



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I535731 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：101108395 (22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07J63/00 (2006.01) C07J71/00 (2006.01)  
A61K31/56 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/11 美國 61/452,017

(71)申請人：瑞塔醫藥有限責任公司(美國) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)  
美國(72)發明人：安德森 艾瑞克 ANDERSON, ERIC (US)；江昕 JIANG, XIN (CN)；維斯尼克 梅  
林 VISNICK, MELEAN (US)；班德 克里斯多福 F BENDER, CHRISTOPHER F.  
(US)；劉曉峰 LIU, XIAOFENG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/129545A1

Honda T, "Novel synthetic oleanane and ursane triterpenoids with various enone functionalities in ring A as inhibitors of nitric oxide production in mouse macrophages", J Med Chem., 2000, 43, 1866-1877

Tadashi Honda, "Design and Synthesis of 23,24-Dinoroleanolic Acid Derivatives, Novel Triterpenoid-Steroid Hybrid Molecules", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1998, 63, 4846-4849

RUZICKA L, "Triterpenes. LXXXIX. Decomposition of hederagenin to the C26-stage", Helvetica Chimica Acta, 1944, 27, 1185-1196

H.T. Cheung, "Structures of triterpenes from Dryobalanops aromatica", Phytochemistry, 1972, 11, 1771-1780

Johns, S.R., "Triterpenes of Lantana tiliaefolia. 24-hydroxy-3-oxours-12-en-28-oic acid, a new triterpene.", Australian journal of chemistry, 1983, 36, 2537-2547

Joseph Anthony Curiale, "Characterisation of 24-nor-triterpenoids occurring in sediments and crude oils by comparison with synthesized standards", Tetrahedron, 1991, 47, 3779-3789

WOLFF, G. A., "Novel monoaromatic triterpenoid hydrocarbons occurring in sediments", Tetrahedron, 1989, 45, 6721-6728

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 236 頁

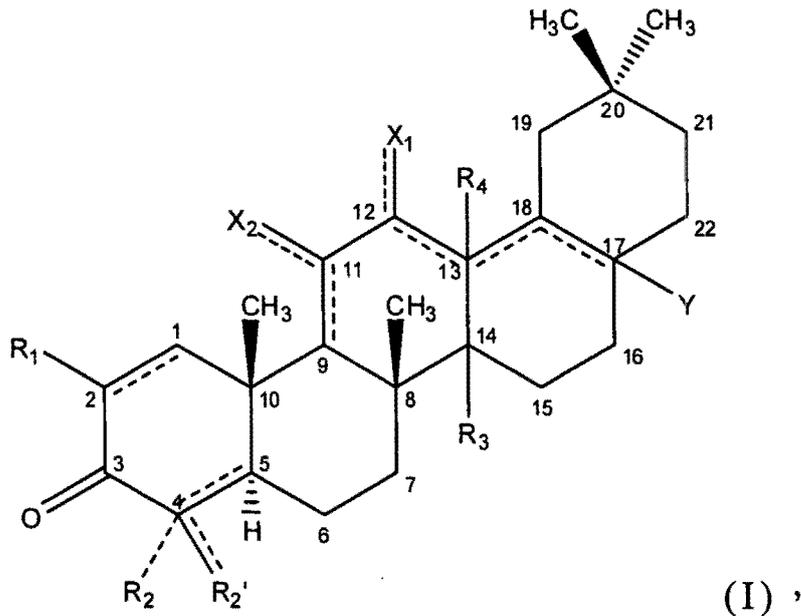
(54)名稱

C 4 - 單甲基三萜類化合物衍生物及其使用方法

C4-MONOMETHYL TRITERPENOID DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

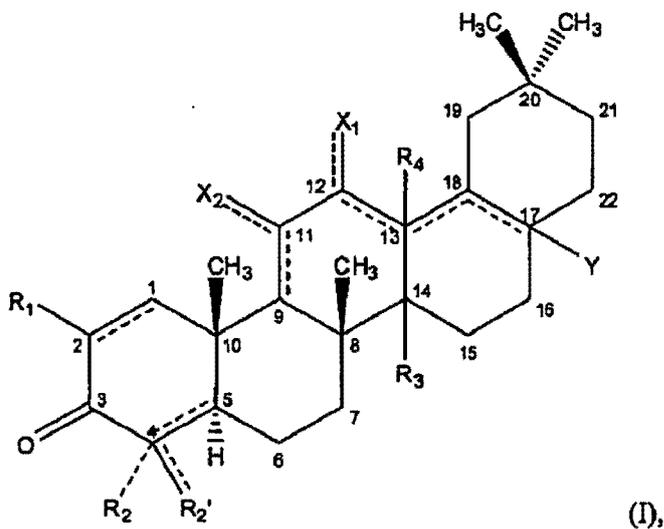
(57)摘要

本文揭示新穎的 C4-單甲基三萜類化合物及其衍生物，包括下式之化合物：



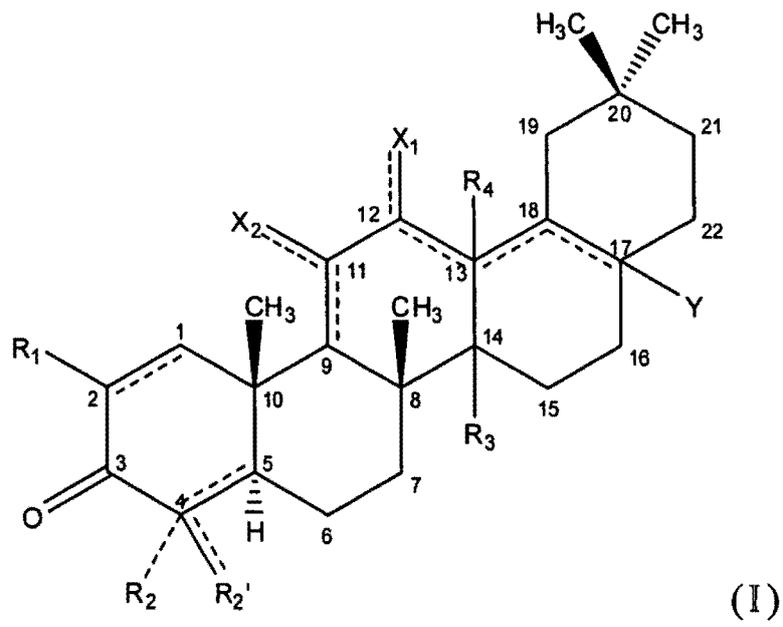
其中變數如本文中所定義。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製品。亦提供適用於製備該等化合物之方法及中間物，以及該等化合物及其組合物之使用方法，例如用作抗氧化性炎症調節劑。

Disclosed herein are novel C4-monomethyl triterpenoid compounds and derivatives thereof, including those of the formula:



wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds. Methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds, for example as antioxidant inflammation modulators, and compositions thereof are also provided.

特徵化學式：



# 發明專利說明書

# 公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101108395

※申請日：01.3.12

※IPC 分類：C07J 63/00 (2006.01)  
C07J 71/00 (2006.01)  
A61K 31/56 (2006.01)

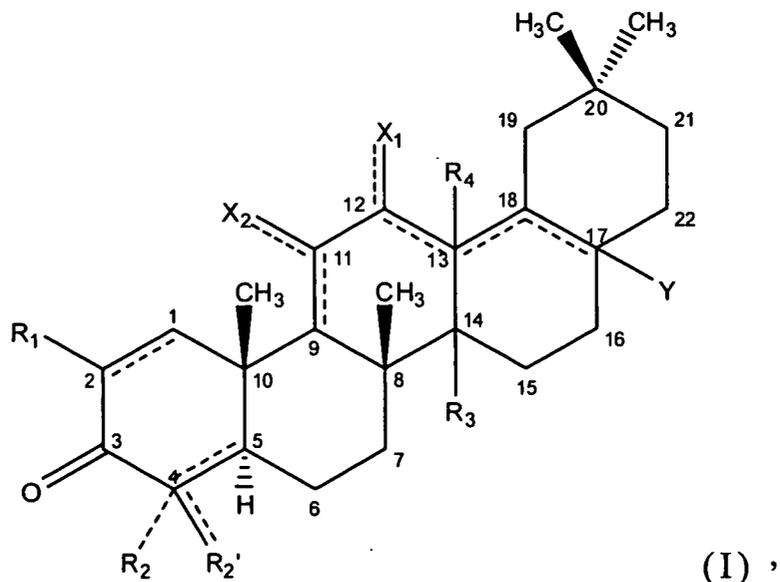
一、發明名稱：(中文/英文)

C4-單甲基三萜類化合物衍生物及其使用方法

C4-MONOMETHYL TRITERPENOID DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

二、中文發明摘要：

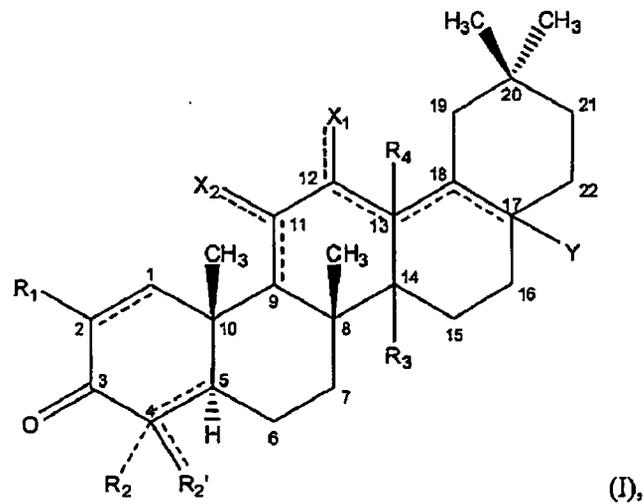
本文揭示新穎的C4-單甲基三萜類化合物及其衍生物，包括下式之化合物：



其中變數如本文中所定義。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製品。亦提供適用於製備該等化合物之方法及中間物，以及該等化合物及其組合物之使用方法，例如用作抗氧化性炎症調節劑。

### 三、英文發明摘要：

Disclosed herein are novel C4-monomethyl triterpenoid compounds and derivatives thereof, including those of the formula:



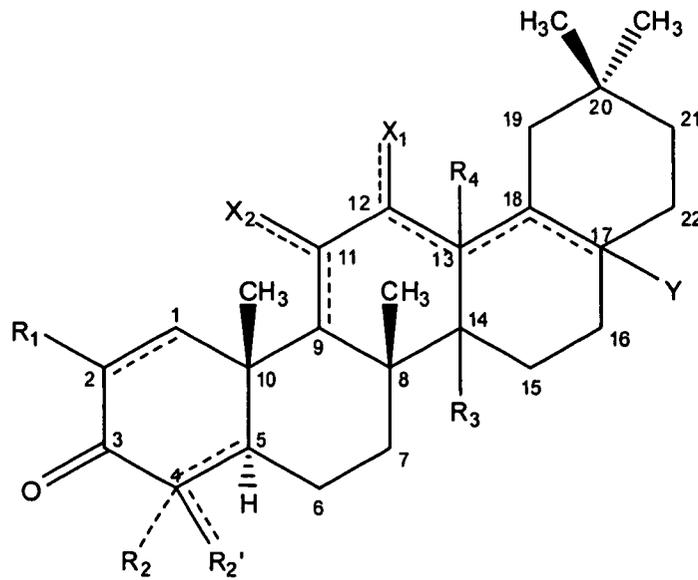
wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds. Methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds, for example as antioxidant inflammation modulators, and compositions thereof are also provided.

## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於生物學及醫學領域。更特定言之，本發明係關於用於治療及預防疾病(諸如與氧化壓力及炎症有關之疾病)之化合物、組合物及方法。

本申請案主張2011年3月11日申請之美國臨時申請案第61/452,017號之優先權，其內容以引用的方式併入本文中。

### 【先前技術】

已藉由化學修飾改良天然存在之三萜類-齊墩果酸之消炎及抗增生活性。舉例而言，已研發2-氰基-3,12-二氧齊墩果-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO)及相關化合物(Honda等人，1997；Honda等人，1998；Honda等人，1999；Honda等人，2000a；Honda等人，2000b；Honda，等人，2002；Suh等人1998；Suh等人，1999；Place等人，2003；Liby等人，2005)。當前正於III期臨床試驗中評估使用甲酯巴德隆-甲基(bardoxolone methyl/CDDO-Me)治療糖尿病性腎病及慢性腎病的效果。

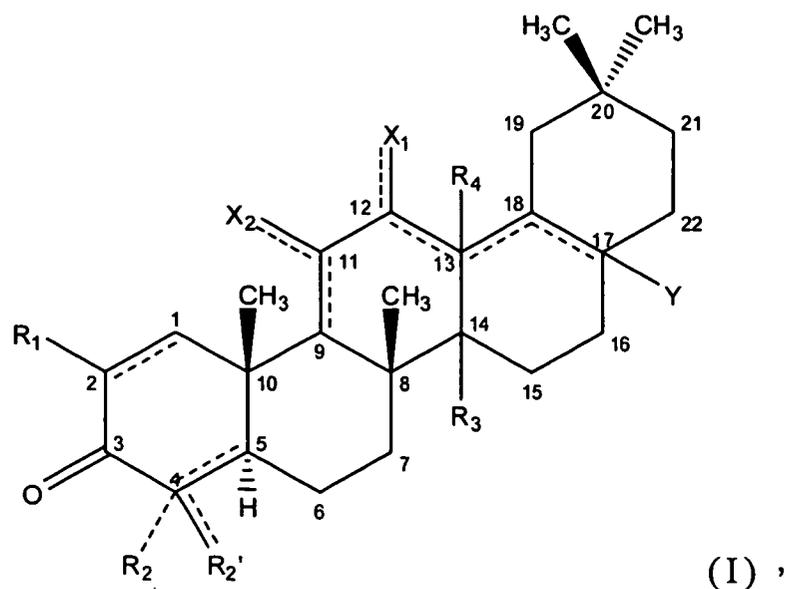
亦證實齊墩果酸之合成三萜類類似物為細胞發炎過程(諸如由小鼠巨噬細胞中可誘導之氧化氮合成酶(iNOS)及COX-2之IFN- $\gamma$ 誘導)之抑制劑。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)；及Honda等人(2002)，其均以引用的方式併入本文中。亦已證實另一種三萜類-樺木酸之合成衍生物抑制細胞炎性過程，但該等化合物尚未廣泛表徵

(Honda 等人，2006)。該等合成三萜類分子之藥理學較複雜。已證實衍生自齊墩果酸之化合物影響多種蛋白質目標之功能且藉此調節與氧化壓力、細胞週期控制及炎症有關之若干重要細胞信號傳導路徑之活性(例如 Dinkova-Kostova 等人，2005；Ahmad 等人，2006；Ahmad 等人，2008；Liby 等人，2007a)。樺木酸衍生物(儘管其展示相當的消炎性質)之藥理學與 OA 衍生之化合物相比亦似乎具有顯著差異(Liby 等人，2007b)。由於已知三萜類衍生物之生物活性概況不同且鑒於可使用具有有效抗氧化及消炎作用之化合物治療或預防之疾病種類繁多以及治療該類疾病之高度醫學需要，所以需要合成具有不同結構之新穎化合物，該等新穎化合物可具有用於治療一或多種適應症之改良之生物活性概況。

### 【發明內容】

本發明提供具有消炎及/或抗氧化性質之新穎的合成三萜類衍生物、醫藥組合物及其製備方法以及其使用方法。

在一個態樣中，提供下式之化合物：



其中：

$X_1$ 及 $X_2$ 獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基或側氧基(oxo)，其限制條件為當碳原子12與13由雙鍵彼此連接時， $X_1$ 不為側氧基，另一限制條件為當碳原子9與11由雙鍵彼此連接時， $X_2$ 不為側氧基；

$R_1$ 為-H、-CN、鹵基、-CF<sub>3</sub>或-C(O) $R_a$ ，其中 $R_a$ 為-OH、烷氧基(C<sub>1-4</sub>)、-NH<sub>2</sub>、烷基胺基(C<sub>1-4</sub>)或-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基(C<sub>1-4</sub>)；

$R_2$ 為氫或當 $R_2$ 所結合之原子形成雙鍵之部分時， $R_2$ 不存在；

$R_2'$ 為氫、=CH<sub>2</sub>、烷基(C<sub>≤8</sub>)或經取代之烷基(C<sub>≤8</sub>)；

$R_3$ 及 $R_4$ 各自獨立地為氫、羥基、甲基或當 $R_3$ 及 $R_4$ 中之任一者與基團 $R_c$ 結合在一起時， $R_3$ 及 $R_4$ 如下文所定義；及

Y為：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>或-NCO；

烷基(C<sub>≤8</sub>)、烯基(C<sub>≤8</sub>)、炔基(C<sub>≤8</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基(C<sub>≤8</sub>)、芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤8</sub>)、烯基胺基(C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤8</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤8</sub>)、烷硫基(C<sub>≤8</sub>)、醯硫基(C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基胺基(C<sub>≤8</sub>)或任何該等基團之經取代形式；

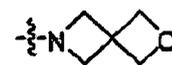
-烷二基(C<sub>≤8</sub>)- $R_b$ 、-烯二基(C<sub>≤8</sub>)- $R_b$ 或任何該等基團

之經取代形式，其中  $R_b$  為：氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)NH-$  烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)CH_2NHC(O)O-$  第三丁基、 $-OCH_2-$  烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中  $m$  為 0 至 6 且  $R_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、 $-NHOH$ 、



或硫基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NHC(NO_2)-$  烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$R_c$  及  $R_3$  結合在一起為  $-O-$  或  $-NR_d-$ ，其中  $R_d$  為氫或烷基 ( $C_{\leq 4}$ )；或

$R_c$  及  $R_4$  結合在一起為  $-O-$  或  $-NR_d-$ ，其中  $R_d$  為

氫或烷基 ( $C_{\leq 4}$ ) ; 或

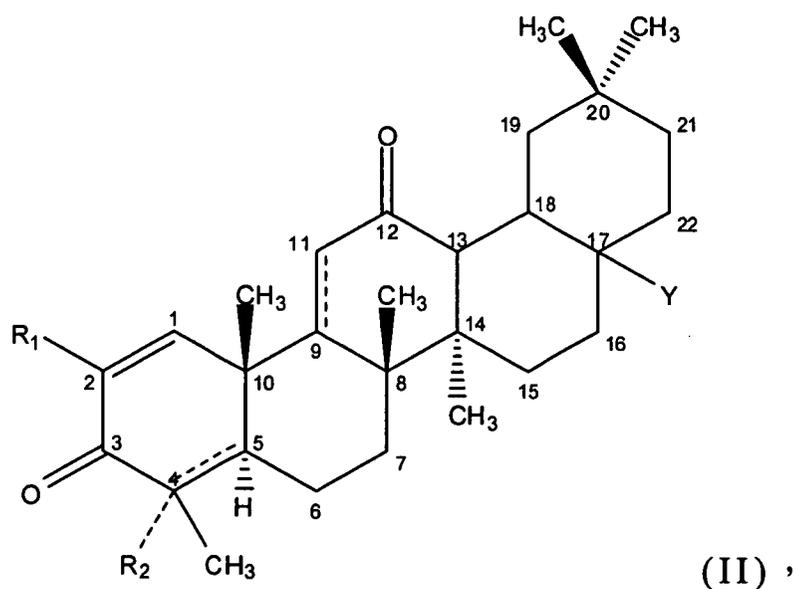
-NHC(O) $R_e$ , 其中  $R_e$  為 :

氫、羥基、胺基 ; 或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧  
基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式 ;

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

在一些實施例中，化合物進一步由下式定義：



其中：

$R_1$  為 -H、-CN、鹵基、- $CF_3$  或 -C(O) $R_a$ , 其中  $R_a$  為  
-OH、烷氧基 ( $C_{1-4}$ )、- $NH_2$ 、烷基胺基 ( $C_{1-4}$ ) 或 -NH-  
S(O) $_2$ -烷基 ( $C_{1-4}$ ) ;

$R_2$  為氫或當  $R_2$  所結合之原子形成雙鍵之部分時，  
 $R_2$  不存在；及

Y 為：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub> 或 -NCO；

烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤12</sub>)、芳  
 烷基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤12</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、  
 芳氧基 (C<sub>≤12</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基  
 胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基  
 胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烷硫基 (C<sub>≤8</sub>)、醯硫基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基  
 胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式；

-烷二基 (C<sub>≤8</sub>)-R<sub>b</sub>、-烯二基 (C<sub>≤8</sub>)-R<sub>b</sub> 或任何該等基團  
 之經取代形式，其中 R<sub>b</sub> 為：氫、羥基、鹵基、胺  
 基或硫基；或

雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、  
 芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基  
 胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基  
 胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基  
 磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、醯胺基 (C<sub>≤8</sub>)、-OC(O)NH-烷基  
 (C<sub>≤8</sub>)、-OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O- 第三丁基、-OCH<sub>2</sub>- 烷  
 硫基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>，其中 m 為 0 至 6 且 R<sub>c</sub> 為：

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、 或硫  
 基；或

烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷

基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NHC(NO<sub>H</sub>)-烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；或

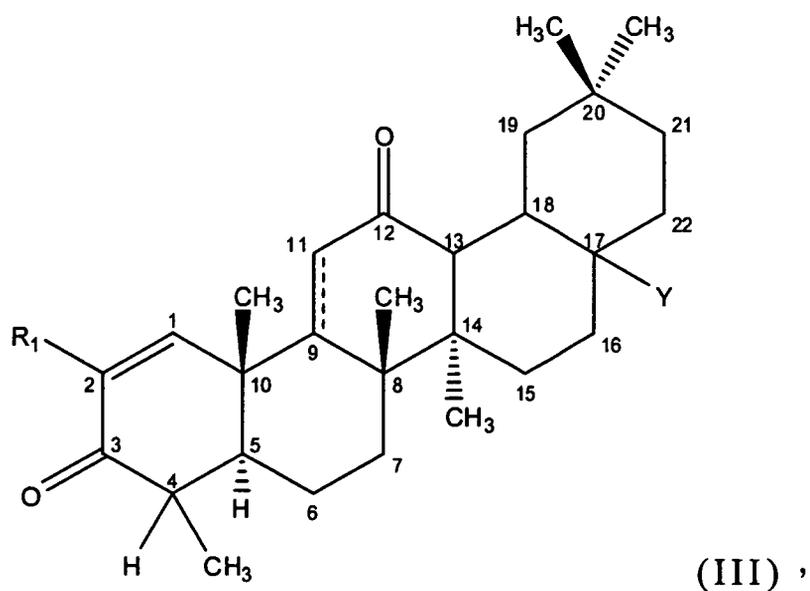
-NHC(O)R<sub>e</sub>，其中 R<sub>e</sub> 為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

在一些實施例中，化合物進一步由下式定義：



其中：

$R_1$  為 -H、-CN、鹵基、 $-CF_3$  或  $-C(O)R_a$ ，其中  $R_a$  為 -OH、烷氧基 ( $C_{1-4}$ )、 $-NH_2$ 、烷基胺基 ( $C_{1-4}$ ) 或  $-NH-S(O)_2$ -烷基 ( $C_{1-4}$ )；及

Y 為：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$  或 -NCO；

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

-烷二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 、-烯二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$  或任何該等基團之經取代形式，其中  $R_b$  為：氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)NH$ -烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)CH_2NHC(O)O$ -第三丁基、 $-OCH_2$ -烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中  $m$  為 0 至 6 且  $R_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、



或硫

基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NHC(O)R<sub>e</sub> 烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；或

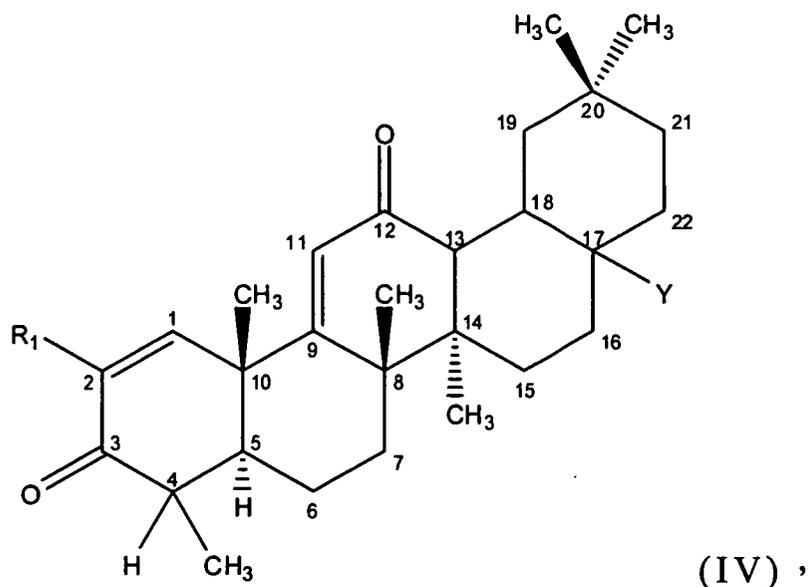
-NHC(O)R<sub>e</sub>，其中 R<sub>e</sub> 為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

在一些實施例中，化合物進一步由下式定義：



其中：

$R_1$  為 -H、-CN、鹵基、 $-CF_3$  或  $-C(O)R_a$ ，其中  $R_a$  為 -OH、烷氧基 ( $C_{1-4}$ )、 $-NH_2$ 、烷基胺基 ( $C_{1-4}$ ) 或  $-NH-S(O)_2$ -烷基 ( $C_{1-4}$ )；及

Y 為：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$  或 -NCO；

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

-烷二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 、-烯二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$  或任何該等基團之經取代形式，其中  $R_b$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)NH$ -烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)CH_2NHC(O)O$ -第三丁基、 $-OCH_2$ -烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中  $m$  為 0 至 6 且  $R_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、 $-NHOH$ 、 或硫

基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NHC (NOH)- 烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH- 醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；或

-NHC(O) $R_e$ ，其中  $R_e$  為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

在一些實施例中，化合物中碳原子1與碳原子2之間的鍵為雙鍵。在一些實施例中，碳原子1與碳原子2之間的鍵為單鍵。在一些實施例中，碳原子4與碳原子5之間的鍵為單鍵。在一些實施例中，碳原子4與碳原子5之間的鍵為雙鍵。在一些實施例中，碳原子9與碳原子11之間的鍵為雙鍵。

在一些實施例中，碳原子9與碳原子11之間的鍵為單鍵。

在一些實施例中， $X_1$ 為側氧基。在一些實施例中， $X_1$ 為氫。在一些實施例中， $X_1$ 為羥基。在一些實施例中， $X_2$ 為側氧基。在一些實施例中， $X_2$ 為氫。

在一些實施例中， $R_1$ 為-CN。在一些實施例中， $R_1$ 為-C(O) $R_a$ ，其中 $R_a$ 為-OH、烷氧基(C<sub>1-4</sub>)、-NH<sub>2</sub>、烷基胺基(C<sub>1-4</sub>)或-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基(C<sub>1-4</sub>)。在一些實施例中， $R_a$ 為-OH。在一些實施例中， $R_a$ 為烷氧基(C<sub>1-4</sub>)。在一些實施例中， $R_a$ 為甲氧基。在一些實施例中， $R_a$ 為-NH<sub>2</sub>。在一些實施例中， $R_1$ 為-H。在一些實施例中， $R_1$ 為鹵基。在一些實施例中， $R_1$ 為碘基。

在一些實施例中， $R_2$ 為氫。在一些實施例中， $R_2$ 不存在。在一些實施例中， $R_2'$ 為烷基(C<sub>≤8</sub>)。在一些實施例中， $R_2'$ 為甲基。在一些實施例中， $R_2'$ 為氫。在一些實施例中， $R_2'$ 為=CH<sub>2</sub>。

在一些實施例中， $R_3$ 為甲基。在一些實施例中， $R_3$ 為氫。在一些實施例中， $R_4$ 為氫。在一些實施例中， $R_4$ 為甲基。在一些實施例中， $R_4$ 為羥基。

在一些實施例中， $Y$ 為-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O) $R_c$ ，其中 $m$ 為0至6且 $R_c$ 為氫、羥基、胺基、-NHOH、烷基(C<sub>≤8</sub>)、烯基(C<sub>≤8</sub>)、炔基(C<sub>≤8</sub>)、芳基(C<sub>≤8</sub>)、芳烷基(C<sub>≤8</sub>)、雜芳基(C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基(C<sub>≤8</sub>)、烷氧基(C<sub>≤8</sub>)、烯氧基(C<sub>≤8</sub>)、芳氧基(C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤8</sub>)、醯氧基(C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基胺基(C<sub>≤8</sub>)、醯胺基(C<sub>≤8</sub>)、-NH-烷氧基(C<sub>≤8</sub>)、-NH-雜環烷基(C<sub>≤8</sub>)、-NHC(NOH)-烷基(C<sub>≤8</sub>)、-NH-醯胺基(C<sub>≤8</sub>)

或除氫、羥基、胺基及-NHOH外該等基團中之任一者之經取代形式。

在一些實施例中， $R_c$ 為烷氧基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_c$ 為甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中， $R_c$ 為羥基。在一些實施例中， $R_c$ 為胺基。在一些實施例中， $R_c$ 為烷基胺基( $C_{\leq 8}$ )或經取代之烷基胺基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_c$ 為甲基胺基、乙基胺基、正丁基胺基或2,2,2-三氟乙基胺基。在一些實施例中， $R_c$ 為雜芳基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_c$ 為咪唑基或二甲基咪唑基。在一些實施例中， $R_c$ 為-NHOH或-NHOCH<sub>3</sub>。在一些實施例中， $R_c$ 為雜環烷基( $C_{\leq 8}$ )或經取代之雜環烷基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_c$ 為N-吡咯啶基、N-嗎啉基、N-哌啶基或N-氮雜環丁烷基。在一些實施例中， $R_c$ 為-NH-雜環烷基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_c$ 為-NH-醯胺基( $C_{\leq 8}$ )或其經取代形式。在一些實施例中， $R_c$ 為-NHNHC(O)H、-NHNHC(O)CH<sub>3</sub>或-NHNHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。在一些實施例中， $R_c$ 為-NHC(NO)H。在一些實施例中， $m$ 為0。在一些實施例中， $m$ 為2。

在一些實施例中， $Y$ 為-烷二基( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 。在一些實施例中， $Y$ 為-CH<sub>2</sub>- $R_b$ 。在一些實施例中， $R_b$ 為羥基。在一些實施例中， $R_b$ 為醯氧基( $C_{\leq 8}$ )或經取代之醯氧基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_b$ 為乙醯氧基或三氟乙醯氧基、-OC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在一些實施例中， $R_b$ 為烷氧基( $C_{\leq 8}$ )或經取代之烷氧基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_b$ 為甲氧基或氟甲氧基。在一些實施例中， $R_b$ 為雜芳基( $C_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $R_b$

為  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$  烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$  第三丁基或  $-\text{OCH}_2-$  烷硫基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。

在一些實施例中，Y 為  $-\text{CN}$ 。在一些實施例中，Y 為異氰酸酯基。在一些實施例中，Y 為氟。在一些實施例中，Y 為烷基磺醯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或經取代之烷基磺醯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中，Y 為  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  或  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，Y 為雜芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中，Y 為噁二唑基、甲基噁二唑基或甲氧基甲基噁二唑基。在其他實施例中，Y 為醯胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或任一基團之經取代形式。

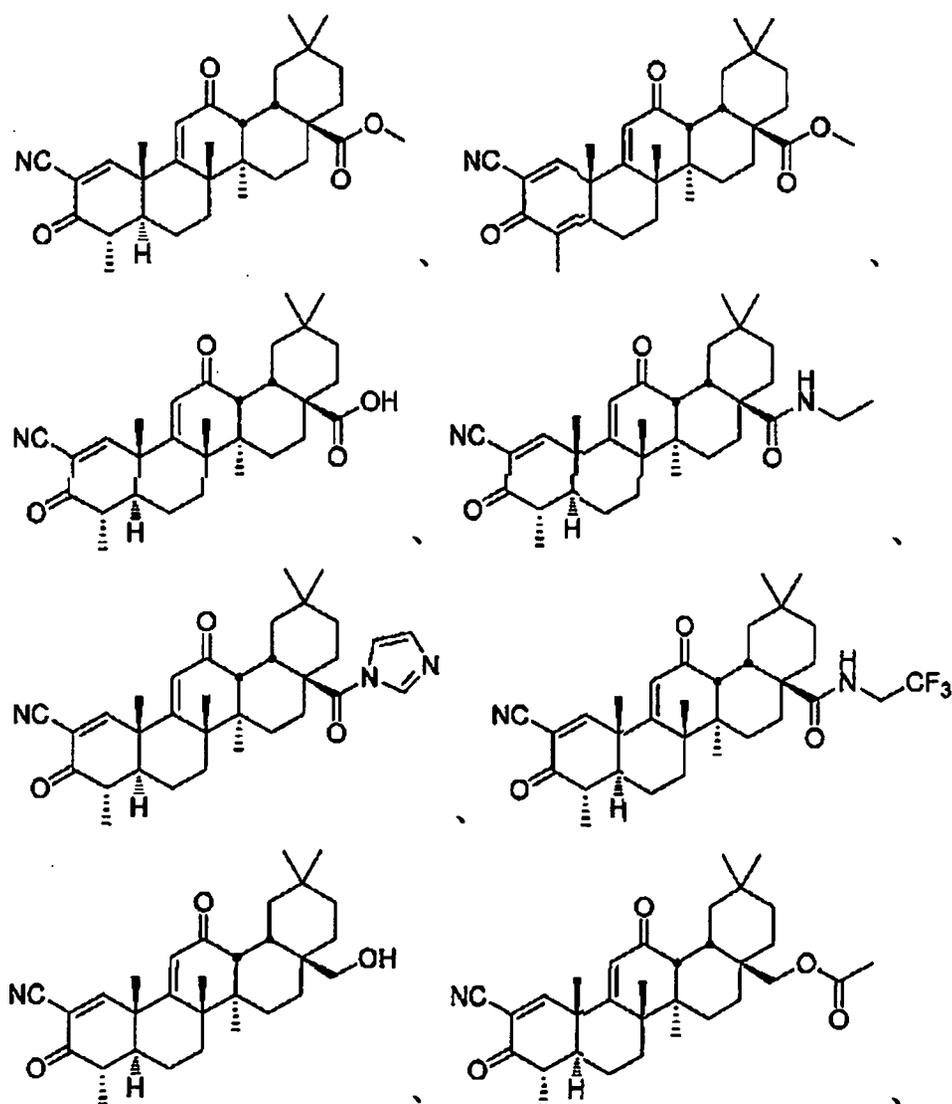
在一些實施例中，Y 為  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_e$ ，其中  $\text{R}_e$  為氫、羥基、胺基、烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或除氫、羥基及胺基外該等基團中之任一者之經取代形式。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為氫。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為胺基。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或經取代之烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為甲基、乙基、環丙基、環丁基、正己基、1,1-二氟乙基或 2,2,2-三氟乙基。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為烷氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為甲氧基、乙氧基或異丙氧基。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或二烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )。在一些實施例中， $\text{R}_e$  為甲基胺基、乙基胺基或二甲基胺基。

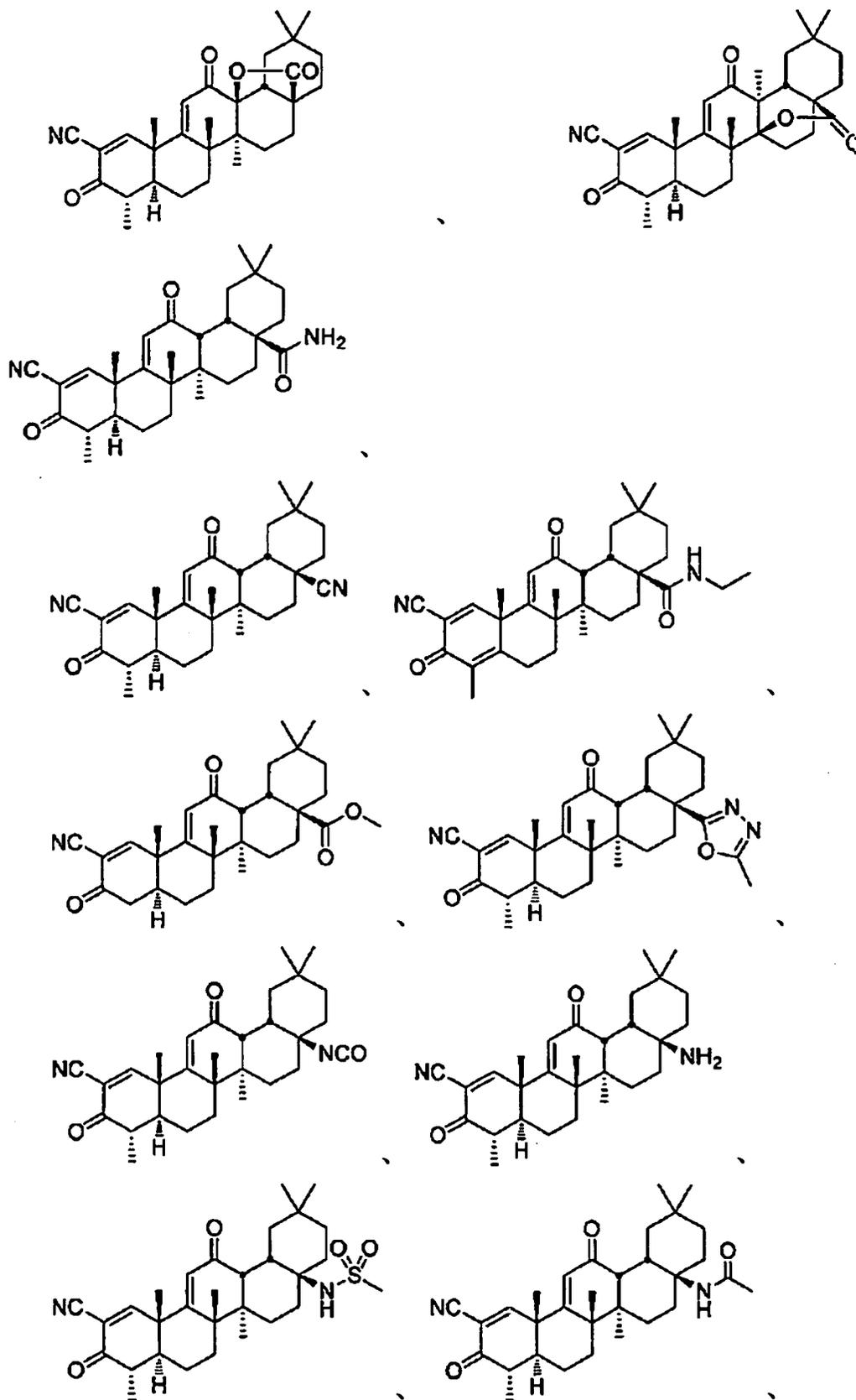
在一些實施例中，Y 為  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ ，其中  $m$  為 0 且其中  $\text{R}_c$  與  $\text{R}_3$  結合在一起為  $-\text{O}-$ 。在一些實施例中，Y 為  $-(\text{CH}_2)_m$

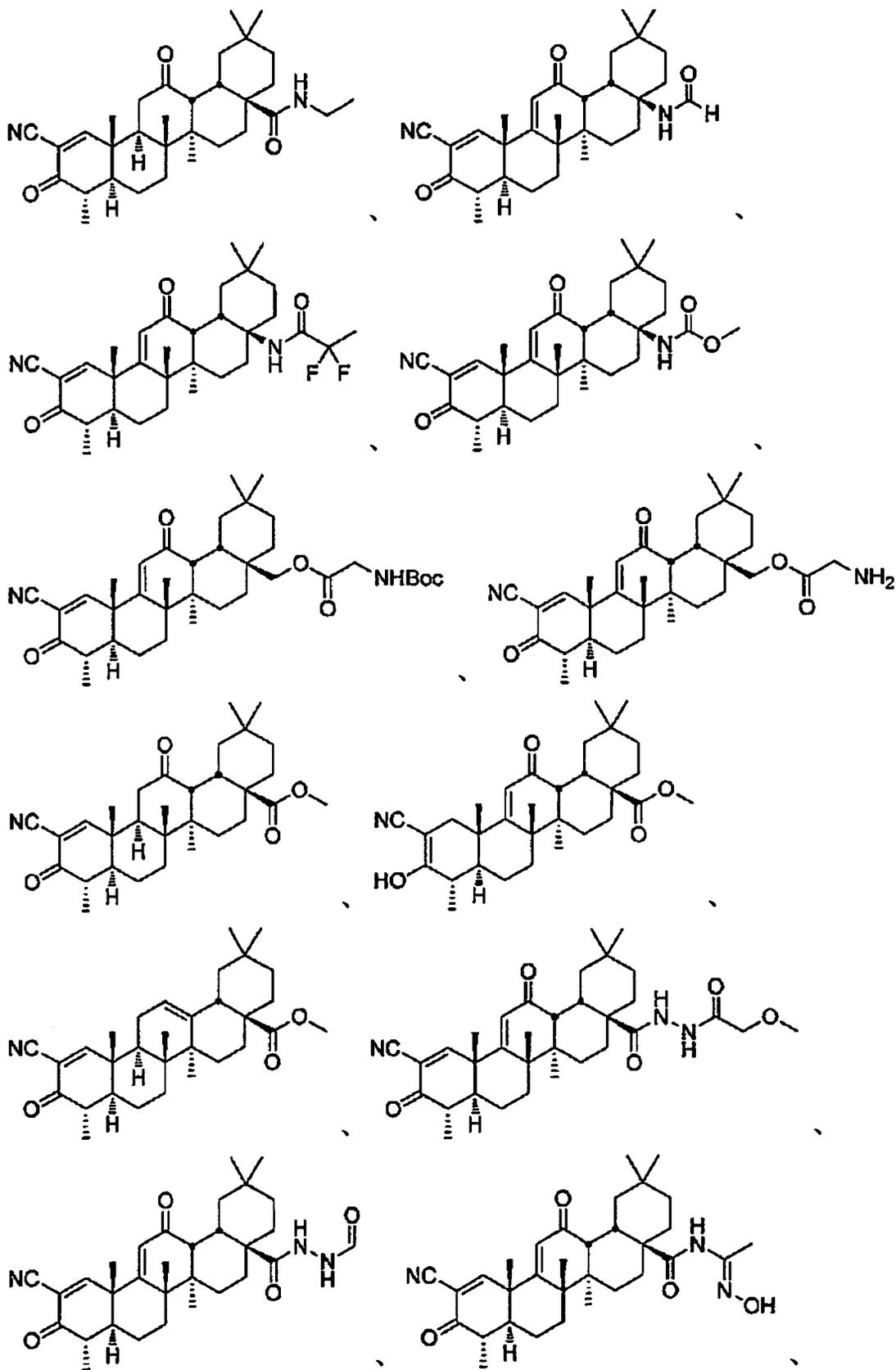
$C(O)R_c$ ，其中  $m$  為 0 且其中  $R_c$  與  $R_4$  結合在一起為  $-O-$ 。

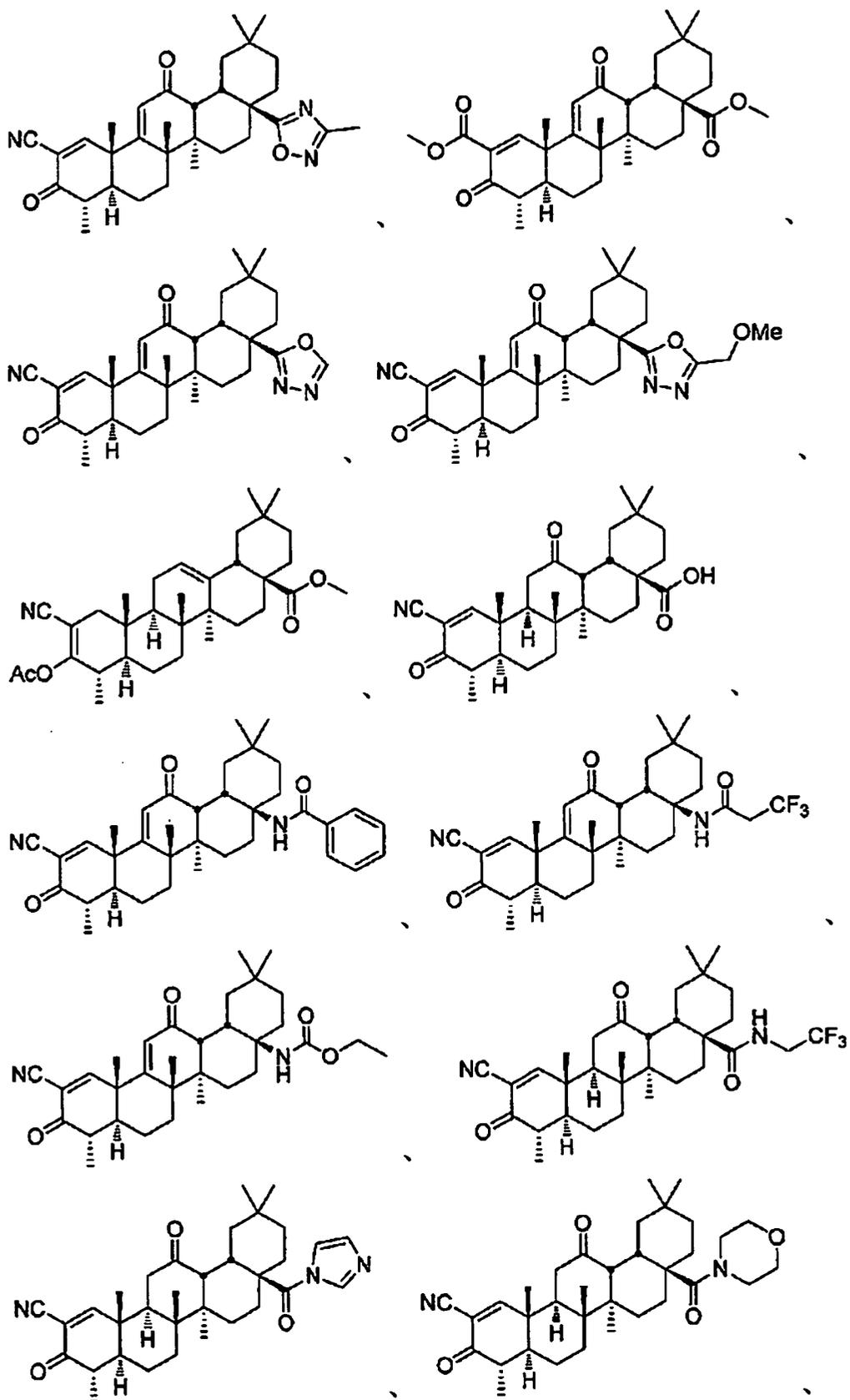
在具有碳原子 13 處之氫之實施例中，氫為  $\beta$  定向。在其他實施例中，其為  $\alpha$  定向。在一些實施例中，碳原子 18 處之氫為  $\beta$  定向；在其他實施例中，其為  $\alpha$  定向。舉例而言，在一些實施例中，在碳原子 13 與碳原子 18 處均存在氫原子，且其均為  $\beta$  定向。

