201713657

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201713657 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105114608 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/14 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/439 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/541 (2006.01)*
A61K31/554 (2006.01) *A61K31/675 (2006.01)*
A61K31/683 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/05/12 美國 62/159,991
2016/05/10 美國 15/150,492

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：諾瑞斯 德瑞克 J NORRIS, DEREK J. (CA)；瓦卡洛 偉恩 VACCARO, WAYNE (US)；迪班尼德多 米喀爾 V DEBENEDETTO, MIKKEL V. (US)；迪南 安德魯 P DEGNAN, ANDREW P. (US)；德魯卡 喬治 V DELUCCA, GEORGE V. (US)；迪斯庫斯 傑佛瑞 A DESKUS, JEFFREY A. (US)；韓 維清 HAN, WEN-CHING (US)；庫米 古德溫 瓦密 KUMI, GODWIN KWAME (US)；史密茲 威廉 D SCHMITZ, WILLIAM D. (US)；史達雷特 約翰 E 二世 STARRETT, JOHN E. JR. (US)；希爾 馬修 D HILL, MATTHEW D. (US)；黃 紅 HUANG, HONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 639 頁

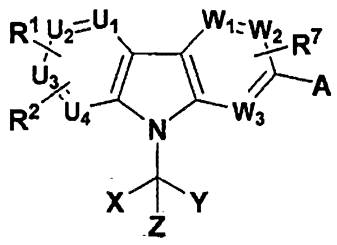
(54)名稱

作為抗癌劑之三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS AS ANTICANCER AGENTS

(57)摘要

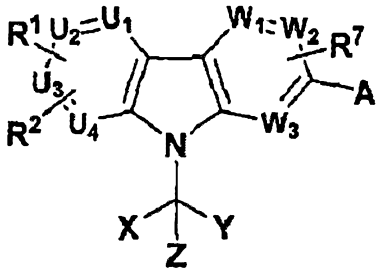
本發明係關於下式之三環化合物



(I)

其中所有取代基在本文中定義，以及包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及在治療各種病症中使用該等組合物之方法。

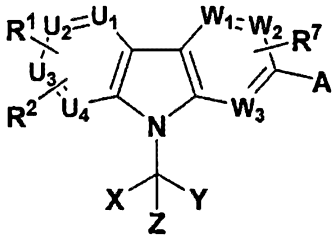
The present invention is directed to tricyclic compounds of the formula



(I)

wherein all substituents are defined herein, as well as pharmaceutically acceptable compositions comprising compounds of the invention and methods of using said compositions in the treatment of various disorders.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

作為抗癌劑之三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS AS ANTICANCER AGENTS

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年5月12日申請之美國臨時申請案第62/159,991號之優先權，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明提供新穎的三環化合物、包含該等化合物之醫藥組合物，及使用其例如治療或預防某些癌症之方法，及其治療用途。

【先前技術】

真核生物體之基因組在細胞核內經高度組織化。雙螺旋DNA之長股纏繞組蛋白之八聚體而形成核小體。此基本單元隨後藉由核小體之聚集及摺疊而進一步壓縮，形成高度凝聚之染色質結構。可能存在一系列不同的凝聚態，且此結構之緊密度在細胞週期期間發生變化，在細胞分裂過程中為最緻密的。最近已瞭解，染色質模板形成根本上至關重要的一組基因控制機制，稱為表觀遺傳調控。藉由對組蛋白及DNA進行廣泛範圍的特定化學修飾(諸如乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化(ubiquitinylation)及蘇素化(SUMOylation))，表觀遺傳調控因子調節吾人基因組之結構、功能及可及性，藉此對基因表現施加巨大的影響。

由於修飾藉由改變靜電狀態而使DNA與組蛋白八聚體之相互作用變鬆，因此組蛋白乙醯化最通常與基因轉錄之活化相關。除此物理變化之外，特異性蛋白結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以讀取表

觀遺傳代碼。溴結構域為蛋白質內之小(約110個胺基酸)獨特結構域，在組蛋白之情況下，其通常(但不排他地)結合至乙醯化離胺酸殘基。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴結構域，且其在細胞內具有一系列功能。含有溴結構域之蛋白質之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRD-T)，該等蛋白質含有能夠結合至兩個緊鄰之乙醯化離胺酸殘基的串聯溴結構域，從而增強相互作用之特異性。

BRD2及BRD3據報導沿著主動轉錄之基因與組蛋白締合且可能涉及促進轉錄延長(Leroy等人, Mol. Cell. 2008 30(1): 51-60)，而BRD4似乎涉及pTEF-I3複合物募集至誘導性基因，引起RNA聚合酶之磷酸化及轉錄輸出增加(Hargreaves等人, Cell, 2009 138(1): 1294145)。所有家族成員已報導在細胞週期之控制或執行方面具有一些功能，且已顯示在細胞分裂期間與染色體保持複合，表明維持表觀遺傳記憶之作用。另外，作為病毒複製過程之一部分，一些病毒利用此等蛋白質將其基因組繫栓至宿主細胞染色質(You等人, Cell, 2004 117(3): 349-60)。

與此標靶相關之最近文章包括Prinjha等人, Trends in Pharmacological Sciences, March 2012, 第33卷, 第3期, 第146-153頁；Conway, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694及Hewings等人, J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413。

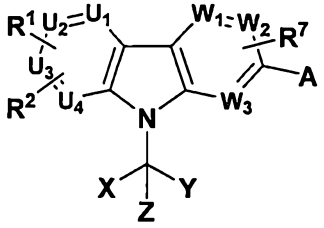
據報導處於開發中的小分子BET抑制劑包括GSK-525762A、OTX-015、TEN-010以及得自University of Oxford及Constellation Pharmaceuticals Inc的其他抑制劑。

已鑑別出數百種表觀遺傳效應子，其中多種為染色質結合蛋白或染色質修飾酶。此等蛋白質已與多種病症有關，諸如神經退化性病症、代謝疾病、發炎及癌症。因此，抑制溴結構域與其同源乙醯化蛋

白質結合的此等化合物有望成為治療一系列自體免疫及發炎疾病或病狀及治療各種類型癌症的新穎方法。

【發明內容】

提供一種式(I)化合物



(I)

其中

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

W_1、W_2及W_3獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中取代基為一或多個R；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

R^7為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-OR^4、CN或鹵素；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在另一態樣中，提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽供治療之用。特定言之，用於治療溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀。

在另一態樣中，提供一種治療自體免疫及發炎疾病或病狀的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之溴結構域抑制劑。

在另一態樣中，提供一種治療癌症的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之溴結構域抑制劑。

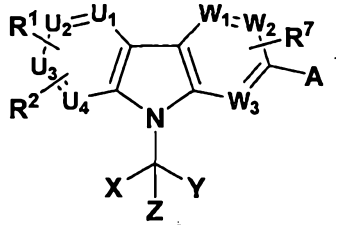
在本發明之另一態樣中，提供一種治療有需要之患者之含有溴結構域之蛋白質介導的病症的方法，其包含向該患者投與本發明化合物的步驟。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

在本發明之第一態樣中，提供式(I)化合物



(I)

其中

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

W_1、W_2及W_3獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中取代基為一或多個R；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1$-$C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)

環烷基；

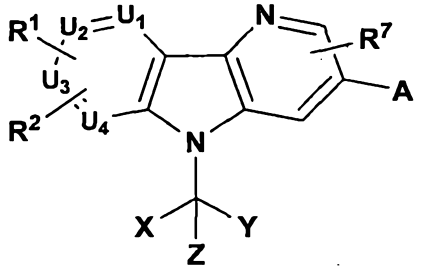
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

R^7為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-OR^4、CN或鹵素；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在本發明之另一態樣中，提供下式化合物



其中

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中取代基為一或多個R；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、-OR^4、-$CONR^3R^4$、-NR^3R^4、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、-NR^6OCOR^3、-NR^6COR^3、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、-$NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷

基-、-$NR^6CONR^3R^4$、-$SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、

氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

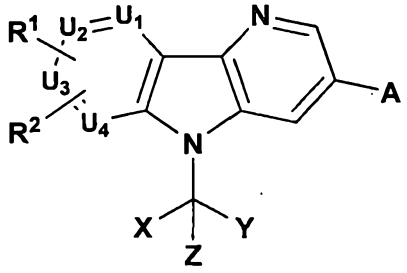
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

R^7為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-OR^4、CN或鹵素；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在本發明之第二態樣中，提供下式化合物

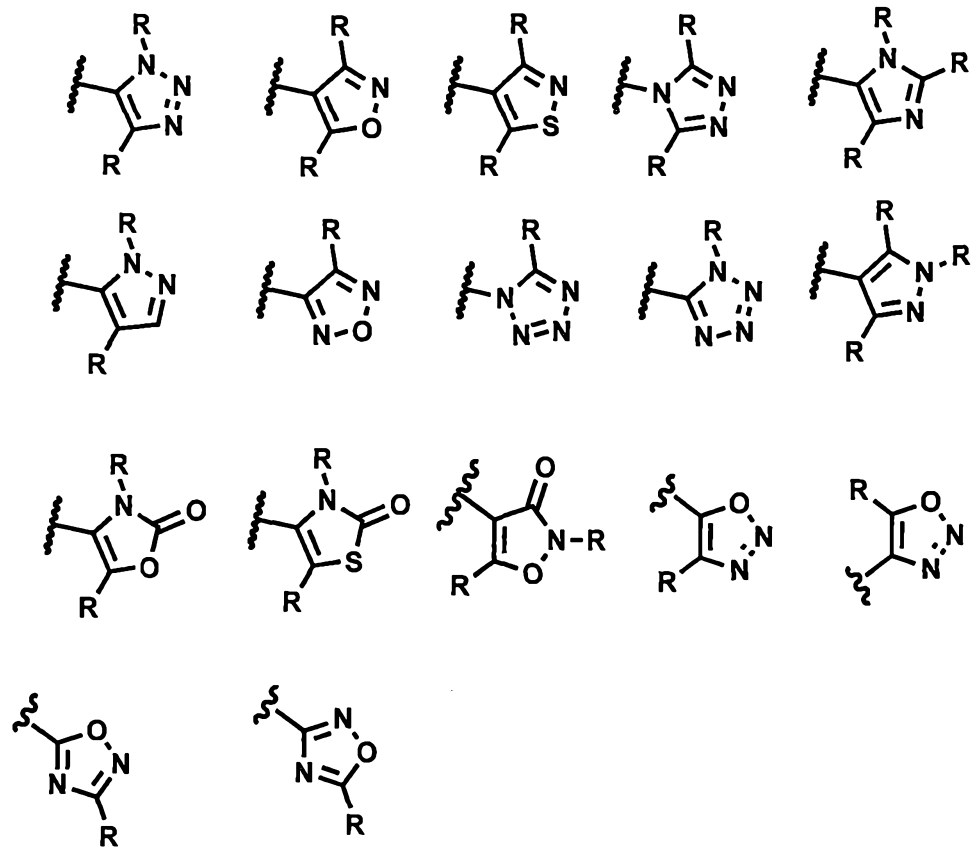


(I)

其中：

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、

$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-CO-$、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基$-CO-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、$-CN$、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

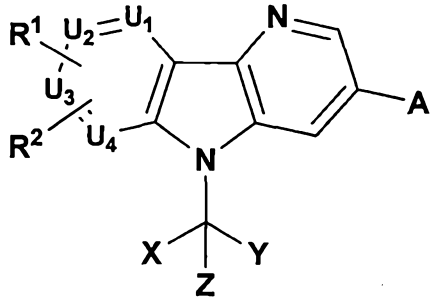
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)

環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在前兩個態樣之範疇內之本發明第三態樣中，提供式(II)化合物

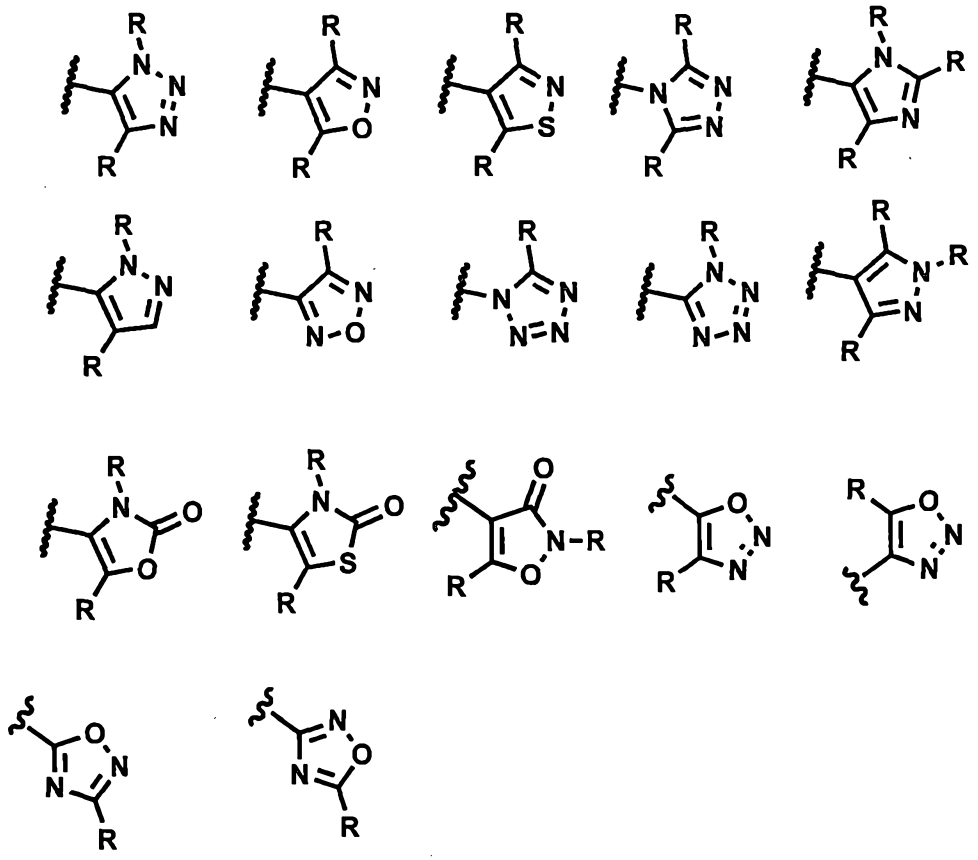


(II)

其中：

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經

取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

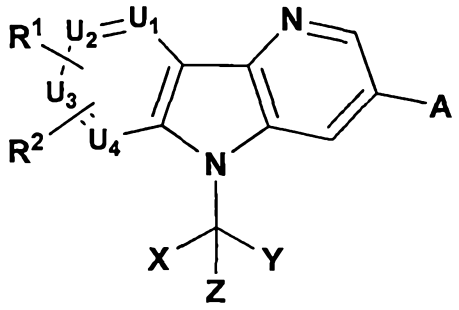
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

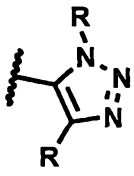
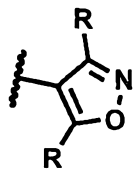
及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在先前態樣之範疇內之第四態樣中，提供下式化合物



(II)

其中

A為   ；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況

經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

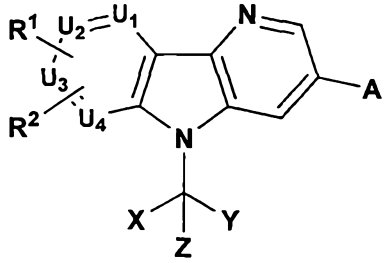
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

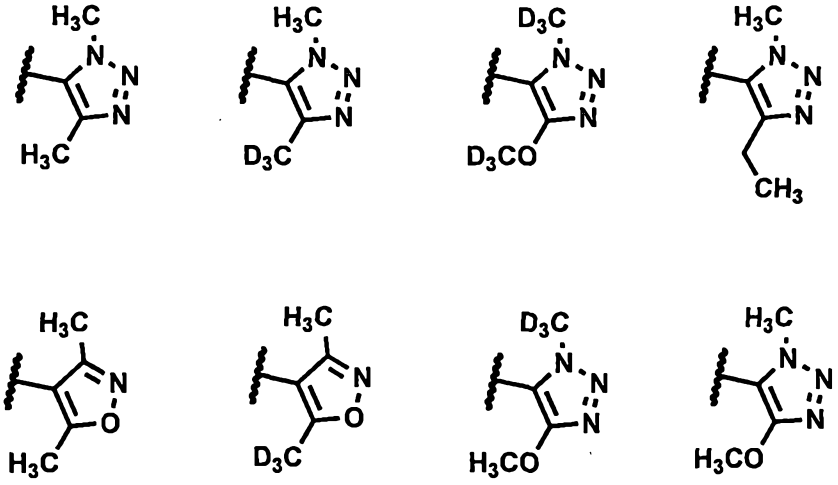
在先前態樣之範疇內之本發明第五態樣中，提供下式化合物



(II)

其中：

A為



；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情

況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

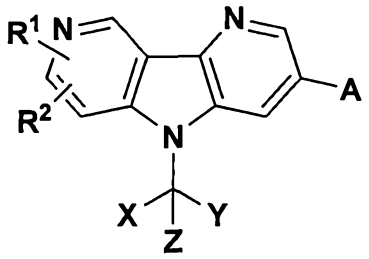
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

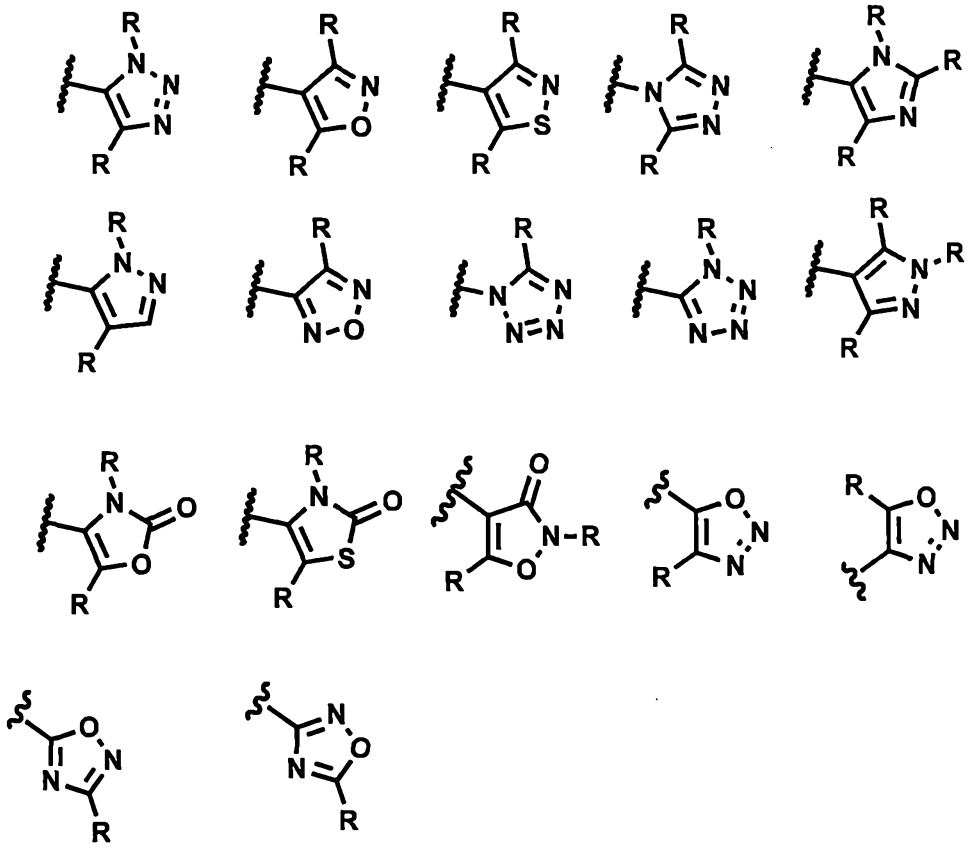
在先前態樣之範疇內之本發明第六態樣中，提供下式化合物



(III)

其中：

A為



;

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1$-$C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經

取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、

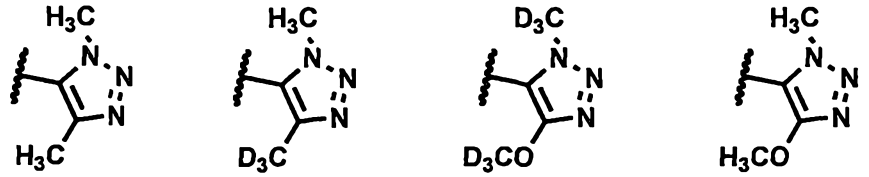
氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

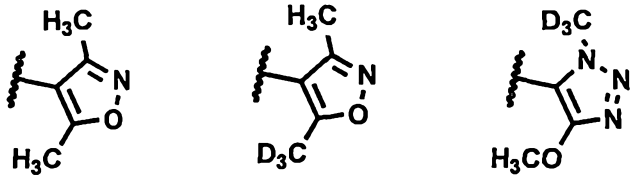
R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在先前態樣之範疇內之本發明第七態樣中，提供下式化合物

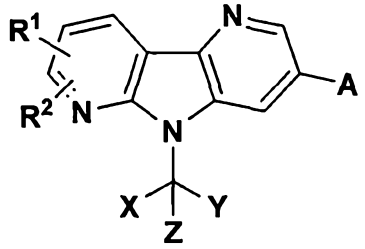
A為





。

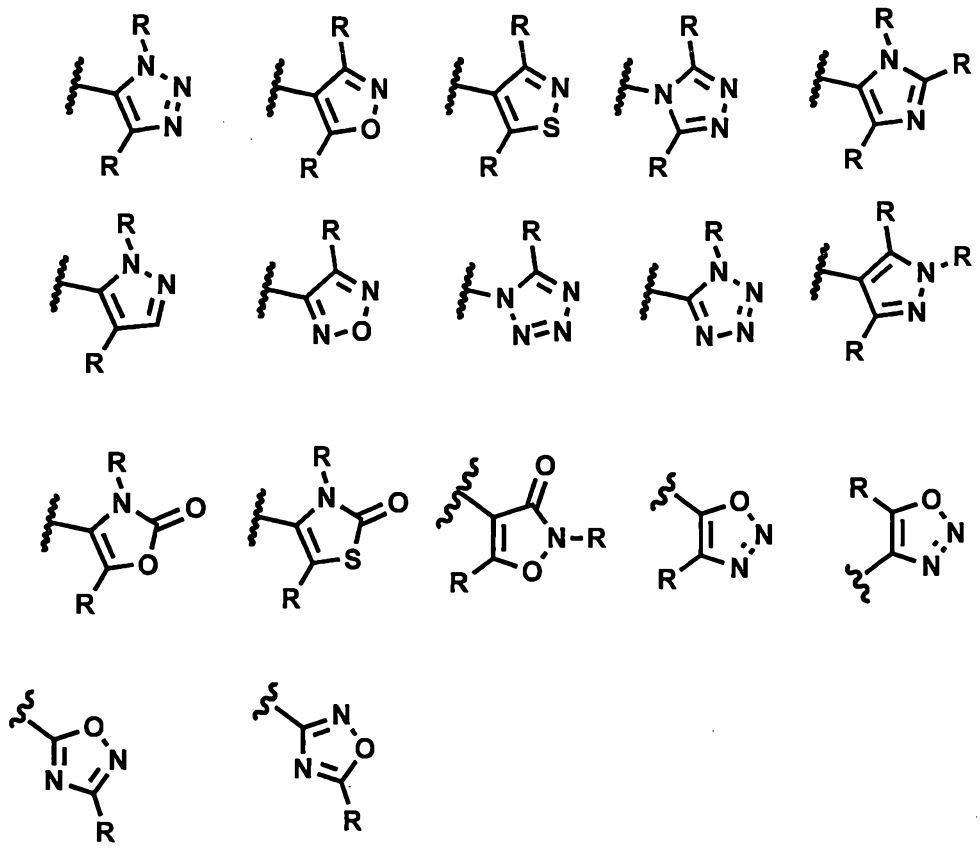
在先前態樣之範疇內之本發明第八態樣中，提供下式化合物



(IV)

其中：

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、-OR^4、-$CONR^3R^4$、-NR^3R^4、$NR^3R^4(C_1$-$C_6)$烷基-、-NR^6OCOR^3、-NR^6COR^3、$NR^6COR^3(C_1$-$C_6)$烷基-、-$NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1$-$C_6)$烷基-、-$NR^6CONR^3R^4$、-$SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1$-$C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經

取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

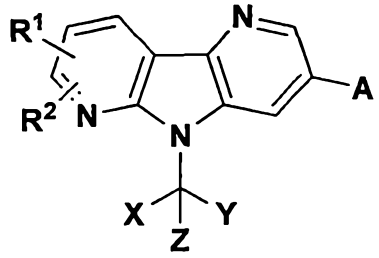
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、

氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

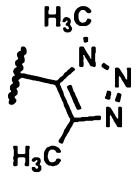
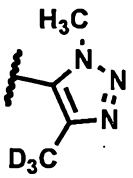
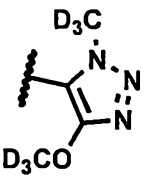
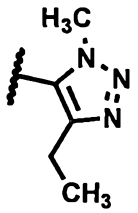
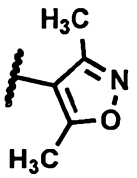
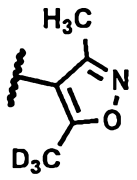
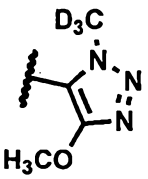
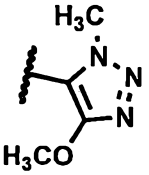
在先前態樣之範疇內之本發明另一態樣中，提供下式化合物



(IV)

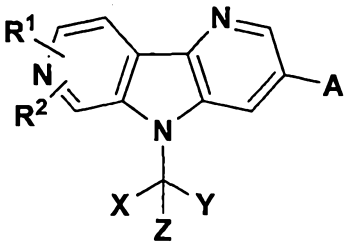
其中：

A為

。

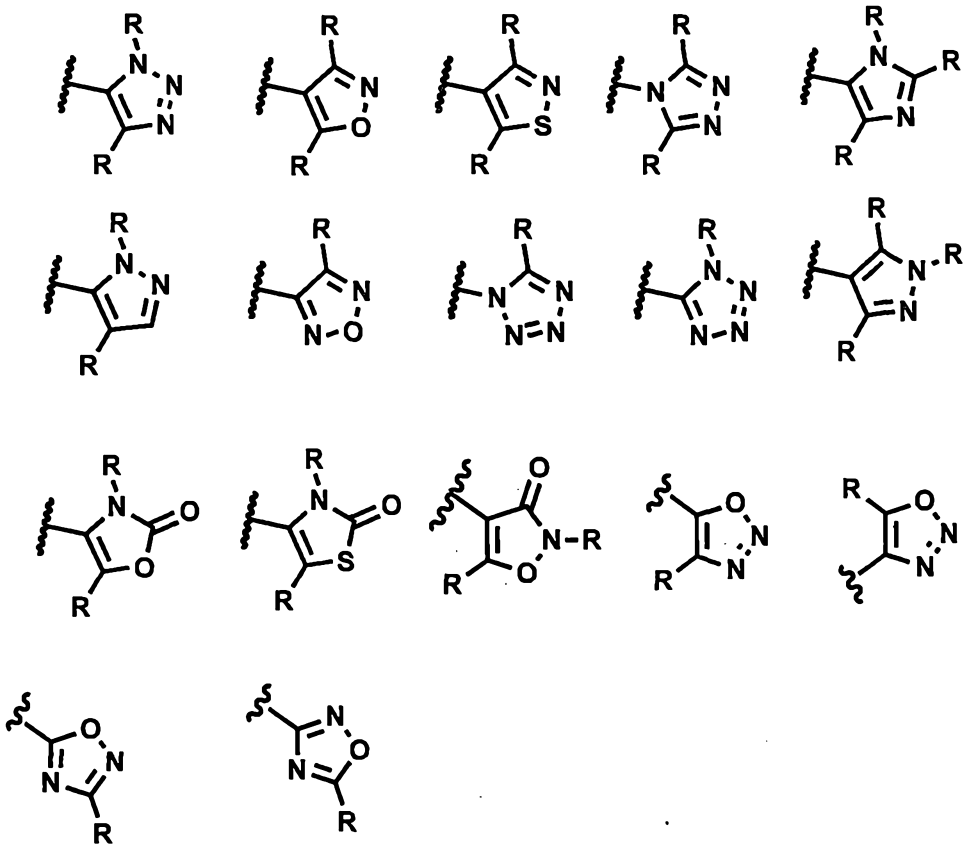
在先前態樣之範疇內之本發明另一態樣中，提供式(V)化合物



(V)

其中：

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)

環烷基；

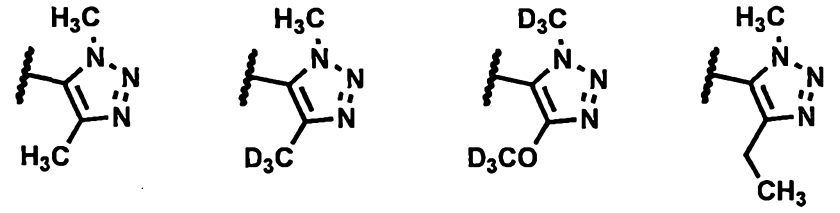
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

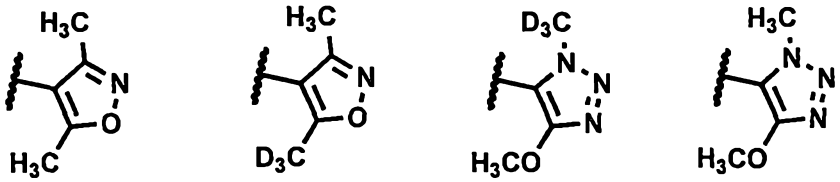
R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在先前態樣之範疇內之本發明另一態樣中，提供式(V)化合物，其中

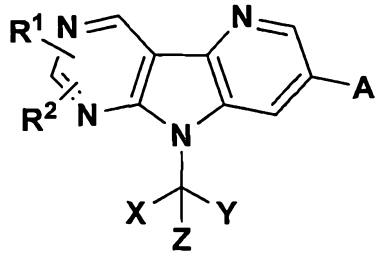
A為





。

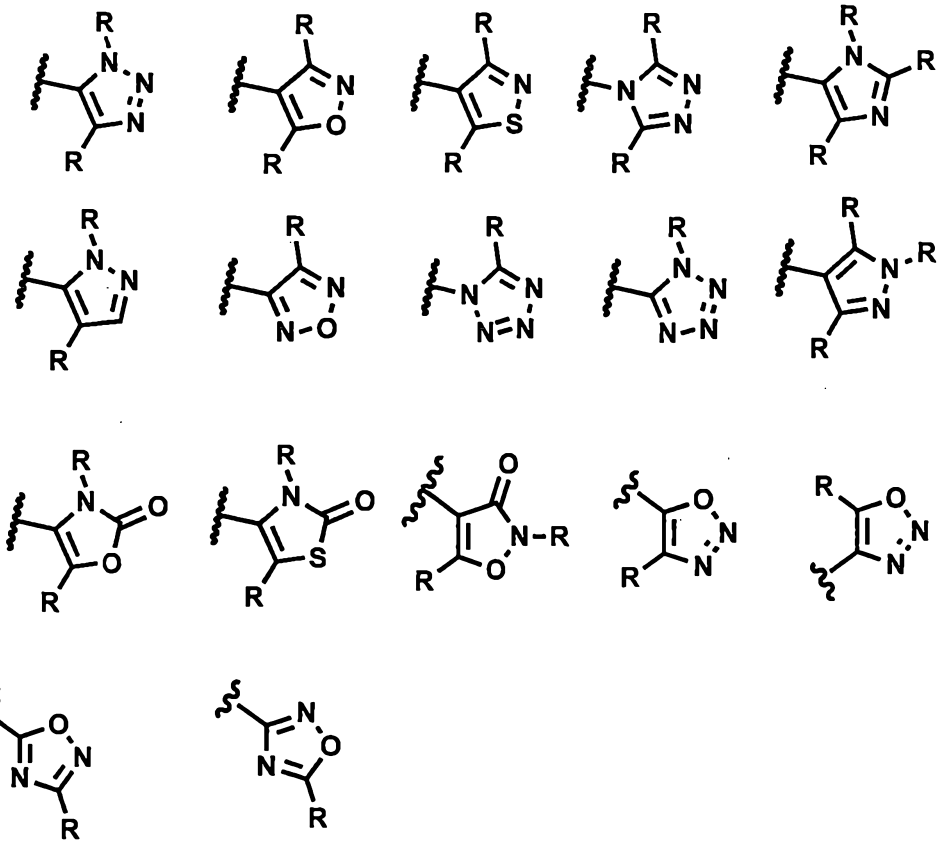
在先前態樣之範疇內之本發明另一態樣中，提供式(VI)化合物



(VI)

其中：

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、

$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

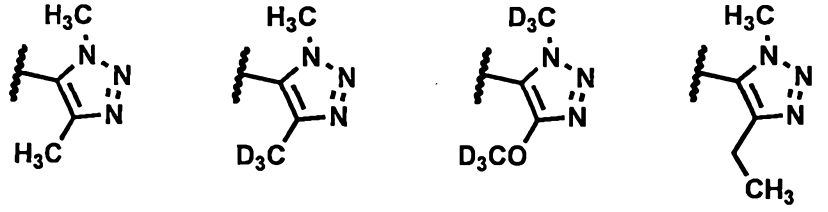
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

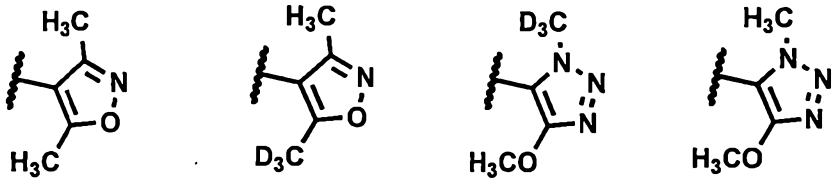
R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在先前態樣之範疇內之本發明另一態樣中，提供式(VI)化合物，其中

A為





。

在另一態樣中，提供選自第一態樣範疇內之例示性實例的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

在另一態樣中，提供選自任何上述態樣之範疇內之化合物之任何子集清單的化合物。

在另一態樣中，提供選自以下之化合物：

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-($^2H_3$)甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-($^2H_3$)甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-乙氧基-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-

三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-乙氧基-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[氧雜環己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺，

13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]甲醇，

2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基}丙-2-醇，

13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}甲醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-

基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

2-[5-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

4-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷

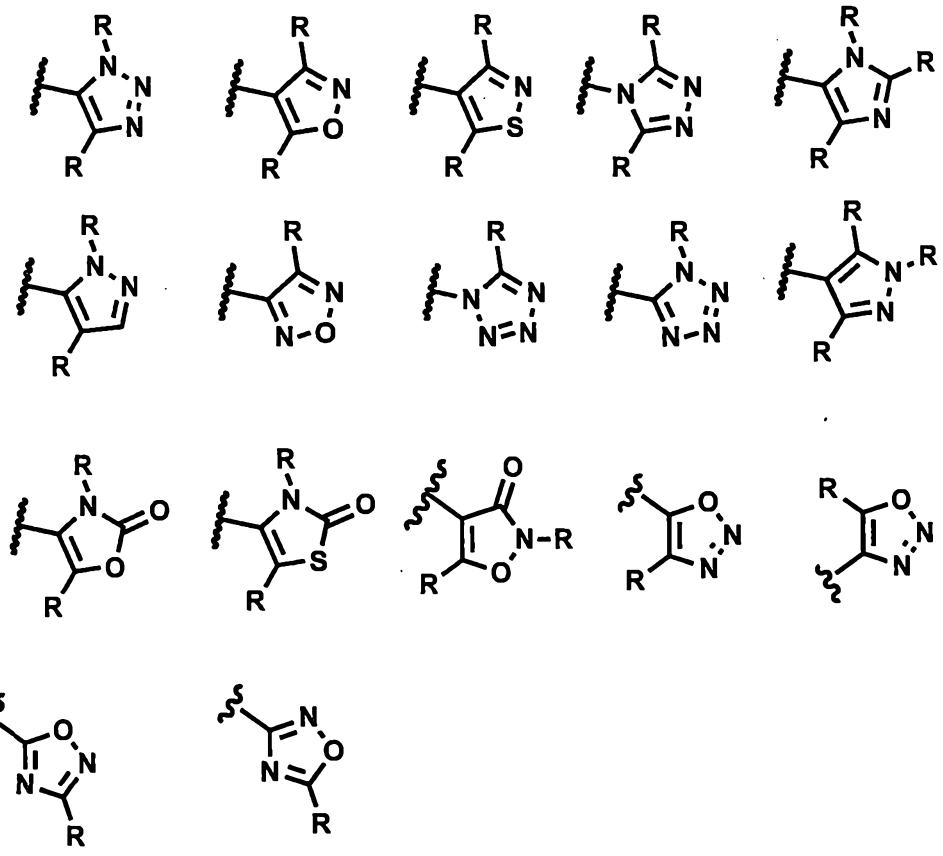
-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮，或

2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[5-($^{2}H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇，

及/或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

本發明之一個實施例提供化合物，其中A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中取代基為一或多個R；

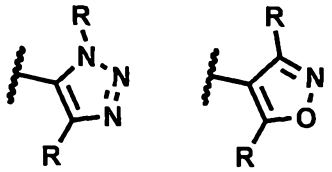
本發明之另一實施例提供化合物，其中A為



；

且R獨立地為一或多個氫、CD_3、OCD_3、CF_3、CHF_2或(C_1-C_3)烷基。

本發明之另一實施例提供化合物，其中A為



；

且R獨立地為一或多個氫、CD_3、OCD_3、CF_3、CHF_2或(C_1-C_3)烷基。

本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

在另一實施例中，本發明提供一種製備本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法。

在另一實施例中，本發明係關於根據本發明之用作藥物之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、其互變異構體或立體異構體及組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制有需要之患者之含有溴結構域之蛋白質介導的病症之活性的方法，其包含向該患者投與至少一種本發明化合物的步驟。

在另一實施例中，本發明提供一種治療及/或預防各種類型之癌症的方法，其包含將治療有效量之一或多種本發明化合物單獨或視情況與本發明其他化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與需要此治療及/或預防之患者。

在另一實施例中，本發明提供一種治療及/或預防各種類型之癌症的方法，該等癌症包括(但不限於)小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。

在另一實施例中，本發明提供一種治療及/或預防各種類型之癌症的方法，該等癌症包括(但不限於)小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤或AML。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物供治療之用。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物與另一治療劑之組合製劑供治療時同時、分別或依序使用。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制含有溴結構域之蛋白質的方法，其包含使該蛋白質與任何例示性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物接觸。

治療性應用

本發明之式(I)化合物為溴結構域抑制劑且在治療溴結構域抑制劑所針對之疾病及病狀方面具有潛在效用。

在一個實施例中，提供一種治療有需要之個體之溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供一種治療有需要之個體之慢性自體免疫及/或發炎病狀的方法，其包含投與治療有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含投與治療有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，有需要之個體為哺乳動物，尤其人類。

咸信溴結構域抑制劑適用於治療與全身性或組織發炎、針對感染或低氧之發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化相關的各種疾病或病狀及適用於預防及治療病毒感染。

溴結構域抑制劑可用於治療多種慢性自體免疫及發炎病狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化、發炎性腸病(克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性氣管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮膚炎、禿頭症、白斑病、大皰性皮膚病、腎炎、血管

炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、抑鬱症、視網膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、阿狄森氏病、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病及移植器官之急性排斥反應。

溴結構域抑制劑可用於治療多種急性發炎病狀，諸如急性痛風、巨細胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡腎炎)、累及器官之血管炎(諸如絲球體腎炎)，血管炎包括巨細胞動脈炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)及移植器官之急性排斥反應。

溴結構域抑制劑可用於預防或治療牽涉針對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應的疾病或病狀，諸如敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多器官功能障礙症候群、毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS (成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、突發肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病、赫氏反應(Herxheimer reactions)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾、與病毒感染(諸如流感、帶狀疱疹、單純疱疹及冠狀病毒)有關之SIRS。

溴結構域抑制劑可用於預防或治療與局部缺血再灌注損傷有關的病狀，諸如心肌梗塞、腦血管局部缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心肺旁路程序及肺、腎、肝、胃腸或周肢栓塞症。

溴結構域抑制劑可經由調控APO-A1而適用於治療脂質代謝病症，諸如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化及阿茲海默氏病。

溴結構域抑制劑可適用於治療纖維化病狀，諸如特發性肺纖維化、腎纖維化、術後狹窄、瘢痕瘤形成、硬皮病及心臟纖維化。

溴結構域抑制劑可用於預防及治療病毒感染，諸如疱疹病毒、人類乳頭狀瘤病毒、腺病毒、痘病毒及其他DNA病毒。

溴結構域抑制劑亦可適用於治療癌症，包括血液、上皮(包括肺)、乳房及結腸癌瘤、中線癌瘤、間質、肝、腎及神經腫瘤。

在一個實施例中，溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀係選自與全身性發炎反應症候群有關的疾病，諸如敗血症、燒傷、胰臟炎、嚴重創傷、出血及局部缺血。在此實施例中，溴結構域抑制劑將在診斷時投與，以減小SIRS發病率、休克、多器官功能障礙症候群之發生(包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟及胃腸損傷之發生)及死亡。在另一實施例中，在與敗血症、出血、廣泛組織損害、SIRS或MODS (多器官功能障礙症候群)之高風險有關之手術或其他程序之前投與溴結構域抑制劑。在特定實施例中，溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀為敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一實施例中，溴結構域抑制劑指定用於治療急性或急慢性(acute on chronic)胰臟炎。在另一實施例中，溴結構域抑制劑指定用於治療燒傷。

在一個實施例中，溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀係選自單純疱疹感染及再活化、唇疱疹、帶狀疱疹感染及再活化、水痘、帶狀疱疹、人類乳頭狀瘤病毒、子宮頸贅瘤、腺病毒感染，包括急性呼吸性疾病，及痘病毒感染，諸如牛痘及天花，及非洲豬瘟病毒。

術語「溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀」意欲包括任何或所有上述疾病病況。

在一個實施例中，提供一種抑制溴結構域的方法，其包含使溴結構域與式(1)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

雖然用於治療時，式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽可以化合物本身投與，但其更通常以醫藥組合物形式呈遞。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型呈遞。較佳單位劑量組合物為含有日劑量或次劑量或其適當分率之活性成分的組合物。因此此類單位劑量可一天投與超過一次。較佳單位劑型組合物為含有如上文所述之日劑量或次劑量(一天投與超過一次)或其適當分率之活性成分的彼等物。

可用本發明化合物治療之癌症類型包括(但不限於)腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。此等癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤多發性息肉癌及遺傳性非多發性息肉結腸直腸癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、髓質甲狀腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睾丸癌、乳癌、泌尿癌、黑素瘤、腦瘤(諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤及周邊神經外胚層腫瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T細胞白血病淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)及漿細胞瘤。

除腫瘤中發現之細胞凋亡缺乏之外，因細胞凋亡抗性所致之清除免疫系統之自反應性細胞之能力缺乏亦被視為在自體免疫疾病之發病機制中起重要作用。自體免疫疾病之特徵在於，免疫系統之細胞產生針對其自身器官及分子之抗體或直接攻擊組織，導致後者毀壞。彼

等自反應性細胞不能經歷細胞凋亡導致疾病顯現。已在諸如全身性紅斑性狼瘡症或類風濕性關節炎之自體免疫疾病中鑑別出細胞凋亡調控之缺乏。

因此，根據另一實施例，本發明提供一種藉由向有需要之患者提供本發明之化合物或組合物來治療自體免疫疾病的方法。此等自體免疫疾病之實例包括(但不限於)膠原蛋白疾病，諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、夏普氏症候群(Sharp's syndrome)、CREST症候群(鈣質沉著、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、食道蠕動異常、毛細血管擴張症)、皮肌炎、血管炎(韋格納氏病)及休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；腎病，諸如古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、快速進行性絲球體腎炎及膜增生性II型絲球體腎炎；內分泌疾病，諸如I型糖尿病、自體免疫多內分泌腺病-念珠菌病-外胚層營養不良(APECED)、自體免疫甲狀旁腺功能減退、惡性貧血、生殖腺不足、特發性阿迪森氏病、高甲狀腺功能症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)及原發黏液腺瘤；皮膚病，諸如尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡、妊娠性疱疹、大皰性表皮鬆懈及嚴重多形性紅斑；肝病，諸如原發性膽汁性肝硬化、自體免疫膽管炎、1型自體免疫肝炎、2型自體免疫肝炎、原發硬化性膽管炎；神經元疾病，諸如多發性硬化、重症肌無力、蘭伯特-伊頓重肌無力症候群(myasthenic Lambert-Eaton syndrome)、獲得性肌神經切斷術、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)(穆勒-費歇爾症候群(Muller-Fischer syndrome))、僵人症候群(stiff-man syndrome)、小腦退化、共濟失調、斜視眼陣攣、感官神經病變及弛緩不能；血液疾病，諸如自體免疫性溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癜(韋爾霍夫病)；具有相關自體免疫反應之感染疾病，諸如AIDS、瘧疾及查格司氏病(Chagas disease)。

本發明化合物適用於自身或與其他治療劑或輻射療法組合或共投與來治療某些類型之癌症。因此，在一個實施例中，本發明化合物係與輻射療法或具有細胞抑制或抗腫瘤活性之第二治療劑共同投與。適合的細胞抑制性化學治療化合物包括(但不限於) (i)抗代謝物；(ii) DNA斷裂劑；(iii) DNA交聯劑；(iv)插入劑；(v)蛋白質合成抑制劑；(vi)拓撲異構酶I毒物，諸如喜樹鹼或拓朴替康(topotecan)；(vii)拓撲異構酶II毒物；(viii)微管導向劑；(ix)激酶抑制劑；(x)其他研究性藥劑；(xi)激素及(xii)激素拮抗劑。預期本發明化合物可與屬於上述12類之任何已知藥劑及當前正在開發中之任何未來藥劑組合使用。特定而言，預期本發明化合物可與當前標準照護療法以及在可預見未來開發出之任何療法組合使用。特定劑型及給藥方案將基於醫師正在發展之知識及此項技術中之通用技能。

本文進一步提供治療方法，其中本發明化合物與一或多種免疫-腫瘤學藥劑一起投與。本文所用之免疫-腫瘤學藥劑(亦稱為癌症免疫療法)在個體中有效增強、刺激及/或上調免疫反應。在一個態樣中，投與本發明化合物與免疫-腫瘤學藥劑在抑制腫瘤生長方面具有協同作用。

在一個態樣中，本發明化合物在投與免疫-腫瘤學藥劑之前依序投與。在另一態樣中，本發明化合物與免疫學-腫瘤學藥劑同時投與。在另一態樣中，本發明化合物在投與免疫-腫瘤學藥劑之後依序投與。

在另一態樣中，本發明化合物可與免疫-腫瘤學藥劑共調配。

免疫-腫瘤學藥劑包括例如小分子藥物、抗體或其他生物分子或小分子。生物免疫-腫瘤學藥劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞因子。在一個態樣中，抗體為單株抗體。在另一態樣中，單株抗體為人類化抗體或人類抗體。

在一個態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii) T細胞上抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，其兩者均導致抗原特異性T細胞反應擴大(通常稱為免疫檢查點調控子)。

某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之一個重要膜結合配位體家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合至同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α 1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為抑制T細胞活化之細胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF-ß、VEGF及其他免疫抑制細胞因子)或刺激T細胞活化以便刺激免疫反應之細胞因子。

在一個態樣中，T細胞反應可藉由本發明化合物與以下各者中之一或多者之組合來刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、

OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

可與本發明化合物組合用於治療癌症之其他藥劑包括NK細胞上抑制受體之拮抗劑或NK細胞上活化受體之促效劑。舉例而言，本發明化合物可與KIR之拮抗劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab)組合。

用於組合療法之其他藥劑包括抑制或耗盡巨噬細胞或單核細胞之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

在另一態樣中，本發明化合物可與以下各者中之一或多者一起使用：接合陽性共刺激受體之促效劑、減弱經由抑制受體之信號傳導的阻斷劑、拮抗劑及一或多種全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率的藥劑、克服腫瘤微環境內之不同免疫抑止路徑(例如阻斷抑制受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)，耗乏或抑制Treg (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗-CD25珠粒耗乏)，抑制代謝酶(諸如IDO)，或逆轉/防止T細胞能力缺失或耗盡)的藥劑及在腫瘤位點處觸發先天性免疫活化及/或發炎之藥劑。

在一個態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗CTLA-4抗體。適合的CTLA-4抗體包括例如YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗PD-1抗體。適合之PD-1抗體包括例如OPDIVO (尼沃單抗)、KEYTRUDA (派立珠單抗)或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。免疫-腫瘤學藥劑亦可包括皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，儘管其對PD-1結合之特異性已受到質疑。靶向PD-1受體之另一方法為由融合至IgG1

之Fc部分的PD-L2 (B7-DC)之細胞外結構域構成的重組蛋白質，稱作AMP-224。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗PD-L1抗體。適合之PD-L1抗體包括例如MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗LAG-3抗體。適合之LAG3抗體包括例如BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑，諸如促效CD137抗體。適合之CD137抗體包括例如優瑞路單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為GITR促效劑，諸如促效GITR抗體。適合之GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為IDO拮抗劑。適合之IDO拮抗劑包括例如INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、因多莫得(indoximod)或NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為OX40促效劑，諸如促效OX40抗體。適合之OX40抗體包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗OX40抗體。適合之OX40L拮抗劑包括例如RG-7888 (WO06/029879)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為CD40促效劑，諸如促效CD40抗體。在另一實施例中，免疫-腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗CD40抗體。適合之CD40抗體包括例如魯卡木單抗(lucatumumab)

或達西珠單抗(dacetuzumab)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為CD27促效劑，諸如促效CD27抗體。適合之CD27抗體包括例如瓦里木單抗(varlilumab)。

在另一態樣中，免疫-腫瘤學藥劑為MGA271 (針對B7H3)(WO11/109400)。

組合療法意欲包涵以依序方式投與此等治療劑，亦即其中各治療劑在不同時間投與，以及此等治療劑或至少兩種治療劑以基本上同時方式投與。基本上同時投與可例如藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑的單一劑型或多個針對各治療劑之單一劑型來達成。依序或基本上同時投與各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括(但不限於)經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑，及經由黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。舉例而言，所選組合中之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合中之其他治療劑可經口投與。或者，舉例而言，所有治療劑可經口投與，或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包括如上文所描述之治療劑與其他生物活性成分及非藥物療法(例如手術或輻射治療)進一步組合投與。在組合療法進一步包含非藥物治療的情況下，非藥物治療可在任何適合之時間進行，只要治療劑與非藥物治療之組合的協同作用達成有益效果即可。舉例而言，在適當情況下，當非藥物治療暫時自治療劑投與中移除(可能隔數日或甚至數週)時，仍達成有益效果。

本發明可以不偏離其精神或基本特徵的其他特定形式來實施。本發明涵蓋本文中所指出之本發明之較佳態樣的所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例可聯合任何其他實施例以描述另外的實施例。亦應瞭解，實施例中之各個別要素為其自身的獨立實施例。此外，實施例之任何要素意欲與任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另一實施例。

醫藥組合物及給藥

本發明亦提供醫藥學上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之一或多種式I化合物及視情況存在之一或多種上述其他治療劑。如下文所詳述，本發明之醫藥組合物可針對投藥而專門調配成固體或液體形式，包括適於以下之彼等形式：(1)經口投藥，例如頓服藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如針對頰內、舌下及全身性吸收之錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒、施用於舌部之糊劑；(2)非經腸投藥，例如以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放型調配物形式皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；(3)局部施用，例如以乳膏、軟膏或控制釋放型貼片或噴霧形式施用於皮膚；(4)陰道內或直腸內投藥，例如子宮托、乳膏或泡沫形式；(5)舌下；(6)經眼；(7)經皮；或(8)經鼻。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所用之片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂涉及將本發明化合物自身體之一個器官或部分載運或傳輸至身體之另一器官或部分的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅，或硬脂酸)，或溶劑囊封物質。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂

及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)pH緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)醫藥調配物中使用的其他無毒性相容物質。

濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

本發明之調配物包括適於經口、經鼻、局部(包括頰內及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合而製備單一劑型之活性成分的量將視所治療之患者及特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以製備單一劑型的活性成分之量將通常為產生治療作用之化合物的量。一般而言，以100%計，此量通常在約0.1%至約99%活性成分，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之範圍內。

在某些實施例中，本發明之調配物包含選自由以下組成之群的賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、微胞成型劑(例如膽汁酸)及聚合

載劑(例如聚酯及聚酸酐)；及本發明化合物。在某些實施例中，以上提及之調配物使得本發明化合物經口生物可用。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及視情況存在之一或多種附屬成分結合之步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃著)、散劑、顆粒之形式，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或水包油或油包水液體乳劑形式，或酏劑或糖漿形式，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑形式及其類似形式，各含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

在經口投與之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒、口含錠及其類似物)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)濕潤劑，諸如鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及非離子界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控制釋放劑，諸如交聯聚維酮

(crospovidone)或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將相似類型之固體組合物作為填充劑用於軟殼及硬殼明膠膠囊中。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如乙醇酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況刻痕或經製備而具有包衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌，滅菌劑可在臨用前溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可具有視情況以延遲方式僅僅或較佳在胃腸道之某一部分中釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。適當時，活性成分亦可與上述賦形劑中之一或多者一起呈微囊封形式。

用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分以外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽油、花生油、玉米

油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

除活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍及其混合物。

用於直腸或陰道投與之本發明醫藥組合物之調配物可以栓劑形式呈遞，其可藉由將一或多種本發明化合物與一或多種適合無刺激性賦形劑或載劑(包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯)混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此將熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

適用於陰道投與之本發明調配物亦包括含有諸如此項技術中已知適當之載劑之子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除了本發明之活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

除本發明化合物之外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代

之烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供本發明化合物向身體之控制遞送之額外優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物。

適用於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可僅在臨用前復原成無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末之組合，該等組合物可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與指定接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、藉由維持所需粒徑(在分散液之情況下)及藉由使用界面活性劑來維持恰當之流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。防止微生物作用於本發明化合物可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保。亦可需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在一些情況下，為延長藥物之效果，需要減緩藥物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質

之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形態而定。或者，非經腸投與之藥物形式藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現延遲吸收。

可注射積存形式係藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成本發明化合物之微囊封基質而製造。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備。

當本發明化合物以藥物形式向人類及動物投與時，其可本身給與或以含有例如0.1%至99% (更佳10%至30%)活性成分與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物形式給與。

不論所選擇之投藥途徑，可以適合水合形式使用的本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水準可變化以獲得有效達成特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

所選劑量水準將視多種因素而定，包括所用本發明之特定化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康及先前病史及醫學技術中熟知之類似因素。

一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於為達成所需治療作用而需要之水準開始給與醫藥組合物中所用之本發明化合物，且逐漸增

加劑量直至達成所需作用為止。

一般而言，本發明化合物之適合日劑量將為作為有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。此類有效劑量將通常視上文所描述之因素而定。一般而言，本發明化合物用於患者之口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量在每公斤體重每日約0.01 mg至約50 mg範圍內。

必要時，活性化合物之有效日劑量可以兩次、三次、四次、五次、六次或六次以上亞劑量投與，該等亞劑量視情況以單位劑型在整日內之適當間隔時間單獨投與。在本發明之某些態樣中，給藥為每日投藥一次。

雖然本發明化合物可能單獨投與，但較佳以醫藥調配物(組合物)形式投與化合物。

定義

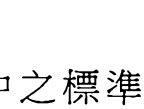
除非本文中另外具體陳述，否則以單數形式提及亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a/an)」可指一個，或一或多個。

除非另外指示，否則具有不飽和價數之任何雜原子假定具有足以使價數飽和的氫原子。

在通篇說明書及隨附申請專利範圍中，所指定化學式或名稱應涵蓋其所有立體異構體及光學異構體及外消旋物(若此等異構體存在)。除非另外指示，否則所有對掌性(對映異構體及非對映異構體)及外消旋形式屬於本發明之範疇內。化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之多種幾何異構體，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述本發明化合物之順式及反式(或*E*型及*Z*型)幾何異構體且可以異構體混合物形式或以經分離之異構體形式分離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備。用於製備本發明化合物之所有方法及其中製造之中間物視為本發明之一部分。製備

對映異構或非對映異構產物時，其可藉由習知方法分離，例如藉由層析或分步結晶加以分離。視製程條件而定，本發明之最終產物係以游離(中性)形式或鹽形式獲得。此等最終產物之游離形式與鹽皆屬於本發明之範疇。若有此需要，可將化合物之一種形式轉化成另一種形式。游離鹼或酸可轉化成鹽；鹽可轉化成游離化合物或另一種鹽；本發明之異構化合物之混合物可分離成個別異構體。本發明化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分且分子中之原子之間的化學鍵因此重排。應理解，所有互變異構形式只要可能存在則均包括於本發明內。

除非另外定義，否則當取代基標註為「視情況經取代」時，取代基係選自例如以下取代基：諸如烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、鹵基、鹵烷基、羥基、烷氧基、側氧基、烷醯基、芳氧基、烷醯氧基、胺基、烷基胺基、芳胺基、芳基烷基胺基、經二取代之胺(其中2個胺基取代基係選自烷基、芳基或芳基烷基)；烷醯基胺基、芳醯基胺基、芳烷醯基胺基、經取代之烷醯基胺基、經取代之芳胺基、經取代之芳烷醯基胺基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳基烷基硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、磺醯胺基(例如-SO_2NH_2)、經取代之磺醯胺基、硝基、氰基、羧基、胺甲醯基(例如-$CONH_2$)、經取代之胺甲醯基(例如-CONH烷基、-CONH芳基、-CONH芳基烷基)，或在其中氮上存在兩個取代基的情況下，取代基選自烷基、芳基或芳基烷基；烷氧羰基、芳基、經取代之芳基、胍基、雜環基，例如吲哚基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、高哌嗪基及類似基團，及經取代之雜環基。

出於清楚之目的及根據此項技術中之標準約定，符號  在式及表中用於顯示該鍵為部分或取代基與結構核心/核之連接點。

另外，出於清楚之目的，在取代基具有不介於兩個字母或符號之間的虛線(-)的情況下，此用於指示取代基之連接點。舉例而言，-$CONH_2$經由碳原子連接。

另外，出於清楚之目的，當顯示在實線末端處不存在取代基時，此指示有甲基(CH_3)連接至該鍵。

如本文所用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目個碳原子之分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。

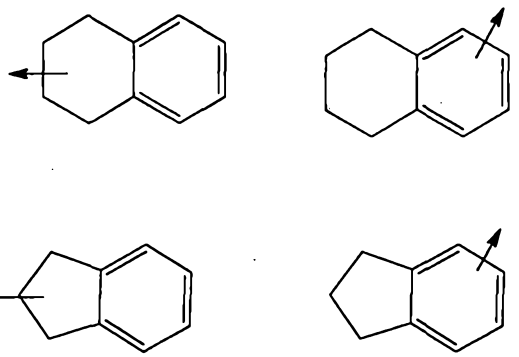
術語「烯基」表示含有一或多個雙鍵且長度通常為2至20個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，「C_2-C_8烯基」含有2至8個碳原子。烯基包括(但不限於)例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基及其類似基團。

術語「炔基」表示含有一或多個參鍵且長度通常為2至20個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，「C_2-C_8炔基」含有2至8個碳原子。代表性炔基包括(但不限於)例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基及其類似基團。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。「C_{1-6}烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷氧基。烷氧基實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫代烷氧基」表示經由硫橋連接的具有指定數目個碳原子之如上所定義之烷基；舉例而言，甲基-

S-及乙基-S-。

單獨或作為較大部分(諸如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」)之一部分的術語「芳基」係指具有總共5至15個環成員的單環、雙環及三環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有3至7個環成員。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，其包括(但不限於)苯基、聯苯、茚滿基、1-萘基、2-萘基及四氫萘基。術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指連接至芳基環的烷基殘基。非限制性實例包括苯甲基、苯乙基及其類似基團。稠合芳基可在環烷基環或芳族環上之適合位置連接至另一基團。舉例而言：



自環系統繪出之標有箭頭的線指示該鍵可連接至任何適合環原子。

術語「環烷基」係指環化烷基。C_{3-6}環烷基意欲包括C_3、C_4、C_5及C_6環烷基。環烷基實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降萡基。「環烷基」定義中包括分支鏈環烷基，諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基。術語「環烯基」係指環化烯基。C_{4-6}環烯基意欲包括C_4、C_5及C_6環烯基。環烯基實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。

術語「環烷基烷基」係指環烷基或經取代之環烷基鍵結至烷基，該烷基連接至化合物之核心。

「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」意欲包括

具有指定數目個碳原子、經1個或1個以上鹵素取代的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括具有指定數目個碳原子、經1個或1個以上氟原子取代的分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示具有指定數目個碳原子、經由氧橋連接的如上所定義之鹵烷基。舉例而言，「C_{1-6}鹵烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷硫基」或「硫代鹵烷氧基」表示具有指定數目個碳原子、經由硫橋連接的如上所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

如本文所用，術語「苯甲基」係指其中一個氫原子經苯基置換的甲基。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」或「雜環基團」欲意謂穩定的3員、4員、5員、6員或7員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員或14員多環雜環，其為飽和、部分不飽和或完全不飽和的且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子；且包括其中任何上文所定義之雜環與苯環稠合的任何多環基團。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或另一取代基(若定義))。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文中描述之雜環可在碳原子或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。當雜環中之S及O原子總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中之S及O原子之總數較佳不超過1。當使用術語「雜環」時，其意欲包括

雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吖啶基、氮雜環丁烷基、吖辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4a*H*-咔唑基、咔啉基、吃烷基、吃烯基、咔啉基、十氫喹啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲哚嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基、異苯并呋喃基、異吃烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、啉啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啶基哌啶基、羥吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻噻基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、噠嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹嗪基、喹喏啉基、哢啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫基。亦包括含有例如上述雜環的稠環及螺化合物。

如本文所用，術語「雙環雜環」或「雙環雜環基」欲意謂穩定的9員或10員雜環系統，其含有兩個稠環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群的雜原子組成。在兩個稠環中，一個環為5或6員單環芳族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環，各稠合至第二環。第二環為5員或6員單環，其為飽和、部分不飽和或不飽和的且包含5員雜環、6員雜環或碳環(限制條件為若第二環為碳環，則第一環不為苯并)。

雙環雜環基可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。若所得化合物穩定，則本文所描述之雙環雜環基可在碳原子或氮原子上經取代。當雜環中之S及O原子總數超過1時，則此等雜原子較佳彼此不相鄰。雜環中之S及O原子之總數較佳不超過1。

雙環雜環基之實例為(但不限於)喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吲烷基、1,2,3,4-四氫喹喏啉基及1,2,3,4-四氫喹唑啉基。

如本文所用，術語「芳族雜環基」或「雜芳基」欲意謂穩定的單環及多環芳族烴，其包括至少一個雜原子環成員，諸如硫、氧或氮。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧戊環基及苯并二噁烷。雜芳基經取代或未經取代。氮原子經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H或另一取代基(若定義))。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。

雜環定義中亦包括橋聯環。當一或多個，較佳一至三個原子(亦即C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，出現橋聯環。橋聯環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及一個碳-氮基團。應注意，橋鍵始終將單環轉化成三環。當環橋聯時，對該環所敍述之取代基亦可存在於該橋鍵上。

術語「雜環基烷基」係指雜環基或經取代之雜環基鍵結至烷基，該烷基連接至化合物之核心。

術語「相對離子」用於表示帶負電物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根，或帶正電物質，諸如鈉(Na+)、鉀(K+)、銨(R_nNH_m+，其中n=0-4及m=0-4)，及其類似物質。

術語「拉電子基團」(EWG)係指一種取代基，其使一鍵極化，從而將電子密度拉向自身且遠離其他鍵結原子。EWG之實例包括(但不限於) CF_3、CF_2CF_3、CN、鹵素、鹵烷基、NO_2、碸、亞碸、酯、磺醯胺、羧醯胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、OH、C(O)烷基、CO_2H、苯基、雜芳基、-O-苯基及-O-雜芳基。EWG之較佳實例包括(但不限於) CF_3、CF_2CF_3、CN、鹵素、$SO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$及雜芳基。EWG之更佳實例包括(但不限於) CF_3及CN。

如本文所用，術語「胺保護基」意謂有機合成技術中已知的用於保護胺基的任何基團，其對酯還原劑、經二取代之肼、R4-M及R7-M、親核試劑、肼還原劑、活化劑、強鹼、受阻胺鹼及環化劑具有穩定性。符合此等準則之此類胺保護基包括列於Wuts, P. G. M.及Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)及*The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第3卷, Academic Press, New York (1981)中之胺保護基，該等文獻之揭示內容以引用之方式併入本文中。胺保護基之實例包括(但不限於)以下：(1)醯基型，

諸如甲醯基、三氟乙醯基、酞醯基及對甲苯磺醯基；(2)芳族胺基甲酸酯型，諸如苯甲氧羰基(Cbz)及經取代之苯甲氧羰基、1-(對聯苯)-1-甲基乙氧羰基及9-芴基甲氧羰基(Fmoc)；(3)脂族胺基甲酸酯型，諸如第三丁氧羰基(Boc)、乙氧羰基、二異丙基甲氧羰基及烯丙氧羰基；(4)環狀烷基胺基甲酸酯型，諸如環戊基氧基羰基及金剛烷氧羰基；(5)烷基型，諸如三苯甲基及苯甲基；(6)三烷基矽烷，諸如三甲基矽烷；(7)含硫醇型，諸如苯硫基羰基及二硫雜丁二醯基；及(8)烷基型，諸如三苯甲基、甲基及苯甲基；及經取代之烷基型，諸如2,2,2-三氯乙基、2-苯乙基及第三丁基；及三烷基矽烷型，諸如三甲基矽烷。

如本文中所提及，術語「經取代」意謂至少一個氫原子經非氫基團置換，其限制條件為維持正常價數且該取代產生穩定化合物。如本文所用，環雙鍵為形成於兩個相鄰環原子之間的雙鍵(例如C=C、C=N或N=N)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)的情況下，此等氮原子可藉由用氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理而轉化成N-氧化物，得到本發明其他化合物。因此，所顯示及所主張之氮原子視為涵蓋所顯示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

當任何變數在化合物之任何成分或式中出現一次以上時，其在每次出現時的定義獨立於其在其他每次出現時的定義。因此，例如，若基團顯示經0至3個R取代，則該基團可視情況經至多3個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R定義。另外，取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時為允許的。

若連至取代基之一鍵顯示與連接環中之兩個原子的一鍵交叉，則此類取代基可鍵結至該環上的任何原子。若所列取代基未指示此取代基鍵結至指定式化合物之其餘部分的原子，則此取代基可經由此取

代基中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時為允許的。

本發明意欲包括存在於本發明化合物中之原子之所有同位素。同位素包括原子數相同、但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘及氚。氫同位素可表示為^{1}H (氫)、^{2}H (氘)及^{3}H (氚)。其通常亦表示為D (對於氘)及T (對於氚)。在本申請案中，CD_3表示其中所有氫原子為氘的甲基。碳同位素包括^{13}C及^{14}C。本發明之同位素標記化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用適當同位素標記試劑代替以其他方式使用之非標記試劑來製備。

如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之衍生物，其中母體化合物藉由製成其酸鹽或鹼鹽而經改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；及酸基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽。醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒性無機酸或有機酸形成之母體化合物的習知無毒性鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙基磺酸，及其類似物。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此類鹽可藉由在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸反應來製備；一般而言，非水性介質(如乙醚、

乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。適合鹽之清單見於*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Allen, L. V. Jr., 編; Pharmaceutical Press, London, UK (2012)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

另外，式I化合物可具有前藥形式。將在活體內轉化得到生物活性劑(亦即式I化合物)之任何化合物為本發明之範疇及精神內的前藥。各種形式之前藥在此項技術中已熟知。關於此等前藥衍生物之實例，參見：

a) Bundgaard, H.,編, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)，及 Widder, K. 等人, 編, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., 第5章, 「Design and Application of Prodrugs,」 *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191頁, Krosgaard-Larsen, P. 等人, 編, Harwood Academic Publishers (1991)；

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)；

d) Bundgaard, H.等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；

e) Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)；及

f) Rautio, J (編). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, 第47卷, Wiley-VCH, 2011。

含有羧基之化合物可形成生理上可水解之酯，其充當藉由在體內水解產生式I化合物本身之前藥。此等前藥較佳經口投與，因為在許多情況下水解主要在消化酶之影響下發生。在酯本身具有活性的情況下或在水解發生於血液中的彼等情況下，可使用非經腸投藥。式I化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、茚滿基、酞醯基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷醯氧基-C_{1-6}烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基或丙醯氧基甲基)、C_{1-6}

烷氧基羰氧基-C_{1-6}烷基(例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基)，及用於例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中之其他熟知的生理學上可水解之酯。此類酯可藉由此項技術中已知之習知技術來製備。

前藥之製備為此項技術中熟知的，且描述於例如King, F.D.編, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 複製版, 2006)；Testa, B.等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008)中。

術語「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子(不論有機或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。溶劑合物中之溶劑分子可以有序排列及/或無序排列而存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇化物、甲醇化物及異丙醇化物。溶劑化方法一般為此項技術中已知的。

如本文所用，術語「患者」係指待藉由本發明之方法治療的生物體。此等生物體較佳包括(但不限於)哺乳動物(例如鼠科動物、猿猴、馬科動物、牛科動物、豬科動物、犬科動物、貓科動物及其類似動物)，且最佳係指人類。

如本文所用，術語「有效量」意謂將引發組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應、正由例如研究人員或臨床醫師尋求的藥物

或藥劑(亦即本發明化合物)之量。此外，術語「治療有效量」意謂任何量，相較於尚未接受此量的對應個體，此量使得疾病、病症或副作用之治療、治癒、預防或減緩出現改善，或使得疾病或病症之進展速率降低。有效量可以一或多次投藥、施藥或給藥來投與且不欲限於特定調配物或投藥途徑。該術語在其範疇內亦包括有效增強正常生理功能的量。

如本文所使用，術語「治療」包括引起病狀、疾病、病症及其類似者改善或其症狀減緩的任何作用，例如減輕、減少、調節、減緩或消除。

如本文所用，術語「醫藥組合物」係指活性劑與惰性或活性載劑之組合，此組合使得該組合物特別適合於活體內或離體診斷或治療用途。

鹼之實例包括(但不限於)鹼金屬(例如鈉)氫氧化物、鹼土金屬(例如鎂)氫氧化物、氨及式NW_4^+化合物，其中W為C_{1-4}烷基，及其類似物。

在治療用途中，預期本發明化合物之鹽為醫藥學上可接受的。然而，醫藥學上不可接受之酸及鹼之鹽亦可用於例如醫藥學上可接受之化合物之製備或純化。

製備方法

本發明化合物可以熟習此項有機合成技術者熟知之多種方式製備。本發明化合物可使用下文描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。較佳之方法包括(但不限於)下文描述之彼等方法。本文中引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

本發明化合物可使用此章節中所描述的反應及技術來製備。反應在適於所用試劑及物質且適於實現轉化之溶劑中進行。另外，在下

文描述之合成方法之說明中，應瞭解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所提出之試劑及反應物相容。熟習此項技術者顯而易知對與反應條件相容之取代基的此等限制，且於是須使用替代方法。有時此將需要作出判斷以修改合成步驟順序或選擇一種特定方法流程而非另一種，從而獲得所需本發明化合物。亦將認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應性官能基的保護基。向經培訓之從業者描述許多替代方案的權威性說明為Greene及Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 第四版, Wiley and Sons, 2007)。

式(I)化合物可藉由參考以下流程中所說明的方法來製備。如其中所示，最終產物為結構式與式(I)相同的化合物。應瞭解，任何式(I)化合物可藉由該等流程、藉由在適當取代下適當選擇試劑來製備。一般技術者可容易地選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。起始物質可市購或容易由一般技術者製備。化合物之成分如本文所定義或說明書中別處所定義。

用於本發明中描述之化合物的通用途徑說明於流程1-7中，其中R^1、R^2、R^7、X、Y、Z、U_1、U_2、U_3、U_4及A取代基先前在本文中定義或為可轉化成所需最終取代基的官能基。取代基L為可容易地轉化成諸如三氟甲磺酸鹽之離去基的離去基，諸如鹵基或OH。如流程1中所示，製備本發明化合物之通用程序涉及以如流程1中所示之適合經取代的雜環**1**及硝基吡啶**2**為起始物質。**1** (其中M為適合之偶合搭配物，諸如硼酸或硼酸酯)與**2** (例如2,5-二溴-3-硝基吡啶)之間的鈴木反應(Suzuki reaction)可提供官能化吡啶**3**。藉由膦試劑(諸如1,2-雙(二苯

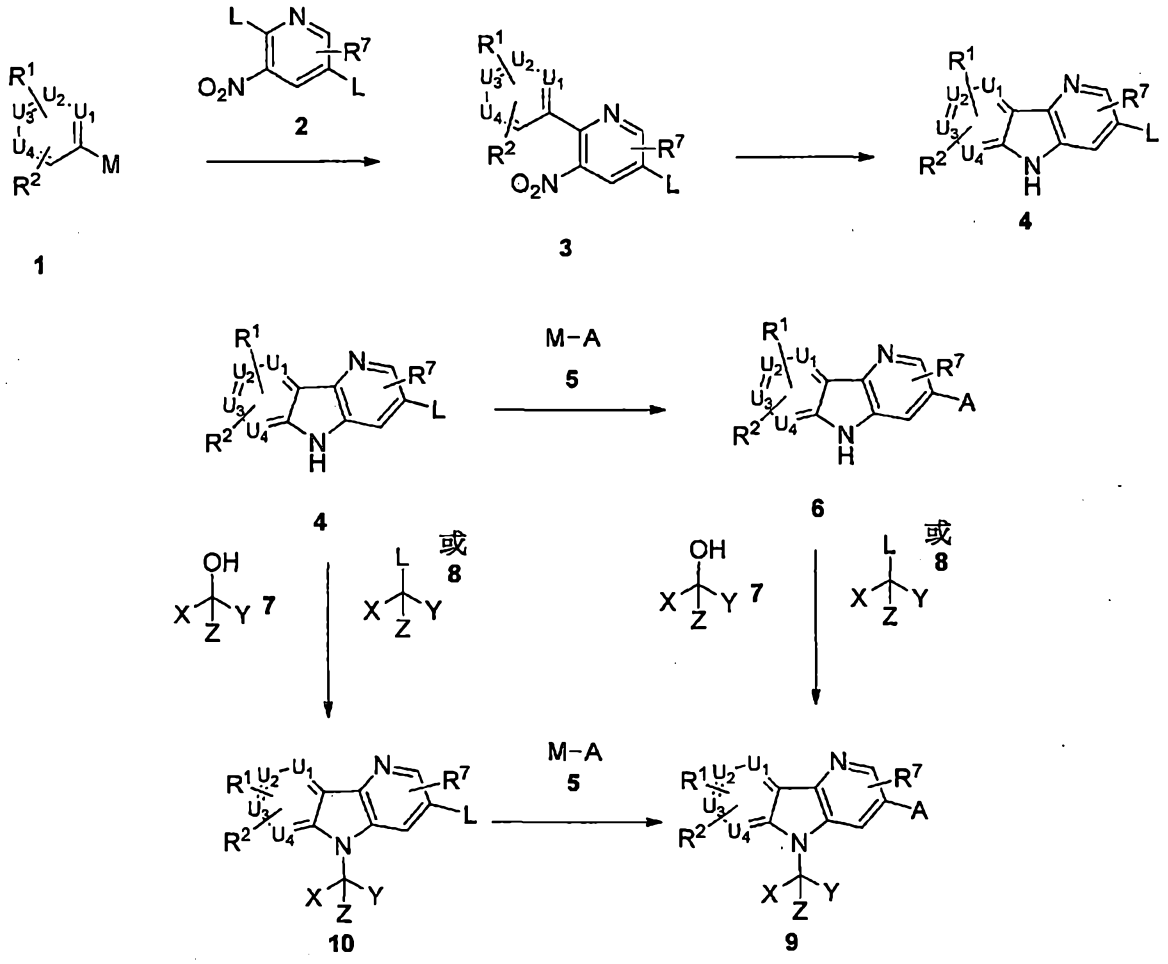
基膦基)乙烷(dppe))介導之還原環化可提供三環**4**。接著使用適合催化劑使**4**與芳族雜環**A** (**5**，其中M為適合偶合搭配物，諸如硼酸、硼酸酯或錫烷)偶合，產生**6**，如流程1中所示。

在最終步驟中，**6**之氮可在光延條件下使用三苯基膦及偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)用醇**7**取代。或者，**6**之氮可藉由**6**之氮與烷化劑**8** (其中L為離去基，諸如鹵基、甲磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽)之間的在諸如碳酸鉀之鹼存在下的置換反應經取代獲得官能化三環**9**。

或者，中間物**4**之氮可首先在光延條件下用醇**7**或烷化劑**8** (其中L為離去基，諸如鹵基、甲磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽)在諸如碳酸鉀之鹼存在下取代，得到中間物**10**。隨後使用適合催化劑偶合**10**與芳族雜環**A** (**5**，其中M為適合偶合搭配物，諸如硼酸、硼酸酯或錫烷)隨後產生最終三環**9**。中間物**10**亦可與適合芳族雜環**A** (**5**，其中M為H)經由鈀介導之C-H活化直接偶合得到化合物**9**，如流程1中所示。

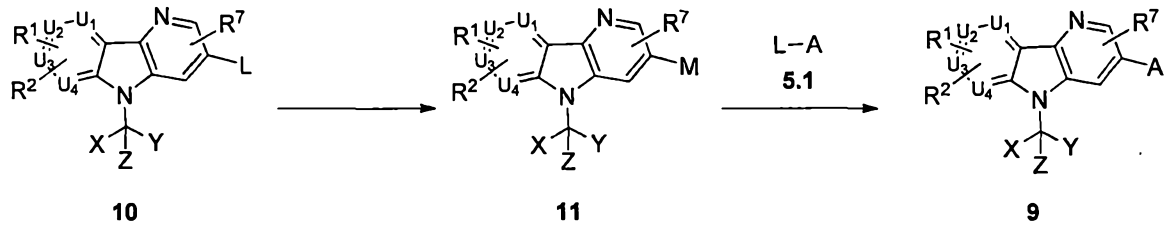
在其中**9**為外消旋體的情況下，對掌性分離可得到對映異構性純產物。R^1及R^2之進一步衍生化可得到本發明其他化合物。舉例而言，當R^1為酯時，添加格林納試劑(Grignard reagent)或烷基鋰可產生第三醇。相同R^1酯可替代地使用例如氫氧化鈉水解，得到羧酸(R^1=CO_2H)作為最後取代基。

流程1



三環**9**之替代合成可如流程2中所概述來實現。**10**之離去基L (如流程1中製備)可藉由鈀催化劑之作用而轉化成適合偶合搭配物M (較佳為硼酸酯或硼酸)，得到**11**。使用適合催化劑使**11**與芳族雜環**A** (**5.1**，其中L為適合離去基，諸如鹵素或三氟甲磺酸鹽)偶合，可得到三環**9**。

