



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I861163 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：109124425 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 20 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/58 (2006.01)* *C07J63/00 (2006.01)*
C07J71/00 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/19 美國 62/876,467
2019/12/20 美國 62/952,048

(71)申請人：美商瑞塔醫藥有限責任公司 (美國) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：江昕 JIANG, XIN (CN)；班德 克里斯多福 F BENDER, CHRISTOPHER F.
(US)；維斯尼克 米蓮恩 VISNICK, MELEAN (US)；都 夏 DO, HA (VN)；孫海
洲 SUN, HAIZHOU (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2012125488A1 WO 2014040056A1

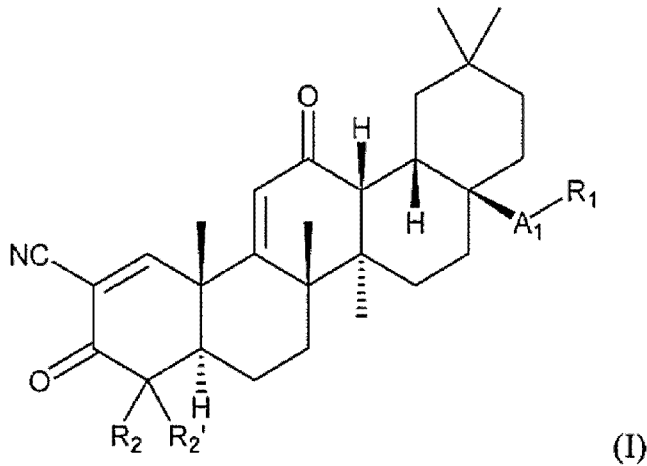
審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：1 共 218 頁

(54)名稱
C17 經極性取代之雜芳合成三萜類化合物及其使用方法

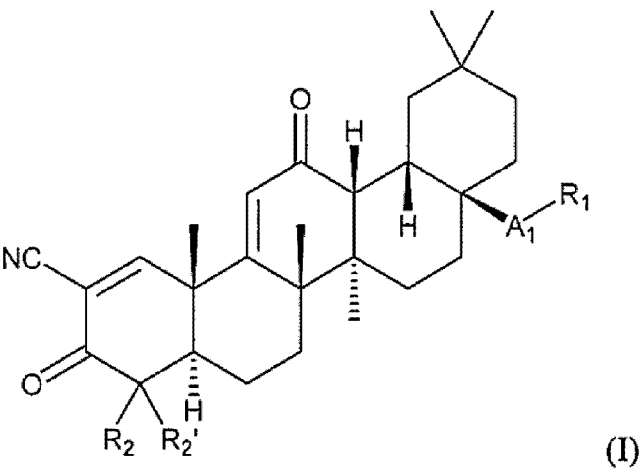
(57)摘要

本發明揭示下式化合物：



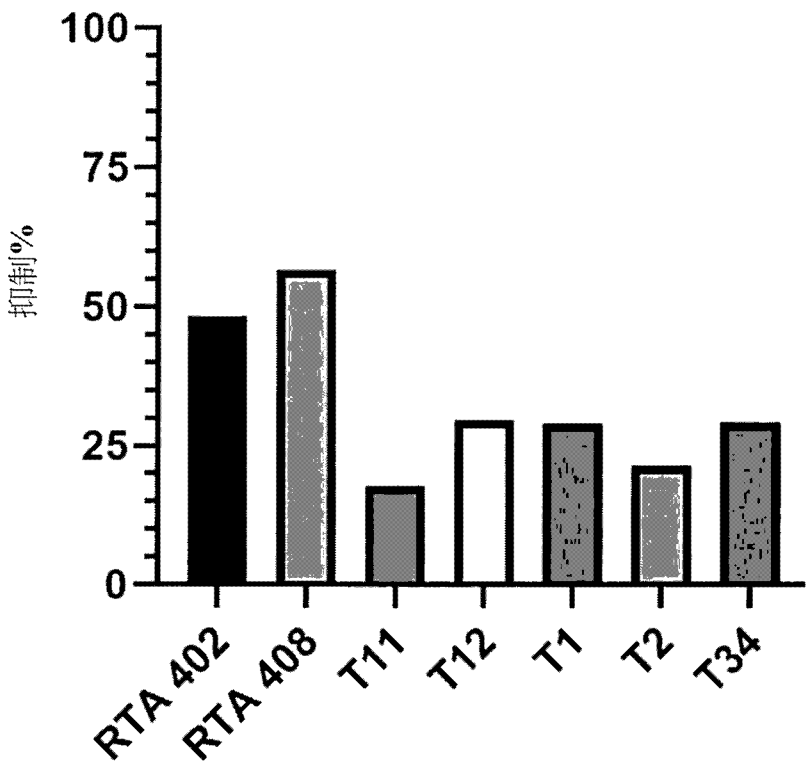
其中變數定義於本文中。亦提供其醫藥組合物。在一些態樣中，本文所提供之化合物及組合物可用作抗氧化性發炎調節劑。在一些態樣中，本發明提供本文所描述之化合物及組合物用於治療疾病及病症，包括與發炎及癌症相關之疾病及病症的方法。

Disclosed herein are compounds of the formula:



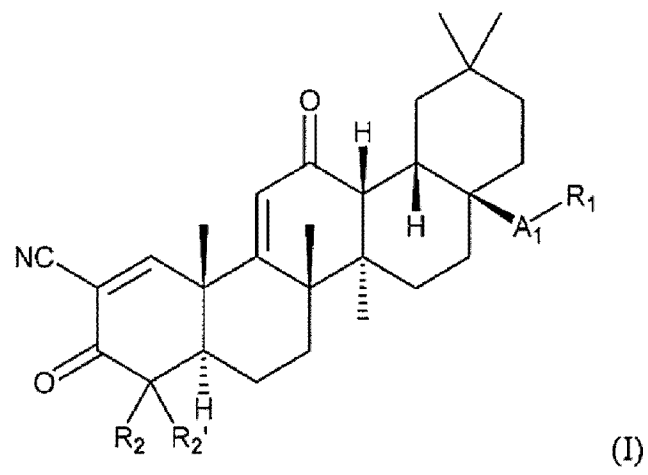
wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions thereof. In some aspects, the compounds and compositions provided herein may be used as antioxidant inflammation modulators. In some aspects, the present disclosure provides methods wherein the compounds and composition described herein are used for the treatment of diseases and disorders, including those associated with inflammation and cancer.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I861163

【發明摘要】

【中文發明名稱】

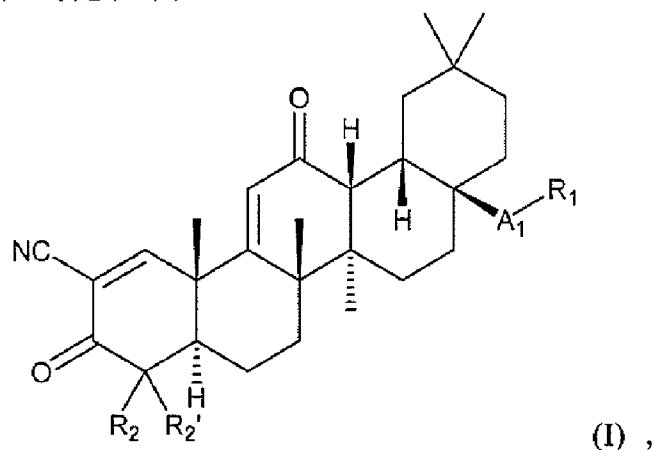
C17經極性取代之雜芳合成三萜類化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

C17 POLAR-SUBSTITUTED HETEROAROMATIC SYNTHETIC TRITERPENOIDS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

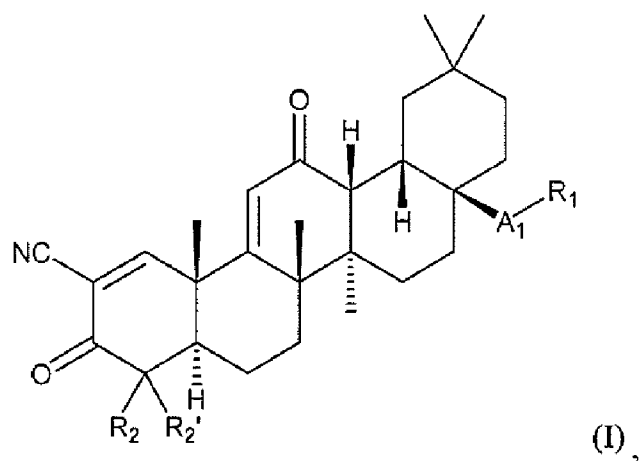
本發明揭示下式化合物：



其中變數定義於本文中。亦提供其醫藥組合物。在一些態樣中，本文所提供之化合物及組合物可用作抗氧化性發炎調節劑。在一些態樣中，本發明提供本文所描述之化合物及組合物用於治療疾病及病症，包括與發炎及癌症相關之疾病及病症的方法。

【英文】

Disclosed herein are compounds of the formula:



wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions thereof. In some aspects, the compounds and compositions provided herein may be used as antioxidant inflammation modulators. In some aspects, the present disclosure provides methods wherein the compounds and composition described herein are used for the treatment of diseases and disorders, including those associated with inflammation and cancer.

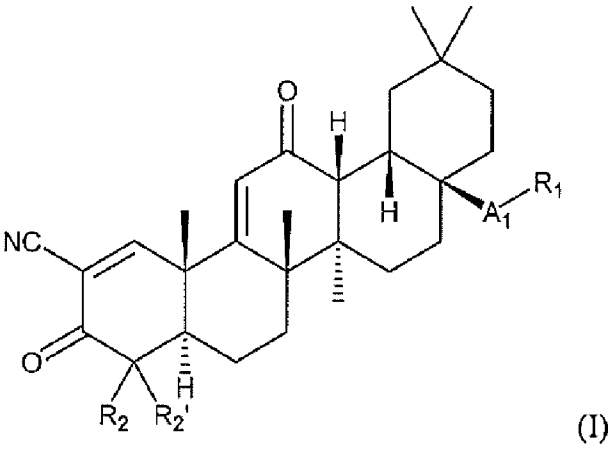
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

C17經極性取代之雜芳合成三萜類化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

C17 POLAR-SUBSTITUTED HETEROAROMATIC SYNTHETIC
TRITERPENOIDS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明大體上關於生物學、化學及醫學領域。更特定言之，其關於用於治療及預防疾病及病症，諸如與氧化壓力及發炎相關之疾病及病症之化合物、組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 天然存在之三萜類化合物齊墩果酸之消炎及抗增生活性已藉由化學修飾加以改善。舉例而言，已研發出2-氰基-3,12-二側氧基齊墩果烷-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO)及相關化合物(Honda等人, 1997；Honda等人, 1998；Honda等人, 1999；Honda等人, 2000a；Honda等人, 2000b；Honda,等人, 2002；Suh等人1998；Suh等人, 1999；Place等人, 2003；Liby等人, 2005；及美國專利6,326,507、6,974,801、7,435,755、7,795,305、7,863,327、7,915,402、7,943,778、8,034,955、8,071,632、8,124,656、8,124,799、8,129,429、8,338,618、8,394,967、8,440,820、8,440,854、8,455,544、8,586,775、8,993,640、9,090,574、9,102,681、9,249,089、9,278,912、9,278,913、9,290,536、9,593,074、9,701,709、9,512,094、9,556,222、9,670,147、9,757,359、9,856,286、9,889,143、10,093,614、10,105,372、10,398,711、10,501,489或10,556,858)。已臨

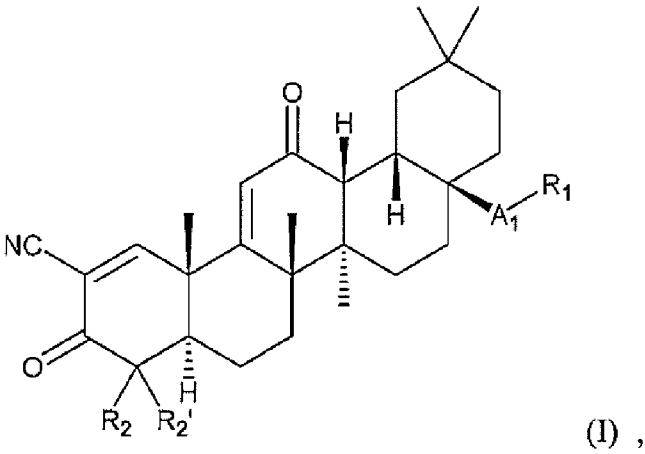
床上，包括例如針對癌症、慢性腎病、肺動脈性高血壓及弗里德希氏共濟失調(Friedreich's Ataxia)之治療對甲基巴多索隆(Bardoxolone methyl) (CDDO-Me；RTA 402)及奧瑪韋隆(omaveloxolone) (RTA 408)進行評估(Pergola等人, 2011；Hong等人, 2012；美國專利8,993,640)。

【0003】齊墩果酸(OA)之合成三萜類化合物類似物亦顯示為細胞發炎性過程，諸如由小鼠巨噬細胞中可誘發氧化氮合成酶(iNOS)及COX-2之IFN- γ 所致之誘發的抑制劑。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)；及Honda等人(2002)。另一三萜類化合物樺木酸之合成衍生物亦顯示抑制細胞發炎性過程，但此等化合物之特徵不太廣泛(Honda等人, 2006)。此等合成三萜類化合物分子之藥理學為複雜的。衍生自齊墩果酸之化合物已顯示影響多個蛋白質目標之功能且藉此調節與氧化壓力、細胞週期控制及發炎相關之若干重要細胞信號傳導路徑之活性(例如Dinkova-Kostova等人, 2005；Ahmad等人, 2006；Ahmad等人, 2008；Liby等人, 2007a)。儘管樺木酸衍生物已顯示相當之消炎特性，但與OA衍生化合物相比，其亦顯示在藥理學方面具有顯著差異(Liby等人, 2007b)。在已知三萜類化合物衍生物之生物活性概況變化之條件下且考慮到可用具有強效抗氧化及消炎效果之化合物治療或預防之廣泛多種疾病以及在此多種疾病內呈現之高度未滿足醫療需要，故需要合成可具有經改善生物活性概況以治療一或多種適應症之具有多樣結構的新型化合物。

【發明內容】

【0004】本發明提供具有消炎及/或抗氧化特性之新穎合成三萜類化合物衍生物、醫藥組合物以及其製造方法及其使用方法。

【0005】在一個態樣中，提供下式化合物：



其中：

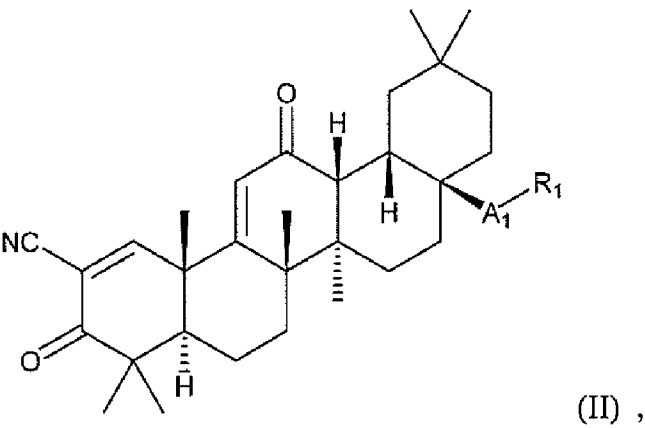
A₁為-雜芳二基(C_{≤3})-；

R₁為經極性取代之烷基(C_{≤3})；且

R₂及R₂'各自獨立地為氫或甲基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】 在一些實施例中，該等化合物經進一步定義：



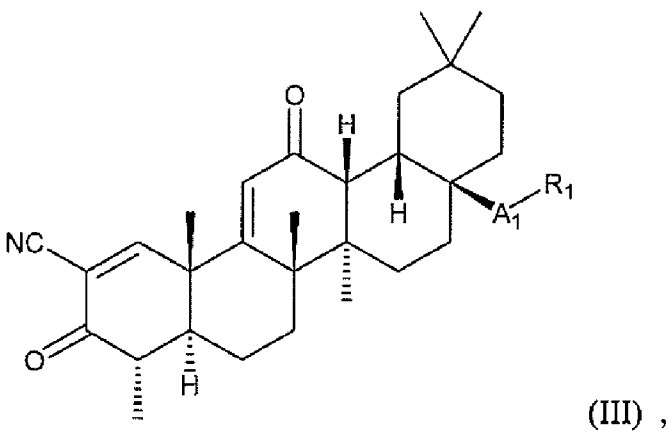
其中：

A₁為-雜芳二基(C_{≤3})-；且

R₁為經極性取代之烷基(C_{≤3})；

或其醫藥學上可接受之鹽。

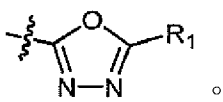
【0007】 在一些實施例中，該等化合物經進一步定義：



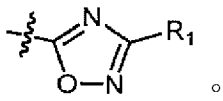
其中：

A₁為-雜芳二基_(C≤3)-；
R₁為經極性取代之烷基_(C≤3)；及
或其醫藥學上可接受之鹽。

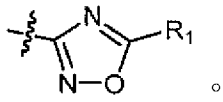
【0008】 在一些實施例中，-A₁-R₁為：



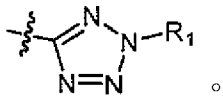
【0009】 在其他實施例中，-A₁-R₁為：



【0010】 在再其他實施例中，-A₁-R₁為：

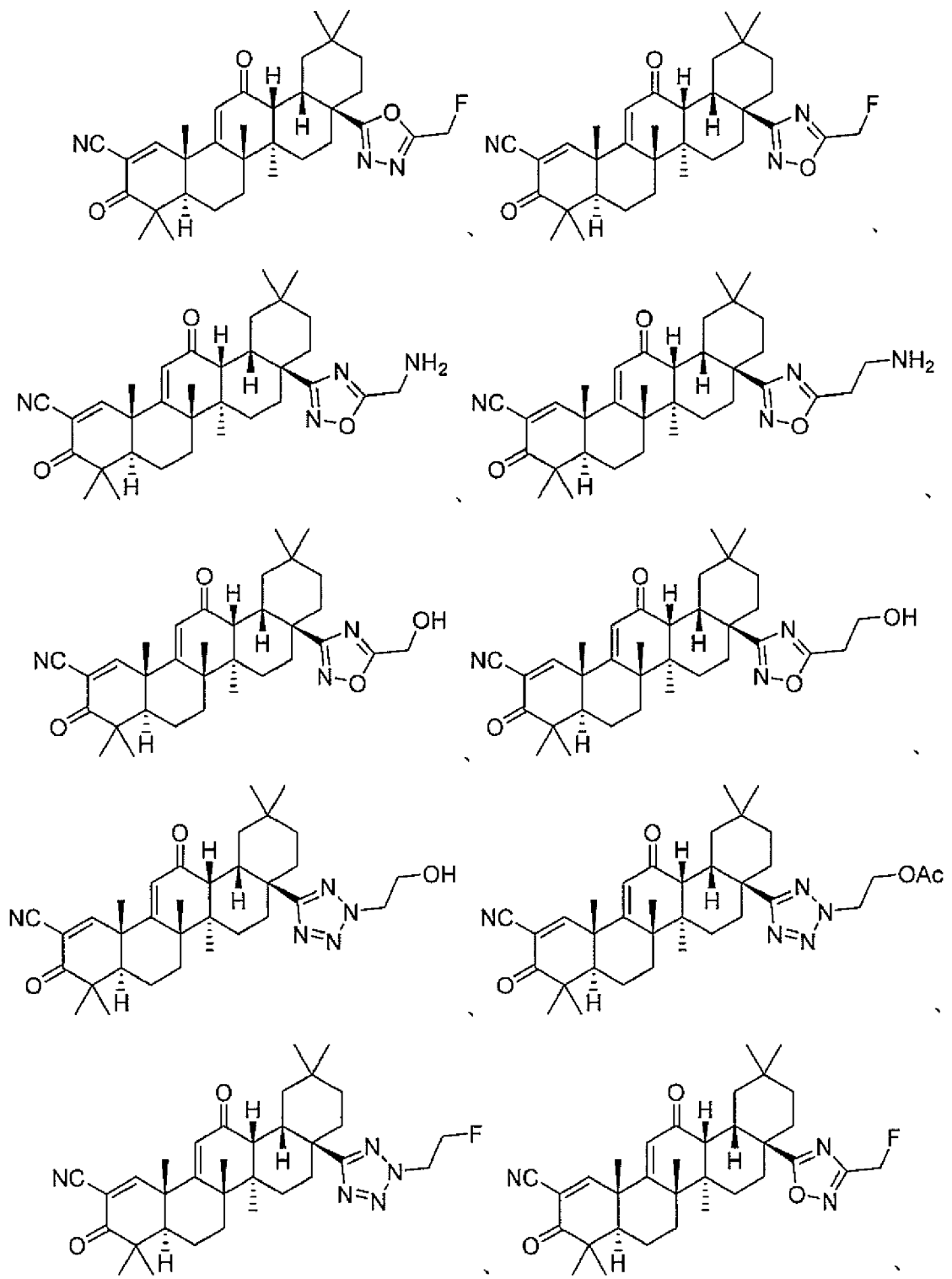


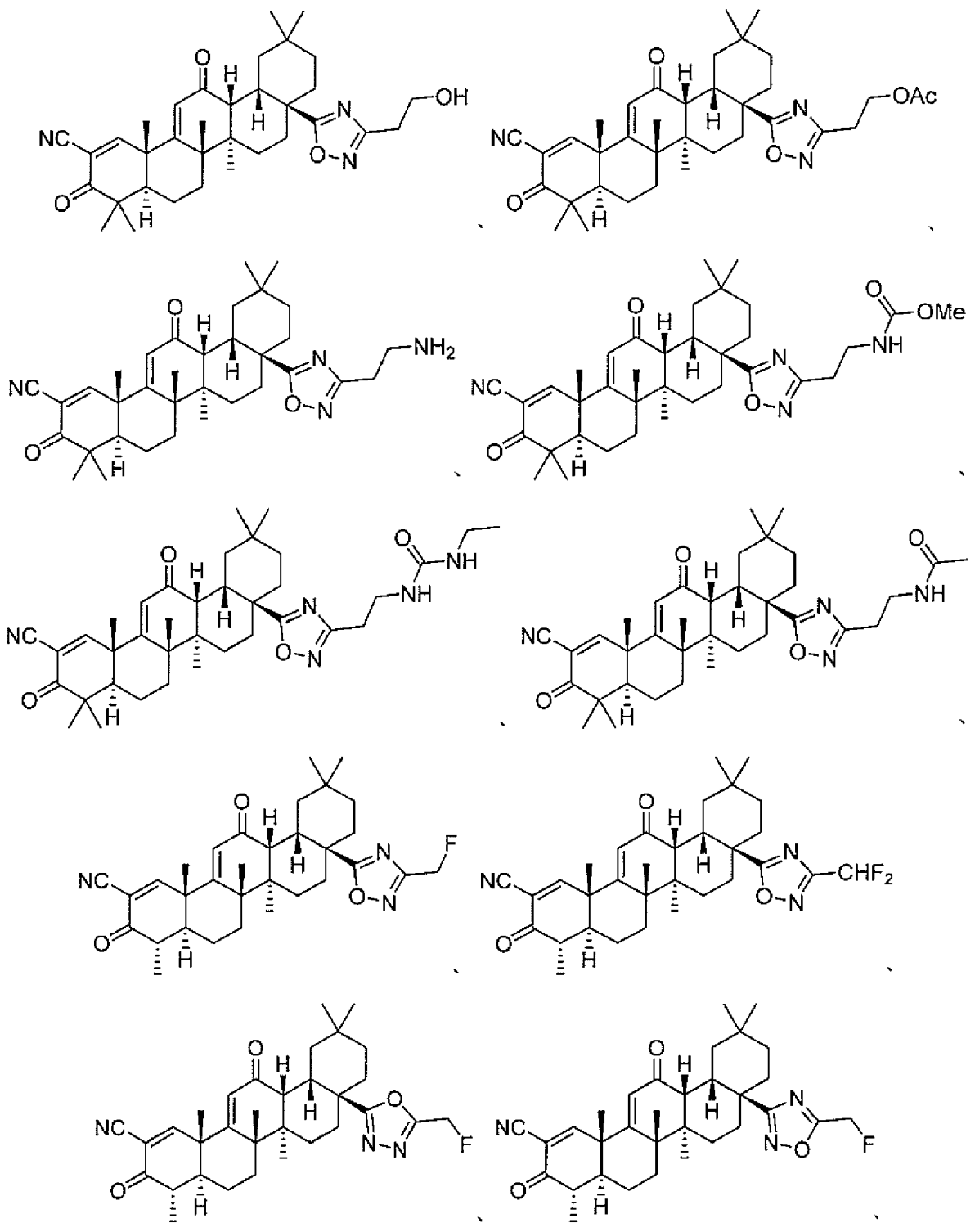
【0011】 在又其他實施例中，-A₁-R₁為：

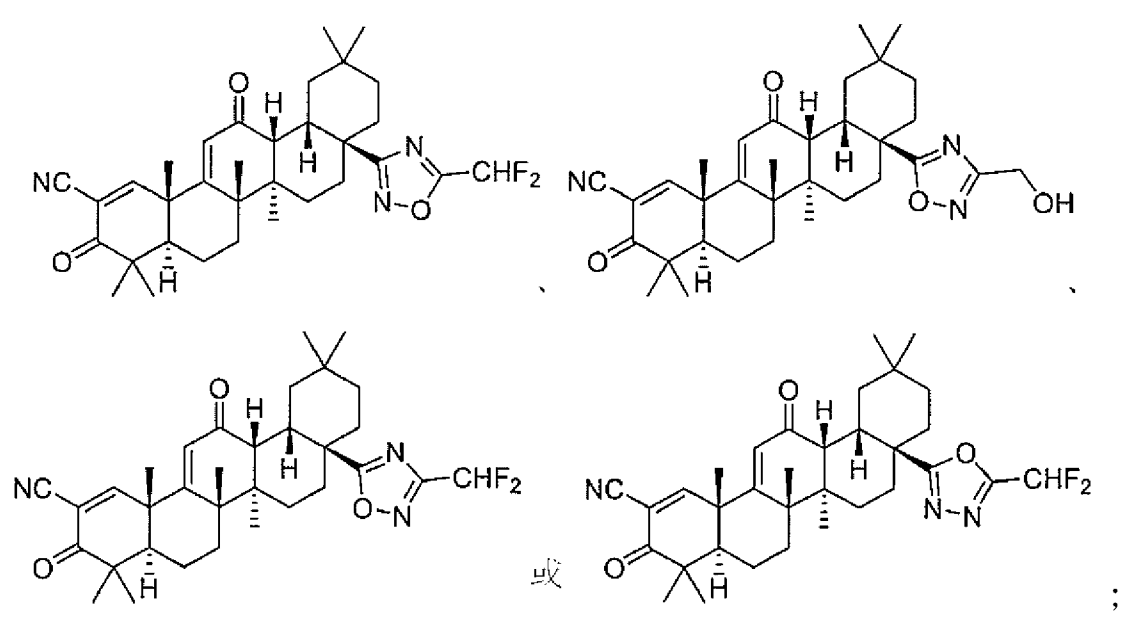


【0012】 在一些實施例中，R₁為經極性取代之乙基。在其他實施例中，R₁為經極性取代之甲基。在一些實施例中，R₁為經單極性取代之烷基_(C≤3)。在另外實施例中，R₁為經單極性取代之乙基。在其他實施例中，R₁為經單極性取代之甲基。在一些實施例中，R₁為單胺烷基_(C≤3)、單氟烷基

($C_{\leq 3}$)或單羥烷基($C_{\leq 3}$)。在一些實施例中， R_1 為諸如2-胺乙基或胺甲基之單胺烷基($C_{\leq 3}$)。在其他實施例中， R_1 為諸如2-氟乙基或氟甲基之單氟烷基($C_{\leq 3}$)。在再其他實施例中， R_1 為諸如2-羥乙基或羥甲基之單羥烷基($C_{\leq 3}$)。在又其他實施例中， R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，該化合物進一步定義為：

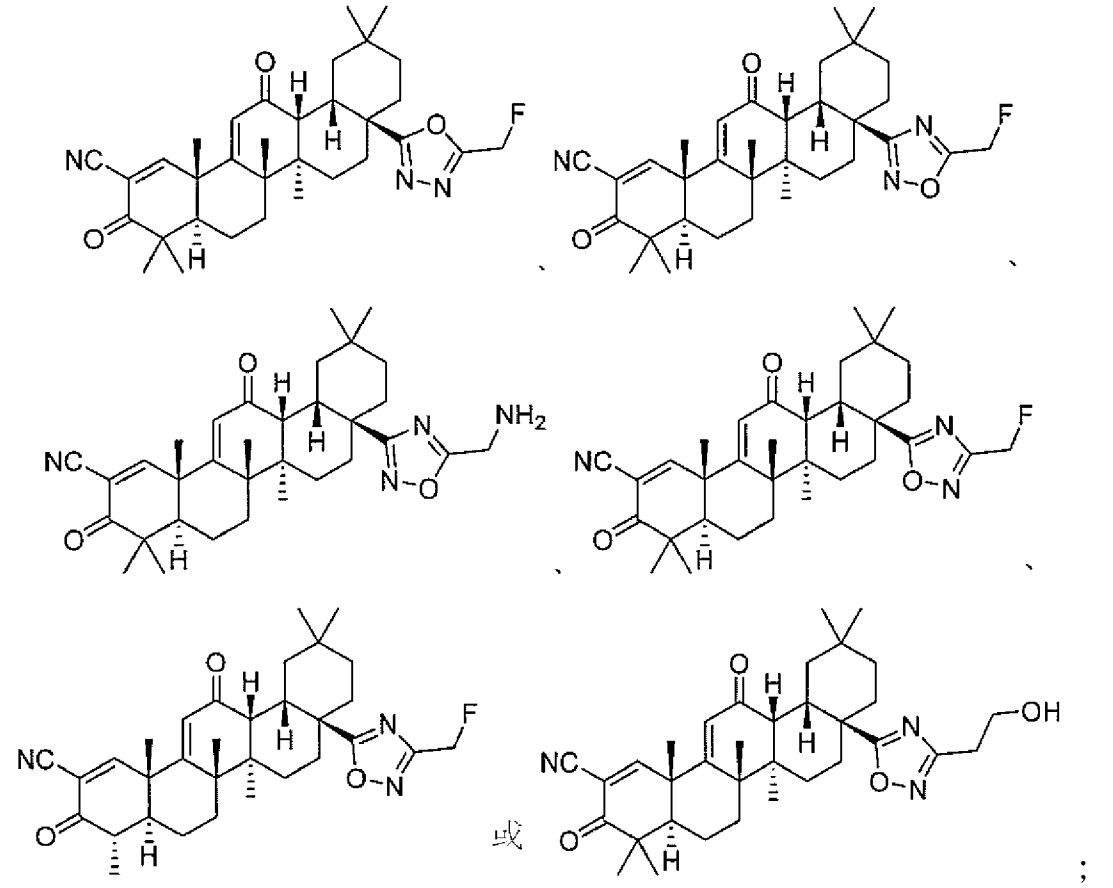






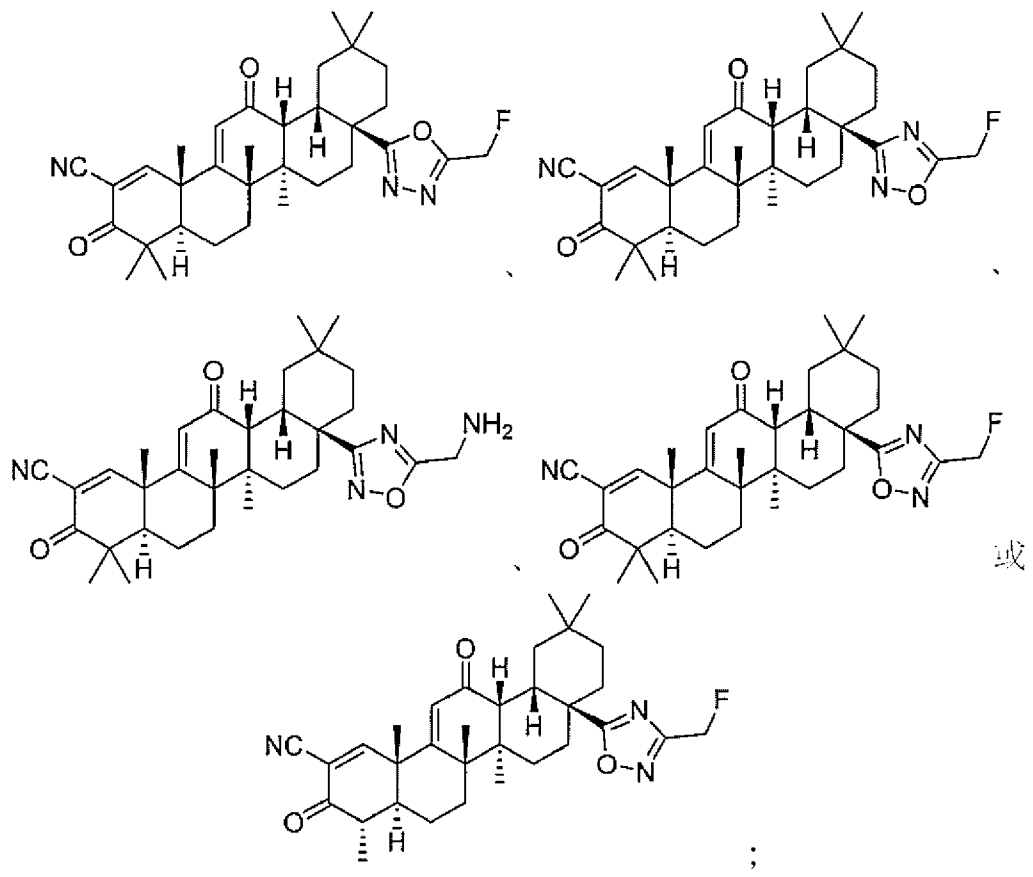
或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 在另外實施例中，該等化合物進一步定義為：



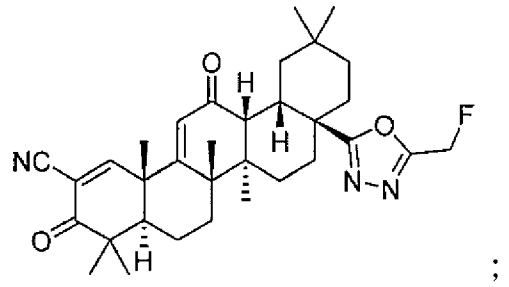
或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在再另外實施例中，該等化合物進一步定義為：



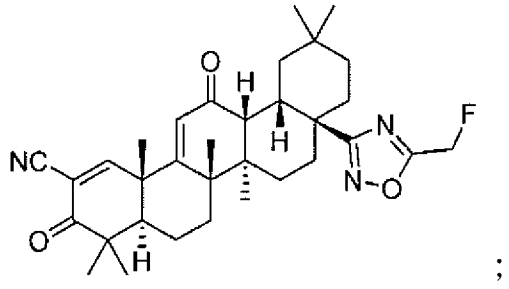
或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在又另外實施例中，該化合物進一步定義為：



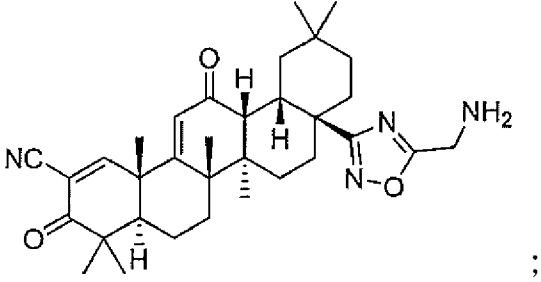
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在其他實施例中，該化合物進一步定義為：



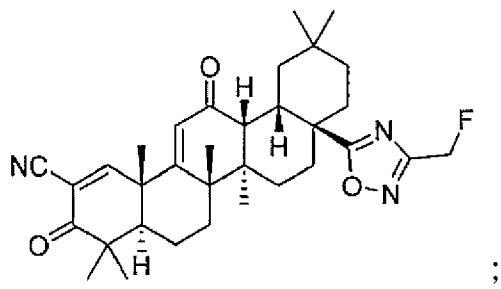
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在再其他實施例中，該化合物進一步定義為：



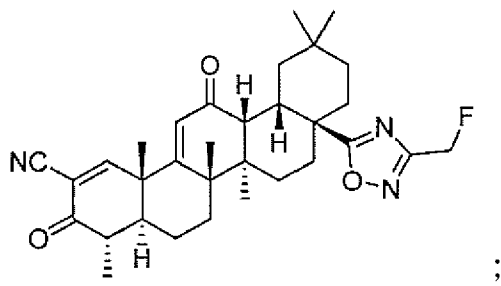
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 在又其他實施例中，該化合物進一步定義為：



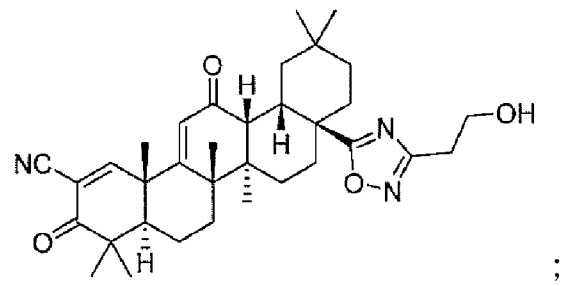
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 在其他實施例中，該等化合物進一步定義為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0020】 在再其他實施例中，該等化合物進一步定義為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0021】 在一些實施例中，該等化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(胺甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(2-胺乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(羥甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(2-(2-羥乙基)-2*H*-四唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

乙酸2-(5-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氫基-

2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-

1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫萘-4a(2H)-基)-2H-四唑-2-基)乙酯；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(2-(2-氟乙基)-2H-四唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

乙酸2-(5-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-

2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-

1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫萘-4a(2H)-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)乙酯；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(2-胺乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(2-(5-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-

2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-

1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫萘-4a(2H)-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)胺基甲酸甲酯；

1-(2-(5-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氟基-
2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-
1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫茚-4a(2H)-基)-1,2,4-
噁二唑-3-基)乙基)-3-乙基脲；

N-(2-(5-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氟基-
2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-
1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫茚-4a(2H)-基)-1,2,4-
噁二唑-3-基)乙基)乙醯胺；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑
-5-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫茚-2-甲腈；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二
唑-5-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫茚-2-甲腈；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(5-(氟甲基)-1,3,4-噁二唑
-2-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫茚-2-甲腈；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(5-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑
-3-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫茚-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-
3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫茚-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(*羟*甲基)-1,2,4-*罈*二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(二氟甲基)-1,2,4-*罈*二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；或

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(二氟甲基)-1,3,4-*罈*二唑-2-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；

或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

在另外實施例中，該等化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,3,4-*罈*二唑-2-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,2,4-*罈*二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(胺甲基)-1,2,4-*罈*二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-*罈*二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫*茫*-2-甲腈；或

(4*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-8*a*-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-六甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-(3-(2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

在再另外實施例中，該等化合物進一步定義為：

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-(5-(氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-(5-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-(5-(胺甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

(4*aR*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bS*)-8*a*-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；或

(4*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aS*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-8*a*-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,6*a*,6*b*,11,11,14*b*-六甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-十八氫萘-2-甲腈；

或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 在一些實施例中，該化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 在其他實施例中，該化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 在再其他實施例中，該化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-(胺甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 在又其他實施例中，該化合物進一步定義為：

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在其他實施例中，該化合物進一步定義為：

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑

-5-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苈-2-甲腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0027】 在其他實施例中，該化合物進一步定義為：

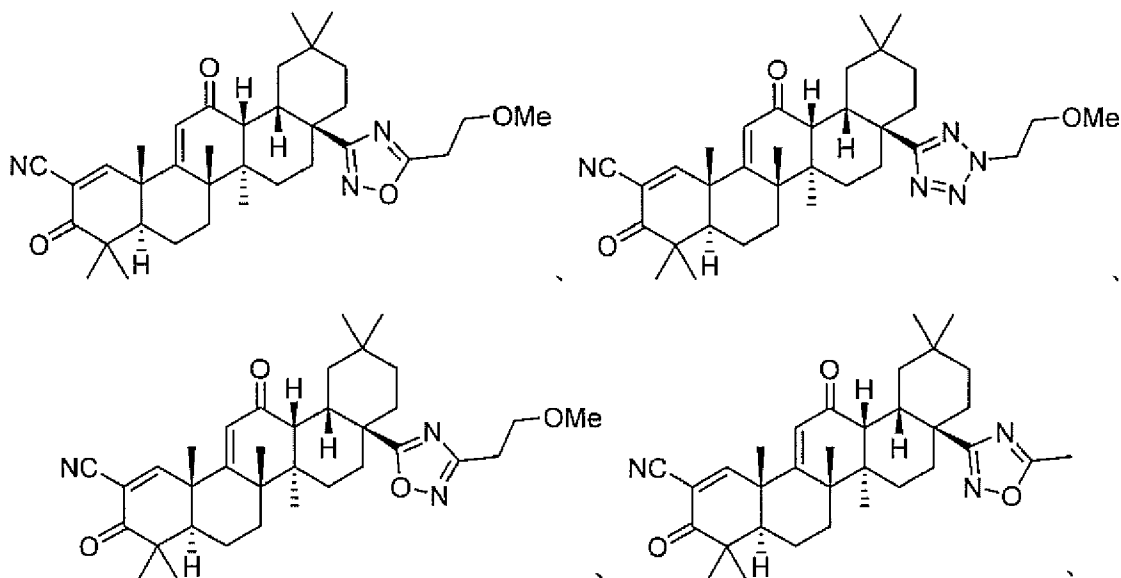
(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-

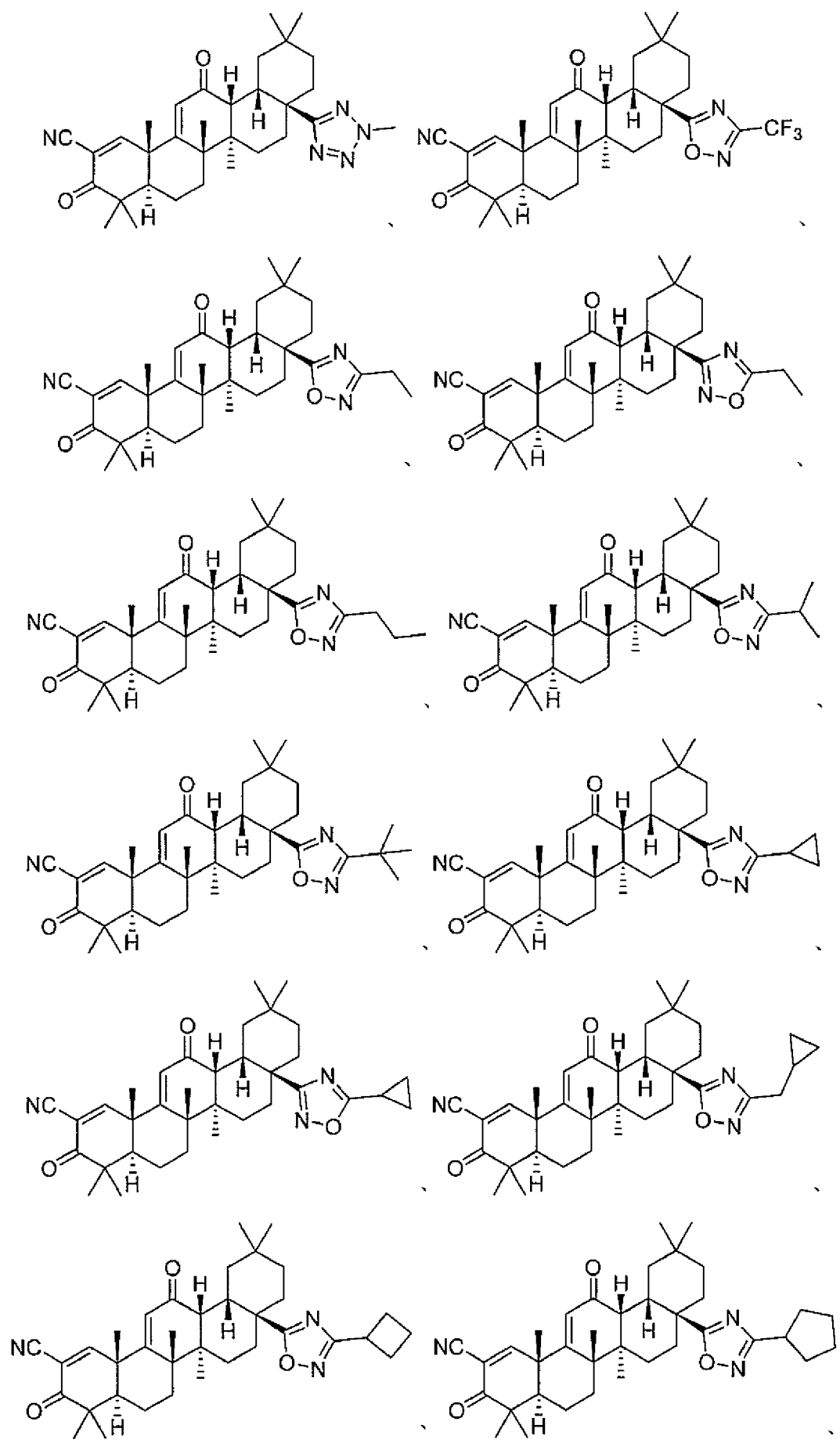
5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

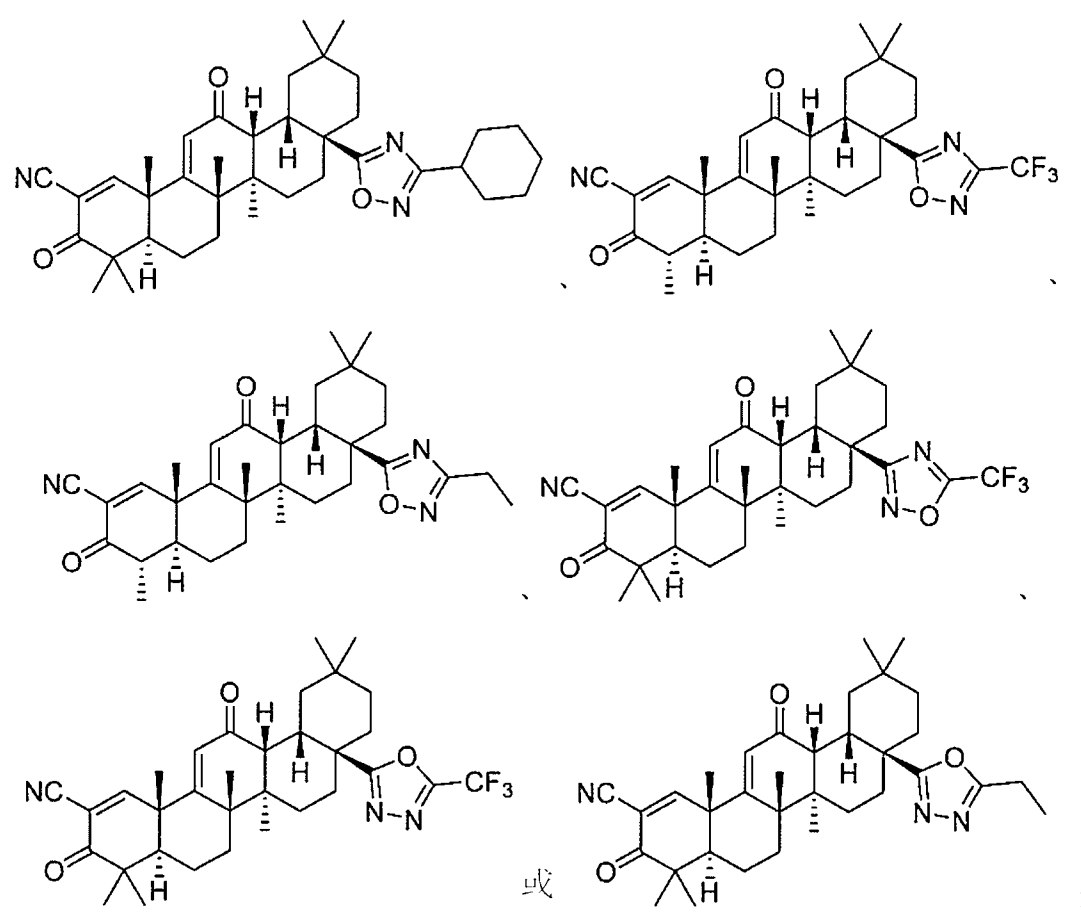
3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苈-2-甲腈；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供下式化合物：







或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在又另一態樣中，本發明提供下式化合物：

- (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(5-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
- (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(2-甲氧基乙基)-2H-四唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
- (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；
- (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-

(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-

(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-

3,13-二側氧基-8a-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-

4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-

4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-

3,13-二側氧基-8a-(3-丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-

基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-

5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苴-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-(環丙基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(3-環己基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-8a-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4*S*,4a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,6a,6b,11,11,14b-六甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-

3,13-二側氧基-8a-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-

3,13-二側氧基-8a-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；或

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-

4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫萘-2-甲腈；

或此等式中任一個之醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 在再另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物及賦形劑之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於以下投與：經口、脂肪內、動脈內、關節內、顱內、皮內、病灶內、肌內、鼻內、眼內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、直腸內、鞘內、氣管內、瘤內、臍內、陰道內、靜脈內、膀胱內、玻璃體內、經脂質體、局部 (locally)、經黏膜、非經腸、經直腸、結膜下、皮下、舌下、局部 (topically)、經頰、經皮、經陰道、於膏狀物中、於脂質組合物中、經由導管、經由灌洗、經由連續輸注、經由輸注、經由吸入、經由注射、經由局部遞送或經由局部化灌注。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在其他實施例中，醫藥組合物經調配用於經由注射投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於動脈內投與、肌內投與、腹膜內投與或靜脈內投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於局部投與。在一些

