



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201938566 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108105209

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D513/22 (2006.01)

C07D515/22 (2006.01)

A61K31/559 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/15 美國

62/631,453

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：瑟萊曼斯 傑洛米 J CLEMENS, JEREMY J. (US)；阿貝拉 亞歷山大 羅素 ABELA, ALEXANDER RUSSELL (US)；安德森 柯瑞 唐 ANDERSON, COREY DON (US)；布希 布瑞特 B BUSCH, BRETT B. (US)；陳 偉朝 CHEN, WEICHAO GEORGE (US)；克里夫蘭 湯瑪斯 CLEVELAND, THOMAS (US)；科恩 堤莫斯 理查 COON, TIMOTHY RICHARD (US)；弗里曼 布萊恩 FRIEMAN, BRYAN (US)；吉爾麥 西奈特 G GHIRMAI, SENAIT G. (US)；葛堤赫斯 彼得 GROOTENHUIS, PETER (NL)；谷萊維克 安東 V GULEVICH, ANTON V. (RU)；哈迪達 儒雅 莎拉 賽賓娜 HADIDA RUAH, SARA SABINA (US)；夏光如 HSIA, CLARA KUANG-JU (US)；康 平 KANG, PING (US)；卡杜亞 海里帕達 KHATUYA, HARIPADA (US)；麥卡尼 傑森 MCCARTNEY, JASON (US)；米勒 馬克 湯瑪斯 MILLER, MARK THOMAS (US)；帕拉席立 帕蘇納 PARASELLI, PRASUNA (US)；皮爾瑞 法布里 PIERRE, FABRICE (US)；斯威夫特 莎拉 E SWIFT, SARA E. (US)；特明 安德亞斯 TERMIN, ANDREAS (US)；烏伊 強尼 UY, JOHNNY (US)；沃吉爾 卡爾 V VOGEL, CARL V. (US)；周 競蘭 ZHOU, JINGLAN (US)

(74)代理人：陳長文

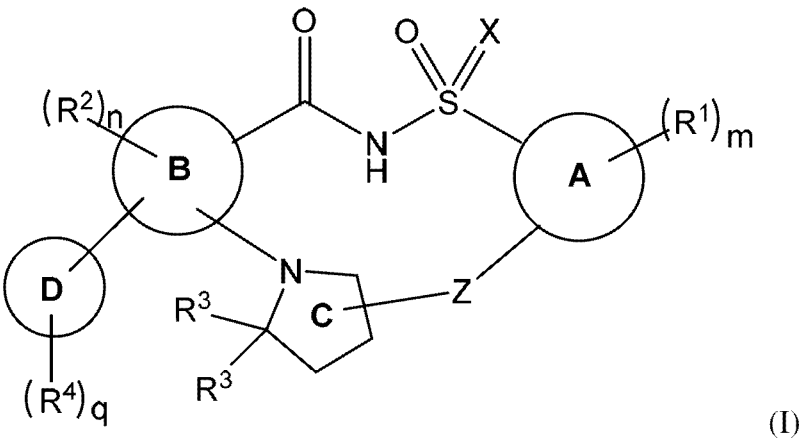
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：2 共 1303 頁

(54)名稱

囊性纖維化跨膜傳導調節因子之調節劑、醫藥組合物、治療方法及製造該調節劑之方法

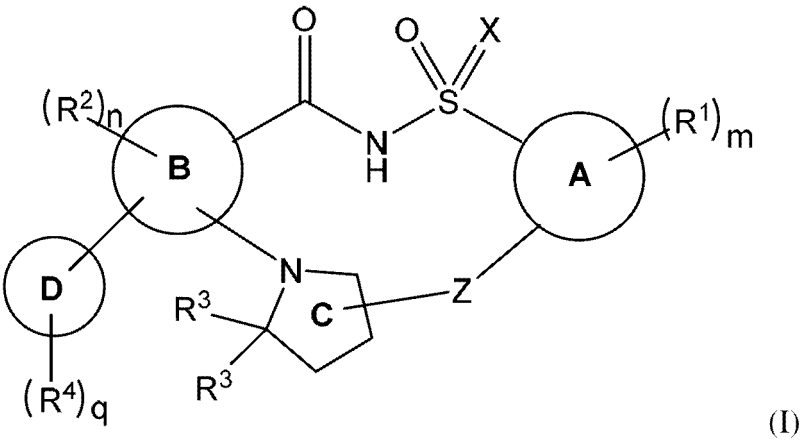
(57)摘要

本文揭示一種式(I)化合物：



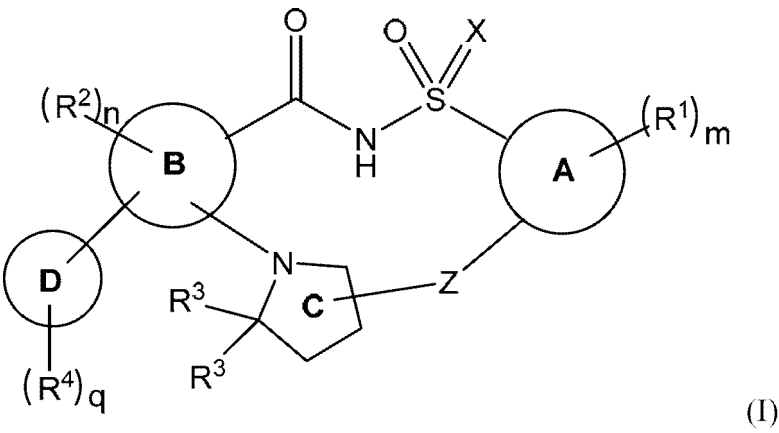
其醫藥學上可接受之鹽，前述任一者之氘化衍生物，及前述任一者之代謝物。亦揭示包含以上各者之醫藥組合物、使用以上各者治療囊性纖維化之方法及製造以上各者之方法。

Compounds of Formula (I):



pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the foregoing, and metabolites of any of the foregoing are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising the same, methods of treating cystic fibrosis using the same, and methods for making the same are also disclosed.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

囊性纖維化跨膜傳導調節因子之調節劑、醫藥組合物、治療方法及製造該調節劑之方法

【英文發明名稱】

MODULATORS OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE
CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR
MAKING THE MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本文揭示一種囊性纖維化跨膜傳導調節因子(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ; CFTR)之調節劑、含有該調節劑之醫藥組合物、囊性纖維化之治療方法及用於製造該調節劑之方法。

【先前技術】

【0002】 囊性纖維化(CF)為影響全世界大約70,000名兒童及成人之隱性遺傳疾病。儘管CF之治療有進展，但無法治癒。

【0003】 在患有CF之患者中，在呼吸上皮中內源性表現的CFTR之突變導致頂端陰離子分泌減少，引起離子及流體輸送不平衡。所引起的陰離子輸送減少引起肺中之黏液積聚增加及伴隨之微生物感染，最終導致CF患者死亡。除呼吸道疾病以外，CF患者通常遭遇腸胃問題及胰臟功能不全，若不進行治療，則會引起死亡。另外，大部分患有囊性纖維化之男性不育，且患有囊性纖維化之女性的生育力降低。

【0004】 CFTR基因之序列分析已揭露多種致病突變(Cutting, G. R. 等人(1990) Nature 346:366-369 ; Dean, M. 等人(1990) Cell 61:863:870 ; 及Kerem, B-S等人(1989) Science 245:1073-1080 ; Kerem, B-S等人 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。迄今為止，已識別出CF基因之大於2000種突變；當前，CFTR2資料庫含有關於僅322種此等經識別突變之資訊，具有足夠證據將281種突變定義為致病的。最普遍致病突變為CFTR胺基酸序列之位置508處之苯丙胺酸的缺失且通常被稱作F508del突變。此突變發生在囊性纖維化之大約70%病例中且與嚴重疾病相關。

【0005】 CFTR中殘基508之缺失阻止新生蛋白質正確摺疊。此引起突變蛋白質不能離開內質網(endoplasmic reticulum ; ER)並傳輸至質膜。因此，膜中所存在之用於陰離子輸送之CFTR通道之數目遠小於表現野生型CFTR之細胞中觀測到的數目，亦即CFTR不具有突變。除削弱遷移以外，突變導致有缺陷之通道閘控。膜中減小數目之通道及缺陷閘控共同致使跨上皮輸送之陰離子及流體減少。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。儘管功能性比野生型CFTR通道更少，但因F508del突變而具缺陷性之通道仍然為功能性的。(Dalemans等人(1991), Nature Lond. 354: 526-528 ; Pasyk及Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。除F508del以外，導致有缺陷之遷移、合成及/或通道閘控的CFTR之其他致病突變可經上調或下調以改變陰離子分泌且改變疾病進展及/或嚴重度。

【0006】 CFTR為在包括吸收及分泌上皮細胞之多種細胞類型中表現的cAMP/ATP介導之陰離子通道，其中其調控跨越膜之陰離子通量，以

及其他離子通道及蛋白質之活性。在上皮細胞中，CFTR之功能正常對維持全身(包括呼吸道及消化組織)之電解質輸送至關重要。CFTR由編碼由串聯重複跨膜域組成之蛋白質的約1480個胺基酸構成，該等域各含有六個跨膜螺旋及核苷酸結合域。兩個跨膜域由具有調節通道活性及細胞遷移的多個磷酸化位點之大型極性調節(R)-域連接。

【0007】 氯離子輸送藉由存在於頂端膜上之ENaC及CFTR及在細胞底外側表面上表現之 Na^+ - K^+ ATP酶泵及 Cl^- 通道的配位活性發生。來自內腔側之氯離子的二級主動輸送導致胞內氯離子積聚，其隨後可經由 Cl^- 通道被動離開細胞，引起向量輸送。 Na^+ /2 Cl^- / K^+ 共轉運體、 Na^+ - K^+ -ATP酶泵及底外側膜 K^+ 通道配置在底外側表面上及CFTR配置在內腔側上經由內腔側上之CFTR協調氯離子之分泌。由於水決不可能自己主動輸送，因此其跨越上皮之流動視鈉及氯離子總體流動產生的微小經上皮滲透梯度而定。

【0008】 因此，需要CFTR介導之疾病的新穎治療。

【發明內容】

【0009】 本文揭示新穎化合物，包括式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氫化衍生物。舉例而言，式(I)化合物可描繪為：

- k為0、1、2、3、4、5或6；

- 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

- R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

- R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

- q為1、2、3或4；且

- Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為1、2、3、4、5或6；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

【0010】 在一些實施例中，式(I)中之環D為吡啶-2(1H)-酮、吡咯啉-2-酮或咪唑啉-2-酮。

【0011】 本文亦揭示包含本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽中之至少一者的醫藥組合物，該等組成物可進一步包括至少一種額外活性醫藥成分及/或至少一種載劑。亦揭示治療CFTR介導

之疾病囊性纖維化之方法，其包含向有需要之個體投與本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽中之至少一者，其視情況作為包含至少一種額外組分的醫藥組合物之部分。

【0012】亦揭示治療CFTR介導之疾病囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽中之至少一者、(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺((化合物II)及N-[2,4-雙(1,1-二甲基乙基)-5-羥基苯基]-1,4-二氫-4-氧代喹啉-3-甲醯胺((化合物III)，其視情況作為包含至少一種額外組分的至少一種醫藥組合物之部分。

【圖式簡單說明】

【0013】圖1展示本文所揭示之新穎化合物之非限制性實例之結構。

【0014】圖2為CFTR突變之代表性清單。

【實施方式】

定義

【0015】本申請案主張2018年2月15日申請之美國臨時申請案第62/631,453號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0016】如本文所用，術語「烷基」係指飽和脂族烴(含有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個碳原子)。烷基可經取代或未經取代及為分支或非分支的。

【0017】如本文所用，術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷基。

【0018】如本文所用，術語「環烷基」係指在環中含有3至12個碳(諸如3至10個碳)的環狀非芳族烴。環烷基涵蓋單環、雙環、三環、多環、橋連環、稠合環及螺環，包括單螺環及二螺環。環烷基之非限制性實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、金剛烷基、降萘基、螺[2.2]戊烷及二螺[2.0.2.1]庚烷。環烷基可經取代或未經取代。

【0019】如本文所用之術語「烷氧基」係指共價結合於氧原子之烷基或環烷基。烷氧基可經取代或未經取代及為分支或非分支的。

【0020】如本文所用，術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷氧基。

【0021】如本文所用之術語「雜芳基環」係指包含至少一個為諸如O、N或S之雜原子之環原子的芳環。

【0022】如本文所用，術語「雜環基環」係指在環中含有3至12個原子(諸如，3至10個原子)之非芳族烴，該等原子包含至少一個為諸如O、N或S之雜原子的環原子。「雜環基」環涵蓋單環、雙環、三環、多環、橋連環、稠合環及螺環，包括單螺環及二螺環。

【0023】氮之保護基之實例包括例如胺基甲酸第三丁酯(Boc)、苯甲基(Bn)、對甲氧基苯甲基(PMB)、四氫吡喃基(THP)、胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸苄基酯(Cbz)、胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯、胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(Teoc)、胺基甲酸烯丙酯(Aloc或Alloc)、甲醯胺、乙醯胺、苄基醯胺、烯丙胺、三氟乙醯胺、三苯基甲胺、苯亞甲基胺及對甲苯磺醯胺。氮保護基之全面清單可見於Wuts, P. G. M. 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition,」 2014, John Wiley and Sons。

【0024】「經取代之」(無論前面是否有術語「視情況」)指示「經取代之」基團之至少一個氫經取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代之」基團可在該基團之各可取代位置處具有適合取代基，且當任何給定結構中之超過一個位置可經超過一個選自指定基團之取代基取代時，該取代基在各位置處可相同或不同。

【0025】如本文所用，「氘化衍生物」意謂相同化學結構，但一或多個氫原子經氘原子置換。

【0026】如本文所用，「CFTR」意謂囊性纖維化跨膜傳導調節因子。

【0027】如本文所用，「突變」可指*CFTR*基因或CFTR蛋白之突變。「*CFTR*基因突變」係*CFTR*基因之突變，且「CFTR蛋白突變」係指CFTR蛋白之突變。基因中之核苷酸之遺傳缺陷或突變或改變通常引起自彼基因轉譯之CFTR蛋白之突變或框移。

【0028】術語「F508del」係指在位置508處缺乏胺基酸苯丙胺酸的突變CFTR蛋白。

【0029】如本文所用，為特定基因突變「同型接合(homozygous)」之患者在各對偶基因上具有相同突變。

【0030】如本文所用，為特定基因突變「異型接合(heterozygous)」之患者在一對偶基因上具有此突變且在另一對偶基因上具有不同突變。

【0031】如本文所用，術語「調節劑」係指增加生物化合物或分子，諸如蛋白質之活性的化合物。舉例而言，CFTR調節劑為增加CFTR活性之化合物。由CFTR調節劑引起之活性增加包括(但不限於)化合物校

正、強化、穩定及/或擴增CFTR。

【0032】如本文所用，術語「CFTR校正劑」係指有助於CFTR之處理及遷移以增加細胞表面上CFTR之量的化合物。本文所揭示之式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物、化合物II、化合物IV及其醫藥學上可接受之鹽為CFTR校正劑。

【0033】如本文所用，術語「CFTR增效劑」係指增加位於細胞表面之CFTR蛋白之通道活性，從而增強離子輸送之化合物。本文揭示之化合物III為CFTR增效劑。

【0034】如本文所用，術語「活性醫藥成分」(「API」)係指生物活性化合物。

【0035】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之鹽形式，其中該鹽無毒性。本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機酸及有機酸以及無機鹼及有機鹼的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中已熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。

【0036】如本文所用，術語「非晶形」係指在其分子之位置中不具有長程有序之固體材料。非晶形固體一般為過冷液體，其中分子以隨機方式配置，使得不存在定義明確之配置(例如分子裝填)且不存在長程有序。非晶形固體一般為各向同性的，亦即在所有方向上展現類似特性且不具有明確熔點。舉例而言，非晶形材料為在其X射線粉末繞射(XRPD)圖案中不具有急劇特徵結晶峰(亦即，不如由XRPD所測定般結晶)的固體材料。

替代地，其XRPD圖案中出現一個或若干個寬峰(例如，暈圈)。寬峰為非晶形固體之特徵。關於非晶形材料及結晶材料之XRPD之比較，參見US 2004/0006237。

【0037】 如本文所用，術語「基本上非晶形」係指其分子位置中具有很少或沒有長程有序之固體材料。舉例而言，基本上非晶形之材料具有小於15%之結晶度(例如，小於10%之結晶度或小於5%之結晶度)。亦應注意，術語「基本上非晶形」包括描述詞「非晶形」，其係指不具有(0%)結晶度之材料。

【0038】 如本文所用，術語「分散體」係指一種分散系統，其中一種物質(分散相)以離散單元分佈在整個第二種物質(連續相或媒劑)中。分散相之尺寸可顯著變化(例如，尺寸為奈米維度至數微米之膠態粒子)。一般而言，分散相可為固體、液體或氣體。就固體分散體而言，分散相及連續相皆為固體。在醫藥應用中，固態分散體可包括非晶形聚合物(連續相)中之結晶藥物(分散相)；或替代地，非晶形聚合物(連續相)中之非晶形藥物(分散相)。在一些實施例中，固態分散體包括構成分散相之聚合物及構成連續相之藥物。或，固態分散體包括構成分散相之藥物及構成連續相之聚合物。

【0039】 術語「患者」及「個體」可互換使用且係指包括人類之動物。

【0040】 術語「有效劑量」及「有效量」在本文中可互換使用且係指產生其投與所期望之效果(例如改善CF或CF症狀或減輕CF或CF症狀之嚴重度)的量之化合物。有效劑量之精確量將視治療目的而定且將可由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如Lloyd (1999) The Art, Science

and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

【0041】如本文所用，術語「治療(treatment、treating)」及其類似術語一般意謂個體中CF或其症狀之改善或減輕CF或其症狀之嚴重度。如本文所用，「治療」包括(但不限於)以下：個體生長增加、增加之重量增加、肺中黏液減少、改善胰臟及/或肝功能、減少胸部感染情況及/或減少咳嗽或呼吸短促。改善或減輕任一此等症狀之嚴重度可容易地根據此項技術中已知之標準方法及技術評定。

【0042】如本文所用，在涉及兩種或多於兩種化合物、藥劑或額外活性醫藥成分時之術語「與...組合」意謂在彼此之前、彼此同時或在彼此之後向患者投與兩種或多於兩種化合物、藥劑或活性醫藥成分。

【0043】在與組合物或劑型之成分之劑量、量或重量%結合使用時，術語「約」及「大約」包括指定劑量、量或重量%之值或一般熟習此項技術者認可以提供等效於獲自該指定劑量、量或重量%之效果的藥理學效果的該劑量、量或重量%之一範圍。

【0044】一般熟習此項技術者將認識到，當揭示「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之一量時，該化合物之醫藥學上可接受之鹽形式之該量為等效於該化合物之游離鹼之濃度的量。應注意，本文中所揭示的該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量係基於其游離鹼形式的。舉例而言，「10 mg至少一種選自式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物」包括10 mg式(I)化合物及等效於10 mg式(I)化合物的一定濃度之式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0045】適合醫藥學上可接受之鹽為例如揭示於S. M. Berge等人*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中之彼等鹽。舉例而言，該論文

中之表1提供以下醫藥學上可接受之鹽：

表1：

乙酸鹽	氫溴酸鹽	硬脂酸鹽
苯磺酸鹽	鹽酸鹽	次乙酸鹽
苯甲酸鹽	羥基苯甲酸鹽	琥珀酸鹽
碳酸氫鹽	碘化物	硫酸鹽
酒石酸氫鹽	羥乙基磺酸鹽	丹寧酸鹽
溴化物	乳酸鹽	酒石酸鹽
乙二胺四乙酸鈣	乳糖酸鹽	8-氯茶鹼(Teociate)
樟腦磺酸鹽	蘋果酸鹽	三乙基碘
碳酸鹽	順丁烯二酸鹽	苳星鹽(Benzathine)
氯化物	杏仁酸鹽	氯普魯卡因 (Chloroprocaine)
檸檬酸鹽	甲烷磺酸鹽	膽鹼
二鹽酸鹽	甲基溴化物	二乙醇胺
乙二胺四乙酸鹽	甲基硝酸鹽	乙二胺
乙二磺酸鹽	甲基硫酸鹽	葡甲胺
依託酸鹽	半乳糖二酸鹽	普魯卡因(Procaine)
乙磺酸鹽	苯磺酸鹽	鋁
反丁烯二酸鹽	硝酸鹽	鈣
葡庚糖酸鹽	雙羥苯酸鹽(恩波酸鹽(Embonate))	鋰
葡萄糖酸鹽	泛酸鹽	鎂
麩胺酸鹽	磷酸鹽/二磷酸鹽	鉀
乙內醯胺苯肼酸鹽	聚半乳糖醛酸鹽	鈉
己基間苯二酚酸鹽	水楊酸鹽	鋅
海卓胺 (Hydrabamine)		

【0046】 衍生自適當酸的醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括：由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸或過氯酸形成之鹽；由有機酸，諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸形成之鹽；及藉由使用此項技術中所用之其他方法，諸如離子交換形成之鹽。醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油

磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及戊酸鹽。衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預想本文中所揭示化合物之含任何鹼性含氮基團之四級銨化。鹼金屬及鹼土金屬鹽之適合非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂。醫藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括使用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳數烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子形成之銨、四級銨及胺陽離子。醫藥學上可接受之鹽之其他適合非限制性實例包括苯磺酸鹽及葡糖胺鹽。

【0047】 所需醫藥組合物之精確量將視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病之嚴重度、特定藥劑、其投與模式及類似因素而在個體間不同。本發明之化合物可以單位劑型調配以易於投與且使劑量均勻。如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之具體有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

如本文所用，術語「患者」意謂動物，諸如哺乳動物且更進一步諸如人類。

【0048】 在一些實施例中，本發明亦係關於使用前述化合物之同位素標記化合物治療之方法，該等同位素標記化合物具有如本文所揭示之相同結構，除其中之一或多個原子已由原子質量或質量數不同於通常天然產生的原子之原子質量或質量數的一或多個原子置換(經同位素標記)以外。市售且適於本發明的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

【0049】 同位素標記化合物及鹽可以許多有益方式使用。其可以適於藥劑及/或各種類型之分析，諸如受質組織分佈分析。舉例而言，氚(^3H)及/或碳-14(^{14}C)標記之化合物因製備相對簡單及極佳可偵測性而特別適用於各種類型之分析，諸如受質組織分佈分析。舉例而言，相對於非 ^2H 標記之化合物，氘(^2H)標記之化合物因潛在治療優勢而在治療上有用。一般而言，相較於未同位素標記之化合物，氘(^2H)標記之化合物因下文描述之動力學同位素效應而可具有較高代謝穩定性。較高代謝穩定性直接轉化成增加之活體內半衰期或較低的可能需要之劑量。同位素標記化合物及鹽通常可藉由進行本發明正文中實例部分及製備部分中合成流程及相關描述中所揭示之程序，用容易獲得之同位素標記反應物替換非同位素標記反應物來製備。

【0050】 在一些實施例中，同位素標記化合物及鹽為氘(^2H)標記之化合物及鹽。在一些具體實施例中，同位素標記化合物及鹽經氘(^2H)標記，其中當中之多一個氫原子已由氘置換。在化學結構中，氘表示為

「 ^2H 」或「D」。

【0051】 氘(^2H)標記之化合物及鹽可藉助於一級動力學同位素效應操控該化合物之氧化代謝。一級動力學同位素效應為由同位素核交換產生的化學反應之速率改變，同位素核交換又由此同位素交換後共價鍵形成所需之基態能量改變引起。較重同位素之交換通常降低化學鍵之基態能量且因此引起限速鍵斷裂的減少。若鍵斷裂發生在沿著多產物反應座標的鞍點區域中或附近，則可實質上改變產物分佈比率。出於解釋：若氘結合至不可交換位置之碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差異為典型的。關於進一步論述，參見S. L. Harbeson及R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417；及T.G. Gant「Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug」J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611，其相關部分獨立地以引用之方式併入本文中。

【0052】 併入同位素標記之本發明化合物及鹽中的同位素(例如氘)之濃度可藉由同位素增濃因子定義。如本文所用，術語「同位素增濃因子」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。在一些實施例中，若本發明化合物中之取代基經標示為氘，則該化合物所具有的各指定氘原子之同位素增濃因子為至少3500 (在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)。

【0053】 當發現及研發治療劑時，熟習此項技術者嘗試在保留所需

活體外特性同時使藥物動力學參數最佳化。可合理地假定許多具有不良藥物動力學概況之化合物易於氧化代謝。

【0054】一般熟習此項技術者將理解，相較於對應氫類似物，化合物或活性代謝物上一或多個代謝不穩定位置之氘化可在維持生物活性之同時促成一或多個優良DMPK特性之改善。一或多個優良DMPK特性可影響藥品之暴露、半衰期、清除率、代謝及/或甚至為達到最佳吸收之食物要求。氘化亦可改變氘化化合物之其他非氘化位置處的代謝。

【0055】在一些實施例中，本發明包括本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的氘化衍生物。氘化化合物之非限制性實例揭示於圖1中。

【0056】本文所描述之各化合物，包括式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物、化合物II、化合物III及化合物IV、其醫藥學上可接受之鹽以及前述任一者之氘化衍生物可獨立地每日投與一次、每日投與兩次或每日投與三次。在一些實施例中，至少一種選自式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽以及前述任一者之氘化衍生物的化合物係每日投與一次。在一些實施例中，至少一種選自式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及前述任一者之氘化衍生物的化合物係每日投與兩次。在一些實施例中，選自化合物II之至少一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽投與每日一次。在一些實施例中，至少一種選自化合物II

- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m 為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n 為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；其中：
 - k 為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；
 - q 為1、2、3或4；且
 - Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、羥基、側氧基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代

其中：

- 由*表示之該碳具有S-立體化學或R-立體化學；
- 環A為苯基、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷

- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各R³為甲基；
- 各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：
 - 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；
 - R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且
 - 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且
 - R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；
 - q為1或2；

- n為0、1或2；

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k為0、1、2、3、4、5或6；

- 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q為1或2；

- r為3或4；

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

【0063】 在一些實施例中，式I化合物為式IV-C化合物：

鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

- m為0、1、2、3或4；

- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2

鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

- n為0、1或2；

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

- k為0、1、2、3、4、5或6；

- 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

- q為1或2；

- Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

- r 為3、4或5；且

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基。

【0066】 在一些實施例中，式I化合物為式VI-A或VI-B之化合物：

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

- Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

- r 為3、4或5；

- 各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b-$ 基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

【0067】 在一些實施例中，式I化合物為式VI-C或VI-D之化合物：

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

- r 為3或4；且

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基。

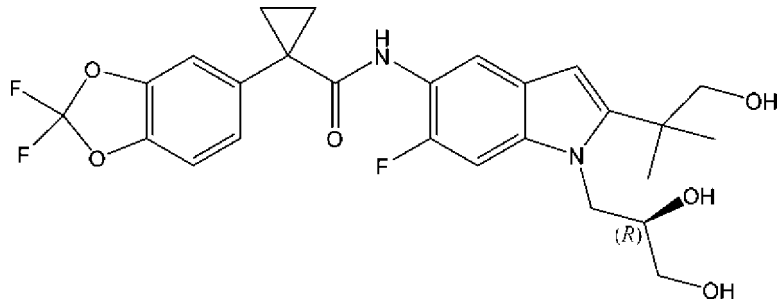
【0068】 本文亦揭示具有選自圖1中描繪之結構式中之任一者的結構式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述之氘化衍生物的化合物與至少一種選自

化合物II、其醫藥學上可接受之鹽及前述之氙化衍生物的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述之氙化衍生物的化合物與至少一種選自化合物III及其醫藥學上可接受之鹽的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述之氙化衍生物的化合物與至少一種選自化合物IV及其醫藥學上可接受之鹽的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述之氙化衍生物的化合物與化合物II或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物及至少一種選自化合物III、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物的化合物與至少一種選自化合物III、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物的化合物及至少一種選自化合物IV、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物的化合物組合投與。

【0070】 在一些實施例中，至少一種新穎化合物(及/或至少一種其醫藥學上可接受之鹽及/或此類化合物或鹽之至少一種氙化衍生物)可與至少一種額外活性醫藥成分組合投與。在一些實施例中，至少一種額外活性醫藥成分係選自：

(a) 化合物II：



及其醫藥學上可接受之

物及/或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物II及/或其醫藥學上可接受之鹽以及化合物IV及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0072】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0073】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物II及/或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0074】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物III及/或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0075】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物II及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物III及/或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0076】 本文所揭示之新穎化合物(諸如式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及此類化合物及鹽之氘化衍生物)中之任一者可包含於單一醫藥組合物或與其他額外活性醫藥成分(例如，化合物II、III或IV、或其醫藥學上可接受之鹽或此類化合物或鹽之氘化衍生物)組合之獨立醫藥組合物中。此類醫藥組合物可每日投與一次或每日投與多次，諸如每日兩次。在一些實施例中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0077】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其

包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物II及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0078】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物III及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0079】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物II及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物III及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0080】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物III及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、至少一種選自化合物IV及其醫藥學上可接受之鹽的化合物、以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0081】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含至少一種額外活性醫藥成分。在一些實施例中，至少一種額外活性醫藥成分為CFTR調節劑。在一些實施例中，至少一種額外活性醫藥成分為CFTR校正劑。在一些實施例中，至少一種額外活性醫藥成分為CFTR增效劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含：(i)式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、

(VI-C)及(VI-D)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或此類化合物或鹽之氘化衍生物；及(ii)至少兩種額外活性醫藥成分，其中之一者為CFTR校正劑且其中之一者為CFTR增效劑。

【0082】 在一些實施例中，至少一種額外活性醫藥成分係選自黏液溶解劑、支氣管擴張藥、抗生素、抗感染劑及消炎劑。

【0083】 醫藥組合物可進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑係選自醫藥學上可接受之媒劑及醫藥學上可接受之佐劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑係選自醫藥學上可接受之填充劑、崩解劑、界面活性劑、黏合劑、潤滑劑。

【0084】 亦應瞭解，本發明醫藥組合物，包括包含先前描述之組合的醫藥組合物，可結合療法使用；亦即，該等組合物可在至少一種額外活性醫藥成分或醫學程序之同時、之前或之後投與。

【0085】 包含該等組合之醫藥組合物適用於治療囊性纖維化。

【0086】 如上文所描述，本文所揭示之醫藥組合物可視情況進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。該至少一種醫藥學上可接受之載劑可選自佐劑及媒劑。如本文所用，該至少一種醫藥學上可接受之載劑包括任何及所有適合於所需特定劑型之溶劑、稀釋劑、其他液體媒劑、分散助劑、懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑、乳化劑、防腐劑、固體黏合劑及潤滑劑。Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, 2005, D.B. Troy編, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia及*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, J. Swarbrick及J. C. Boylan編, 1988-1999, Marcel Dekker, New York揭示用於調配醫藥組合物之各

種載劑及用於其製備之已知技術。除非任何習知載劑諸如因產生任何不合需要之生物效應或另外以有害方式與醫藥組合物之任何其他組分相互作用而與本發明化合物不相容，否則預期其使用屬於本發明範疇內。適合醫藥學上可接受之載劑之非限制性實例包括(但不限於)：離子交換劑，氧化鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，血清蛋白(諸如人血清白蛋白)，緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸及山梨酸鉀)，飽和蔬菜脂肪酸、水、鹽及電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽)之偏甘油酯混合物，膠態二氧化矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯啉酮，聚丙烯酸鹽，蠟，聚乙烯-聚環氧丙烷-嵌段共聚物，羊毛脂，糖(諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖)，澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)，纖維素及其衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)，粉末黃耆膠，麥芽，明膠，滑石，賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟)，油(諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)，二元醇(諸如丙二醇及聚乙二醇)，酯(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)，瓊脂，緩衝劑(諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁)，褐藻酸，不含熱原質之水，等張鹽水，林格氏溶液，乙醇，磷酸酯緩衝溶液，無毒相容潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，著色劑，釋放劑，包衣劑，甜味劑，調味劑，芳香劑，防腐劑，及抗氧化劑。

【0087】 在一些實施例中，本發明方法採用向有需要之患者投與至少一種選自式I化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽的化合物以及至少一種選自化合物II、化合物III、化合物IV及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0088】 此項技術中已知之任何適合醫藥組合物可用於本文所揭示之新穎化合物、化合物II、化合物III、化合物IV及其醫藥學上可接受之

鹽。用於化合物II及其醫藥學上可接受之鹽的一些例示性醫藥組合物可見於WO 2011/119984及WO 2014/015841，其皆以引用之方式併入本文中。用於化合物III及其醫藥學上可接受之鹽的一些例示性醫藥組合物可見於WO 2007/134279、WO 2010/019239、WO 2011/019413、WO 2012/027731及WO 2013/130669，其皆以引用之方式併入本文中。包含化合物III-d及其醫藥學上可接受之鹽的例示性組合物可見於例如WO 2014/078842及WO2018/227049，其以引用之方式併入本文中。用於化合物IV及其醫藥學上可接受之鹽的一些例示性醫藥組合物可見於WO 2010/037066、WO 2011/127241、WO 2013/112804及WO 2014/071122，其皆以引用之方式併入本文中。

【0089】 在一些實施例中，包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化合物的醫藥組合物與包含化合物II及化合物III之醫藥組合物一起投與。包含化合物II及化合物III之醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2015/160787號中，其以引用之方式併入本文中。例示性實施例展示於下表2中：

表2. 包含100 mg化合物II及150 mg化合物III之例示性錠劑。

	成分	每錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物II SDD (噴霧乾燥分散體) (80 wt %化合物II、20 wt % HPMC)	125
	化合物III SDD (80 wt %化合物III、19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5
	微晶纖維素	131.4
	交聯羧甲纖維素鈉	29.6
	總計	473.5
顆粒外	微晶纖維素	112.5
	硬脂酸鎂	5.9

	總計	118.4
無包衣錠劑總計		591.9
膜衣	歐巴代(Opadry)	17.7
包衣錠劑總計		609.6

【0090】 在一些實施例中，包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥鹽的化合物與包含化合物III之醫藥組合物一起投與。包含化合物III之醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2010/019239號中，其以引用之方式併入本文中。例示性實施例展示於下表3中：

表3：化合物III之例示性錠劑的成分

錠劑調配物	劑量百分比 重量%/重量	劑量 (mg)	批量 (g)
化合物III SDD (80 wt %化合物III、19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸 鈉)	34.09%	187.5	23.86
微晶纖維素	30.51%	167.8	21.36
乳糖	30.40%	167.2	21.28
交聯羧甲纖維素鈉	3.000%	16.50	2.100
SLS	0.500%	2.750	0.3500
膠態二氧化矽	0.500%	2.750	0.3500
硬脂酸鎂	1.000%	5.500	0.7000
總計	100%	550	70

【0091】 包含化合物III之額外醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2013/130669號中，其以引用之方式併入本文中。例示性微型錠劑(直徑約2毫米，厚度約2毫米，每一微型錠劑重約6.9 mg)使用下表4中列舉之成分之量經調配具有每26個微錠劑大約50 mg化合物III及每39個微錠劑大約75 mg化合物III。

表4：用於50 mg及75 mg效力之微型錠劑的成分

錠劑調配物	劑量百分比 重量%/重量	劑量(mg) 50 mg效力	劑量(mg) 75 mg效力	批量 (g)
化合物III SDD (80 wt %化合物III、 19.5 wt% HPMCAS- HG；0.5 wt%月桂基 硫酸鈉)	35	62.5	93.8	1753.4

甘露醇	13.5	24.1	36.2	675.2
乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
蔗糖	2.0	3.6	5.4	100.06
交聯羧甲纖維素鈉	6.0	10.7	16.1	300.1
膠態二氧化矽	1.0	1.8	2.7	50.0
硬脂酸鎂	1.5	2.7	4.0	74.19
總計	100	178.6	268	5003.15

【0092】 在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑。在一些實施例中，該錠劑適於經口投與。

【0093】 本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氘化類似物以及醫藥組合物在單一療法或組合療法中適用於治療囊性纖維化。

【0094】 在一些實施例中，本文揭示治療患者之囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法，其包含向患者(諸如人類)投與有效量之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化類似物，或本發明醫藥組合物，其中該患者患有囊性纖維化。在一些實施例中，患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(F508del突變同型接合)、F508del/閘控基因型或F508del/殘餘功能(RF)基因型。在一些實施例中，患者為異型接合的且具有一個F508del突變。

【0095】 如本文所用，「最小功能(MF)突變」係指與最小CFTR功能(幾乎無功能CFTR蛋白)相關的CFTR基因突變且包括例如與嚴重缺乏打開及關閉CFTR通道之能力相關之突變，被稱為有缺陷的通道閘控或「閘控突變」；與嚴重缺乏CFTR之細胞處理及其至細胞表面之傳遞相關的突變；與無(或最少)CFTR合成相關之突變；及與嚴重缺乏通道傳導率相關之突變。下表C包括可藉由FDA明確之基因分型分析偵測之CFTR最小功能突變之非排他性清單。在一些實施例中，若突變符合以下2個準則中之至少1

個，則其被視為MF突變：

【0096】 無轉譯蛋白之生物合理性(基因序列預測完全不存在CFTR蛋白)，或

【0097】 支援缺乏對化合物II、化合物III或化合物II與化合物III之組合之反應的活體外測試，及基於群體之臨床嚴重度之證據(如大型患者登記處所報導)。

【0098】 在一些實施例中，最小功能突變導致幾乎無功能CFTR蛋白且在活體外對化合物II、化合物III或化合物II與化合物III之組合無反應。

【0099】 在一些實施例中，最小功能突變在活體外對化合物II、化合物III或化合物II與化合物III之組合無反應。在一些實施例中，最小功能突變為基於滿足活體外實驗中之以下準則之活體外測試的突變：

【0100】 <10%野生型CFTR的基線氯離子輸送，及

【0101】 在於分析中添加化合物II、化合物III或化合物II/化合物III之後，相較於基線<10%之氯離子輸送增加。

【0102】 在一些實施例中，具有至少一個最小功能突變之患者展現所定義之臨床嚴重度之證據，如：

【0103】 >86 mmol/L之平均汗液氯離子，及

【0104】 >50%之胰臟功能不全(PI)發病率。

【0105】 具有F508del/最小功能基因型之患者經定義為異型接合F508del-CFTR患者，其中第二CFTR對偶基因含有最小功能突變。在一些實施例中，具有F508del/最小功能基因型之患者為異型接合F508del-CFTR患者，其中第二CFTR對偶基因含有產生具有最小CFTR功能之

CFTR蛋白(幾乎無功能CFTR蛋白)且在活體外對化合物II、化合物III或化合物II與化合物III之組合無反應的突變。

【0106】 在一些實施例中，最小功能突變可使用3個主要來源測定：

- 有反應之突變之生物合理性(亦即，突變類別)
- 基於群體的臨床嚴重度之證據(根據CFTR2患者登記；於2016年2月15日獲取)
 - >86 mmol/L之平均汗液氯離子，及
 - $>50\%$ 之胰臟功能不全(PI)發病率
- 活體外測試
 - 導致基線氯離子輸送 $<10\%$ 野生型CFTR之突變被視為最小功能
 - 在添加化合物II及/或化合物III之後導致 $<10\%$ 野生型CFTR之氯離子輸送的突變被視為無反應。

【0107】 如本文所用，提及之「殘餘功能突變」為具有一些殘餘氯離子輸送且產生較少嚴重臨床表現型之II至V類突變。功能突變為CFTR基因突變，其導致細胞表面處之蛋白量或功能降低，從而可產生部分CFTR活性。

【0108】 已知產生殘餘功能表現型之CFTR基因突變之非限制性實例包括選自以下之CFTR殘餘功能突變(residual function mutation)：
 2789+5G $\rightarrow$ A、3849+10kbC $\rightarrow$ T、3272-26A $\rightarrow$ G、711+3A $\rightarrow$ G、E56K、P67L、R74W、D110E、D1110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K及K1060T。舉例而言，導致有缺陷

的mRNA剪接之突變(諸如2789+507)引起降低之蛋白質合成，但將一些功能性CFTR傳遞至細胞表面以提供殘餘功能。降低傳導率及/或閘控之其他CFTR突變(諸如R117H)引起細胞表面之正常量之CFTR通道，但功能性水準較低，從而產生殘餘功能。在一些實施例中，CFTR殘餘功能突變係選自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K及K1060T。在一些實施例中，CFTR殘餘功能突變係選自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K及A1067T。

【0109】 殘餘CFTR功能可使用用以量測經由突變CFTR通道之氯離子輸送之量的基於細胞之分析，諸如FRT分析(Van Goor, F.等人(2009) PNAS 第106卷,第44期, 18825-18830；及Van Goor, F. 等人(2011) PNAS 第108卷,第46期, 18843-18846)以細胞(活體外)量加以表徵。殘餘功能突變導致減少但未完全消除CFTR相依離子輸送。在一些實施例中，殘餘功能突變導致FRT分析中CFTR活性之至少約10%的降低。在一些實施例中，殘餘功能突變導致FRT分析中CFTR活性之達約90%的降低。

【0110】 具有F508del/殘餘功能基因型之患者經定義為異型接合F508del-CFTR患者，其中第二CFTR對偶基因含有導致細胞表面處之蛋白量或功能降低，從而可產生部分CFTR活性的突變。

【0111】 具有F508del/閘控突變基因型之患者經定義為異型接合F508del-CFTR患者，其中第二CFTR對偶基因含有與閘控缺陷相關且在臨床上經證實對化合物III有反應的突變。此類突變之實例包括：G178R、

S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P及G1349D。

【0112】 在一些實施例中，本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法各獨立地促使氯離子輸送增加至高於患者之基線氯離子輸送。

【0113】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為任何CF致病突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為任何CF致病突變且基於活體外及/或臨床資料預期將對及/或對本文所揭示之新穎化合物(諸如式(I)化合物)、化合物II、化合物III及/或化合物IV基因型中之任一者有反應。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為任何CF致病突變且基於活體外及/或臨床資料預期將對及/或對(i)本文所揭示之新穎化合物(諸如式(I)化合物)與(ii)化合物II、及/或化合物III及/或化合物IV基因型之任何組合有反應。

【0114】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自表A中列舉之突變中之任一者的CFTR基因突變。

表A. CF突變

	1259insA	1548delG
078delT	1288insTA	1577delTA
1078delT	1341+1G->A	1609del CA
11234V	1342-2A->C	1677delTA
1154insTC	1461ins4	1716G/A
1161delC	1471delA	1717-1G→A
1213delT	1497delGG	1717-8G→A
1248+1G→A	1507del	1782delA
1249-1G→A	1525-1G→A	1811+1.6kbA->G
124del23bp	1525-2A→G	1811+1G->C

1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G->A
1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT
1119delA
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7
1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-
2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA->G+
2183AA→G
2183AA→G ^a
2183delAA->G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2622+1G->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A

2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA
1138insG
3120G→A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-1G->A
3876delA
3878delG
3905InsT
3905insT
394delTT
4005+1G->A
4005+2T->C
4005+1G→A
4005+1G->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+1G->A
406-1G→A
406-1G->A

4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+1G->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT
1548delG
675del4
711+1G->T
711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G

D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C

G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P

L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414

Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X

R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I
V1153E
V1240G
V1293G
V201M
V232D
V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X

W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

【0115】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G、1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、

I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、
L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、
M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、
P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、
Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、
R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、
R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、
S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、
S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、
V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、
V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、
Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、
Y569C及Y913C。

【0116】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：
G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、
S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、
R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、
S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、
621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、
2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、
1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、
4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、
3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A-

>G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、
1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G-
>A、1898+1G->T、4005+2T->C及621+3A->G。

【0117】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：
1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、
4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、
D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、
E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、
F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、
G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、
G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、
H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、
I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、
I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、
L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、
M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、
P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、
Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、
R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、
R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、
S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、
S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、
V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、

V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C及Y913C。

【0118】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有CFTR基因突變G551D。在一些實施例中，患者為G551D基因突變同型接合的。在一些實施例中，患者為G551D基因突變異型接合的。在一些實施例中，患者為G551D基因突變異型接合的，在一個對偶基因上具有G551D突變且在另一對偶基因上具有任何另一CF致病突變。在一些實施例中，患者為一個對偶基因上之G551D基因突變異型接合的，且另一對偶基因上之另一CF致病基因突變為以下中之任一者：F508del、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T。在一些實施例中，患者為G551D基因突變異型接合的，且另一CFTR基因突變為F508del。在一些實施例中，患者為G551D基因突變異型接合的，且另一CFTR基因突變為R117H。

【0119】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有CFTR基因突變F508del。在一些實施例中，患者為F508del基因突變同型接合的。在一些實施例中，患者為F508del基因突變異型接合的，其中該患者在一對偶基因上具有F508del基因突變且在另一對偶基因上具有任何CF致病基因突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另

一CFTR基因突變為任何CF致病突變，包括(但不限於)：G551D、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為G551D。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為R117H。

【0120】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：

D443Y;G576A;R668C，

F508C;S1251N，

G576A; R668C，

G970R; M470V，

R74W;D1270N，

R74W;V201M，及

R74W;V201M;D1270N。

【0121】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V及G1069R。在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R及S1251N。在一些實施例中，患者具有選自E193K、F1052V及G1069R之CFTR基因突

變。在一些實施例中，該方法促使氯離子輸送相對於患者之基線氯離子輸送有所增加。

【0122】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N及D1152H。

【0123】 在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C及621+3A->G。在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變：1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G及3849+10kbC->T。在一些實施例中，患者具有選自2789+5G->A及3272-26A->G之CFTR基因突變。

【0124】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、

S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、
R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、
S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G-
>A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、
2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、
1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G-
>A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、
3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A-
>G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、
1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G-
>A、1898+1G->T、4005+2T->C及621+3A->G。

【0125】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕
囊性纖維化嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自
以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之CFTR突變：

G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、
S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、
R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、
S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G-
>A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、
2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、
1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G-
>A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、
3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A-

>G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、
1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G-
>A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G及選自F508del、R117H
及G551D之CFTR突變。

【0126】 在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V及G1069R。在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R及S1251N。在一些實施例中，患者具有選自E193K、F1052V及G1069R之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變。

【0127】 在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N及D1152H。

【0128】 在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-

26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C及621+3A->G。在一些實施例中，患者具有選自以下之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H及G551D之人類CFTR突變：1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G及3849+10kbC->T。在一些實施例中，患者具有選自2789+5G->A及3272-26A->G之CFTR基因突變以及選自F508del、R117H之人類CFTR突變。

【0129】 在一些實施例中，患者為異型接合的，在一個對偶基因上具有一CF致病突變且在另一對偶基因上具有一CF致病突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為任何CF致病突變，包括(但不限於)：一個CFTR對偶基因上之F508del及第二CFTR對偶基因上與最小CFTR功能、殘餘CFTR功能或CFTR通道閘控活性之缺陷相關的CFTR突變。在一些實施例中，CF致病突變係選自表A。在一些實施例中，CF致病突變係選自表B。在一些實施例中，CF致病突變係選自表C。在一些實施例中，CF致病突變係選自圖2。在一些實施例中，患者為異型接合的，其在一個CFTR對偶基因上具有選自來自圖2之表格中列舉之突變的CF致病突變，且另一CFTR對偶基因上之CF致病突變係選自表B中列舉之CFTR突變：

表B：CFTR突變

Q39X	Q220X	S489X
W57X	C276X	Q493X
E60X	Q290X	W496X
R75X	G330X	Q525X
E92X	W401X	G542X
Q98X	Q414X	Q552X
Y122X	S434X	R553X
L218X	S466X	E585X

G673X	4374+1G→T	R560S
R709X	663delT	A561E
K710X	2183AA→G	Y569D
L732X	CFTRdel2,3	L1065P
R764X	3659delC	R1066C
R785X	394delTT	R1066M
R792X	2184insA	L1077P
E822X	3905insT	H1085R
W846X	2184delA	M1101K
R851X	1078delT	N1303K
Q890X	1154insTC	3849+10kbC→T
S912X	2183delAA→G	3272-26A→G
W1089X	2143delT	711+3A→G
Y1092X	1677delTA	E56K
E1104X	3876delA	P67L
R1158X	2307insA	R74W
R1162X	4382delA	D110E
S1196X	4016insT	D110H
W1204X	2347delG	R117C
S1255X	3007delG	L206W
W1282X	574delA	R347H
Q1313X	2711delT	R352Q
621+1G→T	3791delC	A455E
711+1G→T	CFTRdele22-23	D579G
711+5G→A	457TAT→G	E831X
712-1G→T	2043delG	S945L
405+1G→A	2869insG	S977F
405+3A→C	3600+2insT	F1052V
406-1G→A	3737delA	R1070W
621+1G→T	4040delA	F1074L
1248+1G→A	541delC	D1152H
1341+1G→A	A46D	D1270N
1717-1G→A	T338I	G178R
1811+1.6kbA→G	R347P	S549N
1811+1G→C	L927P	S549R
1812-1G→A	G85E	G551D
1898+1G→A	S341P	G551S
2622+1G→A	L467P	G1244E
3120+1G→A	I507del	S1251N
3120G→A	V520F	S1255P
3850-1G→A	A559T	G1349D
4005+1G→A	R560T	

表C：CFTR突變

準則	突變				
截斷突變 • %PI >50%及/或 SwCl ⁻ >86 mmol/L	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X

準則	突變				
• 無全長蛋白	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
剪接突變	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
• %PI >50%及/或 SwCl ⁻ >86 mmol/L • 無或極少 成熟mRNA	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C (G970R)	3600+2insT
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
較小(≤3核苷酸)插入/缺失 (ins/del)框移突變 • %PI >50%及/或 SwCl ⁻ >86 mmol/L • 經篡改及/或截斷蛋白	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
	442delA	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
	CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
	CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
非較小(>3核苷酸)插入/缺失 (ins/del)框移突變 • %PI >50%及/或 SwCl ⁻ >86 mmol/L • 經篡改及/或截斷蛋白	124del23bp	2055del9→A		4010del4	
	852del22	2105-2117del13insAGAAA		4209TGTT→AA	
	991del5	2721del11			
II類、III類、IV類突變對單獨待或與化合物II或化合物IV組合之化合	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
	G85E	A559T ^b	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
	I507del	A561E	M1101K		

準則	突變
物III無反應	
• %PI>50	
%及/或SwCl	
>86 mmol/L	
AND	
• 在活體外	
對單獨的或與	
化合物II或化	
合物IV組合之	
化合物III無反	
應	
註釋：%PI：F508del-CFTR異型接合患者占胰臟功能不全之登記CFTR2患者之百分比；	
SwCl ^a ：登記CFTR2患者中F508del-CFTR異型接合患者之平均汗液氯離子	
^a 亦被稱為2183delAA→G。	
^b 未公佈資料。	

【0130】 在一些實施例中，患者為：具有F508del/MF (F/MF)基因型(F508del異型接合的，且預期MF突變對CFTR調節劑，諸如化合物III無反應)；F508del/F508del (F/F)基因型(F508del同型接合的)；及/或具有F508del/閘控(F/G)基因型(F508del異型接合的，且已知閘控突變為CFTR調節劑反應性的(例如，化合物III反應性的)。在一些實施例中，具有F508del/MF (F/MF)基因型之患者具有預期對化合物II、化合物III及化合物II與化合物III兩者無反應之MF突變。在一些實施例中，具有F508del/MF (F/MF)基因型之患者具有表C中之MF突變中之任一者。

【0131】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為任何CF致病突變，包括截斷突變、剪接突變、較小(≤3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變、非較小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變及對單獨待或與化合物II或化合物IV組合之化合物III無反應之II類、III類、IV類突變。

【0132】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為截斷突變。在一些具體實施例中，截斷突變為表C中列

舉之截斷突變。

【0133】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為剪接突變。在一些具體實施例中，剪接突變為表C中列舉之剪接突變。

【0134】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為較小(≤ 3 核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。在一些具體實施例中，較小(≤ 3 核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變為表C中列舉之較小(≤ 3 核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。

【0135】 在式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及其氙化衍生物之一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為基於活體外及/或臨床資料預期將對及/或對以下之任何組合有反應的任何CF致病突變：(i)選自本文所揭示之彼等(例如，式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及其氙化衍生物)的新穎化合物，以及(ii)化合物II，及/或化合物III，及/或化合物IV。

【0136】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為基於活體外及/或臨床資料預期將對及/或對選自本文所揭示之彼等(例如，衍生物)之新穎化合物與化合物II及化合物III之三重組合有反應的任何CF致病突變。

【0137】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為非較小(> 3 核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。在一

些具體實施例中，非較小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變為表C中列舉之非較小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。

【0138】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為對單獨的或與化合物II或化合物IV組合之化合物III無反應之II類、III類、IV類突變。在一些具體實施例中，對單獨的或與化合物II或化合物IV組合之化合物III無反應的II類、III類、IV類突變為表C中列舉的對單獨的或與化合物II或化合物IV組合之化合物III無反應的II類、III類、IV類突變。

【0139】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為表C中列舉之任何突變。

【0140】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為表A、表B、表C及圖2中列舉之除F508del以外之任何突變。

【0141】 在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為表A中列舉之任何突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為表B中列舉之任何突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為表C中列舉之任何突變。在一些實施例中，患者為F508del異型接合的，且另一CFTR基因突變為圖2中列舉之任何突變。

【0142】 在一些實施例中，患者為F508del同型接合的。

【0143】 在一些實施例中，患者為異型接合的，其在一個CFTR對偶基因上具有選自來自圖2之表格中列舉之突變的CF致病突變，且另一CFTR對偶基因上之另一CF致病突變係選自表C中列舉之CFTR突變。

【0144】 在一些實施例中，本文中揭示之組合物適用於為展現呼吸及非呼吸上皮之頂端膜中之殘餘CFTR活性的患者治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化。上皮表面上殘餘CFTR活性之存在可容易地使用此項技術中已知之方法，例如標準電生理學、生物化學或組織化學技術偵測。此類方法使用活體內或離體電生理學技術、汗液或唾液Cl⁻濃度之量測或離體生物化學或組織化學技術監測細胞表面密度來鑑別CFTR活性。使用此類方法，殘餘CFTR活性可容易在多種不同突變異型接合或同型接合的患者，包括最常見突變F508del以及諸如G551D突變或R117H突變之其他突變同型接合或異型接合的患者中偵測到。在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於為幾乎不展現殘餘CFTR活性之患者治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於為幾乎不展現呼吸上皮之頂端膜中之殘餘CFTR活性的患者治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化。

【0145】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於使用藥理學方法為展現殘餘CFTR活性之患者治療囊性纖維化或減輕囊性纖維化之嚴重度。此類方法增加細胞表面上存在之CFTR的量，藉此誘導患者中迄今不存在之CFTR活性或加強患者中殘餘CFTR活性之現有水準。

【0146】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於為具有展現殘餘CFTR活性之某些基因型的患者治療囊性纖維化或減輕囊性纖維化之嚴重度。

【0147】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於為具有某些臨床表現型，例如通常與上皮頂端膜中殘餘CFTR活性之量相關的輕度至

中度臨床表現型之患者治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重度或在症狀方面治療囊性纖維化。此類表現型包括展現胰臟功能不全之患者。

【0148】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物適用於治療經診斷患有胰臟功能不全、特發性胰臟炎及先天性雙側輸精管缺乏或輕度肺病的患者(其中患者展現殘餘CFTR活性)、減輕其嚴重度或在症狀方面進行治療。

【0149】 在一些實施例中，本發明係關於一種活體外或活體內加強或誘導陰離子通道活性之方法，其包含使通道與本文所揭示之組合物接觸。在一些實施例中，陰離子通道為氯離子通道或碳酸氫根通道。在一些實施例中，陰離子通道為氯離子通道。

【0150】 在一些實施例中，患者為異型接合的，且在一個對偶基因上具有F508del突變且在另一對偶基因上具有選自表5之突變：

表5：CFTR突變

突變				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		

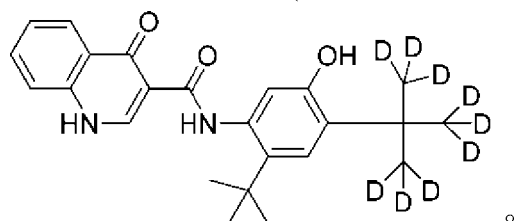
突變				
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a		852del22		
CFTRdele14b-17b		991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

【0151】 所需醫藥組合物之精確量將視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病之嚴重度、特定藥劑、其投與模式及類似因素而在個體間不同。本發明之化合物可以單位劑型調配以易於投與且使劑量均勻。如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之具體有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳

食；所用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，諸如哺乳動物且更進一步諸如人類。

【0152】 在一些實施例中，本發明包括本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽的氘化衍生物。氘化化合物之非限制性實例揭示於圖1中。

【0153】 在一些實施例中，如本文所用之化合物III-d包括揭示於美國專利第8,865,902號(其以引用之方式併入本文中)中之氘化化合物，如：



化合物III-d與其他CFTR校正劑組合(包括與化合物II組合)之臨床功效已描述於Davies等人New Engl. J. Med. 379(17):1599-1611 (2018)及Davies等人New Engl. J. Med. 379(17):1612-1620 (2018)中。

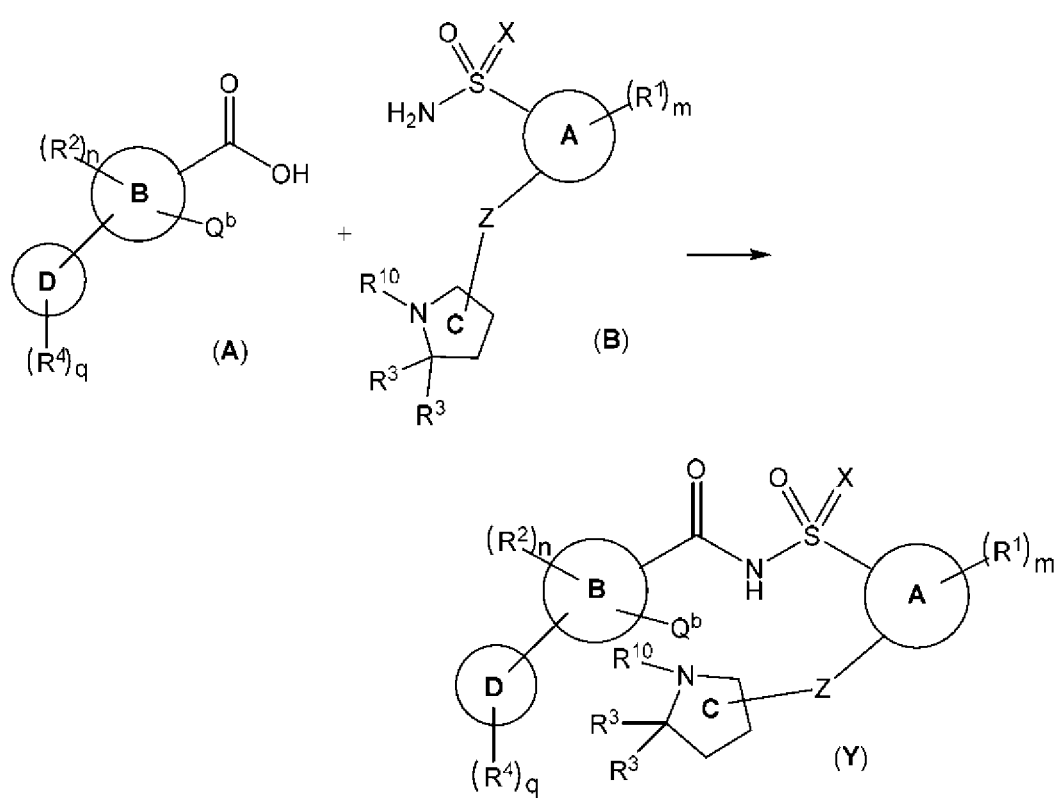
【0154】 本發明之例示性實施例包括：本文所揭示之新穎化合物(例如，式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氘化衍生物，包括圖1中之化合物及本文中專門描繪之彼等)可藉由此項技術中已知之適合方法來製備。舉例而言，其可根據下文在實例中描述之例示性合成來製備。舉例而言，式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之新穎化合物及其醫藥學

上可接受之鹽的氘化衍生物可以與用式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的方式相似之方式，藉由採用其中一或多個氫原子經氘置換之中間物及/或試劑製備。舉例而言，參見T.G. Gant「Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug,」 *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3595-3611，其相關部分以引用之方式併入本文中。

【0155】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及前述任一者之氘化衍生物係如流程1至12中所描繪來製備，其中之變數各自且獨立地與式(I)之彼等變數一樣。此項技術中已知之適合條件可用於流程中描繪之各步驟。本文所揭示之方法可用於製備式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)之化合物及表5及圖1中描繪之任何化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。

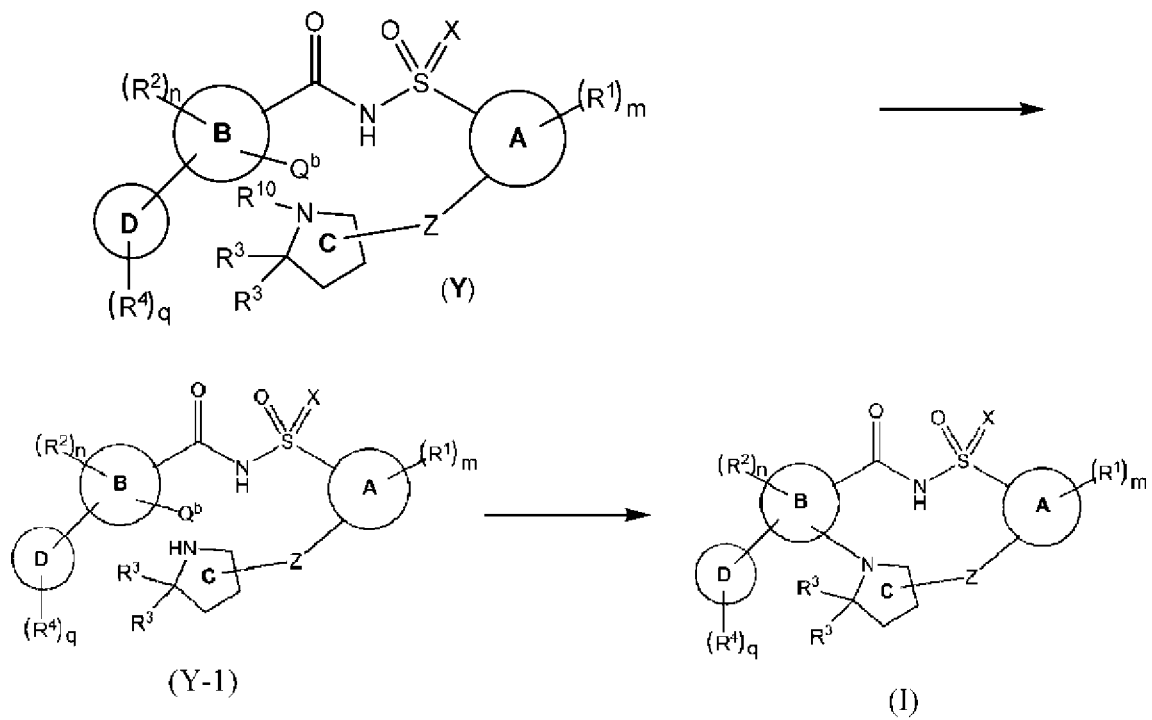
【0156】 在一些實施例中，如流程1中所示，方法包含使式(A)化合物或其鹽與式(B)化合物或其鹽反應以產生式(Y)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(A)及式(B)之反應可在羧酸與磺醯胺之間的任何適合偶合反應下(諸如利用CDI)進行。在一些實施例中，偶合反應在鹼(諸如DBU)存在下進行。

流程1



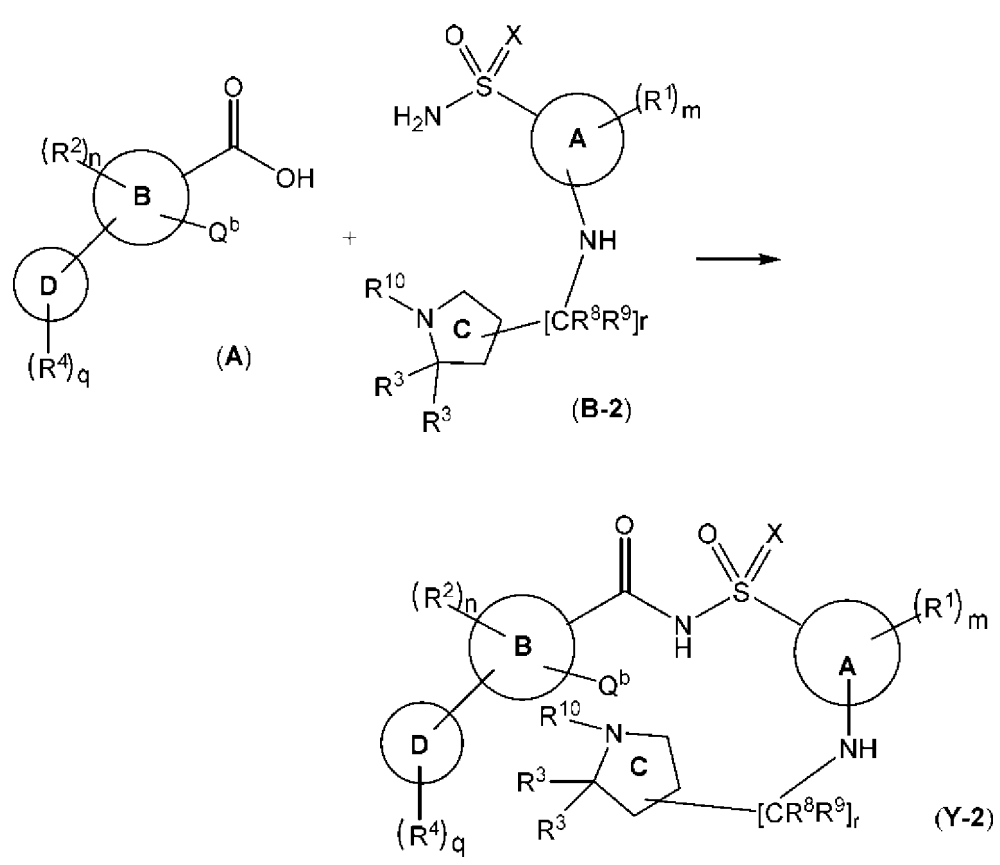
【0157】 在一些實施例中，如流程2中所示，方法包含使式(Y)化合物去除保護基以產生式(Y-1)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(Y)之去除保護基可在任何適合去除保護基條件下進行，該等條件根據保護基R¹⁰對熟習此項技術者顯而易見。在一些實施例中，保護基R¹⁰ 為Boc，且去除保護基條件為酸性。在一些實施例中，如流程2中所示，方法包含使式(Y-1)化合物反應以產生式(I)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(Y-1)化合物之反應可在胺與鹵素之間的任何適合偶合反應下進行。在一些實施例中，此偶合反應在鹼(諸如K₂CO₃)存在下進行。

流程2



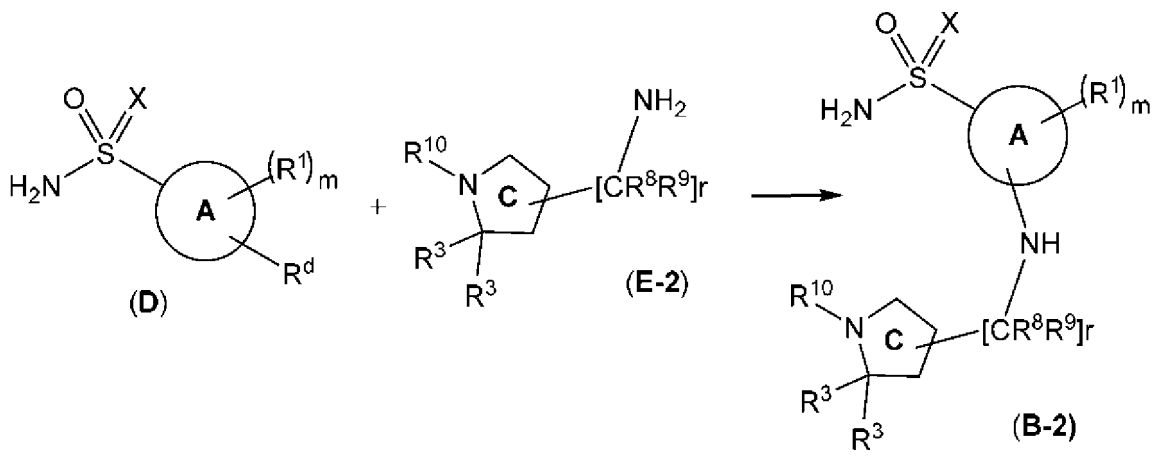
【0158】 在一些實施例中，如流程3中所示，方法包含使式(A)化合物或其鹽與式(B-2)化合物或其鹽反應以產生式(Y-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(A)及式(B-2)之反應可在羧酸與磺醯胺之間的任何適合偶合反應下(諸如利用CDI)進行。在一些實施例中，偶合反應在鹼(諸如DBU)存在下進行。

流程3



【0159】 在一些實施例中，如流程4中所示，方法包含使式(D)化合物或其鹽與式(E-2)化合物或其鹽反應以產生式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(D)與式(E-2)之反應可在胺與Rd之間的任何適合偶合反應下進行。

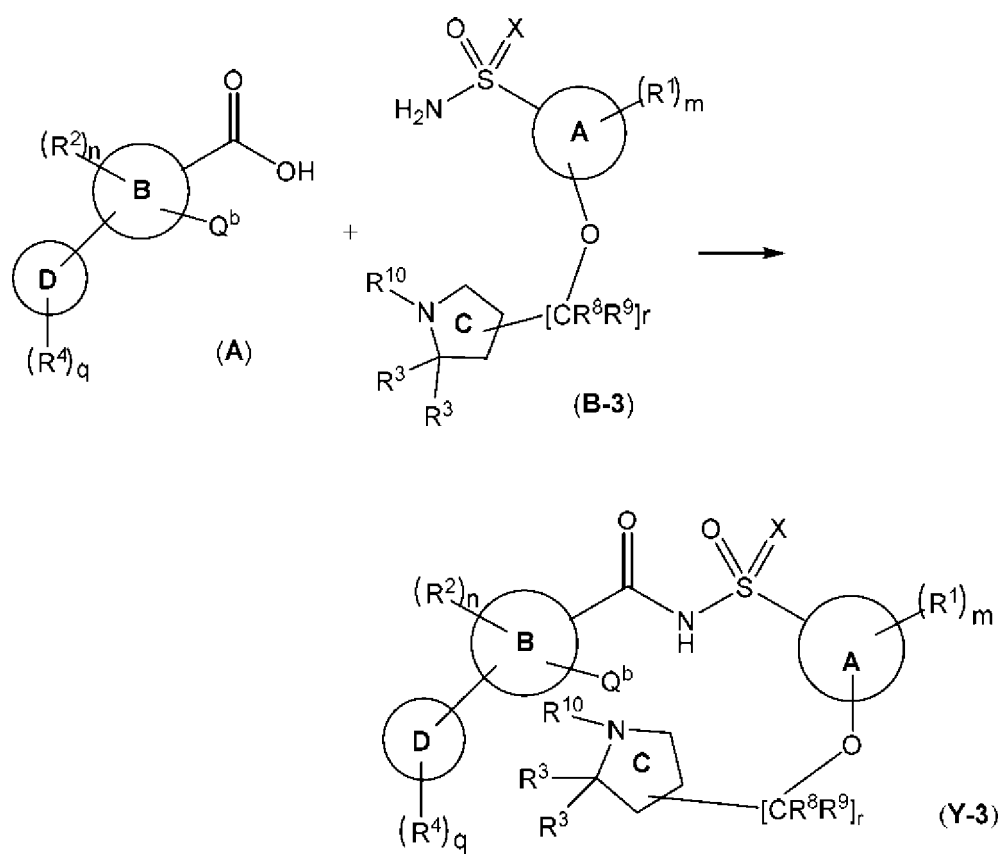
流程4



【0160】 在一些實施例中，如流程5中所示，方法包含使式(A)化合物或其鹽與式(B-3)化合物或其鹽反應以產生式(Y-3)化合物、其鹽或前述

任一者之氘化衍生物。式(A)及式(B-3)之反應可在羧酸與磺醯胺之間的任何適合偶合反應下(諸如利用CDI)進行。在一些實施例中，偶合反應在鹼(諸如DBU)存在下進行。

流程5

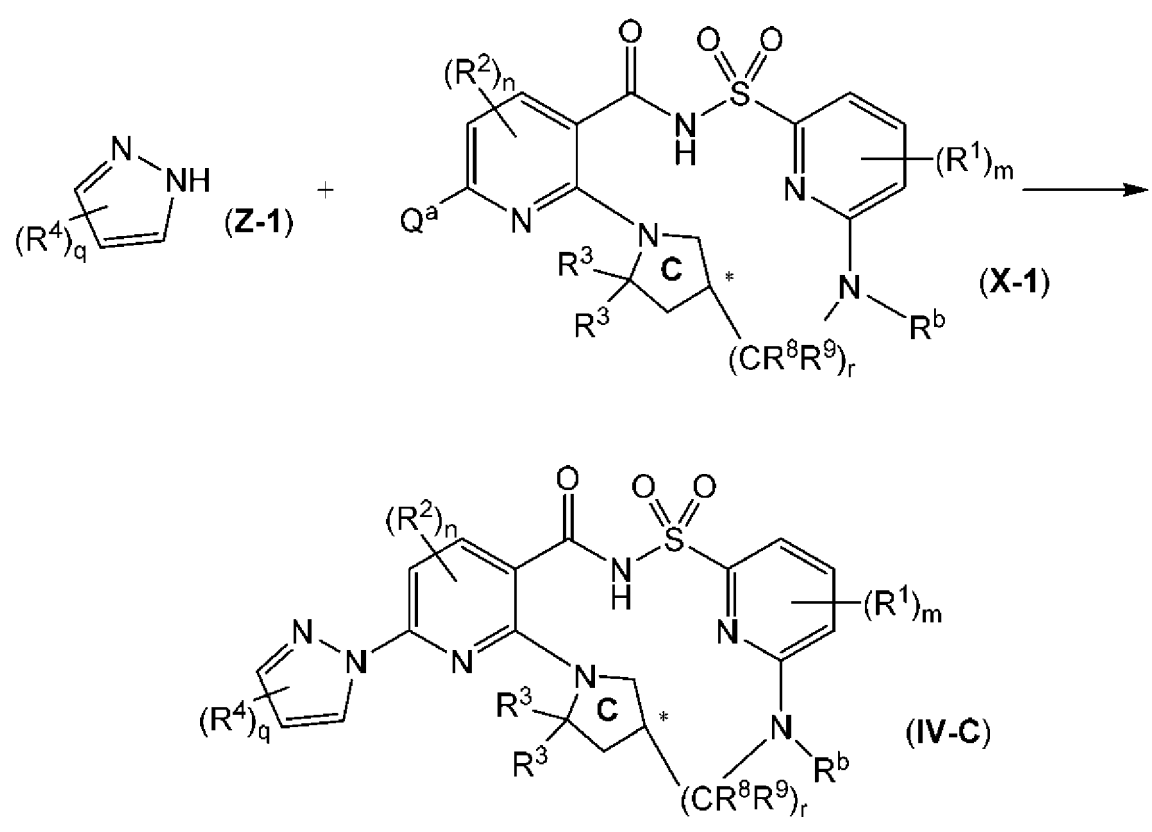


【0161】 在一些實施例中，如流程6中所示，方法包含使式(D)化合物或其鹽與式(E-3)化合物或其鹽反應以產生式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(A)與式(B-3)之反應可在醇與R^d之間的任何適合偶合反應下進行。

流程6

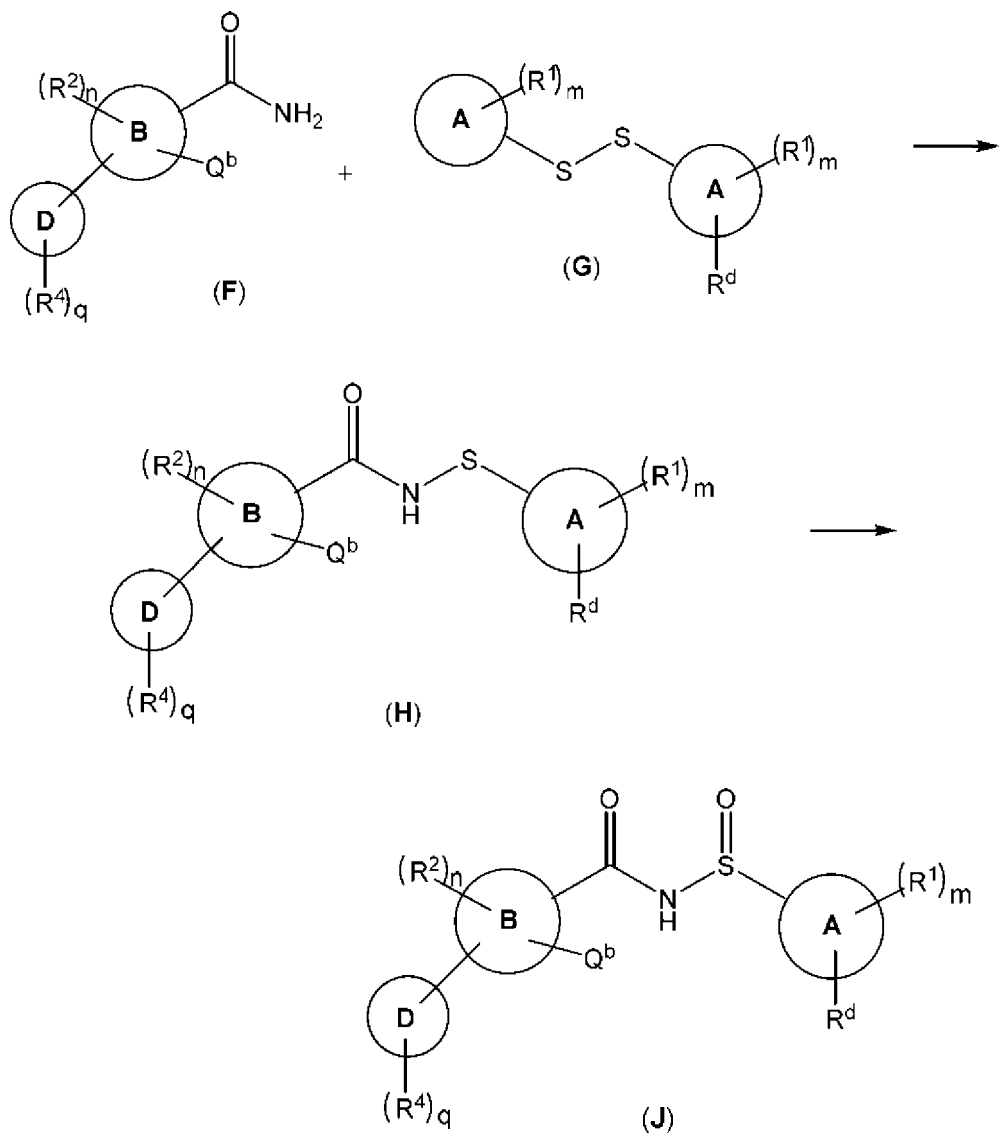
合物與式(X-1)化合物反應以產生式(IV-C)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(Z-1)與式(X-1)化合物之反應可在氮與鹵素之間的任何適合偶合反應下進行。

流程8



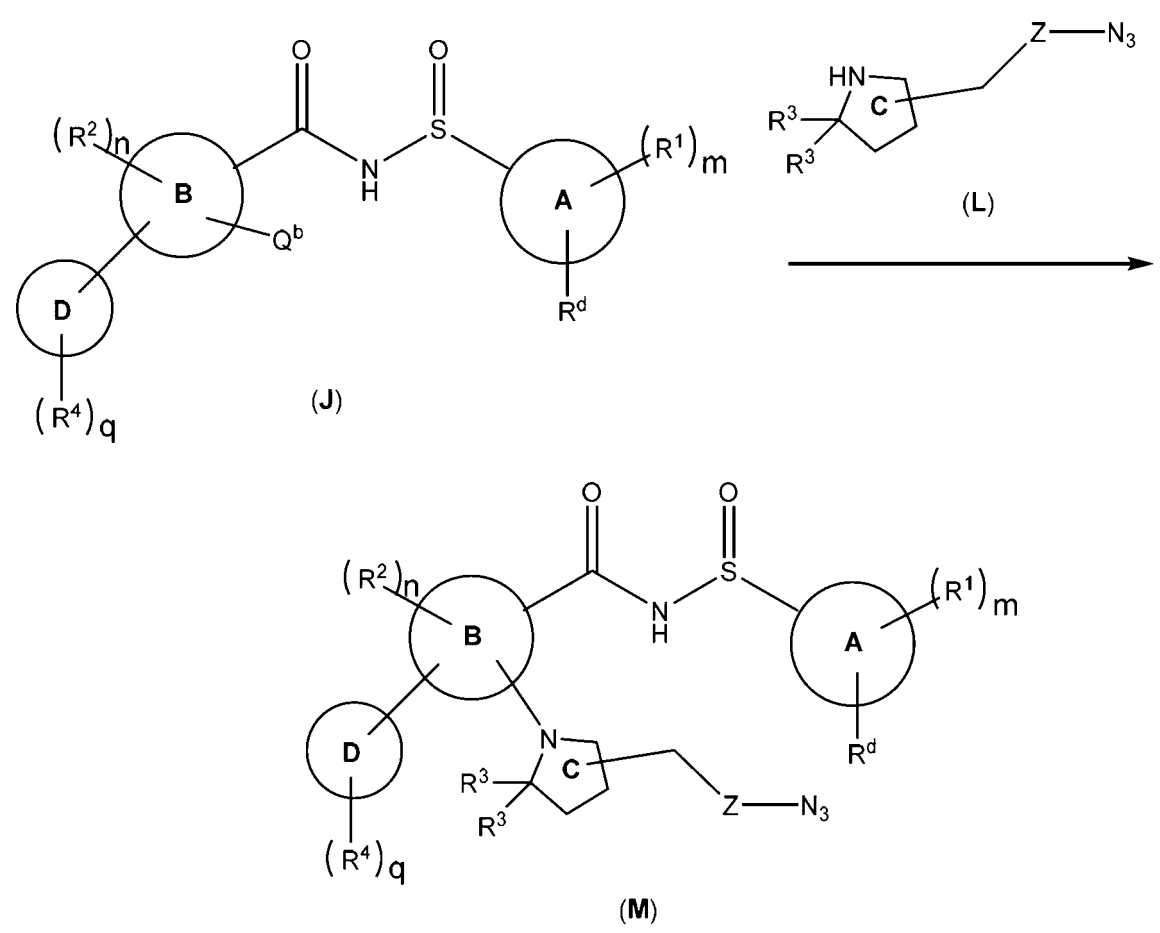
【0164】 在一些實施例中，如流程9中所示，方法包含使式(F)化合物或其鹽與式(G)化合物或其鹽反應，以產生式(H)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。式(F)與式(G)之反應可在醯胺與硫原子之間的任何適合反應(諸如，利用溴)下進行。在一些實施例中，反應在鹼(諸如吡啶)存在下進行。式(H)化合物或其鹽可經氧化以形成式(J)化合物或其鹽。在一些實施例中，氧化劑為間氯過氧苯甲酸(*m*-CPBA)。

流程9



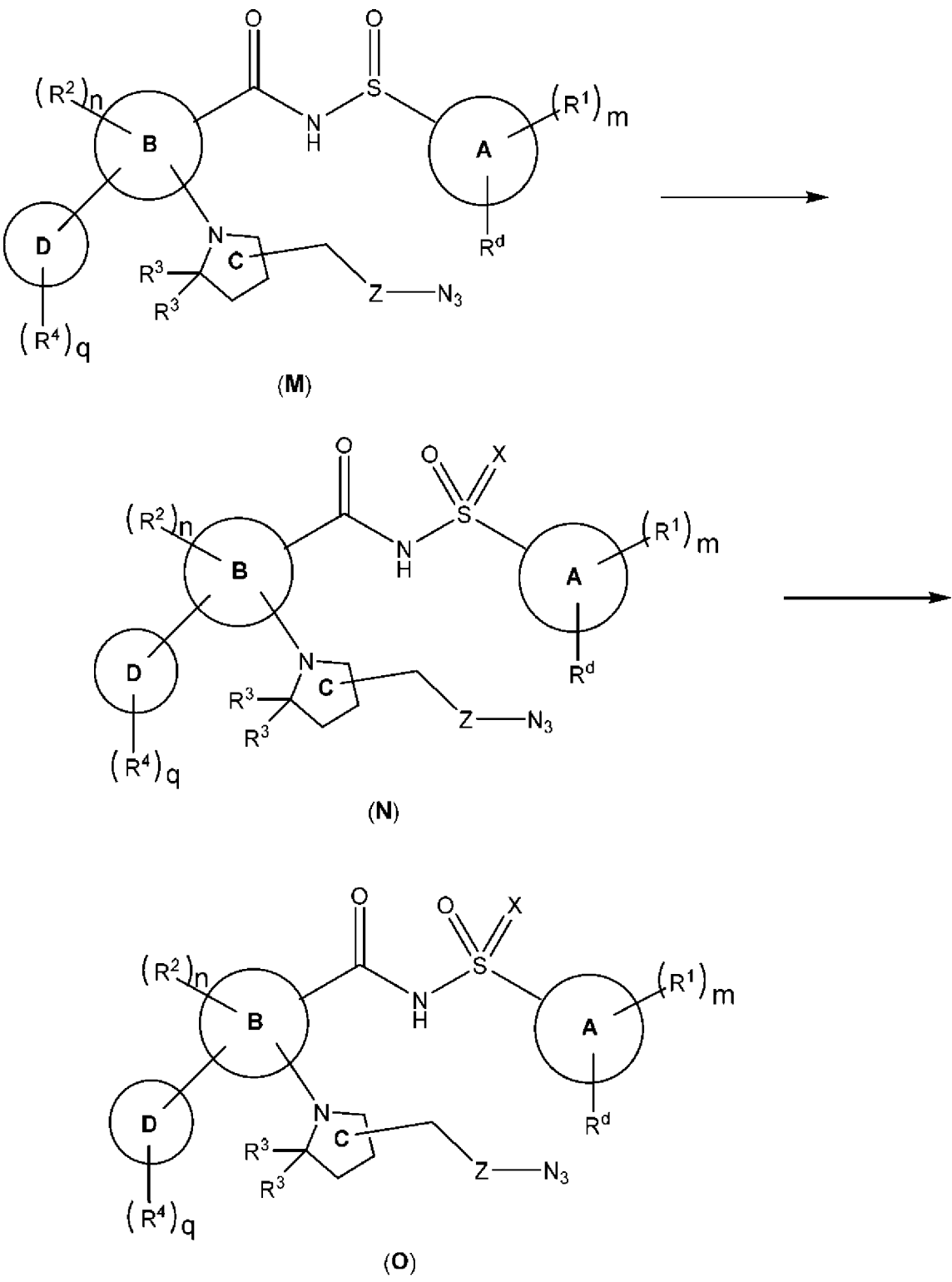
【0165】 在一些實施例中，如流程10中所示，方法包含使式(J)化合物與式(L)化合物反應以產生式(M)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物。在一些實施例中，反應係在鹼(諸如氫化鈉)存在下進行。

流程10



【0166】 在一些實施例中，如流程11中所示，方法包含使式(M)化合物或其鹽與胺反應以產生式(N)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中X為NH或N(C₁-C₄烷基)。在一些實施例中，式(M)與胺之反應可在N-氯丁二醯亞胺存在下進行。式(N)化合物可轉換成式(O)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物。在一些實施例中，反應係在還原條件下進行。在一些實施例中，反應係在鈀/碳及氫存在下進行。

流程11



【0167】 在一些實施例中，如流程12中所示，方法包含使式(O)化合物或其鹽反應以產生式(P)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，式(O)之反應可在鹼存在下進行。在一些實施例中，鹼為三乙胺。在一些實施例中，式(O)之反應可在加熱情況下進行。

- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各R³為甲基；
- 各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：
 - 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；
 - R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且
 - 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1、2、3或4；且

- Z 為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r 為1、2、3、4、5或6；

- 各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b$ -基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

2. 如實施例1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環A為苯環、吡啶基環或吡唑基環，其中環A視情況經 $(R^1)_m$ 取代。

3. 如實施例1或2之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^1 係獨立地選自氘、 C_1-C_2 烷基及羥基，且 m 為0或1。

4. 如實施例1至3中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 n 為0。

5. 如實施例1至4中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經 $(R^4)_q$ 取代之5員雜芳基環。

6. 如實施例1至4中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為苯環、吡啶基環、吡唑基環、咪唑啉酮環、吡咯啉酮環或吡啶酮環，其中環D經 $(R^4)_q$ 取代。

烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

10. 如實施例1至9中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，且其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

11. 如實施例1至8中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，且其中：

- 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

- R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

- R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素。

12. 如實施例1至8中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R⁴係獨立地選自：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

16. 如實施例1至14中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及甲基。

17. 如實施例1至14中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b為氫。

18. 如實施例1至14中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一

- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、羥基、側氧基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

- q為1、2、3或4；

- Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為1、2、3、4、5或6；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

21. 如實施例20之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環A為苯環、吡啶基環或吡啶基環，其中環A視情況經(R¹)_m取代。

22. 如實施例20或21之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R¹係獨立地選自氘、C₁-C₂烷基及羥基，且m為0或1。

23. 如實施例20至22中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中n為0。

24. 如實施例20至23中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經(R⁴)_q取代之5員雜芳基環。

25. 如實施例20至23中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為吡啶基環或吡啶酮環，其中環D經R⁴取代。

26. 如實施例20至23中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為

基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

29. 如實施例20至28中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

30. 如實施例20至28中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

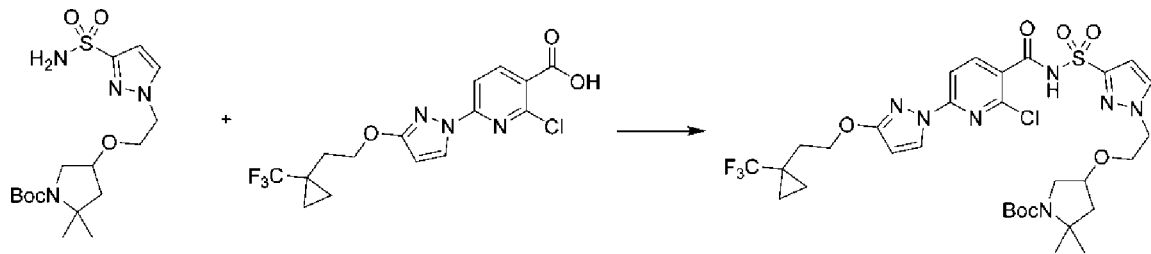
- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

31. 如實施例20至28中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氖化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

氟甲基)環丙基]乙氧基]吡咯啉-2-酮(63 mg, 0.2656 mmol)、碳酸鉍(275 mg, 0.8440 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(20 mg, 0.03457 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷 (2 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續3 min。隨後在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.02184 mmol)，且使氮氣再鼓泡2 min，並在氮氣下封蓋。在115°C攪拌混合物15 h。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(150 µL, 2.638 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碲(3.0 mL)中，並經Whatman 0.45µm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (30%至99乙腈/水，經15 min (鹽酸作為改質劑))純化樣本。合併所要產物溶離份並減壓濃縮，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中，並相繼用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}吡咯啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物158) (31 mg, 19%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 2H), 3.97 (dt, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.71 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.03 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.49 (dq, J = 12.8, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 0.96 - 0.91 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值

前將溶液冷卻至0℃。攪拌反應混合物20 h，1 h後使其升溫至室溫(澄清溶液在10 min後變為渾濁之橙色)。藉由加水來淬滅反應混合物。添加二氯甲烷，接著添加鹽水，且分離有機層。用二氯甲烷(2 × 20 mL)進一步萃取水層，且將經合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。真空乾燥所得物質1 h，得到黃色油狀物，該黃色油狀物係與1H-吡唑-3-磺醯胺(1.1 g，7.475 mmol)合併於圓底燒瓶中，隨後添加碳酸鉀(2.23 g，16.14 mmol)，且將混合物將溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(13 mL)中。在150 mL密封容器中於50℃攪拌反應混合物48 h。將混合物冷卻至室溫，倒入水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化橙色殘餘物，得到作為第二溶離高極性區位異構體的2,2-二甲基-4-[2-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(475 mg，33%)。ESI-MS *m/z*計算值388.17804，實驗值389.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.52 min (LC方法A)。

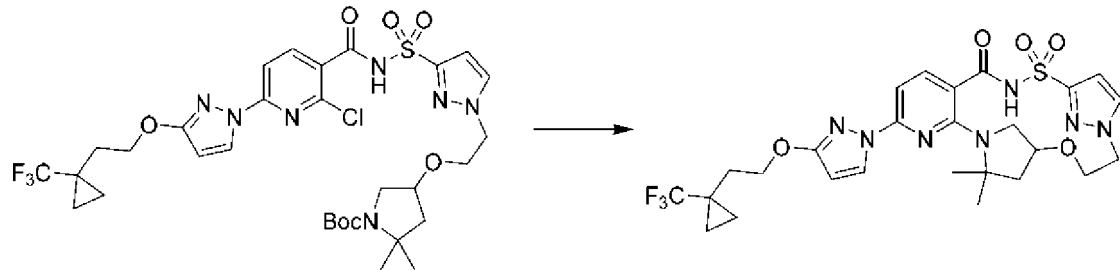
步驟2：4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0995】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(691.7 mg，1.841 mmol)及羰基二咪唑(310.0 mg，1.912 mmol)合併於無水四氫呋喃(15 mL)中且在40℃攪拌60 min。隨後添加

2,2-二甲基-4-[2-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(550 mg, 1.416 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(538.9 mg, 529.4 μ L, 3.540 mmol)之四氫呋喃溶液(7 mL)。在40°C加熱反應物14 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(493 mg, 47%)。ESI-MS m/z 計算值745.22723，實驗值746.29 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.83 min (LC方法A)。

步驟3：20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧雜-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物164)



【0996】 將4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(467 mg, 0.6258 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(4.5 mL, 4 M於二噁烷中, 18.00 mmol)，並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且與碳酸鉀(520 mg, 3.763 mmol)、氟化鉀(154 mg, 1.014 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(10 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至140°C，並攪拌16 h。使反應混

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

35. 如實施例20至33中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及甲基。

36. 如實施例20至33中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b為氫。

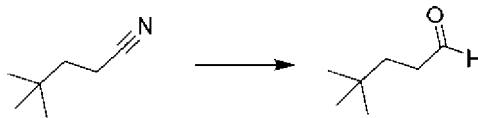
37. 如實施例20至33中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一

