



(21)申請案號：112145411 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/58 (2006.01) C07J43/00 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/16 美國 62/064,961

(71)申請人：美商賽吉醫療公司 (美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：柏特拉 加布利爾 馬丁奈茲 BOTELLA, GABRIEL MARTINEZ (ES)；薩突羅
法藍西司科 G SALITURO, FRANCESCO G. (US)；羅比喬德 亞伯特 珍
ROBICHAUD, ALBERT JEAN (US)；哈里森 柏伊德 L HARRISON, BOYD L.
(US)

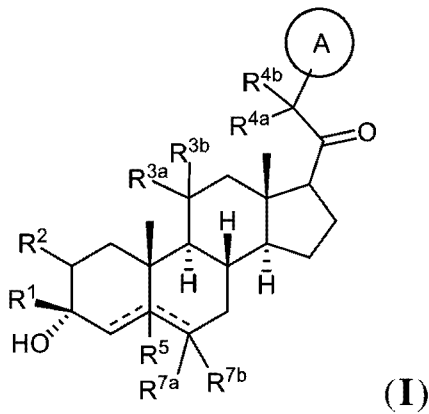
(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 274 頁

(54)名稱
用於治療中樞神經系統(CNS)病症之組合物及方法

(57)摘要

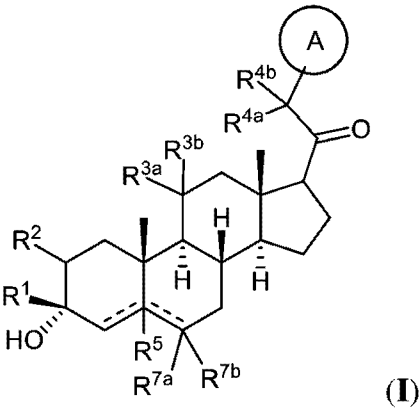
本文描述式(I)之神經活性類固醇：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中

、A、R¹、R²、R^{3a}、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R^{7a}及R^{7b}如本文所定義。在某些實施例中，此類化合物計畫作為 GABA 調節劑。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物及使用及治療方法，例如用於誘導鎮靜及/或麻醉。

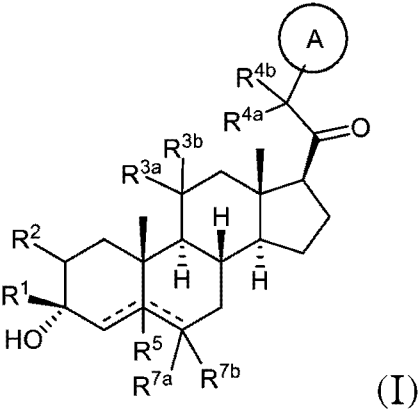
Described herein are neuroactive steroids of the Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

, A, R¹, R², R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{7a}, and R^{7b} are as defined herein. Such compounds are envisioned, in certain embodiments, to behave as GABA modulators. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention and methods of use and treatment, e.g., such for inducing sedation and/or anesthesia.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

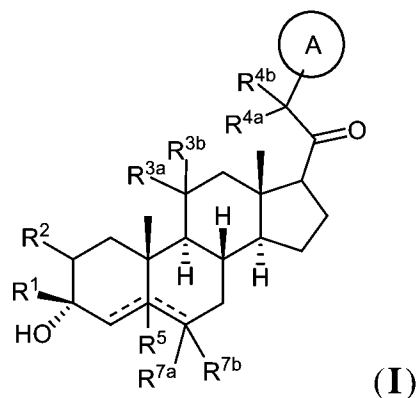
用於治療中樞神經系統(CNS)病症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CNS
DISORDERS

【中文】

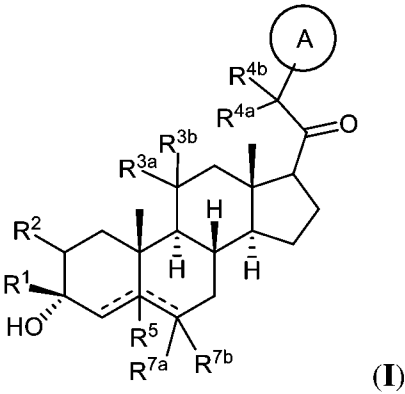
本文描述式(I)之神經活性類固醇：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中 ----- 、A、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^{7a} 及 R^{7b} 如本文所定義。在某些實施例中，此類化合物計畫作為GABA調節劑。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物及使用及治療方法，例如用於誘導鎮靜及/或麻醉。

【英文】

Described herein are neuroactive steroids of the Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein ----- , A, R¹, R², R^{3a}, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R^{7a}, and R^{7b} are as defined herein. Such compounds are envisioned, in certain embodiments, to behave as GABA modulators. The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention and methods of use and treatment, *e.g.*, such for inducing sedation and/or anesthesia.

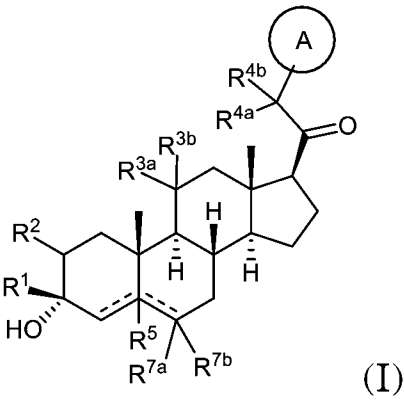
【指定代表圖】

無

【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】

用於治療中樞神經系統(CNS)病症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CNS
DISORDERS

【技術領域】

本發明係關於用於治療中樞神經系統病症之組合物及方法。

【先前技術】

大腦興奮性定義為動物覺醒(在昏迷至抽搐範圍內之連續區)程度，且藉由各種神經傳遞素調控。一般而言，神經傳遞素負責調控離子跨越神經元膜之傳導。休息時，神經元膜具有約-70 mV之電位(或膜電壓)，細胞內部相對於細胞外部為負的。電位(電壓)為跨越神經元半透膜之離子(K⁺、Na⁺、Cl⁻、有機陰離子)平衡的結果。神經傳遞素儲存在突觸前囊泡中且在神經元動作電位影響下釋放。當釋放至突觸間隙時，諸如乙醯膽鹼之興奮性化學傳遞素將引起膜去極化，例如電位自-70 mV改變至-50 mV。此作用藉由突觸後菸鹼受體介導，該等突觸後菸鹼受體藉由乙醯膽鹼刺激以增加對Na⁺離子之膜滲透性。降低之膜電位呈突觸後動作電位形式刺激神經元興奮性。

在γ-氨基丁酸、GABA、受體複合物(GRC)之情況下，對大腦興奮性之作用藉由GABA (神經傳遞素)介導。GABA對整體大腦興奮性具有深遠影響，因為大腦中多達40%之神經元利用GABA作為神經傳遞素。GABA藉由調控氯離子跨越神經元膜之傳導來調控單獨神經元之興奮性。GABA

與其在GRC上之識別位點相互作用以促進氯離子沿著GRC之電化學梯度流下，至細胞中。此陰離子含量之胞內增加引起跨膜電位超極化，使得神經元更不易於興奮輸入，亦即，降低神經元興奮性。換言之，神經元中氯離子濃度愈高，大腦興奮性及覺醒程度愈低。

經充分證實，GRC負責介導焦慮、癲癇發作及鎮靜。因此，GABA及如同GABA起作用或促進GABA作用之藥物(例如治療學上適用的巴比妥酸鹽及苯并二氮呋(BZ)，諸如Valium®)藉由與GRC上之特定調控位點相互作用而產生其治療學上適用的作用。累積跡象現指示，除苯并二氮呋及巴比妥酸鹽結合位點以外，GRC含有神經活性類固醇之獨特位點。參見例如Lan, N. C.等人., *Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356。

神經活性類固醇內源地出現。最強內源性神經活性類固醇為3 α -羥基-5-還原孕甾烷-20-酮及3 α -21-二羥基-5-還原孕甾烷-20-酮，分別為激素類固醇孕酮及去氧皮質酮之代謝物。此等類固醇代謝物改變大腦興奮性之能力於1986年得到公認(Majewska, M. D.等人, *Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison, N. L.等人, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。

已證實卵巢激素孕酮及其代謝物對大腦興奮性具有深遠作用(Backstrom, T.等人, *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985)；Pfaff, D.W及McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983)；Gyermek等人, *J Med Chem.* 11: 117 (1968)；Lambert, J.等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987))。孕酮及其代謝物之含量隨月經週期之各階段而變化。已充分證實孕酮及其代謝物之含量在月經開始前降低。亦已充分證實在月經開始前某些身體症狀每月均復發。與經前症候群

(PMS) 相關的此等症狀包括壓力、焦慮及偏頭痛 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。患有PMS之個體每月復發在經前存在且在經後不存在之症狀。

以類似方式，孕酮減少亦在時間上與女性癲癇病人中之癲癇發作頻率提高相關(亦即，月經癲癇症) (Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956))。觀測到更直接與孕酮代謝物減少之相關性(Rosciszewska等人, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51 (1986))。另外，對於患有原發性廣泛小發作癲癇症之個體，癲癇發作之短暫發生率與經前症候群之症狀之發生率相關(Backstrom, T.等人, *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983))。已發現類固醇去氧皮質酮在治療患有與其月經週期相關的癲癇發作之個體方面有效(Aird, R.B. 及 Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145:715-719 (1951))。

亦與低孕酮含量相關之症候群為產後抑鬱症(PND)。在生產之後很快孕酮含量顯著降低，引起PND發作。PND之症狀在輕微抑鬱至需要住院之精神病範圍內。PND亦與嚴重焦慮及易怒相關。PND相關抑鬱症不能夠藉由典型抗抑鬱劑治療，且經受PND之女性展示較高PMS發生率 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。

總體而言，此等觀測結果暗示孕酮及去氧皮質酮且更尤其其代謝物在大腦興奮性之恆穩調控方面之關鍵作用，其體現為與月經癲癇症、PMS及PND相關的癲癇發作或症狀增加。孕酮之降低的含量及與PMS、PND及月經癲癇症(Backstrom, T.等人, *J Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20

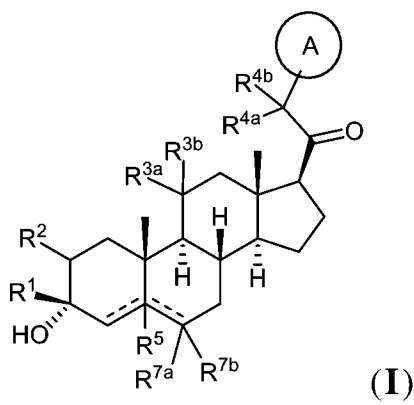
(1983)) ; Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))相關的症狀之間的相關性促使在其治療中使用孕酮(Mattson等人, 「Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy」, *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984),第279-282頁及 Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。然而,孕酮並非始終在治療前述症候群方面有效。舉例而言,在治療PMS中不存在孕酮之劑量-反應關係(Maddocks等人, *Obstet. Gynecol.* 154:573-581 (1986); Dennerstein等人, *Brit. Med J* 290:16-17 (1986))。

需要充當大腦興奮性調節劑以及用於預防及治療CNS相關疾病之藥劑的新穎且改良的神經活性類固醇。本文所描述之化合物、組合物及方法正是針對此目的。

【發明內容】

本文提供經C21取代之神經活性類固醇,其經設計以例如用作GABA調節劑。在某些實施例中,預想此類化合物適用作在個體中誘導麻醉及/或鎮靜之治療劑。在一些實施例中,預想此類化合物適用作在有需要之個體(例如患有瑞特氏症候群(Rett syndrome)、X脆折症候群或安格爾曼症候群(Angelman syndrome)之個體)中治療CNS相關病症(例如睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群或耳鳴)之治療劑。

在一個態樣中,提供一種式(I)化合物:



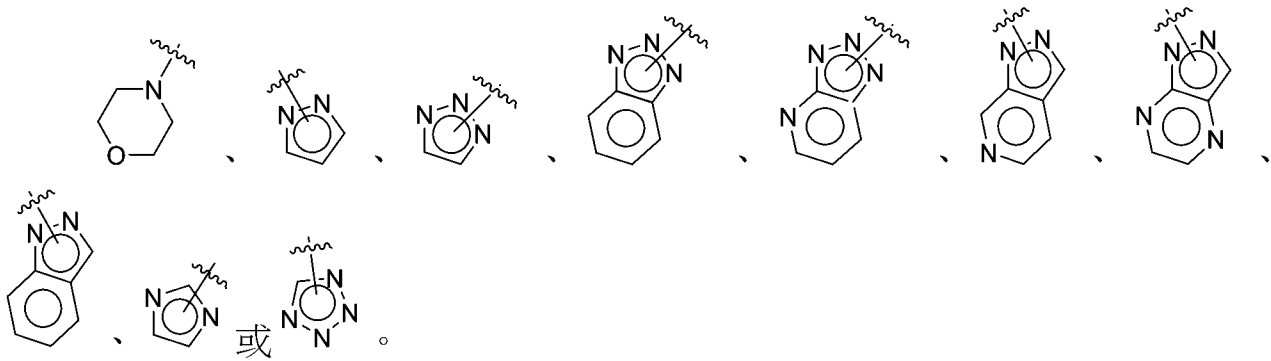
或其醫藥學上可接受之鹽；其中：環A為經取代或未經取代之碳環基、雜環基、芳基或雜芳基； R^1 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基； R^2 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基或 $-OR^{A2}$ ，其中 R^{A2} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基； R^{3a} 為氫或 $-OR^{A3}$ ，其中 R^{A3} 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基，且 R^{3b} 為氫；或 R^{3a} 及 R^{3b} 接合形成側氧基(=O)基團； R^{4a} 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或 $-OR^{A4}$ ，其中 R^{A4} 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基，且 R^{4b} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{4a} 及 R^{4b} 接合形成側氧基(=O)基團；或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接之碳原子一起形成環(例如3員至6員環(例如碳環基或雜環基環))。 R^{7a} 為氫或鹵素； R^{7b} 為氫； R^5 不存在或為氫；且-----表示單鍵或雙鍵，其中當-----中之一者為雙鍵時，另一-----為單鍵；且當-----中之一者為雙鍵時， R^5 不存在。

在一實施例中，A為環A，其為經取代或未經取代之含氮雜環基或含氮雜芳基。在一實施例中，A經由氮原子連接。在一實施例中，A為單環雜芳基或雜環基，例如經取代之單環雜芳基。在一實施例中，A為雙環雜芳基，例如經取代之雙環雜芳基。本文描述例示性取代基。

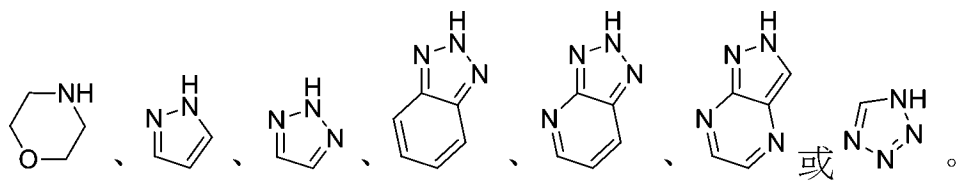
在一實施例中，環A為經取代之碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，例如經取代之雜環基或雜芳基。在一些實施例中，雜環基或雜芳基經由氮原子連接。在一實施例中，A為經由氮原子連接之經取代之雜環基。在一實施例中，A為經由氮原子連接之未經取代之雜環基。在一實施例中，A為經由氮原子連接之經取代之雜芳基。在一實施例中，A為經由氮原子連接之未經取代之雜芳基。

在一實施例中，A為經取代或未經取代之咪唑或苯并咪唑(例如經取代之咪唑或苯并咪唑)。在一些實施例中，咪唑或苯并咪唑經由氮原子連接。

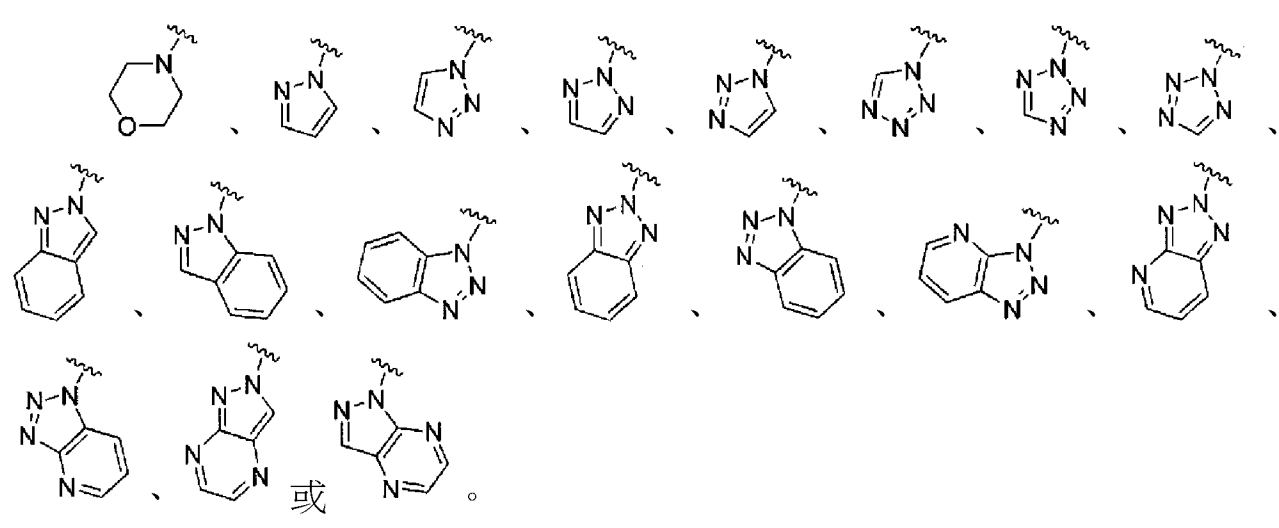
在一實施例中，A經取代或未經取代且選自：



在一實施例中，A經取代或未經取代且選自：



在一實施例中，A經取代或未經取代且選自：



在一實施例中， R^1 為氫、甲基、乙基或丙基(例如甲基)。在一實施例中， R^1 為未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一實施例中， R^1 為經取代之 C_{1-6} 烷基(例如鹵烷基或烷氧烷基，諸如甲氧基甲基)。

在一實施例中， R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為氫。舉例而言，在一實施例中， R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少2者不為氫。

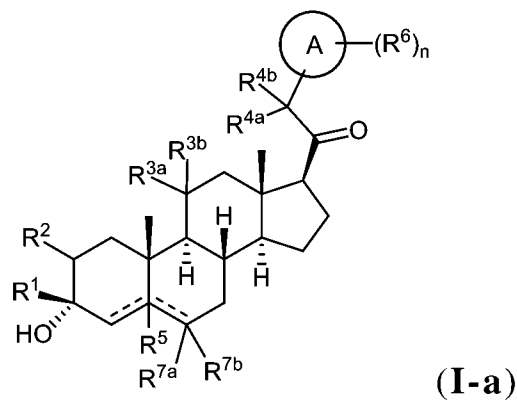
在一實施例中， R^2 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基、經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基或 $-OR^{A2}$ ，其中 R^{A2} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基。在一實施例中， R^2 為 $-OR^{A2}$ ，其中 R^{A2} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基，例如羥基或烷氧基。

在一實施例中， R^{3a} 為 $-OR^{A3}$ ，其中 R^{A3} 為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基，且 R^{3b} 為氫；或 R^{3a} 及 R^{3b} 接合形成側氧基(=O)基團。在一實施例中， R^{3a} 為 $-OR^{A3}$ ，其中 R^{A3} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 烯基、經取代或未經取代之 C_{2-6} 炔基或經取代或未經取代之 C_{3-6} 碳環基。

基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，例如羥基或烷氧基。

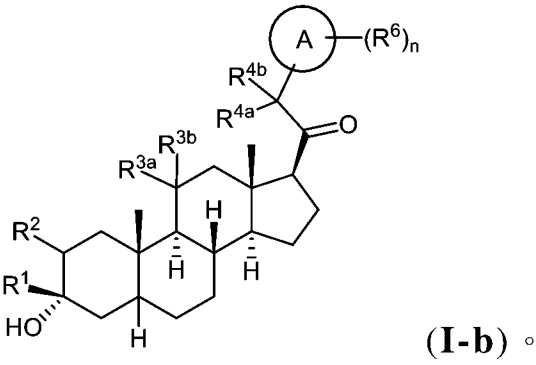
在一實施例中，R^{4a}為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或-OR^{A4}，其中R^{A4}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{4b}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基；或R^{4a}及R^{4b}接合形成側氧基(=O)基團。

在一實施例中，化合物具有式(I-a)：

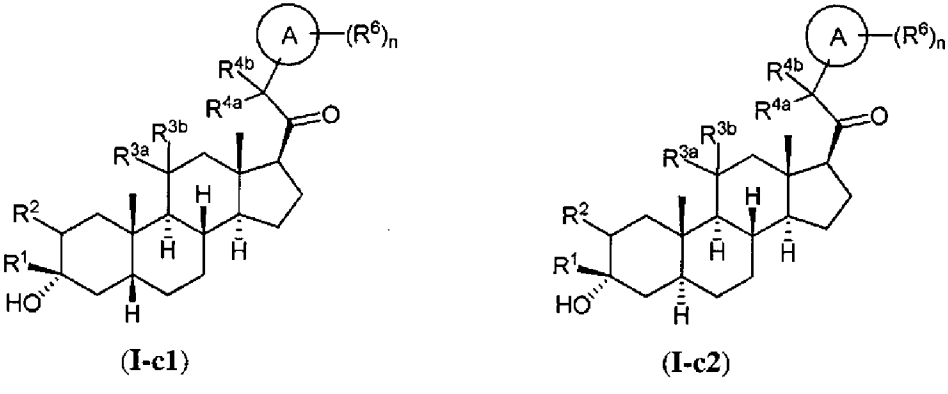


其中：R⁶為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、氰基、-OR^{A6}、-C(=O)OR^{A6}、-SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}或S(=O)₂R^{B6}，其中R^{A6}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基或C₁₋₆鹵烷基，且R^{B6}為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基；且n為0、1、2或3。

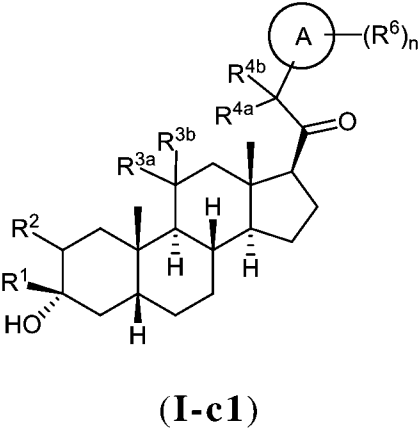
在一實施例中，化合物具有式(I-b)：



在一實施例中，化合物具有式(I-c1)或(I-c2)：



在一實施例中，化合物具有式(I-c1)：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中：環A為經取代或未經取代之碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；R¹為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基；R²為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基或-OR^{A2}，其中R^{A2}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經

取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基；R^{3a}為氫或-OR^{A3}，其中R^{A3}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{3b}為氫；或R^{3a}及R^{3b}接合形成側氧基(=O)基團；R^{4a}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或-OR^{A4}，其中R^{A4}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{4b}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基；R^{4a}及R^{4b}接合形成側氧基(=O)基團；或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子一起形成環(例如3員至6員環(例如碳環基或雜環基環))；R⁶為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、氰基、-OR^{A6}、-C(=O)OR^{A6}、-SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}或S(=O)₂R^{B6}，其中R^{A6}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基或C₁₋₆鹵烷基，且R^{B6}為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基；且n為0、1、2或3。

在一實施例中，A為碳結合的(例如經由碳原子連接的A)經取代或未經取代之5員或6員雜芳基或6員芳基。

在一實施例中，A為環A，其為經取代或未經取代之含氮雜環基或含氮雜芳基。在一實施例中，A經由氮連接。在一實施例中，A為單環雜芳基或雜環基，例如經取代之單環雜芳基。在一實施例中，A為雙環雜芳基，例如經取代之雙環雜芳基。本文描述例示性取代基。

在一實施例中，R¹為氫。在一實施例中，R¹為經取代或未經取代之

C₁₋₆烷基，例如甲基。

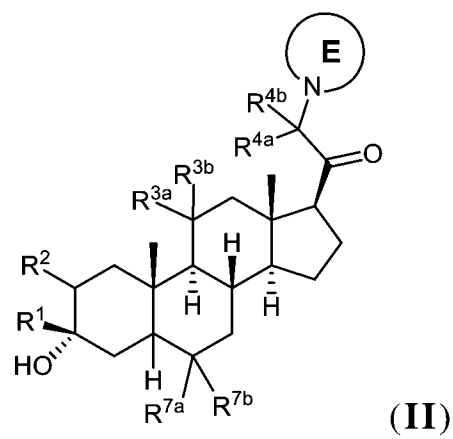
在一實施例中，R²、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}中之至少一者不為氫。舉例而言，在一實施例中，R²、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}中之至少2者不為氫。

在一實施例中，R²為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基或-OR^{A2}，其中R^{A2}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基。在一實施例中，R²為-OR^{A2}，其中R^{A2}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，例如羥基或烷氧基。

在一實施例中，R^{3a}為-OR^{A3}，其中R^{A3}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{3b}為氫；或R^{3a}及R^{3b}接合形成側氧基(=O)基團。在一實施例中，R^{3a}為-OR^{A3}，其中R^{A3}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，例如羥基或烷氧基。

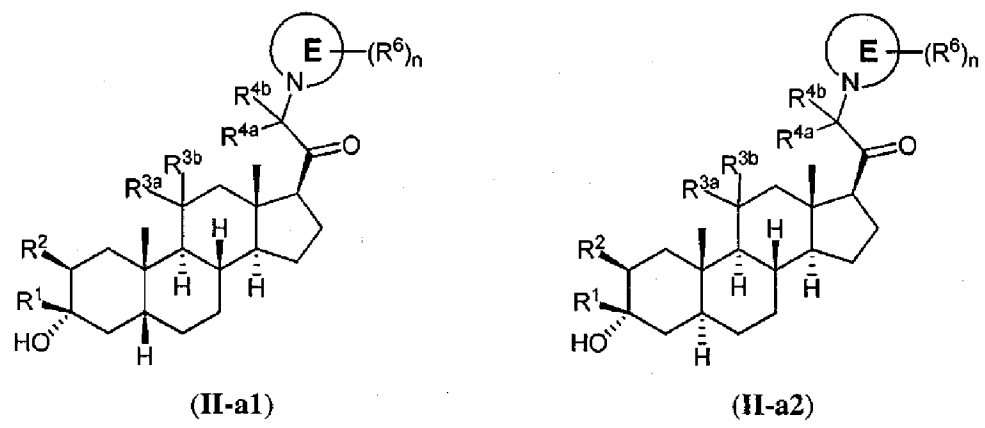
在一實施例中，R^{4a}為經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或-OR^{A4}，其中R^{A4}為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{4b}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基；或R^{4a}及R^{4b}接合形成側氧基(=O)基團。

在一實施例中，化合物具有式(II)：



其中：環E為經取代或未經取代之雜環基或雜芳基。

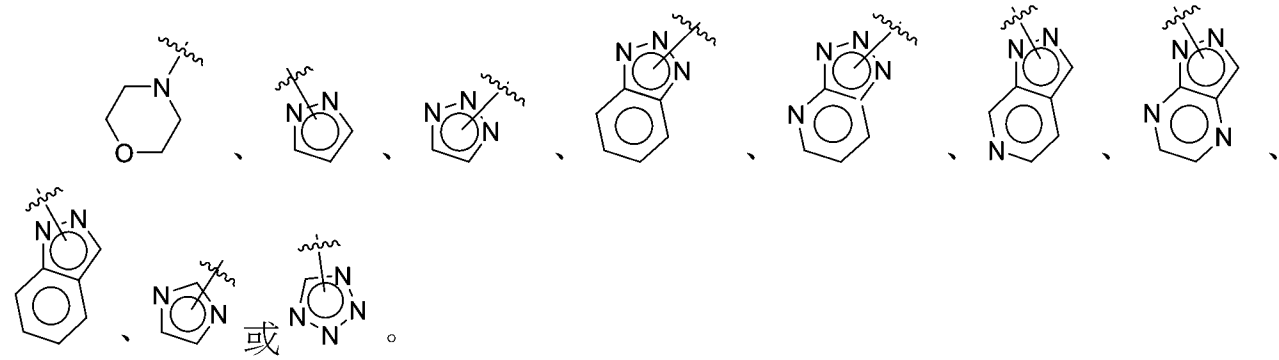
在一實施例中，化合物具有式(II-a1)或(II-a2)：



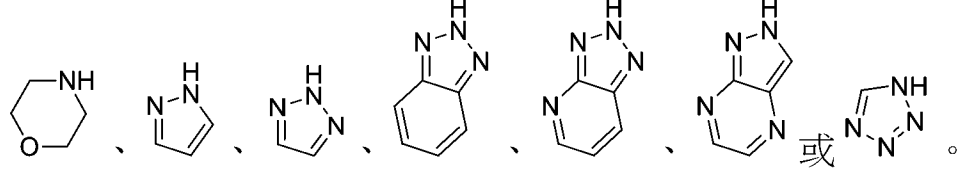
在一實施例中，E為包含至少一個氮原子之環。

在一實施例中，A為包含至少一個氮原子之環。

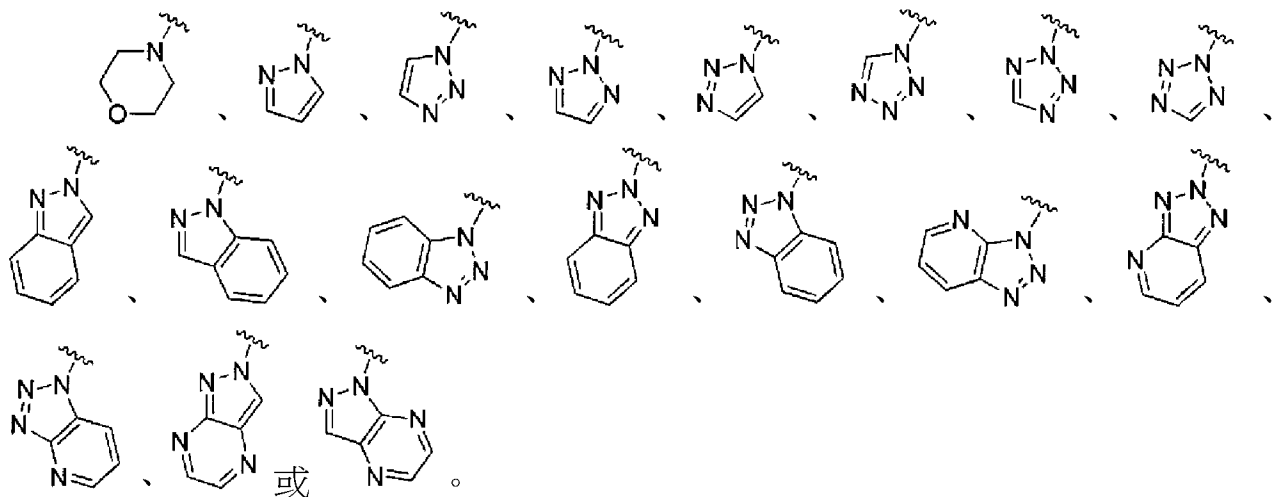
在一實施例中，E選自：



在一實施例中，E選自：



在一實施例中，A為：



在一實施例中，E為包含至少兩個氮原子之環。在一實施例中，E為包含至少兩個氮原子之環且R¹為經取代或未經取代之C₂₋₆烷基。在一實施例中，E為包含至少兩個氮原子之環且R²、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}中之至少一者不為氫。

在一實施例中，E為包含至少三個氮原子之環。在一實施例中，E為包含四個氮原子之環。

在一實施例中，R¹為經取代或未經取代之C₂₋₆烷基。

在一實施例中， R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為氫。

在一實施例中，E為包含2、3或4個氮原子之環。

在一實施例中，E為選自吡唑、三唑、四唑、呋唑、苯并三唑、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、吡唑并吡嗪。

在一實施例中，A為6員雜環基環(例如包含至少兩個雜原子之6員雜環基環)。

在一實施例中，A為5員至6員雜環基環，且n為1或2。

在一實施例中，E為嗎啉且n為1或2。

在一實施例中，R¹為氫或未經取代之C₁₋₆烷基。在一實施例中，R¹為

甲基。在一實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_{2-6} 烷基。

在一實施例中， R^2 為氫、 $-OR^{A2}$ ，其中 R^{A2} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。

在一實施例中， R^{3a} 為 $-OR^{A3}$ ，其中 R^{A3} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 接合形成側氧基(=O)基團。

在一實施例中， R^{4a} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

在一實施例中， R^{4b} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

在一實施例中， R^{4a} 為氫，且 R^{4b} 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

在一實施例中， R^5 為氫。

在一實施例中， n 為0。

在一實施例中， n 為1，且 R^6 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素(例如-F、-Br、-Cl)、氰基、 $-OR^{A6}$ 、 $-C(=O)OR^{A6}$ 、 $-SR^{B6}$ 、 $-S(=O)R^{B6}$ 或 $S(=O)_2R^{B6}$ ，其中 R^{A6} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)、 C_{1-6} 鹵烷基(例如- CF_3)，且 R^{B6} 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基。

在一實施例中， n 為1，且 R^6 為鹵素(例如-F、-Br、-Cl)或氰基。在一實施例中， n 為1，且 R^6 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在一實施例中， n 為1，且 R^6 為 C_{1-6} 鹵烷基、 $-OR^{A6}$ 或 $-C(=O)OR^{A6}$ ，其中 R^{A6} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)、 C_{1-6} 鹵烷基(例如- CF_3)。在一實施例中， n 為1，且 R^6 為 SR^{B6} 、 $-S(=O)R^{B6}$ 或 $S(=O)_2R^{B6}$ ，其

中 R^{B6} 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

在一實施例中， n 為2，且 R^6 獨立地選自經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素(例如-F、-Br、-Cl)、氰基、 $-OR^{A6}$ 、 $-C(=O)OR^{A6}$ 、 $-SR^{B6}$ 、 $-S(=O)R^{B6}$ 或 $S(=O)_2R^{B6}$ ，其中 R^{A6} 為氫或經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)、 C_{1-6} 鹵烷基(例如 $-CF_3$)，且 R^{B6} 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基。

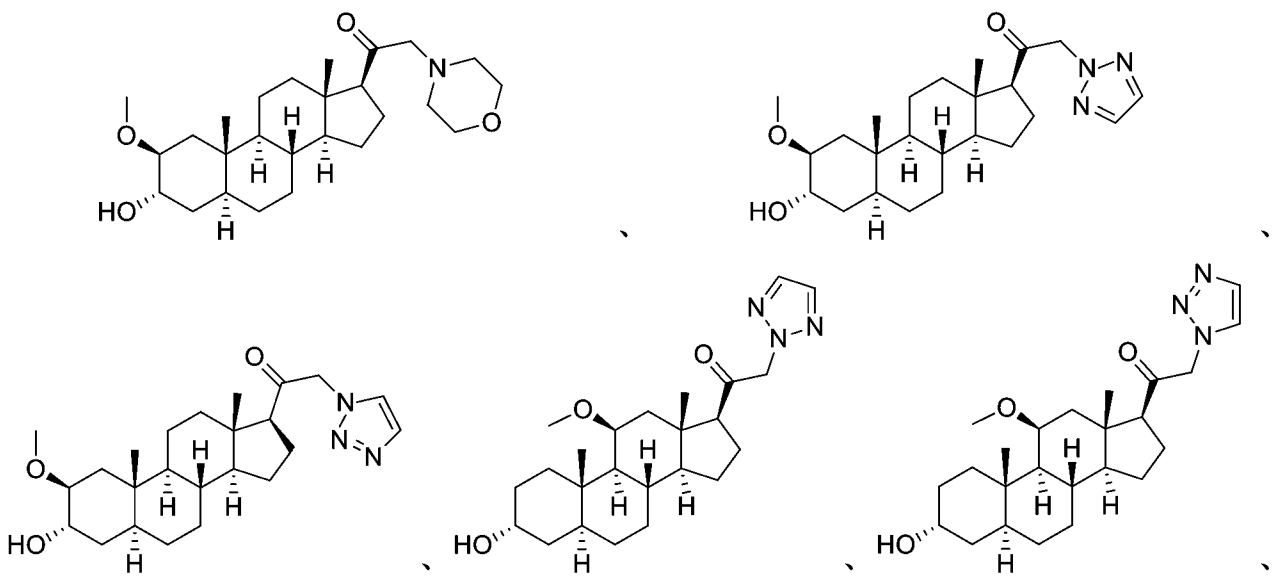
在一實施例中， n 為2，且 R^6 獨立地選自鹵素(例如-F、-Br、-Cl)。在一實施例中， n 為2，且 R^6 中之一者為氟。

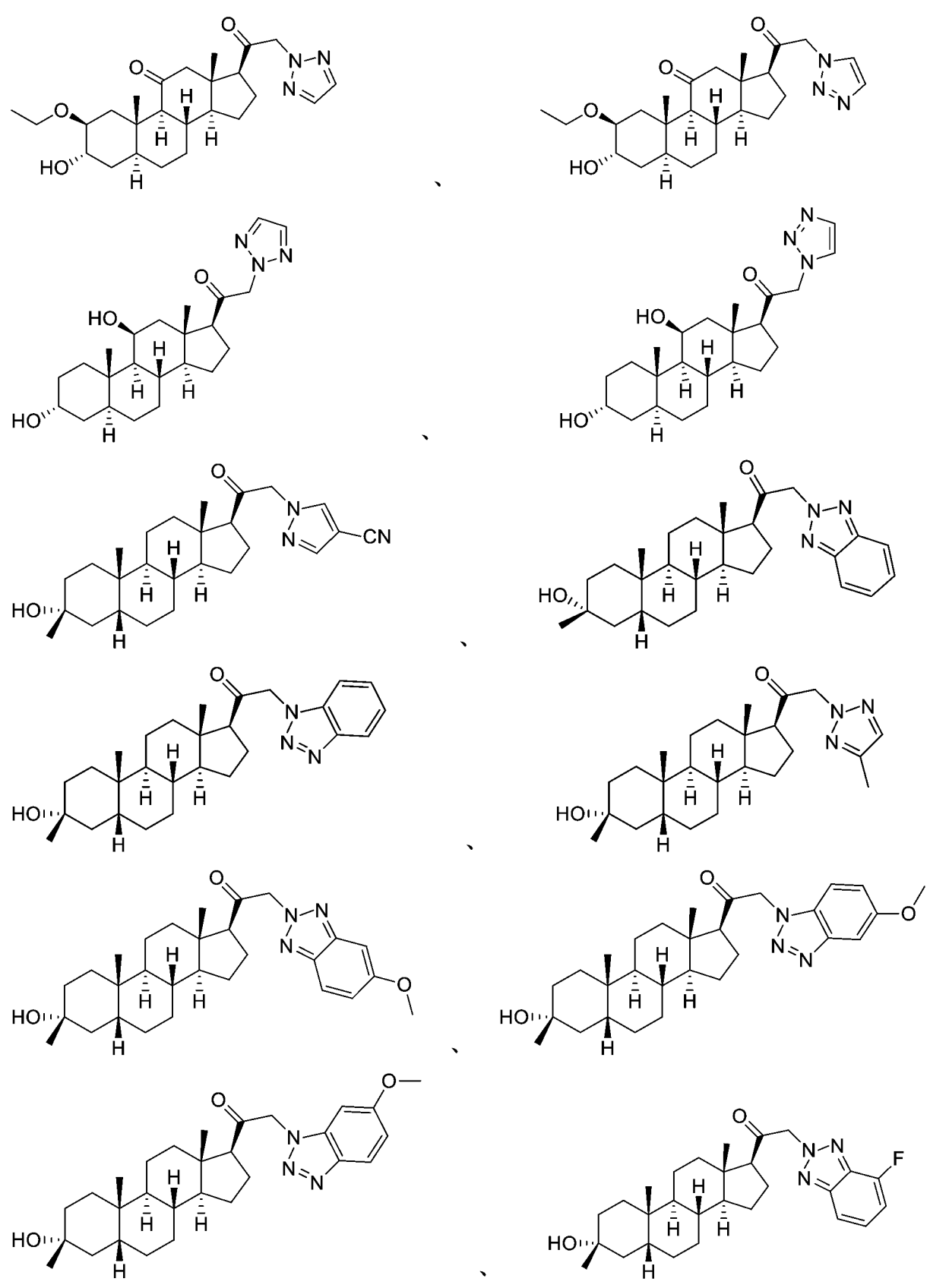
在一實施例中， n 為0，且 R^1 為經取代或未經取代之 C_{2-6} 烷基。

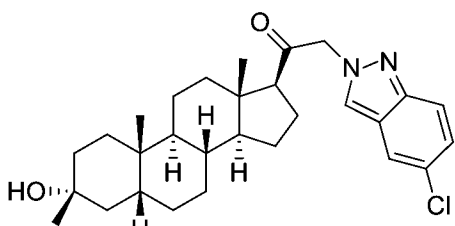
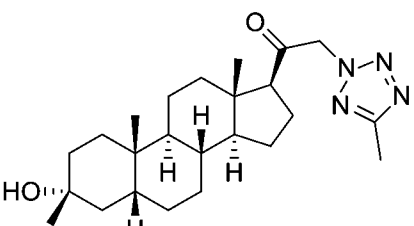
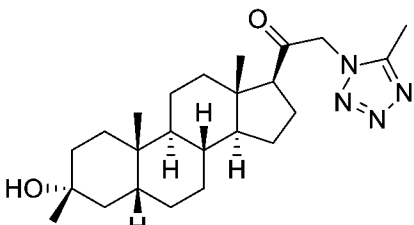
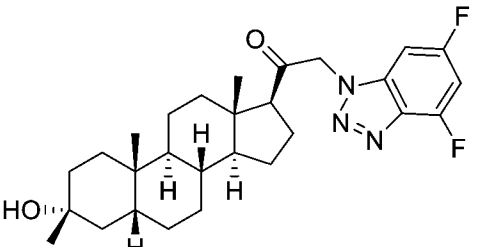
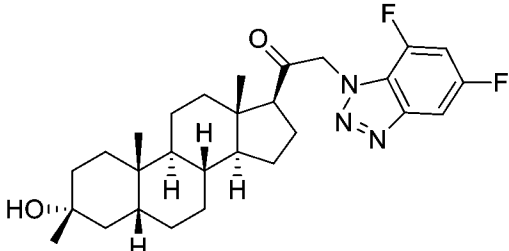
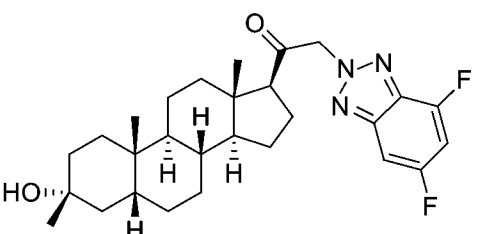
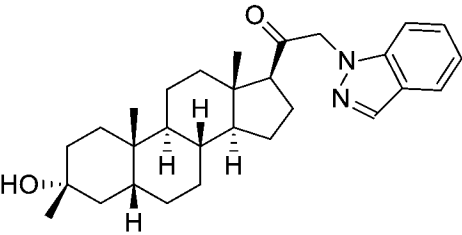
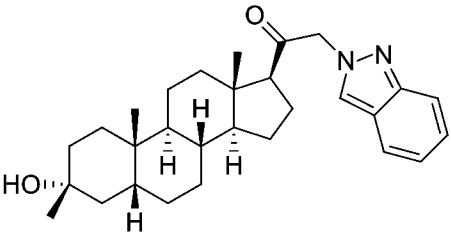
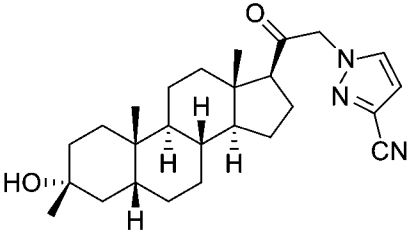
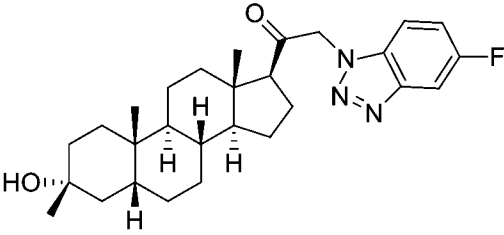
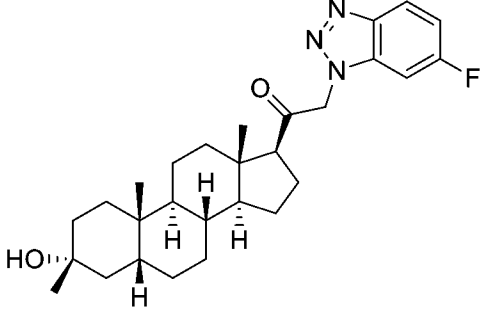
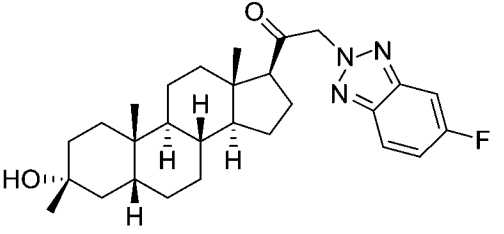
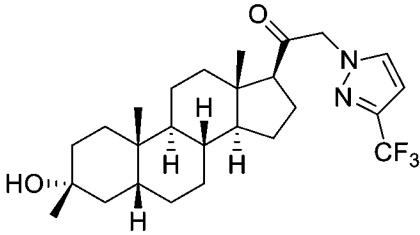
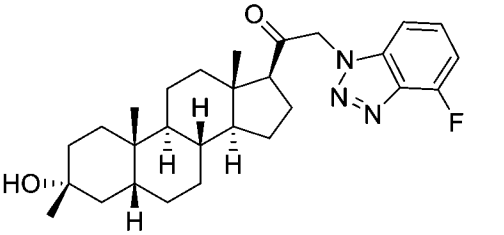
在一實施例中， R^1 為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為氫。

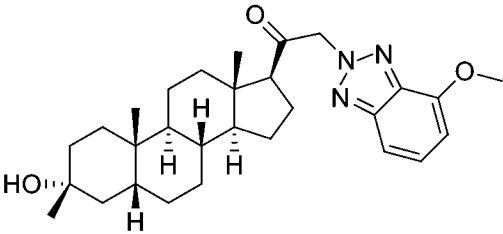
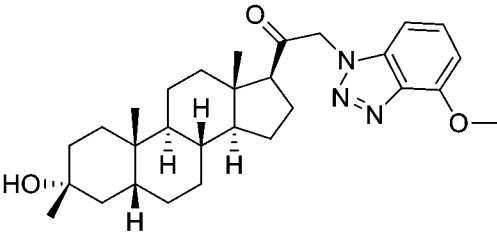
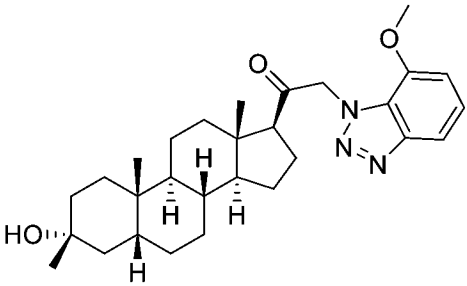
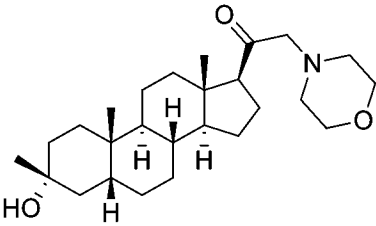
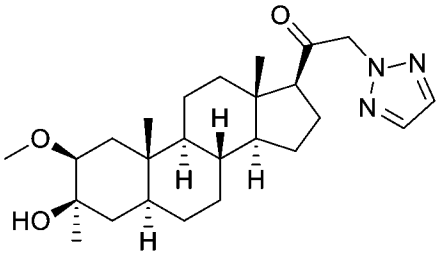
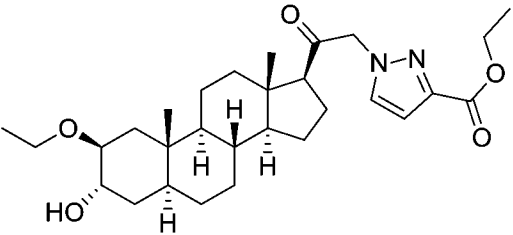
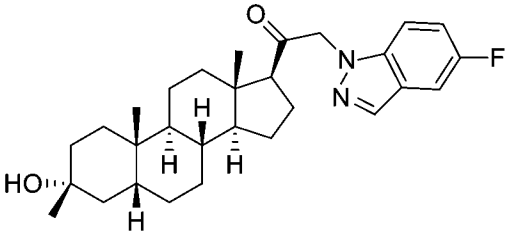
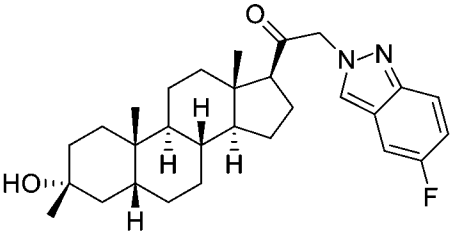
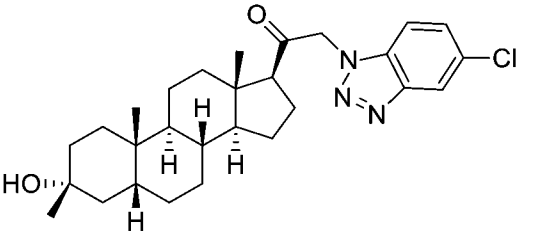
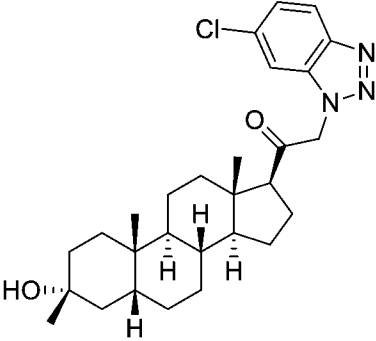
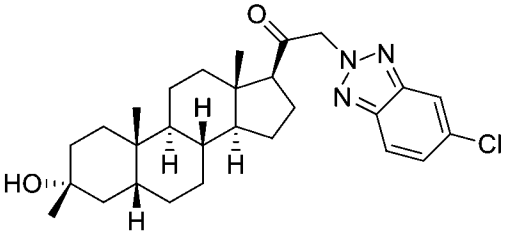
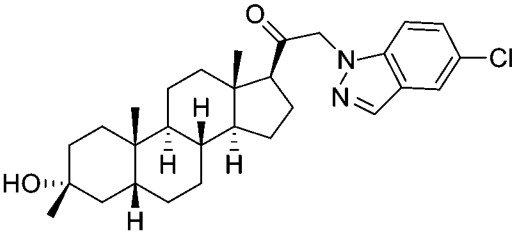
在一實施例中，化合物具有式(II-a1)，且E為包含至少3個氮原子之雜芳基環。