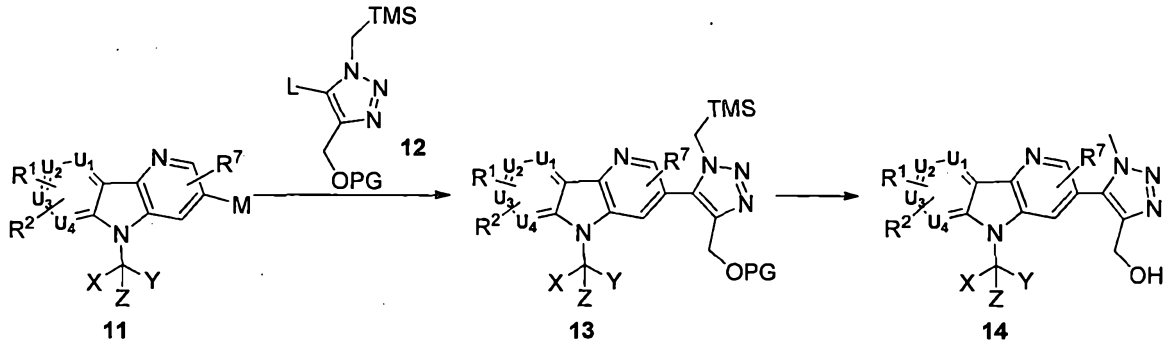
流程2



羥甲基吡唑衍生物(諸如**14**)可根據流程3獲得。中間物**11** (其中M為適合的偶合搭配物，諸如硼酸或硼酸酯；如流程2中製備)可與經適當保護之三唑**12**藉由適合催化劑之作用而偶合。三唑**12**可由(疊氮基甲基)三甲基矽烷與經保護之炔丙基醇之銅介導環加成反應一步獲

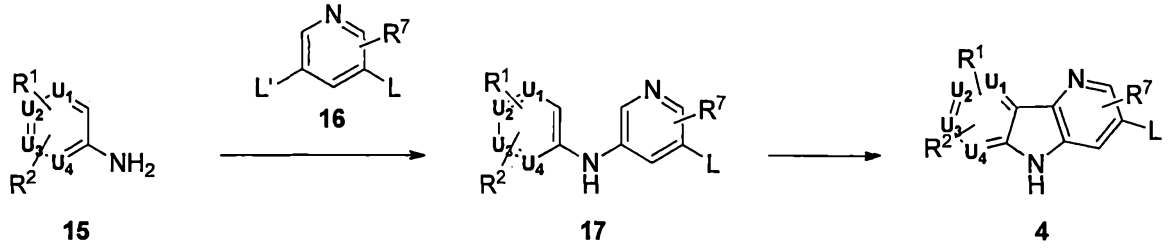
得。接著可使用多種條件將中間物**13**脫除保護基。舉例而言，當PG為第三丁基二甲基矽烷基時，用氟化四丁銨處理可得到最終化合物**14**。藉由應用一般技術者顯而易知的方法將羥基進一步衍生化(例如：烷基化、轉化為離去基及置換、氧化為醛或羧酸及隨後加工)，可得到本發明其他化合物。

流程3



三環**4**之替代合成可如流程4中所概述來實現。可使用布克沃德(Buchwald) *N*-芳基化反應使苯胺**15**與吡啶**16** (其中L及L'為兩個離去基，諸如鹵基或三氟甲磺酸鹽)偶合，得到中間物**17**。使用合適催化劑(諸如$Pd(OAc)_2$)在酸性介質(諸如三氟乙酸)中氧化閉環可得到三環**4**，如流程4中所示。

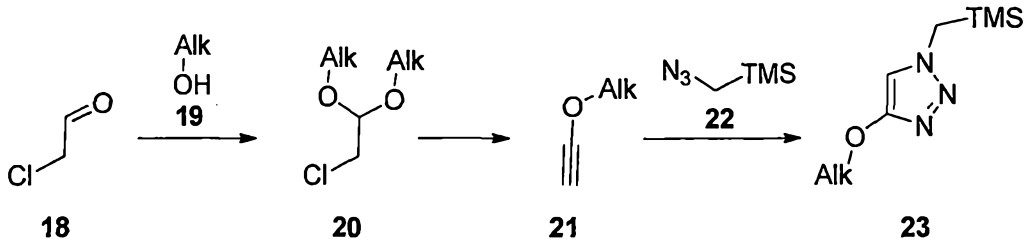
流程4



經烷氧基取代之三唑**23**可如流程5中所說明製備。醛**18**可藉由在酸或脫水劑(諸如$CaCl_2$)存在下用醇**19** (其中Alk為C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，視情況經氘取代)處理而轉化成縮醛**20**。縮醛**20**可藉由用強鹼(諸如二乙胺基鋰或胺化鈉)處理而轉化成經烷氧基取代之炔烴**21**。化合物**21**可經由與疊氮化物**22**發生銅催化之3+2環加成反應而轉化成三唑**23**。三唑**23**可直接偶合至三環**10**，如在流程1中。在大多數情況

下，該偶合導致三甲基矽烷基損失。在三甲基矽烷基未損失的情況下，其可藉由用氟化四丁銨處理而移除。

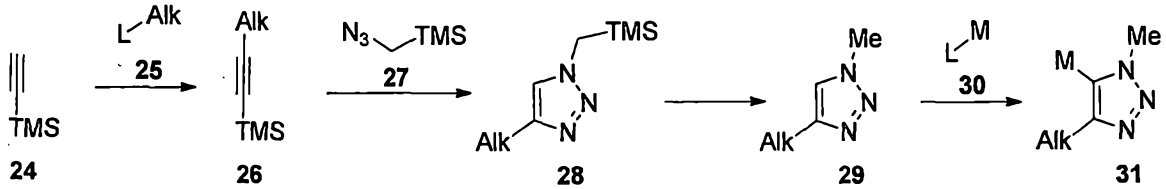
流程5



18 20 21 23

經烷基取代之三唑**31**可如流程6中所說明製備。乙炔**24**可使用**25** (其中Alk為C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，視情況經氘取代，且其中L為適當離去基，諸如碘、溴、氯或磺酸鹽)、藉由強鹼(諸如n-BuLi)之作用發生烷基化。炔烴**26**可經由與**27**發生銅催化的3+2環加成反應而轉化成三唑**28**。三唑**28**可直接偶合至三環**10**，如流程1中所說明。或者，**28**之三甲基矽烷基可藉由氟化四丁銨之作用直接移除，得到N-甲基-三唑**29**。使用強鹼(諸如n-BuLi)使**29**發生去質子化，隨後與適當親電試劑**30** (其中L為離去基，諸如鹵基或醇鹽且M為促進金屬介導之偶合的適當基團，諸如三丁基錫或硼酸酯；例如M-L = Bu_3SnCl或$B(OMe)_3$)反應，可得到三唑**31**，其可容易地發生偶合，如流程1中所說明。

流程6

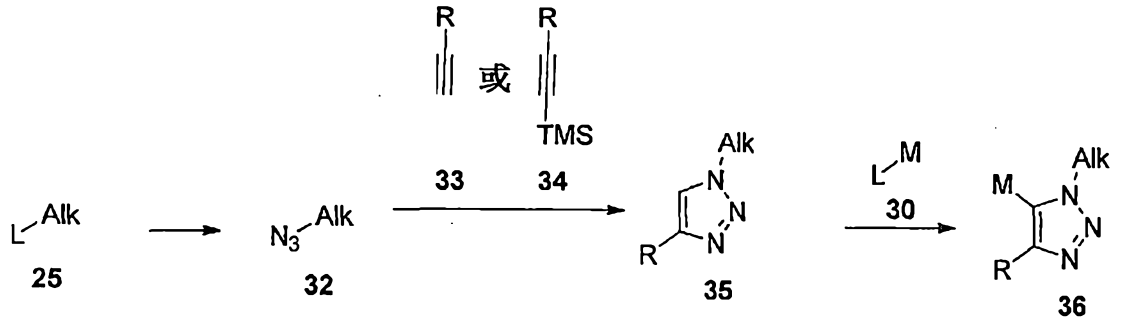


24 26 28 29 31

如流程7中所示，可改變三唑之取代基。**25** (其中Alk為C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基，視情況經氘取代，且其中L為適當離去基，諸如碘、溴、氯或磺酸鹽)之離去基可藉由用疊氮化鈉處理而置換，得到**32**。炔烴**33**或**34**可經由銅催化的3+2環加成反應與疊氮化物**32**偶合，得到三唑**35**。三唑**35**可直接偶合至三環，如流程1中所說明。或者，使用

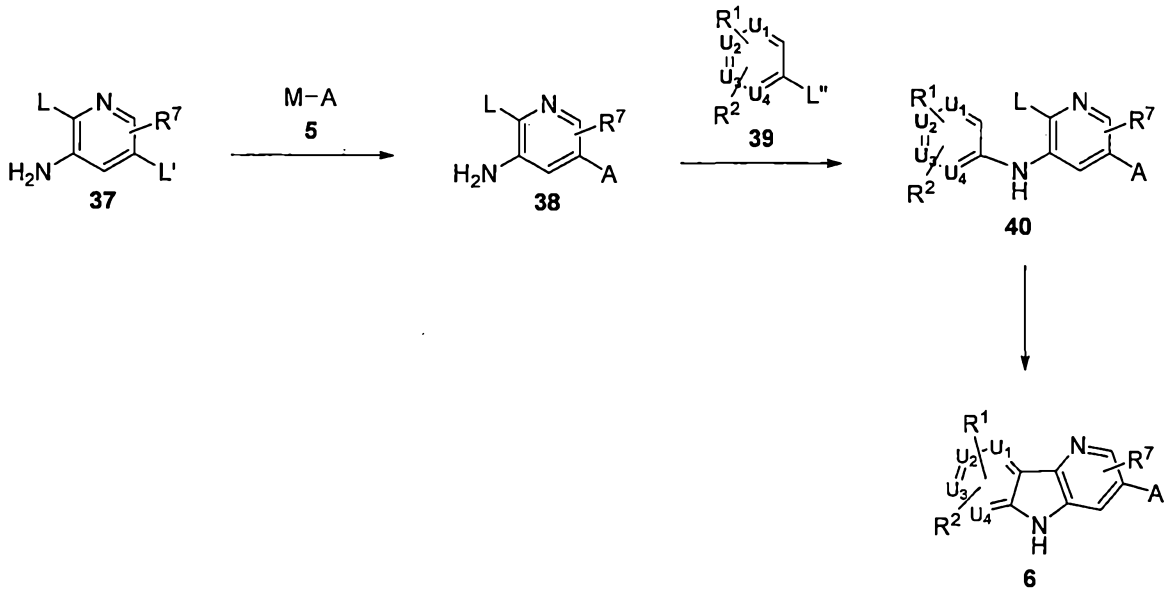
強鹼(諸如n-BuLi)使**35**發生去質子化，隨後與適當親電試劑**30** (其中L為離去基，諸如鹵基或醇鹽且M為促進金屬介導之偶合的適當基團，諸如三丁基錫或硼酸酯；例如M-L = Bu_3SnCl或$B(OMe)_3$)反應，可得到三唑**36**，其可容易地發生偶合，如流程1中所說明。

流程7



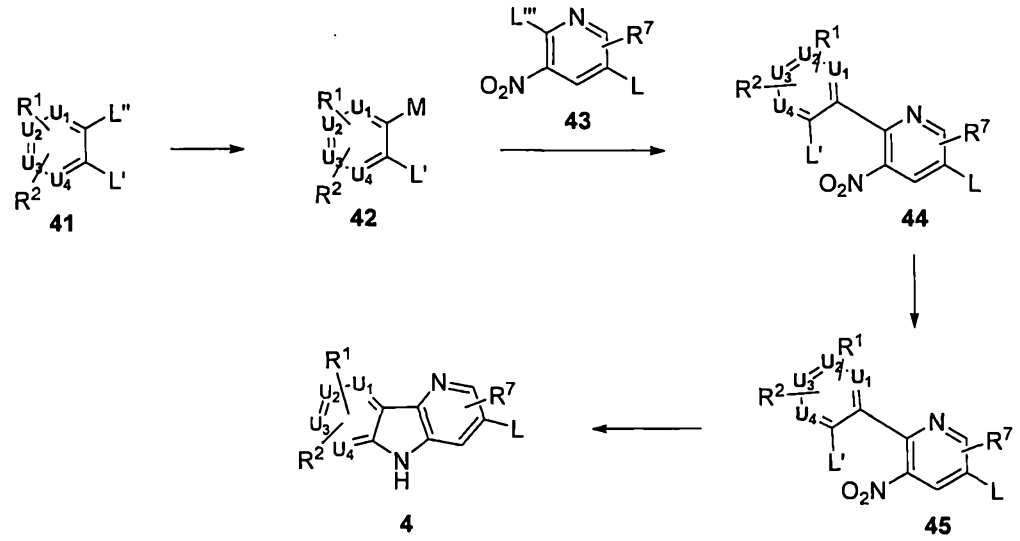
三環**6**之替代合成可如流程8中所概述來實現。使用適合催化劑將**37**之兩個離去基(L、L')中之一者選擇性偶合至芳族雜環**A** (**5**，其中M為適合偶合搭配物，諸如硼酸、硼酸酯或錫烷)隨後產生**38**。**38**之胺基與**39** (其中L"為適合離去基，諸如鹵基)之偶合可經由S_NAr化學反應或布克沃德N-芳基化反應實現得到**40**。用適合催化劑(諸如氯化雙(三苯基膦)鈀(II))環化可得到三環**6**，其可進一步加工成三環**9**，如流程1-2中所概述。

流程8



三環**4**之替代合成可如流程9中所概述來實現。可藉由鈀催化劑之作用實現將**41**之兩個離去基(L'、L")中之一者選擇性轉化成適合偶合搭配物M (較佳為硼酸酯或硼酸)，得到**42**。**42**又可在**43**之兩個離去基(L、L''')中之一者處藉由適合催化劑之作用選擇性偶合得到聯芳基**44**。可使用熟習此項技術者已知之方法將**44**之硝基還原成對應胺得到**45**。可使用鹼(例如NaHMDS或第三丁醇鉀)在分子內S_NAr反應中或經由分子內布克沃德N-芳基化反應來實現環化成三環**4**。三環**4**可進一步加工成三環**9**，如流程1-2中所概述。

流程9



實例

本發明在以下實例中進一步定義。應理解實例僅為了說明而提供。依據以上論述及實例，熟習此項技術者可判明本發明之基本特徵，且在不背離其精神及範疇的情況下，可進行各種變化及修改以使本發明適於各種用途及條件。因此，本發明不受下文所述之說明性實例限制，而是由其隨附之申請專利範圍限定。

縮寫

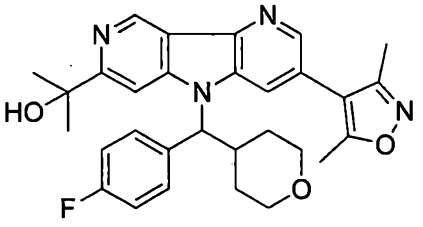
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
$AlMe_3$	三甲基鋁
aq	水溶液

Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二第三丁酯
CBz	苯甲氧羰基
DCC	1,3-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMA	二甲基乙醯胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Et_2AlCl	氯化二乙基鋁
Et_3N	三乙胺
Et_2O	乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
equiv.	當量
g	公克
h或hr	小時
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
iPrOH	異丙醇
KOtBu	第三丁醇鉀
LCMS	液相層析-質譜
LDA	二異丙胺基鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeI	碘代甲烷
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mM	毫莫耳
MTBE	甲基第三丁基醚
NaHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鈉
n-BuLi	正丁基鋰
NH_4OAc	乙酸銨
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

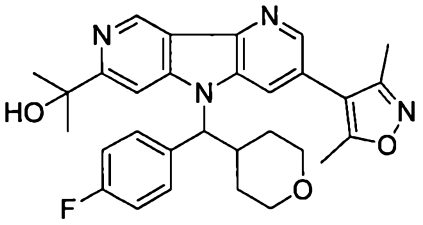
RT或Rt	滯留時間
RuPhos	2-二環己基膦基-2'6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯
RuPhos預催化劑	氯(2-二環己基膦基-2'6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II)，甲基-第三丁基醚加合物
sat	飽和
SFC	超臨界流體層析
t-Bu	第三丁基
t-BuLi	第三丁基鋰
t-BuOH	第三丁醇
t-BuOMe	第三丁基甲基醚
TBAF	氟化四丁銨
TBTU	O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓四氟硼酸鹽
TCTU	O-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓四氟硼酸鹽
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf_2O	三氟甲基磺酸酐
THF	四氫呋喃

實例1及2

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇



實例1對映異構體1



實例2對映異構體2

步驟1：2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-胺

將5-溴-2-氯吡啶-3-胺(5.11 g，24.6 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(3.47 g，24.6 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (0.216 g，0.296 mmol)之混合物用氮氣真空淨化(3×)。添加磷酸三鉀(於水中3 M，24.6 mL，73.9 mmol)及THF (30 mL)且混合物再次用氮氣真空淨化(3×)。在75℃下攪拌隔夜下使所得混合物升溫。冷卻混合物至室溫，轉移至分液漏斗中，且移除水層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到深色殘餘物。殘餘物懸浮於DCM及乙酸乙酯中，且濃縮至足夠矽膠

上，得到自由流動之粉末。將粉末裝載至ISCO固體裝載筒中且在ISCO配套層析系統(120 g二氧化矽筒，用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離，85 mL/min)上純化，得到呈白色固體狀之2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-胺(3.82 g，17.1 mmol，69.3%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。HPLC：RT=0.908 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um 2.0 × 50 mm，CH_3CN/H_2O/0.1% TFA, 1.5min梯度，波長=254nm)；MS (ES): m/z=224 $[M+H]^+$。

步驟2：4-((2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶甲酸甲酯

在具有鐵氟龍螺帽之厚壁容器中進行反應。用氯化氫(於二噁烷中4 M，1.151 mL，4.61 mmol)處理4-氯吡啶甲酸甲酯(3.95 g，23.0 mmol)及2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-胺(1.03 g，4.61 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液。在80℃下攪拌所得混合物隔夜。冷卻混合物至室溫。LC/MS指示所需產物m/z 359 (m+1)與起始苯胺m/z 224 (m+1)之54/11比。在旋轉式蒸發器上濃縮反應物至乾燥。所得殘餘物用$NaHCO_3$飽和溶液處理直至pH 9，經音波處理，經由燒結玻璃漏斗過濾且用水洗滌。產物風乾幾小時，隨後在真空下隔夜，得到呈白色固體狀之4-((2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶甲酸甲酯(0.943 g，2.63 mmol，57.1%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 3H)。HPLC：RT=0.862 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um 2.0 × 50 mm，CH_3CN/H_2O/0.1% TFA，1.5min梯度，波長=254nm)；MS (ES): m/z=359 $[M+H]^+$。

步驟3：3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-

甲酸甲酯

在配備有回流冷凝器及氮氣入口之圓底燒瓶中的4-((2-氯-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶甲酸甲酯(943 mg，2.63 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (184 mg，0.263 mmol)及乙酸鈉三水合物(539 mg，6.57 mmol)於DMA (15 mL)中之混合物用氮氣真空淨化(3×)。將所得混合物升溫至170℃。在1 h之後，冷卻混合物至室溫，用氯仿(15 mL)稀釋，經由矽藻土過濾，用氯仿(3 × 10 mL)洗滌。濃縮所得濾液，得到琥珀色殘餘物。將殘餘物溶解於DCM/MeOH之混合物中，濃縮至足夠矽膠上，得到自由流動之粉末。將粉末裝載至ISCO固體裝載筒中且在ISCO配套層析系統(40 g二氧化矽筒，用0-10% MeOH/DCM，隨後10-30% MeOH/DCM溶離，40 mL/min)上純化。注意化合物具有不佳溶解性且緩慢溶離。合併相似溶離份且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(500 mg，1.55 mmol，59.0%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br. s., 1H), 9.49 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.51 (3H, 在DMSO峰下), 2.30 (s, 3H)。HPLC：RT=1.118 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um 2.0 × 50 mm，CH_3CN/H_2O/0.1% TFA，1.5min梯度，波長=254nm)；MS (ES): m/z=323 $[M+H]^+$。

步驟4：3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯

向3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(225 mg，0.698 mmol)、(4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(220 mg，1.05 mmol)及三苯基膦(275 mg，1.05 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之0℃懸浮液中逐滴添加二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(DIAD)

(0.206 mL，1.05 mmol)。移除冷卻浴且在室溫下攪拌橙色懸浮液隔夜。在真空中濃縮反應物。將殘餘物溶解於最少DCM中且在ISCO配套層析系統(40 g二氧化矽筒，用0-100%乙酸乙酯/DCM，隨後0-30% MeOH/DCM溶離，40 mL/min)上純化。合併相似溶離份且濃縮，得到琥珀色殘餘物。將殘餘物溶解於最少DCM中且再次在ISCO配套層析系統(40 g二氧化矽筒，用0-10% MeOH/DCM，隨後0-30% MeOH/DCM溶離，40 mL/min)上純化。合併相似溶離份，得到3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(225 mg，0.437 mmol，62.6%產率)。

步驟5：2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇

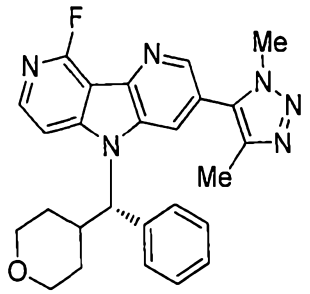
向3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(225 mg，0.437 mmol)於DCM (10 mL)中之-10℃ (MeOH/冰)溶液中添加溴化甲基鎂(於Et_2O中3 M，2.186 mL，6.56 mmol)。在約2 h之後LC/MS指示SM m/z 515 (m+1)之消耗及產物m/z 515 (m+1)之形成。用氯化銨飽和溶液淬滅反應物，轉移至分液漏斗中，且用DCM萃取。合併萃取物，用NH_4Cl飽和溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到橙色殘餘物。將殘餘物溶解於最少DCM中且在ISCO配套層析系統(24 g二氧化矽筒，用0-10% MeOH/DCM溶離，隨後用10-30% MeOH/DCM沖洗，35 mL/min)上純化，得到呈橙色固體狀之外消旋2-(3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-基)丙-2-醇(83 mg，0.161 mmol，36.9%產率)。藉由對掌性SFC分離對映異構體。製備型SFC層析條件：儀器：Berger

SFC MGII: 管柱：對掌性OD-H 25 × 3 cm ID, 5 μm，流動速率：50.0 mL/min，移動相：80/20 CO_2/MeOH，偵測器波長：220 nm。樣品製備及注入體積：將3000 μL 86 mg溶解於7 mL MeOH中，得到**實例1 (對映異構體1)**；25.6 mg及**實例2 (對映異構體2)**；26.0 mg。各對映異構體之立體異構體純度估算為> 99%。**對於實例1 (對映異構體1)：2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 7.72 (d, *J*=3.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.07 (m, 2H), 5.93 - 5.79 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 1.09 - 1.08 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 1H)。構成31個H中之30個。其他H可在溶劑峰下。HPLC：RT=0.996 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um 2.0 × 50 mm，CH_3CN/H_2O/0.1% TFA，1.5min梯度，波長=254nm)；MS (ES): m/z=515 $[M+H]^+$;HPLC純度：95/5至5/95 H_2O/CH_3CN/0.05%TFA，流速=0.5 mL/min，梯度=15min Sunfire C18 3.5um, 3.0 × 150mm: RT=6.12 min；220 nm下之純度：100%；254 nm下之純度：100% Xbridge Phenyl 3.5um, 3.0 × 150mm: RT=7.41 min；220 nm下之純度：100%；254nm下之純度：100%。分析型SFC層析條件：儀器：Berger分析型SFC。管柱：對掌性OD-H 250 × 4.6 mm ID, 5 μm，流動速率：2.0 mL/min，移動相：80/20 CO_2/MeOH。對映異構體1, RT: 8.888 min。**對於實例2 (對映異構體2)：2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇**：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)

δ 9.30 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.72 (dd, *J*=8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.83 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.27 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.66 (br. s., 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.39 - 1.19 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 1H)。構成31個H中之30個。其他H可在溶劑峰下。HPLC：RT=0.995 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um 2.0 × 50 mm，CH_3CN/H_2O/0.1% TFA，1.5min梯度，波長=254nm)；MS (ES): m/z=515 $[M+H]^+$;HPLC 純度：95/5 至 5/95 H_2O/CH_3CN/0.05%TFA，流速=0.5 mL/min，梯度=15min. Sunfire C18 3.5um, 3.0 × 150mm: RT=6.12 min；220 nm下之純度：100%；254 nm下之純度：100% Xbridge Phenyl 3.5um, 3.0 × 150mm: RT=7.41 min；220 nm下之純度：100%；254nm下之純度：98.8%。分析型SFC層析條件：儀器：Berger分析型SFC。管柱：對掌性OD-H 250 × 4.6 mm ID, 5 μm流動速率：2.0 mL/min，移動相：80/20 CO_2/MeOH。對映異構體2，RT: 13.039 min。

實例3

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-2'-氟-3-硝基-2,3'-聯吡啶

在40 mL瓶中的2,5-二溴-3-硝基吡啶(3.00 g，10.7 mmol)及(2-氟吡啶-3-基)硼酸(1.5 g，10.7 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物在氮

氣流下淨化且隨後用2 M磷酸鉀水溶液(10.65 mL，21.3 mmol)且隨後用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.435 g，0.532 mmol)處理。瓶用隔片加蓋且抽空且用氮氣淨化3次，隨後在80℃下在加熱塊中加熱5 h。冷卻混合物至室溫，用水稀釋且萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌且濃縮得到黑色殘餘物。物質在ISCO配套80 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(20-100%)溶離得到呈灰白色固體之5-溴-2'-氟-3-硝基-2,3'-聯吡啶(1.0 g，3.35 mmol，31.5%產率)。LCMS：RT = 0.86 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 298.0, 300.0: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (dt, *J*=4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (ddd, *J*=9.3, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J*=7.3, 5.1, 1.9 Hz, 1H)。

步驟2：3-溴-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

在40 mL瓶中添加5-溴-2'-氟-3-硝基-2,3'-聯吡啶(1 g，3.35 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(1.671 g，4.19 mmol)於1,2-二氯苯(15 mL)中之混合物且將瓶加蓋且在170℃下在加熱塊中加熱5 h。使用高真空泵在旋轉式蒸發器上濃縮且殘餘物在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(30-100%)溶離得到呈淡茶色固體狀之3-溴-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(460 mg，1.73 mmol，51.5%產率)。LCMS：RT = 0.69 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 265.9, 267.9: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率：= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。

步驟3：3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

在20 mL閃爍瓶中添加1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(1001 mg，2.59 mmol)、3-溴-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(460 mg，1.73 mmol)、碘化銅(I)(65.9 mg，0.346 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$(200 mg，0.173 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物。添加三乙胺(0.482 mL，3.46 mmol)且瓶用隔片加蓋且在90℃下在加熱塊中加熱5 h且冷卻至室溫。用氫氧化銨及水稀釋且萃取至乙酸乙酯中且濃縮得到淡棕色油狀物。將物質溶解於DCM中且在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且用$MeOH/CH_2Cl_2$梯度(0-10%)溶離。收集產物溶離份得到呈白色固體狀之3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(340 mg，1.20 mmol，69.7%產率)。LCMS：RT = 0.58 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 283.1: Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=5.8, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

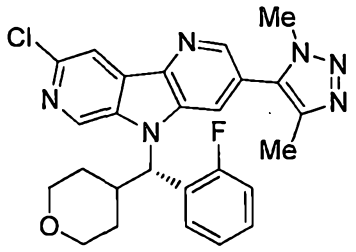
步驟4：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

在RB燒瓶中添加3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-氟-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(100 mg，0.354 mmol)、(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(136 mg，0.709 mmol)及Ph_3P (186 mg，0.709 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物且在室溫下攪拌。隨後逐滴添加DIAD (0.138 mL，0.709 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。物質在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且首先用乙酸乙酯(100%)溶離且隨後換為10% MeOH/DCM。收集具有產物之溶離份得到15 mg白色固體，其

經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：Waters XBridge C18, 19 × 100 mm, 5-μm粒子；移動相A：5:95 ACN: 水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：0-100% B，歷經10分鐘，隨後在100% B下保持3分鐘；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到1.5 mg標題化合物。LCMS：RT = 1.52 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 457.2: (Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm, 1.7-μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4Oac；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4Oac；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.75分鐘；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.93 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.90 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, J=11.1 Hz, 1H), 3.27 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 0.98 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例4

12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-2'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶.

在RB燒瓶中添加2,5-二溴-3-硝基吡啶(8.78 g，31.1 mmol)及(2-氯

吡啶-4-基)硼酸(5 g，31.8 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之混合物且在氮氣流下淨化溶液。添加2 M磷酸鉀水溶液(39.7 mL，79 mmol)且用氮氣繼續淨化且隨後添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物 (1.297 g，1.59 mmol)且隨後在氮氣下加熱混合物至回流持續2.5 h。冷卻至室溫且用水稀釋且萃取至乙酸乙酯中。用水洗滌且濃縮。將物質溶解於DCM中且在ISCO配套120 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(20-50%)溶離得到5-溴-2'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶(5 g，15.9 mmol，50.0%產率)。LCMS：RT = 0.92 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 314.0, 316.0. (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：乙腈- 0.1 %TFA)。

步驟2：3-溴-8-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

在兩個40 mL瓶中之每一者中添加5-溴-2'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶(1 g，3.18 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(1.583 g，3.97 mmol)於1,2-二氯苯(10 mL)中之混合物。將瓶加蓋且在160℃下在加熱塊中加熱3 h。自加熱塊移除兩個瓶，合併且在高真空下濃縮且將剩餘殘餘物溶解於DCM中且在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(30-60-100%)溶離得到兩種異構產物。主要異構體提供3-溴-6-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(420 mg，0.779 mmol，24.49%產率)。LCMS：RT = 0.80 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 282, 284 (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.3 Hz, 1H)。次要異構體提供(3-溴-8-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(100 mg，0.177 mmol，5.57%產率)。LCMS：RT = 0.83 min；(ES):

m/z $(M+H)^+$ = 282, 284.: Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.09 (br. s., 1H), 8.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.0 Hz, 1H)。

步驟3：(S)-3-溴-8-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

在RB燒瓶中添加3-溴-8-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(100 mg，0.354 mmol)、(R)-(2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(149 mg，0.708 mmol)及三苯基膦(186 mg，0.708 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌懸浮液且逐滴用DIAD (0.138 mL，0.708 mmol)處理且隨後在室溫下攪拌5 h。混合物直接添加至矽膠管柱中且在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且用EtOAc/己烷梯度(10-60%)溶離得到(S)-3-溴-8-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(160 mg，0.337 mmol，95%產率)。LCMS：RT = 1.10 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 474.2, 476.2: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。

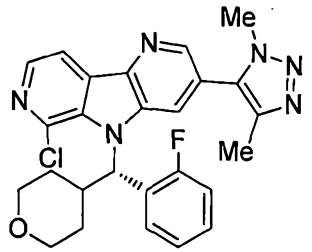
步驟4：12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯.

在20 mL瓶中添加(S)-3-溴-8-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(160 mg，0.337 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(156 mg，0.404 mmol)碘化銅(I) (12.84 mg，0.067 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (38.9 mg，0.034 mmol)及三乙胺(0.141 mL，1.01 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物。將瓶加蓋且在

100℃下在加熱塊中加熱3 h。用氫氧化銨及水稀釋且萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌且濃縮。物質在ISCO配套40 g矽膠管柱上層析且首先用乙酸乙酯(100%)溶離且隨後用10% MeOH/DCM溶離。收集溶離份得到65 mg呈灰白色固體狀之12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯。LCMS：RT = 0.90 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 491.4 (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.16 (td, J=7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 6.12 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.84 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (td, J=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.67 (td, J=12.3, 7.8 Hz, 1H), 1.49 (td, J=12.3, 7.6 Hz, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)。

實例5

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

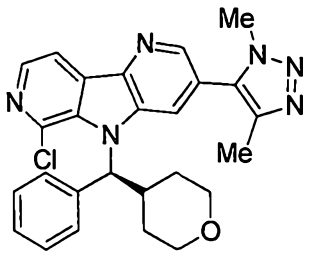


除使用3-溴-6-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(在步驟2中獲得之主要異構體)外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-

[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 0.89 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 491.1.: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 3H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 3.92 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.39 (m, 2H), 3.26 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。

實例6

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：(S)-3-溴-6-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

在3-溴-6-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(0.25 g，0.885 mmol)及(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(0.340 g，1.77 mmol)於THF (2 mL)中之混合物添加三苯基膦(0.464 g，1.77 mmol)且在25℃下歷經10 min之時段逐滴添加DIAD (0.344 mL，1.77 mmol)且隨後在室溫下攪拌16 h。向矽膠管柱中添加混合物且在ISCO配套24 g矽膠管柱上層析且用0至5% DCM/MeOH溶離，得到呈白色固體狀之(S)-3-溴-6-氯-5-

(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(180 mg，0.394 mmol，44.5%產率)。LCMS：HPLC：RT=1.12 min。MS (ES): m/z=458 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O及NH_4OAc，Acquity BEH C18 1.7 μm (50 × 2.1) mm，梯度= 3 min，波長= 220 nm)。

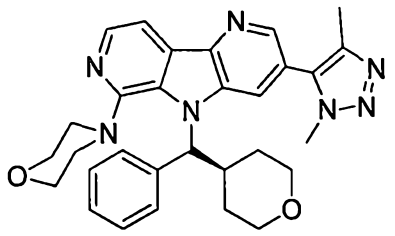
步驟2：10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯.

藉由使N_2鼓泡來向(S)-3-溴-6-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(100 mg，0.219 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(85 mg，0.219 mmol)及Et_3N (0.122 mL，0.876 mmol)於DMF (2.5 mL)中之攪拌溶液中脫氣。用$Pd(Ph_3P)_4$ (25.3 mg，0.022 mmol)及碘化銅(I) (6.25 mg，0.033 mmol)處理混合物且在95℃加熱2小時。用水及氫氧化銨及水淬滅混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌且濃縮。物質在ISCO配套12 g矽膠管柱上層析且用$CHCl_3$/MeOH (2%)溶離。藉由製備型-HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30*7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，溶解性：MEOH+THF，流速：15 mL/min，T/%B：0/10，11/60)進一步純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(35 mg，0.072 mmol，32.8%產率)。LCMS：HPLC：RT=1.90 min (ACN/H_2O及$HCOONH_4$, Ascentis Express C8 2.7 μm (5 × 2.1)mm，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；MS (ES): m/z=473 $[M+H]^+$。HPLC RT=8.99 min，管柱：XBridge (150 × 4.6 mm) 3.5微米，移動相A：0.05%TFA/水: ACN: (95:5)，移動相B：ACN :0.05%TFA/Water：(95:5)，流速：1.0 mL/min，波長= 220 nm及254 nm)；HPLC RT=9.89 min Sunfire C18 (4.6 × 150)mm, 3.5微米，移動相A：0.05% TFA/水:ACN (95:5)，移動相B：ACN :0.05% TFA/水(95:5)，流速：1 mL/min，波長= 220 nm及254 nm。^1H NMR

(400MHz ,CD_3OD) δ = 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.40 - 8.35 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.44 - 7.36 (m, 2 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.03 - 3.97 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (dd, J = 3.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.66 - 3.58 (m, 1 H), 3.43 - 3.34 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.68 - 1.52 (m, 2 H), 0.86 (d, J = 14.1 Hz, 1 H)。

實例7

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-(嗎啉-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

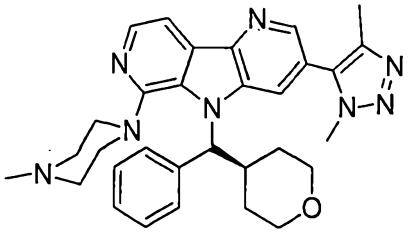


在微波中在170℃下照射10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25 mg，0.053 mmol)及嗎啉(92 mg，1.06 mmol)之混合物5小時。此藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30 mm 7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，梯度10-60% B，歷經30 min，流速：15 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(8.0 mg，0.014 mmol，26.6%產率)。LCMS：RT= 1.82 min；MS (ES): m/z = 524 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm), ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 7.94 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵

測：UV，220 nm)。HPLC RT = 7.49 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.13 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 4.11 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.77 - 3.85 (m, 2 H), 3.61 (dd, J=12.05, 10.04 Hz, 1 H), 3.47 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 (dd, J=11.80, 9.79 Hz, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 1.66 (dd, J=12.55, 3.51 Hz, 1 H), 1.42 (dd, J=13.05, 4.52 Hz, 1 H), 0.93 - 1.01 (m, 2 H)。

實例8

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

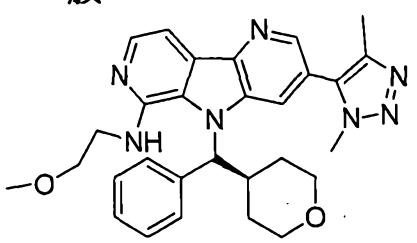


在微波中在170℃下照射10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25 mg，0.053 mmol)及1-甲基哌嗪(106 mg，1.06 mmol)之混合物3小時。此藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30 mm 7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，梯度10-60% B，歷經30 min，流速：15 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(14 mg，0.026 mmol，34%產率)。LCMS：RT= 1.80

min；MS (ES): m/z = 537 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm), ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 5.66 min (管柱Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 5.98 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 - 8.60 (m, 1 H), 8.30 - 8.34 (m, 1 H), 8.10 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.16 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J=11.55, 3.01 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 - 3.83 (m, 1 H), 3.60 (dd, J=11.80, 9.79 Hz, 1 H), 3.33 - 3.52 (m, 6 H), 3.11 - 3.18 (m, 1 H), 3.02 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 2.59 - 2.68 (m, 1 H), 2.49 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.05 (d, J=13.55 Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.43 (dd, J=13.05, 4.52 Hz, 1 H), 0.98 (d, J=12.55 Hz, 1 H)。

實例9

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-胺

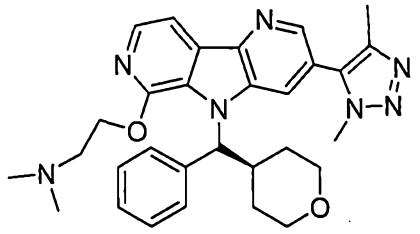


在微波中在170℃下照射10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-

[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25 mg，0.053 mmol)及2-甲氧基乙胺(79 mg，1.06 mmol)之混合物3小時。此藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30 mm 7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，梯度10-60% B，歷經30 min，流速：15 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(9 mg，0.017 mmol，27%產率)。LCMS：RT= 1.85 min；MS (ES): m/z = 512 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm), ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 5.87 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 6.44 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 8.03 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 6.20 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.84 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 3.75 (br. s., 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.39 - 3.44 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.05 (br. s., 1 H), 1.66 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 1.39 - 1.50 (m, 1 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H), 0.90 (br. s., 1 H)。

實例10

(2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基]氧基}乙基)二甲胺

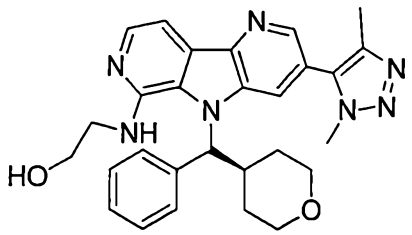


在微波中在170℃下照射10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25 mg，0.053 mmol)及2-(二甲胺基)乙醇(94 mg，1.06 mmol)之混合物3小時。此藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30 mm 7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，梯度10-60% B，歷經30 min，流速：15 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(11 mg，0.021 mmol，32%產率)。LCMS：RT= 1.82 min；MS (ES): m/z = 526 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm), ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 5.87 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 6.40 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.06 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.36 (t, J=7.53 Hz, 2 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 6.83 (br. s., 1 H), 4.86 (br. s., 2 H), 3.99 (d, J=12.05 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 3.60 (td, J=12.05, 2.01 Hz, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.04 (d, J=13.55 Hz, 1 H), 1.49 - 1.64 (m, 2 H), 0.89 (d, J=14.06 Hz,

1 H)。

實例11

2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基]胺基}乙-1-醇

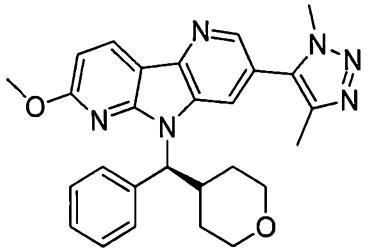


在微波中在170℃下照射10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25 mg，0.053 mmol)及2-胺基乙醇(64.6 mg，1.06 mmol)之混合物3小時。此藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire C18 (250 × 30 mm 7u)移動相A：10 mm NH_4OAc/水，移動相B：ACN，梯度10-60% B，歷經30 min，流速：15 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(7 mg，0.014 mmol，26%產率)。LCMS：RT= 1.74 min；MS (ES): m/z = 498 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm), ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 5.47 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 5.81 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1 H), 8.22 (br. s., 1 H), 8.00 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=7.53 Hz, 2

H), 7.49 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=7.28 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=11.55 Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 1 H), 3.84 - 3.96 (m, 4 H), 3.73 (br. s., 5 H), 3.50 (t, J=11.55 Hz, 3 H), 2.21 (br. s., 3 H), 1.86 (s, 1 H), 1.64 (br. s., 2 H), 1.23 (br. s., 1 H)。

實例12

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

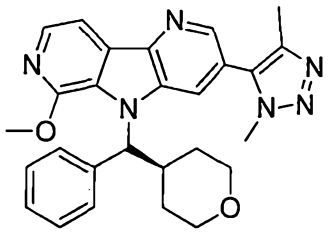


使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質合成標題化合物(如流程1中所示)。LCMS：HPLC：RT = 2.054 min (ACN/H_2O及NH_4HCO_2，管柱-Ascentis Express C8 (50 × 2.1 nm-2.7 μm)，梯度= 4 min，波長= 254 nm)；MS (ES): m/z = 469.4 [M+H]。^{1}H NMR: (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4, 1H), 5.81 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (s + m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.39 (m, 1H)。HPLC RT = 9.121 min. (XBridge Phenyl (4.6 × 150 nm)，3.5微米，5/95至95/5 H_2O/ACN，0.05% TFA，流速= 1 mL/min. 梯度= 15 min.)。HPLC RT = 10.043 min (Sunfire C18 (4.6 × 150) nm，3.5微米，5/95至95/5 H_2O/ACN，0.05% TFA，流速= 1 mL/min. 梯度= 15

min.)。

實例13

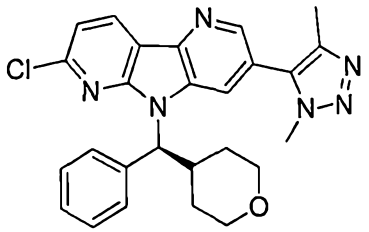
5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



除以(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸為起始物質外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：HPLC：RT=1.898 min.，MS (ES): m/z=469.2[M+H]。(ACN/H_2O及$HCOONH_4$，Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 u)，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；^{1}H NMR (400MHz ,CD_3OD) δ 8.54 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.42 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 - 7.22 (m, 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 4.31 (s, 3 H), 3.98 (dd, J = 2.8, 11.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 (dd, J = 3.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.60 (dt, J = 2.3, 11.9 Hz, 1 H), 3.43 - 3.33 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.03 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.60 - 1.39 (m, 2 H), 0.92 (d, J = 14.1 Hz, 1 H)。HPLC：RT= 15.331min (Sunfire C18 3.5um，4.6 × 150 mm 95/5 至 5/95 H_2O/CH_3CN/0.05%TFA，流速=1 mL/min，梯度=25min)。

實例14

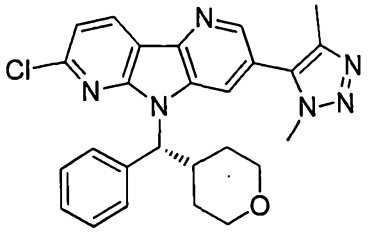
11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



除以(6-氯吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：HPLC：RT=2.028 min MS (ES): m/z=473.2 [M+H] (ACN/H_2O及$HCOONH_4$，Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μ)，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 5.93 (d, *J*=11.55 Hz, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 4 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.65 (d, *J*=11.55 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J*=11.80, 9.29 Hz, 1 H), 3.43 (td, *J*=11.80, 2.51 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.75 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H), 1.37 - 1.61 (m, 2 H), 1.22 (d, *J*=11.55 Hz, 1 H)。對掌性HPLC SFC RT = 6.90 min (管柱：Lux Cellulose -2, 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：60/40 CO_2/(0.3% DEA/MeOH)；流速：4 mL/min)。

實例15

11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

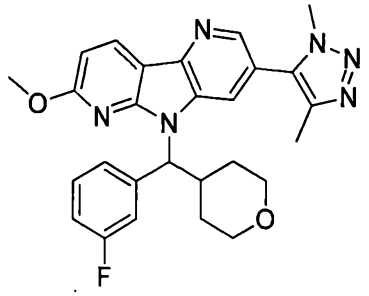


除以(6-氯吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對10-氯-5-(二甲

基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：HPLC：RT=2.028 min MS (ES): m/z=473.2 [M+H] (ACN/H_2O及$HCOONH_4$，Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μ)，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 5.93 (d, J=11.55 Hz, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 4 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.65 (d, J=11.55 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J=11.80, 9.29 Hz, 1 H), 3.43 (td, J=11.80, 2.51 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.75 (d, J=14.05 Hz, 1 H), 1.37 - 1.61 (m, 2 H), 1.22 (d, J=11.55 Hz, 1 H)。對掌性HPLC SFC RT = 4.59 min (管柱：Lux Cellulose -2, 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：60/40 CO_2/(0.3% DEA/MeOH)；流速：4 mL/min)。

實例16

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(3-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲氧基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

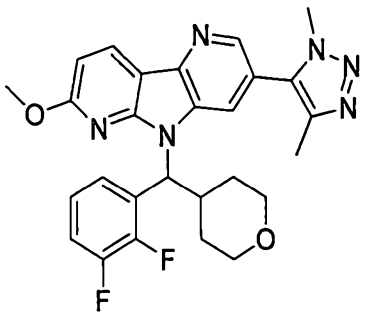


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(3-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標

題化合物(根據流程1)。LCMS：HPLC：RT=1.991 min MS (ES): m/z=487.2 [M+H] (ACN/H_2O及$HCOONH_4$，Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μ)，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.874 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.021 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.34 (m, 2H)。

實例17

8-[(2,3-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲氧基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)



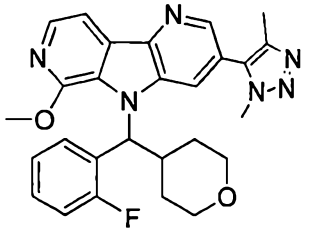
除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(2,3-二氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三

環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.983 min；MS (ES): m/z= 505.2 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 10.125 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.163 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.48 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (M, 1H), 3.51 (M, 1H), 3.39(M, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)。

實例18

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

對映異構體1



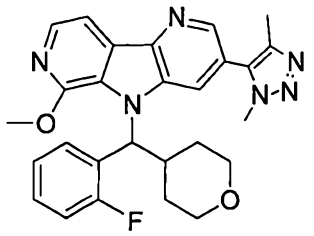
除使用外消旋(2-氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：對掌性OD-H，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：60/40

CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：70 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體1：LCMS：RT= 1.91 min；MS (ES): m/z= 487.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm; 2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.806 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 8.666 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 6.92 - 7.08 (m, 2 H), 4.29 (br. s., 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 3.82 - 3.96 (m, 4 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.25 (br. s., 3 H), 2.01 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H), 1.48 - 1.68 (m, 2 H), 0.88 - 1.01 (m, 1 H)。對掌性SFC RT = 5.28 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm；5 μm；移動相：70/30 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：3 mL/min)。

實例19

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

對映異構體2

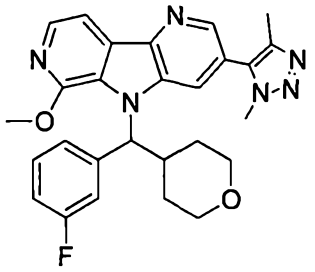


除使用外消旋(2-氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：對掌性OD-H，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：60/40 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：70 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體2：LCMS：RT= 1.91 min；MS (ES): m/z= 487.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.806 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 8.666 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 6.92 - 7.08 (m, 2 H), 4.29 (br. s., 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 3.82 - 3.96 (m, 4 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.25 (br. s., 3 H), 2.01 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H), 1.48 - 1.68 (m, 2 H), 0.88 - 1.01 (m, 1 H)。對掌性SFC RT = 3.88 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：70/30 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：3 mL/min)。

實例20

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(3-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

對映異構體1



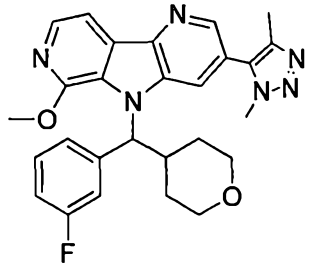
除使用外消旋(3-氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：Whelk-01(R,R)，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：65/35 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：75 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體1：LCMS：RT= 1.91 min；MS (ES): m/z= 487.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm; 2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 10.155 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.123 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 - 8.61 (m, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 8.10 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 3 H), 6.99

- 7.09 (m, 1 H), 6.73 (br. s., 1 H), 4.34 (s, 3 H), 3.94 - 4.04 (m, 4 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.61 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.25 - 2.31 (m, 3 H), 2.01 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H), 1.40 - 1.58 (m, 2 H), 0.99 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H)。對掌性SFC RT = 4.95 min (管柱：Whelk-01(R,R), 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：60/40 CO_2/(0.25% DEA /MeOH)；流速：4 mL/min)。

實例21

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(3-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

對映異構體2



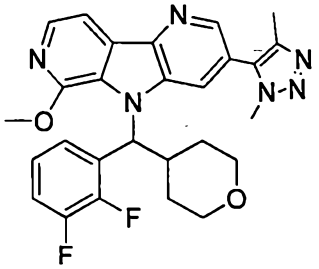
除使用外消旋(3-氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：Whelk-01(R,R)，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：65/35 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：75 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體2：LCMS：RT= 1.91 min；MS (ES): m/z= 487.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 10.155 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；

流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.123 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 - 8.61 (m, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 8.10 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 3 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 6.73 (br. s., 1 H), 4.34 (s, 3 H), 3.94 - 4.04 (m, 4 H), 3.80 - 3.87 (m, 1 H), 3.61 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.25 - 2.31 (m, 3 H), 2.01 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H), 1.40 - 1.58 (m, 2 H), 0.99 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H)。對掌性SFC RT = 5.76 min (管柱：Whelk-01(R,R), 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：60/40 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：4 mL/min)。

實例22

8-[(2,3-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

對映異構體1



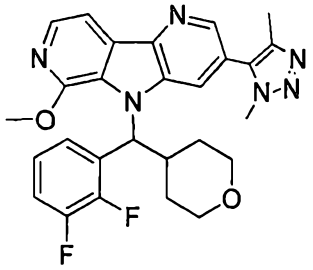
除使用外消旋(2,3-二氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：對掌性OD-H，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：65/35 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：70 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體1：LCMS：RT= 1.94 min；MS (ES): m/z= 505.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 10.419 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm, 4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.158 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 - 8.62 (m, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 8.08 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.82 - 7.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 2 H), 6.94 - 7.08 (m, 1 H), 4.30 (br. s., 3 H), 3.80 - 4.05 (m, 5 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.26 (br. s., 3 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 1.59 (br. s., 2 H), 0.97 (d, J=14.06 Hz, 1 H)。對掌性SFC RT = 4.82 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：75/25 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：3 mL/min)。

實例23

8-[(2,3-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

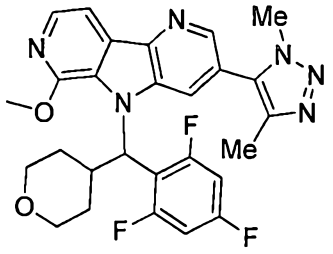
對映異構體2



除使用外消旋(2,3-二氟苯基)-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇及使用對掌性製備型SFC (管柱：對掌性OD-H，25 × 2.1 cm，5 μm；移動相：65/35 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：70 mL/min)分離最終對映異構體外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。對於對映異構體2：LCMS：RT= 1.94 min；MS (ES): m/z= 505.2 $[M+H]^+$ (Ascentis Express C8 (50 × 2.1mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 10.419 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.158 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 - 8.62 (m, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 8.08 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.82 - 7.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 2 H), 6.94 - 7.08 (m, 1 H), 4.30 (br. s., 3 H), 3.80 - 4.05 (m, 5 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.26 (br. s., 3 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 1.59 (br. s., 2 H), 0.97 (d, J=14.06 Hz, 1 H)。對掌性SFC RT = 7.27 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：75/25 CO_2/(0.25% DEA/MeOH)；流速：3 mL/min)。

實例24

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-8-[氧雜環己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

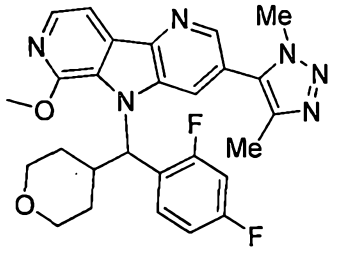


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(四氫-2H-哌喃-4-基)(2,4,6-三氟苯基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.935 min；MS (ES): m/z= 523.2 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.661 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.216 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 8.07 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J*=9.04 Hz, 3 H), 4.26 (br. s., 3 H), 4.00 - 4.09 (m, 4 H), 3.84 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H), 3.55 (dd, *J*=11.80, 9.79 Hz, 1 H), 3.37 (br. s., 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.85 (br. s., 1 H), 1.58 (br. s., 2 H), 1.27 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H), 1.07 (br. s., 1 H)。

實例25

8-[(2,4-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

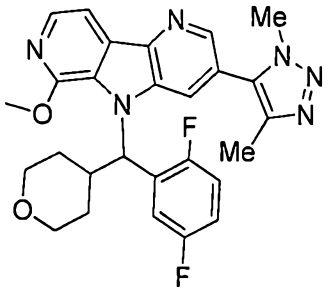


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(2,4-二氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.941 min；MS (ES): m/z= 505.2 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.281 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.041min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 8.04 - 8.20 (m, 3 H), 7.90 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J*=7.28 Hz, 1 H), 6.87 - 7.01 (m, 2 H), 4.30 (br. s., 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 4 H), 3.85 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H), 3.61 (t, *J*=11.80 Hz, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 2.27 (br. s., 3 H), 1.96 (br. s., 1 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.90 - 1.01 (m, 1 H)。

實例26

8-[(2,5-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

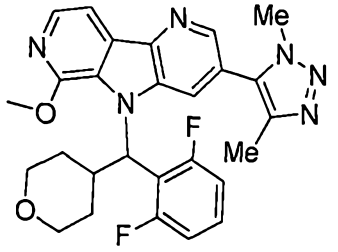


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(2,5-二氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.924 min；MS (ES): m/z = 505.2 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 9.029 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 8.922 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1 H), 8.25 (br. s., 1 H), 8.08 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.87 - 7.99 (m, 2 H), 6.90 - 7.18 (m, 3 H), 4.30 (br. s., 3 H), 3.94 - 4.06 (m, 4 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.62 (t, J=10.79 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 3 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 1.47 - 1.68 (m, 2 H), 1.00 (d, J=12.05 Hz, 1 H)。

實例27

8-[(2,6-二氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲氧基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

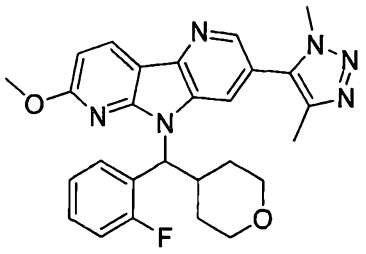


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(2,6-二氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.915 min；MS (ES): m/z = 505.2 $[M+H]^+$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 8.953 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 8.792 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 8.25 (br. s., 1 H), 8.08 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 1 H), 7.05 (dd, *J*=10.04, 8.53 Hz, 2 H), 4.28 (s, 3 H), 4.05 (s, 4 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 1 H), 3.38 (d, *J*=2.51 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 1.57 (d, *J*=9.04 Hz, 2 H), 1.05 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H)。

實例28

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-

11-甲氧基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(外消旋)

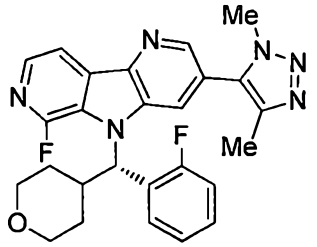


除以(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質及使用外消旋(2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物(根據流程1)。LCMS：RT= 1.967 min；MS (ES): m/z= 487.2 $[M+H]^{+}$ (管柱：Ascentis Express C8 (50 × 2.1 mm；2.7 μm)，ACN/H_2O及NH_4OAc，梯度= 4 min，波長= 220 nm)；HPLC RT = 8.983 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 9.053 min. (管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，4.6 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.47 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.57 - 3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 2H), 1.19 (m, 1H)。

實例29

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-氟-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-

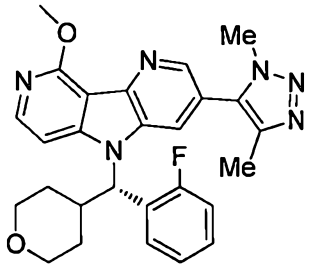
4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



除以(2-氟吡啶-4-基)硼酸為起始物質外，使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.59 min；(ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 475.3 (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O - 0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (br. s., 1H), 8.43 - 8.26 (m, 2H), 8.19 (br. s., 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.20 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 3H), 3.76 (br. s., 2H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.22 (br. s., 3H), 1.83 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.39 (br. s., 2H), 1.00 (br. s., 1H)。

實例30

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

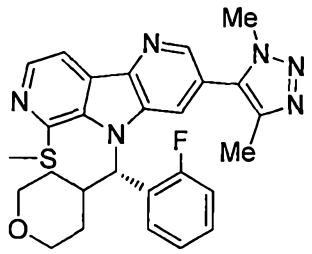


除以(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-

(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.45 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 487.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7-μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.23 (t, J=7.1 Hz, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (br. s., 3H), 3.89 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 3.21 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.28 (br. s., 3H), 1.73 (d, J=13.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.32 (d, J=12.5 Hz, 1H), 0.76 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例31

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-(甲基硫基)-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

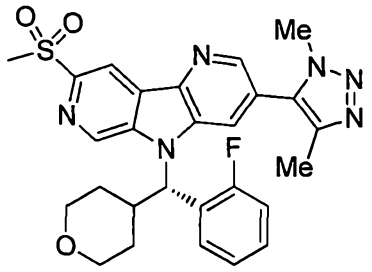


在2打蘭瓶中添加10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(50 mg，0.102 mmol)及硫代甲醇鈉(28.6 mg，0.407 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物且將瓶加蓋且在80℃下在加熱塊中加熱3 h。用甲醇稀釋混合物且經由製備型LC/MS (管柱：Waters

XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化得到呈59%產率之標題化合物。LCMS：RT = 1.847 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 503.10: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7-μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.21 (t, J=6.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.90 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.25 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 0.79 (d, J=11.8 Hz, 1H)。

實例32

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-12-甲磺醯基-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

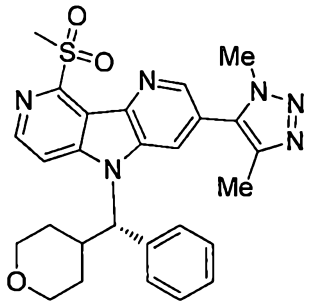


在2打蘭瓶中添加12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(40 mg，0.081 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(41.6

mg，0.407 mmol)、碘化銅(I) (7.76 mg，0.041 mmol)、脯胺酸(9.38 mg，0.081 mmol)及Cs_2CO_3 (26.5 mg，0.081 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物且將瓶加蓋且在95℃下在加熱塊中加熱7天。用甲醇稀釋混合物且經由製備型LC/MS (管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化得到標題化合物(18 mg，0.033 mmol，53%產率)。LCMS：RT = 1.324 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 535.0 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (m., 2H), 8.79 - 8.70 (m, 2H), 8.36 (br. s., 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 6.31 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.05 (br. s., 3H), 3.92 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.47 (br. s., 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.33 (br. s., 3H), 1.78 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.65 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.40 (br. s., 1H), 0.81 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例33

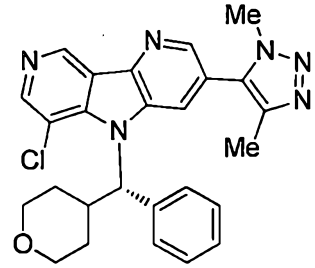
5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.366 min；(ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 517.15 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.03 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.27 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.31 (br. s., 3H), 1.74 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.94 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例34

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

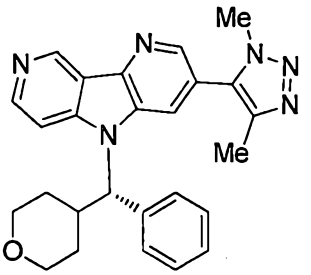


使用針對10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜

環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 2.05 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 473.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.25 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.11 (d, J=12.1 Hz, 1H)。

實例35

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

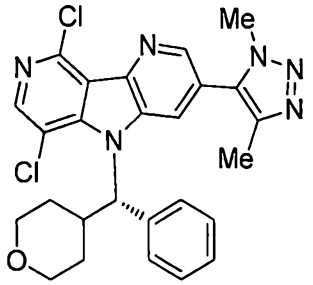


使用針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.71 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 439.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM

NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.35 (m, 2H), 3.26 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.54 (dd, J=11.1, 2.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 1.11 (d, J=11.8 Hz, 1H)。

實例36

10,13-二氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

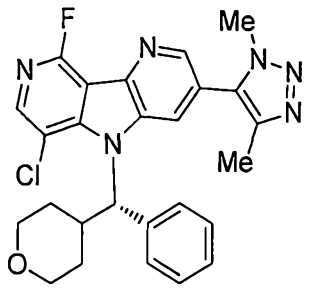


除以(2,5-二氯吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.85 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 507.3.管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (d,

J=8.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 3.04 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.30 - 1.11 (m, 2H), 0.67 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。

實例37

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

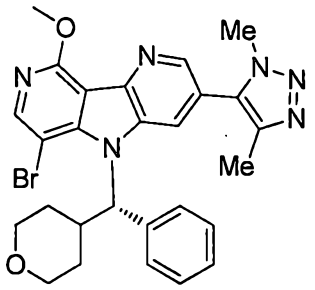


除以(5-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.78 min；(ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 491.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.63 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 3.00 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H), 0.65 (d, *J*=11.8 Hz, 1H)。

實例38

10-溴-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-

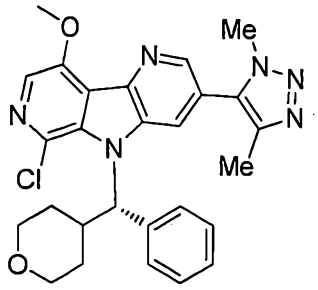
基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



除以(5-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.82 min；(ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 547.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.09 - 7.04 (m, J=7.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (m, 2 H), 3.51 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.58 (d, J=12.1 Hz, 1H)。

實例39

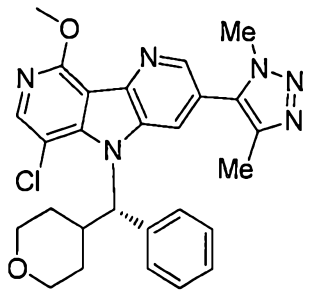
10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



除以(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.62 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 503.3 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.71 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, J=11.4 Hz, 1H), 3.00 (t, J=11.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.68 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 2H), 0.58 (d, J=11.8 Hz, 1H)。

實例40

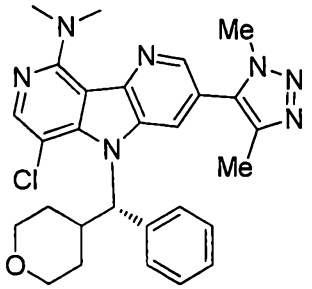
10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



除以(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸為起始物質外，使用針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序合成標題化合物。LCMS：RT = 1.85 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 503.2 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.87 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 2H), 0.86 (d, J=13.1 Hz, 1H)。

實例41

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N,N-二甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺

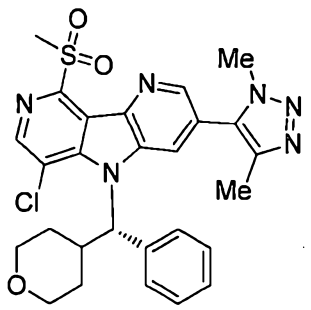


在2打蘭瓶中添加10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.041 mmol)於二甲胺於THF (1 mL，2.00 mmol)中之2 M溶液中的溶液且在室溫下攪拌溶液2小時。

用甲醇稀釋且經由製備型LC/MS (管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化得到標題化合物(14.5 mg，0.028 mmol，69.0%產率)。LCMS：RT = 2.04 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 516. (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.93 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 0.84 (d, J=12.8 Hz, 1H)。

實例42

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

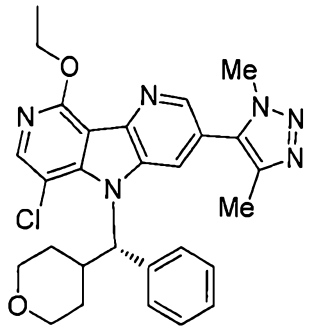


在2打蘭瓶中添加10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳

-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.041 mmol)及甲烷亞磺酸鈉(20.79 mg，0.204 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液且在75℃下在加熱塊中加熱溶液隔夜。添加額外甲烷亞磺酸鈉(20.79 mg，0.204 mmol)且再在95℃下加熱4 h。用甲醇稀釋且經由製備型LC/MS (管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化得到標題化合物(6.9 mg，0.012 mmol，30%產率)。LCMS：RT = 1.61 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 551.0 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.25 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.54 - 1.33 (m, 2H), 0.86 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例43

10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

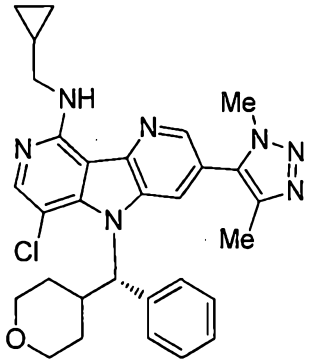


在2打蘭瓶中添加10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.061 mmol)及KOtBu (41.1 mg，0.367 mmol)於乙醇(1 ml，17.1 mmol)中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。混合物用1 N HCl淬滅且用甲醇稀釋且經由製備型LC/MS (管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN: 水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化，得到標題化合物(5.8 mg，0.010 mmol，16%產率)。LCMS：RT = 2.02 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 517.0 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.86 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.61 (q, J=6.5 Hz, 2H), 3.89 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 5H), 0.85 (d, J=10.8 Hz, 1H)。

實例44

10-氯-N-(環丙基甲基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環

己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺

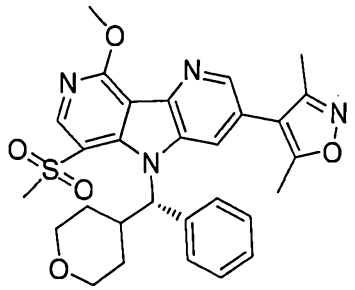


在2打蘭瓶中添加10-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.061 mmol)及環丙胺(44 mg，0.631 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用甲醇稀釋混合物且經由製備型LC/MS (管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：37-77% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化得到標題化合物(18 mg，0.033 mmol，53%產率)。LCMS：RT = 2.37 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 542.1 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (bs, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.44 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.73 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.75 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.48 (d, J=7.1 Hz,

2H), 0.30 (d, J=4.0 Hz, 2H)。

實例45

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-2-(5-甲磺醯基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-硝基吡啶

向含有於THF(12 mL)中之5-甲磺醯基-2-甲氧基-3-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(664 mg，2.12 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(598 mg，2.12 mmol)之100 mL圓底燒瓶中添加磷酸三鉀(2 M水溶液，3.18 mL，6.36 mmol)及Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (87 mg，0.106 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應混合物2 min，隨後加熱至回流1 h。冷卻反應混合物至室溫且隨後濃縮。添加水且混合物用$CHCl_3$萃取兩次。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後濃縮。殘餘物在80 g矽膠管柱上，用CH_2Cl_2至20% EtOAc/CH_2Cl_2梯度溶離來純化。收集含有產物之試管且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(405 mg，49.2%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (s, 3H)；LCMS (M+H) = 388；HPLC RT = 2.033 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

步驟2：5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十

三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向含有於1,2-二氯苯(10 mL)中之5-溴-2-(5-甲磺醯基-2-甲氧基吡啶-3-基)-3-硝基吡啶(405 mg，1.04 mmol)之50 mL圓底燒瓶中添加Ph_3P (821 mg，3.13 mmol)且加熱反應混合物至170℃持續1.5 h。在冷卻至室溫之後，反應混合物直接在80 g矽膠管柱上，用CH_2Cl_2至60% EtOAc/CH_2Cl_2梯度溶離來純化。濃縮含產物之試管且所得固體用Et_2O濕磨。過濾固體得到呈奶油色固體狀之標題化合物(148.9 mg，40.1%)，^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br. s., 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)；LCMS (M+H) = 356；HPLC RT = 1.880 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

步驟3：5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向含有在冰/水浴中冷卻之於甲苯(2 mL)中之5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(100 mg，0.281 mmol)及(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲醇(108 mg，0.561 mmol)的20 mL瓶中添加Ph_3P (147 mg，0.561 mmol)及DIAD (0.109 mL，0.561 mmol)。自冰/水浴移除反應混合物且使其在室溫下攪拌1 h且隨後直接在80 g矽膠管柱上，用CH_2Cl_2至EtOAc梯度溶離來純化。收集含產物之試管且濃縮，得到標題化合物(147 mg，99%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 4.06 (dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.31 -

3.22 (m, 4H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.13 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 0.36 (d, *J*=12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530；HPLC RT = 2.783 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

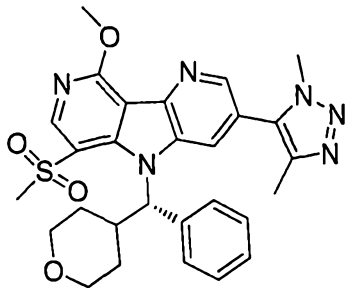
步驟4：5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向含有於THF (1 mL)中之5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(50 mg，0.094 mmol)及(二甲基-1,2-噁唑-4-基)硼酸(19.9 mg，0.141 mmol)的8 mL瓶中添加磷酸三鉀(2 M水溶液，0.141 mL，0.283 mmol)及Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (7.7 mg，0.009 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應混合物30秒，隨後在N_2下密封且在80℃加熱塊上加熱1 h。冷卻反應混合物至室溫且隨後濃縮。殘餘物在40 g矽膠管柱上，用CH_2Cl_2至3% MeOH/CH_2Cl_2梯度溶離來純化。收集含有產物之試管且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(36.4 mg，70.6%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 547；HPLC RT = 2.632 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1%

TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例46

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

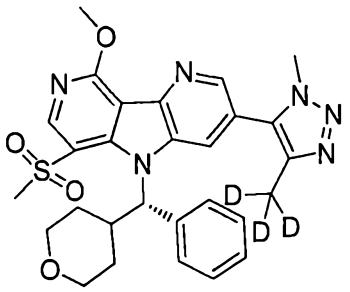


向含有於DMF (1 mL)中之5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(50 mg，0.094 mmol)的8 mL瓶中添加1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(54.6 mg，0.141 mmol)、CuI (2.69 mg，0.014 mmol)、Et_3N (0.026 mL，0.189 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (8.17 mg，0.007 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應混合物30秒，隨後在N_2下密封且在100℃加熱塊上加熱30 min。冷卻反應混合物至室溫且隨後用水稀釋。藉由過濾收集所得沈澱且在矽膠管柱(40 g)上，用CH_2Cl_2至4% MeOH/CH_2Cl_2梯度溶離來純化。濃縮含所需化合物之試管，且在真空下乾燥，得到標題化合物(33.6 mg，64%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, *J*=12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 0.37 (d,

J=12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 547；HPLC RT = 2.400 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例47

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-yl]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

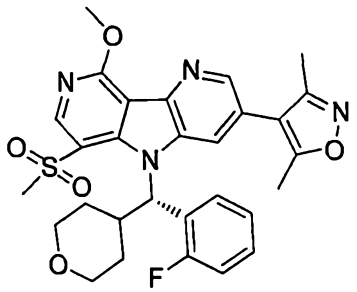


向含有於NMP (0.13 mL)中之5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(35 mg，0.066 mmol)的4 mL瓶中添加4-($^2H_3$)甲基-1-[(三甲基矽烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑(22.7 mg，0.132 mmol)、乙酸四丁基銨(39.8 mg，0.132 mmol)及Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (6.8 mg，0.006 mmol)。在N_2下密封瓶且在100℃加熱塊上加熱2小時。冷卻反應混合物至室溫且隨後添加TBAF (於THF中1 M) (0.66 mL，0.66 mmol)，在室溫下攪拌15 min，隨後用氫氧化銨飽和水溶液稀釋。濃縮反應物且在製備型HPLC (管柱：Phen Luna C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.1% TFA；梯度：10-100% B，歷經12 min，隨後在100% B下保持3 min；流速：40 mL/min)上純化殘餘物。用K_2CO_3飽和水溶液中和含所需化合物之試管且濃縮以移除CH_3CN。形成白色沈澱，其用水稀釋，過濾，且在真空下乾燥，得到標題化合物(12.2 mg，33%)。^1H

NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 550；HPLC RT = 2.387 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例48

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(75 mg，0.211 mmol)及(R)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇(89 mg，0.421

mmol)轉化成標題化合物(85.5 mg，74%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J*=11.6, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.08 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.57 (td, *J*=11.7, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.04 (q, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.85 (m, 3H), 0.51 (d, *J*=13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 548；HPLC RT = 2.703 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

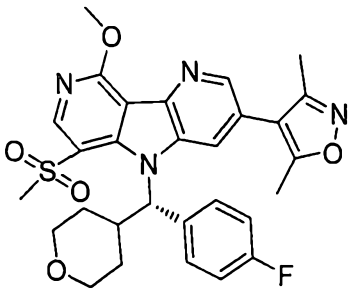
步驟2：5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.055 mmol)轉化成標題化合物(22.5 mg，72%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J*=11.6, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.08 (dd, *J*=11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (td, *J*=11.8, 2.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.04 (q, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 0.51 (d, *J*=13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565；HPLC RT = 2.532 min (管柱：Chromolith ODS

S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例49

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(75 mg，0.211 mmol)及(R)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇(89 mg，0.421 mmol)轉化成標題化合物(91.4 mg，79%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.10 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.06 (dd, *J*=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (td, *J*=11.9, 1.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.08 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 0.34 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 548；

HPLC RT = 2.873 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

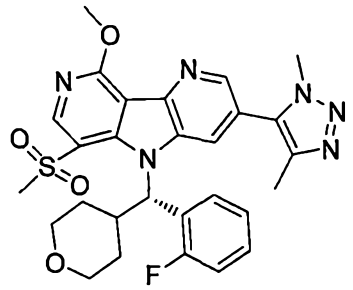
步驟2：5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.055 mmol)轉化成標題化合物(21 mg，66%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (t, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 0.35 (d, *J*=13.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565；HPLC RT = 2.686 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例50

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

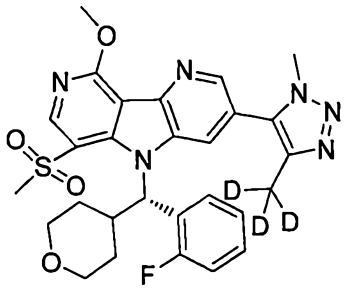
1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.055 mmol)轉化成標題化合物(15.9 mg，51%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J*=11.7, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.08 (dd, *J*=11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (td, *J*=12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 0.53 (d, *J*=11.9 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565；HPLC RT = 2.345 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例51

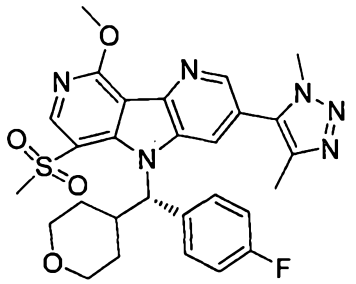
8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(24 mg，0.044 mmol)轉化成標題化合物(9 mg，35%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 0.53 (d, *J*=11.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 568；HPLC RT = 2.348 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例52

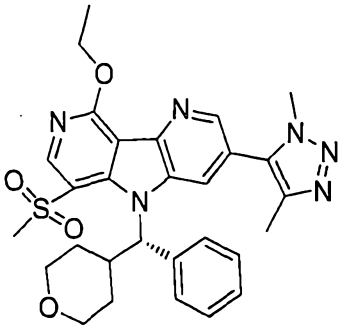
5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.055 mmol)轉化成標題化合物(21.4 mg，68%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (td, *J*=12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 0.35 (d, *J*=12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 565；HPLC RT = 2.477 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例53

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

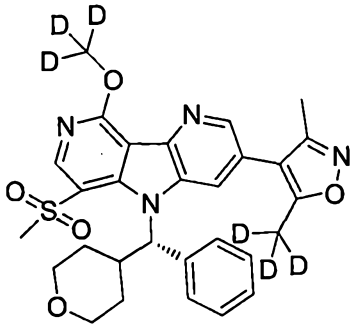


向含有於EtOH (0.75 mL)中之5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(16 mg，0.029 mmol)的4 mL瓶中添加KOtBu (23 mg，0.205 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物15 h。反應混合物用0.15 mL NMP稀釋且在室溫下再攪拌3 h且隨後添加1 M檸檬酸水溶液(0.073 mL，0.073 mmol)。濃縮反應混合物，隨後用水稀釋且藉由過濾收集所得沈澱，且在真空下乾燥，得到標題化合物(10.7 mg，61%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.95 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J*=11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.8, 1.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, *J*=11.3, 11.3, 11.3 Hz, 1H), 2.20 (br. s., 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, *J*=4.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 4H), 0.39 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 561；HPLC RT = 2.587 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例54

10-甲磺醯基-13-($^{2}H_3$)甲氧基-5-[5-($^{2}H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳

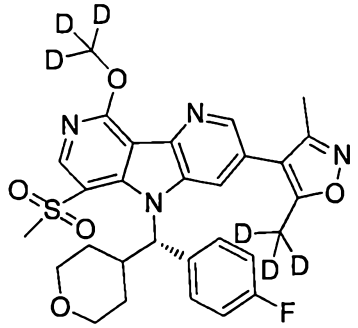
-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



向含有於CD_3OD (1.5 mL)中之5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(23.4 mg，0.043 mmol)的4 mL瓶中添加KOtBu (22.1 mg，0.197 mmol)且在80℃加熱塊上加熱反應混合物17 h。冷卻反應混合物至室溫且添加1 M檸檬酸水溶液(0.043 mL，0.043 mmol)。濃縮反應混合物，隨後用水稀釋且藉由過濾收集所得沈澱，且在真空下乾燥。將粗固體溶解於MeOH (1 mL)中且添加KOtBu (22.1 mg，0.197 mmol)且在室溫下攪拌反應物20 min。隨後用$NaHCO_3$飽和水溶液稀釋反應物，隨後藉由蒸發移除MeOH且用水稀釋得到白色沈澱。藉由過濾收集白色沈澱，且在真空下乾燥得到標題化合物(15.5 mg，61%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.78 (dd, *J*=11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.53 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 553；HPLC RT = 2.636 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例55