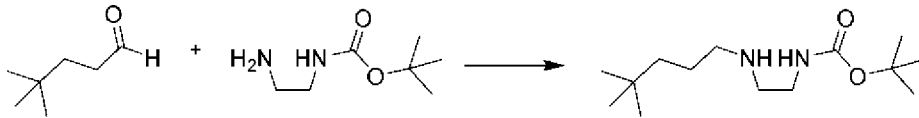
【1000】 在60℃將1-溴-3,3-二甲基-丁烷(25 g, 151.45 mmol)緩慢添加至氰化鈉(8.17 g, 166.71 mmol)於二甲亞砜(80 mL)中之懸浮液，使內部溫度保持在55℃與65℃之間。在70℃加熱反應混合物90 min，隨後冷卻至室溫。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用二乙醚(3 × 150 mL)萃取。合併有機層，用5 N鹽酸(75 mL)及水(75mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈透明油狀物之4,4-二甲基戊腈(17.82 g, 89%)。粗物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.93 (s, 9H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.28 (dd, J=8.8, 7.3 Hz, 2H)。

步驟2：4,4-二甲基戊醛



【1001】 在0℃將二異丁基氫化鋁(226 mL, 1 M於二氯甲烷中，226.00 mmol)添加至4,4-二甲基戊腈(16.75 g, 150.65 mmol)於二氯甲烷(560 mL)中之溶液。在0℃攪拌反應混合物90 min，隨後用3 M鹽酸淬滅。分離水層，且用二氯甲烷萃取。將經合併之有機層用10%鹽酸、水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之4,4-二甲基戊醛(16.23 g, 94%)。該粗物質不經任何進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.90 (s, 9H), 1.46-1.61 (m, 2H), 2.40 (td, J=8.1, 1.9 Hz, 2H), 9.78 (t, J=1.9 Hz, 1H)。

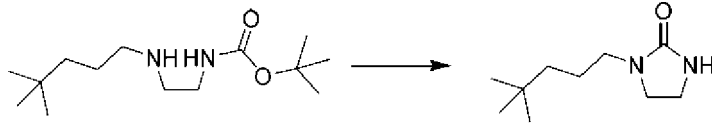
步驟3：N-[2-(4,4-二甲基戊基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯



【1002】 將4,4-二甲基戊醛(15.2 g, 133.12 mmol)添加至N-(2-胺基

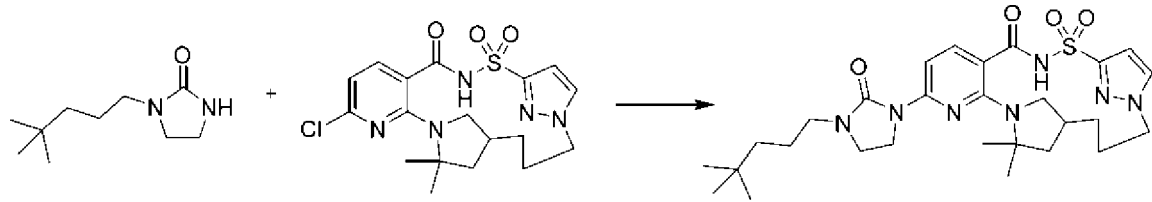
乙基)胺基甲酸第三丁酯(20.948 g, 20.7 mL, 130.75 mmol)於甲醇(300 mL)中之溶液，且在室溫攪拌反應混合物1 h。一旦反應混合物冷卻至0 °C，則緩慢添加硼氫化鈉(5.2 g, 137.45 mmol)，且在室溫攪拌混合物隔夜。減壓濃縮反應物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之*N*-[2-(4,4-二甲基戊基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(21.83 g, 65%)。該粗物質不經任何進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS *m/z*計算值258.2307，實驗值259.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.39 min (LC方法I)。

步驟4：1-(4,4-二甲基戊基)咪唑啉-2-酮



【1003】將固態第三丁醇鉀(28.6 g, 254.87 mmol)添加至*N*-[2-(4,4-二甲基戊基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(21.83 g, 84.481 mmol)於四氫呋喃(260 mL)中之溶液，且在60°C加熱反應混合物3 h。一旦冷卻至室溫，用鹽酸水溶液(1 M)將反應混合物酸化至pH =1至2，並減壓濃縮。用乙酸乙酯(3 × 250 mL)萃取含水殘餘物，且合併有機層，用鹽水(2×200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至10%甲醇/乙酸乙酯之梯度純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(4,4-二甲基戊基)咪唑啉-2-酮(7.36 g, 45%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) ppm 0.84 (s, 9H), 1.02-1.15 (m, 2H), 1.28-1.43 (m, 2H), 2.96 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 6.20 (br. s., 1H)。ESI-MS *m/z*計算值184.1576，實驗值185.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.34 min (LC方法H)。

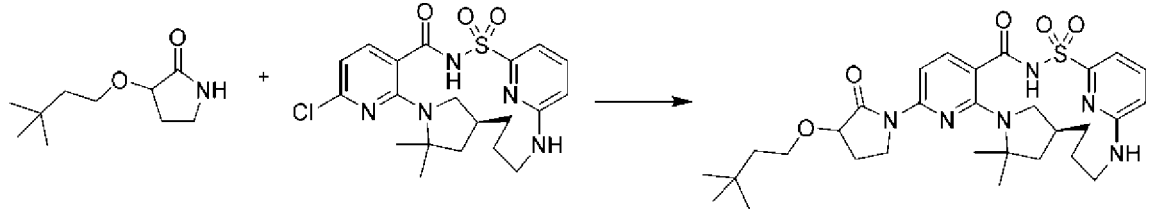
步驟5：4-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物169)



【1004】 在小瓶中藉由用氮氣吹掃2 min來使4-氯-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(30 mg, 0.07077 mmol)、1-(4,4-二甲基戊基)咪唑啉-2-酮(16 mg, 0.08683 mmol)、第三丁醇鈉(12 mg, 0.1249 mmol)及氯(2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II) (14 mg, 0.02150 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液脫氣。在室溫攪拌混合物約1 h。用0.5 mL乙酸淬滅反應混合物且使用少量二甲亞碲經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾，並藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μ L且管柱溫度=25 $^{\circ}$ C)純化濾液，得到呈灰白色固體之4-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物169) (6.8 mg, 16%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 3H), 3.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 - 1.35

燥(無水硫酸鈉)，過濾且減壓濃縮，以獲得淡棕色粗物質。自矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度)純化粗產物，得到呈白色固體之3-(3,3-二甲基丁氧基)吡咯啉-2-酮(143 mg, 16%)。ESI-MS m/z 計算值185.14159，實驗值186.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.95 min (LC方法B)。

步驟2：(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



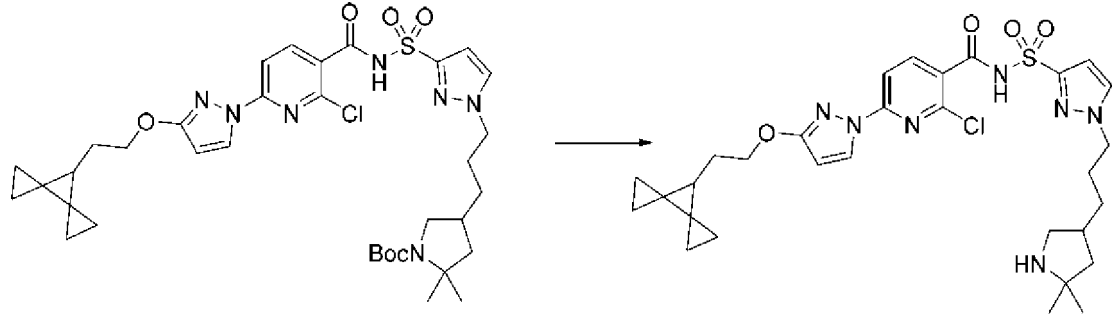
【1006】 以該次序向小瓶中添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100 mg, 0.2222 mmol)、3-(3,3-二甲基丁氧基)吡咯啉-2-酮(50 mg, 0.2699 mmol)、碳酸銨(290 mg, 0.8901 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(20 mg, 0.03457 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷(2 mL)。使氮氣吹掃通過非均質混合物，持續3 min。隨後在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.02184 mmol)，且將氮氣吹掃進入小瓶中，再持續2 min，接著在氮氣下封蓋。在115℃攪拌混合物15 h。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(130 μ L, 2.286 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞砜(3.0 mL)中，並經Whatman 0.45 μ m PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (30%至99%乙腈/水之梯度，經15 min (鹽酸作為改質劑))純化樣本。合併所要產物溶離份且減壓濃縮，並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中且用鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈灰

行對掌性SFC層析。採用以下SFC方案：ChiralCel OJ-H (250 × 10 mm)，5 μ m；移動相：20%乙腈:甲醇(90:10；無改質劑)，80%二氧化碳，流速10 mL/min，以提供作為待溶離之第一非對映異構體的(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1)(化合物170) (11 mg，8%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.88 (dt, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.94 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (dq, J = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.91 (d, J = 0.9 Hz, 9H), ESI-MS *m/z*計算值598.29376，實驗值599.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.21 min (LC方法B) 及作為待溶離之第二非對映異構體的(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2)(化合物171) (10 mg，7%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.3

甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮(27 mg, 0.1148 mmol)、碳酸銨(110 mg, 0.3376 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(9 mg, 0.01555 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷(2 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.009960 mmol)，且使氮氣鼓泡通過反應物，再持續2 min，且接著在氮氣下將混合物封蓋。在115°C攪拌混合物15 h。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(50 µL, 0.8792 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞砜(1.5 mL)中，並經Whatman 0.45µm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (30%至99%乙腈/水，經15 min (鹽酸作為改質劑))純化樣本。合併所要產物溶離份並減壓濃縮，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中，並相繼用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈灰白色固體的非對映異構體之混合物，即20,20-二甲基-4-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}吡咯啉-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(41 mg, 70%)，使用ChiralCel OJ-3H (250 × 10 mm)，5µm管柱；移動相：20%乙腈:甲醇(90:10；無改質劑)，80%二氧化碳；流速：10 mL/min；濃度：約24 mg/mL於乙腈:甲醇:二甲亞砜(81:9:10)中；注入體積：70 µL；壓力：100巴；波長：242 nm對該非對映異構體之混合物進行對掌性SFC純化。待溶離之第一非對映異構體為20,20-二甲基-4-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}吡咯啉-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非對映異構體1)(化合物181) (11 mg, 18%)。ESI-MS m/z計算值622.2549，實驗值623.4 (M+1)⁺；滯留時

1.111 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(430.8 mg，2.830 mmol)，且將反應物在室溫攪拌1 h，隨後加熱至50°C並攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg，43%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.6 Hz, 5H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 18H), 0.83 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.52 - 0.46 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值727.2919，實驗值728.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

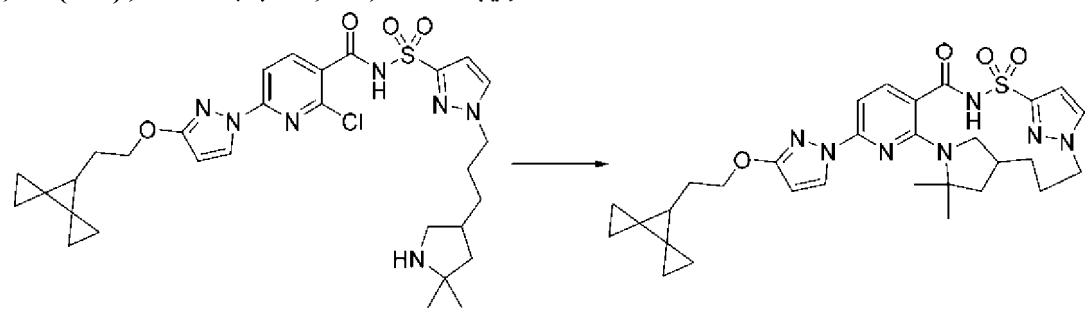
步驟2：2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【1015】 將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg，0.4806 mmol)溶解於二氯甲烷(1.527 mL)中，且向

該混合物添加三氟乙酸(2.192 g, 1.481 mL, 19.22 mmol), 且在室溫攪拌所得混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥, 且溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中, 並分離各層。(注意: 產物在此等條件下於乙酸乙酯中之溶解度不良, 添加一些甲醇會有所幫助, 需要蒸發有機層而無需使用固體乾燥劑)。藉由旋轉蒸發, 接著藉由真空乾燥濃縮有機層, 得到呈灰白色固體之2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(301.9 mg, 100%), 其直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 5H), 1.35 - 1.24 (m, 4H), 0.84 (t, J = 1.9 Hz, 4H), 0.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 0.51 (d, J = 1.1 Hz, 2H)。

步驟3: 4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

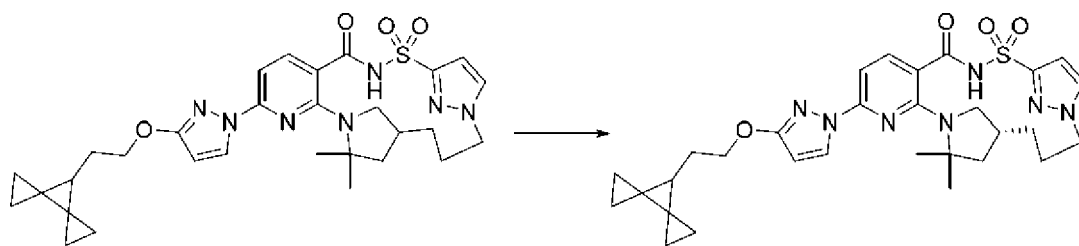


【1016】 將2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(310 mg, 0.4935 mmol)、碳酸鉀(341.1 mg, 2.468 mmol)、氟化鈾第 1028 頁(發明說明書)

(112.8 mg, 0.7426 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(9.3 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155°C且攪拌20 h。隨後將混合物冷卻至室溫並過濾，接著用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度來純化(產物在達到100%乙酸乙酯後溶離)，得到呈白色固體之4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(117 mg, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.89 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 5H), 0.85 (q, J = 2.0 Hz, 4H), 0.64 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 0.51 (d, J = 1.2 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值591.26276，實驗值592.4 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：2.37 min (LC方法B)。

【1017】 步驟4：(18*R*)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物 186)

- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

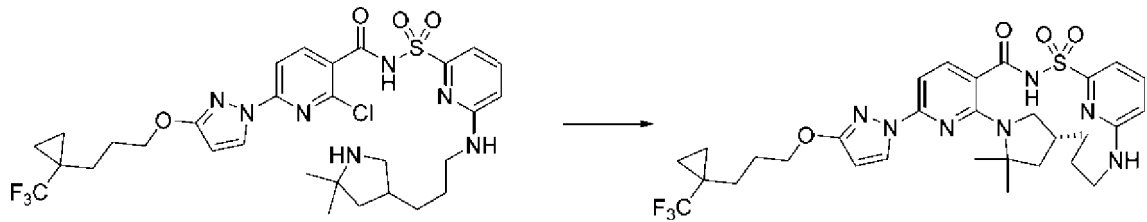


【1018】 藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 10 mm，5 μ m 粒徑)以及34%乙腈/甲醇(90:10)/66%二氧化碳移動相(10 mL/min，經8.0 min) (注入體積 = 70 μ L，24 mg/mL於乙腈/甲醇(90:10)中之溶液)對4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(103 mg,0.1741 mmol)進行對掌性分離，得到作為待分離之第一對映異構體的(18*R*)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物 186) (40.8 mg，79%)。ESI-MS m/z 計算值591.26276，實驗值593.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.3 min (LC方法B)。

實例171：製備(14*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物 190)

攪拌2 h。真空蒸發混合物且用碳酸氫鈉水溶液淬滅殘餘物。濾出產物之白色沈澱物且用乙酸乙酯洗滌。另外用乙酸乙酯萃取水相。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以在真空乾燥後得到2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(343 mg, 41%)。ESI-MS m/z 計算值683.2268，實驗值684.32 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

【1020】 步驟2：(14*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物190)



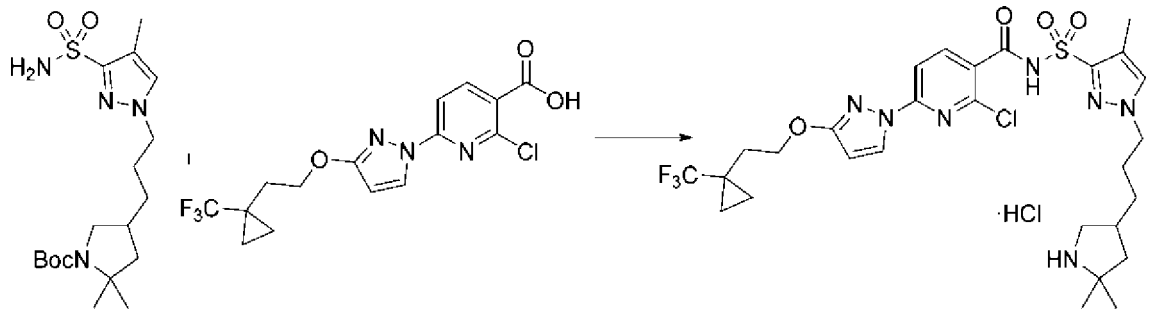
【1021】 在5 mL小瓶中，合併氟化銫(160 mg, 1.053 mmol)、碳酸鉀(360 mg, 2.605 mmol)及4 Å分子篩(600 mg)，且將小瓶抽空，隨後回填氮氣。接下來，添加2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(350 mg, 0.5116 mmol)於二甲亞砜(5 mL)中之溶液，且在150 °C攪拌混合物隔夜。過濾混合物且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈): 1%至99% 乙腈/水/鹽酸改質劑純化，得到外消旋產物。藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 10 mm, 5μm粒徑)以及28%乙腈/甲醇(90:10)/72%二氧化碳移動相(注入體積 = 500 μL, 32 mg/mL於乙腈/甲醇(90:10)中之溶液)對外消旋體進行對掌性分離，得到作為待分離之第一對映異構體的(14*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-

小瓶封蓋。在115℃攪拌混合物13 h。使混合物冷卻至環境溫度且接著用冰醋酸(70 μ L, 1.231 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中，並經Whatman 0.45 μ m PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [30%至99%乙腈/水(鹽酸作為改質劑)]純化樣本。合併所要產物溶離份且減壓濃縮，並進一步於高真空下乾燥，得到呈淺黃色固體之(14*S*)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物193) (29 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 3H), 3.52 (ddd, *J* = 9.8, 7.0, 3.2 Hz, 2H), 3.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.63 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值597.30975，實驗值598.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.08 min (LC方法B)。

實例173：製備12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物199)

mL)中之溶液攪拌4 h。將混合物過濾且溶解於二乙醚中。將混合物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由矽膠層析(0%至30%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，導致不良分離。合併混合溶離份，蒸發且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈，1%至99%乙腈於水/鹽酸改質劑中)分離，得到作為待溶離之第一主區位異構體的2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-胺磺醯基-吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg，27%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值400.21442，實驗值401.26 (M+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

步驟7：2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲磺胺(鹽酸鹽)



【1029】 將裝有羰基二咪唑(73 mg，0.4502 mmol)及2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(170 mg，0.4525 mmol)之50 mL燒瓶抽空/回填氮氣。添加四氫呋喃(5 mL)且在50℃攪拌混合物1 h。接下來，添加2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-胺磺醯基-吡唑-1-基)]

- q為1或2；

- Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

40. 如實施例39之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環A為苯環、吡啶基環或吡唑基環，其中環A視情況經(R¹)_m取代。

41. 如實施例39或40之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R¹係獨立地選自氘、C₁-C₂烷基及羥基，且m為0或1。

42. 如實施例39至41中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中n為0。

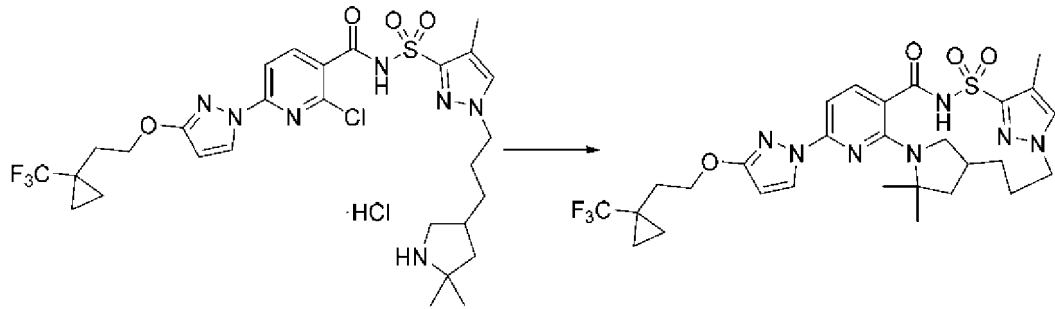
43. 如實施例39至42中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經(R⁴)_q取代之5員雜芳基環。

44. 如實施例39至42中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經(R⁴)_q取代之吡唑基環。

45. 如實施例39至42中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為

丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(150 mg, 0.3745 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(143 mg, 0.9393 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液，且在50°C攪拌混合物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，真空蒸發且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈，1%至99%乙腈於水/鹽酸改質劑中)純化，得到醃基磺醃胺中間物，其經溶解於二噁烷(5 mL)中並用鹽酸(1.3 mL，6 M於二噁烷中，7.800 mmol)處理，且在室溫攪拌3 h。真空蒸發混合物，得到2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-4-甲基-吡啶-3-基]磺醃基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醃胺(鹽酸鹽) (57 mg, 22%)。ESI-MS m/z計算值657.2112，實驗值658.32 (M+1)⁺；滯留時間：0.6 min (LC方法A)。

步驟8：12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物199)



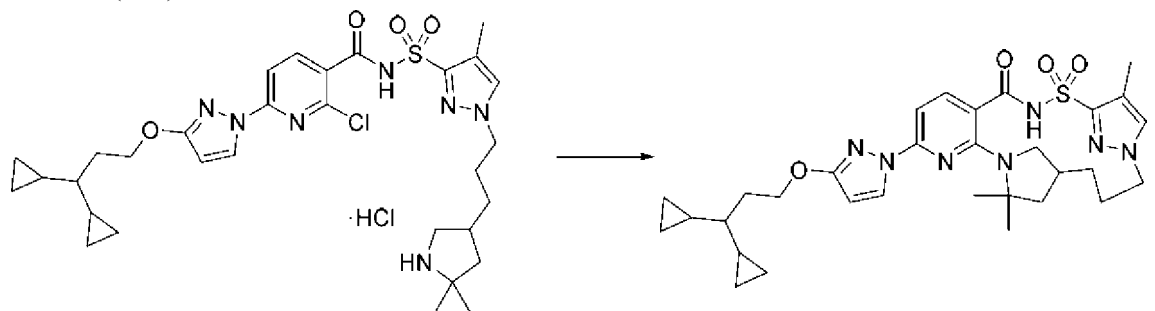
【1030】 在5 mL小瓶中，密封2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-4-甲基-吡啶-3-基]磺醃基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醃胺(鹽酸鹽) (57 mg, 0.08206 mmol)、碳酸鉀(58 mg, 0.4197 mmol)、氟化銫(25 mg, 0.1646 mmol)及3 Å分子篩(300 mg)且用氮氣吹掃。添加二甲亞砜(3 mL)且在150°C攪拌混合物隔夜。過濾混合物且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈，1%至99%乙腈於水/鹽酸改質劑

mM鹽酸改質劑中)純化。合併產物溶離份，添加鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物，經硫酸鈉乾燥有機相且過濾及蒸發溶劑，產生固體。藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷之梯度進一步純化產物，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-(3-環己基-2-氧代咪唑啉-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物200) (22.5 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.79 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (q, *J* = 2.9, 2.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J* = 5.4, 3.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.04 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.12 (dd, *J* = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 8H), 1.43 - 1.36 (m, 4H), 1.15 - 1.06 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值581.27844，實驗值582.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.86 min (LC方法E)。

實例175：製備4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,20,20-三甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮 (對映異構體1)(化合物201)及4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,20,20-三甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮 (對映異構體2)(化合物202)

3 h。真空蒸發混合物，得到2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]-4-甲基-吡啶-3-基]磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (160 mg，59%)。ESI-MS m/z 計算值643.27075，實驗值644.38 (M+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

步驟 2：4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,20,20-三甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

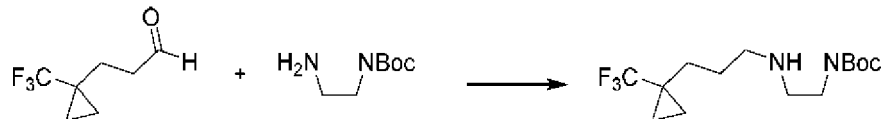


【1033】 在5 mL小瓶中，密封2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]-4-甲基-吡啶-3-基]磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (160 mg，0.2351 mmol)、碳酸鉀(165 mg，1.194 mmol)、氟化銫(73 mg，0.4806 mmol)及3 Å分子篩(300 mg)且用氮氣吹掃。添加二甲亞砜(4 mL)且在150℃攪拌混合物隔夜。過濾混合物且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈，1%至99%乙腈於水/鹽酸改質劑中)純化，得到4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,20,20-三甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(53.7 mg，38%)。ESI-MS m/z 計算值607.29407，實驗值608.41 (M+1)⁺；滯留時間：2.36 min (LC方法B)。

步驟3：4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,20,20-三甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-

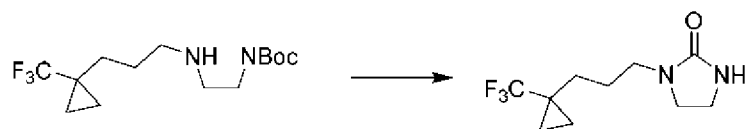
添加硫代硫酸鈉(10 mL)且在環境溫度攪拌混合物30 min。分離各層且用醚(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓(旋轉式蒸發器，壓力設定為300 mbar以便不會蒸發略帶揮發性的產物)下濃縮，得到呈黃色油狀物之3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醛(250 mg，90%)。此物質不經乾燥為純淨物質及不經進一步純化即用於後續反應中。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.00 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 2H)。

步驟2：N-[2-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



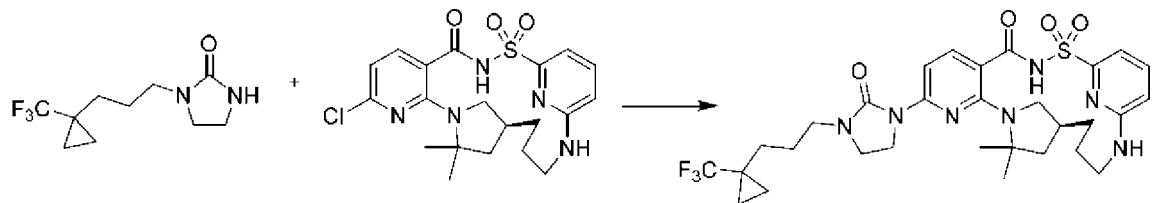
【1037】在氮氣下向N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(242 mg，1.510 mmol)於無水甲醇(7 mL)中之經攪拌溶液中添加3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙醛(250 mg，1.505 mmol)於無水甲醇(1 mL)中之溶液。在環境溫度攪拌黃色溶液1 h後，將其冷卻至0℃ (冰水浴)。隨後，分兩批緩慢添加硼氫化鈉(125 mg，3.304 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌13 h。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之粗N-[2-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(467 mg，100%)，其混雜有一些雙加合物。此物質直接用於下一步驟。ESI-MS m/z計算值310.1868，實驗值311.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.17 min (LC方法B)。

步驟3：1-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]咪唑啉-2-酮



【1038】 在氮氣下將固態第三丁醇鉀(275 mg, 2.451 mmol)添加至 *N*-[2-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(250 mg, 0.8055 mmol, 混雜有來自前一步驟之一些雙加合物)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液, 且在70°C加熱反應混合物13 h。使反應物冷卻至周圍溫度, 且用鹽酸水溶液(2.5 mL, 1 M, 2.500 mmol)將反應混合物酸化至pH =4至5。在減壓移除揮發物後, 用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取含水殘餘物。將經合併之有機物用鹽水(2 × 20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之1-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]咪唑啉-2-酮(72 mg, 38%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 5.35 (s, 1H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.05 - -0.06 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 236.11365, 實驗值237.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.93 min (LC方法B)。

步驟4: (14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}咪唑啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物205)

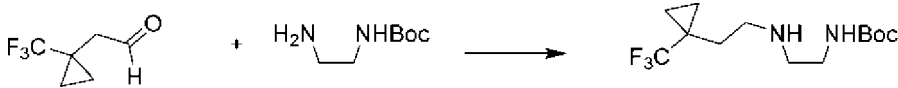


【1039】 以該次序向4 mL小瓶中添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50 mg, 0.1111 mmol)、1-[3-[1-(三氟

甲基)環丙基]丙基]咪唑啉-2-酮(32 mg, 0.1355 mmol)、碳酸銨(130 mg, 0.3990 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(10 mg, 0.01728 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷(1.1 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.01107 mmol)，且使氮氣鼓泡通過混合物，再持續2 min，並在氮氣下將反應物封蓋。在115°C攪拌混合物14 h。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(50 µL, 0.8792 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中，並經Whatman 0.45µm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (30%至99%乙腈/水(鹽酸作為改質劑))純化樣本。合併所要產物溶離份並減壓濃縮，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中，並相繼用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}咪唑啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物205) (19.0 mg, 26%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.7, 5.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 4H, 被殘餘水峰部分遮蔽), 1.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.72

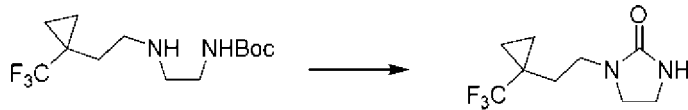
(m, 2H), 0.00 (qd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 苯- d_6) δ - 70.56。

步驟2：N-[2-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



【1041】在氮氣下向N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(527 mg, 3.289 mmol)於無水甲醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醛(500 mg, 3.287 mmol)於無水甲醇(1 mL)中之溶液。在環境溫度攪拌黃色溶液1 h後，將其冷卻至0°C (冰水浴)。隨後，分兩批緩慢添加硼氫化鈉(260 mg, 6.872 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌15 h。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之N-[2-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(970 mg, 100%)。該粗物質不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值296.17117，實驗值297.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.79 min (LC方法B)。

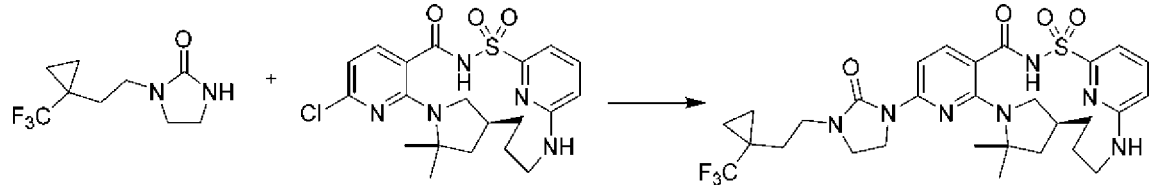
步驟3：1-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]咪唑啉-2-酮



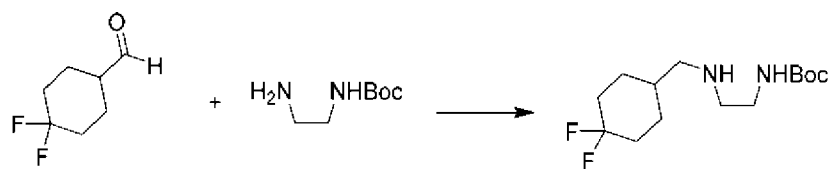
【1042】將固態第三丁醇鉀(460 mg, 4.099 mmol)添加至N-[2-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 1.350 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中，且在70°C加熱非均質反應混合物13 h。使反應混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(250 μL , 4.396 mmol)酸化。減壓移除揮發物且藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]咪

唑啉-2-酮(127 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 4.99 (s, 1H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 0.86 - 0.73 (m, 2H), 0.46 - 0.33 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值222.09799, 實驗值223.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.78 min (LC方法B)。

步驟4: (14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基} 咪唑啉-1-基)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物211)

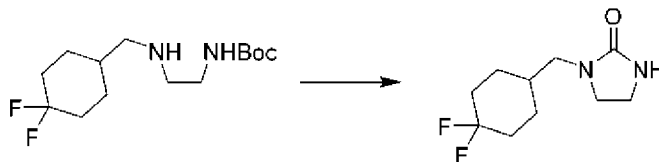


【1043】 以該次序向4 mL小瓶中添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50 mg, 0.1111 mmol)、1-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]咪唑啉-2-酮(30 mg, 0.1350 mmol)、碳酸銦(130 mg, 0.3990 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(10 mg, 0.01728 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷(1 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物, 持續2 min。隨後, 在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.01107 mmol), 且使氮氣鼓泡通過混合物, 再持續2 min, 並接著在氮氣下封蓋。在115°C攪拌混合物14 h。使混合物冷卻至環境溫度且接著用冰醋酸(50 μL, 0.8792 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中, 並經Whatman 0.45μm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (30%至99%乙腈/水(鹽酸作為改質劑))純化樣本。合併所要產物溶離份且減壓濃縮, 並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中且用鹽水



【1044】 在氮氣下向*N*-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(325 mg, 2.029 mmol)於無水甲醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4-二氟環己烷甲醛(300 mg, 2.025 mmol)於無水甲醇(1 mL)中之溶液。在環境溫度攪拌黃色溶液1 h後，將其冷卻至0℃ (冰水浴)。隨後，分兩批緩慢添加硼氫化鈉(165 mg, 4.361 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌15 h。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之*N*-[2-[(4,4-二氟環己基)甲基胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(590 mg, 100%)。該粗物質不經任何進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 4.76 (s, 1H), 3.16 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 1.02 - 0.84 (m, 1H), 0.48 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值292.19623，實驗值293.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.73 min (LC方法B)。

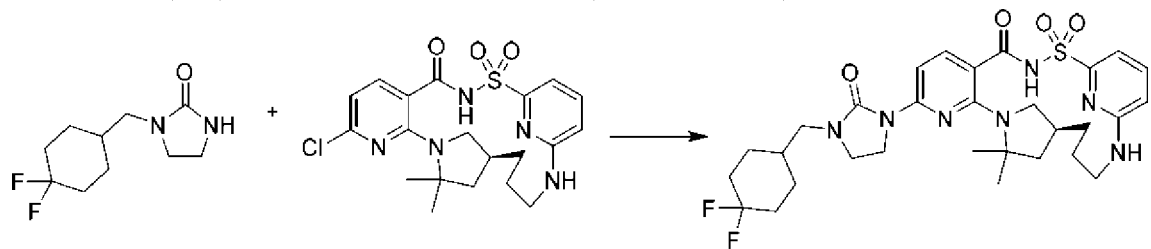
步驟2：1-[(4,4-二氟環己基)甲基]咪唑啉-2-酮



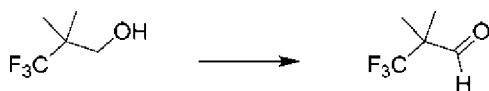
【1045】 將固體第三丁醇鉀(866 mg, 7.718 mmol)添加至*N*-[2-[(4,4-二氟環己基)甲胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(750 mg, 2.565 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之經攪拌溶液中，且在70℃加熱非均質反應混合物13 h。一旦冷卻至室溫，即將反應混合物用冰醋酸(500 μL, 8.792 mmol)

酸化且減壓濃縮。將殘餘物分配於碳酸氫鈉水溶液(15 mL)與乙酸乙酯(25 mL)之間，且分離各層。用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取含水部分。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈灰白色固體之1-[(4,4-二氟環己基)甲基]咪唑啉-2-酮(379 mg，68%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 5H), 1.33 - 1.20 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值218.12306，實驗值219.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.7 min (LC方法B)。

步驟3：(14*S*)-8-{3-[(4,4-二氟環己基)甲基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物214)

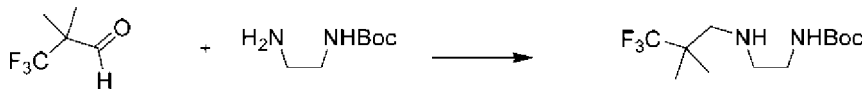


【1046】 向4 mL小瓶中裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50 mg，0.1111 mmol)、1-[(4,4-二氟環己基)甲基]咪唑啉-2-酮(34 mg，0.1558 mmol)、Pd₂(dba)₃ (15 mg，0.01638 mmol)、Xantphos (16 mg，0.02765 mmol)、碳酸銨(213 mg，0.6537 mmol)及無水二噁烷(0.75 mL)。用氮氣對混合物充氣約5 min，封蓋並在120℃攪拌22 h。藉由將氮氣吹入小瓶中來濃縮反應混合物。將反應物用二甲亞砜(1.5 mL)稀釋，經微過濾，並使用乙腈於水(1%至99%)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶



【1047】 在氮氣下於0℃(冰水浴)將戴斯-馬丁高碘烷(於二氯甲烷中)(5.4 g, 12.73 mmol)添加至3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(2.0 g, 75% w/w, 10.55 mmol)於無水二氯甲烷(30 mL)中之經攪拌溶液中。15 min後，移除浴，且使反應物升溫至環境溫度並再繼續攪拌2 h。用醚(80 mL)稀釋反應物，且緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL) (以減緩二氧化碳氣體析出)。隨後添加10%硫代硫酸鈉溶液(10 mL)，且在環境溫度攪拌混合物30 min，所有固體在該時間內溶解。分離各層且用醚(2 × 30 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且部分減壓濃縮至約3至5 mL，獲得呈於醚中之粗溶液的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙醛(1.37 g, 93%)，其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值140.0449，實驗值141.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.42 min (LC方法E)。

步驟2：*N*-[2-[(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



【1048】 在氮氣下向*N*-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 g, 7.490 mmol)於無水甲醇(45 mL)中之經攪拌溶液中添加前一步驟中所描述之3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙醛(1.37 g, 9.778 mmol)於無水甲醇(8 mL)中之粗醚溶液。在環境溫度攪拌淺黃色溶液1 h後，將其冷卻至0℃(冰水浴)。隨後，分兩批緩慢添加硼氫化鈉(875 mg, 23.13 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌24 h。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到呈澄清黏稠油狀物之*N*-[2-[(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(777 mg，

基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

48. 如實施例39至47中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

49. 如實施例39至47中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

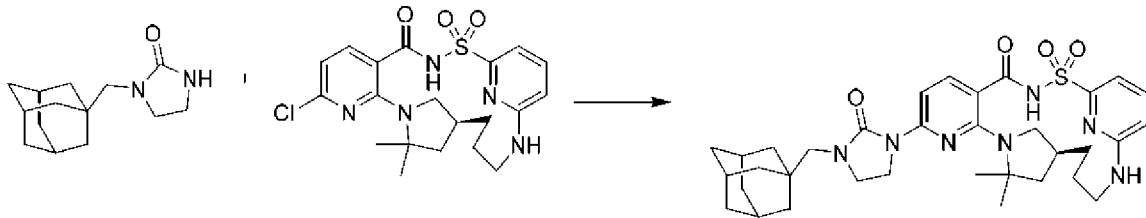
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

3,9,11,18,23-戊 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(40 mg, 0.08890 mmol)、1-(3,3,3-三 氟-2,2-二 甲基-丙 基)咪 唑 啉-2-酮(20.56 mg, 0.09781 mmol)、Pd₂(dba)₃ (21.5 mg, 0.02348 mmol)、Xantphos (13.5 mg, 0.02333 mmol)、碳酸 鉀(150 mg, 0.4604 mmol)及無水二噁烷(800 μL)。用氮氣對混合物充氣1 至2 min, 封蓋且在120℃攪拌20 h, 並接著冷卻至室溫。蒸發溶劑, 將反 應物用二甲亞砷(900 μL)稀釋, 經微過濾且藉由逆相製備型層析, 利用 C₁₈管柱(10%至99%乙腈/水+5 mM鹽酸, 經15分鐘運行)純化。合併產物 溶離份, 添加鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物, 經硫酸鈉乾燥 有機相且蒸發溶劑, 產生固體。藉由矽膠層析, 使用100%二氯甲烷至5% 甲醇/二氯甲烷之梯度純化固體。收集純溶離份且蒸發溶劑, 但仍存在雜 質。將該物質用二甲亞砷(900 μL)稀釋且藉由逆相製備型層析, 利用C₁₈ 管柱(20%至80%乙腈/水+5 mM鹽酸, 經30分鐘運行)純化, 得到呈灰白色 固體之(14*S*)-12,12-二 甲基-8-[2-側 氧基-3-(3,3,3-三 氟-2,2-二 甲基丙 基)咪 唑 啉-1-基]-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-戊 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化合物225) (1.9 mg, 3%)。 ESI-MS m/z計算值623.2502, 實驗值624.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.88 min (LC方法E)。

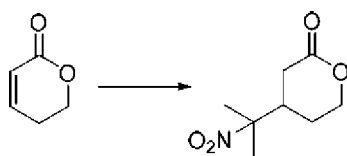
實例181: 製備(14*S*)-8-{3-[(金剛烷-1-基)甲 基]-2-氧代咪 唑 啉-1-基}- 12,12-二 甲基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-戊 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化合物229)

h。使非均質混合物冷卻至環境溫度並用鹽酸(6.0 mL, 1.0 M, 6.000 mmol)酸化, 且減壓移除揮發物。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取含水殘餘物且將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/CH₂Cl₂)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之1-(1-金剛烷基甲基)咪唑啉-2-酮(49 mg, 14%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 5.31 (s, 1H), 2.90 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.73 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.69 (dq, J = 12.4, 2.3 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 2.8 Hz, 6H)。ESI-MS m/z計算值234.17322, 實驗值235.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.51 min (LC方法B)。

步驟3：(14*S*)-8-{3-[(金剛烷-1-基)甲基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物229)

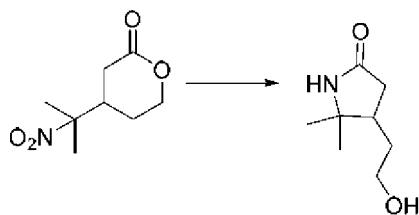


【1053】以該次序向4 mL小瓶添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-戊 氮 雜 四 環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20 mg, 0.04298 mmol)、1-(1-金剛烷基甲基)咪唑啉-2-酮(13 mg, 0.05548 mmol)、碳酸銣(52 mg, 0.1596 mmol)、Xantphos (4 mg, 0.006913 mmol)及無水二噁烷(1.0 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0.004368 mmol)，且使氮氣鼓泡通過反應混合物，再持續2 min，且在氮氣下將混合物封蓋。在115℃攪拌混合物15 h。使混合物冷卻至環



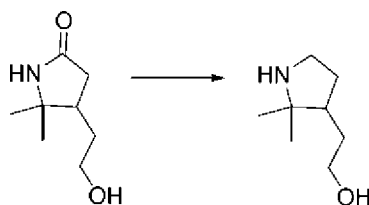
【1054】 將5,6-二氫吡喃-2-酮(50 g, 510 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(7.6 mL, 51 mmol)溶解於2-硝基丙烷(138 mL, 1530 mmol)中，且在氮氣下將所得混合物加熱至100℃，持續2.5 h。將反應物冷卻至室溫且真空濃縮以移除盈餘揮發物。將剩餘油狀物溶解於乙酸乙酯(1 L)中且用1 M鹽酸(100 mL)及水(100 mL)萃取。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，以獲得呈橙色固體之4-(1-甲基-1-硝基乙基)-四氫吡喃-2-酮(85 g, 79%)。ESI-MS m/z 計算值187.00，實驗值188.00 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.62 min (LC方法P)。

步驟2：4-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮



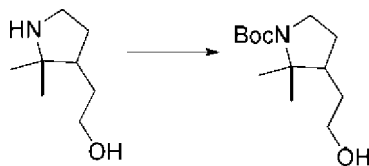
【1055】 將4-(1-甲基-1-硝基乙基)-四氫吡喃-2-酮(85 g, 454 mmol)溶解於乙醇(1.2 L)中，隨後添加雷氏鎳(10 g, 170 mmol)，且將所得漿料在2巴H₂/80℃下氫化25 h。過濾反應混合物，丟棄濾餅，且使濾液返回至反應器並加熱至120℃，持續23 h。將混合物真空濃縮成油狀物，以獲得呈淺黃色固體之4-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(63.5 g, 89%)。ESI-MS m/z 計算值157.00，實驗值158.20 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.30 min (LC方法P)。

步驟3：2-(2,2-二甲基吡咯啉-3-基)-乙醇



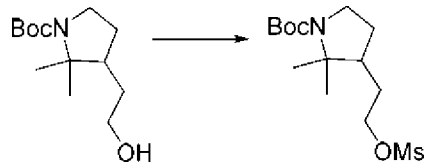
【1056】將4-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(63.5 g, 404 mmol)溶解於四氫呋喃(2 L)中。以小份添加氫化鋰鋁(61.3 g, 1616 mmol)，且在氮氣下使所得漿料回流45 h，冷卻至室溫並用硫酸鈉飽和溶液(300 mL)小心淬滅。用MTBE (1 L)稀釋混合物並過濾。丟棄濾餅，且將濾液經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，以獲得呈淺黃色油狀物之2-(2,2-二甲基吡咯啉-3-基)-乙醇(50.8 g, 87%)。ESI-MS m/z 計算值143.00，實驗值144.20 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.68 min (LC方法P)。粗產物不經進一步純化即使用。

步驟4：3-(2-羥乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



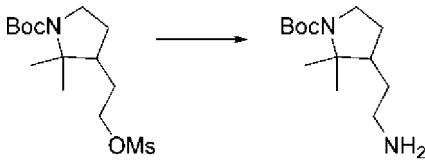
【1057】將2-(2,2-二甲基吡咯啉-3-基)-乙醇(50.8 g, 355 mmol)溶解於二氯甲烷(350 mL)及水(350 mL)之混合物中。添加碳酸氫鈉(59.6 g, 710 mmol)及二碳酸二第三丁酯(73.6 g, 337 mmol)，且在室溫攪拌所得混合物19 h。隨後添加氫氧化鈉(14 g, 350 mmol)及水(50 mL)，且在室溫攪拌混合物18 h，隨後用二乙醚(1 L)稀釋。分離各相，且用二乙醚(2 × 350 mL)萃取水相。丟棄水相，且將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，隨後用己烷濕磨。藉由真空過濾收集所得淺黃色固體，以獲得呈淺黃色固體之3-(2-羥乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(60.0 g, 69%)。ESI-MS m/z 計算值243.00，實驗值244.00 ($M+1$)⁺；滯留時間：4.24 min (LC方法P)。

步驟5：3-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1058】 將3-(2-羥乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(54.5 g, 224 mmol)溶解於二氯甲烷(545 mL)中。添加三乙胺(62.5 mL, 448 mmol)，且在冰水浴中冷卻所得溶液，隨後經1 h之時程逐滴添加甲磺醯氯(19.2 mL, 247 mmol)。隨後移除冰浴，且在室溫攪拌反應物1 h，並接著用碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)淬滅。分離各相且用水(2 × 200 mL)萃取有機相。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，以獲得呈橙色油狀物之3-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(72.2 g, 定量)。ESI-MS m/z 計算值321.00，實驗值322.20 ($M+1$)⁺；滯留時間：5.24 min (LC方法P)。

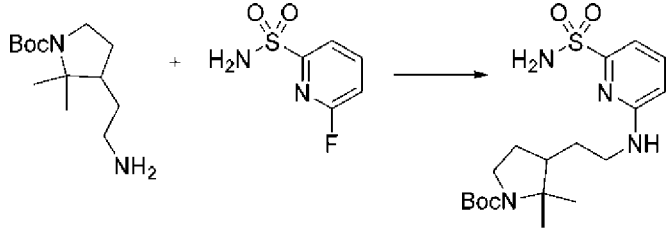
步驟6：3-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1059】 將3-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 31.1 mmol)溶解於1,4-二噁烷(100 mL)中。28% 添加氫氧化銨(100 mL)，且在巴爾反應器中將反應物加熱至40℃，持續26 h。真空移除1,4-二噁烷，且用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取剩餘物質。分離各相並丟棄水相，且將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。藉由矽膠層析(0%至15%甲醇/二氯甲烷梯度)純化剩餘黃色油狀物，以獲得呈淺黃色固體之3-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.1 g, 68%)。ESI-MS m/z 計算值242.00，實驗值243.20 ($M+1$)⁺；滯留時間：

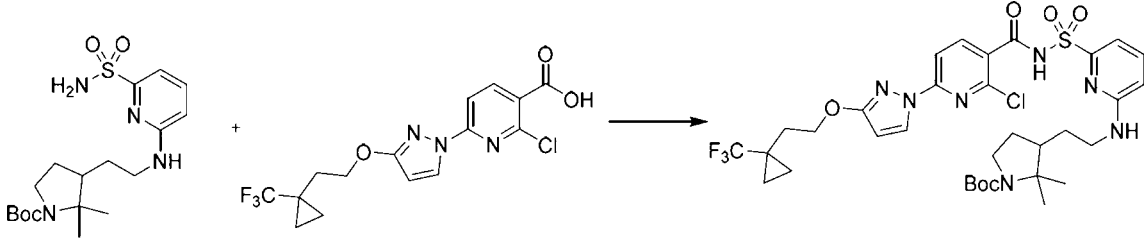
3.09 min (LC方法P)。

步驟7：2,2-二甲基-3-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1060】 向含3-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 2.063 mmol)及6-氟吡啶-2-磺醯胺(363.4 mg, 2.063 mmol)之二甲亞砒(4.21 mL)添加碳酸鉀(290.8 mg, 2.104 mmol)，且在100℃攪拌混合物20 h，隨後使其冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並倒入NH₄Cl飽和水溶液中。分離各層，隨後用飽和鹽水溶液洗滌有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成黃色泡沫，其藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，得到呈白色固體之2,2-二甲基-3-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(497.5 mg, 61%)。ESI-MS m/z 計算值398.19876，實驗值399.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.58 min (LC方法A)。

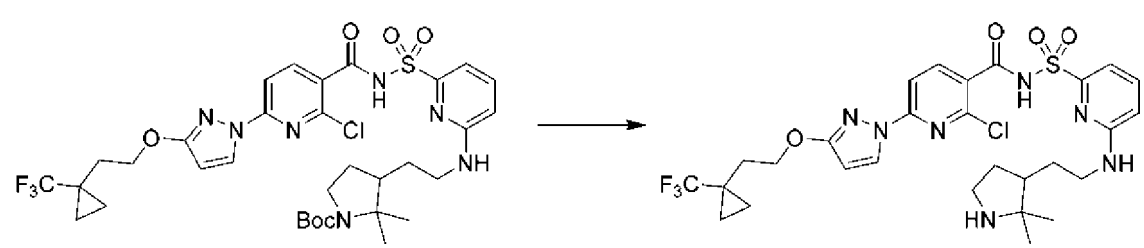
步驟8：3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1061】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡

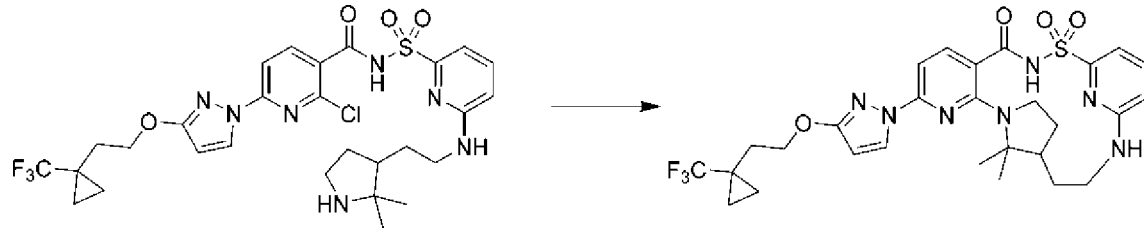
啉-3-甲酸(499.7 mg, 1.330 mmol)及羰基二咪唑(269.8 mg, 1.664 mmol) (自四氫呋喃再結晶)合併於四氫呋喃(6.89 mL)中並在室溫攪拌60 min。隨後，添加含2,2-二甲基-3-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(530 mg, 1.330 mmol)之四氫呋喃(2.65 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.013 g, 6.654 mmol)，且在室溫攪拌反應物16 h。藉由旋轉蒸發移除四氫呋喃，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用6 N鹽酸(1×)洗滌，隨後用鹽水(1×)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離來對該白色固體進行275g C₁₈逆相層析，得到呈白色固體之3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(497.5 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.57 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 11H), 1.29 (s, 2H), 1.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.1 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值755.248，實驗值756.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.84 min (LC方法A)。

步驟9：2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯啉-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺



【1062】 將3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(498.6 mg，0.6593 mmol)溶解於二氯甲烷(2.176 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(2.032 mL，26.37 mmol)並在室溫攪拌混合物60 min。減壓濃縮混合物至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中並分離各層。(產物在此等條件下於乙酸乙酯中之溶解度極差，添加一些甲醇有所幫助)。用6 N鹽酸洗滌乙酸乙酯層，隨後乾燥(硫酸鈉)，過濾並藉由旋轉蒸發、接著真空乾燥來濃縮有機層，得到呈白色固體之2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(351.2 mg，81%)。ESI-MS m/z計算值655.19556，實驗值656.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.58 min (LC方法A)。

步驟10：23,23-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-17λ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-戊氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物236)



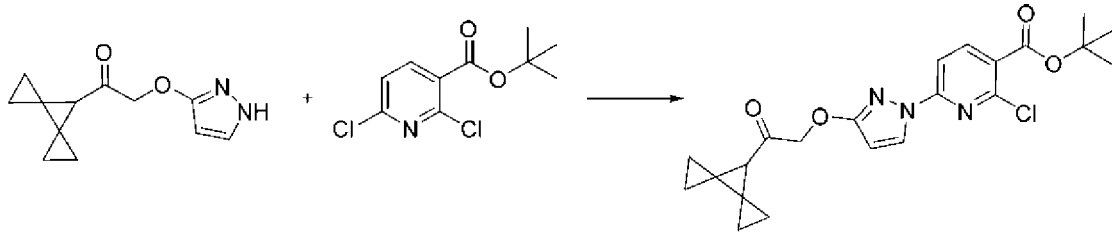
【1063】 將2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(351.2 mg，0.5353 mmol)、碳酸鉀(369.8 mg，2.676 mmol)、3 Å分子

{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}咪唑啉-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物239) (9 mg, 31%)。此化合物為在環己烷環上具有未知順式或反式定向之單異構體。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.34 - 1.14 (m, 3H), 1.00 (q, J = 12.6 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ -72.24 (d, J = 8.9 Hz)。ESI-MS m/z計算值663.28143, 實驗值664.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.0 min (LC方法B)。

實例184: 製備11-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-戊氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體2) (化合物250)

酸第三丁酯(350 mg, 0.7256 mmol)溶解於二氯甲烷(2.31 mL)以及三氟乙酸(1.241 g, 10.88 mmol)中，且在室溫攪拌反應物60 min。蒸發反應物，且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和溶液之間。再用乙酸乙酯萃取含水部分兩次，隨後將有機相合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到油狀物，即1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡啶-3-基氧基)乙酮(223.7 mg, 93%)。ESI-MS m/z 計算值218.10553，實驗值219.0 (M+1)⁺；滯留時間：0.43 min (LC方法A)。

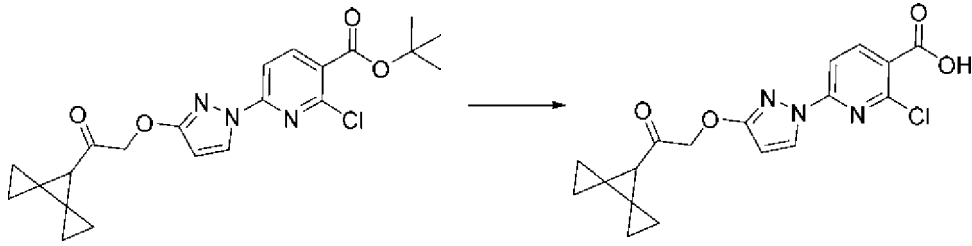
步驟2：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【1073】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(134.3 mg, 0.5413 mmol)、1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡啶-3-基氧基)乙酮(179.1 mg, 0.5416 mmol)及碳酸鉀(89.88 mg, 0.6503 mmol)合併於無水二甲亞碲(2.362 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(12.16 mg, 0.1084 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌非均質混合物16 h。將反應混合物用水(4.542 mL)稀釋並攪拌15 min。收集所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。將混合物過濾且蒸發，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(148.7 mg, 64%)。ESI-MS m/z 計算值429.14554，實驗值430.0 (M+1)⁺；滯留時間：0.83 min (LC方法A)。

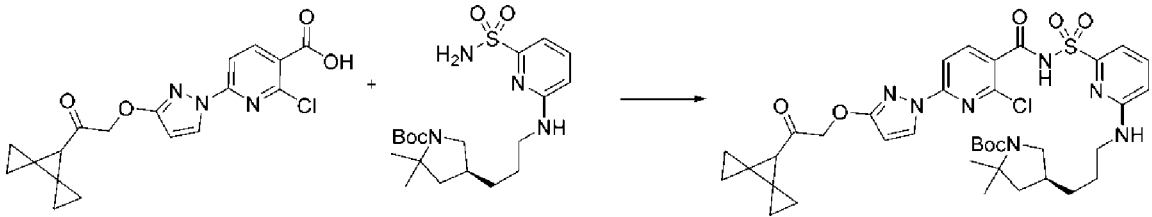
步驟3：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡

啖-3-甲酸



【1074】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(145.7 mg, 0.3389 mmol)溶解於二氯甲烷(1.457 mL)以及三氟乙酸(391.7 μ L, 5.084 mmol)中，且在室溫攪拌反應物2.5 h。藉由旋轉蒸發(無需加熱)，接著真空乾燥30 min來移除揮發物。藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化粗物質，產生混雜有少量起始物質的呈棕色固體之2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(89.6 mg, 71%)，其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值373.08295，實驗值374.0 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.61 min (LC方法A)。

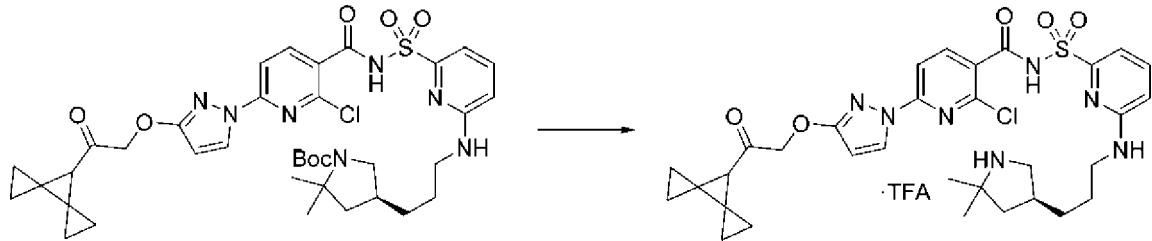
步驟4：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【1075】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(89.6 mg, 0.2397 mmol)及羰基二咪唑(48.63 mg, 0.2999 mmol)(新近自四氫呋喃再結晶)合併於四氫呋喃(1.165 mL)中並在室溫攪拌45 min。隨後，添加含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基)-2-吡

啖基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(98.89 mg, 0.2397 mmol)於四氫呋喃(448 μ L), 接著1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(179.3 μ L, 1.199 mmol), 且在室溫攪拌反應物16 h。藉由旋轉蒸發移除四氫呋喃, 隨後溶解於乙酸乙酯中且用1 N鹽酸(1 $\times$)及鹽水(1 $\times$)洗滌, 乾燥(硫酸鎂), 過濾並濃縮成淡棕色油狀物, 藉由矽膠層析, 使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化該油狀物, 得到產物自兩種起始物質之不良分離。隨後過濾該物質並使用逆相HPLC-MS方法(由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 $\times$ 30 mm, 5 μ m粒徑)(pn: 00 $^{\circ}$ C-4252-U0-AX)及經15.0 min自1%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸), 移動相B = 乙腈, 流速= 50 mL/min, 注入體積= 950 μ L, 且管柱溫度=25 $^{\circ}$ C))純化, 得到(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(49.5 mg, 27%)。ESI-MS m/z 計算值767.2868, 實驗值768.1 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.83 min (LC方法A)。

步驟5: 2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(三氟乙酸鹽)



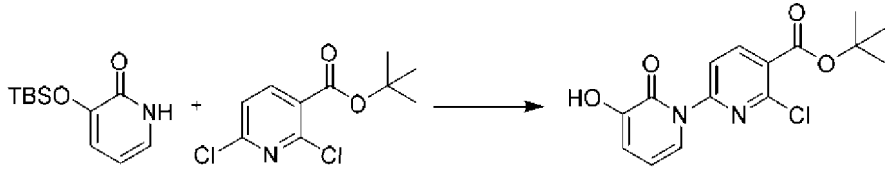
【1076】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(49.5 mg, 0.06443 mmol)溶解於二氯甲

用乙酸乙酯及1 N鹽酸稀釋，且分離各層。用乙酸乙酯再次洗滌水層，且將有機層合併，用鹽水(1×)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾並濃縮成棕色固體，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該固體，得到仍混雜有雜質之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-側氧基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(11 mg)。為了隨後之反應，在室溫將此物質溶解於甲醇(110 μL)中並添加NaBH₄ (1.646 mg, 0.04351 mmol)(注意到劇烈鼓泡)，且攪拌所得溶液10 min，隨後藉由旋轉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於二甲亞碸中，過濾且使用逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00°C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速= 50 mL/min，注入體積= 950 μL，且管柱溫度=25°C))純化，得到作為在還原中經恢復之起始物質的呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-側氧基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物258) (2.20 mg, 20%)。ESI-MS *m/z*計算值631.2577，實驗值632.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.99 min (LC方法B)。

實例186：製備(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1,2-二氫吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-戊氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268)

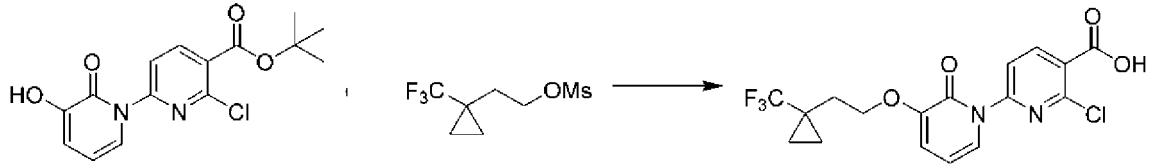
$J = 6.4, 1.8, 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.89 \text{ (dd, } J = 7.2, 1.8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6.14 \text{ (dd, } J = 7.2, 6.5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 1.00 \text{ (d, } J = 1.3 \text{ Hz, } 9\text{H}), 0.26 \text{ (s, } 6\text{H})$ 。

步驟2：2-氯-6-(3-羥基-2-側氧基-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸第三丁酯



【1079】在室溫將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(1 g, 4.031 mmol)、3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-1H-吡啶-2-酮(910 mg, 4.038 mmol)、碳酸鉀(1.32 g, 9.551 mmol)及1,4-二氫雜雙環[2.2.2]辛烷(112 mg, 0.9985 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之混合物攪拌15 h。將反應混合物倒於碎冰上，且藉由過濾收集所得沈澱物並乾燥，得到呈淡棕色固體之2-氯-6-(3-羥基-2-側氧基-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸第三丁酯(0.82 g, 63%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 12.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.36 \text{ (dd, } J = 7.2, 1.8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.23 \text{ (dd, } J = 6.6, 1.8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6.95 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6.29 \text{ (t, } J = 6.9 \text{ Hz, } 1\text{H}), 1.59 \text{ (s, } 9\text{H})$ 。ESI-MS m/z 計算值322.07202，實驗值323.14 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：0.55 min (LC方法G)。

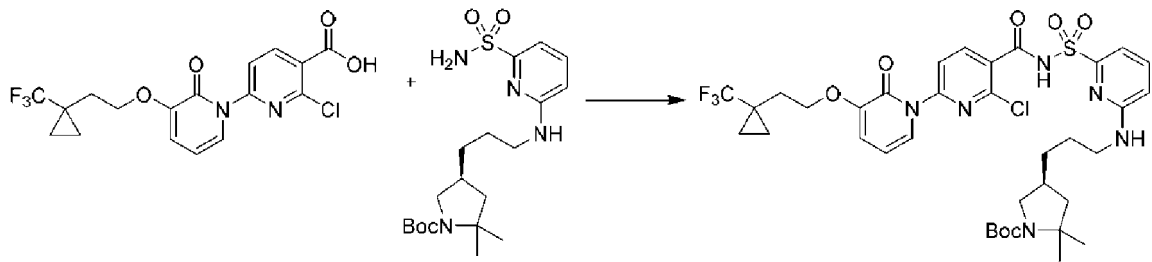
步驟3：2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸



【1080】在室溫將甲磺酸2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酯(362 mg, 1.559 mmol)、2-氯-6-(3-羥基-2-側氧基-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.549 mmol)、碳酸銫(1.1g, 3.376 mmol)於二甲亞砜(10 mL)

中之混合物攪拌15 h。用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物用鹽水及水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(0%至80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，且分離待溶離之第二區位異構體，且隨著攪拌2 h在室溫向該物質添加三氟乙酸(1.5 mL，19.47 mmol)及二氯甲烷(5 mL)，接著蒸發揮發物，得到2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸(120 mg，19%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.01 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.57 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值402.05942，實驗值403.13 (M+1)⁺；滯留時間：0.56 min (LC方法A)。

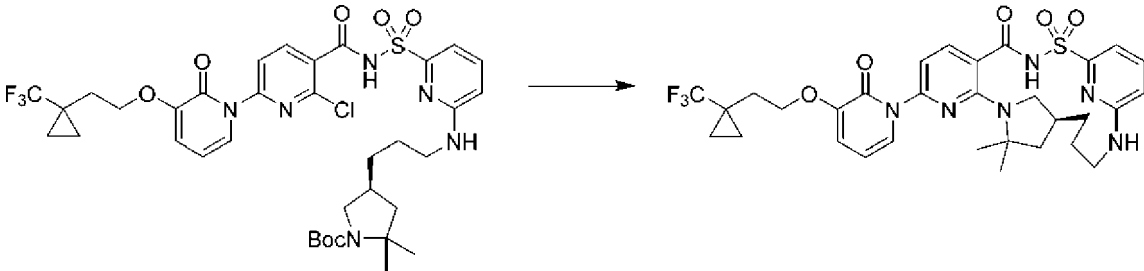
步驟4：(4S)-4-[3-[[6-[2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【1081】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(100 mg，0.2483mmol)及羧基二咪唑(47mg，0.2899mmol)合併於四氫呋喃(2 mL)中並在室溫攪拌2 h。隨後添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(114mg，0.2763 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(50 μ L，0.3343 mmol)且攪拌反應物16 h。將反應物用

乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(48 mg，24%)。ESI-MS *m/z*計算值796.2633，實驗值797.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.81 min (LC方法A)。

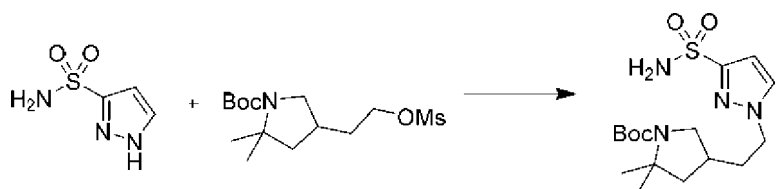
步驟5：(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1,2-二氫吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268)



【1082】 在室溫下將 (4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[2-側氧基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(48 mg, 0.06020 mmol)於二氯甲烷(400 μ L)及三氟乙酸(100 μ L, 1.307 mmol)中之溶液攪拌4 h。藉由蒸發移除溶劑，且將該等溶劑溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌此溶液，且收集有機層並藉由蒸發移除溶劑隨後真空乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞碲(5 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(36 mg, 0.2370 mmol)及碳酸鉀(31 mg, 0.2243 mmol)，且在150°C加熱反應混合物16 h。經由Whatman濾片

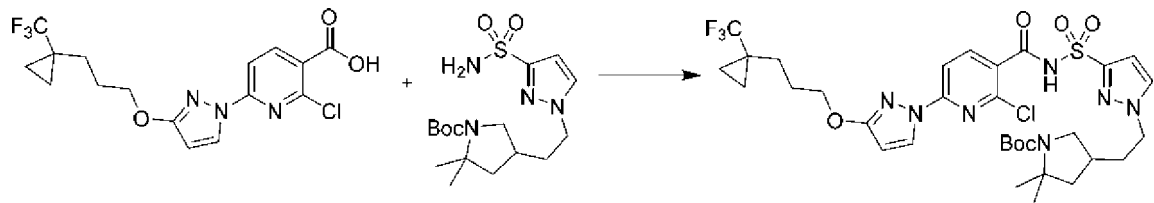
(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1,2-二氫吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268) (19.5 mg, 49%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (brs, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.89 (brs, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (brs, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 3H), 1.46 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 2H), 0.67 (s, 2H)。 ESI-MS *m/z*計算值 660.2342，實驗值 661.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.83 min (LC方法B)。

實例187：製備19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,21-五氮雜四環[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273)



【1084】 向20 mL小瓶中添加碳酸鉀(1.264 g, 9.146 mmol)、1H-吡唑-3-磺醯胺(449 mg, 3.051 mmol)及2,2-二甲基-4-(2-甲基磺醯氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(980 mg, 3.049 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)中之溶液。將反應物封蓋並置於75°C油浴中且將其攪拌18 h。用鹽水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取3次。有機層經合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。經由管柱層析(0%至30%甲醇/二氯甲烷梯度)純化反應物，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[2-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(259.0 mg, 23%)以及較少量的區位異構副產物。ESI-MS *m/z*計算值372.18314，實驗值373.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.39 min (LC方法B)。

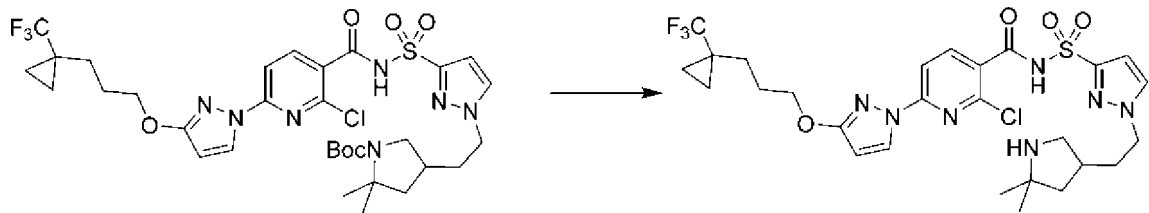
步驟3：4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]吡唑-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1085】 向燒瓶中添加2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(271 mg, 0.6953 mmol)、羧基二咪唑(136 mg, 0.8387 mmol)及四氫呋喃(3 mL)。將反應物置於經預加熱之35°C油浴中且將其攪拌2 h。隨後自油浴移除反應物，且將固體2,2-二甲基-4-[2-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(259 mg, 0.6953 mmol)自

用四氫呋喃(2 mL)沖洗之燒瓶添加至反應混合物中。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(350 μ L, 2.340 mmol), 且將反應物在室溫下攪拌隔夜。用鹽水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 以提供泡沫。藉由矽膠層析(0%至20%甲醇/二氯甲烷梯度)純化泡沫殘餘物, 得到呈白色泡沫之4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(336 mg, 65%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 23.2, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 5H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 18.7, 10.1 Hz, 13H), 1.18 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 743.248, 實驗值744.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.81 min (LC方法G)。

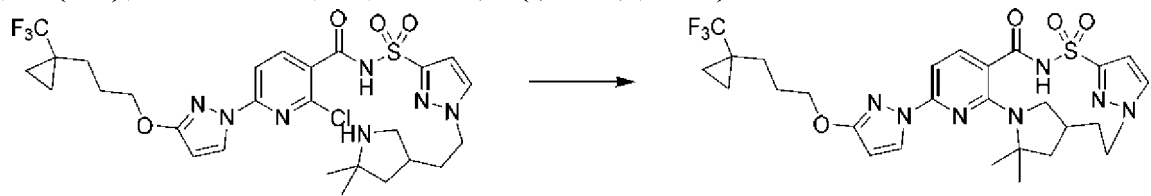
步驟4: 2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙基]-1H-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺



【1086】 向燒瓶中添加4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(330 mg, 0.4434 mmol)及二氯甲烷(6 mL)。添加三氟乙酸(1.5 mL, 19.47 mmol)且將反應物在室溫攪拌1 h。將反應物蒸乾, 用飽和碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯萃取(於乙酸乙酯中之溶解度較

差)。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾。大部分所要物質仍處於濾餅上，因此將濾餅(主要為硫酸鈉)溶解於水中且用更多乙酸乙酯洗滌。將有機相分離並蒸發，而不經硫酸鈉乾燥。將真空乾燥產物以移除殘餘先前的水，得到呈白色固體之2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙基]-1H-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(246mg，86%)。ESI-MS m/z 計算值643.19556，實驗值644.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.52 min (LC方法B)。

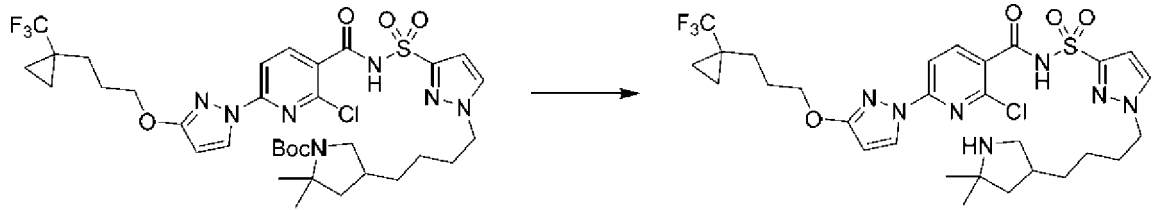
步驟5：19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,21-五氮雜四環[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273)



【1087】向20 mL小瓶中添加3Å分子篩、碳酸鉀(264 mg，1.910 mmol)、氟化鉀(116 mg，0.7636 mmol)及2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙基]-1H-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(246 mg，0.3819 mmol)於二甲亞砜(15 mL)中之溶液。將反應物封蓋並置於經預加熱150℃油浴中且將其攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾及藉由逆相HPLC (10%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑)純化，得到19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,21-五氮雜四環[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273) (25.5 mg，11%)。ESI-MS m/z 計算值607.2189，實驗值608.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.08 min (LC方法B)。

d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 3.49 (q, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.73 (q, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (ddt, $J = 27.6, 14.2, 7.0$ Hz, 5H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 10H), 1.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 5H), 1.18 (s, 4H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.80 - 0.70 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值771.27924，實驗值772.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.99 min (LC方法G)。

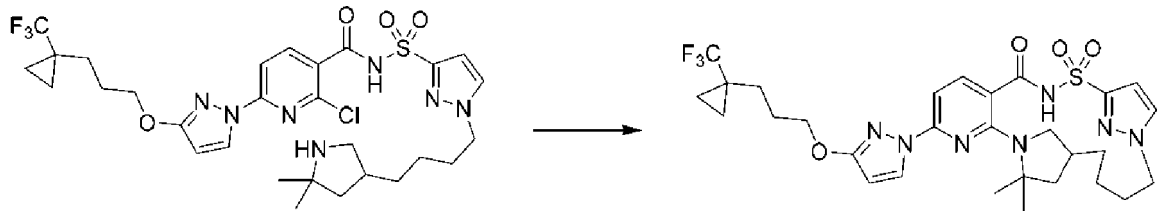
步驟2：2-氯-N-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁基]-1H-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺



【1089】 向含有4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(156 mg, 0.2020 mmol)之燒瓶中添加二氯甲烷(6 mL)及三氟乙酸(600 μ L, 7.788 mmol)。將反應物在室溫攪拌1h。將反應物蒸乾，且添加碳酸氫鈉飽和溶液直至反應混合物pH =7為止。添加乙酸乙酯且攪拌混合物3 min。分離混合物，且將有機層(並未完全溶解)蒸乾並真空乾燥隔夜，得到呈白色固體之2-氯-N-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁基]-1H-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(133 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值671.2268，實驗值672.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.56 min (LC方法G)。

步驟3：21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-

(基)- $10\lambda^6$ -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物275)



【1090】 向小瓶中添加碳酸鉀(137 mg, 0.9913 mmol)、氟化鉍(62 mg, 0.4082 mmol)、3 Å分子篩及2-氯-*N*-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁基]-1*H*-吡啶-3-基}磺醯基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(133 mg, 0.1979 mmol)於二甲亞碸(8 mL)中之溶液。將反應物置於經預加熱之150°C油浴中且將其攪拌18 h。反應物經過濾且藉由逆相HPLC (30%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑)純化，得到呈白色固體之21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物275) (58.6 mg, 47%)。ESI-MS *m/z*計算值635.2502，實驗值636.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.22 min (LC方法B)。

實例189：製備21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基] 丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環 [17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1) (化合物276)及21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環 [17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2) (化合物277)

1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(53 mg, 0.08337 mmol)進行分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1) (化合物276) (19.6 mg, 74%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.85 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 3H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), 0.77 - 0.73 (m, 2H), ESI-MS m/z計算值635.2502，實驗值636.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.24 min (LC方法B)。待溶離之第二對映異構體為21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2) (化合物277) (16.6 mg, 63%)。ESI-MS m/z計算值635.2502，實驗值636.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.22 min (LC方法B)。

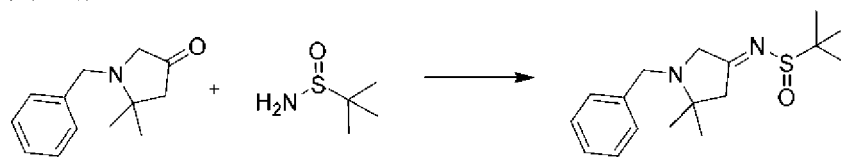
實例190：製備20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環 [16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體2，對映異構體1) (化合物285)及20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環 [16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體2，對映異構體2) (化合

1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(17 mg, 0.02788 mmol) (外消旋滯轉異構體2)進行分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈黃色固體之20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體2，對映異構體1) (化合物285) (5.4 mg, 64%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.16 (bs, 1H), 8.19 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.22 (bs, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.65 (dd, J=12.1 Hz, 5.6 Hz, 1H), 1.50 (q, J=15.6 Hz, 12.4 Hz, 2 H), 1.50 (m, 8H), 1.36 (q, J=15.6 Hz, 12.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (m, 1H)。 ESI-MS m/z計算值609.2345，實驗值610.4 (M+1)⁺；滯留時間：3.14 min (LC方法D)。待溶離之第二對映異構體為分離為黃色泡沫之20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體2，對映異構體2) (化合物286) (6.5 mg, 76%)。 ESI-MS m/z計算值609.2345，實驗值610.4 (M+1)⁺；滯留時間：3.14 min (LC方法D)。

實例191：製備12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環 [16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1) (化合物290)及12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-

【1093】 在氮氣下於環境溫度向5,5-二甲基吡咯啉-3-酮(1.020 g, 9.014 mmol)於無水乙腈(30 mL)中之經攪拌溶液中添加無水碳酸鉀(5.00 g, 36.18 mmol)。在攪拌15 min之後，添加氯甲苯(1.2 mL, 10.09 mmol)。在7 h之後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，以提供用乙酸乙酯(3×30 mL)自水(20 mL)萃取之粗產物。將經合併之有機萃取物用水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，經矽膠墊過濾並真空濃縮，得到呈橙色黏稠物質之粗產物1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-酮(1.67 g, 91%)，其不經進一步純化即用於後續反應中。ESI-MS m/z 計算值203.13101，實驗值204.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.81 min (LC方法B)。

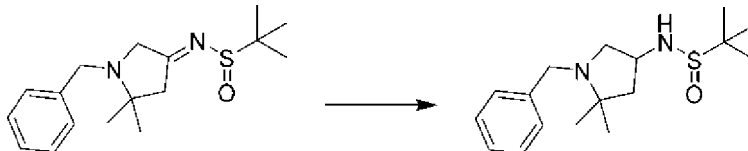
【1094】 步驟2：(E)-N-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【1095】 在氮氣下於環境溫度向1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-酮(1.762 g, 8.668 mmol)及2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.157 g, 9.546 mmol)於無水四氫呋喃(70 mL)中之經攪拌溶液中添加乙醇鈦(IV) (7.3 mL, 34.82 mmol)。將反應混合物在80℃攪拌13 h，隨後使其冷卻至環境溫度。用碳酸氫鈉飽和水溶液緩慢地淬滅反應物直至形成一些沈澱為止(儘管鈦鹽為白色，但由於產物顏色，該鹽呈淡棕色) (使用約40 mL的碳酸氫鈉)。經由矽藻土墊過濾無機懸浮液，且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌濾餅。在自濾液分離各層之後，用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取含水部分。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡棕色固體之(E)-N-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺

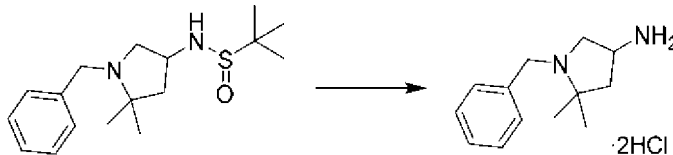
醯胺 (2.602 g, 98%), 其不經進一步純化即用於後續反應中。ESI-MS m/z 計算值306.17657, 實驗值307.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.8 min (LC方法B)。

步驟3: *N*-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺



【1096】 在氮氣下於-10℃向(*E*)-*N*-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(770 mg, 2.51 mmol)於無水甲醇(3 mL)及四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌溶液中分三份添加硼氫化鈉(290 mg, 7.665 mmol)。使反應混合物升溫至0℃, 且在該溫度攪拌2 h。用NH₄Cl水溶液(5 mL)淬滅反應物, 隨後用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)進行淬滅。移除揮發物且用乙酸乙酯萃取剩餘含水部分(25 mL)。再用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水層。將經合併之有機層乾燥(硫酸鎂), 過濾, 且濃縮, 得到呈淺棕色固體之粗產物*N*-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(650 mg, 84%)。ESI-MS m/z 計算值308.19223, 實驗值309.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.63 min (LC方法B)。

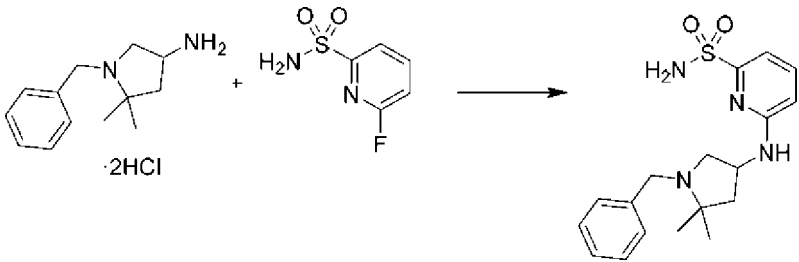
步驟4: 1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-胺(二鹽酸鹽)



【1097】 將粗產物*N*-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(650 mg, 2.107 mmol)溶解於甲醇(10 mL)中, 且在0℃下逐滴添加氯化氫(2.2 mL, 4.0 M於二噁烷中, 8.800 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。減壓移除揮發物。嘗試用乙醚進行濕磨, 然而, 粗產

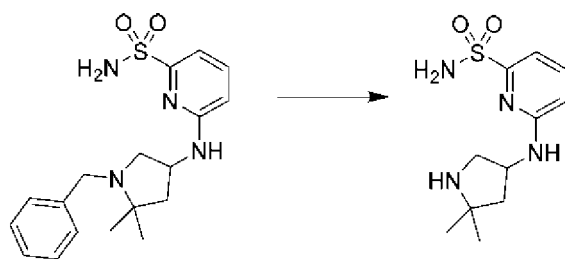
物製得膠狀物質，因此減壓移除乙醚且將所得物質真空乾燥，得到呈淡棕色膠狀物之1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-胺(二鹽酸鹽) (580 mg，99%)。所得物不經進一步純化即用於後續反應中。ESI-MS m/z 計算值204.16264，實驗值205.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.3 min (LC方法B)。

步驟5：6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺



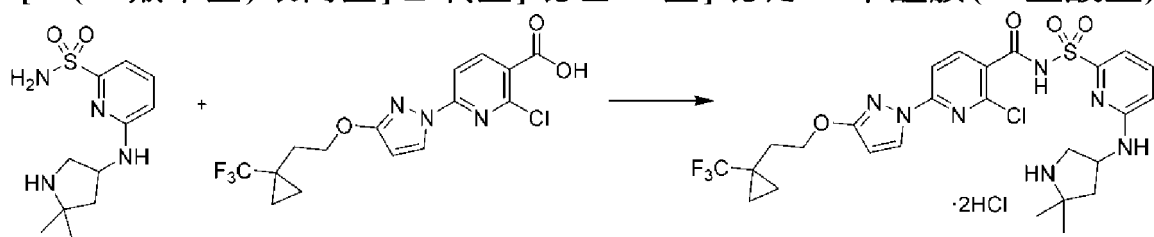
【1098】 向20 mL小瓶中裝入6-氟吡啶-2-磺醯胺(0.351 g，1.992 mmol)及無水二甲亞碲(5 mL)，接著以該次序添加無水碳酸鉀(1.377 g，9.963 mmol)及1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-胺(二鹽酸鹽) (0.580 g，2.092 mmol)。在氮氣下將小瓶封蓋且於油浴中攪拌至70℃ 13 h，隨後在90℃攪拌8 h，接著在100℃大致加熱約30 min。將反應混合物經矽藻土墊過濾隨後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋並用冰AcOH中和至pH~ 7。用水(15 mL)洗滌，接著用鹽水(15 mL)洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析純化粗物質。最初，使用自20%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度並不提供純淨產物。第二矽膠層析純化(0%至15%甲醇/二氯甲烷)提供呈淡棕色固體之所要化合物，即6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺(125 mg，17%)。ESI-MS m/z 計算值360.162，實驗值361.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.59 min (LC方法B)。

步驟6：6-[(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺



【1099】 將6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺(125 mg, 0.3468 mmol)於無水甲醇(8 mL)中之攪拌溶液在氮氣下用鈹/碳(40 mg, 0.03759 mmol)處理。將反應物在氮氣(氣球)下在52℃攪拌10 h。將反應物冷卻至環境溫度且將燒瓶抽空，用氮填充添加隨後氫氧化鈹(25 mg, 0.03560 mmol)。同樣，將反應混合物在氮氣(氣球)下在52℃攪拌7 h，隨後使其冷卻至環境溫度。經矽藻土墊濾出催化劑，且將濾液減壓濃縮並真空乾燥，得到呈淡棕色固體之6-[(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺(61 mg, 65%)，其不經進一步純化即用於後續反應中。ESI-MS m/z 計算值270.11505，實驗值271.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.53 min (LC方法B)。

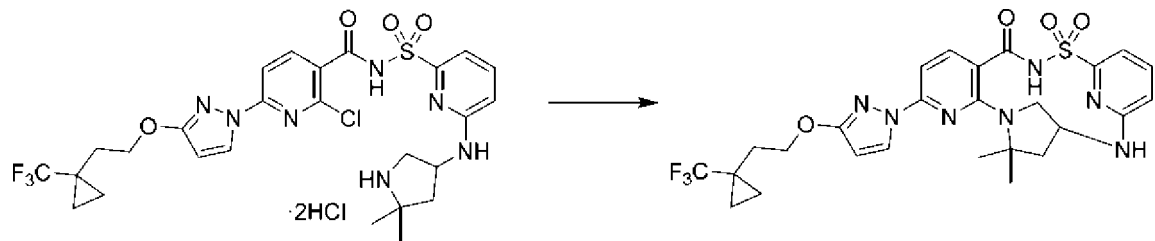
步驟7：2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



【1100】 將6-[(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)胺基]吡啶-2-磺醯胺(43 mg, 0.1591 mmol)及羧基二咪唑(29 mg, 0.1788 mmol)合併於無水四氫呋喃(3 mL)中，並在氮氣下在48℃攪拌1 h。隨後，添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(60 mg, 0.1597 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-

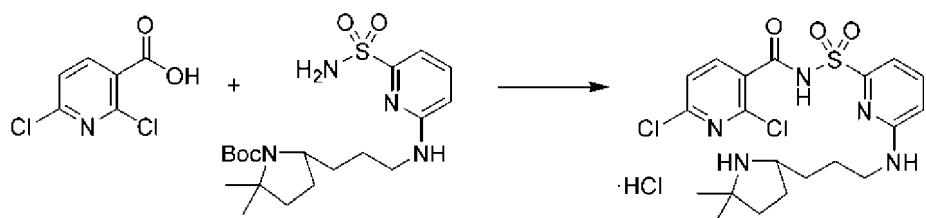
烯(30 μ L, 0.2006 mmol)。將反應物自該熱移除且在環境溫度攪拌12 h。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞砜(1.5 mL)中，經由Whatman 0.45 μ m PTFE針筒濾片過濾，且藉由製備型逆相HPLC (1%至99%乙腈/水，鹽酸作為改質劑)來純化，得到呈灰白色固體之2-氯-*N*-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (13 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 9.09 (s, 2H), 8.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (dd, *J* = 14, 4.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值627.16425，實驗值628.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.55 min (LC方法B)。

步驟8：5,5-二甲基-9-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15 λ^6 -硫雜-2,6,8,14,20-五氮雜四環[14.3.1.13,6.07,12]二十一碳-1(20),7,9,11,16,18-六烯-13,15,15-三酮(化合物31)



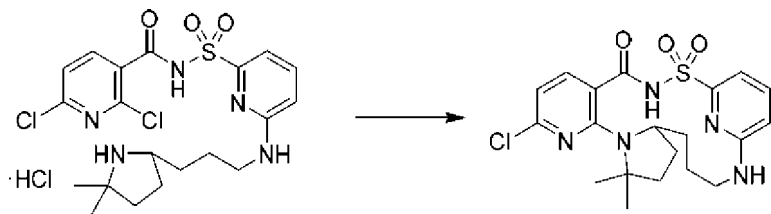
【1101】 向2-氯-*N*-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)(11 mg, 0.01569 mmol)於無水二甲亞砜(1.5 mL)中之溶液中添加

3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(100 mg, 0.2222 mmol)、2,5,6,7,8,8a-六 氫-1H-咪 唑 并[1,5-a]吡 啶-3-酮(45 mg, 0.3210 mmol)、Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0.05897 mmol)、Xantphos (33 mg, 0.05703 mmol)、碳酸鉍(375 mg, 1.151 mmol)及無水二噁烷(1.6 mL)。用氮氣對混合物充氣1至2 min, 封蓋且在120°C攪拌20 h, 並接著冷卻至室溫。蒸發溶劑, 且將反應物用二甲亞砜(900 µL)稀釋, 經微過濾且藉由逆相製備型層析, 利用C₁₈管柱(10%至99%乙腈/水+5 mM鹽酸)純化。合併產物分離份, 添加鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物, 經硫酸鈉乾燥有機相, 過濾, 且蒸發溶劑, 產生固體。藉由矽膠層析, 使用自100%二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷之梯度純化所得固體, 得到(14*S*)-12,12-二甲基-8-{3-側氧基-八氫咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物213) (58.6 mg, 47%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.77 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 6.54 (p, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.11 (dd, *J* = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 1.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 3H), 1.37 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 計算值553.24713, 實驗值554.2 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 1.62 min (LC方法E)。



【1106】 將裝入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(733 mg, 3.818 mmol)及羰基二咪唑(620 mg, 3.824 mmol)的50 mL燒瓶抽空/回填氮氣。添加四氫呋喃(15 mL)且在50℃攪拌混合物1 h。接下來，隔夜添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 3.636 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1385 mg, 9.098 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液，且將混合物在50℃攪拌隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發，隨後藉由製備型逆相層析，使用C₁₈管柱(5%至95%乙腈/水)純化，得到磺基磺醯胺中間物。將此中間物於二噁烷(5 mL)中之溶液用鹽酸(6 mL, 6 M於二噁烷中, 36.00 mmol)處理且在室溫攪拌3h。將混合物真空蒸發，得到2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲磺胺(鹽酸鹽) (0.9 g, 47%)。ESI-MS m/z計算值485.10553，實驗值486.15 (M+1)⁺；滯留時間：0.42 min (LC方法A)。

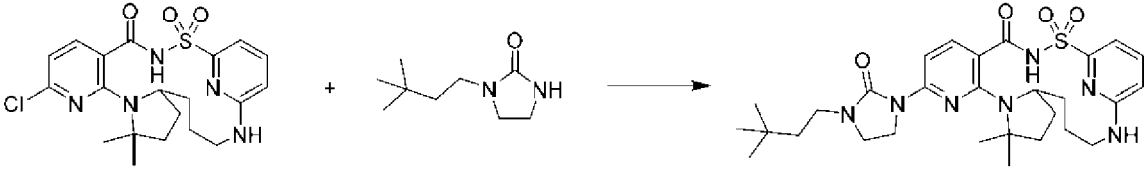
步驟2: 8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮



【1107】 在5 mL小瓶中，密封碳酸鉀(133 mg, 0.9623 mmol)、氟化銫(60 mg, 0.3950 mmol)及4 Å分子篩(300 mg)並用氮氣吹掃。接下來，添加2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲磺胺(鹽酸鹽) (0.9 g, 47%)。

醯基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (100 mg, 0.1912 mmol)於二甲亞砜(3 mL)中之溶液，且將混合物在150℃攪拌隔夜。將混合物過濾並藉由製備型逆相HPLC (C₁₈管柱，1%至99%乙腈/水+鹽酸改質劑)純化，得到8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(20.8 mg, 24%)。ESI-MS m/z計算值449.12885，實驗值450.18 (M+1)⁺；滯留時間：1.46 min (LC方法B)。

步驟3：8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0^{5,10}.1^{11,15}]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物232)



【1108】 8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(200 mg, 0.4445 mmol)、1-(3,3-二甲基丁基)咪唑啉-2-酮(114 mg, 0.6696 mmol)、Xantphos (65 mg, 0.1123 mmol)、Pd₂(dba)₃ (102 mg, 0.1114 mmol)及碳酸銫(724 mg, 2.222 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液藉由用氮氣吹掃2 min來脫氣。在120℃下攪拌混合物隔夜。將反應混合物過濾並藉由製備型逆相HPLC (C₁₈管柱, 1%至99%乙腈/水+鹽酸改質劑)純化, 得到8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物232) (9 mg, 3%)。ESI-MS m/z計算值583.29407, 實驗值584.39 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.71 min

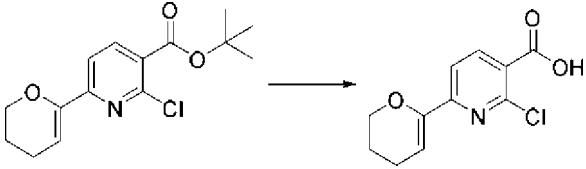
至99%)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。製備型HPLC的LCMS展示至預計產物之部分轉化(約20%)，該預計產物經收集且與來自下文描述之第二反應之產物合併。