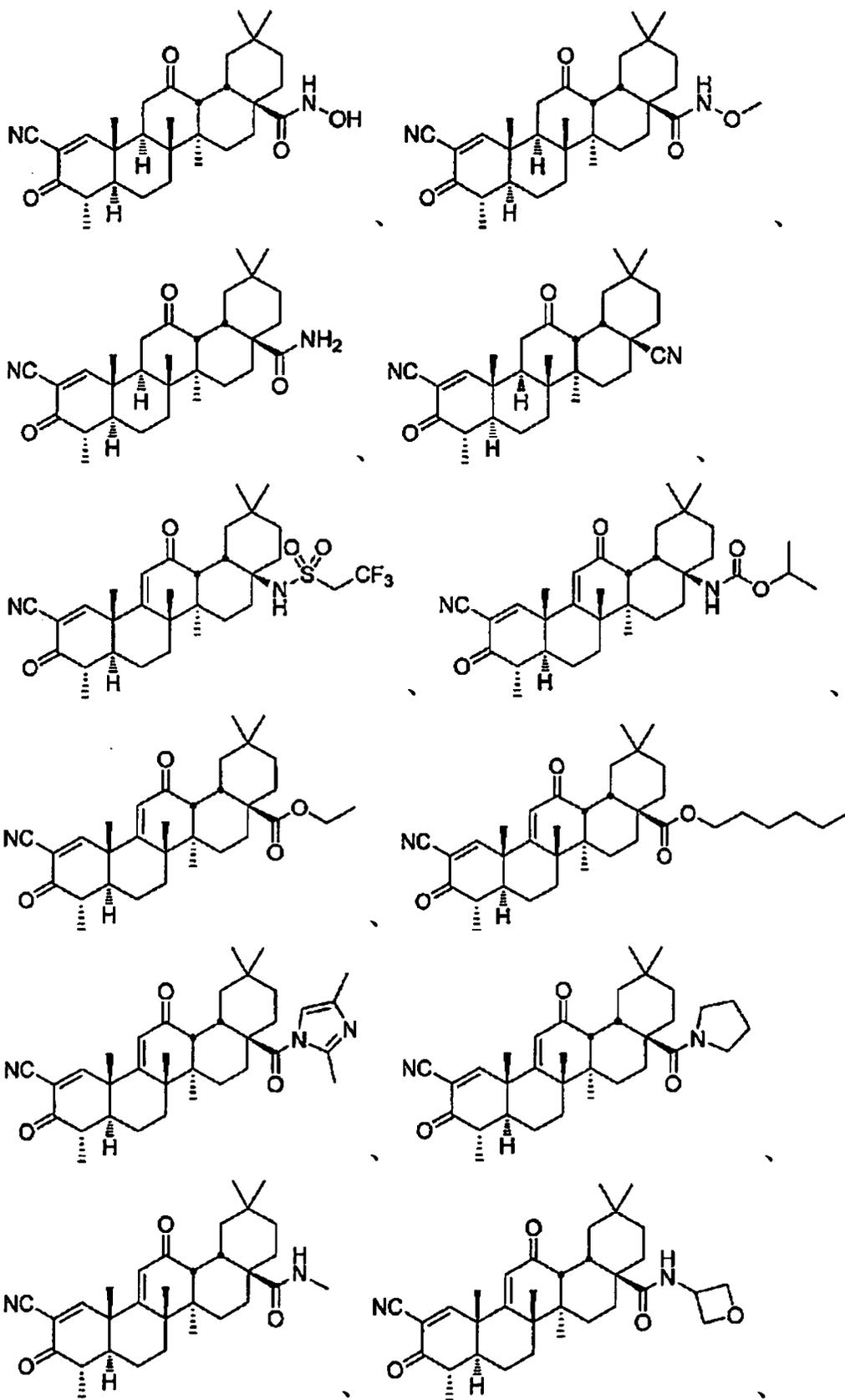
在一些實施例中，本發明提供下式之化合物：

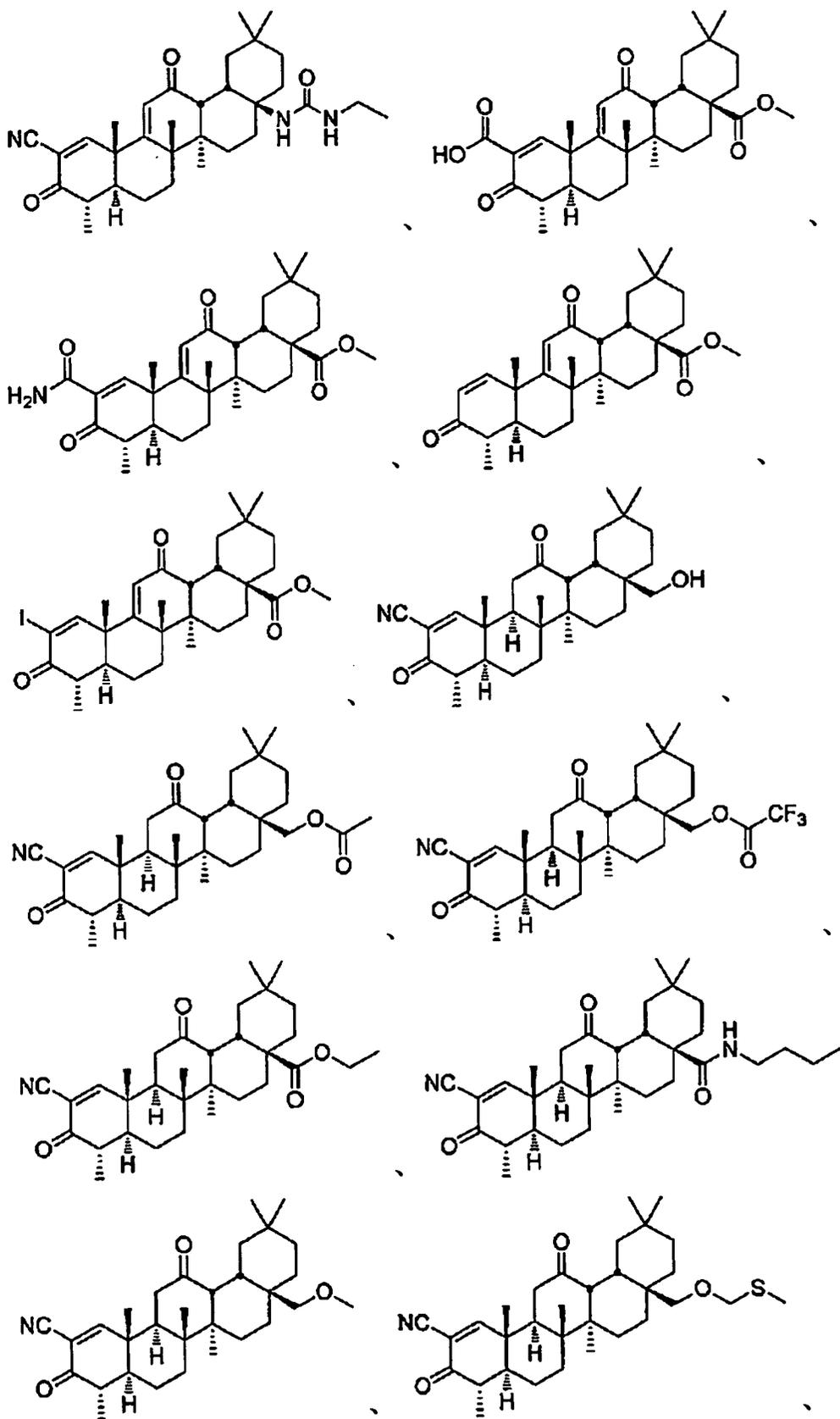


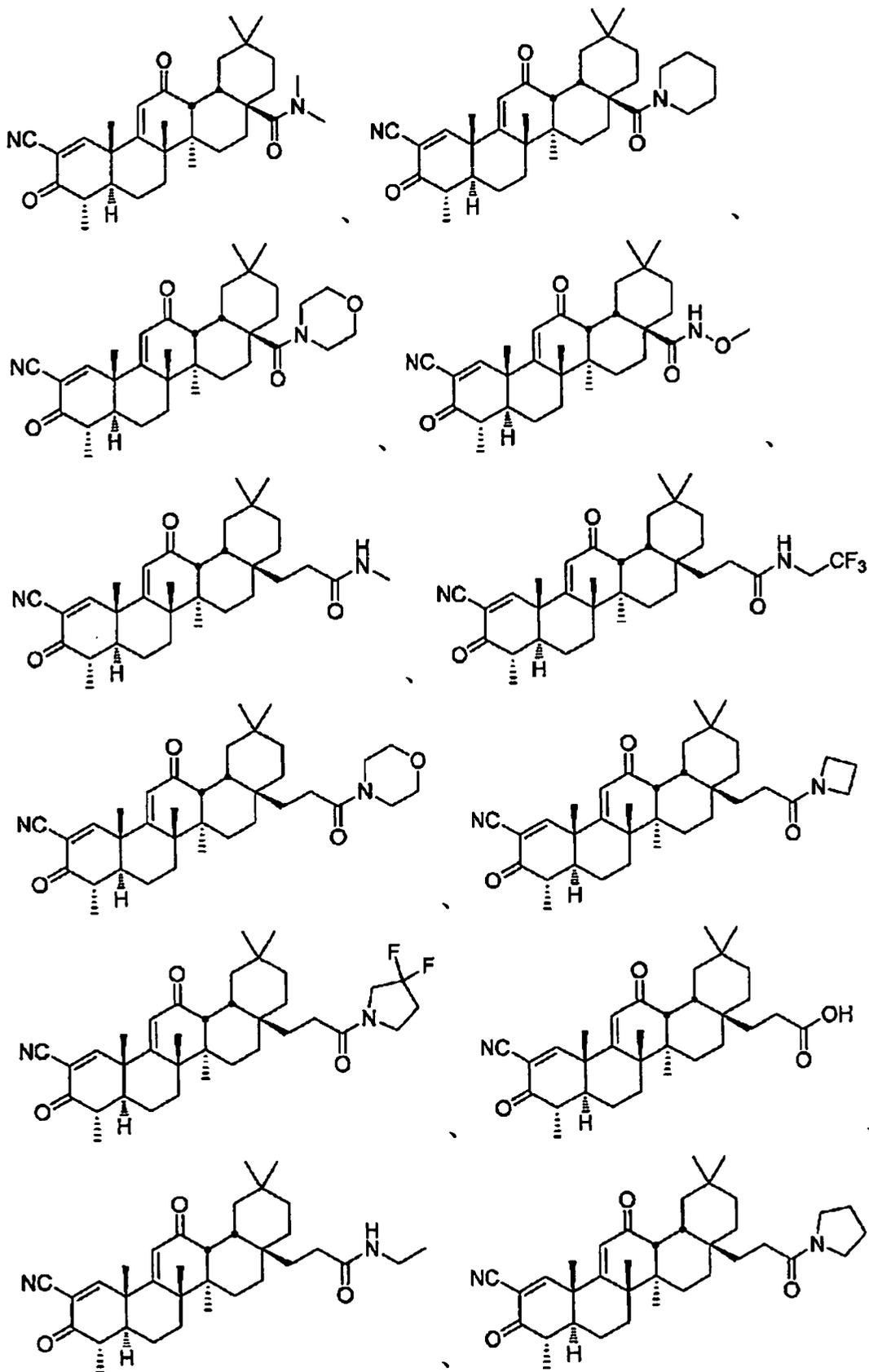


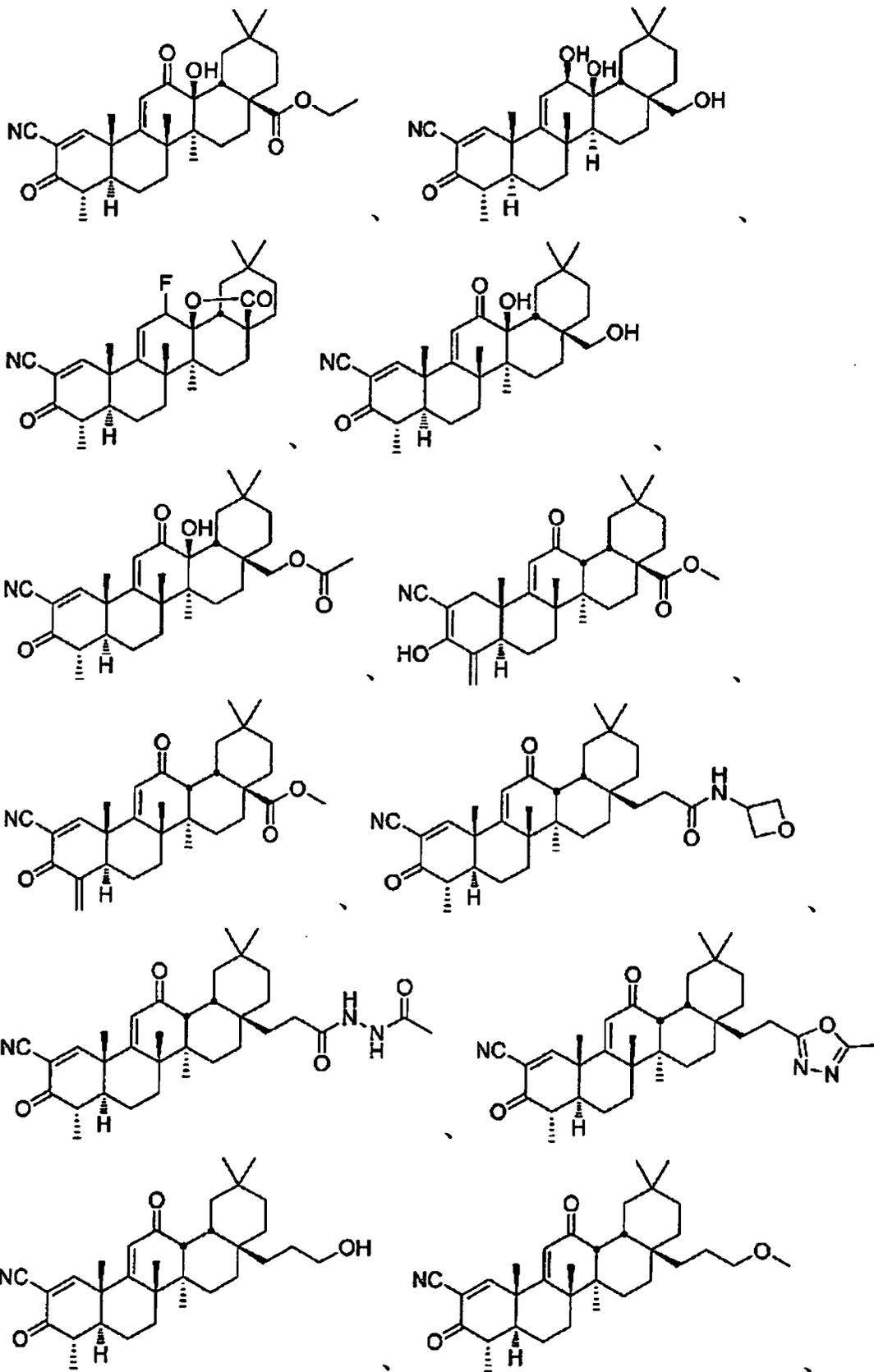


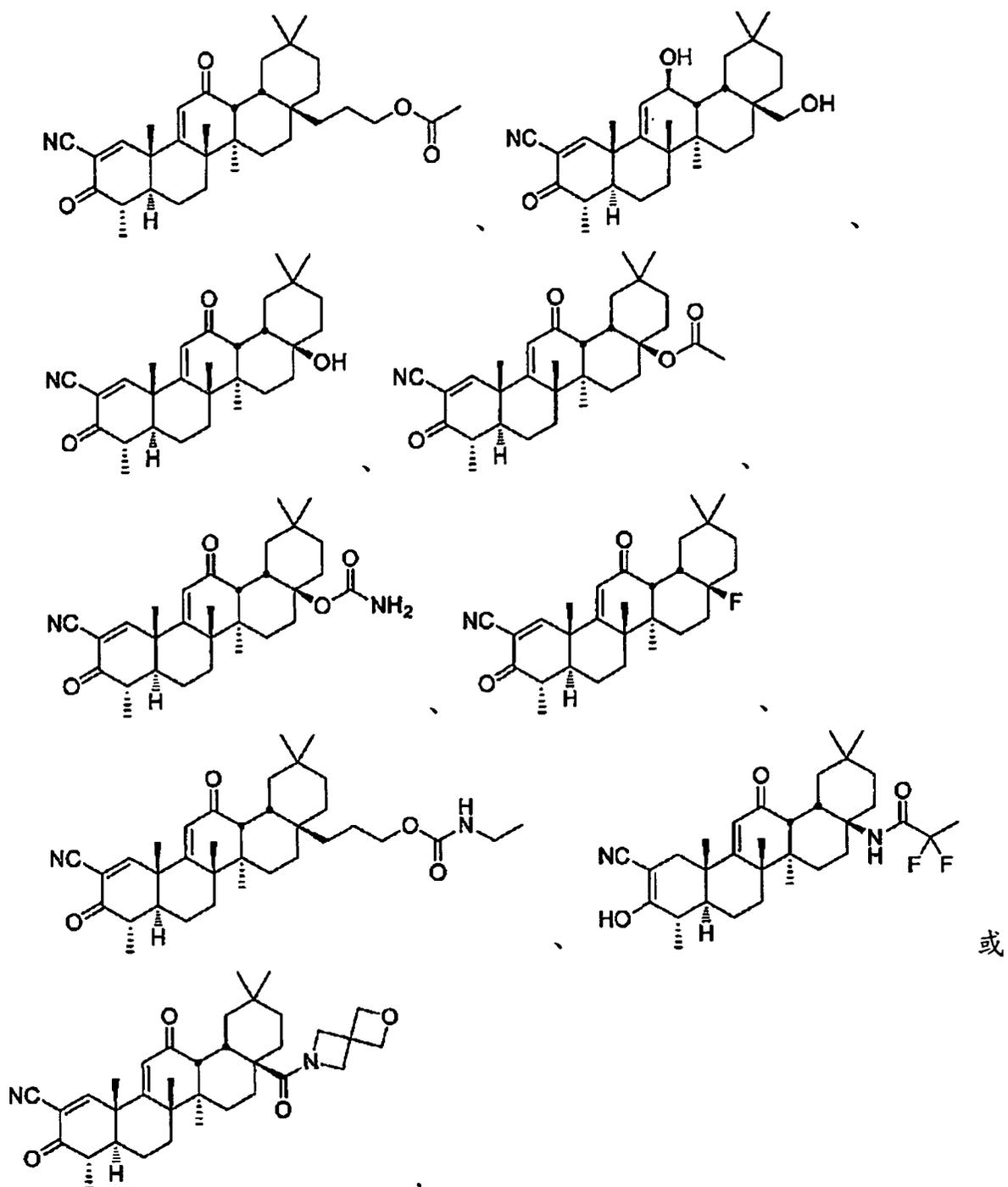












及其醫藥學上可接受之鹽及互變異構體。

在一些態樣中，提供包含一或多種上述化合物及賦形劑之醫藥組合物。在其他態樣中，提供治療及/或預防有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含投與該等患者足以治療及/或預防該疾病或病症之量的上述化合物中之一或

多者。

本發明之其他目標、特徵及優點將由以下詳細描述而變得顯而易見。然而，應理解，儘管指出本發明之特定實施例，但詳細描述及特定實施例僅以舉例形式提供，因為熟習此項技術者將自該詳細描述顯而易知在本發明之精神及範疇內的各種變化及修改。應注意，僅因為特定化合物歸屬於一特定通式並不意謂其不可亦屬於另一通式。

### 【實施方式】

本文中揭示具有抗氧化及/或消炎性質之新穎化合物及組合物，其製備方法及其使用方法，包括用於治療及/或預防疾病。

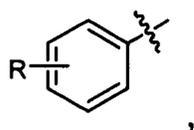
#### I. 定義

當在化學基團之情形下使用時，「氫」意謂-H；「羥基」意謂-OH；「側氧基」意謂=O；「鹵基」獨立地意謂-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意謂-NH<sub>2</sub>；「羥基胺基」意謂-NHOH；「硝基」意謂-NO<sub>2</sub>；亞胺基意謂=NH；「氰基」意謂-CN；「異氰酸酯基」意謂-N=C=O；「疊氮基」意謂-N<sub>3</sub>；在單價之情形下，「磷酸酯基」意謂-OP(O)(OH)<sub>2</sub>或其去質子化形式；在二價之情形下，「磷酸酯基」意謂-OP(O)(OH)O-或其去質子化形式；「巯基」意謂-SH；「硫基」意謂=S；「磺醯基」意謂-S(O)<sub>2</sub>-；且「亞磺醯基」意謂-S(O)-。

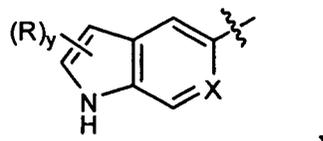
在化學式之情形下，符號「-」意謂單鍵；「=」意謂雙鍵；且「≡」意謂參鍵。符號「----」表示視情況存在之

鍵，其若存在則為單鍵或雙鍵。符號「」表示單鍵或雙鍵。因此，舉例而言，結構  包括結構 、、、 及 。如熟習此項技術者所瞭解，該類環原子中之每一者均不形成一個以上雙鍵之部分。符號「」在描繪為垂直跨越一鍵時指示基團之連接點。應注意，通常僅以此方式表示較大基團之連接點以幫助讀者快速且清楚地識別連接點。符號「」意謂單鍵，其中連接至楔形粗端之基團「位於頁面外」。符號「」意謂單鍵，其中連接至楔形粗端之基團「位於頁面內」。符號「」意謂單鍵，其中構形(例如 *R* 或 *S*)或幾何形狀未定義(例如 *E* 或 *Z*)。

本申請案中展示之結構之原子上之任何未定義之原子價均隱含地表示鍵結至原子之氫原子。當基團「*R*」描繪為環系統上之「浮動基團(floating group)」時，例如於下式中：



則 *R* 可置換連接至任何環原子之任何氫原子，包括描繪的、隱含的或明確定義之氫，只要可形成穩定結構即可。當基團「*R*」描繪為稠合環系統上之「浮動基團」時，例如於下式中：



則除非另有說明，否則R可置換連接至任一稠合環之任何環原子之任何氫。可置換之氫包括描繪的氫(例如上式中連接至氮之氫)、隱含的氫(例如上式中未圖示但認為存在之氫)、明確定義之氫及視情況存在之氫，該等視情況存在之氫視環原子身分而存在(例如連接至基團X之氫(當X為-CH-時))，只要可形成穩定結構即可。在所描繪之實例中，R可駐留於稠合環系統之5員或6員環上。在上式中，緊跟括號中基團「R」之下標字母「y」表示數值變數。除非另有說明，否則此變數可為0、1、2或任何大於2之整數，其僅受環或環系統中可置換氫原子之最大數目的限制。

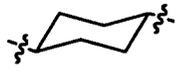
對於以下基團及類別，以下括號中的下標如下進一步定義基團/類別：「(C<sub>n</sub>)」定義基團/類別中碳原子之精確數目(n)。「(C<sub>≤n</sub>)」定義基團/類別中可存在之碳原子之最大數目(n)，而最小數目則為所述基團中可存在之最小數，例如應理解，基團「烯基(C<sub>≤8</sub>)」或類別「烯烴(C<sub>≤8</sub>)」中碳原子之最小數目為2。舉例而言，「烷氧基(C<sub>≤10</sub>)」表示具有1至10個碳原子(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，或其中可引出之任何範圍(例如3至10個碳原子))之烷氧基。(C<sub>n-n'</sub>)定義基團中碳原子之最小數目(n)及最大數目(n')。類似地，「烷基(C<sub>2-10</sub>)」表示具有2至10個碳原子(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10，或其中可引出之任何範圍(例如3至10個碳原子))之烷基。

除非下文另有說明，否則如本文中所示之術語「飽和」

意謂所修飾化合物或基團不具有碳-碳雙鍵且不具有碳-碳參鍵。該術語不排除碳-雜原子複鍵，例如碳氧雙鍵或碳氮雙鍵。此外，其不排除可作為酮-烯醇互變異構體或亞胺/烯胺互變異構體之部分存在之碳-碳雙鍵。

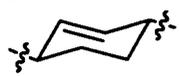
當在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「脂族」表示所修飾化合物/基團為非環狀或環狀非芳族烴化合物或基團。在脂族化合物/基團中，碳原子可於直鏈、分支鏈或非芳族環(脂環)中連接在一起。脂族化合物/基團可為飽和的(亦即由單鍵連接(烷烴/烷基))或不飽和的(具有一或多個雙鍵(烯烴/烯基)或具有一或多個參鍵(炔烴/炔基))。當在無修飾語「經取代」情況下使用術語「脂族」時，僅存在碳及氫原子。當該術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>置換。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷基」係指單價飽和脂族基，其具有一個碳原子作為連接點，該基團具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構且不含除碳及氫以外的原子。因此，如本文中所示，環烷基為烷基之子集。基團-CH<sub>3</sub>(Me)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(Et)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(正丙基)、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(異丙基)、-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(環丙基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(*n*-Bu)、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(第二丁基)、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(異丁基)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(第三丁基)、

-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(新戊基)、環丁基、環戊基、環己基及環己基甲基為烷基之非限制性實例。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷二基」係指二價飽和脂族基，其具有一個或兩個飽和碳原子作為連接點，該基團具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，其不含碳-碳雙鍵或參鍵且不含除碳及氫以外的原子。基團 -CH<sub>2</sub>- (亞甲基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 及  為烷二基之非限制性實例。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「亞烷基」係指二價基團=CRR'，其中R及R'獨立地為氫、烷基，或R與R'結合在一起表示具有至少兩個碳原子之烷二基。亞烷基之非限制性實例包括：=CH<sub>2</sub>、=CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)及=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。當任何該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>置換。以下基團為經取代之烷基之非限制性實例：-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl。術語「鹵烷基」為經取代之烷基之子集，其中一或多個氫原子經鹵基取代且不存在除碳、氫及鹵素以外之其他原子。基團-CH<sub>2</sub>Cl為鹵烷基之非限制性實例。「烷烴」係指化合物H-R，其中R為烷基。術語「氟烷基」為經取代之烷基之子集，其中一或多個氫經

氟基取代且不存在除碳、氫及氟以外之其他原子。基團  $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  及  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  為氟烷基之非限制性實例。「烷烴」係指化合物  $\text{H-R}$ ，其中  $\text{R}$  為烷基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烯基」係指單價不飽和脂族基，其具有一個碳原子作為連接點，該基團具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，其具有至少一個非芳族碳-碳雙鍵，不含碳-碳參鍵且不含除碳及氫以外的原子。烯基之非限制性實例包括： $-\text{CH}=\text{CH}_2$  (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  及  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ 。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烯二基」係指二價不飽和脂族基，其具有兩個碳原子作為連接點，該基團具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，其具有至少一個非芳族碳-碳雙鍵，不含碳-碳參鍵且不含除碳及氫以外的原子。基團  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  及



為烯二基之非限制性實例。當該等術語與修飾語

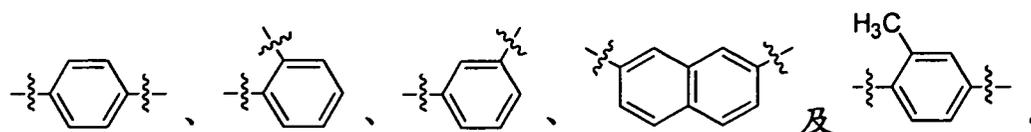
「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由  $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$  置換。基團  $-\text{CH}=\text{CHF}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$  及  $-\text{CH}=\text{CHBr}$  為經取代之烯基之非限制性實例。「烯烴」係指化合物  $\text{H-R}$ ，其中  $\text{R}$  為烯基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「炔基」係指單價不飽和脂族基，其具有一個碳原子作為連接點，該

基團具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，其具有至少一個碳-碳參鍵且不含除碳及氫以外的原子。如本文中所示，術語炔基不排除存在一或多個非芳族碳-碳雙鍵。基團  $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$  及  $-CH_2C\equiv CCH_3$  為炔基之非限制性實例。當炔基與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由  $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$  或  $-S(O)_2NH_2$  置換。「炔煙」係指化合物  $H-R$ ，其中  $R$  為炔基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「芳基」係指單價不飽和芳族基團，其具有一個芳族碳原子作為連接點，該碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中環原子均為碳，且其中該基團僅由碳及氫組成。若存在一個以上環，則環可為稠合或非稠合的。如本文中所示，該術語不排除存在一或多個連接至第一芳族環或存在的任何其他芳族環之烷基(在碳數目限制範圍允許情況下)。芳基之非限制性實例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (乙基苯基)、萘基及衍生自聯苯之單價基團。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「芳二基」係指二價芳族基，其具有兩個芳族碳原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中環原子均為碳，且其中該單價基團僅由碳及氫組成。如本文中所示，該術語不排除存在一或多個連接至第一芳族環或存在的任何其他芳族環之烷基(在碳數目限制範圍允

許情況下)。若存在一個以上環，則環可為稠合或非稠合的。芳二基之非限制性實例包括：

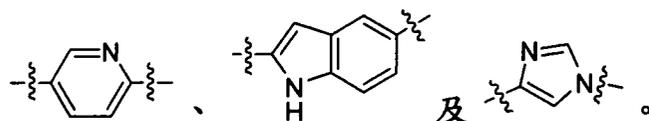


當該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 置換。「芳烴」係指化合物 H-R，其中 R 為芳基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「芳烷基」係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷二基及芳基各以符合上文提供之定義之方式使用。芳烷基之非限制性實例為：苯基甲基(苯甲基，Bn)及 2-苯基-乙基。當該術語與修飾語「經取代」一起使用時，烷二基及/或芳基中一或多個氫原子獨立地由 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 置換。經取代之芳烷基之非限制性實例為：(3-氯苯基)-甲基及 2-氯-2-苯基-乙-1-基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「雜芳基」係指單價芳族基團，其具有一個芳族碳原子或氮原子作為連接點，該碳原子或氮原子形成一或多個芳族環結構之部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫，且其中雜芳基不

含除碳、氫、芳族氮、芳族氧及芳族硫以外的原子。如本文中所示，該術語不排除存在一或多個連接至芳族環或芳族環系統之烷基、芳基及/或芳烷基(在碳數目限制範圍允許情況下)。若存在一個以上環，則環可為稠合或非稠合的。雜芳基之非限制性實例包括呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡啶基(Im)、異噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、三嗪基、四唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「雜芳二基」係指二價芳族基，其具有兩個芳族碳原子、兩個芳族氮原子或一個芳族碳原子及一個芳族氮原子作為兩個連接點，該等原子形成一或多個芳族環結構之部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫，且其中二價基團不含除碳、氫、芳族氮、芳族氧及芳族硫以外的原子。如本文中所示，該術語不排除存在一或多個連接至芳族環或芳族環系統之烷基、芳基及/或芳烷基(在碳數目限制範圍允許情況下)。若存在一個以上環，則環可為稠合或非稠合的。雜芳二基之非限制性實例包括：



當該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氮原子獨立地由 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>置換。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「雜環烷基」係指單價非芳族基團，其具有一個碳原子或氮原子作為連接點，該碳原子或氮原子形成一或多個非芳族環結構之部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫，且其中雜環烷基不含除碳、氫、氮、氧及硫以外的原子。如本文中所用，該術語不排除存在一或多個連接至環或環系統之烷基(在碳數目限制範圍允許情況下)。若存在一個以上環，則環可為稠合或非稠合的。雜環烷基之非限制性實例包括氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、四氫哌喃基及哌喃基。當術語「雜環烷基」與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>置換。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「醯基」係指基團-C(O)R，其中R為氫、烷基、芳基、芳烷基或雜芳基(該等術語如上文所定義)。基團-CHO、-C(O)CH<sub>3</sub>(乙醯基，Ac)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)(咪唑基)為醯基之非限制性實例。以類似方式定義「硫醯基」，但基團-C(O)R之氧原子由硫原子置

換 (-C(S)R)。當任何該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子(包括直接連接羰基或硫羰基之氫原子)獨立地由 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 置換。基團 -C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H(羧基)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(甲基羧基)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>(胺甲醯基)及 -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 為經取代之醯基之非限制性實例。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時，術語「烷氧基」係指基團 -OR，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷氧基之非限制性實例包括：-OCH<sub>3</sub>(甲氧基)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(乙氧基)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(異丙氧基)、-OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-O-環戊基及 -O-環己基。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烯氧基」、「炔氧基」、「芳氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳氧基」及「醯氧基」係指定義為 -OR 之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及醯基。術語「烷氧二基」係指二價基團 -O-烷二基-、-O-烷二基-O- 或 -烷二基-O-烷二基-。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷硫基」及「醯硫基」係指基團 -SR，其中R分別為烷基及醯基。當任何該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 置換。術語「醇」對應於其中至少

一個氫原子由羥基置換之如上文定義之烷烴。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時，術語「烷基胺基」係指基團-NHR，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷基胺基之非限制性實例包括： $-\text{NHCH}_3$ 及 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時，術語「二烷基胺基」係指基團-NRR'，其中R與R'可為相同或不同烷基，或R與R'可結合在一起表示烷二基。二烷基胺基之非限制性實例包括： $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 及N-吡咯啶基。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷氧基胺基」、「烯基胺基」、「炔基胺基」、「芳基胺基」、「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」及「烷基磺醯基胺基」係指定義為-NHR之基團，其中R分別為烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及烷基磺醯基。芳基胺基之非限制性實例為 $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ 。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「醯胺基」(醯基胺基)係指基團-NHR，其中R為醯基(該術語如上文所定義)。醯胺基之非限制性實例為

$-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷基亞胺基」係指二價基團=NR，其中R為烷基(該術語如上文所定義)。術語「烷基胺基二基」係指二價基團-NH-烷二基-、-NH-烷二基-NH-或-烷二基-NH-烷二基-。當任何該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

置換。基團  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  及  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$  為經取代之醯胺基之非限制性實例。

在無修飾語「經取代」情況下使用時，術語「烷基磺醯基」及「烷基亞磺醯基」分別係指基團  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$  及  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 為烷基（該術語如上文所定義）。以類似方式定義術語「烯基磺醯基」、「炔基磺醯基」、「芳基磺醯基」、「芳烷基磺醯基」及「雜芳基磺醯基」。當任何該等術語與修飾語「經取代」一起使用時，一或多個氫原子獨立地由  $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$  置換。

如本文所用之「對掌性助劑」係指能夠影響反應之立體選擇性的可移除對掌性基團。熟習此項技術者熟悉該等化合物且許多該等化合物可自市場購得。

在申請專利範圍及/或本說明書中，當與術語「包含」結合使用時，字詞「一」之使用可意謂「一個(種)」，但其亦符合「一或多個(種)」、「至少一個(種)」及「一個(種)或一個(種)以上」之含義。

在本申請案通篇中，術語「約」用於指示值包括用以測定該值之裝置、方法之誤差的固有偏差或研究個體間存在之偏差。

術語「包含 (comprise)」、「具有 (have)」及「包括 (include)」為開放性連綴動詞。該等動詞中之一或多者的任何形式或時態（諸如「包含 (comprises)」、「包含

(comprising)」、「具有 (has)」、「具有 (having)」、「包括 (includes)」及「包括 (including)」)亦為開放性的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任何方法不限於僅具有該一或多個步驟且亦涵蓋其他未列舉之步驟。

當在本說明書及/或申請專利範圍中使用時，術語「有效」意謂足以實現所需、預期或所欲結果。

當用作化合物之修飾語時，術語「水合物」意謂該化合物具有少於一個(例如半水合物)、一個(例如單水合物)或一個以上(例如二水合物)與各化合物分子締合之水分子，諸如呈化合物之固體形式。

如本文所用之術語「 $IC_{50}$ 」係指為所得最大反應之50%的抑制劑量。該定量量測值表示抑制既定生物學、生物化學或化學過程(或過程組分，亦即酶、細胞、細胞受體或微生物)達50%所需之特定藥物或其他物質(抑制劑)之量。

第一化合物之「異構體」為獨立化合物，其中各分子含有與第一化合物相同之組成原子，但該等原子之三維組態不同。

如本文所用之術語「患者」或「個體」係指活哺乳動物生物體，諸如人類、猴、奶牛、綿羊、山羊、狗、貓、小鼠、大鼠、豚鼠或其轉殖基因物種。在某些實施例中，患者或個體為靈長類動物。人類個體之非限制性實例為成人、青少年、嬰兒及胎兒。

如本文中通常所用之術語「醫藥學上可接受」係指在合

理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且具有合理效益/風險率之化合物、物質、組合物及/或劑型。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂如上文定義為醫藥學上可接受且具有所需藥理學活性的本發明化合物之鹽。該等鹽包括與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸為諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸為諸如1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂族單羧酸及脂族二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、鄰(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、草酸、對氯苯磺酸、苯基取代之烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及其類似物。醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，其可在存在之酸性質子能夠與無機鹼或有機鹼反應時形成。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基還原葡糖胺及其類似

物。應認識到形成本發明之任何鹽之一部分的特定陰離子或陽離子並不關鍵，只要該鹽總體上為藥理學上可接受的即可。醫藥學上可接受之鹽及其製備與使用方法之其他實例呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及C. G. Wermuth編, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

「預防(prevention或preventing)」包括：(1)抑制可能處於疾病風險中及/或易感染疾病但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理或症狀的個體或患者之疾病發作；及/或(2)減緩可能處於疾病風險中及/或易感染疾病但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理或症狀的個體或患者的疾病之病理或症狀之發作。

「前藥」意謂可在活體內藉由代謝作用轉化為本發明之抑制劑的化合物。前藥本身可具有或亦可不具有針對既定目標蛋白質之活性。舉例而言，包含羥基之化合物可以酯的形式投與，該酯藉由在活體內水解而轉化為羥基化合物。可在活體內轉化為羥基化合物之合適酯包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙- $\beta$ -羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙磺酸酯、二-對甲苯甲醯基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯(quininate)、胺基酸酯及其類似物。類似地，包含胺基之化合物可以醯胺的形式投與，該醯胺藉由在活體內

水解而轉化為胺化合物。

在提及原子時，術語「飽和」意謂該原子僅藉助於單鍵與其他原子連接。

「立體異構體」或「光學異構體」為相同原子鍵結至同一其他原子但該等原子之組態在三維上不同的既定化合物之異構體。「對映異構體」為彼此互為鏡像(如同左手與右手)的既定化合物之立體異構體。「非對映異構體」為不為對映異構體之既定化合物之立體異構體。對掌性分子含有對掌性中心，亦稱為立體中心或立體對稱中心，其為具有基團之分子中使得任何兩個基團之互換產生立體異構體之任何點(但未必為原子)。在有機化合物中，對掌性中心通常為碳、磷或硫原子，但其他原子亦可能為有機及無機化合物中之立體中心。分子可具有多個立體中心，從而可存在其多種立體異構體。在立體異構現象由四面體立體對稱中心(例如四面體碳)引起之化合物中，推測可能存在之立體異構體之總數將不會超過 $2^n$ ，其中 $n$ 為四面體立體中心之數目。具有對稱性之分子之可能立體異構體之數目常少於最大可能立體異構體數目。對映異構體之50:50混合物係稱為外消旋混合物。或者，對映異構體之混合物可為對映異構性增濃的使得一種對映異構體以超過50%之量存在。通常，可使用此項技術中已知的技術解析或分離對映異構體及/或非對映異構體。預期對於未定義之立體化學之任何對掌性立體中心或軸而言，該對掌性立體中心或軸可以其R形式、S形式或R形式與S形式之混合物形式存

在，包括外消旋及非外消旋混合物。如本文中所示，片語「實質上不含其他立體異構體」意謂組合物含有 $\leq 15\%$ ，更佳 $\leq 10\%$ ，甚至更佳 $\leq 5\%$ 或最佳 $\leq 1\%$ 之另一(其他)立體異構體。

「有效量」、「治療有效量」或「醫藥有效量」意謂當投與個體或患者用於治療疾病時足以實現該疾病治療之量。

「治療(treatment或treating)」包括：(1)抑制正經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者中之疾病(例如阻止病理及/或症狀的進一步發展)；(2)改善正經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者中之疾病(例如逆轉病理及/或症狀)；及/或(3)在正經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者中實現疾病之任何可量測程度的減退。

本文中使用的其他縮寫如下：DMSO，二甲亞砜；NO，氧化氮；iNOS，可誘導之氧化氮合成酶；COX-2，環加氧酶-2；FBS，胎牛血清；IFN $\gamma$ 或IFN- $\gamma$ ，干擾素- $\gamma$ ；TNF $\alpha$ 或TNF- $\alpha$ ，腫瘤壞死因子- $\alpha$ ；IL-1 $\beta$ ，介白素-1 $\beta$ ；HO-1，可誘導之血紅素加氧酶。

以上定義替代以引用方式併入本文中的任何參考文獻中之任何相衝突之定義。然而，不應認為定義某些術語之事實表示任何未定義之術語為不明確的。實情為，咸信所用的所有術語均明確地描述本發明以使得一般技術者可瞭解範疇並實施本發明。

## II. 化合物及合成方法

本發明提供之化合物展示於以上發明內容部分及以下申

請專利範圍中。其可用實例部分中概述之方法製備。該等方法可用如由熟習此項技術者實施之有機化學原理及技術進一步改良及最佳化。該等原理及技術教示於例如 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007) 中，其以引用的方式併入本文中。

本發明方法中所用化合物可含有一或多個經不對稱取代之碳或氮原子且可分離為光學活性或外消旋形式。因此，除非特別指出特定立體化學或異構形式，否則涵蓋結構之所有對掌性、非對映異構性、外消旋形式、差向異構形式及所有幾何異構形式。化合物可以外消旋體及外消旋混合物、單對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體形式存在。在一些實施例中，獲得單非對映異構體。本發明化合物之對掌性中心可具有 S 或 R 組態，如由 IUPAC 1974 標準定義。舉例而言，可使用以下實例部分以及其修改中教示之技術分離立體異構體混合物。

構成本發明化合物之原子意欲包括該等原子之所有同位素形式。本發明化合物包括其中一或多個原子經同位素修飾或增濃之化合物，尤其為具有醫藥學上可接受之同位素或適用於醫藥學研究之化合物。如本文所用之同位素包括具有相同原子數但質量數不同之原子。作為一般實例且並非限制，氫之同位素包括氕及氘，且碳之同位素包括  $^{13}\text{C}$  及  $^{14}\text{C}$ 。類似地，預期本發明化合物之一或多個碳原子可經矽原子置換。此外，預期本發明化合物之一或多個氧原

子可經硫或硒原子置換。

本發明化合物亦可以前藥形式存在。因為已知前藥可提高藥物之多種所需品質(例如溶解度、生物可用性、製造等)，所以本發明之一些方法中所用化合物可視需要以前藥形式傳遞。因此，本發明涵蓋本發明化合物之前藥以及傳遞前藥之方法。本發明中所用化合物之前藥可由以使得修飾物在常規操作或活體內裂解為母體化合物之方式修飾化合物中之官能基來製備。因此，前藥包括(例如)本文中所述之化合物，其中羥基、胺基或羧基鍵結至可在投與個體前藥時裂解從而分別形成羥基、胺基或羧酸之任何基團。

應認識到形成本發明之任何鹽之一部分的特定陰離子或陽離子並非關鍵，只要該鹽總體上為藥理學上可接受的即可。醫藥學上可接受之鹽及其製備與使用方法之其他實例呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002) 中，其以引用的方式併入本文中。

此外，應認識到，本發明化合物包括經進一步改質以包含可活體內轉化為氫之取代基的化合物。此包括可由酶學或化學方法(包括(但不限於)水解及氫解)轉化為氫原子之彼等基團。實例包括可水解基團，諸如醯基、具有氧羰基之基團、胺基酸殘基、肽殘基、鄰硝基苯基次磺醯基、三甲基矽烷基、四氫吡喃基、二苯基氧磷基及其類似基團。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基及其類似基團。具有氧羰基之基團之實例包括乙氧基羰基、第三丁氧

基羰基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Boc)、苯甲氧基羰基、對甲氧基  
苯甲氧基羰基、乙烯基氧羰基、β-(對甲苯磺醯基)乙氧基  
羰基及其類似基團。合適胺基酸殘基包括(但不限  
於)Gly(甘胺酸)、Ala(丙胺酸)、Arg(精胺酸)、Asn(天冬醯  
胺)、Asp(天冬胺酸)、Cys(半胱胺酸)、Glu(麩胺酸)、  
His(組胺酸)、Ile(異白胺酸)、Leu(白胺酸)、Lys(離胺  
酸)、Met(甲硫胺酸)、Phe(苯丙胺酸)、Pro(脯胺酸)、  
Ser(絲胺酸)、Thr(蘇胺酸)、Trp(色胺酸)、Tyr(酪胺酸)、  
Val(纈胺酸)、Nva(正纈胺酸)、Hse(高絲胺酸)、4-Hyp(4-  
羥基脯胺酸)、5-Hyl(5-羥基離胺酸)、Orn(鳥胺酸)及β-Ala  
之殘基。合適胺基酸殘基之實例亦包括由保護基保護之胺  
基酸殘基。合適保護基之實例包括肽合成中通常使用之保  
護基，包括醯基(諸如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧基羰基  
(諸如苯甲氧基羰基及對硝基苯甲氧基羰基)、第三丁氧基  
羰基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Boc)及其類似基團。合適肽殘基包  
括包含2至5個胺基酸殘基之肽殘基。該等胺基酸或肽之殘  
基可以D形式、L形式或其混合物之立體化學組態存在。  
此外，胺基酸或肽之殘基可具有不對稱碳原子。具有不對  
稱碳原子之合適胺基酸殘基之實例包括Ala、Leu、Phe、  
Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及Tyr之殘基。具有  
不對稱碳原子之肽殘基包括具有一或多個具有不對稱碳原  
子之組成胺基酸殘基的肽殘基。合適胺基酸保護基之實例  
包括肽合成中通常使用之保護基，包括醯基(諸如甲醯基  
及乙醯基)、芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基及對硝基

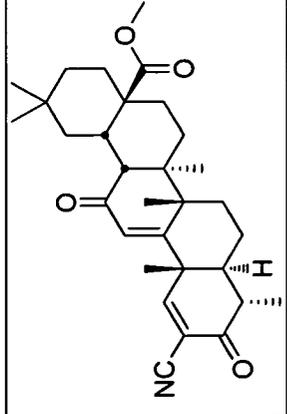
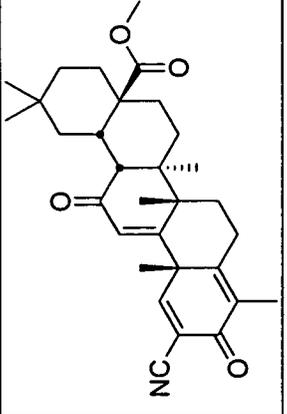
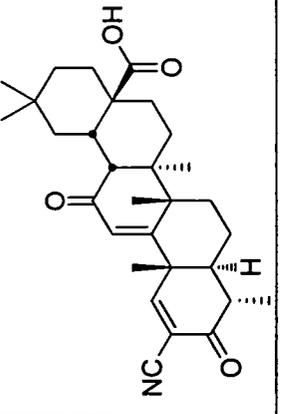
苯甲氧基羰基)、第三丁氧基羰基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)及其類似基團。「可在活體內轉化為氫」之取代基之其他實例包括可以還原方式消除之可氫解基團。合適的可以還原方式消除之可氫解基團之實例包括(但不限於)芳基磺醯基(諸如鄰甲苯磺醯基); 經苯基或苯甲氧基取代之甲基(諸如苯甲基、三苯甲基及苯甲氧基甲基); 芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基及鄰甲氧基-苯甲氧基羰基); 及鹵乙氧基羰基(諸如β,β,β-三氯乙氧基羰基及β-碘乙氧基羰基)。

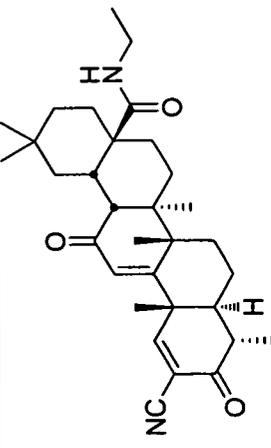
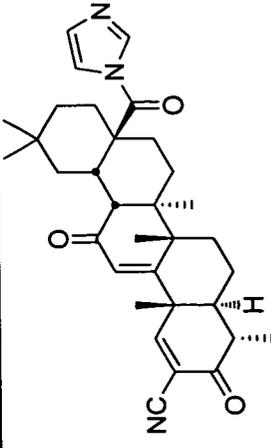
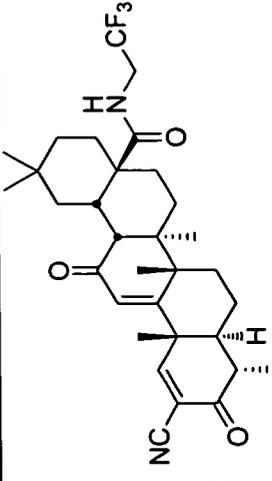
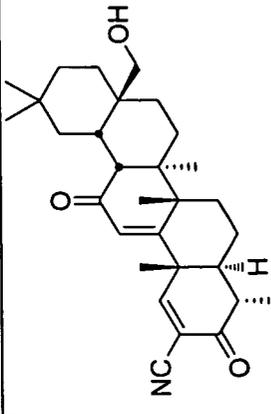
● 不管是用於本文中所述適應症抑或以其他方式使用, 本發明化合物與先前技術中已知的化合物相比亦可具有下列優點: 更加有效、毒性較低、作用時間更長、效力更高、產生較少副作用、更易於吸收及/或具有更佳的藥物動力學概況(例如口服生物可用性較高及/或清除率較低)及/或具有其他有效藥理學、物理或化學性質。

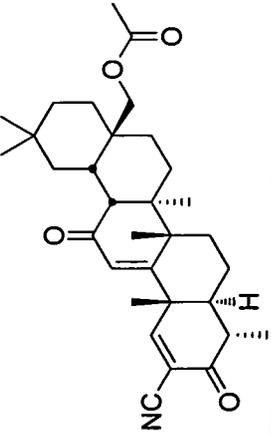
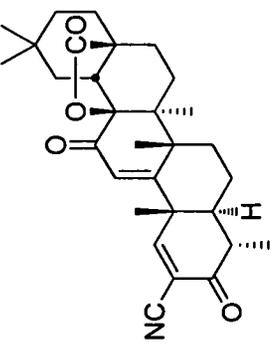
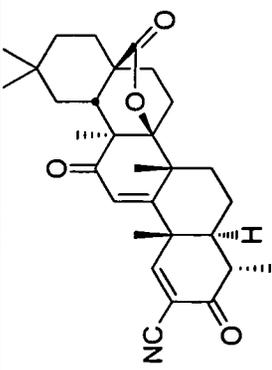
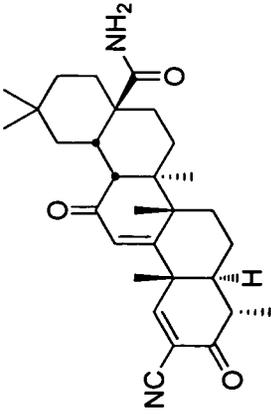
### III. 生物活性

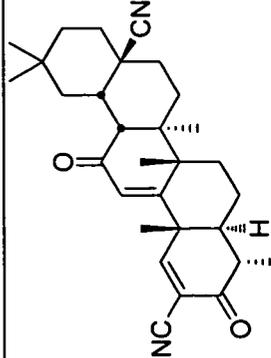
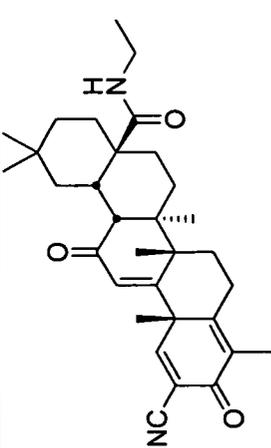
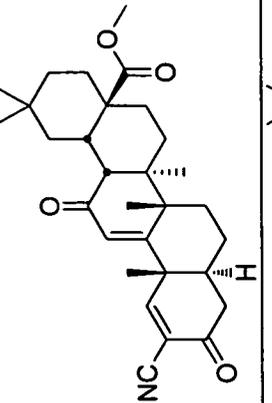
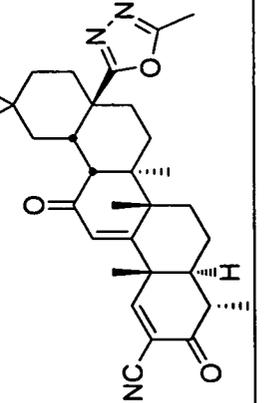
● 若干種本發明化合物之IFN $\gamma$ 誘導之NO產生之抑制分析結果展示於以下表1中。在RAW264.7標題下此表之右側行中, 該等結果與巴德隆甲基之結果(RTA 402, CDDO-Me)進行比較。可用NQO1-ARE螢光素酶報導體分析結果展示於最末行中。與兩種分析法有關之細節提供於以下實例部分中。

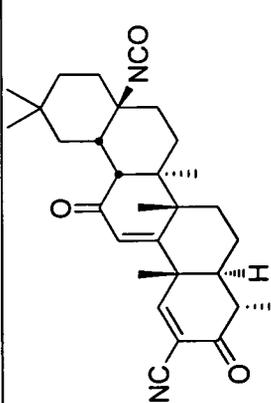
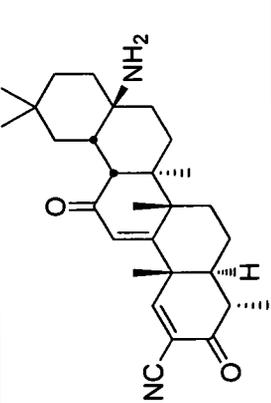
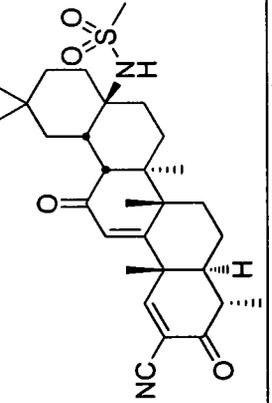
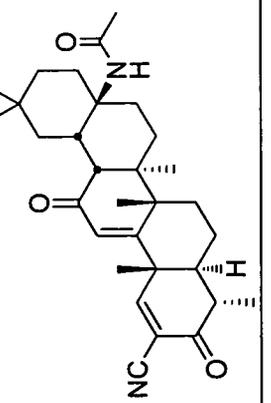
表 1. 抑制 IFN $\gamma$  誘導之 NO 產生。

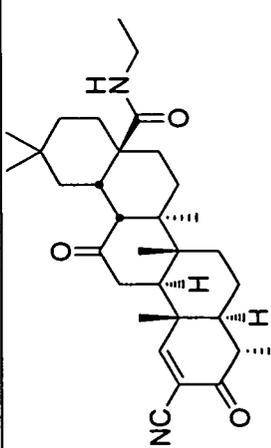
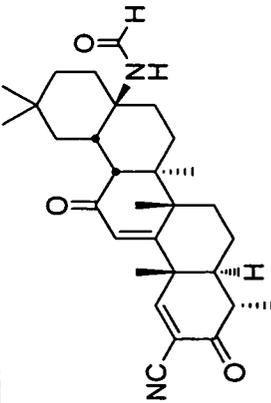
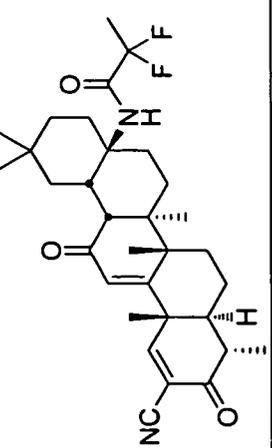
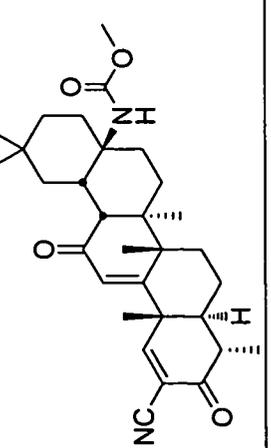
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE 分析法 62.5 nM 下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關 NO IC <sub>50</sub>	
TX63435		491.66	1.0	0.4	7.2
TX63448		489.65	75	44	
TX63520		477.63	10.1	6.7	5.3

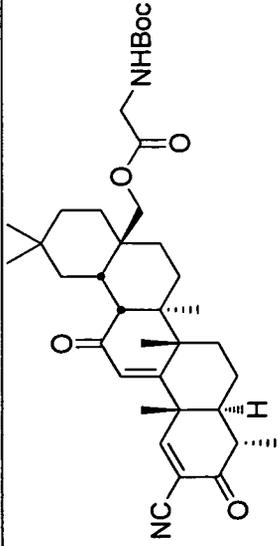
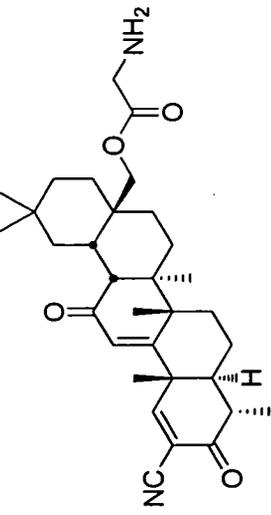
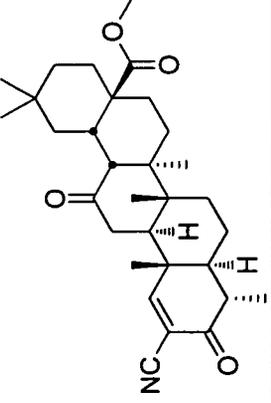
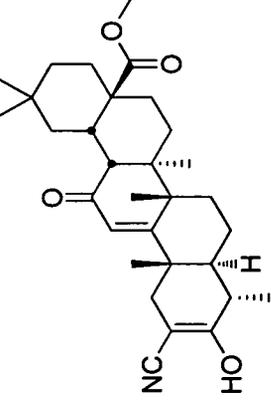
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63521		504.70	1.1	0.6	
TX63522		527.70	0.4	0.3	4.1
TX63523		558.67	1.0	0.6	5.6
TX63545		463.65	0.7	0.3	7.2