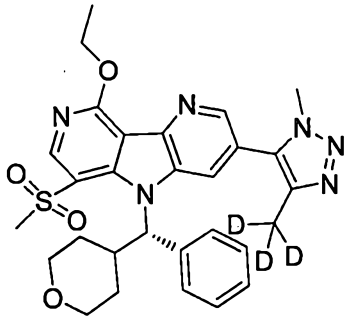
8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-($^2H_3$)甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對10-甲磺醯基-13-($^2H_3$)甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(15 mg, 0.027 mmol)轉化成標題化合物(3.4 mg，21%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (t, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (t, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.12 (s, 4H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 0.35 (d, *J*=12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 571；HPLC RT = 2.700 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例56

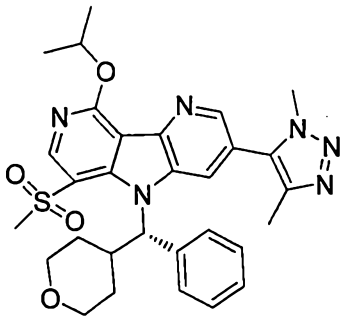
13-乙氧基-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(31 mg，0.056 mmol)轉化成標題化合物(6.4 mg，19.9%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.95 (qd, *J*=7.0, 1.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J*=11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, *J*=4.4 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, *J*=7.1, 7.1 Hz, 4H), 0.39 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564；HPLC RT = 2.590 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例57

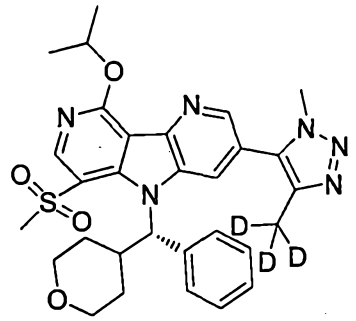
5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於iPrOH (0.75 mL)中之5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.037 mmol)轉化成標題化合物(18.7 mg，84%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 5.84 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (td, *J*=12.0, 1.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, *J*=11.4, 6.3 Hz, 7H), 0.40 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 575；HPLC RT = 2.745 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例58

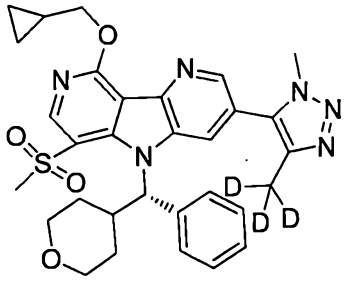
10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於iPrOH (1 mL)中之10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.055 mmol)轉化成標題化合物(16.9 mg，50%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 3H), 6.92 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.84 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.3, 3.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.63 (dd, *J*=9.0, 6.2 Hz, 7H), 0.41 (d, *J*=12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 578；HPLC RT = 2.741 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例59

13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

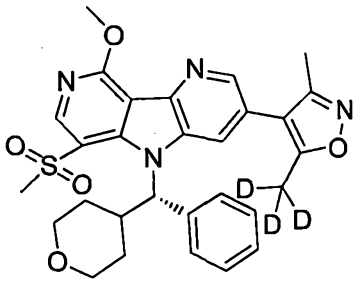


遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於環丙基甲醇(0.4 mL)中之10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯 (27 mg，0.049 mmol)轉化成標題化合物(14.2 mg，48.5%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (t, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 2H), 0.41 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 590；HPLC RT = 2.793 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例60

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-

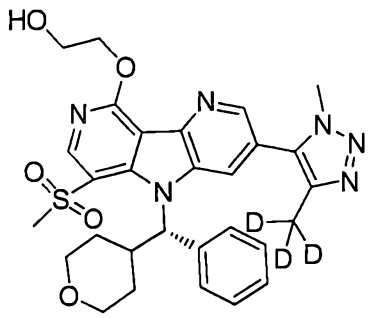
氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對10-甲磺醯基-13-($^{2}H_3$)甲氧基-5-[5-($^{2}H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於CH_3OD (1.5 mL)中之5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.037 mmol)轉化成標題化合物(9 mg，44%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.92 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.8, 3.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (td, *J*=12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=11.9 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 550；HPLC RT = 2.631 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例61

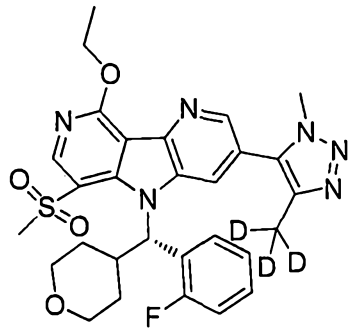
2-({10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}氧基)乙-1-醇



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於乙二醇(0.6 mL)中之10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(14 mg，0.025 mmol)轉化成標題化合物(9.3 mg，61%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, *J*=3.5 Hz, 2H), 4.16 (br. s., 2H), 4.07 (dd, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.80 (dd, *J*=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (td, *J*=11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.20 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.68 - 1.62 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 0.39 (d, *J*=12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 580；HPLC RT = 2.285 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例62

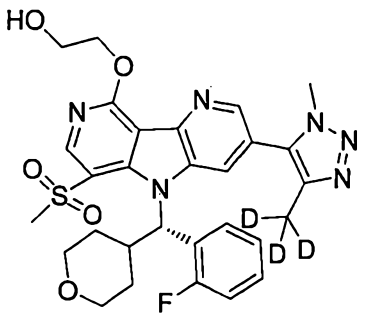
13-乙氧基-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.035 mmol)轉化成標題化合物(13.9 mg，66%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J*=11.6, 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.94 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.08 (br dd, *J*=11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (br dd, *J*=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (td, *J*=12.0, 1.8 Hz, 1H), 3.03 (q, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.63 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.54 (br d, *J*=12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 582；HPLC RT = 2.538 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

實例63

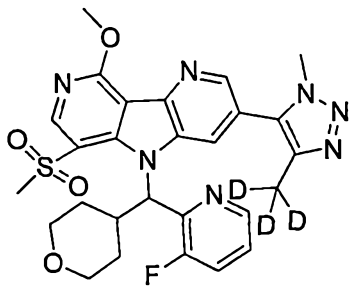
2-({8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}氧基)乙-1-醇



遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將於乙二醇(1 mL)中之8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25.6 mg，0.045 mmol)轉化成標題化合物(16 mg，58.8%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.78 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (br d, *J*=10.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J*=11.6, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 2H), 4.14 (br s, 2H), 4.08 (br dd, *J*=11.8, 2.2 Hz, 2H), 3.87 (br dd, *J*=12.1, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.03 (q, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 3H), 0.53 (br d, *J*=13.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 598；HPLC RT = 2.247 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

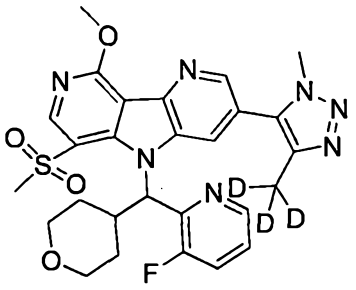
實例64及65

8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例64

對映異構體A



實例65

對映異構體B

步驟1：5-溴-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(150 mg，0.421 mmol)及外消旋(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇(178 mg，0.842 mmol)轉化成標題化合物(154.9 mg，66.9%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.57 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.03 (br dd, *J*=11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.83 (br dd, *J*=11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.55 (td, *J*=11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 3H), 0.49 (br d, *J*=11.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 549；HPLC RT = 2.615 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)。

步驟2：8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環

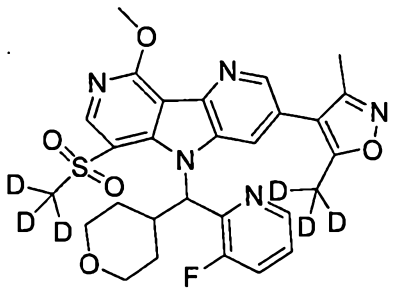
[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向含有於DMF (4 mL)中之5-溴-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(154.9 mg，0.282 mmol)的20 mL瓶中添加4-($^{2}H_3$)甲基-5-(三丁基錫烷基)-1-[(三甲基矽烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑(195 mg，0.423 mmol)、CuI (8.0 mg，0.042 mmol)、Et_3N (0.079 mL，0.564 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (24.4 mg，0.021 mmol)。使氮氣鼓泡通過反應混合物30秒，隨後在N_2下密封且在95℃加熱塊上加熱1 h。冷卻反應混合物至室溫且用含1 M TBAF之THF (0.564 mL，0.564 mmol)稀釋。在室溫下攪拌25 min之後，濃縮反應物。用水稀釋殘餘物且藉由過濾收集所得沈澱且在矽膠管柱(40 g)上，用CH_2Cl_2至6% MeOH/CH_2Cl_2梯度溶離來純化。收集含有產物之試管且濃縮，得到外消旋標題化合物(125.2 mg，78%)。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物(41 mg，0.072 mmol)進行對掌性分離，得到對映異構體A (18.2 mg，44%)及對映異構體B (18.6 mg，45%)。對映異構體A：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.51 (dt, *J*=3.8, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (br dd, *J*=11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.50 (td, *J*=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 0.52 (br dd, *J*=13.1, 1.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 569；HPLC RT = 2.173 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 11.1 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (500MHz,

$CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.51 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 4.45 (s, 3H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (br dd, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.24 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 3H), 0.51 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 569；HPLC RT = 2.163 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 15.6 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

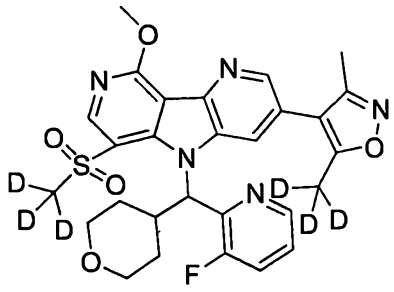
實例66及67

8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-($^2H_3$)甲磺醯基-13-甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例66

對映異構體A



實例67

對映異構體B

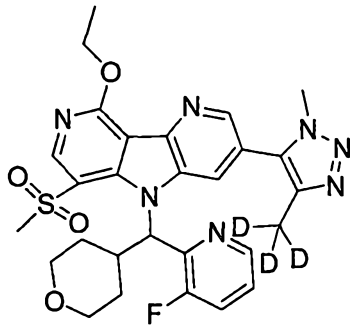
遵循與針對10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(76 mg，0.134 mmol)轉化成外消旋標題化合

物。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物進行對掌性分離，得到對映異構體A (29.1 mg，37.9%)及對映異構體B (28.8 mg，37.5%)。對映異構體A：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.03 (br dd, *J*=11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (br dd, *J*=11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (td, *J*=11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.85 (quind, *J*=12.5, 4.5 Hz, 2H), 0.58 - 0.46 (m, 1H)；LCMS (M+H) = 572；HPLC RT = 2.380 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 9.1 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 4.40 (s, 3H), 4.03 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.84 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.52 (br t, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.44 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.26 (br t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 0.51 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 572；HPLC RT = 2.383 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min;；流速：4 mL/min)；SFC RT = 11.7 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)

實例68及69

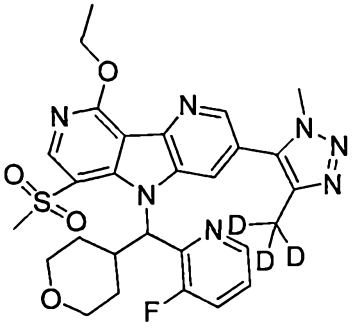
13-乙氧基-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環

[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例68

對映異構體A



實例69

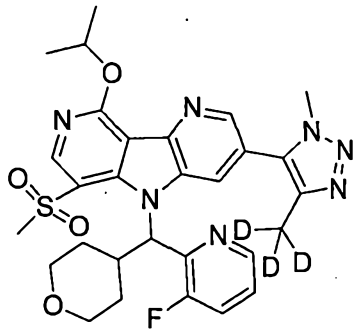
對映異構體B

遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(42 mg，0.074 mmol)轉化成外消旋標題化合物。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物進行對掌性分離，得到對映異構體A (15.3 mg，35.6%)及對映異構體B (15.8 mg，36%)。對映異構體A：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.94 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (br dd, *J*=11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.50 (td, *J*=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (br d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.24 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.63 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.53 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 583；HPLC RT = 2.352 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)；SFC RT = 10.8 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5

μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.94 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 4.02 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (br dd, *J*=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.50 (td, *J*=11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.63 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.53 (br d, *J*=13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 583；HPLC RT = 2.353 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)；SFC RT = 11.2 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)

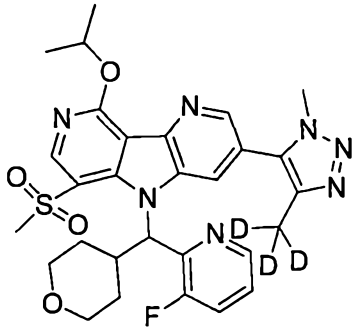
實例70及71

8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例70

對映異構體A



實例71

對映異構體B

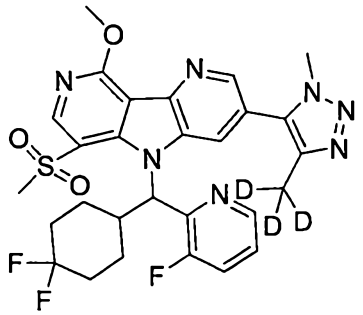
遵循與針對10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之

程序，將8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(42 mg，0.074 mmol)轉化成外消旋標題化合物。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物進行對掌性分離，得到對映異構體A (9.0 mg，20.4%)及對映異構體B (11.2 mg，25.5%)。對映異構體A：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 5.83 (spt, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br dd, *J*=11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.50 (td, *J*=11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.24 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.62 (dd, *J*=9.5, 6.3 Hz, 6H), 0.54 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 597；HPLC RT = 2.532 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)；SFC RT = 10.0 min (管柱：對掌性OD-H，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相: 80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 5.83 (spt, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br dd, *J*=11.2, 3.0 Hz, 1H), 3.50 (td, *J*=11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.24 (td, *J*=12.0, 2.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 3H), 1.62 (dd, *J*=9.6, 6.3 Hz, 6H), 0.54 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 597；HPLC RT = 2.537 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 12.5 min (管柱：對掌性OD-H, 250 × 4.6 mm，5

μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)

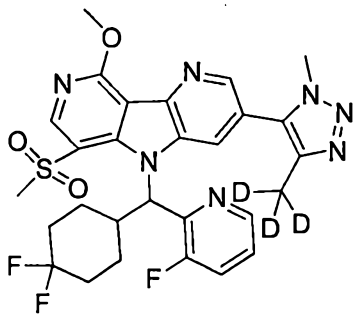
實例72及73

8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例72

對映異構體A



實例73

對映異構體B

步驟1：5-溴-8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(100 mg，0.281 mmol)及外消旋(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲醇(138 mg，0.561 mmol)轉化成標題化合物。

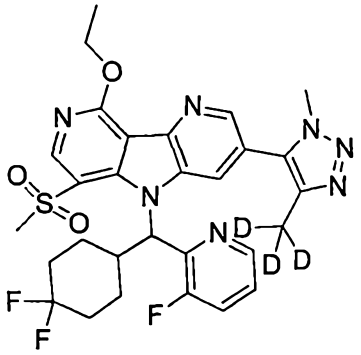
步驟2：8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

遵循與針對8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12三氮

雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將5-溴-8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(164 mg，0.281 mmol)轉化成外消旋標題化合物(92.1 mg，54.4%)。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物(46 mg，0.076 mmol)進行對掌性分離，得到對映異構體A (23 mg，49.5%)及對映異構體B (21.6 mg，47%)。對映異構體A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (dt, *J*=3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.07 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 4H), 0.79 (br d, *J*=13.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 603；HPLC RT = 2.690 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速4 mL/min)；SFC RT = 7.0 min (管柱：對掌性AS，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.52 (dt, *J*=3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.07 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 4H), 0.79 (br d, *J*=16.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 603；HPLC RT = 2.690 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4 mL/min)；SFC RT = 10.9 min (管柱：對掌性AS，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)

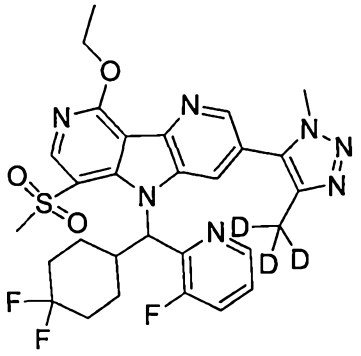
實例74及75

8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-13-乙氧基-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例74

對映異構體A



實例75

對映異構體B

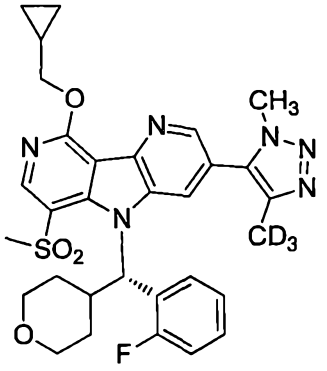
遵循與針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯所描述之程序類似之程序，將8-[(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(46 mg, 0.076 mmol)轉化成外消旋標題化合物。在對掌性製備型SFC上對外消旋化合物進行對掌性分離，得到對映異構體A (18.6 mg，39%)及對映異構體B (21.4 mg，45.5%)。對映異構體A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 7.88 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 4.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.07 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 4H), 1.63 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 0.79 (br d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 617；HPLC RT = 2.831 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：

90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 7.5 min (管柱：對掌性AS，250 × 4.6 mm，5μm；移動相: 80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 7.88 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=1.9, 1.0 Hz, 1H), 4.94 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 4H), 1.63 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 0.80 (br d, *J*=14.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 617；HPLC RT = 2.840 min (管柱：Chromolith ODS S5 4.6 × 50 mm；移動相A：10:90 MeOH:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 MeOH:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經4 min；流速：4mL/min)；SFC RT = 14.2 min (管柱：對掌性AS，250 × 4.6 mm，5μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

實例76至96使用針對實例45、46、47及56之合成所描述之程序來合成。

實例76

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

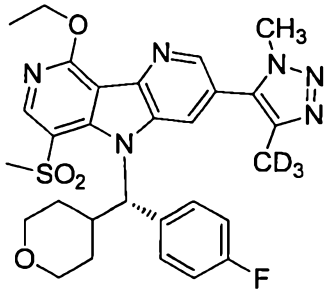


LCMS：RT = 1.736 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 608.15:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相

A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.92 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 3.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 1.85 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 0.67 (d, J=11.1 Hz, 1H), 0.61 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.46 (d, J=3.7 Hz, 2H)。

實例77

13-乙氧基-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

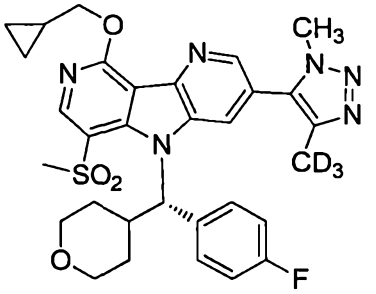


LCMS：RT = 1.615 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 582.25.:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.75 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.19 (t, J=11.3 Hz, 1H), 1.94 (d, J=13.1 Hz, 1H),

1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.49 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.44 (d, J=12.5 Hz, 1H)。

實例78

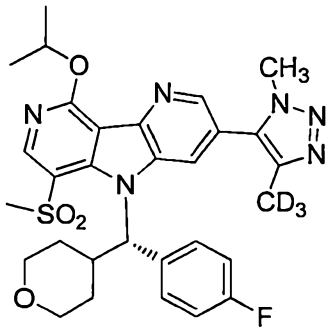
13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



LCMS：RT = 1.551 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 608.00:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7-μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (dd, J=11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 2 H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 1.94 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, J=4.6 Hz, 3H)。

實例79

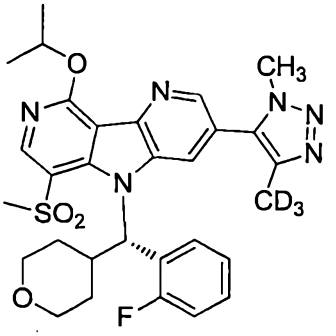
8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



LCMS：RT = 1.544 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 596.1:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7-μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.2, 5.5 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 3.57 -3.50 (m, 2 H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.94 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.48 (t, *J*=5.5 Hz, 6H), 0.49 - 0.41 (m, 1H)。

實例80

8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

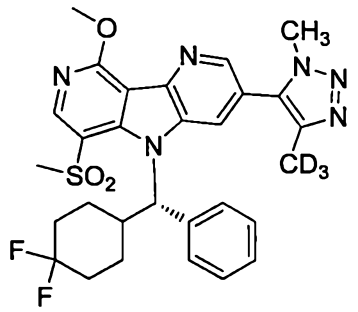


LCMS：RT = 1.739 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 596.1:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95

ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.6, 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=10.1 Hz, 1H), 5.76 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.27 (t, J=11.1 Hz, 1H), 1.85 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.71 - 0.63 (m, 1H)。

實例81

8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

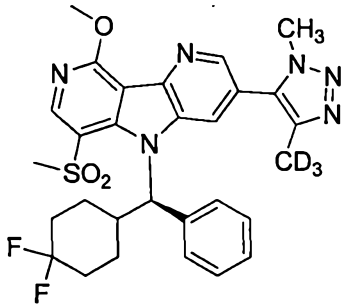


LCMS：RT = 0.89 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 584.2: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 11.87 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 11.67 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動

相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 6.94 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.19 (m, 3H)。對掌性SFC RT= 6.389 min (管柱：對掌性OD-H 250 X 4.6 mm ID，5 mm，流動速率：2.0 mL/min，移動相：70/30 CO_2/MeOH)。

實例82

8-[(R)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

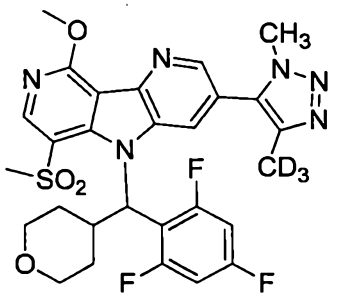


LCMS：RT = 0.89 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 584.2: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 11.87 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 11.67 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流

速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 6.94 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.72 - 1.19 (m, 3H)。對掌性SFC RT= 11.069 min (管柱：對掌性OD-H 250 X 4.6 mm ID，5 mm，流動速率：2.0 mL/min，移動相：70/30 CO_2/MeOH)。

實例83

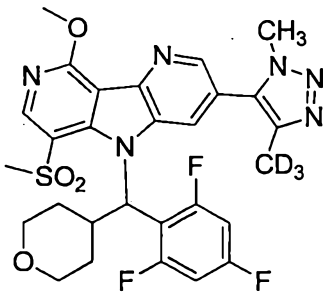
10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[氧雜環己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體1



LCMS：RT = 1.515 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 604.1：(管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.72 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 3H), 0.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。對掌性HPLC RT = 7.53 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：45%乙醇/庚烷(0.1% DEA)；流速：1 mL/min)。

實例84

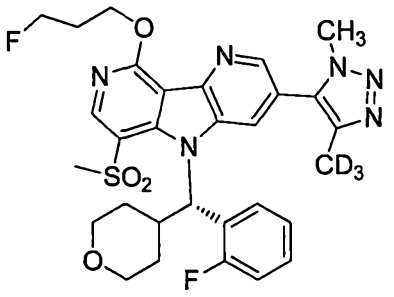
10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[氧雜環己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體2



LCMS：RT = 1.515 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 604.1: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.72 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 3H), 0.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。對掌性HPLC RT = 9.34 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：45%乙醇/庚烷(0.1% DEA)；流速：1 mL/min)。

實例85

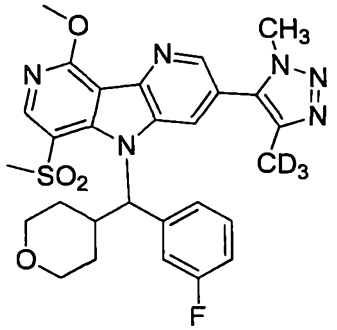
8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-(3-氟丙氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



LCMS：RT = 1.457 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 614.1:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.91 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 3H), 4.69 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (t, J=11.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 0.66 (d, J=12.1 Hz, 1H)。

實例86

8-[(3-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體1

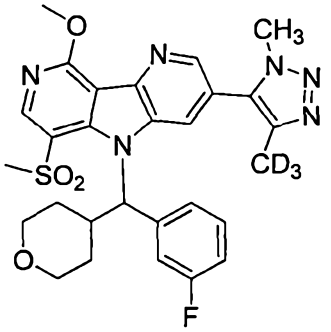


LCMS：RT = 0.79 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 568.2 (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN -

0.1 %TFA)。HPLC RT = 10.576 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 10.563 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.08 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.16 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J=12.9, 4.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 0.40 (d, J=12.8 Hz, 1H)。對掌性SFC RT= 8.378 min (管柱：對掌性OD-H 250 X 4.6 mm ID，5 mm，流動速率：2.0 mL/min，移動相：70/30 CO_2/MeOH)。

實例87

8-[(3-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體2

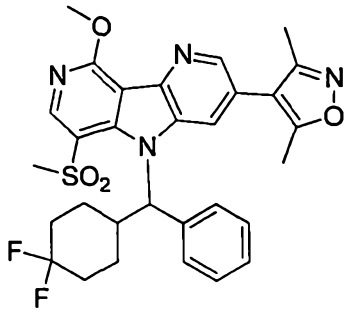


LCMS：RT = 0.79 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 568.2 (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 %

B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 10.576 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 10.563 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.08 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.16 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J=12.9, 4.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 0.40 (d, J=12.8 Hz, 1H)。對掌性SFC RT = 10.680 min (管柱：對掌性OD-H 250 X 4.6 mm ID，5 mm，流動速率：2.0 mL/min，移動相：70/30 CO_2/MeOH)。

實例88

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體1

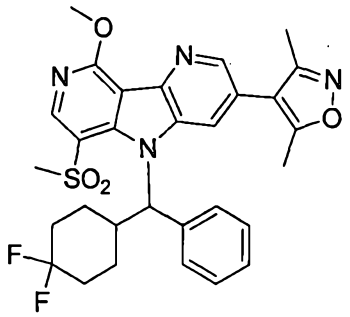


LCMS：RT = 1.95 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 581.1: (管柱：

Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.70 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (d, J=12.8 Hz, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.84 (br. s., 1H), 1.65 (d, J=19.3 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。對掌性HPLC RT = 18.1 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：14%乙醇/庚烷(0.1% DEA)；流速：1 mL/min)。

實例89

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體2

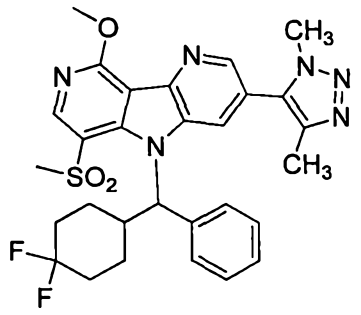


LCMS：RT = 1.95 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 581.1: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.70 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.23

(s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (d, J=12.8 Hz, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.84 (br. s., 1H), 1.65 (d, J=19.3 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。對掌性HPLC RT = 20.2 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：14%乙醇/庚烷(0.1% DEA)；流速：1 mL/min)。

實例90

8-[(4,4-二氟環已基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體1

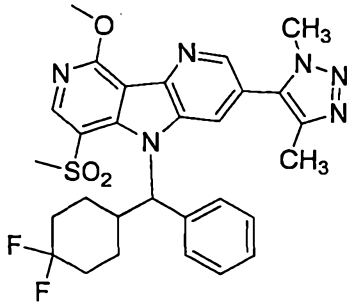


LCMS：RT = 1.749 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 581.15.: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.71 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 7H), 1.85 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=17.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=8.6 Hz, 1H)。對掌性SFC RT = 4.58 min (管柱：Chiralpak IB，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：70/30 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

實例91

8-[(4,4-二氟環已基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲

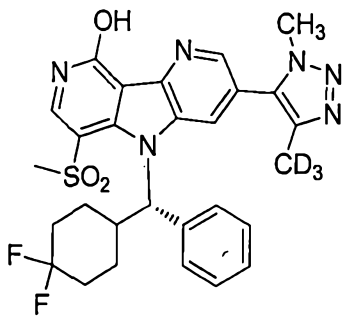
磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-對映異構體2



LCMS：RT = 1.749 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 581.15.:（管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.71 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 7H), 1.85 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=17.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=8.6 Hz, 1H)。對掌性SFC RT = 5.45 min（管柱：Chiralpak IB，250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：70/30 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

實例92

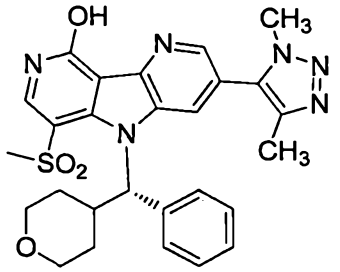
8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-(²H$_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-醇



LCMS：RT = 1.542 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 570.2 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 3H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 4H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 4H), 0.74 (br. s., 1H)。

實例93

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-醇

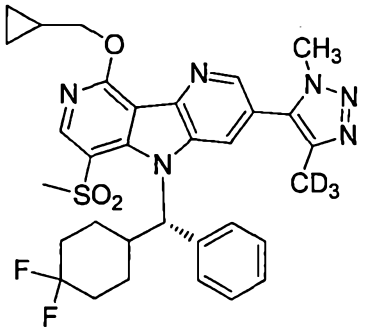


LCMS：RT = 1.13 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 533.2 (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min.)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.56 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.22 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (d,

J=13.1 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 0.48 (d, J=11.8 Hz, 1H)。

實例94

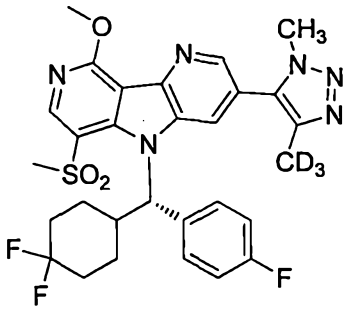
13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



LCMS：RT = 0.98 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 624.3: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 13.529 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 13.169 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.93 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.80 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.37 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.69 -1.53 (m, 2 H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 3H), 0.60 - 0.52 (m, 2H)。

實例95

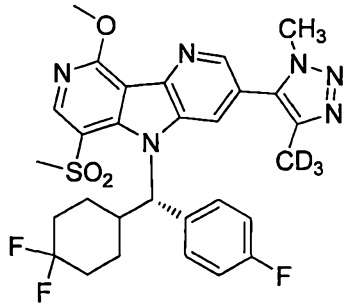
8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(4-氟苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



LCMS：RT = 0.90 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 602.2: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 10.849 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 10.483 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.78 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 0.60 (d, J=9.7 Hz, 1H)。對掌性SFC RT = 12.40 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

實例96

8-[(R)-(4,4-二氟環己基)(4-氟苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

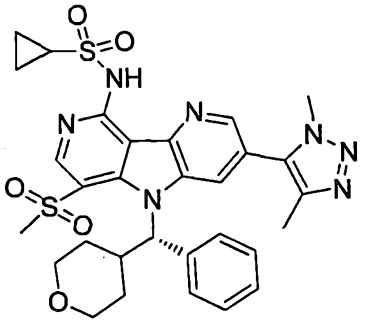


LCMS：RT = 0.90 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 602.2: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50mm 1.7u (1.6 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC RT = 10.849 min (管柱：Sunfire C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。HPLC RT = 10.483 min。(管柱：XBridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：5:95 ACN:水及0.05% TFA；移動相B：95:5 ACN:水及0.05% TFA；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.78 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 0.60 (d, J=9.7 Hz, 1H)。對掌性SFC RT = 14.75 min (管柱：Chiralcel OD-H 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：80/20 CO_2/MeOH；流速：2 mL/min)。

實例97

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-

基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺

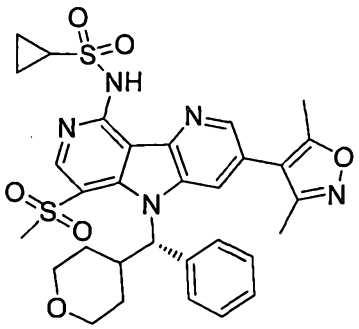


向5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(40.0 mg，0.073 mmol)及環丙烷磺醯胺(35.5 mg，0.293 mmol)於NMP (0.50 mL)中之攪拌溶液中添加t-BuOK (20.5 mg，0.183 mmol)。在95℃下加熱反應混合物5.5 h且隨後冷卻至室溫。用NH_4Cl飽和溶液稀釋混合物且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺(12.2 mg，26.2%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.68 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.87 (br d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.61 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (br d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.20 (br t, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (br

d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 3H), 1.32 (br s, 2H), 1.17 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.50 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.588 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 636.0；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：100 %。

實例98

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺



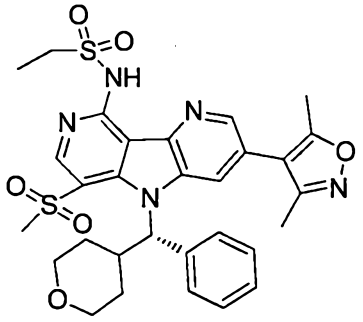
向5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(23.0 mg，0.042 mmol)及乙磺醯胺(90.4 mg，0.579 mmol)於NMP (1.20 mL)中之攪拌溶液中添加t-BuOK (55.6 mg，0.496 mmol)。在95℃下加熱反應混合物14.5 h且冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物且用10% LiCl溶液洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質。此藉由急驟層析(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶劑A/B = DCM/10% MeOH/DCM，RediSep SiO_2 24 g，在254 nM下偵測，及在220 nM下監測)來純化。濃縮適當溶離份，得到不純化合物。其藉由製備型HPLC進一步純化。(3-LUNA C18 100 ×30

mm，40 mL min，30至80% 12 min梯度，6 min 100%保持；A：90%水-10% MeOH-0.1% TFA；B：90%MeOH-10%水-0.1% TFA，在220 nM下偵測)。濃縮所需溶離份且凍乾成TFA鹽。藉由$NaHCO_3$飽和溶液洗滌將EtOAc中之此TFA鹽釋放至游離胺鹼。濃縮之EtOAc層提供油狀物，且隨後經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到(N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基-(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺(6.5 mg，6.1%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.66 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.36 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.27 (br s, 1H), 6.69 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.67 (br d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.20 (br t, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.31 (br s, 2H), 1.15 (br s, 2H), 0.46 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.878 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 636.5；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：98 %。

實例99

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯

基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]乙烷-1-磺醯胺

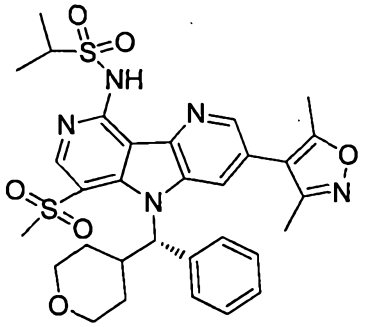


向5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(23.0 mg，0.042 mmol)及乙磺醯胺(16.1 mg，0.147 mmol)於DMF (0.25 mL；注意；若使用NMP代替DMF，則其可避免由DMF由在鹼中加熱產生之副產物)中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(14.2 mg，0.13 mmol)。在95℃下加熱反應混合物14 h且冷卻至室溫。用鹽水稀釋混合物且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質。此經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]乙烷-1-磺醯胺(2.8 mg，10.7%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.64 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.66 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.86 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.50 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.37 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H),

3.19 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51 - 2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.43 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.596 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 625.0；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50 ℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：100 %。

實例100

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]丙烷-2-磺醯胺

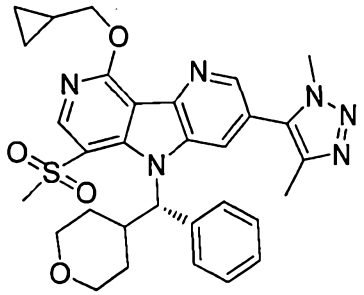


遵循與在N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]乙烷-1-磺醯胺之製備中所描述之程序類似的程序，將5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(23.0 mg，0.042 mmol)及丙烷-2-磺醯胺(18.1 mg，0.147 mmol)轉化成N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]丙烷-2-磺醯胺(2.2 mg，7.5%)。^{1}H

NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.67 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.87 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.65 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.19 (br t, *J*=11.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.60 (br t, *J*=12.5 Hz, 2H), 1.40 (br t, *J*=5.9 Hz, 6H), 0.43 (br s, 1H)；LCMS：RT = 1.940 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 638；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm 粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：91 %。

實例101

13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(50.0 mg，0.094 mmol)於環丙基醇(1.20 mL，16.8 mmol)中之攪拌溶液中添

加t-BuOK (22.0 mg，0.196 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物21.5 h且用EtOAc稀釋。用10% LiCl溶液洗滌所得混合物。經$MgSO_4$乾燥EtOAc層，過濾且濃縮。藉由急驟層析(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶劑A/B = 己烷/EtOAc，RediSep SiO_2 12 g，在254 nM下偵測，且在220 nM下監測)純化粗物質。濃縮適當溶離份，得到5-溴-13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(53.4 mg，99%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 6.88 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.12 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.57 - 0.49 (m, 2H), 0.39 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；HPLC：RT=3.145 min (Chromolith ODS 4.6 × 50 mm (4 min梯度)用10-90% MeOH水溶液溶離，歷經4 min，含有0.% TFA，4 mL/min，在220 nm下監測)；MS (ES): m/z= 570.4 $[M+H]^+$。

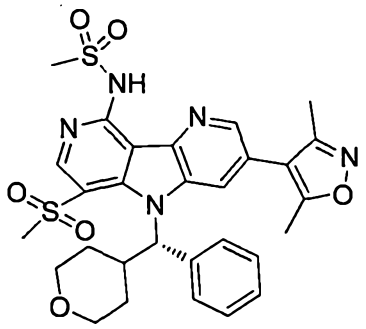
步驟2：13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯：

用氮氣淨化5-溴-13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25.0 mg，0.044 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(30.5 mg，0.079 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (3.8 mg，3.29 μmol)於DMF (1.0 mL)中之攪拌混合物。在淨化時，添加碘化亞銅(1.25 mg，6.57 μmol)及Et_3N (0.013 mL，0.096 mmol)。繼

續氮氣淨化5 min。在85℃下加熱混合物4 h且冷卻至室溫。在氮氣淨化下添加另一批1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(30.5 mg，0.079 mmol)、Et_3N (0.013 mL，0.096 mmol)、碘化亞銅(1.25 mg，6.57 μmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (3.8 mg，3.29 μmol)。在95℃下加熱混合物14 h且冷卻至室溫。用1:1 MeOH/DCM (10 mL)稀釋混合物，過濾且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(10.9 mg，42.4%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.70 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.87 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.19 (br t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.44 (br s, 1H), 0.60 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.45 (br d, *J*=3.7 Hz, 3H), 0.31 - 0.30 (m, 1H)；LCMS：RT = 1.70 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 587.4；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：97 %。

實例102

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺



步驟1：N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}甲磺醯胺：

向5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(45.0 mg，0.085 mmol)及甲磺醯胺(72.6 mg，0.764 mmol)於DMF (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加t-BuOK (60.0 mg，0.535 mmol)。在95℃下加熱反應混合物13.5 h且冷卻至室溫。用EtOAc稀釋混合物，用10% LiCl溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶劑A/B = DCM/10% MeOH/DCM，RediSep SiO_2 24 g，在254 nM下偵測，及在220 nM下監測)純化粗物質。濃縮適當溶離份，得到N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}甲磺醯胺(24.0 mg，47.7%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.85 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.13 (d, *J*=13.2 Hz,

1H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.60 (qd, *J*=12.4, 4.5 Hz, 1H), 0.41 (d, *J*=12.7 Hz, 1H)；HPLC：RT=2.780 min (Chromolith ODS 4.6 × 50 mm (4 min梯度)，用10-90% MeOH水溶液溶離，歷經4 min，含有0.% TFA，4 mL/min，在220 nm下監測)；MS (ES): m/z= 593; 595 $[M+H]^+$。

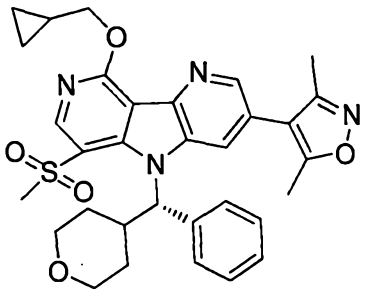
步驟2：N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺

向N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}甲磺醯胺(12.0 mg，0.020 mmol)及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(5.7 mg，0.040 mmol)於二噁烷(0.50 mL)中之攪拌溶液中添加2 M K_3PO_4溶液(0.025 mL，0.051 mmol)。用氮氣淨化混合物且添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(5.33 mg，6.53 μmol)，且隨後加熱至95℃持續1 h。經冷卻之混合物用1:1 MeOH/DCM (10 mL)稀釋，過濾且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm, 5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺(3.5 mg，28.4%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.37 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.29 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.68 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.21 (br t, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06

(s, 3H), 1.99 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 0.44 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.75 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 610.3；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm 粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：96 %。

實例103

13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

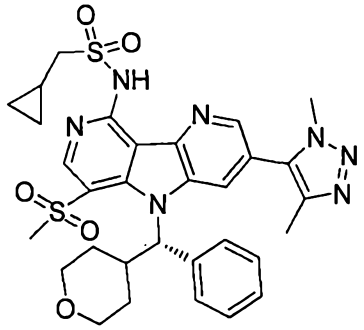


遵循與在N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺之步驟2之製備中所描述之程序類似的程序，將5-溴-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(25.0 mg，0.044 mmol)及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(12.4 mg，0.088 mmol)轉化成13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]-十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(15.7 mg，61.1%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.29 -

7.23 (m, 1H), 6.69 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.87 (br d, *J*=14.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (br t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (br s, 1H), 1.67 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.56 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.44 (br s, 1H), 0.60 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.45 (br d, *J*=4.4 Hz, 2H), 0.38 (br d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.84 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 587.2；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：100%。

實例104

1-環丙基-N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺



步驟1：N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}-1-環丙基甲磺醯胺

遵循與在N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}甲磺醯胺之製備中所描述之程序類似的程序，將5-溴-10-甲磺醯基

-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(40.0 mg，0.075 mmol)及環丙基甲磺醯胺(88.0 mg，0.651 mmol)轉化成N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}-1-環丙基甲磺醯胺(50.0 mg，定量產量)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 6.84 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.81 (br dd, *J*=11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.11 (br d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.57 (qd, *J*=12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H)；HPLC：RT=3.058 min (Chromolith ODS 4.6 × 50 mm (4 min梯度)，用10-90% MeOH水溶液溶離，歷經4 min，含有0.% TFA，4 mL/min，在220 nm下監測)；MS (ES): m/z= 633; 635 $[M+H]^+$。

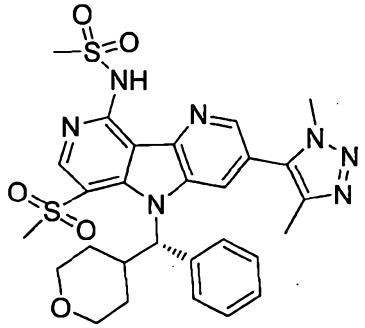
步驟2：1-環丙基-N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺

遵循與在13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之步驟2製備中所描述之程序類似的程序，將N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}-1-環丙基甲磺醯胺(25.0 mg，0.039 mmol)及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(27.4 mg，0.071 mmol)轉化成1-環丙基-N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基

(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺(2.9 mg，11.3%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.66 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.69 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.67 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.20 (br t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 1.15 (br s, 1H), 0.57 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.50 (br d, *J*=12.1 Hz, 1H), 0.35 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H)；LCMS：RT = 1.698 min；(ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 650.2；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：100%。

實例105

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺

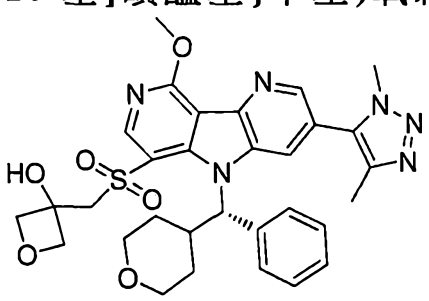


遵循與在1-環丙基-N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺之製備中所描述之程

序類似的程序，將N-{5-溴-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}甲磺醯胺(12.0 mg，0.020 mmol)及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(14.5 mg，0.036 mmol)轉化成N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]甲磺醯胺(3.2 mg，26.0%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.64 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.69 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.20 (br t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.96 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.62 (br s, 2H), 0.49 (br d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.418 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 610.05；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：100%。

實例106

3-({[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基]磺醯基}甲基)氧雜環丁-3-醇

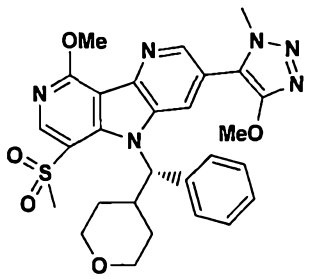


在氮氣下在室溫下向5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基

-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(24.0 mg，0.044 mmol)於THF (1.50 mL)中之攪拌溶液中添加含1 M KHMDS之THF (0.077 mL，0.077 mmol)。在室溫下攪拌混合物15 min且添加氧雜環丁烷-3-酮(11.2 mg，0.155 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物10 min且傾入MeOH (10 mL)中。濃縮混合物且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：Waters XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到3-({[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基]磺醯基}甲基)氧雜環丁-3-醇(11.3 mg, 41.6%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.70 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.75 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.13 (d, *J*=14.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.18 (t, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 5H), 1.98 (br. s., 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 0.42 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LCMS：RT = 1.25 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ = 619.3；LCMS：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.11 mL/min。在220 nm下之HPLC純度：98%。

實例107

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

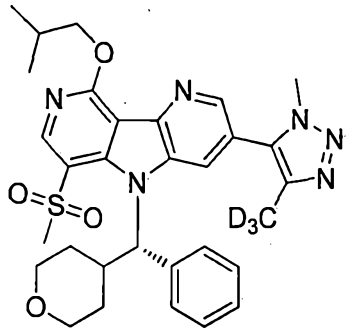


向乾燥、經氮氣沖洗之1打蘭瓶中裝入乙酸四甲銨(30.1 mg，0.226 mmol)、二氯化雙(三苯膦)鈀(II) (7.94 mg，0.011 mmol)及(*S*)-3-溴-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-*c*']二吡啶(60.0 mg，0.113 mmol)。向此中添加4-甲氧基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(41.9 mg，0.226 mmol)。瓶再次用氮氣沖洗。向此中添加*N*-甲基-2-吡咯啶酮(0.8 ml)。在氮氣流下劇烈攪拌所得混合物10 min。將瓶置於95℃下之預加熱油浴中且加熱隔夜。添加乙酸四甲銨(30.1 mg，0.226 mmol)且在95℃下再加熱反應物30 min。冷卻反應物至室溫，用乙酸乙酯稀釋，用飽和氯化銨、隨後水、隨後鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：20-50% B，歷經30 min隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化殘餘物，得到39.4 mg (62%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.65 (d, *c*, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.72 (d, 3.92 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.54-3.33 (m, 2H), 3.18 (t, *J*=11x2 Hz, 1H), 2.0 (d,

J=13.6 Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 0.35 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$ = 365.5。

實例108

10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(2-甲基丙氧基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

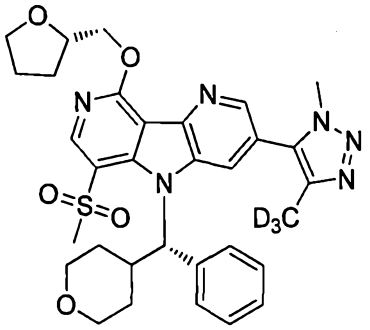


向2打蘭壓力瓶中裝入10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.036 mmol)及KOtBu (20.41 mg，0.182 mmol)。在室溫下向該混合物中添加2-甲基-1-丙醇(500 µl，5.40 mmol)。在2.5 h之後，用幾滴1.0 N HCl淬滅反應混合物且藉由製備型HPLC純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。收集溶離份得到7.2 mg (33%產率)產物。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 3.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.43 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.21 (t, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.23 (dt, *J*=13.0, 6.7 Hz, 1H), 1.98 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 1.09

(d, *J*=6.2 Hz, 6H), 0.46 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。質譜實驗值592 $(M+H)^+$。

實例109

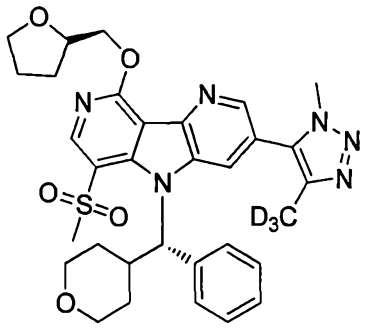
10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-[(2R)-氧雜環戊烷-2-基甲氧基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



由(R)-(-)-四氫糠醇，遵循與針對10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(2-甲基丙氧基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到8.6 mg (38%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 1H), 1.62 (qd, *J*=12.4, 4.3 Hz, 2H), 0.94 - 0.79 (m, 3H), 0.40 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。對掌性HPLC：Chiralpak ID管柱，60% MeOH，2 mL/min，150巴，溫度：35℃；流動速率：40 mL/min，持續17 min，UV在252 nm下監測，注射：0.25 mL約6 mg/mL，於MeOH中(12 mg，藉由堆疊注射純化。SFC RT：11 min。質譜實驗值620 $(M+H)^+$。

實例110

10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-[(2S)-氧雜環戊烷-2-基甲氧基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

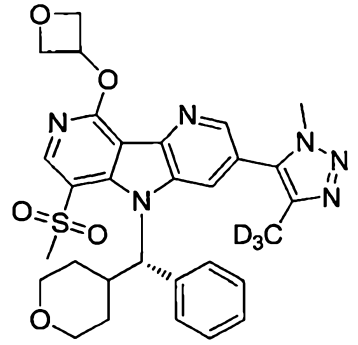


由四氫糠醇，遵循與針對10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-13-(2-甲基丙氧基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到5.9 mg (26%產率)產物。在最後步驟中產生之非對映異構體藉由對掌性SFC分離。Chiralpak ID 製備型管柱，21 × 250 mm，5μm歷經，移動相：60% MeOH/CO_2，130巴，溫度：35℃，流動速率：40 mL/min，持續17 min。UV在252 nm下監測，注射：0.25 mL約6 mg/mL，於MeOH中。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 6.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=11.3, 3.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.58 (qd, J=6.8, 3.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 2H), 0.95 - 0.77 (m, 3H), 0.39 (d, J=13.3 Hz, 1H)。對掌性SFC RT：13.5 min。質譜實驗值620 $(M+H)^+$。

實例111

10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜

環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向24/40-50 mL圓底燒瓶中裝入10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(336 mg，0.611 mmol)及溶解於DMF (6113 μl)中。向該溶液中添加$POCl_3$ (570 μl，6.11 mmol)。將燒瓶置於預加熱至80℃之油浴中且於部分填充有氮氣之氣囊中排氣。在1.5 h之後，將反應混合物傾至冰上且用乙酸乙酯稀釋。用固體碳酸氫鈉緩慢淬滅反應混合物。將溶液轉移至分液漏斗中且分離各層且用水洗滌有機相。用乙酸乙酯萃取水相且丟棄水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載及乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100 mm，且用丙酮/DCM 0% [75 mL]、0-25% [250 mL]、25% [200 mL]、25-100% [400 mL]溶離)。收集溶離份得到282 mg (83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 6.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.29 - 3.18

(m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。質譜實驗值555 $(M+H)^+$。

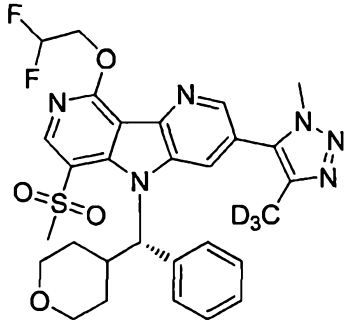
步驟2：10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向2打蘭壓力瓶中裝入13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(38 mg，0.069 mmol)及KOtBu (38.5 mg，0.343 mmol)。向該混合物中添加氧雜環丁-3-醇(750 μl，11.82 mmol)。在2 h之後，用氮氣流蒸發揮發物。用2 mL甲醇稀釋混合物，經由0.45 μ針筒頭過濾器過濾且藉由製備型HPLC純化：管柱：Waters XBridge C18 100 × 30mm 5u，溶劑：A:95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10 mM NH_4OAc，%B：33%等度(10 min)，流動速率：30 mL/min，4次注射，在254 nM下監測。在速度真空上濃縮含有產物之溶離份隔夜。經由用DCM洗滌之小矽膠塞過濾產物且用丙酮溶離得到18.5 mg (45%產率)產物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.93 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.02 (quin, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 2H), 5.04 (ddd, *J*=9.8, 7.5, 5.8 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J*=11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.38 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。質譜實驗值592 $(M+H)^+$。

實例112

13-(2,2-二氟乙氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三

唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

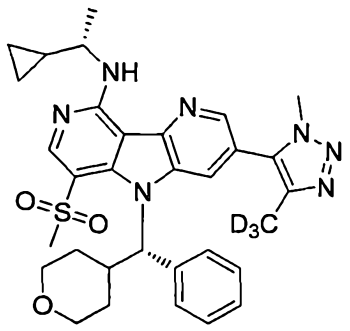


步驟1：13-(2,2-二氟乙氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

由2,2-二氟乙醇，遵循與針對10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到5.7 mg (23%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 6.93 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.25 (m, 1H), 5.17 - 4.97 (m, 2H), 4.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 1H), 0.39 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。質譜實驗值600 $(M+H)^{+}$。

實例113

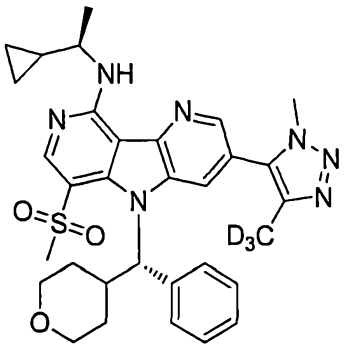
N-[(1S)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



向1打蘭壓力瓶中裝入13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(17.3 mg，0.031 mmol)且溶解於DMSO (250 μL)中。向該溶液中添加(S)-1-環丙基乙胺(53.2 mg，0.624 mmol)。在2 h之後，用500 μL甲醇稀釋混合物，經由0.45 μ針筒頭過濾器過濾且藉由製備型HPLC純化。管柱：Waters XBridge C18 100 × 30mm 5u，溶劑：A:95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10mM NH_4OAc，%B梯度52% (15 min)，流動速率：30 mL/min，1次注射，在254nm下監測。在速度真空上濃縮含有產物之溶離份隔夜。經由用DCM洗滌之小矽膠塞過濾產物且用丙酮溶離得到17.2 mg (91%產率)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 6.89 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, *J*=11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 - 0.46 (m, 5H), 0.41 (dq, *J*=9.1, 4.7 Hz, 1H)。質譜實驗值603 $(M+H)^+$。

實例114

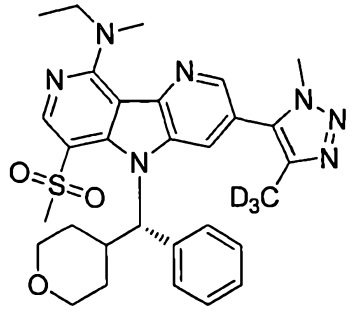
N-[(1R)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



由(R)-1-環丙基乙胺、0.5硫酸二代鹽，遵循與針對N-[(1S)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到6.8 mg (52%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 6.89 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.66 - 0.44 (m, 5H), 0.42 - 0.34 (m, 1H)。質譜實驗值603 $(M+H)^+$。

實例115

N-乙基-10-甲磺醯基-N-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺

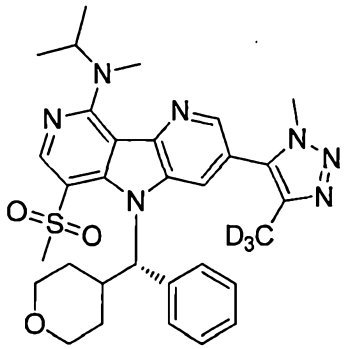


由N-乙基甲胺，遵循與針對N-[(1S)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯

基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到14.8 mg (93%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.93 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.38 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.46 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。質譜實驗值577 $(M+H)^{+}$。

實例116

10-甲磺醯基-N-甲基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(丙-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺

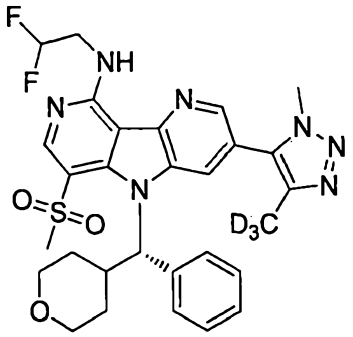


由N-異丙基甲胺，遵循與針對N-[(1S)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到15.7 mg (96%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.13 (spt, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.6 Hz, 1H),

3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 6H), 0.46 (d, *J*=13.1 Hz, 1H)。質譜實驗值591 $(M+H)^+$。

實例117

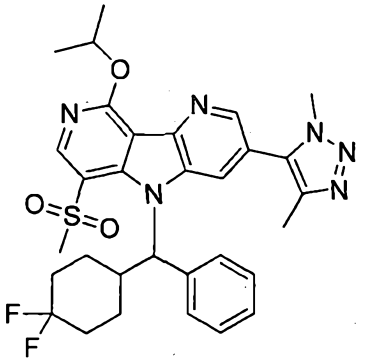
N-(2,2-二氟乙基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



由2,2-二氟乙胺，遵循與針對N-[(1S)-1-環丙基乙基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到18.4 mg (56%產率)產物。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.25 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 6.90 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.32 - 5.96 (m, 1H), 4.25 (tdd, J=14.5, 6.3, 4.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, J=11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (td, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 1H), 0.45 (d, J=12.5 Hz, 1H)質譜實驗值599 $(M+H)^+$。

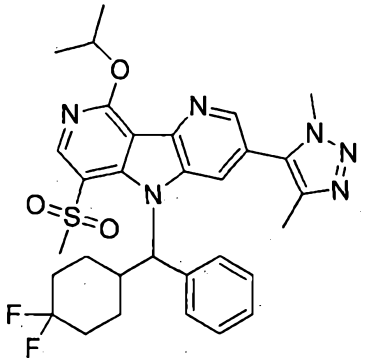
實例118及119

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例118

對映異構體A



實例119

對映異構體B

步驟1：3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向10-20 mL微波瓶中裝入1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(650 mg，1.68 mmol)且用DMF (7019 µl)稀釋。向該溶液中添加3-溴-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(500 mg，1.40 mmol)、碘化銅(I) (40.1 mg，0.211 mmol)、三乙胺(293 µl，2.11 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (122 mg，0.105 mmol)。密封瓶且使用超純氬氣及音波處理脫氣2分鐘。將瓶置於預加熱至80℃的油浴中。在1.5 h之後，經由矽藻土墊過濾溫熱反應物且在減壓下濃縮。使所得固體懸浮於DCM中且藉由過濾收集。用少量DCM，隨後幾體積己烷洗滌濾餅，得到165 mg所需產物。上清液直接裝載至管柱上且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載且乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100mm，且用甲醇/DCM 0% [75 mL]、0-4% [201 mL]、4% [201 mL]、4-10% [200 mL]溶離)。在減壓下濃縮含有產物之溶離份且與先前過濾之物質組合，得到370 mg (71%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.72 (s,

1H), 7.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。質譜實驗值373 $(M+H)^+$。

步驟2：5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向24/40-50 mL圓底燒瓶中裝入三苯基膦(423 mg，1.61 mmol)且溶解於THF (4028 μl)中。冷卻混合物至0℃且一次性添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(371 mg，1.61 mmol)。在30 min之後，形成黏稠乳白色固體且添加(4,4-二氟環己基)(苯基)甲醇(365 mg，1.61 mmol)。在20 min之後，添加呈固體狀之3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(300 mg，0.806 mmol)。使用4 mL THF將剩餘咔啉洗滌至反應混合物中。在1 h之後，添加TFA (621 μl，8.06 mmol)且攪拌混合物30 min且在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋黃色油狀物且用1.5 M磷酸三鉀溶液淬滅且轉移至分液漏斗中。分離各層。黏稠乳液存留且藉由過濾收集得到65 mg所需產物。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟層析純化：(40 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載及乾燥，溶離份尺寸：21 mL 16 × 150 mm，且用丙酮/DCM 0% [102 mL]、0-30% [400 mL]、30% [400 mL]、30-100% [400 mL]溶離)。收集溶離份且合併批料得到343 mg (73.3%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 6.92 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.77 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.42 (m, 2H), 0.57 (br. s., 1H)。質譜實驗值581 $(M+H)^+$。

步驟3：9-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向24/40-100 mL圓底燒瓶中裝入(S)-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(343 mg，0.591 mmol)且溶解於DMF (1737 μL)中且添加$POCl_3$ (50 μL，0.536 mmol)。將燒瓶置於預加熱至80℃之反應區塊中。在2 h之後，將混合物傾至冰上且用乙酸乙酯稀釋。用固體碳酸氫鈉緩慢淬滅反應混合物。將經淬滅之溶液轉移至分液漏斗中且分離各層。用水洗滌有機相。用乙酸乙酯萃取水相且丟棄水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在試圖將產物溶解於DCM中以裝載至管柱上時，白色固體存留。藉由過濾收集固體且NMR顯示其為所需產物。濃縮上清液且再重複濕磨製程三次，得到合併產量之197 mg純產物。藉由急驟層析純化上清液：(24 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載且乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100 mm，且用乙酸乙酯/DCM 0% [102mL]、0-30% [252mL]、30% [300 mL]、30-100% [252mL]溶離)。收集溶離份得到70 mg所需產物，其與先前收集之批料合併得到267 mg (77%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 6.96 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.75 - 1.56 (m, 2H), 0.59 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。質譜實驗值585 $(M+H)^+$。

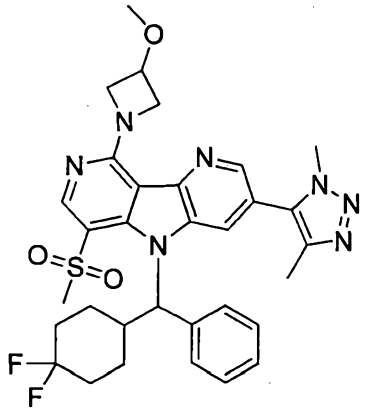
步驟4：8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向1打蘭壓力瓶中裝入2-丙醇(500 μl，6.49 mmol)。添加KOtBu (96 mg，0.855 mmol)且攪拌30 min。添加9-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-(甲磺醯基)-5H吡咯并

[3,2-b:4,5-c']二吡啶(50 mg，0.085 mmol)，隨後添加NMP (500 μL)。在10 min之後，用碳酸氫鈉飽和溶液淬滅混合物且用DCM稀釋。分離各層且用水及鹽水洗滌有機相且丟棄水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，在高真空壓力下濃縮且藉由製備型HPLC純化。粗物質質量：44 mg。將粗物質溶解於2 mL NMP中。管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5u，溶劑：A:95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10mM NH_4OAc，%B梯度50% (13 min)，流動速率：30 mL/min，產物RT：10.45 min，4次注射，在254 nm下監測。在速度真空上濃縮含有產物之溶離份隔夜得到36 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC分離外消旋混合物：Chiralcel OD-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm粒徑。移動相：20% MeOH/CO_2，130巴，溫度：35℃，流動速率：70 mL/min，持續15 min，UV在220 nm下監測，注射：0.35 mL約7 mg/mL，於1:1 $CHCl_3$:MeOH中(36 mg，藉由堆疊注射純化)得到對映異構體A (15.2 mg，29%產率)及對映異構體B (13.5 mg，26%產率)。對映異構體A：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 6.90 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.84 (spt, *J*=6.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 4H), 0.67 - 0.58 (m, 1H)。SFC RT：10.95 min。質譜實驗值609 $(M+H)^+$。對映異構體B：^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 6.90 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.84 (spt, *J*=6.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.36 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.69 - 1.62 (m, 4H), 0.68 - 0.58 (m, 1H)。SFC RT：13 min。質譜實驗值609 $(M+H)^+$。

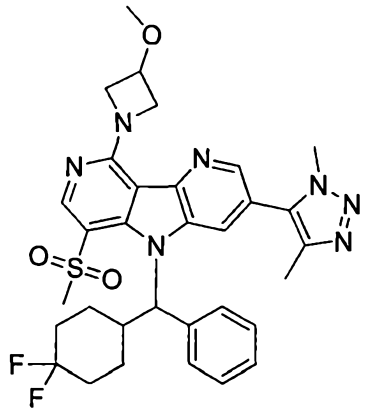
實例120及121

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例120

對映異構體A



實例121

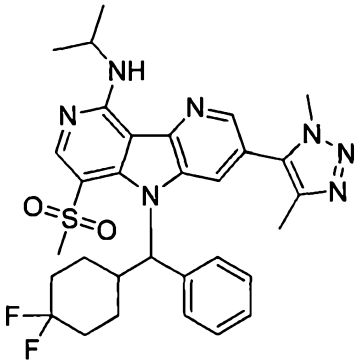
對映異構體B

由3-甲氧基氮雜環丁烷、HCl，遵循與針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到33 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC分離對映異構體：Chiralcel OD-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm粒徑，移動相：20% MeOH/CO_2，150巴，溫度：35℃，流動速率：70 mL/min，持續39 min，UV在220 nm下監測，注射：0.75 mL約8 mg/mL，於1:1 $CHCl_3$:MeOH中(33 mg，藉由堆疊注射純化)，得到對映異構體A (13.2 mg，40%產率)及對映異構體B (13 mg，39%產率)。對映異構體A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.23 - 4.75 (m, 2H), 4.72 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (tt, *J*=6.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.83 - 2.71 (m, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.34 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.22 (d, *J*=13.6 Hz,

1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.79 (m, 3H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 0.65 (d, *J*=10.5 Hz, 1H)。SFC RT：25 min。質譜實驗值636 $(M+H)^+$。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 6.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.23 - 4.75 (m, 2H), 4.75 - 4.45 (m, 2H), 4.42 (tt, *J*=6.3, 4.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.84 - 2.69 (m, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 0.65 (d, *J*=10.8 Hz, 1H)。SFC RT：33.75 min。質譜實驗值636 $(M+H)^+$。

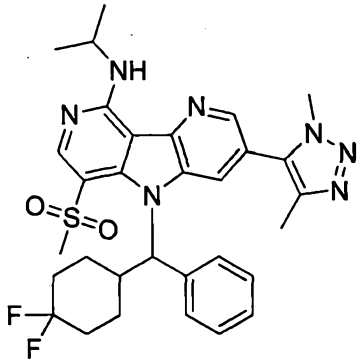
實例122及123

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-N-(丙-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



實例122

對映異構體A



實例123

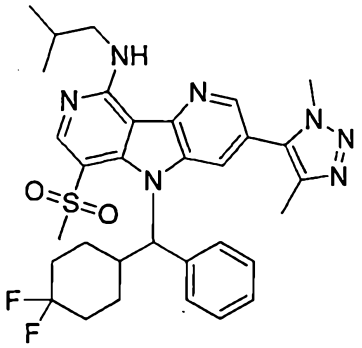
對映異構體B

由異丙胺，遵循與針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到30 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC分離對映異構體：Chiralcel OD-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm粒徑，移動相：20% MeOH/CO_2，130巴，溫度：35℃，流動速率：70

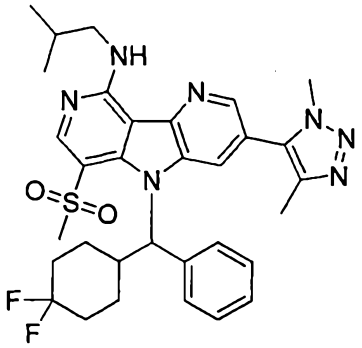
mL/min，持續19 min，UV在220 nm下監測，注射：0.35 mL約11 mg/mL，於1:1 $CHCl_3$:MeOH中(23 mg，藉由堆疊注射純化)，得到對映異構體A (11.6 mg，31%產率)及對映異構體B (11.8 mg，31%產率)。對映異構體A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 6.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 4H), 2.04 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.46 (dd, *J*=8.5, 6.5 Hz, 6H), 0.73 - 0.62 (m, 1H)。SFC RT：12.6 min。質譜實驗值608 $(M+H)^+$。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 6.88 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.46 (dd, *J*=8.5, 6.5 Hz, 6H), 0.74 - 0.63 (m, 1H)。SFC RT：15.5 min。質譜實驗值608 $(M+H)^+$。

實例124及125

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-N-(2-甲基丙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



實例124



實例125

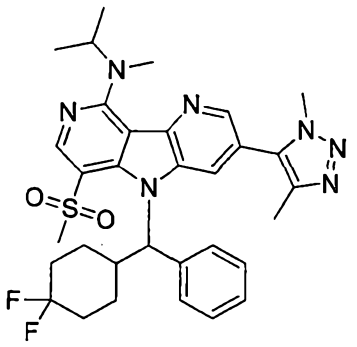
對映異構體A　　對映異構體B

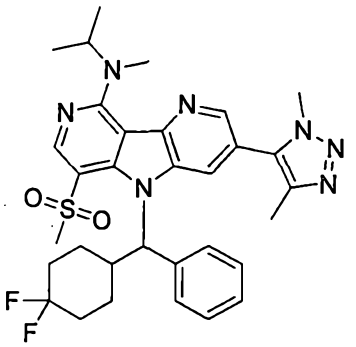
由異丁胺，遵循與針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到19.6 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC分離對映異構體：Chiralcel OD-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm粒徑，移動相：20% MeOH/CO_2，150巴，溫度：35℃，流動速率：70 mL/min，持續18 min，UV在220 nm下監測，注射：0.25 mL約7 mg/mL，於MeOH中(20 mg，藉由堆疊注射純化)，得到對映異構體A (7.8 mg，20.6%產率)及對映異構體B (9.8 mg，26%產率)。對映異構體A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.22 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.89 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 2.84 - 2.71 (m, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.23 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.73 - 0.64 (m, 1H)。SFC RT：12.9 min。質譜實驗值622 $(M+H)^+$。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.22 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.89 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 2.84 - 2.71 (m, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 4H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.76 - 0.66 (m, 1H)。SFC RT: 14.5 min。質譜實驗值622 $(M+H)^+$。

實例126及127

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-N-甲基-N-(丙-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺





實例126

對映異構體A

實例127

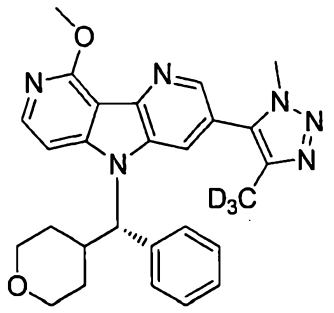
對映異構體B

由N-異丙基甲胺，遵循與針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到30.3 mg外消旋產物。藉由對掌性SFC分離對映異構體：Chiralcel OD-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm粒徑，移動相：35% MeOH/CO_2，150巴，溫度：35℃，流動速率：70 mL/min，持續12 min，UV在220 nm下監測，注射：0.5 mL約10 mg/mL，於MeOH中(30 mg，藉由堆疊注射純化)，得到對映異構體A (14.4 mg，44.5%產率)及對映異構體B (14.5 mg，44.8%產率)。對映異構體A：1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.13 (spt, J=6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (t, J=6.3 Hz, 6H), 0.67 (d, J=13.3 Hz, 1H)。SFC RT：16.1 min。質譜實驗值622 $(M+H)^+$。對映異構體B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 5.13 (spt, *J*=6.6 Hz, 1H),

3.67 - 3.62 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (t, *J*=6.4 Hz, 6H), 0.67 (s, 1H)。SFC RT: 18.6 min。質譜實驗值622 $(M+H)^+$。

實例128

13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-2'-甲氧基-3-硝基-2,3'-聯吡啶

向24/40-200 mL圓底燒瓶中裝入2,5-二溴-3-硝基吡啶(3.54 g，12.6 mmol)、(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(2.017 g，13.2 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.513 g，0.628 mmol)。將混合物溶解於THF (50.2 mL)中且添加2 M磷酸三鉀(18.84 ml，37.7 mmol)。使用音波處理及超純氬氣將混合物脫氣5 min。加熱混合物至80℃。在4.5 h之後，冷卻混合物，濃縮以移除大部分THF，隨後用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機相，過濾且濃縮，得到棕色固體。此物質在裝載於乾燥管柱上DCM中/吹乾且使用己烷(96 mL)、50% DCM/己烷(480 mL)、50至100% DCM/己烷(384 mL，線性梯度)、DCM (240 mL)、0至10%乙酸乙酯/DCM (384 mL，線性梯度)、10%乙酸乙酯/DCM (360 mL)溶離之SiO_2 (40 g)上純化。得到2.6 g (67%產率)產物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H),

8.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J*=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。質譜實驗值310 $(M+H)^+$。

步驟2：3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向於40 mL額定壓力瓶中之5-溴-2'-甲氧基-3-硝基-2,3'-聯吡啶(2.6 g，8.38 mmol)及DPPE (5.01 g，12.6 mmol)之混合物中添加1,2-二氯苯(20 mL)。密封瓶且加熱至165℃。在3 h之後，使瓶冷卻至環境溫度，隨後用乙醚稀釋溶液且過濾。濃縮濾液，用DCM濕磨且過濾。此固體自DCM再濕磨且過濾得到1.02 g (44%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.20 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H)。質譜實驗值279 $(M+H)^+$。

步驟3：13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向經烘箱乾燥之2-5 mL微波瓶中裝入4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(420 mg，1.08 mmol)且用DMF (4495 μl)稀釋。向該溶液中添加3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(250 mg，0.899 mmol)、碘化銅(I) (25.7 mg，0.135 mmol)、三乙胺(188 μl，1.35 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (78 mg，0.067 mmol)。密封瓶且使用超純氬氣及音波處理脫氣2分鐘。密封瓶且置於預加熱至80℃的油浴中。在35 min之後，冷卻混合物至室溫且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮溶液且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載且乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100 mm，且用甲醇/DCM 0% [100 mL]、0-5% [175 mL]、5% [125 mL]、5-7% [201mL]、7% [150 mL]溶離)。收集溶離份得到260 mg (97%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (br. s., 1H), 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.25 (d,

J=6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)。質譜實驗值298 $(M+H)^+$。

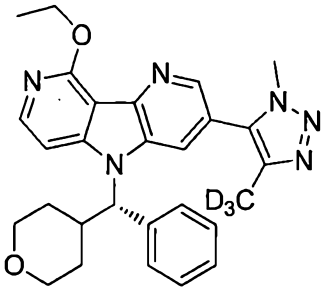
步驟4：13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向24/40-50 mL圓底燒瓶中裝入三苯基膦(459 mg，1.75 mmol)且溶解於THF (4372 µl)中。冷卻混合物至0℃且一次性添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(403 mg，1.75 mmol)。在30 min之後，黃色溶液變成黏稠乳白色漿液。添加(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(336 mg，1.75 mmol)且在10 min之後，添加呈固體狀之13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(260 mg，0.874 mmol)且添加額外量之THF (4372 µl)以溶解剩餘咔啉且將其添加至反應混合物中。移除冰浴。在45 min之後，添加TFA (674 µl，8.74 mmol)以淬滅反應物且攪拌混合物10 min且在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋黃色油狀物且用1.5 M磷酸三鉀溶液淬滅且轉移至分液漏斗中。分離各層且用水、鹽水洗滌有機相，過濾，經硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮且藉由急驟層析純化：(40 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載且乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100 mm，且用丙酮/DCM 0% [130 mL]、0-30% [250 mL]、30% [250 mL]、30-50% [250 mL]、50% [250 mL]、50-70% [250 mL]溶離)。收集溶離份得到194 mg，47.0% 產率)產物。用1 mL甲醇稀釋10 mg經純化產物且藉由製備型HPLC純化。Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5u，溶劑：A:95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10 mM NH_4OAc，%B梯度30% (15 min)，流動速率：30 mL/min。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。經由矽膠塞過濾所得固體，用丙酮溶離產物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d,

J=6.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 5.46 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.06 (dd, *J*=11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.07 (qt, *J*=11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.06 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。質譜實驗值472 $(M+H)^+$。

實例129

13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向2.0-5.0 mL微波瓶中裝入13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(196 mg，0.416 mmol)且溶解於DMF (4156 μl)中。向該溶液中添加$POCl_3$ (387 μl，4.16 mmol)。將瓶密封且置於預加熱至80℃之反應區塊中。在4 h之後，將反應混合物傾入冰水中且用固體碳酸氫鈉中和。用乙酸乙酯稀釋粗混合物且轉移至分液漏斗中，其中各層經分離。有機相用鹽水洗滌(×3)。用乙酸乙酯萃取合併之水相且丟棄水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓下濃縮且藉由急驟層析純化：

(24 g ISCO RediSep Rf，於DCM中/用DCM裝載及乾燥，溶離份尺寸：9 mL 13 × 100 mm，且用丙酮/DCM 0% [125 mL]、0-35% [333mL]、35% [165 mL]、35-100% [201mL]溶離)。收集溶離份得到133 mg (67.2%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 5.52 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (td, *J*=11.8, 2.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.05 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.06 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。質譜實驗值476 $(M+H)^+$。

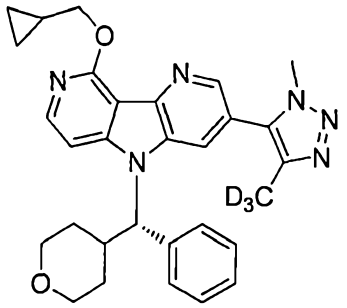
步驟2：13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向1打蘭壓力瓶中裝入乙醇(250 μL，4.28 mmol)且一次性添加KOtBu (23.57 mg，0.210 mmol)。在10 min之後，添加溶解於NMP (150 μL)中之13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(10 mg，0.021 mmol)。將瓶置於預加熱至55℃之反應區塊中。在2 h之後，用碳酸氫鈉飽和溶液淬滅混合物且用甲醇稀釋。經由0.45 μ針筒頭過濾器過濾出無機固體且藉由製備型HPLC純化澄清溶液：管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5u，溶劑：A:95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10 mM NH_4OAc，%B：32% (20 min)，流動速率：30 mL/min，1次注射，在254nm下監測。收集含有產物之溶離份且在減壓下濃縮。經由矽膠塞過濾所得固體，用丙酮溶離產物得到5.1 mg (49.5%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (d, *J*=6.3 Hz,

1H), 5.46 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.84 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.03 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。質譜實驗值486 $(M+H)^+$。

實例130

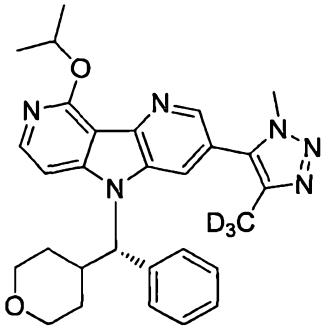
13-(環丙基甲氧基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



由環丙甲醇，遵循與針對13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到5.8 mg (53.4%產率)產物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.06 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.03 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H)。質譜實驗值512 $(M+H)^+$。