【1111】 同樣使用相同量的反應劑且將其於120°C攪拌19 h來進行第二反應。蒸發溶劑，添加二甲亞砜(1 mL)且藉由使用乙腈/水(1%至99%)及作為改質劑之鹽酸中之梯度進行逆相製備型HPLC (C₁₈)來純化混合物。將純溶離份與第一實驗之彼等物合併，添加一點鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物且有機相經硫酸鈉乾燥。過濾接著蒸發溶劑，產生固體。藉由矽膠急驟層析，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0%至5%)來純化固體殘餘物，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物128) (17 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (寬d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.34 (m, 11H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值583.29407，實驗值584.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.88 min (LC方法B)。

實例198：製備(14*S*)-8-(3,4-二氫-2*H*-哌喃-6-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物303)

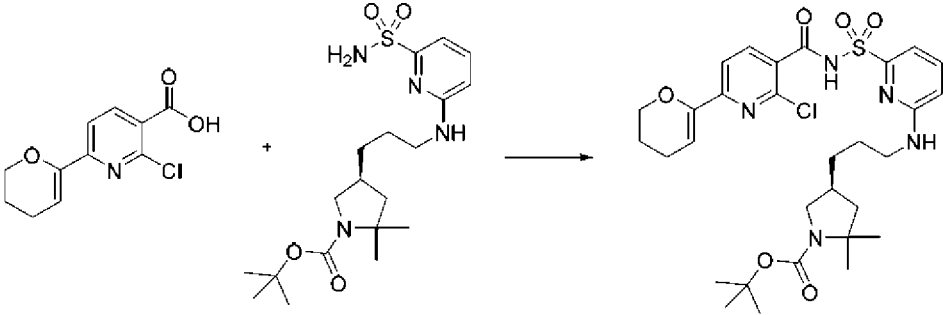
(m, 2H), 1.55 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值295.09753，實驗值296.0 (M+1)⁺；滯留時間：6.52 min (LC方法Q)。

步驟2：2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-甲酸



【1113】將單水合氫氧化鋰(468 mg，11.153 mmol)添加至2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-甲酸第三丁酯(320 mg，1.0711 mmol)於甲醇(5 mL)、四氫呋喃(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中。將混合物在40 °C下攪拌16小時且冷卻至室溫。將混合物用5% HCl酸化且用EtOAc (2×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發，得到呈白色固體之2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-甲酸(248 mg，94%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 6.3, 5.8 Hz, 2H), 1.86 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值239.0349，實驗值240.0 (M+1)⁺；滯留時間：3.95 min (LC方法Q)。

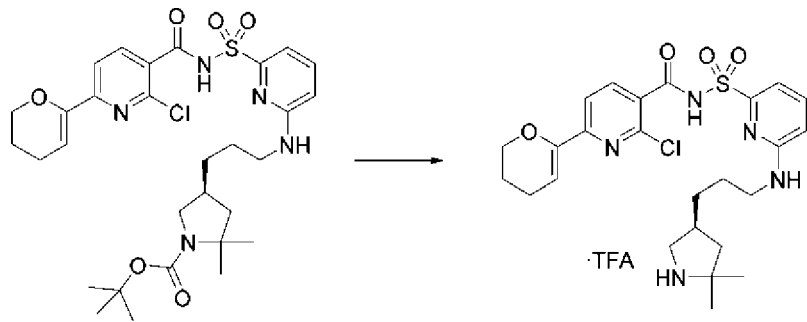
步驟3：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-羰基]胺磺基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1114】將羰基二咪唑(252 mg，1.554 mmol)添加至2-氯-6-(3,4-

二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-甲酸(349 mg, 1.456 mmol)於THF (8.0 mL)之溶液中，且在室溫攪拌混合物20小時。接著，添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.9696 mmol)接著添加DBU (475 μ L, 3.176 mmol)，且將所得混合物在室溫攪拌3小時。反應物用乙酸乙酯稀釋且用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。再用10%檸檬酸水溶液接著用鹽水洗滌有機層。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發並接著使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度藉由矽膠層析純化。藉由製備型逆相HPLC (C_{18} 管柱，30%至99%乙腈/水+鹽酸改質劑)進一步純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(140 mg, 23%)。ESI-MS m/z 計算值633.2388，實驗值634.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.11 min (LC方法B)。

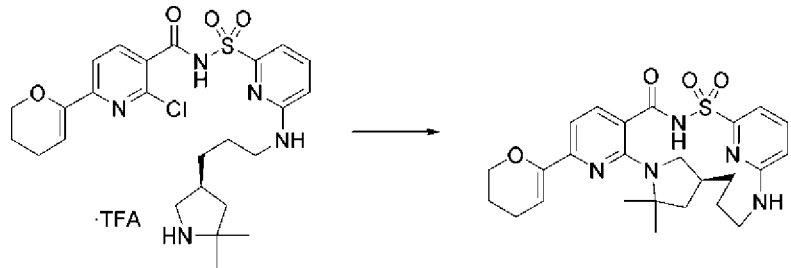
步驟4：2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲磺胺(三氟乙酸鹽)



【1115】 將(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(140 mg, 0.2208 mmol) 溶解於二氯甲烷(610.8 μ L)中，且將三氟乙酸(681.1 μ L, 8.841 mmol)添加至混合物中，並在室溫攪拌混合物2小時。將混合物減壓濃縮至乾燥，添加1 mL甲苯，且藉由旋轉蒸發(45 $^{\circ}$ C水浴)移

除。再次添加1 mL的甲苯且藉由旋轉蒸發(45°C 水浴)移除，接著真空乾燥，得到呈白色固體之2-氯-6-(3,4-二氫-2H-嘓喃-6-基)-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)(162.3 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值533.18634，實驗值534.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.52 min (LC方法A)。

步驟5：(14*S*)-8-(3,4-二氫-2H-嘓喃-6-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物303)



【1116】 向2-氯-6-(3,4-二氫-2H-嘓喃-6-基)-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)(162.3 mg, 0.2204 mmol)於NMP (8.591 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(213.8 mg, 1.547 mmol)。將混合物用氮氣吹掃5 min，接著加熱至180°C並攪拌隔夜。冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用1 N HCl洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮為經過濾且藉由逆相HPLC (C_{18} 管柱，1%至99%乙腈/水(5 mM HCl))純化之褐色油狀物，得到呈白色固體之(14*S*)-8-(3,4-二氫-2H-嘓喃-6-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(3.31 mg, 3%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (s,

前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

54. 如實施例39至52中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及甲基。

55. 如實施例39至52中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b為氫。

56. 如實施例39至52中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

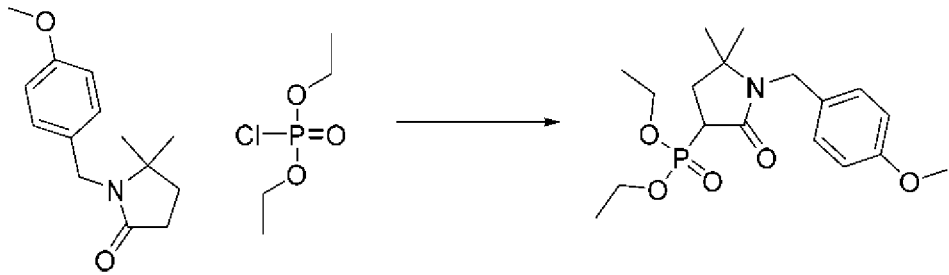
- r為3、4或5；

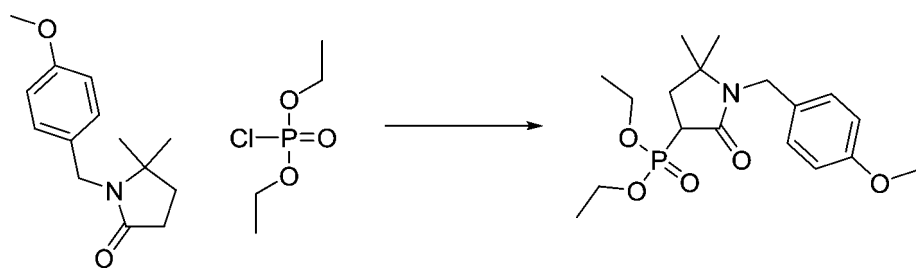
1H), 4.11 (s, 2H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H)。ESI-MS m/z計算值 497.2097，實驗值498.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.98 min (LC方法B)。

實例199：製備8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物305，SFC峰1)及8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物304，SFC峰2)

【1120】 批次2：將5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(484 g，4.2772 mol)於DMF (7.2 L)中之溶液於20 L夾套反應器中冷卻至3℃，接著經四小時時段逐份添加於礦物油(256.61 g，6.4158 mol)中之60% NaH。將所得混合物在3℃攪拌額外一小時，接著在室溫攪拌兩小時。將所得漿料再次冷卻至3℃，接著添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(1.0048 kg，6.4158 mol)。添加完成後停用冷卻系統，且將所得漿料攪拌隔夜同時使其升溫至室溫。將反應混合物小心地用水(500 mL)淬滅，與批次1反應混合物合併，你分成兩等份。如下處理各部分：將各部分用飽和氯化銨(10 L)稀釋，接著用乙酸乙酯(4×2 L)萃取。丟棄水相，並接著將經合併之有機相用己烷(2 L)稀釋並用飽和氯化銨(2 × 2 L)接著用水(2 L)萃取。將水相丟棄，且將有機相經硫酸鈉乾燥。真空濃縮來自兩次處理之經合併之有機相，以獲得呈棕色油狀物之粗產物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(1.5 kg)。藉由矽膠層析(0至100%乙酸乙酯:己烷)純化一公斤的粗產物，以獲得呈黃色油狀物的純1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(608 g，58%)。ESI-MS m/z 計算值233.1416，實驗值234.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.97 min (LC方法Q)。

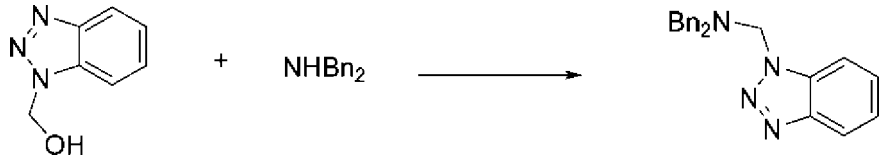
步驟2：3-二乙氧基磷鹽基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮





【1121】 將二異丙胺(529.14 g，732.88 mL，5.2292 mol)於四氫呋喃(3.5 L)中之溶液於乾冰-丙酮浴中冷卻至-75℃，接著於緩慢流中添加正丁基鋰(2.092 L 2.5 M，5.2292 mol)。在加水過程期間使溫度保持低於-70℃。將所得黃色溶液攪拌三十分鐘，接著於緩慢流中添加1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(488 g，2.0917 mol)於四氫呋喃(1.5 L)中之溶液並接著再攪拌一小時。在添加過程期間溫度並未超過-70℃。將1-[氯(乙氧基)磷醯基]氧基乙烷(541.38 g，451.15 mL，3.1376 mol)逐滴添加至反應混合物，確保溫度在添加過程期間保持低於-70℃。將所得混合物攪拌十六小時，同時使其解凍至室溫。接著將反應物用1 M鹽酸(3 L)淬滅且用乙酸乙酯(2×2.4 L)萃取。丟棄水相，且用水(3×2.4 L)萃取經合併之有機相。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥並藉由矽膠層析(0%至100%乙酸乙酯/己烷)純化並接著真空濃縮，以獲得3-二乙氧基磷醯基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(677 g，81%)。ESI-MS m/z 計算值369.1705，實驗值370.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：4.2 min (LC方法Q)。

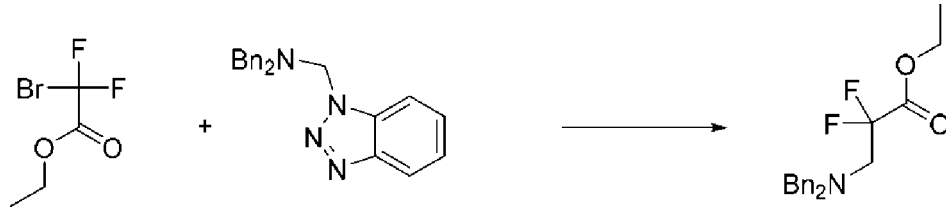
步驟3：N-(苯并三唑-1-基甲基)-N-苯甲基-1-苯基-甲胺



【1122】 在室溫向苯并三唑-1-基甲醇(30 g，201.14 mmol)於EtOH (600 mL)中之溶液中添加N-苯甲基-1-苯基-甲胺(39.680 g，38.674 mL，

201.14 mmol)。在真空濃縮之前，在室溫攪拌溶液1小時。用二乙醚(3 × 400 mL)洗滌殘餘物，得到呈白色固體之*N*-(苯并三唑-1-基甲基)-*N*-苯甲基-1-苯基-甲胺(59.83 g, 91%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.67 - 7.23 (m, 14H), 5.47 (s, 2H), 3.79 (s, 4H)。

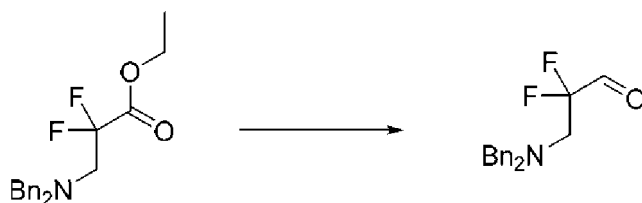
步驟4：3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙酸乙酯



【1123】 將TMS-Cl (28.691 g, 33.4 mL, 264.09 mmol)接著2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(11.850 g, 7.5 mL, 58.380 mmol)在室溫添加至Zn (17.3 g, 2.4253 mL, 264.57 mmol)於THF (175 mL)之懸浮液中。在將含*N*-(苯并三唑-1-基甲基)-*N*-苯甲基-1-苯基-甲胺(17.344 g, 52.812 mmol)之THF (100 mL)逐滴添加至反應物之前，攪拌溶液15 min。將經合併溶液攪拌2消失，之後用碳酸氫鈉(350 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取。將經合併之有機層用水(750 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，之後真空濃縮。藉由溶離0至15%二乙醚/己烷之矽膠層析純化有機殘餘物，得到呈澄清液體之3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙酸乙酯(8.98 g, 49%)。

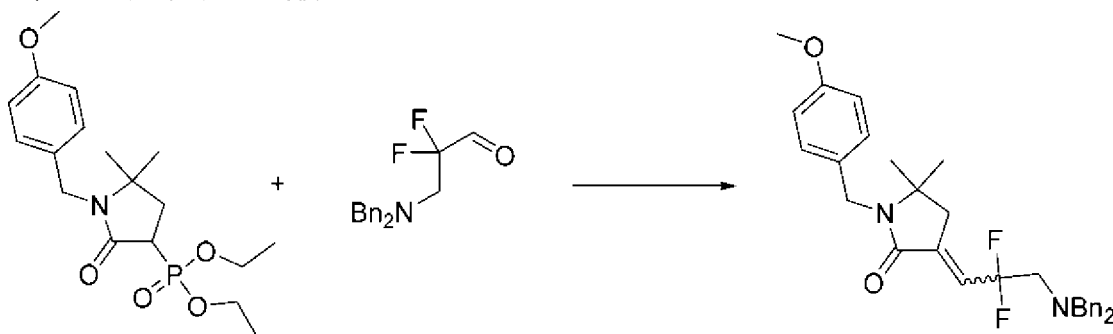
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 6H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.15 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值333.154，實驗值334.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：3.18 min (LC方法P)。

步驟5：3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙醛



【1124】 在 -78°C 向3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙酸乙酯(9.01 g, 27.027 mmol)於無水DCM (125 mL)中之溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁(37.8 mL, 1 M, 37.800 mmol)。在於 -78°C 用檸檬酸(100 mL)淬滅之前，攪拌反應物40 min。將溶液用二乙醚(3×200 mL)萃取，用鹽水(200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，之後真空濃縮，得到3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙醛(9.54 g, 93%)。ESI-MS m/z 計算值289.1278，實驗值290.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.39分鐘(LC方法P)。

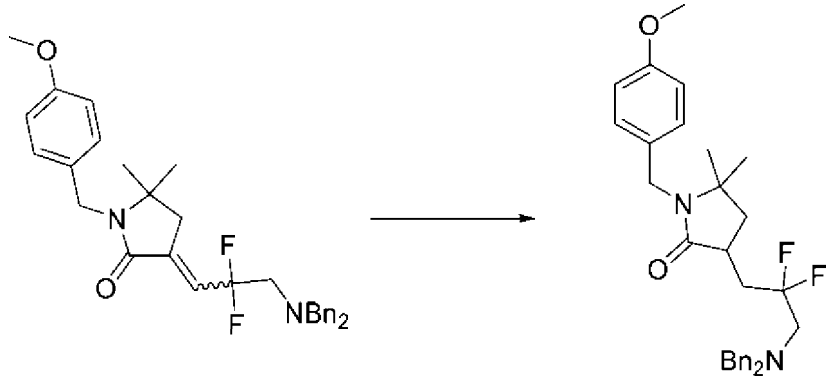
步驟6：3-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-亞丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【1125】 在 0°C 向3-二乙氧基磷鹽基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(11.3 g, 33.105 mmol)於ACN (145 mL)中之溶液中添加DIEA (5.1 g, 6.8733 mL, 39.461 mmol)及LiCl (1.7 g, 40.100 mmol)。在此溫度攪拌溶液30 min，之後在 0°C 添加含3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙醛(9.544 g, 32.988 mmol)之ACN (50 mL)。隨著攪拌隔夜而使混合物升溫至室溫。將溶液用氯化銨飽和溶液(150 mL)淬滅，並接著用二乙醚(3×200 mL)萃取且用鹽水(300 mL)洗滌，之後經硫酸鈉乾燥且濃縮。使用矽膠層析，以0至25%乙酸乙酯/己烷溶離純化殘餘物，得到3-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-亞丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮。

(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-亞丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(E/Z異構體混合物) (8.03 g, 48%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.22 (m, 10H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.89 - 6.72 (m, 2H), 6.67 - 5.75 (m, 1H), 4.54 - 4.16 (m, 2H), 3.85 - 3.60 (m, 7H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.19 - 2.79 (m, 1H), 2.57 - 2.33 (m, 2H), 1.22 - 0.98 (m, 6H)。ESI-MS m/z計算值504.2588, 實驗值505.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 3.02 min, 3.51 min (LC方法P)。

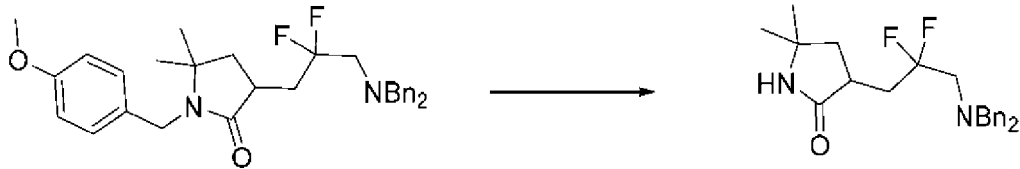
步驟7: 3-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【1126】 向3-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-亞丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(8 g, 15.854 mmol)於乙醇(400 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(8 g, 136.30 mmol)。將所得溶液於巴爾震盪器中在65 PSI下氫化24小時, 接著經由矽藻土過濾且用乙醇洗滌, 以提供粗產物。藉由急驟層析(裝載於CH₂Cl₂中) (220g SiO₂, 溶離0至20%丙酮/己烷)純化粗產物, 得到呈淺黃色液體之3-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(4.97 g, 56%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.29 (m, 10H), 7.22 (d J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.50 (m, 6H), 2.97 - 2.74 (m, 3H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 1H), 1.16 (s,

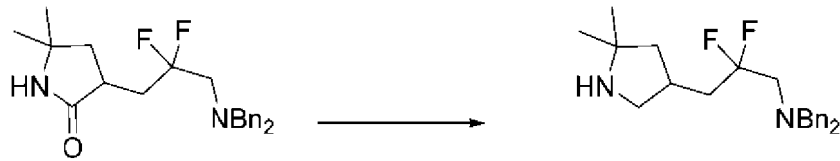
3H), 0.93 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值506.2745，實驗值507.2 (M+1)⁺；
滯留時間：5.75 min (LC方法Q)。

步驟8：3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【1127】 在容器中向3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(4.97 g，8.9271 mmol)添加TFA (100 mL)，接著將容器密封且在100℃加熱11天。減壓移除所有溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷(300 mL)中，用碳酸氫鈉飽和水溶液(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(裝載於CH₂Cl₂中) (120g SiO₂，溶離0至45%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到呈淺黃色液體之3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(2.28 g，66%)。ESI-MS m/z 計算值386.217，實驗值387.3 (M+1)⁺；
滯留時間：3.29 min (LC方法Q)。

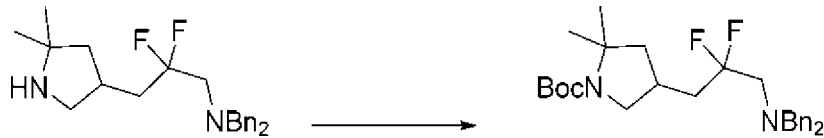
步驟9：N,N-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺



【1128】 在氮氣下於0℃向3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(2.23 g，5.7701 mmol)於無水THF (100 mL)中之攪拌溶液中緩慢地添加BH₃Me₂S (40 mL，2 M，80.000 mmol)於THF中之溶液。添加完成之後，將反應混合物加熱至65℃，持續24小時。將反應混合物冷卻至0℃並緩慢地用6 M HCl水溶液(50 mL)淬滅。添加甲醇(50 mL)，且將反應混合物加熱至65℃，持續1小時。冷卻至室溫後，用

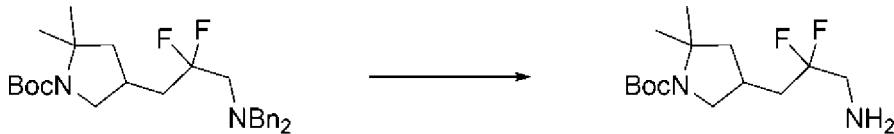
NaHCO₃飽和水溶液(300 mL)鹼化反應混合物，且在真空下移除揮發物。用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取產物。將經合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀物之*N,N*-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺(2.46 g，定量)。產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值372.2377，實驗值373.4 (M+1)⁺；滯留時間：3.87 min (LC方法Q)。

步驟10：4-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1129】 在0°C向*N,N*-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺(2.46 g，5.9437 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(1.0164 g，1.4 mL，10.044 mmol)，接著添加Boc₂O (1.96 g，8.9807 mmol)。在此溫度攪拌反應混合物1小時。將反應物用鹽水(100 mL)淬滅冷卻並接著升溫至室溫。分離兩個層且用DCM (2 × 50 mL)萃取水層。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析，使用0至15%乙酸乙酯/己烷之梯度純化粗產物，得到呈無色油狀物之4-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.79 g，94%)。ESI-MS *m/z*計算值472.2901，實驗值473.5 (M+1)⁺；滯留時間：7.45 min (LC方法Q)。

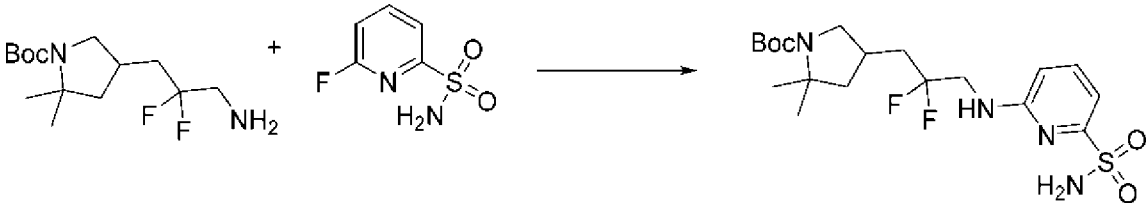
步驟11：4-(3-胺基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1130】 在氮氣下於室溫向4-[3-(二苯甲基胺基)-2,2-二氟-丙基]-

2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.68 g, 5.6706 mmol)於無水甲醇(60 mL)中之攪拌溶液中添加鈹/碳(2.1 g, 10 %w/w, 1.9733 mmol)接著添加甲酸銨(3.6 g, 57.092 mmol)。將反應混合物加熱至65℃, 持續6小時。冷卻至室溫後, 經由矽藻土墊過濾反應混合物。用甲醇(2 × 30 mL)洗滌濾餅, 且真空濃縮經合併之濾液。藉由矽膠層析, 使用0至10%甲醇/二氯甲烷之梯度純化粗產物, 得到呈黃色油狀物之4-(3-胺基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.34 g, 77%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.87 - 3.66 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.13 - 2.86 (m, 3H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.79 (m, 3H), 1.57 - 1.24 (m, 15H)。ESI-MS m/z計算值292.1962, 實驗值293.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 3.55 min (LC方法Q)。

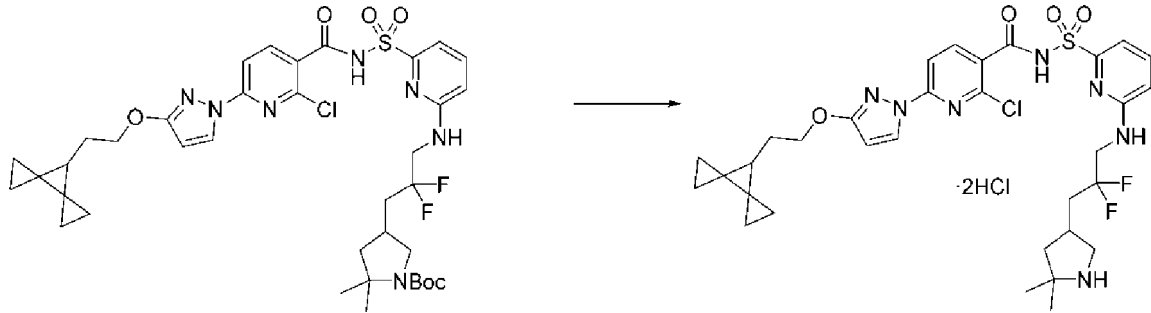
步驟12: 4-[2,2-二氟-3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1131】 在氮氣下於室溫向4-(3-胺基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.24 g, 4.2413 mmol)及6-氟吡啶-2-磺醯胺(1.12 g, 6.3934 mmol)於無水DMSO (7 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (1.7020 g, 2.3 mL, 13.169 mmol)。將反應混合物加熱至120℃, 持續30小時。冷卻至室溫後, 用水(50 mL)及鹽水(150 mL)稀釋反應混合物, 且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取產物。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相HPLC, 使用水-乙腈梯度方法(C₁₈ Varian管柱, 50至90%乙腈, 60 mL/min)純化粗產物, 得到呈白色泡沫之4-[2,2-二氟-3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲

劑後，將殘餘物溶解於DCM中並藉由矽膠急驟層析(80 g金管柱)，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。產物在45至65% EtOAc下溶離。合併純溶離份且蒸發溶劑，得到呈無色樹脂之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(667 mg，66%)。ESI-MS m/z 計算值789.2887，實驗值790.54 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.51 min (LC方法B)。

步驟14：2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2,2-二氟-丙基]胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



【1133】 向100 mL中裝入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(667 mg，0.8440 mmol)、DCM (8 mL)及HCl (1.25 mL，4 M於二噁烷中，5.000 mmol)。在室溫下攪拌反應物1.5小時。藉由真空蒸發移除揮發物。用DCM/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得良好白色固體為止。真空乾燥得到呈白色固體之2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2,2-二氟-丙基]胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (570 mg，89%)。ESI-MS m/z 計算值689.23627，實驗值

度(0至5%，經30 min)純化產物。產物在約1%甲醇經溶離。蒸發溶劑，隨後在DCM/己烷中濕磨及蒸發溶劑，得到呈灰白色固體之外消旋8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(404 mg，83%)。ESI-MS m/z計算值653.2596，實驗值654.33 (M+1)⁺；滯留時間：2.34 min (LC方法B)。

【1135】藉由對掌性SFC (使用ChiralPak AS-3 (250×21.2 mm)，在40℃ 5 μ M管柱，移動相24% MeOH (無改質劑)，76%CO₂，流速：70 mL/min，濃度：31 mg/mL/MeOH，注入體積：500 μ L，壓力：156巴，波長：280 nm)對兩個對映異構體進行分離。蒸發溶劑後，藉由矽膠急驟層析(24 g管柱)，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至5%，經30 min)來第二次純化對映異構體中之每一者。蒸發溶劑後，於DCM/己烷中濕磨化合物。蒸發溶劑，得到呈白色固體之兩個對映異構體。

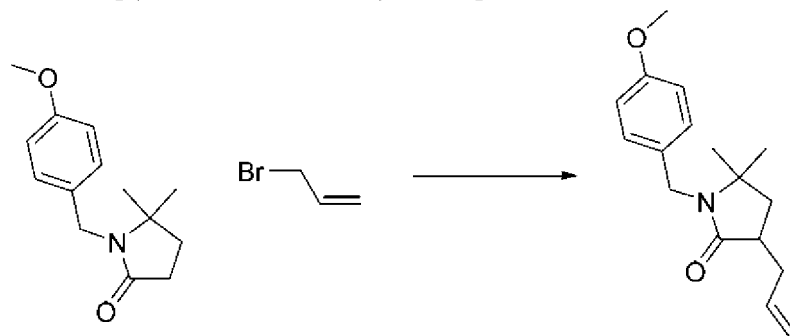
【1136】化合物305，SFC峰1。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (174 mg，70%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 37.1, 12.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (寬s, 1H), 3.12 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 6.6

Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 4H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值653.2596，實驗值654.33 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.34 min (LC方法B)。

【1137】化合物304，SFC峰2。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (178 mg, 71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J = 37.3, 12.4$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.30 (寬s, 1H), 3.12 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.39 (br s, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.93 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.72 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.90 - 0.77 (m, 4H), 0.72 - 0.60 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值653.2596，實驗值654.33 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.34 min (LC方法B)。

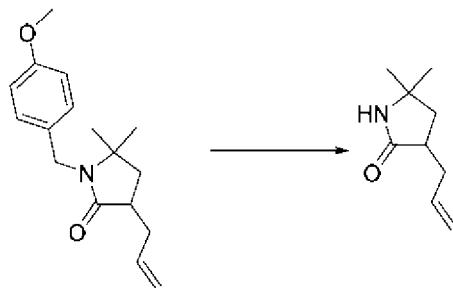
實例200：製備8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物309，SFC峰1)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環

步驟1：3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【1138】 將二異丙胺(4.3372 g，6.0 mL，42.862 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液冷卻至-78℃，且逐滴添加正丁基鋰(17.1 mL，2.5 M，42.862 mmol)。攪拌溶液三十分鐘，接著逐滴添加1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(10 g，42.862 mmol)於THF (10 mL)中之溶液並接著攪拌一個小時。將3-溴丙-1-烯(5.1853 g，3.71 mL，42.862 mmol)逐滴添加至反應混合物，在-78℃攪拌一小時並接著經30分鐘使其升溫至0℃。接著將反應物用飽和氯化銨(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，且藉由矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(8.75 g，71%)。ESI-MS m/z 計算值273.1729，實驗值274.0 (M+1)⁺；滯留時間：2.97 min (LC方法P)。

步驟2：3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮

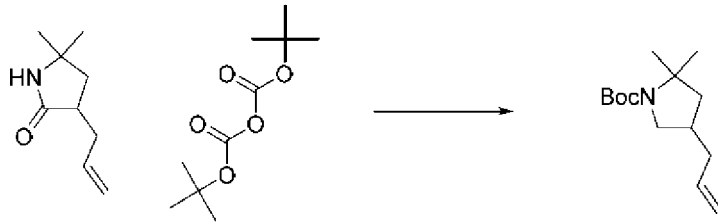


【1139】 將3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(7.75 g，28.350 mmol) 溶解於乙腈(140 mL)及水(16 mL)中，接著在室溫逐份添加硝酸銨(64.559 g，113.40 mmol)，並攪拌反應物3小時。

第 1137 頁(發明說明書)

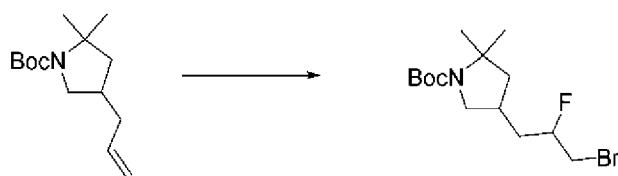
接著，將反應物用鹽水(300 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。有機溶離份經合併，經硫酸鈉乾燥及蒸發，藉由矽膠管柱層析，使用0至100%己烷-乙酸乙酯純化殘餘物，得到3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(3.77 g，76%)。ESI-MS m/z 計算值153.1154，實驗值154.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.61 min (LC方法P)。

步驟3：4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



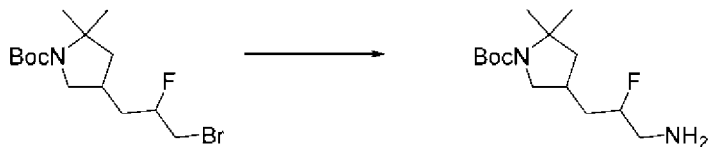
【1140】將3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(3.77 g，24.605 mmol)於THF (25 mL)中之溶液在回流下逐滴添加至LiAlH₄ (2.8016 g，3.05 mL，73.815 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中。混合物回流3小時，冷卻至0℃，並接著非常緩慢地加水(2.8 mL)，隨後添加15%w/w氫氧化鈉(2.8 mL)及水(8.4 mL)。使混合物升溫至室溫，並添加Boc₂O (6.4440 g，6.7832 mL，29.526 mmol)。將混合物攪拌16小時，過濾且用THF濕磨濾餅。有機溶離份經合併且蒸發，藉由矽膠管柱層析，使用0至5%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物，得到4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.06 g，77%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 5.93 - 5.58 (m, 1H), 5.15 - 4.89 (m, 2H), 3.82 - 3.48 (m, 1H), 2.90 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 2.32 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 1H), 1.50 - 1.25 (m, 16H)。ESI-MS m/z 計算值239.1885，實驗值240.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.53 min (LC方法P)。

步驟4：4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1141】 將4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.8801 mmol)及三氫氟化三乙胺(710 mg，1.6296 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至0℃，並添加NBS (500 mg，2.8092 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅混合物，分離水相並用DCM (100 mL)萃取。將有機溶離份合併、經硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由矽膠管柱層析，使用0至10%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物，得到呈無色油狀物之4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(420 mg，65%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.87 - 4.42 (m, 1H), 3.86 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.22 (m, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 1H), 2.56 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 12H), 1.35 - 1.24 (m, 3H)。ESI-MS m/z計算值337.1053，實驗值338.5 (M+1)⁺；滯留時間：3.59 min (LC方法P)。

步驟5：4-(3-胺基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1142】 向4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.26 g，6.5477 mmol)於DMF (28 mL)中之溶液中添加NaN₃ (0.6 g，9.1832 mmol)，且在45℃攪拌混合物18小時。將混合物用水(150 mL)隨後用飽和碳酸氫鈉(150 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取混合

鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

- n為0、1或2；

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k為0、1、2、3、4、5或6；

- 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q為1或2；

- Z為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

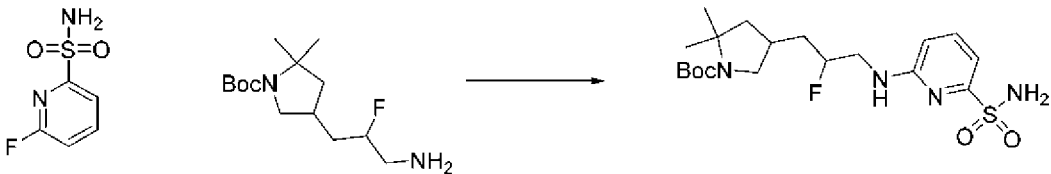
- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及 $-NR^b$ -基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基

物。將有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之中間疊氮化合物。向此疊氮化合物中間油狀物於乙酸乙酯(30 mL)中之溶液中添加單水合氧化鉑(0.5 g，2.2018 mmol)。於巴爾震盪器中在40 psi下將混合物氫化1小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物。濃縮濾液，得到呈深色油狀物之4-(3-胺基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.59 g，87%)。ESI-MS m/z 計算值274.2057，實驗值275.6 (M+1)⁺；滯留時間：3.51 min (LC方法Q)。

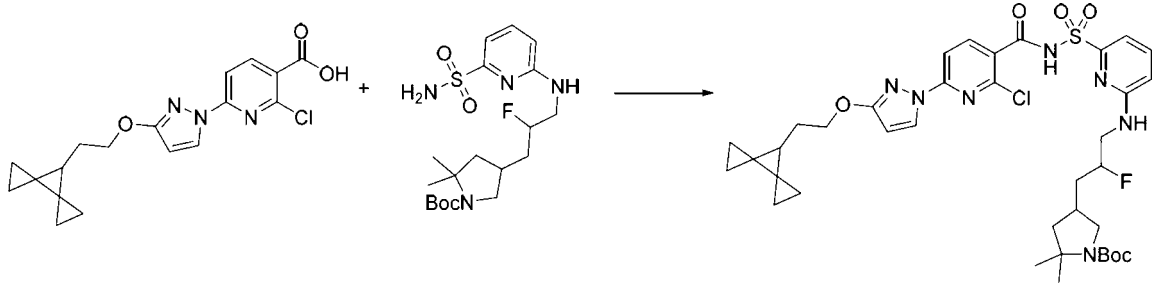
步驟6：4-[2-氟-3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1143】 將DIEA (2.2260 g，3 mL，17.223 mmol)添加至4-(3-胺基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.59 g，5.6791 mmol)及6-氟吡啶-2-磺醯胺(1.3 g，7.0103mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物中。在110℃下攪拌混合物16小時。使混合物冷卻至室溫，且用水/鹽水(100/100 mL)及乙酸乙酯(150 mL)處理混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，經由矽藻土墊過濾並濃縮。將殘餘物(2.1 g，與來自先前反應之0.56 g產物合併)溶解於DMSO (10 mL)中且裝載於製備-HPLC管柱(Varian C₁₈ 10 μm 5×30 cm；流速：60 mL/min；移動相A：水；移動相B：乙腈；方法：40至90%B，經45 min)。將純溶離份合併並濃縮以移除乙腈。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取所得水相。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸

鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體之4-[2-氟-3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 58%)。¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.46 (m, 1H), 3.77 - 3.40 (m, 3H), 2.95 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 3H), 1.54 - 1.29 (m, 12H), 1.25 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值430.205，實驗值431.5 (M+1)⁺；滯留時間：2.35 min (LC方法R)。

步驟7：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]-2-氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【1144】 在氮氣下向100 mL圓底燒瓶中裝入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸 (573 mg, 1.593 mmol)及無水THF (10 mL)。添加CDI (315 mg, 1.943 mmol)，且在氮氣下在室溫攪拌混合物2小時。再添加150 mg CDI，且在室溫攪拌混合物15小時，以達到完整轉化。在單獨的20 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備4-[2-氟-3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(693

【1145】向100 mL燒瓶中裝入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]-2-氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(782 mg, 1.013 mmol)、DCM (9 mL)及HCl (1.5 mL, 4M於二噁烷中, 6.000 mmol)。在室溫攪拌反應物接近5小時。藉由真空蒸發移除揮發物。用DCM/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得良好白色固體為止。真空乾燥得到呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-2-氟-丙基]胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (731 mg, 97%)。該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值671.24567, 實驗值672.44 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.75 min (LC方法B)。

步驟9: 8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物309, SFC峰1)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物308, SFC峰2)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體3) (化合物307, SFC峰3)及8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙

第 1143 頁(發明說明書)

[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮 (467 mg, 76%) (4個異構體之混合物)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 若干非對映異構體觀測到 δ 12.57及12.50 (兩個s, 共1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 2H), 6.98 - 6.74 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 4.6, 2.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 43.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.04 (m, 3H), 3.29 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.44 (m, 8H), 0.87 - 0.77 (m, 4H), 0.70 - 0.56 (m, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值635.269, 實驗值636.37 (M+1)⁺; 滯留時間: 兩個峰可見, Rt=2.32 及Rt=2.34 min(LC方法B)。

【1147】在兩個階段中藉由對掌性SFC分離四個立體異構體。首先使用正相SFC-MS方法, 使用藉由Phenomenex出售之LUX-4管柱(250 × 21.2 mm, 5 μ m粒徑) (pn:00G-4491-P0-AX)來純化樣本。移動相41% MeOH (無改質劑), 59% CO₂, 70 mL/min, 31 mg/mL於MeOH中, 注入體積=500 μ L, 管柱溫度=40°C, 壓力178巴, 波長280 nm。如此將峰1及峰2與一起溶離之峰3及4分離。在蒸發溶劑後, 使用以下來分離峰3及4 (216 mg固體): chiralPak AS-3管柱 (250 × 21.2 mm), 5 μ M, 移動相28% MeOH (無改質劑), 72%CO₂, 70 mL/min, 31 mg/mL於MeOH中, 500 μ L注入體積, 壓力156巴, 波長280 nm。在蒸發溶劑後, 藉由矽膠急驟層析(12 g管柱), 使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至5%, 經15 min)來純化各化合物。對於各分離的異構體, 蒸發溶劑且於DCM/己烷中濕磨殘餘

第 1145 頁(發明說明書)

C219064PA.docx

物。蒸發溶劑，得到呈灰白色固體之產物。基於LC滯留時間，峰1/2及峰3/4形成對映異構對。其係藉由將峰2與峰3之QC溶液混合(其產生兩個單獨的峰)來證實。4個異構體的¹H NMR重疊證實以下觀測：峰1及2具有相同¹H NMR頻譜，而峰3 ¹HNMR頻譜與峰4一致。

【1148】 化合物309，SFC峰1。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (98 mg, 61%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (寬s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.19 - 7.13 (br m, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.83 (br d, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.26 - 3.02 (br m, 2H), 2.82 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.98 - 1.44 (m, 12H), 0.89 - 0.75 (m, 4H), 0.72 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.43 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值635.269，實驗值636.37 (M+1)⁺；滯留時間：2.33 min (LC方法B)。

【1149】 化合物308，SFC峰2。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (98 mg, 61%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (寬s, 1H), 7.17

(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.83 (br d, $J = 44.5$ Hz, 1H), 4.23 (tt, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.82 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.97 - 1.42 (m, 12H), 0.90 - 0.76 (m, 4H), 0.73 - 0.57 (m, 2H), 0.56 - 0.41 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值635.269，實驗值636.33 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.33 min (LC方法B)。

【1150】化合物307，SFC峰3。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體3) (90 mg, 56%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (寬d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 42.8$ Hz, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 3H), 3.36 (m, 1H與水重疊), 3.01 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.31 (寬s, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.90 - 0.78 (m, 4H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.55 - 0.41 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值635.269，實驗值636.37 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.3 min (LC方法B)。

化合物306，SFC峰4。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜

第 1147 頁(發明說明書)

四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體4) (74 mg, 46%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (寬d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 43.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 3H), 3.35 - 3.24 (m, 1H與水重疊), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.63 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.31 (br s, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.91 - 0.76 (m, 4H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.54 - 0.41 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值635.269, 實驗值636.33 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.3 min (LC方法B)。

生物活性測定

解決方案

【1151】 基礎培養基(ADF+++)由以下組成: 先進的DMEM/Ham's F12、2 mM Glutamax、10 mM HEPES、1 μ/ml青黴素/鏈黴素。

【1152】 腸道腸狀維持培養基(IEMM)由以下組成: ADF+++ , 1x B27補充劑、1× N2補充劑、1.25 mM N-乙醯半胱胺酸、10 mM菸鹼醯胺、50 ng/mL hEGF、10 nM胃泌素、1 μg/mL hR-反應素-1、100 ng/mL hNoggin、TGF-β 1型抑制劑A-83-01、100 μg/mL Primocin、10 μM P38 MAPK抑制劑SB202190。

【1153】 浴1緩衝劑由以下組成: 1 mM MgCl₂、160 mM NaCl、4.5 mM KCl、10 mM HEPES、10 mM葡萄糖、2 mM CaCl₂。

第 1148 頁(發明說明書)

【1154】 無氯緩衝劑由以下組成：1 mM葡萄糖酸鎂、2 mM葡萄糖酸鈣、4.5 mM葡萄糖酸鉀、160 mM葡萄糖酸鈉、10 mM HEPES、10 mM葡萄糖。

【1155】 浴1染料溶液由以下組成：浴1緩衝劑、0.04% Pluronic F127、20 μ M甲基氧喹、30 μ M CaCCinh-A01、30 μ M芝加哥天藍。

【1156】 無氯染料溶液由以下組成：無氯緩衝劑、0.04% Pluronic F127、20 μ M甲基氧喹、30 μ M CaCCinh-A01、30 μ M芝加哥天藍。

【1157】 無氯染料刺激溶液由以下組成：無氯染料溶液、10 μ M毛喉素、100 μ M IBMX及300 nM化合物III。

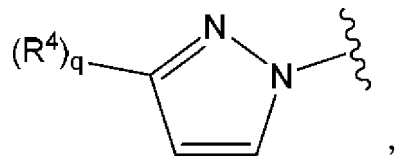
細胞培養

【1158】 人類腸道上皮腸狀細胞係獲自荷蘭烏得勒支(Utrecht, The Netherlands)的荷蘭皇家發育生物學及幹細胞研究院(Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research)，及在如先前所描述之T型燒瓶中擴增(Dekkers JF、Wiegerinck CL、de Jonge HR、Bronsveld I、Janssens HM、de Winter-de Groot KM、Brandsma AM、de Jong NWM、Bijvelds MJC、Scholte BJ、Nieuwenhuis EES、van den Brink S、Clevers H、van der Ent CK、Middendorp S及M Beekman JM。A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. 2013年7月；19(7):939-45.)。

腸細胞收集及接種

【1159】 將細胞回收於細胞回收溶液中，藉由以650 rpm於4°C離心5 min收集，再懸浮於TryPLE中並在37°C培育5 min。細胞接著藉由在650 rpm下於4°C離心5 min收集，且再懸浮於含有10 μ M ROCK抑制劑(RI)

述任一者之氙化衍生物，其中環D為



其中  指示環D與環B之連接點。

65. 如實施例58至64中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

66. 如實施例58至65中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

67. 如實施例58至66中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氖化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

68. 如實施例58至67中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氖化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

72. 如實施例58至70中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b係獨立地選自氫及甲基。

73. 如實施例58至70中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b為氫。

74. 如實施例58至70中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

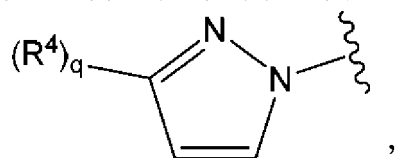
- r 為3或4；

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

77. 如實施例76之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、氘、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基。

前述任一者之氙化衍生物，其中環D為



其中  指示環D與環B之連接點。

85. 如實施例76至84中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

86. 如實施例76至84中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

87. 如實施例76至84中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

88. 如實施例76至84中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中各 R^4 獨立地為

90. 如實施例76至89中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 q 為1。

91. 如實施例76至90中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r 為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

92. 如實施例76至90中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r 為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及甲基。

93. 如實施例76至90中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r 為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 為氫。

94. 如實施例76至90中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r 為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 為氫；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

95. 如實施例76至94中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或

- 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

- R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

- R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

- q為1或2；

- r為3或4；

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

97. 如實施例96之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、氘、鹵素、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基。

98. 如實施例96或97之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R⁸及R⁹為H。

99. 如實施例96至98中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R¹係獨立地選自氘、C₁-C₂烷基及羥基，且m為0或1。

100. 如實施例96至99中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或

前述任一者之氙化衍生物，其中 n 為0。

101. 如實施例96至100中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

102. 如實施例96至100中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷

基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

103. 如實施例96至100中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

104. 如實施例96至100中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

108. 如實施例96至106中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及甲基。

109. 如實施例96至106中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且
- 各 R^b 為氫。

110. 如實施例96至106中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 為氫；且
- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

111. 如實施例96至110中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^3 獨立地為 CD_3 。

112. 如實施例1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中式I化合物為式V-A化合物：

中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

- Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

- r 為3、4或5；

- 各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b-$ 基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

113. 如實施例112之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^1 係獨立地選自氫、 C_1 - C_2 烷基及羥基，且 m 為0或1。

114. 如實施例112或113之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 n 為0。

115. 如實施例112至114中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經 $(R^4)_q$ 取代之5員雜芳基環。

中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

120. 如實施例112至118中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

121. 如實施例112至118中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$

基團，其中：

- k為0、1、2、3、4或5；
- 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：
 - 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；
 - R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且
 - 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且
 - R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素。

122. 如實施例112至118中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R⁴係獨立地選自：

或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氙；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

126. 如實施例112至124中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氙；且

- 各R^b係獨立地選自氫及甲基。

127. 如實施例112至124中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氙；且

- 各R^b為氫。

128. 如實施例112至124中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- n為0、1或2；

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

- k為0、1、2、3、4、5或6；

- 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

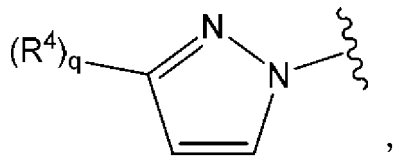
- q為1或2；

- r為3、4或5；且

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基。

131. 如實施例130之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、氘、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基。

或前述任一者之氙化衍生物，其中環D為



其中  指示環D與環B之連接點。

139. 如實施例130至138中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

140. 如實施例130至138中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

141. 如實施例130至138中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

142. 如實施例130至138中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

- 由*表示之該碳具有S-立體化學或R-立體化學；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代

的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

- q為1或2；

- Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

151. 如實施例150之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R¹係獨立地選自氘、C₁-C₂烷基及羥基，且m為0或1。

152. 如實施例150或151之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中n為0。

153. 如實施例150至152中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經(R⁴)_q取代之5員雜芳基環。

154. 如實施例150至152中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為經(R⁴)_q取代之吡唑基環。

155. 如實施例150至152中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中環D為

基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

158. 如實施例150至156中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

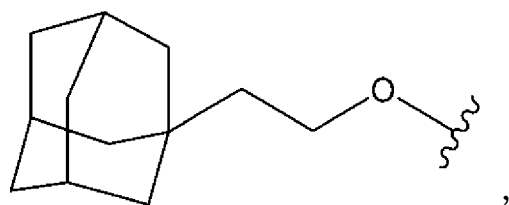
- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

159. 如實施例150至156中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：



其中  指示 R^4 與環D之連接點。

161. 如實施例150至160中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 k 為3、4、5或6。

162. 如實施例150至161中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 q 為1。

163. 如實施例150至162中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

- r 為3、4或5；

- 各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b$ -基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

164. 如實施例150至162中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中 Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

- r 為3、4或5；

- 各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團及 $-NR^b$ -基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及甲基。

165. 如實施例150至162中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽

或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

- 各R^b為氫。

166. 如實施例150至162中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

- r為3、4或5；

- 各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

- 各R⁸及R⁹為氫；且

- 各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

167. 如實施例150至166中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R³獨立地為CD₃。

168. 如實施例1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中式I化合物為式VI-C或VI-D化合物：

- 各 R^3 為甲基；

- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

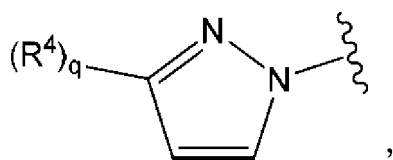
- q 為1或2；

- r 為3或4；且

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基。

169. 如實施例168之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、氘、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基。

170. 如實施例168或169之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任



其中  指示環D與環B之連接點。

177. 如實施例168至172中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

178. 如實施例168至176中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環

烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

179. 如實施例168至176中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

- k 為0、1、2、3、4或5；

- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

- 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

- R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

180. 如實施例168至176中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

182. 如實施例168至181中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中q為1。

183. 如實施例168至182中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；且
- 各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘。

184. 如實施例168至182中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；且
- 各R⁸及R⁹為氫。

185. 如實施例168至182中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3、4或5；且
- 各R⁸及R⁹為氘。

186. 如實施例168至182中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

- r為3或4；且
- 各R⁸及R⁹為氫。

187. 如實施例168至186中任一項之化合物，其中各R³獨立地為CD₃。

188. 如實施例20至57中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中式(II-A)或(III-A)之由*表示之碳具有S-立體化學，且其中式(II-B)或(III-B)之由*表示之碳具有R-立體化學。

189. 如實施例58至187中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)中之任一者的由*表示之碳具有S-立體化學。

190. 如實施例58至187中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)及(VI-D)中之任一者的由*表示之碳具有R-立體化學。

191. 一種化合物，其係選自圖1中描繪之第1至302號化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物。

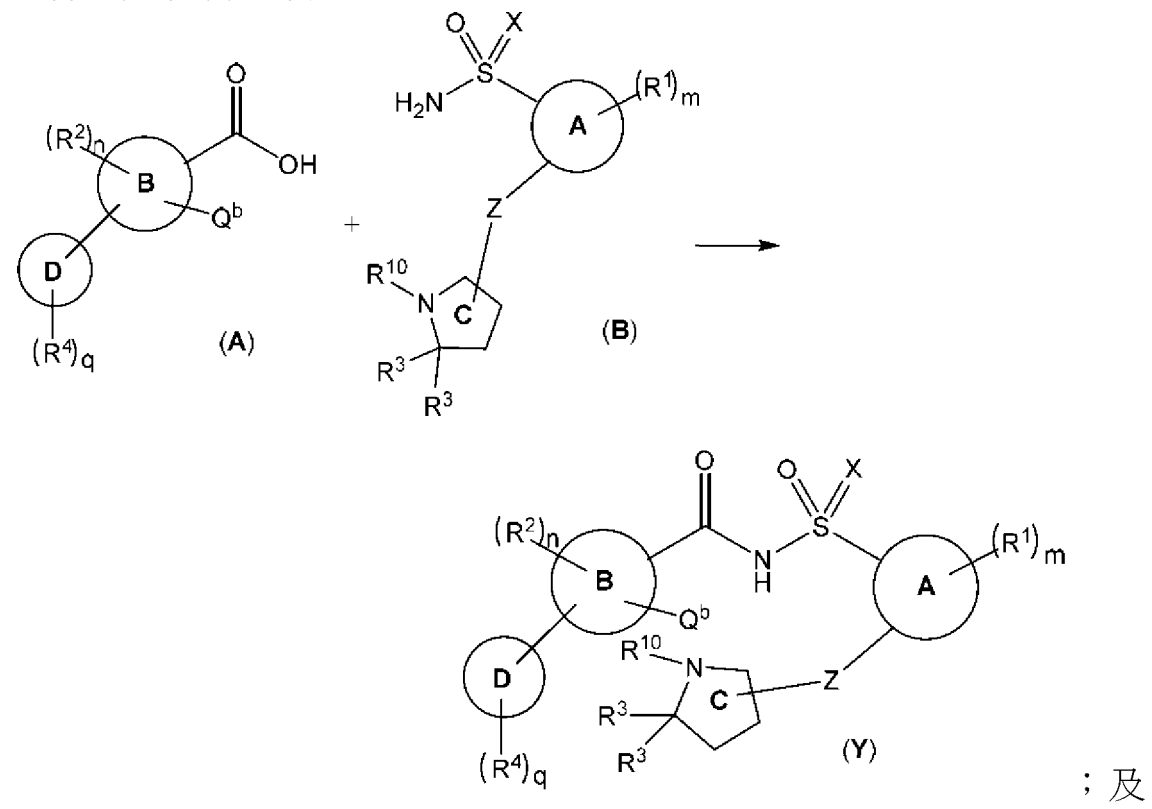
192. 一種化合物，其係選自圖1中描繪之第303至309號化合物、其醫藥學上可接受之鹽及前述任一者之氙化衍生物。

193. 一種化合物，其選自：

- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各R³為甲基；
- 各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：
 - 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；
 - R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且
 - 各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且
 - R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；
 - q為1、2、3或4；且

- Q^b 為鹵素；
- 環A為苯基、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各R³為甲基；
- 各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；其中：
- k為0、1、2、3、4、5或6；
- 各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：
- 各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；
- R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷

述任一者之氙化衍生物：



視情況去除式(Y)之環C之N-保護基，其中

Q^b 為鹵素；

式(Y)之 R^{10} 為氫或N-保護基；

式(B)之 R^{10} 為N-保護基，且

環A、環B、環D、X、 R^1 、m、 R^2 、n、 R^3 、 R^4 、q、Z、 R^{10} 及其中之變數係如實施例1中所列舉。

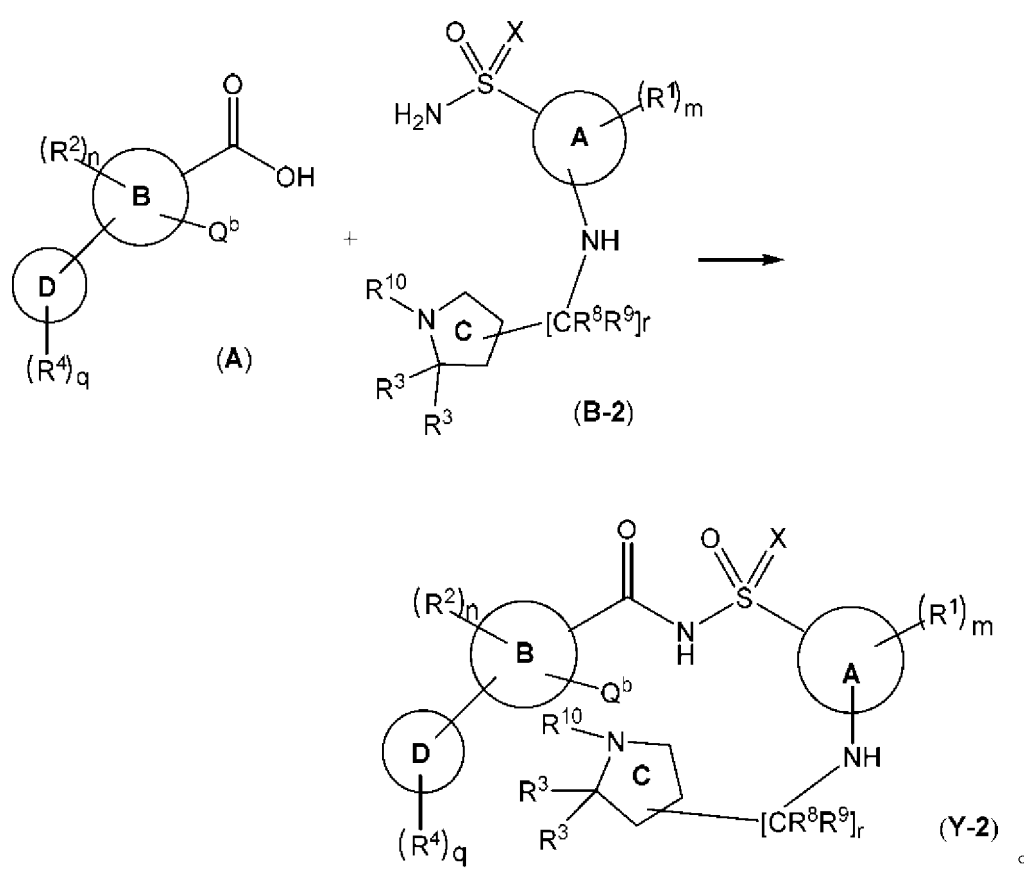
202. 如實施例201之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物與式(B)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物反應係在鹼存在下進行。

203. 如實施例201之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物與式(B)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物反應包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物與偶合劑及隨後與式

烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；其中：

- k 為0、1、2、3、4、5或6；
- 各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；
- q 為1、2、3或4；
- r 為1、2、3、4或5；
- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
- R^{10} 為氫或保護基；

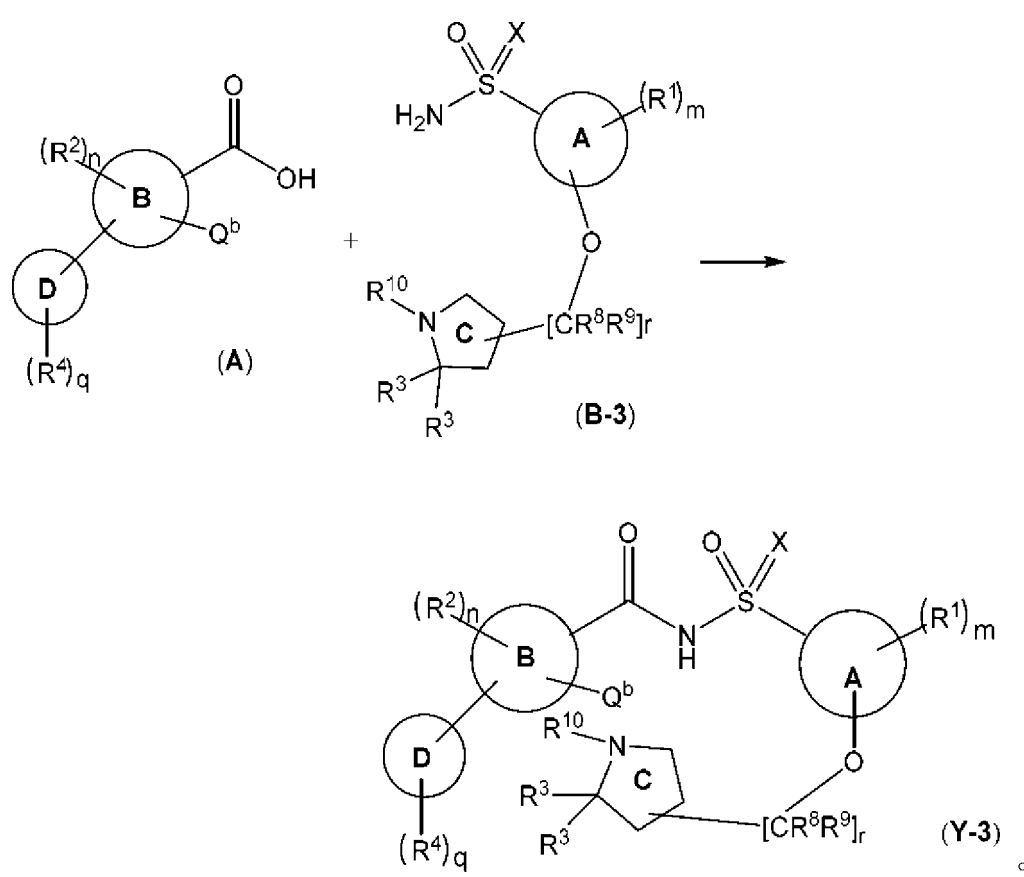
該方法包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應，以形成該式(Y-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物：



205. 如實施例204之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應係在鹼存在下進行。

206. 如實施例205之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與偶合劑及隨後與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物在鹼存在下反應。

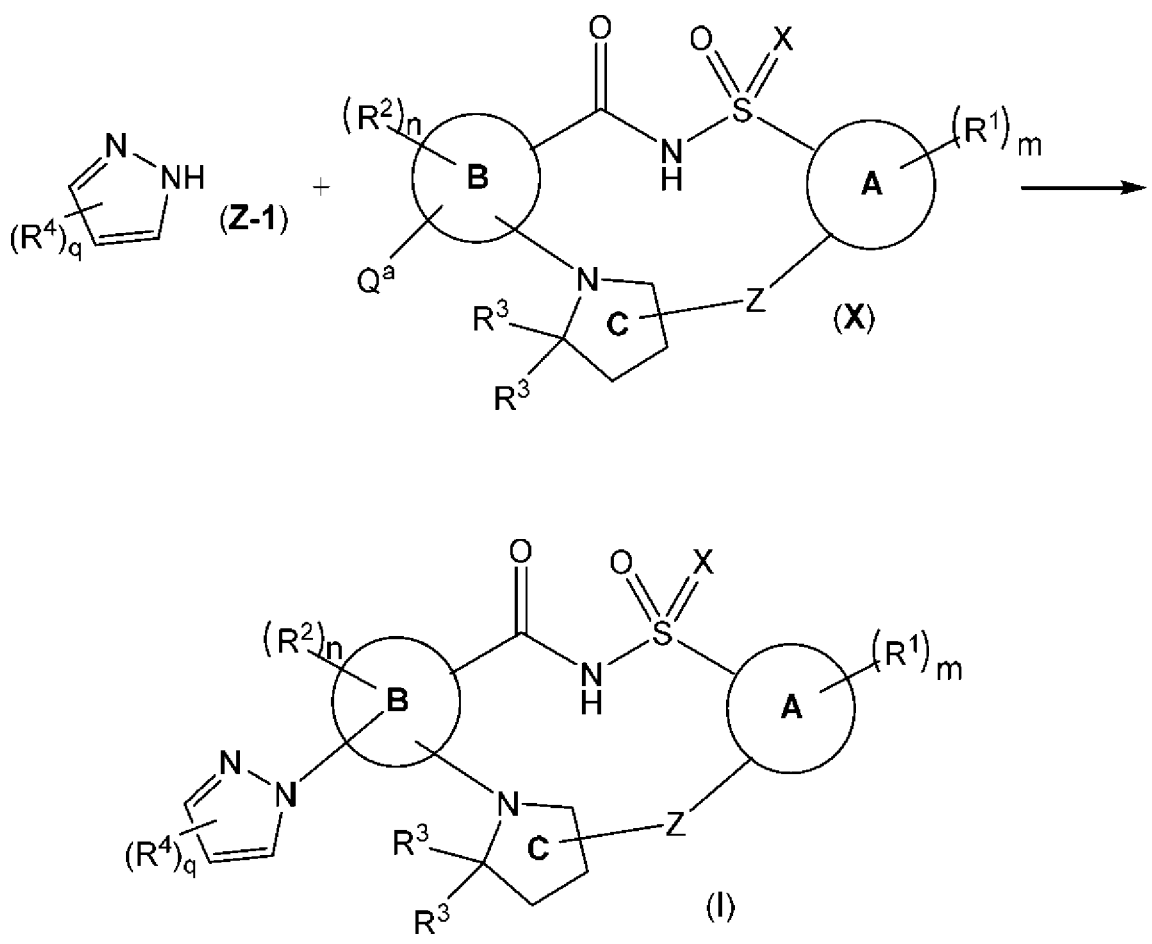
207. 如實施例204至206中任一項之方法，其進一步包含使式(D)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(E-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應，以形成該式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物：



209. 如實施例208之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應係在鹼存在下進行。

210. 如實施例208之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與偶合劑及隨後與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物在鹼存在下反應。

211. 如實施例208至210中任一項之方法，其進一步包含使式(D)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(E-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應，以形成該式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物：



其中：

- Q^a為鹵素；
- 環A為苯基、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且
 - R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；
 - q為1、2、3或4；且
 - Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：
 - r為1、2、3、4、5或6；
 - 各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及 $-NR^b$ -基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- Q^a 為鹵素；
- 由*表示之該碳具有S-立體化學或R-立體化學；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- n為0、1或2；
- 各 R^3 為甲基；
- 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：
 - k為0、1、2、3、4、5或6；
 - 各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：
 - 各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；
 - R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且
 - 各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

- R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

- q 為1或2；

- r 為3或4；

- 各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

- 各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

214. 如實施例1至190中任一者之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

215. 如實施例214之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

216. 如實施例215之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

217. 如實施例191之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

218. 如實施例217之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

219. 如實施例218之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

220. 如實施例192之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

221. 如實施例220之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

222. 如實施例221之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

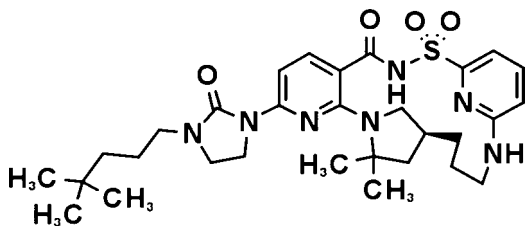
223. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽

形式。

224. 如實施例223之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

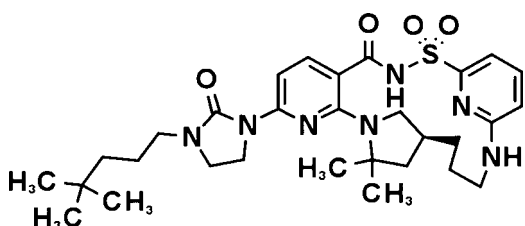
225. 如實施例224之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

226. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



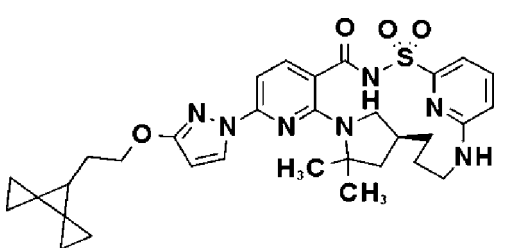
。

227. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



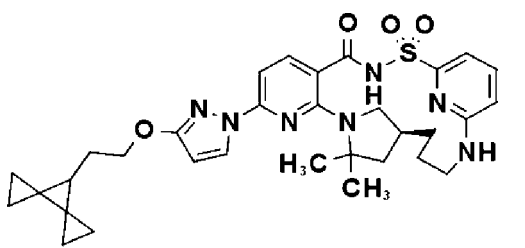
。

228. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



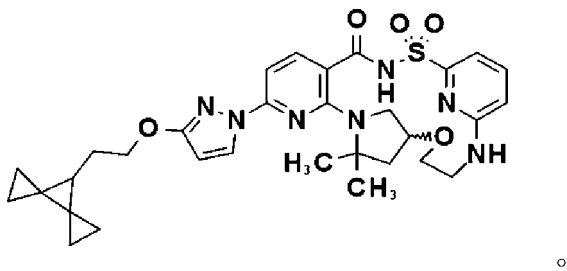
。

229. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：

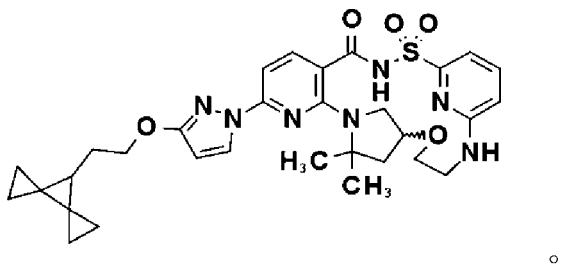


。

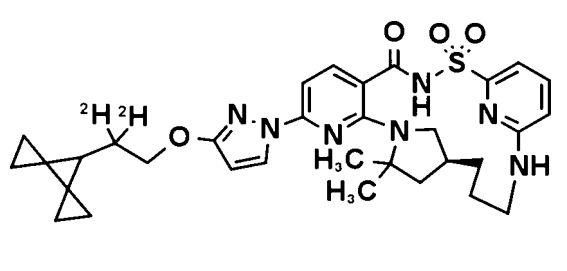
230. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



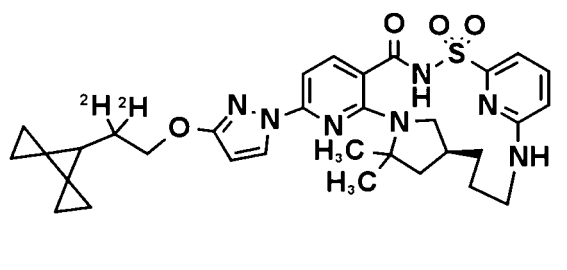
231. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



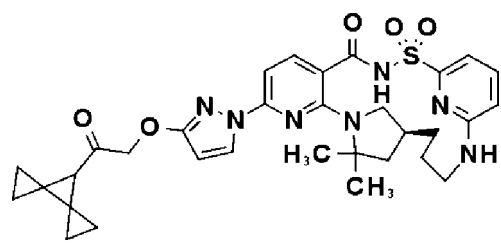
232. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



233. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：

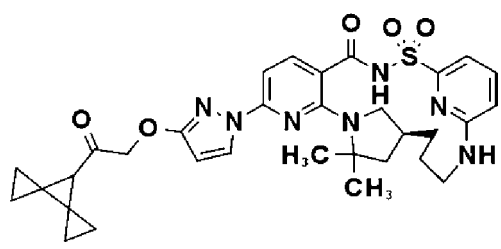


234. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



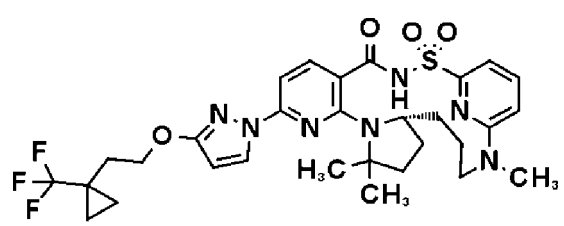
。

235. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



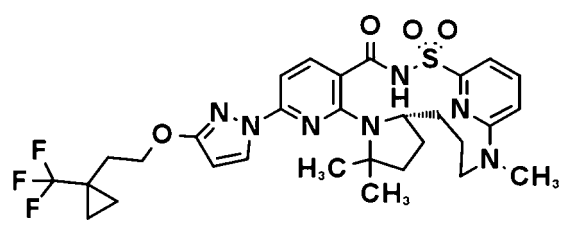
。

236. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



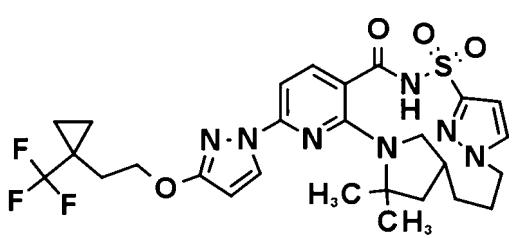
。

237. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



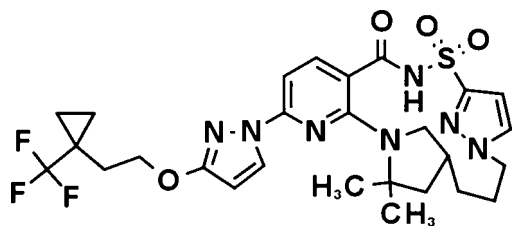
。

238. 如實施例193之化合物，其中該化合物為

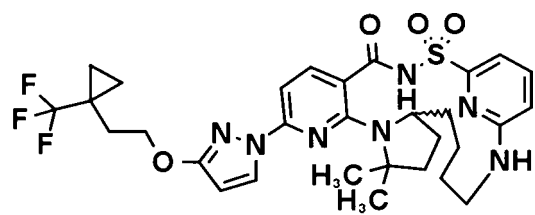


。

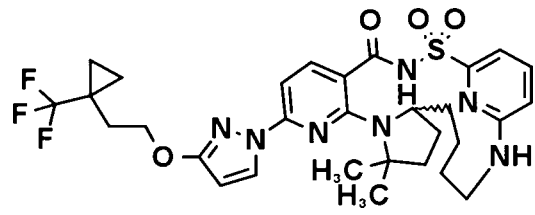
239. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



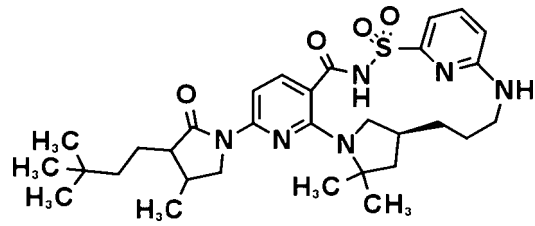
240. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



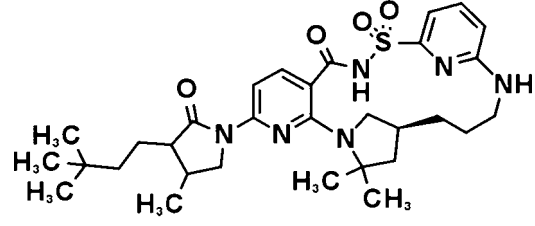
241. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



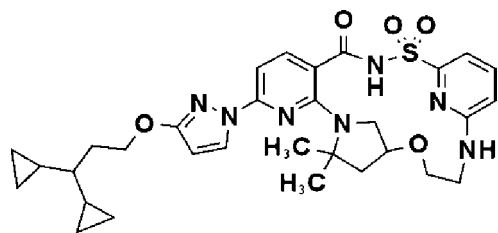
242. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



243. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：

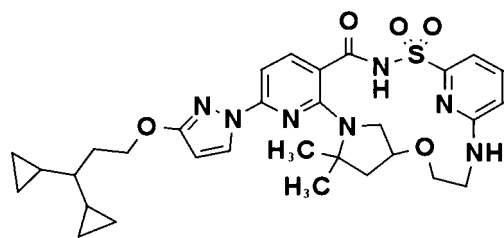


244. 如實施例193之化合物，其中該化合物為



。

245. 如實施例193之化合物，其中該化合物呈以下之鈣鹽形式：



。

246. 如實施例195之治療囊性纖維化之方法，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

247. 如實施例246之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

248. 如實施例247之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

249. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例192之化合物。

250. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與實施例193或226至245中任一項之化合物。

251. 如實施例249或250之治療囊性纖維化之方法，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

252. 如實施例251之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

253. 如實施例252之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

254. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與實施

例1至190中任一項之化合物，其中該化合物係與化合物III或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物組合投與。

255. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例191之化合物，其中該化合物係與化合物III或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物組合投與。

256. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例192之化合物，其中該化合物係與化合物III或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物組合投與。

257. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與實施例193或226至245中任一項之化合物，其中該化合物係與化合物III或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物組合投與。

258. 如實施例254至257中任一項之方法，其中化合物III之氙化衍生物為化合物III-d。

259. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與實施例1至190中任一項之化合物，其中該化合物係與(a)化合物II及(b)化合物III或其氙化衍生物組合投與。

260. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例191之化合物，其中該化合物係與(a)化合物II及(b)化合物III或其氙化衍生物組合投與。

261. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例192之化合物，其中該化合物係與(a)化合物II及(b)化合物III或其氙化衍生物組合投與。

262. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與實施

例193或226至245中任一項之化合物，其中該化合物係與(a)化合物II及(b)化合物III或其氙化衍生物組合投與。

263. 如實施例259至262中任一項之方法，其中化合物III之氙化衍生物為化合物III-d。

264. 如實施例254至262中任一項之方法，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

265. 如實施例264之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

266. 如實施例265之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

267. 一種醫藥組合物，其包含如實施例191之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

268. 一種醫藥組合物，其包含如實施例192之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

269. 一種醫藥組合物，其包含如實施例193或226至245中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

270. 如實施例267至269中任一項之醫藥組合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

271. 如實施例270之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

272. 如實施例271之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

273. 如實施例267至272中任一項之醫藥組合物，其進一步包含化合物III或其醫藥學上可接受之鹽或氙化衍生物。

274. 如實施例273之醫藥組合物，其中化合物III之氙化衍生物為化合物III-d。

275. 如實施例267至272中任一項之醫藥組合物，其進一步包含(a)化合物II及(b)化合物III或其氙化衍生物。

276. 如實施例275之醫藥組合物，其中化合物III之氙化衍生物為化合物III-d。

277. 如實施例1至190中任一項之化合物，其用於治療囊性纖維化。

278. 如實施例191之化合物，其用於治療囊性纖維化。

279. 如實施例192之化合物，其用於治療囊性纖維化。

280. 如實施例193或226至245中任一項之化合物，其用於治療囊性纖維化。

281. 如實施例277至280中任一項之供使用之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

282. 如實施例281之供使用之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

283. 如實施例282之供使用之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

284. 如實施例277至283中任一項之供使用之化合物，其中該治療進一步包含投與化合物III。

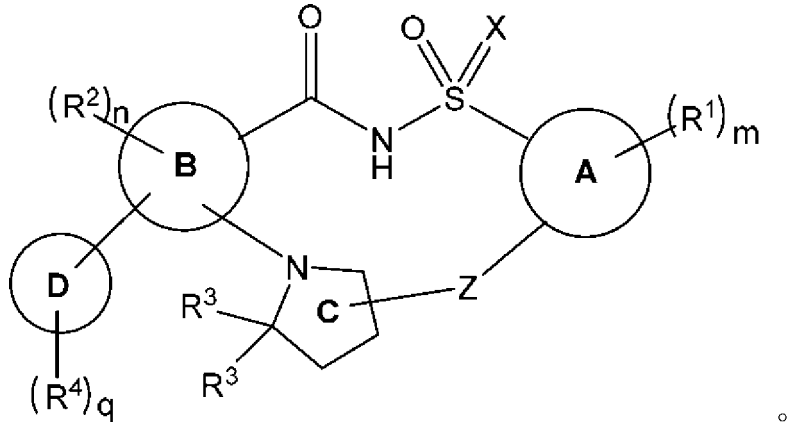
285. 如實施例277至283中任一項之供使用之化合物，其中該治療進一步包含投與化合物III-d。

286. 如實施例277至283中任一項之供使用之化合物，其中該治療進一步包含投與化合物II及化合物III。

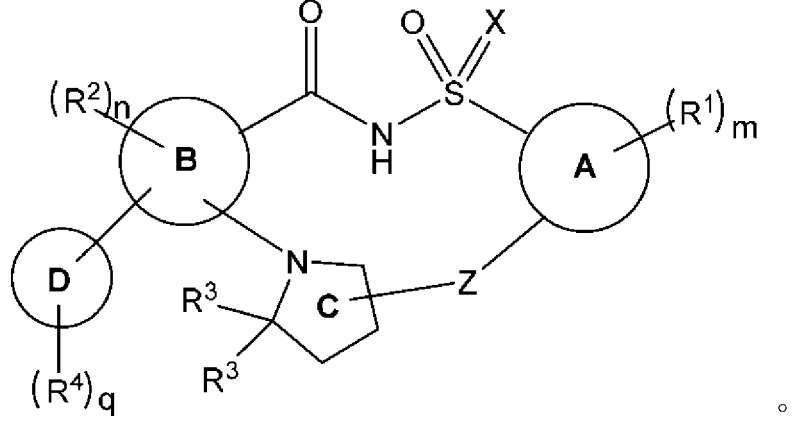
287. 如實施例277至283中任一項之化合物，其中該治療進一步包含投與化合物II及化合物III-d。

【0169】 其他實施例包括：

A. 一種式I化合物：

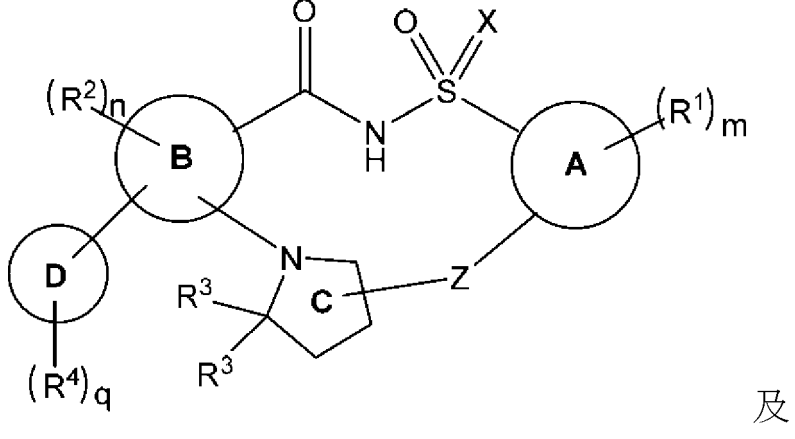


B. 一種式I化合物之醫藥學上可接受之鹽：

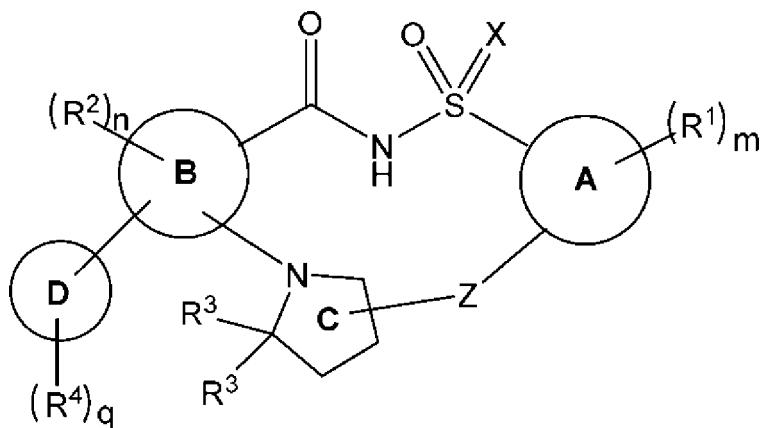


C. 一種醫藥組合物，其包含：

(i) 式I化合物：

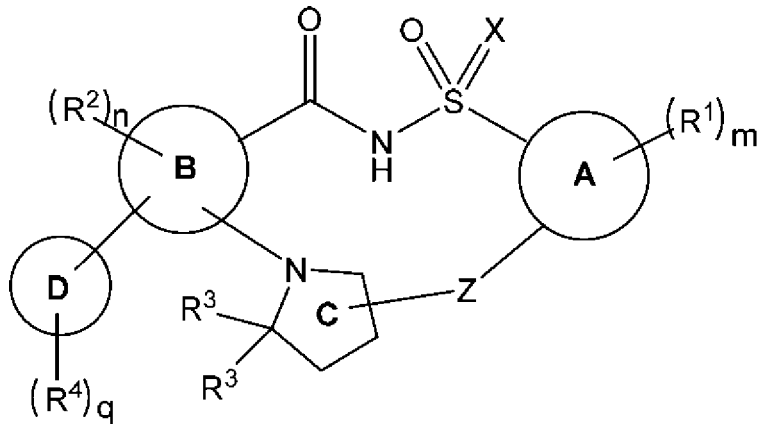


及



W. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

(A) 式I化合物：

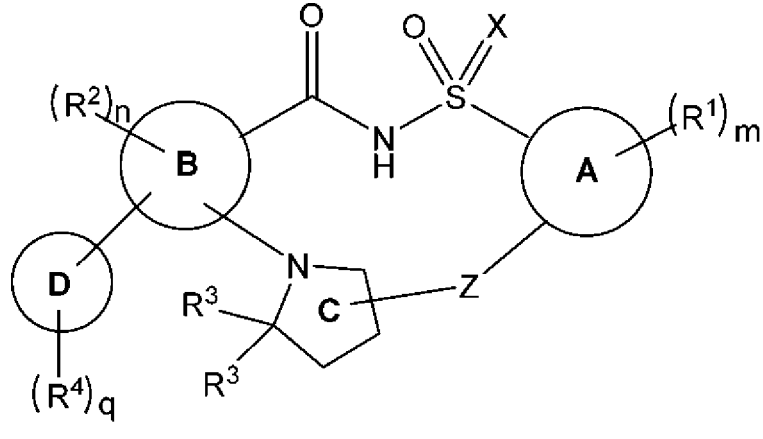


及

(B) 醫藥學上可接受之載劑。

X. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

式I化合物之醫藥學上可接受之鹽：



及

醫藥學上可接受之載劑。

通用實驗程序

【0170】 以下概括用於下文實例之某些縮寫之定義：

Boc酸酐((Boc)₂O)：二碳酸二第三丁酯

CDI：羰基二咪唑

DABCO：1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷

DBU：1,8-二氮雜二環(5.4.0)十一-7-烯

DCM：二氯甲烷

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯

DIEA (DIPEA；*N,N*-二異丙基乙胺)

DMA：*N,N*-二甲基乙醯胺

DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

Et₂O：二乙醚

EtOH：乙醇

HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧

化物六氟磷酸酯

IPA：異丙醇

MeOH：甲醇

NMP：*N*-甲基-2-吡咯啉酮

MTBE：甲基第三丁基醚

TBS-Cl：第三丁基二甲基氯矽烷

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

p-TsOH：對甲苯磺酸

TPPO-DIAD複合物：三苯基氧化膦與偶氮二甲酸二異丙酯之複合物。

【0171】 除非另有說明，否則反應劑及起始物質係藉由商業來源獲得且不經純化即使用。質子及碳NMR譜圖係於分別在400及100 MHz之¹H及¹³C共振頻率下操作之Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR光譜儀上或於300 MHz NMR光譜儀上獲得。一維質子及碳譜圖係使用具有分別在0.1834及0.9083 Hz/Pt數位解析度下之20 Hz樣本旋轉的寬頻帶觀測(BBFO)探針獲得。所有質子及碳譜圖係藉由在30°C下之溫度控制使用標準的先前公開之脈衝序列及常規處理參數獲得。化合物之最終純度係藉由逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm顆粒)(pn：186002350)且經3.0分鐘自1至99%移動相B之雙梯度運行測定。移動相A=H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。移動相B = CH₃CN (0.035% CF₃CO₂H)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，且管柱溫度= 60°C。最終純度係藉由對兩個UV跡線(220 nm，254 nm)之曲線下面積(AUC)求平均來計算。較低解析度質譜經報導為使用配備有能夠在整個偵測範圍中實現0.1 Da質量精確度及1000最小解析度(無關於解析度之單位)之電噴霧電離(ESI)源的單一四極質譜儀獲得的[M+H]⁺物種。甲基(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸酯之光學純度係使用對掌性氣相層析(GC)分析在Agilent 7890A/MSD 5975C儀器上，使用Restek Rt-βDEXcst(30m × 0.25mm × 0.25μm_df)管柱，以2.0 mL/min流動速率(H₂載氣)，在220°C之注射溫度及120°C之烘箱溫度下達15分鐘判定的。

二氧戊環-4-基)甲酯，ESI-MS m/z 計算值494.5，實驗值495.7 (M+1)⁺。滯留時間2.01分鐘。

步驟2：(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

【0173】 將在步驟(A)中獲得之粗反應混合物溶解於THF (四氫呋喃) (42 mL)中且在冰水浴中冷卻。逐滴添加LiAlH₄ (16.8 mL 1 M溶液，16.8 mmol)。添加完成後，將混合物再攪拌5分鐘。藉由添加水(1 mL)、15% NaOH溶液(1 mL)及隨後之水(3 mL)淬滅反應物。經矽藻土過濾混合物，且用THF及乙酸乙酯洗滌固體。將濾液濃縮且藉由管柱層析純化(30-60% 乙酸乙酯-己烷)，以獲得呈棕色油狀物之(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.68 g，經2個步驟為87%)。ESI-MS m/z 計算值366.4，實驗值367.3 (M+1)⁺。滯留時間1.68分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.42(m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H)及1.19 (s, 3H) ppm。(DMSO為二甲基甲醯胺)。

步驟3：(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

【0174】 將(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.5 g，6.82 mmol)溶解於乙醇(70 mL)中且用N₂沖洗反應物。隨後添加Pd-C (250 mg，5 wt%)。將反應物再次用氫氣沖洗且隨後在H₂ (atm)下攪拌。2.5小時後，僅藉由LCMS觀測到

至產物之部分轉化。經矽藻土過濾且濃縮反應物。使殘餘物再次經歷以上條件。2小時後，LCMS指示完全轉化為產物。經矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液，得到產物(1.82 g，79%)。ESI-MS m/z 計算值336.2，實驗值337.5 (M+1)⁺。滯留時間0.86分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H) 及1.21 (s, 3H) ppm。

步驟4：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺

【0175】 將DMF (3滴)添加至1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸(1.87 g，7.7 mmol)及亞硫醯氯(1.30 mL，17.9 mmol)。1小時後已形成透明溶液。真空濃縮溶液，隨後添加甲苯(3 mL)，且再次濃縮混合物。再次重複甲苯步驟且將殘餘物置於高真空10分鐘。隨後將酸氯化物溶解於二氯甲烷(10 mL)中且添加至(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(1.8 g，5.4 mmol)及三乙胺(2.24 mL，16.1 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之混合物中。在室溫攪拌反應物1小時。將反應物用1 N HCl溶液、NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到產物(3 g，100%)。ESI-MS m/z 計算值560.6，實驗值561.7 (M+1)⁺。滯留時間2.05分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H),

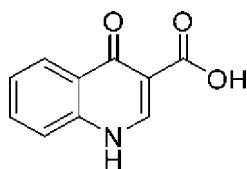
4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 6.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H) 及 1.14 - 1.12 (m, 2H) ppm。

步驟5：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺

【0176】 將(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺(3.0 g, 5.4 mmol)溶解於甲醇(52 mL)中。加水(5.2 mL)，接著添加p-TsOH.H₂O (對甲苯磺酸水合物) (204 mg, 1.1 mmol)。在80°C加熱反應物45分鐘。將溶液濃縮且隨後分配於乙酸乙酯與NaHCO₃飽和溶液之間。將乙酸乙酯層經MgSO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析(50至100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到產物。(1.3 g, 47%，藉由SFC之ee > 98%)。ESI-MS m/z 計算值520.5，實驗值521.7 (M+1)⁺。滯留時間1.69分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 2.6, 15.1$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.7, 15.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) 及 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm。

合成化合物III：N-(2,4-二第三丁基-5-羥苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺

部分A：合成4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



步驟1：2-苯胺基亞甲基-丙二酸二乙酯

【0177】 在140至150°C將苯胺(25.6 g, 0.275 mol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(62.4 g, 0.288 mol)之混合物加熱2 h。使混合物冷卻至室溫且減壓乾燥，得到呈固體之2-苯胺基亞甲基-丙二酸二乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H)。

步驟2：4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯

【0178】 向裝配有機械攪拌器之1 L三頸燒瓶中裝入2-苯胺基亞甲基-丙二酸二乙酯(26.3 g, 0.100 mol)、聚磷酸(270 g)及磷醯氯(750 g)。將混合物加熱至70°C並攪拌4 h。使混合物冷卻至室溫且過濾。將殘餘物用Na₂CO₃水溶液處理、過濾、用水洗滌且乾燥。獲得呈淺棕色固體之4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯(15.2 g, 70%)。粗產物不進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3：4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

【0179】 將4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯(15 g, 69 mmol)懸浮於氫氧化鈉溶液(2N, 150 mL)中且在回流下攪拌2 h。冷卻後，過濾混合物，且用2 N HCl將濾液酸化至pH 4。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌，且真空乾燥，得到呈淺白色固體之4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(10.5 g, 92%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 15.34 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

g, 180 mmol)於濃硫酸(2 mL)中之攪拌混合物中添加硫酸(2 mL)及硝酸(2 mL)之經冷卻混合物。緩慢完成添加,使得反應溫度不超過50°C。將反應物攪拌2 h,同時升溫至室溫。隨後將反應混合物添加至冰水且萃取成二乙醚。將醚層乾燥(MgSO₄)、濃縮且藉由管柱層析(0至10%乙酸乙酯-己烷)純化,得到碳酸2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酯甲酯及碳酸2,4-二第三丁基-6-硝基-苯酯甲酯之呈淺黃色固體之混合物(4.28 g),其直接用於下一步驟中。

步驟3: 2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酚及2,4-二第三丁基-6-硝基-苯酚

【0182】將碳酸2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酯甲酯及碳酸2,4-二第三丁基-6-硝基-苯酯甲酯之混合物(4.2 g, 14.0 mmol)溶解於MeOH (65 mL)中,之後添加KOH (2.0 g, 36 mmol)。在室溫攪拌混合物2 h。隨後藉由添加濃HCl使反應混合物呈酸性(pH 2-3)且分配於水與二乙醚之間。將醚層乾燥(MgSO₄)、濃縮且藉由管柱層析(0至5%乙酸乙酯-己烷)純化,以提供2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酚(1.31 g, 經2個步驟為29%)及2,4-二第三丁基-6-硝基-苯酚。2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酚: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。2,4-二第三丁基-6-硝基-苯酚: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