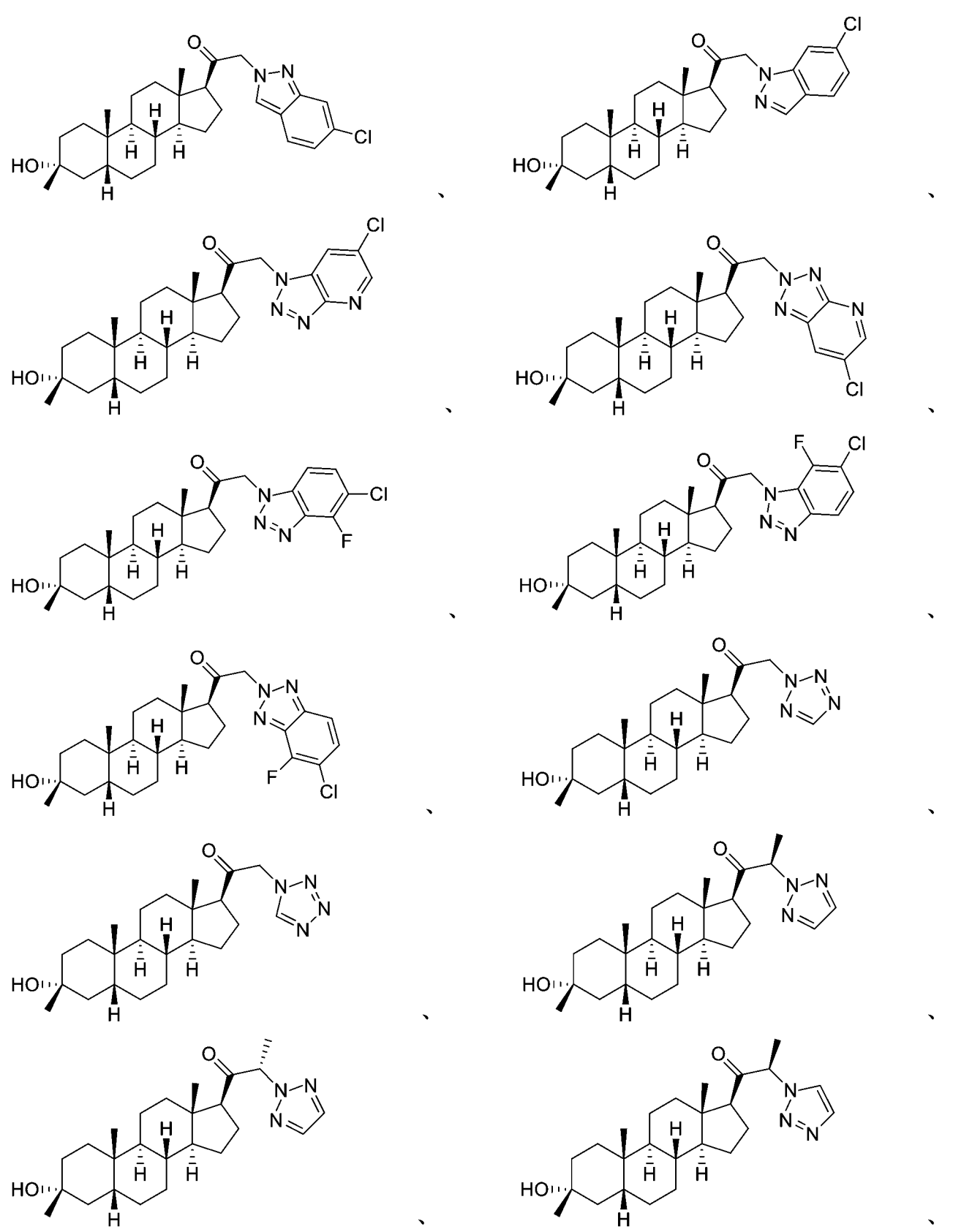
在一實施例中，化合物為：

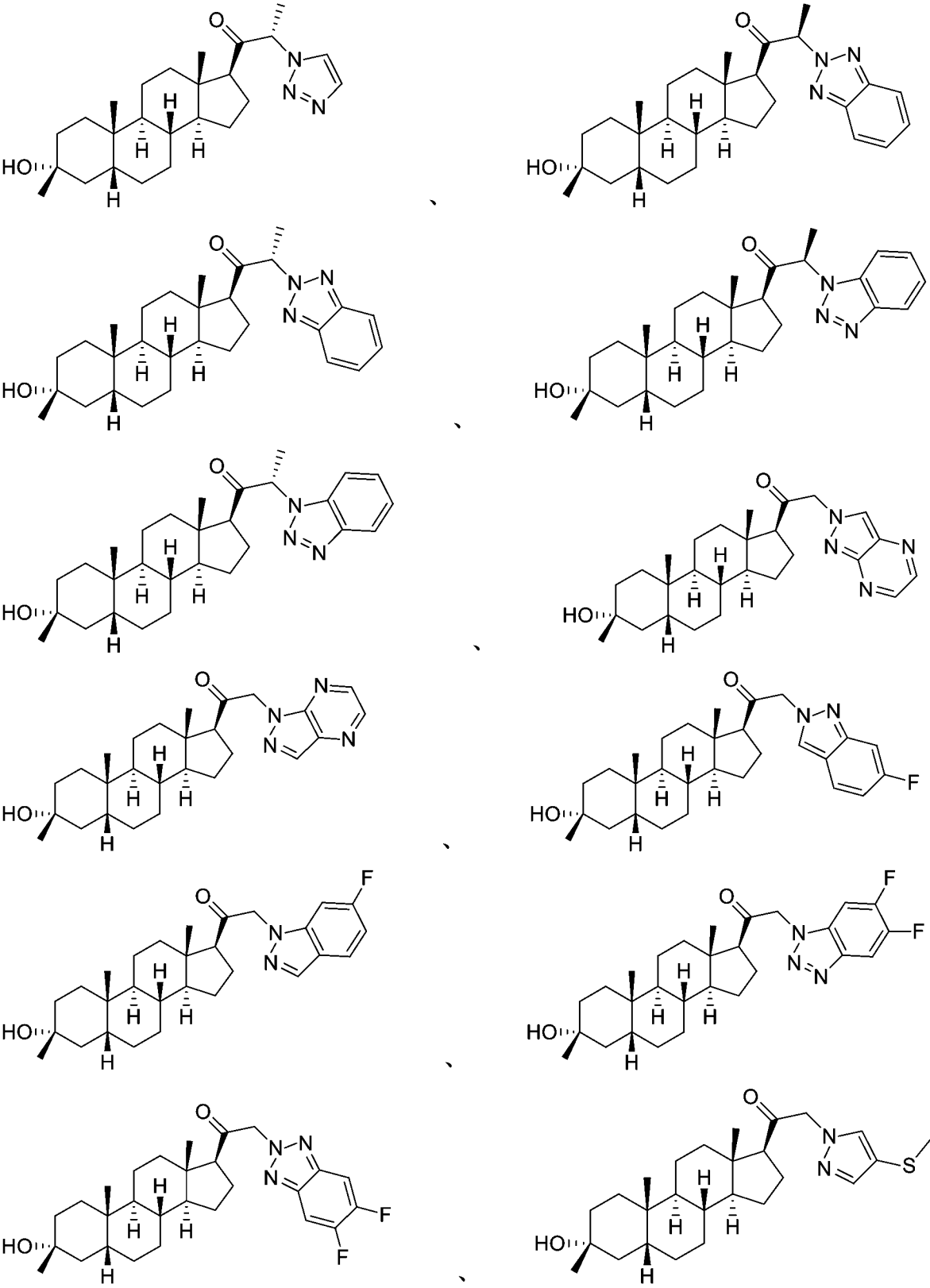


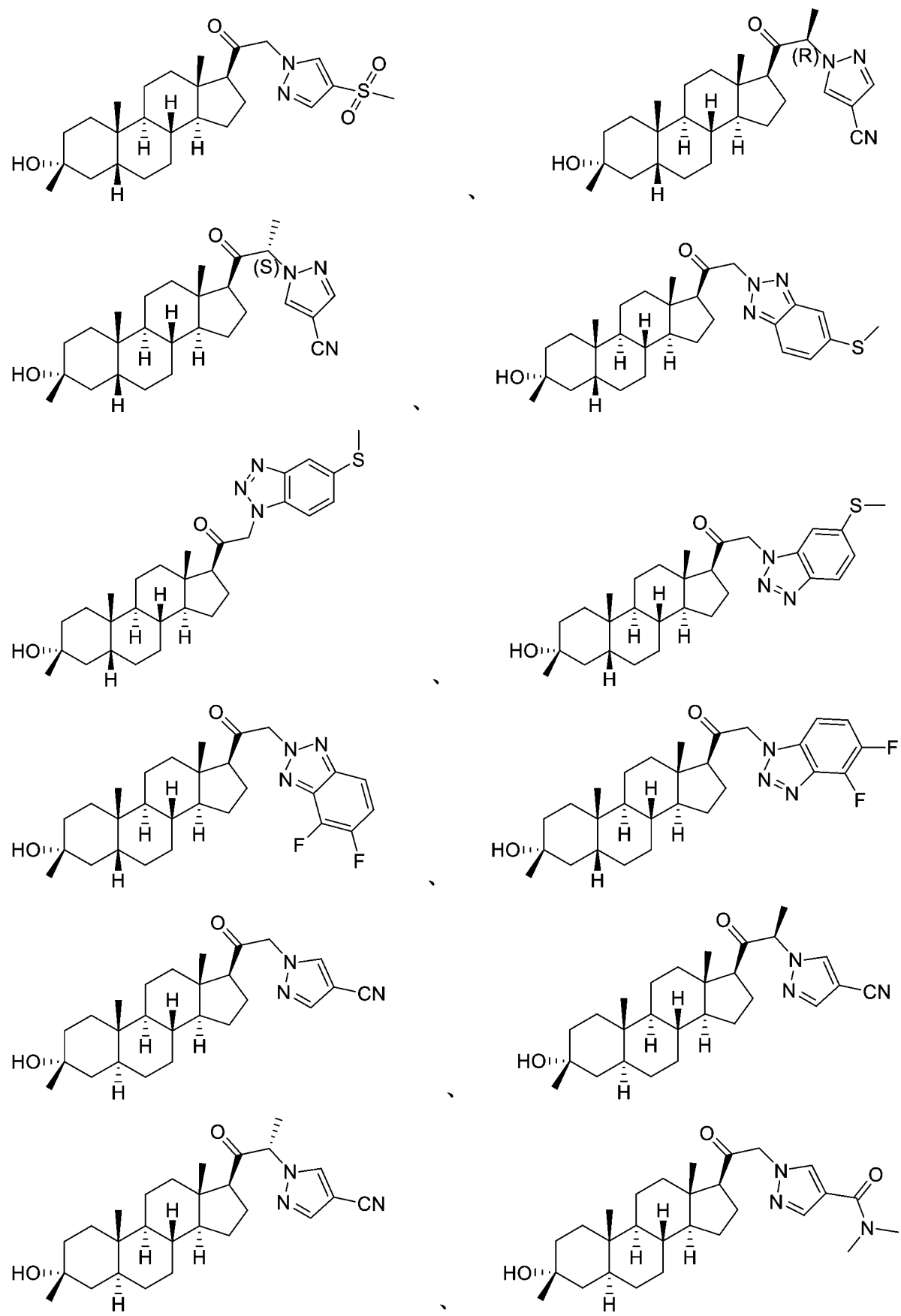


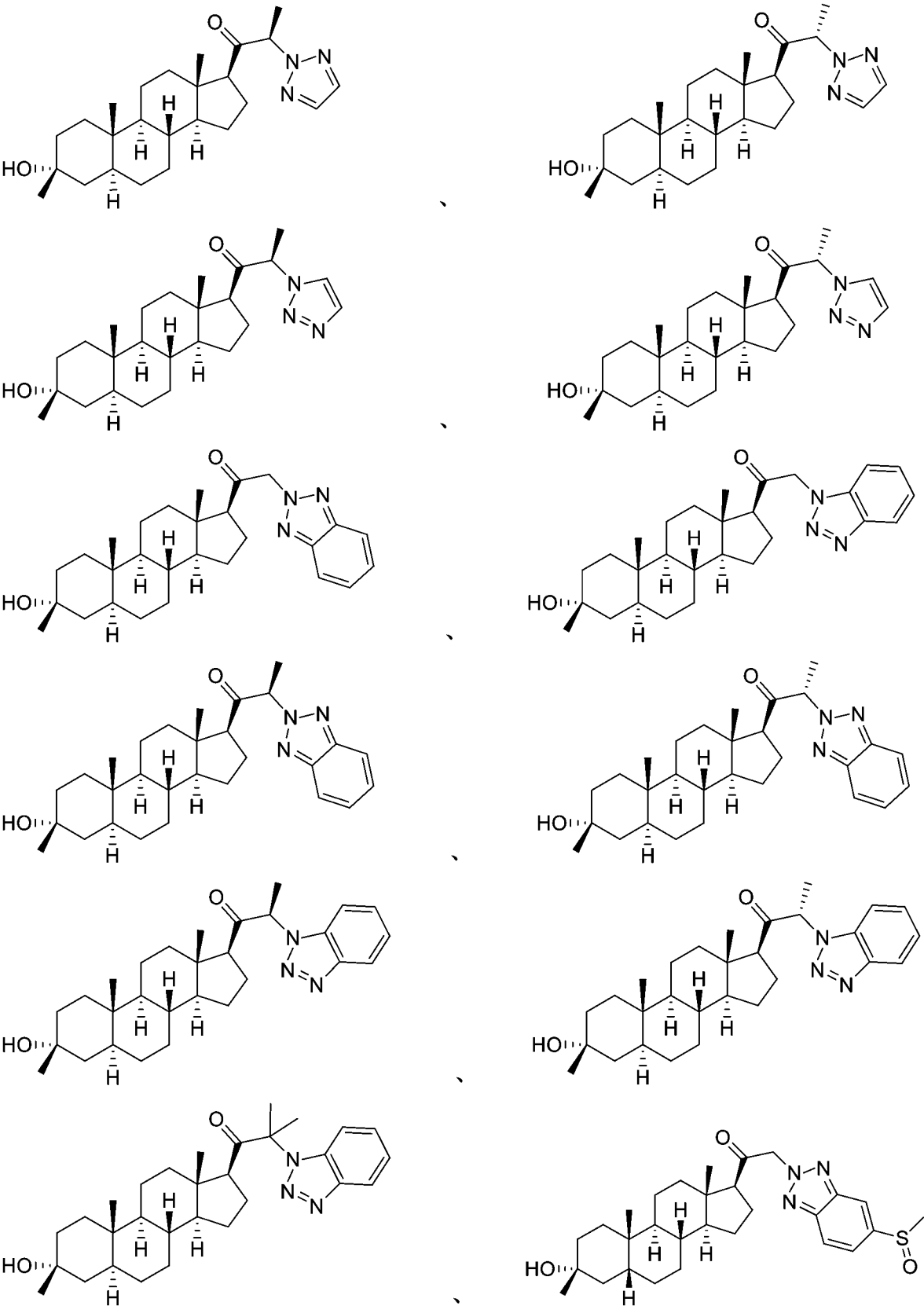


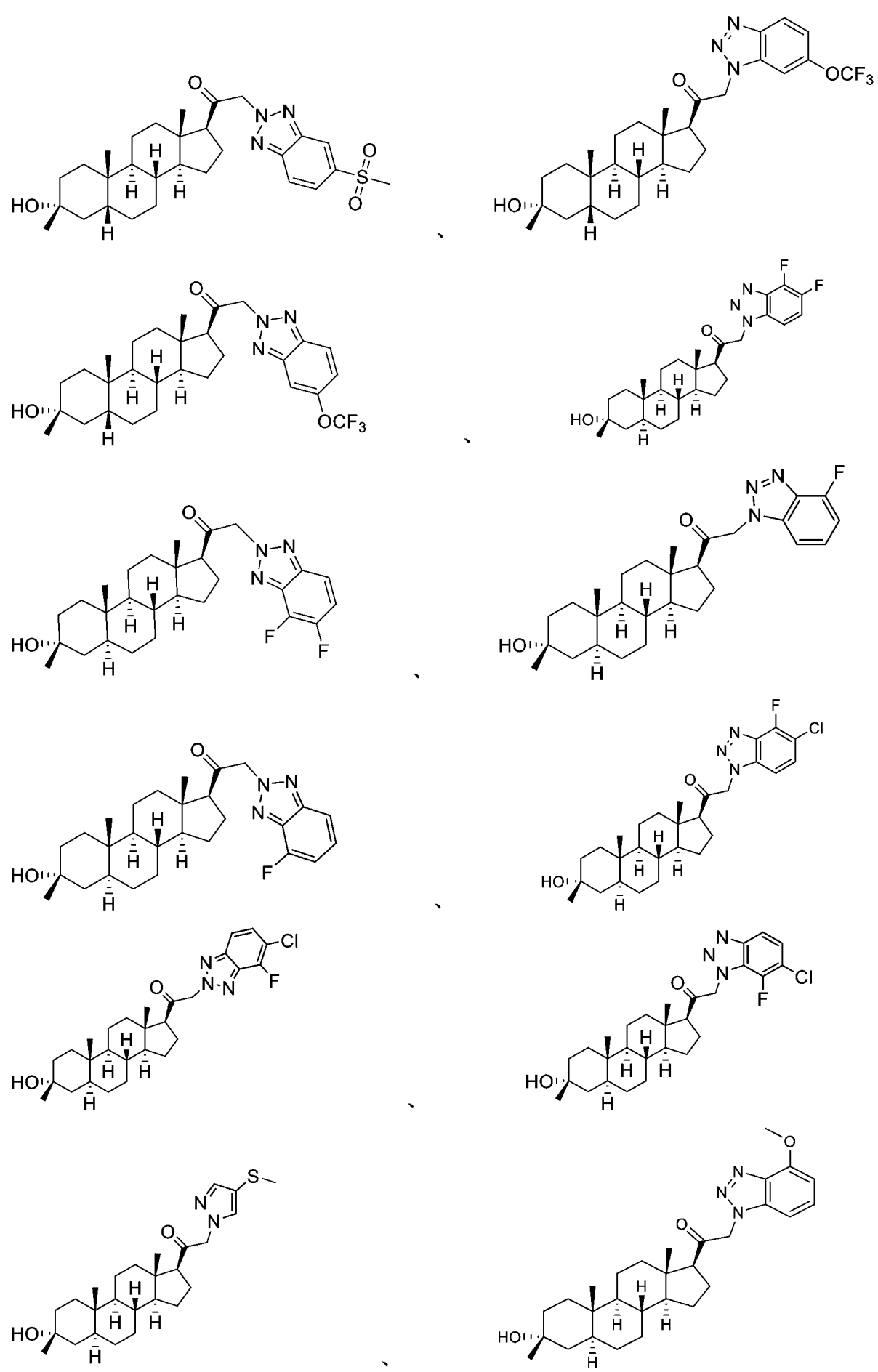


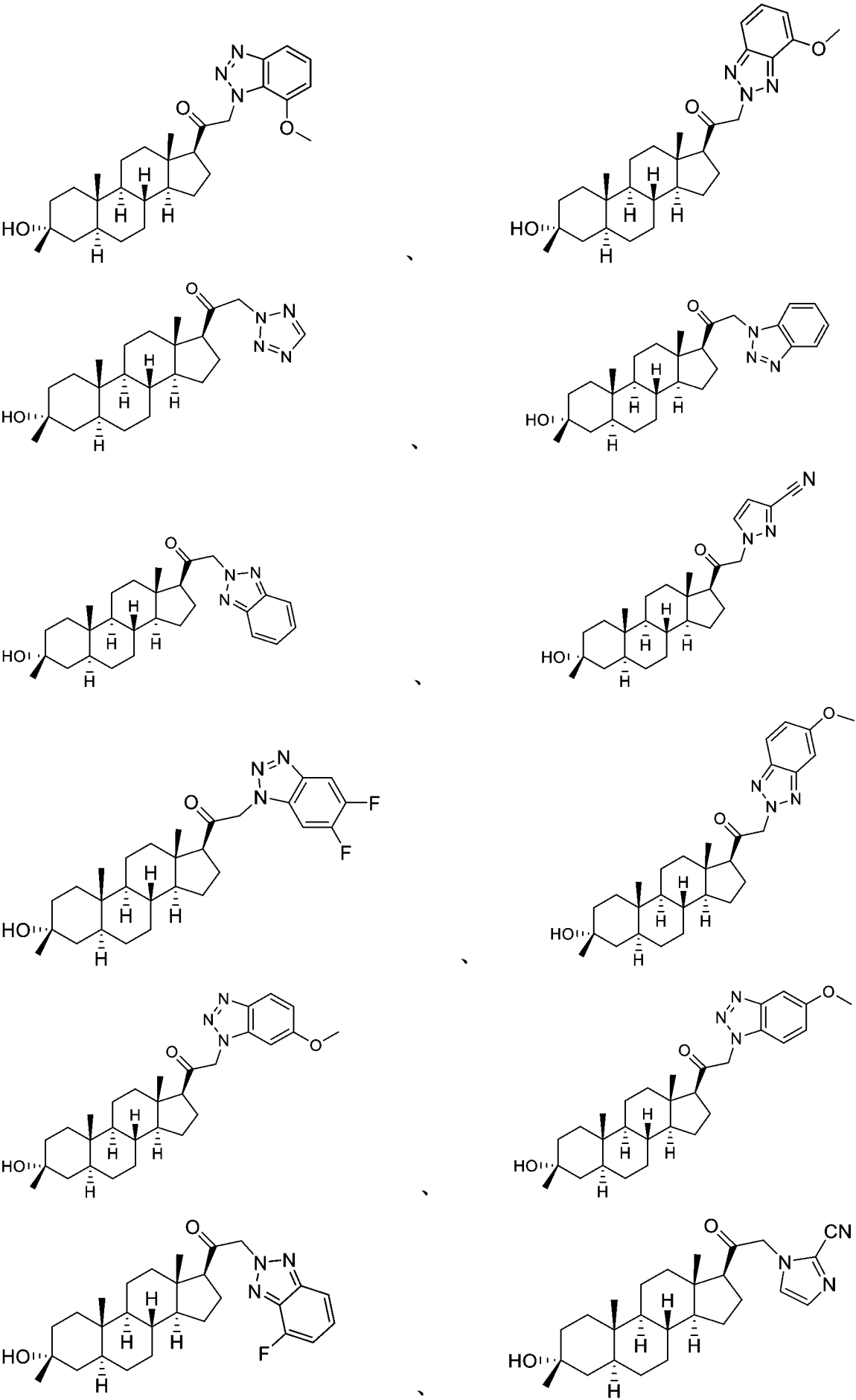


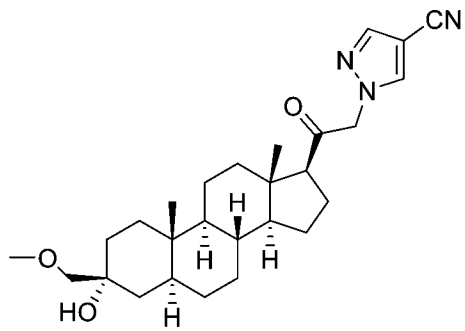
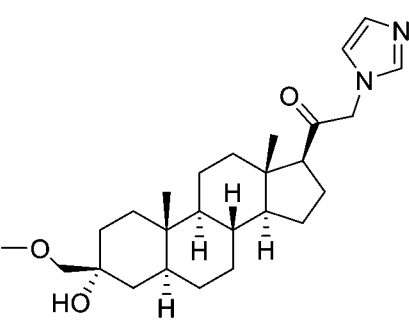
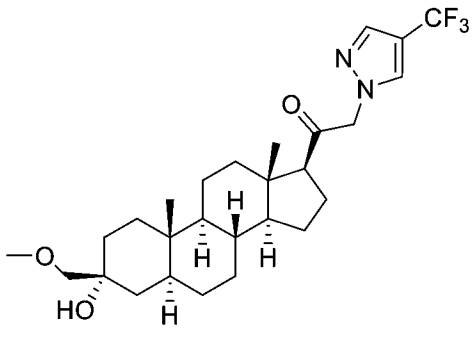
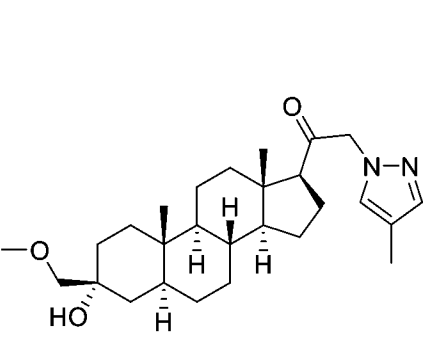
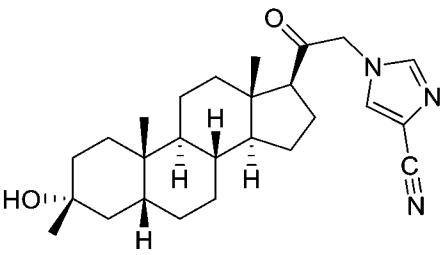
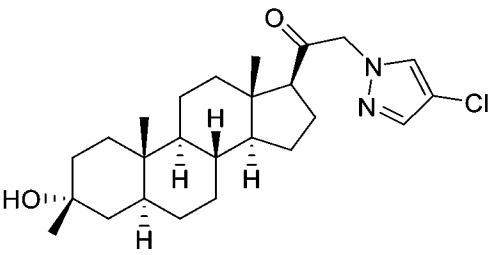
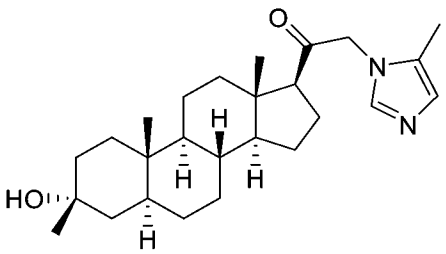
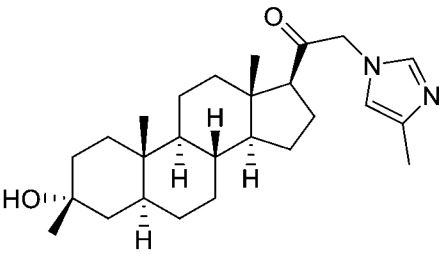
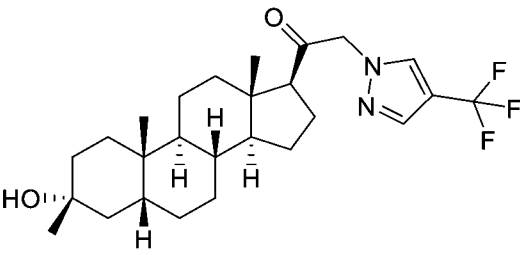
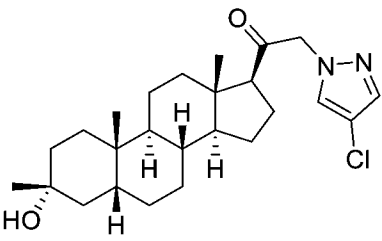
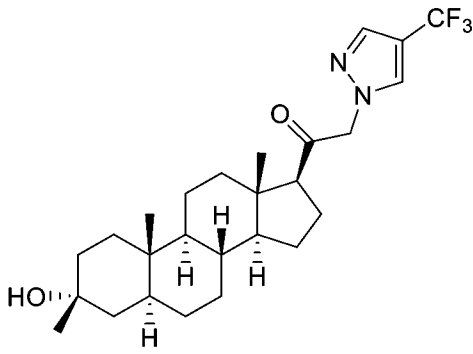
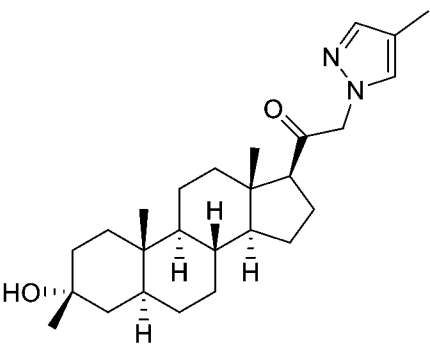


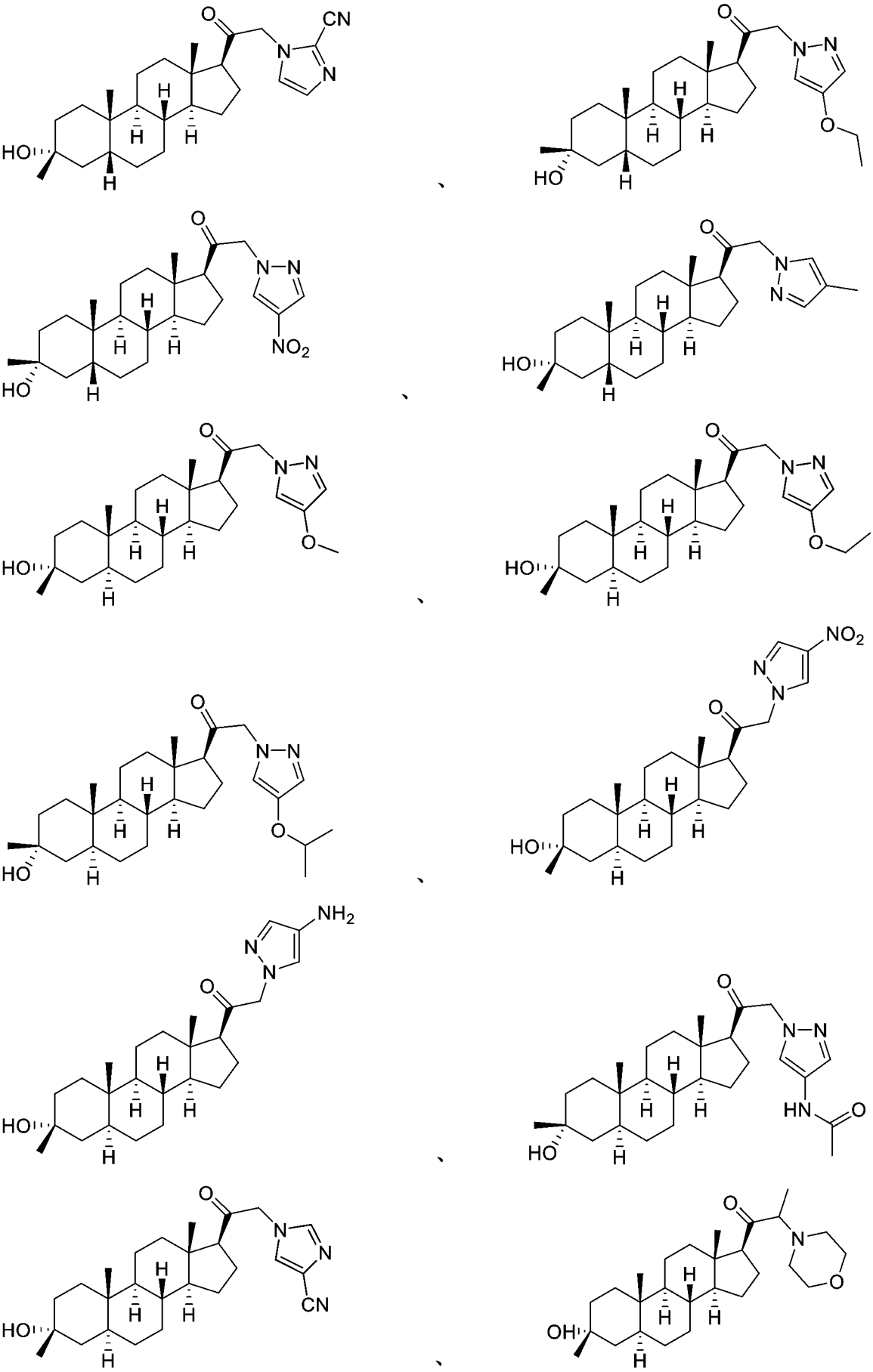


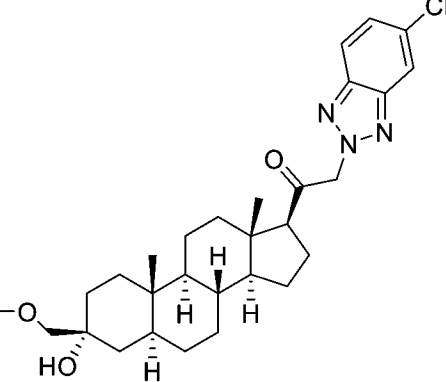
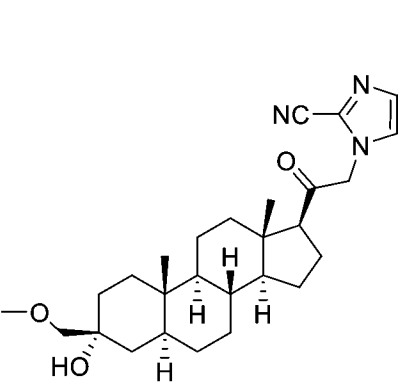
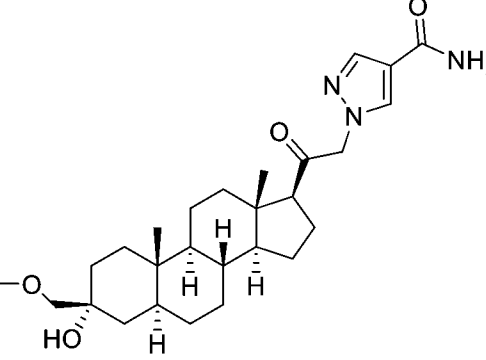
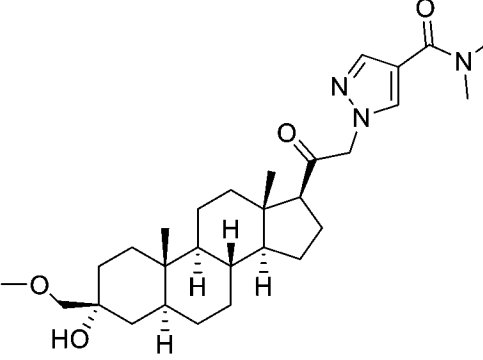
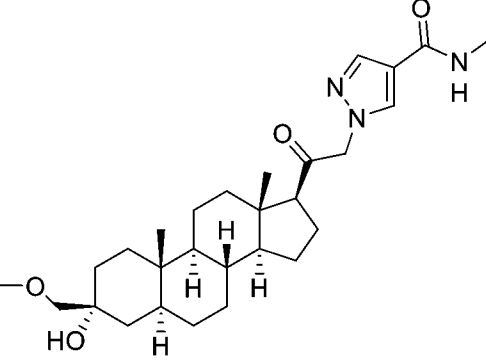
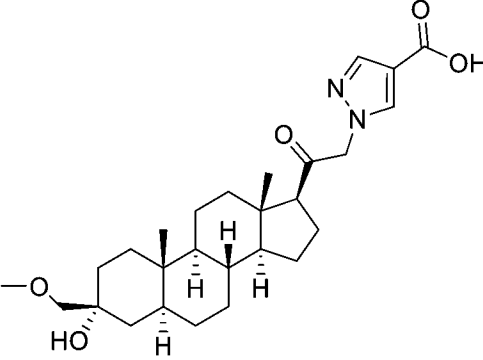
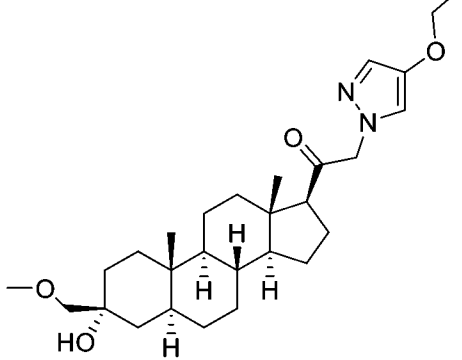
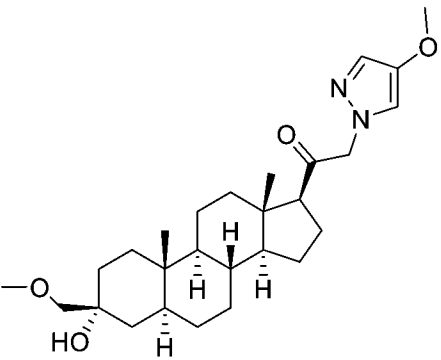
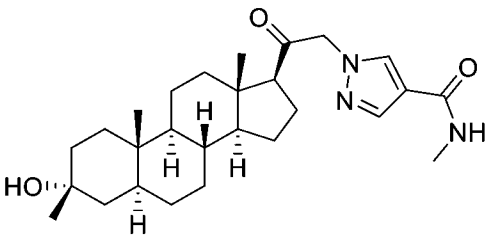
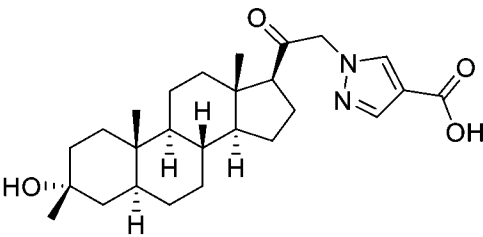


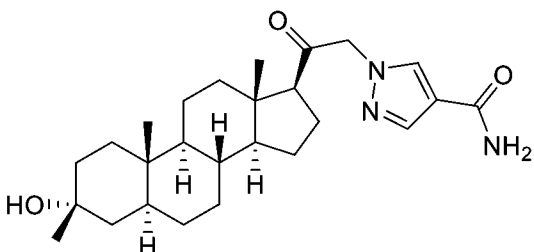
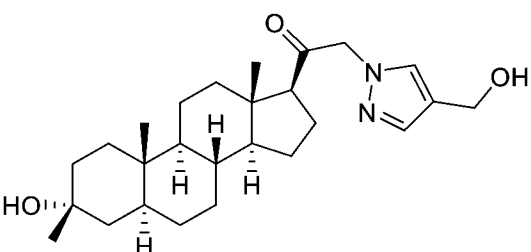
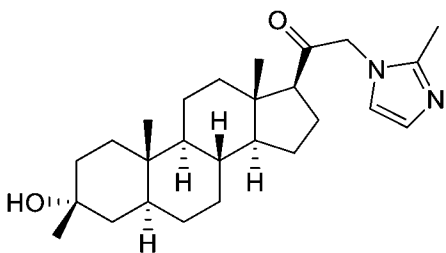
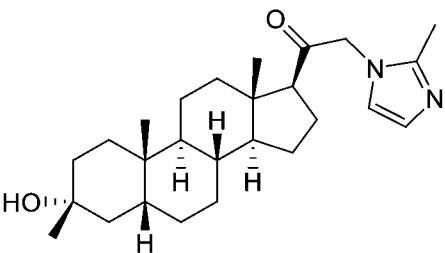
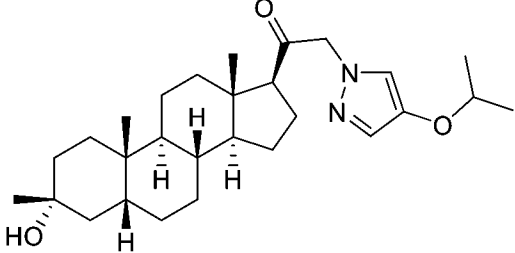
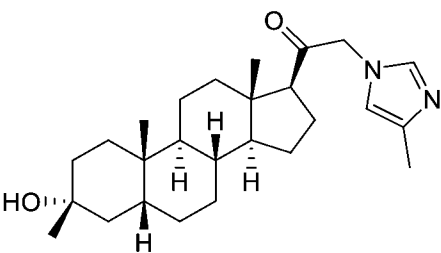
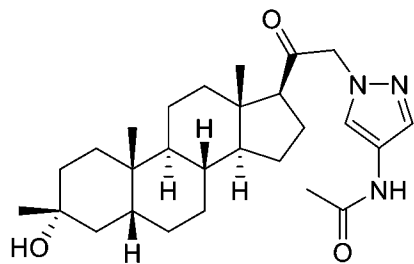
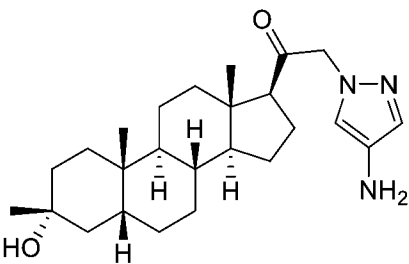
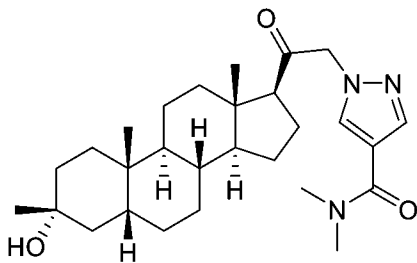
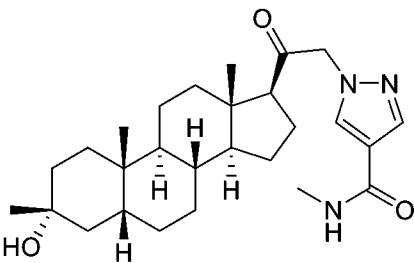
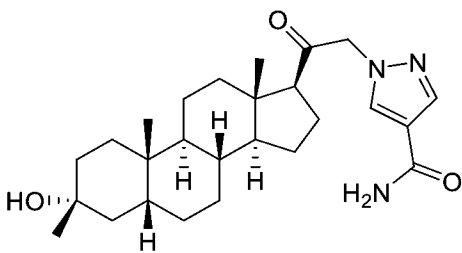
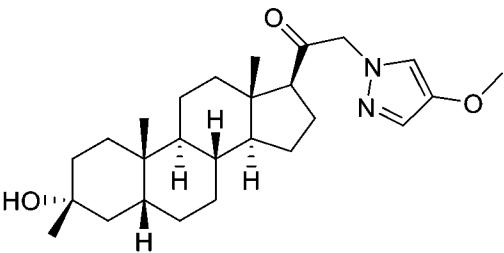


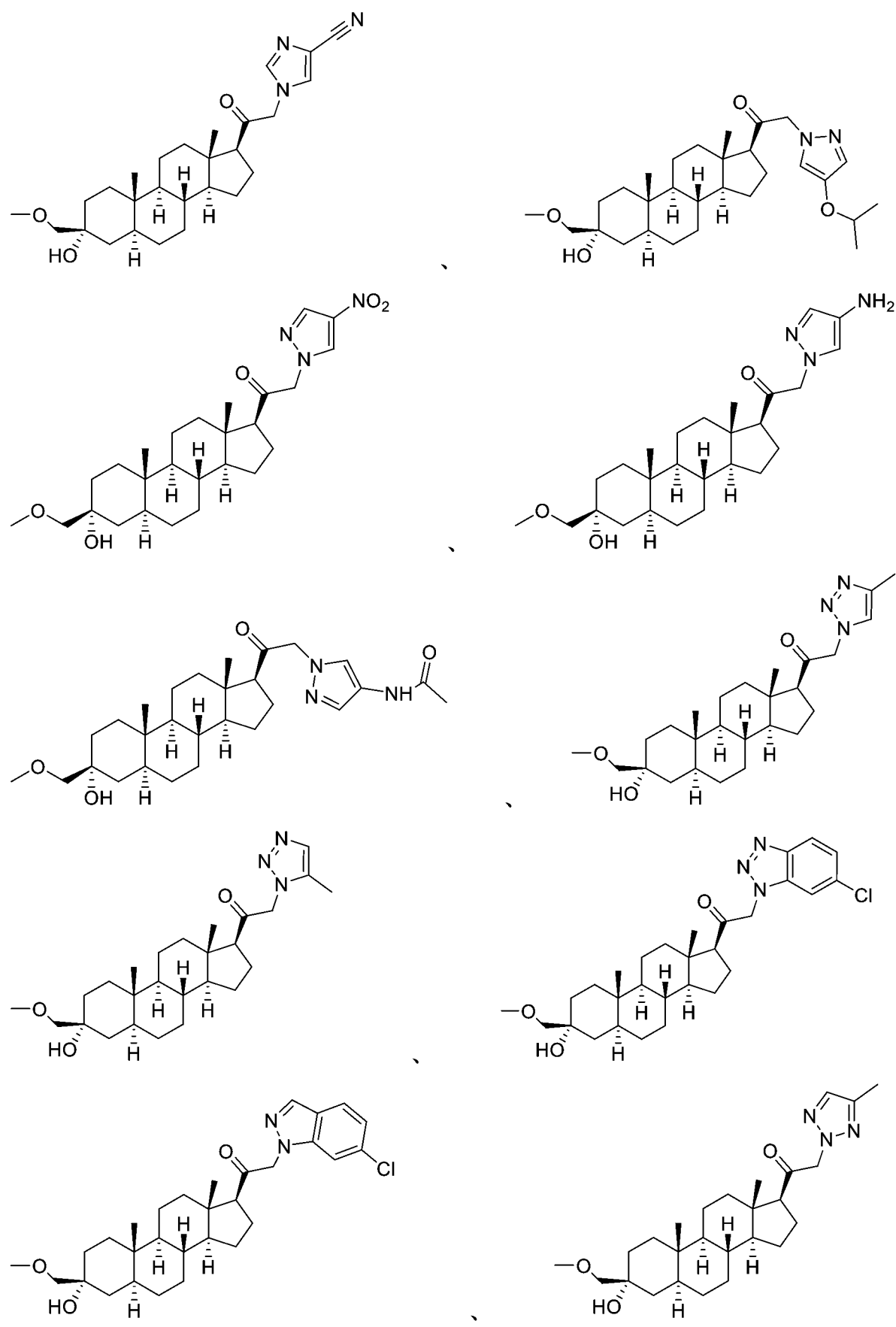


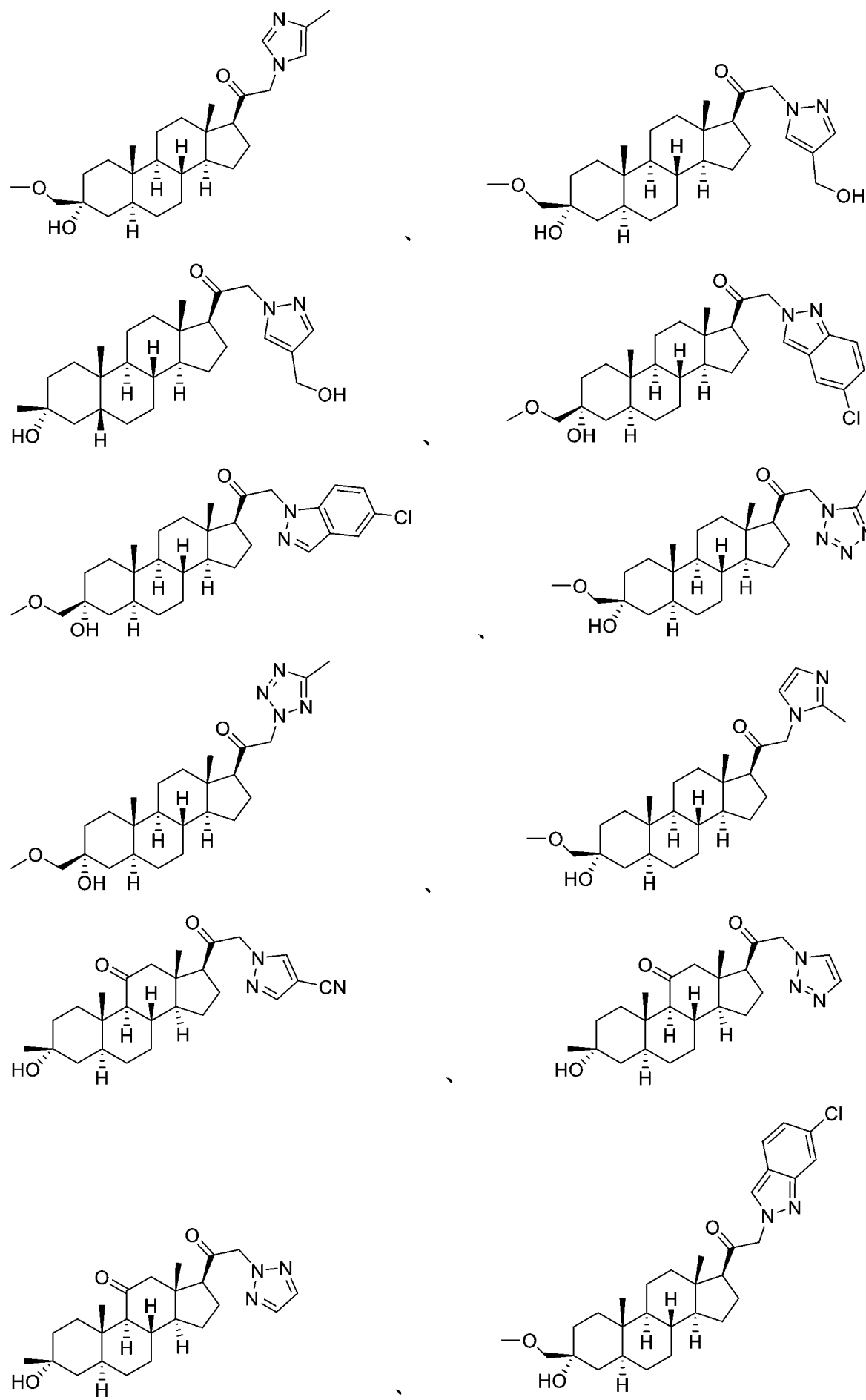


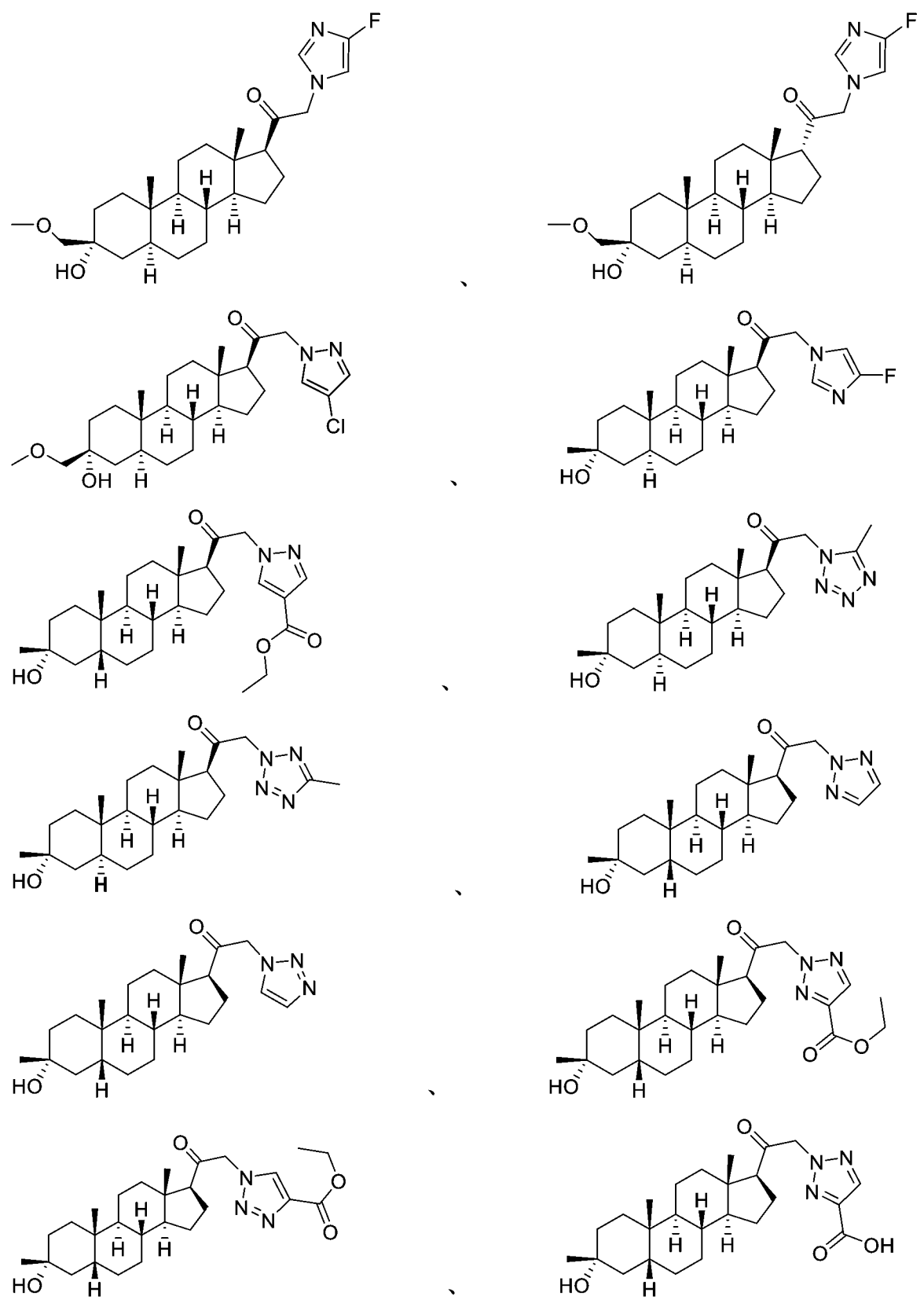


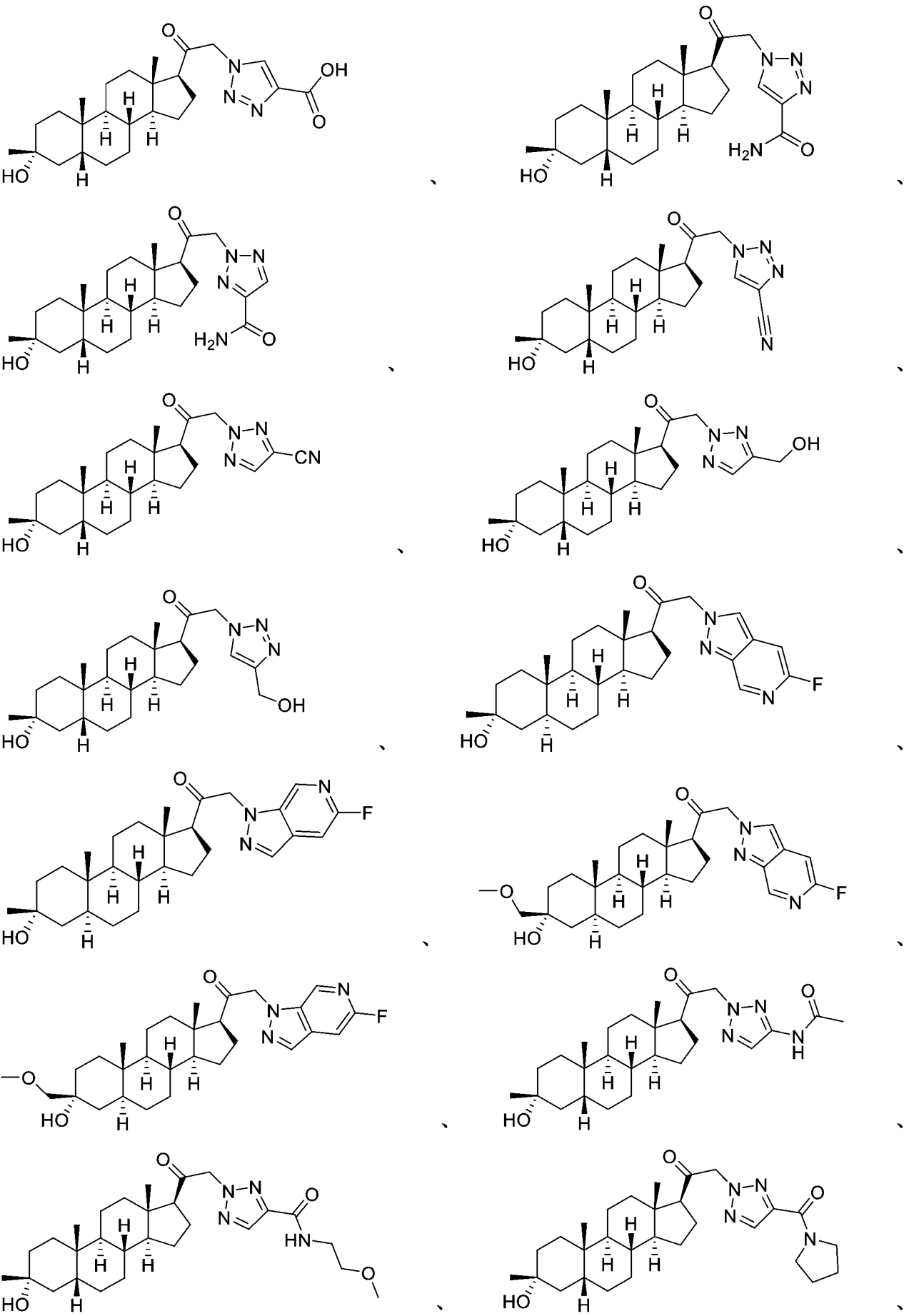


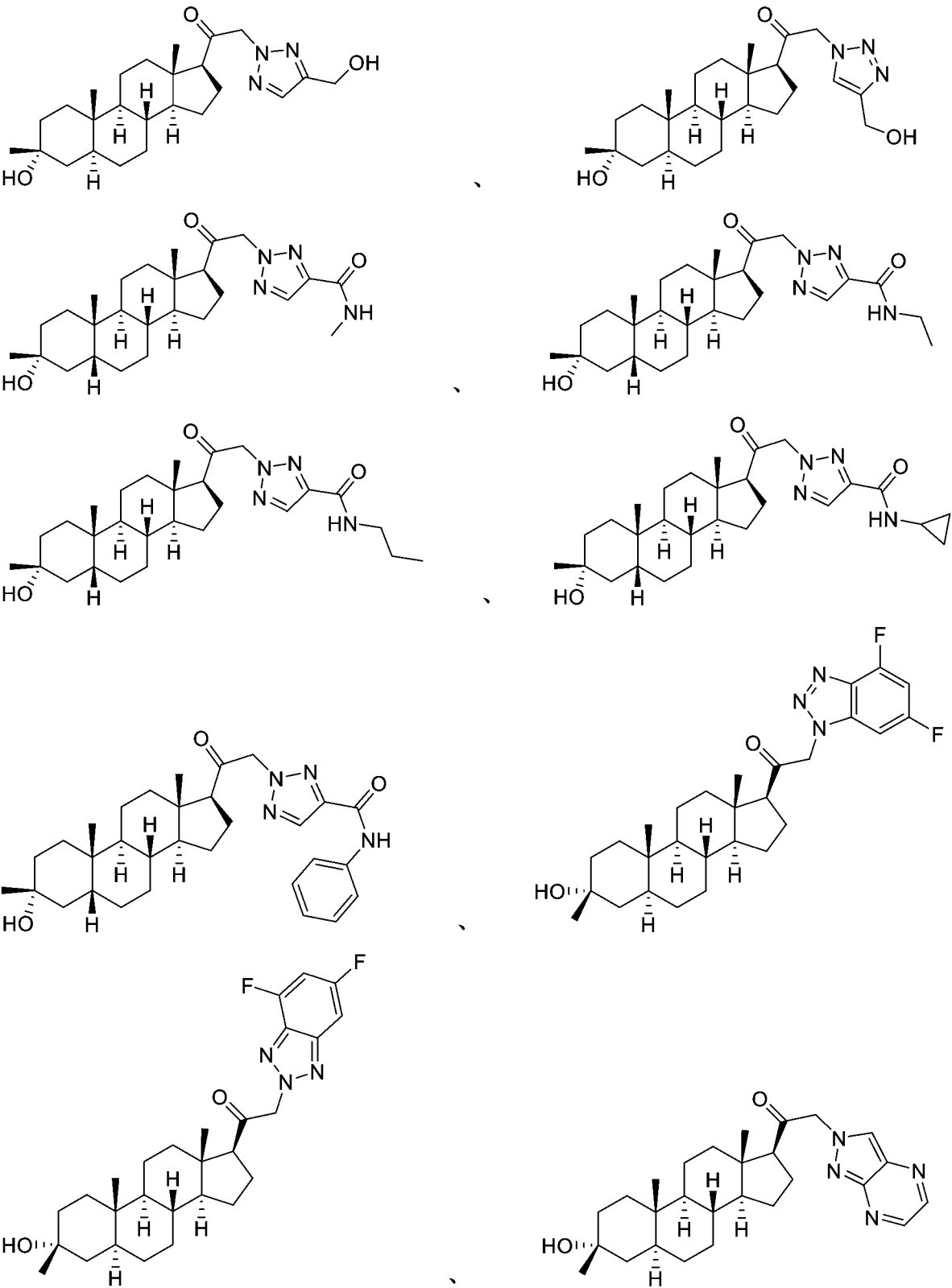


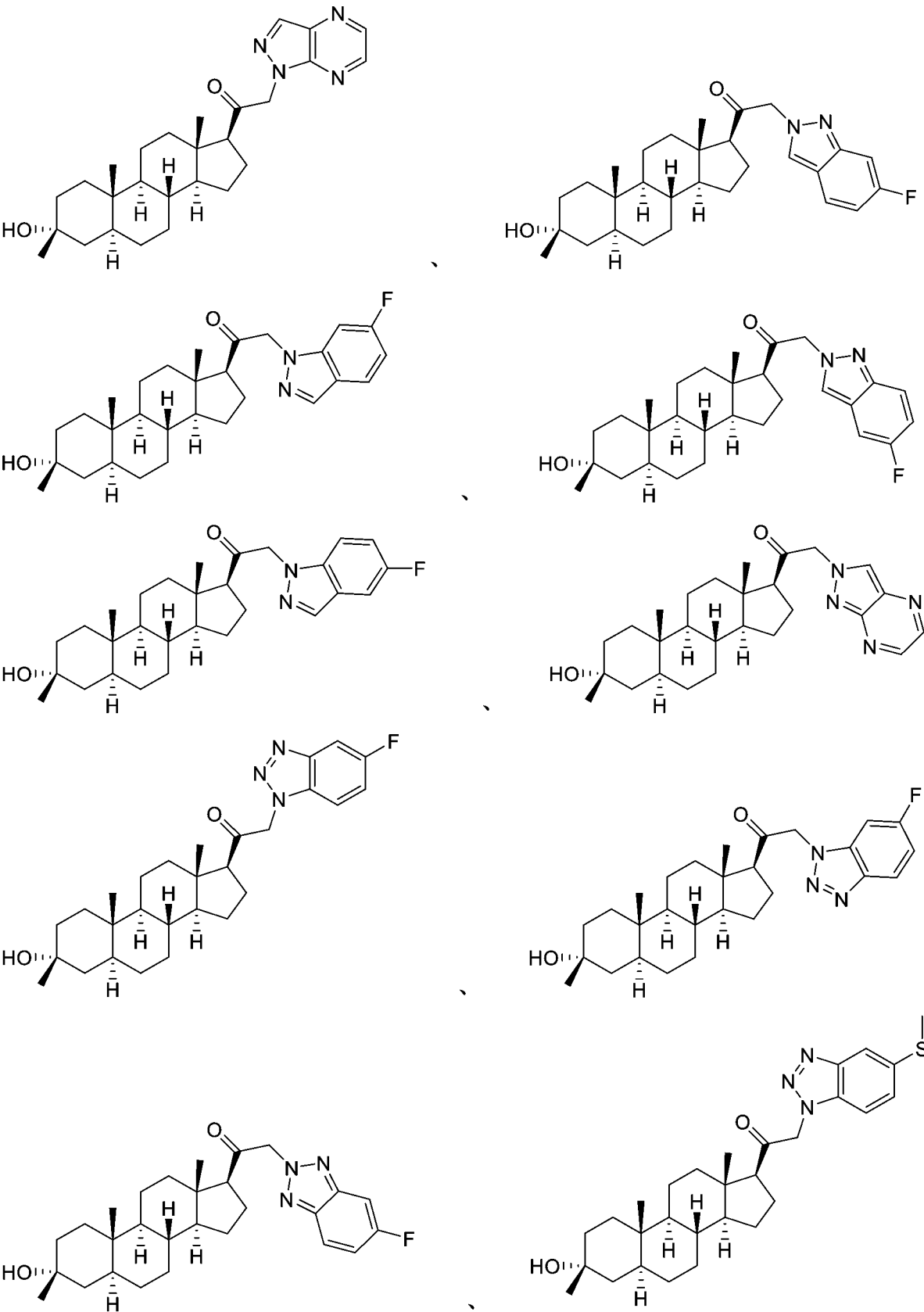


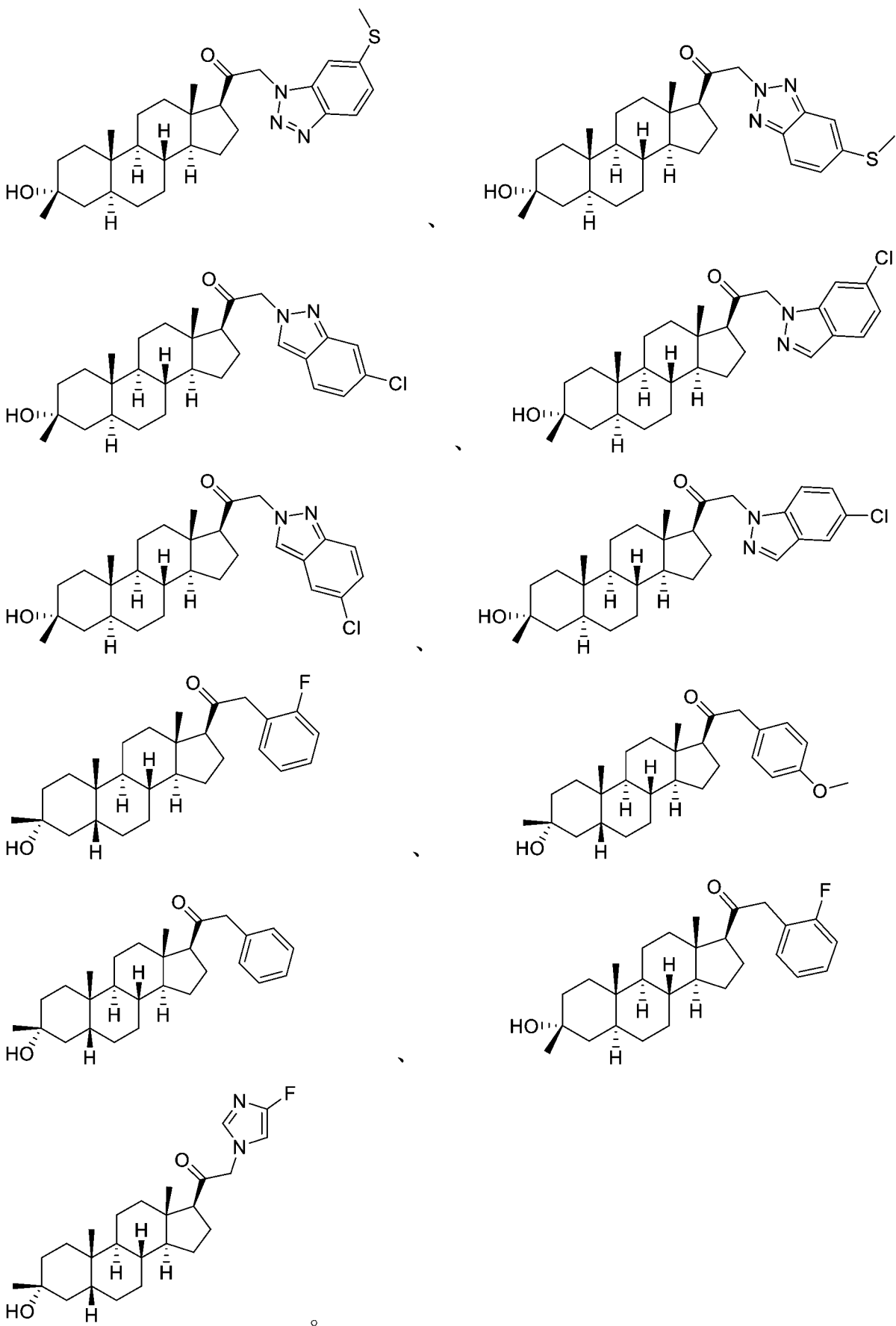












在一個態樣中，提供包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之

醫藥組合物。

在一個態樣中，提供一種在個體中誘導鎮靜及/或麻醉之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種向有需要之個體投與有效量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或式(I)化合物之醫藥組合物的方法，其中該個體在投與兩小時內呈現鎮靜及/或麻醉。

在一實施例中，該個體在投與一小時內呈現鎮靜及/或麻醉。

在一實施例中，該個體立即呈現鎮靜及/或麻醉。

在一實施例中，化合物藉由靜脈內投與來投與。

在一實施例中，化合物長期投與。

在一實施例中，個體為哺乳動物。在一實施例中，個體為人類。

在一實施例中，化合物與另一治療劑組合投與。

在一個態樣中，提供一種治療個體癲癇發作之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種治療個體癲癇症或持續狀態或癲癇持續狀態之方法，該方法包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種治療有需要之個體之與GABA功能相關之病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其中一種式(I)化合物之醫藥組合物。

在一個態樣中，提供一種治療有需要之個體之CNS相關病症之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，CNS相關病症為睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群或耳鳴。

在一實施例中，該個體為患有瑞特氏症候群、X脆折症候群或安格爾曼症候群之個體。

在一實施例中，化合物經口投與。在一實施例中，化合物肌肉投與。

在一個態樣中，提供包含固體組合物及無菌稀釋劑之套組，該固體組合物包含式(I)化合物。

本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物及使用及治療方法，例如用於誘導鎮靜及/或麻醉，用於治療CNS相關病症。

式(I)類固醇、其亞屬及其醫藥學上可接受之鹽在本文中總體稱為「本發明化合物」。

在另一態樣中，提供包含本發明化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在某些實施例中，本發明化合物以有效量提供於醫藥組合物中。在某些實施例中，本發明化合物以治療有效量提供。在某些實施例中，本發明化合物以預防有效量提供。

如本文所描述之本發明化合物在某些實施例中用作GABA調節劑，例如以積極或消極方式影響GABA_A受體。作為中樞神經系統(CNS)之興奮性之調節劑，如藉由其調節GABA_A受體之能力所介導，此類化合物預期具有CNS活性。

因此，在另一態樣中，提供治療有需要之個體之CNS相關病症之方

法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，CNS 相關病症選自由以下組成之群：睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群及耳鳴。在某些實施例中，化合物經口、皮下、靜脈內或肌內投與。在某些實施例中，化合物長期投與。在某些實施例中，化合物連續地投與，例如藉由連續靜脈內輸注。

考慮隨後的**實施方式、實例及申請專利範圍**，熟習此項技術者將顯而易見其他目的及優勢。

定義

化學定義

以下更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, *化學與物理學手冊*(*Handbook of Chemistry and Physics*), 第75版, 內封面來識別, 且特定官能基一般如其中所描述來定義。另外, 有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下各者中: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith 及 March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

本文所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心, 且因此可以各種

異構體形式(例如對映異構體及/或非對映異構體)存在。舉例而言，本文所描述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體之混合物形式，包括外消旋混合物及其中一或多種立體異構體增濃之混合物。異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法自混合物中分離，該等方法包括對掌性高壓液相層析(HPLC)、超臨界流體層析(SFC)及對掌性鹽之形成及結晶；或較佳異構體可藉由不對稱合成製備。參見，例如 Jacques 等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilén 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilén, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體形式及替代地呈各種異構體之混合物形式的本文所描述之化合物。

如本文所使用，純對映異構化合物實質上不含化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，對映異構體過量)。換言之，化合物之「S」形式實質上不含化合物之「R」形式，且因此呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構性純」或「純對映異構體」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或99.9重量%之對映異構體。在某些實施例中，重量係基於化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。

在本文提供之組合物中，對映異構性純化合物可與其他活性或非活性成分一起存在。舉例而言，包含對映異構性純R-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構性純R-化合物。在某些實施例中，此類組合物中對映異構性純R-化合物可例如包含以化合物總重量計至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物。舉例而言，包含對映異構性純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構性純S-化合物。在某些實施例中，此類組合物中對映異構性純S-化合物可例如包含以化合物總重量計至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物。在某些實施例中，活性成分可在幾乎無賦形劑或載劑之情況下調配。

本文所描述之化合物亦可包含一或多種同位素取代。舉例而言，H可為任何同位素形式，包括¹H、²H (D或氘)及³H (T或氚)；C可為任何同位素形式，包括¹²C、¹³C及¹⁴C；O可為任何同位素形式，包括¹⁶O及¹⁸O；及其類似物。

冠詞「一(a及an)」可在本文中用於指該冠詞之一個或一個以上(亦即，至少一個)語法對象。舉例而言，「類似物」意謂一個類似物或一個以上類似物。

當列出值的範圍時，意欲在該範圍內涵蓋各值及子範圍。舉例而言，「C₁₋₆烷基」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆烷基。

以下術語意欲具有下文所呈現之意義且適用於理解本發明之描述及預期範疇。

「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基(「C₁₋₂₀烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C₁₋₁₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C₁₋₈烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C₁₋₆烷基」，在本文中亦稱為「低碳烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C₁₋₅烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C₁₋₄烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C₁₋₃烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C₁₋₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C₁烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆烷基」)。C₁₋₆烷基之實例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、異丙基(C₃)、正丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、異丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、三級戊基(C₅)及正己基(C₆)。烷基之額外實例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)及其類似基團。除非另外說明，否則烷基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基(例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基為未經取代之C₁₋₁₀烷基(例如-CH₃)。在某些實施例中，烷基為經取代之C₁₋₁₀烷基。常用烷基縮寫包括 Me (-CH₃)、Et (-CH₂CH₃)、iPr (-CH(CH₃)₂)、nPr (-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)。

「烯基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵且無參鍵之直鏈或分支鏈烴基(「C₂₋₂₀烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C₂₋₁₀烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C₂₋₈烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆烯基」)。在一

些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C₂₋₅烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C₂₋₄烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C₂₋₃烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C₂烯基」)。一或多個碳-碳雙鍵可為內部(諸如在2-丁烯基中)或末端(諸如在1-丁烯基中)的。C₂₋₄烯基之實例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)及其類似基團。C₂₋₆烯基之實例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)及其類似基團。烯基之額外實例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)及其類似基團。除非另外說明，否則烯基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基(例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基為未經取代之C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，烯基為經取代之C₂₋₁₀烯基。

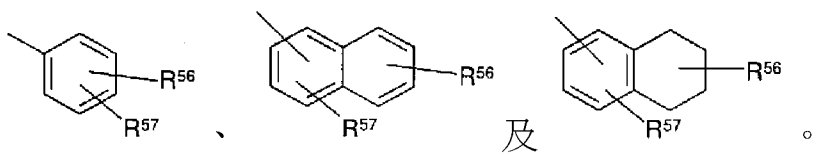
「炔基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳參鍵及視情況存在之一或多個雙鍵的直鏈或分支鏈烴基(「C₂₋₂₀炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至10個碳原子(「C₂₋₁₀炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「C₂₋₈炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「C₂₋₅炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「C₂₋₄炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「C₂₋₃炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「C₂炔基」)。一或多個碳-碳參鍵可為內部(諸如在2-丁炔基中)或末端(諸如在1-丁炔基中)的。C₂₋₄炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)及

其類似基團。C₂₋₆烯基之實例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)及其類似基團。炔基之額外實例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)及其類似基團。除非另外說明，否則炔基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基(例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基為未經取代之C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，炔基為經取代之C₂₋₁₀炔基。

「芳基」係指具有提供於芳環系統中之6至14個環碳原子及零個雜原子之單環或多環(例如雙環或三環) 4n+2芳環系統(例如具有在環狀陣列中共用之6、10或14 π 個電子)之基團(「C₆₋₁₄芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C₆芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C₁₀芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C₁₄芳基」；例如蒽基)。「芳基」亦包括如上文所定義之芳環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點在芳環上，且在此等情況下，碳原子之數量繼續指示芳環系統中碳原子之數量。芳基包括(但不限於)苯基、萘基、茚基及四氫萘基。除非另外說明，否則芳基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代之C₆₋₁₄芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之C₆₋₁₄芳基。

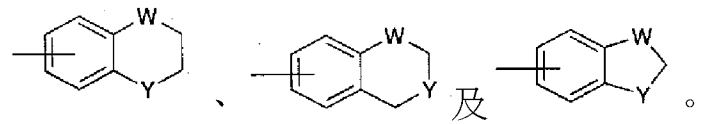
在某些實施例中，芳基經選自鹵基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈鹵烷基、氰基、經基、C₁-C₈烷氧基及胺基之基團中之一或多者取代。

代表性經取代之芳基之實例包括以下



其中， R^{56} 及 R^{57} 中之一者可為氫，且 R^{56} 及 R^{57} 中之至少一者各自獨立地選自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 鹵烷基、4員至10員雜環基、烷醯基、 C_1 - C_8 烷氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 COO 烷基、 COO 芳基、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、S-烷基、So烷基、 SO_2 烷基、S芳基、So芳基、 SO_2 芳基；或 R^{56} 及 R^{57} 可自5至8個原子接合形成環狀環(飽和或不飽和)，其視情況含有選自N、O或S之群的一或多個雜原子。 R^{60} 及 R^{61} 獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、5員至10員雜芳基或經取代之5員至10員雜芳基。

具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



其中各W選自 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O及S；且各Y選自羰基、 NR^{66} 、O及S；且 R^{66} 獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基及5員至10員雜芳基。

除非另外陳述，否則「鹵基」或「鹵素」獨立地或作為另一取代基之一部分，意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。術語「鹵化物」本身或作為另一取代基之一部分，指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些實施例中，鹵基為氟或氯。

「鹵烷基」及「鹵烷氧基」可包括經一或多個鹵基或其組合取代之烷基及烷氧基結構。舉例而言，術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括

其中鹵基為氟基之鹵烷基及鹵烷氧基。

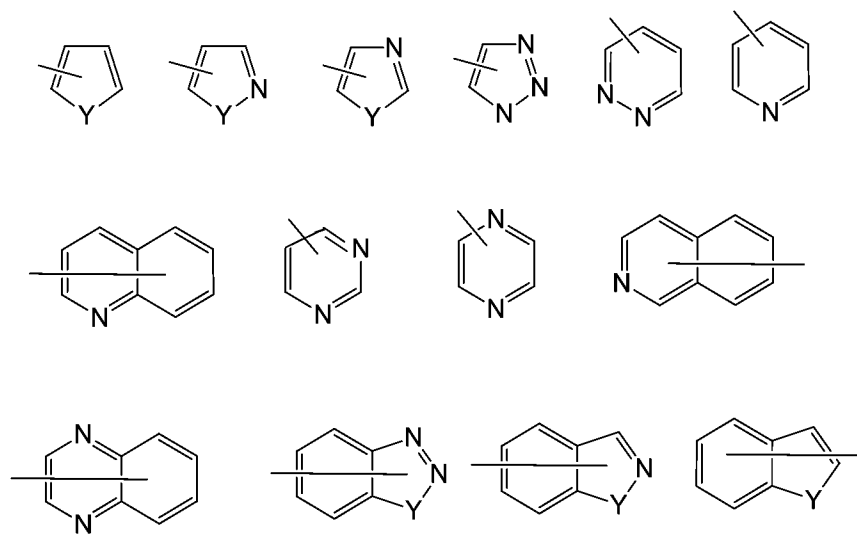
「雜芳基」係指具有提供於芳環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員單環或雙環 $4n+2$ 芳環系統(例如具有在環狀陣列中共用之6或10 π 個電子)之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至10員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括如上文所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接點在雜芳基環上，且在此等情況下，環成員之數量繼續指示雜芳基環系統中環成員之數量。「雜芳基」亦包括如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此等情況下，環成員之數量指示稠合(芳基/雜芳基)環系統中環成員之數量。其中一個環不含雜原子之雙環雜芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基及其類似基團)，連接點可在任一環上，亦即，攜帶雜原子之環(例如2-吡啶基)或不含雜原子之環(例如5-吡啶基)。

在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至8員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至6員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至6員雜芳基」)。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至2個選自氮、氧及硫之環

雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外說明，否則雜芳基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之5員至14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之5員至14員雜芳基。

含有一個雜原子之例示性5員雜芳基包括(但不限於)吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之例示性5員雜芳基包括(但不限於)咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之例示性5員雜芳基包括(但不限於)三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之例示性5員雜芳基包括(但不限於)四唑基。含有一個雜原子之例示性6員雜芳基包括(但不限於)吡啶基。含有兩個雜原子之例示性6員雜芳基包括(但不限於)噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三個或四個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括(但不限於)三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之例示性7員雜芳基包括(但不限於)氮呋基、氧呋基及噻呋基。例示性5,6-雙環雜芳基包括(但不限於)吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳基包括(但不限於)喹啉基、喋啉基、喹啶基、異喹啶基、吡啶基、喹啶基、酞嗪基及喹啶基。

代表性雜芳基之實例包括下式：



其中各Y選自羰基、N、NR⁶⁵、O及S；且R⁶⁵獨立地為氫、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基、4員至10員雜環基、C₆-C₁₀芳基及5員至10員雜芳基。

「碳環基」或「碳環」係指在非芳環系統中具有3至10個環碳原子(「C₃₋₁₀碳環基」)及零個雜原子之非芳族環烴基。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆」碳環基)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C₅₋₁₀」碳環基)。例示性C₃₋₆碳環基包括(但不限於)環丙基(C₃)、環丙烯基(C₃)、環丁基(C₄)、環丁烯基(C₄)、環戊基(C₅)、環戊烯基(C₅)、環己基(C₆)、環己烯基(C₆)、環己二烯基(C₆)及其類似基團。例示性C₃₋₈碳環基包括(但不限於)前述C₃₋₆碳環基以及環庚基(C₇)、環庚烯基(C₇)、環庚二烯基(C₇)、環庚三烯基(C₇)、環辛基(C₈)、環辛烯基(C₈)、雙環[2.2.1]庚基(C₇)、雙環[2.2.2]辛基(C₈)及其類似基團。例示性C₃₋₁₀碳環基包括(但不限於)前述C₃₋₈碳環基以及環壬基(C₉)、環壬烯基(C₉)、環癸基(C₁₀)、環癸烯基(C₁₀)、八氫-1*H*-茚基(C₉)、十氫萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)及其類似基團。如前述實例所說明，在某些實施例中，碳環基為單環(「單環碳環基」)或含有稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」)，

且可為飽和的或可為部分不飽和的。「碳環基」亦包括如上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點在碳環基環上，且在此等情況下，碳之數量繼續指示碳環系統中之碳之數量。除非另外說明，否則碳環基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基為未經取代之C₃₋₁₀碳環基。在某些實施例中，碳環基為經取代之C₃₋₁₀碳環基。

在一些實施例中，「碳環基」為具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C₃₋₁₀環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C₅₋₆」環烷基)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C₅₋₁₀環烷基」)。C₅₋₆環烷基之實例包括環戊基(C₅)及環己基(C₆)。C₃₋₆環烷基之實例包括前述C₅₋₆環烷基以及環丙基(C₃)及環丁基(C₄)。C₃₋₈環烷基之實例包括前述C₃₋₆環烷基以及環庚基(C₇)及環辛基(C₈)。除非另外說明，否則環烷基之各例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之C₃₋₁₀環烷基。

「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3員至10員非芳環系統之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3員至10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和的或

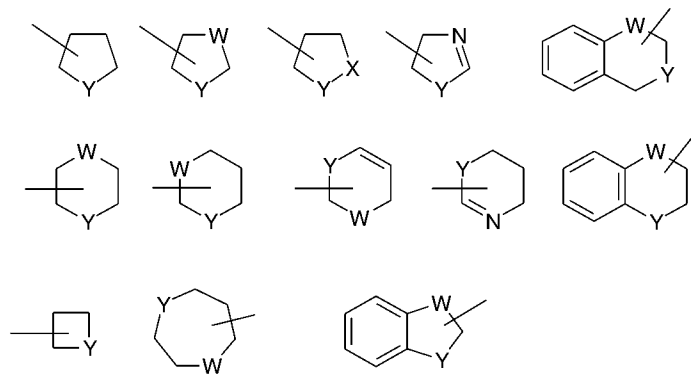
可為部分不飽和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點在碳環基或雜環基環上，或如上文所定義之雜環基與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點在雜環基環上，且在此等情況下，環成員之數量繼續指示雜環基環系統中之環成員之數量。除非另外說明，否則雜環基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之3員至10員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之3員至10員雜環基。