實例131

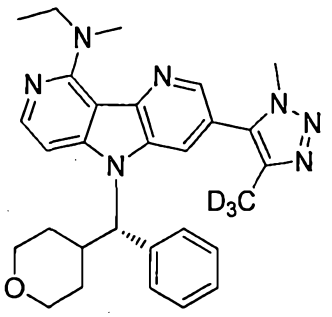
5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



由2-丙醇，遵循與針對13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到5.6 mg (52.8%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.73 (spt, *J*=6.3 Hz, 1H), 5.45 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.03 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J*=6.3, 4.3 Hz, 7H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H)。質譜實驗值500 $(M+H)^+$。

實例132

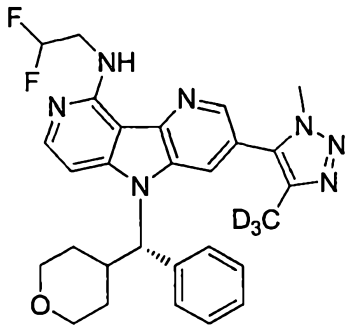
N-乙基-N-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



向1打蘭壓力瓶中裝入13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(10 mg，0.021 mmol)且溶解於NMP (150 μL)中。添加N-乙基甲胺(150 μl，1.73 mmol)且將反應物置於預加熱至90℃之加熱塊中。在4 h之後，藉由製備型HPLC直接純化完成之反應物：管柱：Waters XBridge C18 100 × 30mm 5u，溶劑A：95:5水/ACN；B：95:5 ACN/水；緩衝液：10 mM NH_4OAc，%B：43% (10 min)，流動速率：30 mL/min，1次注射，在254 nm下監測。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。經由矽膠塞洗滌所得固體，用丙酮溶離產物得到7.5 mg (69.4%產率)產物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.09 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.04 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H)。質譜實驗值499 $(M+H)^+$。

實例133

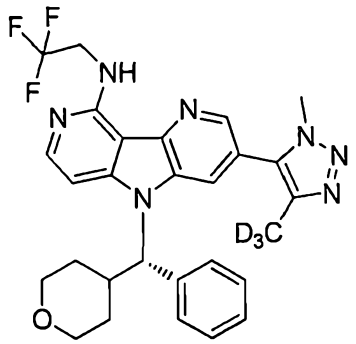
N-(2,2-二氟乙基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



由2,2-二氟乙胺，遵循與針對N-乙基-N-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到12.4 mg (89%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.32 - 5.97 (m, 1H), 5.38 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.05 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.53 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。質譜實驗值521 $(M+H)^+$。

實例134

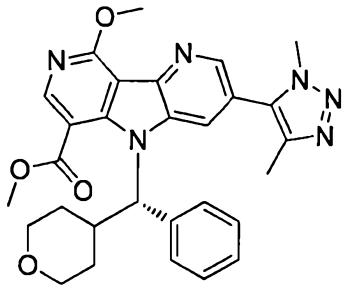
5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



由2,2,2-三氟乙胺，遵循與針對N-乙基-N-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之合成所描述之程序類似的程序製備標題化合物，得到6.3 mg (55%產率)產物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.51 (qd, *J*=9.1, 6.8 Hz, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.53 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。質譜實驗值539 $(M+H)^+$。

實例135

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯



步驟1：6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼酸甲酯

向250 mL圓底燒瓶中裝入5-溴-6-甲氧基菸鹼酸甲酯(3.77 g，15.3 mmol)且溶解於二噁烷(61.3 ml)中。向該攪拌溶液中添加乙酸鉀(3.01 g，30.6 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(4.47 g，17.6 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (0.112 g，0.153 mmol)。密封燒瓶且藉由音波處理，同時使氬氣鼓泡通過溶液5 min來脫氣。將反應燒瓶置於預加熱至80℃之油浴中且攪拌隔夜。在17.5 h之後，冷卻混合物至室溫且添加額外量

之雙(頻哪醇根基)二硼(2.0 g,7.87 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (450 mg，0.615 mmol)。密封燒瓶且如先前所描述脫氣且繼續加熱4 h，隨後冷卻混合物且在減壓下濃縮得到黑色固體。將此固體溶解於乙酸乙酯中。添加水且經由矽藻土墊過濾混合物。將濾液轉移至分液漏斗中且分離各層。用水(×1)及鹽水(×2)洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化粗殘餘物：(40 g ISCO RediSep Rf)，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用0%-50%乙酸乙酯/己烷溶離，得到呈結晶白色固體狀之標題化合物(3.52 g，12.0 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。LCMS：Rt = 0.97 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 294: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7 μm (1.5 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。

步驟2：5-溴-2'-甲氧基-3-硝基-[2,3'-聯吡啶]-5'-甲酸甲酯

向含有6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)菸鹼酸甲酯(3.52 g，12.0 mmol)之250 mL圓底燒瓶中添加THF (100 mL)。向此溶液中添加2,5-二溴-3-硝基吡啶(4.06 g，14.4 mmol)、磷酸三鉀，2.0 M (12.01 mL，24.0 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (0.300 g，0.410 mmol)。密封燒瓶且藉由音波處理，同時使氬氣鼓泡通過溶液來脫氣。隨後將燒瓶置於預加熱至65℃之油浴中。在1 h之後，冷卻混合物且在減壓下濃縮。將所得棕色固體溶解於乙酸乙酯中且用水稀釋。經由矽藻土墊過濾兩相混合物且轉移至分液漏斗中，其中各層經分離。用水(×1)及鹽水(×2)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析純化粗產物：(40 g ISCO RediSep Rf)，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用0-15%乙酸乙酯/己烷溶離，得到呈固體狀之標題化合物(1.67 g，4.54 mmol，37.8%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ

8.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.95 (m, 3H), 3.94 (s, 3H)。LCMS: Rt = 1.24 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 369: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7 μm (1.5 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。

步驟3：3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯

向100 mL圓底燒瓶中裝入5-溴-2'-甲氧基-3-硝基-[2,3'-聯吡啶]-5'-甲酸甲酯(2.42 g，6.57 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(3.93 g，9.86 mmol)。將混合物懸浮於1,2-二氯苯(21.9 ml)中，在氮氣氣囊氛圍下密封且置於預加熱至160℃之油浴中。在30 min之後，使混合物冷卻至室溫且添加乙醚，使得形成沈澱，其藉由過濾收集。用DCM濕磨粗物質得到250 mg呈茶色固體狀之所需產物，其藉由過濾收集且藉由1H NMR表徵。在減壓下濃縮上清液且藉由急驟層析(40 g ISCO RediSep Rf，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用乙酸乙酯/DCM 0% [150 mL]、0-15% [500 mL]、15% [600 mL]溶離)純化。濃縮含有產物之溶離份得到棕色不純固體。用DCM濕磨此固體且藉由過濾收集所需產物。以此方式多次重複濕磨濾液及合併批料得到呈淡棕色固體狀之標題化合物(950 mg，2.83 mmol，43.0%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)。

步驟4：(S)-3-溴-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯

向100 mL圓底燒瓶中裝入三苯基膦(624 mg，2.38 mmol)且溶解於THF (5 mL)中。用冰浴冷卻溶液且逐滴添加溶解於THF (1 mL)中之偶氮二甲酸二-第三丁酯(548 mg，2.38 mmol)，得到黃色溶液，在30 min之後其變成黏稠白色懸浮液。隨後一次性添加(R)-苯基(四氫-2H-

哌喃-4-基)甲醇(458 mg，2.38 mmol)且攪拌混合物45 min。將3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(400 mg，1.19 mmol)部分懸浮於THF (20 mL)中且歷經10 min逐滴添加至反應物中。移除冰浴且使反應物升溫至室溫。在2.5 h之後，添加三氟乙酸(0.917 mL，11.9 mmol)且攪拌混合物20 min且隨後在減壓下濃縮。用乙酸乙酯稀釋混合物且用1.5 M磷酸鉀水溶液淬滅。將燒瓶之內含物轉移至分液漏斗中且分離各層。用水(×2)及鹽水(×1)洗滌有機相。用乙酸乙酯(×2)反萃取合併之水相且丟棄。用鹽水(×1)洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，且藉由急驟層析純化：(40 g ISCO RediSep Rf，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用乙酸乙酯/DCM 0% [102mL]、0-15% [352mL]、15% [552mL]、15-50% [1000 mL]溶離)。含有產物之溶離份提供呈非晶形白色固體狀之(S)-3-溴-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(581 mg，1.14 mmol，96%產率)，其含有28% 3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯作為雜質。按原樣使用物質。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.30 (td, *J*=11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, *J*=4.8 Hz, 1H), 0.53 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.02 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 512: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7 μm (1.5 min梯度) 2-98 % B。流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。

步驟5：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-

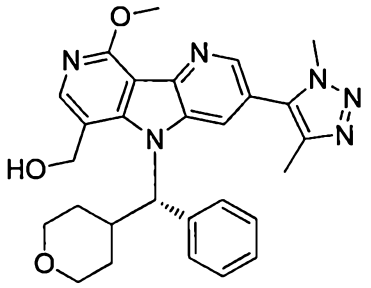
4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯

將在20 mL閃爍瓶中的(S)-3-溴-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(292 mg，0.572 mmol)、碘化銅(I) (16.34 mg，0.086 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (49.6 mg，0.043 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(331 mg，0.858 mmol)及三乙胺(0.120 mL，0.858 mmol)於DMF (3.0 mL)中之溶液藉由鼓泡通過氬氣同時音波處理2 min來脫氣。密封瓶且加熱至100℃。在2 h之後，冷卻反應瓶，用乙酸乙酯稀釋，經由矽藻土過濾且用水洗滌。用乙酸乙酯萃取水性部分且用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體。藉由急驟層析純化粗物質：(24 g ISCO RediSep Rf，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用甲醇/DCM 0% [5CV]、0-5% [20CV]、5-10% [5CV]溶離)。含有產物之溶離份提供309 mg玻璃狀白色固體。藉由急驟層析進一步純化白色固體：(24 g ISCO RediSep Rf，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用甲醇/DCM 0% [165 mL]、0-3% [165 mL]、3% [660 mL]、3-10% [330 mL]溶離)。含有產物之溶離份提供呈白色固體狀之標題化合物(109 mg，201 mmol，35%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.37 (qd, *J*=12.3, 4.4 Hz, 1H), 0.49 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.254 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 527: (Waters Acquity SDS。管柱：BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7 μm (1.5 min梯度) 2-98 % B。

流動速率= 0.8 mL/min。溶劑A：H_2O -0.1 %TFA。溶劑B：ACN - 0.1 %TFA)。HPLC Rt = 7.94 min (管柱：XSELECT CSH C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：0.1% TFA/95%H_2O/5% ACN；移動相B：95:5 0.1% TFA/5%H_2O/95% ACN；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC Rt = 6.46 min (管柱：Zorbax Bonus-RP 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：0.1% TFA/95%H_2O/5% ACN；移動相B：95:5 0.1% TFA/5%H_2O/95% ACN；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例136

[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]甲醇



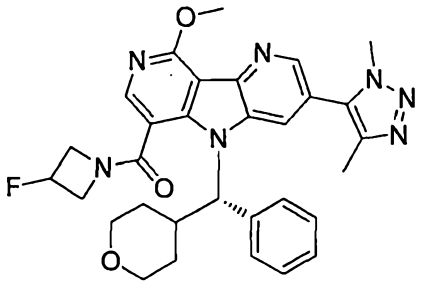
在冰水浴中冷卻(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(16 mg，0.030 mmol)於THF (0.5 mL)中之懸浮液且添加含氫化鋰鋁2.0 M之THF (0.030 mL，0.061 mmol)。在40 min之後，用一滴水、一滴3 N NaOH水溶液淬滅混合物，且在攪拌五分鐘之後，添加過量固體硫酸鈉。用乙酸乙酯稀釋此混合物，過濾且濃縮，得到14 mg粗黃色膜。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：

10-50% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(4.1 mg，21%)。藉由LCMS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 ×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 6.36 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.87 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.38 (m, 2H), 0.63 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (499, $[M+H]^+$)。LCMS：Rt = 1.29 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 499: (管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。

實例137

[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-

10-基]甲醇



步驟1：(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸

向(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(15.6 mg，0.030 mmol)於THF (700 μL)及水(100 μL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(6.2 mg，0.148 mmol)。在室溫下攪拌混合物。在40 h之後，用少量(約200 μL)由檸檬酸及氫氧化鈉製備之pH 5緩衝液處理混合物，隨後萃取至乙酸乙酯中。經$MgSO_4$乾燥有機萃取物，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(15.1 mg，99%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.69 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 0.60 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.24 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 513: (Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；0-100% B；溶劑A：100%水/0.05%TFA；溶劑B：100% ACN w/0.05%TFA；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟2：[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-

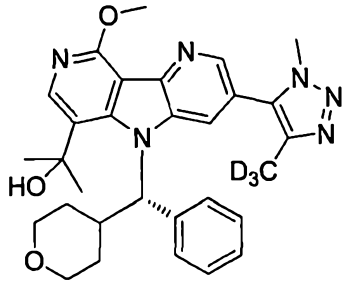
1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]甲醇

在室溫下攪拌(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸(15.1 mg，0.029 mmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(6.57 mg，0.059 mmol)、HATU (13.4 mg，0.035 mmol)及惠寧鹼(Hunig's base) (0.013 mL，0.074 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物。在21 h之後，用乙酸乙酯稀釋混合物，用鹽水(3×)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到20.8 mg透明膜。經由製備型LC/MS以單次注射形式在1.0 mL甲醇中在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：0-100% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持1 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，隨後將物質溶於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體膜狀之標題化合物(4.6 mg，26%)。藉由HPLC分析估算之純度為95%。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 6.27 (br. s., 1H), 4.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 4.36 (s, 4H), 4.04 (d, *J*=11.5 Hz, (m, 1H), 2.23 (1H), 3.83 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.28 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.85 s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 2H)。LCMS：Rt = 1.079 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 570: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。HPLC Rt= 11.11 min (管柱：XSELECT CSH C18 3.5 μm，3.0x150 mm；移動相A：0.1%

TFA/95%H_2O/5% ACN；移動相B：95:5 0.1% TFA/5%H_2O/95% ACN；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC Rt= 13.06 min (管柱：Zorbax Bonus-RP 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：0.1% TFA/95%H_2O/5% ACN；移動相B：95:5 0.1% TFA/5%H_2O/95% ACN；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例138

2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基}丙-2-醇



步驟1：13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯

向2-5 mL微波瓶中裝入4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(286 mg，0.735 mmol)且用DMF (2449 μL)稀釋。添加(S)-3-溴-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(250 mg，0.490 mmol)，隨後添加三乙胺(102 μL，0.735 mmol)、碘化銅(I) (14.0 mg，0.073 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (42.5 mg，0.037 mmol)。密封瓶且藉由鼓泡通過氬氣同時音波處理2 min來脫氣。隨後將瓶置於預加熱至80℃之反應區塊中。在1 h之後，使混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋。經由矽藻土墊過濾兩相混合物且轉移至分液漏斗，其中各層經分離。用水(×2)及鹽水

(×2)洗滌有機相。用乙酸乙酯(×2)反萃取合併之水相且丟棄。再次用鹽水(×1)洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用甲醇/DCM 0% [75 mL]、0-5% [402mL]、5% [150 mL]溶離)。收集含有產物之溶離份得到呈白色固體狀之不純產物。藉由急驟層析再純化白色固體：(24 g ISCO RediSep Rf，Rf裝載在乾燥管柱上DCM中，在氮氣流下乾燥且用甲醇/DCM 0% [150 mL]、0-3% [250 mL]、3% [500 mL]溶離)。收集含有產物之溶離份得到呈白色固體狀之標題化合物(188 mg，0.355 mmol，72.5%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.24 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.11 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.39 (qd, *J*=12.5, 4.1 Hz, 1H), 0.52 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。LC/MS (530, $[M+H]^+$)。LCMS：Rt = 0.90 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 530: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟2：2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基}丙-2-醇

如下製備有機鎂鹽試劑：

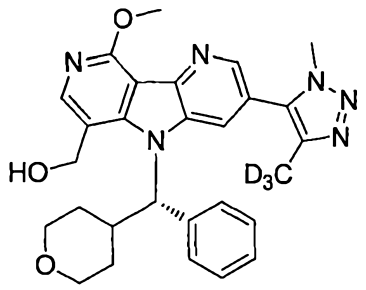
在乾冰/丙酮浴溫度下向含有2.0 mL THF之20 mL閃爍瓶中添加252 μL溴化甲基鎂(於乙醚中3.0 M)隨後添加945 μL甲基鋰(於乙醚中

1.6 M)。基於格林納，此試劑之有效濃度將為0.24 M。攪拌此混合物45 min，隨後同樣在乾冰/丙酮浴溫度下經由塑膠針筒將190 μL (1.2當量)此試劑添加至13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯(20 mg，0.038 mmol)於0.5 mL THF中之溶液中。在2 h之後，用冰/水浴替換乾冰/丙酮浴。在此溫度下1 h之後，添加額外300 μL (1.9當量)有機鎂鹽試劑。在額外1 h之後，LC/MS顯示起始物質轉化及所需產物之約1:1混合物(530，$[M+H]^+$)形成為酮中間物(514，$[M+H]^+$)。在乾冰丙酮浴中短暫冷卻混合物且用氯化銨飽和水溶液淬滅。用乙酸乙酯稀釋混合物且使其升溫/攪拌直至其為兩相液體。用乙酸乙酯進一步萃取水性部分且用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到17.5 mg灰白色固體。經由製備型LC/MS以兩次等效注射形式在0.5 mL甲醇中在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；30% B，持續30 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。含有產物之溶離份(Rt=8.30 min)提供呈白色固體狀之標題化合物(8.0 mg，39%)。藉由HPLC分析估算之純度為97%。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 6H), 7.24 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.04 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J*=11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (td, *J*=12.0, 1.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.25 (d, *J*=17.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.52 - 1.40 (m, *J*=12.7, 12.7, 4.5 Hz, 2H), 0.32 (d, *J*=13.1 Hz, 1H)。LC/MS (530, $[M+H]^+$)。LCMS：Rt = 1.259 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 530: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相

B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。HPLC Rt = 12.43 min (管柱：Xbridge C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC Rt = 13.42 min (管柱：Xbridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例139

2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基}丙-2-醇



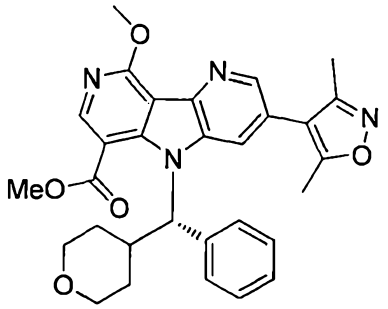
在冰水浴中冷卻13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯(22 mg，0.042 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液且添加含氫化鋰鋁2.0 M之THF (0.042 mL，0.083 mmol)。在10 min之後，用一滴水及兩滴15% NaOH水溶液淬滅混合物，用乙酸乙酯稀釋且攪拌5 min，隨後添加過量固體硫酸鈉。過濾混合物且濃縮得到21.7 mg灰白色固體。此物質在裝載在乾燥管柱上DCM中且使用DCM (51 mL)、20%丙酮/DCM (50 mL)、30%

丙酮/DCM (100 mL)、50%丙酮/DCM (50 mL)、丙酮(約50 mL)溶離之SiO_2 (4 g)上純化。含有產物之溶離份提供18.2 mg透明膜。藉由1H NMR，此物質純度為94%。其經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(16.4 mg，79%)。藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.37 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.88 (br. s., 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.22 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 0.64 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.33 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 502: (管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；

流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。

實例140

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-甲酸甲酯

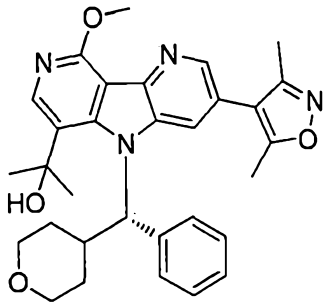


將在2打蘭額定壓力瓶中之(S)-3-溴-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(42.9 mg，0.084 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(17.8 mg，0.126 mmol)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (6.9 mg，8.41 μmol)、磷酸三鉀2 M水溶液(0.126 mL，0.252 mmol)及THF (1 mL)之混合物藉由鼓泡通過氬氣同時音波處理1-2 min來脫氣。密封瓶且加熱至80℃。在1 h之後，冷卻混合物，用水稀釋且萃取至乙酸乙酯中。用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗固體棕色殘餘物。此物質在裝載在乾燥管柱上DCM中且使用DCM (51 mL)、20-40%丙酮/DCM溶離之SiO_2 (4 g)上純化。含有產物之溶離份提供34.5 mg淡棕色固體。一部分此物質(13 mg)自甲醇沈澱得到呈白色固體狀之標題化合物(2.3 mg)。藉由HPLC估算之純度為100%。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.61 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.23 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz,

1H), 2.92 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.35 (qd, *J*=12.3, 4.4 Hz, 1H), 0.47 (d, *J*=13.1 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.232 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 527: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。HPLC Rt= 14.32 min (管柱：Xbridge C18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC Rt= 15.36 min (管柱：Xbridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例141

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇



如下製備有機鎂鹽試劑：

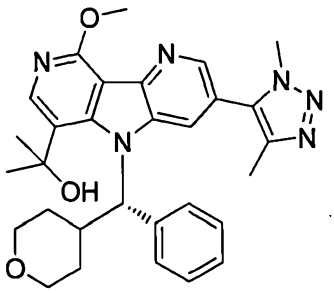
在乾冰/丙酮浴溫度下向含有2.0 mL THF之20 mL閃爍瓶中添加252 μL溴化甲基鎂(於乙醚中3.0 M)隨後添加945 μL甲基鋰(於乙醚中

1.6 M)。基於格林納，此試劑之有效濃度將為0.24 M。攪拌此混合物45 min，隨後同樣在乾冰/丙酮浴溫度下經由塑膠針筒將1.0 mL (5.0當量)此試劑添加至(S)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(26 mg，0.049 mmol)於1.0 mL THF中之溶液中。在30 min之後，在乾冰/丙酮浴中再次短暫冷卻混合物且添加300 μL有機鎂鹽試劑。將瓶轉移至冰水浴中。在2.5 h之後，用氯化銨飽和水溶液淬滅混合物，隨後升溫至室溫，用鹽水稀釋且萃取至乙酸乙酯(3×)中。用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到24.2 mg黃色膜。管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；33% B，持續30 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。合併含有產物之溶離份(Rt = 16.5 min)，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.3 mg，20%)。藉由HPLC估算之純度為98%。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.04 (dd, *J*=10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J*=11.9, 3.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.18 (td, *J*=12.0, 1.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.25 (br. s., 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.30 (d, *J*=13.8 Hz, 2H)。LCMS：Rt = 1.03 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 527: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。HPLC Rt= 12.05 min (Waters Xbridge C18 5 μm，4.6 × 50 mm；移動相A：95%水/5% ACN及10 mM NH_4OAc；移動相B：5%水/95% ACN及10 mM

NH_4OAc；梯度0-100% B，歷經15 min，流速：0.5 mL/min；偵測：UV = 254 nm)。

實例142

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇

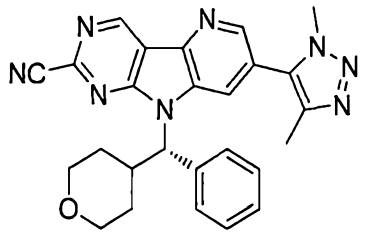


將氯化鈰(III) (30.9 mg，0.125 mmol)及(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯(11 mg，0.021 mmol)之混合物懸浮於THF (500 μL)中且攪拌1 h，隨後在冰水浴中冷卻且添加溴化甲基鎂(於乙醚中3.0 M，42 μL，0.125 mmol)。在五分鐘之後，移除冷卻浴。在2 h之後，在冰-水浴中短暫冷卻混合物且用氯化銨飽和水溶液淬滅，隨後萃取至乙酸乙酯中。用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到11.6 mg白色殘餘物。藉由製備型HPLC在兩次等效0.5 mL甲醇注射中純化粗物質：管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；30% B，歷經20 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。含有產物之溶離份提供呈白色固體狀之標題化合物(10 mg，89%)。藉由^{1}HNMR及HPLC，此物質之估算純度經測定為>98%。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 6H), 7.22 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.03 (dd, *J*=11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (t, *J*=11.3

Hz, 1H), 3.17 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.25 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.45 (qd, *J*=12.6, 4.4 Hz, 1H), 0.28 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 1.020 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 527: (Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；0-100% B；溶劑A：100%水/0.05%TFA；溶劑B：100% ACN w/0.05%TFA；偵測：UV = 220 nm)。HPLC Rt = 12.62 min (管柱：XbridgeC18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5% 甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC Rt = 13.58 min (管柱：Xbridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5% 甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度10-100% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例143

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-甲腈



步驟1：5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)嘧啶-2-甲腈

向250 mL圓底燒瓶中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)嘧啶-2-甲腈(0.65 g，2.81 mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(0.793 g，2.81

mmol)及50 mL THF。向此混合物中添加2 M磷酸三鉀水溶液(2.81 ml，5.63 mmol)及$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0.230 g，0.281 mmol)。所得溶液藉由鼓泡通過氬氣同時音波處理1 min來脫氣。密封燒瓶且在65℃下之油浴中加熱隔夜。濃縮反應混合物，得到黑色殘餘物。此物質在裝載在乾燥管柱上DCM中且使用己烷(51 mL)、20% EtOAc/己烷(252 mL)、20至50% EtOAc/己烷(357 mL，線性梯度)溶離之SiO_2 (40 g)上純化。產物溶離份提供呈白色蓬鬆固體狀之標題化合物(251 mg，29%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。LC/MS (306, $[M+H]^+$)。LCMS：Rt = 1.28 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 306: (Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；0-100% B；溶劑A：100%水/0.05%TFA；溶劑B：100% ACN w/0.05%TFA；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟2：7-溴-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈

將在20 mL額定壓力瓶中之5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)嘧啶-2-甲腈(251 mg，0.82 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(490 mg，1.23 mmol)於1,2-二氯苯(328 μL)中之混合物加熱至160℃。在35 min之後，冷卻混合物，用乙醚稀釋且藉由過濾收集棕色固體。在高真空下濃縮濾液且用DCM濕磨。藉由過濾收集黃色固體，得到標題化合物(42.6 mg，18%)。母液在裝載在乾燥管柱上DCM中且使用0至100% EtOAc/己烷(880 mL，線性梯度)溶離之SiO_2 (12 g)上純化。含有產物之溶離份提供另一批呈黃色固體狀之不純標題化合物(27.7 mg，12%)。^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.58 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。LCMS：Rt = 0.77 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 276: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷

經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟3：(S)-7-溴-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈

在冰水浴中冷卻(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(59.3 mg，0.309 mmol)、7-溴-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈(42.3 mg，0.154 mmol)及三苯基膦(81 mg，0.309 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之混合物且添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.060 mL，0.309 mmol)。在10 min之後，移除冷卻浴。在17 h之後，粗反應混合物在裝載在乾燥管柱上DCM中且使用己烷(54 mL)、20% EtOAc/己烷(255 mL)、20至50% EtOAc/己烷(429 mL，線性梯度)溶離之SiO_2 (12 g)上純化，得到118 mg黃色膜。在此物質上進行第二次純化：裝載在乾燥管柱上DCM中且使用己烷(51 mL)、25% EtOAc/己烷(252 mL)、25至65% EtOAc/己烷(429 mL，線性梯度)溶離之SiO_2 (12 g)，得到呈不純黃色泡沫之標題化合物(86 mg，124%)。按原樣使用此物質。LCMS：Rt = 1.06 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 450: (管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：ACN/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟4：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-甲腈

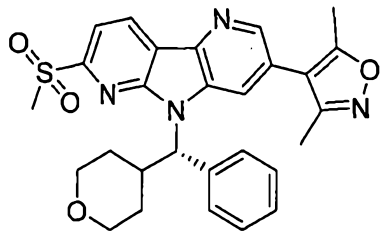
將在5 mL額定壓力瓶中之(S)-7-溴-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈(86 mg，0.192 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (11.1 mg，9.59 μmol)、碘化銅(I) (3.7 mg，0.019

mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(89 mg，0.23 mmol)及三乙胺(40 μL，0.288 mmol)於DMF (959 μL)中之混合物藉由鼓泡通過氬氣同時音波處理2-3 min來脫氣。密封瓶且加熱至100℃。在2 h之後，自熱源移除反應物且在室溫下靜置隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物且用水洗滌。用乙酸乙酯萃取水性部分兩次且用鹽水洗滌合併之有機相兩次，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到140 mg淡棕色油狀物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化大約30 mg此物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到標題化合物(6.0 mg，31%)。藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (br. s., 1H), 7.79 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.94 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.27 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d,

J=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (465, $[M+H]^+$)。LCMS：Rt = 1.67 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 465: (管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm)。

實例144

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-11-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-6'-(甲磺醯基)-3-硝基-2,3'-聯吡啶

將(6-(甲磺醯基)吡啶-3-基)硼酸(1 g，4.97 mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.402 g，4.97 mmol)、碳酸鉀(2.063 g，14.9 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.406 g，0.497 mmol)溶於50 mL二噁烷中。添加2 mL水。使反應混合物在氬氣中鼓泡5 min同時音波處理。將燒瓶加蓋且在80℃下加熱3 h。濃縮且將黏稠黑色殘餘物溶於二氯甲烷中且在120 g ISCO (矽膠)管柱上用5% EtOAc/二氯甲烷至80% EtOAc/二氯甲烷(1200 mL)溶離來純化。濃縮含有產物之溶離份，得到0.43 g標題化合物(24%)。LC/MS：RT = 0.96 min (管柱：Waters Acquity SDS；移動相A：100%水，0.1% TFA；移動相B：100% ACN，0.1% TFA；溫度50℃；梯度2% B至98 % B，歷經2.2 min；流速0.8 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J*=2.3, 0.8 Hz,

1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.21 (dd, *J*=8.2, 0.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H)。

步驟2： 3-溴-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

向100 mL圓底燒瓶中裝入5-溴-6'-(甲磺醯基)-3-硝基-2,3'-聯吡啶(0.43 g，1.20 mmol)、三苯基膦(0.787 g，3.00 mmol)及1,2-二氯苯(50 mL)。將燒瓶置於油浴中，用冷凝器將燒瓶加蓋且加熱至170℃持續1 1/2 h。在氮氣流下移除揮發物隔夜，隨後在與真空泵連接之旋轉式蒸發器上移除。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且在80 g ISCO管柱上用二氯甲烷至40% EtOAc/二氯甲烷(300 mL)、隨後40% EtOAc/二氯甲烷至80% EtOAc/二氯甲烷(600 mL)溶離來純化。合併含有第一主要溶離峰之溶離份，得到0.1 g標題化合物(26%)。LC/MS：RT = 0.88 min. (管柱：Waters Acquity SDS；移動相A：100%水，0.1% TFA；移動相B：100% ACN，0.1% TFA；溫度50℃；梯度2% B至98 % B，歷經2.2 min；流速0.8 mL/min；偵測：UV，220 nm)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (br. s., 1H), 9.02 - 8.83 (m, 1H), 8.74 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 8.00 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.41 (br. s., 3H)。

步驟3：(S)-3-溴-7-(甲磺醯基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

將3-溴-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(0.10 g，0.307 mmol)、(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(0.088 g，0.460 mmol)及三苯基膦(0.121 g，0.460 mmol)懸浮於20 mL THF中。在冰浴中冷卻且經由21 1/2號針在每5秒1滴之速率下逐滴添加DIAD (0.089 ml，0.460 mmol)。在完成DIAD添加後攪拌15 min，移除浴且攪拌1 h。在氮氣下濃縮隔夜。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且在24 g ISCO管柱上用5% EtOAc/二氯甲烷至80% EtOAc/二氯甲烷(800 mL)溶離來純化。合併含有標題之溶離份得到101 mg。LC/MS與標題化合物一致，

混雜有3-溴-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶。直接在隨後反應中使用物質。

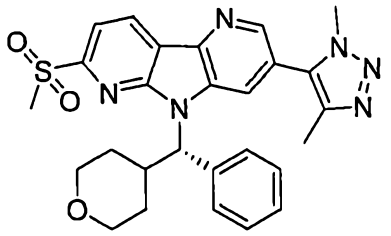
步驟4：5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-11-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

將(S)-3-溴-7-(甲磺醯基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.060 mmol)溶解於1.5 mL二噁烷及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(12.7 mg，0.090 mmol)及0.2 mL水中。添加碳酸鉀(24.9 mg，0.180 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3.4 mg，4.20 μmol且在氬氣中鼓泡同時音波處理5 min。將瓶加蓋且在100℃下加熱50 min。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為6.4 mg (21%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4Oac；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.79 min。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.50 min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d,

J=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 5.93 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.36 (br. s., 3H), 3.25 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。

實例145

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

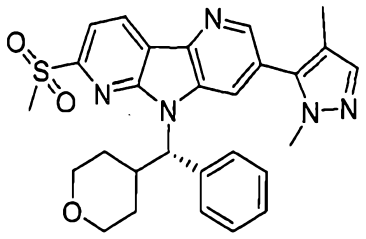


將(S)-3-溴-7-(甲磺醯基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.060 mmol)溶解於1.5 mL NMP中且添加1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(9.3 mg，0.096 mmol)。添加乙酸四甲銨(12.0 mg，0.090 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (3.0 mg，4.20 μmol)。使氬氣鼓泡通過混合物同時音波處理5 min。將瓶加蓋且在100℃下加熱33 h，隨後冷卻且過濾瓶之內含物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為2.8 mg (9%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。

注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.27，M+H = 517。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.27，M+H = 517。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.05 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.22 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。

實例146

5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-11-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



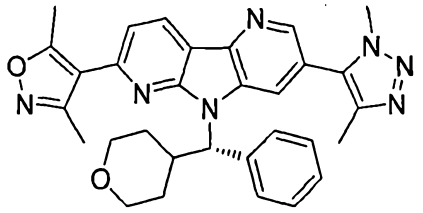
將(S)-3-溴-7-(甲磺醯基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.060 mmol)溶解於1.5 mL二噁烷及1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(20.0 mg，0.090 mmol)及0.2 mL水中。添加碳酸鉀(24.9 mg，0.180 mmol)

及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3.4 mg，4.20 μmol)且在氬氣中鼓泡同時音波處理5 min。將瓶加蓋且在100℃下加熱50 min且過濾。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為6.3 mg (20%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.75 min，M+H = 516。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.52 min，M+H = 516。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.04 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 5.94 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.25 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (br. s., 1H), 1.44 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。

實例147

11-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

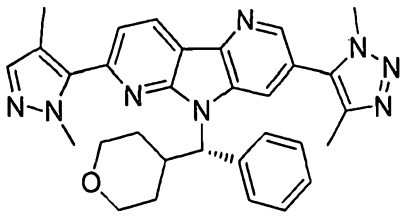


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(47.3 mg，0.1 mmol)及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(28.2 mg，0.200 mmol)溶解於1.7 mL二噁烷中。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.2 mg，10.0 μmol)及0.3 mL碳酸鈉(300 μl，0.300 mmol)。在氬氣中鼓泡2 min同時音波處理。將瓶加蓋且在100℃下加熱4 h，停止加熱且攪拌3天。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：40-80% B，歷經35 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為3.6 mg (6.7%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.84 min，M+H = 534。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 ×

50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.82 min，M+H = 534。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.76 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.25 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.15 (br. s., 1H)

實例148

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

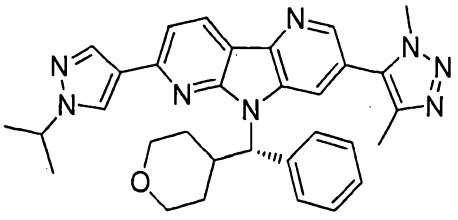


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(47.3 mg，0.1 mmol)及(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)酮酸(28.0 mg，0.200 mmol)溶解於1.7 mL二噁烷中。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.2 mg，10.0 μmol)及0.3 mL 1 M碳酸鈉水溶液(300 μl，0.300 mmol)。在氬氣中鼓泡2 min同時音波處理。在100℃下之油浴中加熱4 h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經20 min，隨後在100% B

下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為13.6 mg (25%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95ACN:水及10 mM NH4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.78 min，M+H = 533。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.80 min，M+H = 533。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 4.36 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.25 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 1.19 (br. s., 1H)。

實例149

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

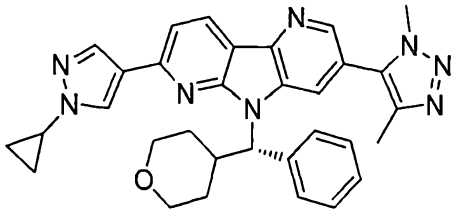


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(47.3 mg，0.1 mmol)及1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(47.2 mg，0.200 mmol)溶解於1.7 mL二噁烷中。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.2 mg，10.0 μmol)及0.3 mL碳酸鈉(300 μl，0.300 mmol)。在氬氣中鼓泡2 min同時音波處理。在微波中在100℃下加熱2小時。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-100% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為21.1 mg (38%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.82 min，M+H = 547。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.83 min，M+H = 547。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 2H), 8.52 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.92 (br. s., 1H), 4.66 (dt, *J*=13.4, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.6 Hz, 7H), 1.44 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H)。

實例150

11-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

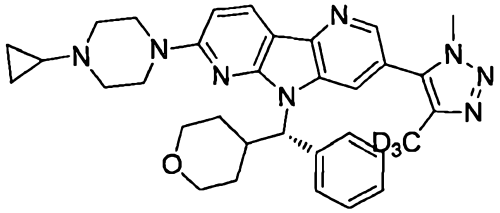


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(47.3 mg，0.1 mmol)及1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(46.8 mg，0.200 mmol)溶解於1.7 mL二噁烷中。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.2 mg，10.0 μmol)及0.3 mL碳酸鈉(300 μl，0.300 mmol)。在氬氣中鼓泡2 min同時音波處理。在100℃下加熱2小時。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為34.0 mg (61%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm

粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.81 min，M+H = 545。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 3.15 min，M+H = 545。H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 2H), 8.51 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (dd, *J*=7.5, 3.5 Hz, 2H), 3.76 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.56 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 0.95 (m, 3H)。

實例151

11-(4-環丙基哌嗪-1-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

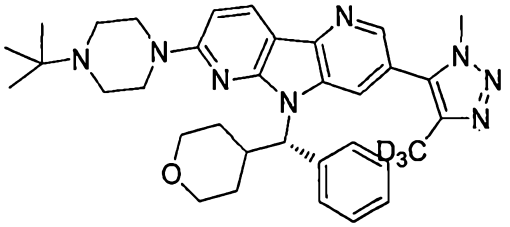


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(30 mg，0.063 mmol)溶解於1.5 mL DMSO中。添加1-環丙基哌嗪2 HCl (125 mg，0.630 mmol)及TEA (264 μl，1.89 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱隔夜。經由製備型LC/MS在

以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：60-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為16.7 mg (46%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.00 min，M+H = 566。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 3.47 min，M+H = 566。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1H), 2.74 (d, *J*=2.9 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.46 (br. s., 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.25 (br. s., 2H)。

實例152

11-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

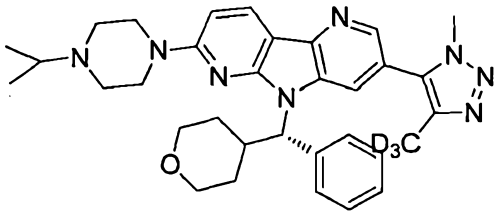


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(30 mg，0.063 mmol)溶解於1 mL DMSO中。添加1-(第三丁基)哌嗪(90 mg，0.630 mmol)及1-(第三丁基)哌嗪(90 mg，0.630 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱2 h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為17.9 mg (46%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.74 min，M+H = 582。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.76 min，M+H = 582。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H),

7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.4 Hz, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 2H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 3.35 - 3.19 (m, 3H), 2.56 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.42 (s, 9H), 1.32 - 1.17 (m, 2H)。

實例153

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

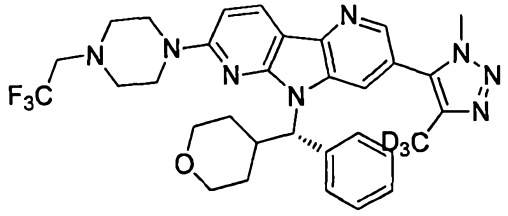


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(30 mg，0.063 mmol)溶解於1 mL DMSO中。添加1-異丙基哌嗪(81 mg，0.630 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱4 ½ h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為42.2 mg (82%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1

mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.71 min，M+H = 568。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.75 min，M+H = 568。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 4.76 (br. s., 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.33 - 3.19 (m, 3H), 1.50 (br. s., 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.30 - 1.16 (m, 2H)。

實例154

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

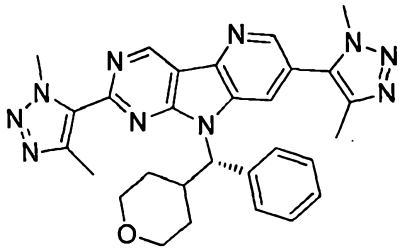


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(30 mg，0.063 mmol)溶解於2 mL DMSO中。添加1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪、2 HCl (152 mg，0.630 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱隔夜。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM

NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為15.2 mg，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.10 min，M+H = 608。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.98 min，M+H = 608。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (br. s., 1H), 3.79 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.44 - 3.22 (m, 4H), 2.85 (br. s., 4H), 2.56 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.46 (br. s., 1H), 1.38 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 2H)。

實例155

5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-氯嘧啶

在250 mL厚壁燒瓶中添加含(2-氯嘧啶-5-基)硼酸(1 g，6.32 mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.780 g，6.32 mmol)之90 mL THF。添加磷酸三鉀(2.68 g，12.6 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.103 g，0.126 mmol)。在氬氣中鼓泡通過混合物同時音波處理1 min。將燒瓶加蓋且在65℃下之油浴中加熱隔夜。濃縮得到棕色固體。粗物質在120 g ISCO管柱上，用20% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷(20管柱體積)溶離來純化。濃縮含有標題化合物之溶離份得到0.72 g (36%產率)黃色固體。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。

步驟2：7-溴-2-氯-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶

將5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-氯嘧啶(0.76 g，2.41 mmol)及DPPE (1.440 g，3.61 mmol)懸浮於15 mL 1,2-二氯苯中。在反應物完全溶解之後，將瓶置於160℃下之油浴中且加熱30 min。冷卻瓶且在與高真空泵連接之旋轉式蒸發器上移除揮發物。粗物質在80 g ISCO管柱上，用5% EtOAc/己烷至90% EtOAc/己烷(25管柱體積)溶離來純化。濃縮含有標題化合物之溶離份得到0.41 g (58%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=1.7 Hz, 1H)。

步驟3：(S)-7-溴-2-氯-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶

將(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(0.556 g，2.89 mmol)及7-溴-

2-氯-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.41 g，1.45 mmol)溶解於5 mL二氯甲烷中。添加三苯基膦(0.759 g，2.89 mmol)且在冰浴中冷卻瓶。添加DIAD (0.562 ml，2.89 mmol)，將瓶加蓋且使浴熔融且攪拌隔夜。在40 g ISCO管柱上，用10% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷(600 mL)溶離來純化。濃縮含有標題化合物之溶離份得到1.2 g黃色油狀物。物質在40 g ISCO管柱上，用0% EtOAc/己烷至20% EtOAc/己烷(20管柱體積)溶離來進一步純化。濃縮主峰得到0.67 g標題化合物，其仍含有雜質，如藉由1H NMR所確定。物質直接用於隨後反應中。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 14H), 6.34 (br. s., 3H), 4.05 (dd, *J*=11.2, 4.9 Hz, 3H), 3.92 (d, *J*=11.5 Hz, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.38 - 3.23 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 4H), 1.23 - 1.10 (m, 5H), 0.95 - 0.85 (m, 2H)

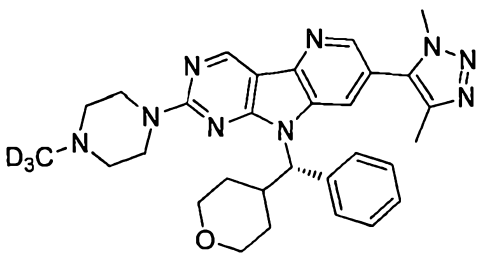
步驟4：5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-7-溴-2-氯-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(325 mg，0.710 mmol)及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(274 mg，0.710 mmol)溶解於4 mL DMF中。添加碘化銅(27.0 mg，0.142 mmol)、Et_3N (148 µl，1.07 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(82 mg，0.071 mmol)。在氬氣中鼓泡30秒同時音波處理。將瓶加蓋且置於100℃下之油浴中且加熱3 h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5甲醇:水及0.1%三氟乙酸；梯度：50-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經

由離心蒸發來乾燥。產物之產量為2.3 mg (0.5%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為86%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.73 min，M+H = 535。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 3.32 min，M+H = 535。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 7.79 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 5.98 (br. s., 1H), 4.54 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (br. s., 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 1H)。

實例156

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-溴-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-7-溴-2-氯-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(30 mg，0.066 mmol)溶解於1 mL DMSO中。添加4-($^2H_3$)甲基哌嗪2 HCl (57.7 mg，0.328 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱1 h。將反應物分配於EtOAc與水之間。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且汽提，得到37 mg呈黃色-紅色油狀物之標題化合物。LC/MS及1H NMR與不純產物一致。直接在隨後反應中使用物質。LC/MS：RT = 0.93，M+H = 524，純度= 69%。(管柱：Waters Acquity SDS；移動相A：100%水，0.1% TFA；移動相B：100% ACN，0.1% TFA；溫度50℃；梯度2% B至98 % B，歷經2.2 min；流速0.8 mL/min；偵測：UV，220 nm)。

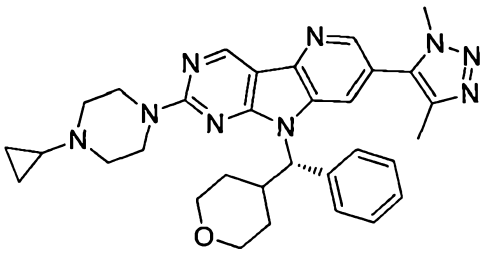
步驟2：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將5-溴-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(54.5 mg，0.141 mmol)溶解於2 mL DMF中。添加碘化銅(I) (2.69 mg，0.014 mmol)、Et_3N (30 µl，0.212 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(8.15 mg，7.05 µmol)。在氬氣中鼓泡30秒同時音波處理。將瓶加蓋且置於100℃下之油浴中且加熱隔夜。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5甲醇:水及0.1%三氟乙酸；梯度：30-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5

ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為1.5 mg (3.8%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.52 min，M+H = 541。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.60 min，M+H = 541。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.03 - 3.92 (m, 8H), 3.87 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.37 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 5H)

實例157

11-(4-環丙基哌嗪-1-基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：(S)-7-溴-2-(4-環丙基哌嗪-1-基)-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶

將(S)-7-溴-2-氯-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(34 mg，0.074 mmol)溶解於1 mL DMSO中。添加1-環丙基哌嗪2 HCl (73.9 mg，0.371 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱1 h。將反應物分配於EtOAc與水之間。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且汽提，得到37 mg呈黃色-紅色油狀物之標題化合物。使用方法A之LC/MS指示存在雜質；RT = 1.0 min，M+H = 547。物質直接用於隨後反應中。

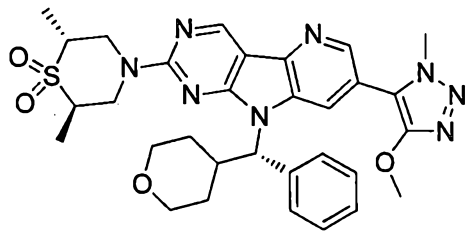
步驟2：11-(4-環丙基哌嗪-1-基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-7-溴-2-(4-環丙基哌嗪-1-基)-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(37 mg，0.068 mmol)及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(52.2 mg，0.135 mmol)溶解於2 mL DMF中。添加碘化銅(I) (2.6 mg，0.014 mmol)、Et_3N (28 µl，0.203 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(7.8 mg，6.76 µmol)。在氬氣中鼓泡30秒同時音波處理。將瓶加蓋且置於100℃下之油浴中且加熱隔夜。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為1.9 mg，且其藉由LCMS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 µm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5

ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.96 min，M+H = 564。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.96 min，M+H = 564。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.63 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (br. s., 4H), 3.88 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.28 (br. s., 2H)。

實例158

(2R,6R)-4-[5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,6-二甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮



步驟1：(2R,6R)-4-(7-溴-9-((S)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物

將(S)-7-溴-2-氯-9-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(34 mg，0.074 mmol)溶解於1 mL DMSO

中。添加(2R,6R)-2,6-二甲基硫代嗎啉 1,1-二氧化物HCl (44.2 mg，0.221 mmol)。將瓶加蓋且在100℃下加熱1 h。將反應物分配於EtOAc與水之間。用鹽水洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且汽提，得到40 mg呈紅棕色油狀物之標題化合物。LC/MS指示存在雜質；RT = 1.29 min，M+H = 584，M+3H = 586 (管柱：Waters Acquity SDS；移動相A：100%水，0.1% TFA；移動相B：100% ACN，0.1% TFA；溫度50℃；梯度2% B至98 % B，歷經2.2 min；流速0.8 mL/min；偵測：UV，220 nm)。物質直接用於隨後反應中。

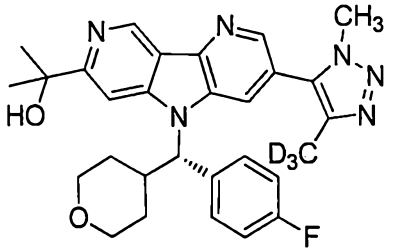
步驟2：(2R,6R)-4-[5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10,12-四氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,6-二甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮

在含有(2R,6R)-4-(7-溴-9-((S)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-9H-吡啶并[2',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物(8 mg，0.014 mmol)之20 mL厚壁瓶中添加4-甲氧基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(5.1 mg，0.027 mmol)。添加1.5 mL DMF、乙酸四甲銨(7.3 mg，0.055 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.961 mg，1.37 μmol)。使氬氣鼓泡通過混合物1 min同時音波處理。將瓶加蓋且在100℃下加熱15 h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇：水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 甲醇：水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為0.9 mg (11%)，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM

NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.97 min，M+H = 617。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.68 min，M+H = 617。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.74 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 7.34 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 5.13 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 5H), 3.24 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 3H), 1.33 (br. s., 8H), 1.23 (br. s., 3H)。

實例159

2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇



步驟1：4-($^2H_3$)甲基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑

在環境溫度下，將抗壞血酸鈉(344 mg，1.74 mmol)於水(2170 μL)中之溶液添加至三甲基($^2H_3$-丙-1-炔-1-基)矽烷(根據PCT Int. Appl., 2007112352 (2007年10月04日)製備，200 mg，1.74 mmol)及(疊氮基甲基)三甲基矽烷(294 mg，1.91 mmol)於t-BuOH (4340 μL)中之攪拌溶液中。隨後逐滴添加含有五水合硫酸銅(II) (87.0 mg，0.347 mmol)之水

(2170 μL)。反應物在環境溫度下攪拌16 h，隨後用水(10 mL)及乙酸乙酯(20 mL)稀釋。分離2個層，且水層再用乙酸乙酯(2 × 20 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。粗物質使用矽膠管柱層析、用乙酸乙酯/己烷梯度(0-60%)純化。分離呈無色油狀物之4-($^2H_3$)甲基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(125 mg，0.725 mmol，42%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (br. s., 1H), 3.89 (s, 2H), 0.15 (s, 9H)；LC/MS (M+H) = 173.2；LC/MS RT = 1.20 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟2：4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

在0℃下，將TBAF (60.9 ml，60.9 mmol)逐滴添加至4-($^2H_3$)甲基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(依循3-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-5-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-甲酸甲酯製備，8.75 g，50.8 mmol)及水(1.83 mL，102 mmol)於THF (203 mL)中之攪拌溶液中。在該溫度下攪拌反應物1 h，隨後其自冷浴中移除且升溫至環境溫度。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。在減壓下自水層移除揮發物。所得油狀物使用矽膠管柱層析、用甲醇/乙酸乙酯梯度(0-20%)純化。分離呈黃色油狀物之1-甲基-4-($^2H_3$)甲基-1H-1,2,3-三唑(4.67 g，46.6 mmol，92%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)；LC/MS (M+H) = 101.2；LC/MS RT = 0.57 min (管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

步驟3：4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑

在-78℃下，在N_2 (g)下，將含有*n*-BuLi (9.59 mL，24.0 mmol)之己烷逐滴添加至1-甲基-4-($^2H_3$)甲基-1H-1,2,3-三唑(2.00 g，20.0 mmol)於THF (49.9 mL)中之攪拌溶液中。在添加後形成白色沈澱。在該溫度下攪拌反應物30 min，隨後逐滴添加氯化三丁基錫(5.96 mL，22.0 mmol)。再攪拌反應物10 min，隨後移除冷浴，且歷經30 min使反應物升溫至環境溫度。用氯化銨飽和水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用10% LiCl水溶液(20 mL)稀釋。分離各層且用乙醚(3 × 30 mL)洗滌水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。粗物質使用矽膠管柱層析、用乙酸乙酯/己烷梯度(0-50%)純化。分離呈無色油狀物之1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-4-($^2H_3$)甲基-1H-1,2,3-三唑(6.02 g，15.5 mmol，77%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.24-1.10 (m, 6H), 0.91-0.83 (m, 9H)。

步驟4：11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

使用N_2 (g)將3-溴-7-氯-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(110 mg，0.389 mmol)、1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-4-($^2H_3$)甲基-1H-1,2,3-三唑(167 mg，0.428 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (45.0 mg，0.039 mmol)、碘化銅(I) (14.8 mg，0.078 mmol)及三乙胺(65 μL，0.334 mmol)於DMF (3.89 mL)中之溶液脫氣3 min。隨後加熱反應混合物至80℃持續16小時。在減壓下移除揮發物，且粗物質使用矽膠管柱層析、用甲醇/乙酸乙酯梯度(0-20%)純化。分離呈白色固體狀之11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(68.4 mg，0.227 mmol，58%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)；LC/MS (M+H)

= 302.15；LC/MS RT = 1.048 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟5：甲磺酸(R)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲酯

在0℃下在N_2 (g)下將甲磺醯氯(78 μL，0.999 mmol)逐滴添加至(R)-(4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(140.0 mg，0.666 mmol)及Et_3N (186 μL，1.33 mmol)於DCM (6.7 mL)中之攪拌溶液中。攪拌反應物15 min，隨後自冷浴移出反應容器，且使反應混合物歷經1小時升溫至至環境溫度。用$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物。分離各層，且用乙醚(2 × 7 mL)洗滌水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。產物不另經純化即使用。

步驟6：11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

在60℃下在N_2 (g)下在DMF (1.1 mL)中攪拌11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(65.0 mg，0.215 mmol)、甲磺酸(R)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲酯(186.0 mg，0.646 mmol)及碳酸銫(281 mg，0.862 mmol) 16小時。在減壓下移除揮發物，且粗物質使用矽膠管柱層析、用甲醇/乙酸乙酯梯度(0-20%)純化。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(13.5 mg，0.027 mmol，13%產率)。LC/MS (M+H) = 494.25；LC/MS RT = 1.492 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1%

TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟7：1-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮

在N_2 (g)下在二噁烷(273 μL)中將11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(13.5 mg，0.027 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(2.2 mg，2.70 μmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(11 μL，0.033 mmol)脫氣3 min。隨後加熱反應容器至80℃持續16小時。向反應混合物中逐滴添加濃HCl水溶液(1 mL)，且在環境溫度下攪拌其1 h。用碳酸氫鈉飽和水溶液(7 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(10 mL)稀釋。分離各層，且用乙酸乙酯(2 × 10 mL)洗滌水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。使用逆相製備型HPLC (TFA/MeOH/水)純化產物。假設100%產物產率。

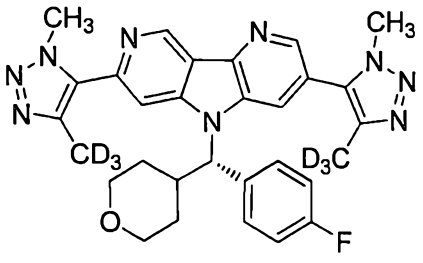
步驟8：2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

在N_2 (g)下在-20℃下向1-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮(13.0 mg，0.026 mmol)於THF (259 μL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，259 μL，0.778 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物2小時。隨後仍在-20℃下，用氯化銨飽和水溶液(8 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。自冷浴中移出混合物且升溫至環境溫度。分

離各層，且用第二份乙酸乙酯(20 mL)洗滌水相。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-50% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇(3.2 mg，6.1 μmol，23%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.27 (br. s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.19 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.84 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 7H), 1.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 0.99 (d, *J*=13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 518.30；LC/MS RT = 1.128 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

實例160

8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

在60℃下在N_2 (g)下在DMF (1.2 mL)中攪拌3-溴-7-氯-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(67.0 mg，0.237 mmol)、甲磺酸(R)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲酯(171.0 mg，0.593 mmol，依循2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇製備)及碳酸銫(309.0 mg，0.949 mmol)。在減壓下移除揮發物，且粗物質使用矽膠管柱層析、用乙酸乙酯/己烷梯度(0-100%)純化。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5-溴-11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(113.0 mg，0.237 mmol，100%產率)。LC/MS (M+H) = 474.05；LC/MS RT = 1.861 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

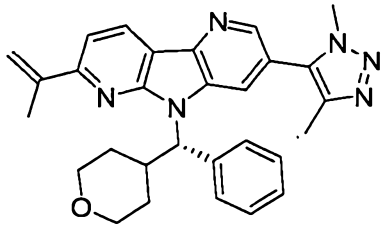
步驟2：8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用N_2 (g)將5-溴-11-氯-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(110.0 mg，0.232 mmol)、1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-4-($^{2}H_3$)甲基-1H-1,2,3-三唑(99.0 mg，0.255 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (26.8 mg，0.023 mmol)、碘化銅(I) (8.8 mg，0.046 mmol)及三乙胺(39 μL，0.278 mmol)於DMF (2.3 mL)中之溶液脫氣3 min。隨後加熱反應混合物至80℃持續16小時。在減壓下移除揮發物，且經由製備型LC/MS在以下條件

下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(3.3 mg，5.7 μmol，3%)，其經分離。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.80 - 8.54 (m, 2H), 8.33 (br. s., 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.98 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.25 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.68 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=12.5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 558.30；LC/MS RT = 1.260 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90 ACN:水及0.1% TFA；移動相B：90:10 ACN:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

實例161

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)吡啶-3-胺

向20 mL閃爍瓶中添加(S)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)

甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(0.223 mmol，102 mg)、1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(0.223 mmol，21.7 mg)、Me_4NOAc (0.223 mmol，29.7 mg)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.016 mmol，11.0 mg)，隨後添加4 mL NMP。用氬氣替代空氣。在攪拌下加熱密封反應瓶至100℃隔夜。將其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。使其在ISCO，24 g矽膠管柱上，用50-100% EtOAc/己烷，隨後0-10% MeOH/EtOAc溶離來經受純化，得到標題化合物，139 mg，60%純度。使用24 g矽膠管柱，用0-100% (於EtOAc中之10% 2 M NH_3)/DCM溶離來執行第二ISCO，得到標題化合物(稠油狀物)，58 mg。LC/MS (M+H) = 473.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B： ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

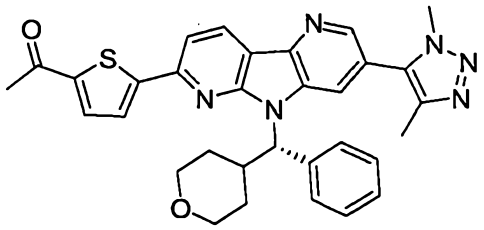
步驟2：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(0.059 mmol，28 mg)稱重至50 mL圓底燒瓶中，隨後添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼咪(0.074 mmol，12.44 mg)，隨後K_2CO_3 (0.148 mmol，20.4 mg)。向此中添加4 mL THF及2 mL水，隨後添加$Pd(PPh_3)_4$ (2.37 μmol，2.7 mg)。用N_2替代空氣，且在攪拌下加熱所得混合物至85℃隔夜。將其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到粗混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM

NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為0.5 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.12 min，LC/MS (M+H) = 479.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 3.11 min，LC/MS (M+H) = 479.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 7.83 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.56 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.25 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (br. s., 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 479.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例162

1-{5-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]噻吩-2-基}乙-1-酮

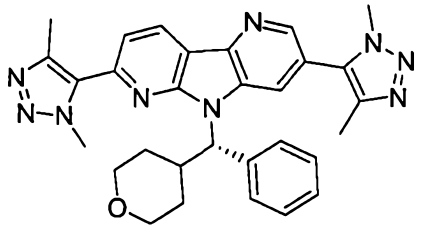


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之鈴木偶合(Suzuki coupling)反應類似的程序，以23%產率將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及(5-乙醯基噻吩-2-基)硼酸轉化成標題化合物。藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.92 min，LCMS (M+H) = 563.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.92 min，LCMS (M+H) = 563.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.06 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.83 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.78 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 563.3 [管柱：

Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例163

5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

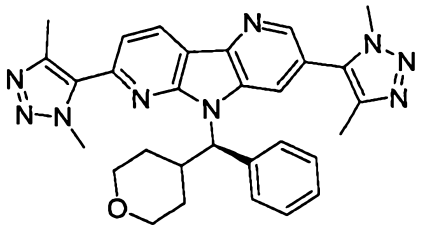


將(S)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(300 mg，0.657 mmol)、1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(77 mg，0.788 mmol)、Me_4NOAc (87 mg，0.657 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (32.3 mg，0.046 mmol)稱重至瓶中，且添加12 mL NMP，且用氬氣替代空氣。在攪拌下在100℃下加熱密封反應瓶隔夜。次日早晨，LC/MS顯示作為主峰之單烷基化產物及大量二烷基化產物。將其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到粗混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用分析型LC/MS注射測定最終純度。條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨

後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.51 min，LC/MS (M+H) = 534.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 4.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.74 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.40 (s, 1H), 3.24 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 534.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例164

5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



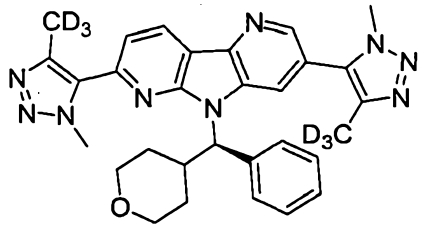
將(R)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30.0 mg，0.066 mmol)、1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(25.5 mg，0.263 mmol)、Me4NOAc (21.8 mg，0.164 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$.DCM (3.8 mg，4.60 μmol)稱重至20 mL閃爍瓶中，且添加3 mL DMF且用氮氣替代空氣。在攪拌下加熱反應混合物至100℃。在1 h之後，將其冷卻至室溫，過濾，且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:

水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為4.2 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.52 min，LC/MS (M+H) = 534.5，LC/MS (M+H) = 534.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.50 min，LC/MS (M+H) = 534.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.74 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.39 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 1H), 3.43 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.24 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.15 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 534.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例165

5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

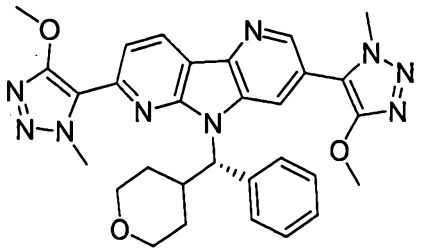


遵循與在5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，由(R)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑以39%產率製成標題化合物。藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.51 min，LC/MS (M+H) = 540.5。注射2：條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.51 min，LC/MS (M+H) = 540.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.74 (t, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 4.39 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.24 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m,

1H), 1.15 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 540.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例166

5,11-雙(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

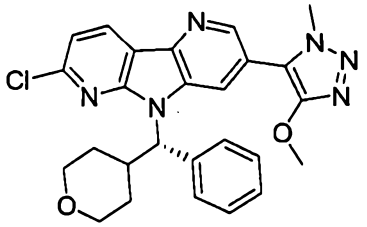


遵循與在5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以29%產率將5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-甲氧基-1-[(三甲基矽烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑轉化成標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：60-100% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；

梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.74 min，LC/MS (M+H) = 566.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.78 min，LC/MS (M+H) = 566.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 4.59 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 4H), 3.25 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.12 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 566.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例167

11-氯-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



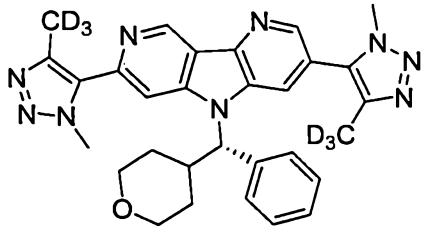
遵循與在5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以54%產率將5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-甲氧基-1-[(三甲基矽烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑轉化成標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：50-100% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為89%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.52 min，LC/MS (M+H) = 489.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4Oac；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 3.02 min，LC/MS (M+H) = 489.2。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 5.87 (br. s., 1H), 4.10 (d, *J*=2.9 Hz, 3H), 4.03 (d, *J*=3.3 Hz, 3H), 3.89 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.42 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.08 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 489.2 [管柱：Waters Aquity BEH

C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例168

5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

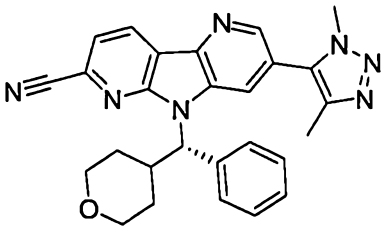


遵循與在5,11-雙(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以3%產率將5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑轉化成標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：10-50% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物

之產量為0.8 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.44 min，LC/MS (M+H) = 540.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.75 min，LC/MS (M+H) = 540.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.97 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.26 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 540.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例169

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-甲腈

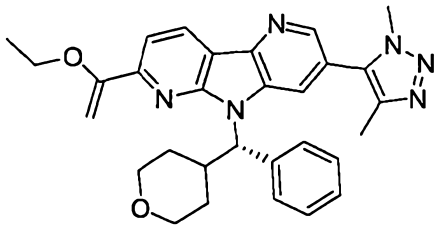


向微波瓶中添加(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20.0 mg，0.042 mmol)、二氰基鋅(14.9 mg，0.127 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9.8 mg，8.46 μmol)及NMP (1.5 mL)。使氬氣鼓泡通過且在氬氣下密封。使其在150℃下於微波中經受加熱十分鐘。將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為10.3 mg (52%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.73 min，LC/MS (M+H) = 464.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.66 min，LC/MS (M+H) = 464.4；^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=7.7

Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (br. s., 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 464.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例170

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

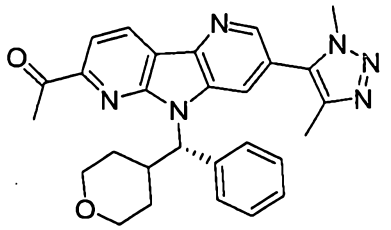


向20 mL閃爍瓶中添加(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(42 mg，0.089 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(35.3 mg，0.098 mmol)及2 mL二噁烷。此隨後為添加$Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM (7.3 mg，8.88 μmol)且用氬氣替代空氣且在氬氣下密封瓶。在攪拌下將其加熱至100℃隔夜。將其冷卻至室溫，用2.5 mL THF稀釋且用針筒過濾器過濾，且在旋轉式蒸發器上將濾液濃縮為總共0.5 mL。經由製備型LC/MS在以下條件下純化此物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：50-90% B，歷經5 min，隨後在100% B

下保持15 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為69%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.20 min，LC/MS (M+H) = 509.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.11 min，LC/MS (M+H) = 509.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 5.73 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 5H), 3.90 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 3H), 1.54 - 1.37 (m, 5H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H)；LC/MS (M+H) = 509.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例171

1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]乙-1-酮

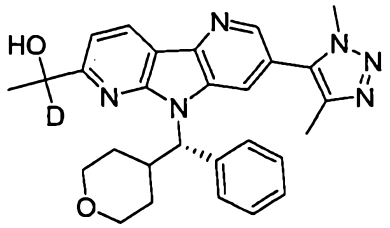


向裝有溶解於5 mL THF中之20 mg 5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯的20 mL閃爍瓶中添加0.5 mL 6 N HCl水溶液且在室溫下攪拌。在1.5 h之後，其用5 mL K_2CO_3水溶液(5%溶液)淬滅，且用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在旋轉式蒸發器上濃縮，得到粗混合物。其經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為88%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.85 min，LC/MS (M+H) = 481.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm RT = 3.19 min，LC/MS (M+H) = 481.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d,

J=7.7 Hz, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 2H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H)；LC/MS (M+H) = 481.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例172

1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基](1-^{2}H)乙-1-醇



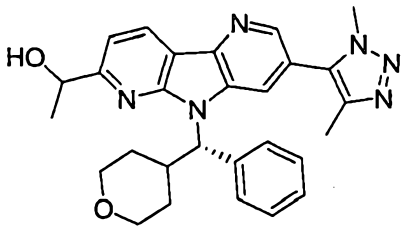
將(S)-1-(3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)乙酮(13.0 mg，0.027 mmol)溶解於5 mL MeOH中且在冰浴中攪拌。添加$NaBD_4$ (1.4 mg，0.032 mmol)且攪拌10 min。移除冰浴，且使反應物在攪拌下升溫至室溫。在2 h之後，添加額外1當量$NaBD_4$且攪拌。在3天之後，添加額外3當量$NaBD_4$且攪拌。在3 h之後，藉由用10 mL EtOAc稀釋來淬滅反應物，且用鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗混合物。將粗混合物溶解於1.5 mL MeOH中且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；

移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為9.7 mg (72%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.49 min，)；LC/MS (M+H) = 484.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.45 min，)；LC/MS (M+H) = 484.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 - 8.45 (m, 3H), 7.84 (br. s., 2H), 7.58 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 4.04 (d, *J*=7.7 Hz, 3H), 2.89 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.74 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.32 (d, *J*=7.7 Hz, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 1.57 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.51 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 1H), 1.25 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.13 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 484.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例173

1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-

基]乙-1-醇

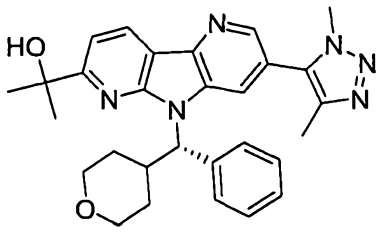


將(S)-1-(3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)乙酮(15.0 mg，0.031 mmol)溶解於5 mL MeOH中且在冰浴中攪拌。添加$NaBH_4$ (5.9 mg，0.156 mmol)且攪拌10 min。移除冰浴且使反應物在攪拌下升溫至室溫。在20 min之後，藉由用10 mL EtOAc稀釋來淬滅反應物，且用鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗混合物。將粗混合物溶解於1.5 mL MeOH中且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為12.5 mg (83%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.48 min，LC/MS (M+H) = 483.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流

速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.93 min，LC/MS (M+H) = 483.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.51 (m, 3H), 7.84 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.03 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.76 (br. s., 2H), 3.38 (br. s., 2H), 3.25 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.26 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.13 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 483.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例174

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇



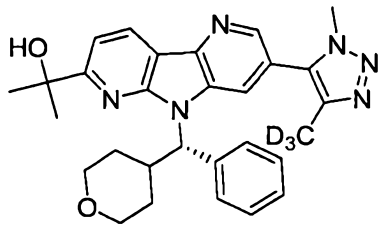
將(S)-1-(3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)乙酮(15.0 mg，0.031 mmol)溶解於5 mL THF中且在冰浴中攪拌。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.156 mL，0.468 mmol)且攪拌。移除冰浴，且使反應物在攪拌下升溫至室溫。在10 min之後，藉由添加1 mL丙酮及用15 mL EtOAc稀釋來淬滅反應物。其用鹽水洗滌，且有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗混合物。將粗混合物溶解於1.5 mL DMF中。經由製備型LC/MS在以下條件下純化此粗混合物：管柱：XBridge

C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：55-95% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為7.3 mg (47%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.64 min，LC/MS (M+H) = 497.5；注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.96 min，LC/MS (M+H) = 497.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.54 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.78 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.23 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.46 (br. s., 2H), 1.40 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 497.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例175

2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-

六烯-11-基}丙-2-醇

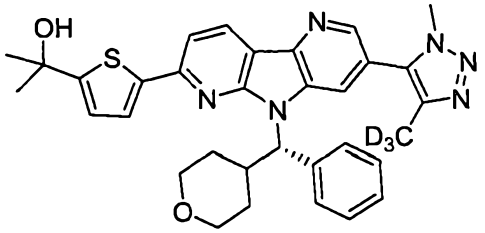


遵循與在2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇之合成中所描述之反應類似的程序，以26%產率自1-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮及溴化甲基鎂合成標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為20.1 mg (26%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.64 min，LC/MS (M+H) = 500.0。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.97

min，LC/MS (M+H) = 500.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.53 (m, 3H), 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.46 (br. s., 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 500.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例176

2-(5-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}噻吩-2-基)丙-2-醇



步驟1：1-(5-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}噻吩-2-基)乙-1-酮

將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(0.168 mmol，80 mg)稱重至微波瓶中，隨後添加(5-乙醯基噻吩-2-基)硼酸(0.252 mmol，42.9 mg)、K_2CO_3 (0.420 mmol，43.0 mg)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.017 mmol，19.4 mg)、6 mL二噁烷及3 mL水。用N_2替代空氣，且在140℃下於微波中加熱所得混合物0.25

h。其用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到粗混合物。此在ISCO上用12 g矽膠管柱，用0-25% (於EtOAc中之10% 2 N氨)/EtOAc溶離來純化，得到61 mg (52%)標題化合物。LC/MS (M+H) = 566.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40 ℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

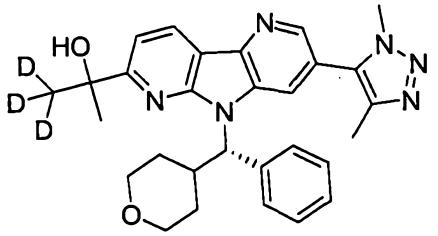
步驟2：2-(5-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}噻吩-2-基)丙-2-醇.