步驟4: 5-胺基-2,4-二第三丁基-苯酚

【0183】向2,4-二第三丁基-5-硝基-苯酚(1.86 g, 7.40 mmol)及甲酸銨(1.86 g)於乙醇(75 mL)中之回流溶液中添加Pd (5 wt%)/活性碳(900 mg)。將反應混合物在回流下攪拌2 h,冷卻至室溫且經矽藻土過濾。用甲

【0194】 LC方法C：分析性逆相HPLC，使用Kinetex C₁₈管柱(50 × 3.0 mm)及經6 min自5至100%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.1% 三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.1%三氟乙酸)。流速= 1.5 mL/min，注射體積= 2 μL，且管柱溫度= 30℃。

【0195】 LC方法D：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)(pn：186002350)及經5.0分鐘自1至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，且管柱溫度= 60℃。

【0196】 LC方法E：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)(pn：186002350)及經2.5分鐘自1至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，且管柱溫度= 60℃。

【0197】 LC方法F：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)(pn：186002350)及經15.0分鐘自1至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL，且管柱溫度= 60℃。

【0198】 LC方法G：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 × 2.1 mm，1.7 μm粒子)(pn：186002350)及經3.0分鐘自30至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速= 1.2

mL/min，注入體積= 1.5 μ L，且管柱溫度= 60 $^{\circ}$ C。

【0199】 LC方法H：Kinetex C₁₈ 4.6 $\times$ 50 mm 2.6 μ m。溫度：45 $^{\circ}$ C，流量：2.0 mL/min，滯留時間：6 min。移動相：最初，95%水(0.1%甲酸)及5%乙腈(0.1%甲酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸)，持續4.0 min，隨後保持於95%乙腈(0.1%甲酸)2.0 min。

【0200】 LC方法I：Kinetex C₁₈ 4.6 $\times$ 50 mm 2.6 μ m。溫度：45 $^{\circ}$ C，流量：2.0 mL/min，滯留時間：3 min。移動相：最初，95%水(0.1%甲酸)及5%乙腈(0.1%甲酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸)，持續2.0 min，隨後保持於95%乙腈(0.1%甲酸)1.0 min。

【0201】 LC方法J：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 $\times$ 2.1 mm，1.7 μ m粒子)(pn：186002350)及經3.0分鐘自50至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速 = 1.2 mL/min，注入體積= 1.5 μ L，且管柱溫度= 60 $^{\circ}$ C。

【0202】 LC方法K：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 $\times$ 2.1 mm，1.7 μ m粒子)(pn：186002350)及經1.0分鐘自30至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速 = 1.2 mL/min，注入體積= 1.5 μ L，且管柱溫度= 60 $^{\circ}$ C。

【0203】 LC方法L：分析性逆相UPLC，使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C₁₈管柱(50 $\times$ 2.1 mm，1.7 μ m粒子)(pn：186002350)及經1.0分鐘自50至99%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.05%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速 = 1.2

mL/min，注入體積= 1.5 μ L，且管柱溫度= 60℃。

【0204】 LC方法M：分析性逆相HPLC，使用Kinetex C₁₈管柱(50 $\times$ 3.0 mm)及經6 min自5至100%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.1%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.1%三氟乙酸)。流速= 1.5 mL/min，注入體積= 10 μ L，且管柱溫度= 30℃。

【0205】 LC方法N：Zorbax C₁₈ 4.6 $\times$ 50 mm 3.5 μ m。流量：2.0 mL/min，95%水(0.1%三氟乙酸) + 5%乙腈(0.1%三氟乙酸)至95%乙腈(0.1%三氟乙酸)梯度(2.0 min)，隨後保持於95%乙腈(0.1%三氟乙酸)1.0 min。

【0206】 LC方法O：Zorbax SB-C₁₈ 4.6 $\times$ 50 mm 3.5 μ m，溫度：45℃，流量2.0 mL/min，運行時間：4 min。移動相條件：最初，95%水(0.1%甲酸)及5%乙腈(0.1%甲酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸)，持續2.0 min，隨後保持於95%乙腈(0.1%甲酸)2.0 min。

【0207】 LC方法P：Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈管柱(50 $\times$ 4.6 mm)及經6分鐘自5至100%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.1%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.1%三氟乙酸)。

【0208】 LC方法Q：Merckmillipore Chromolith SpeedROD C₁₈管柱(50 $\times$ 4.6 mm)及經12分鐘自5至100%移動相B之雙梯度運行。移動相A = 水(0.1%三氟乙酸)。移動相B = 乙腈(0.1%三氟乙酸)。

【0209】 LC方法R：Waters Cortex 2.7 μ m C₁₈(3.0mm $\times$ 50mm)，溫度：55℃；流量：1.2 mL/min；移動相A：含0.1%三氟乙酸之100%水。移動相B：含0.1%三氟乙酸之100%乙腈。梯度：經4 min 5%至100% B，保持於100% B下0.5 min，經1.5 min平衡至5% B。

【0210】 LC方法S：Poroshell 120 EC- C_{18} 3.0 × 50 mm 2.7 μ M，溫度：45°C，流量：2.0 mL/min，運行時間：6 min。移動相條件：最初，95%水(0.1%三氟乙酸)及5%乙腈(0.1%三氟乙酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%三氟乙酸)，持續4.0 min，隨後保持於95%乙腈(0.1%三氟乙酸)2.0 min。

【0211】 LC方法T：Zorbax C_{18} 4.6 × 50 mm 3.5 μ M，安全性保護：AJO-4287 C_{18} ，4 × 3.0 mm。溫度：45°C，流量：2.0 mL/min，運行時間：6 min。移動相：95%水(0.1%甲酸)及5%乙腈(0.1%甲酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸)，持續4.0 min，隨後保持2.0 min。

【0212】 LC方法U：Kinetex EVO C_{18} 4.6 × 50 mm 2.6 μ m，溫度：45°C，流量：2.0 mL/min，運行時間：4 min。移動相：最初，95%水(0.1%甲酸)及5%乙腈(0.1%甲酸)線性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸)，持續2.0 min，隨後保持於95%乙腈(0.1%甲酸)2.0 min。

實例1：製備12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)

(400 mL)，且劇烈攪拌混合物約10 min。用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取產物，且將經合併之有機層用水(300 mL)及鹽水(150 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈無色油狀物之12.94 g (96%產率) 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值247.02，實驗值248.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.79 min (LC方法B)。

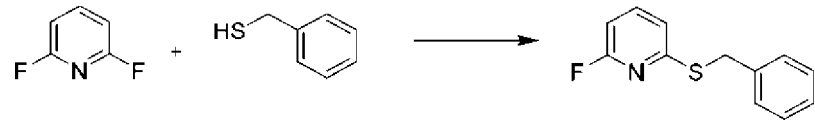
步驟2：3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0214】 啟動50 L反應器，且將夾套設定成20℃，在150 rpm下攪拌，使用回流冷凝器(10℃)及氮氣吹掃。添加甲醇(2.860 L)及甲基(E)-3-甲氧基丙-2-烯酸酯(2.643 kg，22.76 mol)，且將反應器封蓋。將反應物加熱至40℃之內部溫度且系統經設定成使夾套溫度保持於40℃。經由加料漏斗經30 min逐份添加水合肼(1300 g，55 % w/w, 22.31 mol)。將反應物加熱至60℃，持續1 h。將反應混合物冷卻至20℃且逐份添加三乙胺(2.483 kg，3.420 L，24.54 mol)，將反應溫度維持為<30℃。逐份添加Boc酸酐(4.967 kg，5.228 L，22.76mol)於甲醇(2.860 L)中之溶液，將維持溫度為<45℃。在20℃攪拌反應混合物16 h。反應溶液經部分濃縮以移除甲醇，產生澄清淡琥珀色油狀物。將所得油狀物轉移至50 L反應器中，攪拌且添加水(7.150 L)及庚烷(7.150 L)。添加造成少量產物沈澱。將水層排出至清潔容器中且將介面及庚烷層過濾以分離固體(產物)。將水層轉移回至反應器中，且將所收集固體置放回至反應器中且與水層混合。將滴液漏斗添加至反應器且裝載有逐滴添加之乙酸(1.474 kg，1.396 L，24.54 mol)。將夾套設定成0℃以吸收淬滅放熱。完成添加後(pH = 5)，攪拌反

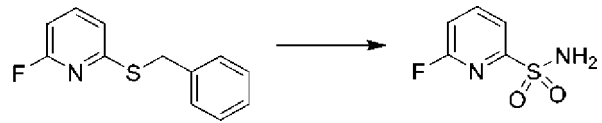
應混合物1 h。藉由過濾收集固體並用水(7.150 L)洗滌，隨後用水(3.575 L)第二次洗滌。將結晶固體轉移至20 L旋轉蒸發球管中且添加庚烷(7.150 L)。使混合物在45℃成漿，持續30 min，且蒸餾出1至2體積之溶劑。過濾旋轉蒸發燒瓶中之漿料且用庚烷(3.575 L)洗滌固體。進一步真空乾燥固體(50℃，15毫巴)，得到呈粗結晶固體之5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(2921 g，71%)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砒-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

步驟3：2-苯甲基硫基-6-氟-吡啶



【0215】在配備有頂置式攪拌器、溫度探針及加料漏斗之5 L三頸圓底燒瓶中將2,6-二氟吡啶(200 g，1.738 mol)溶解於二甲亞砒(2 L)中。添加碳酸銨(572.4 g，1.757 mol)。經由加料漏斗逐滴添加苯基甲硫醇(206 mL，1.755 mol)。在添加期間觀測到放熱。使溫度升至大約40℃。在室溫攪拌反應物隔夜。將反應物倒入水中且用二氯甲烷萃取。用水洗滌萃取物兩次且經小矽膠塞過濾。用二氯甲烷溶離柱塞且真空蒸發濾液，得到呈桃色油狀物之2-苯甲基硫基-6-氟-吡啶(366 g，96%)，其經真空固化成大塊片狀物。¹H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H)。

步驟4：6-氟吡啶-2-磺醯胺



【0216】於配備有頂置式攪拌器及溫度探針之12 L三頸圓底燒瓶中

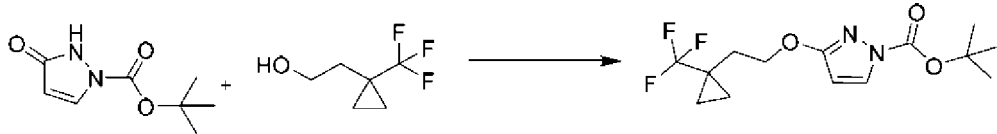
將2-苯甲基硫基-6-氟-吡啶(303.2 g, 1.383 mol)溶解於氯仿(2.0 L)中。加水(1.5 L)且使混合物在冰浴中冷卻至0°C並劇烈攪拌。藉助於經插入穿過燒瓶之第三頸上之隔片的Pasteur移液管將來自氣閥瓶之氯氣劇烈鼓泡至反應物中。迅速形成白色沈澱物。在添加期間觀測到放熱。在溫度升至20°C時停止氯氣添加。再次使反應物冷卻，之後再次添加氯氣。繼續供料直至反應物變為黃綠色且在攪拌30 min後保持如此為止。此時，未觀測到進一步放熱。將反應物倒入40%亞硫酸氫鈉水溶液中。分離有機層且用氯仿之另一部分萃取水層。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發，得到淡黃色油狀物。將油狀物溶解於二氯甲烷(1.5 L)中且逐滴添加至配備有頂置式攪拌器、溫度探針及加料漏斗之12 L三頸圓底燒瓶中的氫氧化銨(1.5 L, 40% w/v, 17.12 mol)中。在添加前將氫氧化銨溶液於冰浴中冷卻至0°C。調整添加速率使得保持反應物之溫度低於10°C。將所得黃綠色溶液攪拌一小時且倒入冰中。分離各層(有機層為深綠色)且再次用二氯甲烷萃取水層。丟棄有機層。於冰浴中冷卻水層且將濃縮鹽酸水溶液逐份添加至水層直至pH呈強酸性為止。在添加各部分時攪拌所得混合物。用乙酸乙酯萃取所得水溶液兩次。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發，得到淡棕色固體。將固體與二氯甲烷(大約500 mL)混合且用磁性攪拌棒攪拌直至大部分大凝集塊破碎為止。添加大約1.5 L戊烷，沈澱出大量淡棕色固體。短暫攪拌所得混合物，且隨後過濾。將濾餅用戊烷洗滌且真空乾燥，得到呈淡棕色固體之6-氟吡啶-2-磺醯胺(204.1 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.52 - 8.11 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 1H)。

步驟5：2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇



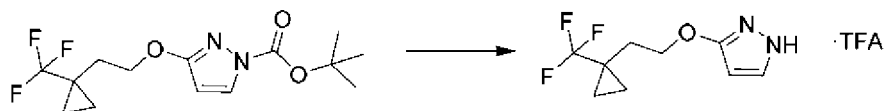
【0217】經30 min之時段向冰浴中的氫化鋁(293 mg, 7.732 mmol)於四氫呋喃(10.00 mL)中之溶液中逐滴添加含2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(1.002 g, 5.948 mmol)之四氫呋喃(3.0 mL)，保持反應溫度低於20℃。使混合物逐漸升溫至環境溫度並攪拌18 h。將混合物用冰浴冷卻且依序用水(294 mg, 295 μL, 16.36 mmol)、氫氧化鈉(297 μL, 6 M, 1.784 mmol)及隨後用水(884.0 μL, 49.07 mmol)淬滅，得到混合物中之顆粒狀固體。使用矽藻土濾出固體，且用醚洗滌沈澱物。將濾液用硫酸鎂進一步乾燥並過濾，且真空濃縮，得到含殘餘四氫呋喃及醚之產物。混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟6：3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯



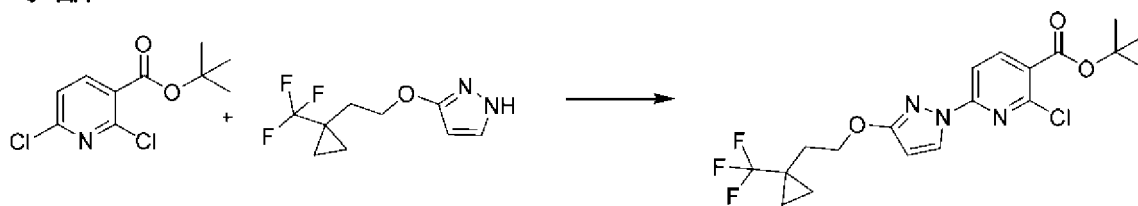
【0218】將5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(1.043 g, 5.660 mmol)、2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(916 mg, 5.943 mmol)及三苯基膦(1.637 g, 6.243 mmol)合併於四氫呋喃(10.48 mL)中且在冰浴中冷卻反應物。將偶氮二甲酸二異丙酯(1.288 g, 1.254 mL, 6.368 mmol)逐滴添加至反應混合物，且使反應物升溫至室溫，持續16 h。蒸發混合物，且將所得物質分配於乙酸乙酯(30 mL)與1 N氫氧化鈉(30 mL)之間。將有機層分離，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠層析，用乙酸乙酯/己烷(0至30%)之梯度溶離來純化粗物質，得到3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.03 g, 57%)。ESI-MS m/z 計算值320.13，實驗值321.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.72 min (LC方法A)。

步驟7：3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑



【0219】 將第三丁基-3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸酯(1.03 g, 3.216 mmol)溶解於二氯甲烷(10.30 mL)與三氟乙酸(2.478 mL, 32.16 mmol)中，且在室溫攪拌反應物2 h。蒸發反應物，且將所得油狀物分配於乙酸乙酯(10 mL)與碳酸氫鈉飽和溶液之間。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑(612 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值220.08，實驗值221.0 (M+1)⁺；滯留時間：0.5 min (LC方法A)。

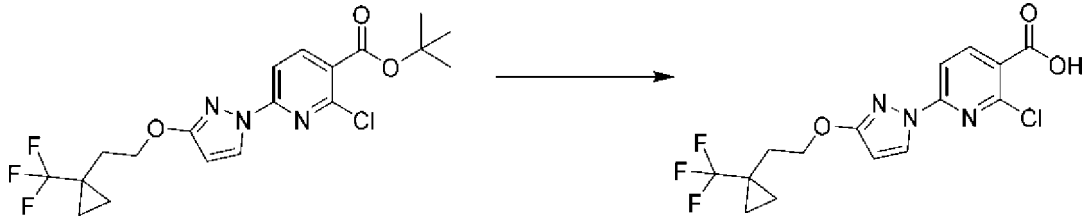
步驟8：2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0220】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(687 mg, 2.770 mmol)、3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑(610 mg, 2.770 mmol)及剛研磨之碳酸鉀(459 mg, 3.324 mmol)合併於無水二甲亞砜(13.75 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(62 mg, 0.5540 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物16 h。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並攪拌15 min。收集所得固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混

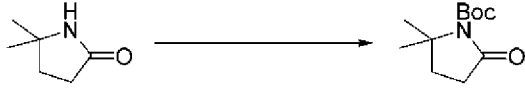
合物且濃縮，得到2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.01 g，84%)。ESI-MS m/z 計算值431.12，實驗值432.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.88 min (LC方法A)。

步驟9：2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0221】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.01 g，2.339 mmol)及三氟乙酸(1.8 mL，23.39 mmol)合併於二氯甲烷(10 mL)中且在40°C加熱3 h。濃縮反應物。添加己烷，且再次濃縮混合物，得到2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(873 mg，99%)。ESI-MS m/z 計算值375.06，實驗值376.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.69 min (LC方法A)。

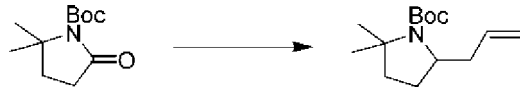
步驟10：2,2-二甲基-5-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0222】 將5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(4.77 g，42.1 mmol)、4-*N,N*-二甲氨基吡啶(9.19 g，42.1 mmol)及三乙胺(4.26 g，42.1 mmol)溶解於無水二氯甲烷(140 mL)中，接著將二碳酸二第三丁酯(27.6 g，0.126 mol)溶解於其中。在室溫攪拌反應混合物48 h。將反應溶液用二氯甲烷(500 mL)稀釋，用1 N氯化氫水溶液(100 mL)及鹽水(2 × 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使用己烷-乙酸乙酯梯度法(0至20%乙酸乙酯/己烷)對獲得的殘餘物進行矽膠層析，得到呈白色固體之2,2-二甲基-5-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.48 g，58%)。¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ

2.48 (t, J = 8.0Hz, 2H), 1.85 (t, J = 8.0Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 6H)。ESI-MS m/z計算值213.1，實驗值214.1 (M+1)⁺。滯留時間：2.36 min (LC方法C)。

步驟11：5-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0223】將2,2-二甲基-5-氧代吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.72 g，12.8 mmol)溶解於無水醚(36 mL)及無水四氫呋喃(36 mL)中，且隨後冷卻至-78℃。向以上溶液緩慢添加二異丁基氫化鋁(14.1 mmol，14 mL，1.0 M於甲苯中)，且在-78℃攪拌所得溶液4 h，隨後升溫至室溫且進一步攪拌3 h。隨後，添加含單水合對甲苯磺酸(18 mg)之甲醇(40 mL)，且攪拌所得溶液19 h。減壓移除所有溶劑。向獲得的殘餘物添加酒石酸鉀鈉飽和水溶液(100 mL)並攪拌3 h。用二乙醚(3 × 150 mL)萃取溶液。將經合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡黃色油狀之中間物(2.65 g)。將此中間物及烯丙基三甲基矽烷(2.34 g，20.5 mmol)溶解於無水二氯甲烷(60 mL)中且冷卻至-78℃。隨後，緩慢添加三氟化硼合二乙醚(1.72 g，12.1 mmol)。完成添加後，在-78℃攪拌反應溶液2 h，且隨後在室溫再攪拌2 h。添加1 M碳酸鉀水溶液(25 mL)。分離有機層且用二氯甲烷(3 × 60 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。使用己烷-乙酸乙酯梯度法(0至15%乙酸乙酯)對獲得的殘餘物進行矽膠層析，得到呈無色油狀物之5-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.92 g，30%)。¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 5.76 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (s, 9H),

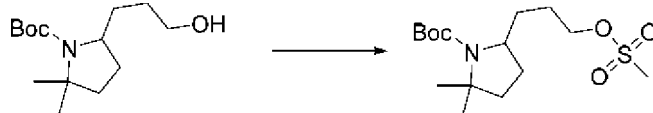
1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值239.2，實驗值240.1 (M+1)⁺。滯留時間：3.83 min (LC方法C)。

步驟12：5-(3-羥丙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0224】在0℃向5-烯丙基-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(920 mg, 3.85 mmol)於無水四氫呋喃(38 mL)之溶液中添加9-BBN (15.38 mmol, 30.8 mL, 0.5M於四氫呋喃中)。在室溫攪拌所得溶液3 h。將反應溶液冷卻至0℃，添加過氧化氫水溶液(38.5 mmol, 4.4 mL, 30%於水中)，接著添加氫氧化鈉(19.25 mmol, 3.9 mL, 20%於水中)。隨後，在室溫攪拌反應溶液1.5 h。加水(50 mL)，且用二乙醚(4 × 80 mL)萃取水溶液。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用己烷及乙酸乙酯(0至35%乙酸乙酯/己烷)純化獲得的殘餘物，得到呈無色油狀物之5-(3-羥丙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(834 mg, 84%)。¹H NMR (250MHz, 二甲亞砜) δ 4.39 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.88-1.49 (m, 6H), 1.40 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值257.2，實驗值258.1 (M+1)⁺。滯留時間：2.79 min (LC方法C)。

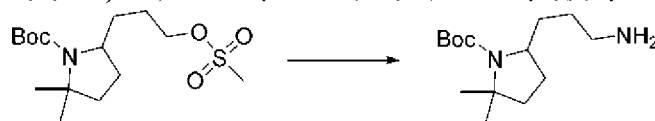
步驟13：2,2-二甲基-5-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0225】將5-(3-羥丙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.5 g, 13.6 mmol)及三乙胺(3.8 mL, 27.2 mmol)溶解於40 mL二氯甲烷中且於冰浴中冷卻。經10 min時段逐滴添加甲磺醯氯(1.2 mL, 15.0 mmol)，

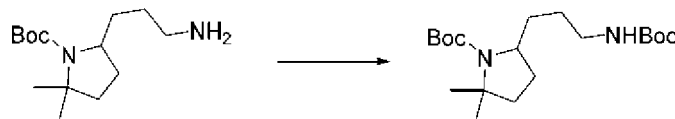
且於冰浴中攪拌所得混合物20 min。用碳酸氫鈉飽和溶液(10 mL)淬滅混合物且將有機層用水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，以獲得呈橙色油狀物之2,2-二甲基-5-(3-((甲磺醯基)氧基))丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.9 g，定量產率)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值335.5，實驗值336.3 $(M+1)^+$ ；滯留時間：4.24 min (LC方法Q)。

步驟14：5-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0226】向5-(3-甲磺醯基氧基-丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.9 g，13.6 mmol)於1,4-二噁烷(70 mL)中之溶液中添加30%氫氧化銨水溶液(70 mL)，且在60℃於密封容器中加熱所得混合物20 h。真空濃縮混合物，且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將經合併之有機物濃縮成油狀物且藉由矽膠管柱層析，使用0至15%二氯甲烷-甲醇梯度純化，以獲得呈淺色油狀物之5-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.14 g，經兩個步驟為61%產率)。 ^1H NMR (500MHz, 二甲亞砜) δ 3.66 (d, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.58- 2.48 (m, 2H), 1.85- 1.18 (m, 22H)。ESI-MS m/z 計算值256.4，實驗值257.4 $(M+1)^+$ ；滯留時間：3.50 min (LC方法Q)。

步驟15：5-[3-(第三丁氧羰基胺基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0227】在氮氣下將5-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三

丁酯(640 mg, 2.496 mmol)溶解於二氯甲烷(6.4 mL)中，且向其中添加三乙胺(1.01 g, 9.981 mmol)，接著添加二碳酸二第三丁酯(1.362 g, 6.241 mmol)。在室溫攪拌混合物1 h。用醚及氯化銨飽和水溶液稀釋反應物且進行分離。用醚再洗滌水層兩次，將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮成淡黃色油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該淡黃色油狀物，得到呈澄清油狀物之5-[3-(第三丁氧羰基氨基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(720 mg, 81%)。ESI-MS m/z 計算值356.26752，實驗值357.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.73 min (LC方法B)。

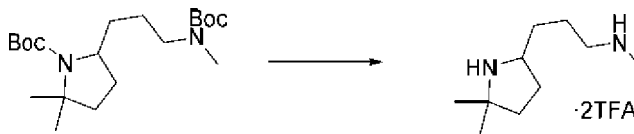
步驟16：5-[3-[第三丁氧羰基(甲基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0228】 將5-[3-(第三丁氧羰基氨基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(720 mg, 2.020 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(14.4 mL)中。添加碳酸鉀(837.5 mg, 6.060 mmol)，接著添加碘代甲烷(860.2 mg, 6.060 mmol)，且將反應混合物在室溫攪拌16 h。添加碳酸鉀(1.396 g, 10.10 mmol)，接著添加碘代甲烷(860.2 mg, 6.060 mmol)，且攪拌反應物隔夜。添加氫化鈉(404 mg, 10.1 mmol)並攪拌6 h。添加氫化鈉(121 mg, 5.04 mmol)且將反應物置於4℃之冰箱中3天。使反應物升溫至室溫，添加碘代甲烷(860.2 mg, 6.060 mmol)且在室溫攪拌反應物隔夜。將反應物用二氯甲烷稀釋，隨後用水(2 × 40 mL)洗滌。用鹽水洗滌有機層兩次，接著用碳酸鈉飽和水溶液洗滌以使反應混合物pH為約12。隨後用二氯甲烷(3 × 75 mL)萃取反應混合物。將經合併之有機溶離份經硫酸鈉

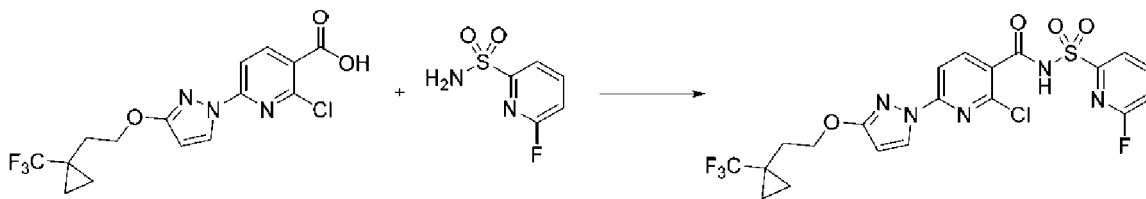
乾燥，過濾且濃縮得到黃色油狀物。藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化殘餘物以分離呈黃色油狀物之產物5-[3-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(695 mg，93%)。ESI-MS m/z 計算值370.28317，實驗值371.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.83 min (LC方法A)。

步驟17：3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)-*N*-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸鹽)



【0229】在0℃向5-[3-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(695 mg，1.876 mmol)於二氯甲烷(6.95 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.891 mL，37.52 mmol)且在室溫攪拌混合物5 h。減壓移除揮發物且隨後自醚蒸發3次，得到3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)-*N*-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸鹽) (747.3 mg，100%)。ESI-MS m/z 計算值170.1783，實驗值171.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.09 min (LC方法A)。

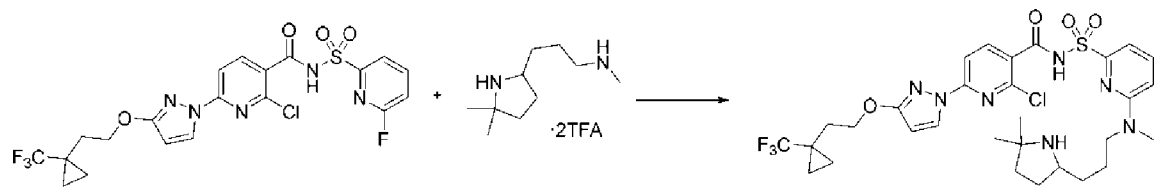
步驟18：2-氯-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0230】將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.14 g，3.03 mmol)及羰基二咪唑(590 mg，3.639 mmol)合併於四氫呋喃(15.3 mL)中並攪拌2 h。此時，添加6-氟-2-吡啶磺醯胺(534 mg，3.03 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(907 μ L，6.07 mmol)，且在室溫將反應物再攪拌30 min。用乙酸乙酯稀釋反應物，

並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到白色固體。將固體用醚處理，減壓移除，且隨後溶解於最少量之熱二氯甲烷中。將反應混合物緩慢冷卻至室溫，隨後置於冰水浴中，得到白色固體塊狀物，將其過濾且用己烷洗滌。減壓乾燥固體，得到2-氯-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.48 g, 89%)。ESI-MS m/z 計算值533.05475，實驗值543.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.72 min (LC方法A)。

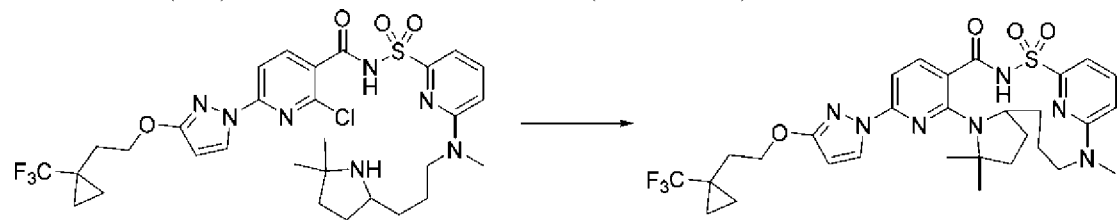
步驟19：2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0231】 將2-氯-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[2-[1 (三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.033 g, 1.876 mmol)、3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)-*N*-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸鹽)(747.3 mg, 1.876 mmol)、碳酸鉀(1.556 g, 11.26 mmol)及二甲亞砜(5 mL)添加至小瓶，封蓋且加熱至50 °C，持續20 min。將反應物加熱至65°C，持續90 min。將反應物冷卻回至50°C並攪拌32 h。將反應物冷卻至室溫，且添加2-氯-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 0.5451 mmol)，且隨後升溫回50°C並攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫且倒入水中，得到白色沈澱物。添加濃鹽酸以使pH為4，隨後濾出白色固體且用水洗滌，接著用己烷洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中，乾燥(硫酸鎂)，過濾且濃縮成白色固體。藉由矽膠層析，使用

100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化固體，得到呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(350 mg，27%)。ESI-MS *m/z*計算值683.2268，實驗值684.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.63 min (LC方法A)。

步驟20：12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)

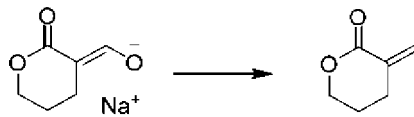


【0232】 將2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(350 mg，0.5116 mmol)、碳酸鉀(353.5 mg，2.558 mmol)、氟化銫(116.6 mg，28.34 μL，0.7674 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(7.077 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150℃並攪拌25 h。冷卻至室溫，隨後倒入約150 mL水中。藉由逐滴添加濃鹽酸將pH調整為4，得到棕褐色沈澱物，過濾該沈澱物且用水洗滌，隨後用己烷洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中，乾燥(硫酸鎂)，過濾且濃縮成棕褐色固體，藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化該固體，得到12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9) (259.5 mg，78%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.62 (s,

【0233】藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 21.2 mm管柱，5 μm粒徑)以及15%甲醇/85%二氧化碳移動相(10 mL/min，經8.0 min) (注入體積= 500 μL的32 mg/mL於甲醇中之溶液)對外消旋12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9) (221.5 mg，0.3420 mmol)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈白色固體之(15*S*)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物10) (82.3 mg，74%)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.02 - 0.83 (m, 5H), ESI-MS *m/z*計算值647.2502，實驗值648.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.06 min (LC方法B)，及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之(15*R*)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物11) (81.7 mg，74%)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

灰色懸浮液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。隨後向容器中裝入乙醇(3.451 g, 74.91 mmol)，經由針筒添加，產生氣體析出。向加料漏斗中裝入四氫呋喃-2-酮(150 g, 1.498 mol)及甲酸乙酯(111 g, 1.50 mol)之澄清淺黃色溶液。經1 h逐滴添加溶液，產生氣體析出且使得逐漸放熱至45℃。隨後將所得濃稠白色懸浮液加熱至65℃，持續2 h，且隨後使其冷卻至室溫。在室溫繼續攪拌混合物隔夜(約10 h)。經由玻璃料布赫納漏斗(Buchner funnel)(中等孔隙率)在氮氣流下真空過濾反應混合物。用庚烷(2 × 250mL)置換洗滌濾餅且抽吸幾分鐘。將略濕之庚烷濾餅轉移至玻璃托盤且在45℃之真空烘箱中乾燥15 h以提供白色固體(205 g, 1.36 mol, 91%產率)作為所要產物，即(*E*)-(2-側氧基四氫呋喃-3-亞基)甲醇化物(鈉鹽)。

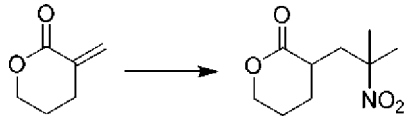
步驟2：3-亞甲基四氫呋喃-2-酮



【0235】 5 L 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、加料漏斗、J-Kem溫度探針/控制器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入(*E*)-(2-側氧基四氫呋喃-3-亞基)甲醇化物(鈉鹽) (205 g, 1.366 mol)及四氫呋喃(1640 mL)，從而提供白色懸浮液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。隨後向容器中裝入多聚甲醛(136.6 g, 4.549 mol)，以固體形式一次性添加。將所得懸浮液加熱至63℃且將該條件維持15 h。加熱後，反應混合物變得略微呈凝膠狀。減壓濃縮白色凝膠狀混合物以移除大部分四氫呋喃。用乙酸乙酯(1000 mL)、飽和氯化鈉(500 mL)及飽和碳酸氫鈉(500 mL)於分液漏斗中分配剩餘殘餘物。移除有機物且用乙酸乙酯(5 × 300 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機物經硫酸鈉(500 g)乾燥且隨後經由

具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗真空過濾。用乙酸乙酯(250 mL)置換洗滌濾餅。減壓濃縮澄清濾液以提供澄清淺黃色油狀物(135 g)作為所要粗產物。藉由矽膠管柱急驟層析(液體負載)，用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度經1 h溶離來純化該物質，收集450 mL溶離份。產物藉由矽膠TLC分析，用3:1己烷/乙酸乙酯溶離來偵測且在UV下觀測。合併產物溶離份且減壓濃縮以提供澄清無色油狀物(132 g，1.18 mol，72%產率，含有以NMR計16 wt%之殘餘乙酸乙酯)作為所要產物，即3-亞甲基四氫吡喃-2-酮。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 6.18 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, J = 7.0, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H)。

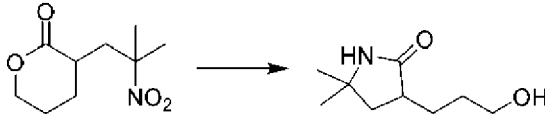
步驟3：3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮



【0236】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、用作輔助安全殼之冷卻浴、J-Kem溫度探針、加料漏斗及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入2-硝基丙烷(104.9 g，1.177 mol)。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。隨後向容器中裝入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(22.41 g，147.2 mmol)，一次性無摻雜地添加，產生澄清淡黃色溶液。未觀測到放熱。向加料漏斗中裝入3-亞甲基四氫吡喃-2-酮(110 g，981.0 mmol)於乙腈(1100 mL)中之溶液，其經1 h逐滴添加，產生澄清淡黃色溶液且使得逐漸放熱至24℃。在室溫將反應混合物繼續攪拌3.5 h且隨後減壓濃縮。將剩餘殘餘物溶解於二氯甲烷(1000 mL)中且用500 mL的1莫耳檸檬酸溶液/氯化鈉飽和溶液之3:2混合物分配。所得有機相為澄清淺藍色溶液，且水相為略不透明的極淺藍色溶液。移除有機物，且用二氯甲烷(300 mL)萃取

殘餘水溶液。將經合併之有機物用氯化鈉飽和溶液(300 mL)洗滌，經硫酸鈉(250 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。將濾液減壓濃縮至約200 mL之體積。用甲基第三丁基醚(1500 mL)稀釋澄清淺藍色二氯甲烷溶液，且將渾濁溶液減壓濃縮至約200 mL之體積，從而提供懸浮液。將混合物再次用甲基第三丁基醚(1500 mL)稀釋且減壓濃縮至約250 mL之體積。使所得懸浮液在室溫靜置隔夜(約12 h)。藉由真空過濾於玻璃料布赫納漏斗中收集固體，且用低溫甲基第三丁基醚(2 × 150 mL)置換洗滌濾餅並接著抽吸30 min。在45°C之真空烘箱中進一步乾燥該物質5 h以提供白色固體(160 g，0.795 mol，81%產率)作為所要產物，即3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.34 (ddd, J = 11.1, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.44 (dddd, J = 12.8, 11.5, 8.1, 6.6 Hz, 1H)。

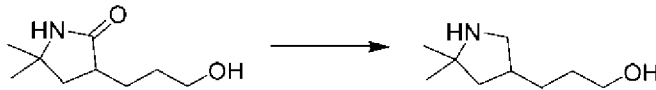
步驟4：3-(3-羥丙基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【0237】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有鐵氟龍攪拌棒、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器及橡膠隔片。向容器中裝入3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮(25 g，124.2 mmol)及乙醇(375 mL)，從而提供白色懸浮液。開始攪拌，且將懸浮液加熱至40°C，持續10 min，從而提供澄清無色溶液。隨後為容器裝配氣體分散管，且用氮氣將溶液脫氣15 min。隨後向容器中裝入雷氏鎳(8.019 g，50% w/w，68.31 mmol)，且隨後為容器裝配隔片。將容器抽空且置於氮氣氛圍下。將過程重複三個循環。隨後將容

器置於1個大氣壓之氫氣下，且將反應混合物逐漸加熱至60℃。在60℃繼續攪拌反應物24 h。冷卻至室溫後，為容器裝配氣體分散管，且用氫氣將反應混合物脫氣15 min。經由具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗真空過濾混合物。用乙醇(2 × 100 mL)置換洗滌濾餅且抽吸直至乙醇略濕為止，隨後用水潤濕，且將已使用之雷氏鎳催化劑丟棄於水中。將澄清淺琥珀色濾液減壓濃縮成澄清黏稠淡琥珀色油狀物。用甲基第三丁基醚(1500 mL)稀釋油狀物，且將渾濁溶液減壓濃縮至約150 mL之體積，從而提供懸浮液。將混合物再次用甲基第三丁基醚(1500 mL)稀釋且減壓濃縮至約150 mL之體積。使所得懸浮液在室溫靜置隔夜(約12 h)。藉由真空過濾於玻璃料布赫納漏斗中收集固體，且用低溫甲基第三丁基醚(2 × 50 mL)置換洗滌濾餅並接著抽吸30 min。在45℃之真空烘箱中進一步乾燥該物質3 h以提供白色固體(19 g, 0.111 mol, 89%產率)作為產物，即3-(3-羥丙基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (tdd, J = 9.8, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 1.72 (tdd, J = 9.6, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 3H), 1.28 - 1.03 (m, 7H)。

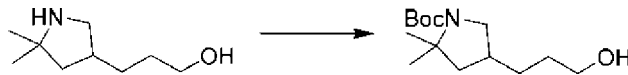
步驟5：3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙-1-醇



【0238】 5 L 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、加料漏斗、J-Kem溫度探針/控制器及氫氣入口/出口。在氫氣氛圍下向容器中裝入氫化鋰鋁丸粒(19.39 g, 510.9 mmol)。隨後向容器中裝入四氫呋喃(500 mL, 20 mL/g)。開始攪拌且鍋溫經記錄為20℃。將混合物在室溫攪拌0.5 h以使丸粒溶解。所得灰色懸浮液之鍋溫經記錄為24℃。向加料漏斗中裝

入3-(3-羥丙基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(25 g, 146.0 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液，且經90 min逐滴添加澄清淺黃色溶液。需要略微加熱以達成均質性。完成添加後，所得淺灰色懸浮液之鍋溫經記錄為24℃。隨後將混合物加熱至65℃之鍋溫，且將該條件維持72 h。此時，反應混合物之分析指示仍剩餘一些殘餘起始物質且產物形成無變化。接著，在此時停止反應。移除加熱套，且為容器裝配冷卻浴。用碎冰/水冷卻浴將懸浮液冷卻至0℃，且隨後藉由極緩慢地逐滴添加水(19.93 mL)、之後添加15 wt%氫氧化鈉溶液(19.93 mL)並接著在最後用水(59.79mL)來淬滅。所得白色懸浮液之鍋溫經記錄為5℃。移除冷卻浴，且再次為容器裝配加熱套。使懸浮液升溫至60℃且將該條件維持30 min。經由具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗真空過濾溫熱懸浮液。隨後用60℃四氫呋喃(2 × 250 mL)置換洗滌濾餅並接著抽吸30 min。減壓濃縮澄清濾液以提供澄清淡黃色黏稠油狀物(23.5 g, 0.149 mol, 99%產率)作為所要產物，即3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙-1-醇。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 3.37 (dt, J = 8.3, 6.4 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.24 (m, 5H), 1.11 - 0.94 (m, 7H)。

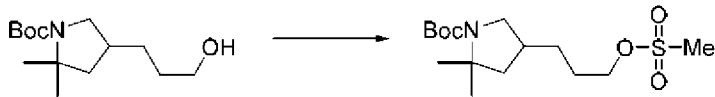
步驟6：4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0239】 1 L 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、冷卻浴、加料漏斗、J-Kem溫度探針及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙-1-醇(15 g, 95.39 mmol)及二氯甲烷(225 mL, 15 mL/g)，從而提供澄清淡黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向冷

卻浴中裝入碎冰/水且使鍋溫降至0°C。向加料漏斗中裝入三乙胺(12.55 g, 124.0 mmol)，其經5 min相繼無摻雜地逐滴添加。未觀測到放熱。隨後向加料漏斗中裝入溶解於二氯甲烷(225 mL)中之二碳酸二第三丁酯(22.89 g, 104.9 mmol)。隨後經30 min逐滴添加澄清淺黃色溶液，產生輕微氣體析出。未觀測到放熱。移除冷卻浴，且使所得澄清淡黃色溶液升溫至室溫並在室溫繼續攪拌3 h。將反應混合物轉移至分液漏斗且用水分配(75 mL)。將有機物移除且用氯化鈉飽和溶液(75 mL)洗滌，經硫酸鈉(150 g)乾燥並接著經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供澄清淡黃色油狀物(30 g)作為所要粗產物。藉由矽膠管柱急驟層析(含二氯甲烷之液體負載)，經60 min用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化該物質，收集50 mL溶離份。將所要產物溶離份合併且減壓濃縮以提供呈澄清淺黃色黏稠油狀物之4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(22 g, 0.0855 mol, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.38 (td, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 16.7, 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 17H), 1.24 (s, 3H)。

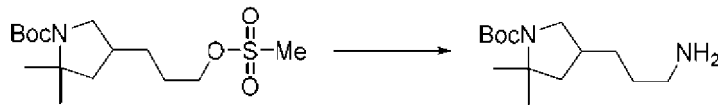
步驟7：2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0240】 將4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(50.5 g, 196.22 mmol)及三乙胺(39.711 g, 54.698 mL, 392.44 mmol)溶解於二氯甲烷(500 mL)中，且將所得溶液於冰水浴中冷卻30 min。經30 min時段逐滴添加甲磺醯氯(24.725 g, 16.706 mL, 215.84 mmol)，隨後移除冰

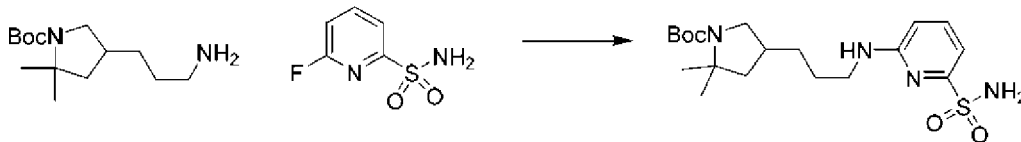
浴，且在室溫攪拌混合物一小時。隨後用碳酸氫鈉飽和溶液(200 mL)淬滅反應物。分離各相，且用飽和碳酸氫鈉(200 mL)及水(2 × 100 mL)萃取有機相。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，以獲得呈淺黃色油狀物之2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(64.2 g，93%)。ESI-MS m/z 計算值335.1766，實驗值336.4 (M+1)⁺；滯留時間：5.54 min (LC方法Q)。

步驟8：4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0241】 將2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(64.2 g，191.38 mmol)溶解於二噁烷(650 mL)中，且隨後添加氫氧化銨(650 mL)，且將所得混合物加熱至45℃，持續18 h。18 h後，將反應物冷卻至室溫。用1 M氫氧化鈉(200 mL)稀釋溶液且隨後用二乙醚(3 × 650 mL)萃取。丟棄水相，且用水(2 × 200 mL)萃取經合併之有機相。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淺黃色油狀物之4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(48.9 g，95%)。ESI-MS m/z 計算值256.2151，實驗值257.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.70 min (LC方法Q)。

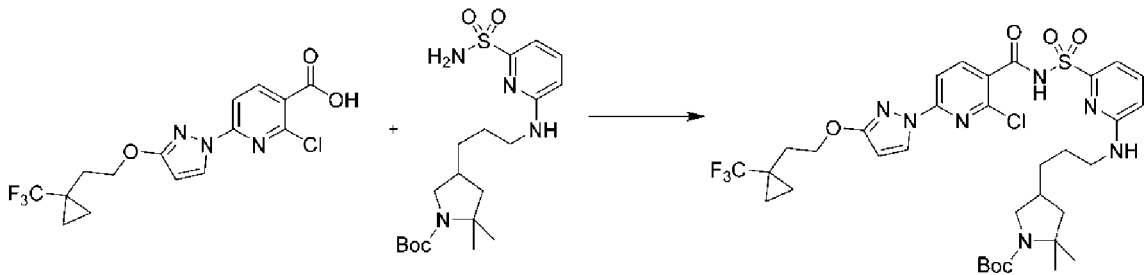
步驟9：2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0242】 向含4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(8.91 g，34.8 mmol)及6-氟吡啶-2-磺醯胺(6.13 g，34.8 mmol)之二甲亞

碱(75 mL)添加碳酸鉀(4.91 g, 35.5 mmol), 且在100℃攪拌混合物12 h, 且接著使其冷卻至環境溫度並再攪拌4 h (共16 h)。將反應混合物緩慢倒入含鹽酸(35 mL, 1 M, 35.00 mmol)之水(200 mL)中(一部分發泡)且用乙酸乙酯稀釋(250 mL)。分離有機相且用100 mL鹽水洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥, 經矽藻土過濾, 且真空濃縮, 得到深黃色油狀物。藉由矽膠層析, 用0%至100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化粗產物。收集純溶離份(9.0 g)及不純(3 g)溶離份。藉由矽膠層析, 用0%至100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化不純的溶離份, 得到全部2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.52 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.79 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (dt, J = 18.0, 9.3 Hz, 2H), 1.37 (dd, J = 12.9, 10.6 Hz, 15H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值412.21442, 實驗值413.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.34 min (LC方法D)。

步驟10: 4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



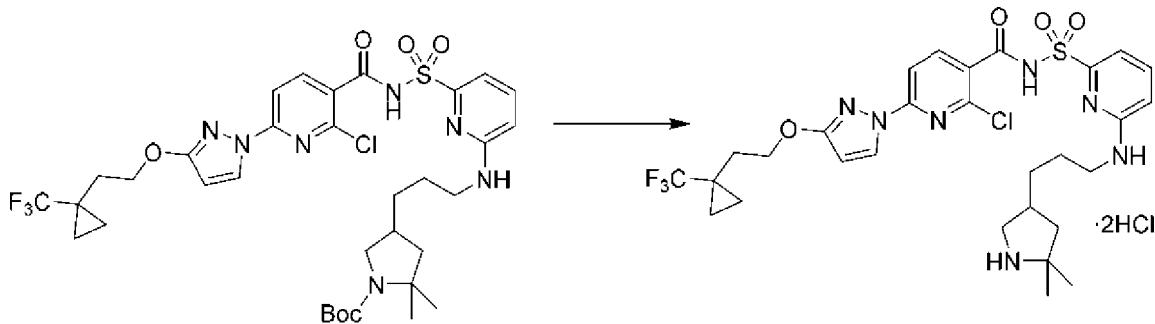
部分A: 向含2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(11.4 g, 30.34 mmol)之四氫呋喃(150 mL)緩慢添加羧基二咪

唑(5.9 g, 36 mmol)。在環境溫度攪拌混合物1小時。再添加羰基二咪唑(0.5 g, 3 mmol)，且在環境溫度將反應物再攪拌1 h (共2 h)。

【0243】 部分B：向部分A中所製備之經活化酯添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 24.24 mmol)之四氫呋喃(50 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(7.5 mL, 50 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物16小時。將含檸檬酸(25.1 g, 130.6 mmol)之水(200 mL)緩慢添加至反應混合物且酸化至約pH = 3。混合物變得渾濁但未形成沈澱物。用乙酸乙酯(400 mL)萃取混合物，且將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，經矽藻土過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，用0至80%乙酸乙酯/己烷溶離來純化粗產物，得到呈泡沫之產物，即4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(13.82 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.40 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (dt, J = 18.3, 9.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 (td, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.52 (dt, J = 15.4, 8.0 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 11.4 Hz, 10H), 1.33 - 1.25 (m, 5H), 1.17 (s, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值769.2636，實驗值770.1 (M+1)⁺；滯留時間：3.48 min (LC方法D)。

步驟11：2-氯-{N}-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯

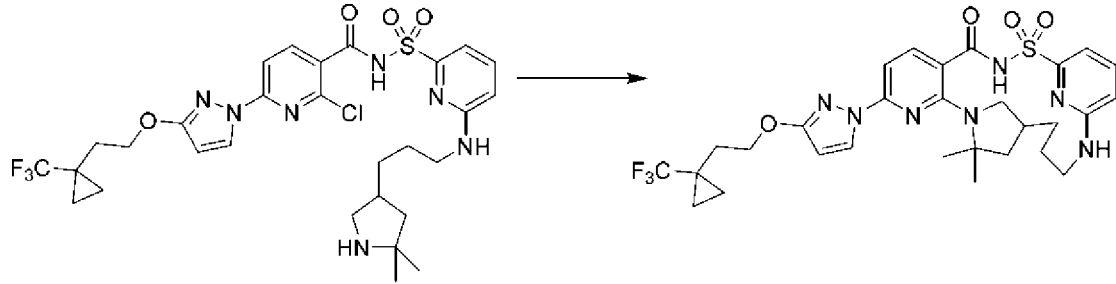
基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



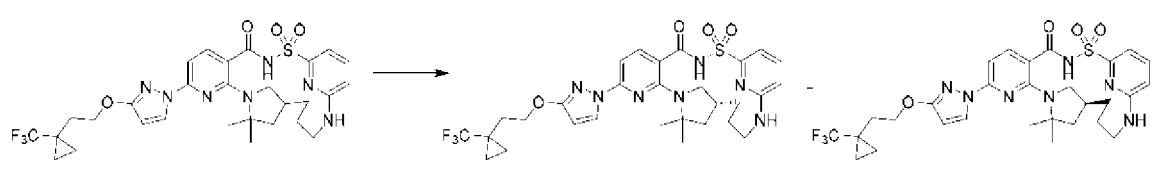
【0244】 向含4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(13.8 g, 17.92 mmol)之二氯甲烷(75 mL)添加鹽酸(15 mL, 4 M, 60.00 mmol), 且在環境溫度攪拌混合物16小時。真空移除溶劑, 且用100 mL乙酸乙酯稀釋殘餘物。真空移除溶劑, 且再用100 mL乙酸乙酯重複稀釋, 得到泡沫, 即2-氯-{N}-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (13.5 g, 101%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.24 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 (tt, J = 11.8, 6.7 Hz, 1H), 2.35 (q, J = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.90 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值669.2112, 實驗值670.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.26 min (LC方法

D)。

步驟12：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物12)



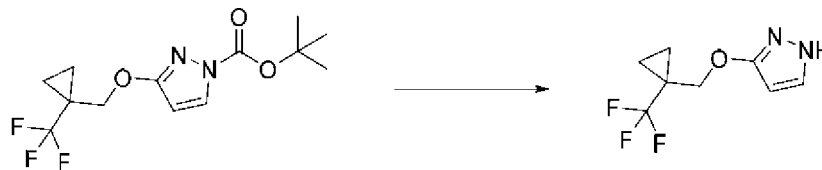
【0245】 向含2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (12.9 g, 17.36 mmol)之NMP (120 mL)添加碳酸鉀(9.64 g, 69.8 mmol)，接著添加氟化銫(2.69 g, 17.7 mmol)，且在150℃攪拌漿料16小時。隨後使反應物冷卻至環境溫度。用水(100 mL)稀釋混合物並倒入水(400 mL)中，且用鹽酸(27.0 mL, 6 M, 162.0 mmol)緩慢酸化混合物。使用中孔玻璃料收集沈澱物且用50 mL水洗滌3次。將固體風乾1 h且隨後溶解於乙酸乙酯(400 mL)中。真空濃縮有機相，且藉由矽膠層析，用0至100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化粗產物。收集6.3 g純產物及6 g不純溶離份。藉由矽膠層析，用0至5%甲醇/二氯甲烷溶離來純化不純的溶離份，從而提供產物自雜質之良好分離。合併純產物溶離份，得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物12) (7.4 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0



【0246】 將外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(7.4 g)溶解於150 mL乙腈中且進行對掌性SFC純化。藉由對掌性SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 21.2 mm管柱，5μm粒徑)以及25%乙腈：甲醇(90：10)/75%二氧化碳移動相(70 mL/min)分離樣本，得到作為待溶離之第一對映異構體的(14*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物13) (2.91 g，53%)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 0.89 (s, 2H)；ESI-MS m/z計算值633.2345，實驗值634.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.19 min；及作為待溶離之第二對映異構體的(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物

【0247】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(70 g, 0.3800 mol)及四氫呋喃840 mL, 12 mL/g), 從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19°C。隨後向容器中裝入[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇(58.56 g, 0.4180 mol), 其一次性無摻雜地添加, 接著裝入三苯基膦(109.6 g, 0.4180 mol), 其以固體形式一次性添加。隨後用經1 h無摻雜地逐滴添加之偶氮二甲酸二異丙酯(澄清橙紅色液體) (82.3 mL, 0.4180 mol)處理所得澄清淺黃色溶液, 使得逐漸放熱至40°C且產生澄清琥珀色溶液。隨後在藉由LC/MS之分析指示起始物質完全耗盡時, 將反應混合物加熱至50°C之鍋溫, 且將該條件維持2 h。減壓濃縮澄清琥珀色反應混合物, 且將所得澄清深琥珀色油狀物懸浮於甲苯(560 mL)中並在室溫攪拌1 h, 在此時間期間沈澱固體(三苯基氧化膦MW =278.28)。經由玻璃料布赫納漏斗過濾濃稠漿料, 且用甲苯(150 mL)置換洗滌濾餅並接著抽吸30 min。減壓濃縮澄清琥珀色濾液以提供澄清琥珀色油狀物。藉由矽膠管柱急驟層析(吸附於矽藻土上之固體負載), 用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化該物質, 收集450 mL溶離份。用大約5%乙酸乙酯/己烷溶離產物。將所要溶離份合併且減壓濃縮以提供澄清淺黃色油狀物作為所要產物, 即3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(81 g, 0.264 mol, 70%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.07 (dp, J = 4.9, 1.3 Hz, 4H)。ESI-MS m/z計算值306.11914, 實驗值307.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.75 min (LC方法B)。

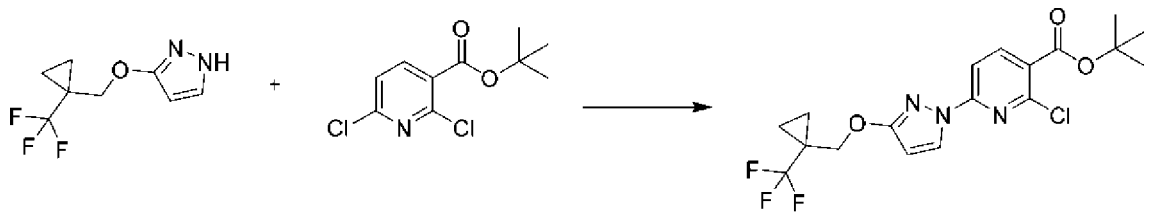
步驟2：3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1H-吡唑



【0248】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針、水冷式回流冷凝器、加料漏斗及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(80 g, 0.2612 mol)、二氯甲烷(320 mL, 4 mL/g)及甲醇(320 mL, 4 mL/g)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向加料漏斗中裝入含4 M鹽酸之1,4-二噁烷(195.9 mL, 0.7836 mol)，其隨後經1 h逐滴添加，從而使得逐漸放熱至30℃。當藉由LC/MS之分析指示反應完成時，將所得澄清淺黃色溶液加熱至45℃之鍋溫，且將該條件維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後減壓濃縮。將剩餘殘餘物溶解於第三丁基甲醚(640 mL)中且隨後轉移至分液漏斗並用2 M氫氧化鈉溶液(391.8 mL, 0.7836 mol)分配。移除有機層且用第三丁基甲醚(2 × 200 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機物用氯化鈉飽和溶液(500 mL)洗滌，經硫酸鈉(300 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清淺黃色濾液以提供澄清淡黃色油狀物，其在靜置後經固化以提供白色固體(49.5 g, 0.240 mol, 92%)作為所要產物，即3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1H-吡唑。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 4H)。ESI-MS m/z計算值206.0667，實驗值207.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.08 min (LC方法B)。

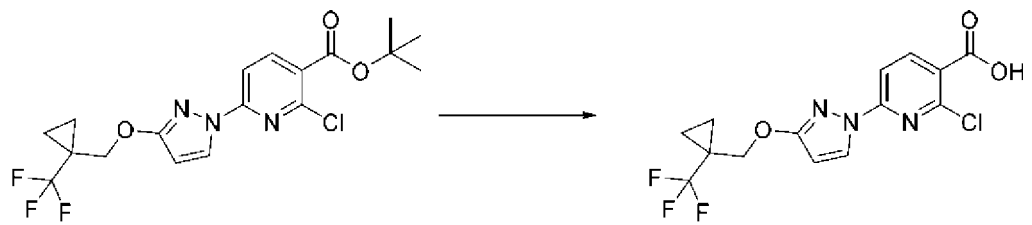
步驟3：2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

第三丁酯



【0249】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、用作輔助安全殼之冷卻浴、J-Kem溫度探針、水冷式回流冷凝器、加料漏斗及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1H-吡啶(45 g, 0.2183 mol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(540 mL, 12 mL/g)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為17℃。隨後向容器中裝入2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(54.16 g, 0.2183 mol)，以固體形式一次性添加。隨後用碳酸鉀(39.22 g, 0.2838 mol) (以固體形式一次性添加)、接著用1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(3.67 g, 0.03274 mol) (以固體形式一次性添加)處理所得澄清淺黃色溶液。將所得淺黃色懸浮液在室溫攪拌24 h。用碎冰/水冷卻浴使反應混合物冷卻至10℃。向加料漏斗中裝入水(540 mL)，經45 min逐滴添加，產生濃稠懸浮液且使得放熱至15℃。在15℃繼續攪拌所得懸浮液30 min，且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。用水(2 × 500 mL)置換洗滌濾餅且隨後於布赫納漏斗中抽吸2 h。隨後使該物質風乾隔夜以提供白色顆粒狀固體(73 g, 0.175 mol, 80%)，即2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯。ESI-MS *m/z* 計算值417.1067，實驗值418.1 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.85 min (LC方法A)。

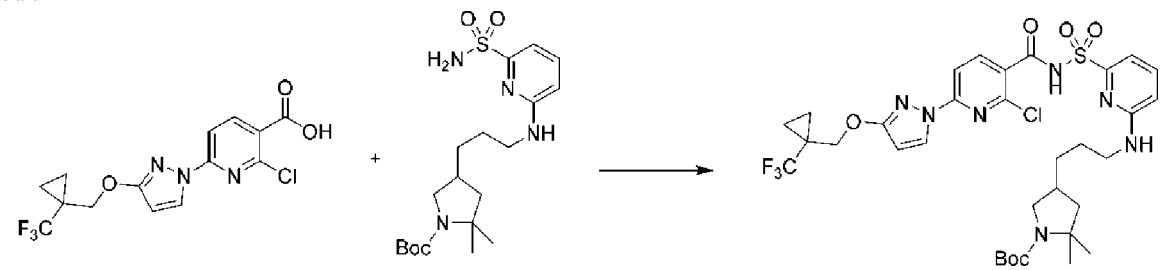
步驟4：2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0250】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(70 g, 0.1675 mol)及2-丙醇(350 mL)，從而提供灰白色懸浮液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向加料漏斗中裝入6 M鹽酸水溶液(139.6 mL, 0.8375 mol)，其經10 min逐滴添加，產使得放熱至30℃。隨後將所得懸浮液加熱至回流(鍋溫約82℃)。加熱後，懸浮液變成澄清淺黃色溶液(此時鍋溫約75℃)。在回流下攪拌約30 min後，固體開始沈澱。繼續在回流下將懸浮液再攪拌30 min，此時經15 min逐滴添加水(210 mL)。隨後除熱，且繼續攪拌懸浮液並使其緩慢冷卻至室溫。藉由真空過濾於玻璃料布赫納漏斗中收集該物質，且用1:1水/2-丙醇(100 mL)、接著用水(2 × 100 mL)置換洗滌濾餅並接著於布赫納漏斗中抽吸30 min。在45℃之真空烘箱中進一步乾燥該物質24 h以提供呈白色固體之2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(56 g, 0.155 mol, 92%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 13.64 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 4H)。ESI-MS *m/z*計算值361.0441，實驗值362.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.66 min (LC方法A)。

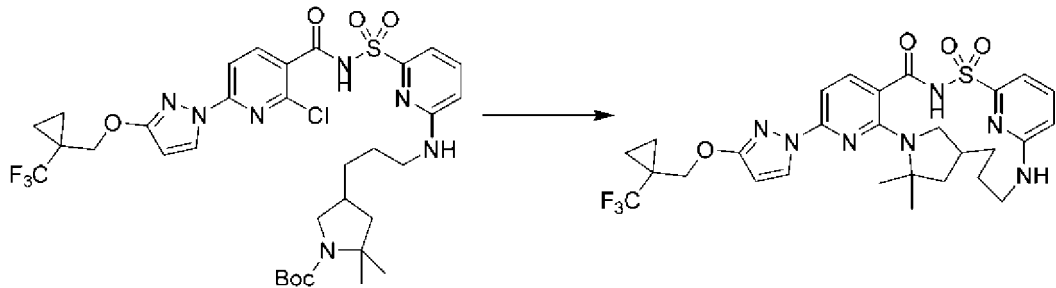
步驟5：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺鹽基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第

三丁酯



【0251】 將2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(260 mg，0.6973 mmol)及羰基二咪唑(113.1 mg，0.6973 mmol)合併於四氫呋喃(3.783 mL)中且在45℃攪拌1 h。添加2,2-二甲基-4-[3-[[6-胺磺醯基-2-吡啶基]胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(287.7 mg，0.6973 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(212.4 mg，208.6 μ L，1.395 mmol)，且在45℃加熱反應物4小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，隨後藉由矽膠層析(24公克管柱)，使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(232 mg，44%)。 ^1H NMR (400 MHz,二甲亞砜- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.74 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.79 (td, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (ddd, J = 21.4, 10.3, 6.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 11.7 Hz, 9H), 1.30 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 2H), 1.09 (s, 2H)。ESI-MS m/z 計算值755.248，實驗值756.5 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：2.31 min (LC方法E)。

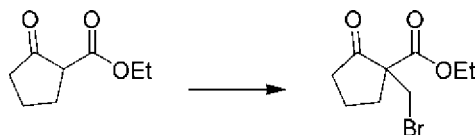
步驟6：12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡啶-1-基)-2,2,4-三酮(化合物15)



【0252】 部分A：將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(232 mg，0.3068 mmol)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中，且將鹽酸(4M於二噁烷中) (2.5 mL，4 M，10.00 mmol)添加至混合物並將其於室溫攪拌3 h。將反應物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，且隨後添加2M碳酸鈉水溶液(5 mL)以調整溶液至pH為約10。將有機層用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓蒸乾。

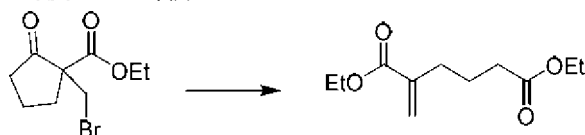
【0253】 部分B：向小瓶添加來自部分A之粗產物胺、碳酸鉀(235 mg，1.70 mmol)、氟化銫(75.3 mg，0.4957 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(7.0 mL)。用氮氣吹掃小瓶，封蓋，加熱至150 °C並攪拌16 h。將反應物冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且隨後藉由矽膠層析(24公克管柱)，使用100%己烷至80%乙酸乙酯之梯度純化，得到呈灰白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡啶-1-基)-2,2,4-三酮(化合物15) (101.9 mg，54%)。¹H

步驟1：1-(溴甲基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



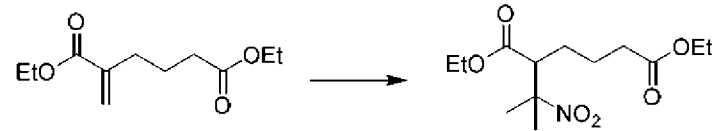
【0255】 在氫氣氛圍下於室溫將2-側氧基環戊烷甲酸乙酯(70 g, 449 mmol)於無水四氫呋喃(300 mL)中之溶液緩慢添加至67.6%氫化鈉/礦物油懸浮液(19.17 g, 540 mmol)於含六甲基磷醯胺(97 g, 540 mmol)之四氫呋喃(750 mL)中之懸浮液中。在室溫攪拌反應混合物1 h。添加二溴甲烷(392 g, 250 mmol)且使反應混合物在80°C回流16 h。使反應物冷卻至室溫且添加二乙醚(1000 mL)，且將有機層用水(5 × 500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮並藉由矽膠管柱層析，使用0至10%己烷-乙酸乙酯純化以提供呈無色油狀物之1-(溴甲基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯(85 g, 76%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 7.25 Hz, 2H); 3.68 (q, J = 22.5 Hz, J = 9.5 Hz, 2H); 2.58 - 2.00 (m, 6H); 1.25 (t, J = 7.75 Hz, 3H)。

步驟2：2-亞甲基己二酸二乙酯



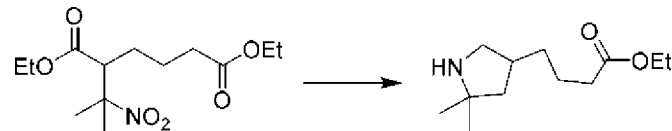
【0256】 將碳酸鉀(79 g, 572 mmol)添加至1-(溴甲基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯(85 g, 341 mmol)於無水乙醇(680 mL)中之溶液中且在室溫攪拌混合物16 h。將混合物過濾，蒸發且藉由矽膠管柱層析，使用0至5%己烷-乙酸乙酯純化以提供呈無色油狀物之2-亞甲基己二酸二乙酯(72.7 g, 98%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 4.24 - 4.07 (m, 4H); 2.36 - 2.28 (m, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 6H)。

步驟3：2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯



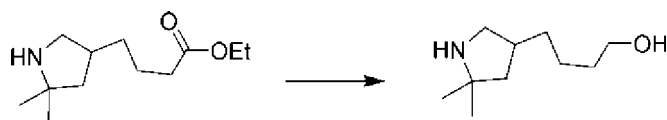
【0257】 將1,8-二氮雜雙環十一-7-烯(23 g, 151 mmol)添加至2-亞甲基己二酸二乙酯(72.7 g, 340 mmol)及2-硝基丙烷(36.3 g, 408 mmol)於無水乙腈(1000 mL)中之溶液中，且在室溫攪拌混合物16 h。蒸發混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(1000 mL)中並用飽和氯化銨(500 mL)洗滌。將有機相濃縮且藉由矽膠管柱層析，使用0至10%己烷-乙酸乙酯純化以提供呈無色油狀物之2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯(86 g, 84%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.17 - 4.07 (m, 4H); 2.41 - 2.05 (m, 5H), 1.72 - 1.44 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 6H)。

步驟4：4-(4,4-二甲基-5-側氧基-吡咯啉-2-基)-丁酸乙酯



【0258】 在2巴之氫氣下於巴爾反應器中將2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯(43 g, 141.7 mmol)及含雷氏鎳漿料(12 g)之乙醇(860 mL)之混合物在80°C加熱18 h。添加矽藻土(50 g)且過濾所得混合物。丟棄固體，且濃縮濾液，以獲得呈橙色油狀物之4-(4,4-二甲基-5-側氧基-吡咯啉-2-基)-丁酸乙酯(31.2 g, 97%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z計算值227.3，實驗值228.3 (M+1)⁺。滯留時間：3.23 min (LC方法Q)。

步驟5：4-(4,4-二甲基吡咯啉-2-基)-丁-1-醇



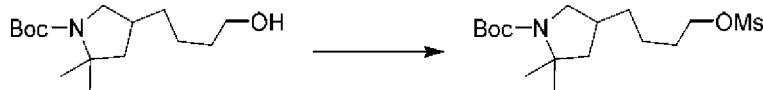
【0259】 經45 min時段向4-(4,4-二甲基-5-側氧基-吡咯啉-2-基)-丁酸乙酯(78.8 g, 345.3 mmol)於四氫呋喃(1200 mL)中之溶液中逐份添加氫化鋰鋁(39.3 g, 1036.0 mmol), 且在氮氣下將所得漿料加熱至回流, 持續18 h。小心地用硫酸鈉飽和溶液(100 mL)淬滅經冷卻反應混合物, 且過濾所形成固體。丟棄固體且真空濃縮濾液, 以獲得呈棕色油狀物之4-(4,4-二甲基吡咯啉-2-基)-丁-1-醇(51.5 g, 87%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值171.28, 實驗值172.3 ($M+1$)⁺。滯留時間: 1.05 min (LC方法Q)。

步驟6: 2-(4-羥丁基)-4,4-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



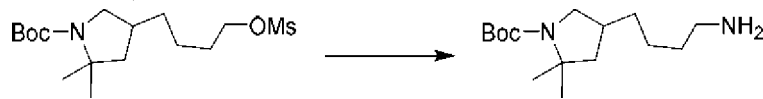
【0260】 向4-(4,4-二甲基吡咯啉-2-基)-丁-1-醇(51.5 g, 301 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(50.6 g, 602 mmol)於水(300 mL)中之溶液, 接著添加二碳酸二第三丁酯(65.6 g, 301 mmol)。在室溫攪拌所得雙相混合物18 h。分離各相且丟棄水相。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析, 使用0至45%己烷-乙酸乙酯純化, 以獲得呈澄清油狀物之2-(4-羥丁基)-4,4-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(57.2 g, 77%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (t, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.01- 1.81 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 23H). ESI-MS m/z 計算值271.4, 實驗值272.4 ($M+1$)⁺。滯留時間: 4.67 min (LC方法Q)。

步驟7: 2,2-二甲基-4-(4-甲磺基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0261】向4-(4-羥丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.28 g, 8.401 mmol)於冷卻至0°C之二氯甲烷(19 mL)及三乙胺(8.0 mL, 57 mmol)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(2.161 mL, 27.92 mmol)。攪拌反應混合物20 h, 1 h後使反應物升溫至室溫(澄清溶液在10 min後變為渾濁之橙色)。用冰水及二氯甲烷、接著用鹽水淬滅反應混合物。用二氯甲烷(2 × 20 mL)進一步萃取水層, 且將經合併之有機物經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。真空乾燥所得物質1 h, 以提供呈黃色油狀物之2,2-二甲基-4-(4-甲基磺醯基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.9 g, 99%)。ESI-MS m/z 計算值349.1923, 實驗值350.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.82 min (LC方法 E)。

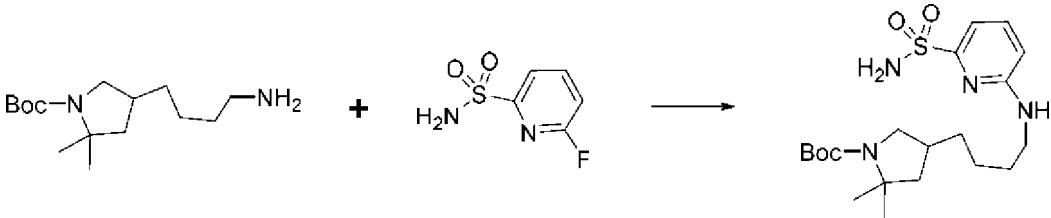
步驟8: 4-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0262】將2,2-二甲基-4-(4-甲基磺醯基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.9 g, 8.298 mmol)溶解於二噁烷(60 mL)及氫氧化銨(60 mL, 30% w/v, 510 mmol)中之混合物中。於密封容器中將混合物加熱至50 °C, 持續18 h。真空濃縮二噁烷且添加二氯甲烷(50 mL)。將有機層分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(80公克管柱), 使用二氯甲烷-甲醇(含有5 mL/L 30%氫氧化銨)梯度法(0至15%甲醇/二氯甲烷)純化粗物質, 以獲得呈灰白色泡沫之4-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.44 g, 64%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.90 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 18.7, 11.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.76 (dd, J = 17.0, 9.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 1H), 1.52 (t, J = 18.4 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 9.9 Hz, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.31 -

1.18 (m, 6H)。ESI-MS m/z 計算值270.23074，實驗值271.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.21 min (LC方法E)。

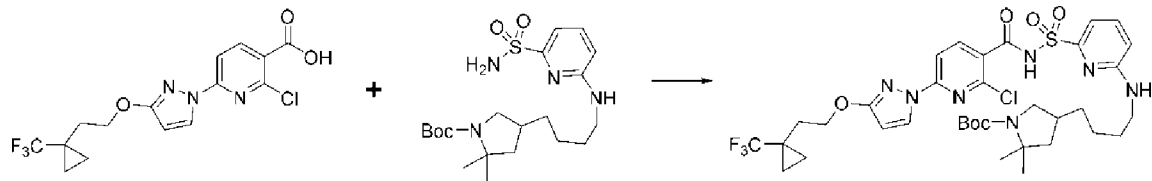
步驟9：2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0263】 在氮氣及回流冷凝器下於250 mL燒瓶中將6-氟吡啶-2-磺醯胺(894 mg，5.07 mmol)合併於二甲亞砜(20 mL)中，接著合併碳酸鉀(1.1 g，8.0 mmol)及4-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.44 g，5.33 mmol)。在60℃於油浴中加熱容器18 h。添加碳酸鉀(1.1 g，8.0 mmol)且加熱至80℃，再持續4 h。冷卻後，過濾反應混合物，隨後用乙酸乙酯稀釋並用1 M檸檬酸溶液、接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發且藉由矽膠層析(80公克管柱GOLD)，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(475 mg，22%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.51 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 19.7, 10.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.44 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 10.4 Hz, 9H), 1.35 (d, J = 10.9 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 17.2 Hz, 4H)。ESI-MS m/z 計算值426.23007，實驗值427.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.76 min (LC方法E)。

步驟10：4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]

吡啶-3-羧基[胺磺醯基]-2-吡啶基[胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸
第三丁酯



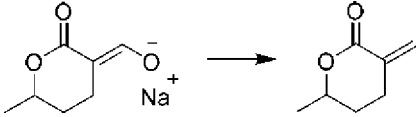
【0264】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(425 mg, 1.13 mmol)及羧基二咪唑(217 mg, 1.34 mmol)合併於四氫呋喃(7 mL)中且在50℃攪拌90 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(475 mg, 1.11 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(350 μ L, 2.34 mmol)，且在50℃加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且隨後藉由矽膠層析(80公克管柱)，使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(613 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 8.41 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (td, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 9H), 1.25 (t, J = 11.6 Hz, 6H), 1.20 - 1.18 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值

1.16 (m, 2H), 0.96 (dd, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 2H), 0.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.27 min (LC方法E)。

實例9: 製備12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (化合物35)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (化合物36)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1, 對映異構體1) (化合物58)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1, 對映異構體2) (化合物59)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2, 對映異構體1) (化合物60)及12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2, 對映異構體2) (化合物61)

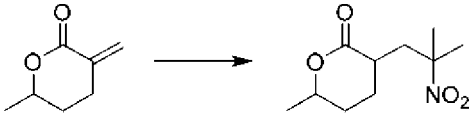
(鈉鹽) (7.1 g, 99%)。ESI-MS m/z 計算值142.06299, 實驗值143.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.64 min (LC方法E)。

步驟2: 6-甲基-3-亞甲基-四氫吡喃-2-酮



【0269】 將(3*E*)-3-(羥基亞甲基)-6-甲基-四氫吡喃-2-酮(鈉鹽) (7.1 g, 43 mmol)懸浮於四氫呋喃(100 mL)中, 在氮氣下用多聚甲醛(4.2 g, 140 mmol)處理且將混合物加熱至65°C, 持續1 h。將混合物於冰水浴中冷卻, 用碳酸鉀飽和水溶液(20 mL)淬滅且分離有機相, 隨後用二乙醚(4 × 10 mL)萃取水相。將有機溶離份合併, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且藉由在不加熱之情況下旋轉蒸發而減壓濃縮。藉由矽膠層析(120公克管柱), 使用100%己烷至40%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化獲得的殘餘物, 得到呈無色液體之6-甲基-3-亞甲基-四氫吡喃-2-酮(2.96 g, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.57 (dt, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.49 (dq, *J* = 10.4, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 2.71 (dddt, *J* = 16.2, 5.0, 3.5, 1.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.67 (dddd, *J* = 13.9, 12.4, 10.5, 5.1 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。ESI-MS m/z 計算值126.06808, 實驗值127.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.66 min (LC方法E)。

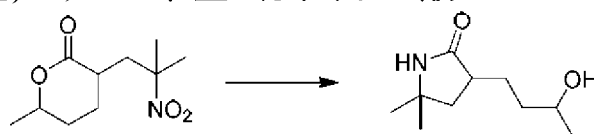
步驟3: 6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮



【0270】 用2-硝基丙烷(2.6 mL, 29 mmol)處理1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(550 μL, 3.68 mmol)且在氮氣下攪拌5 min, 隨後經45

min在室溫逐滴添加6-甲基-3-亞甲基-四氫吡喃-2-酮(2.96 g, 23.5 mmol)於乙腈(32 mL)中之溶液。在室溫攪拌溶液4 h。蒸發混合物，且隨後藉由矽膠層析(120公克管柱)，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物以分離產物，隨後真空乾燥該產物，得到呈澄清油狀物的在靜置後變為白色固體之6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮(4.32 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 - 4.37 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 6H), 1.58 (dd, J = 4.8, 2.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z計算值215.11575，實驗值216.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.11 min (LC方法E)。

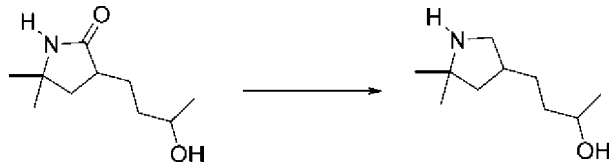
步驟4：3-(3-羥丁基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮



【0271】將6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氫吡喃-2-酮(4.32 g, 20.07 mmol)溶解於乙醇(78 mL)中，且在氮氣氛圍下添加濕雷氏鎳(1.2 g, 20.45 mmol)。進行三個真空/氮氣循環，且在室溫於氮氣(1個大氣壓)下攪拌所得混合物10 min。隨後為懸浮液配備回流冷凝器，且加熱至60℃並在氮氣下於此溫度攪拌24 h。冷卻至室溫且經由矽藻土過濾並用乙酸乙酯洗滌。合併濾液並減壓濃縮，且藉由矽膠層析(120公克管柱)，使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之3-(3-羥丁基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(2.5 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 4.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.35 (qd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 12.3,

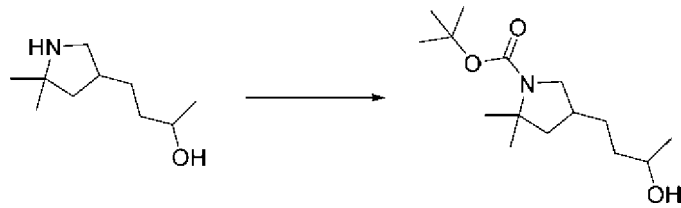
8.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.31 (ddd, $J = 10.6, 8.1, 4.1$ Hz, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 3H)。ESI-MS m/z 計算值185.14159，實驗值186.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.74 min (LC方法E)。

步驟5：4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁-2-醇



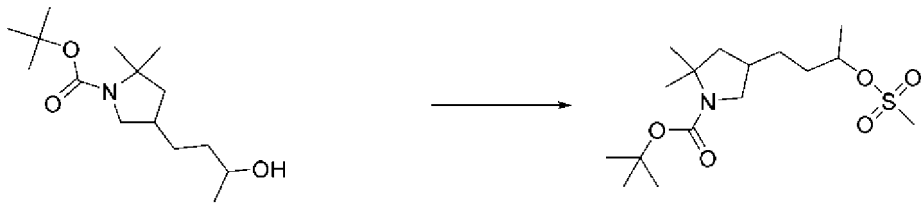
【0272】在氮氣氛圍下在室溫將3-(3-羥丁基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(2.5 g, 13.49 mmol)於無水四氫呋喃(37 mL)中之溶液小心地添加(於20 min內)至氫化鋰鋁(686.6 mg, 20.24 mmol)於無水四氫呋喃(37 mL)中之懸浮液中。完成添加後，將反應混合物加熱至回流，持續72 h(在回流24 h及48 h後向反應混合物添加額外兩份氫化鋰鋁(200 mg, 7.00 mmol))。於冰水浴中冷卻混合物；再次添加四氫呋喃(25 mL)至混合物中，接著緩慢添加四水合酒石酸鈉鉀飽和水溶液(若歇爾鹽(Rochelle's)，30 mL)。在室溫劇烈攪拌所得混合物2 h，直至達成水相與有機相之明顯分離為止；隨後分離有機層且真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且用鹽水(2 × 15 mL)洗滌獲得的溶液。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁-2-醇(1.6 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.14 (ddd, $J = 10.4, 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 11.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 9H)。ESI-MS m/z 計算值171.16231，實驗值172.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.53 min (LC方法E)。

步驟6：4-(3-羥丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0273】 在0℃將二碳酸二第三丁酯(2.4 mL, 10.45 mmol)及三乙胺(1.7 mL, 12.20 mmol)添加至4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁-2-醇(1.6 g, 9.341 mmol)溶解於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫並攪拌30 min。用水(15 mL)、飽和碳酸氫鈉(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌混合物，隨後萃取有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮混合物。藉由矽膠層析(40公克管柱)，使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度純化殘餘物以分離呈澄清油狀物之4-(3-羥丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.4 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 1H), 3.00 - 2.77 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.89 (td, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.53 (s, 5H), 1.49 - 1.43 (m, 12H), 1.38 (s, 1H), 1.34 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 5.5 Hz, 3H)。ESI-MS m/z計算值271.21475，實驗值272.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.64 min (LC方法E)。

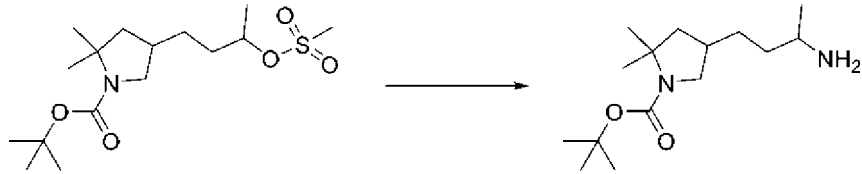
步驟7：2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0274】 向4-(3-羥丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(346 mg, 1.275 mmol)及三乙胺(1.2 mL, 8.6 mmol)於冷卻至0℃之二氯甲烷(6 mL)中的溶液中逐滴添加甲磺醯氯(350 μL, 4.52 mmol)。攪拌反應混

合物20 h，1 h後使反應物升溫至室溫(澄清溶液在10 min後變為渾濁之橙色)。用冰水及二氯甲烷、接著用鹽水淬滅反應混合物。用二氯甲烷(2 × 20 mL)進一步萃取水層，且將經合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。真空乾燥所得物質1 h，得到呈黃色油狀物之2,2-二甲基-4-(3-甲基磺醯基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(440 mg，99%)。ESI-MS m/z 計算值349.1923，實驗值350.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.8 min (LC方法E)。

步驟8：4-(3-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0275】 將2,2-二甲基-4-(3-甲基磺醯基氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(440 mg，1.259 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)及氫氧化銨(10 mL，30% w/v，85.60 mmol)之混合物中。於密封容器中將混合物加熱至50 °C，持續72 h。真空濃縮二噁烷且添加二氯甲烷(50 mL)。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(24公克管柱)，使用二氯甲烷-甲醇(含有5 mL/L 30%氫氧化銨)梯度法(0至15%甲醇)純化粗物質，以獲得呈淡黃色油狀物之4-(3-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(199 mg，58%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜) δ 7.86 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.14 (dt, $J = 17.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 19.2, 10.2$ Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.56 (ddd, $J = 25.3, 14.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 15H), 1.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

步驟9：2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲

【0277】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(160 mg, 0.4258 mmol)及羰基二咪唑(69 mg, 0.4255 mmol)合併於四氫呋喃(2.5 mL)中且在50°C攪拌120 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(145 mg, 0.3399 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(110 µL, 0.7356 mmol)，且在50°C加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且隨後藉由逆相製備型逆相HPLC、利用C₁₈管柱及方法30-99 A1-B1 (乙腈-水+5 mM鹽酸)純化，得到呈白色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(97 mg, 36%)。ESI-MS m/z計算值783.27924，實驗值784.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.44 min (LC方法E)。

步驟11：12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (化合物35)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (化合物36)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1，對映異構體1) (化合物58)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-

酯(2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸乾。

【0279】 部分B：將來自部分A之物質及碳酸鉀(90 mg，0.6512 mmol)、氟化銫(30 mg，0.1975 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(2.0 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150 °C並攪拌18 h。冷卻至室溫。過濾反應混合物且接著藉由逆相製備型層析(C₁₈管柱，20%至99%乙腈(無改質劑)/水(5 mM鹽酸))純化，得到作為待溶離之對映異構體之第一非對映異構體對的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (化合物35) (9.0 mg，22%)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞碲-d₆) δ 12.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H)；ESI-MS m/z計算值647.2502，實驗值648.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法E)；及作為待溶離之對映異構體之第二非對映異構體對的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二

十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (化合物36) (33.6 mg, 82%) ; ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 12.2, 7.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.23 - 2.97 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, J = 11.4 Hz, 2H) 。 ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.2 ($M+1$)⁺ ; 滯留時間 : 2.29 min (LC方法E) 。

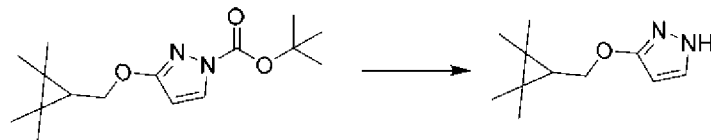
【0280】 部分C : 藉由SFC層析, 使用ChiralPak AS-H (250 × 10 mm)管柱(5 μ m粒徑)以及16%乙腈/甲醇(90:10)/84%二氧化碳移動相(10 mL/min, 經8.0 min)[注入體積 = 70 μ L的24 mg/mL於乙腈/甲醇(90:10)中之溶液]對12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (11.5 mg)進行對掌性分離, 得到作為待溶離之第一對映異構體的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1, 對映異構體1) (化合物58) (2.6 mg, 45%; >98% ee); ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.2 ($M+1$)⁺ ; 滯留時間 : 2.25 min (LC方法E)及作為待溶離之第二

對映異構體的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1，對映異構體2) (化合物59) (3.6 mg，62%；>98% ee)；ESI-MS m/z 計算值647.2502，實驗值648.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法E)。

【0281】 部分D：藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 10 mm)管柱(5 μ m粒徑)以及16%乙腈/甲醇(90:10)/84%二氧化碳移動相(10 mL/min，經8.0 min)[注入體積= 70 μ L的24 mg/mL於乙腈/甲醇(90:10)中之溶液]對12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (55 mg)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2，對映異構體1) (化合物60) (17.9 mg，64%，>98% ee)；ESI-MS m/z 計算值647.2502，實驗值648.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.3 min (LC方法E)及作為待溶離之第二對映異構體的呈灰白色固體之12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2，對映異構體2) (化合物61) (18.1 mg，65%，>98% ee)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz,

【0282】 在氮氣下於0℃向三苯基膦(51.28 g, 195.5 mmol)於甲苯(360.0 mL)中之經脫氣溶液中逐滴添加DIAD (39.53 g, 37.86 mL, 195.5 mmol)。在0℃攪拌混合物30 min, 得到白色漿料。在約5℃經2 h向混合物逐滴添加(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲醇(29.84 g, 70% w/w, 162.9 mmol)及3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(30 g, 162.9 mmol)於甲苯(600.0 mL)中之溶液。使混合物升溫至環境溫度並攪拌18 h。將混合物加熱至75℃, 共持續6 h, 且隨後使其冷卻至環境溫度。用庚烷(900 mL)稀釋漿料且在環境溫度攪拌3 h。經矽藻土過濾漿料, 且用100 mL庚烷洗滌沈澱物3次。真空濃縮濾液, 得到濃稠黃色油狀物。裝載二氯甲烷且用0至20%乙酸乙酯/己烷梯度溶離來對粗產物進行750公克矽膠管柱層析。真空濃縮含有產物之所收集溶離份, 得到灰白色固體, 即3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(30.1 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值294.19434, 實驗值295.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.19 min (LC方法B)。

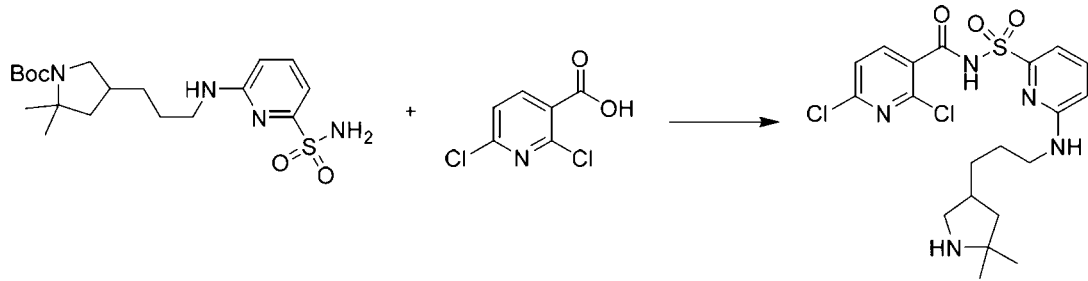
步驟2: 3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑



【0283】 向3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(127 g, 431.4 mmol)於四氫呋喃(317.5 mL)及乙醇(635.0 mL)中之溶液中緩慢添加氫氧化鈉(431.4 mL, 2 M, 862.8 mmol), 且在室溫攪拌混合物隔夜。減壓移除大部分溶劑。用水(400 mL)稀釋含水殘餘物且用甲基第三丁基醚(762.0 mL)萃取。用鹽水(2 × 300 mL)洗滌有機相兩次, 且用甲基

第三丁基醚(250 mL)反萃取水相一次。將經合併之有機相乾燥，過濾且蒸發，得到呈黏稠油狀物之3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡啶(75 g，89%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值194.1419，實驗值195.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.43 min (LC方法B)。

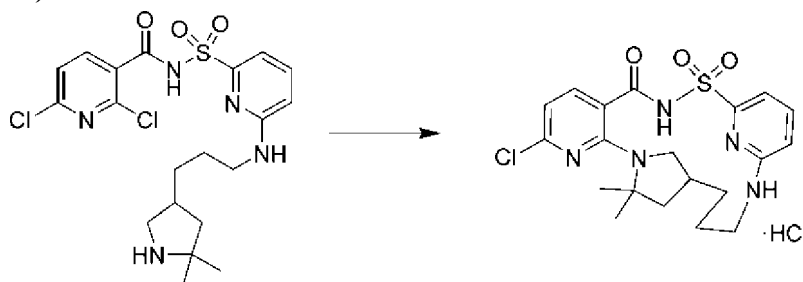
步驟3：2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺



【0284】 部分A：向2,6-二氯吡啶-3-甲酸(200 mg，1.042 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加二(咪唑-1-基)甲酮(169.0 mg，1.042 mmol)，且在50℃攪拌反應混合物90 min。添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(343.9 mg，0.8336 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(237.9 mg，233.7 μL，1.563 mmol)，且在50℃加熱反應物18小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈灰白色黏性物質之4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羧基)胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(284 mg，46%)。ESI-MS m/z計算值585.15796，實驗值586.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.79 min (LC方法A)。

【0285】 部分B：將來自部分A之物質溶解於二氯甲烷(6 mL)及三氟乙酸(1.782 g, 1.204 mL, 15.63 mmol)中，且在室溫攪拌5小時。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用碳酸氫鈉飽和水溶液、隨後用鹽水洗滌有機物。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且移除溶劑。真空乾燥該物質隔夜，得到呈灰白色黏性物質之2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(233 mg, 100%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.34 (dq, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.24 (dq, J = 6.6, 4.1 Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 5H), 1.29 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值485.10553，實驗值486.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.5 min (LC方法A)。

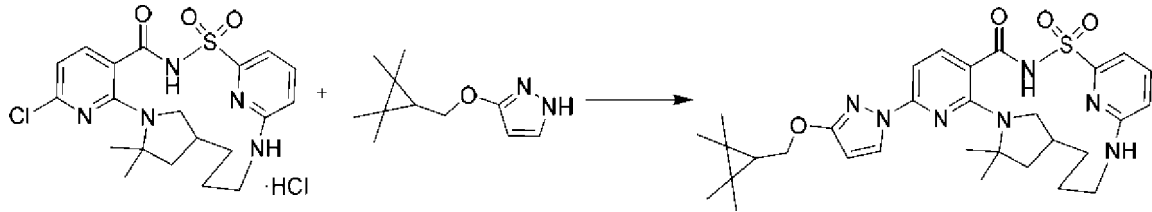
步驟4：8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物C)



【0286】 向2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.4112 mmol)於二甲亞砜(5.0 mL)之溶液中添加3 Å分子篩且反應混合物在室溫攪拌10 min。隨後添加氟化銫(194 mg, 1.277 mmol)及碳酸鉀(1703 mg, 12.32 mmol)，且在

140°C 加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行純化濾液。移動相A = 水(5 mM鹽酸)。移動相B = 乙腈。流速= 50 mL/min，注入體積= 950 μL，且管柱溫度= 25°C，得到呈白色固體之8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽) (76 mg, 38%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 449.12885，實驗值450.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法B)。

