I863903

(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 I863903 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：108112206 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D313/00 (2006.01)* *C07D405/06 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D405/14 (2006.01)*
C07D407/06 (2006.01) *C07D409/06 (2006.01)*
C07D413/12 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
C07D487/08 (2006.01) *C07D491/107(2006.01)*
C07F7/18 (2006.01) *A61K31/365 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/4025(2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/4427(2006.01) *A61K31/4523(2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/4995(2006.01) *A61K31/501 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*
A61K31/55 (2006.01) *A61K31/5513(2006.01)*
A61K31/695 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/04/09 美國 62/655,021
2018/06/01 美國 62/679,653
2019/03/06 美國 62/814,838
2019/03/06 美國 62/814,843

(71)申請人：日商衛材Ｒ＆Ｄ企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：奇尼 喬治 F KEANEY, GREGG F. (US)；王 約翰 WANG, JOHN (US)；蓋瑞德 伯多恩 GERARD, BAUDOUIN (US)；新井 謙三 ARAI, KENZO (JP)；劉翔 LIU, XIANG (US)；鄭 國茱 ZHENG, GUO ZHU (US)；吉良 和信 KIRA, KAZUNOBU (JP)；馬爾科雷勒 麗莎 A MARCAURELLE, LISA A. (US)；那瓦蘭尼 瑪塔 NEVALAINEN, MARTA (US)；郝 鳴鴻 HAO, MING-HONG (US)；歐夏 摩根 威爾賽爾 O'SHEA, MORGAN WELZEL (US)；堤維特瑪哈森 帕恰瑞 TIVITMAHAISOON, PARCHAREE (US)；普瑞札趴提 蘇迪普 PRAJAPATI, SUDEEP (US)；羅 賽平 LUO, TOUPING (CN)；吉爾哈特 尼可拉斯 C GEARHART, NICHOLAS C. (US)；羅威 傑森 T LOWE, JASON T. (US)；小竹 良彥 KOTAKE, YOSHIHIKO (JP)；永尾 聰 NAGAO, SATOSHI (JP)；金田園部 雷吉娜 米奇 KANADA SONOBE, REGINA MIKIE (JP)；宮野 雅之 MIYANO, MASAYUKI (JP)；村井 則夫 MURAI, NORIO (JP)；庫克 安卓 COOK, ANDREW (US)；艾雷里 旭比 ELLERY, SHELBY (US)；遠藤 篤 ENDO, ATSUSHI (US)；帕拉西諾 詹姆士 PALACINO, JAMES (US)；雷諾 多明尼克 REYNOLDS, DOMINIC (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2014/0275010A1 WO 2015/175594A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 444 頁

---

(54)名稱

特定普拉二烯內酯化合物及其使用方法

(57)摘要

本發明提供新穎的普拉二烯內酯化合物、含有此類化合物之醫藥組合物及使用該等化合物作為治療劑之方法。此等化合物可用於治療癌症，特別是已知靶向剪接體及其中突變之藥劑為有用的癌症。本文亦提供藉由投與本文所揭示之至少一種化合物及至少一種額外療法來治療癌症之方法。

The present disclosure provides novel pladienolide compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods for using the compounds as therapeutic agents. These compounds may be useful in the treatment of cancers, particularly cancers in which agents that target the spliceosome and mutations therein are known to be useful. Also provided herein are methods of treating cancers by administering at least one compound disclosed herein and at least one additional therapy.

公告本

I863903

【發明摘要】

【中文發明名稱】

特定普拉二烯內酯化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

CERTAIN PLADIENOLIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供新穎的普拉二烯內酯化合物、含有此類化合物之醫藥組合物及使用該等化合物作為治療劑之方法。此等化合物可用於治療癌症，特別是已知靶向剪接體及其中突變之藥劑為有用的癌症。本文亦提供藉由投與本文所揭示之至少一種化合物及至少一種額外療法來治療癌症之方法。

【英文】

The present disclosure provides novel pladienolide compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods for using the compounds as therapeutic agents. These compounds may be useful in the treatment of cancers, particularly cancers in which agents that target the spliceosome and mutations therein are known to be useful. Also provided herein are methods of treating cancers by administering at least one compound disclosed herein and at least one additional therapy.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

特定普拉二烯內酯化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

CERTAIN PLADIENOLIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本文揭示新穎有機化合物及含有此類化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療癌症，特別是已知靶向剪接體及其中突變之藥劑為有用的癌症。當與至少一種額外療法組合投與時，此等化合物亦可用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 在真核生物中，新合成之信使RNA通常具有多個內含子，將其切除得到成熟mRNA。剪接體為實現此項任務之多次單位複合物。剪接體由五種小核RNA (snRNA；U1-6)以及各種蛋白質組成。

【0003】 剪接體之剪接因子3B次單位1 (SF3B1)中的突變存在於許多癌症中且包含抗癌劑之靶標。化合物自細菌平板鏈球菌(*Streptomyces platensis*)分離(Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening. *The Journal of Antibiotics*. 2004, 第57卷, 第3期.)，稱為普拉二烯內酯，在篩選血管內皮生長因子(VEGF)啟動子抑制劑時被發現，抑制由人類VEGF

啟動子控制之報導體基因的表現，已知該抑制為抗癌劑之有用作用機制。

【0004】此等化合物亦活體外抑制U251人類神經膠質瘤細胞之增殖。此等化合物中最有效的普拉二烯內酯B以1.8 nM之IC_{50}抑制VEGF促進之基因表現，且以3.5 nM之IC_{50}抑制神經膠質瘤細胞增殖。已知普拉二烯內酯B之結構(Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. II. Physico-chemical Properties and Structure Elucidation. *The Journal of Antibiotics*. 第57卷, 第3期. (2004))，且已知普拉二烯內酯B靶向SF3b剪接體以抑制剪接且改變基因表現模式(Kotake等人,「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide」, Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575)。

【0005】某些普拉二烯內酯B類似物同樣為已知的：WO 2002/060890；WO 2004/011459；WO 2004/011661；WO 2004/050890；WO 2005/052152；WO 2006/009276；WO 2008/126918；及WO 2015/175594。舉例而言，普拉二烯內酯化合物(8E,12E,14E)-7-((4-環庚基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧基二十三碳-8,12,14-三烯-11-內酯，亦稱為E7107，為天然產物普拉二烯內酯D之半合成衍生物，且已報導其I期研究之結果。作為另一個實例，普拉二烯內酯吡啶化合物4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-((R,2E,4E)-6-(吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(亦稱為「4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基

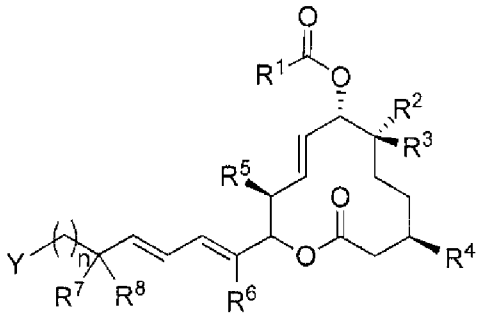
-12-側氧基-2-((2E,4E,6R)-6-(吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯」)，亦稱為H3B-8800，已獲得用於治療某些血液癌症之孤兒藥名稱。

【0006】 然而，需要可用於治療癌症，特別是已知靶向剪接體及其中突變之藥劑為有用的癌症的其他藥劑。

【0007】 最近已證明免疫檢查點阻斷(ICB)為治療數種不同癌症類型之範式轉變。然而，並非所有患者均表現出對ICB之穩健/持久的反應。參見例如Zappasodi, R.等人 Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell* 33, 581-598, doi:10.1016/j.ccell.2018.03.005 (2018)；及Wolchok, J. D.等人 Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377, 1345-1356, doi:10.1056/NEJMoa1709684 (2017)。因此，亦需要發現與ICB或任何其他療法組合投與以改良及/或使患者反應達到最大的補充治療劑。

【發明內容】

【0008】 本文揭示式I化合物：

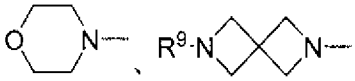
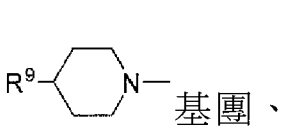
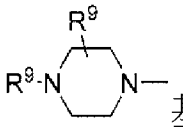
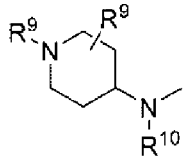
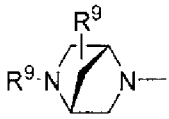
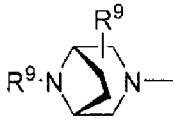
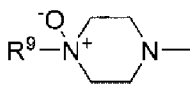
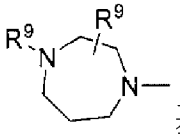


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

n係選自0、1、2及3；

R^1係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-NR^9R^{10}基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團；

R^9係選自氫、-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基，其中C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

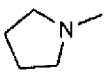
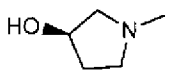
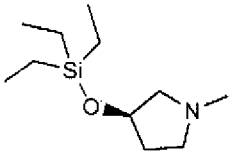
R^{10}係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、-OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)R^1及C_1-C_6烷基；

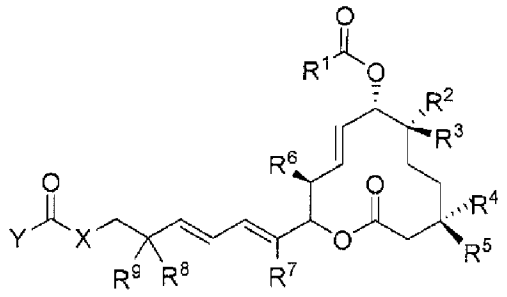
R^4為氫或羥基；

R^5及R^6各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

R_7及R_8各自獨立地選自氫、羥基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6烷基；且

Y係選自苯基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基及吡嗪基，其中Y可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：羥基、側氧基、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$NR^{11}R^{12}$基團、、及，其中R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0009】 本文亦揭示式II化合物：

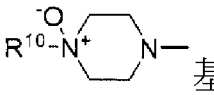
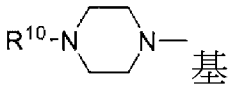


II

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

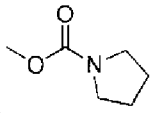
X係選自O、NR'基團及CH_2，其中R'係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^1係選自甲基、$NR^{11}R^{12}$基團、基團及基團，

R^{10}係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及鹵基-C_1-C_6烷基，其中C_3-C_8環烷基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

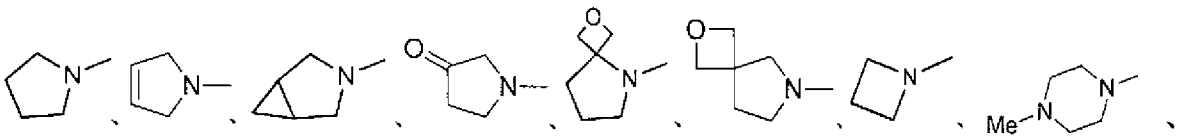
R^2或R^3中之一者為氫或C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、羥基及C_1-C_6烷基；

R^4或R^5中之一者為氫，且另一者係選自氫、羥基及；

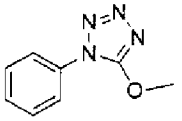
R^6及R^7各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；或R^8及R^9一起形成環丙基環；且

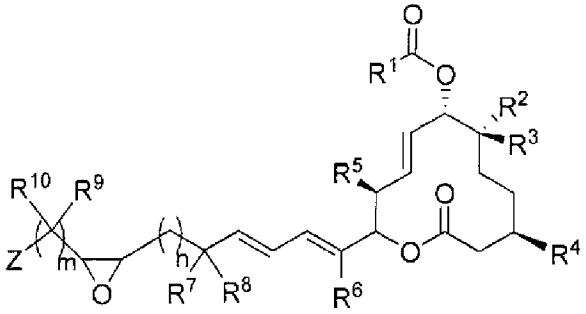
Y係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、甲氧基及-$NR^{13}R^{14}$基團，其中R^{13}及R^{14}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及甲氧基C_1-C_6烷基；或R^{13}及R^{14}可與N一起形成選自以下之基團：



嗎啉、哌啶、噻唑啶、吲哚、吲哚啉及異吲哚啉環；

其中Y可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、鹵基、鹵基C_1-C_6烷基、-C(O)NH_2、-NHCOO-C_1-C_6烷基、-COOH、及-$NR^{15}R^{16}$基團，其中R^{15}及R^{16}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0010】本文亦揭示式III化合物：



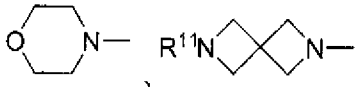
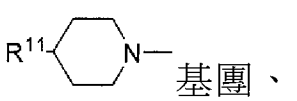
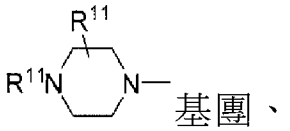
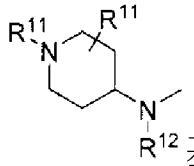
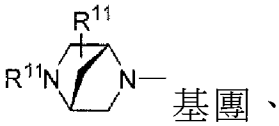
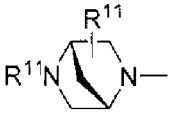
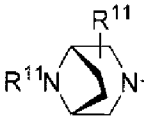
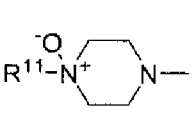
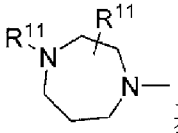
III

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

n係選自0、1、2及3；

m係選自1、2及3；

R^1係選擇C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-$NR^{11}R^{12}$基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團；

R^{11}係選自氫、-$NR^{16}R^{17}$基團、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、-(C_1-C_6烷基)-CO_2R^{12}基團、-(C_1-C_6烷基)-$NR^{16}R^{17}$基團及C_3-C_8雜環基，其中-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^{12}係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、-OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)R^1及C_1-C_6烷基；

R^4係選自氫及羥基；

R^5及R^6各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

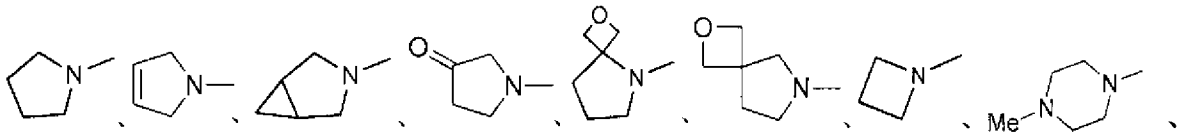
R_7及R_8各自獨立地選自氫、羥基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6烷基；且

R^9及R^{10}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、羥基及C_1-C_6烷氧基；或，R^9或R^{10}中之一者為側氧基且另一者不存在；

Z係選自C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基、-OR^{13}及-$NR^{14}R^{15}$基團，

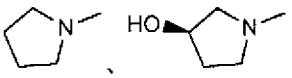
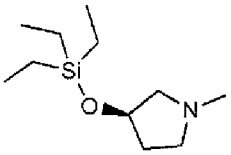
其中R^{13}係選自氫、C_1-C_6烷基及-C(O)-C_1-C_6烷基，

其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及甲氧基C_1-C_6烷基；或R^{14}及R^{15}可與N一起形成選自以下之基團：



嗎啉、哌啶、噻唑啶、吲哚、吲哚啉及異吲哚啉環；

其中Z可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、

-$NR^{16}R^{17}$基團、、，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0011】 本文亦揭示醫藥組合物，其包含選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0012】 本文亦揭示治療患有癌症之個體的方法，其包含向該個體投與治療可接受量之至少一種式I化合物、至少一種式II化合物、至少一種式III化合物及/或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，癌症可選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症係選自對剪接因子3B次單位1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症。在一些實施例中，癌症係選自對剪接體基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症，諸如表1中列出之彼等癌症。在一些實施例中，投與至少一種式I化合物、至少一種式II化合物、至少一種式III化合物及/或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0013】 本文亦揭示選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物在治療性治療方法中之用途，例如治療癌症。在一些實施例中，癌症可選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血

病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症係選自對剪接因子3B次單位1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症。在一些實施例中，癌症係選自對剪接體基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症，諸如表1中列出之彼等癌症。在一些實施例中，投與至少一種式I化合物、至少一種式II化合物、至少一種式III化合物及/或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0014】 本文亦揭示選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物在藥物製備中之用途。在一些實施例中，該藥物可用於治療癌症。在一些實施例中，癌症可選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及/或肺癌。在一些實施例中，癌症係選自對剪接因子3B次單位1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症。在一些實施例中，癌症係選自對剪接體基因或蛋白質中之一或多個突變測試呈陽性的癌症，諸如表1中列出之彼等癌症。在一些實施例中，投與至少一種式I化合物、至少一種式II化合物、至少一種式III化合物及/或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0015】 本文亦揭示選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物用於靶向剪接體，例如SF3B剪接體之次單位1的用途。如本文所用，除非另外指明，否則以下定義應適用。

【0016】 本文亦揭示誘導至少一種新抗原之方法，其包含使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸。在一些實施例中，此類接觸可誘導產生至少一種新抗原。

【0017】 本文亦揭示在患有或疑似患有贅生性病之個體體內誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應的方法，其包含向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0018】 本文亦揭示治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法。在一些實施例中，該方法包含向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，其中投與可導致誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，該方法亦可包含在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之後，偵測個體體內之一或多種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，該方法亦可包含若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則連續投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0019】 本文亦提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0020】 本文亦提供包含至少一種新抗原肽的新抗原疫苗。在一些實施例中，該至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與治療有效量之選

自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸而誘導的經修飾或新穎的新抗原序列。

【0021】 在一些實施例中，本文所提供之方法及用途可進一步包含投與至少一種額外療法。在一些實施例中，本文所提供之方法及用途可導致較低的全身毒性及/或改良的耐受性。

【0022】 本文亦揭示治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及至少一種額外療法。本文亦揭示治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及至少一種額外療法。

【0023】 如本文所述，本發明化合物可經一或多個取代基取代，諸如本文大體上說明之彼等取代基，或如本發明之特定類別、亞類及物種所例示。一般而言，術語「經取代」係指用指定取代基之基團置換給定結構中之氫基。除非另外指明，否則經取代之基團可在基團之各可取代位置具有取代基，且當任何給定結構中之多於一個位置可經選自指定基團之多於一個取代基取代時，取代基可在每一位置處相同或不同。本發明所設想之取代基的組合為導致形成穩定或化學上可行的化合物的彼等取代基的組合。

【0024】 「穩定」係指化合物在經受允許其生產、偵測及其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的的條件時，化學上及/或物理上基本上不改變。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行的化合物為當在不存在水分或其他化學反應條件的情況下在40℃或更低之溫度下保持至少

一週時基本上不改變的化合物。

【0025】「異構體」係指具有相同數目及種類之原子，因此具有相同的分子量，但在原子之排列或構型方面不同的化合物。「立體異構體」係指具有相同原子連接性但其原子在空間中具有不同排列的化合物。「非對映異構體」係指並非對映異構體的立體異構體。「對映異構體」係指為彼此不可重疊之鏡像的立體異構體。

【0026】本文教示之對映異構體可包括「對映異構純」異構體，其在特定不對稱中心實質上包含單一對映異構體，例如大於或等於90%、92%、95%、98%或99%，或等於100%之單一對映異構體。「不對稱中心」或「對掌性中心」係指包含四個不同取代基的四面體碳原子。

【0027】如本文所用，「立體異構純」意謂包含化合物之一種立體異構體且實質上不含該化合物之其他立體異構體的化合物或其組合物。舉例而言，具有一個對掌性中心之化合物的立體異構純組合物實質上不含該化合物之相反對映異構體。在一些實施例中，具有兩個對掌性中心之化合物的立體異構純組合物實質上不含該化合物之非對映異構體，且實質上不含該化合物之相反對映異構體。在一些實施例中，立體異構純化合物包含大於約80重量%之化合物的一種立體異構體及小於約20重量%之化合物的其他立體異構體，諸如大於約90重量%之化合物的一種立體異構體及小於約10重量%之化合物的其他立體異構體，進一步諸如大於約95重量%之化合物的一種立體異構體及小於約5重量%之化合物的其他立體異構體，及進一步諸如大於約97重量%之化合物的一種立體異構體及小於約3重量%之化合物的其他立體異構體。參見例如美國專利第7,189,715號。

【0028】作為描述異構體之術語，「R」及「S」為在經不對稱取代

之碳原子處之立體化學構型的描述符。將經不對稱取代之碳原子指定為「R」或「S」係藉由應用如熟習此項技術者所熟知的Cahn-Ingold-Prelog優先權規則來完成，且描述於有機化學E部分立體化學之國際純粹與應用化學聯合會(IUPAC)命名規則中。

【0029】「氧化胺」或「胺-*N*-氧化物」或「*N*-氧化物」為含有官能基R^3N^+-O^- (亦即具有三個連接至N之額外氫及/或烴側鏈的N-O鍵)的化合物。有時其書寫為$R^3N\rightarrow O$。

【0030】「Ar」或「芳基」係指具有一或多個閉合環之芳族碳環部分。實例包括但不限於苯基、萘基、蒽基、菲基、聯苯及茀基。

【0031】「雜芳基」係指具有一或多個閉合環，在至少一個環中具有一或多個雜原子(氧、氮或硫)的環狀部分，其中該等環中之至少一者為芳族的，且其中該或該等環可獨立地稠合及/或橋連。實例包括但不限於苯基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基及吡嗪基。

【0032】如本文所用，「烷基」意謂完全飽和的直鏈(亦即未分支鏈)、分支鏈或環狀烴鏈。在一些實施例中，烷基含有1-8個碳原子。在一些實施例中，烷基含有1-6個碳原子(「C_1-C_6烷基」)。在一些實施例中，烷基含有1-3個碳原子。在其他實施例中，烷基含有2-3個碳原子，且在一些實施例中，烷基含有1-2個碳原子。在一些實施例中，術語「烷基」係指環烷基，亦稱為碳環。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、環丙基及環己基。

【0033】如本文所用，「烷氧基」係指經由氧(「烷氧基」)原子連接至主碳鏈的如先前所定義之烷基。

【0034】「鹵烷基」係指經一或多個鹵原子(F、Cl、Br、I)取代之

烷基。舉例而言，「氟甲基」係指經一或多個氟原子取代之甲基(例如，單氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)。

【0035】「雜原子」係指O、S或N。

【0036】如本文所用，「雜環基」或「雜環」意謂在環中含有至少一個雜原子之單環雜環、雙環雜環或三環雜環。

【0037】單環雜環為含有至少一個獨立地選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員、6員、7員或8員環。在一些實施例中，雜環為含有一個選自O、N及S之雜原子的3員或4員環。在一些實施例中，雜環為含有零個或一個雙鍵及一個、兩個或三個選自O、N及S之雜原子的5員環。在一些實施例中，雜環為含有零個、一個或兩個雙鍵及一個、兩個或三個選自O、N及S之6員、7員或8員環。單環雜環之代表性實例包括但不限於氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氮雜環丙烷基、二氮雜環庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊環基、二氫哌喃基(包括3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)、1,3-二硫雜環戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啉基、異噻唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、嗎啉基、噁二唑啉基、噁二唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、哌嗪基、哌啶基、哌喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基(包括四氫-2H-哌喃-4-基)、四氫噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉基(硫代嗎啉碸)、硫代哌喃基及三噻烷基。

【0038】本發明之雙環雜環包括與芳基稠合之單環雜環，或與單環環烷基稠合之單環雜環，或與單環環烯基稠合之單環雜環，或與單環雜環稠合之單環雜環。雙環雜環之實例包括但不限於3,4-二氫-2H-哌喃基、

1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、1,3-苯并二硫雜環戊烯基、2,3-二氫-1,4-苯并間二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1-苯并呋喃基、2,3-二氫-1-苯并噻吩基、2,3-二氫-1H-吲哚基及1,2,3,4-四氫喹啉基。

【0039】 在一些實施例中，雙環雜環為螺雜環。如此項技術中已知，「螺」雜環為環僅經由一個原子連接之雙環部分。連接原子亦稱為螺原子且最常見的為四級原子，諸如碳或氮。螺環化合物可用中綴螺，後接不包括螺原子本身的含有較小環中之原子數及較大環中之原子數的方括號來命名；該等數字由點分隔。此類化合物之非限制性實例為2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷。

【0040】 三環雜環為與芳基稠合之雙環雜環、與單環環烷基稠合之雙環雜環、與單環環烯基稠合之雙環雜環或與單環雜環稠合之雙環雜環。三環雜環之代表性實例包括但不限於2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H-咔唑基、5a,6,7,8,9,9a-六氫二苯并[b,d]呋喃基及5a,6,7,8,9,9a-六氫二苯并[b, d]噻吩基。

【0041】 本發明之雜環基團經由基團內所含之任何可取代的碳原子或任何可取代的氮、氧或硫原子連接至母分子部分，且可含有一或兩個具有1、2、3或4個碳原子之伸烷基橋鍵，其各自連接基團之兩個非鄰接碳原子。此類「橋連」雜環基團之實例包括但不限於氧雜三環[3.3.1.1 ^{3,7}]癸基(包括2-氧雜三環[3.3.1. $1^{3,7}$]癸基)、2,4-二氧雜雙環[4.2.1]壬基、氧雜雙環[2.2.1]庚基(包括2-氧雜雙環[2.2.1]庚基)及2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷。

【0042】 在上述雜芳基及雜環中，氮或硫原子可視情況氧化成各種氧化態。在一個具體實例中，基團$S(O)_{0-2}$分別係指-S-(硫化物)、-S(O)-

(亞碸)及-SO_2-(碸)。為方便起見，氮，尤其但非排他地，定義為環芳族氮之彼等氮，意欲包括彼等相應的N-氧化物形式。因此，對於具有例如吡啶基環之本發明化合物；相應的吡啶基-N-氧化物意欲作為另一種本發明化合物而被包括。

【0043】「治療(Treatment/treat/treating)」癌症係指逆轉(例如，克服細胞之分化阻斷)、緩解(例如，緩解一種或多種症狀，諸如貧血引起的疲勞、低血細胞計數等)及/或延遲如本文所述之癌症的進展(例如，延遲病況之進展，諸如轉化為AML)。

【0044】如本文所用，「個體」意謂動物個體，諸如哺乳動物個體，且尤其人類。

【0045】術語「抗體」以最廣泛的含義使用，係指經由免疫球蛋白分子可變區內之至少一個抗原識別位點識別且特異性結合於靶標，諸如蛋白質、多肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述之組合的免疫球蛋白分子。抗體之重鏈由重鏈可變結構域(V_H)及重鏈恆定區(C_H)構成。輕鏈由輕鏈可變結構域(V_L)及輕鏈恆定結構域(C_L)構成。出於本申請案之目的，成熟的重鏈及輕鏈可變結構域各自包含自N端至C端排列之四個構架區(FR1、FR2、FR3及FR4)內的三個互補決定區(CDR1、CDR2及CDR3)：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。「抗體」可為天然存在的或人造的，諸如藉由習知雜交瘤技術產生之單株抗體。術語「抗體」包括全長單株抗體及全長多株抗體，以及抗體片段，諸如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv及單鏈抗體。抗體可為五類主要免疫球蛋白中之任一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其亞類(例如，同型IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。該術語進一步涵蓋人類抗體、嵌合抗體、人類化抗體及含

有抗原識別位點之任何經修飾之免疫球蛋白分子，只要其展示所需生物活性(例如，結合靶抗原、內化於表現靶抗原之細胞內)即可。

【0046】 如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」係指無毒的載劑、佐劑或媒劑，其與化合物一起調配時不破壞化合物之藥理學活性。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、環糊精、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0047】 「醫藥學上可接受之鹽」為保留母體化合物之所需生物活性且不賦予非所需毒理學作用之鹽。此類鹽之實例為：(a)用無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似物；及用有機酸形成之鹽，該等有機酸例如乙酸、乙二酸、酒石酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、葡糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、棕櫚酸、海藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸及其類似物；及(b)由元素陰離子形成之鹽，該等元素陰離子諸如氯、溴及碘。參見例如Haynes等人, 「Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database,」 J. Pharmaceutical Sciences, 第94卷, 第10期 (2005)及Berge等人, 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharmaceutical Sciences, 第66卷, 第1期 (1977)，其以引用之方式併入本文中。

【0048】 除非另外指明，否則用於描述如本文所用之化學基團或部分的命名法遵循慣例，其中自左至右讀取名稱，與分子之其餘部分的連接點在名稱之右側。舉例而言，基團「(C_{1-3}烷氧基)C_{1-3}烷基」在烷基端處連接至分子之其餘部分。其他實例包括甲氧基乙基，其中連接點在乙基端處，及甲胺基，其中連接點在胺端處。

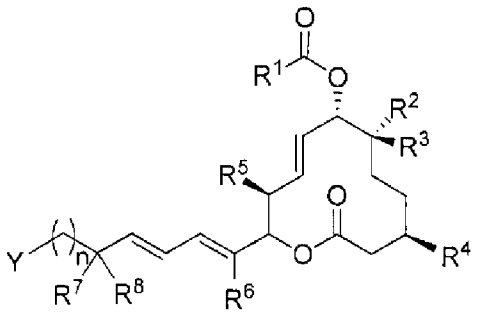
【0049】 除非另外指明，否則當化學基團藉由其具有由「-」表示之末端鍵部分的化學式或結構描述時，應理解「-」表示連接點。

【0050】 除非另有說明，否則本文描繪之化合物包括結構之所有對映異構、非對映異構及幾何(或構形)形式；例如，各不對稱中心之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體，及(Z)及(E)構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物均在本發明之範疇內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另有說明，否則本文描繪之結構包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，除氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C富集碳置換之外，具有本文所揭示之式的化合物在本發明之範疇內。此類化合物可用作例如生物分析中之分析工具或探針。

【實施方式】

【0051】 本申請案主張2018年4月9日申請之美國臨時申請案第62/655,021號；2018年6月1日申請之美國臨時申請案第62/679,653號；2019年3月6日申請之美國臨時申請案第62/814,838號；及2019年3月6日申請之美國臨時申請案第62/814,843號的優先權，該等臨時申請案均以引用的方式併入本文中。

【0052】 根據一些實施例，本文提供式I化合物：

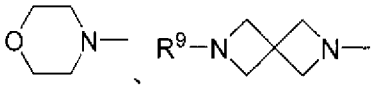
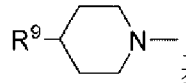
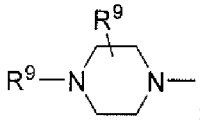
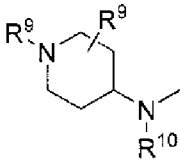
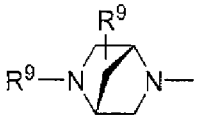
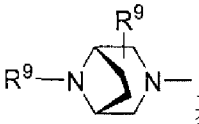
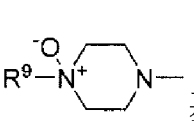
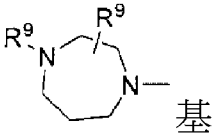


I

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

n係選自0、1、2或3；

R^1係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-NR^9R^{10}基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團；

R^9係選自氫、-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基，其中-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

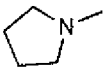
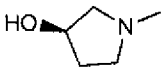
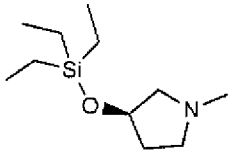
R^{10}係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、-OR^{10}、-$OC(O)R^{10}$、-$OC(O)R^1$及C_1-C_6烷基；

R^4係選自氫及羥基；

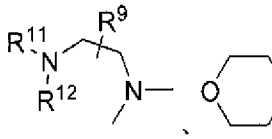
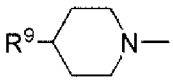
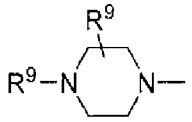
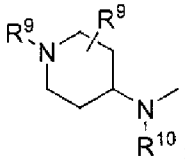
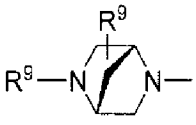
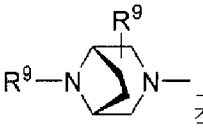
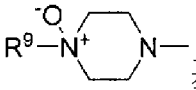
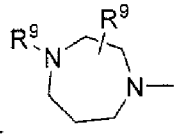
R^5及R^6各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

R_7及R_8各自獨立地選自氫、羥基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6烷基；且

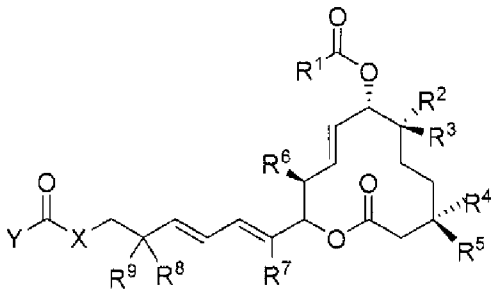
Y係選自苯基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基及吡嗪基，其中Y可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：側氧基、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$NR^{11}R^{12}$基團、、及，其中R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0053】 在一些實施例中，在式I中，Y為。

【0054】 在一些實施例中，在式I中，Y係選自視情況經取代之苯基。

【0055】 在一些實施例中，在式I中，R^1係選自甲基、、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團，其中R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}係如上文所定義。

【0056】 本文亦提供式II化合物：

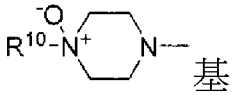
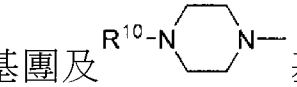


II

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

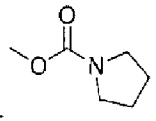
X係選自O、NR'基團及CH_2，其中R'係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^1係選自甲基、$NR^{11}R^{12}$基團、基團及基團；

R^{10}係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及鹵基C_1-C_6烷基，其中C_3-C_8環烷基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

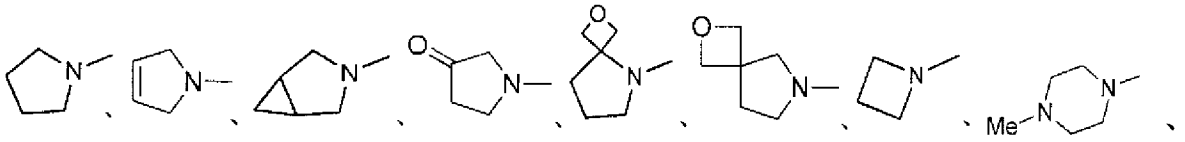
R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、羥基及C_1-C_6烷基；

R^4或R^5中之一者為氫，且另一者係選自氫、羥基及；

R^6及R^7各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

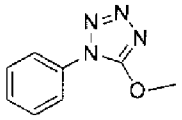
R^8及R^9各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基；或R^8及R^9一起形成環丙基環；且

Y係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、甲氧基及-$NR^{13}R^{14}$基團，其中R^{13}及R^{14}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及甲氧基C_1-C_6烷基；或R^{13}及R^{14}可與N一起形成選自以下之基團：

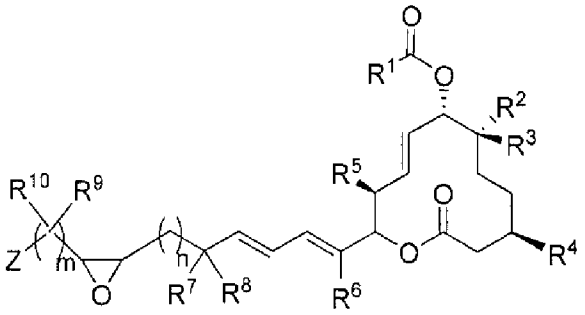


嗎啉、哌啶、噻唑啶、吲哚、吲哚啉及異吲哚啉環；

其中Y可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、甲氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、鹵基、鹵基

C_1-C_6烷基、-C(O)NH_2、-NHCOO-C_1-C_6烷基、-COOH、及-$NR^{15}R^{16}$基團，其中R^{15}及R^{16}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

【0057】本文亦揭示式III化合物：



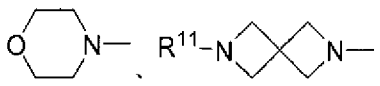
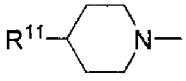
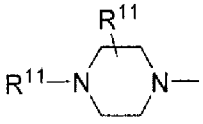
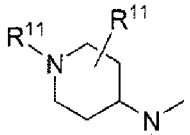
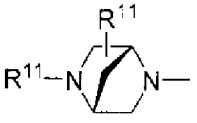
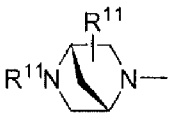
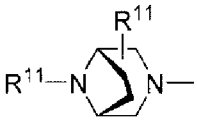
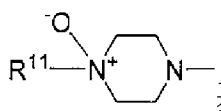
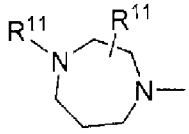
III

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

n係選自0、1及2；

m係選自1、2及3；

R^1係選擇C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-$NR^{11}R^{12}$基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團，

R^{11}係選自氫、-$NR^{16}R^{17}$基團、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、-(C_1-C_6烷基)-CO_2R^{12}基團、-(C_1-C_6烷基)-$NR^{16}R^{17}$基團、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基，其中-$NR^{16}R^{17}$基團、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8

雜環基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^{12}係選自氫及C_1-C_6烷基；

R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、-OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)R^1及C_1-C_6烷基；

R^4為氫或羥基；

R^5及R^6各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

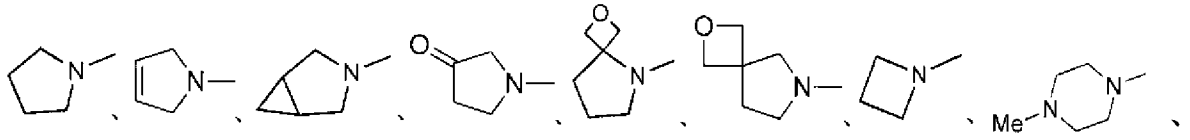
R_7及R_8各自獨立地選自氫、羥基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6烷基；且

R^9及R^{10}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、羥基及C_1-C_6烷氧基；或，R^9或R^{10}中之一者為側氧基且另一者不存在；

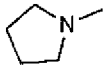
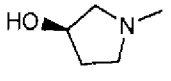
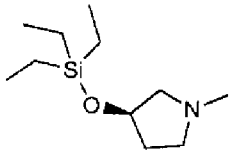
Z係選自C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基、-OR^{13}及-$NR^{14}R^{15}$基團，

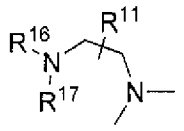
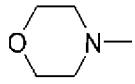
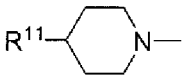
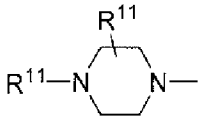
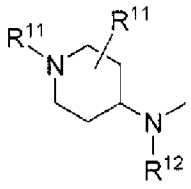
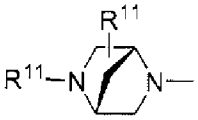
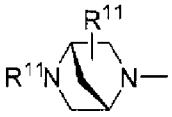
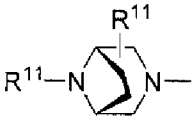
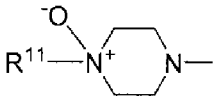
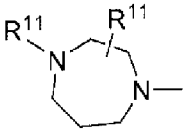
其中R^{13}係選自氫、C_1-C_6烷基及-C(O)-C_1-C_6烷基，

其中R^{14}及R^{15}各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及甲氧基C_1-C_6烷基；或R^{14}及R^{15}可與N一起形成選自以下之基團：

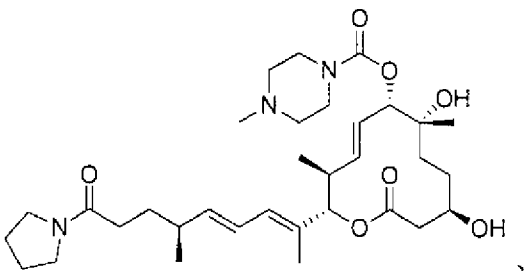
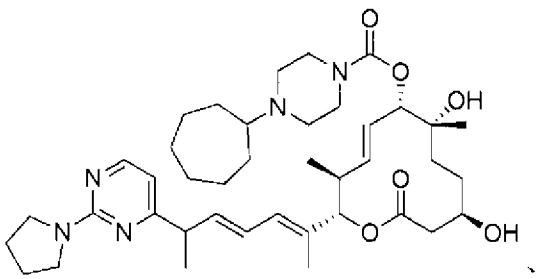


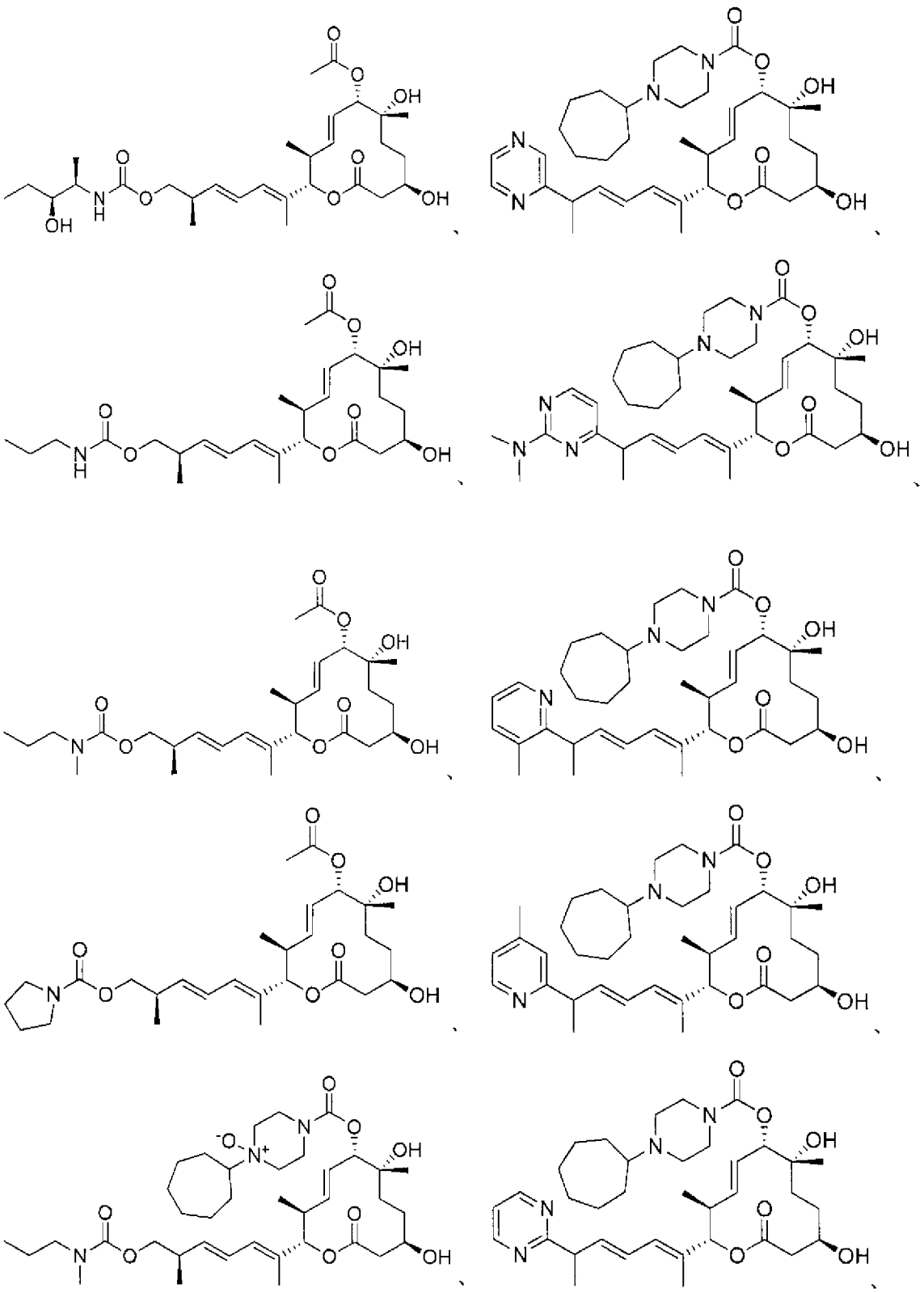
嗎啉、哌啶、噻唑啶、吲哚、吲哚啉及異吲哚啉環；

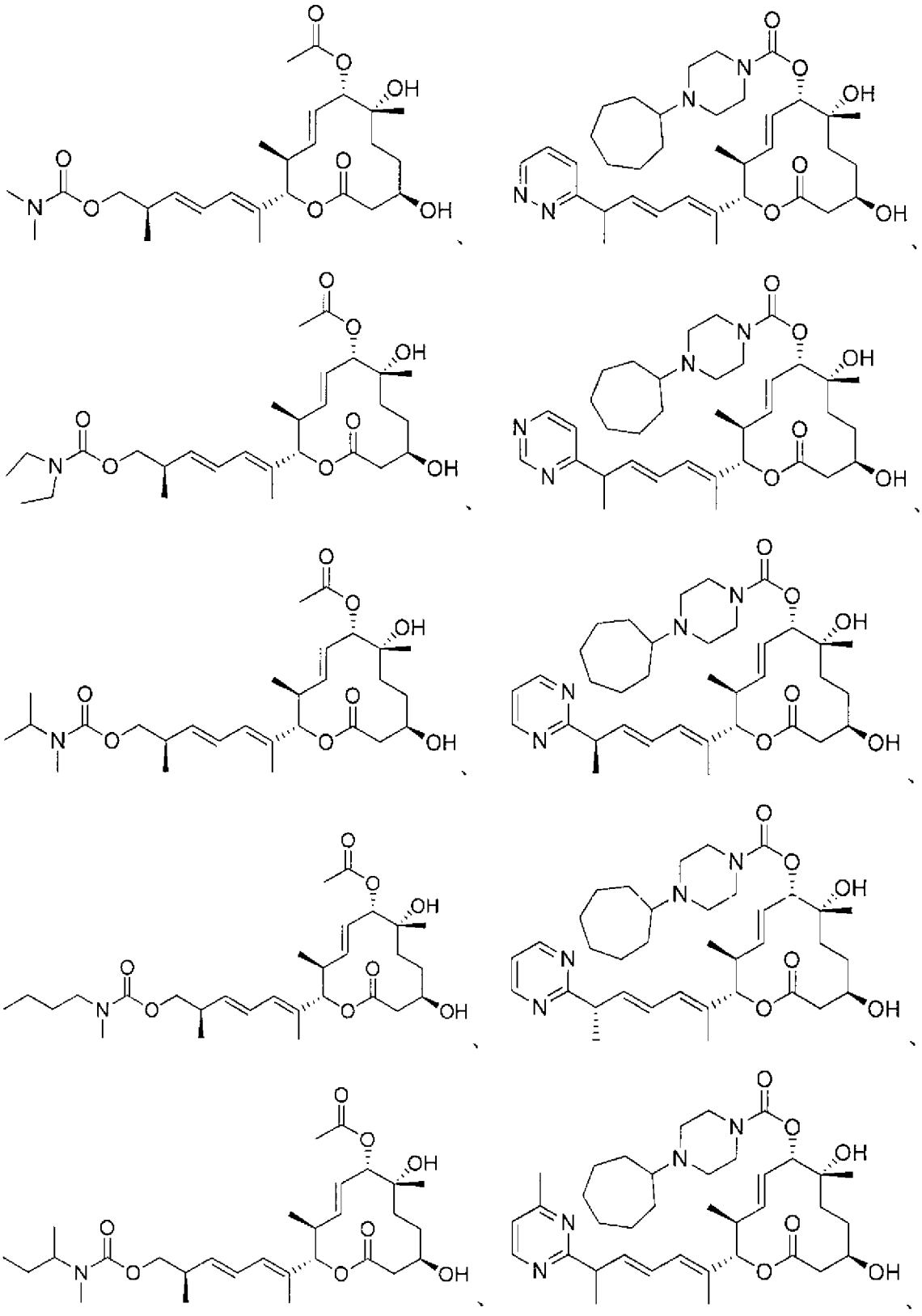
其中Z可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、-$NR^{16}R^{17}$基團、、及，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基。

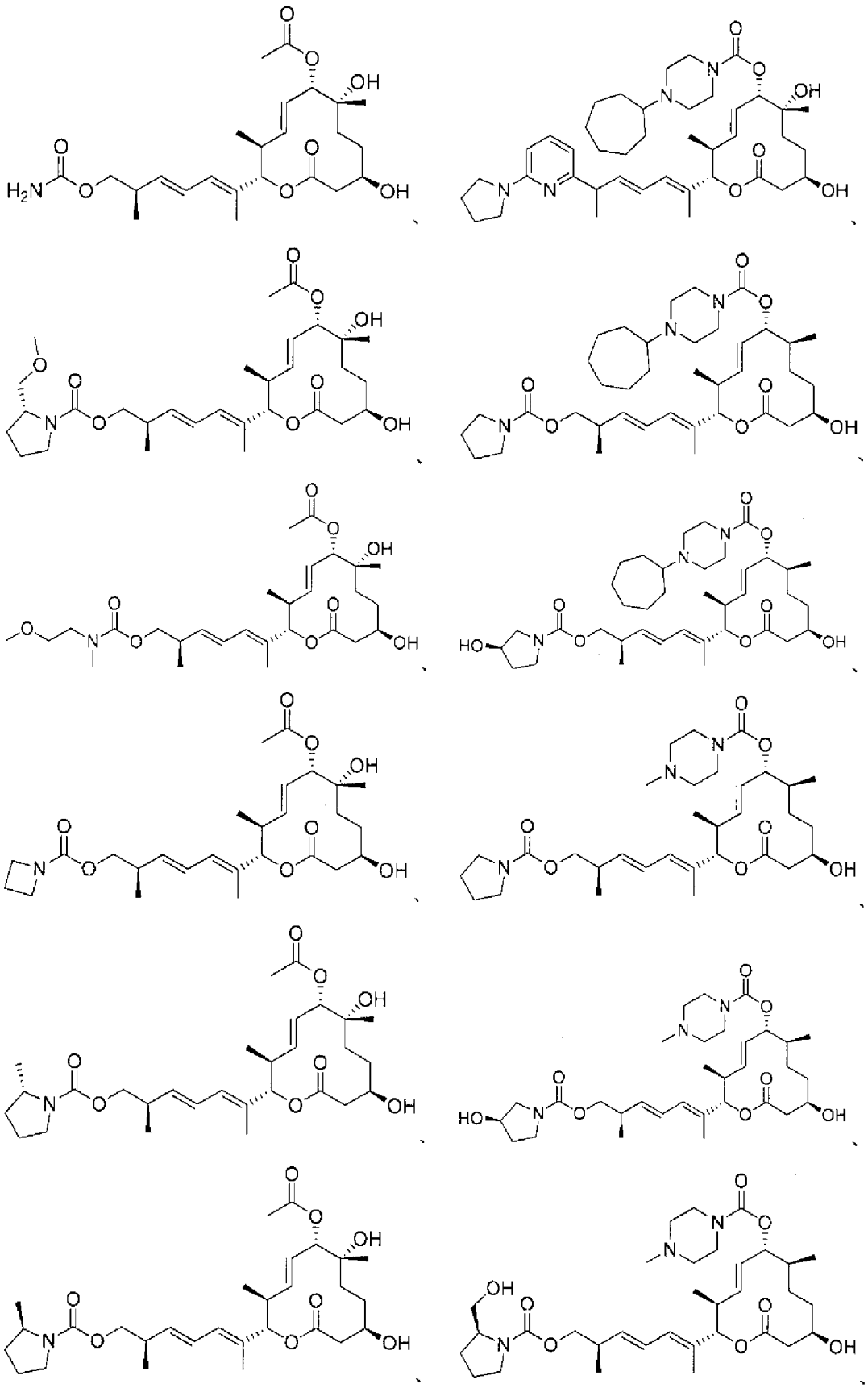
【0058】 在一些實施例中，在式III中，R^1係選自甲基、、、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團，其中R^{11}、R^{12}、R^{16}、R^{17}係如上文所定義。

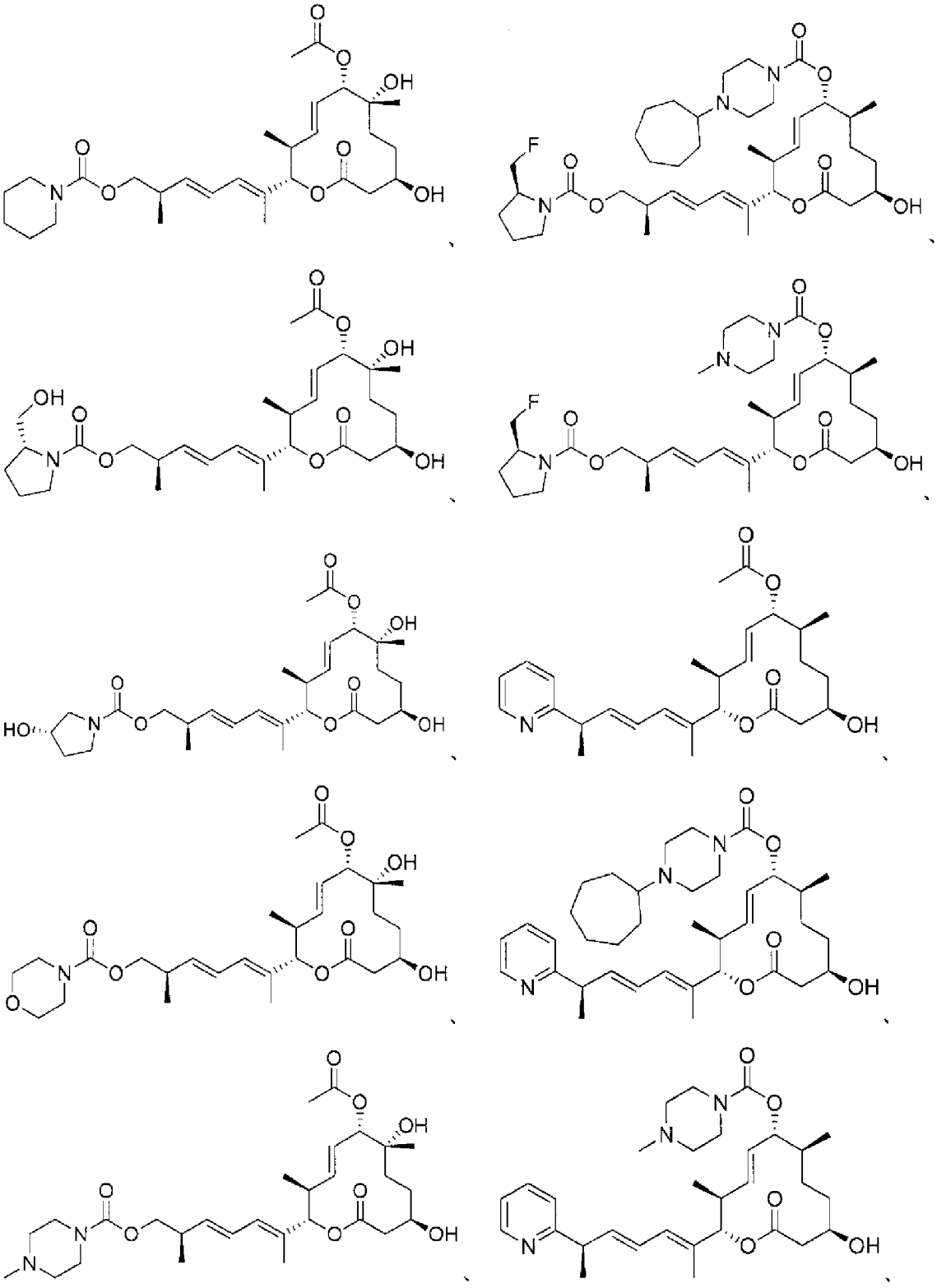
【0059】 本文亦揭示選自以下之化合物：

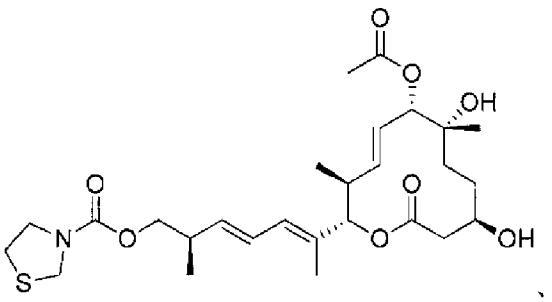
、、

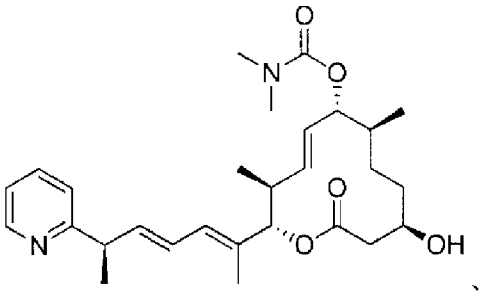


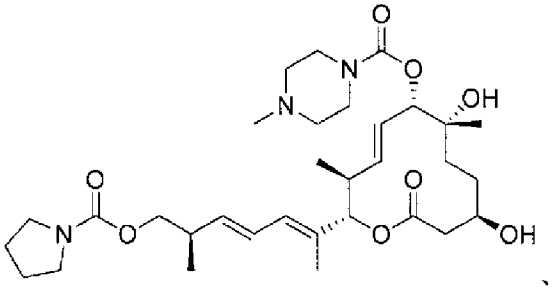


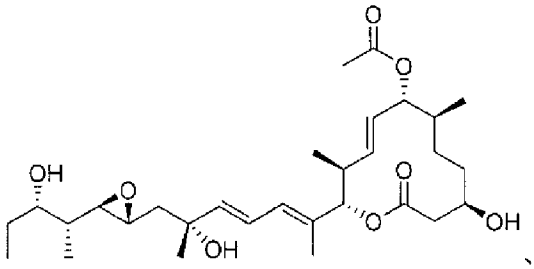


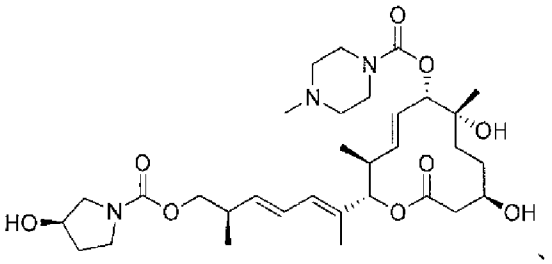


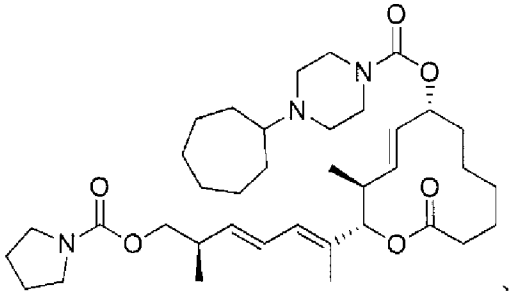


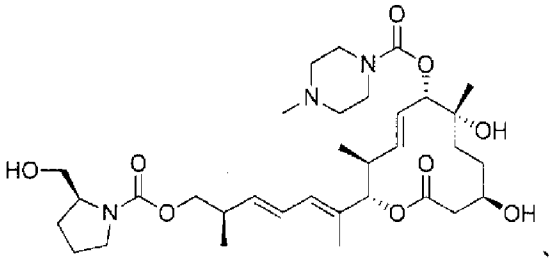


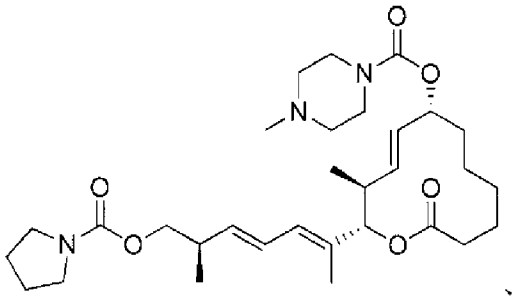


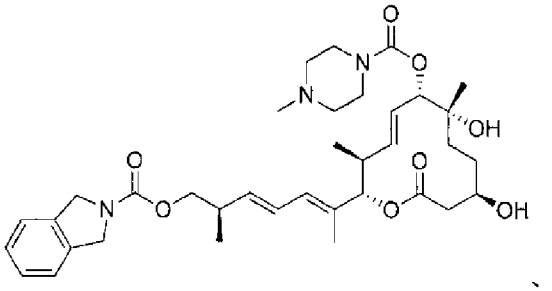


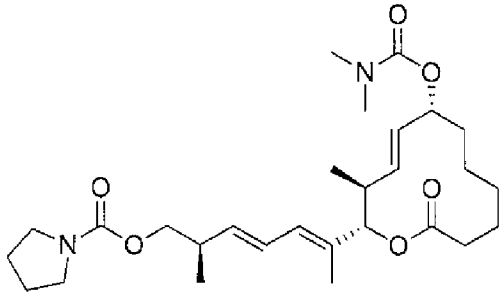


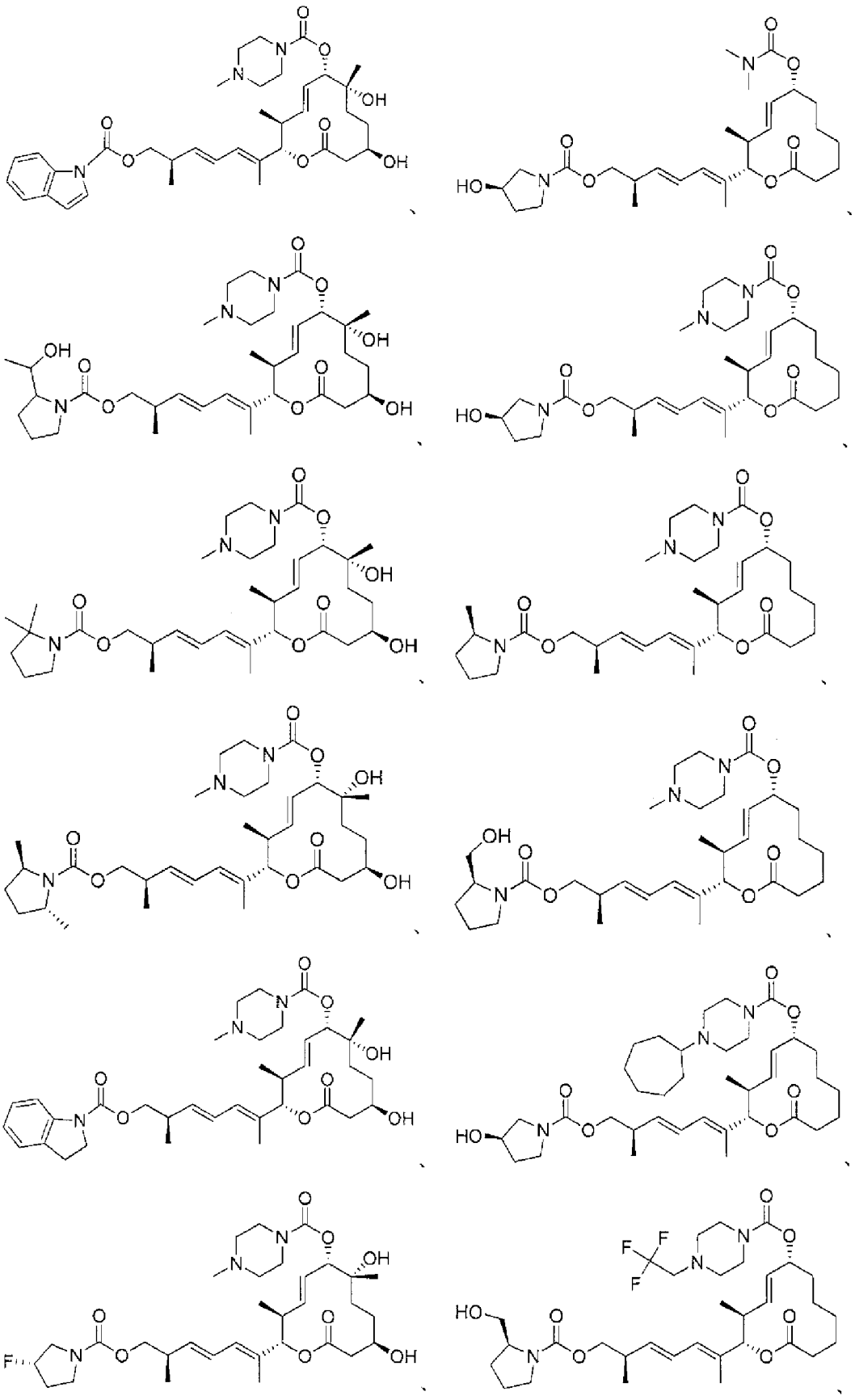


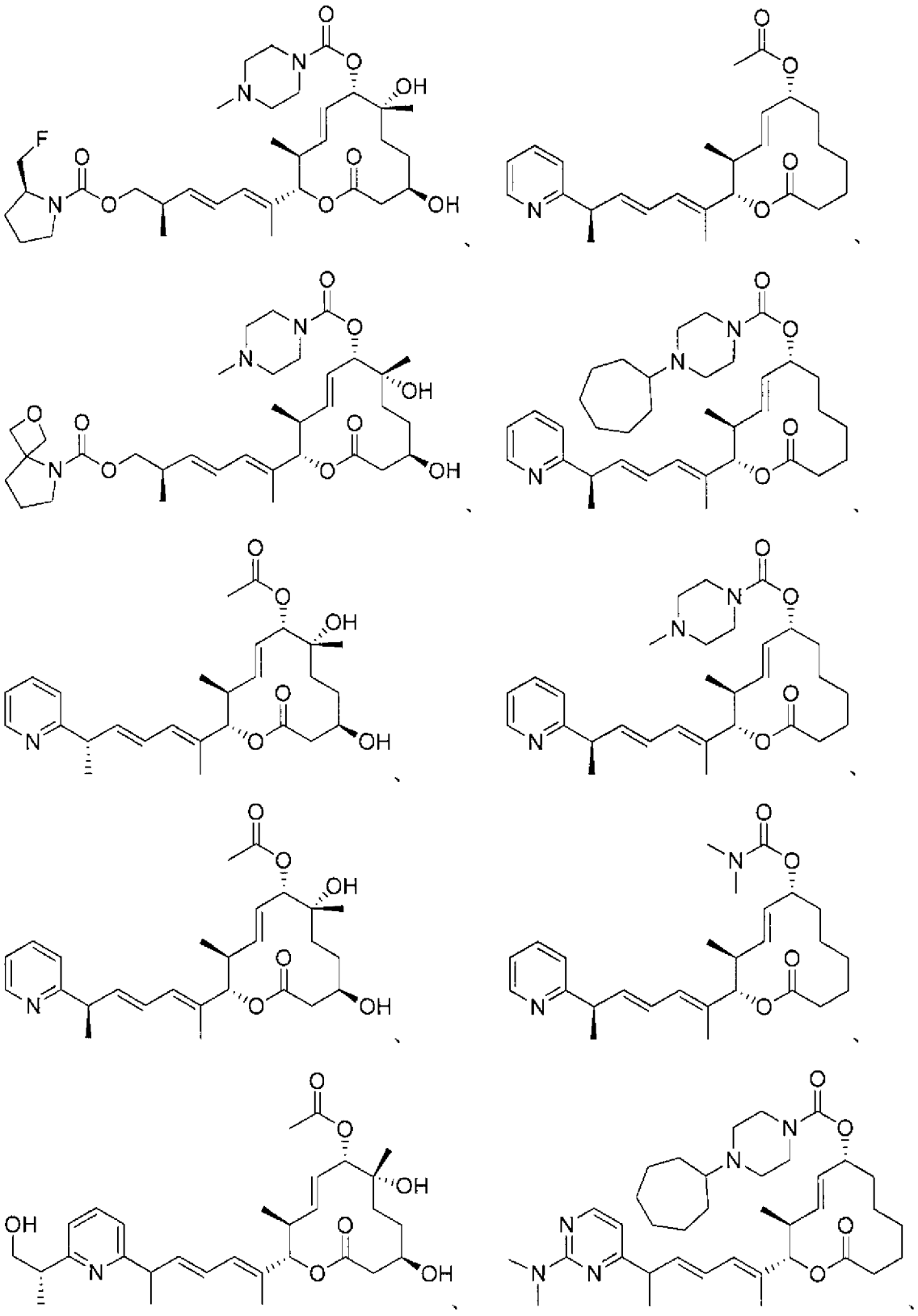


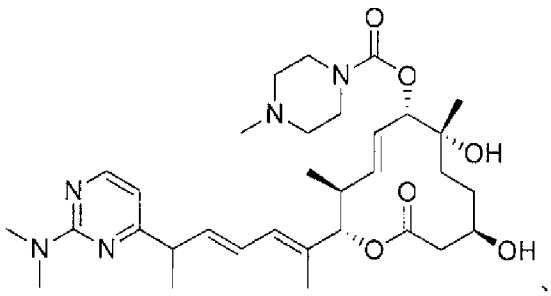


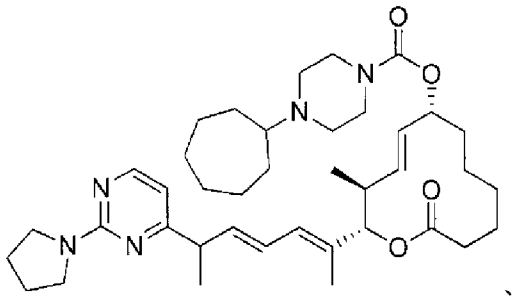


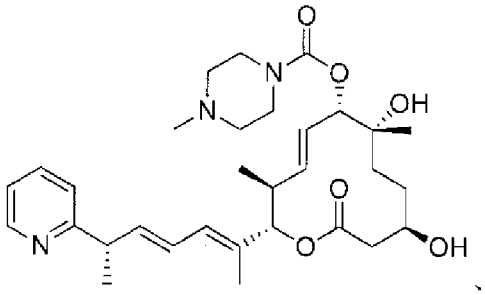


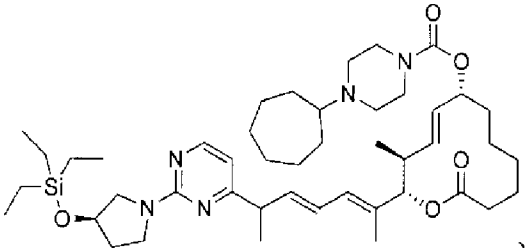


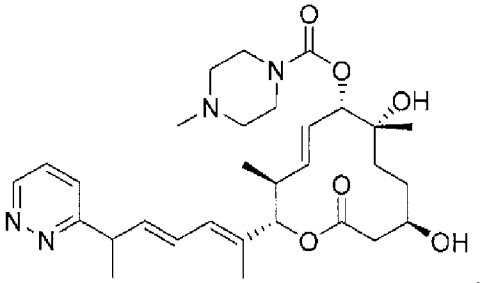


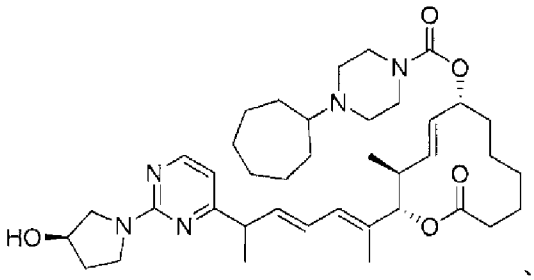


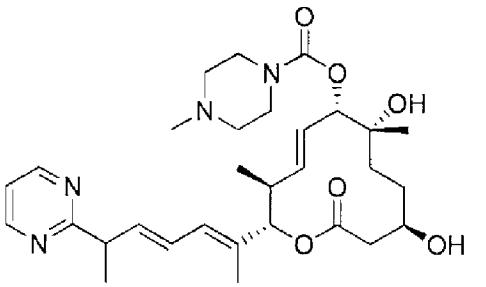


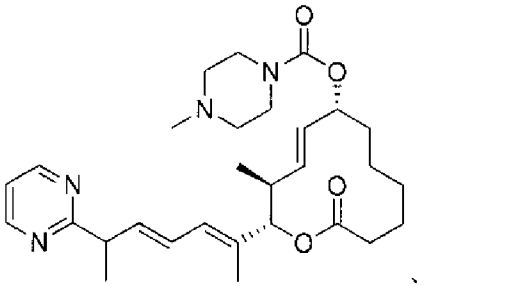


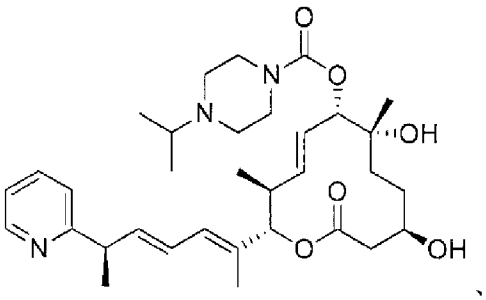


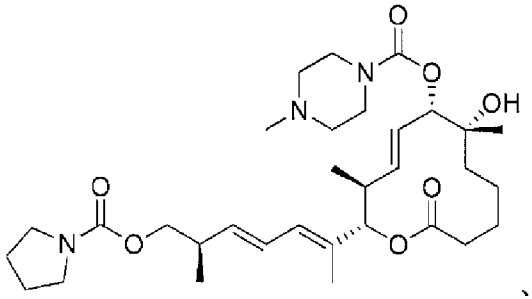


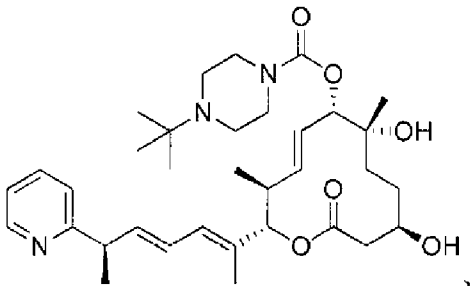




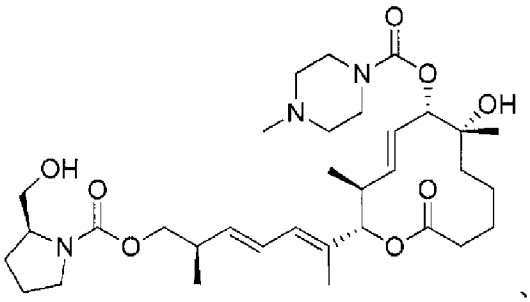




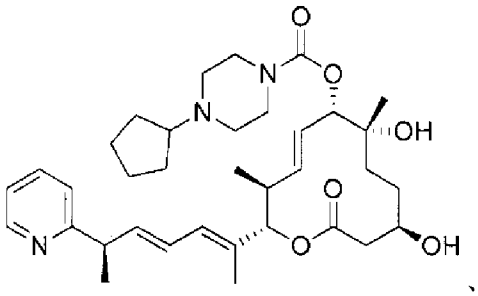




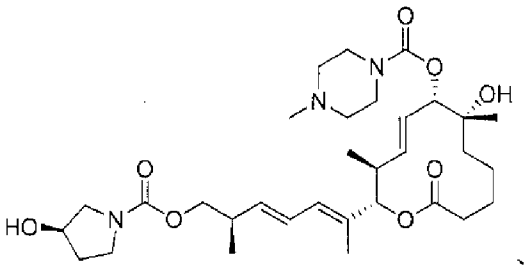
、



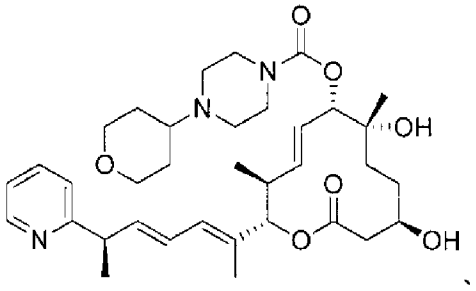
、



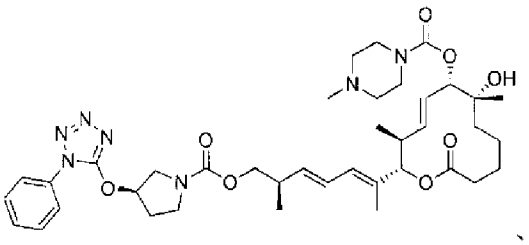
、



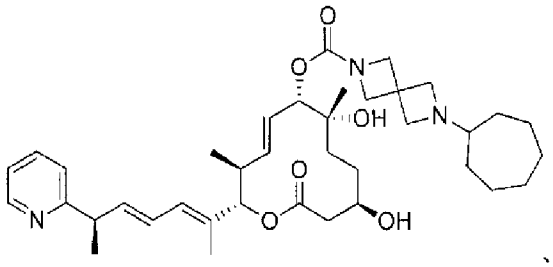
、



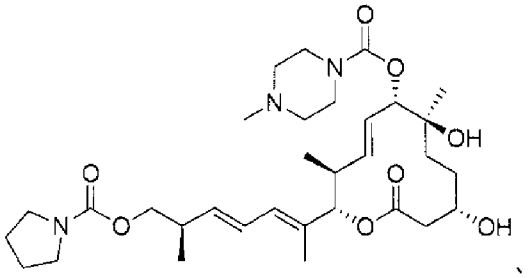
、



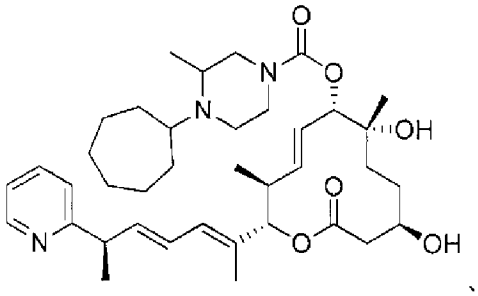
、



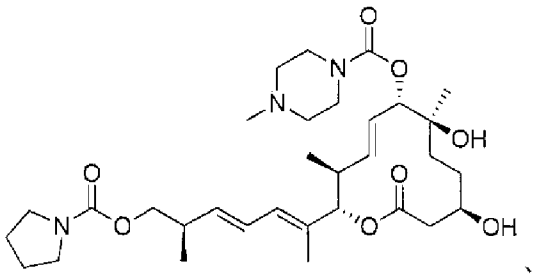
、



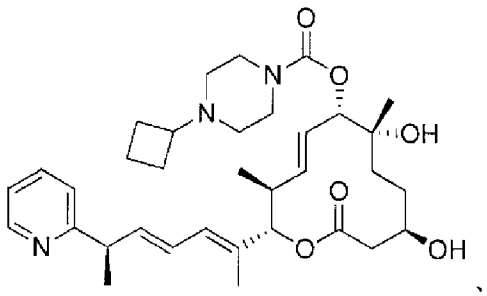
、



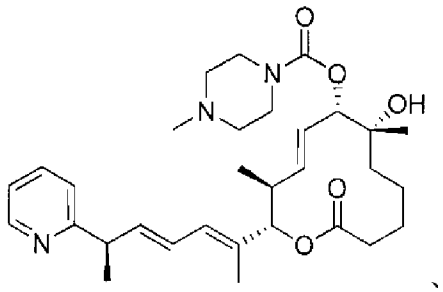
、



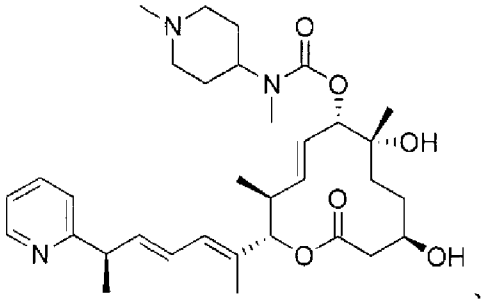
、



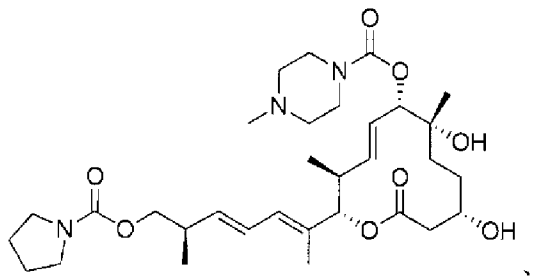
、



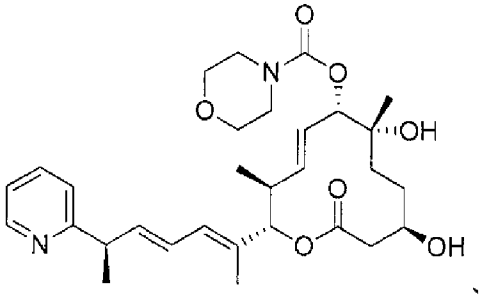
、



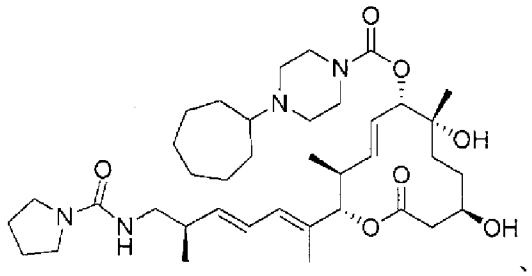
、



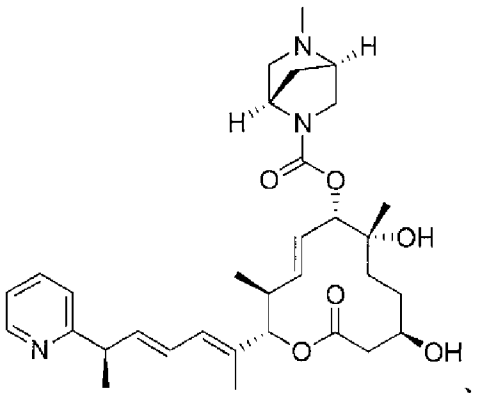
、



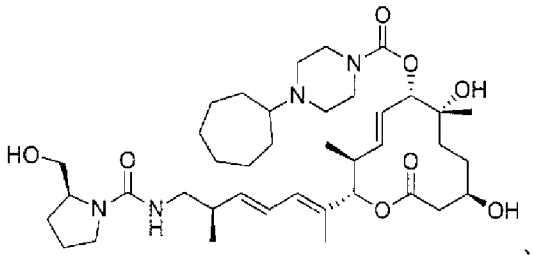
、



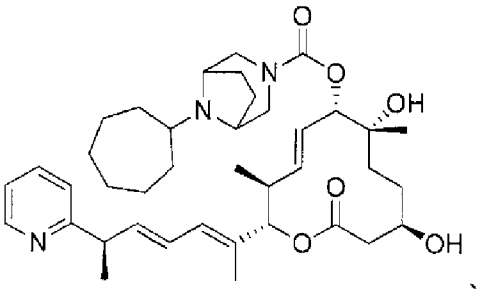
、



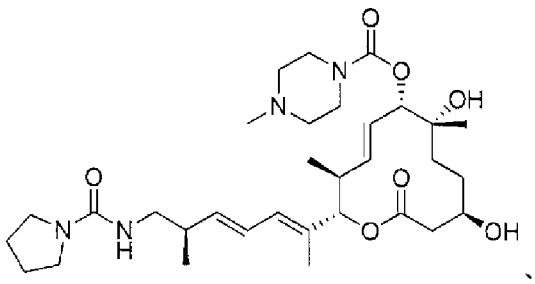
、



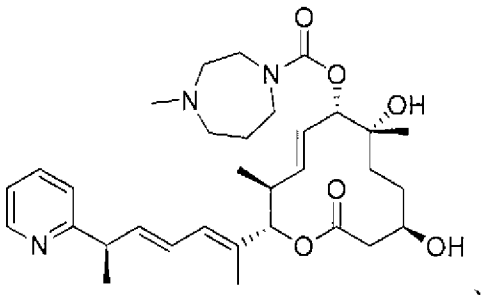
、

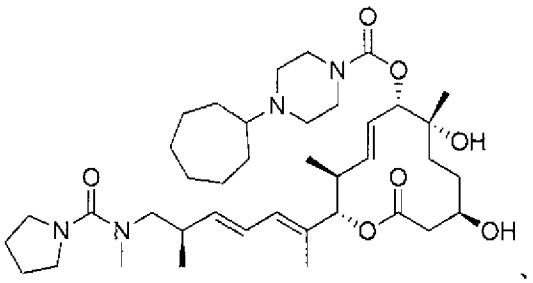


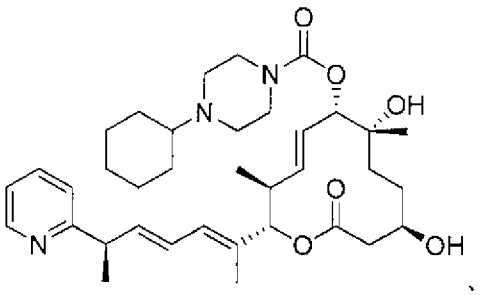
、

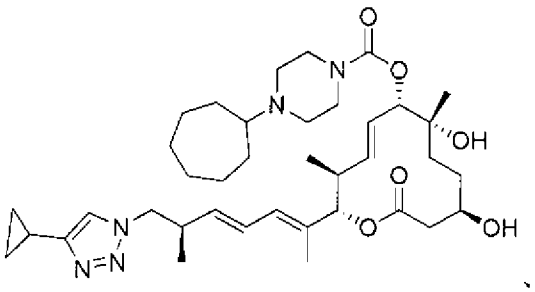


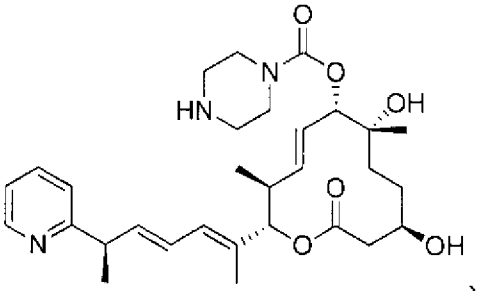
、

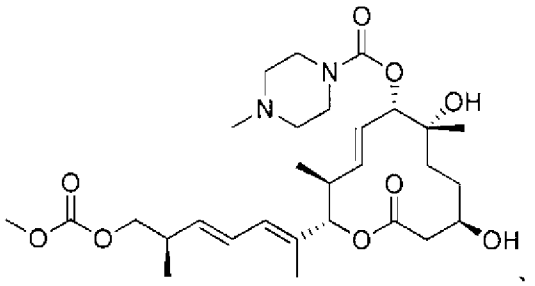


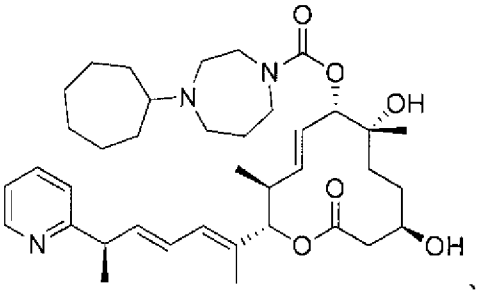


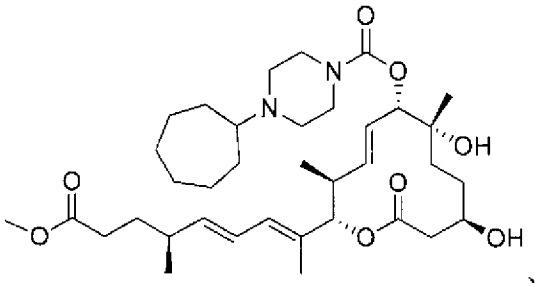


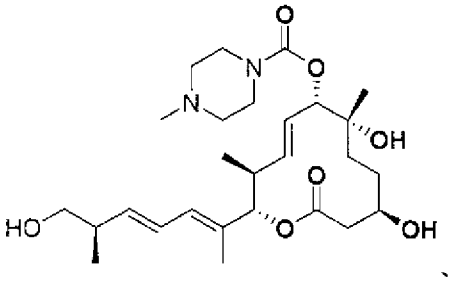


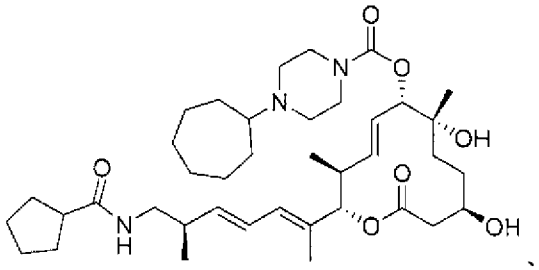


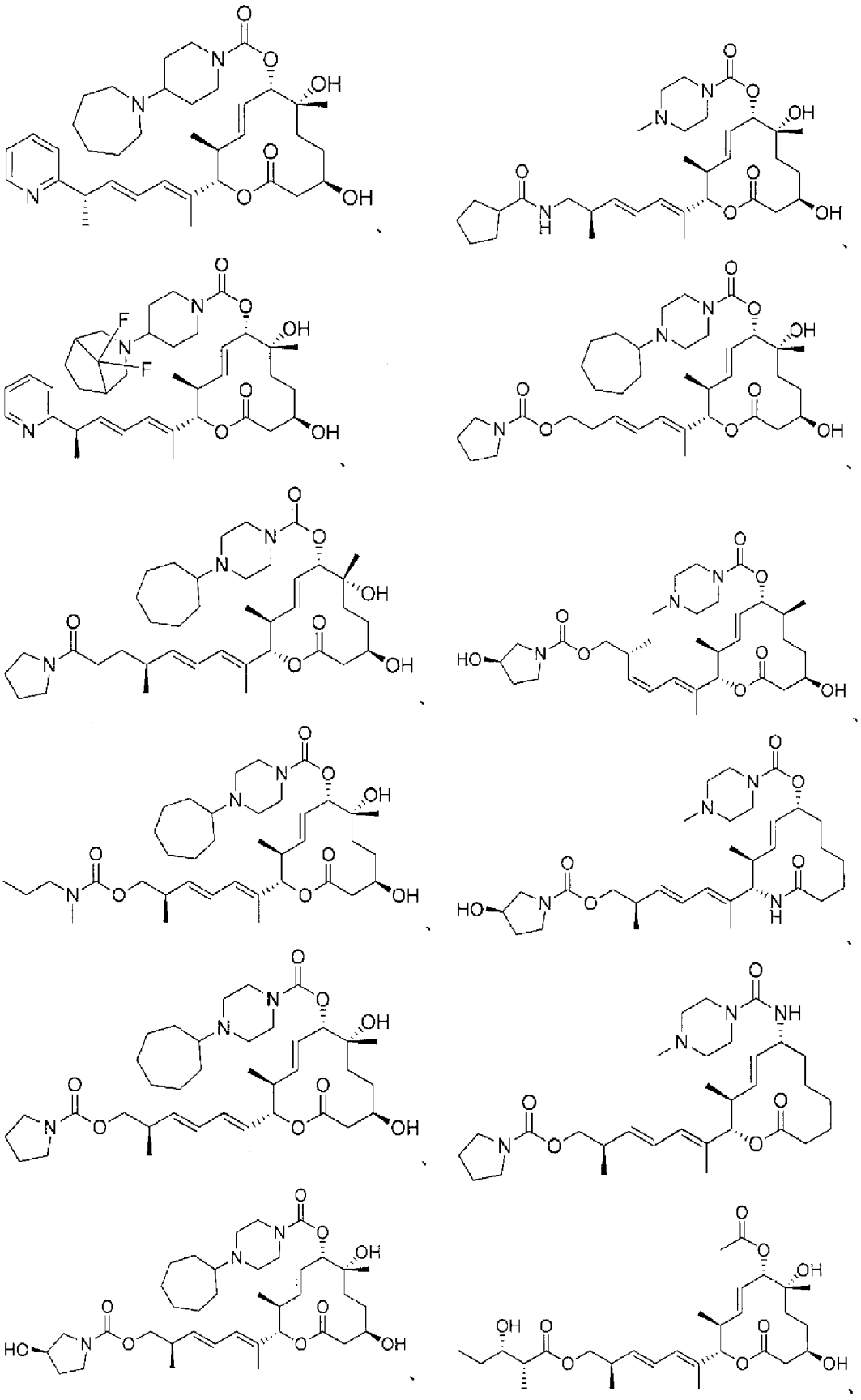


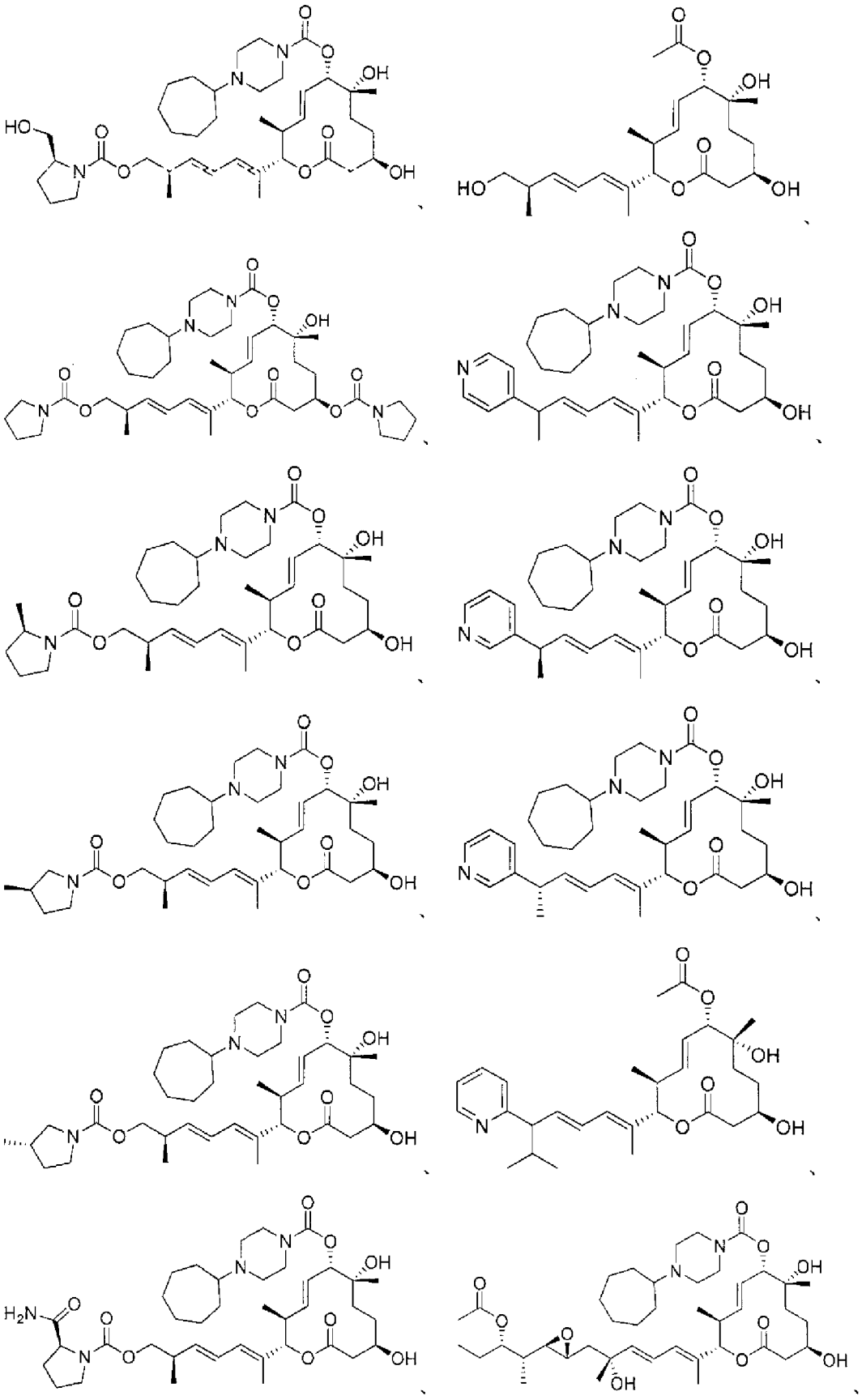


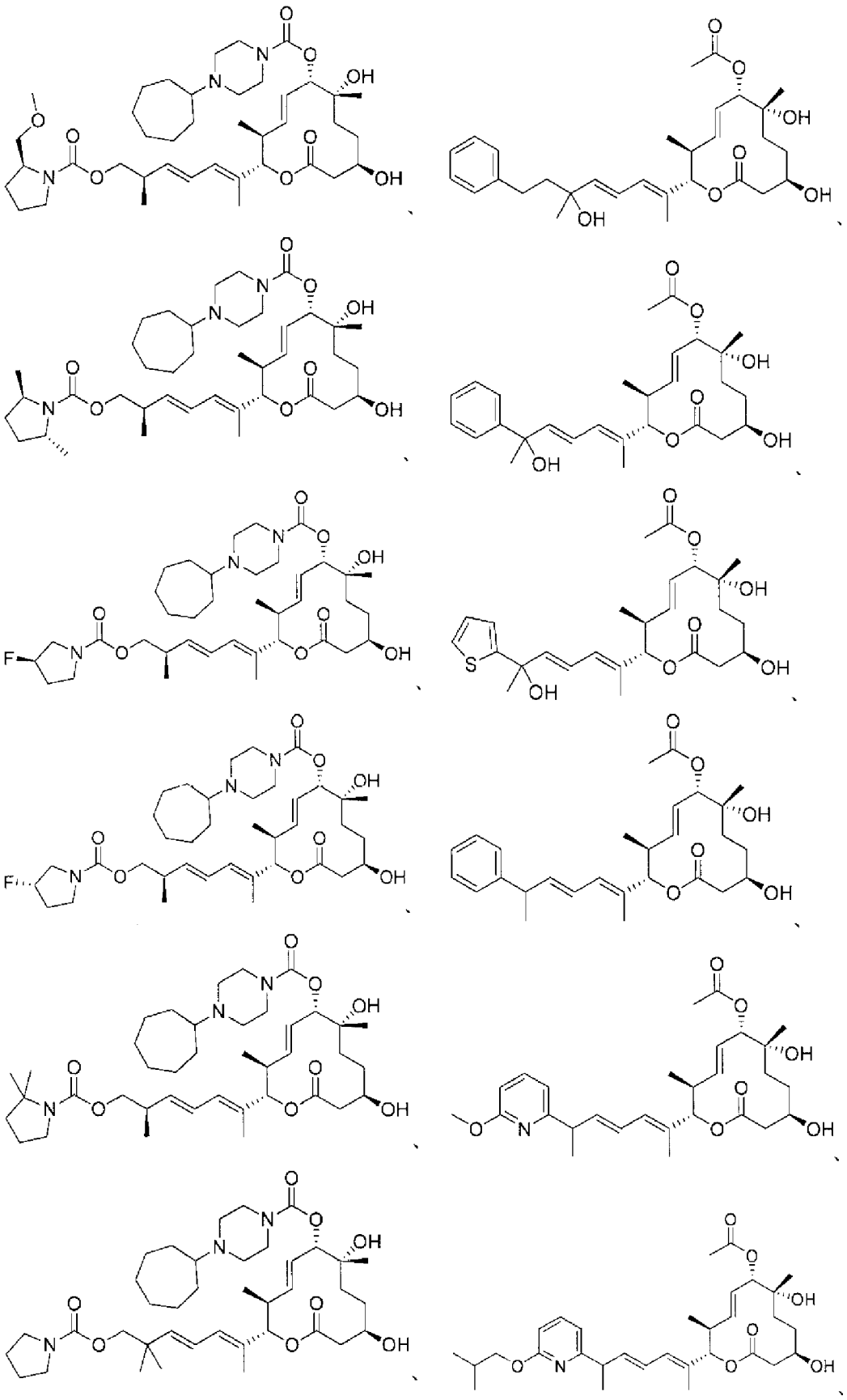


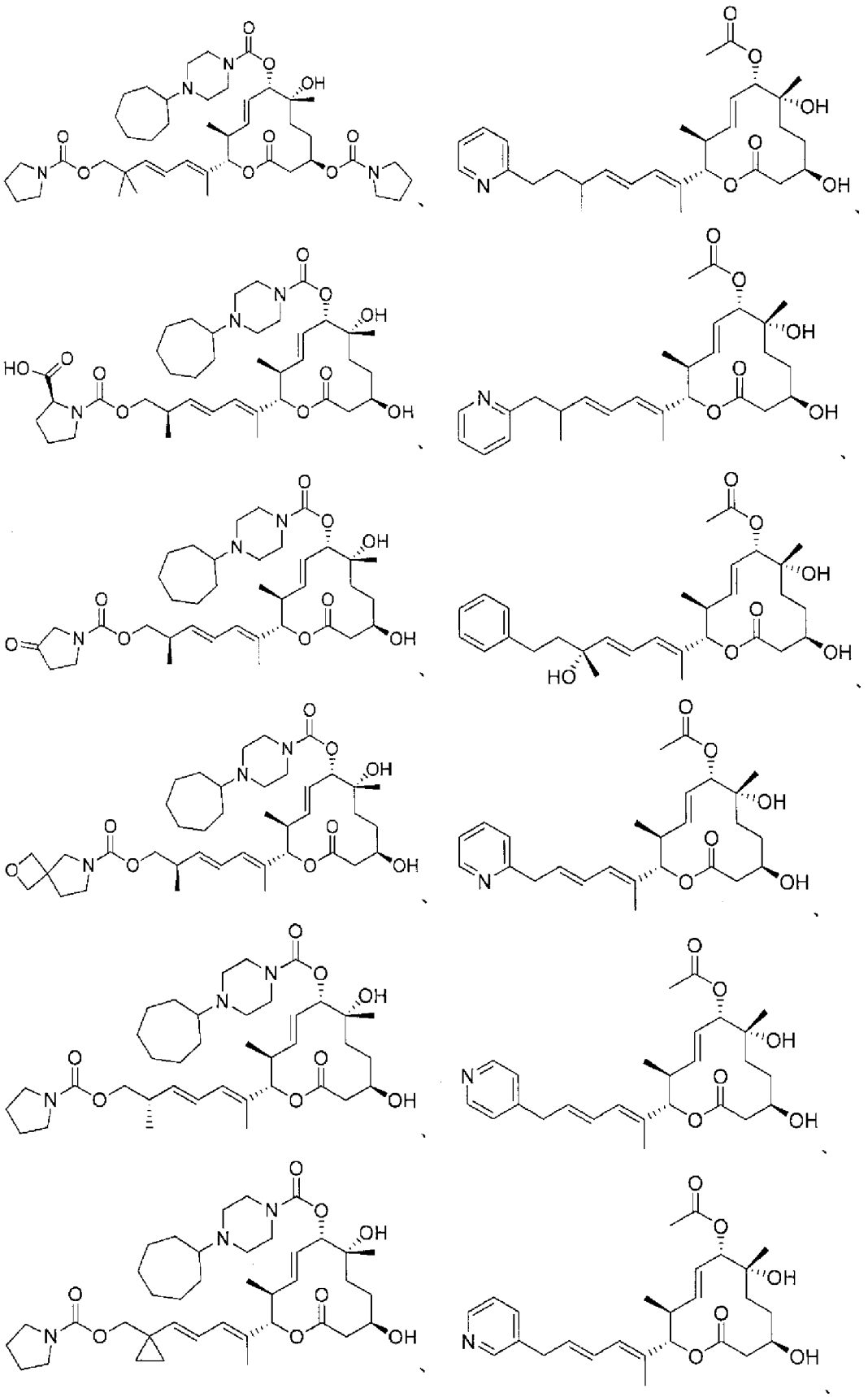


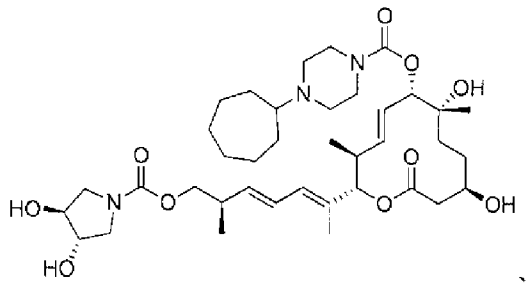


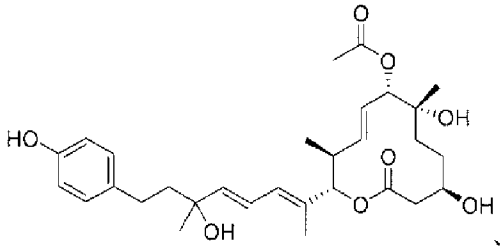


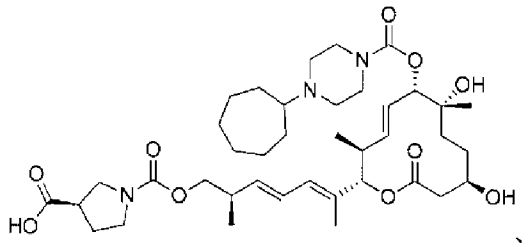


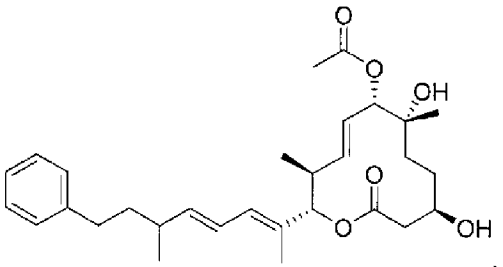


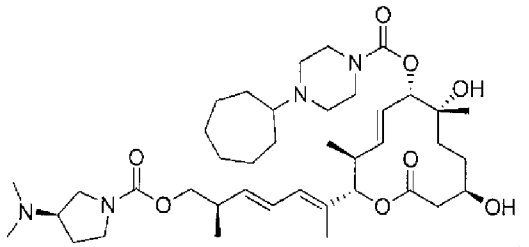


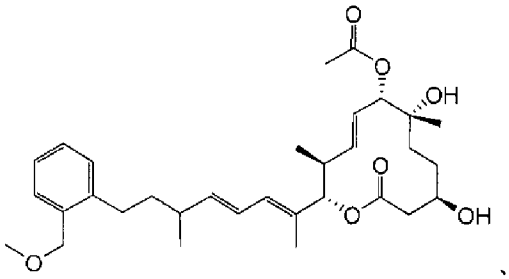


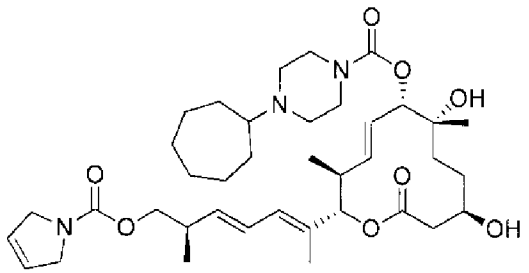


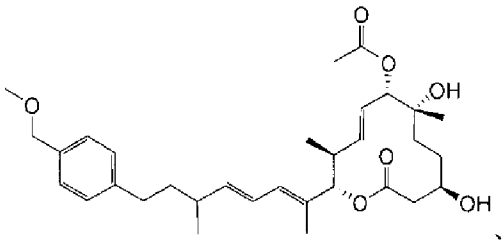


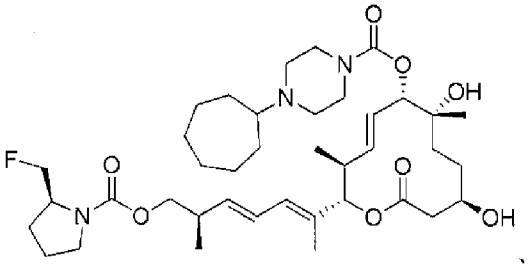


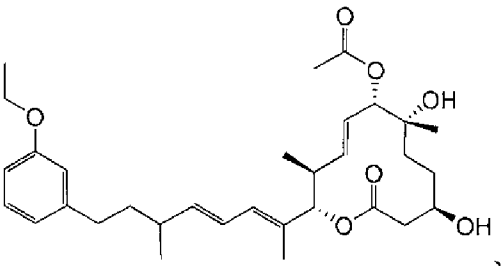


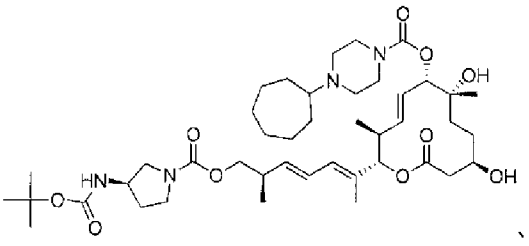


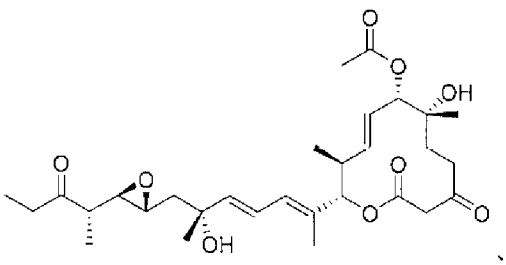


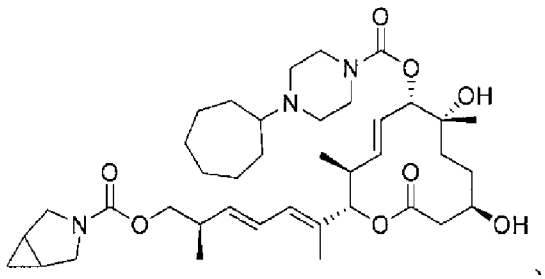


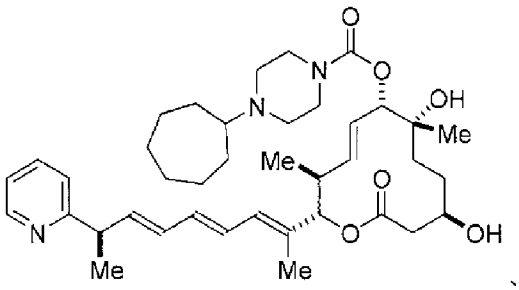


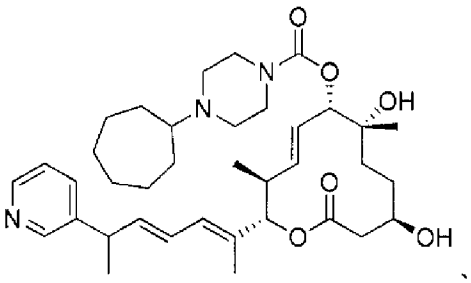


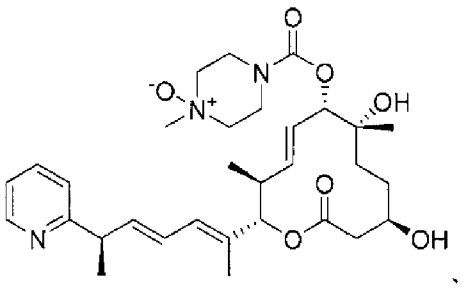


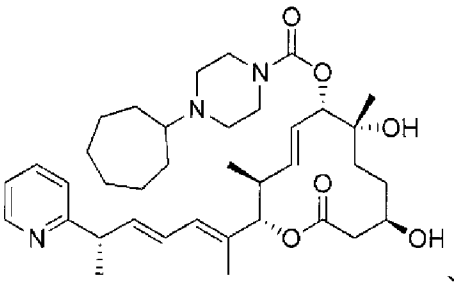


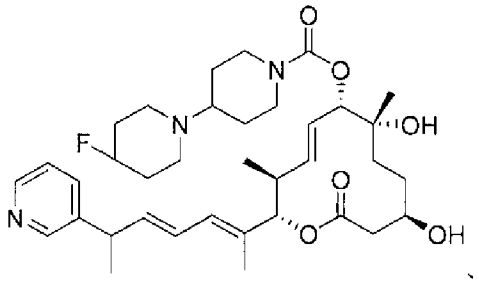


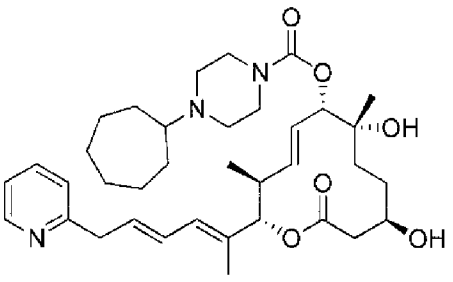


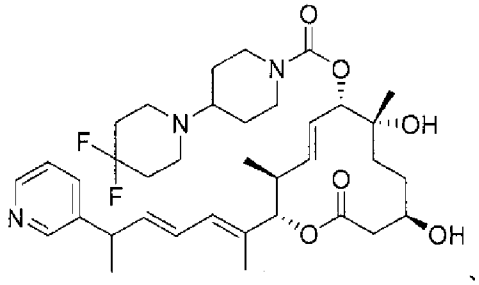


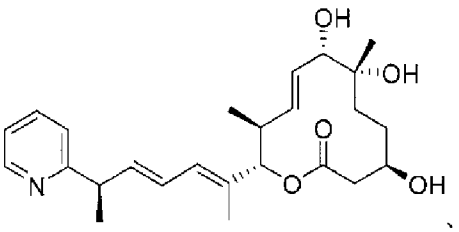


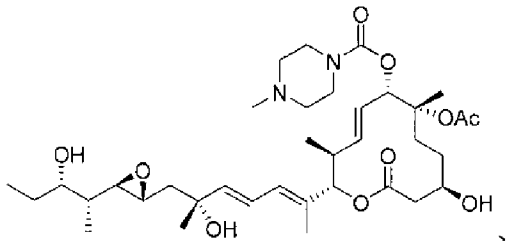


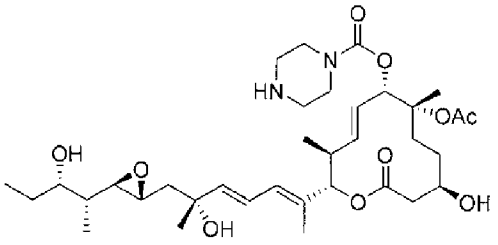


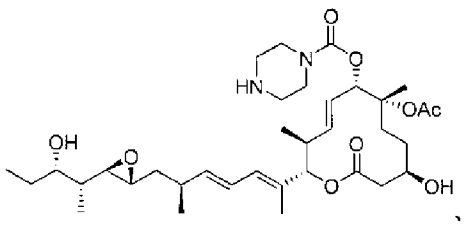


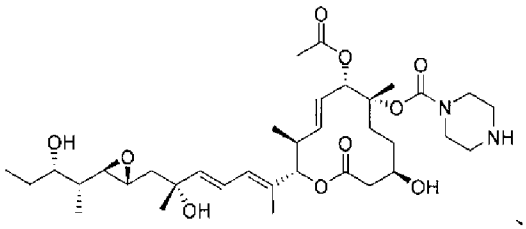


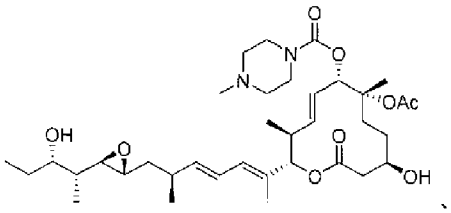


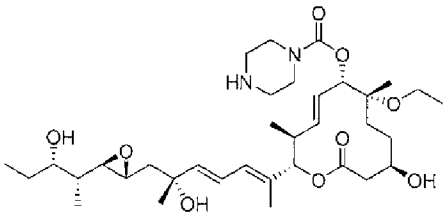


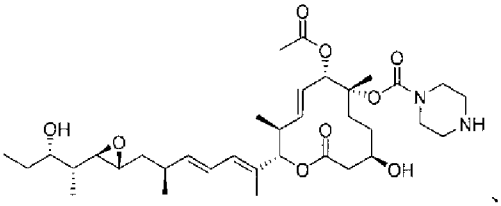


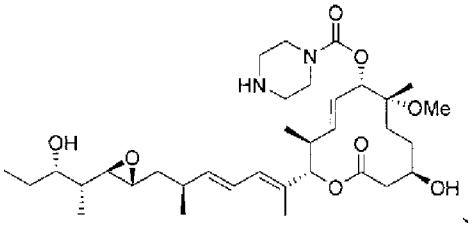


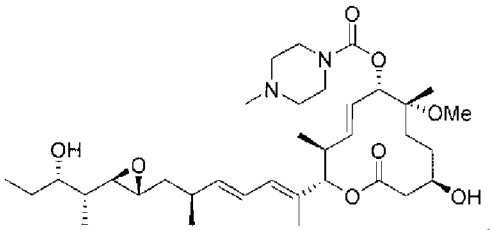


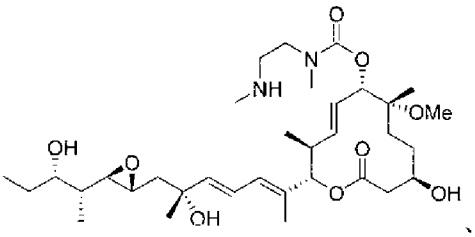


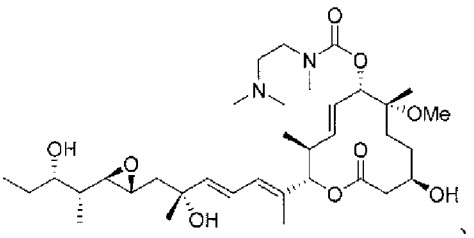


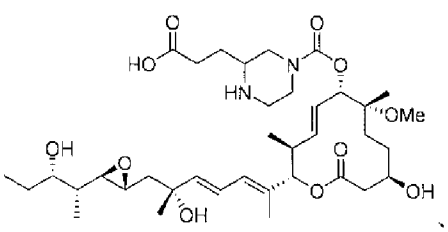


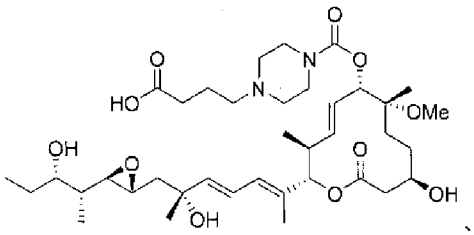


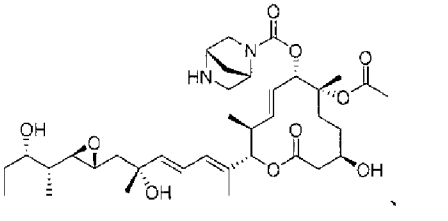


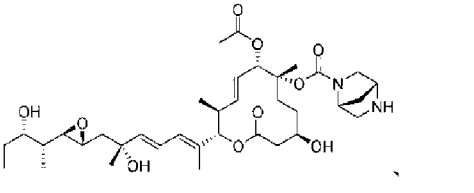


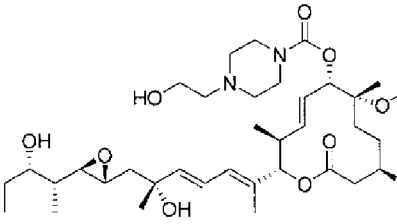


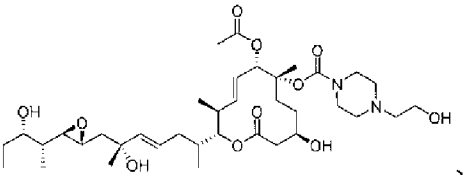


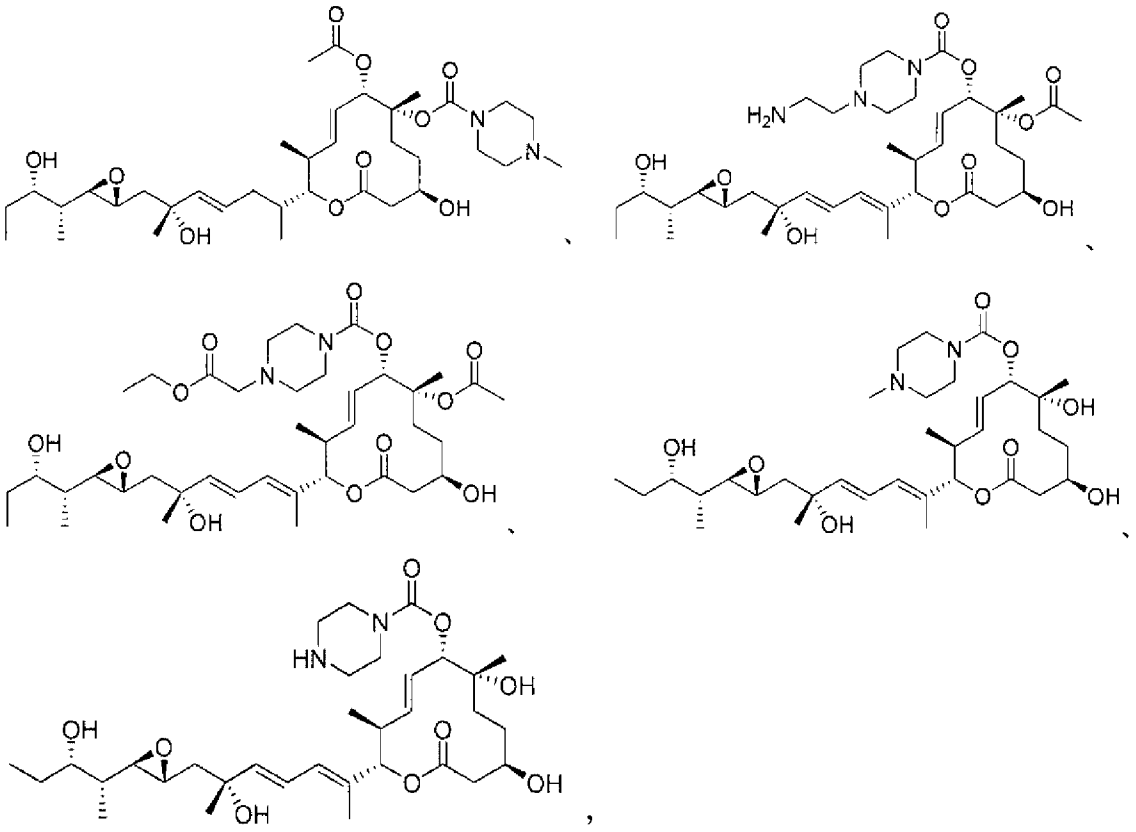












及其醫藥學上可接受之鹽。

【0060】 本文亦揭示選自以下之化合物：

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-9-側氧基-9-吡咯啶-1-基壬-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]胺甲醯氧基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-(丙基胺甲醯氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)