遵循與在2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇之合成中所描述之反應類似的程序，以13%產率自1-(5-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}噻吩-2-基)乙-1-酮及溴化甲基鎂合成標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：35-45% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.91 min，LC/MS (M+H) = 582.1。注射2條件：管柱：

Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.34 min，LC/MS (M+H) = 582.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 - 8.49 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 582.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例177

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基](1,1,1-$^2H_3$)丙-2-醇

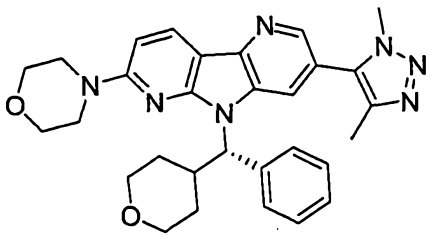


將(S)-1-(3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)乙酮(15.0 mg，0.031 mmol)溶解於5 mL THF中且在冰浴中攪拌。添加甲基鋰-D3 (於乙醚中3 M，0.624 mL，0.312 mmol)且攪拌。移除冰浴，且使反應物在攪拌下升溫至室溫。在20 min之後，藉由添加1 mL丙酮及用15 mL

EtOAc稀釋來淬滅反應物。其用鹽水洗滌，且有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：55-95% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為4.3 mg (28%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.66 min，LC/MS (M+H) = 500.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.65 min，LC/MS (M+H) = 500.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.54 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.23 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.46 (br. s., 1H), 1.40 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 500.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例178

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(嗎啉-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

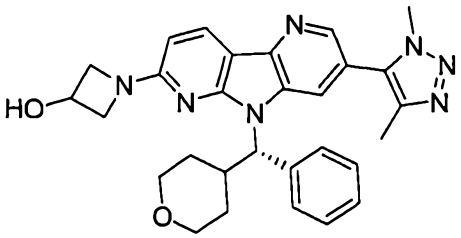


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(25.0 mg，0.053 mmol)溶解於2 mL嗎啉中且在150℃下微波處理15 min。在旋轉式蒸發器上濃縮反應瓶之內含物，得到粗混合物。將粗混合物溶解於1.5 mL DMF中，過濾，經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為17.6 mg (64%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.67 min，LC/MS (M+H) = 524.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯

度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.67 min，LC/MS (M+H) = 524.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 10H), 3.63 (br. s., 1H), 3.39 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.26 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.28 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 524.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例179

1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]氮雜環丁烷-3-醇



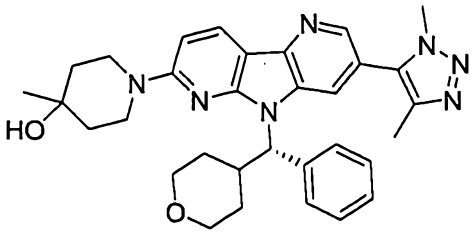
遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(嗎啉-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以25%產率自(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽製得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水

及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.49 min，LC/MS (M+H) = 510.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.51 min，LC/MS (M+H) = 510.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.35 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (dd, *J*=8.8, 4.0 Hz, 2H), 3.87 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.36 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.27 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 510.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例180

1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-

基]-4-甲基哌啶-4-醇

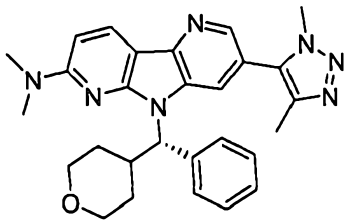


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(嗎啉-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以75%產率自11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-甲基哌啶-4-醇製得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：10-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.62 min，LC/MS (M+H) = 552.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.07 min，LC/MS (M+H) = 552.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 -

8.38 (m, 2H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 4.14 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 3H), 3.48 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 3H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.56 (t, *J*=5.5 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.26 (br. s., 2H), 1.21 (s, 3H)；LC/MS (M+H) = 552.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例181

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N,N-二甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-胺

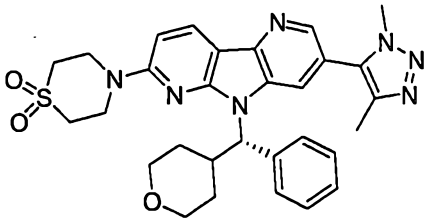


標題化合物為在1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]氮雜環丁烷-3-醇之合成期間獲得的副產物(37%產率)。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終

純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.81 min，LC/MS (M+H) = 482.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.83 min，LC/MS (M+H) = 482.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 7H), 3.36 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.53- 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.25 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 482.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例182

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮



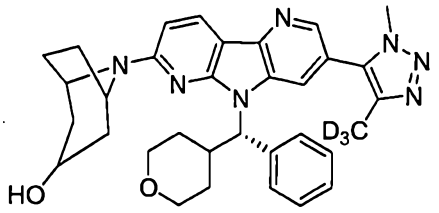
將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-

哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(40.0 mg，0.085 mmol)及硫代嗎啉1,1-二氧化物(45.7 mg，0.338 mmol)及三乙胺(94 μl，0.677 mmol)溶解於1.5 mL DMSO中且在175℃下微波處理2小時。過濾固體且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為15.8 mg (32%)，且其藉由LC/MS分析估算之純度為99%。注射條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.74 min，LC/MS (M+H) = 572.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.48 (br. s., 4H), 3.41 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 572.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例183

8-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-

六烯-11-基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇

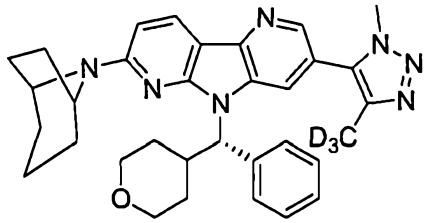


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以22%產率自11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為10.6 mg，且其藉由LCMS分析估算之純度為100%。使用分析型LC/MS注射測定最終純度。注射條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.42 min，LC/MS (M+H) = 567.6。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.35 (t, *J*=11.6 Hz,

1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.10 (br. s., 2H), 2.06 (br. s., 3H), 1.79 (d, *J*=14.3 Hz, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.36 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 567.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例184

11-{8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基}-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

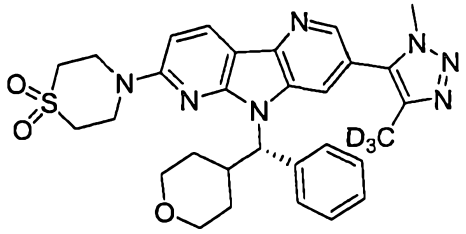


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以14%產率自11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基-(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：waters Xbridge c-18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50

mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.28 min，LC/MS (M+H) = 551.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 3.21 min，LC/MS (M+H) = 551.3。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.12 (br. s., 2H), 1.94 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.86 (br. s., 2H), 1.53 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.25 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 551.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例185

4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮

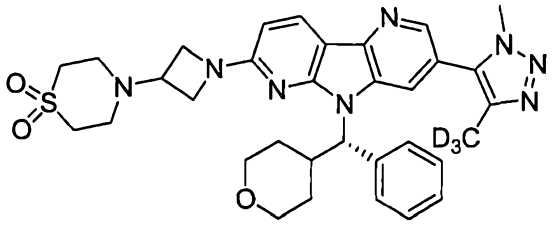


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以28%產率自11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及硫代嗎啉1,1-二氧化物獲得標題化合物。過濾固體，且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.45 min，LC/MS (M+H) = 575.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.09 min，LC/MS (M+H) = 575.3。^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 5H), 1.50 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 575.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例186

4-(1-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}氮雜環丁烷-3-基)-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮



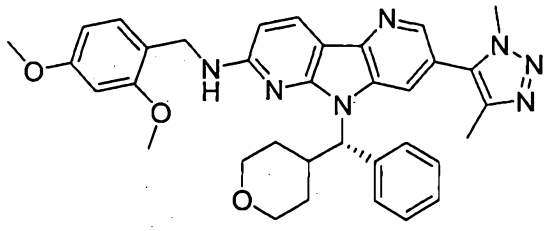
遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以19%產率自11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-(氮雜環丁烷-3-基)-1λ^6-硫代嗎啉-1,1-二酮鹽酸鹽獲得標題化合物。過濾固體，且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移

動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.49 min，LC/MS (M+H) = 630.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 2.44 min，LC/MS (M+H) = 630.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.31 (br. s., 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.39 (br. s., 1H), 5.68 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 5H), 3.89 (br. s., 4H), 3.78 (br. s., 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.27 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 5H), 2.93 (br. s., 5H), 1.46 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 3H), 0.82 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 630.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8

mL/min]。

實例187

N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-胺

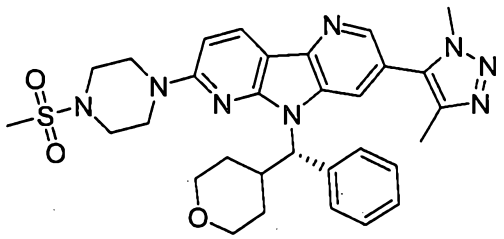


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(120 mg，0.254 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)-甲胺(424 mg，2.54 mmol)及三乙胺(0.4 mL)稱重至瓶中且在175℃下微波處理1.5 h。將反應混合物直接裝載至24 g矽膠管柱上，且在ISCO上經受純化。前4 min僅用DCM溶離，隨後接著為0-5% (10% 2 M NH3/MeOH)/EtOAc，得到96%產率之標題化合物。藉由LC/MS測定最終純度：注射條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.98 min，LC/MS (M+H) = 604.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 4H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.52 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.67 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 5H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.04 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.40 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.00 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 604.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50

mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例188

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(4-甲磺醯基哌嗪-1-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

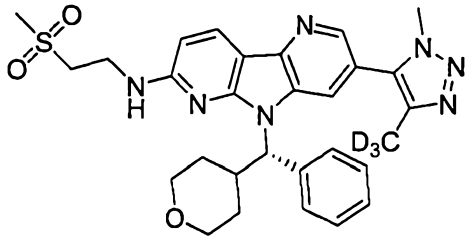


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以21%產率自1-(甲磺醯基)哌嗪獲得標題化合物。將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.57 min，LC/MS (M+H) = 601.6。注射2條件：管柱：

601.6。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.47 min，LC/MS (M+H) = 601.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.90 (m, 4H), 3.88 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 4H), 3.28 (t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (br. s., 1H), 1.39 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.28 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 601.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例189

N-(2-甲磺醯基乙基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-胺



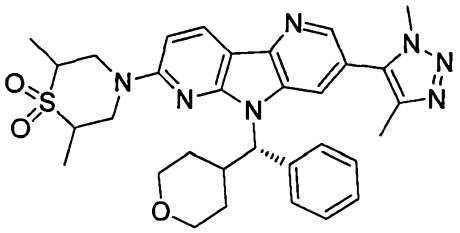
向可微波加熱瓶中裝入11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(18.0 mg，0.038 mmol)、

4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (1.3 mg，2.27 μmol)、Cs_2CO_3 (24.6 mg，0.076 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.4 mg，1.9 μmol)及二噁烷(2 mL)。用氬氣替代空氣。將其在140℃下微波處理0.25 hr。過濾其且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為1.3 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.39 min，LC/MS (M+H) = 563.6。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.26 min，LC/MS (M+H) = 563.6。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.31 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.57 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 563.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18

2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例190

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,6-二甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮，非對映異構體A



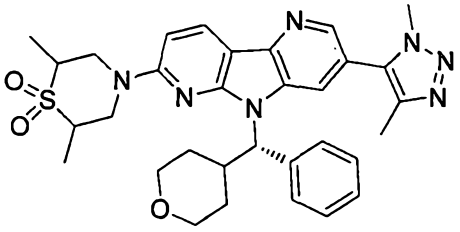
遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以2.5%產率自11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及2,6-二甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽獲得標題化合物(兩種非對映異構體中之一者)。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：10-100% B，歷經25 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有非對映異構體之混合物的溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge Phenyl，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經20 min，

隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有非對映異構體之混合物的溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由對掌性分離進一步純化物質。管柱：ChiralPak AD-H，21 × 250 mm，5 μm；移動相：20% EtOH/80% CO_2；壓力：150巴，溫度：35℃；流動速率：40 mL/min；UV：365 nm；注射：0.35 mL；溶離份收集：峰1：8.80'-11.25'，峰2：13.50'-16.00'。對於一種非對映異構體(標題化合物)，產物之產率為2.5%，且對於另一非對映異構體為9.5%。絕對立體化學未測定。兩種非對映異構體之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.62 min，LC/MS (M+H) = 600.8。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.56 min，LC/MS (M+H) = 600.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.6, 4.6 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 1.53 (br. s., 1H), 1.41 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.23 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 600.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，

歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例191

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,6-二甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮非對映異構體B

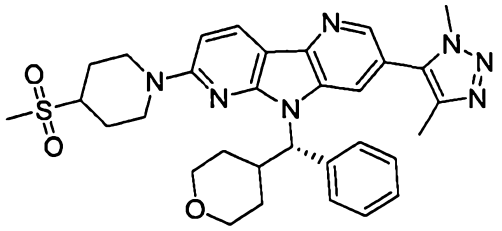


標題化合物為與4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,6-二甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮(非對映異構體A)之合成一起以9.5%產率獲得之非對映異構體。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.62 min，LC/MS (M+H) = 600.8。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.57 min，LC/MS (M+H) = 600.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 7.75 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.79 (d,

J=10.3 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.23 (br. s., 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.42 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 6H), 1.25 (br. s., 2H)。

實例192

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(4-甲磺醯基哌啶-1-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

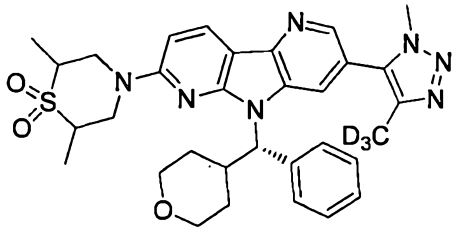


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(嗎啉-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成中所描述之反應類似的程序，以39%產率自11-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及4-(甲磺醯基)哌啶製得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1

mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.48 min，LC/MS (M+H) = 600.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測，RT = 2.38min，LC/MS (M+H) = 600.6。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.69 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.26 (t, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.18 (t, *J*=12.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.69 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 600.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例193

2,6-二甲基-4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮



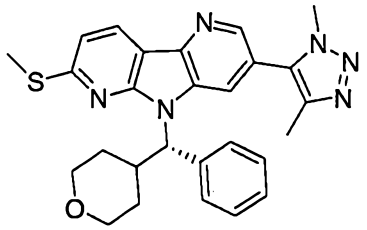
遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描

述之反應類似的程序，以27%產率自11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及2,6-二甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。甲基之絕對組態未測定。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.63 min，LC/MS (M+H) = 603.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.57 min，LC/MS (M+H) = 603.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.90 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.42 (s, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 6H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 6H), 1.25 (br. s., 2H)。LC/MS (M+H) = 603.3 [管柱：

Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例194

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(甲基硫基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

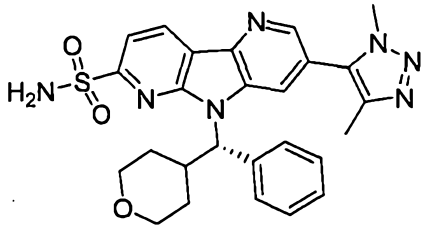


向微波瓶中添加(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(11.0 mg，0.023 mmol)，接著添加甲硫醇鈉(2.4 mg，0.035 mmol)。向此等物質中添加DMF (1.5 mL)且在125℃下於微波中加熱所得混合物10 min。藉由添加一滴水將其淬滅且在室溫下攪拌幾分鐘。隨後將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化濾液(粗)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為42%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1

mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.82 min，LC/MS (M+H) = 485.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.01 min，LC/MS (M+H) = 485.4。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.51 (m, 2H), 8.43 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.84 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.28 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 485.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例195

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺



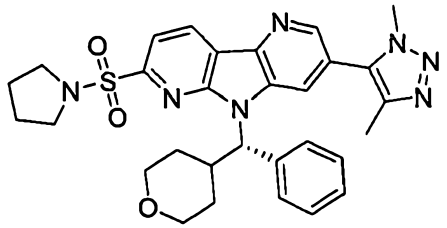
向溶解於1.5 mL DSMO中之(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(25.0 mg，0.053 mmol)中添加$Na_2S·9H_2O$ (0.264 mmol)。於微波中加熱所得混合物至170℃持續20 min。用鹽水稀釋反應混合物且用

MeOH/EtOAc萃取三次。在旋轉式蒸發器上濃縮合併之有機層，且溶解於10 mL MeCN中。緩慢添加含有0.6 mL 30%過氧化氫、20 mL MeCN及0.14 mL亞硫醯氯之單獨瓶的內含物，隨後在室溫下攪拌4 min。隨後添加1 mL 28%氫氧化銨且冷卻至0℃。向此混合物中添加2滴吡啶，且隨後移除冰浴。攪拌所得反應混合物0.5 hr。藉由添加5 mL 1 M HCl來淬滅反應物，且隨後用稀K_2CO_3中和。使用EtOAc萃取產物，且在旋轉式蒸發器上濃縮有機層。將殘餘物溶解於2 mL二噁烷中，過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為2.5 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.31 min，LC/MS (M+H) = 518.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.30 min，LC/MS (M+H) = 518.4。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.31 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=10.6

Hz, 1H), 3.83 (br. s., 1H), 3.73 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.47 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.39 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (br. s., 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.12 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 518.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例196

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(吡咯啶-1-磺醯基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

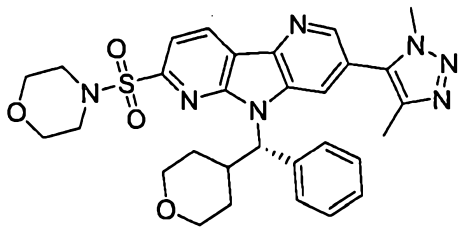


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺之合成中所描述之反應類似的程序，以13%產率自11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及吡咯啶獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為95%。使用兩次分析型LC/MS

注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.75 min，LC/MS (M+H) = 572.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.59 min，LC/MS (M+H) = 572.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.89 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.66 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.39 (s, 1H), 3.21 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (br. s., 4H), 1.53 (br. s., 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=10.6 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 572.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例197

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(嗎啉-4-磺醯基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

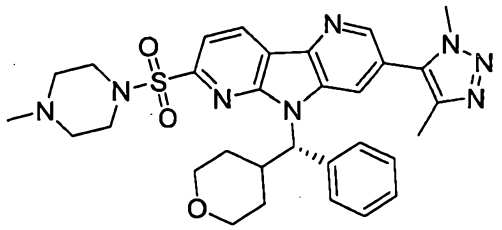


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺之合成中所描述之反應類似的程序，以8%產率自11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及嗎啉獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.61 min，LC/MS (M+H) = 588.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.50 min，LC/MS (M+H) = 588.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.1

Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.87 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.71 (t, *J*=4.4 Hz, 5H), 3.42 - 3.19 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 588.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例198

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺醯基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

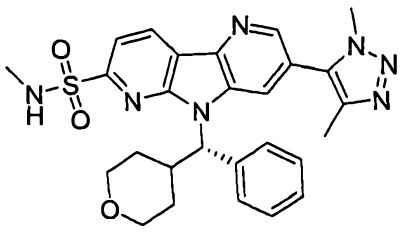


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺之合成中所描述之反應類似的程序，以7%產率自11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及1-甲基哌嗪獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經25 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸

發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.56 min，LC/MS (M+H) = 601.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.51 min，LC/MS (M+H) = 601.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.86 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.44 - 3.29 (m, 4H), 3.25 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.43 (br. s., 4H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 601.4 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例199

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N-甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺

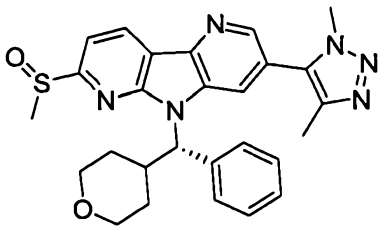


遵循與在5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-磺醯胺之合成中所描述之反應類似的程序，以21%產率自11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及甲胺獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為93%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.47 min，LC/MS (M+H) = 532.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.29 min，LC/MS (M+H) = 532.2。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d,

J=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.33 (br. s., 1H), 3.26 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.26 (dd, *J*=19.1, 10.6 Hz, 2H)。LC/MS (M+H) = 532.1 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例200

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲亞磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



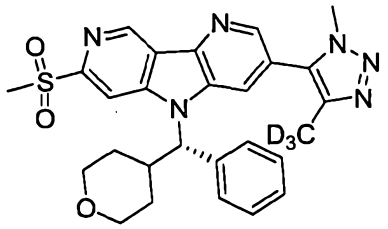
向微波瓶中添加(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(43.0 mg，0.091 mmol)，接著添加甲硫醇鈉(9.6 mg，0.136 mmol)及DMF (1.5 mL)。在125℃下於微波中加熱所得混合物10 min。藉由添加一滴水將其淬滅且在室溫下攪拌五分鐘。其用10% MeOH/EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。濃縮有機層且隨後添加10 mL甲醇/水(1:1比率)且在室溫下攪拌。向此攪拌溶液中添加$FeCl_3$ (2.9 mg，0.018 mmol)，接著添加30% H_2O_2水溶液(15.5 mg，0.455 mmol)。在4 h之後，其用10% MeOH/EtOAC稀釋且用鹽水洗滌。濃縮有機層，溶解於2 mL MeOH中。經由製備型LC/MS在以下條件下純化此粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM

NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.33 min，LC/MS (M+H) = 501.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.46 min，LC/MS (M+H) = 501.4。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 7.92 (dd, *J*=7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J*=7.3, 3.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (br. s., 1H), 3.65 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*=15.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.13 - 1.02 (m, 1H)。LC/MS (M+H) = 501.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例201

11-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

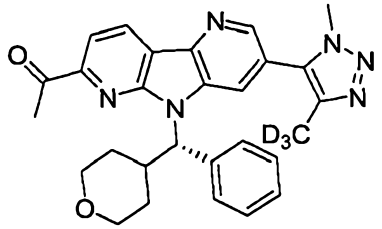


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(60 mg，0.126 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(15.4 mg，0.151 mmol)、雙((三氟甲基)磺醯基)銅(6.2 mg，0.019 mmol)及N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(3.3 mg，0.038 mmol)稱重至瓶中，且隨後添加3 mL DMSO且在氮氣下密封。加熱反應瓶至100℃且在該溫度下保持24 h。將其冷卻至室溫，用10% MeOH/EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌兩次。有機層經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到粗混合物。將此溶於2 mL DMF中且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為16%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.38 min，LC/MS (M+H) = 520.0。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:

水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.50 min，LC/MS (M+H) = 520.0。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 7.69 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.16 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.36 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 520.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例202

1-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮

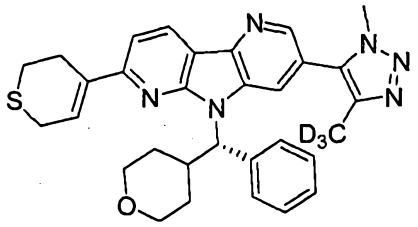


遵循與在1-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]乙-1-酮之合成中所描述之反應類似的程序，以89%產率自11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷獲得標題化

合物。使用24 g矽膠管柱，在Biotage上，用5-100% EtOAc/己烷溶離來純化粗混合物。藉由LC/MS分析估算之純度為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.78 min，LC/MS (M+H) = 484.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 3.09 min，LC/MS (M+H) = 484.0。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 2H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.35 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.30 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.22 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 484.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例203

11-(3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

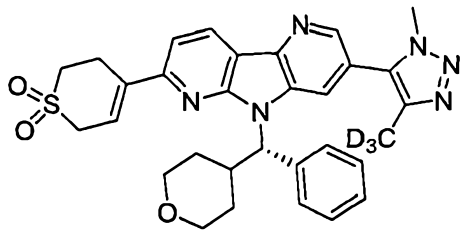


將11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(200 mg，0.420 mmol)稱重至50 mL圓底燒瓶中，接著添加2-(3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(114 mg，0.504 mmol)、$PdCl_2(dppf)_2$.DCM (34.4 mg，0.042 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (8.9 mg，0.013 mmol)及三乙胺(0.585 mL，4.20 mmol)。用N_2替代空氣，且在攪拌下加熱所得混合物至85℃持續4 h。將其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，得到粗混合物。在Biotage上用0-10% (於MeOH/EtOAc中之10% 2 M NH_3)/EtOAc溶離來使此經受40 g矽膠管柱層析得到227 mg (71%)標題化合物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.48 (m, 3H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=9.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.49 (m, 4H), 3.25 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=5.5 Hz, 3H), 1.50 (br. s., 2H), 1.41 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 540.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例204

4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-

六烯-11-基}-3,6-二氫-2H-1λ^6-硫代哌喃-1,1-二酮

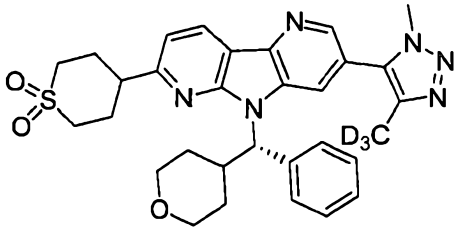


將11-(3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(93 mg，0.172 mmol)溶解於DCM (25 mL)中且在氮氣下冷卻至-78℃。添加固體3-氯過氧苯甲酸(77 mg，0.345 mmol)且攪拌。在0.5 hr之後，移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫。在2 hr之後，藉由添加$Na_2S_2O_3$飽和水溶液來淬滅反應物。在旋轉式蒸發器上移除DCM，且用10% MeOH/EtOAc稀釋殘餘物且攪拌。分離有機層且再溶解於2 mL MeOH中，過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：45-90% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為59%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.46 min，LC/MS (M+H) = 572.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯

度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.34 min，LC/MS (M+H) = 572.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.59 (m, 2H), 8.56 (br. s., 1H), 7.75 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 5.92 (br. s., 1H), 4.10 (br. s., 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.27 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 572.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例205

4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-1λ^6-噻吩-1,1-二酮



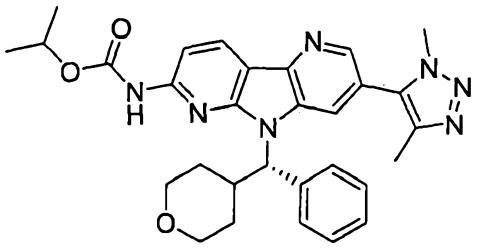
在氫氣下在室溫下攪拌含有4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-3,6-二氫-2H-1λ^6-硫代哌喃-1,1-二酮 (25 mg, 0.044 mmol)於20 mL甲醇及Pd/C (0.9 mg，4.4 μmol)中之溶液的200 mL圓底燒瓶。在2 h之後，經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮。將粗物質溶解於2 mL MeOH中且經由製備型

LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為20%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.54 min，LC/MS (M+H) = 574.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 2.77 min，LC/MS (M+H) = 574.3。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.52 (m, 3H), 7.82 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.77 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 3.25 (br. s., 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 1.49 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 574.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例206

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲

基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基甲酸丙-2-酯



步驟1：(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺

向含有溶解於DCM (5 mL)中之(S)-N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺(95 mg，0.157 mmol)的圓底燒瓶中添加TFA (1.58 mL，2.36 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物。在0.5 h之後，LC/MS指示反應已完成。在旋轉式蒸發器上濃縮反應混合物，且添加10 mL水且攪拌。用乙醚萃取有機副產物，且隨後用1 N NaOH溶液將水層之pH調節至大約9。在移除溶劑之後，用5% MeOH/EtOAc萃取水層得到呈94%之標題化合物。LC/MS (M+H) = 454.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

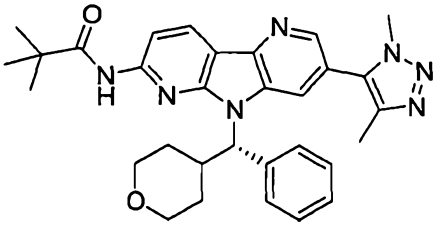
步驟2：N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基甲酸丙-2-酯

向懸浮於DCM (4 mL)中之(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺(22.0 mg，0.049 mmol)中添加氯甲酸異丙酯(0.146 mL，0.146 mmol)，接著添加三乙胺(0.169 ml，1.21 mmol)且在室溫下攪拌所得

混合物。在1 h之後，其用15 mL 5% MeOH/EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且濃縮有機層至乾燥。將其再溶解於2 mL甲醇中，過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產量為8.8 mg，且其藉由LC/MS分析估算之純度為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.90 min，LC/MS (M+H) = 540.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.88 min，LC/MS (M+H) = 540.6。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 - 8.47 (m, 3H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.30 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 5.02 (dt, *J*=12.6, 6.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=13.9 Hz, 2H), 3.75 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.31 - 1.13 (m, 3H)；LC/MS (M+H) = 540.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例207

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,2-二甲基丙醯胺

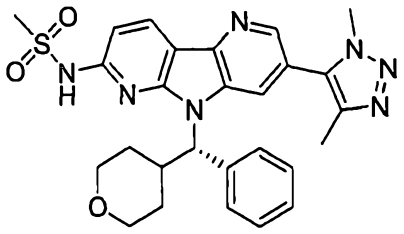


向懸浮於1,4-二噁烷(4 mL)中之(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺(20.0 mg，0.044 mmol)中添加特戊醯氯(16.0 mg，0.132 mmol)，接著添加三乙胺(0.153 ml，1.102 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物。在0.5 h之後，其用15 mL 5% MeOH/EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，且濃縮有機層至乾燥。將其再溶解於2 mL甲醇中，過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為26%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm，RT = 1.90 min，LC/MS (M+H) = 538.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯

度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.09 min，LC/MS (M+H) = 538.2。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.59 - 8.52 (m, 2H), 8.42 (br. s., 1H), 8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.45 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.28 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.37 (s, 10H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 538.1 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例208

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]甲磺醯胺



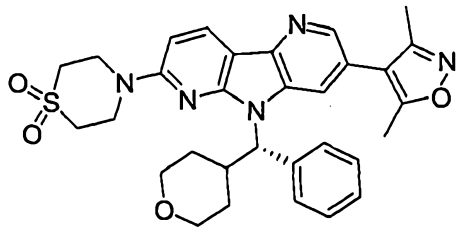
遵循與在N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2,2-二甲基丙醯胺之合成中所描述之反應類似的程序，以13%產率自(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺及甲磺醯氯獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相

A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：10-50% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為13%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為93%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.56 min，LC/MS (M+H) = 532.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.99 min，LC/MS (M+H) = 532.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.47 (m, 2H), 8.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.36 (d, *J*=19.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (br. s., 1H), 1.35 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 532.1 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例209

4-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-

1λ⁶,4-硫代嗎啉-1,1-二酮



步驟1： (S)-4-(3-溴-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物

將(S)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(150 mg，0.328 mmol)、硫代嗎啉1,1-二氧化物(311 mg，2.30 mmol)及三乙胺(0.365 mL，2.63 mmol)溶解於1.2 mL DMSO中且在175℃下微波處理2小時。其用1% MeOH/EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。經$MgSO_4$乾燥有機層且濃縮得到181 mg粗物質。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為76%。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 4H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.30 - 3.16 (m, 6H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.13 (d, *J*=11.0 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 555.0 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

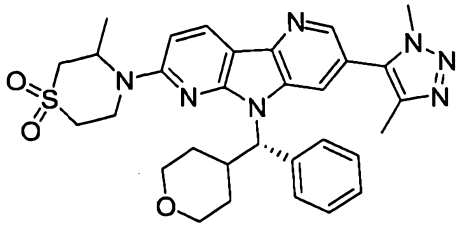
步驟2：4-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮

將(S)-4-(3-溴-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物(30.0 mg，0.054 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(11.4 mg，0.081 mmol)、K_2CO_3 (14.9 mg，0.108 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$.DCM (4.4 mg，5.40 μmol)溶解於3:1二噁烷/水中且在140℃下微波處理0.25 h。其用1% MeOH/EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。經$MgSO_4$乾燥有機層且濃縮得到粗樣品。將此溶解於2 mL甲醇中且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為32%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm RT = 1.73 min，LC/MS (M+H) = 572.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm RT = 2.57 min，LC/MS (M+H) = 572.6。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=7.3 Hz,

2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.76 (br. s., 1H), 4.31 (br. s., 4H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.42 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 572.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例210

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮

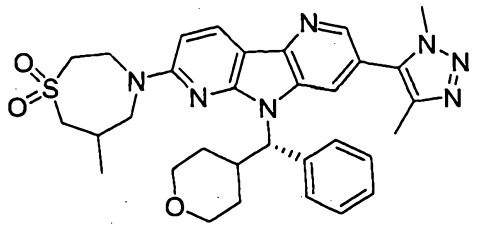


將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20.00 mg，0.042 mmol)、3-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物(12.6 mg，0.085 mmol)、RuPhos (1.6 mg，3.38 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.5 mg，2.11 μmol)及Cs_2CO_3 (55.1 mg，0.169 mmol)溶解於1.5 mL二噁烷中且在110℃下於微波中加熱1 h。將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：Waters CSH

C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為18%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.54 min，LC/MS (M+H) = 586.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.43 min，LC/MS (M+H) = 586.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.89 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J*=2.9 Hz, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.77 (br. s., 1H), 3.48 (dd, *J*=13.8, 5.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.29 (d, *J*=2.6 Hz, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.51 (br. s., 1H), 1.41 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 586.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例211

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-6-甲基-1λ^{6},4-硫氮雜環庚烷-1,1-二酮

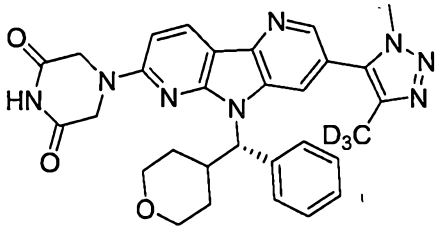


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以21%產率自(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及6-甲基-1,4-硫氮雜環庚烷1,1-二氧化物獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.57 min，LC/MS (M+H) = 600.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後

在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.46 min，LC/MS (M+H) = 600.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.77 (br. s., 1H), 3.71 (d, *J*=19.4 Hz, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.32 - 3.15 (m, 3H), 2.60 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.24 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J=6.1 Hz, 3H)；LC/MS (M+H) = 600.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例212

4-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}哌嗪-2,6-二酮



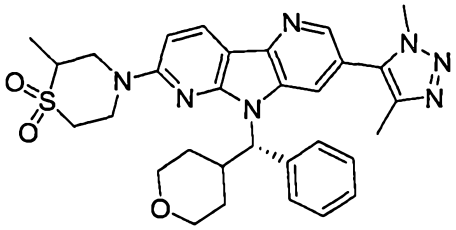
遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以27%產率自11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及哌嗪-2,6-二酮

獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.40 min，LC/MS (M+H) = 554.6。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.30 min，LC/MS (M+H) = 554.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.39 (m, 2H), 8.34 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 4.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.00 (d, J=11.7 Hz, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 1.47 (br. s., 1H), 1.44 - 1.28 (m, 2H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS

(M+H) = 554.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例213

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮

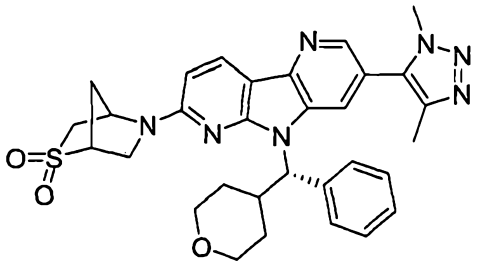


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以18%產率自(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經

由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析之產率估算純度為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.62 min，LC/MS (M+H) = 586.2 注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.45 min，LC/MS (M+H) = 586.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.32 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.56 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 3.35 - 3.19 (m, 3H), 2.29 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 1.50 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 1.31 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 1.24 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 586.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例214

5-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2λ^6-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,2-二酮

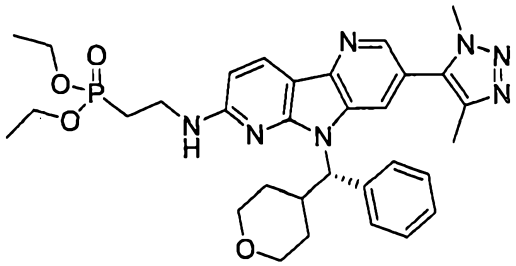


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以18%產率自(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及(1R,4R)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物氫溴酸鹽獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.56 min，LC/MS (M+H) = 584.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.79 min，LC/MS (M+H) = 584.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 -

8.36 (m, 2H), 8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.69 (br. s., 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.46 (s, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (br. s., 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.17 (br. s., 1H)；LC/MS (M+H) = 584.2 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例215

(2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基}乙基)膦酸二乙酯

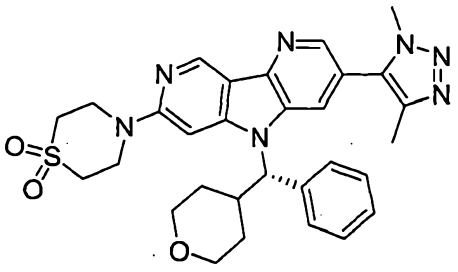


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-3-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮之合成中所描述之反應類似的程序，以31%產率自(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及(2-胺基乙基)膦酸二乙酯草酸鹽獲得標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM

NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。藉由LC/MS分析估算之純度為96%。使用分析型LC/MS注射測定最終純度。注射條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.44 min，LC/MS (M+H) = 618.1。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.31 (m, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.59 (br. s., 1H), 7.31 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.78 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 3.44 (d, J=10.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.33 (br. s., 1H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (br. s., 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 8H)；LC/MS (M+H) = 618.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例216

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮

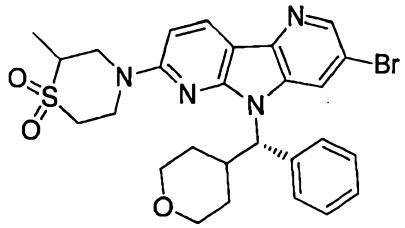


向在可微波加熱瓶中之(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(12 mg，0.025 mmol)中添加硫代嗎啉1,1-二氧化物(3.4 mg，0.025 mmol)、RuPhos (1.1 mg，2.54 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.570 mg，2.54 μmol)、K_3PO_4 (33.0 mg，0.101 mmol)，接著添加二噁烷(2 mL)。在氬氣下密封瓶且在130℃下微波處理0.5 hr。過濾其且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為3.5%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為100%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 1.45 min，LC/MS (M+H) = 572.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm；RT = 2.68 min，LC/MS (M+H) = 572.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 3H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 3H), 7.27 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.28 (br. s., 4H), 3.95 (br. s., 3H), 3.89 (br. s., 2H), 3.20 (br. s., 4H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (d, J=10.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J=16.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 1H)；LC/MS (M+H) = 572.1 [管柱：Waters Aquity

BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例217

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮，非對映異構體A



步驟1 A：硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯1,1-二氧化物

在0℃下將硫代嗎啉1,1-二氧化物(2.00 g，14.8 mmol)溶解於THF (20 mL)中。添加二碳酸二第三丁酯(3.55 g，16.3 mmol)，接著添加三乙胺(4.12 mL，29.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。其用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機層且濃縮。在ISCO上使用80 g管柱及用0-70% EtOAc/己烷溶離來使所獲得之粗殘餘物經受純化(5% $KMnO_4$水溶液用於將TLC板染色)。合併適當溶離份且濃縮，得到(3.46 g，99%)標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 - 3.89 (m, 4H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 1.51 (s, 10H)

步驟1 B：2-甲基硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯1,1-二氧化物

在攪拌下將硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯1,1-二氧化物(1.000 g，4.25 mmol)於THF (25 mL)中之溶液冷卻至-78℃。緩慢添加二異丙基胺鋰(2.125 mL，4.25 mmol)，且在-78℃下攪拌所得混合物0.5 h。添加碘甲烷(0.905 g，6.37 mmol)且攪拌1 h。移除冷卻浴，且使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用鹽水淬滅反應物且用EtOAc稀釋。分離各

層，且用EtOAc萃取水層一次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。將其濃縮得到粗混合物。在Biotage上用5-100% EtOAc/己烷溶離來使粗混合物經受純化得到(85%，0.898 g，白色固體)標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 1.52 - 1.48 (m, 9H), 1.39 - 1.36 (m, 3H)

步驟1 C：對掌性分離

使外消旋2-甲基硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯1,1-二氧化物經受對掌性分離，得到個別對映異構體。管柱：ChiralPak AD-H，30 × 250 mm，5 μm；移動相：20% MeOH/80% CO_2；壓力：100巴；溫度：40℃；流動速率：70 mL/min；UV：205 nm；注射：0.35 mL (約20 mg/mL)；溶離份收集：峰1：3.30' - 3.75'，峰2：4.30' - 5.00'。絕對立體化學未測定。峰1指定為對映異構體A且峰2指定為對映異構體B。

步驟1 D：2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽，對映異構體A及2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽，對映異構體B

向溶解於2 mL二噁烷中之26 mg (0.104 mmol)對映異構體A及B-2-甲基硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯1,1-二氧化物中之每一者中添加含4 M HCl之二噁烷(1.043 mL，4.17 mmol)且在室溫下攪拌10 min。藉由濃縮各者之反應混合物以100%產率獲得標題化合物。

步驟2：4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2-甲基-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮，非對映異構體A

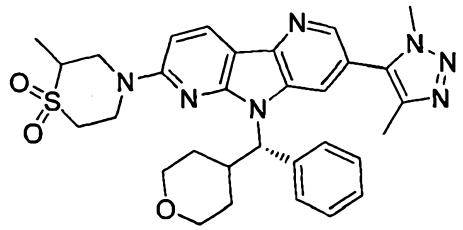
將(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(25.0 mg，0.053 mmol)、2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽(對映異構體A) (24.5 mg，0.132 mmol)、RuPhos (2.0 mg，4.23 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.95 mg，4.23 μmol)及K_3PO_4 (44.8 mg，0.211 mmol)溶解於2 mL二噁烷中

且在120℃下於微波中加熱0.5 h。在旋轉式蒸發器上濃縮反應混合物，溶解於2 mL甲醇中，過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化(濾液)粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10-mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；梯度：15-55% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為13%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為92%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.81 min，LC/MS (M+H) = 586.1。注射2條件：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.45 min，LC/MS (M+H) = 586.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (br. s., 2H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 4.84 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.85

- 3.74 (m, 2H), 3.64 (br. s., 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.29 (m, 3H), 3.23 (br. s., 2H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (br. s., 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 2H)；LC/MS (M+H) = 586.0 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例218

4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮，非對映異構體B

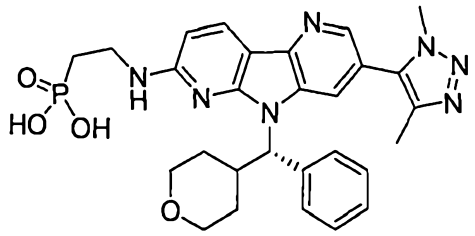


遵循與在4-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]-2-甲基-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮(非對映異構體A)之合成中所描述之反應類似的程序，以31%產率自7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及2-甲基硫代嗎啉1,1-二氧化物鹽酸鹽(對映異構體B)獲得標題化合物。分析型LC/MS注射1條件；管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.96 min，LC/MS (M+H) = 586.1。分析型LC/MS注射2條件；管柱：

Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.47 min，LC/MS (M+H) = 586.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (br. s., 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.75 (br. s., 1H), 4.88 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 4H), 3.50 - 3.37 (m, 3H), 3.36 - 3.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (br. s., 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.25 (br. s., 2H); LC/MS (M+H) = 586.1。

實例219

(2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基}乙基)膦酸



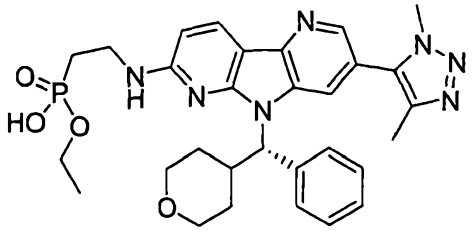
向在可微波加熱瓶中之(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(40.0 mg，0.085 mmol)中添加(2-胺基乙基)膦酸二乙酯(30.6 mg，0.169 mmol)、RuPhos (1.2 mg，2.54 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.95 mg，4.23 μmol)、K_3PO_4 (108 mg，0.507 mmol)及二噁烷(2 mL)。所得混合物在120℃下微波處理0.5 h。LC/MS顯示步驟1成功(M+1 = 618)。用EtOAc

稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中且冷卻至0℃。添加溴三甲基矽烷(51.8 mg，0.338 mmol)，移除冰浴，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將其濃縮，且添加10:1甲醇/水之20 mL溶液且攪拌6 h。LC/MS表明製得所需產物，但單乙基副產物為主要產物(見下文)。將其在旋轉式蒸發器上濃縮，且將固體殘餘物溶於含一滴TFA之10:1甲醇/H_2O溶液中。將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質(濾液)：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM NH_4OAc；梯度：40-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有標題化合物(呈NH_4OAc鹽形式)之溶離份且經由離心蒸發乾燥。產物之產率為7%，且其藉由LC/MS分析估算之純度為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.10 min，LC/MS (M+H) = 562.0。注射2條件：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.13 min，LC/MS (M+H) = 562.0。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 - 8.31 (m, 2H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.18 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.51 - 3.45 (m,

2H), 3.32 (br. s., 2H), 2.30 (s, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.47 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.22 (br. s., 2H)；LC/MS (M+H) = 562.3 [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例220

(2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基}乙基)(乙氧基)一元膦酸

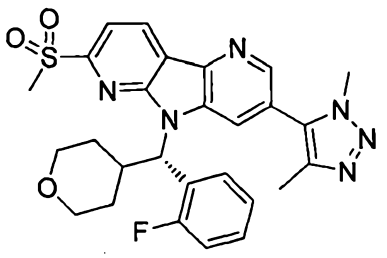


在(2-{[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]胺基}乙基)膦酸之合成及純化期間以26%產率獲得標題化合物。分析型LC/MS注射1條件；管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.20 min，LC/MS (M+H) = 590.0。分析型LC/MS注射2條件；管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5 ACN:水及0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。RT = 1.25 min，LC/MS (M+H) =

590.0。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 - 8.31 (m, 2H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.18 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 2.30 (s, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.47 (br. s., 1H), 1.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.22 (br. s., 2H)；HPLC，注射1 RT = 1.20 min，注射2 RT =1.25 min；LC/MS (M+H) = 590.3。

實例221

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲磺醯基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：2-(甲磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶

在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷) (1.291 g，5.08 mmol)及5-溴-2-(甲磺醯基)吡啶(1 g，4.24 mmol)。將固體懸浮於二噁烷(15 mL)及DMSO (0.5 mL)中。添加乙酸鉀(0.831 g，8.47 mmol)且反應混合物用氬氣在音波處理下脫氣5 min。添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.173 g，0.212 mmol)。將容器加蓋且在油浴內在90℃下加熱3 h。在3 h之後，在攪拌時冷卻反應物至室溫。過濾反應混合物，且濃縮濾液。用水稀釋水層且用乙酸乙酯萃取。使用鹽水幫助分解層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到1.56 g棕色固體。

步驟2：5-溴-6'-(甲磺醯基)-3-硝基-2,3'-聯吡啶

在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加2-(甲磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(800 mg，2.12 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(597 mg，2.12 mmol)。將固體懸浮於二噁烷(25 mL)及水(8.33 mL)中。添加碳酸鉀(879 mg，6.36 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(138 mg，0.170 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物同時音波處理5 min。將容器加蓋且在90℃下加熱2 h。冷卻反應容器至室溫。過濾反應混合物且濃縮濾液。用水稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到半固體。將物質溶於DCM中，且藉由矽膠層析(80 g ISCO二氧化矽管柱，用5-100%乙酸乙酯/己烷(900 mL)溶離，TLC R_f = 0.52 (50%乙酸乙酯/己烷))純化。濃縮相似溶離份得到470 mg (56%)黃色固體。LC/MS (M+H) = 359.9。LC/MS純度：>91%；R_t = 0.98 min。管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min。

步驟3：3-溴-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶及3-溴-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

在配備有磁性攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中添加5-溴-6'-(甲磺醯基)-3-硝基-2,3'-聯吡啶(300 mg，0.838 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(417 mg，1.05 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(1414 μL)中。加熱反應物至150℃ (油浴)同時在燒瓶敞開在空氣下之情況下攪拌。使反應繼續0.75 h。在氮氣流下在加熱下移除溶劑。將黑色殘餘物溶於甲醇中(在攪拌下)以便藉由製備型HPLC純化：條件：20-100% B；B溶劑90%甲醇/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，30 mL/min流動速率，UV，254 nm。峰1；100 mg (29%) R_t：10.6 min；峰2 (23%) R_t：11.5 min。峰1：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-

d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=0.8 Hz, 1H)。峰2：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H)。

步驟4：(*S*)-3-溴-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-7-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

在配備有磁性攪拌棒且在冰浴中冷卻至0℃之圓底燒瓶中添加3-溴-7-(甲磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(70 mg，0.215 mmol)、(*R*)-(2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(67.7 mg，0.322 mmol)及Ph_3P (84 mg，0.322 mmol)。將固體溶解於THF (15 mL)中。歷經15 min向此懸浮液中逐滴添加DIAD (0.063 mL，0.322 mmol)。移除冰浴且歷經3 h使反應物升溫至室溫。濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DMF中，過濾且藉由製備型HPLC純化：條件：20-100% B；B溶劑90%甲醇/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，30 mL/min流動速率，UV，254 nm。所需產物峰在R_t:16.1 min下溶離。濃縮相似溶離份得到60 mg (46%)黃色油狀物。以>85%純度純化物質。LC/MS (M+H) = 520.1；HPLC條件：R_t = 3.25 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

步驟5：5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲磺醯基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

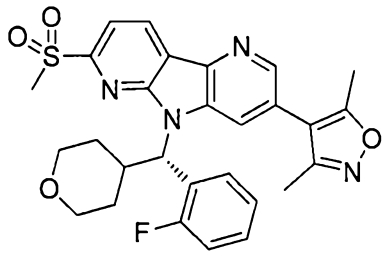
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-7-(甲磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.096 mmol)、1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑(14.1 mg，0.145

mmol)及NMP (1.5 mL)。添加乙酸四甲銨(19.3 mg，0.145 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (4.7 mg，6.75 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，且用DCM洗滌固體。在真空下濃縮濾液。用DMF稀釋剩餘油狀物且過濾以移除固體。藉由製備型HPLC純化混合物：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到1.4 mg (3%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.48 min；LC/MS (M+H) = 535.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.29 min；LC/MS (M+H) = 535.3。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.26 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 0.98 (d,

J=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 535.3；HPLC條件：R_t = 2.56 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例222

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲磺醯基-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



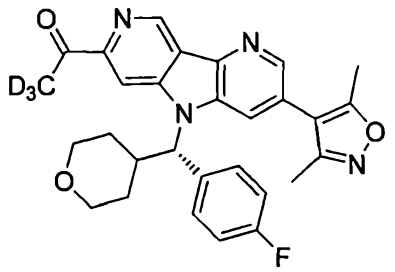
在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-3-溴-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-7-(甲磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.096 mmol)及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(20.4 mg，0.145 mmol)。將固體懸浮於二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中。添加碳酸鉀(40.0 mg，0.289 mmol)及$PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2加合物(6.3 mg，7.72 μmol)。使氬氣鼓泡通過混合物同時音波處理5 min。將容器加蓋且在90℃下加熱2 h。過濾反應混合物且將濾液溶於水及乙酸乙酯中。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。油狀物用DMF稀釋，隨後過濾以藉由製備型HPLC純化：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。經由製備型LC/MS在以下條件下再純化物質：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動

相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：50-90% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到9.1 mg (17%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.75 min；LC/MS (M+H) = 535.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.52 min；LC/MS (M+H) = 535.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.39 (d, *J*=3.7 Hz, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.51 (br. s., 3H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 535.3；HPLC條件：R_t = 2.60 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例223

1-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(*S*)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-

基](²H_3)乙-1-酮

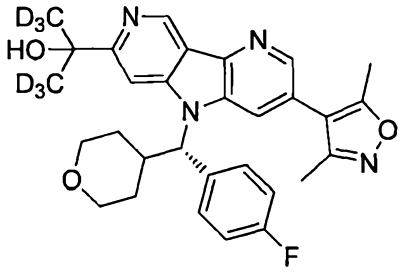


在配備有磁性攪拌棒且在乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃之小圓底燒瓶中添加(*S*)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(50 mg，0.087 mmol)及THF (10 mL)。當在-78℃下時逐滴添加CD_3Li (1.75 mL，0.875 mmol，於乙醚中0.5 M，呈LiI錯合物形式)。在2 h之後，移除冷卻浴且將反應混合物升溫至室溫。用甲醇淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在真空下移除溶劑且將油狀物溶於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化溶液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-80% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到1.6 mg (3%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t= 1.25 min；LC/MS (M+H) = 502.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；

流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t= 2.51 min；LC/MS (M+H) = 502.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.18 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.00 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.24 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.66 (br. s., 1H), 1.60 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 502.1；HPLC條件：R_t= 3.46 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例224

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(*S*)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基](²*H*$_6$)丙-2-醇



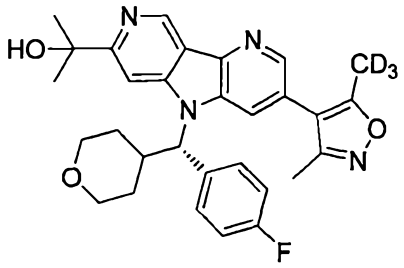
在配備有磁性攪拌棒且在乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃之小圓底燒瓶中添加(*S*)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(50 mg，0.087 mmol)及THF (10 mL)。當在-78℃下時逐滴添加CD_3Li (1.75 mL，0.875 mmol，於乙醚中0.5 M，呈LiI錯合物形式)。在2 h之後，移除冷卻浴且將反應混合物升溫至室溫。用甲醇淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在真空下移除溶劑且將殘餘油狀物溶於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化溶液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5

μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-80% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到22.3 mg (48%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.69 min；LC/MS (M+H) = 521.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.97 min；LC/MS (M+H) = 521.3。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.72 (dd, *J*=8.1, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.83 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.37 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.26 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 521.2；HPLC條件：R_t= 3.13 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例225

2-{8-[(*S*)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

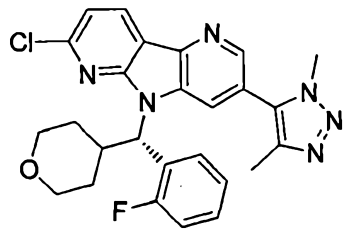


在配備有磁性攪拌棒之20 mL壓力瓶中添加(*S*)-2-(3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-基)丙-2-醇(35 mg，0.068 mmol)及CD_3OD (3 mL)。向在室溫下溶解之溶液中添加第三丁醇鉀(38.2 mg，0.340 mmol)。將瓶置於80℃下之預加熱油浴中且攪拌隔夜。濃縮反應混合物。將殘餘物溶於2 mL甲醇中且過濾以便藉由製備型HPLC純化：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：30-70% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到16.8 mg (45%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為94%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.63 min；LC/MS (M+H) = 576.6。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.53 (s,

1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.71 (dd, *J*=8.1, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.83 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.40 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.68 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.58 (d, *J*=9.2 Hz, 6H), 1.51 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 576.6；HPLC條件：R_t = 2.76 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例226

11-氯-5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-6'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶

在配備有磁性攪拌棒之75 mL壓力燒瓶中添加(6-氯吡啶-3-基)酮酸(1 g，6.35 mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.791 g，6.35 mmol)。將固體懸浮於THF (30 mL)中。用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.259 g，0.318 mmol)及K_3PO_4 (9.53 mL，19.1 mmol) (25 g K_3PO_4/60 mL水 = 2 M溶液)處理混合物。使氬氣鼓泡通過混合物5 min同時音波處理。將燒瓶加蓋且在預加熱油浴內加熱至80℃持續2小時。冷卻反應容器至室溫。過濾反應混合物，且濃縮濾液以移除有機溶劑。用水稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取(形成乳液，添加鹽水)。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到固體。將物質溶於DCM及乙酸乙酯中。藉由

急驟管柱層析(80 g矽膠ISCO，0-50% 乙酸乙酯/己烷，600 mL總溶劑，隨後50-100%，300 mL溶劑；TLC R_f = 0.88 (50%乙酸乙酯/己烷))純化溶液。濃縮相似溶離份得到660 mg (33%)淺黃色固體，其具有藉由LC/MS之99%純度。LC/MS (M+H) = 315.9；HPLC條件：R_t = 3.43 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

步驟2：3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

在配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加5-溴-6'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶(4.5 g，14.3 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(7.13 g，17.9 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(16.1 ml，143 mmol)中。用氮氣沖洗燒瓶，且在攪拌下加熱反應物至150℃ (油浴)。使反應繼續1 h，敞開在空氣下。藉由在氮氣流下蒸發同時加熱至100℃來移除大部分溶劑。用100 mL二氯甲烷稀釋反應混合物且在室溫下攪拌隔夜。形成白色沈澱且藉由過濾，用額外二氯甲烷洗滌固體來移除。此過濾物質(2.08 g；52%)為3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br. s., 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.19 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.3 Hz, 1H)。濃縮含有其他異構體加多種雜質之剩餘濾液以移除剩餘1,2-二氯苯。在溶劑移除(氮氣流，伴隨在100℃下加熱)之後，將油狀殘餘物溶於50 mL乙酸異丙酯中且在室溫下攪拌混合物數小時。過濾棕色固體。在真空下濃縮濾液得到油狀物。將此油狀物溶於DCM中且轉移至40 g ISCO矽膠管柱之頂部以便純化。物質用5-100% THF/己烷(800 mL總體積)溶離。合併相似溶離份(如藉由LC/MS鑑定；雙點，藉由TLC (R_f = 0.64/0.73，於30% THF/己烷中))且在真空下濃縮得到600 mg (15%)呈灰白色固體狀之3-溴-7-氯-5*H*-吡

咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1封端0.45 (br, s., 1H), 9.33 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)。

步驟3：(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

在配備有磁性攪拌棒且在冰浴中冷卻至0℃之圓底燒瓶中添加3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(1000 mg，1.77 mmol)、(*R*)-(2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(558 mg，2.65 mmol)及Ph_3P (696 mg，2.65 mmol)。將固體懸浮於二氯甲烷(40 mL)中。向此懸浮液中逐滴添加DIAD (0.516 mL，2.65 mmol)。移除冰浴且歷經2 h使反應物升溫至室溫。在室溫下2 h之後，過濾出保留在反應混合物中之白色沈澱。在真空下濃縮濾液得到殘餘物。將殘餘物溶於DCM中，且轉移至80 g ISCO矽膠管柱之頂部。物質用0-100% 乙酸乙酯/己烷(900 mL總體積溶劑)溶離。合併相似溶離份(R_f = 0.86，於50%乙酸乙酯/己烷中)，隨後在真空下濃縮，得到660 mg (71%)具有> 90%純度之白色泡沫。LC/MS (M+H) = 476.0；HPLC條件：R_t = 1.22 min。管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min。

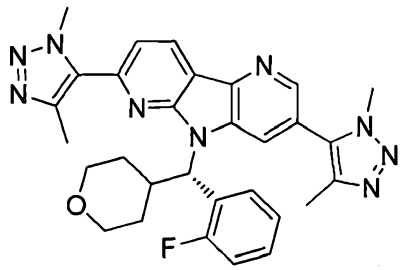
步驟4：11-氯-5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

在配備有磁性攪拌棒之75 mL壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(650 mg，1.37 mmol)、1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑(199 mg，2.05 mmol)及NMP (10 mL)。添加四甲基NH_4OAc (274 mg，2.05 mmol)及

氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (67.3 mg，0.096 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，且隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物隔夜。在氮氣流下移除溶劑，同時在100℃下在油浴中加熱容器。將剩餘殘餘物溶解於DCM中且轉移至80 g ISCO矽膠管柱。物質用乙酸乙酯內0-75%含10% 2 M氨之甲醇溶液(其餘部分為己烷，1 L總體積)溶離。合併相似溶離份(TLC R_f = 0.58，於乙酸乙酯/己烷內之50% 10% 2 M氨甲醇中)，在真空下濃縮。用己烷濕磨剩餘油狀物且過濾所得固體，得到197 mg (22%) > 75%純度之呈標題化合物之黃色泡沫。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.62 (m, 2H), 8.21 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 2H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.18 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.66 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 491.4；HPLC條件：R_t = 3.30 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例227

5,11-雙(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



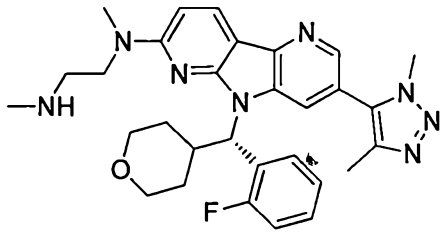
在配備有磁性攪拌棒之75 mL壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

(650 mg，1.37 mmol)、1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑(199 mg，2.05 mmol)及NMP (10 mL)。添加四甲基NH_4OAc (274 mg，2.05 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (67.3 mg，0.096 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物隔夜。在氮氣流下移除大部分溶劑，同時在設定在100℃下之油浴中加熱數小時。將剩餘混合物溶於2 mL DMF中，隨後過濾以便藉由製備型HPLC純化：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-80% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到4.7 mg (0.6%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.50 min；LC/MS (M+H) = 552.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.51 min；LC/MS (M+H) = 552.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 4.34 (br. s., 3H), 4.00 (br. s., 3H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.38

(m, 4H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 1.72 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 552.5；HPLC條件：R_t = 2.57 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例228

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-*N*-甲基-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺

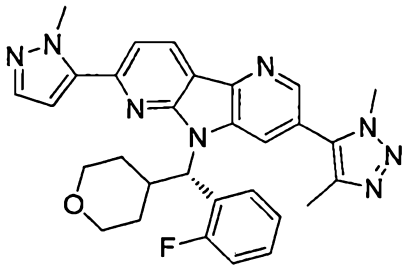


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(60 mg，0.122 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(37.4 mg，0.367 mmol)及三氟甲磺酸銅(II) (6.6 mg，0.018 mmol)及DMSO (1.5 mL)。添加*N*,*N*'-二甲基伸乙基二胺(4 µl，0.037 mmol)且用氮氣淨化瓶。將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。使反應物攪拌5 h。藉由過濾移除反應混合物內之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 µm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-60% B，歷經35 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到25.7 mg (38%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管

柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.20 min；LC/MS (M+H) = 543.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.15 min；LC/MS (M+H) = 543.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 3H), 7.32 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.77 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.58 (br. s., 1H), 3.49 - 3.33 (m, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (br. s., 3H), 1.60 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 543.6；HPLC條件：R_t = 2.36 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例229

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

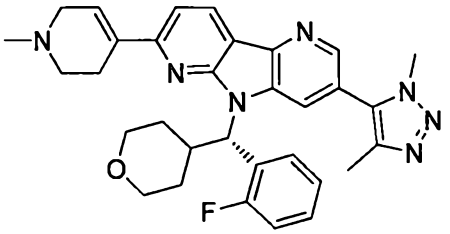


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.061 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(19.1 mg，0.092 mmol)、二噁烷(2 mL)及水(1 mL)。添加碳酸鉀(21.1 mg，0.153 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (5.30 mg，4.58 μmol)。使氮氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物4 h。過濾反應混合物內之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經35 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到18.0 mg (55%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.65 min；LC/MS (M+H) = 537.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，

220 nm。R_t = 2.67 min；LC/MS (M+H) = 537.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.39 (br. s., 1H), 4.40 (br. s., 3H), 3.99 (br. s., 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 2.28 (br. s., 3H), 1.73 (br. s., 1H), 1.47 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.35 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=11.0 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 537.5；HPLC條件：R_t= 2.78 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例230

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

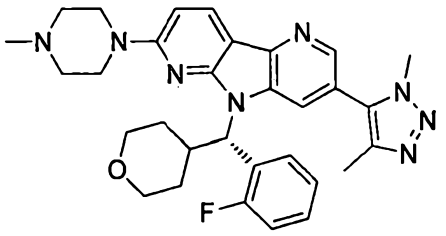


在配備有磁性攪拌棒之微波壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.061 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(20.45 mg，0.092 mmol)、二噁烷(2 mL)及水(1 mL)。添加碳酸鉀(21.1 mg，0.153 mmol)及Pd ($Ph_3P)_4$ (5.3 mg，4.58 μmol)。使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物4 h。過濾反應混合物中之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管

柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-50% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到27.3 mg (79%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.34 min；LC/MS (M+H) = 552.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.77 min；LC/MS (M+H) = 552.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.17 (br. s., 2H), 2.80 (d, *J*=18.3 Hz, 2H), 2.69 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.63 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 552.6；HPLC條件：R_t = 2.45 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例231

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

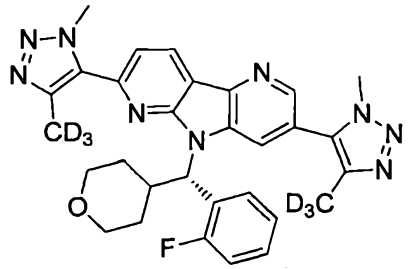


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)及1-甲基哌嗪(1 mL，0.041 mmol)。將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物1 h。過濾反應混合物中之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到13.6 mg (58%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.41 min.；LC/MS (M+H) = 555.5；注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯

度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.81 min.；LC/MS (M+H) = 555.5。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.42 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.22 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.60 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 555.3；HPLC條件：R_t = 0.70 min。管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min。

實例232

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

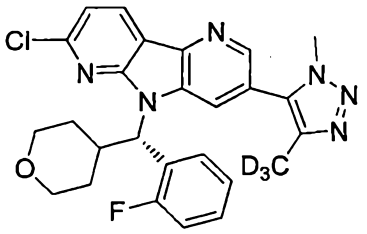


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(35 mg，0.074 mmol)、($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(16.2 mg，0.162 mmol)及NMP (1 mL)。添加乙酸四甲銨(14.7 mg，0.111 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (3.62 mg，5.16 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。

攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物中之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-80% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到14.0 mg (34%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.52 min.；LC/MS (M+H) = 558.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.51 min.；LC/MS (M+H) = 558.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 3H), 4.00 (br. s., 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 3.21 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.98 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 558.4；HPLC條件：R_t = 3.60 min。(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液歷經4 min溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例233

11-氯-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

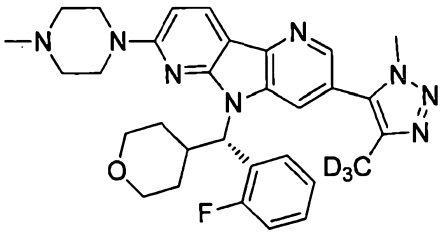


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(35 mg，0.074 mmol)、($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(16.2 mg，0.162 mmol)及NMP (1 mL)。添加乙酸四甲銨(14.7 mg，0.111 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (3.6 mg，5.16 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-80% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到7.2 mg (20%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.89 min.；LC/MS (M+H) = 494.4。注射2條件：管柱：Waters BEH

C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.90 min.；LC/MS (M+H) = 494.4。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.51 (br. s., 1H), 8.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.67 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.46 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.35 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 0.97 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 494.2；HPLC條件：R_t = 4.08 min。(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例234

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

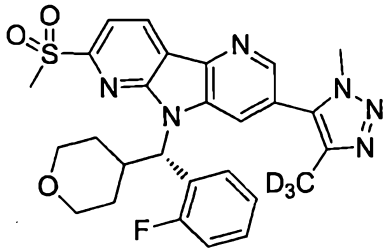


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(15 mg，0.030 mmol)及1-甲基哌嗪(0.5 mL，0.030 mmol)，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物1 h。在氮氣流下

移除剩餘1-甲基哌嗪同時加熱。殘餘物以油狀物形式溶解於甲醇中，過濾且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到15.1 mg (87%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.38 min.；LC/MS (M+H) = 558.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.58 min.；LC/MS (M+H) = 558.6。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.01 (s, 4H), 3.88 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 2H), 3.36 (br. s., 2H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.26 (s, 4H), 1.59 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.05 (d, *J*=10.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 558.4；HPLC條件：R_t= 0.68 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例235

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

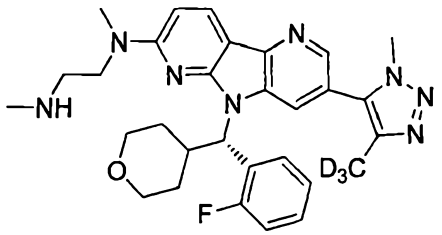


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.101 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(31.0 mg，0.304 mmol)及三氟甲磺酸銅(II) (5.5 mg，0.015 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。添加*N,N'*-二甲基伸乙基二胺(3 μl，0.030 mmol)且用氬氣淨化瓶，隨後加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。使反應物攪拌4 h。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到24.8 mg (43%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.11 min.；LC/MS (M+H) = 538.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒

子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.34 min。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.25 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (br. s., 3H), 3.22 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.67 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 538.2；HPLC條件：R_t = 0.87 min.；LC/MS (M+H) = 538.4，(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例236

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-*N*-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺



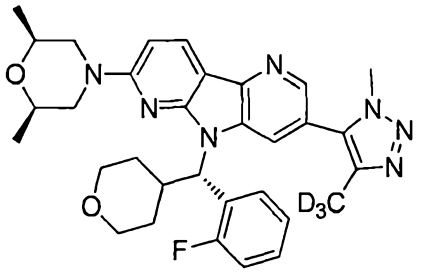
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.101 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(31.0 mg，0.304 mmol)及三氟甲磺酸銅(II) (5.5 mg，0.015 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。添加

N,*N*'-二甲基伸乙基二胺(3 μl，0.030 mmol)且用氬氣淨化瓶，隨後加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。使反應物攪拌4 h。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到24.8 mg (43%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.99 min.；LC/MS (M+H) = 546.5。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.19 min.；LC/MS (M+H) = 546.5。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.85 (br. s., 1H), 2.74 (s, 1H), 2.39 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.60 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)。LC/MS (M+H) = 546.3；HPLC條件：R_t = 0.71 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫

度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例237

11-[(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

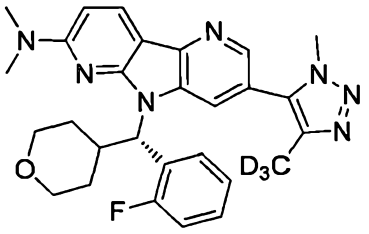


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.061 mmol)及(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉(0.5 mL，0.061 mmol)。將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物1 h。在氮氣流下移除剩餘(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基嗎啉(0.5 mL，0.061 mmol)同時加熱。將殘餘物溶於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到14.9 mg (42%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.93 min.；LC/MS (M+H) = 573.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，

1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.31 min.；LC/MS (M+H) = 573.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.09 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.40 (t, *J*=11.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.52 (br. s., 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 1.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.25 (d, *J*=5.9 Hz, 6H), 1.06 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 573.4；HPLC條件：R_t = 0.94 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例238

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-*N*,*N*-二甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺



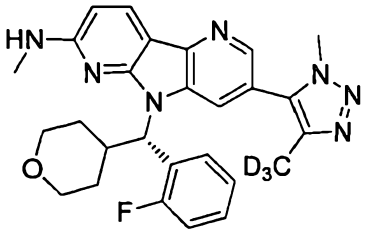
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(26 mg，0.053 mmol)及二甲胺(5 mL，10.0 mmol，於THF中2 M)。將容器加蓋

且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物16 h。在氮氣流下移除剩餘二甲胺(5 mL，10.0 mmol)。將殘餘物溶於甲醇及DMF中，隨後過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到11.1 mg (42%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.87 min.；LC/MS (M+H) = 503.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.24 min.；LC/MS (M+H) = 503.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 - 8.14 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 1.58 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 503.2；HPLC條件：R_t = 1.02 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8

mL/min)。

實例239

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-*N*-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺

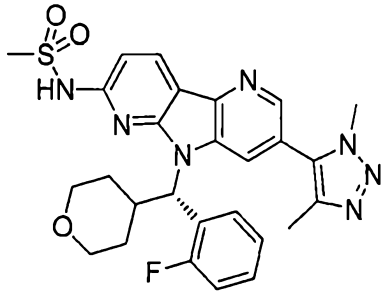


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(26 mg，0.053 mmol)及甲胺(1 mL，0.053 mmol，於甲醇中2 M)。將容器加蓋且置於80℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物數日。在氮氣流下移除過量甲胺同時加熱。將殘餘物溶於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到17.2 mg (66%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.66 min.；LC/MS (M+H) = 489.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10

mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.00 min.；LC/MS (M+H) = 489.1。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 - 8.16 (m, 2H), 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.77 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.24 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.56 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.49 - 1.27 (m, 2H), 1.07 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 489.2；HPLC條件：R_t = 0.82 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例240

***N*-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]甲磺醯胺**



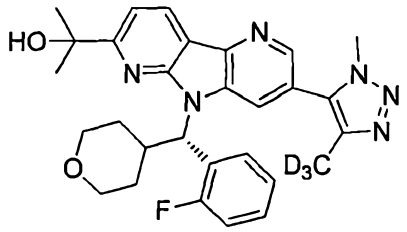
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.061 mmol)、甲磺醯胺(8.72 mg，0.092 mmol)、碳酸銫(39.8 mg，0.122 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.4 mg，1.83 μmol)及4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(2.1 mg，3.67 μmol)。

將固體懸浮於二噁烷(2 mL)中。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下加熱反應物16 h。過濾反應混合物，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到26.8 mg (79%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.41 min.；LC/MS (M+H) = 550.0。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.66 min.；LC/MS (M+H) = 550.0。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.32 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.51 (s, 1H), 3.46 (br. s., 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 1.56 (br. s., 1H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 1.24 (br. s., 1H), 1.16 (br. s., 1H), 1.03 (br. s., 3H)。LC/MS (M+H) = 550.1；HPLC條件：R_t = 0.82 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05%

TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例241

2-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇



步驟1：1-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮

在配備有磁性攪拌棒之壓力瓶中添加11-氯-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(125 mg，0.253 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(101 mg，0.278 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(6.2 mg，7.59 μmol)。將固體懸浮於二噁烷(2 mL)中。使氬氣鼓泡通過混合物5 min。將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下加熱反應物16 h。冷卻容器至室溫。中間物LC/MS (M+H) = 530.3；HPLC條件：R_t = 1.12 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。過濾粗混合物且在真空下濃縮。將殘餘物溶於10 mL THF中且用2 mL 2 M HCl溶液處理，同時在室溫下攪拌2小時。用K_2CO_3水溶液中和溶液且用乙酸乙酯萃取。有機層

經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到125 mg (84%)黃色殘餘物。LC/MS (M+H) = 502.5；HPLC條件：R_t = 2.92 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有10 mM NH_4OAc之5-95% ACN水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

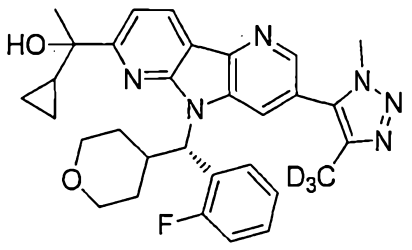
步驟2：2-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

在配備有磁性攪拌棒且在冰/甲醇浴中冷卻至-10℃之圓底燒瓶中添加1-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮(35 mg，0.070 mmol)及二氯甲烷(5 mL)。向此懸浮液中逐滴添加MeMgBr (於乙醚中3 M，0.233 mL，0.698 mmol)。在移除冷卻浴之後將反應物緩慢升溫至室溫持續1 h。用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物。將反應混合物轉移至分液漏斗且用DCM萃取。合併所有有機相且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到黃色殘餘物。將殘餘物溶解於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到24.8 mg (68%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t

= 1.62 min.；LC/MS (M+H) = 518.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.98 min.；LC/MS (M+H) = 518.1。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.49 (br. s., 1H), 8.24 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.44 (br. s., 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58 (s, 4H), 1.46 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 518.3；HPLC條件：R_t = 0.89 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

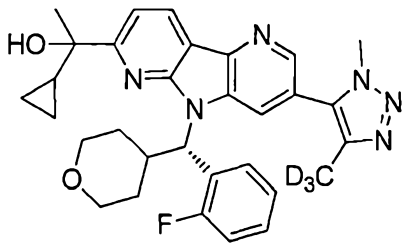
實例242及243

1-環丙基-1-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-醇



實例242

非對映異構體A



實例243

非對映異構體B

在配備有磁性攪拌棒且在乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃之圓底燒瓶

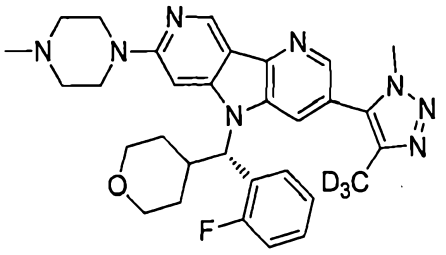
中添加1-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮(35 mg，0.070 mmol)及THF (2 mL)。向此懸浮液中逐滴添加溴化環丙基鎂(1.794 mL，1.79 mmol，於2-甲基四氫呋喃中1 M)。移除冷卻浴且使反應物歷經1 h緩慢升溫至室溫。用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物。將反應混合物轉移至分液漏斗且用DCM萃取。合併所有有機相且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到黃色殘餘物。將殘餘物溶解於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到29 mg非對映異構體之混合物。使此物質經受對掌性純化：對掌性SFC條件：Phenomenex LUX Cellulose-2製備型管柱，20 × 250 mm，5 μm；移動相：35%甲醇/CO_2，130巴；溫度：35℃；流動速率：45.0 mL/min，持續30 min；UV在318 nm下監測；注射：0.25 ml於MeOH中之約10 mg/mL溶液(29 mg，藉由堆疊注射純化)；R_t =異構體A：21.6 min；異構體B：23.4 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到7.7 mg (8%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為> 97%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到10.7 mg (11%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t

= 1.77 min.；LC/MS (M+H) = 544.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.81 min.；LC/MS (M+H) = 544.2。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.79 min.；LC/MS (M+H) = 544.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.84 min.；LC/MS (M+H) = 544.2。絕對立體化學未測定。非對映異構體A：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.53 (m, 2H), 8.49 (br. s., 1H), 8.26 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.17 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 0.94 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 0.58 - 0.48 (m, 1H), 0.48 - 0.34 (m, 2H), 0.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)。非對映異構體B：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.54 (m, 2H), 8.49 (br. s., 1H), 8.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=10.3 Hz, 1H),

3.75 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (br. s., 1H), 1.52 - 1.30 (m, 3H), 0.97 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 0.61 - 0.49 (m, 1H), 0.48 - 0.41 (m, 1H), 0.38 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 0.20 - 0.09 (m, 1H)。LC/MS (M+H) = 544.2；HPLC條件：R_t = 0.95 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例244

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

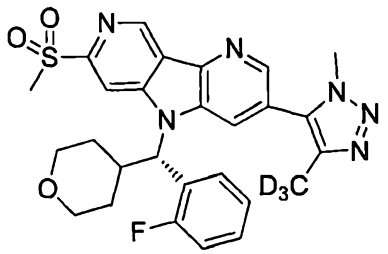


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(40 mg，0.040 mmol)、三乙胺(3滴)及1-甲基哌嗪(1 mL，0.040 mmol)。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌48 h。冷卻反應容器且在氮氣流下移除剩餘1-甲基哌嗪，同時加熱。將殘餘物溶於甲醇中且過濾。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-50% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5.2 mg (23%)標題化合物，

其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.20 min.；LC/MS (M+H) = 558.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.43 min.；LC/MS (M+H) = 558.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 3H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 5.94 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.95 (br. s., 3H), 3.89 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.74 (d, *J*=9.9 Hz, 2H), 3.66 (br. s., 4H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.37 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.47 (br. s., 3H), 2.26 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 1H), 1.40 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 0.88 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 558.4；HPLC條件：R_t = 2.85 min。管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液歷經4 min溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例245

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

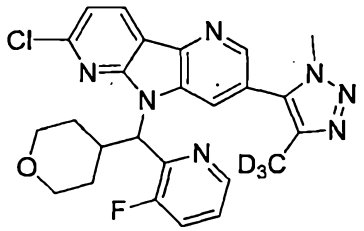


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(80 mg，0.081 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(24.8 mg，0.243 mmol)及三氟甲磺酸銅(II) (4.4 mg，0.012 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。添加*N*,*N*'-二甲基伸乙基二胺(1滴)且用氬氣淨化瓶。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌16 h。添加額外1當量甲烷亞磺酸鈉、三氟甲磺酸銅(II)及2當量*N*,*N*'-二甲基伸乙基二胺。用氬氣淨化反應混合物，加蓋且再加熱至100℃持續4 h。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到4.9 mg (11%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.32 min.；LC/MS (M+H) = 538.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫

度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.18 min.；LC/MS (M+H) = 538.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br. s., 1H), 8.34 - 8.21 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.14 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 2H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.42 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 0.78 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 538.3；HPLC條件：R_t = 3.32 min。管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液歷經4 min溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例246

11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



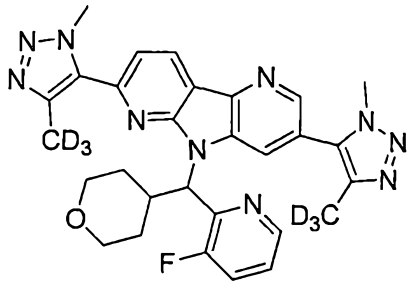
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加3-溴-7-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(70 mg，0.147 mmol)、($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(36.8 mg，0.368 mmol)及NMP (1.5 mL)。添加乙酸四甲銨(29.4 mg，0.221 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (7.2 mg，10.3 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌隔夜。過濾反應混合物中之固體且藉由製備型HPLC純化濾液：

管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：5-45% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到15.8 mg (20%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 91%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.81 min.；LC/MS (M+H) = 495.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.16 min.；LC/MS (M+H) = 495.0。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 8.57 (br. s., 2H), 7.73 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.49 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 1.59 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 495.1；HPLC條件：R_t = 0.96 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例247及248

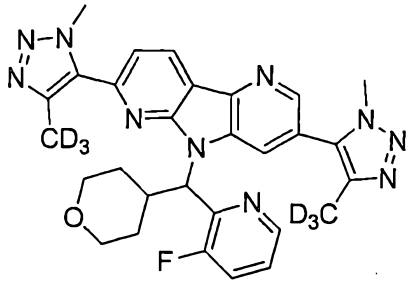
8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲

基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例247

異構體A



實例248

異構體B

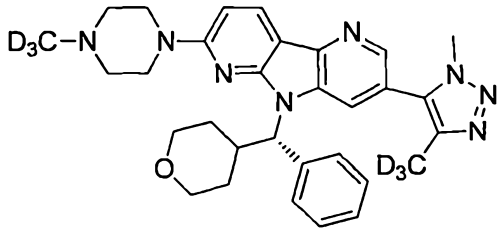
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加3-溴-7-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(70 mg，0.147 mmol)、($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(36.8 mg，0.368 mmol)及NMP (1.5 mL)。添加乙酸四甲銨(29.4 mg，0.221 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (7.2 mg，10.3 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌隔夜。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：5-45% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到15 mg對映異構體之混合物。使此物質經受對掌性純化：對掌性SFC條件：Chiralcel OJ-H製備型管柱，20 × 250 mm，5 μm；移動相：20%甲醇/CO_2，150巴；溫度：35℃；流動速率：70.0 mL/min，持續14 min；UV在334 nm下監測；注射：0.35 ml於MeOH中之約4 mg/mL溶液(15 mg，藉由堆疊注射純化)；R_t =異構體A：7.0 min；異構體B：10.5 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到6.0 mg (7%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為

> 99%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到6.6 mg (8%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.40 min.；LC/MS (M+H) = 559.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.39 min.；LC/MS (M+H) = 559.3。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.37 min.；LC/MS (M+H) = 559.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.39 min.；LC/MS (M+H) = 559.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 4.39 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.20 (t, J=11.7

Hz, 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.45 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.22 (br. s., 1H), 0.84 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 559.3；HPLC條件：R_t = 0.82 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例249

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

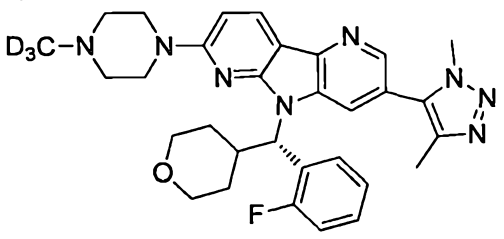


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(30 mg，0.063 mmol)、三乙胺(0.088 mL，0.630 mmol)及1-($^2H_3$)甲基哌嗪鹽酸鹽(44.0 mg，0.315 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌16 h。冷卻容器至室溫。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到15.3 mg (43%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH

C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.51 min.；LC/MS (M+H) = 543.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.57 min.；LC/MS (M+H) = 543.4。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 5H), 3.63 (br. s., 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (d, *J*=3.7 Hz, 5H), 1.46 (br. s., 1H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.25 (br. s., 2H)。LC/MS (M+H) = 543.4；HPLC條件：R_t = 0.66 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例250

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：1-($^2H_3$)甲基哌嗪鹽酸鹽

在配備有磁性攪拌棒且在冰-水浴中冷卻至0℃之圓底燒瓶內將哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1 g，5.37 mmol)溶解於THF (30 mL)中。向在氮氣氛圍下及經排氣之溶液中分批添加60%氫化鈉(0.258 g，6.44 mmol；於礦物油中)。在5 min之後，向混合物中逐滴添加CD_3I (0.856 g，5.91 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用水淬滅反應物，轉移至分液漏斗，且用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到1.45 g部分固化之混濁油狀物。在室溫下，在含有磁性攪拌棒之小圓底燒瓶內將500 mg此中間物懸浮於10 mL於二噁烷中之4 M HCl中。攪拌混合物30 min。幾乎緊接在HCl添加至基質之後形成黏稠固體。在真空下緩慢移除二噁烷且隨後將剩餘物質溶於乙醚中。攪拌乙醚懸浮液15 min以粉碎及洗滌固體。隨後在真空下移除乙醚得到400 mg呈HCl鹽之淺黃色固體。

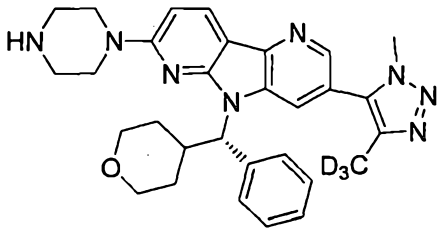
步驟2：5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基哌嗪-1-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(14 mg，0.029 mmol)、三乙胺(0.032 mL，0.228 mmol)及1-($^2H_3$)甲基哌嗪鹽酸鹽(15.9 mg，0.114 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌16 h隔夜。冷卻容器至室溫。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之

溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到14.6 mg (84%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 91%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.50 min.；LC/MS (M+H) = 558.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.56 min.；LC/MS (M+H) = 558.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.12 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.74 (br. s., 4H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.22 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.48 (br. s., 3H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.32 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.03 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 558.3；HPLC條件：R_t = 0.65 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例251

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(哌嗪-1-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

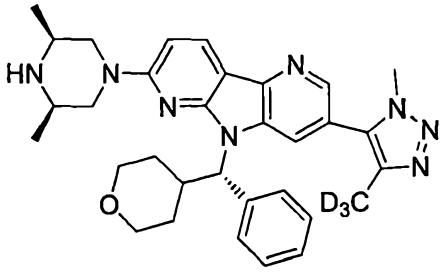


在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-8-[((*S*)-苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(45 mg，0.095 mmol)、三乙胺(0.264 mL，1.89 mmol)及1-哌嗪鹽酸鹽(99 mg，0.473 mmol)。將混合物溶解於DMSO (1.5 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌16 h。冷卻容器至室溫。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：10-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到24.7 mg (48%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.18 min.；LC/MS (M+H) = 526.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.14 min.；LC/MS (M+H) = 526.3。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6)

δ 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.88 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.37 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.90 (br. s., 2H), 1.47 (br. s., 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.25 (br. s., 3H)。LC/MS (M+H) = 526.3；HPLC條件：R_t = 2.77 min。(管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液歷經4 min溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例252

11-[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(²*H*$_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



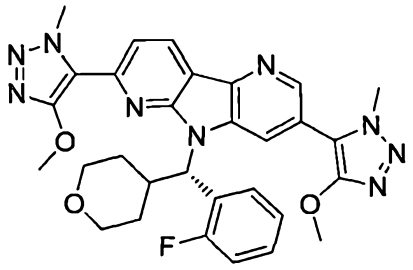
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加11-氯-8-[((*S*)-苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-(²*H*$_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(45 mg，0.095 mmol)、三乙胺(0.132 mL，0.945 mmol)及(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基哌嗪(54.0 mg，0.473 mmol)。將固體溶解於DMSO (1.5 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌反應混合物1 h。冷卻容器至室溫。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM

NH_4OAc；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到28.4 mg (52%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為95%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.37 min.；LC/MS (M+H) = 554.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.36 min.；LC/MS (M+H) = 554.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.81 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.59 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.33 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.59 (t, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.51 (br. s., 1H), 1.90 (s, 3H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.28 (br. s., 2H), 1.13 (dd, *J*=5.9, 2.2 Hz, 6H)。LC/MS (M+H) = 554.3；HPLC條件：R_t = 0.68 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例253

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5,11-雙(4-甲氧基-1-甲基-

1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

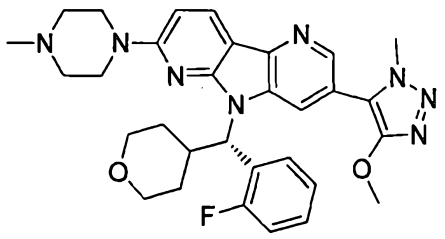


在已配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-3-溴-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(155 mg，0.326 mmol)、4-甲氧基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑(72.6 mg，0.392 mmol)及NMP (2 mL)。添加乙酸四甲銨(54.4 mg，0.408 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (16.0 mg，0.023 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中，且攪拌反應混合物隔夜。冷卻容器至室溫，且過濾反應混合物。藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到18.0 mg (9%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.74 min.；LC/MS (M+H) = 584.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：

95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.75 min.；LC/MS (M+H) = 584.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 4.56 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 6H), 3.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.58 - 1.42 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 0.94 (br. s., 1H)。LC/MS (M+H) = 584.3；HPLC條件：R_t = 0.97 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例254

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

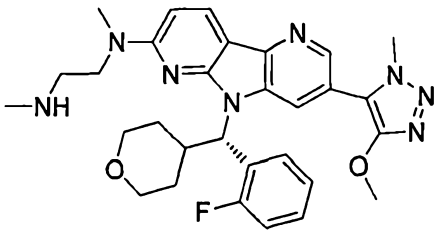


在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加(*S*)-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.059 mmol)、三乙胺(0.082 mL，0.592 mmol)及1-甲基哌嗪(29.6 mg，0.296 mmol)。將固體溶解於DMSO (1 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱鋁塊中且攪拌反應混合物16 h。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物中之

固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到15.2 mg (44%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.53 min.；LC/MS (M+H) = 571.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.65 min.；LC/MS (M+H) = 571.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.11 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=15.8 Hz, 2H), 3.44 (d, *J*=14.3 Hz, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.26 (s, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.31 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.03 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 571.3；HPLC條件：R_t = 0.66 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例255

8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-*N*-甲基-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺

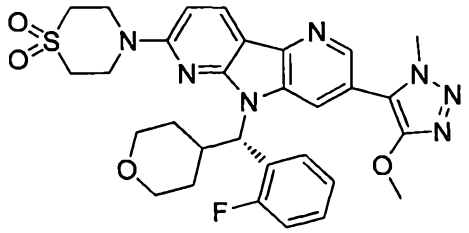


在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加(*S*)-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.059 mmol)、三乙胺(0.082 mL，0.592 mmol)及*N*1,*N*2-二甲基乙烷-1,2-二胺(26.1 mg，0.296 mmol)。將固體溶解於DMSO (1 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱鋁塊中，且攪拌反應混合物16 h。冷卻容器至室溫。藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到17.1 mg (51%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.22 min.；LC/MS (M+H) = 559.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒

子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.20 min.；LC/MS (M+H) = 559.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.16 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.49 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 3.40 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 1.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 559.3；HPLC條件：R_t = 0.65 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例256

4-{8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}-1λ^6,4-硫代嗎啉-1,1-二酮



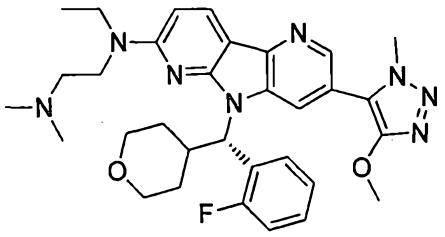
在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加(*S*)-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.059 mmol)、三乙胺(0.082 mL，0.592 mmol)及硫代嗎啉1,1-二氧化物(40.0 mg，0.296

mmol)。將混合物溶解於DMSO (1 mL)中。將容器加蓋，置於設定在100℃下之預加熱鋁塊中且攪拌反應混合物16 h。將反應混合物轉移至微波壓力瓶中，且在170℃下加熱160 min。冷卻瓶至室溫。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2.2 mg (6%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.51 min.；LC/MS (M+H) = 606.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.42 min.；LC/MS (M+H) = 606.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.10 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 4H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.74 (d, *J*=10.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 7H), 2.21 - 1.98 (m, 12H), 1.62 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 1.30 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*=12.1 Hz, 2H)。LC/MS (M+H) = 606.3；HPLC條件：R_t = 0.78 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18

2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例257

***N*-[2-(二甲胺基)乙基]-*N*-乙基-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺**

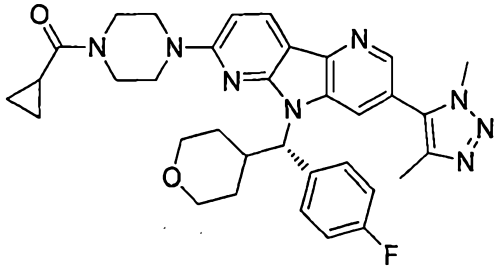


在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加 (*S*)-7-氯-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-3-(4-甲氧基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(30 mg，0.059 mmol)、三乙胺(0.082 mL，0.592 mmol)及*N*1-乙基-*N*2,*N*2-二甲基乙烷-1,2-二胺(34.4 mg，0.296 mmol)。將混合物溶解於DMSO (1 mL)中。將容器加蓋，置於設定在100℃下之預加熱鋁塊中且攪拌反應混合物48 h。冷卻反應容器至室溫。過濾反應混合物中之固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到4.0 mg (11%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM

NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.49 min.；LC/MS (M+H) = 587.9。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.63 min.；LC/MS (M+H) = 587.9。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.05 (br. s., 1H), 4.10 - 4.03 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.60 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.01 (d, *J*=10.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 587.3；HPLC條件：R_t = 0.70 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例258

11-(4-環丙烷羰基哌嗪-1-基)-5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

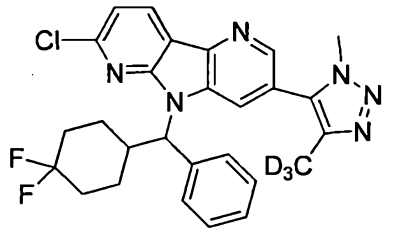


在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(25 mg，0.051 mmol)、環丙基(哌嗪-1-基)甲酮(9.8 mg，0.064 mmol)及二噁烷(2 mL)。將固體溶解於二噁烷(2 mL)中。添加$Pd(OAc)_2$ (0.343 mg，1.53 μmol)、RuPhos (1.4 mg，3.06 μmol)及Cs_2CO_3 (24.9 mg，0.076 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌1.5 h。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5.3 mg (17%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.67 min.；LC/MS (M+H) = 609.8。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.71 min.；LC/MS (M+H) = 609.8。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.15 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.72 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (br. s., 2H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.78 (br. s., 3H), 3.71

(br. s., 2H), 3.60 (br. s., 1H), 3.40 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.25 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.39 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 2H), 0.85 - 0.69 (m, 4H)。LC/MS (M+H) = 609.4；HPLC條件：R_t = 3.59 min：(管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例259

11-氯-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

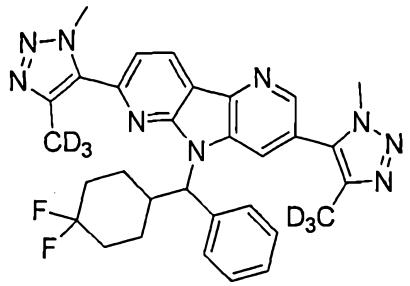


在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加3-溴-7-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.102 mmol)、($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(20.4 mg，0.204 mmol)及NMP (2 mL)。添加乙酸四甲銨(17.0 mg，0.127 mmol)及氯化雙(Ph_3P)鈀(II) (5.0 mg，7.13 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。加熱反應物且攪拌16小時。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：30-90% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到13.5 mg (26%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次

分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.28 min.；LC/MS (M+H) = 510.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.14 min.；LC/MS (M+H) = 510.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 - 8.65 (m, 2H), 8.61 (br. s., 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 1H), 1.95 (br. s., 2H), 1.84 - 1.64 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 1H)。LC/MS (M+H) = 510.2；HPLC條件：R_t = 1.14 min：(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

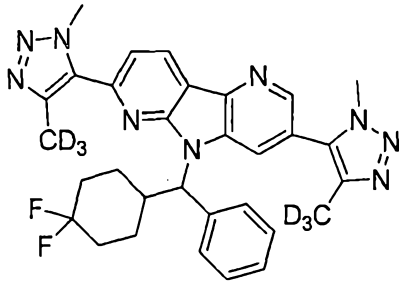
實例260及261

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5,11-雙[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例260

異構體A



實例261

異構體B

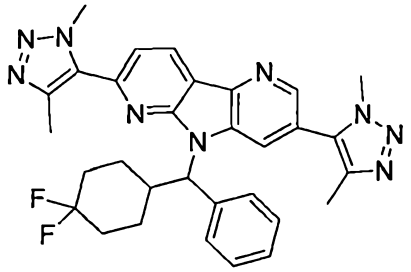
在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加3-溴-7-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.102 mmol)、($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(20.4 mg，0.204 mmol)及NMP (2 mL)。添加乙酸四甲銨(17.0 mg，0.127 mmol)及氯化雙(Ph_3P)鈀(II) (5.0 mg，7.13 μmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。加熱反應物且攪拌16小時。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：30-90% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到19 mg對映異構體之混合物。使此物質經受對掌性純化：對掌性SFC條件：Chiralcel OJ-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm；移動相：15%甲醇/CO_2，150巴；溫度：35℃；流動速率：70.0 mL/min，持續25 min；UV在254 nm下監測；注射：0.25 ml於MeOH中之約9 mg/mL溶液(19 mg，藉由堆疊注射純化)；R_t =異構體A：13.6 min；異構體B：17.9 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到9.1 mg (15%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到8.6 mg (15%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注

射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.79 min.；LC/MS (M+H) = 574.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.73 min.；LC/MS (M+H) = 574.7。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.79 min.；LC/MS (M+H) = 574.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.74 min.；LC/MS (M+H) = 574.7。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.10 (br. s., 1H), 4.36 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.53 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.68 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.30 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 574.3；HPLC條件：R_t = 0.93 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18

2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

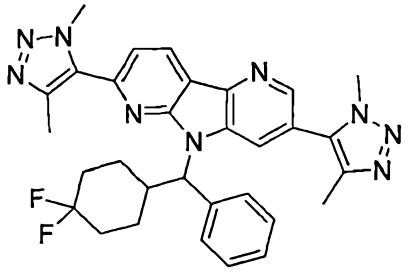
實例262及263

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5,11-雙(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例262

異構體A



實例263

異構體B

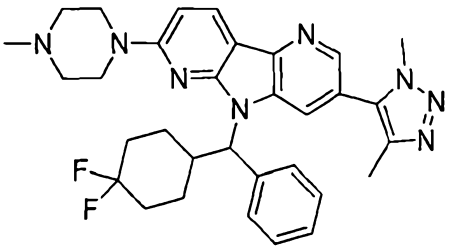
在配備有磁性攪拌棒之壓力容器中添加3-溴-7-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(240 mg，0.489 mmol)、1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑(52.2 mg，0.538 mmol)及DMF (5 mL)。添加乙酸四甲銨(98 mg，0.734 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(28.0 mg，0.034 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋，置於設定在100℃下之預加熱鋁塊中且攪拌16小時。過濾固體，且藉由製備型HPLC (20-100% B；B溶劑90% MeCN/0.1% TFA水，Phenomenex LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，30 mL/min流動速率，254 nm UV；R_t = 11.6 min。)純化濾液。濃縮相似溶離份且藉由製備型HPLC再純化：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到18 mg對映異構體之混合

物。使此物質經受對掌性純化：對掌性SFC條件：Chiralcel OJ-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm；移動相：15%甲醇/CO_2，150巴；溫度：35℃；流動速率：70.0 mL/min，持續25 min；UV在254 nm下監測；注射：0.25 ml於MeOH中之約9 mg/mL溶液(18 mg，藉由堆疊注射純化)；R_t =異構體A：13.8 min；異構體B：18.3 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到6.9 mg (2%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到7.5 mg (3%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.76 min.；LC/MS (M+H) = 568.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.77 min.；LC/MS (M+H) = 568.7。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.86 min.；LC/MS (M+H) = 568.7。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯

度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.73 min.；LC/MS (M+H) = 568.7。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.73 (d, *J*=8.1 Hz, 3H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 1H), 4.36 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.52 (br. s., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (br. s., 1H), 1.92 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.45 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.30 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 568.2；HPLC條件：R_t = 0.93 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

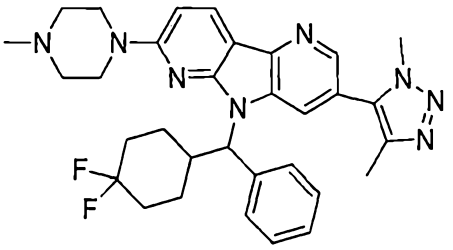
實例264及265

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-11-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



實例264

異構體A



實例265

異構體B

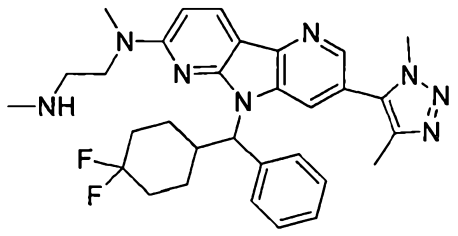
在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加7-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(40 mg，0.079 mmol)、三乙胺(0.110 mL，0.789 mmol)及1-甲基哌嗪(39.5，0.394 mmol)。將混合物溶解於DMSO (1 mL)中。

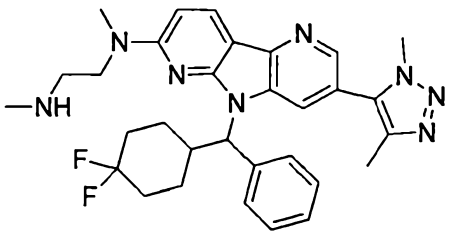
將容器加蓋，置於100℃下之預加熱鋁反應塊中，且攪拌反應混合物16 h。冷卻容器至室溫。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到對映異構體之混合物。使此物質經受對掌性純化：對掌性HPLC條件：Chiralpak AS製備型管柱，21 × 250 mm，10 μm；移動相：A：0.1%二乙胺庚烷；B：乙醇，等度8% B，持續60 min操作時間；流動速率：15.0 mL/min，持續60 min；UV在254 nm下監測；注射：0.25 mL；R_t =異構體A：32.4 min；異構體B：41.8 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到6.0 mg (13%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到5.0 mg (11%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.71 min.；LC/MS (M+H) = 571.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.37 min.；LC/MS (M+H) = 571.1。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm

粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.70 min.；LC/MS (M+H) = 571.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.37 min.；LC/MS (M+H) = 571.1。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.77 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.57 (br. s., 1H), 3.43 (d, *J*=7.7 Hz, 6H), 2.28 (d, *J*=8.4 Hz, 6H), 2.06 (br. s., 1H), 1.97 (br. s., 2H), 1.90 (br. s., 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.67 (s, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 571.3；HPLC條件：R_t = 0.72 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例266及267

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-*N*-甲基-*N*-[2-(甲基胺基)乙基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-胺





實例266　　實例267

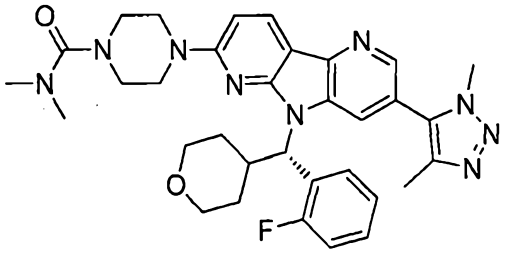
異構體A　　異構體B

在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加7-氯-5-((4,4-二氟環己基)(苯基)甲基)-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(40 mg，0.079 mmol)、三乙胺(0.110 mL，0.789 mmol)及*N*1,*N*2-二甲基乙烷-1,2-二胺(34.8 mg，0.394 mmol)。將混合物溶解於DMSO (1 mL)中。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱鋁反應塊中，且攪拌反應混合物16 h。冷卻容器至室溫。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到21 mg對映異構體之混合物。使此物質經受對掌性純化：對掌性SFC條件：Lux Cellulose-1製備型管柱，20 × 250 mm，5 μm；移動相：15%甲醇(0.1%二乙胺)/CO_2，150巴；溫度：35℃；流動速率：45.0 mL/min，持續25 min；UV在254 nm下監測；注射：0.25 ml於MeOH中之約7 mg/mL溶液(21 mg，藉由堆疊注射純化)；R_t =異構體A：19.6 min；異構體B：21.3 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到11.5 mg (26%)異構體A，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到4.9 mg (11%)異構體B，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。異構體A：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。

R_t = 1.50 min.；LC/MS (M+H) = 559.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.85 min.；LC/MS (M+H) = 559.1。異構體B：使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.50 min.；LC/MS (M+H) = 559.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.85 min.；LC/MS (M+H) = 559.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=14.3 Hz, 2H), 3.57 (br. s., 1H), 3.23 (s, 3H), 2.94 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (br. s., 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.15 (t, *J*=7.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 559.3；HPLC條件：R_t = 0.72 min。(管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：ACN及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

實例268

4-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-*N*,*N*-二甲基哌嗪-1-甲醯胺

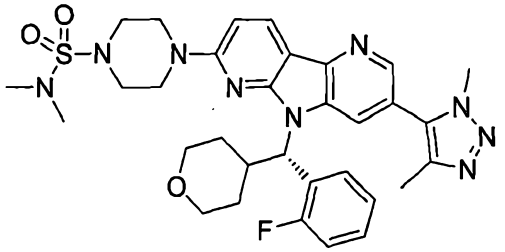


在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、*N*,*N*-二甲基哌嗪-1-甲醯胺(7.7 mg，0.049 mmol)及二噁烷(2 mL)。添加$Pd(OAc)_2$ (0.3 mg，1.22 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及Cs_2CO_3 (19.9 mg，0.061 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，將容器加蓋，置於100℃下之預加熱鋁塊中，且攪拌反應混合物48 h。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到3.3 mg (13%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.75 min.；LC/MS (M+H) = 612.2。注射2條件：

管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.25 min.；LC/MS (M+H) = 612.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.15 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.55 (br. s., 1H), 3.43 (d, *J*=8.4 Hz, 6H), 3.32 (br. s., 4H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.61 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 612.3；HPLC條件：R_t = 3.35 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例269

4-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-*N*,*N*-二甲基哌嗪-1-磺醯胺



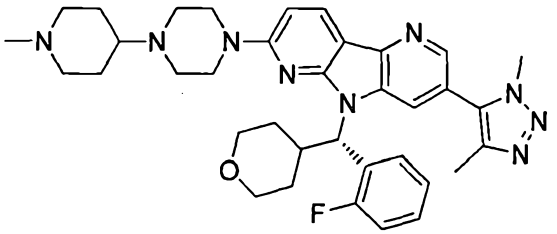
在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、*N*,*N*-二甲基哌嗪-1-磺醯胺(9.5 mg，0.049 mmol)及二噁烷(2 mL)。添加$Pd(OAc)_2$ (0.3 mg，

1.22 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及Cs_2CO_3 (19.9 mg，0.061 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋且置於100℃下之預加熱鋁塊中，且攪拌反應混合物48 h。藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2.7 mg (10%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為96%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.85 min.；LC/MS (M+H) = 648.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.12 min.；LC/MS (M+H) = 648.1。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.15 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.11 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.75 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.49 - 3.43 (m, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.62 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 1H)。LC/MS (M+H) = 648.3；HPLC條件：R_t

= 3.52 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例270

5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

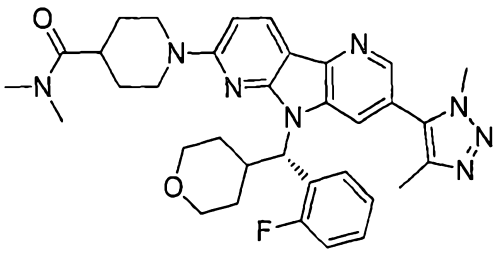


在配備有磁性攪拌棒之小微波壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪(9.0 mg，0.049 mmol)及二噁烷(2 mL)。添加$Pd(OAc)_2$ (0.3 mg，1.22 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及Cs_2CO_3 (19.9 mg，0.061 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min，隨後將容器加蓋，置於微波反應器中且在攪拌下加熱至120℃持續0.25 h。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：30-100% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到11.5 mg (44%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；

移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.37 min.；LC/MS (M+H) = 638.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.01 min.；LC/MS (M+H) = 638.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 4H), 3.22 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.65 (br. s., 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.78 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.59 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.04 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 638.5；HPLC條件：R_t = 2.70 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例271

1-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-*N*,*N*-二甲基哌啶-4-甲醯胺

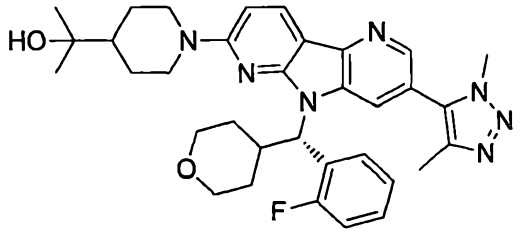


在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、*N*,*N*-二甲基哌啶-4-甲醯胺(6.4 mg，0.041 mmol)及THF (2 mL)。添加RuPhos預催化劑(1.8 mg，2.44 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及第三丁醇鈉(11.7 mg，0.122 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌反應混合物16 h。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到13.7 mg (54%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.71 min.；LC/MS (M+H) = 611.1。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，

220 nm。R_t = 3.50 min.；LC/MS (M+H) = 611.1。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.57 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.22 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.59 (d, *J*=11.4 Hz, 3H), 1.42 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.05 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 611.4；HPLC條件：R_t = 3.28 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例272

2-{1-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]哌啶-4-基}丙-2-醇

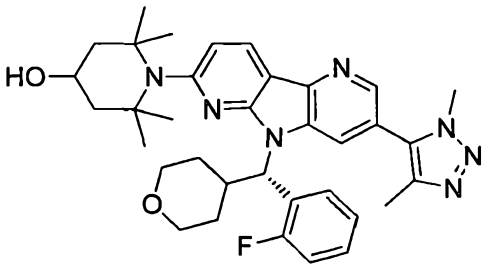


在配備有磁性攪拌棒之小微波壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、2-(哌啶-4-基)丙-2-醇(8.8 mg，0.061 mmol)及THF (2 mL)。隨後添加RuPhos預催化劑(1.8 mg，2.44 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及第三丁醇鈉(11.7 mg，0.122 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。

將容器加蓋，置於設定在100℃下之微波反應器中且攪拌反應混合物0.25 h。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到7.3 mg (29%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為98%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.75 min.；LC/MS (M+H) = 598.3。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.90 min.；LC/MS (M+H) = 598.3。LC/MS (M+H) = 598.4；HPLC條件：R_t = 3.55 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例273

1-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-2,2,6,6-四甲基哌啶-4-醇

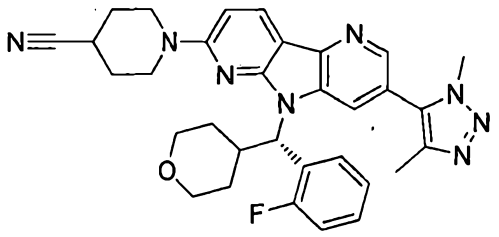


在配備有磁性攪拌棒之小微波壓力容器中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-醇(9.6 mg，0.061 mmol)及THF (2 mL)。添加RuPhos預催化劑(1.8 mg，2.44 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及第三丁醇鈉(11.7 mg，0.122 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將容器加蓋，置於設定在100℃下之微波反應器中且攪拌反應混合物0.25 h。過濾固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到0.5 mg (2%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.39 min.；LC/MS (M+H) = 612.4。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵

測：UV，220 nm。R_t = 3.17 min.；LC/MS (M+H) = 612.4。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.90 (br. s., 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 3.22 (t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 2.18 (d, *J*=14.3 Hz, 2H), 1.36 (br. s., 9H), 1.24 (br. s., 1H), 1.16 (s, 6H), 1.05 (br. s., 1H)。LC/MS (M+H) = 612.4；HPLC條件：R_t = 3.47 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

實例274

1-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]哌啶-4-甲腈

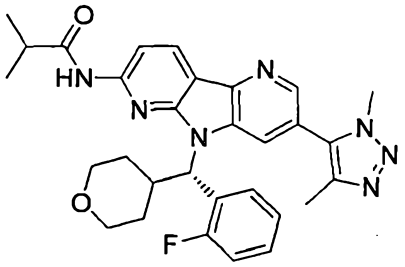


在配備有磁性攪拌棒之小壓力瓶中添加(*S*)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、哌啶-4-甲腈(6.7 mg，0.061 mmol)及THF (2 mL)。添加RuPhos預催化劑(1.8 mg，2.44 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及第三丁醇鈉(11.7 mg，0.122 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將瓶加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌反應混合物16 h。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19

× 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：35-75% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到5.0 mg (22%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為> 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.74 min.；LC/MS (M+H) = 565.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.62 min.；LC/MS (M+H) = 565.2。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.14 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 4.06 (br. s., 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.55 (br. s., 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.22 (t, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (br. s., 2H), 1.81 (dd, *J*=18.5, 9.0 Hz, 2H), 1.61 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.03 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 565.3；HPLC條件：R_t = 3.38 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測；溫度：40℃)。

實例275

N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-2-甲基丙醯胺



步驟1：(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺

在配備有磁性攪拌棒之小壓力容器中添加(S)-7-氯-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(20 mg，0.041 mmol)、3-胺基-3-甲基四氫噻吩1,1-二氧化物(9.1 mg，0.061 mmol)及THF (2 mL)。添加RuPhos預催化劑(1.8 mg，2.44 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.44 μmol)及第三丁醇鈉(11.7 mg，0.122 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將容器加蓋，置於100℃下之預加熱油浴中且攪拌16 h。冷卻反應容器至室溫。過濾固體且在真空下濃縮濾液，得到20 mg (78%)殘餘物。LC/MS (M+H) = 472.3；HPLC條件：R_t = 2.91 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

步驟2：N-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]-2-甲基丙醯胺

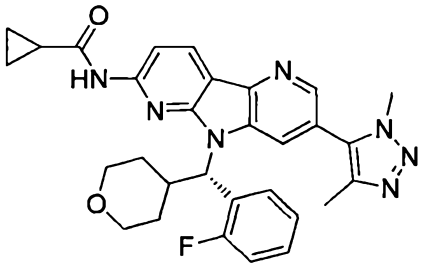
在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加於二氯甲烷(1.5 mL)中之(S)-3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2H-哌

喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺(10 mg，0.021 mmol)。添加三乙胺(9 μl，0.064 mmol)及異丁醯氯(3.4 mg，0.032 mmol)。將瓶加蓋，隨後在20℃下攪拌1 h。在真空下移除二氯甲烷且將剩餘殘餘物溶於甲醇中。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：55-95% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到4.7 mg (41%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為 > 99%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 1.74 min.；LC/MS (M+H) = 540.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 3.17 min.；LC/MS (M+H) = 540.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (br. s., 1H), 8.55 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 8.43 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 3.99 (br. s., 3H), 3.91 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.25 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.28 (br. s., 3H), 1.64 (br. s., 1H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 6H), 0.99 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 540.3；HPLC條件：R_t = 3.84 min：管柱：

(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測；溫度：40℃)。

實例276

***N*-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基]環丙烷甲醯胺**

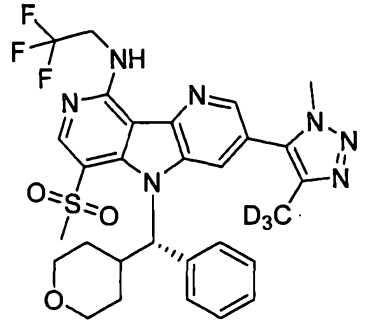


在配備有磁性攪拌棒之20 mL閃爍瓶中添加於二氯甲烷(2 mL)中之(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-((2-氟苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-7-胺(10 mg，0.021 mmol)。添加三乙胺(9 μl，0.064 mmol)及環丙烷碳醯氯(3.3 mg，0.032 mmol)。將瓶加蓋且在20℃下攪拌1 h。在真空下移除二氯甲烷且將殘餘物溶於甲醇中。過濾固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Waters XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；梯度：55-95% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2.5 mg (21%)標題化合物，其平均純度藉由LC/MS分析為97%。使用兩次分析型LC/MS注射測定最終純度。注射1條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95 ACN:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5 ACN:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t

= 1.70 min.；LC/MS (M+H) = 540.2。注射2條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B，0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.5 min；流速：0.5 mL/min；偵測：UV，220 nm。R_t = 2.63 min.；LC/MS (M+H) = 540.2。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (br. s., 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.44 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.91 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.26 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.51 - 1.32 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=5.9 Hz, 4H)。LC/MS (M+H) = 540.2；HPLC條件：R_t = 3.79 min：管柱：(Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測；溫度：40℃)。

實例277

10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



步驟1：13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向100 mL圓底燒瓶中裝入10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(336 mg，0.611 mmol)及DMF (6113 μL)。向該溶液中添加$POCl_3$ (570 μL，6.11 mmol)。將瓶置於預加熱至80℃之油浴中且於部分填充有氮氣之氣囊中排氣。在1.5 h之後，將混合物傾至冰上且用乙酸乙酯稀釋。用固體碳酸氫鈉緩慢淬滅反應混合物。將經淬滅之溶液轉移至分液漏斗且分離各層。用水(×2)洗滌有機相。用乙酸乙酯萃取水相且丟棄。合併之有機相用鹽水(×2)洗滌，經硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% [75 mL]、0-25% [250 mL]、25% [200 mL]、25-100% [400 mL])。收集溶離份得到標題化合物(282 mg，83%)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 6.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.23 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 554.0。

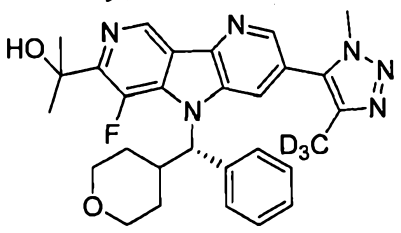
步驟2：10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺

向1打蘭瓶中裝入13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(66 mg，0.119 mmol)及NMP (250 μL)。向該溶液中添加2,2,2-三氟乙胺(200 μL，2.51 mmol)。密封瓶且在攪拌下加熱至65℃隔夜。在16 h之後，添加額外

200 μL胺且再繼續攪拌24 h。冷卻粗混合物，經由0.45 μ針筒頭過濾器過濾且藉由製備型HPLC直接純化：管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5 μm，溶劑：A：95:5水/乙腈；B：95:5乙腈/水；緩衝液：10 mM乙酸銨，%B梯度(時間)：49% (11 min)，流動速率：30 mL/min，4次注射，在254 nm下監測。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。經由矽膠塞過濾所得固體，用50%丙酮/DCM溶離。將經分離產物溶解於1 mL乙醇中且逐滴添加1 mL去離子水，使瓶略微渦流得到白色沈澱。將固體音波處理2 min且藉由過濾收集，得到標題化合物(36.5 mg，50%)。LCMS：m/z $(M+H)^+$ 617。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.31 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.92 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J*=11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.94 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.93 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 0.48 (d, *J*=11.5 Hz, 1H)。

實例278

2-{10-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇



步驟1：3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯

使用5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三

環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，步驟1 (實例135)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化物質：(40 g ISCO RediSep Rf，乙酸乙酯/己烷0% [100 mL]、0-15% [150 mL]、15% [200 mL]、15-50% [400 mL])。收集含有產物加雜質之溶離份且在減壓下濃縮。用10 mL冷乙醚稀釋此黃色油狀物且緩慢添加己烷直至形成白色固體。收集冷固體且用己烷洗滌，得到標題化合物(1.38 g，58%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (t, J=1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)。

步驟2：5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯

使用3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化物質：(40 g ISCO RediSep Rf，乙酸乙酯/DCM 0% [100 mL]、0-15% [750 mL])。在減壓下濃縮含有產物之溶離份得到標題化合物(764 mg，43%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J*=1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。LCMS：$(M+H)^+$ 355.9。

步驟3：5-溴-12-氟-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-11-甲酸甲酯及5-溴-10-氟-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-1-甲酸甲酯

向40 mL壓力瓶中裝入5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-3-氟吡啶-2-甲酸甲酯(764 mg，2.15 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(1282 mg，3.22 mmol)。將混合物懸浮於1,2-二氯苯(5 mL)中且置於預加熱至160℃之反應塊中。在20 min之後，在高真空壓力下濃縮混合物。用二氯甲烷稀釋所得黑色漿料且音波處理幾分鐘。藉由過濾收集呈區位異構產物

之1:1混合物(30%合併產率)之茶色固體(212 mg)。此物質以混合物形式繼續。LCMS：T_R = 0.68 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 325.9：Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；0-100% B；溶劑A：水/0.05% TFA；溶劑B：乙腈/0.05% TFA；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 254 nm。

步驟4：(S)-3-溴-6-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯

由5-溴-12-氟-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-11-甲酸甲酯及5-溴-10-氟-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-1-甲酸甲酯，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化物質：管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5 μm，溶劑：A：95:5水/乙腈；B：95:5乙腈/水；緩衝液：10 mM乙酸銨，%B梯度(時間)：0% (1 min)、0-100% (15 min)，流動速率：30 mL/min，7次注射，在254 nm下監測。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。經由矽膠塞過濾所得固體，用丙酮溶離產物得到標題化合物(91 mg，28%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 6.07 - 5.91 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (dd, *J*=11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 1.99 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 0.95 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 499.9。

步驟5：10-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜

環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-甲酸甲酯

向烘箱乾燥之5 mL瓶中裝入4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(86 mg，0.221 mmol)且用DMF (1 mL)稀釋。向該溶液中添加(S)-3-溴-6-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-甲酸甲酯(91.8 mg，0.184 mmol)、碘化銅(I) (5.3 mg，0.028 mmol)、三乙胺(0.039 mL，0.276 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (16.0 mg，0.014 mmol)。密封瓶且藉由用氬氣鼓泡同時音波處理2 min來脫氣。將瓶置於預加熱至80℃的油浴中。在40 min之後，冷卻混合物至室溫且經由矽藻土墊過濾且藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5 μm，溶劑：A：95:5水/乙腈；B：95:5乙腈/水；緩衝液：10 mM乙酸銨，%B梯度(時間)：0% (1 min)、0-100% (15 min)、100% (4 min)，流動速率：30 mL/min，2次注射，在254 nm下監測)直接純化。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得固體溶解於DCM中且經由矽膠塞過濾，用丙酮溶離產物得到70.6 mg (74%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 6.21 - 6.06 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 518.1。

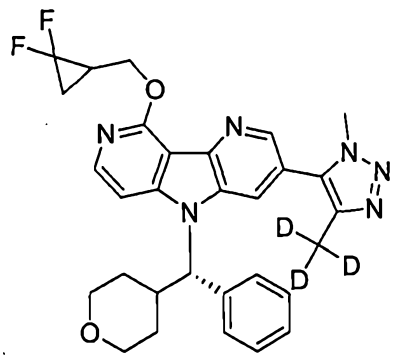
步驟6：2-{10-氟-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

由10-氟-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(9),2,4,6,10,12-六烯-11-甲酸甲酯，根據針對2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇(實例142)所描述之程序製備標題化合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5 um，溶劑：A：95:5水/乙腈；B：95:5乙腈/水；緩衝液：10 mM乙酸銨，%B梯度(時間)：35% (15 min)，流動速率：30 mL/min，2次注射，在254 nm下監測)純化此物質。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。將所得固體溶解於DCM中且經由矽膠塞過濾，用1:1 DCM/丙酮溶液溶離產物，得到標題化合物(9 mg，36%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.10 - 6.04 (m, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J*=5.8, 1.3 Hz, 6H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.51 (qd, *J*=12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 518.1。

實例279

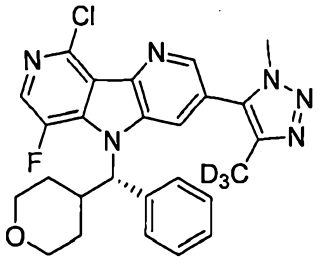
13-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



使用(2,2-二氟環丙基)甲醇，根據針對13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(實例129)所描述之程序製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化此物質；管柱：Waters XBridge C18 100 × 30 mm 5 μm，溶劑：A：95:5水/乙腈；B：95:5乙腈/水；緩衝液：10 mM乙酸銨，%B梯度(時間)：45% (10 min)，流動速率：30 mL/min，3次注射，在254 nm下監測。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。經由矽膠塞過濾所得固體，用50%丙酮溶離產物得到標題化合物(13.6 mg，46%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.47 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.55 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J*=13.4, 11.3, 7.2 Hz, 1H), 2.03 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 548.2。

實例280

13-氯-10-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：2-氯-5-氟-3-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶

使用3-溴-2-氯-5-氟吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-

基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，步驟1 (實例135)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(80 g ISCO RediSep Rf，二氯甲烷/己烷0% (250 mL)、0-100% (1000 mL)、100% (250 mL)，隨後0-5%乙酸乙酯/DCM (625 mL))。收集溶離份得到標題化合物(1.75 g，74%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.9, 3.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 12H)。

步驟2：3-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-氯-5-氟吡啶

使用2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(40 g ISCO RediSep Rf，二氯甲烷/己烷0% (102 mL)、10-100% (501 mL)、100% (501 mL))。收集溶離份得到標題化合物(717 mg，35%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.5, 3.0 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 331/333。

步驟3：5-溴-13-氯-10-氟-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

使用3-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-氯-5-氟吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟2 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(40 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% (102 mL)、10% (102 mL)、20% (501 mL)、20-50% (150 mL)、50% (150 mL)、50-70% (150 mL))。收集所有含有產物之溶離份且在減壓下濃縮。用DCM濕磨所

得固體得到黃色固體。藉由過濾收集固體得到標題化合物(98 mg，15%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (br. s., 1H), 8.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。

步驟4：13-氯-10-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

使用4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑及5-溴-13-氯-10-氟-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(24g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% (102 mL)、0-25% (450 mL)、25% (351 mL))。收集溶離份，在減壓下濃縮且用DCM濕磨產物得到標題化合物(45.7 mg，43%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (br. s., 1H), 8.79 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。LCMS：$(M+H)^+$ 320。

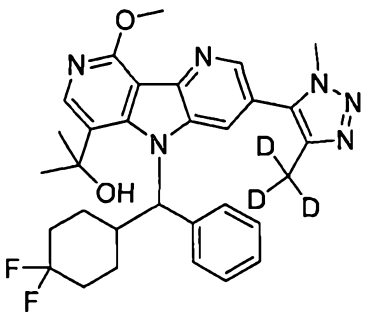
步驟5：13-氯-10-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用13-氯-10-氟-5-[4-(²H3)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0²,7]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(24 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% (75 mL)、0-15% (150 mL)、15% (150 mL)、15-25% (150 mL)、25% (250 mL))。收集溶離份

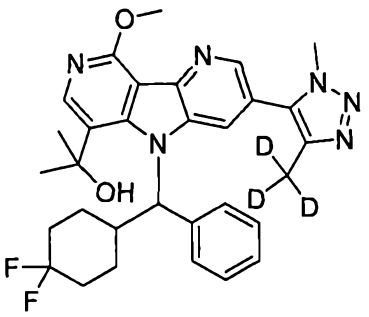
得到標題化合物(60 mg，85%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 4.05 (dd, *J*=11.4, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J*=12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.08 (br. s., 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 0.98 (d, *J*=13.1 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 494。

實例281及282

2-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇



對映異構體1，實例281



對映異構體2，實例282

步驟1：5-溴-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯

使用(4,4-二氟環己基)(苯基)甲醇及3-溴-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-6-甲酸甲酯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，步驟4 (實例135)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (24 g)上，用己烷(51 mL)、20% EtOAc/己烷(252 mL)、20至50% EtOAc/己烷(357 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物

(215 mg，66%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.52 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 3H), 2.79 (q, *J*=10.7 Hz, 1H), 2.19 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 0.80 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 544.10/546.10。

步驟2：8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯

由5-溴-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯及4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，步驟5 (實例135)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (24 g)上，用己烷(51 mL)、25% EtOAc/己烷(252 mL)、DCM (100 mL)、25%丙酮/DCM (300 mL)、50%丙酮/DCM (150 mL)溶離來純化此物質。含有產物之溶離份提供標題化合物(74.8 mg，34%)，其含有雜質但按原樣使用。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (d, *J*=2.0 Hz, 3H), 2.84 (br. s., 1H), 2.25 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.76 (m, 3H), 1.70 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 0.81 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。LCMS： $(M+H)^+$ 564.25。

步驟3：2-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇

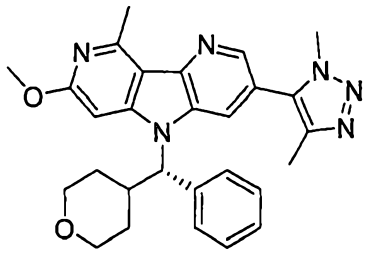
由8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，根據針對2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇(實例142)所描述之程序製備標題化合物。藉由製備型HPLC (Waters X-Bridge C18，30 × 100 mm S5；A = 95%水、5%乙腈、10 mM乙酸銨，B = 5%水、95%乙腈、10 mM乙酸銨；40% B，20 min，30 mL/min，254 nm偵測)純化粗物質。收集含有產物之溶離份得到39.6 mg白色固體。藉由對掌性HPLC分離對映異構產物：Chiralcel OJ-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm；移動相：10% MeOH/CO_2，150巴，溫度：35℃，流動速率：70 mL/min，持續19 min；UV在252 nm下監測。注射：0.25 mL於MeOH中之約10 mg/mL (40 mg，藉由堆疊注射純化)。峰1提供對映異構體1 (17.1 mg，22%)。峰2提供對映異構體2 (18.8 mg，25%)。對映異構體1：(對掌性HPLC T_R = 10.92 min)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.84 (s, 4H), 1.45 (br. s., 2H), 0.91 - 0.78 (m, 1H), 0.61 - 0.50 (m, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 564.40。

對映異構體2 (對掌性HPLC T_R = 14.05 min)^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.84 (s, 4H), 1.45 (br. s., 2H), 0.91 - 0.78 (m, 1H), 0.61 - 0.50 (m,

1H)。LCMS：m/z $(M+H)^+$ 564.35。

實例283

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲氧基-13-甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-溴-2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-硝基吡啶

使用(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)硼酸，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (40 g)上，用己烷(95 mL)、0至100% DCM/己烷(300 mL，線性梯度)、20% DCM (200 mL)、0至20% EtOAc/DCM (300 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(990 mg，55.7%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J=0.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)。LCMS: $(M+H)^+$ 324/326。

步驟2：5-溴-11-甲氧基-13-甲基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-溴-2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-3-硝基吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟2 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。冷卻混合物且濃縮至接近

乾燥，隨後添加DCM。藉由過濾收集呈灰白色固體狀之標題化合物(228 mg，26%)。再濃縮母液且重複此製程。在SiO_2 (24 g)上，用DCM (200 mL)、5%丙酮/DCM (200 mL)、10%丙酮/DCM (200 mL)溶離來純化殘餘母液。濃縮含有產物之溶離份得到363 mg (25.6%)灰白色固體，其含有所需產物1,2-雙(二苯基膦基)乙烷一氧化物及二氧化物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。LCMS：$(M+H)^+$ 292.0。

步驟3：5-溴-11-甲氧基-13-甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

使用5-溴-11-甲氧基-13-甲基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (24 g)上，用己烷(51 mL)、20% EtOAc/己烷(396 mL)、20至100% EtOAc/己烷(645 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(180 mg，定量)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.20 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.51 (td, J=11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.37 (td, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.91 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, J=13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.11 (d, J=14.3 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 466/468。

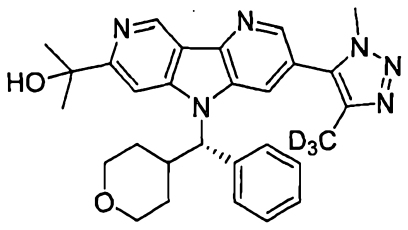
步驟4：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-甲氧基-13-甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-

1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

使用5-溴-11-甲氧基-13-甲基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑，根據針對12-氯-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4(實例4)所描述之程序(80℃，16 h)製備標題化合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化此物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：50-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為25.5 mg (37%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 6H), 3.88 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.46 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (br. s., 3H), 1.67 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.29 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.01 (d, J=13.6 Hz, 1H)。LCMS: (M+H)$^{+}$ 483。

實例284

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇



步驟1：2,4-二氯-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶

向圓底燒瓶中裝入5-溴-2,4-二氯吡啶(10.0 g，44.1 mmol)、二噁烷(300 mL)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷) (16.79 g，66.1 mmol)、乙酸鉀(12.98 g，132 mmol)及$PdCl_2(dppf)_2$二氯甲烷加合物(1.800 g，2.20 mmol)。藉由使氬氣鼓泡通過溶液2 min來將混合物脫氣。此在95℃下加熱2 h。蒸發溶劑且粗物質直接用於隨後反應中。

步驟2：5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2,4-二氯吡啶

使用2,4-二氯-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序在以下修改(65℃，1.5 h)下製備標題化合物。使用330 g矽膠管柱，用2-50% [5% DCM/丙酮]/己烷溶離來純化此物質，得到標題化合物(7.44 g，48.4%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 349.9。

步驟3：5-溴-2-(4,6-二氯吡啶-3-基)吡啶-3-胺

向20 mL閃爍瓶中裝入5-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2,4-二氯吡啶(113 mg，0.324 mmol)、Fe (54.3 mg，0.971 mmol)、$CaCl_2$ (35.9 mg，0.324 mmol)、EtOH (10 mL)及水(0.5 mL)。使氮氣鼓泡通過溶液。密封瓶且加熱至65℃。在2 h之後，濃縮混合物至乾燥且在24 g SiO_2管柱上，用0-50%之10% (於EtOAc中之2 N NH_3/MeOH)/DCM溶離來純化粗殘餘物，得到標題化合物(83 mg，80%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H)。LCMS：$(M+H)^+$ 319.8。

步驟4：5-溴-11-氯-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向250 mL圓底燒瓶中裝入5-溴-2-(4,6-二氯吡啶-3-基)吡啶-3-胺(2.00 g，6.27 mmol)及THF (80 mL)。攪拌此且冷卻至0℃。逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(於THF中1 M，21.3 mL，21.3 mmol)，且在0℃下攪拌溶液0.5 h。在0.5 h之後，移除冰浴。在3 h之後，用$NHCl_4$飽和水溶液淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物，且萃取有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到深棕色固體。使此在80 g矽膠管柱上，用0-10%丙酮/DCM溶離來經受純化，得到標題化合物(761 mg，43%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br. s., 1H), 9.18 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=0.8 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 283.8。

步驟5：5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

使用5-溴-11-氯-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。在80 g矽膠管柱上，用10-100% EtOAc/己烷溶離來純化此物質，得到標題化合物(1.04 g，69.9%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.67 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.83 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J*=11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, *J*=3.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.24 (m, *J*=4.8 Hz, 1H), 0.91 (d, *J*=12.0 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 457.9。

步驟6：11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜

環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向含有5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(230 mg，0.403 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (34.9 mg，0.030 mmol)及碘化銅(I) (11.51 mg，0.060 mmol)之2打蘭額定壓力瓶中添加4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(157 mg，0.403 mmol) (經由配衡吸管與DMF (2.5 mL)一起沖洗至瓶中)。向此溶液中添加TEA (0.084 mL，0.604 mmol)且藉由用氬氣鼓泡同時音波處理1-2 min來將混合物脫氣。密封瓶且加熱至80℃。在16 h之後，冷卻混合物，經由矽藻土使用二氯甲烷過濾且在高真空下濃縮成棕色油狀物。在SiO_2 (12 g)上，用丙酮/二氯甲烷(0-60%)溶離來純化此物質。收集溶離份得到標題化合物(110 mg，57%)。^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-δ) δ 9.38 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 5.42 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (td, J=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.11 (d, J=12.5 Hz, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 476。

步驟7：5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向40 mL額定壓力瓶中裝入11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(212 mg，0.445 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (30.6 mg，0.033 mmol)、碳酸銫(290 mg，0.891 mmol)及2.5 mL二噁烷。經由用1.0 mL二噁烷洗入之配衡針筒向此混合物中添加

異丙烯基硼酸四甲基乙二醇酯(150 mg，0.891 mmol)，接著經由針筒(使用1.0 mL二噁烷於反應混合物中沖洗針筒)添加三環己基膦(於甲苯中1 M，67 μL，0.067 mmol)。密封瓶且反應混合物使用音波處理同時用氬氣鼓泡2 min來脫氣。將瓶置於預加熱至115℃之反應塊中。在18 h之後，冷卻混合物且濃縮。在SiO_2 (24 g)上，用DCM (51 mL)、20%丙酮/DCM (300 mL)、20至100%丙酮/DCM (456 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。含有產物之溶離份提供標題化合物(185.2 mg，86%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 5.46 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, *J*=12.4, 12.4, 4.3 Hz, 1H), 1.14 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 482.3。

步驟8：2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇

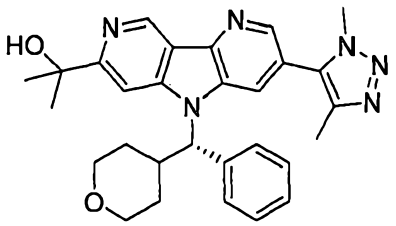
向含有5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(185.2 mg，0.385 mmol)之20 mL閃爍瓶中添加2-丙醇(3.2 mL)及DCM (0.6 mL)。用氧氣淨化燒瓶且在冰水浴中冷卻。一次性添加呈固體狀之參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮基)錳(III) (23.3 mg，0.038 mmol)，接著添加呈純淨液體之苯基矽烷(95 μL，0.77 mmol)。在氧氣氣囊氛圍下劇烈攪拌45 min之後，用20%硫代硫酸鈉水溶液淬滅混合物且萃取至乙酸乙酯中。用鹽水洗滌有機

相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到292 mg淡棕色透明殘餘物。在SiO_2 (12 g)上，用DCM (51 mL)、30%丙酮/DCM (200 mL)、50%丙酮/DCM (200 mL)、70%丙酮/DCM (300 mL)溶離來純化此物質。含有產物之溶離份提供156 mg白色膜。此物質與23.5 mg先前相同地製備之產物合並且藉由製備型HPLC在各在1.7 mL甲醇中之八次等效注射中進一步純化：管柱：XBridge phenyl，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM碳酸氫銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM碳酸氫銨；20% B，持續30秒，45-70% B，歷經20 min；流速：50 mL/min；254 nm偵測。濃縮合併之溶離份且白色固體殘餘物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機部分經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(132 mg，56%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 5.52 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.03 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。LCMS：T_R = 0.794 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 500.30: Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；2-98%B；溶劑A：水/0.05% TFA；溶劑B：乙腈/0.05% TFA；溫度：40℃；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。HPLC T_R = 10.01 min；管柱：XbridgeC18 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度：40-80% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。HPLC T_R = 12.07 min 管柱：Xbridge Phenyl 3.5 μm，3.0 × 150 mm；移動相A：10 mM碳酸氫銨(pH=9.5)/95%H_2O/5%甲醇；移動相B：10 mM碳

酸氫銨(pH=9.5)/5%H_2O/95%甲醇；梯度40-80% B，歷經15 min；流速：1 mL/min；偵測：UV，220 nm及254 nM)。

實例285

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇

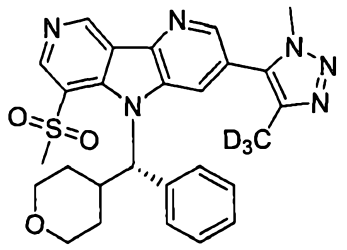


根據用於2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇之程序，使用4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑製備。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 5.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.56 (td, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, J=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.56 (m, J=12.6, 12.6, 4.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.34 (m, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.10 (d, J=13.3 Hz, 1H)。LCMS：T_R = 0.63 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 497.2: (Waters Acquity- 管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：乙腈/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

實例286

10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜

環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

由3-溴-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。濃縮粗反應混合物且將所得固體懸浮於DCM中且藉由過濾收集。用少量DCM，隨後幾體積己烷洗滌濾餅，得到155 mg所需產物。將上清液直接裝載至管柱上且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，甲醇/DCM 0% [75 mL]、0-4% [201 mL]、4% [201 mL]、4-10% [200 mL])。收集溶離份得到呈茶色固體狀之產物。固體與先前批料合併得到標題化合物(771 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。LCMS：T_R = 0.60 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 376.0。

步驟2：10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

由10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

(250 mg，0.666 mmol)，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析(40 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% [102 mL]、0-35% [400 mL]、35% [400 mL]、35-60% [600 mL])純化粗物質。收集溶離份得到標題化合物(336 mg，0.611 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.93 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.19 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.37 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 550。

步驟3：13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例118)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(24 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% [75 mL]、0-25% [250 mL]、25% [200 mL]、25-100% [400 mL])。收集溶離份得到標題化合物(282 mg，83%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.45 -

7.33 (m, 3H), 6.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*=11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (td, *J*=11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, *J*=5.3 Hz, 1H), 0.37 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 554.0。

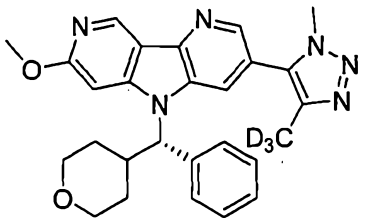
步驟4：10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向13-氯-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(27 mg，0.049 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之懸浮液中添加一滴三乙胺及Pd/C 10% (小刮勺尖，未量測)。在兩打蘭瓶中進行反應。用氫氣淨化瓶且在劇烈攪拌下保持在氫氣氣囊氛圍下室溫下。在6.5 h之後，經由矽藻土使用甲醇過濾混合物且濃縮得到31.2 mg黃色膜。藉由製備型HPLC以兩次大致等效注射形式在500 μL及1 mL甲醇中純化粗物質：Waters X-Bridge C18，30 × 100 mm S5；A = 95%水、5%乙腈、10 mM乙酸銨，B = 5%水、95%乙腈、10 mM乙酸銨；28% B，30 min，30 mL/min，254 nm偵測。收集溶離份得到標題化合物(17.9 mg，69%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, *J*=7.8 Hz, 3H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 0.46 - 0.31 (m, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 520。

實例287

11-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環

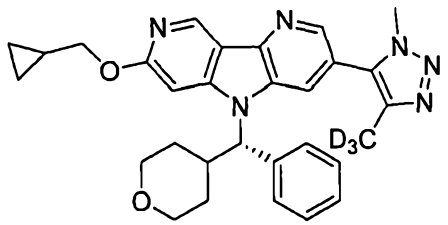
己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



如下製備甲醇鈉溶液：在冰水浴中冷卻含有1.0 mL無水甲醇之瓶且添加鈉(56.0 mg，2.44 mmol)。攪拌瓶且短暫及間歇音波處理直至消耗金屬。在單獨2打蘭瓶中，將11-氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(27.3 mg，0.057 mmol)溶解於0.5 mL無水甲醇中且在冰水浴中冷卻。向此溶液中添加0.5 mL甲醇鈉溶液。加熱反應瓶至60℃。在19 h之後，添加額外300 μL甲醇鈉甲醇溶液且增加溫度至80℃。再加熱22 h之後，冷卻混合物且經由SiO_2塞用DCM-10% MeOH/DCM過濾得到24 mg白色固體。藉由製備型HPLC以單次注射形式在700 μL甲醇中純化粗物質：Waters X-Bridge C18，30 × 100 mm S5；A = 95%水、5%乙腈、10 mM乙酸銨，B = 5%水、95%乙腈、10 mM乙酸銨；30% B，30 min，30 mL/min；254奈米偵測。合併含有產物之溶離份，在高真空下濃縮且在DCM，隨後5% MeOH/DCM下通過SiO_2吸管塞得到標題化合物(16.2 mg，56.9%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.33 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.38 (td, *J*=11.8, 2.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, *J*=13.3, 4.0 Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, *J*=13.1, 4.5 Hz, 1H), 1.20 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 472。

實例288

11-(環丙基甲氧基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

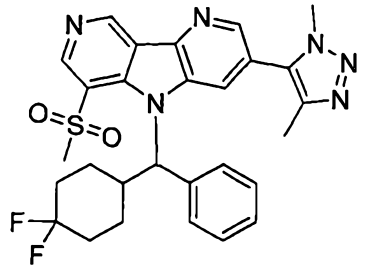


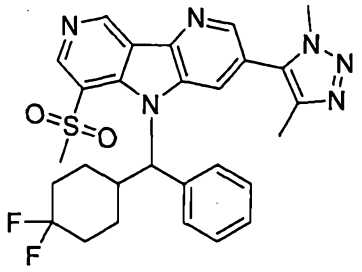
使用11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯，根據針對13-乙氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟2 (實例129)所描述之程序製備標題化合物。經由製備型HPLC以單次注射形式在800 μL甲醇中在以下條件下純化此物質：管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；30% B，歷經30 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。合併含有產物之溶離份且濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷中且通過矽膠塞，用0-100% DCM/丙酮溶離得到呈96%純度之標題化合物(3.9 mg，22%)以及不純溶離份(2.0 mg，79%純度)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.32 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.05 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.53 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.38 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.14 - 2.98 (m, *J*=11.1, 11.1, 11.1 Hz, 1H), 1.96 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.56 (td, *J*=12.5, 4.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.49 - 0.41

(m, 2H)。LCMS: $(M+H)^+$ 512。

實例289及290

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯





實例289，對映異構體1　　實例290，對映異構體2

步驟1：5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

由3-溴-9-甲氧基-6-(甲磺醯基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶及1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑化合物，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。濃縮粗混合物且將所得固體懸浮於DCM中且藉由過濾收集。用少量DCM，隨後幾體積己烷洗滌濾餅，得到111 mg所需產物。將上清液直接裝載至管柱上且藉由急驟層析純化：(24 g ISCO RediSep Rf，甲醇/DCM 0% [75 mL]、0-4% [201 mL]、4% [201 mL]、4-10% [200 mL])。收集溶離份得到呈茶色固體狀之產物。固體與先前批料合併得到標題化合物(300 mg，57%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)。LCMS：$(M+H)^+$ 376.0。

步驟2：8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-

1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。藉由急驟層析純化此物質：(40 g ISCO RediSep Rf，丙酮/DCM 0% [102 mL]、0-30% [400 mL]、30% [400 mL]、30-100% [400 mL])。收集溶離份得到額外297 mg所需產物。合併批料得到標題化合物(343 mg，73%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, *J*=1.8 Hz, 4H), 6.92 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 0.59 (d, *J*=9.8 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 581.0。

步驟3：13-氯-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例118)所描述之程序製備標題化合物。用DCM濕磨粗物質得到白色固體，其藉由過濾收集為所需產物。濃縮上清液且重複濕磨製程三次，得到合併產量之197 mg純產物。藉由急驟層析純化上清液：(24 g ISCO

RediSep Rf，乙酸乙酯/DCM 0% [102 mL]、0-30% [252 mL]、30% [300 mL]、30-100% [252 mL])。合併之批料提供標題化合物(267 mg，77%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 7H), 6.96 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 585.0。

步驟4：8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

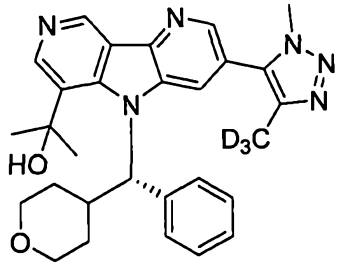
向含有13-氯-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(21.5 mg，0.037 mmol)於甲醇(0.7 mL)中之懸浮液的2打蘭瓶中添加一滴三乙胺及Pd-C 10% (7.8 mg，7.35 μmol)。用氫氣沖洗瓶且在氫氣氣囊氛圍下在室溫下攪拌。在4 h之後，經由矽藻土塞過濾混合物，用1:1 DCM/甲醇沖洗，得到24.6 mg黃色固體。用DCM濕磨此固體，得到呈灰白色固體狀之標題化合物之外消旋混合物(12.2 mg，60%)。藉由對掌性製備型HPLC分離對映異構體：Chiralcel OJ-H製備型管柱，30 × 250 mm，5 μm；移動相：30% MeOH/CO_2，150巴，35℃；流動速率：70 mL/min，持續14 min；UV在220 nm下監測；注射：0.35 mL於1:1 MeOH:CHCl3中約6 mg/mL (12 mg，藉由堆疊注射純化)。對掌性SFC峰1 (T_R=4.74 min)；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 6.94 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (d, *J*=2.8 Hz, 3H),

1.67 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 0.67 - 0.56 (m, 1H)。LCMS：T_R = 1.079 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 551。

對掌性SFC峰2 (T_R=11.24 min)；^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 6.94 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.70 - 1.70 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, *J*=15.1, 3.3 Hz, 2H), 0.68 - 0.57 (m, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 551。

實例291

2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇



步驟1：13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-10-(丙-1-烯-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

使用2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇，根據針對8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-(丙-2-基氧基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟3 (實例118)所描述之程序製備標題化合物。以相同方式處理

混合物得到標題化合物(13.4 mg，61%)。LCMS：T_R = 1.182 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 516.25: Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；2-98%B；溶劑A：水/0.05% TFA；溶劑B：乙腈/0.05% TFA；溫度：40℃；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。

步驟2：2-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇

使用13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-10-(丙-1-烯-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯，根據針對5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-11-(丙-1-烯-2-基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯所描述之程序製備標題化合物。LCMS：T_R = 1.027 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 534.25: Waters Acquity SDS；管柱類型：Acquity UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；2-98%B；溶劑A：水/0.05% TFA；溶劑B：乙腈/0.05% TFA；溫度：40℃；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。

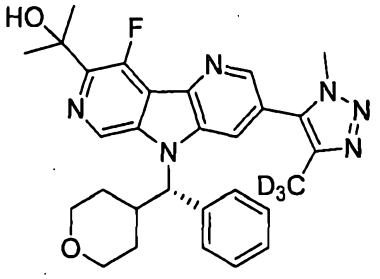
步驟3：2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇

向含有於甲醇(1.0 mL)中之2-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇(13.4 mg，0.025 mmol)的2打蘭瓶中添加Pd/C 10% (5.3 mg，5.00 μmol)及三乙胺(2.5 mg，0.025 mmol)。用氫氣淨化瓶且在氫氣氣囊氛圍下劇烈攪

拌。在4 h之後，經由矽藻土過濾混合物且濃縮。經由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；20至70% B，歷經15 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測)純化粗物質。濃縮含有產物之溶離份，溶解於DCM中，在5-10%甲醇/DCM下通過矽膠塞且濃縮得到標題化合物(4.1 mg，32%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 6H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, J=1.8 Hz, 1H), 3.20 (td, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.26 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.49 (qd, J=12.7, 4.8 Hz, 1H), 0.34 (d, J=13.1 Hz, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 500。

實例292

2-{13-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇



步驟1：5-溴-2-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-硝基吡啶

由(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硼酸，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (120 g)上，用己烷(100 mL)、30% DCM/己烷(750 mL)、30至100% DCM/己烷(1500 mL，線性梯度)、DCM

(700 mL)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(1.22 g，31%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 - 9.01 (m, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.41 (dd, *J*=5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=4.8 Hz, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 333。

步驟2：5-溴-12-氯-13-氟-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向含有5-溴-2-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-3-硝基吡啶(1.22 g，3.67 mmol)及1,2-二氯苯(15 mL)之40 mL額定壓力瓶中添加1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(3.65 g，9.17 mmol)。密封瓶且加熱至165℃。在15 min之後，冷卻混合物且在高真空下濃縮得到深色殘餘物。在SiO_2 (12 g)上，用己烷(51 mL)、20% EtOAc/己烷(252 mL)、20至50% EtOAc/己烷(357 mL，線性梯度)溶離來純化粗物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(131 mg，12%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (br. s., 1H), 8.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.3 Hz, 1H)。

步驟3：5-溴-12-氯-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-溴-12-氯-13-氟-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (24 g)上，用己烷(51 mL)、0至100% EtOAc/己烷(825 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到243 mg標題化合物(黃色膜)。^{1}H NMR與所需附加雜質一致。此物質按原樣繼續。LCMS：T_R = 1.10 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 475.6: (Waters Acquity- 管柱：Waters Acquity UPLC BEH

C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：乙腈/0.05% TFA；梯度：2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm)。

步驟4：12-氯-13-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-溴-12-氯-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯及4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑，根據針對11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (12 g)上，用DCM (37 mL)、15% EtOAc/DCM (200 mL)、15至100% EtOAc/DCM (400 mL，線性梯度)、EtOAc (100 mL)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(55 mg，42%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 5.54 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (dd, *J*=12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.38 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.43 (qd, *J*=12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.15 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 494。

步驟5：1-{13-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}乙-1-酮

使用12-氯-13-氟-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳

-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(實例170)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (4 g)上，用DCM (60 mL)、10%丙酮/DCM (100 mL)、20%丙酮/DCM (50 mL)、30%丙酮/DCM (50 mL)、50%丙酮/DCM (50 mL)溶離來純化此物質。濃縮含有產物之溶離份得到24.9 mg (44.6%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 5.62 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.39 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.01 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.44 (qd, *J*=12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.14 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 502。

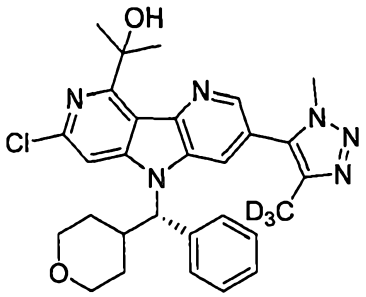
步驟6：2-{13-氟-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇

使用1-{13-氟-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}乙-1-酮，根據針對2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇(實例142)所描述之程序製備標題化合物。經由製備型HPLC以各在0.5 mL甲醇中之三次注射形式在以下條件下純化此物質：管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；29% B，歷經30 min，100% B，持續5 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測。合併含

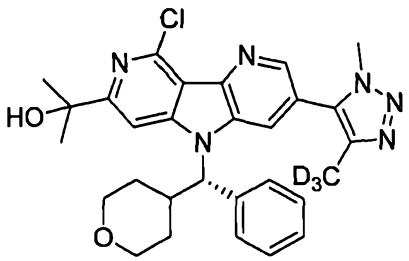
有產物之溶離份且在高真空下濃縮至乾燥。使用DCM隨後10-50% 丙酮/DCM使所得白色殘餘物通過矽膠塞，得到標題化合物(9.4 mg，36%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, *J*=6.0, 3.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (dd, *J*=12.2, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.40 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.06 (m, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, *J*=13.1, 4.3 Hz, 1H), 1.21 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS：T_R = 0.915 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 518: (Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18 1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；0-100% B；溶劑A：100%水/0.05% TFA；溶劑B：100% ACN w/0.05% TFA；偵測：UV = 220 nm)。

實例293及294

2-{11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}丙-2-醇及2-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇



實例293，異構體1



實例294，異構體2

步驟1：5-溴-2-(2,6-二氯吡啶-3-基)-3-硝基吡啶

使用(2,6-二氯吡啶-3-基)硼酸，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三

唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟1 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (40 g)上，用己烷(51 mL)、10% EtOAc/己烷(1000 mL)、10至100% EtOAc/己烷(850 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(891 mg，56%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)。LCMS: $(M+H)^+$ 349。

步驟2：5-溴-11,13-二氯-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-溴-2-(2,6-二氯吡啶-3-基)-3-硝基吡啶，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-氟-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟2 (實例3)所描述之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 - 12.50 (m, 1H), 8.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 317.8。

步驟3：5-溴-11,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

使用5-溴-11,13-二氯-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，步驟4 (實例128)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (24 g)上，用己烷(100 mL)、20% EtOAc/己烷(600 mL)、20至100% EtOAc/己烷(650 mL，線性梯度)溶離來純化此物質。LCMS：T_R = 1.565 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 492.05: Waters Acquity SDS；管柱類型：ACQUITY UPLC® BEH C18

1.7 μm 2.1 × 50 mm；操作時間：2.20 min；2-98%B；溶劑A：水/0.05% TFA；溶劑B：乙腈/0.05% TFA；溫度：40℃；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。

步驟4：11,13-二氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

由5-溴-11,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯及4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-甲酸甲酯，步驟5(實例135)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (12 g)上，用DCM (37 mL)、15% EtOAc/DCM (252 mL)、15至100% EtOAc/DCM (400 mL，線性梯度)、EtOAc (100 mL)溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(51.6 mg，40%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 7H), 5.46 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.38 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.09 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (qd, *J*=12.3, 4.6 Hz, 1H), 1.07 (d, *J*=13.0 Hz, 1H)。LCMS：$(M+H)^+$ 510。

步驟5：1-{11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}乙-1-酮及1-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮

使用11,13-二氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-

[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，根據針對5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(實例170)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (4 g)上，用10-30%丙酮/DCM溶離來純化此物質。收集含有產物之溶離份得到標題化合物(45 mg，86%)。1H NMR與按原樣繼續之區位異構偶合產物之混合物一致。

步驟6：2-{11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}丙-2-醇及2-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

使用來自步驟5，此實例之產物，根據針對2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇(實例142)所描述之程序製備標題化合物。在SiO_2 (4 g)上，用DCM (30 mL)、5%丙酮/DCM (50 mL)、10%丙酮/DCM (50 mL)、20%丙酮/DCM (50 mL)、50%丙酮/DCM (50 mL)溶離來純化此物質。收集之溶離份提供兩批(溶離份A及B)富含個別區位異構產物之物質。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，30 × 100 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；35% B，歷經5 min，隨後35-100% B，歷經20 min，100% B，持續2 min；流速：30 mL/min；254 nm偵測)進一步獨立地純化溶離份A及B。

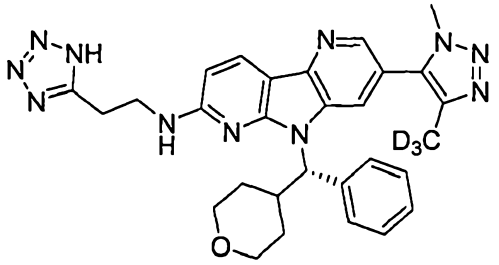
分離呈白色固體狀之2-{11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環

[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基}丙-2-醇(異構體1，4.8 mg)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 5.47 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J*=11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)。LCMS：T_R = 0.97 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 534.0: Waters Acquity-管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：乙腈/0.05% TFA；溫度：50℃；梯度2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。

分離呈白色固體狀之2-{13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇(異構體2，25.4 mg)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 5.55 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.59 (m, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.39 (qd, *J*=12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.06 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。LCMS：T_R = 0.83 min；(ES): m/z $(M+H)^+$ 534.1: Waters Acquity-管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：水/0.05% TFA；移動相B：乙腈/0.05% TFA；溫度：50℃；梯度2-98% B，歷經1 min，隨後在98% B下保持0.5 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV = 220 nm。

實例295

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-[2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-胺

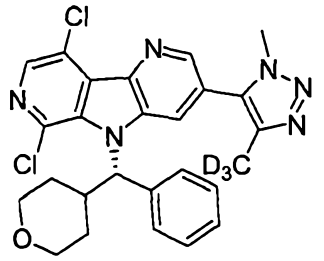


向在可微波加熱瓶中之11-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(13 mg，0.027 mmol)中添加2-(1H-四唑-5-基)乙胺鹽酸鹽(12.3 mg，0.082 mmol)、K_3PO_4 (89 mg，0.273 mmol)及DMSO (1.5 mL)。在氬氣下密封瓶且在180℃下於微波中加熱0.5 h。將其過濾且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到產物(56%產率)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.57 (br. s., 1H), 7.30 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.83 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.76 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.44 (br. s., 1H), 1.36 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.25 (br. s., 2H)；LCMS (M+1) = 553；T_R=0.66 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05%

TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例296

10,13-二氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-溴-2',5'-二氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶

向在100 mL圓底燒瓶中之(2,5-二氯吡啶-4-基)硼酸(1.000 g，5.21 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.470 g，5.21 mmol)中添加THF (30 mL)。向此中添加K_3PO_4 (2.211 g，10.4 mmol)於水(15 mL)中之溶液，接著添加$PdCl_2(dppf)_2$.DCM (0.213 g，0.261 mmol)。用N_2替代空氣且密封燒瓶。在攪拌下在回流條件下加熱所得混合物至80℃。在2.5 h之後，將其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，經由薄矽膠墊(約1吋)過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。藉由ISCO，80 g管柱，用0-50% EtOAc/己烷溶離來純化所獲得之殘餘物得到563 mg (31%)。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=0.5 Hz, 1H)。

步驟2：3-溴-6,9-二氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

在160℃下加熱5-溴-2',5'-二氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶(535 mg，1.53 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(764 mg，1.92 mmol)於1,2-二氯苯(10 mL)中之混合物。在3 h之後，冷卻反應物至室溫且濃縮。在40 g矽膠

管柱上，用0-100% EtOAc/DCM溶離來純化殘餘物，得到26%所需產物。^{1}H NMR (400MHz, 丙酮) δ 8.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H)。

步驟3：5-溴-10,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向50 mL圓底燒瓶中裝入3-溴-6,9-二氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(120 mg，0.379 mmol)及THF (5 mL)。向此中添加(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(146 mg，0.757 mmol)、PPh_3 (199 mg，0.757 mmol)及三乙胺(0.106 mL，0.757 mmol)。添加呈固體狀之偶氮二甲酸二-第三丁酯(174 mg，0.757 mmol)。使反應物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，裝載至24 g矽膠管柱上，且用2-70% EtOAc/己烷溶離，得到365 mg物質。在24 g矽膠管柱上，用2-25%丙酮/己烷溶離來再純化物質得到131 mg (70%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J*=11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*=11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.13 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 1H), 0.67 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。

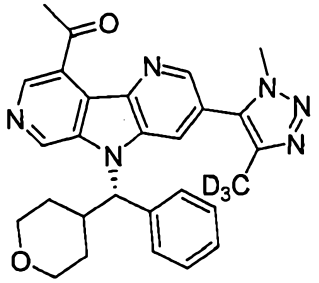
步驟4：10,13-二氯-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-3-溴-6,9-二氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(50.0 mg，0.102 mmol)、4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(36.9 mg，0.102 mmol)、CuI (2.9 mg，0.015 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8.2 mg，7.13 μmol)、三乙胺(0.028 mL，