在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5員至10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至8員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至6員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至6員雜環基」)。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括(但不限於)環氮乙基、環氧乙基、環硫乙基。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻

吩基、吡咯啉基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)二氧戊環基、氧硫呋喃基、二硫呋喃基及噁唑啉-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)三唑啉基、氧雜二唑啉基及硫雜二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌啉基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)三氮雜環己烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括(但不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括(但不限於)氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。與C₆芳環稠合之例示性5員雜環基(在本文中亦稱為5,6-雙環雜環)包括(但不限於)吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮及其類似基團。與芳環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱為6,6-雙環雜環)包括(但不限於)四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

雜環基之特定實例展示於以下說明性實例中：



其中各W選自CR⁶⁷、C(R⁶⁷)₂、NR⁶⁷、O及S；且各Y選自NR⁶⁷、O及S；且R⁶⁷獨立地為氫、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基、4員至10員雜環基、C₆-C₁₀芳基及5員至10員雜芳基。此等雜環基環可視情況經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、鹵胺基、鹵氧基、烷氧基、烷氧羰

基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基(例如醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、巯基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基及-S(O)₂-芳基。取代基團包括羰基或硫羰基，其提供例如內醯胺及脲衍生物。

「醯基」係指基團-C(O)R²⁰，其中R²⁰為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，如本文所定義。「烷醯基」為醯基，其中R²⁰為除氫外之基團。代表性醯基包括(但不限於)甲醯基(-CHO)、乙醯基(-C(=O)CH₃)、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基(-C(=O)Ph)、苯甲基羰基(-C(=O)CH₂Ph)、-C(O)-C₁-C₈烷基、-C(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-C(O)-(CH₂)_t(5員至10員雜芳基)、-C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀環烷基)及-C(O)-(CH₂)_t(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數。在某些實施例中，R²¹為經鹵基或羥基取代之C₁-C₈烷基；或C₃-C₁₀環烷基、4員至10員雜環基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5員至10員雜芳基或雜芳烷基，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之C₁-C₄烷基、鹵基、未經取代之C₁-C₄烷氧基、未經取代之C₁-C₄鹵烷基、未經取代之C₁-C₄羥烷基或未經取代之C₁-C₄鹵烷氧基或羥基。

「醯胺基」係指基團-NR²²C(O)R²³，其中R²²及R²³之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，如本文所定義，

或 R^{22} 為胺基保護基。例示性「醯胺基」包括(但不限於)甲醯胺基、乙醯胺基、環己基羰基胺基、環己基甲基-羰基胺基、苯甲醯胺基及苯甲基羰基胺基。特定例示性「醯胺基」為 $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (5員至10員雜芳基)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 環烷基)及 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (4員至10員雜環基)，其中 t 為0至4之整數，且各 R^{24} 獨立地表示氫或 C_1-C_8 烷基。在某些實施例中， R^{25} 為H、經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5員至10員雜芳基或雜芳烷基，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵烷氧基或羥基；且 R^{26} 為H、經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5員至10員雜芳基或雜芳烷基，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵烷氧基或羥基；限制條件為 R^{25} 及 R^{26} 中之至少一者不為H。

「醯氧基」係指基團 $-OC(O)R^{27}$ ，其中 R^{27} 為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，如本文所定義。代表性實例包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基及苯甲基羰基。在某些實施例中， R^{28} 為經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5員至10員雜芳基或雜

芳烷基，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基或羥基。

「烷氧基」係指基團-OR²⁹，其中R²⁹為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。特定烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基為低碳烷氧基，亦即，在1與6個碳原子之間。其他特定烷氧基具有1與4之間的碳原子。

在某些實施例中，R²⁹為具有1個或1個以上取代基，例如1至5個取代基，且尤其1至3個取代基，尤其1個取代基之基團，該取代基選自由以下組成之群：胺基、經取代之胺基、 C_6 - C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、鹵素、5員至10員雜芳基、羥基、硝基、硫烷氧基、硫芳氧基、巰基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-及芳基-S(O)₂-。例示性「經取代之烷氧基」包括(但不限於)-O-(CH₂)_t(C_6 - C_{10} 芳基)、-O-(CH₂)_t(5員至10員雜芳基)、-O-(CH₂)_t(C_3 - C_{10} 環烷基)及-O-(CH₂)_t(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數，且任何存在之芳基、雜芳基、環烷基或雜環基可自身經以下各者取代：未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基或羥基。特定例示性『經取代之烷氧基』為 -OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂Ph、-OCH₂-環丙基、-OCH₂CH₂OH及-OCH₂CH₂Nme₂。

『胺基』係指基團-NH₂。

「經取代之胺基」係指式-N(R³⁸)₂胺基，其中R³⁸為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或胺基保護基，其中R³⁸中之至少一者不為氫。在某些實施例中，各R³⁸獨立地選自氫、C₁-C₈烷基、C₃-C₈烯基、C₃-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環基或C₃-C₁₀環烷基或經鹵基或羥基取代之C₁-C₈烷基、經鹵基或羥基取代之C₃-C₈烯基、經鹵基或羥基取代之C₃-C₈炔基或-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-(CH₂)_t(5員至10員雜芳基)、-(CH₂)_t(C₃-C₁₀環烷基)或-(CH₂)_t(4員至10員雜環基)，其中t為0與8之間的整數，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之C₁-C₄烷基、鹵基、未經取代之C₁-C₄烷氧基、未經取代之C₁-C₄鹵烷基、未經取代之C₁-C₄羥烷基或未經取代之C₁-C₄鹵烷氧基或羥基；或兩個R³⁸基團接合形成伸烷基。

例示性「經取代之胺基」包括(但不限於)-NR³⁹-C₁-C₈烷基、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(5員至10員雜芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₃-C₁₀環烷基)及-NR³⁹-(CH₂)_t(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數(例如1或2)，各R³⁹獨立地表示氫或C₁-C₈烷基；且任何存在之烷基可自身經鹵基、經取代或未經取代之胺基或羥基取代；且任何存在之芳基、雜芳基、環烷基或雜環基可自身經以下各者取代：未經取代之C₁-C₄烷基、鹵基、未經取代之C₁-C₄烷氧基、未經取代之C₁-C₄鹵烷基、未經取代之C₁-C₄羥烷基或未經取代之C₁-C₄鹵烷氧基或羥基。為避免疑問，術語『經取代之胺基』包括基團烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷基芳基胺

基、經取代之烷基芳基胺基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、二烷胺基及經取代之二烷胺基，如下文所定義。經取代之胺基涵蓋單取代胺基及二取代胺基兩者。

「疊氮基」係指基團- N_3 。

「胺甲醯基」或「醯胺基」係指基團- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

「經取代之胺甲醯基」或「經取代之醯胺基」係指基團- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{62})_2$ ，其中各 R^{62} 獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或胺基保護基，其中 R^{62} 中之至少一者不為氫。在某些實施例中， R^{62} 選自H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基及5員至10員雜芳基或經鹵基或羥基取代之 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 環烷基、4員至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或5員至10員雜芳基，其中之每一者經以下各者取代：未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵烷氧基或羥基；限制條件為至少一個 R^{62} 不為H。

「羧基」係指基團- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

「氰基」係指基團-CN。

「羥基」係指基團-OH。

「硝基」係指基團- NO_2 。

「乙烯基」係指經取代或未經取代之- $(\text{C}=\text{C})$ -。「伸乙基」係指經取代或未經取代之- $(\text{C}-\text{C})$ -。「乙炔基」係指- $(\text{C}\equiv\text{C})$ -。

「含氮雜環基」意謂含有至少一個氮原子之4員至7員非芳族環基，

例如但(但不限於)嗎啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、吡咯啶(例如2-吡咯啶基及3-吡咯啶基)、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及N-烷基哌嗪，諸如N-甲基哌嗪。特定實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

如本文所定義之烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之碳環基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」無論是否在術語「視情況」之前，意謂存在於基團(例如碳或氮原子)上之至少一個氫經可容許的取代基置換，例如取代後產生穩定化合物(例如不會諸如藉由重組、環化、消除或其他反應自發地經歷轉化之化合物)之取代基。除非另外指明，否則「經取代」之基團在基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置經取代時，取代基在各位置處相同或不同。術語「經取代」預期包括經有機化合物之所有可容許的取代基、使得穩定化合物形成之本文所描述之任何取代基取代。本發明涵蓋任何及所有此類組合以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數且使得穩定部分形成之如本文所描述之任何適合取代基。

例示性碳原子取代基包括(但不限於)鹵素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-

$\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{Osi}(\text{R}^{\text{aa}})_3-$
 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、
 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、
 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、
 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至14員雜環基、
 C_{6-14} 芳基及5員至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{aa} 之各例獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5員至14員雜芳基，或兩個 R^{aa} 基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{bb} 之各例獨立地選自氫、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、
 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、

$P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5員至14員雜芳基，或兩個 R^{bb} 基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{cc} 之各例獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5員至14員雜芳基，或兩個 R^{cc} 基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{dd} 之各例獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{gg} 基團取代；

R^{ee} 之各例獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、3員至10員雜環基及3員至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{eg} 基團取代；

R^{ff} 之各例獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3員至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基及5員至10員雜芳基，或兩個 R^{ff} 基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{eg} 基團取代；及

R^{eg} 之各例獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-$

$\text{Osi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3\text{-C(=S)N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C(=S)NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 C(=S)NH_2 、 $-\text{C(=O)S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(=S)SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SC(=S)SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{P(=O)}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{P(=O)}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP(=O)}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP(=O)}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{全鹵烷基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{芳基}$ 、3員至10員雜環基、5員至10員雜芳基；其中 X^- 為相對離子。

「相對離子」或「陰離子相對離子」為與陽離子四級胺基締合的帶負電基團以便維持電子電中性。例示性相對離子包括鹵化物離子(例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、磺酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根及其類似物)及羧酸根離子(例如乙酸根、醋酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羥乙酸根及其類似物)。

價數允許時，氮原子可經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。例示性氮原子取代基包括(但不限於)氫、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=O)N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=S)N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C(=O)SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C(=S)SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P(=O)}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P(=O)}(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 $\text{C}_{1-10}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-10}\text{全鹵烷基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳環基}$ 、3員至14員雜環基、 $\text{C}_{6-14}\text{芳基}$ 及5員至14員雜芳基，或兩個連接至氮原子之 R^{cc} 基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代，且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 及 R^{dd} 如上文所定義。

在某些實施例中，存在於氮原子上之取代基為胺基保護基(在本文中亦稱為氮保護基)。胺基保護基包括(但不限於)-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)OR^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-S(=O)₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳環基、3員至14員雜環基、C₆₋₁₄芳基及5員至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。胺基保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者，該文獻以引用之方式併入本文中。

例示性胺基保護基包括(但不限於)醯胺基團(例如-C(=O)R^{aa})，其包括(但不限於)甲醯胺及乙醯胺；胺基甲酸酯基團(例如-C(=O)OR^{aa})，其包括(但不限於)胺基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸第三丁酯(BOC)及胺基甲酸苄甲酯(Cbz)；磺醯胺基團(例如-S(=O)₂R^{aa})，其包括(但不限於)對甲苯磺醯胺(Ts)、甲磺醯胺(Ms)及N-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲胺(SEM)。

在某些實施例中，存在於氧原子上之取代基為氧保護基(亦稱為羥基保護基)。氧保護基包括(但不限於)-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂及-P(=O)(NR^{bb})₂，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。氧保護基為此項技術中

熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者, 該文獻以引用之方式併入本文中。

例示性氧保護基包括(但不限於)甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苯甲基(Bn)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基甲氧苯基矽烷基(TBMPS)、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)及甲苯磺酸酯(Ts)。

在某些實施例中, 存在於硫原子上之取代基為硫保護基(亦稱為硫醇保護基)。硫保護基包括(但不限於)-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂及-P(=O)(NR^{bb})₂, 其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。硫保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者, 該文獻以引用之方式併入本文中。

此等及其他例示性取代基更詳細地描述於**實施方式、實例及申請專利範圍**中。本發明並不意欲以任何方式受取代基之上述例示性清單限制。

其他定義

如本文所使用, 術語「調節」係指抑制或增強GABA受體功能。「調節劑」(例如調節劑化合物)可為例如GABA受體之促效劑、部分促效劑、拮抗劑或部分拮抗劑。

「醫藥學上可接受」意謂聯邦政府或州政府之管理機構或除美國外

之國家的相應機構批准或可由其批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中用於動物且更特定言之用於人類中。

「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受且具有母體化合物之所需藥理學活性之本發明化合物之鹽。特定言之，此類鹽無毒，可為無機酸加成鹽或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。特定言之，此類鹽包括：(1)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似酸；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換時；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似鹼)配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及其類似鹽；且當化合物含有鹼性官能基時，進一步包括無毒有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙二酸鹽及其類似鹽。術語「醫藥學上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受的陽離子相對離子。此類陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及其類似陽離子例示。參見例如Berge,等

人, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

「溶劑合物」係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑或水(亦稱為「水合物」)締合的化合物形式。此物理締合包括氫鍵結。習知溶劑包括水、乙醇、乙酸及其類似溶劑。本發明化合物可例如以結晶形式製備且可溶劑化或水合。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，且另外包括化學計量溶劑合物與非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

如本文所使用，術語「同位素變體」係指在一或多個構成該化合物之原子處含有非天然比例之同位素的化合物。舉例而言，化合物之「同位素變體」可含有一或多個非放射性同位素，諸如氘(^2H 或 D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)或其類似物。應理解，在進行此類同位素取代之化合物中，以下原子(若存在)可變化，使得例如任何氫可為 $^2\text{H}/\text{D}$ ，任何碳可為 ^{13}C ，或任何氮可為 ^{15}N ，且此類原子之存在及位置可在此項技術內測定。同樣，在例如所得化合物可用於藥物及/或受質組織分佈研究之情況下，本發明可包括具有放射性同位素之同位素變體之製備。放射性同位素氚(亦即， ^3H)及碳-14(亦即， ^{14}C)鑒於其易於併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。此外，可製備經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代之化合物，且該等化合物將適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以用於檢查受質受體佔有率。本文所提供之化合物的所有同位素變體不論是否具有放射性，均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

「立體異構體」：亦應理解，具有相同分子式但在原子之鍵結性質

或順序或原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此為不可重疊之鏡像的異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體特徵在於其不對稱中心之絕對組態且由Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)-異構體或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。

「互變異構體」係指作為特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化的化合物。因此，兩個結構可經由 π 電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成的苯基硝基甲烷之酸式-及硝基-形式。互變異構形式可與所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性之達成有關。

涵蓋投與之「個體」，包括(但不限於)人類(亦即，任何年齡之男性或女性，例如兒科個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如年輕人、中年人或老年人))及/或非人類動物，例如哺乳動物，諸如靈長類動物(例如食蟹獼猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、嚙齒動物、貓及/或狗。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體為非人類動物。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

疾病、病症及病狀在本文中可互換使用。

如本文所使用且除非另外說明，否則術語「治療(treat)」、「治療

(treating)」及「治療(treatment)」涵蓋在個體正患有指定疾病、病症或病狀的同時發生的降低疾病、病症或病狀嚴重程度或延遲或減緩疾病、病症或病狀進展的作用(「治療性治療」)，且亦涵蓋在個體開始患有指定疾病、病症或病狀之前發生的作用(「預防性治療」)。

一般而言，化合物之「有效量」係指足以引發所需生物反應以例如治療CNS相關病症之量足以誘導麻醉或鎮靜。如一般技術者將瞭解，有效量之本發明化合物可視諸如所需生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式及個體年齡、體重、健康及病狀之因素而變化。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

如本文所使用且除非另外說明，否則化合物之「治療有效量」為足夠提供治療疾病、病症或病狀之治療效益或延遲或使與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀減至最少的量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合的治療劑之量，其提供治療疾病、病症或病狀之治療效益。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體療法、減少或避免疾病或病症的症狀或病因或增強另一治療劑之治療功效的量。

如本文所使用且除非另外說明，否則化合物之「預防有效量」為足以預防疾病、病症或病狀或與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀或防止其復發的量。化合物之預防有效量意謂治療劑單獨或與其他試劑組合提供預防疾病、病症或病狀之預防效益的量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防或增強另一預防劑之預防功效的量。

【實施方式】

[相關申請案]

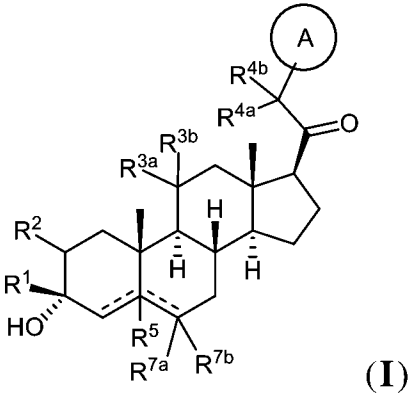
本申請案主張2014年10月16日申請之美國臨時申請案第62/064,961

號之優先權，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

如本文中一般描述，本發明提供經設計以例如用作**GABA**調節劑之經**C21**取代之神經活性類固醇。在某些實施例中，預想此類化合物適用作在個體中誘導麻醉及/或鎮靜之治療劑。在某些實施例中，預想此類化合物適用作治療**CNS**相關病症之治療劑。

化合物

在一個態樣中，提供一種式**(I)**化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中：環**A**為經取代或未經取代之碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；**R¹**為氫、經取代或未經取代之**C₁₋₆**烷基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**烯基或經取代或未經取代之**C₃₋₆**碳環基；**R²**為氫、經取代或未經取代之**C₁₋₆**烷基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**烯基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**炔基、經取代或未經取代之**C₃₋₆**碳環基或-**OR^{A2}**，其中**R^{A2}**為氫或經取代或未經取代之**C₁₋₆**烷基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**烯基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**炔基或經取代或未經取代之**C₃₋₆**碳環基；**R^{3a}**為氫或-**OR^{A3}**，其中**R^{A3}**為氫、經取代或未經取代之**C₁₋₆**烷基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**烯基、經取代或未經取代之**C₂₋₆**炔基或經取代或未經取代之**C₃₋₆**碳環基，且**R^{3b}**為氫；或**R^{3a}**及**R^{3b}**接合形成側氧基(=O)基團；**R^{4a}**為氫、經取代或未經取代之**C₁₋₆**烷基或-**OR^{A4}**，其中**R^{A4}**為氫、經取代或未經取代之**C₁₋₆**

烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆炔基或經取代或未經取代之C₃₋₆碳環基，且R^{4b}為氫或經取代或未經取代之C₁₋₆烷基；R^{4a}及R^{4b}接合形成側氧基(=O)基團；或R^{4a}及R^{4b}與其所連接之碳原子一起形成環(例如3員至6員環(例如碳環基或雜環基環))。R^{7a}為氫或鹵素；R^{7b}為氫；R⁵不存在或為氫；且-----表示單鍵或雙鍵，其中當-----中之一者為雙鍵時，另一-----為單鍵；且當-----中之一者為雙鍵時，R⁵不存在。

在一個態樣中，提供包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

在一個態樣中，提供一種在個體中誘導鎮靜及/或麻醉之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種向有需要之個體投與有效量之如本文所描述之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)、其醫藥學上可接受之鹽或如本文所描述之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)之醫藥組合物的方法，其中該個體在投與兩小時內呈現鎮靜及/或麻醉。

在一些實施例中，該個體在投與一小時內呈現鎮靜及/或麻醉。

在一些實施例中，該個體立即呈現鎮靜及/或麻醉。

在一些實施例中，化合物藉由靜脈內投與來投與。

在一些實施例中，化合物長期投與。

在一些實施例中，該個體為哺乳動物。在一些實施例中，該個體為人類。

在一些實施例中，化合物與另一治療劑組合投與。

在一個態樣中，提供一種治療個體癲癇發作之方法，其包含向該個體投與有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種治療個體癲癇症或持續狀態或癲癇持續狀態之方法，該方法包含向該個體投與有效量之如本文所描述之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供一種治療有需要之個體之與GABA功能相關之病症的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之如本文所描述之化合物中之一者(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)、其醫藥學上可接受之鹽或如本文所描述之化合物中之一者(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)之醫藥組合物。

在一個態樣中，提供一種治療有需要之個體之CNS相關病症之方法，其包含向該個體投與有效量之如本文所描述之化合物(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，CNS相關病症為睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群或耳鳴。在一些實施例中，該個體為患有瑞特氏症候群、X脆折症候群或安格爾曼症候群之個體。

在一個態樣中，提供包含固體組合物及無菌稀釋劑之套組，該固體

組合物包含如本文所描述之化合物，例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)之化合物。

醫藥組合物

在一個態樣中，本發明提供一種包含本發明化合物(亦稱為「活性成分」)及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

本文提供之醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括(但不限於)經口(經腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。

一般而言，本文提供之化合物以有效量投與。實際上投與之化合物之量將典型地由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

當用於預防CNS病症發作時，應典型地根據醫師之建議且在醫師之監督下，以上文所描述之劑量向在出現該病狀之風險下的患者投與本文提供之化合物。處於出現特定病狀之風險下的個體一般包括具有該病狀之家族病史之彼等患者，或已藉由遺傳測試或篩檢而鑑別為尤其易於出現該病狀之彼等患者。

本文提供之醫藥組合物亦可長期投與(「慢性投與」)。慢性投與係指歷經長時間段，例如經3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等投與化合

物或其醫藥組合物，或可無限繼續，例如個體生命之剩餘時間。在某些實施例中，慢性投與意欲提供血液中化合物之恆定含量，例如歷經長時間段在治療窗內。

本發明之醫藥組合物可使用多種給藥方法進一步遞送。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物可快速注射給與，例如以提高血液中化合物之濃度至有效含量。單次劑量之置放視在整個身體中所需之活性成分的全身性含量而定，例如肌肉內或皮下單次劑量允許活性成分緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如經由IV滴)之藥團允許快得多之遞送，其快速提高血液中活性成分之濃度至有效含量。在其他實施例中，醫藥組合物可以連續輸注之形式，例如藉由IV滴投與，以提供個體身體中活性成分之穩態濃度的維持。此外，在又其他實施例中，醫藥組合物可首先以單次劑量投與，繼而連續輸注。

用於經口投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，組合物更通常以單位劑型呈現以便於精確給藥。術語「單位劑型」係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算產生所需治療作用的預定量之活性材料，其與適合醫藥賦形劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器或在固體組合物情形中之丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。在此類組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需給藥形式之各種媒劑或賦形劑及加工助劑。

在經口給藥下，每天一至五個及尤其兩個至四個及典型地三個經口劑量為代表性方案。使用此等給藥模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg

本文提供之化合物，其中較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg及尤其約1至約5 mg/kg。

經皮劑量一般經選擇以提供與使用注射劑量實現之血液含量類似或更低之血液含量，一般量介於約0.01至約20重量%，較佳約0.1至約20重量%，較佳約0.1至約10重量%且更佳約0.5至約15重量%範圍內。

注射劑量在約0.1 mg/kg/hr至至少20 mg/kg/hr範圍內，均持續約1至約120小時且尤其24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或10 mg/kg以上之預負載大丸劑以達到充分穩態水準。對於40至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約5公克/天。

適於經口投與之液體形式可包括適合水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及其類似物。固體形式可包括例如以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙味調味劑。

可注射組合物典型地基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如前所述，此類組合物中之活性化合物典型地為次要組分，常常佔約0.05至10重量%，其餘部分為可注射賦形劑及其類似物。

經皮組合物典型地調配為含有活性成分之局部軟膏或乳膏。當調配成軟膏時，活性成分典型地將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑組合。或者，活性成分可用例如水包油乳膏基劑調配成乳膏。此類經皮調配物為此項技

術中所熟知且一般包括額外成分以增強活性成分或調配物之真皮穿透穩定性。所有此類已知之經皮調配物及成分均包括在本文提供之範疇內。

本文提供之化合物亦可藉由經皮裝置投與。因此，經皮投與可使用儲集層型或多孔膜型或固體基質類膜片來實現。

上文所描述之用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性的。其他材料以及加工技術及其類似物闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 之第 8 部分, 其以引用之方式併入本文中。

本發明化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*。

本發明亦關於本發明化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽。可用於製備醫藥學上可接受之鹽的酸為形成無毒酸加成鹽, 亦即, 含有藥理學上可接受之陰離子之鹽的酸, 該鹽諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似物。

在另一態樣中, 本發明提供一種包含本發明化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物, 例如適合於注射, 諸如適合於靜脈內(IV)投與之組合物。

醫藥學上可接受之賦形劑包括任何及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、防腐劑、潤滑劑及其類似物, 如適合於所需特定劑型, 例如注射液。醫藥組合物藥劑之調配及/或製造過

程中之一般考慮因素可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*,第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,第21版(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

舉例而言,可根據已知技術,使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑,諸如無菌可注射水性懸浮液。可採用之例示性賦形劑包括(但不限於)水、無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或林格氏溶液(Ringer's solution)。

在某些實施例中,醫藥組合物進一步包含環糊精衍生物。最常見環糊精為分別由6、7及8個 α -1,4-連接葡萄糖單元組成之 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精,視情況在連接之糖部分上包含一或多個取代基,包括(但不限於)經取代或未經取代之甲基化、羥基烷基化、醯化及磺基烷基醚取代。在某些實施例中,環糊精為磺基烷基醚 β -環糊精,例如磺基丁基醚 β -環糊精,亦稱為Captisol[®]。參見例如U.S. 5,376,645。在某些實施例中,組合物包含六丙基- β -環糊精。在一更特定實施例中,組合物包含六丙基- β -環糊精(10%-50%於水中)。

可例如藉由經由細菌持留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射組合物滅菌。

一般而言,本文提供之化合物以有效量投與。實際上投與之化合物之量將典型地由醫師鑒於相關情形確定,該等相關情形包括待治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重、反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

組合物以單位劑型呈現以促進精確給藥。術語「單位劑型」係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算產生所需治療作用的預定量之活性材料，其與適合醫藥賦形劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填、預量測之安瓿或注射器。在此類組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需給藥形式之各種媒劑或載劑及加工助劑。

本文提供之化合物可作為唯一活性劑投與或其可與其他活性劑組合投與。在一個態樣中，本發明提供本發明化合物與另一藥理學上活性劑之組合。組合投與可藉由熟習此項技術者清楚之任何技術進行，包括例如分開、連續、同時及交替投與。

儘管本文提供之醫藥組合物的描述大體上涉及適合於投與人類之醫藥組合物，但熟習此項技術者應理解，此類組合物一般適合於向所有類型之動物投與。應充分理解，為使組合物適合於向各種動物投與，對適合於向人類投與之醫藥組合物進行修改，且一般獸醫藥理學家可僅用一般實驗即設計及/或進行此類修改。醫藥組合物之調配及/或製造過程中之一般考慮因素可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

使用及治療方法

如本文中一般描述，本發明係關於經設計以例如用作GABA調節劑之經C21取代之神經活性類固醇。在某些實施例中，預想此類化合物適用作在個體中誘導麻醉及/或鎮靜之治療劑。在一些實施例中，預想此類化合物適用作在有需要之個體(例如患有瑞特氏症候群、X脆折症候群或安格

爾曼症候群之個體)中治療CNS相關病症(例如睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群或耳鳴)之治療劑。

因此，在一個態樣中，本發明提供一種在個體中誘導鎮靜及/或麻醉之方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。在某些實施例中，化合物藉由靜脈內投與來投與。

早期研究(參見例如Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987))證明，作為GABA受體複合物(GRC)之調節劑，某些3 α -羥基化類固醇比已報導之其他類固醇更有效多個數量級(參見例如Majewska等人, *Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison等人, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。Majewska等人及哈里森等人教示，3 α -羥基化-5-還原類固醇僅能夠實現低許多之有效性水準。活體外及活體內實驗資料現已證明，此等類固醇之高效能允許其在治療學上適用於經由GRC調節大腦興奮性(參見例如Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987)；Wieland等人, *Psychopharmacology* 118(1):65-71 (1995))。

各種合成類固醇亦已製備為神經活性類固醇。參見例如美國專利5,232,917，其揭示適用於以治療有益方式治療易受GRC活性劑影響之壓力、焦慮、失眠、癲癇障礙及情緒障礙，諸如抑鬱之神經活性類固醇化合物。此外，先前已證明，此等類固醇在GRC(不同於相互作用之其他已知部位)(例如巴比妥酸鹽、苯并二氮呋及GABA)上之獨特位點處相互作用，其中先前已對壓力、焦慮、睡眠、情緒障礙及癲癇障礙引發治療學上有益

的作用(參見例如 *Central Nervous System Disorders*, Horvell編, Marcel-Dekker, New York (1985), 第 123-147 頁中之 Gee, K.W. 及 Yamamura, H.I., 「Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders」; *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer 編, Raven Press, N.Y. (1987), 第 183-195 頁中之 Lloyd, K.G. 及 Morselli, P.L., 「Psychopharmacology of GABAergic Drugs」; 及 Gee 等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987))。此等化合物之持續時間、效能及口服活性(以及其他投與形式)為合乎需要的。

如本文所描述之本發明化合物通常經設計以調節 GABA 功能，且因此用作治療個體及預防 CNS 相關病狀之神經活性類固醇。如本文所使用，調節係指抑制或增強 GABA 受體功能。因此，本文提供之化合物及醫藥組合物可用作在包括人類及非人類哺乳動物之哺乳動物中預防及/或治療 CNS 病狀的治療劑。因此且如前面所陳述，在本發明之範疇內，本發明包括且延伸至所敘述之治療方法以及用於此類方法之化合物及此類化合物用於製備適用於此類方法之藥劑的用途。

與 GABA 調節相關之例示性 CNS 病狀包括(但不限於)睡眠障礙[例如失眠]、情緒障礙[例如抑鬱症、精神抑鬱症(例如輕度抑鬱症)、躁鬱症(例如 I 及/或 II)、焦慮症(例如廣泛性焦慮(GAD)、社交焦慮症)、壓力、創傷後壓力症(PTSD)、強迫病症(例如強迫症(OCD))、精神分裂症系列病症[例如精神分裂症、分裂情感性精神障礙]、痙攣性障礙[例如癲癇症(例如癲癇持續狀態(SE))、癲癇發作]、記憶及/或認知障礙[例如注意力病症(例如注意力不足過動症(ADHD))、癡呆症(例如阿茲海默氏(Alzheimer's)型

癡呆症、路易(Lewis)體型癡呆症、血管型癡呆症]、運動障礙[例如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)]、人格障礙[例如反社會人格障礙、強迫型人格障礙]、自閉症系列病症(ASD)[例如自閉症、自閉症之單基因病因，諸如突觸病變，例如瑞特氏症候群、X脆折症候群、安格爾曼症候群]、疼痛[例如神經痛、損傷相關之疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病[例如中風、缺血、血管畸形]、物質濫用病症及/或戒斷症候群[例如沉迷於鴉片劑、可卡因及/或酒精]及耳鳴。

在又一態樣中，提供本發明化合物與另一藥理學上活性劑之組合。本文提供之化合物可作為唯一活性劑投與或其可與其他藥劑組合投與。組合投與可藉由熟習此項技術者清楚之任何技術進行，包括例如分開、連續、同時及交替投與。

在另一態樣中，提供一種在易患或罹患與大腦興奮性相關之病狀的個體中治療或預防大腦興奮性的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物。

在又一態樣中，提供一種治療個體或預防壓力或焦慮的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在又一態樣中，提供一種在個體中緩解或預防癲癇發作的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明化合物。

在又一態樣中，提供一種在個體中緩解或預防失眠的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在又一態樣中，提供一種誘導睡眠及實質上維持在正常睡眠中發現之REM睡眠水準的方法，其中不誘導實質反彈失眠，其包含投與有效量

之本發明化合物。

在又一態樣中，提供一種在個體中緩解或預防PMS或PND的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明化合物。

在又一態樣中，提供一種治療個體或預防情緒障礙的方法，其包含向需要此類治療之個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，情緒障礙為抑鬱。

在又一態樣中，提供一種在個體中誘導麻醉的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物。

在又一態樣中，提供一種藉由向個體投與治療有效量之本發明化合物來增強認知或治療記憶障礙之方法。在某些實施例中，該病症為阿茲海默氏病。在某些實施例中，該病症為瑞特氏症候群。

在又一態樣中，提供一種藉由向個體投與治療有效量之本發明化合物來治療注意力病症之方法。在某些實施例中，該注意力病症為ADHD。

在某些實施例中，向個體長期投與化合物。在某些實施例中，向個體經口、皮下、肌肉內或靜脈內投與化合物。

神經退化性疾病及病症

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如神經退化性疾病。

術語「神經退化性疾病」包括與神經元結構或功能之進展性喪失或神經元死亡相關的疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕度、中度或嚴重認知障礙之相關症狀)；肌肉萎縮性側索硬化(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括用於治療及預防及預防由分裂情感性精神障礙或由用於治療精神分裂症之藥物引起的癲

癇)；良性健忘；腦水腫；小腦共濟失調，包括麥克勞德神經性棘紅細胞增多症症候群(McLeod neuroacanthocytosis syndrome, MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞性癡呆及老年癡呆症；意識紊亂；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘導或藥物治療誘導之帕金森氏症(諸如精神安定劑誘導之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森氏症或遲發性運動不能、精神安定劑惡性症候群或藥物誘導之姿勢震顫)；癲癇症；X脆折症候群；吉爾斯德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部外傷；聽覺損傷及喪失；亨廷頓氏病；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘導之運動困難；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多發性系統萎縮症、帕金森氏症-ALS癡呆綜合症、帕金森氏病、腦炎後帕金森氏症及進行性核上麻痹)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘導之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經性棘紅細胞增多症、西登哈姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐,諸如複雜抽搐、簡單抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括廣泛性肌陣攣及病灶性狂飆)、震顫(諸如休息震顫、姿勢震顫及意向震顫)及肌肉緊張不足(包括軸向肌肉緊張不足、肌張力障礙性指痙攣、偏癱性肌肉緊張不足、突發性肌肉緊張不足及病灶性肌肉緊張不足，諸如眼瞼痙攣、口下頷肌肉緊張不足及痙攣發聲障礙及斜頸)；神經元損傷，包括眼損傷、視網膜病或眼睛黃斑變性；神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後；帕金森氏病；癲癇；癲癇持續

狀態；中風；耳鳴；管狀硬化及病毒感染誘導之神經退化(例如由後天免疫缺乏症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防表徵神經退化性病變之神經元功能喪失。

情緒障礙

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如情緒障礙。

臨床抑鬱亦稱為嚴重抑鬱症、重度抑鬱症(MDD)、嚴重抑鬱、單相抑鬱、單相病症及復發性抑鬱，且係指特徵為普遍及持久情緒低落，伴隨有較低自尊心及正常娛樂活動之興趣或快樂感喪失的精神病症。一些患有臨床抑鬱之人入睡困難，體重減輕且一般感到焦躁及易受刺激。臨床抑鬱影響個體之感覺、思想及行為，且可能導致許多情感及身體問題。患有臨床抑鬱之個體每天的活動可能困難，且使個體感到生活不值得過。

分娩後抑鬱(PND)亦稱為**產後抑鬱(PPD)**，且係指在分娩之後影響女性之一種臨床抑鬱類型。症狀可包括悲傷、疲乏、睡眠及飲食習慣改變、性慾減少、哭喊事件、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND為耐治療性抑鬱(例如，如本文所描述之耐治療性抑鬱)。在一些實施例中，PND為難治性抑鬱(例如，如本文所描述之難治性抑鬱)。

非典型抑鬱(AD)之特徵為情緒反應性(例如反常快感缺乏)及積極性，體重顯著增加或食慾增加。患有AD之患者亦可具有過度睡眠或嗜睡(睡眠過度)、四肢沉重之感覺及由於對所感知人際排斥超敏感而有顯著社

會功能損傷。

憂鬱型抑鬱之特徵為在大部分或所有活動中喪失快樂(快感缺乏)、無法對快樂刺激作出反應、比哀傷或喪失更明顯之憂鬱情緒、體重過度減輕或過度內疚。

精神病性嚴重抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱係指嚴重抑鬱事件，尤其具有憂鬱性，其中個體經歷諸如妄想及幻覺之精神病症狀。

緊張型抑鬱係指涉及運動行為紊亂及其他症狀之嚴重抑鬱症。個體可變得沉默且麻木，且不能動或展現無目的或古怪動作。

季節性情緒失調症(SAD)係指其中個體具有在秋季或冬季來到之抑鬱事件季節性模式的一種類型季節性抑鬱。

輕郁症係指與單相抑鬱相關之病狀，其中相同身體及認知問題顯而易見。其不如單相抑鬱嚴重且傾向於持續較長時間(例如至少2年)。

雙重抑鬱係指持續至少2年之極其憂鬱情緒(輕鬱症)，且間雜有嚴重抑鬱症時期。

抑鬱性人格障礙(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格障礙。

復發性短暫抑鬱(RBD)係指其中個體約每月發生一次抑鬱事件，各事件持續2週或更少時間且典型地小於2-3天的病狀。

輕度抑鬱障礙或輕度抑鬱係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱。

躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙引起極端情緒波動，包括情緒高漲(躁症或輕躁症)及低落(抑鬱)。在躁症期期間，個體可感到或行為異常歡樂、高能或易受刺激。其常常無法作出考慮周到之決定，對結果幾乎不考慮。睡眠需求通常減少。在抑鬱期期間，可存在哭喊，眼睛與他人缺乏接觸，且對生活之觀點負面。在患有該病症之患者中自殺風險高，20年間超過

6%，同時自殘發生率為30%-40%。諸如焦慮症之其他精神健康問題及物質使用障礙通常與躁鬱症相關。

由慢性醫學病狀引起之抑鬱係指由諸如癌症之慢性醫學病狀或慢性疼痛、化學療法、慢性壓力引起的抑鬱。

耐治療性抑鬱係指個體已針對抑鬱進行治療，但症狀未改善的病狀。舉例而言，抗抑鬱劑或心理諮詢(心理療法)未減輕患有耐治療性抑鬱之個體的抑鬱症狀。在一些情況下，患有耐治療性抑鬱之個體症狀改善，但又恢復。**難治性抑鬱**發生在患有抑鬱之對包括三環抗抑鬱劑、MAOI、SSRI及雙重及三重吸收抑制劑及/或抗焦慮劑藥物之標準藥理學治療以及非藥理學治療(例如心理療法、電驚厥療法、迷走神經刺激及/或經顱磁刺激)具抗性的患者中。

自殺傾向、自殺觀念、自殺行為係指個體自殺之傾向。自殺觀念涉及關於自殺之想法或對自殺異常專注。自殺觀念之範圍變化很大，例如稍縱即逝的念頭至深入的想法、詳細計劃、角色扮演、著手未遂。症狀包括討論自殺、獲得進行自殺之工具、退出社會接觸、一心想著死亡、對某事感到被困或無望、增加酒精或藥物之使用、作出有風險或自毀事情、向人們說再見，好像其不會再看到一樣。

經前焦慮症(PMDD)係指經前症候群(PMS)之嚴重的時常失能的延伸。**PMDD**導致極端modd變化，伴隨典型地在女性經期開始前七至十天開始且持續女性經期前幾天之症狀。症狀包括悲傷或絕望、焦慮或緊張、極端情緒化且顯著易怒或憤怒。

抑鬱之症狀包括持久性焦慮或悲傷感、無助感、絕望、悲觀、無價值感、精神不振、坐立不安、易怒、疲勞、對愉快活動或愛好無興趣、無

積極思想或計劃、過度睡覺、飲食過量、損失食慾、失眠、自殘、自殺思想及自殺嘗試。症狀之存在、嚴重程度、頻率及持續時間可隨病例而變化。抑鬱症狀及其減輕可藉由醫師或心理學家(例如藉由精神狀態檢查)來確定。

焦慮症

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如焦慮症。

焦慮症為覆蓋異常及病理學恐懼及焦慮之若干不同形式的覆蓋性術語。當前精神診斷標準識別各種焦慮症。

廣泛性焦慮為一種常見慢性病症，其特徵為持久焦慮，不集中於任一個目標或情況。患有廣泛性焦慮之彼等個體經歷非特定的持久恐懼及擔憂，且變得過度擔心每日事情。廣泛性焦慮為影響老年人之最常見焦慮症。

在**恐慌症**中，個人短暫發作強力的恐懼及憂懼，常常特徵為戰慄、搖晃、意識模糊、眩暈、噁心、呼吸困難。此等恐慌發作藉由APA定義為突然出現且在不到十分鐘內達到峰值之恐懼或不適，可持續若干小時且可由壓力、害怕或甚至運動觸發；不過具體病因始終不清楚。除復發性意外恐慌發作之外，診斷恐慌症亦需要該等發作具有慢性後果：擔憂發作之潛在影響，持久性害怕將來發作或與發作相關之行為變化顯著。因此，患有恐慌症之個體經歷甚至在特定恐慌事件外之症狀。常常，恐慌患者注意到心跳之正常變化，導致其認為其心臟出問題或其將再具有恐慌發作。在一些情況下，身體功能之感知加強(警覺過度)在恐慌發作期間發生，其中任何所感知之生理改變均解釋為可能威脅生命之疾病(亦即，極端疑病症)。

強迫症為主要特徵為重複困擾(令人苦惱、持久性及侵入性想法或影像)及強迫(強烈要求進行特定動作或儀式)之一種類型焦慮症。**OCD**思想模式可類似於迷信，到其將信念與實際上不存在之因果關係相連的程度。常常該過程全部為不合邏輯的；舉例而言，強迫以一定模式步行可用以緩解對即將發生損害之困擾。且在許多情況下，強迫性全部不可解釋，簡單而言，強烈要求完成由緊張觸發之儀式。在少數情況下，**OCD**患者可僅僅經歷困擾，無明顯強迫症；少得多之患者僅僅經歷強迫症。

單一最大類別之焦慮症為**恐懼症**，其包括由特定刺激或情況觸發害怕及焦慮之所有情況。患者典型地由遇到其害怕之目標來預計恐怖後果，其害怕目標可為自動物至體液位置之任何東西。

創傷後壓力症或PTSD為一種由創傷經歷產生之焦慮症。創傷後壓力可由極端情況引起，諸如打鬥、強姦、人質情況或甚至嚴重事故。其亦可由長期(慢性)暴露於嚴重應激物引起，例如經受個體戰鬥，但無法應付連續打鬥之士兵。常見症狀包括閃回、回避行為及抑鬱。

飲食障礙

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如飲食障礙。飲食障礙特徵為飲食行為及重量調控紊亂且與廣泛範圍的不利心理、生理及社交結果相關。具有飲食障礙之個體可能自只是進食較少或較大量食品開始，但在一些情況下，其進食較少或較多之衝動失控。飲食障礙之特徵可為對體重或體型極度苦惱或關注，或極端努力控制體重或食物攝入。飲食障礙包括神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症、惡病質及其變化形式。

患有神經性厭食症之個體典型地認為自身超重，即使當其體重不足

時。患有神經性厭食症之個體可能變得對飲食、食物及體重控制癡迷。患有神經性厭食症之個體典型地自身反覆稱重，謹慎地分配食物且進食極少量之僅某些食品。患有神經性厭食症之個體可能有暴食症，繼而極端節食、過度運動、自我誘導之嘔吐或濫用輕瀉劑、利尿劑或灌腸劑。症狀包括極低的體重、嚴重的食物限制、持續追求苗條且不願維持正常或健康體重、強烈懼怕增重、歪曲的體像及很大程度上受體重及體型感覺影響之自尊心或否認低體重之嚴重性、女孩及女性中缺乏月經。其他症狀包括骨骼變細、頭髮及指甲變脆、皮膚乾燥且微黃、全身生長細毛、輕度貧血、肌肉萎縮及虛弱、嚴重便秘、低血壓或呼吸及脈搏減緩、損傷心臟結構及功能、大腦損傷、多器官衰竭、內部體溫下降、嗜睡、反應遲鈍及不孕症。

患有**神經性貪食症**之個體具有進食異常大量的食物之反覆且常見的事件且感覺對此等事件缺乏控制。此暴食症後接飲食過量補償行為，諸如強制嘔吐、過度使用輕瀉劑或利尿劑、空腹、過度運動或此等行為之組合。

不同於神經性厭食症，患有神經性貪食症之人通常維持視為健康或正常的體重，而一些人略微超重。但類似患有神經性厭食症之人，其典型地害怕增重，拼命地想要減重且對其身體尺寸及體型不滿意。通常，貪食行為秘密地進行，因為其通常伴隨厭惡感或羞恥感。暴食症及清除循環可在任何地方發生，一週若干次至一日許多次。其他症狀包括長期發炎及喉嚨痛、頸部及鄂部區域中之唾液腺膨脹、牙釉質磨損及由暴露於胃酸、酸回流病症及其他胃腸問題造成的愈來愈敏感且不斷腐爛的牙齒、來自輕瀉劑濫用之腸道痛苦及刺激、清除流體之嚴重脫水、電解質不平衡(其可能導致心臟病發作或中風)。

患有**暴食症**之個體對其進食失去控制。不同於神經性貪食症，暴食症時間段後無如清除、過度運動或空腹之補償性行為。患有暴食症之個體通常超重或肥胖。患有暴食症之肥胖個體處於罹患心血管疾病及高血壓之風險下。其亦經歷關於其暴食症之內疚、羞恥及痛苦，其可能導致更多暴食。

惡病質亦稱為「消耗性病症(wasting disorder)」且其為許多癌症患者經歷之進食相關問題。患有惡病質之個體可繼續正常進食，但其身體可能拒絕利用其所攝取之維生素及養分或其將失去其食慾且終止進食。當個體經歷食慾不振且終止進食時，可視為其已罹患神經性厭食症。

癲癇症

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如癲癇症、癲癇持續狀態或癲癇發作，例如，如WO2013/112605及WO/2014/031792中所描述，其內容以全文併入本文中。

癲癇症為藉由隨時間推移重複癲癇表徵之大腦病症。癲癇症之類型可包括(但不限於)廣泛性癲癇症，例如兒童失神癲癇症、幼年肌陣攣癲癇症、喚醒時大發作癲癇之癲癇症、韋斯特症候群(West syndrome)、倫-加症候群(Lennox-Gastaut syndrome)；部分性癲癇症，例如兒童之顳葉性癲癇症、額葉性癲癇症、良性病灶性癲癇症。

癲癇持續狀態(SE)

癲癇持續狀態(SE)可包括例如痙攣性癲癇持續狀態，例如早期癲癇持續狀態、現有癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態；非痙攣性癲癇持續狀態，例如廣泛性癲癇持續狀態、複雜部分癲癇

持續狀態；廣泛性週期性癲癇樣放電；及週期性偏側性癲癇樣放電。痙攣性癲癇持續狀態之特徵為存在痙攣性癲癇性癲癇發作狀態，且可包括早期癲癇持續狀態、現有癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態。早期癲癇持續狀態用一線療法治療。現有癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法治療，其仍持續且投與二線療法。難治性癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法及二線療法治療，其仍持續且通常投與一般麻醉劑。超難治性癲癇持續狀態之特徵為癲癇性癲癇發作持續狀態，儘管用一線療法、二線療法及一般麻醉劑治療24小時或24小時以上，其仍持續。

非痙攣性癲癇持續狀態可包括例如病灶性非痙攣性癲癇持續狀態，例如複雜部分非痙攣性癲癇持續狀態、簡單部分非痙攣性癲癇持續狀態、微小非痙攣性癲癇持續狀態；廣泛性非痙攣性癲癇持續狀態，例如晚發性失神非痙攣性癲癇持續狀態、非典型失神非痙攣性癲癇持續狀態或典型失神非痙攣性癲癇持續狀態。

本文所描述之組合物亦可作為預防劑向患有CNS病症之個體投與，該CNS病症例如創傷性腦損傷；癲癇持續狀態，例如痙攣性癲癇持續狀態(例如早期癲癇持續狀態、現有癲癇持續狀態、難治性癲癇持續狀態、超難治性癲癇持續狀態)、非痙攣性癲癇持續狀態(例如廣泛性癲癇持續狀態、複雜部分癲癇持續狀態)、廣泛性週期性癲癇樣放電及週期性偏側性癲癇樣放電；在發作癲癇之前。

癲癇

癲癇為大腦中異常電活動事件後發生之生理發現或行為改變。術語「癲癇」通常可與「痙攣」互換使用。痙攣為當人的身體快速且不受控制

地搖晃時。在痙攣期間，人的肌肉反覆收縮及放鬆。

基於行為及大腦活動之類型，將癲癇分成兩種較寬廣類別：廣泛性及部分(亦稱為局部或病灶性)。將癲癇類型進行分類有助於醫生診斷患者是否患有癲癇症。

廣泛性癲癇由整個大腦中之電脈衝產生，而部分癲癇由相對較小部分大腦中之電脈衝產生(至少起初)。產生癲癇之大腦部分有時稱為病灶。

存在六種類型之廣泛性癲癇。最常見且顯著的且因此最熟知的為廣泛性抽搐，亦稱為大發作癲癇。在此類型癲癇中，患者失去意識且通常虛脫。失去意識後廣泛性身體硬挺(稱為癲癇之「強直性」階段)30至60秒，隨後劇烈抽動(「陣攣性」階段)30至60秒，其後患者進入深度睡眠(「發作後」或癲癇後階段)。在大發作癲癇期間，可能發生損傷及事故，諸如咬舌及尿失禁。

失神癲癇導致短暫意識喪失(僅幾秒)，幾乎無症狀。患者(最常為兒童)典型地中斷活動且目直。此等癲癇突然開始及結束，且可一日發生若干次。患者通常未意識到其癲癇發作，但其可能意識到「時間流失」。

肌陣攣性癲癇由偶發性急抽組成，通常在身體兩側。患者有時將急抽描述為短暫電擊。劇烈時，此等癲癇可能導致物體掉落或無意地投擲物體。

陣攣性癲癇為重複的節律性急抽，其同時涉及身體兩側。

強直性癲癇之特徵為肌肉硬挺。

失張性癲癇由尤其在臂及腿中，肌肉張力之突然及一般損失組成，其通常導致跌倒。

本文所描述之癲癇可包括癲癇性癲癇發作；急性重複癲癇；密集式

癲癇；連續癲癇；無間斷癲癇；長期癲癇；反覆性癲癇；癲癇性癲癇發作持續狀態，例如難治性痙攣性癲癇持續狀態、非痙攣性癲癇性癲癇發作持續狀態；難治性癲癇；肌陣攣性癲癇；強直性癲癇；強直性陣攣性癲癇；簡單部分癲癇；複雜部分癲癇；繼發廣泛性癲癇；非典型失神癲癇；失神癲癇；失張性癲癇；良性羅蘭多(Rolandic)癲癇；發熱性癲癇；情緒性癲癇；病灶性癲癇；癡笑性癲癇；廣泛性發作癲癇；嬰兒痙攣；傑克遜氏癲癇(Jacksonian seizures)；大規模雙側肌陣攣癲癇；多灶性癲癇；新生兒發作癲癇；夜間癲癇；枕葉性癲癇；創傷後癲癇；微小癲癇；西爾萬癲癇(Sylvan seizures)；視覺反射癲癇或撤藥癲癇。

震顫

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如用於治療本文所描述之病症，諸如震顫。

震顫為非自主性、有時節律性、肌肉收縮及鬆弛，其可涉及一或多個身體部分(例如手、臂、眼睛、臉、頭部、聲帶褶、軀幹、腿)之振盪或抽搐。

小腦震顫或**意向震顫**為在有目的之運動之後發生的肢端緩慢而廣泛之震顫。小腦震顫由因例如腫瘤、中風、疾病(例如多發性硬化症，一種遺傳性退化性病症)而產生之小腦病變或損傷引起。

肌張力障礙性震顫發生在罹患肌肉緊張不足(一種持續非自主性肌肉收縮引起扭動及重複動作及/或疼痛及異常姿勢或位置之運動障礙)之個體中。肌張力障礙性震顫可影響體內任何肌肉。肌張力障礙性震顫不規則地發生且常常可藉由澈底休息而減輕。

特發性震顫或**良性特發性震顫**為最常見類型之震顫。特發性震顫可

為輕度的且在一些情況下無進展，且可緩慢進展，起始於身體一側，但在3年內影響兩側。手最常受影響，但頭部、聲音、舌、腿及軀幹亦可涉及。震顫頻率可隨人變老而降低，但嚴重程度可增加。高漲之情緒、壓力、發熱、筋疲力盡或低血糖可引發震顫及/或增加其嚴重程度。

直立性震顫之特徵為在站立之後腿及軀幹中立即發生的快速(例如超過12 Hz)節律性肌肉收縮。大腿及腿中感覺到絞痛且患者可在要求站立在一點時不受控制地搖晃。直立性震顫可發生在患有特發性震顫之患者中。

帕金森式震顫由對大腦內控制運動之結構之損傷引起。帕金森式震顫常常為帕金森氏病之前兆且典型地表現為亦可影響下頷、嘴唇、腿及軀幹之手的「搓丸樣」動作。帕金森式震顫之發作典型地在60歲之後開始。運動始於一肢或身體一側且可進展至包括另一側。

生理性震顫可出現在正常個體中且無臨床意義。其在所有隨意肌群中均可見。生理性震顫可由某些藥物、戒酒或包括過度活躍甲狀腺及低血糖之醫學病狀引起。震顫通常具有約10 Hz之頻率。

心因性震顫或癥病性震顫可在休息時或在姿勢或動態運動期間出現。患有心因性震顫之患者可具有轉換性障礙或另一精神疾病。

紅核震顫之特徵為可在休息時、在擺姿勢時及刻意下存在之粗緩慢震顫。震顫與影響中腦中紅核之病狀，經典異常中風相關。

麻醉/鎮靜

本文所描述之化合物可用於本文所描述之方法，例如誘導麻醉或鎮靜。麻醉為遺忘、鎮痛、反應性喪失、骨骼肌肉反射喪失、壓力反應減少或同時所有此等之藥理學上誘導且可逆的狀態。此等作用可由單一藥物獲得，該藥物單獨提供作用之正確組合，或間或與藥物(例如安眠藥、鎮靜

劑、麻藥、鎮痛劑)組合以實現結果之極特定組合。麻醉允許患者在無其將另外經歷之痛苦及疼痛之情況下經歷手術及其他程序。

鎮靜為藉由投與藥理學藥劑減少易怒或躁動，通常便於醫療程序或診斷程序。

鎮靜及鎮痛包括在微小鎮靜(抗焦慮劑)至全身麻醉範圍內之意識狀態連續區。

微小鎮靜亦稱為抗焦慮。微小鎮靜為藥物誘導之狀態，在其期間患者對口頭命令反應正常。認知功能及協調可能受損。換氣及心血管功能典型地不受影響。

中度鎮靜/鎮痛(清醒的鎮靜)為藥物誘導之意識抑制，在其期間患者單獨地或伴隨光觸感刺激有目的地對口頭命令作出反應。通常無需干預來維持呼吸道通暢。自發通氣典型地為足夠的。心血管功能通常維持。

深度鎮靜/鎮痛為藥物誘導之意識抑制，在其期間患者無法輕易喚醒，但遵循重複或疼痛性刺激有目的地作出反應(非疼痛性刺激之反射撤回)。獨立換氣功能可能受損且患者可能需要幫助來維持呼吸道通暢。自發通氣可能不足。心血管功能通常維持。

全身麻醉為藥物誘導之意識喪失，在其期間患者不可喚醒，即使有疼痛性刺激。維持獨立換氣功能之能力通常受損且通常需要幫助來維持呼吸道通暢。由於較低自發通氣或藥物誘導之神經肌肉功能抑制，可能需要正壓通氣。心血管功能可能受損。

重症監護病房(ICU)中之鎮靜允許抑制患者之環境意識且減少其對外部刺激之反應。其可在護理重症患者時起作用且涵蓋將隨著患者及其疾病療程中之個體變化之症狀控制之較寬範圍。在危急護理中，深度鎮靜已用

於促使氣管內導管耐受及呼吸器同步化，通常利用神經肌肉阻斷劑。

在一些實施例中，在ICU中誘導且維持鎮靜(例如長期鎮靜、連續鎮靜)較長時間段(例如1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週、1個月、2個月)。長期鎮靜劑可具有較長作用持續時間。在ICU中鎮靜劑可具有較短消除半衰期。

程序鎮靜及鎮痛亦稱為清醒鎮靜，其為在具有或不具有鎮痛劑之情況下投與鎮靜劑或解離劑以誘導允許進行難以忍受之程序同時維持心肺功能之狀態的技術。

等效物及範疇

在申請專利範圍中，除非相反地指示或另外從上下文顯而易見，否則諸如「一(a/an)」及「該」之冠詞可意謂一或大於一。除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法有關，則在群組的一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或描述被視為滿足。本發明包括群組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關的實施例。本發明包括一個以上或所有的群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法有關的實施例。

此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列請求項之一或多個限制、要素、條款及描述性用語引入另一條請求項中的所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在依附於同一基本申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中可見的一或多個限制。在要素如所列，例如呈馬庫什(Markush)組格式呈現之情況下，

亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何要素。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含具體要素及/或特徵時，本發明或本發明態樣之某些實施例由此類要素及/或特徵組成或主要由此類要素及/或特徵組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且容許包括額外要素或步驟。當給出範圍時，包括端點。此外，除非另外指示或另外自上下文及一般技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他出版物，以上所有者均以引用之方式併入本文中。若任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自申請專利範圍中之任一或多項排除。因為此類實施例被認為是一般技術者所已知，所以其可經排除，即使未在本文中明確地闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何技術方案排除，無論是否與先前技術之存在相關。

熟習此項技術者最多使用常規實驗將認識到或能夠確定本文所描述之特定實施例之許多等效物。本文所描述之本發明實施例之範疇並不意欲限於以上描述，而是實際上如所附申請專利範圍中所闡述。一般技術者將瞭解，可在不脫離如以下申請專利範圍所定義之本發明之精神或範疇的情況下對本說明書進行各種改變及修改。

實例

為了能更全面地理解本文所描述之發明，闡述以下實例。提供本申

請案中所描述之合成及生物實例以說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方法，且並不理解為以任何方式限制其範疇。

材料及方法

本文提供之化合物可使用以下通用方法及程序自容易獲得之起始物質製備。應瞭解，當給定典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)時，除非另外陳述，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常最佳化來確定。

另外，如熟習此項技術者將顯而易見，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所需反應。對於特定官能團適合的保護基以及保護及去保護之適合的條件之選擇為此項技術中熟知的。舉例而言，諸多保護基及其引入及移除描述於中T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991及其中所引用之參考文獻中。

本文提供之化合物可藉由已知標準程序分離及純化。此類程序包括(但不限於)再結晶、管柱層析、HPLC或超臨界流體層析(SFC)。呈現以下流程，其具有已在本文中列出之關於代表性雜芳基及雜環基之製備之細節。本文提供之化合物可由熟習有機合成技術者自己知或市售起始物質及試劑製備。可用於分離/純化本文提供之對映異構體/非對映異構體之例示性對掌性管柱包括(但不限於)CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ及CHIRALCEL® OK。

本文中指定之立體化學(例如將「R」或「S」指定至類固醇之C21位置)可為暫時(例如任意)指定。舉例而言，當C21位置處於「S」組態時，C21位置可以「R」組態繪製。

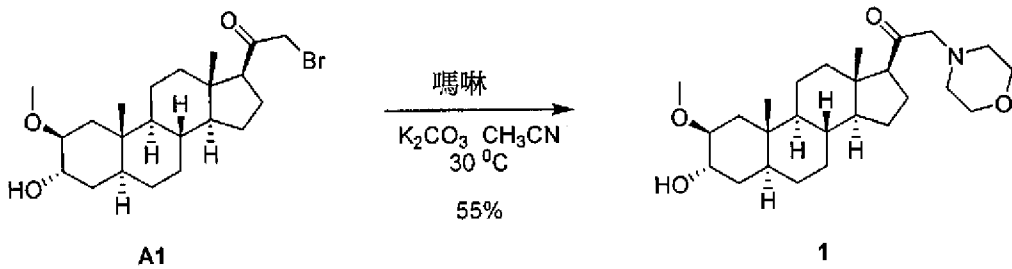
本文中報導之¹H-NMR (例如針對中間物)可為化合物(例如本文所描述之化合物)之完整NMR光譜之部分表述。舉例而言，所報導之¹H NMR可排除約1至約2.5 ppm之δ (ppm)之間的區域。

製備型HPLC之例示性通用方法：管柱：Waters Rbridge製備型10 μm C18，19 × 250 mm。移動相：乙腈、水(NH₄HCO₃) (30 L水、24 g NH₄HCO₃、30 mL NH₃.H₂O)。流動速率：25 mL/min

分析型HPLC之例示性通用方法：移動相：A：水(10 mM NH₄HCO₃)、B：乙腈；梯度：1.6或2分鐘內5%-95% B；流動速率：1.8或2 mL/min；管柱：Xbridge C18，4.6 × 50mm，3.5 μm在45°C下。

合成方法

實例1.合成1.

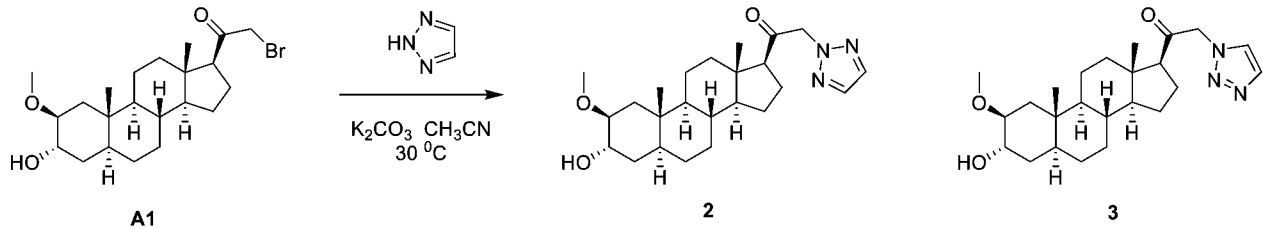


在10°C下向A1 (170 mg，0.4 mmol)於乙腈(3.5 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(340 mg，2.4 mmol)及嗎啉(340 mg，3.9 mmol)。在30°C下攪拌混合物5小時，且隨後在真空下濃縮，用水洗滌，藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:乙酸乙酯= 2:1至1:2)純化，得到呈白色固體狀之1 (94.1 mg，55%)。

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02-3.90 (m, 1H), 3.75 (t, J=4.4Hz,

4H), 3.48-3.30 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.61-2.40 (m, 5H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.73-1.48 (m, 6H), 1.40-1.15 (m, 9H), 0.99-0.88 (m, 4H), 0.80-0.68 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

實例2.合成2及3.

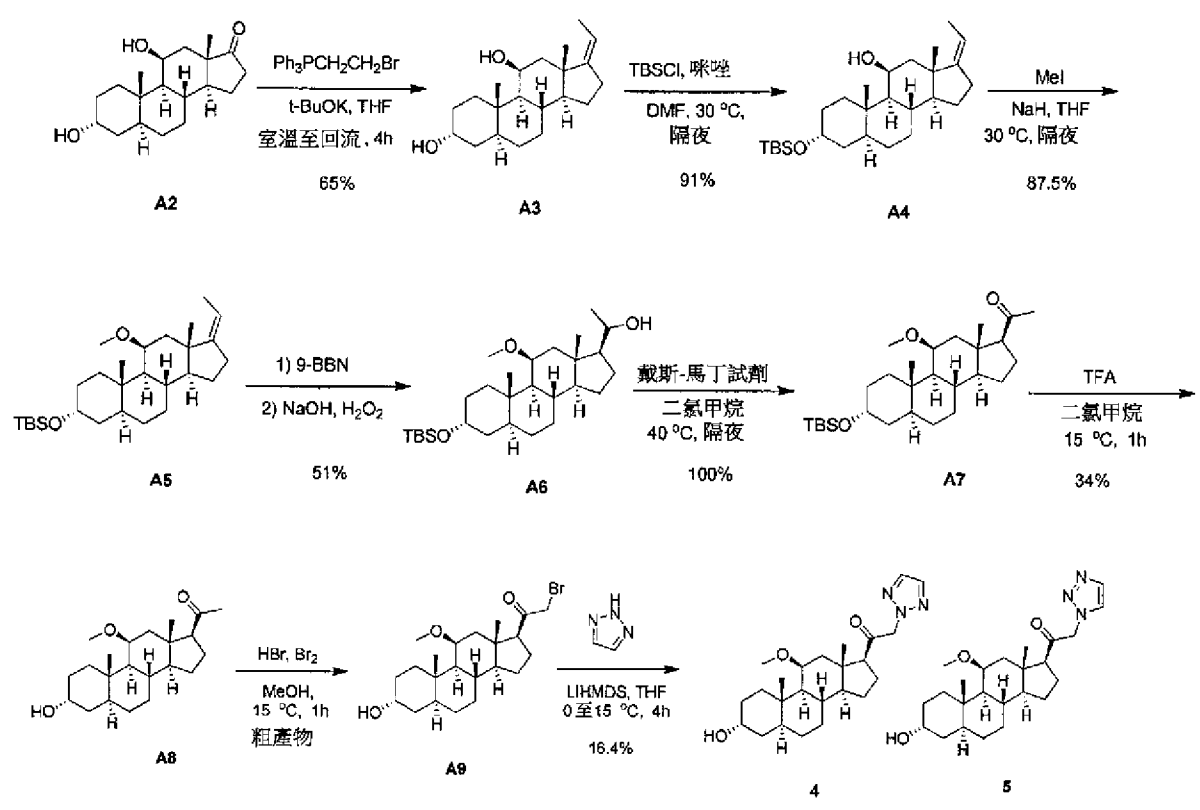


在10℃下向**A1** (260 mg, 0.61 mmol)於乙腈(5 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(500 mg, 3.6 mmol)及1,2,3-三唑(500 mg, 7.2 mmol)。在30℃下攪拌混合物5小時且隨後在真空下濃縮。向殘餘物中添加洗滌物，用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之**2** (38.1 mg, 15%)及**3** (71.5 mg, 28%)。

¹H NMR (2): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56-1.19 (m, 11H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H), 0.69 (s, 3H)。

¹H NMR (3): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.32-5.09 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 4H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56-1.20 (m, 11H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。

實例3.合成4及5.