實施例中，醫藥組合物經調配用於局部投與至皮膚或局部投與至眼。在一些實施例中，醫藥組合物係以單位劑量調配。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供治療或預防有需要之患者之疾病或病症之方法，該等方法包含向患者投與醫藥學上有效量之本發明化合物或組合物。在一些實施例中，患者為諸如人類之哺乳動物。在一些實施例中，疾病或病症為與發炎及/或氧化壓力相關之病況。在一些實施例中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，疾病或病症為諸如動脈粥樣硬化之心血管疾病。在一些實施例中，疾病或病症為諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)、類風濕性關節炎、狼瘡或牛皮癬之自體免疫疾病。在一些實施例中，疾病或病症為諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症或亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease)之神經退化性疾病。在一些實施例中，疾病或病症為慢性腎病、糖尿病、黏膜炎、發炎性腸病、皮膚炎、敗血症、局部缺血-再灌注損傷(包括鎌狀細胞性貧血併發症)、流行性感冒、骨關節炎、骨質疏鬆症、胰臟炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、囊腫纖維化、特發性肺纖維化、多發性硬化症、肌肉萎縮症、惡病質或移植物抗宿主疾病。在一些實施例中，疾病或病症為諸如眼色素層炎、青光眼、黃斑點退化或視網膜病變之眼病。在一些實施例中，疾病或病症為諸如精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症、癲癇症、創傷後壓力症、注意力缺失症、自閉症或神經性厭食症之神經精神疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症與粒線體功能障礙相關，諸如弗里德希氏共濟失調。在一些實施例中，疾病或病症為慢性疼痛。在一些實施例中，疾病或病症為神經性病變疼痛。

【0032】 在再另一態樣中，本發明提供抑制氧化氮產生之方法，該

等方法包含向有需要之患者投與足量本發明化合物或組合物以引起對患者之一或多個細胞中IFN- γ 誘發之氧化氮產生的抑制。

【0033】 本發明之其他目標、特點及優勢將自以下實施方式而變得顯而易見。然而，應理解，由於在本發明之精神及範疇內之各種改變及修改將自此實施方式而對熟習此項技術者變得顯而易見，故實施方式及具體實例在指示本發明之具體實施例時僅藉助於說明來給出。應注意，不能僅由於特定化合物歸屬於一個特定通式而意謂其不可亦屬於另一通式。

【圖式簡單說明】

【0034】

以下圖式形成本說明書之一部分且包括在內以進一步展示本發明之某些態樣。結合本文所呈現之具體實施例之詳細描述，參照此等圖式中之一或多個可更好地理解本發明。

圖1顯示在1 μ M下之人類肝微粒體中之CYP3A4抑制。將含有0.1 mg/mL人類肝微粒體、5 μ M作為受質之咪達唑侖(midazolam)及1 μ M測試化合物之各樣品在37°C下培育10 min。對於額外細節，參見實例3。

【實施方式】

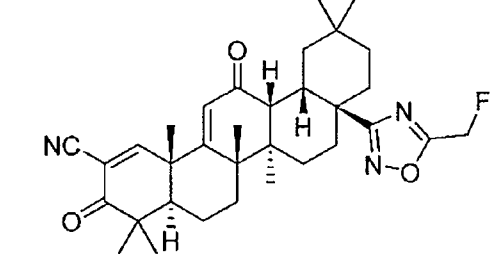
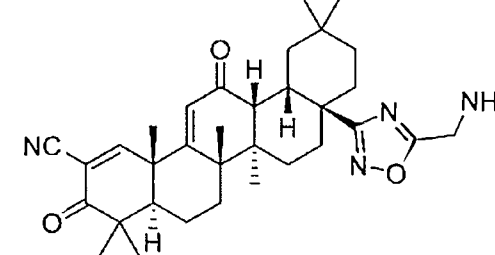
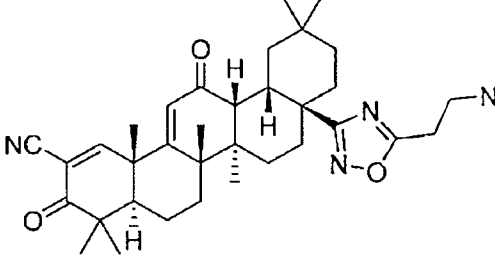
【0035】 本申請案主張2019年7月19日申請之美國臨時申請案第62/876,467號及2019年12月20日申請之美國臨時申請案第62/952,048號之優先權，該等案之整個內容均特此以引用之方式併入。

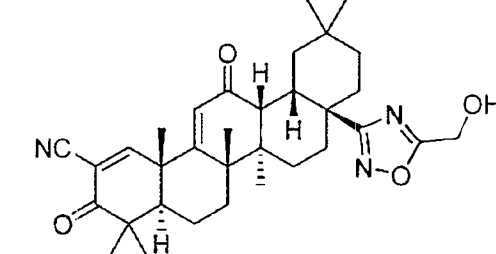
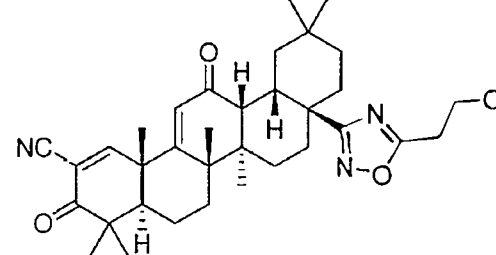
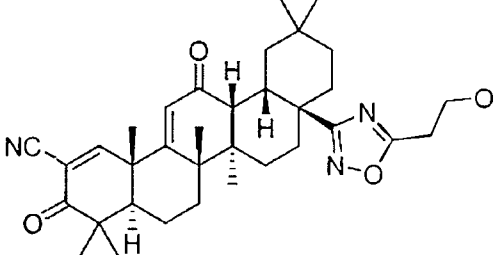
【0036】 本文揭示具有抗氧化及/或消炎特性之新型化合物及組合物、其製造方法及其使用方法，包括用於治療及/或預防疾病之前述物質及方法。

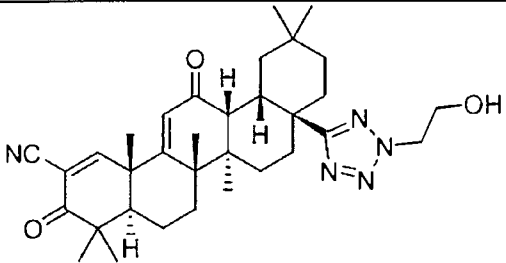
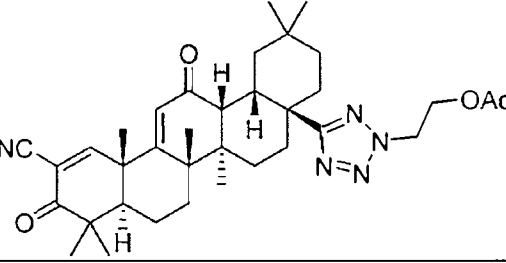
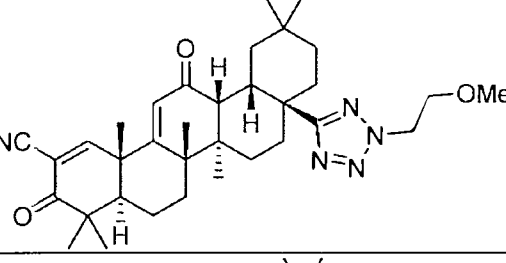
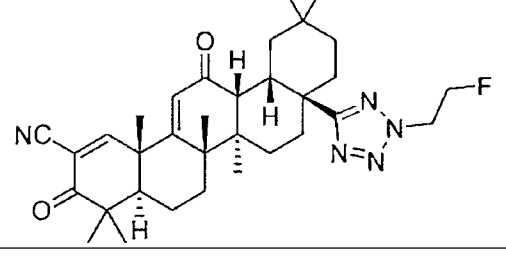
I. 本發明化合物

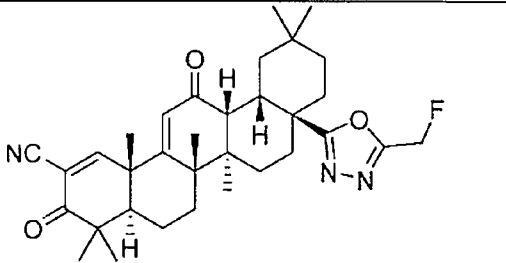
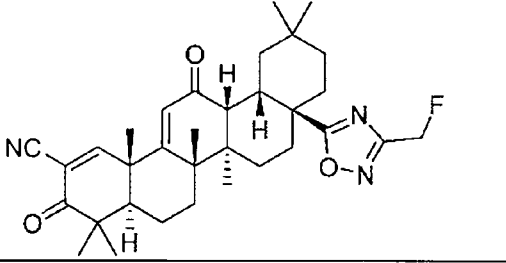
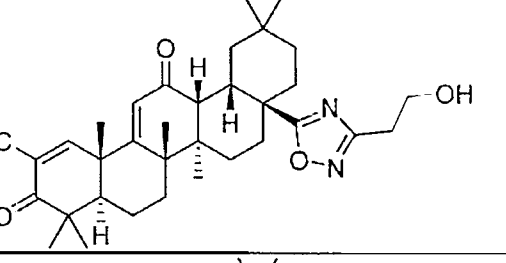
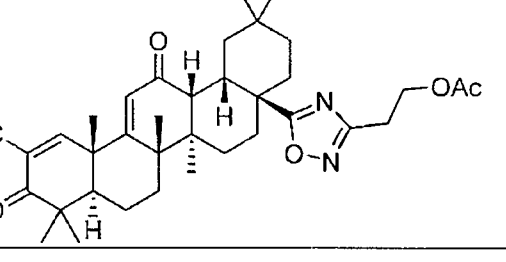
【0037】 本發明化合物(compounds of the present invention) (亦稱為「合成三萜類化合物衍生物」、「本發明化合物(compounds of the present disclosure)」或「本文所揭示之化合物」)顯示於例如上文發明內容部分、下文實例、表1及下文申請專利範圍中。本發明化合物可使用實例部分中所概述之合成方法來製造。此等方法可使用如熟習此項技術者所應用之有機化學原理及技術加以進一步修改且最佳化。該等原理及技術教示於例如Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013)中，該文獻以引用之方式併入本文中。另外，合成方法可使用如熟習此項技術者所應用之製程化學原理及技術加以進一步修改且最佳化以用於分批或連續式製備型生產、試驗規模或大規模生產。該等原理及技術教示於例如Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012)中，該文獻以引用之方式併入本文中。

表1：本文所提供之合成三萜類化合物衍生物之實例

化合物 ID	結構式
T1	
T2	
T3	

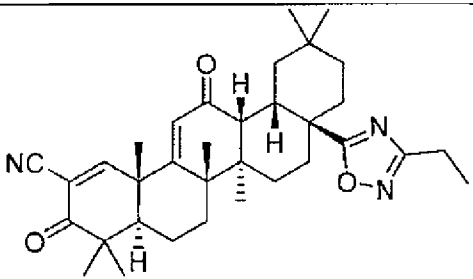
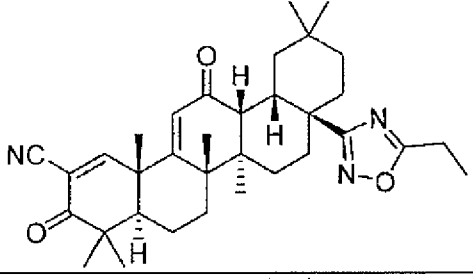
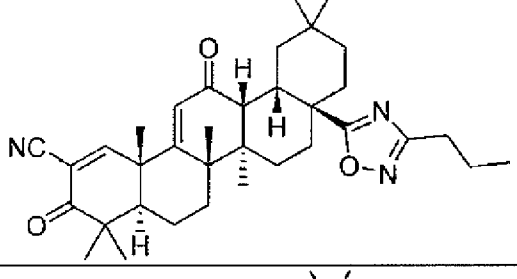
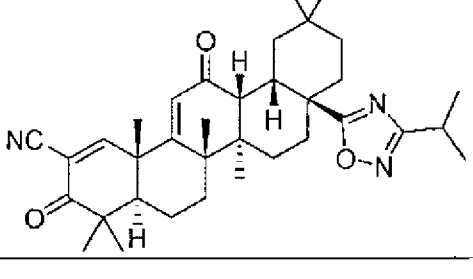
化合物 ID	結構式
T4	
T5	
T6	

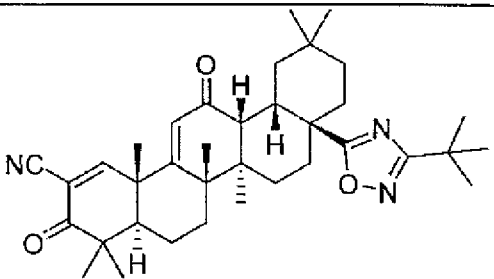
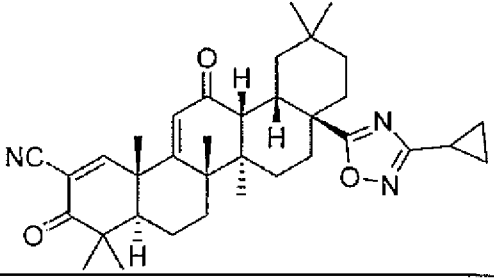
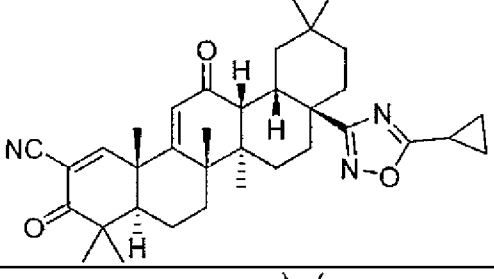
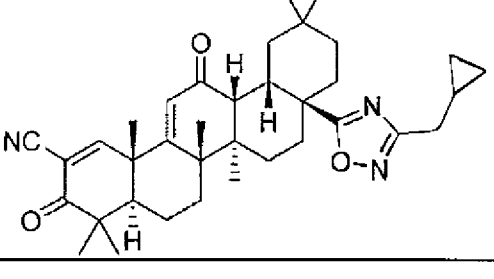
化合物 ID	結構式
T7	
T8	
T9	
T10	

化合物 ID	結構式
T11	
T12	
T13	
T14	

化合物 ID	結構式
T15	
T16	
T17	
T18	

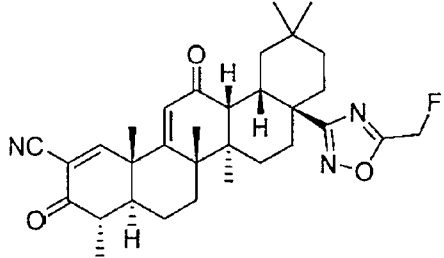
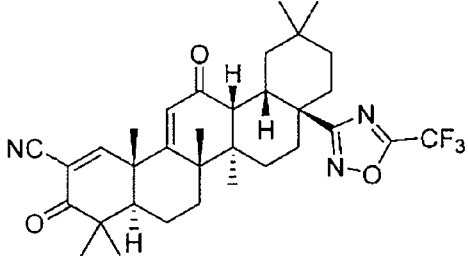
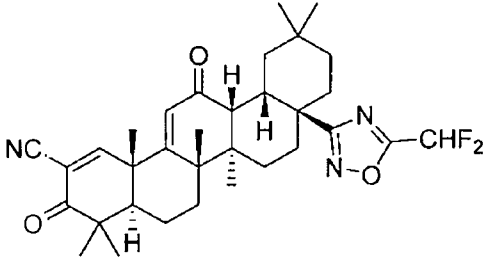
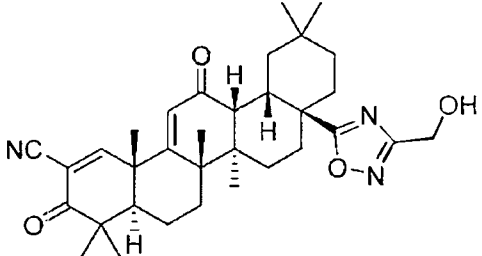
化合物 ID	結構式
T19	
T20	
T21	
T22	

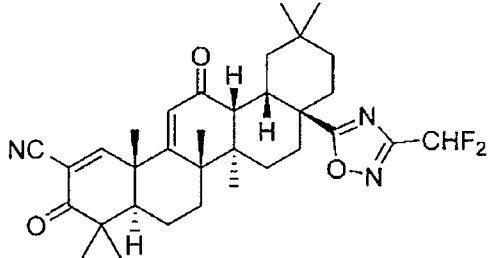
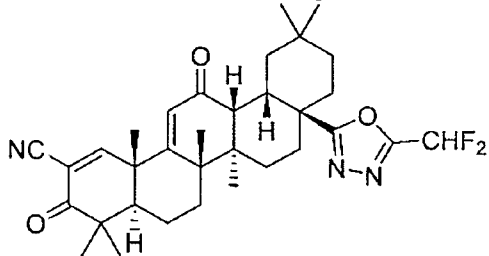
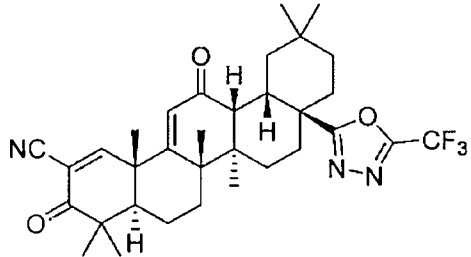
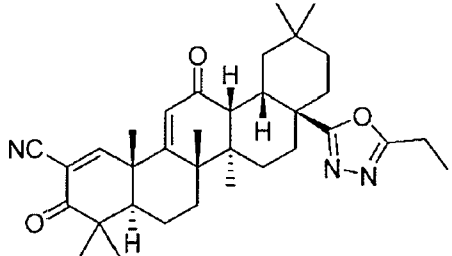
化合物 ID	結構式
T23	
T24	
T26	
T27	

化合物 ID	結構式
T28	
T29	
T25	
T30	

化合物 ID	結構式
T31	
T32	
T33	
T34	

化合物 ID	結構式
T35	
T36	
T37	
T38	

化合物 ID	結構式
T39	
T40	
T41	
T42	

化合物 ID	結構式
T43	
T44	
T45	
T46	

【0038】 在一些實施例中，全部本發明化合物皆可用於預防及治療本文所論述之一或多種疾病或病症，抑或其他。儘管如此，在一些實施例中，本文中作為中間物、代謝物及/或前驅藥表徵或例示之化合物中之一或多種亦可用於預防及治療一或多種疾病或病症。因此，除非有相反的明確陳述，否則全部本發明化合物皆視為經考慮用作活性醫藥成分(API)之「活性化合物」及「治療化合物」。人類或獸醫學用途之實際適用性通常使用臨床試驗方案及諸如食品藥物管理局(FDA)所管理之調控程序之調控程序的組合來確定。在美國，FDA負責藉由確保人類及獸醫學藥物、疫苗及其他生物學產品以及醫療裝置之安全、有效性、品質及保全來保護公眾健康。

【0039】 在一些實施例中，本發明化合物之優勢在於相比於先前技術中已知之化合物而言，其不論是否用於本文所陳述之適應症中抑或其他均可具有更高有效性、更低毒性、更長作用時間、更強效力，產生更少副作用，更易於吸收，代謝更穩定，具有更高親脂性、更高親水性且/或具有更佳藥物動力學概況(例如更高口服生物可用性及/或更低清除率)且/或具有其他有用藥理學、物理或化學特性。

【0040】 本發明化合物可含有一或多個經不對稱取代之碳或氮原子且可以光學活性或外消旋形式分離。因此，除非特定地指示特定立體化學或異構形式，否則期望化學式之全部手性、非對映異構、外消旋形式、差向異構形式及全部幾何異構形式。化合物可以外消旋物及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體形式存在。在一些實施例中，獲得單一非對映異構體。本發明化合物之手性中心可具有*S*或*R*組態。在一些實施例中，本發明化合物可含有兩個或更多個具有經

界定立體化學定向之原子。

【0041】 用於表示本發明化合物之化學式將通常僅顯示可能性若干不同互變異構體中之一者。舉例而言，已知許多類型之酮基團與對應烯醇基團以平衡狀態存在。類似地，許多類型之亞胺基團與烯胺基團以平衡狀態存在。不論針對既定化合物描繪何種互變異構體且不論哪一種為最盛行的，均期望既定化學式之全部互變異構體。

【0042】 另外，構成本發明化合物之原子意欲包括該等原子之全部同位素形式。如本文所使用之同位素包括具有相同原子數、但不同質量數之彼等原子。藉助於一般實例而非限制，氫同位素包括氕及氘，且碳同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。

【0043】 在一些實施例中，本發明化合物充當前驅藥或可經衍生化以充當前驅藥。由於已知前驅藥增強藥品之許多所需品質(例如溶解性、生物可用性、製造等)，故本發明之一些方法中所採用之化合物可視需要以前驅藥形式遞送。因此，本發明考慮本發明化合物之前驅藥以及遞送前驅藥之方法。本發明中所採用之化合物之前驅藥可藉由修飾化合物中所存在之官能基以使得修飾在常規操縱中或活體內裂解成母化合物來製備。因此，前驅藥包括例如其中羥基、胺基或羧基鍵結至在將前驅藥投與至患者時裂解以分別形成羥基、胺基或羧酸之任何基團的本文所描述之化合物。

【0044】 在一些實施例中，本發明化合物以鹽或非鹽形式存在。在一些實施例中，關於一或多種鹽形式，形成本文所提供之化合物之任何鹽形式之一部分的特定陰離子或陽離子並不關鍵，只要鹽總體上為藥理學上可接受的即可。醫藥學上可接受之鹽以及其製備及使用方法之額外實例呈現於*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002)中，

該文獻以引用之方式併入本文中。

【0045】 應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，該等有機化合物在該等溶劑中反應或該等有機化合物自該等溶劑中沈澱或結晶。此等複合物稱為「溶劑合物」。在溶劑為水之情況下，複合物稱為「水合物」。亦應瞭解，許多有機化合物可以超過一種固體形式存在，該固體形式包括結晶形式及非晶形式。本文所提供之化合物，包括其任何溶劑合物之全部固體形式均在本發明範疇內。

II. 生物活性

【0046】 針對對IFN γ 誘發之NO產生之抑制的分析結果在實例2中之表2及表3中經顯示用於本發明化合物中的若干種。表2呈現與甲基巴多索隆(RTA 402, CDDO-Me)之結果相比之結果。表3呈現與比較化合物CC1、CC2及CC3相比之結果。關於此分析之細節在下文實例部分中提供。

【0047】 在一些實施例中，在C17雜芳基處經極性取代基取代之合成三萜類化合物相較於缺乏該等取代基之化合物，諸如以引用之方式併入本文中之US 9,512,094中所揭示之缺乏該等取代基之化合物而言展現經改善氧化氮抑制。舉例而言，經氟取代之**T12**之IC₅₀值比對應之未經取代化合物CC2 (TX63501; US 9,512,094)低36% (1.27 nM對1.98 nM)。在另一實例中，經羰基取代之**T13**及經乙醯氧基取代之**T14**之IC₅₀值比對應之未經取代化合物**T23**低88%及90% (分別為0.56 nM及0.48 nM對4.85 nM)。在另一實例中，經氟取代之**T1**、經胺基取代之**T2**及經羰基取代之**T4**之IC₅₀值比對應之未經取代化合物**T20**低67%、70%及52% (分別為1.24 nM、1.15 nM及1.82 nM對3.79 nM)。類似地，經胺基取代之**T3**及經羰基

取代之**T5**比對應之未經取代化合物**T24**低72%及83% (分別為2.60 nM及1.57 nM對9.21 nM)。在另一實例中，經氟取代之**T11**之IC₅₀值比對應之未經取代化合物**CC1** (TX63384；US 9,512,094)低52% (0.98 nM對2.05 nM)。在又另一實例中，經氟取代之**T34**之IC₅₀值比對應之未經取代化合物**CC3** (TX63787；US 9,290,536)低31% (0.93 nM對1.34 nM)。在一些實施例中，全部氫經極性取代基之完全置換引起氧化氮抑制活性降低。將三氟甲基衍生物**T22** (23.95 nM)與單氟甲基衍生物**T12** (1.27 nM)進行比較。

【0048】 在一些實施例中，相對於已知化合物而言，本發明化合物展現經減少之對細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)之抑制。CYP3A4為身體中之重要酶，其氧化諸如毒素或藥物之小外來有機分子(異生物質)以使得其可自身體中移除。對CYP3A4之調節可擴大或弱化經CYP3A4修飾之藥物之作用。對CYP3A4之抑制可具有消極副作用(例如藥物清除率降低、藥物作用擴大及/或藥物-藥物相互作用機率增加)且可使給藥複雜。因此，常常更需要不抑制CYP3A4之藥物。

【0049】 針對對CYP3A4之抑制之分析結果在實例3中之表4-7中經顯示用於本發明化合物中的若干種。在一些實施例中，在C17雜芳基處經極性取代基取代之合成三萜類化合物相較於缺乏該等取代基之化合物，諸如均以引用之方式併入本文中之US 9,512,094及US 9,290,536中所揭示之缺乏該等取代基之化合物而言展現經減少之CYP3A4抑制。舉例而言，經氟取代之**T1**、經胺基取代之**T2**及經氟取代之**T12**之CYP3A4抑制值比對應之未經取代化合物**CC2** (TX63501；US 9,512,094)低36%、53%及35% (分別為29.1%抑制、21.4%抑制及29.7%抑制對45.8%抑制)。在另一實例

中，經氟取代之**T11**之CYP3A4抑制比對應之未經取代化合物**CC1** (TX63384；US 9,512,094)低15% (17.7%抑制對20.7%抑制)。在另一實例中，經氟取代之**T34**之CYP3A4抑制比對應之未經取代化合物**CC3** (TX63787；US 9,290,536)低22% (29.4%抑制對37.7%抑制)。另外，與在相當條件下執行之RTA 402及RTA 408之歷史資料相比，**T1**、**T2**、**T11**、**T12**及**T34**中之各者展現經減少之CYP3A4抑制(圖1)。

III. 與發炎及/或氧化壓力相關之疾病

【0050】發炎為提供感染性或寄生性生物體抗性及其受損組織修復之生物過程。發炎之特徵通常在於局部化血管舒張、發紅、腫脹及疼痛、白血球募集至感染或損傷部位、諸如TNF- α 及IL-1之發炎性細胞介素產生及諸如過氧化氫、超氧化物及過氧亞硝酸鹽之活性含氧或氮物種產生。在發炎後續階段中，組織重塑、血管生成及疤痕形成(纖維化)可能會作為創傷癒合過程之一部分發生。在正常情形下，發炎反應為受調控且暫時性的，且一旦感染或損傷得到充分處理，則其以經排定方式消退。然而，若調控機制失效，則急性發炎可能會變得過度且危及生命。可替代地，發炎可能會變得慢性且造成累積組織損傷或全身性併發症。至少基於上文所呈現之跡象，本發明化合物可用於治療或預防發炎或發炎相關疾病。

【0051】許多嚴重且難治性人類疾病涉及包括諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病之疾病之發炎性過程調節異常，該等發炎性過程傳統上不視為發炎性病況。在癌症之情況下，發炎性過程與腫瘤形成、發展、轉移及療法抗性相關。長久地視為脂質代謝病症之動脈粥樣硬化現初次理解為發炎性病況，其中經活化巨噬細胞在動脈粥樣硬化斑之形成及最終破裂中發揮重要作用。發炎性信號傳導路徑之活化亦顯示在胰島素抗性發展中以及

與糖尿病高血糖症相關之周邊組織損傷中發揮作用。諸如超氧化物、過氧化氫、氧化氮及過氧亞硝酸鹽之活性含氧物種及活性含氮物種之過度產生為發炎性病況標誌。已報導廣泛多種疾病中之調節異常過氧亞硝酸鹽產生之跡象(Szabo等人, 2007 ; Schulz等人, 2008 ; Forstermann, 2006 ; Pall, 2007)。諸如失智症、肌肉萎縮、心血管疾病、神經退化性疾病及關節炎之衰老相關疾病通常涉及作為主要促成因素之慢性發炎及氧化壓力。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防諸如失智症、肌肉萎縮、心血管疾病、神經退化性疾病或關節炎之衰老相關疾病。

【0052】 諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病涉及受影響組織中之發炎性過程之不當且慢性活化，該不當且慢性活化起因於免疫系統中之自我對非自我認知及反應機制功能障礙。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬或多發性硬化症之自體免疫疾病。在諸如阿茲海默氏病及帕金森氏病之神經退化性疾病中，神經損傷與小神經膠質細胞活化及諸如可誘發氧化氮合成酶(iNOS)之促發炎蛋白含量升高有關。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防諸如阿茲海默氏病或帕金森氏病之神經退化性疾病。諸如腎衰竭、心臟衰竭、肝衰竭及慢性阻塞性肺病之慢性器官衰竭與慢性氧化壓力及發炎之存在緊密相關，導致纖維化發展及器官功能最終喪失。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防諸如腎衰竭、心臟衰竭、肝衰竭或慢性阻塞性肺病之慢性器官衰竭。作為主血管及次血管內襯之血管內皮細胞中之氧化壓力可能導致內皮細胞功能障礙，且咸信其為全身性心血管疾病、糖尿病併發症、慢性腎病及器官衰竭之其他形式以及包括中樞神經系統及視網膜退化

性疾病之多種其他衰老相關疾病發展中的重要促成因素。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防全身性心血管疾病、糖尿病併發症、慢性腎病及器官衰竭之其他形式以及包括中樞神經系統及視網膜退化性疾病之多種其他衰老相關疾病。

【0053】 許多其他病症涉及受影響組織中之氧化壓力及發炎，包括發炎性腸病；發炎性皮膚病；與放射線療法及化學療法相關之黏膜炎；眼病，諸如眼色素層炎、青光眼、黃斑點退化及視網膜病變之各種形式；移植體失效及排斥；局部缺血-再灌注損傷；慢性疼痛；骨骼及關節退化性病況，包括骨關節炎及骨質疏鬆症；氣喘及囊腫纖維化；癲癇病症；及神經精神病況，包括精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症、創傷後壓力症、注意力缺失症、泛自閉症障礙及諸如神經性厭食症之飲食障礙。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防發炎性腸病；發炎性皮膚病；與放射線療法及化學療法相關之黏膜炎；眼病，諸如眼色素層炎、青光眼、黃斑點退化及視網膜病變之各種形式；移植體失效及排斥；局部缺血-再灌注損傷(包括鎌狀細胞性貧血併發症)；慢性疼痛；骨骼及關節退化性病況，包括骨關節炎及骨質疏鬆症；氣喘及囊腫纖維化；癲癇病症；及神經精神病況，包括精神分裂症、抑鬱症、躁鬱症、創傷後壓力症、注意力缺失症、泛自閉症障礙或諸如神經性厭食症之飲食障礙。咸信發炎性信號傳導路徑調節異常為包括肌肉萎縮症及惡病質之各種形式之肌肉萎縮疾病病變中的主要因素。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防諸如肌肉萎縮症及惡病質之各種形式之肌肉萎縮疾病。

【0054】 多種危及生命之急性病症亦涉及調節異常發炎性信號傳導，包括涉及胰臟、腎、肝或肺之急性器官衰竭、心肌梗塞或急性冠狀動

脈症候群、中風、敗血性休克、創傷、嚴重燒傷及過敏症。

【0055】 許多傳染病併發症亦涉及發炎反應調節異常。儘管發炎反應可殺滅入侵病原體，但過度發炎反應亦可能頗具破壞性且在一些情況下可能為經感染組織中之損傷之主要來源。此外，過度發炎反應亦可能由於諸如TNF- α 及IL-1之發炎性細胞介素之過度產生而導致全身性併發症。咸信過度發炎反應為起因於嚴重流行性感冒、因造成COVID-19之包括SARS-CoV-2之冠狀病毒及造成上呼吸道疾病之其他病毒感染所致之嚴重急性呼吸道症候群以及敗血症的死亡中的重大因素。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防流行性感冒、因包括SARS-Cov-2之冠狀病毒或造成上呼吸道疾病之其他病毒感染所致之嚴重急性呼吸道症候群或敗血症。

【0056】 iNOS或環加氧酶-2 (COX-2)之異常或過度表現已牽涉到許多疾病過程之發病機制。舉例而言，顯而易見地，NO為強效誘變劑 (Tamir及Tannebaum, 1996)，且氧化氮亦可活化COX-2 (Salvemini等人, 1994)。此外，致癌物氧化偶氮甲烷所誘發之大鼠結腸腫瘤中之iNOS明顯增多 (Takahashi等人, 1997)。一系列齊墩果酸之合成三萜類化合物類似物亦顯示為細胞發炎性過程，諸如由小鼠巨噬細胞中可誘發氧化氮合成酶 (iNOS) 及COX-2 之IFN- γ 所致之誘發的強力抑制劑。參見Honda等人 (2000a)、Honda等人 (2000b) 及Honda等人 (2002)，該等文獻全部皆以引用之方式併入本文中。腦組織iNOS含量升高亦與阿茲海默氏病相關 (Sporn等人, 1996)。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防阿茲海默氏病。

【0057】 在一個態樣中，本文所揭示之化合物之特徵在於其抑制藉

由暴露於 γ -干擾素誘發之巨噬細胞源性RAW 264.7細胞中氧化氮產生之能力。其特徵進一步在於其誘導諸如NQO1之抗氧化蛋白表現且減少諸如COX-2及可誘發氧化氮合成酶(iNOS)之促發炎蛋白表現的能力。此等特性與廣泛陣列之疾病及病症治療相關，該廣泛陣列之疾病及病症涉及氧化壓力及發炎性過程調節異常，包括癌症、局部化或全身暴露於電離輻射之併發症、由放射線療法或化學療法造成之黏膜炎、自體免疫疾病、包括動脈粥樣硬化之心血管疾病、局部缺血-再灌注損傷(包括鎌狀細胞性貧血併發症)、包括腎衰竭及心臟衰竭之急性及慢性器官衰竭、呼吸道疾病、糖尿病及糖尿病併發症、嚴重過敏、移植體排斥、移植物抗宿主疾病、神經退化性疾病、眼及視網膜疾病、急性及慢性疼痛、包括骨關節炎及骨質疏鬆症之退化性骨病、發炎性腸病、皮膚炎及其他皮膚病、敗血症、燒傷、癲癇病症及神經精神病症。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防癌症、局部化或全身暴露於電離輻射之併發症、由放射線療法或化學療法造成之黏膜炎、自體免疫疾病、包括動脈粥樣硬化之心血管疾病、局部缺血-再灌注損傷(包括鎌狀細胞性貧血併發症)、包括腎衰竭及心臟衰竭之急性及慢性器官衰竭、呼吸道疾病、糖尿病及糖尿病併發症、嚴重過敏、移植體排斥、移植物抗宿主疾病、神經退化性疾病、眼及視網膜疾病、急性及慢性疼痛、包括骨關節炎及骨質疏鬆症之退化性骨病、發炎性腸病、皮膚炎及其他皮膚病、敗血症、燒傷、癲癇病症或神經精神病症。

【0058】 在不受理論束縛之情況下，咸信抗氧化/消炎Keap1/Nrf2/ARE路徑活化牽涉到本文所揭示之化合物之消炎及抗致癌特性。

【0059】 在另一態樣中，本文所揭示之化合物可用於治療患有由一或多個組織中之氧化壓力位準升高造成之病況的個體。氧化壓力由異常高或長期含量之諸如超氧化物、過氧化氫、氧化氮及過氧亞硝酸鹽之活性含氧物種(藉由氧化氮及超氧化物反應形成)造成。氧化壓力可能伴有急性或慢性發炎。氧化壓力可能由以下造成：粒線體功能障礙、諸如巨噬細胞及嗜中性白血球之免疫細胞活化、急性暴露於諸如電離輻射或細胞毒性化學治療劑(例如小紅莓)之外部藥劑、創傷或其他急性組織損傷、缺血/再灌注、不良循環或貧血、局部化或全身性缺氧或氧過多、發炎性細胞介素及其他發炎相關蛋白含量升高及/或諸如高血糖症或低血糖症之其他異常生理學狀態。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防粒線體功能障礙及其相關病症。

【0060】 在許多該等病況之動物模型，包括心肌梗塞、腎衰竭、移植體失效及排斥、中風、心血管疾病及自體免疫疾病模型中，刺激作為Nrf2路徑之目標基因之可誘發血基質加氧酶(HO-1)之表現已顯示具有相當大治療效果(例如Sacerdoti等人, 2005；Abraham及Kappas, 2005；Bach, 2006；Araujo等人, 2003；Liu等人, 2006；Ishikawa等人, 2001；Kruger等人, 2006；Satoh等人, 2006；Zhou等人, 2005；Morse及Choi, 2005；Morse及Choi, 2002)。此酶將游離血基質分解成鐵、一氧化碳(CO)及膽綠素(隨後將膽綠素轉化成強效抗氧化分子膽紅素)。一氧化碳已顯示具有信號傳導功能，且作為催化膽綠素成膽紅素之轉化之酶的膽綠素還原酶已顯示充當雙特異性激酶以及調節HO-1表現(Motterlini及Foresti, 2017；Florczyk等人, 2008)。

【0061】 在另一態樣中，本發明化合物可用於預防或治療由發炎所

加劇之氧化壓力造成之急性及慢性組織損傷或器官衰竭。屬於此類別之疾病之實例包括：心臟衰竭、肝衰竭、移植體失效及排斥、腎衰竭、胰臟炎、纖維變性肺病(尤其囊腫纖維化、COPD及特發性肺纖維化)、糖尿病(包括併發症)、動脈粥樣硬化、包括鎌狀細胞性貧血併發症之局部缺血-再灌注損傷、青光眼、中風、自體免疫疾病、自閉症、黃斑點退化及肌肉萎縮症。舉例而言，在自閉症之情況下，研究表明中樞神經系統中之氧化壓力增加可能促成病症發展(Chauhan及Chauhan, 2006)。

【0062】亦證明氧化壓力及發炎與中樞神經系統之許多其他病症之發展及病變有關，該等病症包括：精神病症，諸如精神病、嚴重抑鬱症、創傷後壓力症(PTSD)及躁鬱症；癲癇病症，諸如癲癇症；疼痛及感覺症候群，諸如偏頭痛、神經痛或耳鳴；及行為症候群，諸如注意力缺失症。參見例如Dickerson等人, 2007；Hanson等人, 2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz等人, 2007；Dudhgaonkar等人, 2006；Lee等人, 2007；Morris等人, 2002；Ruster等人, 2005；McIver等人, 2005；Sarchielli等人, 2006；Kawakami等人, 2006；Ross等人, 2003，該等文獻全部皆以引用之方式併入本文中。舉例而言，包括TNF、干擾素- γ 及IL-6之發炎性細胞介素含量升高與嚴重精神疾病相關(Dickerson等人, 2007)。小神經膠質細胞活化亦與嚴重精神疾病有關。因此，下調發炎性細胞介素及抑制小神經膠質細胞過度活化在患有精神分裂症、嚴重抑鬱症、躁鬱症、泛自閉症障礙及其他神經精神病症之患者中可為有益的。在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療及/或預防包括以下之中樞神經系統病症：精神病症，諸如精神病、嚴重抑鬱症、創傷後壓力症(PTSD)及躁鬱症；癲癇病症，諸如癲癇症；疼痛及感覺症候群，諸如偏頭痛、神經痛或耳鳴；及

行為症候群，諸如注意力缺失症。

【0063】 因此，在涉及單獨氧化壓力或發炎所加劇之氧化壓力之病變中，治療可包含向個體投與治療有效量之本發明化合物，諸如上文或本說明書通篇所描述之化合物。治療可在氧化壓力之可預測狀態之前預防性地投與(例如器官移植或向癌症患者投與放射線療法)，或其可在涉及已確立氧化壓力及發炎之環境中治療性地投與。

【0064】 本文所揭示之化合物一般可應用於諸如敗血症、皮膚炎、自體免疫疾病及骨關節炎之發炎性病況治療。在一個態樣中，本發明化合物可用於例如藉由誘導Nrf2及/或抑制NF- κ B來治療發炎性疼痛及/或神經痛。

【0065】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物可用於治療及預防諸如以下之疾病：癌症、發炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、多發性硬化症、自閉症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨汀頓氏舞蹈症、諸如類風濕性關節炎、狼瘡、克羅恩氏病及牛皮癬之自體免疫疾病、發炎性腸病、咸信其發病機制涉及氧化氮或前列腺素過度產生之全部其他疾病以及涉及單獨氧化壓力或發炎所加劇之氧化壓力的病變。

【0066】 發炎之另一態樣為諸如前列腺素E之發炎性前列腺素產生。此等分子促成血管舒張、血漿外滲、局部化疼痛、高溫及其他發炎症狀。酶COX-2之可誘發形式與其產生相關，且高含量COX-2發現於發炎組織中。因此，對COX-2之抑制可緩解許多發炎症狀，且多種重要消炎藥(例如布洛芬(ibuprofen)及塞內昔布(celecoxib))藉由抑制COX-2活性而起作用。然而，最新研究證實，一類環戊烯酮前列腺素(cyPG) (例如15-去氧前列腺素J2，亦稱為PGJ2)在刺激經排定發炎消退中發揮作用(例如

Rajakariar等人, 2007)。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素產生相關。因此，對COX-2之抑制可干擾發炎完全消退，潛在地促使經活化免疫細胞存留於組織中且導致慢性「和緩性」發炎。此效應可能會造成使用選擇性COX-2抑制劑達長時間段之患者之心血管疾病發生率增加。

【0067】 在一個態樣中，本文所揭示之化合物可用於藉由選擇性地活化調節氧化還原敏感性轉錄因子活性之蛋白質上之調節半胱胺酸殘基(RCR)來控制細胞內促發炎細胞介素的產生。藉由cyPG進行之RCR活化已顯示啟動促消退程式，在該程式中抗氧化且細胞保護性轉錄因子Nrf2之活性得到強力誘導且促氧化且促發炎轉錄因子NF- κ B及STAT之活性受到抑制。在一些實施例中，此種情況增加抗氧化且還原性分子(NQO1、HO-1、SOD1、 γ -GCS)之產生且減少氧化壓力及促氧化且促發炎分子(iNOS、COX-2、TNF- α)之產生。在一些實施例中，本發明化合物可藉由促進發炎消退且限制對宿主之過度組織損傷來使主控發炎性事件之細胞恢復至非發炎性狀態。

IV. 醫藥調配物及投與途徑

【0068】 在另一態樣中，為向需要該治療之患者進行投與，醫藥調配物(亦稱為醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥產品、藥用產品、藥品、藥物治療或藥劑)包含治療有效量之與適合於指定投與途徑之一或多種賦形劑及/或藥物載劑一起調配的本文所揭示之化合物。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以適於治療人類及/或獸醫學患者之方式調配。在一些實施例中，調配包含混合或組合本文所揭示之化合物中之一或多種與以下賦形劑中之一或多種：乳糖、蔗糖、澱粉粉末、纖維素烷酸酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明

膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇。在一些實施例中，例如對於經口投與，醫藥調配物可製成錠劑或經囊封。在一些實施例中，可在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉及/或各種緩衝劑中溶解化合物或使化合物成漿液。在一些實施例中，醫藥調配物可經受諸如滅菌之醫藥操作，且/或可含有藥物載劑及/或諸如防腐劑之賦形劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、諸如脂質之囊封劑、樹枝狀聚合物、聚合物、諸如白蛋白之蛋白質、核酸及緩衝劑。

【0069】 醫藥調配物可藉由例如經口或藉由注射(例如皮下、靜脈內及腹膜內)之各種方法進行投與。視投與途徑而定，本文所揭示之化合物可在用於保護化合物免受酸及可能使化合物失活之其他天然條件之作用的材料中經塗佈。為藉由除非經腸投與以外之方式投與活性化合物，可能有必要用用於防止化合物失活之材料塗佈化合物或將其與化合物共投與。在一些實施例中，活性化合物可在例如脂質體之適當載劑或稀釋劑中投與至患者。醫藥學上可接受之稀釋劑包括鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水包油包水型CGF乳液以及習知脂質體。

【0070】 本文所揭示之化合物亦可非經腸、腹膜內、脊椎內或顱內投與。分散液可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油中製備。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可含有用以防止微生物體生長之防腐劑。

【0071】 適用於可注射用途之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水可溶情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似多元醇)、其合適混合物及植物油之溶劑或分散介質。適當流動

性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。微生物體作用之防止可藉由例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉及其類似物之各種抗細菌劑及抗真菌劑來達成。在多數情況下，在組合物中傾向於包括例如糖、氯化鈉或諸如甘露糖醇及山梨糖醇之多元醇的等張劑。可注射組合物中之經延長吸收可藉由在組合物中包括例如單硬脂酸鋁或明膠之吸收延遲劑來實現。

【0072】 本文所揭示之化合物可例如與惰性稀釋劑或可同化可食用載劑一起經口投與。亦可將化合物及其他成分封閉於硬殼或軟殼明膠膠囊中、壓縮成錠劑或直接併入患者膳食中。對於經口治療性投與，本文所揭示之化合物可與賦形劑合併且以可攝取錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片及其類似物之形式使用。組合物及製劑中治療性化合物之百分比當然可變化。該等醫藥調配物中治療性化合物之量為使得獲得合適劑量之量。

【0073】 治療性化合物亦可局部投與至皮膚、眼、耳或黏膜。治療性化合物之局部投與可包括將化合物調配為局部溶液、洗劑、乳膏、軟膏、凝膠、發泡體、經皮貼片或酏劑。當治療性化合物經調配用於局部投與時，化合物可與提高化合物通過其所投與之組織之滲透性的一或多種試劑組合。在其他實施例中，預期局部投與係投與至眼。該投與可應用於角膜、結膜或鞏膜表面。在不希望受任何理論束縛之情況下，咸信投與至眼表面允許治療性化合物到達眼後部。眼局部投與可調配為溶液、懸浮液、軟膏、凝膠或乳液。最後，局部投與亦可包括投與至諸如口腔內部之黏膜。該投與可直接到達諸如牙齒、瘡或潰瘍之黏膜內之特定位置。可替代

地，若需要局部遞送至肺，則治療性化合物可藉由在乾粉或氣溶膠調配物中進行之吸入來投與。

【0074】 在一些實施例中，對於投與容易性及劑量均一性而言，以單位劑型調配非經腸組合物可為有利的。如本文所使用之單位劑型係指作為適用於待治療患者之單位劑量之物理離散單元；各單元含有經計算以與所需醫藥載劑聯合產生所需治療效果之預定量之治療性化合物。在一些實施例中，本發明之單位劑型之規格由以下指定且直接視以下而定：(a)治療性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療效果，及(b)混配用於治療患者之所選病況之此類治療性化合物之技術中所固有的限制。在一些實施例中，活性化合物係以足以治療與患者之病況相關之病況的治療有效劑量投與。舉例而言，化合物功效可在可預測人類或另一動物之疾病之治療功效的動物模型系統中加以評估。

【0075】 在一些實施例中，治療性化合物之有效劑量範圍可依據在針對各種不同動物之動物研究中確定之有效劑量外推。在一些實施例中，以mg/kg為單位之人類等效劑量(HED)可根據下式來計算(參見例如 Reagan-Shaw等人, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008，該文獻以引用之方式併入本文中)：

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{動物劑量(mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{人類}K_m)$$

在換算中使用 K_m 因數產生基於體表面積(BSA)而非僅基於身體質量之HED值。人類及各種動物之 K_m 值為人所熟知。舉例而言，平均60 kg人類(BSA為 1.6 m^2)之 K_m 為37，而20 kg兒童(BSA為 0.8 m^2)之 K_m 為25。一些相關動物模型之 K_m 亦為人所熟知，包括：小鼠 K_m 為3 (在體重為0.02 kg且BSA為0.007條件下)；倉鼠 K_m 為5 (在體重為0.08 kg且BSA為0.02條件

下)；大鼠 K_m 為6 (在體重為0.15 kg且BSA為0.025條件下)；且猴 K_m 為12 (在體重為3 kg且BSA為0.24條件下)。

【0076】 治療性組合物之精確量視醫師判斷而定且特定針對於各個體。儘管如此，所計算HED劑量提供一般指導。影響劑量之其他因素包括患者之身體及臨床狀態、投與途徑、預期治療目標及效力、特定治療性調配物之穩定性及毒性。

【0077】 投與至患者之本發明化合物或包含本發明化合物之組合物之實際劑量可由諸如所治療動物之類型、年齡、性別、體重、病況嚴重程度、所治療疾病之類型、先前或同時治療性干預、患者特發病之物理及生理學因素且依投與途徑確定。此等因素可由熟習此項技術者確定。負責投與之醫師通常確定組合物中之一或多種活性成分之濃度及用於個別患者之一或多種適當劑量。在任何併發症之情況下，可由個別醫師調整劑量。

【0078】 在一些實施例中，在一或多個每天劑量投與中治療有效量通常在約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、約1 mg/kg至約250 mg/kg、約10 mg/kg至約150 mg/kg之範圍內變化，持續一天或若干天(當然視投與模式及上文所論述之因素而定)。其他合適劑量範圍包括1 mg/天至10,000 mg/天、100 mg/天至10,000 mg/天、500 mg/天至10,000 mg/天及500 mg/天至1,000 mg/天。在一些實施例中，量小於10,000 mg/天，其中範圍為750 mg/天至9,000 mg/天。

