8**。

合成化合物I-229. 在室溫下在氮氣下向**244.8**(200 mg，粗物質)於蒸餾DMF中(10 mL)中之溶液中依序添加HATU(98 mg，0.26 mmol，1.20當量)、NH_4Cl(29 mg，0.54 mmol，1.20當量)及DIEA(109 mg，0.84 mmol，2.00當量)。在此溫度下攪拌所得混合物4小時，用水稀釋且用DCM萃取。在真空中濃縮有機層後。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(100 mg)：管柱：Xbridge Prep C18 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.05% NH_3HCO_3之水及CH_3CN(35% CH_3CN在10分鐘內升至65%)；流速：20 mL/min；在254 nm下UV偵測。收集含有產物之溶離份且在減壓下蒸發並凍乾隔夜，得到56 mg呈白色固體狀之**I-229**。MS (ES): *m/z* 451 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 3H), 2.72-2.62 (m, 5H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.32-2.13 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 6H) , 1.60-1.45 (m, 4H)。

實例245：合成(R)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(哌啶-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-218)及實例246：合成(S)-2-羥基-3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(哌啶-1-基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙醯胺(I-217)



合成化合物245.3. 以類似於合成化合物**236.4**之方式由**25.1**及反-4-(哌啶-1-基)環己-1-醇製備化合物**245.3**。分離出37%總產率之0.5 g黃色油狀物。

合成化合物245.8. 以類似於由**98.3**合成**I-87**之方式由**245.3**製備化合物**245.8**。分離出14%總產率之0.1 g白色固體。

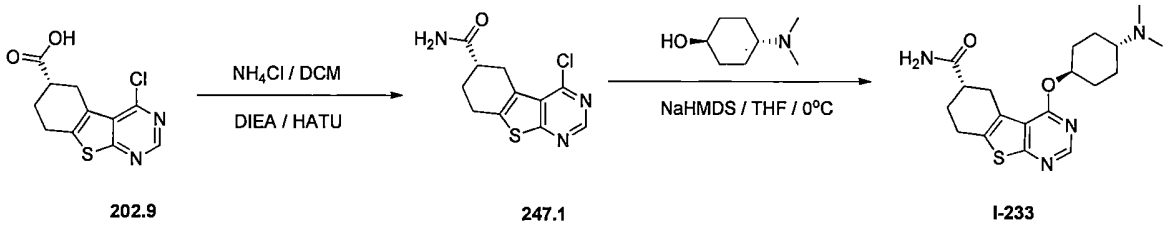
合成化合物I-218及I-217. 藉由製備型對掌性HPLC在以下條件(Gilson)下分離**245.8**(100 mg，0.22 mmol，1.00當量)之對映異構體：管柱：CHIRALPAK OJ-H，2*25 cm；移動相：己烷(0.1% DEA)及IPA(0.2% DEA)，梯度：(在23分鐘內保持10% IPA)；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。分離出20 mg **I-218**(t_R = 12.05分

鐘，100% ee，2%總產率)及22 mg **I-217**(t_R = 19.24分鐘，100% *ee*，2%總產率)，兩者皆呈白色固體狀。藉由對掌性HPLC在以下條件(SHIMADZU)下測定兩種異構體之ee值：管柱：Chiralpak AD-3，0.46*15 cm，3 μm (DAICEL)；移動相：己烷(0.1% TEA):IPA = 90:10；在254 nm下UV偵測。流速：1.0 mL/min。

實例245：I-217之分析數據：MS (ES): *m/z* 445 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (1H, s), 5.29-5.21 (1H, m), 4.14 (1H, dd), 3.65-3.50 (1H, m), 3.20-3.05 (1H, m), 3.02-2.89 (1H, m), 2.80-2.41 (8H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.80-1.40 (10H, m)。

實例245：I-218之分析數據：MS (ES): *m/z* 445 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (1H, s), 5.28-5.18 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J = 10.8, 2.4 Hz), 3.75-3.62 (1H, m), 3.20-3.05 (1H, m), 3.04-2.89 (1H, m), 2.75-2.60 (5H, m), 2.60-2.48 (1H, m), 2.45-2.25 (4H, m), 2.06 (2H, d), 1.80-1.45 (10H, m)。

實例247：合成(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-233)

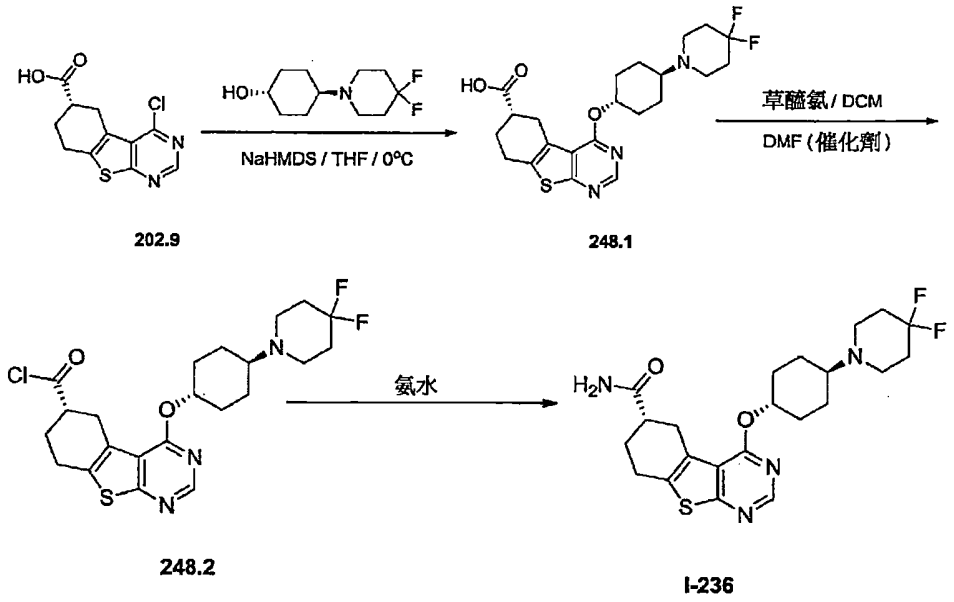


合成化合物**247.1**。在室溫下在氮氣下向**202.9**(134 mg，0.50 mmol，1.00當量)於無水DCM中之溶液中添加NH_4Cl(160 mg，3.0 mmol，3.0當量)、HATU(228 mg，0.6 mmol，1.2當量)及DIEA(129

mg，1.0 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時且用水稀釋且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱，用DCM/MeOH(80:1至50:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之所需**247.1**(120 mg，90%)。

合成化合物I-233。在0℃下在氮氣下向**247.1**(75 mg，0.20 mmol，1.00當量)及反-4-(二甲基胺基)環己醇(32 mg，0.22 mmol，1.1當量)於5 mL蒸餾THF中之溶液中逐滴添加NaHMDS(2 M THF溶液，0.66 mmol，0.33 mL)。在此溫度下攪拌所得溶液30分鐘且用水淬滅且用4×50 mL二氯甲烷萃取。在真空下濃縮合併之有機層。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(70 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內10%-35%)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生8.5 mg呈白色固體狀之**I-233**。MS (ES): *m/z* 375 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (1H, s), 5.66-5.58 (1H, m), 5.48-5.41 (1H, m), 5.25-5.21 (1H, m), 3.33-3.25 (1H, m), 3.15-2.91 (3H, m), 2.89-2.63 (2H, m), 2.55 (6H, s), 2.46-2.36 (2H, m), 2.26-2.10 (3H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.61-1.60 (4H, m)。

實例248：合成(12S)-3-[[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-236)



202.9　248.1　248.2　I-236

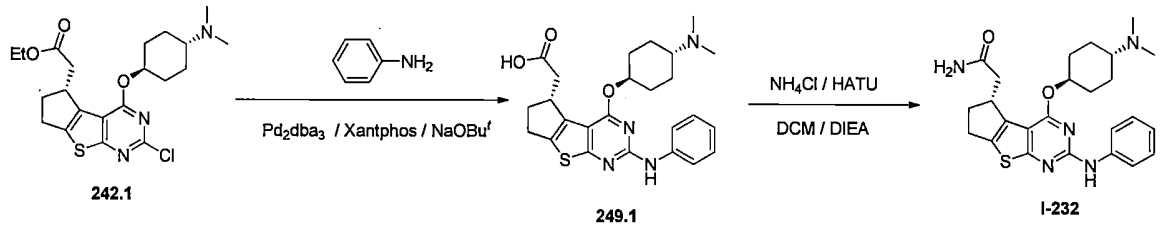
合成化合物248.1。在0℃下在氮氣下在攪拌下向反-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)環己-1-醇(60 mg，0.27 mmol，1.11當量)於蒸餾THF(5 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS(2 M THF溶液，0.37 mL，3.00當量)。在此溫度下經由注射器向其中添加**202.9**(66 mg，0.25 mmol，1.00當量)於2 mL THF中之溶液。在0℃下攪拌所得溶液5分鐘。接著用水淬滅反應物且用1 M鹽酸將溶液之pH值調整至~5.0且用4×20 mL二氯甲烷萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到100 mg(粗物質)呈淡黃色固體狀之**252.1**。

合成化合物248.2。在0℃下向**248.1**(100 mg，粗物質)於5 mL DCM中之溶液中逐滴添加草醯二氯(250 mg，5.00當量)，隨後在氮氣下添加DMF(1滴)。在室溫下攪拌所得溶液1小時且在減壓下濃縮，得到110 mg(粗物質)呈淡黃色固體狀之**248.2**。

合成化合物I-236。向**248.2**(110 mg，粗物質)於5 mL DCM中之溶液中逐滴添加30 mL氨溶液。用4×50 mL二氯甲烷萃取溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(60 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD

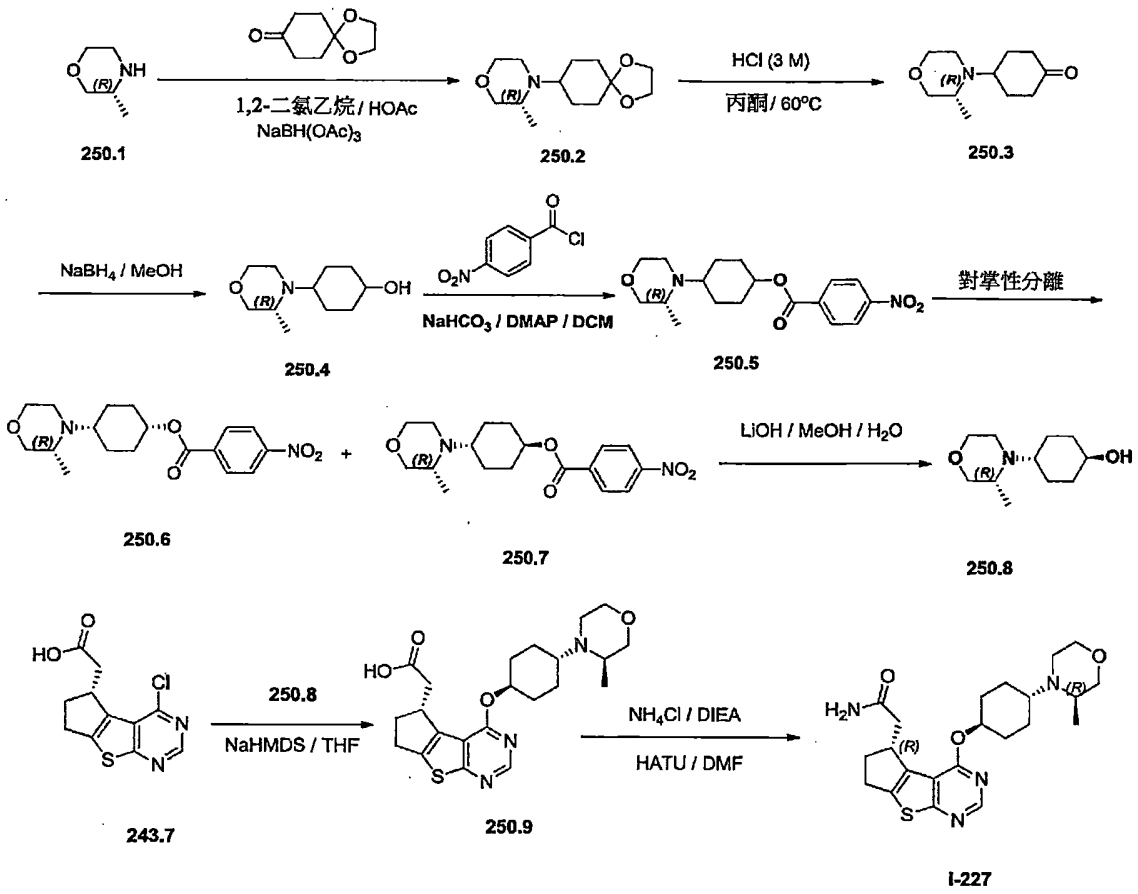
5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(在12分鐘內10%-33%)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生9.2 mg呈白色固體狀之**I-236**。MS (ES): *m/z* 451 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.35-5.15 (1H, m), 3.27-3.25 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.05-2.97 (3H, m), 2.89-2.60 (6H, m), 2.33-2.22 (2H, m), 2.20 (1H, d), 2.19-1.85 (7H, m), 1.75-1.57 (4H, m)。

實例249：合成2-[(3R)-10-(苯基胺基)-12-[[(1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-232)



以類似於合成化合物**I-222**之方式由**242.1**製備化合物**I-232**。分離出自**242.1**之總產率為13%之27.8 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 466 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70 (2H, d), 7.32 (2H, t), 7.00 (1H, t), 5.18-5.05 (1H, m), 3.65-3.50 (1H, m), 2.95-2.85 (2H, m), 2.82-2.71 (2H, m), 2.60-2.46 (7H, s), 2.38-2.28 (2H, m), 2.15-1.98 (4H, m), 1.62-1.40 (4H, m)。

實例250：合成2-[(3R)-12-([4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]環己基]氧基)-7-硫雜-9,11-二氮雜三環[6.4.0.0[2,6]]十二碳-1(8),2(6),9,11-四烯-3-基]乙醯胺(I-227)



合成化合物**250.5.** 以類似於由4,4-二氟哌啶鹽酸鹽合成**243.5**之方式由(R)-3-甲基嗎啉製備化合物**250.5**。分離出22%總產率之350 mg淡黃色固體。

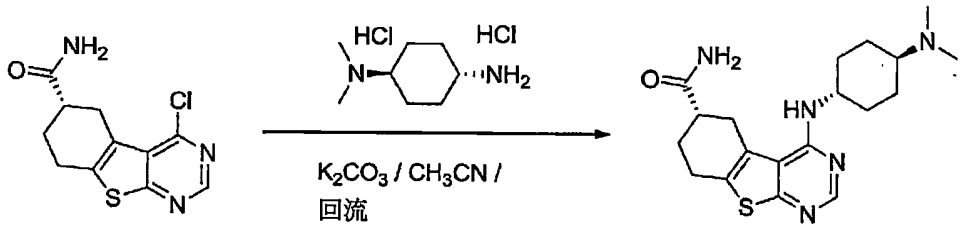
合成化合物**250.7**。藉由對掌性製備型HPLC在以下條件(Gilson Gx 281)下分離外消旋體**250.5**(350 mg)之對映異構體：管柱：Chiralpak IC，2*25 cm，5 μm；移動相：己烷:EtOH = 50:50；流速：20 mL/min；在254/220 nm下UV偵測。收集第二峰溶離份並在減壓下蒸發，得到200 mg具有99.7% ee之呈淡黃色固體狀之**250.7**。藉由對掌性HPLC在以下條件下測定ee值：管柱：Lux Cellulose-4，0.46*15 cm，5 μm；移動相：己烷(0.1% TEA):EtOH = 70:30；流速：1.0 mL/min；在254 nm下UV偵測。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 4.98-4.82 (m, 1H), 3.92-3.50 (m, 3H), 3.40-3.15 (m,

1H), 2.95-2.40 (m, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.68-1.30 (m, 5H), 0.95 (br s, 3H)。

合成化合物250.8. 以類似於合成**244.6**之方式由**250.7**製備化合物**250.8**。分離出110 mg(96%)淡黃色固體。

合成化合物I-227. 以類似於合成化合物**I-229**之方式由**244.7**及**250.8**製備化合物**I-227**。MS (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (1H, s), 5.32-5.18 (1H, m), 3.88-3.76 (2H, m), 3.72-3.58 (2H, m), 3.30-3.28 (1H, m), 3.20-3.02 (1H, m), 3.02-2.65 (6H, m), 2.62-2.50 (1H, m), 2.40-2.19 (4H, m), 2.05-1.92 (1H, m), 1.90-1.40 (5H, m), 1.04 (3h, d)。

實例251：合成(12S)-3-[[4-(二甲基胺基)環己基]胺基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲醯胺(I-230)

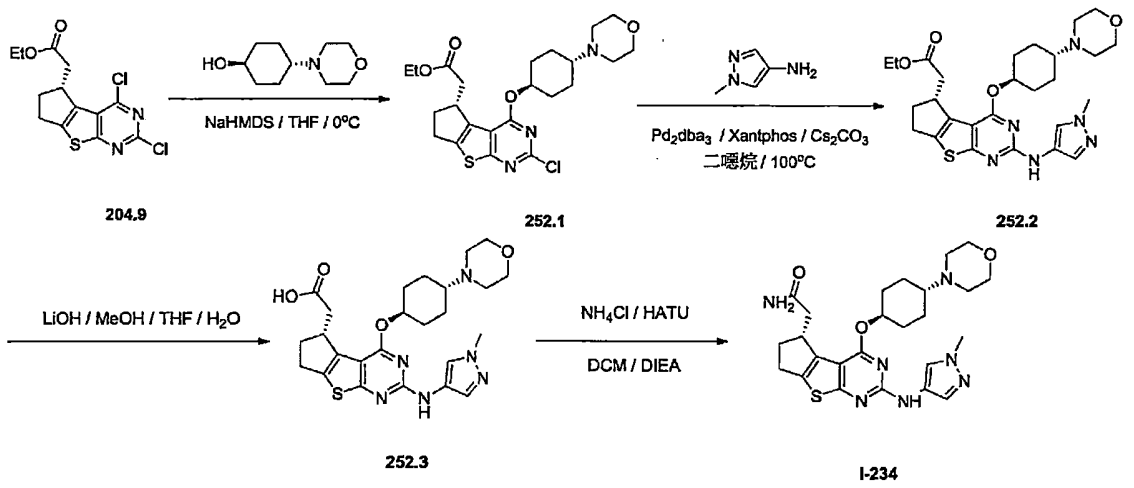


247.1　　I-230

向**247.1**(50 mg，0.19 mmol，1.00當量)及反-1-N,1-N-二甲基環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(80 mg，0.37 mmol，2.00當量)於CH_3CN(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(79 mg，0.57 mmol，3.0當量)且在80℃下在油浴中攪拌所得溶液隔夜。濾出固體且用DCM洗滌。在真空下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(50 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相，含0.05%