步驟5：12,12-二甲基-8-{3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物42)



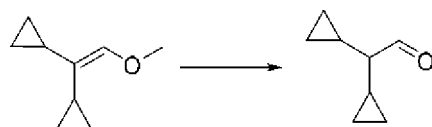
【0287】 在氮氣氛圍下於0°C向3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑(11.98 mg, 0.06168 mmol)於二甲亞砜(1 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸銦(6.073 mg, 0.01234 mmol)及氫化鈉(10.2 mg, 50% w/w, 0.2125 mmol)。攪拌反應物30 min。隨後添加8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫

雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(鹽 酸 鹽) (30 mg, 0.06168 mmol), 且在120°C加熱反應混合物16 h。將反應混合物冷卻至室溫且用幾滴水淬滅。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾所得混合物, 且藉由逆相HPLC-MS方法, 使用經15.0 min自50至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A =水(無改質劑), 移動相B =乙腈)純化濾液, 得到12,12-二甲基-8-{3-[(2,2,3,3-四 甲 基 環 丙 基)甲 氧 基]-1H-吡 啶-1-基}-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物42) (2.6 mg, 7%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.88 (brs, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 3.21 (brs, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.61 (brs, 1H), 2.08 (brs, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.71 - 1.53 (m, 3H), 1.26 (brs, 1H), 1.14 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.07 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值607.29407, 實驗值608.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.86 min (LC方法B)。

實例11: 製備8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物43)

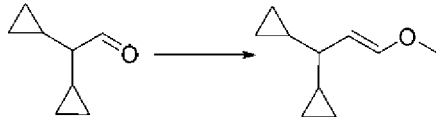
隨後用經25 min逐滴添加之冷水(375 mL)淬滅反應物。將所得雙相混合物轉移至分液漏斗，且使其靜置5 min。排出水相，用氯化鈉飽和溶液(375mL)洗滌剩餘有機物。移除有機物且減壓濃縮以提供仍包含一些水之淺黃色油狀物。用乙酸乙酯(500 mL)稀釋混合物，且隨後轉移至分液漏斗並用水(150 mL)分配。移除有機物，經硫酸鈉(150 g)乾燥並接著經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供含一些懸浮固體(三苯基氧化膦)之淺黃色油狀物。將混合物用己烷(500 mL)稀釋並接著經由具有40 mm矽膠層之玻璃料布赫納漏斗過濾。用己烷(2 × 500 mL)置換洗滌濾餅。減壓濃縮濾液以提供呈澄清淺黃色油狀物之(1-環丙基-2-甲氧基-乙基)環丙烷(27 g, 0.1953 mol, 86%產率)。ESI-MS m/z計算值138.10446，實驗值138.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.73 min (LC方法B)。

步驟-2：2,2-二環丙基乙醛



【0289】向(1-環丙基-2-甲氧基-乙基)環丙烷(128 g, 709.4 mmol)於四氫呋喃(700 mL)中之溶液中添加鹽酸水溶液(250 mL, 3 M, 750.0 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物16 h，隨後在55℃攪拌4 h，隨後經12 h使其冷卻至環境溫度。用500 mL鹽水稀釋混合物且分離水相。用500 mL MTBE萃取水相，且合併有機相。將有機相用500 mL鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。用250 mL MTBE稀釋所得油狀物，且使用分液漏斗移除殘餘水。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淡橙色油狀物之2,2-二環丙基乙醛(99.2 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.06 (td, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 2H), 0.64 - 0.49 (m, 4H), 0.32 - 0.20 (m, 4H)。

步驟3：[(E)-1-環丙基-3-甲氧基-烯丙基]環丙烷



【0290】 5000 mL圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針、加料漏斗、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(116.8 g, 340.7 mmol)及四氫呋喃(423 mL)，從而提供白色懸浮液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。隨後向容器中裝入第三丁醇鉀(38.22 g, 340.6 mmol)，其經30 min以固體形式逐份添加(每10 min添加一份12.74 g)，產生橙紅色溶液且使得放熱至40℃。在室溫繼續攪拌混合物30 min。鍋溫在此時經記錄為36℃。隨後向加料漏斗中裝入2,2-二環丙基乙醛(47 g, 60% w/w，混雜有來自前一步驟之三苯基氧化膦，227.1 mmol)，其經25 min相繼無摻雜地逐滴添加，使得逐漸放熱至47℃。使所得橙紅色溶液逐漸冷卻至室溫，且隨後在室溫繼續攪拌15 h。隨後用冷水(1000 mL)淬滅反應混合物(鍋溫= 19℃)，使得放熱至22℃。繼續攪拌混合物10 min。將所得雙相混合物轉移至分液漏斗，且使其靜置5 min。移除有機物且用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取殘餘水溶液。減壓濃縮經合併之有機層以提供仍包含一些水之深琥珀色油狀物。用乙酸乙酯(500 mL)稀釋混合物，且隨後轉移至分液漏斗並用水(150 mL)分配。移除有機物，用氯化鈉飽和溶液(200 mL)洗滌，經硫酸鈉(200 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供含一些懸浮固體(三苯基氧化膦)之淺琥珀色油狀物。用庚烷(500 mL)稀釋混合物，且隨後使其在室溫靜置30 min。經由玻璃料布赫納漏斗過濾懸浮液，且用庚烷(2 × 100 mL)置換洗滌濾餅。將濾液減壓濃縮至約200 mL之體積。將淺琥珀色溶液於碎冰/水冷卻浴中冷卻至0℃，持續30 min，在此時間期

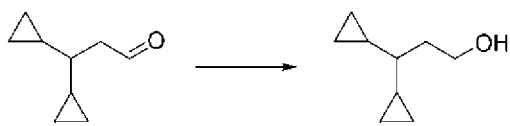
間沈澱更多固體。經由玻璃料布赫納漏斗過濾懸浮液，且用庚烷(2 × 50 mL)置換洗滌濾餅。減壓濃縮濾液以提供 [(E)-1-環丙基-3-甲氧基-烯丙基]環丙烷(30 g, 87%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.31 (dd, J = 12.7, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 0.77 (qt, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 0.54 - 0.32 (m, 2H), 0.28 - 0.12 (m, 5H), 0.08 (ddd, J = 9.3, 5.3, 4.1 Hz, 2H)。

步驟-4：3,3-二環丙基丙醛



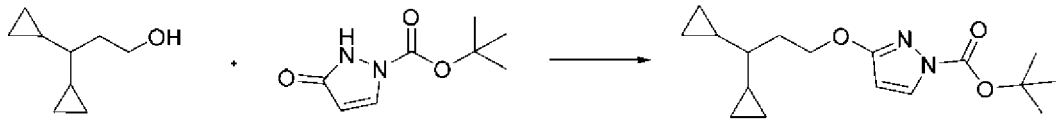
【0291】向 [(E)-1-環丙基-3-甲氧基-烯丙基]環丙烷(141 g, 555.7 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液中添加鹽酸水溶液(100 mL, 3 M, 300.0 mmol)，且使混合物升溫至50℃，持續2 h。將混合物冷卻至環境溫度，且真空移除四氫呋喃。用二氯甲烷(700 mL)稀釋殘餘物，且分離水相(少量乳液)。將有機相用500 mL鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。向濾液中添加MgCl₂ (50 g, 525.1 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物12 h。經矽藻土過濾漿料(遮蔽矽藻土且需要刮去)。濾液略微渾濁，且將濾液用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到3,3-二環丙基丙醛(76.8 g, 100%)，¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.83 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.39 (m, 2H), 0.73 (ddt, J = 5.5, 4.2, 2.9 Hz, 3H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.42 (dddd, J = 9.2, 7.6, 4.0, 2.6 Hz, 2H), 0.28 - 0.21 (m, 2H), 0.11 - 0.04 (m, 2H)。

步驟-5：3,3-二環丙基丙-1-醇



【0292】 向氫化鋰鋁(10.4 g, 266.9 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之漿料中逐滴添加3,3-二環丙基丙醛(76 g, 549.9 mmol)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液，使其輕微回流。在環境溫度下攪拌混合物2 h。用冰浴冷卻反應物，且緩慢添加水(10.4 mL, 577.3 mmol)、接著添加氫氧化鈉水溶液(10.4 mL, 4 M, 41.60 mmol)、隨後添加水(31.2 mL, 1.732 mol)淬滅。將漿料經矽藻土過濾，用四氫呋喃洗滌且真空濃縮，得到3,3-二環丙基丙-1-醇(112 g, 73%)，¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 0.63 (dt, J = 8.8, 8.0, 5.1 Hz, 2H), 0.50 - 0.34 (m, 4H), 0.27 - 0.14 (m, 3H), 0.14 - 0.02 (m, 2H)。

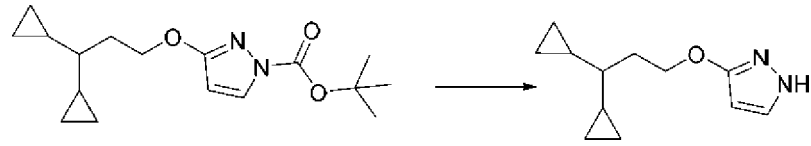
步驟-6：3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0293】 在氮氣下向含3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(36.5 g, 198.2 mmol)之四氫呋喃(450 mL)中添加3,3-二環丙基丙-1-醇(28.0 g, 199.7 mmol)及三苯基膦(57.0 g, 217.3 mmol)。向混合物逐滴添加DIAD (43.0 mL, 218.4 mmol)，使混合物逐漸放熱至45℃。添加後，在環境溫度攪拌混合物1 h。用己烷(450 mL)稀釋反應混合物，且真空移除大約50%溶劑，得到漿料。使用中孔玻璃料過濾漿料，且用己烷(3 × 50 mL)洗滌固體。真空濃縮濾液，得到琥珀色油狀物。將粗油狀物用二氯甲烷稀釋且進行750 g矽膠管柱層析，用0%至40%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離。收集兩個主要溶離份，第二溶離份為純產物。第一溶離份包含三苯基膦且進行750g矽膠管柱再層析，用0%至25%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離。合併來自第二管柱之產物與獲自第一管柱之產物，得到呈澄清油狀物之3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(39.0 g, 64%)。ESI-MS m/z計算值

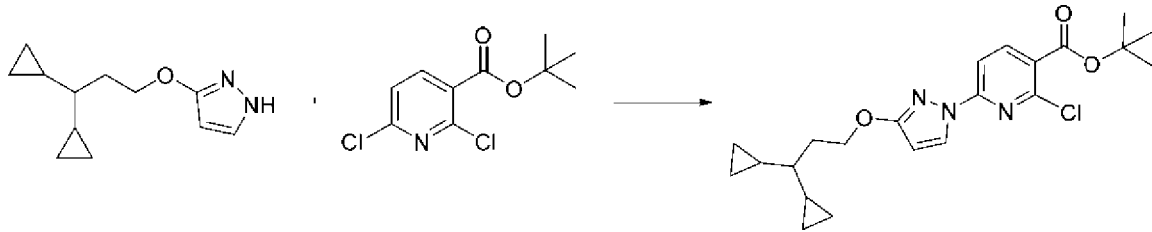
306.19434，實驗值307.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.26 min (LC方法B)。

步驟-7：3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸鹽)



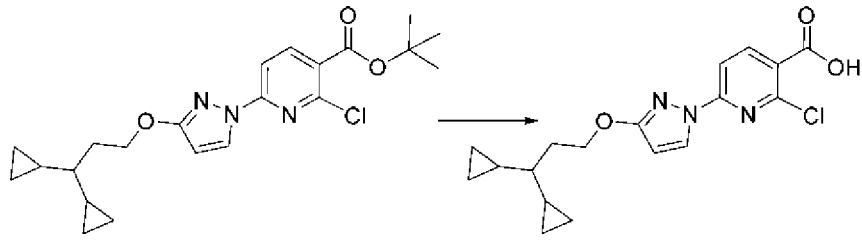
【0294】將3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(255 mg，0.8322 mmol)及三氟乙酸(325.0 μ L，4.218 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液攪拌2.5 h。真空移除揮發物，得到呈無色油狀物之3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸鹽) (266 mg，100%)，其直接用於下一反應中。ESI-MS m/z 計算值206.1419，實驗值207.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.59分鐘(LC方法A)。

步驟8：2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



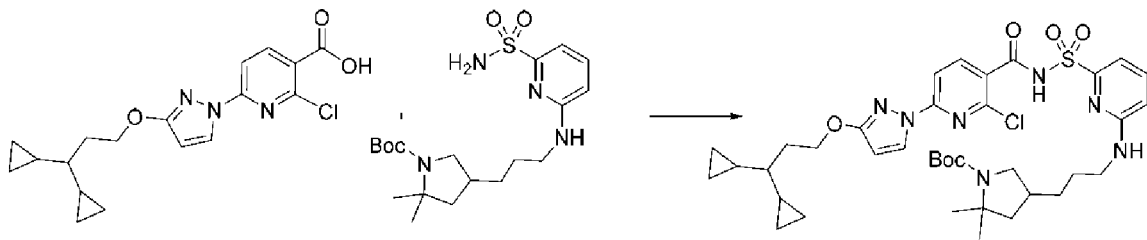
【0295】在室溫將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(220.0 mg，0.8867 mmol)、3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸鹽) (266.0 mg，0.8305 mmol)、碳酸鉀(230 mg，1.664 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(20 mg，0.1783 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之混合物攪拌15 h。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化殘餘物，得到呈無色油狀物之2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(245 mg，71%)。ESI-MS m/z 計算值417.18192，實驗值418.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.28 min (LC方法J)。

步驟9：2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0296】 在室溫將2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(245.0 mg, 0.5862 mmol)於三氟乙酸(500.0 μ L, 6.490 mmol)及二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液攪拌4 h。蒸發溶劑，且兩次將殘餘物溶解於四氫呋喃中且真空濃縮，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(204 mg, 96%)，其直接用於下一反應中。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.47 - 8.32 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.50 - 0.39 (m, 4H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.26 - 0.19 (m, 2H), 0.15 - 0.06 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 361.11932，實驗值362.3 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：0.8 min (LC方法A)。

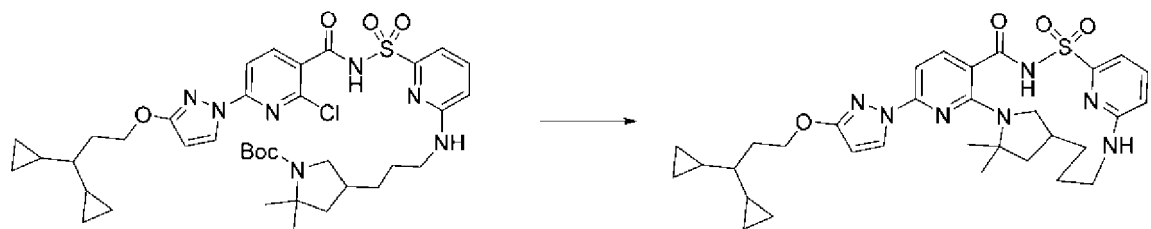
步驟-10：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0297】 向2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(505.1 mg, 1.382 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加羧基二咪唑(224.1 mg, 1.382 mmol)，且在50 $^{\circ}$ C攪拌混合物120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁

酯(380 mg, 0.9211 mmol)之四氫呋喃(5 mL), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(280.4 mg, 275.4 μ L, 1.842 mmol), 且在50°C加熱反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發。藉由矽膠層析, 使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化所得棕色殘餘物, 得到呈白色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(356 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.17 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.55 (tdd, J = 16.3, 10.8, 5.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 11H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.40 (m, 4H), 0.33 (ddd, J = 15.9, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 0.20 (dtd, J = 9.5, 4.9, 3.6 Hz, 2H), 0.14 - 0.04 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值755.3232, 實驗值756.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.6 min (LC方法L)。

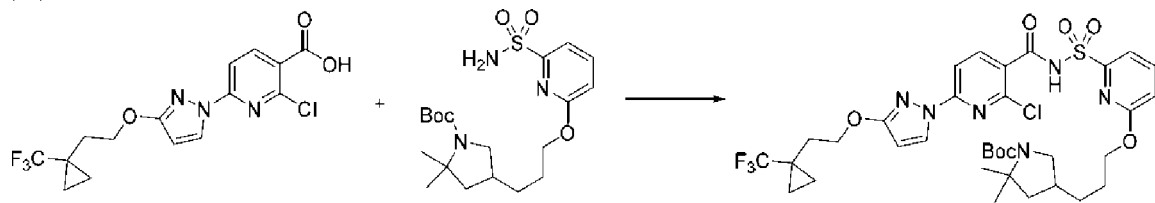
步驟-11: 8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物43)



【0298】 在室溫將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 0.4627 mmol)於二氯甲烷(2.917 mL)及三氟乙酸(527.6 mg, 354.1 μ L, 4.627 mmol)中之溶液攪拌4 h。真空移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，且收集有機層，並真空移除溶劑。將該物質溶解於二甲亞碲(17.50 mL)中，且添加3 Å分子篩、氟化銫(210.8 mg, 1.388 mmol)及碳酸鉀(191.8 mg, 1.388 mmol)，並在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS、使用經15.0 min自20%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸)，移動相B = 乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物43) (158 mg, 55%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 11H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.51 - 0.38

拌溶液中逐份添加氫化鈉(79.87 mg, 1.997 mmol) (注意：氣體析出)，且在室溫攪拌混合物20 min。隨後添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(175.9 mg, 0.9986 mmol)，且在室溫攪拌所得混合物2小時20分鐘，隨後添加氫化鈉(23.96 mg, 0.9984 mmol) (注意：氣體析出)，且將所得混合物攪拌20 min，接著倒入1 N檸檬酸中並用乙酸乙酯(2×)萃取。將有機溶離份合併，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成澄清油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該油狀物，得到2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(275.2 mg, 67%)。ESI-MS m/z 計算值413.19846，實驗值414.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.69 min (LC方法A)。

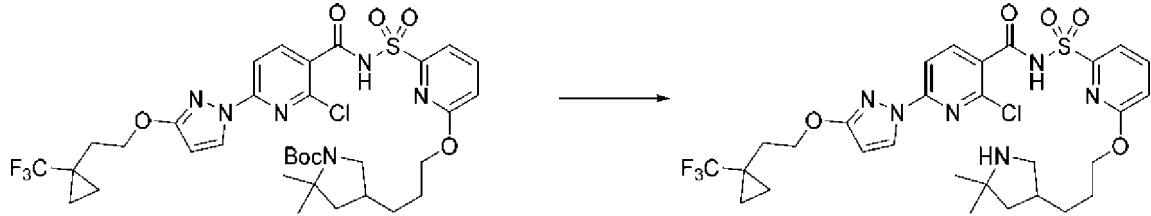
步驟2：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0300】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(96.86 mg, 0.2578 mmol)及羰基二咪唑(45.81 mg, 0.2825 mmol)合併於四氫呋喃(1.53 mL)中，且在50°C鬆蓋攪拌120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(193.8 mg, 0.2578 mmol)之四氫呋喃(2.04 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(80.81 mg, 79.38 μ L, 0.5308 mmol)，且在50°C加熱反應物16小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾

燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化。產物與一些雜質一起溶離。合併含有產物之溶離份，且藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度再純化，得到4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(64.7 mg, 33%)。ESI-MS m/z 計算值770.2476，實驗值771.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.94 min (LC方法A)。

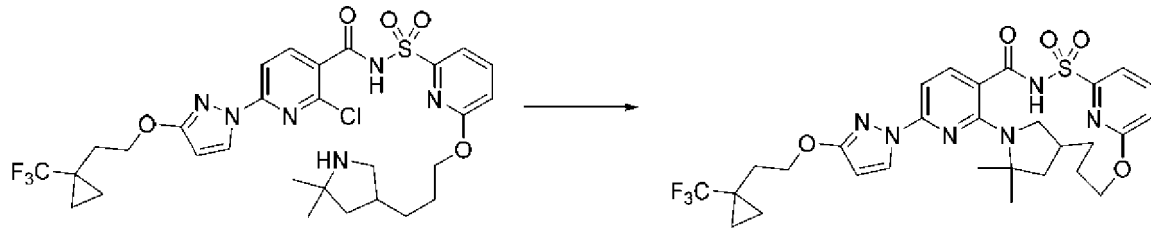
步驟3：2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0301】 將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(132.5 mg, 0.1718 mmol)溶解於二氯甲烷(578.2 μ L)中，且向混合物添加三氟乙酸(898.7 mg, 607.2 μ L, 7.882 mmol)，且在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中並分離各層。將有機層用少量鹽水洗滌，隨後乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成白色固體2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(110 mg, 95%)。ESI-MS m/z 計算值670.1952，實驗值671.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.64 min (LC方法A)。

步驟4：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四

碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物40)

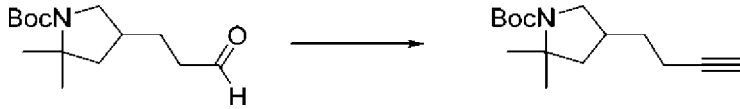


【0302】 向2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(126.6 mg, 0.1886 mmol)於二甲亞砷(5.063 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(130.3 mg, 0.9430 mmol)、氟化銫(34.38 mg, 0.2263 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋且加熱至150 °C, 持續6.5 h, 隨後冷卻至室溫並攪拌隔夜。隨後將混合物加熱至165°C, 持續90 min, 隨後冷卻至室溫, 用乙酸乙酯稀釋, 並用NH₄Cl/1 M檸檬酸之1:1飽和水溶液、接著用鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉), 過濾且濃縮成橙色油狀物, 藉由矽膠層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度(產物在達到100%乙酸乙酯後溶離)純化該油狀物, 得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物40) (58.2 mg, 48%)。ESI-MS m/z計算值634.2185, 實驗值635.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.29 min (LC方法B)。

步驟5: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物48)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-

硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得粗物質。自中壓矽膠層析(330 g矽膠管柱，5至35%乙酸乙酯/己烷，經35 min)純化粗產物，得到呈澄清黏稠物質之所要2,2-二甲基-4-(3-側氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.96 g，77%)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 10.7 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.95 (ddt, J = 17.2, 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.66 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 1.31 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值255.18344，實驗值256.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.57 min (LC方法B)。

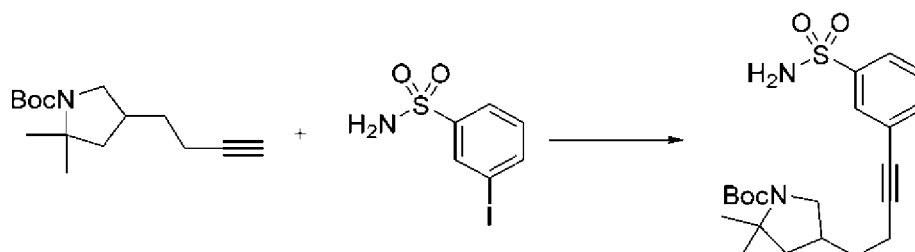
步驟2：4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0305】 在0℃向2,2-二甲基-4-(3-側氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.33 g，5.208 mmol)於甲醇(31 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.62 g，11.72 mmol)，接著逐滴添加(1-二甲氧基磷醯基-2-側氧基-亞丙基)-亞胺基-鉍(12.5 mL，10% w/v，6.473 mmol)。完成添加後，使混合物升溫至室溫並攪拌4 h。減壓移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用碳酸氫鈉飽和水溶液(1×)洗滌。用乙酸乙酯反萃取水層兩次，且將有機層合併，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成澄清油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化該油狀物，得到呈澄清油狀物之4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.15 g，88%)。ESI-MS m/z計算值251.18852，實驗值252.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.96 min。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 - 3.56 (m, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.95 -

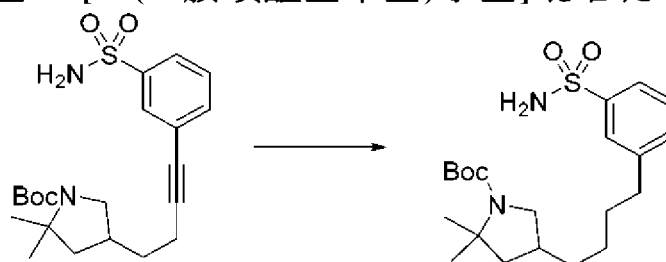
1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 13H), 1.30 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H)。

步驟3：2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



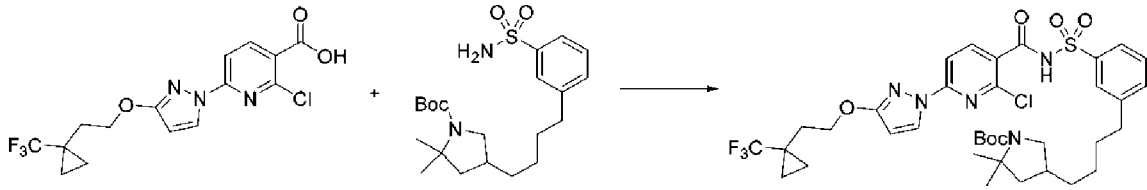
【0306】 於小瓶中使氮氣鼓泡通過3-碘苯磺醯胺(308.0 mg, 1.088 mmol)、4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(156.3 mg, 0.6218 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26.19 mg, 0.03731 mmol)、碘化亞銅(11.84 mg, 0.06218 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(1.563 mL)，持續5 min，隨後添加*N*-異丙基丙-2-胺(69.21 mg, 95.86 μL , 0.6840 mmol)，且密封小瓶並在50℃攪拌2.5 h，隨後冷卻至室溫並攪拌隔夜。冷卻至室溫且倒入水(200 mL)中，且用二氯甲烷(2×100 mL)萃取，合併有機層，用水(2×100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾且濃縮成橙色油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化該油狀物，得到呈黃色油狀物之2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(307.9 mg, 92%)。ESI-MS m/z 計算值406.19263，實驗值407.2 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：0.71 min (LC方法A)。

步驟4：2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0307】向2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(307.9 mg, 0.5744 mmol)添加氧化鉑(65.20 mg, 0.2871 mmol), 接著添加EtOH (2.188 mL), 且使氮氣鼓泡通過混合物, 持續1 min, 接著使氮氣鼓泡通過混合物, 持續5 min。隨後在氮氣氣球下將混合物封蓋並攪拌3 h。用氮氣吹掃, 添加矽藻土, 攪拌1 min, 隨後經矽藻土墊過濾。將濾液濃縮成橙色油狀物2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(320.4 mg, 82%), 其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值410.22394, 實驗值411.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.73 min (LC方法A)。

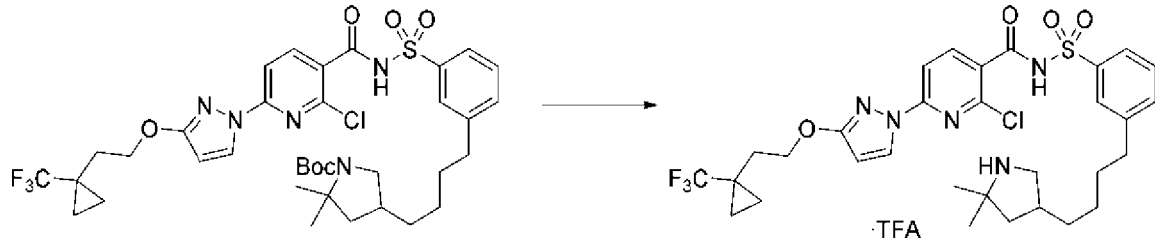
步驟5: 4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0308】在20 mL小瓶中, 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(95.96 mg, 0.2554 mmol)及羰基二咪唑(41.41 mg, 0.2554 mmol)合併於四氫呋喃(1.00 mL)中, 且在50°C鬆蓋攪拌120 min。隨後添加含2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(69.9 mg, 0.1703 mmol)之四氫呋喃(1.338 mL), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(50.93 μ L, 0.3406 mmol), 且在50°C加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 隨後藉由矽膠層析, 使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化, 得到呈白色固體之4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(110.5 mg, 84%)。ESI-MS m/z 計算值767.27313, 實驗值768.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.95 min (LC方法A)。

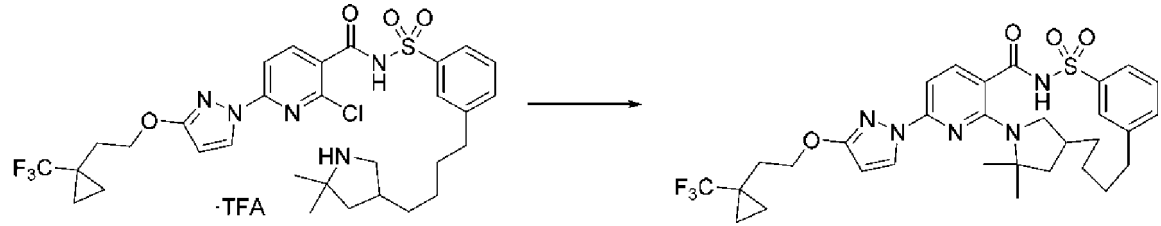
步驟6: 2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



【0309】 將4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(110.5 mg, 0.1438 mmol)溶解於二氯甲烷(482.2 μ L)中, 且向混合物添加三氟乙酸(508.3 μ L, 6.598 mmol)並在室溫攪拌40 min。將混合物減壓濃縮至乾燥, 溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中並分離各層。用氯化銨飽和水溶液中和水層且用乙酸乙酯萃取。將有機溶離份乾燥(硫酸鈉), 過濾且濃縮成橙色油狀物, 其經過濾且使用逆相HPLC-MS方法, 使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 $\times$ 30 mm, 5 μ m粒徑)(pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自1至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸), 移動相B = 乙腈, 流速= 50 mL/min, 注入體積= 950 μ L, 且管柱溫度= 25 $^{\circ}$ C)純化, 得到2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (104.5 mg, 93%)。ESI-MS m/z 計算值667.2207, 實驗值668.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.67 min (LC方法A)。

步驟7: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-

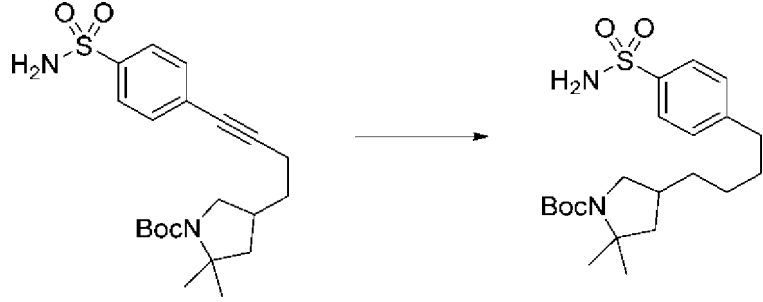
基)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11-三 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物53)



【0310】 向2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺三氟乙酸鹽(112.5 mg, 0.1438 mmol)於二甲亞砷(4.499 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(119.2 mg, 0.8625 mmol)、氟化銫(26.22 mg, 0.1726 mmol)及少量 3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至165℃，持續6 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成橙色油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該油狀物，得到呈黃色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11-三 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物53) (46.5 mg, 51%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.82 (td, *J* = 13.9, 12.7, 6.0 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 3H), 0.90 - 0.86 (m, 2H), 0.72 (s, 1H)。 ESI-MS *m/z*計算值631.244，實驗值632.1 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.44 min (LC方法B)。

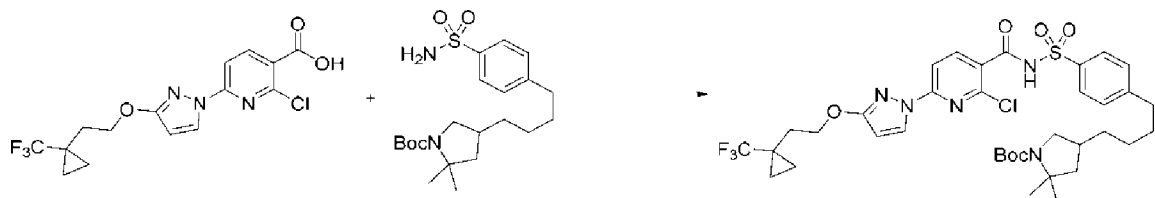
min，隨後添加*N*-異丙基丙-2-胺(69.21 mg，95.86 μ L，0.6840 mmol)，且密封小瓶並在50°C攪拌75 min，隨後冷卻至室溫並攪拌隔夜。冷卻至室溫並倒入水(200 mL)中，且用二氯甲烷(2 $\times$ 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 $\times$ 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾且濃縮成橙色油狀物，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化該油狀物，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(192.5 mg，76%)。ESI-MS m/z 計算值406.19263，實驗值407.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.71 min (LC方法A)。

步驟2：2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



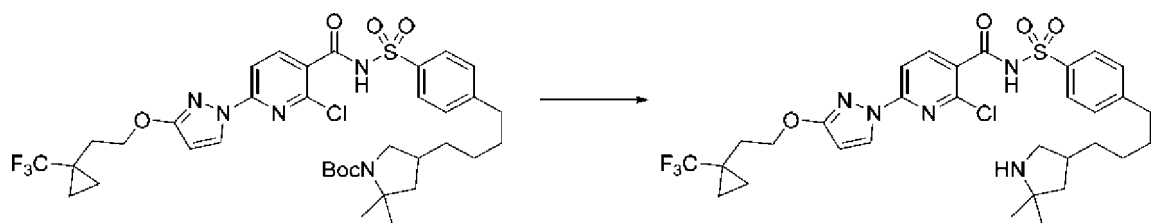
【0312】 向2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(192.5 mg，0.4735 mmol)添加氧化鈹(53.75 mg，0.2367 mmol)，接著添加EtOH (1.804 mL)，且使氮氣鼓泡通過混合物，持續1 min，接著使氫氣鼓泡通過混合物，持續5 min。隨後在氫氣氣球下將混合物封蓋並攪拌3 h。用氮氣吹掃，添加矽藻土，攪拌1 min，隨後經矽藻土墊過濾。將濾液濃縮成灰白色固體2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(179.5 mg，92%)。ESI-MS m/z 計算值410.22394，實驗值411.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.75 min (LC方法A)。

步驟3：4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



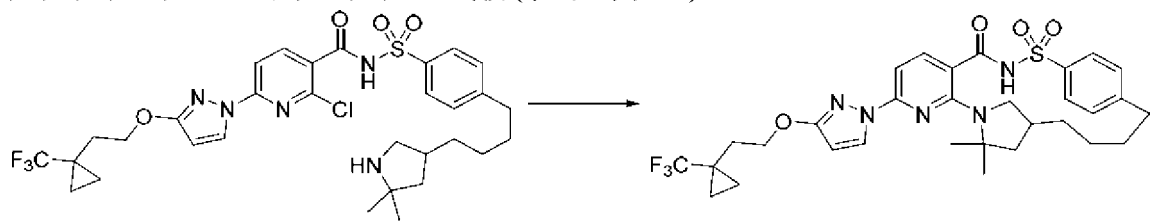
【0313】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(164.3 mg，0.4372 mmol)及羰基二咪唑(77.70 mg，0.4792 mmol)合併於四氫呋喃(2.576 mL)中，且在50℃鬆蓋攪拌120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(179.5 mg，0.4372 mmol)之四氫呋喃(3.436 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(137.0 mg，134.6 μ L，0.9002 mmol)，且在50℃加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，蒸發，隨後使用逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 × 30 mm，5 μ m粒徑) (pn：00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速= 50 mL/min，注入體積= 950 μ L，且管柱溫度= 25℃)純化。合併所欲產物之溶離份，且減壓移除乙腈。隨後將該物質用乙酸乙酯稀釋且用碳酸氫鈉飽和水溶液(1×)及鹽水(1×)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮，以提供4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(132.8 mg，40%)，即澄清油狀物。ESI-MS m/z計算值767.27313，實驗值768.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.96 min (LC方法A)。

步驟4：2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0314】 將4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(132.8 mg, 0.1729 mmol)溶解於二氯甲烷(579.5 μ L)中，且向混合物添加三氟乙酸(904.5 mg, 611.1 μ L, 7.933 mmol)，且在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中並分離各層。乾燥有機層(硫酸鈉)，過濾且濃縮成白色固體2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(99.8 mg, 86%)。ESI-MS m/z 計算值667.2207，實驗值668.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.66 min (LC方法A)。

步驟5：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2,2,4-三酮(化合物52)



【0315】 向2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(99.8 mg, 0.1494 mmol)於二甲亞砷(3.991 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(103.2 mg, 0.7470 mmol)、氟化銫(27.24 mg, 0.1793 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至155°C隔夜。冷卻至室溫，用乙酸乙酯

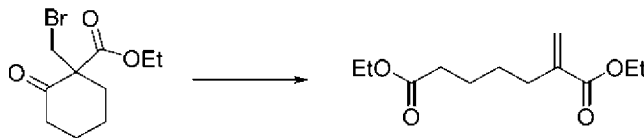
【0316】藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 10 mm管柱，5μm粒徑)以及25%乙腈/甲醇(90:10)/75%二氧化碳移動相(10 mL/min，經6.0 min) (注入體積= 70 μL 24 mg/mL於85%乙腈/甲醇(90:10)/15%二甲亞砷中之溶液)對外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(21.9 mg，0.03411 mmol)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物54) (10.01 mg，92%)；ESI-MS m/z計算值631.244，實驗值632.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.44 min (LC方法B)，及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物55) (8.59 mg，80%)；¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (dt, J = 13.4, 6.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.39 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.02 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 0.96 (td, J =

亞礨中之溶液)對外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(41.7 mg, 0.06575 mmol)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物56) (20.2 mg, 97%)；ESI-MS m/z 計算值631.244，實驗值632.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.44 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物57) (15.9 mg, 75%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞礨-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 3H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.83 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 0.97 - 0.95 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.90 (s, 2H), 0.72 (s, 1H)。ESI-MS m/z 計算值631.244，實驗值632.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.43 min (LC方法B)。

實例16：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物63)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -

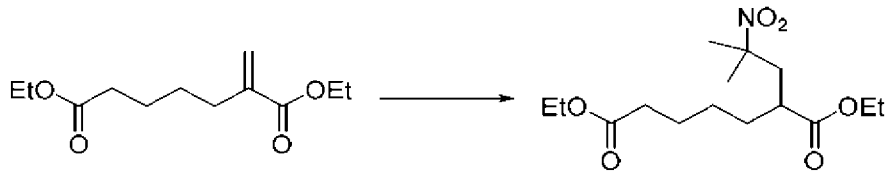
52%)。純度藉由¹H NMR經測定為大約80%。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.15 (m, 2H), 3.88- 3.50 (dd, 2H), 2.75-2.64 (dd, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.30-2.17 (p, 2H), 2.10-1.75 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 3H)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2：2-亞甲基庚二酸二乙酯



【0319】 在室溫將1-(溴甲基)-2-側氧基-環己甲酸乙酯(68 g, 258 mmol)及碳酸鉀(71.4 g, 517 mmol)於乙醇(600 mL)中之漿料攪拌16 h。過濾所得混合物，丟棄固體，且濃縮濾液並藉由矽膠層析，使用0至15%己烷/乙酸乙酯梯度純化，以獲得呈澄清油狀物之2-亞甲基庚二酸乙酯(45.2 g, 77%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H), 2.35-2.15 (t, 4H), 1.73-1.40 (m, 4H), 1.29-1.07 (m, 6H)。ESI-MS m/z計算值228.29，實驗值229.0 (M+1)⁺。滯留時間：4.97 min (LC方法Q)。

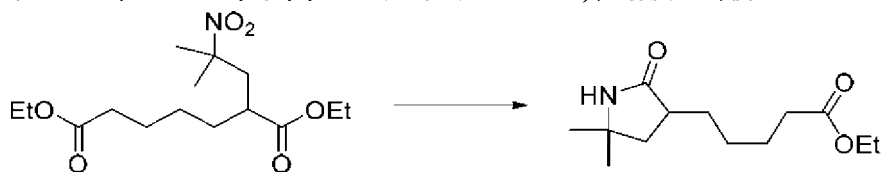
步驟3：2-(2-甲基-2-硝基-丙基)庚二酸二乙酯



【0320】 在85℃將2-亞甲基庚二酸二乙酯(48.6 g, 213 mmol)、2-硝基丙烷(58 mL, 639 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.2 mL, 21 mmol)之混合物加熱五小時。濃縮混合物且藉由矽膠層析，使用0至15%己烷/乙酸乙酯梯度純化，以獲得呈澄清油狀物之2-(2-甲基-2-硝基-丙基)庚二酸二乙酯(58 g, 85%)。ESI-MS m/z計算值317.38，實驗值

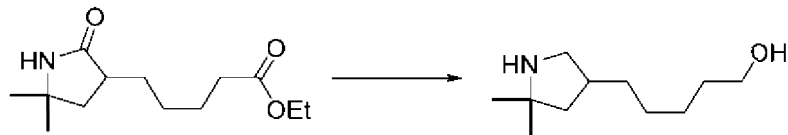
318.1 (M+1)⁺。滯留時間：5.19 min (LC方法Q)。

步驟4：5-(5,5-二甲基-2-側氧基-吡咯啉-3-基)戊酸乙酯



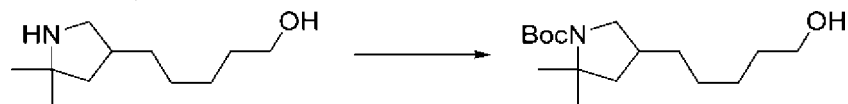
【0321】 向2-(2-甲 基-2-硝 基-丙 基)庚 二 酸 二 乙 酯(19 g, 59.8 mmol)於乙醇(400 mL)中之溶液中添加雷氏鎳漿料(9 g)，且於2巴之氫氣下於巴爾反應器中將所得混合物加熱至80℃，持續22 h。將矽藻土(50 g)添加至反應器中，且過濾混合物。丟棄固體且真空濃縮濾液，以獲得呈淺色油狀物之5-(5,5-二甲基-2-側氧基-吡咯啉-3-基)戊酸乙酯(13.2 g, 91% 產率)。ESI-MS m/z 計算值241.33，實驗值242.1 (M+1)⁺。滯留時間：3.79 min (LC方法Q)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟5：5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊-1-醇



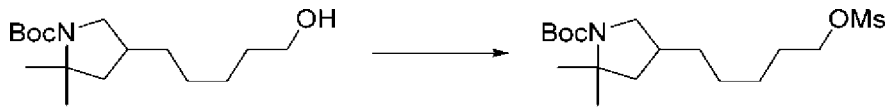
【0322】 向5-(5,5-二甲基-2-側氧基-吡咯啉-3-基)戊酸乙酯(13.2 g, 54.7 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中逐份添加氫化鋰鋁(6.2 g, 164.1 mmol)，隨後使所得漿料在氮氣氛圍下回流17 h。用硫酸鈉飽和水溶液(50 mL)小心淬滅混合物且過濾。丟棄固體且將水相分離並丟棄。濃縮有機相，以獲得呈淺黃色油狀物之5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-戊-1-醇(8.8 g)。ESI-MS m/z 計算值185.31，實驗值186.3 ($M+1$)⁺。滯留時間：1.98 min (LC方法Q)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟6：4-(5-羥戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0323】向5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)-戊-1-醇(27.0 g, 145.7 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(24.5 g, 291.4 mmol)於水(150 mL)中之溶液，接著添加二碳酸二第三丁酯(31.8 g, 145.7 mmol)。在室溫攪拌所得非均質混合物兩小時。分離各相且丟棄水相。真空濃縮有機相且藉由矽膠層析，使用0至45%己烷/乙酸乙酯梯度純化，以獲得呈澄清油狀物之4-(5-羥戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(32.0 g, 77%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (q, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.37 (q, 2H), 2.75 (q, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.43-1.17 (m, 23H)。ESI-MS m/z計算值285.43，實驗值286.4 (M+1)⁺。滯留時間：5.20 min (LC方法Q)。

步驟7：2,2-二甲基-4-(5-甲基磺醯基氧基戊基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0324】在冰水浴中冷卻4-(5-羥戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.5 g, 36.8 mmol)及三乙胺(10.3 mL, 73.6 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。隨後經15 min時段逐滴添加甲磺醯氯(3.2 mL, 40.5 mmol)，且於冰浴中攪拌所得混合物一小時。用碳酸氫鈉飽和溶液(50 mL)淬滅反應物。丟棄水相且濃縮有機相，以獲得呈黃色油狀物之2,2-二甲基-4-(5-甲基磺醯基氧基戊基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(13.3 g, 99%)。ESI-MS m/z計算值363.16，實驗值364.3 (M+1)⁺。滯留時間：5.77 min 粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中(LC方法Q)。

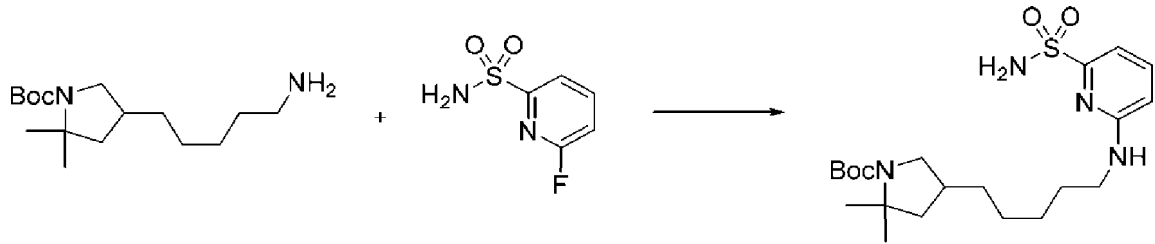
步驟8：4-(5-氨基戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0325】在50 °C將2,2-二甲基-4-(5-甲基磺醯基氧基戊基)吡咯啉-1-
第 335 頁(發明說明書)

甲酸第三丁酯(13.3 g, 36.6 mmol)於四氫呋喃(275 mL)及28%氫氧化銨水溶液(275 mL)中之溶液攪拌24 h。真空移除四氫呋喃及氨，且用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取剩餘水相，且將經合併之有機物濃縮成油狀物並藉由矽膠層析，使用0至15%二氯甲烷/甲醇(0.25%氫氧化銨)梯度純化，獲得呈淺色油狀物之4-(5-胺基戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.4 g, 52%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (q, 1H), 2.75 (q, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.43-1.10 (m, 23H)。ESI-MS m/z計算值284.45，實驗值285.4 (M+1)⁺。滯留時間：4.07 min (LC方法Q)。

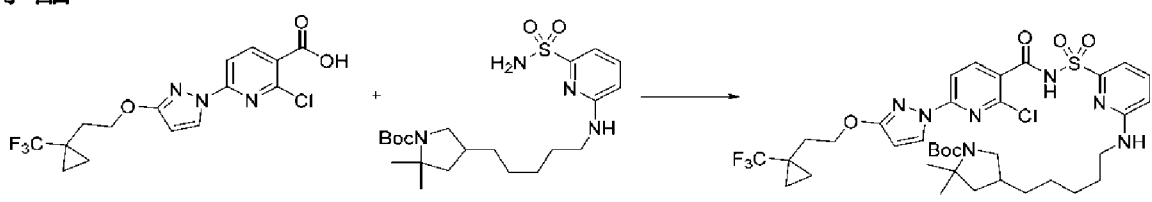
步驟9：2,2-二甲基-4-[5-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0326】 向100 mL圓底燒瓶中裝入4-(5-胺基戊基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.028 g, 3.614 mmol)、6-氟吡啶-2-磺醯胺(636 mg, 3.610 mmol)及無水二甲亞碲(10 mL)。添加碳酸鉀(519 mg, 3.755 mmol)(剛於研鉢中碾磨)，且在100°C攪拌混合物20 h。冷卻下來後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應物並倒入氯化銨飽和水溶液(50 mL)中。分離兩相。用乙酸乙酯(20 mL)萃取水相且用鹽水(40 mL)洗滌經合併之萃取物。經硫酸鈉及蒸發乾燥後，藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯(0至100%，經30 min)/己烷之梯度純化殘餘物。收集純溶離份，且蒸發溶劑，得到呈白色固體泡沫之2,2-二甲基-4-[5-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.184 g, 74%)。ESI-MS m/z計算值440.24573，實

驗值441.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.86 min (LC方法B)。

步驟10：4-[5-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

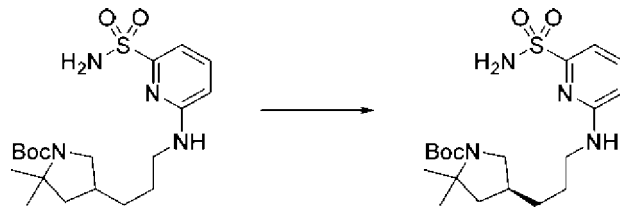


【0327】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(19.8 mg，0.8511 mmol)及羰基二咪唑(138.0 mg，0.8511 mmol)合併於四氫呋喃(3.588 mL)中，且在50℃鬆蓋攪拌120 min。隨後添加含2,2-二甲基-4-[5-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.5674 mmol)之四氫呋喃(4.785 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(169.7 μL，1.135 mmol)，且在50℃加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，得到4-[5-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(416.8 mg，92%)。ESI-MS m/z計算值797.2949，實驗值798.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

步驟11：2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊基胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

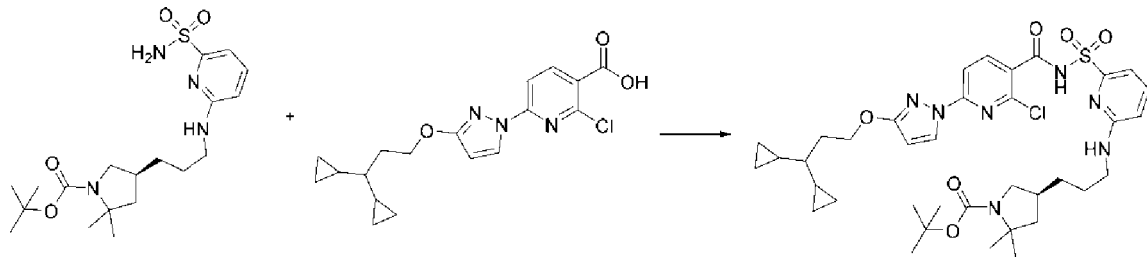
醯胺(361 mg, 0.4736 mmol)於二甲亞砜(13.22 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(392.6 mg, 2.841 mmol)、氟化銫(86.33 mg, 0.5683 mmol)及少量3 Å 分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至165°C，持續16 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成422 mg茶色非晶形固體，藉由SFC層析，使用LUX 3 (250 × 21 mm管柱，5µm粒徑)以及60%甲醇(20mM NH₃添加劑)/40%二氧化碳移動相(30 mL/min)對該固體進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物63) (74.4 mg, 47%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.69 (bs, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (dd, *J* = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 26.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H), ESI-MS *m/z*計算值661.2658，實驗值662.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.29 min (LC方法B)，及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物64) (79.2 mg, 50%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲

1-甲酸第三丁酯



【0330】 藉由SFC層析，使用ChiralPak IG (250 × 21.2 mm管柱，5μm粒徑)以及40%甲醇/60%二氧化碳移動相(70 mL/min，經11.0 min)(注入體積= 500 μL的32 mg/mL於甲醇中之溶液)對外消旋2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(7 g，16.97 mmol)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一峰的(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.4481 g，99%)。ESI-MS m/z 計算值412.21442，實驗值413.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.63 min (LC方法A)。

步驟2：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

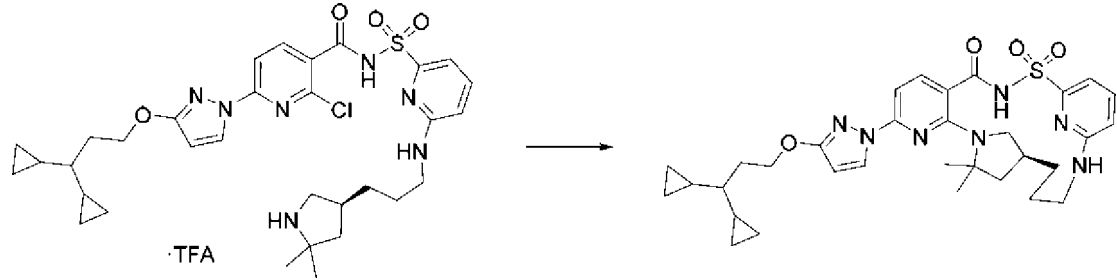


【0331】 部分A：向含2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(8.9 g，24.60 mmol)之四氫呋喃(80 mL)緩慢添加羰基二咪唑(4.4 g，27.14 mmol)。在環境溫度攪拌混合物1小時。

【0332】 部分B：向含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.1 g，24.48 mmol)之四氫呋喃

基丙氧基)吡啶-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (22.6 g, 133%, 產物混雜有殘餘甲苯及三氟乙酸)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (dq, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 3.24 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 11.8, 10.8, 6.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 3H), 1.61 - 1.28 (m, 8H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 0.69 (qt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 3H), 0.34 - 0.25 (m, 1H), 0.25 - 0.14 (m, 2H), 0.11 - 0.00 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值655.27075, 實驗值656.3 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 1.71 min (LC方法B)。

步驟4: (14*S*)-8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物66)



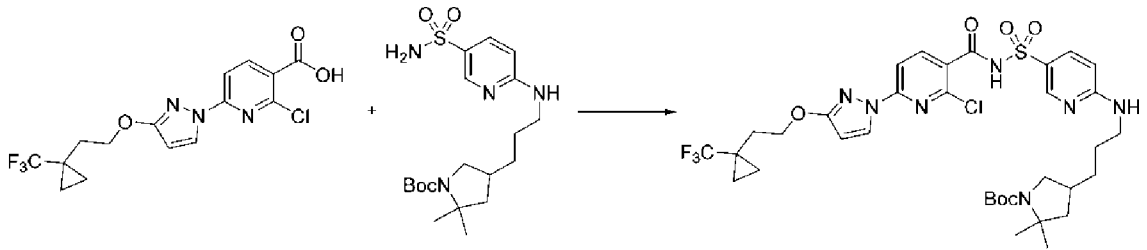
【0334】 向2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (17.5 g, 22.72 mmol)於NMP (300 mL)中之溶液中添加碳酸鉀 (15.3 g, 110.7 mmol), 接著添加氟化銫(3.8 g, 25.02 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。在150℃加熱混合物20小時。將反應混合物冷卻至室

溫，添加至水(1200 mL)(使用用冰浴冷卻之5 L燒瓶)且藉由小心添加鹽酸(20 mL, 6 M, 120.0 mmol)並接著添加固體檸檬酸(45 g, 234.2 mmol)來及。在冰浴中攪拌混合物1小時。藉由過濾，使用中孔玻璃料(減緩過濾)收集固體，且將濕濾餅溶解於乙酸乙酯(1,000 mL)中且用500 mL鹽水洗滌。分離水相，且將有機相經硫酸鎂乾燥，經矽藻土過濾且真空濃縮，得到淡黃色泡沫。將粗產物用乙腈稀釋並分成3個相等體積(15 mL)，且進行C₁₈ 415 g逆相管柱層析，用50至100%乙腈/水溶離，得到(14*S*)-8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物66) (8.91 g, 63%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 0.67 (dt, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 0.47 - 0.33 (m, 4H), 0.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.20 (dd, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 2H), 0.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值619.29407，實驗值620.3 (M+1)⁺；滯留時間：10.3 min (LC方法F)。

實例18：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.2.2.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物72)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-

磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(347 mg, 54%)。
ESI-MS m/z 計算值412.21442, 實驗值413.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.52 min (LC方法A)。

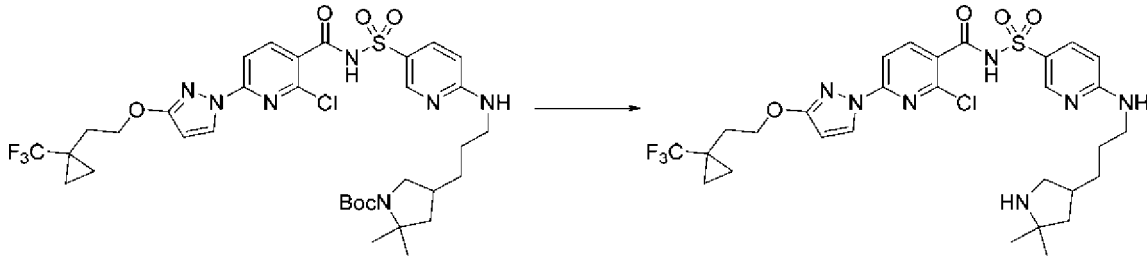
步驟2: 4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0336】 在20 mL小瓶中, 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(474.2 mg, 1.262 mmol)及羰基二咪唑(204.6 mg, 1.262 mmol)合併於四氫呋喃(4.979 mL)中並在50°C鬆蓋攪拌120 min。隨後添加含2,2-二甲基-4-[3-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(347 mg, 0.8411 mmol)之四氫呋喃(6.642 mL), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(251.6 μ L, 1.682 mmol), 且在50°C加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 隨後藉由矽膠層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化, 得到純產物以及混合溶離份。濃縮混合溶離份並使用逆相HPLC-MS方法, 使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 $\times$ 30 mm, 5 μ m粒徑)(pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸), 移動相B = 乙腈, 流速= 50 mL/min, 注入體積= 950 μ L, 且管柱溫度= 25°C)再純化。合併來自逆相製備型純化之純

溶離份，且藉由旋轉蒸發移除乙腈。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用少碳酸氫鈉量飽和水溶液洗滌，隨後乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成白色固體，將其與來自矽膠管柱之純產物合併，得到呈白色固體之4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(539.2 mg，83%)。ESI-MS m/z 計算值769.2636，實驗值770.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.84 min (LC方法A)。

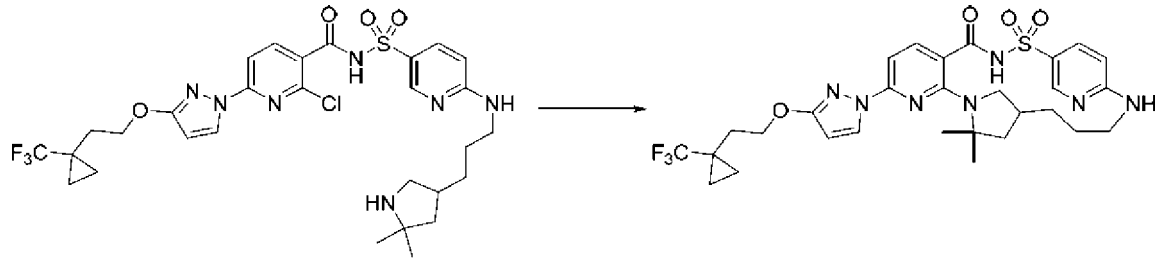
步驟3：2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0337】 將4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(539.2 mg, 0.7000 mmol)溶解於二氯甲烷(2.353 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(2.474 mL，32.11 mmol)並在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中，且分離各層(產物在此等條件下於乙酸乙酯中之溶解度不良，添加一些甲醇有所幫助，需要蒸發有機層而無需使用固體乾燥劑。)。藉由旋轉蒸發濃縮有機層，接著真空乾燥，得到呈灰白色固體之2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(423.3 mg，90%)。ESI-MS m/z 計算值669.2112，實驗值670.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.56 min (LC方法

A)。

步驟4：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物62)



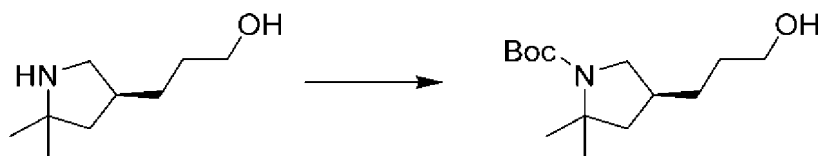
【0338】向2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(423.3 mg, 0.6317 mmol)於二甲亞碲(16.93 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(523.8 mg, 3.790 mmol)、氟化銫(115.1 mg, 0.7577 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至165℃，持續16 h。升溫至175℃並攪拌3 h，隨後冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成500 mg茶色非晶形固體，其經過濾並使用逆相HPLC-MS方法、使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈(2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM 鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速=50 mL/min，注入體積= 950 μL，且管柱溫度=25℃)經純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物62) (24.2 mg, 6%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s,

四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物72) (6.34 mg, 78%); ESI-MS m/z 計算值633.2345, 實驗值634.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.08 min (LC方法B), 及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.2.2.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物73) (5.54 mg, 68%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 3H), 1.34 (s, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。 ESI-MS m/z 計算值633.2345, 實驗值634.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.08 min (LC方法B)。

實例19: 製備(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77)

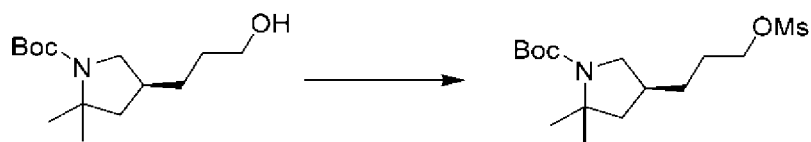
J-Kem溫度探針/控制器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入氫化鋰鋁丸粒(46.53 g, 1.226 mmol)。隨後向容器中裝入四氫呋喃(500 mL, 20 mL/g)。開始攪拌且鍋溫經記錄為20℃。將混合物在室溫攪拌0.5 h以使丸粒溶解。所得灰色懸浮液之鍋溫經記錄為24℃。向加料漏斗中裝入(3*S*)-3-(3-羥丙基)-5,5-二甲基-吡咯啉-2-酮(60 g, 350.4 mmol)於四氫呋喃(600 mL)中之溶液，且經90 min逐滴添加澄清淺黃色溶液。需要略微加熱以進入溶液。完成添加後，所得淺灰色懸浮液之鍋溫經記錄為24℃。隨後將混合物加熱鍋溫65℃，且將該條件維持72 h。此時反應混合物之分析指示仍剩餘一些殘餘起始物質且產物形成無變化。接著，在此時停止反應。移除加熱套，且為容器裝配冷卻浴。用碎冰/水冷卻浴將懸浮液冷卻至0℃，且隨後藉由極緩慢地逐滴添加水(46.53 mL)、之後添加15 wt%氫氧化鈉溶液(46.53 mL)並接著在最後用水(139.59 mL)來淬滅。所得白色懸浮液之鍋溫經記錄為5℃。移除冷卻浴，且再次為容器裝配加熱套。使懸浮液升溫至60℃且將該條件維持30 min。經由具有25 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗真空過濾溫熱懸浮液。隨後用60℃四氫呋喃(2 × 350 mL)置換洗滌濾餅並接著抽吸30 min。減壓濃縮澄清濾液以提供澄清淡黃色黏稠油狀物(55 g, 0.349 mol, 99%產率)作為所要產物，即3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙-1-醇(55 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.95 (dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.69 (dd, *J* = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 5H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

步驟3：(4*S*)-4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



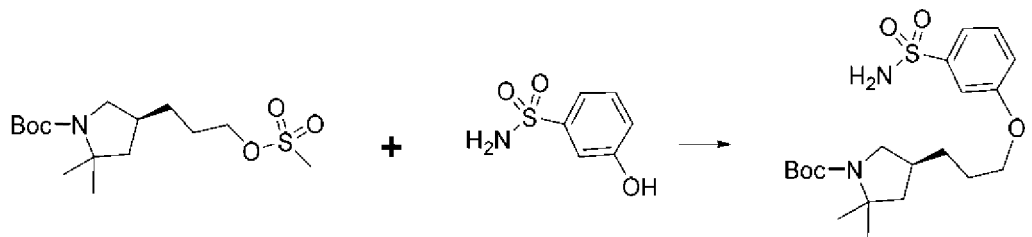
【0342】 1 L 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、冷卻浴、加料漏斗、J-Kem溫度探針及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙-1-醇(25 g, 159.0 mmol)及二氯甲烷(250 mL)，從而提供澄清淡黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向冷卻浴中裝入碎冰/水且使鍋溫降至0℃。向加料漏斗中裝入三乙胺(22.16 g, 159.0 mmol)，其經5 min相繼無摻雜地逐滴添加。未觀測到放熱。隨後向加料漏斗中裝入溶解於二氯甲烷(150 mL)中之二碳酸二第三丁酯(31.32 g, 143.5 mmol)。隨後經30 min逐滴添加澄清淺黃色溶液，產生輕微氣體析出。未觀測到放熱。移除冷卻浴，且使所得澄清淡黃色溶液升溫至室溫並在室溫繼續攪拌3 h。將反應混合物轉移至分液漏斗且用水分配(75 mL)。將有機物移除且用氯化鈉飽和溶液(75 mL)洗滌，經硫酸鈉(150 g)乾燥並接著經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供澄清淡黃色油狀物(45 g)作為所要粗產物。藉由矽膠管柱急驟層析(含二氯甲烷之液體負載)，經60 min用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化該物質，收集50 mL溶離份。合併所要產物溶離份且減壓濃縮，以提供(4S)-4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(39 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 18H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值 257.1991，實驗值258.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.55 min (LC方法B)。

步驟4：(4S)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



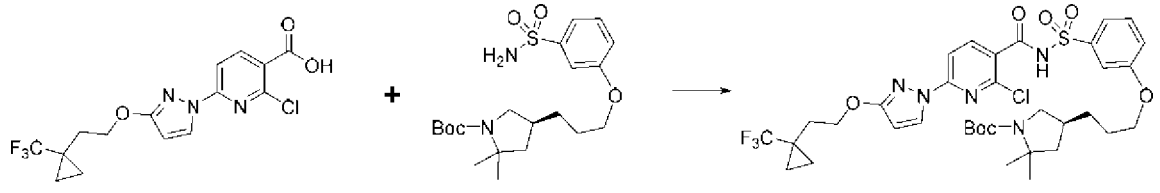
【0343】 500 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、冷卻浴、加料漏斗、J-Kem溫度探針及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入(4*S*)-4-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 g, 97.14 mmol)及二氯甲烷(250 mL)，從而提供澄清無色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向冷卻浴中裝入碎冰/水且使鍋溫降至0℃。向加料漏斗中裝入三乙胺(17.60 g, 126.3 mmol)，其經5 min無摻雜地逐滴添加。未觀測到放熱。隨後向加料漏斗中裝入甲磺醯氯(8.277 mL, 106.9 mmol)，其經15 min無摻雜地逐滴添加，產生淡黃色懸浮液且使得放熱至4℃。當藉由LC/MS之分析指示起始物質完全耗盡時，繼續在< 5℃攪拌混合物1 h。進一步用二氯甲烷(200 mL)稀釋反應混合物並接著倒入氯化銨飽和溶液(250 mL)中。隨後將雙相混合物轉移至分液漏斗。移除有機物，用氯化鈉飽和溶液(150 mL)洗滌，經硫酸鈉(150 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供呈澄清琥珀色油狀物之(4*S*)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(29 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.90 (td, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 1.66 (ddd, *J* = 15.8, 7.6, 4.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.22 (m, 20H)。ESI-MS *m/z*計算值335.17664，實驗值336.1 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.74 min (LC方法B)。

步驟5：(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



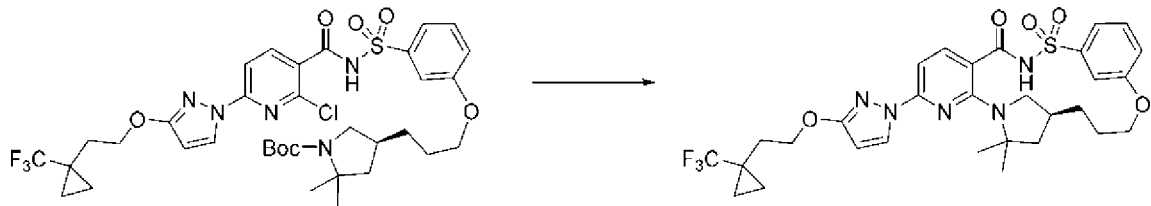
【0344】 在100 mL燒瓶中添加3-羥基苯磺醯胺(750 mg，4.331 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)。在室溫向混合物添加碳酸鉀(1.8 g，13.02 mmol)及(4*S*)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，4.471 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌48 h，隨後加熱至 50 °C，持續5 h。隨後將混合物倒入1 N檸檬酸中且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併有機溶離份，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成黃色油狀物，經由矽膠管柱層析(80公克管柱)，使用100%己烷至65%乙酸乙酯/己烷之梯度純化該油狀物，得到呈淡黃色泡沫之(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(868 mg，49%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 17.4, 7.1 Hz, 1H), 2.81 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.46 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 10.4 Hz, 12H), 1.25 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值412.2032，實驗值413.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.86 min (LC方法E)。

步驟6：(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0345】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(342 mg, 0.9102 mmol)羰基二咪唑(148 mg, 0.9127 mmol)合併於四氫呋喃(5.5 mL)中且在50°C攪拌1 h。隨後添加(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg, 0.6060 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(230 μ L, 1.538 mmol)，且在50°C加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且隨後經由矽膠層析(40公克管柱)，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(368 mg, 79%)。ESI-MS m/z 計算值769.2524，實驗值770.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.12 min (LC方法G)。

步驟7：(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77)



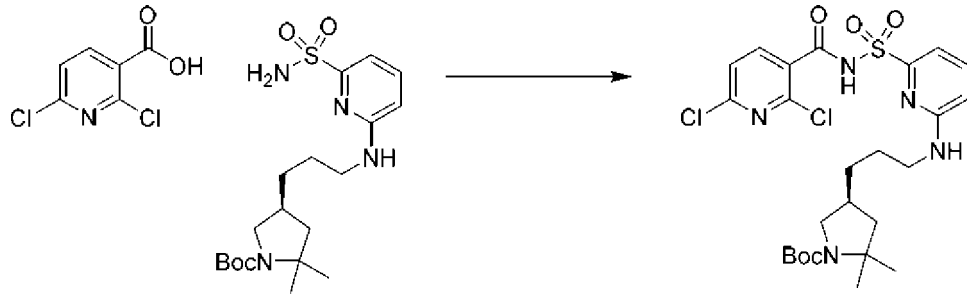
【0346】 部分A：將(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(368 mg, 0.4778 mmol)溶解於二氯甲烷(7.6 mL)中，且向混合物添加鹽酸(4 M於二噁烷中) (4.0 mL, 4 M, 16.00 mmol)並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，隨後添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL)，使pH為約10。將有機層用乙酸乙酯(2

× 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸乾。

【0347】 部分B：將來自部分A之物質及碳酸鉀(345 mg, 2.496 mmol)、氟化銫(115 mg, 0.7571 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(7.6 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150 °C並攪拌20 h。冷卻至室溫。過濾混合物，隨後藉由逆相製備型HPLC，利用C₁₈管柱及方法30-99 A1-B1 (乙腈-水+5 mM鹽酸)純化，得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77) (62.1 mg, 20%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 14.1, 5.6 Hz, 3H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 19.5, 9.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值633.22327，實驗值634.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.3 min (LC方法E)。

實例20：製備(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79)

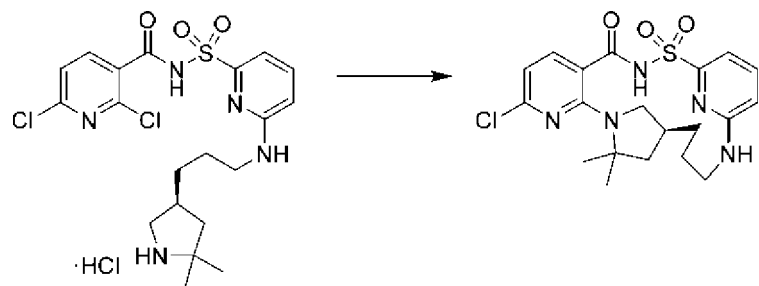
丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0349】 在氮氣下向250 mL圓底燒瓶中裝入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(1.14 g, 5.937 mmol)及無水四氫呋喃(20 mL)。添加羰基二咪唑(964 mg, 5.945 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物2 h。在單獨之100 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.529 g, 3.706 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液，且隨後經由針筒將其添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.2 mL, 8.024 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應混合物16 h。減壓移除溶劑且用乙酸乙酯(50 mL)及水(30 mL)處理所得濃稠油狀物。添加鹽酸(4 mL, 6 M, 24.00 mmol)且分離兩相。用鹽水(30 mL)洗滌水相且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析(80 g管柱)，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。蒸發溶劑，從而提供呈白色多泡固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.934 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.90 (寬s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.22 (寬s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 2H), 2.76 (td, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.83 (td, *J* = 14.1, 13.5, 5.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m,

1.28 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值485.10553，實驗值486.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.89 min (LC方法B)。

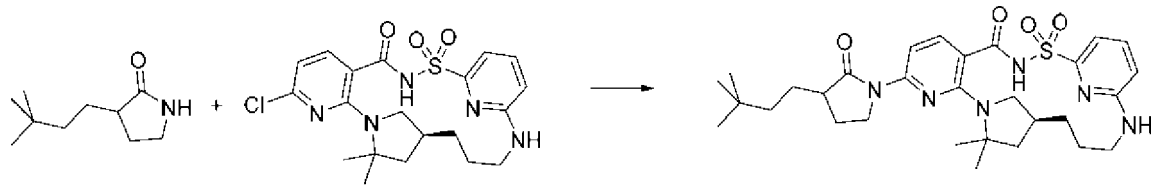
步驟4：(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物D)



【0351】 在氮氣下向20 mL微波小瓶添加2,6-二氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (859 mg, 1.536 mmol)、無水NMP (13.5 mL)、碳酸鉀(1.4 g, 10.13 mmol) (325目)、3 Å分子篩及氟化銫(285 mg, 1.876 mmol)。在氮氣下密封小瓶，且在150℃將混合物於油浴中劇烈攪拌22 h。將混合物倒入經冷卻水(85 mL)中，且藉由添加鹽酸(2.1 mL, 6 M, 12.60 mmol)酸化(輕度發泡)。使用濾紙經由陶瓷漏斗過濾所得懸浮液，且大致風乾固體。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鈉乾燥。濃縮後，用二氯甲烷稀釋溶液且藉由矽膠層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。於55至65%乙酸乙酯/己烷之間溶離產物。蒸發溶劑且進一步濃縮，從而提供(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(320 mg, 54%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.19 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.25

(dd, $J = 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 12.1, 6.8$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 15.4$ Hz, 7H), 1.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)。
ESI-MS m/z 計算值449.12885，實驗值450.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.76 min (LC方法E)。

步驟5：(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79)



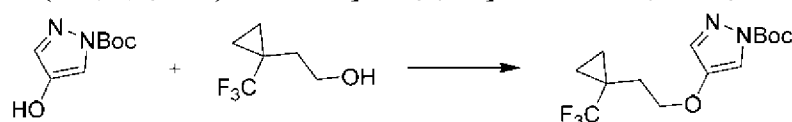
【0352】 向4 mL小瓶中裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25 mg, 0.05556 mmol)、3-(3,3-二甲基丁基)吡咯啉-2-酮(12 mg, 0.07090 mmol)、Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0.008736 mmol)、Xantphos (5 mg, 0.008641 mmol)、碳酸銫(99 mg, 0.3038 mmol)及無水二噁烷(400 μL)。用氮氣對混合物充氣1至2 min，封蓋並在120℃攪拌21 h。將反應物用二甲亞碲(900 μL)稀釋，經微過濾，並使用乙腈於水(1至99%，經15 min)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶離份，且蒸發溶劑，得到4.3 mg灰白色固體。藉由矽膠急驟層析(4 g管柱)，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至5%，經30 min)進一步純化產物。收集純溶離份，且蒸發溶劑，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-

1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79) (2 mg, 6%) (非對映異構混合物)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (寬s, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.64 (m, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.87 - 1.43 (m, 11H), 1.37 - 1.12 (m, 6H), 0.88 (d, J = 3.6 Hz, 9H)。ESI-MS m/z計算值582.2988, 實驗值583.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.25 min (LC方法B)。

實例21：製備12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物82)及12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物83)

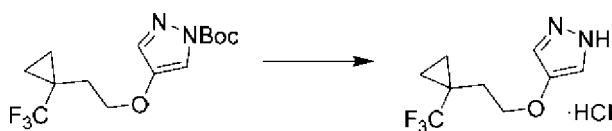
烷充分洗滌並減壓乾燥，得到呈白色固體之4-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(19.904 g，53%)。¹H NMR (300 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 1.52 (s, 9H), 7.45 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H)。ESI-MS m/z計算值184.0848，實驗值129.1 (M-C₄H₈+1)⁺；滯留時間：1.73 min (LC方法H)。

步驟2：4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



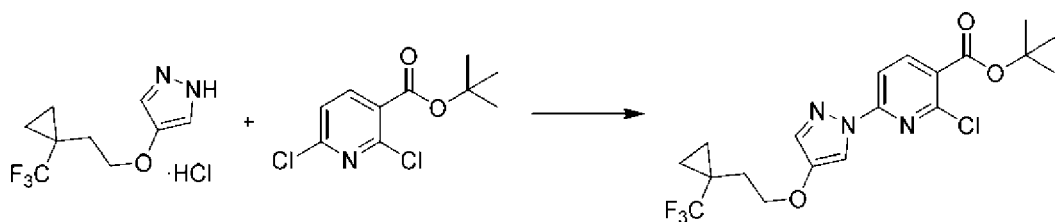
【0354】在0℃將2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(28.2 g，183.0 mmol)添加至4-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(23.7 g，128.7 mmol)及三苯基膦(50.6 g，192.9 mmol)於四氫呋喃(250 mL)中之溶液中。在0℃緩慢添加偶氮二甲酸二異丙酯(39.03 g，38.00 mL，193.0 mmol)，且在0℃攪拌反應混合物10 min。隨後在70℃加熱反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫，且用二氯甲烷(300 mL)稀釋反應混合物並藉由添加5%檸檬酸水溶液(150 mL)淬滅。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮(155 g黃色油狀物)。用庚烷及少量乙酸乙酯(小於10%)濕磨殘餘物。過濾固體且用庚烷洗滌。減壓濃縮濾液(55 g黃色油狀物)。藉由矽膠層析，使用0%至20%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(27.31 g，66%)。¹H NMR (300 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 0.80-0.97 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 2.00 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz,二甲亞砜-d₆) δ -68.6 (s, 3F)。ESI-MS m/z計算值320.1348，實驗值265.1 (M-C₄H₈+1)⁺；滯留時間：2.18 min (LC方法I)。

步驟3：4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑(鹽酸鹽)



【0355】 將氯化氫(80 mL, 4 M, 320.0 mmol)添加至4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(10.63 g, 33.19 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中，且在室溫攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體之4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑(鹽酸鹽)(8.71 g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 0.77-0.96 (m, 4H), 1.98 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值220.0823，實驗值221.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.43 min (LC方法H)。

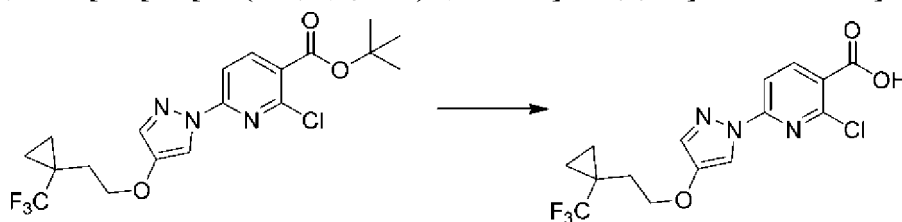
步驟4：2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0356】 將4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡唑(鹽酸鹽)(10 g, 38.963 mmol)添加至*N,N*-二甲基甲醯胺(80 mL)。將反應物冷卻至0℃，且逐份添加氫化鈉(1.87 g, 60% w/w, 46.754 mmol)並將其攪拌10 min。添加2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(9.67 g, 38.975 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液，且在75℃加熱反應物並將其攪拌隔夜。一旦冷卻至室溫，即用鹽水(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至10%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯

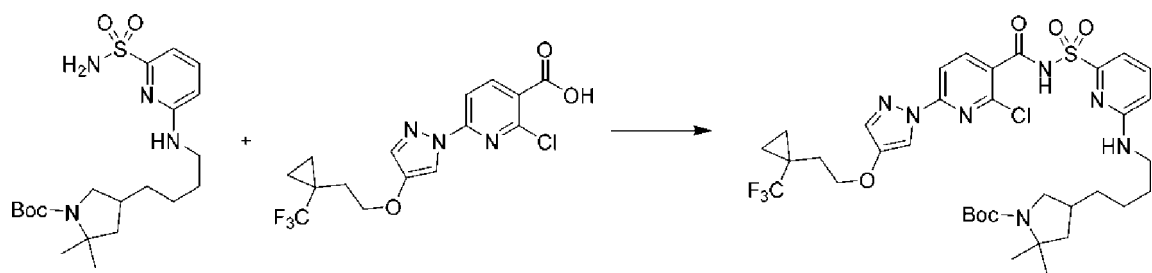
(7.68 g, 46%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.73 (s, 2H), 0.98-1.10 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 2.03-2.13 (m, 2H), 4.09 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69.9 (br. s., 3F)。ESI-MS m/z計算值 431.1224, 實驗值432.1 (M+1)⁺⁺; 滯留時間: 2.56 min (LC方法I)。

步驟5: 2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



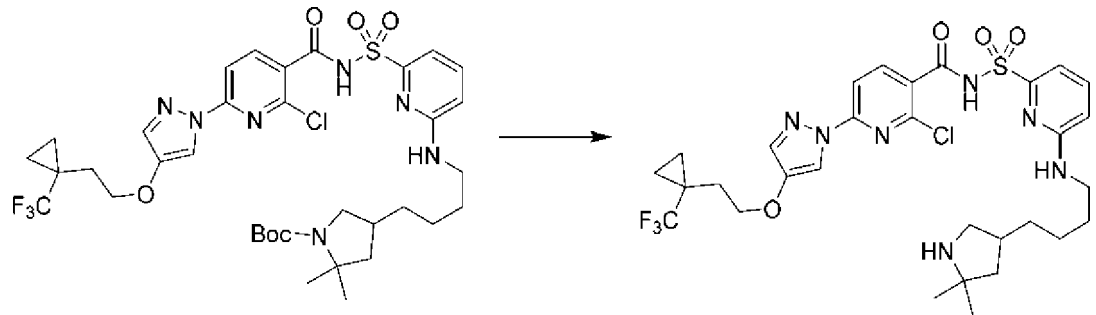
【0357】 將三氟乙酸(46.620 g, 31.5 mL, 408.86 mmol)添加至2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(17.59 g, 40.733 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中, 且在室溫攪拌反應混合物4 h。減壓濃縮反應混合物。用乙酸乙酯(175 mL)稀釋殘餘物且用鹽水(2 × 100 mL)洗滌有機層。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到呈白色固體之粗2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(14.82 g, 77%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 0.81-0.97 (m, 4H), 2.04 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.5 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值375.0598, 實驗值376.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 3.14 min (LC方法H)。

步驟6: 4-[4-[[6-[[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



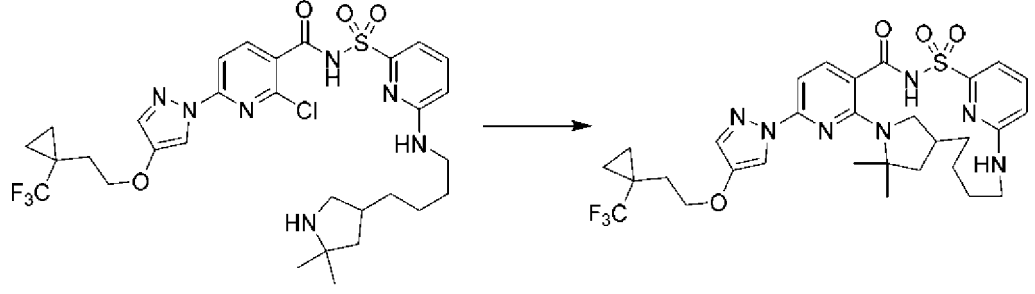
【0358】 向圓底燒瓶添加2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(97 mg, 0.2582 mmol)、羰基二咪唑(45 mg, 0.2775 mmol)及四氫呋喃(3.0 mL)。在40℃加熱反應物90 min。逐滴添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(95 mg, 0.2227 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，接著添加2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶並[1,2-a]氮呋(120 μ L, 0.8024 mmol)。在室溫攪拌反應物隔夜。用1 N檸檬酸淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。經由HPLC (20%至99%乙腈：水+0.1%鹽酸改質劑)純化粗反應混合物，得到呈白色固體之4-[4-[[6-[[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(82.7 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.22 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.73 (td, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 1.49 (p, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 12.8 Hz, 9H), 1.30 - 1.12 (m, 11H), 0.98 - 0.84 (m, 4H)。ESI-MS m/z計算值783.27924，實驗值784.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.28 min (LC方法B)。

步驟7：2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0359】 向含有4-[4-[[6-[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(118 mg, 0.1505 mmol)之圓底燒瓶中添加二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(650 μ L, 8.437 mmol)。將反應物在室溫攪拌1 h。將反應物蒸乾。添加碳酸氫鈉飽和溶液，接著添加乙酸乙酯。將反應物用乙酸乙酯萃取3次，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(102 mg, 99%)，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值683.2268，實驗值684.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.51 min (LC方法B)。

步驟8：12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2*λ*⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物70)



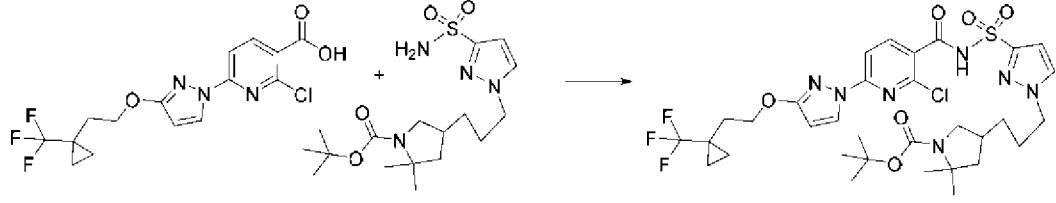
【0360】 向微波小瓶添加碳酸鉀(92 mg, 0.6657 mmol)、氟化鉍

1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(17 mg, 0.02625 mmol)進行對掌性SFC層析，得到作為待溶離之第一對映異構體的12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物82) (7.7 mg, 90%)；ESI-MS m/z計算值647.2502，實驗值648.2 (M+1)⁺；滯留時間：3.18 min (LC方法D)及作為待溶離之第二對映異構體的12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物83) (7.6 mg, 89%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 26.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 44.0 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 7H), 1.21 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 1.01 - 0.82 (m, 4H), ESI-MS m/z計算值647.2502，實驗值648.2 (M+1)⁺；滯留時間：3.18 min (LC方法D)。

實例22：製備(18*R*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物84)及(18*S*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85)

加碳酸鉀(16.3 g, 117.9 mmol), 且在70°C攪拌反應混合物20 h。將反應混合物冷卻至室溫並倒入碎冰中, 且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取, 合併有機層, 用水(2 × 100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(330公克管柱), 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化棕色殘餘物, 得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(7.6 g, 51%)。ESI-MS m/z計算值386.19876, 實驗值387.25 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.61 min (LC方法A)。

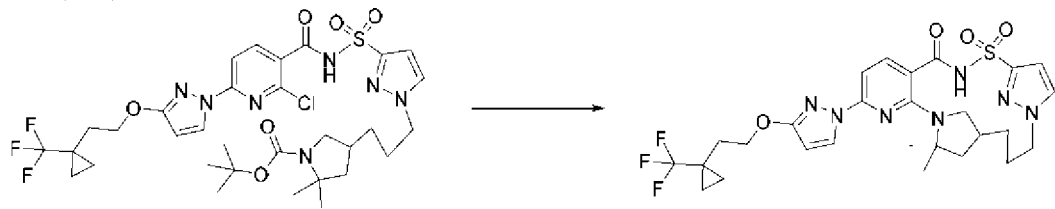
步驟2: 4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2, 2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0364】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(458 mg, 1.219 mmol)及二(咪啶-1-)甲酮(208 mg, 1.283 mmol)合併於四氫呋喃(5 mL)中且在50°C攪拌120 min。隨後, 添加2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(388 mg, 1.004 mmol), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(300 μL, 2.006 mmol), 且在室溫攪拌反應物20 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨溶液飽和洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 且隨後藉由矽膠層析, 使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷之梯度純化, 得到呈白色固體之4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(247 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-

d) δ 9.82 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 - 3.51 (m, 1H), 2.83 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87 (ddt, $J = 19.6, 12.7, 6.9$ Hz, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值743.248，實驗值744.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.86 min (LC方法A)。

步驟3：20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

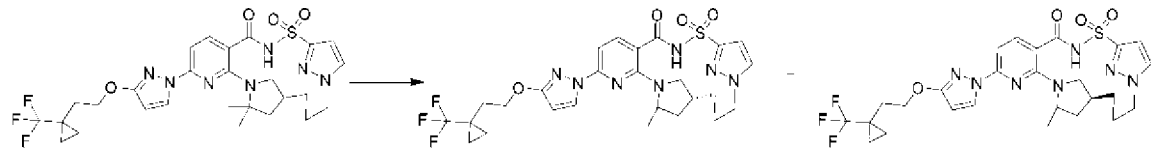


【0365】 部分A：在室溫將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(247 mg, 0.3319 mmol)於二氯甲烷(1 mL)及(260 μ L, 3.398 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且移除溶劑並高真空乾燥。

【0366】 部分B：將來自部分A之殘餘物溶解於二甲亞砜(6 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後添加氟化銫(153 mg, 1.007 mmol)及碳酸鉀(142 mg, 1.027 mmol)，且在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉

由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至90%移動相B之雙梯度運行(移動相A =水(0.05%鹽酸)，移動相B =乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(80 mg，40%)。ESI-MS m/z計算值607.2189，實驗值608.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.07 min (LC方法B)。

步驟4：(18*R*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物84)及(18*S*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85)



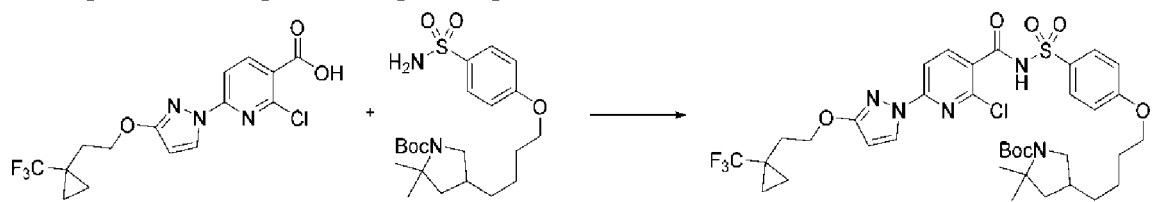
【0367】 藉由SFC層析使用Chiral Pak AS-H (250 × 10 mm管柱，5μm粒徑)以及27%乙腈：甲醇、73%二氧化碳移動相(10 mL/min，經8.0 min) (注入體積= 70 μL 約24 mg/mL於乙腈：甲醇(90:10)中)對外消旋20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(80 mg)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的(18*R*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物

84) (27 mg, 27%); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.31 (dt, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 12.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.97 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J = 11.7, 5.3$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 4H), ESI-MS m/z 計算值607.2189, 實驗值608.1 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.07 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的(18*S*)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85) (31.5 mg, 31%); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.76 (dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.89 - 0.68 (m, 4H), ESI-MS m/z 計算值607.2189, 實驗值608.1 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.07分鐘(LC方法B)。

實例23: 製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物95)及

丁酯(416.1 mg, 53%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 6.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.51 (dd, J = 37.7, 5.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.24 (s, 3H)。 ESI-MS m/z計算值426.21884, 實驗值427.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.75 min (LC方法A)。

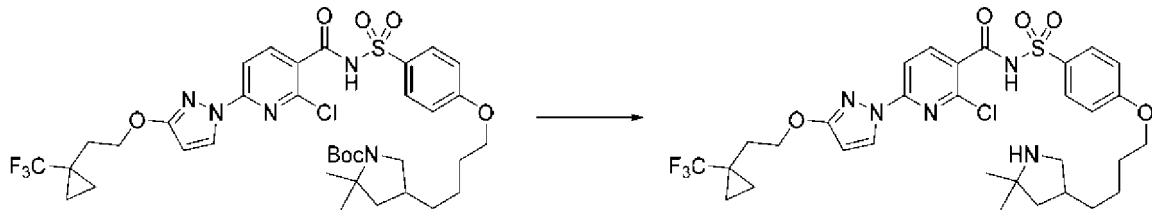
步驟2: 4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0369】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(549.7 mg, 1.463 mmol)及羰基二咪唑(237.2 mg, 1.463 mmol)合併於四氫呋喃(5.971 mL)中，且在50℃鬆蓋攪拌120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基苯氧基)丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(416.1 mg, 0.9755 mmol)之四氫呋喃(7.964 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(297.0 mg, 291.7 μL, 1.951 mmol)，且在50℃加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，產生極其不良之分離。合併含有產物之溶離份並濃縮，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度再純化，得到呈淡黃色固體之4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲

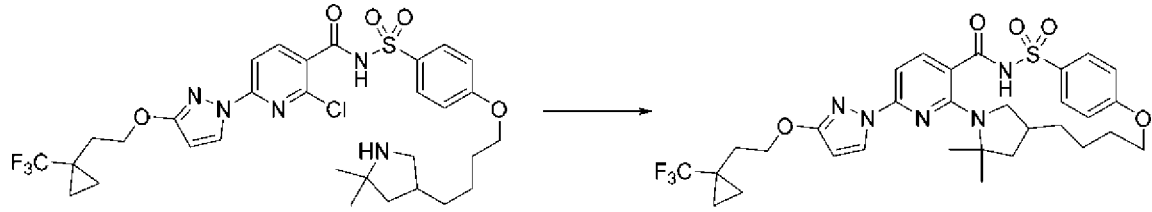
酸第三丁酯(596 mg, 78%)。ESI-MS m/z 計算值783.268, 實驗值784.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.54 min (LC方法B)。

步驟3: 2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁氧基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0370】 將4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(596 mg, 0.7599 mmol)溶解於二氯甲烷(2.600 mL)中, 且向混合物添加三氟乙酸(3.975 g, 2.686 mL, 34.86 mmol)並在室溫攪拌60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥, 溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及含有便於溶解之少量甲醇的乙酸乙酯中並分離各層。藉由旋轉蒸發, 接著藉由高真空泵濃縮有機層, 得到呈灰白色固體之2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁氧基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(403.3 mg, 78%)。ESI-MS m/z 計算值683.2156, 實驗值684.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.66 min (LC方法A)。

步驟4: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物89)



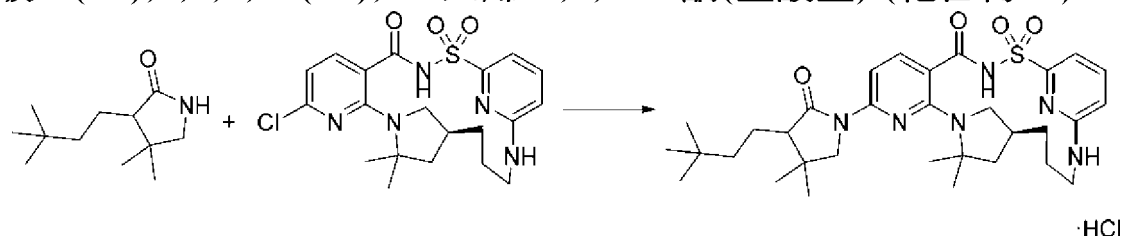
【0371】 向2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁氧基]苯基]磺

醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺 (403.3 mg, 0.5895 mmol) 於二甲亞砜(16.13 mL)中之溶液中添加碳酸鉀 (488.7 mg, 3.536 mmol)、氟化銫(107.5 mg, 0.7077 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至165°C，持續18 h。隨後將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成茶色非晶形固體，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該固體，得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物89) (80 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 16.6, 8.7, 2.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 29.5 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 0.96 (q, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 2H), 0.67 (s, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值647.23895，實驗值648.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.37 min (LC方法B)。

步驟5：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物95)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-

加一條鋰線(4 cm，切成4個較小片段並用己烷沖洗以移除盈餘油狀物)。為燒瓶重新裝配隔片，且在略微升溫至-20℃時劇烈攪拌反應混合物。鋰線周圍最終形成藍色，藍色大致滲入溶液中，且將反應物攪拌直至溶液保持深藍色(約20 min)為止。加水(約15 mL)，且移除較大段之鋰，使混合物升溫至室溫並攪拌10 min。用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取粗混合物，將經合併之有機萃取物用水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之粗3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯啉-2-酮(115 mg，157%(含有雜質之粗產物))，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值197.17796，實驗值198.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.58 min (LC方法B)。

步驟4：(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽) (化合物98)



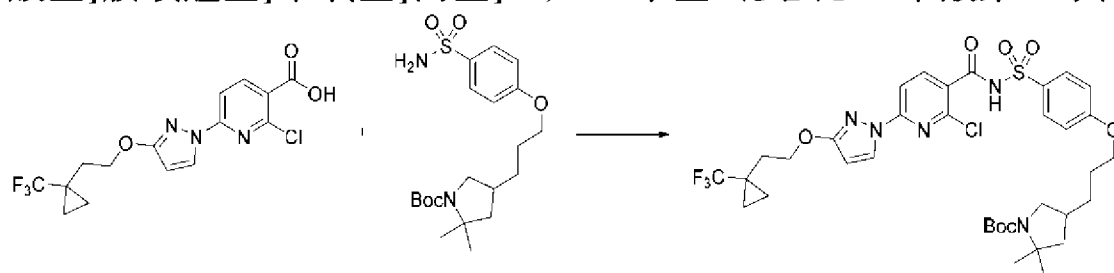
【0376】 向裝有粗3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯啉-2-酮(45 mg，0.2281 mmol)之4 mL小瓶中添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25 mg，0.05373 mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-二苯并呋喃-4-基)-二苯基-磷(8 mg，0.01383 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0) (13 mg，0.01420 mmol)、碳酸銫(25 mg，0.07673 mmol)及二噁烷(1 mL)。用氮氣吹掃頂部空間，將小瓶封蓋，且

在120℃攪拌反應混合物18 h。冷卻至室溫後，將粗混合物用乙酸乙酯(約30 mL)稀釋且用1.0 M檸檬酸水溶液(5 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於最少量之二甲亞砷(0.4至1 mL)中並進行HPLC純化(C₁₈逆相，99:1至1:99水：乙腈，鹽酸改質劑)。隨後真空濃縮溶離份，且藉由矽膠層析(0%至70%)、乙酸乙酯/己烷梯度純化殘餘物，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物98)(4 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 22.6, 14.8, 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.46 - 3.82 (m, 3H), 3.83 - 3.41 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.38 (m, 8H), 1.28 (d, *J* = 40.1 Hz, 5H), 1.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.02 - 0.70 (m, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值610.33014，實驗值611.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.38 min (LC方法B)。

實例25：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物99)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2)(化合物100)

$J = 7.8$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 11.8, 6.6$ Hz, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.51 (dd, $J = 37.7, 5.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值412.2032，實驗值413.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.71 min (LC方法A)。

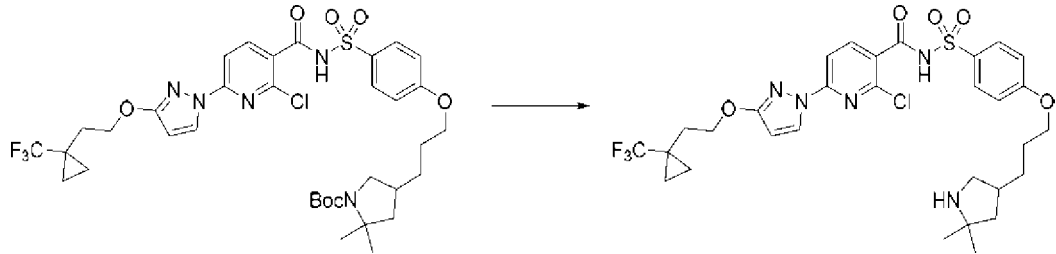
步驟2：4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0378】 在20 mL小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(790.2 mg, 2.103 mmol)及羰基二咪唑(341.0 mg, 2.103 mmol)合併於四氫呋喃(6 mL)中，且在50°C 鬆蓋攪拌120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-4-[3-(4-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(578.3 mg, 1.402 mmol)之四氫呋喃(10 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(426.9 mg, 419.4 μ L, 2.804 mmol)，且在50°C 加熱反應物16小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，產生極其不良之分離。合併含有產物之溶離份並濃縮，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度再純化，得到呈淡黃色固體之4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(953.1 mg, 88%)。ESI-MS m/z 計算值769.2524，實驗值770.1

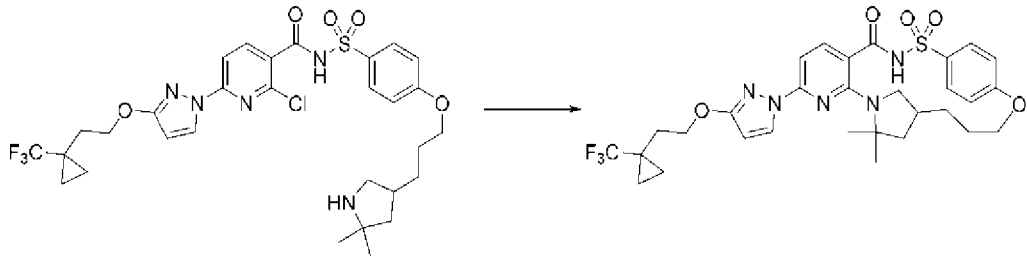
(M+1)⁺；滯留時間：2.49 min (LC方法B)。

步驟3：2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙氧基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0379】 將4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(953.1 mg, 1.237 mmol)溶解於二氯甲烷(4.158 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(6.471 g, 4.372 mL, 56.75 mmol)，且在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及含有便於溶解之少量甲醇的乙酸乙酯中並分離各層。藉由旋轉蒸發濃縮有機層，接著真空乾燥，得到呈灰白色固體之2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙氧基]苯基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(738.1 mg, 89%)。ESI-MS m/z計算值669.19995，實驗值670.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

步驟4：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物88)



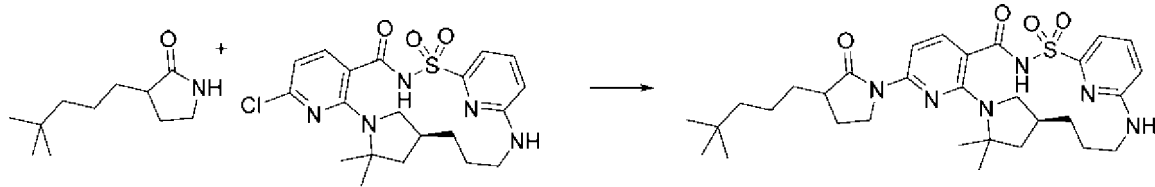
【0380】 向2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙氧基]苯基]磺

醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺 (738.1 mg, 1.101 mmol)於二甲亞砷(29.52 mL)中之溶液中添加碳酸鉀 (912.8 mg, 6.605 mmol)、氟化銫(200.7 mg, 1.321 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至130°C，持續16 h。在150°C繼續加熱 16 h。加熱至170°C並攪拌3 h，隨後冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成茶色非晶形固體，藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化該固體，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(30 mg, 4%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.05 (s, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值633.22327，實驗值634.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.28 min (LC方法B)。

步驟5：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11-三氮雜四環[17.2.2.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物99)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-

層析，使用0至100%乙酸乙酯/己烷梯度純化獲得的殘餘物，得到呈白色固體之3-(4,4-二甲基戊基)吡咯啉-2-酮(3.86 g, 39%)。¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (s, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 5H), 0.86 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值183.16，實驗值184.2 (M+1)⁺。滯留時間：4.66 min (LC方法Q)。

步驟2：(14*S*)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物102)



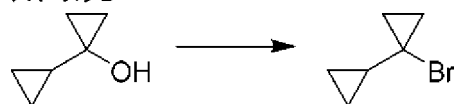
【0383】 向4 mL小瓶中裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25 mg, 0.05373 mmol)、3-(4,4-二甲基戊基)吡咯啉-2-酮(29 mg, 0.1582 mmol) (粗物質，純度未知)、Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.01092 mmol)、Xantphos (6 mg, 0.01037 mmol)、碳酸鉀(87.52 mg, 0.2686 mmol)及無水二噁烷(0.4 mL)。用氮氣對混合物充氣1至2 min，封蓋並在120℃攪拌21 h。將反應物用二甲亞砜(700 μL)稀釋，經微過濾，並使用乙腈於水(1至99%，經15 min)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶離份，添加少量鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物且經硫酸鈉乾燥有機相。蒸發溶劑，產生8 mg固體。藉由矽膠急驟層析(4 g管柱)，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至5%，經30 min)純化產物。收集純溶離份，且蒸發溶劑，得到呈白色固體之非對映異構體混合物，即(14*S*)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-

2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物102) (5.5 mg, 17%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.96 (寬s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.08 - 3.72 (m, 3H), 3.10 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.44 (m, 9H), 1.37 - 1.15 (m, 6H), 0.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 9H)。 ESI-MS m/z 計算值 596.31445, 實驗值 597.4 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.29 min (LC方法B)。

實例27: 合成8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物106)及8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物107)

酸氫鈉(1 L)及鹽水(1 L)洗滌有機相。將有機相經硫酸鎂乾燥，經矽藻土過濾並藉由旋轉蒸發在100托下蒸發溶劑，且將水浴設定為20℃。將粗產物儲存於-23℃隔夜且不經進一步純化即使用。發現產物1-環丙基環丙醇(61 g, 83%)含有約50%溶劑(四氫呋喃及ⁱPrOH)且按原樣用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.32 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H)。

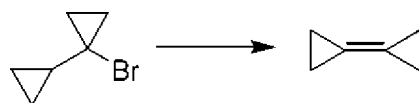
步驟2：1-溴-1-環丙基-環丙烷



【0385】 將三苯基磷(56.1 g, 213.9 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液冷卻至-10℃。添加溴(11.0 mL, 214 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液且在-10℃將反應物再攪拌15 min。隨後將反應物冷卻至-30℃並添加吡啶(3.3 mL, 41 mmol)。逐滴添加1-環丙基環丙醇(20.0 g, 204 mmol)、吡啶(17.3 mL, 214 mmol)及二氯甲烷(100 mL)之溶液，同時將溫度維持在-15℃至-20℃之間。30 min後，完成添加，且使反應物逐漸升溫至室溫。隨後，將反應物在40℃攪拌隔夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫且用水(100 mL)淬滅。隨後攪拌反應物10 min且分離各相。將有機相依次用1 M鹽酸(102 mL)、接著用飽和碳酸氫鈉(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮(30℃/室內真空約300托)以移除大部分二氯甲烷。閃蒸(40℃/20托)粗反應混合物以進一步移除二氯甲烷。將固體殘餘物(Ph₃PO及產物)再加熱及蒸餾(50至60℃/20托)，得到21.5 g (65%產率)呈混濁無色液體之1-溴-1-環丙基-環丙烷。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.61 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H), 0.67 - 0.51

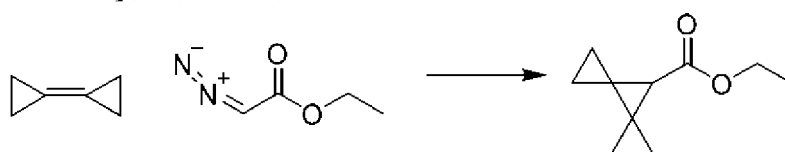
(m, 2H), 0.35 - 0.21 (m, 2H)。

步驟3：環亞丙基環丙烷



【0386】在室溫於3頸250-mL圓底燒瓶中攪拌第三丁醇鉀(16.7 g, 148.8 mmol)於二甲亞砜(100 mL)中之溶液。1-逐滴添加溴-1-環丙基-環丙烷(20.0 g, 124.2 mmol)且反應物立即變為深色，隨後變為棕色。反應為輕度放熱的(使用冰水浴將溫度維持在18℃至22℃之間)。10 min後，完成添加。移除冰水浴且將反應物在室溫攪拌。90 min後，使用球管間蒸餾(bulb-to-bulb distillation)來真空蒸餾反應混合物。蒸餾發生在60℃至80℃及40與100托之間。將餾出物緩慢收集在接收器中，得到18.2 g無色液體(7.3 g產物呈42 wt%於*t*-BuOH中之溶液)。用水(5 × 10 mL)進一步洗滌餾出物。添加二氯甲烷(4 g)，且將混合物經硫酸鎂乾燥，過濾(用另外2份各3 g二氯甲烷洗滌)，得到17.30 g無色液體(6.9 g產物呈39.6 wt%於二氯甲烷中之溶液；69%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 1.19 (s, 8H)。¹H NMR證實存在二氯甲烷及少量第三丁醇。

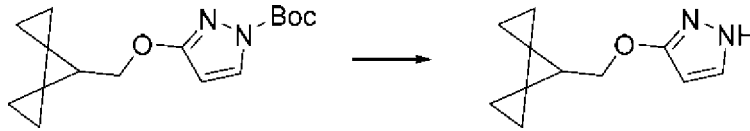
步驟4：二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯



【0387】在0℃在氮氣氛圍下向環亞丙基環丙烷(49.5 g, 617.8 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之溶液中添加乙酸銻(II)(4.2 g, 9.503 mmol)。使用經設定為0.02 mL/min (1.2 mL/h)之添加速率的注射泵在0℃向混合物添加2-重氮乙酸乙酯(106.8 mL, 1.016 mol)。添加持續89小時。經由二氧化矽柱塞過濾粗反應混合物，各用150 mL二氯甲烷洗滌3

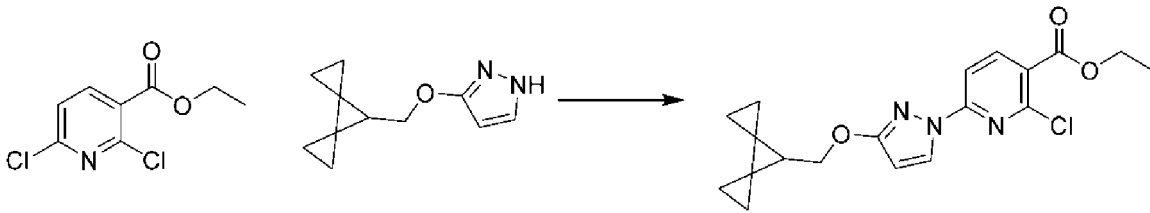
mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.3 g, 12 mmol)及三苯基膦(3.2 g, 12 mmol)於四氫呋喃(28 mL)中之溶液，且緩慢添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.4 mL, 12 mmol)。移除冷卻浴且攪拌反應物15 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋，用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由矽膠層析，用0至20%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化殘餘物，得到呈無色油狀物之3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.57 g, 49%產率)。ESI-MS m/z 計算值290.16306，實驗值291.3 $(M+1)^+$ ；滯留時間：0.76 min (LC方法A)。

步驟7：3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑



【0390】 將3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.57 g, 5.41 mmol)及三氟乙酸(2.2 mL, 29 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液攪拌三小時。真空移除揮發物，且用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺黃色油狀物之3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑(0.94 g, 91%產率)。ESI-MS m/z 計算值190.11061，實驗值191.1 $(M+1)^+$ ；滯留時間：0.52 min (LC方法A)。

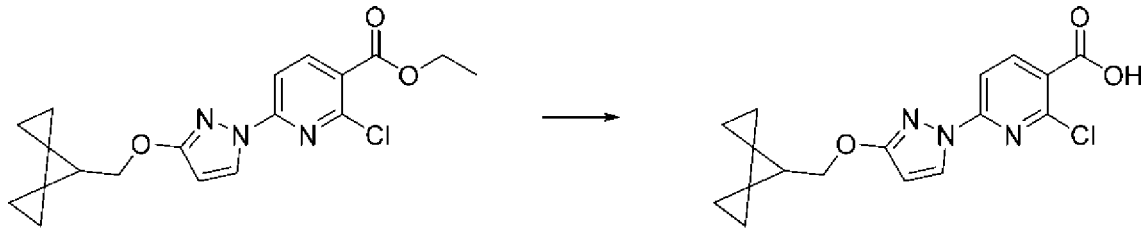
步驟8：2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯



【0391】 攪拌3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑(0.94 g, 4.9

mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(1.15 g, 5.23 mmol)、碳酸鉀(0.83 g, 6.0 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(0.12 g, 1.1 mmol)於二甲亞砜(16 mL)中之混合物24 h。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物用鹽水及水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由矽膠管柱層析，用0至20%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化殘餘物，得到呈無色固體之2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯(1.39 g, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02-0.89 (m, 4H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.65-0.53 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值373.11932, 實驗值374.2 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 0.87 min (LC方法A)。

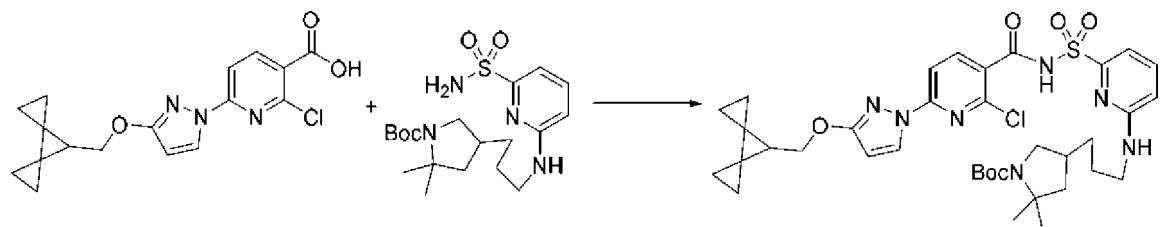
步驟9: 2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0392】 攪拌2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1*H*-吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯(1.39 g, 3.72 mmol)及氫氧化鈉(7.5 mL 1 M溶液, 7.5 mmol)於四氫呋喃(6 mL)及乙醇(3 mL)中之溶液90 min。真空移除揮發物並加水。在冰浴中冷卻反應物，且緩慢添加鹽酸(7.5 mL 1 M溶液, 7.5 mmol)。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈無色固體之2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.16 g, 82%產率)。¹H

NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 8.41 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 4H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值345.088，實驗值346.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.73 min (LC方法A)。

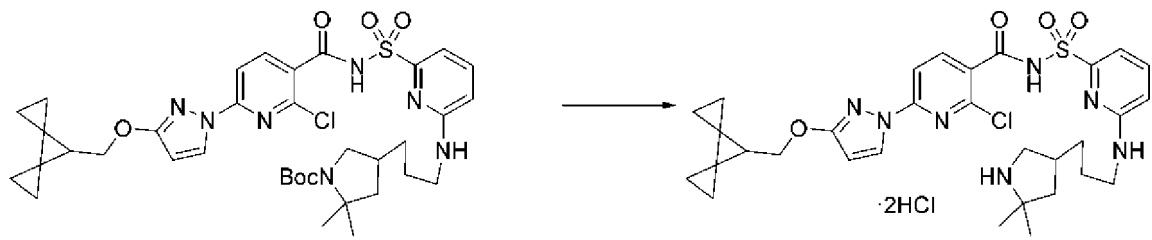
步驟10：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0393】 在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(300 mg，0.8676 mmol)及無水四氫呋喃(4 mL)。添加羧基二咪唑(214 mg，1.320 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物2 h。在維持於氮氣氛圍下之單獨的20 mL小瓶中，製備2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(358 mg，0.8678 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之溶液並經由針筒添加至經活化酯溶液中。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.29 mL，1.939 mmol)，且在室溫攪拌混合物19 h。蒸發溶劑，且用水(50 mL)、乙酸乙酯(50 mL)及鹽酸(1 mL，6 M，6.000 mmol)處理殘餘物。分離兩相。用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取水相。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發溶劑。將產物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。收集純溶離

份且蒸發溶劑，得到408 mg呈多泡固體之產物。LCMS顯示該物質包含6%起始羧酸。使用相同方法第二次純化產物，得到呈無色樹脂之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(364 mg，57%)。ESI-MS m/z 計算值739.2919，實驗值740.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.45 min (LC方法B)。

步驟11：2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



【0394】 向100 mL圓底燒瓶中裝入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(364 mg，0.4917 mmol)、二氯甲烷(5 mL)及鹽酸(0.5 mL，4 M，2.000 mmol) (4 M於二噁烷中)。將小瓶封蓋且在室溫攪拌5 h。添加其他量的鹽酸(0.5 mL，4 M鹽，2.000 mmol)且將混合物再攪拌1小時。藉由在室溫於真空下旋轉蒸發來移除揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得白色固體為止。真空乾燥，產生呈白色固體之2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (325 mg，93%)。ESI-MS m/z 計算值639.23944，實驗值640.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.58 min (LC方法B)。

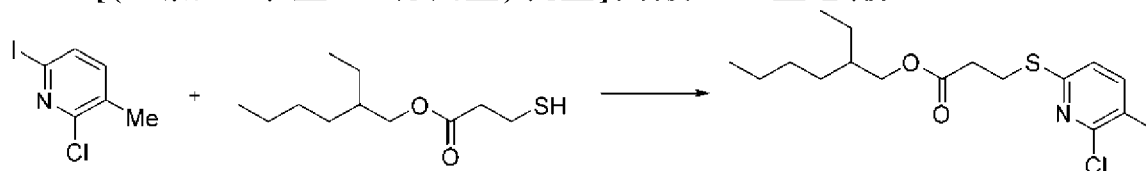
3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化合物105) (102 mg, 36%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (寬d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.0-3.85 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.95 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 9H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 4H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.66 - 0.53 (m, 2H)。 ESI-MS m/z 計算值603.26276, 實驗值604.2 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.26 min (LC方法B)。 對此外消旋物質(97 mg)進行對掌性SFC分離(ChiralPak管柱AS-H (250 $\times$ 10 mm), 5 μm , 35 $^\circ\text{C}$, 移動相38%乙腈: 甲醇(90:10, 無改質劑), 62%二氧化碳, 10 mL/min, 24 mg/mL於乙腈: 甲醇(90:10, 無改質劑)中, 注入體積70 μL , 100巴)。 收集待溶離之第一對映異構體, 且蒸發溶劑, 並於二氯甲烷/己烷中濕磨殘餘物。 蒸發得到8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物106) (46 mg, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.98 (寬d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.95 (br d, $J = 13.4$ Hz,

1H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 9H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 4H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.66 - 0.53 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 603.26276，實驗值604.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.27 min (LC方法E)。收集待溶離之第二對映異構體，且蒸發溶劑，並於二氯甲烷/己烷中濕磨殘餘物。蒸發得到8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物107) (43 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (寬d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.95 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.62 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 9H), 1.39 - 1.24 (m, 1H), 0.96 - 0.81 (m, 4H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.64 - 0.53 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 603.26276，實驗值604.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.27 min (LC方法B)。

實例28：製備12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物114)及12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物115)

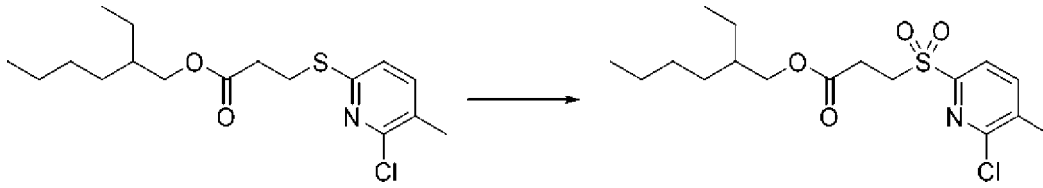
(200 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由220 g矽膠管柱層析，自0%至15%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化殘餘物，得到純溶離份及混合溶離份。藉由120 g矽膠管柱層析，自0%至15%乙酸乙酯/庚烷溶離來進一步純化混合溶離份，隨後於庚烷中濕磨，乾燥且合併至來自第一矽膠管柱之先前純溶離份，得到呈淺黃色固體之2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(9.7 g, 68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.32 (s, 3H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值252.9155，實驗值254.0 (M+1)⁺；滯留時間：2.71 min (LC方法H)。

步驟2：3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫基]丙酸2-乙基己酯



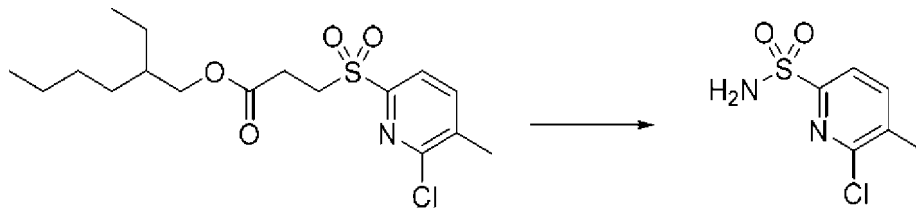
【0397】 藉由使氮氣鼓泡10 min來對2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(15.4 g, 60.76 mmol)及二異丙基乙胺(15.73 g, 21.2 mL, 121.7 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液進行脫氣。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (1.7 g, 1.856 mmol)、Xantphos (2.1 g, 3.629 mmol)及3-硫基丙酸2-乙基己酯(14.6 g, 66.86 mmol)，且在110℃加熱混合物隔夜。減壓濃縮殘餘物並藉由於220 g管柱上進行矽膠管柱層析，自0%至20%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化，得到呈黃色油狀物之3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫基]丙酸2-乙基己酯(15.8 g, 76%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.88 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.20-1.44 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.77 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值343.912，實驗值344.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.76 min (LC方法I)。

步驟3：3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸2-乙基己酯



【0398】 在室溫將對氯過苯甲酸(21.6 g, 96.38 mmol)緩慢添加至3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫基]丙酸2-乙基己酯(15.8 g, 45.94 mmol)於二氯甲烷(135 mL)中之溶液中。在此溫度攪拌混合物5 h。添加乙酸乙酯(500 mL)，且用碳酸氫鈉飽和溶液(250 mL)、隨後用0.5 M氫氧化鈉溶液(2 × 250 mL)洗滌所得混合物。將有機相經無水硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。藉由於220 g管柱上進行矽膠管柱層析，自0%至40%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈澄清油狀物之3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸2-乙基己酯(12.36 g, 72%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.82-0.94 (m, 6H), 1.20-1.41 (m, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.01 (dd, J=6.0, 1.9 Hz, 2H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H)。ESI-MS m/z計算值375.911，實驗值376.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.43 min (LC方法I)。

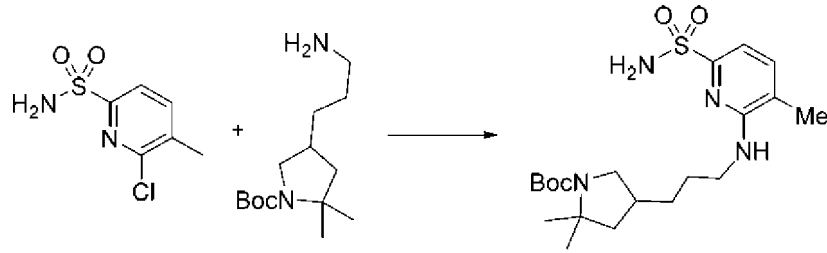
步驟4：6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺醯胺



【0399】 在室溫將甲醇鈉(7.1 g, 131.4 mmol)添加至3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸2-乙基己酯(12.36 g, 32.88 mmol)於四氫呋喃(100 mL)及甲醇(35 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌4 h，隨後減壓濃縮混合物，得到白色固體中間物。在0℃向此中間物添加脛胺-O-磺酸(7.4

g, 65.43 mmol)及乙酸鈉(8.1 g, 98.74 mmol)之水溶液(240 mL)。在室溫攪拌混合物隔夜，隨後用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由於120g管柱上進行矽膠管柱層析，自20%至80%乙酸乙酯/庚烷溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺醯胺(5.9 g, 86%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) ppm 2.40 (s, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.6 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值206.65，實驗值207.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.44 min (LC方法I)。

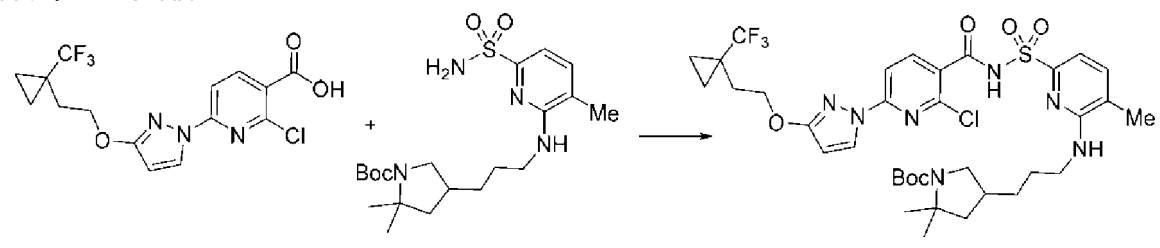
步驟5：2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：



【0400】 在5 mL微波小瓶中，將6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺醯胺(460 mg, 2.226 mmol)、4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(380 mg, 1.482 mmol)及二異丙基乙胺(1.3 mL, 7.463 mmol)溶解於*n*-BuOH (3 mL)中。密封小瓶並在160℃攪拌隔夜。過濾混合物並藉由製備型逆相HPLC (C₁₈)：乙腈/水/鹽酸改質劑之1至99%梯度(15 min)直接純化，得到2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(130 mg, 21%)。ESI-MS m/z計算值426.23007，實驗值427.36 (M+1)⁺；滯留時間：1.36 min (LC方法B)。

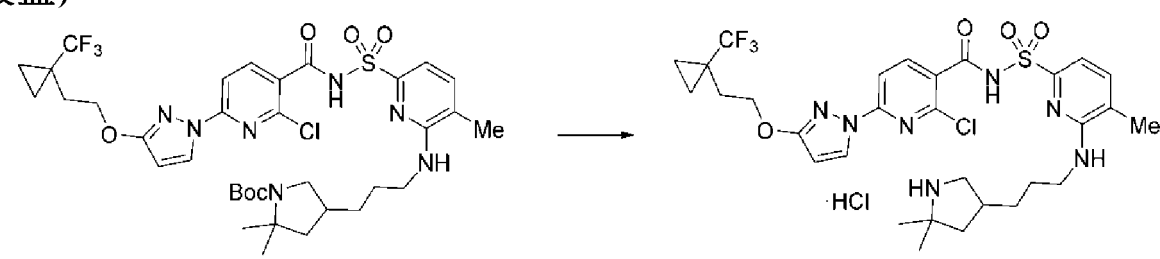
步驟6：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-

1-甲酸第三丁酯：



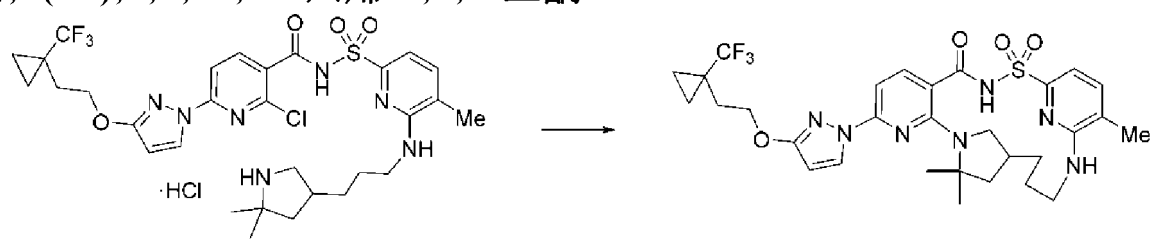
【0401】 在20 mL微波小瓶中，將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(345 mg，0.9182 mmol)及羰基二咪唑(150 mg，0.9251 mmol)抽空/回填氮氣(3次)。添加無水四氫呋喃(4 mL)，且在50℃攪拌混合物90 min。接下來，添加2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(260 mg，0.6095 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(228 μL，1.525 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液，且在50℃攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機萃取物乾燥，蒸發且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈)：乙腈/水/鹽酸改質劑之1至99%梯度(15 min)純化，得到4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(290 mg，61%)。ESI-MS *m/z*計算值783.27924，實驗值784.31 (M+1)⁺；滯留時間：2.42 min (LC方法B)。

步驟7：2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-5-甲基-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(鹽酸鹽)：



【0402】 將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(290 mg, 0.3698 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液用鹽酸(4 M於二噁烷中) (3 mL, 4 M, 12.00 mmol)處理且在室溫攪拌30 min。將混合物減壓蒸乾，得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-5-甲基-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (265 mg, 99%)。產物不經另外純化即用於下一步驟中。

步驟8：12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮：



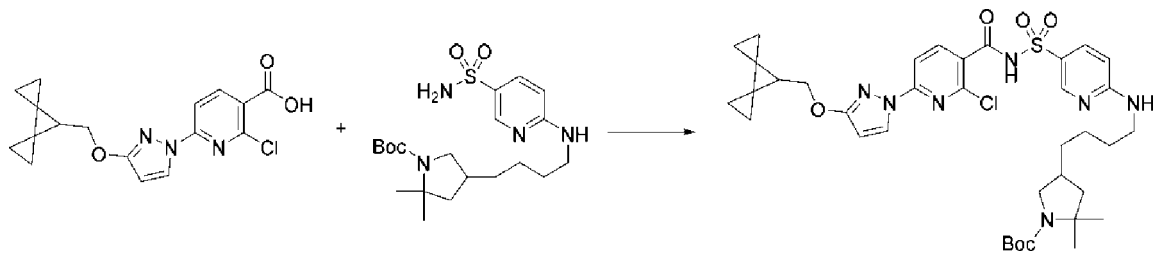
【0403】 在5 mL微波小瓶中，將2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-5-甲基-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (265 mg)、碳酸鉀(260 mg, 1.881 mmol)、氟化鉀(87 mg, 0.5727 mmol)及4Å MS (300 mg)抽空/回填氮氣(3次)。添加二甲亞砜(6 mL)並在140°C攪拌混合物16 h。將反應混合物過濾且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈)：乙腈/水/鹽酸改質劑之1至99%梯度(15 min)純化，得到12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮

(m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 (dd, $J = 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 0.74 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 兩個甲基及一個C-H與殘餘水重疊；ESI-MS m/z 計算值647.2502，實驗值648.34 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.25 min. (LC方法A)及作為待溶離之第二對映異構體的12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物115) (24.7 mg, 25%)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.74 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H)。兩個Me-基團及一個C-H與殘餘水重疊；ESI-MS m/z 計算值647.2502，實驗值648.31 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.85 min (LC方法A)。

實例29：製備8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物120)及8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物121)

烷之梯度(0至100%，經30 min)純化殘餘物。蒸發溶劑，產生呈灰白色固體泡沫之2,2-二甲基-4-[4-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.165 g，56%)。ESI-MS m/z 計算值426.23007，實驗值427.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.4 min (LC方法B)。

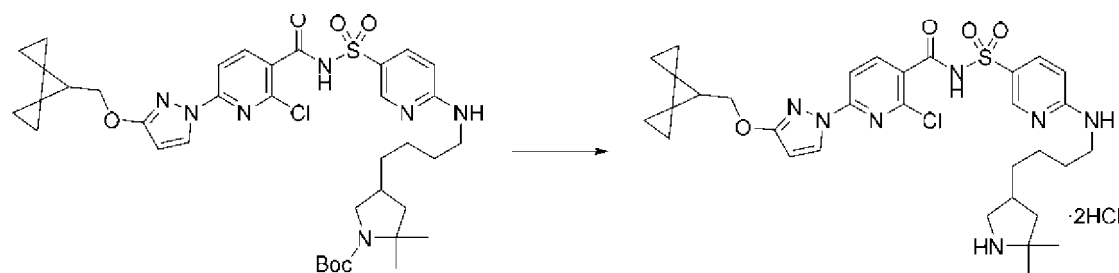
步驟2：4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0406】 在氮氣下向100 mL燒瓶裝入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(355 mg，1.027 mmol)及無水四氫呋喃(5 mL)。添加羰基二咪唑(183 mg，1.129 mmol)，且於氮氣下在室溫攪拌混合物3.5 h。在維持於氮氣氛圍下之單獨的20 mL小瓶中，製備2,2-二甲基-4-[4-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(438 mg，1.027 mmol)於無水四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液並經由針筒添加至經活化酯溶液。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.35 mL，2.340 mmol)，且在室溫攪拌混合物19 h。蒸發溶劑，且用水(50 mL)、乙酸乙酯(50 mL)及鹽酸(1 mL，6 M，6.000 mmol)處理殘餘物。分離兩相。用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取水相。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發溶劑。將產物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析(40 g金管柱)，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。收集純產物溶離份且蒸發溶劑，得到呈白色固體之4-[4-[[5-[[2-氯-6-

[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(467 mg, 60%)。ESI-MS m/z 計算值753.30756, 實驗值754.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.34 min (LC方法B)。

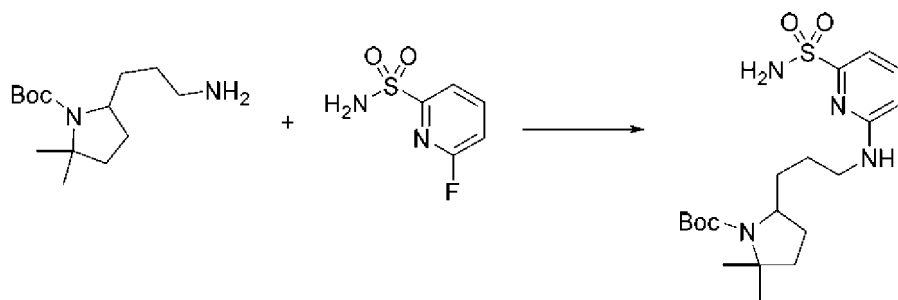
步驟3: 2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)。



【0407】 向100 mL圓底燒瓶中裝入4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(467 mg, 0.6191 mmol)、二氯甲烷(6 mL)及鹽酸(0.63 mL, 4 M, 2.520 mmol) (4 M於二噁烷中)。在室溫攪拌反應物3 h。添加其他量之鹽酸(0.5 mL, 4 M, 2.000 mmol), 且將混合物再攪拌一小時。藉由真空蒸發移除揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複此操作直至獲得白色固體為止。真空乾燥, 產生呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (420 mg, 93%)。該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值653.2551, 實驗值654.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.58 min (LC方法B)。

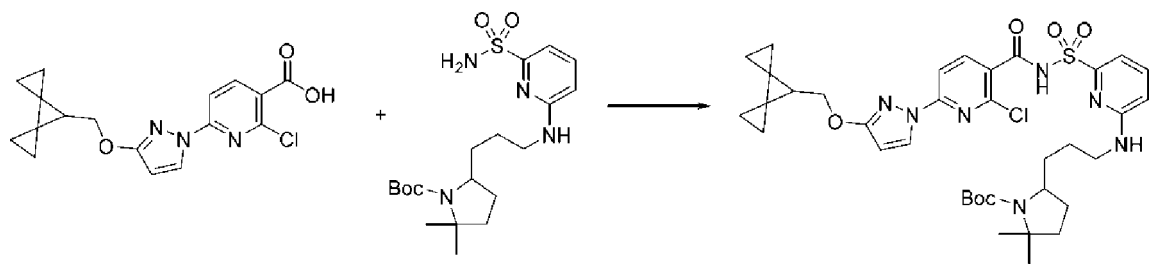
步驟4: 8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲

劑，產生呈白色固體之外消旋產物(79 mg，22%)。對此外消旋物質進行對掌性SFC層析(ChiralPak AS-H (250 × 10 mm)，5 μM管柱；移動相38%乙腈/甲醇(90:10，無改質劑)，62%二氧化碳，10 mL/min；濃度24 mg/mL於乙腈/甲醇/二甲亞砷(80:10:10；無改質劑)中；注入體積= 70 μL，100巴)。待溶離之第一對映異構體為白色固體8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物120) (25 mg，14%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.13 (寬s, 1H,可由D₂O替換), 8.50 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H. 可替換), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.08 (br s, 2H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.57-1.53 (m, 9H), 1.34 - 1.15 (m, 1H), 1.05 (br s, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 4H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值617.27844，實驗值618.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.15 min (LC方法B)。待溶離之第二對映異構體為白色固體8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物121) (24 mg，13%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.51 (寬s, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 與寬s重疊, 2H), 7.33 (br s, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.49 (m,與溶劑信號重疊, 可



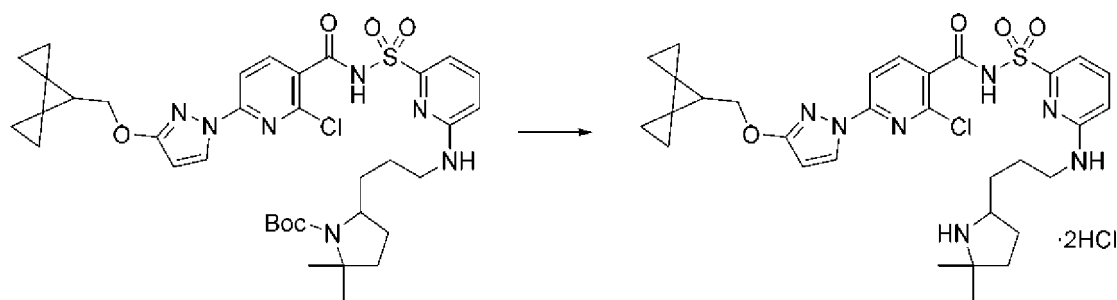
【0409】 向5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.950 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(343, 1.950 mmol), 接著添加碳酸鉀(808 mg, 5.850 mmol)。將燒瓶用隔片封蓋, 並在氮氣氣球下在油浴中於70℃加熱18 h。將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用乙酸乙酯稀釋並用鹽水溶液洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 且隨後藉由矽膠層析(80公克管柱), 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化, 得到呈白色多泡固體之2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(428 mg, 53%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (d, *J* = 30.5 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.48 (s, 10H), 1.27 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值412.21442, 實驗值413.25 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 0.65 min (LC方法B)。

步驟2: 5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0410】 在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(327 mg, 0.9457 mmol)及無水四氫呋喃(5 mL)。添加羰基二咪唑(168 mg, 1.036 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物2 h (藉由對含等分試樣之第二丁胺進行LCMS，觀測到完全活化)。在維持在氮氣氛圍下之單獨的20 mL小瓶中，製備2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(390 mg, 0.9453 mmol)於無水四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液且經由針筒添加至經活化酯溶液。添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.32 mL, 2.140 mmol)且在室溫攪拌混合物13 h。蒸發溶劑，且用水(50 mL)、乙酸乙酯(50 mL)及鹽酸(1 mL, 6 M, 6.000 mmol)處理殘餘物。分離兩相。用乙酸乙酯(25 mL)進一步萃取水相。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發溶劑。將產物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析(40 g金管柱)，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化。收集純溶離份且蒸發溶劑，得到呈白色固體之5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(435 mg, 62%)。ESI-MS m/z 計算值739.2919，實驗值740.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.47 min (LC方法B)。

步驟3：2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(二鹽酸鹽)。



【0411】 向100 mL圓底燒瓶中裝入5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(435 mg, 0.5876 mmol)、二氯甲烷(6 mL)及鹽酸(0.6 mL, 4 M, 2.400 mmol) (4 M於二噁烷中)。在室溫攪拌反應物3 h。添加其他量的鹽酸(500 μ L, 4 M, 2.000 mmol)且將混合物再攪拌一小時。藉由真空蒸發移除揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得白色固體為止。乾燥真空，產生呈白色固體之2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (439 mg, 105%)。該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值639.23944，實驗值640.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.7 min (LC方法B)。

步驟4：8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物124)及8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物125)

12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物124) (62 mg, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.70 (寬s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 (寬d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.11 (br s, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 3), 1.73 (br s, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 5H), 1.42 - 1.31 (m, 4H), 1.09 - 0.88 (m, 1H), 0.94 - 0.80 (m, 4H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.66 - 0.53 (m, 2H)。 ESI-MS m/z 計算值603.26276, 實驗值604.3 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 1.95 min (LC方法B)。待溶離在第二對映異構體為呈白色固體分離的8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物125) (54 mg, 28%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.67 (寬s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 3H), 1.73 (s, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 5H), 1.42 - 1.28 (m, 4H), 0.99 (br s, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 4H), 0.77 - 0.65 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H)。 ESI-MS m/z 計算值603.26276, 實驗值604.3 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 1.96 min (LC方法B)。

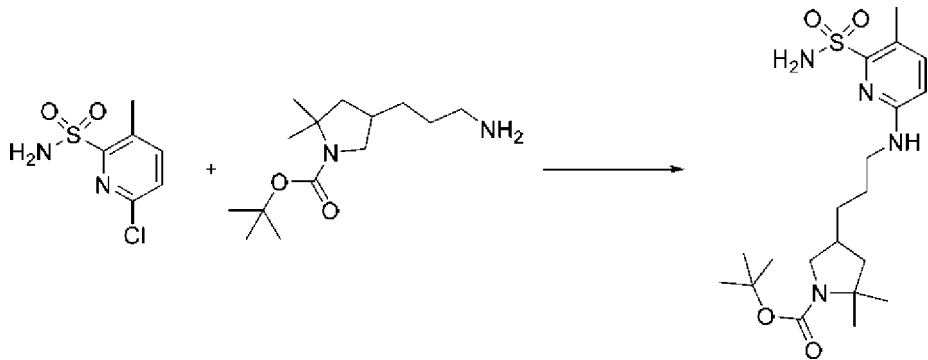
實例31: 製備(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯啶-1-基]-12,12-二

氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物126) (19 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (寬s, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (q, J = 10.3, 9.7 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 17.4, 7.7 Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.88 - 1.64 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 9H), 1.40 - 1.13 (m, 4H), 0.88 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值582.2988, 實驗值583.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.13 min (LC方法B)。待分離之第二非對映異構體為(14*S*)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物127) (17 mg, 32%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (寬d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.09 (br s, 1H), 2.93 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.09 (br s, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 10H), 1.34 - 1.15 (m, 4H), 0.88 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值582.2988, 實驗值583.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.14 min (LC方法B)。

實例32：製備12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物129)

【0416】 在鹽水冰浴中冷卻2-苯甲基硫基-6-氯-3-甲基-吡啶(7.15 g, 28.63 mmol)於二氯甲烷(42.90 mL)、水(14.30 mL)及鹽酸(2.863 mL, 1 M, 2.863 mmol)中之雙相混合物。(添加鹽酸以避免原本在添加Cl₂時延遲之放熱)。經一小時使Cl₂ (8.119 g, 114.5 mmol)鼓泡通過溶液(以2 min間隔進行3次)。在0°C攪拌反應物。1.5 h後, 將反應物逐滴添加至經冰浴冷卻的NH₄OH溶液(43.01 mL, 28% w/v, 343.6 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌15 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(60 mL)與水(20 mL)之間。分離有機物且用乙酸乙酯(2 × 60 mL)萃取水層。將有機相合併, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發。用二氯甲烷(30 mL)濕磨所得固體並過濾。用最少量二氯甲烷洗滌固體, 得到灰白色固體, 即6-氯-3-甲基-吡啶-2-磺醯胺(2.95 g, 50%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.94 (d, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值205.99167, 實驗值207.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.3 min (LC方法A)。

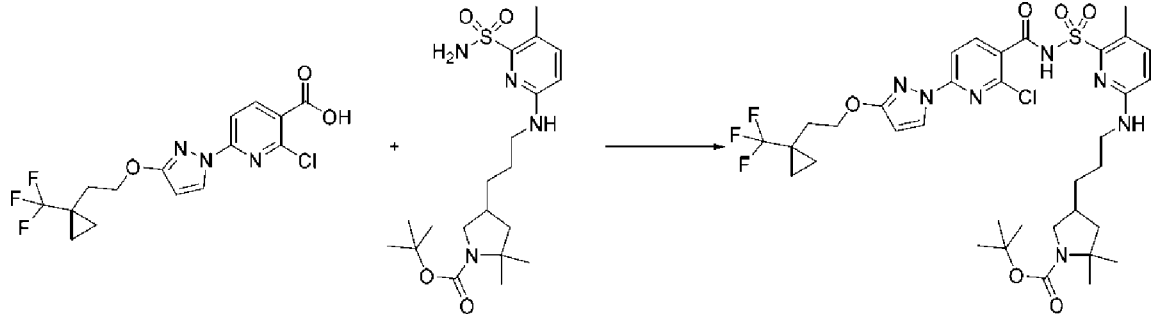
步驟3: 2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0417】 向經氮氣吹掃之微波反應瓶添加6-氯-3-甲基-吡啶-2-磺醯胺(1.12 g, 5.420 mmol)、4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1 g, 3.900 mmol)、二異丙基乙胺(2.520 g, 3.396 mL, 19.50

mmol)及*n*-BuOH (11 mL)。將小瓶密封且將其在125°C攪拌20 h。真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中並用水洗滌。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，蒸發且藉由矽膠層析(0至85%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化，得到2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(360 mg，22%)。ESI-MS *m/z*計算值426.23007，實驗值427.29 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.67 min (LC方法A)。

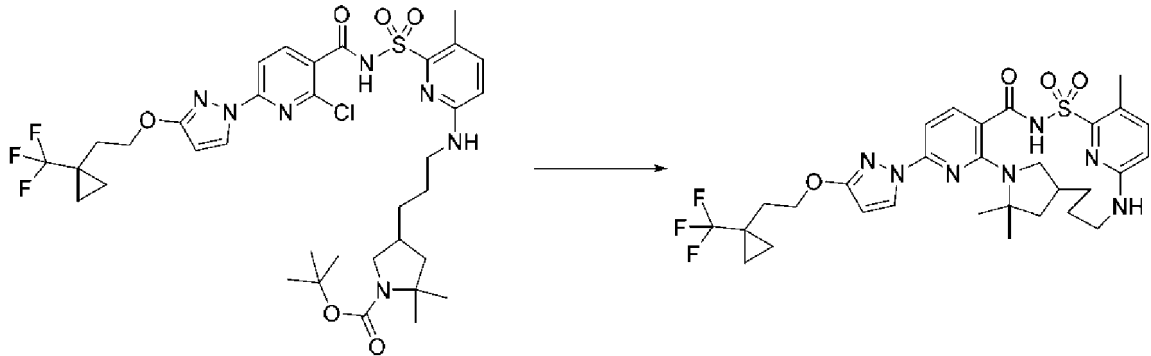
步驟4：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-5-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0418】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸 (317.1 mg，0.8439 mmol)及羰基二咪唑 (136.8 mg，0.8439 mmol)合併於無水四氫呋喃(8.5 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(360 mg，0.8439 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(128.5 mg，126.2 μL，0.8439 mmol)，且在50°C加熱反應物15 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]

胺磺醯基]-5-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(326 mg, 49%)。ESI-MS m/z 計算值783.27924, 實驗值784.42 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.89 min(LC方法A)。

步驟5: 12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物129)

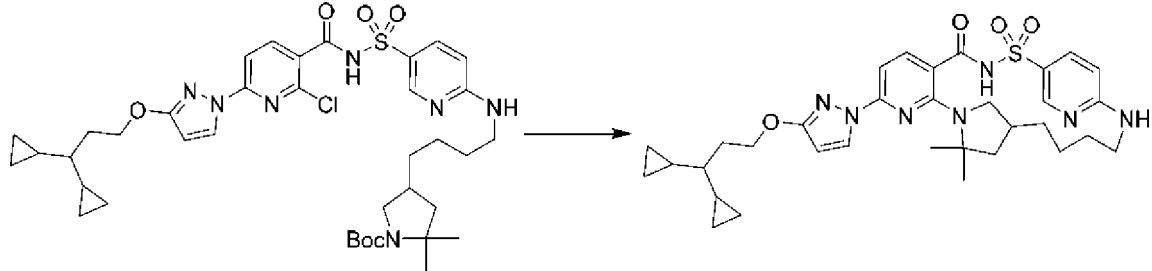


【0419】 部分A: 將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-5-甲基-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(186 mg, 0.2372 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中, 且向混合物添加鹽酸(4 M於二噁烷中) (2.2 mL, 4 M, 8.800 mmol), 且在室溫攪拌混合物30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥並直接進行下一步驟。

【0420】 部分B: 將來自部分A之物質及碳酸鉀(197 mg, 1.425 mmol)、氟化銫(60 mg, 0.3950 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(3 mL)合併於小瓶中, 用氮氣吹掃, 封蓋, 加熱至140°C並攪拌16 h。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾且隨後藉由逆相製備型HPLC層析, 利用C₁₈管柱及30-99 A1-B1梯度(乙腈-水+ 5 mM鹽酸 30 min, ×2次注入)純化, 得到呈白色固體之12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十

mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(187.4 mg, 184.1 μ L, 1.231 mmol)且在室溫攪拌反應物6 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之梯度純化，得到呈白色固體之4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(423 mg, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (dt, J = 40.0, 9.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.85 (q, J = 11.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.96 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 10H), 1.36 (d, J = 5.8 Hz, 7H), 1.27 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 0.65 (tq, J = 8.3, 5.0, 4.1 Hz, 2H), 0.51 - 0.36 (m, 4H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.24 - 0.14 (m, 2H), 0.13 - 0.04 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 769.3388，實驗值770.45 (M+1)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

步驟2：8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物130)



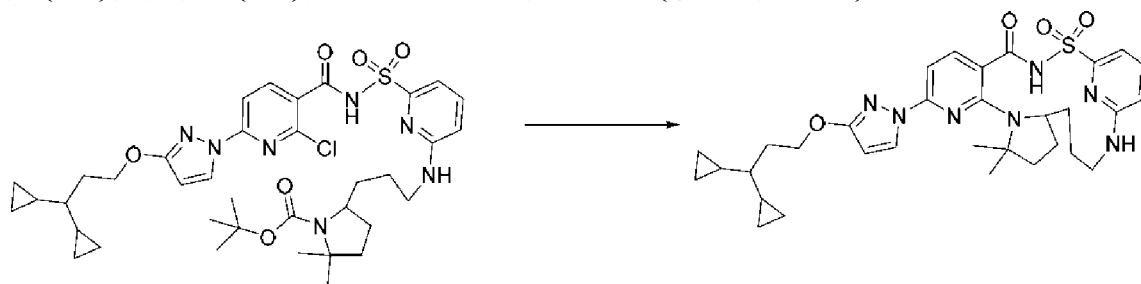
【0422】 在室溫將4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-

1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(415 mg, 0.5387 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(614.2 mg, 412.2 μ L, 5.387 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌且蒸發溶劑，得到殘餘物，將其溶解於二甲亞砜(5 mL)中。添加3 Å分子篩且攪拌混合物10 min。隨後添加氟化銫(245.5 mg, 1.616 mmol)及碳酸鉀(223.3 mg, 1.616 mmol)，且在160°C加熱反應混合物24 h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至90%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸)，移動相B = 乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物130) (52 mg, 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06 (brs, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 3H), 1.66 (brs, 1H), 1.63 (brs, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.20 (brs, 2H), 1.00 (brs, 2H), 0.66 (tq, J = 8.7, 5.0, 4.3 Hz, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 4H), 0.32 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 0.23 - 0.17 (m, 2H), 0.11 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值633.30975，實驗值634.22 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：1.66 min (LC方法B)。

實例34：製備8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-

2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(356 mg, 78%)。ESI-MS m/z 計算值 755.3232, 實驗值756.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.63 min (LC方法A)。

步驟2: 8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物131)

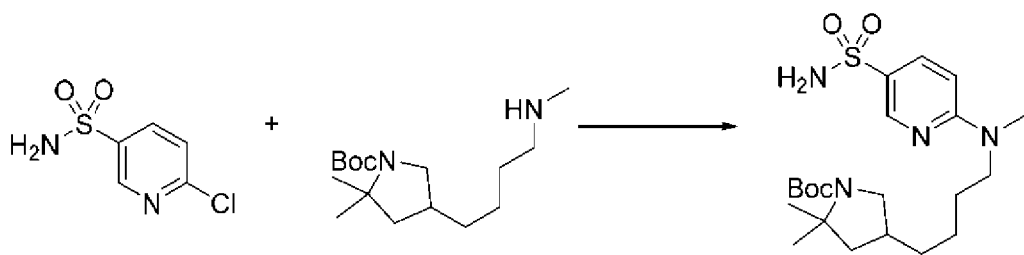


【0424】 在室溫將5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(356 mg, 0.4707 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(536.7 mg, 360.2 μ L, 4.707 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中, 用2 mL碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 且蒸發溶劑並高真空乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(5 mL)中, 且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後, 添加氟化銫(214.5 mg, 1.412 mmol)及碳酸鉀(195.1 mg, 1.412 mmol), 且在150°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物, 且藉由逆相HPLC-MS方法, 使用經15.0 min自50至90%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸), 移動相B = 乙腈)純化濾液, 得到呈白色固體之8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.0⁵,10.0¹¹,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物131) (115 mg, 39%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 -

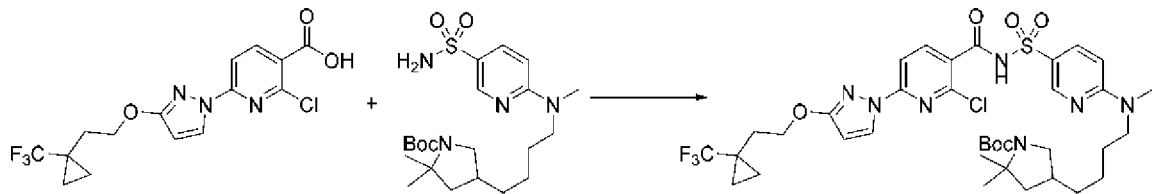
酸酐(400 μ L, 4.239 mmol), 接著添加三乙胺(1000 μ L, 7.175 mmol)。將容器封蓋且在室溫攪拌反應混合物45 min。用碳酸鈉飽和水溶液(約10 mL)淬滅反應物並用二氯甲烷(3 $\times$ 約15 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用碳酸鈉飽和水溶液(2 $\times$ 約10 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到澄清油狀物, 將其裝入100 mL圓底燒瓶中, 且添加*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL), 接著添加氫化鈉(200 mg, 60% w/w, 5.000 mmol), 並在室溫攪拌反應混合物30 min。添加碘甲烷(800 μ L, 12.85 mmol), 將容器封蓋, 且在50°C攪拌反應混合物48 h。冷卻至室溫後, 用水(約15 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(3 $\times$ 25 mL)萃取粗混合物, 且將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮。經由矽膠管柱層析(0%至30%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗反應混合物, 得到黃色油狀物, 將其裝入100 mL圓底燒瓶並添加甲醇(30 mL)及氫氧化鉀(1.5 g, 26.74 mmol)。燒瓶裝配有回流冷凝器且在80°C攪拌反應混合物96 h。冷卻至室溫後, 真空移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(約70 mL)及水(約30 mL)中。分離各層, 且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取水層。將經合併之有機萃取物用水(2 $\times$ 25 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到呈橙色/黃色油狀物之粗2,2-二甲基-4-[4-(甲胺基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(873 mg, 98%), 其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值284.24637, 實驗值285.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.19 min (LC方法B)。

步驟2: 2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0426】 向裝有2,2-二甲基-4-[4-(甲胺基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(350 mg，1.230 mmol)之20 mL小瓶中添加6-氯吡啶-3-磺醯胺(249 mg，1.293 mmol)、碳酸鉀(250 mg，1.809 mmol)及二甲亞砜(4 mL)。用氮氣吹掃頂部空間，將小瓶封蓋，且在120℃攪拌反應混合物18 h。18 h後，將反應物冷卻至室溫並用乙酸乙酯(約40 mL)稀釋。將粗混合物用水(10 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，且經將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。經由矽膠管柱層析(0%至100%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗反應混合物，得到呈灰白色固體之2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(143 mg，26%)。ESI-MS m/z 計算值440.24573，實驗值441.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.6 min (LC方法B)。

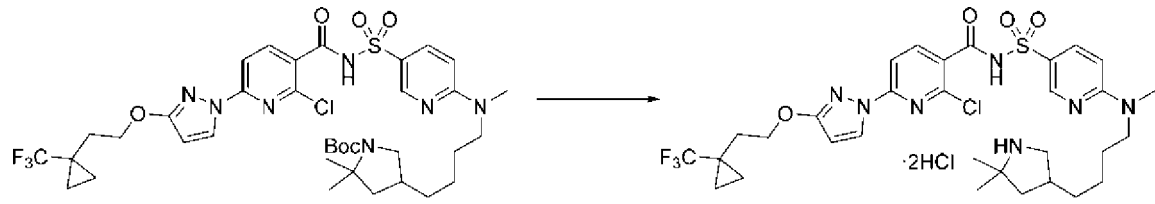
步驟3：4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0427】 向裝有2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(136 mg，0.3620 mmol)之20 mL小瓶中添加羧基二咪唑(59 mg，0.3639 mmol)及四氫呋喃(2 mL)。將小瓶封蓋，且在室溫攪拌反應混合物2 h。此時，添加含2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(143 mg，0.3246 mmol)之四氫呋喃

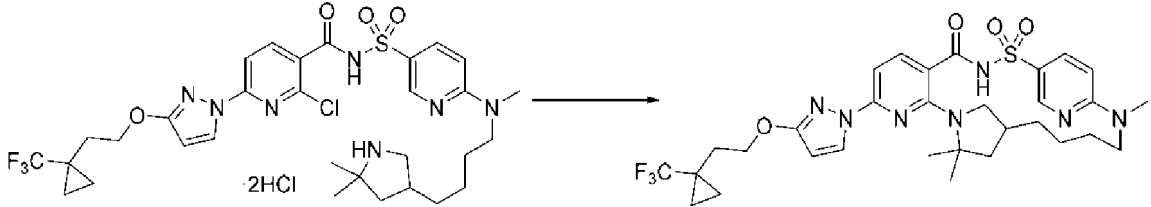
(2 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(75 μ L，0.5015 mmol)。在室溫攪拌反應混合物18 h。隨後用水(約4 mL)及1 M檸檬酸水溶液(約4 mL)淬滅反應物，且用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取粗混合物。將經合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。經由矽膠管柱層析(0%至100%乙酸乙酯/己烷梯度)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(167 mg，64%)。ESI-MS m/z 計算值797.2949，實驗值798.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.35 min (LC方法B)。

步驟4：2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁基-甲基-胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



【0428】 向裝有4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(167 mg，0.2092 mmol)之20 mL小瓶中添加CH₂Cl₂ (5 mL)及含鹽酸(1 mL，4.0 M，4.000 mmol)之二噁烷。密封小瓶且在室溫攪拌反應混合物2 h。真空移除溶劑，得到呈淺黃色固體之粗2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁基-甲基-胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (147 mg，91%)，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值697.2425，實驗值698.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.69 min (LC方法B)。

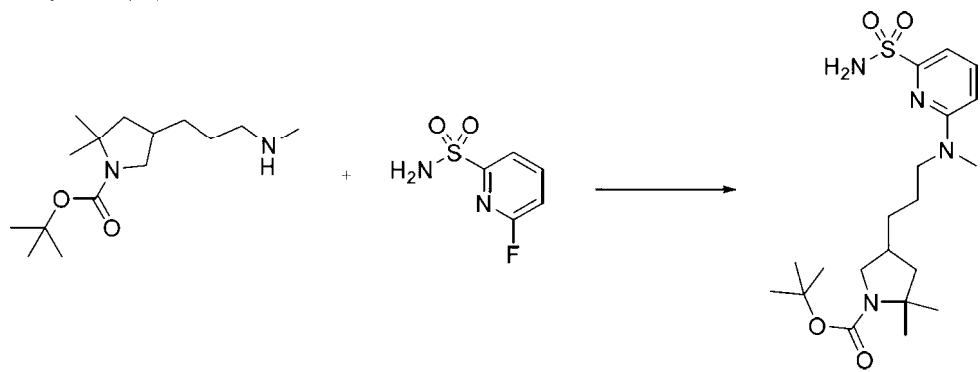
步驟5：12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10] 二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物132)



【0429】向裝有2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丁基-甲基-胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (147 mg, 0.2105 mmol)之20 mL小瓶中添加碳酸鉀(152 mg, 1.100 mmol)、CsF (96 mg, 0.6320 mmol)及二甲亞砜(5 mL)。用氮氣吹掃頂部空間，將小瓶封蓋，且在150℃攪拌反應混合物18 h。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯溶離劑濾出固體，將粗混合物用乙酸乙酯(約35 mL)稀釋，用1.0 M檸檬酸水溶液(2 × 5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。管柱層析(二氧化矽，0%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度)，得到呈灰白色固體之12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(二鹽酸鹽) (化合物132) (64 mg, 39%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.52 (s, 8H), 1.39 (d, *J* = 51.3 Hz, 2H), 1.27 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 0.75 (m, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值661.2658，實驗值662.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.84 min (LC方法B)。

且在50℃攪拌反應混合物48 h。在冷卻至室溫後，用水(約15 mL)淬滅反應物，且用二氯甲烷(3 × 25 mL)萃取粗混合物。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。管柱層析(矽膠，0%至30%乙酸乙酯/己烷)，得到甲基化中間物乙酸酯，向其添加甲醇(30 mL)及KOH (1.5 g，26.74 mmol)。燒瓶裝配有回流冷凝器且在80℃攪拌反應混合物96 h。冷卻至室溫後，真空移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(約70 mL)及水(約30 mL)中。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機萃取物用水(2 × 25 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈橙色/黃色油狀物之2,2-二甲基-4-[3-(甲胺基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(889 mg, 97%)，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z計算值270.23074，實驗值271.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.1 min (LC方法B)。

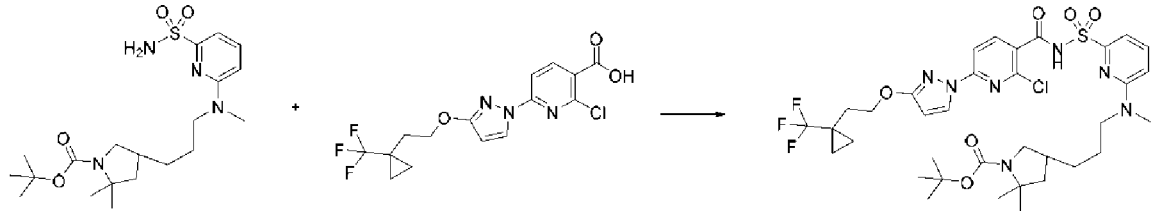
步驟2：2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0431】 向2,2-二甲基-4-[3-(甲胺基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(154 mg，0.5695 mmol)於二甲亞砜(2 mL)中之溶液中添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(103 mg，0.5847 mmol)，接著添加二異丙基乙胺(500 μL，2.871 mmol)。將燒瓶用隔片封蓋，並在氮氣氣球下在油浴中於90℃加熱14 h。將反應混合物冷卻至室溫，隨後用乙酸乙酯稀釋並用鹽水溶液洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，且隨後藉由矽膠層析(80公克管

柱),使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度系統純化,得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(141 mg, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 7.65 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.8, 7.4 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88 (td, J = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 1.36 (dd, J = 15.0, 10.6 Hz, 14H), 1.23 (s, 3H)。ESI-MS m/z 計算值426.23007, 實驗值427.3 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 0.47 min (LC方法A)。

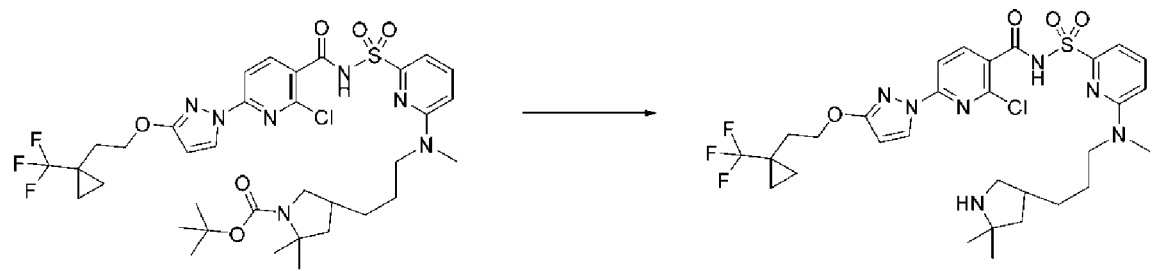
步驟3: 4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0432】 在20 mL閃爍瓶中,將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(264 mg, 0.7026 mmol)及羧基二咪唑(114 mg, 0.7031 mmol)合併於四氫呋喃(2.2 mL)中,且在50°C鬆蓋攪拌120 min。隨後,添加含2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(130 mg, 0.3048 mmol)之四氫呋喃(3 mL),接著1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(92.80 mg, 91.16 μL , 0.6096 mmol)。在50°C加熱反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋且用氯化銨飽和水溶液(25 mL)洗滌,接著用鹽水(25 mL)洗滌。將有機層分離,經硫酸鈉乾燥,過濾且振奮。隨後藉由矽膠層析,使用100%二氯甲

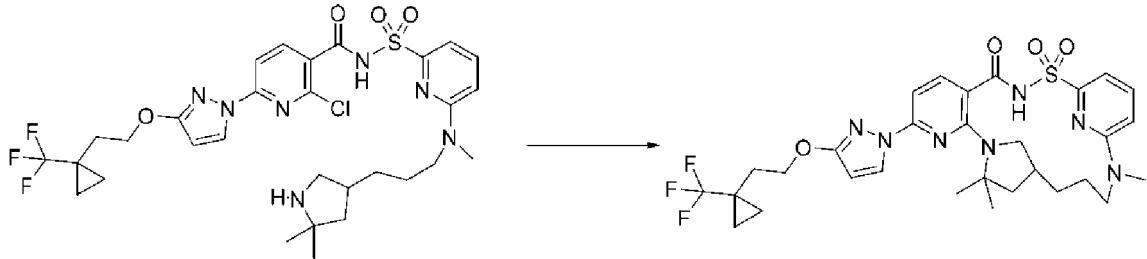
烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化粗物質。將產物(仍混雜有7% SM)溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(141 mg，55%，93%純度)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 8.40 (q, J = 4.2, 3.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 1H), 4.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 32.6, 9.1 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.71 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.10 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 1H), 1.50 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 9H), 1.27 (t, J = 10.5 Hz, 4H), 1.05 - 0.82 (m, 5H)。ESI-MS m/z計算值783.27924，實驗值784.42 (M+1)⁺；滯留時間：2.52 min (LC方法B)。

步驟4：2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



攪拌反應物2 h，且隨後將混合物濃縮至乾燥。將粗產物用飽和碳酸氫鈉處理且隨後用二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(100 mg，48%)。ESI-MS m/z 計算值683.2268，實驗值684.32 (M+1)⁺；滯留時間：1.72 min (LC方法B)。

步驟5：12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物133)



【0434】 將2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基-甲基-胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(83 mg, 0.1213 mmol)、碳酸鉀(100 mg, 0.7236 mmol)、氟化銫(22 mg, 0.1448 mmol)及少量3 Å分子篩於二甲亞砜(4 mL)中之混合物封蓋並加熱至165°C, 持續4 h。隨後將混合物冷卻至室溫, 用乙酸乙酯稀釋且用氯化銨飽和水溶液及鹽水洗滌。將有機相乾燥(硫酸鈉), 過濾且濃縮成橙色油狀物, 藉由矽膠層析用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化該油狀物, 得到呈白色固體之12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物133)(32.9 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-

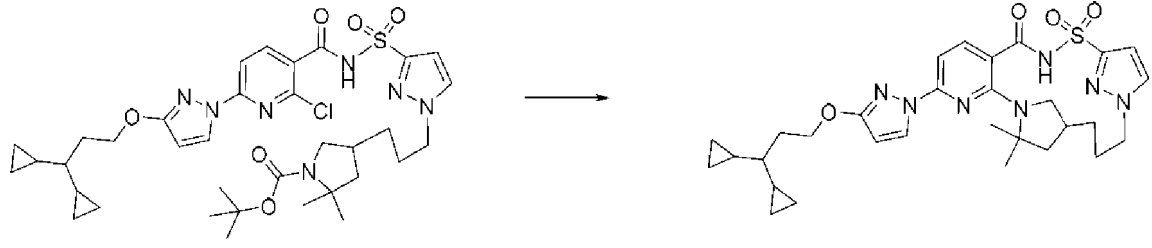
液)純化非對映異構體之混合物，得到作為待溶離之第一非對映異構體的(14*S*)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物145) (19 mg, 10%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (寬d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.91 (寬d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.75 (q, *J* = 9.3, 8.7 Hz, 1H), 3.11 (br s, 1H), 2.94 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.41 (m, 9H), 1.41 - 1.27 (m, 4H), 1.25 - 1.13 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)。ESI-MS *m/z*計算值596.31445，實驗值597.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.32 min (LC方法B)，及作為待溶離之第二非對映異構體的(14*S*)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物146) (15 mg, 8%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 27.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.25 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (s, 4H), 1.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 - 1.08 (m, 7H), 0.86 (s, 9H); ESI-MS *m/z*計算值596.31445，實驗值597.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.33 min (LC方

二氧化碳。待溶離之第一對映異構體為12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物148) (34 mg, 40%)。ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.34 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.24 min (LC方法B)。待溶離之第二對映異構體為12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物149) (35 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 35.9 Hz, 8H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 0.96 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 13.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.34 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.25 min (LC方法B)。

實例40：製備4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1) (化合物153)及4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2) (化合物154)

Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 1H), 2.84 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.63 (s, 5H), 1.43 (d, J = 4.7 Hz, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 4H), 0.33 (tt, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 0.20 (dtd, J = 8.2, 4.9, 3.5 Hz, 2H), 0.10 (ddd, J = 9.3, 4.8, 3.5 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值729.30756，實驗值730.4 (M+1)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

步驟2：4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮



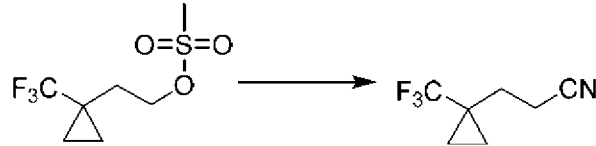
【0439】 在室溫將4-[3-[3-[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(270 mg，0.3697 mmol)於二氯甲烷(1.862 mL)及三氟乙酸(300 μ L，3.920 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後真空移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌且蒸發溶劑。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(5.586 mL)中並添加3 Å分子篩，且攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(171 mg，1.126 mmol)及碳酸鉀(158 mg，1.143 mmol)，且在150℃加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸)，移動相B = 乙腈)純

Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.33 (dt, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.12 (tttd, J = 14.6, 10.0, 8.8, 4.7 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.87 - 0.71 (m, 0H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.39 (m, 4H), 0.37 - 0.30 (m, 1H), 0.24 - 0.15 (m, 2H), 0.15 - 0.07 (m, 2H), ESI-MS m/z計算值593.27844, 實驗值594.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.39 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22戊氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7] 二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2) (化合物154) (23.6 mg, 47%); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 2.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.97 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 0.86 - 0.72 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.45 (dddd, J = 15.6, 8.1, 4.9, 3.7 Hz, 4H), 0.38 - 0.30 (m, 1H), 0.25 - 0.18 (m, 2H), 0.12 (ddtd, J = 11.4, 5.2, 3.7, 3.1, 1.9 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值593.27844, 實驗值594.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.39 min (LC方法B)。

實例41：製備12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧 雜-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環

2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(125 g, 811.0 mmol)及2-甲基四氫呋喃(625 mL)，從而提供澄清無色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19°C。隨後向容器中裝入三乙胺(124.3 mL, 891.8 mmol)，一次性無摻雜地添加。隨後向冷卻浴中裝入碎冰/水且使鍋溫降至0°C。向加料漏斗中裝入甲磺醯氯(62.77 mL, 811.0 mmol)於2-甲基四氫呋喃(125 mL, 2 mL/g)中之溶液，其經90 min相繼地逐滴添加，產生白色懸浮液且使得放熱至1°C。使混合物緩慢升溫至室溫且在室溫繼續攪拌1 h，此時將混合物倒入冰冷水(250 mL)中，且隨後轉移至分液漏斗。將有機物移除且用20 wt%碳酸氫鉀溶液(250 mL)洗滌，經硫酸鈉(200 g)乾燥並接著經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清濾液以提供呈澄清淺黃色油狀物之甲磺酸2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酯(185 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.36 (ddt, J = 7.1, 6.4, 0.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.66 (m, 2H)。

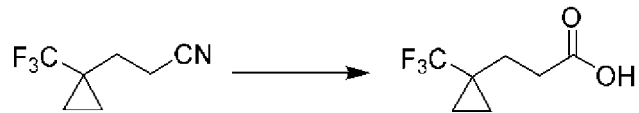
步驟2：3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈



【0442】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入甲磺酸2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酯(50 g, 215.3 mmol)及二甲亞砜(250 mL)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19°C。向容器中裝入氰化鈉(13.19 g, 269.1 mmol)，以固體形式一次性添加。將混合物加熱至70°C之鍋溫，且將該條件維持24 h。加熱後，所有氰化鈉溶解，且反應混合物變為淡琥珀色懸浮液。冷卻至室溫

後，將反應混合物倒入水(500 mL)中，且隨後轉移至分液漏斗並用甲基第三丁基醚(500 mL)分配。移除有機物且用甲基第三丁基醚(3 × 250 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機層用水(2 × 250 mL)洗滌，經硫酸鈉(200 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清濾液以提供呈澄清琥珀色油狀物之3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(30 g，85%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.78 - 0.70 (m, 2H)。

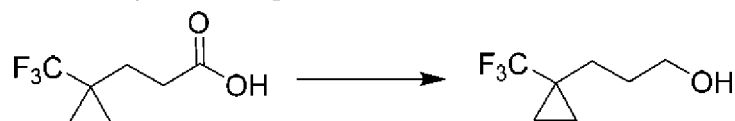
步驟3：3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸



【0443】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下相繼地向容器中裝入3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(25 g，153.2 mmol)及乙醇(375 mL)，從而提供澄清琥珀色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19°C。隨後向容器中裝入氫氧化鈉(102.1 mL，6 M，612.6 mmol)，一次性添加。將所得澄清琥珀色溶液加熱至70°C之鍋溫，且將該條件維持24 h。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物以移除乙醇。將殘餘水溶液用水(150 mL)稀釋，且隨後轉移至分液漏斗並用甲基第三丁基醚(50 mL)分配。移除水相，且用6 M鹽酸溶液將pH調整至pH約1。將所得水溶液轉移至分液漏斗且用甲基第三丁基醚(250 mL)分配。移除有機物且用甲基第三丁基醚(2 × 150 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機物經硫酸鈉(150 g)乾燥，且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清濾液以提供呈澄清琥珀色油狀物之3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(26 g，93%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.63 - 2.50 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m,

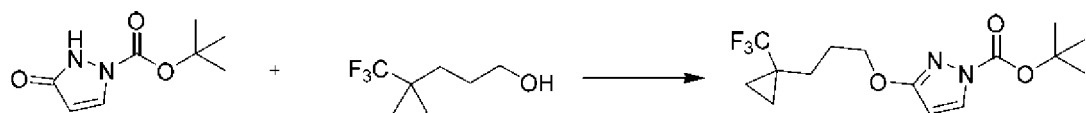
2H), 0.66 - 0.58 (m, $J = 1.7$ Hz, 2H)。

步驟4：3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇



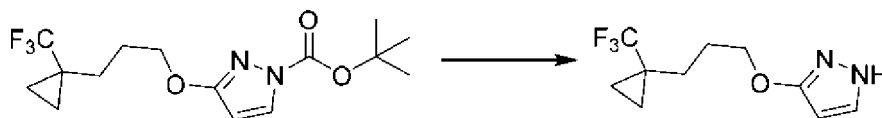
【0444】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、冷卻浴、加料漏斗、J-Kem溫度探針及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入氫化鋰鋁丸粒(6.775 g, 178.5 mmol)。隨後在氮氣氛圍下向容器中裝入四氫呋喃(250 mL)。開始攪拌且鍋溫經記錄為20℃。將混合物在室溫攪拌0.5 h以使丸粒溶解。所得灰色懸浮液之鍋溫經記錄為24℃。隨後向冷卻浴中裝入碎冰/水且使鍋溫降至0℃。向加料漏斗中裝入3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(25 g, 137.3 mmol)於四氫呋喃(75 mL, 3 mL/g)中之溶液，且經1 h逐滴添加澄清淺黃色溶液。完成添加後，所得灰褐色懸浮液之鍋溫經記錄為5℃。使混合物緩慢升溫至室溫，且在室溫繼續攪拌24 h。用碎冰/水冷卻浴將懸浮液冷卻至0℃，且隨後藉由極緩慢地逐滴添加水(6.775 mL)、之後添加15 wt%氫氧化鈉溶液(6.775 mL)並接著在最後用水(20.32 mL)來淬滅。所得白色懸浮液之鍋溫經記錄為5℃。將懸浮液在約5℃繼續攪拌30 min，且隨後經由具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗過濾。用四氫呋喃(2 × 150 mL)置換洗滌濾餅且隨後真空乾燥15 min。將濾液經硫酸鈉(250 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供澄清淺琥珀色油狀物作為所要產物，即3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(21.2 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 4H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.59 (dp, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 2H)。

步驟5：3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯



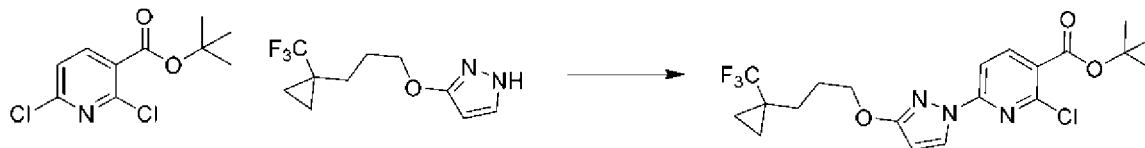
【0445】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁酯(175 g, 950.1 mmol)及四氫呋喃(2100 mL)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。隨後向容器中裝入3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(175.7 g, 1.045 mol)，其一次性無摻雜地添加，接著裝入三苯基膦(274.1 g, 1.045 mol)，其以固體形式一次性添加。隨後用經2 h無摻雜逐滴添加之偶氮二甲酸二異丙酯(205.7 mL, 1.045 mol)處理所得澄清淺黃色溶液，使得逐漸放熱至40℃且產生澄清琥珀色溶液。隨後將反應混合物加熱至50℃之鍋溫，且將該條件維持2 h。減壓濃縮澄清琥珀色反應混合物，且將所得澄清深琥珀色油狀物懸浮於甲苯(1400 mL)中並在室溫攪拌1 h，在此時間期間沈澱固體三苯基氧化膦。經由玻璃料布赫納漏斗過濾濃稠漿料，且用甲苯(2 × 500 mL)置換洗滌濾餅。減壓濃縮澄清琥珀色濾液以提供澄清淺琥珀色油狀物(320 g)。藉由矽膠管柱急驟層析(於矽藻土上之固體負載)，用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化該物質。合併所要溶離份且減壓濃縮以提供呈澄清淺黃色油狀物之3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(280 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.74 (dt, J = 3.3, 1.9 Hz, 2H)。

步驟6：3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡唑



【0446】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、水冷式回流冷凝器、加料漏斗及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(280 g, 837.5 mmol)、二氯甲烷(840 mL)及甲醇(840 mL)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向加料漏斗中裝入含氯化氫之1,4-二噁烷(628 mL, 4 M, 2.512 mol)，其經2 h相繼地逐滴添加，使得逐漸放熱至30℃。將所得澄清淺黃色溶液加熱至45℃之鍋溫，且將該條件維持1 h。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後減壓濃縮。將剩餘殘餘物溶解於甲基第三丁基醚(2.24 L)中，且隨後轉移至分液漏斗並用冰冷氫氧化鈉(1.256 L, 2 M, 2.512 mol)分配。移除有機物且用第三丁基甲醚(2 × 500 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機物用氯化鈉飽和溶液(2 × 500 mL)洗滌，經硫酸鈉(500 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮濾液以提供呈澄清淡黃色油狀物之3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡唑(190 g, 97%)。ESI-MS m/z計算值234.09799，實驗值235.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.37 min (LC方法B)。

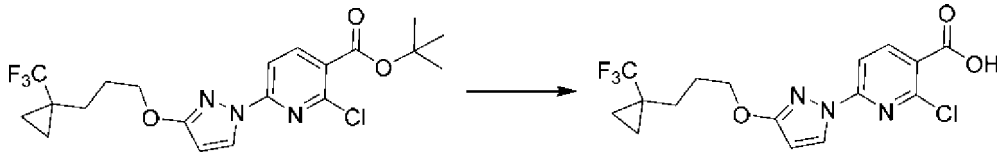
步驟7：2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0447】 5000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、用作輔助安全殼之冷卻浴、J-Kem溫度探針、水冷式回流冷凝器、加料漏斗及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-

1H-吡啶(188.8 g, 806.1 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(2.40 L)，從而提供澄清淺黃色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為17℃。隨後向容器中裝入2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(200 g, 806.1 mmol)，以固體形式一次性添加。隨後用以固體形式一次性添加之碳酸鉀(144.8 g, 1.048 mol)處理所得澄清淺黃色溶液，接著用以固體形式一次性添加之1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(13.56 g, 120.9 mmol)處理。將所得淺黃色懸浮液在室溫攪拌24 h。用碎冰/水冷卻浴使反應混合物冷卻至10℃。向加料漏斗中裝入水(2.40 L)，其經2 h逐滴添加並產生濃稠懸浮液且使得放熱至15℃。在15℃繼續攪拌所得懸浮液30 min，且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。用水(3 × 500 mL)置換洗滌濾餅且隨後於布赫納漏斗中真空乾燥2 h。隨後使該物質風乾隔夜以提供呈白色顆粒狀固體之2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(305 g, 85%)。該物質不經進一步純化即用於下一合成步驟。ESI-MS *m/z*計算值445.138，實驗值446.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.54 min (LC方法B)。

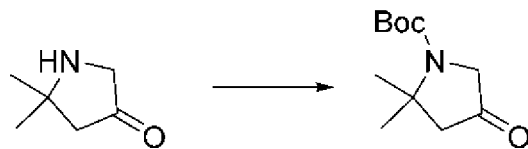
步驟8：2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0448】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(50 g, 112.1 mmol)及2-丙醇(250 mL)，從而提供灰白色懸浮液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19℃。向加料漏斗中裝入鹽酸(93.42 mL, 6 M, 560.5 mmol)，其經30 min逐滴添加並使得放熱至

30 °C。隨後將所得懸浮液加熱至回流(鍋溫約82°C)。加熱後，懸浮液變成澄清淺黃色溶液(此時鍋溫約75°C)。在回流下攪拌約30 min後，固體開始沈澱。繼續在回流下再攪拌懸浮液30 min，此時經45 min逐滴添加水(150 mL)。隨後除熱，且繼續攪拌懸浮液並使其緩慢冷卻至室溫。藉由真空過濾於玻璃料布赫納漏斗中收集該物質，且用1:1水/2-丙醇(250 mL)、接著用水(2 × 250 mL)置換洗滌濾餅並接著於布赫納漏斗中真空乾燥30 min。在45°C之真空烘箱中進一步乾燥該物質24 h以提供呈白色固體之2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(41.5 g，95%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 13.59 (s, 1H), 8.50 - 8.28 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.86 (dq, J = 10.8, 6.3 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), 0.76 (dt, J = 4.9, 1.7 Hz, 2H)。

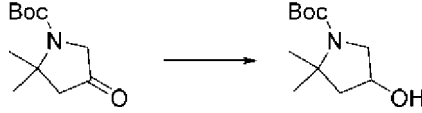
步驟9：2,2-二甲基-4-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0449】將二碳酸二第三丁酯(22.9 g，24.11 mL，104.9mmol)添加至5,5-二甲基吡咯啉-3-酮(鹽酸鹽) (13.08 g，87.42 mmol)、三乙胺(17.71 g，24.4 mL，175.0 mmol)及DMAP (1.1 g，9.004 mmol)於二氯甲烷(325 mL)中之溶液中，且在室溫攪拌反應混合物隔夜。用1 N鹽酸(300 mL)洗滌反應混合物，且用二氯甲烷(2 × 250 mL)萃取水層。將有機層合併，用5%碳酸氫鈉(250 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(18.5 g，99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.33-1.66 (m,

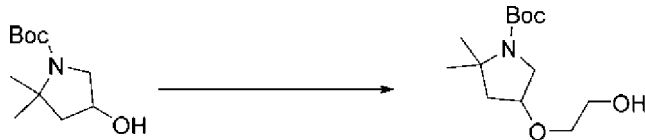
15H), 2.51 (s, 2H), 3.85 (br. s., 2H)。ESI-MS m/z 計算值213.27，實驗值158.2 ($M-C_4H_8$)⁺；滯留時間：1.91 min (LC方法I)。

【0450】 步驟10：4-羥基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0451】 將2,2-二甲基-4-側氧基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.7033 mmol)溶解於無水甲醇(2.5 mL)中且於冰浴中冷卻。小心添加NaBH₄ (30 mg，0.7930 mmol)且在0℃攪拌反應混合物1.5 h。用水(25 mL)及1 M鹽酸水溶液(0.5 mL)稀釋反應混合物。用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取水層且將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到4-羥基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(150 mg，99%)，其直接用於隨後之步驟中。ESI-MS m/z 計算值215.15215，實驗值216.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.48 min (LC方法A)。

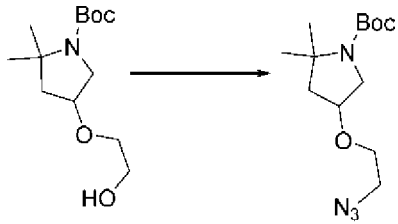
步驟11：4-(2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：



【0452】 在250 mL燒瓶中，在0℃將4-羥基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3 g，13.93 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中，且小心添加氫化鈉(1.8 g，60% w/w於礦物油中，45.00 mmol)。在0℃攪拌混合物15 min，且隨後在0℃逐滴添加2-溴乙氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(9 mL，41.95 mmol)，並使混合物升溫至室溫。攪拌混合物16 h。隨後將混合物冷卻至0℃，用水淬滅且用醚萃取。將有機萃取物用水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，用0至30%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化所得橙色油狀物，得到經第三丁基(二甲基)矽烷基保護之

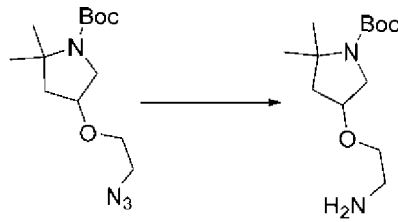
中間物，將其溶解於四氫呋喃(20 mL)中，用TBAF (28 mL, 1 M, 28.00 mmol)之四氫呋喃溶液處理並在室溫攪拌2 h。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。藉由矽膠層析，用0至20%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化獲得的粗物質，得到4-(2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 44%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.34 (m, 6H), 2.05 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.30 (m, 15H)。ESI-MS *m/z*計算值259.17834，實驗值260.17 (M+1)⁺；滯留時間：0.55 min (LC方法A)。

步驟12：4-(2-疊氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



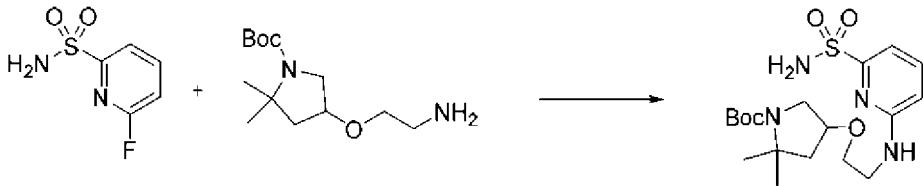
【0453】 在0℃向4-(2-羥基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 6.169 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.2 mL, 37.31 mmol)，接著添加甲磺醯氯(1.4 mL, 18.09 mmol)。在室溫攪拌反應混合物20 h。用冰水及二氯甲烷淬滅反應混合物，且分離所得層，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到粗甲磺酸鹽，將其與疊氮化鈉(1.2 g, 18.46 mmol)合併於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中，且在50℃攪拌混合物2 h。將反應物用水淬滅且用醚萃取。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，真空蒸發且藉由矽膠層析，用0至50%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化殘餘物，得到4-(2-疊氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.33 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.96 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.31 (m, 6H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 15H)。

步驟13：4-(2-氨基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯：



【0454】 向4-(2-疊氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.33 g, 4.677 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加鈀/碳(500 mg, 10% w/w, 0.4698 mmol)。混合物為氫氣飽和的，且在對反應混合物充入氫氣之同時在室溫攪拌2 h。將混合物過濾且真空蒸發，得到4-(2-氨基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.188 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.69 - 3.35 (m, 4H), 2.94 - 2.71 (m, 2H), 2.07 - 1.83 (m, 2H), 1.47 (q, J = 9.4, 8.4 Hz, 15H)。

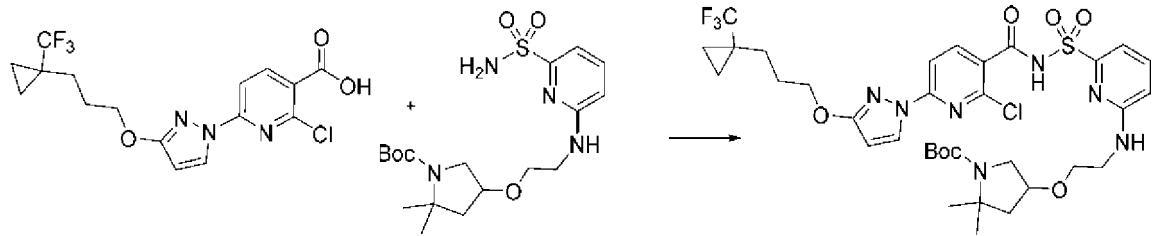
步驟14：2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0455】 在密封之20 mL微波小瓶中，在150℃將4-(2-氨基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.188 mg, 4.598 mmol)、6-氟吡啶-2-磺醯胺(810 mg, 4.598 mmol)及二異丙基乙胺(4 mL, 22.96 mmol)於n-BuOH (10 mL)中之溶液攪拌16 h。真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中並用水洗滌。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，蒸發且藉由矽膠層析，用0至40%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化，得到2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.500 g, 66%)。ESI-MS *m/z*計算值414.1937，實驗值415.3 (M+1)⁺；滯留時間：