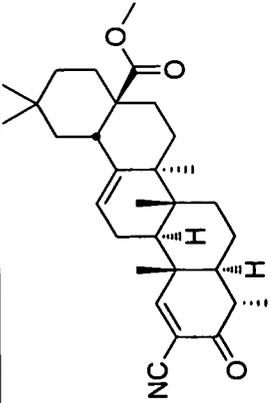
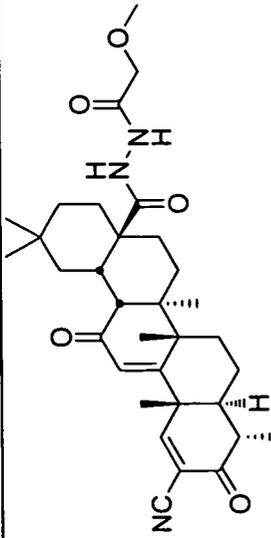
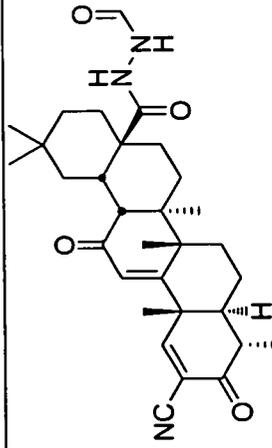
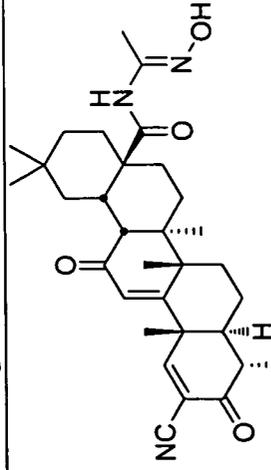
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQ01-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63546		505.69	1.0	0.6	
TX63555		475.62	1.4	0.5	6.1
TX63556		475.62	69.0	25.6	
TX63557		476.65	2.2	1.0	

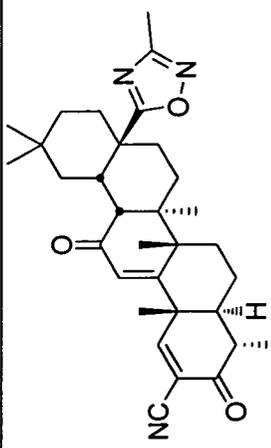
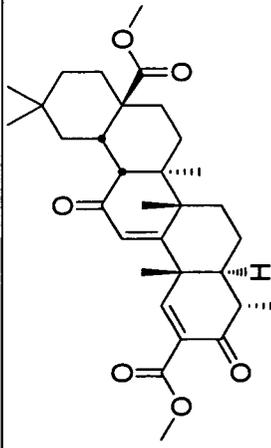
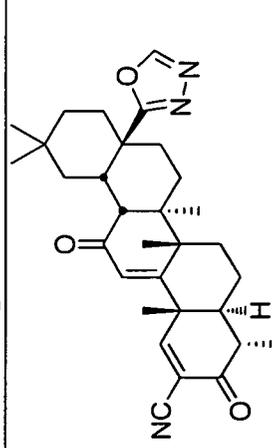
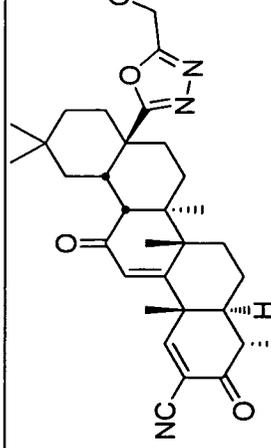
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63558		458.63	0.6	0.3	
TX63597		502.69	>25	>12	
TX63614		477.63	11.7	5.9	
TX63616		515.69	0.7	0.5	4.4

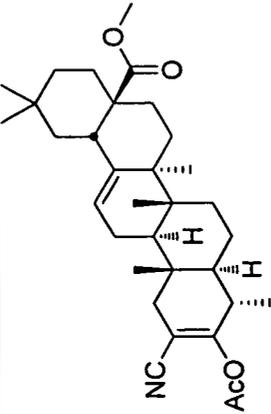
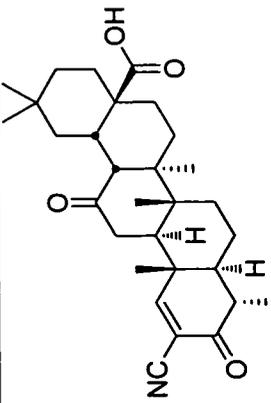
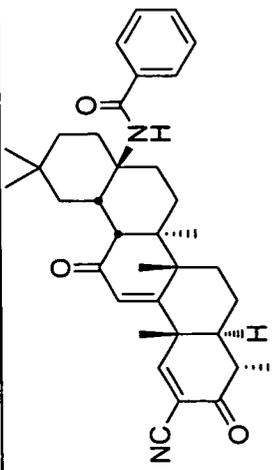
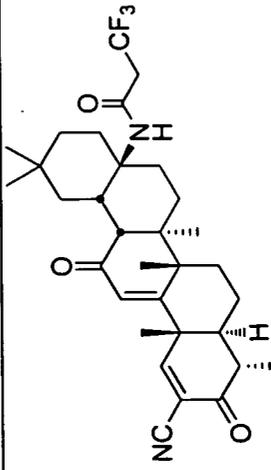
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQ01-ARE分析法	
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	62.5 nM下誘導倍率	
TX63618		474.63	8.2	5.9		
TX63620		448.64	1.2	0.9		
TX63621		526.73	0.8	0.6		
TX63622		490.68	3.8	2.3		

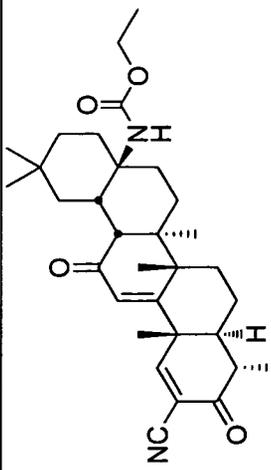
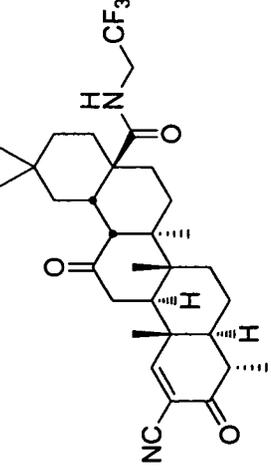
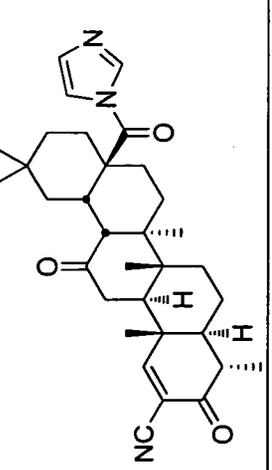
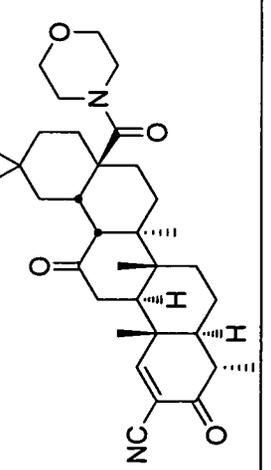
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQOI-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63680		506.72	7.0	3.6	
TX63681		476.65	1.6	1.1	
TX63682		540.68	1.1	0.65	5.7
TX63693		506.68	1.4	0.8	

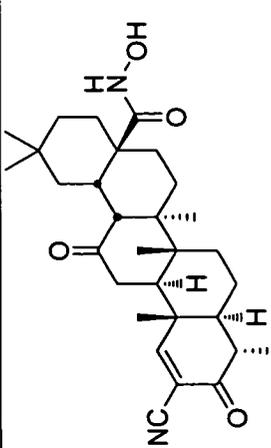
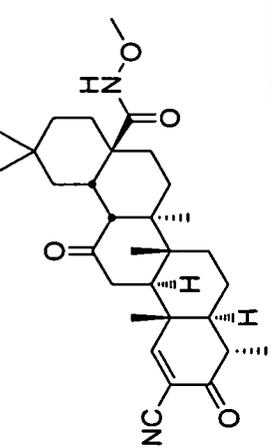
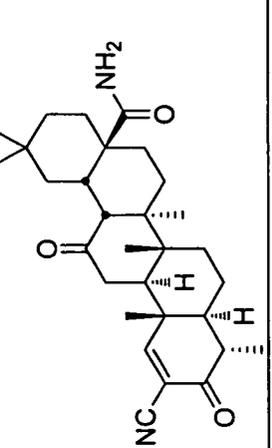
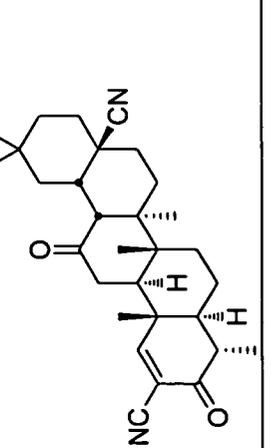
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63716		620.82	3.2	2.0	
TX63717		520.70	0.6	0.4	
TX63749		493.68	3.0	2.1	2.3
TX63778		493.68	50	39	

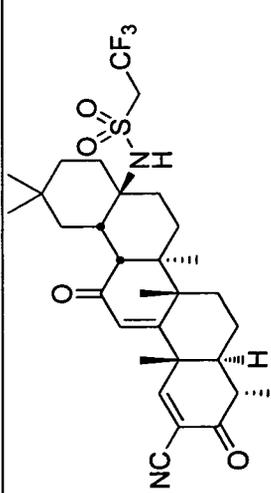
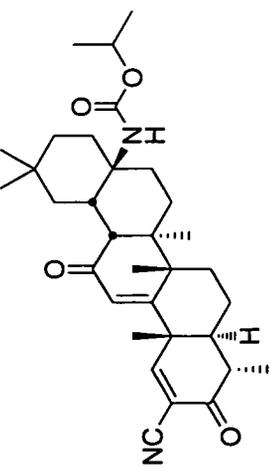
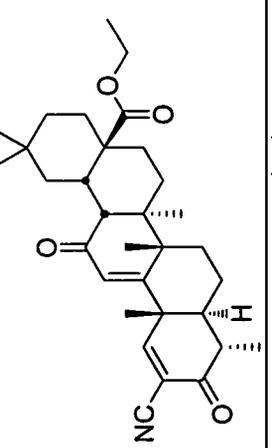
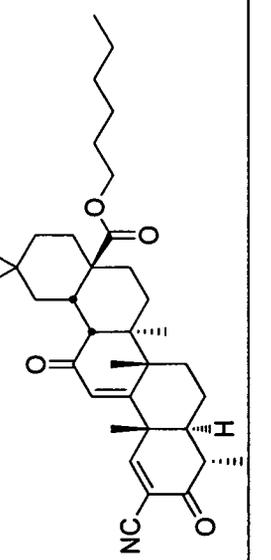
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63779		477.68	44	34	
TX63784		563.73	7.5	6.2	
TX63785		519.67	20.0	16.4	
TX63786		533.70	2.2	1.8	

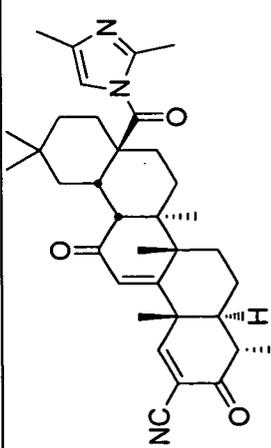
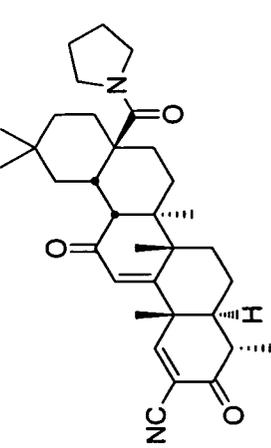
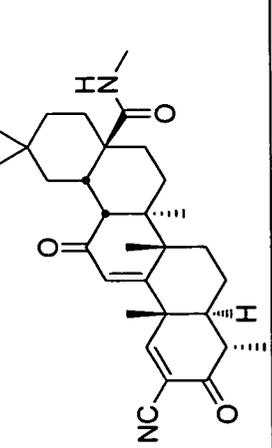
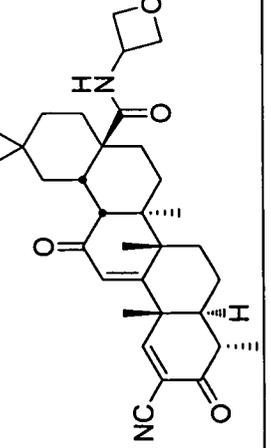
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63787		515.69	0.8	0.4	
TX63788		524.69	33.5	32	
TX63789		501.66	0.6	0.3	
TX63790		545.71	1.1	0.6	

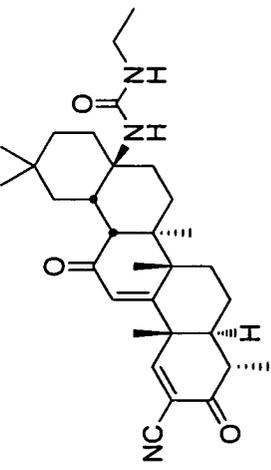
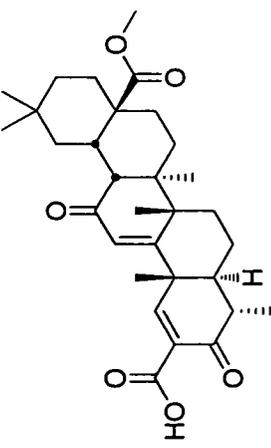
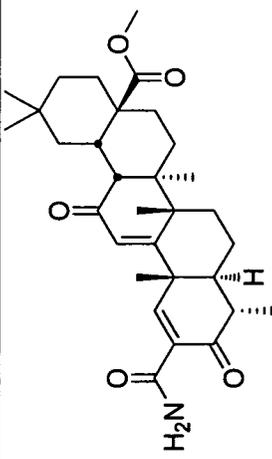
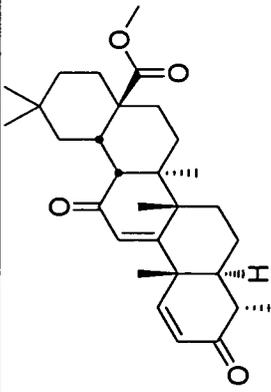
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63795		521.73	>200	NA	
TX63797		479.65	21	17	
TX63798		552.75	1.5	1.2	
TX63799		558.67	1.8	1.6	

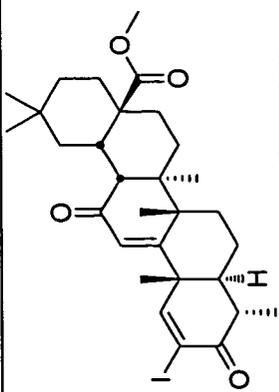
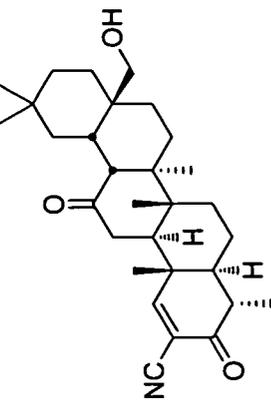
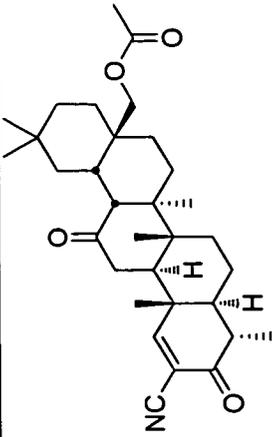
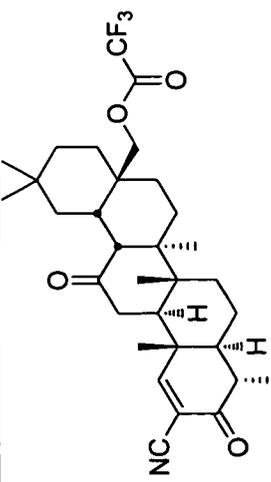
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63800		520.70	0.9	0.8	
TX63807		560.69	5.8	2.6	
TX63811		529.71	0.3	0.2	
TX63812		548.76	10.1	4.4	

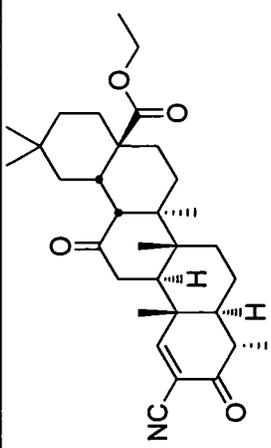
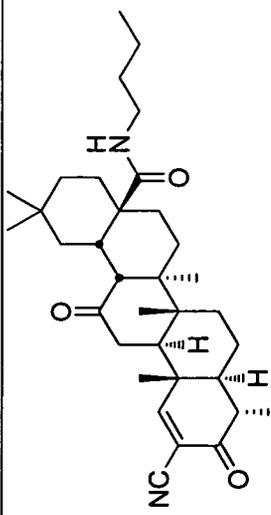
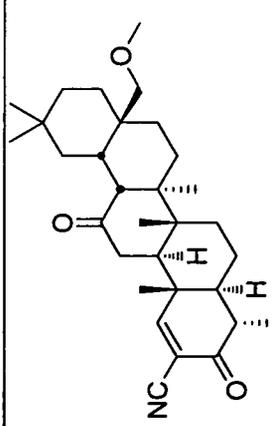
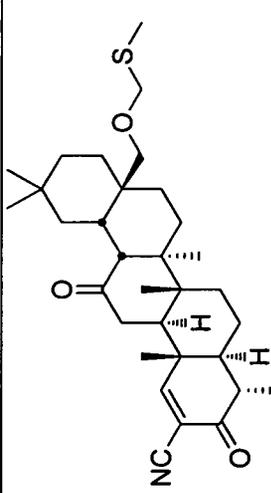
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63814		494.67	19.0	8.3	
TX63815		508.69	9.6	4.2	
TX63816		478.67	10.2	4.5	
TX63817		460.65	2.6	1.1	

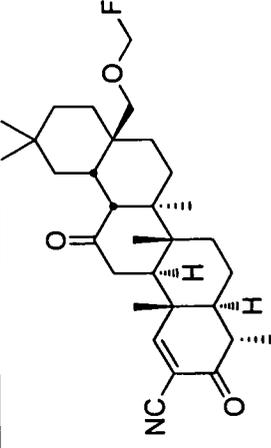
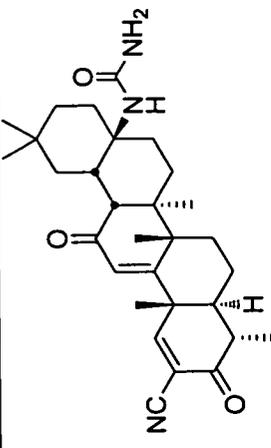
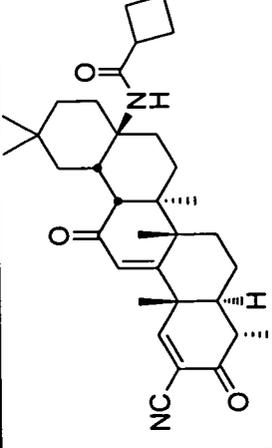
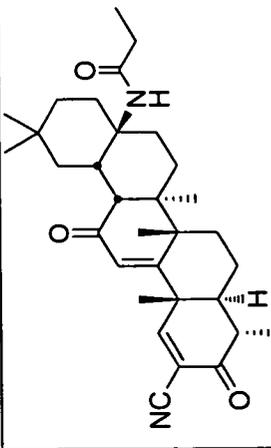
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63818		594.73	0.8	0.6	
TX63819		534.73	2.7	2.2	
TX63820		505.69	1.5	1.2	
TX63821		561.79	53	41	

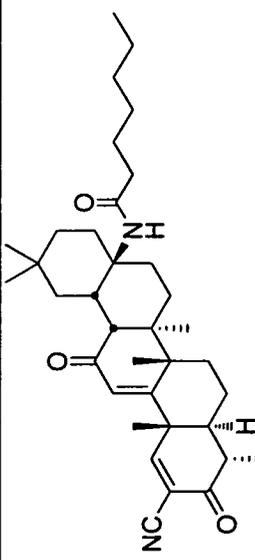
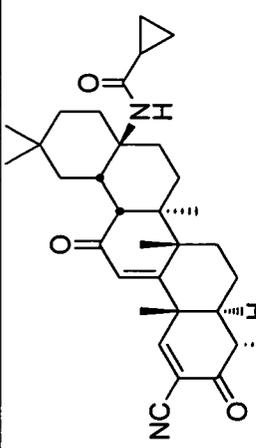
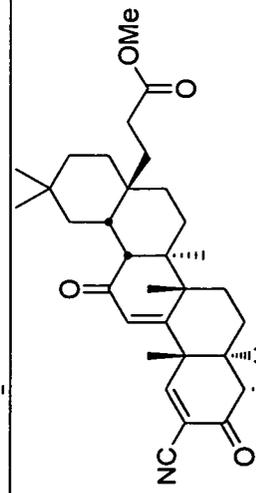
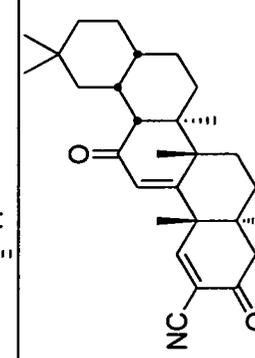
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63822		555.75	0.7	0.6	
TX63823		530.74	0.8	0.6	
TX63824		490.68	1.0	0.5	
TX63825		532.71	2.0	1.5	

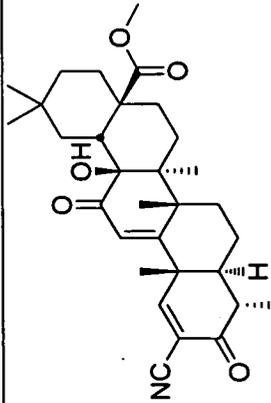
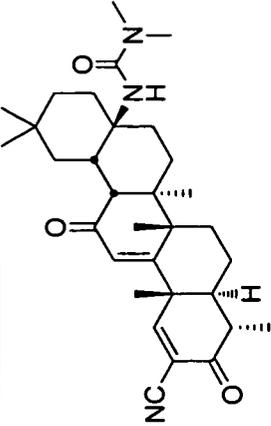
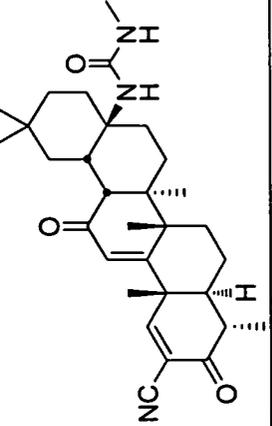
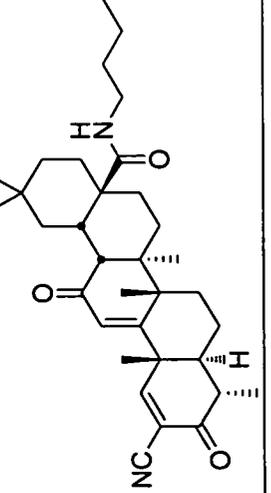
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63826		519.72	4.4	3.5	
TX63830		510.66	4.6	3.6	
TX63831		509.68	21	16.4	
TX63832		466.65	149	89	

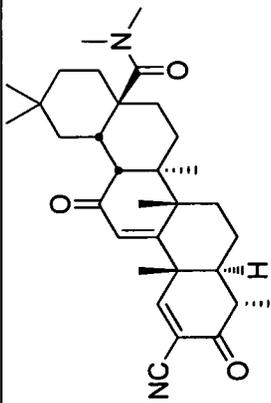
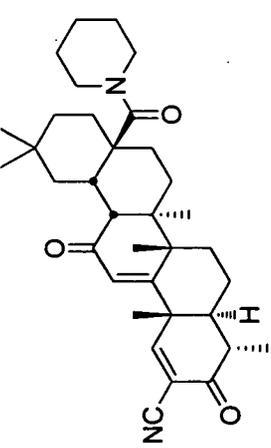
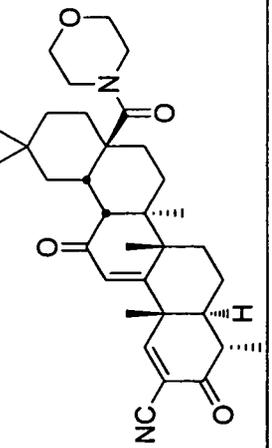
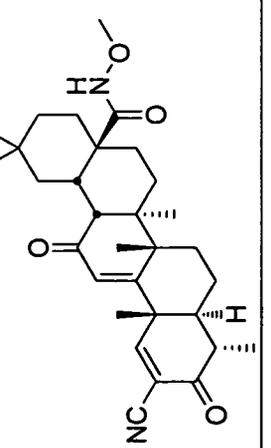
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63833		592.55	88	63	
TX63839		465.67	4.0	2.9	
TX63840		507.70	2.9	2.1	
TX63841		561.68	4.5	3.2	

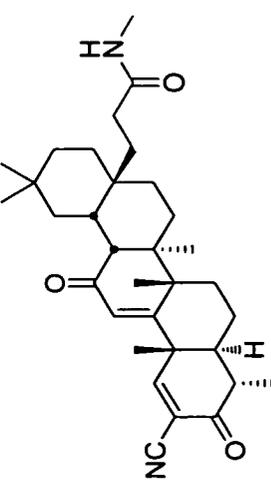
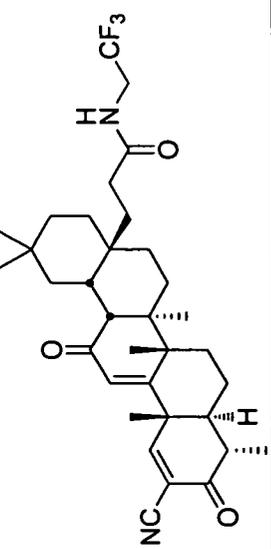
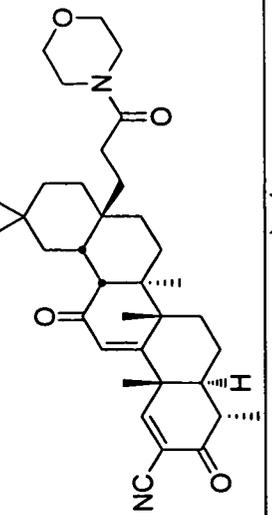
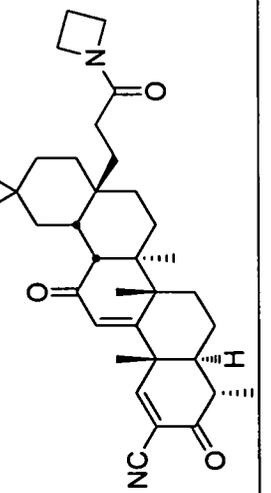
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63842		507.70	6.1	4.3	
TX63843		534.77	10.9	7.8	
TX63858		479.69	7.2	3.7	
TX63859		525.79	14.6	7.4	

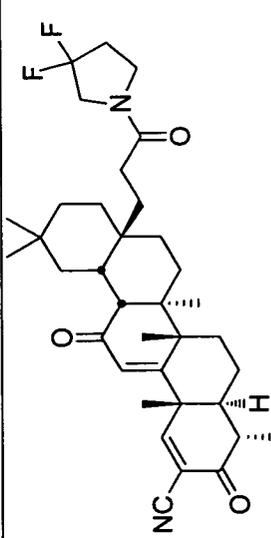
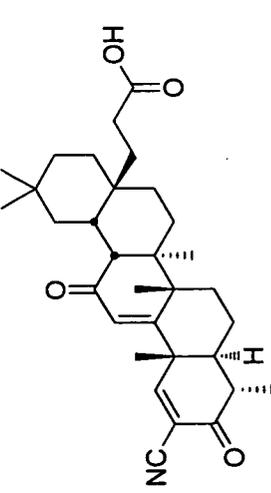
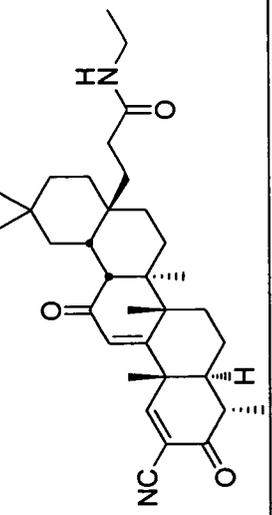
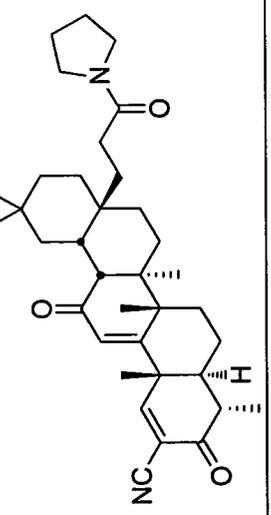
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63860		497.68	4.1	2.1	
TX63862		491.66	28	22.7	
TX63863		530.74	1.8	1.5	
TX63864		504.70	1.9	1.5	

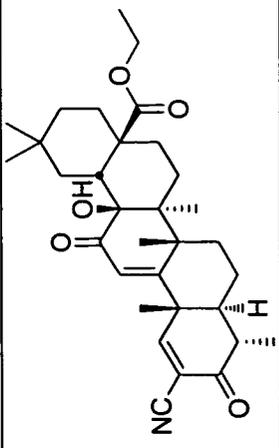
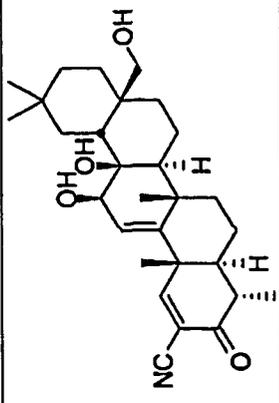
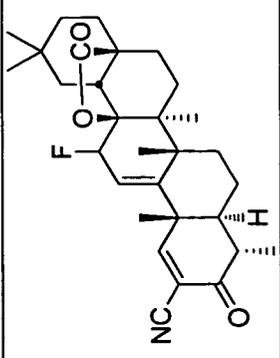
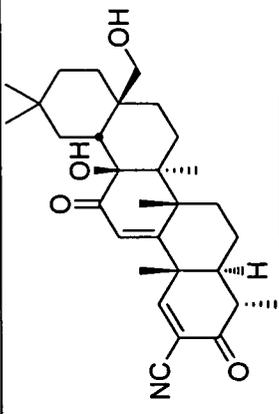
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63865		560.81	9.4	7.6	
TX63866		516.71	1.4	1.2	
TX63867		519.71	1.3	0.7	
TX63869		433.63	3.8	2.9	

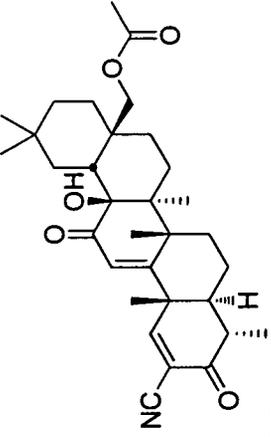
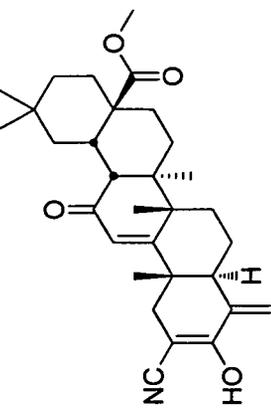
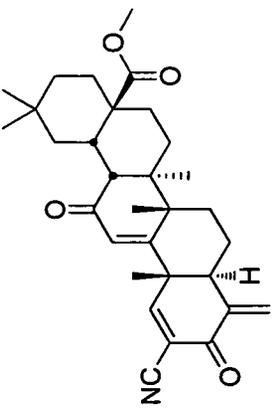
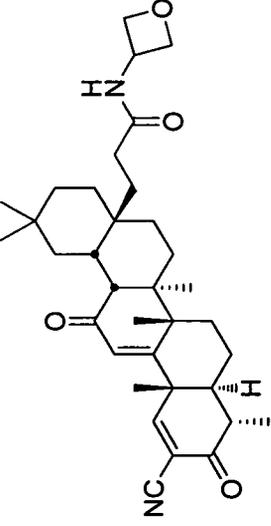
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63870		507.66	1.1	0.7	
TX63875		519.72	1.3	1.0	
TX63876		505.69	7.3	5.8	
TX63877		532.76	1.3	1.1	

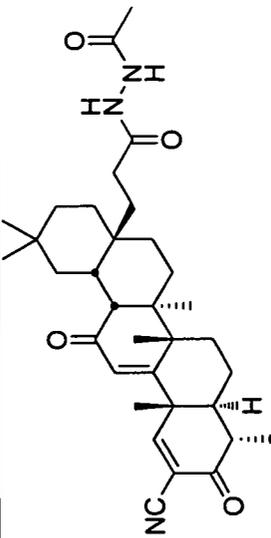
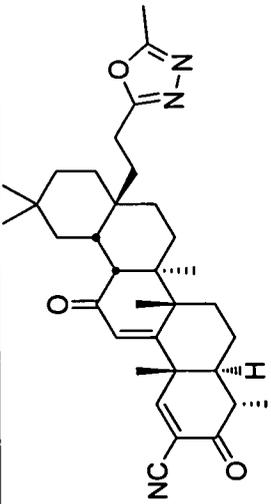
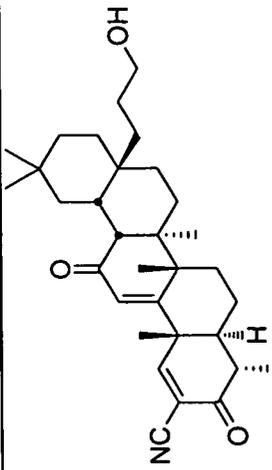
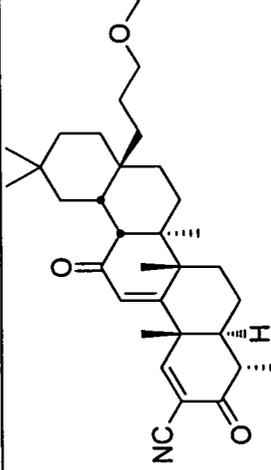
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63878		504.70	1.4	0.9	
TX63880		544.77	1.6	1.2	
TX63881		546.74	0.9	0.7	
TX63882		506.68	1.6	1.2	

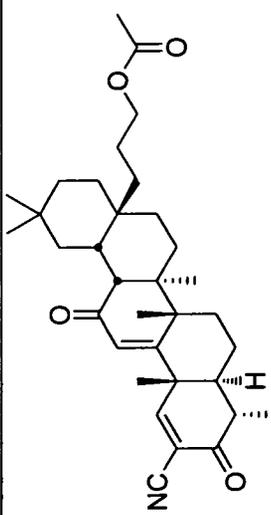
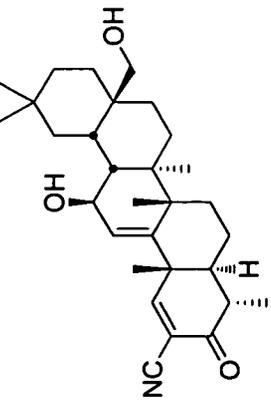
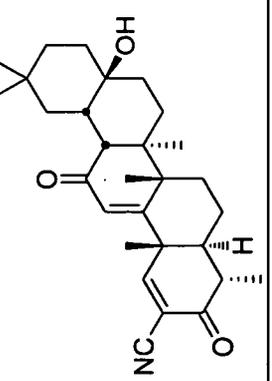
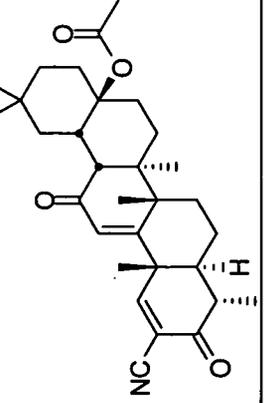
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63886		518.73	0.3	0.2	
TX63887		586.73	0.8	0.6	
TX63888		574.79	0.3	0.3	
TX63889		544.77	0.4	0.3	

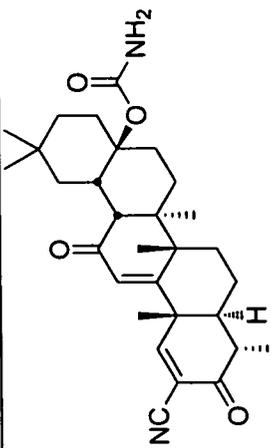
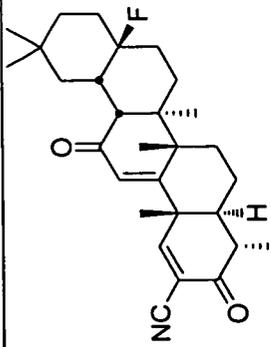
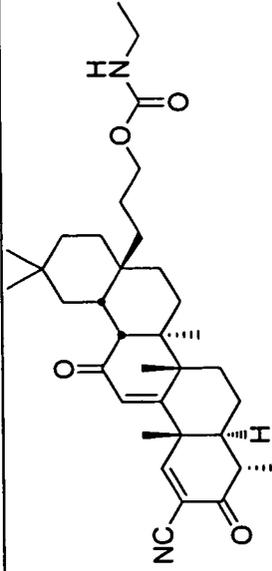
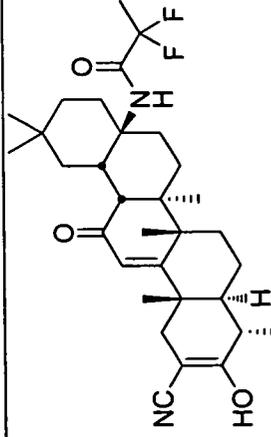
化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63890		594.77	0.8	0.6	
TX63891		505.69	1.3	1.1	
TX63892		532.76	0.3	0.2	
TX63893		558.79	0.5	0.4	

化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63901		521.69	1.3	0.8	
TX63904		481.67	10.4	6.3	
TX63907		479.63	1.6	1.0	
TX63908		479.65	0.6	0.4	

化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63909		521.69	1.4	0.8	
TX63910		491.66	304	230	
TX63911		489.65	10.0	7.6	
TX63914		560.77	0.4	0.3	

化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63915		561.75	4.0	3.1	
TX63916		543.74	0.4	0.3	
TX63918		491.70	0.5	0.5	
TX63919		505.73	1.4	1.2	

化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQO1-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63920		533.74	0.9	0.8	
TX63923		465.67	2.5	1.8	
TX63925		449.62	0.4	0.3	
TX63928		491.66	0.6	0.4	

化合物編號	分子結構	MW	RAW264.7		NQOI-ARE分析法 62.5 nM下誘導倍率
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	相關NO IC <sub>50</sub>	
TX63929		492.65	0.5	0.3	
TX63936		451.62	1.1	0.7	
TX63982		562.78	3.5	1.4	
TX63984		542.70	48	18	

#### IV. 與炎症及/或氧化壓力有關之疾病

炎症為提供對傳染性或寄生性生物體之抗性及損傷組織之修復的生物過程。炎症通常特徵為局部血管擴張、發紅、腫脹及疼痛、白血球募集至感染或損傷部位、產生發炎性細胞因子(諸如TNF- $\alpha$ 及IL-1)及產生活性氧物質或活性氮物質(諸如過氧化氫、超氧化物及過氧亞硝酸根)。在炎症後期，組織重塑、血管生成及癥痕形成(纖維化)可作為傷口癒合過程之一部分而發生。在正常情況下，炎症反應受到調節且為暫時的，且一旦感染或損傷經適當處理，則以和諧方式消退。然而，若調節機制失效，則急性炎症可變得過度且危及生命。或者，炎症可變為慢性且引起累積性組織損傷或全身性併發症。基於至少上文提出之證據，本發明化合物可用於治療或預防炎症或與炎症有關之疾病。

許多嚴重且難以醫治的人類疾病涉及發炎過程之失調，該等疾病包括傳統上未視作發炎性病狀之疾病，諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病。在癌症情況下，發炎過程與腫瘤形成、進展、轉移及療法抗性有關。目前瞭解到長久以來視為脂質代謝病症之動脈粥樣硬化主要為發炎性病狀，其中活化巨噬細胞在動脈粥樣硬化斑塊之形成及最終破裂中起重要作用。亦已證實發炎性信號傳導路徑之活化在胰島素抗性之發展以及與糖尿病性高血糖症有關之周邊組織損傷中起作用。活性氧物質及活性氮物質(諸如超氧化物、過氧化氫、一氧化氮及過氧亞硝酸根)之過度產生

為發炎性病狀之標誌。已於多種疾病中報導過氧亞硝酸根產生失調之證據(Szabo等人, 2007; Schulz等人, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007)。

諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病涉及患病組織中發炎過程之不當及慢性活化，其係由免疫系統中自身識別與非自身識別及反應機制之功能障礙引起。在諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及帕金森氏症(Parkinson's disease)之神經退化性疾病中，神經損傷與微神經膠質細胞之活化及促發炎性蛋白(諸如誘導型氧化氮合成酶(iNOS))之含量升高有關。諸如腎衰竭、心臟衰竭、肝衰竭及慢性阻塞性肺病之慢性器官衰竭與慢性氧化壓力及炎症之存在密切相關，導致纖維化發展及最終器官功能喪失。血管內皮細胞(其內襯於主血管及次血管中)中之氧化壓力可導致內皮功能障礙且咸信其為全身性心血管疾病、糖尿病併發症、慢性腎病及其他器官衰竭形式以及許多其他老化相關疾病(包括中樞神經系統及視網膜之退行性疾病)發展中之重要促進因素。

許多其他病症均涉及患病組織中之氧化壓力及炎症，該等病症包括發炎性腸病；發炎性皮膚病；與放射療法及化學療法有關之黏膜炎；眼睛疾病，諸如葡萄膜炎、青光眼、黃斑變性及各種形式之視網膜病；移植失敗及排斥反應；局部缺血-再灌注損傷；慢性疼痛；骨骼及關節之退化性病狀，包括骨關節炎及骨質疏鬆症；哮喘及囊腫性纖維化；癲癇病症；及神經精神病狀，包括精神分裂症、抑

鬱症、躁鬱症、創傷後壓力症、注意力不足症、自閉症系列障礙及飲食障礙(諸如神經性厭食症)。咸信發炎性信號傳導路徑之失調為肌肉萎縮疾病(包括肌肉萎縮症及各種形式之惡病質)之病理中的主要因素。

多種危及生命之急性病症亦涉及發炎性信號傳導之失調，該等病症包括涉及胰腺、腎、肝或肺之急性器官衰竭、心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群、中風、敗血性休克、外傷、重度灼傷及全身性過敏反應(anaphylaxis)。

感染性疾病之許多併發症亦涉及發炎反應之失調。儘管發炎反應可殺死入侵病原體，但過度發炎反應亦可具有相當大的破壞性且在一些情況下可為感染組織中損傷之主要來源。此外，過度發炎反應亦可由於發炎性細胞因子(諸如TNF- $\alpha$ 及IL-1)過度產生而引起全身性併發症。咸信此為由重度流形性感冒、重度急性呼吸道症候群及敗血症導致死亡之因素。

iNOS或環加氧酶-2(COX-2)之異常或過度表現與許多疾病過程之發病機制有關。舉例而言，顯然NO為有效突變劑(Tamir及Tannebaum, 1996)，且氧化氮亦可活化COX-2(Salvemini等人, 1994)。此外，由致癌物氧偶氮甲烷(azoxymethane)誘導之大鼠結腸腫瘤中iNOS有明顯增加(Takahashi等人, 1997)。已展示齊墩果酸之一系列合成三萜類類似物為細胞發炎過程(諸如由小鼠巨噬細胞中可誘導之氧化氮合成酶(iNOS)及COX-2之IFN- $\gamma$ 誘導)之強效抑制劑。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)；及

Honda等人(2002)，其均以引用的方式併入本文中。

在一個態樣中，本文中揭示之化合物之特徵在於其抑制巨噬細胞衍生之RAW 264.7細胞中由暴露於 $\gamma$ -干擾素誘導之氧化氮產生之能力。其特徵亦在於其誘導抗氧化性蛋白(諸如NQO1)表現及減少促發炎性蛋白(諸如COX-2及誘導型氧化氮合成酶(iNOS))之表現的能力。該等性質與治療涉及氧化壓力及發炎過程失調之多種疾病及病症有關，該等疾病及病症包括癌症、由局部或全身暴露於電離輻射引起之併發症、由放射療法或化學療法引起之黏膜炎、自體免疫疾病、心血管疾病(包括動脈粥樣硬化)、局部缺血-再灌注損傷、急性及慢性器官衰竭(包括腎衰竭及心臟衰竭)、呼吸道疾病、糖尿病及糖尿病併發症、重度過敏、移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、神經退化性疾病、眼睛及視網膜疾病、急性及慢性疼痛、退化性骨疾病(包括骨關節炎及骨質疏鬆症)、發炎性腸疾病、皮炎及其他皮膚病、敗血症、灼傷、癲癇病症及神經精神病症。

不受理論約束，咸信抗氧化性/消炎性Keap1/Nrf2/ARE路徑之活化與本文中揭示之化合物之消炎性及抗癌性有關。

在另一態樣中，本文中揭示之化合物可用於治療患有由一或多個組織中氧化壓力水準升高引起之病狀的個體。氧化壓力由活性氧物質(諸如超氧化物、過氧化氫、氧化氮及過氧亞硝酸根(由氧化氮與超氧化物之反應形成))之含量異常高或持久引起。氧化壓力可伴有急性或慢性炎症。氧

化壓力可由以下原因引起：線粒體功能障礙、免疫細胞(諸如巨噬細胞及嗜中性白血球)之活化、急性曝露於外部試劑(諸如電離輻射或細胞毒性化學治療劑(例如小紅黴(doxorubicin)))中、外傷或其他急性組織損傷、局部缺血/再灌注、不良循環或貧血、局部或全身性低氧或高氧、發炎性細胞因子及其他發炎相關蛋白質之含量升高及/或其他異常生理狀態(諸如高血糖或低血糖)。

在許多該等病狀之動物模型中，已展示刺激誘導型血紅素加氧酶(HO-1)(Nrf2路徑之目標基因)之表現具有顯著治療作用，該等模型包括心肌梗塞、腎衰竭、移植失敗及排斥反應、中風、心血管疾病及自體免疫疾病之模型(例如 Sacerdoti 等人，2005；Abraham 及 Kappas, 2005；Bach, 2006；Araujo 等人，2003；Liu 等人，2006；Ishikawa 等人，2001；Kruger 等人，2006；Sato 等人，2006；Zhou 等人，2005；Morse 及 Choi, 2005；Morse 及 Choi, 2002)。此酶將游離血紅素分解為鐵、一氧化碳(CO)及膽綠素(其隨後轉化為有效抗氧化分子膽紅素)。

在另一態樣中，本發明化合物可用於預防或治療由炎症加劇之氧化壓力引起的急性及慢性組織損傷或器官衰竭。此類別之疾病之實例包括：心臟衰竭、肝衰竭、移植失敗及排斥反應、腎衰竭、胰腺炎、纖維化肺部疾病(尤其是囊腫性纖維化、COPD及特發性肺纖維化)、糖尿病(包括併發症)、動脈粥樣硬化、局部缺血-再灌注損傷、青光眼、中風、自體免疫疾病、自閉症、黃斑變性及肌肉萎縮

症。舉例而言，在自閉症情況下，研究表明中樞神經系統中之氧化壓力提高可促進疾病發展 (Chauhan 及 Chauhan, 2006)。

亦有證據將氧化壓力及炎症與中樞神經系統之許多其他病症之發展及病理相聯繫，該等病症包括精神病症，諸如精神病、重度抑鬱症及躁鬱症；癲癇病症，諸如癲癇症；疼痛及感官症候群，諸如偏頭痛、神經痛或耳鳴；及行為症候群，諸如注意力不足症。參見例如 Dickerson 等人，2007；Hanson 等人，2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz 等人，2007；Dudhgaonkar 等人，2006；Lee 等人，2007；Morris 等人，2002；Ruster 等人，2005；McIver 等人，2005；Sarchielli 等人，2006；Kawakami 等人，2006；Ross 等人，2003，其均以引用的方式併入本文中。舉例而言，發炎性細胞因子(包括 TNF、干擾素- $\gamma$ 及 IL-6)之含量升高與重度精神疾病有關 (Dickerson 等人，2007)。微神經膠質細胞活化亦與重度精神疾病有關。因此，下調發炎性細胞因子及抑制微神經膠質細胞之過度活化可有利於患有精神分裂症、重度抑鬱症、躁鬱症、自閉症系列障礙及其他神經精神病症之患者。

因此，在涉及單獨氧化壓力或由炎症加劇之氧化壓力的病理中，治療可包含向個體投與治療有效量之本發明化合物，諸如上文或整個本說明書中所描述之化合物。治療可在氧化壓力之可預測狀態之前預防性投與(例如器官移植或向癌症患者投與放射療法)，或其可在涉及確定之氧化

壓力及炎症情況下治療性投與。

本文中揭示之化合物通常可用於治療發炎病狀，諸如敗血症、皮炎、自體免疫疾病及骨關節炎。在一個態樣中，本發明化合物可用於治療發炎性疼痛及/或神經疼痛，例如藉由誘導Nrf2及/或抑制NF- $\kappa$ B。

在一些實施例中，本文中揭示之化合物可用於治療及預防疾病，諸如癌症、炎症、阿茲海默氏症、帕金森氏病、多發性硬化、自閉症、肌萎縮性側索硬化、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、自體免疫疾病(諸如類風濕性關節炎、狼瘡、克羅恩氏病(Crohn's disease)及牛皮癬)、炎症性腸病、咸信發病機制與氧化氮或前列腺素過度產生有關之所有其他疾病及與單獨氧化壓力或由炎症加劇之氧化壓力有關的病理。

炎症之另一態樣為產生發炎性前列腺素，諸如前列腺素E。該等分子促進血管擴張、血漿外滲、局部疼痛、發熱及其他炎症症狀。酶COX-2之誘導形式與其產生有關，且在發炎組織中發現大量COX-2。因此，抑制COX-2可減輕多種炎症症狀且許多重要消炎藥物(例如布洛芬(ibuprofen)及塞內昔布(celecoxib))藉由抑制COX-2活性來起作用。然而，新近研究表明一種環戊烯酮前列腺素(cyPG)(例如15-去氧-前列腺素J2，亦稱為PGJ2)在刺激炎症之和諧消退中起作用(例如Rajakariar等人，2007)。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素之產生相關。因此，抑制COX-2可干擾炎症之完全消退，潛在地促進活化免疫細胞存留於組織中且導致慢

性「和緩性」炎症。此作用可造成長期使用選擇性COX-2抑制劑之患者中心血管疾病之發病率增加。

在一個態樣中，本文中揭示之化合物可用於藉由選擇性活化調節氧化還原敏感性轉錄因子之蛋白質上之調節性半胱氨酸殘基(RCR)來控制細胞內促炎性細胞因子之產生。已證實RCR之cyPG活化引發促消退程式，其中抗氧化性及細胞保護性轉錄因子Nrf2之活性經有效誘導且促氧化性及促炎性轉錄因子NF- $\kappa$ B及STAT之活性得以抑制。在一些實施例中，此增加抗氧化性及還原性分子(NQO1、HO-1、SOD1、 $\gamma$ -GCS)之產生且減少氧化壓力及促氧化性及促炎性分子(iNOS、COX-2、TNF- $\alpha$ )之產生。在一些實施例中，本發明化合物可藉由促進炎症消退及限制對宿主之過度組織損傷而使發生發炎事件之細胞恢復至未發炎狀態。

#### V. 醫藥調配物及投藥途徑

本發明之化合物可由多種方法投與，例如經口或藉由注射(例如皮下、靜脈內、腹膜內等)投與。視投藥途徑而定，可以一種材料塗佈活性化合物以保護化合物免受酸及可使化合物失活之其他自然條件的作用。其亦可藉由對疾病或創傷部位之連續灌注/輸注來投與。

為藉由除非經腸投與外之方式投與治療性化合物，可能需要用一種材料塗佈化合物或將化合物與該材料共投與以防止化合物失活。舉例而言，可向患者投與於合適載劑(例如脂質體或稀釋劑)中之治療性化合物。醫藥學上可接受之稀釋劑包括生理食鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括

水包油包水型 CGF 乳液以及習知脂質體 (Strejan 等人, 1984)。

治療性化合物亦可非經腸、腹膜內、脊柱內或腦內投與。可製備於甘油、液體聚乙二醇及其混合物中之分散液以及於油中之分散液。在正常儲存及使用條件下，該等製劑可含有防止微生物生長之防腐劑。