【0079】 在一些實施例中，醫藥調配物中之活性化合物之量為約2重量%至約75重量%。在一些此等實施例中，該量為約25重量%至約60重量%。

【0080】 考慮藥劑之單次或多次劑量。遞送多次劑量之所需間隔可由一般熟習此項技術者僅採用常規實驗來確定。舉例而言，可以約12小時間隔向患者每天投與兩次劑量。在一些實施例中，一天投與藥劑一次。

【0081】 可依常規排程投與一或多種藥劑。如本文所使用之常規排程係指預定指定時間段。常規排程可涵蓋時長一致或不同之時間段，只要排程經預定即可。舉例而言，常規排程可涉及以下投與：一天兩次、每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、基於每週、基於每月或其間之任何設定天數或週數。可替代地，預定常規排程可涉及基於每天兩次投與，持續第一週；接著為基於每天投與，持續若干月等。在其他實施例中，本發明提供可經口服用之一或多種藥劑及視攝食量而定或不視攝食量而定之時序。因此，舉例而言，藥劑可每天早晨及/或每天晚上服用，此係與患者已進食或將進食時間無關。

V. 組合療法

【0082】 除用作單一療法之外，本發明化合物亦可用於組合療法中。在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種促進CFTR之適當摺疊或裝配的藥劑(校正劑)或增強CFTR之功能的藥劑(增強劑)組合。舉例而言，組合可包括本發明化合物與一或多種校正劑、一或多種增強劑、一種校正劑及一種增強劑之組合。在其他實例中，組合包括僅具有本發明化合物中之一種或與本發明化合物組合之擴增劑及上文所描述之校正劑及增強劑組合。

【0083】 在一些實施例中，提供組合療法，其中本文所揭示之化合物與例如設計成改善已到達細胞膜且能夠至少部分起作用之CFTR功能之化合物的另一CF治療組合。該等化合物稱為CFTR增強劑，且針對CF之

第一疾病特異性療法依伐卡托(ivacaftor)已經臨床上證實改善患有大量突變中之若干個之患者中的CFTR功能。防止CFTR摺疊異常之化合物稱為校正劑。在一些實施例中，本發明化合物可用於充當校正劑。由組合兩種校正劑或校正劑與增強劑增強CF治療功效在此項技術中得到充分理解，且該等組合已經批准用於市售或當前在臨床試驗中進行研究。亦在臨床試驗中研究三種藥劑之組合。應認識到，多藥治療迅速變為或可迅速變為標準照護。在一些實施例中，諸如「擴增劑」之其他類別之提高CFTR穩態位準之CFTR調節劑可變得可用且亦可用作多藥治療之一部分。

【0084】 其他潛在組合將為熟習此項技術者顯而易知。在一些實施例中，有效組合療法係用包括多種藥劑之單一組合物或藥理學調配物或用同時投與之兩種或更多種不同組合物或調配物來達成，其中一種組合物包括本發明化合物，且另一組合物或另外組合物包括一起或分開調配之一或多種額外藥劑。可替代地，在其他實施例中，該療法係以介於數分鐘至數月範圍內之間隔先於或後於另一藥劑治療。

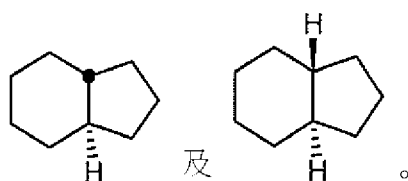
VI. 定義

【0085】 下文定義替代以引用之方式併入本文中之任何參考文獻中之任何衝突性定義。然而，定義某些術語之事實不應視為指示未經定義之任何術語為不確定的。更確切而言，咸信所使用之全部術語皆以使得一般技術者可瞭解範疇且實踐本發明之術語描述本發明。

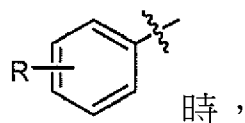
【0086】 當在化學基團之情形下使用時：「氫」意謂-H；「羥基」意謂-OH；「側氧基」意謂=O；「羰基」意謂-C(=O)-；「羧基」意謂-C(=O)OH (亦書寫為-COOH或-CO₂H)；「鹵基」獨立地意謂-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意謂-NH₂；「羥胺基」意謂-NHOH；「硝基」意謂-NO₂；

亞胺基意謂=NH；「氰基」意謂-CN；「異氰酸基」意謂-N=C=O；「疊氮基」意謂-N₃；在單價情形下，「磷酸根」意謂-OP(O)(OH)₂或其去質子化形式；在二價情形下，「磷酸根」意謂-OP(O)(OH)O-或其去質子化形式；「巯基」意謂-SH；且「硫基」意謂=S；「硫羰基」意謂-C(=S)-；「磺醯基」意謂-S(O)₂-；且「亞磺醯基」意謂-S(O)-。

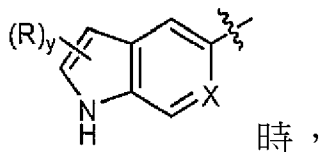
【0087】在化學式情形下，符號「-」意謂單鍵，「=」意謂雙鍵，且「≡」意謂參鍵。符號「----」表示視情況選用之鍵，其若存在則為單鍵或雙鍵。符號「====」表示單鍵或雙鍵。因此，式涵蓋例如、、及。且應理解，無一個該環原子形成超過一個雙鍵之一部分。此外，應注意，共價鍵符號「-」在連接一或兩個立體對稱原子時不指示任何較佳立體化學。替代地，其涵蓋全部立體異構體以及其混合物。符號「~」在跨鍵(例如用於甲基之-CH₃)垂直繪製時指示基團連接點。應注意，連接點通常僅以此方式針對較大基團加以識別以便輔助讀者明確地識別連接點。符號「—」意謂單鍵，其中連接至楔之厚端之基團「在頁面之外」。符號「▨」意謂單鍵，其中連接至楔之厚端之基團「在頁面之內」。符號「~」意謂單鍵，其中雙鍵周圍之幾何結構(例如*E*或*Z*)未經界定。因此，期望兩個選項以及其組合。本申請案中所示之結構中之原子上之任何未經界定價數隱含地表示鍵結至彼原子之氫原子。碳原子上之粗點指示連接至彼碳之氫定向在紙平面之外。舉例而言，以下兩種描繪為等效的：



【0088】 當變數描繪為環系統上之「浮動基團」，例如下式中之基團「R」：



則變數可置換連接至環原子中之任一個之任何氫原子，包括所描繪、所蘊含或經明確定義之氫，只要形成穩定結構即可。除非另外規定，否則當變數描繪為稠環系統上之「浮動基團」，例如下式中之基團「R」：



則變數可置換連接至稠環中任一者之環原子中任一者之任何氫。可置換氫包括所描繪之氫(例如連接至上式中之氮之氫)、所蘊含之氫(例如未示出、但應理解為存在之上式之氫)、經明確定義之氫；及視情況選用之氫，其存在視環原子身分標識(例如當X等於-CH-時，連接至基團X之氫)而定，只要形成穩定結構即可。在所描繪之實例中，R可駐存於稠環系統之5員或6員環上。在上式中，緊隨括號中所圍封之R之下標字母「y」表示可變數值。除非另外規定，否則此變數可為0、1、2或大於2之任何整數，其僅受環或環系統之可置換氫原子之最大數目限制。

【0089】 對於化學基團及化合物類別，該基團或類別中之碳原子數目如下指示：「C_n」或「C=_n」界定該基團/類別中之碳原子之準確數目(n)。「C≤_n」界定可處於該基團/類別中之碳原子之最大數目(n)，其中對於所討論之基團/類別，最小數目儘可能地小。舉例而言，應理解，基團「烷基_(C≤8)」、「烷二基_(C≤8)」、「雜芳基_(C≤8)」及「醯基_(C≤8)」中之最小碳原子數目為一個，基團「烯基_(C≤8)」、「炔基_(C≤8)」及「雜環烷基_(C≤8)」中之最小碳原子數目為兩個，基團「環烷基_(C≤8)」中之最小碳原子數目為三

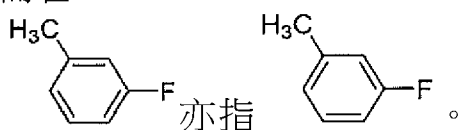
個，且基團「芳基_(C≤8)」及「芳二基_(C≤8)」中之最小碳原子數目為六個。「C_{n-n'}」界定該基團中之碳原子之最小數目(n)及最大數目(n')。因此，「烷基_(C₂₋₁₀)」指示具有2至10個碳原子之彼等烷基。此等碳數目指示符可先於或後於其所修飾之化學基團或類別且其在不表示任何含義變化之情況下可或可不圍封於括號中。因此，術語「C₁₋₄烷基」、「C1-4烷基」、「烷基_(C1-4)」及「烷基_(C≤4)」全部同義。除如下文所指出之外，對每一碳原子進行計數以判定該基團或化合物是否處於指定碳原子數目。舉例而言，基團二己胺基為二烷基_(C₁₂)之實例；然而，其不為二烷基_(C₆)之實例。同樣，苄乙基為芳烷基_(C=8)之實例。當本文所定義之化學基團或化合物類別中之任一者經術語「經取代」修飾時，置換氫原子之部分中之任何碳原子均不加以計數。因此，具有總計七個碳原子之甲氧基己基為經取代之烷基_(C₁₋₆)之實例。除非另外規定，否則在無碳原子限值之技術方案背景下所列之任何化學基團或化合物類別具有小於或等於十二之碳原子限值。

【0090】 除如下文所指出之外，術語「飽和」當用於修飾化合物或化學基團時，意謂化合物或化學基團不具有碳-碳雙鍵且不具有碳-碳參鍵。當該術語用於修飾原子時，意謂原子不為任何雙鍵或參鍵之一部分。在飽和基團之經取代型式之情況下，可存在一或多個碳氧雙鍵或一個碳氮雙鍵。且當存在此類鍵時，則可作為酮烯醇互變異構現象或亞胺/烯胺互變異構現象之一部分存在之碳-碳雙鍵不予以排除。當術語「飽和」用於修飾物質之溶液時，意謂無更多彼物質可溶解於彼溶液中。

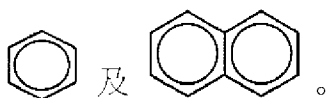
【0091】 術語「脂族」表示經如此修飾之化合物或化學基團為非環狀或環狀、但非芳族之化合物或基團。在脂族化合物/基團中，碳原子可在直鏈、分支鏈或非芳環(脂環)中接合在一起。脂族化合物/基團可為飽和

的，藉由碳-碳單鍵接合(烷烴/烷基)；或不飽和的，具有一或多個碳-碳雙鍵(烯烴/烯基)或具有一或多個碳-碳參鍵(炔烴/炔基)。

【0092】術語「芳族」表示經如此修飾之化合物或化學基團具有在完全接合之環狀 π 系統中具備 $4n+2$ 個電子之平坦不飽和原子環。芳族化合物或化學基團可描繪為單一共振結構；然而，一個共振結構之描繪亦指任一其他共振結構。舉例而言：

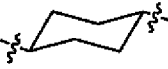


芳族化合物亦可使用圓環加以描繪以表示完全接合之環狀 π 系統中之電子的非定域性質，其兩個非限制性實例顯示如下：



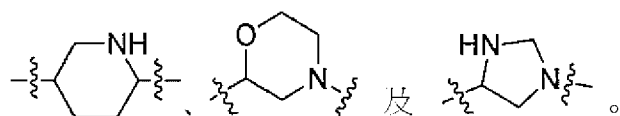
【0093】術語「烷基」係指具有作為連接點之碳原子、直鏈或分支鏈非環狀結構且僅具有碳及氫原子的單價飽和脂族基團。基團 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr或丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr、ⁱPr或異丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (第二丁基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (異丁基)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (第三丁基(*tert*-butyl/*t*-butyl)、*t*-Bu或^tBu)及 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基)為烷基之非限制性實例。術語「烷二基」係指具有作為一或多個連接點之一或兩個飽和碳原子、直鏈或分支鏈非環狀結構、不具有碳-碳雙鍵或參鍵且僅具有碳及氫原子的二價飽和脂族基團。基團 $-\text{CH}_2-$ (亞甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 為烷二基之非限制性實例。術語「亞烷基」係指其中R及R'獨立地為氫或烷基之二價基團 $=\text{CRR}'$ 。亞烷基之非限制性實例包括： $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 及 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。「烷烴」係指具有式H-R之化合物類

別，其中R為烷基，此時此術語定義於上文中。

【0094】術語「環烷基」係指具有作為連接點之碳原子(該碳原子形成一或多個非芳環結構之一部分)、不具有碳-碳雙鍵或參鍵且僅具有碳及氫原子的單價飽和脂族基團。非限制性實例包括： $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (環丙基)、環丁基、環戊基或環己基(Cy)。如本文所使用之該術語不排除連接至非芳環結構之碳原子之一或多個烷基的存在(准許碳數目限制)。術語「環烷二基」係指具有兩個作為連接點之碳原子、不具有碳-碳雙鍵或參鍵且僅具有碳及氫原子的二價飽和脂族基團。基團  為環烷二基之非限制性實例。「環烷烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為環烷基，此時此術語定義於上文中。

【0095】術語「雜環烷基」係指具有作為連接點之碳原子或氮原子之單價非芳族基團，該碳原子或氮原子形成各自具有三至八個環原子之一或多個非芳環結構之一部分，其中一或多個非芳環結構之環原子中之至少一個為氮、氧或硫，且其中雜環烷基僅由碳、氫、氮、氧及硫原子組成。若存在超過一個環，則環為稠合的。如本文所使用之該術語不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基之存在(准許碳數目限制)。此外，該術語不排除環或環系統中之一或多個雙鍵之存在，其限制條件為所得基團保持為非芳族的。雜環烷基之非限制性實例包括氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、四氫哌喃基、哌喃基、環氧乙烷基及氧雜環丁烷基。術語「N-雜環烷基」係指具有作為連接點之氮原子之雜環烷基。N-吡咯啉基為此類基團之實例。術語「雜環烷二基」係指具有作為兩個連接點之兩個碳原子、兩個氮原子或一個碳原子及一個氮原子之二價環基，該等原子形成一

或多個環結構之一部分，其中一或多個非芳環結構之環原子中之至少一個為氮、氧或硫，且其中二價基團僅由碳、氫、氮、氧及硫原子組成。若存在超過一個環，則環為稠合的。如本文所使用之術語雜環烷二基不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基之存在(准許碳數目限制)。此外，該術語不排除環或環系統中之一或多個雙鍵之存在，其限制條件為所得基團保持為非芳族的。雜環烷二基之非限制性實例包括：



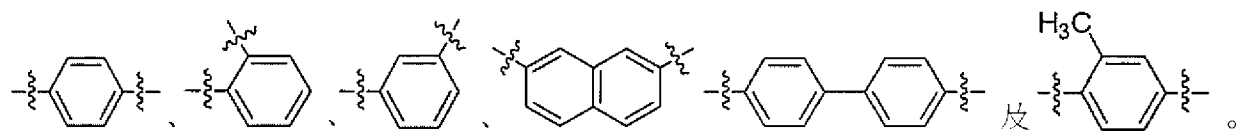
【0096】術語「烯基」係指具有作為連接點之碳原子、直鏈或分支鏈非環狀結構、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、不具有碳-碳參鍵且僅具有碳及氫原子的單價不飽和脂族基團。非限制性實例包括： $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。術語「烯二基」係指具有作為連接點之兩個碳原子、直鏈或分支鏈非環狀結構、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、不具有碳-碳參鍵且僅具有碳及氫原子的二價不飽和脂族基團。基團 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 為烯二基之非限制性實例。應注意，儘管烯二基為脂族的，但一旦在兩端處連接，則不排除此基團形成芳族結構之一部分。術語「烯烴(alkene)」與「烯烴(olefin)」同義且係指具有式 $\text{H}-\text{R}$ 之化合物類別，其中 R 為烯基，此時此術語定義於上文中。類似地，術語「末端烯烴」與「 α 烯烴」同義且係指僅具有一個碳-碳雙鍵之烯烴，其中彼鍵為處於分子末端處之乙烯基之一部分。

【0097】術語「炔基」係指具有作為連接點之碳原子、直鏈或分支

鏈非環狀結構、至少一個碳-碳參鍵且僅具有碳及氫原子的單價不飽和脂族基團。如本文所使用之術語炔基不排除一或多個非芳族碳-碳雙鍵之存在。基團 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 及 $-CH_2C\equiv CCH_3$ 為炔基之非限制性實例。

「炔烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為炔基。

【0098】 術語「芳基」係指具有作為連接點之芳族碳原子之單價不飽和芳族基團，該碳原子形成各自具有全部為碳環原子之六個環原子之一或多個芳環結構之一部分，且其中基團僅由碳及氫原子組成。若存在超過一個環，則環可為稠合或非稠合的。非稠環係與共價鍵連接。如本文所使用之術語芳基不排除連接至所存在之第一芳環或任一額外芳環之一或多個烷基之存在(准許碳數目限制)。芳基之非限制性實例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (乙基苯基)、萘基及衍生自聯苯基之單價基團(例如4-苯基苯基)。術語「芳二基」係指具有作為連接點之兩個芳族碳原子之二價芳族基團，該等碳原子形成各自具有全部為碳環原子之六個環原子之一或多個六員芳環結構之一部分，且其中二價基團僅由碳及氫原子組成。如本文所使用之術語芳二基不排除連接至所存在之第一芳環或任一額外芳環之一或多個烷基之存在(准許碳數目限制)。若存在超過一個環，則環可為稠合或非稠合的。非稠環係與共價鍵連接。芳二基之非限制性實例包括：

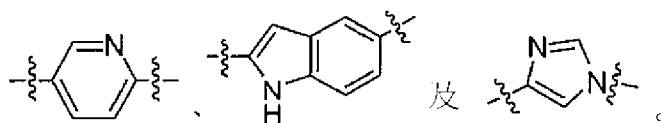


「芳烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為芳基，此時彼術語定義於上文中。苯及甲苯為芳烴之非限制性實例。

【0099】 術語「芳烷基」係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷

二基及芳基各自以與上文所提供之定義一致之方式使用。非限制性實例為：苯基甲基(苄基，Bn)及2-苯基-乙基。

【0100】術語「雜芳基」係指具有作為連接點之芳族碳原子或氮原子之單價芳族基團，該碳原子或氮原子形成各自具有三至八個環原子之一或多個芳環結構之一部分，其中一或多個芳環結構之環原子中之至少一個為氮、氧或硫，且其中雜芳基僅由碳、氫、芳族氮、芳族氧及芳族硫原子組成。若存在超過一個環，則環為稠合的；然而，術語雜芳基不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基或芳基之存在(准許碳數目限制)。雜芳基之非限制性實例包括苯并呋唑基、苯并咪唑基、呋喃基、咪唑基(Im)、吡啶基、吡唑基、異呋唑基、甲基吡啶基、呋唑基、呋二唑基、苯基吡啶基、吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、吡咯基、噁啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、三吡基、四唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。術語「*N*-雜芳基」係指具有作為連接點之氮原子之雜芳基。「雜芳烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為雜芳基。吡啶及喹啉為雜芳烴之非限制性實例。術語「雜芳二基」係指具有作為兩個連接點之兩個芳族碳原子、兩個芳族氮原子或一個芳族碳原子及一個芳族氮原子之二價芳族基團，該等原子形成各自具有三至八個環原子之一或多個芳環結構之一部分，其中一或多個芳環結構之環原子中之至少一個為氮、氧或硫，且其中二價基團僅由碳、氫、芳族氮、芳族氧及芳族硫原子組成。若存在超過一個環，則環為稠合的；然而，術語雜芳二基不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基或芳基之存在(准許碳數目限制)。雜芳二基之非限制性實例包括：



【0101】術語「醯基」係指基團 $-C(O)R$ ，其中R為氫、烷基、環烷基或芳基，此時彼等術語定義於上文中。基團 $-CHO$ 、 $-C(O)CH_3$ (乙醯基，Ac)、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_2)_2$ 、 $-C(O)C_6H_5$ 及 $-C(O)C_6H_4CH_3$ 為醯基之非限制性實例。「硫醯基」係以類似方式定義，不同之處在於基團 $-C(O)R$ 之氧原子已經硫原子置換： $-C(S)R$ 。術語「醛」對應於連接至 $-CHO$ 基團之如上文所定義之烷基。

【0102】術語「烷氧基」係指基團 $-OR$ ，其中R為烷基，此時彼術語定義於上文中。非限制性實例包括： $-OCH_3$ (甲氧基)、 $-OCH_2CH_3$ (乙氧基)、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ (異丙氧基)或 $-OC(CH_3)_3$ (第三丁氧基)。術語「環烷氧基」、「烯氧基」、「炔氧基」、「芳氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳氧基」、「雜環烷氧基」及「醯氧基」在不與「經取代」修飾符一起使用時係指定義為 $-OR$ 之基團，其中R分別為環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜環烷基及醯基。術語「烷硫基」及「醯硫基」係指基團 $-SR$ ，其中R為分別烷基及醯基。術語「醇」對應於如上文所定義之烷烴，其中氫原子中之至少一個已經經基置換。術語「醚」對應於如上文所定義之烷烴，其中氫原子中之至少一個已經烷氧基置換。

【0103】術語「烷胺基」係指基團 $-NHR$ ，其中R為烷基，此時彼術語定義於上文中。非限制性實例包括： $-NHCH_3$ 及 $-NHCH_2CH_3$ 。術語「二烷胺基」係指基團 $-NRR'$ ，其中R及R'可為相同或不同烷基。二烷胺基之非限制性實例包括： $-N(CH_3)_2$ 及 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 。術語「環烷胺基」、「烯基胺基」、「炔基胺基」、「芳基胺基」、「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜環烷基胺基」及「烷氧基胺基」在不與「經取代」修飾符一起使用時係指定義為 $-NHR$ 之基團，其中R分別為環烷基、烯基、炔基、芳

基、芳烷基、雜芳基、雜環烷基及烷氧基。芳基胺基之非限制性實例為 $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ 。術語「醯胺基(amido/acylamino)」在不與「經取代」修飾符一起使用時係指基團 $-\text{NHR}$ ，其中 R 為醯基，此時彼術語定義於上文中。醯胺基之非限制性實例為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

【0104】 當化學基團與「經取代」修飾符一起使用時，一或多個氫原子已在每次出現時獨立地經以下置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。舉例而言，以下基團為經取代烷基之非限制性實例： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。術語「羥烷基」為經取代烷基子組，其中一或多個氫原子已經羥基(亦即 $-\text{OH}$)置換以使得除碳、氫及氧以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 為羥烷基之非限制性實例。術語「單羥烷基」為經取代烷基子組，其中一個氫原子已經羥基(亦即 $-\text{OH}$)置換以使得除碳、氫及一個氧以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 為單羥烷基之非限制性實例。術語「氟烷基」為經取代烷基子組，其中一或多個氫原子已經氟置換以使得除碳、氫及氟以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及 $-\text{CF}_3$ 為氟烷基之非限制性實例。術語「單氟烷基」為經取代烷基子組，其中一個氫原子已經氟置換以使得除

碳、氫及一個氟以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$ 為單氟烷基之非限制性實例。術語「胺烷基」為經取代烷基子組，其中一或多個氫原子已經胺基(亦即 $-\text{NH}_2$)置換以使得除碳、氫及氮以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ 為胺烷基之非限制性實例。術語「單胺烷基」為經取代烷基子組，其中一個氫原子已經胺基(亦即 $-\text{NH}_2$)置換以使得除碳、氫及一個氮以外不存在其他原子。基團 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 為單胺烷基之非限制性實例。經取代芳烷基之非限制性實例為：(3-氯苯基)-甲基及2-氯-2-苯基-乙-1-基。基團 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ (羧基)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (甲基羧基)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (胺甲醯基)及 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 為經取代醯基之非限制性實例。基團 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 為經取代醯胺基之非限制性實例。

【0105】 當化學基團與「經極性取代」修飾符一起使用時，一或多個氫原子已在每次出現時獨立地經以下極性取代基中之一者置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ，其限制條件為並非每一個氫均經如此置換。經極性取代烷基之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 。

【0106】 當化學基團與「經單極性取代」修飾符一起使用時，一個且僅一個氫原子已經以下極性取代基中之一者置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

$-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。 經
 單極性取代烷基之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
 及 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 。

【0107】 本文所使用之縮寫中的一些如下：Ac係指乙醯基
 $(-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ ；Boc係指第三丁氧基羰基；COPD表示慢性阻塞性肺病；
 COX-2係指環加氧酶-2；CYP3A4表示細胞色素P450 3A4；cyPGs係指環
 戊烯酮前列腺素；DBDMH係指1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲；DIBAL-H為氫
 化二異丁基鋁；DMAP係指4-二甲胺基吡啶；DMF為二甲基甲醯胺；
 DMSO為二甲亞砜；EDC為1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺；
 Et_2O ，二乙醚；HO-1係指可誘發血基質加氧酶； $\text{IFN}\gamma$ 或 $\text{IFN-}\gamma$ 係指干擾
 素- γ ；IL-1係指介白素-1家族；iNOS表示可誘發氧化氮合成酶；NCS係指
 N -氯丁二醯亞胺；NMO係指 N -甲基嗎啉 N -氧化物；NO表示氧化氮；
 NQO1表示NAD(P)H去氫酶(醌1)；Nrf2係指核因子紅血球2相關因子2；
 OA係指齊墩果酸；Py表示吡啶；T3P係指丙基膦酸酐；TFA為三氟乙
 酸；TFAA表示三氟乙酸酐；THF為四氫呋喃； $\text{TNF}\alpha$ 或 $\text{TNF-}\alpha$ ，腫瘤壞死
 因子- α ；TPAP為高鈳酸四丙銨；Ts表示甲苯磺醯基；TsOH或對TsOH為
 對甲苯磺酸。

【0108】 在申請專利範圍及/或本說明書中當結合術語「包含」使用
 時「一(a/an)」一詞之使用可意謂「一個」，但其亦符合「一或多個」、「至
 少一個」及「一個或超過一個」之含義。

【0109】 在本申請案通篇，術語「約」用於指示值包括用於裝置、用以測定值之方法之誤差的固有變化，或研究個體或患者當中存在之變化。

【0110】 「活性成分」(AI)或活性醫藥成分(API) (亦稱為活性化合物、活性物質、活性劑、醫藥劑、藥劑、生物活性分子或治療性化合物)為醫藥中具生物活性之成分。

【0111】 術語「包含」、「具有」及「包括」為開放式連接動詞。諸如「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「具有(has)」、「具有(having)」、「包括(includes)」及「包括(including)」之此等動詞中之一或多者之任何形式或時態亦為開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任何方法不限於僅具有彼一或多個步驟且亦涵蓋其他未列舉步驟。

【0112】 當術語「有效」在本說明書及/或申請專利範圍中使用時，彼術語意謂充分地實現所需、期望或預期結果。「有效量」、「治療有效量」或「醫藥學上有效量」在用化合物治療患者或個體之情形下使用時意謂化合物在投與至患者或個體時足以實現該疾病治療或預防的量，此時彼等術語定義於下文中。

【0113】 「賦形劑」為連同藥物治療、醫藥組合物、調配物或藥物遞送系統之一或多種活性成分一起調配之醫藥學上可接受之物質。可使用賦形劑例如以使組合物穩定、使組合物膨脹(因此當用於此目的時常常稱為「增積劑」、「填充劑」或「稀釋劑」)或賦予最終劑型中之活性成分以增強療效，諸如促進藥物吸收、降低黏度或增強溶解性。賦形劑包括抗黏劑、黏合劑、塗料、顏料、崩解劑、調味劑、助滑劑、潤滑劑、防腐劑、

吸附劑、甜味劑及媒劑之醫藥學上可接受之型式。充當用於運送活性成分之介質之主要賦形劑通常稱為媒劑。賦形劑亦可用於製造方法中例如除了輔助活體外穩定性，諸如預防超過期望存放期後之變性或聚集以外，亦可諸如藉由促進粉末流動性或非黏附性特性來輔助活性物質操作。賦形劑之適合性將通常視投與途徑、劑型、活性成分以及其他因素而變化。

【0114】術語「水合物」當用作化合物之修飾符時，意謂化合物具有少於一個水分子(例如半水合物)、一個水分子(例如單水合物)或超過一個水分子(例如二水合物)，以上水分子與諸如呈化合物固體形式之各化合物分子締合。

【0115】如本文所使用之術語「IC₅₀」係指作為所獲得最大反應之50%之抑制性劑量。此定量性量測指示將既定生物學、生物化學或化學過程(或過程組分，亦即酶、細胞、細胞受體或微生物體)抑制一半所需要之特定藥物或其他物質(抑制劑)的數目。術語「相對IC₅₀」係指兩種化合物之間之效力倍差。其係藉由在各實驗分析內使用以下方程式將所關注化合物之IC₅₀值除以基準化合物之IC₅₀值來測定：

$$\text{相對IC}_{50}(\text{倍}) = \frac{\text{IC}_{50}(\text{所關注化合物})}{\text{IC}_{50}(\text{基準})}$$

【0116】第一化合物之「異構體」為其中各分子含有與第一化合物相同之組成原子、但其中彼等原子之三維組態不同之單獨化合物。

【0117】如本文所使用之術語「患者」或「個體」係指諸如人類、猴、母牛、綿羊、山羊、犬、貓、小鼠、大鼠、天竺鼠或其基因轉殖物種之活哺乳動物生物體。在某些實施例中，患者或個體為靈長類動物。人類患者之非限制性實例為成年人、青少年、嬰兒及胎兒。

【0118】如本文一般所使用之「醫藥學上可接受」係指在合理醫學

判斷之範疇內適合與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或與合理益處/風險比相稱之其他問題或併發症的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0119】「醫藥學上可接受之鹽」意謂如上文所定義為醫藥學上可接受的且具有所需藥理學活性之本文所揭示之化合物的鹽。該等鹽包括用以下形成之酸加成鹽：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似無機酸；或有機酸，諸如1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂族單羧酸及二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊丙酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、黏康酸、鄰(4-羥苯甲酰基)苯甲酸、草酸、對氯苯磺酸、經苯基取代之烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及其類似有機酸。醫藥學上可接受之鹽亦包括當所存在之酸性質子能夠與無機鹼或有機鹼反應時可形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺及其類似有機鹼。應認識到，形成本發明之任何鹽之一部分之特定陰離子或陽離子並不關鍵，只要鹽總體上為藥理學上可接受的即可。醫藥學上可接受之鹽之額外實例以及其製備及使用方法呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及C. G. Wermuth編, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

【0120】「醫藥學上可接受之載劑」、「藥物載劑」或僅「載劑」為連同參與運載、遞送及/或傳輸化學劑之活性成分藥物治療一起調配之醫藥學上可接受之物質。藥物載劑可用於改善藥物之遞送及有效性，包括例如受控釋放技術以調節藥物生物可用性、減少藥物代謝及/或降低藥物毒性。一些藥物載劑可提高藥物遞送至特定目標部位之有效性。載劑之實例包括脂質體、微球體(例如由聚(乳酸-共-乙醇酸)製成)、白蛋白微球體、合成聚合物、奈米纖維、蛋白質-DNA複合物、蛋白質接合物、紅血球、病毒顆粒及樹枝狀聚合物。

【0121】「醫藥(pharmaceutical drug)」(亦稱為醫藥(pharmaceutical)、醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥調配物、醫藥產品、藥用產品、藥品、藥物治療、藥劑(medicament)或僅藥物、藥劑(agent)或製劑)為用於診斷、治癒、治療或預防疾病之包含活性醫藥成分(API) (上文所定義)且視情況含有一或多種亦稱為賦形劑之非活性成分(上文所定義)的組合物。

【0122】「預防(prevention/preventing)」包括：(1)抑制可能處於風險下且/或易患疾病但又尚未經歷或展現出疾病之任何或全部病變或症狀之個體或患者的疾病發作，及/或(2)減緩可能處於風險下且/或易患疾病但又尚未經歷或展現出疾病之任何或全部病變或症狀之個體或患者的疾病病變或症狀發作。

【0123】「前驅藥」意謂可在活體內代謝轉化成本發明之活性醫藥成分之化合物。前驅藥自身在其前驅藥形式中可具有或可不具有活性。舉例而言，包含羥基之化合物可以在活體內藉由水解轉化成羥基化合物的酯投與。可在活體內轉化成羥基化合物之合適酯之非限制性實例包括乙酸

酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、柳酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙- β -羥萘甲酸酯、龍膽酸酯(gentisates)、羥乙基磺酸酯、二對甲苯甲醯基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺磺酸酯、奎尼酸酯(quinates)及胺基酸之酯。類似地，包含胺基之化合物可以在活體內藉由水解轉化成胺化合物的醯胺投與。

【0124】 「立體異構體」或「光學異構體」為特定化合物之異構體，其中相同原子鍵結至相同其他原子，但該等原子之三維組態不同。

「對映異構體」為彼此互為鏡像，如左手及右手之特定化合物之立體異構體。「非對映異構體」為不是對映異構體之特定化合物之立體異構體。手性分子含有手性中心，亦稱為立體異構中心或立體異構源中心，為攜基團之分子中之任何點，但不一定為原子，使得任何兩個基團之互換產生立體異構體。在有機化合物中，手性中心通常為碳、磷或硫原子，但有機化合物及無機化合物中之立體異構中心亦可能為其他原子。一個分子可具有多個立體異構中心，給予其許多立體異構體。在立體異構現象歸因於四面體立體異構源中心(例如四面體碳)之化合物中，假設可能立體異構體之總數目不超過 2^n ，其中 n 為四面體立體異構中心之數目。具有對稱性之分子通常具有少於最大可能數目之立體異構體。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物。或者，對映異構體混合物可為對映異構體增濃使得一種對映異構體之存在量大於50%。通常，對映異構體及/或非對映異構體可使用此項技術中已知之技術解析或分離。經考慮，就尚未界定立體化學之任何立體異構中心或手性軸，該立體異構中心或手性軸可以其 R 形式、 S 形式，或 R 形式與 S 形式之混合物，包括外消旋及非外消旋混合物存在。如

本文所使用，片語「基本上不含其他立體異構體」意謂該組合物含有 $\leq 15\%$ 、更佳 $\leq 10\%$ 、甚至更佳 $\leq 5\%$ 或最佳 $\leq 1\%$ 之另外立體異構體。

【0125】 「治療(treatment/treating)」包括(1)抑制經歷或展現出疾病病變或症狀之個體或患者之疾病(例如遏制病變及/或症狀之進一步發展)，(2)改善經歷或展現出疾病病變或症狀之個體或患者之疾病(例如逆轉病變及/或症狀)，及/或(3)實現經歷或展現出疾病病變或症狀之個體或患者之疾病或其症狀中之任何可量測減弱。

【0126】 術語「單位劑量」係指使得化合物或組合物之調配物以足以及在單次投與中向患者提供單一治療學上有效劑量之活性成分之方式製備的調配物。可使用之該等單位劑量調配物包括但不限於單一錠劑、膠囊或其他口服調配物或具有可注射液體或其他可注射調配物之單一小瓶。

【0127】 上文定義替代以引用之方式併入本文中之任何參考文獻中之任何衝突性定義。然而，定義某些術語之事實不應視為指示未經定義之任何術語為不確定的。更確切而言，咸信所使用之全部術語皆以使得一般技術者可瞭解範疇且實踐本發明之術語描述本發明。

VII. 實例

【0128】 以下實例包括在內以展示本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術代表本發明人所發現之在本發明實踐中起良好作用之技術，且因此可視為構成用於其實踐之較佳模式。然而，依據本發明，熟習此項技術者應瞭解，在不脫離本發明之精神及範疇之情況下可在所揭示之具體實施例中作出許多改變且仍獲得相同或類似結果。

【0129】

實例1：合成及表徵

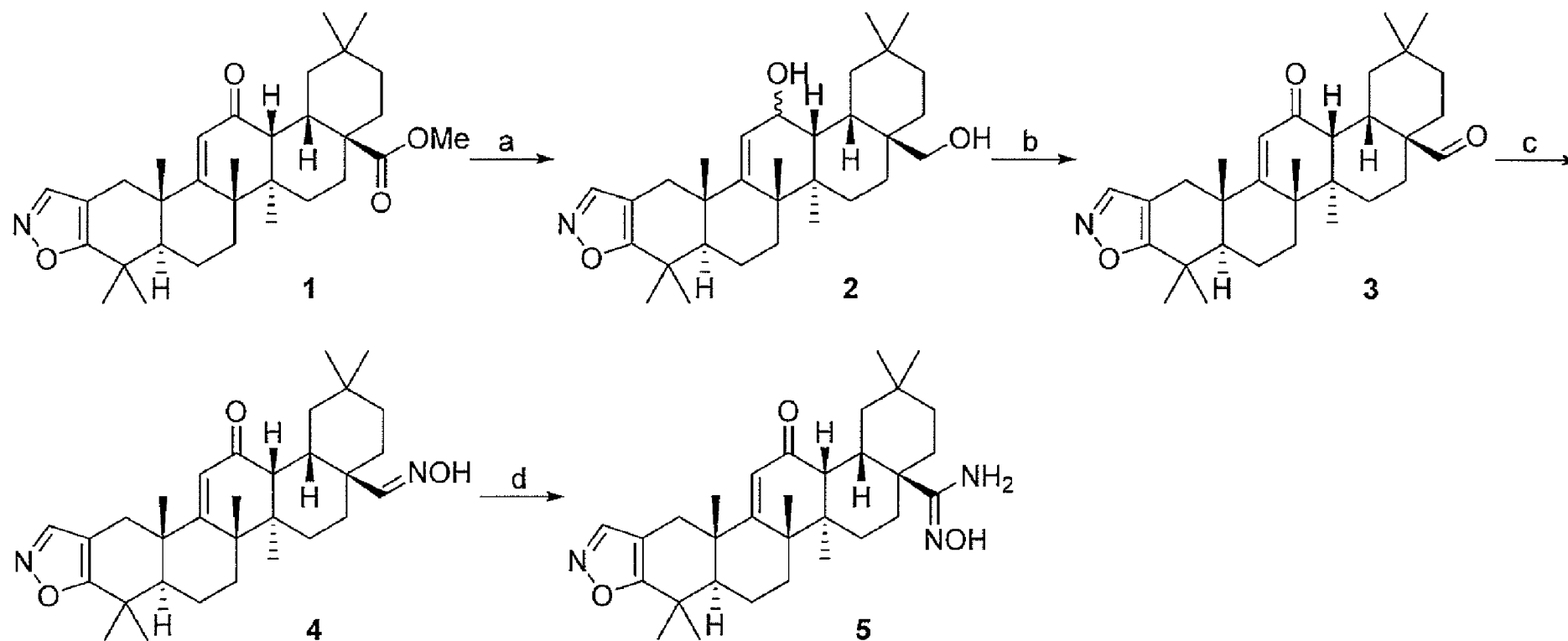
A. 總體資訊

除非另外說明，否則商業試劑依原樣使用，且全部反應皆在氮氣氛圍下運行。全部溶劑皆係HPLC或ACS級。核磁共振(NMR)光譜係在 *Varian Inova-400* 光譜儀上在400 MHz (^1H NMR)操作頻率下記錄。化學位移(δ)係相對於殘餘溶劑(對於 ^1H NMR，通常為氯仿 δ 7.26 ppm)以ppm為單位給出，且偶合常數(J)係以Hz為單位給出。將多重性列入表格，s表示單峰，d表示二重峰，t表示三重峰，q表示四重峰且m表示多重峰。質譜係在Agilent 6120質譜儀上記錄。本發明化合物可根據實例1中所概述之方法以及熟習此項技術者已知之方法，包括WO 2012/125488及WO 2014/040056中所揭示之方法來製備，該等案均以引用之方式併入本文中。

【0130】

B. 本發明化合物之合成途徑

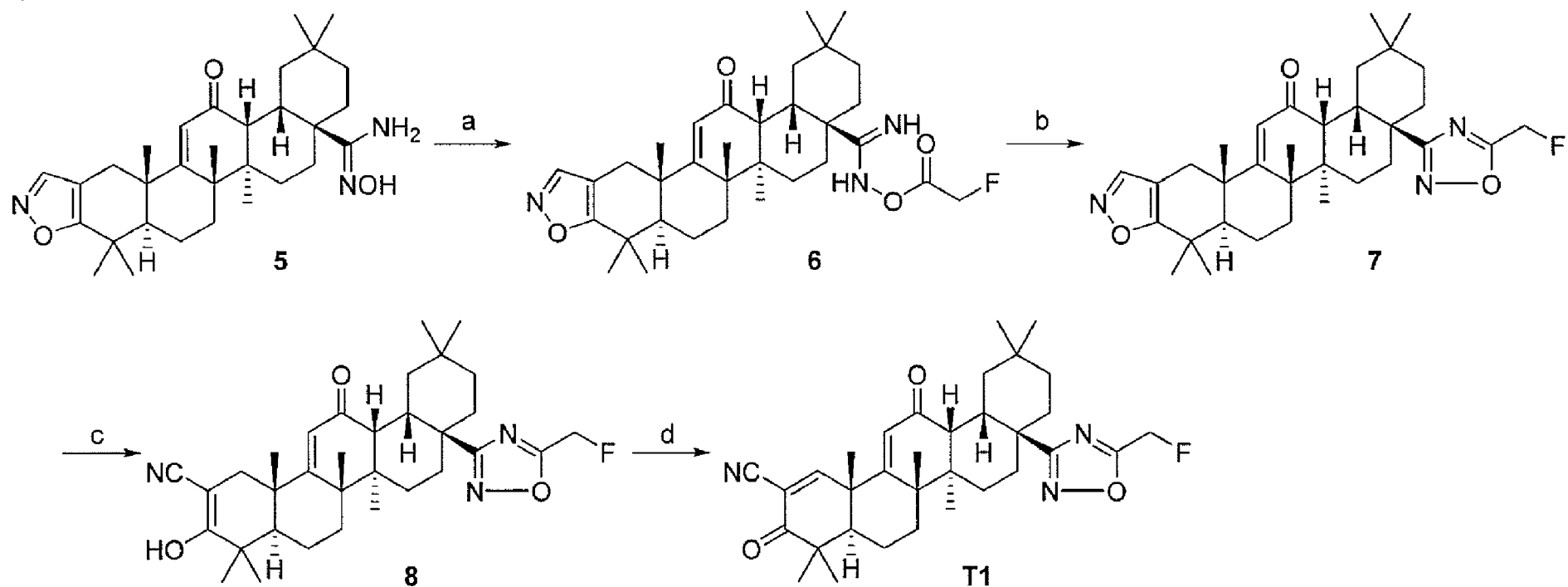
流程1



試劑及條件：a) DIBAL-H、甲苯、THF、0°C-rt；b) NMO、TPAP、4Å MS、CH₂Cl₂、rt、相對於1之68%；c) NH₂OH-HCl、NaOAc、EtOH、H₂O、rt、77%；d) HCl水溶液、NCS、MeCN、-10°C；NH₃水溶液、rt、68%。

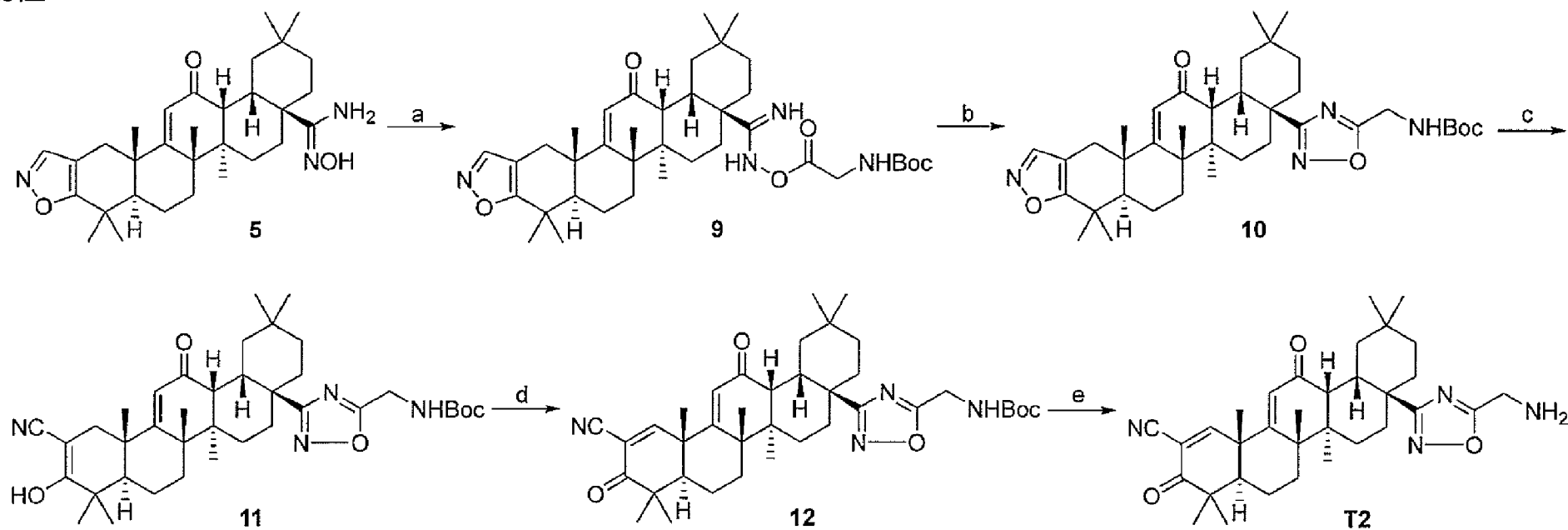
第 70 頁(發明說明書)

流程2



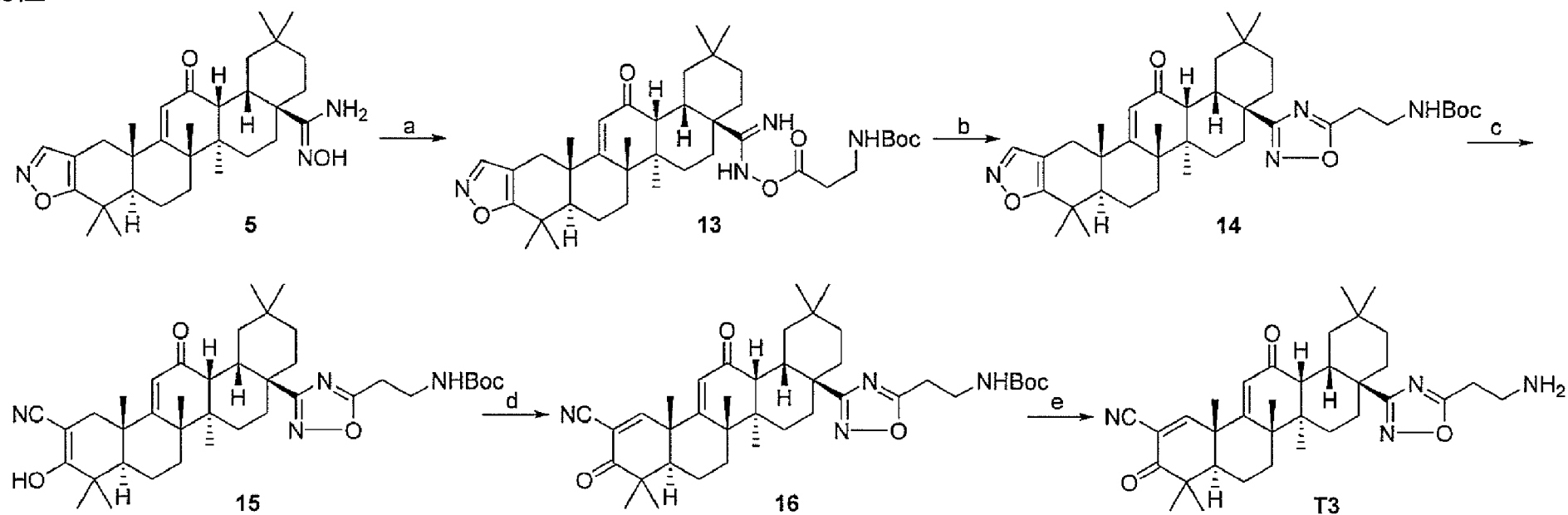
試劑及條件：a) 2-氟乙酸、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、69%；b) AcOH、100℃、84%；c) NaOMe、MeOH、55℃、88%；d) DBDMH、DMF、0℃；Py、55℃、79%。