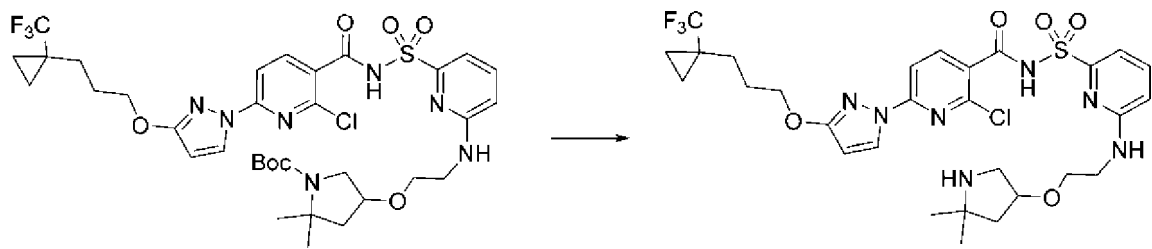
0.61 min (LC方法A)。

步驟15：基 4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



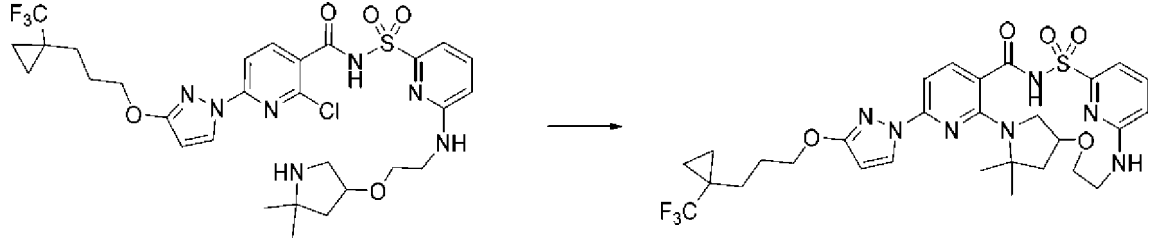
【0456】 將裝有羧基二咪唑(208 mg, 1.283 mmol)及2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(500 mg, 1.283 mmol)之50 mL燒瓶抽空並用氮氣回填(3×)。添加四氫呋喃(8 mL)且在50℃攪拌混合物1 h。接下來，添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(483 mg, 1.165 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(450 mg, 2.956 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液，且在50℃攪拌混合物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，真空蒸發且藉由矽膠層析，用0至50%乙酸乙酯/己烷溶離來純化，得到一些純溶離份。藉由製備型逆相HPLC (C₁₈)：乙腈/水/鹽酸改質劑之1至99%梯度純化混合溶離份。合併來自兩次純化之純溶離份，得到4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(483 mg, 53%)。ESI-MS *m/z*計算值785.25854，實驗值786.33 (M+1)⁺；滯留時間：0.88 min (LC方法A)。

步驟16：2-氯-*N*-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)氧基乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0457】 將4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(483 mg , 0.61 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液用含鹽酸之二噁烷(6 mL , 6 M , 36.00 mmol)處理並在室溫攪拌2 h。真空蒸發混合物且用碳酸氫鈉水溶液淬滅殘餘物。濾出形成的白色沈澱物且用乙酸乙酯洗滌。另外用乙酸乙酯萃取水相，將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發成另外之固體產物，將其與早先沈澱之固體合併且真空乾燥，得到2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)氧基乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(350 mg , 83%)。ESI-MS m/z 計算值685.2061，實驗值686.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.64 min (LC方法A)。

步驟17：12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



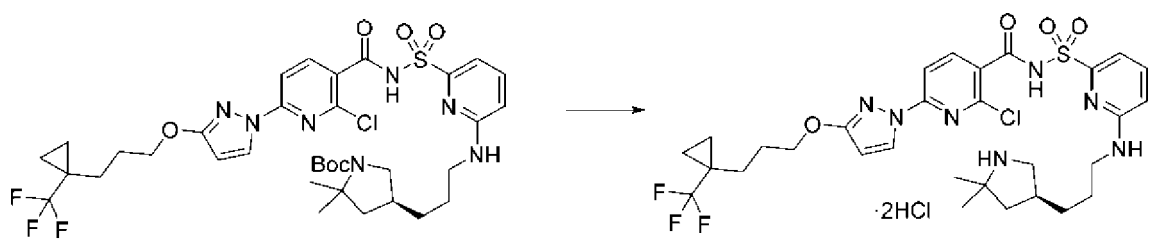
【0458】 在5 mL微波小瓶中，合併氟化銫(162 mg , 1.066 mmol)、碳酸鉀(367 mg , 2.655 mmol)及4 Å分子篩(300 mg)，且經小瓶抽空/回填氮氣。接下來，添加2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)氧基乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

基 乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(360 mg, 0.5247 mmol)於二甲亞砜 (5 mL)中之溶液，且在150℃攪拌混合物隔夜。將混合物過濾且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈): 1至99%乙腈/水/鹽酸改質劑之梯度(15 min)純化，得到12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(118.2 mg, 34%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.82 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.95 (dq, J = 11.0, 6.3 Hz, 3H), 1.75 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 2H), 0.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值649.22943，實驗值650.29 (M+1)⁺；滯留時間：2.12 min (LC方法B)。

步驟18：12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物159)及12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物160)

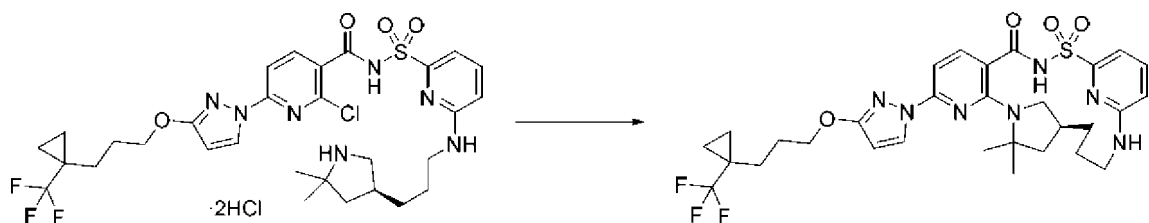
此混合物中添加含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(12.0 g, 29.09 mmol)之四氫呋喃(50 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(11.5 mL, 76.90 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物18 h。用水(250 mL)稀釋反應物，且用鹽酸水溶液(23 mL, 6 M, 138.0 mmol)緩慢酸化混合物。用乙酸乙酯(500 mL)萃取混合物並分離有機相。將有機相用300 mL鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。用乙腈將粗產物分成3個等份並進行415逆相C₁₈管柱層析，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到產物，即呈蠟質固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(13.63 g, 68%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.39 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.51 (dt, *J* = 18.4, 9.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 5H), 1.51 (dt, *J* = 15.6, 7.1 Hz, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 15H), 1.18 (s, 3H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.80 - 0.71 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值783.27924，實驗值784.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.38 min (LC方法B)。

步驟2：2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(二鹽酸鹽)



【0461】 向(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(13.5 g , 17.21 mmol)於二氯甲烷(100 mL)及甲苯(50 mL)中 之溶液中添加含鹽酸之二噁烷(20 mL , 4 M , 80.00 mmol) 。在環境溫度攪拌混合物16 h 。真空移除溶劑，且進一步自200 mL甲苯蒸發殘餘物，得到2-氯-*N*-[[6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (12.7 g , 97%)，其不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (dh, *J* = 27.2, 6.6, 6.1 Hz, 3H), 2.82 (tq, *J* = 11.8, 7.2, 5.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.31 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 2H) 。ESI-MS *m/z*計算值683.2268，實驗值684.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.47 min (LC方法D)。

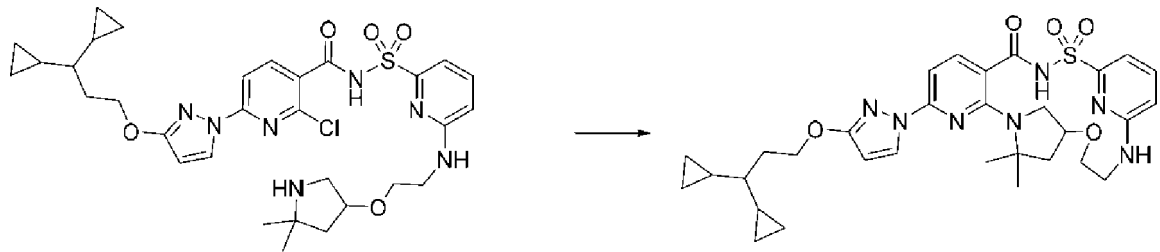
【0462】 步驟3：(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物161)



【0463】 向2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (12.7 g, 16.77 mmol)於NMP (200 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(11.47 g, 82.99 mmol), 接著添加氟化銫(2.75 g, 18.10 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。在150℃加熱混合物22 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫並添加至冷凍水(600 mL)。小心地用鹽酸水溶液(26 mL, 6 M, 156.0 mmol)酸化混合物, 得到奶黃色多泡漿料。在環境溫度攪拌漿料1 h。藉由過濾使用中孔玻璃料布赫納漏斗收集固體。用乙腈稀釋濕濾餅且進行C₁₈逆相管柱層析, 用50%至100%乙腈/水之梯度系統分離, 得到灰白色泡沫, 將其在45℃進一步真空乾燥3天, 得到(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物161) (6.0 g, 55%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.84 (q, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.76 (q, *J* = 3.0, 1.7 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值647.2502, 實驗值

液。在50°C加熱反應物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，真空蒸發且藉由矽膠層析，用0至50%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化，得到中間物，將其溶解於二氯甲烷(5 mL)中並用三氟乙酸(1,000 μ L，12.98 mmol)處理且在室溫攪拌2 h。真空移除溶劑，且用碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯淬滅殘餘物。形成白色固體沈澱物。過濾雙相混合物且用乙酸乙酯洗滌固體產物。將有機萃取物與水相分離並經硫酸鈉乾燥，過濾且真空蒸發。將來自過濾器之固體物質及蒸發殘餘物合併且真空乾燥，得到2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)氧基乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(310 mg, 43%)。ESI-MS m/z 計算值657.25，實驗值658.32 (M+1)⁺；滯留時間：0.68 min (LC方法B)。

步驟2：8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物156)



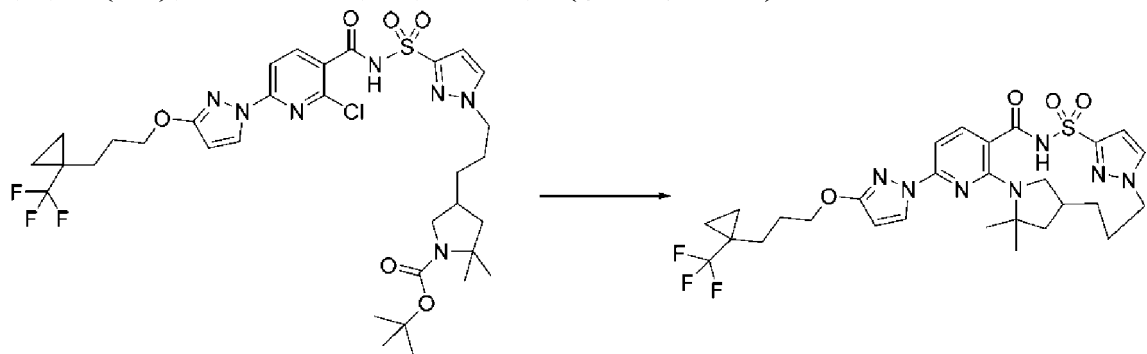
【0465】 將2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)氧基乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(320 mg，0.4862 mmol)、碳酸鉀(340 mg，2.460 mmol)、氟化銫(150 mg，0.9875 mmol)及3 Å分子篩(300 mg)並密封，且用氮氣吹掃。添加二甲亞砜(4 mL)並在150°C攪拌混合物隔夜。將反應混合物過濾且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈)：1至99%乙腈/水/鹽酸改質劑之梯度純化，得到8-[3-

酮(對映異構體1) (化合物162) (28.4 mg, 19%); ESI-MS m/z 計算值 621.2733, 實驗值622.38 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.26 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物163) (對映異構體2) (35.4 mg, 39%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 16.4, 5.9 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 10.0 Hz, 6H), 0.68 (qt, J = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 0.39 (q, J = 5.9 Hz, 4H), 0.34 - 0.24 (m, 1H), 0.20 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 0.03 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), ESI-MS m/z 計算值621.2733, 實驗值622.42 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.25 min (LC方法B)。

實例44: 製備20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1) (化合物165)及20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2) (化合物166)

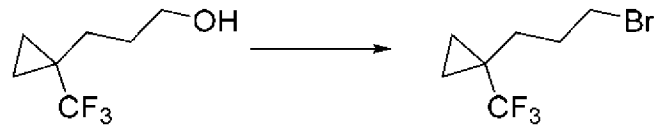
算值757.2636，實驗值758.32 (M+1)⁺；滯留時間：0.88 min (LC方法A)。

步驟2：20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物155)



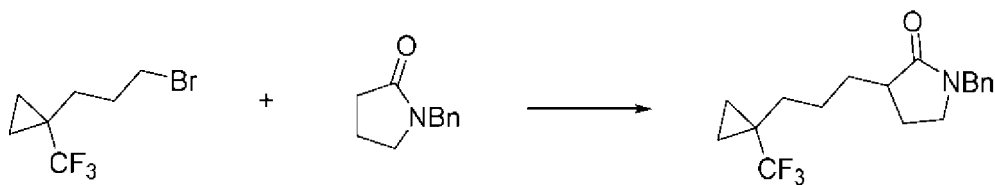
【0468】將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(226 mg，0.2981 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且向混合物添加含鹽酸之二噁烷(2 mL，4 M，8.000 mmol)並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且將殘餘物與碳酸鉀(250 mg，1.809 mmol)、氟化銫(73 mg，0.4806 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(6 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至140℃並攪拌16 h。使反應混合物冷卻至室溫，過濾，且隨後藉由逆相製備型層析(C₁₈管柱，30%至99%乙腈(無改質劑)/水(5 mM鹽酸)，經30 min)純化，得到表徵為20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物155)之白色固體(96 mg，51%)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 6.10 (d, J =

步驟1：1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)環丙烷



【0470】經8 min在氮氣氛圍下於-15℃向三苯基膦(655 mg，2.497 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加分子溴(130 μL，2.524 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液，且在完成添加時(淺黃色溶液)，在-15℃再攪拌混合物15 min。隨後將混合物冷卻至-30℃，且經5 min逐滴添加3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(500 mg，2.379 mmol)及吡啶(202 μL，2.498 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液，且在完成添加時，混合物升溫至-5℃並攪拌1 h。隨後將反應混合物倒入戊烷(250 mL)中，產生大量白色沈澱物。經矽藻土過濾此懸浮液，且旋轉蒸發濃縮濾液(250 毫巴及30℃水浴)，得到白色固體。向此固體添加戊烷，且短暫地對混合物進行音波處理並過濾。濃縮此濾液，產生白色固體，再次短暫地用戊烷對其進行音波處理並過濾，得到呈澄清油狀物之粗1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)環丙烷(500 mg，64%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ, 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H)。NMR顯示純度為約70%。該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。

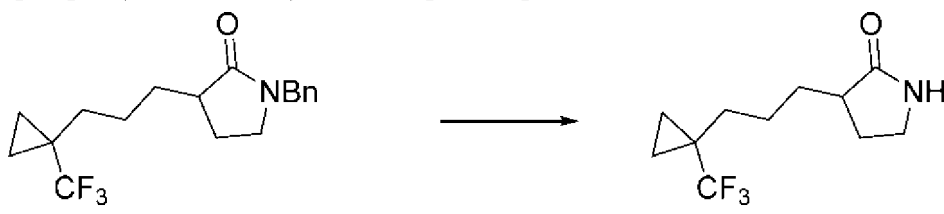
步驟2：1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮



【0471】將100 mL三頸燒瓶用熱風器真空乾燥且填充氮氣。向燒瓶中裝入1-苯甲基吡咯啉-2-酮(0.21 mL，1.312 mmol)及無水四氫呋喃(2

mL)。冷卻至後-78℃，逐滴添加正丁基鋰溶液(0.59 mL，2.5 M，1.475 mmol) (2.5 M於己烷中)，使得形成粉色溶液。在-78℃攪拌20 min後(溶液變為淺黃色)，逐滴添加1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)環丙烷(500 mg，1.515 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液(顏色變為較深黃色)。在冷卻浴中攪拌混合物，使其緩慢升溫至室溫。14 h後，藉由添加氯化銨飽和水溶液(50 mL)淬滅混合物。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取產物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化粗產物，得到呈無色油狀物之1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮(227 mg，53%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.37 - 7.16 (m, 5H), 4.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.45 (qd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.32 (m, 6H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.61 - 0.51 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值325.16534，實驗值326.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法B)。

步驟3：3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮



【0472】 在氮氣下向100 mL燒瓶裝入1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮(227 mg，0.6977 mmol)、丙胺(3 mL)及1,2-乙二胺(0.3 mL，4.488 mmol)。將混合物冷卻至-20℃(外部冷卻浴溫度)且添加鋰(47 mg，6.771 mmol)(線，用己烷大致沖洗，隨後新近切成較小片段)。藍色顯現於較小鋰片段周圍，且隨後以循環方式快速消失。在-20℃下20 min後，藍色變得持久。藉由在-10℃添加甲醇(400 μL)及水(10 mL)

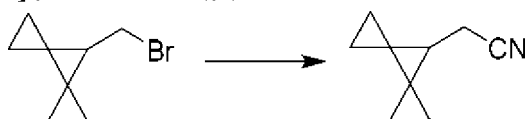
【0473】向4 mL小瓶中裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100 mg, 0.2222 mmol)、3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基]吡咯啉-2-酮(54 mg, 0.2295 mmol)、Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0.03604 mmol)、Xantphos (21 mg, 0.03629 mmol)、碳酸銫(430 mg, 1.320 mmol)及無水二噁烷(1.5 mL)。用氮氣對混合物充氣約5 min (變為凝膠)，封蓋並在120°C攪拌14 h。藉由將氮氣吹入小瓶中來蒸發有機溶劑。隨後將反應物用二甲亞砜(3 mL)稀釋，經微過濾並使用乙腈於水(1%至99%，經15 min)及作為改質劑之鹽酸(4 × 950 μ L注入，400 μ L)中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶離份且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取所得水溶液且經硫酸鈉乾燥有機相。過濾，接著蒸發濾液溶劑，產生74 mg固體。隨後藉由矽膠急驟層析，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0%至5%，經30 min)進一步純化產物，得到非對映異構體之混合物，對該混合物進行對掌性SFC分離(ChiralCel OJ-H (250 × 10 mm)，5 μ M管柱；移動相22%乙腈/甲醇(90:10，無改質劑)，78%二氧化碳，10 mL/min；濃度24 mg/mL於乙腈/甲醇/二甲亞砜(85:9:6)中；注入體積70 μ L，100巴)。待溶離之第一非對映異構體為(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}吡咯啉-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物174) (12.4 mg, 17%)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (寬d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz,

1H), 4.04 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.91 (br q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.11 (bt s, 1H), 2.94 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.22 (m, 15H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值648.27057，實驗值649.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.14 min (LC方法B)。待溶離之第二非對映異構體為(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙基}吡咯啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物175) (12.2 mg, 17%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (q, $J = 9.9, 9.0$ Hz, 1H), 3.09 (寬s, 1H), 2.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.24 (q, $J = 8.7, 7.9$ Hz, 1H), 2.17 - 1.96 (br m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.64 - 1.41 (m, 12H), 1.41 - 1.15 (m, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.71 (s, 2H)。ESI-MS m/z 計算值648.27057，實驗值649.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.12 min (LC方法B)。

實例46：製備4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176)

合物倒入己烷(2000 mL)中，使得形成沈澱物。將懸浮液在室溫下攪拌30 min且隨後經由具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清濾液(水浴溫度處於20°C)以提供伴隨一些沈澱物存在之黃色油狀物。將油狀物用一些己烷稀釋，使其在室溫靜置15 min，且隨後經由具有20 mm矽藻土層之玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清濾液(水浴溫度處於20°C)以提供呈澄清黃色油狀物之7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷(70 g，93%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 0.84 (m, 4H), 0.71 (ddd, J = 9.1, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 0.54 (dddd, J = 8.6, 4.8, 3.8, 1.0 Hz, 2H)。

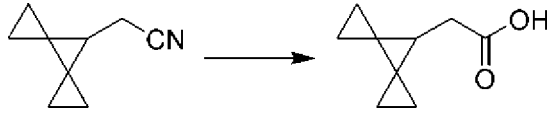
步驟2：2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈



【0475】 1000 mL 3頸圓底燒瓶裝配有機械攪拌器、用作輔助安全殼之冷卻浴、J-Kem溫度探針及氮氣入口/出口。在氮氣氛圍下向容器中裝入7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷(35 g，187.1 mmol)及二甲亞砷(245 mL)，從而提供澄清琥珀色溶液。開始攪拌且鍋溫經記錄為19°C。隨後向容器中裝入氰化鈉(11.46 g，233.8 mmol)，其以固體形式一次性添加，產生深色溶液且使得經15 min逐漸放熱至49°C。幾分鐘後，鍋溫開始降低，且在室溫繼續攪拌混合物隔夜(約15 h)。將深色反應混合物用冰冷碳酸鈉飽和溶液(500 mL)淬滅且隨後轉移至分液漏斗並用乙醚(500 mL)分配。移除有機物且用二乙醚(2 × 250 mL)萃取殘餘水溶液。將經合併之有機物用水(500 mL)洗滌，經硫酸鈉(200 g)乾燥且隨後經由玻璃料布赫納漏斗過濾。減壓濃縮澄清琥珀色濾液(水浴溫度20°C)以提供呈澄清深琥珀色油狀物之2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈(21 g，84%)。¹H NMR (400

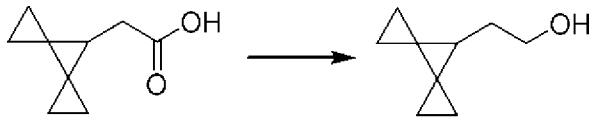
MHz, 氯仿-d) δ 2.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H)。

步驟3：2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙酸



【0476】向2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈(2.1 g, 14.19 mmol)於EtOH (32 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(5.12 g, 128.0 mmol)，接著添加水(13 mL)，且將所得溶液攪拌並加熱至70°C 隔夜。隨後將混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用二乙醚萃取。藉由添加6 N鹽酸將水相調整至pH = 1 (產生渾濁沈澱物)且用二乙醚萃取(3×)。將有機相乾燥(硫酸鎂)，過濾且濃縮，得到呈橙色固體之2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙酸(2.19 g, 99%產率，98%純度)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.91 (ddd, $J = 9.0, 5.2, 3.9$ Hz, 2H), 0.81 (dddd, $J = 8.9, 5.2, 3.9, 0.5$ Hz, 2H), 0.69 (ddd, $J = 8.9, 5.2, 3.9$ Hz, 2H), 0.56 - 0.44 (m, 2H)。

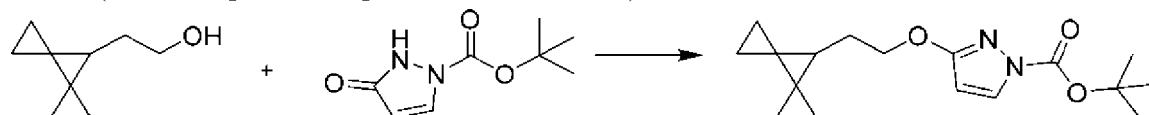
步驟4：2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇



【0477】經15 min向溶解於在冰/水浴中冷卻之四氫呋喃(33.71 mL)中的氫化鋰鋁(827.4 mg, 902.3 μ L, 21.80 mmol)逐滴添加含2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙酸(2.552 g, 16.77 mmol)之四氫呋喃(7.470 mL)，保持反應溫度<20°C。將混合物攪拌共18 h，從而使其逐漸升溫至環境溫度。將混合物用冰/水浴冷卻且依序藉由緩慢添加水(838.4 mg, 838.4 μ L, 46.54 mmol)、接著添加氫氧化鈉(1.006 mL, 5 M, 5.031 mmol)、

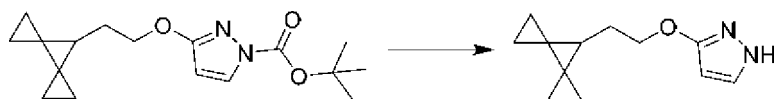
隨後添加水(2.493 g, 2.493 mL, 138.4 mmol)來淬滅，得到白色顆粒狀漿料，其經矽藻土過濾。用乙醚洗滌經過濾固體。在約300毫巴及30℃水浴下真空濃縮濾液。將殘餘物用乙醚稀釋，乾燥(硫酸鎂)，過濾且在約300毫巴及30℃水浴下真空濃縮，接著真空濃縮約30秒，得到2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醛(2.318 g, 100%)，其不經進一步純化即直接用於隨後之步驟中。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.64 (s, 2H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 0.82 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 0.65 (s, 2H), 0.50 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。

步驟5：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



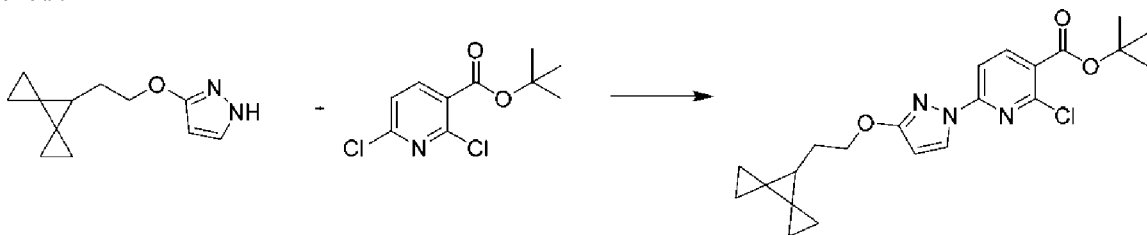
【0478】向5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(2.942 g, 15.97 mmol)及2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇(2.318 g, 16.77 mmol)於四氫呋喃(36.78 mL)中之溶液中添加三苯基膦(4.399 g, 16.77 mmol)。經10 min向該混合物緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(3.391 g, 3.302 mL, 16.77 mmol) (注意到輕微放熱)。在室溫攪拌反應混合物30 min，隨後在50℃攪拌30 min。真空移除四氫呋喃。向粗殘餘物添加甲苯(23.54 mL)，且隨著沈澱物逐漸結晶攪拌混合物隔夜。經矽藻土成漿隨後將沈澱物濾出且用甲苯(8.705 mL)洗滌並用甲苯(8.705 mL)再次洗滌。真空濃縮濾液。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化粗產物，得到第三丁基 3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-甲酸酯(3.449 g, 71%)。ESI-MS m/z 計算值304.17868，實驗值305.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.82 min (LC方法A)。

步驟6：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡啶



【0479】 將3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(5.304 g, 17.43 mmol)溶解於二氯甲烷(53.04 mL)以及三氟乙酸(29.81 g, 20.14 mL, 261.4 mmol)中，且在室溫攪拌反應物120 min。蒸發反應物，且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和溶液之間，並分離各層。用乙酸乙酯再萃取含水部分兩次，隨後將有機物合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到油狀物，即3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡唑(3.56 g, 100%)。ESI-MS m/z 計算值204.12627，實驗值205.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.59 min (LC方法A)。

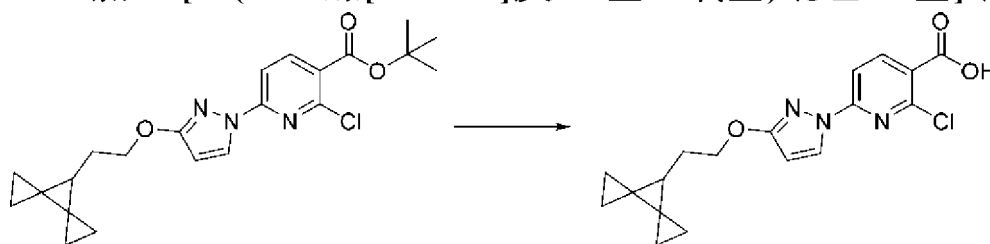
步驟7：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0480】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(4.322 g, 17.42 mmol)、3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡唑(3.559 g, 17.42 mmol)及碳酸鉀(2.891 g, 20.92 mmol)合併於無水二甲亞碲(71.18 mL)中。添加1,4-二氯雜雙環[2.2.2]辛烷(391.1 mg, 3.487 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物16 h。將反應混合物用水(136.9 mL)稀釋並攪拌15 min。過濾所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。將混合物過濾且蒸發，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(5.69 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J =

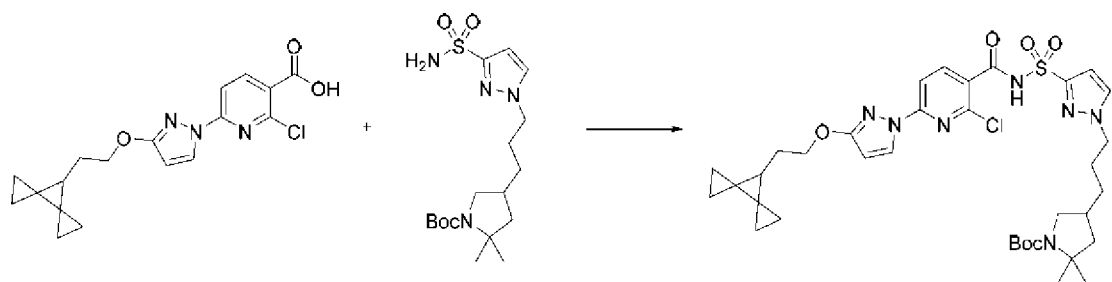
8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 0.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 0.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 415.16626，實驗值360.0 (M-tBu)⁺；滯留時間：2.09 min (LC方法B)。

步驟8：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



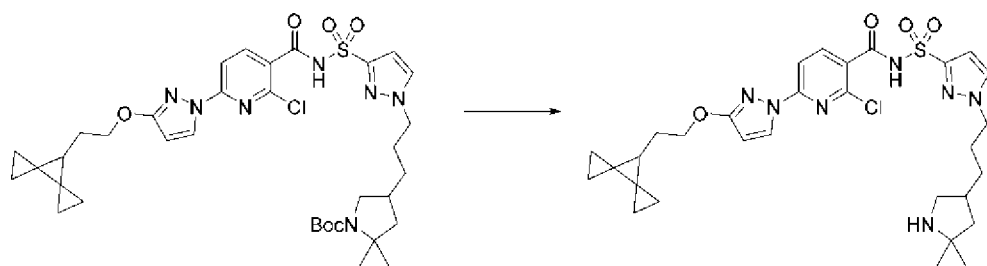
【0481】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(5.85 g, 14.07 mmol)溶解於二氯甲烷(58.5 mL)與三氟乙酸(16.26 mL, 211.1 mmol)中，且在室溫攪拌反應物16 h。蒸發反應物，且向所得固體添加醚，並接著減壓移除醚。將自醚之此蒸發再重複兩次，產生白色固體，即2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(5.06 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.50 (s, 1H), 0.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值359.10367，實驗值360.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.16 min (LC方法B)。

步驟9：4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



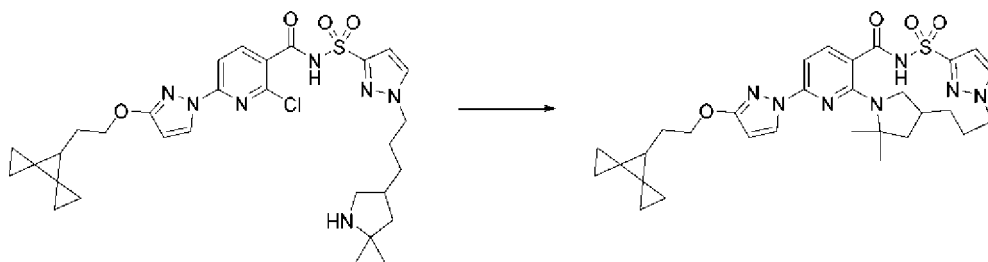
【0482】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸 (400 mg , 1.112 mmol)及羰基二咪唑(273.5 mg , 1.687 mmol)合併於四氫呋喃(2 mL)中且在室溫攪拌90 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(429.5 mg , 1.111 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(430.8 mg , 2.830 mmol)，且將反應物在室溫攪拌1 h，隨後加熱至50℃並攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且隨後使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度進行矽膠層析純化，得到呈灰白色固體之第三丁基 4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸酯(350 mg , 43%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.6 Hz, 5H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 18H), 0.83 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.52 - 0.46 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值727.2919，實驗值728.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

步驟10：2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0483】 將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 0.4806 mmol)溶解於二氯甲烷(1.527 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(2.192 g, 1.481 mL, 19.22 mmol)，並在室溫攪拌所得混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及含有便於溶解之少量甲醇的乙酸乙酯中並分離各層。藉由旋轉蒸發，接著藉由高真空泵濃縮有機層，得到呈灰白色固體之2-氯-*N*-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(301.9 mg, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 5H), 1.35 - 1.24 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 1.9 Hz, 4H), 0.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 0.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H)。

步驟11：4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176)

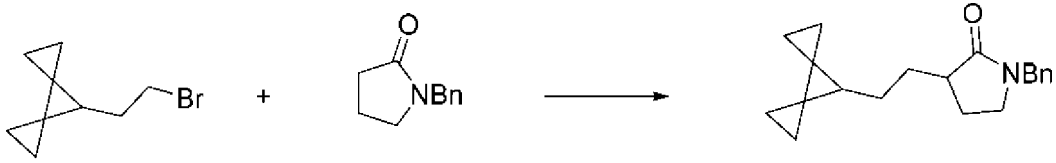


【0484】 將2-氯-*N*-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲磺胺 (310 mg, 0.4935 mmol)、碳酸鉀(341.1 mg, 2.468 mmol)、氟化銫 (112.8 mg, 0.7426 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(9.3 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155°C並攪拌20 h。冷卻至室溫，隨後將混合物過濾，用乙酸乙酯稀釋並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且隨後使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度進行矽膠層析純化，得到呈白色固體之4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176) (117 mg, 40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.76 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 5H), 0.85 (q, *J* = 2.0 Hz, 4H), 0.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 0.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 591.26276，實驗值 592.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.37 min (LC方法B)。

實例47：製備(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯啉-

濃縮濾液，得到白色固體。向此固體添加戊烷，且短暫地對混合物進行音波處理並過濾。濃縮此濾液，產生呈淺黃色油狀物之7-(2-溴乙基)二螺[2.0.2.1]庚烷(634 mg, 81%)，其不經任何進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 4H), 0.66 (ddd, J = 8.1, 4.8, 3.6 Hz, 2H), 0.50 (dddd, J = 9.0, 4.9, 3.7, 0.9 Hz, 2H)。

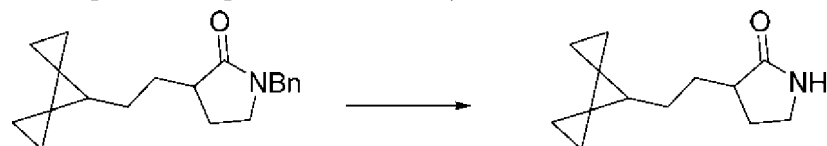
步驟2：1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯啉-2-酮



【0486】 將100 mL三頸燒瓶用熱風器真空乾燥且填充氮氣。向燒瓶中裝入1-苯甲基吡咯啉-2-酮(0.46 mL, 2.875 mmol)及無水四氫呋喃(5 mL)。冷卻至後-78°C，逐滴添加正丁基鋰溶液(1.3 mL, 2.5 M, 3.250 mmol) (2.5 M於己烷中)，使得形成橙色溶液。在-78°C攪拌20 min後，逐滴添加7-(2-溴乙基)二螺[2.0.2.1]庚烷(611 mg, 3.038 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液。在冷卻浴中攪拌混合物，使其緩慢升溫至室溫。17 h後，藉由添加氯化銨飽和水溶液(50 mL)淬滅混合物。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取產物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化粗產物。蒸發溶劑，產生呈無色油狀物之1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯啉-2-酮(352 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.38 - 7.17 (m, 5H), 4.45 (q, J = 14.7 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.42 (qd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (dq, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 2H), 0.88 - 0.71 (m,

4H), 0.68 - 0.55 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 295.1936，實驗值296.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.08 min (LC方法B)。

步驟3：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯啉-2-酮

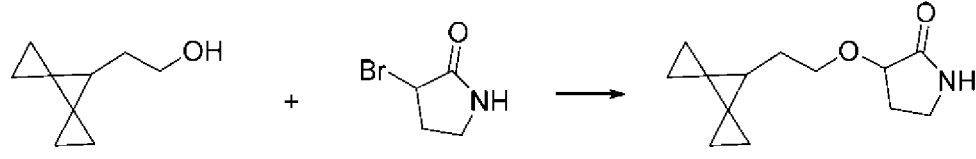


【0487】在氮氣下向100 mL燒瓶裝入1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯啉-2-酮(350 mg，1.185 mmol)、丙胺(4 mL)及1,2-乙二胺(510 μ L，7.629 mmol)。將混合物冷卻至-20℃(外部冷卻浴溫度)且添加鋰(72 mg，10.37 mmol)(線，用己烷大致沖洗，隨後新近切成較小片段)。藍色顯現於較小鋰片段周圍，且隨後快速消失。在-20℃下2 h後，藍色變得持久。藉由添加-20℃之甲醇(400 μ L)及水(40 mL)來淬滅反應物。升溫至室溫後，過濾懸浮液中之白色固體，用水洗滌並大致風乾(200 mg)。藉由矽膠急驟層析，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至15%，經30 min)純化該物質，得到呈白色固體之3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯啉-2-酮(173 mg，71%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.69 (寬s, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 1.88 (dddd, J = 13.4, 9.1, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 4H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值205.14667，實驗值206.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.61 min (LC方法B)。

步驟4：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物

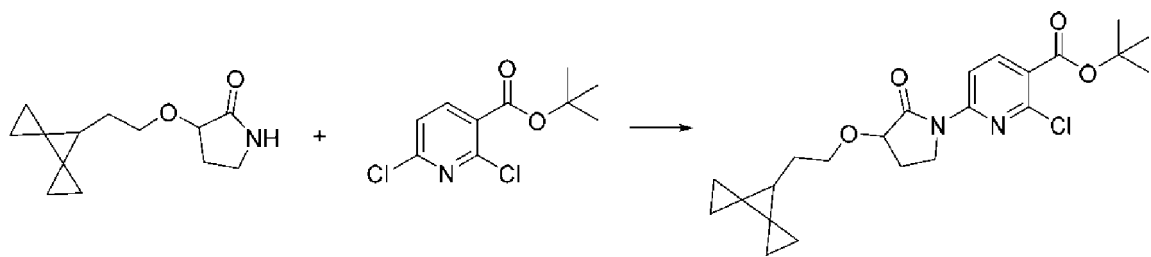
甲烷萃取所得水溶液且經硫酸鈉乾燥有機相。蒸發溶劑，產生非對映異構混合物，對該非對映異構混合物進行SFC分離(ChiralCel OJ-H (250 × 10 mm)，5 μM管柱；移動相24%乙腈/甲醇(90:10，無改質劑)，76%二氧化碳，10 mL/min；濃度24 mg/mL於乙腈/甲醇/二甲亞砷(72:8:20)；注入體積70 μL，100巴)。合併純產物溶離份並蒸發溶劑，且於二氯甲烷/己烷中濕磨殘餘物。待溶離之第一非對映異構體為(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.24.13]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物177) (6.3 mg，9%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (寬s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (br dd, J = 25.4, 13.2 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 9.0, 8.4 Hz, 1H), 3.11 (br s, 1H), 2.94 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.22 (q, J = 9.0, 8.2 Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.92 - 1.63 (m, 4H), 1.64 - 1.18 (m, 14H), 0.89 - 0.70 (m, 4H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.53 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值618.2988，實驗值619.5 (M+1)⁺；滯留時間：2.37 min (LC方法B)。待溶離之第二非對映異構體為(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物178) (5.2 mg，7%)。 ¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (寬s,

步驟1：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯啉-2-酮



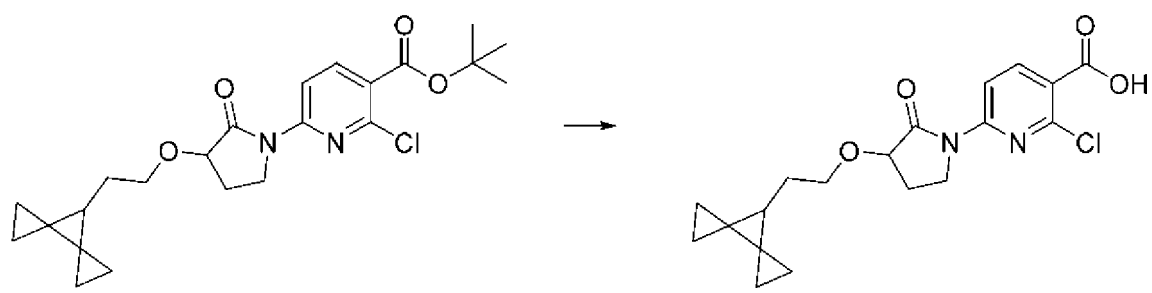
【0489】 在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇 (502 mg，65% w/w，2.361 mmol) (含有35% w/w殘餘四氫呋喃)、3-溴吡咯啉-2-酮(390 mg，2.378 mmol)及無水四氫呋喃(12 mL)。將混合物冷卻至-50℃，隨後逐滴添加[雙(三甲基矽烷基)胺基]鉀(10 mL，0.5 M於甲苯中，5.000 mmol)，且將混合物在-50℃攪拌15至20 min，隨後於冰浴中在0℃攪拌3 h。使反應物緩慢升溫至室溫(微粉色反應混合物)。14 h，將混合物冷卻至0℃，隨後將冰醋酸(210 μL，3.693 mmol)添加至反應物，得到橙色漿料。添加鹽水(75 mL)及乙酸乙酯(75 mL)且分離兩相。用乙酸乙酯(2 × 25 mL)進一步萃取水相。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑。藉由矽膠層析(0至15%甲醇/二氯甲烷梯度，經30 min)純化粗殘餘物，得到緩慢固化之呈淺橙色樹脂之所要3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯啉-2-酮(399 mg，76%)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砷-d₆) δ 7.74 (寬s, 1H), 3.84 (dd, J = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.27 (dtd, J = 12.8, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.78 (ddt, J = 12.8, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 1.57 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 4H), 0.67 - 0.55 (m, 2H), 0.54 - 0.36 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值221.14159，實驗值222.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.35 min (LC方法B)。

步驟2：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



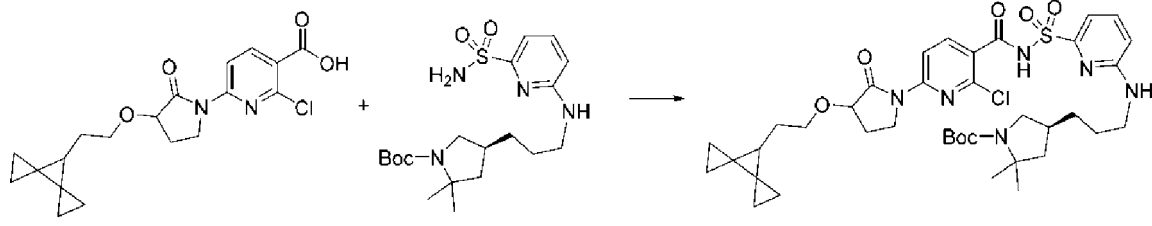
【0490】 在氮氣下向100 mL燒瓶裝入含2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(424 mg, 1.709 mmol)及3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯啉-2-酮(376 mg, 1.699 mmol)之無水*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)。添加碳酸鉀(724 mg, 5.239 mmol) (325目)，接著添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(62 mg, 0.5527 mmol)。在氮氣下於環境溫度攪拌混合物。16 h後，藉由添加水(50 mL)將反應物淬滅且隨後用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發揮發物。藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至50%，經30 min)純化產物。收集純溶離份且蒸發溶劑，得到呈無色樹脂之2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(555 mg, 75%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 8.8, 7.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.86 - 3.64 (m, 2H), 3.56 (dt, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.89 (dq, *J* = 12.5, 8.8 Hz, 1H), 1.62 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.88 - 0.71 (m, 4H), 0.69 - 0.57 (m, 2H), 0.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值432.18158，實驗值433.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.43 min (LC方法B)。

步驟3：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸



【0491】 向100 mL燒瓶中裝入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(533 mg，1.231 mmol)、二氯甲烷(5 mL)及三氟乙酸(1.4 mL，18.17 mmol) (顏色快速變成棕色)。在室溫攪拌混合物3 h。用二氯甲烷及己烷稀釋反應物，且減壓蒸發揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物，且蒸發揮發物(循環重複3次)，得到呈淺灰色固體之2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸(479 mg，103%產率，93%純度)。¹H NMR (400 MHz,二甲亞砜-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (dt, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.89 (dq, J = 12.2, 8.6 Hz, 1H), 1.62 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.93 - 0.69 (m, 4H), 0.69 - 0.56 (m, 2H), 0.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值376.119，實驗值377.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.83 min (LC方法B)。

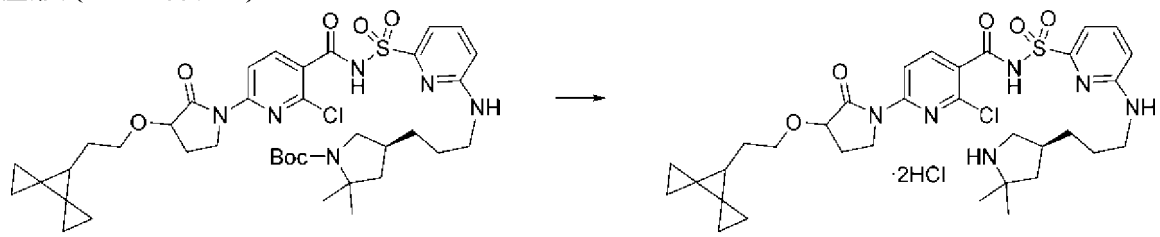
步驟4：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0492】在氮氣下向100 mL圓底燒瓶裝入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸(475 mg, 1.261 mmol)及無水四氫呋喃(8 mL)。添加羰基二咪唑(225 mg, 1.388 mmol) (新進自四氫呋喃再結晶)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物2 h。再添加150 mg羰基二咪唑且在室溫攪拌混合物。在單獨的20 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(520 mg, 1.260 mmol)於無水四氫呋喃(4 mL)中之溶液，且隨後經由針筒添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.95 mL, 6.353 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應混合物隔夜。18 h後，減壓移除溶劑，且用乙酸乙酯(30 mL)及水(30 mL)處理所得濃稠油狀物。緩慢添加鹽酸水溶液(1.4 mL, 6 M, 8.400 mmol) (最終pH = 5)，且分離兩相。用乙酸乙酯(30 mL)再次萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾及蒸發溶劑後，將殘餘物(1.34 g)溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)純化，仍得到不純產物。藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0至100%，經30 min)進一步純化此物質，得到呈白色多泡固體之(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(449 mg, 46%)。ESI-MS m/z 計算值770.3229，實驗值771.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.43 min (LC方法B)。

步驟5：2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-

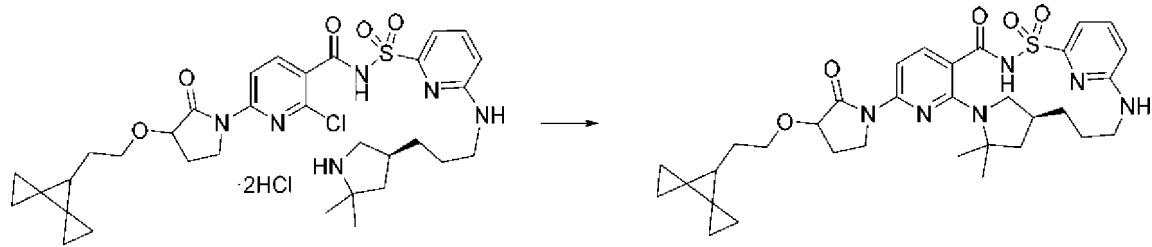
3-甲醯胺(二鹽酸鹽)



【0493】 向100 mL燒瓶中裝入(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(440 mg, 0.5704 mmol)、二氯甲烷(5 mL)及鹽酸(800 μ L, 4 M於二噁烷中, 3.200 mmol)。在室溫攪拌反應物接近3 h。藉由真空蒸發移除揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得白色固體為止。真空乾燥, 產生呈白色固體之2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (453 mg, 107%)。產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.75 (寬s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H) 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97 (td, J = 8.8, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (dt, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H) 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 6H), 1.28 - 1.26 (m, 3H), 0.82 - 0.76 (m, 4H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.53 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值670.27045, 實驗值671.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.65 min (LC方

法B)。

步驟6：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

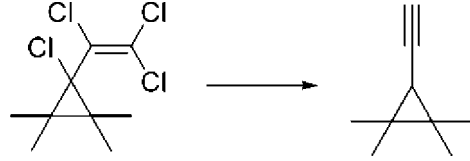


【0494】 在氮氣下向配備有磁性攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中裝入2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (446 mg, 0.5993 mmol)、無水NMP (25 mL)、無水碳酸鉀 (615 mg, 4.450 mmol) (325目)。將混合物在氮氣下於乾浴中在150℃劇烈攪拌14 h，隨後在155℃攪拌3 h，隨後在160℃攪拌3.5 h。冷卻至室溫後，將混合物倒入冷水(200 mL)中並藉由添加鹽酸水溶液(1.5 mL, 6 M, 9.000 mmol)酸化(輕微發泡)。過濾所得固體並大致風乾。將固體溶解於二氯甲烷中且傾析所得渾濁溶液以分離剩餘水並經硫酸鈉乾燥。濃縮後，藉由矽膠急驟層析，使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0至5%，經30 min)純化殘餘物。蒸發溶劑，接著於二氯甲烷/己烷中濕磨且蒸發溶劑，產生呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮 (198 mg, 52%)。ESI-MS *m/z*計算值634.29376，實驗值635.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.17 min (LC方法B)。

6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 10.9, 8.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 9.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 10.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 9.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.40 (dtd, $J = 12.3, 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.62 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H) (實際上兩個三重峰, 2 X 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 0.84 - 0.77 (m, 4H), 0.67 - 0.57 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 2H); ESI-MS m/z 計算值634.29376, 實驗值635.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.19 min (LC方法B); 及作為待溶離之第二非對映異構體的呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物180) (76 mg, 38%, >98% ee); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.61 (兩個三重峰, 2 X 2H), 1.57 (s, 3H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 4H), 0.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 0.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ESI-MS m/z 計算值634.29376, 實驗

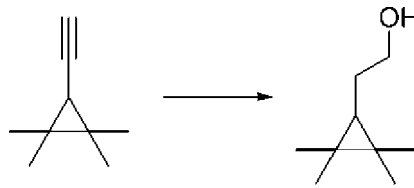
3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

步驟2：3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-環丙烷



【0497】向500 mL圓底燒瓶中添加1-氯-2,2,3,3-四甲基-1-(1,2,2-三氯乙烯基)環丙烷(17.4 g, 66.41 mmol)及二乙醚(300 mL)。將反應物冷卻至-78℃且攪拌反應物15 min。經30 min逐滴添加正丁基鋰溶液(118 mL, 2.5 M, 295.0 mmol)，且使混合物經2 h升溫至室溫並再在室溫攪拌1 h。將反應物冷卻至-10℃，且逐滴添加水(35 mL, 1.943 mol)，且將混合物攪拌並經30 min升溫至室溫。將反應物用醚萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。經由在80℃真空蒸餾來純化粗反應混合物以提供3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-環丙烷(6.059 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 3.8 Hz, 12H), 0.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H)。

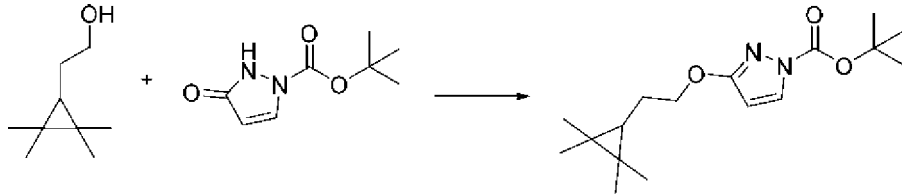
步驟3：2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙醇



【0498】向無水圓底燒瓶添加3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-環丙烷(4.1 g, 33.55 mmol)及四氫呋喃(25 mL)。在-30℃浴中將反應物冷卻5 min。逐滴添加硼烷於四氫呋喃(33.6 mL, 1 M, 33.60 mmol)中之溶液，且經30 min使反應物升溫至室溫。將反應物冷卻至-10℃，且小心地添加氫氧化鈉(28.5 mL, 6 M, 171.0 mmol)，接著添加過氧化氫(38 mL, 30% w/v, 335.1 mmol)。將反應物攪拌30 min，同時升溫至室溫。將反應物

用醚萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以提供粗醛中間物。向粗醛添加甲醇(40 mL)。將反應物冷卻至0°C，且逐份添加硼氫化鈉(2.54 g，67.14 mmol)。將反應物攪拌1 h，同時升溫至室溫。將反應物用氯化銨飽和溶液及鹽水淬滅且用醚萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以提供呈油狀物之2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙醇(1.800 g，38%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 0.13 (t, J = 7.1 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值142.13577，實驗值143.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.49 min (LC方法B)。

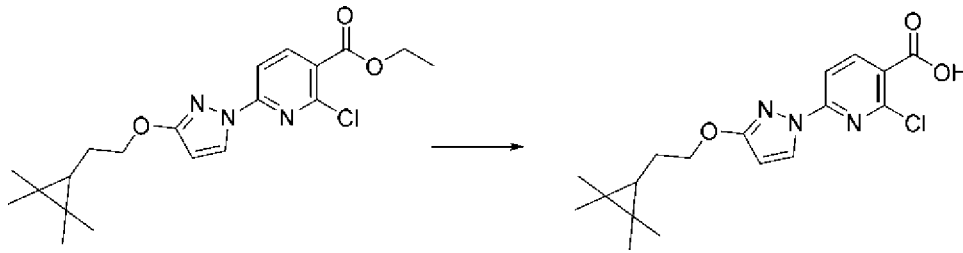
步驟4：3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0499】 向5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁酯(884 mg，4.799 mmol)及2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙醇(650 mg，4.570 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加三苯基磷(1.26 g，4.804 mmol)。在室溫經2 min向混合物緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(970 mg，4.797 mmol) (注意到放熱)。在室溫下攪拌反應混合物30 min。真空移除四氫呋喃，並添加甲苯(30 mL)，且攪拌混合物隔夜。未觀測到沈澱物，且蒸發混合物並藉由矽膠層析(0%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)純化，得到3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(700 mg，50%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 10H), 1.05 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 0.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值308.21，實驗值309.24 (M+1)⁺；滯留時間：0.89 min (LC方法A)。

白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鈉乾燥。將混合物過濾且蒸發以提供呈灰白色固體之2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(800 mg, 91%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 0.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值 391.16626, 實驗值392.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.25 min (LC方法E)。

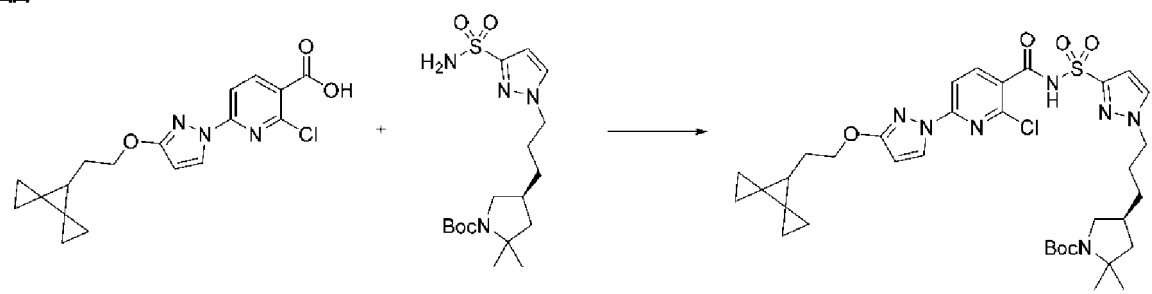
步驟7: 2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0502】 用氫氧化鈉(2.0 mL, 2 M, 4.000 mmol)處理含2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(800 mg, 2.041 mmol)之四氫呋喃(4.000 mL)及乙醇(1.600 mL), 且在室溫攪拌溶液1 h。減壓移除大部分溶劑, 且藉由在冰冷卻下緩慢添加檸檬酸(8.0 mL, 10% w/v, 4.164 mmol)酸化溶液。將所形成濃稠懸浮液(pH約= 3)於冰浴中攪拌1 h, 過濾且用盈餘水洗滌。將收集的固體完全溶解於二氯甲烷中, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且使用甲苯作為共沸物而濃縮至乾燥, 並進一步真空乾燥21 h, 得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(710 mg, 96%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 13.56 (s, 1H), 8.52 - 8.29 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4

甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.45 g , 90%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 3H), 1.58 (s, 1H), 1.45 (d, J = 2.3 Hz, 9H), 1.40 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 1.27 (s, 4H) 。 ESI-MS m/z計算值386.19876 , 實驗值387.1 (M+1)⁺ ; 滯留時間 : 1.52 min (LC方法B) 。

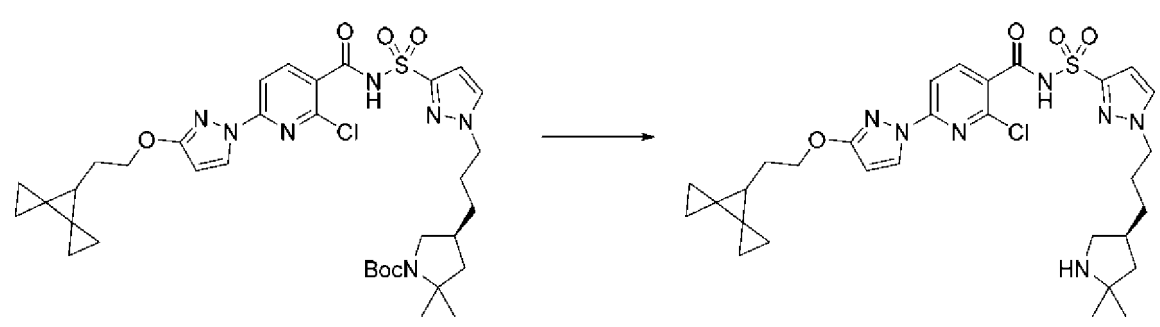
步驟2：(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0506】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.35 g , 3.752 mmol)及羧基二咪唑(761.1 mg , 4.694 mmol) (新近自四氫呋喃再結晶，用低溫醚洗滌並高真空乾燥)合併於四氫呋喃(17.55 mL)中且在室溫攪拌50 min。隨後添加含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.45 g , 3.752 mmol)之四氫呋喃(6.75 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.857 g , 18.77 mmol)，且在室溫攪拌反應物16 h。藉由旋轉蒸發移除四氫呋喃并溶解於乙酸乙酯中，且用氯化銨飽和水溶液(1×)洗滌，隨後用鹽水(1×)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體，用50至100%乙腈/水之梯度溶離來對該白色固體進行275g C₁₈逆相管柱層析。用起始物質酸溶離純溶

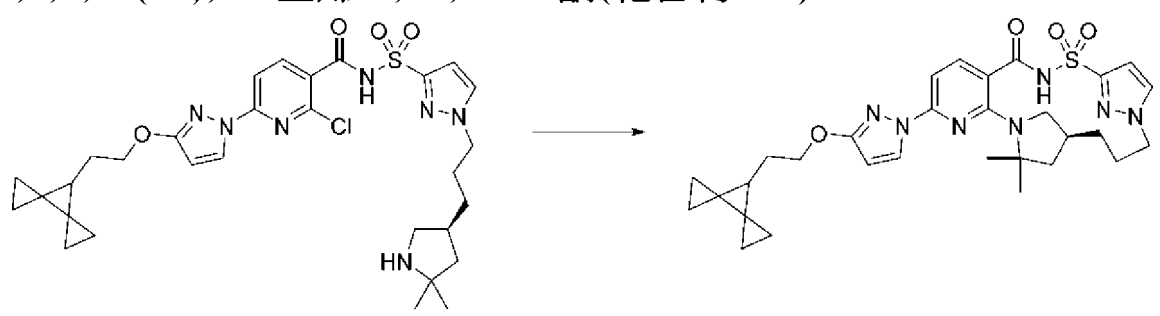
離份及混合溶離份兩者中之產物。將純溶離份合併，濃縮，隨後分配於6 N鹽酸與乙酸乙酯之間。分離各層，用乙酸乙酯再次洗滌水相，隨後合併有機相，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成白色固體。合併來自逆相管柱之混合溶離份並減壓濃縮。將殘餘物分配於6 N鹽酸與乙酸乙酯之間。分離各層，用乙酸乙酯再次洗滌水相，隨後合併有機相，乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮成白色固體，用50至100%乙腈/水之梯度溶離來對該白色固體進行275g C₁₈逆相管柱層析。將純溶離份合併，濃縮且添加至來自第一管柱之純物質，得到(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.96 g, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.83 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.90 (p, J = 7.2 Hz, 5H), 1.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值727.2919，實驗值728.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

步驟3：2-氯-N-[1-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙基]吡啶-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0507】 將(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二 螺[2.0.2.1]庚-7-基 乙 氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.96 g , 2.691 mmol)溶解於二氯甲烷(8.553 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(8.291 mL , 107.6 mmol)並在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及含有便於溶解之一些甲醇的乙酸乙酯中並分離各層。藉由旋轉蒸發，接著藉由高真空泵濃縮有機層，得到呈黃色固體之2-氯-*N*-[1-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙基]吡唑-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.84 g , 109%)。ESI-MS *m/z*計算值627.23944，實驗值628.1 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

步驟4：(18*S*)-4-[3-(2-{二 螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙 氧 基)-1*H*-吡 唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物187)



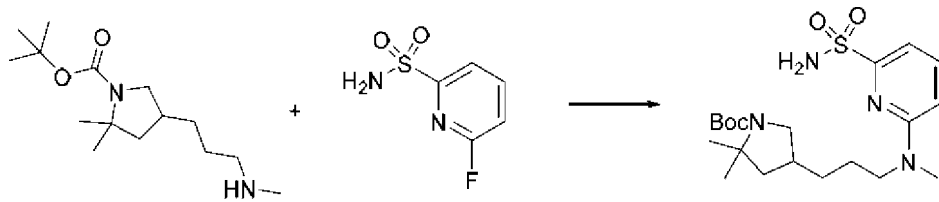
【0508】 將2-氯-*N*-[1-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙基]吡唑-3-基]磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.69 g , 2.690 mmol)、碳酸鉀(1.859 g , 13.45 mmol)、氟化銫(614.9

mg, 4.048 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(102.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155°C並攪拌18 h。冷卻至室溫，且將混合物過濾，用乙酸乙酯稀釋並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且隨後使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度進行矽膠層析純化，得到呈白色固體之(18*S*)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物187) (1.14 g, 72%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (qd, *J* = 7.2, 6.6, 2.7 Hz, 3H), 4.13 (dd, *J* = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 0.82 (q, *J* = 2.6 Hz, 4H), 0.68 - 0.58 (m, 3H), 0.49 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值591.26276，實驗值592.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.34 min (LC方法B)。

實例51：製備8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12,18-三甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189)

【0510】向2,2-二甲基-4-(3-側氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.958 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加乙酸钠(241 mg, 2.938 mmol), 接著添加甲胺(1.2 mL, 2 M, 2.400 mmol)。在室溫將反應混合物攪拌1h 且冷卻至0°C, 並在氮氣氛圍下添加氰基硼氫化鈉(372 mg, 5.920 mmol)。使非均質反應混合物緩慢升溫至室溫並再攪拌16 h。用水淬滅反應混合物且用二乙醚緩慢萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由逆相HPLC-MS方法, 使用經15.0 min自20至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸), 移動相B=乙腈)純化反應混合物, 得到呈黏稠油狀物之2,2-二甲基-4-[3-(甲胺基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(154 mg, 29%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.80 - 3.53 (m, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 3H), 2.69 (q, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.45 (d, J = 10.5 Hz, 12H), 1.38 (s, 2H), 1.29 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值270.23074, 實驗值271.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.47 min (LC方法A)。

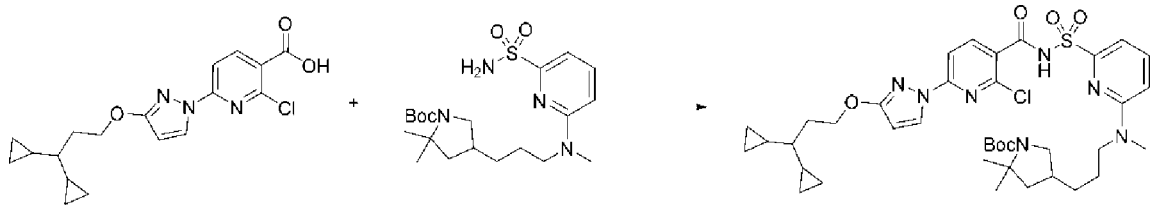
步驟3: 2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0511】向2,2-二甲基-4-[3-(甲胺基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(154 mg, 0.5695 mmol)於二甲亞砜(2 mL)中之溶液添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(103 mg, 0.5847 mmol), 接著添加二異丙基乙胺(500 μL, 2.871 mmol)。將燒瓶用隔片封蓋, 並在氮氣(氣球)下在油浴中於90°C加熱14 h。將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用乙酸乙酯稀釋, 並用鹽水溶液洗

滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化所得殘餘物，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(141 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 7.65 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.8, 7.4 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88 (td, J = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 1.36 (dd, J = 15.0, 10.6 Hz, 14H), 1.23 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值426.23007，實驗值427.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.47 min (LC方法A)。

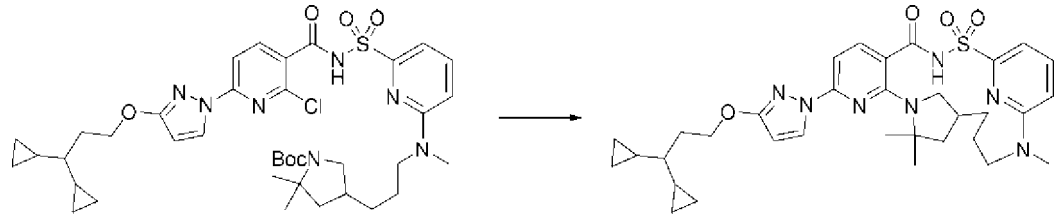
步驟4：4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0512】 在20 mL閃爍瓶中，將2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(141 mg, 0.3858 mmol)及羰基二咪唑(65 mg, 0.4009 mmol)合併於四氫呋喃(2 mL)中並在室溫攪拌2 h。隨後添加2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(134 mg, 0.3141 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(100 μL, 0.6687 mmol)，且在室溫攪拌反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用自100%二氯甲烷至20%甲醇/

二氯甲烷之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(158 mg，65%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.98 - 5.91 (m, 1H), 4.42 (dt, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.79 (td, J = 16.6, 14.4, 6.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 0.67 (tdd, J = 13.3, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 0.49 - 0.39 (m, 4H), 0.37 - 0.30 (m, 1H), 0.23 - 0.17 (m, 2H), 0.10 (dtd, J = 9.4, 5.1, 4.5, 2.3 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值 769.3388，實驗值770.45 (M+1)⁺；滯留時間：0.67 min (LC方法A)。

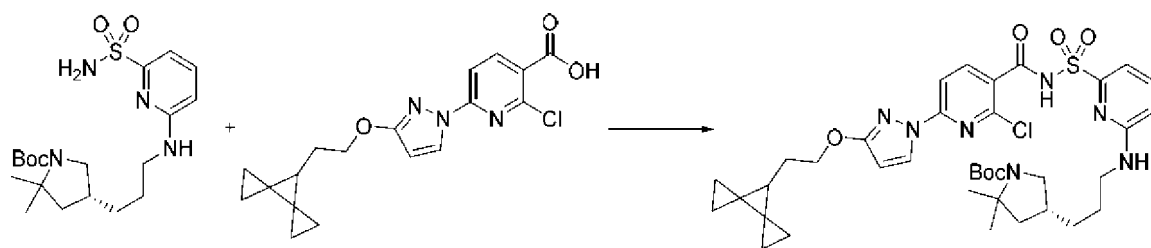
步驟5：8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189)



【0513】 在室溫將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(153 mg，0.1986 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)及三氟乙酸(150.0 μL，1.960 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後真空移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且移除溶劑並

於高真空下乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞碲(8 mL)中，且添加4Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(98 mg，0.6451 mmol)及碳酸鉀(91 mg，0.6584 mmol)，且在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自20至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189) (76 mg，60%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.37 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (d, J = 26.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 12.5, 9.1 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 0.72 - 0.59 (m, 2H), 0.50 - 0.39 (m, 4H), 0.34 (ddd, J = 15.9, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 0.23 - 0.16 (m, 2H), 0.15 - 0.07 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值633.30975，實驗值634.22 (M+1)⁺；滯留時間：1.55 min (LC方法J)。

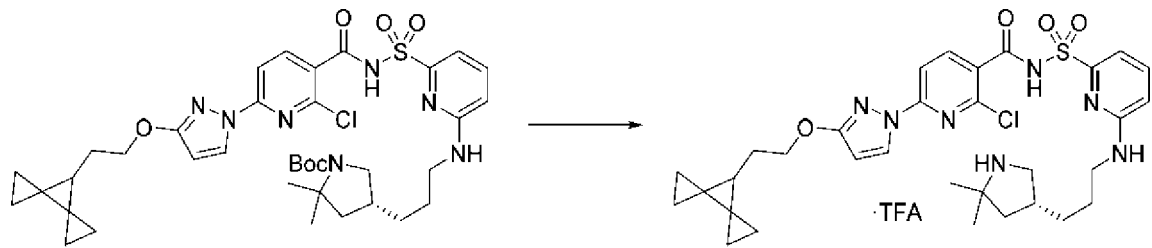
實例52：製備(14R)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194)



【0515】 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.95 g, 5.420 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(1.03 g, 6.073 mmol)且在環境溫度攪拌混合物1 h。向此混合物添加(4*R*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.95 g, 4.301 mmol)於四氫呋喃(9 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.0 mL, 13.37 mmol)且在環境溫度攪拌該混合物16 h。用水(50 mL)稀釋反應物，並用鹽酸(5 mL, 6 M, 30.00 mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(200 mL)萃取混合物並分離有機相。用鹽水洗滌有機相且用50 mL乙酸乙酯反萃取經合併之水相。將經合併之有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。對所獲得之粗產物進行275 g C₁₈逆相管柱層析，用50至100%乙腈/水溶離。收集產物溶離份並真空濃縮，得到(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.73 g, 65%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.01 (tt, *J* = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 1.82 (q, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.49 (dt, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 10H), 1.33 - 1.24 (m,

6H), 1.17 (s, 3H), 0.89 - 0.75 (m, 4H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.54 - 0.44 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值753.30756，實驗值754.4 (M+1)⁺；滯留時間：3.69 min (LC方法D)。

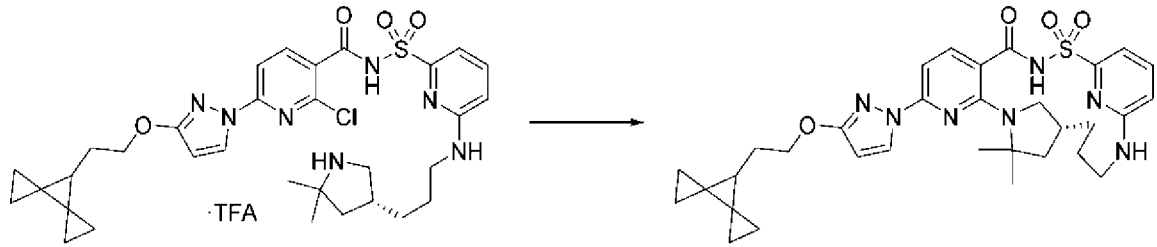
步驟3：2-氯-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



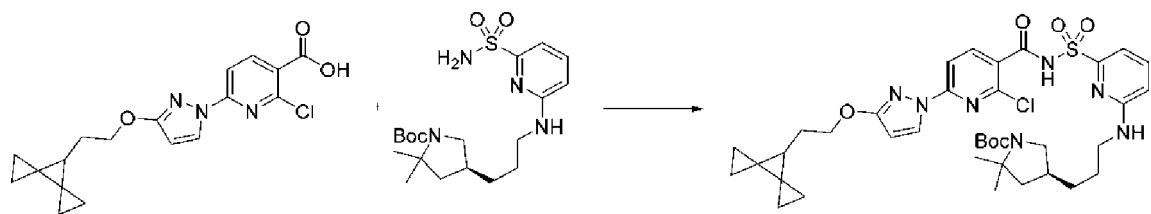
【0516】 向(4R)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.73 g，3.619 mmol)於二氯甲烷(15 mL)及甲苯(5 mL)中之溶液添加三氟乙酸(3 mL，38.94 mmol)且在環境溫度攪拌混合物 48 h。在設定為45℃之浴溫真空移除溶劑，得到濃稠黃色油狀物。用甲苯(20 mL)稀釋油狀物且在設定為45℃之浴溫真空移除溶劑，得到呈油狀物之2-氯-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (2.78 g，100%)，其不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 5H), 6.75 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (dt, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.93 (dd, J = 12.9,

7.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.48 (q, J = 7.2, 6.3 Hz, 4H), 1.34 (s, 5H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 0.89 - 0.75 (m, 4H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值653.2551，實驗值654.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.49 min (LC方法D)。

步驟4：(14*R*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194)

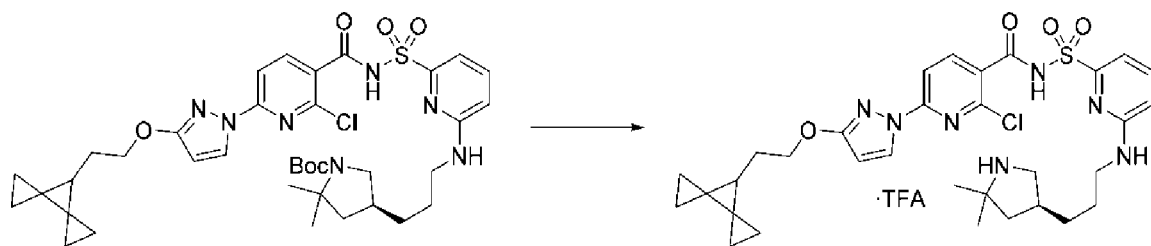


【0517】 向2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*R*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (2.78 g, 3.619 mmol)於NMP (50 mL)中之溶液添加碳酸鉀(2.5 g, 18.09 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。在135℃加熱混合物22 h。將反應混合物冷卻至室溫並將其添加至水(150 mL)。小心地用鹽酸(7 mL, 6 M, 42.00 mmol)酸化混合物，得到多泡漿料。藉由過濾，使用中孔玻璃料收集固體。將濕濾餅溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，用100 mL鹽水洗滌，接著真空濃縮。用乙腈稀釋粗產物，且進行250 g逆相C18管柱層析，用50至100%水/乙腈溶離，得到泡沫，該泡沫在45℃之真空烘箱中乾燥48 h，得到(14*R*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194) (1.3 g, 57%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.51 (s,



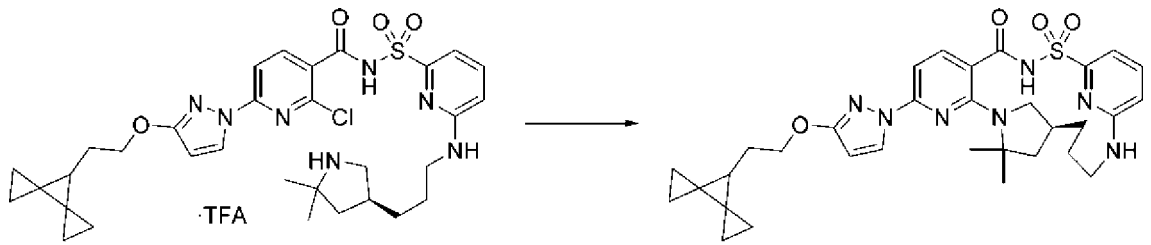
【0518】 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(5.2 g, 14.45 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(2.8 g, 16.51 mmol)且在環境溫度攪拌混合物1 h。向此混合物中添加(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(6.0 g, 14.54 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(6.5 mL, 43.47 mmol)且在環境溫度攪拌該混合物16 h。用水(150 mL)稀釋反應物且用鹽酸水溶液(15 mL, 6 M, 90.00 mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(300 mL)萃取混合物並分離有機相。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，經矽藻土過濾，且真空濃縮，得到白色沈澱物。用乙腈使沈澱物成漿，且藉由過濾，使用中孔玻璃料收集固體，並用乙腈洗滌。真空濃縮濾液，得到黃色油狀物。用乙腈及部分*N*-甲基-2-吡咯啉酮稀釋粗油狀物，並進行415 g逆相C₁₈管柱層析，用50%至100%乙腈/水分離，得到(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.5 g, 41%)。ESI-MS *m/z*計算值753.30756，實驗值754.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：3.79 min (LC方法D)。

步驟2：2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(三氟乙酸鹽)



【0519】 向(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.9 g, 7.821 mmol)於二氯甲烷(30 mL)及甲苯(15 mL)中之溶液添加三氟乙酸(6.0 mL, 77.88 mmol)且在環境溫度攪拌混合物18 h。在設定為45℃之浴溫真空移除溶劑，得到濃稠黃色油狀物。用甲苯(125 mL)稀釋油狀物，且在設定為45℃之浴溫真空移除溶劑。用甲苯稀釋油狀物且真空移除溶劑，得到濃黏稠黃色油狀物，即2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (6.0 g, 100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值653.2551，實驗值654.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.6 min (LC方法B)。

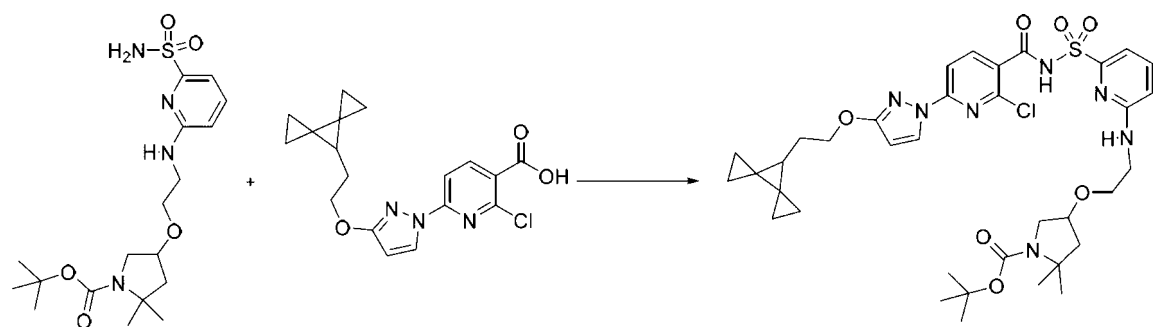
【0520】 步驟3：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物195)



【0521】 向2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲

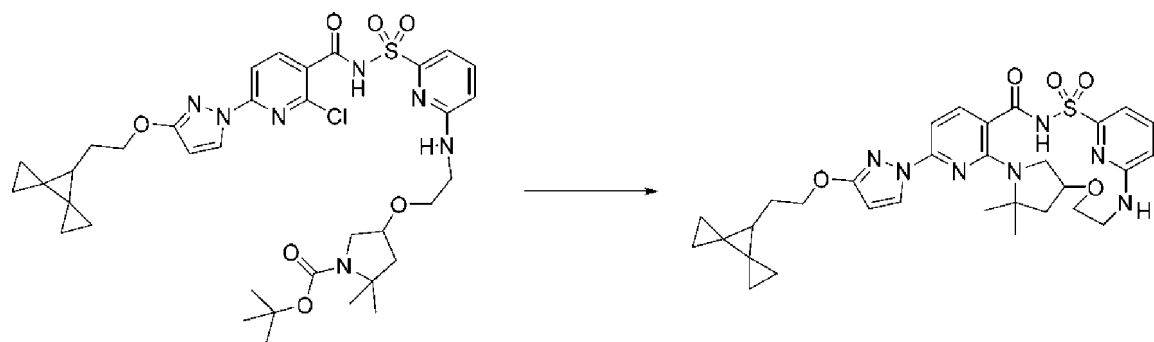
醯胺(三氟乙酸鹽) (6.0 g, 7.810 mmol)於NMP (140 mL)中之溶液添加碳酸鉀(5.3 g, 38.35 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。隨後在150°C加熱混合物22 h。將反應混合物冷卻至室溫並將其添加至水(300 mL)，得到灰白色固體沈澱物。小心地用鹽酸水溶液(12 mL, 6 M, 72.00 mmol)酸化混合物，得到多泡漿料。藉由過濾，使用中孔玻璃料收集固體。將濕濾餅溶解於乙酸乙酯(500 mL)中並用200 mL鹽水洗滌。水相係略渾濁的，因此用少量6N鹽酸對其進行酸化並恢復至有機相。分離水相，且將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到淡黃色油狀物。用乙腈稀釋此粗產物，且進行415 g C₁₈逆相管柱層析，用50%至100%乙腈/水溶離。將產物分離為奶黃色泡沫。在45°C真空乾燥泡沫48 h，得到(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物195) (3.32 g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.31 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 0.89 - 0.77 (m, 4H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 617.27844，實驗值 618.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：10.29 min (LC方法F)。

【0522】藉由將化合物195分別與Ca(OCH₃)₂、Na(OCH₃)及KOH混



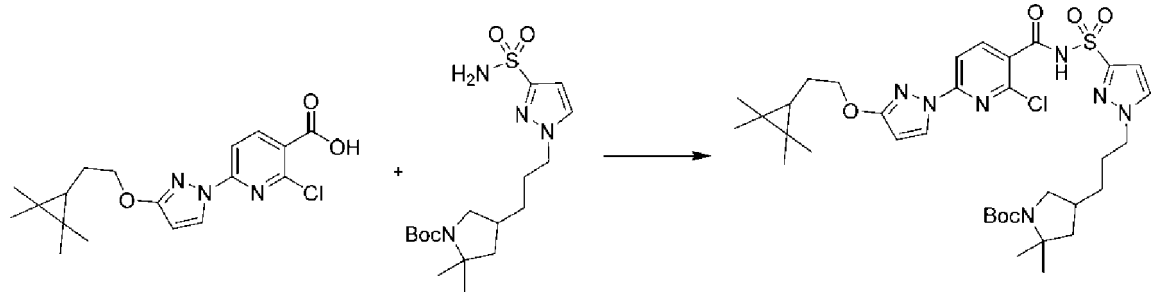
【0523】 將2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(412 mg, 1.145 mmol)及羰基二咪唑(185.7 mg, 1.145 mmol)合併於無水四氫呋喃(10.47 mL)中並在50℃攪拌60 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙氧基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(431.5 mg, 1.041 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(400.7 mg, 393.6 μ L, 2.632 mmol)之四氫呋喃溶液(7 mL)。在50℃加熱反應物4 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度進行矽膠純化，得到呈灰白色固體之4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(452 mg, 57%)。ESI-MS m/z 計算值755.2868，實驗值756.41 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

步驟2：8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物188)



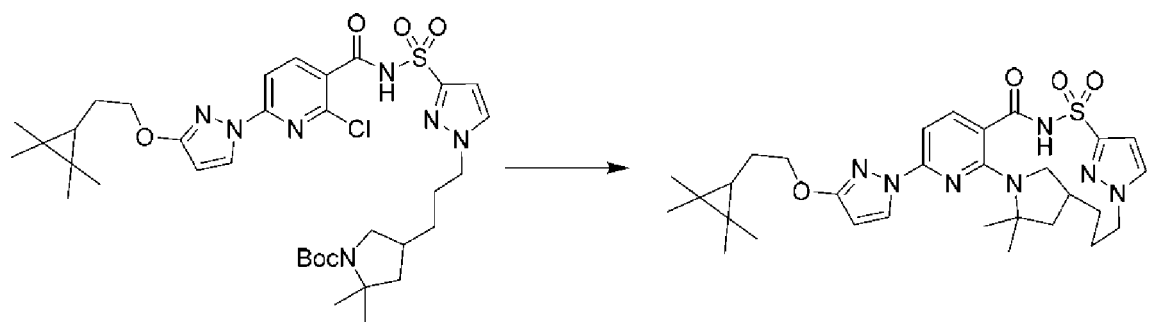
【0524】 將4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(410 mg , 0.5421 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中且向該混合物添加三氟乙酸(800 μ L , 10.38 mmol)。在室溫攪拌反應溶液30 min。真空濃縮反應溶液以在減壓下乾燥，得到殘餘物。將此殘餘物及碳酸鉀(450 mg , 3.256 mmol)、氟化銫(105 mg , 0.6912 mmol)、3Å分子篩及二甲亞砜(5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至140°C並攪拌20 h。使反應混合物冷卻至室溫，過濾，並接著藉由逆相製備型層析(經30 min , C₁₈管柱，30%至99%乙腈(無改質劑)/水(5 mM鹽酸))純化，得到白色固體8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二 甲 基-15-氧 雜-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.1.1.1.0.5,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物188) (330 mg , 97%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.07 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.94 - 0.75 (m, 4H), 0.64 (dd, J =

步驟1：4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0526】 將2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(350 mg, 0.9620 mmol)及羧基二咪唑(188 mg, 1.159 mmol)合併於四氫呋喃(8.0 mL)中並在室溫攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(446 mg, 1.154 mmol)，接著添加無水1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(360 μ L, 2.407 mmol)，且在室溫攪拌反應物30 min，接著加熱至40 $^{\circ}$ C，持續20 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且隨後經由矽膠層析，使用自100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化，接著經由第二矽膠管柱，使用自100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷之梯度來純化，得到呈白色固體之4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(360 mg, 51%)。ESI-MS m/z 計算值731.3232，實驗值732.5 ($M+1$) $^{+}$ ；滯留時間：2.14 min (LC方法G)。

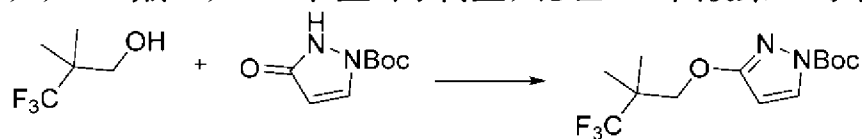
步驟2：20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]-1H-吡啶-1-基}-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物198)



【0527】 將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(360 mg, 0.4916 mmol)、碳酸鉀(400 mg, 2.894 mmol)、3Å分子篩及NMP (10 mL)添加至20 mL微波小瓶，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至160℃，並攪拌96 h。將反應容器冷卻至室溫並過濾，且將濾液用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且隨後藉由矽膠層析，使用自100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化，得到呈白色固體之20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基環丙基)乙氧基]-1H-吡啶-1-基}-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物198)(59.7 mg, 20%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.75 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 15.2 Hz, 6H), 1.47 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 6H), 0.97 (s, 6H), 0.91 - 0.75 (m, 2H), 0.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值595.29407，實驗值596.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.94 min (LC方法E)。

J-Kem溫度探針。在氮氣氛圍下向容器中裝入氫化鋁鋁(LAH)丸粒(6.3 g, 0.1665 mol)。隨後在氮氣氛圍下向容器中裝入四氫呋喃(200 mL)。將混合物在室溫攪拌0.5 h以使丸粒溶解。隨後向冷卻浴中裝入含碎冰之水且將反應溫度降至0℃。向加料漏斗中裝入3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酸(20 g, 0.1281 mol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液且經1 h逐滴添加澄清淺黃色溶液。在添加完成後，使混合物緩慢升溫至室溫並繼續攪拌24 h。使用冰浴將懸浮液冷卻至0℃，且隨後藉由極緩慢及逐滴地加水(6.3 mL)，接著添加氫氧化鈉溶液(15重量%；6.3 mL)並隨後最終用水(18.9 mL)來將其淬滅。所得白色懸浮液之反應溫度經記錄為5℃。在約5℃攪拌懸浮液30 min，且隨後經由20 mm矽藻土層過濾。用四氫呋喃(2 × 100 mL)洗滌濾餅。濾液經硫酸鈉(150 g)乾燥，且隨後經過濾。減壓濃縮濾液，以提供含有產物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇於四氫呋喃中之混合物(73重量%之產物(10.95 g)及27 wt%四氫呋喃，如由¹H-NMR所測定)的澄清無色油狀物(15 g)。在大氣壓下使用30 cm維格婁分餾柱蒸餾來自旋轉蒸發之餾出物，以提供8.75 g含有60重量%之四氫呋喃及40重量%之產物(3.5 g)的殘餘物。合併產物於四氫呋喃中之此等混合物，得到3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(14.45 g 61 wt%於四氫呋喃中，79%產率)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.99 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 1.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 6H)。

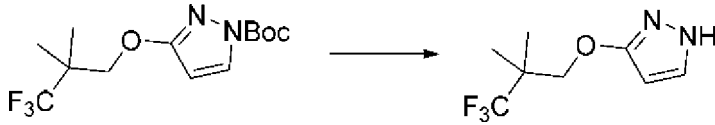
步驟2：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0530】 將3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(10 g, 70.36 mmol)及3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(12.96 g, 70.36 mmol)於甲苯(130 mL)中之混

合物用三苯膦(20.30 g, 77.40 mmol)處理，接著用*N*-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙酯(14.99 mL, 77.40 mmol)處理，且在110℃攪拌混合物16 h。將黃色溶液減壓濃縮，用庚烷(100 mL)稀釋且藉由過濾移除沈澱的三苯基氧化膦並用庚烷/甲苯4:1 (100 mL)洗滌。使黃色濾液蒸發且藉由矽膠層析，用乙酸乙酯/己烷(0-40%)之線性梯度來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(12.3 g, 57%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 8.10 (*d*, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.15 (*d*, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (*s*, 2H), 1.55 (*s*, 9H), 1.21 (*s*, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值308.13477，實驗值309.0 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法B)。

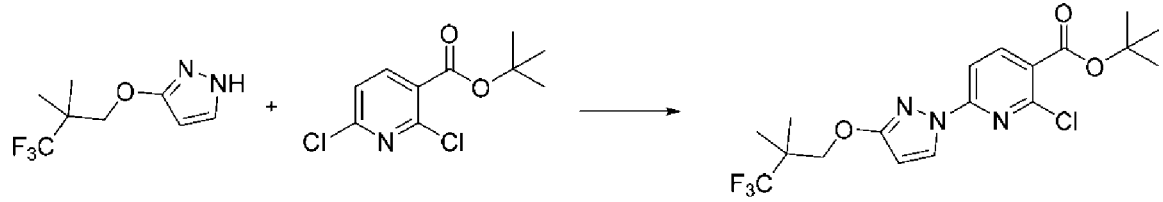
步驟3：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1*H*-吡唑



【0531】 將3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(13.5 g, 43.79 mmol)用含4 M氯化氫之二噁烷(54.75 mL, 219.0 mmol)處理且在45℃攪拌混合物1 h。將反應混合物蒸乾，且將殘餘物用1 M氫氧化鈉水溶液(100 mL)及甲基第三丁基醚(100 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌並用甲基第三丁基醚(50 mL)萃取。將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈灰白色蠟質固體之3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1*H*-吡唑(9.0 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 11.91 (*s*, 1H), 7.52 (*d*, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.69 (*t*, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.06 (*s*, 2H), 1.19 (*s*, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值208.08235，實驗值209.0 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.22 min (LC方法B)。

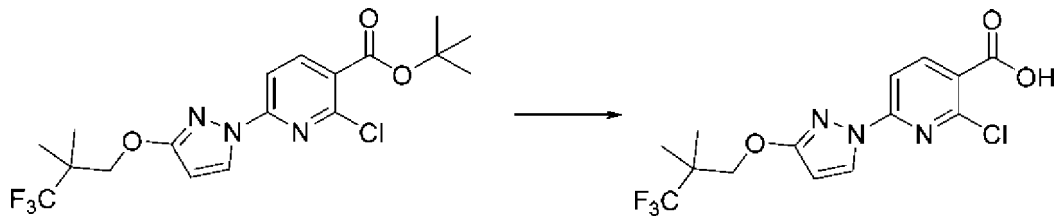
步驟4：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

第三丁酯



【0532】向2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(10.4 g, 41.9 mmol)及3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1*H*-吡唑(9.0 g, 41.93 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(110 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.53 g, 54.5 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(706 mg, 6.29 mmol)並在室溫攪拌混合物16 h。將乳狀懸浮液在冷水浴中冷卻且緩慢添加冷水(130 mL)。將濃稠懸浮液在室溫攪拌1 h，過濾並用水洗滌，以在真空乾燥後得到呈灰白色固體之2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(17.6 g，99%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值419.12234，實驗值420.0 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.36 min (LC方法B)。

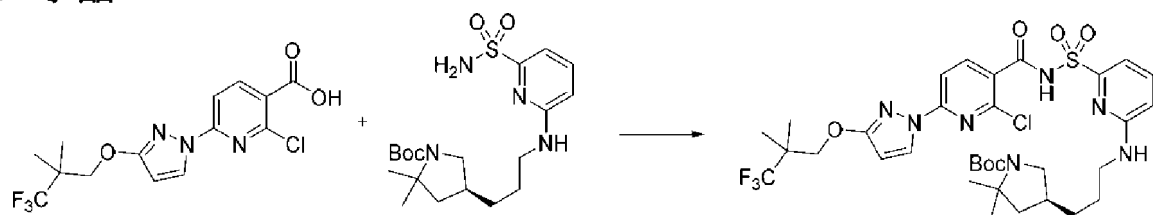
步驟5：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0533】使2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(17.6 g，40.25 mmol)懸浮於異丙醇(85 mL)中，用鹽酸(34 mL，6 M，201 mmol)處理，並加熱以回流3 h (在回流下幾乎完全進入溶液並開始再次沈澱)。在回流下用水(51 mL)稀釋懸浮液，且攪拌2.5 h而使剩餘冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用異丙醇/水1:1 (50

mL)、另外的水洗滌，且在45-50℃之真空下的乾燥箱中伴隨氮氣放出乾燥隔夜，以得到呈灰白色固體之2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(13.7 g，91%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。ESI-MS m/z計算值363.05975，實驗值364.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.79 min (LC方法B)。