-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-環庚基-4-氧離子基哌嗪-4-鎓-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(二甲基胺甲醯氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(二乙基胺甲醯氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙-2-基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[丁基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[丁-2-基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-胺甲醯氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-甲氧基乙基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

氮雜環丁烷-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

(2S)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

(2S)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

哌啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-

氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

(3R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

嗎啉-4-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

3-噻唑啶甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

1,3-二氫異吲哚-2-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-

二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

吲哚-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-羥乙基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-二甲基吡咯啶-1-羰基)氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

2,3-二氫吲哚-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-羥基丙-2-基]吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲

基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-第三丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環戊基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(氧雜環己-4-基)哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

6-環庚基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基-3-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

嗎啉-4-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(1S,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

8-環庚基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環己基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧

雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(8,8-二氟-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-9-側氧基-9-吡咯啶-1-基壬-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10R)-7-羥基-3,7-二甲基-2-

[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-10-(吡咯啶-1-羰氧基)-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3R)-3-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3R)-3-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-二甲基吡咯啶-1-羰基)氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(2E,4E)-6,6-二甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E)-6,6-二甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-7-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-10-(吡咯啶-1-羰氧基)-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(2R)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯氧基]羰基吡咯啶-2-甲酸；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(3-側氧基吡咯啶-1-羰基)氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧

基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-5-[1-(吡咯啶-1-羰氧基甲基)環丙基]戊-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S,4R)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(3S)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯氧基]羰基吡咯啶-3-甲酸；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,5-二氫吡咯-1-羰氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3S)-3-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰胺基]吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸[(2R,3E,5E)-6-

[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡嗪-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(3-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(6-吡咯啶-1-基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]

-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-

[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(二甲基胺甲醯氧基)-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

(3R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(二甲基

胺甲醯氧基)-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-三乙基矽烷氧基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-

[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3S)-3-(1-苯基四唑-5-基)氧基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰胺基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]胺基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰胺基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[甲基(吡咯啶-1-羰基)胺基]庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-環丙基三唑-1-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-甲氧基羰氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-9-甲氧基-6-甲基-9-側氧基壬-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(環戊烷羰胺基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(環戊烷羰胺基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基-1-哌嗪甲酸[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-7-[側氧基(1-吡咯啶基)甲氧基]庚-2,4-二烯-2-

基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氮雜環十二-4-烯-6-基]酯；

吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-2-甲基-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-6-[(4-甲基哌嗪-1-羰基)胺基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]庚-3,5-二烯基]酯；

(2R,3R)-3-羥基-2-甲基戊酸[(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二

-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-7-甲基-6-吡啶-2-基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-乙醯氧基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-噻吩-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二

-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-吡啶-2-基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-7-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-6-羥基-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基已-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基已-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-4-基已-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-8-(4-羥苯基)-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二

-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[3-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙 酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥 基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥 基-6-甲 基-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-側氧基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-10,12-二側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-吡啶-2-基壬-2,4,6-三烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基-4-氧離子基哌嗪-4-鎓-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(4-氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-三羥基-7,11-二甲基-12-[(2E,4E,6S)

-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-9-烯-2-酮；

哌 嗪-1-甲 酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-乙 醯 氧 基-10-羥 基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

哌 嗪-1-甲 酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙 醯 氧 基-10-羥 基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

哌 嗪-1-甲 酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙 醯 氧 基-10-羥 基-2-((S,2E,4E)-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

哌 嗪-1-甲 酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙 醯 氧 基-10-羥 基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-7-基]酯；

哌 嗪-1-甲 酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-乙 醯 氧 基-10-羥 基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲 基 哌 嗪-1-甲 酸[(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7-乙 氧 基-10-羥 基-2-[(2E,4E,6R)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2S,3S)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-7-基]酯；

哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N-甲基-N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

3-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]氧基羰基]哌嗪-2-基]丙酸；

4-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯

-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]氧基羰基]哌嗪-1-基]丁酸；

(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯；

4-丙基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸(2R,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((2S,6R,E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-4-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯；

4-(2-胺乙基)哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基

-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0061】 本文揭示包含至少一種本發明化合物(例如，式I、II及III之化合物)及/或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合物。可根據組合物預期之特定投與途徑選擇至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0062】 本發明之醫藥組合物可調配用於非經腸、經口、吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、頰內、經陰道或植入式貯器投與等。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，組合物係靜脈內、經口、皮下或經由肌肉內投與而投與。本發明組合物之無菌

可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知的技術使用適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。

【0063】 可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)可用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙基化型式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的生體可用性增強劑亦可用於調配目的。

【0064】 對於經口投與，本發明化合物(例如，式I、II或III)及/或其醫藥學上可接受之鹽可以可接受之口服劑型提供，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦可添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，有用的稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，活性成分可與乳化劑及/或懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0065】 本發明之化合物及組合物可用於治療各種類型之癌症，包括對靶向剪接體(包括SF3B1)之藥劑有反應的癌症。如上文所指出，普拉

二烯內酯B之抗腫瘤活性報導為與其靶向SF3b複合物，抑制剪接及改變基因表現模式有關(Kotake等人, 「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide,」 Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575)。已知剪接因子3B次單位1 (SF3B1)蛋白中之突變涉及許多癌症，諸如血液科惡性疾病及實體腫瘤。Scott等人, 「Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors,」 JNCI 105, 20, 1540-1549。

【0066】 因此，本發明之化合物(例如，式I、II及III之化合物及前述之醫藥學上可接受之鹽)及組合物可用於治療血液科惡性疾病，諸如血液癌症(白血病)及淋巴結癌症(淋巴瘤)。白血病包括急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、慢性骨髓白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、急性單核細胞性白血病(AMoL)等。淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤。其他血液科惡性疾病可包括骨髓發育不良症候群(MDS)。

【0067】 實體腫瘤包括癌瘤，諸如腺癌，例如乳癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸或結腸直腸癌、肺癌、胃癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、膽管癌、神經膠質瘤、黑色素瘤等。

【0068】 本發明之化合物(例如，式I、II及III之化合物)及其醫藥學上可接受之鹽及組合物亦可用於治療可能對靶向除SF3B1以外之剪接體基因或蛋白質的藥劑有反應的癌症。以下為對靶向剪接體之藥劑有反應的癌症的非限制性實例。因此，可向個體投與本發明之化合物以治療各種此類癌症或病況，特別是罹患以下之患者或個體：

a)**骨髓發育不良症候群(MDS)**：參見例如「SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications,」 Damm F.等人 Leukemia, 2011, 1-4；「Frequent pathway mutations in splicing machinery in myelodysplasia,」 Yoshida K.等人, Nature, 2011, 478, 64-69；「Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms,」 Malcovati L.等人, Blood, 2011, 118, 24, 6239-6246；「Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis,」 Makishima等人, Blood, 2012, 119, 3203-3210；「Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts,」 Pappaemannuil, E.等人, New England J. Med. 2011, DOI 10.1056/NEJMoa1103283。

b)**慢性淋巴細胞白血病(CLL)**：參見例如「Defects in the spliceosomal machinery: a new pathway of leukaemogenesis,」 Maciejewski, J.P., Padgett, R.A., Br. J. Haematology, 2012, 1-9；「Mutations in the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: associations with progression and fludarabine-refractoriness,」 Rossi等人, Blood, 2011, 118, 6904-6908；「Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia,」 Quesada等人, Nature Genetics, 2011, 44, 47-52。

c)**慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)**：參見例如Yoshida等人, Nature 2011；「Spliceosomal gene mutations are frequent events in the

diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia,」 Kar S.A.等人, Haematologia, 2012, DOI: 10.3324/haematol.2012.064048。

d)**急性骨髓白血病(AML)**：參見例如Malcovati等人, Blood 2011；Yoshida等人, Nature 2011。

e)**乳癌**：參見例如「Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition,」 Ellis等人, Nature, 2012, 486, 353-360。

f)**葡萄膜黑色素瘤**：參見例如「SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma」, Furney等人, Cancer Disc. 2013, 10, 1122-1129。

g)**子宮內膜癌**：參見例如Tefferi等人, 「Myelodysplastic syndromes.」 N Engl J Med. 2009; 361:1872-85。

h)**胃癌**：參見例如Int J Cancer. 2013年7月;133(1):260-5, 「Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors.」 Je等人。

i)**卵巢癌**：參見例如Int J Cancer. 2013年7月;133(1):260-5, 「Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors.」 Je等人。

j)**膽道癌，諸如膽管癌及胰臟癌**：參見例如Biankin等人, 「Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes,」 Nature 2012, 491, 399-405。

k)**肺癌**：參見例如「Exome sequencing identifies recurrent

mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia,」 Quesada等人, Nature Genetics 44, 47-52 (2012)；Scott等人,「Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors,」 JNCI 105, 20, 1540-1549。

【0069】 另外，癌症體細胞突變目錄(COSMIC) (Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Research Limited, England)報導已在各種類型之癌症樣品中發現SF3B1突變。

【0070】 本發明化合物(例如，式I、II或III之化合物)可以治療有效量投與個體。可與載劑材料組合以產生單一劑型組合物之本發明化合物的量將視所治療之個體及特定投與途徑而變化。在一些實施例中，投與0.01 mg/kg-100 mg/kg體重/天之本文所揭示之至少一種化合物的劑量。在一些實施例中，劑量為0.01 mg至50 mg本文所揭示之至少一種化合物。在一些實施例中，提供0.1 mg至25 mg本文所揭示之至少一種化合物。在一些實施例中，提供5 mg至40 mg本文所揭示之至少一種化合物。

【0071】 一般技術者應理解，特定患者之具體劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合、治療醫師之判斷及所治療之特定疾病的嚴重程度。本文所揭示之至少一種化合物的量亦視所用特定化合物/鹽而定。

【0072】 在一些實施例中，癌症係針對剪接因子3B次單位1 (SF3B1)基因或蛋白質中之一或多個突變進行測試及/或呈陽性，其中突變之存在(「陽性」)表明個體之癌症對包含投與本文所揭示之至少一種靶向此蛋白質及/或剪接體之化合物的治療方法有反應。此類剪接體基因之實

例包括但不限於**表1**中所示之彼等剪接體基因。

表1：剪接體基因及可能罹患之疾病

剪接體基因	**疾病**
剪接因子3B次單位1 (SF3B1)	參見上文清單
U2小核RNA輔助因子1	MDS、AML、CMML、LUAD、UCEC
(U2AF1)	CMML、MDS、PMF、AML
富含絲胺酸/精胺酸之剪接因子2 (SRSF2)	MDS
富含絲胺酸/精胺酸之鋅指(CCCH型) RNA結合基元2 (ZRSR2)	色素性視網膜炎
前體mRNA加工剪接因子8 (PRPF8)	骨髓贅瘤
U2小核RNA輔助因子2 (U2AF2)	MDS、PRAD、COAD
剪接因子1 (SF1)	骨髓贅瘤、OV、COAD
剪接因子3a次單位1 (SF3A1)	MDS
PRP40前體mRNA加工因子40同源物B (PRPF40B)	LUAD
RNA結合基元蛋白10 (RBM10)	COAD
聚(rC)結合蛋白1 (PCBP1)	SKCM
彎頸前體mRNA剪接因子1 (CRNKL1)	LUSC
DEAH (Asp-Glu-Ala-His)盒解螺旋酶9 (DHX9)	STAD
肽基脯胺醯基順反異構酶樣2 (PPIL2)	SKCM
RNA結合基元蛋白22 (RBM22)	LUAD
小核核糖核蛋白Sm D3 (SNRPD3)	GBM、LGG
可能的ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX5 (DDX5)	LUAD
前體mRNA剪接因子ATP依賴性RNA解螺旋酶DHX15 (DHX15)	DLBCL
聚腺苷酸結合蛋白1 (PABPC1)	骨髓贅瘤

關鍵詞：

MDS = 骨髓發育不良症候群

AML = 急性骨髓白血病

CMML = 慢性骨髓單核細胞性白血病

LUAD = 肺腺癌

UCEC = 子宮內膜癌

PMF = 進行性大塊纖維化

PRAD = 前列腺癌

COAD = 結腸腺癌

OV = 卵巢漿液性囊腺癌

SKCM = 皮膚黑色素瘤

LUSC = 肺鱗狀細胞癌

STAD = 胃腺癌

GBM =多形性神經膠母細胞瘤

LGG = 腦低級神經膠質瘤

DLBCL = 彌漫性大B細胞淋巴瘤

【0073】 在一些實施例中，個體的癌症可對治療方法有反應，該方法包含投與靶向此蛋白質及/或剪接體之化合物，即使在剪接體基因或蛋白質中不存在此類突變之情況下。

【0074】 篩選或測試突變可藉由任何已知方式進行，例如基因分型、表型分型等，藉助於核酸擴增、電泳、微陣列、印跡、功能分析、免疫分析等。篩選方法可包括例如自含有癌細胞/組織之該個體收集生物樣品。

【0075】 在一些實施例中，如本文所述患有癌症之個體可用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及至少一種額外療法治療。

【0076】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含細胞介素或細胞介素類似物療法，例如本文所揭示之任何細胞介素或細胞介素類似物療法。細胞介素為一類廣泛的小蛋白質，顯示作為免疫調節劑參與自分泌信號傳導、旁分泌信號傳導及/或內分泌信號傳導。例示性細胞介素揭示於本文中，且包括趨化因子、干擾素、介白素、淋巴介質及腫瘤壞死因子。如本文所用，術語「細胞介素」係指自細胞分泌之影響其他細胞介導免疫反應之功能的多肽，且術語「細胞介素療法」係指投與此類肽及/或誘導此類肽分泌。在一些實施例中，細胞介素為重組細胞介素或其類似物。在

一些實施例中，細胞介素為細胞介素類似物。術語「細胞介素類似物」及「細胞介素類似物療法」係指經修飾之細胞介素，其中天然細胞介素之一或多個胺基酸殘基已經其他天然或非天然胺基酸殘基取代，及/或其中一或多個天然或非天然胺基酸殘基已添加至天然細胞介素中。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物療法包含向需要此類治療之患者投與至少一種細胞介素或細胞介素類似物。

【0077】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含一或多種經工程改造之靶向腫瘤之T細胞(例如，CAR-T或基於其他細胞之療法)，例如本文所揭示之任何CAR-T療法。術語「CAR-T」及「CAR-T療法」可互換使用，係指經CAR修飾之細胞或細胞群體(例如，T細胞或T細胞群體)。在一些實施例中，可使用抗原識別序列工程改造嵌合T細胞受體(CAR)，使得當CAR在細胞(例如，T細胞)上表現時，CAR及/或細胞可與靶抗原反應。舉例而言，在一些實施例中，CAR可藉由首先鑑別識別細胞表面表現之抗原蛋白結構域的抗體來工程改造。此類抗體之抗原識別序列可隨後與T細胞受體結構域融合，用於選擇性靶向及活化。在一些實施例中，將CAR序列選殖至患者來源之T細胞群體中，且使用目前可用的方案進行擴增。在一些實施例中，經工程改造之T細胞隨後在用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物處理之前、同時或之後，輸注回患者的循環中。在用至少一種化合物及/或醫藥學上可接受之鹽處理後，在一些實施例中，腫瘤細胞可開始呈遞抗原，例如由經工程改造之T細胞群體靶向之抗原。在一些實施例中，經工程改造之T細胞群體可與抗原呈遞腫瘤細胞接合且殺傷該等細胞。

【0078】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含檢查點抑制劑療

法，例如本文所揭示之任何檢查點抑制劑療法。免疫檢查點為抑制途徑，其減緩或終止免疫反應且防止免疫細胞不受控制的活性造成過度組織損傷。如本文所用，術語「檢查點抑制劑」及「檢查點抑制劑療法」可互換使用，係指抑制抑制途徑中之一或多者的任何治療劑，包括任何小分子化合物、抗體、核酸分子或多肽或其任何片段，從而允許更廣泛的免疫活性。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法包含向需要此類治療之患者投與至少一種檢查點抑制劑。

【0079】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含新抗原疫苗。在一些實施例中，治療包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及投與新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原疫苗包含腫瘤新抗原及/或由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導的新抗原。在一些實施例中，治療進一步包含投與檢查點抑制劑療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向PD1/PDL1 (例如，抗PD1抗體或抗PDL1抗體)。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法靶向CTLA4 (例如，抗CTLA4抗體)。在一些實施例中，治療包含在首先(i)投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，投與包含新抗原疫苗之組合療法；及(ii)偵測新抗原(例如，來自新抗原疫苗之新抗原)的存在。在一些實施例中，在治療過程期間監測新抗原表現。在一些實施例中，若未偵測到新抗原，則停止治療。

【0080】 在一些實施例中，本文亦揭示藉由在腫瘤細胞中誘導新抗

原，使得該等腫瘤細胞可由患者之免疫系統靶向進行清除來治療患者的方法。在不受理論束縛的情況下，在一些實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可產生誘導免疫反應，例如由於重新表現之內含子駐留之內源性反轉錄病毒誘導雙股RNA免疫反應的新抗原，及/或產生誘導免疫原性細胞死亡的新抗原。

【0081】 如本文所用，術語「新抗原」係指先前未暴露於免疫系統之任何抗原，其源自一或多種腫瘤特異性突變及/或將腫瘤暴露於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。腫瘤特異性突變可包括誤義突變、框移、易位及mRNA剪接變體，以及影響轉譯後加工(諸如磷酸化及糖基化)之突變。在一些實施例中，此等例示性突變可衍生自改變mRNA加工(例如剪接)之非同義編碼變化及/或突變。在一些實施例中，所有此等例示性突變可導致可藉由適當T細胞受體區分之分子變化。在一些實施例中，例示性新抗原為藉由遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導的新抗原。在一些實施例中，遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可誘導新穎的mRNA剪接，其導致先前未暴露於免疫系統之含有一或多個新穎肽結構域之蛋白質的轉譯。在一些實施例中，腫瘤特異性突變可為mRNA剪接變體，其由遞送或投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生。

【0082】 在不受理論束縛的情況下，在一些實施例中，遞送選自式I

化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可誘導新穎的mRNA剪接(例如，外顯子跳躍、內含子保留)，其導致各種基因之開放閱讀框架及/或編碼序列的改變。在一些實施例中，此等改變之基因轉譯成含有一或多個由免疫系統識別為外源之新穎肽結構域的蛋白質。在一些實施例中，在不存在化合物處理之情況下，一或多個新穎肽結構域不存在於人類蛋白質組之蛋白質或任何其他部分中。在一些實施例中，含有一或多個新穎肽結構域之蛋白質可由蛋白酶體降解產生新穎的肽片段，其充當例如經由MHC呈遞之免疫肽呈遞機制的受質。在一些實施例中，代表新抗原之新穎肽片段可呈遞於例如腫瘤細胞上之MHC1結合肽組中。

【0083】 在一些實施例中，遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可導致一或多種腫瘤細胞內在事件(例如，細胞生長停滯)。在一些實施例中，腫瘤細胞內在事件可導致(1)吞噬細胞之參與增強(Bracci等人 (2014) Cell Death Differ. 21(1):15-25)；(2)新穎肽片段轉運至腫瘤引流淋巴結以與抗原呈遞細胞接合；(3)抗原呈遞細胞處理來自吞噬之腫瘤細胞的新穎肽片段，且將該等片段作為新抗原呈遞給循環的初始T細胞群體；(4)新穎肽片段與表現將該等片段識別為新抗原之受體的T細胞相互作用；(5)效應T細胞反應之成熟及活化(例如，CD4+及/或CD8+ T細胞；及/或(6) T細胞與暴露於化合物處理之其他腫瘤細胞接合且將代表新抗原之新穎肽片段呈遞於其表面MHC1複合物。在一些實施例中，腫瘤細胞內在事件可直接地或間接地導致T細胞參與效應功能及/或殺傷新抗原呈遞腫瘤細胞。

【0084】 另外，在不受理論束縛的情況下，在一些實施例中，遞送

選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可引起內含子駐留之內源性反轉錄病毒的重新表現，從而導致雙股RNA免疫反應。

【0085】 另外，在不受理論束縛的情況下，在一些實施例中，遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可導致由化合物誘導之突變衍生之新抗原釋放觸發的免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可誘導雙股RNA免疫反應。在一些實施例中，雙股RNA免疫反應可由內含子駐留之內源性反轉錄病毒的重新表現引起。在一些實施例中，雙股RNA免疫反應可導致腫瘤細胞死亡。在一些實施例中，遞送選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可誘導免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，免疫原性細胞死亡可由突變衍生之新抗原的釋放及/或針對腫瘤細胞之宿主免疫反應引起。

【0086】 因此，在一些實施例中，揭示治療方法，其包含藉由投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物來誘導新抗原。在一些實施例中，該方法包含投與降低劑量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，而不需要誘導新抗原。在一些實施例中，該方法包含投與一或多種初始誘導劑量以產生新抗原且誘導免疫反應(例如，將初始T細胞轉化成記憶細胞)，隨後降低劑量或投與頻率(亦即，由於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥

學上可接受之鹽的至少一種化合物與新抗原免疫靶向之組合效應)。在一些實施例中，治療可包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導基於新抗原之免疫反應及至少一種額外療法(例如，第二抗癌療法)的組合。舉例而言，在一些實施例中，治療可包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導基於新抗原之免疫反應及一或多種檢查點抑制劑的組合。在一些實施例中，治療可包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導基於新抗原之免疫反應及一或多種細胞介素或細胞介素類似物的組合。在一些實施例中，治療可包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導基於新抗原之免疫反應及一或多種新抗原疫苗的組合。在一些其他實施例中，治療可包含投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導基於新抗原之免疫反應及一或多種經工程改造之靶向腫瘤之T細胞(例如，CAR-T)的組合。

【0087】 在一些實施例中，新抗原可用於監測用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療的有效性。舉例而言，在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，可獲得患者樣品(例如，腫瘤活組織檢查)且篩選新抗原或免疫或發炎反應之標識。若偵測到新抗原及/或免疫反應，則可例如以降低劑量提供進一步的治療。

【0088】 在一些實施例中，揭示治療方法，其包含藉由投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導雙股RNA免疫反應。

【0089】 在一些實施例中，揭示治療方法，其包含藉由投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導免疫原性細胞死亡。

【0090】 在一些實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可與任何已知的抗癌療法組合。可用於腫瘤學治療之當前免疫活化策略的實例包括但不限於用免疫檢查點抑制劑(ICI)分子治療、用細胞介素或細胞介素類似物治療、用腫瘤相關疫苗接種及工程改造靶向腫瘤之T細胞(例如，擴增腫瘤浸潤性淋巴細胞或CAR-T)。此等技術主要集中於增強或誘導對已有腫瘤抗原(細胞表面蛋白之突變或異常表現)的免疫反應。此等策略中之一或多者可涉及一或多種能夠誘導抗原性T細胞反應的突變。舉例而言，患者對檢查點抑制之反應可能與非同義突變負荷相關。另外，可使用癌症疫苗方法，其依賴於預先存在之突變及此等突變的抗原性。

【0091】 式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽可誘導多個譜系中出現之轉錄組的廣泛變化。此等mRNA變化之轉譯可產生穩健且可再現之蛋白質變化，其產生跨多個HLA同型之高親和力的MHC1結合的新肽。在不受理論束縛的情況下，由於轉錄組及蛋白質組之大量改變，用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療可增濃潛在反應性新抗原之數量，以增強應變性免疫反應的參與。

【0092】在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸來誘導至少一種新抗原的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸來誘導雙股RNA免疫反應的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸來誘導免疫原性細胞死亡的方法。

【0093】在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。在一些實施例中，贅生性細胞源自惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自急性骨髓白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自乳癌(例如，HER2陽性乳癌)、胃癌(例如，胃腺癌)、前列腺癌、卵巢癌、肺癌(例如，肺腺癌)、子宮癌(例如，子宮漿液性子宮內膜癌)、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0094】在一些實施例中，本發明進一步提供在患有或疑似患有贅生性病之個體體內誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，

本文亦提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，其中投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。

【0095】 在各種其他實施例中，本發明提供在患有或疑似患有贅生性病之個體體內誘導雙股RNA免疫反應的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，本文亦提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，其中投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導雙股RNA免疫反應。

【0096】 在其他實施例中，本發明提供在患有或疑似患有贅生性病之個體體內誘導免疫原性細胞死亡的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，本文進一步提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，包含選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，其中投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接

受之鹽的至少一種化合物誘導免疫原性細胞死亡。

【0097】 在一些實施例中，本發明進一步提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與一或多種包含第二藥劑之其他療法的組合，其中投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導免疫原性細胞死亡。

【0098】 在本文所述之治療方法的一些實施例中，所投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑之量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑的標準劑量相比，由於誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應而降低。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑的投與量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑的標準劑量相比，降低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物或第二藥劑的標準給藥方案相比，以減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%的頻率投與。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至

少一種化合物或第二藥劑的投與量及/或劑量產生較低的全身毒性及/或改良的耐受性。

【0099】 如本文所用，術語「標準劑量」或「標準給藥方案」係指治療劑之任何常見或常規給藥方案，例如由製造商提出、經監管機構批准或在人類個體中測試滿足患者之平均需求的方案。在一些實施例中，治療劑為選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，其具有抗癌活性。

【0100】 舉例而言，曲妥珠單抗(trastuzumab，一種例示性抗HER2抗體)之標準給藥方案可為經90分鐘靜脈內投與8 mg/kg (第1週)，隨後每3週(第4週至療法週期結束)經30-90分鐘靜脈內投與6 mg/kg (Herceptin® (trastuzumab) FDA Label Supplement, 2017)。

【0101】 作為另一個實例，伊匹單抗(ipilimumab，一種例示性抗CTLA4檢查點抑制劑抗體)之標準給藥方案可為每3週經90分鐘靜脈內投與3 mg/kg，持續4次劑量(Yervoy® (ipilimumab) FDA Label Supplement, 2018)。伊匹單抗之另一種標準給藥方案可為每3週經90分鐘靜脈內投與10 mg/kg，持續4次劑量，隨後每12週投與10 mg/kg，持續至多3年(Yervoy® (ipilimumab) FDA Label Supplement, 2018)。

【0102】 作為另一個實例，尼沃單抗(nivolumab，一種例示性抗PD1檢查點抑制劑抗體)之標準給藥方案可為每2週經60分鐘靜脈內投與3 mg/kg (Opdivo® (nivolumab) FDA Label, 2015)。

【0103】 作為另一個實例，阿特珠單抗(atezolizumab，一種例示性抗PDL1檢查點抑制劑抗體)之標準給藥方案可為每3週經60分鐘靜脈內投與1200 mg (Tecentriq® (atezolizumab) FDA Label Supplement, 2018)。

【0104】作為另一個實例，T-DM1 (一種例示性抗HER2抗體藥物結合物)之標準給藥方案可為每3週經90分鐘靜脈內投與3.6 mg/kg (Kadcyla® (T-DM1) FDA Label Supplement, 2016)。

【0105】在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包含投與至少一種額外療法(例如，檢查點抑制劑、新抗原疫苗、細胞介素或細胞介素類似物、CAR-T等)。在一些實施例中，所投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，由於誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應而降低。在一些實施例中，所投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，由於誘導雙股RNA免疫反應而降低。在一些實施例中，所投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準劑量相比，由於誘導免疫原性細胞死亡而降低。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的投與量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療

法的標準劑量相比，降低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準給藥方案相比，以減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%的頻率投與。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的投與量及/或劑量產生較低的全身毒性及/或改良的耐受性。

【0106】 在一些實施例中，在投與至少一種額外療法之前，開始投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在其他實施例中，在投與至少一種額外療法之後，開始投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在其他實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與投與至少一種額外療法同時開始。

【0107】 在一些實施例中，在初始投與後，重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物至少一次。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的量減少。在一些實施例中，與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之

鹽的至少一種化合物的標準劑量相比，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的量減少。在一些實施例中，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的量與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的標準劑量或初始劑量相比，降低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0108】 在一些實施例中，在初始投與後，重複投與至少一種額外療法至少一次。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之至少一種額外療法的量減少。在一些實施例中，與至少一種額外療法之標準劑量相比，用於重複投與之至少一種額外療法的量減少。在一些實施例中，與至少一種額外療法之標準劑量或初始劑量相比，用於重複投與之至少一種額外療法的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0109】 在一些實施例中，重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與重複投與至少一種額外療法同時進行。在一些實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與重複投與至少一種額外療法連續或交錯。

【0110】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與檢查點抑制劑，例如本文所揭示之任何檢查點抑制劑。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、

GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，檢查點抑制劑為對其靶標具有抑制或促效活性的抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑用抑制性抗體或其他類似的抑制性分子靶向。在其他實施例中，檢查點抑制劑用促效劑抗體或其他類似促效劑分子靶向。

【0111】在一些其他實施例中至少一種額外療法包含投與新抗原疫苗，例如本文所揭示之任何新抗原疫苗。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗之前，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗之後，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗的同時，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在初始投與後，重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物至少一次。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的量減少。

【0112】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含一種或多於一種新

抗原序列。

【0113】 在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成(例如，表13中加下劃線之任何例示性典型肽序列)。

【0114】 如本文所用，術語新抗原序列之「抗原部分」或「抗原片段」係指新抗原序列之一或多個片段，其保留誘導T細胞反應(例如，抗原特異性擴增及/或效應T細胞群體成熟)之能力。在一些實施例中，抗原部分亦可保留由抗原呈遞細胞(例如，樹突狀細胞)內化、加工及/或呈遞之能力。在一些實施例中，抗原部分亦保留T細胞激活功能。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分的長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分的長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分的長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分的長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列之抗原部分(例如，SEQ ID NO: 30-57中之任一者的抗原部分)或其編碼mRNA調配為新抗原疫苗。

【0115】 抗原部分之一個例示性實施例為側接SEQ ID NO: 30之胺基酸45-53的區域。抗原部分之另一個例示性實施例為側接SEQ ID NO: 30之胺基酸82-90的區域。在一些實施例中，抗原部分能夠與個體體內表

現之至少一種HLA等位基因(例如，HLA-A*02:01)結合。在一些其他實施例中，抗原部分能夠與罹患贅生性病之個體群體的至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%的個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，抗原部分能夠引發針對存在於罹患贅生性病之個體群體的至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0116】 在一些實施例中，抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成。如本文所用，術語「典型肽序列」係指在不與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸(例如，在不與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸的情況下)，及/或先前已暴露免疫的情況下，存在於人類蛋白質組中之任何連續肽序列。在一些實施例中，典型肽序列衍生自典型轉錄物開放閱讀框架及/或由典型轉錄物開放閱讀框架編碼。例示性典型肽序列在表13中加下劃線。

【0117】 在一些實施例中，當投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物時，典型肽序列可衍生自由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導的異常剪接事件之前緊接的5'同框的24個核苷酸及/或由該等核苷酸編碼。因此，在一些實施例中，典型肽序列包含由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導的新抗原序列N端緊接的8個胺基酸或由該等胺基酸組成。在一些實施例中，當5'外顯子序列

終止於密碼子之末端核苷酸時，典型肽序列終止於外顯子末端。在一些其他實施例中，當5'外顯子序列終止於密碼子之三個核苷酸中之一或兩個時，典型肽序列衍生自不完整密碼子之前的24個核苷酸及/或由該等核苷酸編碼。在一些實施例中，異常剪接事件之mRNA序列3'可在源自5'外顯子之相同開放閱讀框架中轉譯，直至達到終止密碼子，由此可終止轉譯。在一些實施例中，當異常剪接事件(例如，外顯子跳躍)導致典型轉錄物開放閱讀框架保守時，C端序列可轉譯另外24個核苷酸，編碼8個C端胺基酸。在此上下文中，在一些實施例中，僅跨越異常外顯子連接之區域可編碼新抗原序列。在一些實施例中，當開放閱讀框架移位(例如，內含子保留)時，完整C端序列(由3' mRNA編碼)可編碼新抗原序列。

【0118】 在一些實施例中，藉由比較新抗原序列與典型肽序列；及選擇不僅與典型肽序列重疊、由典型肽序列組成及/或與典型肽序列比對的新抗原序列之一部分來選擇新抗原序列之抗原部分。在一些實施例中，可以與全長新抗原序列(例如，衍生抗原部分之新抗原序列)相同的方式篩選新抗原序列之抗原部分的抗原性及/或T細胞激活功能。在一些實施例中，使用T細胞激活分析，諸如本文所述之例示性T細胞激活實驗，評估新抗原序列之抗原部分的抗原性及/或T細胞激活功能。

【0119】 在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為針對個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，用於產生針對個體之個人化新抗原疫苗的新抗原序列能夠與個體表現之至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，個人化新抗原疫苗係藉由例如在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，鑑別個體腫瘤中

表現之新抗原，及選擇包含在患者腫瘤中觀察到的新抗原序列之疫苗來選擇。

【0120】 當用於描述新抗原疫苗時，術語「個人化」係指藉由在暴露於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，鑑別患者體內產生之一或多種新抗原、較佳在患者體內鑑別之新抗原，且隨後使用彼等新抗原中之一或多者作為同一患者之疫苗基礎而產生的疫苗。因此，在一些實施例中，給予患者選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，且篩選藉由治療產生之新抗原。在一些實施例中，所選擇之新抗原疫苗包含本文所揭示且在暴露於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後證實存在於患者體內之新抗原肽或mRNA。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或肽或mRNA疫苗可投與患者一次或反覆投與。隨後，在一些實施例中，彼等新抗原中之一或多者用於產生給予患者之個人化疫苗。在一些實施例中，用於產生個人化疫苗之一或多種新抗原對一或多種患者特異性HLA等位基因具有結合親和力。在一些實施例中，患者表現與一或多種新抗原結合之一或多種MHC1等位基因。可使用此項技術中已知的任何計算預測方法來確定給定新抗原是否將結合特異性MHC1等位基因之預測。例示性計算預測方法揭示於例如Meydan等人 (2013) BMC Bioinformatics 14(增刊2):S13中，其以引用的方式併入本文中用於此類方法。

【0121】 在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在

一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。

【0122】 當用於描述新抗原疫苗時，術語「通用」係指疫苗具有之肽或mRNA序列基於較佳在暴露於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，藉由對多個患者及/或患者組織樣品中產生之新抗原進行定序而觀察到的常見或已知新抗原。疫苗中使用之肽或mRNA序列不需要存在於每個患者中，而是在至少數個患者或患者組織樣品中觀察到。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或肽或mRNA疫苗可投與患者一次或反覆投與。隨後，在一些實施例中，該肽或mRNA序列用於接種其他患者。在一些實施例中，給予患者選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，且隨後給予已知新抗原之肽或mRNA疫苗以增強對由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生之新抗原的免疫反應。在一些實施例中，給予患者通用肽或mRNA疫苗，且隨後給予選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，用於產生通用新抗原疫苗之新抗原序列係基於給定患者群體中之總體MHC1等位基因頻率來選擇(Maiers等人 (2007) Hum. Immunol. 68(9):779-88)。

【0123】 在一些實施例中，新抗原(例如，通用新抗原)序列能夠與在罹患贅生性病之個體群體中之至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%的個體中表現的至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於

罹患贅生性病之個體群體的至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0124】在一些實施例中，新抗原序列已藉由投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，對個體體內誘導之至少一種新抗原肽或其編碼mRNA進行定序來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。

【0125】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑(例如，本文所述之任何例示性載劑)。在一些實施例中，至少一種新抗原肽與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑係選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化因子。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑經由連接子共價連接。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑表現為融合蛋白。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽及醫藥學上可接受之佐劑。

【0126】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼一種或多於一種新

抗原序列。

【0127】 在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為針對個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。

【0128】 在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與罹患贅生性病之個體群體中至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%之個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病之個體群體的至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0129】 在一些實施例中，新抗原序列已藉由對至少一種新抗原之蛋白質序列進行定序來鑑別。在一些實施例中，新抗原序列已藉由投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，對個體體內誘導之編碼新抗原的至少一種mRNA進行定序來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。

【0130】 在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA

及醫藥學上可接受之載劑(例如，本文所述之任何例示性載劑)。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑係選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化因子。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之佐劑。在一些實施例中，新抗原mRNA經囊封劑囊封。在一些實施例中，囊封劑為脂質體。在一些實施例中，囊封劑為奈米粒子。

【0131】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與細胞介素或細胞介素類似物，例如本文所揭示之任何細胞介素或細胞介素類似物。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對細胞介素或細胞介素類似物不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含T細胞增強劑。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12及/或IL-15。在一些實施例中，在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，由於新抗原之誘導及呈現，投與細胞介素或細胞介素類似物增強T細胞激活。

【0132】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與經工程改造之靶向腫瘤之T細胞(亦即，CAR-T)，例如本文所揭示之任何CAR-T療法。

【0133】 在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包含在投與選

自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，偵測個體體內之一或多種新抗原及/或T細胞反應，及若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則視情況繼續投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，偵測個體體內之一或多種新抗原及/或T細胞反應指示用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療的功效。在一些實施例中，若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則繼續用另外的療法以及選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療。在一些實施例中，若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則以降低之劑量及/或頻率繼續治療。

【0134】 在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包含在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，偵測個體體內之雙股RNA免疫反應，及若偵測到雙股RNA免疫反應，則視情況繼續投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，偵測個體體內之雙股RNA免疫反應指示用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療的功效。在一些實施例中，若偵測到雙股RNA免疫反應，則繼續用額外療法以及選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療。在一些實施例中，若偵測到雙股RNA免疫反應，則以降低之劑量及/或頻率繼續治療。

【0135】在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包含在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，偵測個體體內之免疫原性細胞死亡，及若偵測到免疫原性細胞死亡，則視情況繼續投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，偵測個體體內之免疫原性細胞死亡指示用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療的功效。在一些實施例中，若偵測到免疫原性細胞死亡，則繼續用額外療法以及選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療。在一些實施例中，若偵測到免疫原性細胞死亡，則以降低之劑量及/或頻率繼續治療。

【0136】在一些實施例中，個體具有約150個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病，例如惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自急性骨髓白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0137】在一些實施例中，本發明另外提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其包含：(a)向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至

少一種化合物，其中投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應；(b)在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，偵測個體體內之一或多種新抗原及/或T細胞反應；及(c)若偵測到一或多種新抗原及/或T細胞反應，則繼續投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，偵測個體體內之一或多種新抗原及/或T細胞反應指示用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療的功效。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 1-29中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列。在一些實施例中，一或多種新抗原包含SEQ ID NO: 10-13中任一者之胺基酸序列。

【0138】 在一些實施例中，患有如本文所述之癌症的患者可用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑療法之組合治療。

【0139】 已顯示用免疫檢查點抑制治療患者在某些臨床適應症中具有穩健功效。最近，FDA批准在具有展現高微隨體不穩定性、對組織譜系不可知的腫瘤的患者中使用檢查點抑制劑。此核准部分基於反應率與突變負荷正相關的觀察結果(Rizvi等人 (2015) Science 348(6230):124-8；Hellmann等人 (2018) Cancer Cell 33(5):853-861)。來自文獻之估計值在絕對數目及譜系上有所不同，但一般支持超過~150-250個突變之臨限

值，反應機率升高。對TCGA資料之分析展示，大百分比成年發病型腫瘤譜系具有相對低的非同義突變負荷(Vogelstein等人 (2013) Science 339:1549-58)。大多數譜系之中位非同義突變率為每位患者~30-80個，遠低於提高對檢查點抑制劑之反應機率的臨限值。

【0140】 舉例而言，已顯示HER2陽性乳癌具有每個患者樣品存在~60個非同義突變的中位值。然而，如上文所提及，檢查點抑制劑治療功效之臨限值經估計在~150-250個非同義突變範圍內，亦即高於此臨限值之患者更可能顯示完全緩解、部分緩解及/或穩定疾病，而低於此臨限值之患者更可能表現出進行性疾病。因此，增強腫瘤細胞上呈遞之非同義突變及/或新抗原之表觀數目的策略為合乎需要的，且可增強例如對檢查點抑制劑療法之總體反應機率。由於細胞介素(及其類似物)經由類似的作用機制起作用，因此此類策略亦可增強對基於細胞介素之療法的總體反應機率。

【0141】 HER2陽性乳癌之當前反應率為~15-25% (CTI NCT02129556)。在本文所揭示之一些實施例中，用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與檢查點抑制劑及/或細胞介素療法組合治療可提高此類反應率。在一些實施例中，用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與檢查點抑制劑及/或細胞介素療法組合治療可適用於任何成年發病型腫瘤，特別是中位非同義突變率低於所估計之~150個突變之臨限值的腫瘤。在一些實施例中，適合用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物單獨或與額外療法(例

如，檢查點抑制劑療法、細胞介素療法)組合治療的例示性癌症類型包括但不限於食道癌、非霍奇金氏淋巴瘤、結腸直腸癌、頭頸癌、胃癌、子宮內膜癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝細胞癌、膠質母細胞瘤、乳癌(例如，HER2陽性乳癌)、肺癌(例如，非小細胞肺癌)、慢性淋巴細胞白血病及急性骨髓白血病。其他適合之例示性癌症類型鑑別於例如Vogelstein等人 (2013) Science 339:1549-58中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0142】 由於許多檢查點抑制劑療法基於腫瘤相關抗原之慢性表現，因此需要定期治療加強功效及「再加強」反應性T細胞群體。選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物衍生本文所述之新抗原的誘導性質提供可經設計以增強新抗原反應性T細胞之免疫反應，同時限制通常由慢性抗原刺激引起之T細胞耗竭的治療性給藥方案。舉例而言，在一些實施例中，向個體投與初始劑量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以觸發異常剪接及產生新抗原肽。在允許蛋白質產生及抗原呈遞一段時間之後，在一些實施例中，隨後向個體投與初始劑量之檢查點抑制劑以加強及/或增強效應T細胞激活及擴增。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與檢查點抑制劑之劑量之間的等待期為約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天。在一些實施例中，等待期為約3天至約5天。

【0143】 在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化

合物與檢查點抑制劑之組合治療益處可為累加或超累加的。

【0144】 在一些實施例中，在投與檢查點抑制劑之前，開始投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0145】 在一些實施例中，在投與檢查點抑制劑之後，開始投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及其前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0146】 在一些實施例中，在投與檢查點抑制劑的同時開始投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，例如在單一調配產物中或在單一程序中投與之單獨調配產物。

【0147】 在一些實施例中，在允許T細胞激活及擴增一段時間後，隨後向個體投與第二或後續劑量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，以觸發新抗原肽之重新呈遞。在一些實施例中，在檢查點抑制劑之初始劑量與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之第二或後續劑量之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5週。在一些實施例中，等待期為約3週。在第二或後續劑量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之後，在一些實施例中，免疫系統可與新抗原呈遞腫瘤細胞接合及/或引發腫瘤細胞殺傷。在一些實施例中，隨後向個體投與第二或後續劑量之檢查點抑制劑，以在允許二次T細胞激活及擴增後進一步擴增記憶效應T細胞群體。

【0148】在一些實施例中，在治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之初始劑量與檢查點抑制劑之第二或後續劑量之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5週。在一些實施例中，等待期為約3週。

【0149】在一些實施例中，在此例示性初始治療方案之後，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的給藥可為脈衝式的，亦即治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可以延長的時間間隔給藥(例如，約每4週一次、約每5週一次、約每6週一次)，以允許抗原呈遞、T細胞參與及/或腫瘤細胞殺傷，及/或記憶T細胞群體恢復。在一些實施例中，在稍後的時間點，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可與一或多種旨在將效應功能恢復至耗竭T細胞群體的檢查點抑制劑組合進行治療。舉例而言，在一些實施例中，在稍後的時間點，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可與一或多種靶向PD1/PDL1、LAG3及/或TIM3之檢查點抑制劑組合進行治療。在一些實施例中，新抗原呈遞及引發之脈衝性質可允許檢查點抑制劑及/或選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以更低頻率及/或更低劑量投與。在一些實施例中，相對於在投與時不同時投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的檢查點抑制劑，新抗原呈遞之脈衝性質例如藉由降低通常用檢查點抑制劑之標準給藥

方案觀察到的不良反應的潛在風險而提供檢查點抑制劑(例如，抗CTLA4抗體，諸如伊匹單抗)之一或多種治療益處。

【0150】 在某些實施例中，檢查點抑制劑為細胞毒性T淋巴細胞相關抗原(CTLA4)途徑之抑制劑。CTLA4，亦稱為CD152，為下調免疫反應之蛋白質受體。CTLA4在調節性T細胞中組成性表現，但在活化後僅在習知T細胞中上調。如本文所用，術語「CTLA4抑制劑」意指CTLA4及/或CTLA4途徑之任何抑制劑。例示性CTLA4抑制劑包括但不限於抗CTLA4抗體。用於人類之CTLA4阻斷抗體係基於在抗腫瘤免疫之小鼠模型中所見的臨床前活性而開發。例示性抗CTLA4抗體包括但不限於伊匹單抗(MDX-010)及曲美單抗(CP-675,206)，兩者均為完全人類的。伊匹單抗為血漿半衰期為約12-14天之IgG1；曲美單抗為血漿半衰期為約22天之IgG2。參見例如Phan等人 (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100:8372-7；Ribas等人 (2005) J Clin Oncol. 23:8968-77；Weber等人 (2008) J Clin Oncol. 26:5950-6。在一些實施例中，抗CTLA4抗體為伊匹單抗。

【0151】 在某些實施例中，檢查點抑制劑為計劃性死亡-1 (PD1)途徑之抑制劑。計劃性細胞死亡1 (PD1)途徑代表主要的免疫控制開關，其可與腫瘤細胞接合以克服活性T細胞免疫監視。PD1之配體(PDL1及PDL2)為組成性表現的或可在各種腫瘤中誘導。已發現腫瘤細胞上PDL1之高表現(及PDL2之較小程度)與各種其他實體腫瘤類型中之不良預後及存活相關。此外，已提出PD1調節惡性黑色素瘤患者之腫瘤特異性T細胞擴增。此等觀察結果表明PD1/PDL1途徑在腫瘤免疫逃避中發揮關鍵作用，且可視為治療性干預之有吸引力的靶標。如本文所用，術語「PD1抑制劑」意指PD1及/或PD1途徑之任何抑制劑。例示性PD1抑制劑包括但不

限於抗PD1抗體及抗PDL1抗體。在某些實施例中，檢查點抑制劑為抗PD1抗體。例示性抗PD1抗體包括但不限於尼沃單抗及派姆單抗(pembrolizumab，MK-3475)。舉例而言，尼沃單抗為完全人類免疫球蛋白G4 (IgG4) PD1免疫檢查點抑制劑抗體，其破壞PD1受體與其配體PDL1及PDL2之相互作用，從而抑制細胞免疫反應(Guo等人 (2017) J Cancer 8(3):410-6)。在一些實施例中，抗PD1抗體為尼沃單抗。舉例而言，派姆單抗為IgG4/κ同型之強效且高選擇性人源化mAb，其經設計以直接阻斷PD1與其配體PDL1及PDL2之間的相互作用。派姆單抗強烈增強來自健康人類供體、癌症患者及靈長類動物之培養血細胞中之T淋巴細胞免疫反應。亦據報導，派姆單抗調節介白素-2 (IL-2)、腫瘤壞死因子α (TNFα)、干擾素γ (IFNγ)及其他細胞介素之水準。例示性抗PDL1抗體包括但不限於阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。舉例而言，阿特珠單抗為IgG1人源化mAb，據報導藉由靶向多種惡性細胞上表現之PDL1來阻斷PD1/PDL1相互作用。PD1/PDL1途徑之此阻斷可刺激針對腫瘤之免疫防禦機制(Abdin等人 (2018) Cancers (Basel) 10(2):32)。在一些實施例中，抗PDL1抗體為阿特珠單抗。

【0152】在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在某些實施例中，檢查點抑制劑用抑制性抗體或其他類似的抑制性分子(例如，抑制性抗CTLA4或抗PD1/PDL1抗體)靶向。在某些其他實施例中，檢查點抑制劑用靶標之促效劑靶向；此類別之實例包括刺激性靶標OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，靶向OX40、CD40及/或GITR之檢查點抑制

劑為促效劑抗體。針對OX40之促效劑抗體可具有雙重作用，抑制調節性T細胞抑制，同時增強效應T細胞功能。亦已顯示促效劑抗GITR抗體使效應T細胞對由調節性T細胞誘導之抑制更具抗性(Karaki等人 (2016) Vaccines (Basel) 4(4):37)。同樣，促效劑CD40抗體顯示出T細胞依賴性抗腫瘤活性。樹突狀細胞上CD40之活化增加腫瘤抗原之交叉呈遞，且因此增加活化的腫瘤定向效應T細胞的數量(Ellmark等人 (2015) Oncoimmunol. 4(7):e1011484)。

【0153】 在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4 (例如，抗CTLA4抗體)。在某些實施例中，靶向CTLA4促進初始T細胞之引發及活化。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向OX40 (例如，抗OX40抗體)。在某些實施例中，靶向OX40增強效應T細胞之擴增。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向CD40 (例如，抗CD40抗體)。在某些實施例中，靶向CD40抑制T細胞之「致耐受性」激活及/或調節性T細胞之形成。在某些實施例中，檢查點抑制劑靶向GITR (例如，抗GITR抗體)。在某些實施例中，靶向GITR抑制調節性T細胞之活性。在某些實施例中，使用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR之藥劑的組合療法的益處(例如，對至少一種症狀或疾病進展之風險/速率的效應)為累加的。在一些實施例中，使用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR之藥劑的組合療法的益處為超累加的(亦即，協同的)。

【0154】 檢查點抑制劑治療策略係基於以下假設：治療促進及/或增

強T細胞對弱或不良抗原性腫瘤(例如，CTLA4)之反應的引發，或治療恢復及/或再激活對腫瘤抗原起反應、但由於抗原呈遞之慢性性質(例如，PD1、PDL1)而已「耗竭」的T細胞(Chen及Mellman (2013) Immunity 39(1):1-10)。適合之檢查點抑制療法及藥劑之實例，例如抗PD1、抗PDL1或抗CTLA4抗體，為此項技術中已知的。參見例如WO 2001/014424 WO 2013/173223，WO 2016/007235。

【0155】將檢查點抑制劑療法後之此等引發的T細胞反應與誘導腫瘤細胞中可與引發之免疫系統反應之新抗原的治療(例如，藉由投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物)組合可提供有益的協同作用。由於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的化合物衍生之新抗原尚未呈遞用於T細胞激活，所以與CTLA4抑制劑之組合可為特別有益的。在一些實施例中，治療包含在藉由初始投與CTLA4抑制劑來刺激CD8 T細胞激活之前、同時或之後，投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物以誘導新抗原之產生。在一些實施例中，向患者提供CTLA4抑制劑之額外投與，例如以進一步刺激新抗原反應性CD8群體之激活及/或活化。在一些實施例中，可向患者給予治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的額外投與，以增加腫瘤之新抗原呈遞。重複投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑療法可同時或以交錯的時間間隔發生。在一些實施例中，治療進一步包含投與

PD1/PDL1抑制劑共治療，例如以恢復腫瘤微環境內耗竭之靶向新抗原之T細胞的效應功能。

【0156】 如本文所用，術語「組合」或「組合療法」係指治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與額外藥劑或療法(例如，檢查點抑制劑、細胞介素或細胞介素類似物、新抗原疫苗、CAR-T)一起投與，作為意欲提供來自一或多種投與藥劑之共同作用的有益(亦即，累加或協同)效應的治療方案之一部分。在一些實施例中，組合亦可包括一或多種額外藥劑，包括但不限於化學治療劑、抗血管生成劑及降低免疫抑制之藥劑(例如，第二檢查點抑制劑)。組合之有益效應包括但不限於由治療劑組合產生之藥物動力學或藥力學共同作用。組合投與此等治療劑通常在限定的時間段內進行(例如，數分鐘、數小時、數天或數週，視所選組合而定)。

【0157】 如本文所用，「組合」投與或「共同投與」意謂在個體罹患醫學病況(例如，癌症或贅生性病)期間，以任何順序向個體遞送兩種或更多種不同的治療。舉例而言，在一些實施例中，在個體已診斷患有疾病或病症之後且在該疾病或病症已治癒或消除之前，或當個體鑑別為處於風險下但在個體已出現疾病症狀之前，遞送兩種或更多種治療。在一些實施例中，一種治療之遞送在開始第二治療之遞送時仍存在，從而存在重疊。在一些實施例中，第一及第二治療同時開始。此等類型之遞送在本文中有時稱為「同時」、「並行」或「伴隨」遞送。在其他實施例中，一種治療之遞送在第二治療之遞送開始之前結束。此類型之遞送在本文中有時稱為「連續」或「依序」遞送。

【0158】 在一些實施例中，兩種治療(例如，選自式I化合物、式II

化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑)包含在同一組合物中。此類組合物可以任何適當形式及藉由任何適合途徑投與。在其他實施例中，兩種治療(例如，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑)以單獨的組合物、任何適當形式及藉由任何適合途徑投與。舉例而言，在一些實施例中，包含治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的組合物，及包含檢查點抑制劑之組合物可同時或在不同時間點以任何順序依序投與；在任一情況下，其應在足夠接近的時間內投與，以便提供所需治療或預防效應。

【0159】 在同時或依序遞送之實施例中，治療可由於組合投與而更有效。在一些實施例中，第一治療更有效，例如與在不存在第二治療之情況下投與第一治療所觀察到的相比，在第一治療較少(例如，具有較低劑量)之情況下觀察到等效的效應。在一些實施例中，第一治療更有效，使得症狀或與疾病或病症相關之其他參數的減少大於在不存在第二治療之情況下遞送第一治療所觀察到的。在其他實施例中，用第二治療觀察到類似的情形。在一些實施例中，組合療法之益處(例如，對至少一種症狀或疾病進展之風險/速率的效應)為累加的。在一些實施例中，組合療法之益處為超累加的。

【0160】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體及/或患有或疑似患有贅生性病之個體之癌症的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及至少一種額外療法(例如，檢查

點抑制劑療法、細胞介素或細胞介素類似物、新抗原疫苗、CAR-T)。在一些實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導至少一種新抗原及/或T細胞反應。在一些實施例中，投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導雙股RNA免疫反應。在一些實施例中，投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導免疫原性細胞死亡。在一些實施例中，至少一種額外療法可包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。舉例而言，在一些實施例中，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可與兩種檢查點療法(亦即使用兩種不同的檢查點抑制劑)組合投與。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可與檢查點抑制劑療法及新抗原疫苗組合投與。

【0161】 在組合療法之一些實施例中，相對於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準劑量，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的投與量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，相對於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的標準給藥方案，選自式I化合物、式

II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法以減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%的頻率投與。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或至少一種額外療法的投與量及/或劑量產生較低的全身毒性及/或改良的耐受性。

【0162】 在一些實施例中，在投與至少一種額外療法之前，開始投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與至少一種額外療法之後，開始投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與至少一種額外療法的同時，投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。

【0163】 在一些實施例中，在初始投與之後，重複投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物至少一次。在一些實施例中，相對於用於初始投與之量，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少。在一些實施例中，相對於選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的標準劑量，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少。在一些實施例中，相對於選自式I化合

物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的標準劑量，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0164】 在一些實施例中，在初始投與後，重複投與至少一種額外療法至少一次。在一些實施例中，相對於用於初始投與之量，用於重複投與之至少一種額外療法之量減少。在一些實施例中，相對於至少一種額外療法之標準劑量，用於重複投與之至少一種額外療法之量減少。在一些實施例中，相對於至少一種額外療法之標準劑量，用於重複投與之至少一種額外療法之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0165】 在一些實施例中，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的重複投與係與至少一種額外療法的重複投與同時。在一些實施例中，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的重複投與係與至少一種額外療法之重複投與連續或交錯。

【0166】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體及/或患有或疑似患有贅生性病之個體之癌症的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及檢查點抑制劑療法。在一些實施例中，檢查點抑制劑療法包含投與至少一種檢查點抑制劑。在一些實施例

中，當單獨投與時，個體對至少一種檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。在一些實施例中，如使用例如免疫相關反應準則(irRC)及/或實體腫瘤中之免疫相關反應評估準則(irRECIST)所確定，個體可視為對至少一種檢查點抑制劑無反應或反應差。參見例如Wolchok等人 (2009) Clin Cancer Res. 15(23):7412-20；Bohnsack等人「Adaptation of the Immune-Related Response Criteria:irRECIST」(Abstract 4958) ESMO 2014。例示性準則可包括此項技術中用於定義當所評估之治療為免疫-腫瘤學藥物(例如，檢查點抑制劑)時，在治療期間癌症患者中之腫瘤何時改良(「反應」)、保持相同(「穩定」)或惡化(「進展」)的準則。在一些實施例中，若個體呈現針對相應檢查點抑制劑(例如，伊匹單抗)所鑑別之一種或多於一種不良(2+級)事件，則個體可視為對至少一種檢查點抑制劑不耐受。在一些實施例中，舉例而言，若個體呈現選自小腸結腸炎、肝炎、皮膚炎(包括中毒性表皮壞死溶解)、神經病變及內分泌病變之一或多種不良事件，則個體可視為對伊匹單抗治療不耐受(Yervoy® (ipilimumab) FDA Label Supplement, 2018)。

【0167】在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向PD1/PDL1、CTLA4、OX40、CD40、LAG3、TIM3、GITR及/或KIR。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CTLA4、OX40、CD40及/或GITR。在一些實施例中，檢查點抑制劑用抑制性抗體或其他類似的抑制性分子靶向。在一些其他實施例中，檢查點抑制劑用促效劑抗體或其他類似的促效劑分子靶向。在一些實施例中，檢查點抑制劑包含細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4途徑(CTLA4)抑制劑。在一些實施例中，CTLA4抑制劑為抗CTLA4抗體。在一些實施例中，抗CTLA4抗體為伊匹單抗。在一些實施例中，檢查點抑

制劑包含計劃性死亡-1途徑(PD1)抑制劑。在一些實施例中，PD1抑制劑為抗PD1抗體。在一些實施例中，抗PD1抗體為尼沃單抗。在一些實施例中，PD1抑制劑為抗PDL1抗體。在一些實施例中，抗PDL1抗體為阿特珠單抗。在一些實施例中，檢查點抑制劑包含CTLA4抑制劑及PD1抑制劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向OX40。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向CD40。在一些實施例中，檢查點抑制劑靶向GITR。在一些實施例中，使用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑(例如，靶向CTLA4、PD1/PDL1、OX40、CD40及/或GITR之抗體或分子)之組合療法的益處(例如，對至少一種症狀或疾病進展之風險/速率的效應)為累加的。在一些實施例中，使用治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及檢查點抑制劑(例如，靶向CTLA4、PD1/PDL1、OX40、CD40及/或GITR之抗體或分子)之組合療法的益處為超累加的(亦即，協同的)。

【0168】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體及/或患有或疑似患有贅生性病之個體之癌症的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及細胞介素或細胞介素類似物療法。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物療法包含投與至少一種細胞介素或細胞介素類似物。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對至少一種細胞介素或細胞介素類似物不耐受、無反應或反應差。

【0169】 在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含T細胞增強劑。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-

10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2、IL-10、IL-12及/或IL-15。在一些實施例中，在投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，由於新抗原之誘導及呈遞，投與細胞介素或細胞介素類似物增強T細胞激活。

【0170】在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-2。在一些實施例中，IL-2加強針對效應細胞之信號以促進其擴增(Rosenberg (2014) J Immunol. 192(12):5451-8)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-10。在一些實施例中，IL-10促進CD8+ T細胞激活及活化(Mumm等人 (2011) Cancer Cell 20(6):781-96)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-12。在一些實施例中，IL-12連接先天性及應變性免疫反應以加強抗原特異性激活及靶向(Tugues等人 (2015) Cell Death Differ. 22(2):237-46)。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IL-15。在一些實施例中，IL-15促進T效應(CD8)細胞激活及/或活化。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含IFNγ。在一些實施例中，IFNγ補充IFNγ之T效應細胞分泌。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物包含TNFα。在一些實施例中，TNFα補充TNFα之T效應細胞分泌。

【0171】在一些實施例中，向個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的初始劑量以觸發異常剪接及產生新抗原肽。在允許蛋白質產生及抗原呈遞一段時間之後，在一些實施例中，隨後向個體投與細胞介素或細胞介素類似物之初始劑量以加強及/或增強效應T細胞激活及擴增。在

一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽發至少一種化合物與細胞介素或細胞介素類似物之劑量之間的等待期為約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約7天。在一些實施例中，等待期為約3天至約5天。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物為IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IFNγ及/或TNFα。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與細胞介素或細胞介素類似物的組合治療益處可為累加的或超累加的。

【0172】在一些實施例中，在允許T細胞激活及擴增一段時間之後，隨後向個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的第二或後續劑量以觸發新抗原肽之重新呈遞。在一些實施例中，細胞介素或細胞介素類似物之初始劑量與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的第二或後續劑量之間的等待期為約2週、約3週、約4週或約5週。在一些實施例中，等待期為約3週。在一些實施例中，可投與細胞介素或細胞介素類似物之後續劑量，例如穿插在治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的後續劑量之間。在治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的第二或後續劑量後，在一些實施例中，免疫系統可與新抗原呈遞腫瘤細胞接合及/或引發腫瘤細胞殺傷。在一些實施例中，在此例示性初始治療方案之後，治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接

受之鹽的至少一種化合物的給藥可為脈衝式的，亦即選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物可以延長的時間間隔給藥(例如，約每4週一次、約每5週一次、約每6週一次)，以允許抗原呈遞、T細胞參與及/或腫瘤細胞殺傷，及/或記憶T細胞群體恢復。

【0173】 在一些實施例中，個體具有約150個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病，例如惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自急性骨髓白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0174】 在一些實施例中，個體需要治療癌症之方法。在一些實施例中，癌症為惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自急性骨髓白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0175】 在一些實施例中，患有如本文所述之癌症的患者可用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之

鹽的至少一種化合物及新抗原疫苗之組合治療。在不受理論束縛的情況下，單獨或與免疫檢查點抑制劑(ICI)分子組合使用之疫苗已在早期試驗中顯示出前景(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21；Sahin等人 (2017) Nature 547(7662):222-6)，但一般需要對患者腫瘤突變進行定序(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21；Aldous及Dong (2018) Bioorg. Med. Chem. 26(10):2842-9)。因此，疫苗通常視足夠數量的具有抗原性的非同義突變而定。一般而言，具有極低突變負荷之腫瘤提供很少的候選抗原，且快速生長之腫瘤提供有限的時間來鑑別及產生患者特異性疫苗。

【0176】迄今為止，開發在大百分比患者中具有廣泛免疫原性之疫苗的嘗試已集中於頻繁突變、異位過度表現或擴增之蛋白質及/或作為生物體內之「自身」蛋白質存在的蛋白質。另外，此等蛋白質通常在免疫受限之組織中表現(例如，在神經內分泌腫瘤類型中表現之神經元標記)，而其他蛋白質可在胚胎發生期間正常表現(例如，癌胚抗原)。因此，使用此類蛋白質作為抗原之疫苗的效用通常限於特定腫瘤譜系或其中呈遞該等抗原中之一或多者的亞群。亦需要藉由對患者腫瘤樣品進行定序來確認疫苗效用，其可能為耗時的。

【0177】此外，若此等抗原作為「自身」蛋白質存在，則免疫系統可能會將此等抗原識別為「自身」且因此無反應。或替代地，若免疫系統能夠對此等抗原產生效應反應，則其可能導致可表現抗原之組織中的靶向副作用。在此兩種情況中，關鍵挑戰之一為大多數抗原肽源自「乘客」基因(亦即，腫瘤形成過程中突變或擴增，但在腫瘤本身之繼續存活或增殖中不發揮關鍵作用的基因)。因此，此等基因可沉默而對腫瘤進展無顯著

影響，且因此將允許腫瘤「逃避」針對此等抗原之免疫反應。不希望受理論所束縛，此機制可能在腫瘤進化中起作用，其中具有強抗原性之隨機突變通常在腫瘤形成之早期經腫瘤「選擇」(Dunn等人 (2004) Annu. Rev. Immunol. 22:329-60)。

【0178】 另外，某些證據亦表明，慢性抗原呈遞及免疫刺激可導致免疫細胞無反應性及耗竭(Pardoll (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64)。此等表型構成當前ICI治療背後的治療原理的基礎，因為已顯示ICI抑制耗竭之免疫細胞表型(α-PD1/PD-L1)或促進額外的免疫細胞反應(α-CTLA4)。值得注意的是，對於α-CTLA4療法，據報導某些亞群之患者表現出嚴重的免疫相關不良事件，其可能歸因於促進T細胞活化及打破限制自身反應性免疫反應的免疫耐受機制。

【0179】 此兩種方法(亦即，觸發或增強對新抗原之新生免疫反應或使現有免疫反應失能或耗竭)與慢性免疫活化相關。因此，此等方法對失能、編輯及經設計以抑制免疫參與之其他腫瘤介導之機制敏感。

【0180】 相反，用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物治療可誘導對代表新抗原之新穎序列的免疫反應。在一些實施例中，新抗原之呈遞為應變性免疫系統提供更多不同靶標，以與其接合且活化。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物急劇誘導替代性剪接之能力及所得新抗原可降低因長期暴露於突變驅動之新抗原所致的免疫系統疲勞的風險及/或限制腫瘤細胞適應逃避療法之能力。在一些實施例中，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與新

抗原疫苗之組合增強對由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生的新抗原的免疫反應。在一些實施例中，在疫苗接種之前、期間或之後投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或疫苗可在治療過程中投與一次或多於一次。在一些實施例中，疫苗投與一次且選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物在治療過程中投與不止一次。在一些實施例中，疫苗投與一次且隨後在治療過程中投與一或多種輔助劑。

【0181】 如本文所用，術語「新抗原疫苗」係指一或多種免疫原性新抗原肽或mRNA之合併樣品，例如至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或更多種新抗原肽。術語「疫苗」係指用於產生預防及/或治療疾病(例如，贅生性病，例如惡性血液病或實體腫瘤)之免疫性的組合物。因此，疫苗為包含免疫原性劑之藥物，且意欲用於人類或動物中以在疫苗接種後產生特異性免疫防禦及保護性物質。新抗原疫苗可另外包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑及/或佐劑。

【0182】 如本文所用，術語「免疫原性」係指可引發免疫反應，例如T細胞反應之任何藥劑或組合物。免疫反應可為抗體或細胞介導的，或兩者兼而有之。

【0183】 在一些實施例中，給予患者選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，且隨後給予已知新抗原之肽或mRNA疫苗以增強對由選自式I化合物、式II化

合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生之新抗原的免疫反應。在一些其他實施例中，給予患者選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，且篩選藉由該治療產生之新抗原。隨後，使用彼等新抗原中之一或多者來產生給予患者之個人化疫苗。在此等實施例中之任一者中，選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或肽或mRNA疫苗可投與患者一次或反覆投與。

【0184】 在一些實施例中，適用於疫苗之新抗原可藉由自患者之一或多個組織樣品(例如，來自腫瘤活組織檢查)篩選具有改變之剪接及穩健表現的一組轉錄物來鑑別。在一些實施例中，基於跨越異常剪接之mRNA連接之轉譯，在篩選的樣品中鑑別變異蛋白質序列，同時保留側接連接跨越胺基酸變化之蛋白質序列部分(至多12個胺基酸)。在一些實施例中，掃描此等跨越連接之肽片段以與MHC1等位基因高親和力結合，例如使用諸如NetMHC1之工具(Nielsen等人 (2003) Protein Sci 12(5):1007-17；Andreatta及Neilsen (2016) Bioinformatics 32(4):511-7)。此等結果允許將新肽過濾為針對獨特患者HLA等位基因組成所預測之高親和力結合物的新肽以及經預測與不同群體中以高頻存在之HLA等位基因廣泛結合之新肽庫的組裝(Maiers等人 (2007) Hum Immunol 68(9):779-88)。在一些實施例中，經鑑別之新肽隨後調配為疫苗，例如藉由與適合之載劑或佐劑結合(Ott等人 (2017) Nature 547(7662):217-21)或作為mRNA遞送(Sahin等人 (2017) Nature 547(7662):222-6)。

【0185】 在一些實施例中，所選擇之新抗原係基於個別專利對選自

式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的腫瘤反應的篩選，以鑑別由治療產生之一或多種新抗原用於後續疫苗接種。在其他實施例中，選擇新抗原，例如基於篩選來自不同患者之一組樣品以鑑別由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生的常見新抗原，且隨後用作未來患者之通用疫苗。

【0186】 在不受理論束縛的情況下，在一些實施例中，使用通用新抗原疫苗將避免對每個患者之腫瘤的獨特突變狀態進行定序及分析的需要，因為所選擇之新抗原不視腫瘤突變而定，而是模擬由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生的新抗原，一般由身體識別為外來的。另外，在一些實施例中，新抗原疫苗之使用可為特別有效的，因為與模擬由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物產生的新抗原的彼等疫苗相比，患者之腫瘤細胞更可能突變而不產生視腫瘤突變而定的一或多種新抗原。此可允許調配本體疫苗，其在大百分比之患者中具有廣泛的免疫原性，從而加速治療方案的開始。可根據本文概述之方案對患者進行疫苗接種，隨後在疫苗接種完成後，可用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物進一步治療，例如以誘導新抗原肽之表現。在一些實施例中，可在疫苗接種之前、同時或之後，向患者投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，向患者投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合

物，篩選一組通用新抗原中發現的一或多種新抗原，且用包含個體中鑑別之至少一種通用新抗原的通用新抗原疫苗進行疫苗接種。在一些實施例中，在疫苗接種之後，可向患者投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物一次或多於一次。選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或疫苗可在治療過程中投與一次或多於一次。

【0187】 在一些實施例中，疫苗可包含一種或多於一種新抗原肽或mRNA。在一些實施例中，疫苗可包含一種或多於一種長的新抗原肽。在一些實施例中，此類「長」的新抗原肽在專職抗原呈遞細胞(諸如樹突狀細胞)中進行有效的內化、加工及交叉呈遞。類似地，在其他情形中，已顯示長疫苗肽在人類中誘導細胞毒性T細胞(Melief及van der Burg (2008) Nat Rev Cancer 8(5):351-60)。在一些實施例中，除側接胺基酸序列之外，新抗原肽延伸至包含新抗原肽序列本身。在一些實施例中，延伸的肽序列促進抗原呈遞細胞(例如樹突狀細胞)對蛋白質的攝取。在一些實施例中，延伸的肽序列能夠在具有不同HLA同型之模型中實現有效的抗原呈遞及T細胞激活。在一些實施例中，與較短的新抗原肽及/或較短的肽序列(例如，長度小於約10個或小於約5個胺基酸的肽序列)相比，較長的新抗原肽及/或延伸的肽序列表現出抗原呈遞細胞(例如，樹突狀細胞)的攝取增加、抗原呈遞增加及/或T細胞激活增加。在一些實施例中，長的新抗原肽的長度範圍介於約5至約50個胺基酸。在一些實施例中，長的新抗原肽的長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，長的新抗原

肽的長度範圍介於約15至約25個胺基酸。

【0188】 在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成(例如，表13中加下劃線之任何例示性典型肽序列)。

【0189】 例示性的長的新抗原肽的胺基酸序列列於表13中。

【0190】 此等例示性新抗原肽在投與含有普拉二烯內酯剪接調節劑之ADC後產生，然而，鑒於類似的作用機制(亦即，類似的剪接調節機制)，類似的新抗原肽可由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的化合物產生。

表12. 新肽

新肽		SEQ ID NO	連接(HG19)	基因	事件類型	發現於
1	SPTLPPRSL	1	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	內含子保留	H1568
2	HPSIKRGLSSL	2	chr12:42729776-42781257:+	PPHLN1	外顯子跳躍	H1568
3	LLLPHHVL	3	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	內含子保留	H1568
4	RTAPGVRPPF	4	chr14:35182767-35183743:-	CFL2	內含子保留	H1568
5	RPQKSIQAL	5	chr10:28822963-28823162:+	WAC	內含子保留	H1568
6	APAPPPLPA	6	chr17:80009840-80011149:+	GPS1	內含子保留	H1568
7	RPRPSFPVSL	7	chr7:55087058-55134942:+	EGFR	內含子保留	H1568
8	RPKHGDGFSL	8	chr11:57472287-57472444:-	MED19	內含子保留	H1568
9	GPAPGKTGL	9	chr7:75932393-75933118:+	HSBP1	內含子保留	H1568
10	EAARKGNSL	10	chr1:53480715-53504588:+	SCP2	外顯子跳躍	H1568
11	RIKEKIEEL	11	chr9:72897499-72912881:+	SMC5	外顯子跳躍	H1568
12	EIKKRFRQF	12	chr1:28531860-28541450:-	DNAJC8	外顯子跳躍	H1568
13	HESAAMAET	13	chr11:102272937-102323254:-	TMEM123	外顯子跳躍	HCC1954
14	ALKLKQVGV	14	chr1:153610924-153617539:+	CHTOP	外顯子跳躍	H1568

15	DLKKRHITF	15	chr13:41323417-41331008:-	MRPS31	外顯子跳躍	H1568
16	DVKRNDIAM	16	chr1:41213277-41218822:+	NFYC	外顯子跳躍	H1568
17	IPSDHILTPA	17	chr6:149718900-149720239:+	TAB2	外顯子跳躍	H1568
18	TVFSTSSLK	18	chr11:61197654-61213412:+	SDHAF2	外顯子跳躍	H1568
19	ITSCLLNF	19	chr5:137892555-137893090:-	HSPA9	內含子保留	H1568
20	RASPVRGQL	20	chr7:75677544-75677893:+	MDH2	內含子保留	H1568
21	VVRKPVIAL	21	chr1:36923582-36929406:-	MRPS15	外顯子跳躍	H1568
22	LLSEKKKIS	22	chr6:31750622-31750872:-	VARS	內含子保留	H1568
23	APASKPRPRL	23	chr19:3573798-3574380:+	HMG20B	內含子保留	H1568
24	RYGQLSEKF	24	chr19:33076813-33078158:+	PDCD5	外顯子跳躍	HCC1954
25	VYISNVSKL	25	chr3:53920961-53925796:-	SELK	外顯子跳躍	HCC1954
26	LPTKETPSF	26	chr2:85133241-85133394:+	TMSB10	Alt 3'ss	HCC1954
27	GEAPPPPPA	27	chr17:80223672-80231181:-	CSNK1D	內含子保留	HCC1954
28	LEEISKQEI	28	chr17:27804724-27807385:+	TAOK1	外顯子跳躍	HCC1954
29	IYNHITVKI	29	chr4:2886393-2896308:+	ADD1	外顯子跳躍	HCC1954

【0191】 表12中列出之二十九個新肽的蛋白質序列可延伸。除側接胺基酸序列之外，延伸的蛋白質序列亦併入新肽序列本身。延伸的蛋白質序列更好地促進樹突狀細胞對蛋白質的攝取，且在具有不同HLA同型之模型中使抗原呈遞及T細胞激活成為可能。二十九個延伸的新肽的胺基酸序列列於表13中。

表13. 延伸的新肽的胺基酸序列

基因	SEQ ID NO	延伸的新肽的胺基酸序列*
TUBA1C	30	VDLEPTVIGELTSVTQVRSQGAGTGGLSWGGSAGHSPTLPPRSL SLLLLPHHVLQMKFALALTASSSTLSNSSQARKMLPITMPEGTT PLARRSLTSCWTEFASWLTSAPVFRASWFSTALVGELVLGSPRC SWNVSQLIMARSPSWSSPFTRRPRFPQL
PPHLN1	31	APPRSHPSIKRGLSSL
CFL2	32	MVRRARWPGGRGEARKAPRTAPGVRPPF
WAC	33	WVNCLFVSGRAAAGGGGGGAVPPYLELAGPPFLLLTLIRIGLG RRSGRAGGRAGTQCGGERGPGFAAFRPLRPFRRLRVCAVCVR GSALGRSVGLPRGGAAGAPFSSSPAPHPRRVLCRCLLFLFFSCH DRRGDSQPYQVPAEAGVEGLEGAGGGREGLLLERRPQKSIQAL RCNTSETSTADPLKIPGLVPLALSSKV

GPS1	34	MPLPVQVFNLQVTSRGRPGPPRPRAPRHWGRAEVEQGRGACA RSRSGTLRAGPPRAARVGGCRAEGASPPWLRAAIGGRRAAPAP PPLPAAHGRGSRPPRR
EGFR	35	QPAQPRTGAPARRPRPRPSFPVSLRSAAPPTGTAGGTGRFVLRP GESGAGGGGDAWDTGLQARRGTAAGTSGAPNRSQLSSLTFPA QLRRIGVSGRKPGAGGRLGPGSRTCAPRCLPRARRGPGAHPRG GRCPPAETALFREAEEGTQKYSLPSDPAGQAAF
MED19	36	FRLHTGPVSPVGGRRQMGRPKHGDGFSLQVCSFIMEQNG
HSBP1	37	GVVEITGEPPCSCRGEEEASRAGRAGGVRLKRGSRGPGELNVG PAPGKTGLLIPLLRNWECGSLLRALSAL
SCP2	38	KMGFPEAARKGNSL
SMC5	39	LEARIKEKIEELQQALI
DNAJC8	40	EIKKRFRQFKQAVYKQ
TMEM123	41	AHESAAMAETLQHVPS
CHTOP	42	NRPSVQAALKLKQVGV
MRPS31	43	KTDDLKKRHITFTLGCGIC
NFYC	44	MKLDEDVKRNDIAMAI
TAB2	45	NSISQIPSDHILTPALFITFMTILDL
SDHAF2	46	TVFSTSSLKLNQPQKYLKMKSWPC
HSPA9	47	AEEDRRKKVITSCLLNFNLSKAQS
MDH2	48	RSFSTSAQVGQTRGGLQAEAPRPGPRASPVRGQL
MRPS15	49	RGYVVRKPVIALSVKI
VARS	50	VDMDFGTGGQGAGPVGRGKDWSCTLAVHLLSEKKKISFSQID RAWGGSQGTVLDKWGPGVVSELHPSAKEVSVGRNSVESLMT WAS
HMG20B	51	EKGSHEEEVRVPALSWGRPRAPAPASKPRPRLDLNCLWLRPQPI FLWKLRPRPVPAATPLTGPLPL
PDCD5	52	RYGQLSEKFNRRKVMDS
SELK	53	MVYISNVSKLCFSKM
TMSB10	54	NTLPTKETPSFLLNPHTSWVPRPHREAPRLRVGVAAPLQRPLPA LHSH
CSNK1D	55	FGDIYLGEAPPPPPAARRPGPCGCQDQARSRKEVVAPAGSPRKS RHRRIVARTQRPLG
TAOK1	56	GSASDLLEEISKQEISF
ADD1	57	QLIYNHITVKINLQGD

* **下劃線**表示胺基酸源自典型轉錄物閱讀開放框架(亦即，典型肽序列)。

【0192】 如本文所用，新抗原肽或mRNA疫苗涵蓋使用新抗原肽或

其編碼mRNA之片段，只要該片段保留免疫原性潛力即可。

【0193】在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少2種、至少3種、至少4種、至少5種、至少6種、至少7種、至少8種、至少9種、至少10種、至少12種、至少15種或至少20種新抗原肽。在一些實施例中，新抗原肽之長度範圍介於約5至約50個胺基酸。在一些實施例中，新抗原肽之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原肽之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。

【0194】在一些實施例中，本發明提供一種治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及新抗原疫苗。新抗原疫苗可為例如肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗之前，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗之後，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與新抗原疫苗的同時，投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在初始投與後，重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物至少一次。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫

藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少。

【0195】 在一些實施例中，本發明進一步提供包含選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及新抗原疫苗(例如，通用新抗原疫苗)之組合，用於治療患有或疑似患有贅生性病之個體。在一些實施例中，新抗原疫苗為肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，該組合進一步包含至少一種額外療法。在一些實施例中，至少一種額外療法包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。

【0196】 在一些實施例中，本發明進一步提供一種治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由(a)向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；(b)在投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物後，偵測個體體內之一或多種新抗原；(c)將一或多種新抗原與一組通用新抗原進行比較；及(d)向該個體投與包含個體體內存在之至少一種通用新抗原的通用新抗原疫苗。在一些實施例中，通用新抗原疫苗單獨或與至少一種額外療法組合投與。在一些實施例中，至少一種額外療法包含至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種額外療法。

【0197】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與通用新抗原疫苗之前，開始重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與通用新抗原疫

苗之後，開始重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，在投與通用新抗原疫苗的同時，開始重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少。在一些實施例中，與在未經疫苗治療之情況下使用時選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的標準劑量相比，用於初始及/或重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之量減少。在一些實施例中，與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的標準劑量相比，用於初始及/或重複投與之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。

【0198】 在一些實施例中，至少一種額外療法包含投與檢查點抑制劑(例如，本文所述之例示性檢查點抑制劑中之任一者)。在一些實施例中，在投與通用新抗原疫苗及/或重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之前，開始投與檢查點抑制劑。在一些實施例中，在投與通用新抗原疫苗及/或重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物之後，開始投與檢查點抑制劑。在一

些實施例中，在投與通用新抗原疫苗及/或重複投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的同時，開始投與檢查點抑制劑。在一些實施例中，在初始投與後重複投與檢查點抑制劑至少一次。在一些實施例中，與用於初始投與之量相比，用於重複投與之檢查點抑制劑之量減少。在一些實施例中，與檢查點抑制劑之標準劑量相比，用於重複投與之檢查點抑制劑之量減少。在一些實施例中，與檢查點抑制劑之標準劑量相比，用於重複投與之檢查點抑制劑之量減少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%或90%。在一些實施例中，當單獨投與時，個體對檢查點抑制劑不耐受、無反應或反應差。

【0199】 在一些實施例中，本文亦提供包含至少一種新抗原肽或至少一種新抗原mRNA之新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些其他實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。

【0200】 在一些實施例中，本文亦提供套組，其包含選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及新抗原疫苗(例如，通用新抗原疫苗)。在一些實施例中，新抗原疫苗為肽或mRNA新抗原疫苗。在一些實施例中，套組進一步包含一或多種額外組分，包括但不限於：使用說明書；其他藥劑，例如一或多種額外治療劑；用於製備選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或用於治療性投與之新抗原疫苗的裝置、容器或其他材料；醫藥學上可接受之載劑；及用於向患者投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫

藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或新抗原疫苗的裝置、容器或其他材料。使用說明書可包括治療應用之指導，包括例如在患有或疑似患有贅生性病之患者中的建議劑量及/或投與模式。在一些實施例中，套組進一步含有關於治療用途之說明書，例如使用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及新抗原疫苗治療或預防患者之贅生性病。在一些實施例中，套組進一步含有至少一種額外治療劑(例如，用於與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及新抗原疫苗，例如檢查點抑制劑一起投與)。在一些實施例中，將選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物及/或新抗原疫苗調配為醫藥組合物。

【0201】 在本文所揭示之方法及組合物的一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。

【0202】 在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含一種或多於一種本文所揭示之新抗原序列。

【0203】 在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成(例

如，表13中加下劃線之任何例示性典型肽序列)。

【0204】 在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為針對個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。

【0205】 在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與罹患贅生性病之個體群體中至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%之個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病之個體群體的至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0206】 在一些實施例中，新抗原序列已藉由投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，對個體體內誘導之至少一種新抗原肽進行定序來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原肽包含藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。

【0207】 在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或mRNA及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，新抗原肽或mRNA可與適合之載劑連接以幫助引發免疫反應。用於連接免疫原性劑(例如，新

抗原肽或mRNA)之例示性載劑包括血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素或來自其他病原菌(諸如白喉、大腸桿菌、霍亂或幽門螺旋桿菌)之類毒素，或減毒毒素衍生物。用於刺激或增強免疫反應之其他載劑包括細胞介素，諸如IL-1、IL-1α及β肽、IL-2、γINF、IL-10、GM-CSF及趨化因子，諸如M1P1α及β及RANTES。免疫原性劑亦可與增強跨組織轉運之肽連接，如例如WO 97/17613及WO 97/17614中所述。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑係選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化因子。

【0208】 在一些實施例中，新抗原肽或mRNA可與醫藥學上可接受之載劑連接。免疫原性劑可藉由化學交聯與載劑連接。將免疫原性肽與載劑連接之技術包括使用N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基-硫基)丙酸酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯(SMCC)形成二硫鍵(若肽缺乏硫氫基，則其可藉由添加半胱胺酸殘基來提供)。此等試劑在它們本身與存在於一種蛋白質上的肽半胱胺酸之間產生二硫鍵，且經由離胺酸上之 ε -胺基或其他胺基酸中之其他游離胺基產生醯胺鍵。各種此類二硫鍵/醯胺形成劑描述於Jansen等人((1982) Immun Rev. 62:185)中。其他雙官能偶合劑形成硫醚而非二硫鍵。許多此等硫醚形成劑為市售的，且包括6-順丁烯二醯亞胺基己酸、2-溴乙酸及2-碘乙酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基-甲基)環己烷-1-甲酸之反應性酯。羧基可藉由將其與丁二醯亞胺或1-羥基-2-硝基-4-磺酸鈉鹽組合來活化。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑經由連接子共價連接。

【0209】 新抗原及其他此類免疫原性肽亦可表現為與載劑之融合蛋

白。免疫原性肽可在胺基端、羧基端或肽內(內部)任何位點與載劑連接。在一些實施例中，免疫原性肽之多個重複序列可存在於融合蛋白中。在一些實施例中，新抗原肽及醫藥學上可接受之載劑表現為融合蛋白。

【0210】 在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或其編碼mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原肽或其編碼mRNA及醫藥學上可接受之佐劑(例如，如本文所述之佐劑)。

【0211】 在本文所揭示之方法及組合物的一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼一種或多於一種新抗原序列。

【0212】 在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，新抗原序列及/或抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成(例如，表13中加下劃線之任何例示性典型肽序列)。

【0213】 在一些實施例中，新抗原序列為對個體具有特異性之新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為針對個體之個人化新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原序列能夠與個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。

【0214】 在一些其他實施例中，新抗原序列為通用新抗原序列。在一些實施例中，新抗原序列為通用新抗原疫苗。在一些實施例中，新抗原

序列能夠與罹患贅生性病之個體群體中至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%或至少45%之個體體內表現之至少一種HLA等位基因結合。在一些實施例中，新抗原序列能夠引發針對存在於罹患贅生性病之個體群體的至少1%、至少5%或至少10%中之腫瘤的T細胞反應。

【0215】 在一些實施例中，新抗原序列已藉由投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物，對個體體內誘導之至少一種新抗原mRNA進行定序來鑑別。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA編碼藉由使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸而誘導的新抗原序列。在一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。

【0216】 在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，至少一種新抗原mRNA與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑係選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化因子。

【0217】 在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之稀釋劑。在一些實施例中，新抗原疫苗包含至少一種新抗原mRNA及醫藥學上可接受之佐劑(例如，如本文所述之佐劑)。

【0218】 在一些實施例中，新抗原mRNA經囊封劑囊封。在一些實

施例中，囊封劑保護新抗原mRNA免受降解且改良疫苗遞送(McNamara等人 (2015) J Immunol Res. 2015:794528)。在一些實施例中，囊封劑為脂質體。在一些實施例中，脂質體為陽離子脂質體，諸如N-[1-(2,3-二油浸劑氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨1 (DOTAP)。在一些實施例中，囊封劑為奈米粒子。在一些實施例中，奈米粒子保護新抗原mRNA免受核酸酶降解及/或增強細胞攝取及/或遞送效率。在一些實施例中，奈米粒子可經工程改造以完全可降解。在一些實施例中，奈米粒子為生物可降解之核-殼結構奈米粒子，其具有由磷脂殼囊封之pH反應性聚(b-胺基酯) (PBAE)核(Su等人 (2011) Mol Pharm. 8(3):774-87)。在一些實施例中，此類奈米粒子在活體內遞送mRNA及引發抗腫瘤免疫反應方面特別有效。

【0219】 在一些實施例中，個體具有約150個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約100個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體具有約50個突變或更少的非同義突變負荷。在一些實施例中，個體患有或疑似患有贅生性病，例如惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自B細胞惡性病、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。在一些實施例中，惡性血液病係選自急性骨髓白血病及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自乳癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、子宮癌、唾液導管癌、黑色素瘤、結腸癌及食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係選自HER2陽性乳癌、胃腺癌及前列腺癌。

【0220】 如本文所用，「佐劑」係指能夠增加、擴增或調節對伴隨的免疫原性劑(例如新抗原肽或mRNA)之免疫反應的物質。在某些實施例中，本發明之新抗原可與佐劑組合投與，該等佐劑亦即本身不引起應變性免疫反應，但擴增或調節對伴隨的新抗原的反應的物質。多種佐劑可與所

揭示之新抗原組合使用，以引發免疫反應。在一些實施例中，佐劑經選擇以強化對新抗原之固有反應，而不會引起新抗原之構形變化，其將影響反應之定性形式。在一些實施例中，佐劑經選擇以增強T效應(例如CD8)細胞激活及/或活化。

【0221】 在某些實施例中，佐劑為鋁鹽(礬)，諸如氫氧化鋁、磷酸鋁及硫酸鋁。此類佐劑可與或不與其他特異性免疫刺激劑一起使用，諸如3去-O-醯化單磷醯脂質A (MPL)或3-DMP、聚合或單體胺基酸，諸如聚麩胺酸或聚離胺酸。此類佐劑可與或不與其他特異性免疫刺激劑一起使用，諸如胞壁醯基肽(例如，N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸(thr-MDP)、N-乙醯基-去甲胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸(nor-MDP)、N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺醯基-L-丙胺酸-2-(1'-2'二棕櫚醯基-sn-甘油基-3-羥基磷醯基氧基)-乙胺(MTP-PE)、N-乙醯基葡糖胺基-N-乙醯基胞壁醯基-L-Al-D-isoglu-L-Ala-二棕櫚醯氧基丙醯胺(DTP-DPP))或其他細菌細胞壁組分。其他佐劑為水包油乳液，包括(a) MF59 (WO 90/14837)，其含有5%角鯊烯、0.5% Tween 80及0.5% Span 85 (視情況含有各種量之MTP-PE)，使用微流化床諸如型號110Y微流化床(Microfluidics)調配成次微米級粒子，(b) SAF，其含有10%角鯊烯、0.4% Tween 80、5%普洛尼克(pluronic)嵌段聚合物L121及thr-MDP，微流化成次微米級乳液或渦旋產生較大粒度的乳液，及(c) Ribi™佐劑系統(RAS) (Ribi ImmunoChem)，其含有2%角鯊烯、0.2% Tween 80及一或多種來自由以下組成之群的細菌細胞壁組分：單磷醯基脂質A (MPL)、海藻糖二黴菌酸酯(TDM)及細胞壁骨架(CWS)，例如MPL-FCWS (Detox™)。在一些實施例中，佐劑為皂素，諸如Stimulon™ (QS21)或由其產生之粒

子，諸如ISCOM(免疫刺激複合物)及ISCOMATRIX。其他佐劑包括弗氏完全佐劑(Complete Freund's Adjuvant，CFA)及弗氏不完全佐劑(Incomplete Freund's Adjuvant，IFA)，細胞介素，諸如介白素(IL-1、IL-2及IL-12)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0222】 佐劑可與免疫原性劑(例如，新抗原肽或mRNA)一起以單一組合物形式投與，或可在投與免疫原性劑之前、同時或之後投與。在一些實施例中，免疫原性劑及佐劑可在同一小瓶中封裝及供應，或可封裝在單獨的小瓶中且在使用之前混合。在一些實施例中，免疫原性劑及佐劑可與標籤一起封裝，指示預期的治療應用。在一些實施例中，若免疫原性劑及佐劑分開封裝，則封裝可包括在使用之前混合的說明書。佐劑及/或載劑之選擇視含有佐劑之免疫原性調配物的穩定性、投與途徑、給藥時程、佐劑對接種物種之功效而定，且在人類中，醫藥學上可接受之佐劑為已由相關監管機構批准或可批准用於人類投與之佐劑。舉例而言，弗氏完全佐劑不適用於人類投與。然而，礬、MPL或弗氏不完全佐劑(Chang等人(1998) Adv Drug Deliv Rev. 32:173-186)單獨或視情況與礬、QS21及MPL中之任一者的組合及所有其組合適用於人類投與。

【0223】 在一些實施例中，本發明進一步提供篩選及鑑別至少一種新抗原之方法。更特定言之，在一些實施例中，本發明提供鑑別至少一種新抗原之方法，其係藉由(a)使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸；(b)在使贅生性細胞與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸後，偵測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物；(c)預測至少一種交替剪接

之mRNA轉錄物轉譯成至少一種肽；及(d)將至少一種肽與參考蛋白質組進行比較，其中若至少一種肽與參考蛋白質組中之任何肽不匹配，則鑑別至少一種新抗原。在一些實施例中，該方法進一步包含接觸一或多種額外贅生性細胞以鑑別至少一種通用新抗原。在一些實施例中，對一或多種額外贅生性細胞或樣品(例如，組織活檢)重複該方法以確認適合之新抗原(例如，用於新抗原疫苗)及/或鑑別一或多種通用新抗原。

【0224】 在各種其他實施例中，本發明提供鑑別至少一種新抗原之方法，其係藉由(a)使贅生性細胞與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸；(b)在使贅生性細胞與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物接觸後，偵測至少一種包含潛在新抗原序列之肽；及(c)將至少一種肽與參考蛋白質組進行比較，其中若至少一種肽與參考蛋白質組中之任何肽不匹配，則鑑別至少一種新抗原。在一些實施例中，該方法進一步包含接觸一或多種額外贅生性細胞以鑑別至少一種通用新抗原。在一些實施例中，對一或多種額外贅生性細胞或樣品(例如，組織活檢)重複該方法以確認適合之新抗原(例如，用於新抗原疫苗)及/或鑑別一或多種通用新抗原。

【0225】 在本文所述之新抗原鑑別方法的一些實施例中，偵測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物包含RNAseq。在一些實施例中，預測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物的轉譯包含量化至少一種轉錄物之剪接百分比(dPSI)值的變化。在一些實施例中，預測至少一種交替剪接之mRNA轉錄物的轉譯包含RiboSeq及/或核糖體圖譜。

【0226】 在本文所述之新抗原鑑別方法的一些實施例中，該等方法

進一步包含評估至少一種肽用於預測之主要組織相容複合體(MHC)結合。在一些實施例中，預測之MHC結合係藉由量測至少一種肽之原始親和力預測之結合強度來確定。在一些實施例中，原始親和力預測之約500 nM或更高的結合強度指示MHC結合。在一些實施例中，預測之MHC結合係藉由鑑別一系列隨機肽之預測結合強度的分佈；及將至少一種肽之預測結合強度與該分佈進行比較來確定。在一些實施例中，分佈之前2%中之預測結合強度指示弱MHC結合。在一些實施例中，分佈之前0.5%中之預測結合強度指示強MHC結合。

【0227】 在本文所述之新抗原鑑別方法的一些實施例中，贅生性細胞存在於活體外細胞培養物中。在一些實施例中，贅生性細胞獲自個體。在一些實施例中，贅生性細胞存在於個體體內。

【0228】 在一些實施例中，本文亦提供製造新抗原疫苗之方法，其係藉由(a)使用本文所揭示之例示性鑑別方法中之任一者鑑別至少一種新抗原(例如，至少一種新抗原肽或其編碼mRNA)；及(b)將至少一種新抗原與醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑(例如，本文所述之醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或佐劑中之任一者)一起調配。

【0229】 在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約50個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原肽之長度範圍介於約10至約35個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍介於約15至約25個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分之長度範圍介於約10至約20個胺基酸。在一些實施例中，至少一種新抗原及/或抗原部分不僅僅與典型肽序列重疊或由典型肽序列組成(例如，表13中加下劃線之任何例示性典型肽序列)。

【0230】 在一些實施例中，疫苗中使用的至少一種新抗原與醫藥學上可接受之載劑連接。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑係選自肽、血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、類毒素或減毒類毒素衍生物、細胞介素及趨化因子。

【0231】 在一些實施例中，患有如本文所述之癌症的患者可用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物與一或多種經工程改造之靶向腫瘤之T細胞(亦即CAR-T)之組合治療。因此，在一些實施例中，本發明提供治療患有或疑似患有贅生性病之個體的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物；及經工程改造之靶向腫瘤之T細胞(亦即CAR-T)。在一些實施例中，嵌合T細胞受體可使用可與鑑別之新抗原反應的抗原識別序列進行工程改造。

【0232】 舉例而言，在一些實施例中，為了靶向由選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物誘導的細胞表面蛋白胞外結構域之變化，嵌合抗原反應性T細胞受體(CAR)可藉由首先鑑別識別細胞表面表現之新抗原蛋白結構域的抗體來進行工程改造。此類抗體之抗原識別序列可隨後與T細胞受體結構域融合，用於選擇性靶向及活化。

【0233】 在各種其他實施例中，採用將腫瘤細胞之抗原呈遞機制與衍生自選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物的新抗原整合在一起的策略。在一些實施例中，含有已知及頻繁呈現之HLA等位基因(例如HLA-A*02:01)的細胞可

用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物處理且藉由配體組學鑑別MHC1結合之新抗原。在一些實施例中，此等肽可用於引發及/或擴增來自表現相同HLA等位基因之健康供體的T細胞。在一些實施例中，可分離此類T細胞且對T細胞受體(TCR) α及β鏈進行定序以鑑別同源抗原識別/可變區。在一些實施例中，可隨後工程改造同源CAR。

【0234】 在一些實施例中，將CAR序列選殖至患者來源之T細胞群體中，且使用目前可用的方案進行擴增。在一些實施例中，經工程改造之T細胞隨後在用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物處理之前、同時或之後，輸注回患者的循環中。在用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物處理之後，在一些實施例中，腫瘤細胞可開始呈遞抗原，例如由經工程改造之T細胞群體靶向之抗原。在一些實施例中，經工程改造之T細胞群體可與抗原呈遞腫瘤細胞接合且殺傷該等細胞。

【0235】 為了可更全面地理解本文所述之揭示內容，闡述以下實例。應理解，此等實例僅用於說明目的且不應解釋為以任何方式限制本發明。

【0236】

實例1-205

概述：使用Biotage Emrys Liberator或Initiator微波進行微波加熱。使用Isco Rf200d進行管柱層析。使用Büchi旋轉式蒸發器或Genevac離心式蒸發器進行溶劑移除。在酸性移動相條件下，使用Waters自動純化器及

19×100 mm XTerra 5微米MS C18管柱進行製備型LC/MS。使用Varian 400MHz光譜儀記錄NMR光譜。

【0237】 當使用術語「惰性化」來描述反應器(例如，反應容器、燒瓶、玻璃反應器及其類似物)時，其意謂反應器中之空氣已替換為基本上不含濕氣或乾燥的惰性氣體(諸如氮氣、氬氣及其類似氣體)。

【0238】 用於製備本發明化合物之通用方法及實驗闡述如下。在某些情況下，藉助於實例描述特定化合物。然而，應瞭解，在各情形中，根據下文所描述之流程及實驗製備一系列本發明化合物。

【0239】

本文使用以下縮寫：

COMU：(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-N-嗎啉基-碳正離子六氟磷酸鹽

DMAP：4-(二甲胺基)吡啶

DMP：戴斯馬丁高碘烷

EDC：N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺

KHMDS：雙(三甲基矽烷基)胺基鉀

LCMS：液相層析-質譜分析

$Pd_2(dba)_3$：參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)

TBAF：四丁基氟化銨

TBSCl：第三丁基二甲基氯矽烷

TBSOTf：三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷酯

TESCl：三乙基氯矽烷

THF：四氫呋喃

TLC：薄層層析

pTsOH：對甲苯磺酸

PPTS：對甲苯磺酸吡錠

【0240】 **物質：**以下化合物為市售可得及/或可以熟習有機合成之技術者熟知之多種方式製備。更特定言之，可使用本文所述之反應及技術來製備所揭示之化合物。在下文所描述之合成方法之描述中，應理解，除非另外指明，否則所有提出之反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之選擇)均可經選擇作為該反應之標準條件。熟習有機合成之技術者應理解，分子各個部分上所存在之官能基應與所提出之試劑及反應物相容。與反應條件不相容之取代基對於熟習此項技術者為顯而易見的，且因此指出替代方法。用於實例之起始物質為市售的或容易藉由標準方法由已知物質來製備。

【0241】 **LCMS資訊：**移動相：A (含0.1%甲酸之H_2O)及B (含0.1%甲酸之乙腈)。梯度：在1.8分鐘內B 5%→95%。管柱：Acquity BEH C18管柱(1.7 um,2.1 × 50 mm)。

【0242】 美國專利第7,884,128號及第7,816,401號，名稱均為：普拉二烯內酯B及普拉二烯內酯D之全合成方法，描述此項技術中已知用於合成普拉二烯內酯B及D之方法。普拉二烯內酯B及D之合成亦可使用此項技術中已知且描述於Kanada等人,「Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D,」 *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:4350-4355 (2007)之方法進行。Kanada等人及名稱為新穎生理學活性物質之PCT申請公開案WO 2003/099813描述此項技術中已知用於由普拉二烯內酯D (WO '813之11107D)合成E7107 (WO '813之化合物45)之方

法。Kotake等人之相應美國專利為7,550,503。

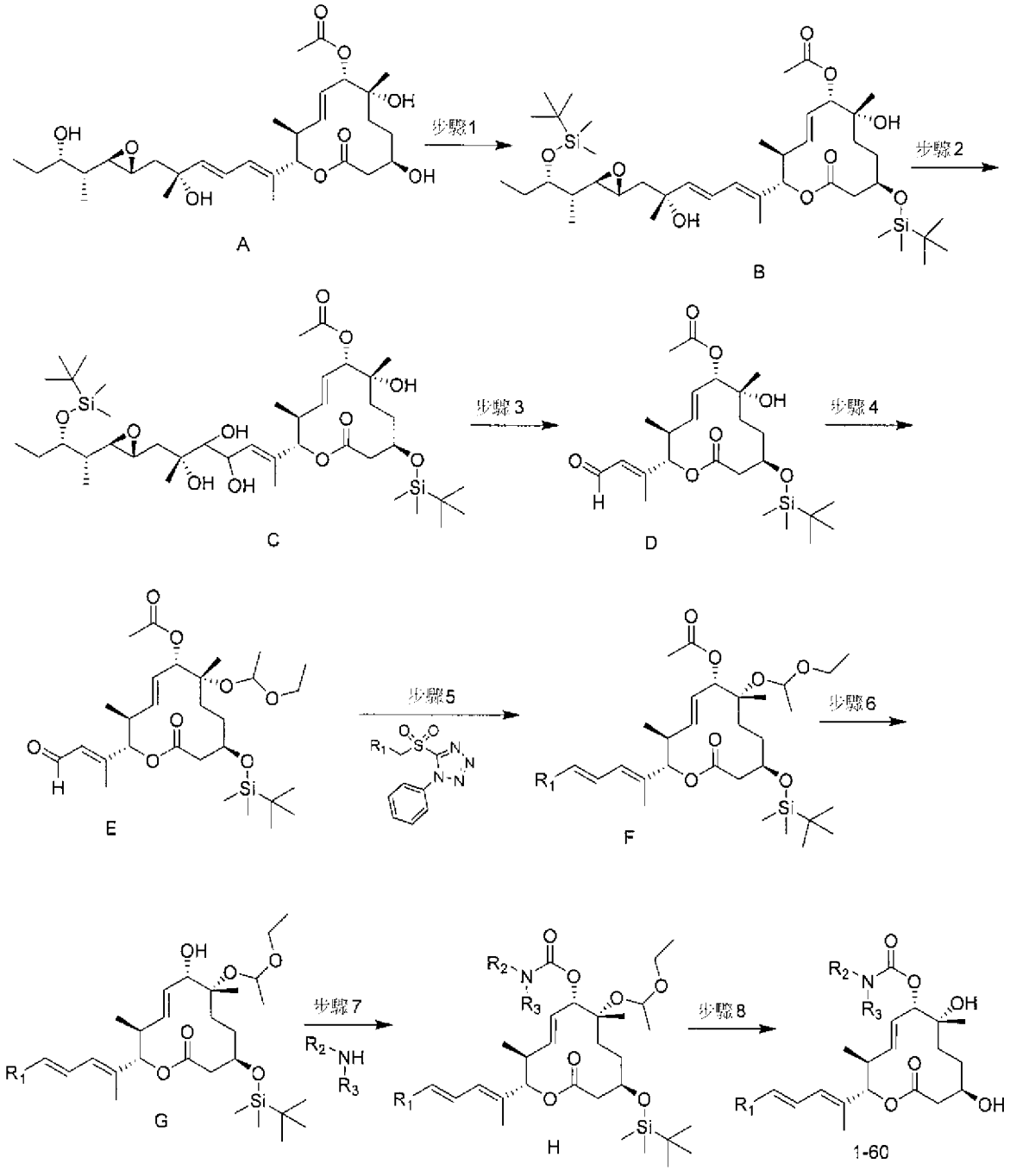
【0243】

化合物之例示合成

化合物1-60 (表I)係藉由流程1之方法製備。

【0244】

流程1.