0.204 mmol)及DMF (2 mL)稱出至20 mL閃爍瓶中，且在氬氣下密封。將瓶置於預加熱至100℃之反應塊中。在7 h之後，冷卻反應物至室溫且過濾。經由製備型LC/MS在以下條件下純化濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：45-85% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到呈23%產率之所需產物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.24 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 1H), 1.94 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.36 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 510。

實例297

1-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-基}乙-1-酮



步驟1：5-溴-3'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶

遵循與5-溴-2',5'-二氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶之合成類似的程序，以44%產率自(3-氯吡啶-4-基)醋酸合成標題化合物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=5.0, 0.5 Hz, 1H)

步驟2：3-溴-9-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

遵循與3-溴-6,9-二氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶之合成類似的程序，以38%產率自5-溴-3'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶合成標題化合物。LCMS (M+1) = 282；T_R=0.65 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟3：(S)-3-溴-9-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

遵循與5-溴-10,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成類似的程序，以60%產率自3-溴-9-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶合成標題化合物。LCMS (M+1) = 456；T_R=0.97 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟4：13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(S)-3-溴-9-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(350 mg，0.766 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(36.9 mg，0.102 mmol)、CuI (21.9 mg，0.115 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (62.0 mg，0.054 mmol)、三乙胺(0.214 mL，1.53 mmol)及DMF (15 mL)稱出至20 mL閃爍瓶中，且在氬氣下密封。將瓶置於預加熱至100℃之加熱塊中。在3 h之後，冷卻反應物至室溫，用5% MeOH/EtOAc稀釋，用鹽水淬滅，且分離有機層且濃縮。藉由急驟層析純化粗混合物：(24 g ISCO RediSep 0-50% 10% (於

EtOAC中之2 M NH_3)/EtOAc)，得到(271 mg，74%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 5.60 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (dd, *J*=11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.14 (q, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.13 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 0.98 - 0.77 (m, 1H)

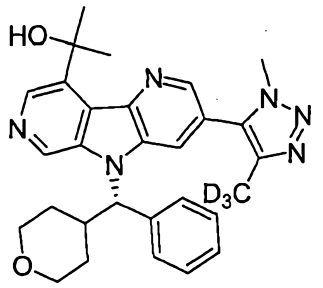
步驟5：1-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-基}乙-1-酮

向20 mL閃爍瓶中裝入13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(41.7 mg，0.116 mmol)及二噁烷(2 mL)。此隨後為添加$Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM (8.6 mg，10.50 μmol)且用氬氣替代空氣且在氬氣下密封瓶。在攪拌下加熱其至100℃隔夜。冷卻反應物至室溫，用2.5 mL THF稀釋且用針筒過濾器過濾。添加約0.5 mL 6 N HCl水溶液並攪拌。在1.5 h之後，用幾滴K_2CO_3水溶液(10%溶液)中和反應物，且用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在旋轉蒸發器上濃縮得到粗混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：15-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為21%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m,

2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.05 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.50 (q, *J*=10.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.29 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 3H), 1.73 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 0.97 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。

實例298

2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-基}丙-2-醇

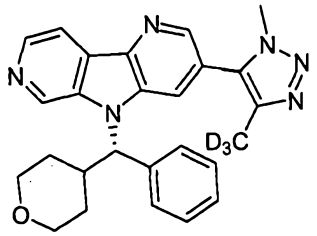


在室溫下向溶解於3 mL THF中之1-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-基}乙-1-酮(20 mg，0.041 mmol)中添加甲基鋰(0.129 mL，0.207 mmol)。在30 min攪拌之後，用0.5 mL丙酮淬滅反應物且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：15-55% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為4.0 mg。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.73 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.08 (br. s., 3H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.72 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m,

1H), 3.17 (s, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 6H), 1.71 (br. s., 1H), 1.57 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 500，T_R=0.66 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例299

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

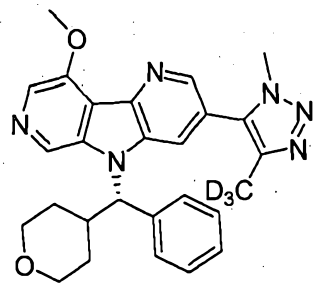


將13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(25 mg，0.053 mmol)、2,2,2-三氟乙胺(13.0 mg，0.131 mmol)、2-甲基丙-2-醇鈉(25.2 mg，0.263 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.6 mg，2.6 μmol)、RuPhos (0.5 mg，1.05 μmol)及二噁烷(2 mL)裝入可微波加熱瓶。用氬氣替代空氣且在120℃下加熱混合物50 min。過濾反應混合物且經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：10-70% B，歷經25 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為64%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (br. s., 1H), 8.69 (s, 2H), 8.52 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.95 (d, *J*=11.0

Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.29 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.69 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 442。

實例300

13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

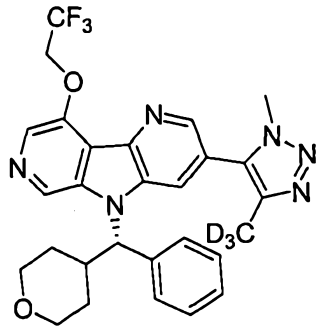


將13-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(10 mg，0.021 mmol)、甲醇鈉(22.7 mg，0.105 mmol)及二噁烷(1.5 mL)裝入可微波加熱瓶。用氮氣替代空氣且在120℃下加熱反應物10 min。藉由添加丙酮來淬滅樣品且濃縮。其隨後經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：20-60% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為36%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.67 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.92 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (t, *J*=11.2

Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.70 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.31 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 472；T_R=0.61 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例301

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-13-(2,2,2-三氟乙氧基)-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

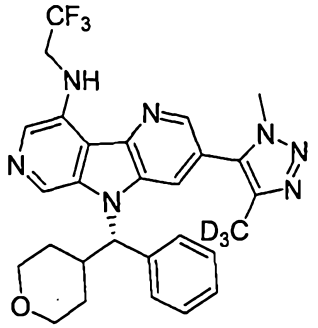


將13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(11 mg，0.023 mmol)、2,2,2-三氟乙醇(1.66 mL，23.1 mmol)及二噁烷(1.5 mL)裝入可微波加熱瓶。用氮氣替代空氣且在120℃下於微波中加熱反應物0.5 h。LC/MS顯示無產物。向此中添加5當量K_2CO_3且在185℃下於微波中加熱反應物1.5 h。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：30-70% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為41%。^{1}H NMR (500MHz,

DMSO-d_6) δ 9.32 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.97 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.21 (q, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 1.91 (s, 9H), 1.71 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H)。LCMS (M+1) = 540；T_R=0.74 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例302

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-胺

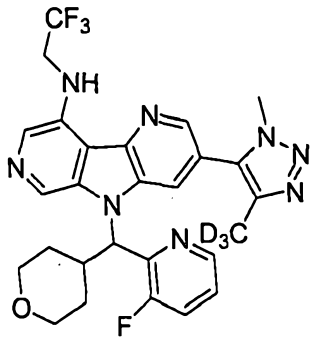


向含有於二噁烷(1.5 mL)中之13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(11 mg，0.023 mmol)及2,2,2-三氟乙胺(229 mg，2.311 mmol)的可微波加熱瓶中添加RuPhos (0.216 mg，0.462 μmol)，接著添加$Pd(OAc)_2$ (0.2 mg，0.69 μmol)。用氬氣替代空氣且在125℃下於微波中加熱反應物25 min。過濾反應混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸

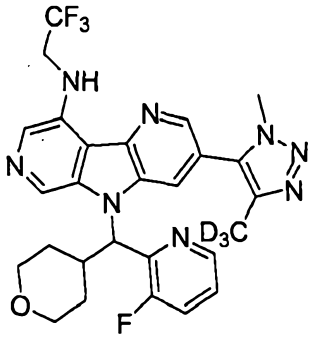
銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：40-80% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為61%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (br. s., 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.29 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.66 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.03 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 539；T_R=0.72 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例303及304

8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-胺



對映異構體1，實例303



對映異構體2，實例304

步驟1：5-溴-3'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶

遵循與5-溴-2',5'-二氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶之合成類似的程序，以44%產率自(3-氯吡啶-4-基)硼酸合成標題化合物。^{1}H NMR (400MHz,

$CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 2H), 7.41 (dd, *J*=5.0, 0.5 Hz, 1H)。

步驟2：3-溴-9-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶

遵循與3-溴-6,9-二氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶之合成類似的程序，以24%產率自5-溴-3'-氯-3-硝基-2,4'-聯吡啶合成標題化合物。LCMS (M+1) = 282；T_R=0.69 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟3：5-溴-13-氯-8-[(R)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

遵循與5-溴-10,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成類似的程序，以35%產率自3-溴-9-氯-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶及(S)-(3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇合成標題化合物。LCMS (M+1) = 475；T_R=0.92 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟4：13-氯-8-[(R)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將(*R*)-3-溴-9-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:5,4-c']二吡啶(100 mg，0.210 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(36.9 mg，0.102 mmol)、CuI (6.0 mg，0.032 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (17.0 mg，0.015 mmol)、三乙胺(0.059 mL，0.420 mmol)及DMF (15 mL)稱出至20 mL閃爍瓶中，且在

氬氣下密封。將瓶置於預加熱至100℃之反應塊中。在3 h之後，冷卻反應物至室溫，用5% MeOH/EtOAc稀釋，用鹽水淬滅，且分離有機層且濃縮。藉由急驟層析，使用24 g矽膠管柱且用0-50% B/EtOAc溶離來純化粗混合物得到(62.5%) 65 mg。[B = 10% (2 M NH3/EtOAC)]。LCMS (M+1) = 495；T_R=0.79 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

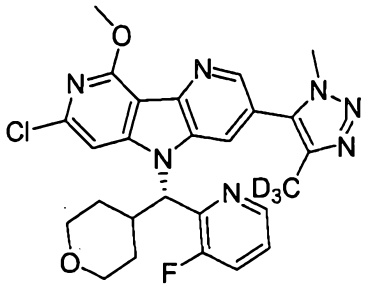
步驟5：8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-胺

向含有於二噁烷(1.5 mL)中之13-氯-8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(25 mg，0.051 mmol)及2,2,2-三氟乙胺(500 mg，5.05 mmol)的可微波加熱瓶中添加RuPhos (0.471 mg，1.01 μmol)，接著添加$Pd(OAc)_2$ (0.3 mg，1.52 μmol)。用氬氣替代空氣且在125℃下於微波中加熱反應物25 min。對掌性中心如下差向異構化：濃縮反應物，且用MeOH (4 mL)及KotBu (60 mg)處理。在攪拌下在100℃下加熱所得混合物隔夜。過濾反應混合物且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由對掌性分離使用以下條件進一步純化物質：管柱：Chiralpak AD 21 × 250 mm 5u；流動速率：15 mL/min；收集時間：10至40 min；溶劑A：100%

庚烷；溶劑B：100%乙醇；瓶：20；藉由以下等度收集：UV；起始%B：15；波長：254；對映異構體1之滯留時間= 12.72 min。對映異構體2之滯留時間= 17.59 min。對映異構體1之產率為3.5 mg (12%)。對映異構體2之產率為4.1 mg (15%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.62 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.72 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.26 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.86 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.64 (br. s., 1H), 1.58 (dd, *J*=11.7, 4.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 0.77 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LCMS (M+1) = 558；T_R=0.69 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例305

11-氯-8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

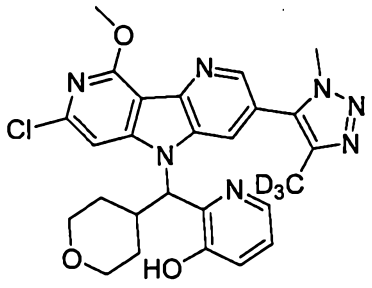


向圓底燒瓶中裝入11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(450 mg，1.36 mmol)、(R)-(3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(372 mg，1.76 mmol)、PPh_3 (711 mg，2.71 mmol)、偶氮二甲酸二-第三丁酯(625 mg，2.71 mmol)及THF (5 mL)。

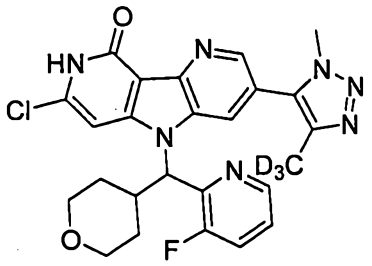
用氬氣替代空氣且在室溫下攪拌反應混合物。在16 h之後，濃縮反應混合物，裝載至80 g矽膠管柱上，且在biotage上用0-30% (10% 2 M NH3/MeOH/EtOAc)/EtOAc溶離來純化得到372 mg (52%)。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 - 8.57 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (ddd, *J*=9.9, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (dd, *J*=11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 1.78 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.59 (qd, *J*=12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.43 (qd, *J*=12.5, 4.3 Hz, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 1H)；LC/MS $[M+H]^+$ = 525.0。

實例306及307

2-({11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-8-基}(氧雜環己烷-4-基)甲基)吡啶-3-醇及11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10-戊烯-13-酮



實例306



實例307

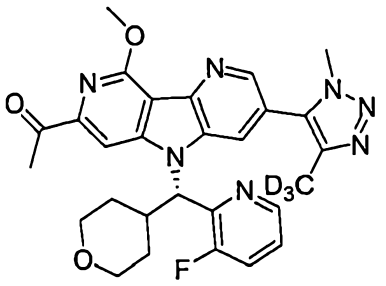
向在閃爍瓶中之溶解於3 mL MeOH中之20 mg 11-氯-8-[(R)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(0.038 mmol)中添加KOtBu (8.6 mg，0.076 mmol)。在攪拌下加熱所得混合物至80℃隔夜。過濾反應混合物且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge

C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水及0.1%三氟乙酸；梯度：10-50% B，歷經30 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。2-({11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-8-基}(氧雜環己烷-4-基)甲基)吡啶-3-醇(20%產率)：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 3H), 6.00 (br. s., 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 1.64 (br. s., 1H), 1.49 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.33 (br. s., 1H), 0.64 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)；LCMS (M+1) = 523；T_R=0.65 min。

11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10-戊烯-13-酮(49%產率)：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.75 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.90 (3, 2H), 3.84 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=15.0 Hz, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 0.72 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)；方法A滯留時間= 1.26 min；方法B滯留時間= 1.17 min。LC/MS $[M+H]^+$ = 511.0。

實例308

1-{8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮

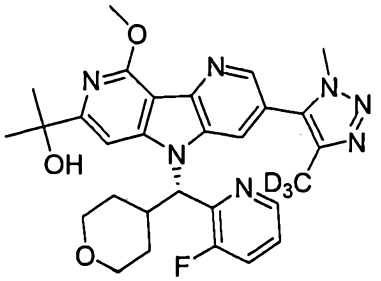


向20 mL閃爍瓶中裝入11-氯-8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(75 mg，0.143 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(56.8 mg，0.157 mmol)及2 mL二噁烷。此接著為添加$Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (11.7 mg，0.014 mmol)且用氬氣替代空氣且在氬氣下密封瓶。在攪拌下加熱其至100℃隔夜。冷卻反應物至室溫，用2.5 mL THF稀釋且用針筒過濾器過濾。向在20 mL閃爍瓶中之濾液中添加2 mL 1 HCl水溶液且攪拌。在1.5 h之後，用5 mL K_2CO_3水溶液(5%溶液)淬滅反應物，且用5% MeOH/EtOAc溶液稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在旋轉蒸發器上濃縮得到粗混合物。其使用12 g矽膠管柱且用0-40% B/EtOAC [B = 10% 2 N氨/MeOH/EtOAC]溶離來純化，得到72%產率之標題化合物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.06 (br. s., 3H), 3.86 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 3H), 1.67 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.66 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)；LC/MS $[M+H]^+$ = 533.1。

實例309

2-{8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十

三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇

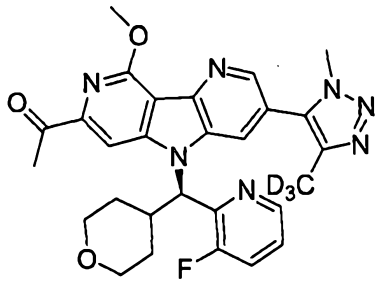


將1-{8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮(25.0 mg，0.047 mmol)溶解於THF (5 mL)中且添加$CeCl_3$ (23.1 mg，0.094 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物一分鐘，接著添加溴化甲基鎂(0.078 mL，0.235 mmol)且隨後攪拌10 min。藉由用10 mL EtOAc稀釋來淬滅反應物，且用鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗混合物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為19.7 mg。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (br. s., 3H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.72 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.13 (br. s., 1H), 4.09 (s, 4H), 4.04 (br. s., 3H), 3.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 0.70 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LC/MS $[M+H]^+$ = 549.1。

實例310

1-{8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十

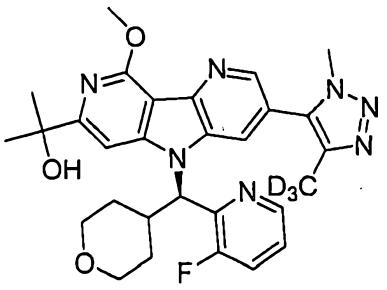
三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮

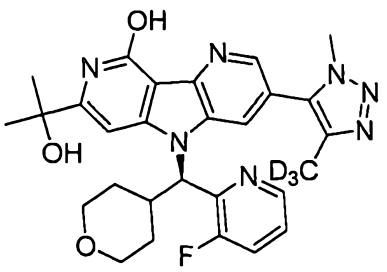


藉由遵循與1-{8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮之合成類似的程序製得標題化合物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (t, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.06 (br. s., 2H), 3.86 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.90 (s, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 6H), 1.65 (br. s., 3H), 1.33 (td, *J*=12.3, 7.7 Hz, 1H), 0.66 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)；LC/MS [M+H]$^+$ = 533.1。

實例311及312

2-{8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇及8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-(2-羥基丙-2-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-醇





實例311　　**實例312**

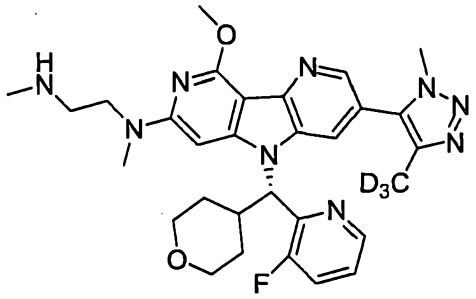
向1-{8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮(20.0 mg，0.038 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$CeCl_3$ (46.3 mg，0.188 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物。添加溴化甲基鎂(0.063 mL，0.188 mmol)且在室溫下攪拌10 min。藉由用10 mL EtOAc稀釋來淬滅反應物，且用鹽水洗滌。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：15-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。2-{8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇(16%產率)：^{1}H NMR [乙酸鹽] (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (br. s., 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.72 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.13 (br. s., 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (br. s., 3H), 3.86 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.69 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.30 (dd, *J*=12.3, 4.2 Hz, 1H), 0.71 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)；LC/MS $[M+H]^+$ = 549.1。

8-[(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-(2-羥基丙-2-基)-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-13-醇(69%產率)：^{1}H NMR [乙酸鹽] (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H),

7.96 (s, 1H), 7.74 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.86 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.66 (br. s., 1H), 1.33 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)；LC/MS $[M+H]^+$ = 535.1。

實例313

8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-N-甲基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-N-[2-(甲基胺基)乙基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-胺

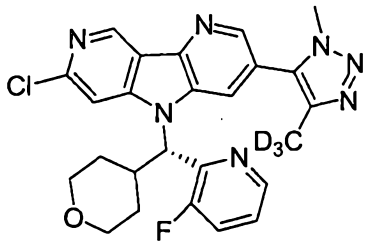


向在可微波加熱瓶中之11-氯-8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(15.0 mg，0.029 mmol)中添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(252 mg，2.86 mmol)，接著添加三乙胺(0.020 mL，0.143 mmol)。於微波中加熱所得混合物0.5 h。過濾反應混合物且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：0-35% B，歷經25 min，隨後在100% B下保持6 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。經由製備型LC/MS在以下條件下進一步純化物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水及0.1%三氟乙酸；梯度：2-

42% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為29%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.71 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 2H), 6.05 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 5H), 3.99 - 3.82 (m, 4H), 3.72 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.22 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (br. s., 1H), 1.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.34 (br. s., 1H), 1.25 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 0.78 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 577。

實例314

11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：5-溴-11-氯-8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向20 mL閃爍瓶中裝入PPh_3 (111 mg，0.425 mmol)及THF (8 mL)。在冰水浴中冷卻瓶且添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(98 mg，0.425 mmol)且攪拌15 min。添加(R)-(3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(90 mg，0.425 mmol)且再攪拌所得混合物15 min。隨後添加3-溴-7-氯-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(60.0 mg,0.212 mmol)。在約10 min之後移除冰-水浴。在3 h之後，在旋轉蒸發器上濃縮反應物，且在biotage上用24 g矽膠管柱且用10-100% EtOAc/己烷溶離來純化得

到70%標題化合物。LCMS (M+1) = 476；T_R=0.98 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟2：11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

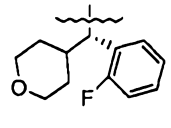
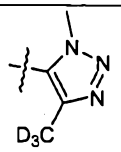
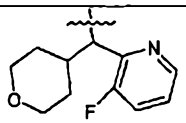
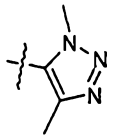
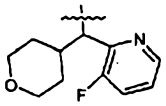
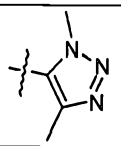
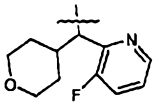
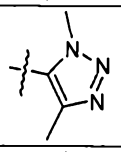
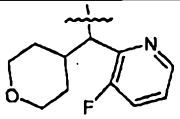
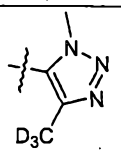
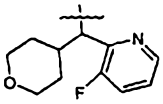
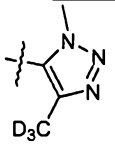
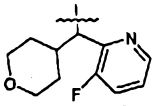
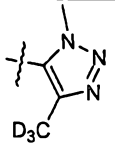
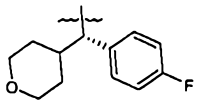
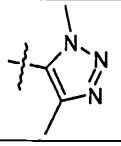
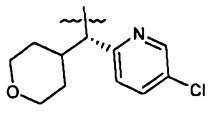
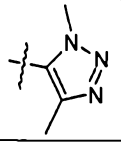
向20 mL閃爍瓶中裝入(S)-3-溴-7-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(60 mg，0.126 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(49.1 mg，0.126 mmol)、CuI (3.6 mg，0.019 mmol)、三乙胺(25.5 mg，0.252 mmol)及DMF (8 mL)。使氬氣鼓泡通過，接著添加$Pd(PPh_3)_4$ (10.2 mg，8.83 μmol)且隨後在100℃下加熱。在1.5 h之後，濃縮反應混合物且在12 g矽膠管柱上，用0-50% (10% 2 M NH_3/MeOH/EtOAc)/EtOAc溶離來純化，得到53 mg (84%產率)。^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.04 (br. s., 2H), 3.86 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.55 (br. s., 3H), 1.61 (br. s., 2H), 1.39 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 0.75 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 495；T_R=0.83 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例315 - 323

根據針對實例314所描述之程序製備表1中之化合物：



表1

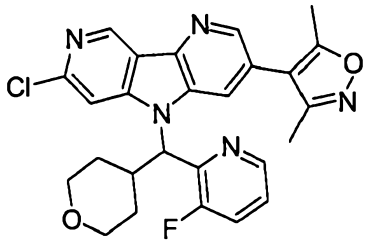
實例	R_1	R_2	HPLC T_R (min)[a]	LC/MS (M+H)	對掌性管柱 T_R (min)[b]
315			1.660	494	
316	 外消旋		1.565	492	
317	 對映異構體1		1.563	492	27.3
318	 對映異構體2		1.565	492	33.7
319	 外消旋		1.568	495	
320	 對映異構體1		1.562	495	27.2
321	 對映異構體2		1.550	495	33.5
322			1.726	491	
323			1.707	508	

[a]用於表1之HPLC方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；

偵測：UV，220 nm。[b]對掌性分離條件：管柱：Chiralpak AD 21 × 250mm 5u；流動速率；15 mL/min；收集時間：22至49 min；儀器：49；試樣盤：4 mL瓶，溶劑A：100%庚烷；溶劑B：100%乙醇；瓶：20；藉由以下等度收集：UV；起始%B：15 波長：254

實例324

11-氯-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯



步驟1：3-溴-7-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

遵循與5-溴-10,13-二氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成類似的程序，以95%產率自3-溴-7-氯-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶合成標題化合物。LCMS (M+1) = 475；T_R=0.98 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

步驟2：11-氯-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向20 mL閃爍瓶中添加3-溴-7-氯-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(35 mg，0.074 mmol)、3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑(28.4 mg，0.074 mmol)、CuI (2.1

mg，0.011 mmol)、三乙胺(14.9 mg，0.147 mmol)及DMF (2 mL)。使氬氣鼓泡通過，接著添加$Pd(PPh_3)_4$ (6.0 mg，5.15 μmol)且隨後在100℃下加熱2天。濃縮反應物，再溶解於1 mL甲醇中且過濾。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：15-55% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為12%。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.29 (br. s., 2H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.21 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.67 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 492；T_R=0.84 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例325 - 328

根據針對實例324所描述之程序製備表2中之化合物：

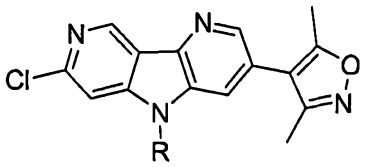
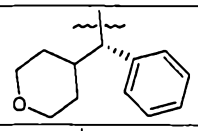
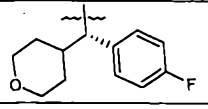
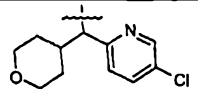
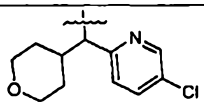


表2

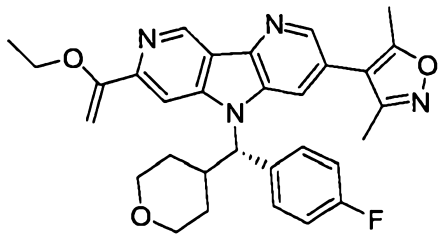
實例	R	HPLC T_R (min)[a]	LC/MS (M+H)	對掌性管柱 T_R (min)[b]
325		1.943	473	
326		1.899	491	

實例	R	HPLC T_R (min)[a]	LC/MS (M+H)	對掌性管柱 T_R (min)[b]
327	 對映異構體1	1.940	508	15.3
328	 對映異構體2	1.940	508	19.7

[a]用於表2之HPLC方法：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。[b]對掌性分離條件：管柱：Chiralpak AD 21 × 250 mm 5u，藉由UV等度收集，起始%B：15 波長：254，流動速率：15 mL/min，溶劑A：100%庚烷，溶劑B：100%乙醇，注射體積：250 uL，收集時間：12至28 min。

實例329

5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

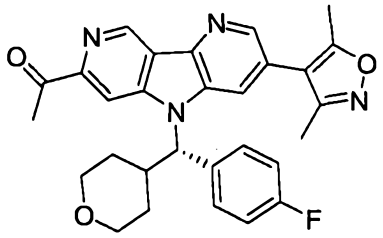


向20 mL閃爍瓶中裝入(*S*)-4-(7-氯-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-3-基)-3,5-二甲基異噁唑(75 mg，0.153 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(55.2 mg，0.153 mmol)及二噁烷(6 mL)。此接著為添加$PdCl_2(dppf)_2$-CH_2Cl_2加合物(6.2 mg，7.64 μmol)且在氬氣下密封瓶。在攪拌下加熱其至100℃隔夜。冷卻反應物至室溫，且在旋轉蒸發器上濃縮。在biotage上使用12 g管

柱且用0-15% (10% 2 M NH_3/MeOH/EtOAc)/EtOAc溶離來純化粗物質得到47 mg所需產物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.67 (dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.19 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.90 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.49 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 527；T_R=0.78 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例330

1-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]乙-1-酮

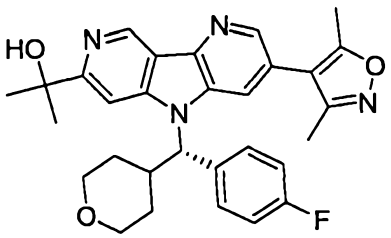


向溶解於5 mL THF中之20 mg 5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-11-(1-乙氧基乙烯基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯中添加1 mL 3 N HCl水溶液且攪拌。在1.5 h之後，用5 mL K_2CO_3水溶液(5%溶液)淬滅反應物，且用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在旋轉蒸發器上濃縮得到粗混合物。將粗混合物裝載至12 g矽膠管柱上且在biotage上，用0-15% (10% 2 M NH_3/MeOH/EtOAc)/EtOAc

溶離來純化，得到58%所需產物。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.66 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.72 (dd, *J*=8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.05 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LCMS (M+1) = 499；T_R=0.80 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例331

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇



在室溫下向(*S*)-1-(3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-((4-氟苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶-7-基)乙酮(36 mg，0.072 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(86 mg，0.722 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且藉由添加丙酮(5 mL)淬滅。濃縮樣品且經由製備型LC/MS在以下條件下純化：管柱：waters xbridge c-18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水及0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20

mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產量為2.7 mg。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.76 (dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.21 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 6H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=11.7 Hz, 1H；LCMS (M+1) = 515；T_R=0.71 min [管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min]。

實例332 - 339

根據針對實例331所描述之程序製備表3中之化合物。在併入之情況下，藉由遵循與10,13-二氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯之合成類似的程序來安設1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑。

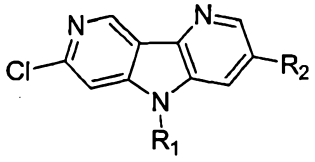
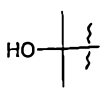
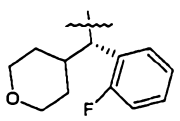
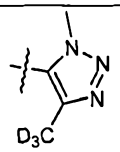
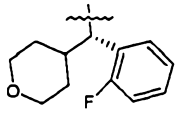
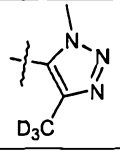
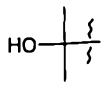
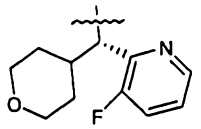
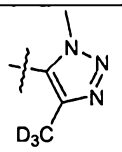
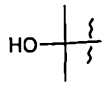
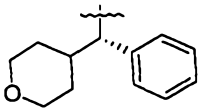
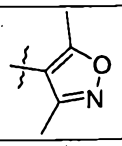
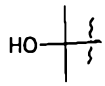
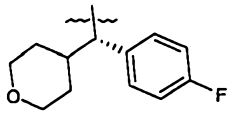
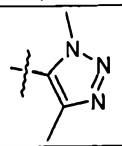
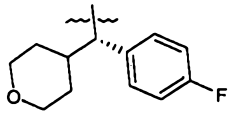
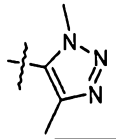
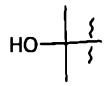
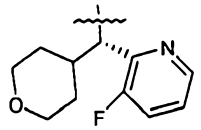
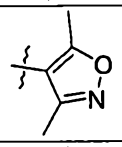
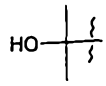
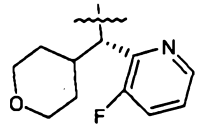
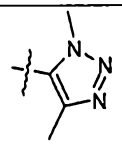


表3

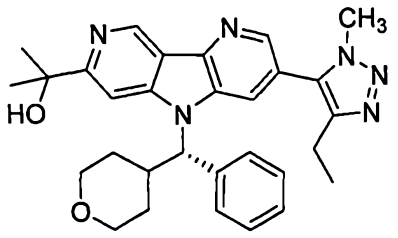
實例	R_1	R_2	R_3	HPLC T_R (min)[a]	LC/MS (M+H)
332				1.232	518
333				1.617	502

實例	R_1	R_2	R_3	HPLC T_R (min)[a]	LC/MS (M+H)
334				1.454	519
335				1.761	497
336				1.460	515
337				1.618	499
338				1.640	516
339				1.211	516

[a]HPLC方法：用於表3之管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3 min，隨後在100% B下保持0.75 min；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm

實例340

2-[5-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇



步驟1：甲磺酸(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲酯

在0℃下向(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(145 mg，1.28 mmol)及三乙胺(0.45 mL，3.2 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(0.150 mL，1.92 mmol)。移除冰浴且攪拌繼續30 min。藉由添加飽和碳酸氫鈉來淬滅反應物。用乙酸乙酯稀釋反應物且分離各層。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮得到240 mg (98%)。其不經純化即立即用於下一步驟。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.75 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.15 (d, *J*=1.6 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H)。

步驟2. 4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

向乾燥燒瓶中裝入碘化銅(I) (717 mg，3.77 mmol)且用氮氣沖洗。向此中添加THF (5 mL)。劇烈攪拌所得懸浮液15 min，冷卻至0℃且用溴化甲基鎂(2.51 mL，7.53 mmol)處理。在0℃下攪拌15 min之後，用甲磺酸(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲酯(240 mg，1.26 mmol)於THF (1 mL + 1 mL沖洗)中之溶液處理非均質混合物。在攪拌30 min之後，藉由添加飽和氯化銨淬滅反應物用乙酸乙酯稀釋。分離各層。用鹽水外加含濃氫氧化銨之水洗滌有機相且分離各層。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮得到44 mg (32%)。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.27 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.75 (qd, *J*=7.6, 0.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

步驟3：(S)-7-氯-3-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向瓶中裝入5-溴-11-氯-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(139 mg，0.305 mmol)、4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(44 mg，0.396 mmol)、乙酸四甲銨(122 mg，0.914 mmol)及二乙醯氧基鈀(27.3 mg，0.122 mmol)。用氮氣沖洗瓶。向此中添加N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)且在氮氣流下劇烈攪拌反應物10 min。密封瓶，加熱至100℃，且保持

在該溫度下隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物，且用鹽水洗滌兩次。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮，且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna Axia；30 × 100 mm；移動相A：10:90甲醇:水及0.1% TFA；移動相B：90:10甲醇:水及0.1% TFA；梯度：10-100% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持2 min；流速：40 mL/min)純化。合併含有所需產物之溶離份且濃縮。將所得殘餘物懸浮於乙酸乙酯/飽和碳酸氫鈉中且分離各層。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮得到30 mg (20%)。LC/MS (M+H) = 487.25；LC/MS T_R = 1.497 min (管柱：Acquity BEH C18 21 × 50 mm 1.7 um；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟4：(S)-3-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-7-(丙-1-烯-2-基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

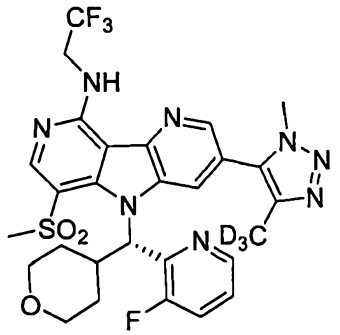
向1打蘭瓶中裝入(S)-7-氯-3-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(30 mg，0.062 mmol)、Cs_2CO_3 (40.1 mg，0.123 mmol)及二噁烷(616 µL)。用氮氣淨化所得溶液15 min。向此混合物中添加異丙烯基硼酸四甲基乙二醇酯(23 µL，0.12 mmol)、三環己基膦(於甲苯中1 M，12 µL，0.012 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (5.6 mg，6.2 µmol)。再淨化瓶5 min，密封，且浸沒在預加熱至115℃之油浴中。在該溫度下攪拌反應物隔夜。將反應物傾入EtOAc中，用水，隨後鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。管柱層析(0 → 100%丙酮/DCM)得到21 mg (69%)。LC/MS (M+H) = 493.20；LC/MS T_R = 0.925 min (管柱：Acquity BEH C18 21 × 50 mm 1.7 um；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

步驟5：2-[5-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇

向瓶中裝入(S)-3-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-7-(丙-1-烯-2-基)-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(21 mg，0.043 mmol)、2-丙醇(0.5 mL)及DCM (0.1 mL)。將所得溶液置於0℃浴中，用苯基矽烷(10.5 μL，0.085 mmol)處理，用氧氣淨化，且用參(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮基)錳(III) (2.6 mg，4.3 μmol)處理。再次用氧氣淨化瓶且在氧氣氣囊下在0℃下攪拌30 min。藉由添加20%硫代硫酸鈉水溶液來淬滅反應物。在0℃下攪拌5 min之後，用乙酸乙酯稀釋反應物且分離各層。濃縮有機相且經由製備型LC/MS在以下條件下純化所得殘餘物：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：20-60% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到12.6 mg (57%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.80 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.25 (m, 2H), 2.65 (dquin, *J*=15.2, 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 1H), 1.17 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)；LC/MS (M+H) = 511.1。

實例341

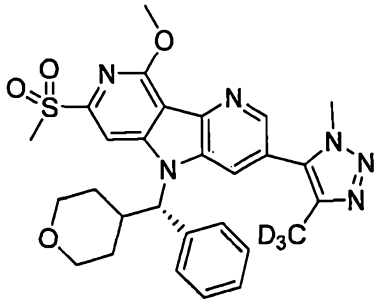
8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺



根據10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-胺之程序，以8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯為起始物質製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 8.73(d, J=1.5Hz, 1H), 8.56(d, J=4.4Hz, 1H), 8.42 (t, J=6.6x2Hz, 1H), 8.1 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.7(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.1(d, J=9.5Hz, 1H), 4.7(m, 2H), 3.9(s, 3H), 3.88(d, J=11.7Hz, 1H), 3.68(d, J=6.6Hz, 1H), 3.46(brs, 1H), 3.36(m, 2H), 2.55(s, 3H), 1.79(d, J=12.1Hz, 1H), 1.66(d, J=12.1Hz, 2H), 0.53(d, J=11.4Hz, 1H)；LCMS (M+H) = 636.5。

實例342

11-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-6'-氯-2'-甲氧基-3-硝基-2,3'-聯吡啶

向150 mL壓力燒瓶中裝入(6-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(2.5 g，13.3 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(3.38 g，12.01 mmol)。將固體懸浮於THF (60 mL)中。用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.545 g，0.667 mmol)及K_3PO_4 (2 M，20 mL，40 mmol)處理混合物。使氬氣鼓泡通過混合物5 min同時音波處理。將燒瓶加蓋且在預加熱油浴中加熱至80℃。冷卻反應物至室溫。過濾反應混合物且濃縮濾液以移除THF。用水進一步稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到固體。將物質溶於DCM及最少乙酸乙酯中且藉由急驟管柱層析(80 g ISCO管柱，0-30%乙酸乙酯/己烷，600 mL，隨後50-100%，300 mL)純化。濃縮相似溶離份得到4.5 g (78%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。LC/MS (M+H) = 345.95。

步驟2：3-溴-7-氯-9-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向圓底燒瓶中裝入5-溴-6'-氯-2'-甲氧基-3-硝基-2,3'-聯吡啶(3 g，8.71 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(4.34 g，10.9 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(9.80 mL)中。用氮氣沖洗燒瓶。在預加熱油浴中加熱反應物至150℃同時攪拌。在反應藉由LCMS完成之後，使反應敞開在空氣下繼續1 h。在氮氣流下移除溶劑同時加熱至100℃。向反應混合物中直接添加100 mL DCM且在室溫下攪拌隔夜。形成白色沈澱且藉由過濾收集，用DCM洗滌得到683 mg (23%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。LC/MS (M+H) = 313.95。

步驟3：(*S*)-3-溴-7-氯-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

向圓底燒瓶中裝入3-溴-7-氯-9-甲氧基-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二

吡啶(380 mg，1.22 mmol)及THF (15mL)。添加(*R*)-苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(467 mg，2.43 mmol)、三苯基膦(638 mg，2.43 mmol)及三乙胺(0.339 mL，2.43 mmol)且在冰-水浴中冷卻瓶。逐滴添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(560 mg，2.43 mmol)且在0℃下攪拌反應物15 min，隨後移除冰浴。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於DCM中且轉移至24 g及40 g ISCO FCC組合管柱之頂部且隨後用0-100%乙酸乙酯/己烷(900 mL總溶劑)溶離。合併相似溶離份且濃縮得到650 mg (93%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.30 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.10 (dd, *J*=11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J*=12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 1H), 3.05 (dt, *J*=11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=13.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 488.04。

步驟4：11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-7-氯-9-甲氧基-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(100 mg，0.205 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(84 mg，0.216 mmol)及$(Ph_3P)_4Pd$ (23.7 mg，0.021 mmol)。將固體懸浮於DMF (2.5 mL)中。攪拌反應混合物且在氬氣中鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I) (7.8 mg，0.041 mmol)及三乙胺(0.043 mL，0.308 mmol)。再次使氬氣鼓泡通過混合物5 min且將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下使反應物繼續加熱16 h。冷卻反應物至室溫，經由針筒過濾器過濾，且用過量水及乙酸乙酯稀釋。移除有機層且經$MgSO_4$乾燥，過濾

且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；對於所需產物，T_R 10.7 min)。合併相似溶離份且在真空下濃縮得到70 mg (61%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 7.68 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 7.36 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.85 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (t, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=12.2 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 506.1。

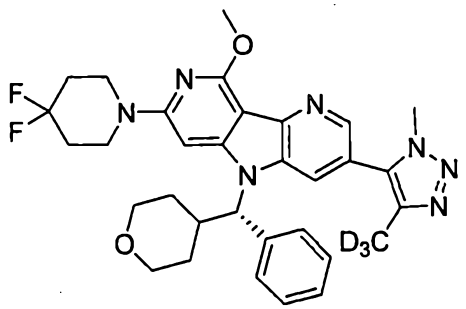
步驟5：11-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向壓力容器中裝入11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4基(苯基)甲基]-3,8,12 三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.040 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(12.1 mg，0.119 mmol)及三氟甲磺酸銅(II) (14.3 mg，0.040 mmol)。將固體溶解於DMSO (1 mL)中。添加*N*,*N*'-二甲基伸乙基二胺(0.013 mL，0.119 mmol)。用氬氣淨化瓶，加蓋，且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應物4小時。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：10-50% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到4.9 mg(21%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7.2 Hz,

2H), 7.29 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 1.69 (br. s., 2H), 1.33 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 0.88 (d, *J*=13.6 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 550.25。

實例343

11-(4,4-二氟哌啶-1-基)-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

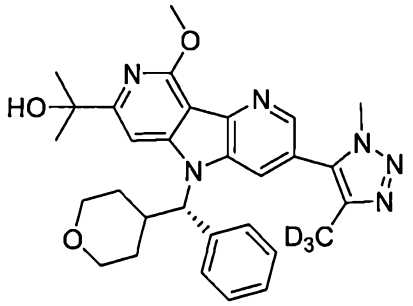


向壓力瓶中裝入11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4基(苯基)甲基]-3,8,12 三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.040 mmol)、4,4-二氟哌啶HCl (9.3 mg，0.059 mmol)及二噁烷(2 mL)。向此中添加(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (1.7 mg，2.4 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (0.5 mg，2.4 μmol)、RuPhos (1.1 mg，2.4 μmol)及第三丁醇鈉(15.2 mg，0.16 mmol)。在音波處理下使氬氣鼓泡至混合物中持續5 min。將瓶加蓋且置於100℃下之預加熱油浴中。攪拌反應混合物16 h。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：40-80% B，歷經16 min，隨後在100% B下保

持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到5.0 mg(21%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.73 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 - 3.83 (m, 9H), 3.75 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.26 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.17 (br. s., 1H), 2.10 (br. s., 4H), 1.70 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.55 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 1.33 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 591.34。

實例344

2-{13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

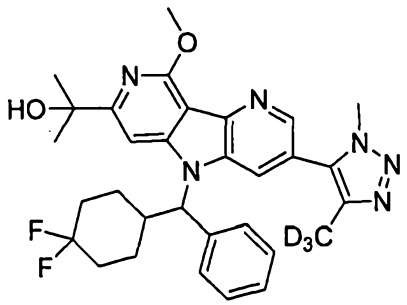


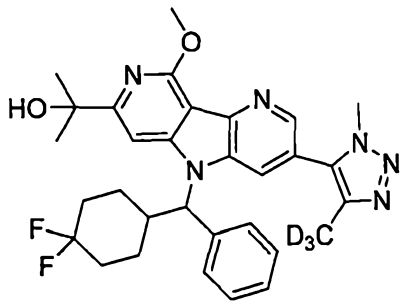
向20 mL瓶中裝入11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4基(苯基)甲基]-3,8,12 三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(20 mg，0.039 mmol)、氯化鈰(III) (19.2 mg，0.078 mmol)及THF (2 mL)。冷卻瓶至0℃且添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.13 mL，0.39 mmol)。攪拌反應物1 h同時使其升溫至室溫。在室溫下1 h之後，用氯化銨飽和溶液淬滅混合物且用乙酸乙酯稀釋。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮得到灰白色殘餘物。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：

Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到14.9 mg(72%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.58 (s, 4H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 530.37。

實例345及346

2-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-(²*H*$_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇





對映異構體A，實例345　　對映異構體B，實例346

步驟1：11-氯-13-甲氧基-5-[4-(²*H*$_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將3-溴-7-氯-9-甲氧基-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(1.0 g，3.2 mmol)、4-(²*H*$_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(36.9 mg，0.102 mmol)、CuI (0.091 g，0.480 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.259 g，

0.224 mmol)、三乙胺(0.892 mL，6.40 mmol)及DMF (20 mL)稱重至20 mL閃爍瓶中且在氬氣下密封。將瓶置於預加熱至100℃之反應塊中且攪拌16小時。在真空下在加熱下濃縮反應物至乾燥。藉由急驟層析純化粗混合物：(40 g ISCO RediSep 0-40% 10% (於EtOAc中之2 M NH_3)/EtOAc)得到734 mg (69%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。

步驟2：11-氯-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向20 mL瓶中裝入11-氯-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(150 mg，0.452 mmol)及DCM (10 mL)。添加(4,4-二氟環己基)(苯基)甲醇(205 mg，0.904 mmol)、Ph_3P (237 mg，0.904 mmol)及三乙胺(0.126 mL，0.904 mmol)且冷卻瓶至0℃。添加DIAD (0.088 mL，0.452 mmol)。在0℃下攪拌反應物15 min且使其升溫至室溫隔夜。在真空下濃縮反應混合物。將此殘餘物溶於DCM中，轉移至40 g ISCO二氧化矽管柱之頂部，且用0-100% B (B = 10% 2 M NH_3/甲醇/乙酸乙酯)/己烷(750 mL總溶劑)溶離。合併相似溶離份且濃縮得到100 mg (41%)。LC/MS (M+H) = 540.25；HPLC條件：T_R = 4.27 min.；純度98%：管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

步驟3：1-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮

向壓力容器中裝入11-氯-8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯(50 mg，0.093 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(36.8 mg，0.102 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(7.6 mg，9.3 μmol)。將固體懸浮於二噁烷(3 mL)中。使氬氣鼓泡通過混合物5 min。將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下使反應物繼續加熱16 h。冷卻反應物至室溫。經由針筒過濾器過濾混合物且在真空下濃縮。將殘餘物溶於10 mL THF中且用2 mL 2 M HCl溶液處理同時在室溫下攪拌2 h。用K_2CO_3水溶液中和溶液，用乙酸乙酯萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下濃縮。將物質溶於DCM中且藉由急驟管柱層析(24+40 g ISCO管柱，0-50%，隨後50-100% B：10% 2 M氨/甲醇/乙酸乙酯/己烷，900 mL)純化。濃縮相似溶離份得到40 mg (39%)。LC/MS (M+H) = 548.30；HPLC條件：T_R = 4.15 min.；純度99%：管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

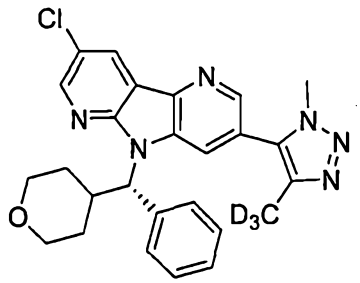
步驟4：2-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

向20 mL瓶中裝入1-{8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}乙-1-酮 (40 mg，0.073 mmol)及THF (3 mL)。冷卻瓶至0℃且添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.146 mL，0.438 mmol)。攪拌反應物1 h同時使其升溫至室溫。在室溫下1 h之後，用氯化銨飽和溶液淬滅混合物且用乙酸乙酯稀釋。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分

解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下濃縮得到灰白色殘餘物。過濾反應混合物中之固體，且使此物質經受對掌性分離：Chiralcel OD製備型管柱，21 × 250 mm，10 μm；移動相：15%乙醇/庚烷，歷經32 min，流動速率：15.0 mL/min；UV在254 nm下監測；T_R =對映異構體A：14.7 min；對映異構體B：21.1分鐘。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到9.1 mg (22%)對映異構體A及12.1 mg (29%)對映異構體B。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.65 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.82 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.58 (d, *J*=9.2 Hz, 8H), 1.39 - 1.17 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 564.33。

實例347

12-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯



步驟1：5-溴-5'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶

向壓力燒瓶中裝入(5-氯吡啶-3-基)硼酸(5 g，31.8 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(8.06 g，28.6 mmol)。將固體懸浮於THF (100 mL)中。用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.297 g，1.589 mmol)及K_3PO_4 (2 M，47.7 mL，95 mmol)處理混合物。使氬氣鼓泡通過混合物5 min同時音波處理。將燒瓶加蓋且在預加熱油浴中加熱至80℃持續2小時。冷卻

反應物至室溫，過濾，且濃縮濾液以移除THF。用水進一步稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到固體。用乙醇濕磨物質且在真空下乾燥剩餘棕色固體(6.8 g，68%)。LC/MS (M+H) = 315.97；HPLC條件：T_R = 3.73 min.：管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

步驟2：3-溴-8-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

向圓底燒瓶中裝入5-溴-5'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶(3 g，9.54 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(4.75 g，11.9 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(10.7 mL)中。用氮氣沖洗燒瓶。在預加熱油浴中加熱反應物至150℃同時攪拌。在反應藉由LCMS完成之後，使反應敞開在空氣下繼續1 h。在氮氣流下移除溶劑同時加熱至100℃。用100 mL DCM稀釋反應混合物，在0℃下攪拌，且使其升溫至室溫隔夜。形成白色沈澱(175 mg，6%)且藉由過濾收集，用DCM洗滌。TLC：30% B/己烷(B：於甲醇中之10% 2 M NH_3/EtOAc)；Rf = 0.40；其他異構體Rf = 0.67。LC/MS (M+H) = 283.98；HPLC條件：T_R = 3.84 min.：管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

步驟3：(*S*)-3-溴-8-氯-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

向100 mL圓底燒瓶中裝入3-溴-8-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(425 mg，1.50 mmol)及DCM (20 mL)。添加(*R*)-苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(578 mg，3.01 mmol)、Ph_3P (789 mg，3.01 mmol)及三乙胺(0.419 mL，3.01 mmol)且冷卻瓶至0℃。添加DIAD (0.585 mL，3.01 mmol)且在0℃下攪拌反應物15 min。使反應物升溫至室溫隔夜。在真

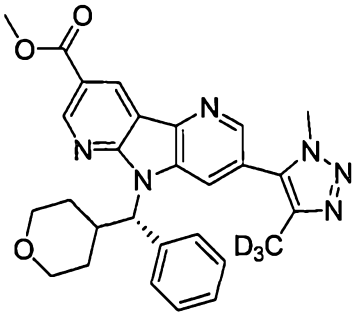
空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於DCM中且轉移至80 g ISCO二氧化矽管柱之頂部且用0-100%乙酸乙酯/己烷(900 mL總溶劑)溶離。合併相似溶離份(在50% EA/己烷中R_f 0.67)且濃縮得到560 mg (82%)。LC/MS (M+H) = 457.9；HPLC條件：T_R = 1.21 min.：管柱：Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

步驟4：12-氯-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯

向壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-8-氯-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(50 mg，0.11 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(44.7 mg，0.115 mmol)及$(Ph_3P)_4Pd$ (12.7 mg, 11.0 μmol)。將固體懸浮於DMF (2 mL)中且攪拌同時鼓泡氬氣5 min。向此中添加碘化銅(I) (4.2 mg，0.022 mmol)及三乙胺(0.031 mL，0.22 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中16小時。冷卻反應物至室溫。經由針筒過濾器過濾混合物，隨後用DMF稀釋以便藉由製備型HPLC純化：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 13.7 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到50 mg (91%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 5.92 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.04 (m, 2H)。LC/MS (M+H) = 476.31。

實例348

5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯



步驟1： 5-溴-3-硝基-[2,3'-聯吡啶]-5'-甲酸甲酯

向壓力燒瓶中裝入5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)菸鹼酸甲酯(1.4 g，5.32 mmol)及2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.35 g，4.79 mmol)。將固體懸浮於THF (40 mL)中。用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.217 g，0.266 mmol)及K_3PO_4 (2 M，8 mL，16 mmol)處理混合物。在音波處理下使氬氣鼓泡通過混合物5 min。將燒瓶加蓋且置於80℃下之預加熱油浴中。在2 h之後，冷卻容器至室溫且過濾反應混合物。在真空下濃縮濾液至接近乾燥。用水稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取。添加鹽水且移除有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮得到2.14 g (95%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 2H), 4.01 (s, 3H)。LC/MS (M+H) = 348.10。

步驟2：3-溴-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

向圓底燒瓶中裝入5-溴-3-硝基-[2,3'-聯吡啶]-5'-甲酸甲酯(450 mg，1.33 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(663 mg，1.66 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(1.5 mL)中。用氮氣沖洗燒瓶。在預加熱油浴中加熱反應物至150℃同時攪拌。在反應藉由LCMS完成之後，使反應敞

開在空氣下繼續1 h。在氮氣流下移除溶劑同時加熱至100℃。用75 mL DCM稀釋反應混合物且在0℃下攪拌，隨後使其升溫至室溫隔夜。形成白色沈澱且藉由過濾收集，用DCM洗滌(150 mg；31%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H), 9.14 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。LC/MS (M+H) = 308.05。

步驟3：(*S*)-3-溴-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

在0℃下向圓底燒瓶中裝入3-溴-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(100 mg，0.327 mmol)、(*R*)-苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(126 mg，0.653 mmol)、Ph_3P (171 mg，0.653 mmol)及DCM (10 mL)。向懸浮液中逐滴添加DIAD (0.127 mL，0.653 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌16小時。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於最少DCM中，且轉移至組合24 g及40 g ISCO二氧化矽管柱之頂部。用0-100%乙酸乙酯/己烷(1000 mL)溶離物質。合併相似溶離份且在真空下濃縮得到150 mg (95%)。LC/MS (M+H) = 480.20；HPLC條件：T_R = 4.27 min.：管柱：Phenomenex C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

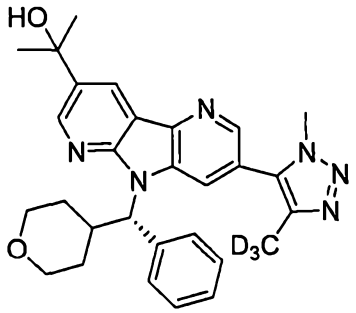
步驟4：5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯

向壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(112 mg，0.233 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(95 mg，0.245 mmol)、$(Ph_3P)_4Pd$ (26.9 mg，0.023 mmol)。將固體懸浮於DMF (3 mL)

中。攪拌懸浮液且用氬氣鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I) (8.9 mg，0.047 mmol)及三乙胺(0.049 mL，0.350 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中16小時。冷卻反應物至室溫且經由針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化物質：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 11.4 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到89 mg (65%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 9.05 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.1 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 500.40。

實例349

2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇

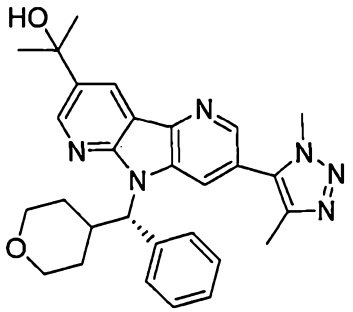


向20 mL瓶中裝入5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯(45 mg，0.090 mmol)及THF (3 mL)。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.45 mL，1.35 mmol)。在室溫

下1 h之後，用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物同時在室溫下攪拌。添加乙酸乙酯且繼續攪拌。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到黃色殘餘物。藉由過濾移除固體且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到21.0 mg(46%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.81 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.35 - 3.17 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.53 (br. s., 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.5 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 500.40。

實例350

2-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇



步驟1：(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

向壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(126 mg，0.262 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(106 mg，0.275 mmol)及$(Ph_3P)_4Pd$ (30.3 mg，0.026 mmol)。將固體懸浮於DMF (3 mL)中。攪拌懸浮液且用氬氣鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I) (9.99 mg，0.052 mmol)及三乙胺(0.055 mL，0.393 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下使反應物繼續加熱16 h。冷卻反應物至室溫且經由針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化物質：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 11.5 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到135 mg (83%)。LC/MS (M+H) = 497.20；HPLC條件：T_R = 3.80 min.：管柱：Phenomenex C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

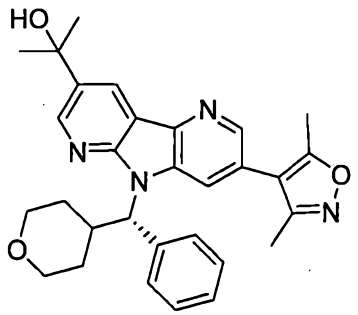
步驟2：2-[5-(二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇

向20 mL瓶中裝入(*S*)-3-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(60 mg，0.121 mmol)及THF (3 mL)。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.60 mL，1.8 mmol)。在室溫下1 h之後，用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在攪拌下向此中添加乙酸乙酯。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到黃色殘餘物。將殘餘物溶解於2 mL DMF中。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:

水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：25-65% B，歷經15 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到14.3 mg (24%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.92 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, *J*=12.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.53 (br. s., 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 497.25。

實例351

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇



步驟1：3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑

將3,5-二甲基異噁唑(1.20 g，12.4 mmol)於THF (25 mL)中之溶液冷卻至-78℃。在氮氣下向此中逐滴添加丁基鋰(5.93 mL，14.8 mmol)。使此混合物攪拌0.5 h。隨後逐滴添加三丁基氯錫烷(4.15 g，12.4 mmol)。在-78℃下攪拌反應物10 min，移除冷卻浴，且歷經1 h使反應物升溫至室溫。用15 mL NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物，且隨後用15 mL 10% LiCl水溶液稀釋。分離各層，且用乙醚(3 × 20 mL)萃取

水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液且藉由急驟管柱層析，使用2-30% EtOAc/己烷在80 g矽膠管柱上純化得到3.21 g (67%)。

步驟2：(*S*)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

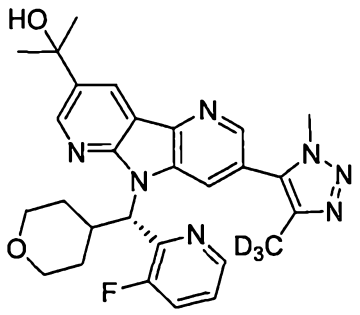
向20 mL壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(97 mg，0.202 mmol)、3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑(82 mg，0.212 mmol)及$(Ph_3P)_4Pd$ (23.3 mg，0.020 mmol)。將固體懸浮於DMF (3 mL)中。攪拌懸浮液且用氬氣鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I) (7.7 mg，0.040 mmol)及三乙胺(0.042 mL，0.303 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下使反應物繼續加熱16 h。冷卻反應物至室溫且經由針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化物質：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 12.0 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到47 mg (47%)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 5.91 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.26 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.45 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.07 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 497.25。

步驟3：2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(*S*)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇

向20 mL瓶中裝入(*S*)-3-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(苯基(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(41 mg，0.083 mmol)及THF (3 mL)。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.41 mL，1.23 mmol)。在室溫下1 h之後，用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在攪拌下向此中添加乙酸乙酯。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到黃色殘餘物。將殘餘物溶解於2 mL DMF中。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：30-70% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到18.7 mg (45%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=11.0 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 497.1。

實例352

2-{8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇



步驟1：(*S*)-3-溴-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

在0℃下向圓底燒瓶中裝入3-溴-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(159 mg，0.519 mmol)、(*R*)-(3-氟吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(219 mg，1.04 mmol)、Ph_3P (272 mg，1.04 mmol)及DCM (10 mL)。向此懸浮液中逐滴添加DIAD (0.202 mL，1.04 mmol)。移除冰浴且使反應物升溫至室溫且攪拌16小時。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於最少DCM中，且轉移至40 g ISCO矽膠管柱之頂部。用0-100%乙酸乙酯/己烷(1000 mL)溶離物質。合併相似溶離份且在真空下濃縮得到420 mg (81%)。LC/MS (M+H) = 499.10；HPLC條件：T_R = 4.31 min.：管柱：Phenomenex C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

步驟2：8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯

向壓力容器中裝入(*S*)-3-溴-5-((3-氟吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(260 mg，0.521 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(213 mg，0.547 mmol)及$(Ph_3P)_4Pd$ (60.2 mg，0.052 mmol)。將固體懸浮於DMF (4 mL)中。攪拌懸浮液且用氬氣鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I)

(19.8 mg，0.104 mmol)及三乙胺(0.109 mL，0.781 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在16 h之後，冷卻反應物至室溫且經由針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化物質：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 9.6 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到180 mg (57%)。LC/MS (M+H) = 519.1.；T_R = 0.85 min.管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min。

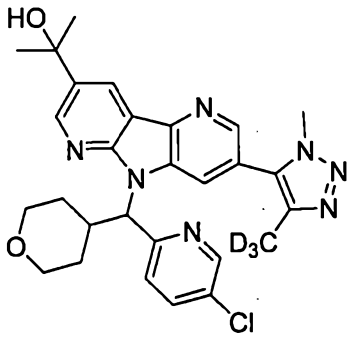
步驟3：2-{8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇

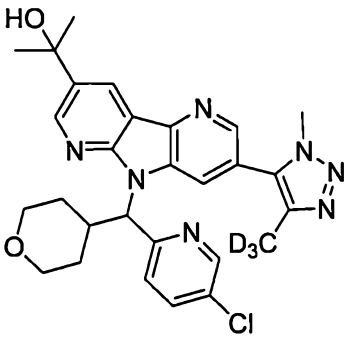
向50 mL圓底燒瓶中裝入8-[(*S*)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯(75 mg，0.145 mmol)及THF (10 mL)。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.72 mL，2.16 mmol)。在室溫下1 h之後，用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在攪拌下添加乙酸乙酯。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到黃色殘餘物。將此殘餘物溶於2 mL DMF中。藉由過濾移除固體，且藉由製備型HPLC純化濾液：管柱：Water XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：15-55% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥得到33.0 mg (44%)。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 7.71 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.68 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.21 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 8H), 1.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.23 (dd, *J*=12.3, 4.2 Hz, 1H), 0.83 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 519.30。

實例353及354

2-{8-[(5-氯吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇





對映異構體A，實例353　　對映異構體B，實例354

步驟1：3-溴-5-((5-氯吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯

在0℃下向圓底燒瓶中裝入3-溴-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(75 mg，0.245 mmol)、(5-氯吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(112 mg，0.490 mmol)、Ph_3P (129 mg，0.490 mmol)及DCM (5 mL)。向此懸浮液中逐滴添加DIAD (0.095 mL，0.490 mmol)。移除冰浴且使反應物升溫至室溫且攪拌16小時。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶於最少新製DCM中，且轉移至40 g ISCO矽膠管柱之頂部。用0-100%乙酸乙酯/己烷(1100 mL)溶離物質。合併相似溶離份且

在真空下濃縮得到145 mg (57%)。LC/MS (M+H) = 516.8.；T_R = 1.16 min.管柱：Waters Aquity BEH C18 2.1 × 50 mm 1.7u；移動相A：水及0.05% TFA；移動相B：乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min。

步驟2：8-[(5-氯吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯

向壓力容器中裝入3-溴-5-((5-氯吡啶-2-基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-8-甲酸甲酯(126 mg，0.244 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(100 mg，0.257 mmol)、$(Ph_3P)_4Pd$ (28.2 mg，0.024 mmol)。將固體懸浮於DMF (2 mL)中。攪拌懸浮液且用氬氣鼓泡5 min，隨後添加碘化銅(I) (9.3 mg，0.049 mmol)及三乙胺(0.051 mL，0.366 mmol)。使氬氣鼓泡通過混合物5 min且隨後將容器置於100℃下之預加熱油浴中。在攪拌下加熱反應物16 h。冷卻反應物至室溫且經由針筒過濾器過濾。藉由製備型HPLC純化物質：(20-100% B；B溶劑90% CH_3CN/0.1% TFA水，Phenomenex AXIA LUNA C18 30 × 100 mm，10微米，254 nm UV，30 mL/min；T_R 11.5 min)。合併相似溶離份，隨後在真空下濃縮得到70 mg (43%)。LC/MS (M+H) = 535.25；HPLC條件：T_R = 2.25 min.；管柱：Phenomenex C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90%甲醇水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃。

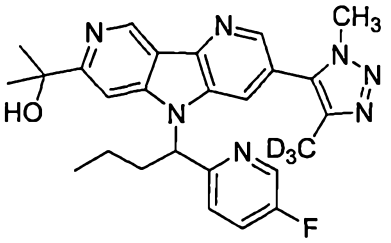
步驟3：2-{8-[(5-氯吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇

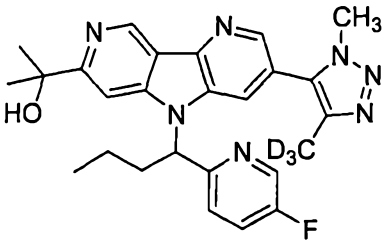
向50 mL圓底燒瓶中裝入8-[(5-氯吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲

基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-甲酸甲酯 (70 mg，0.131 mmol)及THF (10 mL)。添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.65 mL，1.95 mmol)。在室溫下攪拌反應物16 h。用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應物同時在室溫下攪拌。在攪拌下向此中添加乙酸乙酯。將混合物轉移至分液漏斗，且分離各層。添加鹽水以使乳液分解。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到黃色殘餘物。將此殘餘物溶於DMF中。過濾反應混合物中之固體，且使此物質(8 mg)經受對掌性分離：Chiralcel OD製備型管柱，21 × 250 mm，10 μm；移動相：15%乙醇/庚烷，歷經42 min，流動速率：15.0 mL/min；UV在254 nm下監測；T_R =對映異構體A：22.5 min；對映異構體B：30.1 min。合併含有所需產物之溶離份且經由蒸發乾燥，得到2.5 mg (4%)對映異構體A及2.6 mg (4%)對映異構體B。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 7H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.96 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 535.1。

實例357及358

2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[1-(吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇





對映異構體A，實例357　　**對映異構體B，實例358**

步驟1：1-(5-氟吡啶-2-基)丁-1-醇

在環境溫度下向鎂(72.9 mg，3.0 mmol)及一個碘晶體於THF (2.6 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加1-溴丙烷(369 mg，3.0 mmol)。攪拌反應混合物1 h，隨後在冰-水浴中冷卻其。逐滴添加5-氟吡啶甲醛(250 mg，2.0 mmol)。隨後攪拌反應混合物1 h。用氯化銨飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL)及水(30 mL)稀釋。將產物萃取至有機相中，隨後分離各層。用第二份乙酸乙酯(50 mL)萃取水層，且經硫酸鈉乾燥合併之有機相。在減壓下移除揮發物。使用矽膠管柱層析用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化粗反應物質。分離呈淺黃色油狀物之1-(5-氟吡啶-2-基)丁-1-醇(243 mg，72%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.7, 4.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 0.91 - 0.79 (m, 3H)；LC/MS (M+H) = 170.05。

步驟2：5-溴-11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

在0℃下向5-溴-11-氯-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(100 mg，0.354 mmol)、1-(5-氟吡啶-2-基)丁-1-醇(120 mg，0.71 mmol)、三苯基膦(186 mg，0.71 mmol)及Et_3N (99 μL，0.71 mmol)於THF (3.5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於THF (3.5 mL)中之偶氮二甲酸二-第三丁酯(163 mg，0.71 mmol)。歷經10 min使

反應混合物升溫至環境溫度且在該溫度下再攪拌72 h。將粗反應混合物裝載至矽膠管柱上且使用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化。分離呈白色固體狀之5-溴-11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(154 mg，定量)，伴隨少量氧化三苯基膦摻雜物。LC/MS (M+H) = 433.0；LC/MS T_R = 2.115 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。物質不經另外純化即使用。

步驟3：11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

將於DMF (1.7 mL)中之5-溴-11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(154 mg，0.36 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(207 mg，0.53 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (41.0 mg，0.04 mmol)、碘化銅(I) (13.5 mg，0.07 mmol)及三乙胺(59 μL，0.43 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在100℃下攪拌反應混合物16小時。用乙酸乙酯/己烷(0-100%)接著甲醇/乙酸乙酯(0-20%)使粗反應混合物經受矽膠管柱層析。分離11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(133 mg，83%產率)。LC/MS (M+H) = 453.10；LC/MS T_R = 1.170 min (管柱：Waters Aquity C18 50 × 2.1 mm 1.7u；移動相A：100%水及0.05% TFA；移動相B：100%乙腈及0.05% TFA；溫度：40℃；梯度：2-98% B，歷經1.5 min；流速：0.8 mL/min)。

步驟4：1-{8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮

將於二噁烷(2.9 mL)中之11-氯-8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯(130 mg，0.29 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(207 mg，0.57 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (52.6 mg，0.06 mmol)、三環己基膦(179 μL，0.12 mmol，於甲苯中20% wt)及碳酸銫(187 mg，0.57 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在115℃下攪拌反應混合物16小時。添加1 N HCl水溶液(2 mL)，且攪拌反應混合物20 min。用1.5 M磷酸二氫鉀水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相。藉由過濾移除固體，且在減壓下移除揮發物。不經純化即使用粗1-{8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮。LC/MS (M+H) = 461.30；LC/MS T_R = 1.437 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

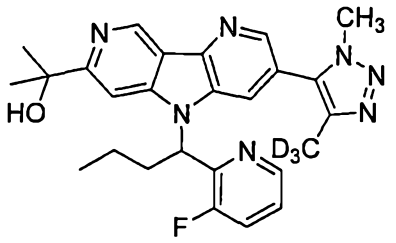
步驟5：2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[1-(吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇

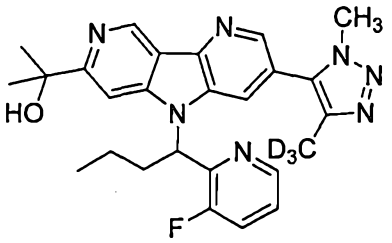
在N_2 (g)下在-20℃下向1-{8-[1-(5-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}乙-1-酮(132 mg，0.29 mmol)於THF (2.9 mL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，2870 μL，

8.60 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物1 h。隨後仍在-20℃下，用氯化銨飽和水溶液(8 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。自冷浴中移出混合物且升溫至環境溫度。分離各層，且用第二份乙酸乙酯(20 mL)萃取水相。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，藉由過濾移除固體，且在減壓下移除揮發物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10 mM乙酸銨；梯度：40-80% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到外消旋2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[1-(吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇。使用對掌性製備型HPLC (管柱：Chiralpak AD 21 × 250 mm 5u；移動相：15%乙醇/庚烷；流速：15 mL/min)分離對映異構體A及B。第一溶離對映異構體(12.61 min)定義為對映異構體A (14.2 mg，10%產率)，且第二溶離對映異構體(17.56 min)定義為對映異構體B (12.4 mg，9%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.72 (td, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.8, 4.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 1H), 0.88 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。LC/MS (M+H) = 477.20。

實例359及360

2-{8-[1-(3-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇



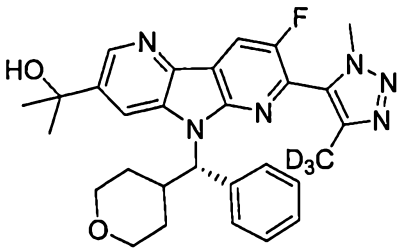


對映異構體A，實例359　　對映異構體B，實例360

根據依循2-{5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[1-(吡啶-2-基)丁基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇所描述之程序製備2-{8-[1-(3-氟吡啶-2-基)丁基]-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇之對映異構體A及B。使用對掌性製備型SFC (管柱：Lux Cellulose-2 21 × 250 mm 5u；移動相：25%乙醇/CO_2；流速：60 mL/min；壓力：100巴；溫度：35℃)分離對映異構體A及B。第一溶離對映異構體(15.5 min)定義為對映異構體A (5.1 mg，3%產率)，且第二溶離對映異構體(23.0 min)定義為對映異構體B (5.2 mg，3%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.07 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。LC/MS (M+H) = 477.25。

實例361

2-{12-氟-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇



步驟1：5-溴-6'-氯-5'-氟-3-硝基-2,3'-聯吡啶

向燒瓶中裝入2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.608 g，5.70 mmol)及(6-氯-5-氟吡啶-3-基)硼酸(1.0 g，5.7 mmol)。用氮氣沖洗燒瓶30 min。向此中添加四氫呋喃(17.5 mL)，接著添加2 M磷酸三鉀水溶液(5.7 mL，11.4 mmol)。攪拌所得混合物，同時使氮氣鼓泡通過混合物30 min。向此中添加$PdCl_2(dppf)_2$·DCM (0.163 g，0.200 mmol)。密封燒瓶且浸沒在75℃下之砂浴中。使反應物保持在該溫度下2 h，隨後緩慢冷卻至環境溫度。將反應物傾入水與EtOAc之攪拌混合物中。分離各層。用水，隨後鹽水再洗滌有機相兩次，且濃縮。急驟層析(0→20%EA/己烷)得到1.0 g (53%)。LCMS (M+H) = 332.5，T_R = 1.698 min (管柱：Phenomenex LUNA C18，30 × 2，3u；移動相A：90:10水:乙腈及0.1% TFA；移動相B：10:90水:乙腈及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min，保持1 min；流動速率：1 mL/min)。

步驟2：3-溴-7-氯-8-氟-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

向100 mL燒瓶中裝入5-溴-6'-氯-5'-氟-3-硝基-2,3'-聯吡啶(1.0 g，3.0 mmol)及1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(1.5 g，3.8 mmol)且用氮氣沖洗。將固體懸浮於1,2-二氯苯(12 mL)中，且在氮氣流下攪拌15 min。密封燒瓶且浸沒在165℃下之預加熱油浴中3 h。使反應物冷卻至室溫且藉由過濾收集沈澱。丟棄母液。在DCM下攪拌固體且藉由過濾收集得到400 mg (44%)。LCMS (M+H) = 300.15，T_R = 1.413 min (管柱：Phenomenex LUNA C18，2 × 30，3u；移動相A：95:5水:乙腈及10 Mm乙酸銨；移動相B：5:95水:乙腈及10 Mm乙酸銨；溫度：40℃；

梯度：0-100% B，歷經2 min，保持1 min；流動速率：1 mL/min)。

步驟3：(S)-3-溴-7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶

向乾燥瓶中裝入3-溴-7-氯-8-氟-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(385 mg，1.28 mmol)、三苯基膦(672 mg，2.56 mmol)及(R)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(493 mg，2.56 mmol)。將混合物溶解於THF (12 mL)中且冷卻至0℃。逐滴添加於0.5 mL THF中之偶氮二甲酸二-第三丁酯(590 mg，2.56 mmol)。使反應物逐漸升溫至室溫隔夜。濃縮反應物且藉由急驟層析純化得到840 mg(定量)含有偶合副產物之白色泡沫固體。LCMS (M+H) = 474.75，T_R = 2.177 min (管柱：Phenomenex LUNA C18，2 × 30，3u；移動相A：95:5水:乙腈及10 Mm乙酸銨；移動相B：5:95水:乙腈及10 Mm乙酸銨；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min，保持1 min；流動速率：1 mL/min)。

步驟4：(S)-1-(7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)乙-1-酮

向燒瓶中裝入(S)-3-溴-7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(406 mg，0.855 mmol)及DMF (8 mL)。溶液用氮氣流脫氣且用三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(618 mg，1.71 mmol)、三乙胺(0.178 mL，1.28 mmol)、CuI (16.3 mg，0.086 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (49.4 mg，0.043 mmol)處理。在攪拌下使反應物升溫至100℃。在4.5 h之後，冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。濃縮有機層。將殘餘物溶解於10 mL THF中，用5 mL 3 M HCl處理，且在室溫下攪拌1 h。用15 mL K_2CO_3水溶液(5%溶液)淬滅反應物，且用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。藉由急驟層析(0→40% EA/己烷)純化所得殘餘物得到120 mg (32%)。LCMS (M+H) = 438.33，T_R = 1.897 min (管

柱：Phenomenex LUNA C18，2 × 30，3u；移動相A：95:5水:乙腈及10 Mm乙酸銨；移動相B：5:95水:乙腈及10 Mm乙酸銨；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min，保持1 min；流動速率：1 mL/min)。

步驟5：(S)-2-(7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)丙-2-醇

在N_2 (g)下在-20℃下向(S)-1-(7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)乙-1-酮(100 mg，0.228 mmol)於THF (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，2.3 mL，6.9 mmol)。在該溫度下攪拌反應物1 h。仍在-20℃下，用氯化銨飽和水溶液(6 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(14 mL)稀釋。使混合物升溫至環境溫度。分離各層且用第二份乙酸乙酯(7 mL)洗滌水相。濃縮合併之有機相。藉由急驟層析(約50% EA/己烷)純化所得殘餘物得到97 mg (94%)。LCMS (M+H) = 454.2，T_R = 1.602 min (管柱：Phenomenex LUNA C18，30 × 2，3u；移動相A：90:10水:乙腈及0.1% TFA；移動相B：10:90水:乙腈及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度0-100% B，歷經2 min，保持1 min；流動速率：1 mL/min)。

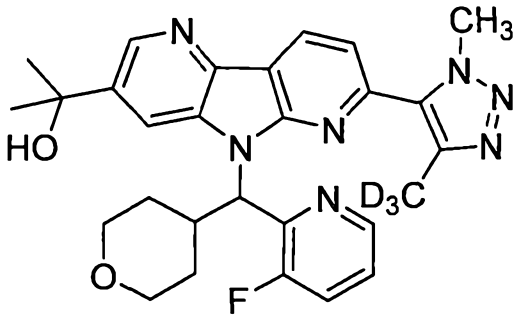
步驟6：2-{12-氟-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇

向2 mL微波瓶中裝入(S)-2-(7-氯-8-氟-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)丙-2-醇(35.0 mg，0.077 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(39.9 mg，0.231 mmol)、乙酸四甲銨(12.3 mg，0.093 mmol)及DMF (1.5 mL)。所得混合物用N_2流脫氣。向此中添加$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5.4 mg，7.7 μmol)。用氮氣沖洗瓶且在攪拌下在110℃下加熱5 h。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：

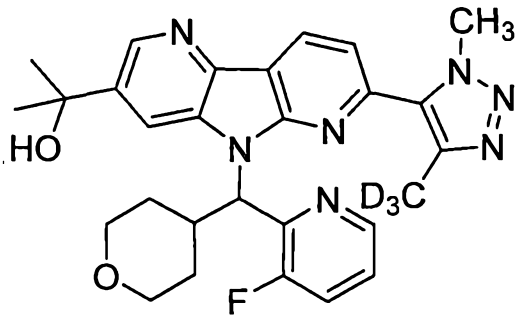
5:95乙腈:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水及0.1%三氟乙酸；梯度：20-80% B，歷經25 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min)純化反應混合物得到20 mg (50%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.10 (m, 1H)；LCMS (M+H) = 517.6