NH_4HCO_3之水及CH_3CN(20% CH_3CN在10分鐘內升至40%)；流速：15 mL/min；在254 nm下UV偵測。此產生21.5 mg(31%)呈白色固體狀之**I-230**。MS (ES): *m/z* 374 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.98-5.96 (d, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 5.59-2.51 (m, 1H), 2.17-2.13 (m,6H), 2.05-2.03 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.49-1.26 (m, 4H)。

實例252：合成(12S)-3-[[(1r,4r)-4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-甲酸(I-234)



合成化合物252.1. 在0℃下在氮氣下經由注射器向反-4-嗎啉基環己醇(122.3 mg，0.66 mmol，1.1當量)於5 mL蒸餾THF中之溶液中逐滴添加NaHMDS(2 M THF溶液，0.33 mL，1.1當量)。接著在此溫度下添加含**204.9**(200 mg，0.6 mmol，1.0當量)之3 mL THF且攪拌30分鐘。反應完成後，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋反應混合物且用DCM萃取，用鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用DCM/MeOH/NH_4OH(80:1:0.01至50:1:0.01)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之所需產物**252.1**(140 mg)。

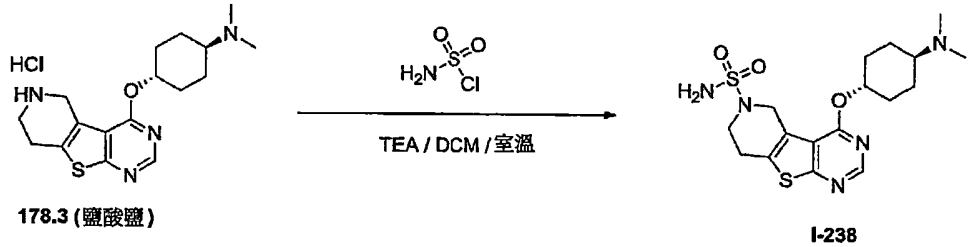
合成化合物252.2. 用氮氣使化合物**252.1**(140 mg，0.292 mmol，1.00當量)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(42.5 mg，0.437 mmol，1.5當量)、Pd_2dba_3(14.3 mg，0.015 mmol，0.05當量)、Xantphos(18.1 mg，0.030 mmol，0.10當量)、Cs_2CO_3(286 mg，0.876 mmol，3.0當量)於8 mL二噁烷中之混合物脫氣三次。在100℃下攪拌所得混合物2小時。在真空下濃縮反應混合物且用水稀釋殘餘物且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析，用DCM/MeOH/NH_4OH(80:1至30:1:0.01)純化，得到呈黃色半固體狀之所需**252.2**(130 mg，90%純度)。

合成化合物252.3. 在室溫下向溶解於THF/MeOH/水(3:3:1.5 mL)混合物中之化合物**252.2**(130 mg，90%純度)中添加$LiOH·H_2O$(40 mg)，隨後在此溫度下攪拌4小時。在減壓下濃縮所得溶液。用3 mL水稀釋殘餘物，用1 M鹽酸酸化至pH 5且用$CHCl_3$/IPA(v/v: 3:1)萃取四次。乾燥合併之有機層並在真空中蒸發，得到100 mg呈黃色固體狀之粗製**252.3**。

合成化合物I-234. 向**252.3**(60 mg，0.12 mmol，1.00當量)於蒸餾DMF(5 mL)中之混合物中添加NH_4Cl(19.08 mg，0.36 mmol，3.08當量)、HATU(54.7 mg，0.14 mmol，1.23當量)及DIEA(33.4 mg，0.26 mmol，2.21當量)且在室溫下在氮氣下攪拌3小時。用5 mL H_2O稀釋所得溶液且用3×20 mL DCM萃取且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(56 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相，含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內10%-35%)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生12.5 mg(21%)呈白色固體狀之產物**I-234**。MS (ES): *m/z* 512 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.50 (m, 5H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.90-2.80 (m,

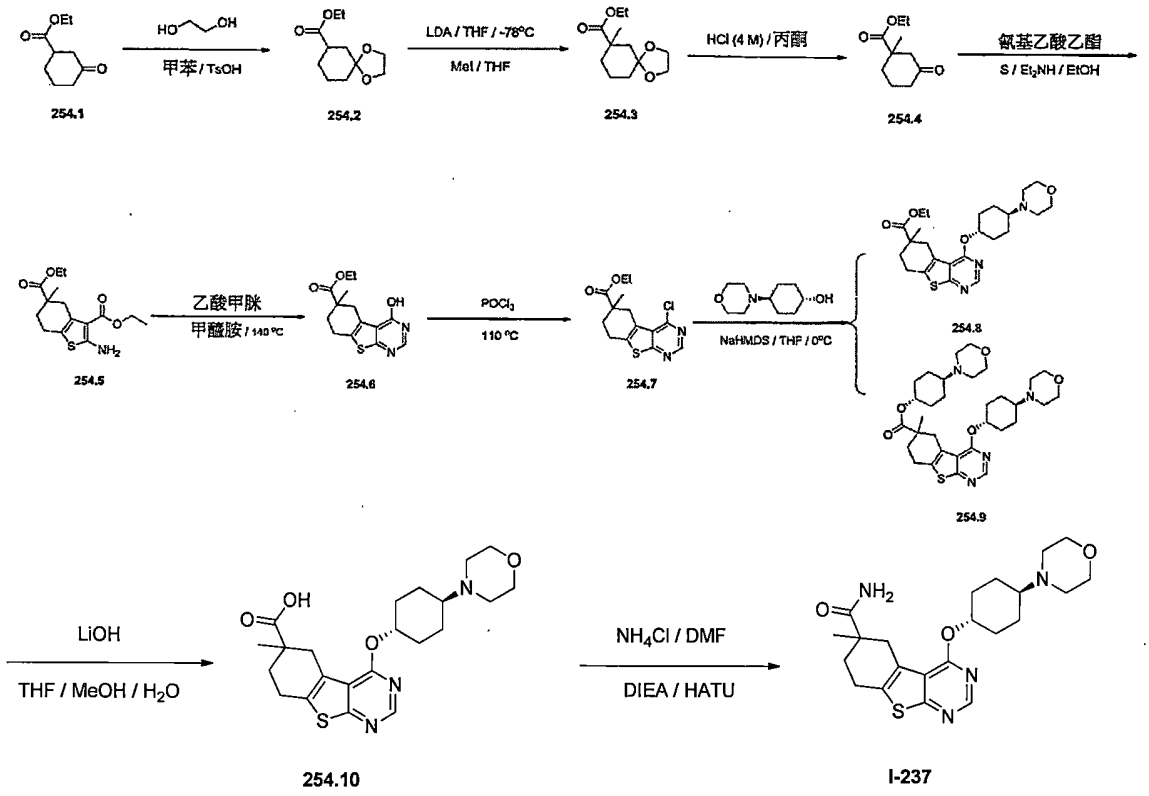
1H), 2.70-2.58 (m, 5H), 2.50-2.41 (m, 3H), 2.25-2.08 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 2H)。

實例253：合成3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6,12-三氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2(7),3,5-四烯-12-磺醯胺(I-238)



將冷卻至0℃之**178.3**(鹽酸鹽)(50 mg，~75純度)於無水DCM(5 mL)中之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。接著添加胺磺醯氯(26 mg，0.23 mmol，1.50當量)，隨後添加TEA(45 mg，0.44 mmol，2.96當量)且在此溫度下在氮氣下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(60 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(梯度：在10分鐘內20%-24% CH_3CN)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生10.7 mg(17%)呈白色固體狀之**I-238**。MS (ES): *m/z* 412 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.47 (1H, s), 5.26-5.15 (1H, m), 4.51 (2H, s), 3.52 (2H, t), 3.03 (2H, t), 2.43-2.25 (9H, m), 2.03 (2H, d), 1.67-1.45 (4H, m)。

實例254：合成12-甲基-3-[[(1r,4r)-4-(嗎啉-4-基)環己基]氧基]-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-甲醯胺(I-237)



合成化合物254.2. 向3-側氧基環己烷-1-甲酸乙酯(2.0 g，11.75 mmol，1.00當量)及乙-1,2-二醇(875 mg，14.10 mmol，1.20當量)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加TsOH (0.2 g)且在110℃下在油浴中攪拌所得溶液12小時。冷卻後，接著用水淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)之矽膠管柱上，得到1.7 g(68%)呈淡黃色油狀之**254.2**。

合成化合物254.3. 在氮氣下經由注射器向冷卻至-78℃之**254.2**(1.7 g，7.93 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(30 mL)中之溶液中添加新鮮製備之LDA(1.02 g，9.52 mmol，1.20當量)。攪拌30分鐘後，添加CH_3I(3.92 g，27.62 mmol，3.50當量)且在-40℃下攪拌所得溶液2小時。接著用水淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)之矽膠管柱上，得到1.7 g(94%)呈淡黃

色油狀之**254.3**。

合成化合物254.4. 在含有**254.3**(1.7 g，7.45 mmol，1.00當量)於丙酮(30 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加鹽酸(4 M，5 mL)且在70℃下在油浴中攪拌所得溶液4小時。冷卻至室溫後，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)之矽膠管柱上，得到1.0 g(73%)呈淡黃色油狀之**254.4**。

合成化合物254.7. 以類似於合成**207.4**之方式由**254.4**製備化合物**254.7**。分離出38%總產率之180 mg淡黃色液體。

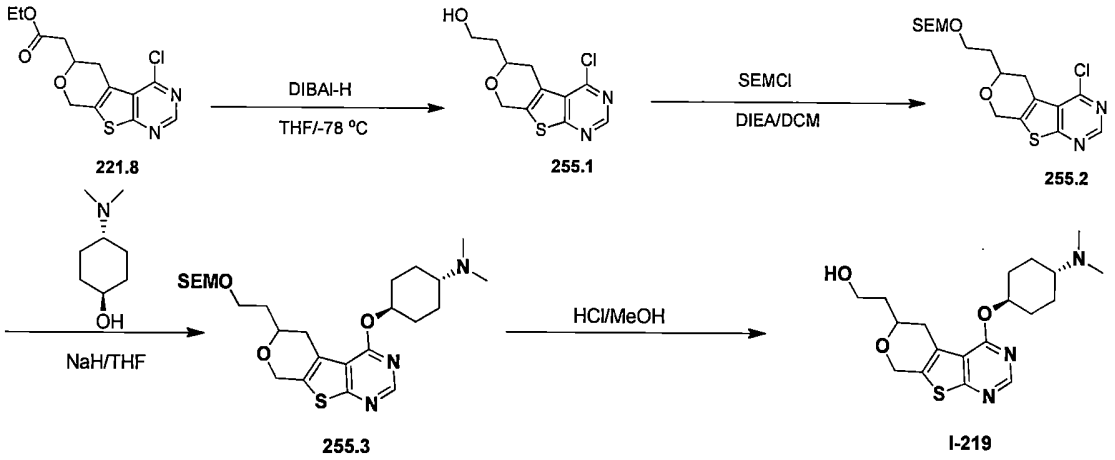
合成化合物254.8. 在0℃下在氮氣下用含NaHMDS(0.25 mL，1.50當量)之6 mL蒸餾THF處理反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-醇(76 mg，0.41 mmol，1.20當量)20分鐘。接著經由注射器添加**254.7**(100 mg，0.32 mmol，1.00當量)於無水THF(3 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌1小時，接著用水淬滅反應物且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上，得到45 mg(30%)呈白色固體狀之**254.8**。亦獲得76 mg呈白色固體狀之副產物**254.9**。

合成254.10. 向**254.8**(40 mg，0.09 mmol，1.00當量)於甲醇/THF/水(3/3/3 mL)中之溶液中添加LiOH(8.4 mg，0.35 mmol，4.00當量)且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用10 mL水稀釋所得溶液，用1 M鹽酸酸化且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到30 mg(粗物質)呈白色固體狀之**254.10**。

合成化合物I-237. 以類似於合成**I-13**之方式由**254.10**製備化合物**I-237**。分離出57%產率之12 mg白色固體。MS (ES): *m/z* 431 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 5.32-5.15 (m,

1H), 3.80-3.68 (m, 4H), 3.50 (d, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.82 (d, 1H), 2.71-2.69 (m, 4H), 2.49-2.18 (m, 4H), 2.10 (d, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.75-1.40 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)。

實例255：合成2-(3-[[4-(二甲基胺基)環己基]氧基]-11-氧雜-8-硫雜-4,6-二氮雜三環[7.4.0.0[2,7]]十三碳-1(9),2,4,6-四烯-12-基)乙-1-醇(I-219)



合成化合物255.1. 在氮氣下向冷卻至-78℃之**221.8**(260 mg，0.83 mmol，1.00當量)於蒸餾THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H(25%已烷溶液，2.0 g，3.52 mmol，4.24當量)。使所得溶液溫至-30℃且攪拌2小時。反應之TLC分析指示起始1完全消耗。接著用水淬滅反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/4)之矽膠管柱上，得到190 mg(84%)呈白色固體狀之**255.1**。

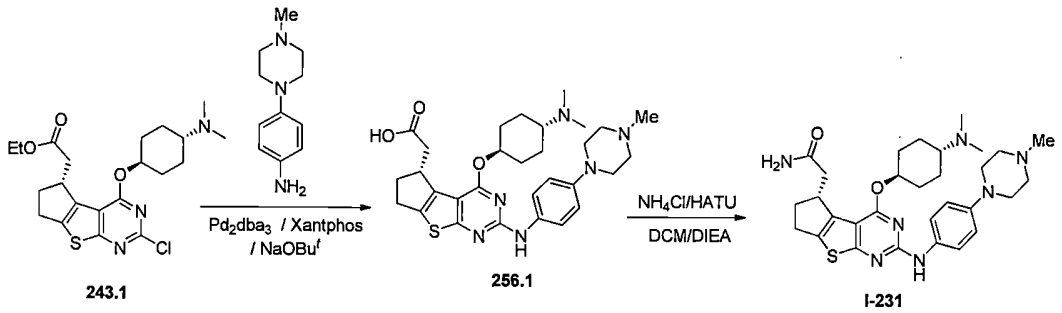
合成化合物255.2. 在0℃下向**255.1**(190 mg，0.70 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加SEMCl(140 mg，0.84 mmol，1.32當量)及DIEA(180 mg，1.39 mmol，1.98當量)。在室溫下攪拌所得溶液2.5小時且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅且用3×50 mL乙酸

乙酯萃取。乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)之矽膠管柱上，得到250 mg(89%)呈無色油狀之所需**255.2**。

合成化合物255.3. 在0℃下在氮氣下用含反-4-(二甲基胺基)環己-1-醇(143 mg，1.00 mmol，2.00當量)之蒸餾THF(8 mL)處理氫化鈉(60%，100 mg，2.50 mmol，5.0當量)。接著添加**255.2**(200 mg，0.50 mmol，1.00當量)且在60℃下再攪拌所得溶液1小時。冷卻後，接著用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用3×60 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上，得到190 mg(75%)呈白色固體狀之所需**255.3**。

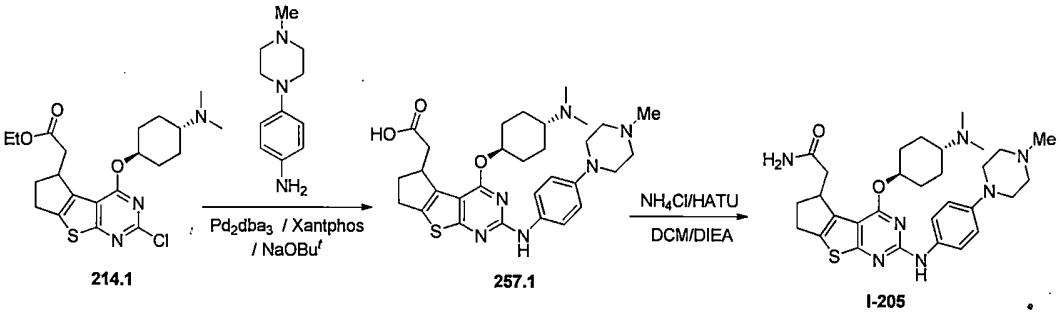
合成化合物I-219. 在0℃下向**255.3**(190 mg，0.37 mmol，1.00當量)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加鹽酸(37%，0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮後，由1 M鹽酸酸化反應混合物且用DCM萃取並在真空中蒸發。藉由製備型HPLC在以下條件(Waters)下純化粗產物(190 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 5 μm，19*150 mm；移動相：含0.01% NH_4HCO_3之水及乙腈(在10分鐘內10%-33% CH_3CN)；流速：15 ml/min；在254 nm下UV偵測。此產生21.7 mg(15%)呈白色固體狀之**I-219**。MS (ES): *m/z* 378 $(M+H)^+$。1H-NMR (300 MHz ,CD_3OD): δ 8.50 (1H, s), 5.35-5.15 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.95-3.86 (1H, m), 3.82-3.72 (2H, m), 3.10 (1H, d), 2.80-2.70 (1H, m), 2.70-2.58 (1H, m), 2.47 (6H, s), 2.36 (2H, d), 2.10 (d, 2H), 1.98-1.82 (2H, m) , 1.72-1.50 (4H , m)。

實例256：合成2-((R)-4-(((1r,4R)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-231)



以類似於合成化合物**I-222**之方式由**242.1**製備化合物**I-231**，其中用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺。分離出自**242.1**之總產率為0.4%之5.4 mg灰白色固體。MS (ES): *m/z* 564 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (2.3H, brs), 7.58 (2H, d), 7.00 (2H, d), 5.25-5.08 (1H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 3.10-2.82 (16H, m), 2.75-2.60 (5H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 2.30-2.12 (5H, m), 1.80-1.60 (4H, m)。