流程3



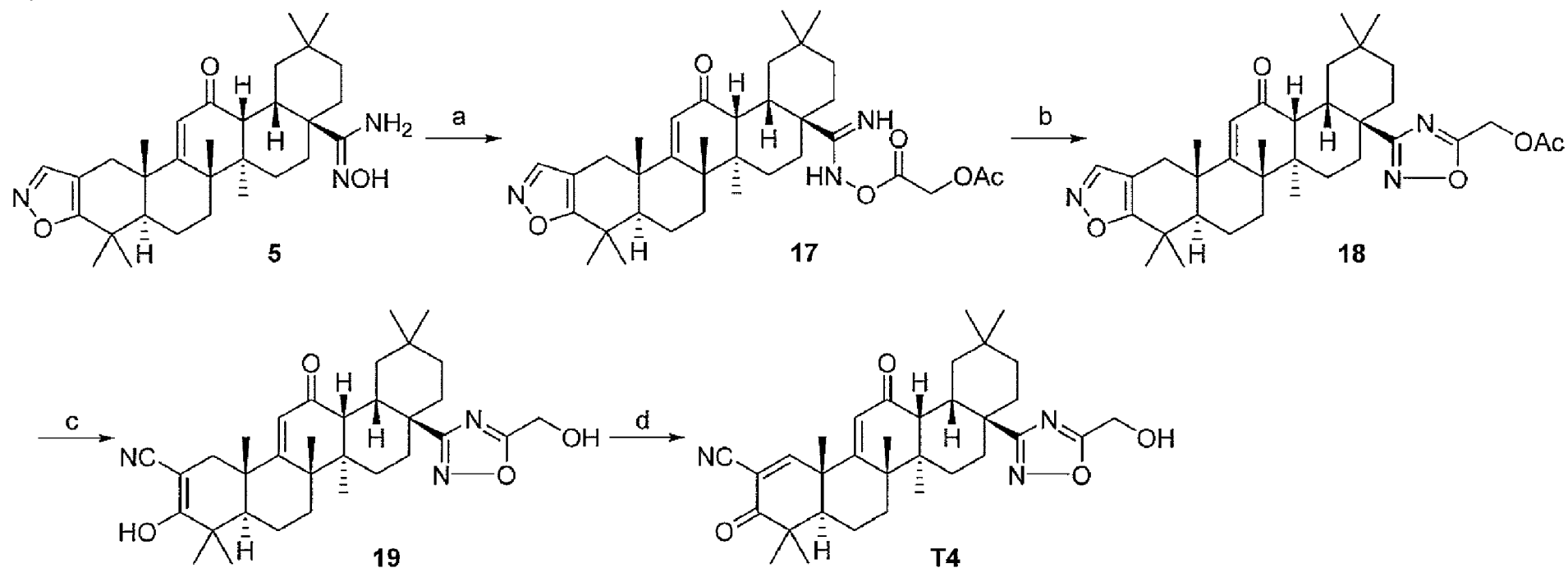
試劑及條件：a) Boc-甘胺酸、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、79%；b) 1,4-二噁烷、160°C、80%；c) K₂CO₃、MeOH、rt、89%；d) DBDMH、DMF、0°C；Py、60°C、90%；e) TFA、CH₂Cl₂、rt、49%。

流程4



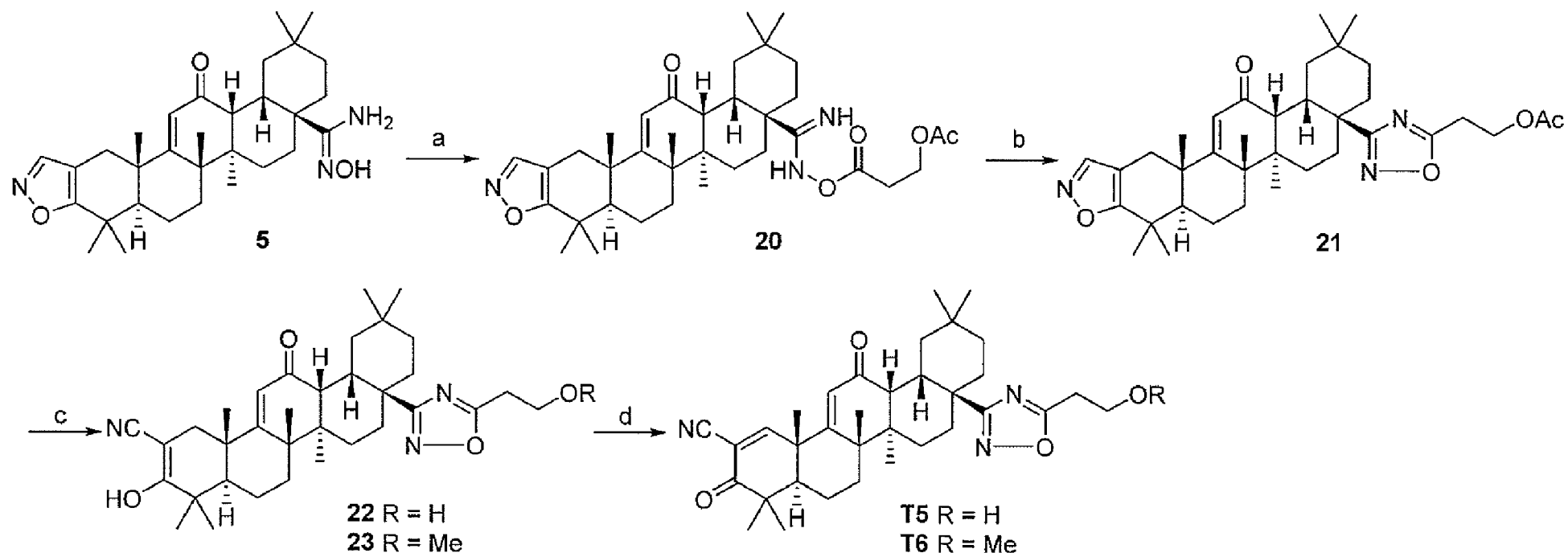
試劑及條件：a) Boc-β-Ala-OH、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、定量產率；b) 1,4-二噁烷、160°C、70%；c) K₂CO₃、MeOH、rt、84%；d) DBDMH、DMF、0°C；Py、60°C、82%；e) TFA、CH₂Cl₂、rt、78%。

流程5



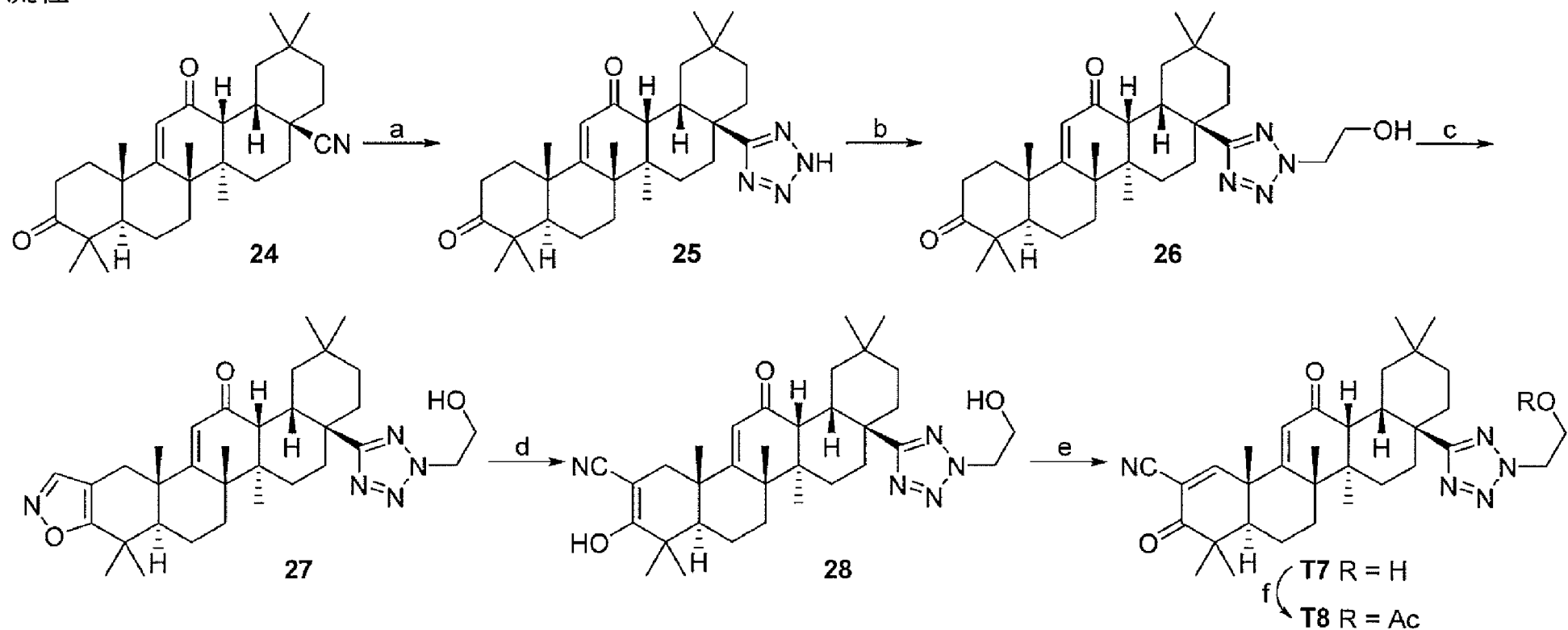
試劑及條件：a) 乙醯氧基乙醯氯、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、定量產率；b) AcOH 、 100°C 、86%；c) NaOMe 、 MeOH 、 55°C 、90%；d) DBDMH、 DMF 、 0°C ； Py 、 60°C 、82%。

流程6



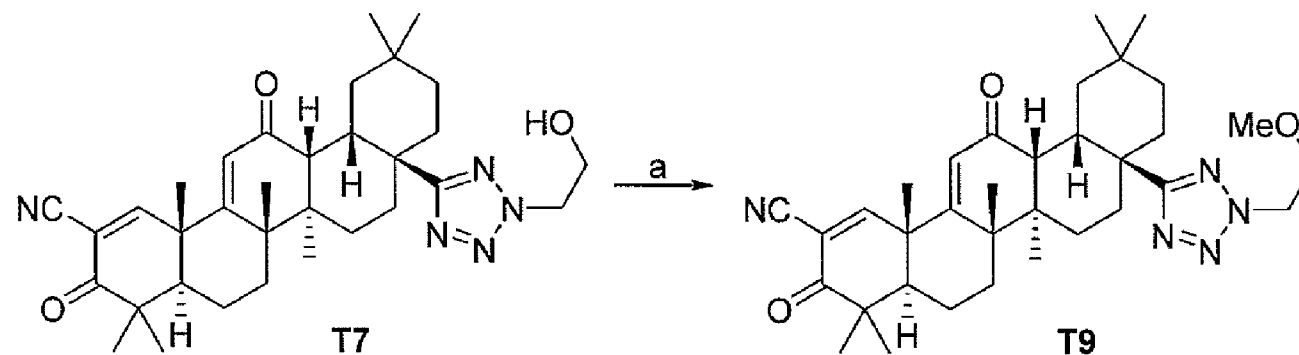
試劑及條件：a) 3-乙醯氧基丙酸、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、66%；b) AcOH、100°C、55%；c) NaOMe、MeOH、55°C、對於**22**為51%、對於**23**為45%；d) DBDMH、DMF、0°C；Py、60°C、對於**T5**為86%；對於**T6**為83%。

流程7



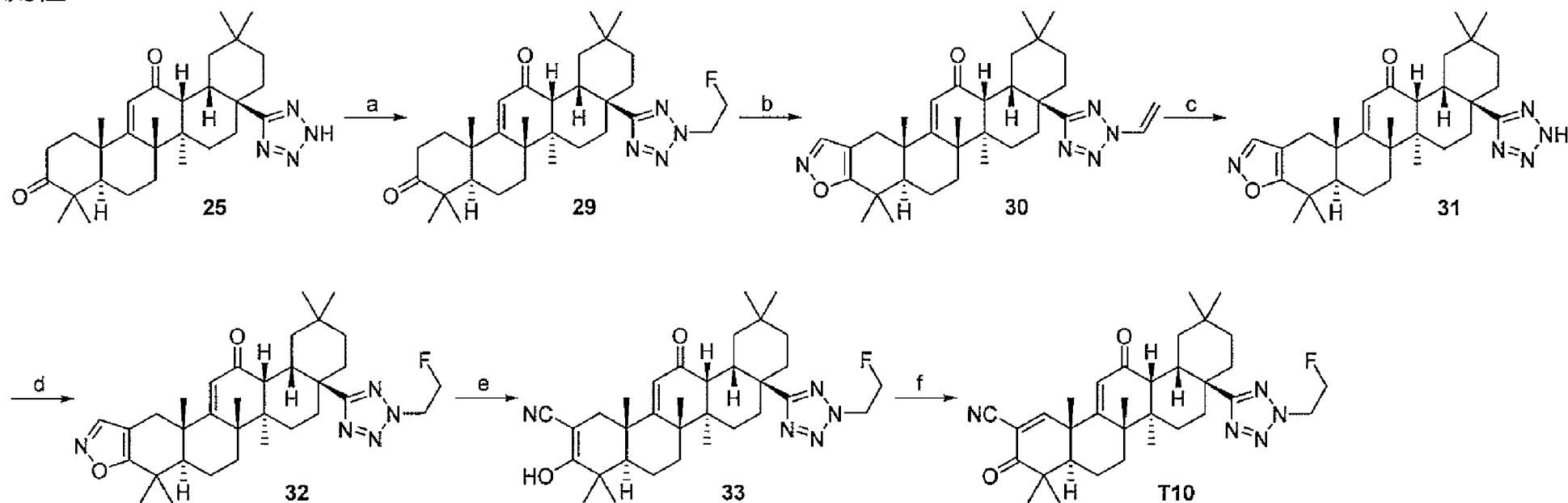
試劑及條件：a) $n\text{-Bu}_3\text{SnN}_3$ 、鄰二甲苯、 150°C 、47%；b) 2-溴乙醇、 Cs_2CO_3 、MeCN、 60°C 、82%；c) HCO_2Et 、NaOMe、MeOH、 0°C -rt；6 N HCl水溶液、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、EtOH、 55°C 、72%；d) NaOMe、MeOH、 55°C 、定量產率；e) DBDMH、DMF、 0°C ；吡啶、 55°C 、68%；f) Ac_2O 、吡啶、DMAP、 CH_2Cl_2 、 0°C 、71%。

流程8



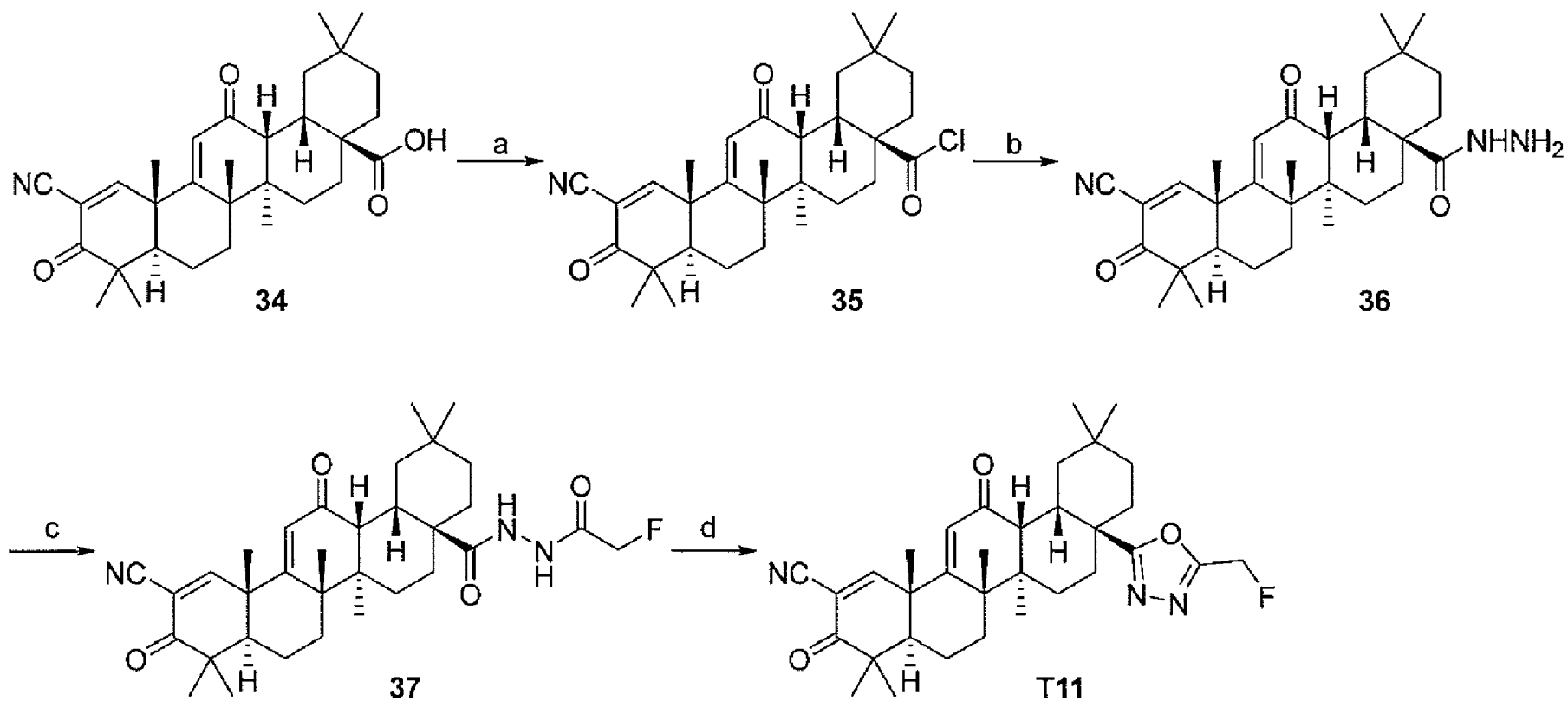
試劑及條件：a)四氟硼酸三甲基氧鎗、質子海綿、CH₂Cl₂、rt、43%。

流程9



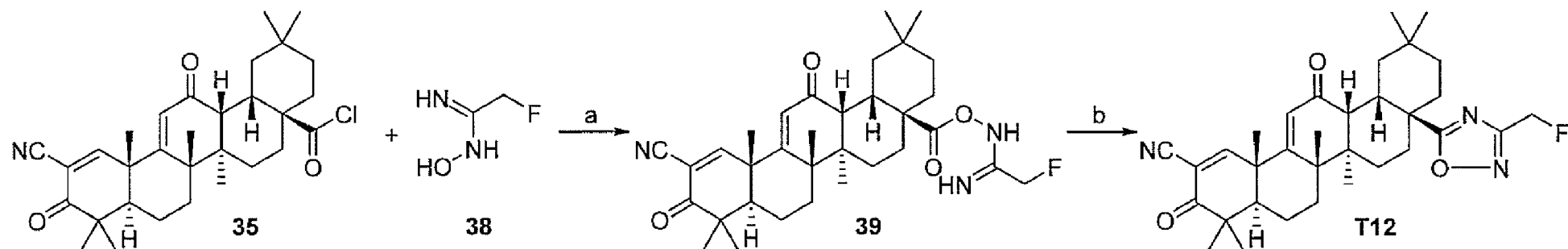
試劑及條件：a) 1-氟-2-碘乙烷、 Cs_2CO_3 、MeCN、 60°C 、52%；b) HCO_2Et 、NaOMe、MeOH、 0°C -rt；6 N HCl水溶液、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、EtOH、 55°C 、71%；c) O_3/O_2 、MeOH、 CH_2Cl_2 、 -78°C ； NaBH_4 、rt、99%；d) 1-氟-2-碘乙烷、 Cs_2CO_3 、MeCN、 60°C 、60%；e) K_2CO_3 、MeOH、rt、79%；f) DBDMH、DMF、 0°C ；吡啶、 55°C 、71%。

流程10



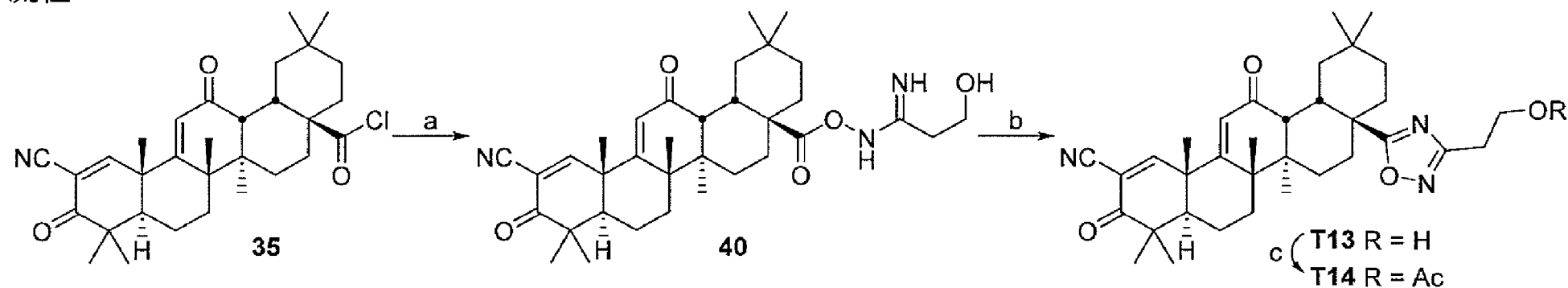
試劑及條件：a) $(\text{COCl})_2$ 、DMF、 CH_2Cl_2 、 0°C -rt；b) 水合肼、 CH_2Cl_2 、 0°C -rt、90%；c) 2-氟乙酸、EDC·HCl、DMAP、 CH_2Cl_2 、rt、60%；d) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、甲苯、回流、60%。

流程11



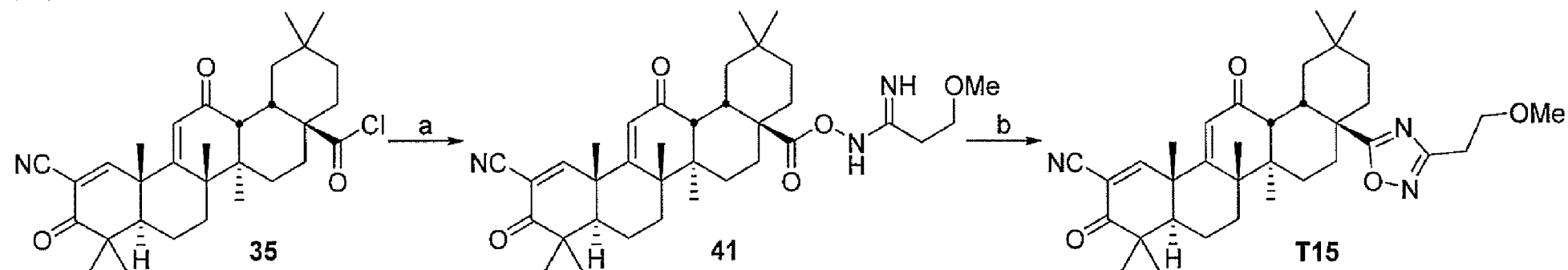
試劑及條件：a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C -rt、84%；b) T3P、 Et_3N 、EtOAc、 125°C 、微波、6%。

流程12



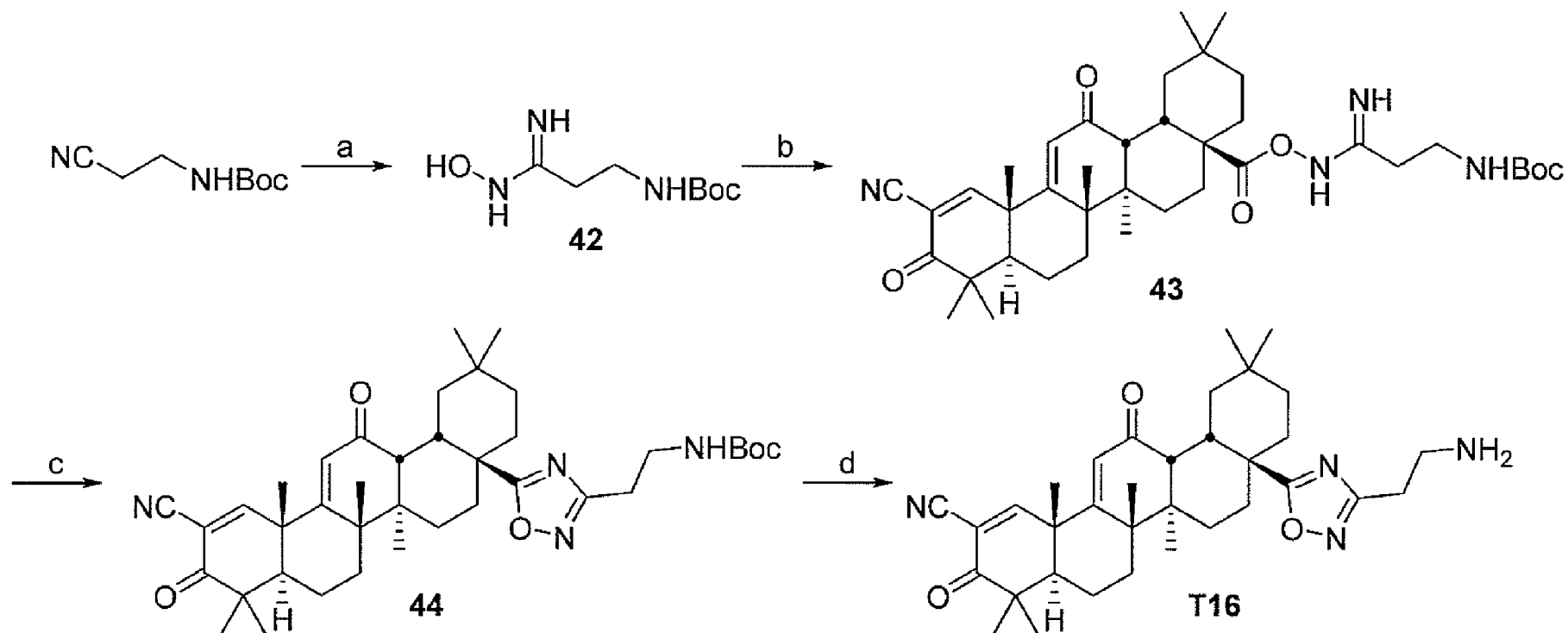
試劑及條件：a) 3-羥丙硫乙炔、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、rt、相對於34之46%、b) Bu_4NOH 、水、THF、rt、45%；c) 12 N HCl水溶液、AcOH、 75°C 、44%。

流程13



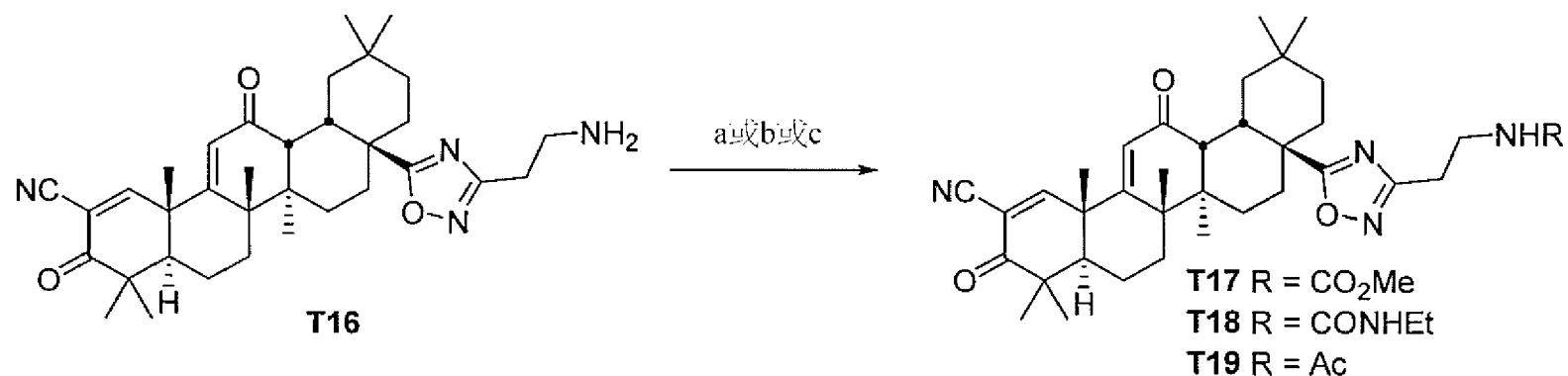
試劑及條件：a) 3-甲氧基丙醯胺脞鹽酸鹽、Et₃N、CH₂Cl₂、rt；b) Bu₄NOH、水、THF、rt、相對於**34**之37%。

流程14



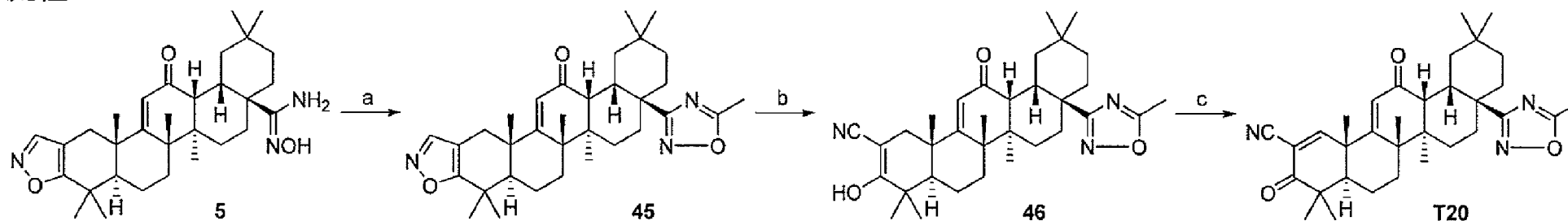
試劑及條件：a) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH、80°C；b) **35**、Et₃N、CH₂Cl₂、rt；c) Bu₄NOH、水、THF、rt、相對於**34**之45%；d) 12 M HCl水溶液、MeOH、rt、83%。

流程15



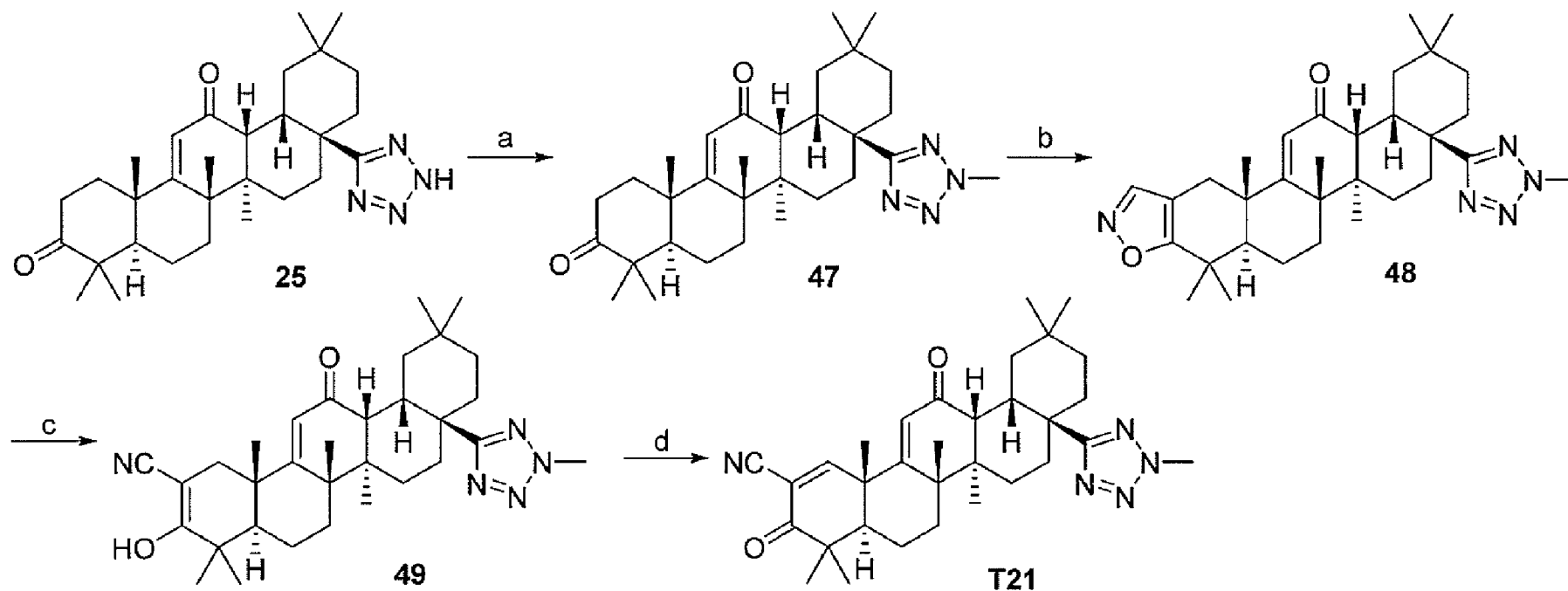
試劑及條件：a) 氯甲酸甲酯、Et₃N、CH₂Cl₂、rt、對於**T17**為20%；b) 異氰酸乙酯、Et₃N、CH₂Cl₂、rt、對於**T18**為67%；c) 乙醯氯、Et₃N、CH₂Cl₂、rt、對於**T19**為33%。

流程16



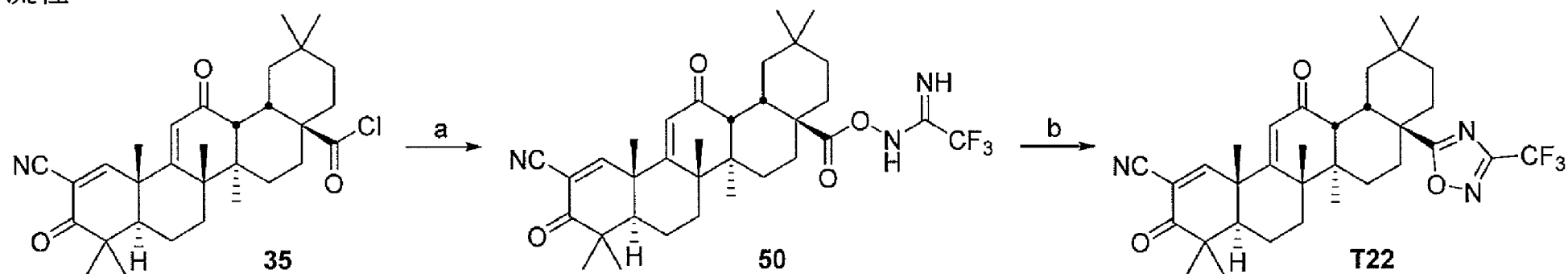
試劑及條件：a) Ac₂O、AcOH、rt-100°C、95%；b) K₂CO₃、MeOH、rt、78%；c) DBDMH、DMF、0°C；Py、55°C、78%。

流程17



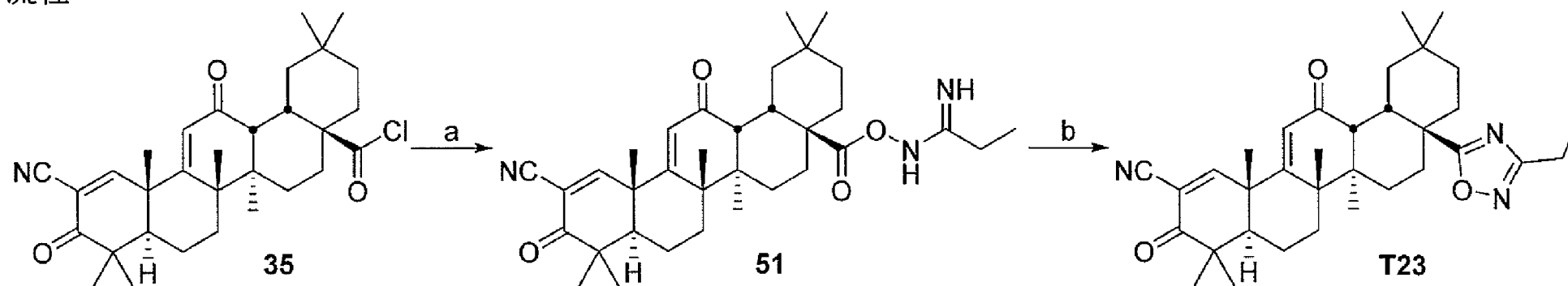
試劑及條件：a) (三甲基矽基)重氮甲烷、THF、MeOH、己烷、0℃、90%；b) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃；6 N HCl水溶液、NH₂OH·HCl、EtOH、60℃、78%；c) NaOMe、MeOH、45℃、77%；d) DBDMH、DMF、0℃；吡啶、55℃、78%。

流程18



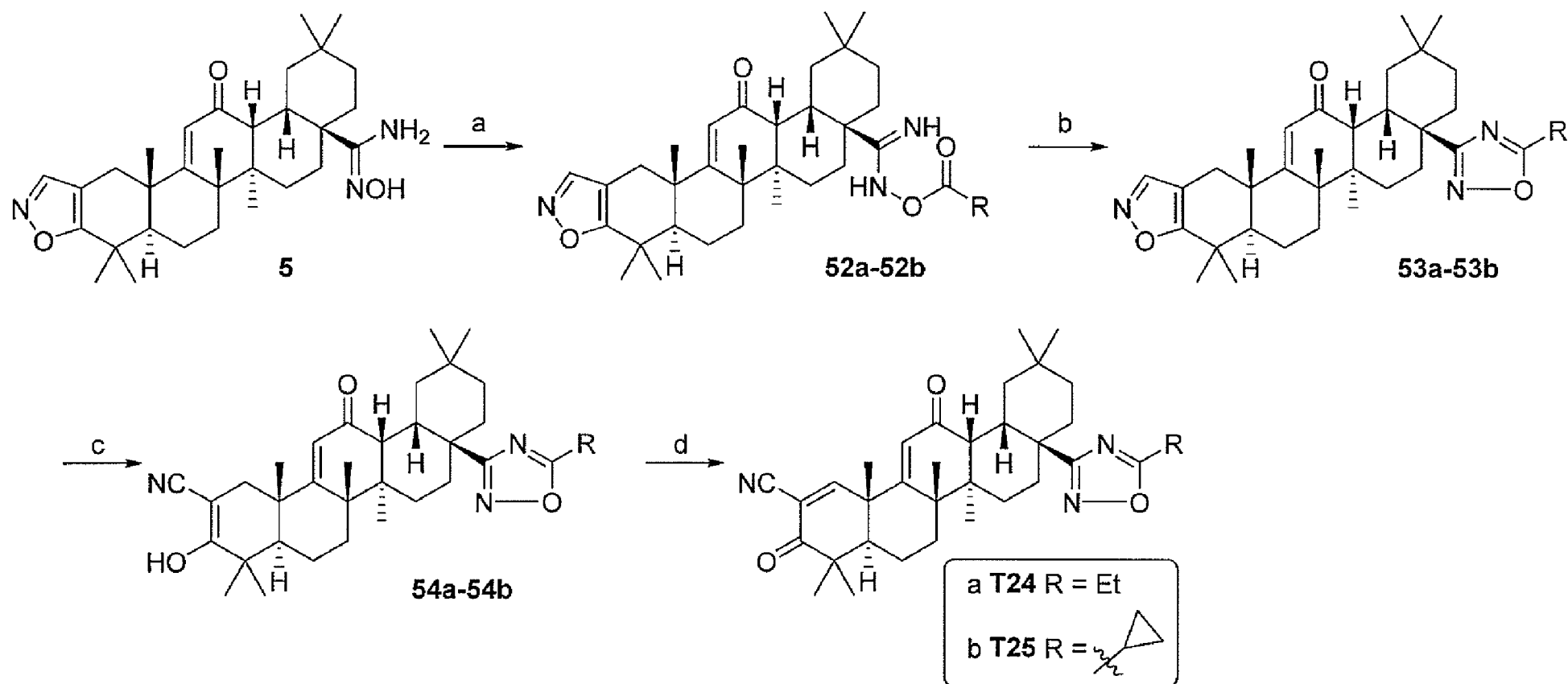
試劑及條件：a) 2,2,2-三氟-*N'*-羥基-乙脒、Et₃N、CH₂Cl₂、rt；b) Bu₄NOH、水、THF、rt、相對於**34**之10%。

流程19



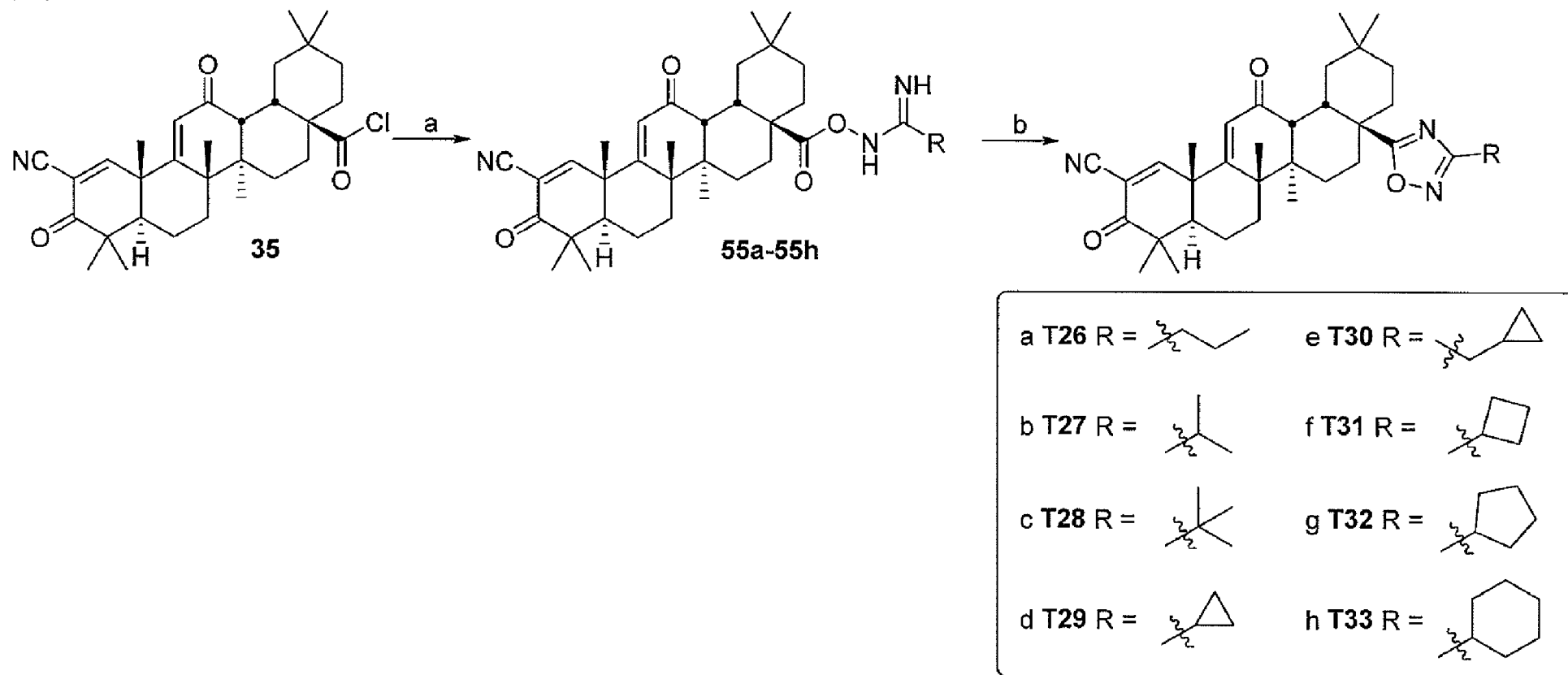
試劑及條件：a) 丙醯胺脒、Et₃N、CH₂Cl₂、rt；b) Bu₄NOH、水、THF、rt、相對於**34**之36%。

流程20



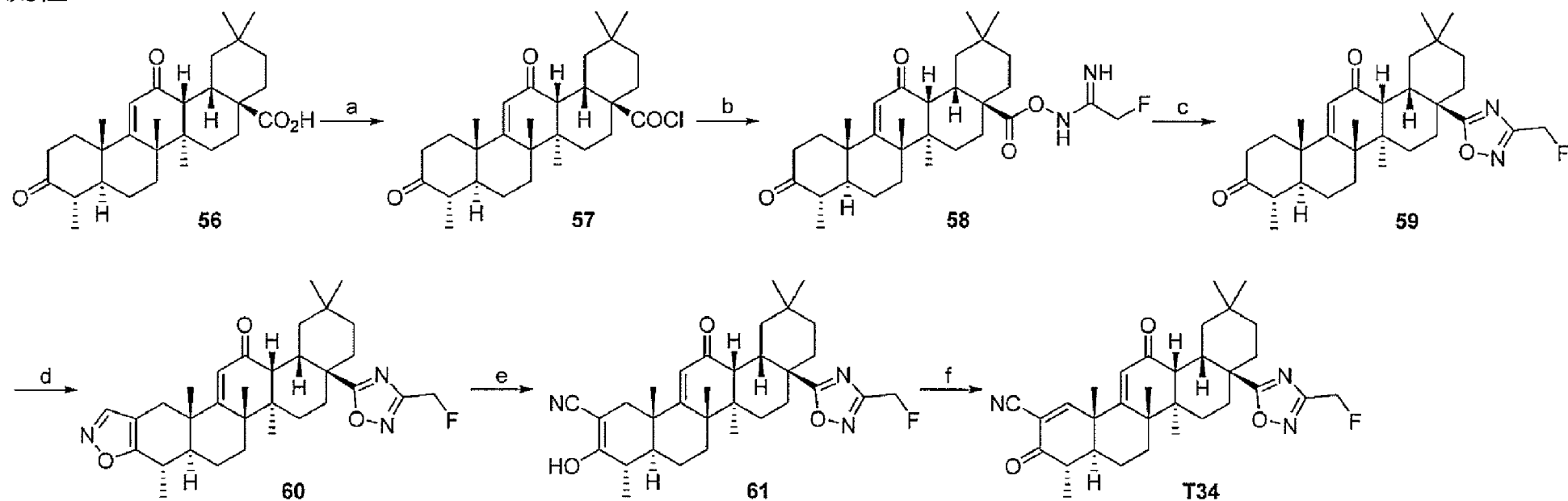
試劑及條件：a) 丙醯氯、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、對於**52a**為89%；對於**52b**為82%；b) AcOH 、 100°C 、對於**53a**為77%；對於**53b**為72%；c) NaOMe 、 MeOH 、 55°C 、對於**54a**為97%；對於**54b**為89%；d) DBDMH 、 DMF 、 0°C ； Py 、 $55-60^\circ\text{C}$ 、對於**T24**為76%；對於**T25**為76%。

流程21



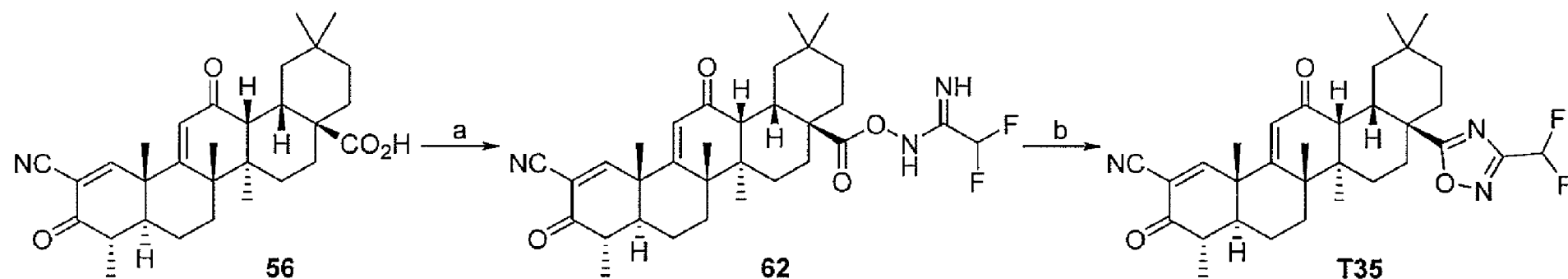
試劑及條件：a) $\text{RC}(\text{NH})\text{NHOH}$ 、 E_3N 、 CH_2Cl_2 、rt；b) Bu_4NOH 、水、THF、相對於**35**之產率：對於**T26**為47%；對於**T27**為57%；對於**T28**為52%；對於**T29**為36%；對於**T30**為52%；對於**T31**為36%；對於**T32**為16%；對於**T33**為56%。

流程22



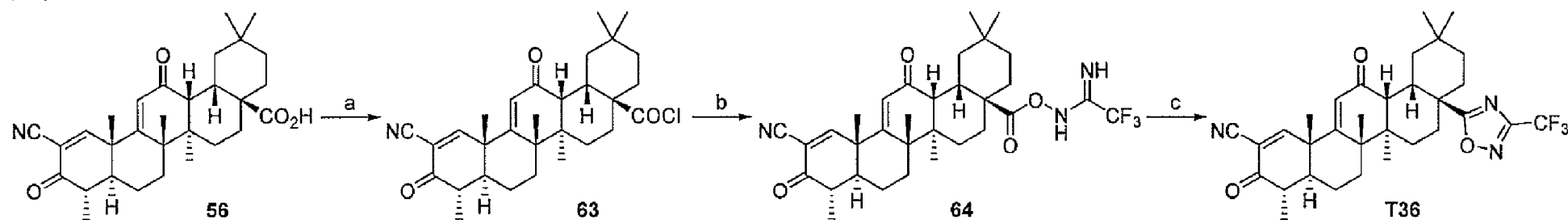
試劑及條件：a)草醯氯、DMF、CH₂Cl₂、rt；b) 2-氟-*N*-羥乙脒、Et₃N、rt、相對於**56**之87%；c)鄰二甲苯、180℃、49%；d) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃-rt；12 M HCl水溶液、NH₂OH·HCl、EtOH、H₂O、60℃、定量產率；e) NaOMe、MeOH、55℃、82%；f) 1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲、DMF、0℃；吡啶、60℃、78%。