步驟 1. 合成 A3. 在 N_2 氛圍下向 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (60.41 g , 163.16 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液中添加 $t\text{-BuOK}$ (18.31 g , 163.16 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液。在 15 °C 下攪拌混合物 1 小時。隨後，添加 **A2** (10 g , 32.63 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液且在回流下攪拌混合物 3 小時。TLC (乙酸乙酯/石油醚 = 1/1) 顯示起始物質完全耗盡。冷卻混合物且用 NH_4Cl 飽和水溶液 (40 mL) 淬滅。用 EtOAc (60 mL $\times$ 3) 萃取混合物。經合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空中蒸發得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/石油醚 = 1/10) 純化，得到呈白色固體狀之 **A3** (6.8 g , 65%)。

^1H NMR (A3): (400 MHz, CDCl_3) δ 5.11-5.02 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 8H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.11-1.06 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 3H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.89-0.81 (m,

1H)。

步驟2.合成A4.向**A3** (4.2 g, 13.19 mmol)及1H-咪唑(1.80 g, 26.37 mmol)於DMF (35 mL)中之溶液中添加TBSCl (3.98 g, 26.37 mmol)。在30℃下攪拌混合物隔夜。TLC顯示起始物質完全耗盡。所得混合物添加鹽水(35 mL)，且所得溶液用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 mL × 3)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/100)純化，得到呈白色固體狀之**A4** (5.2 g, 91%)。

¹H NMR (A4) : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10-5.03 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 7H), 1.43-1.11 (m, 6H), 1.11-1.04 (m, 4H), 1.04-0.94 (m, 5H), 0.90-0.81 (m, 12H), 0.2 (s, 6H)。

步驟3.合成A5.在0℃下在N₂下向NaH (4.81 g, 120.16 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中逐滴添加化合物**A4** (5.2 g, 12.02 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物30分鐘。隨後逐滴添加MeI(17.06 g, 120.16 mmol)。在30℃下攪拌混合物隔夜。TLC (乙酸乙酯/石油醚= 1/200)顯示反應完成。用NH₄Cl水溶液(30 mL)淬滅反應物。所得溶液用乙酸乙酯(35 mL × 3)萃取，且乾燥經合併之有機層且在真空下濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/2)純化，得到呈白色固體狀之**A5** (4.7 g, 87.5%)。

¹H NMR (A5) : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11-5.02 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.63-

1.61 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 5H), 1.22-1.08 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 11H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.2 (s, 6H)。

步驟4.合成A6.在攪拌下在冰浴下在N₂氛圍下，向9-BBN (210 mL，0.5 M)於THF中之溶液中逐滴添加A5 (4.7 g，10.52 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。在60℃下攪拌混合物隔夜。在冰浴下冷卻反應物，且逐滴添加10% NaOH水溶液(24 mL)，隨後逐滴添加30% H₂O₂水溶液(12 mL)，在15℃下攪拌所得溶液3小時。用Na₂S₂O₃飽和水溶液(50 mL)淬滅混合物。所得混合物用EtOAc (100 × 3 mL)萃取，且經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/50)純化，得到呈白色固體狀之A6 (2.5 g，51%)。

¹H NMR (A6) : (400 MHz, CDCl₃) δ 3.97-3.93 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34 -2.27 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.78-0.72 (m, 1H), 0.2 (m, 6H)。

步驟5.合成A7.在N₂氛圍下向A6 (2.5 g，5.38 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin) (1.28 g，3.01 mmol)。在40℃下攪拌混合物隔夜。TLC顯示起始物質完全耗盡。用Na₂S₂O₃飽和水溶液(25 mL)淬滅混合物。用EtOAc (20 mL × 3)萃取所得混合物。經合併之有機層用Na₂S₂O₃飽和水溶液(25 mL × 4)、NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮得到A7之粗產物(2.7 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

¹H NMR (A7) : (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98-3.93 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 4H), 2.21-2.06 (m, 5H), 1.96-1.31

(m, 20H), 1.30-1.06 (m, 8H), 1.02-0.91 (m, 4H), 0.92-0.84 (m, 10H), 0.83-0.72 (m, 5H), 0.2 (m, 6H)。

步驟6.合成A8.向A7 (2.7 g, 5.83 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (5 mL, 67.09 mmol)。在15℃下攪拌混合物1小時。TLC顯示反應完成。用Na₂HCO₃飽和水溶液(25 mL)淬滅混合物。用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取所得溶液。經合併之有機層用鹽水(45 mL × 3)洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/3)純化，得到呈白色固體狀之A8 (0.8 g, 34%)。

¹H NMR (A8) : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07-4.02 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 8H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.16-1.03 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)。

步驟7.合成A9.向A8 (0.7 g, 2.01 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加HBr水溶液(5滴, 40%於水中)。隨後在攪拌下添加Br₂ (353.07 mg, 2.21 mmol)。在15℃下攪拌混合物3小時。TLC顯示反應完成。用NH₄Cl飽和水溶液(15 mL)淬滅混合物。用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取所得溶液。經合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空下濃縮得到A9之粗產物(1.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

¹H NMR (A9) : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 7H), 1.67-

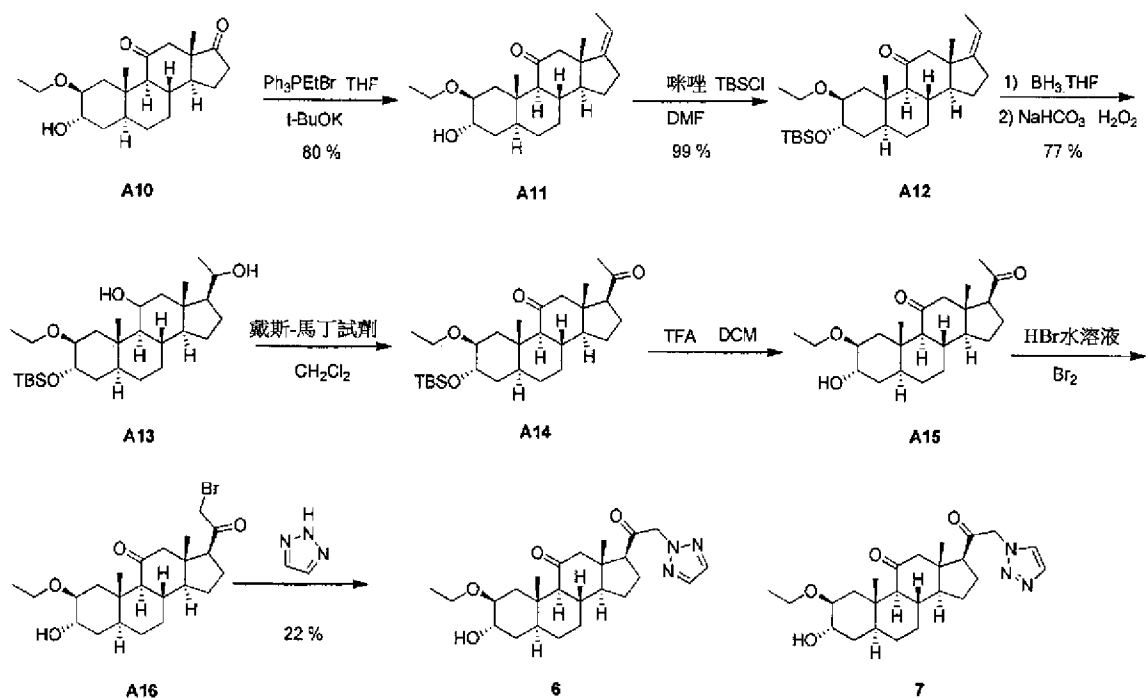
1.48 (m, 10H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.77-0.86 (m, 4H)。

步驟8.合成4及5.在冰浴下在N₂氛圍下向1,2,3-三唑(824.10 mg, 11.93 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加LiHMDS (11.93 mL, 11.93 mmol, 1 M於THF中)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。隨後添加A9 (850 mg, 1.99 mmol) THF (5 mL)之溶液, 且在15℃下攪拌反應物4小時。TLC顯示反應完成。用NH₄Cl飽和水溶液(15 mL)淬滅混合物。用EtOAc (20 mL × 3)萃取所得溶液。經合併之有機層用鹽水(15 mL × 4)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮得到粗產物, 其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/3)純化, 得到呈黃色固體狀之**4** (77.5 mg, 9.4%)及**5** (57.4 mg, 7%)。

¹H NMR (4) : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.70 (m, 2H), 5.28-5.26 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.41-1.07 (m, 8H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 5H)。

¹H NMR (5) : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 3H), 7.69 (s, 3H), 5.38-5.27 (d, *J*=17.6Hz, 1H), 5.19-5.11 (d, *J*=18Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.46-1.14 (m, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 7H)。

實例4.合成6及7.



步驟1.合成A11.在0℃下將含第三丁醇鉀(3.24 g , 28.7 mmol)之THF (90 mL)逐滴添加至溴化乙基三苯基鏷(10.66 g , 28.7 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液中。使所得反應混合物升溫至室溫(15℃)且攪拌額外1小時。隨後在0℃下將化合物**A10** (2.5 g , 7.18 mmol)於THF (20 mL)中之溶液緩慢引入至上述懸浮液中。攪拌溶液額外10-20分鐘，且使混合物緩慢升溫至環境溫度。攪拌持續約2小時。TLC (PE:EA= 3:1)顯示反應完成。藉由添加NH₄Cl飽和溶液(10 mL)淬滅混合物。用EtOAc (100 mL × 3)萃取溶液，且經合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑。藉由急驟層析，用石油醚:乙酸乙酯=6:1溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**A11** (2.06 g , 80%)。

¹HNMR (A11): (400MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.18 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 7H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.84 (s, 3H)。

步驟2.合成A12.向化合物**A11** (2 g, 5.5 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加咪唑(1.12 g, 16.5 mmol)及TBSCl (1.65 g, 11 mmol)。隨後將溶液加熱至30℃且維持該溫度持續16小時。TLC及LCMS顯示反應完成。將鹽水及EtOAc添加至溶液中且分離。用鹽水(100 mL × 3)洗滌經合併之有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由急驟層析，用石油醚溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**A12** (2.88 g, 99%)。

¹HNMR (A12): (400MHz, CDCl₃) δ 5.18-5.16 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.61-1.54 (m, 5H), 1.36-1.22 (m, 3H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.89-0.86 (m, 10H), 0.81 (s, 3H), 0.03 (s, 6H)。

步驟3.合成A13.將BH₃於THF中之溶液(20 mmol, 20 mL, 1 M於THF中)添加至**A12** (1 g, 2.1 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中。在45℃下攪拌所得溶液20小時。於冰浴中冷卻混合物且隨後緩慢添加NaHCO₃飽和溶液，繼而添加H₂O₂ (30%, 40 mL)。在30℃下攪拌所得懸浮液3小時。其用EtOAc (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮溶劑。藉由急驟層析，用石油醚:乙酸乙酯=8:1溶離來純化殘餘物，得到呈無色固體狀之**A13** (800 mg, 77%)。

¹HNMR (A13): (400MHz, CDCl₃) δ 4.34-4.26 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.30-1.21 (m, 7H), 1.19-1.10 (m, 9H), 1.10-0.94 (m, 3H), 0.86 (s, 12H), 0.78-0.73 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

步驟4.合成A14.向**A13** (600 mg , 1.2 mmol)於CH₂Cl₂ (25 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(1.55 g , 3.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。TLC顯示反應完成。藉由添加Na₂SO₃飽和溶液淬滅反應物且分離。用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌有機層。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮溶劑，得到呈淺黃色油狀之粗產物**A14** (690 mg)。

¹H NMR (A14) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87-3.80 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 13H), 0.95-0.84 (m, 9H), 0.59 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)。

步驟5.合成A15.向**A14** (600 mg , 1.20 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在25℃下攪拌所得溶液3.5小時。TLC顯示反應完成。隨後將鹽水添加至溶液中。用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。用THF溶解殘餘物。隨後添加LiOH水溶液。在25℃下攪拌所得溶液16小時。TLC及LCMS顯示反應完成。蒸發溶劑。用EtOAc及H₂O洗滌殘餘物。用鹽水洗滌有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮得到呈淺黃色油狀之粗產物**A15** (480 mg)。

¹H NMR (A15) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 8H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 9H), 1.25-1.14 (m, 10H), 0.93 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

步驟6.合成A16.向**A15** (430 mg , 1.14 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加含HBr (0.08 mL)及Br₂ (0.16 mL)之MeOH (1 mL)。在25℃下攪拌所得溶液1.5小時。TLC顯示反應完成。蒸發溶劑且用DCM (50 mL ×

2)萃取殘餘物。用鹽水洗滌有機層。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮得到呈淺黃色油狀之粗產物**A16** (510 mg)。

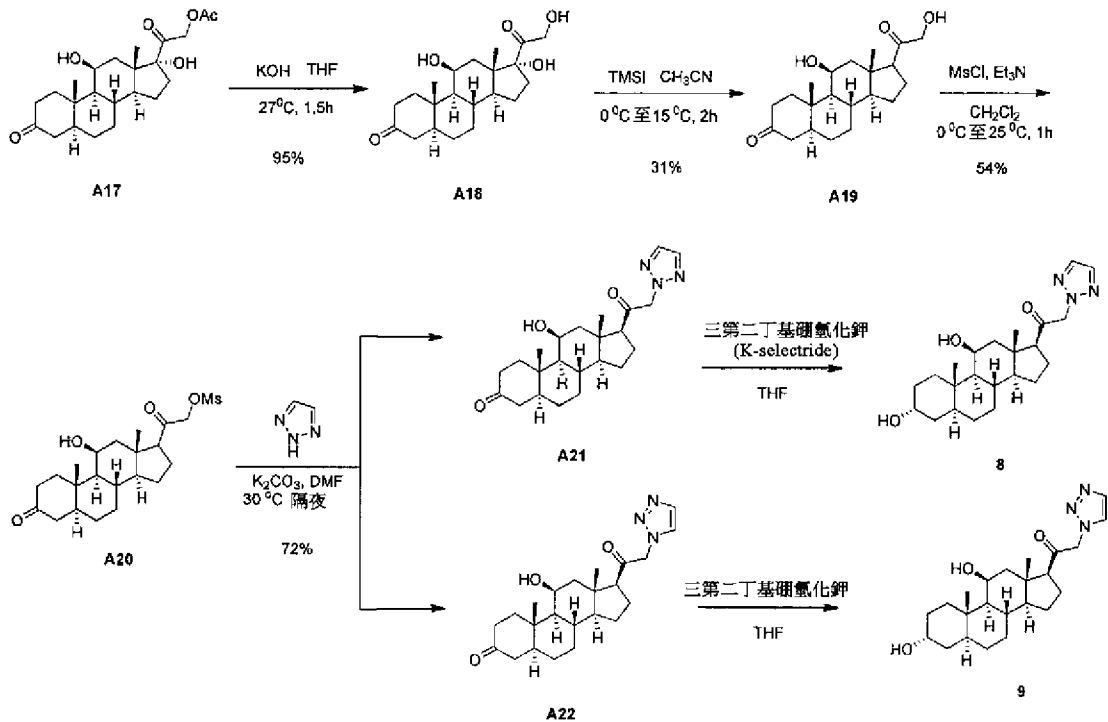
^1H NMR (**A16**) (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 7H), 1.41-1.24 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 8H), 0.63 (s, 3H)。

步驟7.合成6及7.向過度乾燥之燒瓶中添加1,2,3-三唑(450 mg, 6.74 mmol)、 K_2CO_3 (468 mg, 3.36 mmol)及DMF (5 mL)。在 33°C 下在 N_2 下攪拌所得懸浮液30分鐘。隨後將**A16** (510 mg, 1.12 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加至上述懸浮液中，且將其在 33°C 下攪拌額外4小時。LCMS顯示反應完成。藉由添加 NH_4Cl 飽和溶液來淬滅溶液。其用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機層。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈無色固體狀之**6** (55 mg, 9.9%)及呈淡黃色固體狀之**7** (67 mg, 12.1%)。

^1H NMR(**6**)(400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 2H), 5.21-5.20 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 7H), 1.43-1.25 (m, 7H), 1.24-1.13 (m, 8H), 0.69 (s, 3H)。

^1H NMR(**7**)(400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.26-5.10 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 7H), 1.46-1.25 (m, 7H), 1.24-1.13 (m, 7H), 0.68 (s, 3H)。

實例5.合成8及9.



步驟1.合成A18.向A17 (20.0 g, 49.2 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加KOH (8.28 g, 147.6 mmol)。在27°C下攪拌混合物1.5小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/1)指示起始物質完全耗盡。反應添加H₂O (50 mL)且用EtOAc (80 mL × 3)萃取所得溶液。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮,得到呈白色固體狀之**A18** 之粗產物 (17 g, 95%)。

步驟2.合成A19.在冰浴下在N₂氛圍下向A18 (17 g, 46.64 mmol)於CH₃CN (1.5 L)中之溶液中添加TMSI (18.67 g, 93.28 mmol)。在15°C下攪拌混合物2小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/1)顯示起始物質完全耗盡。用Na₂S₂O₃ (100 mL)淬滅反應物。所得混合物用EtOAc (45 mL × 3)萃取且經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在真空下濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 1/3)純化，得到呈黃色固體狀之**A19** (5.5 g, 31%)。

¹H NMR(A19): (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74-4.61 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.35-3.31 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.38-2.13 (m, 8H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

步驟3.合成A20.在0℃下在N₂氛圍下向**A19** (2.4 g, 6.89 mmol)及Et₃N (2.09 mg, 20.66 mmol)於CH₂Cl₂ (70 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl (11.05 g, 96.42 mmol)。在25℃下攪拌反應物1小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 3/1)顯示反應完成。反應在0℃下在攪拌下添加冰-水(35 mL)。用CH₂Cl₂ (35 mL × 3)萃取所得溶液。乾燥經合併之有機層且濃縮得到呈白色固體狀之**A20**之粗產物(1.6 g, 54%)。

步驟4.合成A21及A22.向**A20** (1.4 g, 3.28 mmol)及2H-1,2,3-三唑 (1.13 g, 16.41 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (2.27 g, 16.41 mmol)。在30℃下攪拌反應物隔夜。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/2)顯示反應完成。反應添加鹽水(20 mL)。用EtOAc (25 mL × 3)萃取所得溶液。乾燥經合併之有機層且濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚= 2/1至1/2)純化，得到呈白色固體狀之**A21** (460 mg)及**A22** (480 mg)。

步驟5-1.合成8.在-78℃下在N₂氛圍下向**A21** (360 mg, 901.07 μmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加三第二丁基硼氫化鉀(1.08 mL, 1 M)。在-78℃下攪拌反應物2小時。TLC (DCM/MeOH= 20/1)顯示反應完成。用H₂O₂ (0.1 mL, 30%)淬滅反應物。用EtOAc (15 mL × 3)萃取所得溶液，且用Na₂S₂O₄飽和水溶液(15 mL × 2)及鹽水(15 mL × 1)洗滌經合併之有機層。乾燥混合物且濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸

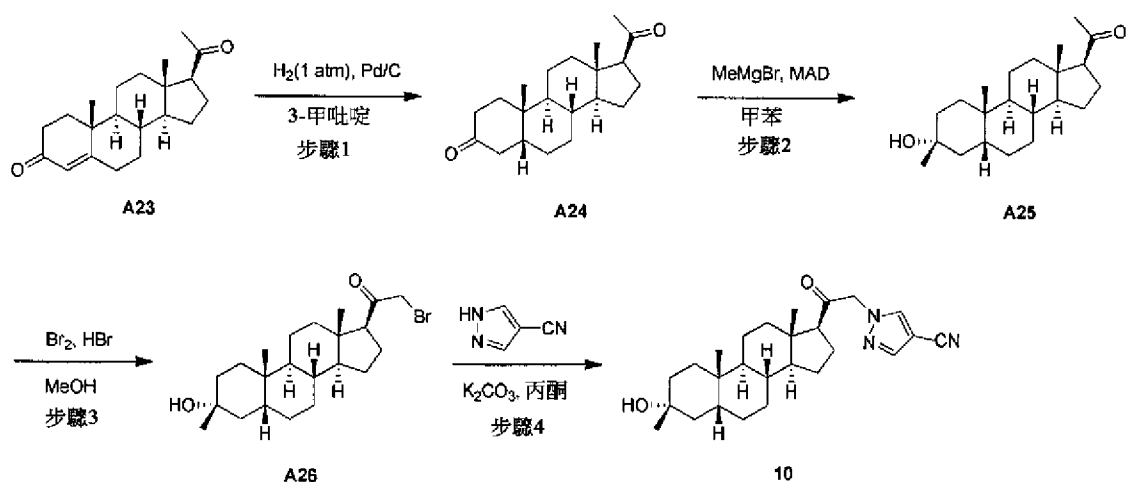
乙酯= 2/1)純化且藉由SFC進一步純化，得到呈白色固體狀之**8** (60.6 mg，16.7%)。

¹H NMR (8): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.62 (m, 2H), 5.32-5.18 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.91-1.63 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.42-1.09 (m, 7H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94-0.82 (m, 1H)。

步驟5-2.合成9.在-78℃下在N₂氛圍下向**A22** (380 mg，951.13 μmol) 於THF (15 mL)中之溶液中添加三第二丁基硼氫化鉀(1.14 mL，1 M)。在-78℃下攪拌反應物2小時。TLC (DCM/MeOH= 20/1)顯示反應完成。用H₂O₂ (0.1 mL，30%)淬滅反應物。用EtOAc (15 mL × 3)萃取所得溶液，且用Na₂S₂O₄飽和水溶液(15 mL × 2)及鹽水(15 mL × 1)洗滌經合併之有機層。乾燥混合物且濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 1/1)純化且藉由對掌性SFC-HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之**9** (79.8 mg，21%)。

¹H NMR (9): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.31-5.25 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.20-5.14 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.15 (m, 4H), 1.13-1.05 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94-0.85 (m, 4H)。

實例6.合成10.



步驟1.合成A24.在氬氣下向化合物(8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-乙醯基-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氫-1H-環戊[a]菲-3(2H)-酮(A23，30 g，95.5 mmol)於3-甲吡啶(150 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，3.0 g)。懸浮液在真空下脫氣且用H₂淨化若干次。在25℃下，在H₂ (1 atm)下攪拌混合物12小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 3/1)顯示起始物質完全耗盡。經由矽藻土墊過濾懸浮液且襯墊用EtOAc (200 mL × 3)洗滌。經合併之濾液用HCl (200 mL × 3，1 M)洗滌，隨後濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之(5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙醯基-10,13-二甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-3(2H)-酮(A24，29 g，96%)，其不經純化即直接用於下一步驟中。

步驟2.合成A25.在室溫下向化合物2,6-二第三丁基-4-甲苯酚(A24，120 g，549 mmol)於甲苯(400 mL)中之溶液中添加AlMe₃ (137 mL，274 mmol，2 M)之溶液，此時立即逸出甲烷氣體。在室溫下攪拌所得混合物1小時。在-78℃下在氬氣下添加(5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙醯基-10,13-二甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-3(2H)-酮A24 (29.0 g，91.7 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液。隨後攪拌反應混合物30分鐘，隨後在-78℃下逐滴添加MeMgBr (91.3 mL，274 mmol，3.0 M)。在此溫度下攪拌反應混

合物3小時。在-78℃下用NH₄Cl飽和水溶液(300 mL)淬滅反應混合物。過濾懸浮液且用EtOAc (300 mL × 3)洗滌濾餅。經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥，蒸發，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1至6:1)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮**A25** (6.0 g，16.3%)。

¹H NMR (**A25**) (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.52 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.98-1.63 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 12H), 0.91 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

步驟3.合成A26.向(3S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮**A25** (6.0 g，18.04 mmol)於MeOH (100 mL)中之攪拌溶液中添加HBr (0.29 g，3.61 mmol)，隨後逐滴添加Br₂ (1.35 mL，27.06 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。TLC顯示反應完成。藉由NaHCO₃飽和水溶液淬滅混合物且調節至pH = 7。隨後添加水(200 mL)且沈澱固體。過濾固體且用石油(100 mL × 2)洗滌。收集固體且藉由減壓乾燥。獲得呈白色固體狀之2-溴-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮**A26** (6.0 g)。

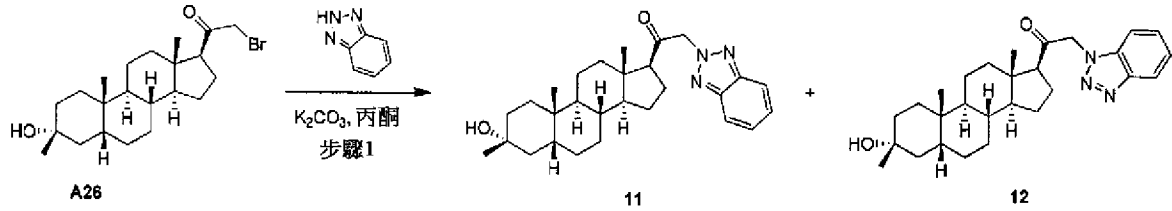
¹H NMR (**A26**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.87 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 8H), 1.26-1.10 (m, 11H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

步驟4.合成10.在25℃下向2-溴-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**A26**，100 mg，0.24 mmol)及K₂CO₃ (70 mg，0.48 mmol)於3 mL丙酮中之混合物中添加

1H-吡唑-4-甲腈(30 mg, 0.36 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物3小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 5/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(**10**，25.5 mg，25%)。

¹H NMR (10) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 8H), 1.33-0.95 (m, 10H), 0.94 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。
LCMS t_R = 1.268分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇N₃O₂Na [M+Na]⁺ 446，實驗值446。

實例7.合成11及12.



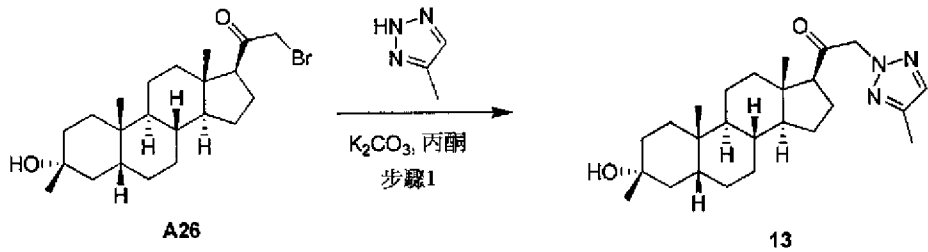
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (11): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.86 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz, 2H), 5.52-5.47 (m, 2H), 2.66-2.62 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 7H), 1.55-1.27 (m, 14H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。
LCMS t_R = 1.512分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450，實驗值432 ([M+H-18])。

¹H NMR(12): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.41-5.40 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 7H), 1.45-1.23 (m, 14H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.438分鐘於2分鐘

層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 450，實驗值450。

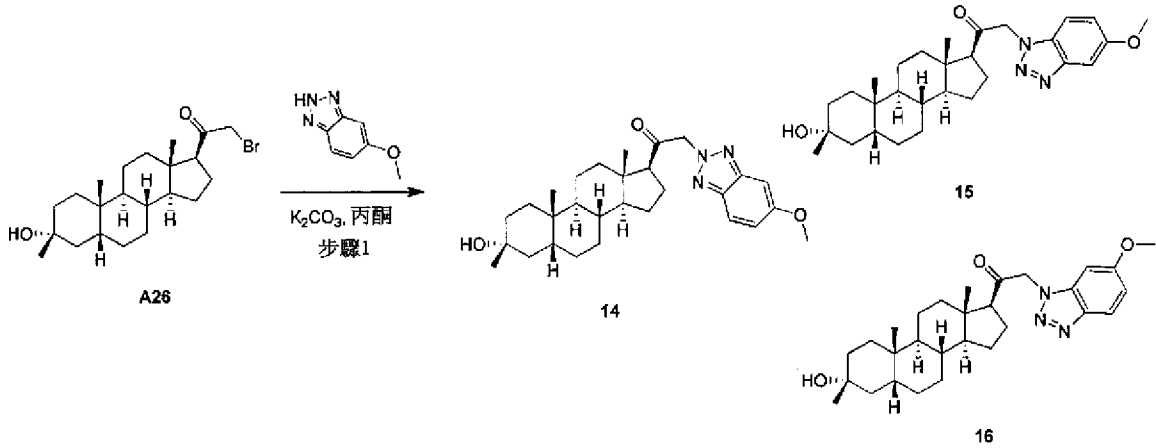
實例8.合成13.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

1H NMR (13): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 5.13-5.12 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94-1.59 (m, 5H), 1.52-1.40 (m, 9H), 1.26-1.06 (m, 10H), 0.94 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS R_t = 0.93分鐘於1.5分鐘層析中，5-95AB，MS ESI計算值。對於 $C_{25}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414，實驗值414。

實例9.合成14、15及16.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

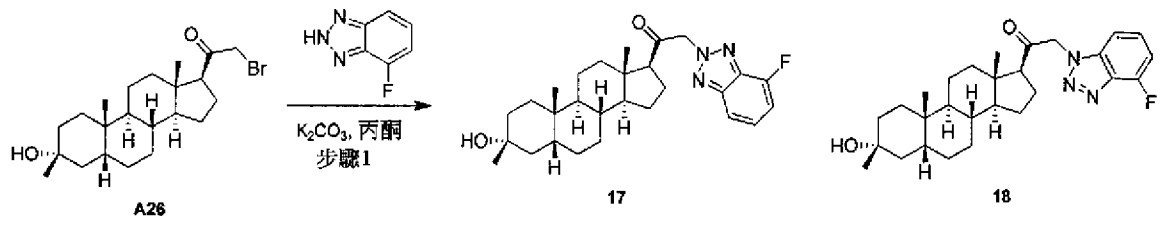
1H NMR (14): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 5.43-5.42 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 8H), 1.44-1.26 (s, 8H), 1.24-

1.06 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.71(s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.993$ 分鐘於1.5分鐘層析中，5-95AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

1H NMR (15): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 5.36-5.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 8H), 1.43-1.26 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.944$ 分鐘於1.5分鐘層析中，5-95 AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

1H NMR (16): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 5.38-5.27 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 9H), 1.43-1.26 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.71 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.939$ 分鐘於1.5分鐘層析中，5-95 AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

實例10.合成17及18.



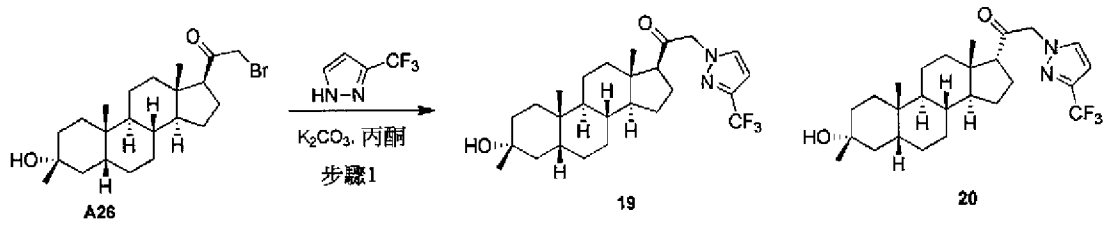
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

1HNMR (17): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.59-5.50 (m, 2H), 2.67 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2.22-1.74 (m, 8H), 1.59-1.44 (m, 8H), 1.27-1.12 (m, 10H), 0.97 (s,

3H), 0.74 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.992$ 分鐘於1.5分鐘層析中，5-95AB，**MS ESI**計算值。對於 $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值450 $[M+H-18]$ 。

1H NMR (18): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8Hz$, 1H) 7.04 (t, $J=8Hz$, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 2.70 (t, $J=12Hz$, 1H), 2.21-1.74 (m, 10H), 1.56-1.44 (m, 5H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.402$ 分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，**MS ESI**計算值。對於 $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

實例11.合成19及20.

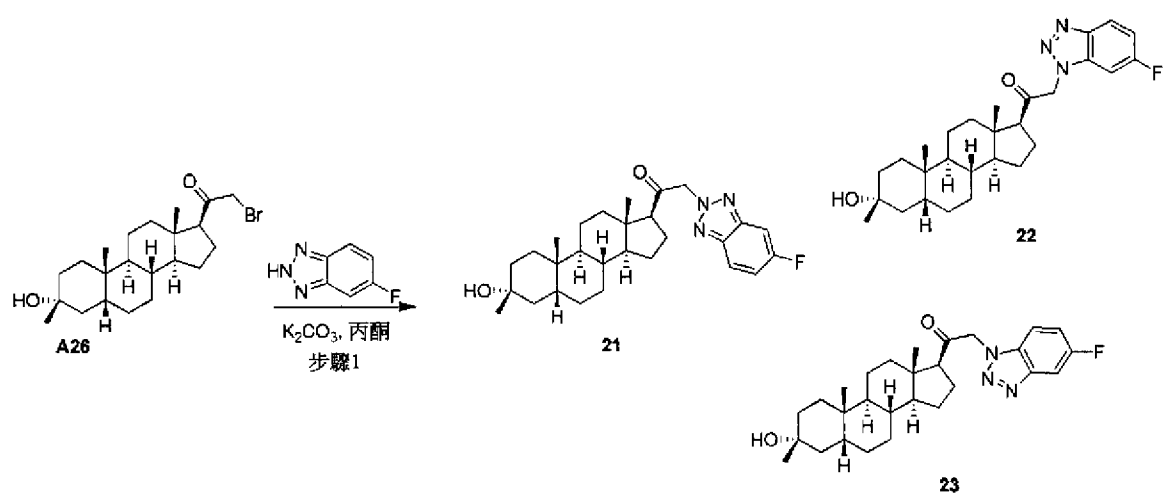


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

1H NMR (19): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.58 (d, $J=2Hz$, 1H) ,5.02-4.91 (m, 2H), 2.59 (d, $J=8Hz$, 1H), 2.06-1.72 (m, 7H), 1.59-1.42 (m, 8H), 1.27-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 2.667$ 分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，**MS ESI**計算值。對於 $C_{26}H_{38}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 467，實驗值449 $[M+H-18]$ 。

1H NMR (20): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 6.60 (d, $J=1.6Hz$, 1H) ,5.05-4.91 (m, 2H), 2.75 (t, $J=8Hz$, 1H), 1.88-1.80 (m, 8H), 1.57-1.41 (m, 8H), 1.38-0.95 (m, 10H), 0.92 (d, $J=8Hz$, 6H) 。 **LCMS** $R_t = 2.687$ 分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，**MS ESI**計算值。對於 $C_{26}H_{38}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 467，實驗值449 $[M+H-18]$ 。

實例12.合成21、22及23.



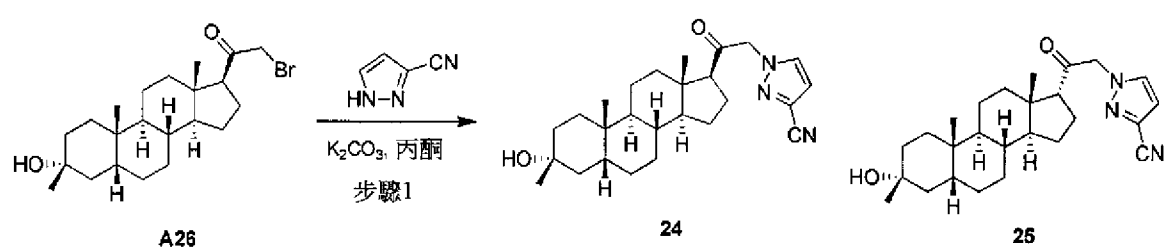
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (21): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.84 (m,1H), 7.46 (d, J=8Hz, 1H) ,7.20 (t, J=20Hz, 1H) 5.49-5.44 (m, 2H), 2.64(t, J=16Hz, 1H), 2.21-1.74 (m, 8H), 1.56-1.43 (m, 7H), 1.33-0.96 (m, 10H),0.83 (s, 3H),0.73 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 2.712分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₉FN₃O₂ [M+H]⁺ 468，實驗值450 ([M+H]⁺-18)。

¹H NMR (22): δ 8.05-8.02 (m, 1H), 7.16 (t,J=9.2Hz,1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.72 (d, J=8.4Hz ,1H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.28-1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 2.589分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₉FN₃O₂ [M+H]⁺ 468，實驗值468。

¹H NMR (23): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d,J=8Hz,1H), 7.28 (t, J=12Hz, 2H) ,5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, J=8Hz, 1H), 2.16-1.75 (m, 7H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 9H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 2.569分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₉FN₃O₂ [M+H]⁺468，實驗值468。

實例13.合成24及25.

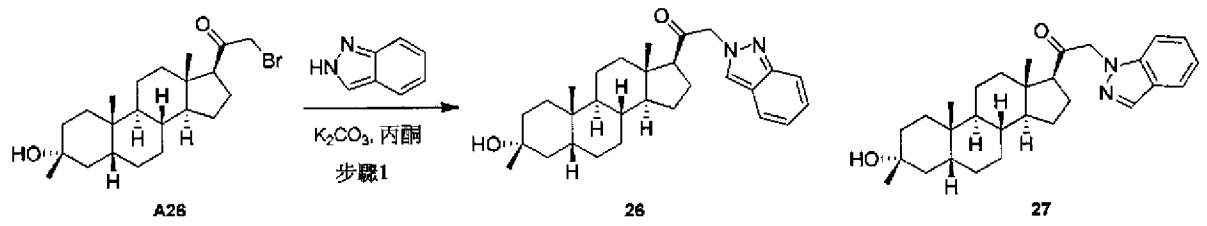


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (24): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 2.60(d, *J*=4Hz, 1H), 2.58-1.72 (m, 8H), 1.58-1.42 (m, 8H), 1.31-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。
LCMS R_t = 2.385分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於 C₂₆H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 424，實驗值406 [M+H-18]⁺。

¹H NMR (25): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 2H), 2.76 (d, *J*=4Hz, 1H), 1.88-1.81 (m, 8H), 1.57-1.41 (m, 8H), 1.38-1.20 (m, 10H), 1.01 (d, *J*=48Hz, 6H)。
LCMS R_t = 2.415分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於 C₂₆H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 424，實驗值446 [M+23]⁺。

實例14.合成26及27.



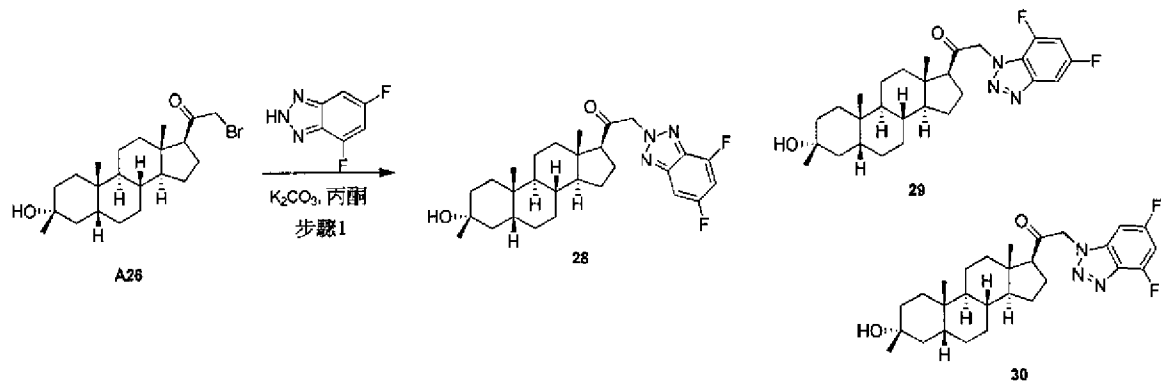
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (26): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (t, *J*=20Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.08 (t, *J*=16Hz, 2H), 5.25-5.14 (m, 2H), 2.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.20-1.72 (m, 9H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.26-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.194分鐘於2分鐘層析

中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 449，實驗值449。

1H NMR (27): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (t, $J=8Hz$, 1H), 7.37 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 2.61 (t, $J=16Hz$, 1H), 2.22-1.69 (m, 9H), 1.55-1.42 (m, 7H), 1.26-1.06 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。 **LCMS** R_t = 1.213分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 449，實驗值449。

實例15.合成28、29及30.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

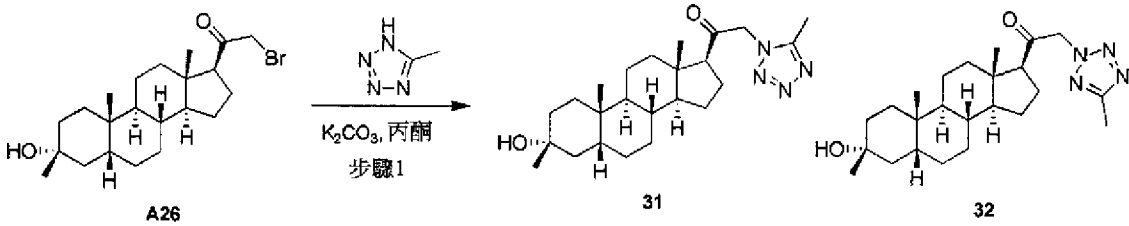
1H NMR (28): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, $J=8Hz$, 1H), 6.91 (t, $J=20Hz$, 1H), 5.55-5.46 (m, 2H), 2.65 (t, $J=16Hz$, 1H), 2.20 -1.74 (m, 8H), 1.60-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** R_t = 2.662分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於化學式 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

1H NMR (29): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, $J=8Hz$, 2H), 7.00 (t, $J=8Hz$, 1H), 5.52-5.37 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.12 -1.75 (m, 9H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.36-1.10 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。 **LCMS** R_t = 2.576分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於

$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

1H NMR (30): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89-6.79 (m, 2H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.70 (t, $J=16$ Hz, 1H), 2.22-1.74 (m, 8H), 1.57-1.44 (m, 8H), 1.35-1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。 **LCMS** $R_t = 2.551$ 分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

實例16.合成31及32.

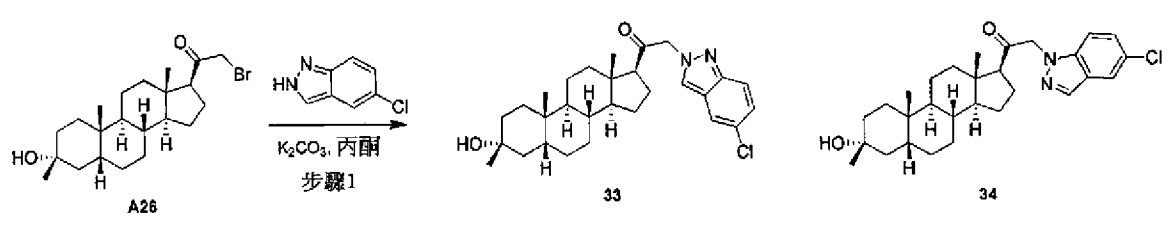


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

1H NMR (31): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16-5.02(m, 2H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16-1.76 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 7H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.33-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。 **LCMS** $R_t = 1.070$ 分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{24}H_{39}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 415，實驗值415。

1H NMR (32): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34 (s, 2H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.49-1.27 (m, 7H), 1.23-1.09 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。 **LCMS** $R_t = 2.447$ 分鐘於3分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於 $C_{24}H_{39}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 415，實驗值415。

實例17.合成33及34.

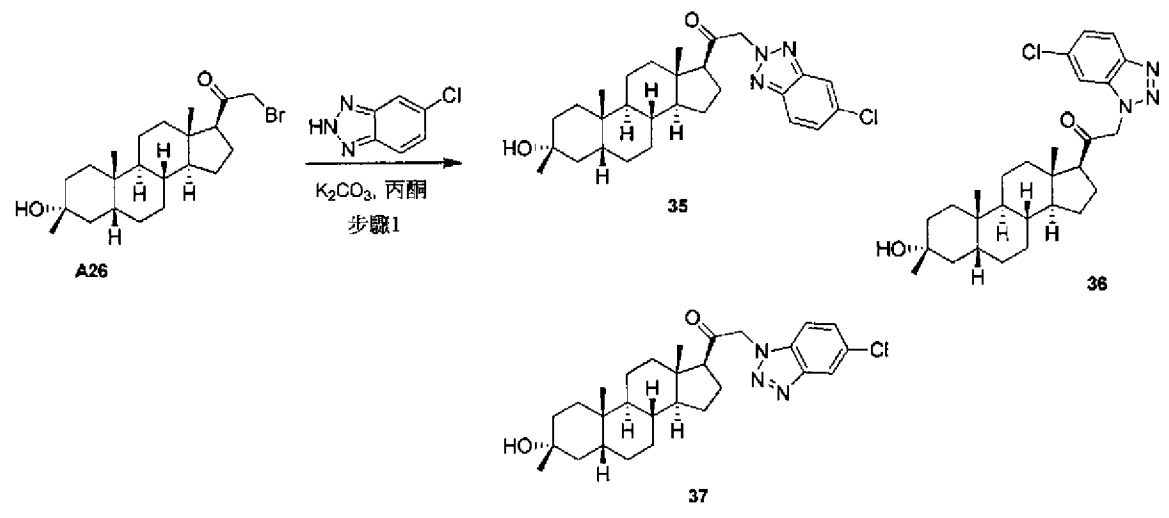


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (33): (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.55-5.34(m, 2H), 4.28 (s,1H), 2.51 (s,1H), 1.86 -1.47 (m, 7H), 1.40-1.38 (m, 6H), 1.27-1.02 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t =1.444分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

¹H NMR (34): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.71 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=0.8Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 2.62 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 6H), 1.49-1.27 (m, 8H), 1.25-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 1.476分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

實例18.合成35、36及37.



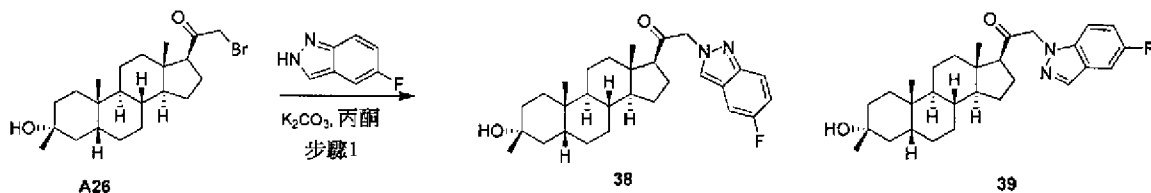
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (35): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 2.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.96-1.58 (m, 5H), 1.51-1.42 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS R_t=1.311分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈ClN₃O₂ [M+H]⁺ 484，實驗值[M+H-18]⁺466。

¹H NMR (36): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 5.44-5.31 (m, 2H), 2.71 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.59-1.52 (m, 9H), 1.44-1.09 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.230分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈ClN₃O₂ [M+H]⁺ 484，實驗值484。

¹H NMR (37): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=20Hz, 1H) 5.45-5.34 (m, 2H), 2.70 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.56-1.51 (m, 9H), 1.46-1.09 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.261分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈ClN₃O₂ [M+H]⁺ 484，實驗值484。

實例19.合成38及39.



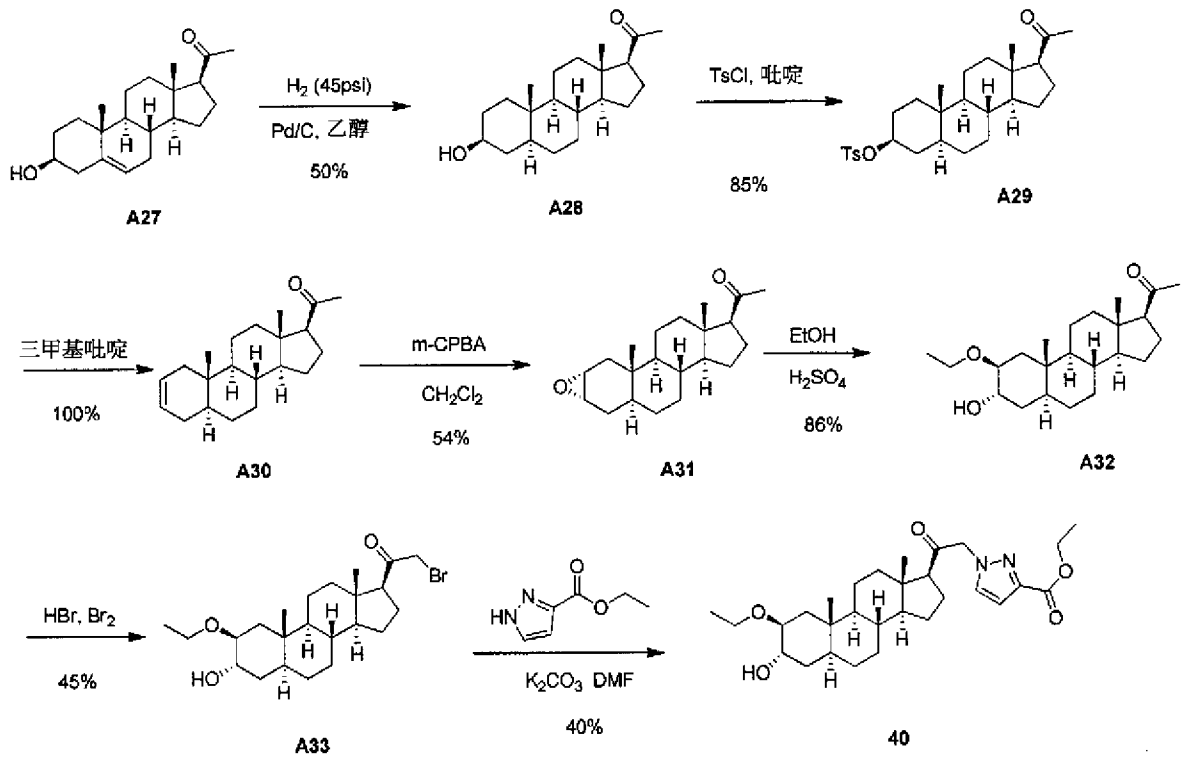
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹H NMR (38): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.25 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 2.64 (t,

$J=8.4$, 1H), 2.20-1.54 (m, 8H), 1.48-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.145$ 分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{30}H_{41}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 467，實驗值467。

1H NMR (39): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 2.61 (t, $J=8.8$, 1H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 7H), 1.43-1.10 (m, 18H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.117$ 分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{39}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 467，實驗值467。

實例20.合成40.



步驟1.合成A28.向A27 (15 g, 47 mmol)於EtOH (150 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.5 g, 10%)，在40℃下在 H_2 (45 psi)下攪拌混合物12小時。過濾混合物得到有機層，且濃縮得到呈白色固體狀之**A28** (7.5 g)。

1H NMR (A28): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62-3.52 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.20-2.12(m, 4H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.75-

1.58 (m, 6H), 1.45-1.09 (m, 11H), 1.03-0.89 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.71-0.63 (m, 1H), 0.60 (s, 3H)。

步驟2.合成A29.向**A28** (7.5 g, 23.6 mmol)於無水吡啶(70 mL)中之溶液中逐份添加TsCl (6.79 g, 35.4 mmol)。在40℃下攪拌混合物6小時。緩慢添加水，隨後白色固體沈澱出。過濾白色固體且用HCl (1 M) (200 mL × 3)，隨後用水(200 mL × 3)洗滌。藉由減壓乾燥濾液，得到呈黃色固體狀之**A29** (9.5 g)。

步驟3.合成A30.向三甲基吡啶(100 mL)之攪拌溶液中添加**A29** (9.5 g, 20 mmol)。在130℃下攪拌混合物4小時。在TLC顯示起始物質耗盡之後，用H₂SO₄ (500 mL, 10%)處理混合物且沈澱固體。過濾固體且用H₂SO₄ (200 mL × 3)洗滌殘餘物，濃縮得到呈黃色固體狀之**A30** (6 g)。

步驟4.合成A31.在0℃下向**A30** (6 g, 20 mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之溶液中逐份添加m-CPBA (6.8 g, 39.6 mmol)。混合物在0℃下攪拌1小時，隨後在15℃下攪拌12小時。用Na₂S₂O₃飽和水溶液(50 mL)及Na₂CO₃飽和水溶液(200 mL)依次洗滌溶液，經NaSO₄乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚:乙酸乙酯= 50:1)純化得到呈白色固體狀之**A31** (0.92 g)及混合物(2.5 g)。

¹H NMR (A31): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.19-3.11 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 3H), 1.70-1.08 (m, 17H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

步驟5.合成A32.向**A31** (1 g, 3.16 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加12滴發煙硫酸。在19℃下攪拌混合物3小時，藉由NaHCO₃水溶液淬滅反應混合物且蒸發至較小體積。混合物用水處理且用EtOAc (50 mL

× 3)萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發得到呈白色固體狀之**A32** (0.95 g)。

步驟6.合成A33.向**A32** (0.95 g, 2.6 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加HBr水溶液(0.2 mL, 48%於水中)及 Br_2 (0.5 g, 3.14 mmol)。在 19°C 下攪拌混合物2小時。隨後用 NH_4Cl 飽和水溶液(20 mL)淬滅混合物。濃縮混合物，添加水(50 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮得到粗產物。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 13:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**A33** (500 mg)。

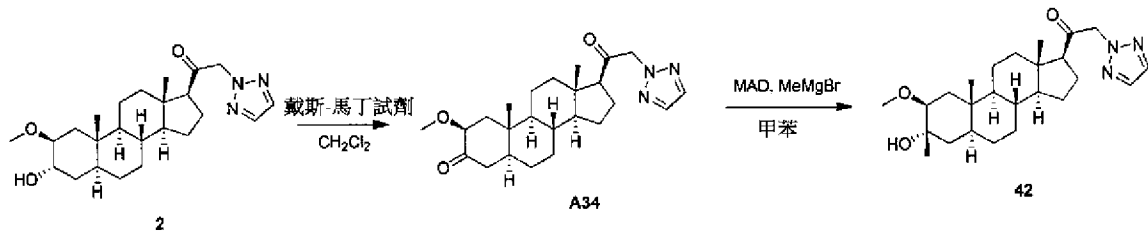
^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 3.95-3.88 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.44-1.12 (m, 14H), 0.96 -0.89 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.62 (s, 3H)。

步驟7.合成40.向 K_2CO_3 (94 mg, 0.66 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加1H-吡啶-3-甲酸乙酯(158 mg, 1.12 mmol)。在 20°C 下在 N_2 下攪拌混合物0.5小時。隨後向混合物中添加**A33** (100 mg, 0.22 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液，且在 20°C 下攪拌3小時。混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，用鹽水(50 mL × 3)洗滌，且有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且隨後濃縮得到粗產物。其藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 4:1)純化，得到呈黃色固體狀之**40** (45 mg)。

^1H NMR (40): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.40 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 14.8$ Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90 -1.61 (m, 6H), 1.52-

1.15 (m, 17H), 1.03 -0.92 (m, 4H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)

實例21.合成42.



步驟1.合成A34.在0℃下向**2** (60 mg , 0.14 mmol)於CH₂Cl₂ (4 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(0.12 g , 0.28 mmol)。在30℃下攪拌反應混合物1.5小時。在TLC顯示起始物質完全耗盡之後，用NaHCO₃水溶液與Na₂S₂O₃水溶液之混合物(5 mL)淬滅混合物。用CH₂Cl₂ (15 mL)萃取混合物。有機層用鹽水(8 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20/1至10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**A34** (27.2 mg)。

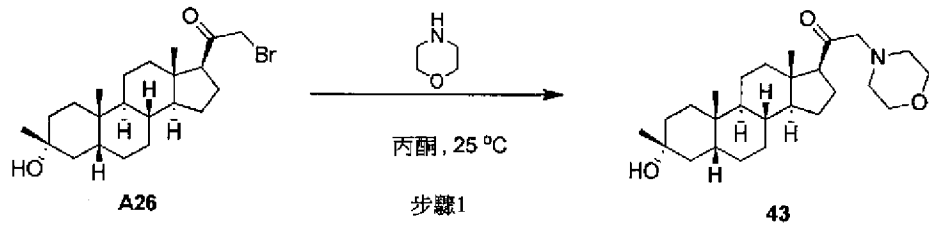
¹H NMR (A34): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.30-5.18 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.48-1.15 (m, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H)。

步驟2.合成42.在-78℃下，在1小時時間段期間，在氮氣下，向MAD (182.2 mg , 0.56 mmol)於5 mL甲苯中之攪拌溶液中逐滴添加**A34** (0.1 g , 0.24 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌0.5小時之後，在-78℃下逐滴添加MeMgBr溶液(0.52 mL , 1.4 mmol)。使反應物升溫至-40℃且攪拌3小時。在TLC顯示反應完成之後，將反應物倒入NH₄Cl水溶液中且用EtOAc (30 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 15/1至10/1)純化產物，得到呈白色

固體狀之**42** (40 mg)。

¹H NMR (42): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.31-5.16 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.22-1.95 (m, 3H), 1.45-1.11 (m, 16H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.83 - 0.874 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。

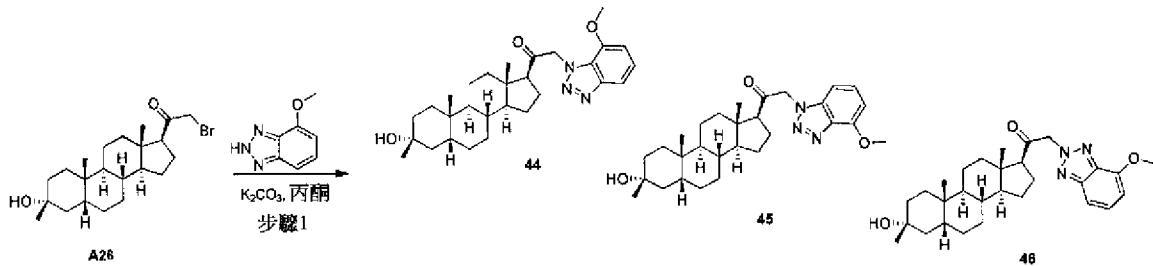
實例22.合成43.



向**A26** (500 mg, 1.21 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加嗎啉(500 mg, 5.73 mmol)。在25°C下攪拌2小時之後，TLC顯示反應完成。向反應混合物中添加水(2 mL)，用EtOAc (20 mL × 2)萃取。經合併之有機層用水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，在真空下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(N-嗎啉基)乙酮(0.47 g)。

¹H NMR (43): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 5H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.00-1.05 (m, 25H), 0.93 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 0.973分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 418，實驗值418。

實例23.合成44、45及46.



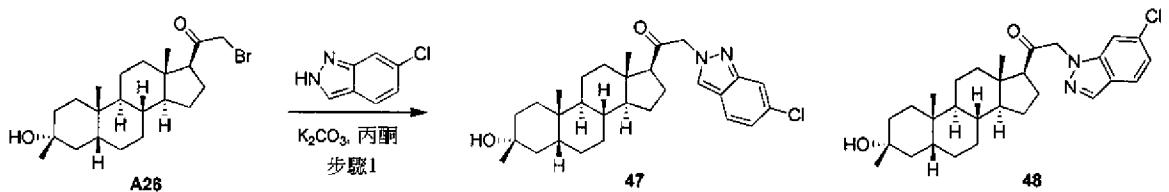
根據**實例5**，**步驟4**製備標題化合物。

¹HNMR (44): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.58 (d, *J*=1.6Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (t, *J*=8.4, 1H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 7H), 1.27-1.09 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 071 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 0.943分鐘於1.5分鐘層析中，5-95AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值480。

¹HNMR (45): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.67 (t, *J*=8.4, 1H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 5H), 1.50-1.42 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 070 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.113分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值480。

¹HNMR (46): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 9.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 7H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 072 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.168分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值[M+H-18]⁺462。

實例24.合成47及48.

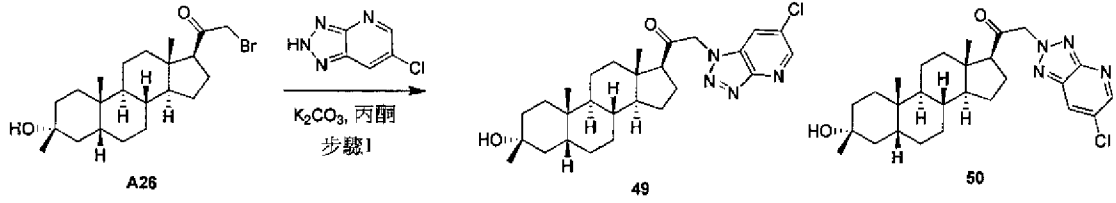


根據**實例5**，**步驟4**製備標題化合物。

¹HNMR (47) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 5.23-5.11 (m, 2H), 2.63 (t, *J*=8.4, 1H), 2.22-1.95 (m, 2H), 1.77 -1.54 (m, 5H), 1.45-1.07 (m, 19H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 **LCMS** *R*_t = 1.214分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

¹HNMR (48): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=8.4, 1H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.73 -1.52 (m, 6H), 1.48-1.11 (m, 18H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) 。 **LCMS** *R*_t = 1.239分鐘於2分鐘層析中，30-90AB；MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

實例25.合成49及50.



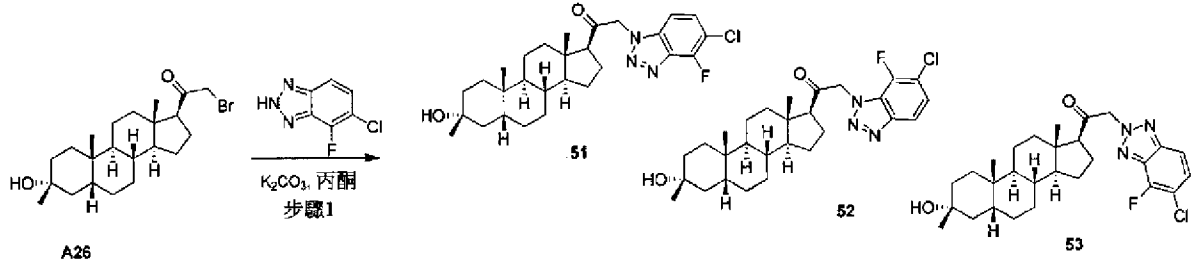
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (49): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J*=2, 1H), 7.76 (d, *J*=2, 1H), 5.51-5.34 (m, 2H), 2.73 (t, *J*=8.8, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.78 -1.54 (m, 5H), 1.47-1.30 (m, 9H), 1.28-1.09 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.72 (s, 3H) 。 **LCMS** *R*_t = 1.137分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於C₂₇H₃₇ClN₄O₂ [M+H]⁺ 485，實驗值467[M+H-18]⁺。

¹HNMR (50): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J*=2, 1H), 8.22 (d, *J*=2, 1H), 5.59-5.49 (m, 2H), 2.66 (t, *J*=8.4, 1H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.73 -1.53 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H) 。 **LCMS** *R*_t = 0.977分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於

$C_{27}H_{37}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 485，實驗值467 $[M+H-18]^+$ 。

實例26.合成51、52及53.



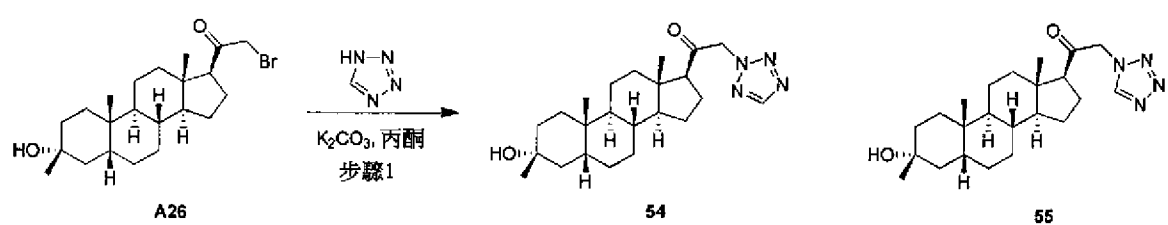
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

^1H NMR (51): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$, 1H), 5.47-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, $J=8.8$, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.87 -1.55 (m, 7H), 1.46-1.44 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.234分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502，實驗值502。

^1H NMR (52) (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J=8.8$, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.72 (d, $J=8.4$, 1H), 2.20-1.97 (m, 2H), 1.84 -1.55 (m, 7H), 1.47-1.44 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.013分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502，實驗值502。

^1H NMR (53): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (t, $J=8.8$, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 2H), 2.65 (t, $J=8.8$, 1H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.77 -1.57 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.310分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502，實驗值484 $[M+H-18]^+$ 。

實例27.合成54及55.

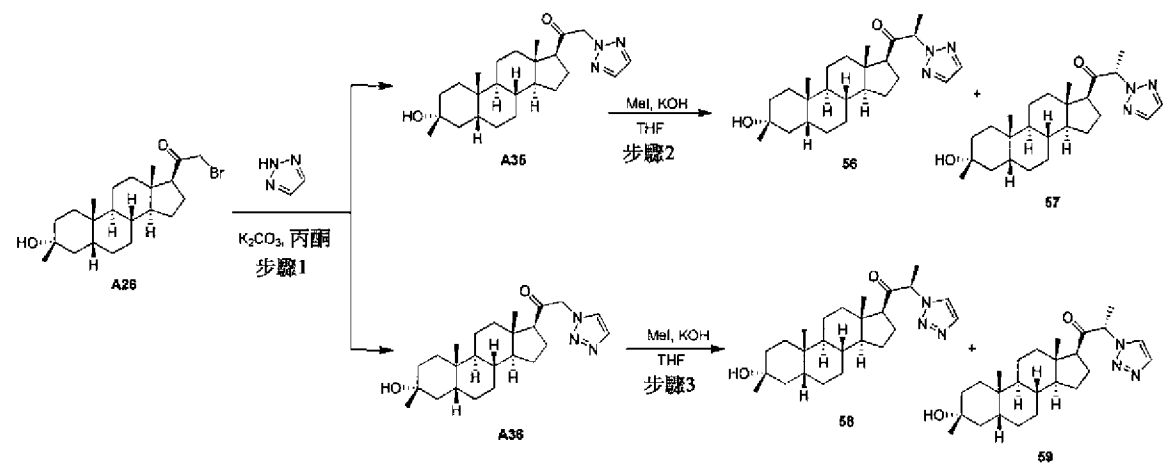


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (54): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.63 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 2.19-1.54 (m, 8H), 1.50-1.43 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 0.899分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₃H₃₆N₄O₂ [M+H]⁺ 401，實驗值[M+H-18]⁺ 383。

¹HNMR (55): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 5.33-5.16 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 2.20-1.54 (m, 8H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 10H), 0.95(s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 0.8827分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₃H₃₆N₄O₂ [M+H]⁺ 401，實驗值[M+H-18]⁺ 383。

實例28.合成56、57、58及59.