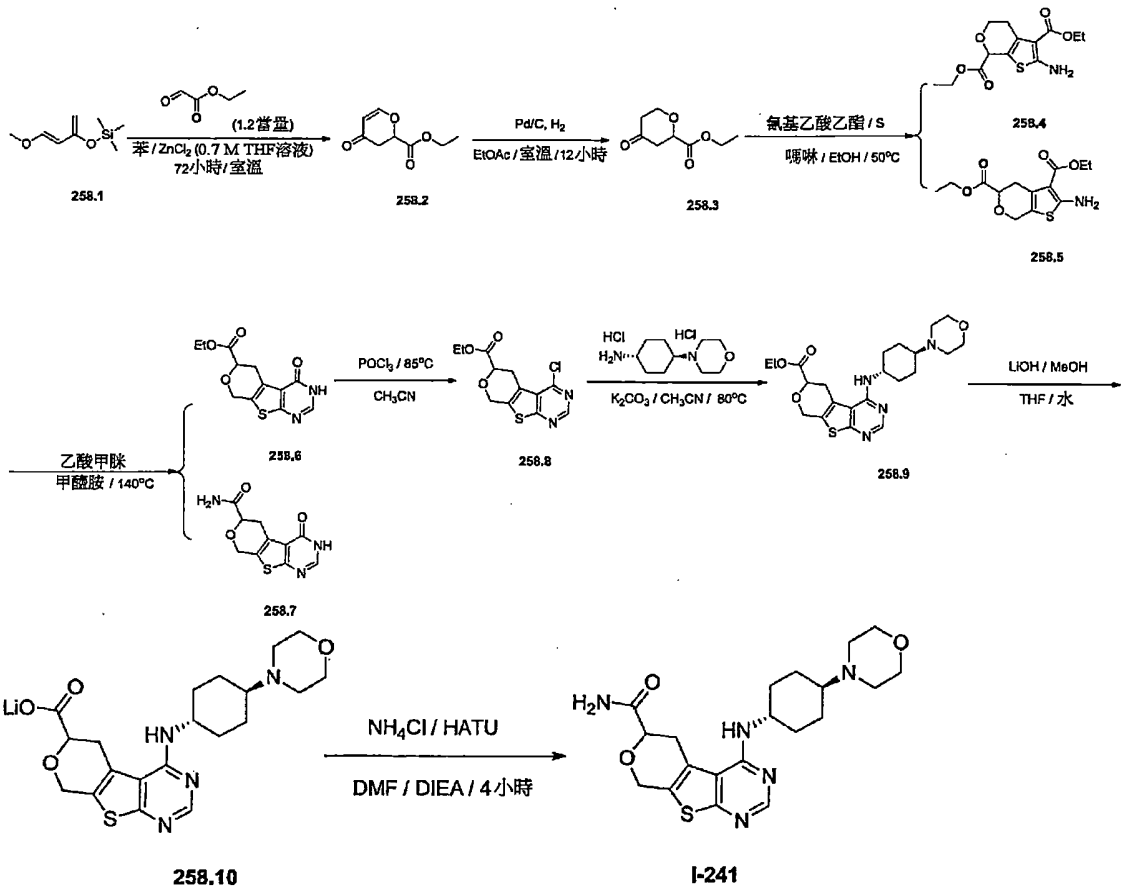
實例257：合成2-(4-(((1r,4r)-4-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醯胺(I-206)



以類似於合成化合物**I-231**之方式由**214.1**及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺製備化合物**I-205**。分離出自**214.1**之總產率為8%之12.1 mg灰白色固體。MS (ES): *m/z* 564 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.47 (2H, d), 7.60 (2H, m), 6.90 (2H, d), 5.18-5.02 (1H, m), 3.70-3.45 (3H, m), 3.13-3.09 (4H, m), 3.05-2.70 (3H, m), 2.65-2.42 (6H, m), 2.37

(6H, s), 2.30-1.98 (9H, m), 1.65-1.30 (4H, m)。

實例258：合成4-(((1r,4r)-4-嗎啉基環己基)胺基)-6,8-二氫-5H-哌喃并[4',3':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺(I-241)



合成化合物**258.2.** 在0℃下在氮氣下向**258.1**(5.0 g，27.28 mmol，1.00當量，94%)於新鮮蒸餾苯(30 mL)中之溶液中添加2-側氧基乙酸乙酯(6.13 g，30.0 mmol，1.1當量)，隨後添加0.7 M $ZnCl_2$-THF(16.40 mmol，23.40 mL，0.60當量)。在室溫下攪拌所得溶液72小時。起始二烯完全消耗後，在減壓下濃縮反應溶液，用1 M HCl溶液洗滌殘餘物且用EtOAc萃取，經硫酸鈉乾燥且蒸發溶劑。藉由矽膠管柱用EtOAc/PE(1:30至1:10)純化殘餘物，得到3.4 g(73%)呈淡黃色油狀之所需**258.2**。

合成化合物258.3. 在室溫下在氮氣下在含有**258.2**(2.0 g，11.75 mmol，1.00當量)於乙酸乙酯(50 mL)中之溶液的100 mL圓底燒瓶中添加鈀/活性碳(10%，200 mg)。接著引入H_2(g)且脫氣三次。在周圍溫度下攪拌所得溶液12小時。藉由過濾濾出固體且用EtOAc(3次)洗滌。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱用EtOAc/PE(1:20)純化殘餘物，得到所需**258.3**呈淡黃色油狀之(1.62 g，80%)。

合成化合物258.5. 在氮氣下向**258.3**(1.62 g，9.4 mmol，1.00當量)於乙醇(60 mL)中之溶液中依序添加S(361 mg，11.28 mmol，1.20當量)、2-異氰基乙酸乙酯(1.28 g，11.28 mmol，1.20當量)、嗎啉(1.23 g，14.1 mmol，1.50當量)。在50℃下在油浴中攪拌所得混合物4小時。在真空中蒸發所得混合物，用水稀釋且用3×80 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:30至1:15)之矽膠管柱上，得到呈淡黃色固體狀之**258.5**(1.3 g，46%)。區位異構體**258.4**為反應副產物。

合成化合物258.6. 在140℃下在氮氣下在油浴中加熱**258.5**(800 mg，2.67 mmol，1.00當量)及乙酸甲脒(2.78 g，26.7 mmol，10.0當量)於甲醯胺(20 mL)中之溶液2小時。冷卻所得溶液且用水稀釋且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(100/1)之矽膠管柱上，得到130 mg呈白色固體狀之**258.6**。用4×50 mL $CHCl_3$/IPA(v/v: 3:1)萃取水相，乾燥且在減壓下濃縮，得到約400 mg呈棕色固體狀之醯胺**258.7**。

合成化合物258.8. 在室溫下向**258.6**(130 mg，0.46 mmol，1.00當量)於無水CH_3CN(10 mL)中之混合物中添加$POCl_3$(355 mg，2.32 mmol，5.00當量)且在85℃下在油浴中攪拌所得混合物3小時。濃縮反

應混合物以移除過量$POCl_3$且用EtOAc稀釋。將混合物傾倒於冷卻之飽和二碳酸鈉水溶液中且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。將殘餘物施加於使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)之矽膠管柱上，得到90 mg(65%)呈白色固體狀之**258.8**。

合成化合物258.9. 在室溫下將**258.8**(90 mg，0.30 mmol，1.00當量)與反-4-(嗎啉-4-基)環己-1-胺二鹽酸鹽(92.6 mg，0.36 mmol，1.20當量)之混合物置於50 mL圓底燒瓶中。接著添加碳酸鉀(124 mg，0.90 mmol，3.00當量)且在78℃下在氮氣下在油浴中攪拌所得混合物12小時。冷卻後，用水稀釋所得溶液且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於使用二氯甲烷/甲醇(1/10)之矽膠管柱上，得到100 mg(74%)呈白色固體狀之**258.9**。

合成化合物258.10. 在室溫下向**258.9**(100 mg，0.224 mmol，1.0當量)於THF/MeOH/水(4/4/2 mL)之混合物中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(38 mg，0.896 mmol，4.0當量)。在周圍溫度下攪拌所得溶液4小時且在減壓下濃縮，得到約100 mg呈淡黃色固體狀之**258.10**。

合成化合物I-241. 在室溫下向含化合物**258.10**(100 mg，粗物質)之6 mL蒸餾DMF中依序添加NH_4Cl(20 mg，0.372 mmol)、HATU(128 mg，0.336 mmol)及DIEA(48 mg，0.372 mmol)且在氮氣下攪拌4小時。完成後，用水稀釋反應混合物且用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。經由矽膠管柱用DCM/MeOH(50:1至30:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物**I-241**(45 mg)。MS (ES): *m/z* 418 $(M+H)^+$。^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8.29 (1H, s), 7.40 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 4.90 (dd, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.56 (brs, 4H), 3.25-3.05 (m, 2H), 249 (brs, 4H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.55-1.20 (m, 4H)。

實例259：IRAK-4分析

分析材料

材料	供應商	目錄號
HEPES	Amresco	0511
Brij-35	Sigma	B4184-100mL
3號塗佈試劑	Caliper	
EDTA	Sigma	E5134-1KG
ATP	Sigma	A7699-1G
$MgCl_2$	Sigma	63068-250G
$MnCl_2$	Sigma	M8054-100G
肽8	GL bioscience	112396
IRAK4	CARNA Bioscience	09-145
384孔板	Corning	3573

由50 mM HEPES(pH 7.5)及0.0015% Brij-35製備1×激酶鹼緩衝液。由100 mM HEPES(pH 7.5)、0.015% Brij-35、0.2% 3號塗佈試劑及50 mM EDTA製備終止緩衝液。

用100% DMSO將測試化合物稀釋至反應中之最終所需最高抑制劑濃度的50×。將100 μl此化合物稀釋液轉移至96孔板之孔中。舉例而言，若IC_{50}測定中之所需最高抑制劑濃度為100 μM，則在此步驟中製備5000 μM化合物DMSO溶液。

藉由將30 μl至60 μl 100% DMSO轉移至下一孔中並依此類推以得到總共10種濃度來連續稀釋測試化合物。於同一96孔板中將100 μl 100% DMSO添加至兩個空孔中以達成無化合物對照及無酶對照。

將新96孔板標記為中間培養板。將5 μl化合物連續稀釋液自來源培養板轉移至中間培養板之相應孔中。將45 μl 1×激酶鹼緩衝液(KB緩衝液)添加至中間培養板之各孔中。將該中間培養板置於震盪器上10分鐘。

將各孔5 μl自96孔中間培養板轉移至384孔板，一式兩份。舉例而言，將96孔板之A1轉移至384孔板之A1及A2。將96孔板之A2轉移至384孔板之A3及A4，依此類推。

添加含IRAK4及DTT之1×激酶鹼緩衝液中。2.5×酶混合物含有8.8 nM IRAK4及5 mM DTT。

添加含肽8、ATP、$MgCl_2$及$MnCl_2$之1×激酶鹼緩衝液。2.5×肽混合物含有3.75 μM肽8、92.5 μM ATP、12.5 mM $MgCl_2$及2.5 mM $MnCl_2$。

分析培養板已含有5 μl含化合物之10% DMSO。將10 μl 2.5×酶溶液添加至384孔分析培養板之各孔中，除了無酶對照孔。反應中IRAK4之最終濃度為3.5 nM。將10 μl 1×激酶鹼緩衝液添加至分析培養板之無酶對照孔中。在室溫下培育10分鐘。

將10 μl 2.5×肽溶液添加至384孔分析培養板之各孔中。肽8及ATP之最終濃度分別為1.5 μM及37 μM。在28℃下培育40分鐘。將25 μl終止緩衝液添加至終止反應中。用測徑規收集數據。

由測徑規程式拷貝轉化%數據。將轉化%值轉化為抑制百分比值。抑制百分比= (最大值-轉化%)/(最大值-最小值)*100，其中「最大值」意謂DMSO對照之轉化%且「最小值」意謂無酶對照之轉化%。

表3A、3B及3C展示在IRAK-4活性抑制分析中本發明所選化合物之活性。化合物編號對應於表1中之化合物編號。具有標為「A」之活性的化合物提供≤ 5 μM之IC_{50}；具有標為「B」之活性的化合物提供5-20 μM之IC_{50}；具有標為「C」之活性的化合物提供20-50 μM之IC_{50}；且具有標為「D」之活性的化合物提供≥50 μM之IC_{50}。「NA」表示「未分析」。

表3A. IRAK-4活性抑制數據

化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4
I-1	B	**I-21**	A	**I-41**	A	**I-61**	A
I-2	C	**I-22**	B	**I-42**	A	**I-62**	A
I-3	A	**I-23**	B	**I-43**	A	**I-63**	A
I-4	C	**I-24**	C	**I-44**	A	**I-64**	A

化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4
I-5	B	I-25	C	I-45	A	I-65	A
I-6	B	I-26	B	I-46	A	I-66	A
I-7	A	I-27	B	I-47	A	I-67	A
I-8	D	I-28	C	I-48	A	I-68	A
I-9	A	I-29	D	I-49	A	I-69	A
I-10	C	I-30	C	I-50	B	I-70	A
I-11	B	I-31	B	I-51	A	I-71	A
I-12	A	I-32	A	I-52	A	I-72	A
I-13	A	I-33	A	I-53	A	I-73	A
I-14	D	I-34	A	I-54	A	I-74	A
I-15	D	I-35	A	I-55	A	I-75	A
I-16	D	I-36	D	I-56	A	I-76	A
I-17	A	I-37	A	I-57	A	I-77	A
I-18	B	I-38	C	I-58	A	I-78	A
I-19	A	I-39	A	I-59	A	I-79	A
I-20	A	I-40	A	I-60	A	I-80	A

表3B. IRAK-4活性抑制數據(續)

化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4
I-81	B	I-101	A	I-121	A	I-141	B
I-82	A	I-102	A	I-122	A	I-142	A
I-83	A	I-103	B	I-123	A	I-143	B
I-84	A	I-104	B	I-124	B	I-144	A
I-85	A	I-105	A	I-125	A	I-145	A
I-86	A	I-106	A	I-126	A	I-146	A
I-87	A	I-107	A	I-127	B	I-147	A
I-88	A	I-108	A	I-128	A	I-148	A
I-89	A	I-109	A	I-129	A	I-149	A
I-90	A	I-110	A	I-130	A	I-150	A
I-91	A	I-111	A	I-131	A	I-151	B
I-92	A	I-112	A	I-132	A	I-152	A
I-93	A	I-113	A	I-133	A	I-153	A
I-94	A	I-114	NA	I-134	A	I-154	B
I-95	A	I-115	NA	I-135	A	I-155	A
I-96	A	I-116	A	I-136	A	I-156	A
I-97	A	I-117	A	I-137	A	I-157	A
I-98	A	I-118	A	I-138	A	I-158	C
I-99	A	I-119	A	I-139	A	I-159	A
I-100	A	I-120	A	I-140	A	I-160	A

表3C. IRAK-4活性抑制數據(續)

化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4	化合物編號	IRAK-4
I-161	B	I-182	A	I-204	A	I-226	A
I-162	A	I-183	A	I-205	A	I-227	A
I-163	A	I-184	A	I-206	A	I-228	A
I-164	NA	I-185	A	I-207	A	I-229	A
I-165	NA	I-186	A	I-208	A	I-230	A
I-166	NA	I-187	A	I-209	A	I-231	A
I-167	A	I-188	A	I-210	A	I-232	A
I-168	A	I-190	C	I-211	A	I-233	A
I-169	A	I-192	A	I-212	A	I-234	A
I-170	B	I-193	A	I-213	A	I-235	A
I-171	B	I-194	A	I-214	A	I-236	A
I-172	B	I-195	B	I-215	A	I-237	A
I-173	B	I-196	B	I-216	A	I-238	A
I-174	NA	I-197	B	I-217	A		
I-175	NA	I-198	C	I-218	A		
I-176	NA	I-199	C	I-219	A		
I-177	NA	I-200	A	I-220	A		
I-178	NA	I-201	A	I-221	A		
I-179	NA	I-202	B	I-222	A		
I-181	B	I-203	A	I-224	A		

亦分析所提供之化合物作為IRAK-1之抑制劑。在某些實施例中，所提供之化合物以≤ 5 μM之IC_{50}抑制IRAK-1。在一些實施例中，所提供之化合物以5-20 μM之IC_{50}抑制IRAK-1。在其他實施例中，所提供之化合物以20-50 μM之IC_{50}抑制IRAK-1。

亦在一組334種激酶中分析所提供之化合物且發現對於IRAK4具有高選擇性。亦分析所提供之化合物對MRC5細胞中IL-1誘導之IRAK1降解、人類全血中之LPS及R848(TLR-7促效劑)誘導之細胞激素表現的抑制，且發現在彼等分析中為有效抑制劑。

亦使用反應生物學放射性激酶分析分析所提供之化合物以測定其對IRAK-4之K_i。發現本發明某些化合物的K_i值在約1 nM至約100 nM範圍內。

實例260：細胞激素產生分析

亦在THP-1細胞、人類周邊血液單核細胞(hPBMC)及全血中在LPS(脂多醣)或R848(TLR-7促效劑)誘導之細胞激素(TNFα及IL8)產生分析中分析所提供之化合物。用於THP-1細胞中之此分析的例示性方案如下。

在RPMI培養基1640(Invitrogen，目錄號A10491-01)、含有100 U/mL青黴素之10%胎牛血清(Invitrogen，目錄號10099141，批號8172882)、100 μg/mL鏈黴素(Invitrogen，目錄號15140-122)及50 μM 2-巯基乙醇(Invitrogen，目錄號21985023)中培養來自ATCC之THP-1細胞(TIB-202)。使用LPS-EK超純(Invivogen，目錄號tlrl-peklps)誘導IL8及TNFα產生，根據製造商說明書，由IL8 HTRF套組(Cisbio，目錄號62IL8PEB)及TNFα HTRF套組(Cisbio，目錄號62TNFPEB)在細胞培養物上清液中偵測IL8及TNFα產生。在96孔分析培養板中以每孔100,000個細胞培養細胞，且將用最終0.3% DMSO稀釋之化合物與細胞一起預培育1小時，隨後用300 ng/mL LPS刺激。在5小時時針對TNFα及IL8產生量測細胞上清液中之細胞激素產生，且在16小時時針對IL8產生及細胞存活力之評估進行量測。

表4展示本發明所選化合物在TNFα及IL8產生分析中的活性。化合物編號對應於表1中之化合物編號。具有稱為「A」之活性的化合物提供≤ 0.5 μM之IC_{50}；具有稱為「B」之活性的化合物提供0.5-1.0 μM之IC_{50}；具有稱為「C」之活性的化合物提供1.0-5.0 μM之IC_{50}；且具有稱為「D」之活性的化合物提供≥ 5 μM之IC_{50}。「NA」表示「未分析」。