適於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(可溶於水)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。參見例如 J. Zhang 之 2009 年 2 月申請之題為「Amorphous Solid Dispersions of CDDO-Me for Delayed Release Oral Dosage Compositions」之美國專利申請案，其以引用的方式併入本文中。在所有情況下，組合物必須無菌且必須具有足夠流動性以易於注射。其必須在製造及儲存條件下為穩定的且必須在不受微生物(諸如細菌及真菌)污染作用下保存。載劑可為含有(例如)水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)、其合適混合物及植物油之溶劑或分散介質。可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之塗層，在分散液情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物)來實現防止微生物作用。在許多情況下，組合物中較佳將包括等張劑，例如糖、氯化鈉或多元醇(諸如甘露糖醇及山梨糖醇)。可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)來實現可注射

組合物之延長吸收。

可藉由將所需量之治療性化合物與上文列舉之成分中之一者或組合(根據需要)一起併入適當溶劑中，接著進行過濾殺菌來製備無菌可注射溶液。通常，藉由將治療性化合物併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之所需其他成分的無菌載劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其自先前無菌過濾之溶液產生活性成分(亦即治療性化合物)加任何其他所需成分之粉末。

治療性化合物可與(例如)惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一起經口投與。治療性化合物及其他成分亦可封裝入硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓縮成錠劑，或直接併入個體之飲食中。對於經口治療投藥，治療性化合物可與賦形劑合併且以可攝取之錠劑、口腔錠、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片(wafer)及其類似物之形式使用。當然，組合物及製劑中治療性化合物之百分比可變化。該等治療有效組合物中治療性化合物之量為將獲得合適劑量之量。

出於投藥簡便性及劑量均一性考慮，將非經腸組合物調配為單位劑型尤其有利。如本文所用之單位劑型係指適用作用於所治療之個體之單一劑量的物理個別單元；各單元含有經計算以產生所需治療作用之預定量之治療性化合物以及所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格係由以下因素指定且直接視其而定：(a)治療性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療作用；及(b)用於治療患者之所選病狀的該

治療性化合物之混配技術中固有之限制。

亦可向皮膚、眼睛或黏膜表面投與治療性化合物。或者，若需要向肺局部傳遞，則可藉由以乾粉或氣溶膠調配物形式吸入來投與治療性化合物。

以足以治療與患者之病狀有關之病狀的治療有效劑量投與活性化合物。舉例而言，可在可預測治療人類之疾病之功效的動物模型系統(諸如實例及圖式中展示之模型系統)中評估化合物之功效。

向個體投與的本發明化合物或包含本發明化合物之組合物的實際劑量可由諸如年齡、性別、體重、病狀嚴重性、所治療疾病之類型、先前或並行治療介入、個體之原發症及投藥途徑之物理及生理因素決定。該等因素可由熟練技術人員來確定。負責投藥之專業人員通常將確定組合物中活性成分之濃度及針對個別個體之適當劑量。若出現任何併發症，則劑量可由個別醫師作出調整。

有效量通常將在歷時一或數天以每天一或多次劑量投與約 0.001 mg/kg 至約 1000 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 750 mg/kg、約 100 mg/kg 至約 500 mg/kg、約 1.0 mg/kg 至約 250 mg/kg、約 10.0 mg/kg 至約 150 mg/kg(當然視投藥模式及上文論述之因素而定)。其他合適劑量範圍包括每天 1 mg 至 10000 mg、每天 100 mg 至 10000 mg、每天 500 mg 至 10000 mg 及每天 500 mg 至 1000 mg。在一些特定實施例中，劑量小於每天 10,000 mg 且在每天 750 mg 至 9000 mg 範圍內。

有效量可小於 1 毫克/公斤/天、小於 500 毫克/公斤/天、

小於250毫克/公斤/天、小於100毫克/公斤/天、小於50毫克/公斤/天、小於25毫克/公斤/天或小於10毫克/公斤/天。或者其可在1毫克/公斤/天至200毫克/公斤/天範圍內。舉例而言，對於治療糖尿病患者，單位劑量可為實現與未經治療之個體相比血糖降低至少40%的量。在另一實施例中，單位劑量為使血糖降低至非糖尿病個體之血糖含量 $\pm 10\%$ 之含量的量。

在其他非限制性實例中，劑量亦可包含每次投藥每公斤體重約1微克、每公斤體重約5微克、每公斤體重約10微克、每公斤體重約50微克、每公斤體重約100微克、每公斤體重約200微克、每公斤體重約350微克、每公斤體重約500微克、每公斤體重約1毫克、每公斤體重約5毫克、每公斤體重約10毫克、每公斤體重約50毫克、每公斤體重約100毫克、每公斤體重約200毫克、每公斤體重約350毫克、每公斤體重約500毫克至每公斤體重約1000毫克或每公斤體重約1000毫克以上及其中引出之任何範圍。在可自本文中所列數目引出之範圍的非限制性實例中，基於上述數目，可投與每公斤體重約5 mg至每公斤體重約100 mg、每公斤體重約5微克至每公斤體重約500毫克等範圍內之劑量。

在某些實施例中，本發明之醫藥組合物可包含(例如)至少約0.1%之本發明之化合物。在其他實施例中，本發明之化合物可佔(例如)單元重量之約2%至約75%或單元重量之約25%至約60%及其中可引出之任何範圍。

涵蓋藥劑之單一劑量或多次劑量。一般技術者可僅採用常規實驗來測定用於傳遞多次劑量之所需時間間隔。舉例而言，可以約12小時時間間隔每天向個體投與2次劑量。在一些實施例中，每天投與藥劑一次。

藥劑可按常規時程投與。如本文所用，常規時程係指預定指定時間段。常規時程可涵蓋長度相同或不同的時間段，只要時程為預先確定的即可。舉例而言，常規時程可包括以一天兩次、一天一次、兩天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、每週一次、每月一次或其間任何設定天數或週數投藥。或者，預定常規時程可包含在第一週以每天兩次投與，接著在隨後數月內以每天一次投與等。在其他實施例中，本發明涵蓋藥劑可經口服用且投藥時間可視或可不視食物攝入而定。因此，舉例而言，可每天早晨及/或每天晚間服用藥劑，無論個體何時已吃飯或何時將吃飯。

## VI. 組合療法

除以單一療法形式使用外，本發明之化合物亦可用於組合療法中。有效組合療法可由包括兩種藥劑之單一組合物或藥用調配物或由同時投與之兩種不同組合物或調配物(其中一種組合物包括本發明化合物且另一種組合物包括第二種藥劑)實現。或者，療法可在其他藥劑治療之前或之後間隔數分鐘至數月時間進行。

該組合療法之非限制性實例包括一或多種本發明化合物與另一種消炎劑、化學治療劑、放射療法、抗抑鬱劑、抗

精神病劑、抗驚厥劑、心境穩定劑、抗感染劑、抗高血壓劑、降膽固醇劑或其他血脂調節劑、用於促進體重減輕之藥劑、抗血栓形成劑、用於治療或預防心血管事件(諸如心肌梗塞或中風)之藥劑、抗糖尿病劑、用於減少移植排斥反應或移植物抗宿主疾病之藥劑、抗關節炎劑、鎮痛劑、抗哮喘劑或其他用於呼吸道疾病之治療或用於治療或預防皮膚病之藥劑的組合。本發明化合物可與經設計以改良患者對癌症之免疫反應的藥劑(包括(但不限於)癌症疫苗)組合。參見Lu等人(2011)，其以引用的方式併入本文中。

## VII. 實例

包括以下實例以說明本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術表示由本發明者發現之在實施本發明時充分起作用之技術，且因此可認為其構成本發明之較佳實施模式。然而，熟習此項技術者根據本發明應瞭解，在不偏離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之特定實施例進行多種改變且仍獲得相同或類似結果。

### 方法及材料

氧化氮產生及細胞活力。RAW264.7小鼠巨噬細胞於RPMI1640+0.5% FBS中以30,000個細胞/孔一式三份地塗於96孔板中且在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育。第二天，細胞用DMSO或藥物(0-200 nM劑量範圍)預處理2小時，且接著用重組型小鼠IFN $\gamma$ (R&D Systems)處理24小時。使用格里斯

試劑系統(Griess reagent system)(Promega)測定培養基中之氧化氮濃度。使用WST-1試劑(Roche)測定細胞活力。基於IFN $\gamma$ 誘導之氧化氮產生之抑制(針對細胞活力校正)測定IC<sub>50</sub>值。

**NQO1-ARE螢光素酶報導體分析法。**此分析法可定量評估培養之哺乳動物細胞中Nrf2轉錄因子之內源活性。藉由使Nrf2與在人類NADPH:苯醌氧化還原酶1(NQO1)基因之啟動子區域中識別之對應於抗氧化性反應元件(ARE)之特异性強化子序列結合來控制螢火蟲螢光素酶自NQO1-ARE螢光素酶報導質體之表現(Xie等人, 1995)。藉由使用HindIII/XhoI選殖位點將涵蓋人類NQO1-ARE之序列：

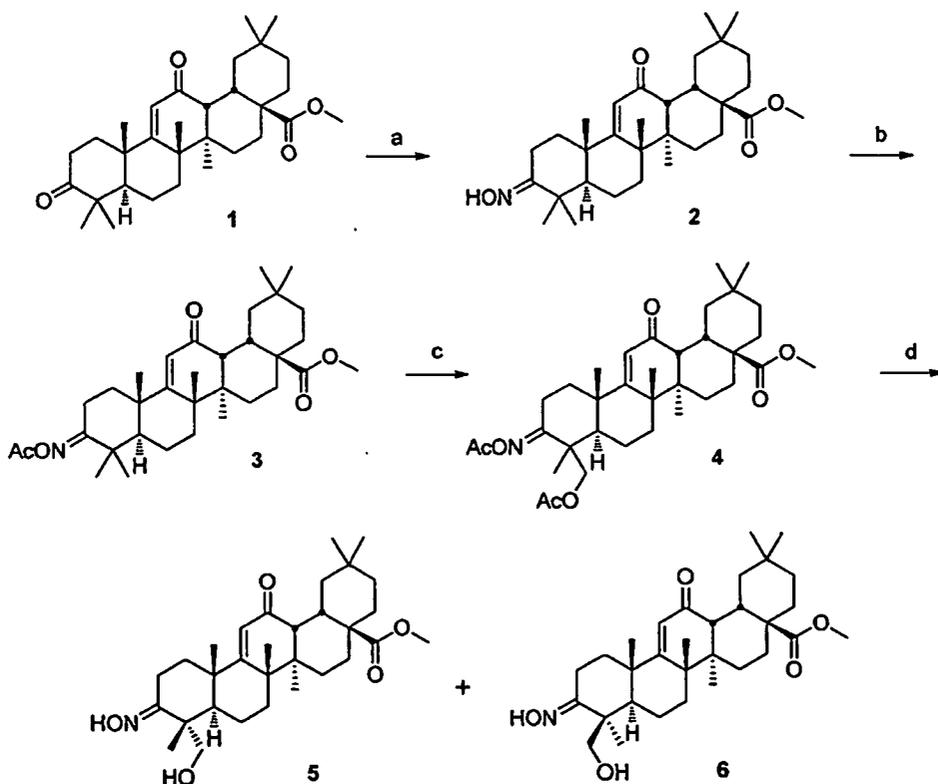
5'-CAGTCACAGTGA CT CAGCAGAATCTG-3'(SEQ ID NO:1)

插入pLuc-MCS載體中來構築質體(GenScript Corp., Piscataway, NJ)。分析法在保持於補充有10% FBS以及100 U/ml青黴素及100 U/ml鏈黴素之DMEM(Invitrogen)中的HuH7細胞中進行。在分析法中, 細胞以17,000個細胞/孔塗於96孔板中。24小時後, 使用脂染胺(Lipofectamine) 2000轉染試劑(Invitrogen)使細胞與50 ng NQO1-ARE報導體質體及50 ng pRL-TK質體一起共轉染。pRL-TK質體組成性表現海腎螢光素酶(Renilla luciferase)且用作轉染位準正規化之內部對照。轉染後30小時, 細胞用化合物(濃度範圍為0至1  $\mu$ M)處理18小時。藉由Dual-Glo螢光素酶分析法(Promega Corp., Madison, WI)分析螢火蟲螢光素酶及海

腎螢光素酶活性，用L-Max II光度計(Molecular Devices)量測螢光信號。針對海腎螢光素酶活性校正螢火蟲螢光素酶活性，且計算經校正之螢火蟲螢光素酶活性與媒劑對照物(DMSO)相比之誘導倍率。使用62.5 nM濃度下之誘導倍率比較化合物誘導Nrf2轉錄活性之相對效能。參見Xie等人，1995，其以引用的方式併入本文中。

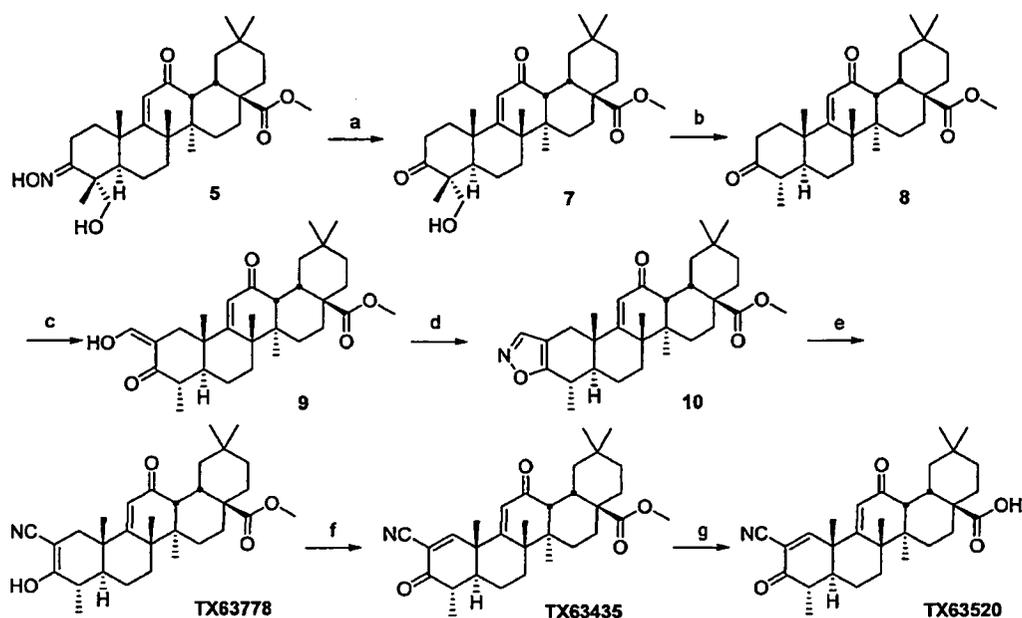
### 合成流程、試劑及產率

#### 流程 1



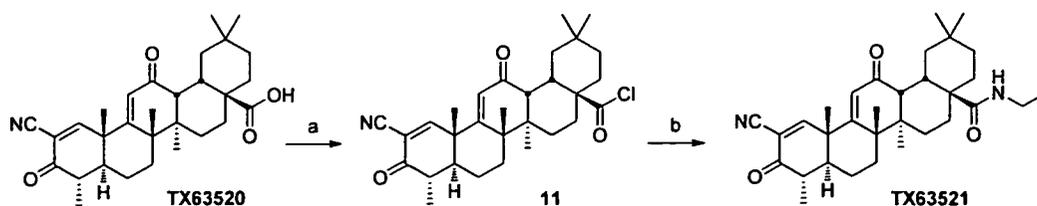
試劑及條件： a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 $\text{NaOAc}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{MeOH}$ ， $70^\circ\text{C}$ ，1.5 h； b)  $\text{AcOH}$ 、 $\text{Ac}_2\text{O}$ ，室溫，2 h； c)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ， $60^\circ\text{C}$ ，24 h，48%(來自 1)； d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{MeOH}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，1 h，75%(5)，11%(6)。

## 流程 2



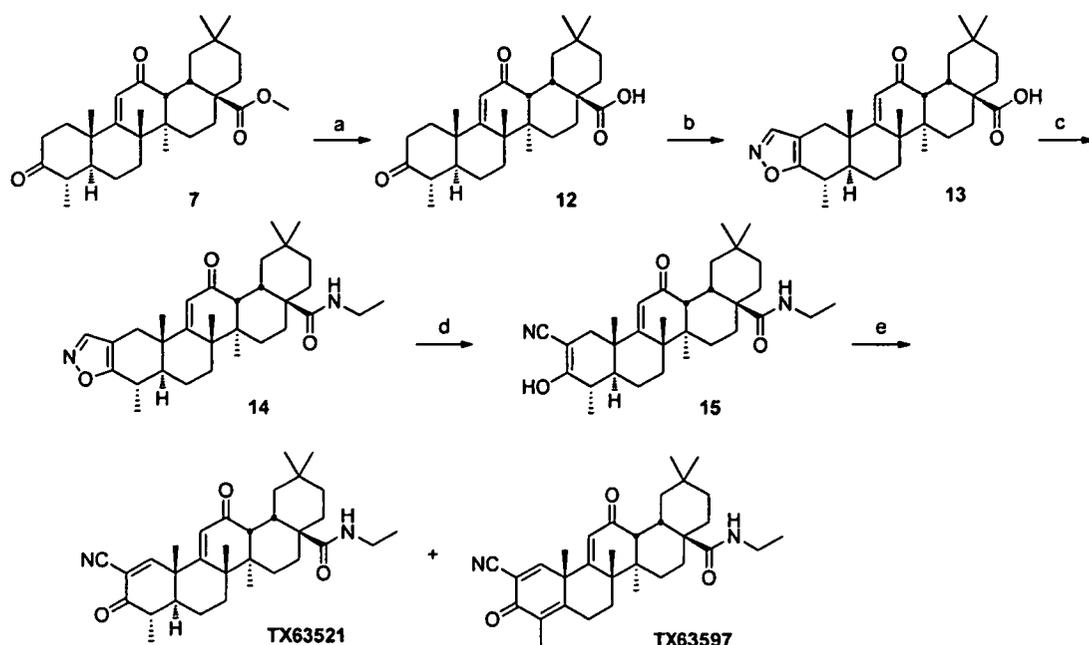
試劑及條件：a)  $\text{NaHSO}_3$ ，EtOH水溶液，回流，3 h，85%；b) 二甲苯，回流，28 h，85%；c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ 、 $\text{NaOMe}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，2.5 h；d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、EtOH水溶液， $55^\circ\text{C}$ ，3 h，76%(來自 7)；e)  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{MeOH}$ ， $55^\circ\text{C}$ ，2 h；f) (i)  $\text{DBDMH}$ 、 $\text{DMF}$ ， $0^\circ\text{C}$ ，1 h；(ii)  $\text{Py}$ ， $55^\circ\text{C}$ ，3.5 h，85%(來自 9)；g)  $\text{LiI}$ 、 $\text{DMF}$ ， $150^\circ\text{C}$ ，4 h，64%。

## 流程 3



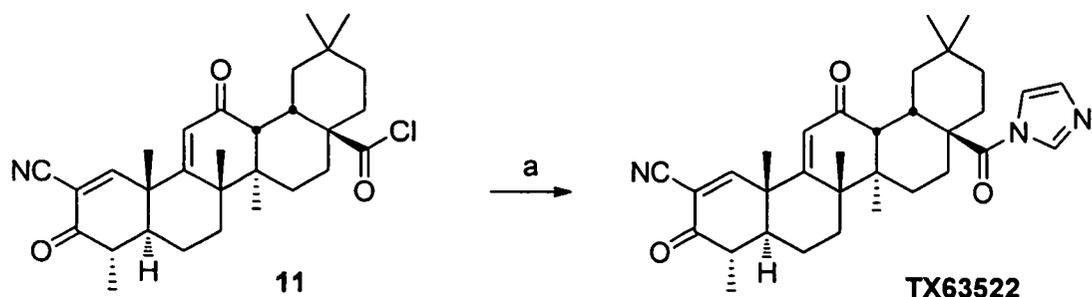
試劑及條件：a) 乙二醯氯、 $\text{DMF}$ (飽和)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，2 h；b)  $\text{EtNH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{THF}$ ， $0^\circ\text{C}$ ，30 min，100%。

### 流程 4. TX63521 之替代性合成途徑



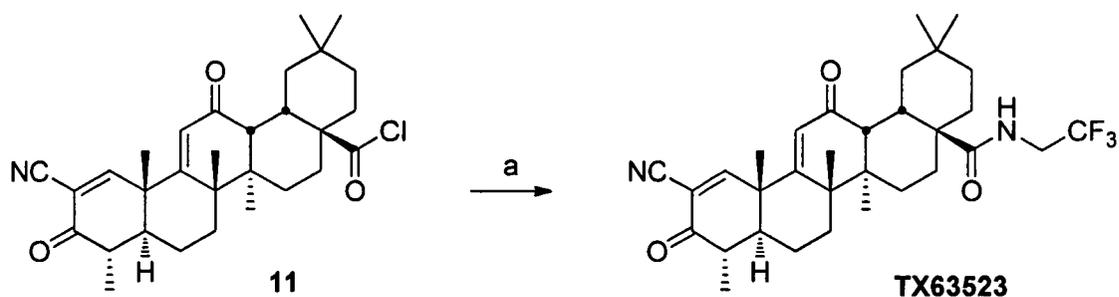
試劑及條件：a) LiI、DMF、 $150^{\circ}\text{C}$ ，5-8 h，93%；  
 b)(i) HCOOEt、NaOMe、MeOH， $0^{\circ}\text{C}$  至室溫，1 h；  
 (ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ， $55^{\circ}\text{C}$ ，3 h，80%；  
 c)(i)  $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、DMF， $0^{\circ}\text{C}$  至室溫，2 h；  
 (ii)  $\text{EtNH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、THF， $0^{\circ}\text{C}$ ，40 min，86%；  
 d) NaOMe、MeOH， $55^{\circ}\text{C}$ ，2 h，92%；  
 e)(i) DBDMH、DMF， $0^{\circ}\text{C}$ ，1 h；  
 (ii) Py， $55^{\circ}\text{C}$ ，3 h，82%。

### 流程 5



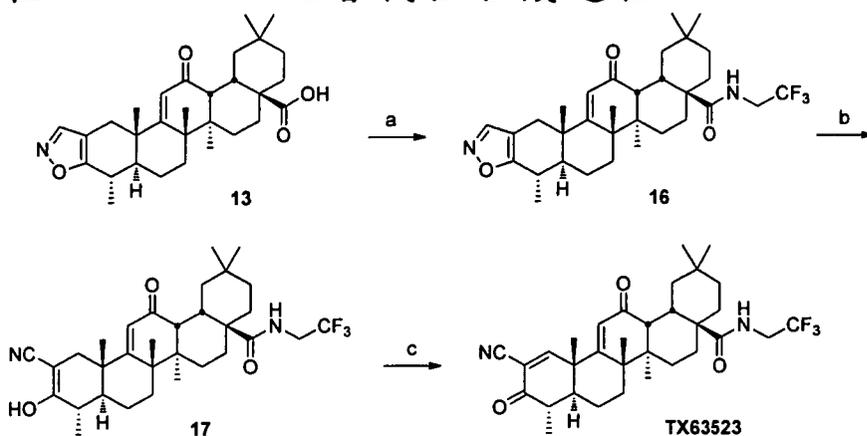
試劑及條件：a) 咪唑、苯， $10^{\circ}\text{C}$ ，70 min，77%。

## 流程 6



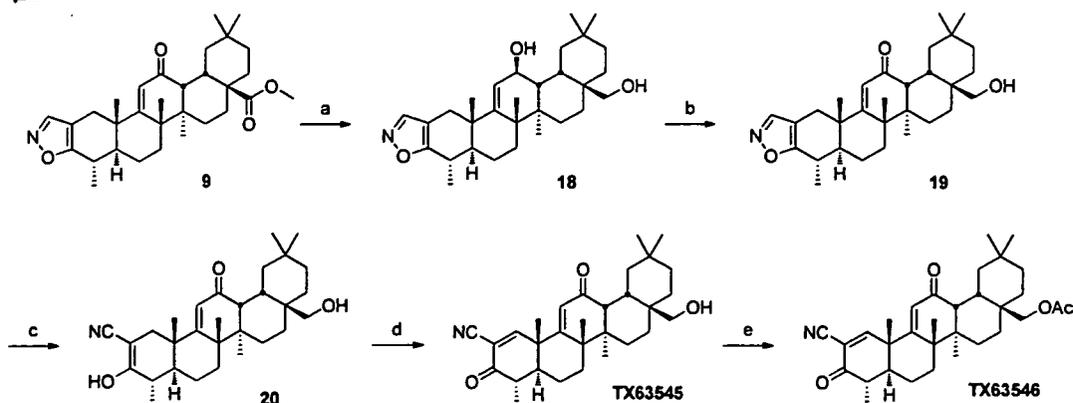
試劑及條件：a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，室溫，1 h，82%。

## 流程 7. TX63523之替代性合成途徑



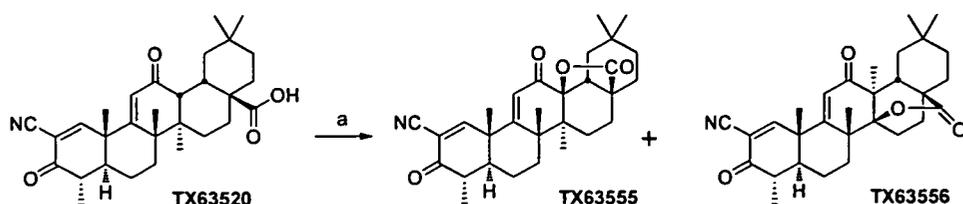
試劑及條件：a)(i)  $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、DMF， $0^\circ\text{C}$  至室溫，2 h；(ii)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$ ，90 min，85%；d) NaOMe、MeOH， $55^\circ\text{C}$ ，2 h，81%；e)(i) DBDMH、DMF， $0^\circ\text{C}$ ，1 h；(ii) 吡啶， $55^\circ\text{C}$ ，3 h，86%。

## 流程 8



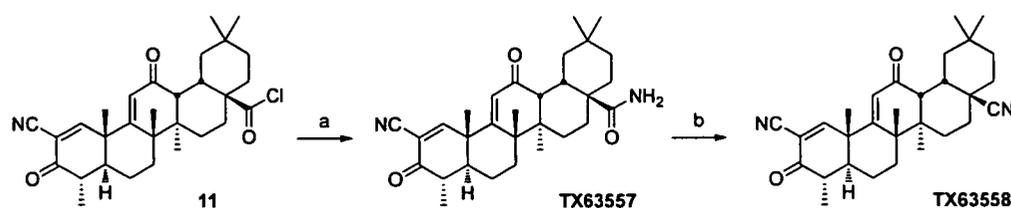
試劑及條件：a)  $\text{LiAlH}_4$ 、THF， $0^\circ\text{C}$ ，7 h，59%；  
 b) NBS、DME、 $\text{H}_2\text{O}$ ，室溫，30 min，94%；c) NaOMe、  
 MeOH、 $55^\circ\text{C}$ ，1 h，94%；d)(i) DBDMH、DMF， $0^\circ\text{C}$ ，1  
 h；(ii) 吡啶， $55^\circ\text{C}$ ，3 h，80%；e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ 、吡啶、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，  
 室溫，3 h，77%。

### 流程 9



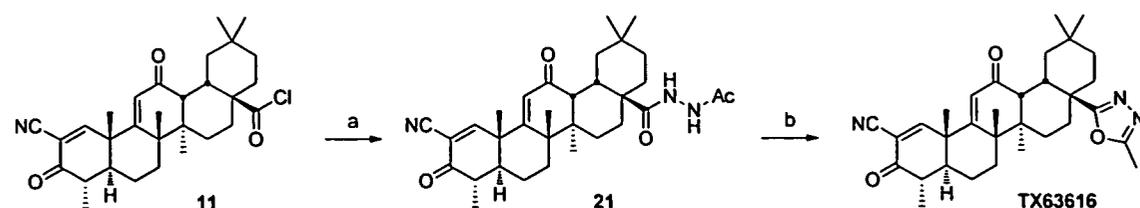
試劑及條件：a)  $\text{IPh(OH)OTs}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，回流，1 h，  
 53%(TX63555)，37%(TX63556)。

### 流程 10



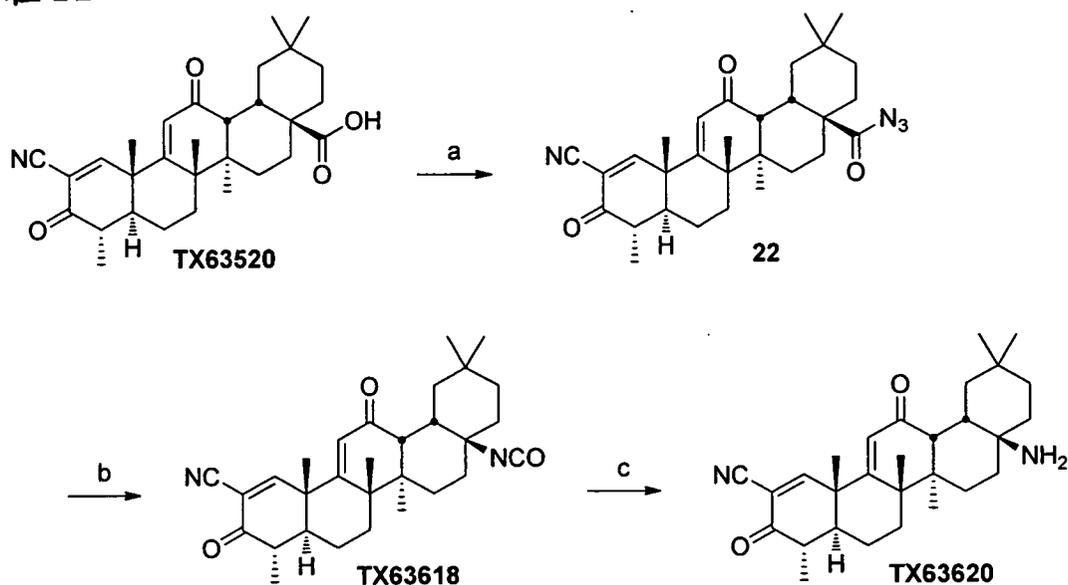
試劑及條件：a) 含  $\text{NH}_3$  之 MeOH，THF， $0^\circ\text{C}$ ，30 min，  
 95%；b) TFAA、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$ ，15 min，83%。

### 流程 11



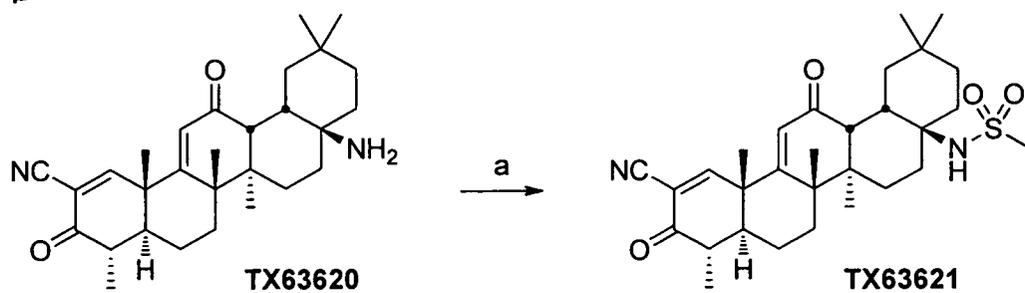
試劑及條件：a)  $\text{AcNHNH}_2$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，2.5 h，68%；b)  $\text{TsOH}$ 、甲苯，回流，2 h，74%。

### 流程 12



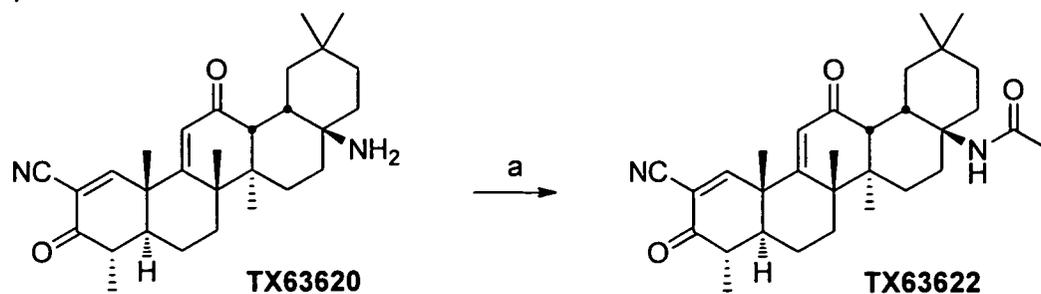
試劑及條件：a)  $\text{DPPA}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、甲苯， $0^\circ\text{C}$  至室溫，4 h，79%；b) 甲苯， $80^\circ\text{C}$ ，3 小時，91%；c)  $\text{MeCN}$ 、12 N  $\text{HCl}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，1 h，97%。

### 流程 13



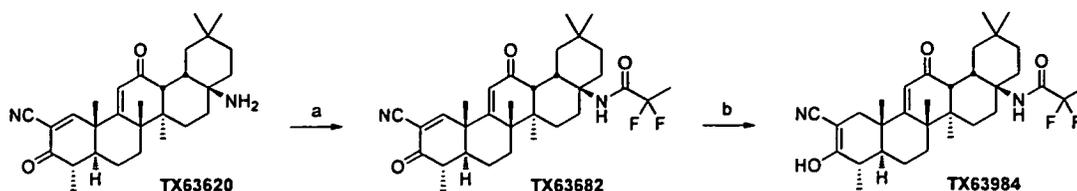
試劑及條件：a)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$ ，1 h，36%。

### 流程 14



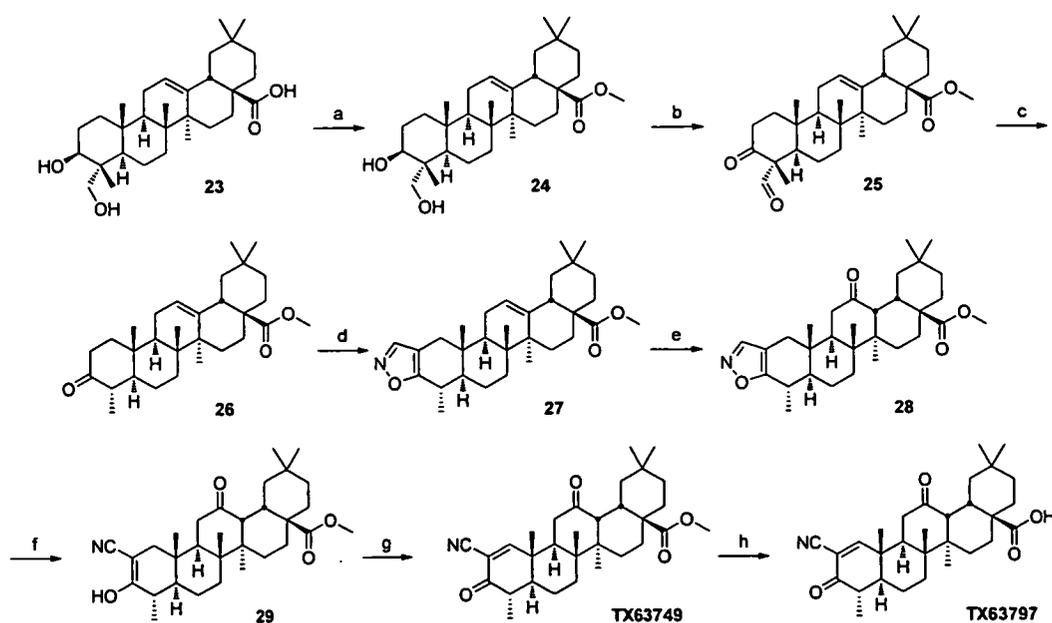
試劑及條件：a)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$ ，30 min，96%。

### 流程 15



試劑及條件：a)  $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{COOH}$ 、 $\text{DCC}$ 、 $\text{DMAP}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，室溫，16 h，81%；b)  $\text{H}_2$ 、 $\text{EtOAc}$ ，室溫，2 h，85%。

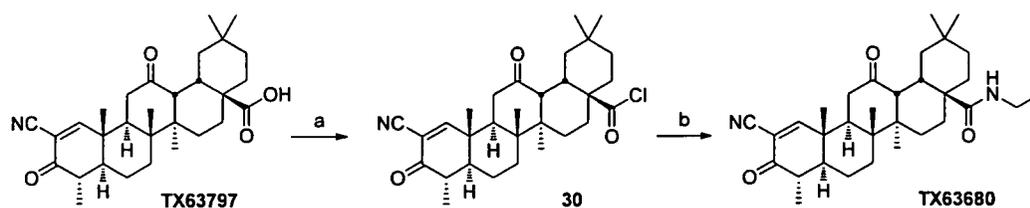
### 流程 16



試劑及條件：a)  $\text{TMSCHN}_2$ 、 $\text{MeOH}$ 、甲苯， $0^\circ\text{C}$ ，1 h，96%；b)(i)  $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{DMSO}$ ， $-78^\circ\text{C}$ ，1.5 h；(ii)  $\text{Et}_3\text{N}$ ，室溫，1 h；c)  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{MeOH}$ ，室溫，30 min，產率 76% (來自 24)；d)(i)  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{MeOH}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，6 h；(ii)

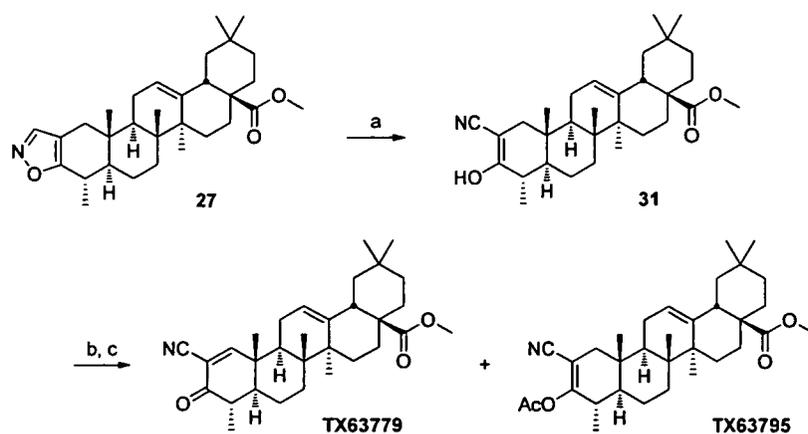
NH<sub>2</sub>OH-HCl, 55°C, 16 h, 83%; e) 含 39% AcOOH 之 AcOH、AcOH, 55°C, 18 h, 80%; f) HCOOEt、NaOMe、MeOH, 55°C, 1 h; g)(i) DBDMH、DMF, 0°C, 1 h; (ii) 吡啶, 55°C, 3 h, 90%(來自 28); h) LiBr、NaOAc、DMAc, 150°C, 6 h, 61%。

### 流程 17



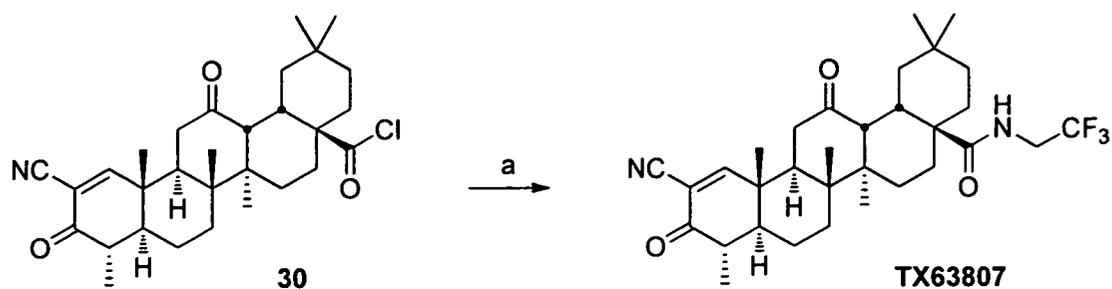
試劑及條件：a) (COCl)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、DMF, 0°C 至室溫, 2 h; b) EtNH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF, 0°C, 30 min, 88%。

### 流程 18



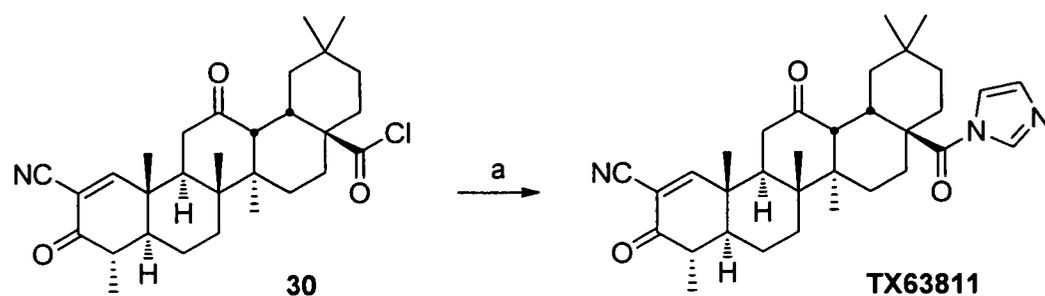
試劑及條件：a) NaOMe、MeOH、THF, 55°C, 2 h, 95%; b) DDQ, 苯; c) Ac<sub>2</sub>O、吡啶、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室溫, 20 min, 27%(來自 27 之 TX63779), 43%(來自 27 之 TX63795)。

## 流程 19



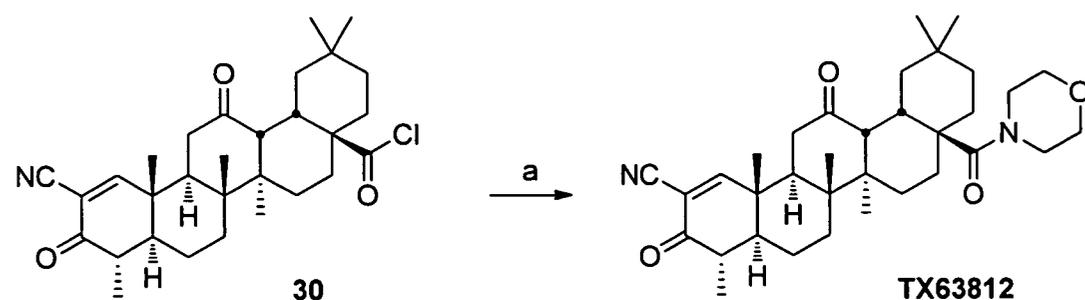
試劑及條件：a) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0°C 至室溫，2 h，62%。

## ● 流程 20



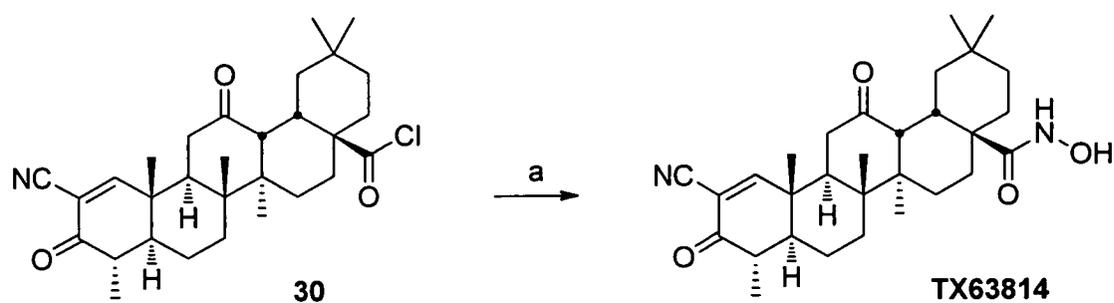
試劑及條件：a) 咪唑、苯，0°C 至室溫，2 h，80%。

## ● 流程 21



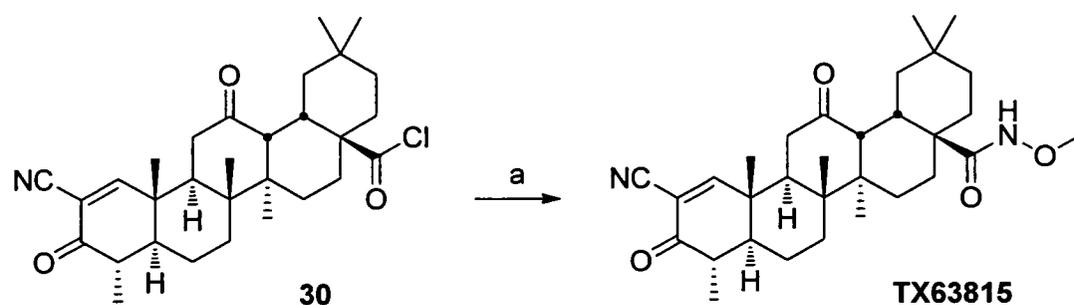
試劑及條件：a) 嗎啉、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0°C 至室溫，1 h，68%。

## 流程 22



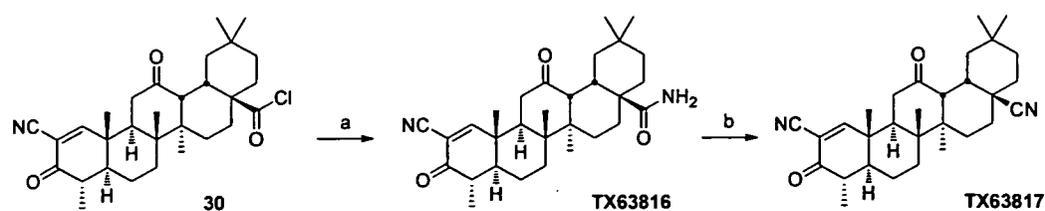
試劑及條件：a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、THF、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ ，室溫，1 h，48%。

## 流程 23



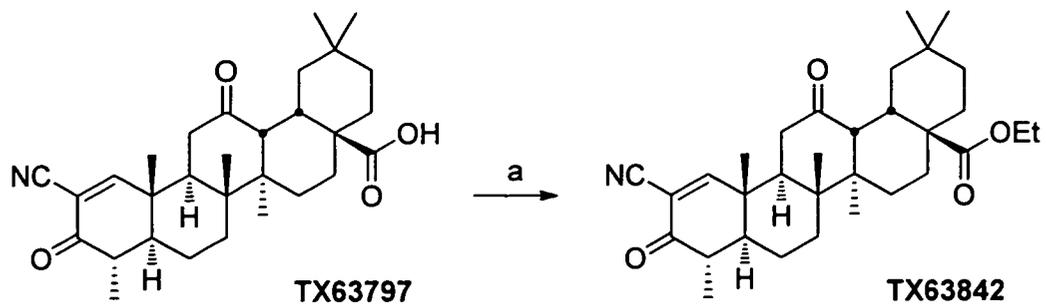
試劑及條件：a)  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ 、THF、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ ，室溫，1 h，61%。

## 流程 24



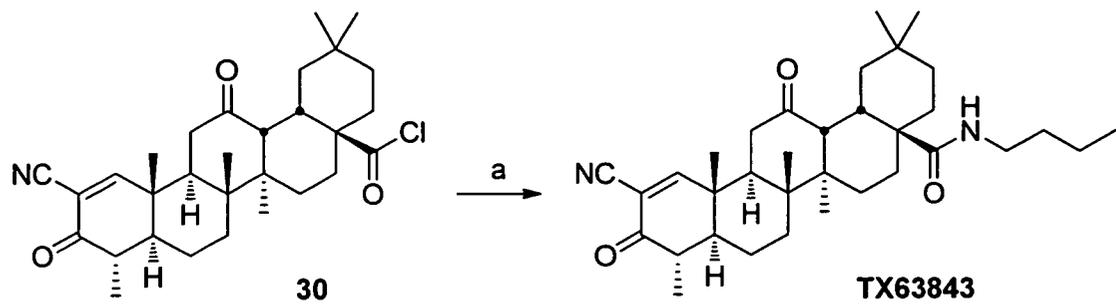
試劑及條件：a) 含  $\text{NH}_3$  之 MeOH、MTBE、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，1 h，83%；b) TFAA、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$ ，30 min，75%。

## 流程 25



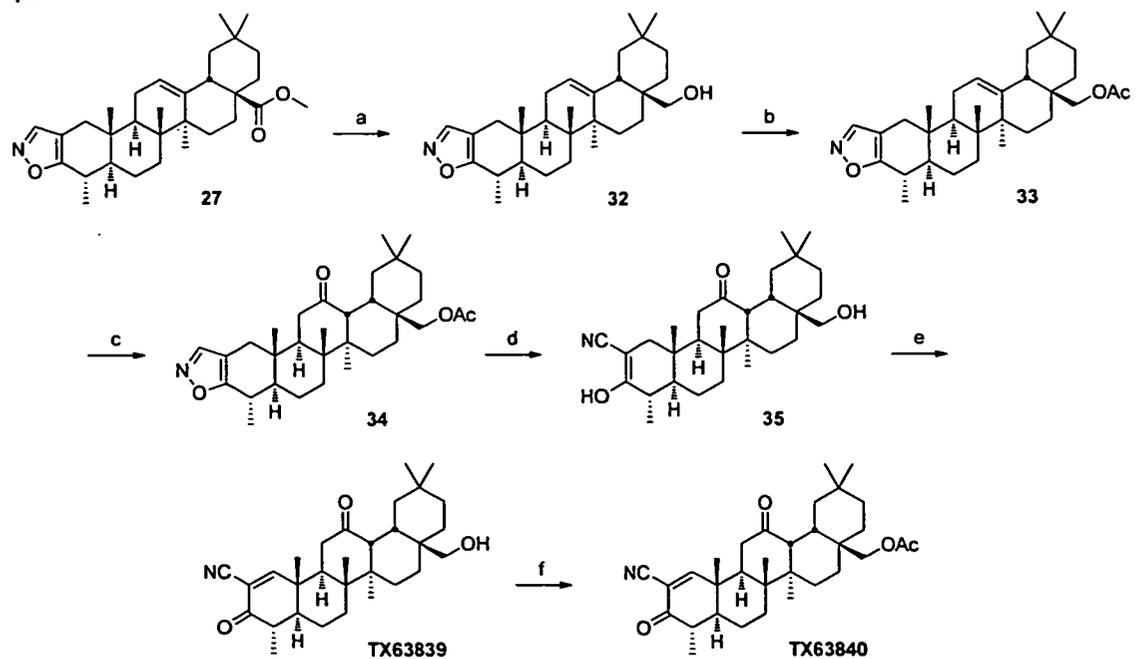
試劑及條件：a) EtI、DBU、甲苯，50°C，2 h，61%。

## 流程 26



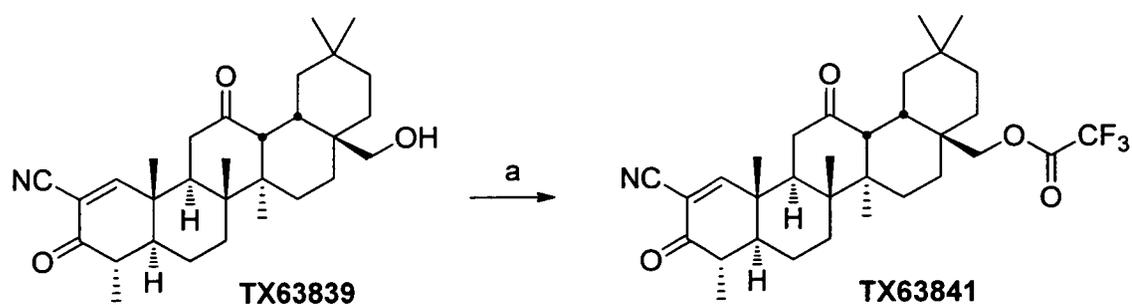
試劑及條件：a) *n*-BuNH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0°C，30 min，69%。

## 流程 27



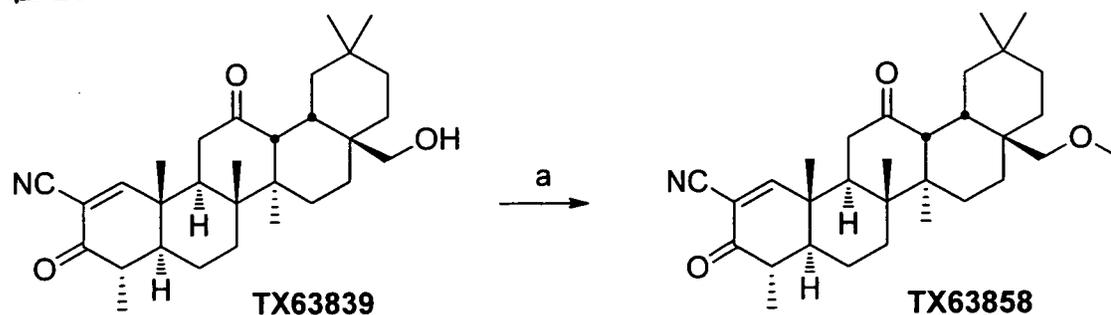
試劑及條件：a)DIBAL-H、THF，0℃，2 h，96%；  
 b)Ac<sub>2</sub>O、吡啶、DMAP，室溫，10 min，96%；  
 c)AcOOH、AcOH，55℃，20 h，80%；d)NaOMe、  
 MeOH，55℃，1 h，99%；e)(i)DBDMH、DMF，0℃，1.5  
 h；(ii)吡啶，55℃，1.5 h，81%；f)Ac<sub>2</sub>O、吡啶、  
 DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，10 min，99%。