化合物1-60之通用合成方案：

【0245】 步驟1：在0℃下在氮氣下，普拉二烯內酯D (**A**，5.3 g，9.7 mmol，1.0 eq)於DMF (80 mL，0.1M)中之溶液用咪唑(4.6 g，67.8 mmol，7.0 eq)及TBSCl (7.3 g，48.4 mmol，5.0 eq)處理。使反應物升溫至室溫且攪拌20小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用乙酸乙酯萃取反應物且用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**B**，7.5 g，9.6 mmol，99%)。

【0246】 步驟2：在0℃下在氮氣下，向烯烴**B** (7.6 g，9.7 mmol，1.0 eq)於脫氣THF:H_2O (210 mL:21 mL，0.01M)中之溶液中添加四氧化鋨(24.4 mL，1.9 mmol，0.2 eq，2.5%第三丁醇溶液)，隨後添加N-甲基嗎啉N-氧化物(2.3 g，19.5 mmol，2.0 eq)。使反應物升溫至室溫且攪拌13小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應物用亞硫酸鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，且有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**C**，6.8 g，8.3 mmol，86%)。

【0247】 步驟3：在室溫下在氮氣下，向二醇**C** (7.9 g，9.7 mmol，1.0 eq)於苯(350 mL，0.03M)中之溶液中添加四乙酸鉛(8.6 g，19.4 mmol，2.0 eq)。將反應物攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化，得到所需產物(**D**，2.5 g，5.26 mmol，54%)。

【0248】 步驟4：在室溫下，向醛**D** (1.4 g，2.9 mmol，1.0 eq)於THF (9.5 mL，0.5M)中之溶液中添加乙氧基乙烯(11.1 mL，40.0 eq)及對

甲苯磺酸吡錠(0.07 g，0.3 mmol，0.1 eq)。將反應物攪拌24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將乙酸乙酯用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**E**，1.2 g，2.2 mmol，75%)。

【0249】步驟5：在-78℃下在氮氣下，向相應碸(1.5 eq)於THF(0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (1.5 eq)且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**E** (1.0 eq)之THF。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅，用乙酸乙酯稀釋且升溫至室溫。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**F**)。

【0250】步驟6：在室溫下，向乙酸酯**F** (1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加碳酸鉀(1.1 eq)。將反應運行24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得油狀物(**G**)未經額外純化即進入下一步驟。

【0251】步驟7：在室溫下，向醇(**G**) (1.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液中添加N,N-二甲胺基吡啶(0.5 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌三小時。接著，在室溫下添加相應的胺(3.0 eq)。攪拌一小時後，將反應物用水淬滅且用二氯甲烷稀釋。用1N氫氧化鈉溶液洗滌有機層，且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**H**)。

【0252】 步驟8：在室溫下，向矽烷基醚(**H**，1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(3.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**1-59**)。

【0253】

化合物46之合成的例示性方案

步驟1-4如上所述。

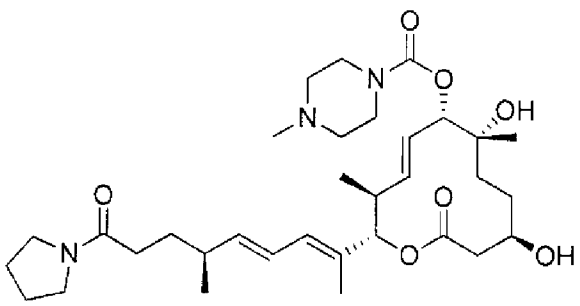
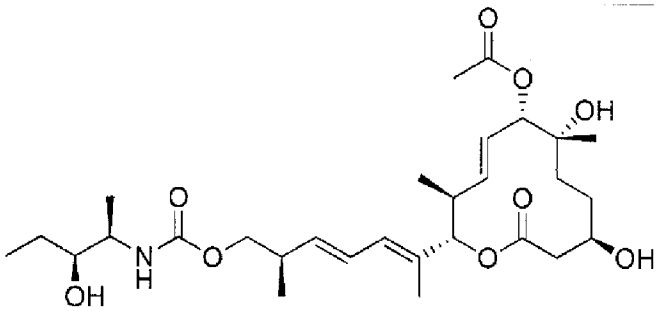
【0254】 步驟5：在-78℃下在氮氣下，向(S)-2-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶(233.0 mg，0.7 mmol，1.4 eq)於THF (2.5 mL，0.2M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (1.5 mL，0.75 mmol，1.5 eq)且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**E** (280.0 mg，0.5 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 mL)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨淬滅，用乙酸乙酯稀釋且升溫至室溫。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需朱麗亞產物(**F**，180 mg，0.3 mmol，54%)。

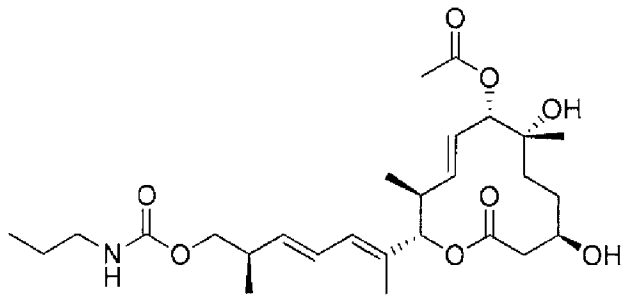
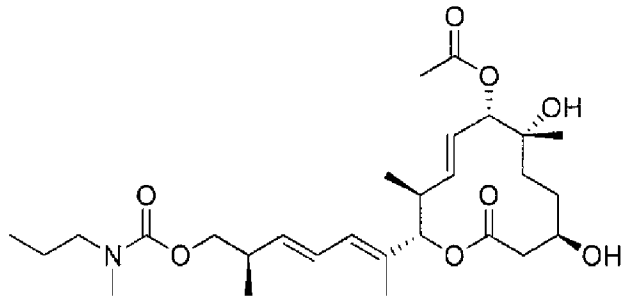
【0255】 步驟6：在室溫下，向乙酸酯**F** (250.0 mg，0.4 mmol，1.0 eq)於甲醇(3 mL，0.1M)中之溶液中添加碳酸鉀(58.0 mg，0.4 mmol，1.1 eq)。將反應運行24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得泡沫狀固體(**G**，235 mg，0.4 mmol，100%)未經額外純化即進入下一步驟。

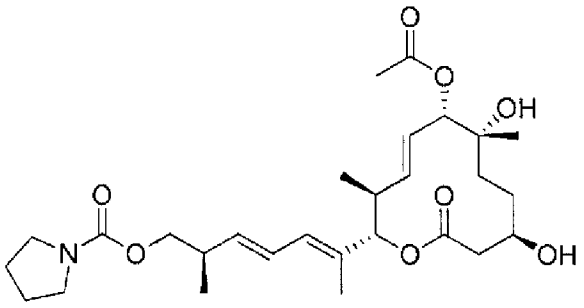
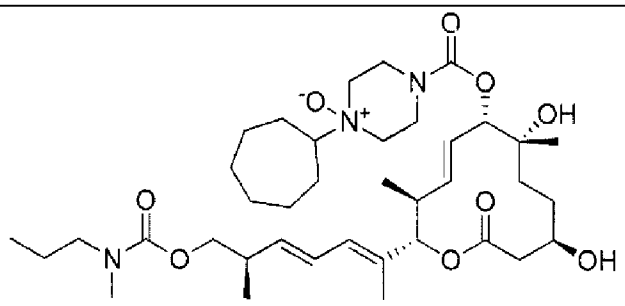
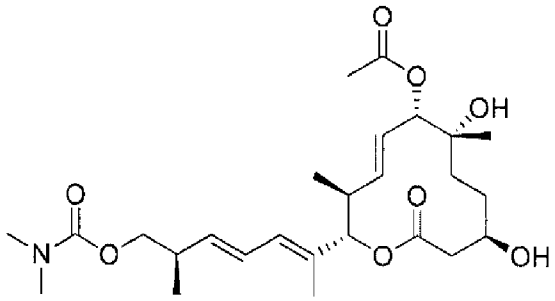
【0256】步驟7：在室溫下，向醇**G** (22.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.5 mL，0.1M)中之溶液中添加N,N-二甲胺基吡啶(2.1 mg，0.02 mmol，0.5 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(14.4 mg，0.08 mmol，2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌三小時。接著，在室溫下添加1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪(20.4 mg，0.12 mmol，3.0 eq)。攪拌一小時後，將反應物用水淬滅且用二氯甲烷稀釋。用1N氫氧化鈉溶液洗滌有機層，且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**H**，26.0 mg，0.03 mmol，80%)。

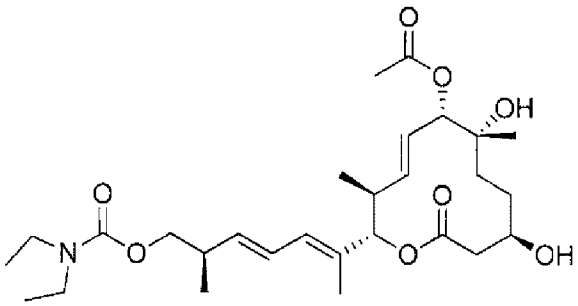
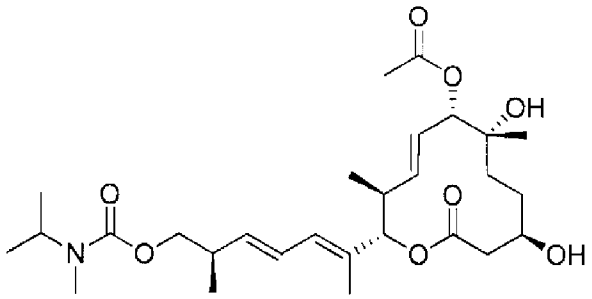
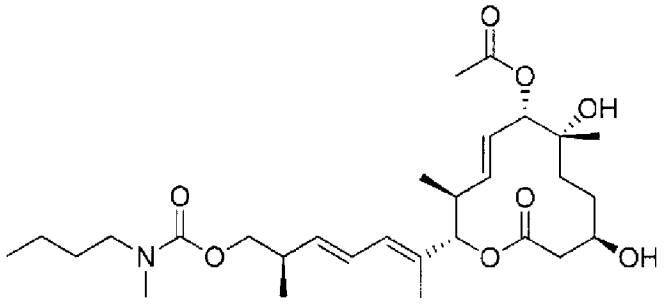
【0257】步驟8：在室溫下，向矽烷基醚(**H**，26.0 mg，0.03 mmol，1.0 eq)於甲醇(0.3 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(17.0 mg，0.09 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物46**，16.3 mg，0.025 mmol，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (ddd, J=4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.15-6.34 (m, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 5H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.44-1.70 (m, 11H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.72-0.89 (m, 3H), MS (ES+) = 626.6 [M+H]。

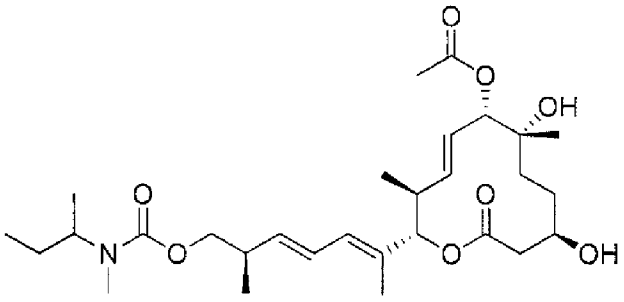
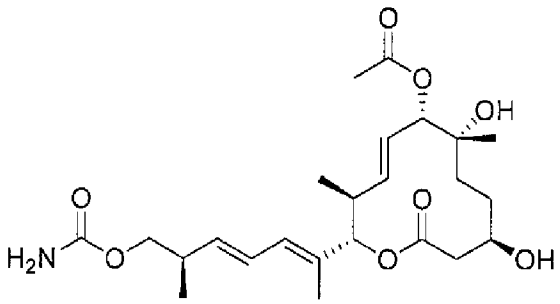
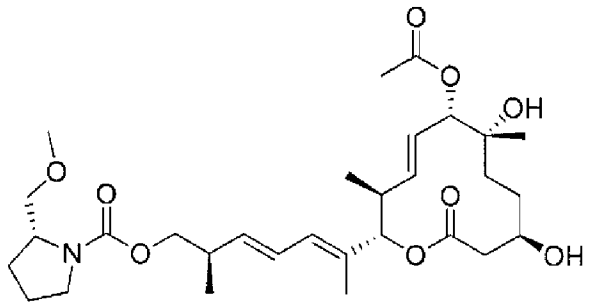
表1：化合物1-60之結構及分析資料

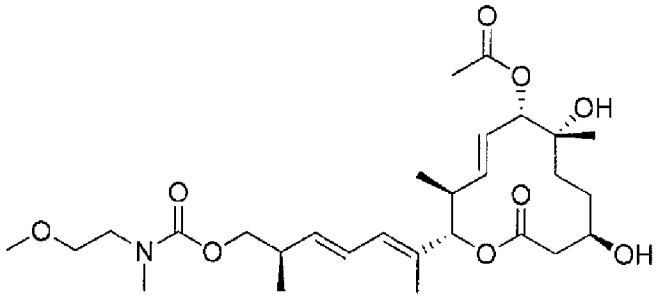
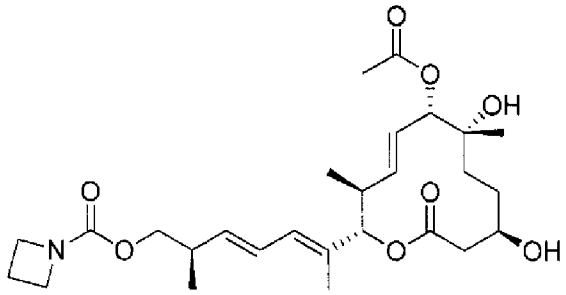
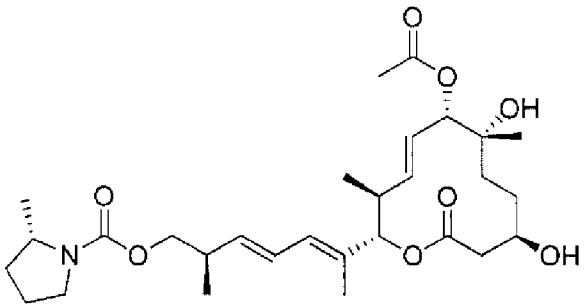
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料 (ES+)
 1 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-9-側氧基-9-吡咯啶-1-基壬-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 - 1.43 (m, 4 H) 1.55 - 1.79 (m, 7 H) 1.84 - 2.01 (m, 4 H) 2.28 - 2.34 (m, 5 H) 2.42 (t, J=4.96 Hz, 4 H) 2.51 - 2.66 (m, 3 H) 3.41 (td, J=6.87, 1.94 Hz, 2 H) 3.48 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 3.51 - 3.86 (m, 4 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.68 (m, 2 H) 5.74 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.29 (dt, J=14.81, 10.54 Hz, 1 H)	604.3
 2 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]胺甲醯氧基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.73 - 0.91 (m, 5 H) 0.92 - 1.04 (m, 5 H) 1.07 - 1.33 (m, 5 H) 1.37 - 1.59 (m, 3 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 1.80 (s, 1 H) 1.86 - 2.07 (m, 2 H) 2.24 - 2.52 (m, 3 H) 2.89 - 3.09 (m, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 1H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 4.03 (m, 2 H) 4.83 (s, 1 H) 4.87 - 5.04 (m, 1 H) 5.24 - 5.53 (m, 2 H) 5.53 - 5.69 (m, 1 H) 5.99 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.24 (dd, J=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	534.3

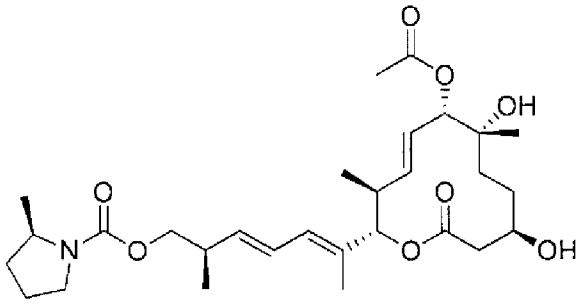
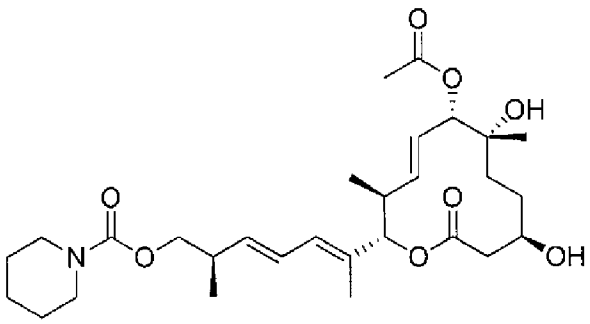
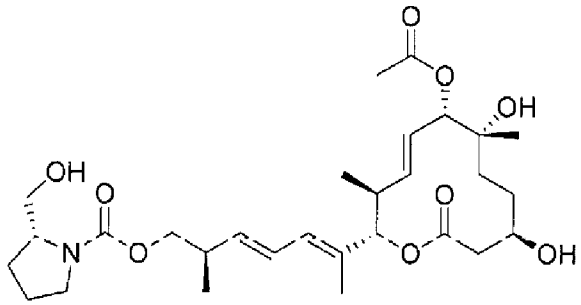
 3 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-(丙基胺甲醯氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 0.97 - 1.15 (m, 5 H) 1.21 (s, 1 H) 1.29 - 1.40 (m, 1 H) 1.46 - 1.70 (m, 5 H) 1.72 -1.77 (m, 1 H) 1.82 (s, 1 H) 2.08 (s, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.35 - 2.63 (m, 3 H) 3.05 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 3 H)3.50 (dd, J=3.26, 1.51 Hz, 1 H) 3.62 - 3.79 (m, 3 H) 3.79 - 4.08 (m, 3 H) 4.96 (br. s., 1 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.38 - 5.52 (m,1 H) 5.54 - 5.72 (m, 2 H) 5.97 (dd, J=17.07, 10.79 Hz, 1 H) 6.21 - 6.49 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H)	
 4 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.53 Hz, 6 H) 1.01 - 1.15 (m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.47 (m, 2 H) 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.04 - 2.09 (m, 3 H) 2.18 (s, 1 H) 2.39 (s, 1 H) 2.48 - 2.68 (m, 4 H) 2.89 (s, 3 H) 3.15 (s, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.31 - 3.50 (s, 1 H) 3.69 (s, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 3.89 - 4.15 (m, 2 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.51 - 5.64 (m, 1 H) 5.64 - 5.76 (m, 2 H) 6.09 - 6.19 (m, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.28, 1.00 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.03 Hz, 1 H)	

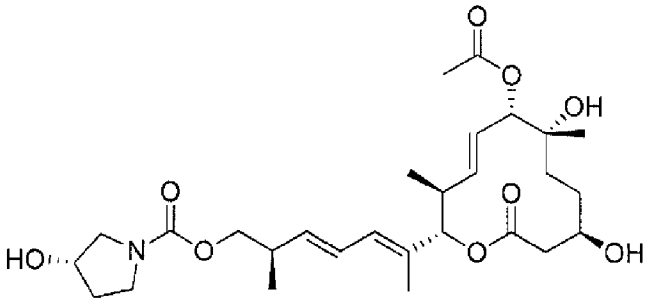
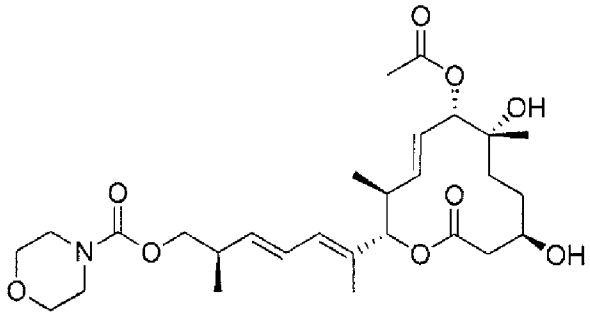
 5 吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 1.77 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.82 - 1.95 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.49 - 2.70 (m, 4 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=6.78, 1.38 Hz, 2 H) 5.07 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.65 - 5.76 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	522.4
 6 4-環庚基-4-氧離子基哌嗪-4-鎓-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.60 - 1.79 (m, 15 H) 2.05 - 2.35 (m, 5 H) 2.43 (d, J=3.26 Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 2.86 - 3.00 (m, 3 H) 3.44 - 3.62 (m, 4 H) 3.64 - 3.75 (m, 2 H) 3.76 - 4.05 (m, 6 H) 4.37 - 4.56 (m, 3 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.41 - 5.79 (m, 3H) 6.00 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.13 - 6.39 (m, 1 H)	
 7 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(二甲基胺甲醯氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 - 1.47 (m, 2 H) 1.62 (dd, J=15.25, 8.34 Hz, 2 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.66 (m, 4 H) 2.91 (s, 6 H) 3.81 (br. s., 1 H) 3.97 (dd, J=6.65, 1.76 Hz, 2 H) 45.07 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.51 - 5.75 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.18, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	518.4

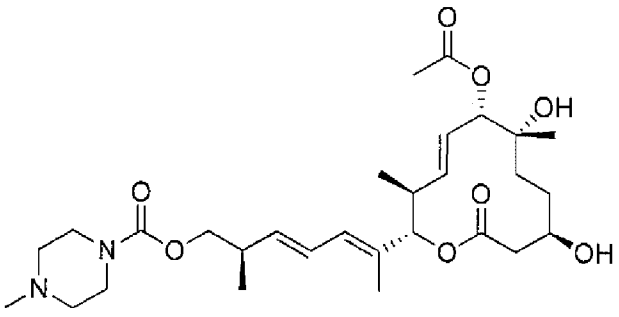
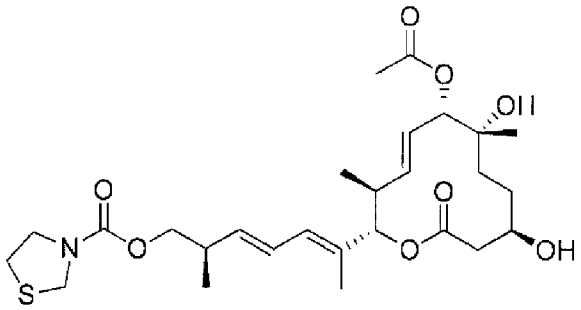
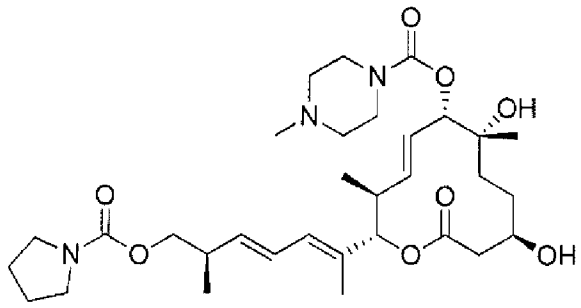
 8 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(二乙基胺甲醯氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 - 1.15 (m, 9 H) 1.21 (s, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.70 (m, 2 H) 1.74 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.68 (m, 4 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 5.06 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.55 - 5.75 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	546.4
 9 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙-2-基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 2 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.67 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.98 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.33 (br. s., 1 H) 5.06 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 5.65-5.75 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	546.5
 10 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[丁基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.87 - 0.98 (m, 6 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.16 - 1.22 (m, 3 H) 1.32 (br. s., 2 H) 1.38 (d, J=9.91 Hz, 2 H) 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 1.75 - 1.78 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.52 - 2.66 (m, 4 H) 2.89 (s, 3 H) 3.28 - 3.37 (m, 18 H) 3.80 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 3.98 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.87 (s, 72 H) 5.05 - 5.09 (m, 2 H) 5.55 - 5.62 (m, 1 H) 5.66 - 5.75 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.33 - 6.40 (m, 1 H)	560.5

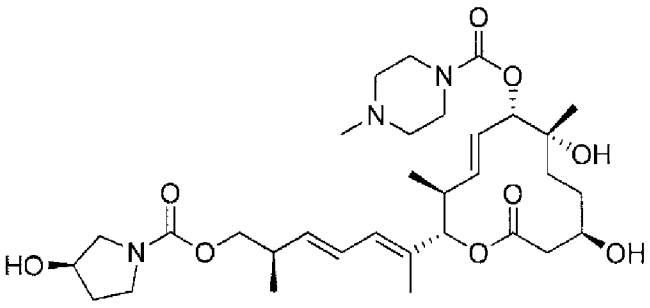
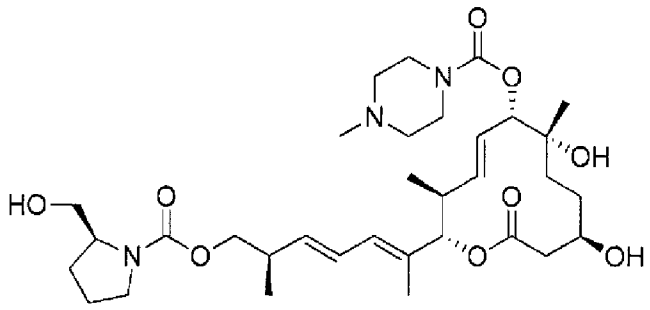
 11 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[丁-2-基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.77 - 0.98 (m, 9 H) 1.01 - 1.18 (m, 7 H) 1.20 - 1.34 (m, 10 H) 1.34 - 1.53 (m, 5 H) 1.58 - 1.66 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 2.06 - 2.09 (m, 3 H) 2.50 - 2.68 (m, 5 H) 2.73 (s, 3 H) 3.94 - 4.07 (m, 3 H) 5.06 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 5.65 - 5.75 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H)	560.5
 12 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-胺甲醯氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 2 H) 1.31 (s, 4 H) 1.34 - 1.49 (m, 3 H) 1.62 (dd, J=15.62, 8.22 Hz, 2 H) 1.75 - 1.79 (m, 2 H) 2.03 - 2.09 (m, 3 H) 2.51 - 2.65 (m, 3 H) 3.15 (s, 1 H) 3.81 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 4.59 (s, 4 H) 4.97 (s, 1 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.57 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.67 - 5.77 (m, 2 H) 6.11 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	490.3
 13 (2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸[(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.78 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.80 - 0.91 (m, 1 H) 0.95 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 1.40 - 1.59 (m, 2 H) 1.63 - 1.73 (m, 4 H) 1.78 - 1.87 (m, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.38 - 2.55 (m, 4 H) 3.19 - 3.27 (m, 10 H) 3.28 - 3.41 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m, 2 H) 4.46 (s, 1 H) 4.74	566.5

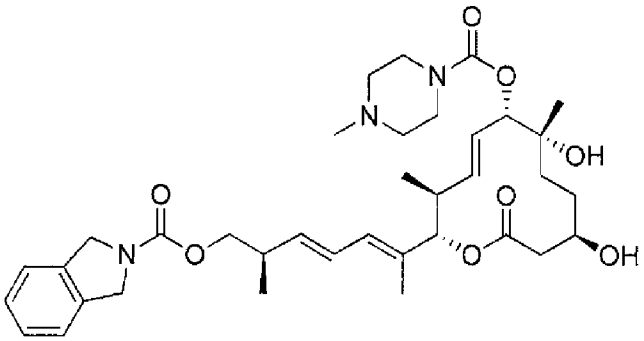
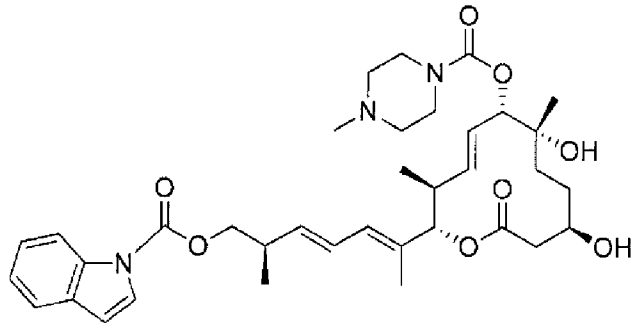
	(s, 25 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 5.46 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.54 - 5.64 (m, 2 H) 6.01 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H)	
 14 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-甲氧基乙基(甲基)胺甲醯基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 2 H) 1.48 - 1.71 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.48 - 2.70 (m, 4 H) 2.95 (s, 3 H) 3.38 - 3.58 (m, 4 H) 3.69 - 4.06 (m, 3 H) 5.01 - 5.16 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.43, 9.79 Hz, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 6.12 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.43, 11.04 Hz, 1 H)	562.3
 15 氮雜環丁烷-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.02 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.48 - 1.49 (m, 1 H) 1.51 - 1.73 (m, 2 H) 1.78 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.19 - 2.34 (m, 2 H) 2.46 - 2.66 (m, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.74 - 4.07 (m, 6 H) 5.07 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.49 - 5.80 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.36 (ddd, J=15.06, 10.67, 1.25 Hz, 1 H)	
 16 (2S)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.18 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.28 - 1.48 (m, 3 H) 1.53 - 1.69 (m, 3 H) 1.76 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.79 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.55 (br. s., 4 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.73 - 4.11	536.4

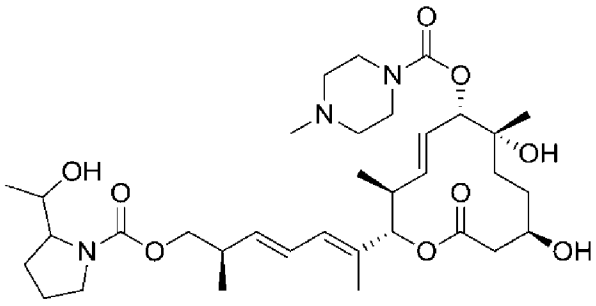
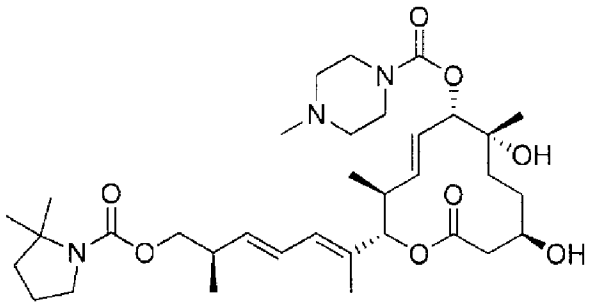
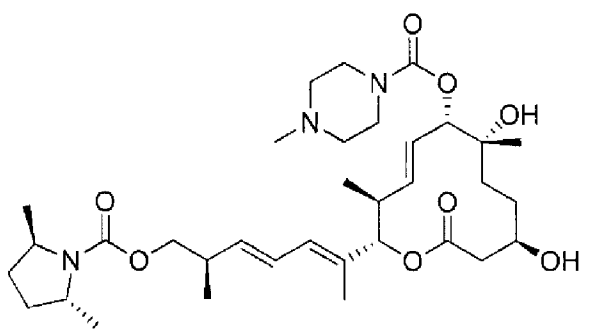
3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	(m, 4 H) 5.06 (m, J=9.54 Hz, 2 H) 5.58 (dd, J=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 5.65 - 5.77 (m, 2 H) 6.13 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.81, 10.54 Hz, 1 H)	
 17 (2S)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.77 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.01 - 1.14 (m, 6 H) 1.19 - 1.32 (m, 2 H) 1.39 - 1.57 (m, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.36 - 2.61 (m, 4 H) 3.24 - 3.34 (m, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.94 (m, 3 H) 4.86 - 5.00 (m, 2 H) 5.46 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.56 (m, 2 H) 5.98 (d, J=9.91 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=16.06, 10.54 Hz, 1 H)	536.3
 18 哌啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.00 - 0.00 (m, 1 H) 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.70 (m, 12 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 4 H) 3.37 - 3.47 (m, 4 H) 3.73 - 3.86 (m, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 5.05 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	
 19	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 2 H) 1.53 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.55	

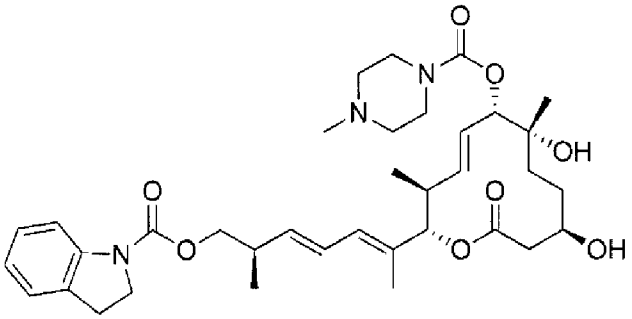
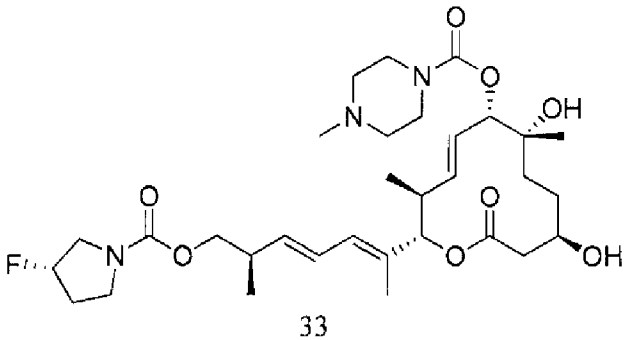
(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	(br. s., 4 H) 3.35 - 3.47 (m, 2 H) 3.47 - 3.67 (m, 2 H) 3.74 - 3.90 (m, 2 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 5.02 - 5.16 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 6.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H)	
 20 (3R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.33 - 1.46 (m, 2 H) 1.53 - 1.70 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.85 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.47 - 2.70 (m, 4 H) 3.47 (d, J=4.39 Hz, 3 H) 3.76 - 3.86 (m, 1 H) 3.92 - 4.05 (m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 2 H) 5.57 (dd, J=15.43, 9.79 Hz, 1 H) 5.66 - 5.82 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.38 (ddd, J=15.18, 10.85, 0.69 Hz, 1 H)	
 21 嗎啉-4-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.74 - 1.82 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.47 - 2.71 (m, 4 H) 3.39 - 3.55 (m, 4 H) 3.55 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 4.98 - 5.16 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.65 - 5.76 (m, 2 H) 6.13 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.38 (ddd, J=15.18, 10.92, 0.88 Hz, 1 H)	560.1

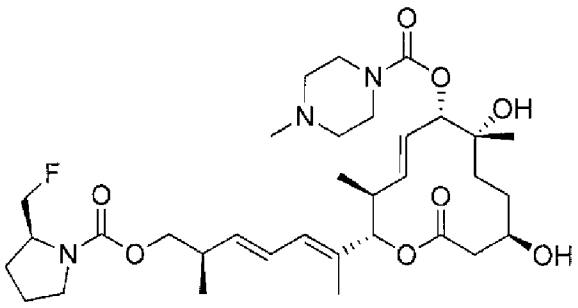
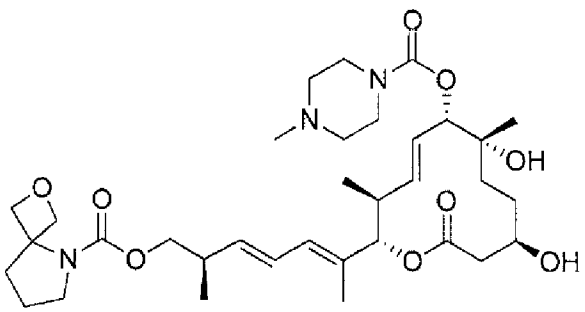
 22 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 3 H) 1.54 - 1.68 (m, 2 H) 1.77 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 - 2.47 (m, 4 H) 2.48 - 2.71 (m, 4 H) 3.44 - 3.57 (m, 4 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 3.91 - 4.06 (m, 2 H) 5.02 - 5.15 (m, 2 H) 5.59 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.89, 0.94 Hz, 1 H)	551.2
 23 3-噻唑啶甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-乙醯氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 (s, 4 H) 1.49 - 1.70 (m, 3 H) 1.73 - 1.82 (m, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.55 (s, 4 H) 3.03 (t, J=6.34 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 1 H) 4.02 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 4.61 - 4.61 (m, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.58 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.64 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.82, 1.00 Hz, 1 H)	562.6
 24 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.73 - 0.92 (m, 4 H) 0.94 - 1.05 (m, 3 H) 1.08 - 1.34 (m, 8 H) 1.38 - 1.58 (m, 3 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.66 (s, 3 H) 1.71 - 1.82 (m, 4 H) 1.87 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 1.97 (s, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.32 (br. s., 4 H) 2.36 - 2.58 (m, 4 H) 3.09 - 3.38 (m, 4	

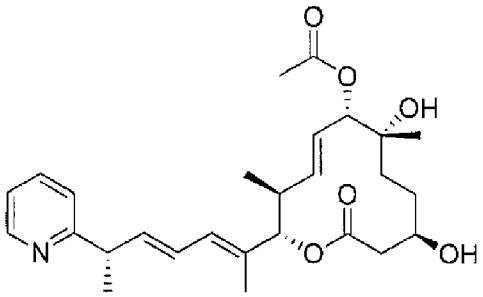
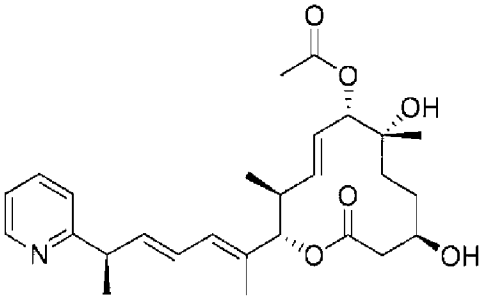
1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	H)3.39 - 3.48 (m, 7 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.79 (s, 1 H) 3.89 (qd, J=10.46, 6.78 Hz, 2 H) 4.05 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.09 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.49 - 5.71 (m, 3 H) 6.02 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	
 25 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.20 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.37-5.76 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40 (br. s., 1H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.10-3.56 (m, 9H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.99 (m, 3H), 1.57-1.77 (m, 5H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09-1.37 (m, 5H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)	622.7
 26 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.21 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.50-5.70 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.80-4.02 (m, 3H), 3.48-3.74 (m, 4H), 3.44 (br. s., 6H), 3.24-3.38 (m, 1H), 2.36-2.59 (m, 5H), 2.32 (br. s., 4H), 2.25 (s, 4H), 1.87-2.08 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 7H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.19-1.36 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (br. s., 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)	636.5

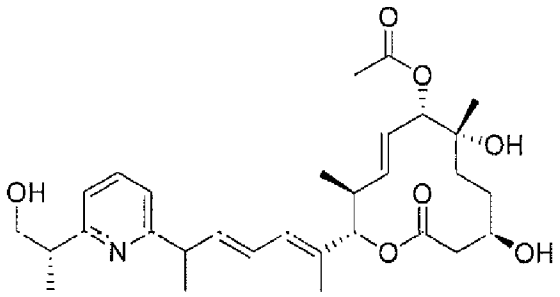
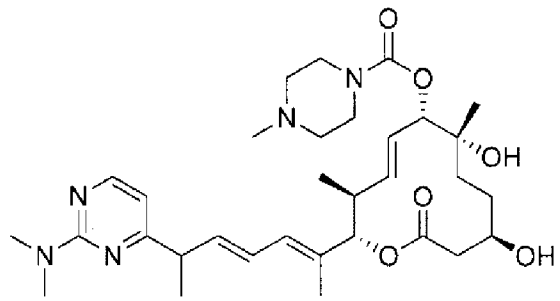
 27 1,3-二氫異吲哚-2-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.15-7.24 (m, 4H), 6.23 (dd, J=14.7, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.49-5.69 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J=16.3 Hz, 3H), 3.89-4.08 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.35-3.49 (m, 4H), 2.36-2.63 (m, 3H), 2.30 (br. s., 3H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.09-1.32 (m, 5H), 0.97-1.09 (m, 3H), 0.81 (d, J=6.5 Hz, 3H)	654.5
 28 吲哚-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.53 (m, 2H), 6.12-6.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41-5.67 (m, 2H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.75-5.03 (m, 1H), 4.35-4.54 (m, 1H), 3.89 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.60-3.77 (m, 1H), 3.54 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.44 (br. s., 1H), 3.38 (br. s., 1H), 3.05-3.32 (m, 1H), 2.69-2.92 (m, 1H), 2.36-2.62 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 1H), 1.87 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.55-1.76 (m, 3H), 1.13-1.41 (m, 4H), 0.94-1.13 (m, 3H), 0.66-0.93 (m, 3H)	652.8

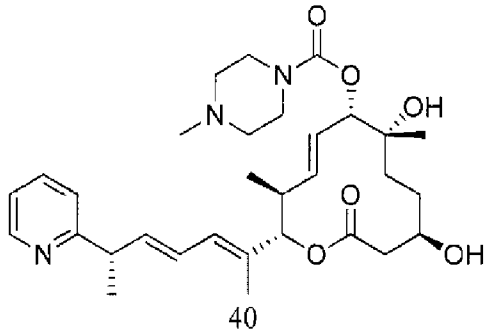
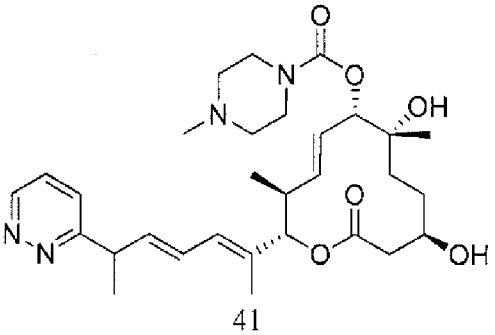
 29 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-羥乙基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.99 - 1.12 (m, 3 H) 1.02 - 1.10 (m, 6 H) 1.16 (d, J=5.65 Hz, 1 H) 1.24 - 1.25 (m, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H) 1.49 - 1.66 (m, 5 H) 1.74 (d, J=4.14 Hz, 3 H) 1.92 (m, 1 H) 2.34 (br. s., 3 H) 2.38 - 2.48 (m, 4 H) 2.49 - 2.64 (m, 4 H) 3.23 - 3.38 (m, 1 H) 3.42 - 3.62 (m, 6 H) 3.62 - 3.79 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.57 - 5.73 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (m, 1 H) 6.28 (dd, J=16.31, 11.04 Hz, 1 H)	650.5
 30 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-二甲基吡咯啶-1-羰基)氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.76 - 1.00 (d, , J=6.53 Hz 3 H) 1.01 - 1.12 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 (s, 6 H) 1.28 - 1.43 (m, 4 H) 1.47 - 1.62 (m, 1 H) 1.72 (s, 3 H) 1.75 - 1.94 (m, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H) 2.74 (br. s., 4 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (m, 1H) 3.66 (br. s., 4 H) 3.72 (m, 1 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 3.85 - 4.05 (m, 2 H) 5.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.58 - 5.73 (m, 3 H) 6.08 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.25 (m, 1 H)	634.3
 31	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.76 (s, 3 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.51 - 2.70 (m, 7	634.5

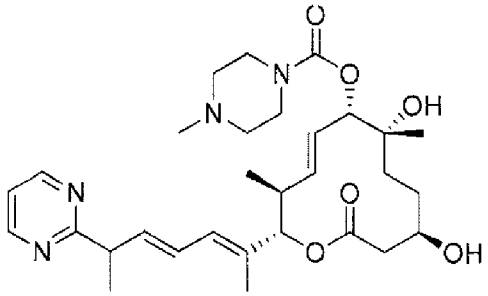
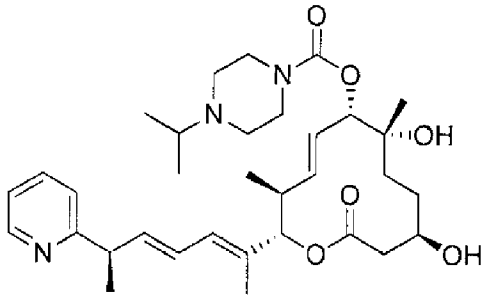
4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	H) 2.92 (br. s., 4 H) 3.50 - 3.90 (m, 5 H) 3.91 - 4.03 (m, 4 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 10.79 Hz, 1 H)	
 32 2,3-二氫吲哚-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.79 (br. s., 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.08 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.77-7.00 (m, 1H), 6.13-6.37 (m, 1H), 6.04 (m, 2H), 5.49-5.70 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.02-5.16 (m, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.09-4.37 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.83-3.99 (m, 2H), 3.65 (d, J=19.3 Hz, 1H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.05 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.64 (br. s., 1H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.30 (br. s., 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.11-1.31 (m, 5H), 1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.70-0.92 (m, 3H)	654.5
 33 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.05 - 1.14 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.53 - 1.71 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.95 - 2.30 (m, 2 H) 2.55 (br. s., 5 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 2.74 (br. s., 4 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 3.53 - 3.86 (m, 7 H) 3.91 - 4.10 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1	625.6

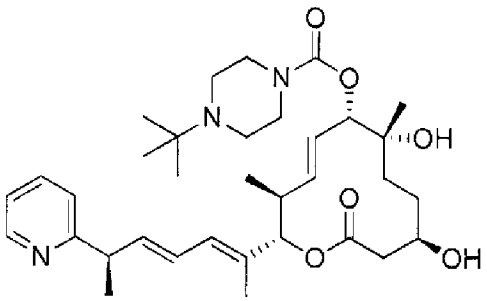
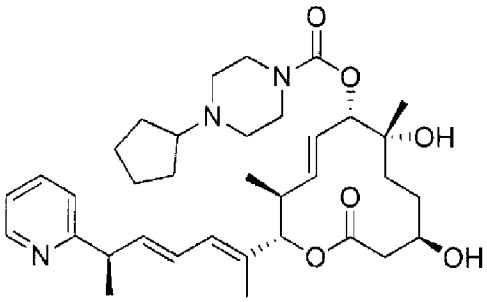
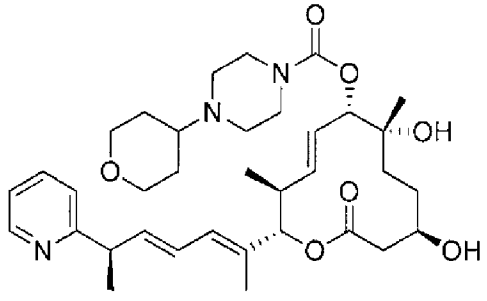
	H) 5.25 (dt, J=52.95, 3.33 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H)	
 34 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 1.81 - 2.10 (m, 4 H) 2.46 (s, 3 H) 2.54 (d, J=3.64 Hz, 2 H) 2.62 (br. s., 6 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.35 - 3.47 (m, 3 H) 3.52 - 3.74 (m, 4 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 4.00 (d, J=5.14 Hz, 3 H) 4.27 - 4.54 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.71 (s, 3 H) 6.12 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.31, 10.92 Hz, 1 H)	639.5
 35 2-氧雜-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)氧基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.08 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 1.14 (br. s., 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.27 - 1.42 (m, 3 H) 1.45 - 1.64 (m, 1 H) 1.72 (s, 3 H) 1.73 - 1.93 (m, 2 H) 1.75 - 1.93 (m, 15 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.45 (br. s., 4 H) 2.48 - 2.74 (m, 5 H) 3.39 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.54 (t, J=4.89 Hz, 4 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.01 (m, 1 H) 4.11 (m, 1 H) 4.36 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.57 - 5.75 (m, 3 H) 6.08 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.19 - 6.41 (m, 1 H)	648.4

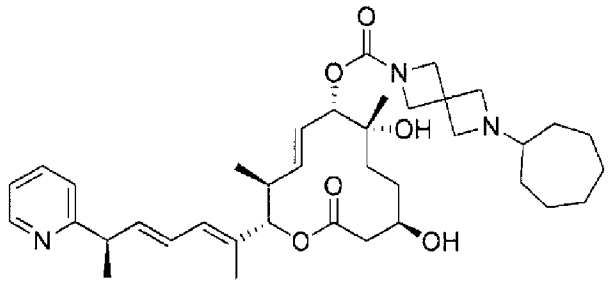
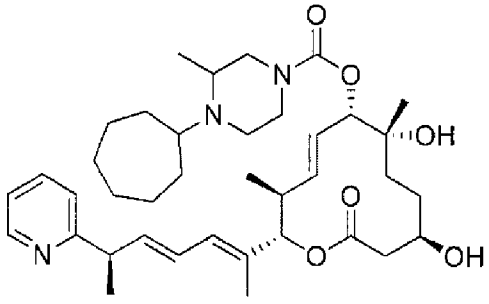
 36 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.25 - 1.39 (m, 4 H) 1.45 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.07 (br. s., 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.45 - 2.63 (m, 3 H) 3.51 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 3.66 - 3.81 (m, 2 H) 5.08 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.60 - 5.66 (m, 2 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.40 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=11.92 Hz, 1 H) 6.27 - 6.35 (m, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.40, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.36 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.02 Hz, 1 H)	472.2
 37 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.28 - 1.53 (m, 4 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.04 - 2.12 (m, 4 H) 2.46 - 2.61 (m, 3 H) 3.52 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.66 - 3.85 (m, 2 H) 5.07 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.71 (m, 2 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.18, 10.79, 1.13 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.13 Hz, 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.26 (s, 2 H) 7.61 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.00 Hz, 1 H)	472.2

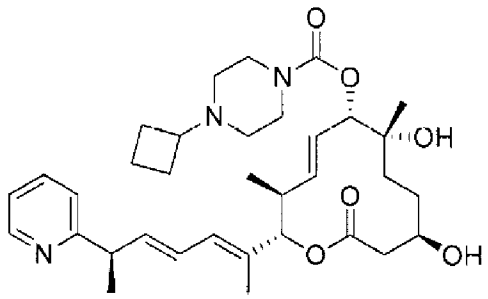
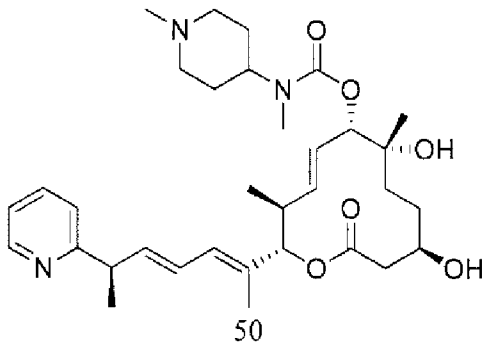
 38 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-羥基丙-2-基]吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 4 H) 1.33 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.42 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 2.07 - 2.11 (m, 4 H) 2.44 - 2.69 (m, 4 H) 3.03 (br. s., 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.64 - 3.83 (m, 3 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 5.08 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.63 (t, J=8.78 Hz, 2 H) 5.94 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.24 - 6.33 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 7.57 (t, J=7.66 Hz, 1 H)	530.3
 39 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.10-8.34 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.38-6.63 (m, 1H), 6.17-6.32 (m, 1H), 5.52-5.73 (m, 1H), 5.30-5.52 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.52 (br. s., 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.35 (br. s., 1H), 2.74 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.46 (br. s., 1H), 1.92-2.19 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 2H), 1.50 (br. s., 5H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 2H), 0.94 (dd, J=6.7, 4.6 Hz, 1H), 0.64-0.90 (m, 3H)	600.6

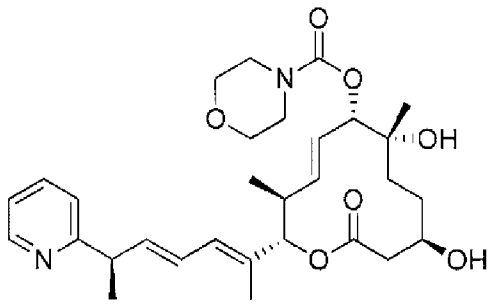
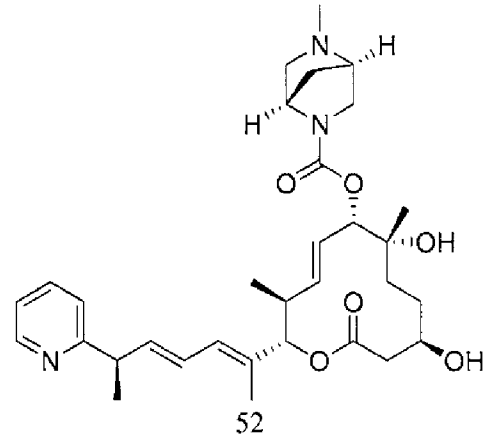
 40 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.28 - 1.41 (m, 1 H) 1.45 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 1.51 - 1.71 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.91 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.43 - 2.64 (m, 6 H) 3.47 (m, 4 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 5.01 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.75 (m, 2 H) 5.99 (dd, *J*=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.27 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 (ddd, *J*=7.43, 4.86, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.60 (td, *J*=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=5.03 Hz, 1 H)	556.3
 41 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8.90-9.14 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.54 (m, 1H), 6.29-6.53 (m, 1H), 6.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.05-5.23 (m, 1H), 4.98 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 2H), 3.30 (br. s., 1H), 2.44-2.65 (m, 2H), 2.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.00-2.20 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.44-1.58 (m, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.20 (s, 1H), 1.12 (d, J=5.5 Hz, 1H), 0.66-0.91 (m, 3H)	

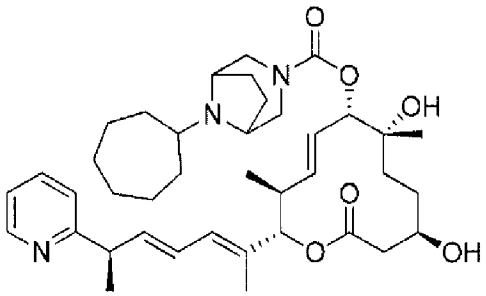
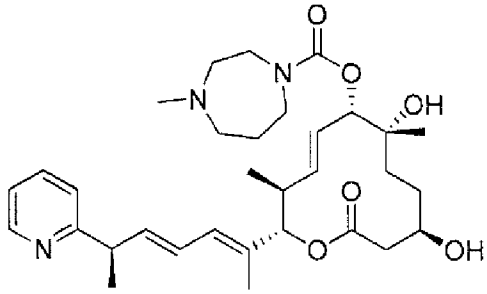
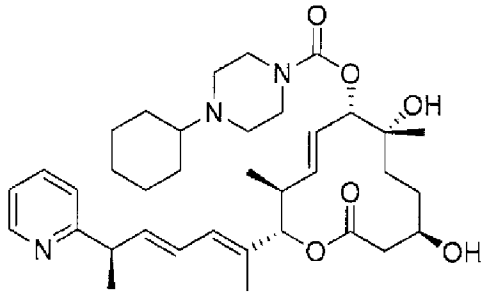
 42 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.72 - 0.88 (m, 4 H) 1.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 1.13 - 1.33 (m, 8 H) 1.36 - 1.46 (m, 4 H) 1.49 (br. s., 6 H) 1.66 (s, 3 H) 1.82 (br. s., 1 H) 2.00 (d, J=19.32 Hz, 2 H) 2.30 (br. s., 3 H) 2.37 - 2.64 (m, 3 H) 3.07 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 3.29 - 3.56 (m, 4 H) 3.67 (br. s., 1 H) 3.73 - 3.95 (m, 2 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.93 - 6.16 (m, 2 H) 6.17 - 6.41 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.53 - 8.74 (m, 2 H)	557.46
 43 4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=14.6, 10.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.17 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.60-3.84 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 2.76 (br. s., 1H), 2.44-2.67 (m, 6H), 1.98 (s, 1H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.51-1.66 (m, 3H), 1.22-1.49 (m, 8H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 5H), 0.79-1.00 (m, 3H)	584.5

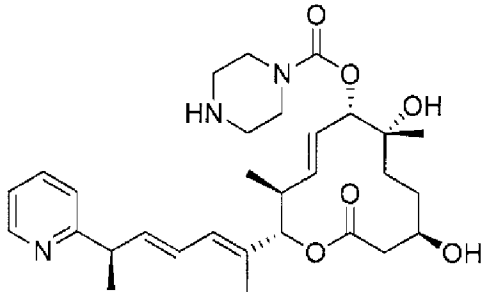
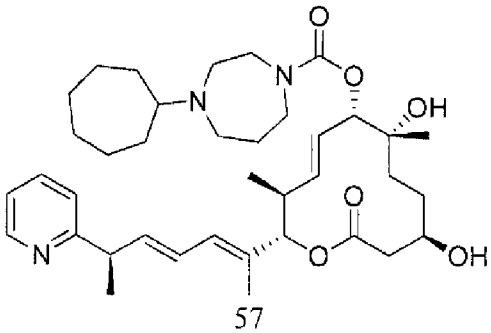
 44 4-第三丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=14.6, 11.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.46-5.70 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 4H), 2.37-2.59 (m, 5H), 1.89 (br. s., 1H), 1.57-1.71 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 5H), 1.33-1.39 (m, 3H), 1.14-1.30 (m, 5H), 1.01 (br. s., 6H), 0.77-0.93 (m, 3H)	596.6
 45 4-環戊基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.1, 10.9, 1.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 5H), 2.33-2.57 (m, 8H), 1.89 (s, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 7H), 1.42-1.57 (m, 4H), 1.15-1.40 (m, 10H), 0.74-0.88 (m, 3H)	610.6
 46	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (ddd, J=4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.15-6.34 (m, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5	626.6

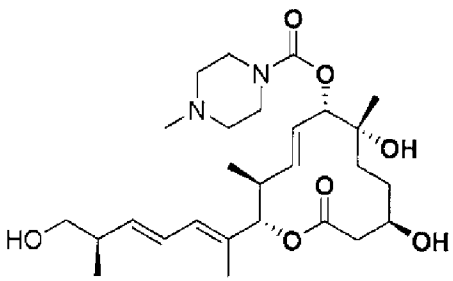
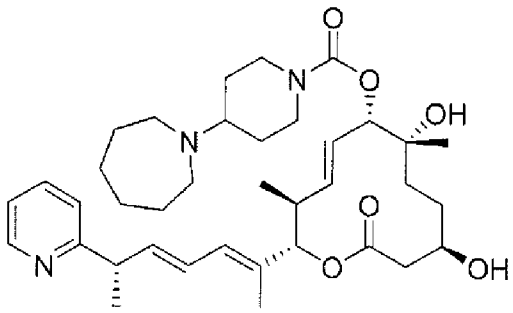
4-(氧雜環已-4-基)哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	Hz, 1H), 5.48-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 5H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.35-2.57 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.44-1.70 (m, 11H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.72-0.89 (m, 3H)	
 47 6-環庚基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.2, 10.8, 1.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.44-5.65 (m, 2H), 5.06 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.91-4.13 (m, 4H), 3.51-3.76 (m, 3H), 3.42 (br. s., 4H), 2.35-2.59 (m, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.22 (br. s., 1H), 1.98 (s, 2H), 1.52-1.77 (m, 10H), 1.32-1.51 (m, 9H), 1.10-1.32 (m, 9H), 0.72-0.90 (m, 3H)	650.6
 48 4-環庚基-3-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=15.3, 10.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.74 (m, 2H), 5.16 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.69-3.83 (m, 3H), 3.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.98 (br. s., 2H), 2.79 (br. s., 2H), 2.48-2.72 (m, 5H),	652.7

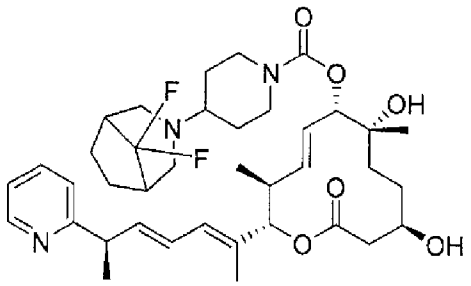
	2.28 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 1H), 1.69-1.79 (m, 7H), 1.66 (br. s., 1H), 1.44-1.63 (m, 10H), 1.23-1.42 (m, 7H), 1.07 (br. s., 3H), 0.85-0.94 (m, 3H)	
 49 4-環丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.63 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J=15.1, 10.9, 1.1 Hz, 1H), 6.13 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.57-5.74 (m, 2H), 5.16 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 5H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 3H), 2.30 (br. s., 4H), 1.97-2.09 (m, 3H), 1.88 (quin, J=9.1 Hz, 2H), 1.66-1.80 (m, 7H), 1.55 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.22-1.47 (m, 8H), 0.87-0.93 (m, 3H)	596.6
 50 N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (ddd, J=5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.14-6.35 (m, 1H), 6.04 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.46-5.68 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.83 (d, J=11.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (br. s., 1H), 1.89-2.00 (m, 3H), 1.81 (br. s., 1H), 1.46-1.73 (m, 10H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.75-0.86 (m, 3H)	584.6

 51 嗎啉-4-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=15.1, 10.8, 1.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.67 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.54-3.71 (m, 6H), 3.34-3.48 (m, 5H), 2.39-2.58 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.59-1.70 (m, 5H), 1.47 (t, J=11.9 Hz, 1H), 1.15-1.39 (m, 8H), 0.77-0.86 (m, 3H)	543.5
 52 (1S,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.18-6.31 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.93 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.47-5.67 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 4.22 (br. s., 1H), 3.44-3.70 (m, 4H), 3.42 (br. s., 1H), 3.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.32-2.57 (m, 7H), 2.00 (s, 1H), 1.93 (br. s., 1H), 1.82 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.57-1.73 (m, 7H), 1.46 (t, J=13.3 Hz, 1H), 1.14-1.39 (m, 8H), 0.73-0.87 (m, 3H)	568.5

 53 8-環庚基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.36-7.61 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.25 (dd, J=15.1, 10.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.48-5.69 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.53-3.79 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 2H), 2.36-2.61 (m, 3H), 2.28 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.66 (s, 6H), 1.60 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.30-1.51 (m, 10H), 1.25 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.14-1.22 (m, 3H), 0.80 (d, J=6.8 Hz, 3H)	664.9
 54 4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 - 1.49 (m, 9 H) 1.51 - 1.64 (m, 2 H) 1.64 - 1.85 (m, 5 H) 2.01 (br. s.,4 H) 2.43 - 2.58 (m, 5 H) 2.60 - 2.77 (m, 4 H) 3.48 - 3.62 (m, 4 H) 3.62 - 3.82 (m, 3 H) 4.96 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.58 - 5.76 (m, 2 H) 6.01 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.24 - 6.43 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.85 Hz, 1 H)	570.5
 55	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.13 - 1.39 (m, 11 H) 1.42 - 1.48 (m, 3 H) 1.52 - 1.66 (m, 6 H) 1.66 - 1.88 (m,7 H) 1.99 (s, 1 H) 2.30 (br. s., 1 H) 2.46 - 2.66 (m, 7 H) 3.40 - 3.60 (m, 5 H) 3.64 -	624.7

4-環己基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	3.85 (m, 2 H) 5.03 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.27 - 6.41 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.84 Hz, 1 H)	
 56 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.88 (d, J=6.78 Hz, 4 H) 1.20 - 1.46 (m, 7 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 5 H) 1.81 (br. s.,1 H) 1.88 (br. s., 1 H) 2.44 - 2.66 (m, 3 H) 2.77 - 2.90 (m, 4 H) 3.02 (s, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 4 H) 3.61 - 3.79 (m, 2 H) 5.02 (d, J=9.54Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.74 (m, 2 H) 6.00 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.00Hz, 1 H) 7.12 (t, J=6.21 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.95 Hz, 1 H)	542.5
 57 4-環庚基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d ppm 0.82 - 0.97 (m, 3 H) 1.25 - 1.37 (m, 4 H) 1.39 - 1.65 (m, 14 H) 1.75 (s, 7 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.38 (s, 1 H) 2.49 - 2.77 (m, 4 H) 2.88 (br. s., 3 H) 3.40 - 3.62 (m, 3 H) 3.62 - 3.89 (m, 4 H) 5.03 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1H) 5.57 - 5.76 (m, 2 H) 6.02 (dd, J=15.31, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.79	652.5

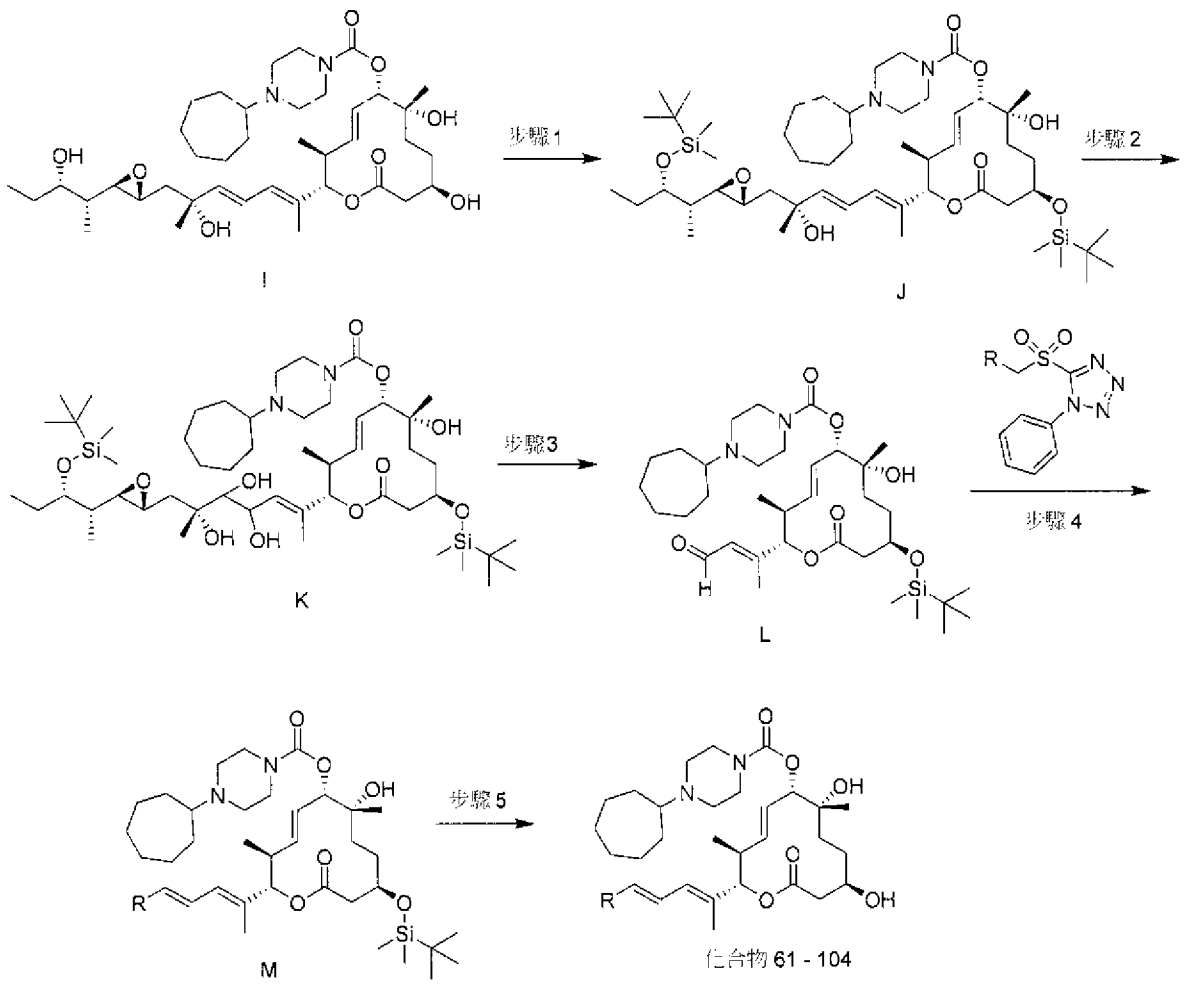
	Hz, 1 H) 6.34 (ddd, J=15.12, 10.73, 1.00 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=6.17 Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.36 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.63 (t, J=7.75 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.98 Hz, 1 H)	
 58 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: ppm 0.81 - 0.86 (m, 1 H) 0.88 - 0.93 (m, 3 H) 1.03 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 - 1.17 (m, 1 H) 1.21 - 1.26 (m, 6 H) 1.28 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 (t, J=7.34 Hz, 4 H) 1.48 - 1.68 (m, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 2.29 - 2.65 (m, 12 H) 3.10 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 3.42 - 3.57 (m, 7 H) 3.68 - 3.78 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 5.54 - 5.75 (m, 3 H) 6.11 (s, 1 H) 6.28 (s, 1 H)	509.50
 59 4-(氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: ppm 0.86 (s, 1 H) 0.93 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 1.23 - 1.49 (m, 9 H) 1.54 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 1.61 (br s, 6 H) 1.65 - 1.77 (m, 4 H) 1.80 (br s, 2 H) 2.00 (br s, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 4 H) 2.69 (br s, 3 H) 2.80 (br s, 2 H) 3.32 (s, 1 H) 3.52 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.62 - 3.83 (m, 2 H) 4.15 (br s, 2 H) 5.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.53 - 5.77 (m, 2 H) 6.01 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.33 (ddd, J=15.12, 10.73, 1.25 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=6.11 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.28 (s, 3 H) 7.63 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.94 Hz, 1 H)	638.34

 60 4-(8,8-二氟-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: ppm 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.33 - 1.40 (m, 2 H) 1.41 - 1.49 (m, 5 H) 1.55 - 1.62 (m, 4 H) 1.66 - 1.83 (m, 10 H) 1.99 (s, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.43 - 2.70 (m, 9 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 3.53 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 2 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.97 - 5.07 (m, 1 H) 5.10 - 5.21 (m, 1 H) 5.57 - 5.67 (m, 1 H) 5.67 - 5.76 (m, 1 H) 5.94 - 6.07 (m, 1 H) 6.08 - 6.21 (m, 1 H) 6.26 - 6.40 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.57 - 7.70 (m, 1 H) 8.53 - 8.61 (m, 1 H)	686.78

【0258】 化合物61-104 (表2)係藉由流程2之方法製備。

【0259】

流程2.



化合物61-104之通用合成方案：

【0260】 步驟1：在0℃下在氮氣下，E7107 (**I**，3.7 g，5.1 mmol，1.0 eq)於DMF (100 mL，0.05M)中之溶液用咪唑(2.5 g，36.1 mmol，7.0 eq)處理且添加TBSCl (3.9 g，25.7 mmol，5.0 eq)。使反應物升溫至室溫且攪拌20小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用乙酸乙酯稀釋且將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**J**，4.7 g，5.0 mmol，96 %)。

【0261】 步驟2：在0℃下在氮氣下，向烯烴**J** (4.7 g，5.0 mmol，1.0 eq)於THF:H_2O (10:1，133 mL:13mL，0.03M)中之溶液中添加四氧化鋨(12.4 mL，1.0 mmol，0.2 eq，2.5%溶液)，隨後添加N-甲基嗎啉N-氧

化物(1.16 g，9.9 mmol，2.0 eq)。使反應物升溫至室溫且攪拌13小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應物用亞硫酸鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，且有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**K**，4.8 g，4.9 mmol，99%)。

【0262】 步驟3：在室溫下在氮氣下，向二醇**K** (4.4 g，4.5 mmol，1.0 eq)於苯(100 mL，0.05M)中之溶液中添加四乙酸鉛(4.0 g，9.0 mmol，2.0 eq)。將反應物攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用亞硫酸鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。將有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。所需產物(**L**，1.5 g，2.3 mmol，52%)為高級粗物質。

【0263】 步驟4：在-78℃下在氮氣下，向相應碸(2.5 eq)於THF (0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (2.5 eq)且將反應物攪拌10分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌五小時且隨後升溫至室溫隔夜。將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**M**)。

【0264】 步驟5：在室溫下在氮氣下，矽烷基醚**M** (1.0 eq)於MeOH (0.02M)中之溶液用pTsOH (2.0 eq)處理。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應物隨後用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**61 - 104**)。

【0265】

化合物63之合成的例示性方案

步驟1-3如上所述。

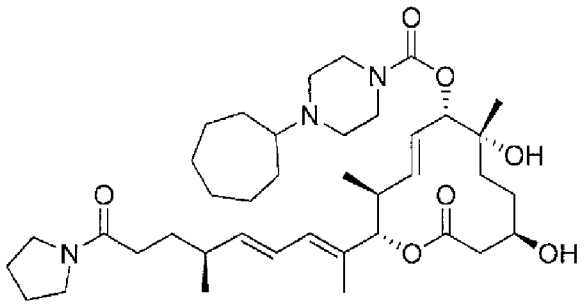
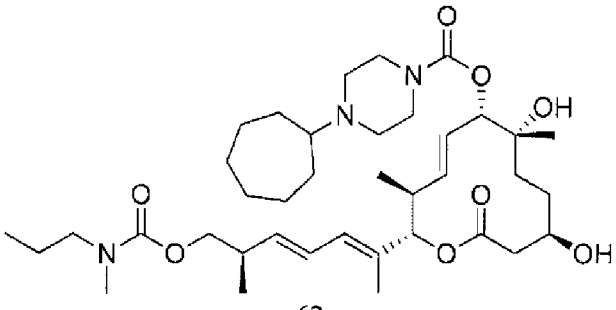
【0266】 步驟4：在-78℃下在氮氣下，向吡咯啶-1-甲酸(S)-2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙酯(45.0 mg，0.12 mmol，2.5 eq)於THF (2.0 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.23 mL，0.12 mmol，2.5 eq)且將反應物攪拌10分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (30.0 mg，0.05 mmol，1.0 eq)之THF (0.2 mL)。將反應物在-78℃下攪拌五小時且隨後升溫至室溫隔夜。將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**M**，35 mg，0.04 mmol，76%)。

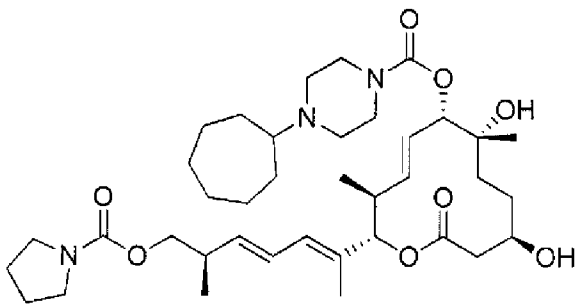
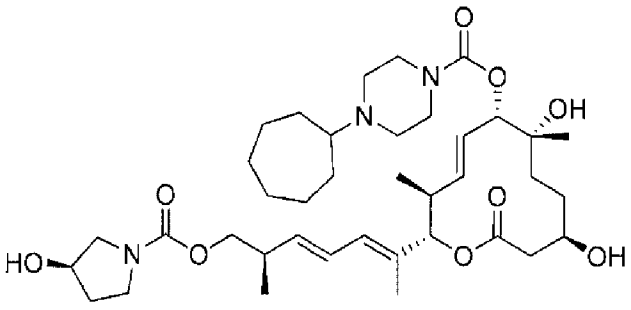
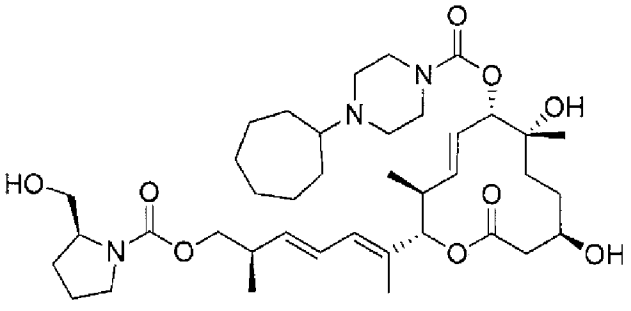
【0267】 步驟5：在室溫下在氮氣下，矽烷基醚**M** (35.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)於MeOH (2.0 mL，0.02M)中之溶液用pTsOH (15.0 mg，0.08 mmol，2.0 eq)處理。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應物隨後用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物63**，22.2 mg，32 mmol，80 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 - 1.85 (m, 15 H) 1.85 - 1.94 (m, 4 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.96 - 3.08 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.52 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79,

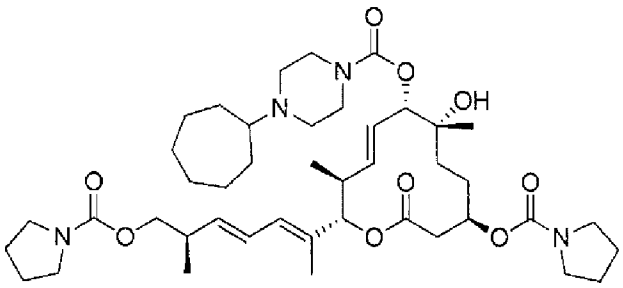
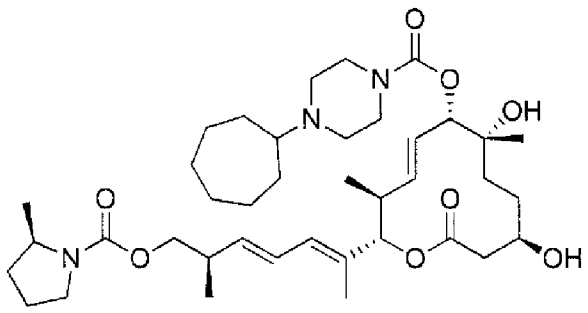
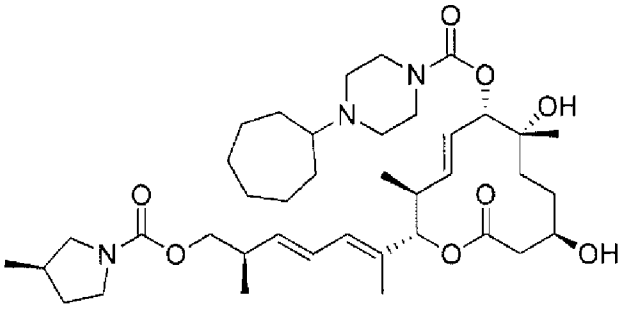
1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H). MS (ES+) = 688.5 $[M+H]^+$。

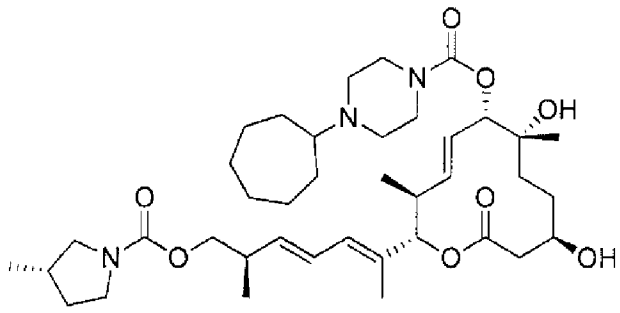
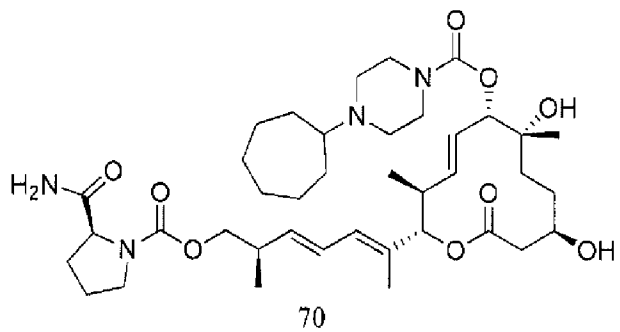
表2

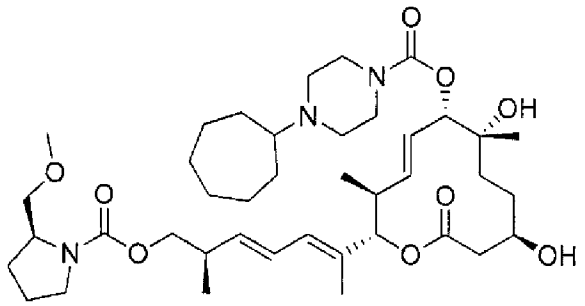
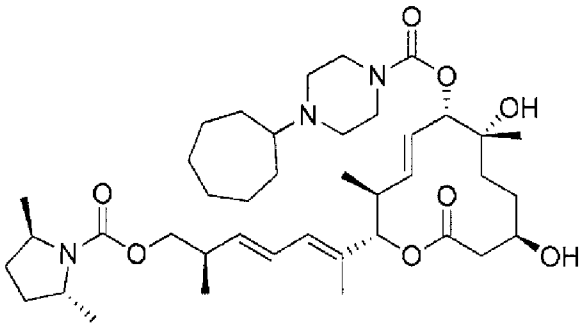
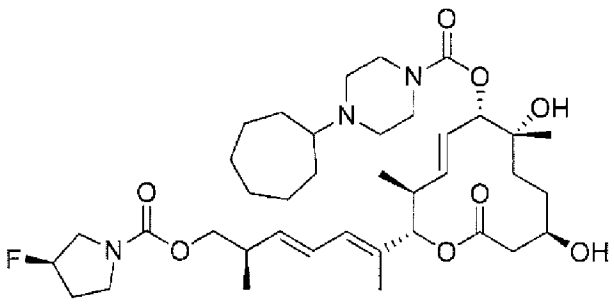
化合物61 - 104

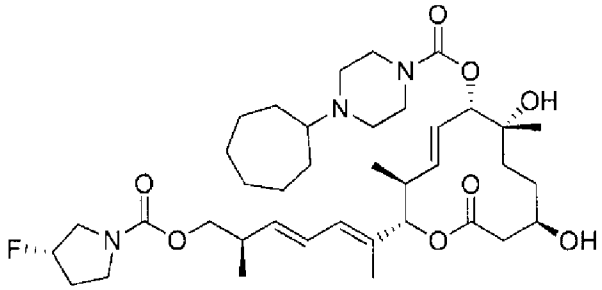
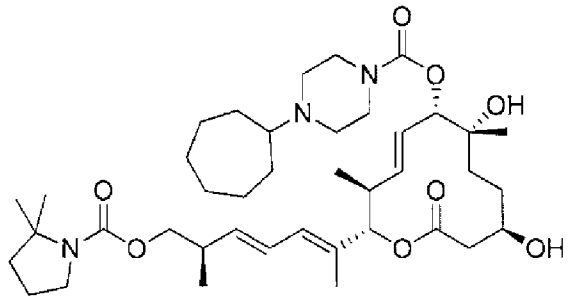
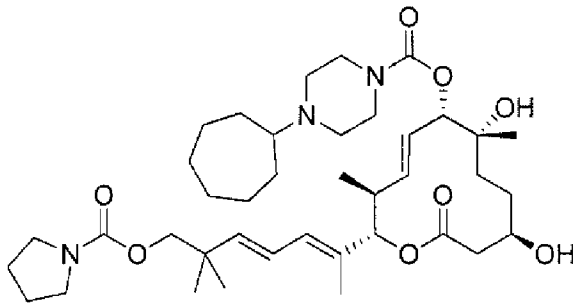
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 61 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-9-側氧基-9-吡咯啶-1-基壬-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.19 (s, 2H), 6.05-6.26 (m, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.45-5.69 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.28-3.54 (m, 8H), 2.36-2.62 (m, 7H), 2.09-2.32 (m, 3H), 1.86 (dt, J=13.1, 6.6 Hz, 3H), 1.73-1.81 (m, 3H), 1.55-1.71 (m, 9H), 1.24-1.51 (m, 11H), 1.15-1.22 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.74-0.91 (m, 3H)	686.5
 62 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6S)-6-甲基-7-[甲基(丙基)胺甲醯基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.69 - 0.86 (m, 8 H) 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.09 - 1.24 (m, 15 H) 1.29 (d, J=4.52Hz, 2 H) 1.37 - 1.53 (m, 5 H) 1.65 (s, 2 H) 1.74 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 1.91 (s, 1 H) 2.11 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 2.33 - 2.59 (m, 4 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 2.78 (s, 1 H) 2.91 - 3.07 (m, 1 H) 3.11 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.44 (br. s., 1 H) 3.60 - 3.76 (m, 1H) 3.86 (br. s., 1 H) 3.92 - 4.12 (m, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.39 (s, 1 H) 5.40 - 5.42 (m, 1 H) 5.43 - 5.70 (m, 2H) 6.00 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.18 - 6.35 (m, 1 H)	

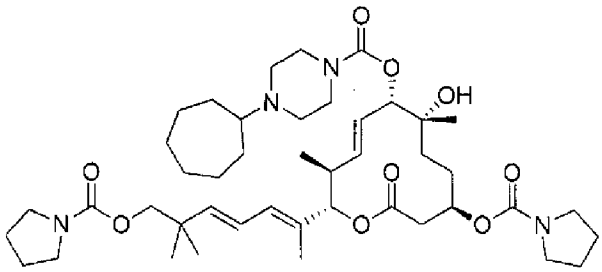
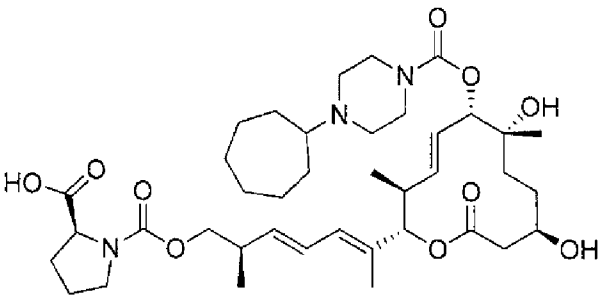
 63 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 - 1.85 (m, 15 H) 1.85 - 1.94 (m, 4 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 2.96 - 3.08 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.52 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 2 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.12 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 0.88 Hz, 1 H)	688.5
 64 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.49 - 2.11 (m, 20 H) 2.12 - 2.14 (m, 1 H) 2.50 - 2.68 (m, 4 H) 3.17 (br. s., 4 H) 3.39 - 3.53 (m, 4 H) 3.61 - 4.06 (m, 7 H) 4.31 - 4.45 (m, 1 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H)	704.5
 65 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 - 1.26 (m, 3 H) 1.29 - 1.43 (m, 4 H) 1.45 - 1.88 (m, 17 H) 1.91 - 2.01 (m, 5 H) 2.52 - 2.65 (m, 4 H) 2.77 - 2.99 (m, 5 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.46 - 4.06 (m, 10 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.60 (dd,	718.5

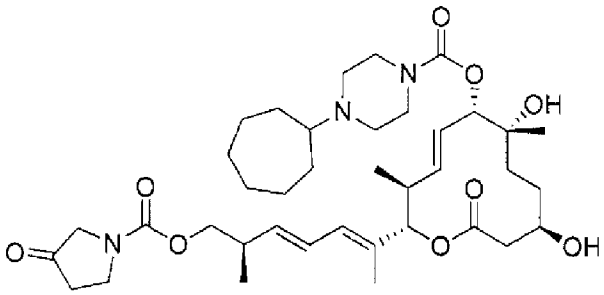
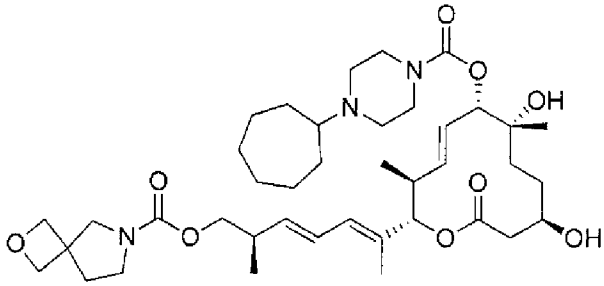
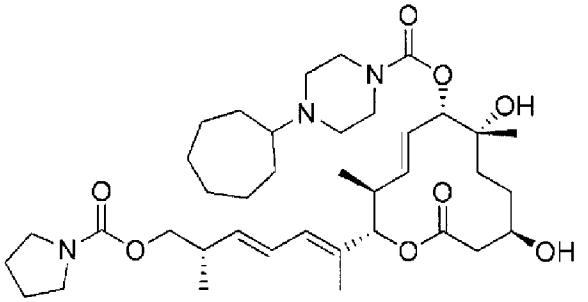
基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.65 - 5.78 (m, 2 H) 6.12 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.87, 10.60 Hz, 1 H)	
 66 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10R)-7-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-10-(吡咯啶-1-羰氧基)-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.43 - 1.95 (m, 28 H) 2.03 - 2.10 (m, 2 H) 2.56 - 2.71 (m, 4 H) 3.19 (br. s., 5 H) 3.36 - 3.40 (m, 4 H) 3.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.63 - 3.92 (m, 4 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 5.58 - 5.82 (m, 3 H) 6.13 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.15, 10.89, 0.82 Hz, 1 H)	785.6
 67 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.21 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.73 (m, 13 H) 1.75 - 1.90 (m, 6 H) 1.92 - 2.11 (m, 4 H) 2.55 (br. s., 4 H) 3.13 (br. s., 4 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.59 - 4.06 (m, 8 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.56 - 5.80 (m, 3 H) 6.12 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.74, 10.73 Hz, 1 H)	702.5
 68 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 - 1.14 (m, 6 H) 1.24 - 1.27 (m, 3 H) 1.29 - 1.30 (m, 1 H) 1.33 - 1.61 (m, 14 H) 1.64 - 2.09 (m, 21 H) 2.19 - 2.33 (m, 1 H) 2.45 - 2.73 (m, 9 H) 2.80 - 2.99 (m, 1 H) 3.19 - 3.41 (m, 1 H) 3.54 (br.	702.4

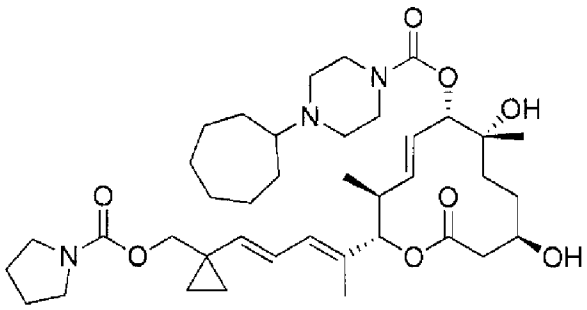
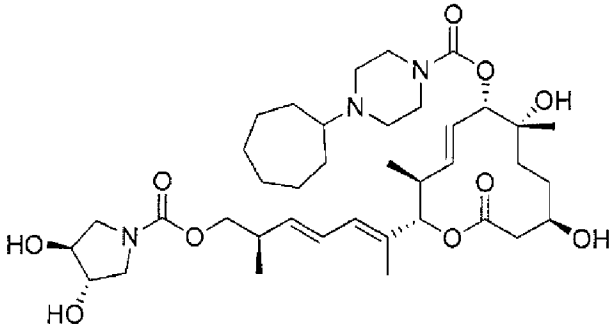
7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3R)-3-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	s., 7 H) 3.80 (s, 1 H) 3.92 - 4.04 (m, 2 H) 5.04 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.69 (s, 3 H) 6.11 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.29 (dd, J=14.93, 10.92 Hz, 1 H)	
 69 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3R)-3-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.92 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 - 1.65 (m, 13 H) 1.67 - 1.86 (m, 6 H) 1.91 - 2.13 (m, 3 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.37 - 2.90 (m, 25 H) 2.94 - 3.07 (m, 5 H) 3.14 - 3.41 (m, 3 H) 3.41 - 3.67 (m, 2 H) 3.80 (br. s., 5 H) 3.89 - 4.08 (m, 2 H) 5.03 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.29 Hz, 3 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 6.24 - 6.35 (m, 1 H)	702.3
 70 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.92 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.27 Hz, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.28 - 1.42 (m, 2 H) 1.44 - 1.65 (m, 9 H) 1.66 - 1.81 (m, 6 H) 1.84 - 2.05 (m, 5 H) 2.10 - 2.71 (m, 19 H) 2.80 (t, J=4.77 Hz, 4 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 3.51 (s, 2 H) 3.68 (t, J=4.64 Hz, 4 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.13 (m, 2 H) 4.21 - 4.45 (m, 1 H) 5.03 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.42 - 5.56 (m, 1 H) 5.57 - 5.82 (m, 3 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.29 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H)	731.5

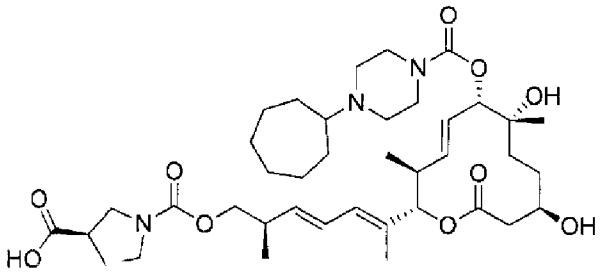
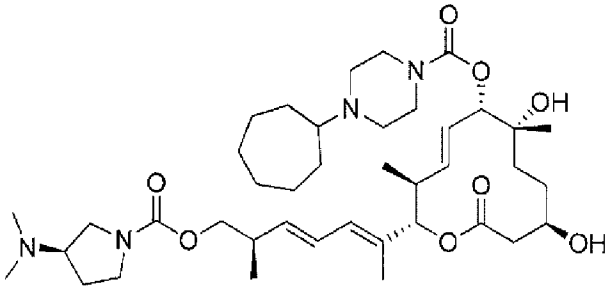
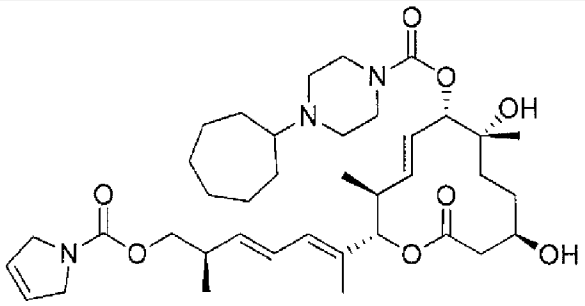
 71 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.96 (br. s., 24 H) 2.54 (d, J=3.64 Hz, 4 H) 3.10 (br. s., 5 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 3.57 - 3.87 (m, 4 H) 3.89 - 4.09 (m, 3 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.71 (s, 3 H) 6.11 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 11.42 Hz, 1 H)	732.4
 72 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 (dd, J=11.80, 6.40 Hz, 3 H) 1.23 (s, 6 H) 1.58 (d, J=10.42 Hz, 15 H) 1.76 (s, 5 H) 1.83 - 2.21 (m, 4 H) 2.47 - 2.81 (m, 9 H) 3.98 (d, J=6.78 Hz, 9 H) 4.96 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.64 - 5.78 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	716.4
 73 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.44 (m, 2 H) 1.76 (s, 16 H) 1.96 - 2.29 (m, 4 H) 2.51 - 2.71 (m, 4 H) 3.02 - 3.14 (m, 4 H) 3.13 - 3.26 (m, 2 H) 3.40 - 4.13 (m, 11 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.25 (d, J=52.70 Hz, 1 H) 5.60 (dd, J=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.65 - 5.81 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.87, 10.85 Hz, 1 H)	706.4

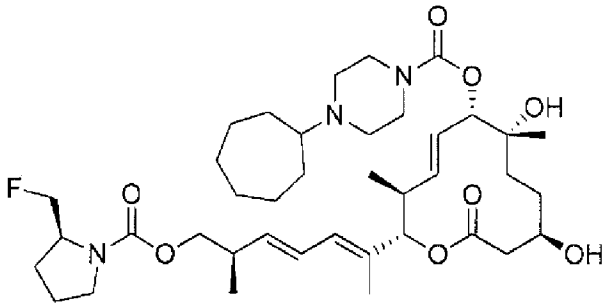
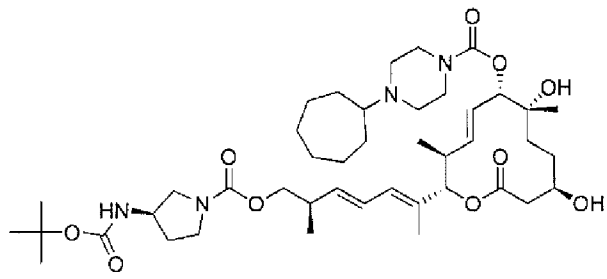
 74 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.76 (s, 15 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 3 H) 2.51 - 2.69 (m, 4 H) 3.09 (br. s., 4 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 3.39 - 4.10 (m, 11 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.25 (dt, J=53.33, 3.64 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.72 (m, J=9.54 Hz, 2 H) 6.12 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H)	706.4
 75 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-二甲基吡咯啶-1-羰基)氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 - 0.92 (m, 3 H) 1.06 - 1.14 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 6 H) 1.76 (s, 24 H) 2.55 (br. s., 4 H) 3.06 (br. s., 5 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 3.38 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 4.12 (m, 8 H) 4.97 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1 H) 6.31 - 6.46 (m, 1 H)	716.5
 76 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(2E,4E)-6,6-二甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.72 - 0.93 (m, 3 H) 1.01 (d, J=2.26 Hz, 4 H) 1.12 - 1.32 (m, 7 H) 1.39 - 1.56 (m, 8 H) 1.60 - 1.72 (m, 5 H) 1.73 - 1.83 (m, 3 H) 1.99 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 2.38 - 2.58 (m, 3 H) 2.82 (s, 1 H) 2.90 (d, J=5.77 Hz, 3 H) 3.02 - 3.19 (m, 1 H) 3.30 (dt,J=12.86, 6.24 Hz, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 4 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 5.01 - 5.18 (m, 2 H) 5.41 (d, J=12.30 Hz, 1 H)	702.4

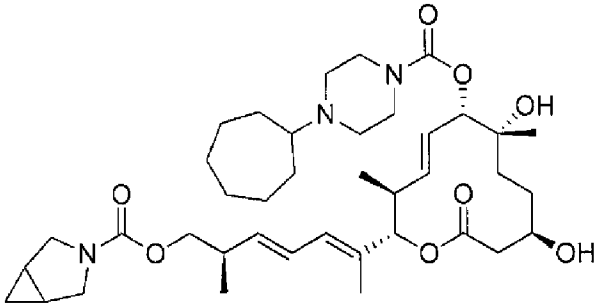
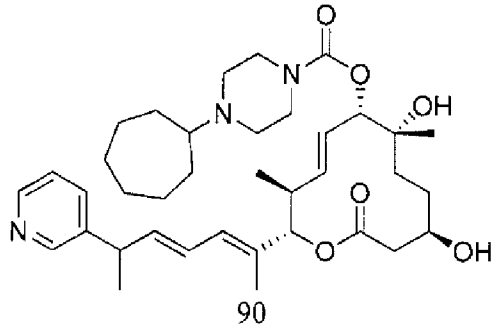
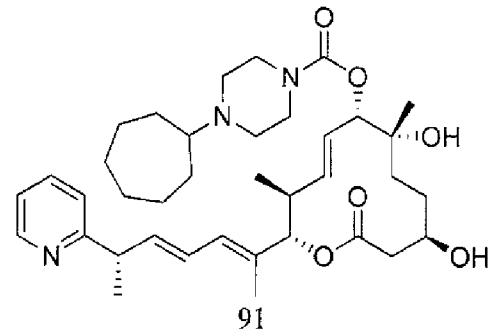
	5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.71 (d, J=15.31 Hz, 1 H) 6.02 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.07 - 6.25 (m, 1 H) 6.40 - 6.50 (m, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H)	
 77 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E)-6,6-二甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-7-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-10-(吡咯啶-1-羰氧基)-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.65 - 0.92 (m, 4 H) 0.94 - 1.22 (m, 9 H) 1.23 - 1.33 (m, 3 H) 1.36 - 1.57 (m, 8 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.61 - 1.69 (m, 4 H) 1.79 (br. s., 5 H) 1.87 - 2.04 (m, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.25 (br. s., 6 H) 2.33 - 2.52 (m, 5 H) 2.59 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 2.70 - 2.86 (m, 3 H) 2.89 (s, 1 H) 2.95 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 3.10 (s, 1 H) 3.15 (s, 1 H) 3.22 - 3.34 (m, 4 H) 3.35 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 3 H) 3.70 (br. s., 1 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.85 - 5.02 (m, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 5.46 - 5.75 (m, 3 H) 5.93 - 6.06 (m, 1 H) 6.07 -6.22 (m, 1 H)	799.48
 78 (2R)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯氧基]羰基吡咯啶-2-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (dd, J=6.65, 2.76 Hz, 3 H) 1.09 (dd, J=6.78, 2.26 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.36 - 1.44 (m, 2 H) 1.46 - 2.10 (m, 22 H) 2.15 - 2.36 (m, 1 H) 2.51 - 2.69 (m, 2 H) 3.15 (d, J=1.51 Hz, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.41 - 3.60 (m, 2 H) 3.63 - 4.08 (m, 7 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 4.98 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.71 (s, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 6.30 - 6.45 (m, 1 H)	732.5