步驟1.合成A35及A36.在25℃下向A26 (300 mg，729 μmol，1.00當量)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (200 mg，1.45 mmol，2.0當量)及2H-1,2,3-三唑(60.3 mg，874 μmol，1.2當量)。在25℃下攪拌反應混合

物16小時。隨後，TLC顯示物質消失。混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (30 mL × 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(100-200目矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 2/1相對於EA)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酮(120 mg，285 μmol)及1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酮(130 mg，309 μmol)。

¹H NMR (A35): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 2H), 5.28-5.19 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

¹H NMR (A36): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

步驟2.合成56及57.向A35 (120 mg，300 μmol，1.00當量)及KOH (33.6 mg，600 μmol，2當量)於THF (4.00 mL)中之溶液中添加CH₃I (51 mg，360 μmol，1.2當量)。在25℃下攪拌混合物3小時。TLC顯示物質消失。反應物用水淬滅且用EA (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (0.5% HCl) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(21 mg，49.7 μmol)及(S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(30 mg，72.5 μmol)。

¹H NMR (56): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.49-1.25 (m, 8H), 1.24-1.07 (m, 9H), 1.04-1.00 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。 **LCMS** *R*_t = 0.945分鐘於1.5分鐘層析中， **MS** ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值396([M+H-18])。

¹H NMR (57): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 2H), 5.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.95-1.66 (m, 5H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.55-1.25 (m, 10H), 1.42-1.00 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。 **LCMS** *R*_t = 0.927分鐘於1.5分鐘層析中， **MS** ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值396([M+H-18])⁺。

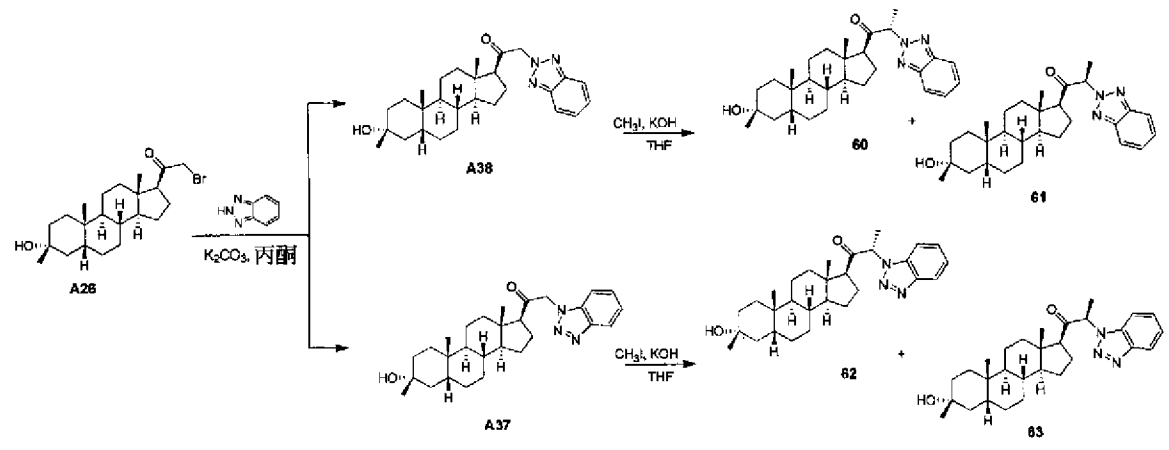
步驟3.合成58及59.向**A36** (130 mg，325 μmol，1.00當量)及KOH (36.4 mg，650 μmol，2當量)於THF (5.00 mL)中之溶液中添加CH₃I (55.3 mg，390 μmol，1.2當量)。在25℃下攪拌混合物3小時。TLC顯示物質消失。反應物用水淬滅且用EA (2 × 30mL)萃取；經合併之有機相用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (0.5% HCl) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(41.5 mg，98.5 μmol)及(S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(24.5 mg，58.5 μmol)。

¹H NMR (58): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.47 (q, *J* = 7.6Hz, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 9H), 1.25-

1.00 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.054$ 分鐘於2分鐘層析， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414，實驗值 396($[M+H-18]$)。

1H NMR (59): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.40-1.00 (m, 10H), 0.93 (s, 3H), 0.51 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.012$ 分鐘於2分鐘層析中， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414，實驗值 396($[M+H-18]$)。

實例29.合成60、61、62及63.



步驟7.合成A37及A38.在25℃下向**A26** (400 mg，972 μ mol)於丙酮 (5 mL)中之溶液中添加**K₂CO₃** (268 mg，1.94 mmol)及2H-苯并[d][1,2,3]三唑(138 mg，1.16 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。隨後，**TLC**顯示物質消失，且用水(20 mL)稀釋混合物且用**EA** (20 mL $\times$ 2)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經**Na₂SO₄**乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(100-200目矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 3/1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(95.0 mg，211 μ mol)及2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-

基)))-1-((3R,5R,8R,9S, 10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(290.0 mg , 612 μ mol)。

¹H NMR (A37): 400MHz δ 7.87 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.52-5.51 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

¹H NMR (A38): 400MHz δ 8.09 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 5.42-5.41 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

步驟7.合成60及61.向A38 (95 mg , 211 μ mol)及KOH (23.6 mg , 422 μ mol)於THF (3.00 mL)中之溶液中添加CH₃I (35.9 mg , 253 μ mol)。在25℃下攪拌混合物16小時。TLC顯示物質消失。隨後，反應物用水淬滅且用EA (2 $\times$ 20 mL)萃取；經合併之有機相用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(0.5% HCl)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(9.4 mg , 20.0 μ mol)及(S)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(15.2 mg , 32.4 μ mol)。

¹H NMR (60): 400MHz δ 7.88 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.74-5.68 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.25-2.1(m, 1H), 2.00-1.75(m, 8H), 1.60-1.29 (m, 10H), 1.28-1.25 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 0.997$ 分鐘於1.5分鐘層析中，**MS** ESI計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺

464，實驗值446([M+H-18]。

¹H NMR (61): 400MHz δ 7.88 (dd, $J_1 = 2.8\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H), 5.54-5.49 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 8H), 1.48-1.30 (m, 8H), 1.28-1.15 (m, 9H), 1.13-1.04 (m, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

LCMS $R_t = 1.006$ 分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值446([M+H-18]。

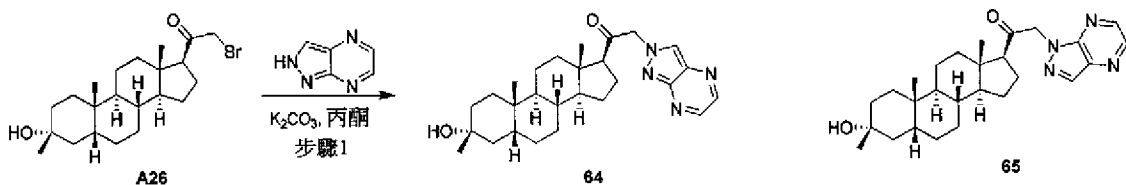
步驟7.合成62及63.向**A37** (290 mg，6444 μmol ，1.00當量)及KOH (71.8 mg，1280 μmol ，2當量)於THF (6.00 mL)中之溶液中添加CH₃I (109 mg，772 μmol ，1.2當量)。在25℃下攪拌混合物3小時。TLC顯示物質消失。隨後，反應物用水淬滅且用EA (2 × 30 mL)萃取；經合併之有機相用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(0.5% HCl)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(41 mg，84.7 μmol)及(S)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(47.5 mg，100 μmol)。

¹H NMR (62): 400MHz δ 8.09 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 8H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.24-1.00 (m, 11H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。**LCMS** $t_R = 1.161$ 分鐘於2分鐘層析中，30-90AB，**MS ESI**計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實

驗值446([M+H-18])。

¹H NMR (63): 400MHz δ 8.10 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 5.64-5.58 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 7H), 1.50-1.25(m, 10H), 1.25-1.10 (m, 8H), 1.24-1.03 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 1.186$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值446([M+H-18])。

實例30.合成64及65.

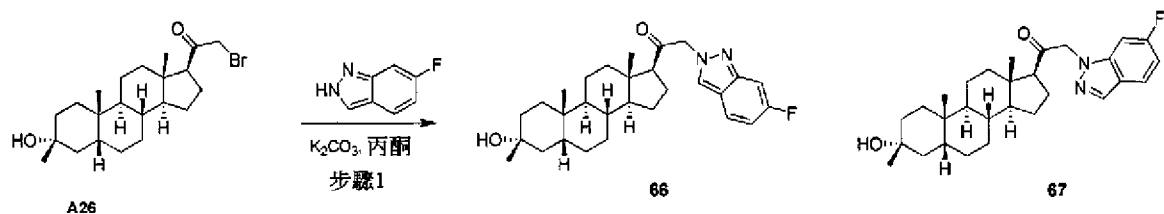


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (64): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.37-5.21 (m, 2H), 2.70 (t, $J=8.4$, 1H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.58 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 0.937$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451，實驗值473 [M+23]⁺。

¹HNMR (65): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 2.70 (t, $J=8.4$, 1H), 2.24-1.87 (m, 2H), 1.74 -1.54 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 0.916$ 分鐘於1.5分鐘層析中，對於C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451，實驗值451。

實例31.合成66及67.

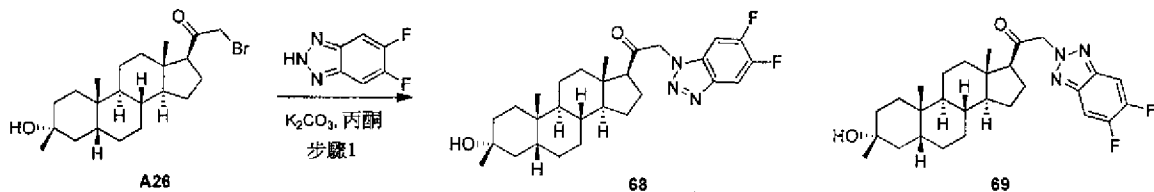


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (66): (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (s,1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.64 (s,1H), 2.13-2.00 (m,2H), 1.95 -1.54 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 0.949分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₃₀H₄₁FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

¹HNMR (67): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s,1H) ,7.69-7.66 (m, 1H) , 6.96-6.93 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 2H), 2.62 (t, *J*=9.2, 1H), 2.17-1.95 (m,2H), 1.77 -1.54 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 8H), 1.27-1.07 (m, 10H), 0.73 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 1.151分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

實例32.合成68及69.

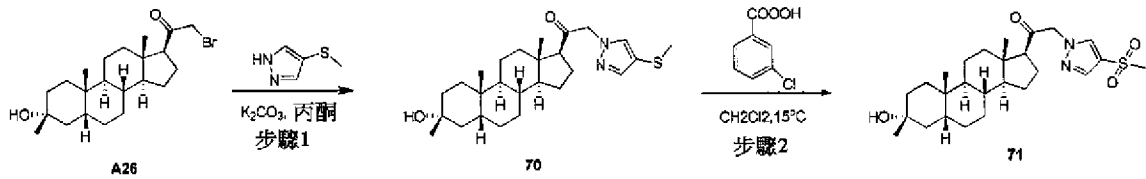


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (68): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (t, *J*=8.4, 1H), 7.12 (t, *J*=8, 1H), 5.44-5.31 (m, 2H), 2.72 (t, *J*=8.4, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 7H), 1.43-1.27 (m, 5H), 1.12-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 0.968分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486，實驗值486。

¹HNMR (69): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J*=8Hz, 2H), 5.52-5.42 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=9.2, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.87 -1.53 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.004 分鐘於 1.5 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486，實驗值[M+H-18]⁺ 468。

實例33.合成70及71.



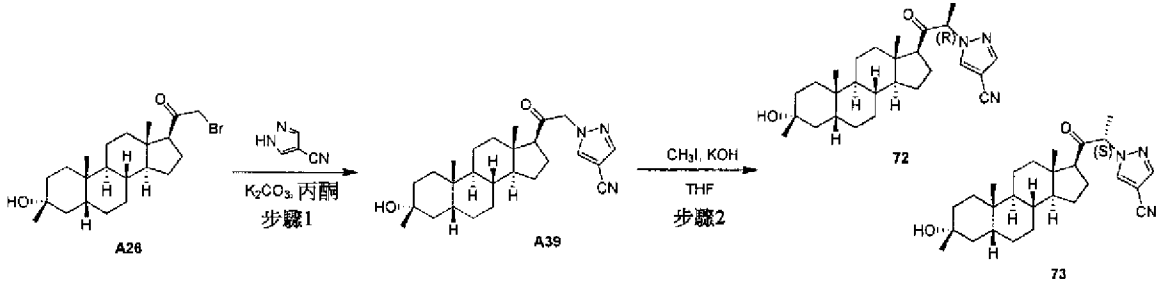
步驟1.合成70.向**A26** (300 mg，0.729 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加4-(甲硫基)-1H-py (247 mg，2.17 mmol)，繼而添加K₂CO₃ (200 mg，1.45 mmol)。在40℃下攪拌所得反應混合物16小時，此時LCMS指示起始物質完全耗盡。混合物用水(10 mL)稀釋且隨後用EtOAc (8 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相得到殘餘物，其藉由HPLC純化。

步驟2.合成71.在25℃下向**70** (25 mg，56.2 μmol)於2 mL CH₂Cl₂中之溶液中添加m-CPBA (24.1 mg，140 μmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 2:1，PMA)顯示反應完成。將反應混合物倒入Na₂S₂O₃飽和水溶液中且用CH₂Cl₂ (10 mL × 2)萃取。有機層用NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 5/1至1/2)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**71** (17.3 mg)。

¹HNMR (71): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 2.19-1.52 (m, 7H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

LCMS $R_t = 1.265$ 分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於化學式 $C_{26}H_{40}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 477，實驗值 $[M+H-18]^+$ 459。

實例34.合成72及73.



步驟1.合成A39.在25℃下向**A26** (300 mg，729 μ mol，1.00當量)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (200 mg，1.45 mmol，2.0當量)及1H-吡唑-4-甲腈(81.3 mg，874 μ mol，1.2當量)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。隨後，TLC顯示物質消失。混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (30 mL $\times$ 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(100-200目矽膠，石油醚/乙酸乙酯= 2/1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之**A39** (245 mg，549 μ mol)。

1H NMR (A39): 400MHz δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.04-4.88 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

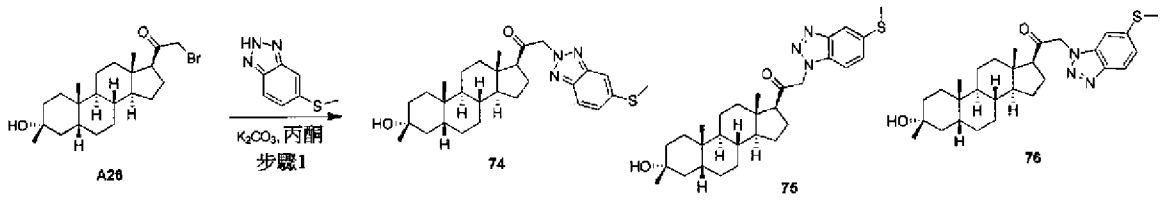
步驟2.合成72及73.向**A39** (150 mg，354 μ mol，1.00當量)及KOH (39.7 mg，708 μ mol，2當量)於THF (4.00 mL)中之溶液中添加 CH_3I (60.1 mg，424 μ mol，1.2當量)。在25℃下攪拌混合物3小時。TLC顯示物質消失。反應物用水淬滅且用EA (2 $\times$ 30 mL)萃取，經合併之有機相用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(0.5% HCl)純化殘餘物，得到65 mg(P1及P2，混合物)產物。藉由SFC(0.2% NH_4OH)純化混合物產物，得到呈白色固體狀之1-((R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊

[a]菲-17-基)-1-側氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈(20 mg , 45.5 μmol)及1-((S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-1-側氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈(35 mg , 79.9 μmol)。

^1H NMR (72): 400MHz δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.26 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 10H), 1.43-1.02 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.122分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 420，實驗值460($[\text{M}+23]$)。

^1H NMR (73): 400MHz δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.04 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.27-1.06 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.132分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 420，實驗值460($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

實例35.合成74、75及76



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

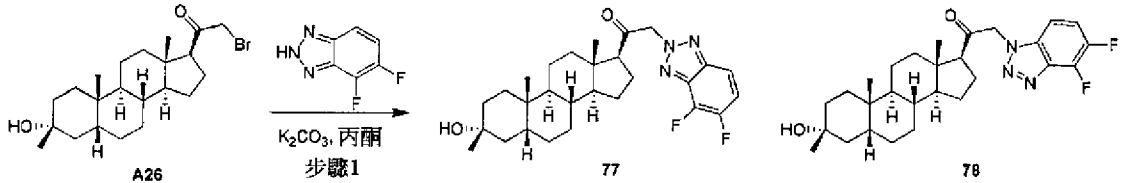
^1H NMR (74) (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d, J =1.6Hz, 1H) 5.51-5.41 (m, 2H), 2.63 (t, J =8.4, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.468分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496，實驗值

478[M+H-18]⁺。

¹HNMR (75) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.8Hz, 1H) 5.42-5.32 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.96-1.52 (m, 7H), 1.45-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 0.963分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI** 計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496，實驗值496。

¹HNMR (76): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 2.69 (t, *J*=8.8, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 8H), 1.51-1.27 (m, 6H), 1.24-1.08 (m, 12H), 0.96 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.160分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496，實驗值496。

實例36.合成77及78.



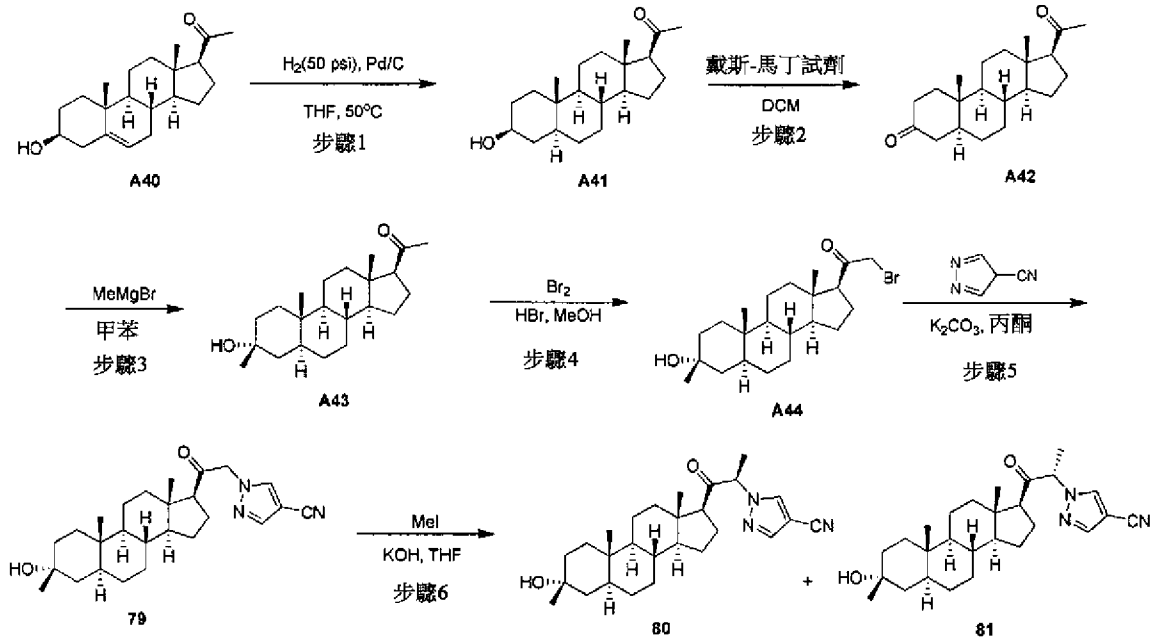
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

¹HNMR (77): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.45-1.30 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 0.973分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468，實驗值468。

¹HNMR (78): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 10H), 0.96 (s, 3H),

0.69 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.252$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

實例37.合成79、80及81.



步驟1.合成A41.向A40 (21 g，66.3 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加Pd/C (無水，10%，2.1 g)。在用 H_2 脫氣三次之後，在50°C下於 H_2 氛圍(50 psi)中攪拌反應混合物16小時。當HNMR顯示起始物質耗盡且產生所需產物時，藉由抽吸移除催化劑，且濃縮濾液得到呈白色固體狀之A41 (21 g)，其可不經進一步純化即直接用於下一步驟。

1H NMR (A41): 400MHz δ 2.53-2.48 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81-1.58 (m, 9H), 1.38-1.16 (m, 12H), 1.29-1.07 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

步驟2.合成A42.在0°C下向A41 (21 g，65.9 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(41.9 g，98.8 mmol)。添加後，在25°C下攪拌混合物3小時。當 1H NMR顯示起始物質耗盡時，且所需產物產生。反應物用 $Na_2S_2O_3$ (3 g)、 $NaHCO_3$ 飽和溶液(50 mL)淬滅，經 Na_2SO_4 (10 g)

乾燥，且濃縮得到呈白色固體狀之**A42**(20 g)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

¹H NMR (A42): 400MHz δ 2.55-2.53 (m, 1H), 2.27-2.03 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.69-1.62(m, 3H), 1.43-1.19 (m, 14H), 0.92(s, 3H), 0.62(s, 3H)。

步驟3.合成A43.在-70℃下向**A42** (1.0 g, 3.15 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(9.45 mmol, 3.15 mL, 3 M於乙醚中)。在此溫度下攪拌混合物2小時。TLC (PE:EA = 3:1, PMA)指示反應完成，且兩個主要點為實驗值。將飽和NH₄Cl (20 mL)添加至混合物中，且隨後用EtOAc (20 mL × 3)萃取。經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮得到殘餘物，其藉由combi-flash (PE:EA = 100%-60%)純化，得到呈白色固體狀之**A43** (0.3 g)。

¹H NMR (A43): (400 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.70-1.18 (m, 23H), 1.05-0.85 (m, 1H), 0.80-0.79 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

步驟4.合成A44.向**A43** (0.3 g, 0.902 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加一滴HBr。以一份方式添加Br₂ (215 mg, 1.35 mmol)。在25℃下攪拌反應溶液1小時。TLC (PE:EA = 3:1, PMA)指示反應完成，且主要點為實驗值。混合物用NaHCO₃飽和溶液淬滅至pH = 7，濃縮得到殘餘物，向其中添加水(20 mL)且隨後用EtOAc (15 mL × 3)萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮得到呈白色固體狀之粗產物**A44** (0.4 g)。

¹H NMR (A44): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.87 (m, 2H), 2.81 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.10 (m, 22H),

1.00-0.75 (m, 2H), 0.74 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

步驟5.合成79.向**A44** (400 mg, 0.97 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加4H-吡啶-4-甲腈(134 mg, 1.45 mmol)，繼而添加K₂CO₃ (267 mg, 1.94 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物2小時。TLC (PE:EA = 3:1, PMA)指示反應完成，且主要點為實驗值。向混合物中添加水(4 mL)且隨後用EtOAc (2 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相得到殘餘物，其藉由combi-flash (PE:EA = 100%-50%)純化，得到呈白色固體狀之**79** (0.4 g)。

¹H NMR (79): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, H), 1.05-0.76 (m, 4H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。**LCMS** *R*_t = 1.312分鐘於2分鐘層析中，**MS** ESI計算值。對於C₂₆H₃₈N₃O₂[M+H]⁺ 423，實驗值406 [M+H-H₂O]⁺。

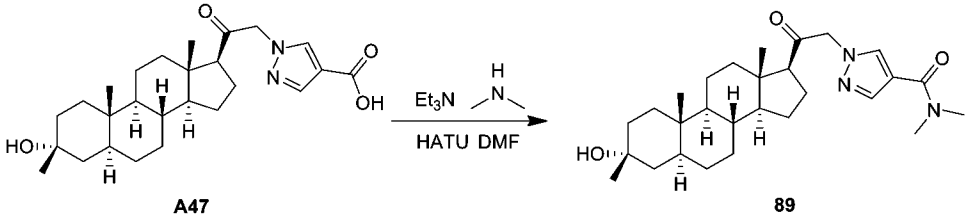
步驟6.合成80及81.向**79** (0.2 g, 0.472 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加KOH (52.8 mg, 0.944 mmol)及MeI (80.3 mg, 0.566 mmol)。在25℃下攪拌最終反應混合物1小時，TLC (PE:EA = 3:1)指示反應完成。向反應溶液中添加水(10 mL)且隨後用EtOAc (5 mL × 2)萃取。濃縮經合併之有機相且隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之1-((R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-1-側氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈(12 mg)及1-((S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-1-側氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈(9 mg)。

¹H NMR (80): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),

5.07-5.01 (m, 1H), 2.49 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.15-1.80 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 25H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.370$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438，實驗值420 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

^1H NMR (81): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 25H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.374$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438，實驗值420 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

實例40.合成89.

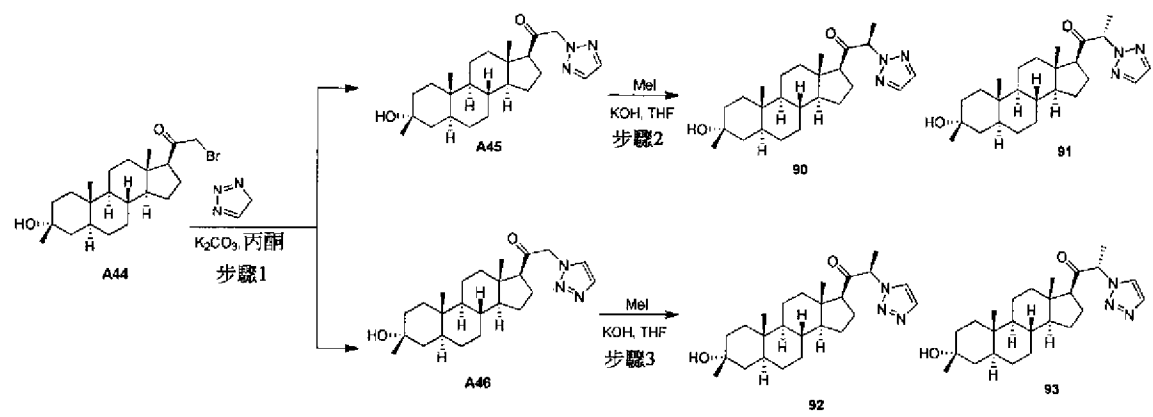


根據實例5，步驟4進行A47之合成。向1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(A47，100 mg，0.225 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加TEA (45.5 mg)及HATU (170 mg，0.450 mmol)，繼而添加二甲胺(15.1 mg，0.337 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物16小時，此時TLC分析(DCM:MeOH = 10:1)指示起始物質完全耗盡。添加水(10 mL)且用EtOAc (8 mL × 3)萃取混合物。濃縮經合併之有機相且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-側氧基乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(6 mg)。

^1H NMR (106): (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.16-5.07

(m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.77-1.25 (m, 25H), 1.18-0.85 (m, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS：Rt = 0.861分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{43}N_3O_3$ $[M+Na]^+$ 492，實驗值492。

實例41.合成90、91、92及93.



步驟1.合成A45及A46.向A44 (400 mg，0.97 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加2H-1,2,3-三唑(100 mg，1.45 mmol)，繼而添加K₂CO₃ (267 mg，1.94 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物2小時。TLC (PE:EA = 3:1，PMA)指示反應完成，且主要點為實驗值。向混合物中添加水(4 mL)且隨後用EtOAc (2 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相得到殘餘物，其藉由combi-flash (PE:EA = 100%-50%)純化，得到呈白色固體狀之1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酮(0.1 g)及1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酮(0.2 g)。

¹H NMR (A45): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.28-5.10 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 8.8$ Hz,1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.80-0.80 (m, 25H), 0.68 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

¹H NMR (A46): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H), 5.29-5.18 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.4Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.80-0.80 (m, 25H), 0.75 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

步驟2.合成90及91.向**90** (0.1 g, 0.25 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加KOH (28 mg, 0.5 mmol)及MeI (42.5 mg, 0.3 mmol)。在25℃下攪拌最終反應混合物1小時。LCMS指示反應完成。向反應溶液中添加水(10 mL)且隨後用EtOAc (5 mL $\times$ 2)萃取。濃縮經合併之有機相且隨後藉由製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之(R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(**92**, 10.6 mg)及(S)-1-(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(**93**, 12.5 mg)。

¹H NMR (90): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 2.24 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.65-0.75 (m, H), 0.71(s, 3H), 0.64 (s, 3H)。**LCMS** Rt = 1.381分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值414。

¹H NMR (91): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 2H), 5.43-5.37 (m, 1H), 2.65 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.65-0.75 (m, 23H), 0.74 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。**LCMS** Rt = 1.349分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值414。

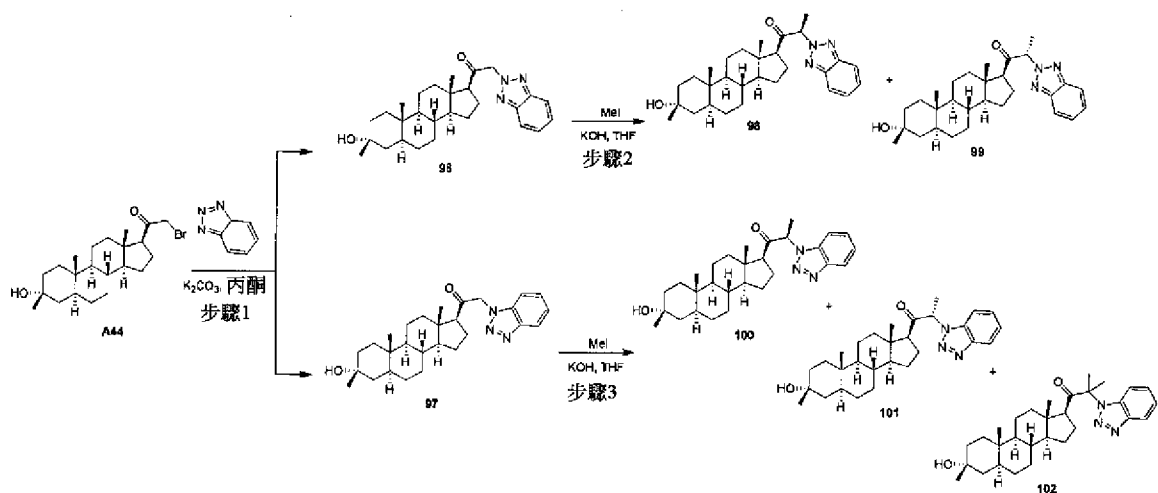
步驟3.合成92及93.向**91** (0.2 g, 0.5 mmol)於THF (5 mL)中之溶液

中添加KOH (56 mg, 1.0 mmol)及MeI (85.1 mg, 0.6 mmol)。在25℃下攪拌最終反應混合物1小時。LCMS指示反應完成。向反應溶液中添加水 (10 mL)且隨後用EtOAc (5 mL × 2)萃取。濃縮經合併之有機相且隨後藉由製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之 (R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(**92**, 6.9 mg)及 (S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(**93**, 1.5 mg)。

¹H NMR (92): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.05 (m, 26H), 1.00-0.74 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.295分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值414。

¹H NMR (93): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 25H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.73 (s, 3H), 0.51 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.260分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414，實驗值414。

實例42.合成96、97、98、99、100、101及102.



步驟1.合成96及97.向A44 (0.4 g, 0.972 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加2H-苯并[d][1,2,3]三唑(172 mg, 1.45 mmol), 繼而添加K₂CO₃ (267 mg, 1.94 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物16小時。TLC指示反應完成。向混合物中添加水(5 mL)且隨後用EtOAc (5 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相得到殘餘物, 其藉由combi-flash (PE:EA = 100%-50%)純化, 得到呈白色固體狀之2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**96**, 0.1 g)及2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**97**, 0.2 g)。

¹H NMR (96): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 5.56-5.51 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80-0.80 (m, 24H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

¹H NMR (97): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 5.46-5.36 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80-0.80 (m, 24H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

步驟2.合成98及99.向**96** (0.1 g, 0.22 mmol)於THF (5 mL)中之溶液

中添加KOH (24.8 mg, 0.44 mmol)及MeI (37.7 mg, 0.266 mmol)。在25℃下攪拌最終反應混合物1小時。LCMS指示反應完成。向反應溶液中添加水(10 mL)且隨後用EtOAc (5 mL × 2)萃取。濃縮經合併之有機相且隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之((R)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(**98**, 8.6 mg)及(S)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(**99**, 9.7 mg)。

¹H NMR (98): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.54-5.49 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 8. Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.75-0.78 (m, 24H), 0.69 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。
LCMS *R*_t = 1.493分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值446[M+H-H₂O]⁺。

¹H NMR (99): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 8. Hz, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.75-0.78 (m, 24H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。
LCMS *R*_t = 1.466分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值464。

步驟3.合成100、101及102.向**97** (0.2 g, 0.44 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加KOH (49.7 mg, 0.88 mmol)及MeI (126 mg, 0.88 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物1小時。LCMS指示反應完成。將H₂O (10 mL)添加至溶液中且用EtOAc (5 mL × 2)萃取。濃縮經合併之有機相且隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之(R)-2-(1H-苯并

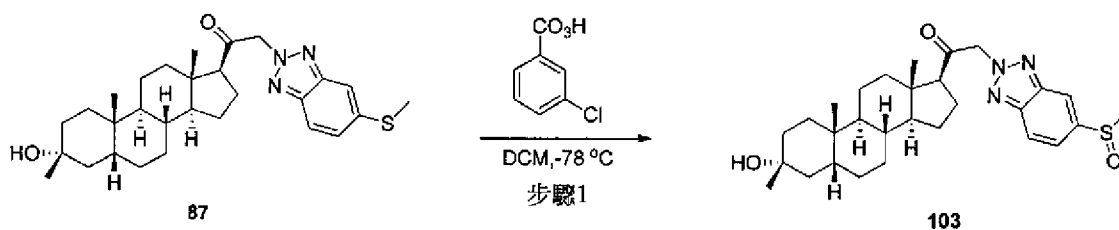
[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(**100** , 3.8 mg)、(S)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)丙-1-酮(**101** , 10.3 mg)及2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-甲基丙-1-酮(**102** , 24.7 mg)。

¹H NMR (100): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 5.64-5.59 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.75 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.70-0.75 (m, 24H), 0.71 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.411分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值464。

¹H NMR (101): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.06 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.70-0.75 (m, 24H), 0.73 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.391分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464，實驗值464。

¹H NMR (102): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 2.32 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.70-1.00 (m, 22H), 0.90-0.50 (m, 10H)。
LCMS R_t = 1.467分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₃₀H₄₄N₃O₂ [M+H]⁺ 478，實驗值478。

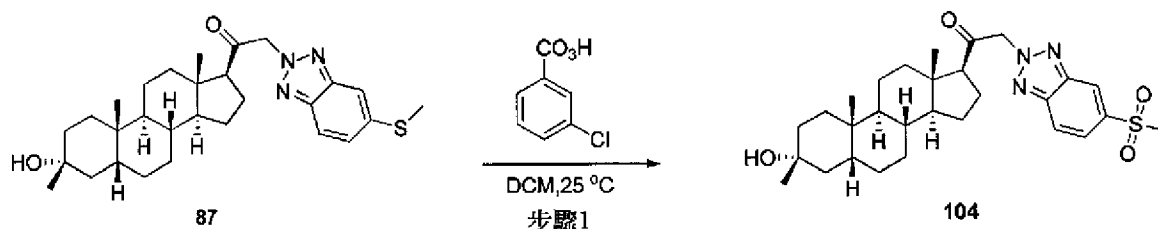
實例43.合成103.



在 -78°C 下向**87** (50 mg, 0.1 mmol)於10 mL DCM中之溶液中添加 *m*-CPBA (18.9 mg, 0.11 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1:1, PMA)顯示反應完成。將反應混合物傾入飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 中，且用 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 2)萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 1:1.5)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**103** (14 mg)。

^1H NMR: (**103**): 400MHz δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.51 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.96-1.53 (m, 5H), 1.49-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 12H), 0.96 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 0.877分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512，實驗值494 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 。

實例44.合成104.

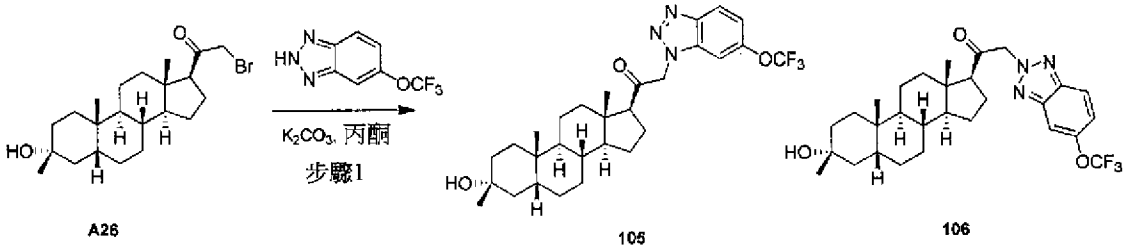


在 25°C 下向**87** (50 mg, 100 mmol)於10 mL CH_2Cl_2 中之溶液中添加 *m*-CPBA (43.1 mg, 250 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1:1, PMA)顯示反應完成。將反應混合物倒入飽

和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 中且用 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 2)萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型 TLC (PE:EtOAc = 1:1.5) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-(5-(甲磺醯基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酮(**104**，8 mg)。

^1H NMR: (**104**): 400MHz δ 8.62 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.68 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.96-1.54 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 9H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。 **LCMS** R_t = 0.913分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528，實驗值 510 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$ 。

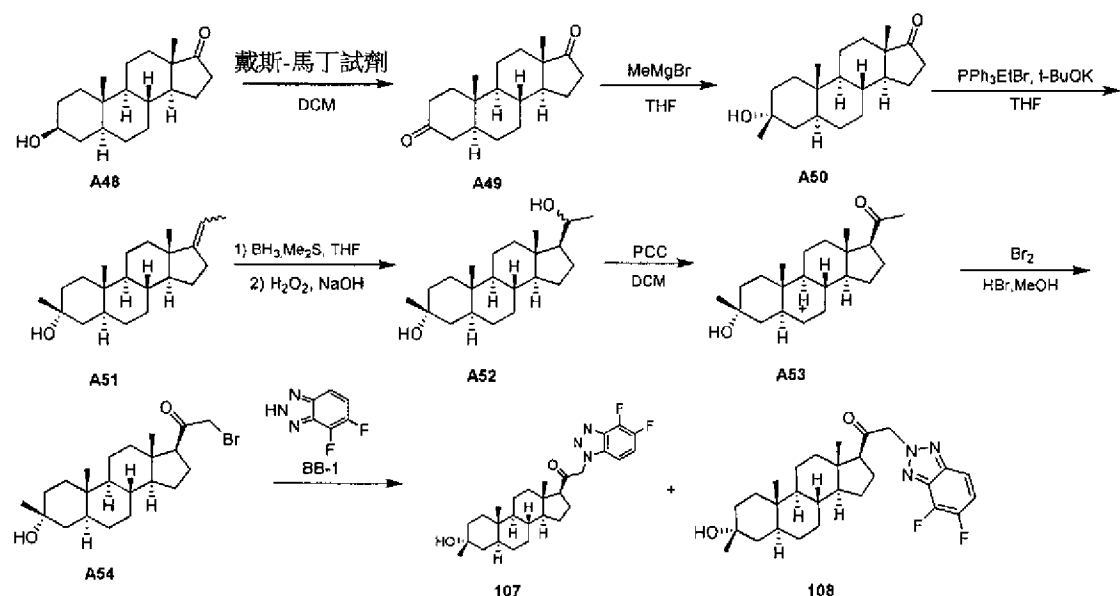
實例45.合成105及106.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

^1H NMR (**105**): (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47-5.35 (m, 2H), 2.72 (t, $J=8.4$, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.86 -1.55 (m, 5H), 1.47-1.44 (m, 10H), 1.29-1.09(m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。 **LCMS** R_t = 0.994分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534，實驗值534。

實例47.合成107及108.



合成A49：在0℃下向(3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊[a]菲-17(2H)-酮(A48，30 g，103 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中逐份添加DMP (65.3 g，154 mmol)。添加後，在25℃下攪拌混合物2小時，此時TLC分析(PE:EA = 3:1，PMA)指示反應完成。用飽和Na₂S₂O₃及NaHCO₃溶液(v:v = 1:1)淬滅混合物直至溶液變澄清為止。隨後混合物用水(200 mL)稀釋且隨後用DCM (200 mL × 3)萃取，且經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物 (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-二甲基十二氢-1H-环戊[a]菲-3,17(2H,4H)-二酮(35 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44-2.22 (m, 4H), 2.15-1.75 (m, 6H), 1.70-1.20 (m, 10H), 1.10-0.65 (m, 8H)。

合成A50：在-70℃下向(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-二甲基十二氢-1H-环戊[a]菲-3,17(2H,4H)-二酮(A49，15.0 g，52.0 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(156 mmol，52 mL，3 M於乙醚中)。在-70℃下攪拌混合物3小時，此時TLC分析(PE:EA = 3:1，PMA)指示反應完成。反應混合物用NH₄Cl飽和溶液(300 mL)淬滅且濃縮，且用

DCM (500 mL × 3)萃取殘餘物。乾燥有機相，濃縮且藉由combi-flash (PE:EA = 100%-60%) 純化，得到呈白色固體狀之(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十四氫-1H-環戊[a]-菲-17(2H)-酮(**A50**，6.5 g)。

合成A51：在N₂下向Ph₃PtBr (39.2 g，106 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加*t*-BuOK(11.8 g，106 mmol)於THF (50 mL)中之漿液。混合物變成紅色且在60℃下攪拌1小時，且隨後以一份方式添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-17(2H)-酮(**A50**，6.5 g，21.3 mmol)之溶液。在60℃下攪拌反應混合物16小時，此時TLC分析(PE:EA = 3:1，PMA)指示反應完成。冷卻反應混合物，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。乾燥經合併之有機相，濃縮且藉由combi-flash (PE:EA = 100%-85%)純化，得到呈白色固體狀之(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-亞乙基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(**A51**，5.5 g)。¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12-5.09 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.75-1.10 (m, 23H), 1.05-0.75 (m, 8H)。

合成A52：在0℃下向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-亞乙基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(**A51**，5.5 g，17.3 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-Me₂S溶液(17.2 mL，172 mmol)。在25℃下攪拌溶液3小時。TLC (PE/EtOAc = 3/1)顯示反應完成。在冷卻至0℃之後，極其緩慢地添加NaOH溶液(100 mL，3 M)。添加完成後，緩慢添加H₂O₂ (100 mL，30%)，且內部溫度維持在10℃以下。在25℃下攪拌所得溶液2小時。用EtOAc (100 × 3)萃取所得溶液。經合併之有機溶液用Na₂S₂O₃飽和水溶液(100 mL × 3)、鹽水(200 mL)洗滌，經

Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物(6 g)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

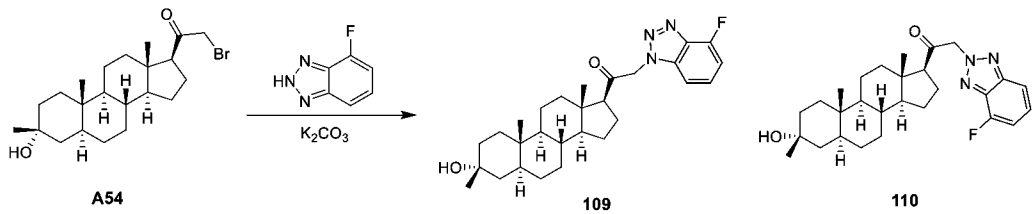
合成 A53：向 (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(1- 羥 乙 基)-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(A52，6 g，17.9 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加PCC (5.77 g，26.8 mmol)及SiliaBond Thiol (6 g)。在25℃下攪拌反應混合物2小時，此時TLC分析(PE:EA = 3:1)指示反應完成。濃縮混合物且藉由combi-flash (PE:EA = 100%-70%)純化，得到呈白色固體狀之1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(A53，4 g)。

合成A54：向1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(A53，4 g，12 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加一滴HBr。隨後以一份方式添加Br₂ (2.28 g，14.3 mmol)，且在25℃下攪拌反應物1小時直至TLC分析(PE:EA = 3:1，PMA)指示反應完成為止。用NaHCO₃飽和溶液淬滅混合物直至pH達到7為止，且濃縮反應物且過濾，得到呈白色固體狀之2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(A54，4.5 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91-3.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.25-1.80 (m, 2H), 1.75-1.10 (m, 20H), 1.05-0.63 (m, 10H)。

合成107及108.向(2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(A54，0.2 g，0.486 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(75.3 mg，0.486 mmol)，繼而添加K₂CO₃ (134 mg，0.972 mmol)。在25

℃下攪拌所得反應混合物16小時，此時TLC指示反應完成。反應物用水(5 mL)稀釋且隨後用EtOAc (5 mL × 3)萃取，且濃縮經合併之有機相得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之2-(4,5-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(化合物**107**，51.9 mg)及2-(4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(化合物**108**，36.3 mg)。化合物**107**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.46-5.34 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 22H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS：R_t = 1.421分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486，實驗值486。化合物**108**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.62 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 22H), 1.05-0.73 (m, 8H)。LCMS R_t = 1.475分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486，實驗值468[M+H-18]⁺。

實例48.合成109及110.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

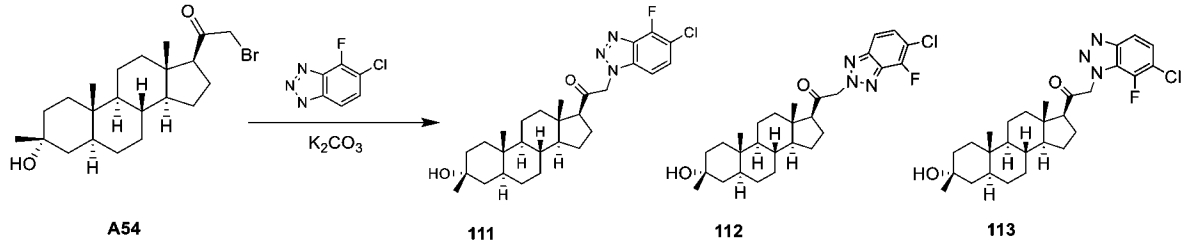
化合物**109**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.47-5.36 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.8 Hz,

1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.05-0.55 (m, 9H)。

LCMS : $R_t = 1.387$ 分鐘於 2 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值 468。

化合物 110 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 3H), 1.81-1.10 (m, 19H), 1.09 - 0.80 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LCMS** : $R_t = 1.408$ 分鐘於 2 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值 468。

實例 49. 合成 111、112 及 113.



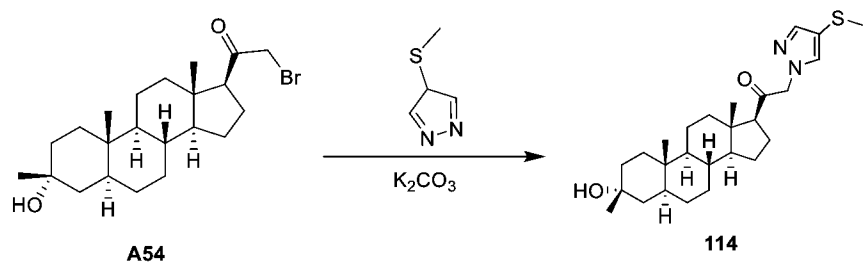
根據實例 47，步驟 7 製備標題化合物。

化合物 111 : 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.45 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.46-5.34 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.87-1.11 (m, 21H), 1.07-0.70 (m, 9H)。**LCMS** : $R_t = 1.460$ 分鐘於 2 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 $C_{28}H_{38}FCIN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502，實驗值 502。

化合物 112 : 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 2H), 1.87-1.11 (m, 21H), 1.06-0.64 (m, 9H)。**LCMS** : $R_t = 1.525$ 分鐘於 2 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 $C_{28}H_{38}FCIN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502，實驗值 484 $[M+H-18]^+$ 。

化合物**113**：¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.90-1.13 (m, 21H), 1.10-0.63 (m, 9H)。LCMS：R_t = 1.482分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈FCIN₃O₂ [M+H]⁺ 502，實驗值484 [M+H-18]⁺。

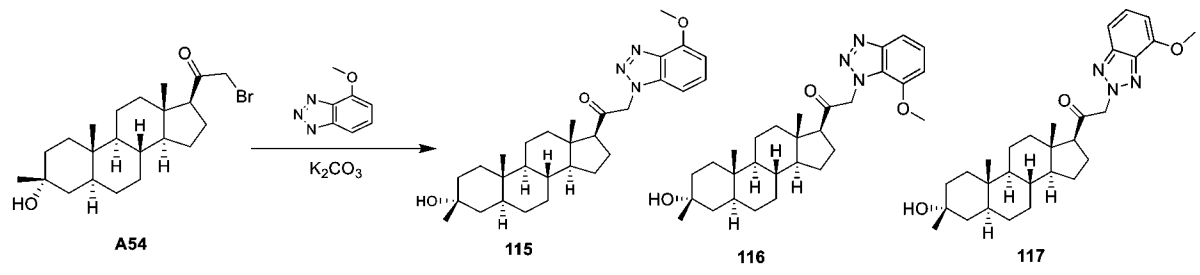
實例50.合成114.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**114**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52(s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.93-4.79 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.05-0.65 (m, 9H)。LCMS：R_t = 1.369分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₁SN₂O₂ [M+H]⁺ 445，實驗值445。

實例51.合成115、116及117.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

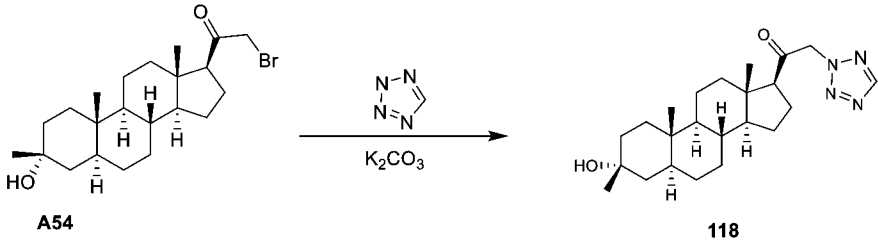
化合物**115**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.87-1.11 (m, 21H), 1.07-0.70 (m,

9H)。LCMS：R_t = 1.384分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值480。

化合物116：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.59 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.64-5.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.7 - 2.63 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.82-1.14 (m, 22H), 1.04-0.79 (m, 2H), 0.79-0.68 (m, 6H)。LCMS：R_t = 1.373分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值480。

化合物117：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.87-1.11 (m, 21H), 1.07-0.70 (m, 9H)。LCMS：R_t = 1.397分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ 480，實驗值480。

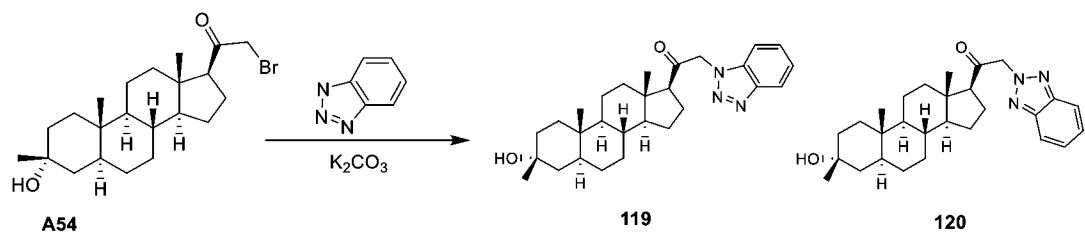
實例52.合成118.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物118：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 5.49-5.30 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 19H), 1.05-0.70 (m, 9H)。LCMS：R_t = 1.305分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₃H₃₇N₄O₂ [M+H]⁺ 401，實驗值401。

實例53.合成119及120.

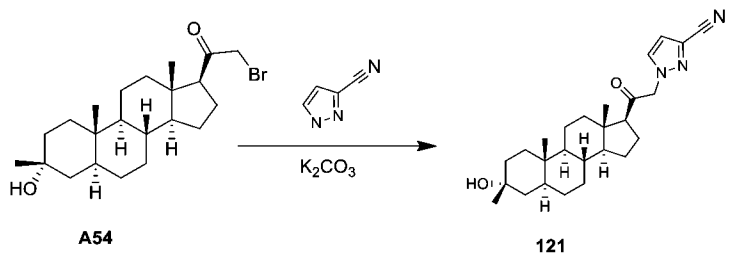


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物119：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.50-7.32(m, 3H), 5.46-5.36 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.05-0.72 (m, 9H)。LCMS Rt = 1.360分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450，實驗值450。

化合物120：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.40-7.37(m, 2H), 5.56-5.46 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.17-0.74 (m, 9H)。LCMS：Rt = 1.008分鐘於1.5分鐘層析，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450，實驗值450。

實例54.合成121.



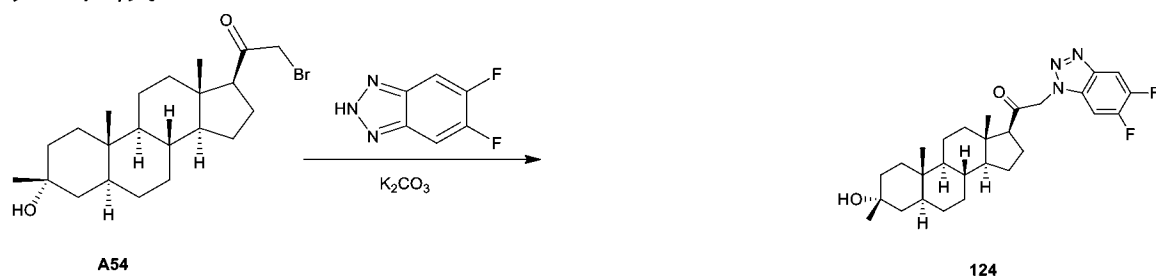
根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物121：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.47(m, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.05-4.88 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.05-0.65 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.949分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 424，實驗值

406[M+H-18]⁺。

化合物**122**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (m, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 1.94 - 1.10 (m, 58H), 1.06 - 0.69 (m, 15H)。**LCMS**：R_t = 1.373分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇N₃O₂ Na [M+Na]⁺ 446，實驗值446。

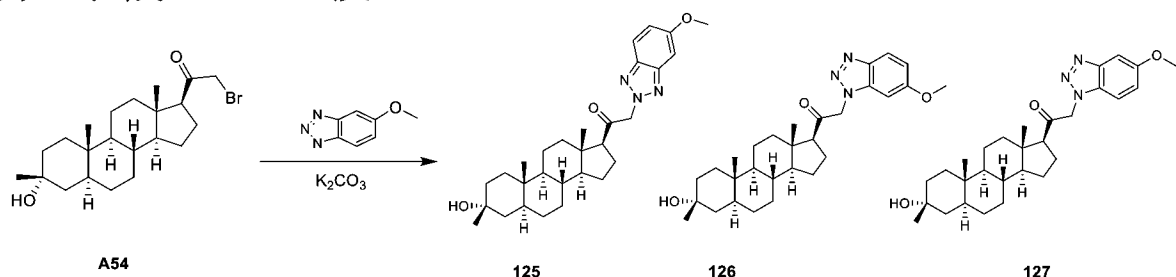
實例55.合成124.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**124**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.44-5.31 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 22H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LCMS** R_t = 1.404 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₈F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486，實驗值486。

實例56.合成125、126及127.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

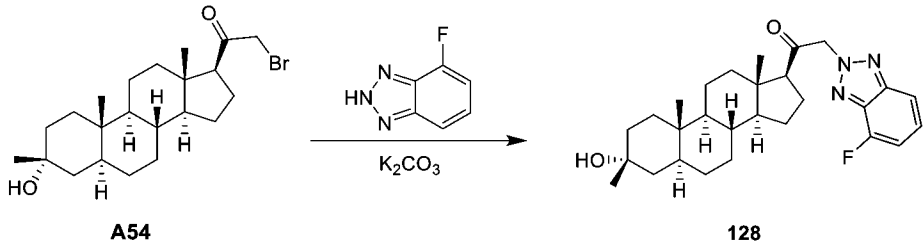
化合物**125**：¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.53-5.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.35-

2.12 (m, 3H), 1.90-0.72 (m, 30H) 。 **LCMS** : $R_t = 1.422$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

化合物126 : 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.87 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.83 - 1.12 (m, 21H), 0.75 (d, $J=17.6$ Hz, 9H) 。 **LCMS** : $R_t = 1.362$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

化合物127 : 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.89 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.18 (d, $J=17.3$ Hz, 2H), 7.0 -6.98 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 5.59-5.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.82-1.11 (m, 18H), 1.07-0.65 (m, 9H) **LCMS** : $R_t = 1.359$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480，實驗值480。

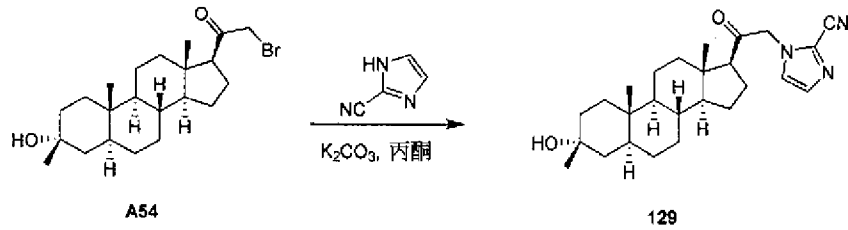
實例57.合成128.



根據**實例47**，**步驟7**製備標題化合物。

化合物128 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 5.54 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 3H), 1.87 - 1.09 (m, 20H), 0.75 (d, $J=11.3$ Hz, 9H) 。 **LCMS** : $R_t = 1.446$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值450 $[M+H-18]^+$ 。

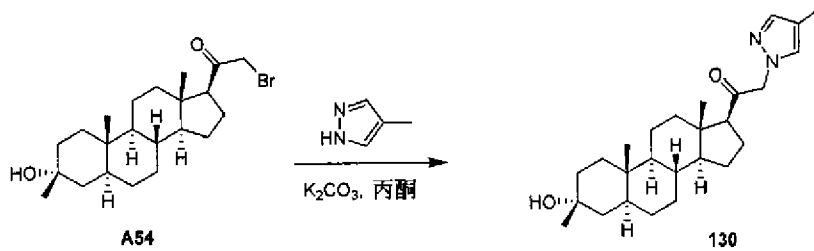
實例58.合成129.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**129**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.79-1.53 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 19H), 1.02-0.85 (m, 19H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS：R_t = 0.901分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 424，實驗值424。

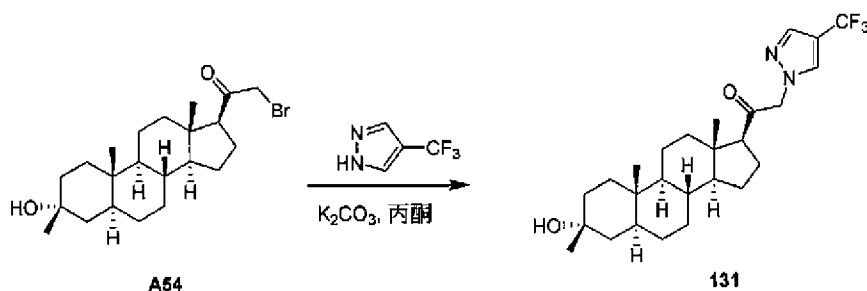
實例59.合成130.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**130**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.90-4.77 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 5H), 1.72-1.50 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 15H), 0.80-0.79 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS：R_t = 0.927分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413，實驗值413。

實例60.合成131.

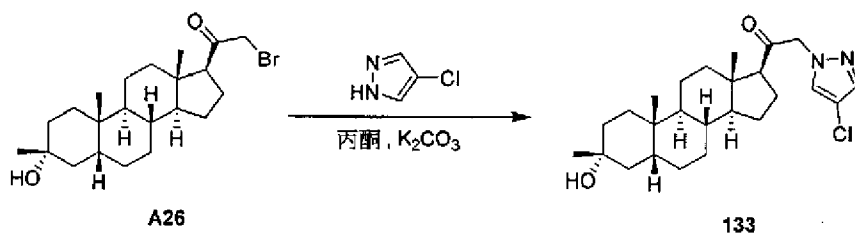


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物131：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (s, 2H), 5.02-4.86 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.85-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67(s, 3H)。

LCMS：R_t = 0.983分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

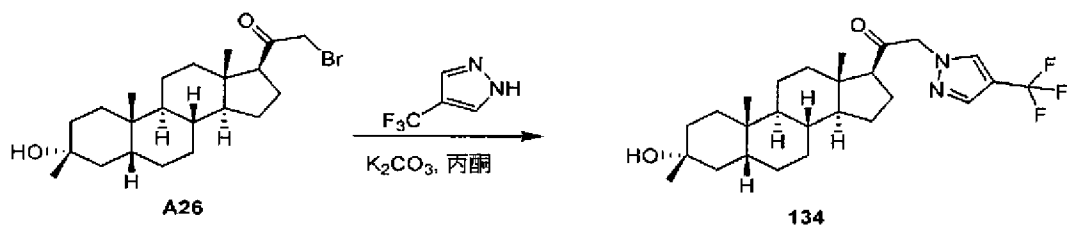
實例62.合成133.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物133：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.63-1.35 (m, 11H), 1.34-1.18 (m, 9H), 1.17-1.01 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS：R_t = 1.127分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₇ClN₂O₂ [M+H]⁺ 433，實驗值433。

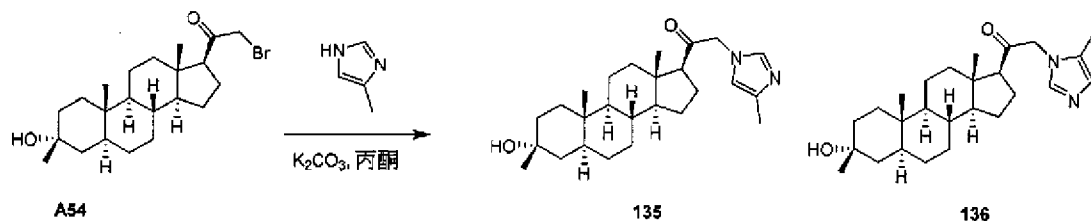
實例63.合成134.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物134：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 1.02 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：Rt = 1.332分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

實例64.合成135及136.

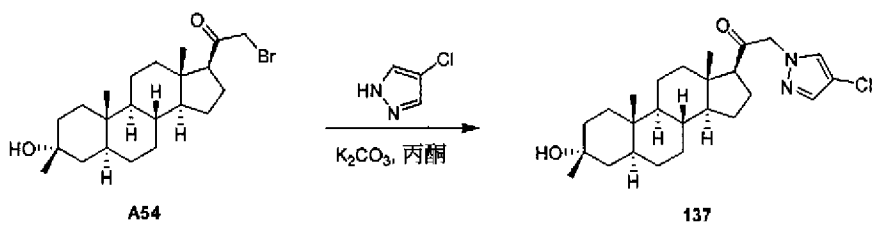


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物135：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 1.70-1.51 (m, 5H), 1.47-1.21 (m, 18H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.65(s, 3H)。LCMS：Rt = 0.795分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413，實驗值413。

化合物136：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 6.62(s, 1H), 5.03-4.77 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.68 (t, *J* = 10 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H) 2.04-1.63 (m, 5H), 1.44-1.15 (m, 27H), 1.07-0.75 (m, 4H), 0.72 (s, 3H), 0.59(s, 3H)。LCMS：Rt = 1.087分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413，實驗值413。

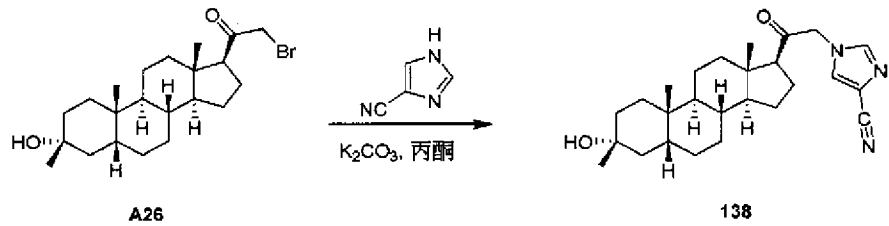
實例65.合成137.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物137：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 18H), 0.81-0.80 (m, 3H) 0.75 (s, 3H), 0.66(s, 3H)。LCMS：R_t = 0.953分鐘於1.5分鐘層析中MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₇ClN₂O₂ [M+Na]⁺ 433，實驗值433。

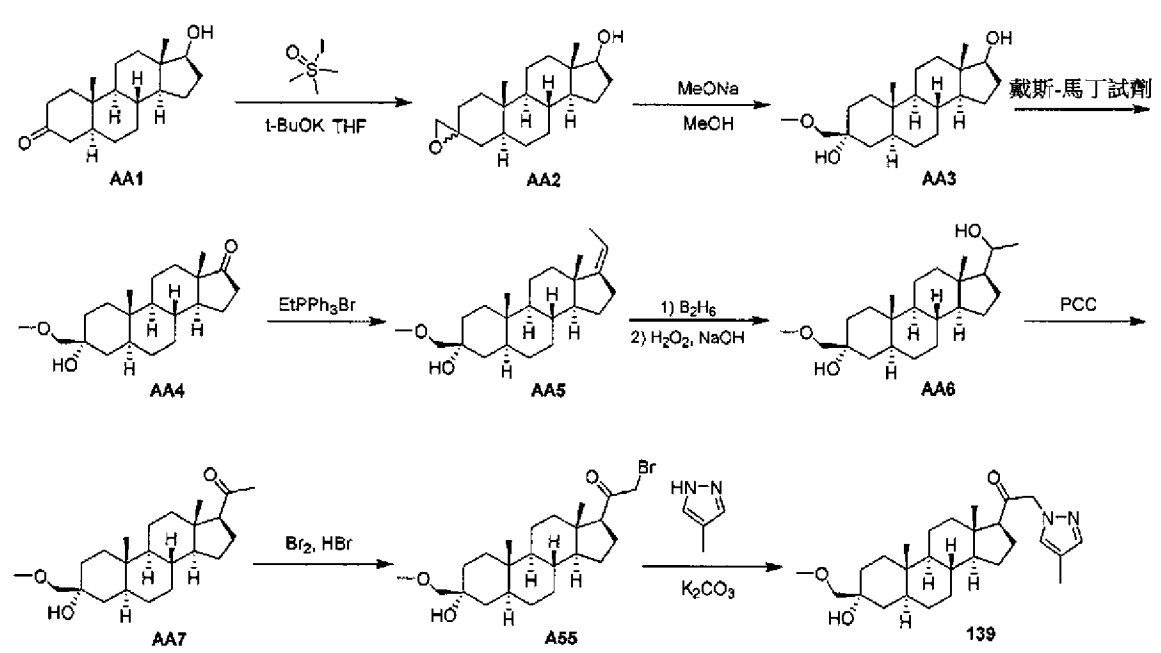
實例66.合成138.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物138：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.20 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.02 (m, 29H), 0.96 (s, 3H), 0.70 - 0.59 (m, 3H)。LCMS：R_t = 0.891分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 424，實驗值424。

實例67.合成139.