表4. TNF及IL8產生分析

化合物編號	TNFα	IL8
I-34	C	C
I-40	C	C
I-42	A	A
I-43	B	B
I-44	B	C
I-51	B	B
I-57	A	A
I-65	B	C
I-67	B	A
I-68	B	A
I-71	B	C
I-73	C	C
I-77	C	B
I-79	C	B
I-83	B	NA
I-85	B	B
I-86	C	NA
I-87	A	A
I-88	C	C
I-90	C	NA
I-92	A	A
I-93	C	C
I-94	D	NA
I-100	C	C
I-105	B	A
I-106	B	B
I-108	C	NA
I-109	B	NA
I-110	B	A
I-120	A	A
I-128	C	B
I-135	B	B
I-136	B	A
I-137	B	B
I-142	A	A
I-144	A	A
I-149	C	C
I-168	D	D
I-188	B	A
I-194	D	C
I-204	B	C
I-206	NA	D
I-207	C	C
I-214	A	A
I-215	B	C
I-217	A	A
I-220	A	A
I-222	D	D
I-224	A	A
I-228	A	A
I-229	A	B
I-230	D	D
I-231	C	D
I-233	A	A
I-235	A	A

實例261：活體內LPS誘導之細胞激素產生模型

亦在大鼠中在活體內功效模型中針對抑制LPS介導之細胞激素產生評估本發明化合物。用於此分析之例示性方案如下。

將待測試藥物調配於含10% HP-β-CD之生理鹽水中以用於腹膜內注射。將雄性瓦斯特大鼠(Wistar rat)(180-220 g)分為8組；除了原始組以外，每組如下隨機地具有10隻大鼠，且使所有組中之大鼠(A組至H組)禁食隔夜。

組	數目	處理	量測
A)原始	5	腹膜內媒劑+ 30分鐘後靜脈內PBS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
B)模型	10	腹膜內媒劑+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
C)地塞米松	10	腹膜內5 mg/kg地塞米松+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
D) 1 mg/kg藥物	10	腹膜內1 mg/kg藥物+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
E) 3 mg/kg藥物	10	腹膜內3 mg/kg藥物+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α

F) 10 mg/kg藥物	10	腹膜內10 mg/kg藥物+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
G) 30 mg/kg藥物	10	腹膜內30 mg/kg藥物+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α
H) 100 mg/kg藥物	10	腹膜內100 mg/kg藥物+ 30分鐘後靜脈內LPS + 1小時後血液+ 1小時後血液	大鼠TNF-α

在LPS/PBS攻擊前30分鐘腹膜內給與媒劑或藥物。如所指示經由尾靜脈靜脈內注射LPS或PBS。在LPS攻擊後1小時及2小時藉由眼眶後穿刺藉由使用塗有肝素生理鹽水(5 Uml/1)之5 mL管來收集1-2 mL血液。收集血漿且將其於-80℃下冷凍直至藉由ELISA分析TNF-α為止。各分析對總共150個樣品進行針對藥物曝露之LC/MS生物分析。

實例262：hPBMC或全血中之活體外LPS/R848/CpG誘導之細胞激素產生分析。

亦在活體外LPS/R848/CpG誘導之細胞激素產生分析中研究本發明化合物。例示性方案如下。

全血(LPS)：藉由將全血以1:1之比率組合於無血清培養基中來製備13 mL全血溶液。根據培養板佈局圖(map)用每孔130 μl細胞懸浮液將細胞接種於96孔板中。將9 μl 30 mM化合物溶液添加至指定列之孔中，接著製備具有4×稀釋度之連續溶液。亦即，將9 μL 100% DMSO添加至其餘各孔中且自高一級濃度溶液取出3 μL化合物溶液並與DMSO充分混合。對於第二化合物母板，將196 μL生長培養基(無血清培養基)添加至各孔中且添加來自第一化合物母板之4 μL化合物溶液並與培養基混合。根據培養板佈局圖藉由將20 μL化合物及在第二母板中製備之對照溶液添加至各孔中來處理細胞0.5小時。用a)0.1 μg/mL LPS刺激細胞隔夜以進行全血分析；b) 0.01 μg/mL LPS刺激細胞隔夜以進行PBMC分析。用密封膜密封培養板且在4℃下以3000 rpm離心該等培養板5分鐘。轉移上清液，且將100 μl工作捕捉抗體溶液添加至各孔中。密封培養板且在室溫下培育隔夜。用生物素標記IL-6、

IFN-α或TNF-α偵測抗體：將100 μL偵測抗體溶液添加至各孔中。覆蓋培養板且在室溫下培育2小時。將100 μL抗生蛋白鏈菌素-HRP溶液添加至各孔中。覆蓋培養板且在室溫下在黑暗中培育20分鐘。將100 μL受質溶液添加至各孔中。在室溫下在黑暗中培育20分鐘。將50 μL終止溶液添加至各孔中。輕敲培養板以確保充分混合。立即使用設定為450 nm之微量培養板讀取器測定各孔之光學密度，且若不能進行波長校正，則亦在540 nm或570 nm下讀取以進行校正。

對於R848誘導或CpG誘導之分析，按照如上所述之相同程序，除了如表5中所指示，替代LPS，對於TNF-α產生使用1 μM R848持續20小時，及對於全血中之INF-α產生持續5小時；對於PBMC細胞激素產生使用1 μM R848持續5小時；或對於PBMC細胞激素產生使用0.5 μm或0.1 μM CpG或1 ng/ml IL-1-β隔夜。來自全血及hPBMC細胞激素產生分析之數據展示於**表5a**及**5b**中。

表5a. 活體外細胞激素產生分析之結果

具有稱為「A」之活性的化合物提供≤ 0.25 μM之IC_{50}；具有稱為「B」之活性的化合物提供0.25-0.5 μM之IC_{50}；具有稱為「C」之活性的化合物提供0.5-1.0 μM之IC_{50}；且具有稱為「D」之活性的化合物提供≥ 1.0 μM之IC_{50}。

細胞	刺激物	濃度	細胞激素	測試化合物					
				I-67	I-92	I-73	I-85	I-105	I-79
全血	LPS	0.1 μg/mL	TNF-α		C	D	D	D	D
			IL-6	A	A	ND	ND	ND	D
	R848	1 μM	TNF-α	C	C	ND	ND	ND	ND
			IFN-α	D	C	ND	ND	ND	ND
hPBMC	LPS	0.01 μg/mL	TNF-α	B	A	ND	ND	ND	D
			IL-6	A	A	ND	ND	ND	D
	R848	1 μM	TNF-α	C	A	ND	ND	ND	ND
	CpG	0.5 μM	TNF-α	B	A	ND	ND	ND	ND
		0.1 μM	IFN-α	C	B	ND	ND	ND	ND
	IL-1β	1 ng/mL	IL-6	B	A	ND	ND	ND	ND

表5b. 活體外細胞激素產生分析之結果(續)

細胞	刺激物	濃度	細胞激素	測試化合物			
				I-220	I-224	I-233	I-235
全血	LPS	0.1 μg/mL	TNF-α	D	D	D	D
	R848	1 μM	TNF-α	D	D	D	D
			IFN-α	D	D	D	D

本發明某些化合物在大於2 μM及更高藥物濃度下抑制約50%之活體內LPS誘導之TNF產生。

實例263：活體外抑制腫瘤細胞增殖分析

亦在活體外腫瘤細胞增殖抑制分析中研究本發明化合物。例示性方案獲自Ngo等人 「Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma」 Nature (2011) 第470卷, 115-121，其以全文引用的方式併入本文中。例示性分析方案如下。

在補充有青黴素/鏈黴素及10%胎牛血清之RPMI 1640培養基中培養細胞株，或對於OCI系列之細胞株，使用含20%新鮮人類血漿之伊思考夫培養基(Iscove's medium)。在37℃下將細胞維持於5% CO_2含濕氣培育箱中。對所有細胞株進行工程改造以表現親嗜性反轉錄病毒受體及細菌四環素抑制因子。

將DLBCL細胞株(GCB DLBCL：HT、OCI-LY8、OCI-LY19；ABC DLBCL：HLY1、HBL1、TMD8、OCI-LY3、OCI-LY10、U2932、SUDHL2、DLBCL2)一式兩份以每孔50,000個細胞之密度連同作為陰性對照之DMSO，或不同濃度之本發明之各化合物一起接種於96孔板中。在藥物處理後1、2及3天，藉由添加3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓及電子偶合試劑(吩嗪硫酸甲酯(phenazine methosulphate)；Promega)來分析細胞存活力，培育3小時且使用96孔板讀取器由490 nm吸光度之量來量測。所呈現之數據來源於3天藥物處理。該分析進行兩次。細胞增殖分析

之結果展示於**圖1A、1B、2、3、4及5**中。

實例264：活體外抑制ABC DLBCL細胞中之NFκB活性

亦分析本發明化合物抑制NFκB活性之能力。按照Ngo等人之方案(見上)。藉由按照製造商之說明書(SA Biosciences)用含有NF-kB螢火蟲螢光素酶報導因子構築體之慢病毒粒子轉導反轉錄病毒表現MYD88-GFP構築體之HBL1細胞。按照製造商之說明書使用雙螢光素酶報導因子分析系統(Promega)量測螢火蟲螢光素酶活性。在微量滴定盤發光計(Dyn-Ex Technologies)上讀取來自等量溶解物之發光，一式三份。如藉由FACS分析在FACScalibur流動式細胞量測儀(Becton Dickinson)上所測定，所有讀數均針對各MYD88突變體之MYD88-GFP表現之平均螢光強度進行標準化。NFκB活性抑制分析之結果描繪於**圖6**中。

實例265：抑制ABC DLBCL細胞中之IκBα磷酸化及降解

亦分析本發明化合物以測定其抑制IκBα磷酸化及降解之能力。例示性程序如下。用10 μM本發明化合物處理ABC DLBCL(HBL1)細胞3小時，且藉由凝膠電泳分離細胞溶解物，接著在硝基纖維素上進行西方墨點法(Western blotting)以測定IκBα之磷酸化程度。此分析之結果描繪於**圖7**中。

實例266：在BTK基因表現阻斷後ABC DLBCL及GCB DLBCL細胞對IRAK抗增殖作用敏感

亦分析本發明化合物以測定其以協同方式抑制BTK基因表現阻斷細胞中之細胞增殖的能力。根據Ngo等人之程序(見上)對ABC DLBCL(HBL1、TMD8、OCI-Ly10)及GCB DLBCL(OCI-Ly19、BJAB)細胞株進行BTK shRNA基因表現阻斷。在經轉型細胞誘導及再生長之選擇後，接著用5 μm濃度之本發明化合物處理各細胞株。將活GFP+細胞之百分比相對於shRNA誘導後之天數作圖以測定存在於各

細胞株中之BTK基因表現阻斷及IRAK抑制的協同作用程度。BTK基因表現阻斷實驗之結果描繪於**圖8**、**9**及**10**中。

實例267：活體內鼠類IMQ誘發性牛皮癬模型。

亦在小鼠中在活體內功效模型中評估本發明化合物對咪喹莫特(imiquimod)誘發性牛皮癬之抑制。用於此分析之例示性方案如下。

在Balb/c小鼠中藉由施用咪喹莫特(IMQ)來誘發牛皮癬。在IMQ施用後第0天開始給藥，其中小鼠接受一天兩次**圖11**中所指示劑量之**I-67**或**I-92**之腹膜內注射。第1天及第5至10天對動物之臨床症狀進行評分。

IRAK4抑制劑在IMQ誘發性牛皮癬之Balb/c小鼠模型中有效。研究結果呈現於**圖11**中，其中皮膚起鱗程度展示於代表性小鼠之照片中。IRAK4抑制有助於減輕牛皮癬性皮膚，有效性與地塞米松(**圖11**中之『Dex』)相當。**圖12**呈現第5、8及10天之臨床分數平均值。

實例268：人類痛風之活體內鼠類氣囊模型。

亦在小鼠中在活體內功效模型中評估本發明化合物對尿酸一鈉(MSU)誘發性痛風模型之抑制。用於此分析之例示性方案如下。

在Balb/c小鼠中形成無菌氣囊。將**I-67**以10、30或100 mg/kg之劑量一天兩次經口投與小鼠，持續六天。在最後劑量後，使小鼠麻醉且給氣囊注射尿酸一鈉(MSU)懸浮液以誘發發炎反應。注射後四小時，收集氣囊滲出物且量測白血球數目。

IRAK4抑制劑在MSU誘發性痛風之Balb/c小鼠模型中有效。研究結果呈現於**圖13**中，其展示如上文所述給與**I-67**之小鼠的白血球計數分佈。

實例269：活體內鼠類膠原蛋白誘發性關節炎模型。

亦在小鼠中在活體內功效模型中評估本發明化合物對IRAK4介導之關節炎之抑制。用於此分析之例示性方案如下。

第0天及第21天給雄性DBA小鼠免疫接種膠原蛋白且在疾病發作後隨機分入各組。該等組由原始對照組、媒劑對照組、以0.1 mg/kg一天兩次腹膜內注射地塞米松之組、以30 mg/kg一天兩次腹膜內注射**I-92**之組、以30 mg/kg一天兩次腹膜內注射**I-67**之組及以30 mg/kg經口給與**I-67**(一組為一天一次且另一組為一天兩次)之兩個組組成。除了原始對照組(其含有四隻小鼠)以外，每組納入八隻小鼠。第1天稱為第一處理日，且每天評估小鼠之臨床分數直至第11天為止。隔天對小鼠稱重。

IRAK4抑制劑在膠原蛋白誘發性關節炎之DBA小鼠模型中有效。研究結果呈現於**圖14A-B**中。**圖14A**呈現腹膜內給藥組之平均臨床分數。左圖展示直至第11天各組小鼠之平均臨床分數。中間圖展示依曲線下面積計算之平均臨床分數，且相對於媒劑之抑制%指示於柱狀圖中。右圖展示第1天至第11天之平均體重變化。臨床分數指示**I-67**及**I-92**與媒劑相比為有效的。該媒劑為含有10% HPβCD之水溶液。**圖14B**呈現經口給與**I-67**之各組的平均臨床分數。發現一天兩次經口給與之**I-67**與媒劑相比為有效的。該媒劑為0.5%甲基纖維素之生理鹽水溶液，且地塞米松及原始對照組與A中相同。所示之所有組均屬於同一研究。

實例270：MyD88-L265P誘發性磷酸化分析。

亦在HBL1細胞中評估本發明化合物對MyD88-L265P-IRAK4聯合介導之IRAK1磷酸化及下游信號傳導至TAK1、iκbα及p38之抑制。使用Staudt等人「Exploiting Synthetic Lethality for the Therapy of ABC Diffuse Large B Cell Lymphoma」, Cancer Cell 2012, 21: 723-737中所述之方法獲得指示在**I-67**及**I-92**不存在及存在下IRAK1、TAK1、iκbα及p38磷酸化程度之西方墨點法。

研究結果呈現於**圖15**中。IRAK4抑制劑消除MyD88-L265P誘導之

IRAK1、TAK1、iκbα及p38磷酸化。

實例271：NF-κβ活性抑制分析。

亦在ABC DLBCL細胞株中評估本發明化合物對NF-κβ活性之抑制。按照Staudt等人(2012)及Ngo等人「Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma」, Nature 2011, 470 (7332): 115-9中所述及所揭示之方法，使用NF-κβ反應性螢光素酶報導因子分析，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。按照Staudt等人(2012)及Ngo等人(2011)之方法，藉由用含有誘導性NF-κβ反應性螢光素酶報導因子構築體之慢病毒粒子轉導來用NF-κβ轉錄報導因子形成ABC DLBCL及GCB DLBCL細胞株。結果之讀數依螢光素酶活性量測。

研究結果呈現於**圖16**中。IRAK4抑制劑抑制Myd88L265P mut HBL1、TMD8、OCI-Ly3、OCI-Ly10細胞株中之NF-κβ活性且在較小程度上抑制Myd88WT U2932 ABC DLBCL細胞株中之NF-κβ活性。IRAK4抑制對GCB DLBCL細胞株具有極小影響或無影響。

實例272：細胞激素分泌分析

亦在ABC DLBCL細胞株中評估本發明化合物對促炎性細胞激素分泌之抑制。按照Ngo等人(2011)中所述及所揭示之方法，使用IL-6及IL-10反應性ELISA分析。將用誘導性shRNA轉導之細胞置於含有多西環素之培養基中且藉由ELISA，按照Ngo等人(2011)之方法量測IL-6及IL-10之濃度。或者，將未經操縱之淋巴瘤細胞置於添加有**I-67**或**I-92**之新鮮培養基中且如上所述評估細胞激素。

研究結果呈現於**圖17**中。IRAK4抑制劑抑制HBL1、OCI-Ly3及TMD8 ABC DLBCL細胞株中IL-6之分泌；及HBL1、OCI-Ly10及TMD8 ABC DLBCL細胞株中IL-10之分泌。

實例273：人類ABC DLBCL淋巴瘤之活體內鼠類腫瘤模型

亦在Staudt等人(2012)最先描述及揭示之人類ABC DLBCL淋巴瘤

之異種移植腫瘤模型中評估本發明化合物。藉由將OCI-Ly10細胞皮下注入免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠中來建立腫瘤。一旦腫瘤達到200 mm^3，即以**I-92**開始治療。藉由在垂直的兩個方向上量測腫瘤大小來監測腫瘤生長。藉由使用式(1/2)(長維度)×(短維度)^{2}計算腫瘤體積。

活體內鼠類腫瘤模型研究之結果呈現於**圖18A-B**中。化合物**I-92**減少異種移植腫瘤模型中之ABC淋巴瘤生長且由動物良好耐受。

實例274：細胞存活力分析。

亦在細胞存活力分析中評估本發明化合物。根據Staudt等人(2012)中所報導之方法，用伊布替尼、**I-67**、**I-92**或伊布替尼與**I-67**或**I-92**之組合處理ABC DLBCL細胞株。

細胞存活力分析之結果呈現於**圖19**中。在伊布替尼及IRAK4抑制劑(**I-67**或**I-92**)情況下，觀察到藉由靶向B細胞受體及MyD88介導之信號傳導達成對ABC DLBCL細胞之協同殺死。

雖然已描述本發明之許多實施例，但顯然，可改變基礎實例以提供利用本發明化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解本發明之範疇將由隨附申請專利範圍而非藉由舉例方式所呈現之特定實施例界定。

【符號說明】

(無)

201728592

發明摘要

※ 申請案號：106101765（由102101029分割）

※ 申請日： 102/01/10 ※IPC 分類：C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

【發明名稱】

IRAK抑制劑及其用途

IRAK INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供化合物、其組合物及使用該等之方法。

【英文】

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

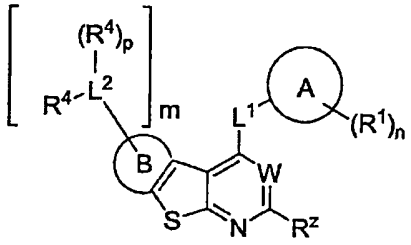
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無元件符號說明)