流程23



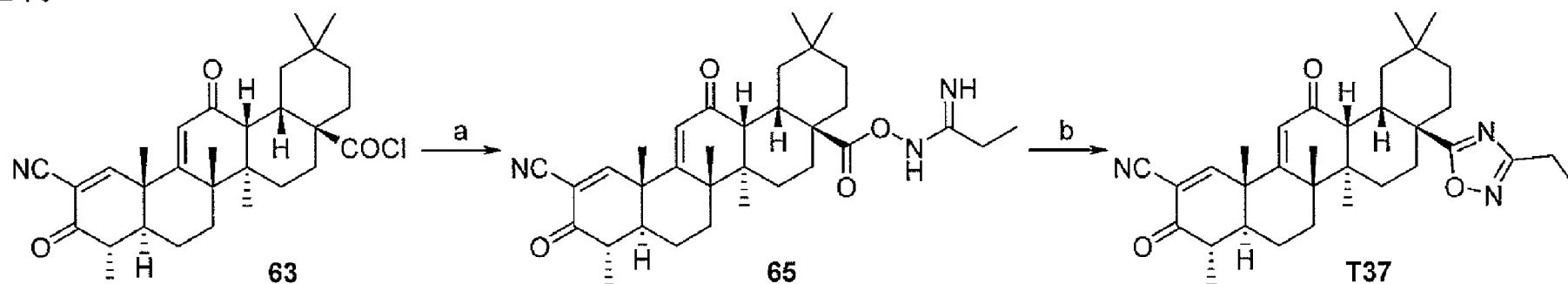
試劑及條件：a) 1) $(\text{COCl})_2$ 、DMF、 CH_2Cl_2 、 0°C 至rt；2) 2,2-二氟-N'-羥乙脒、 Et_3N 、 0°C 至rt、57%；
b) 氫氧化四丁銨、 H_2O 、THF、 0°C 至rt、16%。

流程24



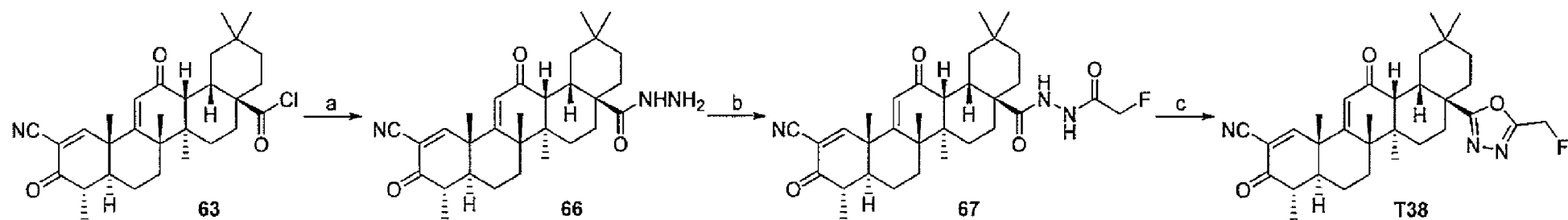
試劑及條件：a) 草醯氯、DMF、 CH_2Cl_2 、 0°C 、定量產率；b) 2,2,2-三氟-N'-羥乙脒、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、rt；
c) 氫氧化四丁銨、 H_2O 、THF、rt、相對於**63**之9%。

化合物25



試劑及條件：a) N'-羥丙脒、Et₃N、CH₂Cl₂、rt；b) 氫氧化四丁銨、H₂O、THF、rt、相對於**63**之48%。

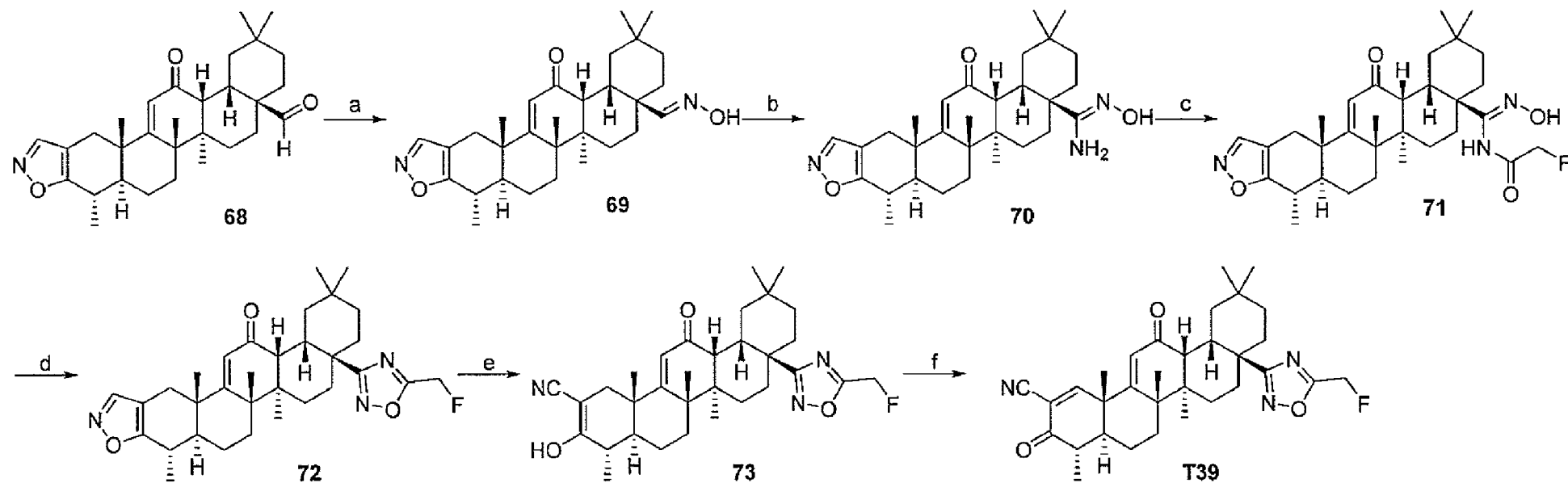
流程26



試劑及條件：a) 水合肼、CH₂Cl₂、0℃至rt、85%；b) 2-氟乙酸、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、29%；

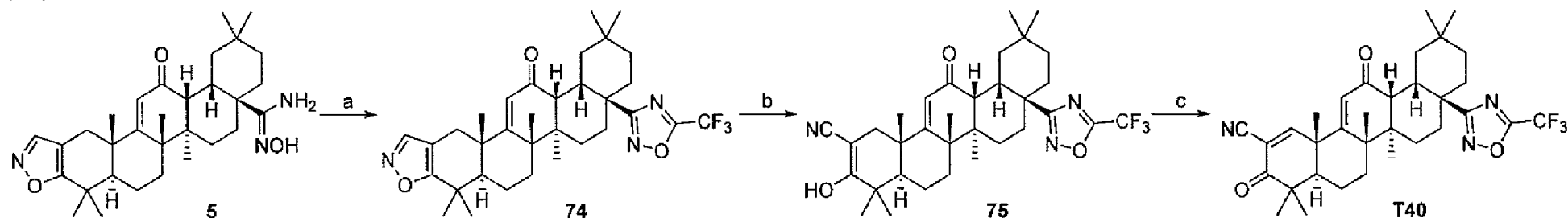
c) TsOH·H₂O、甲苯、回流、48%。

流程27



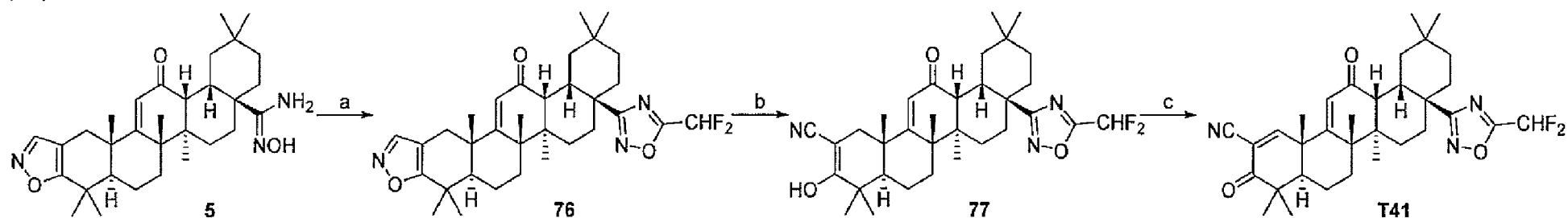
試劑及條件：a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NaOAc 、 EtOH 、 H_2O 、 rt 、93%；b) HCl 水溶液、 NCS 、 MeCN 、 -10°C ； NH_3 水溶液、 rt 、51%；c) 2-氟乙酸、 $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ 、 DMAP 、 CH_2Cl_2 、 rt 、38%；d) 1,4-二噁烷、 100°C 、79%；e) NaOMe 、 MeOH 、 55°C 、85%；f) DBDMH 、 DMF 、 0°C ； Py 、 60°C 、70%。

流程28



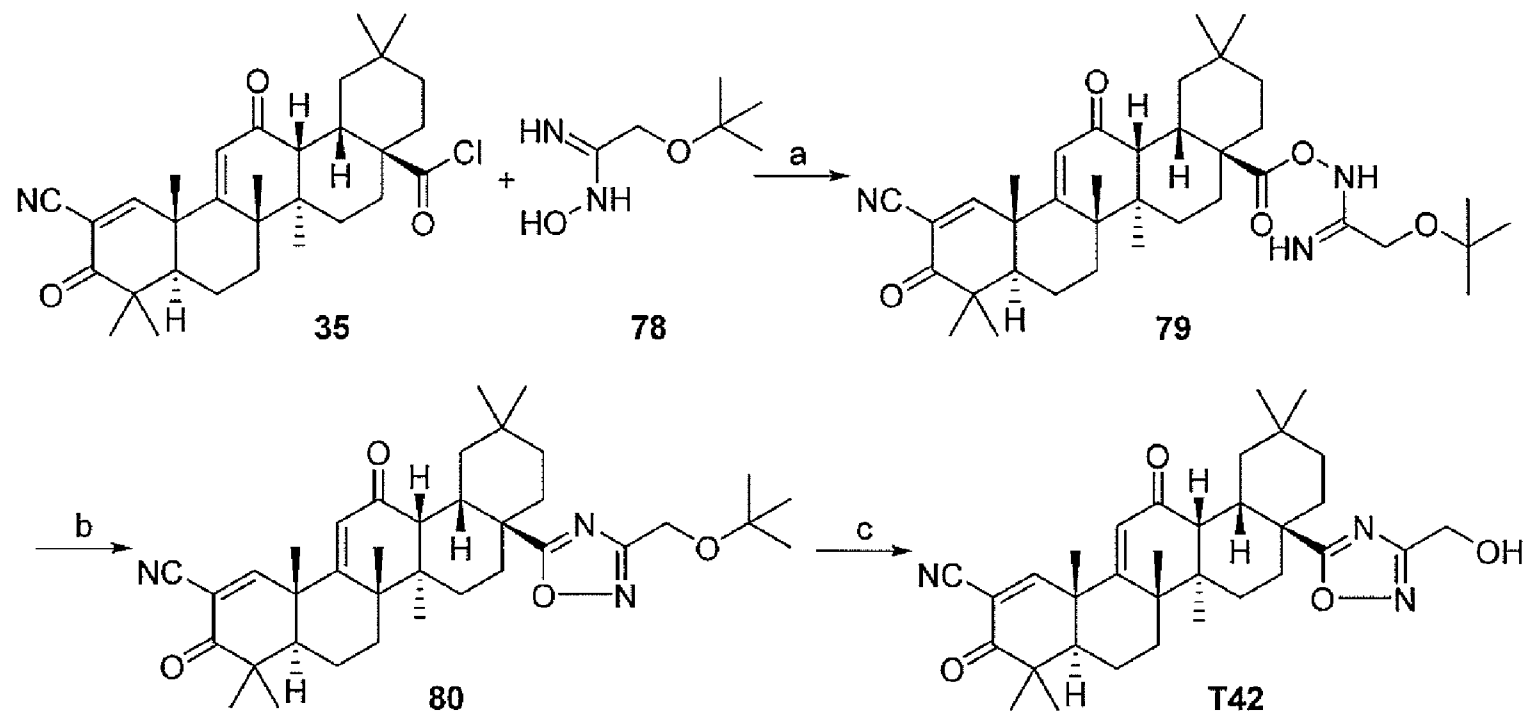
試劑及條件：a) TFAA、Et₃N、1,4-二噁烷、0℃至rt、56%；b) NaOMe、MeOH、55℃、68%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲、DMF、0℃；吡啶、55℃、85%。

流程29



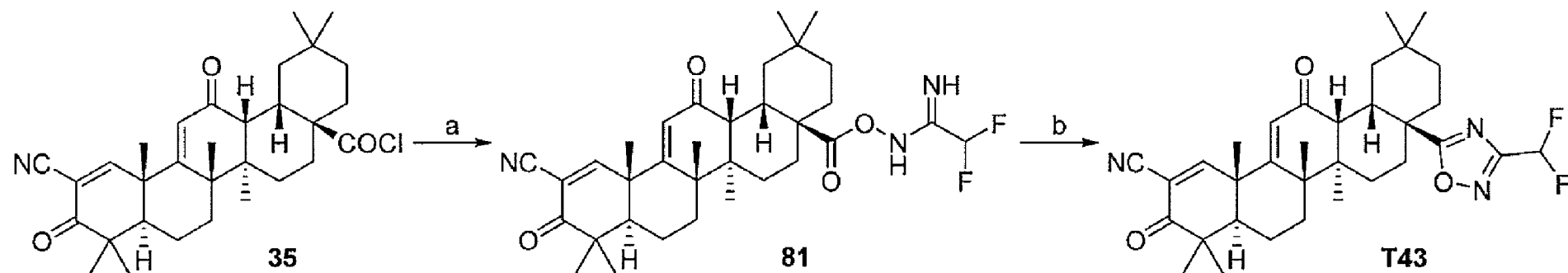
試劑及條件：a) 2,2-二氟乙酸、EDC·HCl、DMAP、CH₂Cl₂、rt、63%；b) NaOMe、MeOH、55℃、85%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲、DMF、0℃；吡啶、55℃、87%。

流程30



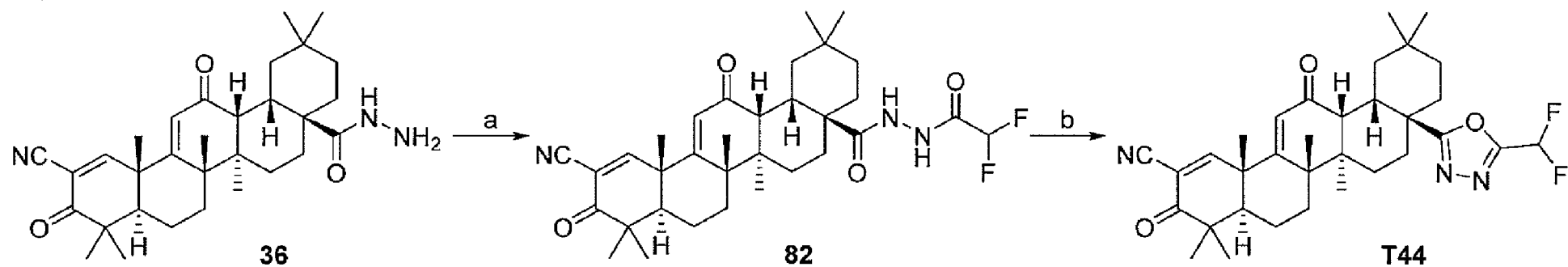
試劑及條件：a) Et₃N、CH₂Cl₂、rt、72%；b) 氫氧化四丁銨、MeOH、rt、61%；c) CF₃CO₂H、CH₂Cl₂、rt、76%。

流程31



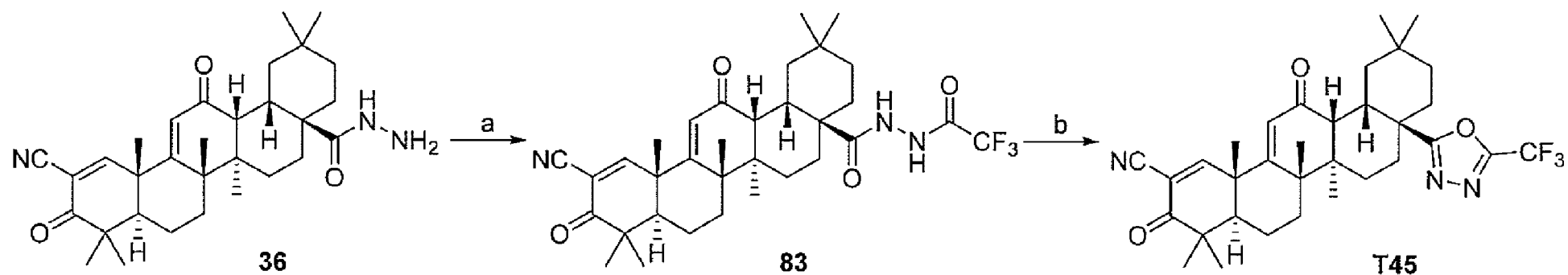
試劑及條件：a) 2,2-二氟-N-羥乙脒、Et₃N、CH₂Cl₂、0℃至rt、67%；b) TBAF、THF、回流、55%。

流程32



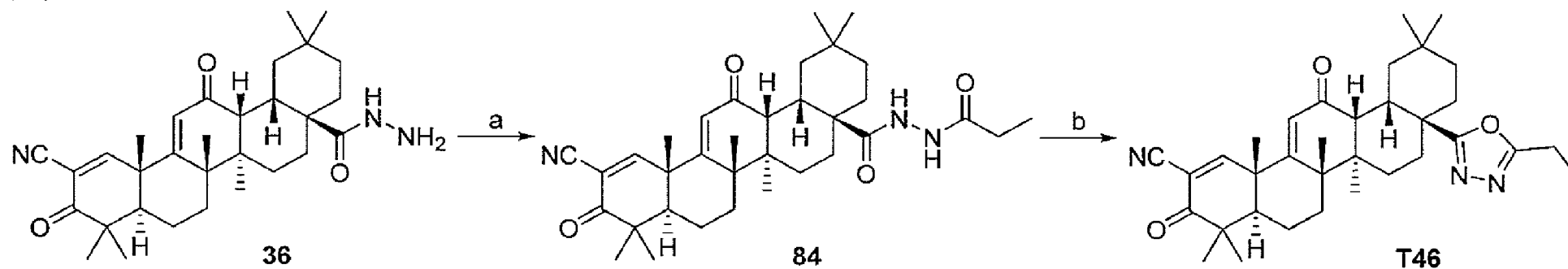
試劑及條件：a) 二氟乙酸酐、吡啶、CH₂Cl₂、0℃至rt、79%；b) TsOH·H₂O、甲苯、回流、31%。

流程33



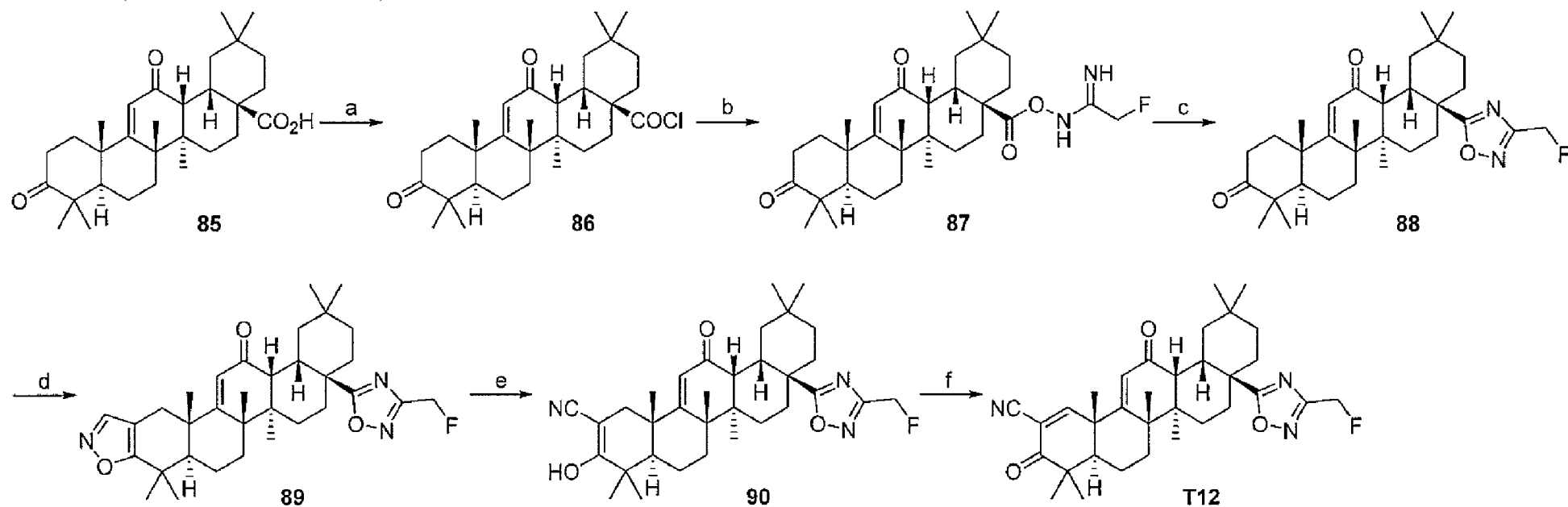
試劑及條件：a) (CF₃CO)₂O、吡啶、CH₂Cl₂、40℃、84%；b) 伯吉斯試劑(Burgess reagent)、THF、回流、54%。

流程34



試劑及條件：a) 丙酸酐、吡啶、CH₂Cl₂、40℃、76%；b) 伯吉斯試劑、THF、回流、74%。

流程35 (T12之可替代途徑)



試劑及條件：a)草醯氯、DMF、CH₂Cl₂、0℃-rt；b) 2-氟-*N*-羥乙脒、Et₃N、rt、相對於**85**之89%；(c) T3P、Et₃N、鄰二甲苯、36%；d) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃-rt；6 M HCl水溶液、NH₂OH·HCl、EtOH、60℃、92%；e) NaOMe、MeOH、55℃、92%；f) 1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲、DMF、0℃；吡啶、60℃、96%。

【0131】

C. 表徵資料

化合物2：在N₂下將含化合物**1** (10.00 g, 19.71 mmol)之THF (200 mL)冷卻至0°C。添加DIBAL-H (於甲苯中1.0 M, 100 mL, 100 mmol)。將混合物在0°C下攪拌30 min, 且隨後在室溫下攪拌2 h。將反應物冷卻至0°C, 且謹慎地用水(20 mL)、接著為1 N HCl水溶液(300 mL)淬滅。用EtOAc (4 × 150 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌；經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮, 得到呈白色固體狀之粗化合物**2** (9.5 g, 定量產率)。 $m/z = 482$ (M+1)。

【0132】 **化合物3**：將化合物**2** (9.5 g, < 19.71 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (200 mL)中。添加4 Å MS (20 g)及4-甲基嗎啉N-氧化物(5.10 g, 43.53 mmol)。將混合物在室溫下在N₂下攪拌10 min。添加TPAP (690 mg, 1.96 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5 h, 且隨後用10% Na₂SO₃ (50 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌5 min, 且隨後經由矽藻土墊過濾。用CH₂Cl₂ (50 mL)溶離矽藻土。分離來自濾液之有機相。用CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)及EtOAc (2 × 50 mL)萃取來自濾液之水相。將合併有機萃取物用水(100 mL)洗滌；經Na₂SO₄乾燥；且經由矽膠墊過濾, 將其用EtOAc (100 mL)溶離。濃縮濾液。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至35% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**3** (6.39 g, 產率68%)。 $m/z = 478$ (M+1)。

【0133】 **化合物4**：在燒瓶中對化合物**3** (2.72 g, 5.69 mmol)、NH₂OH-HCl (514 mg, 7.40 mmol)及NaOAc (841 mg, 10.2 mmol)進行稱重。添加EtOH (120 mL)及水(8 mL)。將混合物在室溫下攪拌14 h, 且

隨後濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (50 mL)與水(30 mL)之間。用EtOAc (30 mL)萃取水相。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物含有少量AcOH及水。添加EtOH (10 mL)及甲苯(10 mL)，且隨後濃縮混合物。在回流下用CH₂Cl₂ (30 mL)研磨殘餘物10 min。在冷卻至室溫之後，將混合物保持在室溫下30 min。將所沈澱之固體藉由過濾來收集；用CH₂Cl₂ (2 × 5 mL)洗滌；且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**4** (2.15 g，產率77%)。 $m/z = 493$ (M+1)。

【0134】 化合物**5**：在N₂下將化合物**4** (2.68 g，5.44 mmol)懸浮於MeCN (11 mL)中且冷卻至-10℃。添加HCl水溶液(12 N，91 μL，1.09 mmol)，接著為含*N*-氯丁二醯亞胺(726 mg，5.44 mmol)之MeCN (11 mL)。將反應物在-10℃下攪拌30 min。LCMS指示起始材料幾乎全部消耗。添加氨水(28%，3.7 mL，54.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24 h。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水(2 × 40 mL)洗滌。用EtOAc (30 mL)萃取合併水性洗滌液。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**5** (1.87 g，產率68%)。 $m/z = 508$ (M+1)。

【0135】 化合物**6**：在室溫下在N₂下將2-氟乙酸(23 mg，0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液添加至*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl，57 mg，0.30 mmol)中。添加催化量之DMAP (1.8 mg，0.015 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min。添加含化合物**5** (50 mg，0.098 mmol)之CH₂Cl₂ (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋且用水(2 × 10 mL)洗滌。將合併水性洗滌

液用CH₂Cl₂ (20 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。使用相同程序將殘餘物與獲自化合物**5**之粗產物(11 mg，0.022 mmol)組合，且藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化，得到呈白色固體狀之化合物**6** (47 mg，產率69%)。 $m/z = 568$ (M+1)。

【0136】 化合物7：在N₂下在100℃下將含化合物**6** (47 mg，0.083 mmol)之AcOH (1 mL)加熱40 min。將混合物冷卻至室溫；用甲苯(15 mL)稀釋；且濃縮。將殘餘物再次用甲苯(15 mL)稀釋，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至30% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**7** (38 mg，產率84%)。 $m/z = 550$ (M+1)。

【0137】 化合物8：在N₂下向化合物**7** (52 mg，0.095 mmol)於無水MeOH (1 mL)中之混合物中添加NaOMe (於MeOH中4.37 M，43 μL，0.19 mmol)。將混合物在55℃下加熱1 h，且隨後冷卻至0℃。將混合物用10% NaH₂PO₄水溶液(15 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**8** (46 mg，產率88%)。 $m/z = 550$ (M+1)。

【0138】 T1：在N₂下將化合物**8** (46 mg，0.084 mmol)溶解於無水DMF (0.4 mL)中，且冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(DBDMH，13 mg，0.046 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1 h。添加吡啶(30 μL，0.38 mmol)。將混合物在55℃下加熱6 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋；且依序用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2 × 15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至35% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀

之化合物**T1** (36 mg, 產率79%)。 $m/z = 548$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 46.3$ Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.56-1.94 (m, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.34-1.52 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16-1.32 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0139】 化合物**9**：用DMAP (4.8 mg, 0.039 mmol)處理Boc-甘胺酸(207 mg, 1.18 mmol)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(227 mg, 1.18 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之混合物。將混合物在室溫下在 N_2 下攪拌15 min。添加含化合物**5** (200 mg, 0.39 mmol)之 CH_2Cl_2 (4 mL)。將混合物在室溫下攪拌1 h。添加水(15 mL)。用 CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至40% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**9** (206 mg, 產率79%)。 $m/z = 665$ (M+1)。

【0140】 化合物**10**：將化合物**9** (206 mg, 0.31 mmol)於1,4-二噁烷 (4 mL)中之混合物在壓力容器中在160°C下加熱100 min。在冷卻至室溫之後，在旋轉蒸發器上濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲苯(10 mL)中且再次濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**10** (160 mg, 產率80%)。 $m/z = 647$ (M+1)。

【0141】 化合物**11**：在室溫下在 N_2 下用 K_2CO_3 (136 mg, 0.98 mmol)處理含化合物**10** (159 mg, 0.25 mmol)之MeOH (2.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌14 h。LCMS指示反應完成。添加10% NaH_2PO_4 水溶液 (15 mL)。用EtOAc (2×20 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4

乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**11** (141 mg，產率89%)。 $m/z = 669$ (M+Na)。

【0142】 化合物12：在N₂下將化合物**11** (140 mg，0.22 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中，且冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲 (34 mg，0.12 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1 h。添加吡啶(70 μL，0.87 mmol)。將混合物在60℃下加熱5 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋；且依序用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(3 ×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**12** (126 mg，產率90%)。 $m/z = 589$ (M-C₄H₇)。

【0143】 T2：在室溫下在N₂下用TFA (135 μL，1.75 mmol)處理含化合物**12** (113 mg，0.18 mmol)之CH₂Cl₂ (1.8 mL)。在於室溫下攪拌5 h之後，添加飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)。用CH₂Cl₂ (3×15 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至20% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈黃色發泡體狀之化合物**T2** (47 mg，產率49%)。 $m/z = 545$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.17 (td, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.12-1.96 (m, 16H), 1.05 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0144】 化合物13：在室溫下在N₂下向Boc-β-Ala-OH (168 mg，0.89 mmol)及EDC·HCl (170 mg，0.89 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之混合物中添加DMAP (5 mg，0.04 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min。添

加化合物**5** (150 mg, 0.30 mmol)於CH₂Cl₂ (3 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1 h且隨後用水(15 mL)處理。用CH₂Cl₂ (3×15 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**13** (201 mg, 定量產率)。 $m/z = 679$ (M+1)。

【0145】 化合物**14**：將含化合物**13** (200 mg, 0.30 mmol)之1,4-二噁烷(5 mL)在160℃下加熱1 h。將混合物冷卻至室溫，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至55% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**14** (137 mg, 產率70%)。 $m/z = 661$ (M+1)。

【0146】 化合物**15**：在室溫下用K₂CO₃ (113 mg, 0.82 mmol)處理化合物**14** (135 mg, 0.20 mmol)於MeOH (2 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌14 h。添加10% NaH₂PO₄水溶液(15 mL)。用EtOAc (30 mL)萃取混合物。將有機萃取物用水(10 mL)洗滌；經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**15** (114 mg, 產率84%)。 $m/z = 683$ (M+Na)。

【0147】 化合物**16**：在N₂下在0℃下將化合物**15** (114 mg, 0.17 mmol)及1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(27 mg, 0.095 mmol)於無水DMF (1.7 mL)中之溶液攪拌1 h。將混合物用吡啶(56 μL, 0.69 mmol)處理，且隨後在60℃下加熱5 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋；且用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(3×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**16** (93 mg, 產率82%)。

$m/z = 559$ ($M-C_5H_7O_2$)。

【0148】 **T3**：在室溫下用TFA (99 μ L, 1.32 mmol)處理含化合物**16** (85 mg, 0.13 mmol)之 CH_2Cl_2 (0.65 mL)。將混合物在室溫下攪拌5 h，且隨後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(15 mL)處理。用 CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至20% MeOH/ CH_2Cl_2 溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**T3** (56 mg, 產率78%)。 $m/z = 559$ ($M+1$)； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.16 (td, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.17-1.94 (m, 16H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0149】 化合物**17**：將化合物**5** (100 mg, 0.20 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ C$ 。依序添加含 Et_3N (55 μ L, 0.39 mmol)之 CH_2Cl_2 (0.5 mL)及含乙醯氧基乙醯氯(40 mg, 0.30 mmol)之 CH_2Cl_2 (0.5 mL)。將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌1 h，且隨後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)處理。將混合物攪拌5 min，且隨後用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**17** (119 mg, 定量產率)。 $m/z = 608$ ($M+1$)。

【0150】 化合物**18**：在 $100^\circ C$ 下將含化合物**17** (119 mg, 0.20 mmol)之AcOH (1 mL)加熱1 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用甲苯(15 mL)稀釋，且隨後濃縮。將殘餘物用甲苯(10 mL)稀釋且再次濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色

固體狀之化合物**18** (100 mg, 產率86%)。 $m/z = 590$ (M+1)。

【0151】 化合物**19**：在室溫下用NaOMe (於MeOH中4.37 M, 0.12 mL, 0.50 mmol)處理含化合物**18** (99 mg, 0.17 mmol)之MeOH (1.7 mL)。將混合物在55°C下加熱1 h, 且隨後冷卻至室溫。添加10% NaH₂PO₄水溶液(10 mL)。用EtOAc (2×20 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**19** (83 mg, 產率90%)。 $m/z = 548$ (M+1)。

【0152】 **T4**：在N₂下將化合物**19** (82 mg, 0.15 mmol)及1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(23.5 mg, 0.082 mmol)於無水DMF (1.5 mL)中之溶液冷卻至0°C。將混合物在0°C下攪拌2 h, 且隨後用吡啶(48 µL, 0.60 mmol)處理。將混合物在60°C下加熱6 h, 且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**T4** (67 mg, 產率82%)。 $m/z = 546$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.21 (dt, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.18 (td, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12-1.95 (m, 14H), 1.05 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0153】 化合物**20**：在室溫下將含3-乙醯氧基丙酸(78 mg, 0.59 mmol)之CH₂Cl₂ (2 mL)添加至EDC·HCl (113 mg, 0.59 mmol)中。添加DMAP (8 mg, 0.06 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min。添加含化合

物**5** (100 mg, 0.20 mmol)之CH₂Cl₂ (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)及水(10 mL)。用CH₂Cl₂ (20 mL)及EtOAc (2×20 mL)稀釋混合物。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**20** (80 mg，產率66%)。 $m/z = 622$ (M+1)。

【0154】 化合物**21**：將化合物**20** (77 mg, 0.12 mmol)溶解於AcOH (1 mL)中且在100℃下加熱2 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用甲苯(10 mL)稀釋，且濃縮。將殘餘物再次用甲苯(10 mL)稀釋且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**21** (41 mg，產率55%)。 $m/z = 604$ (M+1)。

【0155】 化合物**22**及**23**：在室溫下用NaOMe (於MeOH中4.37 M，45 μL，0.20 mmol)處理含化合物**21** (40 mg，0.066 mmol)之MeOH (1.2 mL)。將混合物在55℃下加熱1 h，且隨後冷卻至室溫。添加10% NaH₂PO₄水溶液(10 mL)。用EtOAc (2×20 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**22** (19 mg，產率51%)及化合物**23** (17 mg，產率45%)。化合物**22**： $m/z = 562$ (M+1)；化合物**23**： $m/z = 576$ (M+1)。

【0156】 **T5**：將化合物**22** (19 mg，0.034 mmol)於無水DMF (0.3 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加含1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(5.3 mg，0.019 mmol)之DMF (55 μL)。將混合物在0℃下攪拌1 h，且隨後用吡啶(11 μL，0.14 mmol)處理。將混合物在60℃下加熱5 h，且隨後冷卻至室溫。

將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且依序用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T5** (16 mg，產率86%)。 $m/z = 560$ (M+1)； ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.17 (td, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13-1.95 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0157】 **T6**：將化合物**23** (17 mg，0.030 mmol)於無水DMF (0.3 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加含1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(4.6 mg，0.016 mmol)之DMF (46 μL)。將混合物在0°C下攪拌1 h，且隨後用吡啶(9.5 μL，0.12 mmol)處理。將混合物在60°C下加熱5 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且依序用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T6** (14 mg，產率83%)。 $m/z = 574$ (M+1)； ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.79 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.16 (td, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14-1.94 (m, 14H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0158】 化合物**25**：向化合物**24** (1.366 g，3.04 mmol)於鄰二甲苯(5 mL)中之混合物中添加疊氮三丁基錫(IV) (1.00 mL，3.65 mmol)。將

混合物在150°C下加熱48 h。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60%丙酮/己烷溶離)純化粗反應混合物，得到經部分純化之化合物**25**，將其藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)再次純化，得到呈褐色固體狀之化合物**25** (710 mg，產率47%)。 $m/z = 493$ (M+1)。

【0159】 化合物**26**：在室溫下用2-溴乙醇(40 μ L，0.56 mmol)處理化合物**25** (200 mg，0.41 mmol)及Cs₂CO₃ (160 mg，0.49 mmol)於MeCN (4 mL)中之混合物。將混合物在60°C下加熱3 h，且隨後添加額外量之2-溴乙醇(40 μ L，0.56 mmol)。將混合物在60°C下再加熱3 h且冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且過濾。濃縮濾液。將殘餘物與獲自化合物**25**之粗產物(50 mg，0.10 mmol)組合，且藉由管柱層析法(矽膠，用0至50%丙酮/己烷溶離)純化，得到呈白色固體狀之化合物**26** (222 mg，產率82%)。 $m/z = 537$ (M+1)。

【0160】 化合物**27**：將混合物含化合物**26** (220 mg，0.41 mmol)之甲酸乙酯(1.00 mL，12.29 mmol)在N₂下冷卻至0°C且逐滴用甲醇鈉溶液(於甲醇中4.37 M，1.40 mL，6.12 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h，且隨後冷卻至0°C。用6 N HCl水溶液(1.1 mL，6.6 mmol)、接著為EtOH (8 mL)及脛胺鹽酸鹽(43 mg，0.62 mmol)處理混合物。將反應混合物在55°C下加熱5 h；冷卻至室溫；且濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋且用水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾；且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**27** (166 mg，產率72%)。 $m/z = 562$ (M + 1)。

【0161】 化合物**28**：在N₂下向化合物**27** (166 mg，0.30 mmol)於無水MeOH (3 mL)中之混合物中添加NaOMe (於MeOH中4.37 M，0.14

mL, 0.61 mmol)。將混合物在55°C下加熱1 h, 且隨後冷卻至室溫。將混合物用10% NaH₂PO₄水溶液稀釋且用EtOAc萃取兩次。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈白色固體狀之化合物**28** (180 mg, 定量產率)。 $m/z = 562$ (M+1)。

【0162】 **T7**: 在N₂下將化合物**28** (180 mg, 0.30 mmol)溶解於無水DMF (1 mL)中, 且冷卻至0°C。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(42 mg, 0.15 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1 h。添加吡啶(72 μ L, 0.89 mmol)。將混合物在55°C下加熱16 h, 且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc稀釋且依序用1 N HCl水溶液及水(3 $\times$)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**T7** (114 mg, 產率68%)。 $m/z = 560$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.72 (dd, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12-1.78 (m, 12H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0163】 **T8**: 將化合物**T7** (30 mg, 0.054 mmol)於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之溶液冷卻至0°C。依序添加吡啶(13 μ L, 0.16 mmol)、乙酸酐(10 μ L, 0.11 mmol)及催化量之DMAP。將混合物在0°C下攪拌2.5 h且用甲苯 (5 mL)稀釋。濃縮混合物。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至45% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**T8** (23 mg, 產率71%)。 $m/z = 602$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H),

5.94 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12-1.76 (m, 12H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0164】 **T9**：將化合物**T7** (72 mg, 0.13 mmol)、質子海綿(82 mg, 0.38 mmol)及四氟硼酸三甲基氧鎢(56 mg, 0.38 mmol)於CH₂Cl₂ (1.2 mL)中之混合物在室溫下攪拌16 h。將反應物用飽和NaHCO₃水溶液淬滅；攪拌5 min；且用EtOAc萃取。將有機萃取物依序用水、1 N HCl水溶液及水洗滌；經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至80% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T9** (32 mg, 產率43%)。 $m/z = 574$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.22 (td, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12-1.76 (m, 12H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0165】 化合物**29**：在小瓶中用含1-氟-2-碘乙烷(100 mg, 0.58 mmol)之MeCN (2 mL)處理化合物**25** (200 mg, 0.41 mmol)及Cs₂CO₃ (160 mg, 0.49 mmol)於MeCN (2 mL)中之混合物。將小瓶密封且在60°C下加熱6 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc稀釋，且經由矽藻土墊過濾。用EtOAc洗滌濾餅。濃縮合併濾液及洗滌液。將殘餘物與獲自化合物**25**之粗產物(50 mg, 0.10 mmol)組合，且藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物**29** (142

mg，產率52%)。 $m/z = 539$ (M+1)。

【0166】 化合物30：將混合物含化合物29 (142 mg，0.26 mmol)之甲酸乙酯(0.64 mL，7.86 mmol)在N₂下冷卻至0°C且逐滴用甲醇鈉溶液(於甲醇中4.37 M，0.90 mL，3.93 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h，且隨後冷卻至0°C。將混合物用6 N HCl水溶液(0.66 mL，3.96 mmol)、接著為EtOH (5.2 mL)及脛胺鹽酸鹽(28 mg，0.40 mmol)處理。將反應混合物在55°C下加熱5 h；冷卻至室溫；且濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋且用水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾；且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物30 (102 mg，產率71%)。 $m/z = 544$ (M + 1)。

【0167】 化合物31：將化合物30 (102 mg，0.19 mmol)溶解於MeOH (1 mL)及CH₂Cl₂ (1 mL)中，且冷卻至-78°C。使臭氧鼓泡通過反應混合物直至起始材料完全消耗(~10 min)為止。使氧氣鼓泡5 min。添加NaBH₄ (15 mg，0.40 mmol)。移除冷浴。將混合物在室溫下攪拌3 h；用EtOAc稀釋；且用1 N HCl水溶液及水洗滌。將水性洗滌液組合且用EtOAc萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾；且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物31 (96 mg，產率99%)。 $m/z = 518$ (M+1)。

【0168】 化合物32：用含1-氟-2-碘乙烷(45 mg，0.26 mmol)之MeCN (1.8 mL)處理化合物31 (96 mg，0.19 mmol)及Cs₂CO₃ (73 mg，0.22 mmol)之混合物。將混合物在60°C下在N₂下加熱6 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc稀釋，且依序用1 N HCl水溶液、10% Na₂SO₃水溶液及水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾；且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體

狀之化合物**32** (63 mg, 產率60%)。 $m/z = 564$ (M+1)。

【0169】 化合物**33**：在室溫下用 K_2CO_3 (45 mg, 0.33 mmol)處理化合物**32** (61 mg, 0.11 mmol)於MeOH (1 mL)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌16 h。添加10% NaH_2PO_4 水溶液(15 mL)。用EtOAc萃取混合物兩次。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**33** (48 mg, 產率79%)。 $m/z = 564$ (M+1)。

【0170】 **T10**：在 N_2 下將化合物**33** (48 mg, 0.085 mmol)於無水DMF (0.42 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ C$ 。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(12 mg, 0.042 mmol)。將混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌1 h，且隨後用吡啶(21 μL , 0.26 mmol)處理。將混合物在 $55^\circ C$ 下加熱16 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc稀釋；且依序用1 N HCl水溶液及水(3 $\times$)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T10** (34 mg, 產率71%)。 $m/z = 562$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78-5.01 (m, 4H), 3.32 (dt, $J = 13.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.82 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12-1.77 (m, 12H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0171】 化合物**35**：將化合物**34** (1.00 g, 2.03 mmol)與 CH_2Cl_2 (20 mL)混合且在 N_2 下冷卻至 $0^\circ C$ 。依序添加草醯氯(0.54 mL, 6.17 mmol)及DMF (16 μL , 0.20 mmol)。移除冷浴。將混合物在室溫下攪拌2

h，且隨後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(3×10 mL)中且濃縮以移除殘餘草鹼氯。獲得呈淺黃色固體狀之粗化合物**35** (1 g)且其不經進一步純化即用於下一步中。

【0172】 化合物**36**：在N₂下將含化合物**35** (200 mg，0.39 mmol)之CH₂Cl₂ (4 mL)冷卻至0°C。逐滴添加水合肼(50 wt.%，75 mg，1.18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min；用CH₂Cl₂ (10 mL)稀釋；且用水(15 mL)洗滌。用CH₂Cl₂ (2×15 mL)及EtOAc (15 mL)萃取水性洗滌液。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈玻璃狀之化合物**36** (179 mg，產率90%)。

【0173】 化合物**37**：在室溫下在N₂下用EDC·HCl (164 mg，0.85 mmol)及DMAP (3.5 mg，0.028 mmol)處理2-氟乙酸(67 mg，0.86 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌15 min。隨後添加含化合物**36** (144 mg，0.29 mmol)之CH₂Cl₂ (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌14 h。用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌反應混合物。用CH₂Cl₂ (2×10 mL)萃取水相。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈粉紅固體狀之化合物**37** (96 mg，產率60%)。m/z = 566 (M+1)。

【0174】 T11：將含化合物**37** (115 mg，0.20 mmol)及單水合對甲苯磺酸(19 mg，0.10 mmol)之甲苯(10 mL)在回流下加熱，同時藉由Dean-Stark設備移除水3 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (10 mL)稀釋；且用水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至40%丙酮/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白

色固體狀之化合物**T11** (67 mg, 產率60%)。 $m/z = 548$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.51 (dd, $J = 47.0$ Hz, 2H), 3.18 (dt, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20-2.02 (m, 14H), 1.15 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0175】 化合物**39**：將化合物**35** [產自化合物**34** (1.52 g, 3.09 mmol)]於 CH_2Cl_2 (25 mL)中之溶液冷卻至 0°C 。依序添加 Et_3N (1.70 mL, 12.4 mmol)及化合物**38** (404 mg, 4.39 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)之溶液。在於室溫下攪拌4 h之後，用水(30 mL)處理混合物。分離有機相。用 CH_2Cl_2 (3×30 mL)萃取水相。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至60%丙酮/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**39** (1.46 g, 產率84%)。 $m/z = 566$ (M+1)。

【0176】 **T12**：將化合物**39** (148 mg, 0.26 mmol)、T3P (於EtOAc中50 wt.%, 0.40 g, 0.63 mmol)及 Et_3N (0.18 mL, 1.31 mmol)於EtOAc (1 mL)中之混合物在Biotage微波合成器中在 125°C 下加熱1 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且依序用1 N HCl水溶液(15 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(15 mL)及水(15 mL)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至80% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T12** (9 mg, 產率6%)。 $m/z = 548$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 46.5$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.87-2.01 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.20-1.80 (m, 12H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H),

1.05 (s, 3H), 0.95(s, 3H)。

【0177】藉由將化合物**35** (由11.11 mmol化合物**34**製備)及三乙胺(6.20 mL, 44.5 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (52 mL)中來製備化合物**35** (≤ 0.183 M)及三甲胺(0.735 M)於CH₂Cl₂中之儲備溶液。溶液之總體積為60.5 mL。儲備溶液用於合成化合物**40**及**41**。

【0178】化合物**40**：用3-羥丙醯胺肟(347 mg, 3.33 mmol)處理化合物**35**及Et₃N於CH₂Cl₂中之儲備溶液[12.5 mL, 含有化合物**35** (2.29 mmol)及三甲胺(9.19 mmol)]。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**40** (604.4 mg, 相對於化合物**34**之產率46%)。

【0179】**T13**：將化合物**40** (604.4 mmol, 1.046 mmol)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 2.1 mL, 3.2 mmol)於THF (8.4 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T13** (265.5 mg, 產率45%)。 $m/z = 560.3$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.98 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J = 4.2, 13.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.69 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0180】 **T14**：將化合物**T13** (101.2 mg, 0.1808 mmol)及HCl (12 M水溶液, 0.5 mL, 6.0 mmol)於冰乙酸(10 mL)中之混合物在75°C下在N₂下攪拌20 h。將所得混合物與甲苯(60 mL, 隨後50 mL)共沸, 且藉由管柱層析法(矽膠, 用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**T14** (48.0 mg, 產率44%)。 $m/z = 602.3$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.23 (td, $J = 3.9, 13.3$ Hz, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.20 (dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0181】 化合物**41**：用3-甲氧基丙醯胺胍鹽酸鹽(516 mg, 3.33 mmol)及額外三乙胺(0.46 mL, 3.3 mmol)處理化合物**35**及Et₃N於CH₂Cl₂中之儲備溶液[12.5 mL, 含有化合物**35** (2.29 mmol)及三甲胺(9.19 mmol)]。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物, 得到呈固體狀之化合物**41**及化合物**34**之混合物(1.22 g, ~2.5:1 - **41:34**), 其不經進一步純化即使用。

【0182】 **T15**：將混雜化合物**34**之化合物**41** (1.22 g, ~2.5:1 - **41:34**)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 4.2 mL, 6.4 mmol)於THF (17 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘

餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T15** (494.7 mg，相對於化合物**34**之產率37%)。 $m/z = 574.4$ (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (td, $J = 4.1, 13.6$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.99 (dt, $J = 2.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.20 (dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0183】 化合物42：將*N*-第三丁氧基羰基-3-胺基丙腈(858 mg，5.04 mmol)、羥胺鹽酸鹽(1.39 g，20.0 mmol)及三乙胺(4.2 mL，30 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物在於密封管中攪拌2 d之情況下加熱至80 °C。將所得溶液用EtOAc (300 mL)稀釋且用水/飽和 NaHCO_3 水溶液(1:1，100 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈結晶固體狀之混雜*N*-第三丁氧基羰基-3-胺基丙腈之化合物**42** (73:27，773.4 mg)，其不經進一步純化即使用。

【0184】 化合物43：將化合物**35** [由化合物**34** (1.08 g，2.20 mmol)合成]、不純化合物**42** (73:27 - **Int4**：*N*-第三丁氧基羰基-3-胺基丙腈，773.4 mg)及三乙胺(1.23 mL，8.83 mmol)於 CH_2Cl_2 (18 mL)中之混合物在室溫下攪拌2 h。將所得混合物用EtOAc (100 mL)稀釋；用水(25 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**43**及**34**之混合物(1.01 g，~4:1 - **43:34**)，其不經進一步純化即使用。

【0185】 化合物44：將不純化合物**43** (~4:1 - **43:34**，904 mg，

~1.07 mmol)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 3.6 mL, 5.5 mmol)於THF (14 mL)中之溶液在室溫下在N₂下攪拌5 h。將所得混合物用EtOAc (200 mL)稀釋；用水(50 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**44** (578.2 mg, 相對於化合物**34**之產率45%)。 m/z = 559.4 (M-Boc+2)。

【0186】 **T16**：在室溫下攪拌化合物**44** (61 mg, 0.093 mmol)及HCl (12 M水溶液, 0.25 mL, 3.0 mmol)於MeOH (2.5 mL)中之混合物。在3.5 h之後添加額外HCl (12 M水溶液, 0.75 mL, 9.0 mmol)，且繼續在室溫下攪拌總計24 h。將所得混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**T16** (43.1 mg, 產率83%)。 m/z = 559.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.23 (td, J = 4.1, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (dt, J = 4.1, 13.8 Hz, 1H), 1.76 (m, 11H), 1.43 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (m, 5H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.93 (s, 3H)。