步驟1.合成AA2：於燒瓶中向Me₃SOI (30.1 g，137 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加t-BuOK (15.3 g，137 mmol)，且在25℃下攪拌反應混合物0.5小時。添加(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-羥基-10,13-二甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-3(2H)-酮(AA1，20 g，68.8 mmol)，且在25℃下攪拌反應物2小時。在TLC (PE:EA = 3:1)顯示反應完成之後，用NH₄Cl水溶液(300 mL)淬滅反應物。反應物用EtOAc (200 mL × 2)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中蒸發，得到呈白色固體狀之粗產物(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-二甲基十六氫螺-[環戊[a]菲-3,2'-環氧乙烷]-17-醇(AA2，23 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2.合成AA3.於燒瓶中向(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-二甲基十六氫螺-[環戊[a]菲-3,2'-環氧乙烷]-17-醇(AA2，23 g，75.5 mmol)於MeOH (200 mL)中之溶液中添加MeONa (12.2 g，226 mmol)，且將反應混合物加熱至60℃且攪拌4小時。在TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示反應完成後，用NH₄Cl水溶液(300 mL)淬滅反應物。反應物用EtOAc (200 mL ×

2)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中蒸發，得到呈黃色固體狀之粗產物(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3,17-二醇(AA3，25 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta\delta = 3.78\text{--}3.63$ (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.89-1.32 (m, 26H), 1.29-0.75 (m, 14H)。

步驟3.合成AA4.在 0°C 下向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3,17-二醇(AA3，25 g，74.2 mmol)於乾燥DCM (200 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁試劑(47.0 g，111 mmol)。在 30°C 下攪拌反應混合物2小時。TLC (PE/EA = 3:1)顯示起始物質完全耗盡。混合物用飽和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 1:3$ (200 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL $\times$ 2)萃取。有機相用鹽水(200 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥，且在 40°C 下蒸發溶劑，得到粗產物(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-17(2H)-酮(AA4，26 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta\delta = 3.39$ (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.09-1.41 (m, 28H), 1.38-1.31 (m, 11H)。

步驟4.合成AA5.向EtPPh₃Br (144 g，388 mmol)於THF (500 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (43.5 g，388 mmol)。在 60°C 下攪拌1小時後，在 60°C 下逐份添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十四氫-1H-環戊[a]菲-17(2H)-酮(AA4，26 g，77.7 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物8小時。TLC (PE/EtOAc = 3/1)顯示反應完成，且發現主要產物具有較低極性。反應混合物用 NH_4Cl 水溶液

(500 mL)淬滅且用EtOAc (500 mL)萃取三次。經合併之有機層用鹽水 (500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮得到粗產物。藉由管柱層析 (PE:EA = 10:1 至 6:1) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之 (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-亞乙基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(AA5，20 g)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δδ = 5.12-5.10 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.40-2.12 (m, 3H), 1.66-1.16 (m, 25H), 1.10-0.70 (m, 9H)。

步驟5.合成AA6.在0℃下向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-亞乙基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(AA5，20 g，57.7 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-Me₂S溶液(57.6 mL，10 M)。在25℃下攪拌溶液8小時。TLC (PE:EtOAc = 3/1)顯示反應幾乎完成，且發現主要產物具有較高極性。在冷卻至0℃之後，極其緩慢地添加NaOH溶液(230 mL，3 M)。添加完成後，緩慢添加H₂O₂ (104 mL，33%)，且內部溫度維持在10℃以下。在25℃下攪拌所得溶液2小時。用EtOAc (200 mL × 3)萃取所得溶液。經合併之有機溶液用飽和Na₂S₂O₃ (200 mL × 2)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物(AA6，25 g)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟6.合成AA7.在25℃下攪拌(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-羥乙基)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-3-醇(AA6，25 g，68.5 mmol)、PCC (21.9 g，102 mmol)及矽膠(24 g，w/w = 1/1.1)於DCM (200 mL)中之混合物2小時。反應混合物顏色變為棕色。TLC (PE/EtOAc = 3/1)顯示反應完成，且發現主要產物具有較低極性。過

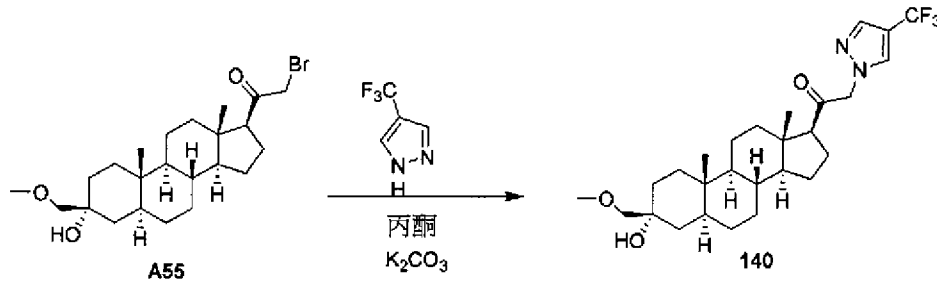
濾溶液且用DCM (200 mL)洗滌濾餅。在真空中濃縮經合併之濾液。藉由用PE/EtOAc = 15/1至6/1溶離之矽膠管柱純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**AA7**，16 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 4H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.71-1.30 (m, 23H), 1.10-10.70 (m, 6H), 0.67 (s, 3H)

步驟7.合成A55.在0℃下向1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**AA7**，15 g，41.3 mmol)及催化量之HBr (167 mg，40%於水中)於MeOH (150 mL)中之溶液中逐滴添加二溴(2.32 mL，45.4 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示反應完成。藉由飽和NaHCO₃淬滅反應物且將pH調節至7至8。用DCM (200 mL × 2)萃取反應混合物。經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(**A55**，16 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.92-3.91 (m, 2H), 3.50 (s, 5H), 3.39 (s, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.82-3.72 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.72-1.12 (m, 34H), 1.08-0.70 (m, 9H), 0.67 (s, 3H)。

步驟8.合成139.在25℃下將K₂CO₃ (125 mg，906 μmol)添加至**A55** (200 mg，453 μmol)及4-甲基-1H-吡啶(48 mg，588 μmol)於丙酮(3 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌所得混合物12小時，此時TLC指示反應完成。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL × 3)萃取。經合併之有機

層用鹽水(10 mL)洗滌經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發得到粗產物(200 mg)。藉由HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5u，梯度：44-74% B (A = 0.05% 氨-ACN，B = 乙腈)，流動速率：25 mL/min)純化反應混合物，以獲得呈白色固體狀之化合物**139** (53.6 mg)。¹HNMR (氯仿-d, 400 MHz) δ = 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.77-4.91 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.57 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.10-1.50 (m, 12H), 0.94-1.02 (m, 1H), 0.80-0.87 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.67 ppm (s, 3H)。LCMS Rt = 2.848分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+Na]⁺ 465.3，實驗值465.1 ([M+H-18]⁺)。

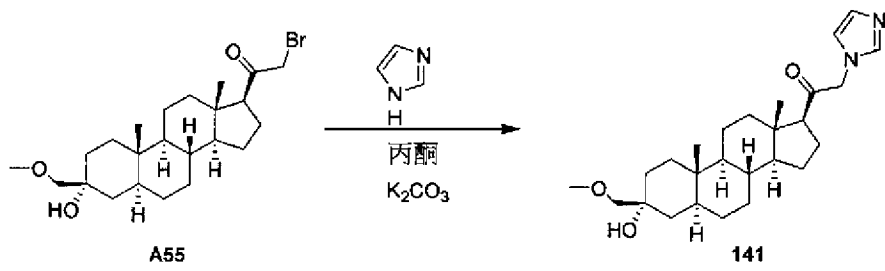
實例68.合成140.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**140** (64.3 mg)：¹HNMR (氯仿-d, 400MHz) δ = 7.72 (s, 2H), 4.86-5.02 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.06-1.55 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.72-0.80 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS：Rt = 3.106分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₃₉F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 497.3，實驗值497.1 ([M+H]⁺)。

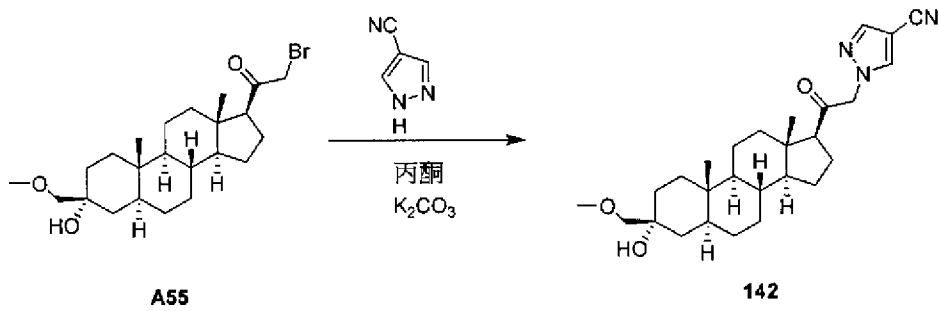
實例69.合成141.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**141** (59.4 mg) : ¹HNMR (氯仿-d, 400MHz): δ = 9.65 (br. s., 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.44 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J=18.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.20 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.11 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.49-1.80 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 8H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.85 (t, J=9.6 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) 。 LCMS : Rt = 2.074分鐘於4分鐘層析中 , MS ESI計算值 。對於 C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+Na]⁺ 451.3 , 實驗值451.2 ([M+Na]⁺ 。

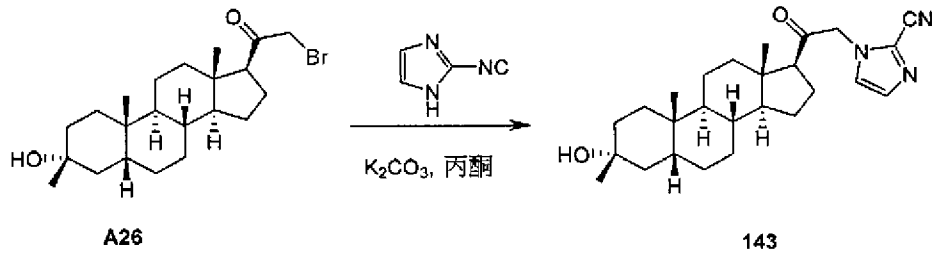
實例70.合成142.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**141** (59.4 mg) : ¹HNMR (氯仿-d, 400MHz) δ = 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.87-5.05 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, J=8.8 Hz,1H),2.16-2.26 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 4H), 1.14-1.55 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 LCMS Rt = 2.827分鐘於4分鐘層析中 , MS ESI計算值 。對於 C₂₇H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 454.3 , 實驗值454.2 ([M+H]⁺ 。

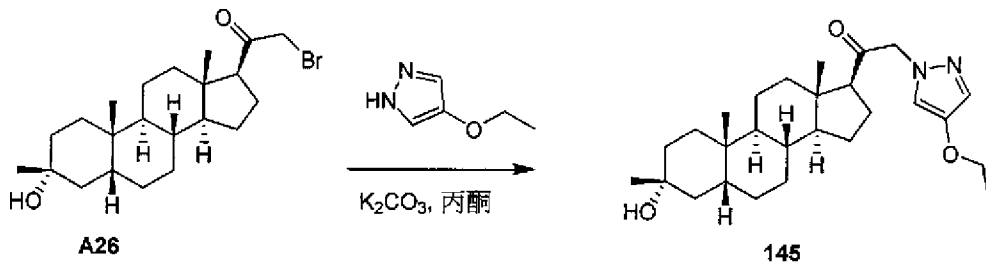
實例71.合成143.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**143**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.81 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 1.02 (m, 27H), 0.99 - 0.89 (m, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LCMS**：R_t = 1.367分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+H+Na]⁺ 424，實驗值424。

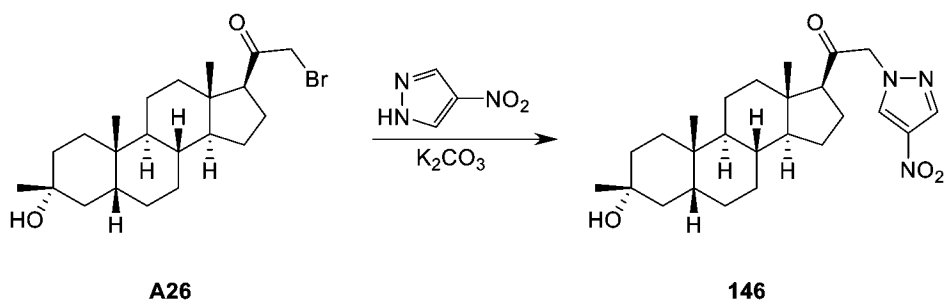
實例73.合成145.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**145**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.86-4.73 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.19-1.70 (m, 9H), 1.43-1.07 (m, 22H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。**LCMS**：R_t = 0.918分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+H]⁺ 443，實驗值443。

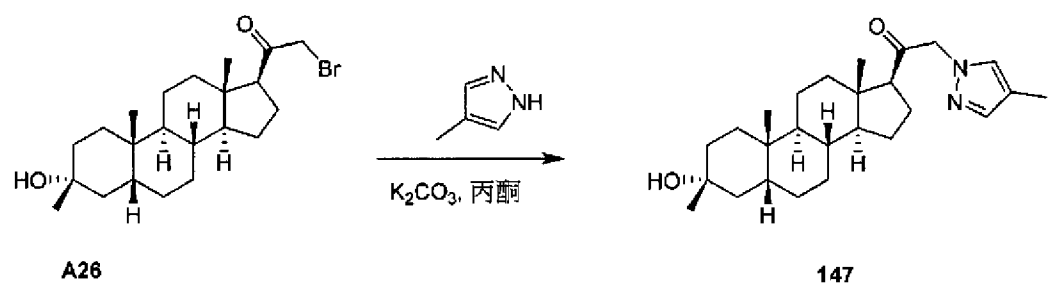
實例74.合成146.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**146**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.05 - 4.83 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 1.01 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：Rt = 1.330分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₇N₃O₄ [M+H-H₂O]⁺ 426，實驗值426。

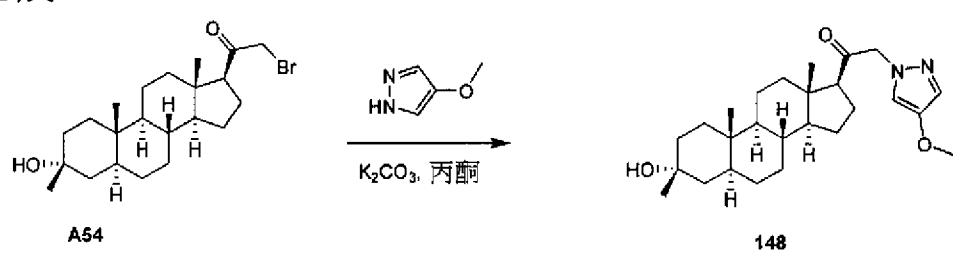
實例75.合成147.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**147**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.27 - 1.00 (m, 31H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.264分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413，實驗值413。

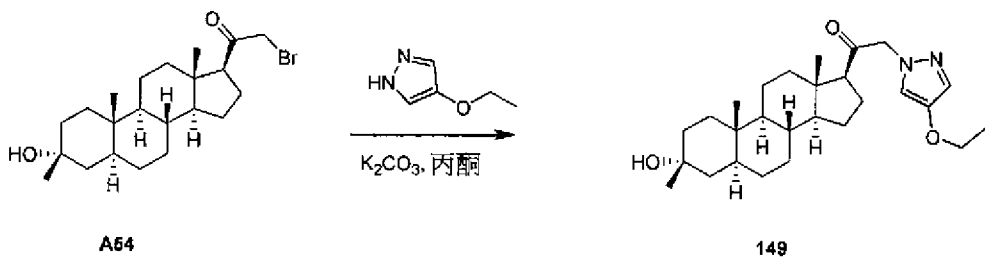
實例76.合成148.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**148**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.86-4.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.37-1.20 (m, 17H), 0.80-0.79 (m, 3H) 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.306分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+Na]⁺ 429，實驗值429。

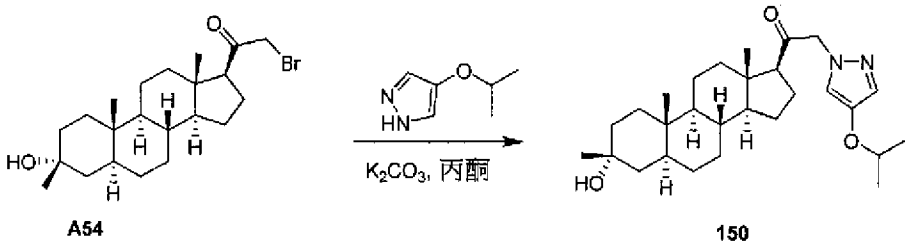
實例77.合成149.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**149**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.67-1.18 (m, 24H), 0.78-0.77 (m, 3H) 0.73 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.334分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+Na]⁺ 443，實驗值443。

實例78.合成150.

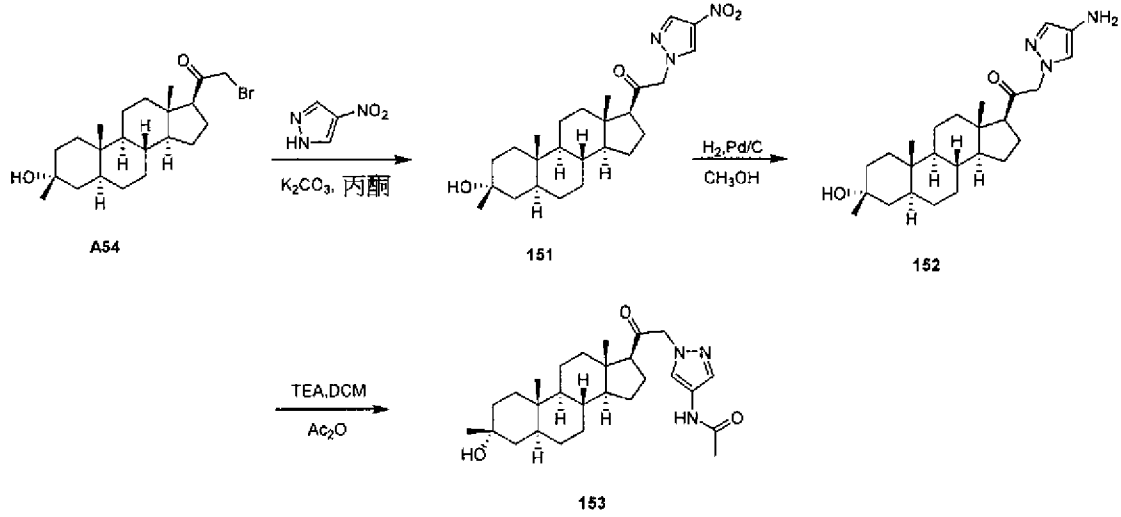


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**149**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.84-4.71 (m, 2H), 4.14-4.13 (m, 1H), 2.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 24H), 1.36-1.19 (m, 22H), 0.79-0.78

(m, 2H) 0.74 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.957分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₄N₂O₃ [M+Na]⁺ 479，實驗值479。

實例79.合成151、152及153.



根據實例47，步驟7製備化合物151。

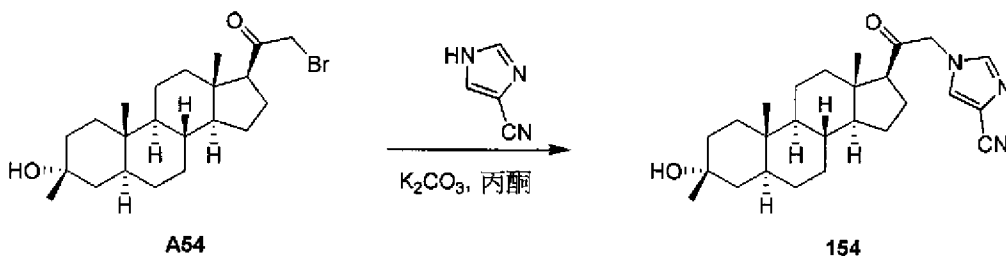
化合物151：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.50-1.21 (m, 16H), 0.99-0.82 (m, 2H) 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.940分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₇N₃O₄ [M+H-H₂O]⁺ 426，實驗值426。

合成化合物152：向化合物151 (400 mg, 0.901 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (濕潤，10%，40 mg)。在用H₂脫氣三次之後，在25℃下於H₂ (15 psi)中攪拌反應混合物6小時。當TLC (PE:EA)顯示起始物質耗盡時，且過濾反應混合物以移除Pd/C，濃縮濾液，得到2-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(200 mg)。化合物152：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.40-1.20(m,

15H), 0.79-0.78 (m, 2H) 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.754分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+Na]⁺ 436，實驗值436。

合成化合物 153：向 2-(4- 胺基 -1H- 吡 啶 -1- 基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)乙酮(150 mg，0.362 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加乙酸酐(44.3 mg，0.434 mmol)，繼而添加TEA (0.15 mL，0.362 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物12小時。LCMS指示起始物質完全耗盡。向混合物中添加水(10 mL)且隨後用EtOAc (8 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相以得到殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到N-(1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)乙醯胺(13 mg)。化合物**153**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.91-4.78 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 5H), 1.40-1.17(m, 19H), 0.97-0.79 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.205分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 456，實驗值456。

實例80.合成154.

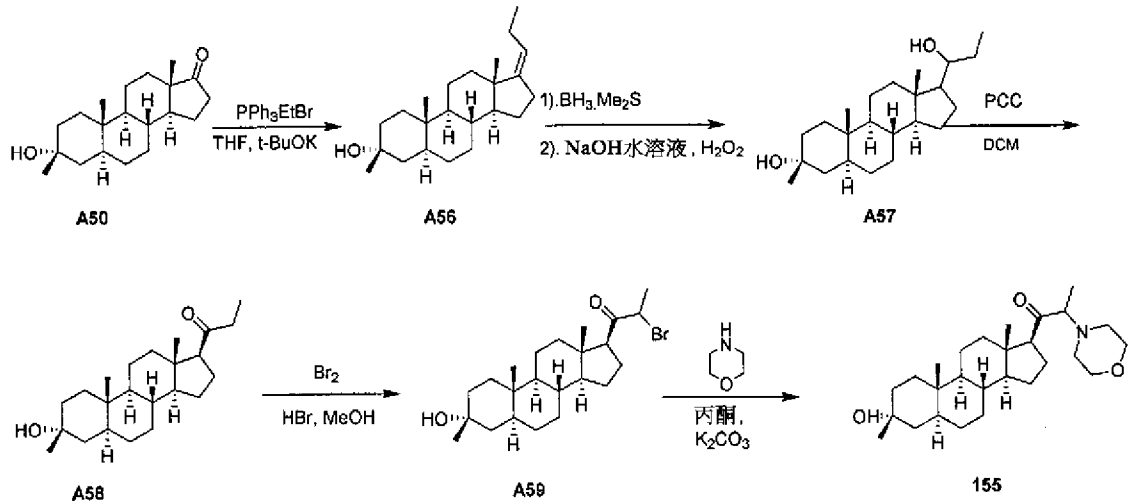


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**154**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 6 Hz, 1H),

4.79-4.69 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.21-1.92 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 22H), 0.85-0.83 (m, 4H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS $R_t = 0.888$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{26}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424，實驗值424。

實例81.合成155.



根據實例47，步驟2製備化合物A50。

合成A56.在 $25^\circ C$ 下在 N_2 氛圍下向溴三苯基(丙基)磷烷(11.6 g, 30.3 mmol)於無水THF (160 mL)中之懸浮液中添加2-甲基丙-2-醇鉀(3.40 g, 30.3 mmol)。在 $65^\circ C$ 下攪拌所得混合物1小時，此時在 $65^\circ C$ 下添加含A50 (3.1 g, 10.1 mmol)之無水THF (40 mL)。在 $65^\circ C$ 下攪拌混合物16小時，此時TLC (PE:EA = 2:1)指示起始物質耗盡。反應物用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(150 mL $\times$ 3)萃取，且經合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮提供殘餘物，其藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 6:1)純化得到呈白色固體狀之A56 (2.2 g)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 - 4.90 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=6.8, 16.3$ Hz, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 4H), 1.77 - 1.10 (m, 23H), 1.04 - 0.67 (m, 13H)。

合成A57.在 $0^\circ C$ 下向A56 於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加 BH_3 -

Me₂S溶液(7.01 mL, 70.01 mmol)。在25℃下攪拌溶液12小時，此時TLC (PE:EA = 3:1)顯示反應完成。在冷卻至0℃之後，緩慢添加NaOH溶液(23.3 mL, 3 M, 70.01 mmol)，繼而添加H₂O₂ (8.06 g, 33% w/w於水中, 70.1 mmol)，同時使溫度維持在10℃以下。在25℃下攪拌所得溶液2小時，隨後用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機相用Na₂S₂O₃飽和水溶液(20 mL × 2)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之**A57**。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

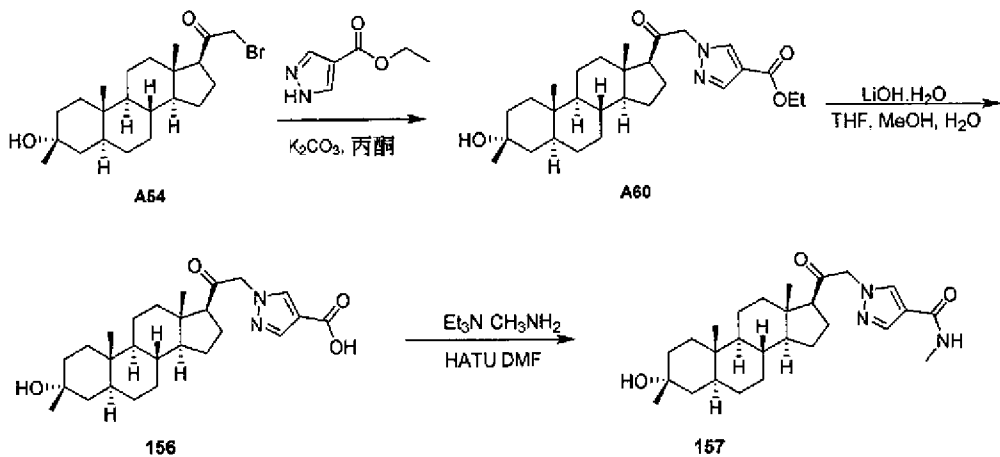
合成A58.在25℃下攪拌**A57**、PCC (2.32 g, 10 mmol)及矽膠(2.5 g)於DCM (30 mL)中之混合物1小時，其後TLC (PE:EA = 3:1)顯示反應完成。在真空中濃縮溶液得到粗產物，其藉由矽膠層析(PE:EA = 5:1)純化，得到呈黃色固體狀之**A58** (1.05 g)。

合成A59.向**A58** (200 mg, 577 μmol)及濃HBr (9.7 mg, 57.6 μmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中逐滴添加溴(138 mg, 865 μmol)。在25℃下攪拌反應混合物8小時，且隨後加熱至50℃持續8小時，此時TLC (PE:EA = 3:1)顯示反應完成。藉由NaHCO₃飽和水溶液(4 mL)淬滅反應物且將pH調節至7至8。用EtOAc (8 mL × 3)萃取溶液且經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮得到**A59** (210 mg)。

合成155.在25℃下向**A59** (250 mg, 587 μmol)於丙酮(6 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(243 mg, 1.76 mmol)及嗎啉(255 mg, 2.93 mmol)，且在50℃下攪拌混合物8小時。TLC (PE:EA = 1:1)分析顯示反應完成，此時用水(8 mL)及EA (12 mL × 3)萃取混合物。經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之**155** (220 mg, 粗產物)。藉由製備型HPLC (0.05% HCl-ACN)純化粗產物固體，得到呈白色固體狀之**155**

(42.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 3.80 - 3.60 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.81 - 2.48 (m, 4H), 2.18 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.13 (m, 22H), 1.11 - 0.77 (m, 7H), 0.75 - 0.58 (m, 3H)。LCMS R_t = 1.013分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₅NO₃ [M+H]⁺ 432，實驗值432 ([M+H]⁺)。

實例82.合成156及157.



根據實例47，步驟7製備化合物A60。

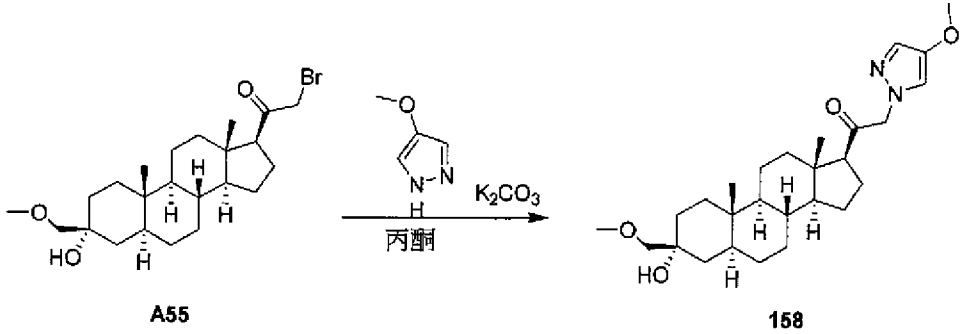
合成156.向A60 (450 mg, 0.956 mmol)於THF (5 mL)、CH₃OH (2 mL)及H₂O (5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(80.1 mg, 1.91 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物16小時，此時TLC (PE:EA = 1:1)指示起始物質完全耗盡。隨後，混合物用水(10 mL)稀釋且隨後用EtOAc (8 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相以得到粗(400 mg)殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，得到16 mg **156**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.73-1.51 (m, 5H), 1.45-1.21 (m, 14H), 0.99-0.81 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS : R_t = 0.862分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₈N₂O₄ [M+H]⁺ 443，實驗值443。

合成157.向**156**於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (170 mg，

第 181 頁(發明說明書)

0.450 mmol)及TEA (45.5 mg)，繼而添加甲胺(10.4 mg，0.337 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物16小時，其後TLC (DCM:MeOH = 10:1)指示起始物質完全耗盡。隨後，混合物用水(10 mL)稀釋且隨後用EtOAc (8 mL × 3)萃取。濃縮經合併之有機相，隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之**157** (5.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.00-4.87 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.60(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.77-1.20 (m, 18H), 0.98-0.81 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66(s, 3H)。LCMS Rt = 0.839分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+Na]⁺ 455，實驗值478。

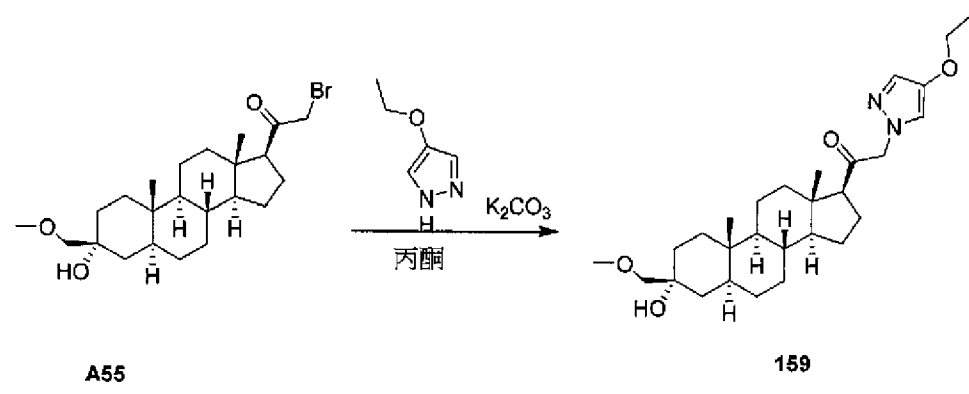
實例83.合成158.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**158** (34 mg)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.81-4.97 (m, 2H), 3.70-3.84 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.58 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.05 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.62-1.77 (m, 4H), 1.11-1.61 (m, 15H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS：Rt = 2.776分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₂N₂O₄ [M+H]⁺ 459.3，實驗值459.2 [M+H]⁺。

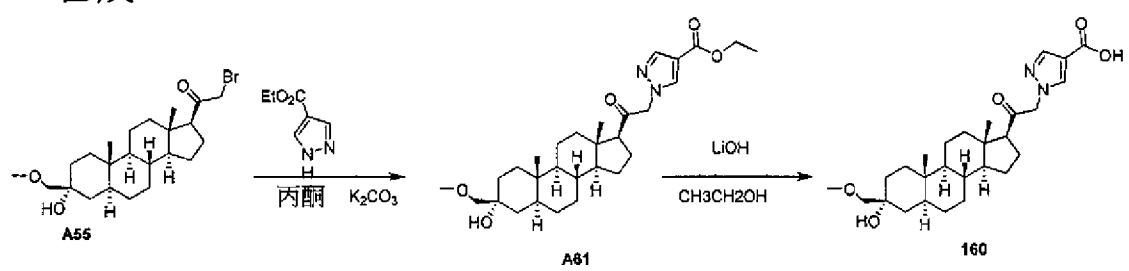
實例84.合成159.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**159** (33.2 mg) : ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.80-5.00 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.03 (s, 2h), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.01 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.62 (br. s., 4H), 1.17-1.54 (m, 12H), 1.15 (d, *J*=10.0 Hz, 4H), 1.04 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 0.82-0.95 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.55 (s, 3H) 。 **LCMS** : Rt = 2.869分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₄N₂O₄ [M+H]⁺ 473.3，實驗值473.6 ([M+H]⁺) 。

實例85.合成160.



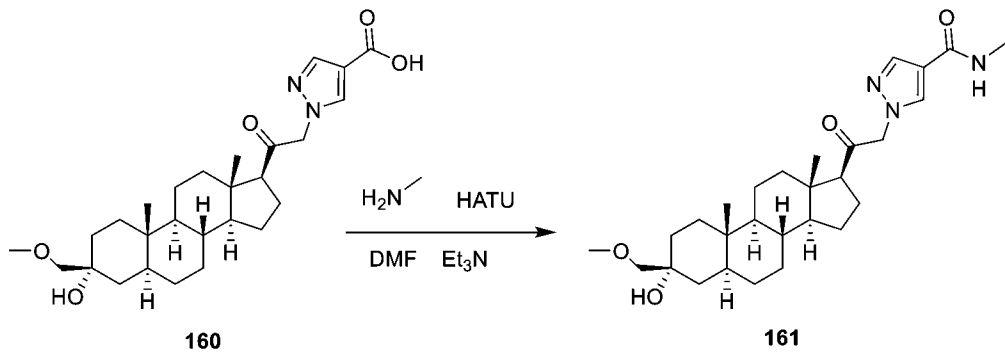
根據實例67製備化合物**A55**。

合成A61.在25℃下將K₂CO₃ (937 mg，6.78 mmol)添加至含**A55** (1.5 g，3.39 mmol)及1H-吡唑-4-甲酸乙酯(616 mg，4.4 mmol)之丙酮(15 mL)中。在25℃下攪拌所得混合物12小時，此時TLC指示反應完成。反應混合物用水(50 mL)稀釋，隨後用EtOAc (50 mL × 3)萃取，且用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且藉由層析(矽

膠：EtOAc/PE 20%-50%) 純化，得到呈白色固體狀之 **A61** (1.4 g，82.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.81-5.04 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.60 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.15-1.55 (m, 19H), 0.99 (td, *J*=12.2, 4.8 Hz, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.74-0.79 (m, 3H), 0.47-0.73 (m, 3H)。LCMS：R_t = 0.911分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 C₂₉H₄₄N₂O₅ [M+H]⁺ 501.3，實驗值 501.7 ([M+H]⁺)。

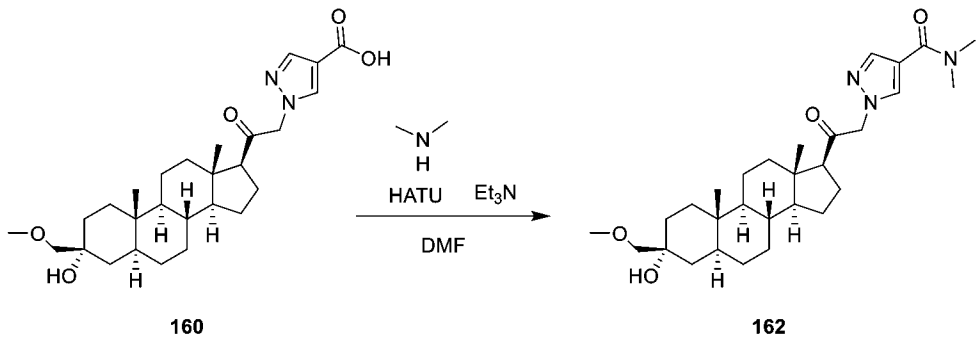
合成160.在25℃下將LiOH (200 mg，906 μmol)添加至含**A61** (1.4 g，2.79 mol)之EtOH (10 mL)中。在25℃下攪拌所得混合物5小時，此時TLC分析指示反應完成。用1 M HCl將反應混合物酸化至pH = 4-5，隨後過濾得到沈澱物(1.4 g)，其藉由HPLC純化得到呈白色固體狀之**160** (1.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87-8.10 (m, 2H), 4.83-5.07 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.61 (br. s., 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 4H), 1.12-1.60 (m, 14H), 0.94-1.05 (m, 1H), 0.85 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS：R_t = 2.542分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₀N₂O₅ [M+H]⁺ 473.2，實驗值473.3 ([M+H]⁺)。

實例86.合成161.



根據**實例85**製備化合物**160**。在25℃下將甲胺(1.26 mL, 1.26 mmol)添加至**A61** (300 mg, 634 μmol)中，繼而添加含三乙胺(192 mg, 1.9 mmol)及HATU (288 mg, 760 μmol)之DMF (3 mL)。在25℃下攪拌所得混合物3小時，此時LCMS顯示反應完成。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL × 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物(300 mg)，其藉由HPLC純化以獲得**161** (110 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 4.84-5.00 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.96 (br. s., 3H), 2.59 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.04 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.82 (br. s., 2H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.12-1.59 (m, 13H), 0.95-1.03 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.487分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₃N₃O₄ [M+H]⁺ + 486.3，實驗值486.2 ([M+H]⁺)。

實例87.合成162.

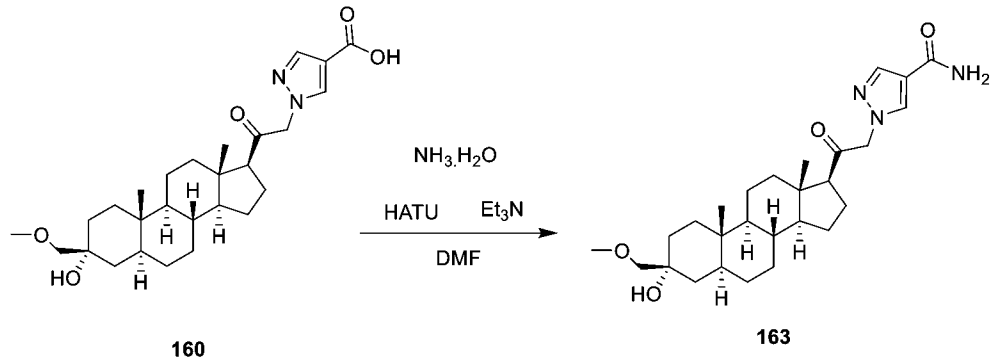


根據**實例87**製備標題化合物。

化合物**162** (83.2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.72-7.81 (m, 2H), 4.84-5.00 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 8H), 2.60 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 1.13-1.56 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H),

0.67 ppm (s, 3H) 。 **LCMS** Rt = 2.572分鐘於4分鐘層析中， **MS ESI**計算值。對於C₂₉H₄₅N₃O₄ [M+H] + 500.3，實驗值500.2 ([M+H] + 。

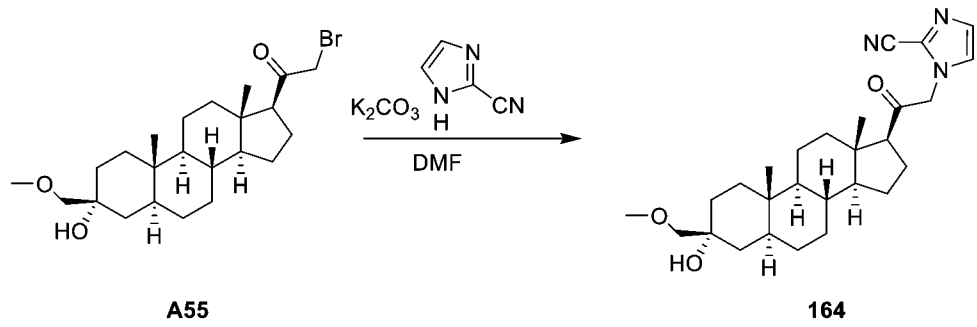
實例88.合成163.



根據**實例86**製備標題化合物。

化合物**163** (102 mg) : **¹H NMR** (CDCl₃, 400MHz): δ 7.89 (br. s., 1h), 7.80 (br. s., 1H), 5.78 (br. s., 2H), 4.94 (d, *J*=19.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2h), 2.61 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 1h), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.90 (br. s., 2H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.12-1.60 (m, 13H), 0.98 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 0.84 (t, *J*=9.8 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (br. s., 3H) 。
LCMS : Rt = 2.293 分鐘於4 分鐘層析中， **MS ESI**計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₄ [M+H]+ 472.3，實驗值472.2 ([M+H]+ 。

實例89.合成164.

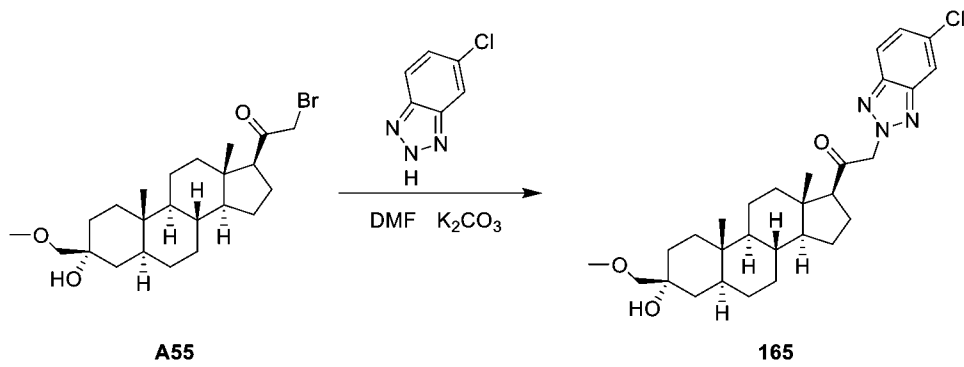


根據**實例67**製備標題化合物。

化合物**164** (8.2 mg) : **¹H NMR** (CDCl₃, 400MHz): δ 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.82-5.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, *J*=8.4

Hz, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.07 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.09-1.58 (m, 15H), 0.96-1.05 (m, 1H), 0.86 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H) 。 **LCMS** : $R_t = 2.760$ 分鐘於4分鐘層析中 , **MS ESI**計算值。對於 $C_{27}H_{39}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 454.4 , 實驗值454.1 ($[M+H]^+$) 。

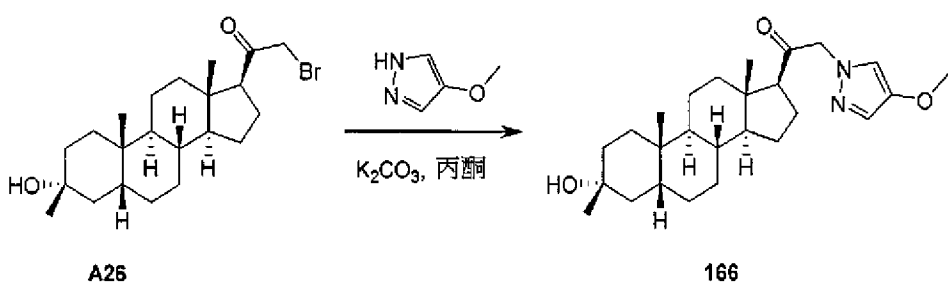
實例90.合成165.



根據**實例67**製備標題化合物。

化合物**165** (15.6 mg) : 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.44-5.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.65-1.81 (m, 4H), 1.12-1.54 (m, 14H), 0.95-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.73 ppm (s, 3H) 。 **LCMS** : $R_t = 3.012$ 分鐘於4分鐘層析中 , **MS ESI**計算值。對於 $C_{29}H_{40}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 514.2 , 實驗值514.1 ($[M+H]^+$) 。

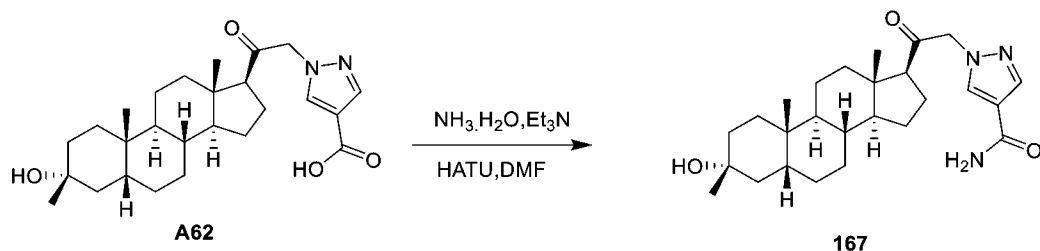
實例91.合成166.



根據**實例5** , **步驟4**製備標題化合物。

化合物**166**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.28 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.55 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.25 - 1.01 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：R_t = 1.263分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H]⁺ 429，實驗值429。

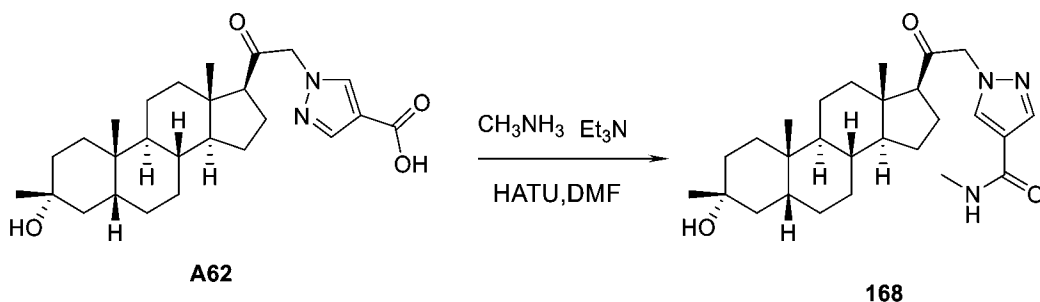
實例92.合成167.



根據**實例86**製備標題化合物。

化合物**167**：¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.11 (d, *J*=4.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.27 - 1.06 (m, 27H), 1.00 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS：R_t = 1.166分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₉N₃O₃ [M+H-H₂O]⁺ 424，實驗值424。

實例93.合成168.

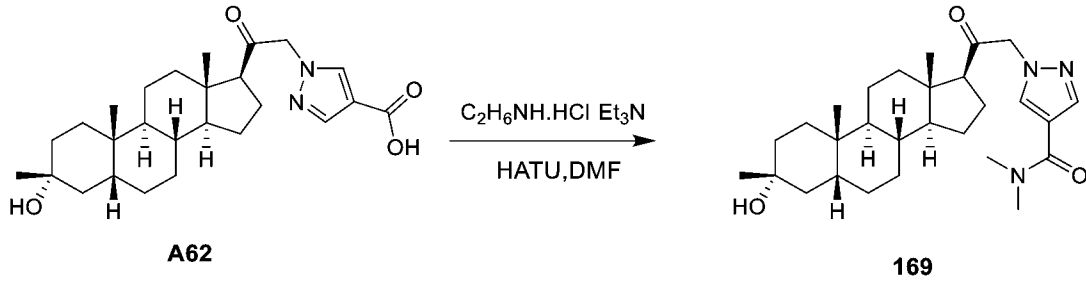


根據**實例86**製備標題化合物。

化合物**168**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): Δ 8.01 - 7.76 (m, 2h), 6.10 (br. s., 1h), 4.96 (br. s., 2h), 2.97 (br. s., 3H), 2.60 (br. s., 1H), 2.28 - 1.00 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：R_t = 0.818分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H-H₂O]⁺

438，實驗值438。

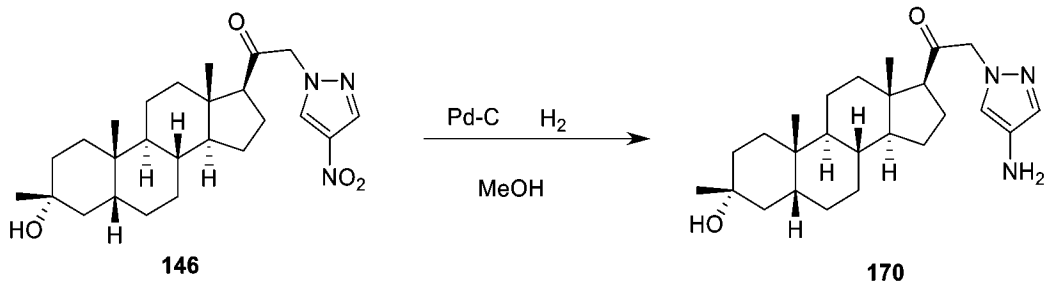
實例94.合成169.



根據實例86製備標題化合物。

化合物**169**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.80 - 7.72 (m, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.12 (br. s., 3H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 0.99 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：Rt = 1.194分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₃N₃O₃ [M+H-H₂O]⁺ 452，實驗值452。

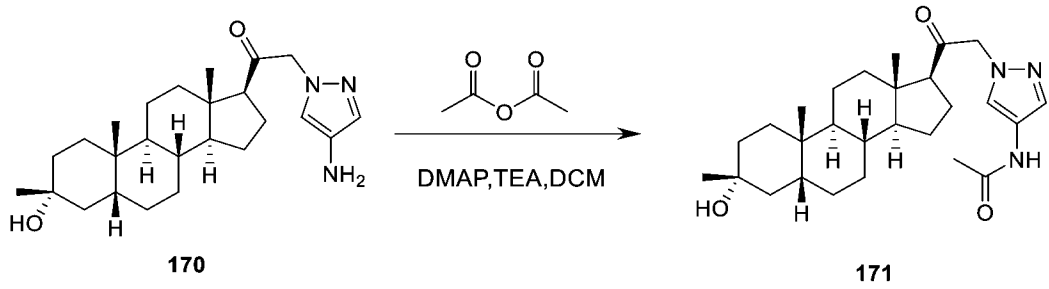
實例95.合成170.



如實例74中所描述製備化合物**146**。在N₂下在25℃下，向146 (50 mg，0.112 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd-C (11.8 mg，0.112 mmol)，且在25℃下在H₂下攪拌反應物3小時。TLC (PE:EA = 1:1)分析顯示反應完成，且過濾混合物且濃縮得到粗殘餘物，其藉由HPLC純化得到呈紅色固體狀之**170** (149 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.21 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.85 - 4.68 (m, 2H), 2.53 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.22 - 0.99 (m, 29H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS：Rt = 1.019分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H-H₂O]⁺ 396，實驗值

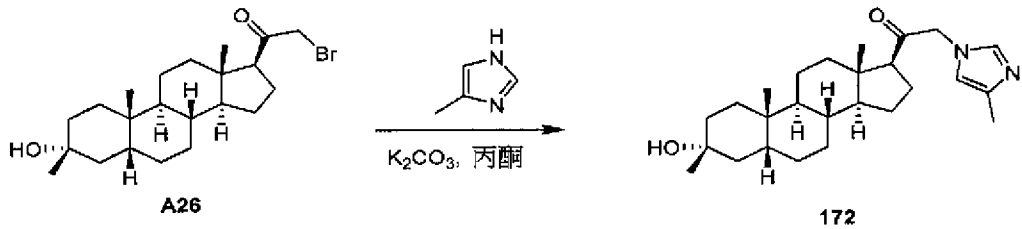
396。

實例96.合成171.



如實例96中所描述製備化合物**170**。向**170** (140 mg, 0.338 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMAP (41.2 mg, 0.338 mmol)、乙酸酐 (69.0 mg, 0.676 mmol)及三乙胺(68.4 mg, 0.676 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時，此時LCMS顯示起始物質完全耗盡。混合物用水(6 mL)及EtOAc (8 mL)稀釋且用EtOAc (9 mL × 2)萃取。經合併之有機相用HCl水溶液(20 mL × 2, 4 M)、NaCl飽和水溶液(20 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮得到殘餘物，其藉由HPLC純化得到呈白色固體狀之**171** (33 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.93 (br. s., 1h), 7.44 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 4.97 - 4.79 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.22 - 0.98 (m, 32H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS: Rt = 1.180分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+H-H₂O]⁺ 438，實驗值438。

實例97.合成172.



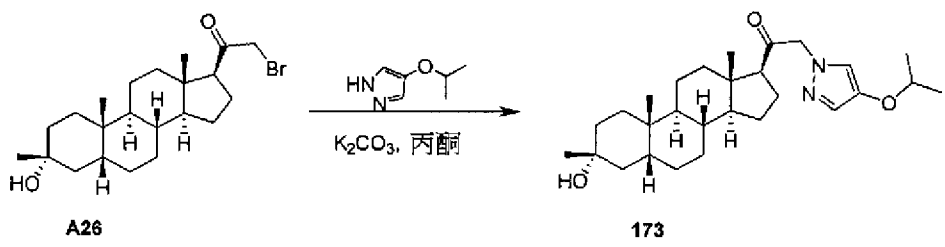
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**172**: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.30 (br. s., 1H), 6.54 (s, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 2.54 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.28 - 1.00 (m, 32H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。
第 190 頁(發明說明書)

32H), 0.95 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

LCMS $R_t = 1.072$ 分鐘於1.5分鐘層析中，5-95AB，MS ESI計算值。對於 $C_{26}H_{40}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 413，實驗值413。

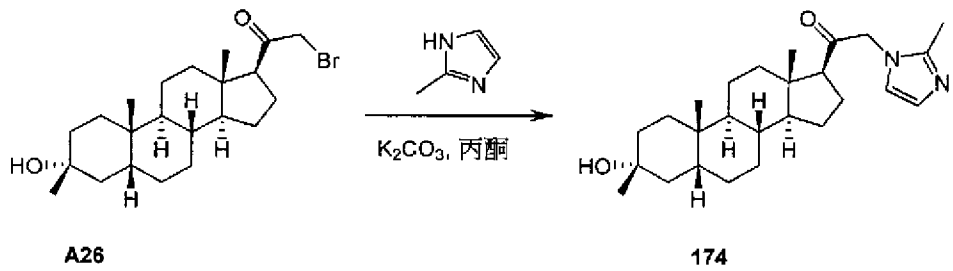
實例98.合成173.



根據**實例5**，**步驟4**製備標題化合物。

化合物173： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.07 (br. s., 1H), 4.89 - 4.64 (m, 2H), 4.17 (td, $J=6.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 1.00 (m, 31H), 0.94 (s, 3H), 0.75 - 0.56 (m, 3H)。**LCMS** $R_t = 1.338$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{44}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 457，實驗值457。

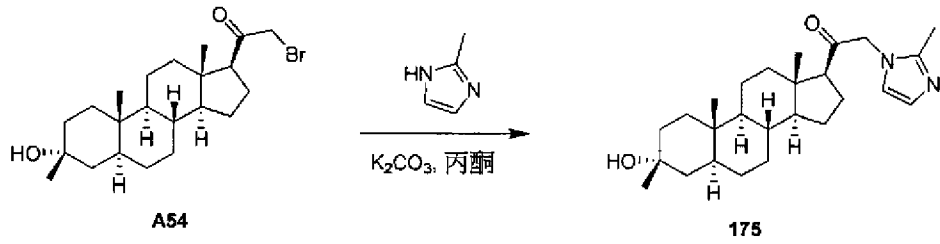
實例99.合成174.



根據**實例5**，**步驟4**製備標題化合物。

化合物174： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.23 (br. s., 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 5.12 - 4.77 (m, 2H), 2.65 (br. s., 3H), 2.27 - 1.01 (m, 28H), 0.99 - 0.87 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。**LCMS**： $R_t = 1.065$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{26}H_{40}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 413，實驗值413。

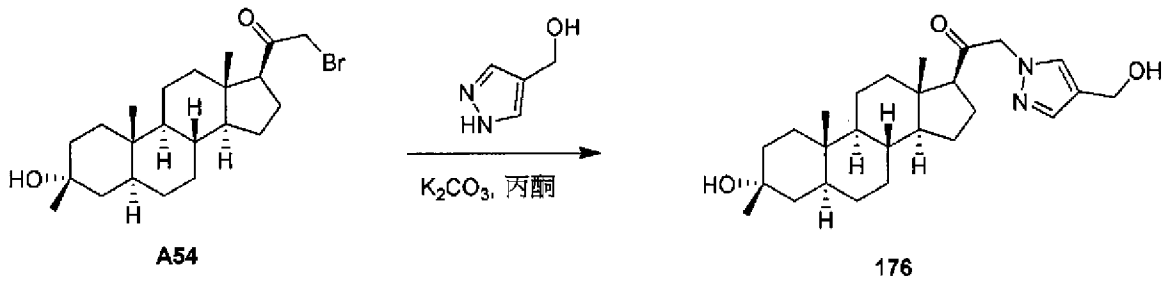
實例100.合成175.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物175：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.56 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.37-5.10 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.74 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.03 (m, 3H), 1.72-1.10 (m, 20H), 1.05-0.74 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.775分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413，實驗值413。

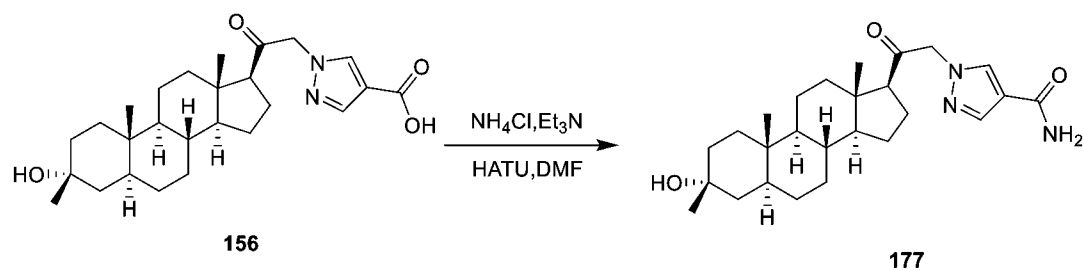
實例101.合成176.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物176：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.61 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.54-1.20 (m, 19H), 0.98-0.81 (m, 3H), 0.75 (s, 1H), 0.66 (s, 1H)。LCMS Rt = 1.200分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H]⁺ 429，實驗值429。

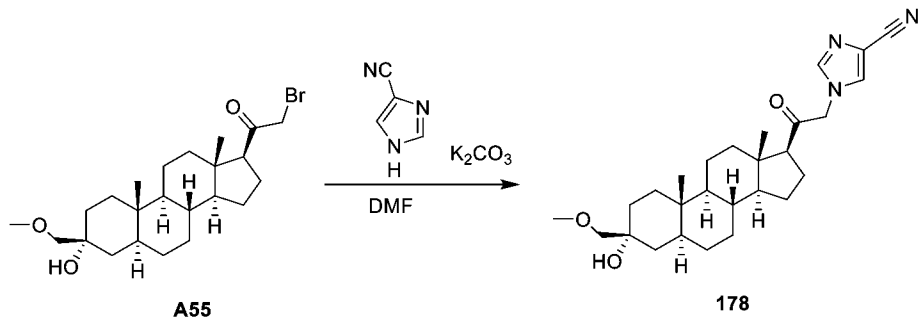
實例102.合成177.



根據實例82製備標題化合物。

化合物177：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01-4.85 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.41-1.21 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.172分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 442，實驗值442。

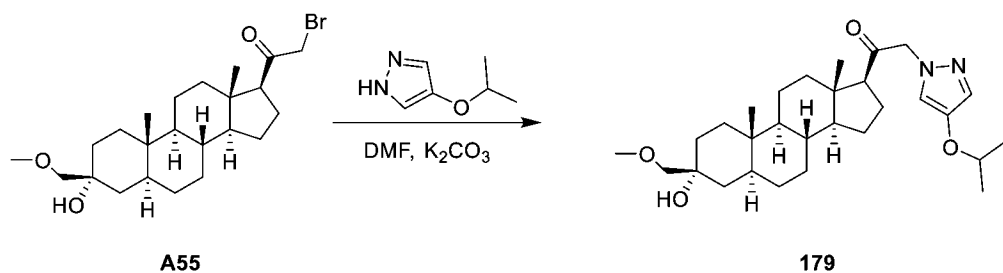
實例103.合成178.



根據實例67製備標題化合物。

化合物178：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.87-5.05 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 4H), 1.14-1.55 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS：Rt = 2.827分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 454.3，實驗值454.2 ([M+H]⁺)。

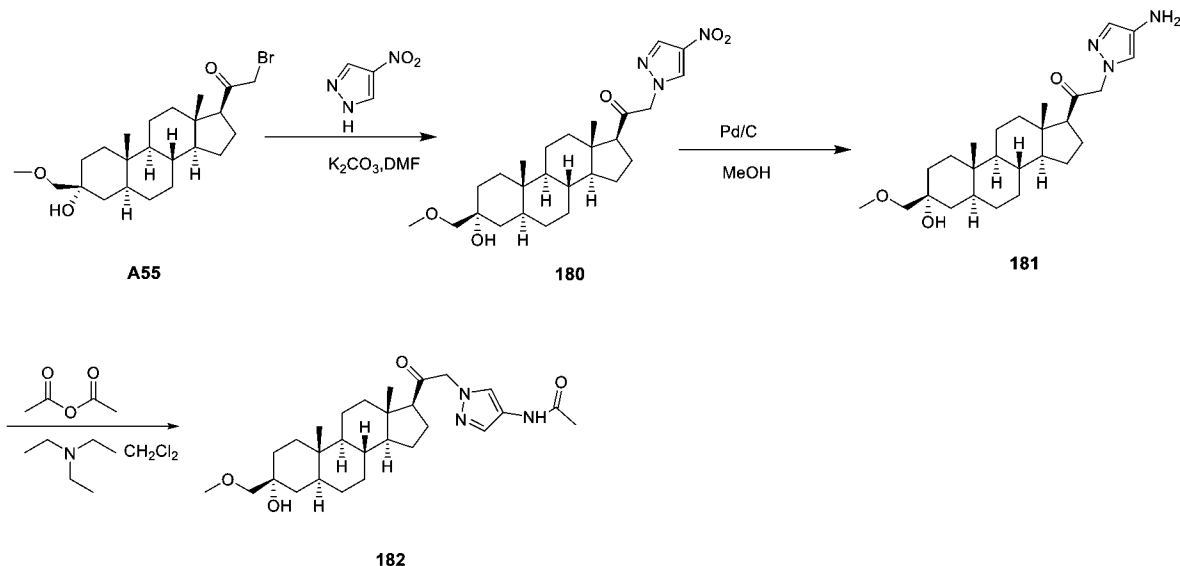
實例104.合成179.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**179**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.78 (d, J=19.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.69 (d, J=3.3 Hz, 5H), 1.59 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.35 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.0 Hz, 11H), 1.25 - 1.12 (m, 4H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.046分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₆N₂O₄ [M+H]⁺ 487，實驗值487。

實例105.合成180、181及182.



根據實例67製備化合物**180**。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.20 - 8.06 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.13 (m, 13H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 1H), 0.76 (s,

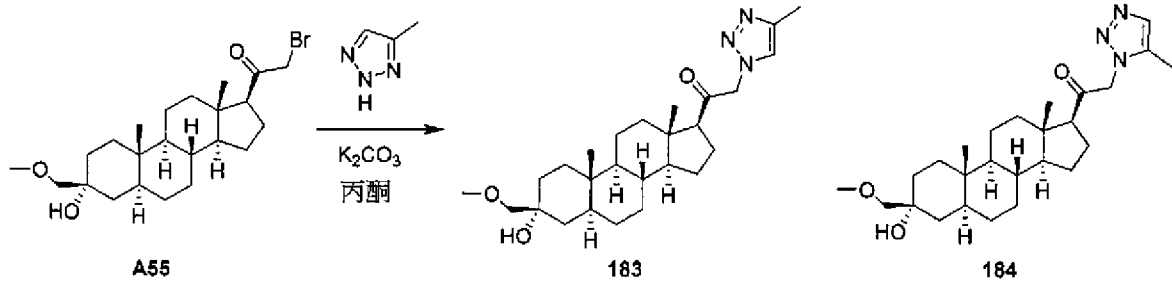
3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.042分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值，對於C₂₆H₃₉N₃O₅ [M+H]⁺ 456，實驗值456 ([M+H]⁺)。

合成181.在25℃下向**180** (846 mg，1.78 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)。在H₂氣囊下在25℃下攪拌混合物3小時，此時LCMS指示反應完成。經由矽藻土墊過濾反應混合物且用MeOH (5 mL × 2)洗滌，且濃縮經合併之濾液以得到粗殘餘物，其藉由HPLC純化得到呈白色固體狀之**181** (9.4 mg)。¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 4H), 1.32 - 1.12 (m, 7H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.446分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值，對於C₂₆H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ = 444。

合成182.在25℃下向**181** (450 mg，1.01 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(204 mg，2.02 mmol)及乙酸酐(206 mg，2.02 mmol)持續2小時，此時LCMS指示反應完成。將混合物倒入水(10 mL)中且用CH₂Cl₂ (20 mL × 2)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且過濾有機層且在減壓下濃縮以提供殘餘物，其藉由HPLC純化得到呈白色固體狀之**182** (115 mg)。¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 5H), 1.55 - 1.49 (m, 3H), 1.30 (s, 15H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.76 (s,

3H), 0.66 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 0.898$ 分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值，對於 $C_{28}H_{43}N_3O_4$ $[M+H]^+ 486$ ，實驗值486 ($[M+H]^+$)。

實例106.合成183及184.

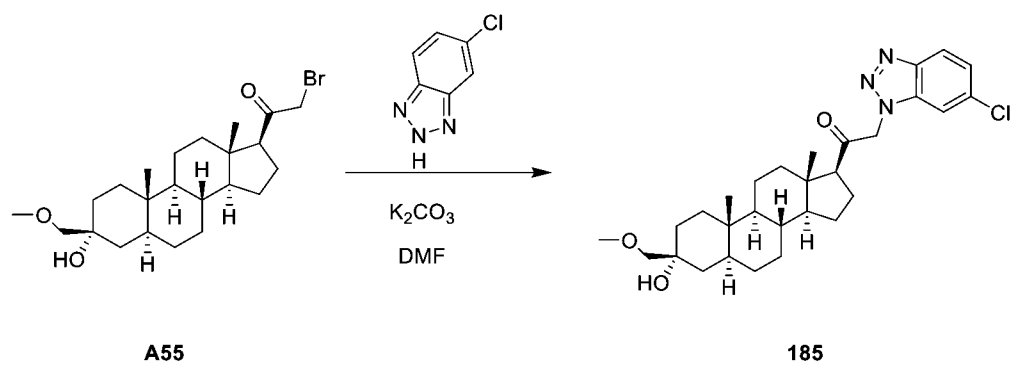


根據**實例67**製備標題化合物。

化合物183： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.35 (s, 1H), 5.03-5.21 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.10-1.58 (m, 14H), 0.95-1.04 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 2.657$ 分鐘於4分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $C_{26}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+ 444.3$ ，實驗值444.1 ($[M+H]^+$)。

化合物184： 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): δ 7.49 (s, 1H), 5.46 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.80 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=16.6$ Hz, 4H), 1.49 (d, $J=9.0$ Hz, 13H), 0.93 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 0.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。**LCMS** $R_t = 2.683$ 分鐘於4分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $C_{26}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+ 444.3$ ，實驗值444.1 ($[M+H]^+$)。

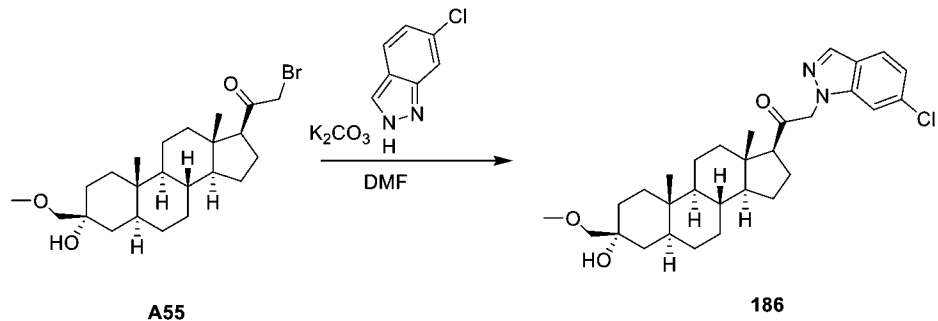
實例107.合成185.



根據**實例67**製備標題化合物。

化合物185：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.00 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 5.38 (q, *J*=18.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.73 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.13-1.56 (m, 14H), 0.97-1.06 (m, 1H), 0.84-0.91 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS Rt = 3.150分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₀ClN₃O₃ [M+H]⁺ 514.1，實驗值514.1 ([M+H]⁺)。

實例108.合成186.