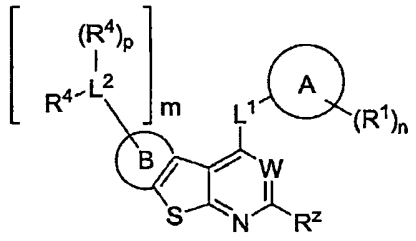
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



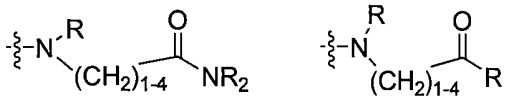
I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0-4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)-OR、-NRC(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、Cy或$-NRSO_2R$；或R^1係選自下式其中之一：



；或

兩個R^1基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自下列視情況經取代之環：3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

各R獨立地為氫或選自下列視情況經取代基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的

5-6員雜芳基，或：

同一氮上之兩個R基團連同介於其間之原子一起形成除該氮外具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

環B為4-8員部分不飽和碳環稠合環；或具有1-2個選自氮、氧或硫雜原子的4-7員部分不飽和雜環稠合環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基(oxo)、硫羰基(thiono)或亞胺基取代；

m為1-4；

p為0-2；

W為N或$-C(R^3)-$；

R^z為R、CN、NO_2、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH-[Ar]、-N(R)C(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、-OR或$-SO_2N(R)_2$；

[Ar]為視情況經取代之苯基或雜芳環；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或$-C(O)N(R)_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個伸甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或$-SO_2-$置換；

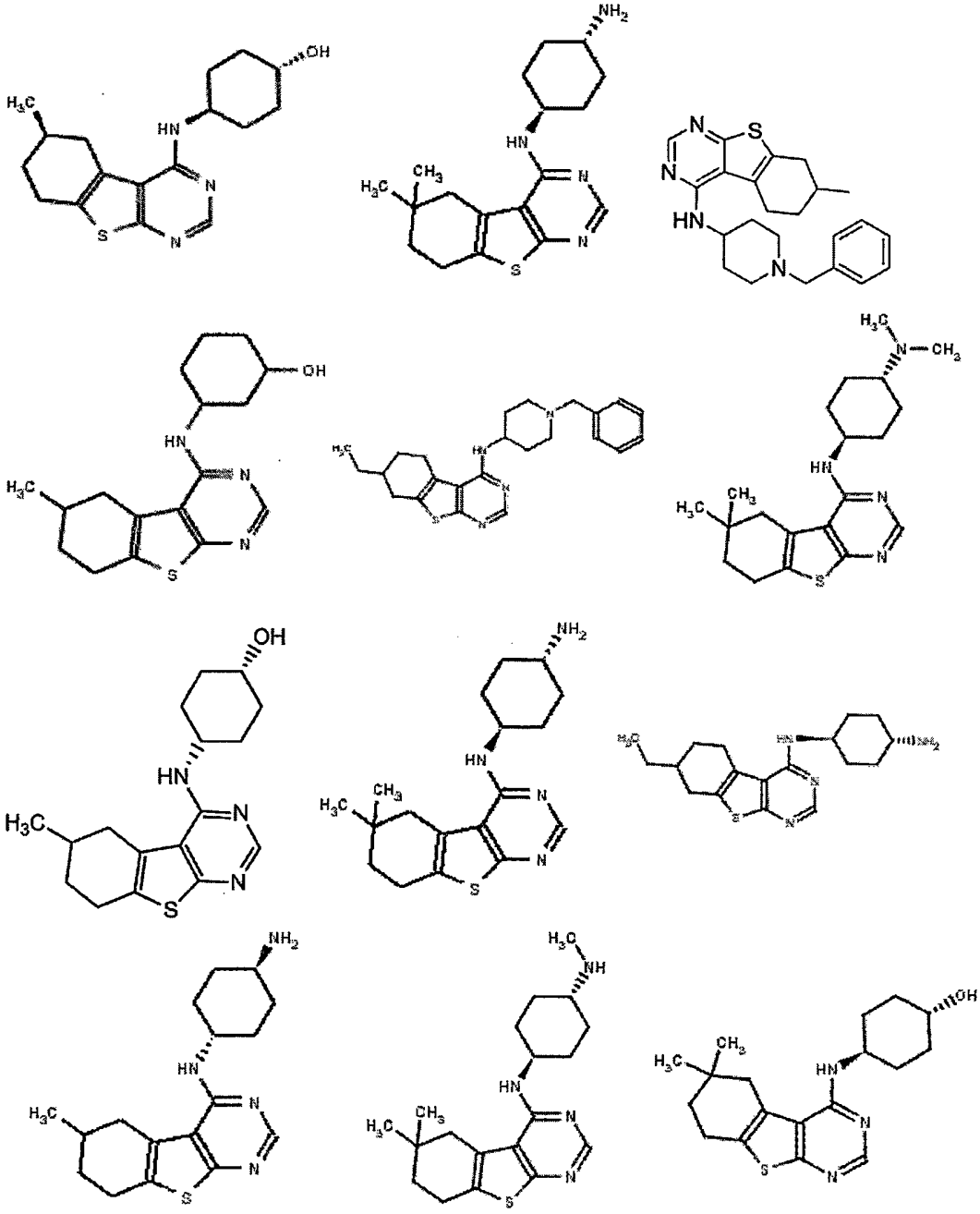
各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個伸甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或$-SO_2-$置換；

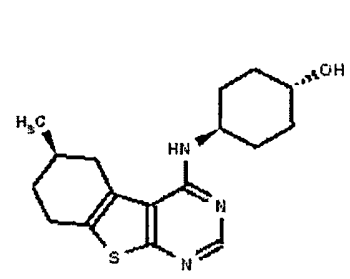
各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、$-NRC(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-

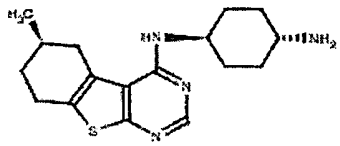
$N(R)S(O)_2N(R)_2$、$-NRSO_2R$或選自下列之視情況經取代基團：C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的5-6員雜芳基環，或：

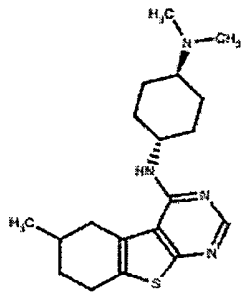
兩個$-L^2(R^4)_p-R^4$基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