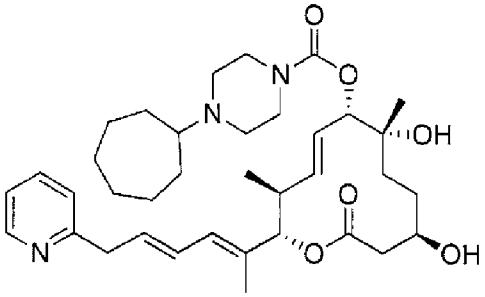
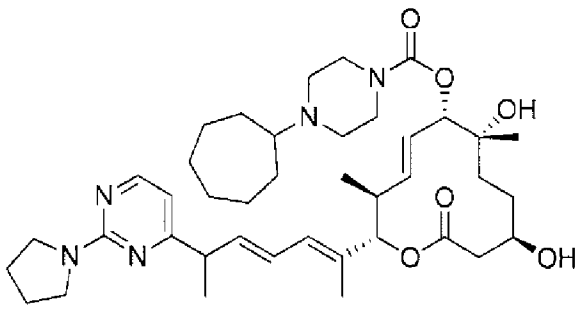
 79 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(3-側氧基吡咯啶-1-羰基)氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.05 - 1.17 (m, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.48 - 1.89 (m, 16 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H) 2.51 - 2.71 (m, 6 H) 3.12 (br. s., 4 H) 3.59 - 3.88 (m, 9 H) 4.04 (br. s., 2 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.66 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	702.6
 80 2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=5.90 Hz, 3 H) 1.09 (t, J=5.65 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 - 1.89 (m, 16 H) 2.01 - 2.12 (m, 2 H) 2.20 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 2.53 - 2.70 (m, 4 H) 3.19 (br. s., 4 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.81 (d, J=5.40 Hz, 7 H) 3.99 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.55 - 4.70 (m, 4 H) 4.98 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.72 (d, J=9.66 Hz, 3 H) 6.08 - 6.18 (m, 1 H) 6.30 - 6.43 (m, 1 H)	730.5
 81 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.77 - 0.89 (m, 6 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.12 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 1.15 - 1.22 (m,4 H) 1.25 - 1.28 (m, 1 H) 1.29 - 1.54 (m, 11 H) 1.55 - 1.81 (m, 14 H) 1.90 (br. s., 1 H) 1.97 (s, 1 H) 2.37 - 2.58 (m, 8 H) 3.21 - 3.38 (m, 5 H) 3.38 - 3.49 (m, 4 H) 3.56 - 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.98 (m, 2 H) 4.05 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08	688.65

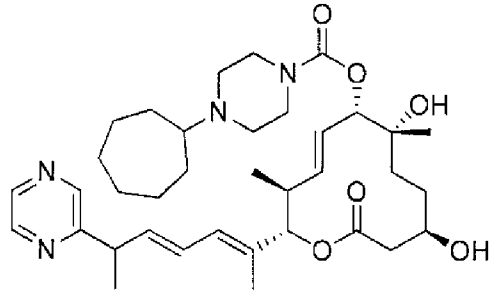
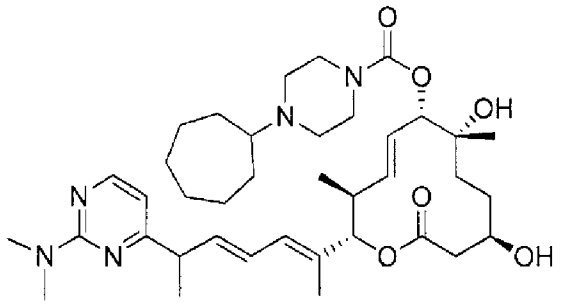
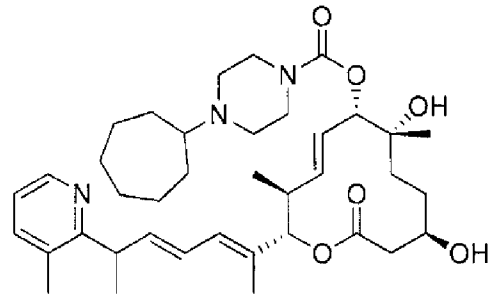
	(d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.50 - 5.69 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.10 - 6.30 (m, 1 H)	
 82 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-5-[1-(吡咯啶-1-羰氧基甲基)環丙基]戊-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.47 - 0.61 (m, 2 H) 0.63 - 0.90 (m, 6 H) 1.02 (s, 1 H) 1.15 - 1.28 (m, 5 H) 1.30 - 1.51 (m, 9 H) 1.56 (br. s., 1 H) 1.59 - 1.68 (m, 5 H) 1.70 - 1.87 (m, 5 H) 2.35 - 2.60 (m, 8 H) 2.63 - 2.75 (m, 2 H) 2.81 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.17 - 3.39 (m, 4 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.57 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.90 - 4.13 (m, 2 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.44 - 5.66 (m, 3 H) 6.00 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.17 (d,J=10.79 Hz, 1 H) 6.23 (m, J=10.79 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=11.54 Hz, 1 H)	700.52
 83 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S,4R)-3,4-二羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.49 - 1.90 (m, 16 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 2.51 - 2.70 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 2 H) 3.63 - 4.04 (m, 7 H) 4.07 (d, J=3.26 Hz, 2 H) 4.98 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 2 H) 6.12 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=14.74, 10.35 Hz, 1 H)	720.5

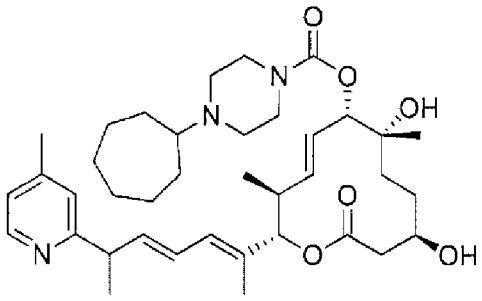
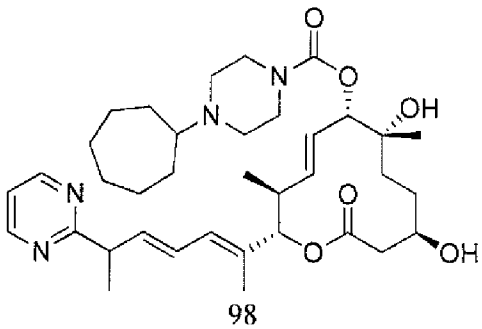
 84 (3S)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯氧基]羰基吡咯啶-3-甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.78 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.06 - 1.17 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H) 1.33 - 1.76 (m, 16 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 4 H) 2.35 - 2.57 (m, 4 H) 2.80 - 3.07 (m, 6 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.74 (m, 8 H) 3.86 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.85 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 (dd, J=15.18, 9.79 Hz, 1 H) 5.53 - 5.70 (m, 2 H) 6.00 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=14.87, 11.36 Hz, 1 H)	732.6
 85 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 - 1.67 (m, 13 H) 1.69 - 1.98 (m, 8 H) 2.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 4 H) 2.75 - 3.02 (m, 6 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.49 - 3.74 (m, 6 H) 3.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.93 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.62 (m, 1 H) 5.63 - 5.77 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.34 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H)	731.6
 86 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.31 - 1.67 (m, 13 H) 1.69 - 1.98 (m, 8 H) 2.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 4 H) 2.75 - 3.02 (m, 6 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H)	686.6

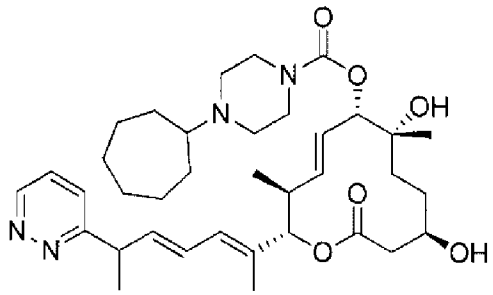
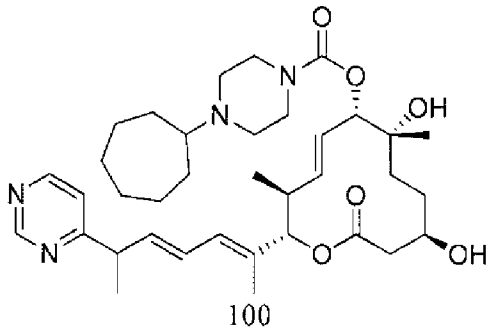
[(2E,4E,6R)-7-(2,5-二氫吡咯-1-羰氧基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	3.49 - 3.74 (m, 6 H) 3.78 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.56 (br. s., 2 H) 4.93 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.62 (m, 1 H) 5.63 - 5.77 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.34 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H)	
 87 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.47 - 1.73 (m, 11 H) 1.74 - 2.09 (m, 11 H) 2.50 - 2.69 (m, 4 H) 2.96 - 3.07 (m, 4 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.53 - 3.88 (m, 5 H) 3.92 - 4.06 (m, 3 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 4.95 - 5.01 (m, 1 H) 5.04 - 5.10 (m, 1 H) 5.55 - 5.81 (m, 3 H) 6.12 (d, J=10.42 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=15.00, 10.98 Hz, 1 H)	720.6
 88 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3S)-3-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰胺基]吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.78 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.12 (s, 3 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H) 1.38 - 1.63 (m, 10 H) 1.65 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 3 H) 1.89 - 2.06 (m, 3 H) 2.40 - 2.56 (m, 4 H) 3.00 - 3.12 (m, 5 H) 3.24 - 4.01 (m, 11 H) 4.86 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.50 (m, J=9.66 Hz, 1 H) 5.54 - 5.67 (m, 2 H) 6.00 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H)	803.7

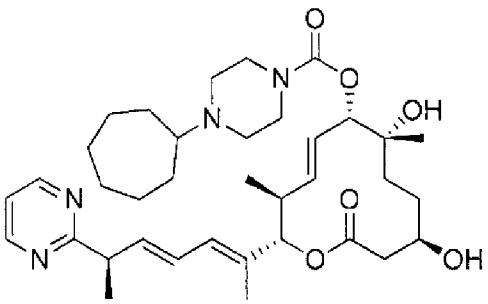
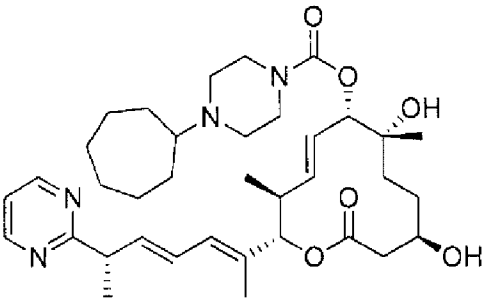
 89 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-環庚基哌嗪-1-羰基)氧基-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.03 - 0.02 (m, 1 H) 0.61 - 0.69 (m, 1 H) 0.83 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 (s, 3 H) 1.28 - 1.37 (m, 2 H) 1.39 - 1.63 (m, 13 H) 1.64 - 1.78 (m, 5 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 2.44 - 2.58 (m, 4 H) 2.76 - 2.86 (m, 6 H) 2.93 (s, 3 H) 3.28 - 3.34 (m, 2 H) 3.43 - 3.77 (m, 7 H) 3.80 - 3.95 (m, 2 H) 4.87 - 4.91 (m, 2 H) 4.97 - 5.02 (m, 1 H) 5.48 - 5.72 (m, 3 H) 6.01 - 6.08 (m, 1 H) 6.22 - 6.33 (m, 1 H)	700.5
 90 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.70 - 0.93 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.12 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 14H) 1.55 - 1.76 (m, 11 H) 1.90 (br. s., 2 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.57 (m, 7 H) 3.22 - 3.43 (m, 5 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.94 (d,J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.44 - 5.72 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=15.43, 6.90 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.09 - 6.25 (m, 1 H) 7.16- 7.21 (m, 3 H) 7.44 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.41 (br. s., 2 H)	638.28
 91 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.27 - 1.56 (m, 10 H) 1.45 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.65 - 1.71 (m, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.79 (m, 2 H) 1.96 (s, 1 H) 2.43 - 2.64 (m, 8 H) 3.47 (m, 6 H) 3.58 - 3.83 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 -	638.5

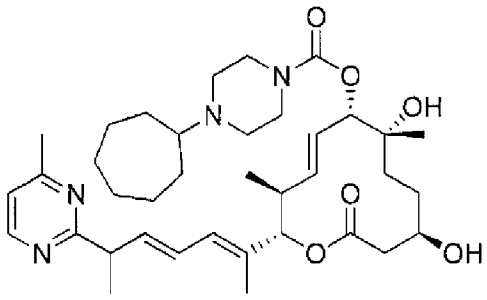
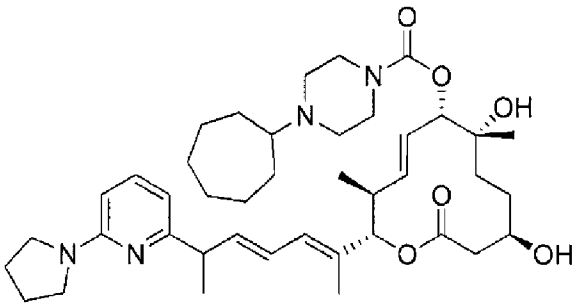
[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	5.75 (m, 2 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.43, 4.86, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.60 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.03 Hz, 1 H)	
 92 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基已-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 - 1.55 (m, 10 H) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 (m, 2 H) 1.96 (br. s., 1 H) 2.51 (m, 9 H) 3.49 (s, 4 H) 3.65 (d, J=6.90 Hz, 2 H) 3.74 (n., 2 H) 5.08 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.51 - 5.64 (m, 1 H) 5.65 - 5.76 (m, 1 H) 5.98 (dt, J=14.74, 7.18 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J=14.93, 10.79 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=7.47, 5.08 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 8.53 (d, J=4.14 Hz, 1 H)	624.3
 93 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.01-8.23 (m, 1H), 6.14-6.29 (m, 2H), 6.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 5.77-5.98 (m, 1H), 5.44-5.68 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.31-3.58 (m, 8H), 3.23 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.37-2.64 (m, 6H), 2.14 (s, 1H), 1.72-1.98 (m, 6H), 1.53-1.71 (m, 8H), 1.37-1.53 (m, 8H), 1.12-1.37 (m, 10H), 0.90-1.07 (m, 1H), 0.70-0.90 (m, 4H)	708.9

 94 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡嗪-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.64 - 0.89 (m, 4 H) 1.07 - 1.32 (m, 7 H) 1.32 - 1.53 (m, 10 H) 1.59 - 1.70 (m, 5 H) 1.81 (s, 1 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.33 - 2.56 (m, 6 H) 2.71 (br. s., 4 H) 2.76 - 3.03 (m, 2 H) 3.42 (s, 1 H) 3.60 (br. s., 3 H) 3.63 - 3.90 (m, 2 H) 4.93 (d, J=9.54 Hz, 1H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.49 - 5.75 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.14 - 6.31 (m, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.28 - 8.38 (m, 1 H) 8.38 - 8.49 (m, 2 H)	639.69
 95 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.03-8.25 (m, 1H), 6.13-6.29 (m, 2H), 6.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J=15.2, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.48-5.68 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.77-5.02 (m, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.27-3.53 (m, 4H), 3.08-3.13 (m, 4H), 2.34-2.58 (m, 6H), 1.89 (br. s., 1H), 1.81 (s, 1H), 1.63-1.75 (m, 4H), 1.60 (br. s., 2H), 1.40-1.54 (m, 11H), 1.37 (br. s., 2H), 1.13-1.34 (m, 8H), 0.70-0.94 (m, 4H)	682.9
 96 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(3-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.70 - 0.92 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 4 H) 1.24 - 1.27 (m, 1 H) 1.29 - 1.55 (m, 14 H) 1.55 - 1.68 (m, 7 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.21 - 2.30 (m, 3 H) 2.34 - 2.60 (m, 7 H) 3.06 (s, 1 H) 3.16 (s, 1 H) 3.42 (br. s., 5 H) 3.59 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 3.67	

雜環十二-4-烯-6-基]酯	(br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.48 - 5.74 (m, 2 H) 5.92 (ddd, J=15.06, 7.53, 4.77 Hz, 1 H) 6.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.13 - 6.30 (m, 1 H) 6.78 - 6.99 (m, 2 H) 8.32 (dd, J=5.02, 2.26 Hz,1 H)	
 97 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.73 - 0.88 (m, 4 H) 1.06 (br. s., 1 H) 1.07 (br. s., 1 H) 1.12 (s, 1 H) 1.15 - 1.27 (m, 7 H) 1.29 (br.s., 1 H) 1.31 - 1.49 (m, 11 H) 1.54 - 1.76 (m, 12 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 7 H) 2.69 (s, 1 H) 3.06 (s, 1 H) 3.11 - 3.27(m, 1 H) 3.27 - 3.51 (m, 5 H) 3.66 (br. s., 1 H) 3.80 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.48 - 5.71 (m, 2 H) 5.79 - 6.05 (m, 2 H) 6.07 - 6.25 (m, 1 H) 6.88 - 7.05 (m, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 8.24 - 8.48 (m, 1 H)	
 98 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.68 - 0.92 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.06 (br. s., 1 H) 1.08 (br. s., 1 H) 1.12 (br. s., 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 15 H) 1.55 - 1.69 (m, 7 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.78 - 1.92 (m, 1 H) 1.98 (s, 1 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.58 (m, 7 H) 3.06 (s, 1 H) 3.23 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.32 - 3.50 (m, 5 H) 3.67 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.89 (m, 1 H) 4.05 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1	639.53

	H) 5.44 - 5.68 (m, 2 H) 5.94 - 6.16 (m, 2 H) 6.31 (dd, J=14.43, 10.92 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.01 - 7.12 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.57 - 8.67 (m, 2 H)	
 99 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.77 (dd, J=12.42, 6.65 Hz, 2 H) 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 7 H) 1.39 - 1.61 (m, 9 H) 1.63 -1.71 (m, 3 H) 1.80 - 1.97 (m, 2 H) 2.06 (s, 1 H) 2.27 (s, 1 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 2.96 (br. s., 3 H) 3.11 (q, J=7.28 Hz, 4 H) 3.50 - 3.77 (m, 4 H) 3.86 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=9.79 Hz, 3 H) 4.94 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 5.39 (s, 1 H) 5.48 (ddd, J=15.31,9.79, 2.01 Hz, 1 H) 5.61 (ddd, J=15.25, 9.60, 1.25 Hz, 1 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.78 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.20 - 6.46 (m, 1 H) 7.12 -7.21 (m, 1 H) 7.48 - 7.69 (m, 2 H) 8.97 (br. s., 1 H)	639.59
 100 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.67 - 0.94 (m, 5 H) 0.94 - 1.10 (m, 9 H) 1.14 - 1.27 (m, 10 H) 1.30 - 1.50 (m, 15 H)1.53 (br. s., 1 H) 1.58 (br. s., 1 H) 1.61 - 1.69 (m, 6 H) 1.73 (s, 1 H) 1.79 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 1.86 (d, J=3.26 Hz, 3 H) 1.97 (s, 1 H) 2.10 - 2.15 (m, 4H) 2.20 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 - 2.44 (m, 2 H) 2.51 (br. s., 3 H) 2.71 (br. s., 5 H) 2.87 (br. s., 2 H) 2.98 (q, J=7.28 Hz, 4 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 3.27(d, J=9.29 Hz, 1 H) 3.36 - 3.53 (m, 3 H) 3.53 - 3.72 (m, 6 H) 3.81	639.47

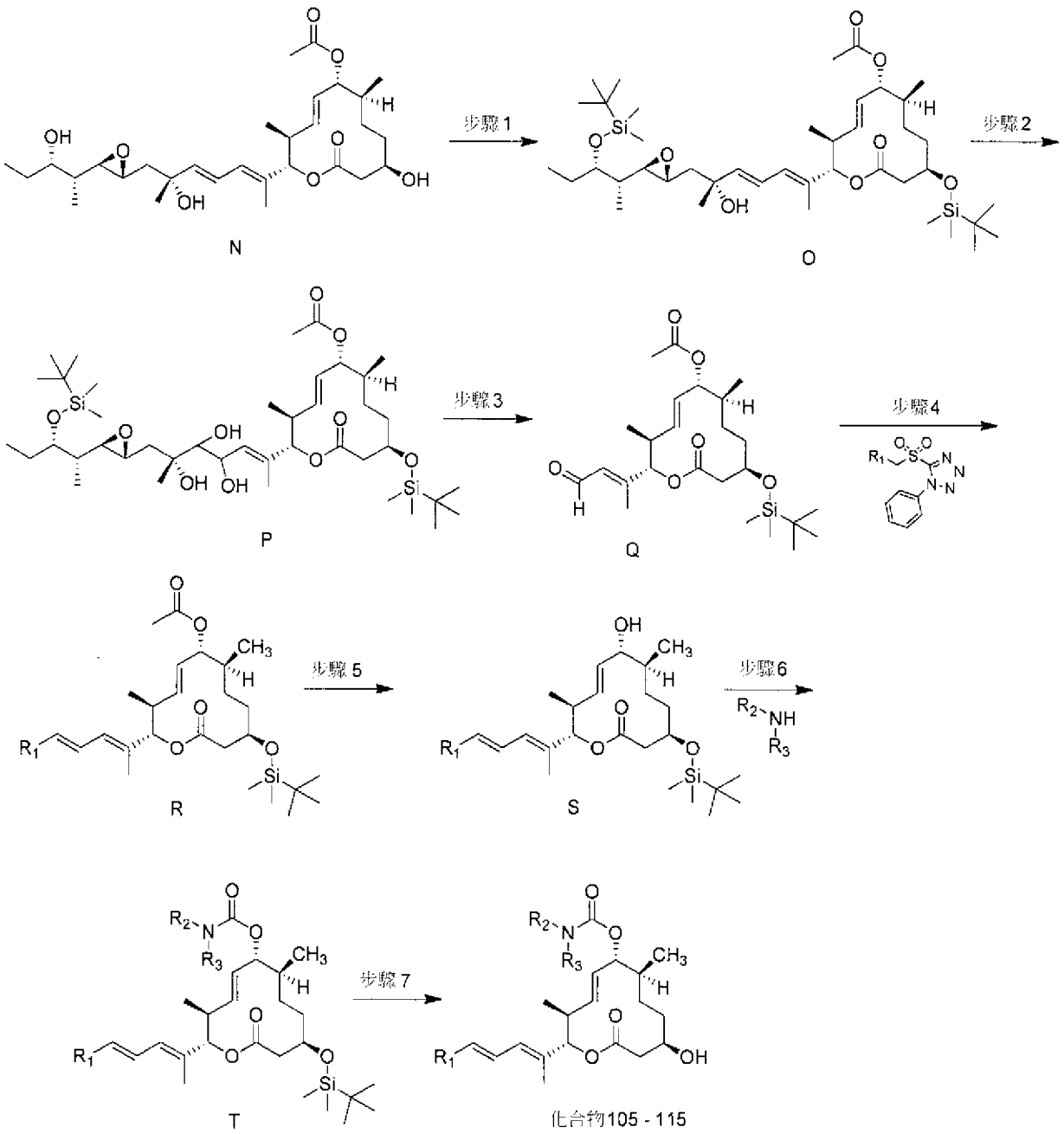
	(br. s., 2 H) 4.05 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.83 - 5.02 (m, 3 H) 5.23 (s, 1 H) 5.28 - 5.50 (m, 3 H) 5.50 - 5.76 (m, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.39 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.45 - 6.61 (m, 1 H) 6.63 - 6.86 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.32 (dd, J=5.40, 1.38 Hz, 1 H) 7.45 (s, 2 H) 8.56 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 9.05 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 9.11 - 9.30 (m, 2 H)	
 101 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.72 - 0.87 (m, 3 H) 1.14 - 1.21 (m, 3 H) 1.25 (br. s., 1 H) 1.27 (s, 1 H) 1.29 - 1.53 (m, 12 H) 1.56 -1.63 (m, 2 H) 1.65 - 1.74 (m, 4 H) 1.82 - 2.00 (m, 1 H) 2.10 (s, 1 H) 2.35 - 2.56 (m, 7 H) 3.32 - 3.48 (m, 5 H) 3.56 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 (t, J=7.15Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.47 - 5.66 (m, 2 H) 5.94 - 6.13 (m, 2 H) 6.17 - 6.35 (m, 1 H) 6.93 - 7.13 (m, 1 H) 8.59 - 8.65 (m, 2 H)	639.53
 102 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.76 - 0.88 (m, 3 H) 0.91 (br. s., 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 4 H) 1.24 - 1.50 (m, 12 H) 1.54 - 1.75 (m, 7H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.10 (s, 1 H) 2.33 - 2.56 (m, 7 H) 3.15 (s, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 7 H) 3.55 - 3.72 (m, 1 H) 3.79 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 4.04 (s, 1H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m, 2 H) 6.21 - 6.38 (m, 1 H) 7.06 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.61 (d, J=4.77 Hz, 2 H)	639.53

 103 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.70 - 0.91 (m, 5 H) 1.00 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 1.15 - 1.22 (m, 6 H) 1.25 (dd, J=7.78, 2.51 Hz, 1 H) 1.29 - 1.49 (m, 14 H) 1.56 - 1.75 (m, 9 H) 1.81 (s, 1 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.98 (s, 1 H) 2.06 - 2.28 (m, 1 H) 2.35 - 2.55 (m, 11 H) 3.23 (d, J=3.76 Hz,1 H) 3.39 (br. s., 5 H) 3.54 - 3.80 (m, 2 H) 4.05 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 5.45 - 5.68 (m,3 H) 5.96 - 6.15 (m, 2 H) 6.29 (dd, J=15.18, 10.67 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=5.14, 2.13 Hz, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H)	
 104 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(6-吡咯啶-1-基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.68 - 0.91 (m, 4 H) 1.13 - 1.22 (m, 4 H) 1.25 - 1.53 (m, 17 H) 1.53 - 1.76 (m, 9 H) 1.81 - 2.00 (m,4 H) 2.35 - 2.57 (m, 7 H) 3.05 - 3.30 (m, 1 H) 3.30 - 3.49 (m, 8 H) 3.67 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.23 (s, 1 H)5.45 - 5.68 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m, 3 H) 6.15 - 6.42 (m, 2 H) 7.22 - 7.22 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H)	707.65

【0268】 化合物105-115係藉由流程3之方法製備。

【0269】

流程3.



化合物105-115之通用合成方案：

【0270】步驟1：在0℃下在氮氣下，6-去氧普拉二烯內酯D (**N**，100.0 mg，0.2 mmol，1.0 eq)於DMF (8 mL，0.2M)中之溶液用咪唑(89.2 mg，1.3 mmol，7.0 eq)及TBSCl (140.3 mg，0.9 mmol，5.0 eq)處理。使反應物升溫至室溫且攪拌20小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用乙酸乙酯萃取反應物且用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油

狀物，得到所需產物(**O**，143.0 mg，0.19 mmol，100%)。

【0271】步驟2：在0℃下在氮氣下，向烯烴**O** (30.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)於脫氣THF:H_2O (10:1，1.0 mL:0.1 mL，0.01M)中之溶液中添加四氧化鐵(0.1 mL，0.008 mmol，0.2 eq，2.5%第三丁醇溶液)，隨後添加N-甲基嗎啉N-氧化物(9.2 mg，0.08 mmol，2.0 eq)。使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應物用亞硫酸鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，且有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**P**，29.2 mg，0.04 mmol，93 %)。

【0272】步驟3：在室溫下在氮氣下，向三醇**P** (498.2 mg，0.6 mmol，1.0 eq)於苯(25 mL，0.03M)中之溶液中添加四乙酸鉛(553.4 mg，1.2 mmol，2.0 eq)。將反應物攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化，得到所需產物(**Q**，232 mg，0.5 mmol，80 %)。

【0273】步驟4：在-78℃下在氮氣下，向相應碸(2.5 eq)於THF (0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (2.5 eq)且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**Q** (1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨水溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**R**)。

【0274】步驟5：在室溫下，向乙酸酯**R** (1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加碳酸鉀(2.5 eq)。將反應運行24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，

經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得油狀物(**S**)為進入下一步驟之高級粗物質。

【0275】 步驟6：在室溫下，向醇(**S**) (1.0 eq)於二氯乙烷(0.1M)中之溶液中添加N,N-二甲胺基吡啶(0.3 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(4.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌24小時。接著，在室溫下添加相應的胺(10.0 eq)。在攪拌一小時後，濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**T**)。

【0276】 步驟7：在室溫下，向矽烷基醚**T**於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(2.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**105 - 115**)。(表3)

【0277】

化合物114之合成的例示性方案

步驟1-3如上所述。

【0278】 步驟4：在-78℃下在氮氣下，向含有(S)-2-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶(44.0 mg，0.1 mmol，2.5 eq)及THF (2.0 mL，0.02M)之溶液中逐滴添加KHMDS (0.27 mL，0.1 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**Q** (25 mg，0.05 mmol，1.0 eq)之THF (0.1 mL)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨水溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析

(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**R**，21.0 mg，0.04 mmol，69%)。

【0279】步驟5：在室溫下，向乙酸酯**R** (15.2 mg，0.03 mmol，1.0 eq)於甲醇(2 mL，0.1M)中之溶液中添加碳酸鉀(9.1 mg，0.07 mmol，2.5 eq)。將反應運行24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得油狀物(**S**，14 mg，0.03 mmol，100 %)為進入下一步驟之高級粗物質。

【0280】步驟6：在室溫下，向醇(**S**，4.2 mg，0.008 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1 mL，0.1M)中之溶液中添加N,N-二甲胺基吡啶(0.3 mg，0.002 mmol，0.3 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(6.4 mg，0.03 mmol，4.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌24小時。接著，在室溫下添加*N*-甲基哌嗪(0.009 mL，0.08 mmol，10.0 eq)。在攪拌一小時後，濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**T**，4.9 mg，0.007 mmol，94 %)。

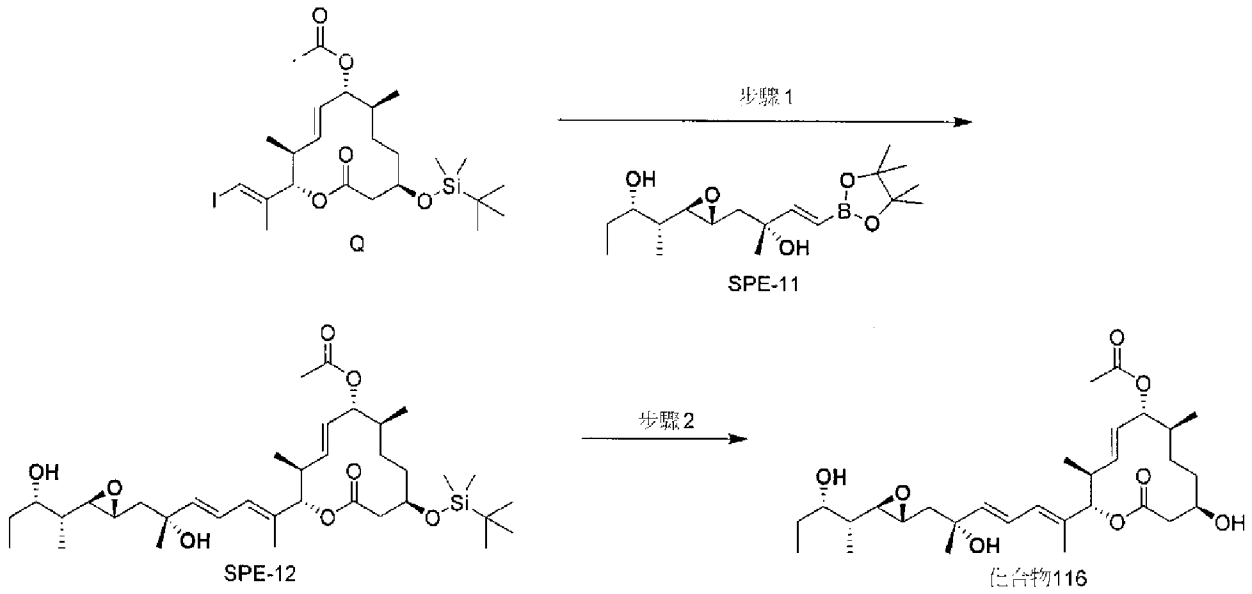
【0281】步驟7：在室溫下，向矽烷基醚**T** (4.9 mg，0.007 mmol，1.0 eq)於甲醇(0.7 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(3.6 mg，0.02 mmol，2.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物114**，3.6 mg，0.007 mmol，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 (d,

J=6.90 Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.74 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br. s., 4 H) 2.39 - 2.61 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (br. s., 4 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.65, 1.88 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.96 Hz, 1 H), MS (ES+): 540.3 $[M+H]^+$。

【0282】 化合物116係藉由流程4之方法製備。

【0283】

流程4.



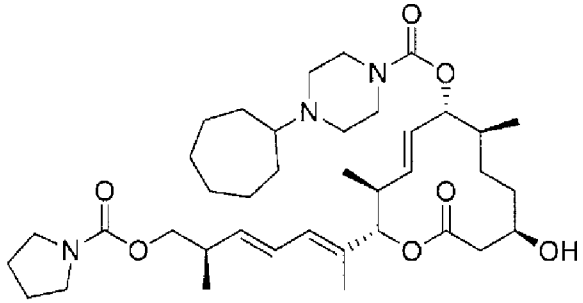
【0284】 步驟1：在室溫下在氮氣氛圍下，向中間物**Q** (35 mg，0.062 mmol，1 eq)及**SPE-11** (23.20 mg，0.068 mmol，1.1 eq)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中依次添加三苯基胂(18.98 mg，0.062 mmol，1 eq)、氧化銀(I) (71.8 mg，0.31 mmol，5 eq)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)

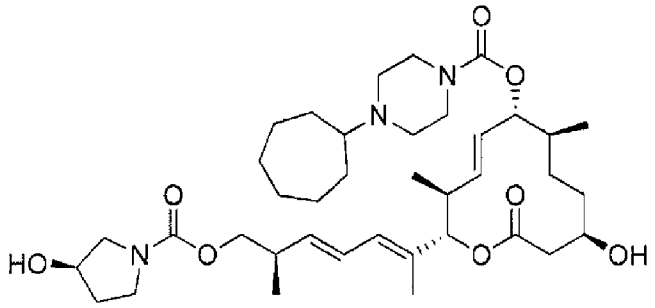
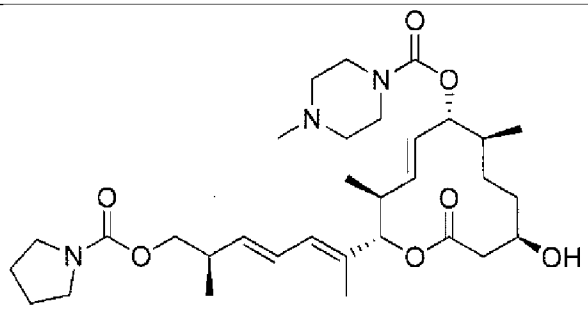
(11.35 mg，0.012 mmol，0.2 eq)，且在相同溫度下在黑暗中攪拌16小時。經由矽藻土濾出固體且用EtOAc洗滌墊片。減壓移除過量溶劑，且用矽膠層析(0-50% EtOAc/己烷)純化所獲得之殘餘物，得到所需產物(**SPE-12**，17.6 mg，0.027 mmol，43.6%。

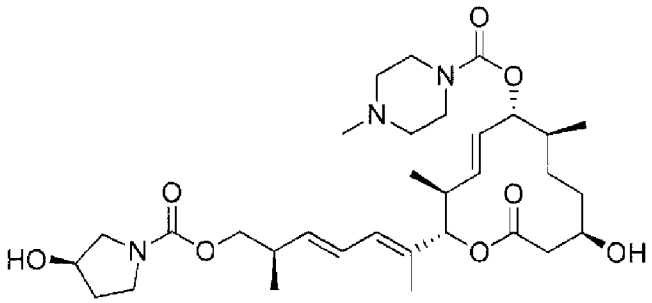
【0285】步驟2：在0℃下，向**SPE-12** (17.6 mg，0.027 mmol，1 eq)於THF (2 mL)中之溶液中添加TBAF (0.216 mL，0.216 mmol，8 eq)，隨後將反應混合物逐漸升溫至室溫且攪拌2小時。將反應混合物直接應用於矽膠且藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/己烷)來純化，得到所需產物(**化合物116**，5.2 mg，9.69 μmol，35.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.86 - 1.02 (m, 15 H) 1.37 (d, *J*=3.51 Hz, 8 H) 1.47 - 1.55 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.89 - 4.97 (m, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 5.82 - 5.96 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H)。MS(ES+): 535.56 $[M-H]^-$。

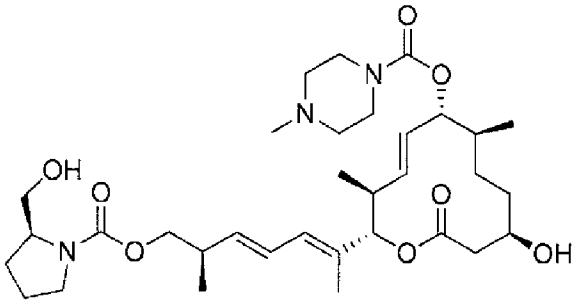
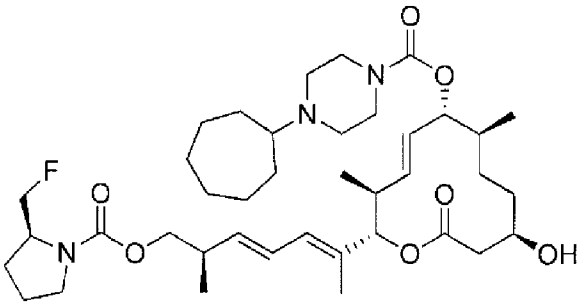
表3

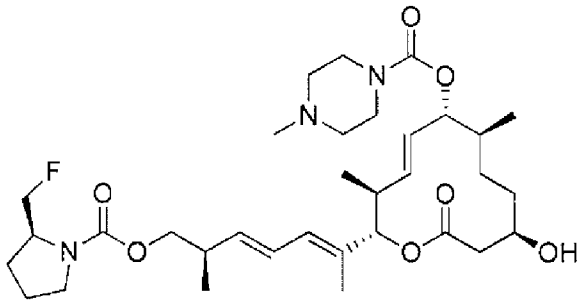
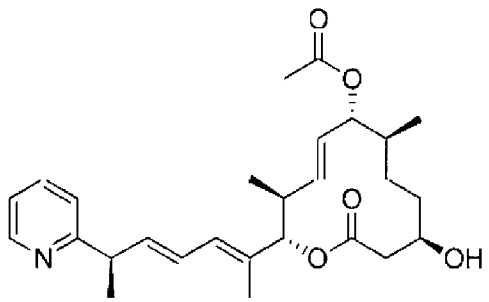
化合物105 - 116

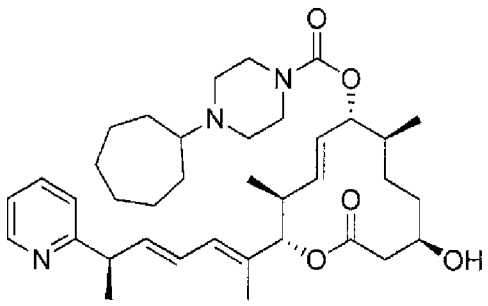
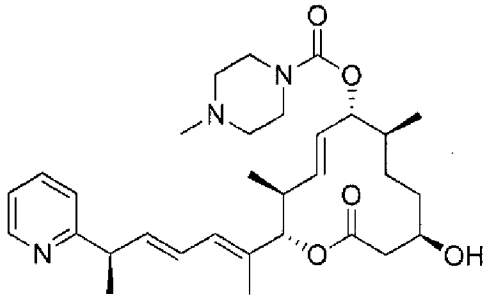
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 105 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.33 - 1.55 (m, 10 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.76 - 1.92 (m, 7H) 2.41 - 2.63 (m,	672.5

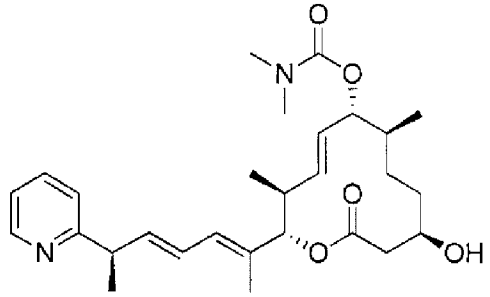
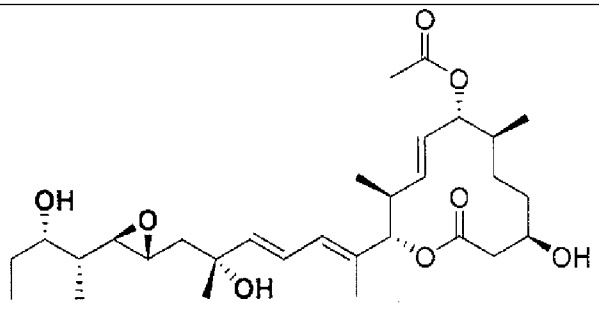
基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	9H) 3.32 (br. s., 2 H) 3.35 - 3.53 (m, 7 H) 3.71 (s, 1 H, OH) 3.90 - 4.01 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	
 106 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.33 (m, 2 H) 1.33 - 1.56 (m, 10 H) 1.62 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 (br. s., 2 H) 1.85 - 2.08 (m, 3 H) 2.37 - 2.63 (m, 9 H) 3.31 - 3.62 (m, 10 H) 3.71 (s, 1 H, OH) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.31 - 5.39 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H	688.4
 107 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.35 (m, 2 H) 1.36 - 1.55 (m, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 - 1.96 (m, 5 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br. s., 4 H) 2.41 - 2.66 (m, 5 H) 3.24 - 3.44	590.3

氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	(m, 4 H) 3.48 (br. s., 4 H) 3.63 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 3.96 (qd, J=10.37, 6.78 Hz, 2 H) 4.86 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.26 (dd, J=15.25, 10.10 Hz, 1 H)	
 108 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.19 - 1.25 (m, 1 H) 1.37 - 1.54 (m, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 1.87 - 2.05 (m, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.35 (br. s., 4 H) 2.44 - 2.63 (m, 5 H) 3.30 - 3.60 (m, 9 H) 3.72 (m, 2 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.46 - 4.50 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.32 - 5.40 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=15.31, 7.65 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 11.04 Hz, 1 H)	606.3

 109 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.90 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.34 (m, 2 H) 1.36 - 1.53 (m, 1 H) 1.57 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 1.74 (s, 3 H) 1.77 - 1.93 (m, 3 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.45 - 2.68 (m, 7 H) 3.17 - 3.43 (m, 2 H) 3.45 - 3.73 (m, 9 H) 3.84 - 4.04 (m, 3 H) 4.86 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 5.68 (dd, J=15.06, 7.28 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	620.7
 110 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 2 H) 1.38 - 1.57 (m, 9 H) 1.60 - 1.70 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.74 - 1.95 (m, 5 H) 1.98 (t, J=5.02 Hz, 2 H) 2.42 - 2.64 (m, 9 H) 3.32 - 3.48 (m, 6 H) 3.71 (s, 1 H) 3.99 (br. s., 3 H) 4.17 - 4.68 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.00, 9.85 Hz, 1 H) 5.60 - 5.73 (m, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H)	704.6

 111 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.47 (br. s., 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 - 1.96 (m, 4 H) 1.99 (t, J=4.89 Hz, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.49 - 2.65 (m, 4 H) 2.68 (br. s., 4 H) 3.39 (m, 2 H) 3.63 (br. s., 4 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.87 - 4.08 (m, 3 H) 4.21 - 4.69 (m, 3 H) 4.86 (t, J=10.16 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.56 (dd, J=14.93, 10.04 Hz, 1 H) 5.67 (m, 1 H) 6.09 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 10.54 Hz, 1 H)	622.5
 112 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.15 - 1.37 (m, 3 H) 1.45 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H) 2.52 (m, 3 H) 3.41 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 3.69 (m, 2 H) 4.96 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.33 (dd, J=14.93, 9.66 Hz 1 H) 5.54 (dd, J=14.93, 9.91 Hz , 1 H) 5.99 (dd, J=14.49, 7.47 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.34 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 8.56 (d, J=4.27 Hz, 1 H)	455.2

 113 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 3 H) 1.41 - 1.54 (m, 9 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.38 - 2.61 (m, 8 H) 3.29 - 3.55 (m, 5 H) 3.64 - 3.74 (m, 2 H) 4.85 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.00, 9.98 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.17 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.94 Hz, 1 H)	622.4
 114 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.74 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 (br. s., 4 H) 2.39 - 2.61 (m, 3 H) 3.41 (m, 1 H) 3.49 (br. s., 4 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 4.86 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H)	540.3

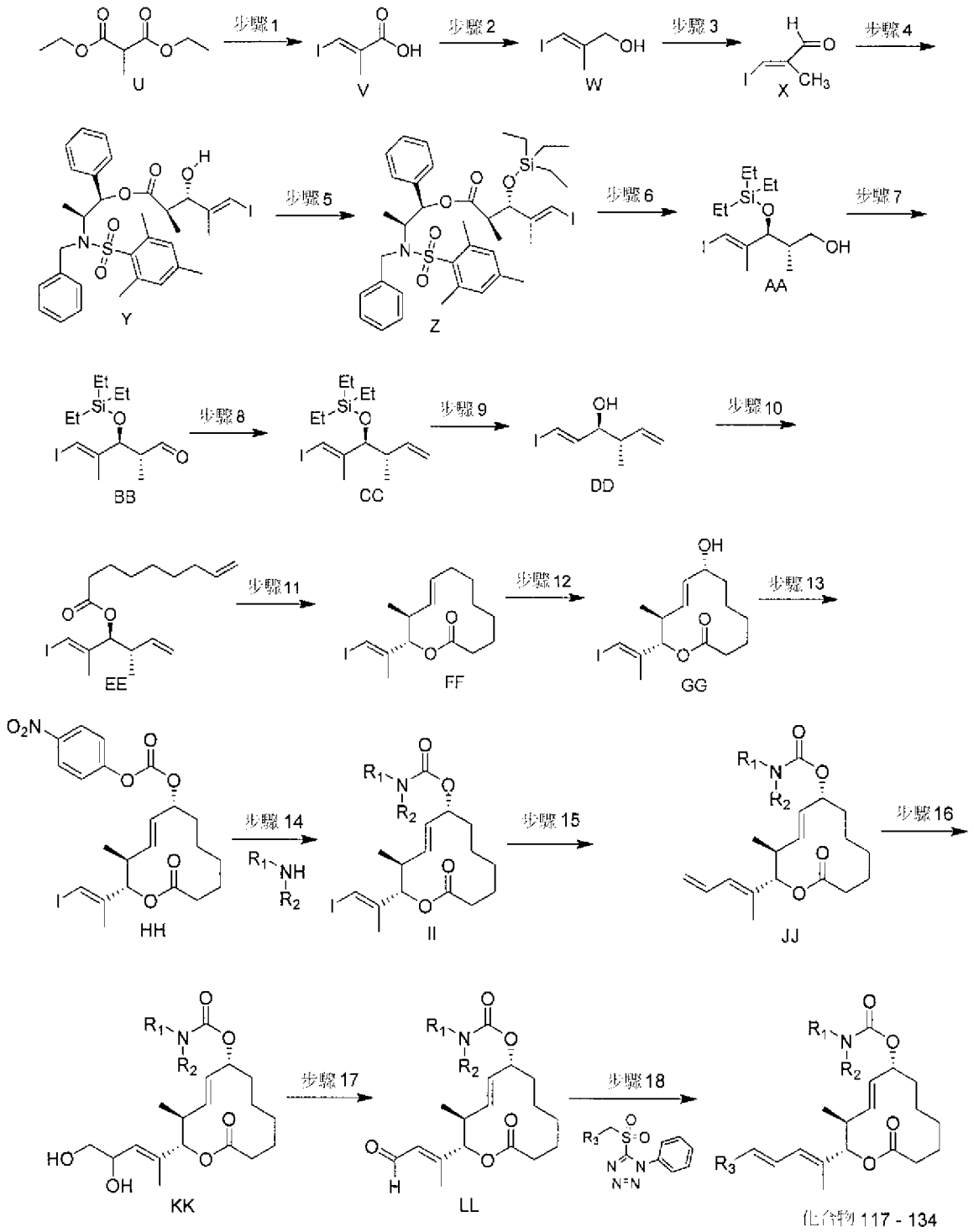
	6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.65, 1.88 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	
 115 N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.14 - 1.35 (m, 2 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.42 - 2.61 (m, 3 H) 2.88 (s, 6 H) 3.39 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 3.65-3.77 (m, 2 H) 4.83 (t, J=10.04 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 5.99 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.11 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=14.81, 10.92 Hz, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 8.55 (d, J=4.93 Hz, 1 H)	485.2
 116 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.86 - 1.02 (m, 15 H) 1.37 (d, *J*=3.51 Hz, 8 H) 1.47 - 1.55 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1	535.56

3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	H) 3.80 (s, 2 H) 4.89 - 4.97 (m, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 5.82 - 5.96 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H)	

【0286】 化合物117-134係藉由流程5之方法製備。

【0287】

流程5.



化合物117-134之通用合成方案：

【0288】 步驟1：在0℃下，向NaH (8.3 g，207 mmol，1.2 eq)於乙醚(400 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加二乙基-2-甲基丙二酸酯(**U**，30 g，172 mmol，1.0 eq)。將反應物逐漸升溫至回流且在回流下攪拌三小時。隨後將反應物冷卻至室溫且逐滴添加碘仿(67.8 g，172 mmol，1.0

eq)。將反應物再次加熱回流24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物冷卻至0℃，用10%鹽酸水溶液淬滅，用醚稀釋，且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。隨後將所得油狀物溶解於乙醇/水/甲醇(400 mL，3:1:1)中且在室溫下添加KOH (48.3 g，861 mmol，5.0 eq)。隨後將溶液加熱至75℃且在75℃下維持24小時。將反應物冷卻至室溫且真空濃縮。將所得油狀物用乙酸乙酯及水稀釋，萃取至乙酸乙酯中，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**V**，26 g，123 mmol，71 %)。

【0289】 步驟2：在0℃下，向酸**V** (25.0 g，118 mmol，1.0 eq)於THF (400 mL，0.3M)中之溶液中添加氫化鋰鋁(4.9 g，130 mmol，1.1 eq)。將反應物逐漸升溫至室溫且攪拌四小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物冷卻至0℃且用水淬滅。向所得懸浮液中饋入羅謝爾鹽溶液(Rochelle's salt solution，20體積%)且在室溫下攪拌三小時。過濾混合物，同時用乙酸乙酯洗滌，且將濾液體積真空濃縮。添加乙酸乙酯且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**W**，15 g，76 mmol，64 %)。

【0290】 步驟3：在室溫下，向醇**W** (60 mg，0.3 mmol，1.0 eq)於乙醚(2 mL，0.1M)中之溶液中添加二氧化錳(395 mg，4.5 mmol，15.0 eq)。將反應物攪拌兩小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。經由Celite®過濾反應物且真空濃縮濾液。粗產物(**X**，59 mg，0.30 mmol，99 %)未經純化即可前進。

【0291】步驟4：在-78℃下，向根據文獻先例(Masamune等人 *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587)製備之丙酸(1R,2S)-2-(N-苯甲基-2,4,6-三甲基苯基磺醯胺基)-1-苯基丙酯(1.9 g，4.4 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(40 mL，0.1M)中之溶液中添加三乙胺(1.7 ml，12.3 mmol，3.0 eq)，隨後逐滴添加二環己基(((三氟甲基)磺醯基)氧基)硼烷(2.67 g，8.0 mmol，2.0 eq)。將反應物在-78℃下攪拌兩小時。接著，經三十分鐘逐滴添加(E)-3-碘-2-甲基丙烯醛(**X**，1.2 g，6.2 mmol，1.5 eq)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。將反應物在-78℃下攪拌兩小時且隨後升溫至0℃。藉由添加過氧化氫水溶液(16 mL，20.5 mmol)淬滅反應物且使反應物逐漸升溫至室溫。真空濃縮溶劑體積且用二氯甲烷及水稀釋溶液。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**Y**，1.9 g，2.8 mmol，69 %)。

【0292】步驟5：在-78℃下，向醇**Y** (2.8 g，4.1 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(50 mL，0.1M)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.0 mL，8.3 mmol，2.0 eq)，隨後添加三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷酯(1.1 mL，4.9 mL，1.2 eq)。將反應物逐漸升溫至室溫且用氯化銨水溶液淬滅。添加乙酸乙酯且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**Z**，2.8 g，3.5 mmol，85 %)。

【0293】步驟6：在0℃下，向酯**Z** (2.8 g，3.5 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(40 mL，0.1M)中之溶液中添加DIBAL (8.9 mL，8.9 mmol，2.5 eq)。將反應物攪拌一小時，隨後用羅謝爾鹽溶液(20體積%)淬滅且在室溫

下攪拌三小時。混合物在用乙酸乙酯洗滌時經由Celite®過濾，且真空濃縮濾液體積。添加乙酸乙酯且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**AA**，1.1 g，2.8 mmol，80 %)。

【0294】步驟7：在0℃下，向醇**AA** (2.97 g，8.0 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(80 mL，0.1M)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(4.4 g，10.4 mmol，1.3 eq)。將反應物攪拌兩小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**BB**，2.6 g，7.1 mmol，88 %)。

【0295】步驟8：在0℃下，向甲基三苯基溴化鏻(11.8 g，33.0 mmol，3.0 eq)於THF (110 mL，0.1M)中之溶液中添加正丁基鋰(13.2 mL，33.0 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌30分鐘且隨後冷卻至-78℃。逐滴添加含醛**BB** (4.1，11.0 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 M)且將反應物攪拌一小時。將反應物用氯化銨淬滅且升溫至室溫。添加乙酸乙酯且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**CC**，3.8 g，10.4 mmol，94 %)。

【0296】步驟9：在0℃下，向烯烴**CC** (0.1 g，0.4 mmol，1.0 eq)於THF (4 mL，0.1M)中之溶液中添加TBAF (0.45 mL，0.4 mmol，1.1 eq)。將反應物攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。添加乙醚且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**DD**，0.1 g，0.4 mmol，99%)未經純化即可前進。

【0297】步驟10：在0℃下，向醇**DD** (0.15 g，0.4 mmol，1.0 eq)

於二氯甲烷(4 mL，0.1M)中之溶液中添加EDC (0.10 g，0.5 mmol，1.3 eq)，隨後添加壬烯酸(0.08 g，0.4 mmol，1.1 eq)及DMAP (催化)。將反應物逐漸升溫至室溫且攪拌隔夜。添加乙酸乙酯且將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**EE**，0.13 g，0.33 mmol，81 %)。

【0298】 步驟11：在室溫下，向酯**EE** (0.5 g，1.3 mmol，1.0 eq)於脫氣甲苯(65 mL，0.05M)中之溶液中添加苯醌(0.007 g，0.06 mmol，0.05 eq)，隨後添加Hoyveda-Grubbs催化劑(0.08 g，0.13，0.1 eq)。將反應物逐漸升溫至60℃且攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則濃縮反應物。粗物質(**FF**)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0299】 步驟12：在室溫下，向巨環**FF** (1.0 eq)於二噁烷(65 mL，0.05M)中之溶液中添加二氧化硒(0.4 g，3.8 mmol，3.0 eq)。將反應物加熱至80℃持續3小時。添加乙酸乙酯，且將有機層用水及飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**GG**，0.3 g，0.8 mmol，64%)。

【0300】 步驟13：在室溫下，向醇**GG** (1.0 eq)於MTBE (0.1M)中之溶液中添加三乙胺(5.0 eq)、對硝基苯基氯甲酸酯(3.0 eq)、DMAP (催化)且攪拌反應物隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則用水淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**HH**)未經純化即可前進。

【0301】 步驟14：在室溫下，向碳酸酯**HH** (1.0 eq)於MTBE

(0.1M)中之溶液中添加相應的胺(2.0 eq)。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**II**)。

【0302】 步驟15：在室溫下，向乙烯基碘**II** (1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加乙烯基頻哪醇硼酸酯(2.5 eq)、氧化銀(5.0 eq)、三苯基胂(1.2 eq)及$Pd_2(dba)_3$ (0.15 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則經由Celite®過濾反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水及飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**JJ**)。

【0303】 步驟16：在0℃下，向二烯**JJ** (1.0 eq)於THF:H_2O (0.1M)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(1.2 eq)及含四氧化鋨之t-BuOH (0.1 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則藉由添加碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質(**KK**)未經進一步純化即可前進。

【0304】 步驟17：在室溫下，向二醇**KK** (1.0 eq)於苯(0.1M)中之溶液中添加四乙酸鉛(1.2 eq)。將反應物在室溫下攪拌40分鐘或直至藉由TLC或LCMS確定完成。藉由添加$Na_2S_2O_3$且隨後添加碳酸氫鈉淬滅反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**LL**)。

【0305】 步驟18：在-78℃下，向相應的碸(2.5 eq)於THF (0.1M)中

之溶液中添加KHMDS (2.5 eq)，且將反應物在-78℃下攪拌一小時。接著，在-78℃下逐滴添加醛**LL**於THF (1.0 eq)中之溶液。使反應物逐漸升溫至-20℃且在-20℃下攪拌兩小時。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且添加乙酸乙酯。將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**117 - 134**)。

【0306】

化合物128之合成的例示性方案

步驟1-12如上所述。

【0307】 步驟13：在室溫下，向醇**GG** (0.30 g，0.8 mmol，1.0 eq)於MTBE (3.0 mL，0.1M)中之溶液中添加三乙胺(0.55 mL，4.0 mmol，5.0 eq)、氯甲酸對硝基苯基酯(0.24 g，1.2 mmol，2.0 eq)及DMAP (0.12 g，0.9 mmol，1.2 eq)且攪拌反應物隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則用水淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**HH**)未經純化即可前進。

【0308】 步驟14：在室溫下，向碳酸酯**HH** (1.0 eq)於MTBE (0.1M)中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.13 mL，1.2 mmol，1.5 eq)。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**II**，0.30 g，0.5 mmol，67.5 %)。

【0309】 步驟15：在室溫下，向乙烯基碘**II** (0.15 g，0.30 mmol，1.0 eq)於THF (3.0 mL，0.1M)中之溶液中添加乙烯基頻哪醇硼酸酯(0.13

mL，0.30 mmol，2.5 eq)、氧化銀(0.35 g，1.50 mmol，5.0 eq)、三苯基胂(0.11 g，0.36 mmol，1.2 eq)及$Pd_2(dba)_3$ (0.04 g，0.04 mmol，0.15 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則經由Celite®過濾反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**JJ**，0.12 g，0.3 mmol，96%)。

【0310】 步驟16：在0℃下，向二烯**JJ** (0.12 g，0.3 mmol，1.0 eq)於THF:H_2O (4 mL:0.4mL，0.1M)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(0.04 g，0.35 mmol，1.2 eq)及含四氧化鋨之t-BuOH (0.37 mL，0.03 mmol，0.1 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則藉由添加碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質(**JJ**，0.13 g，0.3 mmol，100%)未經進一步純化即可前進。

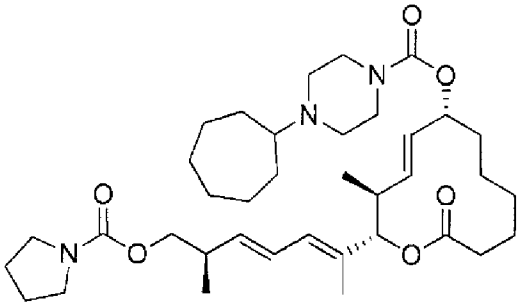
【0311】 步驟17：在室溫下，向二醇**KK** (0.10 g，0.23 mmol，1.0 eq)於丙酮(3.0 mL，0.1M)中之溶液中添加二乙醯氧基碘苯(0.12 g，0.27 mmol，1.2 eq)。將反應物在室溫下攪拌40分鐘或直至藉由TLC或LCMS確定完成。藉由添加$Na_2S_2O_3$且隨後添加碳酸氫鈉淬滅反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**LL**，0.05 g，0.11 mmol，49 %)。

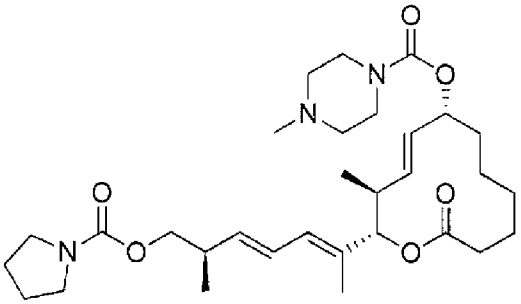
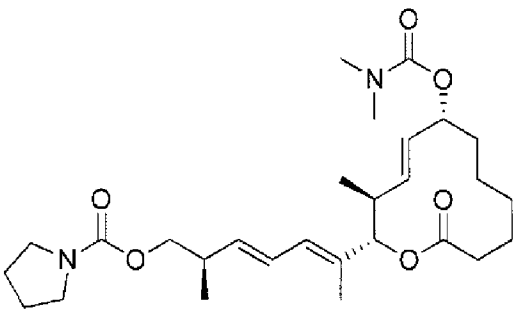
【0312】 步驟18：在-78℃下，向(S)-2-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶(0.08 g，0.25 mmol，2.5 eq)於THF (0.6 mL，

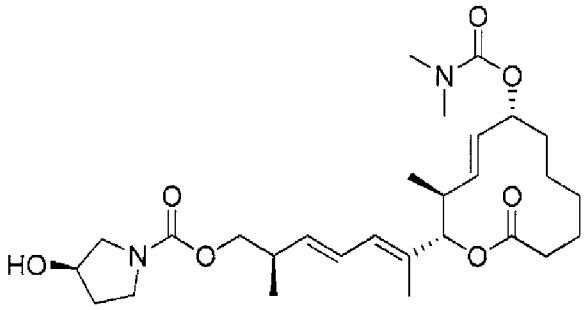
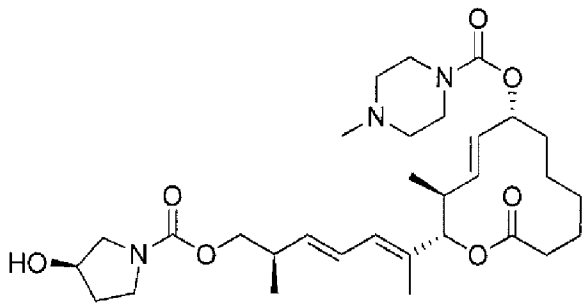
0.1M)中之溶液中添加KHMDS (0.50 mL，0.25 mmol，2.5 eq)，且將反應物在-78℃下攪拌一小時。接著，在-78℃下逐滴添加醛**LL** (0.04 g，0.1 mmol，1.0 eq)於THF (0.1 mL.)中之溶液。使反應物逐漸升溫至-20℃且在-20℃下攪拌兩小時。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且添加乙酸乙酯。將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物128**，0.03 g，0.06 mmol，60 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (br. s, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.31 (br. s, 4H), 2.37 (br. s, 4H) 2.45 - 2.53 (m, 1H) 3.48 (br. s., 4 H) 3.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 2 H) 5.36 (m, 1 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 5.98 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.92, 1.13 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H)。MS (ES+) = 510.1 $[M+H]^+$。

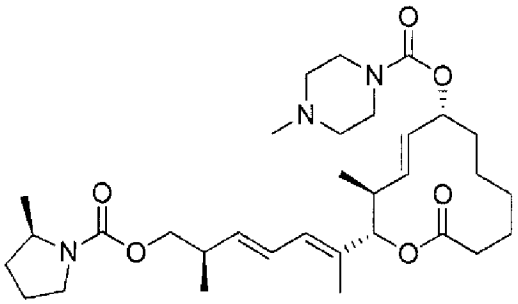
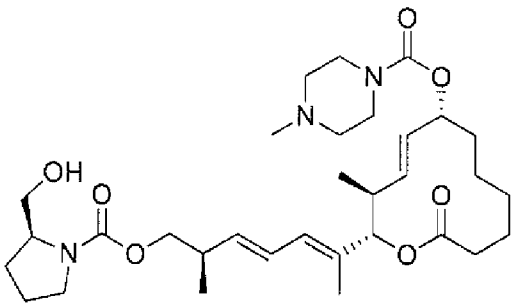
表4

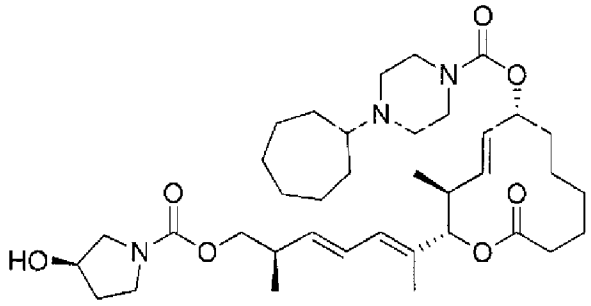
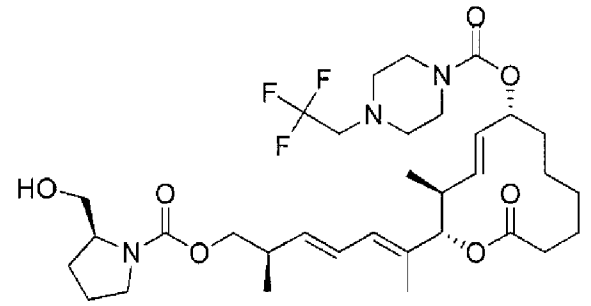
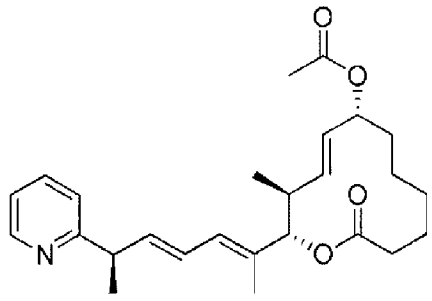
化合物117 - 134

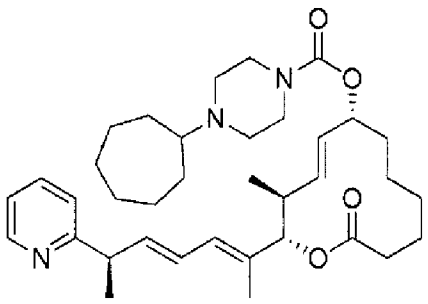
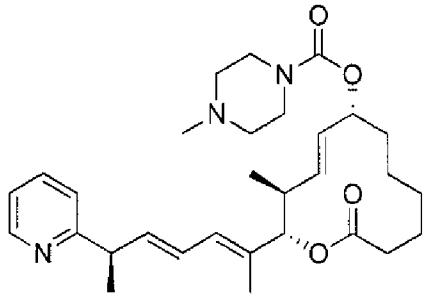
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 117 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.84 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (d, J=2.76 Hz, 3 H) 1.37 - 1.60 (m, 12 H) 1.62 - 1.72 (m, 6 H) 1.72 - 1.84 (m, 7 H) 1.89 - 2.33 (m, 19 H) 2.38 - 2.61 (m, 3 H) 2.74 (br. s., 4 H) 2.90 - 3.02	642.4

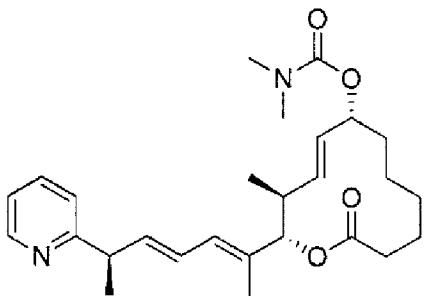
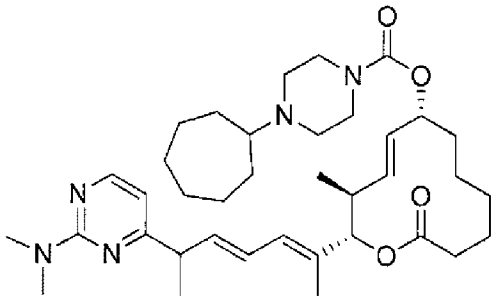
[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	(m, 1 H) 3.30 (m, J=6.02, 6.02 Hz, 4 H) 3.56 - 3.67 (m, 3 H) 3.90 (qd, J=10.35, 6.71 Hz, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 2 H) 5.25 - 5.36 (m, 1 H) 5.38 - 5.47 (m, 1 H) 5.62 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.04 (dd, J=10.79, 1.00 Hz, 1 H) 6.21 (ddd, J=15.31, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	
 118 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 4 H) 1.41 - 1.67 (m, 4 H) 1.73 (m, 3 H) 1.84 (m, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.32 (br. s, 4 H) 2.38 (br. s, 4H) 2.43 - 2.63 (m, 2 H) 3.26 - 3.44 (m, 4 H) 3.49 (br. s., 4 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 4.12 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=10.6 Hz, 1H) 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.37 (dd, J=14.93, 9.41 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=15.06, 9.66 Hz, 1 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	560.4
 119 吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(二甲基胺甲醯氧基)-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J= 6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.25 (m, 4 H) 1.45 - 1.63 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 - 1.89 (m, 6 H) 2.18 - 2.25 (m, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.45 - 2.63 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 3.36 (br. s., 4 H) 3.91 - 4.00 (m, 2 H) 5.00 - 5.11 (m, 2 H) 5.34 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.34 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	505.5, 527.4

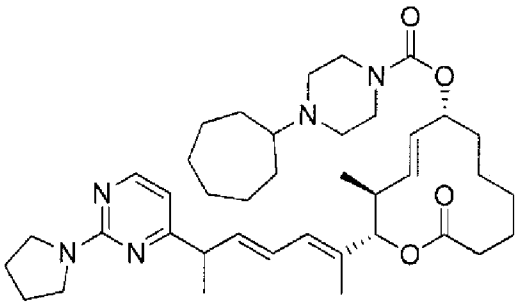
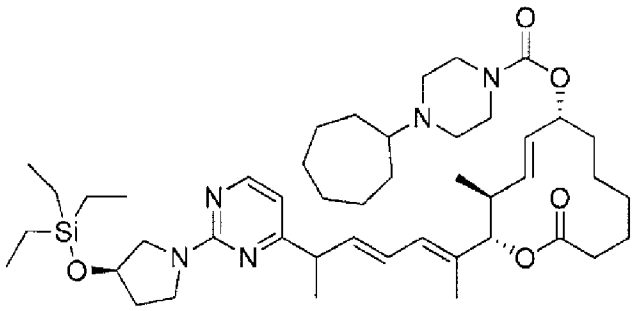
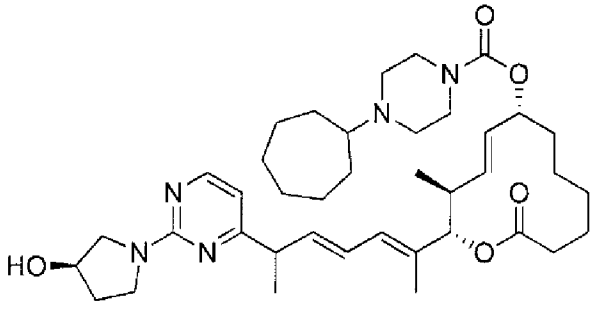
 120 (3R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(二甲基胺甲醯氧基)-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (s, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 4 H) 1.46 - 1.63 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 - 1.90 (m, 2 H) 1.90 - 2.04 (m, 2 H) 2.24 - 2.26 (m, 1 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 3.52 (br. s., 4 H) 3.92 - 4.02 (m, 2 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 4.98 - 5.11 (m, 2 H) 5.35 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.18, 7.65 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	543.3
 121 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.76 Hz, 2 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 1.19 - 1.33 (m, 4 H) 1.41 (br. s., 1 H) 1.47 - 1.56 (m, 4 H) 1.61 (br. s., 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.22 - 2.24 (m, 1 H) 2.33 (br. s, 4H), 2.39 (br. s, 4 H) 2.47 - 2.53 (m, 1 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 3.41 - 3.57 (m, 8 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 4.98 - 5.13 (m, 2 H) 5.37 (dd, J=15.06, 9.41 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 5.67 (dd, J=15.12, 7.22 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)	576.4

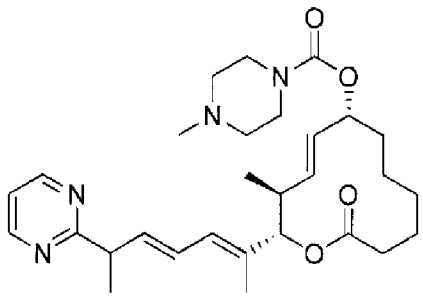
 122 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J=6.72 Hz, 2 H) 1.06 (d, J=6.76Hz, 2 H) 1.14 (br. s., 2 H) 1.19 (br. s., 2 H) 1.26 (br. s., 4 H) 1.47 (br. s, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.57 (br. s, 4 H) 1.72 (s, 3 H) 1.76 - 1.91 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.2 - 2.4 (m, 1 H) 2.31 (br. s, 4 H) 2.38 (br. s., 4 H) 2.41 - 2.63 (m, 2 H) 3.40 (br. s., 2 H) 3.49 (br. s., 4 H) 3.86 - 4.04 (m, 3 H) 5.02 (d, J=10.68 Hz, 1H) 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.34 - 5.42 (m, 1 H) 5.44 - 5.52 (m, 1 H) 5.66 (dd, J=15.00, 7.97 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.81, 11.04 Hz, 1 H)	574.6
 123 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.88 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.25 (m, 4 H) 1.43 - 1.67 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 1.77 - 1.89 (m, 3 H) 1.96 - 2.03 (m, 1 H) 2.22 - 2.25 (m, 1 H) 2.31 (br. s, 4H) 2.37 (br. s, 4 H) 2.47 - 2.53 (m, 1H) 2.58 - 2.64 (m, 1H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.44 - 3.69 (m, 5 H) 2.58 - 3.66 (m, 2H) 3.92 - 4.03 (m, 3 H) 5.02 (d, J=10.68 Hz, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 1 H) 5.30 - 5.51 (m, 2 H) 5.66 (dd, J=15.18, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 10.85 Hz, 1 H)	590.5

 124 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.89 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.26 (br. s, 4 H) 1.38 - 1.63 (m, 13 H) 1.64 - 1.77 (m, 6 H) 1.80 (m, 2 H) 1.88 - 2.05 (m, 2 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 - 2.63 (m, 6 H) 3.33 - 3.56 (m, 8 H) 3.84 - 4.03 (m, 2 H) 4.48 (br. s, 1 H) 4.97 - 5.12 (m, 3 H) 5.31 - 5.51 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.17 - 6.38 (m, 1 H)	658.5
 125 4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 6.12-6.31 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.59 (dd, J=15.1, 7.5 Hz, 1H), 5.36-5.46 (m, 1H), 5.23-5.36 (m, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.84-3.99 (m, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.17-3.35 (m, 1H), 2.91 (q, J=9.5 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 5H), 2.08-2.35 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.38-1.64 (m, 6H), 0.94-1.08 (m, 3H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H)	658.8
 126 乙酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.86 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.73 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 1.76 - 1.91 (m, 2 H) 2.00 (s, 3 H) 2.22 (dt, J=13.87, 4.80 Hz, 1 H) 2.33 (ddd, J=13.77, 11.95, 4.14 Hz, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1	426.1

雜環十二-4-烯-6-基]酯	H) 3.70 (quin, J=6.93 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.17 (td, J=10.07, 4.96 Hz, 1 H) 5.35 (dd, J=14.93, 9.54 Hz, 1 H) 5.48 (dd, J=14.93, 9.66 Hz, 1 H) 5.98 (dd, J=15.12, 7.59 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.09, 10.82, 1.07 Hz, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.88 Hz, 1 H)	
 127 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 (d, J=6.90 Hz, 4 H) 1.20 - 1.33 (m,10 H) 1.44 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.46 - 1.69 (m, 10 H) 1.73 (s, 3 H) 1.79 (m, 4 H) 2.17 - 2.25 (m, 1 H) 2.27 - 2.39 (m, 1 H) 2.47 (m, 5 H) 3.07 - 3.27 (m, 1 H) 3.43 (br. s., 4 H) 3.70 (quin, J=7.03 Hz, 1 H) 4.99 - 5.03 (m, 1 H) 5.08 (td, J=9.82, 4.45 Hz, 1 H) 5.32 - 5.40 (m, 1 H) 5.42 - 5.51 (m, 1 H) 5.97 (dd, J=15.06, 7.40 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.28 - 6.36 (m, 1 H) 7.11 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.88 Hz, 1 H)	592.3
 128	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (br. s, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.31 (br. s, 4H), 2.37 (br. s, 4H) 2.45 - 2.53 (m, 1H) 3.48 (br. s.,	510.1

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	4 H) 3.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 2 H) 5.36 (m, 1 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 5.98 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, J=15.06, 10.92, 1.13 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.14 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.61 (td, J=7.69, 1.82 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	
 129 N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 (d, J=6.76 Hz, 3 H) 1.25 (br. s, 4H) 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H) 1.46 - 1.64 (m, 2 H) 1.73 (s, 3H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.21 (m, 1 H) 2.27 - 2.37 (m, 1 H) 2.43 - 2.54 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 3.71 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 4.99 - 5.10 (m, 2 H) 5.34 - 5.50 (m, 2 H) 5.97 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.32 (dd, J=15.18, 10.79 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=6.13 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=7.25 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.96 Hz, 1 H)	455.2
 130 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		636.9

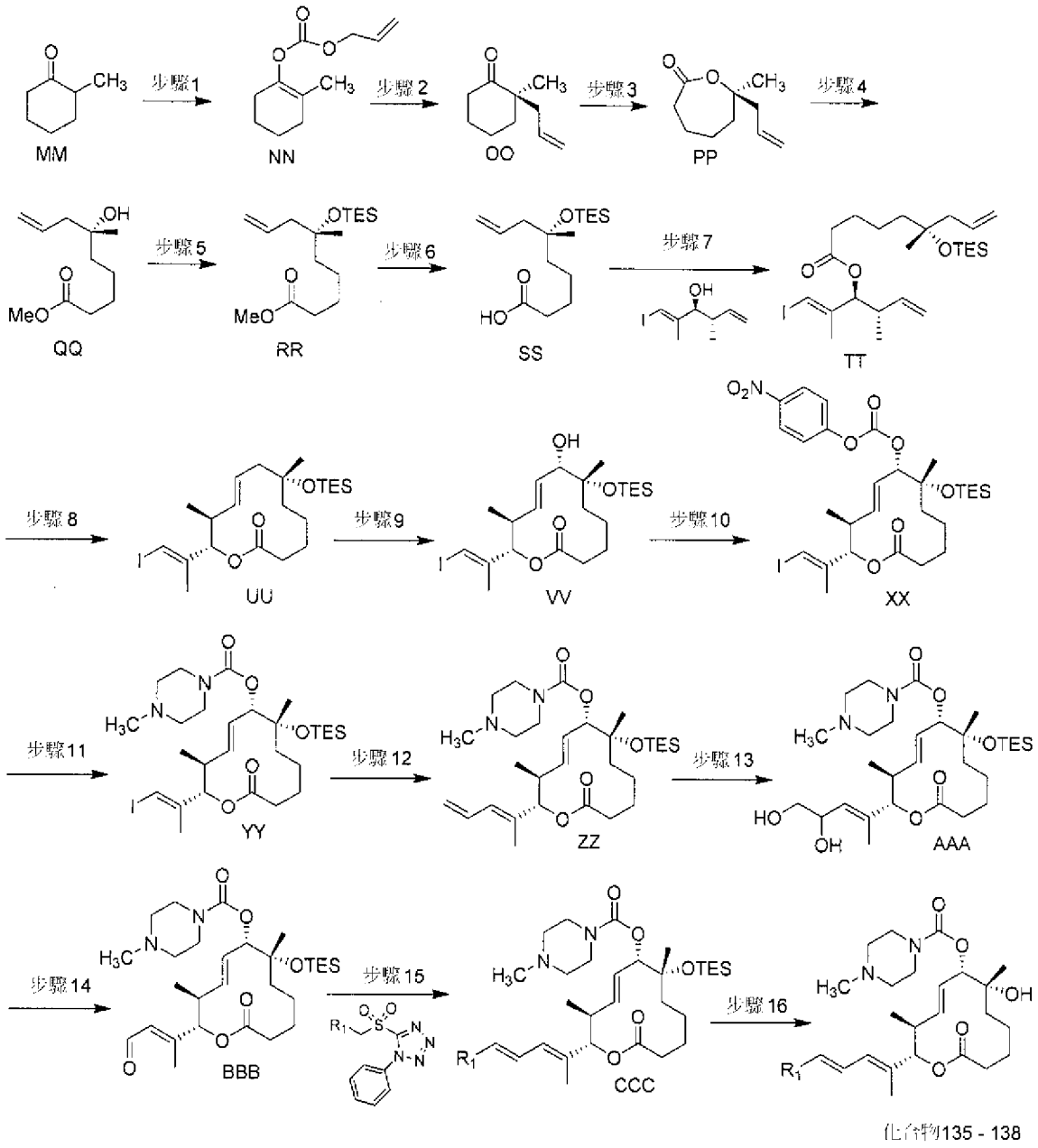
 131 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.15-8.34 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.23-6.42 (m, 2H), 6.14 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.97 (ddd, J=15.1, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 5.30-5.58 (m, 2H), 4.94-5.18 (m, 2H), 3.60 (t, J=6.3 Hz, 3H), 3.29-3.56 (m, 4H), 2.51 (d, J=6.8 Hz, 4H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 4H), 1.70-1.89 (m, 6H), 1.64 (br. s., 5H), 1.45-1.62 (m, 8H), 1.34-1.44 (m, 4H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.10 (br. s., 1H), 0.78-1.02 (m, 3H)	662.9
 132 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-三乙基矽烷氧基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.03 (dd, J=5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.05-6.23 (m, 2H), 5.96 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.74-5.87 (m, 1H), 5.13-5.38 (m, 2H), 4.82-5.01 (m, 2H), 4.35 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.43-3.60 (m, 3H), 3.34 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.42 (br. s., 1H), 2.33 (br. s., 4H), 2.01-2.27 (m, 3H), 1.72-1.96 (m, 3H), 1.65 (br. s., 6H), 1.58 (s, 4H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.18-1.44 (m, 14H), 0.96-1.14 (m, 4H), 0.71-0.85 (m, 11H), 0.46 (q, J=7.9 Hz, 5H)	793.3
 133	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 8.13 (dd, J=5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 1H), 6.20-6.38 (m, 1H), 6.05 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.78-5.93 (m, 1H), 5.36-5.65 (m, 2H), 4.87-5.13 (m,	678.9

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	2H), 4.53 (br. s., 1H), 3.91-4.19 (m, 3H), 3.53-3.81 (m, 5H), 3.31-3.48 (m, 3H), 3.18 (d, J=11.5 Hz, 2H), 2.64-2.85 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.42 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.17 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.84-2.12 (m, 3H), 1.57-1.81 (m, 8H), 1.55 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.10 (br. s., 1H), 0.94 (dd, J=6.8, 4.8 Hz, 1H), 0.69-0.90 (m, 7H)	
 134 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.79 - 1.00 (m, 3 H) 1.28 (t, J=7.15 Hz, 4 H) 1.42 - 1.67 (m, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.78 - 1.94 (m, 2 H)2.07 (s, 1 H) 2.20 - 2.41 (m, 8 H) 2.52 (ddd, J=10.04, 6.78, 3.26 Hz, 1 H) 3.40 - 3.57 (m, 4 H) 3.88 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 4.14 (q, J=7.28 Hz, 1 H)4.97 - 5.19 (m, 2 H) 5.38 (dd, J=14.93, 9.41 Hz, 1 H) 5.44 - 5.57 (m, 1 H) 6.02 - 6.21 (m, 2 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 1 H) 8.69 - 8.76 (m, 2 H)	511.32

【0313】 化合物135-138係根據流程6之方法製備。

【0314】

流程6.



化合物135 - 138

化合物135-138之通用合成方案：

【0315】步驟1：在室溫下在氮氣下，向第三丁醇鉀(1.05 g，8.9 mmol，1.05 eq)於DMF (20 mL，0.4M)中之溶液中添加2-甲基環己酮 **MM** (1.1 mL，8.9 mmol，1.0 eq)且將反應物攪拌15小時。將反應物冷卻至0℃且經5分鐘逐滴添加氯甲酸烯丙酯(1.1 mL，10.7 mmol，1.2 eq)並攪拌30分鐘。使反應物升溫至室溫且淬滅於水中。將反應物用2:1二氯甲烷/己烷萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/

乙醚作為溶離劑)純化粗物質，得到所需產物(碳酸烯丙酯(2-甲基環己-1-烯-1-基酯)，**NN**，0.7 g，3.6 mmol，40%)。

【0316】 步驟2：在氬氣下，向(*R*)-2-[2-(二苯基膦基)苯基]-4-異丙基-4,5-二氫噁唑**NN** (0.01 g，0.03 mmol，0.1 eq)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.01 g，0.01 mmol，0.05 eq)之混合物中添加脫氣THF (2.5 mL，0.01M)。使反應物在室溫下攪拌30分鐘。添加碳酸烯丙酯(2-甲基環己-1-烯-1-基酯) (0.1 g，0.25 mmol，1.0 eq)且攪拌8小時。隨後使反應物在-20℃下靜置16小時。真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(戊烷/乙醚作為溶離劑)純化所得粗物質，得到所需產物((R)-2-烯丙基-2-甲基環己酮**OO** (0.02 g，0.12 mmol，46 %)。

【0317】 步驟3：在0℃下，向**OO** (33mg，0.22 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(4.0 mL，0.05M)中之溶液中添加碳酸氫鈉(0.13 g，1.2 mmol，5.6 eq)，隨後添加過氧乙酸(0.17 mL，0.76 mmol，30重量%於乙酸中，3.5 eq)。使反應物經4小時升溫至室溫且隨後在室溫下再攪拌10小時。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，且用二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到所需產物(R)-7-烯丙基-7-甲基氧雜環庚烷-2-酮(**PP**，0.04 g，0.22 mmol，100%)，其為進入下一步驟之高級粗物質。

【0318】 步驟4：在室溫下在氮氣下，向**PP** (0.04 g，0.22 mmol，1.0 eq)於無水甲醇(6.0 mL，0.04M)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL，5 eq)。將反應物在90℃下攪拌8小時。將反應物冷卻至室溫且添加碳酸鉀(6.0 mg，0.04 mmol，0.2 eq)。將反應物在室溫下再攪拌14小時，之後藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物過濾且濃縮，得到所需產物(**QQ**，0.04 g，0.22 mmol，100 %)，其為進入下一步驟之高級粗物質。

【0319】 步驟5：在-78℃下，向**QQ** (0.7 g，3.6 mmol，1.0 eq)及2,6-二甲基吡啶(0.8 mL，7.2 mmol，2 eq)於二氯甲烷(7 mL，0.05M)中之冷卻溶液中逐滴添加三氟甲磺酸三乙基矽烷酯(0.98 mL，4.3 mmol，1.2 eq)。將反應物在-78℃下攪拌1小時，之後藉由LCMS或TLC確定反應完成。使反應物升溫至室溫，用碳酸氫鈉淬滅，且用二氯甲烷萃取。將合併之有機溶離份用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得殘餘物，得到所需產物(**RR**，0.7 g，2.3 mmol，63 %)。

【0320】 步驟6：在0℃下，向**RR** (0.04 g，0.13 mmol，1 eq)於THF (2.5 mL，0.06M)中之冷卻溶液中添加過氧化氫(0.06 mL，30%，5 eq)，隨後添加氫氧化鋰(0.07 g，0.64 mmol，5 eq)於水(0.5 mL)中之溶液。將反應物升溫至室溫，添加甲醇(8 mL)，且將反應物在室溫下攪拌48小時。將反應物用亞硫酸鈉隨後用飽和檸檬酸淬滅。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(**SS**，0.02 g，0.06 mmol，47 %)。

【0321】 步驟7：在室溫下，向酸**SS** (0.02 g，0.06 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.06M)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(0.02 g，0.09 mmol，1.5 eq)及(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇之溶液(0.023 g，0.09 mmol，1.5 eq)。將反應運行16小時且藉由TLC確定完成。將反應物用水淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(**TT**，0.02 g，0.04 mmol，63

%)。

【0322】步驟8：在20℃下在氮氣下，向烯烴**TT** (0.02 g，0.04 mmol，1.0 eq)及苯醌(0.4 mg，0.004 mmol，0.1 eq)於甲苯(10.0 mL，0.04M)中之脫氣溶液中添加Hoveyda-Grubbs催化劑(0.006 g，0.01 mmol，0.2 eq)。將反應物在50℃下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(**UU**，0.01 g，0.02 mmol，53 %)。

【0323】步驟9：在室溫下在氮氣下，向巨環**UU** (0.01 g，0.02 mmol，1.0 eq)於二噁烷(2 mL，0.1M)中之溶液中添加二氧化硒(0.007 g，0.06 mmol，3.0 eq)。將反應物在85℃下攪拌20小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(**VV**，0.007 g，0.013 mmol，68%)。

【0324】步驟10：在室溫下，向醇**VV** (1.0 eq)於MTBE (0.1M)中之溶液中添加三乙胺(5.0 eq)、對硝基苯基氯甲酸酯(3.0 eq)、DMAP (催化)且攪拌反應物隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則用水淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**XX**)未經純化即可前進。

【0325】步驟11：在室溫下，向碳酸酯**XX** (1.0 eq)於MTBE (0.1M)中之溶液中添加相應的胺(2.0 eq)。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所

得油狀物，得到所需產物(**YY**)。

【0326】步驟12：在室溫下，向乙烯基碘**YY** (1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加乙烯基頻哪醇硼酸酯(4.0 eq)、氧化銀(5.0 eq)、三苯基胂(1.2 eq)及$Pd_2(dba)_3$ (0.15 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則經由Celite®過濾反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**ZZ**)。

【0327】步驟13：在0℃下，向二烯**ZZ** (1.0 eq)於THF:H_2O (0.1M)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(1.2 eq)及含四氧化鋨之t-BuOH (0.1 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則藉由添加碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質(**AAA**)未經進一步純化即可前進。

【0328】步驟14：在室溫下，向二醇**AAA** (1.0 eq)於丙酮:H_2O (0.1M)中之溶液中添加二乙醯氧基碘苯(1.2 eq)。將反應物在室溫下攪拌40分鐘或直至藉由TLC或LCMS確定完成。藉由添加硫代亞硫酸鈉，且隨後添加碳酸氫鈉淬滅反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**BBB**)。

【0329】步驟15：在-78℃下，向相應的碸(1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加KHMDS (3.0 eq)，且將反應物在-78℃下攪拌一小時。接著，在-78℃下逐滴添加醛**BBB**於THF (1.0 eq)中之溶液。使反應物逐漸

升溫至-20℃且在-20℃下攪拌兩小時。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且添加乙酸乙酯。將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**CCC**)。

【0330】步驟16：在室溫下，向矽烷基醚**CCC**於甲醇中之溶液(0.1M)中添加對甲氧基甲苯磺酸(2.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**135 - 138**)，(表5)。

【0331】

化合物135之合成的例示性方案

步驟1-9如上所述。

【0332】步驟10：在室溫下，向醇**VV** (0.007 g，0.013 mmol，1.0 eq)於MTBE (1.0 mL，0.1M)中之溶液中添加三乙胺(0.02 mL，0.09 mmol，7.0 eq)、氯甲酸對硝基苯基酯(0.009 g，0.05 mmol，3.5 eq)及DMAP (2.0 mg，0.016 mmol，1.2 eq)。將反應物攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則用水淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**XX**)未經純化即可前進。

【0333】步驟11：在室溫下，向碳酸酯**XX** (1.0 eq)於MTBE (1.0 mL，0.1M)中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.007 mL，0.07 mmol，5.0 eq)。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則濃縮反應物且藉由矽膠管柱層

析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**YY**，0.008 g，0.012 mmol，92%)。

【0334】步驟12：在室溫下，向乙烯基碘**YY** (0.01 g，0.015 mmol，1.0 eq)於THF (1.0 mL，0.01M)中之溶液中添加乙烯基頻哪醇硼酸酯(0.013 mL，0.08 mmol，5.0 eq)、氧化銀(18.0 mg，0.08 mmol，5.0 eq)、三苯基胂(5.7 mg，0.02 mmol，1.2 eq)及$Pd_2(dba)_3$ (3.0 mg，0.003 mmol，0.15 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則經由Celite®過濾反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水及飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**ZZ**，0.009 g，0.016 mmol，>95%)。

【0335】步驟13：在0℃下，向二烯**ZZ** (0.009 g，0.016 mmol，1.0 eq)於THF:H_2O (2.0 mL:0.2 mL，0.1M)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(3.2 mg，0.03 mmol，1.5 eq)及含氧化鋨之t-BuOH (0.05 mL，0.004 mmol，0.2 eq)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則藉由添加碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。添加乙酸乙酯，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質(**AAA**，0.008 g，0.014 mmol，75%)未經進一步純化即可前進。

【0336】步驟14：在室溫下，向二醇**AAA** (0.07 g，0.12 mmol，1.0 eq)於丙酮:H_2O (5 mL:0.5mL，0.02M)中之溶液中添加二乙醯氧基碘苯(0.048 g，0.15 mmol，1.2 eq)。將反應物在室溫下攪拌40分鐘或直至藉由TLC或LCMS確定完成。藉由添加硫代亞硫酸鈉，且隨後添加碳酸氫

鈉淬滅反應物。添加二氯甲烷，且將有機層用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**BBB**，60 mg，0.11 mmol，87%)。

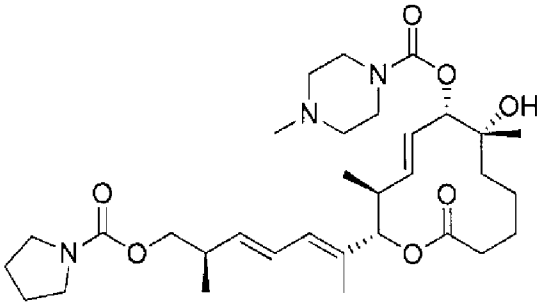
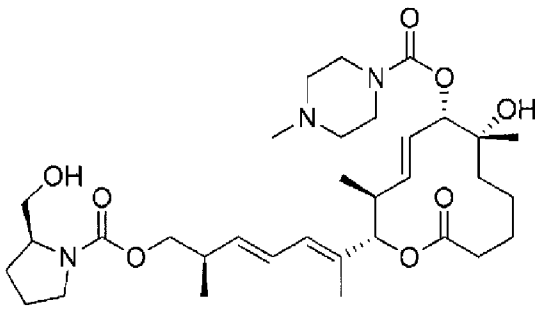
【0337】步驟15：在-78℃下，向吡咯啶-1-甲酸(S)-2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙酯(0.026 g，0.07 mmol，2.5 eq)於THF (2.0 mL，0.01M)中之溶液中添加KHMDS (0.14 mL，0.07 mmol，2.5 eq)，且將反應物在-78℃下攪拌一小時。接著，在-78℃下逐滴添加醛**BBB** (0.015 g，0.03 mmol，1.0 eq)之溶液。使反應物逐漸升溫至-20℃且在-20℃下攪拌兩小時。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且添加乙酸乙酯。將有機層用水及飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**CCC**，0.016 mg，0.023 mmol，76%)。

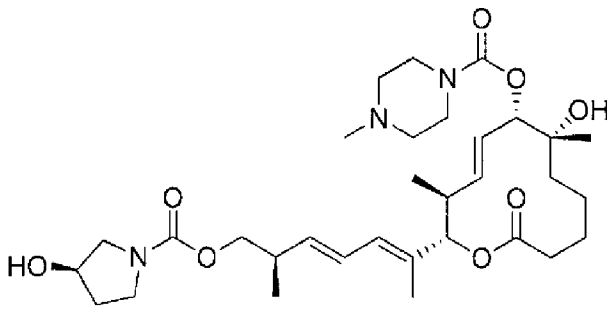
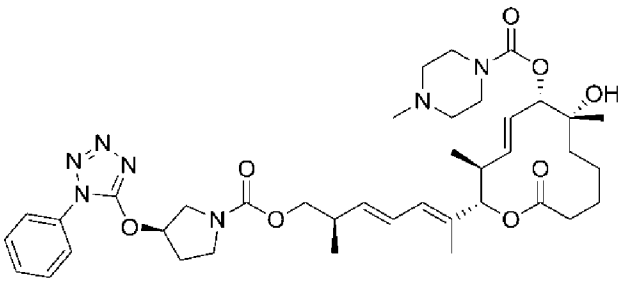
【0338】步驟16：在室溫下，向矽烷基醚**CCC** (0.016 g，0.023 mmol，1 eq)於甲醇(0.2 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(8.0 mg，0.04 mmol，1.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物135**，7 mg，0.012 mmol，44 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.80 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.39 (s, 2 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.94 (br. s., 4 H) 3.34

- 3.40 (m, 4 H) 3.70 (br. s., 4 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.93 - 4.99 (m, 1 H) 5.07 - 5.13 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=15.12, 9.85 Hz, 1 H) 5.71 (m, J=9.79 Hz, 2 H) 6.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 1.00 Hz, 1 H)。MS (ES+) = 590.5 $[M+H]^+$。

表5

化合物135 - 138

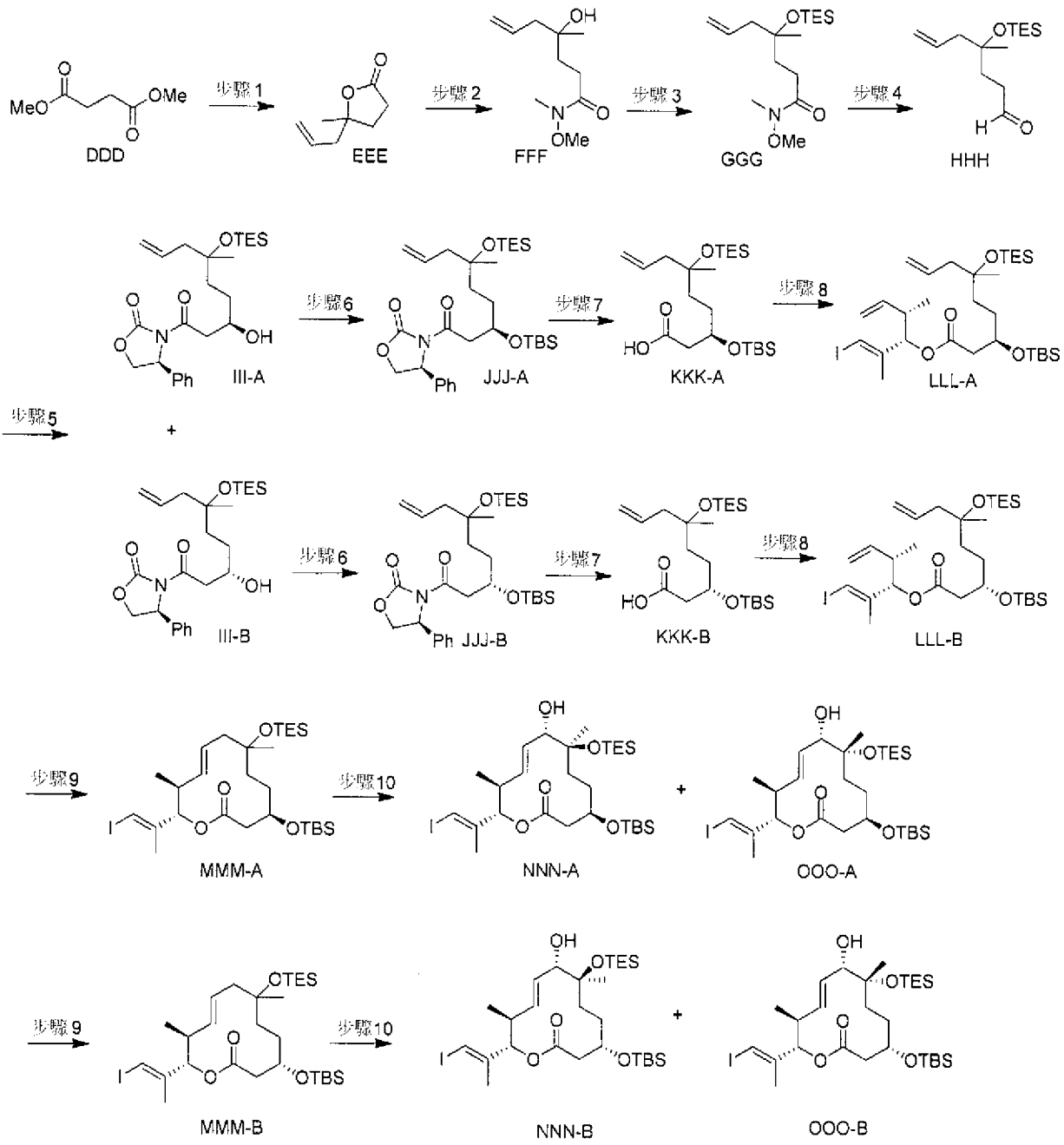
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 135 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.80 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.39 (s, 2 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.94 (br. s., 4 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.70 (br. s., 4 H) 3.91 - 4.03 (m, 2 H) 4.93 - 4.99 (m, 1 H) 5.07 - 5.13 (m, 1 H) 5.55 (dd, J=15.12, 9.85 Hz, 1 H) 5.71 (m, J=9.79 Hz, 2 H) 6.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, J=15.12, 10.85, 1.00 Hz, 1 H)	590.5
 136 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]氧	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.78 (s, 3 H) 1.81 - 2.08 (m, 6 H) 2.25 - 2.46 (m, 2 H) 2.52 - 2.62 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.88 (d, J=2.01 Hz, 4 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.00 (d,	620.5

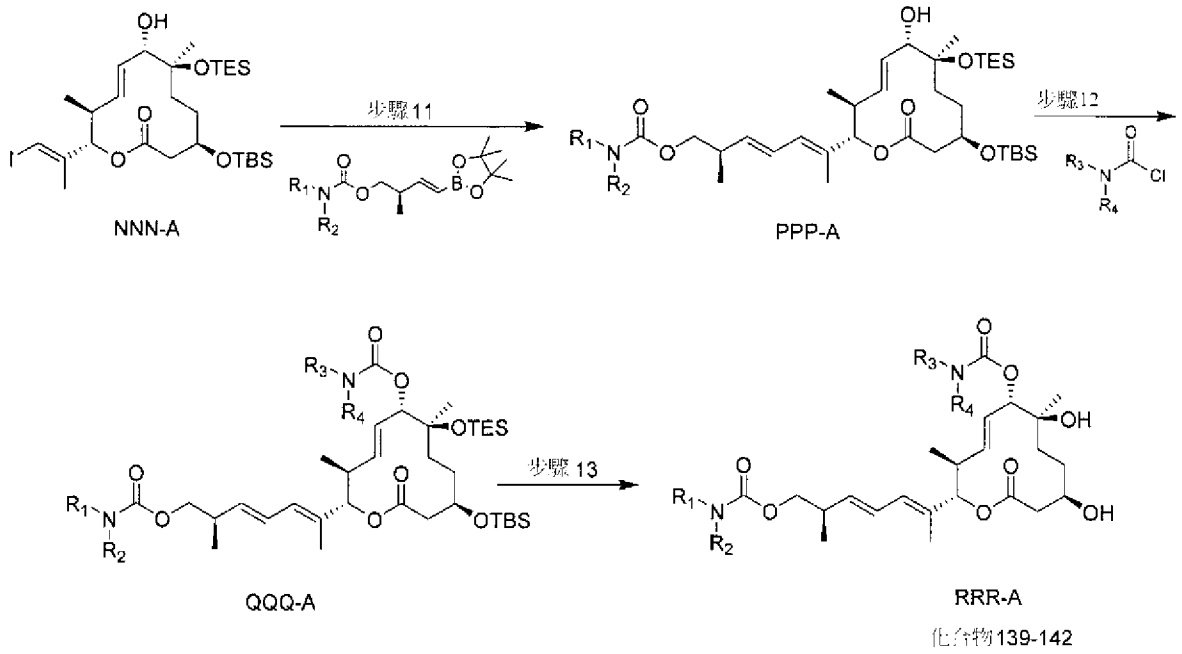
基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	J=7.15 Hz, 10 H) 4.95 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 (dd, J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.70 (m, J=3.14 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.73 Hz, 1 H)	
 137 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.89 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 1.21 (s, 5 H) 1.31 (s, 8 H) 1.78 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 1.80 - 2.09 (m, 5 H) 2.32 (s, 3 H) 2.42 (t, J=5.08 Hz, 6 H) 2.51 - 2.71 (m, 2 H) 3.41 - 3.75 (m, 8 H) 3.99 (m, J=6.71, 4.08 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 (dd, J=15.18, 9.91 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.06, 10.54 Hz, 1 H)	606.5
 138 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[(3S)-3-(1-苯基四唑-5-基)氧基吡咯啶-1-羰基]氧基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.77 - 0.92 (m, 3 H) 1.07 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 1.13 - 1.31 (m, 5 H) 1.33 - 1.52 (m, 2 H) 1.72 (s, 3 H) 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 1.92 - 2.07 (m, 1 H) 2.22 - 2.46 (m, 4 H) 2.51 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.69 (br. s., 4 H) 3.42 - 3.91 (m, 9 H) 3.99 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 5.45 - 5.59 (m, 1 H) 5.60 - 5.79 (m, 3 H) 5.97 - 6.14 (m, 1 H) 6.35 (dd, J=14.81, 10.79 Hz, 1 H) 7.50 - 7.66 (m, 3 H) 7.71 (d, J=7.53 Hz, 2 H)	750.5

【0339】 化合物139-142係藉由流程7之方法製備。

【0340】

流程7.