【0187】 **T17**：將氯甲酸甲酯(12 μ L, 0.16 mmol)添加至化合物**T16** (51.7 mg, 0.0926 mmol)及三乙胺(42 μ L, 0.301 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌2 h。添加額外氯甲酸甲酯(30 μ L, 0.39 mmol)，且繼續攪拌隔夜。將混合物用CH₂Cl₂ (35 mL)稀釋，且用HCl (1M水溶液, 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，

過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T17** (11.6 mg，產率20%)。 $m/z = 617.4$ (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 (td, $J = 3.5, 13.4$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.20 (dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0188】 **T18**：將異氰酸乙酯(8 μL ，0.101 mmol)添加至化合物**T16** (55.8 mg，0.0999 mmol)及三乙胺(0.14 mL，1.0 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌1 h。將所得混合物用 CH_2Cl_2 (35 mL)稀釋，且用HCl (1M水溶液，15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T18** (42.1 mg，產率67%)。 $m/z = 630.4$ (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.24 (td, $J = 4.2, 14.4$ Hz, 1H), 3.16 (ddq, $J = 1.9, 5.5, 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.20 (dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0189】 **T19**：將乙醯氯(0.15 mL，2.1 mmol)添加至化合物**T16** (45.7 mg，0.0818 mmol)及三乙胺(0.11 mL，0.79 mmol)於 CH_2Cl_2 (1

mL)中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌15 min。將所得異質混合物用HCl (1M水溶液，15 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機溶離份用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至15% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T19** (16.3 mg，產率33%)。 $m/z = 601.4$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (td, $J = 4.2, 13.6$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.77 (m, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (m, 5H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0190】 化合物45：在室溫下用乙酸酐(11 μ L，0.12 mmol)處理含化合物**5** (40 mg，0.079 mmol)之AcOH (1 mL)。將混合物在室溫下攪拌30 min，且隨後在100°C下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫，用甲苯(10 mL)稀釋，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色發泡體狀之化合物**45** (40 mg，產率95%)。 $m/z = 532$ (M+1)。

【0191】 化合物46：將化合物**45** (40 mg，0.075 mmol)與K₂CO₃ (44 mg，0.32 mmol)及MeOH (2 mL)混合。將混合物在室溫下在N₂下攪拌14 h；用10% NaH₂PO₄ (20 mL)處理；且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。將殘餘物與獲自化合物**46**之粗產物(16 mg，0.030 mmol)組合，且藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化，得到呈白色固體狀之化合物**46** (43.5 mg，產率78%)。 $m/z = 532$ (M+1)。

【0192】 **T20**：在0℃下在N₂下將化合物**46** (43.5 mg, 0.082 mmol) 及1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(13 mg, 0.045 mmol)與無水DMF (0.8 mL)混合。將混合物在0℃下攪拌1 h, 且用吡啶(20 μL, 0.25 mmol)處理。將混合物在55℃下加熱6 h; 冷卻至室溫; 用EtOAc (25 mL)稀釋; 且用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0-35% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之化合物**T20** (34 mg, 產率78%)。 $m/z = 530$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.16 (td, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.12-1.93 (m, 14H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0193】 化合物**47**：將化合物**25** (150 mg, 0.30 mmol)於THF (2.4 mL)及MeOH (0.6 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加(三甲基矽基)重氮甲烷(於己烷溶液中2 M, 183 μL, 0.366 mmol)。將混合物在0℃下攪拌20 min; 用乙酸淬滅; 用甲苯稀釋; 且濃縮。將殘餘物與獲自化合物**25**之粗產物(50 mg, 0.10 mmol)組合, 且藉由管柱層析法(矽膠, 用0至35%丙酮/己烷溶離)純化, 得到呈白色固體狀之化合物**47** (139 mg, 產率90%)。 $m/z = 507$ (M+1)。

【0194】 化合物**48**：將混合物含化合物**47** (137 mg, 0.27 mmol)之甲酸乙酯(0.65 mL, 8.08 mmol)在N₂下冷卻至0℃且逐滴用甲醇鈉溶液(於甲醇中4.37 M, 0.62 mL, 2.71 mmol)處理。將反應混合物在0℃下攪拌1 h, 且隨後用6 N HCl水溶液(0.45 mL, 2.7 mmol)、接著為EtOH (2.7 mL)及脘胺鹽酸鹽(28 mg, 0.40 mmol)處理。將反應混合物在60℃下加熱

6 h；冷卻至室溫；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾；且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**48** (112 mg，產率78%)。 $m/z = 532 (M + 1)$ 。

【0195】 化合物**49**：在N₂下向化合物**48** (110 mg，0.21 mmol)於無水MeOH (2 mL)中之混合物中添加NaOMe (於MeOH中4.37 M，95 μ L，0.42 mmol)。將混合物在45℃下加熱1至2 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用10% NaH₂PO₄水溶液稀釋且用EtOAc萃取兩次。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**49** (86 mg，產率77%)。 $m/z = 532 (M+1)$ 。

【0196】 T**21**：在N₂下將化合物**49** (84 mg，0.16 mmol)溶解於無水DMF (0.4 mL)中，且冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(23 mg，0.080 mmol)於DMF (0.4 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌2 h。添加吡啶(40 μ L，0.50 mmol)。將混合物在55℃下加熱6 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc稀釋且依序用1 N HCl水溶液及水(3 $\times$)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物T**21** (65 mg，產率78%)。 $m/z = 530 (M+1)$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (td, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.59-1.77 (m, 7H), 1.42 (s, 3H), 1.38-1.49 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14-1.30 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H),

0.95 (s, 3H)。

【0197】藉由將化合物**35** (由28.92 mmol化合物**34**製備)及三乙胺(16.1 mL, 116 mmol)溶解於CH₂Cl₂ (230 mL)中來製備化合物**35** (≤ 0.113 M)及三甲胺(0.453 M)於CH₂Cl₂中之儲備溶液。溶液之總體積為256 mL。儲備溶液用於合成化合物**50**及**52**。

【0198】化合物**50**：將2,2,2-三氟-*N'*-羥乙脒(229.2 mg, 1.79 mmol)添加至化合物**35**及Et₃N於CH₂Cl₂中之儲備溶液中[26.1 mL, 含有化合物**35** (2.95 mmol)及Et₃N (11.8 mmol)]，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之不純化合物**50** (965.7 mg)，其不經進一步純化即使用。 $m/z = 602.3$ (M+1)。

【0199】T22：將不純化合物**50** (353 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL, 1.9 mmol)於THF (5 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物T22 (63.3 mg, 相對於化合物**34**之產率10%)。 $m/z = 584.3$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (td, $J = 4.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 4.2, 13.9$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.61 (dt, $J = 4.4, 13.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0200】 化合物**51**：將丙醯胺肟(250 mg, 2.84 mmol)添加至化合物**35**及Et₃N於CH₂Cl₂中之儲備溶液中[30 mL, 含有化合物**35** (3.38 mmol)及Et₃N (13.5 mmol)]，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到不純化合物**51** (1.0959 g)，其不經進一步純化即使用。 $m/z = 562.3$ (M+1)。

【0201】 **T23**：將不純化合物**51** (346.2 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL, 1.9 mmol)於THF (5 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌隔夜。將所得混合物用EtOAc稀釋；用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0至100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T23** (209.9 mg, 相對於化合物**34**之產率36%)。 $m/z = 544.3$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.24 (dt, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.73 (qd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 2.20 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18-1.97 (m, 14H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0202】 化合物**52a**：將含化合物**5** (84 mg, 0.17 mmol)之CH₂Cl₂ (6 mL)冷卻至0°C。依序添加Et₃N (46 μ L, 0.33 mmol)及含丙醯氯(23 mg, 0.25 mmol)之CH₂Cl₂ (1 mL)。在於0°C下攪拌1 h之後，將混合物用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)處理；攪拌5 min；且用CH₂Cl₂ (3 $\times$ 10 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽

膠，用0-60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**52a** (83 mg，產率89%)。 $m/z = 564.3$ (M+1)。

【0203】 化合物**53a**：將含化合物**52a** (83 mg，0.15 mmol)之AcOH (1 mL)在100°C下加熱1 h。將混合物冷卻至室溫；用甲苯(15 mL)稀釋；且濃縮。將殘餘物再次用甲苯(10 mL)稀釋且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**53a** (67 mg，產率77%)。 $m/z = 546.3$ (M+1)。

【0204】 化合物**54a**：在室溫下用甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%，66 mg，0.31 mmol)處理含化合物**53a** (67 mg，0.12 mmol)之MeOH (1.2 mL)。將混合物在55°C下攪拌1 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用10% NaH₂PO₄ (5 mL)處理；且用EtOAc (2×15 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-45% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**54a** (65 mg，產率97%)。 $m/z = 546.3$ (M+1)。

【0205】 **T24**：在0°C下在N₂下將化合物**54a** (65 mg，0.12 mmol)及1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(18.7 mg，0.066 mmol)與無水DMF (0.6 mL)混合。將混合物在0°C下攪拌1 h，且用吡啶(38 µL，0.48 mmol)處理。將混合物在55°C下加熱2 h，且在60°C下加熱4 h；冷卻至室溫；用EtOAc (25 mL)稀釋；且用1 N HCl水溶液(10 mL)及水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-45% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T24** (49 mg，產率76%)。 $m/z = 544.3$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.21 (dt, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H),

2.89 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.16 (td, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.95 (m, 14H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0206】 化合物**52b**：使用與針對化合物**52a**合成所描述之程序相同之程序由化合物**5** (103 mg, 0.20 mmol)合成化合物**52b** (白色固體, 96 mg, 產率82%)。 $m/z = 576$ (M+1)。

【0207】 化合物**53b**：使用與針對化合物**53a**合成所描述之程序相同之程序由化合物**52b** (96 mg, 0.17 mmol)合成化合物**53b** (固體, 67 mg, 產率72%)。 $m/z = 558$ (M+1)。

【0208】 化合物**54b**：使用與針對化合物**54a**合成所描述之程序相同之程序由化合物**53b** (65 mg, 0.12 mmol)合成化合物**54b** (白色固體, 58 mg, 產率89%)。 $m/z = 558$ (M+1)。

【0209】 **T25**：使用與針對化合物**T24**合成所描述之程序相同之程序由化合物**54b** (58 mg, 0.10 mmol)合成化合物**T25** (白色固體, 44 mg, 產率76%)。 $m/z = 556$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.17 (dt, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.11-1.92 (m, 18H), 1.03 (s, 6H), 0.93 (s, 3H)。

【0210】 化合物**55a**：使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (3.67 mmol)、*n*-丁腈(234.6 mg, 2.30 mmol)及三甲胺(14.6 mmol)合成不純化合物**55a** (1.3624 g)。 $m/z = 576$ (M+1)。

【0211】 **T26**：使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55a** (361.1 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL,

1.9 mmol)合成化合物**T26** (白色固體, 159.3 mg, 相對於**35**之產率47%)。 $m/z = 558$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17-1.81 (m, 14H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0212】 化合物**55b**: 使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (3.67 mmol)、異丁脒脒(255.1 mg, 2.50 mmol)及三甲胺(14.6 mmol)合成不純化合物**55b** (1.1737 g)。 $m/z = 576$ (M+1)。

【0213】 **T27**: 使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55b** (354.1 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL, 1.9 mmol)合成化合物**T27** (白色固體, 240.3 mg, 相對於**35**之產率57%)。 $m/z = 558$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.07 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.90 (td, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16-1.79 (m, 12H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0214】 化合物**55c**: 使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (3.13 mmol)、*N*-羥基-2,2-二甲丙脒(258.2 mg, 2.22 mmol)及三甲胺(12.5 mmol)合成不純化合物**55c** (1.4948 g)。 $m/z = 590$ (M+1)。

【0215】 **T28**: 使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程

序由化合物**55c** (357.7 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL, 1.9 mmol)合成化合物**T28** (白色固體, 157.2 mg, 相對於**35**之產率52%)。 $m/z = 572$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.19 (td, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.47 (m, 12H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0216】 化合物**55d**：使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (0.64 mmol)、*N'*-羥基環丙烷甲脒(84.3 mg, 0.842 mmol)及三甲胺(2.6 mmol)合成不純化合物**55d** (279.1 mg)。 $m/z = 574$ (M+1)。

【0217】 **T29**：使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55d** (279.1 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1 mL, 1.5 mmol)合成化合物**T29** (白色固體, 129.3 mg, 相對於**35**之產率36%)。 $m/z = 556$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.17 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.88-1.80 (m, 16H)。

【0218】 化合物**55e**：使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (1.33 mmol)、2-環丙基-*N'*-羥乙脒(101.3 mg, 0.887 mmol)及三甲胺(5.31 mmol)合成不純化合物**55e** (514.3 mg)。 $m/z = 588$ (M+1)。

【0219】 **T30**：使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55e** (344.0 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL,

1.9 mmol)合成化合物**T30** (白色固體, 176.0 mg, 相對於**35**之產率 52%)。 $m/z = 570$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.20 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07-1.79 (m, 13H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.50 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。

【0220】 化合物**55f**: 使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (0.64 mmol)、*N'*-羥基環丁烷甲脒(89.8 mg, 0.787 mmol)及三甲胺(2.6 mmol)合成不純化合物**55f** (239.0 mg)。 $m/z = 588$ (M+1)。

【0221】 **T31**: 使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55f** (239.0 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 0.9 mL, 1.35 mmol)合成化合物**T31** (白色固體, 129.9 mg, 相對於**35**之產率 36%)。 $m/z = 570$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.20 (td, $J = 13.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17-2.14 (m, 16H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0222】 化合物**55g**: 使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (0.64 mmol)、*N*-羥基環戊烷甲脒(97.7 mg, 0.762 mmol)及三甲胺(2.6 mmol)合成化合物**55g** (115.6 mg)。 $m/z = 602$ (M+1)。

【0223】 **T32**: 使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55g** (115.6 mg, 0.192 mmol)及氫氧化四丁銨(於水中40%

w/w, 0.4 mL, 0.6 mmol)合成化合物**T32** (白色固體, 60.9 mg, 相對於**35**之產率16%)。 $m/z = 584$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.19 (m, 3H), 2.19 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17-2.07 (m, 22H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0224】 化合物**55h**：使用與針對化合物**51**合成所描述之程序相同之程序由化合物**35** (1.06 mmol)、*N'*-羥基環己烷甲脒(99.5 mg, 0.700 mmol)及三甲胺(4.2 mmol)合成不純化合物**55h** (544.9 mg)。 $m/z = 616$ (M+1)。

【0225】 **T33**：使用與針對化合物**T23**合成所描述之程序相同之程序由化合物**55h** (346.1 mg)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.25 mL, 1.9 mmol)合成化合物**T33** (白色固體, 149.8 mg, 相對於**35**之產率56%)。 $m/z = 598$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.77 (tt, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.58 (m, 24H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0226】 化合物**58**：在0°C下依序用草醯氯(0.5 mL, 5.7 mmol)及DMF (15 μL , 0.19 mmol)處理含化合物**56** (0.86 g, 1.9 mmol)之 CH_2Cl_2 (19 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h, 且隨後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯 (3 $\times$ 20 mL)中且濃縮, 得到呈黃色固體狀之化合物**57**。將化合物**57**溶解於 CH_2Cl_2 (25 mL)中且冷卻至0°C。添加 Et_3N (1.1 mL, 7.6 mmol), 接著添加2-氟-*N*-羥乙脒(0.26 g, 2.8 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h。隨

後，將反應混合物濃縮且分配於EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間。分離各層；且用水(2 × 20 mL)洗滌有機層。用EtOAc (20 mL)萃取水性洗滌液。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**58** (0.87 g，產率87%)。 $m/z = 529$ (M+1)。

【0227】 化合物**59**：將化合物**58** (20 mg，0.038 mmol)溶解於鄰二甲苯(0.5 mL)中且將反應物在密封管中在180°C下加熱14 h。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**59** (9 mg，產率49%)。 $m/z = 511$ (M+1)。

【0228】 化合物**60**：將化合物**59** (233 mg，0.46 mmol)溶解於甲酸乙酯(3.3 mL，41 mmol)中且冷卻至0°C。在N₂下添加甲醇鈉溶液(於MeOH中25 wt.%，1 mL，4.56 mmol)。在於室溫下攪拌1.5 h之後，將反應混合物冷卻至0°C。添加HCl (12 N水溶液，0.8 mL，4.56 mmol)，接著添加EtOH (5 mL)及脛胺鹽酸鹽(47.6 mg，0.68 mmol)。將反應物在60°C下加熱4 h，且隨後冷卻至室溫。將反應混合物用EtOAc (30 mL)稀釋；用水(2 × 20 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水性洗滌液。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**60** (265 mg，定量產率)。 $m/z = 536$ (M+1)。

【0229】 化合物**61**：在室溫下用甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%，226 μL，0.99 mmol)處理含化合物**60** (265 mg，0.49 mmol)之MeOH (5

mL)。將反應物在55°C下加熱1.5 h，且隨後冷卻至0°C。添加10% NaH₂PO₄水溶液(10 mL)且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**61** (217 mg，產率82%)。 $m/z = 536$ (M+1)。

【0230】 **T34**：將化合物**61** (217 mg，0.41 mmol)溶解於DMF (1 mL)中且在N₂下冷卻至0°C。逐滴添加含1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(58 mg，0.20 mmol)之DMF (1 mL)。將混合物在0°C下攪拌2 h。隨後添加吡啶(98 μL，1.21 mmol)。將反應物在60°C下加熱4 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T34** (168 mg，產率78%)。 $m/z = 534$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 46.5$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J = 13.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.45 (dq, $J = 6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21-2.00 (m, 11H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0231】 化合物**62**：在0°C下依序用草醯氯(275 μL，3.14 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(8 μL，0.1 mmol)處理含化合物**56** (500 mg，1.02 mmol)之CH₂Cl₂ (14 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h且隨後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(3 × 20 mL)中且濃縮，得到呈黃色固體狀之醯氯。將醯氯溶解於CH₂Cl₂ (14 mL)中且冷卻至0°C。添加三乙胺(0.58 mL，4.16

mmol)及2,2-二氟-N'-羥乙脒(173 mg, 1.57 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。LC-MS指示反應完成。濃縮反應物，且將殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)之間。將有機層分離且用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌。用乙酸乙酯(20 mL)萃取合併水性洗滌液。將合併有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到化合物**62** (337 mg, 產率57%)。 $m/z = 570$ (M+1)。

【0232】 **T35**：在0℃下向化合物**62** (100 mg, 0.176 mmol)、THF (4 mL)之溶液中逐滴添加氫氧化四丁銨(於水中40 wt.%, 0.36 mL, 0.55 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。LC-MS指示反應完成。將混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間。將有機層分離且用水(2 × 10 mL)洗滌。用乙酸乙酯(20 mL)萃取合併水性洗滌液。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到化合物**T35** (15.7 mg, 產率16%)。 $m/z = 552$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 52.5$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.26 (dd, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.25 (td, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 14H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0233】 化合物**63**：在0℃下向化合物**56** (1.21 g, 2.46 mmol)於CH₂Cl₂ (50 mL)中之溶液中依序添加草醯氯(0.65 mL, 7.43 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(20 μL, 0.26 mmol)。將混合物在0℃下攪拌20 h，且隨後在真空中濃縮，得到呈黃色多泡固體狀之化合物**63** (1.48 g, 定量產率)，

其不經進一步純化即用於下一步中。

【0234】 化合物**64**：在室溫下在N₂下將三乙胺(0.79 mL，5.67 mmol)緩慢地添加至化合物**63** (82 wt.%，860 mg，1.42 mmol)於CH₂Cl₂ (15 mL)中之溶液中。隨後，逐滴添加2,2,2-三氟-*N'*-羥乙脒(181 mg，1.42 mmol)於CH₂Cl₂ (6 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，且隨後濃縮。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。用飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌混合物。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈橙色多泡固體狀之經部分純化之化合物**64** (615 mg)，其不經進一步純化即用於下一步中。 $m/z = 588.2$ (M+1)。

【0235】 **T36**：將化合物**64** (615 mg，< 1.04 mmol)及氫氧化四丁銨(於水中40 wt.%，2.16 mL，3.31 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌20 h。濃縮反應混合物。用EtOAc (40 mL)稀釋殘餘物。用水(20 mL)洗滌混合物。將水相分離且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T36** (72.3 mg，相對於化合物**63**之產率9%)。 $m/z = 570.2$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.27 (td, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 - 1.20 (m, 14H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0236】 化合物**65**：在室溫下在N₂下將三乙胺(0.579 mL，4.15

mmol)緩慢地添加至化合物**63** (83 wt.%, 620 mg, 1.04 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中。隨後，逐滴添加N'-羥丙脒(92 mg, 1.04 mmol)於CH₂Cl₂ (6 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌16 h，且隨後濃縮。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物。用飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌所得混合物。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-10% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之經部分純化之化合物**65** (520 mg)，其不經進一步純化即用於下一步中。 $m/z = 548.3$ (M+1)。

【0237】 **T37**：將化合物**65** (520 mg, 0.95 mmol)及氫氧化四丁銨(於水中40% w/w, 1.98 mL, 3.04 mmol)於THF (15 mL)中之混合物在室溫下在N₂下攪拌15 h。濃縮反應混合物。將殘餘物用EtOAc (30 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。將水相分離且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T37** (267 mg, 相對於化合物**63**之產率48%)。 $m/z = 530.3$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.73 (qd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.45 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.20 (td, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 - 1.18 (m, 14H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0238】 化合物**66**：在N₂下將含化合物**65** (260 mg, 0.524 mmol)之CH₂Cl₂ (5 mL)冷卻至0°C。逐滴添加水合肼(50 wt.%, 98 μ L, 1.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10 min；用CH₂Cl₂ (10 mL)稀釋；且用水

(15 mL)洗滌。用CH₂Cl₂ (3×15 mL)及EtOAc (15 mL)萃取水性洗滌液。將合併有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**66** (220 mg，產率85%)。 $m/z = 492$ (M+1)。

【0239】 化合物**67**：在室溫下在N₂下用*N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(129 mg，0.67 mmol)及DMAP (5 mg，0.045 mmol)處理2-氟乙酸(38 μL，0.67 mmol)於CH₂Cl₂ (2 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌15 min。隨後添加化合物**66** (220 mg，0.45 mmol)且將混合物在室溫下攪拌24 h。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析法(矽膠，用0至60% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到化合物**67** (72 mg，產率29%)。 $m/z = 552$ (M+1)。

【0240】 T38：將含化合物**67** (70 mg，0.13 mmol)及單水合對甲苯磺酸(12 mg，0.063 mmol)之甲苯(7 mL)在回流下加熱，同時藉由Dean-Stark設備移除水5 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (10 mL)稀釋；且用水(2×15 mL)洗滌。將有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用丙酮/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物T38 (33 mg，產率49%)。 $m/z = 534$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 47.1$, 2H), 3.19 (dt, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.46 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.23 (td, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 14H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H)。

【0241】 化合物**69**：將化合物**68** (898 mg，1.94 mmol)、NaOAc (286 mg，3.49 mmol)及脛胺鹽酸鹽(175 mg，2.52 mmol)於EtOH (30 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌16 h。濃縮混合物。將殘餘物

分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。分離有機層，且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**69** (863 mg，產率93%)，其不經進一步純化即進行下一步。 $m/z = 479$ (M+1)。

【0242】 化合物**70**：將含化合物**69** (863 mg，1.80 mmol)之MeCN (9 mL)冷卻至 -10°C 。依序添加12 N HCl水溶液(30 μL ，0.36 mmol)及*N*-氯丁二醯亞胺(241 mg，1.80 mmol)於MeCN (9 mL)中之溶液。將反應物在 -10°C 運行30 min，且隨後添加氫氧化銨(28 wt.%水溶液，3 mL，21.5 mmol)。將反應物在室溫攪拌隔夜。添加乙酸乙酯(30 mL)及水(20 mL)。分離各層。用乙酸乙酯(4×20 mL)萃取水層。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，0-100% EtOAc於 CH_2Cl_2 中)純化殘餘物，得到化合物**70** (457 mg，產率51%)。 $m/z = 494$ (M+1)。

【0243】 化合物**71**：在室溫在 N_2 下將2-氟乙酸(169 mg，2.17 mmol)於 CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液添加至*N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl，416 mg，2.17 mmol)中。添加催化量之DMAP (8 mg，0.072 mmol)。將混合物在室溫攪拌15 min。隨後添加化合物**70** (357 mg，0.72 mmol)。將混合物在室溫攪拌2 h，且隨後濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用水(2×20 mL)洗。用乙酸乙酯(20 mL)萃取合併水性洗滌液。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc於己烷中溶離)純化殘餘物，得到化合物**71** (150 mg，產率38%)。 $m/z = 554$ (M+1)。

【0244】 化合物**72**：將含化合物**71** (207 mg, 0.374 mmol)之1,4-二噁烷(3 mL)在N₂下在100℃加熱5 h。將混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-30% EtOAc於己烷中溶離)純化殘餘物，得到化合物**72** (158 mg, 產率79%)。 $m/z = 536$ (M+1)。

【0245】 化合物**73**：在室溫用NaOMe (25 wt.%於MeOH中，135 μL, 0.59 mmol)處理含化合物**72** (158 mg, 0.295 mmol)之MeOH (4 mL)。將反應物在55℃加熱2.5 h，且隨後冷卻至室溫。添加10% NaH₂PO₄水溶液(20 mL)。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc於己烷中溶離)純化殘餘物，得到化合物**73** (134 mg, 產率85%)。 $m/z = 536$ (M+1)。

【0246】 **T39**：將化合物**73** (134 mg, 0.25 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在N₂下冷卻至0℃。逐滴添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(38 mg, 0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。將混合物在0℃攪拌2 h。隨後添加吡啶(61 μL, 0.75 mmol)且將反應物在60℃加熱4 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗。將有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-50% EtOAc於己烷中溶離)純化殘餘物，得到呈白色泡沫之化合物**T39** (96 mg, 產率70%)。 $m/z = 534$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 46.3$, 2H), 3.22 (dt, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.45 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.20 (m, 14H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s,

3H), 0.94 (s, 3H)。

【0247】 化合物**74**：將含化合物**5** (150 mg, 0.295 mmol)之1,4-二噁烷(3 mL)冷卻至0℃。依序添加三乙胺(124 μL, 0.886 mmol)及三氟乙酸酐(45 μL, 0.325 mmol)。將反應物在室溫下攪拌19 h。將反應混合物與以化合物**5** (50 mg, 0.098 mmol)為起始物之另一相同反應物組合。將混合物用EtOAc (40 mL)稀釋，且用飽和NaHCO₃水溶液(2 × 20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**74** (130 mg, 產率56%)。 $m/z = 586$ (M+1)。

【0248】 化合物**75**：在室溫下用甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%, 100 μL, 0.44 mmol)處理含化合物**74** (125 mg, 0.213 mmol)之MeOH (2 mL)。將反應物在55℃下加熱2 h，且隨後冷卻至室溫。添加10% NaH₂PO₄水溶液(20 mL)且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**75** (85 mg, 產率68%)。 $m/z = 586$ (M+1)。

【0249】 **T40**：將化合物**75** (82 mg, 0.14 mmol)溶解於DMF (0.7 mL)中且在N₂下冷卻至0℃。逐滴添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(20 mg, 0.070 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌1 h。添加DMF (0.5 mL)以溶解在反應期間沈澱之白色固體。將反應物在室溫下攪拌10 min。隨後添加吡啶(45 μL, 0.56 mmol)且將反應物在55℃下加熱5 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (20 mL)稀釋；且用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經MgSO₄乾

燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40%丙酮/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T40** (70 mg，產率85%)。 $m/z = 584$ (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.22 (td, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 12H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【0250】 化合物**76**：在室溫下向*N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(170 mg，0.886 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加含2,2-二氟乙酸(85 mg，0.886 mmol)之 CH_2Cl_2 (3 mL)及DMAP (3.6 mg，0.030 mmol)。在將反應混合物攪拌15 min之後，添加化合物**5** (150 mg，0.295 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液。將反應物在室溫下再攪拌19 h。隨後，將混合物用 CH_2Cl_2 (20 mL)稀釋且用水(15 mL)洗滌。用EtOAc (2 $\times$ 15 mL)萃取水性洗滌液。將合併有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**76** (106 mg，產率63%)。 $m/z = 568$ (M+1)。

【0251】 化合物**77**：在室溫下用甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%，85.5 μL ，0.373 mmol)處理含化合物**76** (106 mg，0.187 mmol)之MeOH (1.8 mL)。將反應物在55 $^\circ\text{C}$ 下加熱2 h，且隨後冷卻至室溫。添加10% NaH_2PO_4 水溶液(20 mL)。用EtOAc (2 $\times$ 20 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**77** (90 mg，產率85%)。 $m/z = 568$ (M+1)。

【0252】 **T41**：將化合物**77** (66 mg, 0.12 mmol)及1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(17 mg, 0.058 mmol)在圓底燒瓶中進行稱重，且冷卻至0℃。在N₂下添加DMF (1.2 mL)。將混合物在0℃下攪拌1 h。隨後添加吡啶(38 μL, 0.47 mmol)且將反應物在55℃下加熱5 h。在冷卻至室溫之後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T41** (57 mg, 產率87%)。 $m/z = 566$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.79 (t, $J = 52.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.22 (dt, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.21 (td, $J = 13.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 12H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.95 (s, 3H)。

【0253】 化合物**79**：將含化合物**35** (500 mg, 0.980 mmol)之CH₂Cl₂ (10 mL)冷卻至0℃，且用三乙胺(0.55 mL, 3.95 mmol)及化合物**78** (215 mg, 1.47 mmol)處理。將反應混合物在周圍溫度下攪拌2 h，且隨後用水洗滌。將水層分離且用CH₂Cl₂萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用60% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**79** (437 mg, 產率72%)。 $m/z = 620$ (M+1)。

【0254】 化合物**80**：在室溫下用氫氧化四丁銨(於甲醇中之1.0 M溶液，1.41 mL, 1.41 mmol)處理化合物**79** (437 mg, 0.705 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌11 h，且隨後用乙酸乙酯稀釋。將混合物用水及鹽水洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃

縮。藉由管柱層析法(矽膠，用30% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**80** (258 mg，產率61%)。 $m/z = 602$ (M+1)。

【0255】 **T42**：在室溫下用三氟乙酸(1 mL，12.98 mmol)處理化合物**80** (258 mg，0.428 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液。將反應物攪拌22 h，且隨後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用30-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T42** (178 mg，產率76%)。 $m/z = 546$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.00-1.20 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.00 (s, 3H)。

【0256】 化合物**81**：在0°C下在N₂下將三乙胺(0.266 mL，1.90 mmol)及2,2-二氟-*N*-羥乙脒(78.6 mg，0.71 mmol)於CH₂Cl₂ (3.0 mL)中之溶液逐滴添加至化合物**35** (243 mg，0.476 mmol)於CH₂Cl₂ (4.0 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌18 h，且隨後分配於CH₂Cl₂ (40 mL)與水(40 mL)之間。將水相分離且用CH₂Cl₂ (2 × 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之化合物**81** (186 mg，產率67%)。 $m/z = 584.3$ (M+1)。

【0257】 **T43**：在室溫下在N₂下向化合物**81** (136.0 mg，0.23 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(於THF中1.0 M，0.70 mL，0.70 mmol)。將混合物在回流下攪拌5.5 h，且隨後濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (40 mL)與水(40 mL)之間。將水層分離且用

EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水洗滌，進行Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-50%丙酮/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到呈固體狀之**T43** (73 mg，產率55%)。 $m/z = 566.4$ (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 52.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.25 (td, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 12H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0258】 化合物**82**：在0℃下在N₂下將二氟乙酸酐(52 μL，0.45 mmol)添加至化合物**36** (0.19 g，0.38 mmol)及吡啶(46 μL，0.56 mmol)於CH₂Cl₂ (4 mL)中之溶液中。將反應物在0℃下攪拌30 min，且隨後在室溫下攪拌75 min。將反應混合物用EtOAc (25 mL)稀釋，且用1 N HCl水溶液(20 mL)、水(20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/CH₂Cl₂溶離)純化殘餘物，得到化合物**82** (95 mg，產率43%)及化合物**82**與**T44**之混合物(4/1，80 mg，產率36%)。化合物**82**： $m/z = 584.3$ (M+1)。

【0259】 **T44**：在室溫下將單水合對甲苯磺酸(13 mg，0.068 mmol)添加至化合物**82** (80.0 mg，0.14 mmol)於甲苯(8 mL)中之混合物中。將反應物在回流下加熱，同時藉由Dean-Stark設備移除水3 h。在冷卻至室溫之後，將混合物分配於EtOAc (30 mL)與水(10 mL)之間。將有機萃取物用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌；經Na₂SO₄乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T44** (24 mg，產率31%)。 $m/z = 566.4$ (M+1)；¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 51.8$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.25 (td, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 12H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 0.96 (s, 3H)。

【0260】 化合物**83**：在室溫下將三氟乙酸酐(74 μL ，0.52 mmol)添加至化合物**36** (0.22 g，0.44 mmol)及吡啶(53 μL ，0.65 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中。將混合物在 40°C 下攪拌75 min。添加額外量之三氟乙酸酐(20 μL ，0.14 mmol)且將所得混合物再攪拌1 h。化合物**83**完全消耗。隨後，將反應混合物冷卻至室溫；用EtOAc (25 mL)稀釋；且用1 N HCl水溶液(20 mL)、水(2×20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-75% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**83** (0.22 g，產率84%)。

【0261】 **T45**：在室溫下將伯吉斯試劑(0.42 g，1.76 mmol)添加至化合物**83** (0.21 g，0.35 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中。將反應物在 70°C 下攪拌7 h。添加額外量之伯吉斯試劑(210 mg，0.88 mmol)且將所得混合物在 70°C 下攪拌隔夜。化合物**83**完全消耗。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後分配於EtOAc (25mL)與水(10 mL)之間。將水相分離且用EtOAc (20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌；經 Na_2SO_4 乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-40% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T45** (0.11 g，產率54%)。 $m/z = 584.3$ ($\text{M}+1$)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.26 (td,

$J = 14.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 12H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

【0262】 化合物**84**：將丙酸酐(0.076 mL, 0.59 mmol)添加至化合物**36** (0.25 g, 0.49 mmol)及吡啶(60 μ L, 0.74 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中。將反應物在40℃下攪拌2 h。將混合物用EtOAc (25 mL)稀釋且用1 N水溶液(1 N, 20 mL)、水(2 $\times$ 20 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**84** (0.21 g, 產率76%)。 $m/z = 562.3$ (M+1)。

【0263】 **T46**：在室溫下將伯吉斯試劑(0.21 g, 0.88 mmol)添加至化合物**84** (99 mg, 0.18 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中。將反應物在70℃下攪拌隔夜，且隨後冷卻至室溫。將混合物分配於EtOAc (25 mL)與水(10 mL)之間。將水相分離且用EtOAc (20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(2 $\times$ 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-80% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**T46** (71 mg, 產率74%)。 m/z 544.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.13 (dt, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.85 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.01-1.20 (m, 14H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0264】 化合物**87**：在0℃下在N₂下向化合物**85** (6.58 g, 14.0 mmol)於CH₂Cl₂ (66 mL)中之溶液中依序添加草醯氯(3.69 mL, 42.1

mmol)及DMF (0.11 mL, 1.40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h, 且隨後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(3×60 mL)中且濃縮以移除殘餘草醯氯。獲得呈黃色固體狀之化合物**86**, 其不經進一步純化即用於下一步中。

【0265】將化合物**86**溶解於CH₂Cl₂ (100 mL)中且冷卻至0°C。依序添加三乙胺(7.83 mL, 56.2 mmol)及2-氟-*N*-羥乙脒(1.94 g, 21.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h, 且隨後用水(20 mL)洗滌。將水相分離, 且用CH₂Cl₂ (20 mL)萃取。將合併有機萃取物經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠, 用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之化合物**87** (6.81 g, 產率89%)。 $m/z = 543.3$ (M+1)。

【0266】化合物**88**: 將化合物**87** (4.782 g, 8.811 mmol)溶解於無水鄰二甲苯(48 mL)中。依序添加三乙胺(6.75 mL, 48.5 mmol)及丙基膦酸酐(於EtOAc中之50 wt.%溶液, 17.3 mL, 29.1 mmol)。將混合物在回流下加熱7 h, 且隨後冷卻至0°C。緩慢地添加飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)。在添加完成之後, 用CH₂Cl₂ (100 mL)萃取混合物。用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)及水(100 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (2×150 mL)萃取合併水性洗滌液。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥; 經由矽膠墊(25 g)過濾; 且用EtOAc (100 mL)溶離。濃縮濾液。藉由管柱層析法(矽膠, 用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之化合物(1.65 g, 產率36%)。 $m/z = 525.3$ (M+1)。

【0267】化合物**89**: 將化合物**88** (2.865 g, 5.460 mmol)於甲酸乙酯(13.2 mL, 164 mmol)中之混合物在N₂下冷卻至0°C。添加甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%, 12.3 mL, 53.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5

h，且隨後冷卻至0℃。依序添加HCl (6 M水溶液，9.10 mL，54.6 mmol)、EtOH (55 mL)及羥胺鹽酸鹽(569 mg，8.19 mmol)。將混合物在60℃下加熱3 h；冷卻至室溫；且濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (60 mL)中且用水(2×30 mL)洗滌。用EtOAc (2×20 mL)萃取合併水性洗滌液。將合併有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**89** (2.754 g，產率92%)。 $m/z = 550.3$ (M+1)。

【0268】 化合物**90**：在室溫下在N₂下用甲醇鈉(於MeOH中25 wt.%，2.29 mL，10.0 mmol)處理含化合物**89** (2.754 g，5.010 mmol)之MeOH (50 mL)。將混合物在55℃下加熱1.5 h；冷卻至0℃；且用10% NaH₂PO₄水溶液(30 mL)處理。將混合物分配於EtOAc (50 mL)與鹽水(30 mL)之間。將水相分離且用EtOAc (50 mL)萃取。將合併有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-30%丙酮/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**90** (2.52 g，產率92%)。 $m/z = 550.3$ (M+1)。

【0269】 T12：將化合物**90** (2.570 g，4.675 mmol)溶解於DMF (12 mL)中且在N₂下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲內醯脲(735 mg，2.57 mmol)、接著為額外量之DMF (11 mL)。將混合物在0℃下攪拌2 h。添加吡啶(1.51 mL，18.7 mmol)。將混合物在60℃下加熱4 h，且隨後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，且依序用1 N HCl水溶液(30 mL)、水(2 × 30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將水性洗滌液組合且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(2 × 30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌；經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，用0-30%丙酮/

己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**T12** (2.456 g，產率 96%)。 $m/z = 548.3$ (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 46.5$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.87-2.01 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20-1.80 (m, 12H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95(s, 3H)。

【0270】

實例2：氧化氮抑制資料

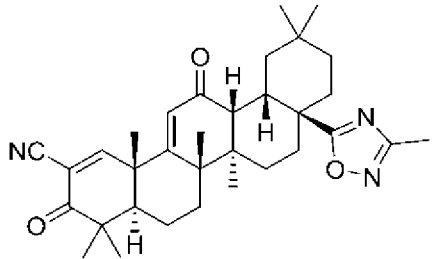
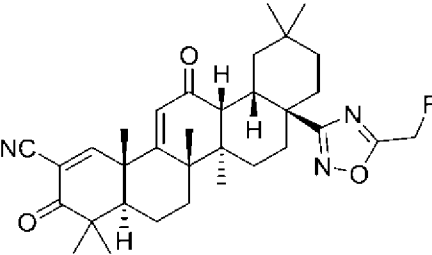
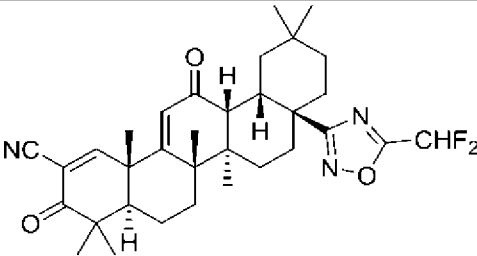
組織培養物。作為小鼠巨噬細胞細胞株之RAW 264.7係獲自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection，Manassas VA)且維持在補充有10%加熱失活胎牛血清(FBS)及1%青黴素-鏈黴素之洛斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute)培養基1640 (RPMI 1640)中的對數生長相中。在含濕氣培育箱中在37°C下在5% CO_2 下培養且維持細胞。每3天繼代培養細胞一次。 α 小鼠肝(AML-12)細胞係購自ATCC且在補充有10% FBS、1%青黴素/鏈黴素之DMEM/F12培養基中培養。全部細胞培養物供應物皆獲自Life Technologies (Grand Island, NY)及VWR (Radnor, PA)。

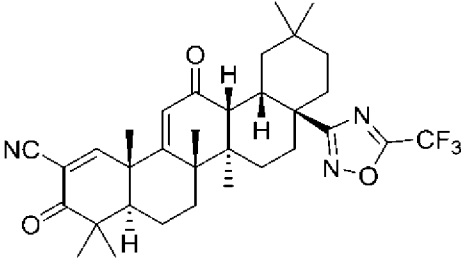
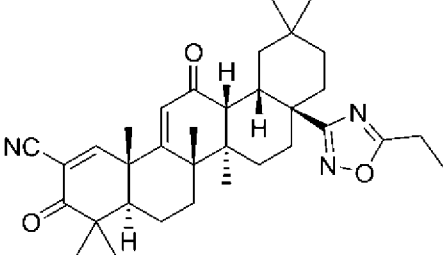
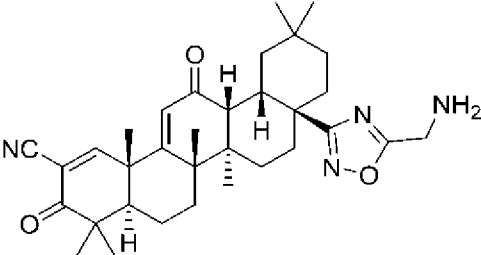
【0271】 氧化氮抑制分析。在實驗處理前1天，使用補充有0.5%胎牛血清及1%青黴素-鏈黴素之RPMI 1640將RAW 264.7細胞以30,000個細胞/孔之濃度以200 μL /孔之總體積塗鋪至Falcon-96孔清晰底盤(Corning, NY)上。次日，用由1000 $\times$ 儲備液連續稀釋之化合物預處理細胞。在10 mM儲備溶液時，將全部化合物皆溶解於二甲亞砷(DMSO)中。隨後，將化合物稀釋於DMSO及RPMI 1640中。各孔接受最終濃度之0.1%

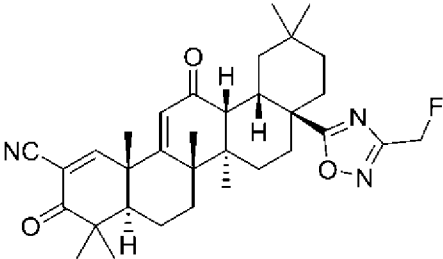
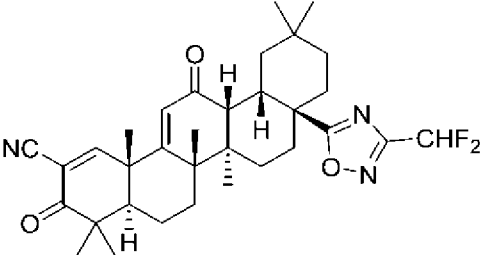
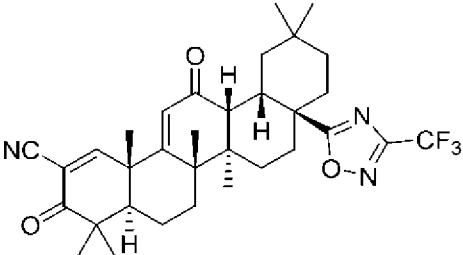
DMSO。將細胞預處理2小時且在37°C下培育，接著用20 ng/mL干擾素 γ (R&D Systems, Minneapolis, MN)/孔處理24小時。次日，將亞硝酸鹽標準品在RPMI 1640中自100 μ M連續稀釋至1.6 μ M。之後，將50 μ L細胞培養物上清液自各孔轉移至新Falcon-96孔清晰底盤中。使用Promega之Griess偵測套組編號G2930 (Madison, WI)量測作為氧化氮替代物之亞硝酸鹽，此舉涉及將50 μ L所提供之對胺苯磺醯胺溶液添加至具有所轉移之細胞培養物上清液及標準品的各孔中，接著在室溫下培育10分鐘。接著，將50 μ L所提供之*N*-1-萘乙二胺二鹽酸鹽(NED)溶液添加至對胺苯磺醯胺反應物中且在暗處在室溫下培育10分鐘。之後，使用乙醇蒸氣移除氣泡，且使用Spectramax M2e盤讀取器在設定成525 nm之波長情況下量測吸光度。使用來自Roche (Basel, Switzerland)之WST-1細胞增殖試劑評估活力。在移除培養基以進行氧化氮抑制分析之後，將15 μ L WST-1試劑添加至具有細胞之各孔中。在回轉式震盪器上短暫混合盤，且將細胞在37°C下培育30分鐘。使用Spectramax M2e盤讀取器在設定成440 nm及700 nm之波長情況下量測吸光度。

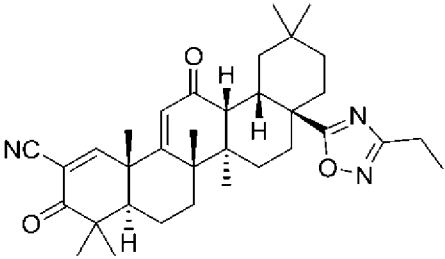
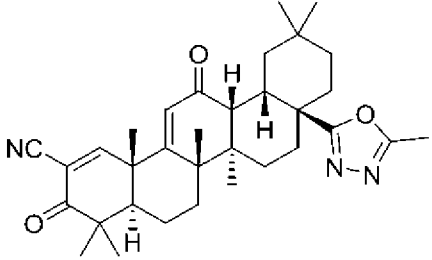
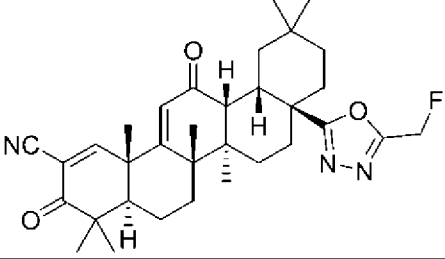
【0272】對於化合物抑制由干擾素 γ 造成之氧化氮釋放增多之能力，使用線性回歸擬合自亞硝酸鹽標準品外推在各孔中產生之亞硝酸鹽之絕對量。隨後，將全部值標準化至經DMSO-干擾素 γ 處理之孔且繪製為氧化氮百分比。使用Excel及/或GraphPad Prism (San Diego, CA)依賴於WST1活力計算IC₅₀值。資料示於表2中。

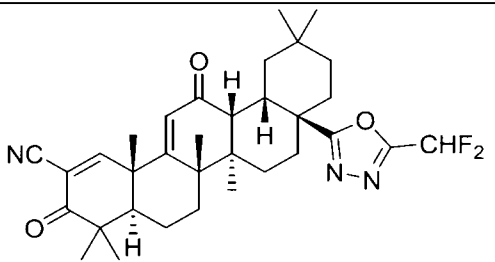
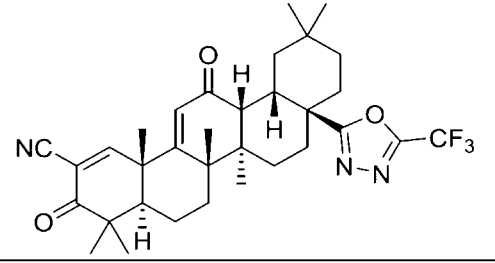
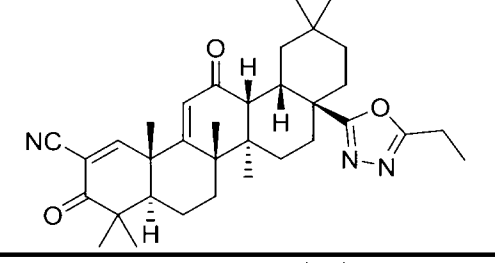
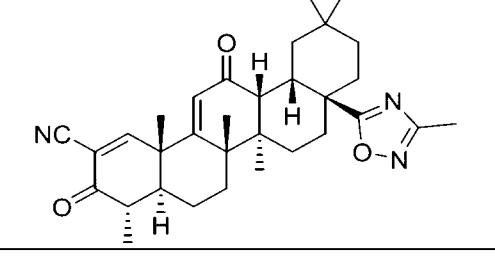
表2：氧化氮抑制(NO IC₅₀)及相對於RTA 402之NO IC₅₀.