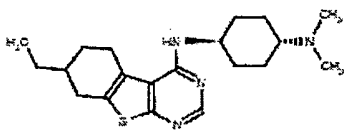
其中該等化合物不是選自由以下組成之群：

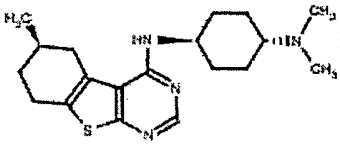


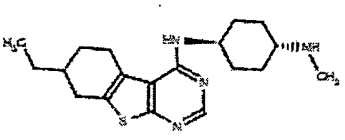


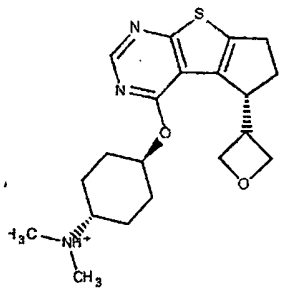


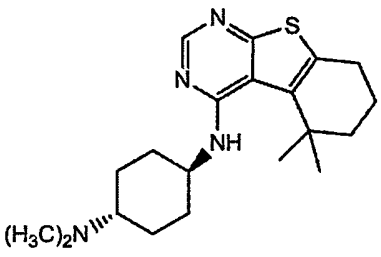


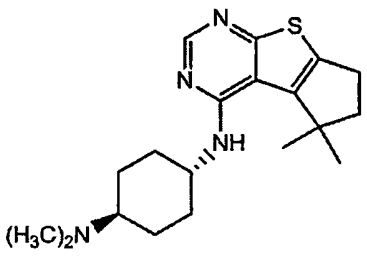


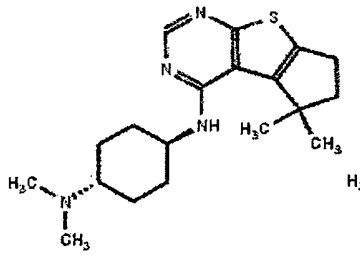


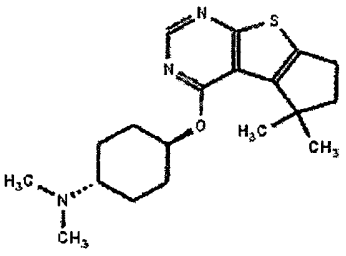


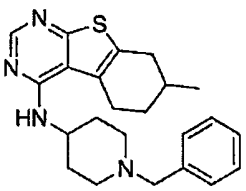


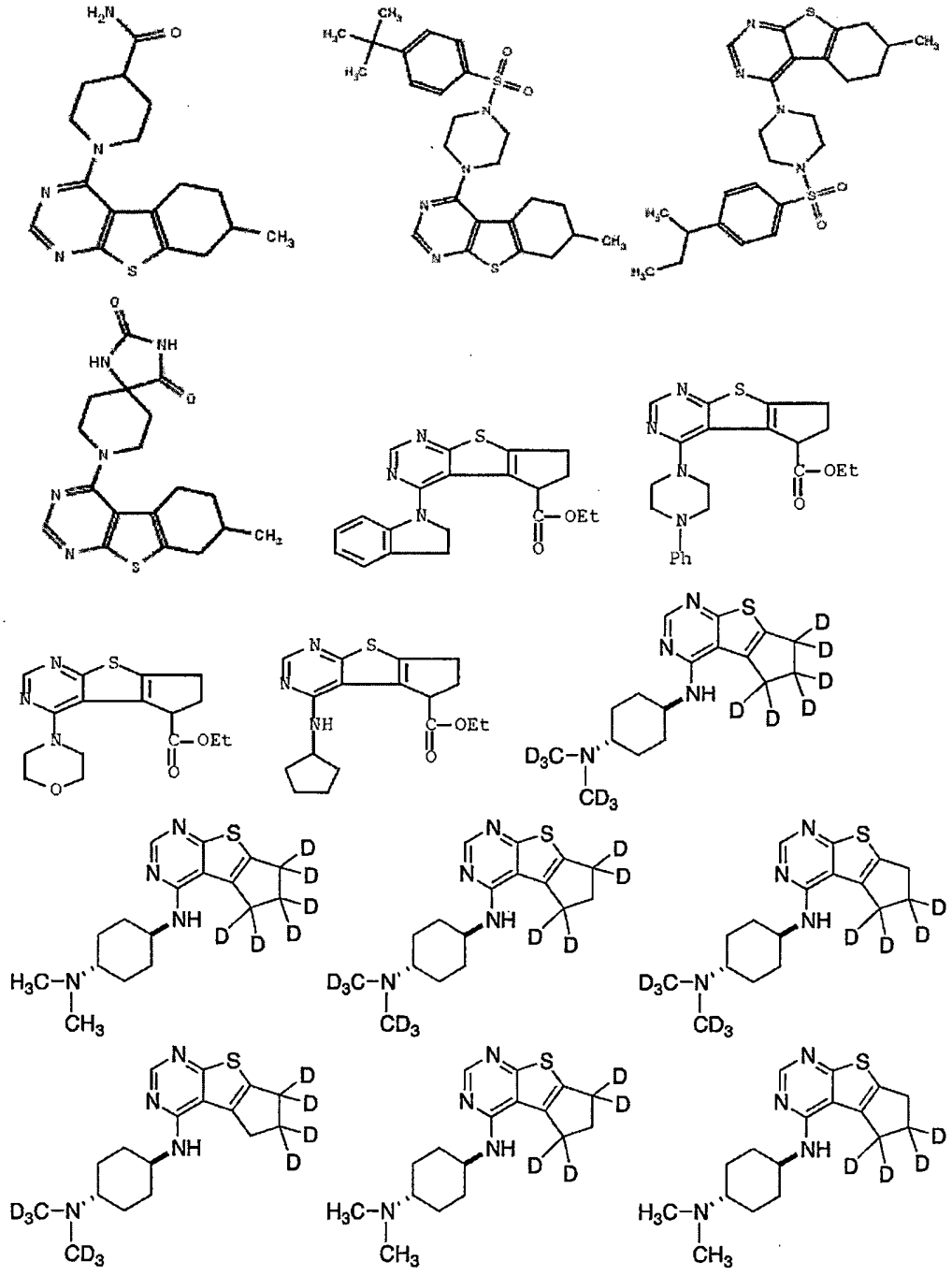


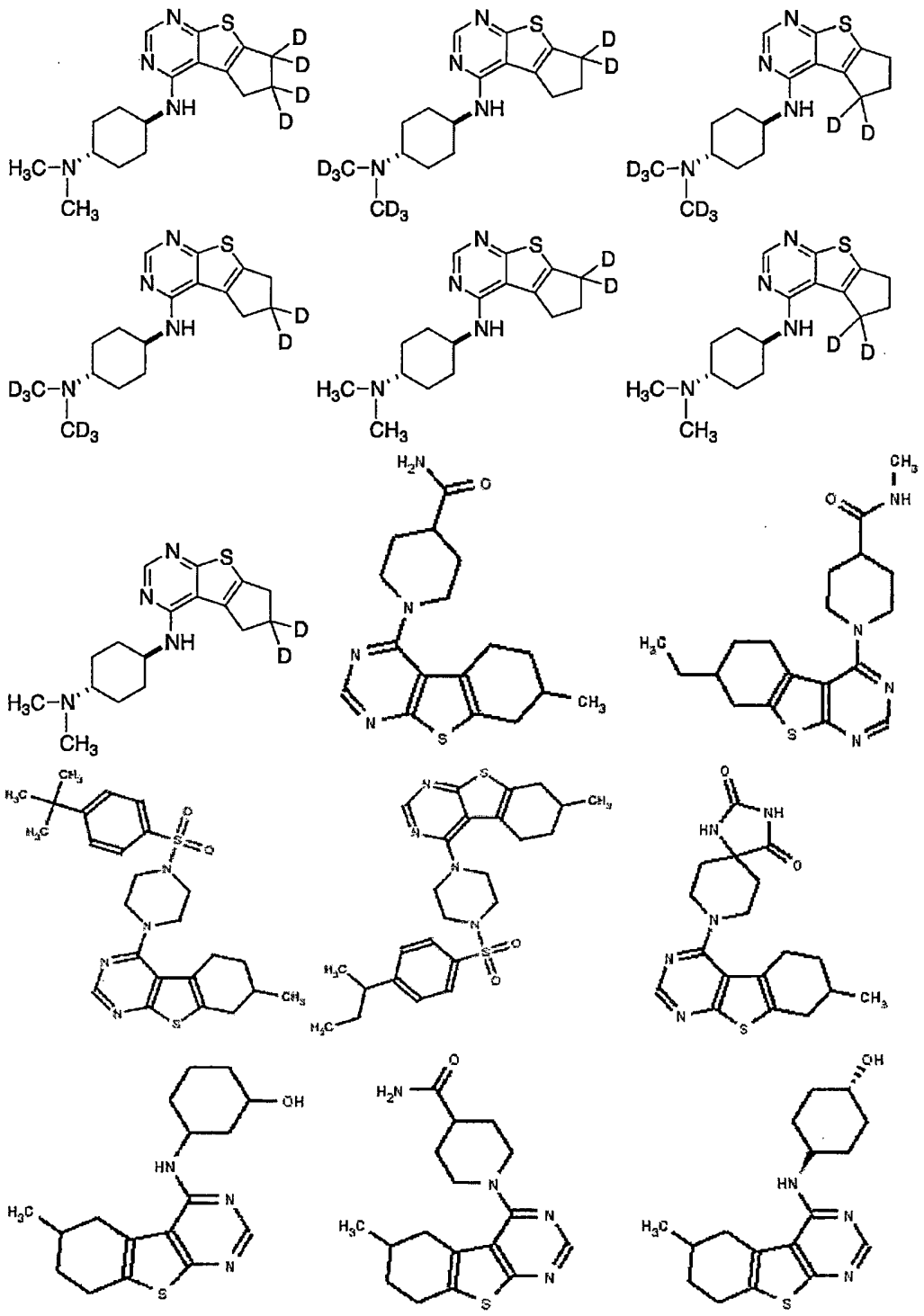


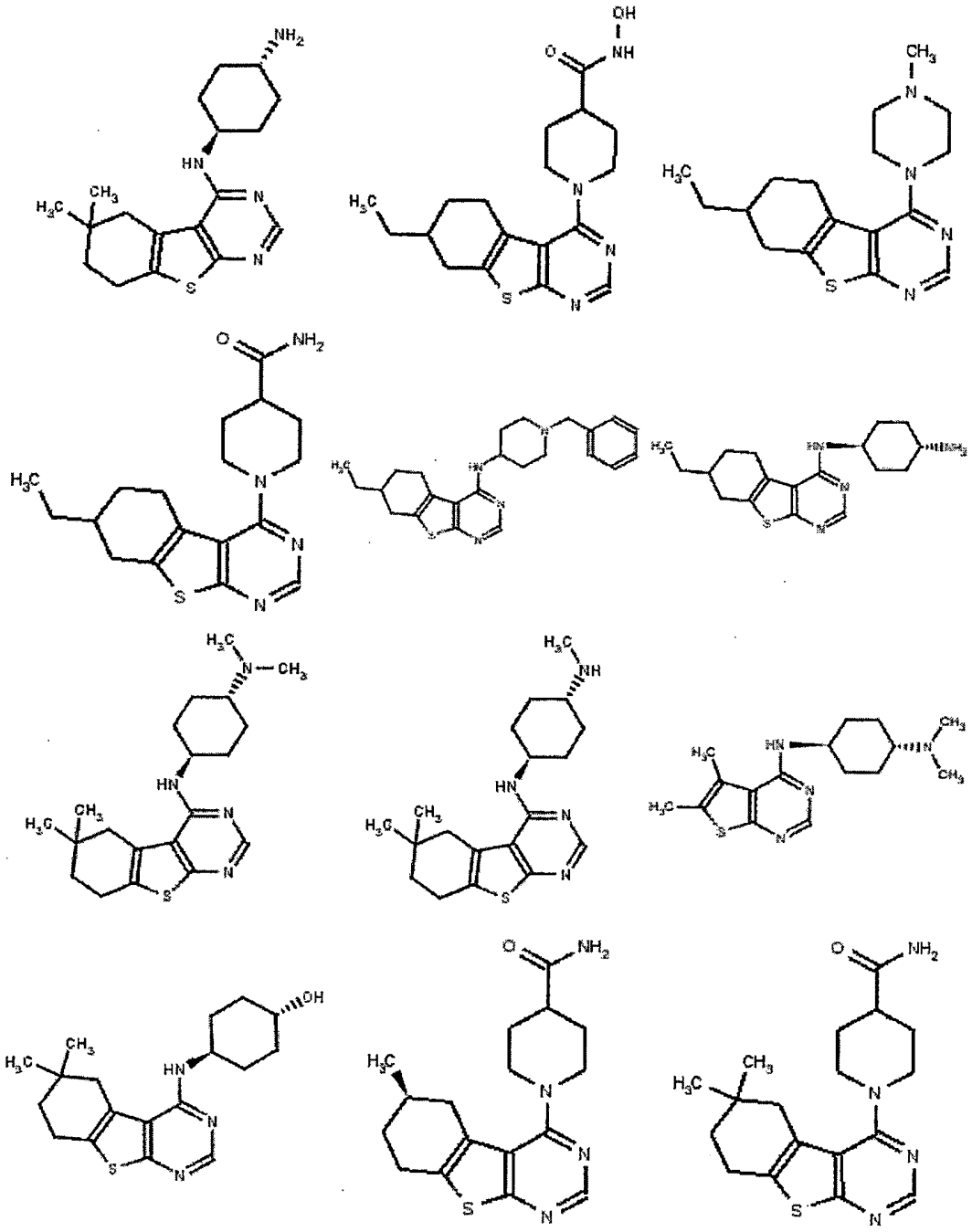


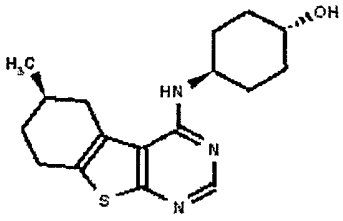
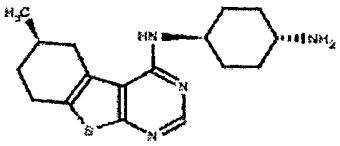
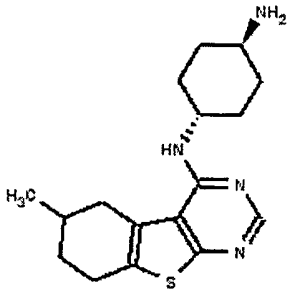
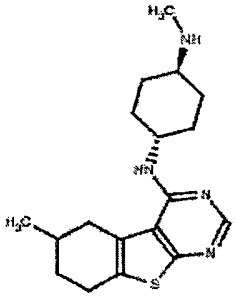
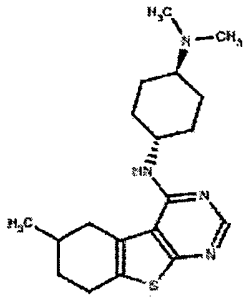
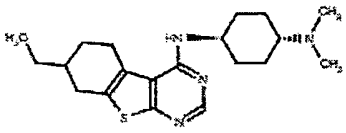
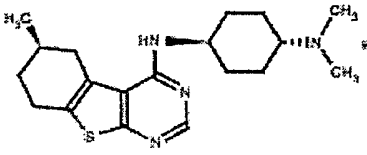
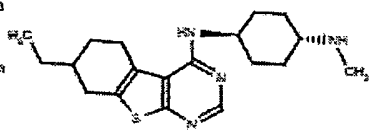
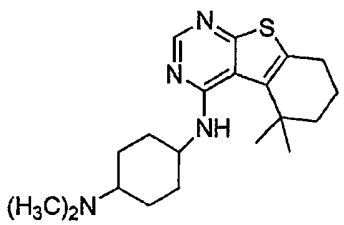
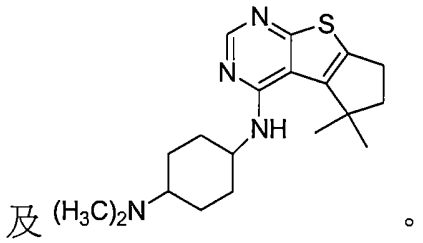






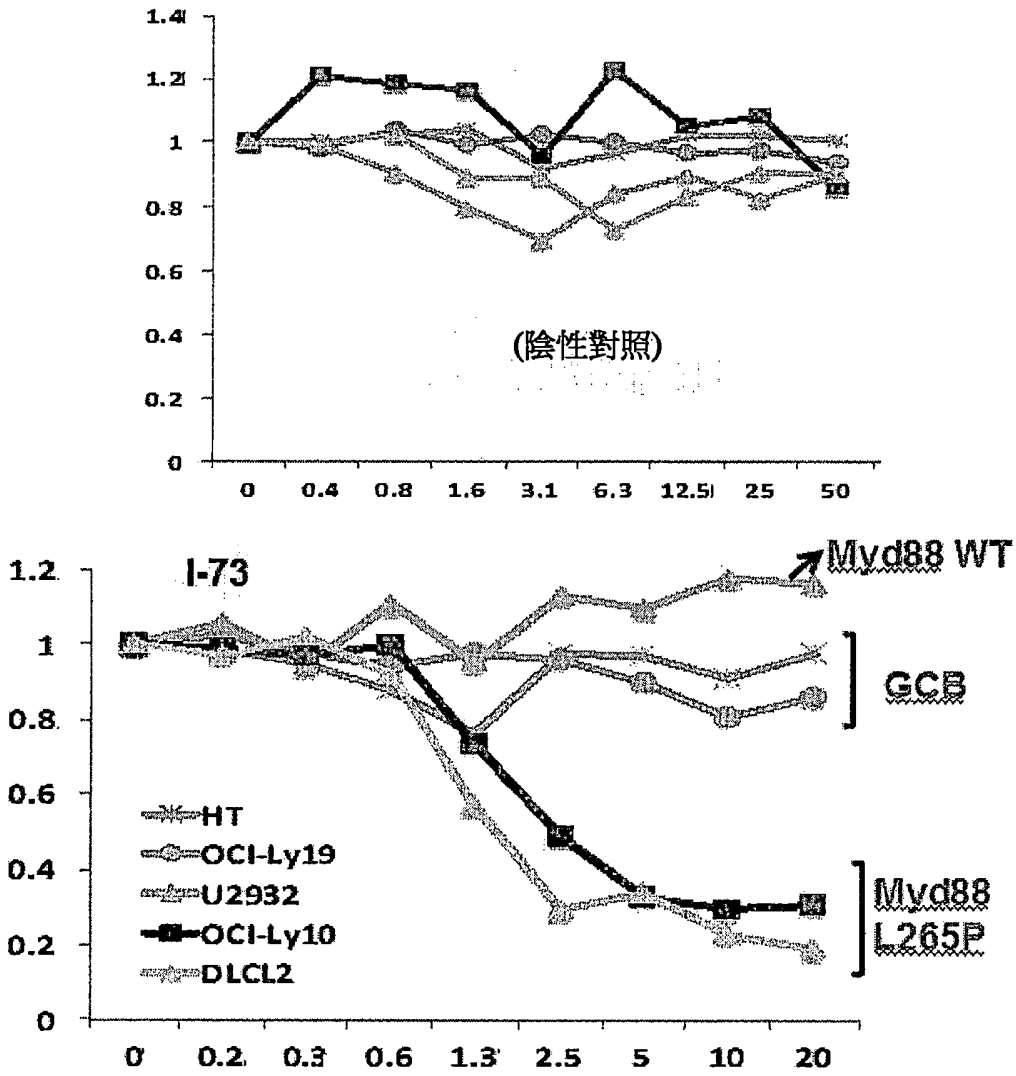




及 。

圖式



DLBCL細胞增殖抑制

圖1A

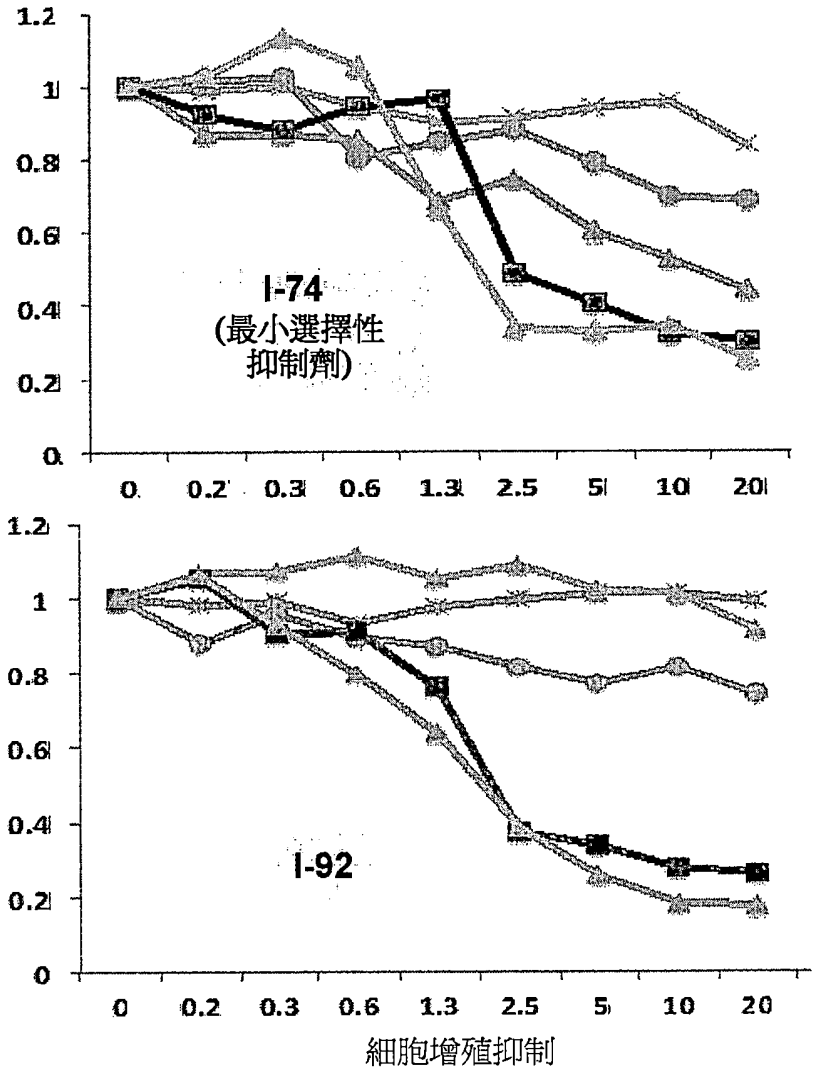
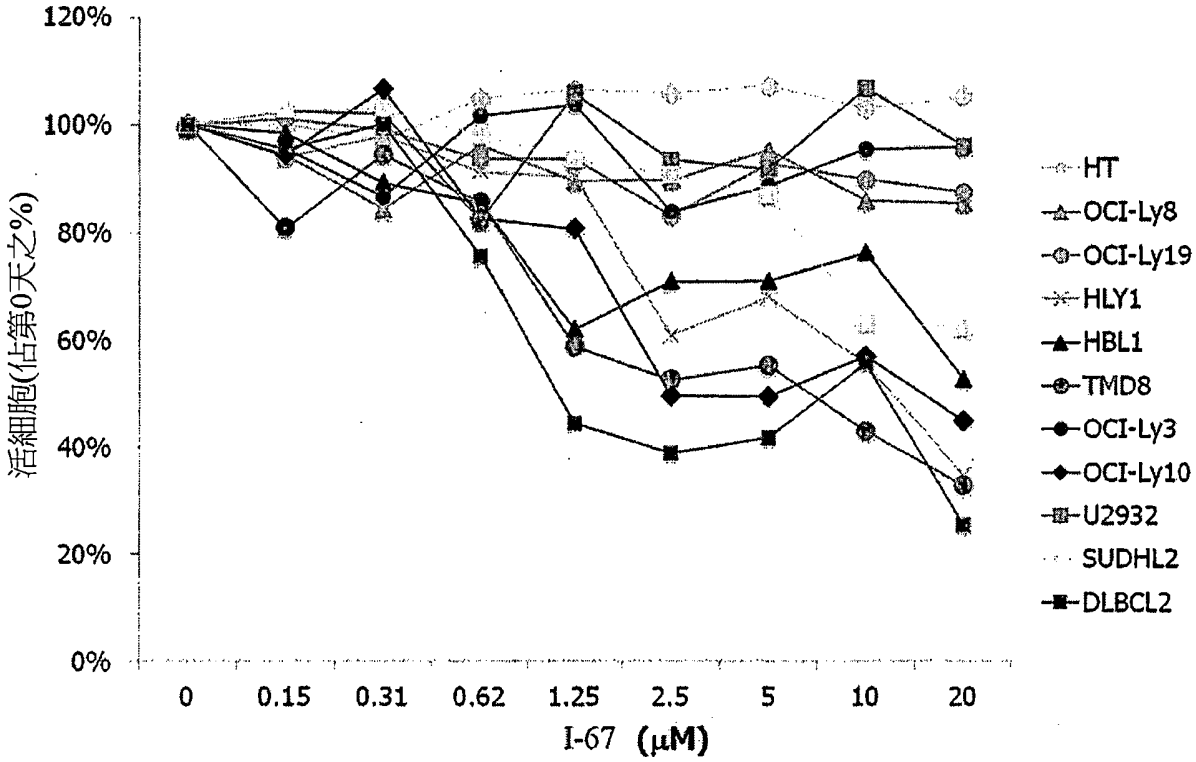
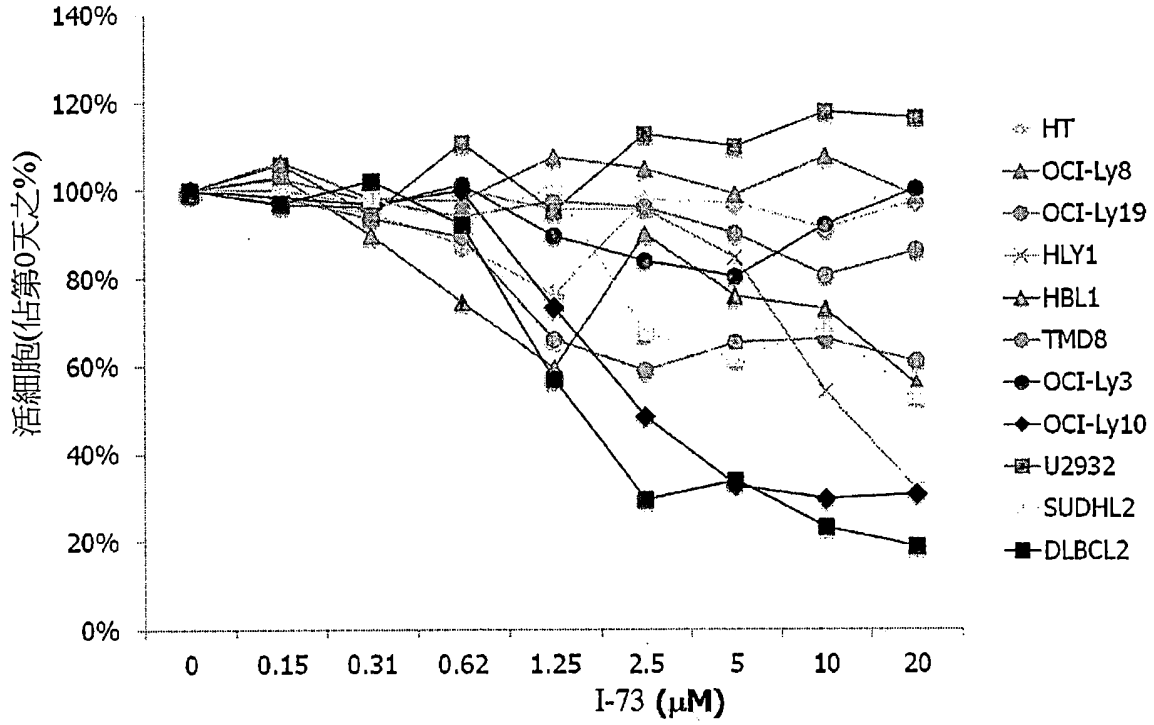

1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
I-74
(最小選擇性
抑制劑)
0
0.2
0.3
0.6
1.3
2.5
5
10
20
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
I-92
0
0.2
0.3
0.6
1.3
2.5
5
10
20
細胞增殖抑制