化合物139-142

化合物139-142之通用合成方案

【0341】步驟1：在室溫下在氮氣下，向4-側氧基戊酸甲酯**DDD** (10.0 g，76.8 mmol，1.0 eq)及烯丙基三甲基矽烷(13.4 mL，84.5 mmol，1.1 eq)於THF (13.4 mL，6M)中之溶液中添加TBAF (1.0 g，3.8 mmol，0.05 eq)及4Å分子篩(0.2 eq wt)。將反應物在回流下攪拌36小時。過濾反應物且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需產物(5-烯丙基-5-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮) (**EEE**，5.8 g，21.7 mmol，28 %)。

【0342】步驟2：在0℃下在氮氣下，向N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.7 g，17.8 mmol，5.0 eq)於THF (20.0 mL，0.9M)中之冷卻溶液中添加三甲基鋁(7.1 mL，14.3 mmol，4.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘。在0℃下添加5-烯丙基-5-甲基二氫呋喃-2(3H)-酮**EEE** (0.5 g，3.6 mmol，1.0 eq)於THF (5.0 mL)中之溶液，且將反應物攪拌2小時。將反應物傾倒於乙酸乙酯及飽和酒石酸鉀之冷卻混合物上且攪拌15分鐘。分離有機層且用乙醚萃取水層。將合併之有機溶離份經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，

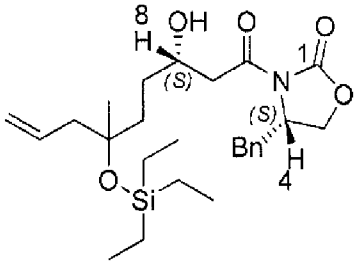
得到所需產物(4-羥基-N-甲氧基-N,4-二甲基庚-6-烯醯胺，**FFF**)，其為進入下一步驟之高級粗物質。

【0343】步驟3：在室溫下，向4-羥基-N-甲氧基-N,4-二甲基庚-6-烯醯胺**FFF** (1.0 eq)於DMF (20.0 mL，0.9M)中之溶液中添加1H-咪唑(1.2 g，17.8 mmol，5.0 eq)及三乙基氯矽烷(2.4 mL，14.3 mmol，4.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌12小時。將反應物用鹽水稀釋且用乙醚萃取。合併之有機溶離份經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得殘餘物，得到所需產物(N-甲氧基-N,4-二甲基-4-((三乙基矽烷基)氧基)庚-6-烯醯胺(**GGG**，0.56 g，1.8 mmol，50 %)。

【0344】步驟4：在-78℃下在氮氣下，向醯胺**GGG** (0.25 g，0.79 mmol，1.0 eq)於THF (6.0 mL，0.13M)中之溶液中添加DIBAL-H (1.3 mL，1.3 mmol，1.6 eq)且攪拌一小時。將反應物用鹽酸水溶液(1M)淬滅且再攪拌15分鐘。用乙酸乙酯萃取反應物且真空濃縮合併之有機溶離份。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(4-甲基-4-((三乙基矽烷基)氧基)庚-6-烯醛，**HHH**，0.19 g，0.74 mmol，93%)。

【0345】步驟5：在-78℃下在氮氣下，向(*S*)-3-乙醯基-4-苯甲基噁唑啶-2-酮**HHH** (0.15 g，0.68 mmol，1 eq)於二氯甲烷(3.0 mL，0.2M)中之溶液中添加二丁基(((三氟甲基)磺醯基)氧基)硼烷(0.75 mL，0.75 mmol，1M甲苯，1.1 eq)，隨後添加二異丙基乙胺(0.15 mL，0.89 mmol，1.3 eq)。將反應物依次在-78℃下攪拌15分鐘，在0℃下攪拌1小時，且隨後在-78℃下攪拌30分鐘。向冷卻之反應混合物中逐滴添加4-甲

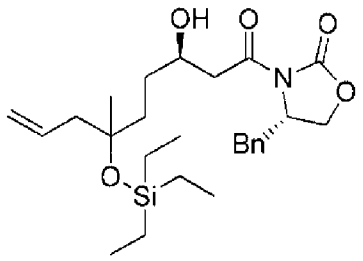
基-4-((三乙基矽烷基)氧基)庚-6-烯醛(0.17 g，0.68 mmol，1.0 eq)，隨後在室溫下攪拌2小時。將反應物用氯化銨淬滅，且用二氯甲烷萃取。合併之有機溶離份經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到呈可分離之混合物形式的所需非對映異構產物(**III-A**及**III-B**)。各非對映異構體之立體化學係根據其NOE資料及H4與H8之間的交叉峰來指定。



III-A

【0346】 ^{1}H NMR (氯仿-d) δ: 7.09-7.28 (m, 2H), 5.74 (dd, J=17.7, 9.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.15 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.20-1.49 (m, 4H), 1.10-1.16 (m, 1H), 0.68-0.91 (m, 7H), 0.47-0.56 (m, 2H)。

【0347】 ^{13}C NMR (氯仿-d) δ: 171.2, 153.5, 153.4, 135.4, 135.3, 135.2, 135.1, 135.0, 135.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.9, 127.4, 127.4, 127.3, 117.2, 117.2, 117.1, 117.1, 77.3, 76.4, 75.0, 74.9, 68.5, 66.3, 66.2, 66.2, 66.1, 55.2, 55.2, 55.1, 55.1, 47.3, 46.9, 38.0, 37.9, 37.8, 33.8, 31.2, 31.1, 31.0, 29.8, 27.8, 27.7, 27.6, 27.6, 26.6, 26.5, 26.5, 25.8, 25.5, 25.5, 25.3, 19.2, 19.1, 19.0, 18.9, 14.1, 14.0, 14.0, 13.9, 13.8, 13.8, 7.2, 6.9。



III-B

【0348】 ^{1}H NMR (氯仿-d) δ: 7.27-7.37 (m, 6H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 4H), 5.78-5.87 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 3H), 4.66-4.74 (m, 2H), 4.06-4.25 (m, 6H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.20-2.29 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 6H), 0.93-1.00 (m, 15H), 0.57-0.64 (m, 9H)。

【0349】 ^{13}C NMR (氯仿-d) δ: 172.8, 172.8, 171.1, 170.3, 153.7, 153.5, 135.3, 135.1, 135.0, 135.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.9, 127.4, 127.4, 117.2, 117.2, 76.8, 75.0, 75.0, 68.6, 68.5, 66.3, 66.1, 60.4, 55.1, 55.1, 55.0, 53.5, 47.3, 47.0, 42.9, 42.8, 38.0, 38.0, 37.8, 37.8, 31.1, 31.1, 30.7, 27.8, 27.6, 26.6, 25.5, 23.8, 21.0, 19.1, 14.2, 14.0, 13.9, 13.7, 7.2, 6.9, 6.8, 6.6。

【0350】

類似的方案用於**III-A**及**III-B**

【0351】 步驟6：在室溫下，向醇**III-A** (1.0 eq)於DMF (0.09M)中之溶液中添加1H-咪唑(5.0 eq)及第三丁基氯二甲基矽烷(2.5 eq)。將反應物在室溫下在氮氣下攪拌3小時。將反應物用鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機溶離份經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得殘餘物，得到所需產物(**JJJ-A**)。

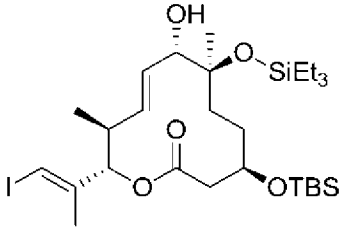
【0352】 步驟7：在0℃下，向**JJJ-A** (1.0 eq)於THF (0.9M)中之冷卻溶液中添加過氧化氫(7.6 eq)，隨後添加氫氧化鋰(8.0 eq)於水(0.8M)中之溶液。將反應物在0℃下攪拌1小時且隨後在室溫下攪拌3小時。用硫代硫酸鈉淬滅反應物。將混合物用乙酸乙酯萃取，酸化至pH 3且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需酸(**KKK-A**)。

【0353】 步驟8：在室溫下，向酸**KKK-A** (1.0 eq)及新鮮製備之(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇(1.4 eq) (關於與(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇之合成相關的方案，參見：Kumar, V. P.; Chandrasekhar, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610-3613)於二氯甲烷(0.08M)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(1.3 eq)及DMAP (催化)。將反應物在室溫下攪拌16小時且藉由TLC確定完成。將反應物真空濃縮且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需酯(**LLL-A**)。

【0354】 步驟9：在20℃下在氮氣下，向烯烴**LLL-A** (1.0 eq)及苯醌(0.05 eq)於甲苯(0.01M)中之脫氣溶液中添加Hoveyda-Grubbs催化劑0.1 eq)。將反應物在50℃下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物(**MMM-A)**。

【0355】 步驟10：在室溫下在氮氣下，向巨環**MMM-A** (1.0 eq)於二噁烷(0.1M)中之溶液中添加二氧化硒(4.0 eq)。將反應物在85℃下攪拌20小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗

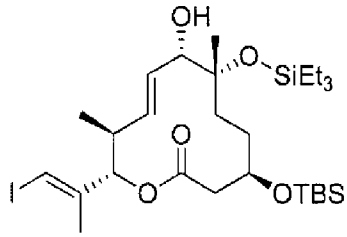
滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需非對映異構體產物：可分離之混合物(**NNN-A)**及(**OOO-A**)。各非對映異構體之立體化學係根據其COSY、HMBC、HMQC及NOESY資料指定。



NNN-A

【0356】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.03 - 0.03 (m, 4 H) 0.49 - 0.63 (m, 5 H) 0.80 - 0.94 (m, 15 H) 1.16 - 1.23 (m, 3 H) 1.25 - 1.45 (m,3 H) 1.39 - 1.50 (m, 6 H) 1.63 - 1.86 (m, 3 H) 2.06 (s, 1 H) 2.22 - 2.48 (m, 2 H) 3.73 (dd, J=8.16, 3.89 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.88 -3.96 (m, 1 H) 5.06 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.33 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 5.49 (dd, J=15.06, 9.79 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.37 - 6.44 (m,1 H) 7.20 (s, 3 H)。

【0357】 ^{13}C NMR (100 MHz, 氯仿-d) δ ppm -4.9, -4.8, 6.8, 7.1, 16.5, 18.1, 19.3, 22.9, 25.8, 29.0, 36.9, 40.4, 40.6, 70.2, 76.7, 78.2, 79.3, 80.8, 83.8, 128.9, 138.4, 143.8, 168.7。



OOO-A

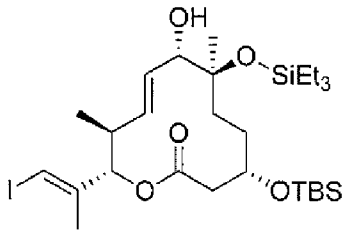
【0358】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 6 H) 0.47 - 0.68 (m, 6 H) 0.78 - 0.95 (m, 21 H) 1.15 - 1.35 (m, 6 H) 1.37 -

1.58 (m, 7 H) 1.66 - 1.80 (m, 3 H) 2.24 - 2.48 (m, 3 H) 2.56 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 3.49 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 1 H) 5.05 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 5.53 (dd, *J*=15.31, 9.54 Hz, 1 H) 6.38 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.19 (s, 3 H)。

【0359】 ^{13}C NMR (101 MHz, 氯仿-d) δ ppm -4.8, -4.7, 6.8, 7.1, 16.6, 18.1, 19.2, 24.6, 25.7, 25.8, 30.7, 37.8, 40.6, 41.0, 70.8, 77.2, 77.8, 77.9, 80.5, 83.6, 130.9, 135.6, 143.9, 168.6。

【0360】

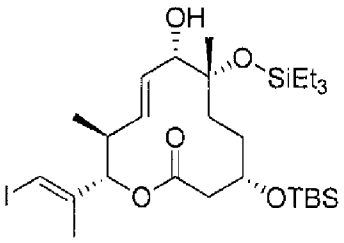
NNN-B及OOO-B係使用以III-B為起始物質之類似程序分離



NNN-B

【0361】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.06 - 0.04 (m, 6 H) -0.02 - 0.02 (m, 6 H) 0.48 - 0.66 (m, 6 H) 0.77 - 0.94 (m, 20 H) 1.16 - 1.25 (m,4 H) 1.26 - 1.44 (m, 2 H) 1.50 (s, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 2 H) 1.74 - 1.80 (m, 3 H) 2.04 (s, 1 H) 2.29 - 2.49 (m, 3 H) 2.40 - 2.50 (m, 1 H) 3.80 - 4.02 (m, 1 H) 4.24 (td, *J*=6.34, 2.64 Hz, 1 H) 5.16 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.31 - 5.41 (m, 2 H) 6.39 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H)。

【0362】 ^{13}C NMR (100 MHz, 氯仿-d) δ ppm -5.2, -4.8, 6.7, 7.2, 16.5, 18.0, 19.2, 23.1, 25.8, 26.5, 32.1, 40.6, 40.9, 68.5, 77.2, 78.0, 79.0, 80.0 , 83.7, 129.5, 137.9, 143.8, 170.1。



OOO-B

【0363】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm -0.03 - 0.04 (m, 6 H) 0.49 - 0.70 (m, 6 H) 0.78 - 0.98 (m, 21 H) 1.13 - 1.35 (m, 7 H) 1.51 (s, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.69 - 1.88 (m, 4 H) 2.31 - 2.52 (m, 3 H) 2.60 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 3.45 (t, *J*=10.29 Hz, 1 H) 4.16 - 4.32 (m, 1 H) 5.05 - 5.25, (m, 2 H) 5.57 (dd, *J*=15.31, 9.79 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H)。

【0364】 ^{13}C NMR (100 MHz, 氯仿-d) δ ppm -4.90, 6.8, 6.9, 6.9, 7.1, 7.2, 16.4, 17.8, 19.1, 24.3, 25.6, 25.8, 28.1, 29.7, 31.6, 40.4, 41.2, 67.8, 77.2, 77.7, 78.0, 79.9, 83.6, 131.6, 134.6, 143.9, 170.0。

【0365】 步驟11：在室溫下，向**NNN-A** (1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加相應的4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(2.0 eq)、單銀(I)單銀(III)一氧化物(5.0 eq)、三苯基胂(1.2 eq)及肆(三苯基膦)鈀(0.15 eq)。將反應混合物在60℃下加熱30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物冷卻至室溫，隨後將混合物經由Celite®過濾，用二氯甲烷洗滌且真空濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需產物(**PPP-A)**

【0366】 步驟12：在室溫下，向醇**PPP-A** (1.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液中添加DMAP (0.5 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌三小時。接著，在室溫下添加相應的胺

(3.0 eq)。攪拌一小時後，將反應物用水淬滅且用二氯甲烷稀釋。用1N氫氧化鈉溶液洗滌有機層，且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**QQQ-A**)。

【0367】 步驟13：在室溫下，向矽烷基醚**QQQ-A** (1 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(1.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**RRR-A**)。

【0368】 對其他非對映異構體(**OOO-A**、**NNN-B**及**OOO-B**)進行程序，得到化合物**139-142**。

【0369】

化合物140之合成的例示性方案

步驟1-5如上所述。

【0370】 步驟6：在室溫下，向醇**III-A** (0.14 g，0.3 mmol，1.0 eq)於DMF (3.2 mL，0.09M)中之溶液中添加1H-咪唑(0.10 g，1.5 mmol，5.0 eq)及第三丁基氯二甲基矽烷(0.11 g，0.75 mmol，2.5 eq)。將反應物在室溫下在氮氣下攪拌3小時。將反應物用鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機溶離份經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得殘餘物，得到所需產物(**JJJ-A**，0.16 g，0.27 mmol，92%)。

【0371】 步驟7：在0℃下，向**JJJ-A** (0.16 g，0.27 mmol，1.0 eq)於THF (0.9M)中之冷卻溶液中添加過氧化氫(0.25 mL，2.3 mmol，

30%，7.6 eq)，隨後添加氫氧化鋰(0.06 g，2.4 mmol，8.0 eq)於水(3.0 mL，0.8M)中之溶液。將反應物在0℃下攪拌1小時且隨後在室溫下攪拌3小時。用硫代硫酸鈉淬滅反應物。將混合物用乙酸乙酯萃取，酸化至pH 3且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需酸(**KKK-A**，0.10 g，0.24 mmol，80 %)。

【0372】步驟8：在室溫下，向酸**KKK-A** (0.10 g，0.24 mmol，1.0 eq)及(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇(0.16 g，0.45 mmol，1.9 eq)於二氯甲烷(3.0 mL，0.08M)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(0.06 g，0.31 mmol，1.3 eq)及一種DMAP晶體。將反應物在室溫下攪拌16小時且藉由TLC確定完成。真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需酯(**LLL-A**，0.17 g，0.25 mmol，>95%)。

【0373】步驟9：在20℃下在氮氣下，向烯烴**LLL-A** (41.0 mg，0.06 mmol，1.0 eq)及苯醌(0.4 mg，0.003 mmol，0.05 eq)於甲苯(6.0 mL，0.01M)中之脫氣溶液中添加Hoveyda-Grubbs催化劑(4.0 mg，0.006 mmol，0.1 eq)。將反應物在50℃下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗巨環(**MMM-A**)未經進一步純化即繼續進行下一步驟。

【0374】步驟10：在室溫下在氮氣下，向巨環**MMM-A** (1.0 eq)於二噁烷(2 mL，0.1M)中之溶液中添加二氧化硒(30.0 mg，0.25 mmol，4.0 eq)。將反應物在85℃下攪拌20小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且

將有機層用碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需可分離之非對映異構體產物(**NNN-A**，5.5 mg，0.008 mmol，13%)及(**OOO-A**，6.4 mg，0.010 mmol，16%)。

【0375】 步驟11：在室溫下，向**NNN-A** (10.0 mg，0.015 mmol，1.0 eq)於THF (1.0 mL，0.01M)中之溶液中添加吡咯啶-1-甲酸(R,E)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁-3-烯-1-基酯(18.0 mg，0.06 mmol，3.8 eq)、單銀(I)單銀(III)一氧化物(14.2 mg，0.06 mmol，4.0 eq)、三苯基胂(5.6 mg，0.02 mmol，1.2 eq)及肆(三苯基膦)鈀(2.1 mg，0.002 mmol，0.15 eq)。將反應混合物加熱至60℃持續30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物冷卻至室溫，隨後將混合物經由Celite®過濾，用二氯甲烷洗滌且真空濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需產物(**PPP-A**，5.3 mg，0.006 mmol，80%)。

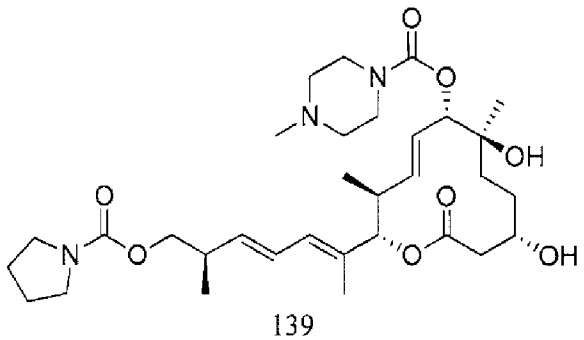
【0376】 步驟12：在室溫下，向醇**PPP-A** (5.0 mg，0.007 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.5 mL，0.01M)中之溶液中添加N,N-二甲胺基吡啶(0.4 mg，0.003 mmol，0.5 eq)，隨後添加氯甲酸4-硝基苯基酯(5.0 mg，0.02 mmol，3.5 eq)。將反應物在室溫下攪拌三小時。接著，在室溫下添加N-甲基哌嗪(0.004 mL，0.03 mmol，4.5 eq)。攪拌一小時後，將反應物用水淬滅且用二氯甲烷稀釋。用1N氫氧化鈉溶液洗滌有機層，且濃縮有機層。所得粗胺基甲酸酯(**QQQ-A**)未經進一步純化即用於下一步驟。

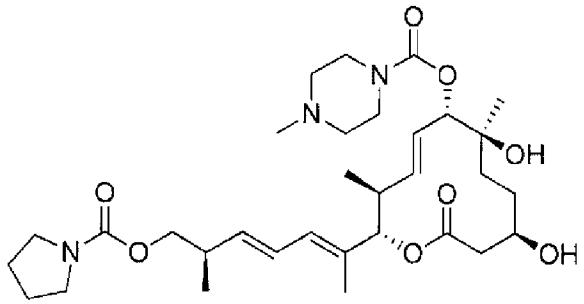
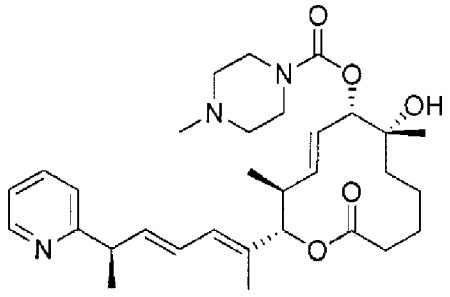
【0377】 步驟13：在室溫下，向胺基甲酸酯**QQQ-A** (1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(2.7 mg，0.014 mmol，2.0

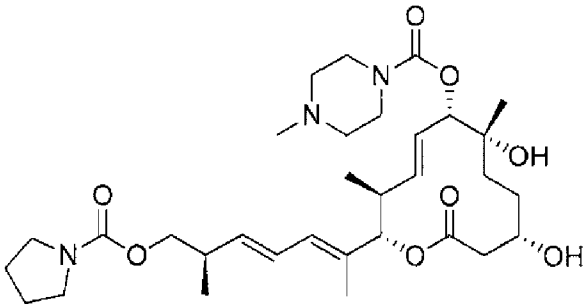
eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物140**，2.7 mg，0.005 mmol，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.06 (s, 1 H) 0.65 (s, 1 H) 0.74 - 0.96 (m, 3 H) 0.98 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.45 (m, 5H) 1.61 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.84 (br. s., 3 H) 2.05 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 2.37 (s, 4 H) 2.44 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 2.50 - 2.77 (m, 5 H) 3.13 (d, J=18.32 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 3 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.56 (br. s., 2 H) 3.48 - 3.64 (m, 3H) 3.64 (br. s., 1 H) 3.70 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 2 H) 5.16 (dd, J=10.04, 8.03 Hz, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 10.16 Hz, 1 H), 5.52 - 5.75 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.17 - 6.40 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.25 (s, 5 H) 7.51 (s, 1 H)。

表6

化合物139 - 142

結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 139 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.72 - 0.91 (m, 4 H) 0.92 - 1.09 (m, 4 H) 1.10 - 1.30 (m, 4 H) 1.34 - 1.56 (m, 3 H) 1.56-1.69 (m, 4 H) 1.72 - 1.81 (m, 4 H) 1.84 (br. s., 1 H) 2.22 - 2.40 (m, 5 H) 2.40 - 2.57 (m, 7 H) 3.05 (s, 2 H) 3.09 (s, 1 H) 3.19 (br. s., 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.49 (br. s., 4 H) 3.64 (s, 1 H)	

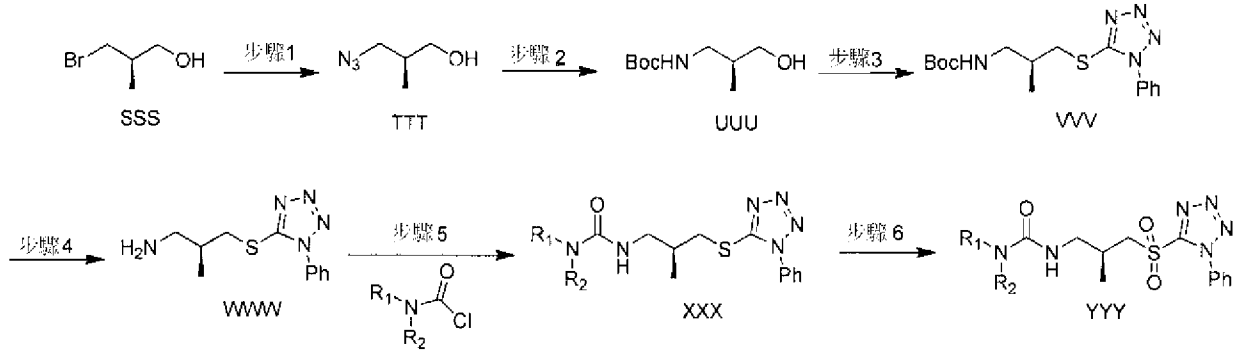
12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	3.78 - 4.01 (m, 2 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.89 - 5.11 (m, 2 H) 5.35 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=14.81, 9.79 Hz, 1 H) 5.62 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=14.93, 10.92 Hz, 1 H) 7.19 (s, 2H)	
 140 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.06 (s, 1 H) 0.65 (s, 1 H) 0.74 - 0.96 (m, 3 H) 0.98 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.45 (m, 5H) 1.61 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.84 (br. s., 3 H) 2.05 (d, J=11.80 Hz, 2 H) 2.37 (s, 4 H) 2.44 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 2.50 - 2.77 (m, 5 H) 3.13 (d, J=18.32 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 3 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.56 (br. s., 2 H) 3.48 - 3.64 (m, 3H) 3.64 (br. s., 1 H) 3.70 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 2 H) 5.16 (dd, J=10.04, 8.03 Hz, 2 H) 5.29 (s, 1 H) 5.39 (dd, J=14.93, 10.16 Hz, 1 H), 5.52 - 5.75 (m, 2 H) 6.09 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.17 - 6.40 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.25 (s, 5 H) 7.51 (s, 1 H)	
 141 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.87 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.25 (m, 5 H) 1.45 (d, J=7.03 Hz, 5 H) 1.77 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.92 - 2.10 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 5 H) 3.43 - 3.85 (m, 5 H) 4.94 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.09 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 (dd, J=15.06, 9.91 Hz, 1 H) 5.73 (m, J=9.66 Hz, 1 H) 6.00 (dd, J=15.18, 7.53 Hz, 1 H)	562.3

	6.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 6.39 (dd, J=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.79 (td, J=7.72, 1.76 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=4.52 Hz, 1 H)	
 142 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰氧基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.00 (s, 1 H) 0.65 - 0.90 (m, 3 H) 0.91 - 1.07 (m, 3 H) 1.09 - 1.24 (m, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.46-1.74 (m, 6 H) 1.78 (br. s., 4 H) 2.03 (br. s., 5 H) 2.35 (s, 4 H) 2.40 - 2.55 (m, 6 H) 2.82 (s, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.25 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.54 (br. s., 3 H) 3.89 (qd, J=10.71, 6.78 Hz, 2 H) 4.30 (br. s., 1 H) 4.94 (dd, J=18.07, 10.04 Hz, 2 H) 5.48 (dd, J=15.31, 10.04 Hz, 1 H) 5.55 -5.83 (m, 2 H) 5.55 - 5.72 (m, 1 H) 6.02 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=14.31, 11.04 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.19 (s, 6 H) 7.45 (s, 1 H)	

【0378】

用於製備脲化合物之碸中間物的合成

流程8.



碸脲側鏈之通用合成方案

【0379】步驟1：向R(-)-3-溴-2-甲基-1-丙醇**SSS** (4.0 g，26.1

mmol，1.0 eq)於DMF (20.0 mL，1.3M)中之溶液中添加疊氮化鈉(5.1 g，78.4 mmol，3.0 eq)。將混合物升溫至100℃且在100℃下攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。在冷卻至室溫後，過濾混合物以移除固體，且用乙醚洗滌。將濾液用水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，粗疊氮基衍生物(**TTT**，2.4 g，20.8 mmol，78%)用於下一步驟中。

【0380】步驟2：在氮氣下，向(S)-3-疊氮基-2-甲基丙-1-醇**TTT** (2.4 g，20.8 mmol，1.0 eq)及BOC-酸酐(6.8 g，31.3 mmol，1.5 eq)於THF (100 mL，0.2M)中之混合物中添加Pd-C (2.2 g，2.1 mmol，0.1 eq)。將反應物淨化且隨後置於氫氣氛圍下並攪拌16小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應氛圍用氮氣置換且經由Celite®過濾移除沈澱物。用MeOH洗滌Celite®且減壓移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(**UUU**，2.6 g，13.8 mmol，66%)。

【0381】步驟3：在0℃下，向受Boc保護之胺**UUU** (2.6 g，13.8 mmol，1.0 eq)、1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(2.6 g，14.5 mmol，1.05 eq)及三苯基膦(3.8 g，14.5 mmol，1.05 eq)於THF (100 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加DIAD (3.2 ml，16.5 mmol，1.2 eq)。將反應混合物維持在0℃下且攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。反應混合物隨後用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，經由矽膠(己烷/乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(**VVV**，4.3 g，12.2 mmol，89%)。

【0382】步驟4：在0℃下，向四唑**VVV** (0.4 g，1.1 mmol，1.0 eq)

於二氯甲烷(7.0 mL，0.14M)中之溶液中添加三氟乙酸(3.5 mL，45.4 mmol，40.0 eq)。使反應混合物升溫至23℃且攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。減壓移除溶劑，且用乙酸乙酯稀釋反應物。用碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機層。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，粗胺(**WWW**，0.3 g，1.0 mmol，90%)用於下一步驟中。

【0383】 步驟5：在0℃下，向胺**WWW** (1.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液中添加二異丙基乙胺(4.0 eq)及相應的胺基甲醯氯(2.0 eq)且在相同溫度下攪拌2小時。一旦藉由LCMS或TLC確認反應完成，則用二氯甲烷稀釋溶液。用氯化銨、碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機層。在用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，用矽膠(二氯甲烷/甲醇)純化粗物質，得到所需脲(**XXX**)。

【0384】 步驟6：在0℃下，向脲**XXX** (1.0 eq)於乙醇(0.1M)中之溶液中逐滴添加預混合之鉬酸銨四水合物(0.3 eq)於33%過氧化氫(10 eq)中之黃色溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，隨後在0℃下添加硫代硫酸鈉且攪拌20分鐘。有機層隨後用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑後，藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，得到所需碸(**YYY**)。

【0385】

用於合成(S)-N-(2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙基)吡咯啶-1-甲醯胺之例示性方案

步驟1-4如上所述。

【0386】 步驟5：在0℃下，向胺**WWW** (0.1 g，0.4 mmol，1 eq)於

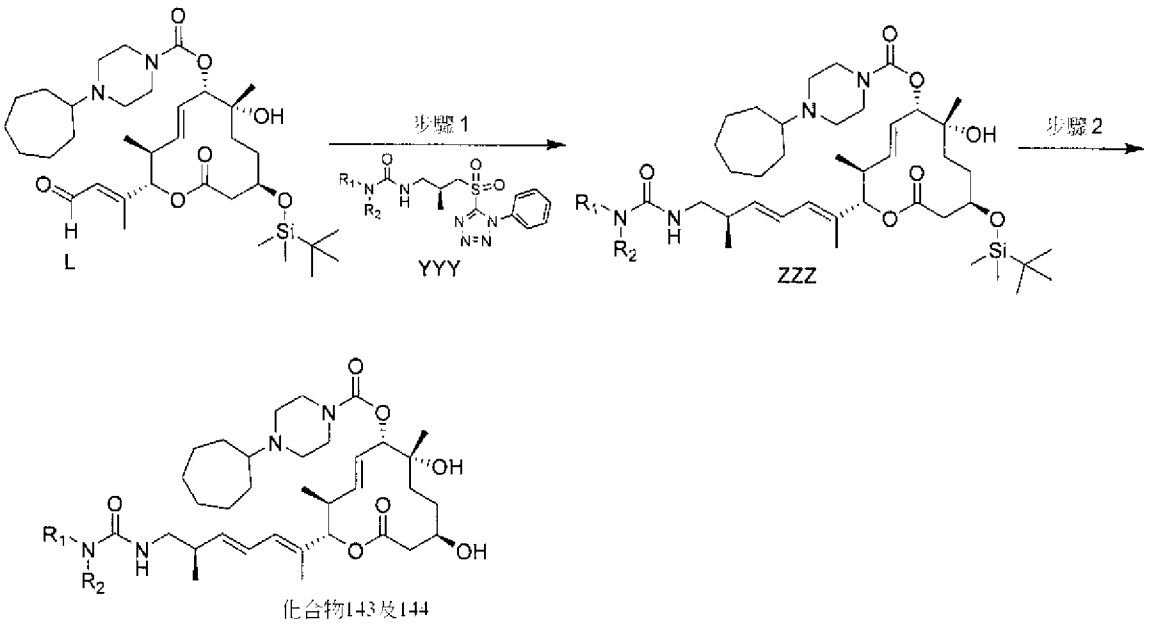
二氯甲烷(4.4 mL，0.1M)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.3 mL，1.7 mmol，4 eq)及吡咯啶-1-甲醯氯(0.1 mL，0.8 mmol，2.0 eq)，且在相同溫度下再攪拌2小時。一旦藉由LCMS或TLC確認反應完成，則用二氯甲烷稀釋溶液。用氯化銨、碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機層。在用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化粗物質，得到所需脲(**XXX**，0.13 g，0.4 mmol，91%)。

【0387】 步驟6：在0℃下，向產物脲**XXX** (0.1 g，0.4 mmol，1.0 eq)於乙醇(3.0 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加預混合之鉬酸銨四水合物(0.1 g，0.12 mmol，0.3 eq)於33%過氧化氫(0.4 mL，4.0 mmol，10 eq)中之黃色溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中且在0℃下添加硫代硫酸鈉。再繼續攪拌20分鐘。有機層隨後用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑之後，藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物，得到所需碸(S)-N-(2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙基)吡咯啶-1-甲醯胺(0.1 g，0.28 mmol，68 %)。

【0388】 化合物143及144係使用碸**YYY**根據流程9製備。

【0389】

流程9.



脲化合物143-144之通用合成方案

【0390】步驟1：在-78℃下在氮氣下，向碸**YYY** (2.5 eq)於THF (0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (2.5 eq)且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**ZZZ**)。

【0391】步驟2：在室溫下，向產物**ZZZ** (1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲苯磺酸(3.0 eq)。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物。用EtOAc萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到所需產物(**化合物143-144**)。

【0392】

脲化合物143之合成的例示性方案

步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-N-(2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙基)吡咯啶-1-甲醯胺**YYY** (43.7 mg，0.12 mmol，2.5 eq)於THF (3.0 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.23 mL，0.12 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (30.0 mg，0.05 mmol，1.0 eq)之THF。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**ZZZ**，23.3 mg，0.03 mmol，63%)。

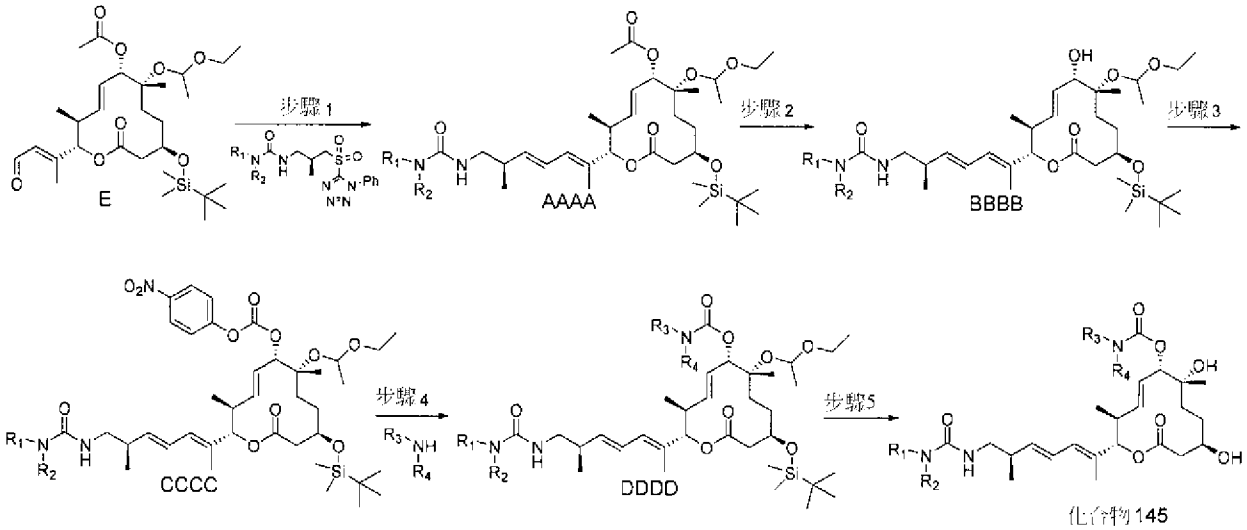
【0393】 步驟2：在室溫下，向產物**ZZZ** (23.3 mg，0.03 mmol，1.0 eq)於甲醇(3.0 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲苯磺酸(16.6 mg，0.09 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物。用EtOAc萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到所需產物(**化合物143**，15.6 mg，0.02 mmol，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 - 1.08 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.30 - 1.61 (m, 17 H) 1.90 (s, 3 H) 1.60 - 2.06 (m, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 4 H) 2.70 - 2.84 (m, 5 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 4 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 - 5.75 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 11.11 Hz, 1 H)。MS (ES+)

= 687.6 $[M+H]^+$。

【0394】 化合物145係藉由流程10之方法製備。

【0395】

流程9



脲化合物145之合成的例示性方案

【0396】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-N-(2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙基)吡咯啶-1-甲醯胺(34.1 mg，0.09 mmol，2.5 eq)於THF (2.0 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.18 mL，0.09 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**E** (20.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**AAAA**，15.8 mg，0.02 mmol，62%)。

【0397】 步驟2：向脲**AAAA** (25.2 mg，0.04 mmol，1.0 eq)於甲醇(3.0 mL，0.01M)中之溶液中添加碳酸鉀(14.8 mg，0.11 mmol，3.0 eq)

且在室溫下攪拌。3小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，在0℃下用氯化銨淬滅反應物。隨後用乙酸乙酯稀釋混合物。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二級醇(**BBBB**，26.0 mg，0.04 mmol，>95%)。

【0398】步驟3：在0℃下，向醇**BBBB** (26.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(2.0 mL，0.1M)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.05 mL，0.27 mmol，7.0 eq)及DMAP (1.4 mg，0.01 mmol，0.3 eq)。隨後緩慢地添加氯甲酸4-硝基苯酯(31.5 mg，0.16 mmol，4.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。受保護之粗碳酸酯(**CCCC**)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0399】步驟4：在室溫下，向碳酸酯**CCCC** (1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.04 mL，0.4 mmol，10.0 eq)。攪拌一小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋，用1N氫氧化鈉溶液洗滌且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**DDDD**，15.1 mg，0.02 mmol，49%)。

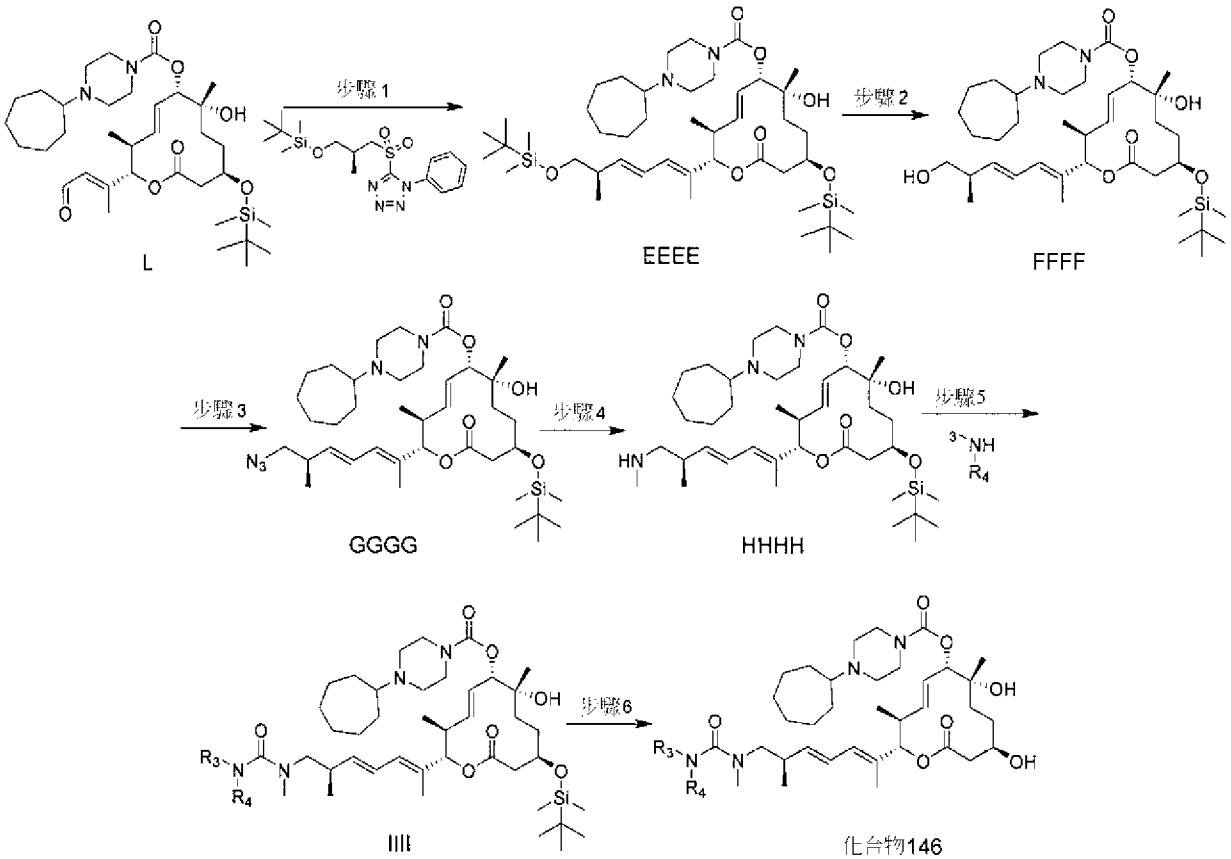
【0400】步驟5：在室溫下，向胺基甲酸酯**DDDD** (15.2 mg，0.02 mmol，1.0 eq)於甲醇(2.0 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(11.0 mg，0.06 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀

釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物145**，4.5 mg，0.008 mmol，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.73 - 0.89 (m, 3 H) 0.90 - 1.04 (m, 3 H) 1.08 - 1.33 (m, 6 H) 1.40 - 1.58 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 4 H) 1.75 - 1.90 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 3 H) 2.90 - 3.16 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 4 H) 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.53 - 3.77 (m, 1 H) 4.13 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.10 - 6.34 (m, 1 H)。MS (ES+) = 605.5 $[M+H]^{+}$。

【0401】

化合物146係藉由流程11之方法製備

流程11.



脲化合物146之合成的例示性方案

【0402】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-5-((3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑(29.3 mg，0.07 mmol，2.0 eq)於THF (2.0 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.15 mL，0.07 mmol，2.0 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (24.0 mg，0.04 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二烯(**EEEE**，15.6 mg，0.02 mmol，51.5%)。

【0403】 步驟2：在室溫下，向二烯**EEEE** (15.6 mg，0.02 mmol，1.0 eq)於甲醇(2.0 mL，0.02M)中之溶液中添加對甲苯磺酸(2.3 mg，0.01 mmol，0.6 eq)。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物。用乙酸乙酯稀釋混合物。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到所需醇(**FFFF**，9.0 mg，0.01 mmol，60%)。

【0404】 步驟3：在0℃下，向醇**FFFF** (7.5 mg，0.01 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.01M)中之溶液中添加DMAP (1.6 mg，0.01 mmol，1.3 eq)及甲苯磺醯氯(2.0 mg，0.01 mmol，1.0 eq)。將反應物升溫至室溫且將反應物攪拌24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後用水淬滅反應物且用鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，隨後將粗甲苯磺酸酯(1 eq)溶解於DMF (1.0 mL，0.01M)中且添加

疊氮化鈉(2.7 mg，0.04 mmol，4.0 eq)。將反應物升溫至70℃且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，移除過量溶劑且藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗物質，得到所需疊氮化物(**GGGG**，6.0 mg，0.01 mmol，96%)。

【0405】 步驟4：在室溫下，向含有疊氮化物**GGGG** (7.5 mg，0.01 mmol，1.0 eq)之二氯甲烷(1.0 mL，0.01M)溶液中添加三甲基膦(0.02 mL，0.02 mmol，2.0 eq)甲苯溶液(1M)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。在室溫下添加多聚甲醛(1.5 mg，0.05 mmol，5.0 eq)且攪拌混合物5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。添加甲醇(1 mL / 1.0 eq **GGGG**)且將反應物冷卻至0℃。添加硼氫化鈉(2.0 mg，0.05 mmol，5.0 eq)且將反應物在0℃下攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用二氯甲烷萃取，且經硫酸鈉乾燥。在過濾及蒸發後，粗胺(**HHHH**，7.4 mg，0.01 mmol，>95%)未經進一步純化即用於下一步驟。

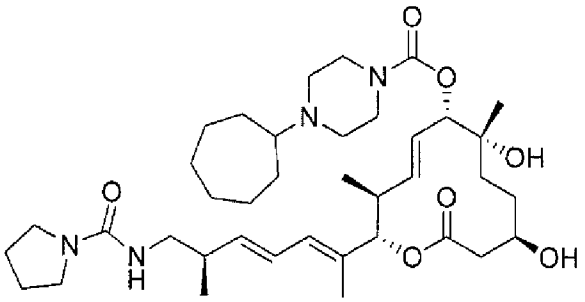
【0406】 步驟5：在室溫下，向胺**HHHH** (7.0 mg，0.01 mmol，1 eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.01M)中之溶液中添加三乙胺(0.005 mL，0.04 mmol，4.0 eq)。隨後將反應混合物冷卻至0℃且隨後緩慢添加吡咯啶-1-甲醯氯(2.6 mg，0.02 mmol，2.0 eq)。在升溫至室溫後，將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。在反應完成後，移除過量溶劑且隨後使用矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗物質，得到所需脲(**IIII**，2.5 mg，0.003 mmol，32%)。

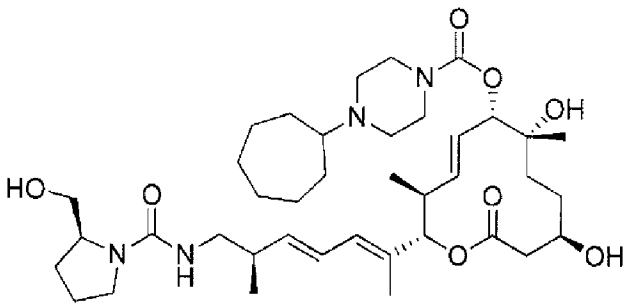
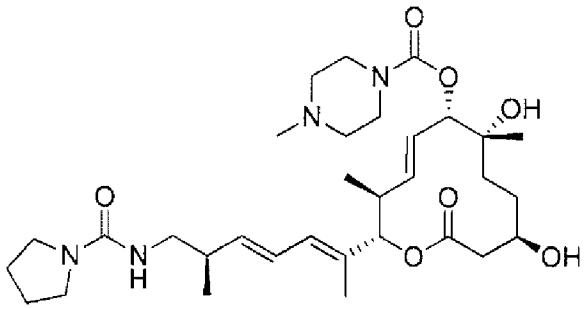
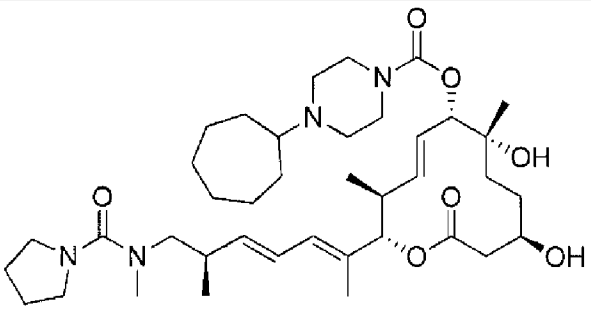
【0407】 步驟6：在室溫下，向脲**IIII** (2.5 mg，0.003 mmol，1.0 eq)於甲醇(2.0 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(1.2 mg，

0.006 mmol，2.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物146**，1.8 mg，0.003 mmol，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.84 - 1.08 (m, 10 H) 1.25 - 1.41 (m, 9 H) 1.44 - 1.68 (m, 8 H) 1.70 - 1.85 (m, 5 H) 1.88 - 2.05 (m, 3 H) 2.42 - 2.65 (m, 6 H) 2.80 - 2.95 (m, 6 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 3.54 - 3.73 (m, 5 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 - 5.63 (m, 2 H) 5.66 - 5.77 (m, 1 H) 6.08 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.31 (dd, J=14.87, 10.98 Hz, 1 H), MS (ES+) = 701.4 $[M+H]^+$。

表7

化合物143 -146

結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 143 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰胺基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.99 - 1.08 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 1.30 - 1.61 (m, 17 H) 1.90 (s, 3 H) 1.60 - 2.06 (m, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 4 H) 2.70 - 2.84 (m, 5 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.22 - 3.36 (m, 4 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.56 - 5.75 (m, 3 H) 6.06 - 6.12 (d, J=10.92 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=15.12, 11.11 Hz, 1 H)	687.6

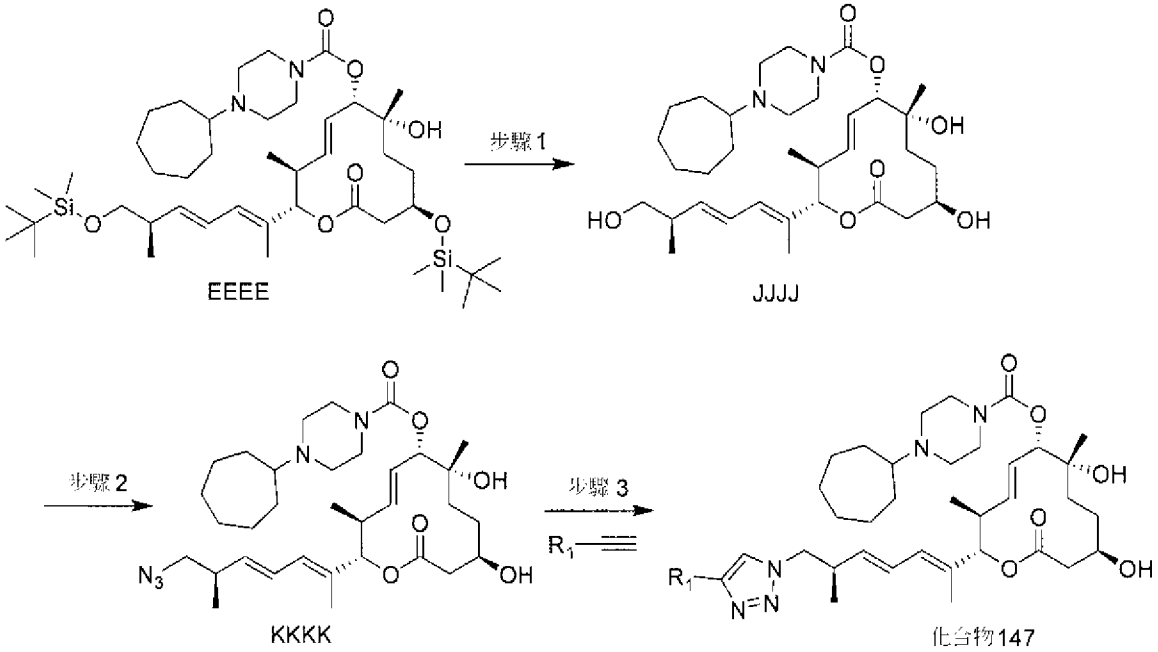
 144 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[[(2R)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基]胺基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.71 - 0.92 (m, 4 H) 0.93 - 1.13 (m, 4 H) 1.15 - 1.25 (m, 5 H) 1.27 (br. s., 1 H) 1.30 - 1.54 (m, 12 H) 1.56 - 1.67 (m, 7 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.80 - 1.95 (m, 3 H) 2.36 - 2.57 (m, 8 H) 2.98 (ddd, J=13.18, 8.03, 4.89 Hz, 1 H) 3.09 (s, 1 H) 3.14 - 3.33 (m, 3 H) 3.33 - 3.49 (m, 6 H) 3.57 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.61 - 3.82 (m, 1 H) 3.86 - 4.13 (m, 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.46 - 5.68 (m, 3 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=15.18, 10.67 Hz, 1 H)	717.7
 145 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-(吡咯啶-1-羰胺基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.73 - 0.89 (m, 3 H) 0.90 - 1.04 (m, 3 H) 1.08 - 1.33 (m, 6 H) 1.40 - 1.58 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 4 H) 1.75 - 1.90 (m, 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 3 H) 2.34 - 2.57 (m, 3 H) 2.90 - 3.16 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 4 H) 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.53 - 3.77 (m, 1 H) 4.13 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 6.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.10 - 6.34 (m, 1 H)	605.5
 146 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.84 - 1.08 (m, 10 H) 1.25 - 1.41 (m, 9 H) 1.44 - 1.68 (m, 8 H) 1.70 - 1.85 (m, 5 H) 1.88 - 2.05 (m, 3 H) 2.42 - 2.65 (m, 6 H) 2.80 - 2.95 (m, 6 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 3.54 - 3.73 (m, 5 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.94 (d,	701.4

7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E,6R)-6-甲基-7-[甲基(吡咯啶-1-羰基)胺基]庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.54 - 5.63 (m, 2 H) 5.66 - 5.77 (m, 1 H) 6.08 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 6.31 (dd, J=14.87, 10.98 Hz, 1 H)	

【0408】 化合物147係如流程12中所示製備。

【0409】

流程12.



化合物147之合成方案

【0410】 步驟1：在室溫下，向化合物二烯**EEEE** (22.0 mg，0.03 mmol，1.0 eq)於甲醇(2.0 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲苯磺酸(15.5 mg，0.08 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物。用EtOAc萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到所需二醇(**JJJJ**，5.0 mg，0.008 mmol，32%)。

【0411】 步驟2：在0℃下，向二烯**JJJJ** (6.0 mg，0.01 mmol，1

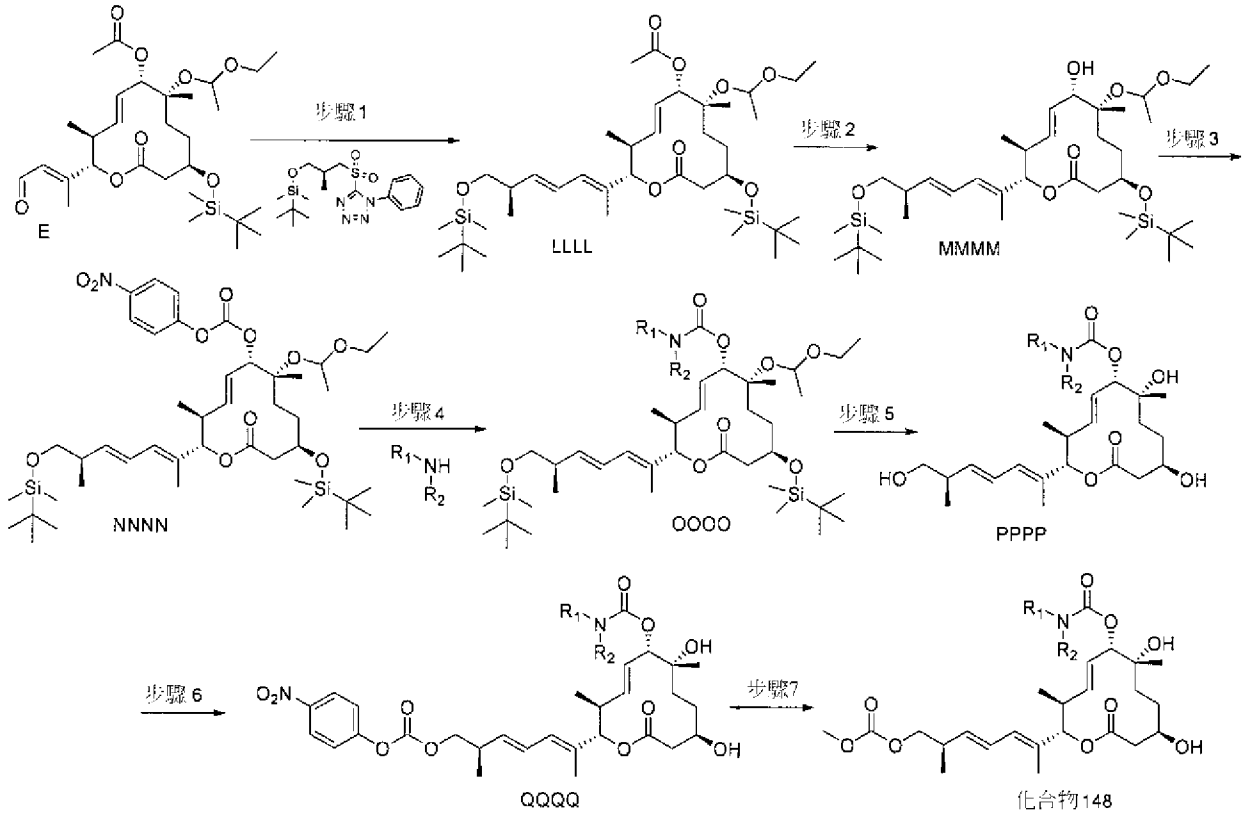
eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.01M)中之溶液中添加DMAP (1.6 mg，1.3 eq)及甲苯磺醯氯(2.0 mg，0.01 mmol，1.0 eq)。將反應物升溫至室溫且將反應物攪拌24小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後將反應物用水淬滅且用鹽水洗滌。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑後，隨後將粗甲苯磺酸酯(1 eq)溶解於DMF (1.0 mL，0.01M)中且添加疊氮化鈉(2.6 mg，0.04 mmol，4.0 eq)。將反應物升溫至70℃且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，移除過量溶劑且藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需疊氮化物(**KKKK**，6.0 mg，0.01 mmol，96%)。

【0412】步驟3：向產物**KKKK** (5.0 mg，0.008 mmol，1.0 eq)於水/第三丁醇/二氯甲烷(0.1M，1/2/1，0.25/0.5/0.25 mL)中之溶液中添加乙炔基環丙烷(2.2 mg，0.03 mmol，4.0 eq)、硫酸銅(II) (2.0 mg，0.01 mmol，1.5 eq)及(R)-5-((S)-1,2-二羥基乙基)-4-羥基-2-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-醇鈉(3.2 mg，0.02 mmol，2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌7小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，移除過量溶劑且藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需三唑(**化合物147**，2.5 mg，0.004 mmol，45 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) 0.78 - 0.98 (m, 6 H) 0.99 - 1.06 (m, 3 H) 1.19 - 1.28 (m, 4 H) 1.28 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 14 H) 1.63 - 1.75 (m, 6 H) 1.85 - 1.99 (m, 2 H) 2.41 - 2.68 (m, 7 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.07 - 4.26 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.74 (m, 3 H) 6.01 - 6.07 (m, 1 H) 6.10 - 6.20 (m, 1 H), MS (ES+) = 683.5 $[M+H]^{+}$。

【0413】 化合物148係藉由流程13之方法製備。

【0414】

流程13.



化合物148之合成方案

【0415】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-5-((3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑(104.0 mg，0.26 mmol，2.5 eq)於THF (10.0 mL，0.01M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.52 mL，0.26 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**E** (58.0 mg，0.1 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二烯(**LLLL**，45.0 mg，0.06 mmol，59%)。

【0416】 步驟2：向二烯**LLLL** (40.0 mg，0.05 mmol，1.0 eq)於甲醇(4.0 mL，0.01M)中之溶液中添加碳酸鉀(19.1 mg，0.14 mmol，2.5 eq)且在室溫下攪拌反應物。3小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，在0℃下用氯化銨淬滅反應物。隨後用乙酸乙酯稀釋混合物。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二級醇(**MMMM**，40.0 mg，0.06 mmol，>95%)。

【0417】 步驟3：在0℃下，向醇**MMMM** (40.0 mg，0.06 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(6.0 mL，0.01M)中之溶液中添加三乙胺(0.06 mL，0.4 mmol，7.0 eq)及DMAP (2.1 mg，0.02 mmol，0.3 eq)。隨後緩慢地添加氯甲酸4-硝基苯酯(47.2 mg，0.23 mmol，4.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。受保護之粗碳酸酯(**NNNN**)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0418】 步驟4：在室溫下，向胺基甲酸酯**NNNN** (1.0 eq)於THF (6.0 mL，0.01M)中之溶液中添加N-甲基哌嗪(0.07 mL，0.58 mmol，10.0 eq)。攪拌一小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，將反應物用水淬滅且用EtOAc稀釋。用1N氫氧化鈉溶液洗滌有機層，且濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需胺基甲酸酯(**OOOO**，37.0 mg，0.04 mmol，78%)。

【0419】 步驟5：在室溫下，向胺基甲酸酯**OOOO** (37.0 mg，0.05 mmol，1.0 eq)於甲醇(4.0 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺

酸(19.1 mg，0.1 mmol，2.2 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需醇(**PPPP**，18.5 mg，0.04 mmol，80%)。

【0420】步驟6：在0℃下，向醇**PPPP** (45.0 mg，0.09 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.08M)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL，0.9 mmol，10.0 eq)及DMAP (2.2 mg，0.02 mmol，0.2 eq)。隨後緩慢地添加氯甲酸4-硝基苯酯(26.7 mg，0.13 mmol，1.5 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。粗碳酸酯(**QQQQ**)未經進一步純化即用於下一步驟。

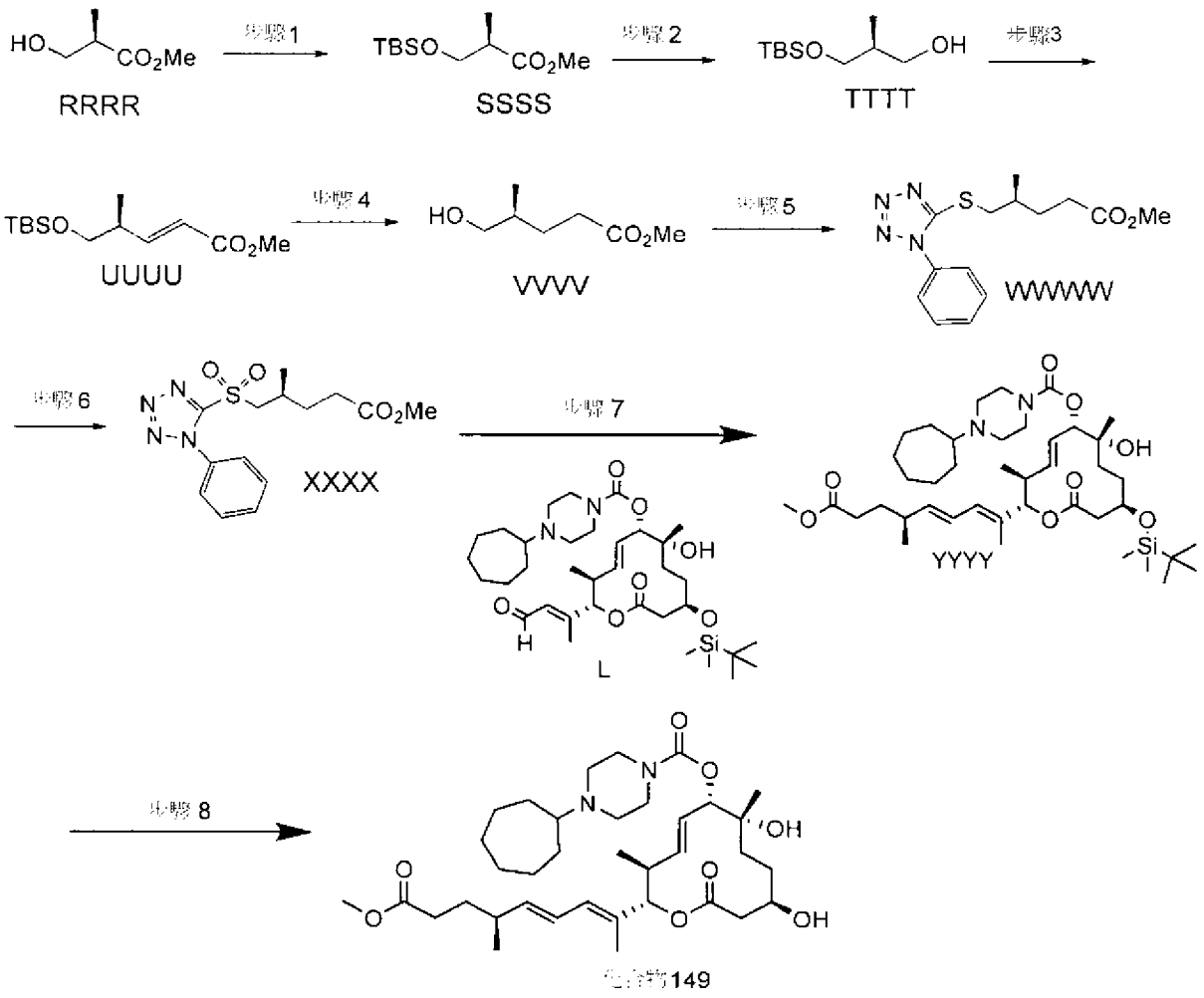
【0421】步驟7：在室溫下，向碳酸酯**QQQQ** (1.0 eq)於二氯甲烷(1.0 mL，0.03M)中之溶液中添加所需胺(5.0 eq)。攪拌一小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到相應的胺基甲酸酯及所需碳酸酯作為少量副產物(**化合物148**，1.0 mg，0.002 mmol，4.7 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.19 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 - 1.46 (m, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 7 H) 3.41 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 - 5.81 (m, 3 H) 6.11 (d,

J=10.54 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H), MS (ES+) = 566.5 $[M+H]^+$。

【0422】 化合物149係根據流程14製備。

【0423】

流程14.



化合物149之合成方案

【0424】 步驟1：向(R)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯**RRRR** (5.0 g，42.3 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(125 mL，0.3 M)中之溶液中添加咪唑(4.3 g，63.5 mmol，1.5 eq)，隨後添加TBS-Cl (6.2 g，63.5 mmol，1.2 eq)，且將反應物在室溫下攪拌6小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。

隨後用水淬滅反應物。隨後將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾後，真空移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物，得到所需受保護之酯(**SSSS**，7.0 g，30.1 mmol，71%)。

【0425】步驟2：在-10℃下在氮氣下，向TBS保護之酯**SSSS** (7.0 g，30.1 mmol，1.0 eq)於無水二氯甲烷(80 mL，0.2M)中之攪拌溶液中添加DIBAL-H (1.0 M甲苯溶液，75.3 mL，75.3 mmol 2.5 eq)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘且升溫至室溫並進一步再攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。在過量的DIBAL-H用過量的甲醇分解後，在劇烈攪拌下將混合物倒入酒石酸鈉鉀溶液(10 g於100 mL水中)中，直至分離各層。水層用乙醚萃取，合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗產物，得到所需產物(**TTTT**，4.8 g，23.5 mmol，78%)。

【0426】步驟3：在室溫下，向TBS保護之醇**TTTT** (1.0 g，4.9 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(20 mL，0.1M)中之溶液中添加碳酸氫鈉(0.8 g，9.8 mmol，2.0 eq)。隨後逐滴添加DMP (3.1 g，7.3 mmol，1.5 eq)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。移除溶劑且隨後在矽膠塞上(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)快速純化粗醛。隨後將醛溶解於苯(25 mL，0.1M)中，且在室溫下向反應物中添加(三苯基膦烯)乙酸甲酯(1.6 g，4.9 mmol，1.0 eq)並將反應物攪拌10小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需酯(**UUUU**，400 mg，1.6 mmol，32%)。

【0427】步驟4：在氮氣氛圍下，向酯**UUUU** (200 mg，0.77 mmol，1.0 eq)於甲醇(7 mL，0.1M)中之溶液中添加鈀/碳(10%，82 mg，0.77 mmol Pd，0.1 eq)。隨後將反應物置於氫氣氛圍下且在室溫下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，氫氣氛圍經氮氣氛圍置換，且隨後在Celite®墊上濾出鈀/碳並移除過量溶劑，得到所需產物(**VVVV**，101 mg，0.691 mmol，89%)。

【0428】步驟5：向酯**VVVV** (100 mg，0.68 mmol，1.0 eq)於THF (4 mL，0.1M)中之溶液中添加三苯基膦(206 mg，0.79 mmol，1.15 eq)，隨後添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(134 mg，0.75 mmol，1.1 eq)。將反應物用氮氣脫氣，且緩慢地添加DIAD (180 mg，0.89 mmol，1.3 eq)於THF (2 mL)中之溶液。隨後將反應物在室溫下攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。移除溶劑。隨後藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗殘餘物，得到所需產物(**WWWW**，110 mg，0.36 mmol，53%)。

【0429】步驟6：在0℃下，向硫化物**WWWW** (25 mg，0.082 mmol，1.0 eq)於乙醇(1 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加預混合之鉬酸銨四水合物(20 mg，0.016 mmol，0.2 eq)於過氧化氫(33%於水中，0.084 mL，0.82 mmol，10.0 eq)中之黃色溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，隨後在0℃下添加硫代硫酸鈉且將反應物攪拌20分鐘。有機層隨後用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑之後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需碸(**XXXX**，17 mg，0.050 mmol，62%)。

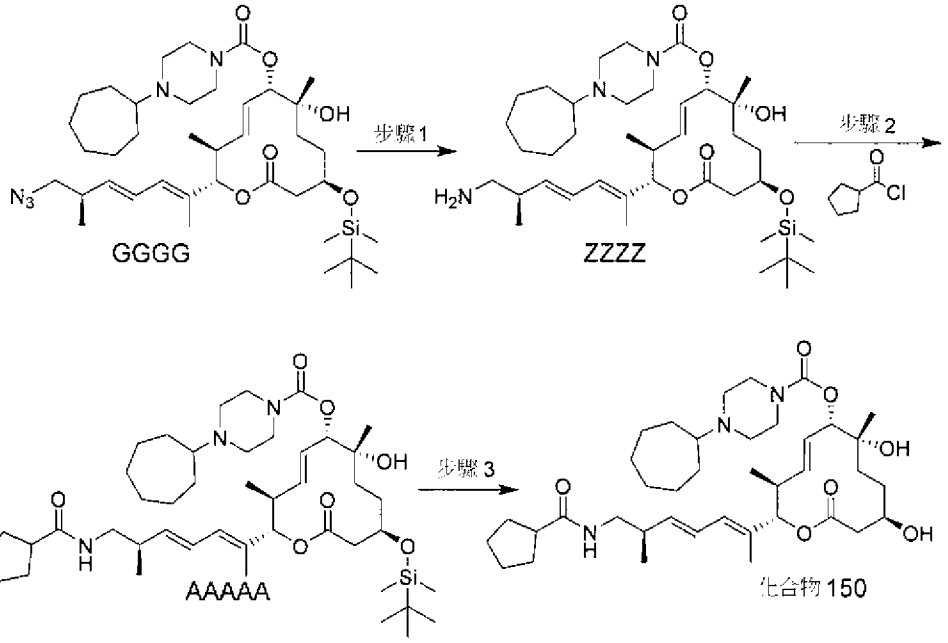
【0430】 步驟7：在-78℃下在氮氣下，向碸**XXXX** (23 mg，0.069 mmol，1.5 eq)於THF (1 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.5 M於甲苯中，0.19 mL，0.092 mmol，2.0 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (30 mg，0.046 mmol，1.0 eq) (參見流程2)之THF (1 mL)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**YYYY**，12 mg，0.016 mmol，34%)。

【0431】 步驟8：在室溫下，向酯**YYYY** (11 mg，0.014 mmol，1.0 eq)於甲醇(1.5 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(8.3 mg，0.043 mmol，3.0 eq)。將反應物攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物149**，6 mg，0.0093 mmol，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.19 (s, 4H), 6.04-6.30 (m, 1H), 5.83-6.04 (m, 1H), 5.45-5.71 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.08-3.36 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 6H), 2.09-2.37 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 1.38-1.67 (m, 15H), 1.10-1.37 (m, 8H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS (ES+) = 647.5。

【0432】 化合物150係如流程15中所示製備。

【0433】

流程15.



化合物150之合成方案

【0434】步驟1：向疊氮化物**GGGG** (8 mg，0.013 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1 mL，0.02M)中之溶液中添加三甲基膦(1.0莫耳溶液，0.026 mL，0.026 mmol，2.0 eq)且將反應物在50℃下加熱1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。添加水(1.0 mL，4.0 eq)且將反應混合物在50℃下加熱3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。移除溶劑，得到粗胺**ZZZZ** (7.5 mg，0.013 mmol，98%)。

【0435】步驟2：在室溫下，向胺**ZZZZ** (4.0 mg，0.0068 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.5 mL，0.01M)中之溶液中添加三乙胺(0.005 mL，0.029 mmol，4.0 eq)。隨後將反應混合物冷卻至0℃，且隨後緩慢地添加環戊烷羰醯氯(0.0015 mL，0.014 mmol，2.0 eq)。在升溫至室溫後，將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。在反應完成後，移除過量溶劑且隨後使用矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗

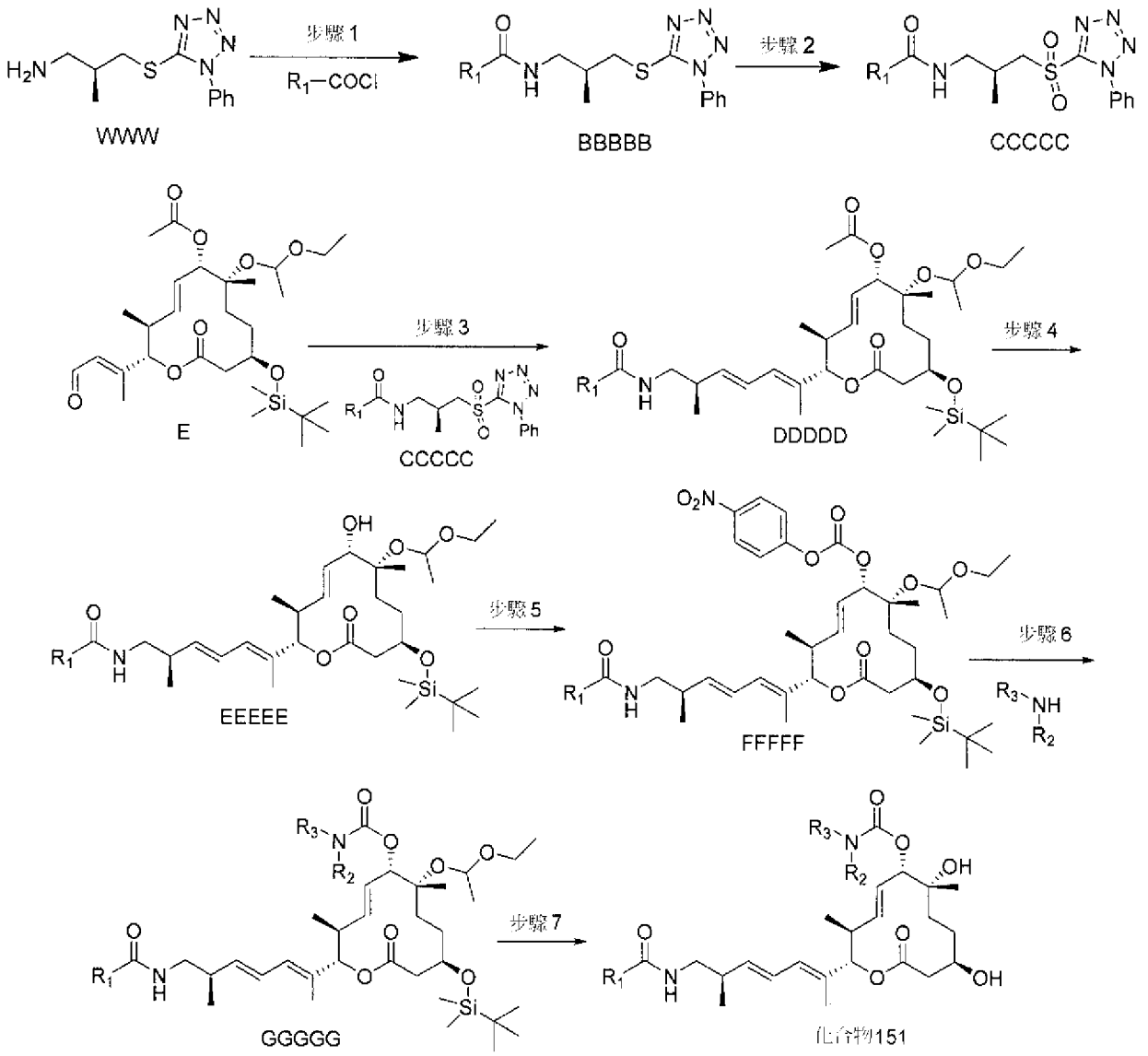
物質，得到所需醯胺(**AAAAA** 2.42 mg，0.0035 mmol，52%)。

【0436】步驟3：在室溫下，向醯胺**AAAAA** (21 mg，0.026 mmol，1.0 eq)於甲醇(1 mL，0.25M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(12.5 mg，0.066 mmol，2.5 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物150**，12.9 mg，0.019 mmol，72%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (s, 3 H)) 1.20 - 1.62 (m, 18 H) 1.65 -1.78 (m, 5 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 190 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.67 (m, 5 H) 2.72 - 2.84 (br.s., 4 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 -3.14 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.66 (br. s., 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (t, J=5.34 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 9.29 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H)。MS (ES+) = 686.6 $[M+H]^{+}$。

【0437】化合物151係根據流程16之方法製備。

【0438】

流程16.



化合物151之合成方案

【0439】 步驟1：在0℃下，向胺**WWW** (95 mg，0.38 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(4 mL，0.1M)中之溶液中添加三乙胺(0.21 mL，1.52 mmol，4 eq)，隨後添加環戊烷羰醯氯(101 mg，0.76 mmol，2 eq)。將反應物升溫至室溫且攪拌10小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。濃縮反應混合物，且隨後藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需醯胺(**BBBBB**，49 mg，0.14 mmol，37%)。

【0440】 步驟2：在0℃下，向產物**BBBBB** (49 mg，0.14 mmol，1.0 eq)於乙醇(4 mL，0.03M)中之溶液中逐滴添加預混合之鉬酸銨四水合

物(33 mg，0.028 mmol，0.3 eq)於過氧化氫(0.15 mL，1.4 mmol，10 eq 33 %)中之黃色溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，隨後在0℃下添加硫代硫酸鈉且將反應物攪拌20分鐘。有機層隨後用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑之後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需碸**CCCCC** (49 mg，0.13 mmol，92%)。

【0441】步驟3：在-78℃下在氮氣下，向碸**CCCCC** (13.6 mg，0.36 mmol，2.0 eq)於THF (15 mL，0.01M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.5 M於甲苯中，0.14 mL，0.072 mmol，4.0 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**E** (10 mg，0.018 mmol，1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌90分鐘且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**DDDDD**，4 mg，0.0057 mmol，31%)。

【0442】步驟4：向產物**DDDDD** (4 mg，0.0057 mmol，1.0 eq)於甲醇(0.5 mL，0.01M)中之溶液中添加碳酸鉀(1.6 mg，0.011 mmol，2.0 eq)，且在室溫下攪拌反應物。3小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，在0℃下用氯化銨淬滅反應物。隨後用乙酸乙酯稀釋混合物。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二級醇(**EEEEE**，4 mg，0.0048 mmol，85%)。

【0443】步驟5：在0℃下，向醇**EEEEE** (4 mg，0.006 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.7 mL，0.006M)中之溶液中添加三乙胺(0.0086 uL，

0.06 mmol，10.0 eq)及DMAP (1.4 mg，0.012 mmol，2.0 eq)。隨後緩慢地添加氯甲酸4-硝基苯酯(4.86 mg，0.024 mmol，4.0 eq)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。受保護之粗碳酸酯(**FFFFF**)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0444】步驟6：在室溫下，向碳酸酯**FFFFF** (1.0 eq)於THF (1.0 mL，0.06M)中之溶液中添加*N*-甲基哌嗪(0.0067 uL，10.0 eq)。攪拌一小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用1N氫氧化鈉溶液洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**GGGGG**，3 mg，0.0038 mmol，63%)。

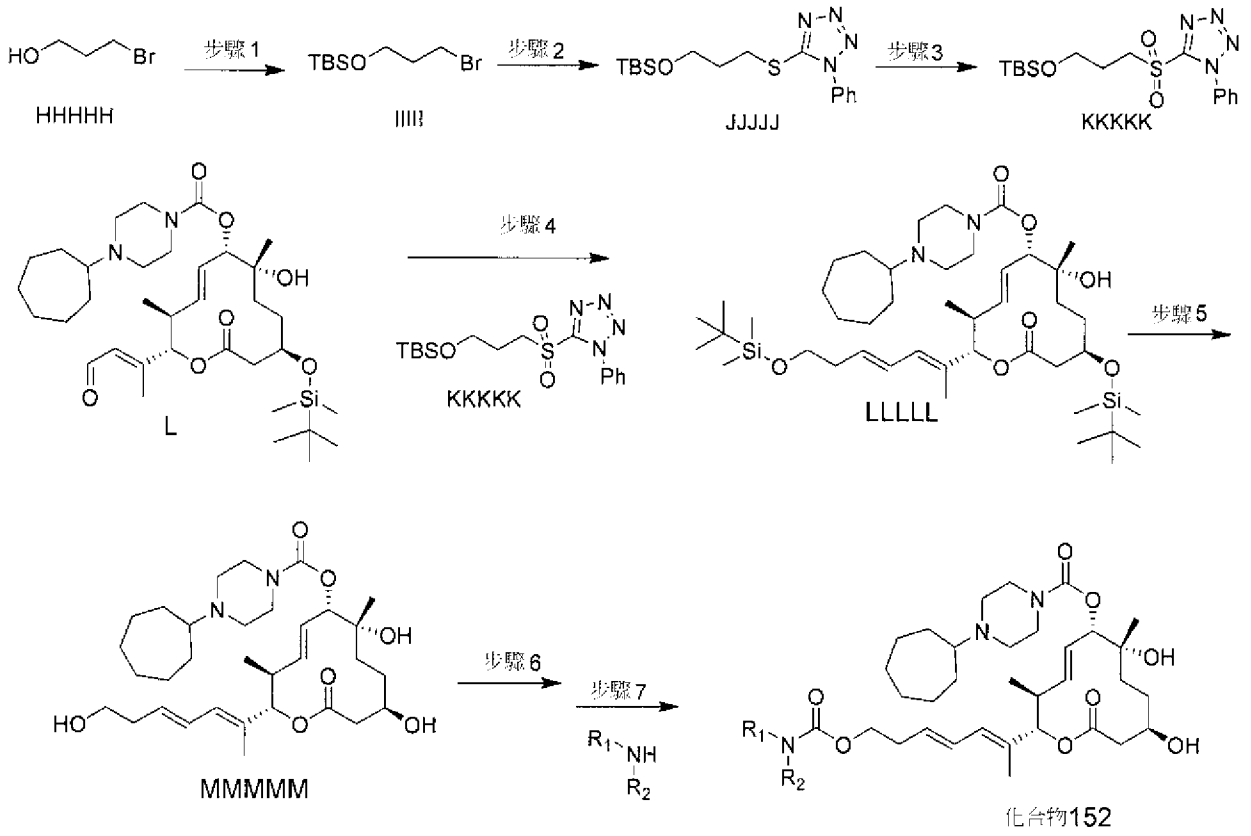
【0445】步驟7：在室溫下，向胺基甲酸酯**GGGGG** (3.0 mg，0.0038 mmol，1.0 eq)於甲醇(1 mL，0.004M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(1.4 mg，0.0076 mmol，2.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物151**，1.5 mg，0.0022 mmol，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (m, 3 H) 1.27 - 1.44 (m, 6 H) 1.53 - 1.72 (m, 6 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.41 - 2.63 (m, 10 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 (br.s., 1 H) 3.79 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H)

5.54 - 5.64 (m, 2 H) 5.65 - 5.77 (m, 1 H) 6.02 - 6.13 (m, 1 H) 6.22 - 6.34 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H), MS (ES+) = 604.4 $[M+H]^+$。

【0446】 化合物152係根據流程17之方法製備。

【0447】

流程17.



化合物152之合成方案

【0448】 步驟1：向3-溴-丙-1-醇**HHHHH** (2.0 g，14.4 mmol，1.0 eq)於二甲基甲醯胺(40 mL，0.3M)中之溶液中添加咪唑(1.47 g，21.6 mmol，1.5 eq)，隨後添加TBS-Cl (3.3 g，21.6 mmol，1.5 eq)。將反應物在室溫下攪拌6小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後用水淬滅反應物。隨後用乙醚萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾後，真空移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯

作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需受保護之醇(**IIIII**，2.91 g，10.9 mmol，76%)。

【0449】步驟2：在0℃下，向氫化鈉(55%礦物油懸浮液，0.32 g，7.9 mmol，1.0 eq)於DMF (15 mL，0.5M)中之懸浮液中添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(1.4 g，7.9 mmol，1.0 eq)。將混合物攪拌1小時。隨後將(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷**IIIII** (2.0 g，7.9 mmol，1.0 eq)之溶液添加至反應物中。將反應物加熱至50℃且在50℃下維持10小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後用水淬滅反應物。真空移除過量DMF。隨後將殘餘物稀釋於鹽水中且用乙醚萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需四唑**JJJJJ** (2.5 g，7.2 mmol，91%)。

【0450】步驟3：在0℃下，向四唑**JJJJJ** (2.5 g，7.2 mmol，1.0 eq)於乙醇(45 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加預混合之鉬酸銨四水合物(0.89 g，0.72 mmol，0.1 eq)於過氧化氫(7.3 mL，72 mmol，10 eq 33 %)中之黃色溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌4小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，在0℃下添加硫代硫酸鈉且將反應物攪拌20分鐘。有機層隨後用水、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在蒸發溶劑之後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需碸(**KKKKK**，1.7 g，4.4 mmol，62%)。

【0451】步驟4：在-78℃下在氮氣下，向碸**KKKKK** (74 mg，0.19 mmol，2.5 eq)於THF (4 mL，0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.5 M於甲苯中，0.39 mL，0.19 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (50 mg，0.077 mmol，1.0 eq)之THF (1 mL)。將反

應物在-78℃下攪拌2小時且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**LLLLL**，30.6 mg，0.038 mmol，49%)。

【0452】步驟5：在室溫下，向產物**LLLLL** (30.6 mg，0.038 mol，1.0 eq)於甲醇(3 mL，0.01M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(7.2 mg，0.038 mmol，1.0 eq)。將反應物攪拌5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**MMMMM**，10.7 mg，0.019 mmol，49%)。

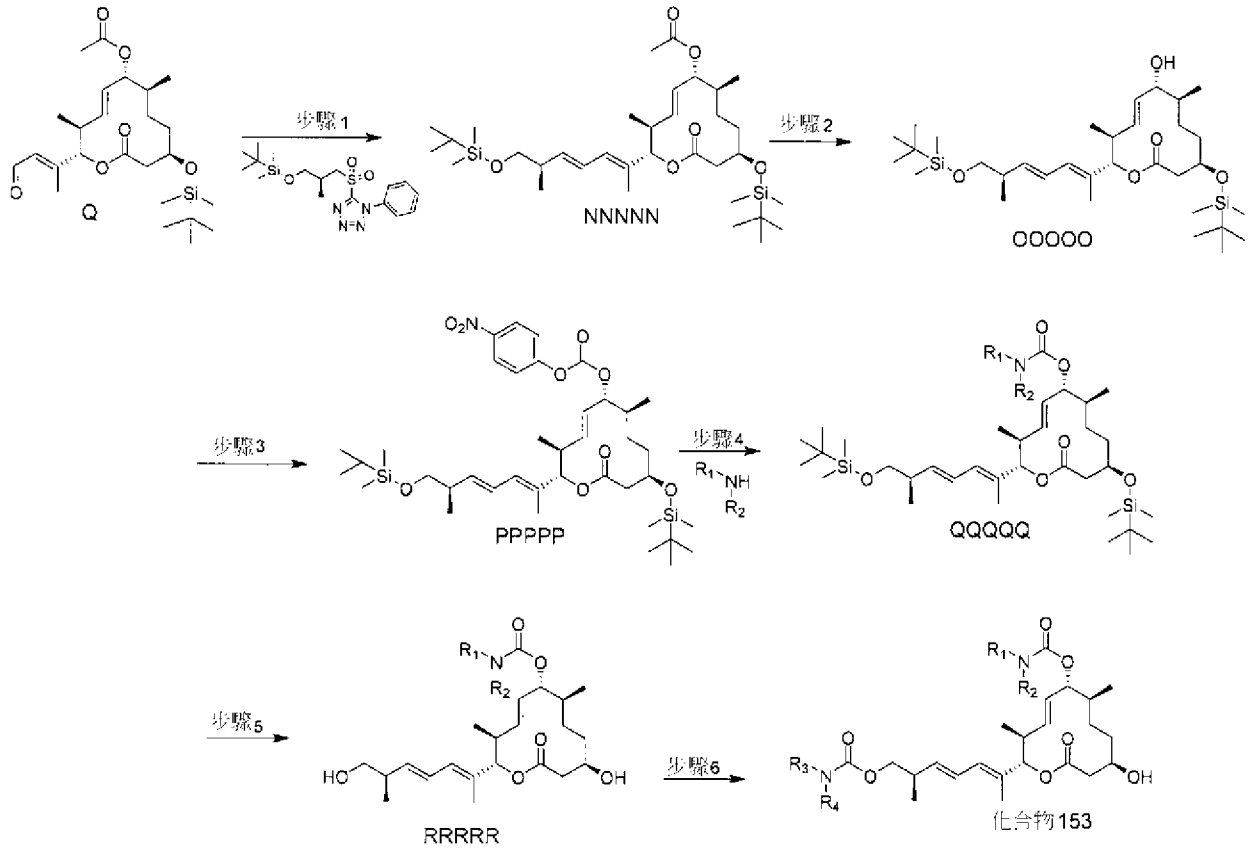
【0453】步驟6及7：在23℃下，向產物**MMMMM** (6.2 mg，0.011 mmol，1.0 eq)於1,2-二氯甲烷(1 mL，0.01M)中之攪拌溶液中添加DMAP (0.66 mg，0.054 mmol，0.5 eq)及DIPEA (0.019 mL，0.107 mmol，10.0 eq)。隨後，將氯甲酸4-硝基苯酯(6.5 mg，0.032 mmol，3.0 eq)添加至混合物中。在16小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，添加吡咯啶(7.7 mg，0.11 mmol，10.0 eq)且將反應物再攪拌4小時。將二氯甲烷添加至反應混合物中。隨後用水及鹽水洗滌有機層。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發後，藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇)純化粗物質，得到所需產物(**化合物152**，2.67 mg，0.0040 mmol，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.71 - 0.88 (m, 6 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 1.13 - 1.27 (m, 13 H) 1.29 - 1.52 (m, 10 H) 1.56 (br. s., 9 H) 1.61 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.34 - 2.59 (m, 7 H) 3.41 (d, J=5.27 Hz, 4 H)

3.65 - 3.78 (m, 2 H) 4.11 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.68 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H), MS (ES+) = 674.3 $[M+H]^+$。

【0454】

化合物153係根據流程18之方法製備

流程18.



化合物153之合成方案

【0455】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-5-((3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑(212 mg，0.54 mmol，2.5 eq)於THF (3 mL，0.04M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.5 M於甲苯中，1.1 mL，0.54 mmol，2.5 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**Q** (100 mg，0.21 mmol，1.0 eq) 之THF (1 mL)。將反應

物在-78℃下攪拌2小時且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**NNNNN**，105 mg，0.17 mmol，77%)。

【0456】步驟2：向產物**NNNNN** (101 mg，0.16 mmol，1.0 eq)於甲醇(4 mL，0.04M)中之溶液中添加碳酸鉀(55 mg，0.40 mmol，2.5 eq)，且在室溫下攪拌反應物。3小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，在0℃下用氯化銨淬滅反應物。隨後將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需二級醇(**OOOOO**，52 mg，0.087 mmol，55%)。

【0457】步驟3：在0℃下，向醇**OOOOO** (20 mg，0.034 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(4 mL，0.01M)中之溶液中添加三乙胺(0.033 mL，0.24 mmol，7.0 eq)及DMAP (1.2 mg，0.01 mmol，0.3 eq)。隨後緩慢地添加氯甲酸4-硝基苯酯(27.1 mg，0.13 mmol，4.0 eq)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。受保護之粗碳酸酯(**PPPPP**)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0458】步驟4：在室溫下，向碳酸酯**PPPPP** (1.0 eq)於THF (4 mL，0.01M)中之溶液中添加*N*-甲基哌嗪(34 mg，0.34 mmol，10.0 eq)。攪拌一小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用1N氫氧化鈉溶液洗滌且濃縮。藉由矽

膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**QQQQQ**，24 mg，0.033 mmol，99%)。

【0459】步驟5：在室溫下，向產物**QQQQQ** (24 mg，0.033 mmol，1.0 eq)於甲醇(2 mL，0.02M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(9.5 mg，0.05 mmol，1.5 eq)。將反應物攪拌5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**RRRRR**，14.0 mg，0.028 mmol，85%)。

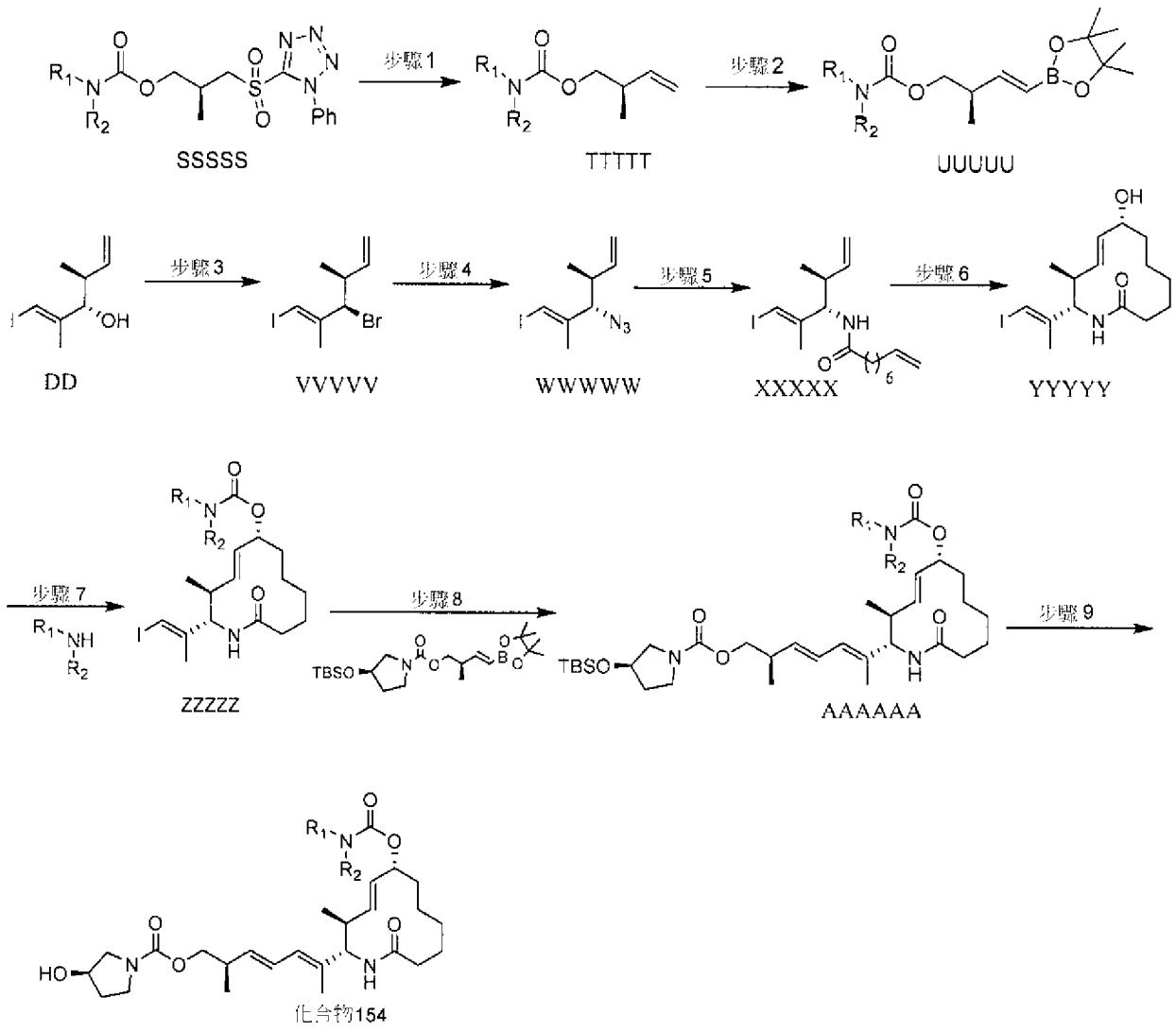
【0460】步驟6：在23℃下，向產物**RRRRR** (4.0 mg，0.008 mmol，1.0 eq)於1,2-二氯甲烷(1.0 mL，0.01M)中之攪拌溶液中添加DMAP (0.2 mg，0.0016 mmol，0.2 eq)及DIPEA (0.01 mL，0.057 mmol，7.0 eq)。隨後，將氯甲酸4-硝基苯酯(2.5 mg，0.012 mmol，1.5 eq)添加至混合物中。在12小時後，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，添加(R)-吡咯啶-3-醇**x** (4.0 mg，0.032 mmol，4.0 eq)且再攪拌4小時。將二氯甲烷添加至反應混合物中。隨後用水及鹽水洗滌有機層。在經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發後，藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗物質，得到所需產物(**化合物153**，3.2 mg，0.0081 mmol，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 -1.55 (m, 2 H) 1.67 - 1.85 (m, 5 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.62 (m, 11 H) 3.02 (br. s., 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.38 - 3.63 (m, 9 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.79 - 4.10 (m, 2 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=10.48, 5.58 Hz, 1 H) 5.28 - 5.41

(m, 2 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.20 (t, J=11.23 Hz, 1 H) 6.36 (br. d, J=11.17 Hz, 1 H)。MS (ES+) = 606.5 $[M+H]^+$。

【0461】 化合物154係根據流程19之方法製備。

【0462】

流程19.



化合物154之合成方案

【0463】 步驟1：在-78℃下，向3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-1-甲酸(R)-(S)-2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙酯**SSSSS** (100.0 mg，0.20 mmol，1.0 eq)於THF (4 mL，0.04M)中之溶液中緩慢

地添加雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(0.5 M於甲苯中，1.2 mL，0.59 mmol，3 eq)。將反應物攪拌15分鐘且在-78℃下添加(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲醇(58.5 mg，0.39 mmol，2.0 eq)。將反應物在-78℃下攪拌2小時且經1小時升溫至室溫。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。隨後藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需末端烯烴(**TTTTT**，40 mg，0.13 mmol，65%)。

【0464】步驟2：向烯烴**TTTTT** (40 mg，0.13 mmol，1.0 eq)於1,2-二氯乙烷(2.0 mL，0.1M)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(39.3 mg，0.26 mmol，2.0 eq)。用氮氣淨化反應物且添加Hoveyda-Grubbs II催化劑(8.0 mg，0.013 mmol，0.1 eq)，並將反應物在50℃下攪拌16小時。經由Celite®過濾混合物，用二氯甲烷洗滌Celite®且真空濃縮濾液。隨後藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需產物(**UUUUU**，31 mg，0.063 mmol，50%)。

【0465】步驟3：在0℃下，使用注射泵向(3S,4S,E)-1-碘-2,4-二甲基己-1,5-二烯-3-醇**DD** (240 mg，0.95 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(7 mL，0.2 M)中之溶液中添加三苯基膦(400 mg，1.5 mmol，1.6 eq)及NBS (288 mg，1.6 mmol，1.7 eq)於二氯甲烷(1 mL，0.1M)中之溶液。將反應物在0℃下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成，隨後用亞硫酸鈉溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯萃取，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在真空蒸發溶劑之後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需溴衍生物(**VVVVV**，270 mg，0.86 mmol，90%)。

【0466】步驟4：向溴衍生物**VVVVV** (270 mg，0.86 mmol，1.0 eq)於DMF (5 mL，0.2 M)中之溶液中添加疊氮化鈉(23 mg，3.4 mmol，4.0 eq)。將反應物加熱至50℃且在50℃下維持1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物冷卻至室溫；隨後經由矽膠塞(乙酸乙酯)過濾混合物。濃縮後，將疊氮基衍生物(**WWWWW**，200 mg，0.722 mmol，84%)直接用於下一步驟。

【0467】步驟5：在-10℃下，向疊氮化物衍生物**WWWWW** (22 mg，0.079 mmol，1.0 eq)於THF (2 mL，0.04M)中之溶液中添加三甲基膦(1.0 M，0.16 mL，0.6 mmol，2.0 eq)。隨後將反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後添加水(4.3 mL，0.24 mmol，3.0 eq)且將反應物在室溫下攪拌5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，添加非-8-烯酸(25 mg，0.16 mmol，2.0 eq)、HOBt (13 mg，0.087 mmol，1.1 eq)、胡尼鹼(Hunig's base) (0.047 mL，0.32 mmol，4.0 eq)及EDCI (16.7 mg，0.087 mmol，1.1 eq)，且將混合物攪拌3小時或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後真空蒸發溶劑，添加乙酸乙酯且用碳酸氫鈉及鹽水萃取有機層。在經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發溶劑後，藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需醯胺(**XXXXX**，11 mg，0.028 mmol，36%)。

【0468】步驟6：向醯胺**XXXXX** (18 mg，0.046 mmol，1.0 eq)及苯醌(0.25 mg，0.002 mmol，0.05 eq)於甲苯(4.6 mL，0.01M)中之脫氣溶液中添加Hoveyda-Grubbs II催化劑(2.9 mg，0.0046 mmol，0.1 eq)。將混合物在65℃油浴中在氮氣氛圍下攪拌12小時，或直至藉由LCMS或

TLC確定反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且經由Celite®及矽膠墊過濾。隨後移除溶劑且將粗物質溶解於二噁烷(1 mL，0.05M)中，且添加二氧化硒(15.4 mg，0.14 mmol，3.0 eq)。將混合物加熱至80℃且在80℃下維持5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用碳酸氫鈉、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。真空移除溶劑且粗巨環未經進一步純化即用於下一步驟(**YYYYY**，18 mg，0.048 mmol)。

【0469】 步驟7：向巨環**YYYYY** (17 mg，0.046 mmol，1.0 eq)於1,2-二氯乙烷(2 mL，0.02 M)中之溶液中添加氯甲酸硝基苯酯(23.2 mg，0.12 mmol，2.5 eq)、三乙胺(0.045 mL，0.322 mmol，7.0 eq)及DMAP (5.6 mg，0.046 mmol，1.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌12小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後添加*N*-甲基哌嗪(14 mg，0.14 mmol，3.0 eq)且將反應物在室溫下攪拌2小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後直接藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)對混合物進行純化，得到所需胺基甲酸酯(**ZZZZZ**，15 mg，0.029 mmol，63%)。

【0470】 步驟8：在室溫下，向胺基甲酸酯**ZZZZZ** (7 mg，0.014 mmol，1.0 eq)於THF (1 mL，0.1M)中之溶液中添加3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-1-甲酸(R)-(R,E)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)丁-3-烯-1-基酯**UUUUU** (8 mg，0.018 mmol，1.3 eq)、單銀(I)單銀(III)一氧化物(16 mg，0.07 mmol，5.0 eq)及肆(三苯基膦)鈀(0.8 mg，0.007 mmol，0.05 eq)。將混合物加熱至60℃且在60℃下維持30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物冷卻至室

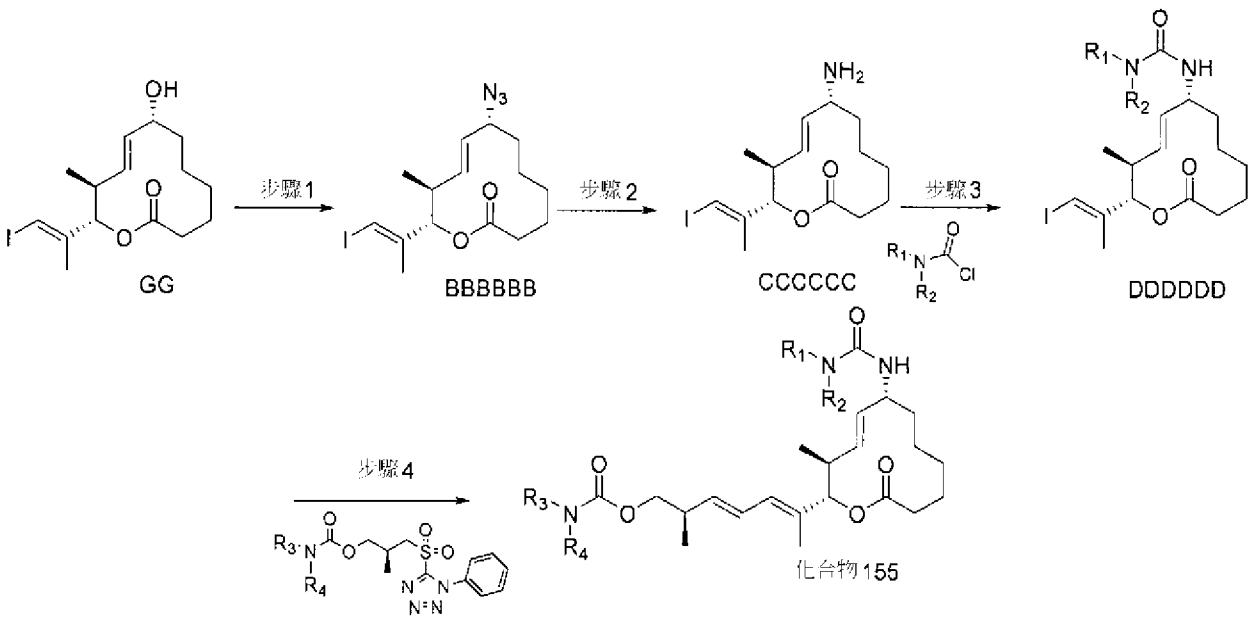
溫，經由Celite®過濾，用二氯甲烷洗滌且真空濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需產物(**AAAAAA**，3.0 mg，0.0044 mmol，31%)。

【0471】 步驟8-2：在室溫下，向胺基甲酸酯**AAAAAA** (3.0 mg，0.0044 mmol，1.0 eq)於甲醇(1 mL，0.004M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(4.1 mg，0.022 mmol，5.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物154**，2.4 mg，0.0042 mmol，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.97 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.31 - 1.70 (m, 7 H) 1.71 (s, 3 H) 1.80 - 2.06 (m, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 6 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 5.14 (td, J=10.04, 5.14 Hz, 1 H) 5.26 - 5.40 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=15.06, 10.04 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=10.41 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.62, 11.23 Hz, 1 H)。MS (ES+) = 575.4 $[M+H]^{+}$。

【0472】 化合物155係根據流程20之方法製備。

【0473】

流程20.



化合物155之合成方案

【0474】步驟1：在0℃下，向巨環(8R,11S,12S,E)-8-羥基-12-((E)-1-碘丙-1-烯-2-基)-11-甲基氧雜環十二-9-烯-2-酮**GG** (0.20 g，0.53 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(5.3 mL，0.1M)中之溶液中添加PPh_3 (0.28 g，1.0 mmol，2.0 eq)及CBr_4 (0.35 g，1.0 mmol，2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。隨後用水淬滅反應混合物且用二氯甲烷萃取水層。隨後將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥且過濾。真空移除溶劑且隨後將殘餘物稀釋於DMF (5.3 mL，0.1M)中。添加疊氮化鈉(0.14 g，2.1 mmol，4.0 eq)且將反應物升溫至70℃持續12小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需疊氮化物(**BBBBBB**，0.17 g，0.20 mmol，39 %)。

【0475】步驟2：向疊氮化物**BBBBBB** (0.16 g，0.20 mmol，1.0 eq)於THF (0.1M)中之溶液中添加三甲基膦(0.035 mL，0.40 mmol，2.0 eq)且將反應物在50℃下攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完

成。添加水(0.014 mL，0.8 mmol，4.0 eq)且將反應混合物在50℃下加熱3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化粗物質，得到所需胺(**CCCCCC**，0.06 g，0.16 mmol，79%)。

【0476】 步驟3：在0℃下，向胺**CCCCCC** (0.08 g，0.21 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(2.0 mL，0.1M)中之溶液中添加三乙胺(0.12 mL，0.85 mmol，4.0 eq)、DMAP (26.1 mg，0.21 mmol，1.0 eq)，隨後添加4-甲基哌嗪-1-甲醯氯(0.07 g，0.43 mmol，2.0 eq)。將反應物升溫至室溫且攪拌7小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物。用水及鹽水洗滌有機層。在經硫酸鈉乾燥且過濾後，真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需脲(**DDDDDD**，0.069 g，0.14 mmol，65%)。

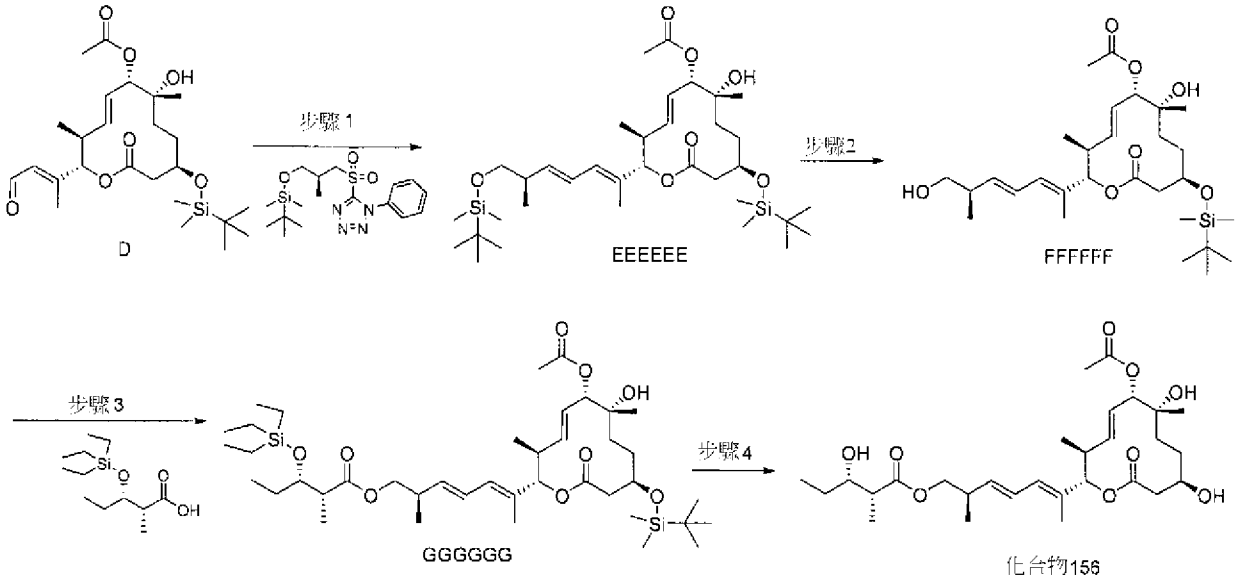
【0477】 步驟4：在室溫下，向**DDDDDD** (3.0 mg，0.006 mmol，1.0 eq)於THF (0.5 mL，0.1M)中之溶液中添加吡咯啶-1-甲酸(R,E)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁-3-烯-1-基酯**SSSSS** (3.7 mg，0.012 mmol，2.0 eq)、單銀(I)單銀(III)一氧化物(6.9 mg，0.03 mmol，5.0 eq)、三苯基胂(2.2 mg，0.007 mmol，1.2 eq)及肆(三苯基膦)鈀(0.82 mg，0.009，0.15 eq)。將反應混合物在60℃下加熱30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物冷卻至室溫，隨後經由Celite®過濾混合物，用二氯甲烷洗滌Celite®且真空濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)來純化粗物質，得到所需產物(**化合物155**，2.7 mg，0.0048 mmol，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.78 - 0.97 (m, 6 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.39 (m, 4 H) 1.43 -

1.61 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 8 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 4 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.14 - 5.30 (m, 3 H) 5.35 - 5.45 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, J=0.88 Hz, 1 H), MS (ES+) = 559.5 $[M+H]^+$。

【0478】 化合物156係根據流程21之方法製備。

【0479】

流程21.