### 流程 28



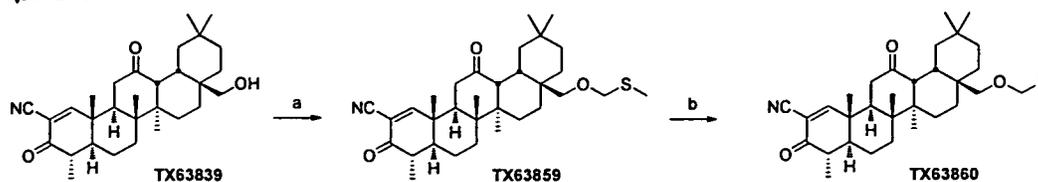
試劑及條件：a)TFAA、Et<sub>3</sub>N、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0℃，1 h，  
 87%。

### 流程 29



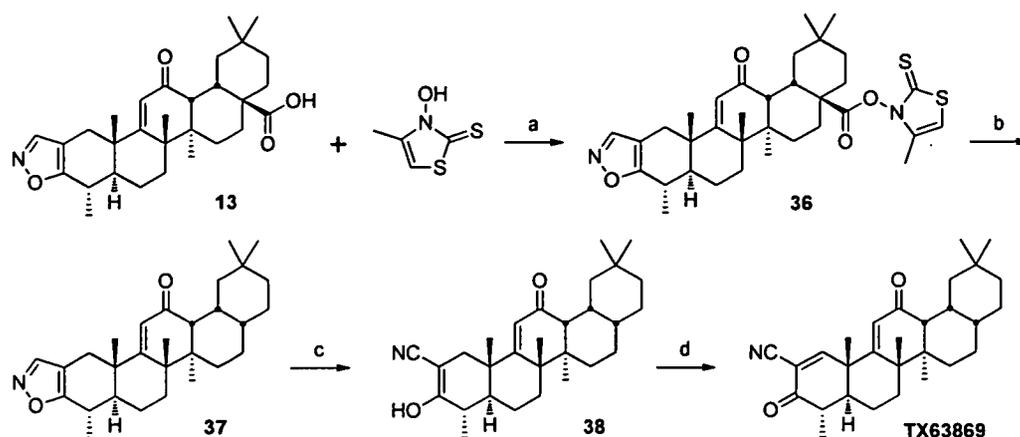
試劑及條件：a)MeOTf、2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶、  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，16 h，75%。

### 流程 30



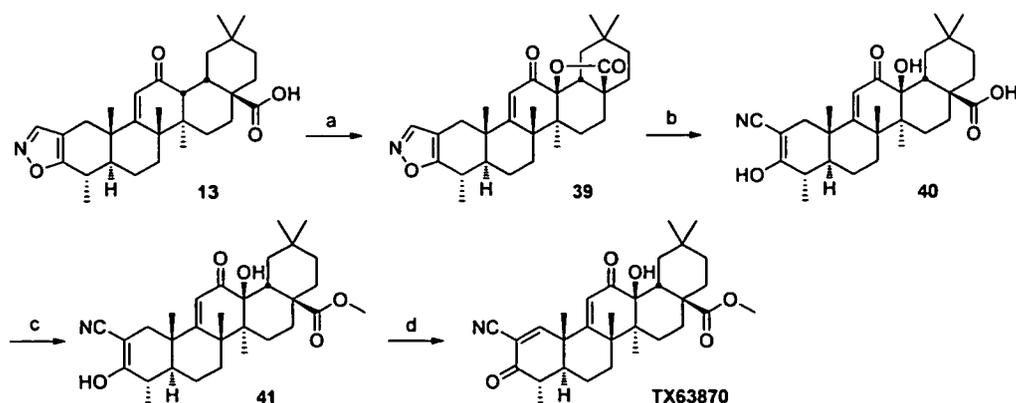
試劑及條件：a)DMSO、AcOH、Ac<sub>2</sub>O，室溫，20 h，80%；b)DAST、NBS、4Å MS、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0°C，50 min，52%。

### 流程 31



試劑及條件：a)DCC、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，5 h，80%；b)Bu<sub>3</sub>SnH、AIBN、苯，回流，25 min，89%；c)NaOMe、MeOH，55°C，2 h，99%；d)(i)DBDMH、DMF，0°C，1 h；(ii)吡啶，55°C，2 h，84%。

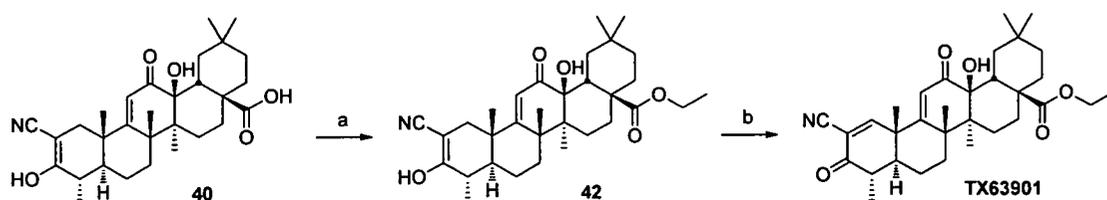
### 流程 32



試劑及條件：a)DDQ、甲苯，微波，115°C，3 h，47%；b)NaOH、THF、EtOH，H<sub>2</sub>O，室溫，6 h；

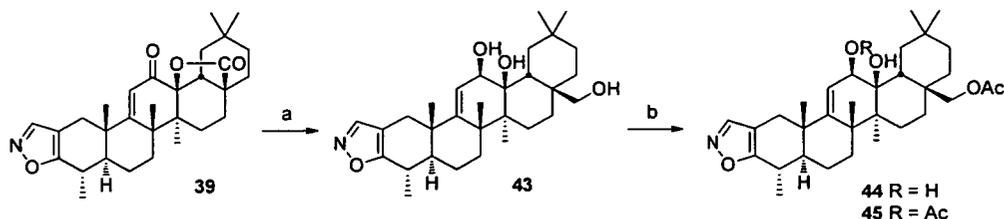
c) TMSCHN<sub>2</sub>、甲苯、MeOH, -20°C, 15 min, 42% (2個步驟); d) (i) DBDMH、DMF, 0°C, 1 h; (ii) 吡啶, 55°C, 2 h, 72%。

### 流程 33



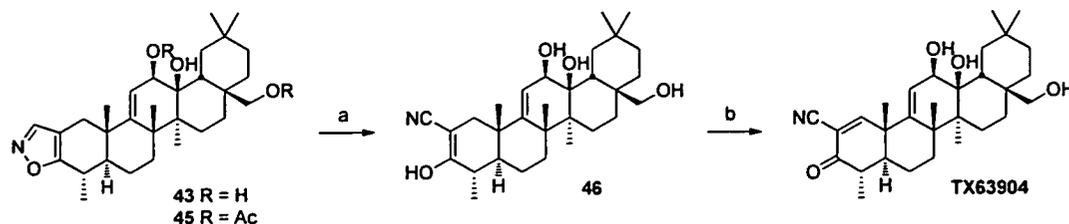
試劑及條件：a) CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、MTBE, 0°C, 15 min, 18%; b) (i) DBDMH、DMF, 0°C, 1 h; (ii) 吡啶, 55°C, 2 h, 68%。

### 流程 34



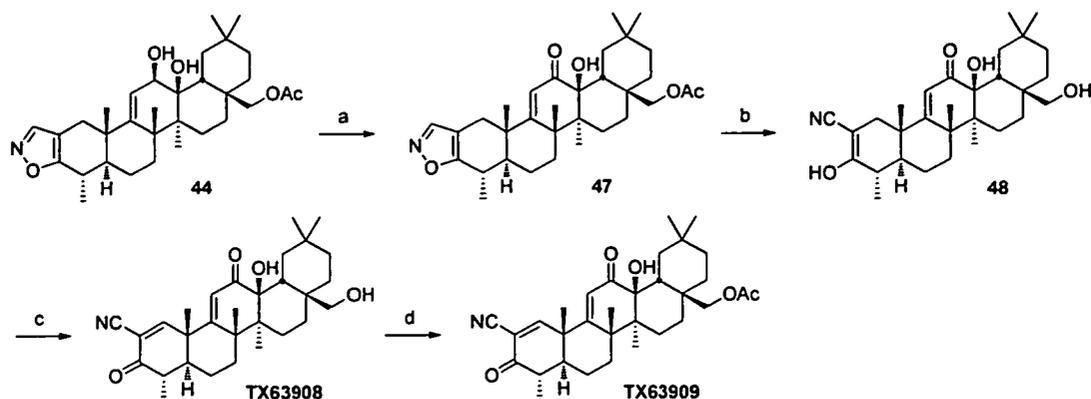
試劑及條件：a) LiAlH<sub>4</sub>、THF, 0°C, 3 h, 47%; b) Ac<sub>2</sub>O、吡啶、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 75% (44)。

### 流程 35



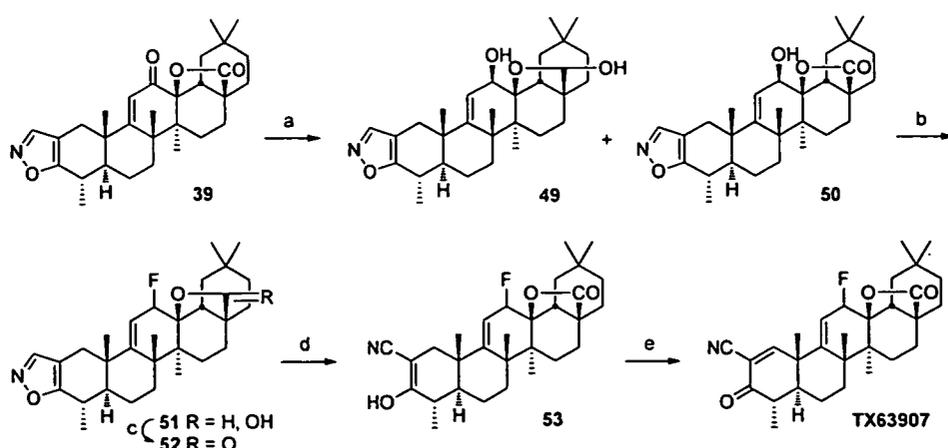
試劑及條件： a) NaOMe、MeOH，55°C，1 h，60%；  
b) (i) DBDMH、DMF，0°C，1 h；(ii) 吡啶，55°C，2 h，  
88%。

### 流程 36



試劑及條件： a) NMO、TPAP、4Å MS、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，  
3 h，72%； b) NaOMe、MeOH，55°C，2 h，89%；  
c) (i) DBDMH、DMF，0°C，1 h；(ii) 吡啶，55°C，1.5 h，  
86%； d) Ac<sub>2</sub>O、吡啶、DMAP，室溫，30 min，94%。

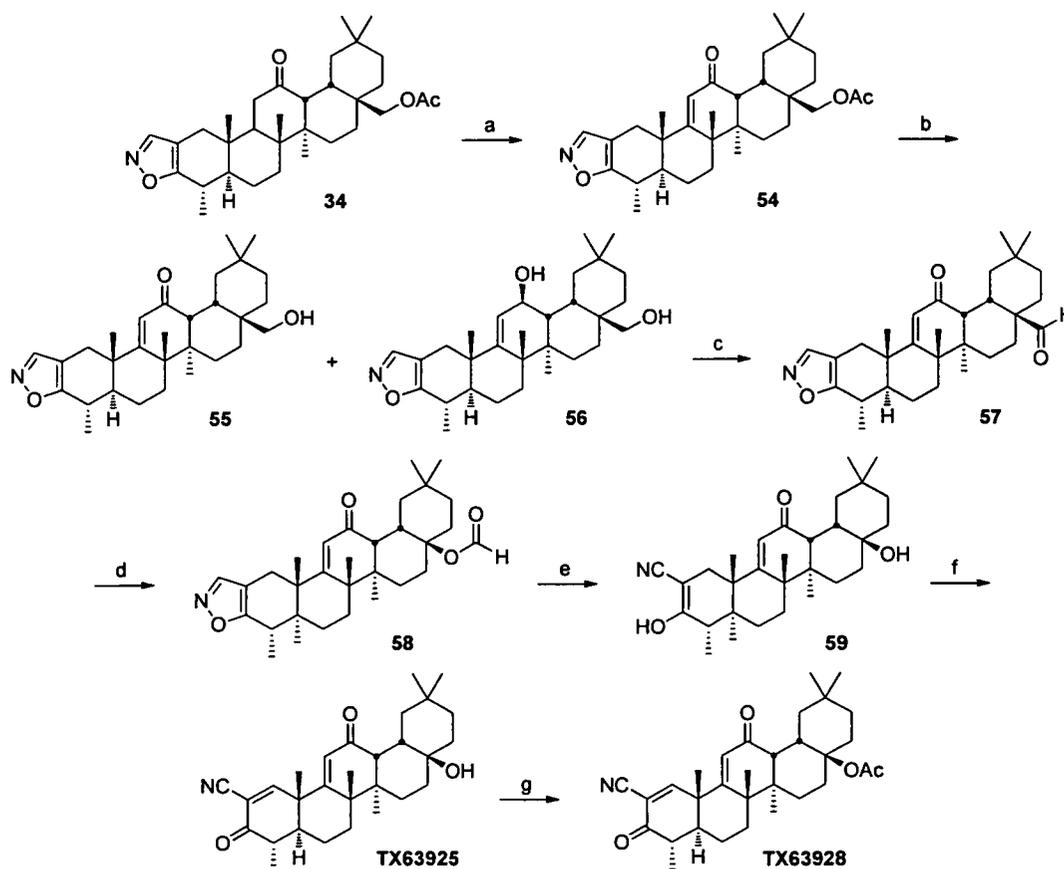
### 流程 37



試劑及條件： a) LiAlH<sub>4</sub>、THF，0°C，1 h，72%；  
b) (i) DAST、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，0°C，20 min；(ii) 矽膠； c) 瓊斯試劑

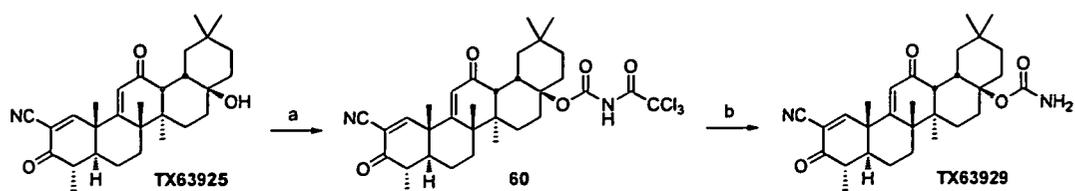
(Jones' reagent)、丙酮， $0^{\circ}\text{C}$ ，10 min，39%(來自 49 及 50)；d)NaOMe、MeOH， $55^{\circ}\text{C}$ ，2 h；e)(i)DBDMH、DMF， $0^{\circ}\text{C}$ ，1 h；(ii)吡啶， $55^{\circ}\text{C}$ ，1.5 h，81%(來自 52)。

### 流程 38



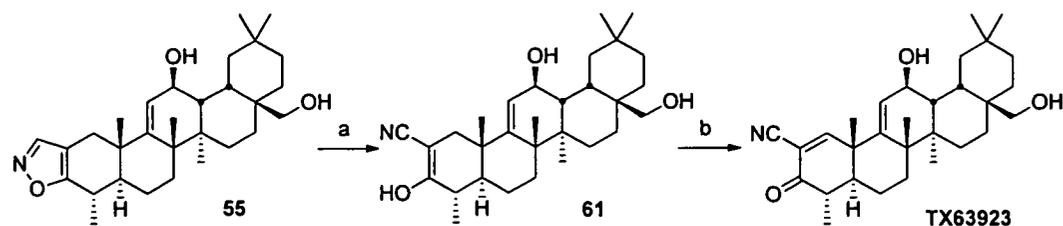
試劑及條件：a)PyH<sup>+</sup>Br<sub>3</sub><sup>-</sup>、MeCN，室溫，3 h，66%；  
 b)LiAlH<sub>4</sub>、THF， $0^{\circ}\text{C}$ ，1 h，46%(55)，46%(56)；  
 c)NMO、TPAP、4 Å MS、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，1 h，86%；  
 d)*m*-CPBA、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，6 h，85%；  
 e)NaOMe、MeOH， $55^{\circ}\text{C}$ ，1 h，90%；f)(i)DBDMH、DMF， $0^{\circ}\text{C}$ ，1 h；(ii)吡啶， $55^{\circ}\text{C}$ ，3 h，94%；g)Ac<sub>2</sub>O、BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>， $0^{\circ}\text{C}$ ，10 min，34%。

## 流程 39



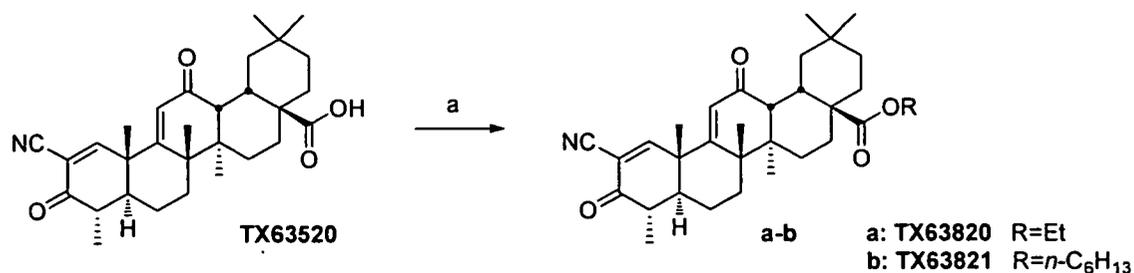
試劑及條件：a)  $\text{Cl}_3\text{CCONCO}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，室溫，2 h；  
b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{MeOH}$ ，室溫，1 h，61%(2個步驟)。

## 流程 40



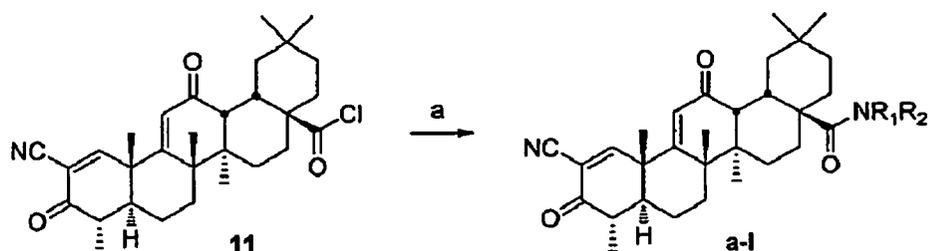
試劑及條件：a)  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{MeOH}$ ， $55^\circ\text{C}$ ，1 h，81%；  
b)(i)  $\text{DBDMH}$ 、 $\text{DMF}$ ， $0^\circ\text{C}$ ，1 h；(ii) 吡啶， $55^\circ\text{C}$ ，3 h，80%。

## 流程 41



試劑及條件：a) 烷基碘 (RI)、 $\text{DBU}$ 、甲苯，TX63820：室溫，21 h，18.4%；TX63821：室溫，18 h，接著  $80^\circ\text{C}$ ，2 h，75%。

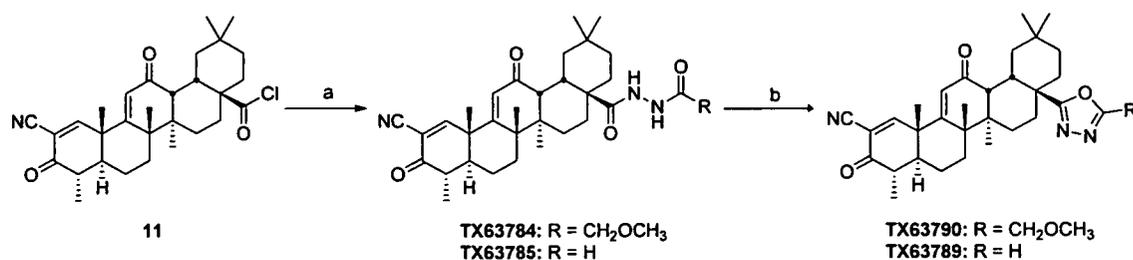
## 流程 42



- a: TX63878  $NR_1R_2=NMe_2$   
 b: TX63824  $NR_1R_2=NHMe$   
 c: TX63877  $NR_1R_2=NH-n-C_4H_9$   
 d: TX63823  $NR_1R_2=1$ -吡咯啶基  
 e: TX63880  $NR_1R_2=1$ -哌啶基  
 f: TX63881  $NR_1R_2=4$ -嗎啉基  
 g: TX63822  $NR_1R_2=2,4$ -二甲基-1H-咪唑-1-基  
 h: TX64005  $NR_1R_2=$ 甲基5-甲酸酯基-1H-咪唑-1-基  
 i: TX63882  $NR_1R_2=NHOMe$   
 j: TX64006  $NR_1R_2=NHOH$   
 k: TX63825  $NR_1R_2=N$ -3-氧雜環丁烷基  
 l: TX64007  $NR_1R_2=2$ -氧-6-氮螺[3,3]庚-6-基

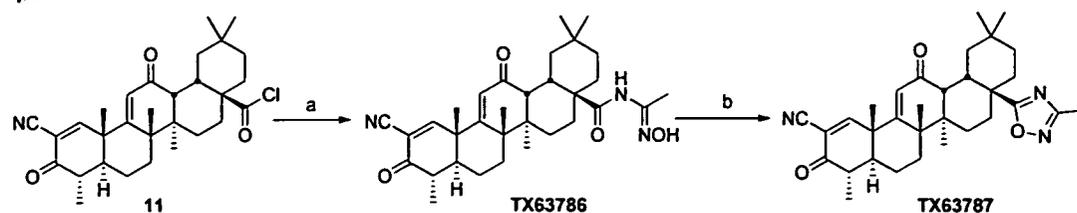
試劑及條件：a)(COCl)<sub>2</sub>、DMF(飽和)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，2 h；(b)R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH，反應條件：詳細描述參見實驗。

## 流程 43



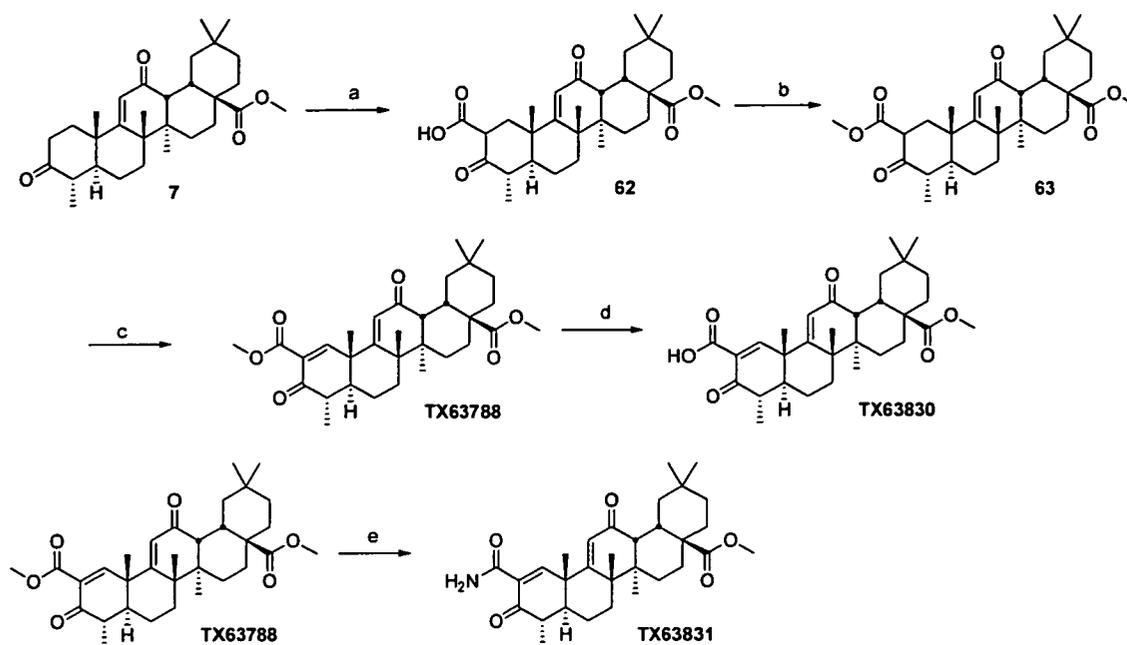
試劑及條件：a)H<sub>2</sub>NNHCOR、DCM、TEA，室溫，TX63784：72%，TX63785：47%；b)TsOH-H<sub>2</sub>O、甲苯，回流，-H<sub>2</sub>O，TX63789：34%，TX63790：51%。

## 流程 44



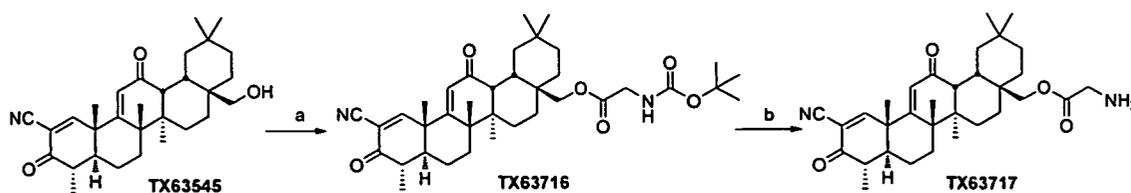
試劑及條件：a) 乙醯胺脞、DCM、TEA，室溫，61%；  
b) EtOAc、甲苯，200°C，微波，20 min，24%。

### 流程 45



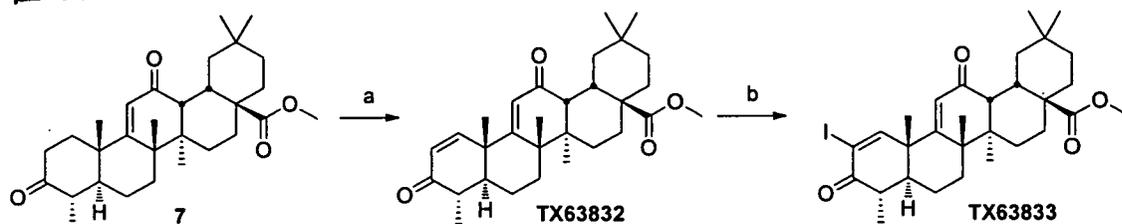
試劑及條件：a) MMC、DMF，110°C，N<sub>2</sub>充氣，99%；  
b) TMSCHN<sub>2</sub>、THF、MeOH，0°C；c) (i) PhSeCl、吡啶、DCM，0°C；(ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，0°C，67%；d) KOH、H<sub>2</sub>O、MeOH，回流，61%；e) NH<sub>3</sub>、MeOH，室溫，40%。

### 流程 46



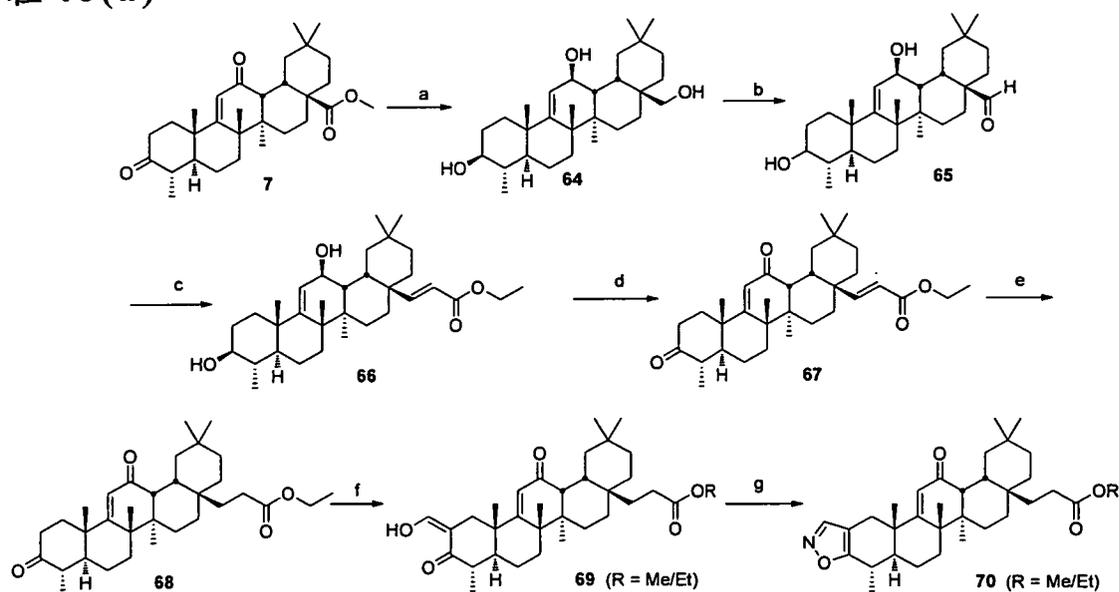
試劑及條件：a) N-Boc-Gly-OH、EDC、DMAP、DCM，室溫，85%；b) HCl、DCM、1,4-二噁烷，室溫，85%。

流程 47

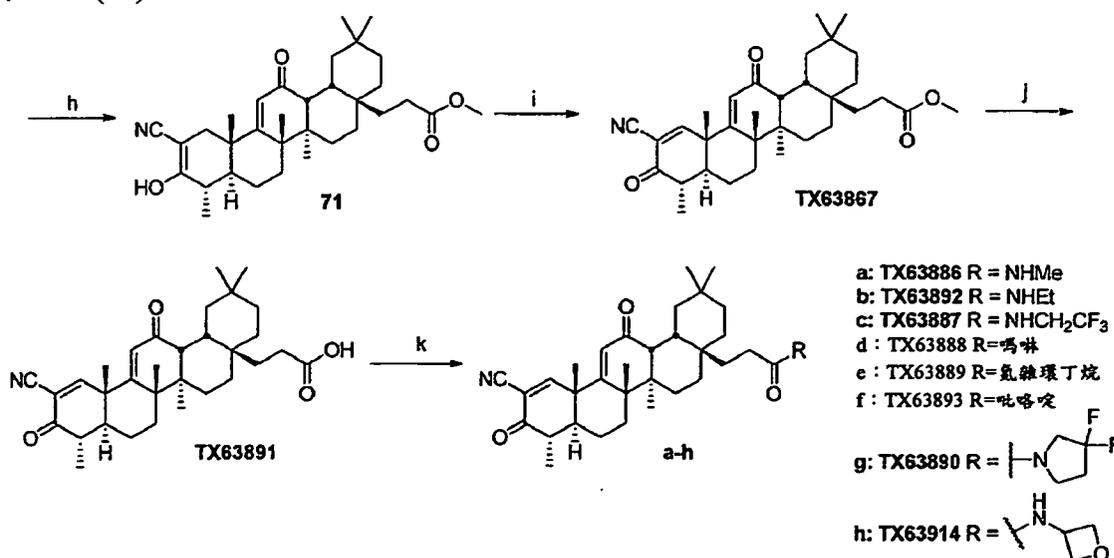


試劑及條件：a)(i)PhSeCl、EtOAc、室溫至  $-20^{\circ}\text{C}$ ；  
(ii) $\text{H}_2\text{O}_2$ 、THF，室溫，55%；b) $\text{I}_2$ 、吡啶、THF，回流，60%。

流程 48(a)

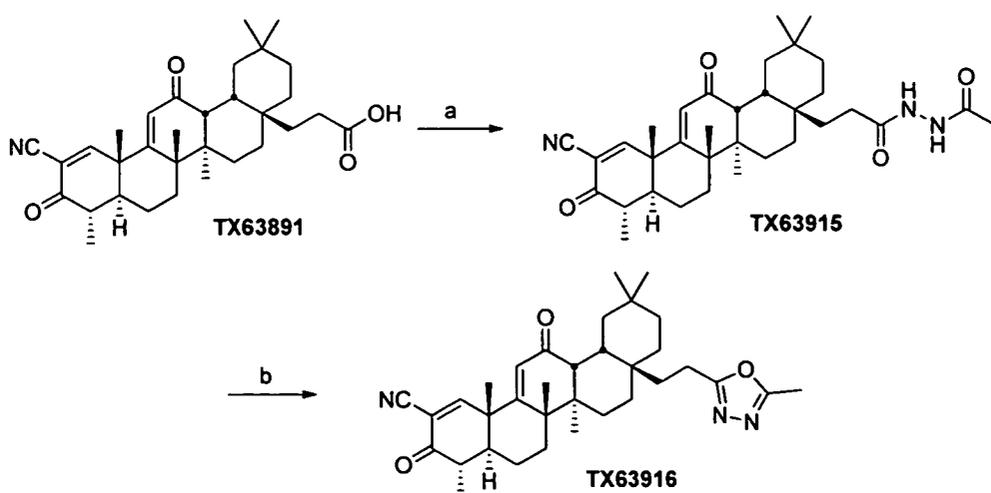


流程 48(b)



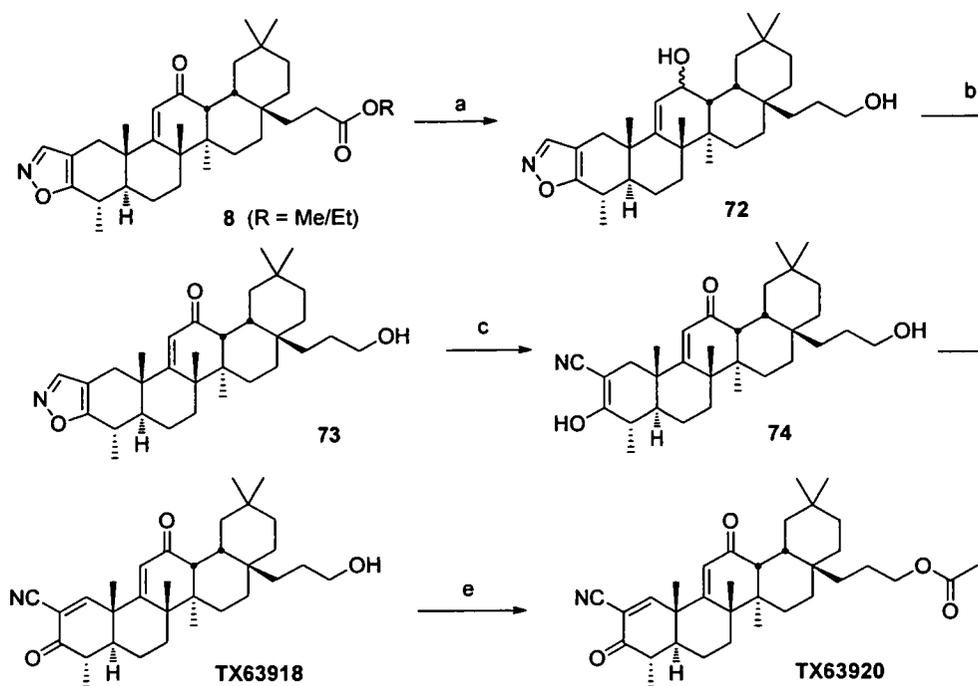
試劑及條件：a) LAH、THF，0°C 至室溫；b) TEMPO、PhI(OAc)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O，室溫，27%；c) 膦醯基乙酸三乙酯、NaH，0°C 至室溫，67%；d) TPAP、NMO、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、4 AMS，室溫，88%；e) Pd/C、H<sub>2</sub>、THF，室溫；f) EtOCHO、NaOMe、MeOH，室溫；g) (i) NH<sub>2</sub>OH·HCl、EtOH、H<sub>2</sub>O，55°C，(ii) HCl、MeOH，室溫，80%；h) NaOMe、MeOH，55°C；i) (i) DBDMH、DMF，0°C，(ii) 吡啶，55°C，82%；j) HCl、H<sub>2</sub>O、MeCN，65°C，93%；k) 胺或胺-HCl、EDCI、TEA、DMAP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，TX63888：69%，TX63893：74%，TX63886：76%，TX63887：77%，TX63889：84%，TX63890：79%，TX63892：85%，TX63914：75%。

#### 流程 49



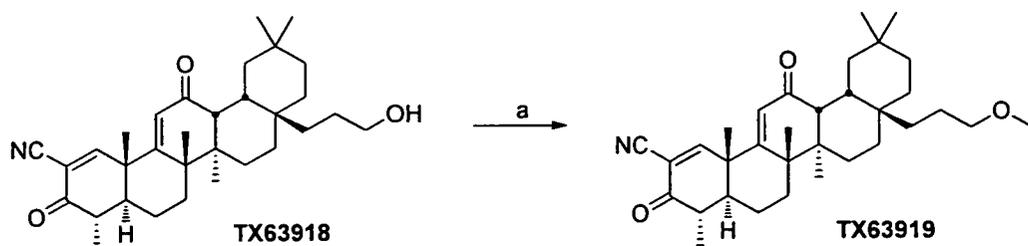
試劑及條件：a) AcNHNH<sub>2</sub>、EDC、TEA、DMAP、DCM，室溫，74%；b) TsOH-H<sub>2</sub>O、甲苯，回流，-H<sub>2</sub>O，73%。

## 流程 50



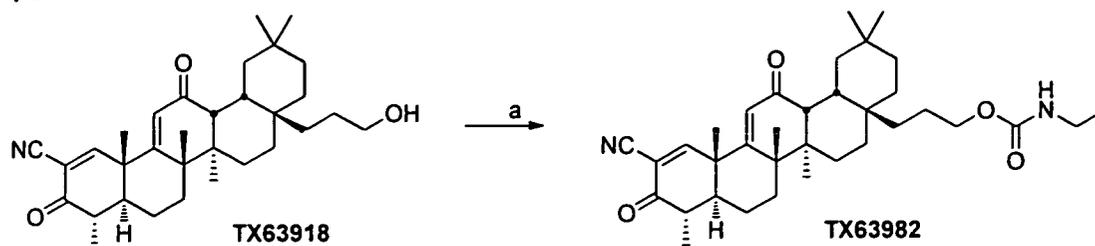
試劑及條件：a)DIBAL-H、THF，0°C 至室溫；b)NBS、DME、H<sub>2</sub>O，室溫，81%；c)NaOMe、MeOH，室溫，67%；d)DBDMH、DMF，0°C；接著吡啶，55°C，83%；e)Ac<sub>2</sub>O、TEA、DMAP、DCM，室溫，95%。

## 流程 51



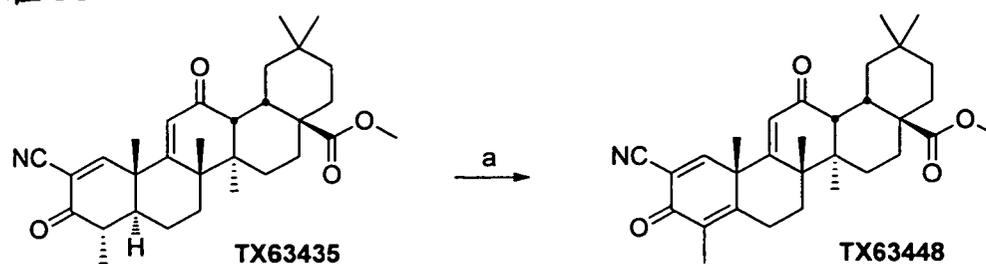
試劑及條件：a)MePTf、2,6-tBu-4-Me-吡啶、DCM，室溫，73%。

## 流程 52



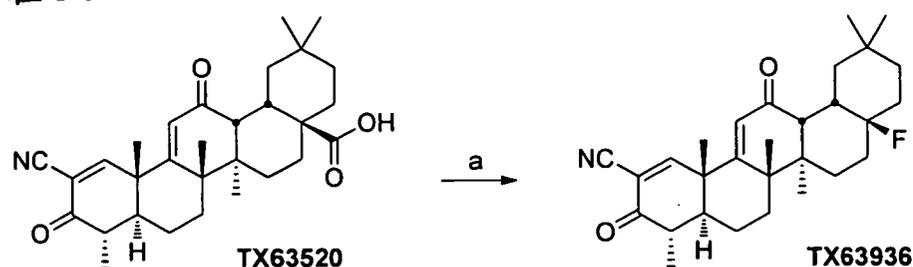
試劑及條件：a) EtNCO、甲苯，室溫，73%。

## 流程 53



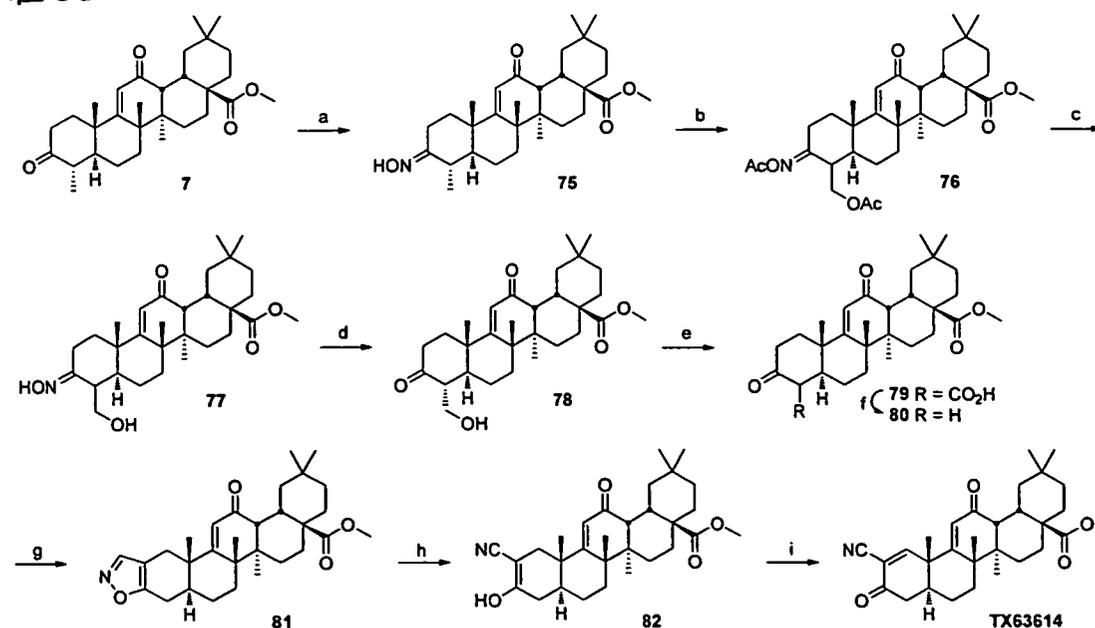
試劑及條件：a) SeO<sub>2</sub>、1,4-二噁烷，12%。

## 流程 54



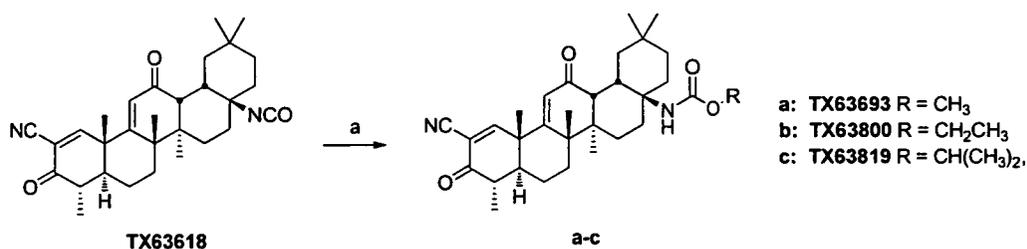
試劑及條件：a) XeF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，室溫，16 h，9%。

## 流程 55



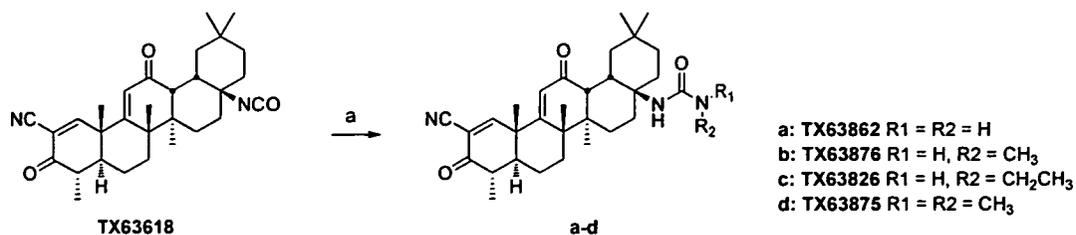
試劑及條件： a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 $\text{NaOAc}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{MeOH}$ ， $60^\circ\text{C}$ ，1.5 h； b) i)  $\text{AcOH}$ 、 $\text{Ac}_2\text{O}$ ，室溫，1 h； ii)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ， $60^\circ\text{C}$ ，15 h，接著  $80^\circ\text{C}$ ，6 h，44%(來自 7)； c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{MeOH}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，1.5 h； d)  $\text{NaHSO}_3$ 、 $\text{EtOH}$  水溶液， $80^\circ\text{C}$ ，4 h，73%(來自 78)； e) 瓊斯試劑， $0^\circ\text{C}$ ； f)  $80^\circ\text{C}$ ，2 h，接著， $120^\circ\text{C}$ ，30 min，真空，80%(來自 81)； g) i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ 、 $\text{NaOMe}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，5 h； ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 $\text{EtOH}$  水溶液， $55^\circ\text{C}$ ，18 h，45%； h)  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{MeOH}$ ， $55^\circ\text{C}$ ，3.5 h，51%； i)  $\text{DBDMH}$ ， $\text{DMF}$ ， $0^\circ\text{C}$ ，1 h；  $\text{Py}$ ， $55^\circ\text{C}$ ，3 h，81%。

### 流程 56



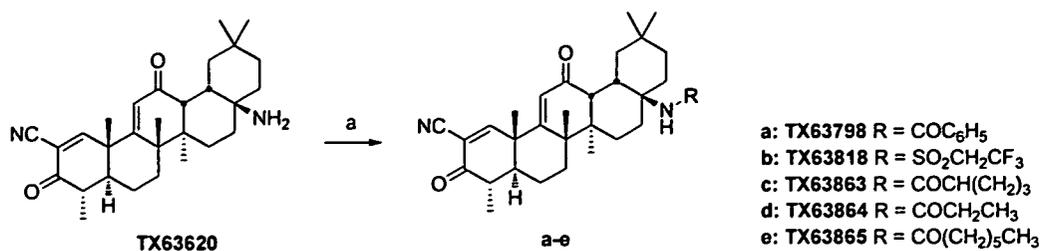
試劑及條件： a)  $\text{ROH}$ 、苯， $85^\circ\text{C}$ ，20 h。

### 流程 57



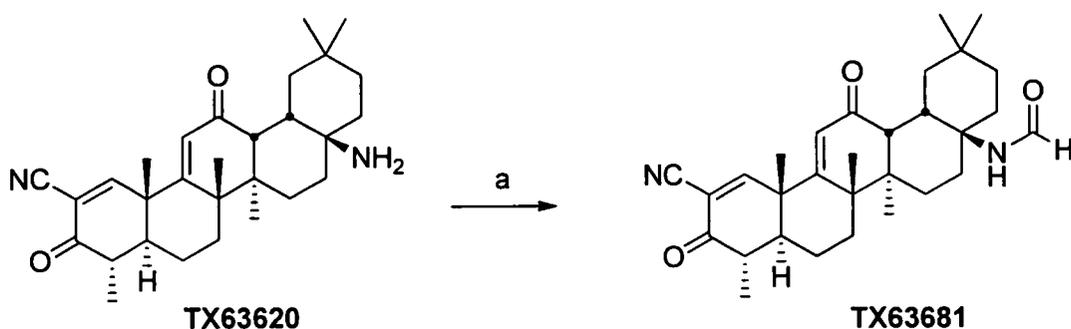
試劑及條件： a)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、 $\text{THF}$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫，2-20 h。

## 流程 58



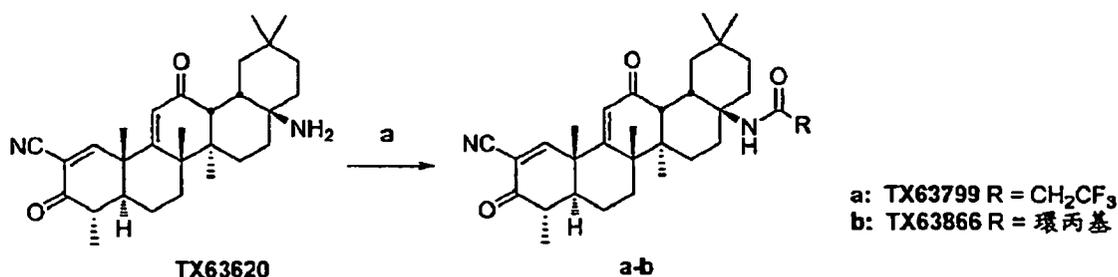
試劑及條件：a) RCl、TEA、DCM，0°C 至室溫，1-2 h。

## 流程 59



試劑及條件：a) HCOOAc、TEA、DCM，0°C，1 h，68%。

## 流程 60



試劑及條件：a) T3P、TEA、DCM、RCOOH，室溫，2 h，TX63799：20%，TX63866：42%。

## 化合物及中間物之合成及表徵

化合物 2：化合物 1(40 g，83.0 mmol)、NH<sub>2</sub>OH-HCl

(13.33 g, 191.8 mmol)、NaOAc(15.60 g, 190.2 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (400 mL)及MeOH(400 mL)於2 L燒瓶中混合。在70°C(油浴溫度)下攪拌非均勻反應混合物1.5小時且接著冷卻至室溫。用旋轉蒸發器移除溶劑。殘餘物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中且用水洗滌。有機萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮得到呈白色泡沫固體狀之粗產物。粗產物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，且溶液經2吋矽膠墊過濾，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1, 1 L)溶離。合併濾液與洗滌液且濃縮得到呈白色泡沫固體狀之肱2(43.44 g)：m/z 498.3 (M+1)。

化合物3：以上所得化合物2(43.44 g, 87.22 mmol)溶解於AcOH(217 mL)及 $\text{Ac}_2\text{O}$ (217 mL)中且在室溫下攪拌反應物2小時。添加 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (42.13 g, 131 mmol)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.98 g, 4.37 mmol, 0.05當量)。密封燒瓶且混合物在60°C油浴中加熱24小時。冷卻至室溫後，添加甲苯，且藉由在旋轉蒸發器上與甲苯一起共沸蒸發來移除大部分AcOH。所得紅色油緩慢傾入 $\text{NaHCO}_3$ (150 g)於水(500 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌混合物15分鐘後，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。合併之有機萃取物用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫固體狀之產物3(23.56 g, 產率47.5%(來自1))。化合物3為C4-非對映異構體之4.4:1混合物：m/z 598.4 (M+1), 538.4 (M-OAc)。

化合物4及5：在0°C下， $\text{K}_2\text{CO}_3$ (27.38 g, 197.1 mmol)添

加至化合物 3(23.56 g, 39.4 mmol)於 MeOH(390 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物 1 小時後，用旋轉蒸發器移除溶劑。殘餘物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及 12 N HCl(33 mL, 396 mmol)處理。攪拌混合物 5 分鐘後，將其轉移至分液漏斗中，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取其。合併之有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0%至 70% EtOAc 之己烷溶離)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之產物 4(15.25 g, 產率 75%)：m/z 514.1 (M+1)。亦自管柱獲得呈黃色泡沫狀之產物 5(2.20 g, 產率 11%)：m/z 514.1 (M+1)。

化合物 6：混合化合物 4(17.25 g, 33.6 mmol)、NaHSO<sub>3</sub>(12.21 g, 117.4 mmol)、EtOH(135 mL)及水(68 mL)且在 80°C 油浴中加熱 3 小時。再添加 NaHSO<sub>3</sub>(3.49 g, 33.6 mmol)且反應物再加熱 1 小時。在用旋轉蒸發器移除 EtOH 後，殘餘物用 EtOAc 萃取。合併之有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮得到粗產物，其溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中且經 1 吋矽膠墊過濾，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(1:1, 800 mL)溶離。濃縮濾液得到呈白色固體狀之化合物 6(14.20 g, 產率 85%)：m/z 499.3 (M+1)。

化合物 7：化合物 6(14.20 g, 28.5 mmol)溶解於二甲苯(600 mL)中且在回流下加熱 28 小時。反應物冷卻至室溫後，用旋轉蒸發器移除溶劑得到呈黃色固體狀之粗產物 7。粗產物 7 溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)及 EtOH(50 mL)中且用旋轉蒸發器蒸發溶液直至移除大部分 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。再添加

EtOH(25 mL)。非均勻混合物在回流下加熱10分鐘，接著在室溫下靜置1小時。藉由過濾收集沈澱，用EtOH洗滌且在真空中乾燥16小時，得到呈白色固體狀之化合物7(11.40 g，產率85%)。化合物7為兩種C4-差向異構體之15:1混合物： $m/z$  469.3 (M+1)。