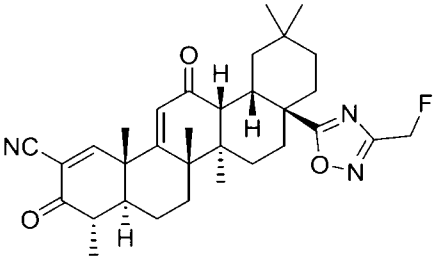
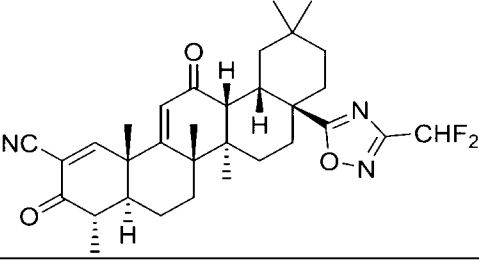
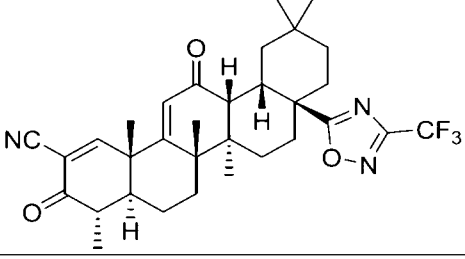
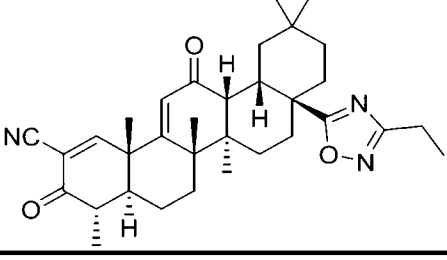
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC2		1.98 ± 0.56	0.70 ± 0.18	13
T1		1.24 ± 0.38	0.52 ± 0.12	8
T41		9.84 ± 3.52	2.79 ± 0.64	4

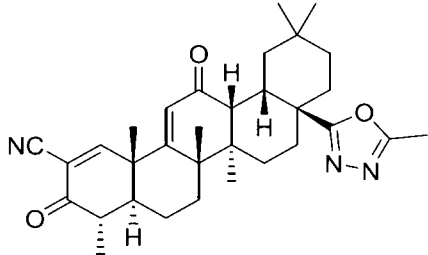
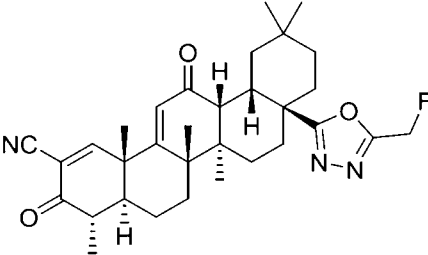
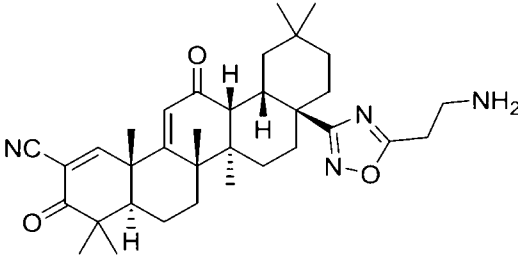
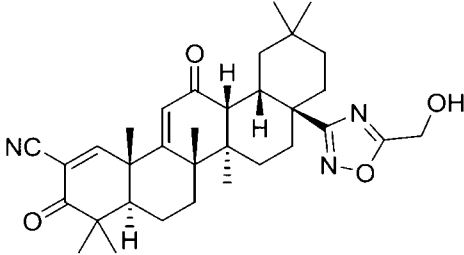
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T40		24.25 ± 7.64	7.76 ± 2.19	5
T24		9.21 ± 2.66	2.56 ± 0.62	6
T2		1.15 ± 0.44	0.38 ± 0.09	10

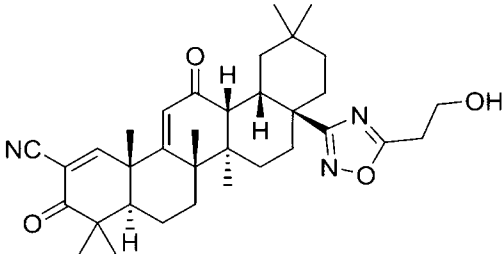
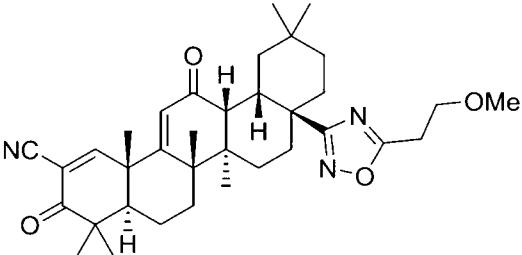
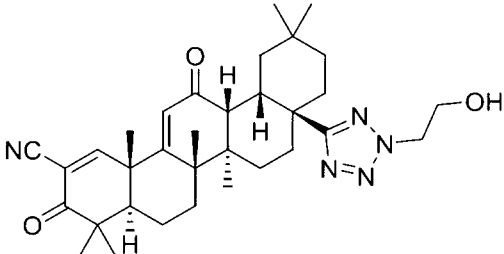
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T12		1.27 ± 0.34	0.52 ± 0.12	8
T43		6.45 ± 1.29	1.90 ± 0.49	4
T22		23.95 ± 10.04	7.71 ± 2.33	5

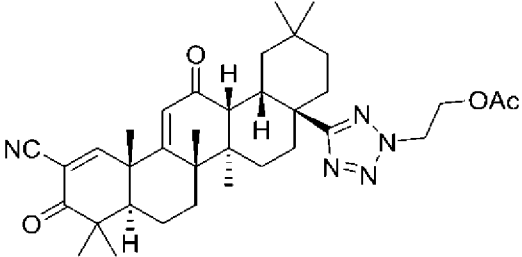
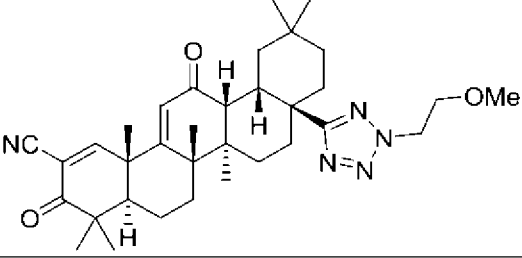
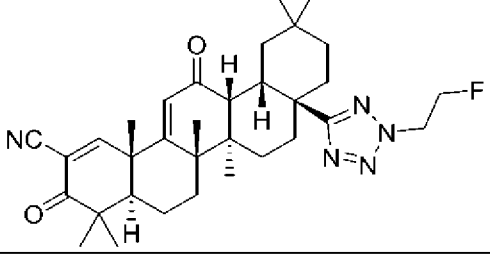
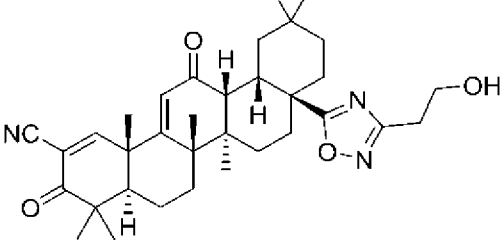
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T23		4.85 ± 2.61	1.93 ± 0.54	7
CC1		2.05 ± 1.36	0.78 ± 0.10	10
T11		0.98 ± 0.54	0.37 ± 0.07	10

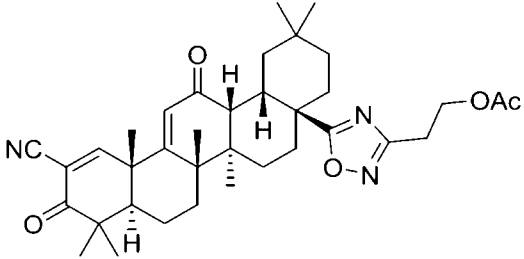
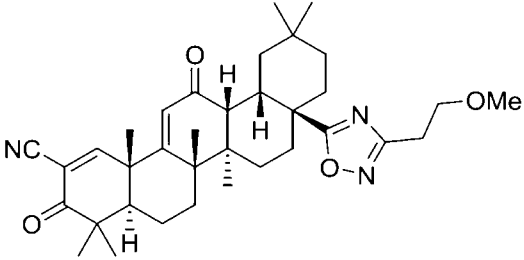
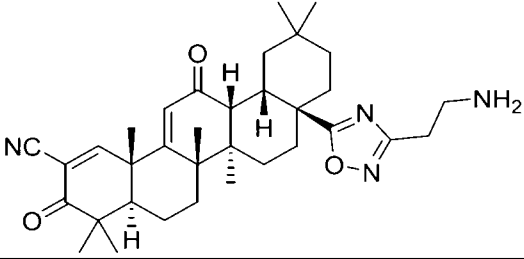
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T44		4.24 ± 2.23	1.24 ± 0.04	4
T45		12.90 ± 6.38	3.81 ± 0.34	4
T46		5.44 ± 2.81	1.60 ± 0.29	4
CC3		1.34 ± 0.52	0.40 ± 0.06	11

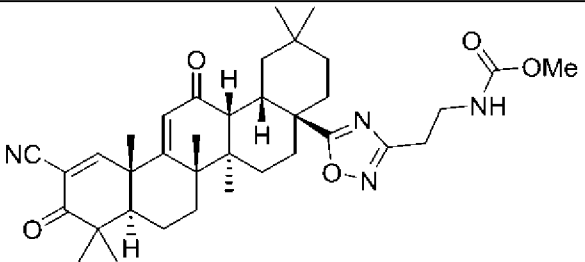
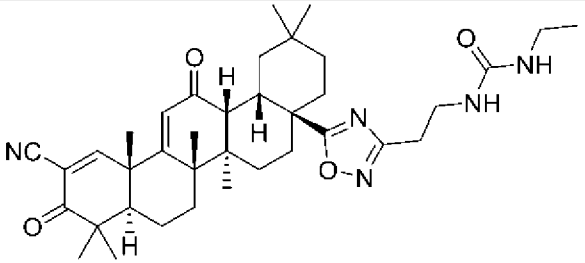
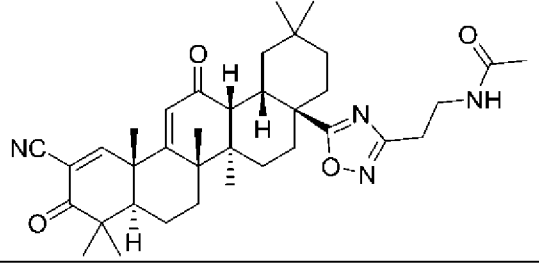
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T34		0.93 ± 0.52	0.28 ± 0.06	9
T35		5.48 ± 3.04	1.21 ± 0.21	4
T36		17.79 ± 9.89	3.95 ± 0.84	4
T37		3.45 ± 1.87	0.76 ± 0.12	4

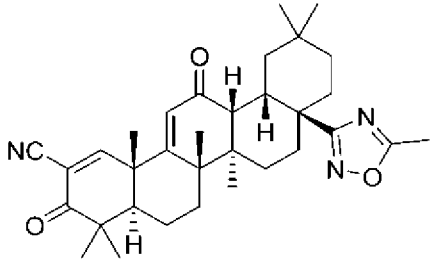
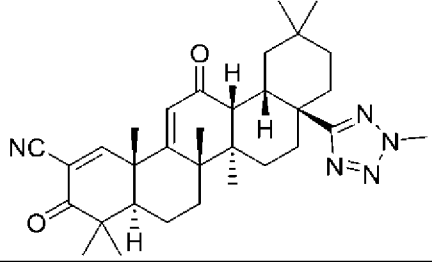
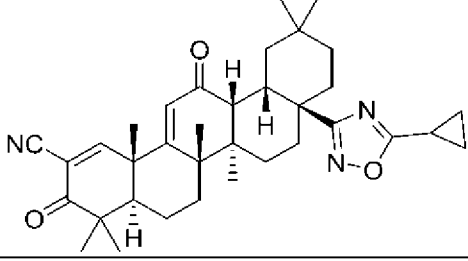
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC4		0.66 ± 0.06	0.51 ± 0.02	3
T38		0.46 ± 0.02	0.20 ± 0.02	2
T3		2.60 ± 0.03	0.69 ± 0.22	2
T4		1.82 ± 0.13	0.48 ± 0.13	2

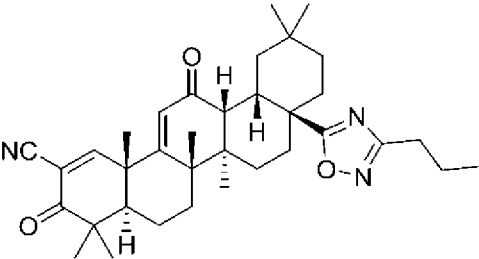
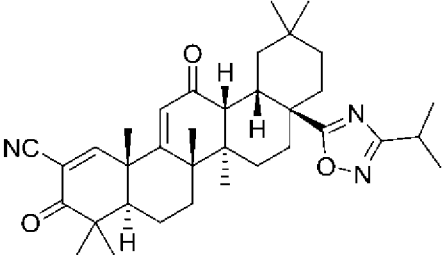
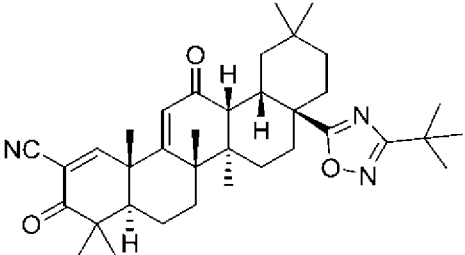
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T5		1.57 ± 0.05	0.42 ± 0.15	2
T6		2.95 ± 0.11	0.79 ± 0.29	2
T7		1.13 ± 0.18	0.43 ± 0.13	7

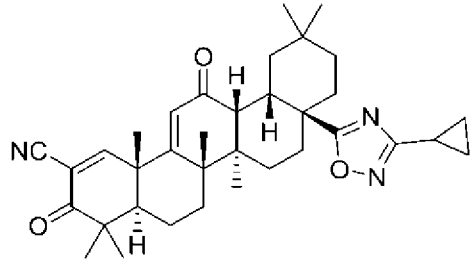
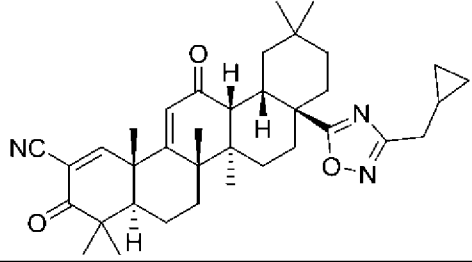
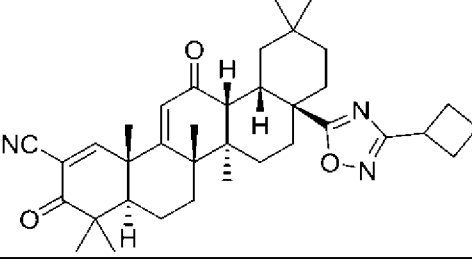
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T8		0.64	0.41	1
T9		1.27	0.82	1
T10		2.20 ± 0.20	1.62 ± 0.16	3
T13		0.56 ± 0.26	0.22 ± 0.07	5

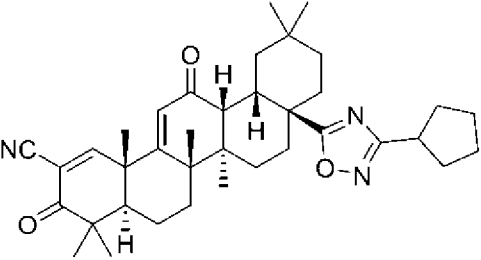
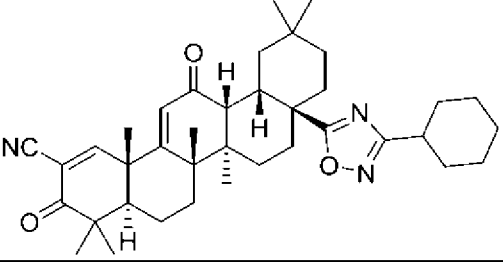
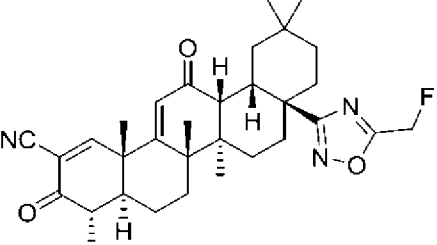
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T14		0.48	0.31	1
T15		0.60 ± 0.05	0.38 ± 0.04	2
T16		1.26 ± 0.12	0.94 ± 0.19	3

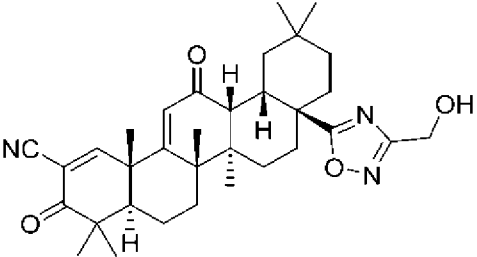
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T17		0.75	0.48	1
T18		1.33	0.86	1
T19		0.94	0.60	1

ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T20		3.79 ± 1.58	1.30 ± 0.26	6
T21		1.89 ± 0.67	0.76 ± 0.36	8
T25		11.22 ± 2.09	3.08 ± 1.54	2

ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T26		7.82	4.83	1
T27		6.03	3.72	1
T28		22.27	13.75	1

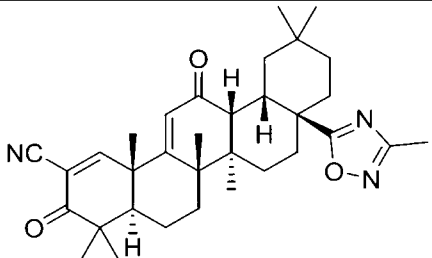
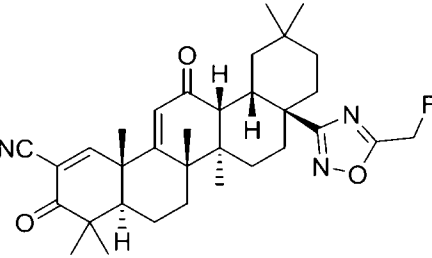
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T29		4.03	2.49	1
T30		4.82	2.97	1
T31		9.34	5.76	1

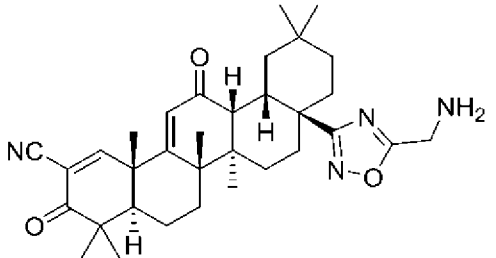
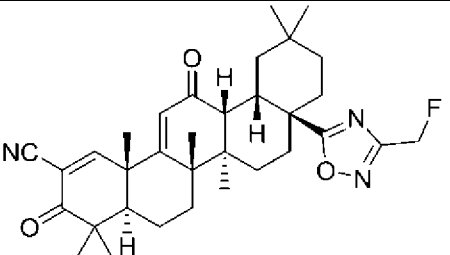
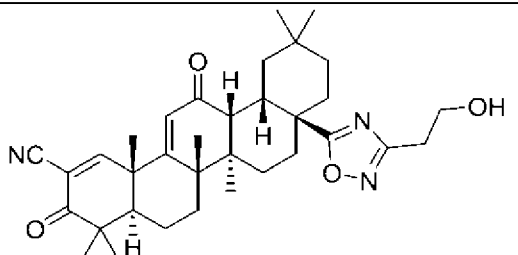
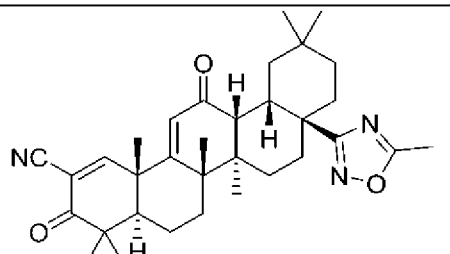
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T32		20.80	12.84	1
T33		25.62	15.81	1
T39		1.98	0.42	1

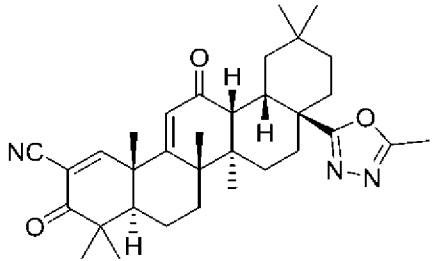
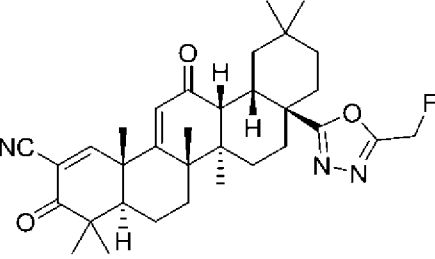
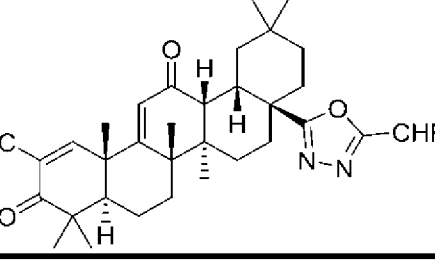
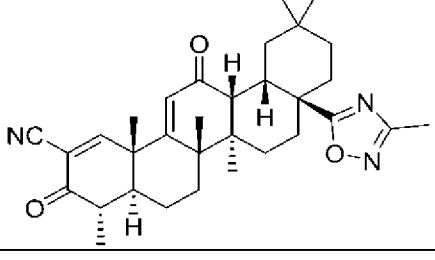
ID #	結構	NO IC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 NO IC ₅₀ ^a (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T42		0.44	0.32	1

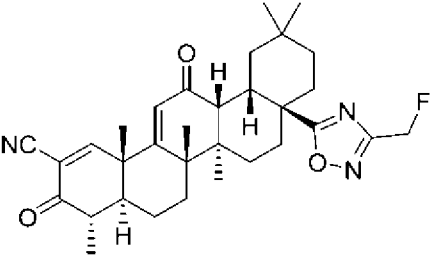
^a來自複製實驗之比率平均值。

表3：相對於比較化合物之NO IC₅₀。

ID #	結構	比較化合物	相對於相同實驗中的比較化合物的 NO IC ₅₀ ^b	重複結構的數量
CC2		CC2	1.00	N/A
T1		CC2	0.67 ± 0.10	5

ID #	結構	比較化合物	相對於相同實驗中的比較化合物的 NO IC ₅₀ ^b	重複結構的數量
T2		CC2	0.69 ± 0.04	4
T12		CC2	0.65 ± 0.04	5
T13		CC2	0.30 ± 0.07	4
T20		CC2	1.85 ± 0.49	6

ID #	結構	比較化合物	相對於相同實驗中的比較化合物的 NO IC ₅₀ ^b	重複結構的數量
CC1		CC1	1.00	N/A
T11		CC1	0.40 ± 0.09	4
T44		CC1	1.55 ± 0.16	4
CC3		CC3	1.00	N/A

ID #	結構	比較化合物	相對於相同實驗中的比較化合物的 NO IC ₅₀ ^b	重複結構的數量
T34		CC3	0.70 ± 0.11	4

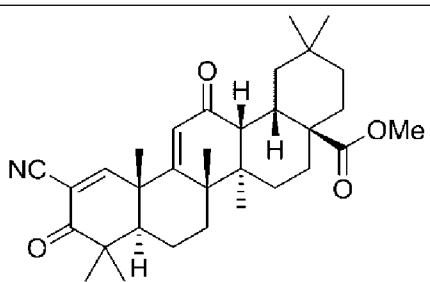
^b來自具有直接比較物之實驗之比率平均值。

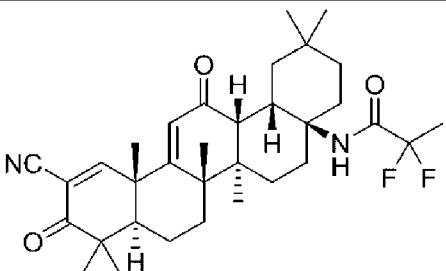
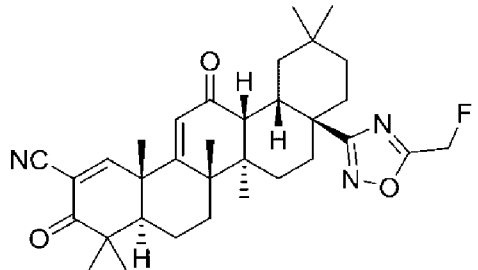
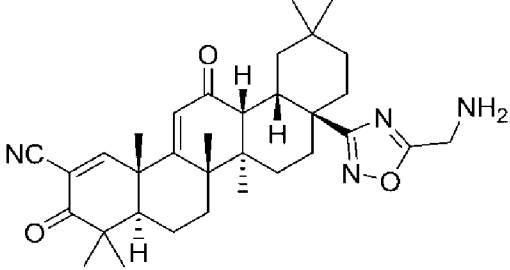
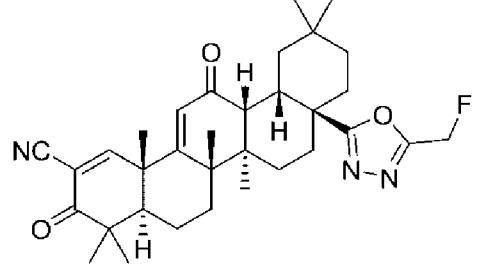
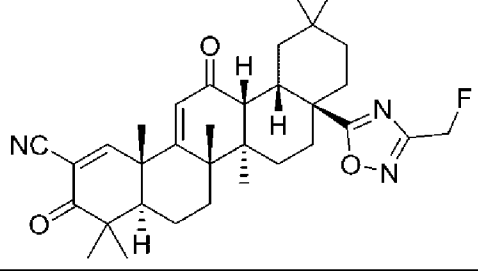
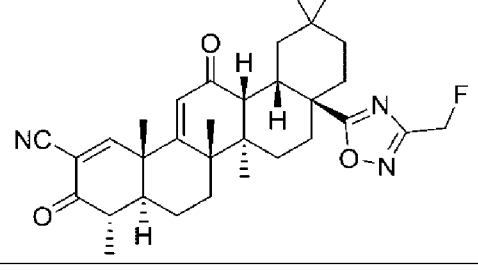
【0273】

實例3：CYP3A4抑制

方法。針對在1 μ M下之人類肝微粒體中之CYP3A4 (咪達唑侖)抑制對若干化合物進行評估。使用如Dierks等人(Drug Metabolism Deposition, 29:23-29, 2001，該文獻以引用之方式併入本文中)中一般描述之活體外分析測試CYP3A4抑制。將含有0.1 mg/mL人類肝微粒體、5 μ M作為受質之咪達唑侖及1 μ M測試化合物之各樣品在37 $^{\circ}$ C下培育10 min。在培育之後，使用HPLC-MS/MS量測代謝物1-羥基咪達唑侖。記錄對應於受質代謝物之峰面積。隨後，藉由比較在存在測試化合物之情況下獲得之峰面積與在不存在測試化合物之情況下獲得之峰面積來計算控制活性百分比。隨後，對於各化合物，藉由將100%減去控制活性百分比來計算抑制百分比。CYP3A4分析結果示於下表4-7中。

表4：CYP3A4 (咪達唑侖)抑制.

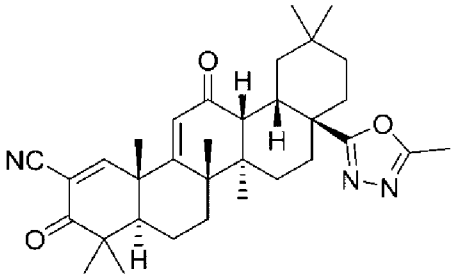
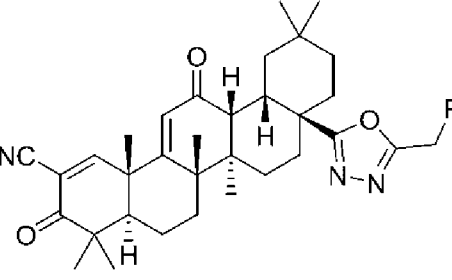
化合物ID	結構	抑制%
RTA 402		48.4

化合物ID	結構	抑制%
RTA 408		56.6
T1		29.1
T2		21.4
T11		17.7
T12		29.7
T34		29.4

【0274】 亦針對CYP3A4抑制對均包含1,3,4-噁二唑-2,5-二基部分

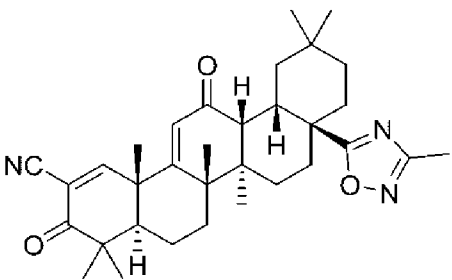
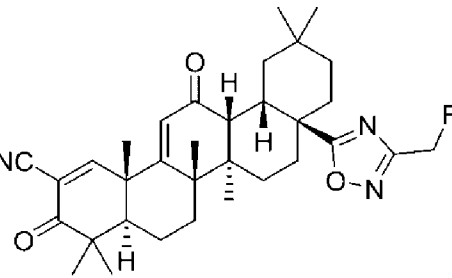
之比較化合物CC1及T11進行測試。CYP3A4分析結果示於下表5中。

表5：相較於CC1而言之T11之CYP3A4 (咪達唑侖)抑制。

化合物ID	結構	抑制%
CC1		20.7
T11		17.7

【0275】 亦針對CYP3A4抑制對均包含1,2,4-噁二唑-3,5-二基部分之比較化合物CC2及T12進行測試。CYP3A4分析結果示於下表6中。

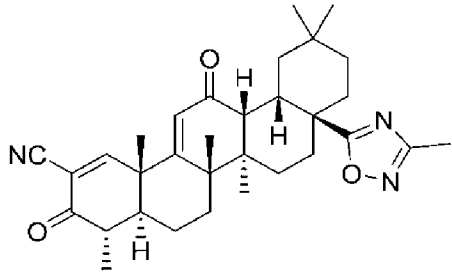
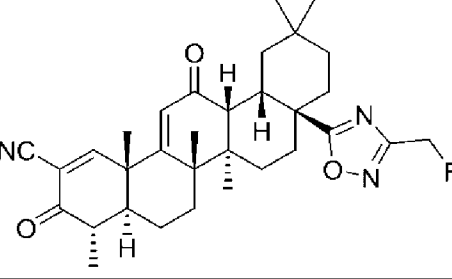
表6：相較於CC2而言之T12之CYP3A4 (咪達唑侖)抑制。

化合物ID	結構	抑制%
CC2		45.8
T12		29.7

【0276】 亦針對CYP3A4抑制對均包含1,2,4-噁二唑-3,5-二基部分及C4處之單甲基取代之比較化合物CC3及T34進行測試。結果示於下表7

中。

表7：相對於CC3而言之T34之CYP3A4 (咪達唑侖)抑制.

化合物ID	結構	抑制%
CC3		37.7
T34		29.4

【0277】

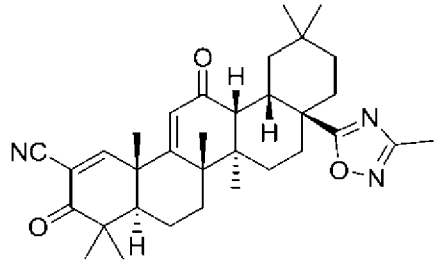
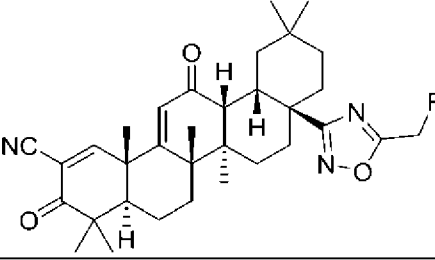
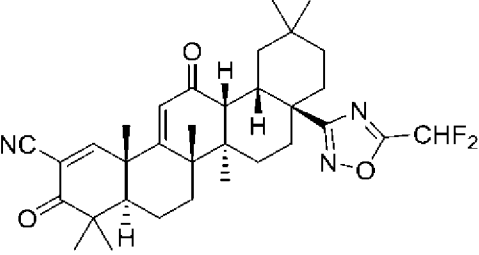
實例4：麩胱甘肽分析

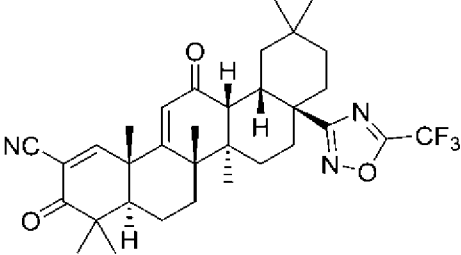
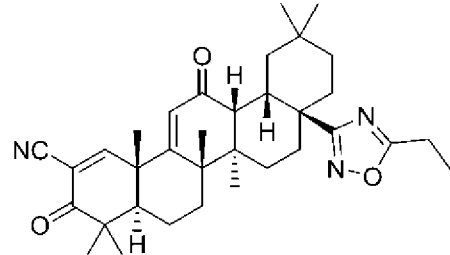
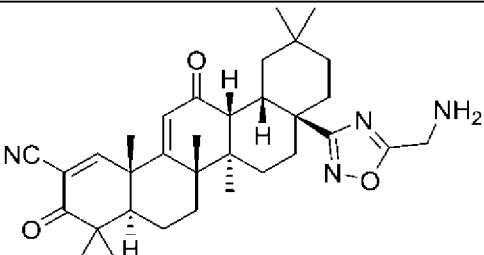
在小鼠AML-12肝細胞株中評估化合物處理對總麩胱甘肽量之影響。麩胱甘肽一由半胱胺酸、麩胺酸及甘胺酸組成之三肽一為細胞內之主要含硫醇蛋白質且調節細胞氧化還原平衡。麩胱甘肽亦在去毒、蛋白質麩胱甘肽化及鐵-硫簇生體合成中發揮重要作用(Bachhawat及Yadav, 2018)。Nrf2調節參與包括作為催化麩胱甘肽生物合成之限速步驟之酶之麩胺酸半胱胺酸連接酶(GCL)之兩個亞單元的麩胱甘肽合成及代謝的許多基因的表現(Thimmulappa等人, 2002)。

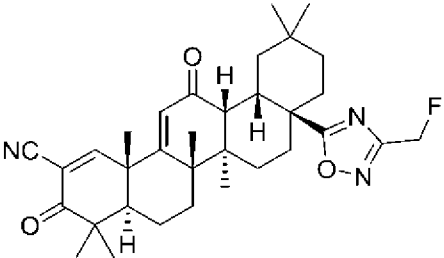
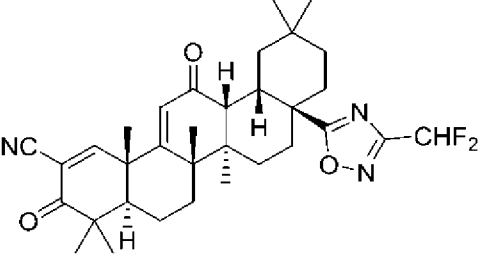
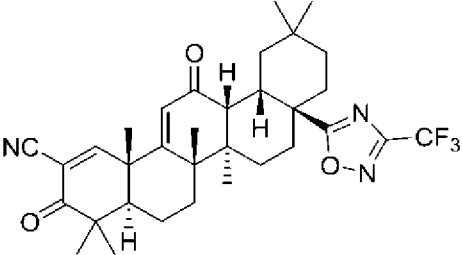
【0278】 將AML-12細胞在補充有10% FBS及1%青黴素/鏈黴素之200 μL DMEM/F12培養基中以8,000個細胞/孔之密度塗鋪於白色清晰底96孔盤中。次日，用媒劑(DMSO)或測試化合物(0.03 nM至1000 nM)處理細胞。各孔接受最終濃度之0.1% DMSO。將細胞在37℃、5% CO₂下培育

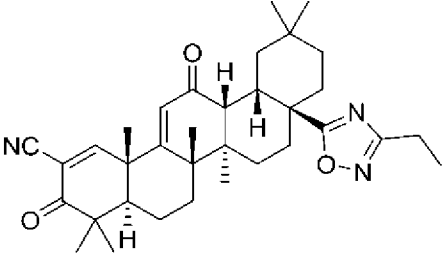
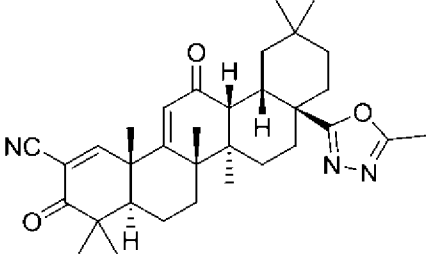
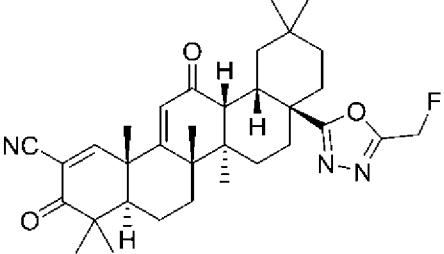
24小時。根據製造商說明書使用GSH-Glo麩胱甘肽分析套組(Promega)量測總麩胱甘肽濃度。簡言之，藉由連續稀釋所提供之麩胱甘肽溶液製備標準曲線。總麩胱甘肽標準品之最終濃度為5、2.5、1.25、0.625、0.313、0.156、0.078、0.039及0.0195 μM 。在自樣品孔移除培養基之後，將由GSH-Glo反應緩衝液、麩胱甘肽S-轉移酶、螢光素-NT及TCEP組成之100 μL 麩胱甘肽反應混合物添加至各樣品孔中且添加至全部標準曲線孔中。在於室溫下培育30分鐘之後，將100 μL 螢光素偵測試劑添加至全部樣品及標準品孔中且培育15分鐘。使用PHERAstar盤讀取器量測發光。使用Excel及GraphPad Prism軟體測定 EC_{50} 值。麩胱甘肽之基礎濃度設定成0%，且在用測試化合物處理後產生之麩胱甘肽之最高濃度設定成100%，且生成劑量-反應曲線。劑量-反應曲線係使用非線性回歸分析來擬合且用於外推 EC_{50} 值。 EC_{50} 值定義為將麩胱甘肽濃度升高至最大濃度之50%所需之測試化合物濃度。資料示於表8及表9中。

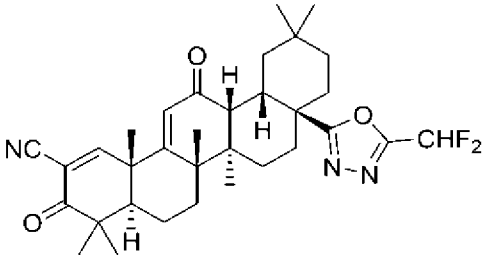
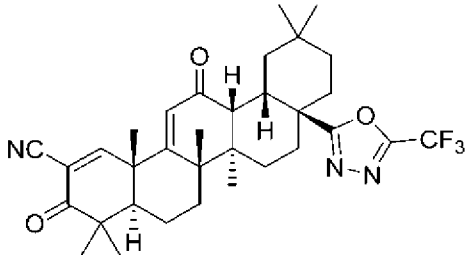
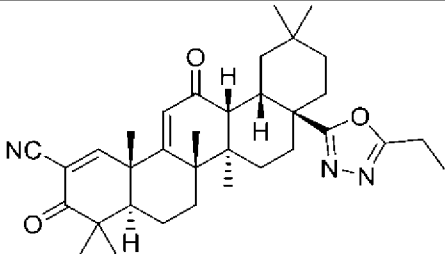
表8：麩胱甘肽(GSH) EC₅₀及相對於RTA 402之EC₅₀.

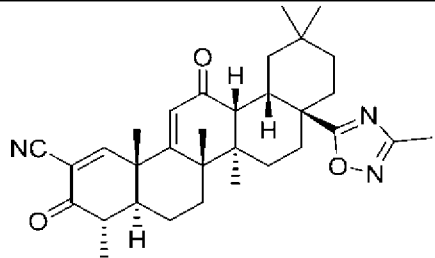
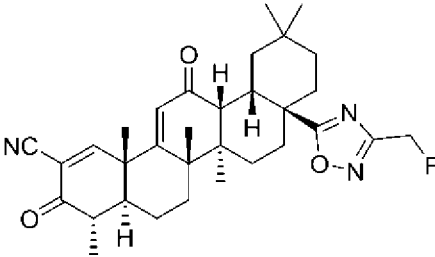
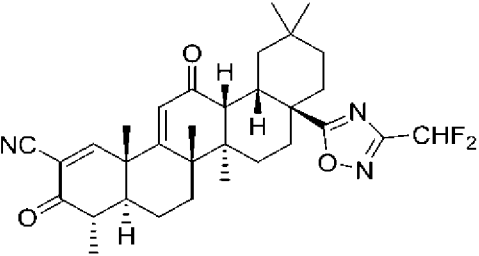
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC2		2.00 ± 1.24	0.80 ± 0.16	8
T1		0.57 ± 0.22	0.35 ± 0.12	4
T41		4.85 ± 0.36	2.38 ± 0.29	2

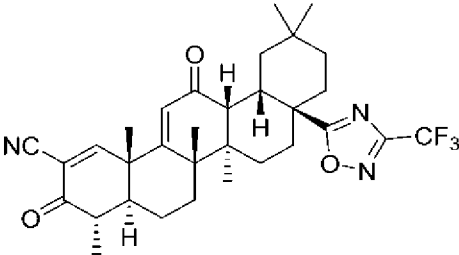
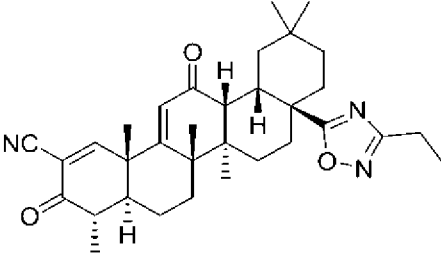
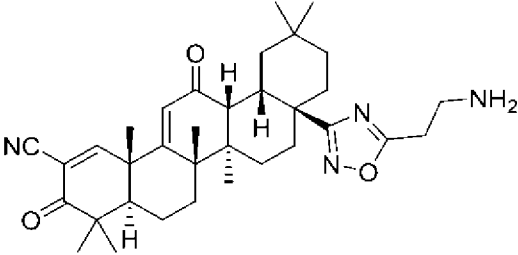
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T40		18.33 ± 2.19	8.96 ± 0.68	2
T24		6.11 ± 2.23	2.53 ± 0.52	4
T2		1.21 ± 1.15	0.47 ± 0.38	4

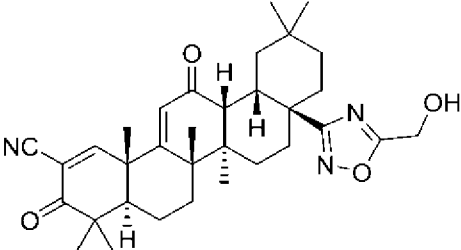
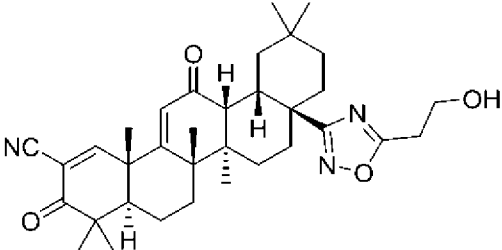
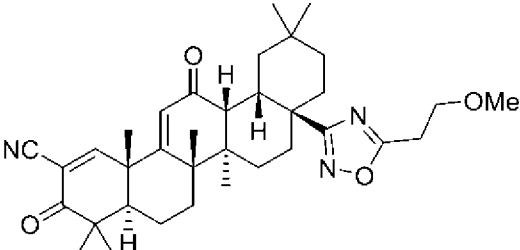
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T12		0.82 ± 0.40	0.50 ± 0.19	4
T43		3.29 ± 0.55	1.60 ± 0.05	2
T22		17.59 ± 0.59	8.72 ± 1.98	2

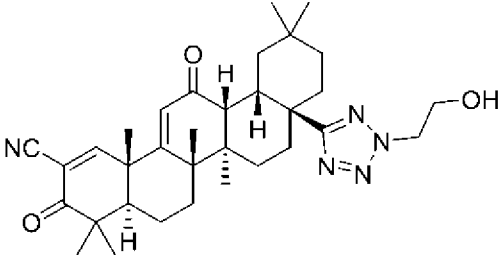
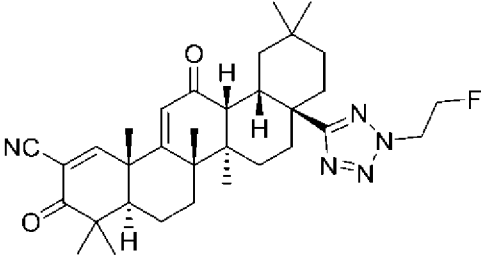
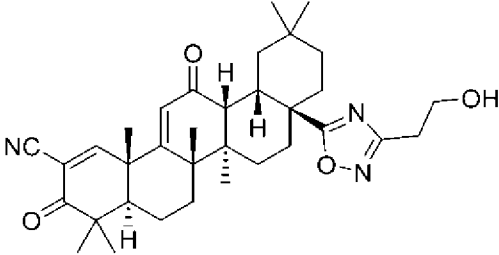
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T23		3.26 ± 0.51	2.05 ± 0.44	4
CC1		1.09 ± 0.13	0.70 ± 0.12	4
T11		0.54 ± 0.29	0.32 ± 0.13	4

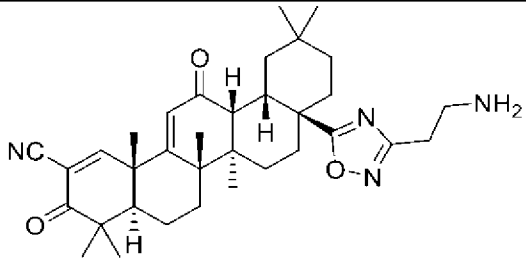
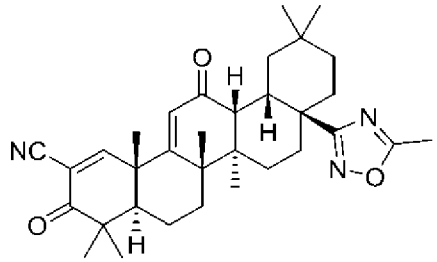
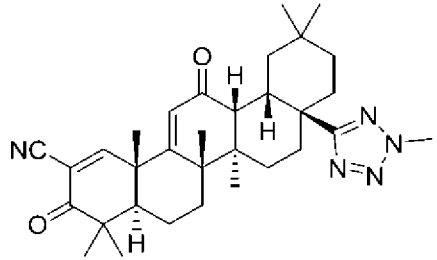
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T44		2.05 ± 0.64	1.04 ± 0.06	2
T45		8.00 ± 1.37	4.14 ± 0.35	2
T46		2.39 ± 0.29	1.24 ± 0.17	2

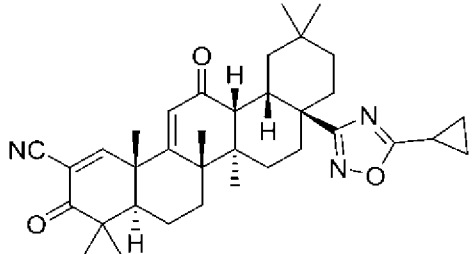
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC3		1.16 ± 0.53	0.43 ± 0.14	6
T34		0.35 ± 0.06	0.18 ± 0.02	2
T35		1.99 ± 0.42	1.02 ± 0.04	2

ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T36		10.43 ± 1.62	5.40 ± 0.54	2
T37		1.69 ± 0.19	0.88 ± 0.13	2
T3		1.45 ± 0.28	0.54 ± 0.06	2

ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T4		2.46 ± 1.80	0.89 ± 0.61	2
T5		1.77 ± 0.98	0.65 ± 0.32	2
T6		2.90 ± 0.96	1.07 ± 0.28	2

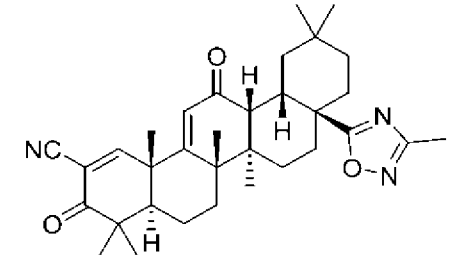
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T7		2.87 ± 3.17	0.80 ± 0.59	4
T10		1.45 ± 0.17	1.14 ± 0.03	2
T13		2.04 ± 1.94	0.55 ± 0.33	4

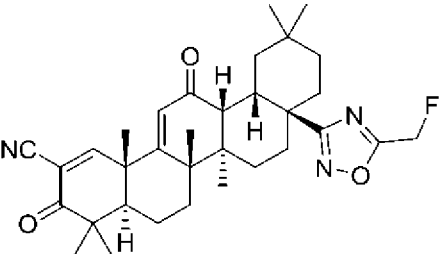
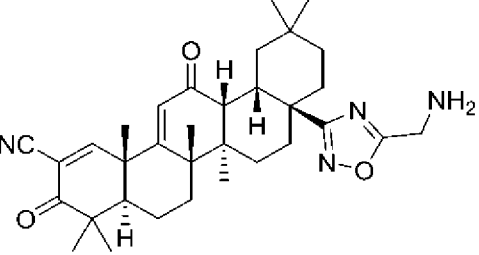
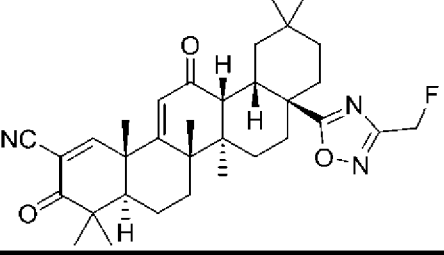
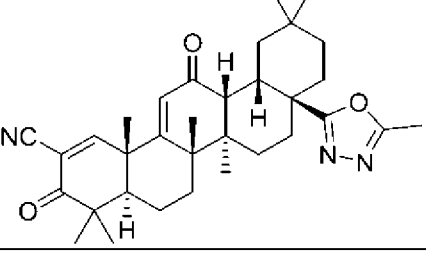
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T16		0.58 ± 0.04	0.46 ± 0.09	2
T20		1.66 ± 0.66	0.96 ± 0.15	4
T21		3.18 ± 2.22	0.95 ± 0.34	4

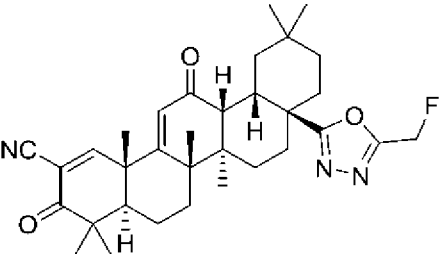
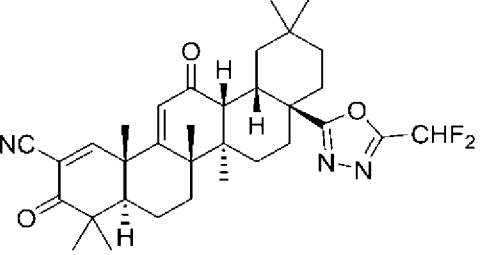
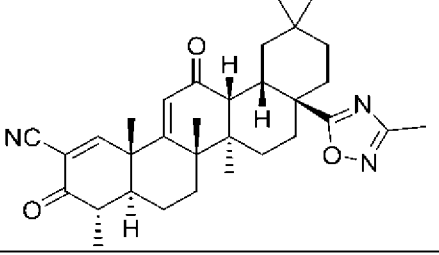
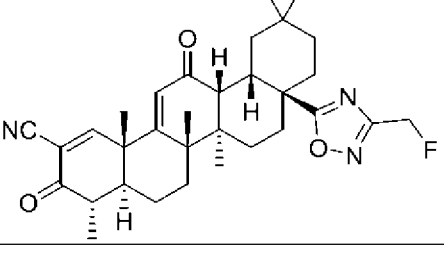
ID #	結構	GSH EC ₅₀ (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數) 的 GSH EC ₅₀ ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T25		9.07 ± 1.55	3.36 ± 0.34	2

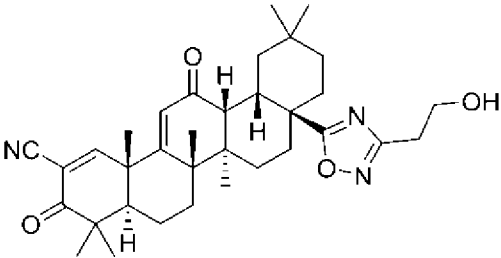
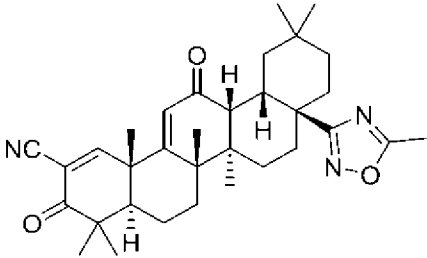
^c來自複製實驗之比率平均值。

表9：相對於比較化合物之麩胱甘肽(GSH) EC₅₀.