化合物156之合成方案

【0480】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向(S)-5-((3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑(0.066 g，0.17 mmol，2.0 eq)於THF (2.0 mL，0.04M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.33 mL，0.17 mmol，2.0 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**D** (0.040 g，0.08 mmol，1.0 eq)之THF (0.2 mL)。將反應物在-78℃下攪拌2小時且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃

縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**EEEEEE**，0.036 g，0.06 mmol，68 %)。

【0481】步驟2：在室溫下，向**EEEEEE** (0.037 g，0.06 mmol，1.0 eq)於甲醇(2.0 mL，0.03M)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡錠(0.015 g，0.06 mmol，1.0 eq)。將反應物攪拌6小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需一級醇(**FFFFFF**，0.02 g，0.04 mmol，68 %)。

【0482】步驟3：在0℃下，向一級醇**FFFFFF** (5.0 mg，0.009 mmol，1.0 eq)及酸(2R,3S)-2-甲基-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊酸(3.5 mg，0.014 mmol，1.5 eq)於二氯甲烷(0.3 mL，0.03M)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.003 mL，0.02 mmol，2.0 eq)、DMAP (1.1 mg，0.009 mmol，1.0 eq)及COMU (6.0 mg，0.014 mmol，1.5 eq)。將反應物升溫至室溫且攪拌16小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。完成後，將反應物用二氯甲烷稀釋，用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾且蒸發後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗物質，得到所需酯**GGGGGG** (5.0 mg，0.006 mmol，70 %)。

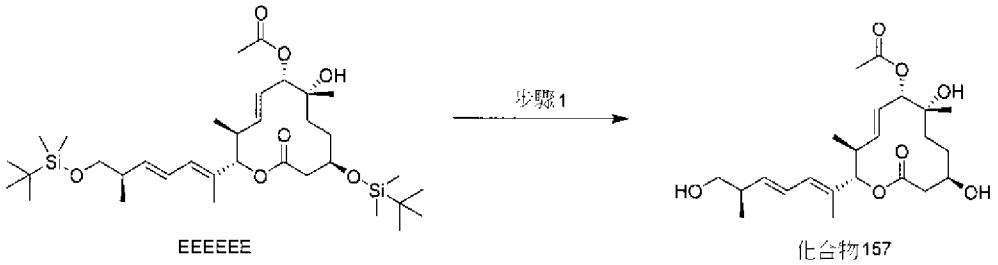
【0483】步驟4：在室溫下，向酯**GGGGGG** (4.0 mg，0.005 mmol，1.0 eq)於甲醇(0.1 mL，0.005M)中之溶液中添加對甲氧基甲苯磺酸(1.0 mg，0.005 mmol，1.0 eq)。將反應物攪拌3小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽

膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物156**，1.2 mg，0.002 mmol，40 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇, d4) δ: 6.60 (dd, J=15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.86 (dt, J=15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.66-5.78 (m, 1H), 4.96-5.19 (m, 2H), 4.67 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.78-4.00 (m, 1H), 3.73 (ddd, J=8.3, 5.8, 4.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.44-2.67 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.37-1.55 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 4H), 0.82-1.07 (m, 5H), MS (ES+) = 561.3 $[M+Na]^+$。

【0484】 化合物157係藉由流程22之方法製備。

【0485】

流程22.



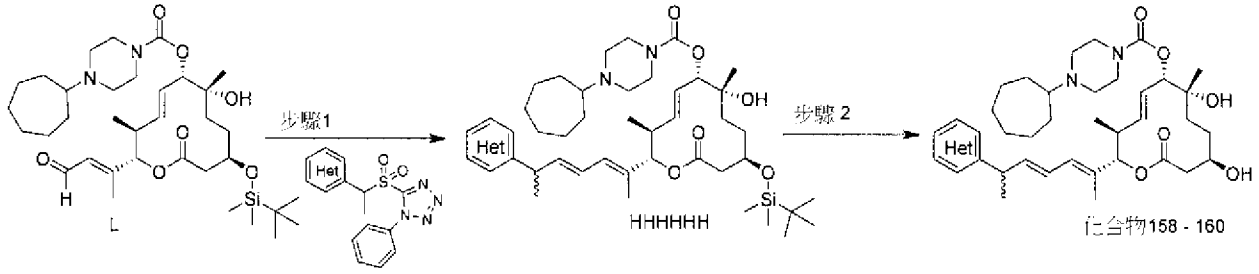
【0486】 步驟1：將中間物**EEEEEE** (40.6 mg，0.062 mmol，1.0 eq)溶解於EtOH (2 mL)中且添加PPTS (1.562 mg，6.217 μmol，0.1 eq)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。隨後移除溶劑。藉由矽膠層析(25-80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到所需產物(**化合物157**，2.7mg，6.36 μmol，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.72 - 0.89 (m, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.35 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.34 - 2.58 (m, 3 H) 3.32 - 3.54 (m, 3 H) 3.56 - 3.83 (m, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.03 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.25 (ddd, *J*=15.06,

10.79, 1.00 Hz, 1 H)。MS(ES+): 425.30 $[M+H]^+$。

【0487】 化合物158-160係藉由流程23之方法製備。

【0488】

流程23



化合物158-160之通用合成方案

【0489】 步驟1：在-78℃下在氮氣下，向相應的碸(2.5 eq)於THF (0.02M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (2.5 eq)且攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (1.0 eq)之THF (0.5 M)。將反應物在-78℃下攪拌2小時且隨後經1小時升溫至-20℃。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**HHHHHH**)。

【0490】 步驟2：在室溫下，向胺基甲酸酯**HHHHHH** (1.0 eq)於甲醇(0.1M)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡錠(5.0 eq)。將反應物攪拌6小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需胺基甲酸酯(**化合物158-160**)。在製備型HPLC後可分離兩種非對映異構體。管柱：Waters Xbridge C18 5μm OBD 19×150 mm。移動相A：含0.1% NH_4OH之水(pH 10)，移動相B：含0.1% NH_4OH之100%乙腈。移

動相條件：等度45% B，10 min，30 mL/min。

【0491】

化合物90之例示性合成方案及兩種差向異構體化合物159及化合物160之分離

步驟1：在-78℃下在氮氣下，向3-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶(0.15 g，0.45 mmol，2.1 eq)於THF (4.8 mL，0.04M)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.46 mL，0.46 mmol，2.2 eq)，且將反應物攪拌20分鐘。隨後逐滴添加含醛**L** (0.13 g，0.21 mmol，1.0 eq)之THF (0.2 mL)。將反應物在-78℃下攪拌2小時且隨後升溫至-20℃持續1小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**HHHHHH**，0.08 g，0.11 mmol，53 %)。

【0492】步驟2：在室溫下，向胺基甲酸酯**HHHHHH** (0.08 g，0.11 mmol，1.0 eq)於甲醇(1.0 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲苯磺酸吡錠(0.1 g，0.55 mmol，5.0 eq)。將反應物攪拌6小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到呈C16之差向異構體混合物形式的所需胺基甲酸酯(**化合物90**，0.015 g，0.02 mmol，22 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.70 - 0.93 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.12 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.50 (m, 14H) 1.55 - 1.76 (m, 11 H) 1.90 (br. s., 2 H) 2.14 (s, 1 H) 2.36 - 2.57 (m, 7 H) 3.22 - 3.43 (m, 5 H)

3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.44 - 5.72 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=15.43, 6.90 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.09 - 6.25 (m, 1 H) 7.16- 7.21 (m, 3 H) 7.44 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.41 (br. s., 2 H), MS (ES+) = 638.8 $[M+H]^+$。

【0493】隨後使用以下參數對混合物進行製備型HPLC分離：管柱：Waters Xbridge C18 5μm OBD 19×150 mm。移動相A：含0.1% NH_4OH之水(pH 10)，移動相B：含0.1% NH_4OH之100%乙腈。移動相條件：等度45% B，10 min，30 mL/min。溶離份1，rt = 5.9 min，溶離份2，rt = 6.9 min。

【0494】

化合物159 (溶離份1, WiDr GI_{50} = **13.3 nM**, Panc05.04 GI_{50} = 15.0 nM)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.82 - 1.00 (m, 3 H) 1.24 - 1.31 (m, 4 H) 1.34 - 1.60 (m, 12 H) 1.65 - 1.88 (m, 8 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.45 - 2.67 (m, 7 H) 3.50 (br. s., 4 H) 3.59 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.12 (d, =10.79 Hz, 1 H) 6.27 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.25 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=4.51 Hz, 1 H) 8.41 - 8.58 (m, 2 H)。

【0495】

化合物160 (溶離份2, WiDr GI_{50} = 29.5 nM, Panc05.04 GI_{50} = 15.8 nM)

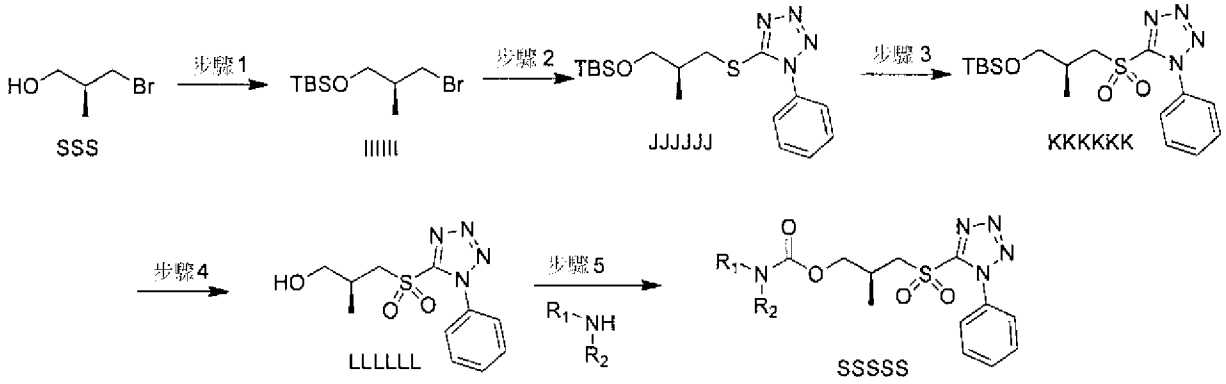
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 4 H) 1.32 - 1.60 (m, 12 H) 1.64 - 1.78 (m, 7 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.42 - 2.68 (m, 6 H) 3.37 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 (d, J=6.53 Hz,

1 H) 5.03 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 -5.78 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=14.93, 6.90 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 6.18 - 6.40 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.41 - 7.66 (m, 1 H) 8.40 - 8.60 (m, 2 H)。

【0496】

胺基甲酸酯(流程24)及雜環(流程25)側鏈朱麗亞片段合成

流程24.



胺基甲酸酯朱麗亞片段之通用合成方案

【0497】步驟1：在0℃下，向(S)-3-溴-2-甲基丙醇**SSS** (10.0 g，65.3 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(300 mL，0.1M)中之溶液中添加咪唑(6.7 g，98.0 mmol，1.5 eq)，隨後添加TBSCl (11.8 g，78.4 mmol，1.2 eq)。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則過濾反應物。將濾液用水、飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需受保護之醇(**IIIIII**，13.5 g，50.5 mmol，77%)。

【0498】步驟2：在0℃下，向NaH (2.4 g，60.6 mmol，1.2 eq)於DMF (200 mL，0.2M)中之溶液中添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(9.9 g，55.6 mmol，1.1 eq)且將反應物攪拌1小時。接著，在0℃下添加溴化物**IIIIII** (13.5 g，50.5 mmol，1.0 eq)之溶液且將反應物逐漸加熱至80℃持

續十小時。一旦藉由TLC或LCMS確定完成，則將反應物冷卻至0℃且用水淬滅。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**JJJJJJ**，15.6 g，42.8 mmol，85 %)。

【0499】 步驟3：在0℃下，向四唑**JJJJJJ** (2.4 g，6.5 mmol，1.0 eq)於乙醇(60 mL，0.1M)中之溶液中添加鉬酸銨四水合物(0.8 g，0.65 mmol，0.1 eq)及過氧化氫(6.6 mL，64.7 mmol，10.0 eq，30%水溶液)。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌四小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需碸(**KKKKKK**，2.2 g，5.4 mmol，84 %)。

【0500】 步驟4：在室溫下，向碸**KKKKKK** (1.0 g，2.5 mmol，1.0 eq)於甲醇(25.0 mL，0.1M)中之溶液中添加對甲苯磺酸(0.1 g，0.5 mmol，0.2 eq)。將反應物攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。將反應物用碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物(**LLLLLL**，0.7 g，2.5 mmol，100 %)未經進一步純化即可前進。

【0501】 步驟5：在-10℃下，向醇**LLLLLL** (1.0 eq)於二氯甲烷(0.1M)中之溶液中添加DMAP (1.1 eq)、DIEA (1.1 eq)及氯甲酸4-硝基苯酯(1.1 eq)。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。接著，將反應物冷卻至0℃且添加相應的胺。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌五小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層

析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需碸(**SSSSS**)。

【0502】

吡咯啶-1-甲酸(S)-2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙酯之例示性合成方案

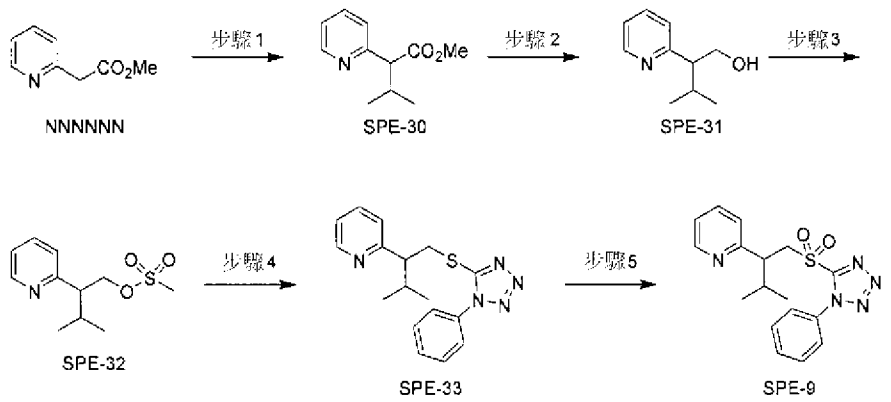
步驟1-4如上所述。

【0503】 步驟5：在-10℃下，向醇**LLLLLL** (0.25 g，0.89 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(1.5 mL，0.5M)中之溶液中添加DMAP (0.16 g，1.3 mmol，1.5 eq)、DIEA (1.2 mL，7.09 mmol，8.0 eq)及氯甲酸4-硝基苯酯(0.7 g，3.5 mmol，4.0 eq)。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。接著，將反應物冷卻至0℃且添加吡咯啶(0.37 mL，4.4 mmol，5 eq)。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌五小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物吡咯啶-1-甲酸(S)-2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙酯(0.32 g，0.84 mmol，95%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.67-7.77 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 3H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.12 (dd, J=14.7, 4.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=14.7, 8.2 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【0504】

2-(3-甲基-1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丁-2-基)吡啶之合成方案

流程25.



【0505】 步驟1：在0℃下，將**NNNNNN** (704 mg，4.657 mmol，1 eq)溶解於THF (22.100 mL)中且添加第三丁醇鈉(470 mg，4.89 mmol，1.05 eq)。此反應溶液變成亮黃色且在此溫度下攪拌30分鐘。隨後，添加2-碘丙烷(0.931 mL，9.314 mmol，2 eq)且將反應溶液在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液淬滅，且藉由旋轉蒸發器蒸發THF。將剩餘水溶液用EtOAc萃取兩次且將合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到所需粗產物(**SPE-30**，477.5 mg，2.471 mmol，53.1%)。

【0506】 步驟2：在0℃下，將**SPE-30** (477.5 mg，2.471 mmol，1 eq)溶解於THF (25.300 mL)中且逐滴添加氫化鋰鋁(2.97 mL，2.965 mmol，1.2 eq)。使反應混合物經30分鐘升溫至室溫，隨後在室溫下攪拌。將反應混合物小心地用水、氫氧化鈉及水淬滅，隨後攪拌30分鐘。濾出ppt且蒸發溶劑。用醚萃取殘餘物且將合併之有機物用水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到所需粗產物(**SPE-31**，238 mg，1.441 mmol，58%)。

【0507】 步驟3：在0℃下，將**SPE-31** (238 mg，1.44 mmol，1 eq)溶解於DCM (8805 µL)中且添加三乙胺(221 µl，1.584 mmol，1.1 eq)。逐滴添加甲磺醯氯(118 µL，1.512 mmol，1.05 eq)且在此溫度下攪拌反

應混合物30分鐘。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用DCM重新萃取水溶液。將合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到所需粗產物(**SPE-32**，202 mg，0.830 mmol，57.6%)。

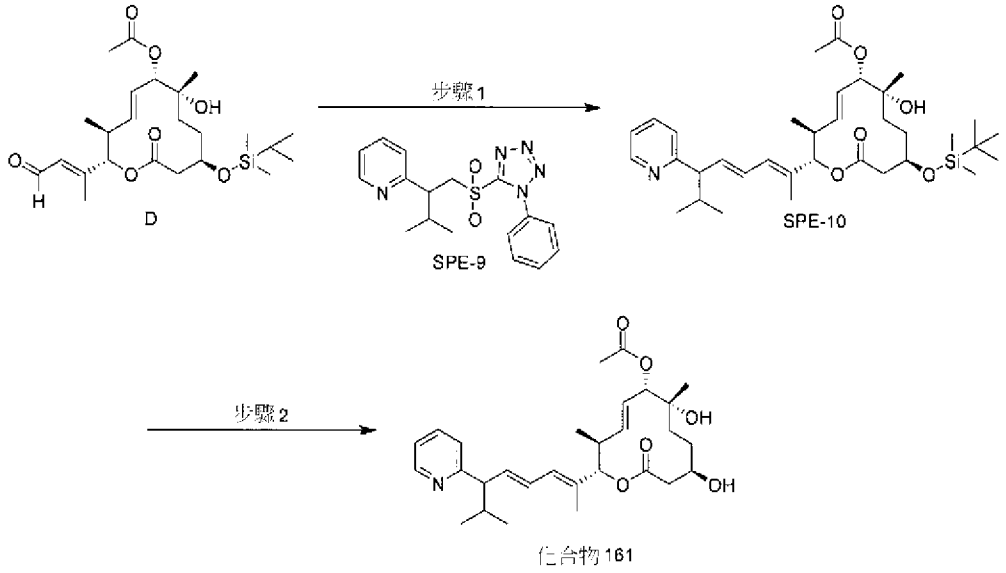
【0508】步驟4：在室溫下，將**SPE-32** (202 mg，0.83 mmol，1 eq)溶解於DMF (8035 μL)中且添加碳酸銫(379 mg，1.162 mmol，1.4 eq)，隨後添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(178 mg，0.996 mmol，1.2 eq)。將混合物在50℃下攪拌72小時。添加鹽水且用醚萃取水層3次。將合併之有機物用水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0%-100% EtOAc/己烷)純化，得到所需產物(**SPE-33**，130.3 mg，0.400 mmol，48.2%)。

【0509】步驟5：在-10℃下，將**SPE-33** (130.3 mg，0.40 mmol，1 eq)懸浮於EtOH (2922 μL)中且添加鉬酸銨四水合物(24.74 mg，0.02 mmol，0.05 eq)，隨後添加過氧化氫(204 μL，2.002 mmol，5 eq)。在此溫度下攪拌反應混合物3小時。隨後，添加3 mL THF且在室溫下攪拌反應混合物36小時。將混合物用水及偏亞硫酸氫鈉水溶液淬滅。將反應物用EtOAc稀釋，分離各層，隨後用硫代硫酸鈉水溶液及水洗滌有機物。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0%-100% EtOAc/己烷)來純化，得到所需產物(**SPE-9**，92 mg，0.257 mmol，64.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.78 - 0.88 (m, 3 H) 0.93 - 1.02 (m, 3 H) 2.02 - 2.17 (m, 1 H) 3.29 - 3.44 (m, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 1 H) 4.59 - 4.72 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.60 (s, 6 H) 8.38 - 8.47 (m, 1 H)。MS(ES+): 358.30 $[M+H]^+$。

【0510】

化合物161之合成方案

流程26.



【0511】步驟1：在-78℃下，向**SPE-9** (93 mg，0.261 mmol，1.8 eq)於1:4 DMF (247 µL)/THF (998 µL)中之溶液中緩慢地添加0.6 M NaHMDS (375 µl，0.225 mmol，1.55M)，以維持反應溫度低於-70℃。將其在此溫度下攪拌30分鐘。向此冷卻之黃色溶液中緩慢地逐滴添加醛**D** (70 mg，0.145 mmol，1 eq)於THF (198 µL)中之溶液。將反應溫度維持在-65℃以下。將醛容器用THF沖洗且逐滴添加至冷卻之反應混合物中。隨後將其在-70至-60℃之間攪拌1小時(將低溫盤管設定至-65℃)。隨後，將低溫盤管設定至-50℃且將反應混合物在該溫度下攪拌隔夜。將反應混合物升溫至-40℃且添加固體氯化銨(33.9 mg，0.634 mmol，4.37 eq)。將反應物進一步升溫至0℃且添加水，隨後添加甲苯。分離水層且隨後用鹽水洗滌有機層。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0-40% MTBE/己烷，長時間保持在40% MTBE/己烷以溶離產物)來純化，得到所需產物(**SPE-10**，29 mg，0.047 mmol，32.6%)。

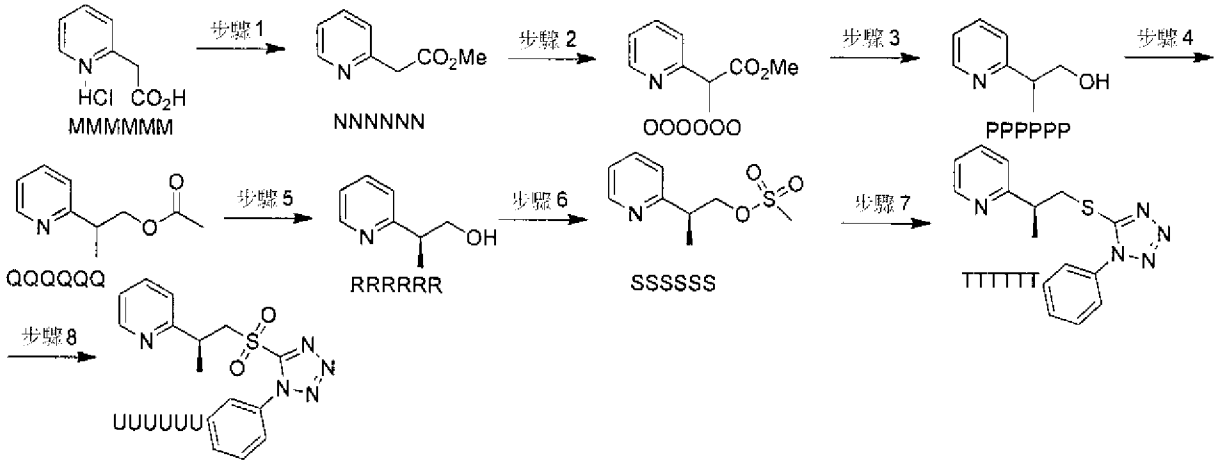
【0512】步驟2：將**SPE-10** (29 mg，0.047 mmol，1 eq)溶解於

THF (240 μL)中且添加TBAF (94 μL，0.094 mmol，2 eq)。將溶液在室溫下攪拌隔夜。將溶液用水稀釋且用EtOAc萃取。隨後將有機物用鹽水洗滌，將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0%-100% EtOAc/己烷)來純化，得到所需產物(**化合物161**，14.4 mg，0.028 mmol，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.76 (dd, *J*=6.59, 1.32 Hz, 3 H) 0.78 - 0.87 (m, 1 H) 0.91 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.33 - 1.43 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.70 - 1.79 (m, 3 H) 2.00 - 2.04 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 4 H) 2.53 (br dd, *J*=15.75, 3.33 Hz, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 5.03 - 5.09 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.76 (m, 1 H) 5.99 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 6.13 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.32 - 6.43 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.72 - 7.83 (m, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H)。MS(ES+): 500.58 $[M+H]^+$。

【0513】

(S)-2-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶之通用合成方案

流程27.



【0514】步驟1：在0℃下，向2-(吡啶-2-基)乙酸鹽酸鹽

MMMMMM (50.0 g，288.0 mmol，1.0 eq)於甲醇(500 mL，0.5M)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(31.5 mL，432.0 mmol，1.5 eq)。將反應物在0℃下攪拌60分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。小心地用碳酸鈉淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得產物(**NNNNNN**，41.5 g，275.0 mmol，95%)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0515】步驟2：在0℃下，向酯**NNNNNN** (41.5 g，275.0 mmol，1.0 eq)於THF (1500 mL，0.2M)中之溶液中添加2-甲基丙-2-醇鈉(28.6 g，288.3 mmol，1.05 eq)，且將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後添加碘甲烷(34.3 mL，549.1 mmol，2.0 eq)。將反應物在室溫下攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用氯化銨淬滅反應物且真空移除過量溶劑。隨後用乙酸乙酯萃取粗物質。將合併之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥。在過濾且蒸發溶劑後，真空濃縮混合物。所得甲酯(**OOOOOO**，41.3 g，250 mmol，91 %)未經純化即可前進。

【0516】步驟3：在0℃下，向甲酯**OOOOOO** (43.0 g，260.3 mmol，1.0 eq)於THF (1500 mL，0.1M)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(312 mL，312.4 mmol，1.2 eq，THF溶液)。使反應物逐漸升溫至0℃持續30分鐘，且隨後升溫至室溫持續1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用水、氫氧化鈉及水小心地淬滅反應物。在攪拌混合物30分鐘後，濾出白色沈澱物且真空移除溶劑。隨後用乙醚萃取反應物，將合併之有機溶離份用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。所得醇(**PPPPPP**，30.0 g，219.0 mmol，84%)未經純化即可前進。

【0517】步驟4：在0℃下，向醇**PPPPPP** (30.0 g，219.0 mmol，

1.0 eq)於二氯甲烷(700 mL，0.3M)中之溶液中添加三乙胺(61.5 mL，437.4 mmol，2.0 eq)及DMAP (2.7 g，21.9 mmol，0.1 eq)。添加乙酸酐(24.8 mL，262.4 mmol，1.2 eq)且將反應混合物攪拌30分鐘，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用氯化銨將反應物淬滅，將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。隨後蒸發所得溶液，且粗乙酸酯(**QQQQQQ**，37.0 g，206.0 mmol，94%)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0518】步驟5：將乙酸酯**QQQQQQ** (39.4 g，219.8 mmol，1.0 eq)之溶液溶解於乙醚(100 mL)中且隨後添加118 g矽膠。真空移除過量的醚，且隨後將粗固體稀釋於pH 7水性緩衝液(1970 mL，0.1M) (氫氧化鈉/磷酸二氫鈉/水)中。隨後添加II型豬胰臟脂肪酶(3.3 g，(15mg/mmol))且將反應物在37℃下攪拌四小時，或直至藉由TLC或LCMS確定完成。(在四小時後，根據ELSD，轉化率達到40%，且藉由對掌性SFC來測定對映異構體過量，且顯示13:1 S:R之對映異構體比率)。濾出矽膠且用乙酸乙酯萃取水層三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯作為溶離劑)純化產物，得到所需醇(**RRRRRR**，12.5 g，91 mmol，41%)。

【0519】步驟6：在室溫下，向醇**RRRRRR** (12.5 g，91.0 mmol，1.00 eq)於二氯甲烷(570 mL，0.16M)中之溶液中添加三乙胺(13.9 mL，100.1 mmol，1.1 eq)。將反應物冷卻至0℃，且隨後添加甲磺醯氯(7.44 mL，95.5 mmol，1.05 eq)。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，或直至藉由TLC或LCMS確定完成。用碳酸氫鈉淬滅反應物且分離各層。隨後用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且真空濃縮。

所得磺酸酯**SSSSSS** (19.2 g，89 mmol，98%)未經額外純化即可前進。

【0520】 步驟7：在室溫下，向磺酸酯**SSSSSS** (19.2 g，89 mmol，1.0 eq)於DMF (120 mL，0.1M)中之溶液中添加碳酸銫(40.7 g，125.0 mmol，1.4 eq)及1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(19.1 g，107.1 mmol，1.2 eq)。將所得混合物在50℃下攪拌48小時，或直至藉由TLC或LCMS確定完成。將混合物冷卻至室溫後，添加鹽水且用乙醚萃取水層三次。將合併之有機層用水、鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥。過濾後，真空移除溶劑且使用矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到所需產物(**TTTTTT**，28.9 g，88 mmol，99%)。

【0521】 步驟8：在-10℃下，向硫化物**TTTTTT** (31.5 g，105.9 mmol，1.0 eq)於EtOH (700 mL，0.1M)中之溶液中添加鉬酸銨四水合物(6.5 g，5.3 mmol，0.05 eq)及過氧化氫(108 mL，1060 mmol，5.0 eq，33%水溶液)。將反應物在-10℃下攪拌四小時，或直至藉由TLC或LCMS確定完成。用水及偏亞硫酸氫鈉溶液淬滅反應物。藉由過濾收集粗產物且藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯作為溶離劑)純化，得到所需產物(**UUUUUU**，23.2 g，70.4 mmol，66 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 1.50 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.66 (br. s., 1 H) 3.75 (quind, 1 H) 3.94 (dd, *J*=14.81, 5.02Hz, 1 H) 4.55 (dd, *J*=14.68, 7.91 Hz, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 6 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H)。

【0522】 外消旋2-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶可使用與流程23中所述類似之合成策略，藉由跳過步驟5及6 (脂肪酶解析)來製備。

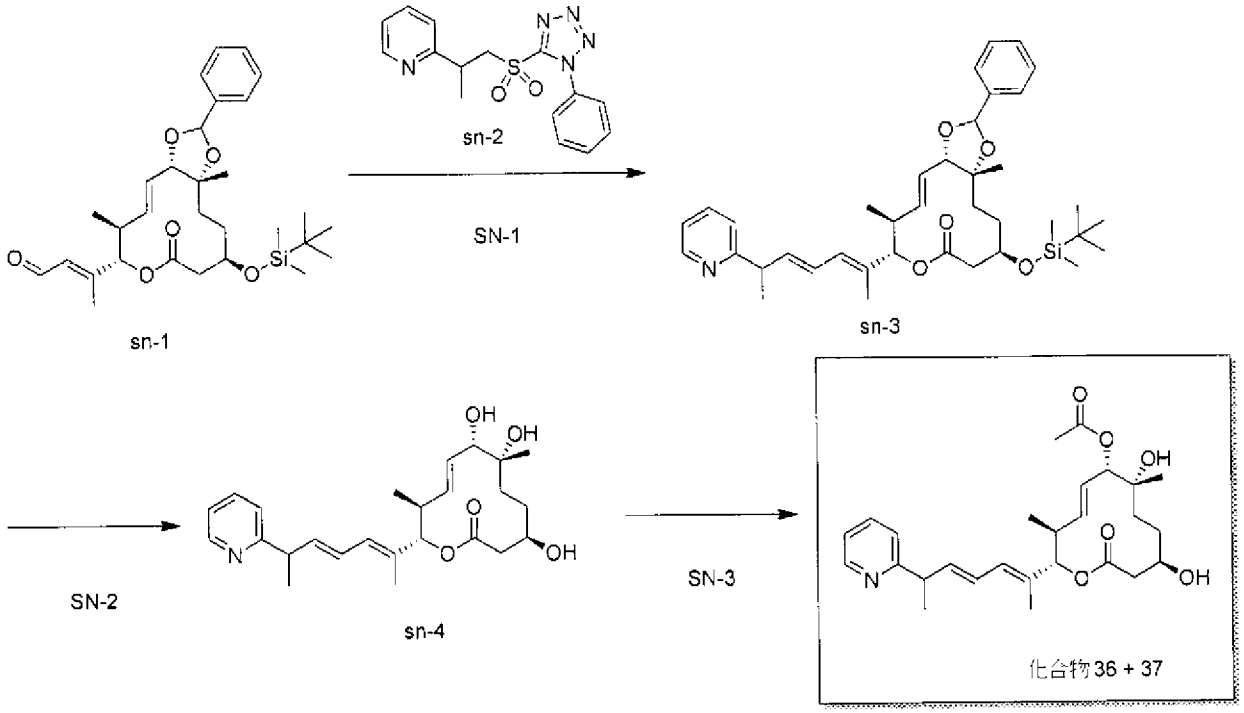
【0523】 其他雜環朱麗亞片段，包括(3-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)

磺醯基)丙-2-基)吡啶、4-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)吡啶、4-(2-甲基-3-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)嘧啶及3-(1-((1-苯基-1H-四唑-5-基)磺醯基)丙-2-基)嗒嗪，以相應的雜環為起始物質，以類似方式製備(跳過步驟5及6 (脂肪酶解析)以產生C16之外消旋混合物)。

【0524】

外消旋化合物36及37之製備

流程28.



【0525】步驟SN-1：在-78℃下在N_2下，向sn-2 (2.55 eq)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中緩慢地添加KHMDS (2.55 eq，0.5M甲苯溶液)。將反應物在-78℃下攪拌30分鐘。接著，在-78℃下緩慢地添加含醛sn-1 (1g，1.89 mmol，1.0 eq)之THF (10 mL，最終濃度0.047M)且將反應物在相同溫度下攪拌3.5小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。使反應物升溫至室溫。用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。水層用額外的乙酸乙酯萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃

縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物sn-3 (1.08g，90%)。

【0526】 LCMS資料(ES+) M+Na 654.4。

【0527】 步驟SN-2：在N_2下，將受保護之巨環內酯sn-3 (530 mg，0.837 mmol，1.0 eq)於乙酸/水(4:1) (0.042M)中之攪拌溶液在80℃下加熱8小時。蒸發反應混合物且將所得殘餘物用水及乙酸乙酯溶解。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液將水溶液調節至pH=9。用額外的乙酸乙酯萃取所得水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物sn-4 (127mg，35%)。

【0528】 LCMS資料(ES+) M+ 430.2。

【0529】 步驟SN-3：在0℃下在N_2下，向三醇sn-4 (127mg，0.296mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.05M)中之攪拌溶液中添加三乙胺(2 eq)、乙酸酐(1 eq)及4-二甲胺基吡啶(0.2 eq)。將所得混合物在0℃下攪拌1小時，或直至藉由LCMS或TLC確定反應完成。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物且添加乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到化合物36及37之混合物(112mg，80%)。

【0530】 ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.83 - 0.96 (m, 3 H) 1.17 - 1.82 (m, 13 H) 2.08 (s, 3 H) 2.43 - 2.70 (m, 3 H) 3.40 - 3.83 (m, 3 H) 5.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.53 - 5.73 (m, 2 H) 5.92 - 6.05 (m, 1 H) 6.07 - 6.18 (m, 1 H) 6.25 - 6.38 (m, 1 H) 7.06 - 7.21

(m, 2 H) 7.56 - 7.69 (m, 1 H) 8.48 - 8.60 (m, 1H)。

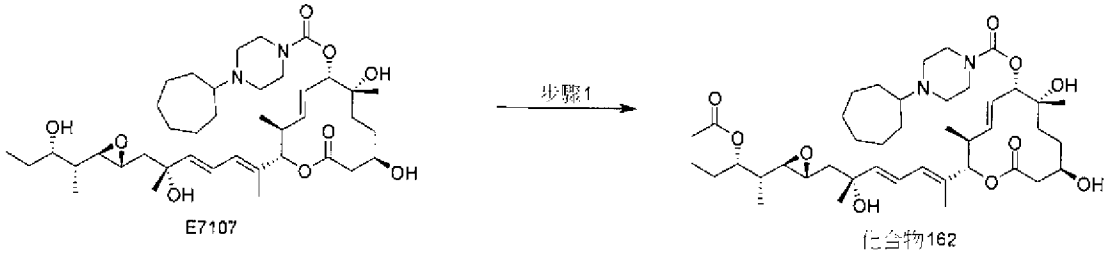
【0531】 LCMS資料(ES+) M+Na 494.1。

【0532】 如先前所報導製備巨環內酯醛sn-1之中間物(R. M. Kanada及D. Ito等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4350-4355)，且以與流程23中所述類似之方式製備sn-2。

【0533】

化合物162之合成方案

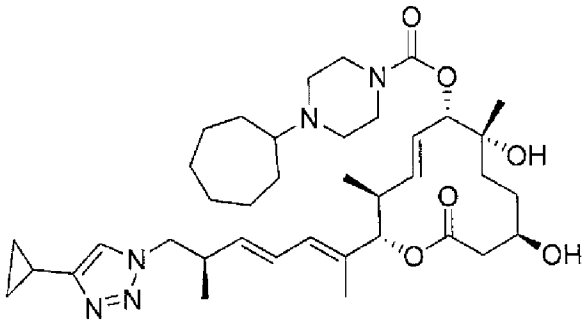
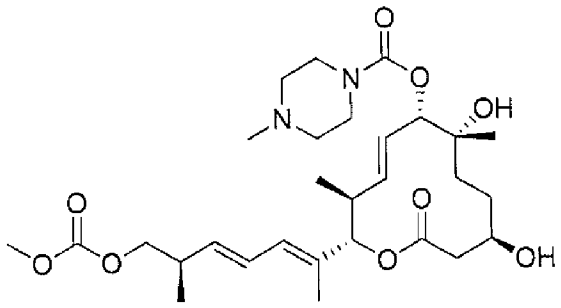
流程29.

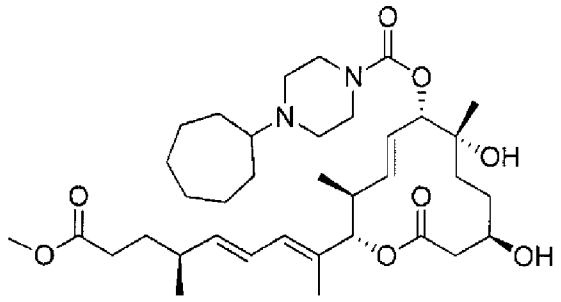
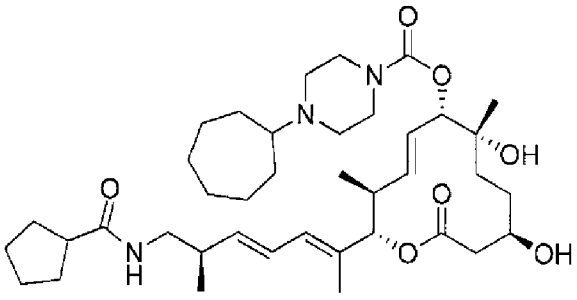
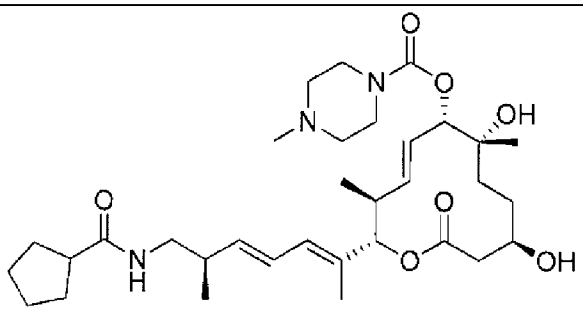


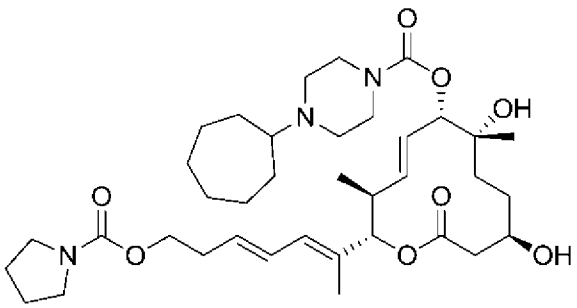
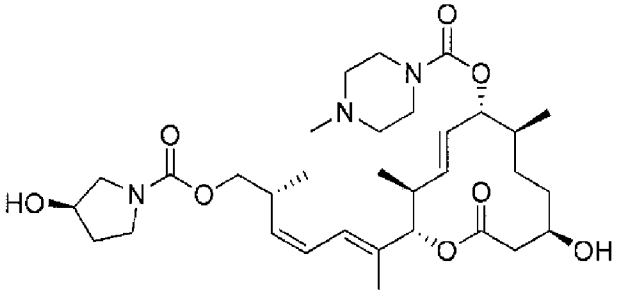
【0534】 步驟1：向**E7107** (30mg，0.042 mmol，1.0 eq)於DCE (1 mL)中之溶液中添加DMAP (1.020 mg，8.34 μmol，0.2 eq)、胡尼鹼(0.037 mL，0.209 mmol，5.0 eq)及乙酸酐(4.72 μL，0.05 mmol，1.2 eq)。在2小時後，蒸發反應混合物。藉由矽膠層析(0%-10% MeOH/DCM)純化，得到所需產物(**化合物162**，24mg，0.032 mmol，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.01 (d, *J*=4.52 Hz, 6 H) 0.76 - 0.88 (m, 14 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.18 - 1.25 (m, 3 H) 1.31 - 1.59 (m, 8 H) 1.63 (d, *J*=0.75 Hz, 4 H) 2.03 (s, 4 H) 2.27 - 2.58 (m, 4 H) 2.71 - 2.86 (m, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 4.89 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H)。MS(ES+): 761.73 $[M+H]^+$。

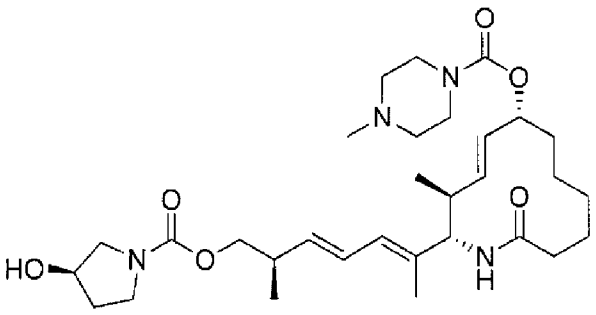
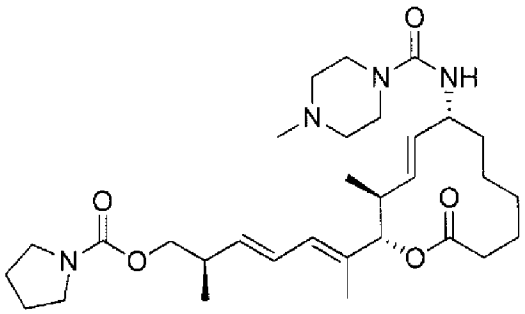
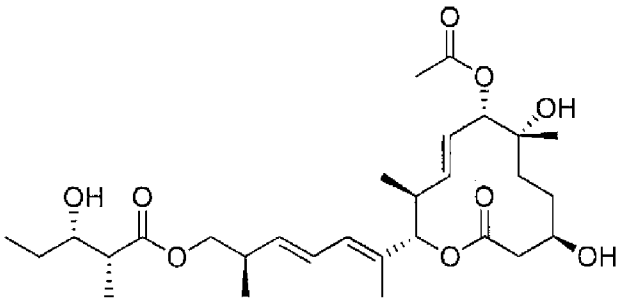
表8

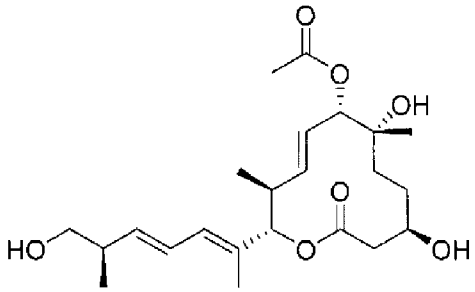
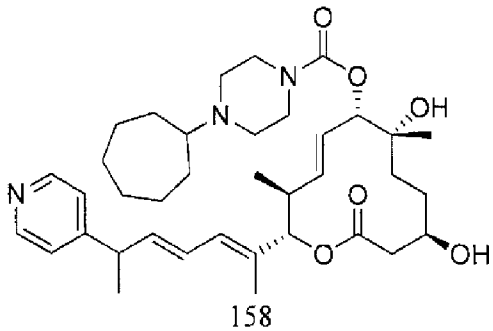
化合物147 - 162

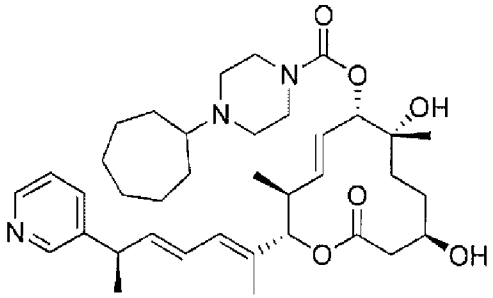
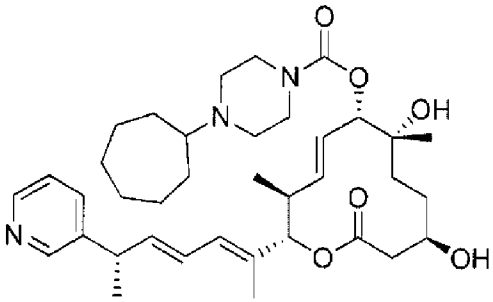
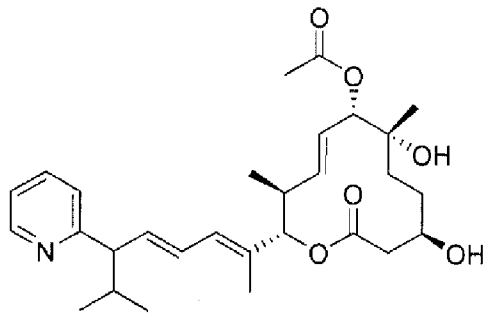
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 147 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-環丙基三唑-1-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) 0.78 - 0.98 (m, 6 H) 0.99 - 1.06 (m, 3 H) 1.19 - 1.28 (m, 4 H) 1.28 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.62 (m, 14 H) 1.63 - 1.75 (m, 6 H) 1.85 - 1.99 (m, 2 H) 2.41 - 2.68 (m, 7 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.07 - 4.26 (m, 2 H) 5.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.13 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.74 (m, 3 H) 6.01 - 6.07 (m, 1 H) 6.10 - 6.20 (m, 1 H)	683.5
 148 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6S)-7-甲氧基羰氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.19 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.30 - 1.46 (m, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 1.77 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 - 2.71 (m, 7 H) 3.41 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 4.96 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.07 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.53 - 5.81 (m, 3 H) 6.11 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 6.38 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H)	566.5

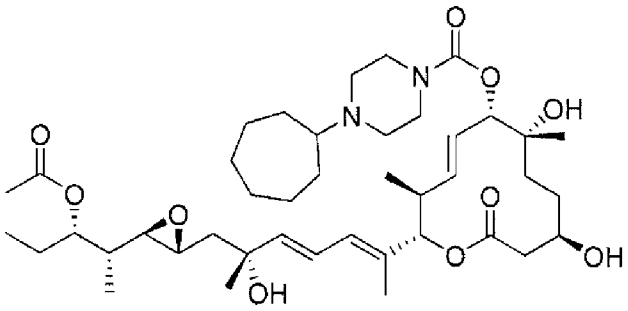
 149 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-9-甲氧基-6-甲基-9-側氧基壬-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.19 (s, 4H), 6.04-6.30 (m, 1H), 5.83-6.04 (m, 1H), 5.45-5.71 (m, 3H), 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.08-3.36 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 6H), 2.09-2.37 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 1.38-1.67 (m, 15H), 1.10-1.37 (m, 8H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3H)	647.5
 150 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(環戊烷羰胺基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.27 (s, 3 H)) 1.20 - 1.62 (m, 18 H) 1.65 -1.78 (m, 5 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 190 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.67 (m, 5 H) 2.72 - 2.84 (br.s., 4 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 -3.14 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.66 (br. s., 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.43 (t, J=5.34 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 9.29 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=11.17 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.00, 10.85 Hz, 1 H)	686.6
 151 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(環戊烷羰胺基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.02 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.21 (m, 3 H) 1.27 - 1.44 (m, 6 H) 1.53 - 1.72 (m, 6 H) 1.74 (s, 3 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.41 - 2.63 (m, 10 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 (br.s., 1 H) 3.79 (br. s., 1 H) 4.94 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 -	604.4

-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	5.64 (m, 2 H) 5.65 - 5.77 (m, 1 H) 6.02 - 6.13 (m, 1 H) 6.22 - 6.34 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H)	
 152 4-環庚基-1-哌嗪甲酸[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-7-[側氧基(1-吡咯啶基)甲氧基]庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.71 - 0.88 (m, 6 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 1.13 - 1.27 (m, 13 H) 1.29 - 1.52 (m, 10 H) 1.56 (br. s., 9 H) 1.61 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.34 - 2.59 (m, 7 H) 3.41 (d, J=5.27 Hz, 4 H) 3.65 - 3.78 (m, 2 H) 4.11 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.08 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.43 - 5.68 (m, 3 H) 6.01 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.06, 11.04 Hz, 1 H)	674.3
 153 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.91 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 -1.55 (m, 2 H) 1.67 - 1.85 (m, 5 H) 1.86 - 2.01 (m, 2 H) 2.37 - 2.62 (m, 11 H) 3.02 (br. s., 1 H) 3.20 - 3.32 (m, 1 H) 3.38 - 3.63 (m, 9 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.79 - 4.10 (m, 2 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.86 (t, J=10.10 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=10.48, 5.58 Hz, 1 H) 5.28 - 5.41 (m, 2 H) 5.55 (dd, J=14.93, 9.91 Hz, 1 H) 6.20 (t, J=11.23 Hz, 1 H) 6.36 (br. d, J=11.17 Hz, 1 H)	606.5

 154 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基]氧基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氮雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.97 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.31 - 1.70 (m, 7 H) 1.71 (s, 3 H) 1.80 - 2.06 (m, 3 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 6 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 5.14 (td, J=10.04, 5.14 Hz, 1 H) 5.26 - 5.40 (m, 2 H) 5.58 (dd, J=15.06, 10.04 Hz, 1 H) 5.65 (dd, J=15.12, 7.47 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=10.41 Hz, 1 H) 6.27 (dd, J=14.62, 11.23 Hz, 1 H)	575.4
 155 吡咯啶-1-甲酸[(2R,3E,5E)-2-甲基-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-6-[(4-甲基哌嗪-1-羰基)胺基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]庚-3,5-二烯基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.78 - 0.97 (m, 6 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.16 - 1.39 (m, 4 H) 1.43 - 1.61 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 7 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 8 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 4.15 - 4.28 (m, 4 H) 5.02 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.14 - 5.30 (m, 3 H) 5.35 - 5.45 (m, 2 H) 5.67 (dd, J=15.06, 7.53 Hz, 1 H) 6.10 (d, J=11.42 Hz, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, J=0.88 Hz, 1 H)	559.5
 156 (2R,3R)-3-羥基-2-甲基戊酸[(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-7,10-二羥	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H) 0.84 (t, J = 7.5 HZ, 1H) 0.97 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 1.05 - 1.09 (m, 2 H) 1.14 - 1.32 (m, 5 H) 1.36 (dt, J=7.84, 3.98 Hz, 1 H) 1.44 - 1.59 (m, 1 H) 1.65 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 1.96 (s, 2 H) 2.16 - 2.39 (m, 3 H) 3.03 (dt, J=3.51,	(M+Na) 561.3

基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-2-基]-2-甲基庚-3,5-二烯基]酯	2.01 Hz, 2 H) 3.38 (dt, J=3.26, 1.63 Hz, 1 H) 3.46 - 3.63 (m, 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 3.78 - 4.04 (m, 1 H) 4.46 (br. s., 1 H) 4.67 (s, 1 H) 4.95 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 5.46 - 5.65 (m, 2 H) 5.99 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 6.25 (dd, J=15.94, 10.92 Hz, 1 H)	
 157 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.72 - 0.89 (m, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.11 - 1.35 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 2 H) 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 2.02 (s, 3 H) 2.34 - 2.58 (m, 3 H) 3.32 - 3.54 (m, 3 H) 3.56 - 3.83 (m, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.03 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.25 (ddd, *J*=15.06, 10.79, 1.00 Hz, 1 H)	425.30
 158 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d2) δ: 8.48 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=4.6 Hz, 2H), 6.31 (dddd, J=15.2, 10.8, 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=10.8, 1.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J=15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.63-5.74 (m, J=9.7 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J=15.4, 10.2, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J=9.7 Hz, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.53 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 3.41 (br. s., 4H), 3.31 (br. d, J=7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J=3.5 Hz, 3H), 2.46 (br. s., 4H), 1.74 (d, J=1.3 Hz, 4H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.39 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.34-1.58 (m, 11H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (dd, J=8.2, 6.9 Hz, 3H)	638.5

 159 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.82 - 1.00 (m, 3 H) 1.24 - 1.31 (m, 4 H) 1.34 - 1.60 (m, 12 H) 1.65 - 1.88 (m, 8 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.45 - 2.67 (m, 7 H) 3.50 (br. s., 4 H) 3.59 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 5.90 (dd, J=15.06, 7.03 Hz, 1 H) 6.12 (d, =10.79 Hz, 1 H) 6.27 (ddd, J=15.06, 10.79, 1.25 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=4.51 Hz, 1 H) 8.41 - 8.58 (m, 2 H)	638.5
 160 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.87 - 0.97 (m, 3 H) 1.23 - 1.30 (m, 4 H) 1.32 - 1.60 (m, 12 H) 1.64 - 1.78 (m, 7 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.42 - 2.68 (m, 6 H) 3.37 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.54 -5.78 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=14.93, 6.90 Hz, 1 H) 6.12 (d, J=11.54 Hz, 1 H) 6.18 - 6.40 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.41 - 7.66 (m, 1 H) 8.40 - 8.60 (m, 2 H)	638.4
 161 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-7-甲基-6-吡啶-2-基辛-2,4-二	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.76 (dd, *J*=6.59, 1.32 Hz, 3 H) 0.78 - 0.87 (m, 1 H) 0.91 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.33 - 1.43 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.70 - 1.79 (m, 3 H) 2.00 - 2.04 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 4 H) 2.53 (br dd, *J*=15.75, 3.33 Hz, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 1	500.58

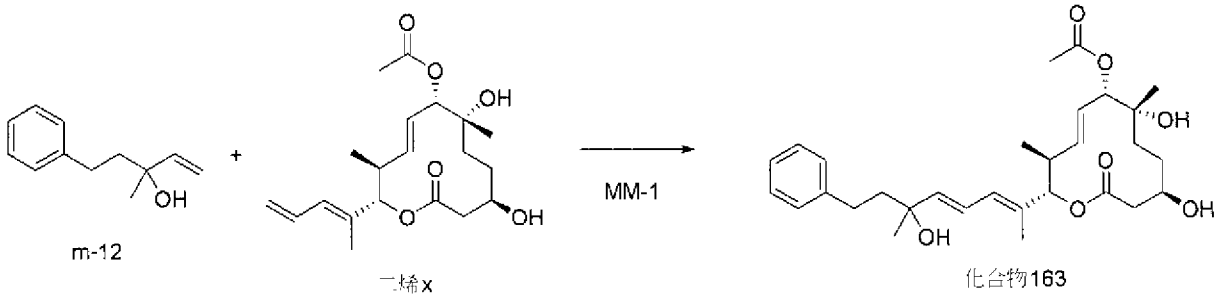
烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 5.03 - 5.09 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.76 (m, 1 H) 5.99 (dd, *J*=15.00, 9.60 Hz, 1 H) 6.13 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.32 - 6.43 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.72 - 7.83 (m, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H)	
 162 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-乙醯氧基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.01 (d, *J*=4.52 Hz, 6 H) 0.76 - 0.88 (m, 14 H) 0.99 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.18 - 1.25 (m, 3 H) 1.31 - 1.59 (m, 8 H) 1.63 (d, *J*=0.75 Hz, 4 H) 2.03 (s, 4 H) 2.27 - 2.58 (m, 4 H) 2.71 - 2.86 (m, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H) 4.89 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.01 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 5.50 - 5.65 (m, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H)	761.73

【0535】

化合物163-174之合成

化合物163之合成

流程30.



【0536】步驟MM-1：向巨環內酯二烯x (15mg，0.041mmol，1.0 eq)及市售烯丙醇m-12 (3.0 eq)於二氯甲烷(0.014M)中之混合物中添加

Hoveyda-Grubbs II催化劑(0.1 eq)。將反應混合物在氮氣氛圍下回流攪拌1小時，或直至藉由TLC確定反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗產物，得到標題**化合物163** (12.6mg，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.90(d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.23 - 1.47(m, 5 H) 1.48 - 1.74(m, 4 H) 1.77(s, 3 H) 1.79 - 1.94(m, 2 H) 2.10(s, 3 H) 2.47 - 2.74(m, 5 H) 3.54(d, J=10.4 Hz, 1 H) 3.75(br. s., 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.72(m, 2 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.48(dd, J= 15.2, 10.8 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22(m, 3 H) 7.23-7.31(m, 2 H)。

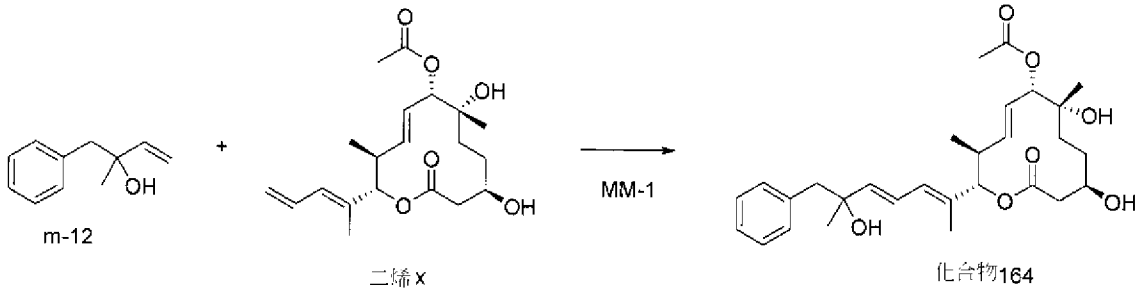
【0537】 LCMS資料(ES+) M+Na 537.3。

【0538】 如先前所報導製備中間物二烯**x** (R. M. Kanada及D. Ito等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4350-4355)。

【0539】

化合物164之合成

流程31.



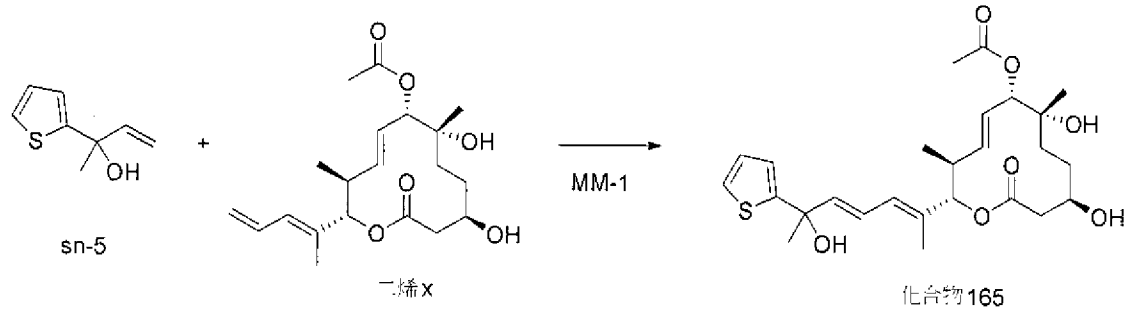
【0540】 以與關於步驟MM-1所述類似之方式，由市售烯丙醇m-12 (6.0 eq)及巨環內酯二烯x (8.4 mg，0.23mmol，1.0 eq)製備標題**化合物164** (6.8mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H)

1.15-1.46(m, 5 H) 1.60 - 1.78(m, 9 H) 1.90 (s, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.45 - 2.67 (m, 3 H) 3.51 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.76 (br. s., 1 H) 5.09 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.71 (m, 2 H) 6.06 (d, J=14.8 Hz, 1 H) 6.14 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 6.50 (ddd, J=15.2, 10.8, 8.4 Hz, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 2 H)。LCMS資料(ES+) M+Na 509.3。

【0541】

化合物165之合成

流程32.

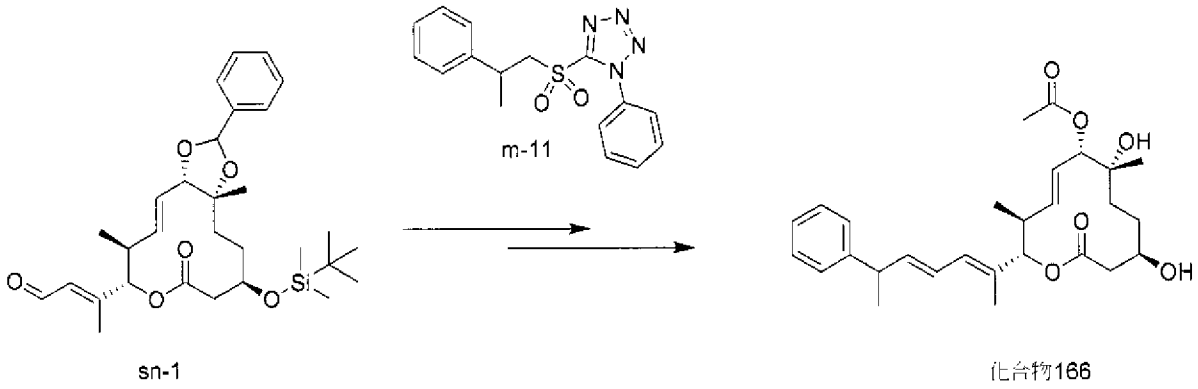


【0542】以與關於MM-1所述類似之方式，由市售噻吩**sn-5** (29.9mg，0.194mmol，8.3 eq)及巨環內酯二烯**x** (8.6mg，0.0235mmol，1.0 eq)製備標題**化合物165** (5.3mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.82 - 0.98 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 8 H) 1.47 - 1.88 (m, 5 H) 1.99 - 2.26 (m, 5 H) 2.44 - 2.74 (m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 5.02 - 5.26 (m, 2 H) 5.53 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 - 6.22 (m, 2 H) 6.47 - 6.63 (m, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 2 H) 7.17 - 7.35 (m, 1 H)。LCMS資料(ES+) M+Na 515.1。

【0543】

化合物166之合成

流程33.

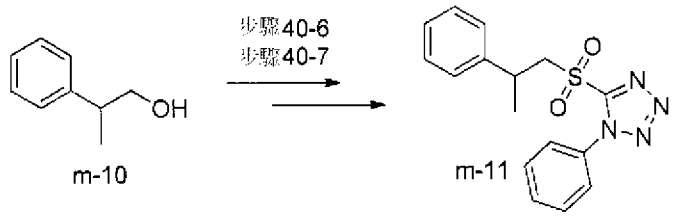


【0544】 以與前述朱麗亞片段與醛之反應類似的方式製備標題**化合物166**。如先前所報導製備巨環內酯醛sn-1之中間物(R. M. Kanada及D. Ito等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350-4355)。

【0545】 以下列方式製備碸中間物m-11。

【0546】

流程33.

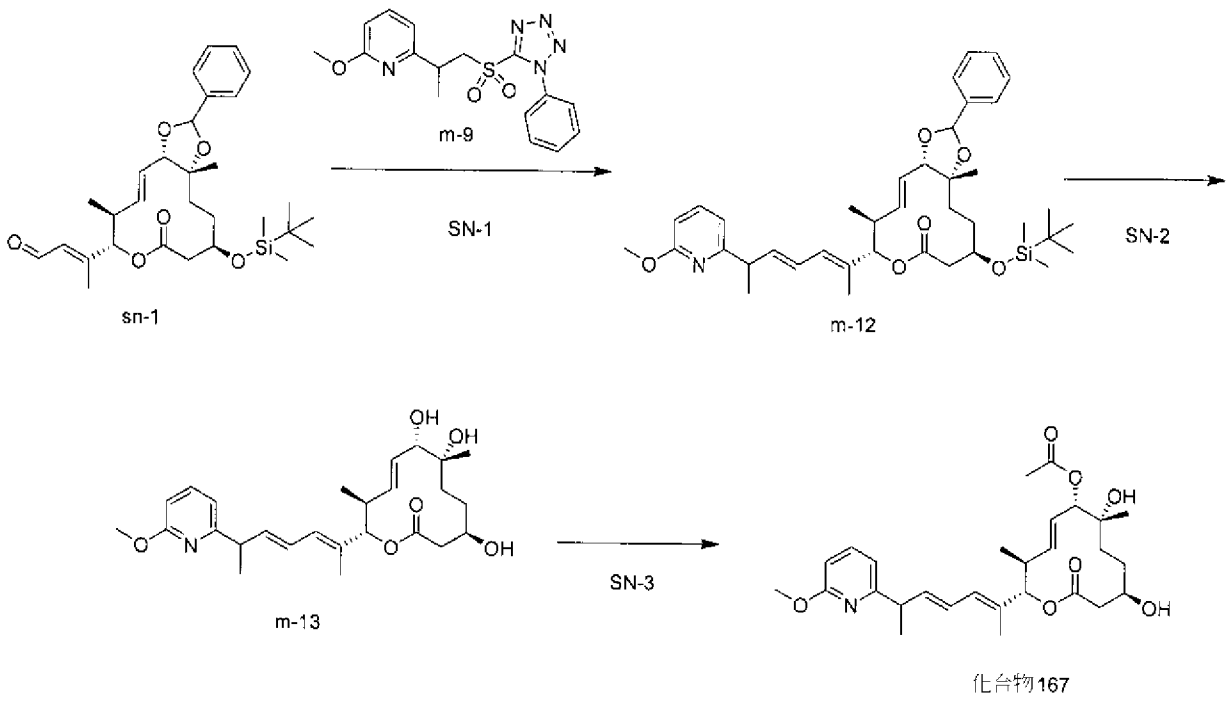


以與流程23中所述類似之方式，由市售醇m-10製備碸中間物m-11 (48 mg，22%，2步)。LCMS資料(ES+) M+Na 319.06。

【0547】

化合物167之合成

流程34.



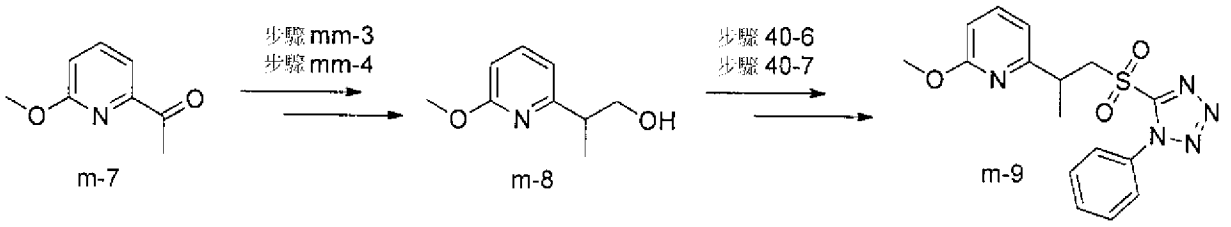
【0548】 以與關於步驟SN-1所述類似之方式，由醛sn-1 (50 mg，0.095 mmol，1.0 eq)及碸m-9 (2.5 eq)製備偶合產物m-12 (62 mg，99%)。LCMS資料(ES+) M+Na 684.31。以與關於步驟SN-2所述類似之方式製備三醇m-13 (21mg，49%)。

【0549】 以與關於步驟SN-3所述類似之方式，由三醇m-13製備標題**化合物167** (2.8 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.73 (m, 8 H) 1.74 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.42 - 2.67 (m, 3 H) 3.48 - 3.62 (m, 2 H) 3.74 (br. s., 1 H) 3.93 (s, 3 H) 5.08 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.99 - 6.07 (m, 1 H) 6.11 (d, J=10.80 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 6.54 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=8.00 Hz, 1 H)。LCMS資料(ES+) M+Na 524.2。

【0550】 以下列方式製備碸中間物m-9。

【0551】

流程35.



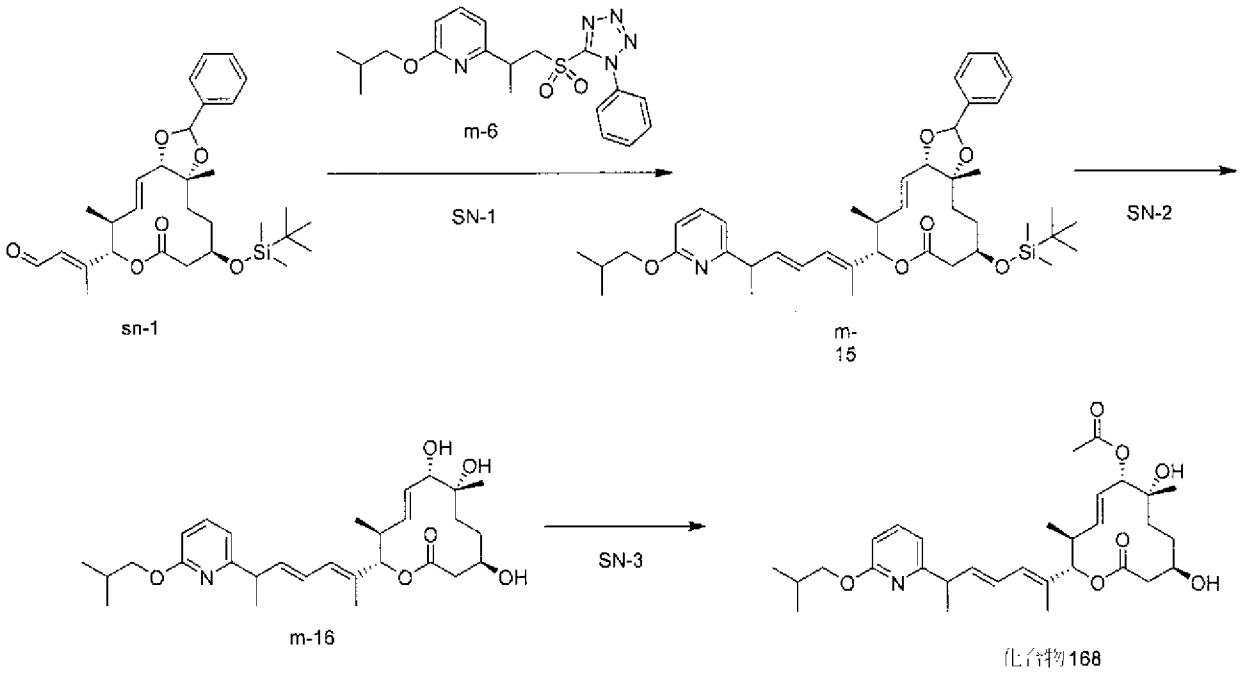
以與關於步驟mm-3及步驟mm-4所述類似之方式製備化合物m-8 (426 mg，63%，2步)。LCMS資料(ES+) M+Na 189.95。

【0552】 以與流程23中所述類似之方式製備化合物m-9 (490mg，65%，2步)。LCMS資料(ES+) M+Na 381.98。

【0553】

化合物168之合成

流程36.



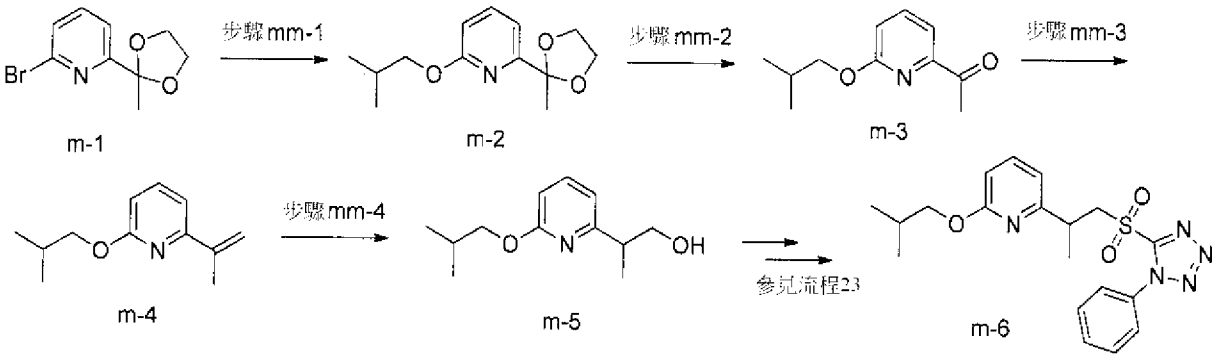
【0554】 以與關於步驟SN-1所述類似之方式，由醛sn-1 (50 mg，0.095 mmol，1.0 eq)及碸m-6 (2.0 eq)製備偶合產物m-15 (35 mg，52%)。LCMS資料(ES+) M+Na 726.40。以與關於步驟SN-2所述類似之方式製備三醇m-16 (11 mg，45%)。

【0555】 以與關於步驟SN-3所述類似之方式，由m-16製備標題**化合物168** (9.4 mg，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.84 - 0.94 (m, 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.44 (m, 5 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 1.64 - 1.76 (m, 4 H) 2.04 - 2.12 (m, 5 H) 2.46 - 2.66 (m, 3 H) 3.49 - 3.58 (m, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.04 - 4.09 (m, 2 H) 5.08 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.98 - 6.06 (m, 1 H) 6.11 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34 (m, 1 H) 6.53 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 6.67 (dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.6 Hz, 1 H)。

【0556】 如下所述製備碸中間物m-6。

【0557】

流程37.



【0558】 步驟mm-1：在室溫下，將異丁醇(1.2 eq)於DME (2 ml)中之溶液添加至第三丁醇鉀(1.3 eq)於(3 ml，最終濃度0.41M)中之懸浮液中。在50℃下攪拌30分鐘後，將溴吡啶m-1 (0.5 g，2.05 mmol，1.0 eq)添加至混合物中。在回流下攪拌2小時後，將反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅且添加乙酸乙酯。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物m-2 (0.49 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0559】 步驟mm-2：向二氧戊環m-2 (0.49 g，2.05 mmol，1.0 eq)於THF (0.27M)中之溶液中添加5N鹽酸(6.1 eq)。在室溫下攪拌3小時後，用5N氫氧化鈉溶液淬滅反應混合物。水層用乙酸乙酯萃取，有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物m-3 (0.39 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0560】 步驟mm-3：在0℃下，向甲基三苯基碘化鏻(1.3 eq)於THF (0.2M)中之懸浮液中逐滴添加正丁基鋰(1.3 eq，正己烷溶液)。將反應物在0℃下攪拌20分鐘。接著，逐滴添加吡啶甲基酮m-3 (0.39 g，2 mmol，1.0 eq)於THF中之溶液。將反應物在0℃下攪拌30分鐘。用水淬滅反應物且添加乙酸乙酯。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗產物，得到所需產物m-4 (0.35g，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 1.01 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 2.06-2.17 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 4.11 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.0, 7.6 Hz, 1 H)。

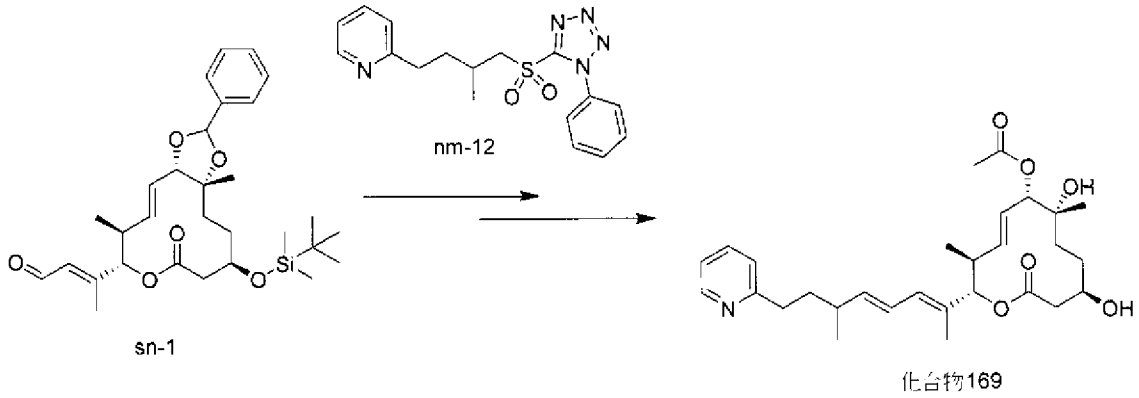
【0561】 步驟mm-4：在0℃下，向烯烴m-4 (0.35 g，1.82 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(0.18M)中之溶液中添加9-BBN (2.5 eq，己烷溶液)。將反應物在50℃下攪拌4.5小時。冷卻至0℃後，用水、5N氫氧化鈉溶液(4.0 eq)及30%過氧化氫水溶液(4.0 eq)淬滅反應物。在室溫下攪拌1小時後，用乙酸乙酯萃取混合物。將有機層用硫代硫酸鈉水溶液、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯作為溶離劑)純化粗產物，得到所需產物m-5 (0.26g，68%)。LCMS資料(ES+) M+Na 232.02。

【0562】以與關於流程23所述類似之方式製備所需中間物m-6 (315mg，63%，2步)。LCMS資料(ES+) M+Na 402.08。

【0563】

化合物169之合成

流程38.

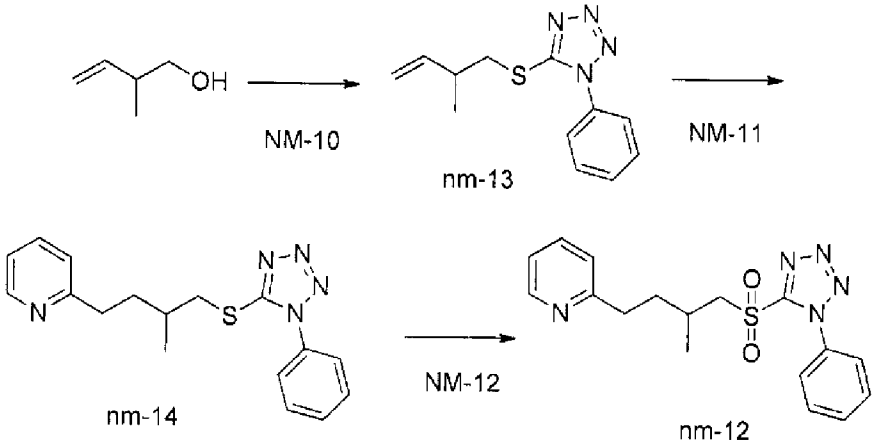


【0564】以與關於步驟SN-1、SN-2及SN-3所述類似之方式，由醛sn-1 (40.0 mg，0.076 mmol，1.00 eq)及nm-12 (1.81 eq)製備標題**化合物169** (0.30 mg，0.8%，3步)。MS(ES+): 522.16 ($M+Na^+$)。

【0565】以下列方式製備碸中間物nm-12。

【0566】

流程39.



步驟NM-10：以與流程23中所述類似之方式，由2-甲基-3-丁烯-1-醇

(200 mg，2.32 mmol，1.00 eq)製備nm-13 (600 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.16 - 1.81(m, 3H) 2.65 - 2.72(m, 1 H) 3.40 - 3.43(m, 2 H) 5.03 - 5.11(m, 2 H) 5.71 - 5.80(m, 1 H) 7.27 - 7.35(m, 1 H) 7.51 - 7.59(m, 4 H)。

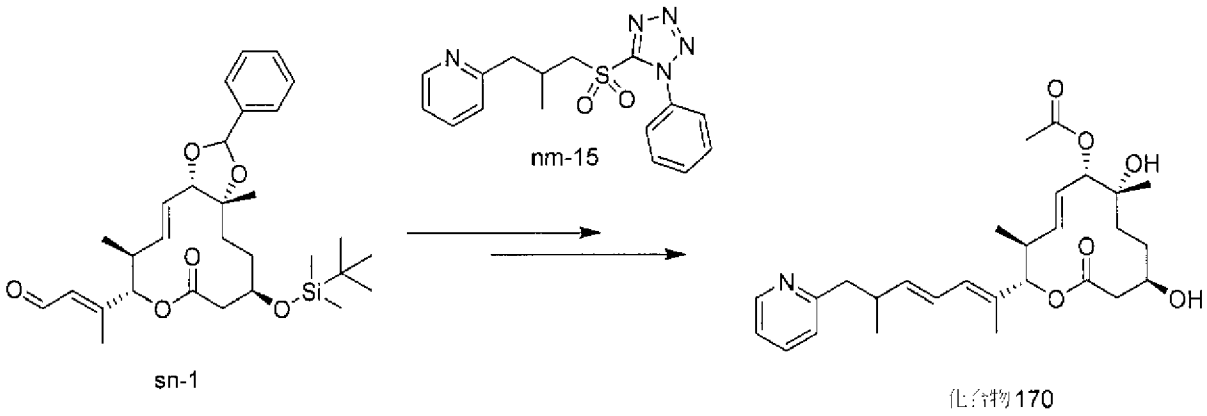
【0567】 步驟NM-11：在0℃下在N_2下，將9-BBN (3.00 eq，0.4 M THF溶液)逐滴添加至nm-13 (300 mg，1.22 mmol，1.00 eq)於THF (2.5 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將此混合物添加至2-溴吡啶(1.20 eq)、肆(三苯基膦)鈀(0.20 eq)及碳酸鉀(4.00 eq)於二甲基甲醯胺(4.00 mL)及蒸餾水(1.50 mL)中之溶液中。在N_2下將反應混合物在90℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，用乙酸乙酯萃取，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-14以及副產物(254 mg)。粗產物nm-14 (254 mg)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0568】 步驟NM-12：以與關於流程23所述類似之方式，由nm-14 (254 mg，0.78 mmol，1.00 eq)製備nm-12 (49.0 mg，11%，2步)。MS(ES+): 379.90 ($M+Na^+$)。

【0569】

化合物170之合成

流程40.

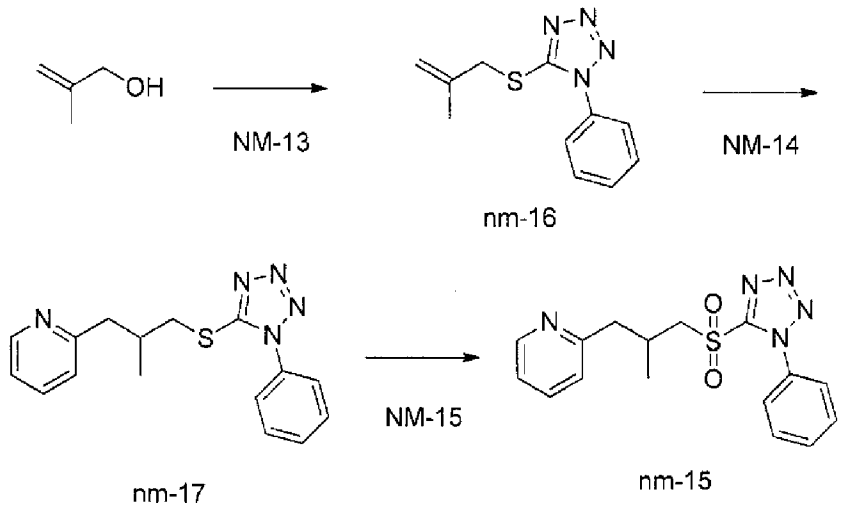


【0570】 以與關於步驟SN-1、SN-2及SN-3所述類似之方式，由醛sn-1 (40.0 mg，0.085 mmol，1.00 eq)及nm-15 (1.72 eq)製備標題**化合物170** (5.44 mg，13%，3步)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.86 - 0.89 (m, 3 H) 1.03 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H) 1.68 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 2.60 - 2.63 (m, 1 H) 2.69 - 2.88 (m, 3 H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 5.09 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.67 (m, 2 H) 5.69 - 5.77 (m, 1 H) 6.03 - 6.06 (m, 1 H) 6.12 - 6.20 (m, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 8.54 - 8.5 (m, 1 H)。MS(ES+): 508.07($M+Na^+$)。

【0571】 以下列方式製備碸中間物nm-15。

【0572】

流程41.



步驟NM-13：以與關於步驟#40-6所述類似之方式，由甲基烯丙醇(1.00 g，13.9 mmol，1.00 eq)製備nm-16 (2.84 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.84 (s, 3H) 4.05 (s, 2 H) 4.94 - 4.96 (m, 1 H) 5.09 - 5.10 (m, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 5 H)。

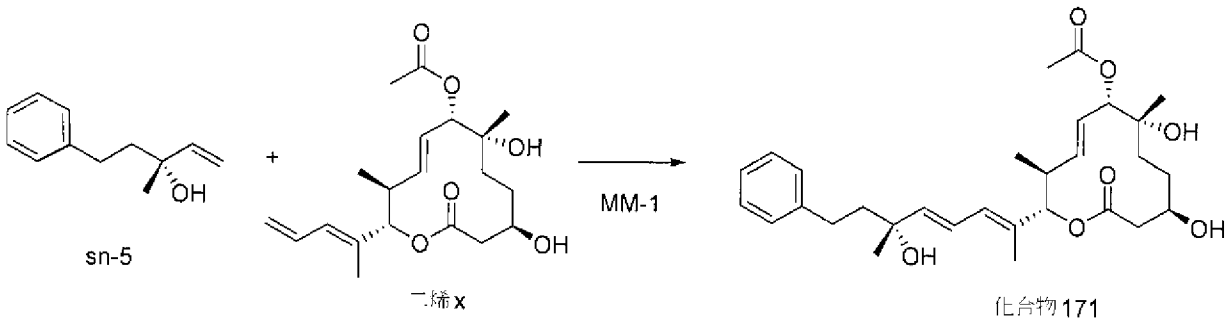
【0573】 步驟NM-14：以與關於步驟NM-11所述類似之方式，由nm-16 (200 mg，0.861 mmol，1.00 eq)製備nm-17 (150 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.01 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 2.52 - 2.57 (m, 1H) 2.72 - 2.78 (m, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 2 H) 7.52 - 7.66 (m, 6 H) 8.52 - 8.54 (m, 1 H)。

【0574】 步驟NM-15：以與關於流程23所述類似之方式，由nm-17 (150 mg，0.482 mmol，1.00 eq)製備nm-15 (50.0 mg，30%)。MS(ES+): 365.92 ($M+Na^+$)。

【0575】

化合物171之合成

流程42.

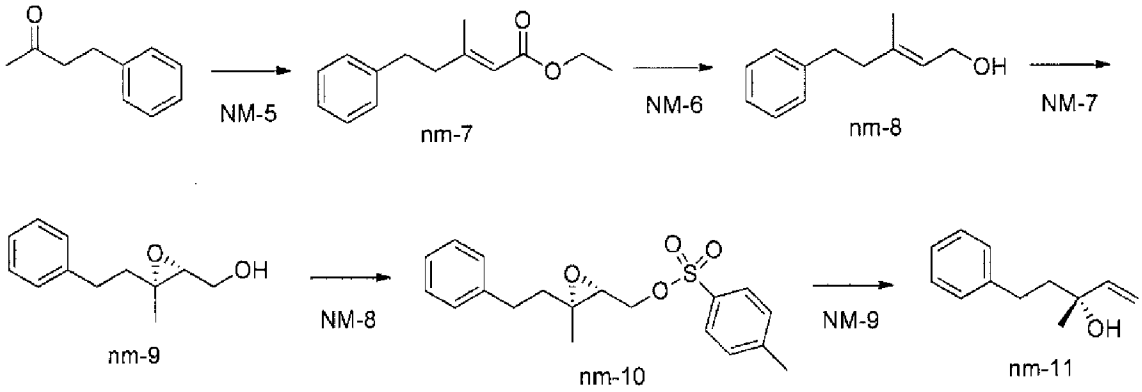


【0576】 以與關於步驟MM-1所述類似之方式，由二烯x (15 mg，0.041 mmol，1.0 eq)及sn-5 (3.00 eq)製備標題**化合物171** (2.37 mg，11.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.91 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 - 1.58 (m, 4 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 1.78 (s, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 2.08 (br. s., 1 H), 2.10 (s, 3 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 3 H) 3.52 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 3.73 - 3.76 (m, 1 H) 5.09 (d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.59 - 5.71 (m, 1 H) 5.86 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 7.18-7.19 (m, 2 H) 7.25-7.29 (m, 3 H)。MS(ES+): 537.2 ($M+Na^+$)。

【0577】 如下列方式所述製備中間物烯丙醇nm-11。

【0578】

流程43.



步驟NM-5：在0℃下在N_2下，向膦醯基乙酸三乙酯(1.30 eq)於THF

(0.673 M)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(1.50 eq，>60%純度)。將反應混合物在室溫下攪拌60分鐘。在室溫下將苯甲基丙酮(3.00 g，20.2 mmol，1.00 eq)添加至反應混合物，隨後將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物，將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-7 (4.30 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.26 - 1.29 (m, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.42 - 2.46 (m, 2 H) 2.76 - 2.81 (m, 4 H) 4.12 - 4.17 (m, 2 H) 5.69 (s, 3 H) 7.16 - 7.31 (m, 5 H)。

【0579】步驟NM-6：在-78℃下在N_2下，向nm-7 (4.30 g，19.7 mmol，1.00 eq)於甲苯(0.281 M)中之攪拌溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁(2.20 eq，1.02 M甲苯溶液)。將反應混合物在-78℃下攪拌2.5小時。將反應混合物用水、飽和酒石酸鉀鈉、乙酸乙酯稀釋，且在室溫下攪拌1小時。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-8 (1.75 g，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.72 (s, 3 H) 2.30 - 2.34 (m, 2 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 4.12 - 4.13 (m, 2 H) 5.38 - 5.43 (m, 1 H) 5.69 (s, 3 H) 7.16 - 7.30 (m, 5 H)。

【0580】步驟NM-7：在-20℃下在N_2下，向異丙醇鈦(1.20 eq)及4Å分子篩(1.00 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加含(-)-二乙基-D-酒石酸酯(1.50 eq)之二氯甲烷(2.0 mL)。將反應混合物在-20℃下攪拌10分鐘。在-20℃下，將含nm-8 (1.75 g，9.93 mmol，1.00 eq)之二氯甲烷(2.0 mL)添加至反應混合物。將反應混合物冷卻至-30℃，且將含氫過氧化第三丁基(2.00 eq，6.0 M壬烷溶液)之二氯甲烷(1.0 mL，最終濃度0.66 M)

添加至反應混合物中。將反應混合物在-30℃下攪拌60分鐘。將水(20 mL)、硫酸鐵七水合物(1.43 eq)及D-(-)-酒石酸(12.0 eq)之溶液添加至反應混合物，隨後在0℃下攪拌20分鐘。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且進一步用乙酸乙酯萃取。將1N NaOH水溶液(10 mL)添加至有機層中且在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後，將水添加至混合物中。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-9及(-)-二乙基-D-酒石酸酯之混合物。粗產物nm-9 (1.90 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

【0581】步驟NM-8：在N_2下，將粗產物nm-9 (1.90 g，9.88 mmol，1.00 eq)、對甲苯磺醯氯(2.00 eq)及三乙胺(5.00 eq)於二氯甲烷(15 mL，0.659 M)中之混合物在室溫下攪拌60分鐘。用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-10及副產物(3.80 g)。粗產物nm-10 (3.80 g)未經進一步純化即用於下一步驟。

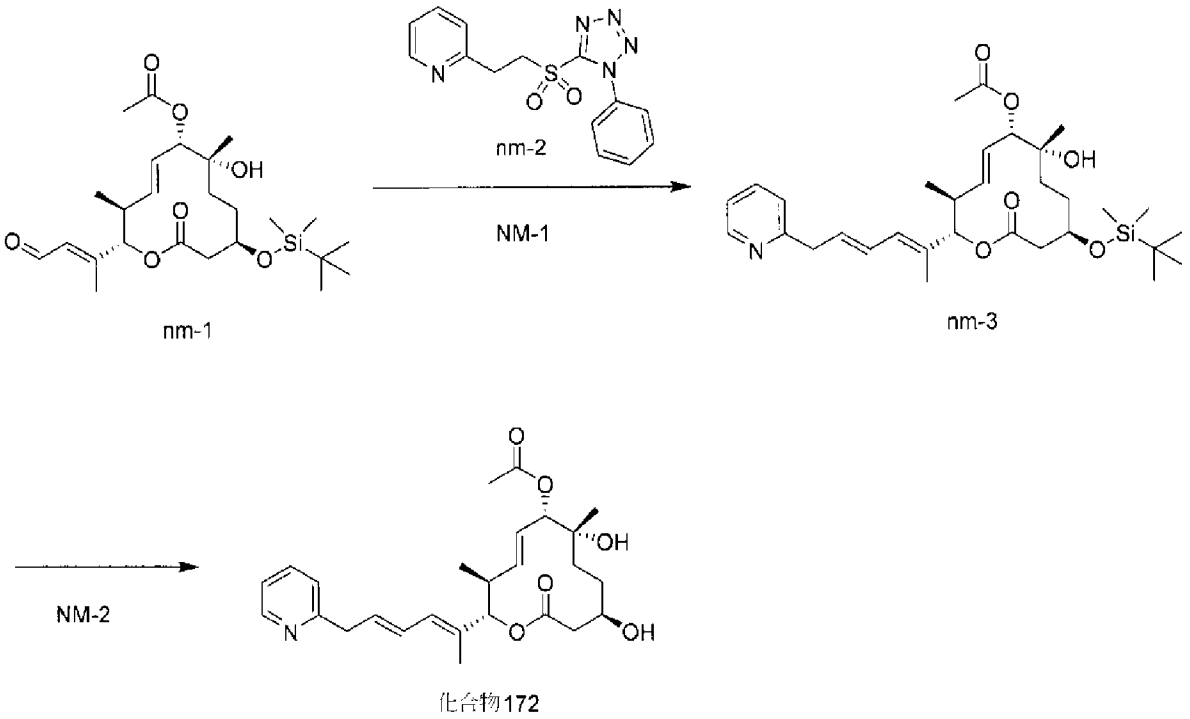
【0582】步驟NM-9：在室溫下，將碘化鈉(4.00 eq)添加至粗產物nm-10 (1.00 g，2.89 mmol，1.00 eq)於THF (20 mL，0.145 M)中之混合物中。將反應混合物在70℃下攪拌60分鐘。在藉由TLC不再偵測到nm-10後，將鋅銅偶(5.00 eq)添加至反應混合物中。將反應混合物在回流下攪拌3小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，經由Celite®過濾，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-11 (249 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.35 (s, 3H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 5.10 -

5.13 (m, 1 H) 5.25 - 5.29 (m, 1 H) 5.94 - 6.01 (m, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 5 H)。

【0583】

化合物172之合成

流程44.



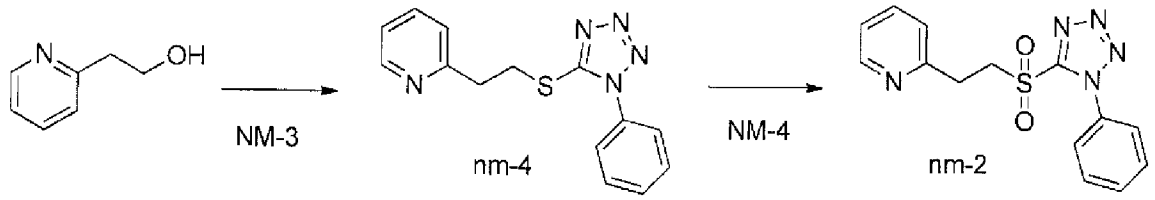
【0584】 步驟NM-1：在-78℃下在N_2下，向nm-2 (50.0 mg，0.159 mmol，1.52 eq)於THF (2.00 mL)中之攪拌溶液中緩慢地添加KHMDS (1.60 eq，0.50 M甲苯溶液)。將反應混合物在-78℃下攪拌60分鐘。在-78℃下緩慢地添加含醛nm-1 (50.0 mg，0.104 mmol，1.0 eq)之THF (1.00 mL，最終濃度0.035 M)。在相同溫度下，將反應混合物攪拌60分鐘。使反應混合物升溫至室溫。用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化殘餘物，得到所需產物nm-3 (32.0 mg，54%)。

【0585】 步驟NM-2：在室溫下在N_2下，向nm-3 (18.0 mg，0.032 mmol，1.0 eq)於THF (0.032 M)中之攪拌溶液中緩慢地添加四丁基氟化銨(2.00 eq，1.00 M THF溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌60分鐘。將四丁基氟化銨(2.00 eq，1.00 M THF溶液)添加至反應混合物中，且隨後將反應物在室溫下攪拌30分鐘。用水及乙酸乙酯稀釋反應混合物。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯) 純化殘餘物，得到標題**化合物172** (3.57 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.64 (m, 3 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.65 (d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 1H) 5.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70 (m, 2 H) 5.94 - 6.02 (m, 1 H) 6.13 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.53 - 8.55 (m, 1 H)。MS(ES+): 480.18[M+Na^+]。

【0586】 如先前所述製備醛中間物nm-1 (R. M. Kanada及D. Ito等人, *PCT Int. Appl*, 2007, WO2007043621)，且以下列方式製備碸中間物nm-2。

【0587】

流程45.



步驟NM-3：以與流程23中所述類似之方式，由2-(2-羥乙基)-吡啶

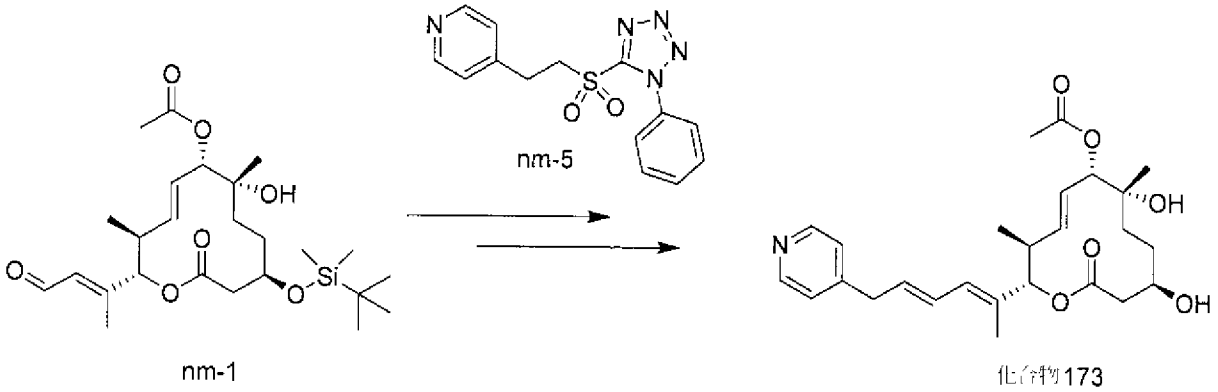
(1.00 g，8.12 mmol，1.00 eq)製備硫化物nm-4 (2.03 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.37-3.41 (m, 2 H) 3.81-3.86 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.52-7.66 (m, 6 H) 8.55-8.57 (m, 1 H), MS(ES+): 305.98[M+Na$^+$]。

【0588】 步驟NM-4：以與流程23中所述類似之方式，由nm-4 (300 mg，1.06 mmol，1.00 eq)製備碸nm-2 (132 mg，40%)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.46-3.50 (m, 2 H) 4.25-4.29 (m, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 7.58-7.72 (m, 6 H) 8.49-8.50 (m, 1 H), MS(ES+): 337.90[M+Na$^+$]。

【0589】

化合物173之製備

流程46.



【0590】 以與關於步驟NM-1及2所述類似之方式，由nm-1 (30 mg，0.062 mmol，1.00 eq)及nm-5 (2.55 eq)製備標題**化合物173** (0.40 mg，1.4%，2步)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.81 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.65 (m, 3 H) 3.44 - 3.52 (m, 3 H) 3.73 - 3.78 (m, 1H) 5.08 (d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.71 (m, 2 H) 5.82 - 5.89 (m, 1 H) 6.10 - 6.13 (m, 1 H) 6.28 - 6.34 (m, 1 H) 7.11 - 7.13 (m, 2H) 8.50 -

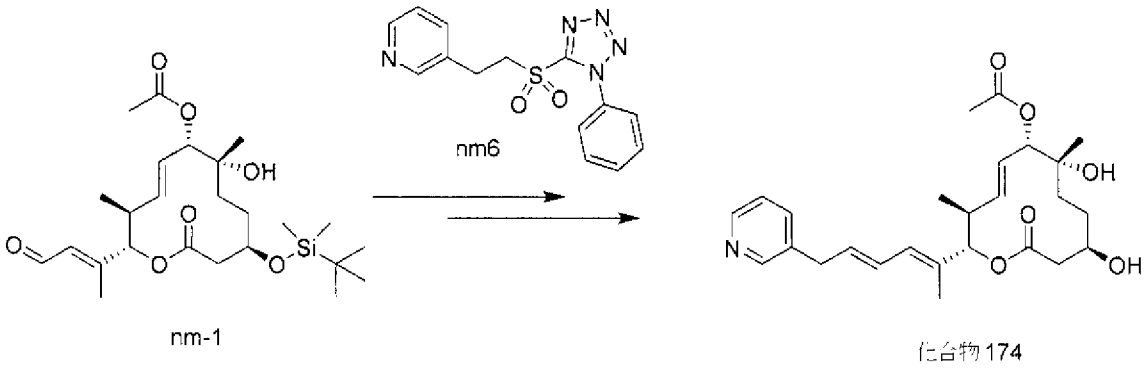
8.52 (m, 2 H)。MS(ES+): 480.18($M+Na^+$)。

【0591】 以與關於步驟NM-3及NM-4所述類似之方式，由4-(2-羥基-乙基)吡啶(1.00 g，8.12 mmol，1.00 eq)製備碸中間物nm-5 (357 mg，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 4.02 - 4.07 (m, 2 H) 7.22 - 7.23 (m, 2 H) 7.44 - 7.72 (m, 6 H) 8.59-8.60 (m, 1 H)。

【0592】

化合物174之合成

流程47.