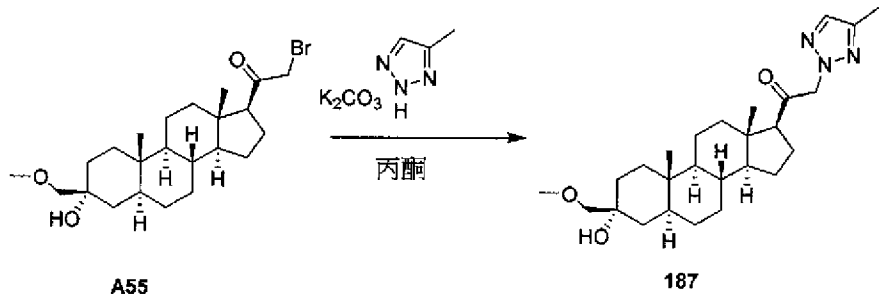


根據**實例67**製備標題化合物。

化合物186：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.65 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.13-1.54 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.82-0.90 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS Rt = 3.269分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₃₀H₄₁ClN₂O₃ [M+H]⁺ 513.3，實驗值

513.0 ([M+H]⁺).

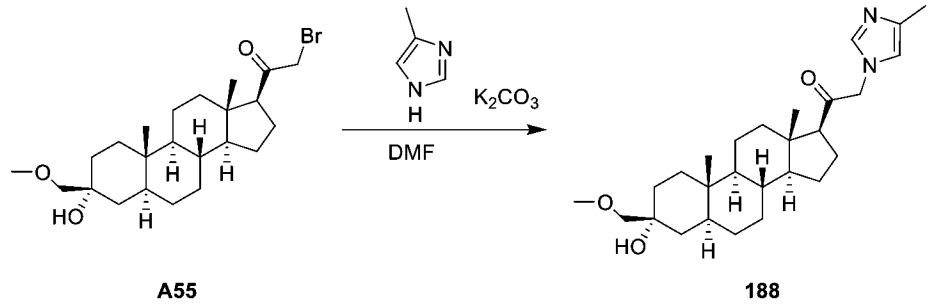
實例109.合成187.



根據實例67製備標題化合物。

化合物187：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.43 (s, 1H), 5.15 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.58 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.09-1.56 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.70 ppm (s, 3H)。LCMS：R_t = 2.873分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 444.3，實驗值444.2 ([M+H]⁺)。

實例110.合成188.

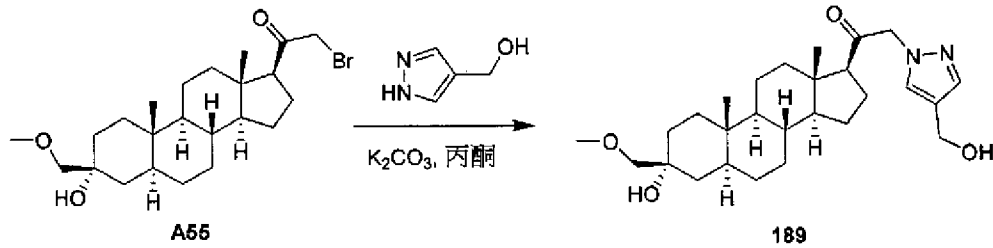


根據實例67製備標題化合物。

化合物188：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.30 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.56 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.95 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.14-1.58 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.81-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS：R_t = 2.194分鐘

於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{27}H_{42}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 443.3，實驗值443.2 ($[M+H]^+$)。

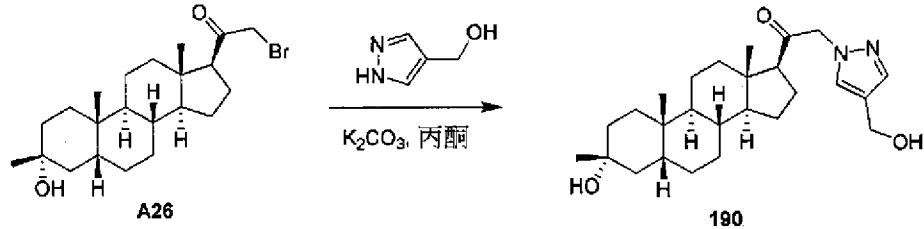
實例111.合成189.



根據實例67製備標題化合物。

化合物189： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.59 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.20-2.01 (m, 4H), 1.71-1.22 (m, 22H), 0.99-0.84 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。LCMS R_t = 0.818分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{27}H_{42}N_2O_4$ $[M+Na]^+$ 481，實驗值481。

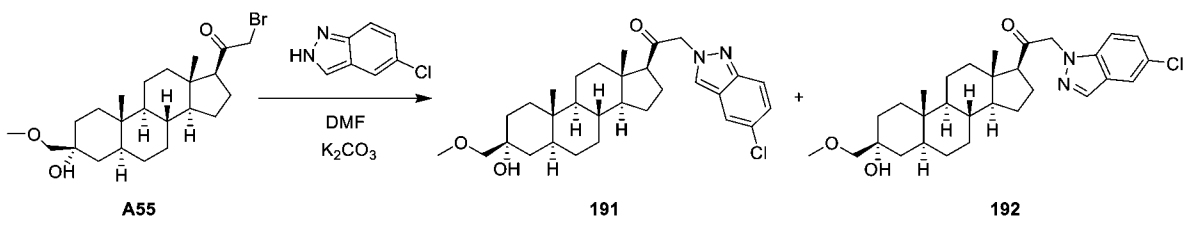
實例112.合成190.



根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物190： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.07-1.71 (m, 8H), 1.57-1.11 (m, 23H), 0.95 (s, 1H), 0.66 (s, 1H)。LCMS R_t = 0.823分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{26}H_{40}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 429，實驗值429。

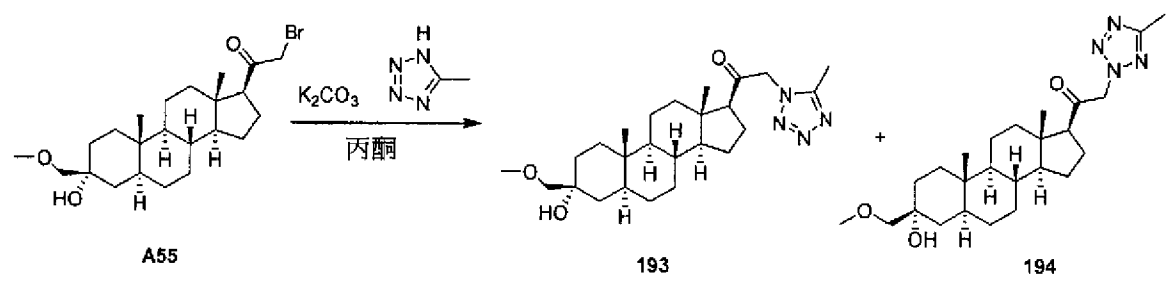
實例113.合成191及192.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**191**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.12 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.66 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.12 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.57 (br. s., 2H), 1.50 - 1.36 (m, 4H), 1.35 - 1.17 (m, 8H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.217分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₃₀H₄₁ClN₂O₃ [M+H]⁺ 513，實驗值513。

實例114.合成193及194.



根據實例67製備標題化合物。

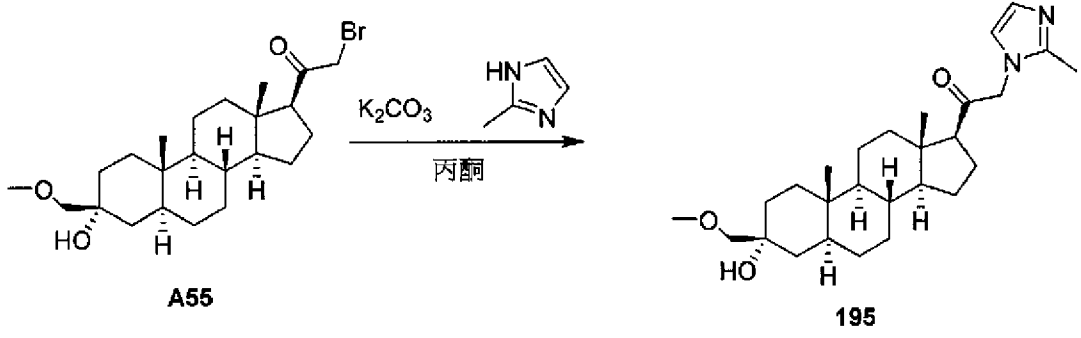
化合物**193**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 5.20 - 5.03 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.15 (m, 13H), 1.08 - 0.94 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.999分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₄₀N₄O₃ [M+H]⁺ 445，實驗值445。

化合物**194**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 5.45 - 5.29 (m, 2H),

3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.65 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.58 - 1.14 (m, 14H), 1.06 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)

LCMS : Rt = 1.056分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 C₂₅H₄₀N₄O₃ [M+H]⁺ 445，實驗值445。

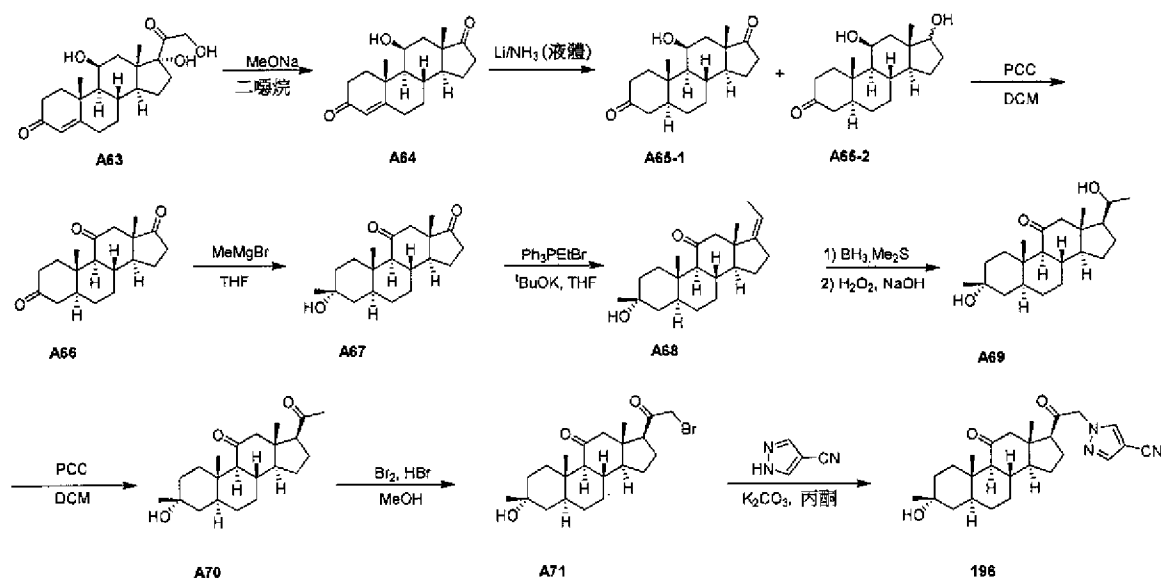
實例115.合成195.



根據**實例67**製備標題化合物。

化合物195 : ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.24 (s, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 5.05 - 4.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 2h), 2.68 (br. s., 3h), 2.20 (br. s., 1H), 1.96 (br. s., 1H), 1.90 - 1.63 (m, 6H), 1.59 - 1.16 (m, 14H), 1.06 - 0.95 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。**LCMS** Rt = 0.681分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+H]⁺ 443，實驗值443。

實例116.合成196.



合成A64.在N₂下向A63於無水二噁烷(1000 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(74.0 g, 1.37 mol)。在110℃下攪拌混合物16小時，此時TLC分析(PE:EA = 1:1)指示反應完成。溶劑減少至1/3體積，且用2 M HCl酸化混合物至pH = 5至6，用DCM (1000 mL × 2)萃取，用碳酸氫鈉水溶液(1000 mL)及鹽水(1000 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA:MeOH = 3:1:0.1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之A64 (20 g)。

合成A65-1及A65-2.在-70℃下將Li (4.62 g, 660 mmol)以小份添加至液銨(1500 mL，於13-601中歷經30分鐘製備)中，且在-70℃下攪拌混合物10分鐘直至所有Li溶解為止。逐滴添加A64 (20 g, 66.1 mmol)及第三BuOH (14.6 g, 198 mmol)於200 mL無水四氫呋喃中之溶液，且攪拌90分鐘直至反應混合物變為淡黃色為止，此時TLC分析(PE:EA = 1:1，PMA)指示反應完成。添加氯化銨(40 g)且使過量氨蒸發。用0.5 N HCl (1000 mL)及二氯甲烷(1000 mL × 2)萃取殘餘物，且經合併之有機層用NaHCO₃飽和溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到A65-1與A65-2之混合物(18 g，不純)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

合成A66.向A65-1及A65-2 (18 g, 59.1 mmol)於300 mL無水二氯甲

烷中之溶液中添加PCC (25.3 g, 118 mmol)及矽膠(25.3 g)。在15℃下攪拌2小時後，TLC分析(PE:EA = 1:1, PMA)顯示反應完成。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯= 5:1至2:1)純化成呈白色固體狀之**A66** (7.5 g, 42.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.15-1.85 (m, 6H), 1.75-1.15 (m, 9H), 0.84 (s, 3H)。

合成A67.在-70℃下在N₂下，向**A66** (5 g, 16.5 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加MeMgBr (16.5 mL, 49.5 mmol, 3M於乙醚中)。在-70℃下攪拌反應混合物30分鐘，其後TLC (PE:EA = 1:1, PMA)指示反應完成。反應物用飽和NH₄Cl (100 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。有機層經合併、乾燥、過濾且濃縮，得到5 g **A67**。

合成A68.在N₂下向溴(乙基)三苯基磷烷(29.1 g, 78.4 mmol)於THF (50 mL)中之漿液中添加t-BuOK (8.78 g, 78.4 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。添加後，在60℃下攪拌混合物30分鐘，此時添加含**A67** (5 g, 15.7 mmol)之THF (20 mL)。在60℃下攪拌最終反應混合物2小時直至TLC (PE:EA = 1:1, PMA)指示反應完成為止。用NH₄Cl飽和溶液(100 mL)稀釋混合物，隨後用EtOAc (50 mL × 2)萃取，且隨後經合併之有機相經乾燥、過濾、濃縮且藉由combi-flash (PE:EA = 100%-80%)純化，得到呈白色固體狀之**A68** (2.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18-5.14 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 4H), 1.80-1.10 (m, 20H), 0.82 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。

合成A69.在0℃下向**A68** (2.2 g, 6.65 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-Me₂S溶液(6.65 mL, 66.5 mmol, 10 M於THF中)。在

15℃下攪拌溶液3小時，此時TLC (PE/EtOAc = 1/1)指示反應完成。在冷卻至0℃之後，極其緩慢地添加NaOH溶液(39.9 mL, 2 M)，繼而添加H₂O₂ (15 g, 133 mmol, 30%於水中)。使反應混合物冷卻至10℃且攪拌2小時。隨後用Na₂S₂O₃飽和水溶液(500 mL)稀釋混合物直至反應溶液變澄清為止，隨後用EtOAc (50 mL × 3)萃取。經合併之有機溶液用Na₂S₂O₃飽和水溶液(100 mL × 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之粗產物**A69** (2.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

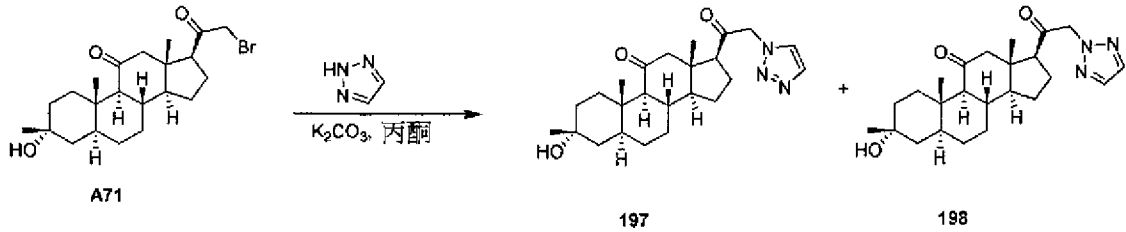
合成A70.向**A69** (2.0 g, 5.73 mmol)於50 mL無水二氯甲烷中之溶液中添加PCC (2.45 g, 11.3 mmol)及矽膠(2.45 g)。在15℃下攪拌2小時後，TLC (PE:EA = 1:1, PMA)指示起始物質完全耗盡。濃縮所得溶液且藉由矽膠層析(PE:EA = 5:1至2:1)純化，得到呈白色固體狀之**A70** (1.0 g, 51.2%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80-2.60 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.85-1.10 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.57 (s, 3H)。

合成A71.向**A70** (1.0 g, 2.88 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加HBr (11.6 mg, 0.144 mmol)及Br₂ (552 mg, 3.45 mmol)。在15℃下攪拌反應混合物2小時，此時LCMS指示反應完成。用NaHCO₃飽和溶液(10 mL)稀釋混合物以形成白色沈澱物，將其過濾得到**A71** (1.2 g, 98.3%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.05 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)。

合成196.向**A71** (0.1 g, 0.235 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中添加

K_2CO_3 (63.9 mg, 0.47 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(43.7 mg, 0.47 mmol)。
在15°C下攪拌混合物2小時，此時LCMS指示反應完成。過濾混合物，濃縮且藉由製備型HPLC純化得到**196**。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.10 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。
LCMS $R_t = 1.205$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{26}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 437，實驗值420 $[M-18]^+$ 。

實例117.合成197及198.

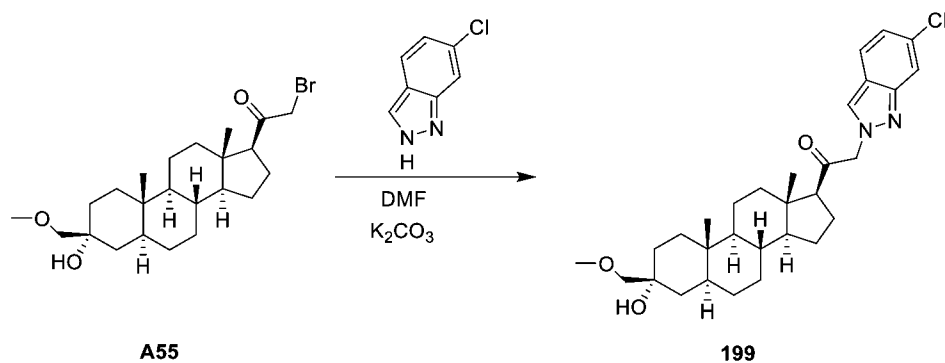


根據實例116製備標題化合物。

化合物**197**：¹H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24-5.08 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.15 (m, 20H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。
LCMS $R_t = 1.142$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{24}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 414，實驗值414。

化合物**198**：¹H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.68 (s, 2H), 5.23-5.13 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.15 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。
LCMS $R_t = 1.180$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{24}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 420，實驗值420。

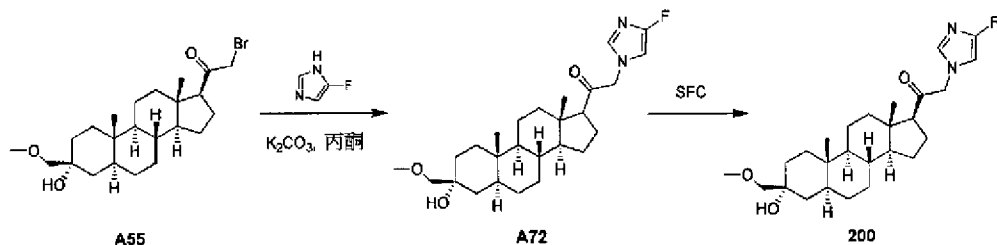
實例118.合成199.



根據實例67製備標題化合物。

化合物199：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.10-5.26 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.11 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.06-1.55 (m, 14H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 3.190分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₃₀H₄₄O₃ [M+H]⁺ 513.11，實驗值513.1 ([M+H]⁺)。

實例119.合成200.



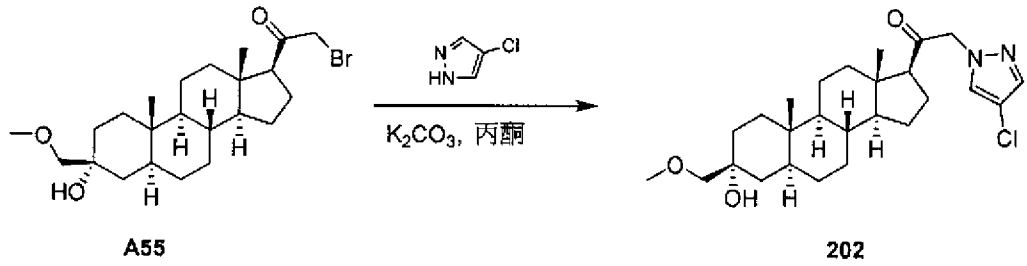
根據實例67製備標題化合物。

合成A72：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.00 (s, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 4.52-4.64 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.06-3.25 (m, 3H), 2.56 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 4H), 1.15-1.50 (m, 13H), 0.93-1.01 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.73-0.79 (m, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS S Rt = 1.942分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₉FN₂O₃ [M + H]⁺ 447，實驗值

447。

藉由SFC進行化合物**200**之純化。化合物**200**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.00 (s, 1H), 6.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.56 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.93 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.10-1.54 (m, 13H), 0.97 (dd, *J*=12.0, 4.5 Hz, 1H), 0.81-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.949分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₃₉FN₂O₃ [M + H]⁺ 447，實驗值447。

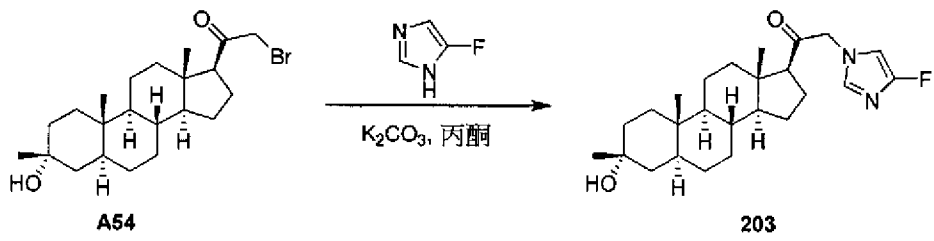
實例120.合成202.



根據實例67製備標題化合物。

化合物**202**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.66 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.78-1.03 (m, 3 H), 1.55 (s, 27 H), 2.00 (s, 1 H), 2.04 (br. s., 1 H), 2.03-2.03 (m, 1 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 2.57 (t, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 4.82 (s, 1 H), 4.87-4.94 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H)。LCMS Rt = 1.283分鐘於2.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₄H₃₆N₂O₂ [M+H]⁺ 463，實驗值463。

實例121.合成203.

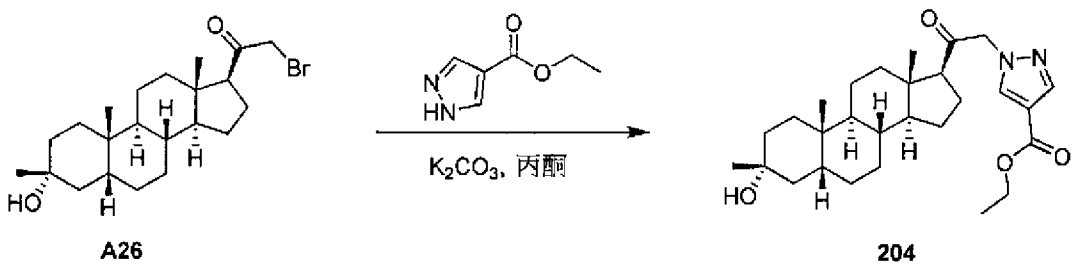


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物203：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.00 (s, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 8.16, 1.63 Hz, 1 H), 4.48-4.68 (m, 2 H), 2.56 (t, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 2.13-2.30 (m, 1 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 1.63-1.81 (m, 4 H), 1.10-1.61 (m, 18 H), 0.89-1.03 (m, 1 H), 0.71-0.86 (m, 4 H), 0.65 (s, 3 H)。

LCMS：對於C₂₅H₃₇FN₂O₂ [M+H]⁺，MS計算值417；實驗值：417。

實例122.合成204.

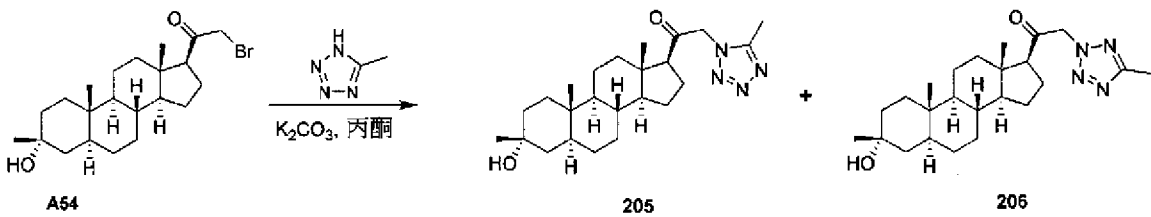


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物204：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 8H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

LCMS Rt = 1.088分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₂N₂O₄ [M+H]⁺ 471，實驗值471。

實例123.合成205及206.

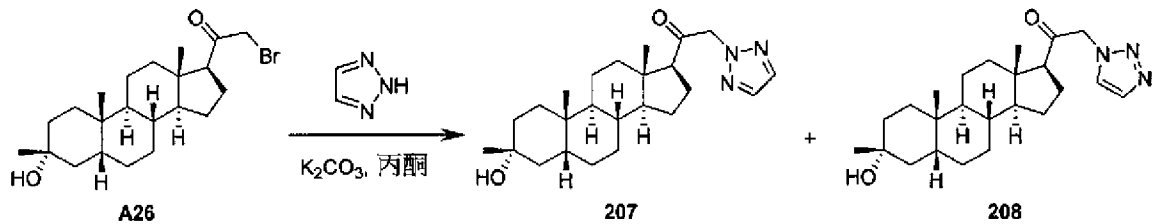


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物 **205** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.17-5.04 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.76-1.24 (m, 23H), 0.84-0.83 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.241$ 分鐘於 2.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415，實驗值 415。

化合物 **206** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.40-5.31 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.76-1.24 (m, 23H), 0.84-0.83 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.290$ 分鐘於 2.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415，實驗值 415。

實例124.合成207及208.

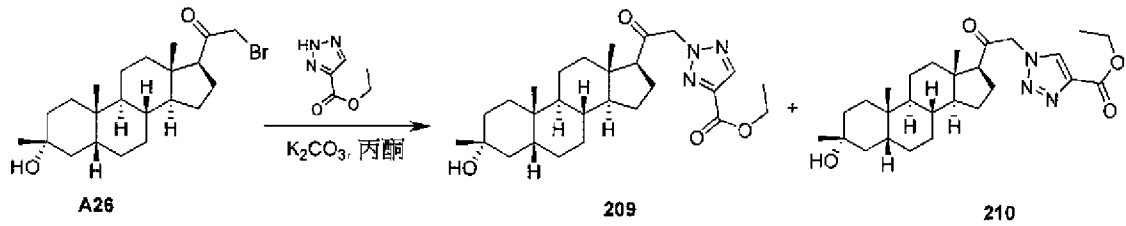


根據**實例5**，步驟**4**製備標題化合物。

化合物 **207** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.69 (s, 2H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 1.01 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.904$ 分鐘於 1.5分鐘層析中，ESI計算值。對於 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 382，實驗值382。

化合物 **208** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 1.03 (m, 32H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.864$ 分鐘於 1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400，實驗值400。

實例125.合成209及210.



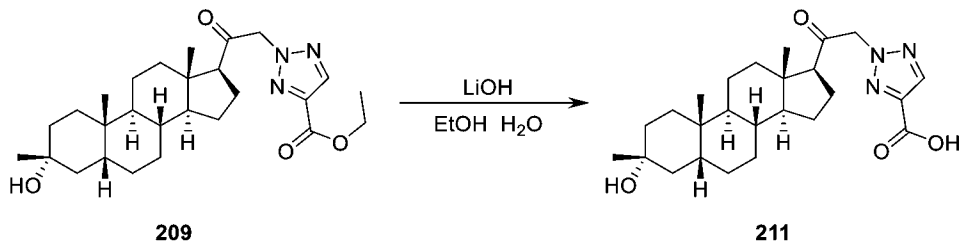
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物209：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.10 (s, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.25 - 1.00 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 1.342分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₄ [M+Na]⁺ 494，實驗值494。

化合物210：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.17 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 1.02 (m, 33H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)

LCMS *R*_t = 1.278分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₄₁N₃O₄ [M+H-H₂O]⁺ 454，實驗值454。

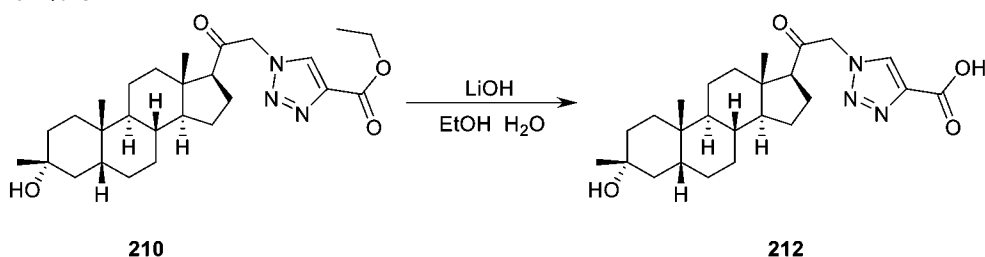
實例126.合成211.



根據實例127製備化合物209。在25℃下向209 (3.9 g, 8.26 mmol)於EtOH (50 mL)及H₂O (12 mL)中之溶液中添加LiOH (989 mg, 41.3 mmol)。在25℃下攪拌反應物1小時，此時LCMS顯示反應完成。濃縮反應混合物以提供殘餘物，其隨後用EtOAc (100 mL × 2)及水(100 mL)萃

取。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮得到粗產物，其用 MeOH (100 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之211 (2.9 g, 79.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.25-1.00 (m, 25H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS $R_t = 0.874$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 446$ ，實驗值446。

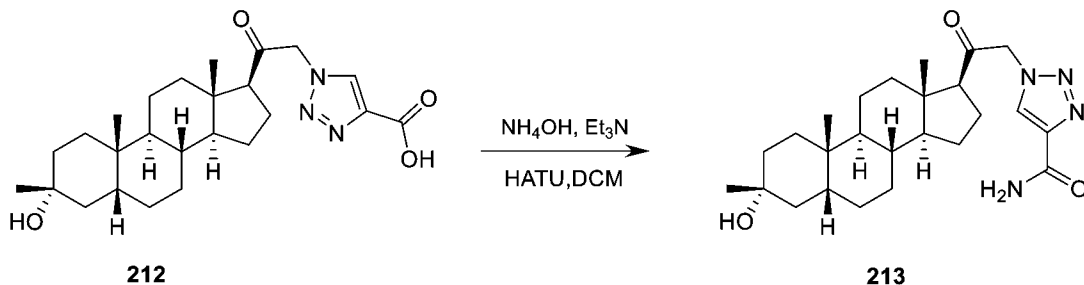
實例127.合成212.



根據實例126製備標題化合物。

化合物212： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 8.58 (s, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.27 (brs., 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.20-1.00 (m, 26H), 0.92 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。LCMS $R_t = 0.837$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+ 425$ ，實驗值425。

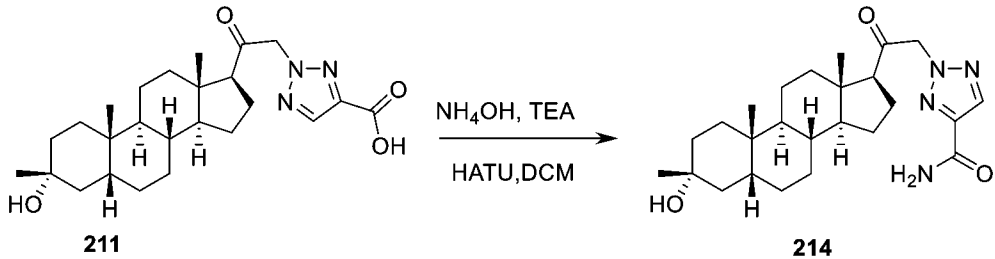
實例128.合成213.



根據實例127製備化合物212。在 25°C 下向212 (500 mg, 1.12 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加HATU (638 mg, 1.68 mmol)及 Et_3N (226

mg, 2.24 mmol)。在25℃下攪拌1小時後，在25℃下將氨水合物(0.5 mL, 2.24 mmol)添加至溶液中，且在25℃下攪拌反應物2小時，此時LCMS指示反應完成。過濾且濃縮反應混合物，且藉由HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**213** (100 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1h), 7.04 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.76-0.75 (m, 29H), 0.66 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.827分鐘於1.5分鐘層析中MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₈N₄O₃ [M+Na]⁺ 465，實驗值465。

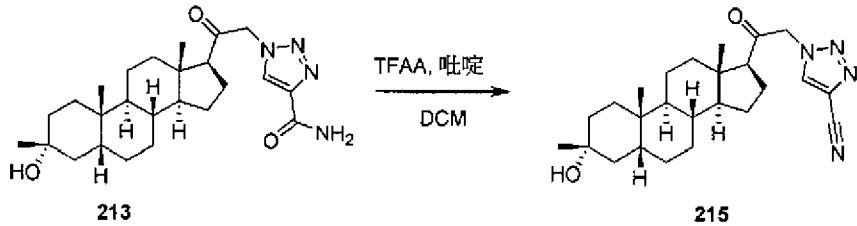
實例129.合成214.



根據實例128製備標題化合物。

化合物**214**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.13 (s, 1h), 6.58 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.31 - 5.17 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 1.03 (m, 26H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.189分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₈N₄O₃ [M+Na]⁺ 465，實驗值465。

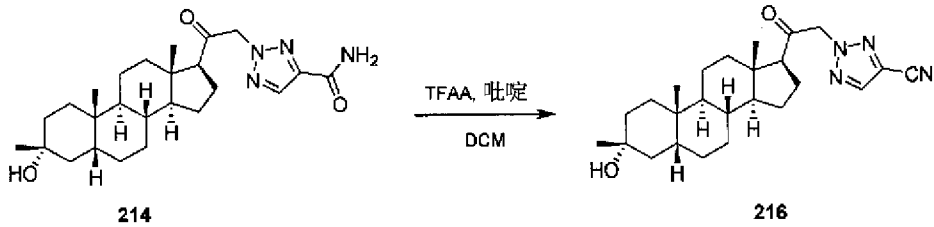
實例130.合成215.



根據實例128製備化合物**213**。在25℃下在N₂下，向**213** (50 mg，

0.112 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加吡啶(70.8 mg, 0.896 mmol)及三氟乙酸酐(141 mg, 0.672 mmol)。在25°C下攪拌反應物16小時，此時LCMS顯示起始物質完全耗盡。濃縮混合物且純化殘餘物得到呈白色固體狀之**215** (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 1.06 (m, 26H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.073分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₆N₄O₂ [M+H-H₂O]⁺ 407，實驗值407。

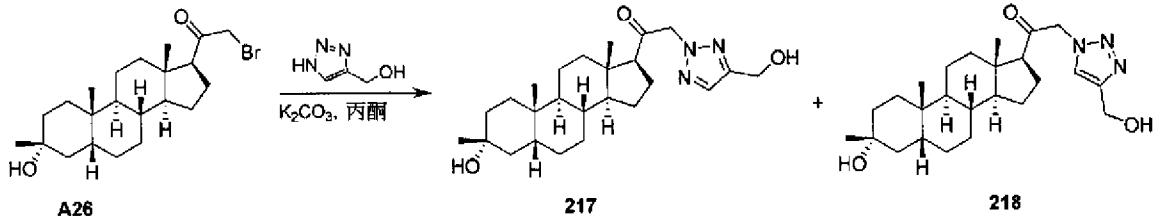
實例131.合成216.



根據實例130製備標題化合物。

化合物**216**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.02 (s, 1H), 5.34-5.24 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.32-1.07 (m, 25H), 0.98 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.532分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₅H₃₆N₄O₂ [M+H-H₂O]⁺ 407，實驗值407。

實例132.合成217及218.



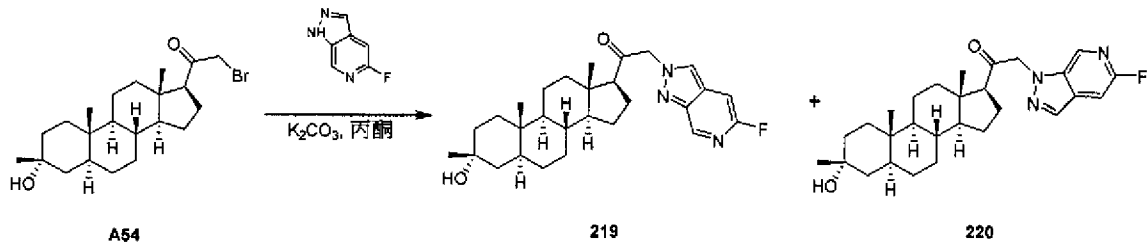
根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物**217**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.66 (s, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.26-1.01 (m, 27H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.165分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算

值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_3$ $[M+Na]^+$ 452，實驗值452。

化合物**218**： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.62 (s, 1H), 5.30-5.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.33-1.00 (m, 27H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.138分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 430，實驗值430。

實例133.合成219及220.

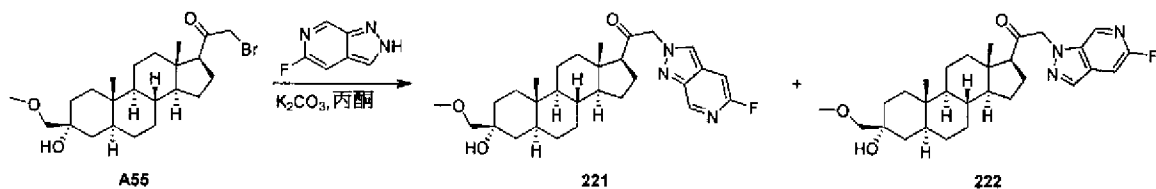


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**219**： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 2H), 2.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.10 (m, 35H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS R_t = 2.135分鐘於4分鐘層析中，30-90AB，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。 ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ -85.326。

化合物**220**： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 2H), 2.68 (t, J =8.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.12 (m, 21H), 0.97 (dq, J =5.5, 12.0 Hz, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS R_t = 2.631分鐘於4分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。 ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ -84.137。

實例134.合成221及222.

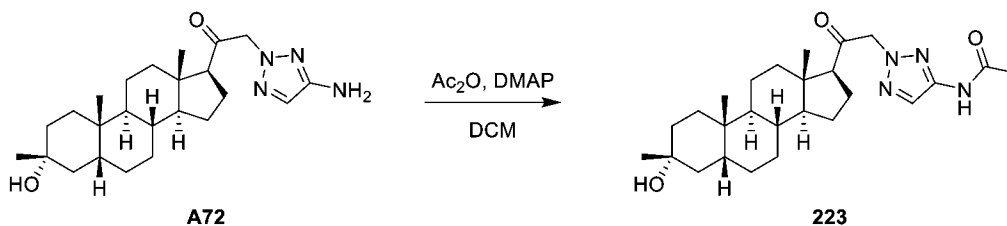


根據實例67製備標題化合物。

化合物221：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.56 - 1.14 (m, 14H), 1.08 - 0.84 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.928分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₀FN₃O₃ [M+H]⁺ 498，實驗值498。

化合物222：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.28 - 1.99 (m, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.59 - 1.15 (m, 14H), 1.08 - 0.83 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.950分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₀FN₃O₃ [M+H]⁺ 498，實驗值498。

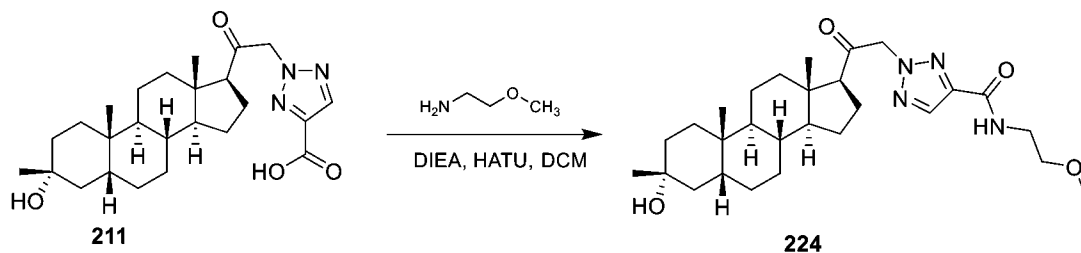
實例135.合成223.



在25℃下向A72 (20 mg，0.048 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加4-(二甲氨基)吡啶(6.47 mg，0.053 mmol)及乙酸酐(7.38 mg，0.072 mmol)。在25℃下攪拌反應物16小時，此時LCMS指示反應完成。反應物藉由水(5 mL)淬滅且用DCM (10 mL × 3)萃取，且經合併之有機層經

Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮且藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之**223** (3 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 - 1.01 (m, 26H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.209分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₆H₄₀N₄O₃ [M+Na]⁺ 479，實驗值479。

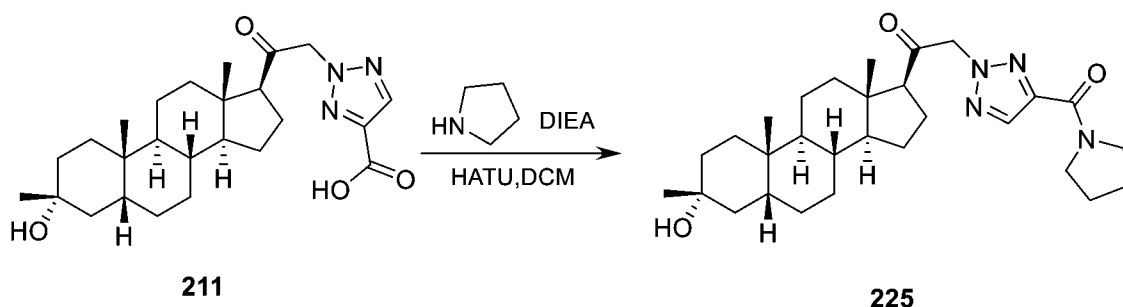
實例134.合成224.



根據實例128製備標題化合物。

化合物**224**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 5.28 - 5.15 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 0.99 (m, 26H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.891分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₄N₄O₄ [M+Na]⁺ 523，實驗值523。

實例135.合成225.

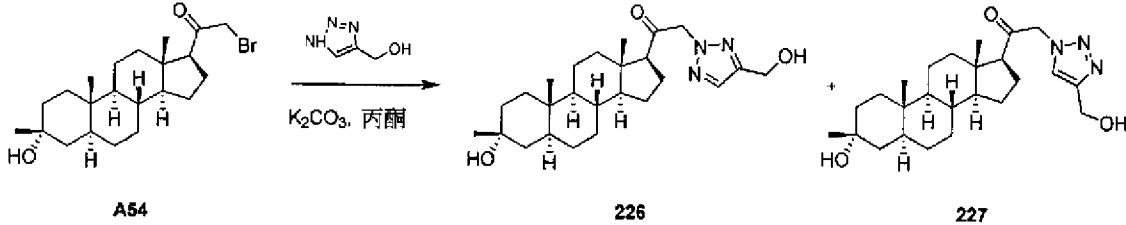


根據實例128製備標題化合物。

化合物**225**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.12 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.06 - 3.56 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.25 - 1.01 (m, 30H),

0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.263$ 分鐘於2分鐘層析中， **MS** ESI計算值。對於 $C_{29}H_{44}N_4O_3$ $[M+Na]^+ 519$ ，實驗值519。

實例136.合成226及227.

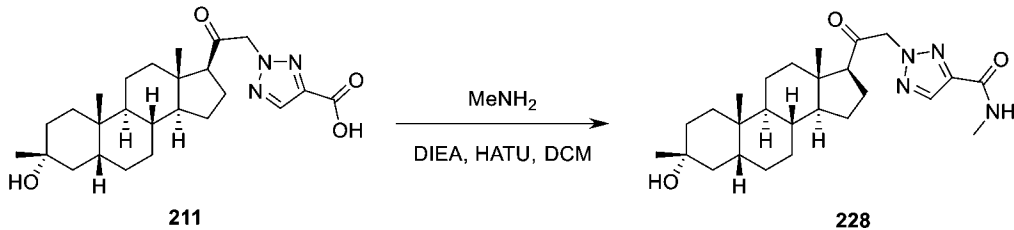


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物226： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.64 (s, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.58 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.10 (m, 23H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.68 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.211$ 分鐘於2.0分鐘層析中， **MS** ESI計算值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_3$ $[M+H]^+ 430$ ，實驗值430。

化合物227： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.63 (s, 1H), 5.31 - 5.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.13 (m, 30H), 1.04 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.167$ 分鐘於2.0分鐘層析中， **MS** ESI計算值。對於 $C_{25}H_{39}N_3O_3$ $[M+H]^+ 430$ ，實驗值430。

實例137.合成228.

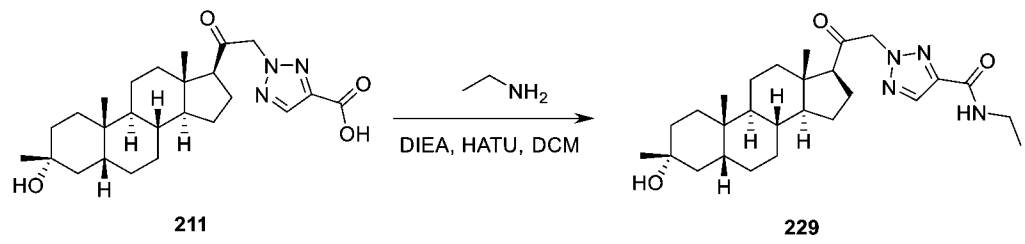


根據實例128製備標題化合物。

化合物225： 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): δ 8.40-8.35 (m, 1H),

8.15 (s, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.58 (m, 5H), 1.54 - 1.31 (m, 7H), 1.29 - 1.08 (m, 10H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.60 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.922$ 分鐘於1.5分鐘層析中， **MS ESI**計算值。對於 $C_{26}H_{40}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 479，實驗值479。

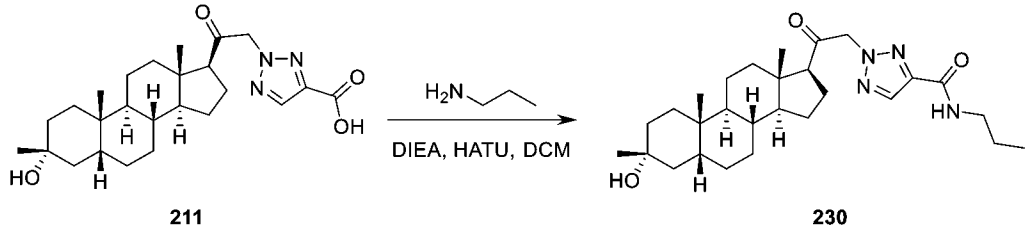
實例138.合成229.



根據**實例128**製備標題化合物。

化合物**229**： 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.62-5.36 (m, 2H), 3.22 - 3.22 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 7H), 1.26 - 0.98 (m, 15H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.123$ 分鐘於1.5分鐘層析中， **MS ESI**計算值。對於 $C_{27}H_{42}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 493，實驗值493。

實例139.合成230.

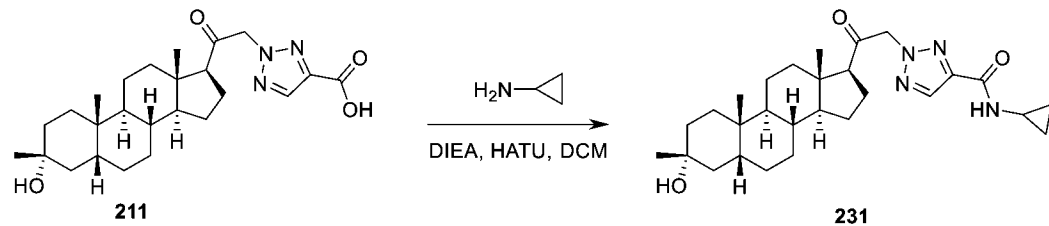


根據**實例128**製備標題化合物。

化合物**230**： 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.64 - 5.35 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.80 - 2.71

(m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 5H), 1.57 - 1.31 (m, 10H), 1.26 - 0.95 (m, 11H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.59 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.186$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{44}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 507，實驗值507。

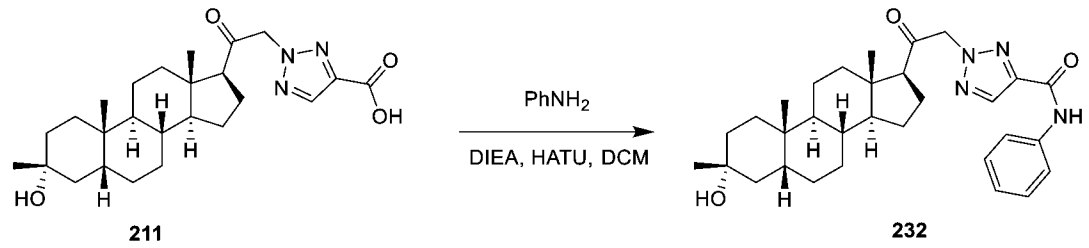
實例140.合成231.



根據實例128製備標題化合物。

化合物231： 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.75- 2.72 (m, 1H), 2.10 - 0.95 (m, 26H), 0.91 (s, 3H), 0.75 - 0.47 (m, 6H)。LCMS $R_t = 1.337$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{42}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 505，實驗值505。

實例141.合成232.

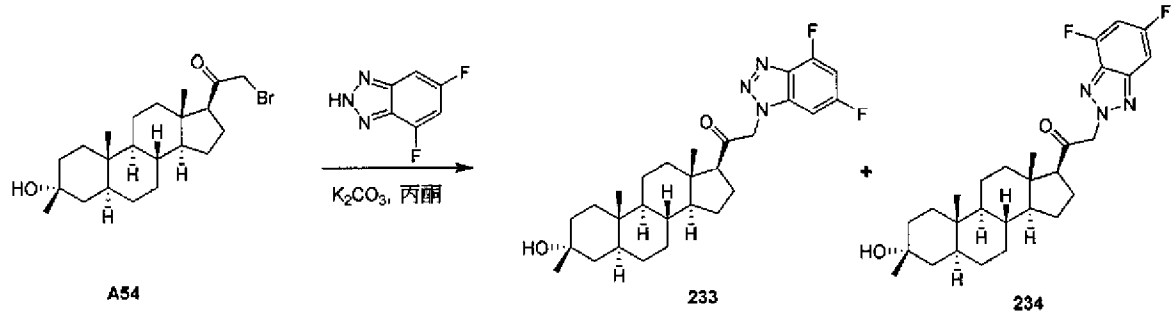


根據實例128製備標題化合物。

化合物232： 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.12 - 1.11 (m, 25H), 0.92 (s, 3H), 0.62 (s,

3H)。LCMS $R_t = 1.474$ 分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{31}H_{42}N_4O_3$ $[M+Na]^+ 541$ ，實驗值541。

實例142.合成233及234.

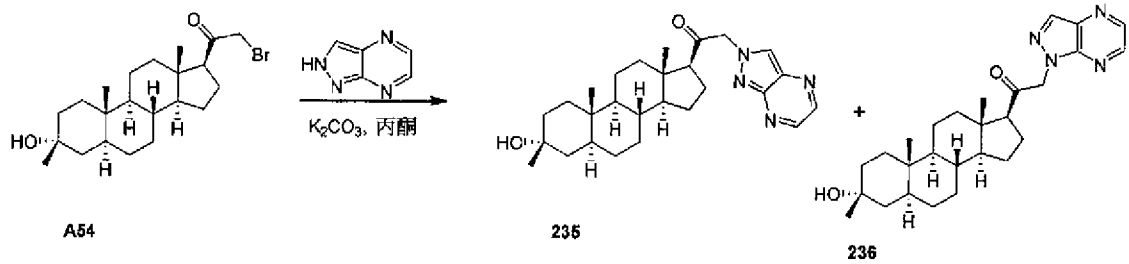


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物233： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 6.90-6.85 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 18H), 1.17-0.85 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS $R_t = 0.974$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+ 486$ ，實驗值486。

化合物234： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.56-5.46 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.59-2.12 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 18H), 1.21-0.84 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.011$ 分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+ 486$ ，實驗值468。

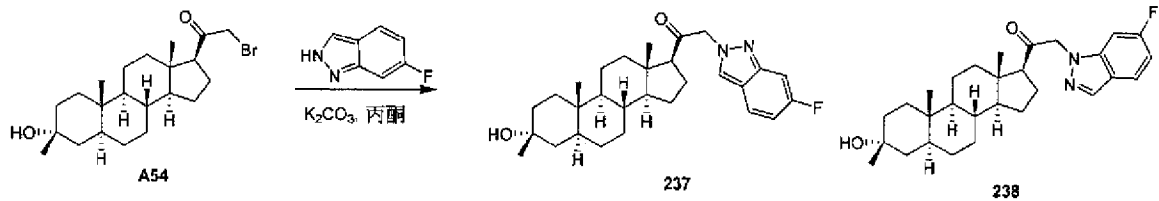
實例143.合成235及236.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**236**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H) 5.37-5.24 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 7H), 1.50-1.20 (m, 16H), 0.99-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.336分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451，實驗值451。

實例144.合成237及238.



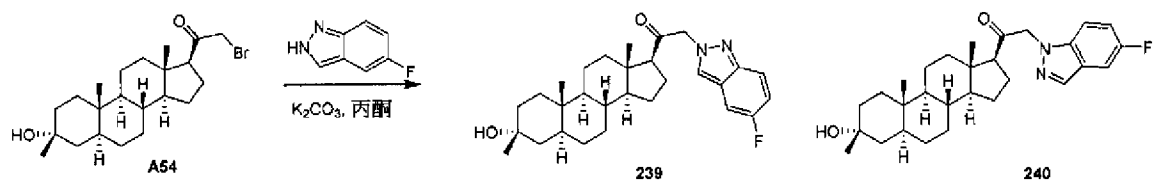
根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物**237**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 7H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.81-0.78 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.389分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

化合物**238**：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 8H), 1.37-1.22 (m, 16H), 1.20-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

LCMS Rt = 1.436分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

實例145.合成239及240.

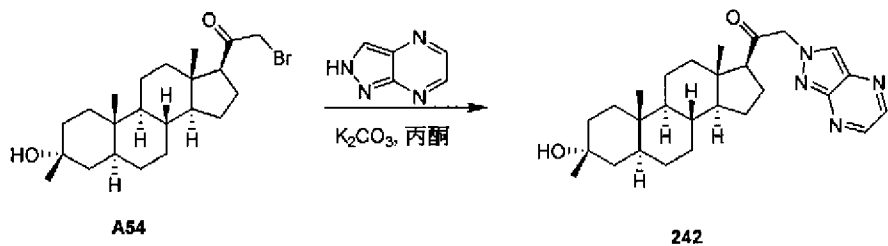


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物239：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.37-1.21 (m, 16H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.963分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

化合物240：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 18H), 1.20-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.986分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467，實驗值467。

實例147.合成242.

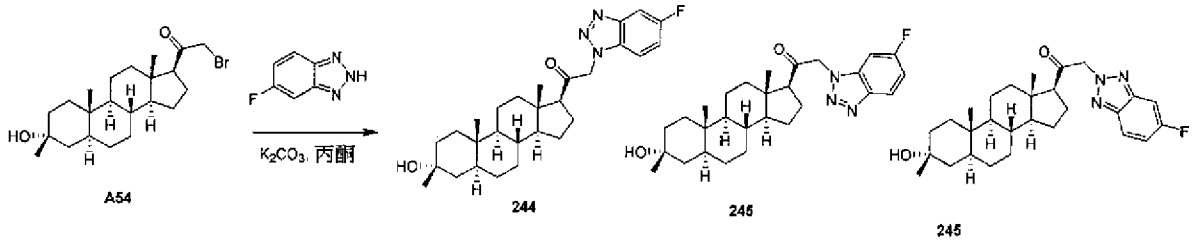


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物242：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.37-5.20 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 7H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.86-0.83 (m, 3H),

0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.257$ 分鐘於2分鐘層析中， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{27}H_{38}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 451，實驗值451。

實例148.合成244、245及246.



根據**實例47**，**步驟7**製備標題化合物。

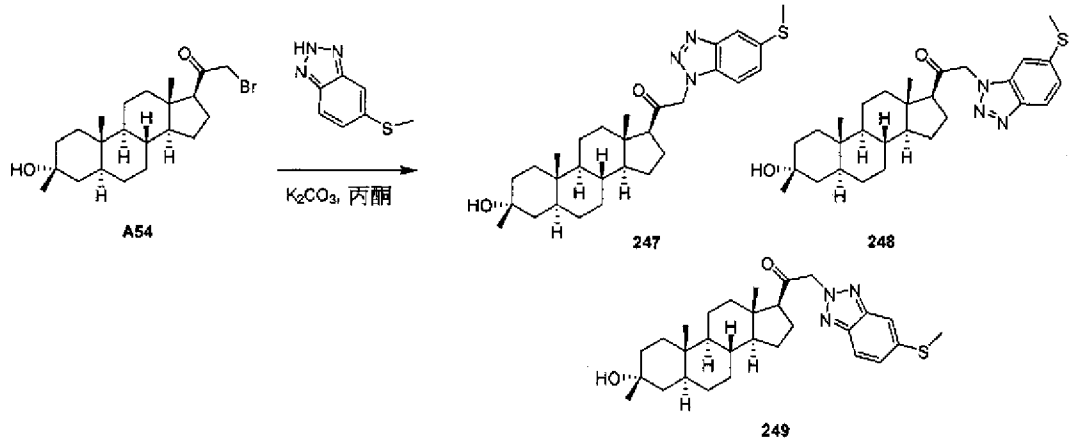
化合物244： 1H **NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 -7.27 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.14-2.15 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 8H), 1.41-1.24(m, 15H), 1.21-0.84(m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.373$ 分鐘於2分鐘層析中， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

化合物245： 1H **NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.05-8.01 (m, 1H), 7.17 -7.12 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.12-2.11 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 6H), 1.41-1.25 (m, 16H), 1.21-0.84(m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 1.392$ 分鐘於2分鐘層析中， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值468。

化合物246： 1H **NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.47 -7.44 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.46-1.24 (m, 16H), 1.20-0.82 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.999$ 分鐘於1.5分鐘層析中， **MS** **ESI**計算值。對於 $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468，實驗值

468。

實例149.合成247、248及249.



根據實例47，步驟7製備標題化合物。

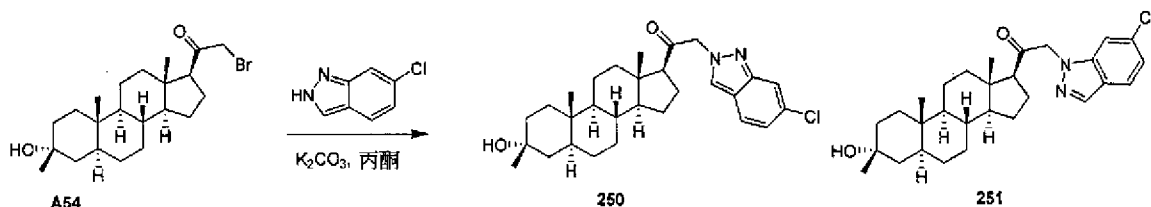
化合物247：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.43-5.30 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.41-1.21 (m, 17H), 0.85-0.83 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.002 分鐘於 1.5 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496，實驗值496。

化合物248：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 6H), 1.41-1.21 (m, 16H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.970 分鐘於 1.5 分鐘層析中，MS ESI 計算值。對於 C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496，實驗值496。

化合物249：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.51-5.41 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52-2.11 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.40-1.23 (m, 17H),

1.20-0.81 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.959$ 分鐘於1.5分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $C_{29}H_{41}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ 496，實驗值496。

實例150.合成250及251.



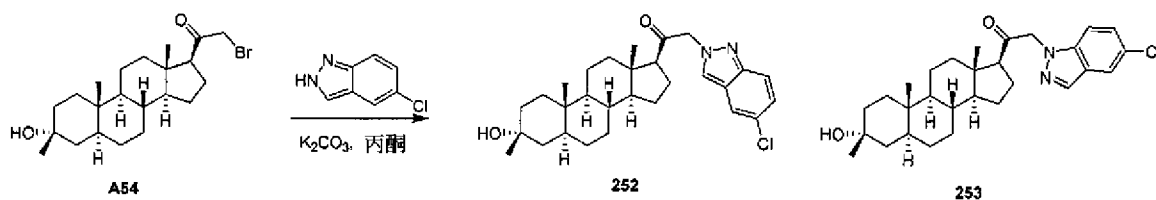
根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物250： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 20H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H) 。 **LCMS** $R_t = 0.993$ 分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483，實驗值483。

化合物251： 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 22H), 1.18-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

LCMS $R_t = 1.019$ 分鐘於2分鐘層析中，**MS ESI**計算值。對於 $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483，實驗值483。

實例151.合成252及253.

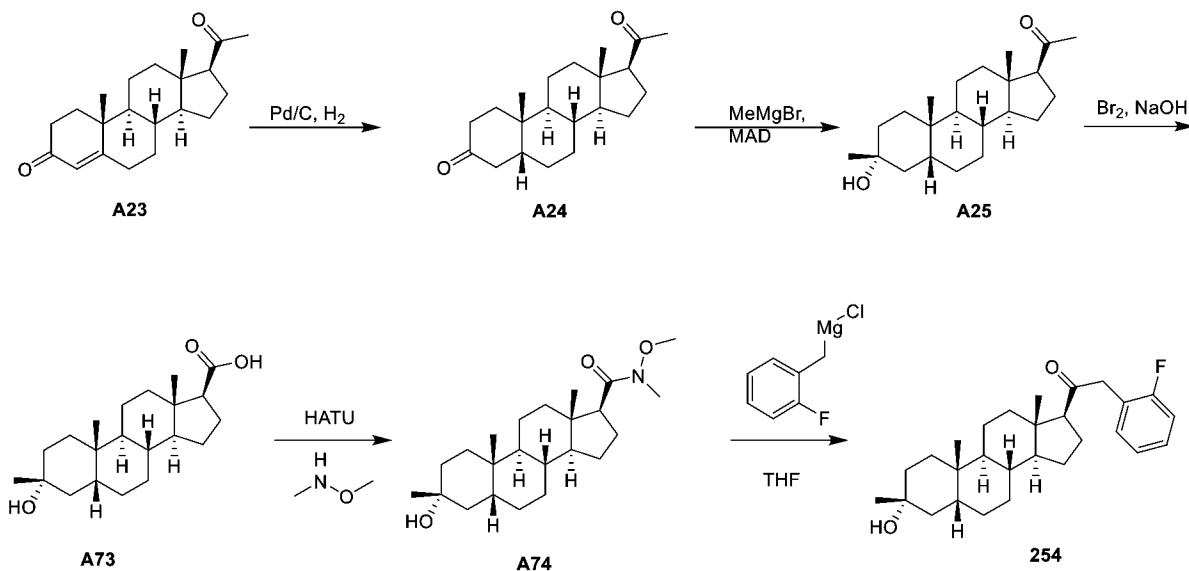


根據實例47，步驟7製備標題化合物。

化合物252：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 5.30-5.12 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.37-1.21 (m, 19H), 1.18-0.98 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.016分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

化合物253：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.37-1.21 (m, 21H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。LCMS Rt = 1.013分鐘於1.5分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₉H₃₉ClN₂O₂ [M+H]⁺ 483，實驗值483。

實例152.合成254.



合成A24.在25℃下在H (15 psi)下，攪拌A23 (40 g，127 mmol)及Pd/C (4 g)於乙酸乙酯(200 mL)及THF (200 mL)中之混合物4小時，此時

TLC分析(PE:EA = 5:1)顯示起始物質完全耗盡。過濾反應混合物，且用乙酸乙酯(40 mL × 5)洗滌濾餅。在真空下濃縮經合併之有機相，得到呈白色固體狀之**A24** (41 g，粗產物)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.69 (t, *J*=14.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 8H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.07 (m, 15H), 1.03 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

合成A25.在25℃下在N₂氛圍下，向2,6-二-第三丁基-4-甲苯酚(170 g，774 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(193 mL，387 mmol，2.0 M於甲苯中)。在-78℃下添加含**A24** (41 g，129 mmol)之甲苯(50 mL)且攪拌一小時後，在25℃下攪拌所得混合物1小時。隨後添加溴化甲基鎂(129 mL，387 mmol，3.0 M於乙醚中)，且在-78℃下攪拌反應混合物4小時，此時TLC分析(PE:EA = 2:1)顯示起始物質完全耗盡。混合物藉由NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取，且經合併之有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 7/1)純化，得到呈淡黃色固體狀之所需產物**A25** (36 g，不純)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 0.99 (m, 25H), 0.94 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

合成A73.在0℃下將液溴(5.76 g，36.0 mmol)緩慢添加至經劇烈攪拌之氫氧化鈉水溶液(48.0 mL，3 M，144 mmol)中。當所有溴溶解時，用冷二噁烷(10 mL)稀釋混合物且添加緩慢至**A25** (4 g，12.0 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(10 mL)中之攪拌溶液中。均勻的黃色溶液緩慢變成無色，且形成白色沈澱物，且在25℃下攪拌反應混合物16小時。藉由Na₂S₂O₃水

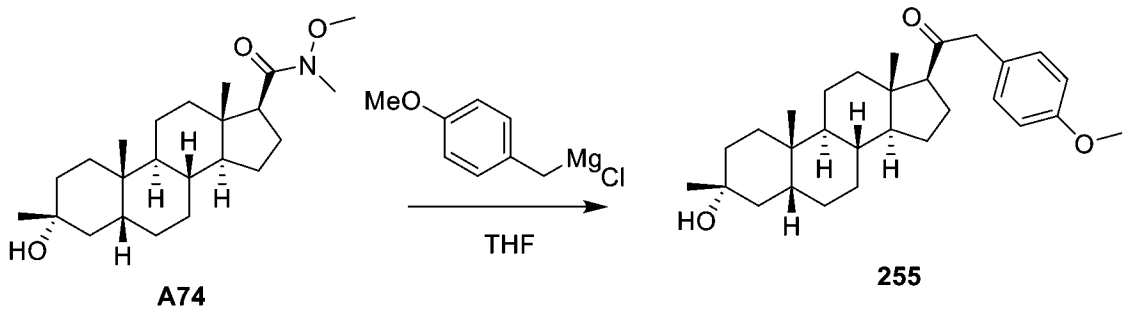
溶液(30 mL)淬滅殘餘氧化試劑，且隨後在80°C下加熱混合物直至固體物質溶解為止。用鹽酸(3 N)酸化溶液得到白色沈澱物。過濾固體且用水(100 mL × 3)洗滌，得到白色固體，其在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之**A73** (4.01 g, 100%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

合成A74.在25°C下向**A73** (4.01 g, 11.9 mmol)及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(4.64 g, 47.6 mmol)於DMF (40 mL)中之懸浮液中添加HATU (9.04 g, 23.8 mmol)。將DIPEA (15.3 g, 119 mmol)添加至所得混合物中。在25°C下攪拌反應混合物2小時，此時TLC分析(PE:EA = 2:1)顯示起始物質完全耗盡。用H₂O (500 mL)稀釋反應混合物，且混合物中形成沈澱物，且隨後過濾，用水(40 mL × 3)洗滌且在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之**A74** (4.31 g, 95.9%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

合成254.在25°C下向**A74** (100 mg, 264 μmol)於無水THF (2 mL)中之溶液中添加(2-氟苯甲基)氯化鎂(5.26 mL, 0.5 M, 2.63 mmol)，且在25°C下攪拌反應混合物2小時，此時LCMS顯示起始物質完全耗盡。反應物用NH₄Cl飽和水溶液(1 mL)淬滅且在真空下濃縮得到殘餘物，其藉由製備型HPLC (0.05% HCl-ACN)純化，得到呈白色固體狀之**254** (22.5 mg, 20.0%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.80 - 3.60 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.81 - 2.48 (m, 4H), 2.18 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.13 (m, 22H), 1.11 - 0.77 (m, 7H), 0.75 - 0.58 (m, 3H)。 LCMS R_t = 1.383分鐘於2分鐘

層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈H₃₉FO₂ [M+H]⁺ 427，實驗值409.3 ([M-H₂O+H]⁺)。

實例153.合成255.