化合物8：在0°C下，NaOMe(29.40 mL，128.6 mmol)添加至化合物7(4.02 g，8.57 mmol)於THF(8.6 mL)中之溶液中。攪拌反應物10分鐘後，用HCO<sub>2</sub>Et(20.70 mL，257.4 mmol)處理且在環境溫度下攪拌2.5小時。混合物冷卻至0°C後，添加MTBE(90 mL)及12 N HCl(11 mL)。攪拌混合物2分鐘且分配於水與EtOAc之間。有機萃取物用水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈粉紅色泡沫固體狀之化合物8： $m/z$  497.3 (M+1)。

化合物9：混合以上所得化合物8、NH<sub>2</sub>OH-HCl(900 mg，12.9 mmol)、EtOH(86 mL)及水(8.6 mL)且在55°C下加熱3小時。用旋轉蒸發器移除EtOH後，殘餘物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機萃取物用水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。粗產物在回流下用EtOH(20 mL)濕磨20分鐘且混合物在室溫下靜置2小時。藉由過濾收集沈澱，用EtOH洗滌且在真空中乾燥16小時，得到呈白色固體狀之化合物9(2.40 g，產率57%(來自7))。濃縮母液且藉由管柱層析(矽膠，用含0%至25% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之第二批產物9(820 mg，產率19%(來自7))。化合物9： $m/z$  494.3 (M+1)。

化合物10(TX63778)：在室溫下，NaOMe(2.05 mL，8.96 mmol)添加至化合物9(3.195 g，6.47 mmol)於MeOH(65 mL)中之懸浮液中。反應物在55°C下加熱2小時後，冷卻至室溫。添加MTBE且混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物用MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈灰白色固體狀之化合物10：m/z 494.3 (M+1)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H, *J*=5.7, 13.6 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.91 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.68 (dd, 1H, *J*=5.6, 13.1 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H, *J*=13.2, 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, *J*=6.4 Hz), 1.10-1.95 (m, 15H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

化合物TX63435：在0°C下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(939 mg，3.28 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液添加至以上所得化合物10於DMF(25 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌反應物1小時後，添加吡啶(1.68 mL，20.8 mmol)。反應物在55°C下加熱3.5小時且冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋且轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。有機萃取物用MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至30% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63435(2.727 g，產率85%(來自9))：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.026 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.5

Hz), 1.20-1.95 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  492.3 (M+1)。

化合物 **TX63520**：在室溫下，LiI(14.85 g, 110.8 mmol) 添加至化合物 **10**(2.727 g, 5.54 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液中。在150°C下加熱反應物且用N<sub>2</sub>鼓泡4小時後，冷卻反應物且用EtOAc稀釋。混合物用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。水性洗滌液再用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至10% MeOH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**TX63520**(1.700 g, 產率64%)：

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.18-1.97 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  478.3 (M+1)。

化合物 **TX63521**：在0°C下，乙二醯氯(0.35 mL, 4.13 mmol)及DMF(11  $\mu$ L, 0.14 mmol)相繼添加至**TX63520**(660 mg, 1.38 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(28 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應物2小時後，用旋轉蒸發器濃縮。殘餘物與甲苯(3 $\times$ 10 mL)一起共蒸發以移除殘餘乙二醯氯。獲得呈淺黃色泡沫固體狀之化合物**11**。

酸氯化物**11**溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14 mL)中且冷卻至0°C。添加EtNH<sub>2</sub>(2.0 M於THF中之溶液, 2.07 mL, 4.14 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘後，將其轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析

(矽膠，用含0%至100% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63521(704 mg，產率100%)，其受少量雜質污染。藉由在55°C下用EtOH(5 mL)濕磨10分鐘進一步純化所得TX63521。混合物在室溫下靜置1小時後，藉由過濾收集白色沈澱，用EtOH洗滌且在真空中乾燥16小時，得到呈白色固體狀之TX63521(504 mg)：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (t, 1H, *J*=5.4 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.14-1.96 (m, 15H), 1.12 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); *m/z* 505.3 (M+1)。

化合物12：在室溫下，LiI(67.89 g，506.6 mmol)添加至化合物7(11.88 g，25.3 mmol)於DMF(180 mL)中之溶液中。在用N<sub>2</sub>鼓泡下在150°C下加熱混合物7.5小時。在反應物冷卻後，用EtOAc稀釋其且用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。水性洗滌液再用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且用旋轉蒸發器濃縮至約40 mL。黃色非均勻混合物回流20分鐘，接著在室溫下靜置5小時。藉由過濾收集沈澱，用EtOAc/己烷(1:1)洗滌且在真空中乾燥16小時，得到呈白色固體狀之化合物12(9.15 g，產率79%)。濃縮母液且藉由管柱層析(矽膠，用含0%至35% EtOAc之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之第二批化合物12(1.65 g，產率14%)。化合物12：*m/z* 455.3 (M+1)。

化合物 13：在 0°C 下，NaOMe(87 mL, 380.5 mmol)添加至化合物 12(11.54 g, 25.4 mmol)於 HCO<sub>2</sub>Et(61 mL, 758.4 mmol)中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌反應物 1 小時後，冷卻至 0°C。相繼添加 MTBE(250 mL)及 6 N 鹽酸水溶液(67.6 mL, 405.6 mmol)。攪拌 5 分鐘後，混合物轉移至分液漏斗中且用 EtOAc 萃取。合併之有機萃取物用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。

殘餘物與 NH<sub>2</sub>OH-HCl(2.66 g, 38.3 mmol)、EtOH(250 mL)及水(25 mL)混合且在 55°C 下加熱 3 小時。用旋轉蒸發器移除 EtOH 後，殘餘物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合併之有機萃取物用水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到呈粉紅色固體狀之粗產物。粗產物 7 在回流下用 EtOH(25 mL)濕磨 10 分鐘且混合物在室溫下靜置 2 小時。藉由過濾收集沈澱，用 EtOAc/己烷(1:1)洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈淺粉紅色固體狀之化合物 13(9.70 g, 產率 80%)：m/z 480.3 (M+1)。

化合物 14：在 0°C 下，乙二醯氯(3.31 mL, 39.0 mmol)及 DMF(0.10 mL, 1.29 mmol)相繼添加至化合物 13(6.25 g, 13.0 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(130 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應物 2 小時後，用旋轉蒸發器濃縮其。殘餘物與甲苯(3×50 mL)一起共蒸發以移除殘餘乙二醯氯。獲得呈淺褐色固體狀之粗酸氯化物。

酸氯化物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(130 mL)中且冷卻至 0°C。添加 EtNH<sub>2</sub>(2.0 M 於 THF 中之溶液, 19.5 mL, 39.0 mmol)且在

0°C 下攪拌反應物 40 分鐘。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。粗產物溶解於最少量  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中且添加  $\text{EtOH}$  (10 mL)。在回流下加熱混合物 10 分鐘以蒸發  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  後，在 4°C 下靜置 16 小時。藉由過濾收集沈澱，用  $\text{EtOH}$  洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈白色固體狀之化合物 14 (5.66 g, 產率 86%) :  $m/z$  507.3 (M+1)。

化合物 15：在室溫下， $\text{NaOMe}$  (5.11 mL, 22.3 mmol) 添加至化合物 14 (5.66 g, 11.2 mmol) 於  $\text{MeOH}$  (112 mL) 中之溶液中。反應物在 55°C 下加熱 2 小時後，冷卻至室溫。添加  $\text{MTBE}$  (200 mL) 且混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。水性洗滌液再用  $\text{EtOAc}$  萃取。合併之有機萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物 15。粗產物 15 在回流下用  $\text{EtOAc}$  (20 mL) 濕磨 5 分鐘且混合物在室溫下靜置 2 小時。藉由過濾收集沈澱，用  $\text{EtOAc}$  洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈白色固體狀之化合物 15 (5.22 g, 產率 92%)。化合物 15 為 A-環烯醇與酮異構體之 1.75:1 混合物 :  $m/z$  507.3 (M+1)。

化合物 TX63521 及 TX63597：在 0°C 下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲 (1.472, 5.15 mmol) 於  $\text{DMF}$  (26 mL) 中之溶液添加至化合物 15 (5.218 g, 10.3 mmol) 於  $\text{DMF}$  (25 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 1 小時後，添加吡啶 (2.50 mL, 31.0 mmol) 且在 55°C 下加熱混合物 3 小時。冷卻至室溫後，反應物用  $\text{EtOAc}$  (300 mL) 稀釋且轉移至分液漏斗

中，用 1 N 鹽酸水溶液、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液及水洗滌。有機萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。殘餘物經矽膠墊過濾，用 1:1  $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) 溶離。濃縮濾液得到粗產物，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  濕磨得到呈白色固體狀之 **TX63521** (4.37 g，產率 84%)： $m/z$  505.3 ( $M+1$ )。濃縮母液。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 100%  $\text{EtOAc}$  之 (10:1 己烷： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶離)) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之第二批 **TX63521** (0.67 g，產率 12%)。亦自母液獲得呈白色固體狀之化合物 **TX63597** (12 mg，產率 2%)： $m/z=503.3$  ( $M+1$ )； $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.76 (t, 1H,  $J=5.3$  Hz), 3.33 (m, 2H), 3.13 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.15-1.85 (m, 11H), 1.15 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

化合物 **TX63522**：在  $10^\circ\text{C}$  下，咪唑 (75 mg，1.10 mmol) 添加至化合物 **11** (184 mg，0.37 mmol) 於苯 (3.7 mL) 中之溶液中。攪拌反應物 40 分鐘後，再添加咪唑 (25 mg，0.37 mmol)。再繼續攪拌反應物 30 分鐘後，用  $\text{EtOAc}$  稀釋其。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 100%  $\text{EtOAc}$  之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶離) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之 **TX63522** (150 mg，產率 77%)： $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23

(m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.20-2.04 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (s, 3H);  $m/z$  528.3 (M+1)。

化合物 **TX63523**：在室溫下， $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  (359 mg, 3.62 mmol) 添加至化合物 **11** (600 mg, 1.21 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) 中之溶液中。攪拌反應物 1 小時後，用 EtOAc 稀釋其，轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。在  $55^\circ\text{C}$  下用 EtOH 濕磨殘餘物 10 分鐘。混合物在室溫下靜置 1 小時後，藉由過濾收集白色沈澱，用 EtOH 洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈白色固體狀之 **TX63523** (320 mg, 產率 47%)。濃縮母液且藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之第二批 **TX63523** (235 mg, 產率 35%)。化合物 **TX63523**： $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.99 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz), 3.88-4.05 (m, 2H), 3.05 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 2.92 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H,  $J=6.0$  Hz), 1.18-1.89 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  559.3 (M+1)。

化合物 **16**：在  $0^\circ\text{C}$  下，乙二醯氯 (2.10 mL, 24.8 mmol) 及催化量之 DMF 相繼添加至化合物 **13** (3.99 g, 8.32 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 mL) 中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應物 2 小時後，用旋轉蒸發器濃縮其。殘餘物與甲苯 ( $3 \times 30$  mL) 一起共蒸發以移除殘餘乙二醯氯。獲得呈淺褐色固體狀之粗

酸氯化物。

酸氯化物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 mL) 中且冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。添加 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  (1.90 mL, 24.9 mmol) 且在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物90分鐘。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**16** (3.95 g, 產率85%)：m/z 561.3 (M+1)。

化合物**17**：在室溫下，NaOMe (2.30 mL, 10.1 mmol) 添加至化合物**16** (3.95 g, 7.04 mmol) 於MeOH (70 mL) 中之溶液中。反應物在 $55^\circ\text{C}$ 下加熱2小時後，冷卻至室溫。添加MTBE (200 mL) 且混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至60% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**17** (3.18 g, 產率81%)：m/z 561.3 (M+1)。

化合物**TX63523**：在 $0^\circ\text{C}$ 下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲 (1.22 g, 4.27 mmol) 於DMF (15 mL) 中之溶液經注射器添加至化合物**17** (4.80 g, 8.55 mmol) 於DMF (20 mL) 中之溶液中。注射器用DMF (8 mL) 沖洗且洗滌液添加至反應混合物中。在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物1小時後，添加吡啶 (2.07 mL, 25.7 mmol) 且混合物在 $55^\circ\text{C}$ 下加熱3小時。冷卻至室溫後，反應物用EtOAc稀釋且轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液及水洗滌。有機萃取物經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之粗化合物**TX63523** (4.70 g,

產率 98%)。粗化合物 TX63523 溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 及 EtOH (15 mL) 中。用旋轉蒸發器蒸發溶液直至移除大部分  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。非均勻混合物在回流下加熱 20 分鐘且在室溫下靜置 1 小時。藉由過濾收集沈澱，用 EtOH 洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈白色固體狀之化合物 TX63523 (4.04 g，產率 86%)：m/z 559.2 (M+1)。

化合物 18：在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{LiAlH}_4$  (2.0 M 於 THF 中，0.30 mL，0.60 mmol) 添加至化合物 9 (100 mg，0.20 mmol) 於 THF (4.0 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應物 4 小時後，再添加  $\text{LiAlH}_4$  (2.0 M 於 THF 中，0.10 mL，0.20 mmol)。再攪拌反應物 2 小時後，藉由添加 EtOH 淬滅反應。添加 EtOAc 且混合物用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物用  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 80% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 18 (56 mg，產率 59%)：m/z 468.3 (M+1)。

化合物 19：在室溫下，NBS (30 mg，0.17 mmol) 添加至化合物 18 (53 mg，0.11 mmol) 於 DME (1 mL) 及水 (0.1 mL) 中之溶液中。在室溫下在避光下攪拌反應物 25 分鐘後，添加  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取。有機萃取物用  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 60% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 19 (50 mg，產率 94%)：m/z 466.3 (M+1)。

化合物 20：在室溫下，NaOMe (37  $\mu\text{l}$ ，0.16 mmol) 添加

至化合物 19 (50 mg, 0.11 mmol) 於 MeOH (1.1 mL) 中之溶液中。反應物在 55°C 下加熱 1 小時後，冷卻至室溫。添加 MTBE 且混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 80% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 20 (47 mg, 產率 94%)：m/z 466.3 (M+1)。

化合物 TX63545：在 0°C 下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲 (14 mg, 0.049 mmol) 於 DMF (0.2 mL) 中之溶液添加至化合物 20 (46 mg, 0.099 mmol) 於 DMF (0.3 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 1 小時後，添加吡啶 (24 µl, 0.30 mmol)。反應物在 55°C 下加熱 3 小時且冷卻至室溫。混合物用 EtOAc 稀釋且用 1 N 鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 80% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63545 (37 mg, 產率 80%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.63 (dd, 1H, *J*=6.5, 10.8 Hz), 3.54 (dd, 1H, *J*=4.6, 10.8 Hz), 2.97 (d, 1H, *J*=4.6 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.27 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.10-1.93 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 464.3 (M+1)。

化合物 TX63546：在室溫下，Ac<sub>2</sub>O (11 µL, 0.12 mmol) 添加至化合物 TX63545 (10.7 mg, 0.023 mmol) 及吡啶 (19 µL, 0.23 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.23 mL) 中之溶液中。在室溫

下攪拌反應物3小時後，添加 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 $\text{EtOAc}$ 萃取其。有機萃取物用1 N鹽酸水溶液及水洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至80%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之TX63546(9 mg，產率77%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.11 (d, 1H,  $J=11.2$  Hz), 4.01 (d, 1H,  $J=11.2$  Hz), 3.00 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.10-1.91 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  506.3 (M+1)。

化合物TX63555及TX63556：混合TX63520(65 mg，0.14 mmol)、 $\text{IPh(OH)(OTs)}$ (64 mg，0.16 mmol)及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.7 mL)且在回流下加熱1小時。冷卻至室溫後，藉由管柱層析(矽膠，用含0%至70%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶離)純化混合物，得到呈白色固體狀之TX63555(34 mg，產率53%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.22-1.93 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 6H);  $m/z$  476.2 (M+1)。

亦自管柱獲得呈白色固體狀之TX63556(24 mg，37%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.97 (t, 1H,  $J=8.4$  Hz), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.22-2.02 (m, 14H), 1.20 (d, 3H,  $J=6.8$

Hz), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H);  $m/z$  476.3 (M+1)。

化合物 **TX63557**：在 0°C 下，NH<sub>3</sub>(2.0 M 於 MeOH 中，0.50 mL，1.00 mmol) 添加至化合物 **11**(104 mg，0.21 mmol) 於 THF(2.1 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌其。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **TX63557**(95 mg，產率 95%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (bs, 1H), 5.31 (bs, 1H), 3.15 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.19-2.04 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  477.3 (M+1)。

化合物 **TX63558**：在 0°C 下，Et<sub>3</sub>N(51  $\mu$ L，0.37 mmol) 及 TFAA(30  $\mu$ L，0.22 mmol) 相繼添加至 **TX63557**(70 mg，0.15 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 15 分鐘後，添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取其。合併之有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 35% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **TX63558**(51 mg，產率 83%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.29 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H),

1.27 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 1.18-2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  459.2 (M+1)。

化合物 21：化合物 11(176 mg, 0.35 mmol)於乙醚(3.0 mL)中之混合物冷卻至 0°C。相繼添加 Et<sub>3</sub>N(99 μL, 0.71 mmol)及含 AcNHNH<sub>2</sub>(40 mg, 0.53 mmol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 mL)。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘，接著再添加 AcNHNH<sub>2</sub>(40 mg, 0.53 mmol)。再攪拌 2 小時後，混合物用 EtOAc 稀釋且轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌其。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 21(130 mg, 產率 68%)： $m/z$  534.2 (M+1)。

化合物 TX63616：用迪恩-斯達克裝置(dean-stark apparatus)在回流下加熱化合物 21(28 mg, 0.052 mmol)、TsOH·H<sub>2</sub>O(5 mg, 0.026 mmol)及甲苯(2 mL)之混合物 2 小時。混合物轉移至分液漏斗中，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 65% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63616(20 mg, 產率 74%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.20-2.03 (m, 14H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H);  $m/z$  516.2 (M+1)。

化合物 22：在 0°C 下，Et<sub>3</sub>N(0.44 mL，3.16 mmol)及 DPPA(103 μL，0.48 mmol)相繼添加至化合物 TX63520(76 mg，0.16 mmol)於甲苯(1.6 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物 4 小時後，藉由蒸發移除溶劑。藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 30% EtOAc 之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之疊氮化物 22(63 mg，79%)：m/z 503.2 (M+1)。

化合物 TX63618：化合物 22(63 mg，0.13 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液在 80°C 下加熱 3 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 3% EtOAc 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63618(54 mg，91%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.30 (d, 1H, J=4.7 Hz), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.15-2.14 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 475.2 (M+1)。

化合物 TX63620：在 0°C 下，12 N 鹽酸水溶液(0.5 mL，6.00 mmol)添加至化合物 TX63618(49 mg，0.10 mmol)於 MeCN(0.5 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應物 1 小時。添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 10% NaOH 水溶液(2.4 mL，6.00 mmol)。混合物轉移至分液漏斗中，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到呈灰白色泡沫固體狀之化合物 TX63620(45 mg，產率 97%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.65 (d, 1H, J=4.4 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.00 (s, 6H), 0.98-2.14 (m, 15 H), 0.90

(s, 3H);  $m/z$  449.2 (M+1)。

化合物 **TX63621**：在 0°C 下，Et<sub>3</sub>N(59 μL, 0.42 mmol)及 MeSO<sub>2</sub>Cl(5 μL, 0.064 mmol)相繼添加至化合物 **TX63620** (19 mg, 0.042 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.42 mL)中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 1 小時後，添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 70% EtOAc 之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63621**(8 mg, 36%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.22 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95-2.18 (m, 15H), 0.93 (s, 3H);  $m/z$  432.2 (M-MeSO<sub>2</sub>)。

化合物 **TX63622**：在 0°C 下，Et<sub>3</sub>N(18 μL, 0.13 mmol)及 AcCl(6 μL, 0.085 mmol)相繼添加至化合物 **TX63620**(19 mg, 0.042 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.42 mL)中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘後，添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 70% EtOAc 之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63622**(20 mg, 96%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.10 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 2.60 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.97 (s, 3H),

1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.15-2.15 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  491.2 (M+1)。

化合物 **TX63682** : **TX63620**(77 mg , 0.17 mmol) 、  
 $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (22.7 mg , 0.21 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)  
中 , 添加 DCC(53 mg , 0.26 mmol)及 DMAP(8.4 mg , 0.069  
mmol) 。 在室溫下攪拌反應物 16 小時 。 過濾反應混合物 。  
藉由管柱層析(矽膠 , 用含 0-40% EtOAc 之己烷溶離)純化  
濾液 , 得到呈白色固體狀之 **TX63682**(75 mg , 產率 81%) :

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H),  
5.92 (s, 1H), 3.02 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m,  
1H), 1.78 (t, 3H,  $J=19.3$  Hz), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H),  
1.27 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.17-2.35 (m, 15 H), 1.06 (s, 3H),  
1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z=541.3$  (M+1)。

化合物 **TX63984** : 10% Pd/C(30 mg)添加至 **TX63682**(100  
mg , 0.18 mmol)於 EtOAc(2 mL)中之溶液中。在室溫下氫  
化(氣球)混合物 2 小時後 , 藉由經矽膠墊過濾移除催化劑。  
濃縮濾液。藉由管柱層析(矽膠 , 用含 0-30% EtOAc 之己烷  
溶離)純化殘餘物 , 得到呈白色固體狀之 **TX63984**(85 mg ,  
產率 85%) : 酮 : 烯醇異構體之 3:1 混合物 ,  $m/z=543.3$   
(M+1) ; 酮異構體 :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 (bs,  
1H), 5.84 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H,  $J=5.8, 13.6$  Hz), 2.97 (d,  
1H,  $J=4.6$  Hz), 2.74 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H,  $J=5.9, 13.2$  Hz),  
2.46 (m, 1H), 1.76 (t, 3H,  $J=19.3$  Hz), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s,

3H), 1.12 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.10-2.15 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

化合物 24：在 0°C 下，TMSCHN<sub>2</sub>(2.0 M 於乙醚中之溶液，10.60 mL，21.20 mmol) 添加至化合物 23(10.00 g，21.16 mmol) 於甲苯(150 mL)及 MeOH(50 mL) 中之混合物中。在 0°C -10°C 下攪拌非均勻反應混合物 1 小時後，再添加 TMSCHN<sub>2</sub>(2.0 M 於乙醚中之溶液，5.30 mL，10.60 mmol)。再過 1 小時後，用 AcOH 淬滅反應。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用 EtOH 再結晶得到呈白色固體狀之化合物 24(5.20 g，產率 51%)。濃縮母液且藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 70% EtOAc 之己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之第二批化合物 24(4.60 g，產率 45%)：m/z 487.3 (M+1), 451.4。

化合物 25：在 -78°C 下，DMSO(6.75 mL，95.03 mmol) 逐滴添加至乙二醯氯(4.02 mL，47.51 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL) 中之溶液中。攪拌 30 分鐘後，在 -78°C 下添加含化合物 24(4.63 g，9.51 mmol) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45 mL)。再攪拌 1 小時後，反應物用 Et<sub>3</sub>N(26.5 mL，190.2 mmol) 處理且在環境溫度下繼續攪拌 30 分鐘。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到化合物 25：m/z=483.3 (M+1)。化合物 25 未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物 26：在室溫下，NaOMe(3.30 mL，14.43 mmol) 添

加至化合物 25 於 MeOH(95 mL)中之混合物中。攪拌 30 分鐘後，反應物冷卻至 0°C。添加 MTBE 及 6 N 鹽酸水溶液(2.50 mL, 15.00 mmol)。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌其。水性洗滌液用 EtOAc 萃取。合併之有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)及 EtOH(30 mL)中。用旋轉蒸發器蒸發溶液以移除 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。白色漿料在室溫下靜置 60 小時後，藉由過濾收集沈澱且用 EtOH 洗滌，得到呈白色固體狀之化合物 26(3.29 g, 產率 76%(來自 24))：m/z=455.3 (M+1)。

化合物 27：在 0°C 下，NaOMe(24.80 mL, 108.5 mmol) 添加至化合物 26(3.29 g, 7.24 mmol) 與 HCO<sub>2</sub>Et(17.4 mL, 216.3 mmol) 之混合物中。在室溫下攪拌反應物 1 小時後，添加 THF(5 mL)。再過 2 小時後，再添加 THF(5 mL) 且再攪拌反應物 3 小時。反應物冷卻至 0°C。添加 MTBE 及 6 N 鹽酸水溶液(19 mL, 114 mmol)。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。殘餘物與 NH<sub>2</sub>OH-HCl(760 mg, 10.94 mmol)、EtOH(162 mL) 及水(8 mL) 混合且在 55°C 下攪拌反應物 16 小時。在用旋轉蒸發器移除 EtOH 後，殘餘物用 EtOAc 萃取。合併之有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。粗產物在回流下用 MeOH(10 mL) 濕磨 10 分鐘且混合物在室溫下靜置 1 小時。藉由過濾收集沈澱，用 MeOH 洗滌且在真空中乾燥 16 小時，得到呈灰白色固體狀之化合物 27(2.87 g, 產率 83%)：m/z 480.3 (M+1)。

化合物 28：在室溫下，AcO<sub>2</sub>H(39%於AcOH中，410 μL，3.15 mmol)添加至化合物 27(1.00 g，2.08 mmol)於AcOH(10.4 mL)中之溶液中。在55°C下加熱18小時後，反應物冷卻至室溫且用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液處理。產物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0-25% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 28(825 mg，產率80%)：m/z=496.3 (M+1)。

● 化合物 29：在室溫下，NaOMe(570 μL，2.49 mmol)添加至化合物 28(823 mg，1.67 mmol)與MeOH(17 mL)之混合物中。反應物在55°C下加熱1小時後，添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物 29：m/z=496.3 (M+1)。化合物 29未經進一步純化即用於下一步驟中。

● 化合物 TX63749：在0°C下，DBDMH(236 mg，0.83 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液添加至氰基酮 29於DMF(4.25 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌1小時後，添加吡啶(0.40 mL，4.96 mmol)。反應物在55°C下加熱3小時後，添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH濕磨，得到呈白色固體狀之化合物 TX63749(744 mg，產率90%(來自28))：m/z 494.3 (M+1), 434.3 (M-CO<sub>2</sub>Me); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, 1H,  $J=3.8$  Hz), 2.48 (dd, 1H,  $J=4.4, 16.3$  Hz), 2.33-2.46 (m, 2H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.14 (s, 3H), 1.09-2.00 (m, 16H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

化合物 TX63797：在室溫下，LiBr(1.20 g, 13.82 mmol) 添加至 TX63749(684 mg, 1.39 mmol)、NaOAc(280 mg, 3.41 mmol)及DMAc(14 mL)之混合物中。在用 N<sub>2</sub> 鼓泡下在 150°C 下加熱非均勻混合物 6 小時。冷卻反應物且用 EtOAc 稀釋。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，相繼用含 0-30% EtOAc 之己烷及含 0-5% MeOH 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63797(404 mg, 產率 61%)：m/z=480.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (d, 1H,  $J=3.9$  Hz), 2.51 (dd, 1H,  $J=4.5, 16.4$  Hz), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.20 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.15-2.05 (m, 16H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 30：在 0°C 下，乙二醯氯(0.22 mL, 2.60 mmol)及催化量之 DMF 相繼添加至 TX63797(407 mg, 0.85 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌反應物 2 小時後，用旋轉蒸發器濃縮其。殘餘物與甲苯(3×10 mL)一起共沸以移除殘餘乙二醯氯。獲得呈淺黃色泡沫固體狀之

化合物 30(490 mg)。化合物 30 未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物 TX63680：在 0°C 下，EtNH<sub>2</sub>(2.0 M 於 THF 中之溶液，mL，mmol) 添加至化合物 30(mg，mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌 30 分鐘後，反應物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取出物經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 70% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63680(18 mg，產率 88%)：m/z=507.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 5.66 (t, 1H, J=5.4 Hz), 3.33 (m, 2H), 2.87 (d, 1H, J=3.9 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H, J=4.5, 16.2 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 3H), 1.14-1.65 (m, 13H), 1.21 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

化合物 31：在室溫下，NaOMe(71 μL，0.31 mmol) 添加至化合物 27(100 mg，0.21 mmol) 與 MeOH(2.1 mL) 之混合物中。反應物在 55°C 下加熱 10 分鐘後，添加 THF(0.4 mL)。再加熱反應物 2 小時且冷卻至室溫。添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌其。有機萃取出物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0-30% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 31(95 mg，產率 95%)：m/z=480.3 (M+1)。

化合物 TX63779 及 TX63795：在室溫下，DDQ(47 mg，0.21 mmol) 添加至化合物 31(95 mg，19.8 mmol) 於苯(2 mL)

中之溶液中。反應物回流 20 分鐘後，冷卻至室溫。添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗滌其直至有機層幾乎無色。分離有機萃取物，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且經矽膠墊過濾，用 EtOAc/己烷(1/1)溶離。濃縮濾液。殘餘物溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5 mL) 中且用  $\text{Ac}_2\text{O}$ (0.1 mL, 1.06 mmol)、吡啶(0.2 mL, 2.48 mmol)及催化量之 DMAP 處理。在室溫下攪拌反應物 20 分鐘後，添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液及水洗滌其。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0-25% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63779(26 mg, 產率 27%)： $m/z=478.3$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 5.36 (t, 1H,  $J=3.4$  Hz), 3.64 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.87-2.18 (m, 4H), 1.07-1.75 (m, 14H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

亦自管柱獲得呈白色固體狀之化合物 TX63795(44 mg, 產率 43%)： $m/z=522.3$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.33 (t, 1H,  $J=3.4$  Hz), 3.63 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 4H), 1.00-1.74 (m, 18H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

化合物 TX63807：在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (19  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol)添加至化合物 30(40 mg, 0.08 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.80

mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌2小時後，藉由管柱層析(矽膠，用含0%至15% EtOAc之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之TX63807(28 mg，產率62%)：m/z=561.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 5.93 (t, 1H, J=6.3 Hz), 4.08 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.84 (d, 1H, J=4.1 Hz), 2.78 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H, J=4.6, 16.3 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.11 (ddd, 1H, J=4.0, 14.2, 14.2 Hz), 1.98 (m, 2H), 1.22-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

化合物TX63811：在0°C下，咪唑(16 mg，0.24 mmol)添加至化合物30(40 mg，0.08 mmol)於苯(0.80 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌2小時後，藉由管柱層析(矽膠，用含0%至65% EtOAc之己烷溶離)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之TX63811(34 mg，產率80%)：m/z=530.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.95 (d, 1H, J=4.1 Hz), 2.51 (dd, 1H, J=4.6, 16.4 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.26 (ddd, 1H, J=3.6, 14.3, 14.3 Hz), 2.10 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.72-1.92 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 8H), 1.19 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

化合物TX63812：在0°C下，嗎啉(27 μL，0.25 mmol)添加至化合物30(40 mg，0.08 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.80 mL)中之

溶液中。在環境溫度下攪拌1小時後，藉由管柱層析(矽膠，用含0%至60% EtOAc之己烷溶離)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之 **TX63812**(30 mg，產率 68%)：  
 $m/z=549.3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 3.61-3.77 (m, 8H), 3.16 (bs, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.12-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

**化合物 TX63814**：在室溫下， $\text{Et}_3\text{N}$ (56  $\mu\text{L}$ ，0.40 mmol) 及  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (21 mg，0.30 mmol)相繼添加至化合物 **30**(50 mg，0.10 mmol)於 THF(1 mL)及水(0.1 mL)中之溶液中。攪拌反應物1小時後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌其。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至100% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到 **TX63814**，其受一些雜質污染。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至5% MeOH之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶離)再純化化合物，得到呈白色固體狀之 **TX63814**(24 mg，產率 48%)：  
 $m/z=495.2$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (bs, 1H), 2.79 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.75 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H,  $J=4.5, 16.4$  Hz), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.72-2.14 (m, 6H), 1.21-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

**化合物 TX63815**：在室溫下， $\text{Et}_3\text{N}$ (56  $\mu\text{L}$ ，0.40 mmol)

及  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$  (25 mg, 0.30 mmol) 相繼添加至化合物 30 (50 mg, 0.10 mmol) 於 THF (1 mL) 及水 (0.1 mL) 中之溶液中。攪拌反應物 1 小時後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌其。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 65% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63815 (31 mg, 產率 61%) :  $m/z=509.3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.87 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.73 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.75-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 TX63816 : 在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{NH}_3$  (2.0 M 於 MeOH 中，0.45 mL, 0.90 mmol) 添加至化合物 30 (150 mg, 0.30 mmol) 於 MTBE (3 mL) 及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應物且接著在室溫下攪拌 1 小時。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，相繼用水、1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63816 (120 mg, 產率 83%) :  $m/z=479.3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.64 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 2.91 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.72 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.76-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.16 (s, 3H), 1.14

(s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

化合物 **TX63817**：在 0°C 下，Et<sub>3</sub>N(65 μL, 0.47 mmol) 及 TFAA(39 μL, 0.28 mmol) 相繼添加至 **TX63816**(90 mg, 0.19 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.9 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘後，添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取其。合併之有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 35% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **TX63817**(65 mg, 產率 75%)：m/z=461.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 3.05 (d, 1H, J=4.2 Hz), 2.42-2.59 (m, 4H), 1.98-2.21 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.32 (m, 4H), 1.22 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

化合物 **TX63842**：在 50°C 下加熱 DBU(14 μL, 0.09 mmol)、EtI(6.7 μL, 0.08 mmol)、化合物 **TX63797**(40 mg, 0.83 mmol) 及 甲苯(0.83 mL) 之混合物 2 小時。冷卻至室溫後，藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 25% EtOAc 之己烷溶離)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之 **TX63842**(26 mg, 產率 61%)：m/z=508.4 (M+1), 434.2 (M-CO<sub>2</sub>Et); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (d, 1H, J=4.2 Hz), 2.49 (dd, 1H, J=4.7, 16.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H, J=13.5, 16.0 Hz), 1.99 (dd, 1H, J=4.5, 13.4 Hz), 1.87-1.96 (m, 2H),

1.76-1.83 (m, 2H), 1.40-1.72 (m, 7H), 1.33 (ddd, 1H,  $J=4.4, 13.9, 13.9$  Hz), 1.26 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.20 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.26 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

化合物 TX63843：在 0°C 下，*n*-BuNH<sub>2</sub>(30 μL，0.30 mmol) 添加至化合物 30(50 mg，0.10 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌其。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 40% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63843(37 mg，產率 69%)： $m/z=535.3$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (s, 1H), 5.65 (t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 3.25 (m, 2H), 2.86 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 2.75 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H,  $J=4.6, 16.3$  Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H,  $J=13.6, 16.2$  Hz), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.20 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.62 (m, 14H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 0.92 (s, 3H)。

化合物 32：在 0°C 下，DIBAL-H(1.0 M 於甲苯中之溶液，7.3 mL，7.30 mmol) 添加至化合物 27(1.00 g，2.08 mmol) 於 THF(20 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 2 小時後，相繼添加水(1 mL) 及 1 N 鹽酸水溶液(50 mL)。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含

0%至30% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物32(0.90 g，產率96%)： $m/z=452.3$  (M+1)。

化合物33：在室溫下，Ac<sub>2</sub>O(0.8 mL，8.47 mmol)及DMAP(10 mg，0.08 mmol)添加至化合物32(400 mg，0.88 mmol)於吡啶(1.6 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物10分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用1 N鹽酸水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水洗滌且經MgSO<sub>4</sub>乾燥。溶液經矽膠墊過濾且濃縮得到呈白色固體狀之化合物33(420 mg，產率96%)： $m/z=494.3$  (M+1)。

化合物34：在室溫下，AcO<sub>2</sub>H(39%於AcOH中，210 μL，1.62 mmol)添加至化合物33(533 mg，1.08 mmol)於AcOH(5.4 mL)中之溶液中。在55°C下加熱7小時後，再添加AcO<sub>2</sub>H(39%於AcOH中，100 μL，0.77 mmol)。再過13小時後，反應物冷卻至室溫且用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液處理。產物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0-40% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物得到呈白色固體狀之化合物34(440 mg，產率80%)： $m/z=510.3$  (M+1)。

化合物35：在室溫下，NaOMe(0.35 mL，1.53 mmol)添加至化合物34(315 mg，0.62 mmol)與MeOH(6 mL)之混合物中。在55°C下加熱2小時後，反應物冷卻至室溫。添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水

洗滌其。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0-70% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物35(290 mg，產率99%)：m/z=468.3 (M+1)。

化合物TX63839：在0°C下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(81 mg，0.28 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液添加至化合物35(290 mg，0.62 mmol)於DMF(1.5 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌反應物1小時後，添加吡啶(200 μL，2.48 mmol)。反應在55°C下再加熱1.5小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌其。有機萃取物用MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至65% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63839(235 mg，產率81%)：m/z=466.3 (M+1)；<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 3.51 (d, 2H, J=6.0 Hz), 2.71 (d, 1H, J=4.2 Hz), 2.52 (dd, 1H, J=4.6, 16.6 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H, J=13.5, 16.4 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H, J=4.7, 13.6 Hz), 1.43-1.90 (m, 8H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.22-1.34 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

化合物TX63840：在室溫下，Ac<sub>2</sub>O(50 μL，0.47 mmol)及催化量之DMAP添加至化合物TX63839(25 mg，0.05 mmol)及吡啶(0.2 mL)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應物10分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。混合物

轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用1 N鹽酸水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至10% EtOAc之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63840(28 mg，產率99%)：m/z=508.3 (M+1)，448.2 (M-OAc)；<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, J=11.1 Hz), 3.88 (d, 1H, J=11.1 Hz), 2.79 (d, 1H, J=4.3 Hz), 2.51 (dd, 1H, J=4.6, 16.5 Hz), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (dd, 1H, J=4.7, 13.3 Hz), 1.94 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 4H), 1.43-1.64 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

化合物TX63841：在0°C下，TFAA(26 μL, 0.18 mmol)添加至化合物TX63839(43 mg, 0.09 mmol)及Et<sub>3</sub>N(39 μL, 0.28 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌反應物1小時後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至25% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63841(45 mg, 產率87%)：m/z=562.3 (M+1)；<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.71 (d, 1H, J=4.3 Hz), 2.53 (dd, 1H, J=4.6, 16.6 Hz), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J=6.7 Hz),

1.18 (s, 3H), 1.09-1.33 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

化合物 **TX63858**：在 0°C 下，三氟甲磺酸甲酯 (17  $\mu$ L，0.15 mmol) 添加至化合物 **TX63839** (40 mg，0.09 mmol) 及 2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶 (35 mg，0.17 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中之溶液中。在環境溫度下攪拌 16 小時後，藉由添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液淬滅反應物。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用 1 N 鹽酸水溶液、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液及水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 40% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **TX63858** (31 mg，產率 75%)：  
 $m/z=480.3$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (d, 1H,  $J=9.1$  Hz), 3.20 (d, 1H,  $J=9.1$  Hz), 2.80 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.06 (dd, 1H,  $J=4.6, 13.1$  Hz), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.02-1.34 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

化合物 **TX63859**：在室溫下攪拌化合物 **TX63839** (85 mg，0.18 mmol)、DMSO (2.2 mL)、AcOH (2.2 mL) 及  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.1 mL) 之混合物 2 小時。在室溫下，反應混合物緩慢添加至飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (80 mL) 中。攪拌 40 分鐘後，混合物轉移至分液漏斗中，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取其。有機萃取物用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0%

至30% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63859(77 mg，產率80%)：m/z=478.3 (M-MeS)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, J=11.4 Hz), 4.61 (d, 1H, J=11.4 Hz), 3.45 (d, 1H, J=9.0 Hz), 3.31 (d, 1H, J=9.0 Hz), 2.88 (d, 1H, J=4.1 Hz), 2.30-2.56 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 5H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.03-1.35 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

化合物TX63860：在0°C下，DAST(24 μL，0.18 mmol)添加至化合物TX63859(63 mg，0.12 mmol)、NBS(32 mg，0.18 mmol)及4 Å MS於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 mL)中之混合物中。攪拌50分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至35% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63860(31 mg，產率52%)：m/z=478.3 (M-F)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 5.28 (m, 2H), 3.65 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.52 (d, 1H, J=8.7 Hz), 2.75 (d, 1H, J=4.3 Hz), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, J=4.7, 13.2 Hz), 1.93 (ddd, 1H, J=4.8, 13.9, 13.9 Hz), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 36：在室溫下，DCC(171 mg, 0.83 mmol)及 DMAP(26 mg, 0.21 mmol)相繼添加至化合物 13(300 mg, 0.63 mmol)及 3-羥基-4-甲基-2(3H)-噻唑硫酮(123 mg, 0.84 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之溶液中。攪拌 5 小時後，添加己烷(2 mL)。過濾混合物。沈澱用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /己烷(1:1, 10 mL)洗滌。濃縮合併之濾液與洗滌液。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 50% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 36(305 mg, 產率 80%)： $m/z=434.2$  ( $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}_2\text{S}_2$ )。化合物 36 受一些 N,N'-二環己脲污染且未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物 37：在室溫下， $\text{Bu}_3\text{SnH}$ (0.33 mL, 1.24 mmol)及 AIBN(9 mg, 0.05 mmol)添加至化合物 36(305 mg, 0.50 mmol)於苯(20 mL)中之溶液中。反應物在回流下加熱 25 分鐘。反應物冷卻至室溫後，藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 20% EtOAc 之己烷溶離)純化混合物，得到呈白色固體狀之純化化合物 37(84 mg, 產率 38%)。亦自管柱獲得第二批化合物 37(111 mg, 產率 51%)，其受一些雜質污染。化合物 37： $m/z=436.3$  ( $\text{M}+1$ )。

化合物 38：在室溫下，NaOMe(66  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol)添加至化合物 37(84 mg, 0.19 mmol)與 MeOH(1.9 mL)之混合物中。反應物在 55°C 下加熱 1 小時後，添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 30% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之

化合物 **38** (86 mg, 產率 99%) :  $m/z=436.3$  (M+1)。

化合物 **TX63869** : 在 0°C 下, DBDMH (28 mg, 0.10 mmol) 於 DMF (1.5 mL) 中之溶液添加至 氰基酮 **38** (86 mg, 0.20 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌 1 小時後, 添加吡啶 (48  $\mu$ L, 0.59 mmol)。反應物在 55°C 下加熱 2 小時。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中, 用 1 N 鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。分離有機萃取物, 經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠, 用含 0% 至 25% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物 **TX63869** (72 mg, 產率 84%) :  $m/z=434.3$  (M+1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.75 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 2.57 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-1.92 (m, 16 H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

化合物 **39** : 化合物 **13** (600 mg, 1.21 mmol)、DDQ (305 mg, 1.34 mmol) 及甲苯 (12 mL) 之混合物在 Biotage 微波反應器中於 115°C 下加熱 3 小時。添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。混合物轉移至分液漏斗中, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗滌。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠, 用含 0% 至 40% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物 **39** (272 mg, 產率 47%) :  $m/z=478.3$  (M+1)。

化合物 **40** : 化合物 **39** (180 mg, 0.38 mmol) 溶解於 EtOH (4.8 mL)、THF (2.4 mL) 及水 (0.6 mL) 中。在室溫下添加 NaOH (2.5 N 水溶液, 0.75 mL, 1.88 mmol)。攪拌 6 小時

後，添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物40(180 mg)：m/z=478.3 (M-17)。化合物40未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物41：化合物40(80 mg, 0.16 mmol)溶解於甲苯(1.2 mL)及MeOH(0.4 mL)中且混合物冷卻至-20°C。逐滴添加TMSCHN<sub>2</sub>(2.0 M於乙醚中之溶液，96 μL, 0.19 mmol)。攪拌10分鐘後，相繼添加AcOH及EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至40% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物41(36 mg, 產率42%(來自39))：m/z=492.3 (M-17)。

化合物TX63870：在0°C下，DBDMH(10 mg, 0.035 mmol)於DMF(0.17 mL)中之溶液添加至化合物41(36 mg, 0.07 mmol)於DMF(0.18 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌1小時後，添加吡啶(17 μL, 0.21 mmol)。反應物在55°C下加熱2小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至40% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到化合物TX63870，其受一些雜質污染。藉由PTLC(矽膠，用含40% EtOAc之己烷溶離)再純化產物，得到呈白色固體狀之純化之TX63870(26 mg, 產率72%)：m/z=490.3 (M-17); <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.67-2.00 (m, 7H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.45 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)。

化合物 42：化合物 40(100 mg, 0.20 mmol) 溶解於 MTBE(2 mL) 及 CHCl<sub>3</sub>(2 mL) 中且溶液冷卻至 0°C。逐滴添加 CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>(1.0 M 於 MTBE 中之溶液，自 N-亞硝基-N-乙基脲及 KOH 現場製備) 直至化合物 40 完全耗盡。氮氣鼓泡通過反應歷時 5 分鐘以吹出過量 CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>。過濾混合物且濃縮濾液。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 35% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 42(19 mg, 產率 18%(來自 39))：m/z=506.3 (M-17)。

化合物 TX63901：在 0°C 下，DBDMH(5.2 mg, 0.018 mmol) 於 DMF(0.09 mL) 中之溶液添加至化合物 42(19 mg, 0.036 mmol) 於 DMF(0.09 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌 1 小時後，添加吡啶(9  $\mu$ L, 0.11 mmol)。反應物在 55°C 下加熱 2 小時。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由 PTLC(矽膠，用含 33% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63901(13 mg, 產率 68%)：m/z=504.3 (M-17)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m,

1H), 1.97 (m, 1H), 1.67-1.89 (m, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.25 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.47 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)。

化合物 43：在 0°C 下，LiAlH<sub>4</sub>(2.0 M 於 THF 中，0.73 mL，1.46 mmol) 添加至化合物 39(350 mg，0.73 mmol) 於 THF(7 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌 3 小時後，用水淬滅反應。添加 EtOAc 及 1 N 鹽酸水溶液。在室溫下攪拌 10 分鐘後，混合物轉移至分液漏斗中。分離有機萃取物，用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 70% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 43(165 mg，產率 47%)：m/z=484.3 (M+1)。

化合物 44 及 45：在 0°C 下，Ac<sub>2</sub>O(40 μL，0.42 mmol) 添加至化合物 43(163 mg，0.34 mmol)、吡啶(136 μL，1.68 mmol) 及 DMAP(4 mg，0.03 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.3 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 1 小時後，添加 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用 1 N 鹽酸水溶液、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 50% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 44(133 mg，產率 75%)：m/z=526.3 (M+1)。亦自管柱獲得一些化合物 43 及 45(共 58 mg)。

化合物 46：在室溫下，NaOMe(82 μL，0.36 mmol) 添加

至自上一反應獲得之化合物 43 及 45 (58 mg) 於 MeOH (1.2 mL) 中之溶液中。反應物在 55°C 下加熱 1 小時後，添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 60% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 46 (33 mg, 60%) : m/z=466.3 (M-17), 448.3。

化合物 TX63904 : 在 0°C 下，DBDMH (9.5 mg, 0.033 mmol) 於 DMF (0.16 mL) 中之溶液添加至化合物 46 (32 mg, 0.066 mmol) 於 DMF (0.17 mL) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌 1 小時後，添加吡啶 (16 μL, 0.20 mmol)。反應物在 55°C 下加熱 3 小時。添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 50% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63904 (28 mg, 產率 88%) : m/z=446.3 (M-35); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 5.50 (d, 1H, J=2.2 Hz), 4.28 (dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 3.92 (d, 1H, J=10.6 Hz), 3.55 (d, 1H, J=10.6 Hz), 3.13 (b, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J=8.5 Hz), 1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.19 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.00-1.80 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 47 : 在室溫下攪拌化合物 44 (132 mg, 0.25 mmol)、NMO (45 mg, 0.38 mmol) 及 4 Å MS 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5

mL)中之混合物10分鐘。添加TPAP(9 mg, 0.025 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時後，添加Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用水洗滌且經矽藻土墊過濾。濾液經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至10% EtOAc之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物47(95 mg, 產率72%)：m/z=524.3 (M+1), 508.3。

● 化合物48：在室溫下，NaOMe(103 μL, 0.45 mmol)添加至化合物47(94 mg, 0.18 mmol)於MeOH(1.8 mL)中之溶液中。反應物在55°C下加熱2小時後，添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物48(77 mg, 產率89%)：m/z=464.3 (M-17)。

● 化合物TX63908：在0°C下，DBDMH(23 mg, 0.080 mmol)於DMF(0.4 mL)中之溶液添加至化合物48(77 mg, 0.16 mmol)於DMF(0.4 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌1小時後，添加吡啶(39 μL, 0.48 mmol)。反應物在55°C下加熱1.5小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物TX63908(66 mg, 產率86%)：m/z=462.2 (M-17)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 6.04 (s,

1H), 4.12 (d, 1H,  $J=9.9$  Hz), 3.40 (d, 1H,  $J=9.9$  Hz), 2.89 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

化合物 TX63909：在室溫下， $\text{Ac}_2\text{O}$ (26  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) 及 DMAP(1 mg, 0.008 mmol) 添加至化合物 TX63908(32 mg, 0.067 mmol) 及吡啶(54  $\mu\text{L}$ , 0.67 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌反應物 30 分鐘後，添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用 1 N 鹽酸水溶液、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液及水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 30% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63909(30 mg, 產率 94%)： $m/z=504.3$  (M-17);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (d, 1H,  $J=10.7$  Hz), 4.32 (d, 1H,  $J=10.7$  Hz), 2.48 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), , 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-1.39 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

化合物 49 及 50：在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{LiAlH}_4$ (2.0 M 於 THF 中，0.10 mL, 0.20 mmol) 添加至化合物 39(200 mg, 0.42 mmol) 於 THF(4 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時後，用水淬滅反應。添加 EtOAc 及 1 N 鹽酸水溶液。在室溫下攪拌 10 分鐘

後，混合物轉移至分液漏斗中。有機萃取物用水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物49與化合物50之混合物(比率3:1，145 mg，產率72%)。化合物49：m/z=482.3 (M+1)。化合物50：m/z=480.3 (M+1)。

化合物51及52：化合物49及50(145 mg，0.30 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加DAST(59 μL，0.45 mmol)。在環境溫度下攪拌反應物20分鐘後，添加CaCl<sub>2</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至25% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物51與化合物52之混合物(66 mg)。

化合物52：化合物51與化合物52之混合物溶解於丙酮(3 mL)中且冷卻至0°C。逐滴添加瓊斯試劑直至持續為橙色。在0°C下攪拌反應物10分鐘後，添加i-PrOH。在室溫下再攪拌5分鐘後，反應物用EtOAc稀釋。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至25% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物52(57 mg，產率39%(來自49及50))：m/z=482.2 (M+1)。

化合物53：在室溫下，NaOMe(41 μL，0.18 mmol)添加至化合物52(57 mg，0.12 mmol)於MeOH(1.2 mL)及THF

(0.6 mL)中之溶液中。反應物在55°C下加熱1小時後，添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**53**(57 mg)：m/z=482.2 (M+1)。

化合物**TX63907**：在0°C下，DBDMH(17 mg，0.059 mmol)於DMF(0.30 mL)中之溶液添加至化合物**53**(57 mg，0.12 mmol)於DMF(0.29 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌1小時後，添加吡啶(29 μL，0.36 mmol)。反應物在55°C下加熱1.5小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至45% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**TX63907**(46 mg，產率81%(來自**52**))：m/z=480.3 (M+1)；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H, J=2.6, 12.2 Hz), 5.09 (dd, 1H, J=2.6, 45.1 Hz), 2.56 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30-1.85 (m, 14 H), 1.25 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J=6.3 Hz), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

化合物**54**：在室溫下，三溴化吡啶(311 mg，0.88 mmol)於MeCN(3 mL)中之溶液添加至化合物**34**(388 mg，0.76 mmol)於MeCN(4.6 mL)中之溶液中。攪拌反應物2小時後，再添加含三溴化吡啶(62 mg，0.17 mmol)之MeCN(1 mL)。再攪拌反應物1小時。添加Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。合併之有機萃取物

用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 30% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 54(256 mg，產率 66%)。

化合物 55 及 56：在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{LiAlH}_4$ (2.0 M 於 THF 中，0.25 mL，0.50 mmol) 添加至化合物 54(250 mg，0.49 mmol) 於 THF(4.9 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應物 1 小時後，再添加  $\text{LiAlH}_4$ (2.0 M 於 THF 中，0.25 mL，0.50 mmol)。再繼續攪拌反應物 1 小時。添加水。在室溫下攪拌混合物 5 分鐘。添加 EtOAc 及 1 N 鹽酸水溶液。混合物轉移至分液漏斗中。有機萃取物用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到化合物 55(106 mg，產率 46%)。亦自管柱獲得化合物 56(107 mg，產率 46%)。

化合物 57：在室溫下攪拌化合物 55(103 mg，0.21 mmol) 及化合物 56(60 mg，0.12 mmol)、NMO(82 mg，0.70 mmol)、4 Å MS 及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9 mL) 10 分鐘。添加 TPAP(16 mg，0.045 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，混合物經矽膠塞過濾，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (2:1) 洗滌。合併之濾液及洗滌液轉移至分液漏斗中，用 1 N HCl 及水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 30% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 57(140 mg，產率 86%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (d, 1H,  $J=1.1$  Hz), 8.08 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.84 (m,

1H), 2.75 (d, 1H,  $J=15.4$  Hz), 2.71 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.15-1.70 (m, 12H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 58：在室溫下攪拌含化合物 57(133 mg, 0.29 mmol)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (71 mg, 0.5 mmol)、*m*-CPBA(94 mg, 0.42 mmol)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.5 mL)6小時。添加 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液。攪拌混合物5分鐘後且轉移至分液漏斗中，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取其。有機萃取物用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至35% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到化合物 58(117 mg, 產率85%)： $m/z=480.3$  (M+1), 434.3。

化合物 59：在室溫下，NaOMe(140  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol)添加至化合物 58(117 mg, 0.24 mmol)於MeOH(2.4 mL)中之溶液中。反應物在 $55^\circ\text{C}$ 下加熱1小時後，添加MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至35%丙酮之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 59(96 mg, 產率90%)： $m/z=452.3$  (M+1), 434.3。

化合物 TX63925：在 $0^\circ\text{C}$ 下，DBDMH(30 mg, 0.10 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液添加至化合物 59(96 mg, 0.21 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液中。在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時後，添加吡啶(51  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol)。反應物在 $55^\circ\text{C}$ 下加

熱2小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物TX63925(90 mg，產率94%)：m/z=450.2 (M+1), 432.2; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.48 (d, 1H, J=4.7 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.18-1.81 (m, 11H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.90 (s, 3H)。

化合物TX63928：在0°C下，Ac<sub>2</sub>O(30 μL，0.32 mmol)及BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>(15 μL，0.12 mmol)相繼添加至化合物TX63925(30 mg，0.067 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.3 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌反應物10分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至35% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物TX63928(11 mg，產率34%)：m/z=432.2 (M-OAc); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.33 (d, 1H, J=4.7 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J=6.7 Hz), 1.20-1.95 (m, 12H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s,

3H)。

化合物 TX63929：在室溫下，異氰酸三氯乙醯酯 (11  $\mu\text{L}$ ，0.092 mmol) 添加至化合物 TX63925 (30 mg，0.066 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中之溶液中。攪拌反應物 2 小時後，藉由蒸發移除溶劑得到化合物 60。化合物 60 溶解於 MeOH (1 mL) 中且添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27 mg，0.20 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 小時後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 50% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 TX63929 (20 mg，產率 61% (來自 TX63925))： $m/z=432.2$  (M- $\text{OCONH}_2$ )； $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.33 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.55-2.00 (m, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.37 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

化合物 61：在室溫下，NaOMe (31  $\mu\text{L}$ ，0.14 mmol) 添加至化合物 55 (43 mg，0.089 mmol) 於 MeOH (0.89 mL) 中之溶液中。反應物在  $55^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時後，添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 100% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 61 (35 mg，產率 81%)。

化合物 TX63923：在  $0^\circ\text{C}$  下，DBDMH (10.7 mg，0.037

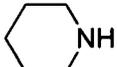
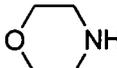
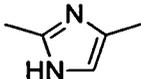
mmol)於DMF(0.37 mL)中之溶液添加至化合物61(35 mg, 0.074 mmol)於DMF(0.37 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌1小時後，添加吡啶(18  $\mu$ L, 0.22 mmol)。反應物在55°C下加熱3小時。添加EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用1 N鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌。分離有機萃取物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至65% EtOAc之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物TX63923(28 mg, 產率80%)：m/z=448.3 (M-17), 430.3 (M-35); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 (s, 1H), 5.72 (d, 1H, *J*=3.1 Hz), 4.30 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22-1.84 (m, 13H), 1.22 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

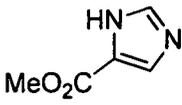
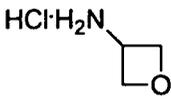
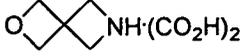
化合物TX63820：化合物TX63520(95.5 mg, 0.2 mmol)、烷基碘(0.2 mmol)、DBU(33.5 mg, 0.22 mmol)溶解於甲苯(2 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物21小時。反應混合物直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含0-20% EtOAc之己烷)純化，得到TX63820(18.6 mg, 18.4%，僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.60-1.79 (m, 5H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16-1.36 (m, 9H),

1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 506 (M+1)。

化合物 TX63821：化合物 TX63520(95.5 mg, 0.2 mmol)、烷基碘(0.2 mmol)、DBU(33.5 mg, 0.22 mmol)溶解於甲苯(2 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時，接著在80°C下攪拌2小時。反應混合物直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含0-20% EtOAc之己烷)純化，得到TX73821(84.1 mg, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.09 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, J=4.6 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.40-1.95 (m, 15H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.16-1.40 (m, 10H), 1.25 (d, 1H, J=6.7 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J=6.8 Hz); m/z 562 (M+1)。

表 2.