圖1B



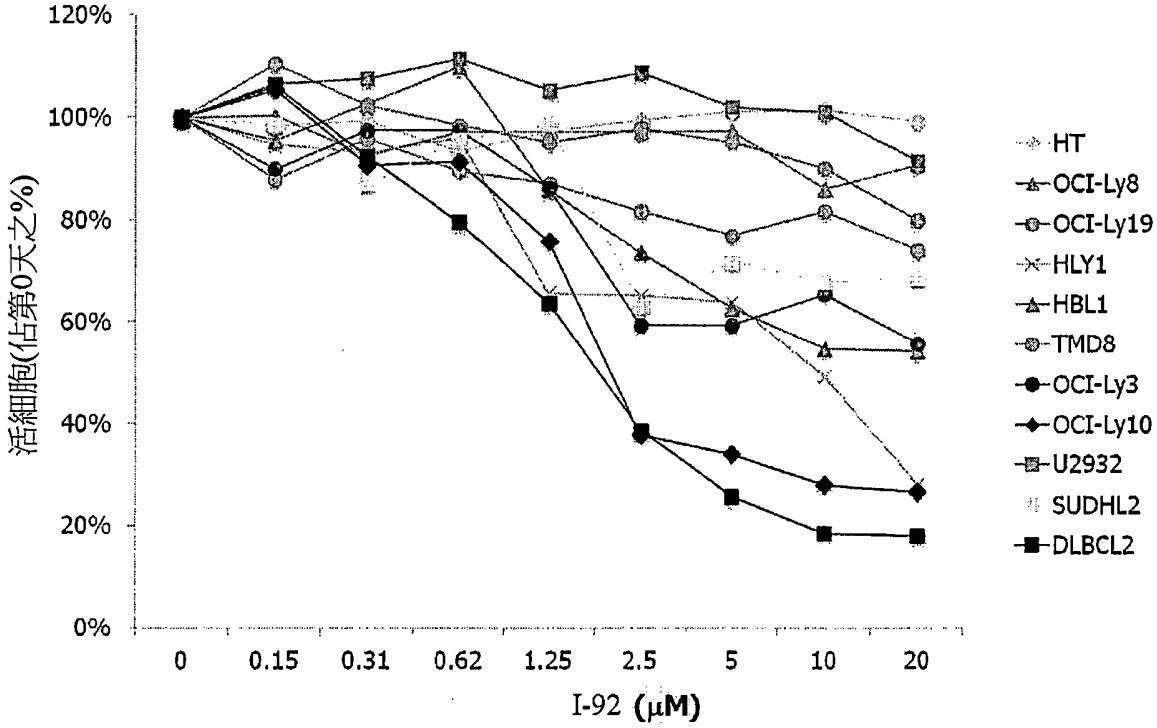
由化合物I-67達成之細胞增殖抑制

圖2



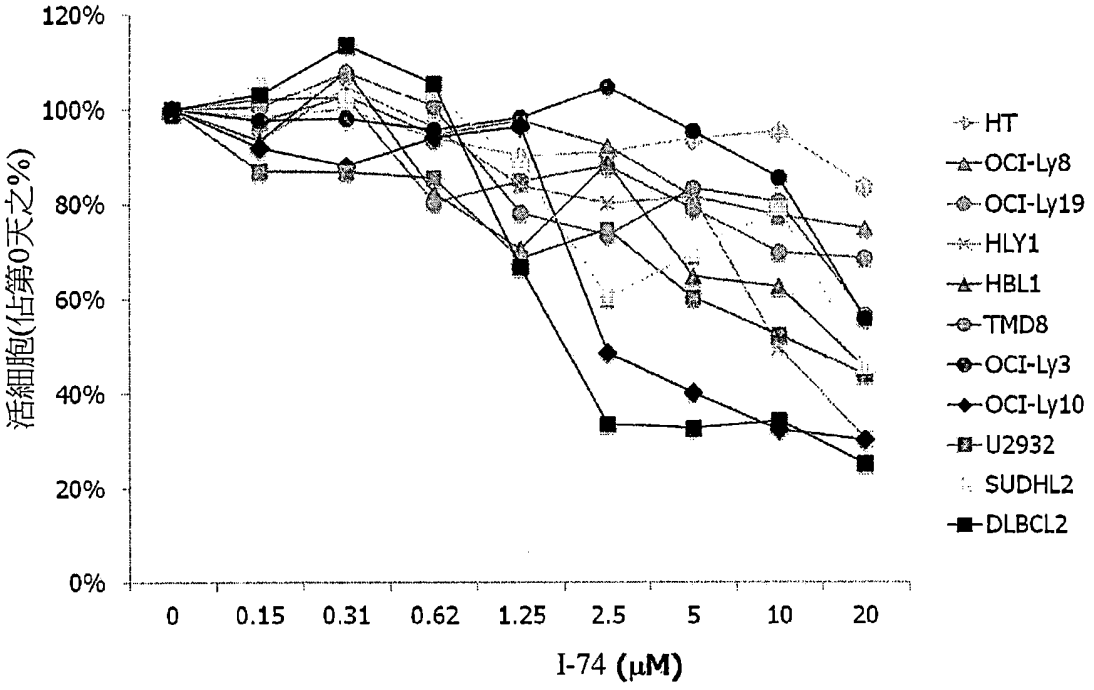
由化合物I-73達成之細胞增殖抑制

圖3



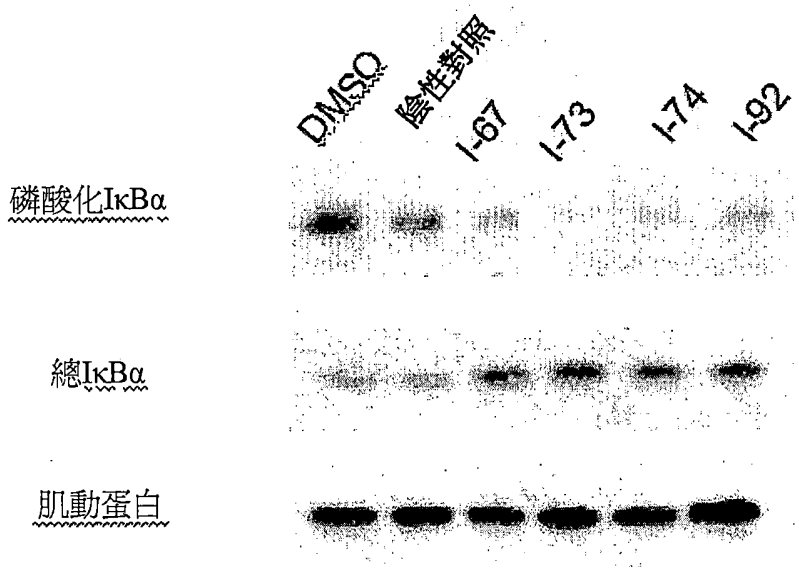
由化合物I-92達成之細胞增殖抑制

圖4



由化合物I-74達成之細胞增殖抑制

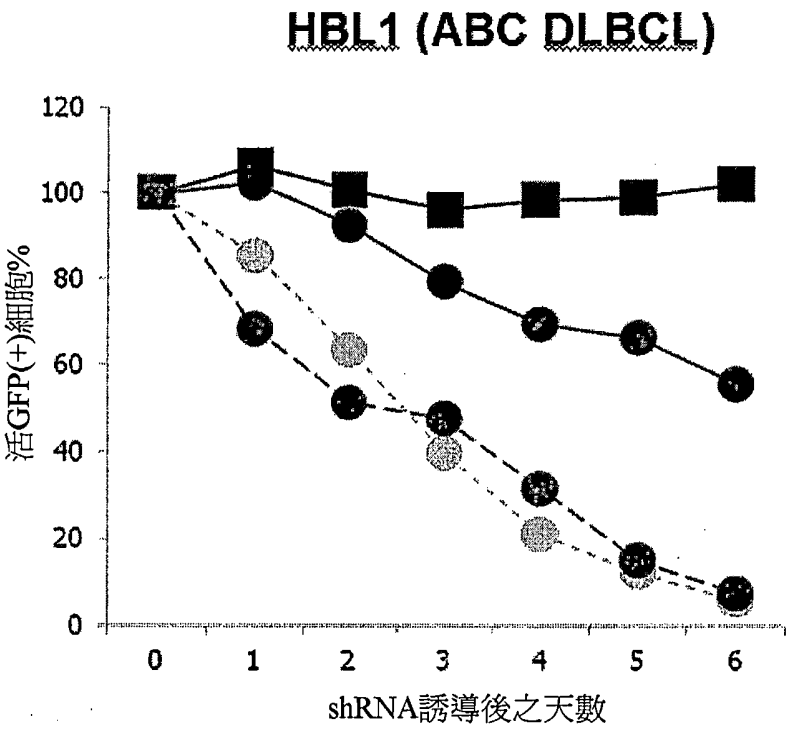
圖5

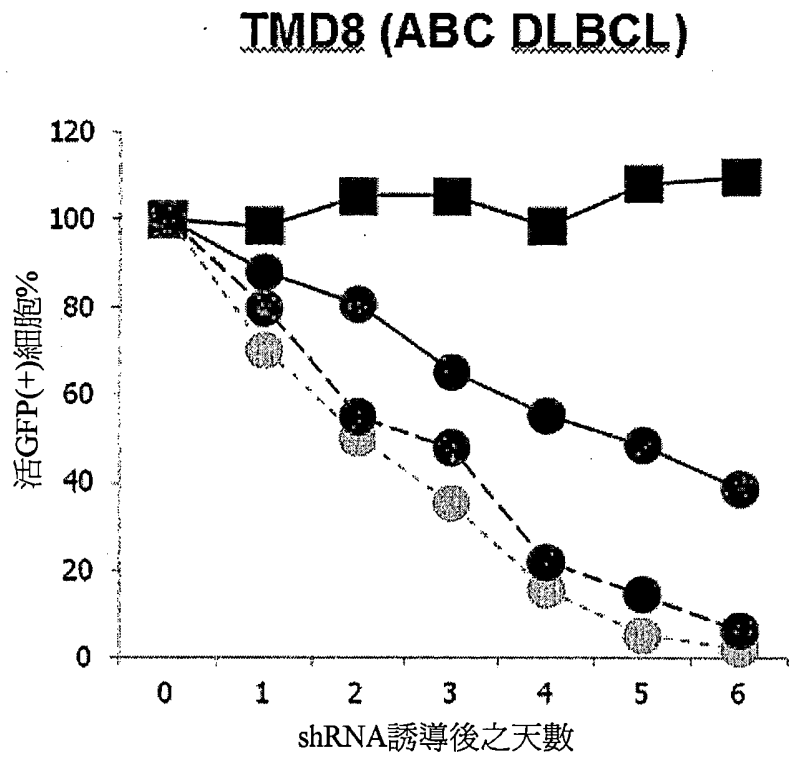


用10 μM處理3小時之HBL1細胞

IκBα磷酸化及降解抑制

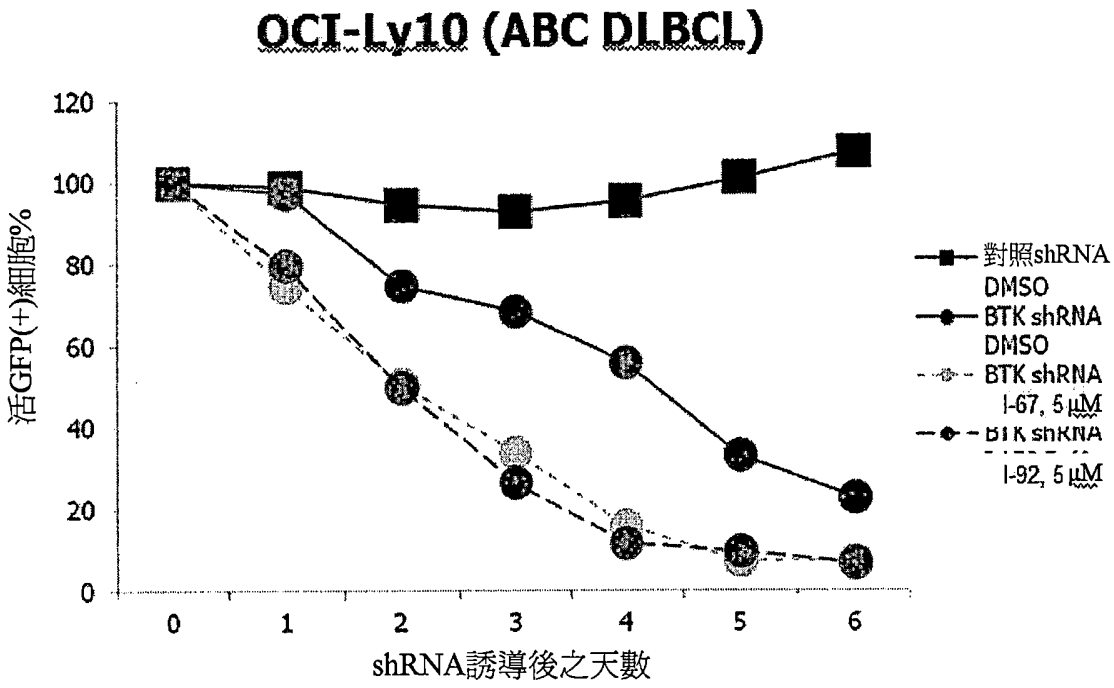
圖7





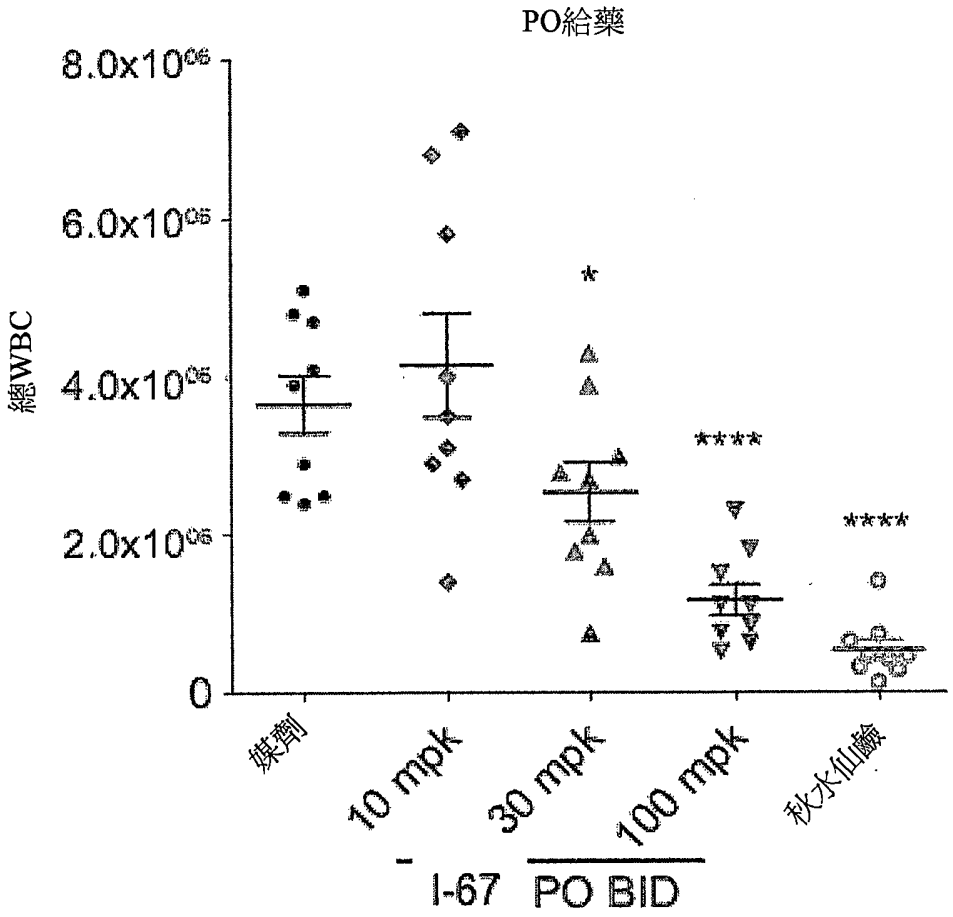
藉由BTK基因表現阻斷使ABC DLBCL細胞
對IRAK抑制劑敏感

圖8



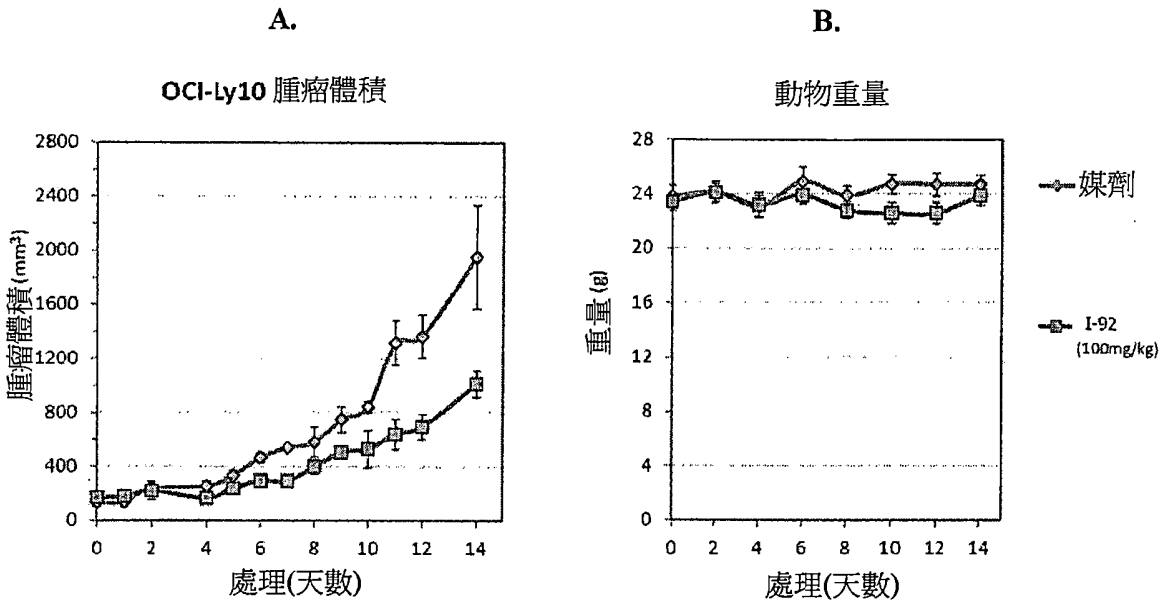
藉由BTK基因表現阻斷使ABC DLBCL細胞對IRAK抑制劑敏感

圖9



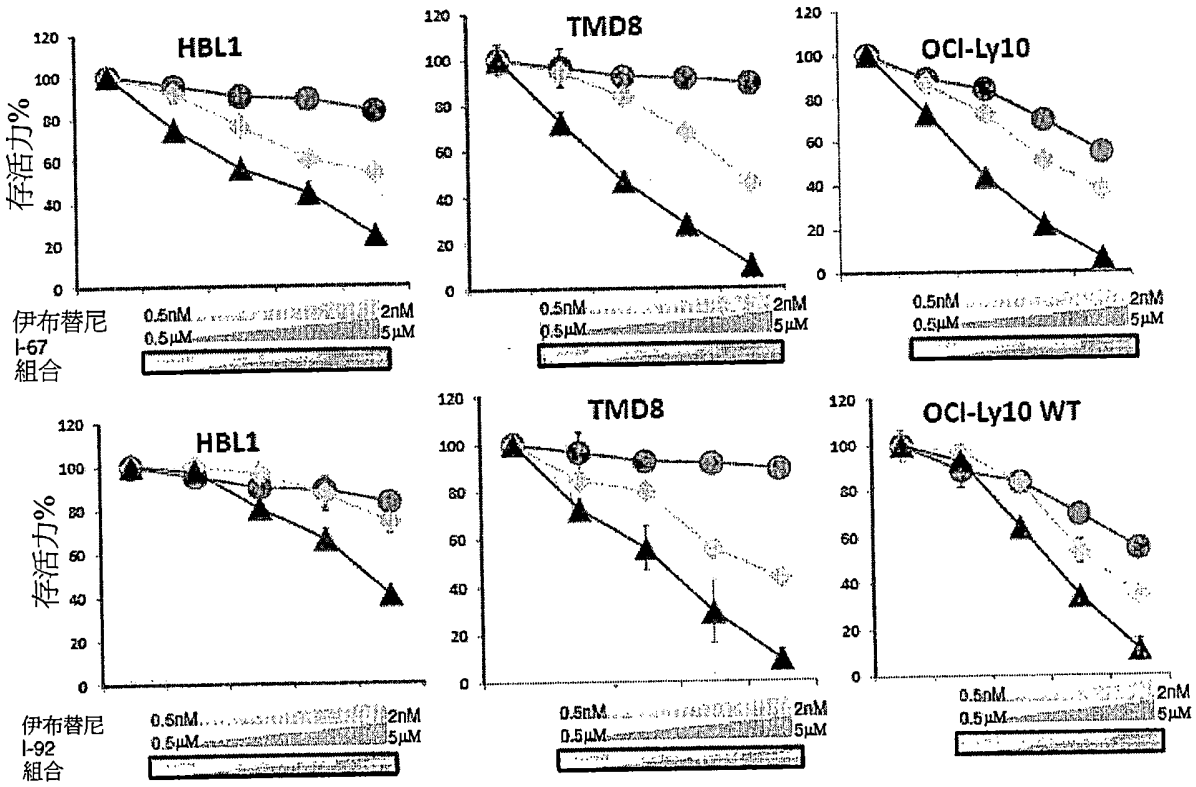
描繪MSU誘發性痛風之活體內鼠類氣囊模型的結果。對用I-67以10、30或100 mg/kg之劑量一天兩次處理六天的大鼠量測氣囊滲出物中白血球之數目。