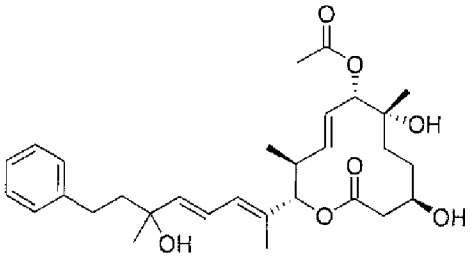
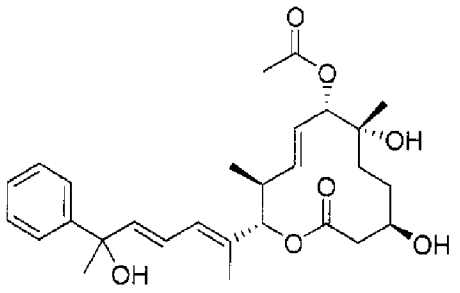
【0593】 以與關於步驟NM-1及NM-2所述類似之方式，由nm-1 (30 mg，0.062 mmol，1.00 eq)及nm-6 (2.55 eq)製備標題化合物174 (3.71 mg，13.0%，2步)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.22 - 1.73 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.48 - 2.65 (m, 3 H) 3.46 (d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.51 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 3.72 - 3.76 (m, 1H) 5.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72 (m, 2 H) 5.83 - 5.90 (m, 1 H) 6.09 - 6.12 (m, 1 H) 6.26 - 6.32 (m, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 8.45 - 8.48 (m, 2 H)。MS(ES+): 480.18($M+Na^+$)。

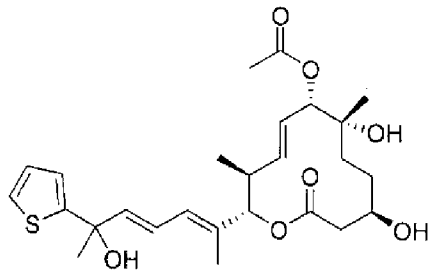
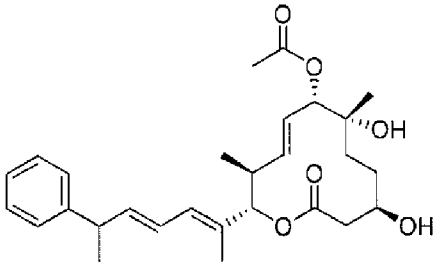
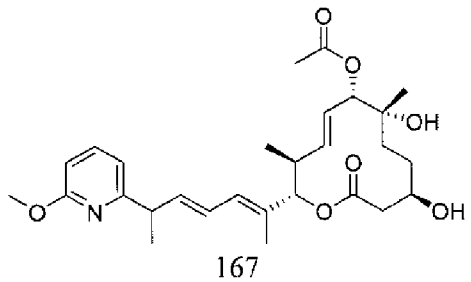
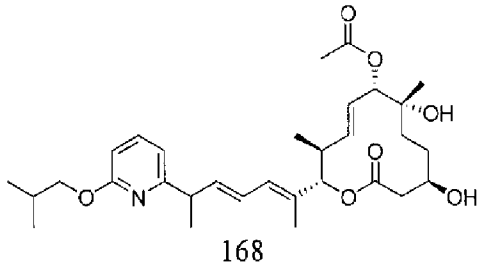
【0594】 以與關於步驟NM-3及NM-4所述類似之方式，由3-(2-羥乙

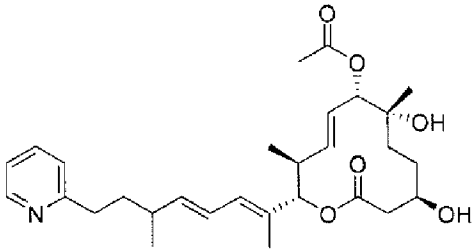
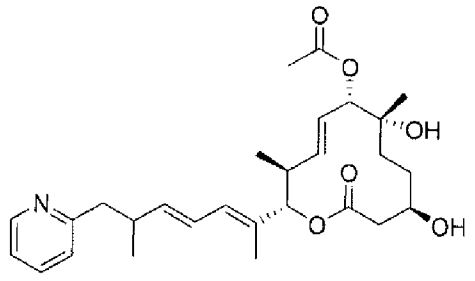
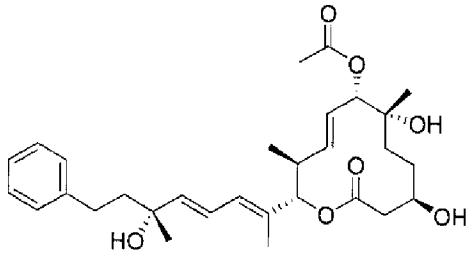
基)-吡啶(1.00 g，8.12 mmol，1.00 eq)製備碸中間物nm-6 (2.30 g，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 3.28-3.34 (m, 2 H) 4.01-4.05 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.44-7.73 (m, 6 H) 8.55-8.56 (m, 1 H)。

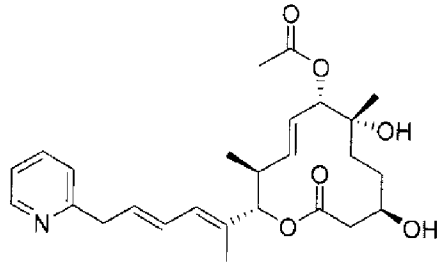
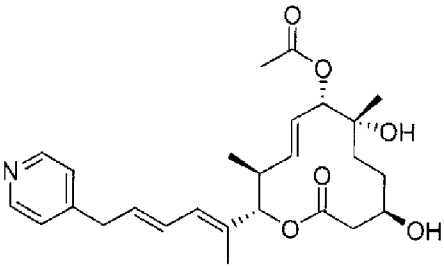
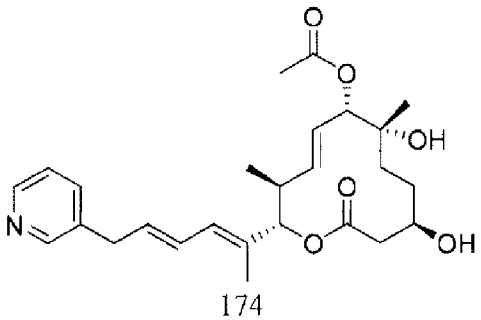
表9

化合物163 - 174

結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 163 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.90(d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.23 - 1.47(m, 5 H) 1.48 - 1.74(m, 4 H) 1.77(s, 3 H) 1.79 - 1.94(m, 2 H) 2.10(s, 3 H) 2.47 - 2.74(m, 5 H) 3.54(d, J=10.4 Hz, 1 H) 3.75(br. s., 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.72(m, 2 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.48(dd, J= 15.2, 10.8 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22(m, 3 H) 7.23-7.31(m, 2 H)	537.3 ($M+Na^+$)
 164 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.15-1.46(m, 5 H) 1.60 - 1.78(m, 9 H) 1.90(s, 1 H) 2.1(s, 3 H) 2.45 - 2.67(m, 3 H) 3.51(d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.76(br. s., 1 H) 5.09(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.17(d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.71(m, 2 H) 6.06(d, J=14.8 Hz, 1 H) 6.14(d, J=10.0 Hz, 1 H) 6.50(ddd, J=15.2, 10.8, 8.4 Hz, 1 H) 7.21 - 7.30(m, 1 H) 7.31 - 7.39(m, 2 H) 7.40 - 7.49(m, 2 H)	509.3 ($M+Na^+$)

 165 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-噻吩-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 0.82 - 0.98 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 8 H) 1.47 - 1.88 (m, 5 H) 1.99 - 2.26 (m, 5 H) 2.44 - 2.74 (m, 3 H) 3.44 - 3.61 (m, 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 5.02 - 5.26 (m, 2 H) 5.53 - 5.75 (m, 2 H) 6.00 - 6.22 (m, 2 H) 6.47 - 6.63 (m, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 2 H) 7.17 - 7.35 (m, 1 H)	515.1 ($M+Na^+$)
 166 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.82 - 0.95(m, 3H) 1.21(s, 3 H) 1.21 - 1.45(m, 5H) 1.48 - 1.59(m, 2 H) 1.63 - 1.78(m, 5 H) 2.09(s, 3 H) 2.45 - 2.68(m, 3 H), 3.54(q, J=7.2 Hz, 1 H), 3.75(br. s., 1 H) 5.08(d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.15(d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72(m, 2 H) 5.93(ddd, J=15.2, 7.2, 2.4 Hz, 1 H) 6.10(d, J=10.4 Hz, 1 H) 6.17 - 6.28(m, 1H) 7.16-7.32(m, 5 H)	493.2 ($M+Na^+$)
 167 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.80 - 0.95(m, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.24 - 1.73(m, 8 H) 1.74(s, 3 H) 2.09(s, 3 H) 2.42 - 2.67(m, 3 H) 3.48 - 3.62(m, 2 H) 3.74(br. s., 1 H) 3.93(s, 3 H) 5.08(d, J=8.40 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.99 - 6.07(m, 1 H) 6.11(d, J=10.80 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34(m, 1 H) 6.54(d, J=7.20 Hz, 1 H) 6.70(d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.48(t, J=8.00 Hz, 1 H)	524.2 ($M+Na^+$)
 168	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.84 - 0.94(m, 3 H) 1.00(s, 3 H) 1.02(s, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.44(m, 5 H) 1.49 - 1.59(m, 1 H) 1.64 - 1.76(m, 4 H) 2.04 - 2.12(m, 5 H) 2.46 -	

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	2.66(m, 3 H) 3.49 - 3.58(m, 2 H) 3.68 - 3.80(m, 1 H) 4.04 - 4.09(m, 2 H) 5.08(d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.16(d, J=11.2 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.98 - 6.06(m, 1 H) 6.11(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.25 - 6.34(m, 1 H) 6.53(dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 6.67(dd, J=7.2, 4.0 Hz, 1 H) 7.46(t, J=7.6 Hz, 1 H)	
 169 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-吡啶-2-基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		522.16 ($M+Na^+$)
 170 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-7-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.86 - 0.89(m, 3 H) 1.03(d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.24 - 1.41(m, 2 H) 1.51 - 1.61(m, 2 H) 1.68(s, 3 H) 2.09(s, 3 H) 2.47 - 2.54(m, 2 H) 2.60 - 2.63(m, 1 H) 2.69 - 2.88(m, 3 H) 3.55(d, J=10.8 Hz, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 5.09(d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.14(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.67(m, 2 H) 5.69 - 5.77(m, 1 H) 6.03 - 6.06(m, 1 H) 6.12 - 6.20(m, 1 H) 7.08 - 7.12(m, 2 H) 7.55 - 7.60(m, 1 H) 8.54 - 8.55(m, 1 H)	508.07 ($M+Na^+$)
 171 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.91(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.22(s, 3 H) 1.37(s, 3 H) 1.22 - 1.58(m, 4 H) 1.68 - 1.74(m, 1 H) 1.78(s, 3 H) 1.81 - 1.90(m, 1 H) 2.08(br. s., 1 H), 2.10(s, 3 H) 2.50 - 2.57(m, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 3 H) 3.52(d, J=10.8	537.2 ($M+Na^+$)

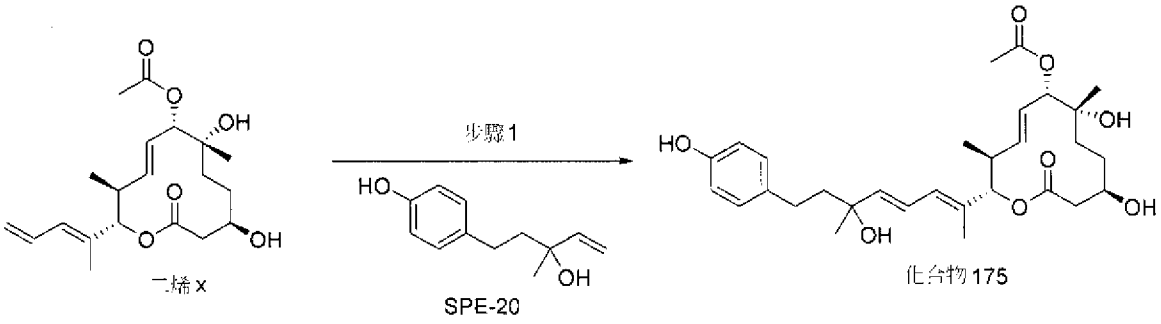
2-[(2E,4E,6R)-6-羥基-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	Hz, 1 H), 3.73 - 3.76(m, 1 H) 5.09(d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.18(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.59 - 5.71(m, 1 H) 5.86(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.13(d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.47(d, J=15.2 Hz, 1 H) 6.49(d, J=15.2 Hz, 1 H) 7.18-7.19(m, 2 H) 7.25-7.29(m, 3 H)	
 172 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.70(m, 4 H) 1.74(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.64(m, 3 H) 3.48 - 3.62(m, 1 H) 3.65(d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78(m, 1H) 5.08(d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.40 Hz, 1 H) 5.57 - 5.70(m, 2 H) 5.94 - 6.02(m, 1 H) 6.13(d, J=11.2 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41(m, 1 H) 7.11 - 7.18(m, 2H) 7.59 - 7.63(m, 1 H) 8.53 - 8.55(m, 1 H)	480.18 ($M+Na^+$)
 173 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.81(m, 4 H) 1.73(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.65(m, 3 H) 3.44 - 3.52(m, 3 H) 3.73 - 3.78(m, 1H) 5.08(d, J=9.20 Hz, 1 H) 5.16(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.58 - 5.71(m, 2 H) 5.82 - 5.89(m, 1 H) 6.10 - 6.13(m, 1 H) 6.28 - 6.34(m, 1 H) 7.11 - 7.13(m, 2H) 8.50 - 8.52(m, 2 H)	480.18 ($M+Na^+$)
 174 乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-	1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.89(d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.21(s, 3 H) 1.22 - 1.73(m, 4 H) 1.73(s, 3 H) 2.10(s, 3 H) 2.48 - 2.65(m, 3 H) 3.46(d, J=6.80 Hz, 2 H) 3.51(d, J=11.2 Hz, 1 H) 3.72 - 3.76(m, 1H) 5.08(d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.15(d, J=10.8 Hz, 1 H) 5.57 - 5.72(m, 2 H)	480.18 ($M+Na^+$)

4-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	5.83 - 5.90(m, 1 H) 6.09 - 6.12(m, 1 H) 6.26 - 6.32(m, 1 H) 7.21 - 7.26(m, 1H) 7.48 - 7.52(m, 1 H) 8.45 - 8.48(m, 2 H)	

【0595】

化合物175之合成方案

流程48.

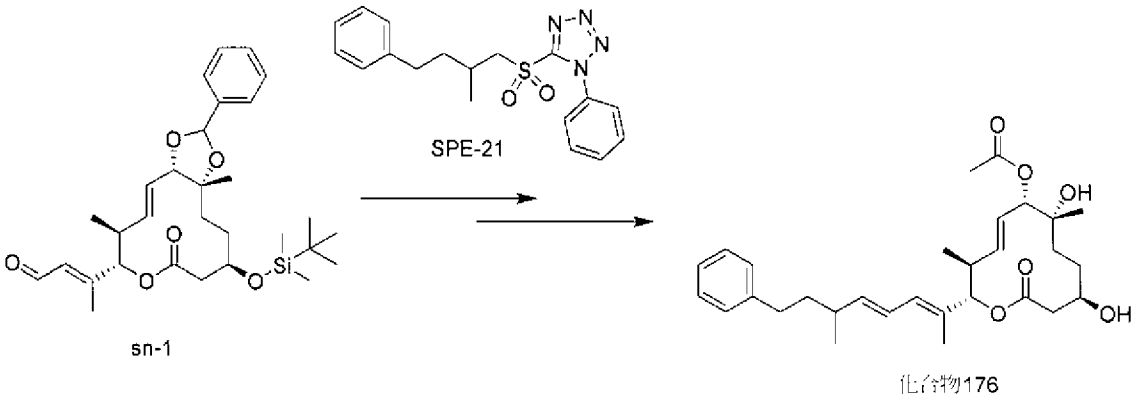


【0596】以與化合物163類似之方式合成**化合物175**。MS(ES+): 553.35 $[M+Na]^+$。

【0597】

化合物176之合成方案

流程49.

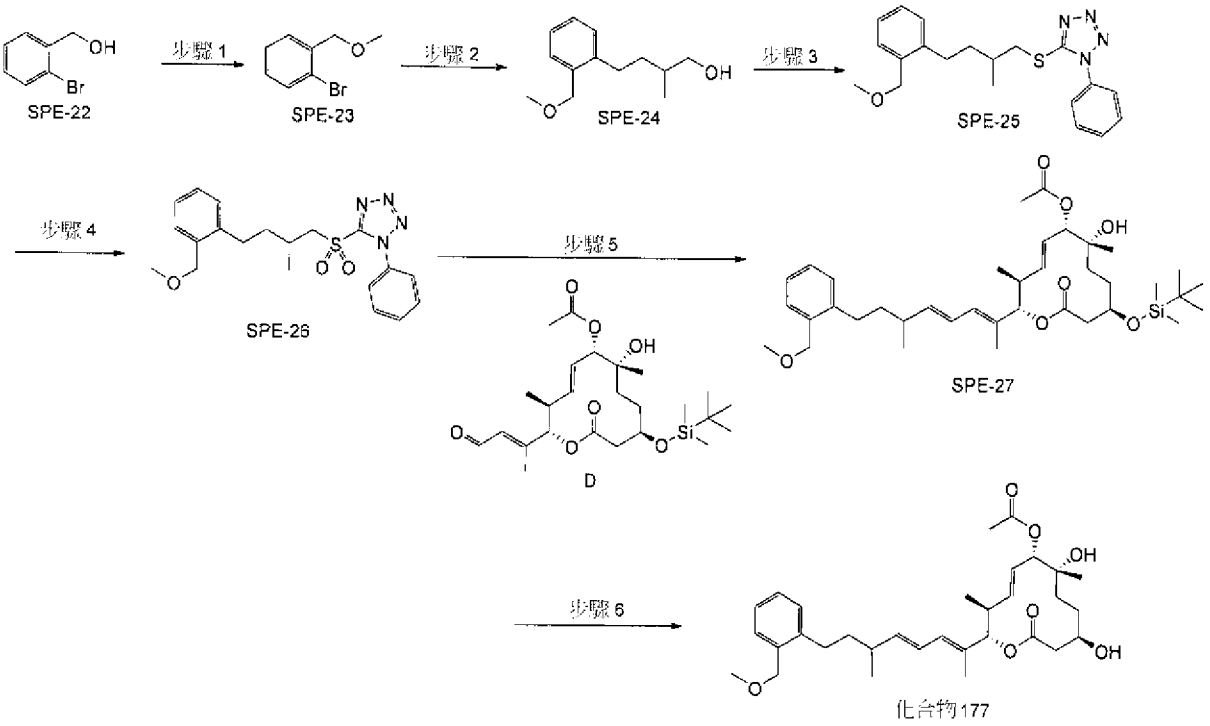


【0598】以與關於步驟SN-1、SN-2及SN-3所述類似之方式，由醛**sn-1** (1 eq)及**SPE-21** (1.81 eq)製備化合物**176**。MS(ES+): 521.42 $(M+Na^+)$。

【0599】

化合物177之合成方案

流程50.



【0600】 步驟1：在0℃下，向氫化鈉(礦物油中之55%油性懸浮液，10.7 mmol，1 eq)於DMF (10 mL)中之懸浮液中逐滴添加**SPE-22** (2.0g，10.7 mmol，1 eq)之溶液且攪拌30分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(2 ml，32.1 mmol，3 eq)，且隨後經4小時升溫至室溫。將反應物用飽和氯化銨溶液淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**SPE-23**，997 mg，4.96 mmol，46 %)。

【0601】 步驟2：在0℃下，向2-甲基丁-3-烯-1-醇(651 mg，3.24 mmol，1 eq)於THF (1.25 mL)中之溶液中逐滴添加9-BBN (0.5 M THF溶液，11.6 mL，5.8 mmol，1.8 eq)。隨後將混合物升溫至室溫且攪拌2.5小時。向反應混合物中添加預混合之**SPE-23** (651 mg，3.24 mmol)、肆

(三苯基膦)鈀(0) (189 mg，0.232 mmol，0.07)及碳酸鉀(962 mg，6.96 mmol，2.14 eq)於DMF (24 mL)及H_2O (0.75 mL)中之溶液。將所得混合物升溫至90℃且攪拌4小時。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。分離相且將有機層用H_2O及鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥。濾出固體且真空移除溶劑。藉由矽膠層析(庚烷/EtOAc = 75/25)純化所得殘餘物，得到產物(**SPE-24**，368 mg，1.77 mmol，76%產率)。

【0602】 步驟3：在0℃下，向**SPE-24** (368 mg，1.77 mmol，1 eq)於THF (4 mL)中之溶液中添加1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(378 mg，2.12 mmol，1.2 eq)、三苯基膦(557 mg，2.12 mmol，1.2 eq)及偶氮二甲酸二異丙酯(452 mg，2.12 mmol，1.2 eq)且攪拌3小時。用乙酸乙酯及H_2O稀釋反應物。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**SPE-25**，310 mg，0.841 mmol，48 %)。

【0603】 步驟4：在室溫下，向**SPE-26** (310 mg，0.84 mmol，1 eq)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加鉬酸銨四水合物(104 mg，0.084 mmol，0.1 eq)於過氧化氫(35%水溶液，1 ml，12.6 mmol，15 eq)中之溶液。將反應混合物攪拌16小時。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。分離相且將有機層用H_2O、飽和NaS_2O_3水溶液及鹽水洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥。濾出固體且真空移除溶劑。

【0604】 藉由矽膠層析(庚烷/AcOEt = 2/1)純化所得殘餘物，得到所需產物(**SPE-27**，236 mg，0.589 mmol，70%產率)。

【0605】 步驟5：在-78℃下在氮氣下，向**SPE-27** (0.035 g，0.087 mmol，1.4 eq)於THF (3.0 mL)中之溶液中逐滴添加KHMDS (0.5 M THF

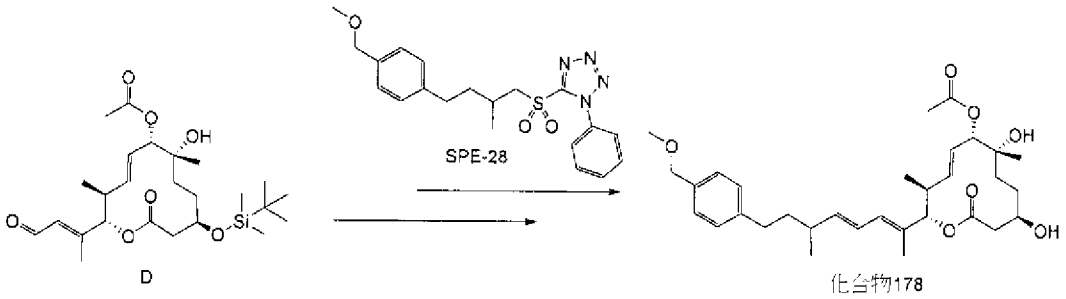
溶液，0.20 mL，0.10 mmol，1.6 eq)，且將反應物攪拌1小時。隨後逐滴添加含醛**D** (0.030 g，0.062 mmol，1.0 eq)之THF (0.2 mL)。將反應物在-78℃下攪拌3小時。將反應物用氯化銨淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**SPE-27**，0.024 g，0.037 mmol，59 %)。

【0606】步驟6：在室溫下，向**SPE-27** (24.0 mg，0.037 mmol，1.0 eq)於THF (2.0 mL，0.02 M)中之溶液中添加三丁基氟化銨(1.0 M THF溶液，1.1 ml，1.1 mmol，30 eq)。將反應物攪拌1小時。用乙酸乙酯及H_2O稀釋反應物。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所得油狀物，得到所需產物(**化合物177**，6.8 mg，0.012 mmol，34 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.38 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.27 (quin, J=6.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 5.08 - 5.19 (m, 2 H) 5.61 - 5.73 (m, 3 H) 6.09 - 6.26 (m, 2 H) 7.16 - 7.32 (m, 5 H)。MS(ES+): 565.36 $[M+Na]^+$。

【0607】

化合物178之合成方案

流程51.

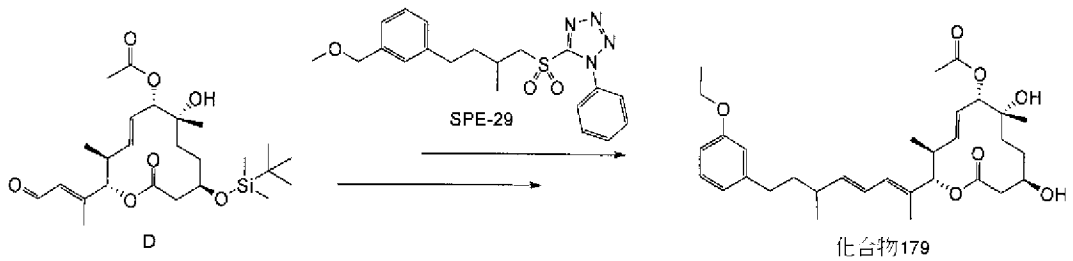


【0608】以與化合物182中所述類似之方式，由醛**D** (30.0 mg，0.062 mmol，1.00 eq)及碸**SPE-28** (1.34 eq)製備**化合物178** (12.3 mg，36.4%，2步)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.20 - 2.24 (m, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.63 - 5.70 (m, 3 H) 6.07 - 6.22 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)。MS(ES+): 565.37 $[M+Na]^+$。

【0609】

化合物179之合成方案

流程52.



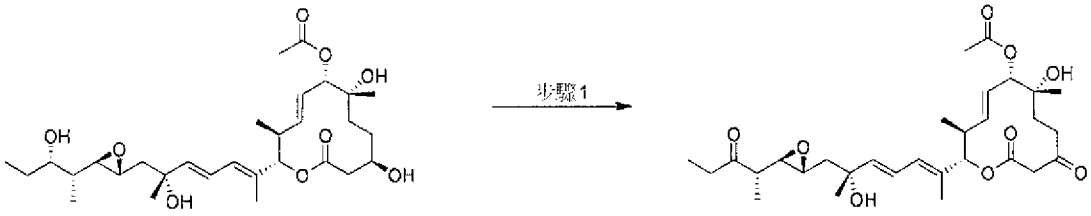
【0610】以與**化合物177**中所述類似之方式，由醛**D** (30.0 mg，0.062 mmol，1.00 eq)及碸**SPE-29** (1.34 eq)製備**化合物179** (11.5 mg，34.1%，2步)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.42 (m, 3 H) 1.52 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 - 2.26 (m, 1 H) 2.50 - 2.66 (m, 5 H)

3.38 (s, 3H) 3.56 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.59 - 5.71 (m, 3 H) 6.08 - 6.23 (m, 2 H) 7.09 - 7.27 (m, 5 H)。MS(ES+): 565.41 $[M+Na]^+$。

【0611】

化合物180之合成方案

流程53.

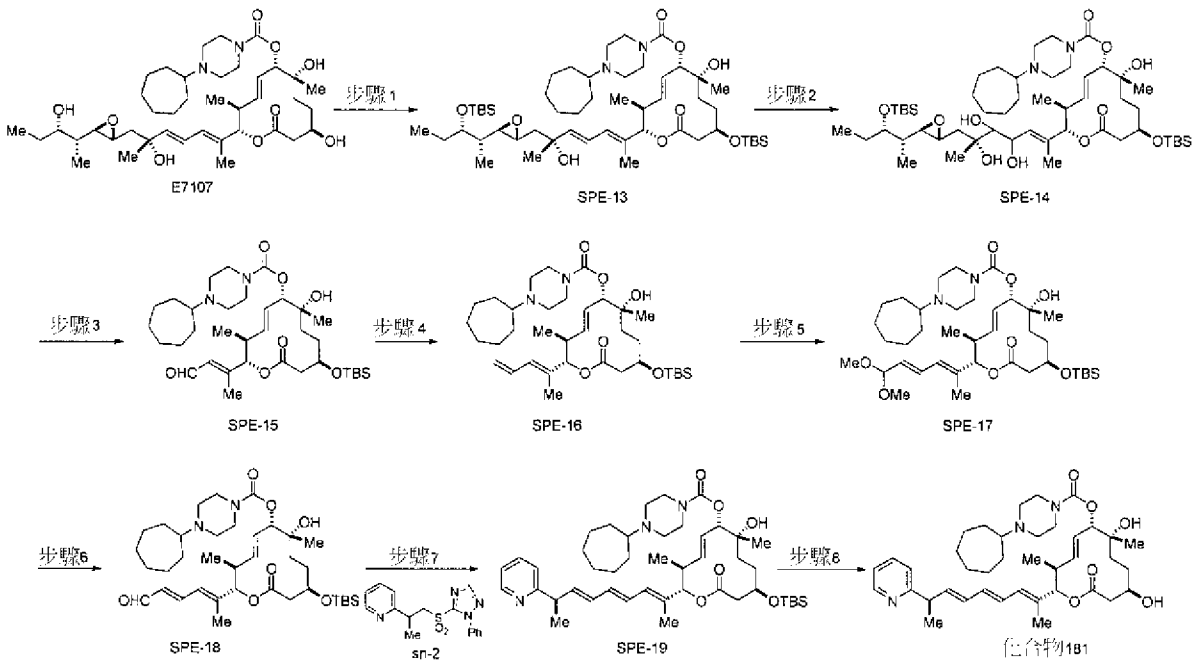


【0612】在室溫下，向**普拉二烯內酯D** (136 mg，0.246 mmol，1 eq)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(209 mg，0.492 mmol，2.0 eq)。將所得溶液攪拌10分鐘，且隨後用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，濾出固體且真空移除溶劑。藉由NH-矽膠層析(庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑)純化所獲得之殘餘物，得到所需產物(**化合物180**，66.1 mg，0.12 mmol，49%產率)。MS(ES+): 571.36 $[M+Na]^+$。

【0613】

化合物181之合成方案

流程54.



【0614】 步驟1：將**E7107** (48.00 g，66.8 mmol，1 eq)溶解於DMF (96 mL)中，且隨後添加咪唑(31.8 g，467 mmol，7 eq)。在咪唑完全溶解後，將混合物冷卻至3℃。添加TBSCl (30.2 g，200 mmol，3 eq)且在3-5℃下繼續攪拌2小時。使混合物升溫至室溫(18-19℃)且繼續攪拌22小時。將混合物用MTBE (192 mL)稀釋且冷卻至3℃。添加水(192 mL)，同時維持T-內部低於15℃，且將所得混合物轉移至分液漏斗。使用水(96 mL)及MTBE (96 mL)沖洗反應器。沖洗液亦轉移至分液漏斗且充分混合。分離有機層且擱置一旁。用MTBE萃取水層兩次(288 mL × 2)。將所有有機層合併，依次用以下洗滌：(1)水(96 mL)，(2)30重量% NaCl水溶液(96 mL，492.79 mmol)且部分濃縮，得到631 g黃色溶液(矽烷化粗混合物)，將其相當於1/400粗混合物之1.58 g等分試樣藉由矽膠層析(25-50% MTBE/庚烷)純化，得到所需產物(**SPE-13**，172 mg)。

【0615】 步驟2：將另外1.58 g等分試樣之粗**SPE-13**濃縮，溶解於丙酮(1.6 mL)中且用水(0.4 mL)稀釋。添加NMO (0.078 g，0.68 mmol)，隨後添加2.5重量% OsO_4水溶液(0.34 ml，0.033 mmol)。攪拌隔夜(16小

時)後，將混合物用甲苯(0.8 mL)稀釋，冷卻至0℃且用20重量%亞硫酸鈉水溶液(0.8 g)淬滅。將混合物部分濃縮且用EtOAc萃取兩次(4 mL × 2)。將所有有機層合併，用36重量% NaCl水溶液(0.4 mL)洗滌且濃縮。藉由Biotage 25M (EtOAc 100%及EtOAc-MeOH 19:1 v/v)純化由此獲得之粗產物，得到所需產物(**SPE-14**，117 mg)。

【0616】步驟3：將**SPE-14** (80 mg，0.082 mmol，1 eq)溶解於乙腈(1.6 mL)中，且在室溫下用四乙酸鉛($Pb(AcO)_4$；74 mg，0.17 mmol，2 eq)處理。30分鐘後，將混合物用乙酸乙酯(3.2 mL)稀釋，過濾且用20重量%亞硫酸鈉水溶液(Na_2SO_3，0.3 g，0.5 mmol，7.3 eq)及9重量%碳酸氫鈉水溶液(0.3 g，0.3 mmol，3.6 eq)之混合物洗滌。分離有機層且擱置一旁。用乙酸乙酯(3.2 mL)萃取水層。將所有有機層合併，用36重量%氯化鈉水溶液(0.60 mL)洗滌且濃縮。藉由短SiO_2塞管柱(EtOAc 100%及EtOAc-MeOH 9:1 v/v)純化由此獲得之淡棕色粗油狀物，得到所需產物(**SPE-15**，30 mg)。

【0617】步驟4：將(甲基)三苯基溴化鏻(1.28 g，3.59 mmol，2.2 eq)懸浮於THF (10.5 mL)中且冷卻至-10℃。添加1 M第三丁醇鉀之THF溶液(3.2 mL，3.2 mmol，2 eq) (T-內部達到-6.1℃)，且在-10℃下攪拌所得黃色混合物。在30分鐘後，將混合物冷卻至-70℃以下。添加**SPE-15** (1.049 g，1.62 mmol，1 eq)於THF (2.1 mL)中之溶液(T≤-65℃)。使用額外的THF (2.1 mL)進行沖洗。用乾冰/乙腈浴置換乾冰/丙酮浴，使得混合物升溫至約-45℃。30分鐘後，添加28重量%氯化銨水溶液(1 g)，且使混合物升溫至-10℃，用甲苯(31.5 mL)及水(2 mL)稀釋。將有機層分離，用36重量%氯化鈉水溶液(3 mL)洗滌，濃縮且藉由Biotage Snap Ultra 100g

(0-100% EtOAc/丙酮)純化，得到所需產物(**SPE-16**，310 mg)。

【0618】步驟5-6：將**SPE-16** (0.110 g，0.17 mmol，1 eq)溶解於1,2-二氯乙烷(2.3 mL)中。添加丙烯醛二甲縮醛(0.20 ml，1.7 mmol，10 eq)、苯醌(0.5 mg)及Hoveyda-Grubbs第2代催化劑(14 mg，0.017 mmol，0.1 eq)。在50℃下加熱所得混合物。額外試劑在以下時間點饋入：1小時-丙烯醛二甲縮醛(0.20 ml，1.7 mmol，10 eq)，2小時-丙烯醛二甲縮醛(0.20 ml，1.7 mmol，10 eq)，3小時-Hoveyda-Grubbs第2代催化劑(14 mg，0.017 mmol，0.1 eq)及丙烯醛二甲縮醛(0.20 ml，1.7 mmol，10 eq)。再繼續加熱5小時且將混合物冷卻至環境溫度。將混合物直接裝載於矽膠管柱上進行純化(庚烷-MTBE 1:1，庚烷-EtOAc 9:1)，得到粗物質**SPE-17**。將其溶解於二氯甲烷(1 mL)中且在室溫下用甲酸(0.1 mL)處理10分鐘。小心地添加9重量%碳酸氫鈉水溶液(3 g)且用乙酸乙酯萃取混合物兩次(4 mL × 2)。將所有有機層合併，濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc 100%及EtOAc-丙酮3:1)來純化，得到所需產物(**SPE-18**，10 mg)

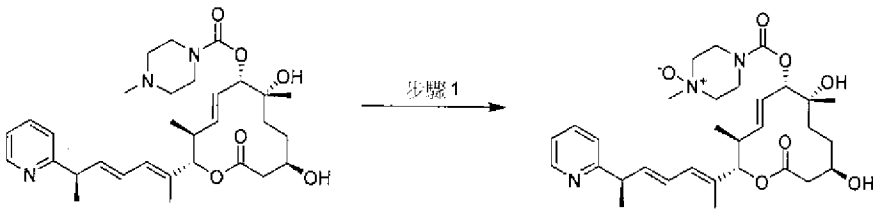
【0619】步驟7-8：將**sn-2** (10.8 mg，0.033 mmol，2 eq)溶解於THF (0.1 mL)中。添加DMF (0.025 mL)且將混合物冷卻至-70℃。添加1 M NaHMDS溶液於THF中之0.5 M溶液(0.037 ml，0.037 mmol，2.5 eq)(＜-65℃)。添加**SPE-18** (0.010 g，0.015 mmol，1 eq)於THF (0.1 mL)中之溶液(＜-60℃)。使用THF (0.2 mL)進行沖洗。30分鐘後，用乾冰/MeCN浴置換乾冰/丙酮浴。使混合物升溫至-45℃至-50℃。1小時後，用28重量%氯化銨水溶液(0.1 g)淬滅反應物。將混合物升溫至0℃，且隨後用乙酸乙酯(6 mL)及水(0.2 mL)稀釋。將有機層分離，用36重量%氯化鈉水溶液(0.3 mL)洗滌，濃縮且藉由矽膠層析(50-100% EtOAc/庚烷)來純

化，得到所需產物(**SPE-19**，10 mg)。將SPE-19溶解於THF (0.3 mL)中且在室溫下用1 M TBAF之THF溶液(0.030 mL，0.03 mmol)處理。在攪拌隔夜後，將混合物濃縮且藉由SiO_2塞(MTBE 100%至MTBE-丙酮2:1)純化，得到所需產物(**化合物181**，3 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.54 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 6.22-6.36 (2H, m), 6.14 (1H, m), 5.99 (1H, dd, J= 7 Hz及15 Hz), 5.68 (1H, dd, J= 10 Hz及15 Hz), 5.59 (1H, dd, J= 10 Hz及15 Hz), 5.16 (1H, d, J= 10 Hz), 5.01 (1H, d, J= 10 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.4-3.5 (5H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 1.96 (1H, s), 1.2-1.8 (16H, m), 1.73 (3H, s), 1.44 (3H, d, J= 7 Hz), 1.22 (3H, s), 0.87 (3H, d, J= 7 Hz)。

【0620】

化合物182之合成方案

流程55.



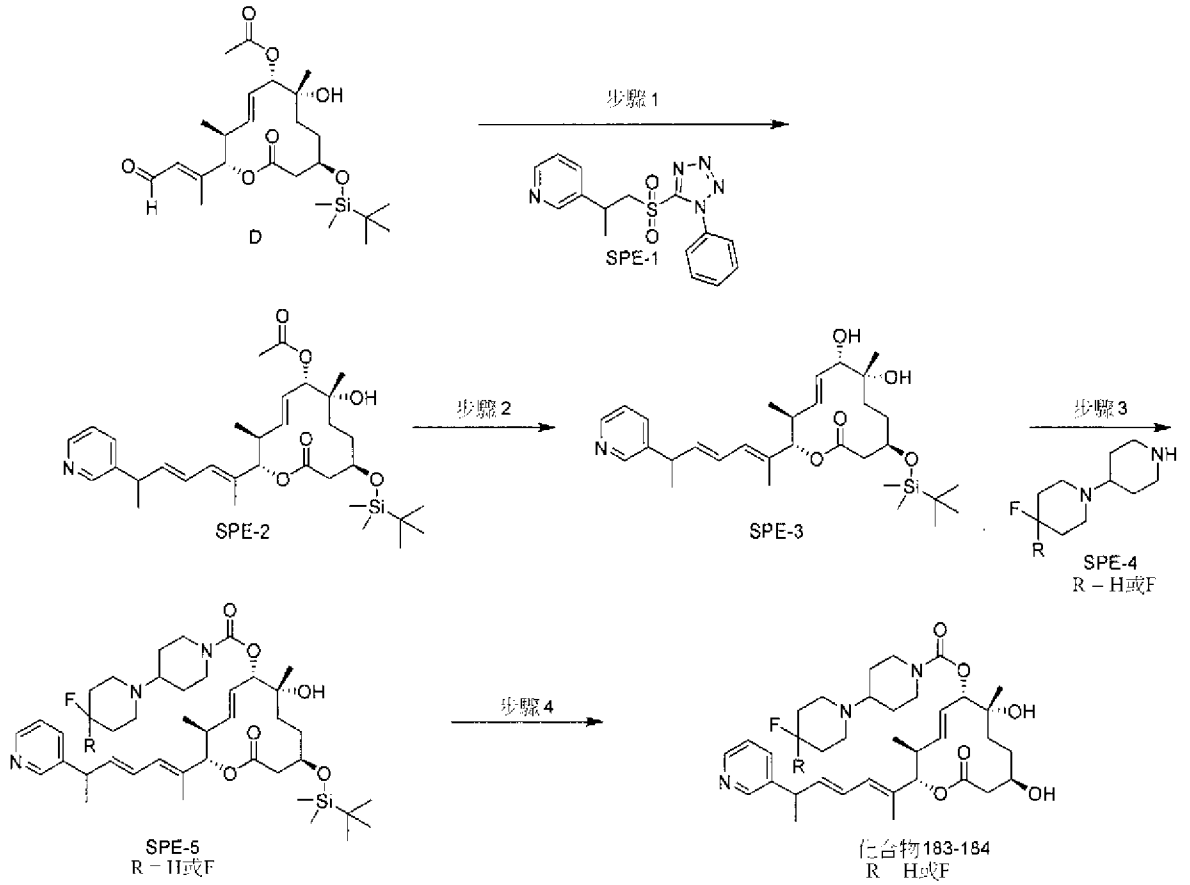
【0621】步驟1：向含**H3B-8800** (55 mg，0.099 mmol，1 eq)之DCE (5 mL)中添加mCPBA (17.08 mg，0.099 mmol，1.0 eq)且攪拌1小時。蒸發反應混合物且藉由製備型HPLC純化，得到所需產物(**化合物182**，21mg，0.037mmol，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.23 - 1.48 (m, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.65 - 1.83 (m, 4 H) 2.41 - 2.68 (m, 5 H) 3.19 - 3.36 (m, 7 H) 3.67 - 3.85 (m, 2 H) 3.91 (br s, 2 H) 4.02 (br s, 2 H), 5.03 (br d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.54

Hz, 1 H) 5.57 - 5.77 (m, 2 H) 6.02 (dd, *J*=15.18, 7.40 Hz, 1 H) 6.13 (br d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=6.18 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.14 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.63 (td, *J*=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.11 Hz, 1 H)。MS(ES+): 572.69 $[M+H]^+$。

【0622】

化合物183及184係根據流程56合成。

流程56.



化合物183之例示性合成方案

【0623】 步驟1：在-78℃下，向**SPE-1** (246 mg，0.746 mmol，1.8 eq)於1:2比率DMF (0.5 mL)/THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS (0.829 mL，0.829 mmol，2.0 eq)，藉由緩慢添加以確保內部不超過-60℃。將黃色溶液在-78℃下攪拌30分鐘。隨後以此速率逐滴添加**D** (200

mg，.414 mmol，1 eq)於THF (1 mL)中之溶液，以確保反應溫度保持在-60℃以下。將燒瓶用額外THF (1 mL)沖洗且在-78下攪拌反應混合物1小時。浴溫經20分鐘升至-50℃，且隨後在-50℃至-45℃之間攪拌2小時。一次性添加固體氯化銨(22.16 mg，0.414 mmol，1 eq)。使浴緩慢升溫至0℃。將混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到所需產物(**SPE-2**，320mg，0.382 mmol，92%)。

【0624】 步驟2：在室溫下，向**SPE-2** (320 mg，0.382 mmol，1 eq)於MeOH (3 mL)中之溶液中一次性添加固體碳酸鉀(74.0 mg，0.535 mmol，1.4 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。隨後，將其冷卻至0℃且添加固體氯化銨(28.6mg，0.535 mmol，1 eq)及水(2 mL)。將此混合物用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷)來純化所得殘餘物，得到所需產物(**SPE-3**，148mg，0.272 mmol，71%)。

【0625】 步驟3：向**SPE-4** (17.87 mg，0.069 mmol，1.5)於DCM (1 mL)及胡尼鹼(0.048 mL，0.276 mmol，6.0 eq)中之0℃溶液中添加光氣(0.065 ml，0.092 mmol，2 eq) (在甲苯中)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後升溫至室溫。藉由旋轉蒸發器及高真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於THF (1 mL)中且添加**SPE-3** (25 mg，0.046 mmol，1 eq)及DMAP (22.47 mg，0.184 mmol，4 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。隨後將反應混合物冷卻至0℃且添加1M NaHMDS之甲苯溶液(0.184 ml，0.184 mmol，4 eq)。將其在此溫度下攪拌2小時。將反應混合物用氯化銨溶液淬滅且用EtOAc萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層

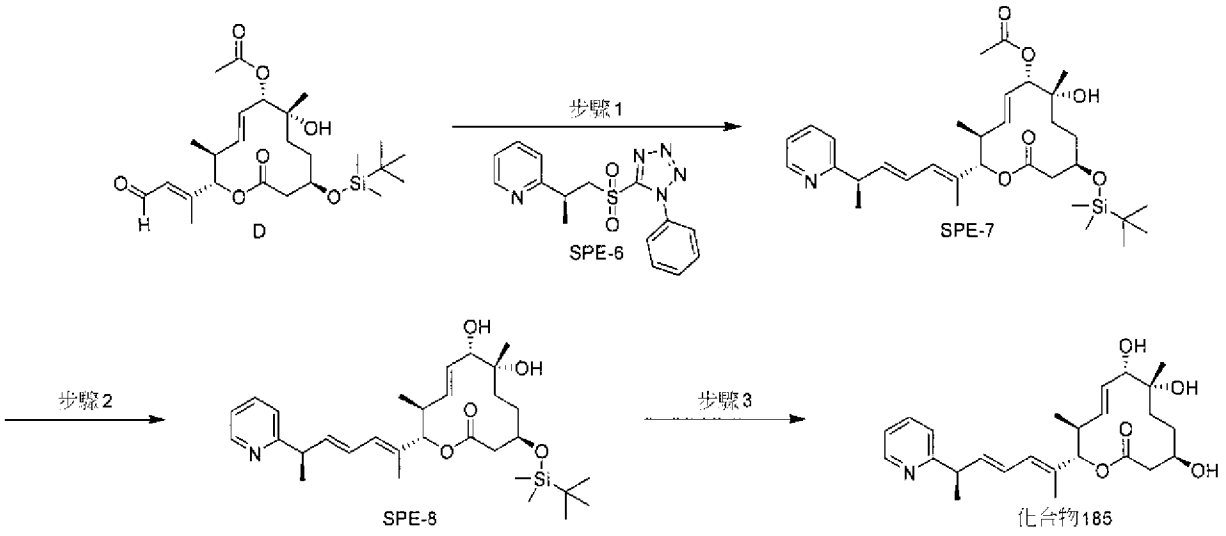
析(10% MeOH/EtOAc)純化，得到所需產物(**SPE-5**，21mg，0.028 mmol，60%)。

【0626】步驟4：在室溫下，向**含SPE-5** (21mg，0.028 mmol，1 eq)之甲醇(0.5 mL)中添加對甲苯磺酸單水合物(10.6 mg，0.056 mmol，2 eq)。3小時後，用飽和NaHCO3溶液淬滅反應物。將水相用EtOAc萃取，隨後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析(0-20% MeOH/EtOAc)純化，得到所需產物(化合物183，15.7mg，0.024 mmol，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.14 - 1.18 (m, 1 H) 1.21 - 1.24 (m, 3 H) 1.27 (s, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 7 H) 1.57 - 1.69 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.81 - 1.98 (m, 6 H) 2.50 - 2.62 (m, 6 H) 2.72 - 2.87 (m, 4 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 1 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 5.89 - 6.00 (m, 1 H) 6.10 - 6.19 (m, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 - 8.41 (m, 1 H) 8.42 - 8.45 (m, 1 H)。MS(ES+): 642.64 $[M+H]^+$。

【0627】

化合物185之合成方案

流程57.



【0628】步驟1：在-78℃下，向**SPE-6** (184 mg，0.559 mmol，1.8 eq)於1:4 DMF (529 μL)/THF (2139 μL)中之溶液中逐滴添加1M NaHMDS (482 μL，0.482 mmol，1.55 eq)，經由緩慢添加以確保內部不超過-60℃。將黃色溶液在-78℃下攪拌30分鐘。隨後以此速率逐滴添加中間物**D** (150 mg，0.311 mmol，1 eq)於THF (425 μL)中之溶液，以確保溫度保持在-60℃以下。用額外THF沖洗醛容器且添加至主燒瓶中。將反應混合物攪拌1小時，維持浴溫在-70℃至-60℃之間。浴溫經20分鐘升至-50℃。隨後使其在乙腈-乾冰浴中在-50℃至-45℃之間攪拌2小時。2小時後，一次性添加固體氯化銨(72.6 mg，1.358 mmol，4.37 eq)，且使浴緩慢地升溫至0℃。在0℃下添加甲苯及水且用鹽水洗滌合併之有機物。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0-40% MTBE/己烷，長時間保持在40%來純化，得到與一些醛**D** (**SPE-7**，57.8mg，0.099 mmol，31.7%)混合之所需產物。

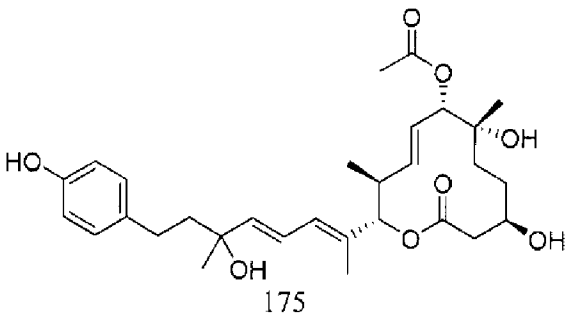
【0629】步驟2：在室溫下，向**SPE-7** (29.2 mg，0.05 mmol，1 eq)於MeOH (252 μL)中之溶液中一次性添加固體碳酸鉀(9.64 mg，0.07 mmol，1.4 eq)。在2小時時，將反應混合物冷卻至0℃且添加飽和氯化銨

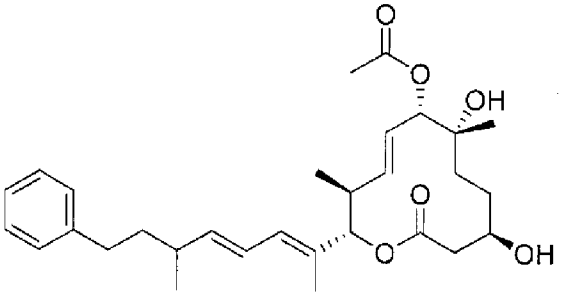
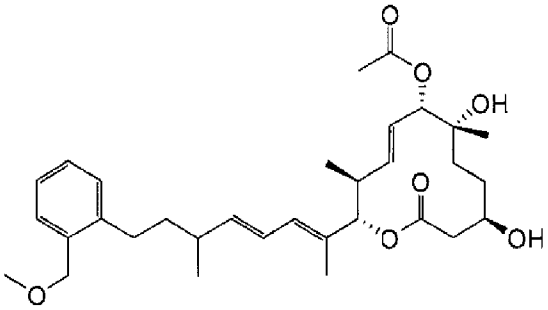
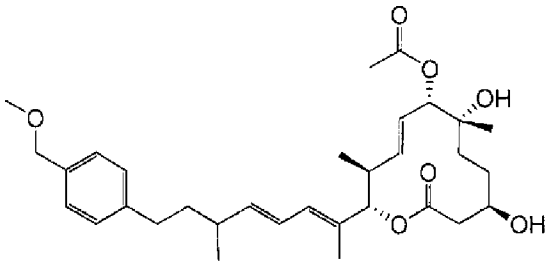
水溶液。將水溶液用EtOAc萃取且用鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將粗產物(**SPE-8**，12.6mg，0.023 mmol，46.5%)未經進一步純化即用於下一步驟。

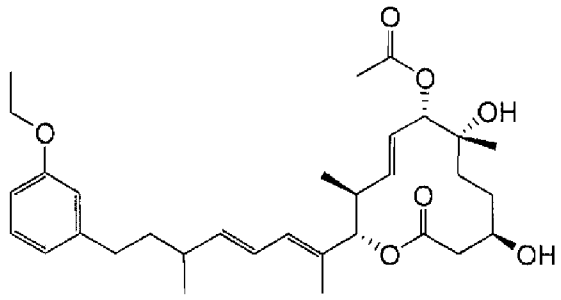
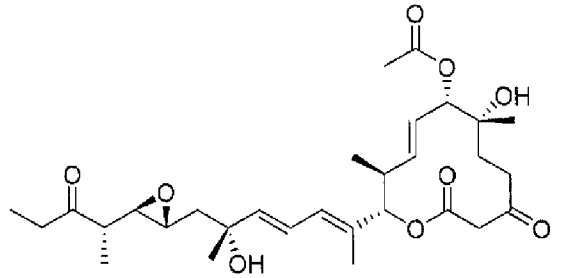
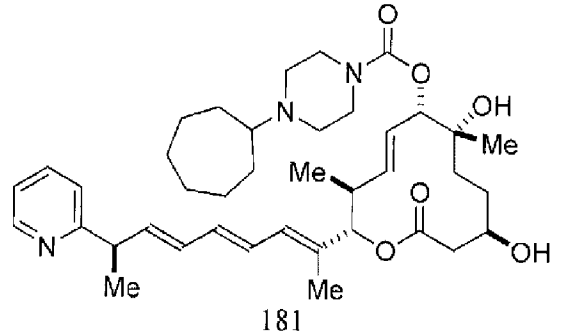
【0630】 步驟3：將**SPE-8** (24.2 mg，0.045 mmol，1 eq)溶解於甲醇(225 μL)中且添加對甲苯磺酸(16.93 mg，0.089 mmol，2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅且用10% MeOH/DCM萃取。將合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(0-20% MeOH/DCM)來純化，得到呈硬殼油狀物/白色固體狀之所需產物(**化合物185**，9.2 mg，0.021 mmol，48.1 %產率)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.28 (s, 4 H) 1.35 - 1.39 (m, 2 H) 1.45 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 5.03 - 5.08 (m, 1 H) 5.34 - 5.44 (m, 1 H) 5.48 - 5.53 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.92 - 6.03 (m, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 1 H) 6.33 - 6.44 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.72 - 7.84 (m, 1 H) 8.40 - 8.50 (m, 1 H)。MS(ES+): 430.43 $[M+H]^+$。

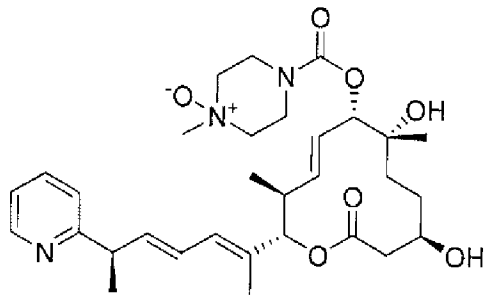
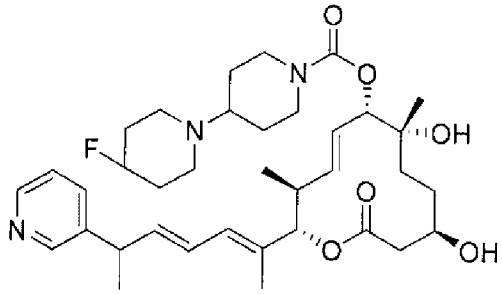
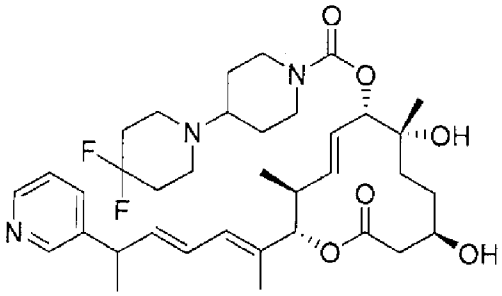
表10

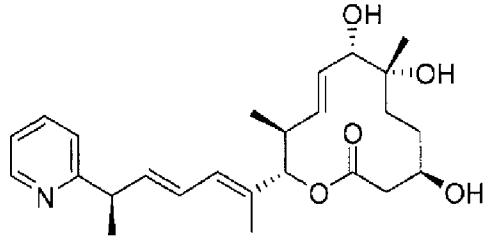
化合物175 - 185

結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料 (ES+)
 175		553.35

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-8-(4-羥苯基)-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		
 176 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		521.42
 177 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.38 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.27 (quin, J=6.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.55 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 5.08 - 5.19 (m, 2 H) 5.61 - 5.73 (m, 3 H) 6.09 - 6.26 (m, 2 H) 7.16 - 7.32 (m, 5 H)	565.36
 178 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.41 (m, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 1.73 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.20 - 2.24 (m, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.73 - 3.78 (m, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.63 - 5.70 (m, 3 H) 6.07 - 6.22 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)	565.37

 179 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[3-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿, d) δ: 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.42 (m, 3 H) 1.52 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 - 2.26 (m, 1 H) 2.50 - 2.66 (m, 5 H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 2 H) 5.59 - 5.71 (m, 3 H) 6.08 - 6.23 (m, 2 H) 7.09 - 7.27 (m, 5 H)	565.41
 180 乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-6-甲基-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-側氧基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-10,12-二側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		571.36
 181 4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-吡啶-2-基壬-2,4,6-三烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.54 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 6.22-6.36 (2H, m), 6.14 (1H, m), 5.99 (1H, dd, J= 7 Hz and 15 Hz), 5.68 (1H, dd, J= 10 Hz and 15 Hz), 5.59 (1H, dd, J= 10 Hz and 15 Hz), 5.16 (1H, d, J= 10 Hz), 5.01 (1H, d, J= 10 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.4-3.5 (5H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 1.96 (1H, s), 1.2-1.8 (16H, m), 1.73 (3H, s), 1.44 (3H, d, J= 7 Hz), 1.22 (3H, s), 0.87 (3H, d, J= 7 Hz)	

 182 4-甲基-4-氧離子基哌嗪-4-鎓-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 0.80 - 1.00 (m, 3 H) 1.23 - 1.48 (m, 6 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.65 - 1.83 (m, 4 H) 2.41 - 2.68 (m, 5 H) 3.19 - 3.36 (m, 7 H) 3.67 - 3.85 (m, 2 H) 3.91 (br s, 2 H) 4.02 (br s, 2 H), 5.03 (br d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.57 - 5.77 (m, 2 H) 6.02 (dd, *J*=15.18, 7.40 Hz, 1 H) 6.13 (br d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.06, 10.79 Hz, 1 H) 7.14 (t, *J*=6.18 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.14 Hz, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.63 (td, *J*=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.11 Hz, 1 H)	572.69
 183 4-(4-氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.86 - 0.92 (m, 3 H) 1.14 - 1.18 (m, 1 H) 1.21 - 1.24 (m, 3 H) 1.27 (s, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 7 H) 1.57 - 1.69 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.81 - 1.98 (m, 6 H) 2.50 - 2.62 (m, 6 H) 2.72 - 2.87 (m, 4 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 1 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.52 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 5.89 - 6.00 (m, 1 H) 6.10 - 6.19 (m, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 - 8.41 (m, 1 H) 8.42 - 8.45 (m, 1 H)	642.64
 184 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: ppm 0.89 - 0.93 (m, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 1.26 - 1.30 (m, 3 H) 1.32 - 1.51 (m, 1 H) 1.32 - 1.41 (m, 1 H) 1.43 (dd, *J*=7.03, 2.26 Hz, 4 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.62 - 1.85 (m, 9 H) 1.93 - 2.06 (m, 5 H) 2.17 - 2.22 (m, 2 H) 2.49 - 2.68 (m, 9 H) 2.73 - 2.88 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H)	660.53

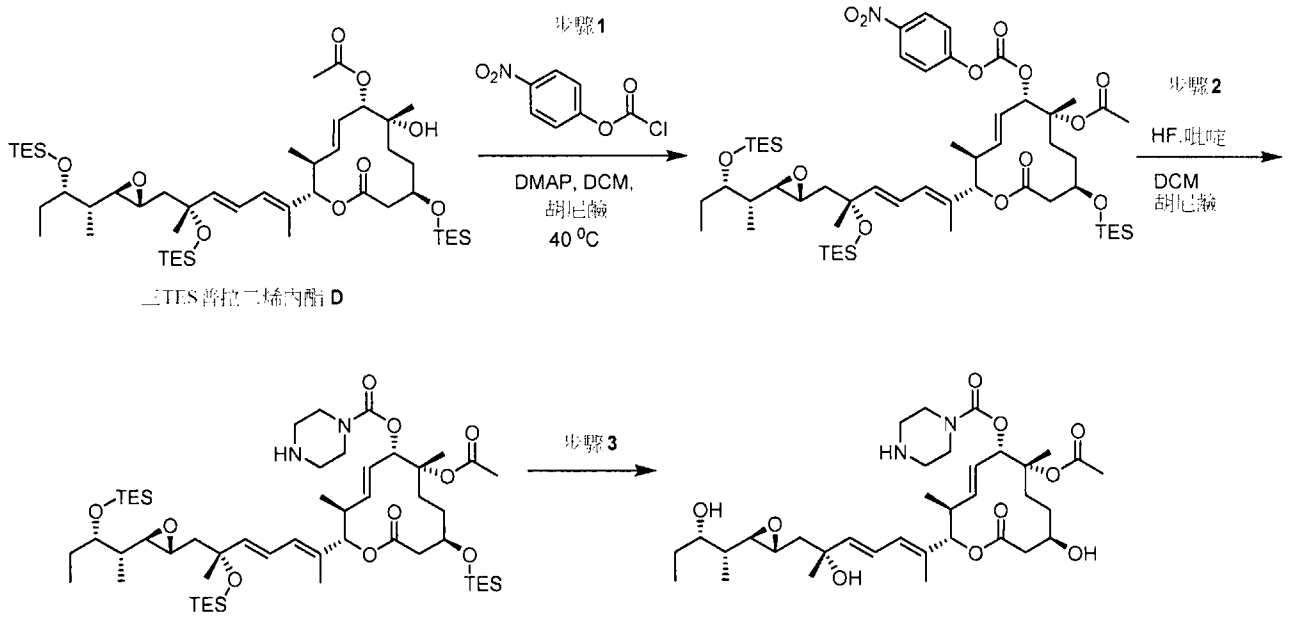
甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	3.55 - 3.63 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.98 - 5.04 (m, 1 H) 5.17 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.86 - 5.97 (m, 1 H) 6.12 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 8.44 - 8.54 (m, 1 H)	
 185 (4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-三羥基-7,11-二甲基-12-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-9-烯-2-酮	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ: ppm 0.90 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.28 (s, 4 H) 1.35 - 1.39 (m, 2 H) 1.45 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.53 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 5.03 - 5.08 (m, 1 H) 5.34 - 5.44 (m, 1 H) 5.48 - 5.53 (m, 1 H) 5.67 - 5.78 (m, 1 H) 5.92 - 6.03 (m, 1 H) 6.09 - 6.18 (m, 1 H) 6.33 - 6.44 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.72 - 7.84 (m, 1 H) 8.40 - 8.50 (m, 1 H)	430.43

【0631】 化合物186-196係根據流程58合成。

【0632】

化合物186之合成方案

流程58.



【0633】 **步驟1**：在20℃下，向三TES普拉二烯內酯D (160 mg，0.179 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液中添加DMAP (32.7 mg，0.268 mmol)、三乙胺(0.75 mL，5.36 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(360 mg，1.787 mmol)。將反應混合物在40℃下攪拌4天並在60℃下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌，隨後分離各層。用EtOAc (2X)萃取水層。將合併之有機萃取物依次用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。急驟層析得到哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(150 mg，79%產率)。

【0634】 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.48 - 0.71 (m, 24 H) 0.78 - 0.85 (m, 7 H) 0.86 - 0.93 (m, 5 H) 0.94 - 1.03 (m, 34 H) 1.18 - 1.22 (m, 2 H) 1.22 - 1.26 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 4 H) 1.43 - 1.52 (m, 4 H) 1.54 (s, 4 H) 1.56 - 1.65 (m, 3 H) 1.68 - 1.72 (m, 3 H) 1.75 (br d, *J*=0.75 Hz, 2 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 2.01 - 2.06 (m, 2 H) 2.09 (s, 2 H)

2.11 (s, 2 H) 2.33 - 2.52 (m, 4 H) 2.57 (dd, *J*=8.09, 2.07 Hz, 2 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.66 - 3.80 (m, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 2 H) 4.92 - 5.13 (m, 2 H) 5.63 - 5.68 (m, 1 H) 5.69 - 5.74 (m, 1 H) 5.75 - 5.83 (m, 2 H) 6.12 (br d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 6.41 (ddd, *J*=15.15, 11.01, 5.08 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=9.41 Hz, 2 H) 8.35 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H)。

【0635】 **步驟2**：向乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-6-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-7-基酯於DCM (1 mL)中之溶液中添加哌嗪(0.447g，5.195 mmol)及胡尼鹼(0.9 mL，5.195mmol)。將所得淡黃色懸浮液攪拌6小時。將反應混合物濃縮且在矽膠上層析，得到哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(1.0 g，0.844 mmol，81 %產率)。LC/MS (ESI, m/z), 1008.1 $[M+H]^+$。

【0636】 **步驟3**：將哌嗪-1-甲酸2S, 3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(1.09 g，0.92 mmol)、DCM (20.71 mL，321.826 mmol)及DIPEA (19.91 mL，114.018 mmol)合併且冷卻至-78℃。添加氟化氫-吡啶(0.518 g，5.232 mmol)，且將反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。LC/MS建議去矽烷

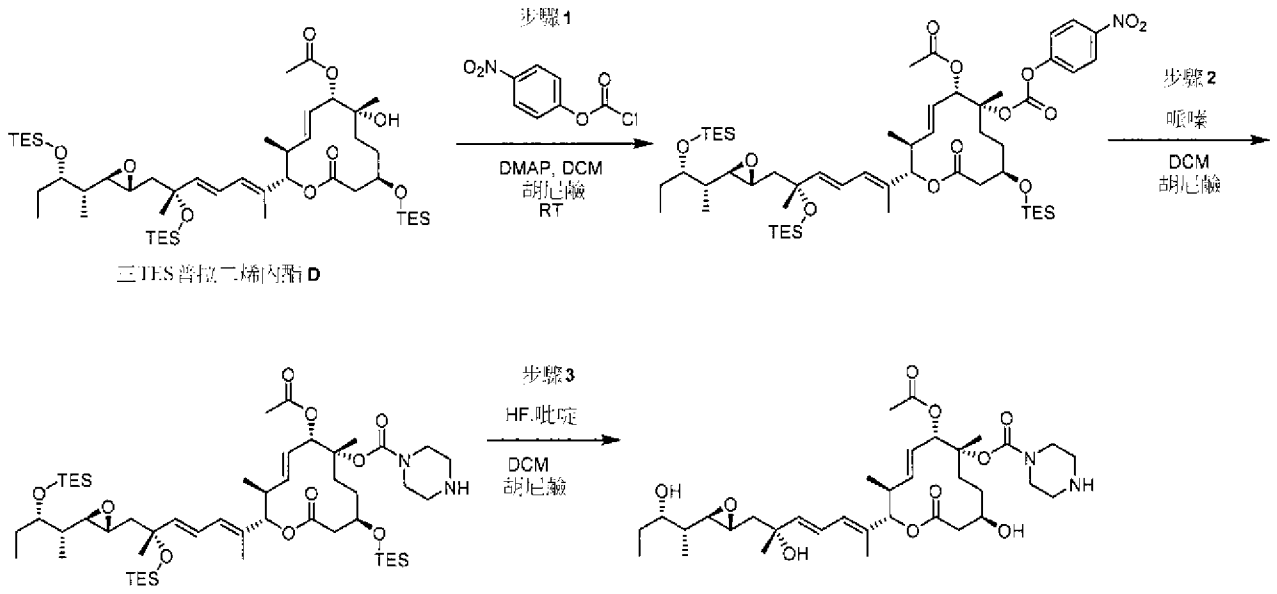
化。將反應混合物在冰浴中冷卻。添加飽和$NaHCO_3$，攪拌且用DCM萃取。將有機層合併，經無水NA_2SO_4乾燥，濃縮且層析，得到哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2S,3S)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(225 mg，36.8 %)。LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$。

【0637】 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s, 3 H) 1.66 (br dd, *J*=14.68, 7.03 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 3 H) 1.87 (dd, *J*=14.12, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.50 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 2.90 (br d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 3.19 (br t, *J*=5.14 Hz, 4 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.71 (br s, 4 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 5.01 - 5.13 (m, 2 H) 5.58 - 5.71 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.18, 10.92 Hz, 1 H)。

【0638】

合成化合物187之方案

流程59.



三TES普拉二烯內酯D

【0639】**步驟1**：在0℃下，向三TES普拉二烯內酯D (200 mg，0.223 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加DMAP (409 mg，3.35 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(338 mg，1.675 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌7天，用EtOAc及水稀釋，隨後分離各層。水層用EtOAc (2×)萃取，且合併之有機萃取物用鹽水洗滌。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並真空濃縮。急驟層析得到乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-7-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(170 mg，72%產率)。

【0640】^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.54 - 0.67 (m, 18 H) 0.78 - 1.03 (m, 36 H) 1.19 - 1.32 (m, 1 H) 1.39 (s, 3 H) 1.43 - 1.52 (m, 3 H) 1.55 - 1.63 (m, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.88 (dd, *J*=13.80, 5.02 Hz, 1 H) 2.13 (s, 3 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 2 H) 2.84 (s, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 1 H) 5.04 (d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 5.24 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.67 - 5.84

(m, 3 H) 6.12 (d, *J*=10.16 Hz, 1 H) 6.42 (dd, *J*=15.06, 11.04 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=9.29 Hz, 2 H) 8.29 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H)。

【0641】**步驟2**：向乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-7-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(100 mg，0.094 mmol)於DCM中之溶液中添加哌嗪及DMAP。將所得淡黃色懸浮液攪拌6小時。濃縮反應混合物，得到粗產物。急驟層析得到哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-7-基酯(95 mg，100%)。LC/MS (ESI, m/z), 1008.8 $[M+H]^+$。

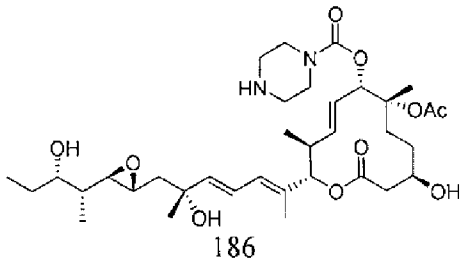
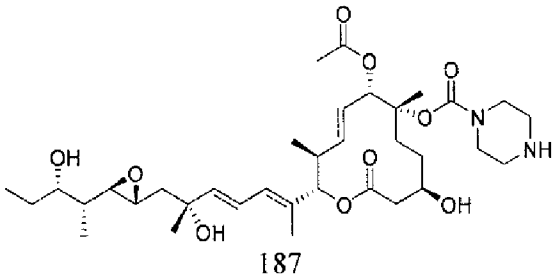
【0642】^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.42 - 0.70 (m, 22 H) 0.79 - 0.84 (m, 7 H) 0.86 - 0.91 (m, 4 H) 0.92 - 1.03 (m, 30 H) 1.15 - 1.30 (m, 2 H) 1.37 - 1.42 (m, 3 H) 1.44 - 1.52 (m, 3 H) 1.56 - 1.62 (m, 2 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 1.71 - 1.76 (m, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.03 - 2.11 (m, 4 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 2.45 - 2.53 (m, 2 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.86 - 3.07 (m, 4 H) 3.32 - 3.45 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.79 - 3.94 (m, 1 H) 5.00 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 5.18 (s, 1 H) 5.54 - 5.79 (m, 3 H) 5.98 - 6.21 (m, 1 H) 6.33 - 6.57 (m, 1 H) 6.84 - 6.96 (m, 3 H) 8.02 - 8.35 (m, 2 H) 8.06 - 8.08 (m, 1 H)。

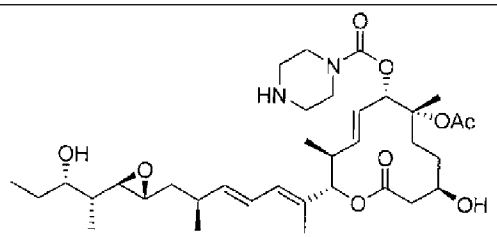
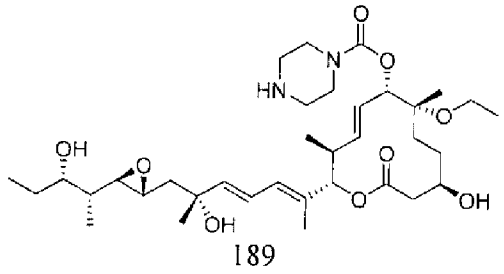
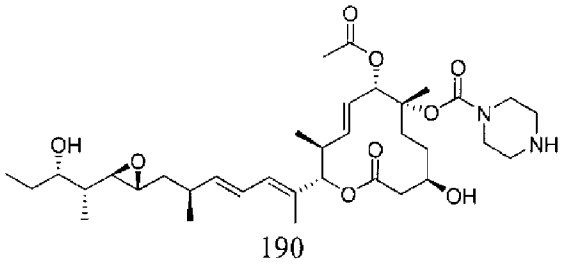
【0643】 **步驟3**：向哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-7-基酯(95 mg，0.094 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TBAF (0.424 mL，1 M，0.424 mmol)，且在室溫下攪拌10小時。將混合物濃縮且用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌。將有機層分離，用Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。HPLC純化得到哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯(16 mg，26%)。LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$。

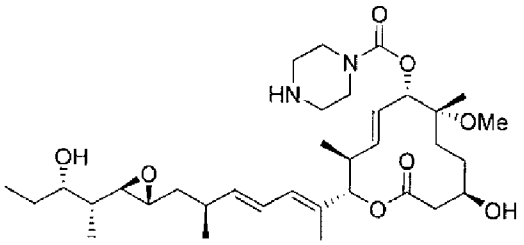
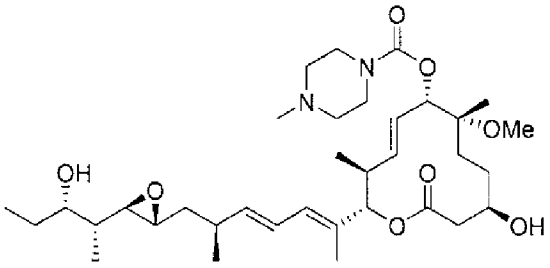
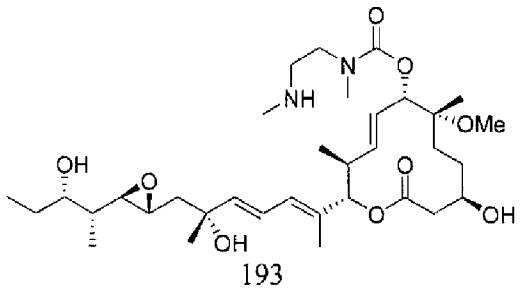
【0644】 ^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.90 (dd, *J*=6.84, 2.20 Hz, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.20 - 1.30 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 3 H) 1.78 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 1.86 (dd, *J*=13.99, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.39 - 2.53 (m, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.67 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.22 (br s, 4 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.90 (m, 5 H) 5.08 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.58 - 5.78 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H)。

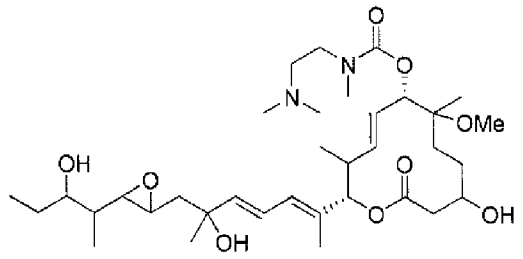
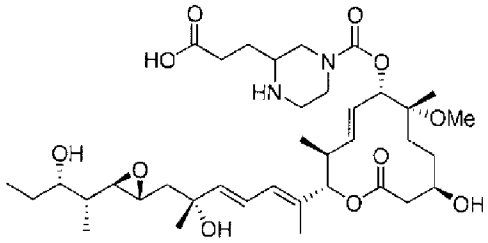
表11

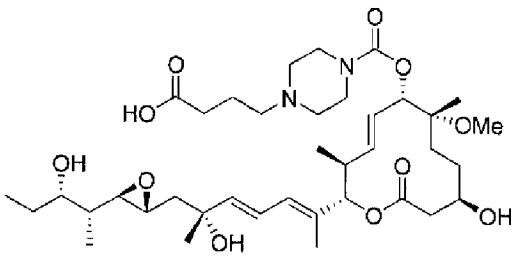
化合物175 - 185

結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 186 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 0.92 (m, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.31 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 1.40 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 (s, 3 H) 1.66 (br dd, *J*=14.68, 7.03 Hz, 3 H) 1.76 - 1.80 (m, 3 H) 1.87 (dd, *J*=14.12, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.50 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 2.90 (br d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 3.19 (br t, *J*=5.14 Hz, 4 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.71 (br s, 4 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 5.01 - 5.13 (m, 2 H) 5.58 - 5.71 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (br d, *J*=10.79 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.18, 10.92 Hz, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$
 187 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-7-基]酯	^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.90 (dd, *J*=6.84, 2.20 Hz, 6 H) 0.94 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.20 - 1.30 (m, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 3 H) 1.78 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 1.86 (dd, *J*=13.99, 5.46 Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.39 - 2.53 (m, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.67 (dd, *J*=8.03, 2.26 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.22 (br s, 4 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.90 (m, 5 H) 5.08 (d, *J*=10.67 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 5.58 - 5.78 (m, 2 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 665.6 $[M+H]^+$

 188 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm 0.87 - 1.01 (m, 10 H) 1.08 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.27 - 1.63 (m, 12 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.97 - 2.10 (m, 3 H) 2.35 - 2.57 (m, 5 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.65 - 2.71 (m, 1 H) 2.77 (td, J=5.93, 2.32 Hz, 1 H) 2.89 - 3.05 (m, 4 H) 3.07 - 3.34 (m, 8 H) 3.50 - 3.68 (m, 5 H) 3.72 - 3.88 (m, 1 H) 4.88 - 5.09 (m, 1 H) 5.18 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 5.50 - 5.84 (m, 3 H) 6.01 - 6.13 (m, 1 H) 6.19 - 6.36 (m, 1 H).	LC/MS (ESI, m/z), 649.7 $[M+H]^+$
 189 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7-乙氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2S,3S)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ ppm 0.76 - 0.87 (m, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.10 - 1.13 (m, 3H), 1.13 - 1.19 (m, 1H), 1.20 - 1.27 (m, 3H), 1.29 - 1.48 (m, 6H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.65 - 1.71 (m, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.27 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.59 (m, 1H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 3.23 - 3.26 (m, 1H), 3.34 - 3.52 (m, 7H), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 4.92 - 4.99 (m, 1H), 5.41 - 5.51 (m, 1H), 5.60 - 5.71 (m, 1H), 5.72 - 5.82 (m, 1H), 6.00 - 6.07 (m, 1H), 6.37 - 6.48 (m, 1H).	LC/MS (ESI, m/z): 665.73 $[M+H]^+$
 190 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-	^{1}H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.84 - 1.01 (m, 11 H) 1.08 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.29 - 1.64 (m, 10 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.76 (s, 3 H) 1.94 - 2.12 (m, 4 H) 2.37 - 2.58 (m, 4 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 2.68 (dd, *J*=7.40, 2.26 Hz, 1 H) 2.77 (td, *J*=5.93, 2.32 Hz, 1 H) 3.01 - 3.30 (m, 4 H) 3.49 (s, 1 H) 3.54 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.92 (m, 5 H) 4.13 - 4.78 (m, 11 H) 5.13 -	LC/MS (ESI, m/z), 649.6 $[M+H]^+$

6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-7-基]酯	5.24 (m, 2 H) 5.48 - 5.61 (m, 1 H) 5.62 - 5.74 (m, 2 H) 6.04 - 6.13 (m, 1 H) 6.18 - 6.32 (m, 1 H)	
 191 哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.88 - 0.99 (m, 9 H) 1.10 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.24 (s, 4 H) 1.42 - 1.69 (m, 8 H) 1.77 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.43 - 2.63 (m, 4 H) 2.64 - 2.70 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 5 H) 3.34 (br s, 3 H) 3.37 (s, 2 H) 3.42 - 3.57 (m, 5 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H), 5.54 - 5.63 (m, 1 H) 5.64 - 5.80 (m, 2 H) 6.07 - 6.16 (m, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 621.6 $[M+H]^+$
 192 4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.88 - 1.00 (m, 9 H) 1.10 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.16 - 1.27 (m, 4 H) 1.40 - 1.70 (m, 8 H) 1.77 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 3 H) 2.42 (br t, *J*=5.08 Hz, 3 H) 2.47 - 2.61 (m, 4 H) 2.68 (dd, *J*=8.22, 2.20 Hz, 1 H) 2.74 (td, *J*=5.99, 2.20 Hz, 1 H) 3.13 - 3.17 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 3 H) 3.47 - 3.58 (m, 5 H) 3.81 - 3.87 (m, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 2 H) 5.54 - 5.81 (m, 3 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 6.34 (dd, *J*=15.00, 10.98 Hz, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 635.8 $[M+H]$
 193 N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4): δ ppm 0.92 (br d, *J*=6.53 Hz, 9 H), 1.25 (br s, 4 H), 1.36 (s, 3 H), 1.41-1.74 (m, 6 H), 1.45-1.59 (m, 1 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.50-2.63 (m, 3 H), 2.65-2.73 (m, 1 H), 2.73-2.80 (m, 2 H), 2.88-3.01 (m, 4 H), 3.35-3.38 (m, 3 H), 3.35-3.40 (m, 3 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.52-	LC/MS (ESI, m/z), 639.7 $[M+H]^+$

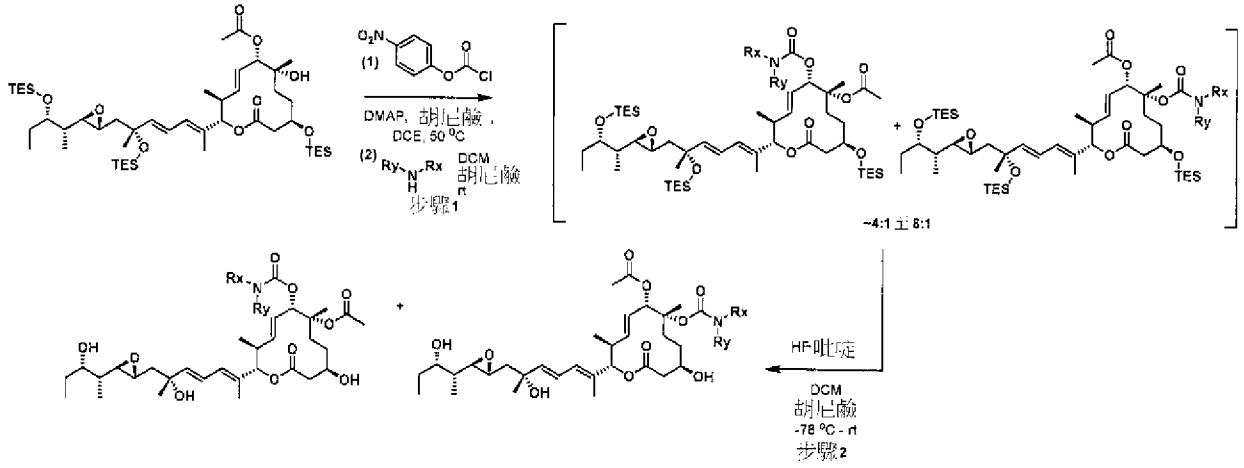
[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯	3.57 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 1 H), 5.00-5.13 (m, 2 H), 5.53-5.64 (m, 1 H), 5.71-5.82 (m, 1 H), 5.84-5.94 (m, 1 H), 6.12-6.19 (m, 1 H), 6.49-6.61 (m, 1 H)	
 194 N-甲基-N-[2-(二甲胺基)乙基]胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯		LC/MS (ESI, m/z), 653.79 $[M+H]^+$
 195 3-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]氧基羰基]哌嗪-2-基]丙酸	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 0.71-0.77 (m, 9 H), 1.03 (s, 5 H), 1.14-1.20 (m, 6 H), 1.23-1.33 (m, 5 H), 1.36-1.48 (m, 5 H), 1.63 (s, 3 H), 1.67-1.75 (m, 1 H), 2.13-2.24 (m, 4 H), 2.58-2.64 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 2 H), 3.20-3.20 (m, 3 H), 3.61-3.77 (m, 4 H), 4.28-4.39 (m, 1 H), 4.44-4.53 (m, 1 H), 4.79-4.88 (m, 2 H), 5.28-5.43 (m, 1 H), 5.52-5.66 (m, 1 H), 5.73-5.85 (m, 1 H), 5.94-6.04 (m, 1 H), 6.27-6.41 (m, 1 H), 6.43-6.53 (m, 2 H), 8.19-8.29 (m, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 709.5 $[M+H]^+$

 196 4-[4-[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-羥基-2-[(2E,4E,6S)-6-羥基-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-羥基戊-2-基]環氧乙烷-2-基]-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7-甲氧基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]氧基羰基]哌嗪-1-基]丁酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0.75 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.16 - 1.17 (m, 1H), 1.23 - 1.33 (m, 4H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.53 - 1.60 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 2.10 - 2.35 (m, 10H), 2.47 - 2.53 (m, 2H), 2.65 - 2.73 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 1H), 4.45 - 4.52 (m, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.80 - 4.88 (m, 2H), 5.29 - 5.42 (m, 1H), 5.53 - 5.66 (m, 1H), 5.72 - 5.84 (m, 1H), 5.93 - 6.05 (m, 1H), 6.27 - 6.41 (m, 1H), 8.38 - 8.46 (m, 1H)	LC/MS (ESI, m/z), 723.43 $[M+H]^+$

【0645】 化合物197-200係根據流程60合成。

【0646】

流程60.



步驟1

【0647】 在20℃下，向三TES普拉二烯內酯D (1.0 eq)於1,2-二氯乙烷(0.2 M)中之溶液中添加DMAP (1.5 eq)、三乙胺(30 eq)及氯甲酸4-硝基苯酯(10 eq)。將反應混合物在40℃下攪拌4天，且隨後在60℃下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌，隨後分離各層。用EtOAc

(2×)萃取水層。將合併之有機萃取物依次用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。急驟管柱層析(EtOAc/己烷；矽膠)得到中間物碳酸酯。向中間物碳酸酯(1.0 eq)於DCM (0.2 M)中之混合物中添加三乙胺(3.0 eq)及胺(2.0 eq)，且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮反應混合物且層析(DCM/MeOH；矽膠)，得到呈區位異構體之混合物形式的胺基甲酸酯中間物。

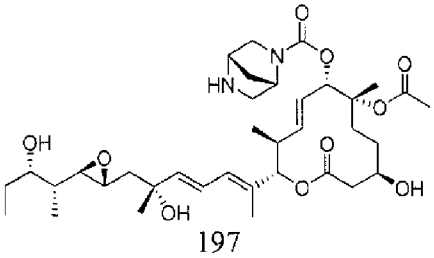
【0648】

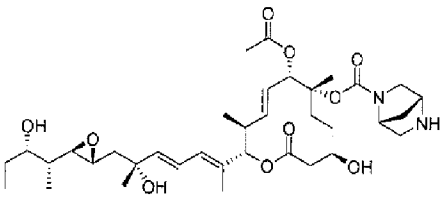
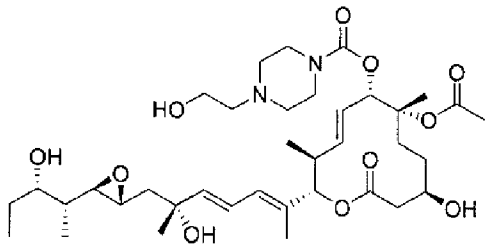
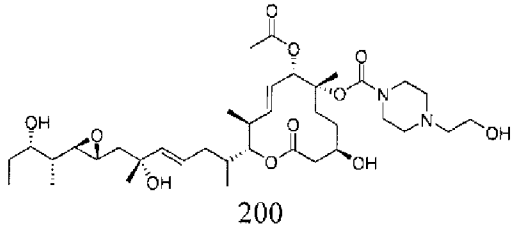
步驟2

將胺基甲酸酯中間物之區位異構體混合物(1.0 eq)溶解於DCM (0.04 M)中。添加胡尼鹼(124 eq)且將反應混合物冷卻至-78℃，逐滴添加氟化氫吡啶(30 eq)，隨後將混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物冷卻至-78℃且逐滴添加飽和碳酸氫鈉。添加碳酸氫鈉後，將混合物升溫至室溫。分離有機層且用DCM (3×)萃取水層。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由逆相HPLC純化來純化所得殘餘物，得到所需區位異構體產物中之每一者。

表12

化合物197 - 200

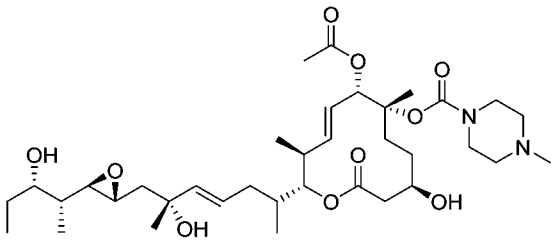
結構，化合物編號及化學名稱	^{1}H NMR資料	LCMS資料(ES+)
 197 (1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 0.85 - 0.98 (m, 9 H) 1.25 (td, *J*=7.40, 4.14 Hz, 1 H) 1.34 (s, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 9 H) 1.79 (s, 4 H) 1.82 - 1.96 (m, 2 H) 2.04 (d, *J*=9.29 Hz, 3 H) 2.33 (br d, *J*=10.04 Hz, 1 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.87 - 2.92 (m, 1 H) 3.03 (br s,2 H)	LC/MS (ESI, m/z), 677.6 $[M+H]^+$

基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯	3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.57 (m, 2 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 4.50 (br s, 1 H) 4.97 - 5.11 (m, 2 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 5.88 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 6.15 (br d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H)	
 198 2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯	^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm	LC/MS (ESI, m/z), 677 $[M+H]^+$
 199 4-丙基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 0.88 - 0.98 (m, 9 H) 1.26 (td, *J*=7.40, 4.27 Hz, 1 H) 1.32 - 1.39 (m, 3 H) 1.44 - 1.70 (m, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.05 (s, 3 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 2.47 - 2.70 (m, 11 H) 2.91 (td, *J*=5.77, 2.26 Hz, 1 H) 3.43 - 3.61 (m, 5 H) 3.69 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H) 3.81 (br dd, *J*=9.79, 3.39 Hz, 1 H) 5.00 - 5.11 (m, 2 H) 5.64 (dd, *J*=15.18, 9.66 Hz, 1 H) 5.73 - 5.81 (m, 1 H) 5.86 - 5.94 (m, 1 H) 6.15 (br d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=15.25, 10.98 Hz, 1 H)	LC/MS (ESI, m/z), 709.7 $[M+H]^+$
 200	^{1}H-NMR (400 MHz, $CHCl_3$-*d*): δ ppm	LC/MS (ESI, m/z), 709.8 $[M+H]^+$

4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸(2R,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((2S,6R,E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-4-烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯		

【0649】

實例201

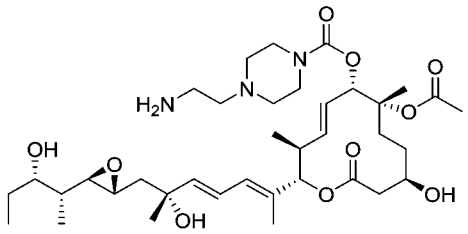


向哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯(230 mg，.346 mmol；**實例187**)於DCM (8 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4 eq)，且隨後添加水溶液形式之甲醛(104 mg，3.459 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘。攪拌後，將混合物用甲醇稀釋且隨後真空濃縮於二氧化矽上，藉由矽膠層析(0-15% MeOH/DCM)純化且真空濃縮，得到呈無色油狀之4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-7-基酯(160 mg，0.236 mmol，68.1 %產率)。

【0650】 LCMS (ESI, m/z), $[M+H]^+$ 679.2。

【0651】

實例202

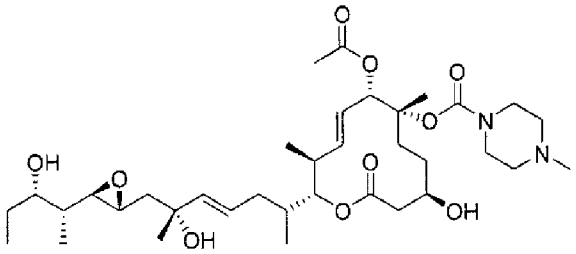


向哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(55 mg，0.083 mmol；實例186)於DCM (3 mL)中之混合物中添加(2-側氧基乙基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(46.5 mg，.165 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(52.6 mg，0.248 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，隨後真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化所得殘餘物且真空濃縮。用DMF (3 mL)稀釋經分離之物質，且向該混合物中添加二乙胺(121 mg，1.655 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至起始物質耗盡，隨後真空濃縮。經由逆相HPLC純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基-4-(2-胺乙基)哌嗪-1-甲酸酯(6 mg，8.48 μmol，10.25 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 0.74 - 0.86 (m, 9 H) 1.04 - 1.15 (m, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.26 - 1.40 (m, 3 H) 1.45 (s, 4 H) 1.47 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H) 1.69 (s, 3 H) 1.73 - 1.82 (m, 1 H) 1.99 (s, 3 H) 2.13 - 2.42 (m, 9 H) 2.53 - 2.65 (m, 4 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 3 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 4.36 - 4.46 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 4.79 - 4.85 (m, 1 H) 4.87 - 4.95 (m, 2 H) 5.43 - 5.56 (m, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 1 H) 5.80 - 5.91

(m, 1 H) 6.01 - 6.12 (m, 1 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H)。LCMS (ESI, m/z), 708.2 $[M+H]^+$

【0652】

實例203



向哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(25 mg，0.038 mmol；實例186)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加2-溴乙酸乙酯(7.54 mg，0.045 mmol)及碳酸鉀(3 eq)。將所得混合物攪拌25分鐘，隨後添加額外的溴乙酸酯(2 eq)且在室溫下攪拌1小時。隨後，將混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟管柱層析(0-15% MeOH/DCM)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-乙醯氧基-10-羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(12 mg，0.016 mmol，42.5 %產率)。LCMS (ESI, m/z), $[M+H]^+$ 751.3

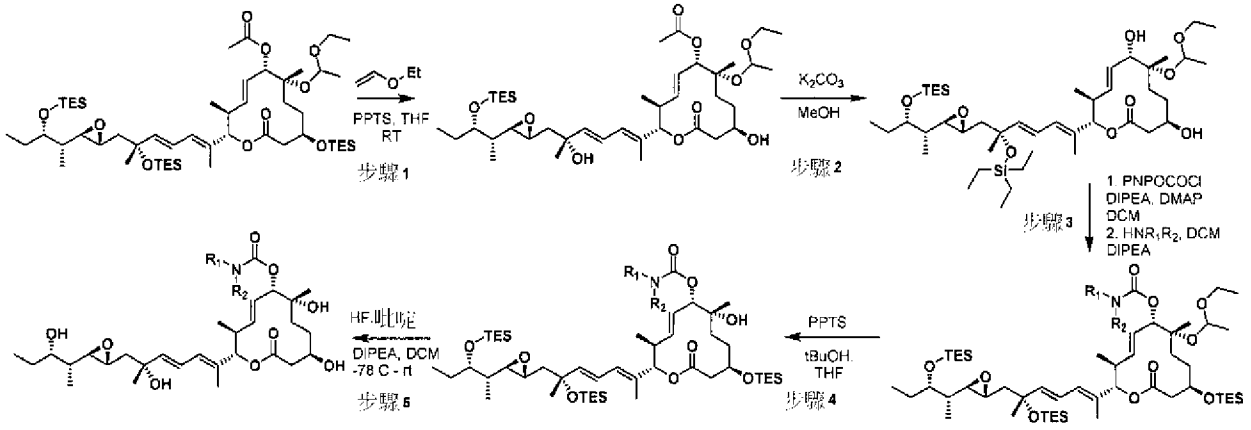
【0653】

實例204及205

實例204及205係經由流程61中所概述之順序製備。

【0654】

流程61.



步驟1：

將乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-羥基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(0.626g，0.699 mmol)、THF (4.58 mL，55.925 mmol)、乙基乙烯基醚(2.69 ml，27.963 mmol)、PPTS (0.044 g，0.175 mmol)攪拌隔夜。將三乙胺(0.8 eq)添加至反應混合物中且攪拌數分鐘，隨後用飽和碳酸氫鈉溶液萃取。分離水層且用EtOAc萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈非對映異構體混合物形式之乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(636 mg，0.657 mmol，94%產率)。

【0655】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60 (q, *J*=7.65 Hz, 19 H) 0.78 - 0.92 (m, 10 H) 0.96 (t, *J*=7.91 Hz, 28 H) 1.16 - 1.30 (m, 8 H)

1.32 - 1.35 (m, 1 H) 1.38 (br s, 5 H) 1.43 - 1.62 (m, 7 H) 1.71 (d, *J*=6.65 Hz, 4 H) 2.02 - 2.08 (m, 3 H) 2.33 - 2.53 (m, 3 H) 2.53 - 2.59 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 3.42 - 3.67 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 4.94 - 5.13 (m, 2 H) 5.14 - 5.20 (m, 1 H) 5.57 - 5.78 (m, 3 H) 6.03 - 6.13 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H)。

【0656】

步驟2：

將乙酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(1.4 g，1.447 mmol)、碳酸鉀(0.300 g，2.17 mmol)及甲醇(14.47 mL，1.447 mmol)之混合物攪拌1小時。向混合物中添加EtOAc及飽和氯化銨水溶液，且分離有機層。隨後用EtOAc萃取水層三次，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾，得到(4R,7R,8S,11S,12S,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-8-羥基-7,11-二甲基-12-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-4-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-9-烯-2-酮(1g，1.080 mmol，74.7 %產率)。

【0657】

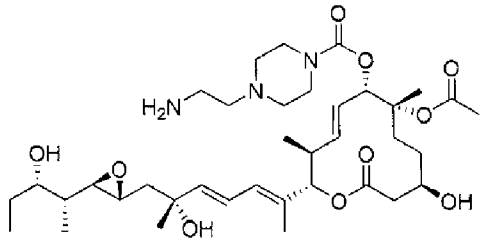
步驟3：

將(4R,7R,8S,11S,12S,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-8-羥基-7,11-二甲基-12-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-

((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-4-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-9-烯-2-酮(1 g，1.08 mmol)、DCM (0.1 M)、胡尼鹼(5.0 eq)、DMAP (1.0 eq)及氯甲酸4-硝基苯酯(1.8 eq)合併且攪拌隔夜。向所得混合物中添加氫氧化鈉水溶液(1N)，且分離有機層。隨後用DCM萃取水層三次。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。用DCM (0.1 M)稀釋所得殘餘物，且向混合物中添加胡尼鹼(5.0 eq)及胺(3.0 eq)，隨後攪拌2小時。隨後藉由矽膠層析(1-10% MeOH/DCM)純化所得混合物，得到胺基甲酸酯中間物。

【0658】

胺基甲酸酯中間物#1：



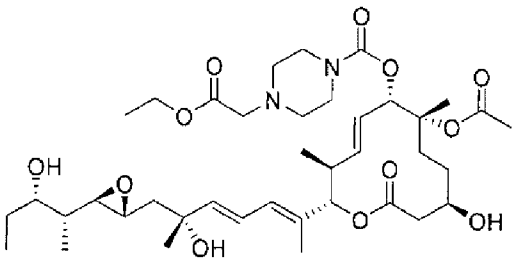
4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(700 mg，0.666 mmol，61.6 %產率)。LCMS (ESI, m/z), 1052.6 $(M+H)^+$

【0659】 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.60 - 0.70 (m, 18 H) 0.82 - 1.03 (m, 38 H) 1.12 - 1.26 (m, 5 H) 1.26 - 1.36 (m, 6 H) 1.43 (s, 3 H) 1.45 - 1.64 (m, 7 H) 1.77 (s, 4 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.36 - 2.46 (m, 5 H) 2.46 - 2.65 (m, 3 H) 2.82 - 2.93 (m, 1 H) 3.55 (s, 6 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 - 3.98 (m, 1 H) 4.88 - 5.00 (m, 2 H) 5.09 -

5.18 (m, 1 H) 5.52 - 5.63 (m, 1 H) 5.72 - 5.88 (m, 2 H) 6.09 - 6.19 (m, 1 H) 6.45 - 6.57 (m,1 H)。

【0660】

胺基甲酸酯中間物#2



哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(330 mg，0.318 mmol，69.4 %產率)。

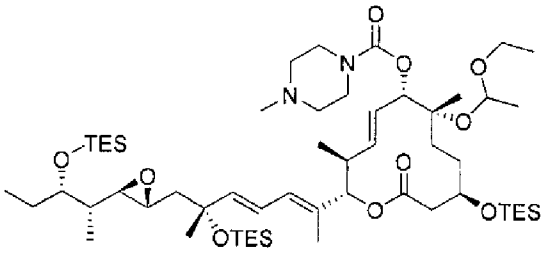
【0661】

步驟4：

將第三丁醇(0.16 M)、THF (0.08 M)及PPTS (3.0 eq)合併且在室溫下攪拌。將4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-乙氧基乙氧基)-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(1.0 eq)添加至混合物中且將其攪拌隔夜。隨後，添加飽和鹽水且將混合物攪拌30分鐘。分離有機層且用DCM萃取水層三次。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到三TES保護之中間物。

【0662】

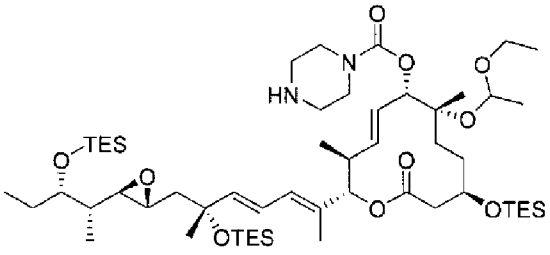
三TES保護之中間物#1：



4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-羥基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(172 mg，0.176 mmol，41.1 %產率) LCMS (ESI, m/z), 980.144 $(M+H)^+$

【0663】

三TES保護之中間物#2：



哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-羥基-3,7-二甲基-2-((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(0.49 g，96%)

【0664】 LCMS (ESI, m/z), 966.1 $(M+H)^+$。

【0665】

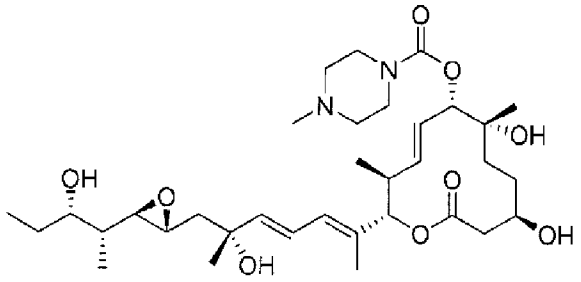
步驟5：

將4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-羥基-3,7-二甲基-2-

((R,2E,4E)-6-甲基-6-((三乙基矽烷基)氧基)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((三乙基矽烷基)氧基)戊-2-基)環氧乙烷-2-基)庚-2,4-二烯-2-基)-12-側氧基-10-((三乙基矽烷基)氧基)氧雜環十二-4-烯-6-基酯(100 mg，0.102 mmol)、DCM (371 eq)及DIPEA (191 eq)合併且冷卻至-78℃。添加氟化氫-吡啶(30 eq)，且將混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。隨後將混合物在冰浴中冷卻，且隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液。用DCM萃取所得混合物，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮，且在矽膠上層析(MeOH/DCM) ，得到所需化合物。

【0666】

實例204：



4-甲基哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(31.6 mg，0.050 mmol，48.6 %產率)

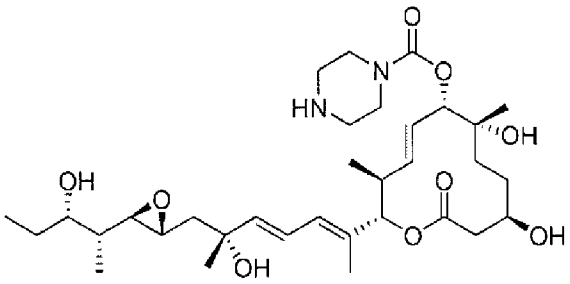
【0667】 MS (ESI, m/z), 637.6 $(M+H)^+$

【0668】 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.86 - 0.98 (m, 9 H) 1.20 - 1.23 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H), 1.34 (s, 3 H) 1.35 - 1.70 (m, 7 H) 1.78 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.41 (br t, J=4.77, Hz, 4 H) 2.52 (dd, J=3.39, 1.63 Hz, 3 H) 2.65 - 2.72 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.38 - 3.73 (m, 5 H) 3.76 -3.88 (m, 1 H) 4.95 (s,

1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H) 5.82 - 5.93 (m, 1 H), 6.08 - 6.20 (m, 1 H) 6.48 - 6.61 (m, 1 H)。

【0669】

實例205：



哌嗪-1-甲酸(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-二羥基-2-((R,2E,4E)-6-羥基-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-羥基戊-2-基)環氧乙烷-2-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基)-3,7-二甲基-12-側氧基氧雜環十二-4-烯-6-基酯(50 mg，78 %產率)

【0670】 MS (ESI, m/z), 623.7 $(M+H)^+$

【0671】 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.88 - 0.99 (m, 9 H) 0.98 - 1.05 (m, 2 H) 1.25 (s, 4 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 1.34 - 1.37 (m, 4 H) 1.48 - 1.73 (m, 5 H) 1.76 - 1.83 (m, 3 H) 1.85 - 1.93 (m, 1 H) 2.46 - 2.74 (m, 4 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.21 (s, 4 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.78 (s, 5 H) 4.94 - 5.01 (m, 1 H) 5.05 - 5.11 (m, 1 H) 5.56 - 5.66 (m, 1 H) 5.70 - 5.79 (m, 1 H) 5.86 - 5.93 (m, 1 H) 6.08 - 6.24 (m, 1 H) 6.45 - 6.63 (m, 1 H)

【0672】

生物分析

細胞活力分析方案

將細胞(自ATCC獲得之WiDr及Panc05.04)以2000個細胞/100微升/孔

接種於96孔盤中，且培育隔夜。移除廢培養基，添加含有9種不同濃度化合物(100微升/孔)之新鮮培養基，將化合物儲備溶液中之DMSO濃度調節至0.1%。每種化合物處理在每種濃度下一式兩份或一式三份進行。

【0673】 將另一個接種細胞之盤作為時間零點(Tz)盤，向其中添加含0.1% DMSO之培養基(100微升/孔)，隨後添加CellTiter-Glo®試劑(Promega Corporation, Madison, Wisconsin) (50微升/孔)用於ATP量測作為細胞活力的替代。量測該盤之多個孔的平均值用作Tz。

【0674】 將化合物處理之盤在37℃下培育72小時。隨後，添加CellTiter-Glo®試劑(50微升/孔)且量測ATP。來自一式兩份或一式三份化合物處理之孔的量測平均值用作Ti，且具有0.1% DMSO不含化合物之培養基的接種盤用作對照生長(C)。

【0675】 生長抑制百分比/活力百分比計算如下：

對於Ti>/=Tz之濃度，[(Ti-Tz)/(C-Tz)] × 100

對於Ti<Tz之濃度，[(Ti-Tz)/Tz] × 100。

*時間零點(Tz)，對照生長(C)及在化合物存在下之測試生長(Ti)

【0676】 將生長抑制百分比/活力百分比對化合物濃度作圖，以確定E_{max}。

【0677】 由[(Ti-Tz)/(C-Tz)] × 100 = 50計算50%生長抑制(GI_{50})，其為在化合物處理期間導致對照生長(C)中ATP淨增加減少50%之藥物濃度。

【0678】

活體外剪接(生化)分析方案

藉由活體外轉錄製備間插序列(Ad2)缺失之腺病毒2型構築體的經生

物素標記之前體mRNA (Berg, M.G.等人, 2012 Mol. Cell Bio., 32(7):1271-83)。藉由基因合成產生含有外顯子1 (41個核苷酸)、內含子(231個核苷酸)及外顯子2 (72個核苷酸)之Ad2構築體，且藉由Genewiz® (South Plainfield, New Jersey)選殖至pGEM®-3Z載體(Promega)之EcoRI及XbaI位點中。隨後藉由XbaI消化將質體線性化並純化。分別使用MEGAscript® T7轉錄套組(Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, New York)及MEGAclear™轉錄清除套組(Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, New York)，遵循製造商的說明進行經轉錄之前體mRNA的活體外轉錄及純化。生物素-16-UTP (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana)與冷UTP之比率為1:13，以在每個剪接的Ad2 mRNA中併入約兩個生物素分子。

【0679】活體外剪接分析在30℃下在含有95 μg HeLa核提取物(Promega Corporation, Madison, Wisconsin)、47nM Ad2前體mRNA、25U RNasin RNase抑制劑(Promega Corporation, Madison, Wisconsin)、1X SP緩衝液(0.5 mM ATP、20mM磷酸肌酸、1.6 mM $MgCl_2$)及DMSO中之化合物（具有1%最終濃度之DMSO）的25μL反應混合物中進行。培育90分鐘後，藉由添加18μL之5M NaCl終止反應，且將混合物與10μL之M-280抗生蛋白鏈菌素包覆之磁性珠粒(Invitrogen™, Life Technologies™, Grand Island, New York)一起在室溫下培育30分鐘以捕獲Ad2前體mRNA及剪接mRNA。用含有10mM Tris pH=7.5、1mM EDTA及2M NaCl之100μL緩衝液洗滌珠粒兩次，隨後在含有95%甲醯胺之RNA凝膠上樣緩衝液中於70℃培育10分鐘以溶離RNA。Ad2 RNA藉由6% TBE-UREA凝膠分離，轉移至耐綸膜，UV交聯，且用IRDye®標記之

抗生蛋白鏈菌素(LI-COR, Lincoln, Nebraska)探測。藉由使用LI-COR Image Studio軟體量測帶螢光強度來量化剪接RNA之量。

【0680】

結果

資料報導於下**表13**中。E_{max}係指在測試劑量範圍內對化合物之最大可實現反應，其中負值表示細胞致死率。較大的負E_{max}值表明特定化合物之細胞致死率較高。例如，在Panc 05.04細胞，亦即突變體SF3B1細胞株中，較大的負E_{max}值表明化合物1具有比化合物7更大的細胞致死率。

【0681】 WiDr-R細胞為具有化學誘導之R1074H突變的結腸癌細胞，且已顯示出在生長抑制方面對普拉二烯內酯B具有抗性(Yokoi, A., 等人, 2011 FEBS Journal, 278:4870-4880)。在此活力分析中用「抗性」WiDr-R細胞株對化合物進行反篩選可指示此等化合物是否具有脫靶效應。在抗性WiDr-R細胞株中缺乏生長抑制(GI_{50})活性但在親本WiDr細胞株中維持活性的化合物表明，機制上剪接調節為在親本WiDr細胞株中觀察到的生長抑制的原因。

【0682】

用[^{3}H]標記之普拉二烯內酯探針進行閃爍接近分析(SPA)

將抗SF3B1抗體(MBL)批量固定於抗小鼠PVT SPA閃爍珠粒(PerkinElmer)如下製備：對於每2.5 mg核提取物，將5μg抗SF3B1抗體及1.5mg珠粒混合於150μl PBS中。將抗體-珠粒混合物在室溫下培育30分鐘，且以18,000g離心5分鐘。使用150μl PBS重新懸浮每1.5mg抗體-珠粒混合物。將珠粒懸浮且添加至製備的核提取物中。將漿液在4℃下培育2小時並溫和混合。隨後藉由以18,000g離心5分鐘收集珠粒，且用PBS+0.1%

Triton X-100洗滌兩次。在最後的離心步驟後，將每1.5mg珠粒用150µl PBS懸浮。測試SF3b複合物之[^{3}H]標記之普拉二烯內酯探針結合([^{3}H]-PB)，如前所述合成(Kotake等人, 2007)。用50µl珠粒漿液及藉由添加不同濃度之PB或PB-OH製備100 µL結合反應物，且在30分鐘預培育後，添加2.5 nM [^{3}H]-PB。將混合物培育30分鐘，且使用MicroBeta2盤計數器(PerkinElmer)讀取發光信號。使用Prism 6 (Graphpad)進行資料之非線性回歸曲線擬合。

【0683】

表13之關鍵詞：

WiDr細胞 = 結腸癌細胞；野生型SF3B1

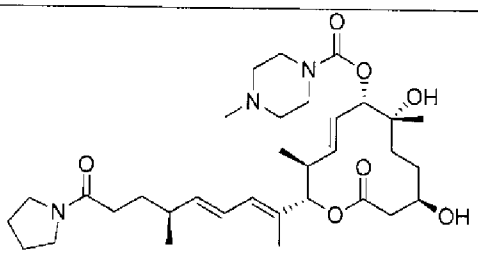
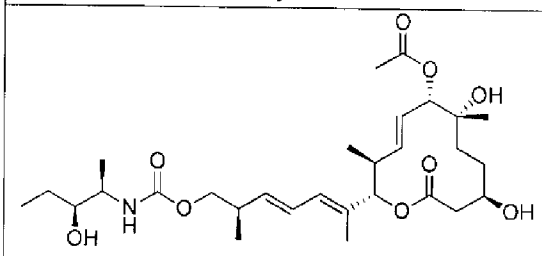
WiDr-R細胞 = 結腸癌細胞；化學誘導之SF3B1突變體，對E7107具有抗性(R1074H突變)