實例362及363

2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇



對映異構體A，實例362



對映異構體B，實例363

步驟1：5-溴-6'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶

在配備有磁性攪拌棒之75 mL壓力燒瓶中添加(6-氯吡啶-3-基)硼酸(1 g，6.35 mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(1.791 g，6.35 mmol)。將固體懸浮於THF (30 mL)中。用$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.259 g，0.318 mmol)及K_3PO_4 (9.53 mL，19.06 mmol) (25 g K_3PO_4/60 mL水 = 2 M溶液)處理混合物。使氬氣鼓泡通過混合物5 min同時音波處理。將燒瓶加蓋且在預加熱油浴內加熱至80℃持續2小時。冷卻反應容器至室溫。過濾反應混合物，且濃縮濾液以移除有機溶劑。用水稀釋剩餘水層且用乙酸乙酯萃取(形成乳液，添加鹽水)。有機層經$MgSO_4$乾

燥，過濾且濃縮，得到固體。將物質溶於DCM及乙酸乙酯中。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠ISCO，0-50% 乙酸乙酯/己烷，600 mL總溶劑，隨後50-100%，300 mL溶劑；TLC R_f = 0.88 (50%乙酸乙酯/己烷))純化溶液。濃縮相似溶離份得到660 mg (33%)淺黃色固體，其具有藉由LC/MS之99%純度。LC/MS (M+H) = 315.9；HPLC條件：T_R = 3.43 min (Phenomenex LUNA C18 2 × 50 mm (4 min梯度)，用含有0.1% TFA之10-90% MeOH水溶液溶離，0.8 mL/min，在254 nm下監測)；溫度：40℃)。

步驟2：3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶及3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶

在配備有磁性攪拌棒之圓底燒瓶中添加5-溴-6'-氯-3-硝基-2,3'-聯吡啶(4.5 g，14.3 mmol)及雙(二苯基膦基)乙烷(7.13 g，17.9 mmol)。將固體懸浮於1,2-二氯苯(16.1 mL，143 mmol)中。用氮氣沖洗燒瓶，且在攪拌下加熱反應物至150℃ (油浴)。使反應繼續1 h，敞開在空氣下。藉由在氮氣流下蒸發同時加熱至100℃來移除大部分溶劑。用100 mL二氯甲烷稀釋反應混合物且在室溫下攪拌隔夜。形成白色沈澱且藉由過濾，用額外二氯甲烷洗滌固體來移除。此過濾物質(2.08 g；52%)為3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (br. s., 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.19 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.3 Hz, 1H)。濃縮含有其他異構體加多種雜質之剩餘濾液以移除剩餘1,2-二氯苯。在溶劑移除(氮氣流，伴隨在100℃下加熱)之後，將油狀殘餘物溶於50 mL乙酸異丙酯中且在室溫下攪拌混合物幾小時。過濾棕色固體。在真空下濃縮濾液得到油狀物。將此油狀物溶於DCM中且轉移至40 g ISCO矽膠管柱之頂部以便純化。物質用5-100% THF/己烷(800 mL總體積)溶離。合併相似溶離份(如藉由LC/MS鑑定；雙點，藉由TLC (R_f = 0.64/0.73，於30% THF/己烷中))

且在真空下濃縮得到600 mg (15%)呈灰白色固體狀之3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1封端0.45 (br, s., 1H), 9.33 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)。

步驟3：(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇

在環境溫度下向鎂(466 mg，19.2 mmol)及一個碘晶體於THF (26 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加4-溴噁烷(3.17 g，19.2 mmol)。攪拌反應混合物30 min，隨後冷卻其至0℃。逐滴添加3-氟吡啶甲醛(1.20 g，9.59 mmol)。隨後攪拌反應混合物30 min。用氯化銨飽和水溶液(40 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL)及水(30 mL)稀釋。將產物萃取至有機相中，隨後分離各層。用第二份乙酸乙酯(50 mL)洗滌水層，且經硫酸鈉乾燥合併之有機相。在減壓下移除揮發物。使用矽膠管柱層析純化粗反應物質。分離呈無色油狀物之(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇(1.47 g，6.96 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.45 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 4.00 (td, *J*=2.14, 11.37 Hz, 2H), 3.36 (ddt, *J*=2.20, 9.23, 11.77 Hz, 2H), 1.90-2.03 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.57 (dq, *J*=4.65, 12.47 Hz, 1H), 1.39-1.49 (m, 2H)。

步驟4：5-溴-11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

在0℃下向3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(200 mg，0.71 mmol)、(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲醇(224 mg，1.06 mmol)、三苯基膦(279 mg，1.06 mmol)及Et_3N (148 μL，1.06 mmol)於THF (7.1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於THF (7.0 mL)中之偶氮二甲酸二-第三丁酯(245 mg，1.06 mmol)。歷經10 min使反應混合物升溫至環境溫度且在該溫度下再攪拌16 h。將粗反應混合物裝載至矽膠管

柱上且使用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化。分離呈白色固體狀之外消旋5-溴-11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯(337 mg，0.71 mmol，>100%產率)，伴隨少量氧化三苯基膦摻雜物。LC/MS (M+H) = 475.05；LC/MS T_R = 2.052 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。物質不經另外純化即使用。

步驟5：2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇

將於DMF (3.5 mL)中之5-溴-11-氯-8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯(337 mg，0.71 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(512 mg，1.42 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(82.0 mg，0.07 mmol)、碘化銅(I) (27.0 mg，0.14 mmol)及三乙胺(128 μL，0.92 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在100℃下攪拌反應混合物3 h。LC/MS顯示轉化成烯醇醚。添加1 N HCl水溶液(2 mL)，且攪拌反應混合物20 min。用1.5 M磷酸二氫鉀水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)洗滌水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相。濾除固體，且在減壓下移除揮發物。使用矽膠管柱層析用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化粗產物。分離2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇(161 mg，0.37 mmol，52%產率)。LC/MS (M+H) = 439.15；LC/MS T_R = 1.701 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相

B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟6：2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇

將於二噁烷(3.6 mL)中之2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇(160 mg，0.37 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(184 mg，0.47 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (66.8 mg，0.07 mmol)、三環己基膦(227 μL，0.15 mmol，於甲苯中20% wt)及碳酸銫(238 mg，0.73 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在115℃下攪拌反應混合物3 h。在減壓下移除揮發物，且粗反應混合物不經純化即用於下一步驟。假設100%產率。LC/MS (M+H) = 503.30；LC/MS T_R = 1.465 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟7：2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇

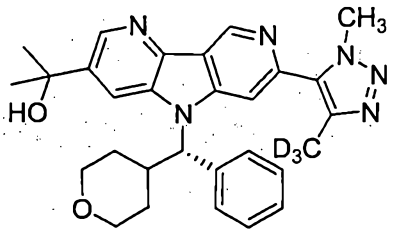
在N_2 (g)下在-20℃下向2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇(180 mg，0.36 mmol)於THF (3.6 mL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂(3.58 mL，10.8 mmol，3 M)。在該溫度下攪拌反應混合物1 h。隨後仍在-20℃下，用氯化銨飽和水溶液(8 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL)稀

釋。自冷浴中移出混合物且升溫至環境溫度。分離各層，且用第二份乙酸乙酯(20 mL)洗滌水相。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；梯度：5-45% B，歷經22 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到外消旋2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇。使用對掌性製備型HPLC (管柱：Chiralpak AD 21 × 250 mm 5u；移動相：10%乙醇/庚烷；流速：15 mL/min)分離對映異構體A及B。第一溶離對映異構體(30 min)定義為對映異構體A (15.0 mg，8%產率)，且第二溶離對映異構體(35 min)定義為對映異構體B (16.0 mg，8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.68 (m, 2H), 8.60 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.59 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.29 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 6H), 1.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.77 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)；LC/MS T_R = 1.220 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

實例364

2-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-

六烯-5-基}丙-2-醇



步驟1：5-溴-11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

在0℃下向3-溴-7-氯-5*H*-吡咯并[3,2-b:4,5-c']二吡啶(依循2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇製備，79.0 mg，0.28 mmol)、(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲醇(81.0 mg，419 μmol)、三苯基膦(110 mg，419 μmol)及Et_3N (58.5 μL, 419 μmol)於THF (2.8 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加於THF (2.8 mL)中之偶氮二甲酸二-第三丁酯(97.0 mg，419 μmol)歷經10 min使反應混合物升溫至環境溫度且在該溫度下再攪拌5 h。將粗反應混合物裝載至矽膠管柱上且使用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化。分離呈白色固體狀之5-溴-11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯(24.4 mg，19%產率)。LC/MS (M+H) = 456.10；LC/MS T_R = 1.818 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟2：1-{11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮

將於DMF (380 μL)中之5-溴-11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯

(35.0 mg，0.08 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫(55 mg，0.15 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(8.9 mg，8 μmol)、碘化銅(I) (2.9 mg，15 μmol)及三乙胺(14 μL，0.10 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在100℃下攪拌反應混合物5 h。LC/MS顯示轉化成烯醇醚。添加1 N HCl水溶液(2 mL)，且攪拌反應混合物20 min。用1.5 M磷酸二氫鉀水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)洗滌水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機相。濾除固體，且在減壓下移除揮發物。使用矽膠管柱層析用乙酸乙酯/己烷(0-100%)純化粗產物。分離呈淺黃色油狀物之1-{11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮(32.2 mg，0.08 mmol，>100%產率)，伴隨一些氧化三苯基膦雜質。LC/MS (M+H) = 420.05；LC/MS T_R = 1.602 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

步驟3：1-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮

將於二噁烷(760 μL)中之1-{11-氯-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮(32.0 mg，0.08 mmol)、4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(38.6 mg，0.10 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (14.0 mg，15 μmol)、三環己基膦(47.5 μL，0.03 mmol，於甲苯中20% wt)及碳酸銫(49.7 mg，0.15 mmol)用N_2 (g)脫氣3 min。隨後在115℃下攪拌反應混合物5 h。在減壓下移除揮發物，且粗反應混合物不經純化即用於下一步驟。假設100%產率。

步驟4：2-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇

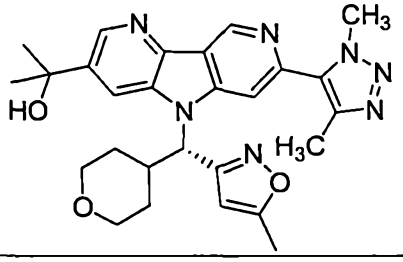
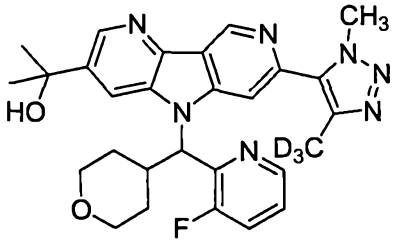
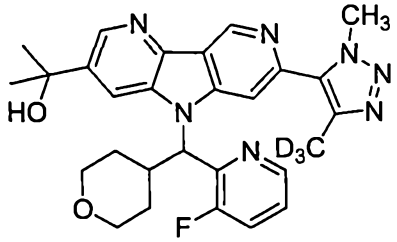
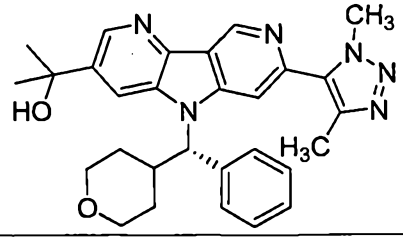
在N_2 (g)下在-20℃下向1-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮(37.0 mg，0.08 mmol)於THF (765 μL)中之攪拌溶液中添加溴化甲基鎂(765 μL，2.30 mmol，3 M)。在該溫度下攪拌反應混合物1 h。隨後仍在-20℃下，用氯化銨飽和水溶液(8 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋。自冷浴中移出混合物且升溫至環境溫度。分離各層，且用第二份乙酸乙酯(20 mL)洗滌水相。經硫酸鈉乾燥合併之有機相，濾除固體，且在減壓下移除揮發物。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及0.1% TFA；移動相B：95:5乙腈:水及0.1% TFA；梯度：8-48% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥，得到2-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇(4.5 mg，12%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J*=7.70 Hz, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.92 (d, *J*=11.00 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.91 (d, *J*=5.14 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=9.54 Hz, 1H), 3.26 (t, *J*=11.00 Hz, 1H), 1.73 (d, *J*=12.84 Hz, 1H), 1.65-1.53 (m, 7H), 1.38-1.27 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=12.10 Hz, 1H)。LC/MS (M+H) = 500.35；LC/MS T_R = 1.188 min (管柱：Phenomenex Luna 30 × 2.0 mm 3u；移動相A：10:90乙腈:水及

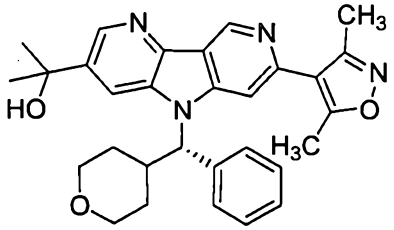
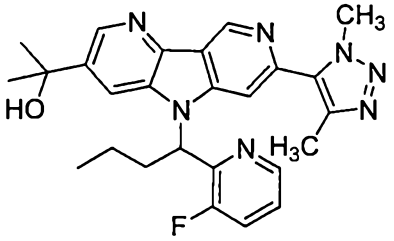
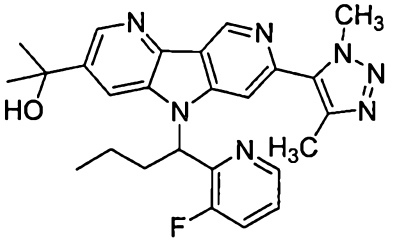
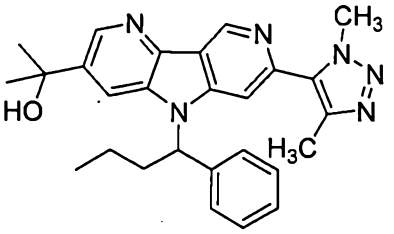
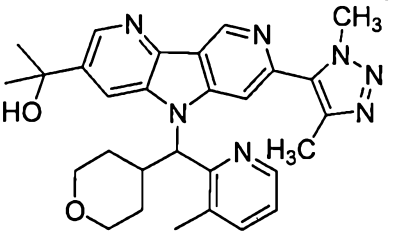
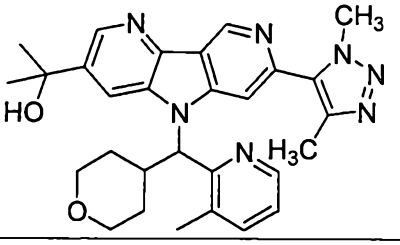
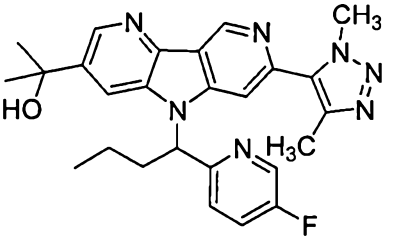
0.1% TFA；移動相B：90:10乙腈:水及0.1% TFA；溫度：40℃；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min)。

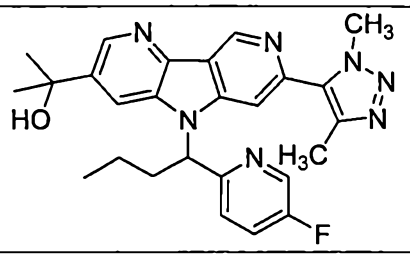
實例365-376

由市售起始物質或根據針對2-{8-[(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇或2-{11-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-(氧雜環己烷-4-基)(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-5-基}丙-2-醇所描述之類似程序製備的中間物製備表4中之化合物：

表4

實例	結構	HPLC T_R (min)	LC/MS (M+H)	HPLC 方法[a]
365		7.65	502.3	A
366 **對映異構體A**		20.17	519.3	B
367 **對映異構體B**		26.30	519.3	B
368		1.35	497.30	C

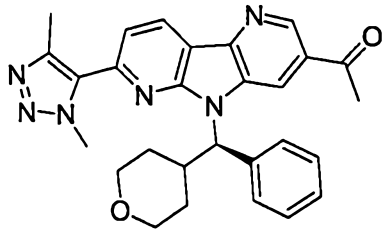
實例	結構	HPLC T_R (min)	LC/MS (M+H)	HPLC 方法[a]
369		1.39	497.25	C
370 **對映異構體A**		20.17	474.10	D
371 **對映異構體B**		22.90	474.10	D
372		1.46	455.25	C
373 **對映異構體A**		10.14	512.30	E
374 **對映異構體B**		17.66	512.30	E
375 **對映異構體A**		80.0	474.25	F

實例	結構	HPLC T_R (min)	LC/MS (M+H)	HPLC 方法[a]
376 **對映異構體B**		89.3	474.25	F

[a]用於表4之HPLC條件：方法A：管柱：Chiralcel OD 4.6 × 100 mm 5 u；移動相A：100%庚烷及0.1%二甲胺；移動相B：100%乙醇；梯度：20% B；流速：2 mL/min。方法B：管柱：Chiralcel OD 21 × 250 mm 10 u；移動相A：100%庚烷；移動相B：100%乙醇；梯度：15% B；流速：15 mL/min。方法C：管柱：Phenomenex 2 × 30 mm 3 u；移動相A：90%水及10%乙腈及0.1% TFA；移動相B：10%水及90%乙腈及0.1% TFA；梯度：0-100% B，歷經2 min；流速：1 mL/min。方法D：管柱：Chiralpak AD 21 × 250 mm 5 u；移動相A：100%庚烷；移動相B：100%乙醇；梯度：13% B；流速：15 mL/min。方法E：管柱：Chiralcel OJ 21 × 250 mm 10 u；移動相A：庚烷；移動相B：100%乙醇；梯度：20% B；流速：15 mL/min。方法F：管柱：Chiralpak AD 21 ×250 mm 5 u；移動相A：100%庚烷；移動相B：100%乙醇；梯度：5% B；流速：15 mL/min。

實例377

1-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]乙-1-酮



步驟1：5-溴-11-氯-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜

三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

向3-溴-7-氯-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(104 mg，0.368 mmol)及(S)-苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(92 mg，0.479 mmol)於4 mL DCM中之懸浮液中添加三苯基膦(193 mg，0.736 mmol)。冷卻所得混合物至0℃。向此中添加DIAD (149 mg，0.736 mmol)。在5 min之後，移除冰浴且在室溫下繼續攪拌隔夜。濃縮反應物且在biotage上使用40 g管柱，用2-30% EtOAc/己烷溶離來純化得到91%產率之所需產物。LC/MS $[M+H]^+$ = 456 (三重峰)。

步驟2：1-{11-氯-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基}乙-1-酮

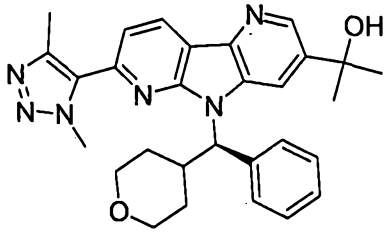
將(R)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(93 mg，.0.204 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(147 mg，0.407 mmol)、CuI (3.88 mg，0.020 mmol)、三乙胺(30.8 mg，0.305 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (11.8 mg，10.2 μmol)稱重至20 mL閃爍瓶中，接著添加DMF (2 mL)。用氬氣替代空氣，且在攪拌下加熱混合物至100℃。在1 h之後，添加另一份三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(147 mg，0.407 mmol)且繼續加熱直至消耗起始物質。冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌。濃縮有機層，溶解於10 mL THF中，且用2 mL 3 M HCl溶液處理。在室溫下攪拌1 h之後，用15 mL K_2CO_3水溶液(5%溶液)淬滅反應物且用EtOAc稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮。使粗混合物經受急驟層析(24 g管柱)，用5-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈61%產率之所需產物。LC/MS $[M+H]^+$ = 420。

步驟3：1-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]乙-1-酮

將(R)-1-(7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)乙酮(30.0 mg，0.071 mmol)、1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(10.4 mg，0.107 mmol)、乙酸四甲銨(11.4 mg，0.086 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5.0 mg，7.1 μmol)稱重至20 mL閃爍瓶中。添加DMF (2 mL)且用氮氣替代空氣。在100℃下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌兩次。經$MgSO_4$乾燥有機層且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95甲醇:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5甲醇:水及10-mM乙酸銨；梯度：50-90% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為84%。LC/MS $[M+H]^+$ = 481 ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 4.34 (s, 3H), 3.89 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (br. s., 1H), 1.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.31 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.07 (d, *J*=14.3 Hz, 1H)。

實例378

2-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]丙-2-醇



將(R)-1-(7-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氫-2H-哌

喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)乙酮(18.0 mg，0.037 mmol)溶解於5 mL THF中且冷卻至0℃。向此中添加溴化甲基鎂(於乙醚中3 M，0.187 mL，0.562 mmol)。在5 min之後，移除冰浴且攪拌反應物隔夜。藉由添加1 mL丙酮淬滅反應物且用15 mL EtOAc稀釋。其用鹽水洗滌，且有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型LC/MS在以下條件下純化粗物質：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水及0.1%三氟乙酸；梯度：20-60% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為69%。LC/MS $[M+H]^+$ = 497。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 2H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.32 (s, 3H), 3.88 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.22 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.90 (m, 4H), 1.58 (br. s., 7H), 1.47 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.09 (br. s., 1H)。

實例379及380

根據針對2-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(R)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]丙-2-醇所描述之程序製備表5中之化合物：

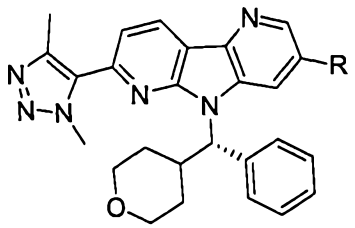
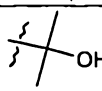


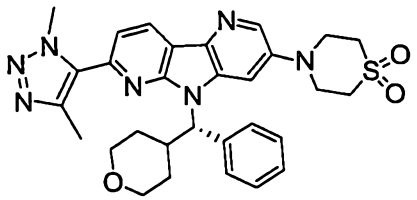
表5

實例	R	HPLC T_R (min)	LC/MS (M+H)	HPLC 方法[a]
379		1.657	481	A
380		1.530	497	A

[a]用於表5之HPLC方法A條件：管柱：Waters BEH C18，2.0 × 50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0-100% B，歷經3分鐘，隨後在100% B下保持0.5分鐘；流速：1.0 mL/min；偵測：UV，220 nm。

實例381

4-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮



步驟1：(S)-4-(7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物

將(S)-3-溴-7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶(60.0 mg，0.131 mmol)、硫代嗎啉1,1-二氧化物(26.6 mg，0.197 mmol)、RuPhos (4.9 mg，10.5 μmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.5 mg，6.57 μmol)及Cs_2CO_3 (171 mg，0.525 mmol)溶解於2 mL二噁烷中且在115℃下於微波中加熱1.5 h。用EtOAc稀釋樣品，用鹽水洗滌，濃縮，且藉由急驟層析(24 g矽膠管柱，用0-10% MeOH/EtOAc溶離)純化得到38%產率。LC/MS $[M+H]^+$ = 511。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 - 8.39 (m, 2H), 7.88 (br. s., 1H), 7.78 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.70 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.01 (br. s.,

4H), 3.89 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.24 (br. s., 4H), 1.53 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.08 (d, *J*=11.0 Hz, 1H)。

步驟2：4-[11-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2},^{7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-5-基]-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮

向20 mL閃爍瓶中添加(S)-4-(7-氯-5-(苯基(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']二吡啶-3-基)硫代嗎啉1,1-二氧化物(17 mg，0.033 mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-1,2,3-三唑(14.1 mg，0.037 mmol)及2 mL二噁烷。此接著為添加$Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (2.7 mg，3.3 μmol)。用氬氣替代空氣且密封瓶。其於微波中加熱至140℃，保持在該溫度下0.5 h，且過濾。經由製備型LC/MS在以下條件下純化濾液：管柱：XBridge C18，19 × 200 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水及10-mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水及10-mM乙酸銨；梯度：40-100% B，歷經20 min，隨後在100% B下保持5 min；流速：20 mL/min。合併含有所需產物之溶離份，且經由離心蒸發來乾燥。產物之產率為35%。LC/MS $[M+H]^+$ = 572。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 4.31 (s, 3H), 4.02 (br. s., 4H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.43 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 5H), 1.56 (br. s., 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.13 (d, *J*=11.4 Hz, 1H)。

生物活性之評估

測試例示性化合物對BRD2、BRD3、BRD4及BRDT活性之抑制。實驗程序及結果提供如下。

人類溴結構域之選殖、表現及純化，供熱轉移分析(Thermal Shift Assay，TSA)之用

編碼人類蛋白質之溴結構域的重組DNA純系針對大腸桿菌表現加以最佳化，化學合成(GenScript,Piscataway NJ)，且插入經修飾之pET28表現載體中以構築煙草葉脈斑點病毒(tobacco vein mottling virus，TVMV)蛋白酶可裂解的N端六組胺酸融合體。緊隨非天然胺基酸(MGSSHHHHHHSSGETVRFQSM) (SEQ ID NO: 1)之後為溴結構域蛋白質，其胺基酸殘基序列(隨後為提及於Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org中且根據其編號的寄存號)如下：

CECR2(420-543)、Q9BXF3-1；FALZ(2917-3037)、Q12830-1；GCN5(731-837)、Q92830-1；PCAF(715-831)、Q92831-1；BRD2(24-472)、P25440-1；BRD3(1-434)、Q15059-1；BRD4(44-168)、BRD4(333-460)、BRD4(44-460)、O60885-1；BRDT(1-383)、Q58F21-1；BAZ1B(1340-1457)、Q9UIG0-1；CREBBP(1081-1197)、Q92793-1；EP300(1040-1161)、Q09472-1；WDR9(1310-1430)、Q9NSI6-1；ATAD2(981-1108)、Q6PL18-1；BRD1(556-688)、O95696-1；BRD7(129-236)、Q9NPI1-1；BRD9(134-239)、Q9H8M2-1；BRPF1(626-740)、P55201-2；ATAD2B(952-1086)、Q9ULI0-1；BAZ2B(2054-2168)、Q9UIF8-1；SP140L(400-580)、Q9H930-4；SP140(687-862)、Q13342-1；TIF1(896-1014)、O15164-1；TRIM28(619-805)、Q13263-1；BRWD3(1295-1443)、Q6RI45-1；TAF1(1377-1503)、TAF1(1501-1635)、P21675-1；TAF1L(1402-1522)、TAF1L(1523-1654)、Q8IZX4-1；ASH1L(2433-2564)、Q9NR48-1；PB1(43-156)、PB1(178-291)、PB1(388-494)、PB1(645-766)、PB1(773-917)、Q86U86-1；SMARCA2(1367-1511)、P51531-1；SMARCA2-2(1367-1493)、P51531-2。

將重組載體於大腸桿菌BL21 (DE3)中轉型。在2.5 L Thomson Ultra Yield振盪器燒瓶中，在37℃、230 rpm及OD600nm = 1.0之細胞密度下，經轉型細胞於1 L豐富培養液(terrific broth)中培養，用0.5 mM IPTG誘導且在振盪器中，在20℃下培育16至18小時。藉由沈降來收集細胞集結粒且於含有0.1 mg/ml溶菌酶之緩衝液中藉由音波裂解。各樣品藉由沈降來澄清，且將上清液裝載至HisTrap親和性管柱(GE Healthcare Life Sciences)上。洗滌管柱，且隨後用咪唑梯度溶離。合併含有溴結構域蛋白質的峰值蛋白質溶離份，濃縮且在經最終儲存緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 8.0、200 mM NaCl、5%甘油、2 mM DTT)平衡的Superdex 200管柱(GE Healthcare Life Sciences)上藉由尺寸排阻層析加以純化。合併2至5 mg/ml之含有純化蛋白質的SEC峰值溶離份，且將合併物分成等分試樣，於液氮中急驟冷凍且在-80℃儲存。

生物素標記之人類溴結構域之選殖、表現及純化，供TR-FRET分析之用

編碼人類BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之溴結構域的重組DNA純系針對大腸桿菌表現加以最佳化，化學合成(GenScript, Piscataway NJ)且插入經修飾之pET28表現載體中以構築菸草葉脈斑點病毒(TVMV)蛋白酶可裂解的N端六組胺酸融合體，之後為大腸桿菌生物素接合酶(BirA)所識別的位點特異性生物素化基元。緊隨非天然胺基酸 (MGSSHHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) (SEQ ID NO: 2)之後為BRD4之溴結構域構築體，其胺基酸殘基序列(其後為提及於Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org中且根據其編號的BRD4寄存號)如下：BRD4 (44-168)、BRD4 (333-460)、BRD4 (44-460)、BRD4 (1-477)、O60885-1。

各重組載體與在氯黴素選擇下編碼BirA的質體一起於大腸桿菌

BL21 STAR (DE3)中共轉型。轉型細胞於含有1 L M9-CAS培養基(Teknova)的2.5 L Thomson Ultra Yield振盪器燒瓶中在37℃培養，該培養基補充有40 μg/ml康黴素(kanamycin)、35 μg/ml氯黴素及100 μM生物素。在對應於OD600nm = 0.6的細胞密度下，培養物用0.5 mM IPTG誘導且於振盪器中、在20℃再培育20小時。藉由沈降來收集細胞集結粒且於含有0.1 mg/ml溶菌酶之緩衝液中藉由音波裂解。各樣品藉由沈降來澄清，且將上清液裝載於HisTrap親和性管柱上。洗滌管柱，且隨後用咪唑梯度溶離。合併含有溴結構域蛋白質的峰值蛋白質溶離份且與經純化之His-TVMV蛋白酶一起在4℃下培育18小時(TVMV:BRD4蛋白質之質量比為1:15)。樣品於低咪唑緩衝液中交換且通過HisTrap管柱以捕捉所裂解之His標記及His-TVMV酶。HisTrap管柱中流過的蛋白質於最終儲存緩衝液(PBS pH 7.0、5%甘油、1 mM DTT)中、藉由Superdex 200管柱尺寸排阻層析來進一步純化及交換。為提高純度，對BRD4 (1-477)及BRD4 (44-460)蛋白質再進行陽離子交換層析純化步驟，隨後進行尺寸排阻層析。藉由對最終樣品進行電噴霧電離質譜分析來確認各蛋白質中之實質上定量的單生物素化(+226 Da)。將純化樣品分成等分試樣，於液氮中急驟冷凍且在-80℃儲存。

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

使用時差式螢光共振能量轉移結合分析(1)來評估化合物與溴結構域BRD4 (44-168)、BRD4 (333-460)及BRD4 (1-477或44-460)的結合，時差式螢光共振能量轉移結合分析係量測螢光標記探針分子與溴結構域蛋白質的結合。將溴結構域蛋白質、螢光探針分子(生物素標記之組蛋白肽，或螢光標記小分子)及劑量反應性測試化合物一起培育以達成熱力學平衡。在缺乏測試化合物之情況下，溴結構域與小分子結合，產生高螢光信號。在足夠濃度的抑制劑存在下，此相互作用

中斷，導致螢光共振能量轉移消失。

對於BRD4 (1-477及44-460)而言，將所有分析組分溶解於緩衝組合物(20 mM Hepes pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM DTT、0.005% Tween 20及100 μg/ml BSA)中。溴結構域蛋白質之最終濃度為1.6 nM BRD4 (44-168)、1 nM BRD4 (333-460)及1 nM BRD4 (1-477或44-460)，且螢光探針分子分別為100 nM、50 nM及7.5 nM。所有蛋白質經生物素標記。經鋱穴狀合物標記的抗生蛋白鏈菌素(Cisbio SA-Tb)用作偵測物，且與最終濃度為0.2 nM的溴結構域蛋白質預混。BRD4 (44-460)在一些情況下，使用抗His鋱穴狀合物作為偵測物。將7.5 nl劑量反應性測試化合物或dmso媒劑(0.0375%)預點樣於黑色Corning 384孔盤中且向盤中添加10 ul各溴結構域/偵測試劑及螢光小分子溶液，且反應物在室溫下培育60分鐘。接著在EnVision盤讀取器上讀取盤(λex =340 nm，受體λEm=520 nm，且供體λEm=615 nm，LANCE D400鏡)。在兩種發射波長下進行時差式螢光強度量測，且計算受體/供體之比率且用於資料分析。所有資料均相對於16個高媒劑孔及8個低參考對照孔加以校正，隨後應用四參數曲線擬合：

$$Y=a+((b-a)/(1+(10x/10c)d)$$

其中「a」為最小值，「b」為希爾斜率(Hill slope)，「c」為IC50，且「d」為最大值。

組蛋白肽：購自GenScript

H4K5K8K12K16

生物素-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV (SEQ ID NO: 3)

所用螢光標記小分子為此項技術中已知的BRD4抑制劑

1. F.Degorce, A.Card, S.Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik及B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery - a review of theoretical

aspects and recent applications. Current Chemical Genomics (2009) 3, 22-32

熱轉移分析

使用BioRad CFX即時PCR儀器，藉由監測外探針(SYPRO橙色)之螢光增強(當其優先結合至未摺疊蛋白質時)來量測化合物結合對溴結構域之熱穩定性的影響。去摺疊反應係於含有10 mM Hepes pH 7.4、500 mM NaCl的緩衝液中、使用2-8 uM溴結構域蛋白質、1-2% (v/v) DMSO、以4 uL體積、於384孔盤中進行。以1:500稀釋度添加SYPRO橙色染料。化合物濃度在1.6至100 uM範圍內。如下監測去摺疊反應：首先使儀器在25℃下平衡2.4秒，隨後使用60秒平衡使溫度以0.5℃增量自25℃漸升至95℃，隨後在各溫度下讀取。SYPRO橙色染料之激發及發射濾光器設定成激發範圍為450-490 nm且發射範圍為560-580 nm的FRET。中點溫度藉由使用二次導數計算拐點來確定。溫度轉移觀測值係以含有蛋白質及dmso、但無配位體的參考孔與含有蛋白質及化合物之孔之間在中點間的差值記錄。

熱轉移分析為對在配位體存在及不存在下所獲得之蛋白質去摺疊轉移溫度之變化進行比較的生物物理學技術(1)。通常，當加熱蛋白質時，利用螢光染料監測蛋白質去摺疊。在去摺疊過程中，蛋白質之疏水性區域暴露，使得染料結合增強及螢光強度增加。蛋白質去摺疊轉移之中點定義為Tm。配位體結合至蛋白質使得蛋白質熱穩定性增強，從而使Tm相對於配位體濃度及其結合親和力成比例提高。

1. M.W. Pantoliano, E.C. Petrella, J.D. Kwasnoski, V.S. Lobanov, J. Myslik, E.Graf, T. Carver, E. Asel, B.A. Springer, P. Lane, F.R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J. Biomol. Screen 6(2001) 429-440。

2. M.D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal

screening methods and application of ThermoFluor. J. Biomol. Screen 11 (2006) 854-863

MYC HCS分析

收集在補充有10% FBS之完全RPMI生長培養基(Gibco，11875-085)中的腫瘤細胞且於30 ul培養基中以每孔10,000個細胞塗鋪於384透明底黑色PDL細胞培養盤中。化合物在37℃下處理4小時之後，細胞在室溫下於4%甲醛中固定30分鐘且隨後通透化。洗滌及阻斷之後，隨後將盤與抗myc初級抗體1:1000 (Cell Signaling Technology，5605)一起在室溫下培育隔夜。次日，洗滌細胞且阻斷，隨後在室溫下、在黑暗中添加二級抗體Alexa 488山羊抗兔1:2000 (Invitrogen，A11034)持續1小時。隨後洗滌細胞且在具有10倍接物鏡的Cellomics ArrayScan上掃描。

MTS細胞增殖分析

腫瘤細胞以某些接種密度、以每孔40 ul塗鋪於384孔透明底黑色Matrix盤中且在分析之前，在37℃下、5% CO_2中培育隔夜。次日，使用一組細胞盤(T0盤)測定零時細胞密度，且以4微升/孔添加CellTiter 96 AQueous非放射性細胞增殖套組(Promega，G5440)中之3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羥基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓至T0盤中，隨後在37℃下、5% CO_2中培育三小時。在Envision讀取器(Perkin Elmer, Boston, MA)上量測490 nm吸光度。同日，剩餘細胞盤(T72盤)在37℃下、5% CO_2中用化合物處理。在72小時之後，隨後添加4 ul MTS試劑至彼等細胞盤上。該等盤在37℃下、5% CO_2中進一步培育三小時且在Envision讀取器上量測A490吸光度值。

人類腫瘤異種移植小鼠模型

所有嚙齒動物獲自Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine)，且在無氨環境下、在限定及無病原體的群落中維持。所有小鼠在其用於腫

瘤擴散及藥物功效測試之前，隔離約1週。小鼠隨意取食及飲水。布里斯托爾-邁爾斯斯奎布醫藥研究所(Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute)之動物照護計劃得到美國實驗室動物照護認定協會(American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care，AAALAC)之完全認定。所有實驗均根據布里斯托爾-邁爾斯斯奎布(Bristol-Myers Squibb，BMS)動物測試方法及準則進行。

腫瘤異種移植物於NSG (NOD scid IL2受體γ鏈基因剔除)小鼠(Jackson Lab)中皮下生長及維持。腫瘤係使用獲自供體小鼠之腫瘤片段、以皮下移植物形式擴散。

臨床前化學治療試驗

實驗開始時，彙集必需數目個動物，此為偵測有效反應所需要的，且使用13號套管針給與各動物兩個腫瘤片段之雙側皮下植入物(約20 mg)。允許腫瘤生長至預定尺寸窗(排除該範圍外的腫瘤)且將動物均一地分配至各個處理組及對照組。由10至12個腫瘤組成的每個處理組及對照組通常存在6至8隻小鼠。各動物之處理係依據個別體重。每日檢查經處理動物之處理相關毒性/死亡。處理開始之前，對各組動物稱重(Wt_1)，且隨後在最後處理劑量之後再次稱重(Wt_2)。體重差(Wt_2-Wt_1)提供處理相關毒性之量度。

藉由測徑規每週兩次量測腫瘤來測定腫瘤反應，直至腫瘤達到0.5 gm或1 gm之預定「目標」尺寸，此視腫瘤類型而定。依據下式估算腫瘤重量(mg)：

$$\text{腫瘤重量} = (\text{長度} \times \text{寬度}^2) \div 2$$

腫瘤反應標準係依據腫瘤生長抑制(TGI%)來表示。腫瘤生長延遲定義為經處理腫瘤(T)達到預定目標尺寸所必需之時間(天數)相較於對照組(C)之時間(天數)的差值。出於此目的，群組之腫瘤重量係以平均腫瘤重量(MTW)表示。

腫瘤生長抑制如下計算：

$$\text{腫瘤生長抑制\%} = \frac{\left(1-\frac{T_t}{T_0}*\frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1-\frac{C_0}{C_t}\right)}$$

其中，

C_t = 處理結束時之中值對照腫瘤尺寸

C_0 = 處理開始時之中值對照腫瘤尺寸

T_t = 處理結束時處理組之中值腫瘤尺寸

T_0 = 處理開始時處理組之中值腫瘤尺寸

活性定義為，在相當於至少1個腫瘤體積倍增時間的期間，達成50%或大於50%之持久性腫瘤生長抑制(亦即TGI ≥ 50%)，且藥物處理必須維持相當於至少2個腫瘤體積倍增時間的時段。

腫瘤反應亦依據腫瘤生長延遲來表示且以對數細胞殺死率(LCK值)表示，其定義為經處理腫瘤(T)達到預定目標尺寸所必需之時間(天數)相較於對照組(C)之時間(天數)的差值。

只要可能，則在直至最大耐受劑量(MTD)的一系列劑量水準下測定抗腫瘤活性，最大耐受劑量定義為僅低於毒性過度(亦即超過一例死亡)發生時的劑量水準。死亡發生時，記錄死亡日期。腫瘤達到目標尺寸之前死亡的經處理小鼠視為死於藥物毒性。腫瘤低於目標尺寸的對照小鼠無一死亡。具有至少一例因藥物毒性所致死亡的處理組視為已經受過度毒性處理且其資料不納入化合物抗腫瘤功效之評估中。

影響治療耐受性的潛在藥物毒性相互作用為組合化學療法試驗中的重要考慮因素。組合治療結果之解釋必須依據單一藥劑相對於組合在同等耐受劑量下之最佳可能反應之抗腫瘤活性的比較情況。因此，治療協同作用定義為使用組合藥劑之耐受療法所達成的治療作用，其超過單一療法在任何耐受劑量下所達成的最佳作用。使用格漢

氏概括之威爾科克森檢驗法(Gehan's generalized Wilcoxon test)對資料進行統計學評估。聲明統計顯著性為$P < 0.05$。

藥物投與

為了將BET抑制劑投與嚙齒動物，將化合物溶解於90% PEG300/10% TPGS/10%乙醇中。BET抑制劑通常依QDx7或QDx10之時程(服5天，停2天)經口投與，儘管其他時程亦已評估且顯示有效。

下文所示之活性資料係基於使用所述FRET分析之一。IC_{50}低於1500 nM之化合物以(+)顯示，IC_{50}低於10 nM之化合物以(++)顯示且IC_{50}低於1 nM之彼等物以(+++)顯示。

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例1	++
實例2	++
實例3	++
實例4	++
實例5	++
實例6	+++
實例7	++
實例8	++
實例9	++
實例10	++
實例11	++
實例12	++
實例13	+++
實例14	++
實例15	+
實例16	++
實例17	++
實例18	++
實例19	++
實例20	++
實例21	+
實例22	++
實例23	+
實例24	++
實例25	++
實例26	++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例27	++
實例28	++
實例29	+++
實例30	+++
實例31	++
實例32	++
實例33	+++
實例34	++
實例35	++
實例36	++
實例37	++
實例38	++
實例39	++
實例40	+++
實例41	+++
實例42	++
實例43	+++
實例44	++
實例45	+++
實例46	++
實例47	+++
實例48	+++
實例49	+++
實例50	+++
實例51	+++
實例52	+++
實例53	+++
實例54	++
實例55	+++
實例56	+++
實例57	+++
實例58	+++
實例59	+++
實例60	+++
實例61	+++
實例62	+++
實例63	+++
實例64	+++
實例65	+
實例66	++
實例67	+
實例68	+++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例69	+
實例70	+++
實例71	+
實例72	++
實例73	+
實例74	++
實例75	+
實例76	+++
實例77	+++
實例78	+++
實例79	+++
實例80	+++
實例81	+++
實例82	+
實例83	+++
實例84	+
實例85	+++
實例86	++
實例87	+
實例88	++
實例89	+
實例90	++
實例91	+
實例92	++
實例93	++
實例94	++
實例95	++
實例96	+
實例97	+++
實例98	++
實例99	+++
實例100	++
實例101	++
實例102	++
實例103	++
實例104	++
實例105	++
實例106	++
實例107	++
實例108	++
實例109	++
實例110	++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例111	++
實例112	+++
實例113	+++
實例114	++
實例115	+++
實例116	+++
實例117	++
實例118	++
實例119	+
實例120	++
實例121	+
實例122	++
實例123	+
實例124	++
實例125	+
實例126	++
實例127	+
實例128	++
實例129	+++
實例130	+++
實例131	++
實例132	+++
實例133	+++
實例134	+++
實例135	+++
實例136	++
實例137	++
實例138	++
實例139	++
實例140	+++
實例141	++
實例142	++
實例143	+
實例144	++
實例145	++
實例146	+
實例147	++
實例148	++
實例149	++
實例150	+++
實例151	++
實例152	++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例153	++
實例154	++
實例155	++
實例156	++
實例157	++
實例158	++
實例159	+
實例160	++
實例161	++
實例162	++
實例163	+++
實例164	++
實例165	++
實例166	++
實例167	+
實例168	+++
實例169	++
實例170	++
實例171	++
實例172	++
實例173	++
實例174	+++
實例175	++
實例176	++
實例177	+++
實例178	+++
實例179	+++
實例180	+++
實例181	+++
實例182	+++
實例183	++
實例184	++
實例185	++
實例186	++
實例187	++
實例188	+++
實例189	+++
實例190	+++
實例191	+++
實例192	+++
實例193	+++
實例194	++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例195	++
實例196	++
實例197	++
實例198	++
實例199	++
實例200	++
實例201	++
實例202	++
實例203	++
實例204	++
實例205	++
實例206	++
實例207	++
實例208	++
實例209	++
實例210	++
實例211	++
實例212	++
實例213	+++
實例214	+++
實例215	++
實例216	NA
實例217	++
實例218	+++
實例219	+++
實例220	+++
實例221	++
實例222	++
實例223	++
實例224	++
實例225	+++
實例226	++
實例227	+++
實例228	+++
實例229	++
實例230	++
實例231	++
實例232	++
實例233	++
實例234	++
實例235	++
實例236	+++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例237	+++
實例238	++
實例239	++
實例240	++
實例241	++
實例242	++
實例243	++
實例244	++
實例245	++
實例246	++
實例247	+++
實例248	++
實例249	++
實例250	++
實例251	++
實例252	+++
實例253	++
實例254	+++
實例255	++
實例256	++
實例257	+++
實例258	++
實例259	+
實例260	++
實例261	++
實例262	++
實例263	++
實例264	++
實例265	+++
實例266	++
實例267	++
實例268	+++
實例269	+++
實例270	+++
實例271	++
實例272	NA
實例273	NA
實例274	++
實例275	++
實例276	++
實例277	+++
實例278	+++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例279	+++
實例280	++
實例281	++
實例282	+++
實例283	+++
實例284	+++
實例285	+++
實例286	++
實例287	+++
實例288	+++
實例289	+
實例290	+++
實例291	+++
實例292	++
實例293	++
實例294	++
實例295	+++
實例296	+++
實例297	++
實例298	++
實例299	+++
實例300	+++
實例301	+++
實例302	+++
實例303	++
實例304	++
實例305	++
實例306	++
實例307	++
實例308	++
實例309	++
實例310	++
實例311	++
實例312	++
實例313	+
實例314	++
實例315	++
實例316	++
實例317	+
實例318	++
實例319	NA
實例320	+

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例321	++
實例322	++
實例323	++
實例324	+
實例325	NA
實例326	++
實例327	+
實例328	++
實例329	++
實例330	++
實例331	++
實例332	++
實例333	++
實例334	NA
實例335	++
實例336	++
實例337	++
實例338	++
實例339	++
實例340	++
實例341	+++
實例342	++
實例343	+++
實例344	++
實例345	+++
實例346	+++
實例347	+
實例348	++
實例349	+++
實例350	++
實例351	+
實例352	++
實例353	NA
實例354	NA
實例357	++
實例358	++
實例359	++
實例360	++
實例361	++
實例362	++
實例363	+++
實例364	++

實例編號	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
實例365	++
實例366	++
實例367	++
實例368	++
實例369	++
實例370	++
實例371	++
實例372	+
實例373	+
實例374	++
實例375	+
實例376	++
實例377	++
實例378	++
實例379	+++
實例380	++
實例381	++

NA =不可獲得

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司

<120> 作為抗癌劑之三環化合物

<130> 12455

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 21
<212> PRT
<213> 菸草葉脈斑點病毒

<400> 1

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
1 5 10 15

Arg Phe Gln Ser Met
20

<210> 2
<211> 39
<212> PRT
<213> 菸草葉脈斑點病毒

<400> 2

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
1 5 10 15

Arg Phe Gln Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
20 25 30

His Glu Asp Thr Gly His Met
35

<210> 3
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 生物素標記之組蛋白肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 乙醯化

<400> 3

Ser Gly Arg Gly Lys Gly Gly Lys Gly Leu Gly Lys Gly Gly Ala Lys
1 5 10 15

Arg His Arg Lys Val
20

201713657

發明摘要

※ 申請案號：105114608

※ 申請日： 105. 5. 11 ※IPC 分類：C07D 471/14、519/00 (2006.01)
A61K 31/437、31/439、31/444 (2006.01)
31/4545、31/496、31/519 (2006.01)
31/5377、31/541、31/554 (2006.01)
31/675、31/683、 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

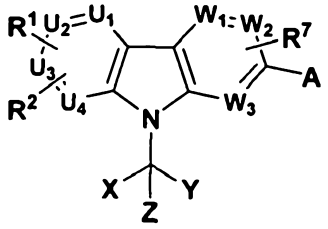
【發明名稱】

作為抗癌劑之三環化合物

TRICYCLIC COMPOUNDS AS ANTICANCER AGENTS

【中文】

本發明係關於下式之三環化合物

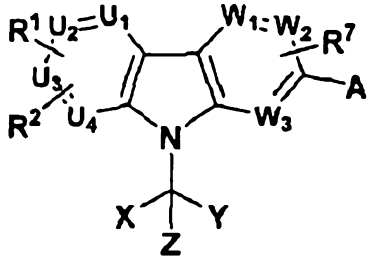


(I)

其中所有取代基在本文中定義，以及包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及在治療各種病症中使用該等組合物之方法。

【英文】

The present invention is directed to tricyclic compounds of the formula



(I)

wherein all substituents are defined herein, as well as pharmaceutically acceptable compositions comprising compounds of the invention and methods of using said compositions in the treatment of various disorders.

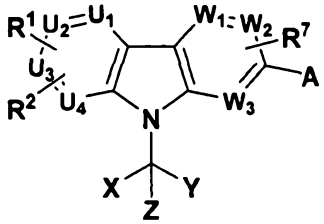
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

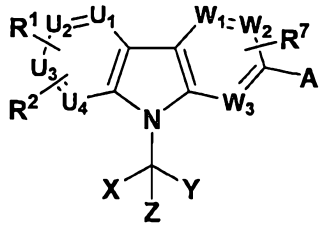
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種下式之化合物，



(I)

其中

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

W_1、W_2及W_3獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基，其中取代基為一或多個R；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷

基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

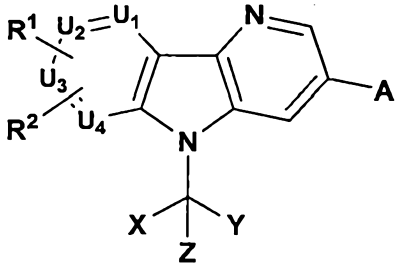
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

R^7為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-OR^4、CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

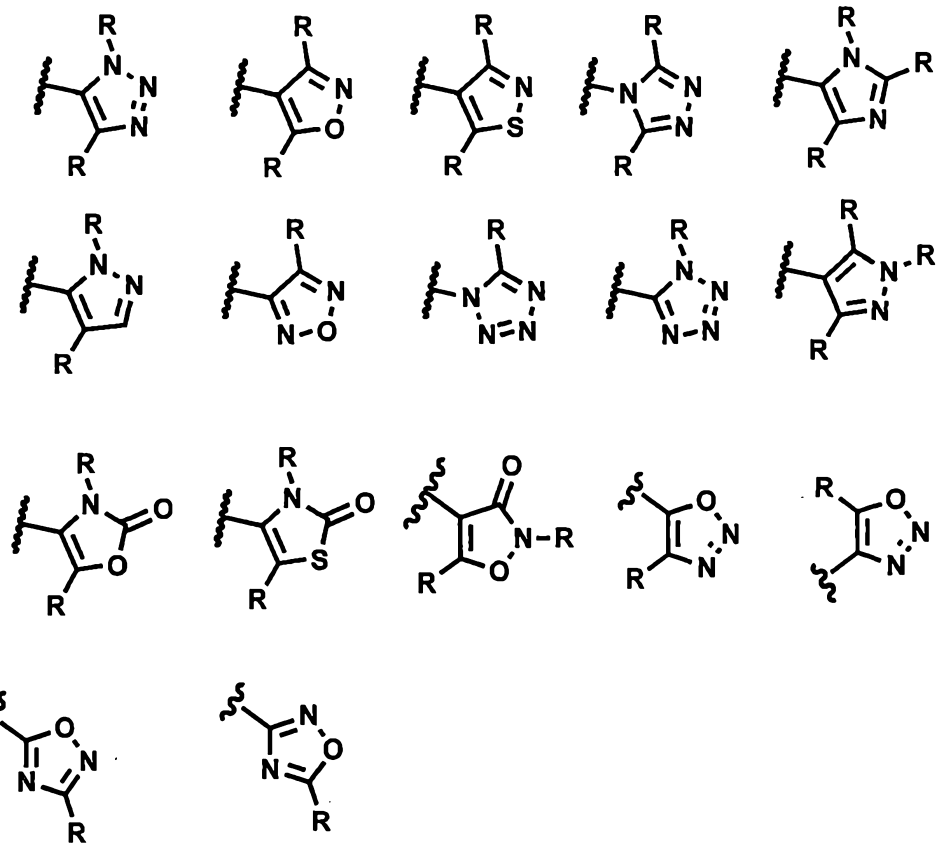
2. 如請求項1之化合物，



其中：

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為



;

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、

$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

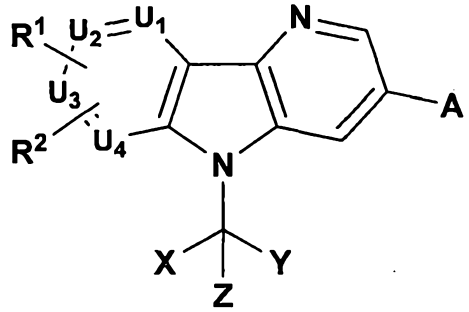
R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

3. 如請求項1或2之化合物，其具有式(II)

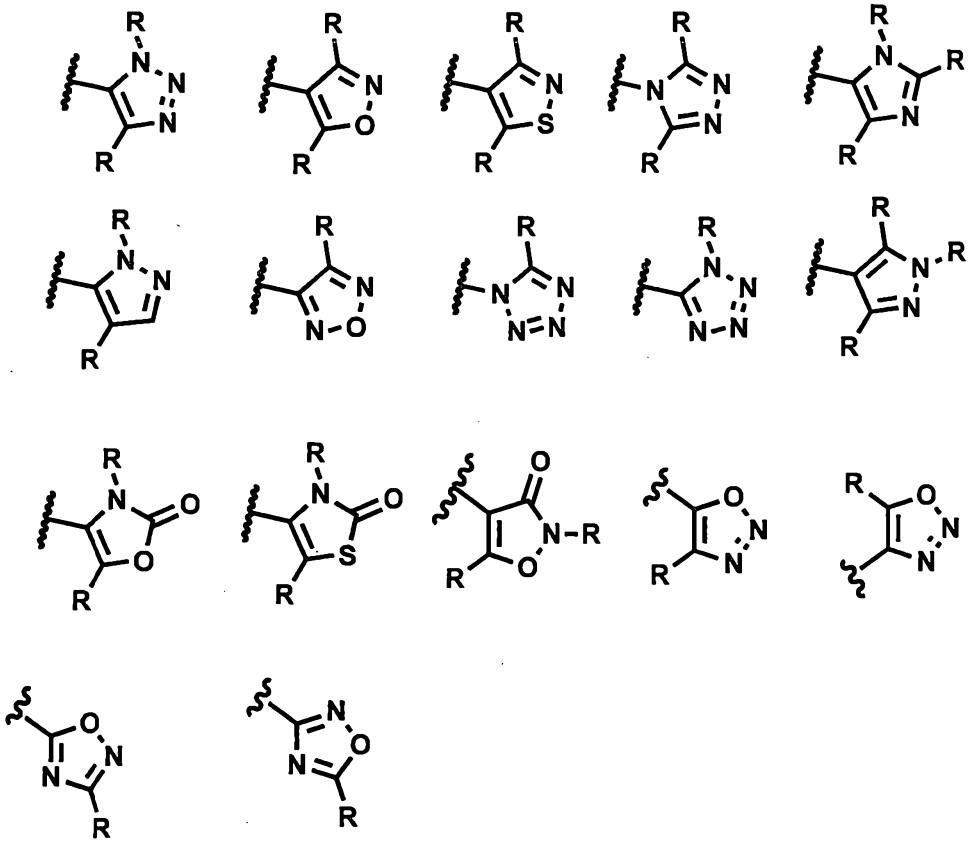


(II)

其中：

U_1、U_2、U_3及U_4獨立地為-N-或-CH-，其限制條件為其中之至少一者為-N-；

A為



;

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、

$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

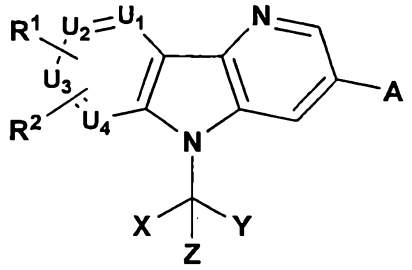
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

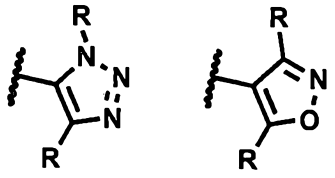
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

4. 如請求項1或2之化合物，其具有下式



(II)

其中



A為 ；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況

經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

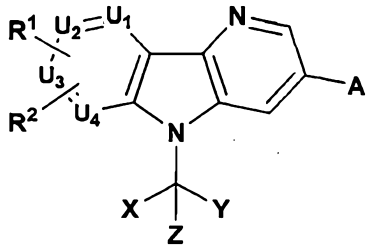
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

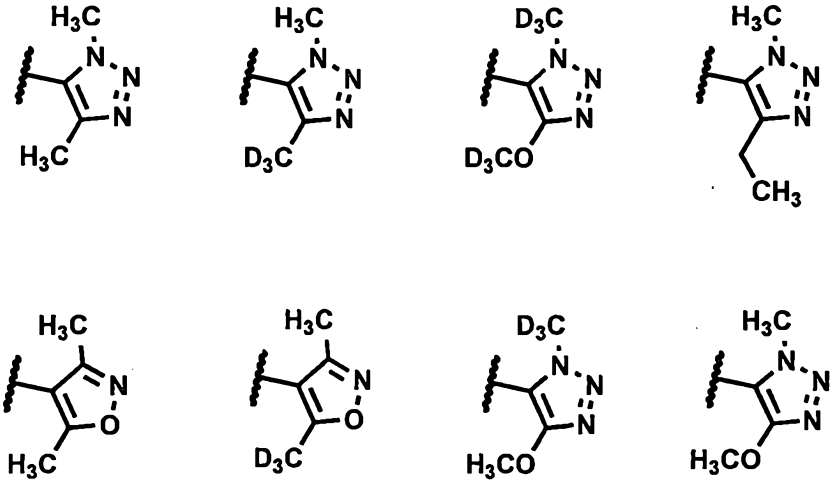
5. 如請求項1或2之化合物，其具有下式



(II)

其中：

A為



；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環

基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

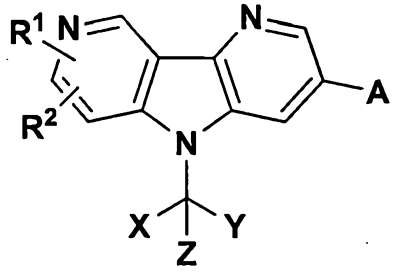
R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

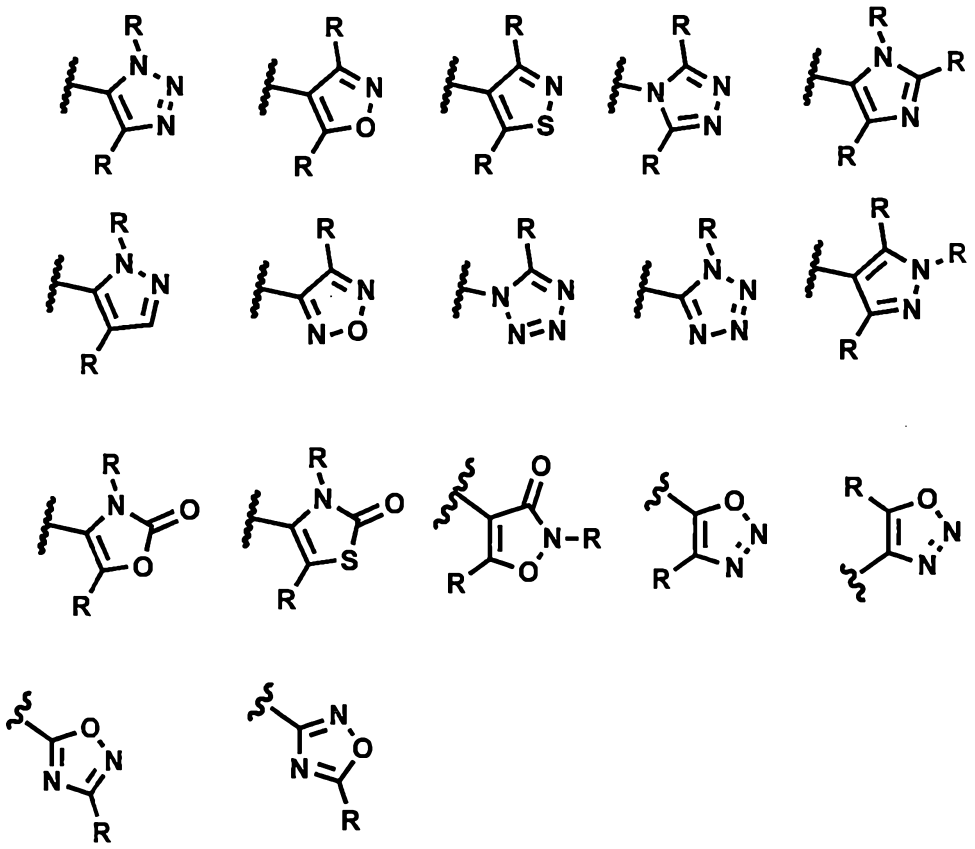
6. 如請求項1至2中任一項之化合物，其具有下式



(III)

其中：

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、-OR^4、-NR^3R^4、-$CONR^3R^4$、-COOH、-$OCONR^3R^4$、-NR^6OCOR^3、-$NR^6CONR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、-NR^6SO_2-視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^6SO_2-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-NR^6SO_2-或視情況經取代之雜環基-NR^6SO_2-；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、-$CONR^3R^4$、-NR^6COOR^4、-$NR^6CONR^3R^4$、-NR^6COR^4、-$NR^6SO_2R^5$、-$SO_2NR^3R^4$、-$NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之芳基-SO_2、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷

基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

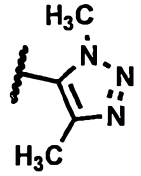
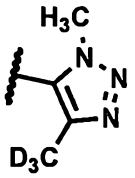
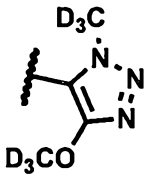
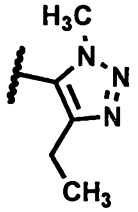
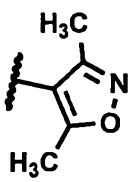
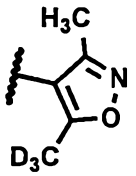
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

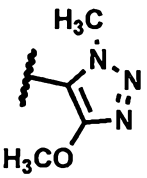
R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

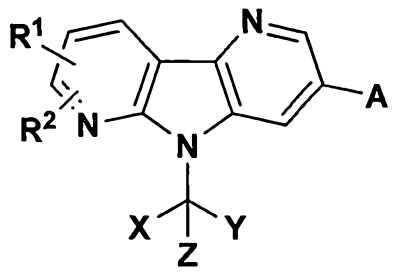
7. 如請求項6之化合物，其中

A為


。

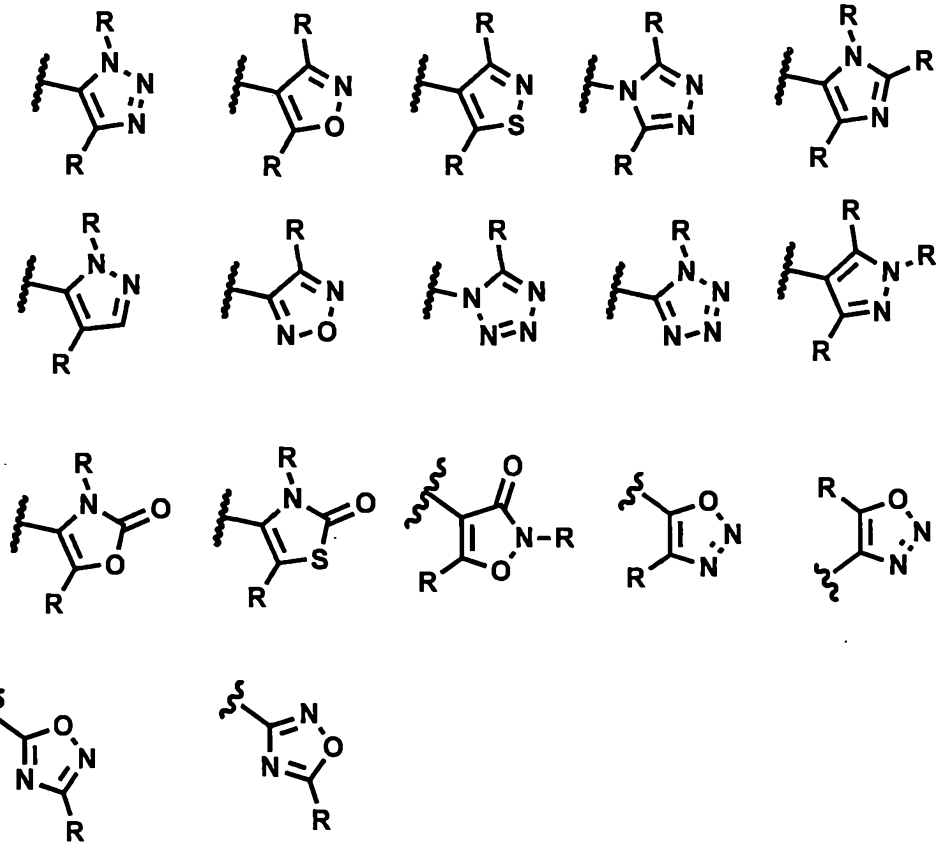
8. 如請求項1或2之化合物，其具有下式



(IV)

其中：

A為



；

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或

$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基-CO-、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}$

C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

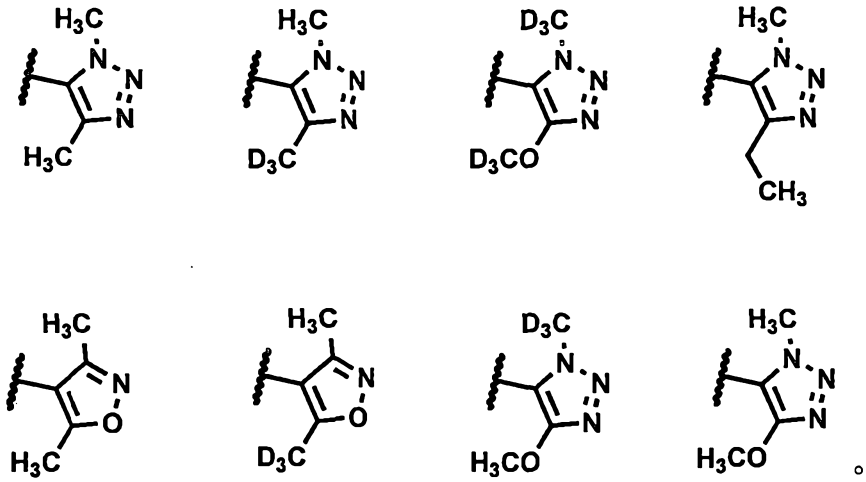
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

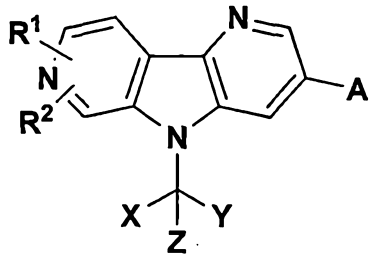
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

9. 如請求項8之化合物，其中

A為



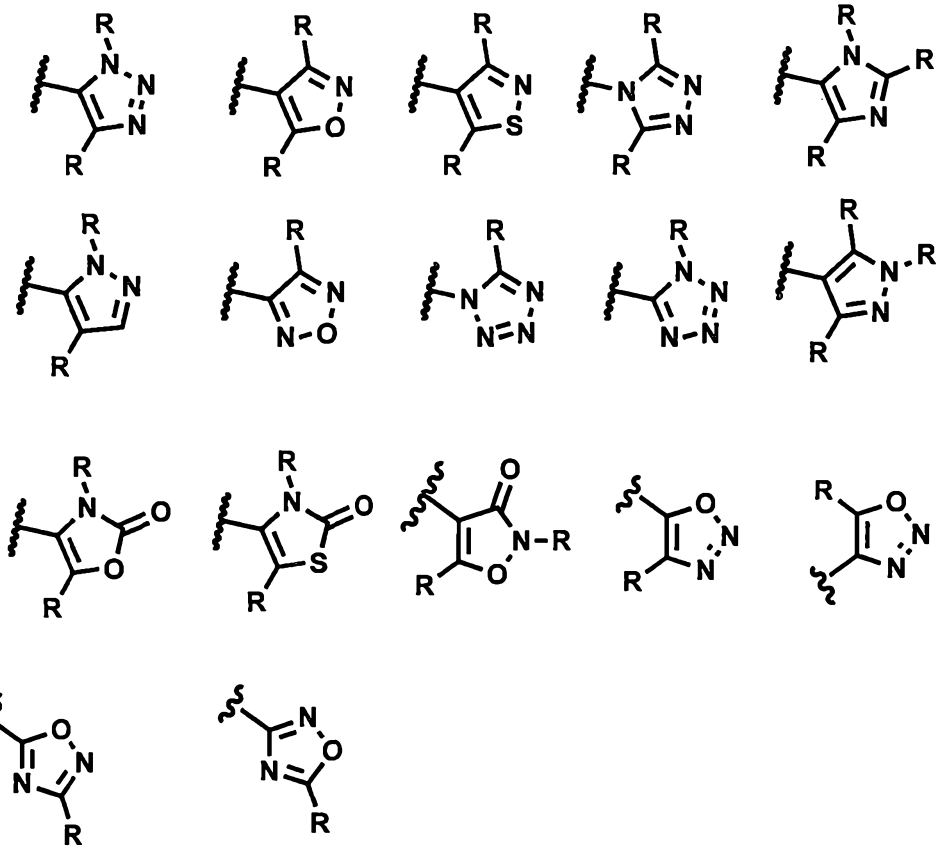
10. 如請求項1或2之化合物，其具有下式



(V)

其中：

A為



;

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1-C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、

$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

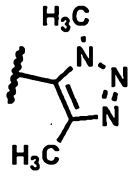
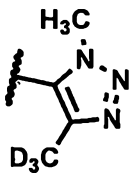
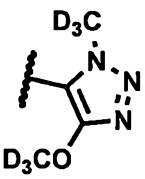
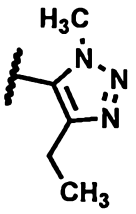
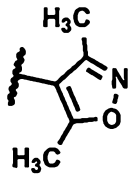
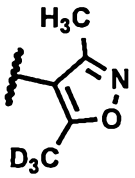
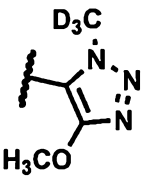
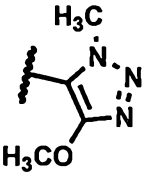
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

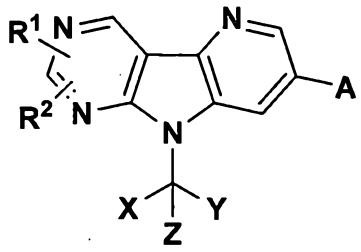
11. 如請求項10之化合物，其中

A為

。

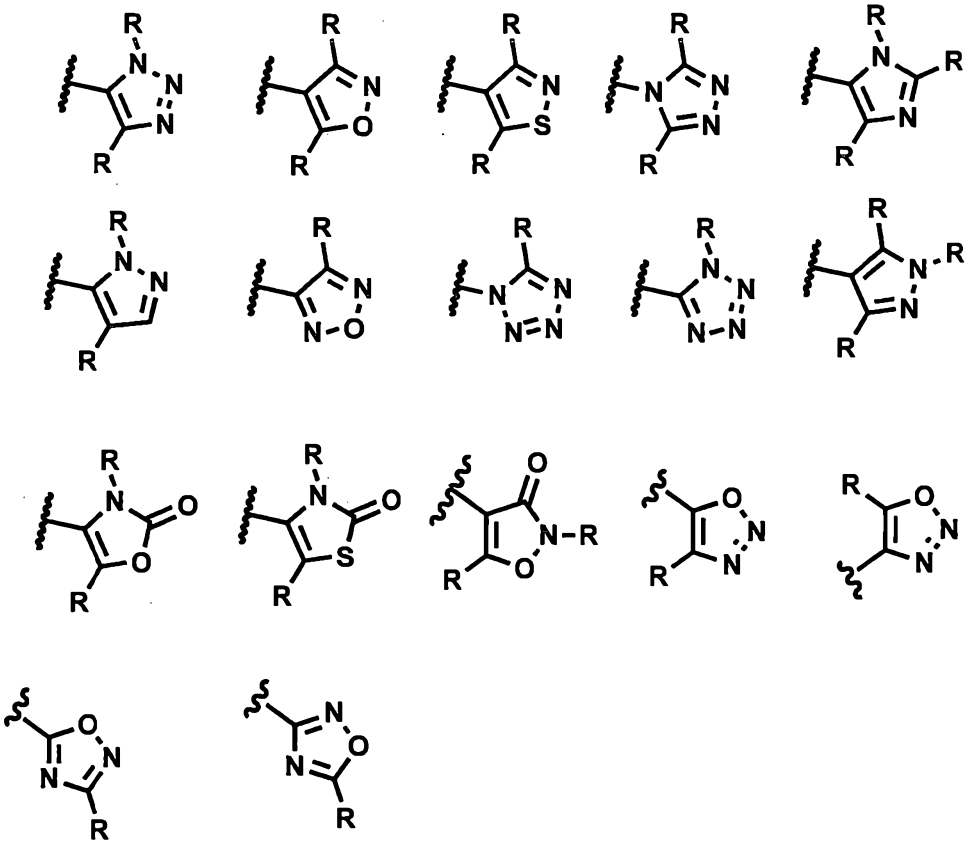
12. 如請求項1或2之化合物，其具有下式



(VI)

其中：

A為



;

R獨立地為一或多個氫、CD_3、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、CN、CF_3、CH_2F、CHF_2、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之雜環基、$-OR^4$、$-CONR^3R^4$、$-NR^3R^4$、$NR^3R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6OCOR^3$、$-NR^6COR^3$、$NR^6COR^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CO_2R^3$、$NR^6CO_2R^3(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6CONR^3R^4$、$-SO_2NR^3R^4$、$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$或$NR^6SO_2R^4(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

X及Y獨立地選自氫、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

Z為氫、鹵素、-OH、$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；

R^1在每次出現時獨立地為一或多個氫、鹵素、-CN、$-OR^4$、$-NR^3R^4$、$-CONR^3R^4$、-COOH、$-OCONR^3R^4$、$-NR^6OCOR^3$、

$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基-CO-、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之雜環基-CO-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、$-NR^6SO_2-$視情況經取代之雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-NR^6SO_2-$或視情況經取代之雜環基$-NR^6SO_2-$；

R^2為氫、鹵素、-CN、OH、$-CONR^3R^4$、$-NR^6COOR^4$、$-NR^6CONR^3R^4$、$-NR^6COR^4$、$-NR^6SO_2R^5$、$-SO_2NR^3R^4$、$-NR^6SO_2NR^3R^4$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之芳基$-SO_2$、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^3為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基$-SO_2-$、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基，

R^4為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基或視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基；

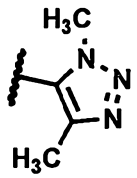
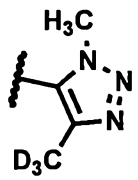
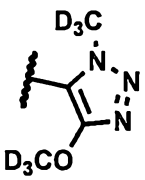
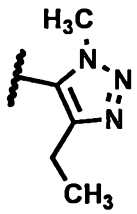
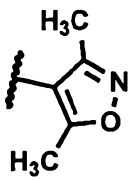
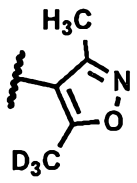
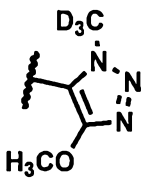
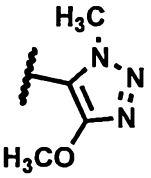
R^5為氫、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、氰基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之芳氧基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基-SO_2-、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6為氫或視情況經取代之(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

13. 如請求項12之化合物，其中

A為









。

14. 如請求項1之化合物，其係選自以下：

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-

5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-乙氧基-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-($^{2}H_3$)甲氧基-5-[5-($^{2}H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-($^{2}H_3$)甲氧基-5-[5-($^{2}H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-乙氧基-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-10-甲磺醯基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(3-氟吡啶-2-基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(3-氟吡啶-2-基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(2-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-乙氧基-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[氧雜環己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

8-[(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-13-甲氧基-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

13-(環丙基甲氧基)-8-[(S)-(4,4-二氟環己基)(苯基)甲基]-10-甲磺醯基-5-[4-($^2H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-3,8,12-三氮雜

三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

N-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-13-基]環丙烷磺醯胺，

13-(環丙基甲氧基)-5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-10-甲磺醯基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯，

10-甲磺醯基-13-甲氧基-5-(4-甲氧基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯

[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]甲醇，

2-{13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-10-基}丙-2-醇，

13-甲氧基-5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}甲醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-13-甲氧基-8-[(S)-氧雜環己烷-4-

基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基]丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2,4,6,10,12-六烯-10-基}丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

2-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基}丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-12-基]丙-2-醇，

2-[5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

2-[5-(4-乙基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基]丙-2-醇，

4-{5-[4-($^{2}H_3$)甲基-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]-8-[(S)-氧雜環己烷-4-基(苯基)甲基]-3,8,10-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-六烯-11-基}-1λ^{6},4-硫代嗎啉-1,1-二酮，或

2-{8-[(S)-(4-氟苯基)(氧雜環己烷-4-基)甲基]-5-[5-($^2H_3$)甲基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]-3,8,12-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(13),2(7),3,5,9,11-六烯-11-基}丙-2-醇，

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

15. 如請求項1、2及14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其用作藥物。

16. 如請求項1、2及14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其用於治療溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀。

17. 如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中該疾病或病狀為癌症。

18. 如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。

19. 如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤或AML。

20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

21. 如請求項20之醫藥組合物，其用作藥物。

22. 如請求項20之醫藥組合物，其用於治療溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該疾病或病狀為癌症。

24. 如請求項23之醫藥組合物，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。
25. 如請求項23之醫藥組合物，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤或AML。
26. 一種組合醫藥產品，其包含如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，以及一或多種其他治療活性劑。
27. 如請求項26之組合醫藥產品，其用作藥物。
28. 如請求項26之組合醫藥產品，其用於治療溴結構域抑制劑所指示之疾病或病狀。
29. 如請求項28之組合醫藥產品，其中該疾病或病狀為癌症。
30. 如請求項29之組合醫藥產品，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。
31. 如請求項29之組合醫藥產品，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤或AML。
32. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體之用途，其用於製造用以抑制溴結構域之藥物。
33. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體之用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。
34. 如請求項33之用途，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺

癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、胰臟癌、肝癌、肝細胞癌、神經母細胞瘤、其他實體腫瘤或其他血液癌症。

35. 如請求項34之用途，其中該癌症為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、多發性骨髓瘤或AML。