產物名稱	取代之胺(mmol)	溫度/時間	產率(%)
TX63878	HNMe <sub>2</sub> (2.0 M於THF中) (1.0)	80°C/3.5小時	63.5
TX63824	H <sub>2</sub> NMeHCl (1.0)	室溫/19小時	10
TX63877	H <sub>2</sub> N- <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (1.0)	80°C/3小時	45.6
TX63823	 (1.0)	室溫/1.5小時	60
TX63880	 (1.0)	室溫/3小時	58
TX63881	 (1.0)	室溫/3.5小時	55
TX63822	 (0.6)	關於詳細描述，參見實驗	22

產物名稱	取代之胺(mmol)	溫度/時間	產率(%)
TX64005	 (1.5)	室溫/16小時	30
TX63882	H <sub>2</sub> NOMe·HCl (1.0)	室溫/3.5小時	8.2
TX64006	H <sub>2</sub> NOH·HCl (0.9)	室溫/20小時	30
TX63825	 (0.6)	室溫/19小時	27
TX64007	 (0.66)	室溫/5小時	34

化合物 TX63822：化合物 11(0.2 mmol)及 2,4-二甲基-1H-咪唑(19.2 mg, 0.2 mmol)溶解於甲苯(1 mL)中且在室溫下攪拌混合物 65 小時，未發生反應。再添加 2,4-二甲基-1H-咪唑(76.8 mg, 0.8 mmol)及甲苯(2 mL)且在室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物用 H<sub>2</sub>O(10 mL)淬滅且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×5 mL)萃取。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 塞過濾，接著直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，2 次，含 0-65% EtOAc 之己烷，接著含 0-60% EtOAc 之己烷)純化得到呈白色固體狀之化合物 TX63822(22.2 mg, 22%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, J=4.5 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95-2.16 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J=6.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); m/z 556 (M+1)。

化合物 TX64005：化合物 11(0.3 mmol)及 4-咪唑甲酸甲

酯 (185 mg 1.5 mmol) 溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中且在室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) 淬滅且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 萃取。合併之有機相用  $\text{NaCl}$  (飽和) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，接著直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析 (矽膠，含 0-70%  $\text{EtOAc}$  之己烷) 純化得到呈白色固體狀之化合物 **TX64005** (52.6 mg, 30%) (僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.83-2.05 (m, 4H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.15-1.52 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H);  $m/z$  586 ( $M+1$ )。

**化合物 TX64006**：化合物 **11** (0.3 mmol) 及羥胺鹽酸鹽 (62.6 mg, 0.9 mmol) 溶解於 THF (4.5 mL) 中。添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 mL) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL) 且在室溫下攪拌混合物 20 小時。反應混合物用  $\text{HCl}$  (15 mL) 淬滅且用  $\text{EtOAc}$  (2 $\times$ 15 mL) 萃取。合併之有機相用  $\text{NaCl}$  (飽和) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下濃縮得到固體殘餘物，藉由管柱層析 (矽膠，含 0-50%  $\text{EtOAc}$  之己烷) 純化其，得到呈白色固體狀之化合物 **TX64006** (44.4 mg, 30%) (僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21 (s, br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, br, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.01 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.80-

1.92 (m, 2H), 1.15-1.79 (m, 12H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  493 ( $M+1$ )。

化合物 TX64007：化合物 11(0.3 mmol)及 2-氧-6-氮雜螺[3,3]庚烷草酸酯(124.7 mg, 0.66 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)中。添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (418  $\mu\text{L}$ , 3 mmol)且在室溫下攪拌混合物 5 小時。反應混合物用  $\text{HCl}$ (5 mL)淬滅且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 10$  mL)萃取。合併之有機相用  $\text{NaCl}$ (飽和)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，接著直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含 0-75%  $\text{EtOAc}$  之己烷)純化得到呈白色泡沫狀之化合物 TX64007(56.8 mg, 34%)(僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.79 (s, 4H), 4.33 (s, br, 4H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.13-1.82 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  559 ( $M+1$ )。

一般方法 A：化合物 11(約 0.2 mmol)及經取代之胺(關於用量，參見表 2)溶解於甲苯(2 mL)中且在室溫下攪拌混合物 1 分鐘。添加  $\text{NaOH}$ (10%，1 mL)且在室溫下攪拌混合物(關於反應時間，參見表 2)。反應混合物用  $\text{HCl}$ (5 mL)淬滅且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)萃取。合併之有機相用  $\text{NaCl}$ (飽和)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，接著直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含 0-30%  $\text{EtOAc}$  之己烷)純化，得到相應衍生物：

化合物 TX63823：白色固體 (59.1 mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.57 (s, br, 4H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, *J*=3.5 Hz), 2.44-2.51 (m, 1H), 1.52-2.03 (m, 14H), 1.14-1.52 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 531 (M+1)。

化合物 TX63880：白色泡沫狀物 (63.3 mg, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.62 (s, br, 4H), 3.29-3.45 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.14-1.92 (m, 20H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 545 (M+1)。

化合物 TX63881：白色泡沫狀物 (60.4 mg, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.79 (m, 8H), 3.38 (s, br, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.15-1.52 (m, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 547 (M+1)。

一般方法 B：化合物 11 (約 0.2 mmol) 及經取代之胺 (關於用量，參見表 2) 溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中。添加 Et<sub>3</sub>N (0.5 mL) 且在室溫下攪拌混合物 (關於反應時間，參見表 2)。反應混合物用 HCl (5 mL) 淬滅且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 萃取。有機相用 NaCl (飽和) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，接著直接裝載於矽

膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含EtOAc之己烷)純化，得到相應衍生物：

化合物TX63824：白色固體(9.9 mg，10%)；(矽膠，含0-30% EtOAc之己烷；僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.75-2.89 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 1H), 1.53-2.01 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.13-1.40 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 491 (M+1)。

化合物TX63882：白色泡沫狀物(8.3 mg，8.2%)；(矽膠，2次，含0-15% EtOAc之己烷，接著含0-35% EtOAc之己烷；僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.15-1.92 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 507 (M+1)。

化合物TX63825：白色固體(29.0 mg，27%)；(矽膠，含0-20% EtOAc之己烷；僅收集純的溶離份，純化未經最佳化)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.16 (s, br, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.15-1.93 (m, 14H), 1.45 (s, 3H),

1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  533 (M+1)。

一般方法 C：化合物 11(約 0.2 mmol)及經取代之胺(關於用量，參見表 2)溶解於甲苯(2 mL)中且在 80°C 下攪拌混合物(關於反應時間，參見表 2)。反應混合物用 HCl(5 mL)淬滅且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)萃取。合併之有機相用 NaCl(飽和)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，接著直接裝載於矽膠管柱上且藉由管柱層析(矽膠，含 EtOAc 之己烷)純化，得到相應衍生物：

化合物 TX63878：白色泡沫狀物(64.1 mg, 63.5%)；(矽膠，含 0-15% EtOAc 之己烷)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.15-1.91 (m, 14H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.02 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  505 (M+1)。

化合物 TX63877：極淺黃色固體(48.6 mg, 45.6%)；(矽膠，含 0-15% EtOAc 之己烷)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (t, 1H,  $J=5.0$  Hz), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.15-1.84 (m, 17H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  533 (M+1)。

化合物 11：DMF(5 滴)添加至 TX63520(771 mg, 1.61 mmol)及 (COCl)<sub>2</sub>(0.41 mL, 4.8 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16 mL)中

之0°C溶液中且在0°C下攪拌15分鐘，接著溫至室溫並保持4小時。所得溶液濃縮至黃色泡沫狀物，與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL)一起共沸且在真空中乾燥，得到呈黃色泡沫狀之11。黃色泡沫狀物溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16 mL)中，得到儲備溶液(約0.1 M)，其用於後續反應中。

化合物TX63784：甲氧基乙酸醯肼(67.2 mg, 0.645 mmol)及TEA(0.21 mL, 1.5 mmol)添加至原料11(0.1 M於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 3.7 mL, 0.37 mmol)中且在室溫下攪拌混合物23小時。所得溶液用EtOAc(70 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63784(151 mg, 72%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, 1H, *J*=3.5 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 6.02 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 3.03 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H, *J*=6.7, 12.8 Hz), 1.99 (m, 4H), 1.63 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); *m/z* 564.3 (M+1)。

化合物TX63790：用迪恩-斯達克裝置加熱TX63784(136 mg, 0.241 mmol)、TsOH·H<sub>2</sub>O(43.4 mg, 0.228 mmol)及PhMe(12 mL)之混合物至劇烈回流保持1小時以移除水。所得混合物冷卻至室溫，用EtOAc(30 mL)稀釋，用飽和NaHCO<sub>3</sub>(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→70% EtOAc之己烷)純化粗

殘餘物，得到呈白色固體狀之**TX63790**(67.0 mg, 51%)：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.03 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.46 (qd, 1H,  $J=6.6, 12.8$  Hz), 2.21 (dt, 1H,  $J=4.0, 13.2$  Hz), 1.91 (m, 4H), 1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.24 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H);  $m/z$  546.3 (M+1)。

化合物**TX63785**：甲酸醯肼(55.9 mg, 0.931 mmol)及TEA(0.26 mL, 1.9 mmol)添加至原料**11**(0.1 M於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 4.6 mL, 0.46 mmol)中且在室溫下攪拌混合物23小時。所得溶液用EtOAc(70 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**TX63785**(112 mg, 47%)： $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 8.10 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz), 6.03 (s, 1H), 3.17 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz), 3.02 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H,  $J=6.8, 12.6$  Hz), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 1.64 (m, 8 H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  520.3 (M+1)。

化合物**TX63789**：用迪恩-斯達克裝置加熱**TX63785**(94 mg, 0.181 mmol)、TsOH· $\text{H}_2\text{O}$ (34.4 mg, 0.181 mmol)及PhMe(12 mL)之混合物至劇烈回流保持45分鐘以移除水。所得混合物冷卻至室溫，用EtOAc(50 mL)稀釋，用飽和

NaHCO<sub>3</sub>(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→75% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63789(31.0 mg, 34%)：  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J*=3.2 Hz), 2.46 (qd, 1H, *J*=6.2, 12.4 Hz), 2.22 (dt, 1H, *J*=3.9, 14.1 Hz), 1.91 (m, 4H), 1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 5H), 1.24 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H);  
m/z 502.3 (M+1)。

化合物TX63786：乙醯胺脞(34.4 mg, 0.464 mmol)及TEA(0.14 mL, 1.00 mmol)添加至原料11(0.1 M於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 2.5 mL, 0.25 mmol)中且在室溫下攪拌混合物23小時。濃縮所得溶液且藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63786(82 mg, 61%)：  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.47 (qd, 1H, *J*=6.7, 12.6 Hz), 1.98 (s, 3H), 1.81 (m, 7H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.24 (d, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1)。

化合物TX63787：TX63786(74 mg, 1 mmol)於EtOAc(0.15 mL)及PhMe(1.35 mL)中之溶液密封於微波小瓶中且加熱至200°C並保持20分鐘。濃縮溶液且藉由管柱層析(矽膠，含0→55% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到

呈灰白色固體狀之 **TX63787**(17.2 mg, 24%) :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.46 (qd, 1H,  $J=6.5, 12.8$  Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (dt, 1H,  $J=4.0, 14.0$  Hz), 1.90 (m, 3H), 1.65 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.23 (d, 3H,  $J=8.0$  Hz), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (s, 3H);  $m/z$  516.3 (M+1)。

**化合物 62** : 在恆定  $\text{N}_2$  充氣下加熱甲基碳酸鎂 (2.0 M 於 DMF 中, 2.25 mL, 4.50 mmol) 與 **7** (238 mg, 0.508 mmol) 之混合物至  $110^\circ\text{C}$  並保持 1.5 小時。所得溶液冷卻至室溫, 用 EtOAc (75 mL) 稀釋, 用 1 M HCl (50 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之 **62** (257 mg, 99%) :  $m/z$  513.3 (M+1)。

**化合物 63** :  $\text{TMSCHN}_2$  (2.0 M 於 THF 中, 0.51 mL, 1.02 mmol) 添加至 **62** (257 mg, 0.501 mmol) 於 THF (8.0 mL) 及 MeOH (2.0 mL) 中之  $0^\circ\text{C}$  溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌所得溶液 1.5 小時, 用 EtOAc (150 mL) 稀釋, 用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠, 含 0 $\rightarrow$ 45% EtOAc 之己烷) 純化粗殘餘物, 得到呈玻璃固體狀之 **63**, 其按原樣用於下一反應中 :  $m/z$  527.4 (M+1)。

**化合物 TX63788** : 吡啶 (77  $\mu\text{L}$ , 0.95 mmol) 添加至  $\text{PhSeCl}$  (168 mg, 0.876 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中之  $0^\circ\text{C}$  溶液中。15 分鐘後, 添加 **63** (228 mg, 0.433 mmol) 於

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.7 mL)中之溶液且在0°C下攪拌反應物1.5小時。所得溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)稀釋，用1 M HCl(2×5 mL)洗滌，冷卻至0°C且添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30%，0.42 mL)。劇烈攪拌雙相混合物1小時，接著用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)稀釋，用10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→50% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63788(175 mg，67%(來自63))：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 2.42 (qd, 1H, *J*=6.5, 11.8 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.59 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.22 (d, 3H, *J*=6.4 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); *m/z* 525.3 (M+1)。

化合物TX63830：加熱TX63788(353 mg，0.673 mmol)、KOH(1.89 g，33.7 mmol)、H<sub>2</sub>O(7 mL)及MeOH(21 mL)之懸浮液至回流並保持10分鐘。所得溶液冷卻至室溫，用EtOAc(75 mL)稀釋，用1 M HCl(50 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→60% EtOAc之己烷(各含0.5% HOAc))純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之TX63830(210 mg，61%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.50 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J*=4.7 Hz), 2.60 (qd, 1H, *J*=6.7, 12.7 Hz), 1.79 (m, 7H), 1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.25 (m, 4H),

1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  511.4 (M+1)。

化合物 **TX63831**：在室溫下攪拌 **TX63788**(100.6 mg, 0.192 mmol)與  $\text{NH}_3$ (2.0 M於 MeOH中, 9.5 mL, 19 mmol)之混合物 12 天。濃縮所得溶液且藉由管柱層析(矽膠, 含 0→100% EtOAc 之己烷)純化, 得到呈白色固體狀之 **TX63831**(39 mg, 40%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.91 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.49 (qd, 1H,  $J=6.7, 12.2$  Hz), 1.87 (m, 3H), 1.69 (m, 5H), 1.50 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.23 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  510.3 (M+1)。

化合物 **TX63716**：EDCI(192 mg, 1.00 mmol)添加至 **TX63545**(286 mg, 0.617 mmol)、N-Boc-Gly-OH(165 mg, 0.942 mmol)、DMAP(20.7 mg, 0.169 mmol)及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.4 mL)之室溫下的溶液中且在室溫下攪拌混合物 19 小時。所得溶液用 EtOAc(100 mL)稀釋, 用 1 M HCl(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 含 0→75% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物, 得到呈白色固體狀之 **TX63716**(326 mg, 85%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (d, 1H,  $J=3.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.0, 12.6$  Hz), 2.35 (br d, 1H,  $J=12.5$  Hz), 1.89 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.12 (m,

2H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 565.3 (M-55) (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)。

化合物 TX63717 : HCl(4.0 M 於 1,4-二噁烷中, 0.94 mL, 3.76 mmol) 添加至 TX63716(293 mg, 0.472 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 中之室溫下的溶液中。6 小時後, 溶液用 EtOAc(100 mL) 稀釋, 用飽和 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL) 及鹽水(30 mL) 洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 含 50%→100% EtOAc 之己烷(各含 0.5% TEA)) 純化粗殘餘物, 得到呈淡黃色固體狀之 TX63717(209 mg, 85%) : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, J=11.0 Hz), 4.09 (d, 1H, J=11.3 Hz), 3.48 (s, 2H), 3.01 (d, 1H, J=4.6 Hz), 2.49 (qd, 1H, J=6.6, 12.7 Hz), 2.37 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.26 (m, 5H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 521.3 (M+1)。

化合物 TX63832 : PhSeCl(334 mg, 1.74 mmol) 添加至 7 (469 mg, 1.00 mmol) 於 EtOAc(20 mL) 中之室溫下的懸浮液中。6 小時後, 所得溶液用水(2×25 mL) 洗滌且混合物在 -20°C 下儲存隔夜。溶液溫至室溫且添加 THF(8 mL) 及 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30%, 1.0 mL)。在室溫下攪拌混合物 1 小時, 用 EtOAc(50 mL) 稀釋, 用 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(25 mL) 及鹽水(25 mL) 洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 含 0→30% EtOAc 之己烷) 純化粗殘餘物, 得到呈白色固體狀之 TX63832(255 mg, 55%) : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.31 (d, 1H,  $J=10.4$  Hz), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, 1H,  $J=10.3$  Hz), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.92 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.38 (qd, 1H,  $J=5.8, 12.5$  Hz), 1.87 (m, 3H), 1.57 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  467.4 (M+1)。

化合物 TX63833 : 加熱 TX63832(231 mg , 0.495 mmol)、 $I_2$ (251 mg , 0.989 mmol)、吡啶(0.12 mL , 1.48 mmol)及 THF(10 mL)之溶液至回流並保持 17 小時。所得混合物冷卻至室溫 ; 用 EtOAc(100 mL)稀釋 ; 用飽和  $Na_2S_2O_3$ (40 mL)、1 M HCl(50 mL)及飽和  $NaHCO_3$ (25 mL)洗滌 ; 經  $Na_2SO_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 含 0→30% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物, 得到呈白色固體狀之 TX63833(175 mg , 60%) :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.55 (qd, 1H,  $J=6.1, 12.6$  Hz), 1.69 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  593.2 (M+1)。

化合物 64 : LAH(2.0 M 於 THF 中 , 32 mL , 64 mmol)添加至 7(6.06 g , 12.9 mmol)於 THF(225 mL)中之  $0^\circ C$  的溶液中。在  $0^\circ C$  下攪拌混合物 1 小時 ; 溫至室溫並保持 26 小時 ; 冷卻至  $0^\circ C$  ; 藉由相繼添加水(2.4 mL)、4 M NaOH(2.4 mL)及水(2.4 mL)來淬滅 ; 溫至室溫 ; 用 MTBE(100 mL)稀釋 ;

攪拌1小時；經矽藻土過濾；用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mL)溶離且濃縮，得到呈白色泡沫狀之**64**(5.79 g，定量)，其未經進一步純化即使用： $m/z$  427.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H)。

化合物**65**：在室溫下劇烈攪拌**64**(所有以上獲得的**64**，約 12.9 mmol)、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (9.35 g，29.0 mmol)、TEMPO(2.01 g，12.9 mmol)、水(13 mL)及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.3 L)之雙相溶液21小時。所得混合物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**65**(1.56 g，27%)： $m/z$  425.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H)。

化合物**66**：磷醯基乙酸三乙酯(3.52 mL，17.7 mmol)添加至 $\text{NaH}$ (60%，712 mg，17.8 mmol)於THF(53 mL)中之0°C的懸浮液中且經15分鐘溫至室溫。所得溶液冷卻至0°C且添加**65**(1.56 g，3.52 mmol)於THF(17.5 mL)中之溶液且用THF(5 mL)完成轉移。混合物溫至室溫且攪拌17.5小時，藉由添加水(50 mL)及1 M HCl(25 mL)淬滅且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 mL，接著100 mL)萃取。合併之有機部份用飽和 $\text{NaHCO}_3$ (100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**66**(1.212 g，67%)： $m/z$  495.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H)。

化合物**67**：TPAP(82 mg，0.233 mmol)添加至**66**(1.212 g，2.364 mmol)、NMO(831 mg，7.09 mmol)及4 Å分子篩(3.04 g)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)中之室溫下的溶液中。在室溫下

攪拌所得混合物1.5小時，濃縮至約3 mL且藉由管柱層析(矽膠，含0→65% EtOAc之己烷)純化，得到呈白色固體狀之**67**(1.057 g, 88%)：m/z 509.3 (M+1)。

**化合物 68**：含有**67**(1.057 g, 2.078 mmol)及Pd/C(10%，260 mg)於THF(42 mL)中之室溫下的懸浮液之燒瓶相繼用N<sub>2</sub>及H<sub>2</sub>吹掃。在H<sub>2</sub>(氣球)下攪拌懸浮液17小時，用N<sub>2</sub>充氣，經矽藻土過濾，用THF(50 mL)溶離且濃縮，得到呈白色固體狀之**68**(1.094 g, 定量)，其未經進一步純化即使用：m/z 511.3 (M+1)。

**化合物 69**：在室溫下攪拌**68**(所有以上獲得的**68**，約2.078 mmol)、NaOMe(25%於MeOH中，5.25 mL)及EtOCHO(15.75 mL)之溶液3.5小時，用1 M HCl(50 mL)稀釋且用EtOAc(2×100 mL)萃取。合併之有機部份用鹽水(25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈灰白色泡沫固體狀之**69**(甲酯與乙酯之混合物(約1:2.4))，其未經進一步純化即使用：甲酯 m/z 525.3 (M+1)，乙酯 m/z 539.3 (M+1)。

**化合物 70**：**69**(所有以上獲得的**69**，約2.078 mmol)、NH<sub>2</sub>OH·HCl(192 mg, 2.76 mmol)、EtOH(18 mL)及水(3 mL)之混合物加熱至55°C並保持17小時。所得溶液冷卻至室溫，用1 M HCl(50 mL)稀釋且用EtOAc(100 mL，接著75 mL)萃取。合併之有機部份經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。所得殘餘物溶解於MeOH(100 mL)中，用12 M HCl(0.25 mL)處理且在室溫下攪拌3小時。混合物用1 M HCl(50 mL)稀釋且

用 EtOAc(2×100 mL)萃取。合併之有機部份用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→60% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 70(876 mg，甲酯：乙酯=41:57，80%(來自 68))：甲酯 m/z 522.3 (M+1)，乙酯 m/z 536.3 (M+1)。

化合物 71：70(876 mg，甲酯：乙酯=41:57，1.65 mmol)、NaOMe(1.0 mL，25%於 MeOH 中)及 MeOH(21 mL)之溶液加熱至 55°C 並保持 2 小時。所得混合物用 1 M HCl(50 mL)稀釋且用 EtOAc(100 mL，接著 2×50 mL)萃取。合併之有機部份用鹽水(25 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮，得到呈白色泡沫固體狀之 71(900 mg，定量)，其未經進一步純化即使用：m/z 522.3 (M+1)。

化合物 TX63867：DBDMH(236.5 mg，0.827 mmol)添加至 71(所有以上獲得的 71，約 1.65 mmol)於 DMF(20 mL)中之 0°C 的溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 2.5 小時，添加吡啶(0.53 mL，6.6 mmol)且反應物加熱至 55°C 並保持 16 小時。反應物冷卻至室溫，用 EtOAc(200 mL)稀釋；用 1 M HCl(25 mL)、10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌；經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→75% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63867(708 mg，82%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (d, 1H, J=4.6 Hz), 2.48 (qd, 1H, J=6.7, 12.3 Hz), 2.30 (m, 3H), 1.68 (m, 11H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J=6.7 Hz),

1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  520.3 (M+1)。

化合物 **TX63891** : **TX63867**(643 mg , 1.24 mmol) 於 MeCN(37.5 mL)及 1 M HCl(12.5 mL)中之懸浮液加熱至 65°C 隔夜。所得溶液冷卻至室溫，用 1 M HCl(50 mL)稀釋且用 EtOAc(150 mL，接著 100 mL)萃取。合併之有機部份用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→100% EtOAc之己烷(兩者均含有 0.5% HOAc))純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，相繼與 PhMe(100 mL)及 EtOH(50 mL)一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之 **TX63891**(583 mg , 93%) : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.88 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.08 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.7, 12.6$  Hz), 2.32 (m, 3H), 1.69 (m, 11H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  506.3 (M+1)。

化合物 **TX63886** : EDCI(39.3 mg , 0.205 mmol)添加至 **TX63891**(50.5 mg , 0.0999 mmol)、MeNH<sub>2</sub>•HCl(16.3 mg , 0.241 mmol)、TEA(28 μL , 0.20 mmol)及 DMAP(25.8 mg , 0.211 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌 18 小時。所得溶液用 EtOAc(25 mL)稀釋，用 1 M HCl(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與 EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白

色固體狀之TX63886(39.3 mg, 76%) :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.10 (d, 1H,  $J=3.9$  Hz), 2.80 (d, 3H,  $J=4.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.5, 12.4$  Hz), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.59 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  519.3 (M+1)。

化合物TX63892 : EDCI(39.0 mg, 0.203 mmol)添加至TX63891(50.3 mg, 0.0995 mmol)、 $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$ (18.5 mg, 0.227 mmol)、TEA(28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol)及DMAP(24.8 mg, 0.203 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌17小時。所得溶液用EtOAc(25 mL)稀釋，用1 M HCl(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0 $\rightarrow$ 100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63892(44.9 mg, 85%) :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.28 (dq, 2H,  $J=6.6, 7.0$  Hz), 3.11 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.5, 12.5$  Hz), 2.23 (m, 1H), 2.12 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz), 1.89 (m, 4H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.23 (m, 4H), 1.13 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  533.4 (M+1)。

化合物TX63887 : EDCI(39.0 mg, 0.203 mmol)添加至

**TX63891**(50.6 mg, 0.100 mmol)、2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽(27.7 mg, 0.204 mmol)、TEA(28  $\mu$ L, 0.20 mmol)及DMAP(25.0 mg, 0.205 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌18小時。所得溶液用EtOAc(25 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之**TX63887**(45.0 mg, 77%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.08 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.5, 11.9$  Hz), 2.22 (m, 3H), 1.78 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  587.3 (M+1)。

化合物**TX63888**：EDCI(38.5 mg, 0.201 mmol)添加至**TX63891**(49.8 mg, 0.0985 mmol)、嗎啉(18  $\mu$ L, 0.207 mmol)、TEA(28  $\mu$ L, 0.20 mmol)及DMAP(24.5 mg, 0.201 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌18小時。所得溶液用EtOAc(25 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之**TX63888**(38.9 mg, 69%)：<sup>1</sup>H NMR (500x MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.48 (m,

2H), 3.10 (d, 1H,  $J=3.8$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.2, 12.9$  Hz), 2.33 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.77 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  575.4 (M+1)。

化合物 **TX63889** : EDCI(39.0 mg, 0.203 mmol) 添加至 **TX63891**(50.2 mg, 0.0993 mmol)、氮雜環丁烷鹽酸鹽(19.0 mg, 0.203 mmol)、TEA(28  $\mu$ L, 0.20 mmol) 及 DMAP(25.0 mg, 0.205 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL) 中之溶液中且在室溫下攪拌 18 小時。所得溶液用 EtOAc(25 mL) 稀釋，用 1 M HCl(15 mL) 及鹽水(10 mL) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0 $\rightarrow$ 100% EtOAc 之己烷) 純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與 EtOH 一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之 **TX63889**(45.6 mg, 84%)：  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 3.12 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 2.48 (d, 1H,  $J=6.6, 12.5$  Hz), 2.25 (m, 3H), 1.75 (m, 13H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.24 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  545.3 (M+1)。

化合物 **TX63893** : EDCI(39.3 mg, 0.205 mmol) 添加至 **TX63891**(51.3 mg, 0.101 mmol)、吡咯啉(17  $\mu$ L, 0.206 mmol)、TEA(28  $\mu$ L, 0.20 mmol) 及 DMAP(25.3 mg, 0.207 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL) 中之溶液中且在室溫下攪拌 17 小

時。所得溶液用EtOAc(25 mL)稀釋，用1 M HCl(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63893(41.5 mg, 74%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.44 (t, 4H, *J*=6.7 Hz), 3.14 (d, 1H, *J*=4.3 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J*=6.5, 12.4 Hz), 2.22 (m, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); *m/z* 559.4 (M+1)。

化合物TX63890：EDCI(39.7 mg, 0.207 mmol)添加至TX63891(49.9 mg, 0.0987 mmol)、3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽(28.6 mg, 0.199 mmol)、TEA(28 μL, 0.20 mmol)及DMAP(23.8 mg, 0.195 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌18小時。所得溶液用EtOAc(25 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63890(46.3 mg, 79%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.11 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 2.31 (m, 6H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); *m/z* 595.4 (M+1)。

化合物 TX63914：EDCI(38.8 mg, 0.202 mmol)添加至 TX63891(49.9 mg, 0.0987 mmol)、氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽(22.7 mg, 0.207 mmol)、TEA(40  $\mu$ L, 0.29 mmol)及 DMAP(25.9 mg, 0.212 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌17小時。所得溶液用 EtOAc(50 mL)稀釋，用 1 M HCl(20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→100% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與 EtOH 一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之 TX63914(41.4 mg, 75%)：  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, *J*=6.7 Hz), 5.01 (m, 1H), 4.90 (dt, 2H, *J*=2.6, 6.9 Hz), 4.46 (dt, 2H, *J*=3.1, 6.5 Hz), 3.06 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.46 (qd, 1H, *J*=6.7, 12.3 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.16 (t, 2H, *J*=8.3 Hz), 1.67 (m, 10H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.23 (m, 5H), 1.01 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); *m/z* 561.3 (M+1)。

化合物 TX63915：EDCI(59.0 mg, 0.308 mmol)添加至 TX63891(76.5 mg, 0.151 mmol)、乙酸醯肼(22.0 mg, 0.297 mmol)、TEA(0.050 mL, 0.36 mmol)及 DMAP(37.3 mg, 0.305 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌17小時。所得溶液用 EtOAc(50 mL)稀釋，用 1 M HCl(20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→75% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63915(63 mg, 74%)：<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.09 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.9, 12.7$  Hz), 2.06 (s, 3H), 1.64 (m, 14H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.24 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  562.3 ( $M+1$ )。

化合物 TX63916：用迪恩-斯達克裝置加熱 TX63915(49 mg, 0.087 mmol)、TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O(10 mg, 0.053 mmol)及 PhMe(10 mL)之混合物至劇烈回流保持2小時以移除水。濃縮所得混合物且藉由管柱層析(矽膠，含0 $\rightarrow$ 100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 TX63916(34.4 mg, 73%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.05 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.79 (t, 2H,  $J=8.4$  Hz), 2.49 (s, 3H), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.7, 12.2$  Hz), 2.28 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.07 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  544.3 ( $M+1$ )。

化合物 72：DIBAL-H(1.0 M於 PhMe 中，5.0 mL，5.0 mmol)添加至 8(R=Me:Et(約30:68)，502 mg，0.94 mmol)於 THF(10 mL)中之0 $^{\circ}$ C的溶液中。在0 $^{\circ}$ C下攪拌混合物15分鐘，接著溫至室溫並保持2.5小時。均勻溶液冷卻至0 $^{\circ}$ C，用飽和酒石酸鈉鉀(10 mL)小心地淬滅，用MTBE(25 mL)稀釋且在室溫下攪拌。混合物用水(20 mL)及飽和酒石酸鈉鉀(20 mL)稀釋，分離有機部份且水層用MTBE(25 mL $\times$ 2)萃取。合併之有機部份用鹽水(25 mL)洗滌，經

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮，得到呈白色泡沫狀之粗產物 72(509 mg，定量)，其未經進一步純化即使用：m/z 496.3 (M+1)。

化合物 73：在室溫下，NBS(250 mg，1.40 mmol)一次性添加至 72(以上所得，約 0.94 mmol)於 DME/H<sub>2</sub>O(9:1，10 mL)中之溶液中且燒瓶包裹於箔中。2 小時後，添加 2% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(30 mL)且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。所得混合物用 EtOAc(60 mL)萃取，有機部份用鹽水(25 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→100% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 73(378 mg，81%(來自 8))：m/z 494.3 (M+1)。

化合物 74：73(378 mg，0.766 mmol)、NaOMe(1.05 mL，25%於 MeOH 中)及 MeOH(25 mL)之溶液加熱至 55°C 並保持 1.5 小時。所得混合物用 EtOAc(175 mL)稀釋，用 1 M HCl(50 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0→100% EtOAc 之己烷)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 74(254 mg，67%)：m/z 494.3 (M+1)。

化合物 TX63918：DBDMH(74.7 mg，0.261 mmol)添加至 74(254 mg，0.514 mmol)於 DMF(10 mL)中之 0°C 的溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 2.5 小時，添加吡啶(0.17 mL，2.1 mmol)且反應物加熱至 55°C。4 小時後反應物冷卻至室溫且再攪拌 16 小時。所得溶液用 EtOAc(150 mL)稀釋，用 1 M HCl(50 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。

藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63918(210 mg，83%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.07 (d, 1H, *J*=4.3 Hz), 2.48 (dq, 1H, *J*=6.6, 12.6 Hz), 2.25 (br d, 1H, *J*=13.0 Hz), 1.73 (m, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); *m/z* 491.9 (M+1)。

化合物TX63920：在室溫下攪拌TX63918(50 mg，0.10 mmol)、Ac<sub>2</sub>O(53 μL，0.56 mmol)、吡啶(90 μL，1.1 mmol)及DMAP(4.0 mg，0.33 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液18小時。所得溶液用EtOAc(70 mL)稀釋，用1 M HCl(25 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63920(50.6 mg，95%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, *J*=3.8 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J*=6.7, 12.6 Hz), 2.24 (br d, 1H, *J*=13.6 Hz), 2.04 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 10H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.5 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); *m/z* 533.9 (M+1)。

化合物TX63919：在室溫下攪拌TX63918(49.2 mg，

0.100 mmol)、MeOTf(65  $\mu$ L, 0.57 mmol)及2,6-<sup>t</sup>Bu-4-Me吡啶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液18.5小時。所得溶液用EtOAc(70 mL)稀釋，用1 M HCl(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化粗殘餘物，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63919(36.8 mg, 73%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=6.6, 12.5$  Hz), 2.24 (br d, 1H,  $J=13.0$  Hz), 1.78 (m, 6H), 1.51 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (t, 3H,  $J=6.5$  Hz), 1.24 (m, 5H), 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  505.9 (M+1)。

化合物TX63982：在室溫下攪拌TX63918(39.5 mg, 0.0803 mmol)及EtNCO(64  $\mu$ L, 0.81 mmol)於PhMe(0.5 mL)中之溶液1小時，加熱至70°C並保持約5小時且在室溫下再攪拌19小時。藉由管柱層析(矽膠，含0→100% EtOAc之己烷)純化所得溶液，合併相同溶離份，濃縮，與EtOH一起共沸且乾燥，得到呈白色固體狀之TX63982(33.2 mg, 73%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J=7.0, 12.3$  Hz), 2.26 (td, 1H,  $J=4.3, 17.3$  Hz), 1.66 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.25 (m, 5H), 1.13 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  563.4

(M+1)。

化合物 **TX63448**：化合物 **TX63435** (20 mg, 0.041 mmol) 及  $\text{SeO}_2$  (13.5 mg, 0.12 mmol) 與 1,4-二噁烷 (1 mL) 混合。在  $100^\circ\text{C}$  下加熱 16 小時後，反應混合物冷卻至室溫且經矽膠墊過濾，用 EtOAc 溶離。濃縮合併之濾液與洗滌液得到粗產物，其含有 12% **TX63448**。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 30% EtOAc 之己烷或含 0-10% EtOAc 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶離) 重複純化粗產物，得到呈白色固體狀之化合物 **TX63448** (1.1 mg)： $m/z=490.3$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.94 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.10-1.95 (m, 12H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

化合物 **TX63936**：在室溫下在 PTFE 管中，化合物 **TX63520** (370 mg, 0.77 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) 中之溶液添加至  $\text{XeF}_2$  (157 mg, 0.93 mmol) 中。在室溫下攪拌 16 小時後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及水洗滌。有機萃取物經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0-25% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到產物 **TX63936** (80 mg)，其受一些雜質污染。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0-2% 丙酮之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶離) 再次純化產物，得到呈白色固體狀之純化之 **TX63936** (32 mg, 產率 9%)： $m/z=452.2$  (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.30 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 2.70 (m,

1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.27 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.12-2.08 (m, 15H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

化合物 75：化合物 7(1.16 g, 2.47 mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (398 mg, 5.72 mmol)、 $\text{NaOAc}$ (466 mg, 5.68 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12 mL)及 $\text{MeOH}$ (12 mL)之混合物在 $60^\circ\text{C}$ (油浴溫度)下加熱1.5小時。添加 $\text{EtOAc}$ 。用水洗滌混合物。有機萃取物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 77(1.20 g)： $m/z$  484.3 ( $M+1$ )。化合物 75未經進一步純化即用於下一步驟中。

化合物 76：化合物 75(1.20 g, 2.47 mmol)溶解於 $\text{AcOH}$  (2.9 mL)及 $\text{Ac}_2\text{O}$ (0.35 mL, 3.70 mmol)中。在室溫下攪拌反應物1小時後，添加 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.195 g, 3.71 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (28 mg, 0.13 mmol, 0.05當量)及 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5.8 mL)。反應物在 $60^\circ\text{C}$ 下加熱15小時且在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱3小時後，再添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (28 mg, 0.13 mmol, 0.05當量)。在 $80^\circ\text{C}$ 下再過3小時後，反應物冷卻至室溫。藉由蒸發移除溶劑。添加 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。混合物用 $\text{EtOAc}$ 萃取。合併之有機萃取物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0%至50%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺橙色泡沫固體狀之產物 76(629 mg, 產率44%(來自7))。化合物 76為2種異構體之3:1混合物： $m/z$  584.3 ( $M+1$ )。

化合物 77：在 $0^\circ\text{C}$ 下， $\text{K}_2\text{CO}_3$ (742 mg, 5.37 mmol)添加至化合物 76(627 mg, 1.07 mmol)於 $\text{MeOH}$ (22 mL)中之溶液

中。在室溫下攪拌反應物1.5小時後，添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及12 N  $\text{HCl}$ (0.90 mL, 10.8 mmol)。攪拌5分鐘後，混合物轉移至分液漏斗中。添加水。產物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。合併之有機萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮，得到呈淺黃色泡沫狀之化合物77。化合物77為2種異構體之4.5:1混合物： $m/z$  500.2 (M+1)。

化合物78：以上所得化合物77、 $\text{NaHSO}_3$ (58.5%  $\text{SO}_2$ , 410 mg, 3.73 mmol)、 $\text{EtOH}$ (7.5 mL)及水(2.5 mL)之混合物在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱1小時。再添加 $\text{NaHSO}_3$ (58.5%  $\text{SO}_2$ , 100 mg, 0.91 mmol)。反應物在 $80^\circ\text{C}$ 下再加熱3小時後，添加 $\text{EtOAc}$ 。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含0-100%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物78(380 mg, 產率73%(來自76))： $m/z$  485.2 (M+1)。

化合物80：在 $0^\circ\text{C}$ 下，瓊斯試劑逐滴添加至化合物78(51.6 mg, 0.11 mmol)於丙酮(1 mL)中之溶液中直至持續為橙色。攪拌反應物直至化合物78完全耗盡。添加 $\text{EtOAc}$ 。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。粗產物(化合物79 ( $m/z=499.2$  (M+1))與化合物80 ( $m/z=455.2$  (M+1))之混合物)在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱2小時且在真空中在 $120^\circ\text{C}$ 下加熱30分鐘。冷卻至室溫後，藉由管柱層析(矽膠，用含0-40%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物80(39 mg, 產率81%(來

自 78)) :  $m/z$  455.2 (M+1)。

化合物 81 : 在 0°C 下，NaOMe(279  $\mu$ L，1.22 mmol)添加至化合物 80(37 mg，0.08 mmol)與 HCO<sub>2</sub>Et(196  $\mu$ L，2.44 mmol)之混合物中。在環境溫度下攪拌混合物 10 分鐘後，添加 THF(0.3 mL)。反應繼續保持在室溫下 5 小時且冷卻至 0°C。添加 MTBE 及 6 N HCl(0.22 mL，1.32 mmol)。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。粗產物與 NH<sub>2</sub>OH-HCl(9 mg，0.13 mmol)、EtOH(4 mL)及水(0.2 mL)混合。反應物在 55°C 下加熱 18 小時後，添加 EtOAc。混合物轉移至分液漏斗中，用水洗滌。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0% 至 10% EtOAc 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 81(18 mg，產率 45%) :  $m/z$  480.2 (M+1)。化合物 81 受一些雜質污染。

化合物 82 : 在室溫下，NaOMe(12  $\mu$ L，0.052 mmol)添加至化合物 81(17 mg，0.035 mmol)於 MeOH(0.70 mL)及 THF(0.35 mL)中之懸浮液中。反應物在 55°C 下加熱 2.5 小時後，再添加 NaOMe(12  $\mu$ L，0.052 mmol)及 MeOH(0.70 mL)。混合物在 55°C 下再加熱 1 小時且冷卻至室溫。添加 MTBE。混合物轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌。有機萃取物經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用含 0-70% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 82(8.7 mg，產率 51%) :  $m/z$  480.2 (M+1)。

化合物 **TX63614**：在 0°C 下，1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲 (2.6 mg, 0.009 mmol) 於 DMF (21  $\mu$ L) 中之溶液添加至化合物 **82** (8.7 mg, 0.018 mmol) 於 DMF (100  $\mu$ L) 中之溶液中。在 0°C 下攪拌反應物 1 小時後，添加吡啶 (5  $\mu$ L, 0.062 mmol)。反應物在 55°C 下加熱 3 小時且冷卻至室溫。混合物用 EtOAc 稀釋且轉移至分液漏斗中，用 1 N 鹽酸水溶液、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液及水洗滌。有機萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，用含 0% 至 50% EtOAc 之己烷溶離) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **TX63614** (7 mg, 產率 81%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.15-1.95 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 478.2 (M+1)。

化合物 **TX63693**：化合物 **TX63618** (200 mg, 0.421 mmol) 於甲醇 (20 mL) 及苯 (1 mL) 中之溶液在 85°C 下加熱 20 小時。移除溶劑且藉由管柱層析 (矽膠，含 0 至 80% EtOAc 之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63693** (149 mg, 69%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-2.10 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 432.2 (M-NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

化合物 TX63800 : 化合物 TX63618(200 mg , 0.421 mmol)於乙醇(20 mL)及苯(1 ml)中之溶液在 85°C 下加熱 20 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠, 含 0 至 75% EtOAc 之己烷)純化殘餘物, 得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63800(156 mg , 71%) :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.13 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.70 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-2.06 (m, 18H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  432.2 (M-NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

化合物 TX63819 : 化合物 TX63618(150 mg , 0.316 mmol)於 2-丙醇(20 mL)及苯(1 ml)中之溶液在 85°C 下加熱 20 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠, 含 0 至 60% EtOAc 之己烷)純化殘餘物, 得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63819(100 mg , 59%) :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.13 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.69 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.21 (d, 6H,  $J=5.6$  Hz), 1.10-2.06 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  432.2 (M-NHCO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

化合物 TX63862 : 在 0°C 下, 含 NH<sub>3</sub> 之甲醇 (2 M 溶液, 0.83 ml, 1.67 mmol) 添加至化合物 TX63618(158.6 mg, 0.334 mmol) 於 THF(2.5 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 4 小時。移除溶劑且藉由於乙醇中濕磨來純化殘餘

物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63862**(125 mg，76%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.15 (d, 1H, *J*=4.6 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.08-2.50 (m, 17 H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); *m/z* 492.2 (M+1)。

化合物 **TX63826**：含乙胺之 THF(2 M 溶液，0.193 ml，0.386 mmol) 添加至化合物 **TX63618**(152.8 mg，0.322 mmol) 於 THF(2.5 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 2 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 90% EtOAc 之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63826**(85 mg，50%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.32 (t, 1H, *J*=5.2 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.13-3.24 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.23-1.96 (m, 13H), 1.13 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); *m/z* 520.3 (M+1)。

化合物 **TX63875**：含二甲胺之 THF(2 M 溶液，0.195 ml，0.391 mmol) 添加至化合物 **TX63618**(154.6 mg，0.325 mmol) 於 THF(2.5 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 20 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 80% EtOAc 之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63875**(108 mg，63%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.25 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.91 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 1H),

2.15 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  520.3 (M+1)。

化合物 TX63876：含甲胺之 THF(2 M 溶液，0.187 ml，0.375 mmol) 添加至化合物 TX63618(148.3 mg，0.312 mmol) 於 THF(2.5 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 20 小時。移除溶劑且藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 80% EtOAc 之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63876(100 mg，63%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.18 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.79 (d, 3H,  $J=4.8$  Hz), 2.49 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.05 (s, 6H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  506.3 (M+1)。

化合物 TX63798：在  $0^\circ\text{C}$  下， $\text{Et}_3\text{N}$ (400  $\mu\text{L}$ ，2.88 mmol) 及 苯甲醯氯 (50  $\mu\text{L}$ ，0.431 mmol) 相繼添加至化合物 TX63620(129 mg，0.288 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應物 1 小時後，添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用 EtOAc 萃取其。有機萃取物用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含 0 至 60% EtOAc 之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 TX63798(50.4 mg，31%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.71 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz), 7.49 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.42 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 6.06 (s, 1H), 5.68

(s, 1H), 3.23 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.77 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.19-1.93 (m, 11H), 1.07 (s, 6H), 0.92 (s, 3H);),  $m/z$  553. ( $M+1$ )。

化合物 **TX63818**：在  $0^{\circ}\text{C}$  下， $\text{Et}_3\text{N}$  (57  $\mu\text{L}$ , 0.408 mmol) 及 2,2,2-三氟乙基磺醯氯 (39  $\mu\text{L}$ , 0.353 mmol) 相繼添加至化合物 **TX63620** (122 mg, 0.272 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中之溶液中。在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌反應物 1 小時後，添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中，用  $\text{EtOAc}$  萃取其。有機萃取物用水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，含 0 至 60%  $\text{EtOAc}$  之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63818** (77 mg, 47%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.05 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 2.64 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.12-2.18 (m, 15H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H);  $m/z$  595.3 ( $M+1$ )。

化合物 **TX63863**：在室溫下，環丁烷羰基氯 (0.152 ml, 1.34 mmol) 添加至 **TX63620** (300 mg, 0.669 mmol)、三乙胺 (0.466 ml, 3.34 mmol) 及  $\text{DCM}$  (4 ml) 之溶液中。在室溫下攪拌混合物 2 小時。有機物用 1 M  $\text{HCl}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、鹽水及水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠，含 0 至 70%  $\text{EtOAc}$  之己烷) 純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63863** (200 mg, 56%)： $^1\text{H}$  NMR (500

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.06 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.10-2.30 (m, 21H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  531.3 (M+1)。

化合物 **TX63864**：在室溫下，丙醯氯(0.048 ml, 0.274 mmol)添加至 **TX63620**(123 mg, 0.274 mmol)、三乙胺(0.191 ml, 1.37 mmol)及DCM(4 ml)之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。有機物用1 M HCl、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、鹽水及水洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0至70% EtOAc之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63864**(80 mg, 57%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.07 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz), 2.61 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H,  $J=7.5$  Hz), 2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz), 1.14 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz), 1.10-1.95 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  505.3 (M+1)。

化合物 **TX63865**：在室溫下，庚醯基氯(0.083 ml, 0.539 mmol)添加至 **TX63620**(0.121 mg, 0.270 mmol)、三乙胺(0.190 ml, 1.36 mmol)及DCM(4 ml)之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。有機物用1 M HCl、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、鹽水及水洗滌，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0至70% EtOAc之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡

沫固體狀之化合物 **TX63865** (110 mg, 72%) :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.04 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 2.62 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10-2.19 (m, 27H), 1.02 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (3H, m);  $m/z$  561.4 ( $M+1$ )。

化合物 **TX63681** : 在  $0^\circ\text{C}$  下,  $\text{Et}_3\text{N}$  (124  $\mu\text{L}$ , 0.89 mmol) 及乙酸甲酸酐 (現場製備之 7.4 M 溶液, 48  $\mu\text{L}$ , 0.356 mmol) 相繼添加至化合物 **TX63620** (80 mg, 0.178 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應物 1 小時後, 添加  $\text{NaHCO}_3$  水溶液。混合物轉移至分液漏斗中, 用  $\text{EtOAc}$  萃取其。有機萃取物用水洗滌, 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。藉由管柱層析 (矽膠, 含 0 至 100%  $\text{EtOAc}$  之己烷) 純化殘餘物, 得到呈白色泡沫固體狀之化合物 **TX63681** (58 mg, 68%) :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 0.45H,  $J=12.3$  Hz), 8.19 (s, 0.55H), 8.03 (s, 0.55H), 8.02 (s, 0.45H), 6.06 (s, 1H), 5.49 (d, 0.45H,  $J=12.3$  Hz), 5.02 (s, 0.55H), 3.14 (d, 0.45H,  $J=4.5$  Hz), 3.09 (d, 0.55H,  $J=4.5$  Hz), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.17-2.70 (m, 17H), 1.06 (s, 1.35H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 1.65H), 0.94 (s, 1.35H), 0.91 (s, 1.65H);  $m/z$  477.3 ( $M+1$ )。

化合物 **TX63799** : 在室溫下, 3,3,3-三氟丙酸 (47  $\mu\text{L}$ , 0.534 mmol) 及  $\text{Et}_3\text{N}$  (186  $\mu\text{L}$ , 1.33 mmol) 相繼添加至化合物 **TX63620** (200 mg, 0.445 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中之溶液中。溶液在室溫下冷卻且添加 T3P (50% 於  $\text{EtOAc}$  中, 283

mg, 0.891 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，接著轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，含0至50% EtOAc之己烷)純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物TX63799(50 mg, 20%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.01 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.66 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.16-1.96 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); *m/z* 559.3 (M+1)。

化合物TX63866：在室溫下，環丙烷甲酸(25 μL, 0.326 mmol)及Et<sub>3</sub>N(111 μL, 0.816 mmol)相繼添加至化合物TX63620(122 mg, 0.272 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中之溶液中。溶液在室溫下冷卻且添加T3P(50%於EtOAc中, 330 μL, 0.543 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時後，添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，接著轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取其。有機萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由於EtOH中濕磨來純化殘餘物，得到呈白色泡沫固體狀之化合物TX63866(60 mg, 42%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.16 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 2.64 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, *J*=6.7 Hz), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s,

3H), 0.89-1.96 (m, 16H), 0.69 (m, 2H). m/z 517.3 (M+1)。

\* \* \* \* \*

可根據本發明在無不當實驗之情況下製備及執行本文中揭示及主張之所有化合物、組合物及方法。儘管本發明可能僅關注根據較佳實施例描述之若干發明內容，但熟習此項技術者將顯而易見可在不偏離本發明之概念、精神及範疇的情況下對本文中所述之化合物、組合物及方法以及方法之步驟及步驟順序作出改變。更特定言之，將易於瞭解到，可用化學上及生理學上均相關之某些試劑替代本文所述之試劑而達成相同或類似之結果。熟習此項技術者易於瞭解之所有該等類似替代及修改被視為均屬於如隨附申請專利範圍所界定之本發明之精神、範疇及概念內。

#### 參考文獻

以下參考文獻就對本文所述內容提供例示性程序性或其他細節補充而言，以引用的方式明確併入本文中。

Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.

Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.

Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol.*

*Psychiatry*, March 6, 2007.

Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.

Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.

Forstermann, *Biol. Chem.*; 387:1521, 2006.

*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.

Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.

Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126,

2007.

Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.

Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.

Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.

Liby *et al.*, 2007b

Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.

McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.

Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.

Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71,

2003.

Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.

Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.

Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079 , 2006.

Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773,

2006.

● Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.

Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

● Xie *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270(12):6894-6900, 1995.

Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

序列表

<110> 美商瑞塔醫藥有限責任公司

<120> C4-單甲基三萜類化合物衍生物及其使用方法

<130> REAT.P0068WO

<140> 101108395

<141> 2012/03/12

<150> 61/452,017

<151> 2011-03-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成引子

<400> 1

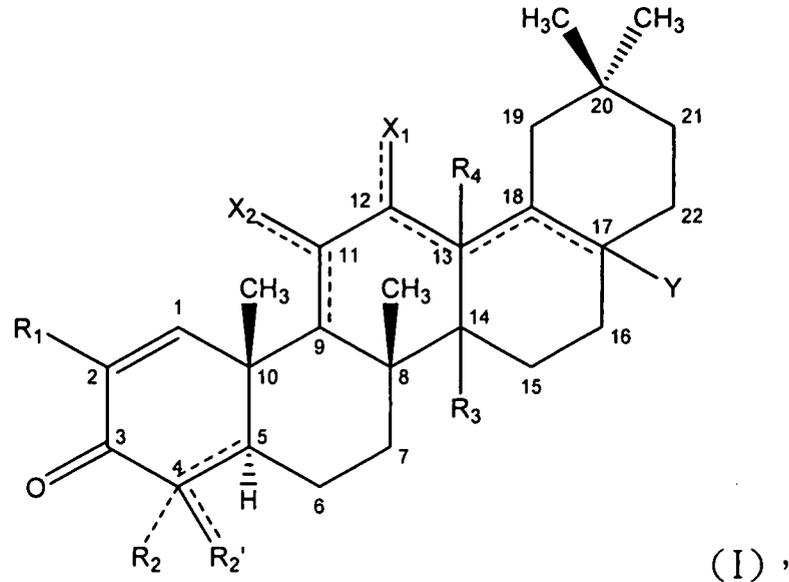
cagtcacagt gactcagcag aatctg

26

## 七、申請專利範圍

104 年 11 月 17 日修(更)正本

1. 一種下式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，



其中：

符號「----」表示視情況存在之鍵，其若存在則為單鍵或雙鍵，符號「===」表示單鍵或雙鍵；

$X_1$ 及 $X_2$ 獨立地為氫、鹵基、羥基、胺基或側氧基(oxo)，其限制條件為當碳原子12與13由雙鍵彼此連接時， $X_1$ 不為側氧基，另一限制條件為當碳原子9與11由雙鍵彼此連接時， $X_2$ 不為側氧基；

$R_1$  為 -H、-CN、鹵基、-CF<sub>3</sub>或 -C(O)R<sub>a</sub>，其中 R<sub>a</sub> 為 -OH、烷氧基(C1-4)、-NH<sub>2</sub>、烷基胺基(C1-4)或 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基(C1-4)；

$R_2$  為氫或當 $R_2$ 所結合之原子形成雙鍵之部分時， $R_2$ 不存在；

$R_2'$  為  $=CH_2$  或烷基 ( $C_{\leq 8}$ ) ;

$R_3$  及  $R_4$  各自獨立地為氫、羥基、甲基或當  $R_3$  及  $R_4$  中之任一者與基團  $R_c$  結合在一起時,  $R_3$  及  $R_4$  如下文所定義; 及

Y 為:

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub> 或 -NCO ;

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式;

-烷二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 、-烯二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$  或任何該等基團之經取代形式, 其中  $R_b$  為:

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基; 或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-OC(O)NH-烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-第三丁基、-OCH<sub>2</sub>-烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O) $R_c$ , 其中 m 為 0 至 6 且  $R_c$  為:

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、  
或硫基; 或



烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、醯胺基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-NHC(NO<sub>2</sub>)-烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-醯胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式；

R<sub>c</sub> 與 R<sub>3</sub> 結合在一起為 -O- 或 -NR<sub>d</sub>-，其中 R<sub>d</sub> 為氫或烷基 (C<sub>≤4</sub>)；或

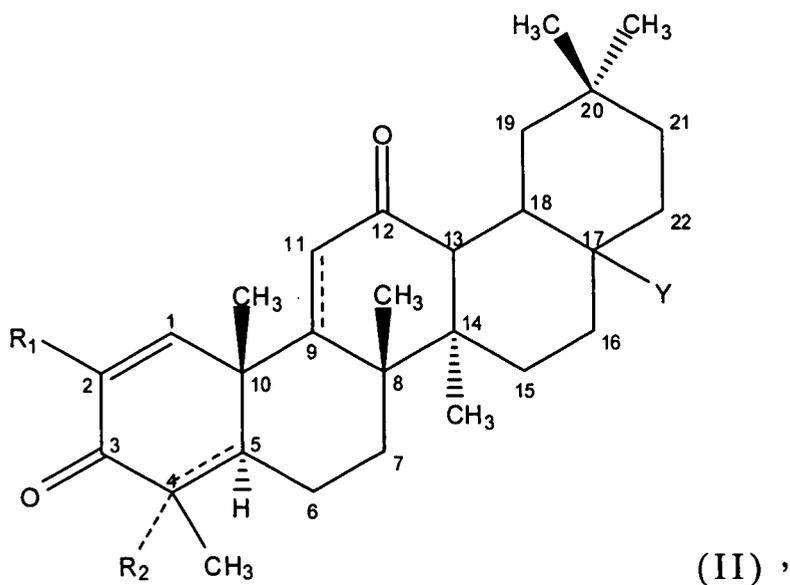
R<sub>c</sub> 與 R<sub>4</sub> 結合在一起為 -O- 或 -NR<sub>d</sub>-，其中 R<sub>d</sub> 為氫或烷基 (C<sub>≤4</sub>)；或

-NHC(O)R<sub>e</sub>，其中 R<sub>e</sub> 為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式。

2. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其進一步由下式或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體定義：



其中：

符號「----」表示視情況存在之鍵，其若存在則為單鍵或雙鍵，符號「===」表示單鍵或雙鍵；

$R_1$  為  $-H$ 、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$  或  $-C(O)R_a$ ，其中  $R_a$  為  $-OH$ 、烷氧基 ( $C_{1-4}$ )、 $-NH_2$ 、烷基胺基 ( $C_{1-4}$ ) 或  $-NH-S(O)_2$ -烷基 ( $C_{1-4}$ )；

$R_2$  為氫或當  $R_2$  所結合之原子形成雙鍵之部分時， $R_2$  不存在；及

$Y$  為：

$-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$  或  $-NCO$ ；  
 烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 12}$ )、  
 芳烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 芳氧基 ( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基  
 磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；  
 $-$ 烷二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 、 $-$ 烯二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$  或任何該等基

團之經取代形式，其中  $R_b$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)NH-$  烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-OC(O)CH_2NHC(O)O-$  第三丁基、 $-OCH_2-$  烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中  $m$  為 0 至 6 且  $R_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、 $-NHOH$ 、



或硫基；或

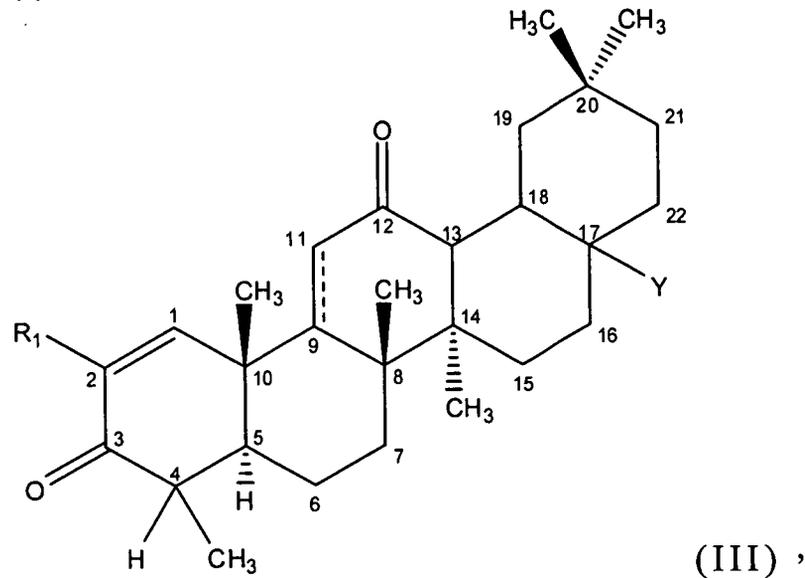
烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NHC(NO_2)-$  烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、 $-NH-$  醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；或

$-NHC(O)R_e$ ，其中  $R_e$  為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧  
 基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、  
 芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )或任何該等基團之經取代形式。

3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異  
 構體，其進一步由下式或其醫藥學上可接受之鹽或互變  
 異構體定義：



其中：

符號「 $\equiv$ 」表示單鍵或雙鍵；

$R_1$  為 -H、-CN、鹵基、-CF<sub>3</sub>或 -C(O)R<sub>a</sub>，其中 R<sub>a</sub>  
 為 -OH、烷氧基 (C<sub>1-4</sub>)、-NH<sub>2</sub>、烷基胺基 (C<sub>1-4</sub>)  
 或 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基 (C<sub>1-4</sub>)；及

Y 為：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>或 -NCO；  
 烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 12}$ )、

芳烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

- 烷二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$ 、- 烯二基 ( $C_{\leq 8}$ )- $R_b$  或任何該等基團之經取代形式，其中  $R_b$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-OC(O)NH-烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O- 第三丁基、-OCH<sub>2</sub>-烷硫基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>，其中  $m$  為 0 至 6 且  $R_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、-NHOH、



或硫基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺

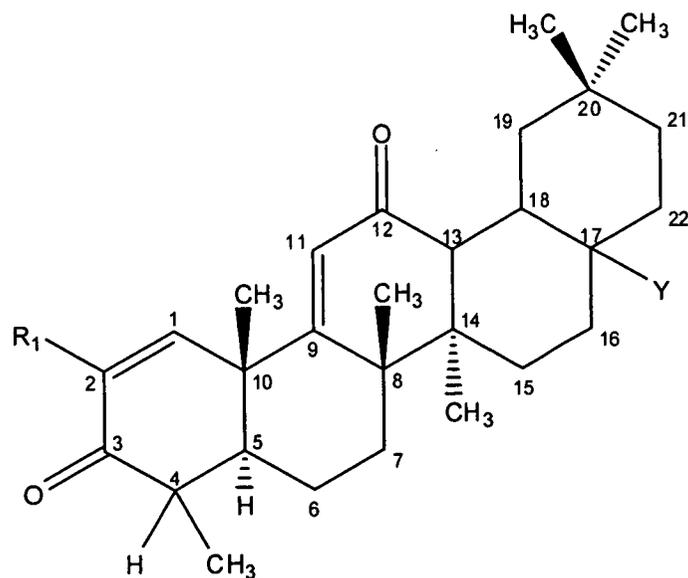
基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NHC(NO<sub>2</sub>)-烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、-NH-醯胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

-NHC(O)R<sub>e</sub>，其中 R<sub>e</sub> 為：

氫、羥基、胺基；或

烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烯基 ( $C_{\leq 8}$ )、炔基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳烷基 ( $C_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $C_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $C_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $C_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其進一步由下式或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體定義：



(IV)，

其中：

R<sub>1</sub> 為 -H、-CN、鹵基、-CF<sub>3</sub> 或 -C(O)R<sub>a</sub>，其中 R<sub>a</sub> 為 -OH、烷氧基 ( $C_{1-4}$ )、-NH<sub>2</sub>、烷基胺基 ( $C_{1-4}$ )

或  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -烷基 ( $\text{C}_{1-4}$ )；及

Y 為：

$-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$  或  $-\text{NCO}$ ；

烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烯基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、炔基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳基 ( $\text{C}_{\leq 12}$ )、芳烷基 ( $\text{C}_{\leq 12}$ )、雜芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、雜環烷基 ( $\text{C}_{\leq 12}$ )、烷氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $\text{C}_{\leq 12}$ )、醯氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷硫基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯硫基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-\text{烷二基} (\text{C}_{\leq 8})-\text{R}_b$ 、 $-\text{烯二基} (\text{C}_{\leq 8})-\text{R}_b$  或任何該等基團之經取代形式，其中  $\text{R}_b$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基或硫基；或

雜芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烯氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳烷基氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、雜芳氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯氧基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、二烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳烷基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、雜芳基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烷基磺醯基胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、醯胺基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、

$-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -第三丁基、 $-\text{OCH}_2$ -烷硫基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ ) 或任何該等基團之經取代形式；

$-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ ，其中  $m$  為 0 至 6 且  $\text{R}_c$  為：

氫、羥基、鹵基、胺基、 $-\text{NHOH}$ 、 或  
硫基；或

烷基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、烯基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、炔基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳基 ( $\text{C}_{\leq 8}$ )、芳

烷基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、醯胺基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-NHC(NO<sub>2</sub>)-烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-醯胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式；或

-NHC(O)R<sub>e</sub>，其中 R<sub>e</sub> 為：

氫、羥基、胺基；或

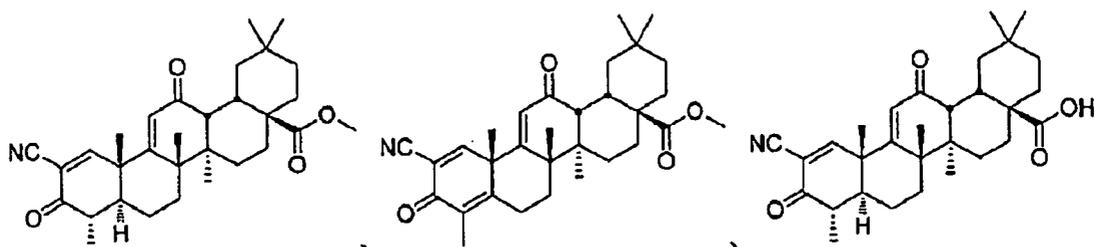
烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或任何該等基團之經取代形式。

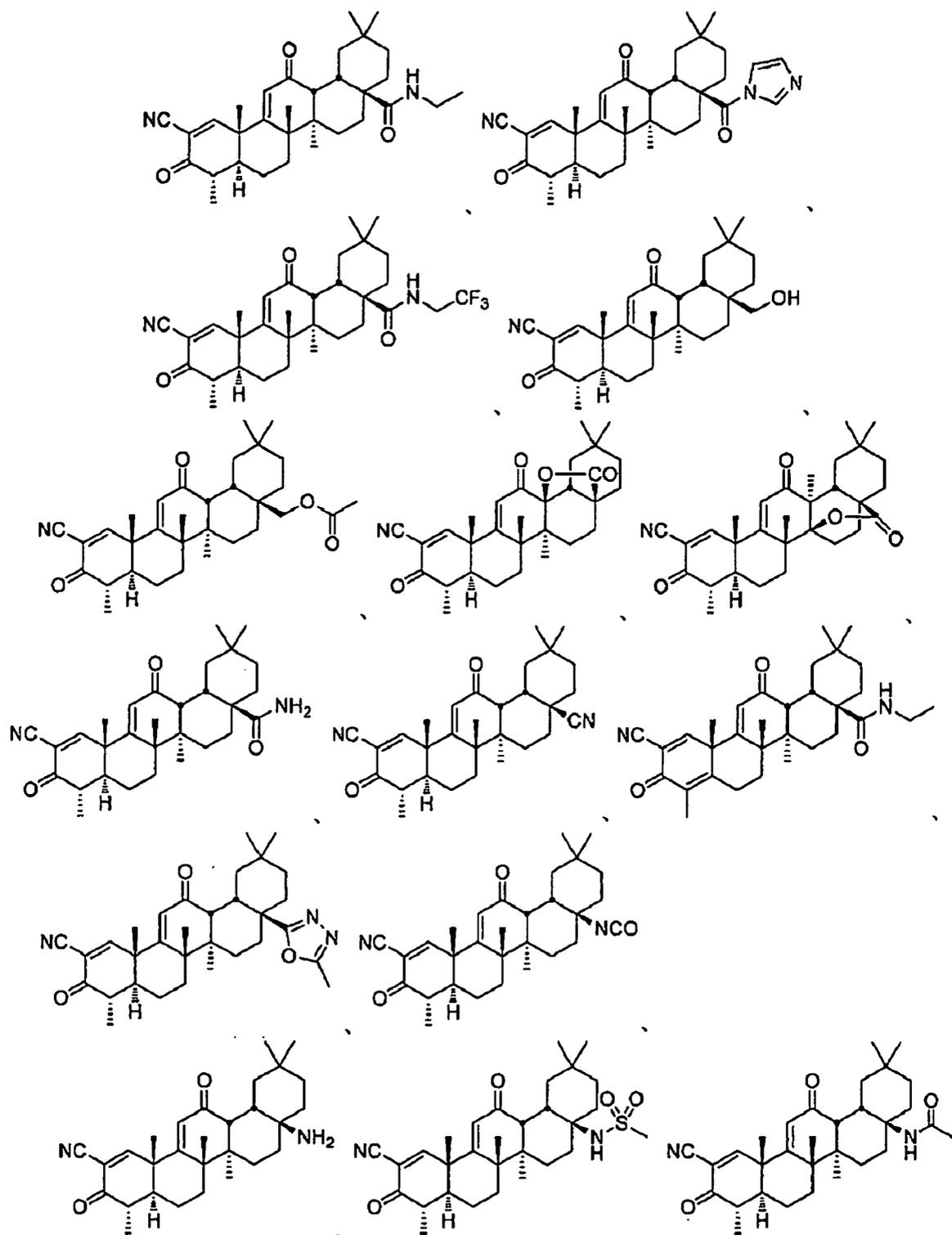
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 R<sub>1</sub> 為 -CN。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 Y 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>，其中 m 為 0 至 6 且 R<sub>c</sub> 為 氫、羥基、胺基、-NHOH、、烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烯基 (C<sub>≤8</sub>)、炔基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳氧基 (C<sub>≤8</sub>)、芳烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、醯胺基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-雜環烷基 (C<sub>≤8</sub>)、

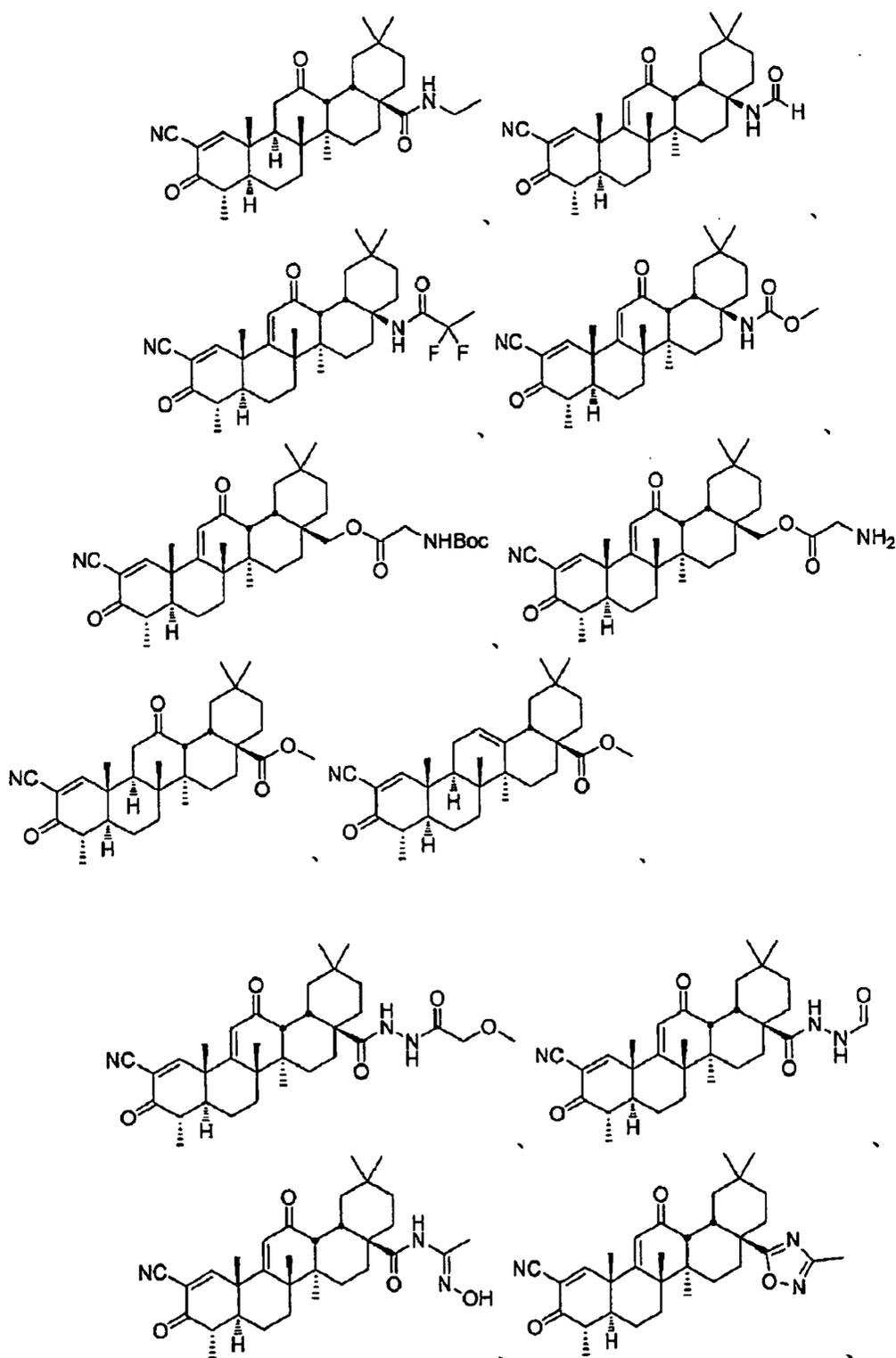
- NHC(NO<sub>2</sub>)-烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-NH-醯胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或除氫、羥基、胺基及-NHOH外該等基團中之任一者之經取代形式。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 Y 為 -烷二基 (C<sub>≤8</sub>)-R<sub>b</sub>。
  8. 如請求項 7 之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 Y 為 -CH<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>。
  9. 如請求項 7 之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 R<sub>b</sub> 係選自由羥基、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、經取代之醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、經取代之烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、雜芳基 (C<sub>≤8</sub>)、R<sub>b</sub> 為 -OC(O)NH- 烷基 (C<sub>≤8</sub>)、-OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O- 第三丁基及 -OCH<sub>2</sub>- 烷硫基 (C<sub>≤8</sub>) 組成之群。
  10. 如請求項 1 至 4 中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 Y 係選自由烷基磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、經取代之烷基磺醯基胺基 (C<sub>≤8</sub>) 及雜芳基 (C<sub>≤8</sub>) 組成之群。
  11. 如請求項 1 至 4 中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 Y 為 -NHC(O)R<sub>c</sub>，其中 R<sub>c</sub> 為氫、羥基、胺基、烷基 (C<sub>≤8</sub>)、芳基 (C<sub>≤8</sub>)、烷氧基 (C<sub>≤8</sub>)、醯氧基 (C<sub>≤8</sub>)、烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>)、二烷基胺基 (C<sub>≤8</sub>) 或除氫、羥基及胺基外該等基團中之任一者之經取代形式。
  12. 如請求項 11 之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 R<sub>c</sub> 為烷基 (C<sub>≤8</sub>) 或經取代之烷基 (C<sub>≤8</sub>)。
  13. 如請求項 12 之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互

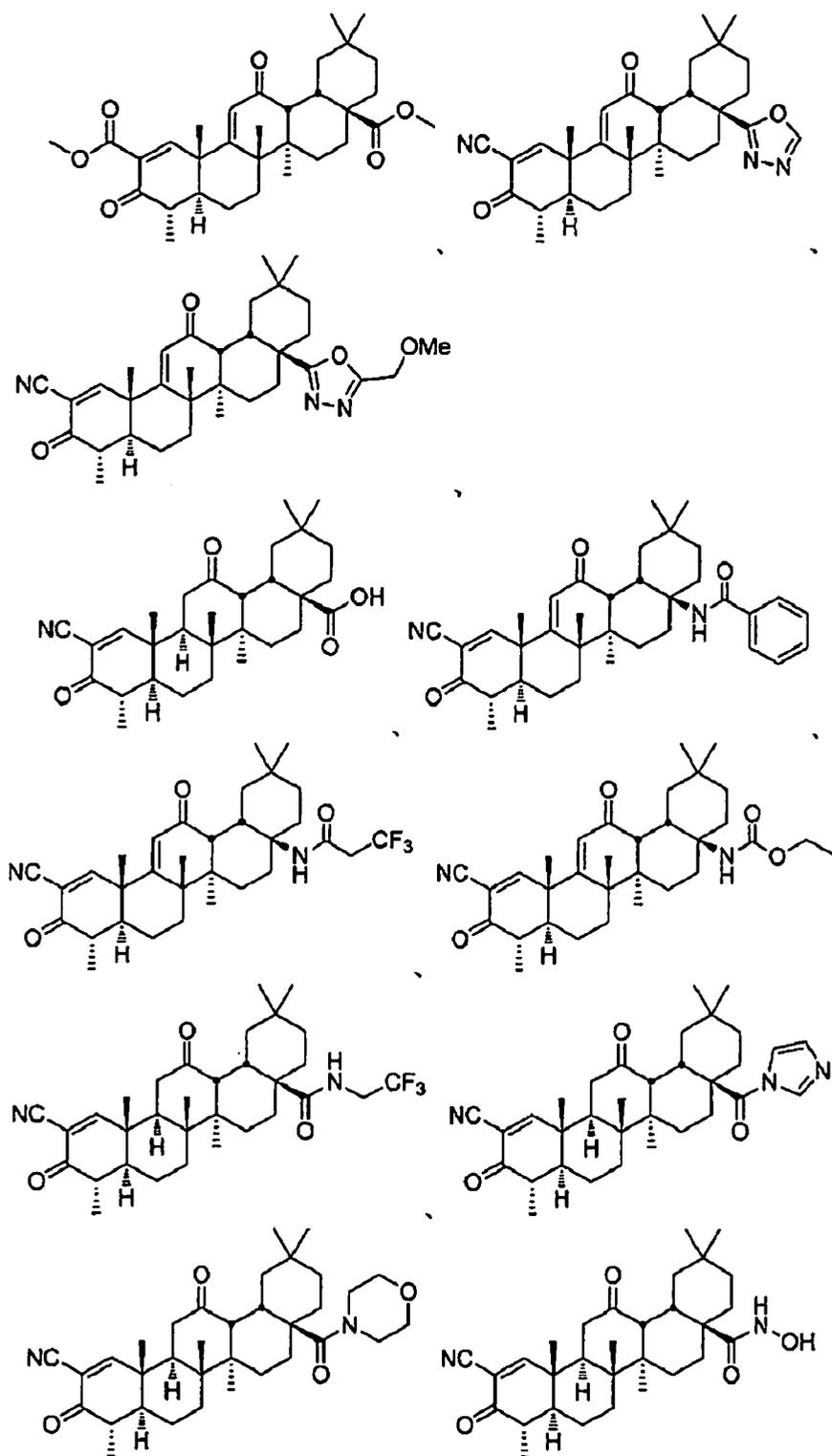
變異構體，其中 $R_c$ 為甲基、乙基、環丙基、環丁基、正己基、1,1-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。

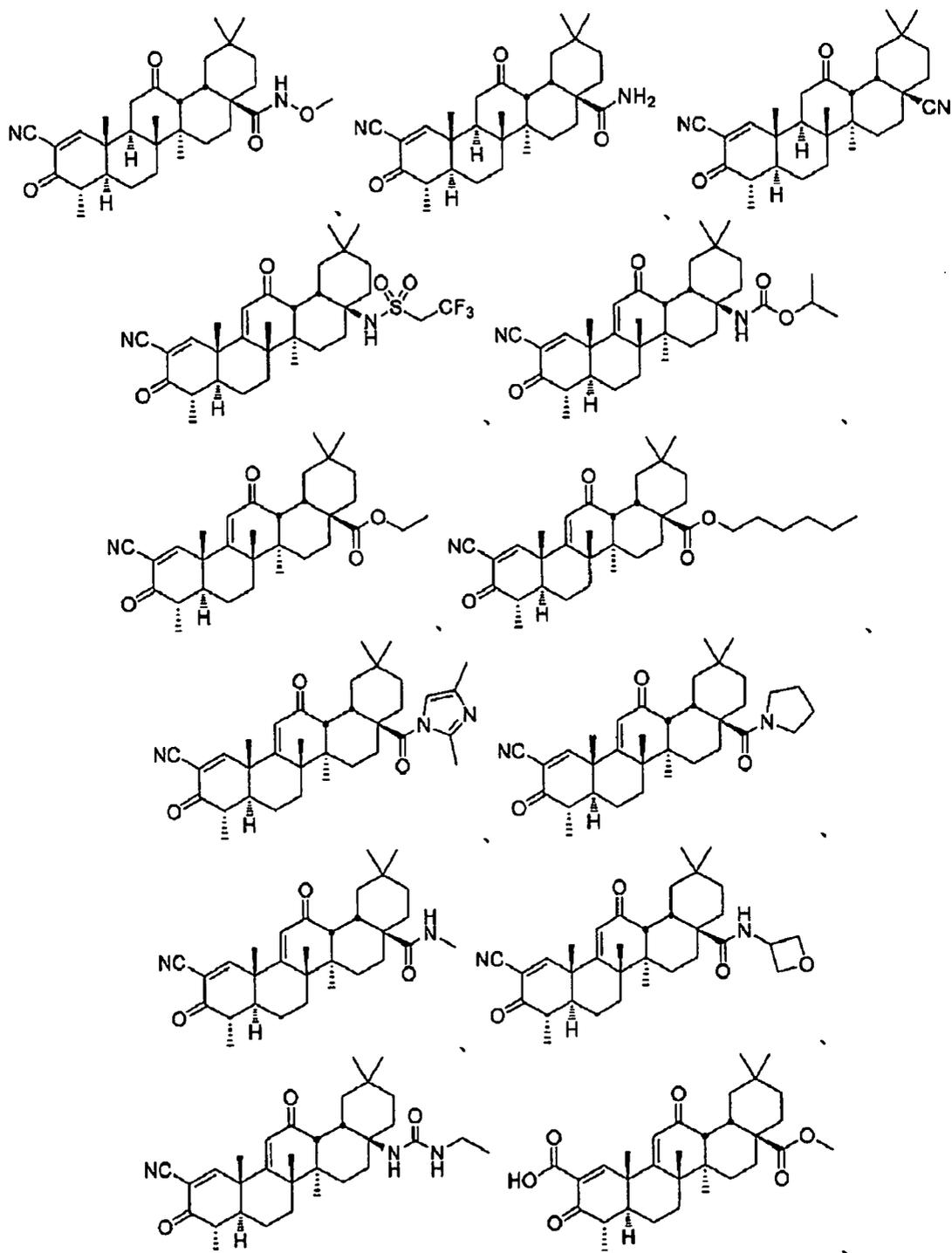
14. 如請求項1之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 $Y$ 為 $-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中 $m$ 為0且其中 $R_c$ 與 $R_3$ 結合在一起為 $-O-$ 。
15. 如請求項1之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其中 $Y$ 為 $-(CH_2)_mC(O)R_c$ ，其中 $m$ 為0且其中 $R_c$ 與 $R_4$ 結合在一起為 $-O-$ 。
16. 如請求項1之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其選自下式之一者：

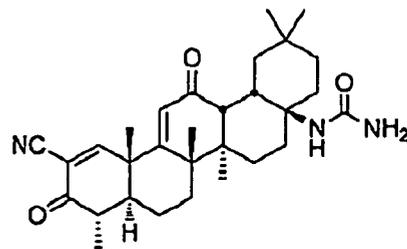
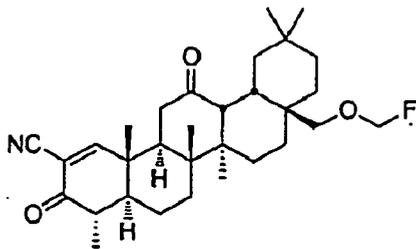
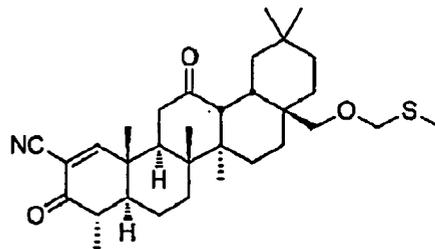
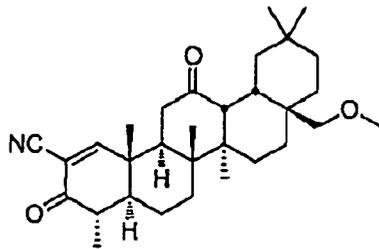
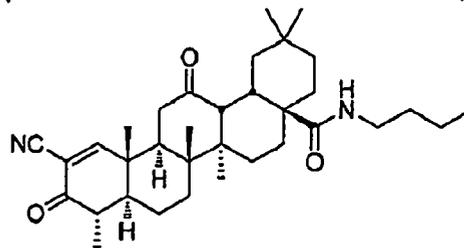
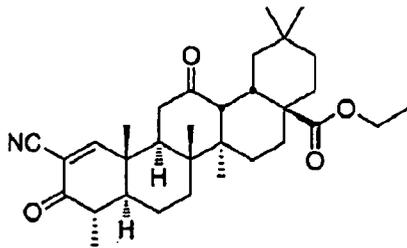
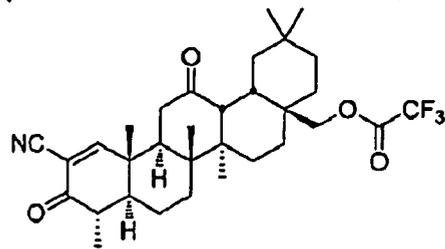
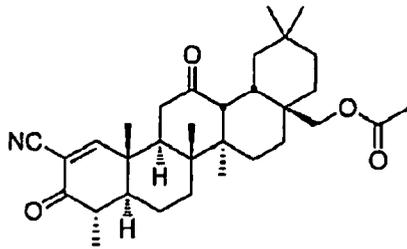
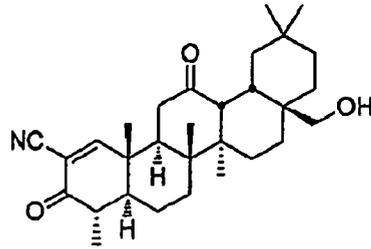
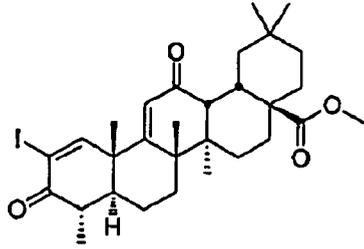
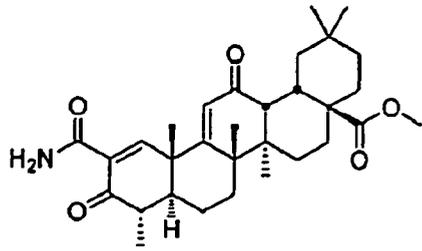


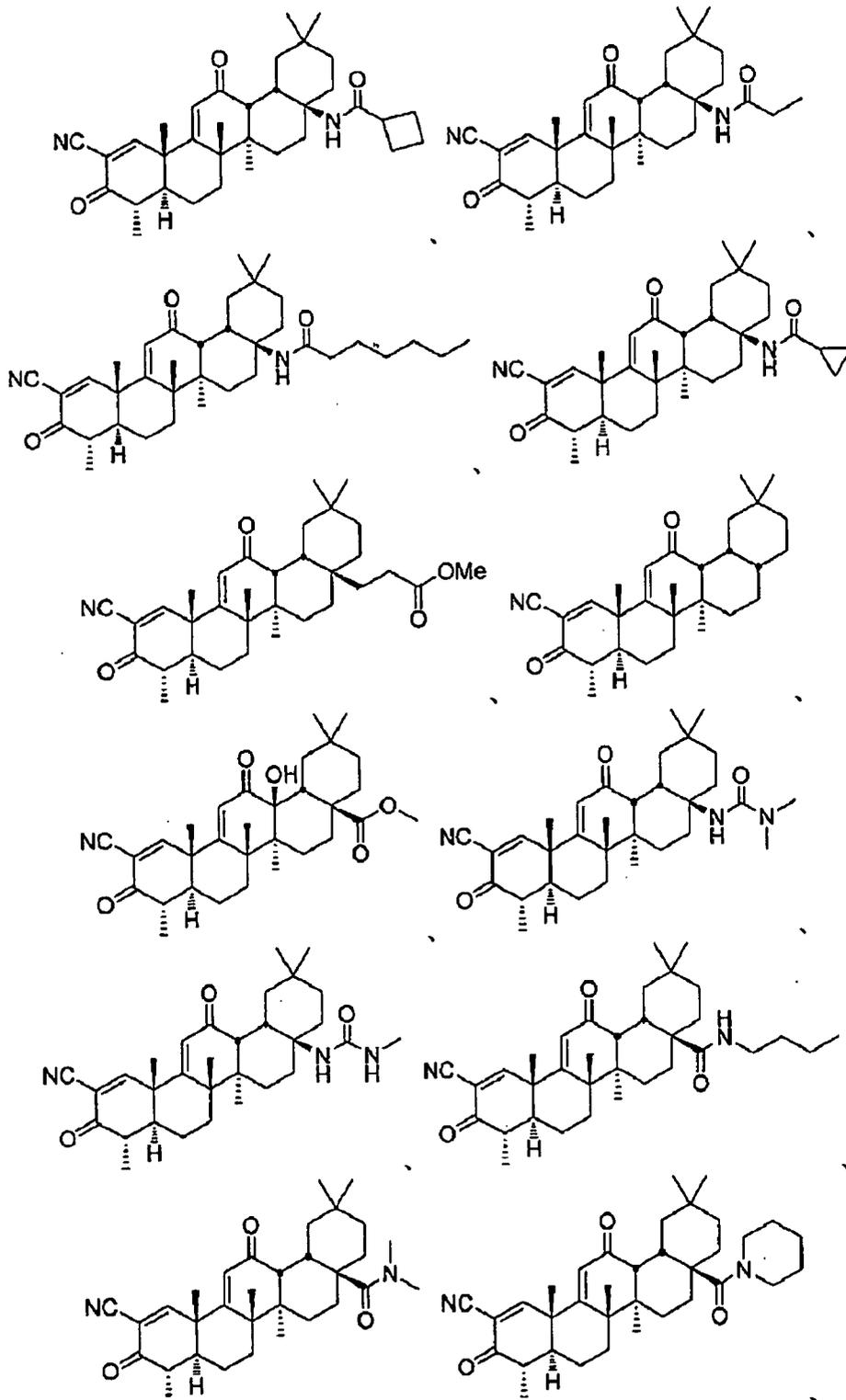


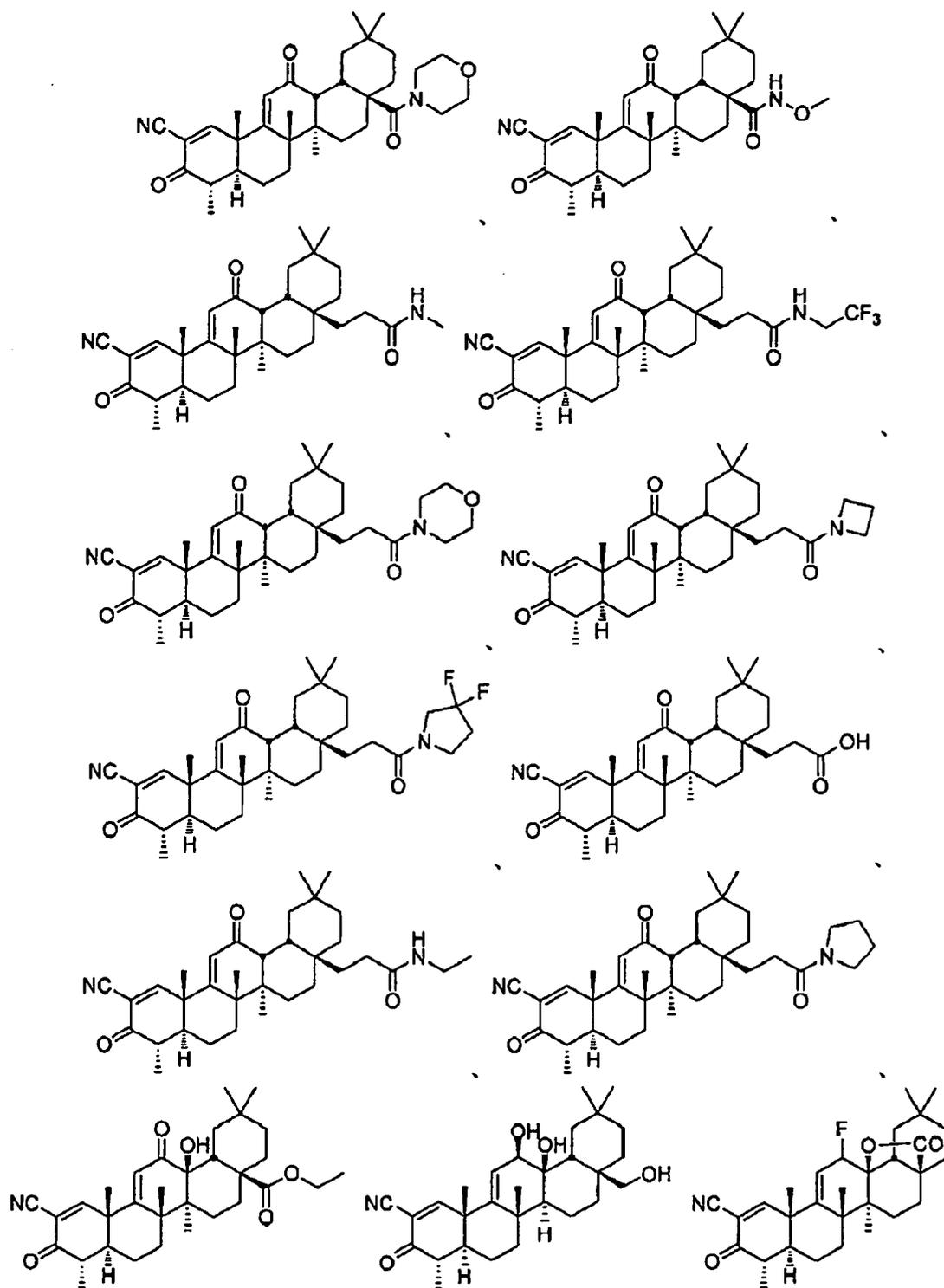


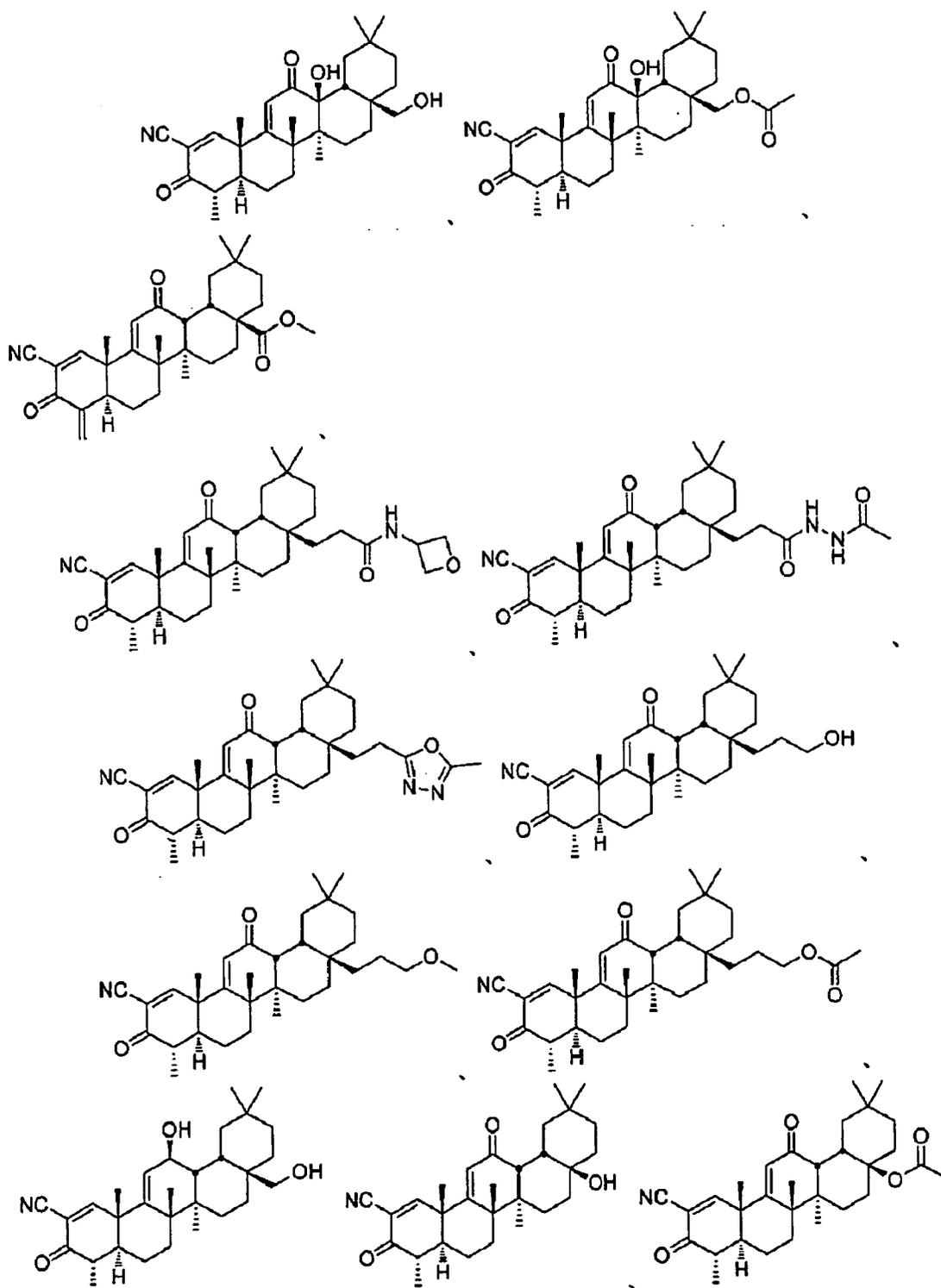


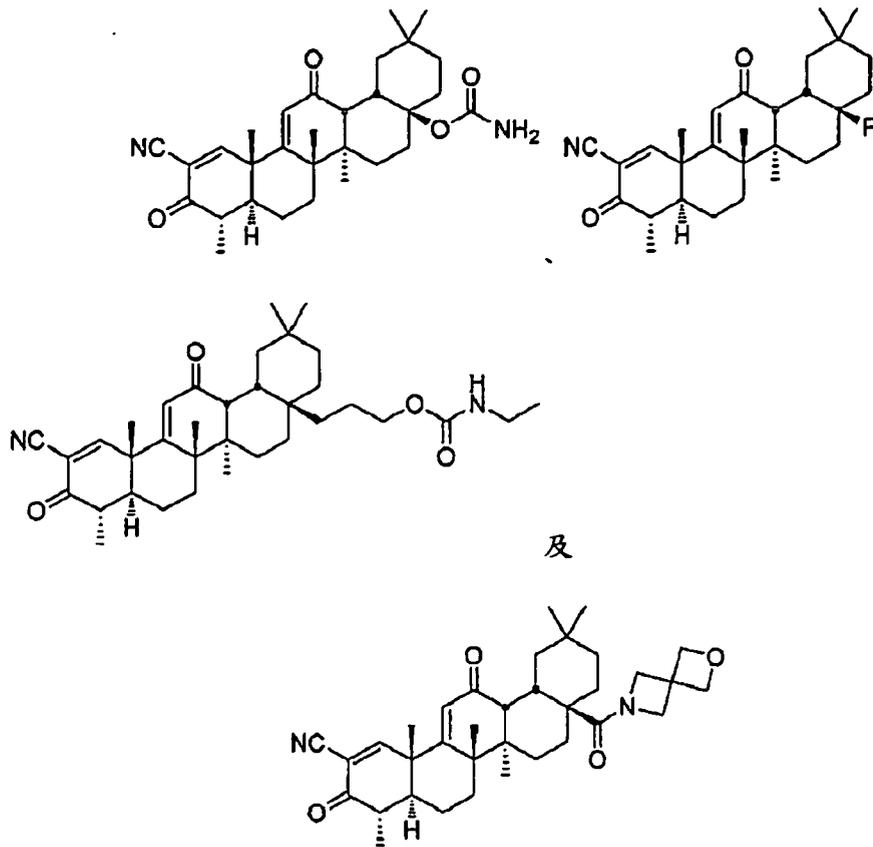












17. 一種醫藥組合物，其包含：

- a) 如請求項1至16中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體；及
- b) 賦形劑。

18. 如請求項1至4中任一項之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體，其係用於治療。