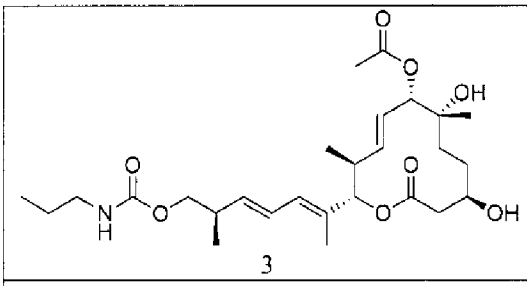
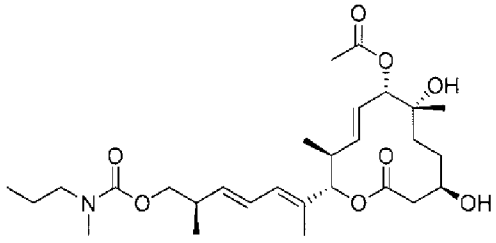
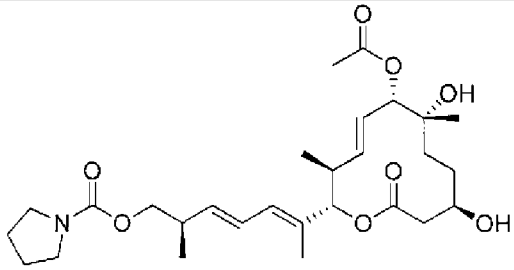
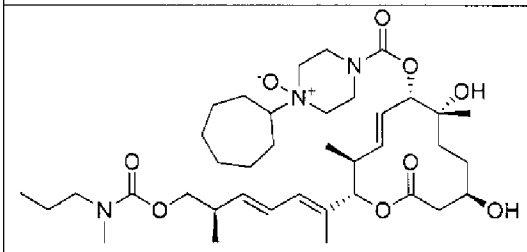
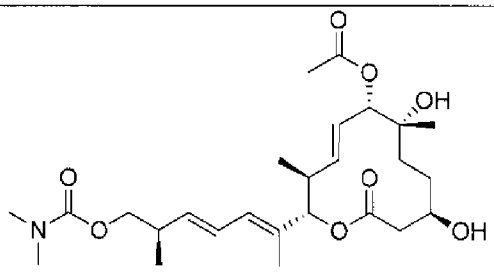
Panc 05.04細胞 = 胰臟癌細胞；SF3B1中之Q699H及K700E突變

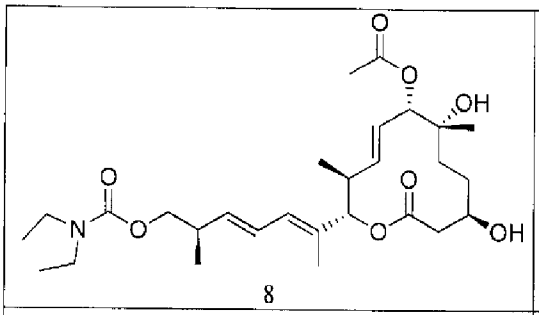
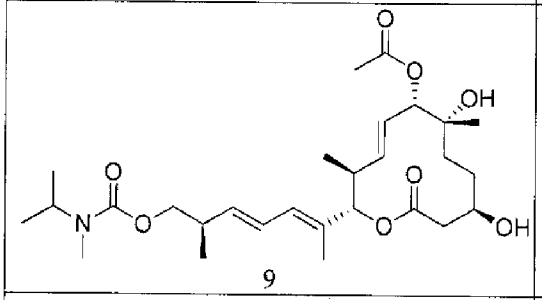
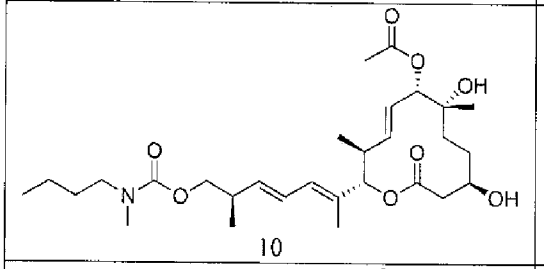
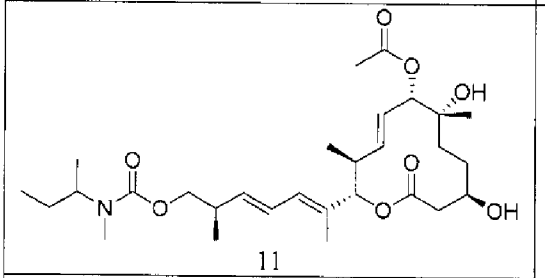
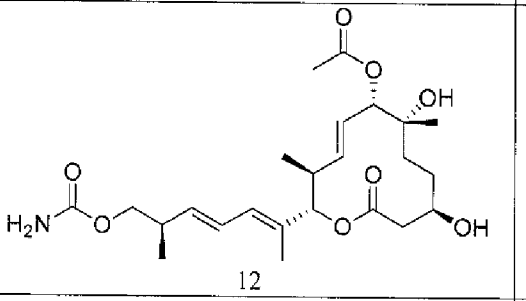
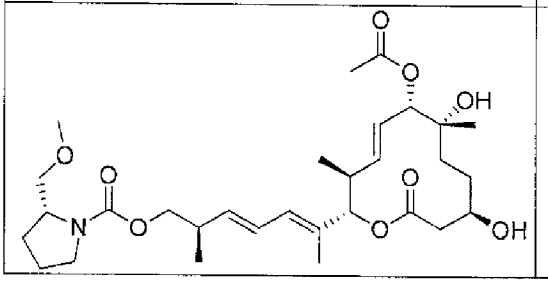
SPA = 閃爍接近分析

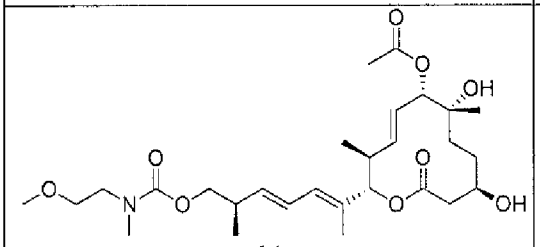
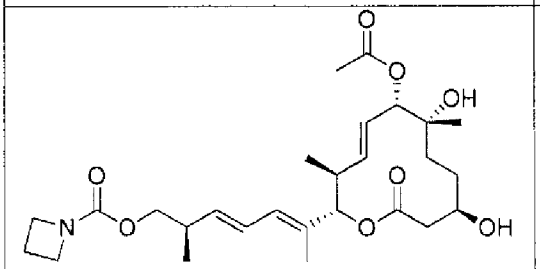
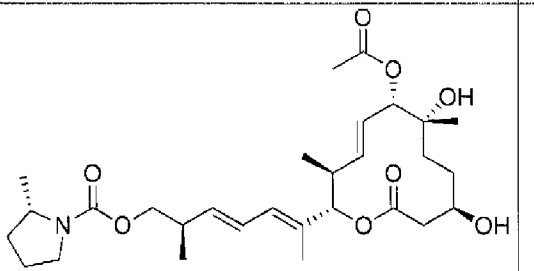
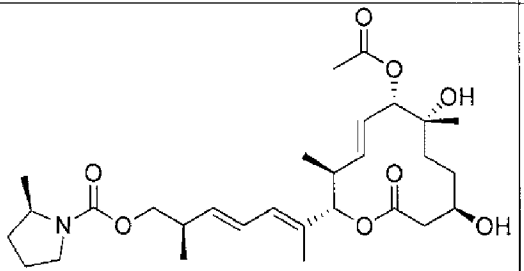
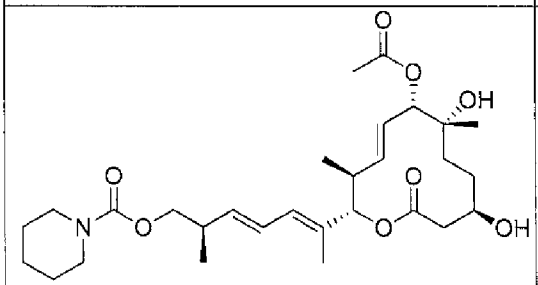
表13

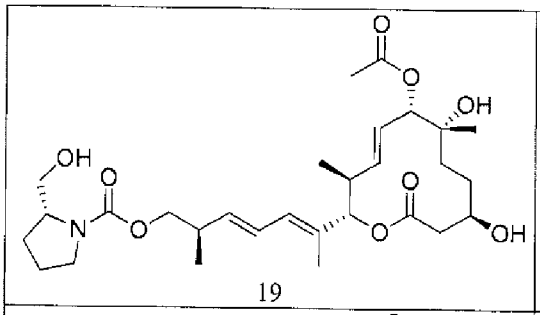
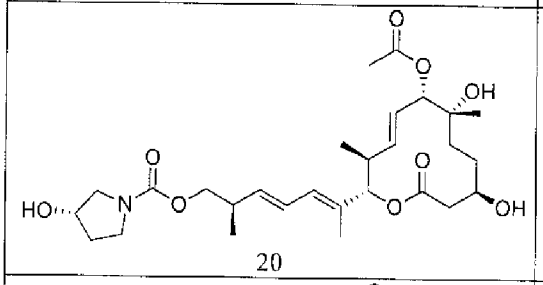
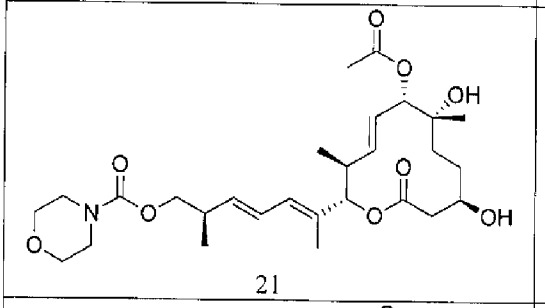
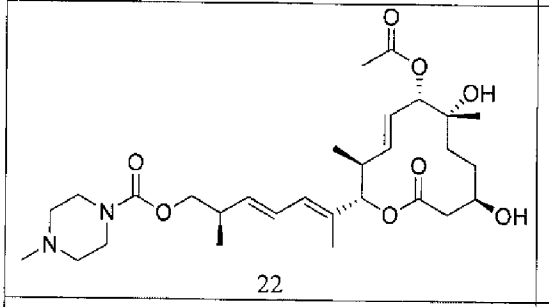
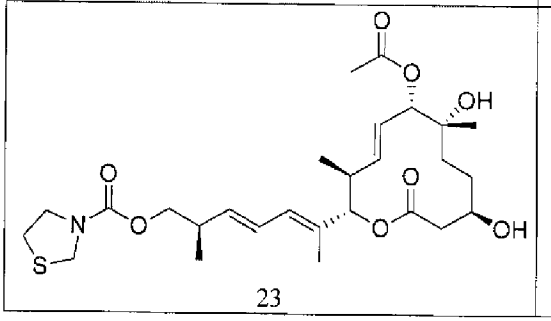
實例化合物之生物活性

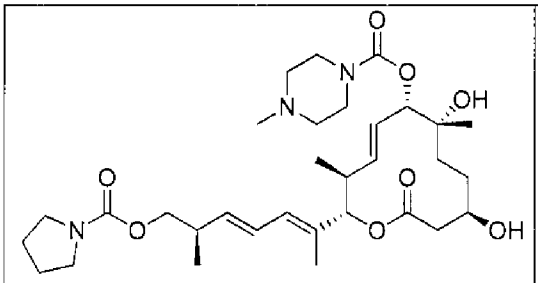
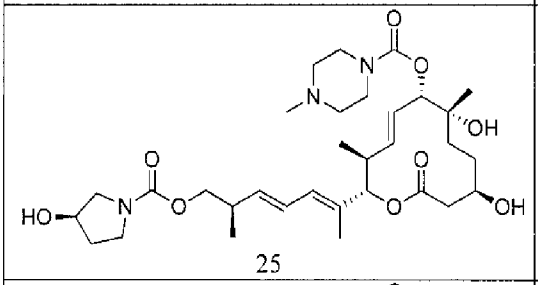
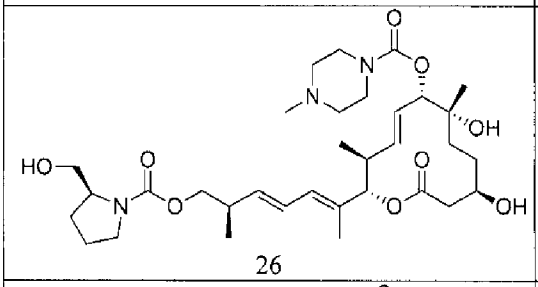
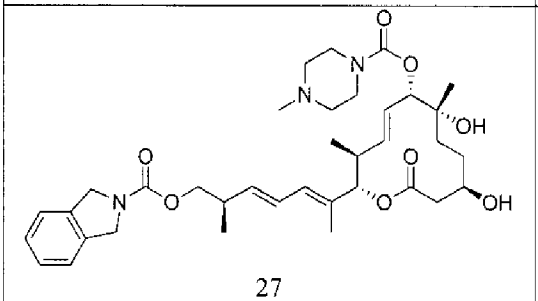
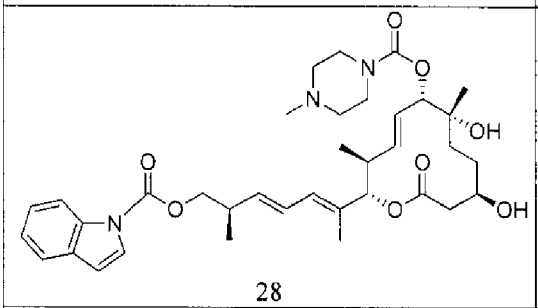
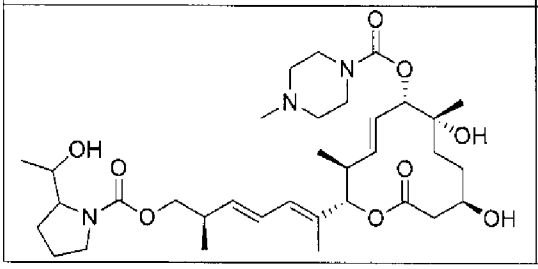
結構及化合物編號	Panc 05.04 (mt SF3B1 細胞) E_{max} (%)	Panc 05.04 (mt SF3B1 細胞), GI_{50} (nM)	WiDr GI_{50} (nM)	WiDr-R GI_{50} (nM)	SPA (wt SF3B1 細胞) IC_{50} (nM)
 1	-87.275	27.349	26.410	>1000	4.355
 2	-92.825	326.677	554.751	>10000	53.368

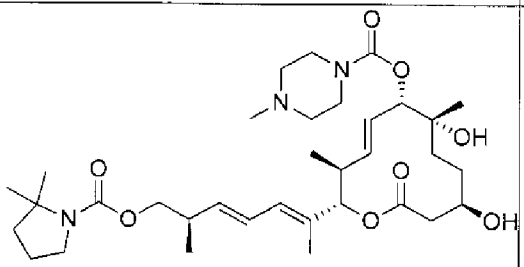
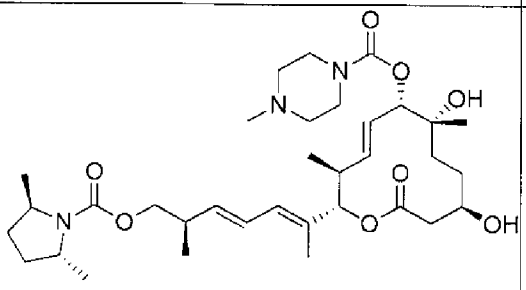
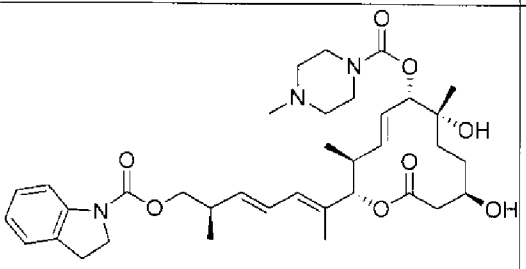
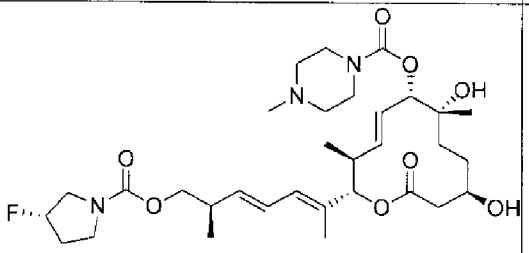
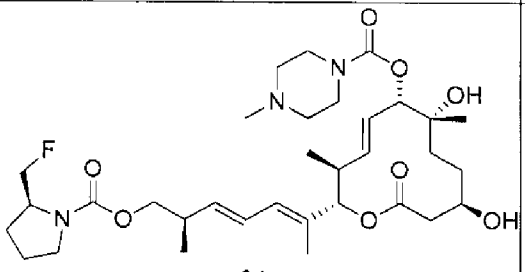
 3	40.550	4589.385	1941.512	>10000	472.770
 4	-91.760	42.549	39.130	>1000	6.215
 5	-94.128	20.087	4.826	>1000	2.746
 6	-94.410	250.128	172.085	>10000	
 7	-91.152	74.414	46.727	>10000	17.965

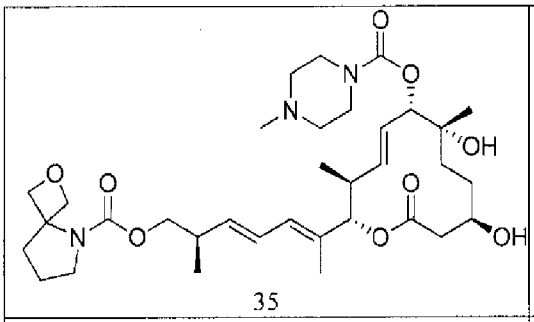
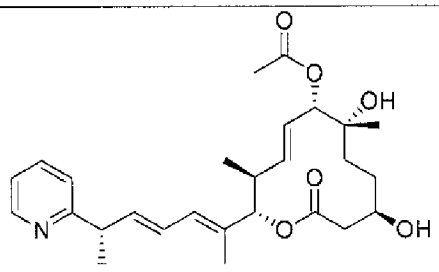
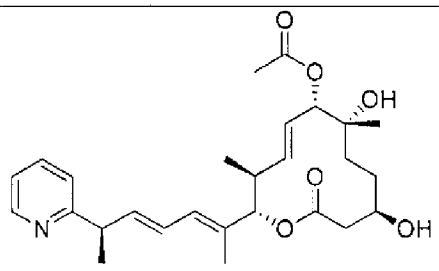
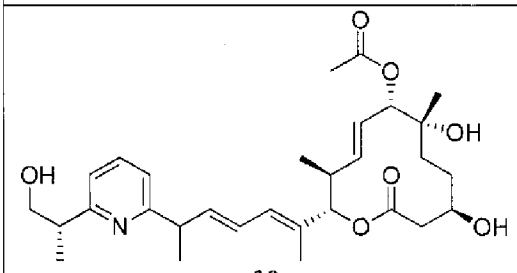
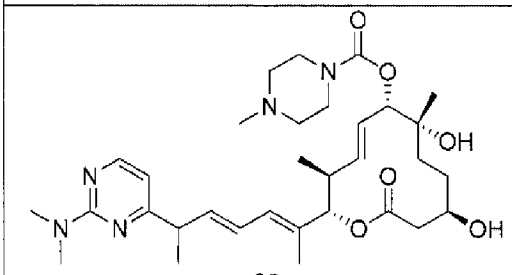
 8	-92.151	25.017	21.224	>10000	2.397
 9	-87.370	54.563	32.637	>10000	4.853
 10		198.03	86.457	>10000	
 11		587.41	301.763	>10000	
 12	40.097	2090.471	8131.147	>10000	
	-90.898	76.514	71.613	>1000	60.673

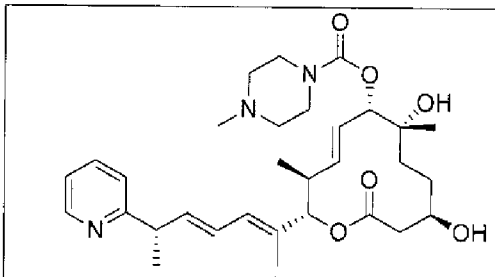
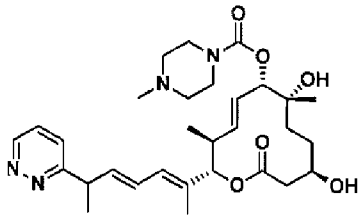
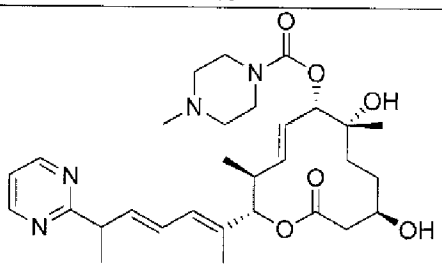
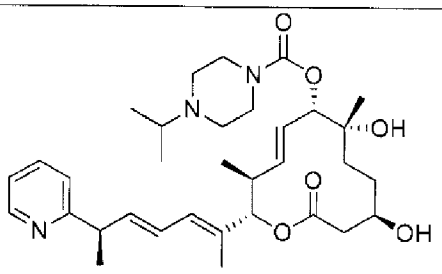
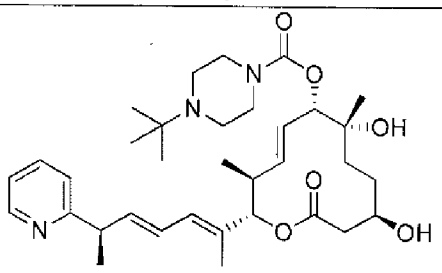
13					
 14	-96.801	64.282	246.764	>1000	
 15	-91.832	44.669	137.681	>10000	10.740
 16	-89.983	52.598	38.111	>10000	27.299
 17	-79.344	2.110	0.983	>1000	2.721
 18	-74.649	82.242	49.693	>10000	15.049

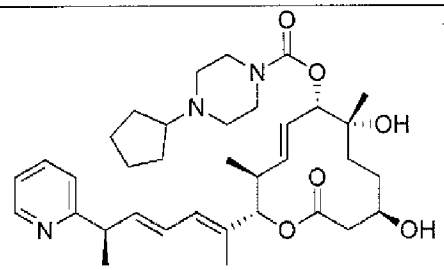
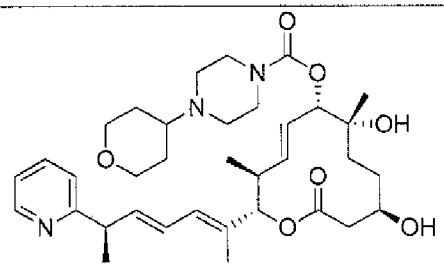
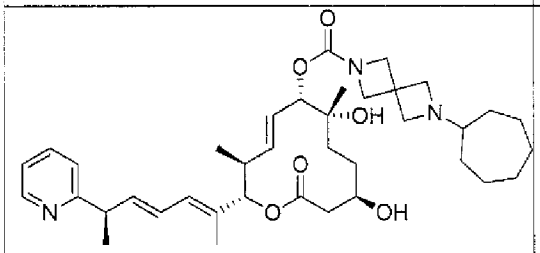
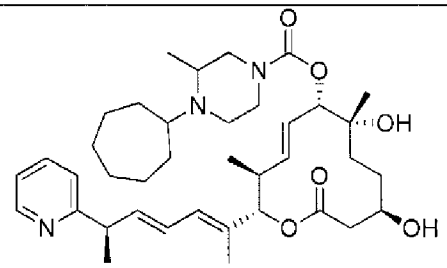
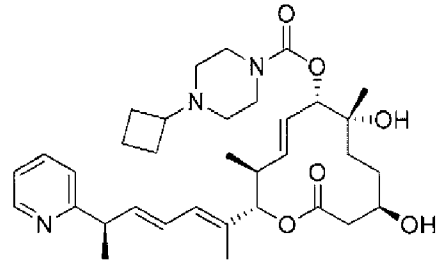
 19	-83.432	35.134	24.651	>10000	80.359
 20	-89.552	45.075	51.472	>10000	96.546
 21		15.45	91.252	>10000	
 22	-88.833	203.085	105.995	>1000	235.639
 23		67.97	62.92	>1000	

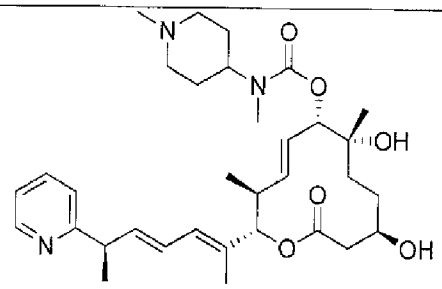
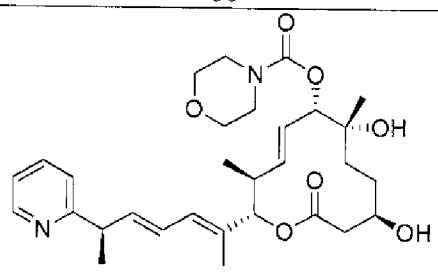
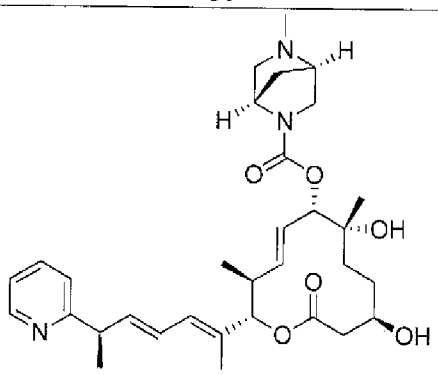
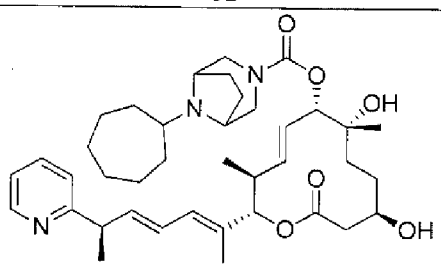
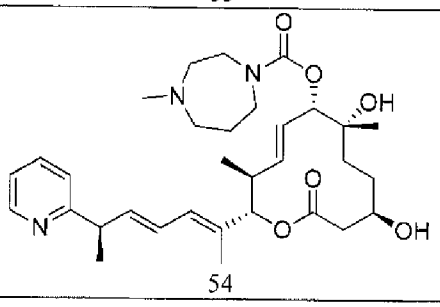
 24	-90.269	3.051	3.832	>1000	2.103
 25	-94.750	88.064	89.925	>1000	
 26	-77.223	20.340	29.407	>1000	14.018
 27	-56.00	35.40	33.788	>1000	
 28	-92.84	30.49	36.628	>1000	
	-85.416	10.054	14.697	>1000	

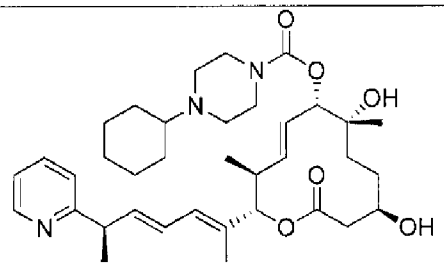
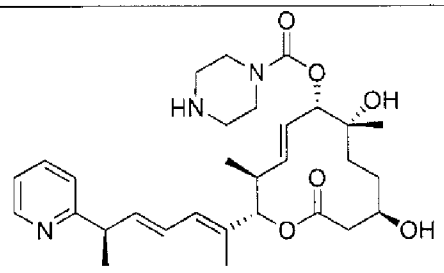
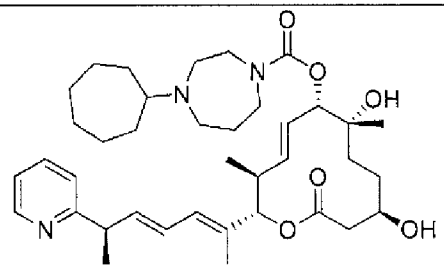
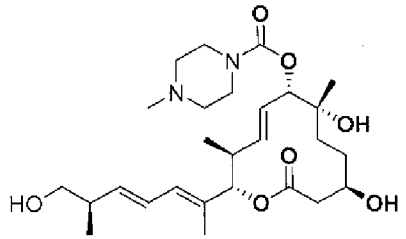
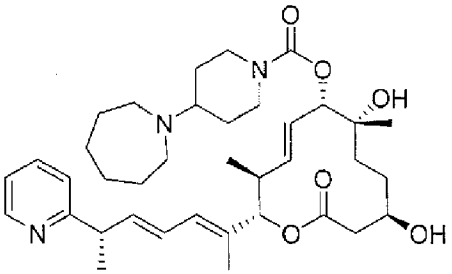
29					
 30	-93.737	7.817	9.605	>1000	3.729
 31	-68.065	1.123	1.035	>1000	2.772
 32	-97.033	16.654	19.777	>1000	
 33	-90.19	4.86	2.844	>1000	
 34	-82.07	2.25	1.697	>1000	

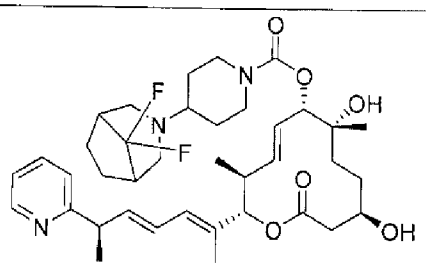
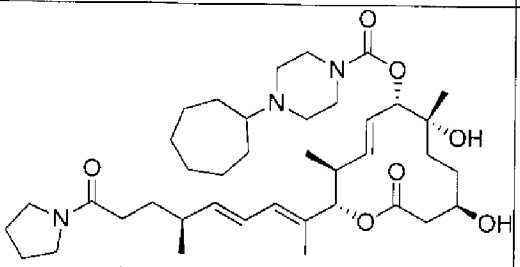
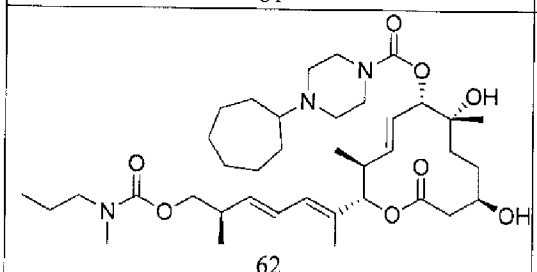
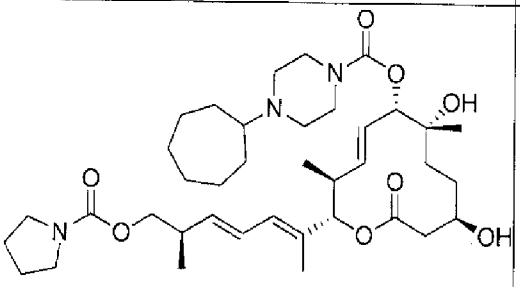
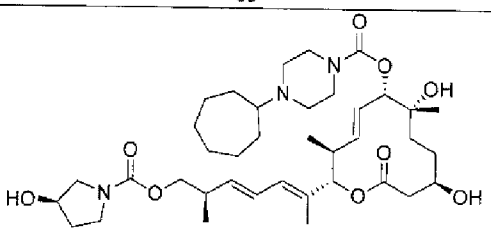
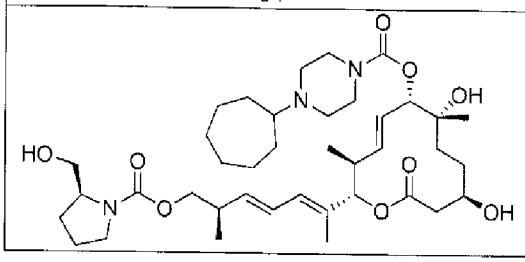
 35	-90.700	31.462	47.213	>1000	9.557
 36	1.960	545.544	204.979	>10000	234.867
 37	-16.082	537.655	230.686	>10000	45.128
 38	-28.235	408.252	343.407	>10000	
 39	6.969	1288.990	252.246	>1000	

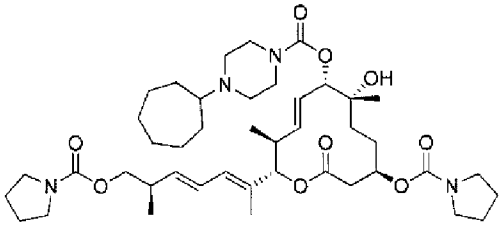
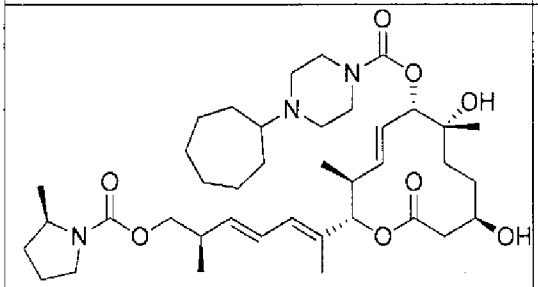
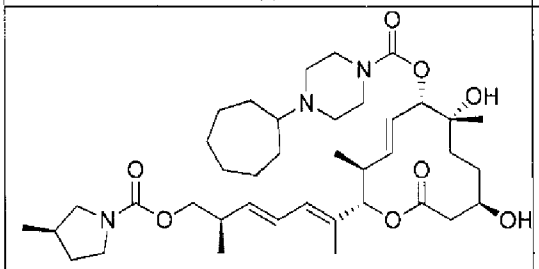
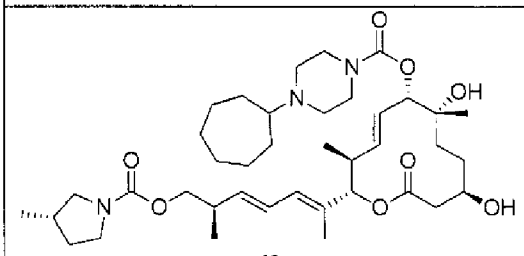
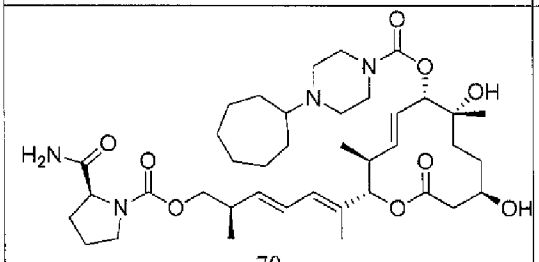
 40	-49.209	53.638	34.307	>1000	5.693
 41	-90.908	59.215	18.672	>1000	9.201
 42	-22.224	155.424	60.103	>1000	38.444
 43	-90.107	26.610	31.754	>1000	6.373
 44	-78.056	65.979	76.010	>1000	13.057

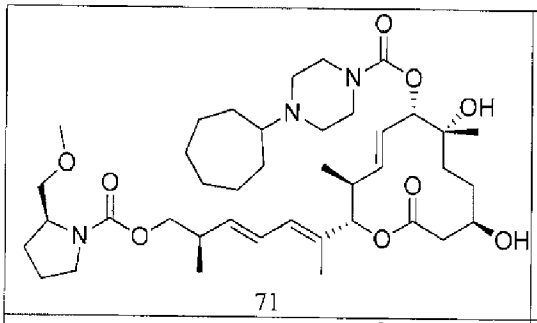
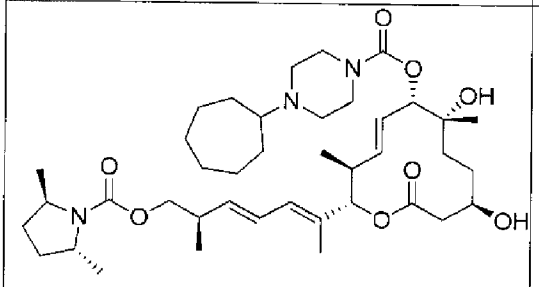
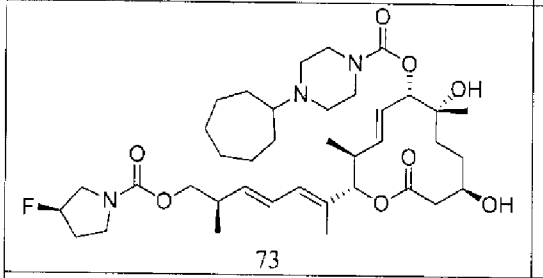
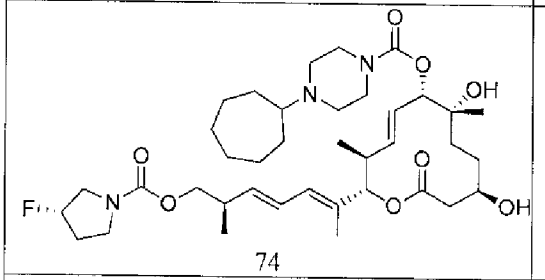
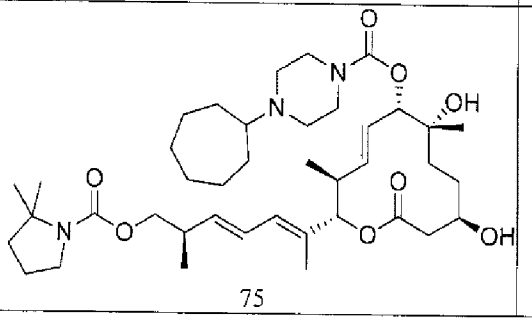
 45	-89.491	27.891	19.587	>1000	8.756
 46	-87.701	37.193	53.113	>1000	8.560
 47	-41.858	114.631	129.855	>1000	71.254
 48	-60.371	126.216	132.822	>1000	
 49	-83.573	38.919	36.709	>1000	7.230

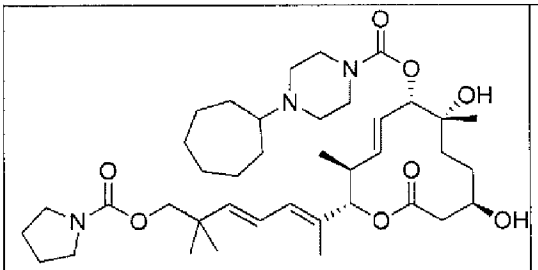
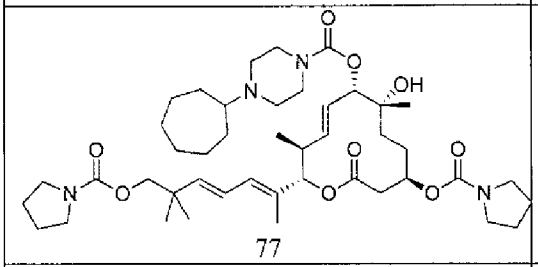
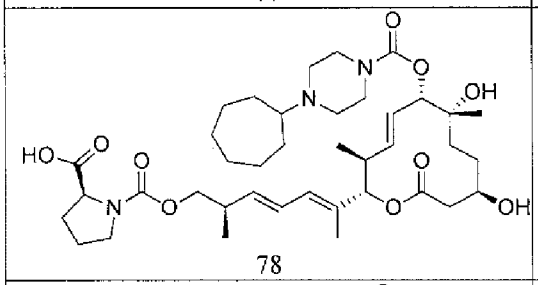
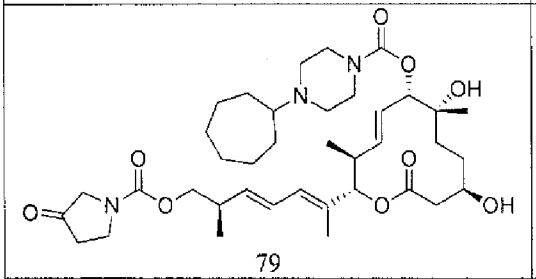
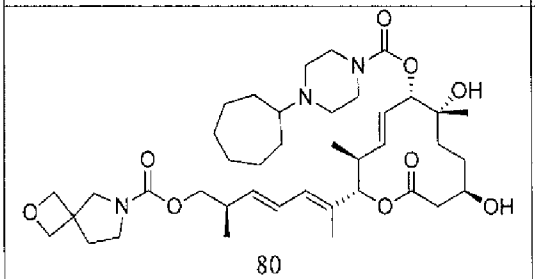
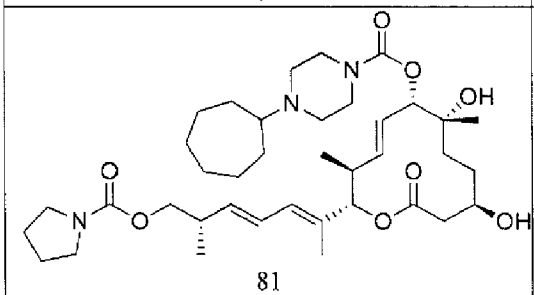
 50	-60.16	25.08	16.250	>1000	
 51	35.309	2545.788	>1000.000	>1000	479.605
 52	-29.357	56.386	41.521	>1000	12.258
 53	-95.714	64.987	51.978	>1000	
 54	-23.122	84.867	33.109	>1000	6.869

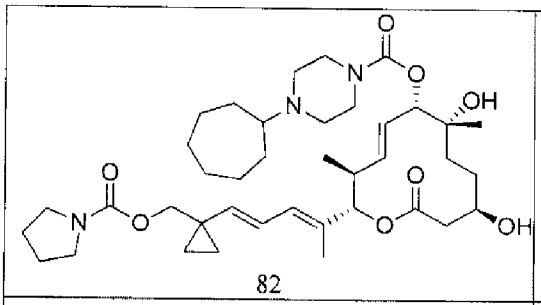
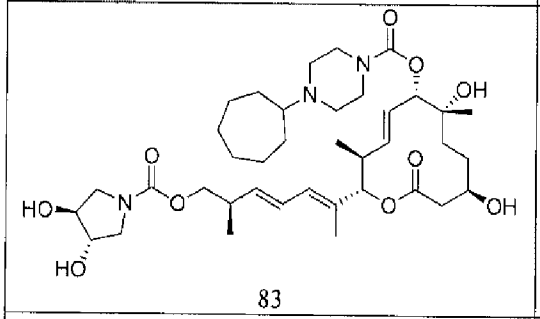
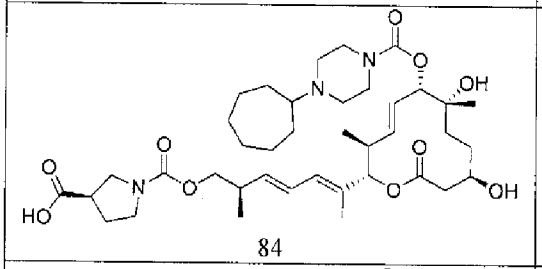
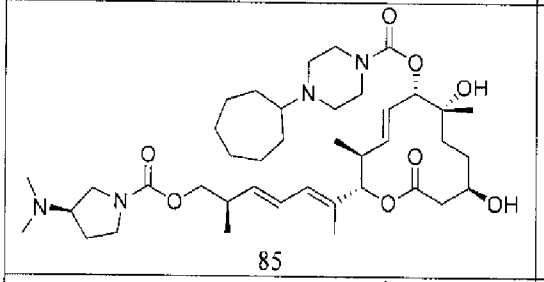
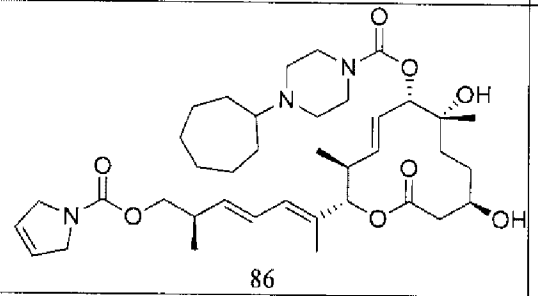
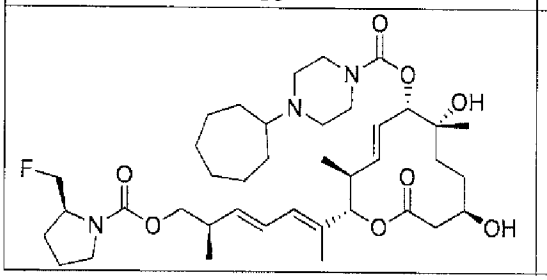
 55	-94.348	21.406	21.202	>1000	3.325
 56	-76.515	39.538	15.971	>1000	26.868
 57	-12.670	103.826	74.907	>1000	7.317
 58	35.115	1389.178	1145.992	>10000	
 59	-93.786	13.556	7.178	>1000	2.347

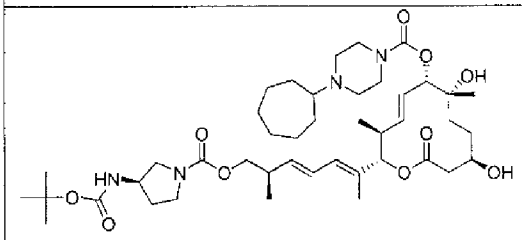
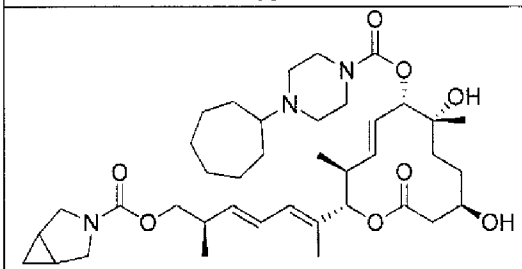
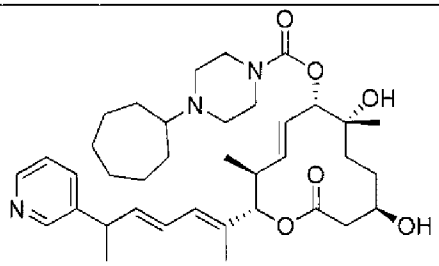
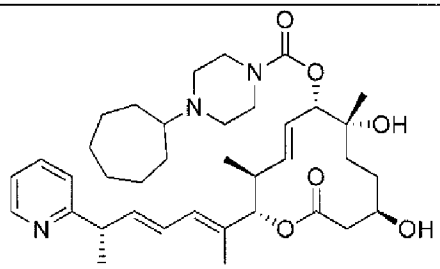
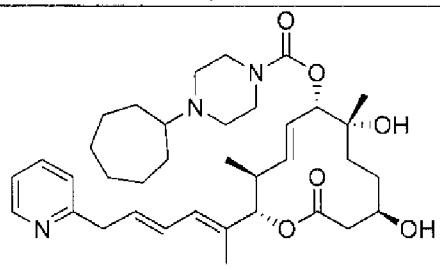
 60	-90.314	76.078			47.340
 61	-86.908	3.254	12.669	>1000	5.114
 62	-92.429	278.544	43.378	>1000	
 63	-87.256	1.658	2.545	>1000	2.825
 64	-84.513	5.509	5.562	>1000	7.661
	-70.370	2.394	2.735	40.140	7.033

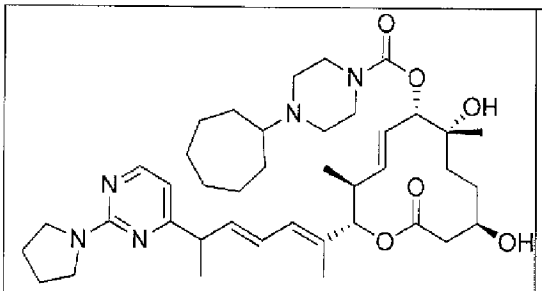
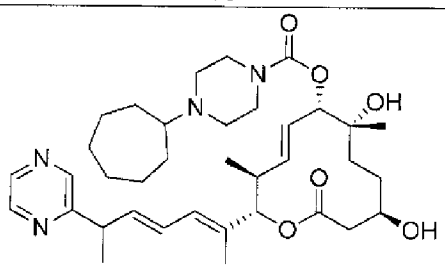
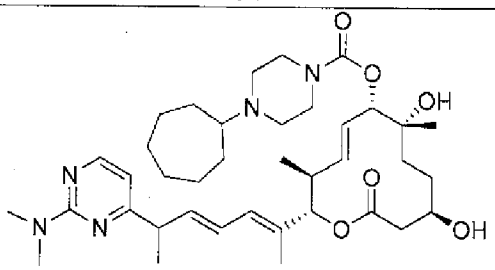
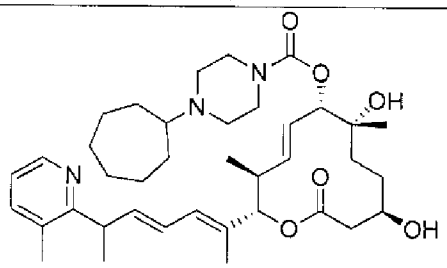
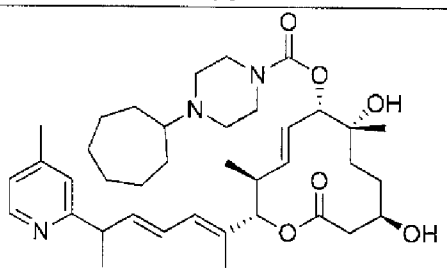
65					
 66		80.11	77.26	>1000	
 67		2.52	1.424	21.764	
 68	-86.642	1.198	3.934	>1000	
 69	-93.599	2.593	6.204	>1000	
 70	-92.870	40.226	32.782	>1000	

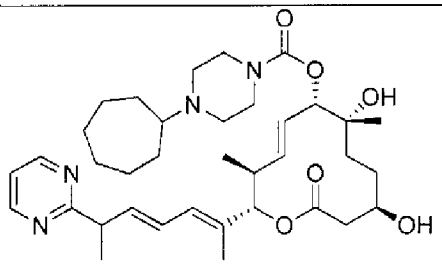
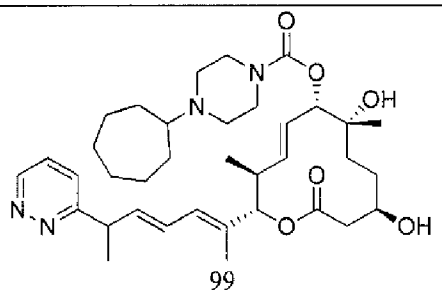
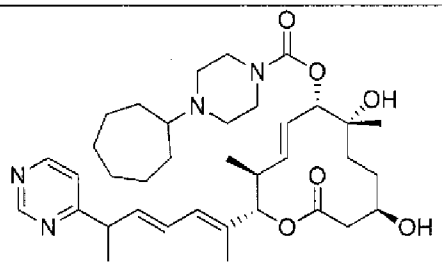
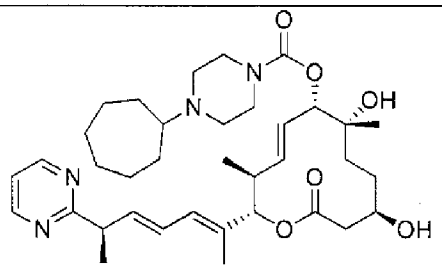
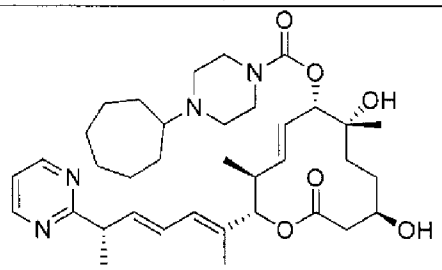
 71	-89.146	11.933	29.094	>1000	16.761
 72	-68.88	4.52	2.392	14.819	
 73	-92.218	22.502	7.641	>1000	
 74	-79.385	1.764	4.297	>1000	1.929
 75	-92.980	10.383	28.938	>1000	

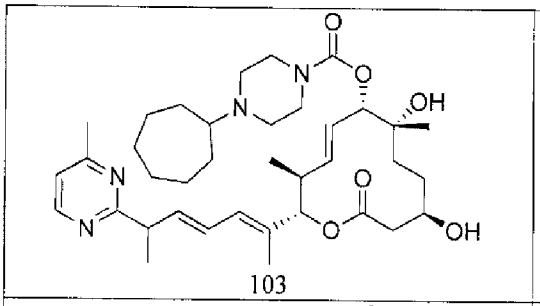
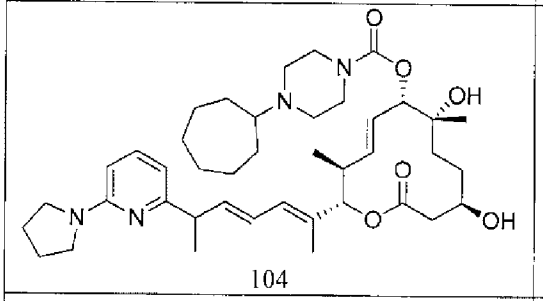
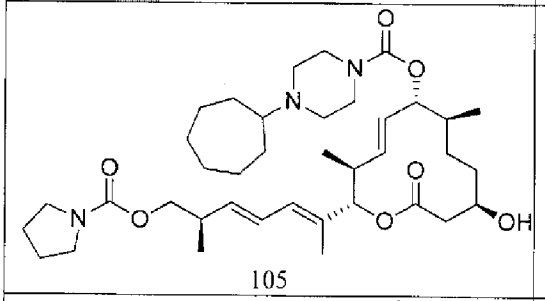
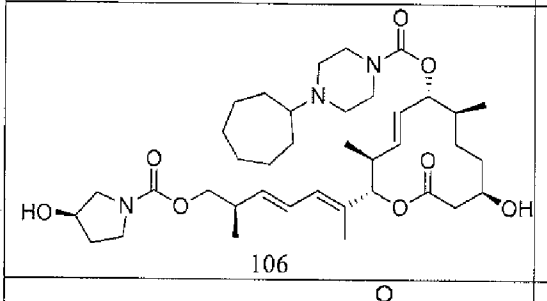
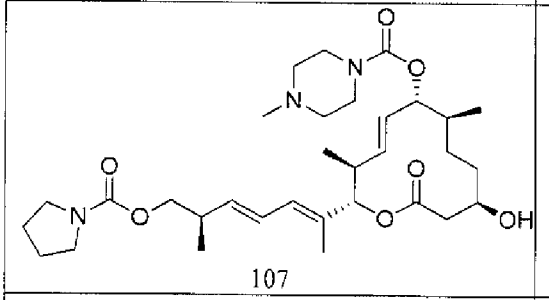
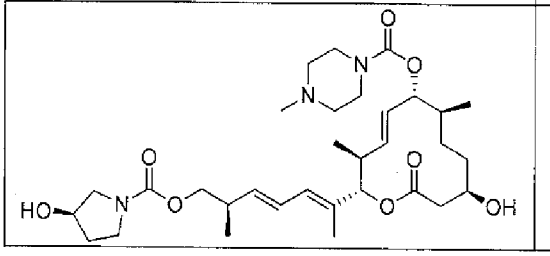
 76	-79.728	4.434	3.462	221.390	5.142
 77	-92.417	86.299	41.399	1879.784	
 78	35.028	2635.026	>1000.000	>1000	36.054
 79	-93.610	2.845	4.774	449.450	
 80	-76.42	7.98	6.393	602.820	
 81	-93.540	11.681	11.789	861.860	11.552

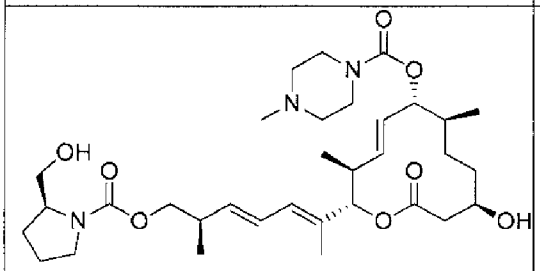
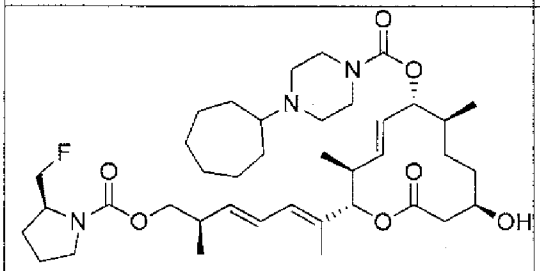
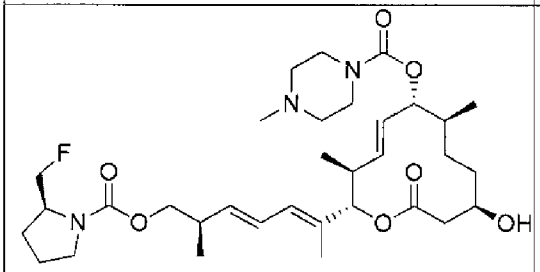
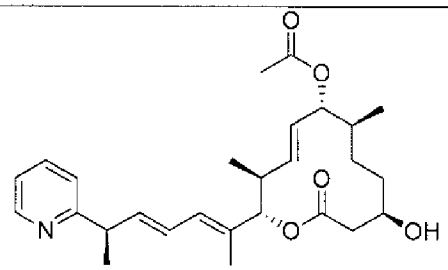
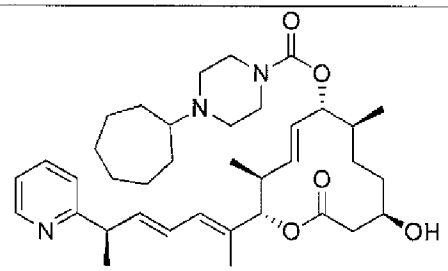
 82	-24.659	302.087	137.820	>1000	
 83	-95.353	74.626	294.340	>1000	
 84	-58.256	108.430	691.610	>1000	2.255
 85	-85.429	33.049	30.233	3992.400	9.701
 86	-89.812	3.676	22.230	>1000	3.679
	-72.713	1.745	1.235	>1000	4.234

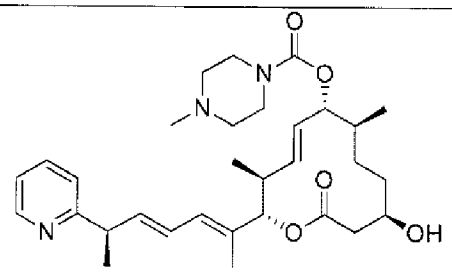
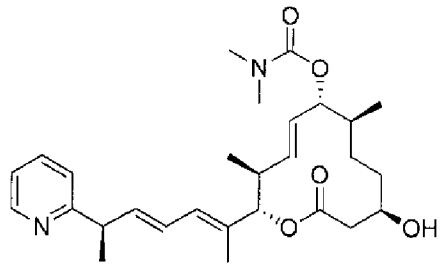
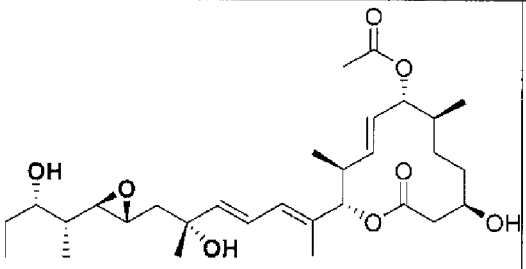
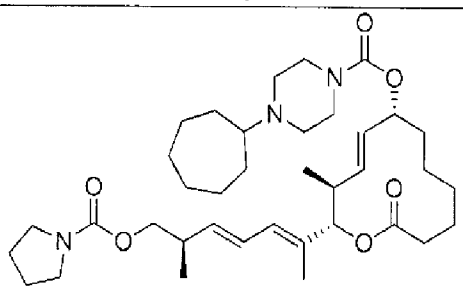
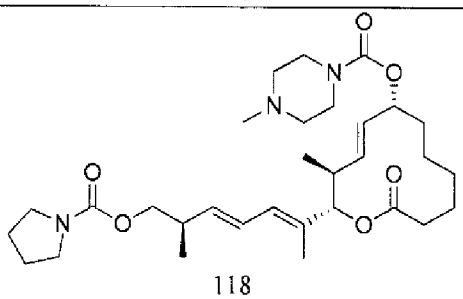
87					
 88	-59.56	59.43	28.047	>1000	
 89	-84.18	18.62	8.277	>1000	
 90	-95.447	10.381	19.662	>1000	2.514
 91	-90.025	71.754	65.037	>1000	5.952
 92	63.471	>4000.000	148.414	>1000	

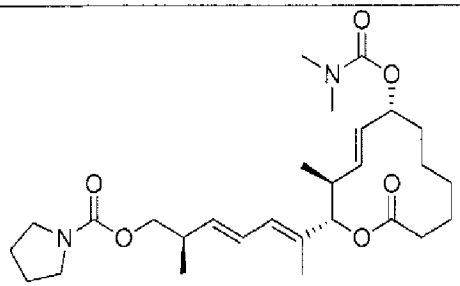
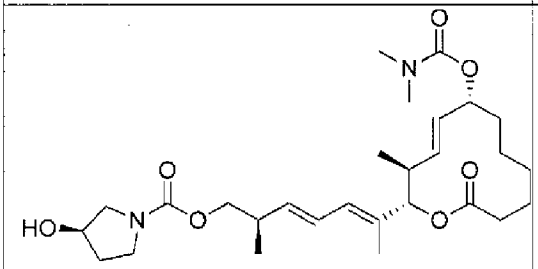
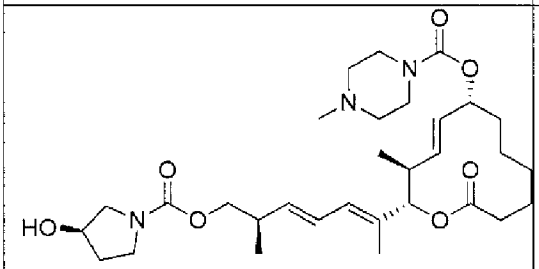
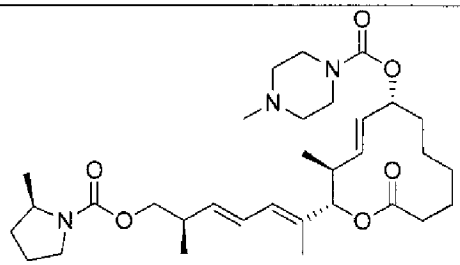
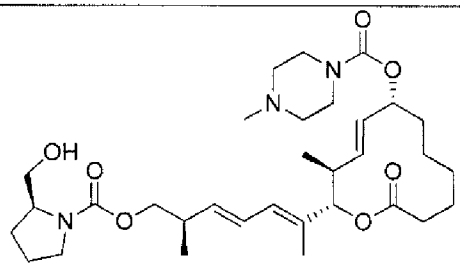
 93	-96.595	147.043	22.977	4310.192	
 94	-93.732	22.057	31.918	>10000	6.375
 95	-94.489	98.272	40.135	>10000	16.134
 96	-92.260	21.238	15.850	>1000	6.265
 97	-92.395	59.861	58.701	>1000	6.791

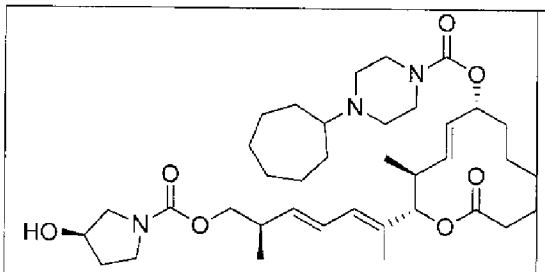
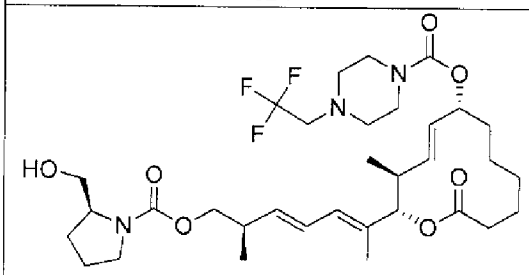
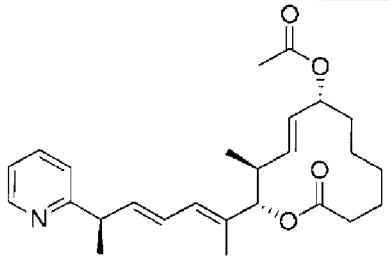
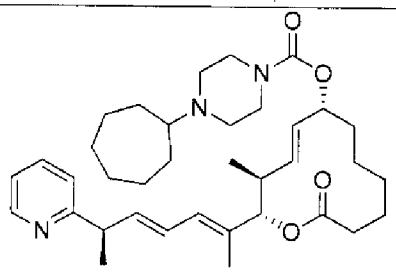
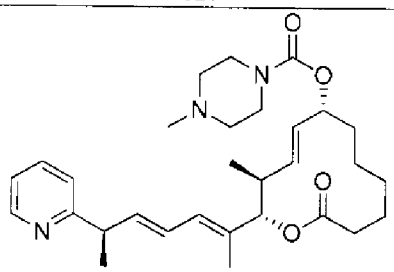
 98	-91.588	30.954	45.936	>1000	11.891
 99	-94.716	22.005	15.089	>1000	3.382
 100	-26.648	955.710	531.915	>1000	503.624
 101	-92.893	29.505	33.604	>1000	8.103
 102	-93.100	34.531	38.061	>1000	6.573

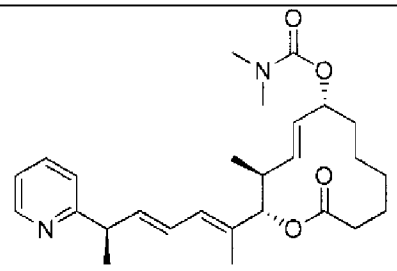
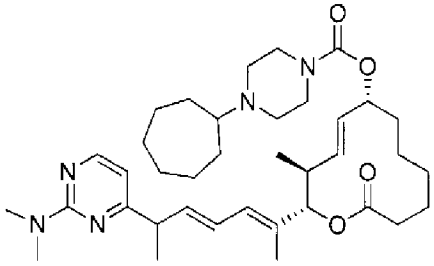
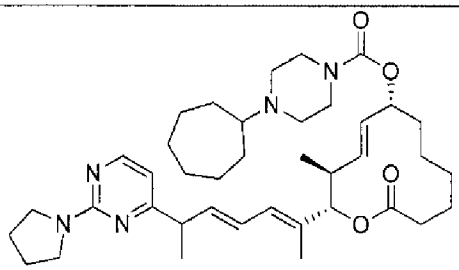
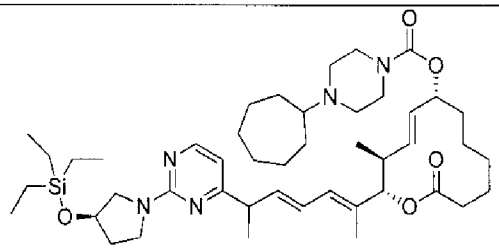
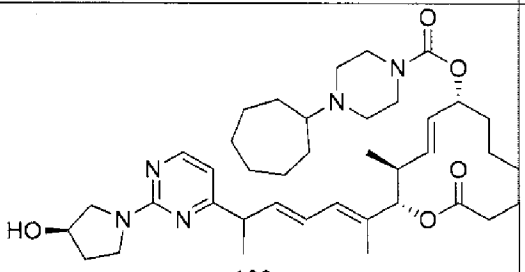
 103	-76.743	100.995	124.520	>1000	9.698
 104	-95.264	121.789	320.244	>1000	21.857
 105	-90.949	10.781	8.393	>1000	
 106	-77.841	10.825	8.272	>1000	5.670
 107	-86.024	1.364	3.805	>1000	2.961
	-83.342	3.374	4.863	>1000	5.435

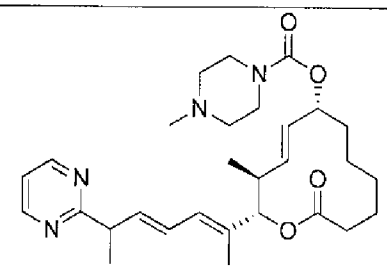
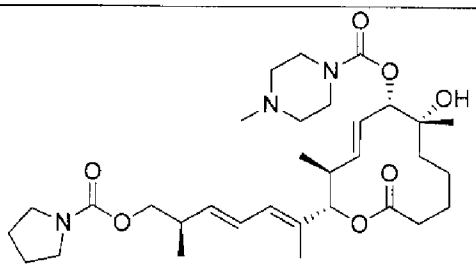
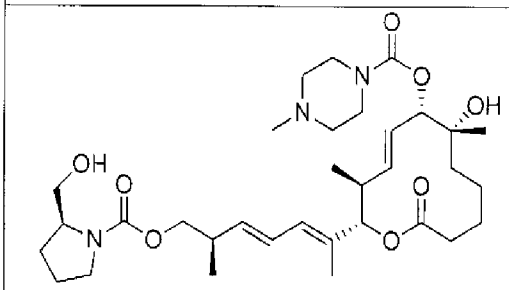
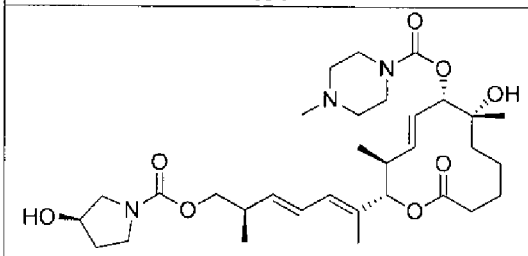
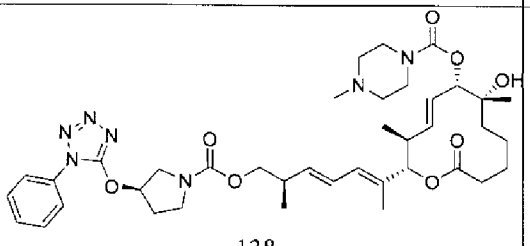
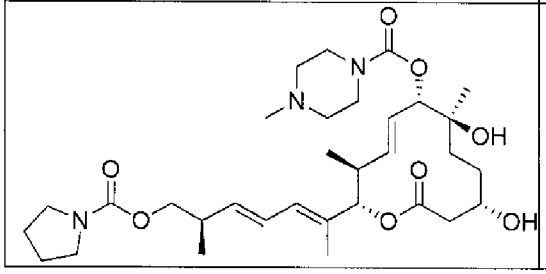
108					
 109	-78.99	4.36	2.656	>1000	
 110	-77.71	6.76	5.055	>1000	
 111	-79.107	0.339	2.198	>1000	
 112	28.067	2890.203	420.641	>10000	538.320
 113	-96.287	43.969	33.240	2428.955	10.560

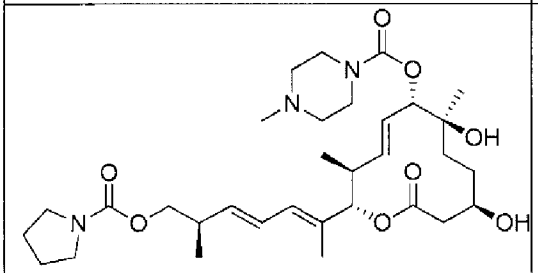
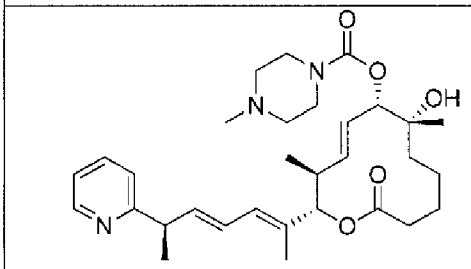
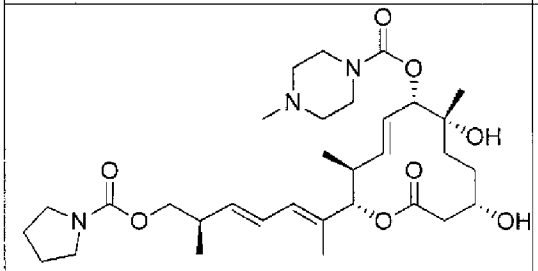
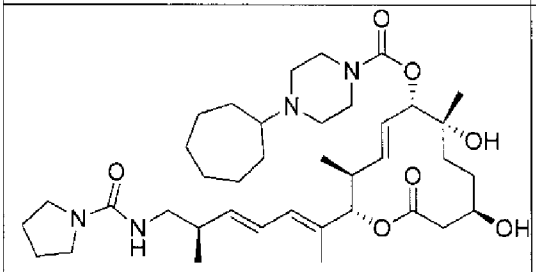
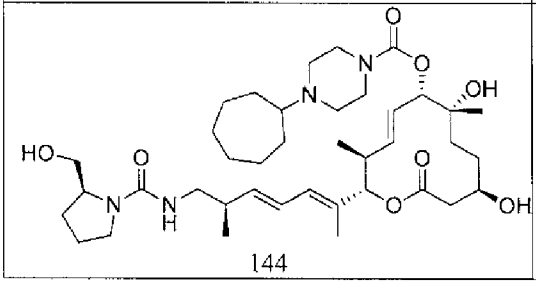
 114	-94.255	8.070	15.318	>10000	3.784
 115	23.951	1717.435	478.660	>10000	142.021
 116	-65.323	4.885	2.140	821.510	5.281
 117	-93.253	170.176	74.629	929.153	
 118	-90.468	6.738	7.836	2443.625	3.712

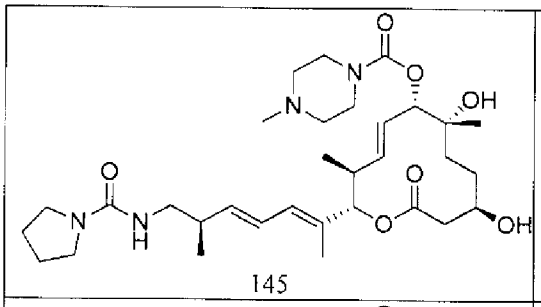
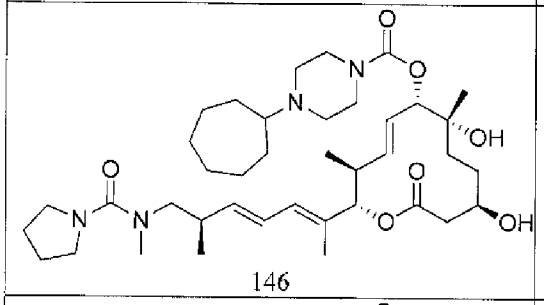
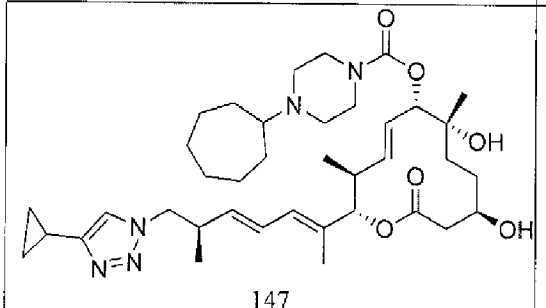
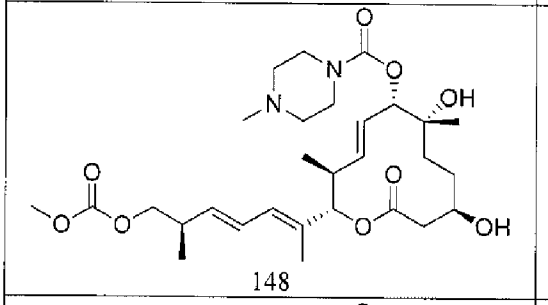
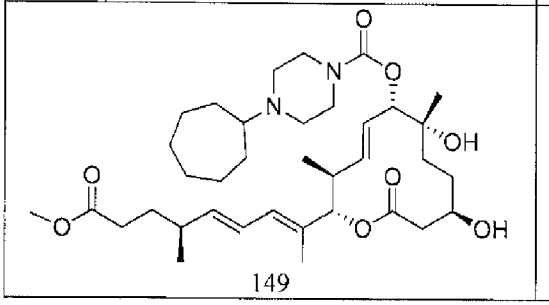
 119	-94.777	155.862	135.293	6382.117	71.129
 120	-83.689	139.143	154.043	>10000	
 121	-87.001	6.480	8.588	2835.605	5.422
 122	-65.34	7.73	3.440	680.844	
 123	-62.754	2.897	2.519	422.835	3.608

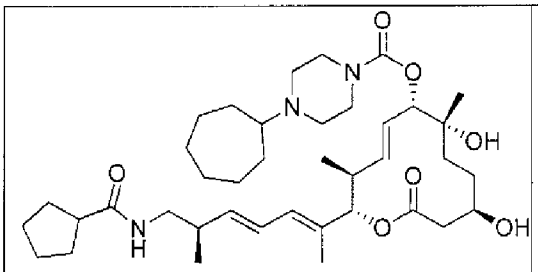
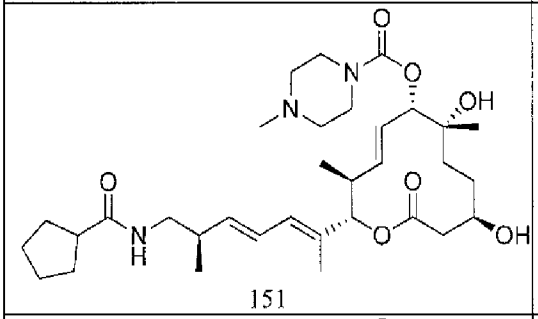
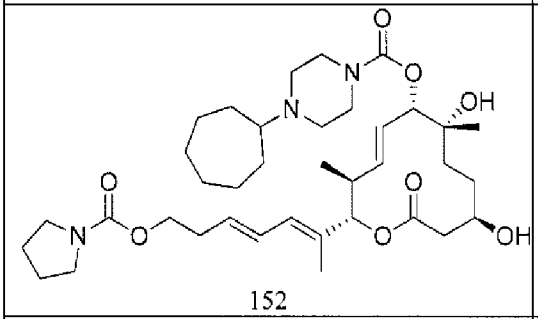
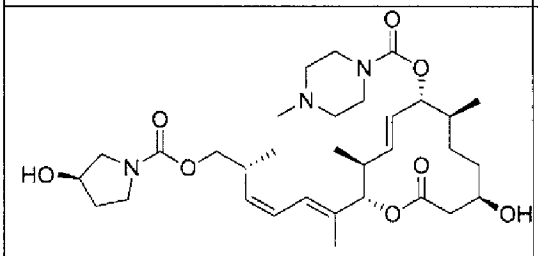
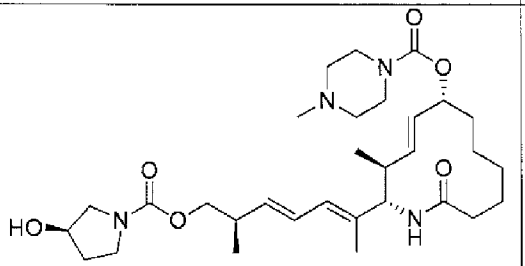
 124	-81.612	35.234	45.539	>1000	40.193
 125	-85.578	54.749	65.541	>1000	113.381
 126		>10000	>10000	>10000	
 127	-40.649	882.501	258.063	3819.588	
 128	-93.548	75.129	67.116	>10000	7.896

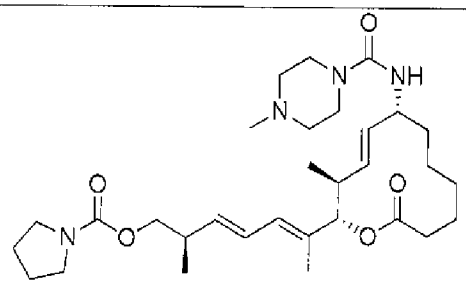
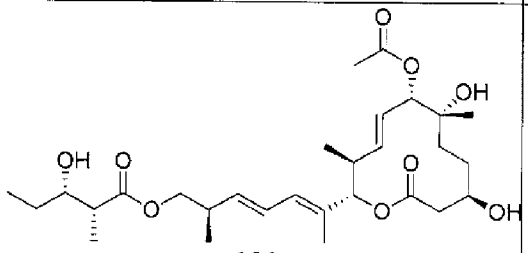
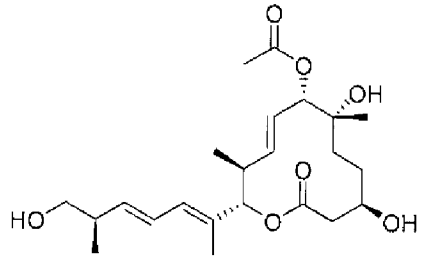
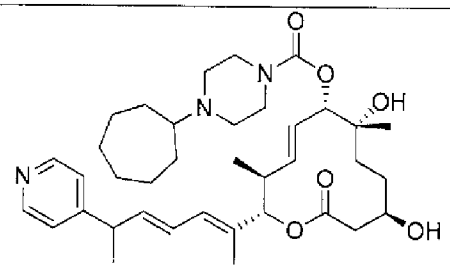
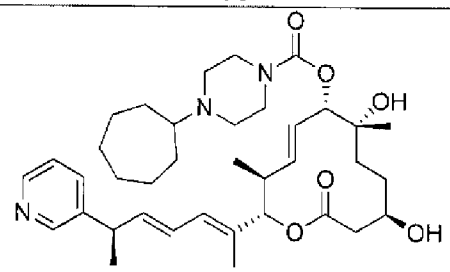
 129	48.162	5794.861	1064.595	7760.310	>1200.000
 130	52.01	>10000	4284.737	>10000	
 131	51.96	>10000	810.247	4077.331	
 132			>10000.000	>10000	
 133	-94.806	474.937	454.567	>10000	

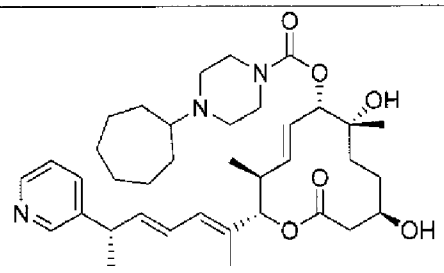
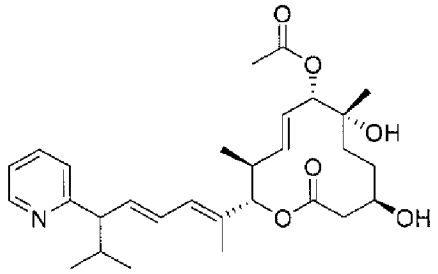
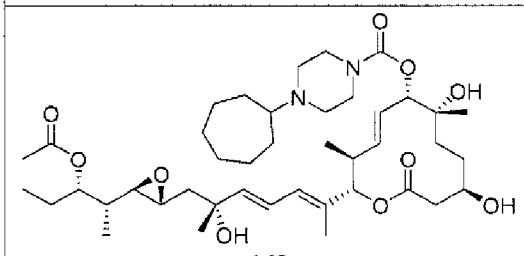
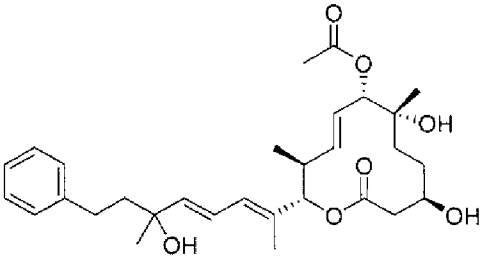
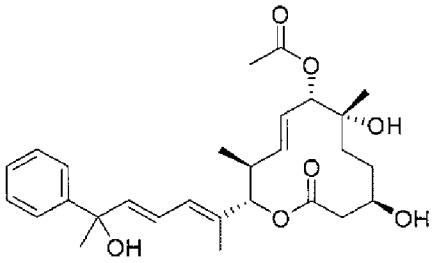
 134	-72.647	40.380	45.671	>1000	
 135	-91.386	2.385	4.925	>1000	1.667
 136	-72.301	2.068	1.742	>1000	2.543
 137	-94.561	4.443	11.236	>1000	
 138	-94.92	37.27	31.612	>1000	
	-90.189	6.549	15.226	>1000	47.804

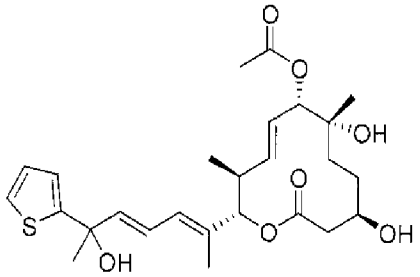
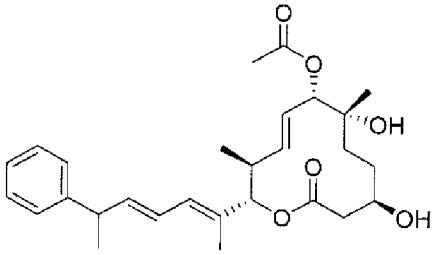
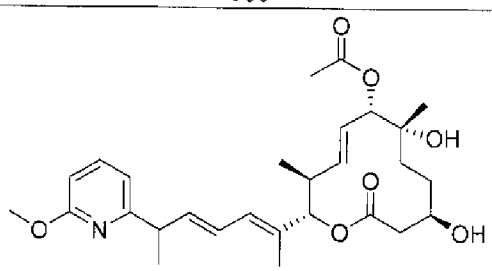
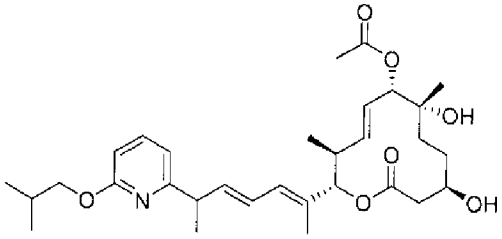
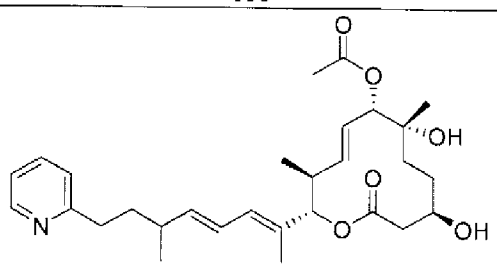
139					
 140	-83.721	3.139	7.117	>1000	5.692
 141	-75.710	33.924	31.569	>1000	
 142	-95.426	12.251	24.983	>1000	
 143	-90.982	19.831	27.644	>1000	5.244
 144	-85.001	77.295	95.904	>1000	40.798

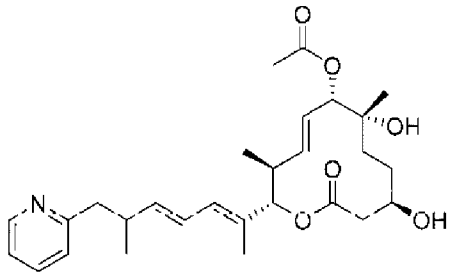
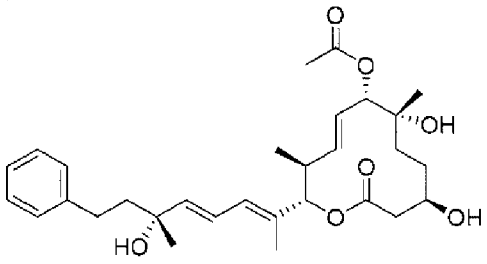
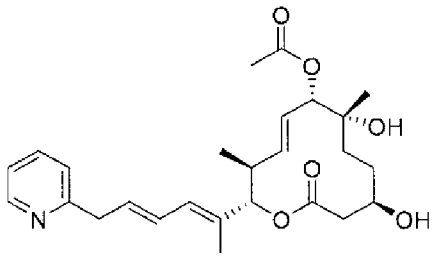
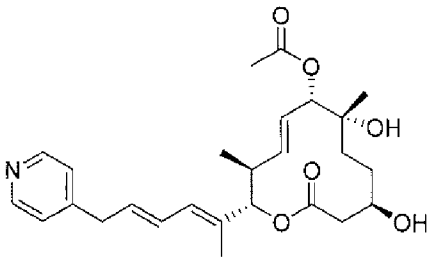
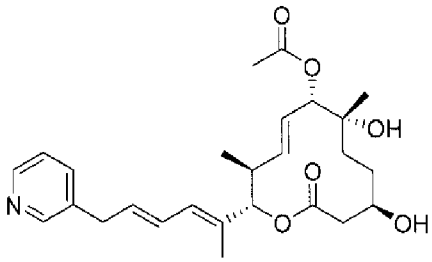
 145	-90.365	54.083	76.622	>1000	7.619
 146	-94.475	23.520	145.219	>1000	
 147	-94.521	38.566	51.840	>1000	14.147
 148	-95.852	5.109	14.700	>1000	
 149	-96.911	51.275	103.451	>1000	4.542

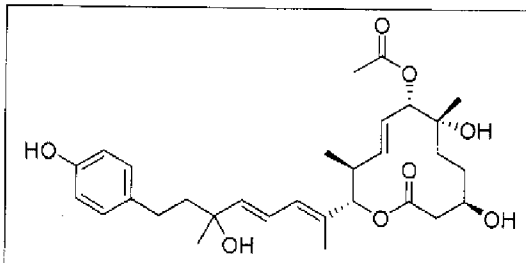
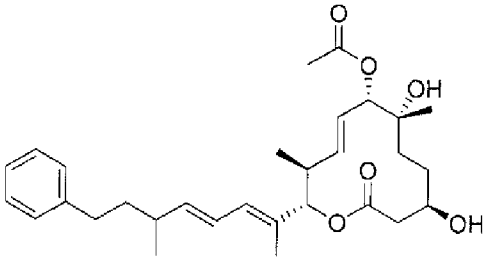
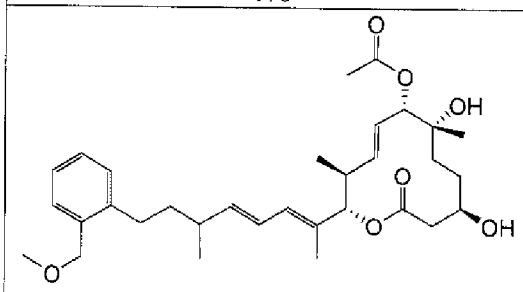
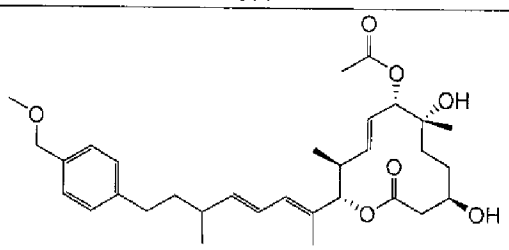
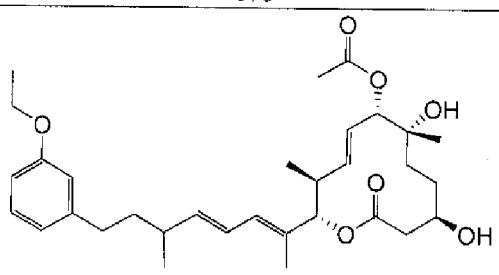
 150	-88.360	53.333	72.976	>1000	11.236
 151	-56.978	136.788	262.578	>1000	
 152		58.44	63.59	>5500	
 153	-90.353	6.672	4.508	>1000	2.153
 154	19.145	1179.770	375.699	>10000	267.299

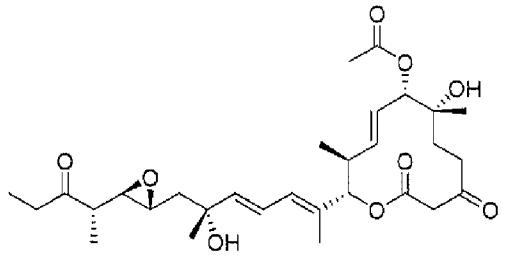
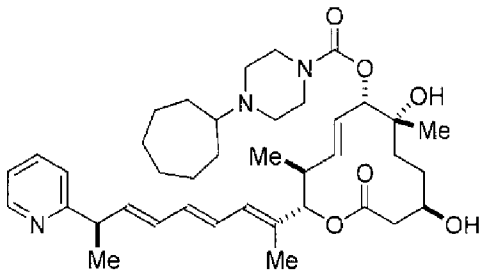
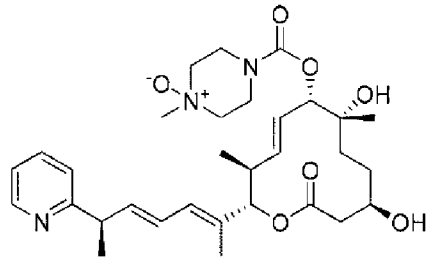
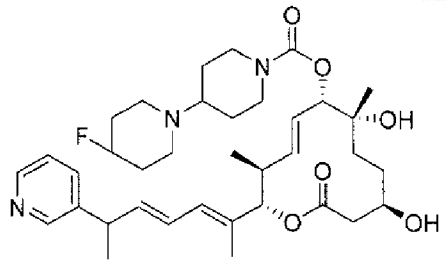
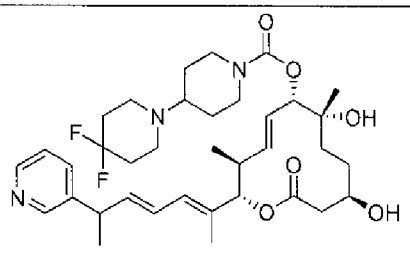
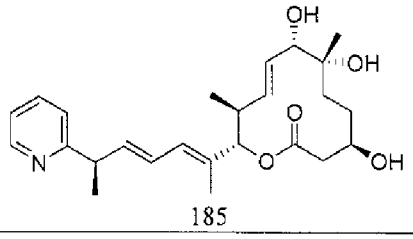
 155	-93.574	18.961	18.526	>1000	14.419
 156	-90.53	31.10	42.835	>10000	
 157	47.525	6919.552	4039.541	>10000	326.162
 158	-95.148	6.627	13.974	>1000	2.744
 159	-95.570	10.952	13.246	>1000	2.342

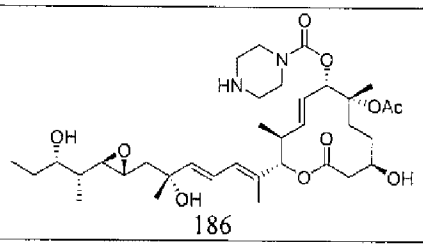
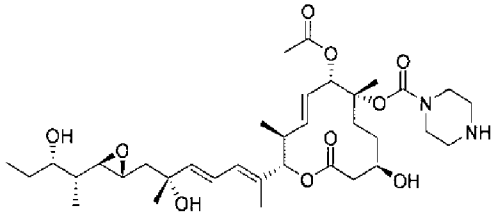
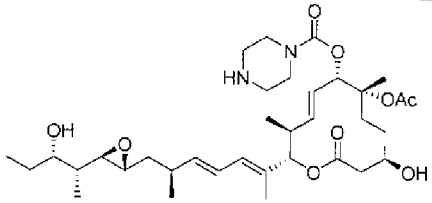
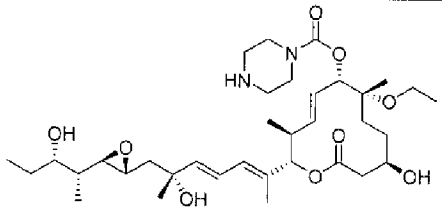
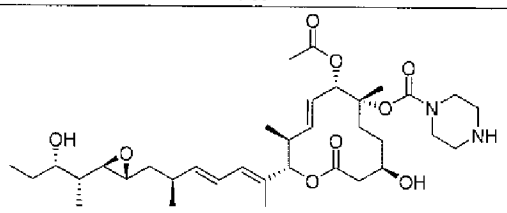
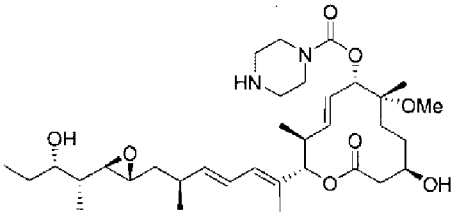
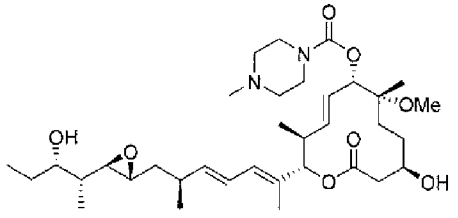
 160	-94.237	20.415	29.403	>1000	2.562
 161					20.875
 162	-78.560	2.407	2.000	132.081	5.851
 163	-41.520	353.724	194	>10000	
 164	13.281	1501.265	657	>10000	

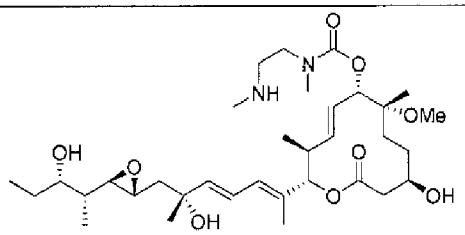
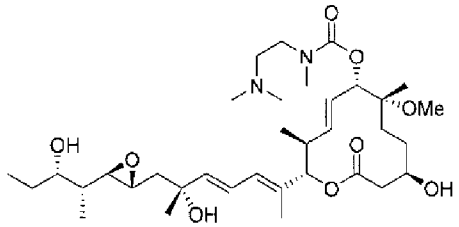
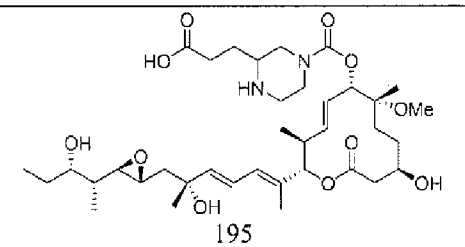
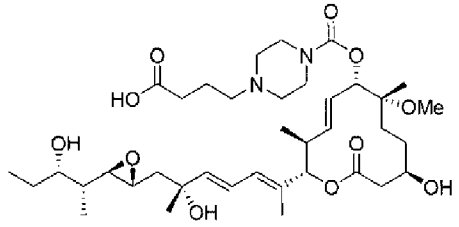
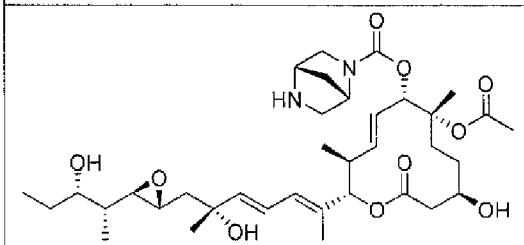
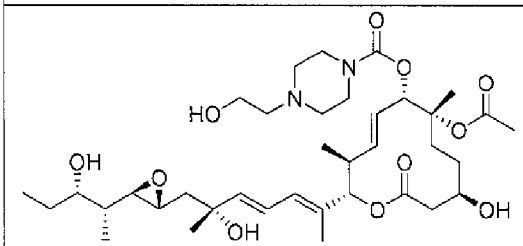
 165	32.802	3786.286	473	> 10000	
 166	12.322	932.044	382	>10000	
 167	-12.662	554.116	282	>10000	
 168	-27.091	841.978	440	>10000	
 169	0.954	971.633	593	>10000	

 170	20.264	1667.412	911	>10000	
 171	-55.378	313.799	167	>10000	
 172	87.197	>10000	559	>10000	>1200
 173	76.538	>6400	610	>10000	
 174	84.545	>6400	538	>10000	

 175	-70.521	248.761			
 176	-26.377	827.322			
 177	-39.524	427.157			
 178	-67.307	320.764			
 179	-32.036	508.411			

 180	-81.709	97.681			
 181	11.003	720.201			119.866
 182	-81.172	45.423			5.891
 183	12.455	861.913			
 184	-2.901	94.839			30.921
 185	49.481	3980.021			>1200

 186	-73.192	26.834			8.778
 187	-74.150	23.547			5.921
 188	-47.060	2.051			2.117
 189	-75.410	1.759			9.228
 190	-78.918	0.860			2.085
 191					0.990
 192					1.521

 193					18.251
 194	-64.413	3.485			
 195					29.188
 196					14.557
 197					16.0
 199					24.3

【0684】

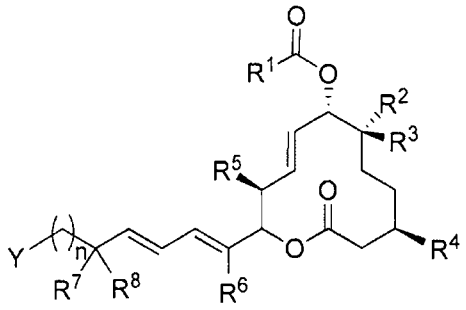
投與選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物

CT26結腸癌細胞(0.25×10^6；ATCC目錄號CRL-2638)係在100 μl不含基質膠之PVS中皮下植入八週齡雌性Balb/c小鼠(Envigo)的右側腹。在將動物納入功效研究之前，使CT26腫瘤生長至平均約100 mm^3。每個處理組含有12隻小鼠。用選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物、抗CTLA4抗體或其組合以各種劑量且經由各種投與途徑處理小鼠。將選自式I化合物、式II化合物、式III化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的至少一種化合物調配於含有5%乙醇及95%甲基纖維素溶液(0.5%甲基纖維素)之組合物中。將抗CTLA4抗體調配於pH 7之PBS中。每週量測腫瘤3次，持續長達19天。使用橢球公式計算腫瘤體積：**腫瘤體積=(長度×寬度^2)/2**。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

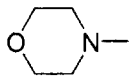
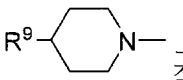
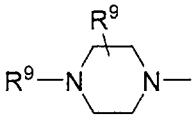
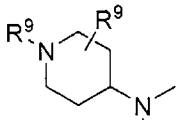
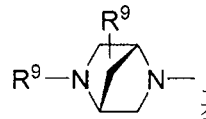
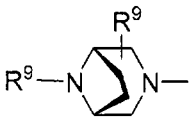
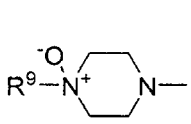
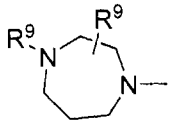
一種由式I所表示之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中：

n係選自0、1、2或3；

R^1係選自C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-NR^9R^{10}、、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團；

R^9係選自氫、-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基，其中-$NR^{11}R^{12}$基團、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及C_3-C_8雜環基可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：C_1-C_6烷基、-(C_1-C_6烷基)-CO_2H基團、羥基、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^{10}係選自氫及C_1-C_6烷基；

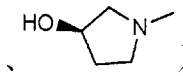
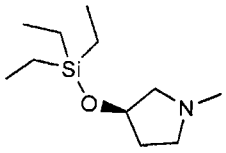
R^2或R^3中之一者係選自氫及C_1-C_6烷基，且另一者係選自氫、

$-OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)R^{1}$及C_1-C_6烷基；

R^4係選自氫及羥基；

R^5及R^6各自獨立地選自C_1-C_6烷基；

R^7及R^8各自獨立地選自氫、羥基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6烷基；且

Y係選自苯基、羥基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基及吡嗪基，其中Y可未經取代或經獨立地選自以下之基團取代1-3次：側氧基、C_1-C_6烷基、C_3-C_5環烷基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、甲氧基C_1-C_6烷基、$-NR^{11}R^{12}$基團、、及，其中R^{11}及R^{12}各自獨立地選自氫及C_1-C_6烷基，

其中若

n為0，

Y為，

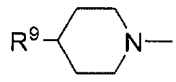
R^2為OR^{10}且R^{10}為氫，

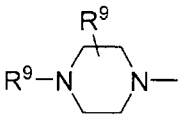
R^3為甲基，

R^4為羥基，

R^5及R^6各自為甲基，

R^7及R^8中之一者為氫且另一者為甲基時，

若R^1為基團，則R^9非為哌啶基或氮雜環庚烷基(azepanyl)，

若R^1為基團，則R^9非為甲基或C_7環烷基。

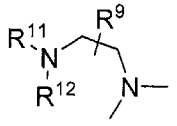
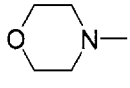
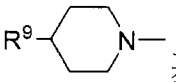
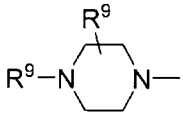
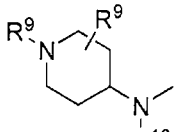
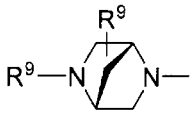
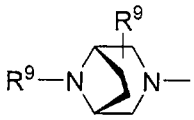
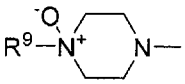
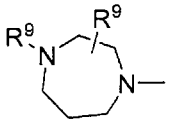
【第2項】

如請求項1之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽，其中Y為。

【第3項】

如請求項1之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經取代之苯基。

【第4項】

如請求項1之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽，其中R^1係選自甲基、、、基團、基團、基團、基團、基團、基團、基團及基團。

【第5項】

如請求項1之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-羥基丙-2-基]吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基

-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-丙-2-基哌嗪-1-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯 -6-基]酯；

4-第三丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環戊基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(氧雜環己-4-基)哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

6-環庚基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基-3-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環丁基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

嗎啉-4-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(1S,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸[(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6R)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

8-環庚基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環己基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二

-4-烯-6-基]酯；

哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(氮雜環庚烷-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(8,8-二氟-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲

基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡嗪-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(3-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嗒嗪-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-(4-甲基嘧啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(6-吡咯啶-1-基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

N,N-二甲基胺基甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(二甲胺基)嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-(2-吡咯啶-1-基嘧啶-4-基)庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-三乙基矽烷氧基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]嘧啶-4-基]庚-2,4-二烯-2-基]-3-甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6R)-3-甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-嘧啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S)-7-羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-環丙基三唑-1-基)-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-7-羥基-6-甲基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-4-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-7-甲基-6-吡啶-2-基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-甲基

-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-6-噻吩-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-苯基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-(6-甲氧基吡啶-2-基)庚-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-甲基丙氧基)吡啶-2-基]庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-吡啶-2-基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-7-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E,6R)-6-羥基-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-

6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-2-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-4-基己-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-6-羥基-8-(4-羥苯基)-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-2-[(2E,4E)-6-甲基-8-苯基辛-2,4-二烯-2-基]-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[2-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

乙酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-2-[(2E,4E)-8-[3-(甲氧基甲基)苯基]-6-甲基辛-2,4-二烯-2-基]-3,7-二甲基-12-側氧基-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-環庚基哌嗪-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-吡啶-2-基壬-2,4,6-三烯-2-基]-1-氧雜

環十二-4-烯-6-基]酯；

4-甲基-4-氧離子基哌嗪-4-鎓-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(4-氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

4-(4,4-二氟哌啶-1-基)哌啶-1-甲酸[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-二羥基-3,7-二甲基-12-側氧基-2-[(2E,4E)-6-吡啶-3-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-4-烯-6-基]酯；

(4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-三羥基-7,11-二甲基-12-[(2E,4E,6S)-6-吡啶-2-基庚-2,4-二烯-2-基]-1-氧雜環十二-9-烯-2-酮；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為純的立體異構物。

【第7項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項7之醫藥組合物，其中該組合物經調配用於靜脈內、經口、皮下或肌肉內投與。

【第9項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物及/或醫藥學上可接受之鹽或如請求項7或請求項8之醫藥組合物之用途，其用於製備治療癌症之醫藥品。

【第10項】

如請求項9之用途，其中該癌症係選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、結腸癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、葡萄膜黑色素瘤、胃癌、膽管癌及肺癌。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該癌症係選自骨髓發育不良症候群、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病及急性骨髓白血病。

【第12項】

如請求項10之用途，其中該癌症為骨髓發育不良症候群。

【第13項】

如請求項10之用途，其中該癌症為慢性淋巴細胞白血病。

【第14項】

如請求項10之用途，其中該癌症為慢性骨髓單核細胞性白血病。

【第15項】

如請求項10之用途，其中該癌症為急性骨髓白血病。

【第16項】

如請求項10之用途，其中該癌症為結腸癌。

【第17項】

如請求項10之用途，其中該癌症為胰臟癌。

【第18項】

如請求項10之用途，其中該癌症為子宮內膜癌。

【第19項】

如請求項10之用途，其中該癌症為卵巢癌。

【第20項】

如請求項10之用途，其中該癌症為乳癌。

【第21項】

如請求項10之用途，其中該癌症為葡萄膜黑色素瘤。

【第22項】

如請求項10之用途，其中該癌症為胃癌。

【第23項】

如請求項10之用途，其中該癌症為膽管癌。

【第24項】

如請求項10之用途，其中該癌症為肺癌。

【第25項】

如請求項9之用途，其中該癌症於剪接體基因或蛋白質中具有一或多個突變。

【第26項】

如請求項25之用途，其中該剪接體基因或蛋白質係選自剪接因子3B次單位1 (SF3B1)、U2小核RNA輔助因子1 (U2AF1)、富含絲胺酸/精胺酸之剪接因子2 (SRSF2)、富含絲胺酸/精胺酸之鋅指(CCCH型) RNA結合基元2 (ZRSR2)、前體mRNA加工剪接因子8 (PRPF8)、U2小核RNA輔助因子2 (U2AF2)、剪接因子1 (SF1)、剪接因子3a次單位1 (SF3A1)、PRP40前體mRNA加工因子40同源物B (PRPF40B)、RNA結合基元蛋白10

(RBM10)、聚(rC)結合蛋白1 (PCBP1)、彎頸前體mRNA剪接因子1 (CRNKL1)、DEAH (Asp-Glu-Ala-His)盒解螺旋酶9 (DHX9)、肽基脯胺醯基順反異構酶樣2 (PPIL2)、RNA結合基元蛋白22 (RBM22)、小核核糖核蛋白Sm D3 (SNRPD3)、可能的ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX5 (DDX5)、前體mRNA剪接因子ATP依賴性RNA解螺旋酶DHX15 (DHX15)及聚腺苷酸結合蛋白1 (PABPC1)。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該剪接體基因或蛋白質為剪接因子3B次單位1 (SF3B1)。