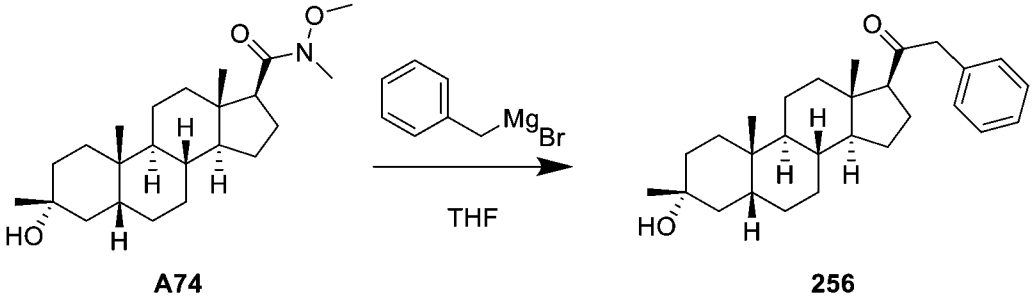


根據實例152，步驟4製備標題化合物。

化合物255：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.66 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.72 (m, 5H), 1.65 (d, J=7.8 Hz, 3H), 1.59 - 1.58 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 8H), 1.35 - 1.04 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

LCMS Rt = 1.224分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值，對於C₂₉H₄₂O₃ [M-18+H]⁺ 421，實驗值421。

實例154.合成256.



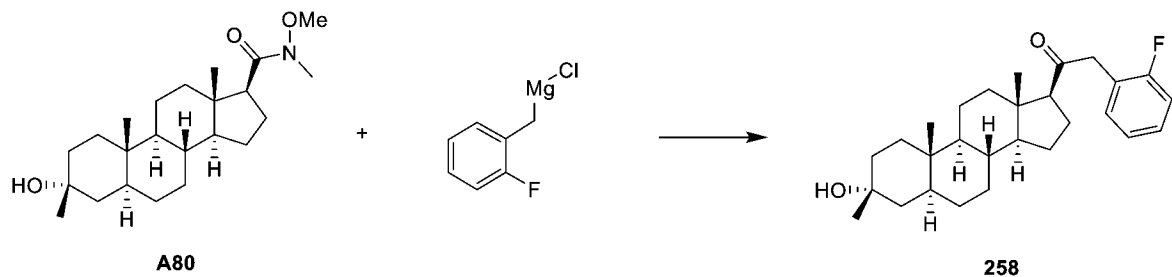
根據實例152，步驟4製備標題化合物。

化合物256：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 2.67 (t,

J=8.9 Hz, 1H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 1.97 (t, J=13.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 5H), 1.25 - 1.18 (m, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

LCMS Rt = 1.240分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值，對於C₂₈H₄₀O₂ [M-18+H]⁺ 391，實驗值391。

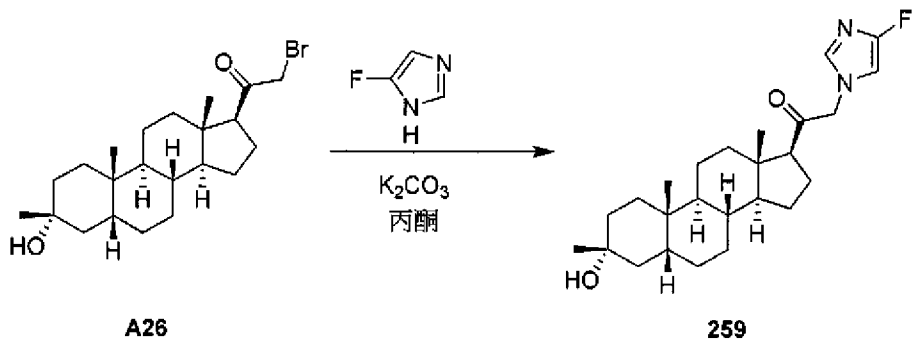
實例156.合成258.



根據實例155，步驟8製備標題化合物。

化合物258：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.25 - 7.00 (m, 4H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.74 - 1.11 (m, 22H), 1.01 - 0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 4H), 0.66 (s, 3H)。**LCMS** 1.484分鐘於2分鐘層析中，MS ESI計算值。對於C₂₈F₄₀FO₂ [M+H]⁺ 427，實驗值409[M-18]⁺。

實例157.合成259.

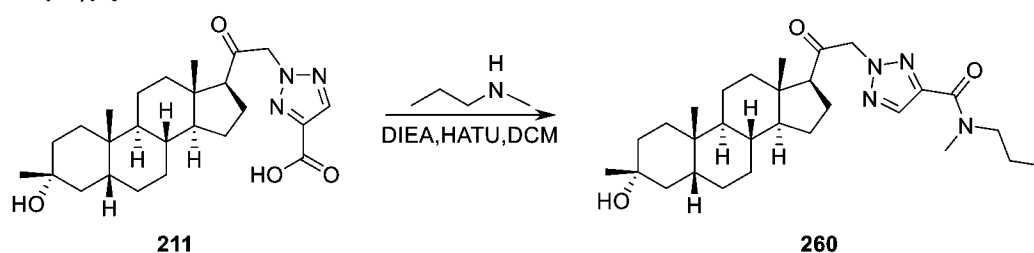


根據實例5，步驟4製備標題化合物。

化合物259：¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.01 (s, 1H), 6.38 (dd,

$J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.55-4.66 (m, 2H), 2.57 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 1.75 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.41-1.55 (m, 9H), 1.22-1.29 (m, 8H), 1.03-1.19 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。LCMS $R_t = 2.747$ 分鐘於4.0分鐘層析中，MS ESI計算值。對於 $C_{25}H_{37}FN_2O_2$ $[M + H]^+$ 417.28，實驗值417.0 ($[M + H]^+$)。

實例158.合成260.

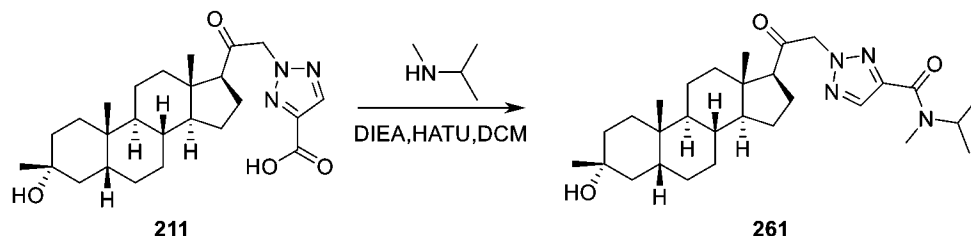


在25℃下向化合物**211** (50 mg, 112 μ mol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (36.1 mg, 280 μ mol)及HATU (85.1 mg, 224 μ mol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。添加N-甲基丙-1-胺(16.3 mg, 224 μ mol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。LCMS顯示反應完成。將混合物倒入水(10 mL)中且用EtOAc (20 mL $\times$ 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮得到粗產物，其藉由HPLC分離(管柱：Phenomenex Synergi C18 250 $\times$ 21.2 mm $\times$ 4 μ m，梯度：50%-80%，條件：(0.05% HCl-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之**260** (16 mg)。

1H NMR (260): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-8.03 (m, 1H), 5.27-5.17 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.06-2.05 (m, 3H), 1.95-1.67 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 5H), 1.57-1.45 (m, 8H), 1.42-1.27 (m, 9H), 1.23-1.05 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.69 (s, 3H)。LCMS $t_R = 1.238$ 分鐘於2分

鐘層析中，30-90 AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{46}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 521，實驗值521。

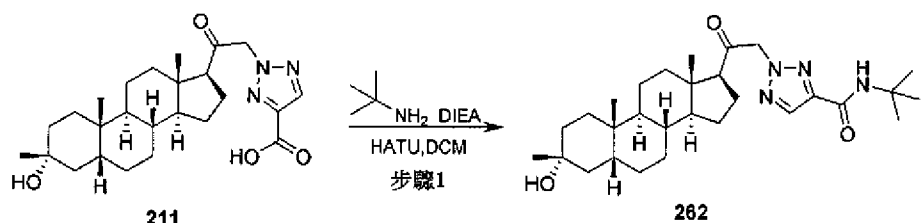
實例159.合成261.



在25℃下向化合物**211** (50 mg，112 μ mol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DIEA (36.1 mg，280 μ mol)及HATU (85.1 mg，224 μ mol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。在25℃下於混合物中添加N-甲基丙-2-胺(16.3 mg，224 μ mol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。LCMS顯示反應完成。將混合物倒入水(10 mL)中且用EtOAc (20 mL $\times$ 2)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮得到粗產物，其藉由HPLC分離(管柱：Phenomenex Synergi C18 250 $\times$ 21.2 mm $\times$ 4 μ m，梯度：50%-80%，條件：(0.05% HCl-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之**261** (16.4 mg)。

1H NMR (261): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.98 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 2H), 4.98-4.68 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 9H), 1.43-1.07 (m, 16H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。
LCMS R_t = 1.213分鐘於2分鐘層析中，30-90 AB，MS ESI計算值。對於 $C_{29}H_{46}N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 521，實驗值521。

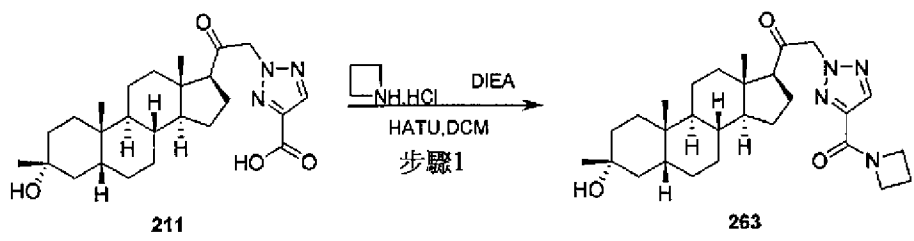
實例160.合成262.



在25℃下向化合物**211** (50 mg , 0.112 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HATU (85.1 mg , 0.224 mmol)及三乙胺(22.6 mg , 0.224 mmol)。在25℃下攪拌反應物1小時。添加2-甲基丙-2-胺(16.3 mg , 0.224 mmol)。在25℃下攪拌反應物16小時。LCMS顯示發現所需MS。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液得到粗產物，其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm，梯度：52%-77% B (A = 0.05% HCl-ACN，B = 乙腈)，流動速率：30 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之**262** (14 mg，25%)。

¹H NMR (262): (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.63 - 5.36 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.14 - 1.00 (m, 34H), 0.92 (s, 3H), 0.60 (m, 3H)。**LCMS** *t*_R = 1.472分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₉H₄₆N₄O₃ [M-H₂O+H]⁺ 481，實驗值481。

實例161.合成263.



向化合物**211** (50 mg , 0.112 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(43.4 mg , 0.336 mmol)及HATU (85.1 mg , 0.224 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。添加氮雜環丁烷鹽酸鹽(26.1 mg , 0.28

mmol)且攪拌16小時。LCMS顯示觀測到所需MS。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液得到粗產物，其藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm，梯度：0%-68% B (A = 水(0.05% HCl)-ACN，B =乙腈)，流動速率：30 mL/min)純化，得到呈白色固體狀之產物(4 mg)。

¹H NMR (263): (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.57 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 1.06 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.68 (m, 3H)。**LCMS** t_R = 1.333分鐘於2分鐘層析中，10-80AB，MS ESI計算值。對於C₂₈H₄₂N₄O₃ [M-H₂O+H]⁺ 453，實驗值453。

分析方法

可使用各種分析評估本文提供之化合物；下文描述其實例。

TBPS結合之類固醇抑制

已描述在5 μM GABA存在下使用大鼠腦皮層膜之TBPS結合分析 (Gee等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **241**, 346-353；Hawkinson等人, *Mol. Pharmacol.* 1994, **46**, 977-985；Lewin, A.H 等人, *Mol. Pharmacol.* 1989, **35**, 189-194)。

簡言之，在二氧化碳麻醉之史-道二氏大鼠 (Sprague-Dawley rat)(200-250 g)之斷頭術後，皮質快速移除。皮質於10體積之冰冷0.32 M 蔗糖中使用玻璃/鐵氟龍(teflon)均質器均質化且在4℃下在1500 × g下離心10分鐘。所得上清液在4℃下在10,000 × g下離心20分鐘以獲得P2集結粒。使P2集結粒再懸浮於200 mM NaCl/50 mM Na-K磷酸酯pH 7.4緩衝液中且在4℃下在10,000 × g下離心10分鐘。此洗滌程序重複兩次且使集

結粒再懸浮於10體積之緩衝液中。在5 μ M GABA存在下，將膜懸浮液之等分試樣(100 μ L)與3 nM [35 S]-TBPS及溶解於二甲亞砜(DMSO)中之測試藥物(最終0.5%)之5 μ L等分試樣一起培育。培育用緩衝液得到1.0 mL之最終體積。在2 μ M未標記TBPS存在下測定非特異性結合且其範圍介於15%至25%。在室溫下培育90分鐘之後，藉由經由玻璃纖維過濾器(Schleicher及Schuell編號32)過濾，使用細胞收集器(Brandel)且用冰冷緩衝液沖洗三次來結束分析。藉由液體閃爍光譜測定法量測過濾器結合放射能。使用Prism (GraphPad)進行針對各濃度平均之各藥物之總體資料之非線性曲線擬合。若藉由F-測試平方總和明顯較低，則資料擬合至部分而非完整抑制模型。類似地，若藉由F-測試平方總和明顯較低，則資料擬合至兩種組分而非一種組分抑制模型。在用於總資料之相同模型之情況下，針對個別實驗測定產生特定結合之50%抑制(IC₅₀)及最大抑製程度(I_{max})之測試化合物之濃度，且隨後計算個別實驗之平均值 $\pm$ SEM.s。印度防己毒用作此等研究之陽性對照，其已證明穩健地抑制TBPS結合。

篩選或可篩選各種化合物以測定其作為活體外[35 S]-TBPS結合之調節劑之潛能。此等分析根據或可根據上文所論述之程序進行。

對於表1，「A」指示IC₅₀ < 10 nM，「B」指示IC₅₀為10 nM至50 nM，「C」指示IC₅₀ > 50 nM至100 nM，「D」指示IC₅₀ > 100 nM至500 nM，且「E」指示IC₅₀ > 500 nM。

表1.

化合物	35 S-TBPS放射性配位體置換(IC ₅₀)
1	D
2	B
3	D
4	C
5	D

6	D
7	E
8	E
9	E
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	A
17	B
18	A
19	A
21	A
22	A
23	A
24	A
26	A
27	B
28	A
29	A
30	B
31	B
32	A
33	B
34	B
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	A
42	B
43	D
44	B
45	A
46	B
47	B
48	B
49	B
50	A
51	B
52	B
53	A
54	A
55	B
56	C
57	D
58	E

59	D
60	B
61	D
62	D
63	B
64	C
65	B
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	A
75	B
76	B
77	B
78	A
80	D
81	B
86	A
90	E
91	C
92	E
93	D
98	C
99	B
100	E
101	C
102	E
103	A
104	A
105	B
106	C
107	B
108	B
109	C
110	B
111	C
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	A
118	B
119	B
120	B

121	B
124	A
125	B
126	B
127	B
128	A
129	C
130	D
131	C
133	A
134	B
135	C
136	D
137	B
138	D
139	B
140	B
141	C
142	B
143	B
145	B
146	A
147	B
148	B
149	D
150	D
151	B
152	D
153	D
154	B
155	E
156	E
157	E
158	B
159	B
160	E
161	D
162	B
163	D
164	C
165	A
166	B
167	B
168	B
169	C
170	B
171	C
172	B

173	B
174	D
176	D
177	D
178	C
179	D
180	C
181	D
182	E
183	C
184	D
185	A
186	B
187	B
188	C
189	D
190	D
191	A
193	C
194	B
195	D
196	D
197	E
198	D
199	B
200	C
202	B
203	B
204	A
205	D
206	B
207	B
208	C
209	B
210	C
211	E
212	E
213	E
214	D
215	D
216	C
217	C
218	D
219	C
220	C
221	D
222	B
223	C
224	B
225	D

226	D
227	D
228	B
229	C
230	B
231	B
232	B
233	B
234	B
236	B
237	B
238	C
239	B
240	B
242	C
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	B
251	B
252	B
253	B
254	C
255	B
256	B
257	D
258	C
259	A
260	A
261	B
262	B
263	B

重組 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 及 $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA_A受體之膜片鉗電生理學

細胞電生理學用於量測GABA_A受體調節劑於異源細胞系統中之藥理學特性。測試各化合物在次最大促效劑劑量下影響GABA介導之電流之能力(GABA EC₂₀ = 2 μM)。經由Lipofecatamine方法，用GABA受體之 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 次單元穩定地轉染LTK細胞且用 $\alpha_4\beta_3\delta$ 次單元暫時地轉染CHO細胞。細胞以約50%至80%融合傳代，且隨後接種於含有2 ml不具有抗生素

或抗黴劑之培養完全介質之35 mm無菌培養皿上。細胞之融合群集電學上偶合(Pritchett等人, *Science*, 1988, **242**, 1306-1308)。因為遠端細胞中之反應未充分電壓鉗制且因為關於偶合程度之不確定性(Verdoorn等人, *Neuron* 1990, **4**, 919-928)，在實現單一細胞記錄之密度下培養細胞(無可見光連接至其他細胞)。

利用HEKA EPC-10放大器，使用PatchMaster軟件或藉由使用高通量QPatch平台(Sophion)量測全細胞電流。所有所含有之實驗之浴溶液(以mM計)：NaCl 137 mM，KCl 4 mM，CaCl₂ 1.8 mM，MgCl₂ 1 mM，HEPES 10 mM，D-葡萄糖10 mM，pH (NaOH) 7.4。在一些情況下，亦添加0.005%十六醇聚氧乙烯醚。含有之細胞內(移液管)溶液：KCl 130 mM，MgCl₂ 1 mM，Mg-ATP 5 mM，HEPES 10 mM，EGTA 5 mM，pH 7.2。在實驗期間，細胞及溶液維持在室溫(19°C-30°C)下。對於人工膜片鉗記錄，將細胞培養盤放置在顯微鏡之盤保持器上且連續地灌注(1 ml/min)浴溶液。在膜片電極與細胞之間形成千兆歐姆密封(Gigaohm seal)(移液管電阻範圍：2.5 MΩ-6.0 MΩ；密封電阻範圍：> 1 GΩ)之後，跨過吸液管端部之細胞膜破裂以確保電氣進入細胞內部(全細胞膜片組態)。對於使用QPatch系統之實驗，將細胞以懸浮液形式轉移至浴溶液中，之QPatch系統中且進行自動化全細胞記錄。

細胞電壓鉗制在-80 mV之保持電位下。對於測試物件之分析，在不斷提高之濃度之測試物件的連續預培育之後，藉由2 μM GABA刺激GABA受體。預培育持續時間為30秒且GABA刺激之持續時間為2秒。使測試物件溶解於DMSO中以形成儲備溶液(10 mM)。於浴溶液中將測試物件稀釋至0.01、0.1、1及10 μM。在各細胞上測試所有濃度之測試物件。

相對百分比增強定義為在測試物件存在下響應於GABA EC₂₀之峰值幅度除以響應於單獨GABA EC₂₀之峰值幅度，乘以100。對於表2。GABA_A受體α1β2γ2及α4β3δ功效%：「A」10-100，「B」> 100-500，「C」> 500；D指示資料不可獲得或尚未測定。

表2.在GABA_A-R下例示性化合物之電生理學評估。

名稱	Ltk中之GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) Q 膜片，在10 μ M下之功效%	CHO中之GABA ($\alpha 4\beta 3\delta$)人工 膜片，在10 μ M下之功效%
1	B	D
2	B	B
3	B	D
42	B	D
106	B	D
108	B	D
112	B	D
113	B	D
116	B	D
117	B	D
118	B	C
121	C	C
124	B	C
125	B	D
126	B	D
127	B	D
128	B	D
129	B	D
130	B	D
131	B	D
133	B	C
134	C	C
135	B	D
136	B	D
137	B	D
138	C	D
140	B	D
141	C	D
142	C	C
143	C	C
145	C	D
147	C	D
148	B	D
152	B	D
153	B	D
154	B	D
158	B	D
159	C	D
161	A	D
162	C	D
165	B	D
166	B	D
167	B	D
168	B	D
169	B	D
171	B	D

172	B	D
173	B	D
174	B	D
178	C	D
193	C	C
194	D	C
196	B	D
206	D	C
207	D	C
234	D	B

急性PTZ方法

於戊四唑誘導之癲癇分析中於小鼠中，類似於Giardina及Gasior (Curr Protoc Pharmacol. 2009)中所描述之方法，評估測試化合物之抗驚厥作用。在受控制的條件(22±2℃之溫度及12:12光照-黑暗週期，在8:00 am開始光照)下將雄性CD-1小鼠圈養於五個群組中，且水及食物可隨意得到。在行為測試之前圈養小鼠1週，此時其稱重25-35 g。使戊四唑(PTZ，Sigma)溶解於濃度為12 mg/mL濃度之無菌0.9%鹽水中以便皮下投與。經由口服管飼或腹膜內注射在PTZ注射前預定時間點(典型地30或60分鐘)調配及投與測試化合物。所有溶液均新鮮製得且以對應於10 ml/kg體重之體積給出。

在投與化合物之前，使小鼠適應測試室至少30分鐘。將小鼠隨機分成至少四個測試群組(媒劑及至少三種劑量之測試化合物)，其中每組10個小鼠。在化合物投與之後，觀測小鼠之預定時間點(30或60分鐘)之鎮靜之定性評估。在藥物預處理時間後，小鼠皮下注射PTZ(120 mg/kg)。在PTZ注射之後，立即將小鼠單獨地放入觀測腔室(25 × 15 × 15 cm)中且開始三個通道計時器。連續地觀測各小鼠30分鐘且藉由對處理不知情之觀測者記錄以下行為：1)持續3秒之陣攣性痙攣且繼而無翻正反射之潛時；2)藉由與身體超過90度角度之所有四肢僵硬伸展表徵之強直性痙攣之潛時；3)

死亡潛時；4)陣攣性及強直性痙攣次數。資料以平均值± S.E.M形式呈現，且鄧奈特(Dunnett)或邦費羅尼(Bonferroni)事後檢定之方差單向分析用於偵測媒劑組與劑量組之間的潛時及次數之顯著差異。p值< 0.05視為統計顯著。

表3.最低有效抗驚厥劑量定義為明顯減少經PTZ處理之小鼠中強直性癲癇之潛時的最低劑量

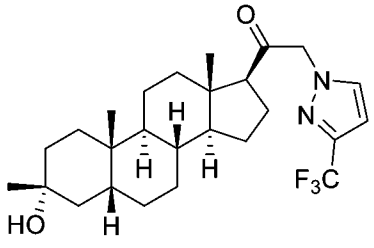
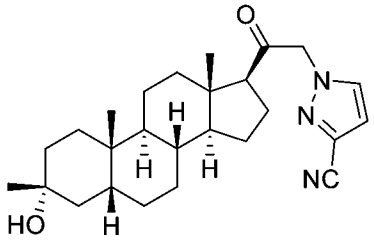
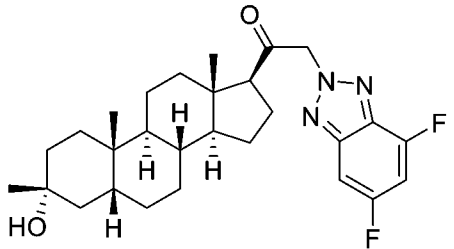
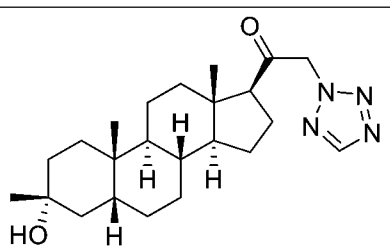
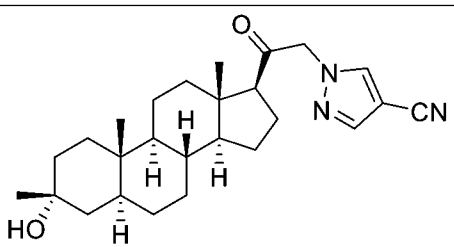
化合物	抗驚厥作用劑量
32	A
19	A
24	B
28	A
31	C
54	B
206	A
132	B
194	A
193	B
207	C

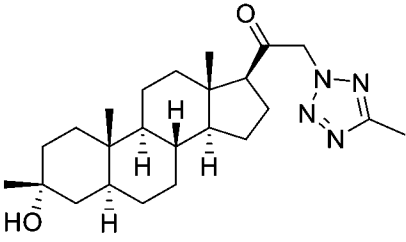
A ≤ 1 mpk；B > 1-5 mpk；C ≥ 5 mpk；PO-經口投與。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

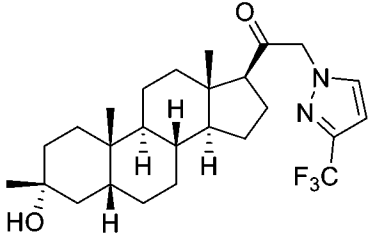
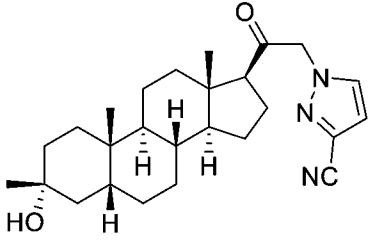
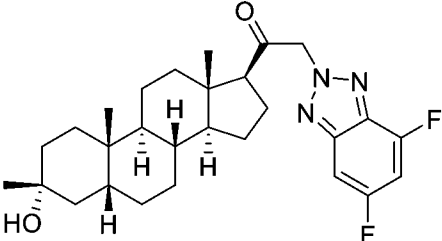
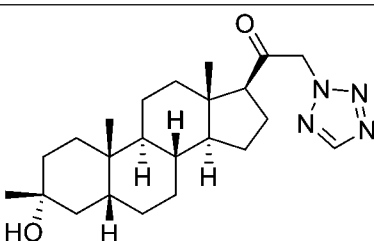
一種化合物，其係選自

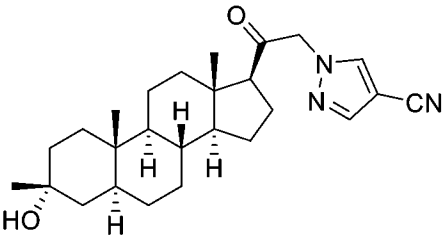
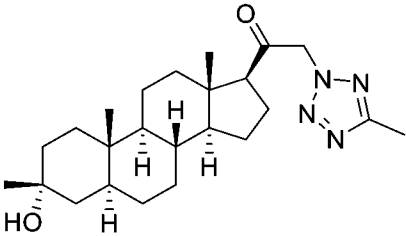
化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	

化合物編號	結構
206	

【請求項2】

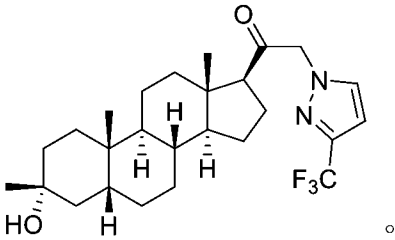
一種化合物之醫藥學上可接受之鹽，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	

化合物編號	結構
79	
206	

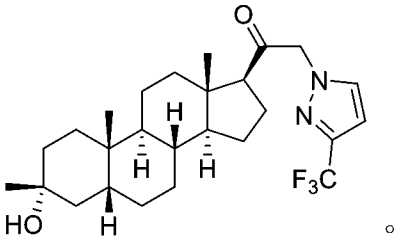
【請求項3】

一種下式化合物



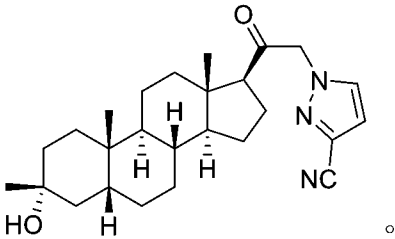
【請求項4】

一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



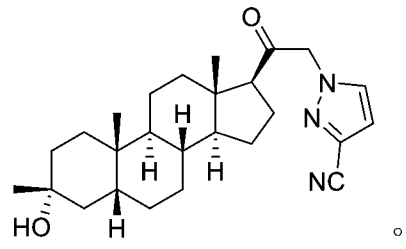
【請求項5】

一種下式化合物



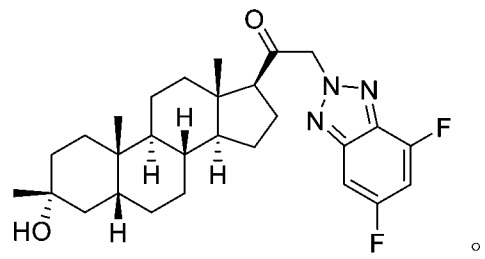
【請求項6】

一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



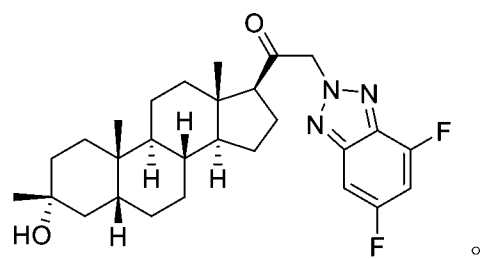
【請求項7】

一種下式化合物



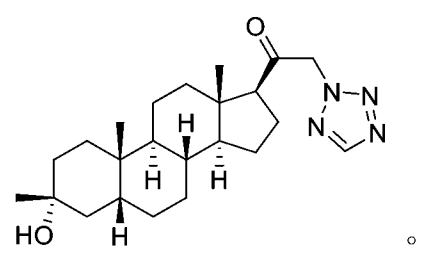
【請求項8】

一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



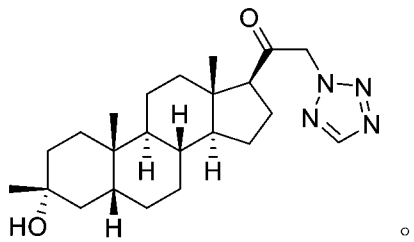
【請求項9】

一種下式化合物



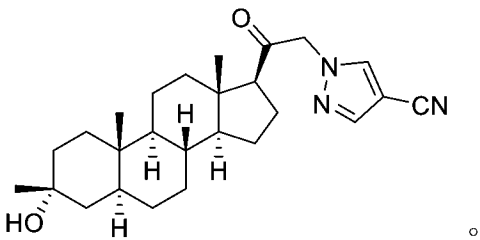
【請求項10】

一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



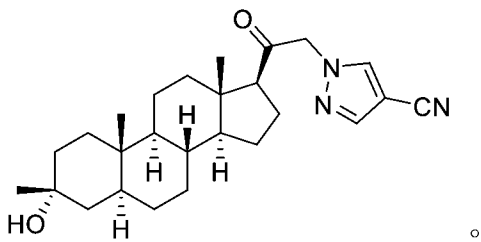
【請求項11】

一種下式化合物



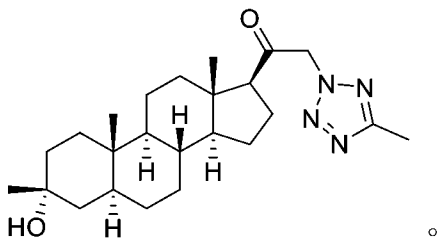
【請求項12】

一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



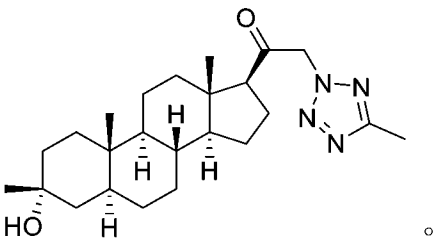
【請求項13】

一種下式化合物



【請求項14】

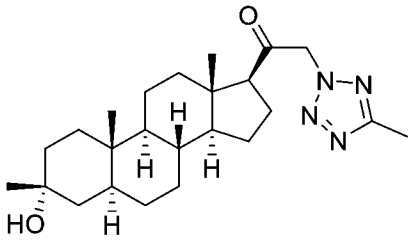
一種下式化合物之醫藥學上可接受之鹽



【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含選自以下之化合物

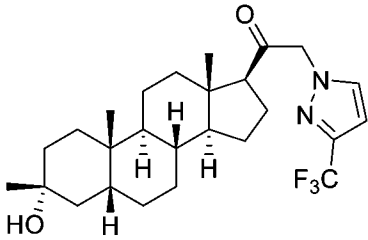
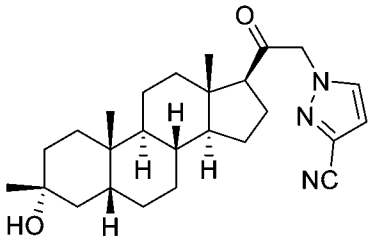
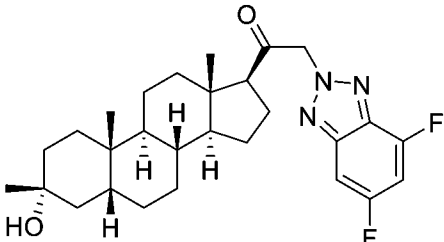
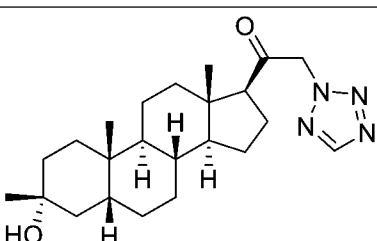
化合物編號	結構
19	The image shows a steroid molecule with a hydroxyl group at C3 and a side chain at C17. The side chain consists of a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to a 1H-pyrazole ring. The pyrazole ring has a trifluoromethyl group at the 2-position.
24	The image shows a steroid molecule with a hydroxyl group at C3 and a side chain at C17. The side chain consists of a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to a 1H-pyrazole ring. The pyrazole ring has a cyano group at the 2-position.
28	The image shows a steroid molecule with a hydroxyl group at C3 and a side chain at C17. The side chain consists of a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to a 1H-benzotriazole ring. The benzotriazole ring has fluorine atoms at the 2 and 6 positions.
54	The image shows a steroid molecule with a hydroxyl group at C3 and a side chain at C17. The side chain consists of a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to a 1H-tetrazole ring.
79	The image shows a steroid molecule with a hydroxyl group at C3 and a side chain at C17. The side chain consists of a carbonyl group connected to a methylene group, which is further connected to a 1H-pyrazole ring. The pyrazole ring has a cyano group at the 2-position.

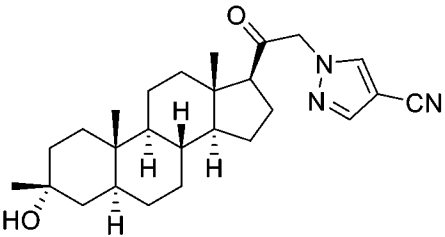
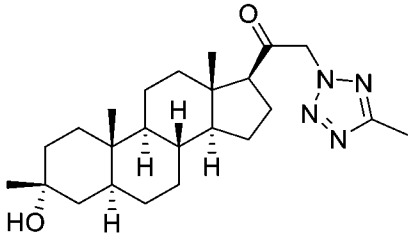
化合物編號	結構
206	

及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項16】

一種醫藥組合物，其包含選自以下之化合物之醫藥學上可接受之鹽

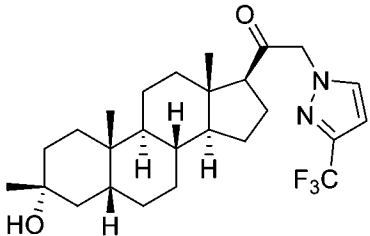
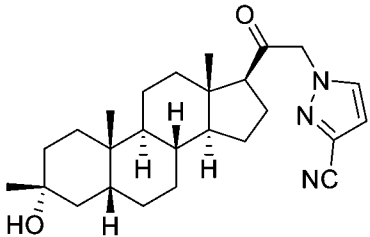
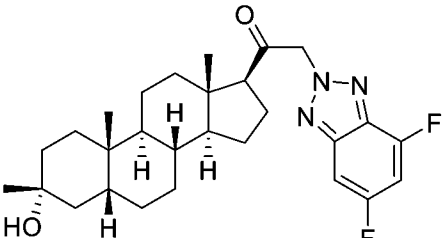
化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	

化合物編號	結構
79	
206	

及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項17】

一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體誘導鎮靜及/或麻醉之藥物，該化合物係選自

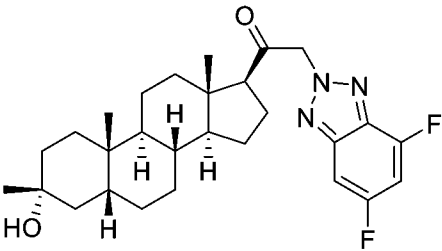
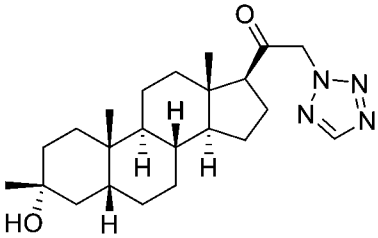
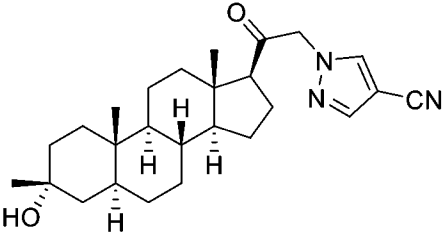
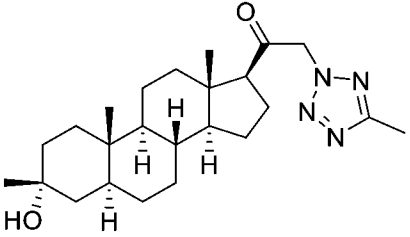
化合物編號	結構
19	
24	
28	

化合物編號	結構
54	
79	
206	

【請求項18】

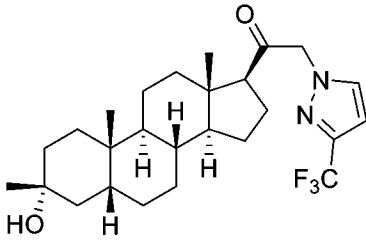
一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體誘導鎮靜及/或麻醉之藥物，該化合物係選自

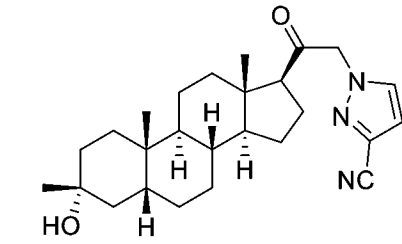
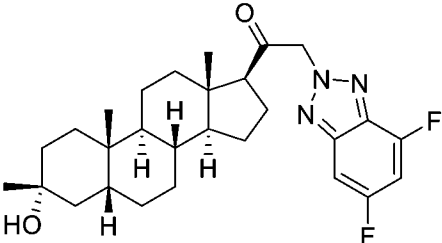
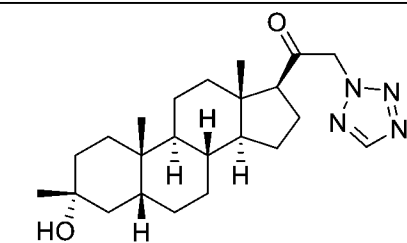
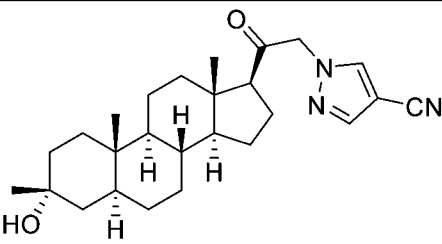
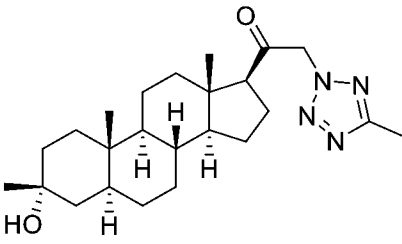
化合物編號	結構
19	
24	

化合物編號	結構
28	
54	
79	
206	

【請求項19】

一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療癲癇發作之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	

化合物編號	結構
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項20】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療癲癇發作之藥物，該化合物係選自

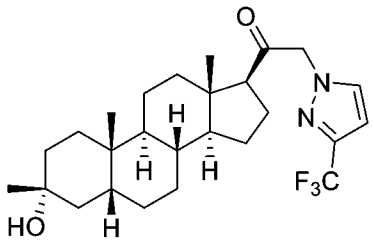
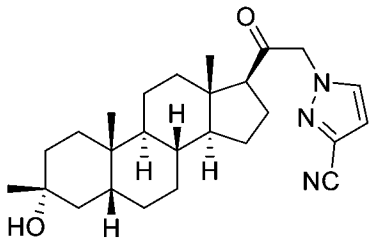
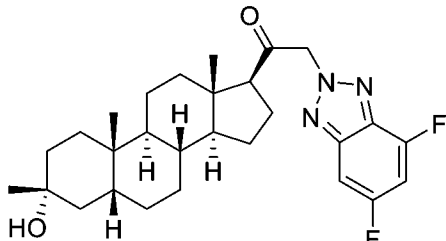
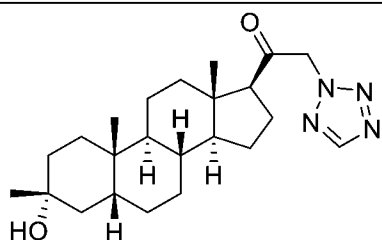
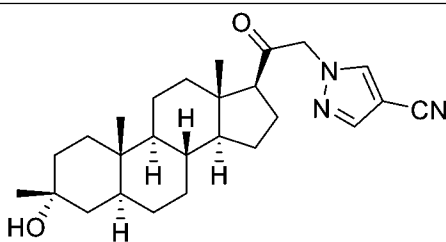
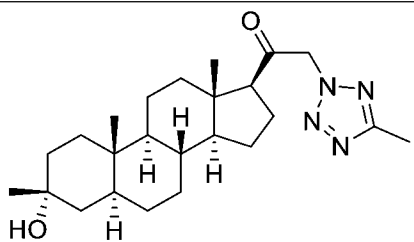
化合物編號	結構
-------	----

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項21】

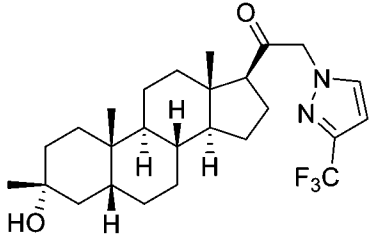
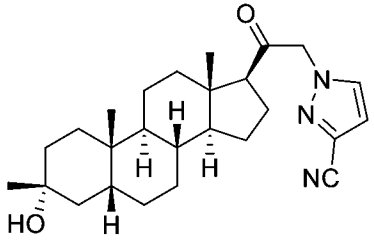
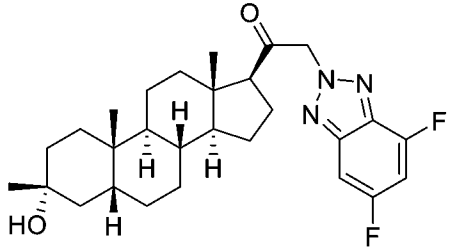
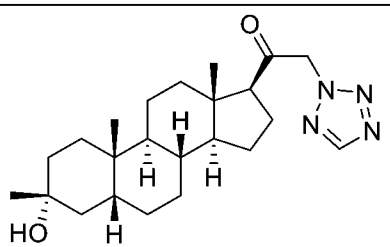
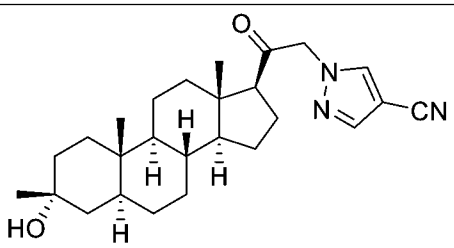
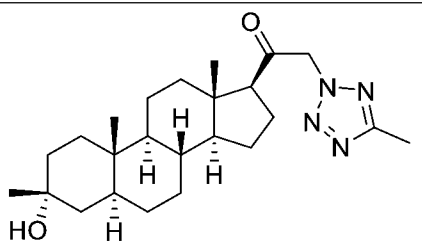
一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療癲癇症或癲

癩持續狀態之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	
206	

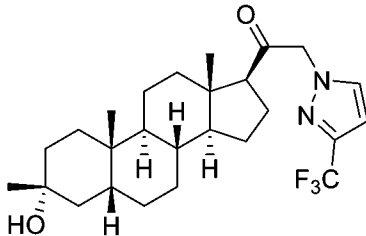
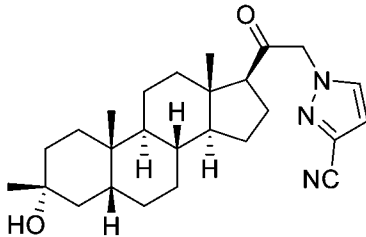
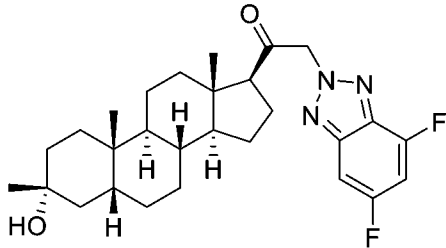
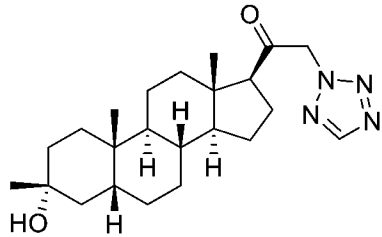
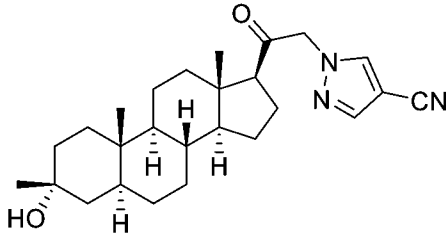
【請求項22】

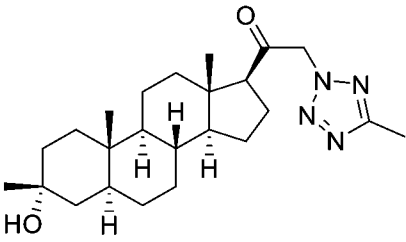
一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療癲癇症或癲癇持續狀態之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項23】

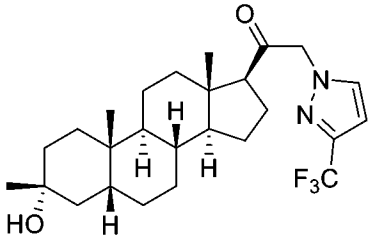
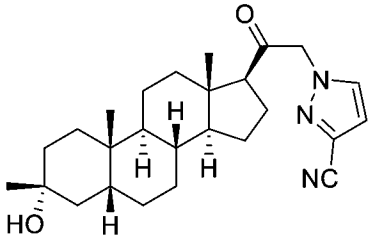
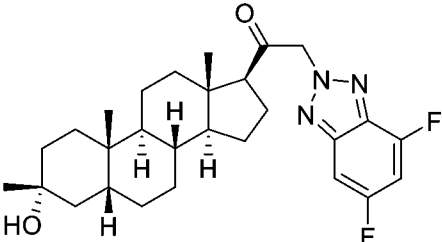
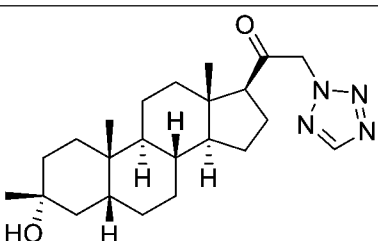
一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療震顫之藥物，該化合物係選自

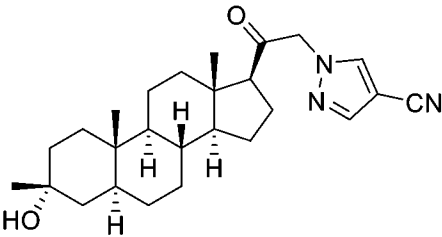
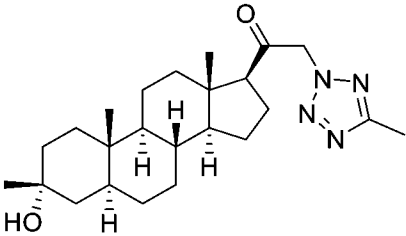
化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	

化合物編號	結構
206	

【請求項24】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療震顫之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	

化合物編號	結構
79	
206	

【請求項25】

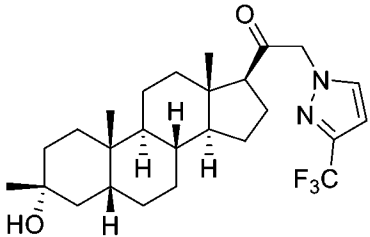
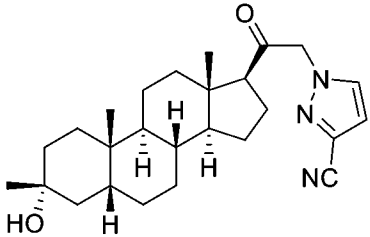
如請求項23或24之用途，其中該震顫為特發性震顫。

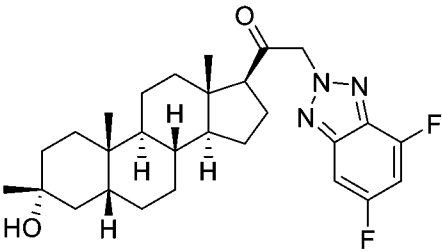
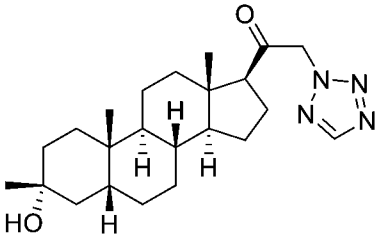
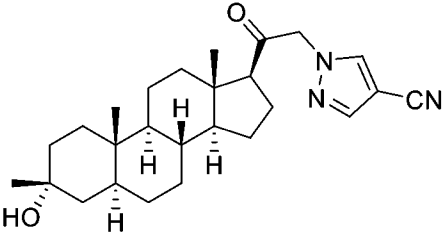
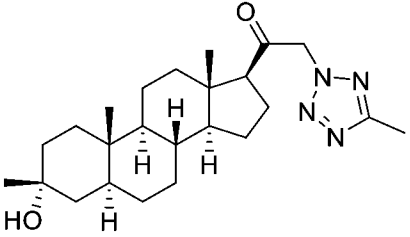
【請求項26】

如請求項23或24之用途，其中該震顫為帕金森式震顫。

【請求項27】

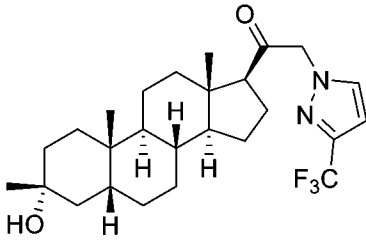
一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療抑鬱之藥物，該化合物係選自

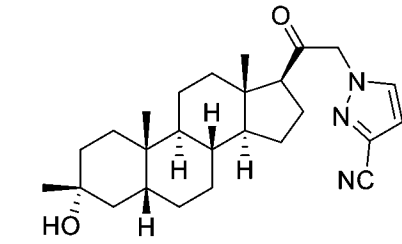
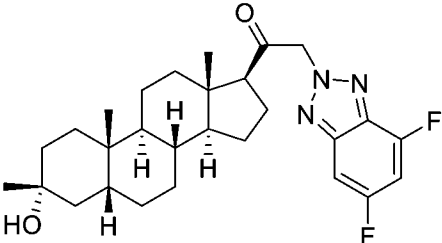
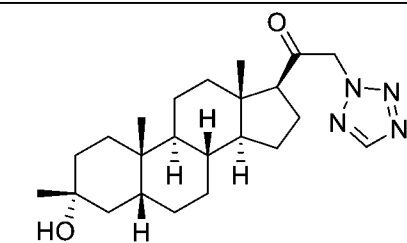
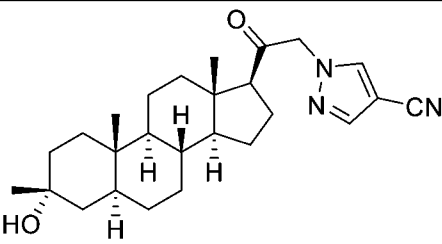
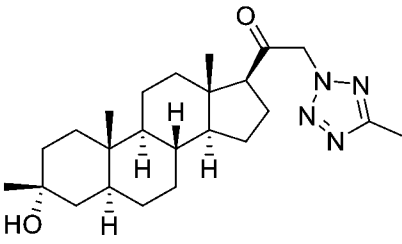
化合物編號	結構
19	
24	

化合物編號	結構
28	
54	
79	
206	

【請求項28】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療抑鬱之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	

化合物編號	結構
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項29】

如請求項27或28之用途，其中該抑鬱為產後抑鬱。

【請求項30】

如請求項27或28之用途，其中該抑鬱為重度抑鬱症。

【請求項31】

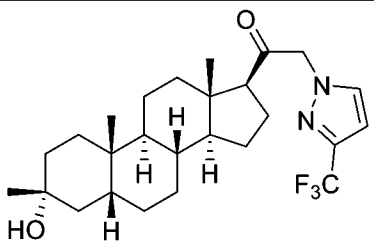
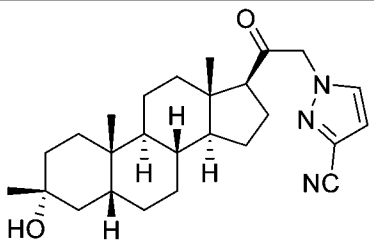
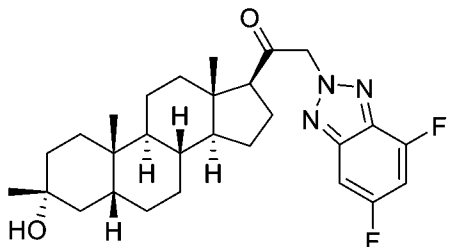
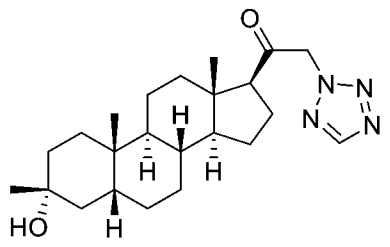
如請求項30之用途，其中該重度抑鬱症為嚴重重度抑鬱症。

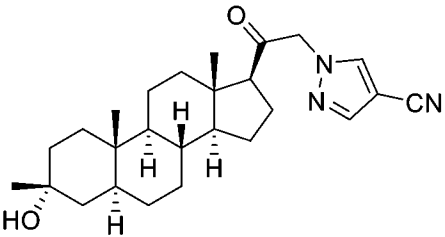
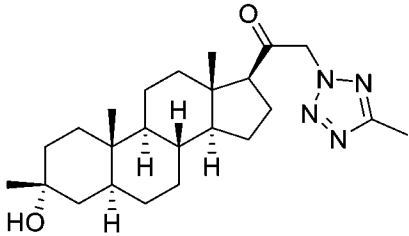
【請求項32】

如請求項30之用途，其中該重度抑鬱症為中度重度抑鬱症。

【請求項33】

一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療飲食障礙之藥物，該化合物係選自

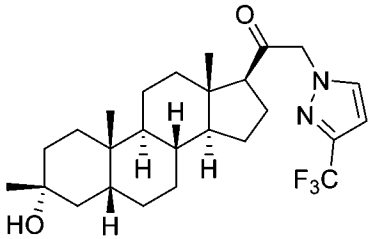
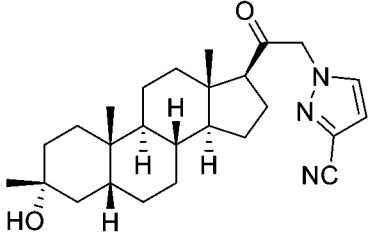
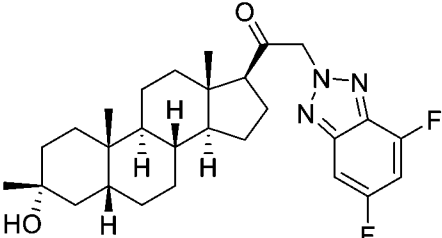
化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	

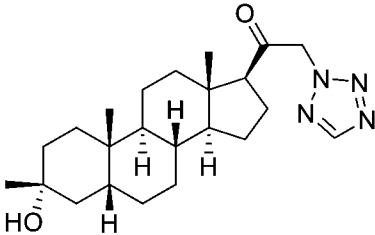
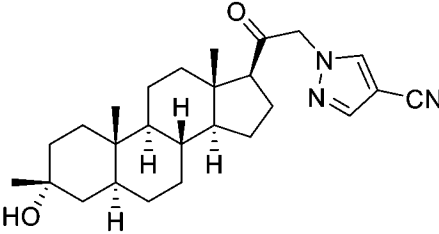
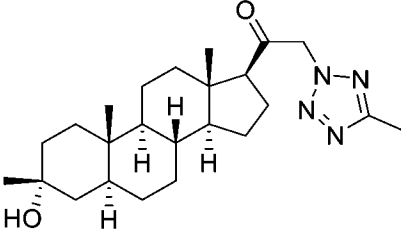
化合物編號	結構
79	
206	

其中該飲食障礙係選自神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症及惡病質。

【請求項34】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療飲食障礙之藥物，該化合物係選自

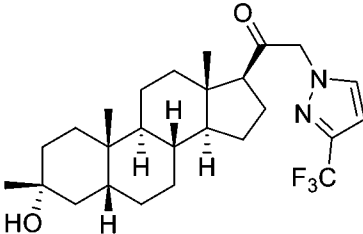
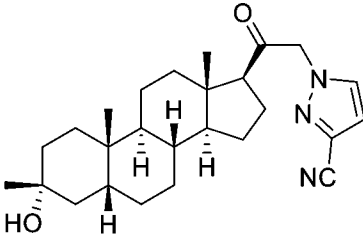
化合物編號	結構
19	
24	
28	

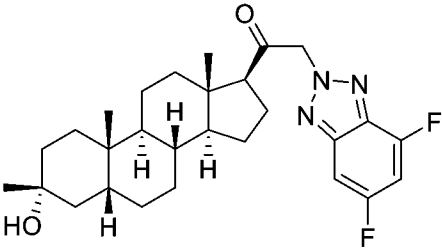
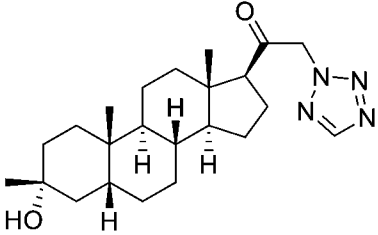
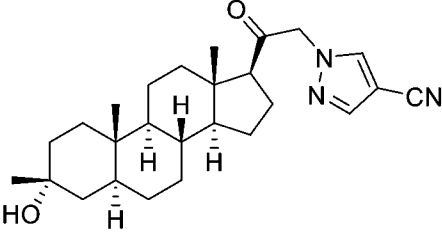
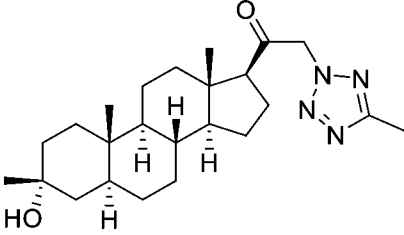
化合物編號	結構
54	
79	
206	

其中該飲食障礙係選自神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症及惡病質。

【請求項35】

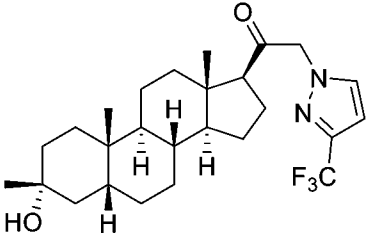
一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療安格爾曼症候群(Angelman's syndrome)之藥物，該化合物係選自

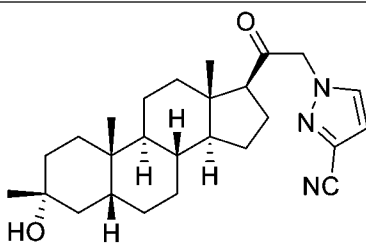
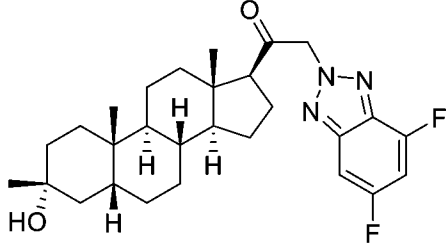
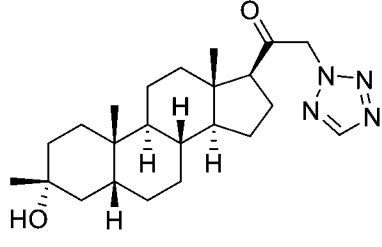
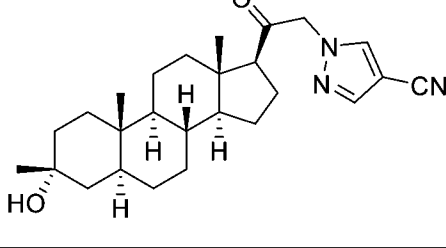
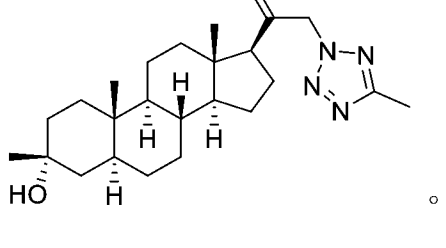
化合物編號	結構
19	
24	

化合物編號	結構
28	
54	
79	
206	

【請求項36】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要之個體治療安格爾曼症候群之藥物，該化合物係選自

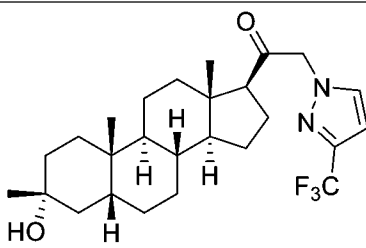
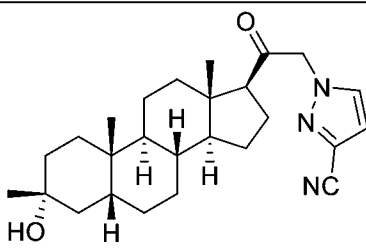
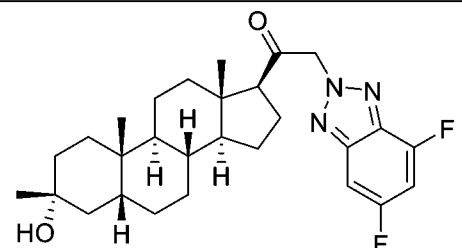
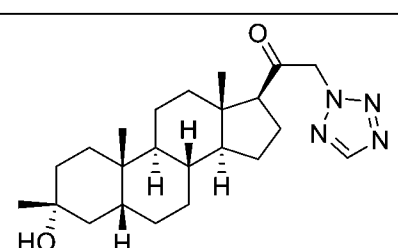
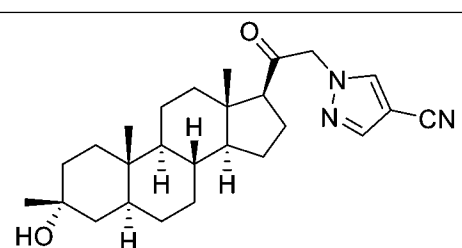
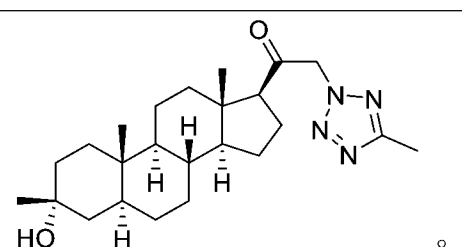
化合物編號	結構
19	

化合物編號	結構
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項37】

一種化合物之用途，其係用於製備在有需要之個體治療與GABA功能相關之CNS相關病症之藥物，該化合物係選自

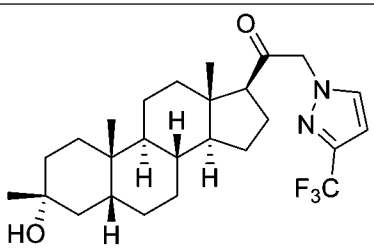
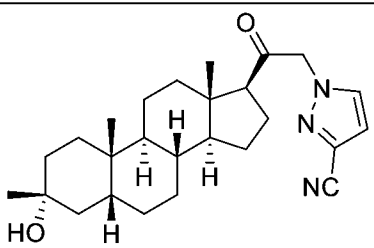
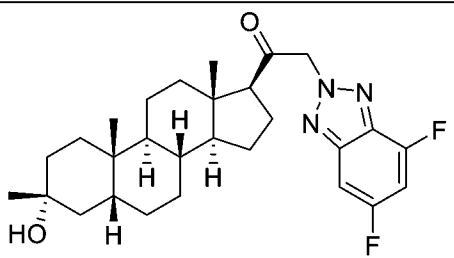
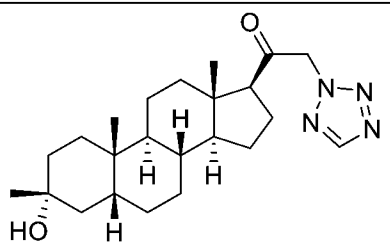
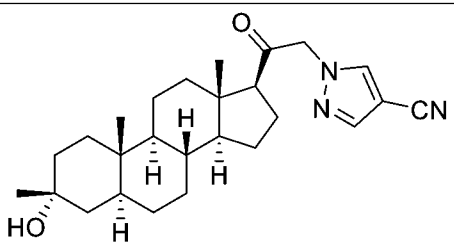
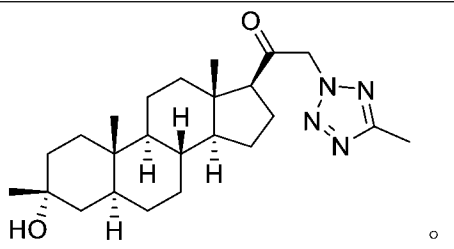
化合物編號	結構
-------	----

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項38】

一種化合物之醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備在有需要

之個體治療與GABA功能相關之CNS相關病症之藥物，該化合物係選自

化合物編號	結構
19	
24	
28	
54	
79	
206	

【請求項39】

如請求項37或38之用途，其中該CNS相關病症係選自由以下組成之群：睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症系列病症、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列病症(ASD)、疼痛、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病、物質濫用病症及/或戒斷症候群及耳鳴。

【請求項40】

如請求項17-24、27、28及33-38中任一項之用途，其中該藥物係用於經口或肌肉內投與。

【請求項41】

如請求項40之用途，其中該藥物係用於經口投與。

【請求項42】

如請求項41之用途，其中該藥物為錠劑。

【請求項43】

如請求項40之用途，其中該藥物係用於肌肉內投與。

【請求項44】

如請求項17-24、27、28及33-38中任一項之用途，其中該藥物係用於長期投與。

【請求項45】

如請求項17-24、27、28及33-38中任一項之用途，其中該個體為人類。