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 GSH EC ₅₀ ^d (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC2		CC2	1.00	N/A

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 GSH EC ₅₀ ^d (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T1		CC2	0.50 ± 0.09	4
T2		CC2	0.41 ± 0.09	2
T12		CC2	0.69 ± 0.20	4
CC1		CC1	1.00	N/A

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 GSH EC ₅₀ ^d (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T11		CC1	0.42 ± 0.02	2
T44		CC1	1.72 ± 0.32	2
CC3		CC3	1.00	N/A
T34		CC3	0.58 ± 0.02	2

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 GSH EC ₅₀ ^d (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T13		CC2	0.62 ± 0.36	4
T20		CC2	1.41 ± 0.33	4

^d來自具有直接比較物之實驗之比率平均值。

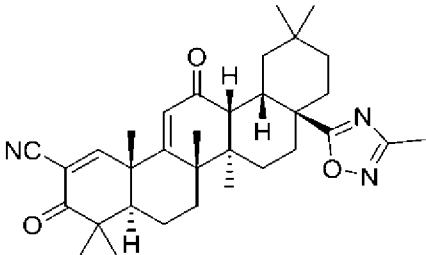
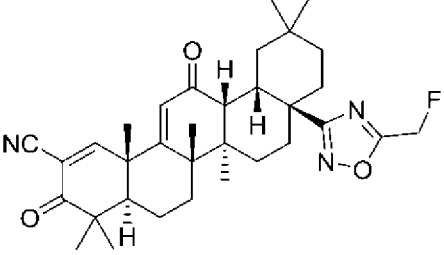
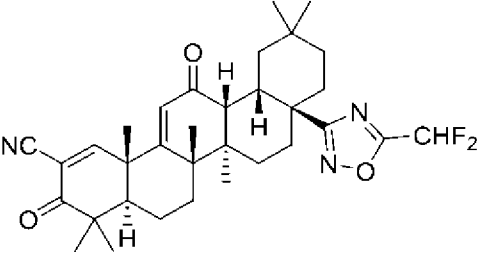
【0279】

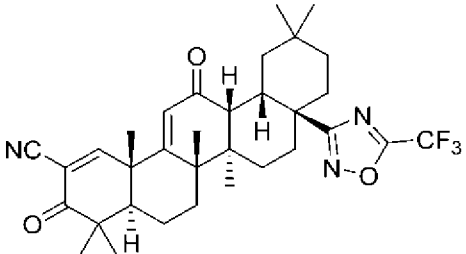
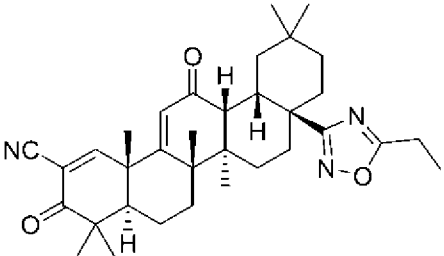
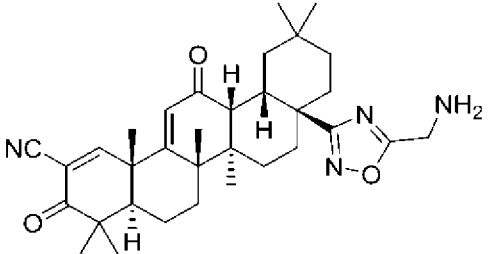
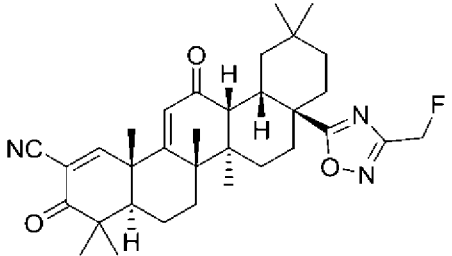
實例5：對螢光素酶報導體活化之影響

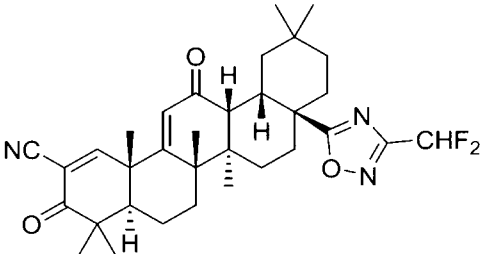
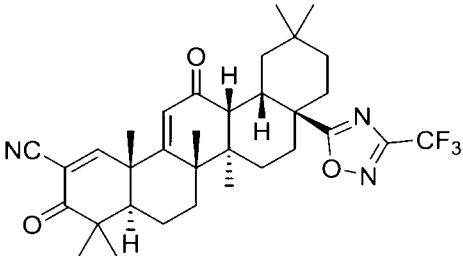
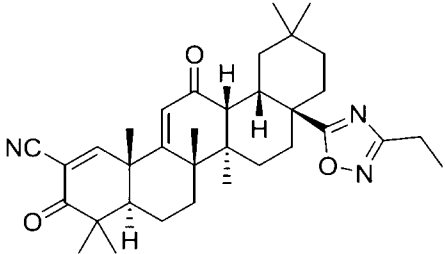
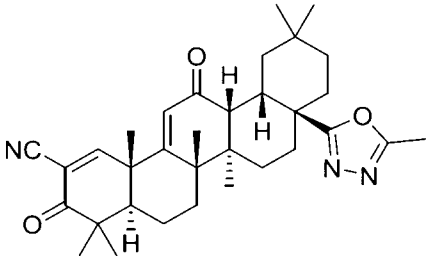
AREc32報導體細胞株(來源於人類乳癌MCF7細胞)係獲自CXR Bioscience有限公司(Dundee, UK)且在補充有10% FBS、1%青黴素/鏈黴素及0.8 mg/ml遺傳黴素(G418)之DMEM (低葡萄糖)中培養。在大鼠GSTA2 ARE序列之八個複本之轉錄控制下使此細胞株穩定地經螢光素酶報導基因轉染。

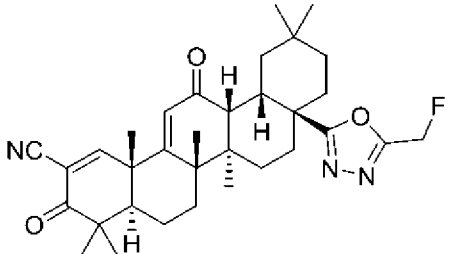
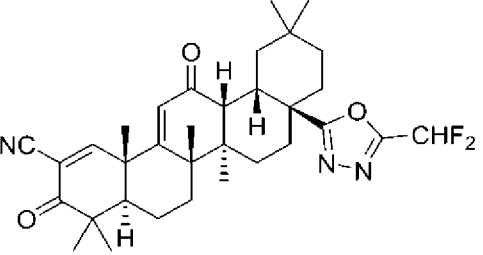
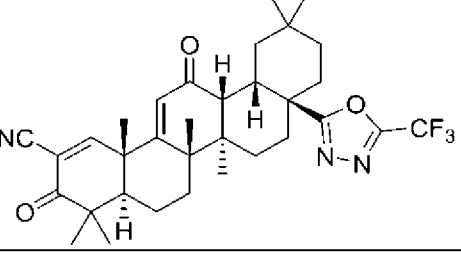
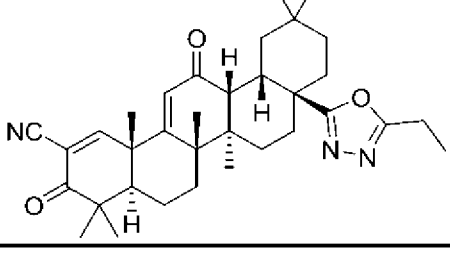
【0280】 在AREc32報導體細胞株中評估本文所揭示之若干化合物對螢光素酶報導體活化之影響(參見表10及表11)。此細胞株來源於人類乳癌MCF-7細胞且在來自作為Nrf2目標基因之大鼠*Gsta2*基因之抗氧化反應成分之八個複本的轉錄控制下穩定地經螢光素酶報導基因轉染(Frilling等人, 1990)。將AREc32細胞在200 μ L培養基中以20,000個細胞/孔塗鋪於黑色96孔盤中。在塗鋪之後二十四小時，用媒劑(DMSO)或濃度介於0.03 nM至1000 nM範圍內之測試化合物處理細胞十九小時。移除培養基，且將100 μ L之One-Glo螢光素酶分析試劑與培養基之1:1混合物添加至各孔中。在於室溫下培育5 min之後，在PHERAstar盤讀取器上量測發光信號。使用Excel及GraphPad Prism軟體測定EC_{2x}值。測定經各濃度化合物處理之細胞相對於經媒劑處理之細胞而言之發光信號倍數增加，且生成劑量-反應曲線。劑量-反應曲線係使用非線性回歸分析來擬合且用於外推EC_{2x}值。EC_{2x}值定義為增加發光信號超過經媒劑處理之樣品中之位準2倍所需之測試化合物濃度。

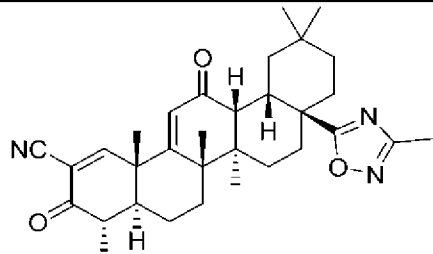
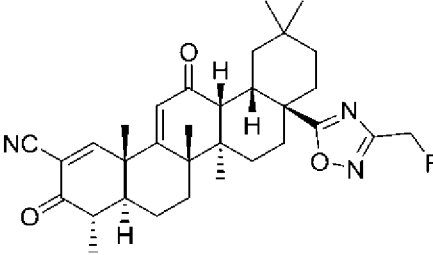
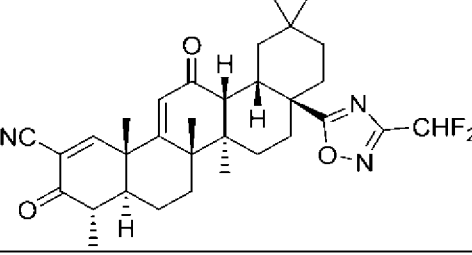
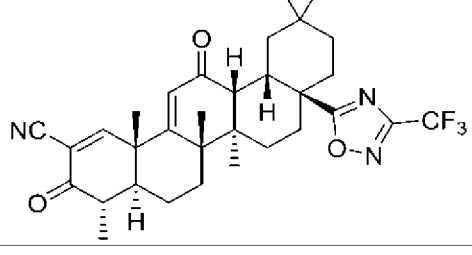
表10：AREc32 EC_{2x}及相對於RTA 402之EC_{2x}.

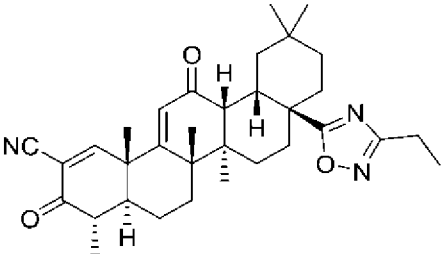
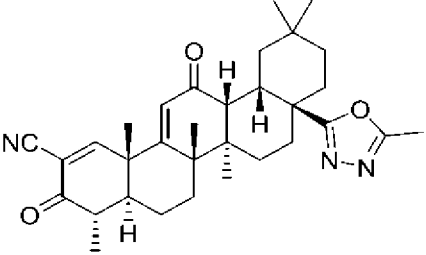
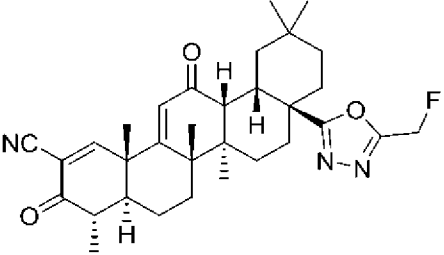
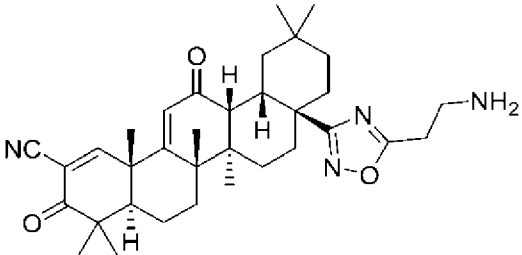
ID #	結構	AREc32 EC _{2x} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2x} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC2		8.59 ± 1.88	0.74 ± 0.16	11
T1		6.20 ± 1.37	0.46 ± 0.13	7
T41		24.18 ± 3.36	1.52 ± 0.19	3

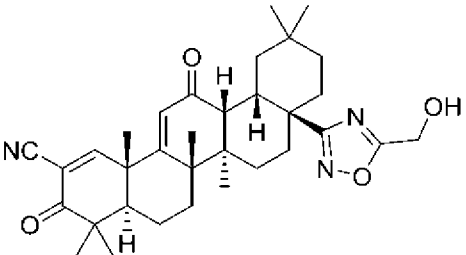
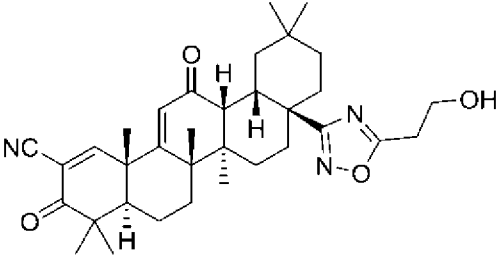
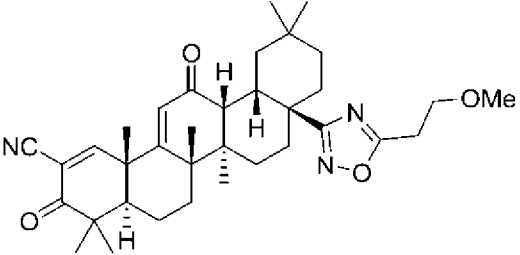
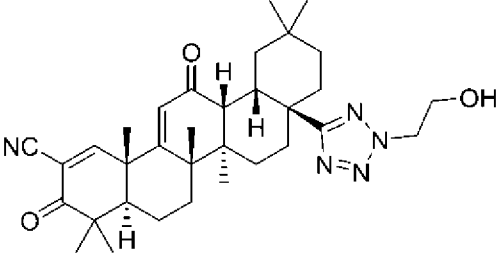
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T40		64.93 ± 12.64	4.76 ± 0.93	4
T24		32.20 ± 2.59	2.50 ± 0.66	5
T2		3.67 ± 0.73	0.28 ± 0.04	7
T12		6.87 ± 1.57	0.53 ± 0.12	8

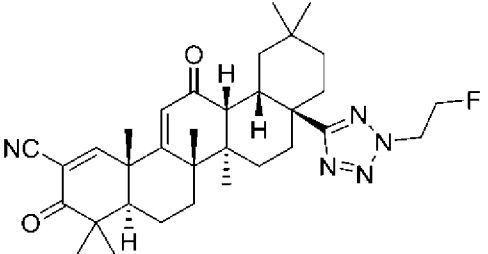
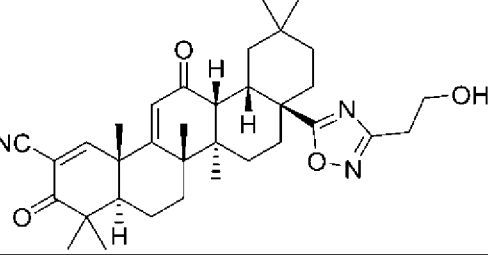
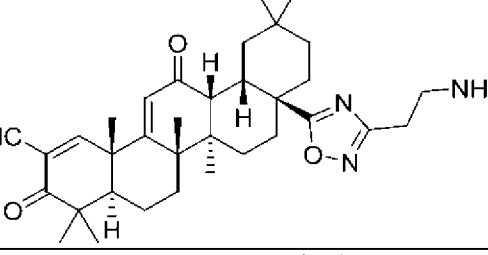
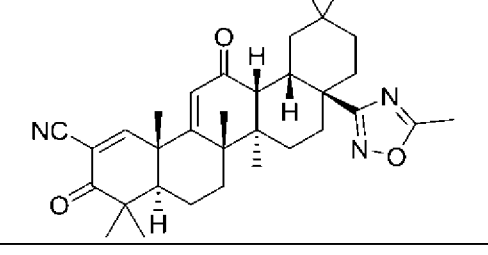
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T43		9.92 ± 2.32	0.62 ± 0.09	3
T22		54.63 ± 8.83	3.45 ± 0.69	3
T23		20.25 ± 2.51	1.43 ± 0.26	5
CC1		10.63 ± 2.73	0.79 ± 0.24	5

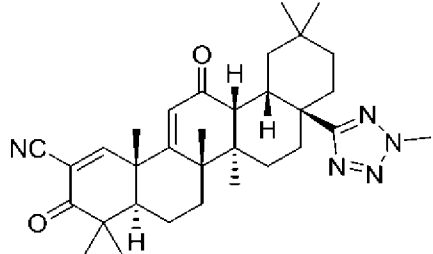
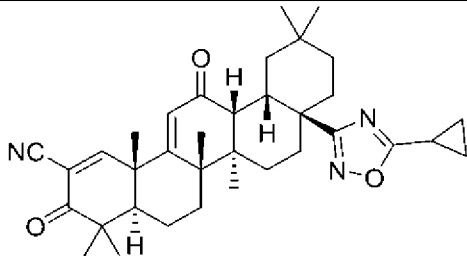
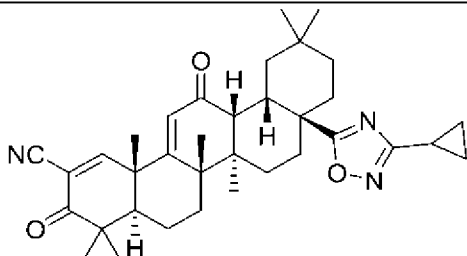
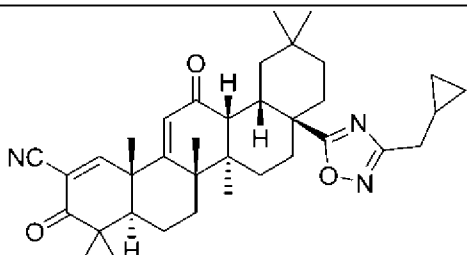
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T11		3.23 ± 0.77	0.25 ± 0.08	8
T44		8.62 ± 0.45	0.57 ± 0.12	3
T45		29.09 ± 2.09	1.95 ± 0.57	3
T46		24.02 ± 1.50	1.60 ± 0.44	3

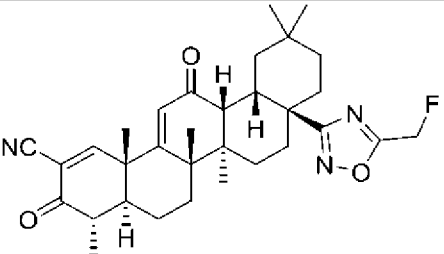
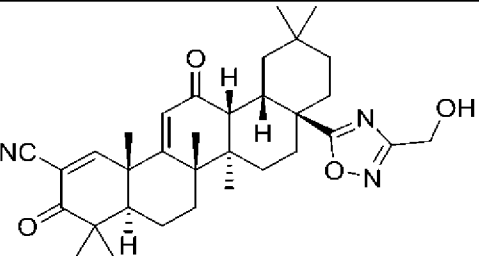
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC3		7.11 ± 1.15	0.66 ± 0.21	9
T34		4.50 ± 0.66	0.36 ± 0.05	8
T35		10.74 ± 1.02	0.73 ± 0.14	3
T36		33.72 ± 6.99	2.25 ± 0.31	3

ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T37		10.33 ± 1.35	0.69 ± 0.06	3
CC4		8.12 ± 3.53	N/A	3 ^f
T38		3.95 ± 1.12	0.43 ± 0.14	2
T3		9.21 ± 3.66	0.91 ± 0.29	2

ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^c (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T4		10.48 ± 1.03	1.04 ± 0.02	2
T5		11.68 ± 2.80	1.16 ± 0.19	2
T6		17.66 ± 0.10	1.77 ± 0.15	2
T7		10.46 ± 3.66	1.10 ± 0.33	5

ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T10		28.41 ± 9.42	2.41 ± 0.98	2
T13		3.53 ± 0.98	0.37 ± 0.04	5
T16		3.56 ± 0.31	0.30 ± 0.00	2
T20		21.50 ± 2.85	1.50 ± 0.18	5

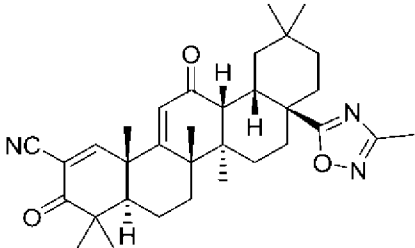
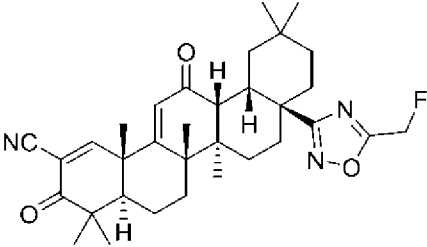
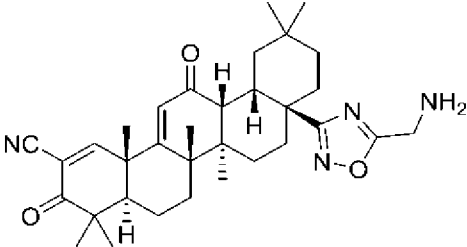
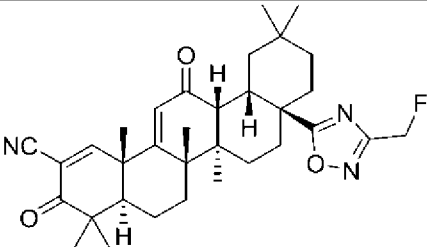
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T21		16.17 ± 4.20	1.67 ± 0.15	5
T25		43.96 ± 1.20	4.39 ± 0.23	2
T29		43.70	2.84	1
T30		64.54	4.19	1

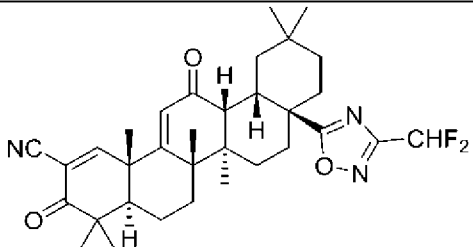
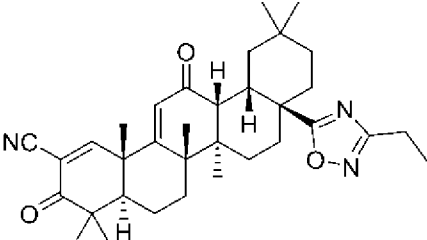
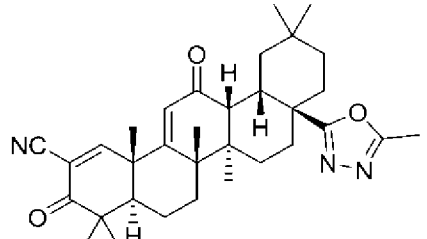
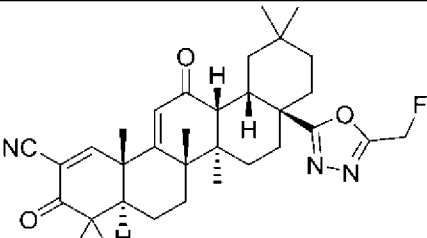
ID #	結構	AREc32 EC _{2X} (nM) (平均值 ± SD)	相對於 RTA 402 (倍數)的 AREc32 EC _{2X} ^e (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T39		1.88	0.20	1
T42		2.58	0.26	1

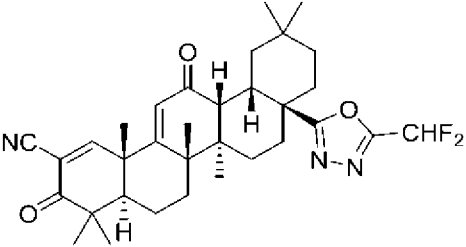
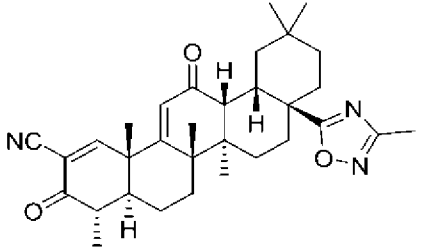
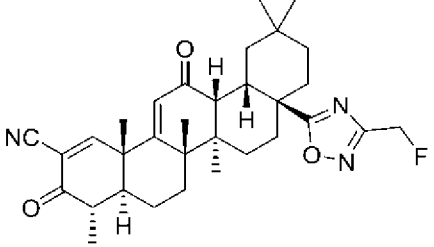
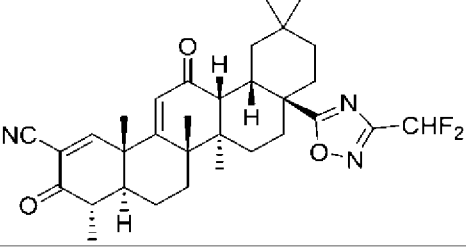
^e來自複製實驗之比率平均值。

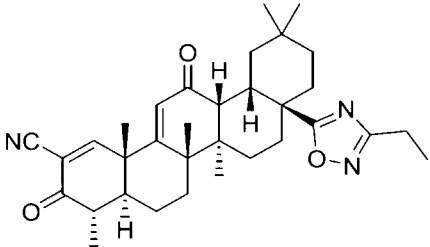
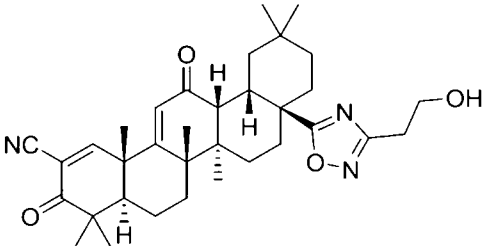
^f在此情況下重複結構的數量僅指AREc32 EC_{2X}量測結果。在同一實驗中相對於RTA 402而言，此化合物並不並排運行。

表11：相對於比較化合物之AREc32 EC_{2x}.

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 AREc32 ^g (平均值 ± SD)	重複結構的數量
CC2		CC2	1.00	N/A
T1		CC2	0.62 ± 0.07	5
T2		CC2	0.43 ± 0.00	3
T12		CC2	0.75 ± 0.05	5

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 AREc32 % (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T43		CC2	1.09 ± 0.09	3
T23		CC2	2.41 ± 0.42	3
CC1		CC1	1.00	N/A
T11		CC1	0.27 ± 0.03	3

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 AREc32 % (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T44		CC1	0.91 ± 0.21	3
CC3		CC3	1.00	N/A
T34		CC3	0.76 ± 0.14	3
T35		CC3	1.66 ± 0.31	3

ID #	結構	比較化合物 (CC)	相對於相同實驗中的 CC 的 AREc32 ^g (平均值 ± SD)	重複結構的數量
T37		CC3	1.58 ± 0.16	3
T13		CC2	0.44 ± 0.07	5

^g來自具有直接比較物之實驗之比率平均值。

* * * * *

【0281】 本文所揭示及主張之全部化合物、調配物及方法皆可依據本發明在無不當實驗之情況下進行及執行。儘管已就較佳實施例而言描述本發明之化合物、調配物及方法，但熟習此項技術者應顯而易知，可在不脫離本發明之概念、精神及範疇之情況下對化合物、調配物及方法以及在本文所描述之方法之步驟或步驟順序中施加變化。更特定言之，顯而易知化學上及生理學上均相關之某些藥劑可取代本文所描述之藥劑，同時達成相同或類似結果。為熟習此項技術者顯而易知之全部該等類似取代及修改均視為在如由所附申請專利範圍所定義之本發明之精神、範疇及概念內。

參考文獻

以下參考文獻特定地以引用之方式併入本文中，程度為其對本文所闡述之參考文獻提供例示性程序或其他補充細節。

- US 6,326,507
- US 6,974,801
- US 7,435,755
- US 7,795,305
- US 7,863,327
- US 7,915,402
- US 7,943,778
- US 8,034,955
- US 8,071,632
- US 8,124,656
- US 8,124,799

US 8,129,429

US 8,338,618

US 8,394,967

US 8,440,820

US 8,440,854

US 8,455,544

US 8,586,775

US 8,993,640

US 9,090,574

US 9,102,681

US 9,249,089

US 9,278,912

US 9,278,913

US 9,290,536

US 9,512,094

US 9,556,222

US 9,593,074

US 9,670,147

US 9,701,709

US 9,757,359

US 9,856,286

US 9,889,143

US 10,093,614

US 10,105,372

US 10,398,711

US 10,501,489

US 10,556,858

WO 2012/125488

WO 2014/040056

WO 2017/053868

WO 2018/089539

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

Ahmad等人, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008。

Ahmad等人, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-35769, 2006。

Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*, 第2版, Academic Press, New York, 2012。

Araujo等人, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003。

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

Bachhawat及Yadav, *IUBMB Life*, 70(7):585-592, 2018。

Chauhan及Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006。

Dickerson等人, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 2007年3月6日。

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

Dudhgaonkar等人, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-579, 2006。

Favaloro,等人, *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002。

- Florczyk等人, *Pharmacol. Rep.*, 60(1):38-48, 2008。
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006。
- Frilling等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 87(16):6258-6262, 1990。
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl及Wermuth編, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002。
- Hanson等人, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005。
- Honda等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002。
- Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006。
- Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997。
- Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998。
- Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999。
- Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a。
- Honda等人, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003。
- Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b。
- Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(7):1027-1030, 2002。
- Honda等人, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011。
- Hong等人, *Clin. Cancer Res.*, 18(12):3396-3406, 2012。
- Ishikawa等人, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001。
- Kawakami等人, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006。
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007。
- Kruger等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006。
- Lee等人, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007。
- Lencz等人, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007。

- Liby等人, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005。
- Liby等人, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b。
- Liby等人, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a。
- Liu等人, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006。
- Lu等人, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011。
- McIver等人, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005。
- Morris等人, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002。
- Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005。
- Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002。
- Motterlini及Foresti, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 312:C302-C313, 2017。
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007。
- Pergola等人, *N. Engl. J. Med.*, 365:327-336, 2011。
- Place等人, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003。
- Rajakariar等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007。
- Reagan-Shaw等人, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Reisman等人, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014。
- Ross等人, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(增刊):S53-71, 2003。
- Ross等人, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003。
- Ruster等人, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005。
- Sacerdoti等人, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005。

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

Sarchielli等人, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006。

Satoh等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006。

Schulz等人, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008。

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第7版, Wiley, 2013。

Sporn等人, *J. Exp. Med.*, 184(4):1425-1433, 1996。

Suh等人, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998。

Suh等人, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999。

Szabo等人, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007。

Takahashi等人, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997。

Tamir及Tannebaum, *Chem. Res. Toxicol.*, 9(5):821-827, 1996。

Thimmulappa等人, *Cancer Res.*, 62(18):5196-5203, 2002。

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

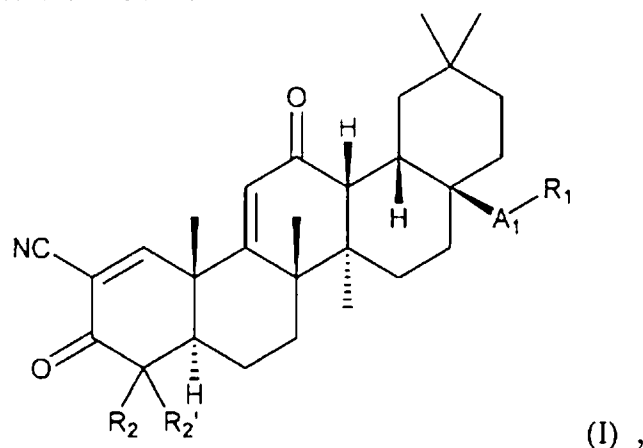
Xie等人, *J Biol Chem.* 270(12):6894-6900, 1995。

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其由下式表示：



其中：

A_1 為一雜芳二基(heteroarenediyl) $_{(C \leq 3)}$ —；

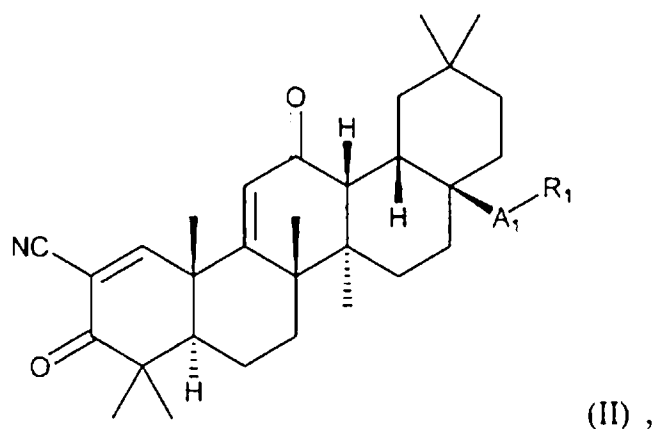
R_1 為經單極性取代之烷基 $_{(C \leq 3)}$ ；且

R_2 及 R_2' 各自獨立地為氫或甲基；

其中術語「經單極性取代」係指如此修飾之基團的一個且僅一個氫原子經以下極性取代基中之一者置換： $-OH$ 、 $-F$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中該化合物經進一步定義：



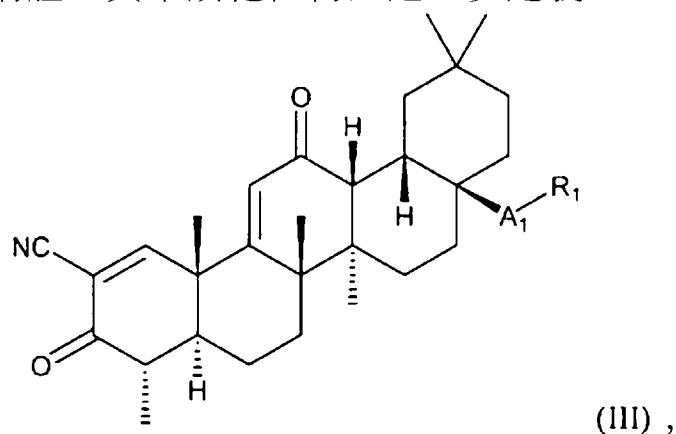
其中：

A_1 為一雜芳二基 $(C_{\leq 3})^-$ ；且

R_1 為經單極性取代之烷基 $(C_{\leq 3})$ 。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中該化合物經進一步定義：



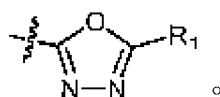
其中：

A_1 為一雜芳二基 $(C_{\leq 3})^-$ ；

R_1 為經單極性取代之烷基 $(C_{\leq 3})$ 。

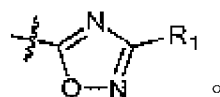
【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 $-A_1-R_1$ 為：



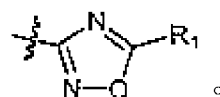
【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中-A₁-R₁為：



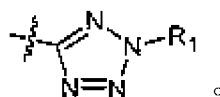
【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中-A₁-R₁為：



【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中-A₁-R₁為：



【請求項8】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R₁為經單極性取代之乙基。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R₁為經單極性取代之甲基。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、

水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為單胺烷基($C \leq 3$)、單氟烷基($C \leq 3$)或單羥烷基($C \leq 3$)。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為單胺烷基($C \leq 3$)。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為2-胺乙基。

【請求項13】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為胺甲基。

【請求項14】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為單氟烷基($C \leq 3$)。

【請求項15】

如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為2-氟乙基。

【請求項16】

如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為氟甲基。

【請求項17】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為單羥烷基($C \leq 3$)。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為2-羥乙基。

【請求項19】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為羥甲基。

【請求項20】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

【請求項21】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

【請求項22】

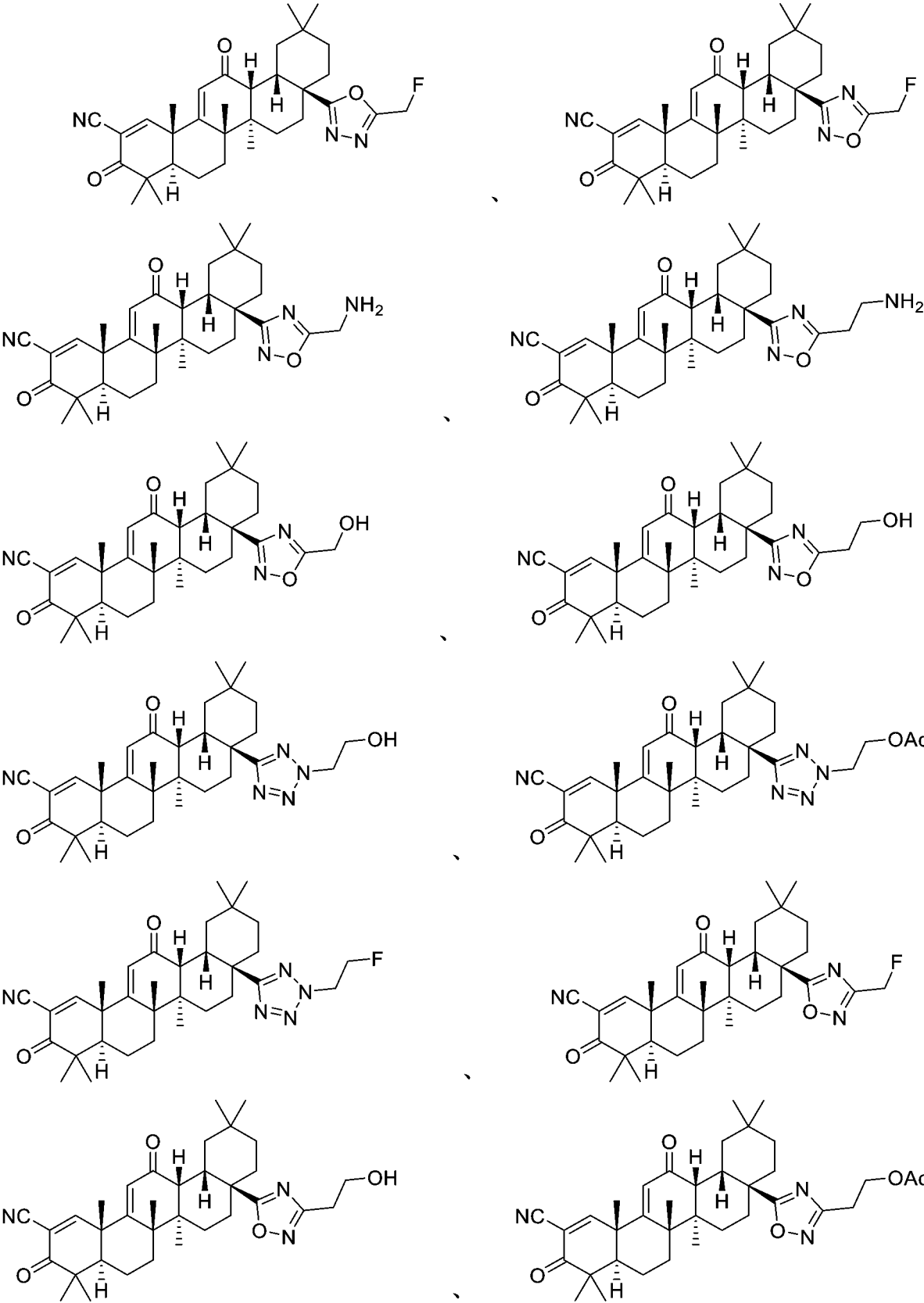
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

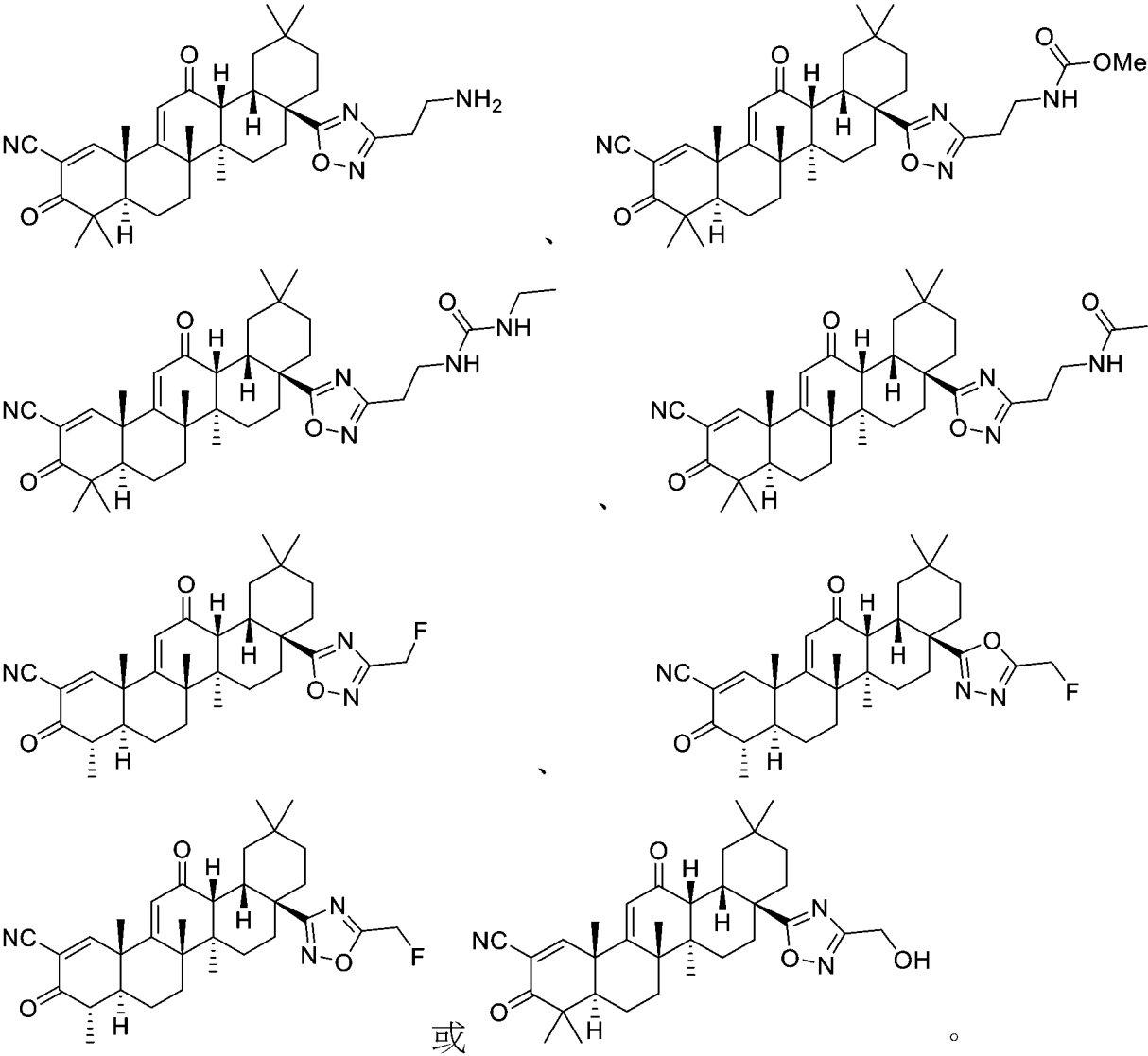
【請求項23】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R_1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

【請求項24】

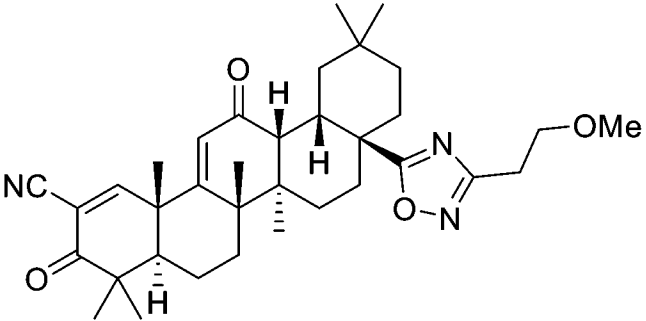
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其進一步定義為：





【請求項25】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體，其由下式表示：



【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含，

(A) 如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體；及

(B) 賦形劑。

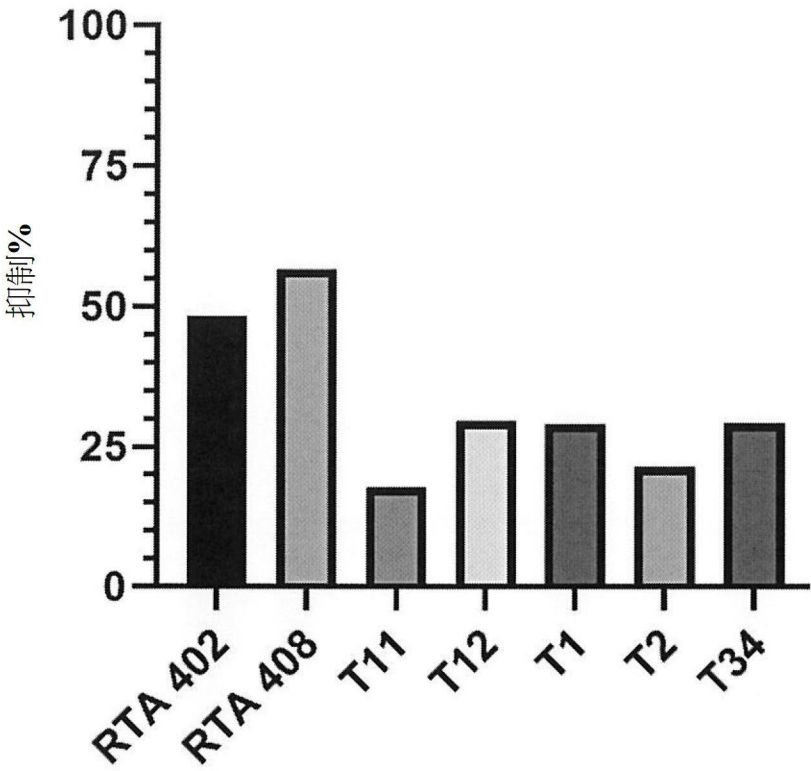
【請求項27】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體、或如請求項26之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療或預防有需要患者之疾病或病症之藥劑，其中該疾病或病症係癌症、心血管疾病、自體免疫疾病、神經退化性疾病、慢性腎病、糖尿病、黏膜炎、發炎性腸病、皮膚炎、敗血症、局部缺血-再灌注損傷(包括鎌狀細胞性貧血併發症)、流行性感冒、骨關節炎、骨質疏鬆症、胰臟炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、囊腫纖維化、特發性肺纖維化、多發性硬化症、肌肉萎縮症、惡病質或移植物抗宿主疾病、眼病、神經精神疾病或病症、與粒線體功能障礙相關的疾病或病症、慢性疼痛、神經性病變疼痛或與發炎及/或氧化壓力相關的病症。

【請求項28】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯類、水合物、立體異構體或互變異構體、或如請求項26之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於抑制有需要患者之氧化氮產生以及抑制該患者之一或多個細胞中IFN- γ 誘發之氧化氮產生之藥劑。

【發明圖式】



【圖1】