圖13



描繪人類ABC DLBCL淋巴瘤之活體內鼠類異種移植腫瘤模型的結果。圖18A描繪用單獨媒劑或I-92處理對腫瘤生長之影響。圖18B描繪用單獨媒劑或I-92處理對動物重量之影響。

圖18

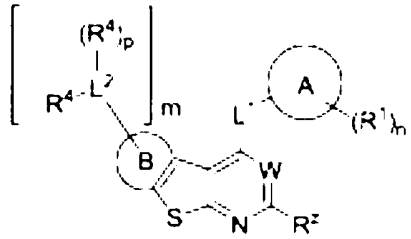


描繪以所指示濃度用伊布替尼、I-67、I-92或伊布替尼與I-67或I-92之組合處理之ABC DLBCL細胞株的存活力。分析條件如Staudt等人(2012)中所報導。伊布替尼以實心圓形展示；上圖中之I-67以實心方形展示；下圖中之I-92以實心方形展示；在0.5 nM之恆定伊布替尼濃度下組合之I-67(上圖)與I-92(下圖)處理以實心三角形展示。

圖19

申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



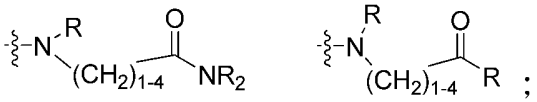
I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0-4；

各R^1獨立地為R、$-N(R)_2$或Cy；或R^1係選自下式其中之一：



；

各Cy為選自下列視情況經取代之環：3-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；

各R獨立地為氫、C_{1-6}脂族基或具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基，其中C_{1-6}脂族基係視情況經選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、$-OC_{1-6}$脂族基-及$-CH_2-$(5-6員雜芳基環)，

或：

同一氮上之兩個R基團連同介於其間之原子一起形成除該氮外具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

環B為4-8員部分不飽和碳環稠合環；或具有1-2個選自氮、氧或硫雜原子的4-7員部分不飽和雜環稠合環；

m為1-4；

p為0-2；

W為N或-C(R^3)-；

R^z為R、-N(R)$_2$或-NH-[Ar]；

[Ar]為視情況經取代之苯基或具有1-2個選自氮、氧或硫之雜原子的雜芳環；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或-C(O)N(R)$_2$；

L^1為C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個伸甲基單元視情況且獨立地經-O-置換；

各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一或兩個伸甲基單元視情況且獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換；

各R^4獨立地為氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-SO_2R、-SO_2N(R)$_2$、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)N(R)$_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$、-NRSO_2R或選自下列之視情況經取代基團：C_{1-6}脂族基，苯基，具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的5-6員雜芳基環，或：

兩個-L^2(R^4)$_p$-R^4基團連同介於其間之原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫雜原子的視情況經取代之4-7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

其中可取代之碳上之各視情況取代基為獨立地選自下列之單

價取代基：鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R°$；$-(CH_2)_{0-4}OR°$；$-O(CH_2)_{0-4}R°$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR°$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經R°取代；-CH=CHPh，其可經R°取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經R°取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)C(S)NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$；$-N(R°)N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)N(R°)C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$；$-C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR°$-、SC(S)SR°；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$；$-C(S)NR°_2$；$-C(S)SR°$；$-SC(S)SR°$、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$；$-C(O)N(OR°)R°$；$-C(O)C(O)R°$；$-C(O)CH_2C(O)R°$；$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-4}SSR°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；$-S(O)_2NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；$-N(R°)S(O)_2R°$；$-N(OR°)R°$；$-C(NH)NR°_2$；$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$SiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$；

其中各R°獨立地為氫、C_{1-6}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5-6員雜芳基環)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基環，或不管上述定義，兩個獨立出現之R°連同介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基單環或雙環，其可在R°之飽和碳原子上經選自=O及=S之二價取代基取代；或各R°視情況經獨立地選自下列之單價取代基取代：鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、-

$(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$；

其中各$R^{\bullet}$係獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，且其中各$R^{\bullet}$係未經取代或當之前有鹵基時僅經一或多個鹵素取代；

或其中飽和碳上之視情況取代基為獨立選自下列之雙價取代基：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，或結合於視情況經取代之基團的鄰位可取代碳之二價取代基為$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$；

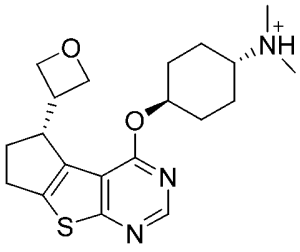
其中各獨立出現之R^*選自氫、$-C_{1-6}$脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基環；其中當R^*為C_{1-6}脂族基時，R^*視情況經以下取代：鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各$R^{\bullet}$獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基環，或其中各$R^{\bullet}$未經取代或當之前有鹵基時僅經一或多個鹵素取代；

其中可取代氮上之視情況取代基獨立地為$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或-

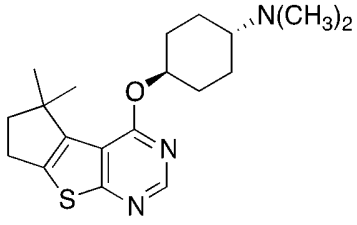
$N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各$R^{\dagger}$獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基、未經取代之-OPh或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基環，或兩個獨立出現之$R^{\dagger}$連同介於其間之原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-12員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基單環或雙環；及

其中當$R^{\dagger}$為C_{1-6}脂族基時，$R^{\dagger}$視情況經下列取代：鹵素、-$R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-$C(O)OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2，其中各$R^{\bullet}$獨立地選自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基或雜芳基環，其中各$R^{\bullet}$未經取代或當之前有鹵基時僅經一或多個鹵素取代；

其中化合物結構中之氫可以氘取代；且其中該化合物不是選自：

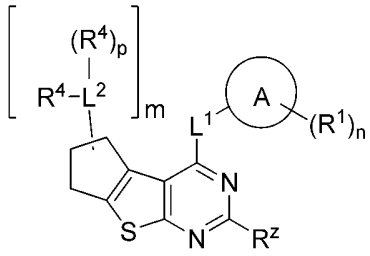


或



。

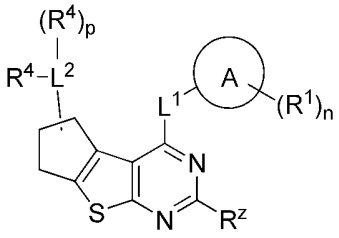
2. 如請求項1之化合物，其具有式**II**：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

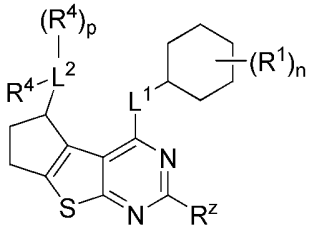
3. 如請求項1之化合物，其具有式**III**：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

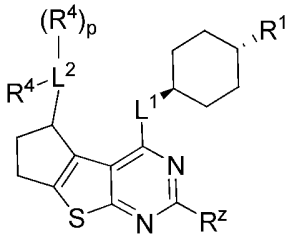
4. 如請求項3之化合物，其具有式**IV**：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽。

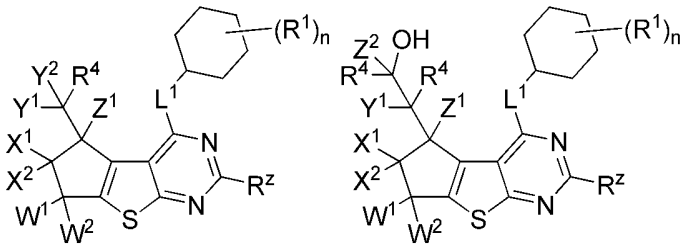
5. 如請求項4之化合物，其具有式**V**：



V

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項1之化合物，其具有式**VII**或**VIII**：

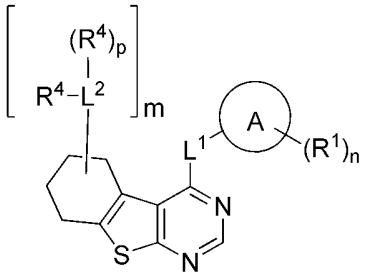


VII **VIII**

其中W^1、W^2、X^1、X^2、Y^1、Y^2、Z^1及Z^2中之每一者各獨立地為氫或氘；

或其醫藥學上可接受之鹽。

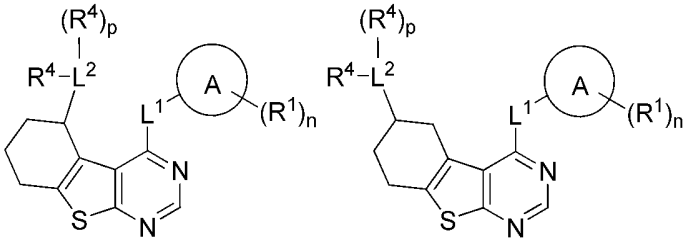
7. 如請求項1之化合物，其具有式**IX**：



IX

或其醫藥學上可接受之鹽。

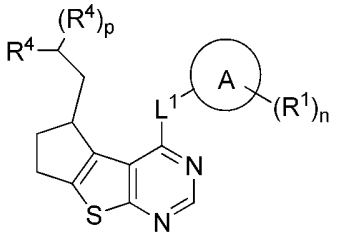
8. 如請求項7之化合物，其具有式**X**或**XI**：



X **XI**

或其醫藥學上可接受之鹽。

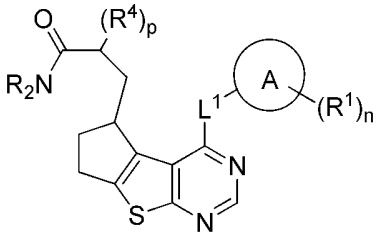
9. 如請求項3之化合物，其具有式**XII**：



XII

或其醫藥學上可接受之鹽。

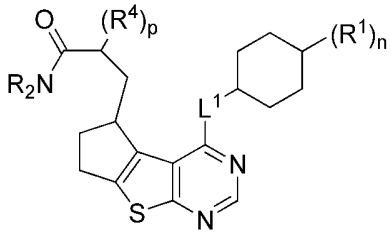
10. 如請求項9之化合物，其具有式**XIII**：



XIII

或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其具有式**XIV**：



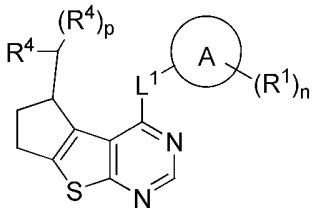
XIV

或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項10至11中任一項之化合物，其中R^4為-OH或F，

或其醫藥學上可接受之鹽。

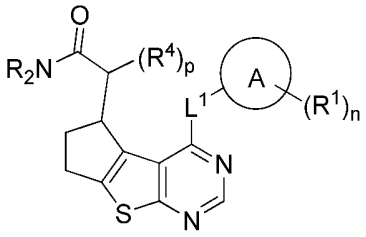
13. 如請求項3之化合物，其具有式**XVII**：



XVII

或其醫藥學上可接受之鹽。

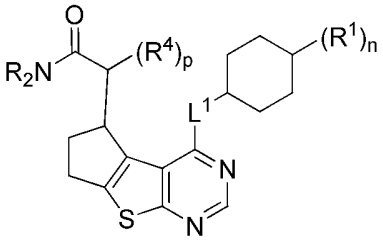
14. 如請求項13之化合物，其具有式**XVIII**：



XVIII

或其醫藥學上可接受之鹽。

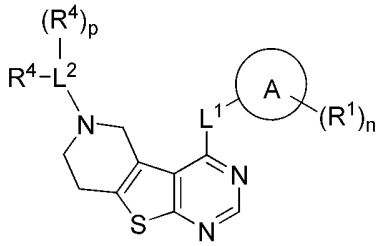
15. 如請求項14之化合物，其具有式**XIX**：



XIX

或其醫藥學上可接受之鹽。

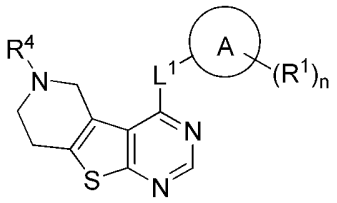
16. 如請求項1之化合物，其具有式**XXII**：



XXII

或其醫藥學上可接受之鹽。

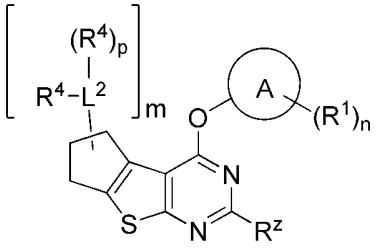
17. 如請求項16之化合物，其具有式**XXIII**：



XXIII

或其醫藥學上可接受之鹽。

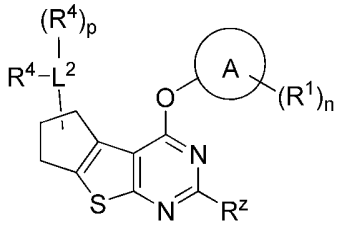
18. 如請求項2之化合物，其具有式**XXIV**：



XXIV

或其醫藥學上可接受之鹽。

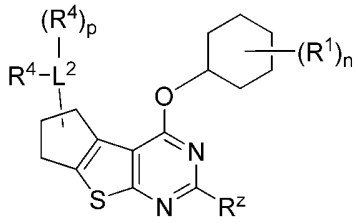
19. 如請求項18之化合物，其具有式**XXV**：



XXV

或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項19之化合物，其具有式**XXVI**：



XXVI

或其醫藥學上可接受之鹽。

21. 如請求項1至11及13至20中任一項之化合物，其中n為1，且R^1為-NR_2或Cy，

或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 如請求項1至11及13至20中任一項之化合物，其中n為1，且R^1為嗎啉基，

或其醫藥學上可接受之鹽。

23. 如請求項1至11及13至20中任一項之化合物，其中n為1，且R^1為-$N(CH_3)_2$，

或其醫藥學上可接受之鹽。

24. 如請求項1至3、7至10、13、14及16至19中任一項之化合物，其中n為1，且環A為經1,4-反式取代之環己基環，

或其醫藥學上可接受之鹽。

25. 如請求項1至6及18至20中任一項之化合物，其中R^z為氫，

或其醫藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項1至11及13至17中任一項之化合物，其中L^1為-O-，或其醫藥學上可接受之鹽。

27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

28. 一種如請求項1至26中任一項之化合物或如請求項27之醫藥組合物的用途，其係用於製造供抑制患者或生物樣品中之IRAK蛋白激酶的藥劑。

29. 如請求項28之用途，其中該IRAK蛋白激酶為IRAK-4蛋白激酶。

30. 如請求項28之用途，其中該IRAK蛋白激酶為IRAK-1蛋白激酶。

31. 一種如請求項1至26中任一項之化合物或如請求項27之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療患者中IRAK介導之失調症、疾病或病狀的藥劑。

32. 如請求項31之用途，其中該IRAK介導之失調症、疾病或病狀係選自由以下組成之群：癌症、神經退化性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝失調症、與器官移植相關之病狀、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增生性病症、傳染性疾病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發性血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理學免疫病狀、心血管病症及CNS病症。

33. 如請求項32之用途，其中該癌症或增生性病症係選自由以下組成之群：腎、腎上腺、膀胱、卵巢、結腸、直腸或食道之癌症、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃腸癌、頸部及頭部腫瘤、牛皮癬、前列腺增生、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、非小細胞肺癌、乳腺腫瘤、濾泡性癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、IL-1驅動病症、MyD88驅動病症或選自煙型或惰性(smoldering or indolent)多發性骨髓瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞原淋巴細胞性白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia，WM)、脾臟邊緣區淋巴瘤、漿細胞瘤或血管內大B細胞淋巴瘤之惡性血液病。

34. 如請求項33之用途，其中該MyD88驅動病症係選自由ABC DLBCL、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴細胞性白血病組成之群。

35. 如請求項33之用途，其中該IL-1驅動病症為煙型或惰性多發性骨髓瘤。

36. 如請求項32之用途，其中該神經退化性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、大腦缺血及由外傷、麩胺酸神經毒性、缺氧、癲癇、糖尿病治療、代謝症候群、肥胖、器官移植或移植物抗宿主疾病引起之神經退化性疾病。

37. 如請求項32之用途，其中該發炎性病症係選自由以下組成之群：眼睛過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎、春季結膜炎、過敏性鼻炎、選自溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血或特發性血小板減少症之自體免疫血液學病症、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性口炎性腹瀉、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、大腸

急躁症、乳糜瀉、牙周炎、透明膜病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌性眼病變、格雷氏病(Grave's disease)、肉狀瘤病、牙槽炎、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身性幼年特發性關節炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、絲球體腎炎、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位症、細螺旋體病腎病、青光眼、視網膜病、複雜區域疼痛症候群、心臟肥大、肌肉萎縮、胎兒生長停滯、高膽固醇血症、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、白塞氏病(Behcet's disease)、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰腺炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜伊紅血球增多、鼻竇炎、二氧化矽誘發性疾病、COPD、肺病、囊腫性纖維化、酸誘發性肺損傷、肺動脈高血壓、多發性神經病、白內障、肌肉發炎結合全身性硬化症、重症肌無力、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病、2型糖尿病、闌尾炎、瞼緣炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥反應、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、侷限性肺炎、肺炎、多肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、輸卵管炎、口腔炎、滑

膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、外陰炎、斑禿、多形性紅斑、白斑症、過敏性脈管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤天疱瘡、後天性大皰性表皮鬆解、急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬性關節炎、隱熱蛋白(Cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)及骨關節炎。