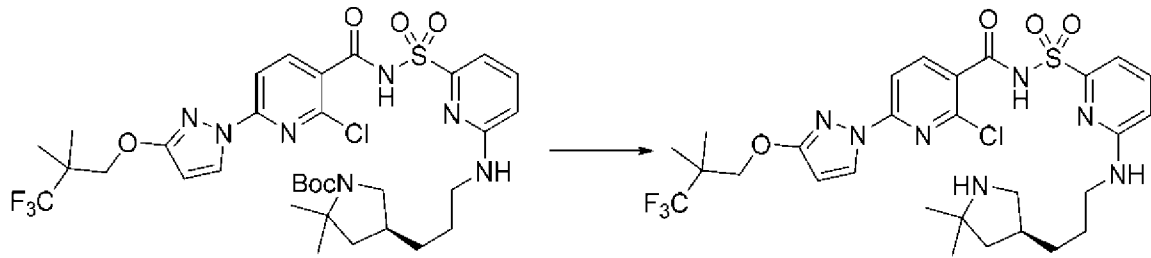
步驟6：(4S)-4-[3-[[6-[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0534】 將2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(174.5 mg，0.4702 mmol)及羧基二咪唑(95.31 mg，0.5878 mmol)合併於四氫呋喃(2.223 mL)中並在室溫攪拌90 min。隨後，以於四氫呋喃(855 μL)中之溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基)-2-吡啶基]胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(194 mg，0.4702 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(357.9 mg，2.351 mmol)且在50℃攪拌反應物2.5 h。於室溫繼續攪拌4天。隨後用乙酸乙酯稀釋反應物，並用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，蒸發，且接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度來純化，得到純產物，且將溶離份與起始物質(酸)混合。將混合溶離份與起始酸合併，蒸發且使用逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出

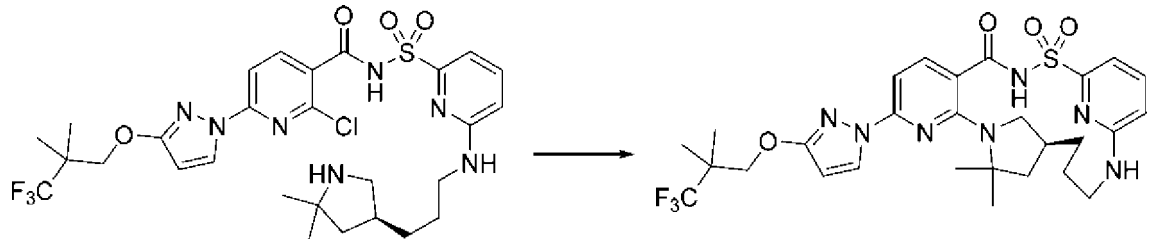
售的Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX) 及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸), 移動相B=乙腈, 流速=50 mL/min, 注入體積=950 μL且管柱溫度=25°C)來純化, 且將純產物溶離份與來自原始矽石管柱之純物質合併, 得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(110.4 mg, 31%)。ESI-MS *m/z*計算值757.2636, 實驗值758.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.9 min (LC方法A)。

步驟7: 2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0535】 向含有(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(110.4 mg, 0.1456 mmol)之圓底燒瓶中添加二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(450 μL, 5.841 mmol)。在於室溫1 h之後, 將反應物蒸乾。用飽和碳酸氫鈉中和粗反應混合物, 並用乙酸乙酯萃取。產物出現且使用極少甲醇來幫助萃取。將有機層分離並蒸發, 以提供呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(95 mg, 99%)。ESI-MS *m/z*計算值657.2112, 實驗值658.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.62 min (LC方法B)。

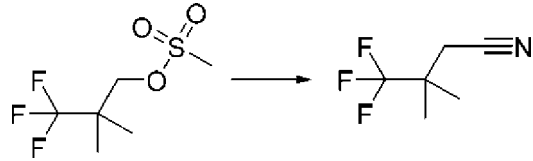
步驟8：(14*S*)-12,12-二甲基-8-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物208)



【0536】向小瓶添加氟化銫(33.5 mg, 0.2205 mmol)、碳酸鉀(100 mg, 0.7236 mmol)、3Å分子篩及2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(95 mg, 0.1443 mmol)於二甲亞碸(2.5 mL)中之溶液。將反應物封蓋並置於經預加熱之150°C油浴中隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾且經由HPLC (30%-99%乙腈:水+0.1%鹽酸改質劑)純化，得到呈茶色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物208) (45.5 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.86 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 9H), 1.35 (dd, *J* = 25.8, 14.3 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值621.2345，實驗值622.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.24 min (LC方法B)。

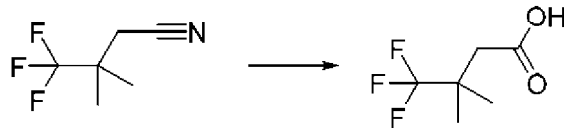
1.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H)。

步驟2：4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈



【0538】向(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)甲烷磺酸酯(30.00 g, 136.2 mmol)於二甲亞碲(150 mL)中之溶液添加氰基鈉(20.05 g, 409.1 mmol)。為反應物配備回流冷凝器且在120℃加熱3天。隨後使反應物冷卻至0℃且添加冰水，接著添加鹽水。隨後用醚萃取反應混合物兩次，將有機層合併，並經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以提供呈橙色液體之4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈(18.43 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.56 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。

步驟3：4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸



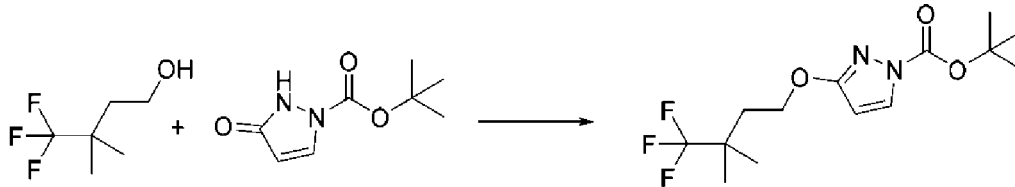
【0539】向4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈(12 g, 39.70 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液添加氫氧化鈉(35 mL, 6 M, 210.0 mmol)。將所得澄清琥珀色溶液加熱至70℃隔夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，且將水(30 mL)添加至反應混合物並用醚對其進行萃取。用6M氫氧化鈉洗滌醚層。合併水層且在0℃用濃鹽酸小心地將水溶液調節成pH = 1。隨後用醚(3×100 mL)萃取混合物。將有機萃取物合併且經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮(在300 mbar下，浴溫20℃)，得到4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸(3.8 g, 28%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.48 (s, 2H), 1.27 - 1.26 (s, 6H)。

步驟4：4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇



【0540】 在氮氣氛圍下於0℃經由加料漏斗向氫化鋰鋁(438 mg，11.24 mmol)於醚(30 mL)中之漿料逐滴添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸(3.8 g，11.17 mmol)於醚(30 mL)中之溶液。在環境溫度攪拌所得漿料24 h。將反應混合物於冰浴中冷卻且依序用水(450 μL，24.98 mmol)，接著用氫氧化鈉(450 μL，6 M，2.700 mmol)淬滅，隨後用水(1.35 mL，74.94 mmol)淬滅(緩慢)，得到白色顆粒狀漿料，該白色顆粒狀漿料係用無水硫酸鎂進一步攪拌30 min，隨後經矽藻土過濾。用醚洗滌沈澱物且濃縮濾液(在約400 mbar下及20℃水浴)，得到呈無色液體之4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(1.5 g，86%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.77 (td, J = 7.3, 0.8 Hz, 2H), 1.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 0.8 Hz, 6H)。

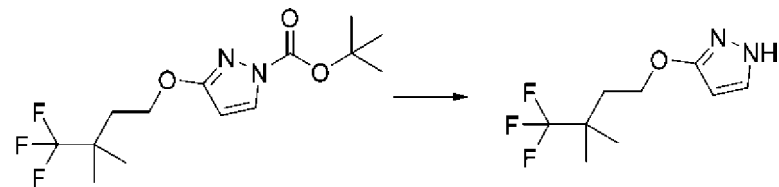
步驟5：3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0541】 於冰浴中冷卻4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(1.0 g，6.404 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，6.515 mmol)、三苯膦(1.9 g，7.244 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液，且在氮氣氛圍下緩慢添加DIAD (1.5 mL，7.618 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，隨後用鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥，過濾並真空蒸發。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈無色油狀物之3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(650 mg，31%)。

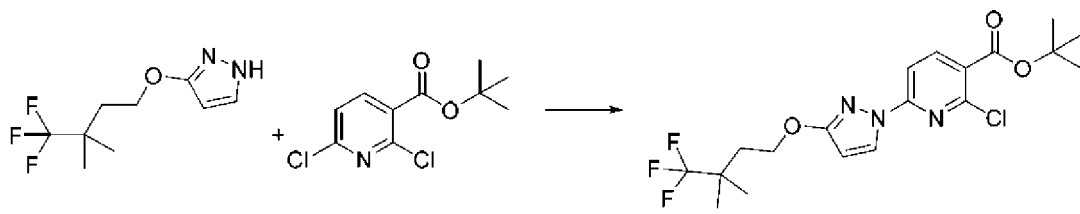
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.18 (s, 6H)。ESI-MS m/z計算值322.15042，實驗值323.18 (M+1)⁺；滯留時間：0.74 min (LC方法A)。

步驟6：3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑



【0542】在室溫將3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(650 mg，2.017 mmol)及三氟乙酸(1 mL，12.98 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液攪拌4 h。真空移除揮發物，且用碳酸氫鈉飽和水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈無色油狀物之3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑(448 mg，100%)。ESI-MS m/z計算值222.09799，實驗值223.09 (M+1)⁺；滯留時間：0.53 min (LC方法A)。

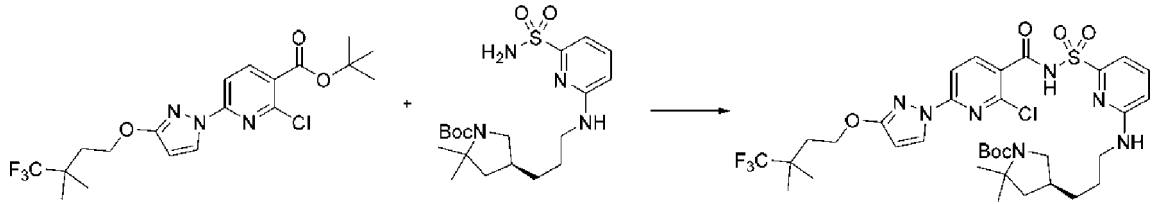
步驟7：2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0543】在室溫將3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑(448 mg，2.016 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(501 mg，2.019 mmol)、碳酸鉀(336 mg，2.431 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(46 mg，0.4101 mmol)於二甲亞砜(5 mL)中之混合物攪拌15 h。用水稀釋反

應物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(471 mg, 54%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.22 (s, 6H)。ESI-MS m/z 計算值433.138，實驗值434.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

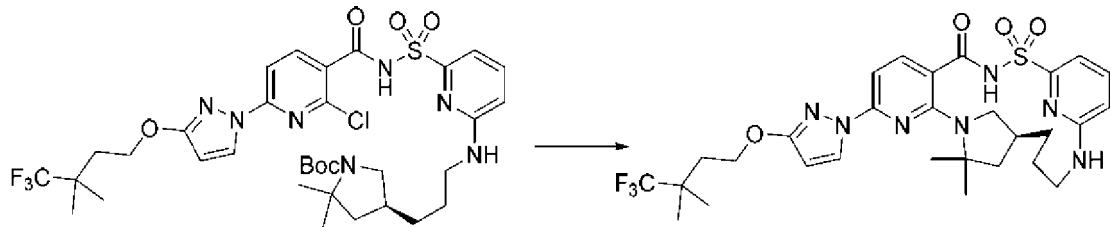
步驟8：(4*S*)-4-[3-[[6-[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0544】 在室溫將第三丁基-2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸酯(150 mg, 0.3457 mmol)於三氟乙酸(150 μ L, 1.947 mmol)及二氯甲烷(1 mL)中之溶液攪拌2 h。移除溶劑且於高真空下乾燥殘餘物，得到白色固體。向此固體於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加羧基二咪唑(68 mg, 0.4194 mmol)且在室溫攪拌反應混合物4 h。隨後，添加含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(146 mg, 0.3539 mmol)之四氫呋喃(2 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(110 μ L, 0.7356 mmol)，且攪拌反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且用飽和氯化銨與鹽水之混合物(1:1)洗

滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用自100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(82 mg，31%)。ESI-MS m/z 計算值771.27924，實驗值772.36 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.89 min (LC方法A)。

步驟9：(14*S*)-12,12-二甲基-8-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物212)



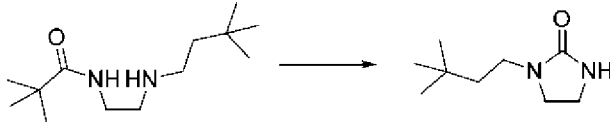
【0545】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(82 mg，0.1062 mmol)於二氯甲烷(500 μL)及三氟乙酸(100 μL，1.307 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後移除溶劑且真空乾燥殘餘物。將此殘餘物溶解於二甲亞碲(5 mL)中，且添加經烘箱乾燥的3 Å分子篩，並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(51 mg，0.3357 mmol)及碳酸鉀(48 mg，0.3473 mmol)，且在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-

2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物212) (34.5 mg, 51%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.84 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 15.1, 7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.09 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 3.6 Hz, 11H), 1.22 (d, J = 0.8 Hz, 6H)。 ESI-MS m/z計算值635.2502, 實驗值636.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.14 min (LC方法J)。

實例58: 製備8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (化合物209)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (化合物210)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1, 對映異構體1) (化合物215)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1, 對映異構體2) (化合物216)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲

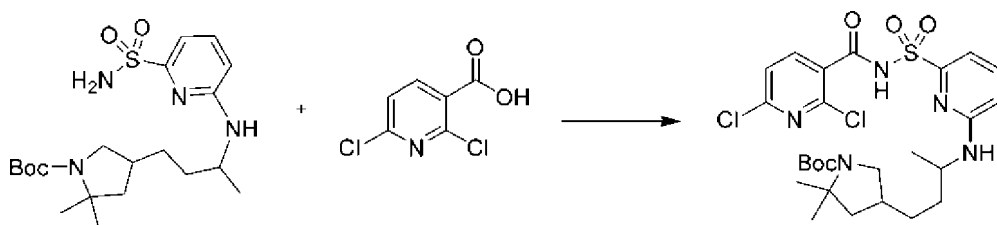
室溫攪拌混合物1 h。冷卻至0℃且緩慢添加硼氫化鈉(6.2 g, 163.88 mmol)。在室溫攪拌所得混合物16 h。濃縮反應物，隨後使殘餘物再溶解於乙酸乙酯(500 mL)中。將所得溶液用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×300 mL)及鹽水(1×500 mL)洗滌兩次，隨後經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮溶液，得到呈油狀物之*N*-[2-(3,3-二甲基丁基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(37.5 g, 96%)。ESI-MS *m/z*計算值244.37，實驗值245.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法P)。

步驟2：1-(3,3-二甲基丁基)咪唑啉-2-酮



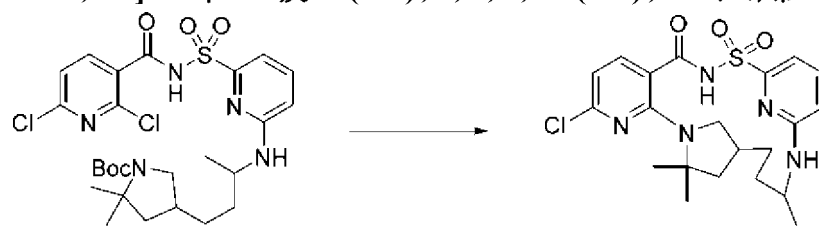
【0547】 在1000 mL燒瓶中向*N*-[2-(3,3-二甲基丁基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(15.8 g, 64.65 mmol)添加四氫呋喃(200 mL)。添加固態第三丁醇鉀(21.77 g, 194.0 mmol)且將所得黃色溶液加熱至60℃，持續3 h。將混合物冷卻至環境溫度且用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH =1-2，並減壓濃縮。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取含水殘餘物，將有機相用鹽水(100 mL)洗滌兩次，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到米色固體，該米色固體係藉由矽膠急驟管柱層析(0%至10%甲醇/乙酸乙酯)純化，得到呈白色固體之1-(3,3-二甲基丁基)咪唑啉-2-酮(8.3 g, 72%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) ppm 0.89 (s, 9H), 1.26-1.37 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 6.12-6.32 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值170.252，實驗值171.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.17 min (LC方法H)。

步驟3：4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0548】 在氮氣下向經氮氣吹掃之100 mL圓底燒瓶裝入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(220 mg, 1.146 mmol)、羰基二咪唑(185 mg, 1.14 mmol)及無水四氫呋喃(7 mL)。於室溫在氮氣下攪拌混合物1 h。在單獨的100 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(485 mg, 1.137 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之溶液，且隨後經由針筒將其添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(373 μ L, 2.494 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應混合物6 h。減壓移除溶劑且用檸檬酸水溶液處理所得濃稠油狀物。分離兩相。用乙酸乙酯(30 mL)萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在過濾及蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中並藉由矽膠層析，使用乙酸乙酯(0%至100%，經30 min)/己烷之梯度來純化，得到呈非對映異構體之白色固體泡沫混合物之4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(412 mg, 60%)。ESI-MS m/z 計算值599.1736，實驗值600.21 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.77 min (LC方法A)。

步驟4：8-氯-12,12,17-三甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0549】 在室溫將4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(412 mg, 60%)。ESI-MS m/z 計算值599.1736，實驗值600.21 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.77 min (LC方法A)。

第 560 頁(發明說明書)

啖基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(412 mg, 0.6860 mmol)於二氯甲烷(4 mL)及三氟乙酸(0.55 mL, 7.187 mmol)中之溶液攪拌4 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。隨後用碳酸氫鈉飽和溶液及水洗滌此溶液。濃縮有機萃取物並真空乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞碲(3 mL)中, 且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後, 添加氟化銫(312.5 mg, 2.057 mmol)及碳酸鉀(288.4 mg, 2.087 mmol), 且在140°C加熱反應混合物隔夜。過濾反應混合物並向濾液加水。用乙酸乙酯萃取此溶液, 且將有機萃取物用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用100%二氯甲烷至50%二氯甲烷/甲醇之梯度純化所得棕色殘餘物, 得到8-氯-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(98 mg, 31%)。ESI-MS m/z計算值463.1445, 實驗值464.19 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.74 min (LC方法A)。

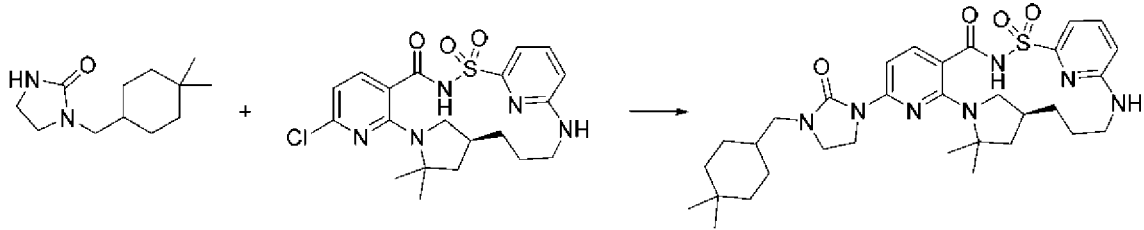
步驟5: 8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對1) (化合物209)及 8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2) (化合物210)

(60 mg)進行對掌性SFC層析。採用以下SFC方案：Phenomenex LUX-4 AS-H (250 × 10mm)，5μm；移動相：42%甲醇(無改質劑)，58%二氧化碳；70μL注入，24 mg/mL於甲醇中，10 mL/min。待溶離之第一對映異構體為8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2，對映異構體1)(化合物218) (9 mg，30%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 1H), 3.45 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.25 (d, J = 21.1 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.47 - 1.33 (m, 3H), 1.29 - 1.17 (m, 7H), 0.92 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值597.30975，實驗值598.36 (M+1)⁺；滯留時間：0.82 min (LC方法A)。待溶離之第二對映異構體為8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體對2，對映異構體2) (化合物219) (14 mg，46%)。ESI-MS m/z計算值597.30975，實驗值598.33 (M+1)⁺；滯留時間：2.11 min (LC方法B)。

實例59：製備(14*S*)-8-{3-[(4,4-二甲基環己基)甲基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217)

N-[2-[(4,4-二甲基環己基)甲胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(240 mg, 0.8438 mmol)於無水四氫呋喃(12 mL)中之溶液且在70°C加熱反應混合物13 h。使非均質混合物冷卻至環境溫度且用鹽酸(3.5 mL, 1.0 M, 3.500 mmol)酸化。減壓移除揮發物(未達到乾燥)。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取含水殘餘物, 且合併有機層, 用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度, 經30 min)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之1-[(4,4-二甲基環己基)甲基]咪唑啉-2-酮(62 mg, 35%)。 ¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 5.42 (s, 1H), 3.10 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.38 (dq, J = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值210.17322, 實驗值211.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.17 min (LC方法B)。

步驟3：(14*S*)-8-{3-[(4,4-二甲基環己基)甲基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217)

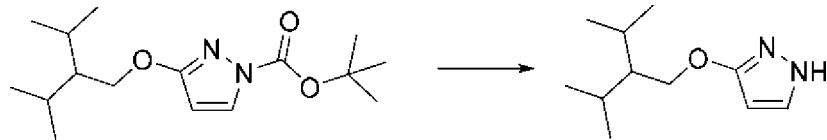


【0555】 按該次序向4 mL小瓶裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫
雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-
1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50 mg , 0.1111 mmol)、1-[(4,4-二甲
基環己基)甲基]咪唑啉-2-酮(26 mg , 0.1236 mmol)、碳酸銣(130 mg ,

0.3990 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呿喃(10 mg, 0.01728 mmol) (Xantphos)及無水二噁烷(1.5 mL)。使氮氣吹掃通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0) (10 mg, 0.01092 mmol)，且再使氮氣吹掃通過混合物，持續2 min，且在氮氣下將小瓶封蓋。在115°C攪拌混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(60 µL, 1.055 mmol)中和。減壓移除揮發物，且將殘餘物溶解於二甲亞碲(1.5 mL)中，並經Whatman 0.45µm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS (由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 µm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，經15 min自30至99%乙腈/水之雙梯度運行(鹽酸作為改質劑))來純化樣本。合併所要產物溶離份且減壓濃縮，並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中且用鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡黃色固體之(14*S*)-8-{3-[(4,4-二甲基環己基)甲基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217) (7.5 mg, 11%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 3H), 0.91 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值

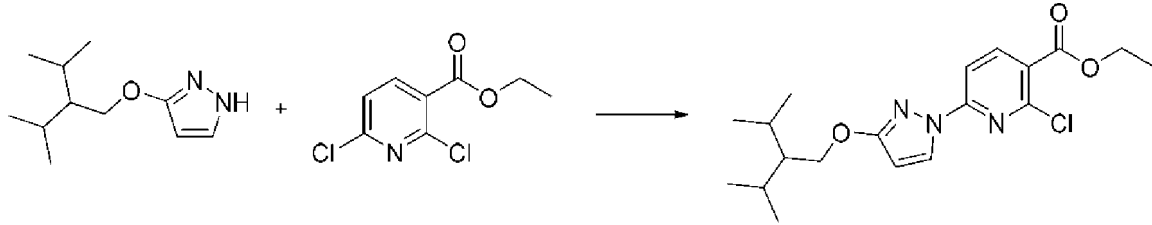
Hz, 2H), 1.91 (pd, $J = 6.9, 5.6$ Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.44 - 1.24 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。ESI-MS m/z 計算值296.21，實驗值297.21 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.84 min (LC方法A)。

步驟2：3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑



【0557】 在250 mL圓底燒瓶中置放3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(980 mg，3.306 mmol)、二氯甲烷(10 mL)及甲醇(10 mL)。經由針筒向此澄清溶液添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4.1 mL，4 M，16.40 mmol)。在45℃攪拌均質溶液19 h。添加含有另外兩個當量之4 M氯化氫之1,4-二噁烷並再攪拌一小時。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中並用1 N氫氧化鈉水溶液洗滌。分離各層且用乙酸乙酯(20 mL)萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且蒸發溶劑，得到呈無色油狀物之3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑(490 mg，76%)。ESI-MS m/z 計算值196.15756，實驗值197.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.72 min (LC方法A)。

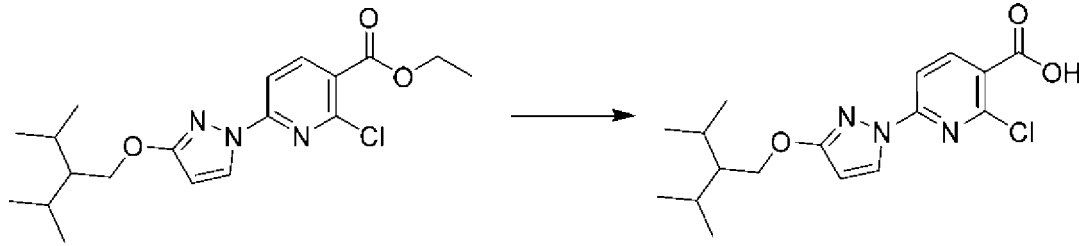
步驟3：2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



【0558】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(547 mg，2.486 mmol)、3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑(488 mg，2.486 mmol)及碳酸鉀(412 mg，2.981 mmol)合併於無水二甲亞碲(6 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(56 mg，0.4992 mmol)且於室溫在氮氣下攪拌混合物16 h。用

水(80 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。藉由過濾收集所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混合物且蒸發濾液，以提供2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(900 mg，95%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。ESI-MS m/z計算值379.16626，實驗值380.21 (M+1)⁺；滯留時間：2.56 min (LC方法B)。

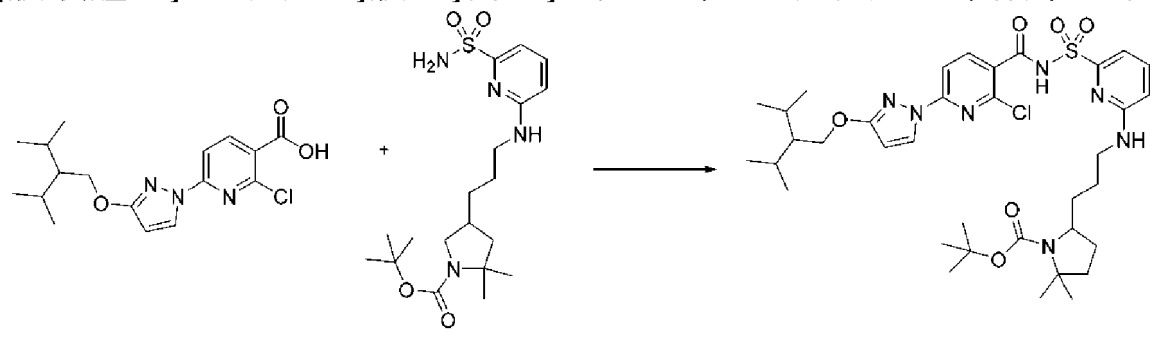
步驟4：2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0559】 向圓底燒瓶添加2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(900 mg，2.369 mmol)、四氫呋喃(6 mL)及氫氧化鈉水溶液(1.4 mL，5 M，7.000 mmol)。將反應溶液在室溫攪拌4 h。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應溶液且添加鹽酸水溶液(12 mL，1 M，12.00 mmol)。分離各相且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取水溶液。將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(655 mg，79%)，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z計算值351.13498，實驗值352.19 (M+1)⁺；滯留時間：0.87 min (LC方法A)。

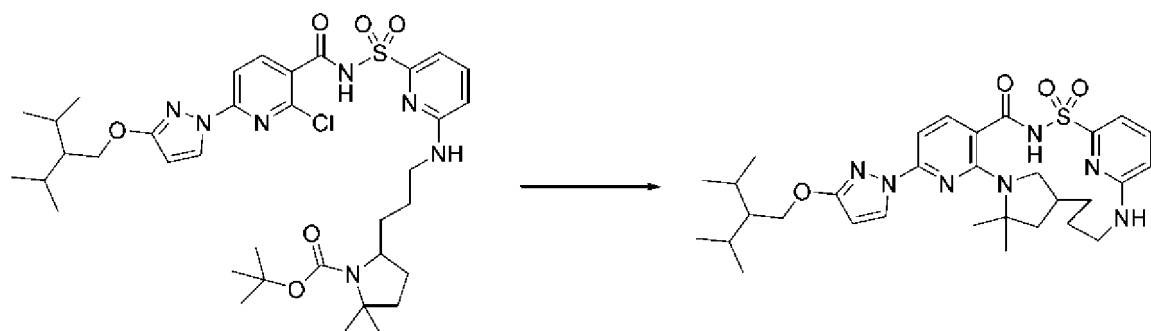
步驟5：5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-

羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0560】 將2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(170 mg , 0.4832 mmol)及羰基二咪唑(81 mg , 0.4995 mmol)合併於無水四氫呋喃(4 mL)中並在40℃攪拌75 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(165 mg , 0.400 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(152 μ L , 1.016 mmol)之四氫呋喃溶液(7 mL)。在50℃加熱反應物4 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度進行矽膠層析純化，得到呈灰白色固體之5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg , 67%)。ESI-MS m/z 計算值745.3388，實驗值746.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.87 min (LC方法K)。

步驟6：12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡啶-1-基}-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物220)

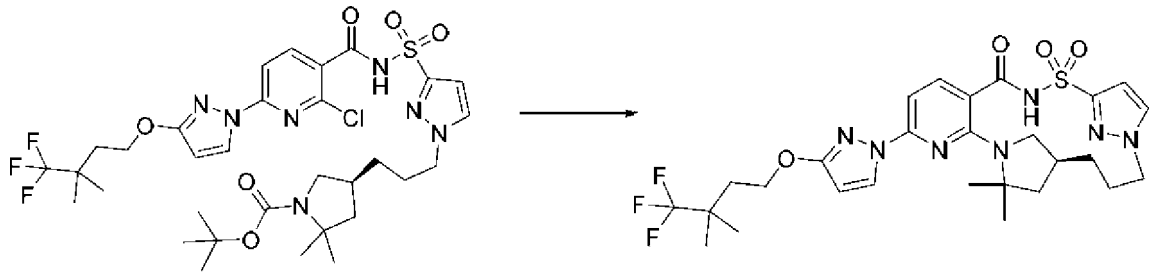


【0561】 將5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.2680 mmol)溶解於二氯甲烷(3.5 mL)中且向該混合物添加鹽酸(4 mL, 4 M於二噁烷中, 16.00 mmol)。在室溫攪拌混合物 2 h。在減壓下將反應混合物濃縮至乾, 得到殘餘物。將此殘餘物及碳酸鉀(223 mg, 1.614 mmol)、氟化銫(66 mg, 0.4345 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(3.2 mL)合併於小瓶中, 用氮氣吹掃, 封蓋, 加熱至140℃並攪拌16 h。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 且隨後藉由逆相製備型層析(C₁₈管柱, 30%至99%乙腈(無改質劑)/水(5 mM鹽酸), 經30 min)梯度純化, 得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡啶-1-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物220) (65 mg, 39%)。ESI-MS m/z計算值609.30975, 實驗值610.47 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.52 min (LC方法B)。

實例61: 製備(18*S*)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡啶-1-基]-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物221)

甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(82 mg，32%)。ESI-MS m/z 計算值745.2636，實驗值746.14 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.87 min (LC方法A)。

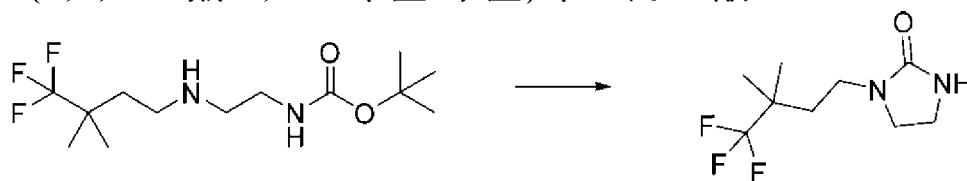
步驟2：(18*S*)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物221)



【0563】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(82 mg，0.1099 mmol)於二氯甲烷(400 μ L)及三氟乙酸(100 μ L，1.307 mmol)中之溶液攪拌2 h。反應完成後，減壓蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用碳酸氫鈉飽和溶液(2 mL)洗滌，且收集有機層並蒸發溶劑。將所得殘餘物溶解於二甲亞砷(5 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(54 mg，0.3555 mmol)及碳酸鉀(48 mg，0.3473 mmol)，且在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(18*S*)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-

於無水二氯甲烷(7 mL)中之經攪拌溶液。15 min後，移除浴，且使反應物升溫至環境溫度並再繼續攪拌2 h。用醚(60 mL)稀釋反應物，且緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL) (觀測到二氧化碳氣體析出)。隨後添加硫代硫酸鈉(10 mL)並在環境溫度攪拌30 min。分離各層且用醚(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且經部分減壓濃縮(至約2 mL體積)，以獲得呈粗溶液之中間醛。接下來，在氮氣下向*N*-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(216 mg, 1.348 mmol)於無水甲醇(7 mL)中之經攪拌溶液添加先前獲得之中間醛於無水甲醇(1 mL)中之醚溶液。在於環境溫度攪拌黃色溶液1 h之後，將其冷卻至0°C (冰水浴)。隨後，分兩批緩慢添加硼氫化鈉(110 mg, 2.908 mmol)，且使混合物升溫至環境溫度並繼續攪拌15 h。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈澄清黏稠油狀物之*N*-[2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(380 mg, 95%)。ESI-MS m/z 計算值298.1868，實驗值299.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.82 min (LC方法B)。

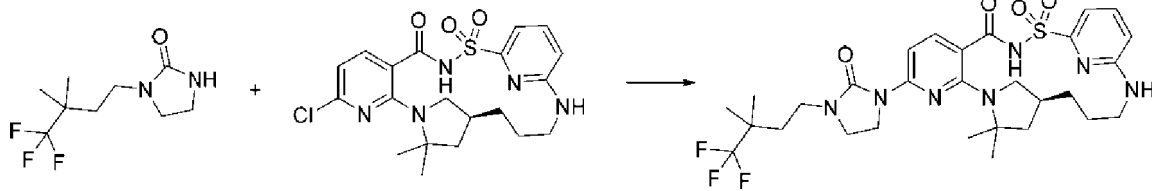
步驟2：1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑啉-2-酮



【0565】 在氮氣下將固態第三丁醇鉀(440 mg, 3.921 mmol)添加至*N*-[2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(380 mg, 1.274 mmol)於無水四氫呋喃(12 mL)中之經攪拌溶液且在70°C加熱反應混合物13 h。使非均質混合物冷卻至環境溫度且用鹽酸水溶液(5.0

mL, 1.0 M, 5.000 mmol)酸化, 且減壓移除揮發物。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取含水殘餘物且將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度, 經30 min)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑啉-2-酮(172 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 5.50 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ -79.87。ESI-MS m/z計算值224.11365, 實驗值225.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.08 min (LC方法B)。

步驟3: (14*S*)-12,12-二甲基-8-[2-側氧基-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑啉-1-基]-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物223)



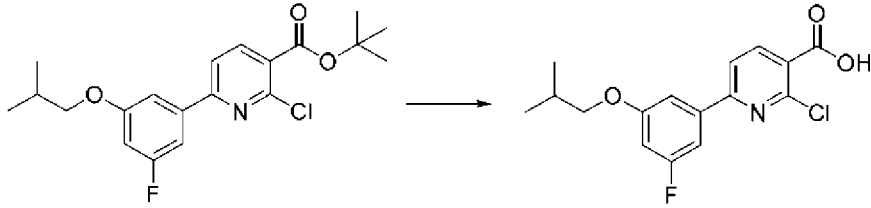
【0566】 按該次序向4 mL小瓶添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(51 mg, 0.1133 mmol)、1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑啉-2-酮(31 mg, 0.1383 mmol)、碳酸銨(130 mg, 0.3990 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(10 mg, 0.01728 mmol)及無水二噁烷(1.5 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物, 持續2 min。隨後, 在氮氣下添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (10 mg, 0.01092 mmol), 且再使氮氣鼓泡2 min, 且在氮氣下將反應物封蓋。在115°C攪拌混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(50 μL,

0.8792 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碸(1.2 mL)中，經Whatman 0.45 μ m PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μ m粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，(經15 min自30至99%乙腈/水之雙梯度運行(鹽酸作為改質劑)]來純化樣本。合併所要產物溶離份且減壓濃縮，並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中且用鹽水(10 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得呈微黃色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-[2-側氧基-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑啉-1-基]-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物223) (37 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.19 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值637.2658，實驗值638.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法B)。

實例63：製備(14*S*)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224)

g, 49.68 mmol, 82%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 2H), 6.99 (dt, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 9H), 1.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值379.13504, 實驗值380.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.57 min (LC方法B)。

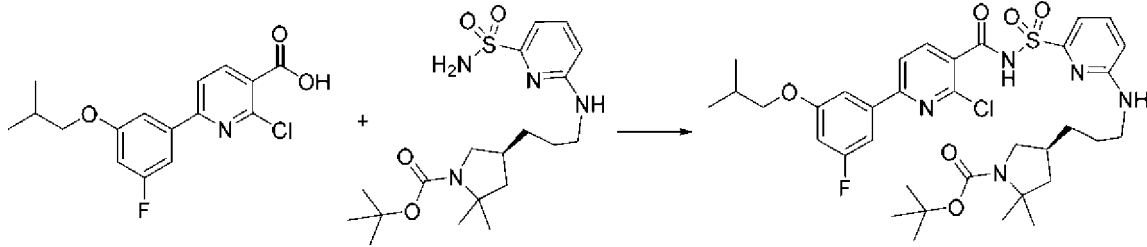
步驟2: 2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸



【0568】 將2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸第三丁酯 (18.57 g, 48.89 mmol)溶解於二氯甲烷(200 mL)中。添加三氟乙酸(60 mL, 780 mmol)且將反應混合物在室溫攪拌1 h。在40℃攪拌反應混合物2 h。將反應混合物減壓濃縮且溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。將此溶液用碳酸氫鈉飽和水溶液(1 × 100 mL)及鹽水(1 × 100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。將粗產物懸浮於乙酸乙酯(75 mL)中並用鹽酸水溶液(1 N, 1 × 75 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。在40℃將所得固體(17.7 g)攪拌30 min作為於二氯甲烷(35 mL)中之漿料。冷卻至室溫後, 將漿料過濾並接著用低溫二氯甲烷沖洗, 得到呈白色固體之2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸(11.35 g, 35.06 mmol, 72%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 13.76 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.00 (dt, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值323.1, 實驗值324.1

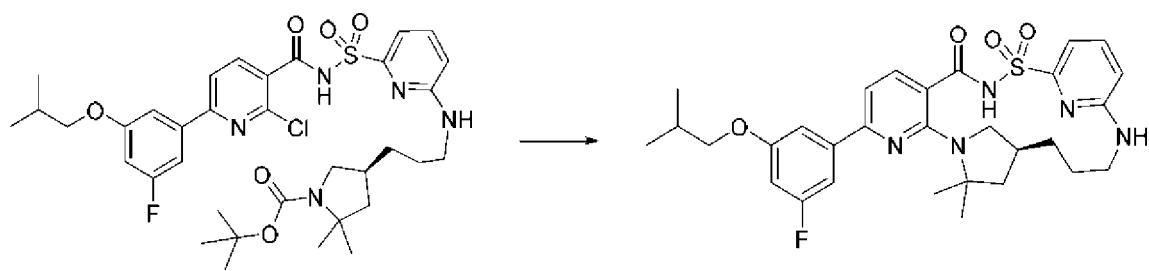
(M+1)⁺；滯留時間：1.96 min (LC方法B)。

步驟3：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0569】 在20 mL閃爍瓶中，將2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸(156 mg，0.3751 mmol)及羧基二咪唑(61 mg，0.3762 mmol)合併於四氫呋喃(2 mL)中並在室溫攪拌2 h。隨後，添加含(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.2424 mmol)之四氫呋喃(2 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(110 μ L，0.7356 mmol)，且攪拌反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(116 mg，67%)。ESI-MS m/z 計算值717.2763，實驗值718.38 (M+1)⁺；滯留時間：0.95 min (LC方法A)。

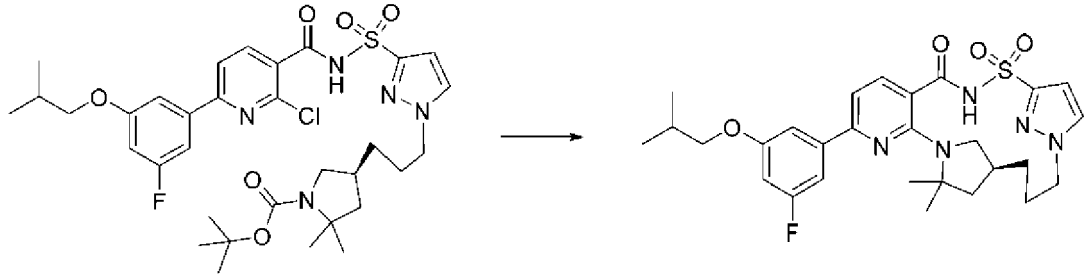
步驟4：(14*S*)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224)



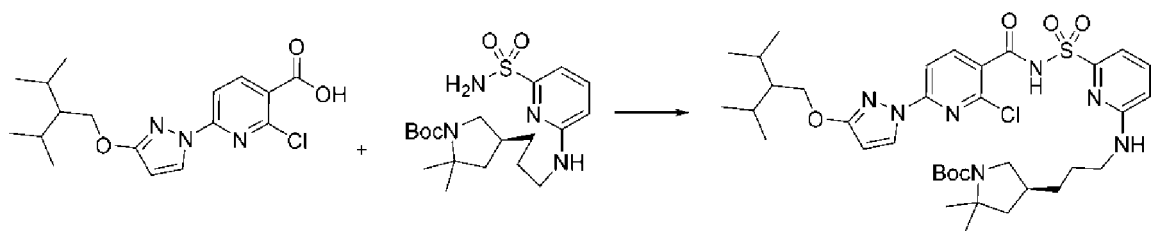
【0570】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(110 mg, 0.1531 mmol)於二氯甲烷(1 mL)及三氟乙酸(200 μ L, 2.614 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且蒸發溶劑並真空乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(5 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(76 mg, 0.5003 mmol)及碳酸鉀(64 mg, 0.4631 mmol)，且在150°C加熱反應混合物16h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自20至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224) (12.5 mg, 14%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 6.68 (dt, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.65 - 1.54 (m, 5H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值581.2472，實驗值

燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(52 mg，58%)。ESI-MS *m/z*計算值691.2607，實驗值692.0 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

步驟2：(18*S*)-4-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-20,20-二甲基-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

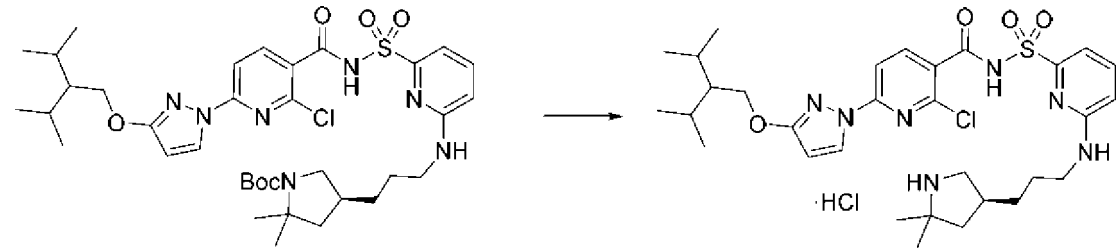


【0572】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[3-[[2-氯-6-(3-氟-5-異丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(52 mg，0.07512 mmol)於二氯甲烷(500 μ L)及三氟乙酸(100 μ L，1.307 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後蒸發溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且移除溶劑並於高真空下乾燥，得到溶解於二甲亞砷(5 mL)中之殘餘物，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(38 mg，0.2502 mmol)及碳酸鉀(34 mg，0.2460 mmol)，且在150℃加熱反應混合物16 h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之(18*S*)-4-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-20,20-二甲基-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[[16.2.1.111,14.02,7]二



【0573】 將裝有羰基二咪唑(76 mg，0.4687 mmol)及2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(164 mg，0.4661 mmol)之50 mL燒瓶抽空/回填氮氣(3X)。添加四氫呋喃(5 mL)且在50℃攪拌混合物1 h。接下來，添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.3878 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(150 mg，0.9853 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液且在50℃攪拌混合物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，真空蒸發，且藉由逆相HPLC ((C₁₈): 1-99%乙腈於水/鹽酸改質劑中(15 min))純化，得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(90 mg，31%)。ESI-MS m/z計算值745.3388，實驗值746.47 (M+1)⁺；滯留時間：1.96 min (LC方法B)。

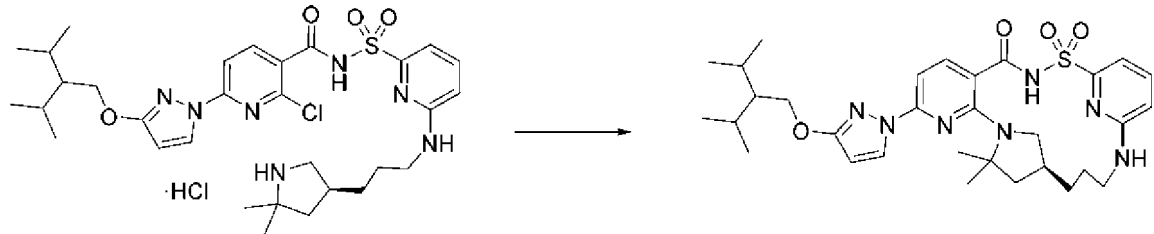
步驟2：2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(鹽酸鹽)



【0574】 將(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.12 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液用鹽酸之6

M二噁烷溶液(1.3 mL, 7.800 mmol)處理，並於室溫攪拌3 h。真空蒸發該混合物，得到2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽)(100 mg, 38%)。ESI-MS m/z 計算值645.2864，實驗值646.36 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.27 min (LC方法A)。

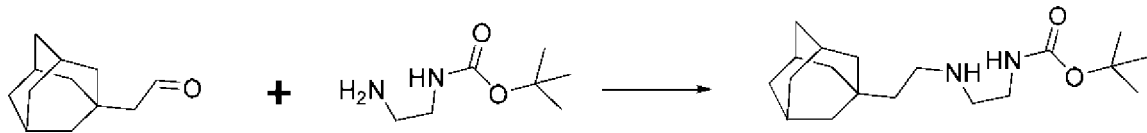
步驟3：(14*S*)-12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1*H*-吡啶-1-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物227)



【0575】 在5 mL小瓶中，密封碳酸鉀(102 mg, 0.7380 mmol)、氟化銫(45 mg, 0.2962 mmol)及4Å分子篩(300 mg)並用氮氣吹掃。添加2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽)(100 mg, 0.1465 mmol)於二甲亞砜(2 mL)中之溶液且在150°C攪拌混合物隔夜。過濾混合物且藉由製備型逆相HPLC ((C₁₈): 50-99%乙腈於水/鹽酸改質劑中(15 min))純化，得到(14*S*)-12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1*H*-吡啶-1-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物227)(18.0 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

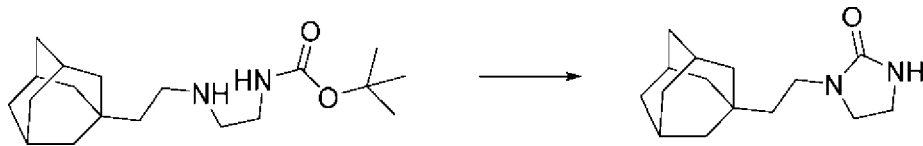
50%)。其不經進一步乾燥或純化即用於後續步驟中。¹H NMR (400 MHz, 苯-d6) δ 9.70 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.85 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.59 (dq, J = 4.0, 2.0 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 2.8 Hz, 6H)。

步驟2：N-[2-[2-(1-金剛烷基)乙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



【0577】 向2-(1-金剛烷基)乙醛(130.0 mg, 0.7292 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液添加N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(117 mg, 0.7303 mmol)於無水二氯甲烷(1 mL)中之溶液，接著在氮氣下於環境溫度添加冰醋酸(50 μ L, 0.8792 mmol)。攪拌渾濁反應物30 min，隨後於環境溫度一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(242 mg, 1.142 mmol)並繼續攪拌隔夜(13 h)。減壓移除揮發物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 $\times$ 15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色膠狀物之N-[2-[2-(1-金剛烷基)乙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(209 mg, 89%)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值322.26202，實驗值323.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.19 min (LC方法B)。

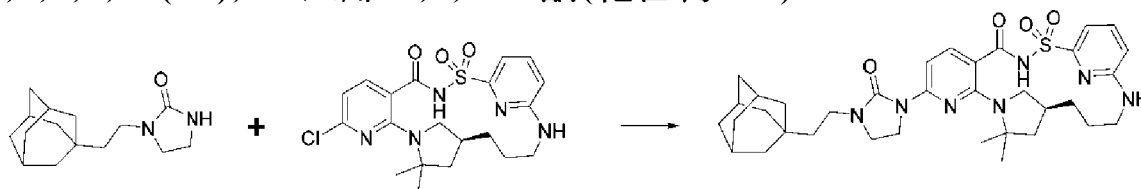
步驟3：1-[2-(1-金剛烷基)乙基]咪唑啉-2-酮



【0578】 在氮氣下將固態第三丁醇鉀(212 mg, 1.889 mmol)添加至N-[2-[2-(1-金剛烷基)乙胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.6202 mmol)於無水四氫呋喃(12 mL)中之經攪拌溶液且在70°C加熱反應混合物

13 h。使非均質混合物冷卻至環境溫度且用鹽酸水溶液(3.0 mL, 1.0 M, 3.000 mmol)酸化，且減壓移除揮發物。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取含水殘餘物且將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度，經30 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-[2-(1-金剛烷基)乙基]咪唑啉-2-酮(53 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 4.92 (s, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 1.99 (p, J = 3.0 Hz, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.69 (dq, J = 12.3, 2.3 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值248.18886，實驗值249.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.67 min (LC方法B)。

步驟4：(14*S*)-8-{3-[2-(金剛烷-1-基)乙基]-2-氧代咪唑啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物228)



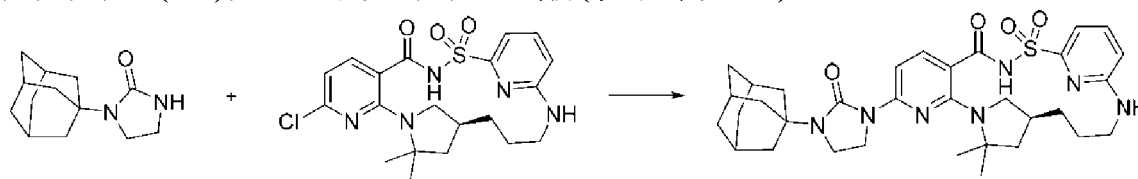
【0579】按該次序向4 mL小瓶添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹.14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20 mg, 0.04298 mmol)、1-[2-(1-金剛烷基)乙基]咪唑啉-2-酮(13 mg, 0.05234 mmol)、碳酸銫(52 mg, 0.1596 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(4 mg, 0.006913 mmol)及無水二噁烷(1.0 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0) (4 mg, 0.004368 mmol)並使氮氣再鼓泡2 min，且在氮氣氛圍下將反應物封蓋。在115℃攪

拌混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(20 μ L, 0.3517 mmol)中和。減壓移除揮發物，且將殘餘物溶解於二甲亞砷(1.0 mL)中，並經Whatman 0.45 μ m PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 $\times$ 30 mm, 5 μ m粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，(經15 min自30至99%乙腈/水之雙梯度運行(鹽酸作為改質劑)]來純化樣本，得到呈微黃色固體之(14*S*)-8-[3-[2-(金剛烷-1-基)乙基]-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物228) (13.0 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 12.1, 5.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.55 - 1.53 (m, 1H), 1.51 (兩個s, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值661.341，實驗值662.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法G)。

實例67：製備(14*S*)-8-[3-(金剛烷-1-基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230)

【0581】在氮氣下將固態第三丁醇鉀(465 mg, 4.144 mmol)添加至 *N*-[2-(1-金剛烷基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 1.359 mmol)於無水四氫呋喃(12 mL)中之經攪拌溶液，且在70℃加熱反應混合物13 h。使非均質混合物冷卻至環境溫度且用鹽酸水溶液(5.5 mL, 1.0 M, 5.500 mmol)酸化至pH =4至5，且減壓移除揮發物。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取含水殘餘物且將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度，經30 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1-(1-金剛烷基)咪唑啉-2-酮(69 mg, 23%)。¹H NMR (400 MHz, 苯-d₆) δ 4.91 (s, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 2.64 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 2.06 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值220.15756，實驗值221.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.36 min (LC方法B)。

步驟3：(14*S*)-8-[3-(金剛烷-1-基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230)



【0582】按該次序向4 mL小瓶添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20 mg, 0.04298 mmol)、1-(1-金剛烷基)咪唑啉-2-酮(13 mg, 0.05901 mmol)、碳酸銨(52 mg, 0.1596 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(4 mg, 0.006913

mmol)及無水二噁烷(1.0 mL)。使氮氣鼓泡通過非均質混合物，持續2 min。隨後，在氮氣下添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (4 mg, 0.004368 mmol)，並再使氮氣鼓泡2 min，且在氮氣氛圍下將小瓶封蓋。在115°C攪拌混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(20 µL, 0.3517 mmol)中和。減壓移除揮發物，且將殘餘物溶解於二甲亞砷(1.0 mL)中，經Whatman 0.45µm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 µm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，(經15 min自30至99%乙腈/水之雙梯度運行(鹽酸作為改質劑))]來純化樣本，得到呈微黃色固體之(14*S*)-8-[3-(金剛烷-1-基)-2-氧代咪唑啉-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230) (9 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 8H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (s, 5H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 3H)。ESI-MS m/z計算值 633.30975，實驗值634.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.66 min (LC方法G)。

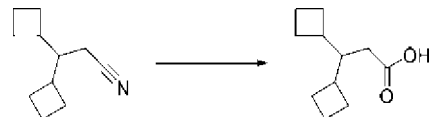
實例68：製備(14*S*)-8-[3-(3,3-二環丁基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231)

步驟2：3,3-二(環丁基)丙腈



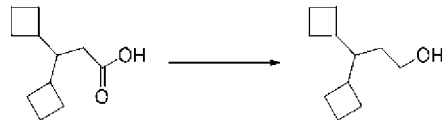
【0584】 在氮氣氛圍下向甲烷磺酸2,2-二(環丁基)乙酯(1.75 g, 7.532 mmol)於二甲亞砜(23 mL)中之溶液添加固體氰基鈉(290 μ L, 9.468 mmol)。在70℃攪拌混合物。在加熱時，反應物變為淡黃色漿料，接著隨時間推移變為淡琥珀色漿料。將反應物在70℃攪拌17 h。隨後將反應混合物倒入冷水(25 mL)中，且用二乙醚(3 $\times$ 25 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2 $\times$ 25 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈澄清淡琥珀色液體之粗產物3,3-二(環丁基)丙腈(1.2 g, 98%)，其不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.64 (m, 8H), 1.63 - 1.48 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

步驟3：3,3-二(環丁基)丙酸



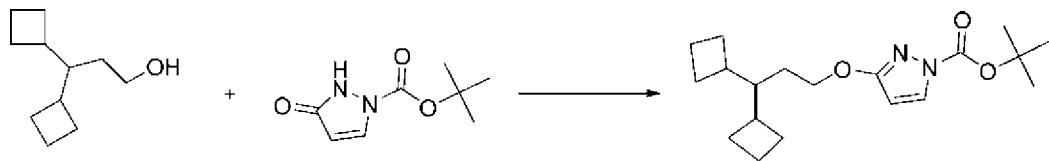
【0585】 向3,3-二(環丁基)丙腈(12 g, 7.350 mmol)於乙醇(18 mL)中之溶液添加氫氧化鈉(12.5 mL, 6 M, 75.00 mmol)。將所得澄清琥珀色溶液加熱至70℃，持續3天。添加固體氫氧化鈉(3 g, 75.01 mmol)且在100℃將反應物再攪拌3天。蒸發乙醇且用5 M鹽酸將水層之pH調節至1。隨後用二乙醚(3 $\times$ 20 mL)萃取混合物。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡橙色濃稠油狀物之3,3-二(環丁基)丙酸(1 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.16 (dddd, J = 13.0, 9.0, 5.4, 2.5 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.60 (m, 8H)。

步驟4：3,3-二(環丁基)丙-1-醇



【0586】 將氫化鋰鋁(300 mg，8.844 mmol) (丸粒)懸浮於四氫呋喃(15 mL)中且在室溫攪拌30 min，此時丸粒形成懸浮液。隨後於冰/水浴中冷卻混合物，且經15 min逐滴添加含3,3-二(環丁基)丙酸(988 mg，5.421 mmol)之四氫呋喃(7.2 mL)，同時保持反應溫度<20℃。共將混合物攪拌72 h，從而使其逐漸升溫至環境溫度。將混合物用冰浴冷卻，且依序緩慢地用水(830 μL，46.07 mmol)，接著用氫氧化鈉(830 μL，6 M，4.980 mmol)且隨後用水(2.5 mL，138.8 mmol)淬滅。攪拌混合物直至灰色漿料全部轉化為經矽藻土過濾之白色顆粒狀漿料。用醚洗滌固體。將濾液於約90 mbar及30℃水浴下真空濃縮，用二乙醚稀釋，乾燥(硫酸鎂)，過濾且真空中縮，得到呈無色液體之3,3-二(環丁基)丙-1-醇(868 mg，95%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.64 - 3.54 (m, 2H), 2.11 (m, J = 13.9, 9.8, 7.4, 6.0, 2.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 4H), 1.83 - 1.59 (m, 8H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)。

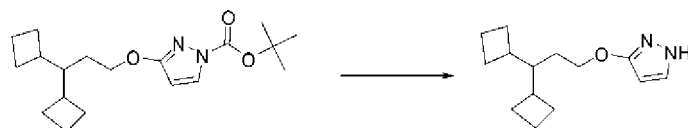
步驟5：3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0587】 向5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁酯(530 mg，2.877 mmol)及3,3-二(環丁基)丙-1-醇(536 mg，3.185 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液添加三苯膦(830 mg，3.164 mmol)。經10 min向此混合物中緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(680 μL，3.454 mmol)。在50℃攪拌反應混合物16 h。真空移除四氫呋喃。向粗混合物添加甲苯以使三苯基氧

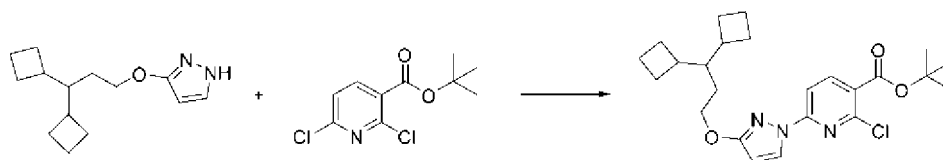
化騰沈澱。混合物不會形成沈澱物。隨後將澄清溶液濃縮至乾燥。將濃稠黃色油狀物溶解於二氯甲烷中，且藉由矽膠層析，使用0%至20%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化。將純溶離份合併在一起並濃縮至乾燥，得到所要產物，即呈白色固體之3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(560 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.61 (s, 11H), 1.51 - 1.29 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值334.22565，實驗值335.24 (M+1)⁺；滯留時間：2.47 min (LC方法B)。

步驟6：3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]-1H-吡唑



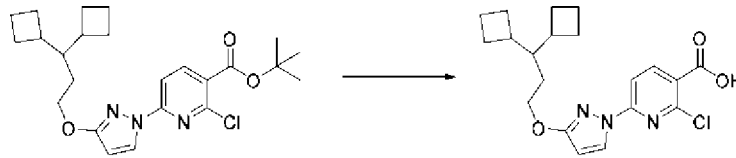
【0588】向3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.5980 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(700 μ L, 9.086 mmol)。在室溫攪拌混合物2 h。減壓移除三氟乙酸且用乙酸乙酯稀釋所得粗產物。用碳酸氫鈉水溶液洗滌有機溶液。用乙酸乙酯進一步萃取水溶液(2 X)。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮至乾燥，得到3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]-1H-吡唑(140 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值234.17322，實驗值235.15 (M+1)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法B)。

步驟7：2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0589】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(275 mg, 1.108 mmol)、3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]-1H-吡啶(260 mg, 1.110 mmol)及碳酸鉀(185 mg, 1.339 mmol)合併於無水二甲亞碲(5.2 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(25 mg, 0.2229 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物16 h。用水(10 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。收集所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混合物並蒸發，得到呈無色油狀物之產物2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(367 mg, 74%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (tt, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.87 - 1.35 (m, 20H)。ESI-MS m/z計算值445.21323，實驗值446.29 (M+1)⁺；滯留時間：0.88 min (LC方法L)。

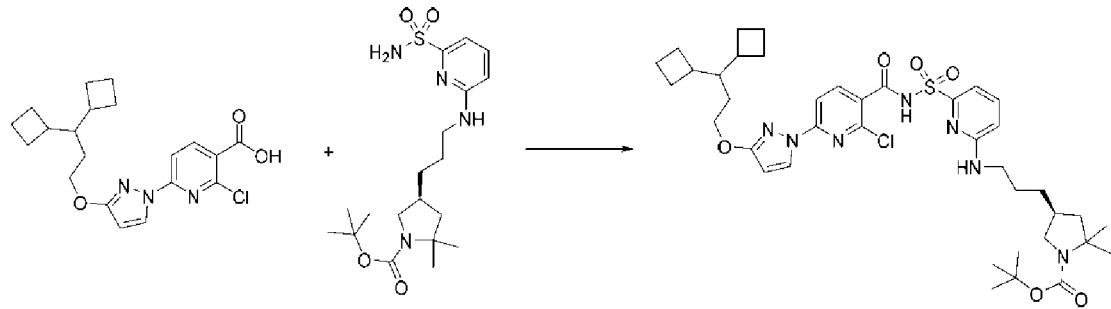
步驟8：2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0590】 將2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(367 mg, 0.8229 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且添加三氟乙酸(1.5 mL, 19.47 mmol)。在室溫攪拌反應物16 h。蒸發反應物，且將所得固體懸浮於醚中，並接著減壓移除醚。將自醚步驟之此蒸發重複兩次，產生白色固體2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(300 mg, 94%)。ESI-MS m/z計算值389.1506，實驗值390.22 (M+1)⁺；滯留時間：1.45 min (LC方法J)。

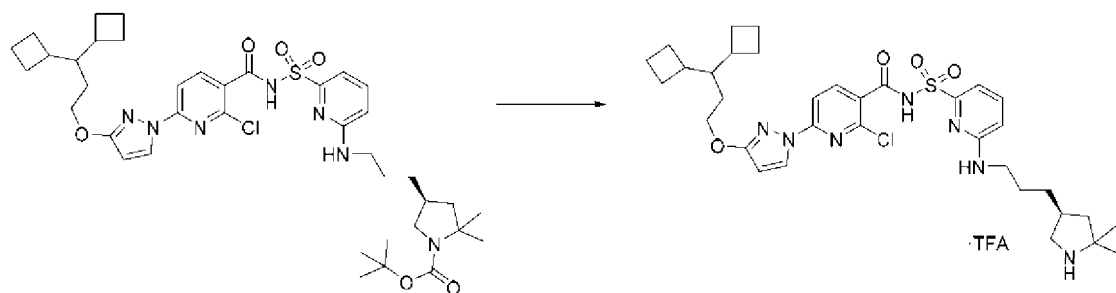
步驟9：(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶

-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



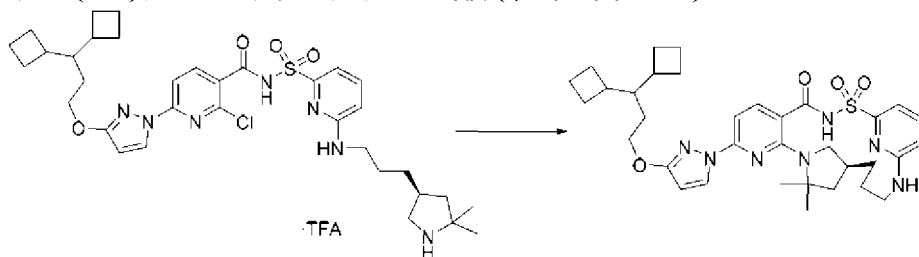
【0591】 在20 mL閃爍瓶中，將2-氯-6-[3-(3,3-二(環丙基)丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(71 mg，0.1821 mmol)及羰基二咪唑(30 mg，0.1850 mmol)合併於四氫呋喃(550 μ L)中並在50 $^{\circ}$ C 松蓋攪拌60 min。隨後，添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.1212 mmol)之四氫呋喃(850 μ L)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(36 μ L，0.2407 mmol)，且在50 $^{\circ}$ C 加熱反應物16 h。使反應混合物冷卻至室溫，隨後濃縮成含油殘餘物，將該含油殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化，得到呈淡黃色濃稠油狀物之(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(64.5 mg，66%)。ESI-MS m/z 計算值783.3545，實驗值784.46 ($M+1$) $^{+}$ ；滯留時間：2.21 min (LC方法J)。

步驟10：2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



【0592】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(64.5 mg, 0.082 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中。添加三氟乙酸(235 μ L, 3.050 mmol)且在室溫攪拌所得反應混合物1 h。減壓濃縮混合物且進一步於高真空下乾燥所得粗產物，得到2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (53 mg, 52%, 97%純度)。ESI-MS m/z 計算值683.30206，實驗值684.39 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.86 min (LC方法J)。

步驟11：(14*S*)-8-[3-(3,3-二環丁基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231)



【0593】 將2-氯-6-[3-[3,3-二(環丁基)丙氧基]吡啶-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (52 mg, 0.07599 mmol)、碳酸鉀(55 mg, 0.3980 mmol)、氟化鉀(25 mg, 0.1646 mmol)、3Å分子篩及二甲亞碲(3.6 mL)之混合物置

於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至165℃，並攪拌16 h。將反應物冷卻至室溫且過濾混合物。藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售的Luna C₁₈ (2)管柱(75×30 mm，5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=1300 μL且管柱溫度=25℃)來純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(3,3-二環丁基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231) (15.5 mg，32%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.96 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.35 (dd, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 7H), 1.46 (ddd, *J* = 14.2, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 1H), 若干脂族質子被水峰遮蔽。ESI-MS *m/z*計算值647.3254，實驗值648.38 (M+1)⁺；滯留時間：1.89 min (LC方法J)。

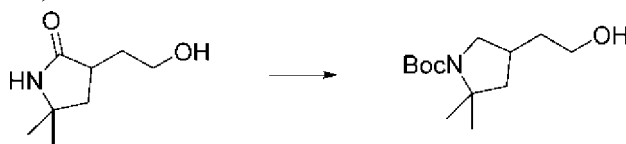
實例69：製備7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17λ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體1) (化合物234)及7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17λ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-

步驟2：3-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮



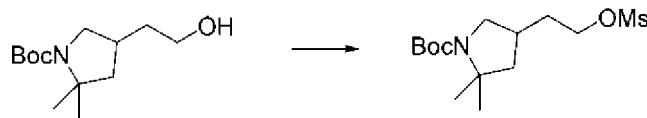
【0595】 向1.5公升巴爾反應器中裝入雷尼鎳漿料(10 g)、3-(2-甲基-2-硝基丙基)-二氫呋喃-2-酮(75.6 g, 0.86 mol)及乙醇(1.2 L)。將反應器密封，且於2巴氫氣下加熱至60℃，持續16 h，並接著冷卻至室溫。將大致100 g矽藻土添加至反應器中。將所得漿料經薄矽膠墊過濾並用乙醇(200 mL)沖洗。真空濃縮經合併之濾液，以獲得呈白色固體之3-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(64.5 g，定量產率)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值157.2，實驗值158.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.38 min (LC方法M)。

步驟3：(4-(2-羥乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0596】 將氫化鋁(53.9 g, 1.4 mol)添加至3-(2-羥乙基)-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(55.8 g, 0.36 mol)與四氫呋喃(710 mL)之混合物。經45 min時段以小份進行添加，以避免過度析氫。使混合物在氮氣氛圍下回流22 h。使混合物冷卻至室溫且藉由添加十水合硫酸鈉(300 g)小心地淬滅。過濾所得灰色漿料並用四氫呋喃(500 mL)洗滌固體。向經合併之濾液(1.2 L)添加二-碳酸第三丁酯(52.3 g, 225 mmol)。在室溫攪拌所得混合物24 h。將反應混合物濃縮並藉由矽膠層析，使用乙酸乙酯/己烷之0%至100%梯度來純化，以獲得呈淡色油狀物之(4-(2-羥乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(40.8 g, 74%產率)。ESI-MS m/z 計算值243.3，實驗值244.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：4.01 min (LC方法M)。

步驟4：4-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0597】 將4-(2-羥乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(32.1 g, 132 mmol)及三乙胺(36.8 mL, 264 mmol)溶解於二氯甲烷(400 mL)中，且將所得混合物於冰水浴中冷卻15 min。逐滴添加甲磺醯氯(11.3 mL, 145 mmol)並攪拌反應物30 min。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)來淬滅反應物。將有機層分離，用水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以獲得呈橙色油狀物之4-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(41.6 g, 98%產率)。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值321.4，實驗值322.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：4.88 min (LC方法M)。

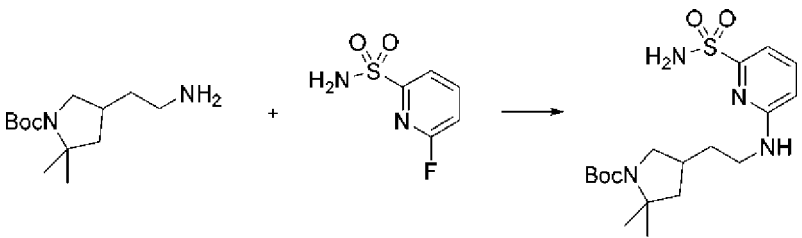
步驟5：4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0598】 向1.5公升巴爾反應器中裝入4-(2-甲磺醯基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(32.4 g, 101 mmol)、二噁烷(640 mL)及30%氫氧化銨(640 mL)。將反應器密封並加熱至50℃，持續18 h。減壓濃縮反應混合物，直至已移除大部分二噁烷為止，且接著添加二氯甲烷(1 L)。將所得混合物轉移至分液漏斗中且分離各相。用二氯甲烷(2 × 250 mL)萃取水相並丟棄。將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用含有5毫升/公升的30%氫氧化銨之0%至15%甲醇/二氯甲烷梯度來純化粗物質，以獲得呈淡色油狀物之4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(20.6 g, 66%產率)。¹H NMR (500 MHz,

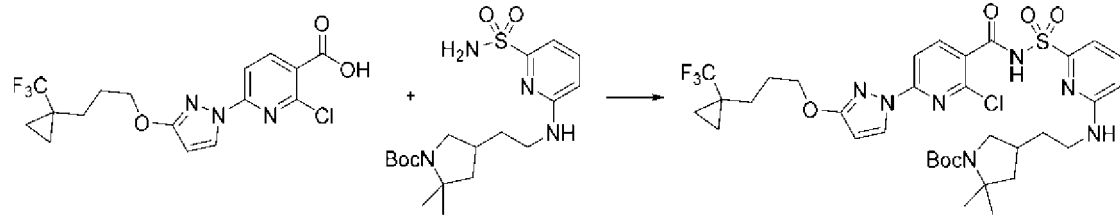
CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (dt, 1H), 2.88 (p, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.48-1.14 (m, 20H)。ESI-MS m/z計算值242.3，實驗值243.0 (M+1)⁺；滯留時間：3.06 min (LC方法M)。

步驟6：2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



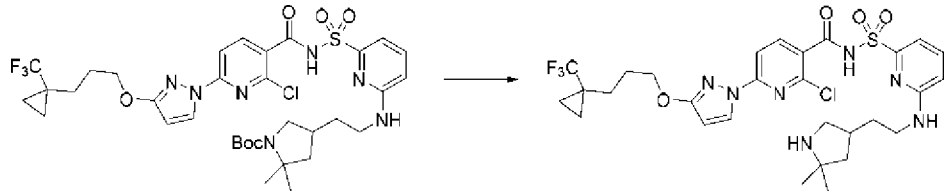
【0599】向20 mL微波容器中添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(2.089 g，11.86 mmol)及二甲亞碲(24 mL)。添加碳酸鉀(8.60 g，62.23 mmol)及4-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.00 g，12.38 mmol)，且將小瓶封蓋並於加熱板上加熱至100℃，持續4 h。過濾反應混合物，接著用乙酸乙酯稀釋，並用1 M檸檬酸溶液，隨後用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.475 g，31%)。ESI-MS m/z計算值398.19876，實驗值399.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.55 min (LC方法B)。

步驟7：4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0600】向圓底燒瓶添加2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(361 mg, 0.9262 mmol)及新近再結晶的羰基二咪唑(188 mg, 1.159 mmol)。添加四氫呋喃(5.5 mL)且在40°C加熱反應物2 h。添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(370 mg, 0.9284 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜四環[5.4.0]十一-7-烯(450 μ L, 3.009 mmol)。反應物變成淺黃色且將其在室溫攪拌隔夜。用飽和碳酸氫鈉及鹽水淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。隨後經由矽膠層析，使用0%至100%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化粗殘餘物，得到呈白色泡沫之4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 56%)。ESI-MS m/z 計算值769.2636，實驗值770.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.01 min (LC方法G)。

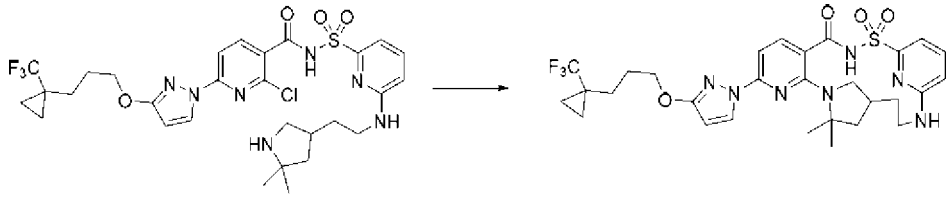
步驟8：2-氯-*N*-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0601】向含有4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.5193 mmol)之圓底燒瓶中添加二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2.0 mL, 25.96 mmol)。在室溫攪拌反應物90 min。隨後將反應物蒸乾。用飽和碳酸氫鈉中和粗反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。產物出現且使用極少甲醇來幫助萃取。將有機層分離(未經硫酸鈉乾

燥)並蒸發，以提供呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(344 mg，99%)。ESI-MS m/z 計算值669.2112，實驗值670.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.94 min (LC方法G)。

步驟9：7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物233)

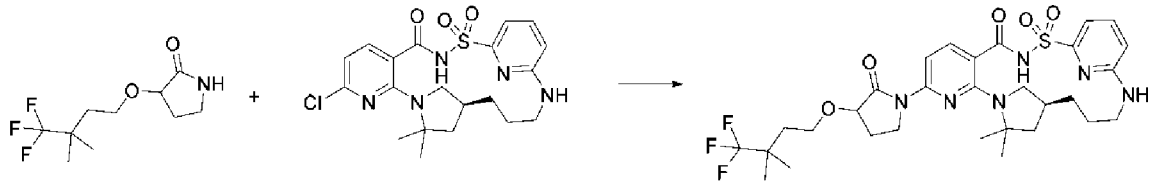


【0602】 向微波小瓶中添加碳酸鉀(355 mg，2.569 mmol)、氟化鈹(156 mg，1.027 mmol)、若干3 Å分子篩及2-氯-*N*-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(344 mg，0.5133 mmol)於二甲亞碸(4 mL)中之溶液。將反應物封蓋並置於經預加熱之150°C油浴中隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾且經由HPLC，50%至99%乙腈/水(0.1%鹽酸改質劑)梯度純化，得到呈白色粉末之7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物233) (138.6 mg，43%)。ESI-MS m/z 計算值633.2345，實驗值634.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.22 min (LC方法B)。

步驟10：7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體1) (化合物234)及

$J = 9.6, 6.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $3.39 - 3.33 \text{ (m}, 1\text{H})$, $2.52 - 2.41 \text{ (m}, 1\text{H})$, $2.25 \text{ (dt}, J = 9.6, 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $1.72 \text{ (td}, J = 6.9, 1.5 \text{ Hz}, 2\text{H})$, $1.57 - 1.43 \text{ (m}, 2\text{H})$, $0.94 \text{ (d}, J = 3.6 \text{ Hz}, 6\text{H})$ 。 ^{19}F NMR (376 MHz, 苯- d_6) δ -78.62。 ESI-MS m/z 計算值239.11331，實驗值240.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.16 min (LC方法B)。

步驟2： (14*S*)-12,12-二甲基-8-[2-側氧基-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)吡咯啉-1-基]-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物237)



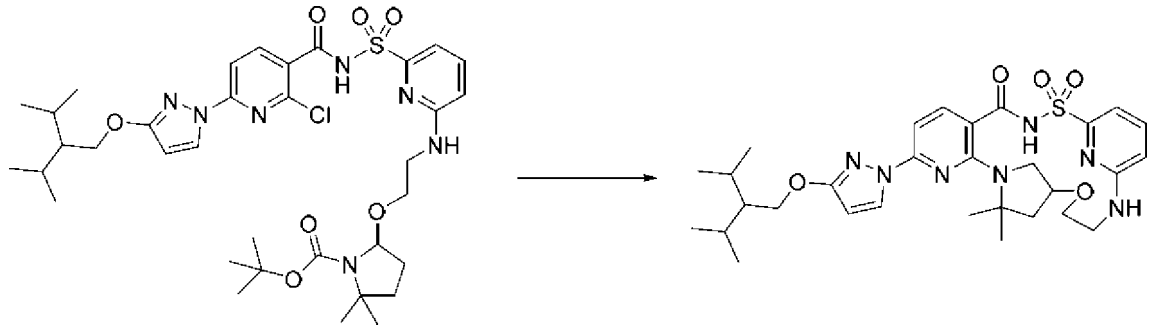
【0605】 按該次序向4 mL小瓶中添加(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20 mg, 0.04445 mmol)、3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡咯啉-2-酮(13 mg, 0.05434 mmol)、碳酸銫(52 mg, 0.1596 mmol)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(4 mg, 0.006913 mmol)及無水二噁烷(0.7 mL)。使氮氣吹掃通過非均質混合物，持續3 min。隨後，在氮氣下添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (4 mg, 0.004368 mmol)，且再使氮氣吹掃通過混合物，持續2 min，且在氮氣氛圍下封蓋。在108℃攪拌混合物隔夜。使混合物冷卻至環境溫度且用冰醋酸(20 μL , 0.3517 mmol)中和。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於二甲亞碲(1.5 mL)中，並經Whatman 0.45 μm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm 粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，經15 min自30%至99%乙腈/水之雙梯

度運行(鹽酸作為改質劑)]來純化樣本，得到呈微黃色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-[2-側氧基-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)吡咯啉-1-基]-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物237) (8 mg, 27%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.31 (兩個t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 3H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 1.76 (td, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (dd, *J* = 13.6, 12.8 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 1.9 Hz, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ -77.59。 ESI-MS *m/z*計算值652.2655，實驗值653.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.1 min (LC方法B)。

實例71：製備12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1*H*-吡啶-1-基}-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物238)

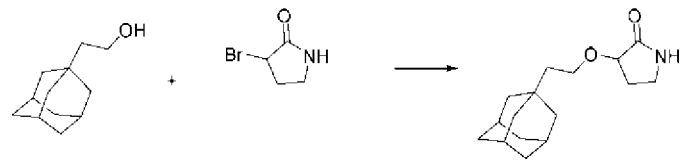
梯度進行矽膠層析純化，得到呈灰白色固體之4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(176 mg，37%)。ESI-MS m/z 計算值747.3181，實驗值748.41 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.67 min (LC方法A)。

步驟2：12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡啶-1-基}-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物238)



【0607】 將4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-異丙基-3-甲基-丁氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(176 mg，0.2352 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中且向該混合物添加三氟乙酸(550 μ L，7.14 mmol)。在室溫攪拌反應溶液30 min。將反應混合物減壓濃縮至乾燥。將所得殘餘物與碳酸鉀(195 mg，1.41 mmol)、氟化銫(53.6 mg，0.353 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(3 mL)合併於小瓶中且用氮氣吹掃。將小瓶封蓋，加熱至140°C且攪拌20 h。將混合物冷卻至室溫。過濾反應混合物且藉由逆相製備型層析(C_{18} 管柱，30%至99%乙腈(無改質劑)於水(5 mM鹽酸)中，經30 min)純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡啶-1-基}-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四

步驟1：3-[2-(1-金剛烷基)乙氧基]吡咯啉-2-酮



【0608】 於-50℃向1-金剛烷乙醇(1.099 g, 6.098 mmol)及3-溴吡咯啉-2-酮(1.00 g, 6.098 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鉀(1.0 M於四氫呋喃中, 12.8 mL, 12.8 mmol)。在相同溫度攪拌反應物20 min, 隨後於冰浴中攪拌3 h。用氯化銨飽和水溶液(50 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。用己烷濕磨殘餘物且藉由過濾收集所形成的固體, 得到呈灰白色固體之3-(2-金剛烷-1-基-乙氧基)-吡咯啉-2-酮(1.192 g, 74%)。¹H-NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ (ppm): 7.78 (s, br, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.51 (q, t = 8.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 16H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值263.19, 實驗值263.8 (M+1)⁺; 滯留時間: 5.24 min (LC方法Q)。

步驟2：(14*S*)-8-{3-[2-(金剛烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物240)及(14*S*)-8-{3-[2-(金剛烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物241)

於乙腈:甲醇:二甲亞砷(81:9:10)中；注入體積70 μ L，100巴)分離。

【0610】待分離之第一非對映異構體為(14*S*)-8-{3-[2-(金剛烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1)(化合物240)(6.1 mg，22%，98% ee)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ 12.45 (寬s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.68 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.71 (m, 6H), 1.70 - 1.39 (m, 19H), 1.40 - 1.13 (m, 5H)。ESI-MS *m/z*計算值676.3407，實驗值677.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.42 min (LC方法B)。待分離之第二非對映異構體為(14*S*)-8-{3-[2-(金剛烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2)(化合物242)(5.1 mg，17%，93% ee)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ 12.44 (寬s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (br m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.76 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.95 - 1.69 (m, 6H), 1.68 - 1.39 (m, 19H), 1.37 - 1.18 (m, 5H)。ESI-MS *m/z*計算值676.3407，實驗值677.4

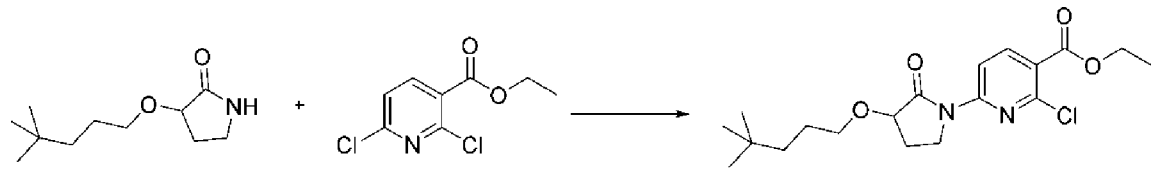
3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(32 mg, 0.07112 mmol)、3-[3-[1-(三 氟 甲 基)環 丙 基]丙 氧 基]吡 咯 啉-2-酮(25 mg, 0.09950 mmol)、Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.01201 mmol)、Xantphos (11 mg, 0.01901 mmol)、碳酸 銫 (110 mg, 0.3376 mmol)及無水二噁烷(0.6 mL)。用氮氣對混合物充氣約3 min, 封蓋並在120℃攪拌16 h。藉由將氮氣吹入小瓶中來濃縮有機溶劑。將反應物用二甲亞砜(900 μL)稀釋, 經微過濾, 並使用乙腈於水(30%至99%, 經15 min)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶離份且蒸發有機溶劑。用乙酸乙酯(3×)萃取所得水溶液且經硫酸鈉乾燥經合併之有機相。過濾及蒸發溶劑, 得到固體, 該固體係藉由矽膠急驟層析, 使用甲醇於二氯甲烷中之梯度(0%至5%, 經30 min)純化。合併純溶離份且蒸發溶劑。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑, 得到非對映異構體之混合物, 該等非對映異構體係藉由對掌性SFC (ChiralCel OJ-H (250 ×10 mm), 5 μM管柱; 移動相: 24%乙腈/甲醇(90:10; 20 mM NH₃), 76%二氧化碳, 10 mL/min; 濃度: 23 mg/mL; 於乙腈/甲醇(90:10; 20 mM NH₃)中; 注入體積70 μL, 100巴)分離。待溶離之第一非對映異構體為(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}吡咯啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物242) (6.3 mg, 26%)。ESI-MS *m/z*計算值664.2655, 實驗值665.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.05 min (LC方法B)。待溶離之第二非對映異構體為(14*S*)-12,12-二甲基-8-(2-側氧基-3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}吡咯啉-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四

之第一非對映異構體為(14*S*)-8-{3-[(金剛烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物244) (6.3 mg , 23%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞 磯-d₆) δ 12.46 (寬s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.69 (dt, *J* = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.85 - 1.41 (m, 22H), 1.34 - 1.26 (m, 1H)。 ESI-MS *m/z*計算值662.325, 實驗值 663.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.41 min (LC方法B)。待溶離之第二非對映異 構體為(14*S*)-8-{3-[(金剛烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳- 1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物245) (5.6 mg , 20%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞 磯-d₆) δ 12.45 (寬s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.77 (q, *J* = 9.4, 8.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.72 - 1.42 (m, 20H), 1.38 - 1.25 (m, 1H)。

ESI-MS *m/z*計算值662.325, 實驗值663.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.41

8.348 mmol)、3-溴吡咯啉-2-酮(1.41 g, 8.598 mmol)及無水四氫呋喃(5 mL)。於冰水浴中冷卻混合物且經10 min添加KHMDs溶液(17 mL, 1 M, 17.00 mmol) (溶液快速變成棕色)。於冷卻浴中攪拌混合物, 使其升溫至室溫隔夜。24 h後, 於冰水浴中冷卻反應物並用乙酸(1 mL, 17.58 mmol)及鹽水(50 mL)處理。用乙酸乙酯(2 × 40 mL)萃取產物。將經合併之有機萃取物經硫酸鈉洗滌, 過濾, 且蒸發溶劑, 得到粗物質(430 mg)。使用甲醇於二氯甲烷中之梯度(0%至15%, 經20 min)對殘餘物進行矽膠急驟層析, 得到呈茶色固體之3-(4,4-二甲基戊氧基)吡咯啉-2-酮(239 mg, 14%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.85 (寬s, 1H), 3.97 (dd, J = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 8.9, 7.4, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 3.43 (dddd, J = 9.6, 8.4, 3.8, 1.2 Hz, 1H), 3.29 (dddd, J = 9.6, 7.5, 6.7, 0.8 Hz, 1H), 2.42 (dtd, J = 13.1, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.09 (ddt, J = 13.0, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 2H與殘餘溶劑重疊), 1.28 - 1.12 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值199.15723, 實驗值200.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.3 min (LC方法B)。

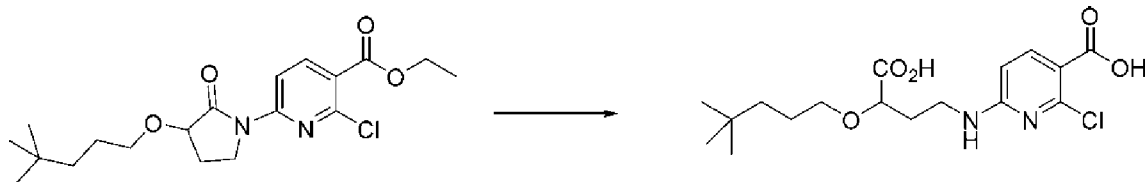
步驟2: 2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



【0616】 在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入含2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(336 mg, 1.527 mmol)及3-(4,4-二甲基戊氧基)吡咯啉-2-酮(287 mg, 1.440 mmol)之無水*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)。添加碳酸鉀(271 mg, 1.961 mmol) (325目), 隨後添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(25 mg,

0.2229 mmol)。在氮氣下於環境溫度攪拌混合物。2天後，藉由加水(50 mL)來淬滅反應物，接著用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發溶劑。該產物係藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度(0%至50%，經20 min)純化。收集純溶離份且蒸發溶劑，得到緩慢固化之呈無色樹脂的2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(358 mg，65%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 3H), 4.02 (ddd, J = 11.1, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.54 (dt, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.92 (dq, J = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值382.16592，實驗值383.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.26 min (LC方法B)。

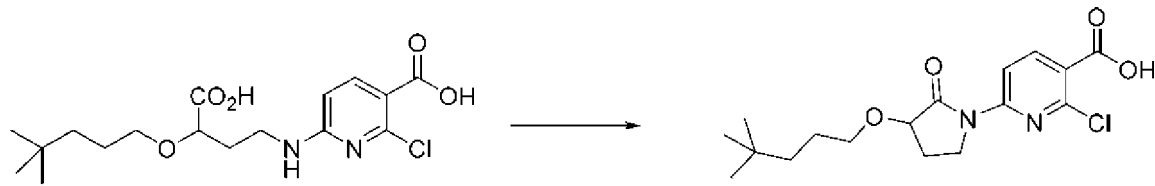
步驟3：6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]胺基]-2-氯-吡啶-3-甲酸



【0617】 在100 mL燒瓶中，攪拌含2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(335 mg，0.8749mmol)之甲醇(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)直至均質為止。向該混合物添加氫氧化鈉(1 mL，2 M，2.000 mmol) (2 M水溶液)，且在環境溫度攪拌渾濁混合物9 h。再次添加氫氧化鈉(1 mL，6 N)且將混合物攪拌隔夜。用水(40 mL)稀釋反應物。藉由緩慢添加6 N鹽酸來酸化溶液，直至pH = 2為止。用乙酸乙酯(2 × 50 mL，1 × 25 mL)萃取固體，且將經合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑，得到呈灰白色

固體之6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]胺基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(333 mg, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.60 (s, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1 H), 3.34 (寬s, 與水信號部分重疊, 1H), 3.25 (dt, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 0.84 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值372.1452, 實驗值373.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.47 min (LC方法B)。

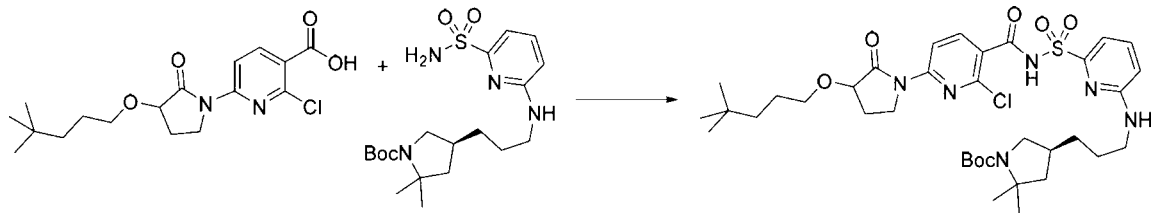
步驟4: 2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0618】 在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]胺基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(281 mg, 0.7537 mmol)、HATU (292 mg, 0.7680 mmol)及無水四氫呋喃(6 mL) (局部懸浮液)。添加三乙胺(0.34 mL, 2.439 mmol) (快速變成黃色均質溶液), 且在室溫攪拌混合物2天。加水(30 mL)之後添加鹽酸(200 μL, 6 M, 1.200 mmol) (6 N水溶液, 最終pH =4)。過濾所得白色固體並用水洗滌, 得到呈白色固體之純2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸(196 mg, 73%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.9, 7.9 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.54 (dt, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 1.91 (dq, J = 12.4, 8.9 Hz, 1H),

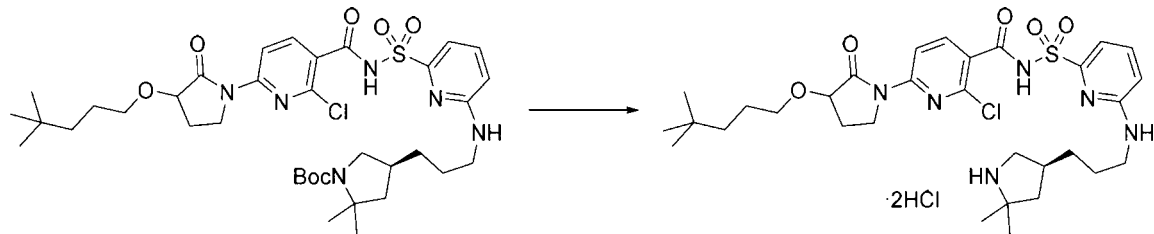
1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值354.13464，實驗值355.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.91 min (LC方法B)。

步驟5：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0619】 在氮氣下向100 mL圓底燒瓶中裝入2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸(182 mg, 0.5129 mmol)及無水四氫呋喃(3 mL)。添加羰基二咪唑(102 mg, 0.6291 mmol) (新近由四氫呋喃再結晶)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物3 h。再添加35 mg羰基二咪唑且在室溫攪拌混合物2 h。在單獨的20 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(211 mg, 0.5115 mmol)於無水四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液，且隨後經由針筒將其添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.38 mL, 2.541 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應混合物隔夜。2天後，減壓移除溶劑且用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)處理所得濃稠油狀物。緩慢添加鹽酸(600 μ L, 6 M, 3.600 mmol) (最終pH=5)，且分離兩相。用乙酸乙酯(30 mL)萃取水相。將經合併之萃取物用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中並藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯於己烷中之梯度(0%至100%，經30 min)純化，得到呈無色樹脂之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(138 mg, 36%, 90%純度)。ESI-MS m/z 計算值748.3385, 實驗值749.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.42 min (LC方法B)。



步驟6: 2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽)

【0620】 向100 mL燒瓶中裝入(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(138 mg, 0.1842 mmol)、二氯甲烷(2 mL)及鹽酸(300 μ L, 4 M於二噁烷中, 1.200 mmol)。在室溫攪拌反應物3.5 h (60%轉換率)。添加其他量的鹽酸(300 μ L, 4 m, 1.200 mmol)且將反應物再攪拌2 h。藉由真空蒸發移除揮發物。用二氯甲烷/己烷濕磨殘餘物且蒸發溶劑。重複該操作直至獲得白色固體為止。真空乾燥, 得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-側氧基-吡咯啉-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (125 mg, 94%)。該產物不經任何進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值648.2861, 實驗值649.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.62 min (LC方法B)。

步驟7: (14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-

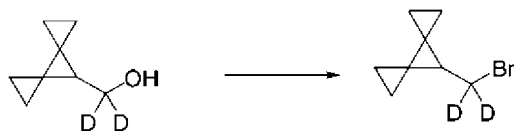
基)氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物246) (22 mg, 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砷- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (寬s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95-3.87 (br m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.52 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.94 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (dq, $J = 13.0, 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.11 (寬s, 1H), 1.92 (dq, $J = 12.3, 8.6$ Hz, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 10H), 1.36 - 1.13 (m, 4H), 0.87 (s, 9H)。 ESI-MS m/z 計算值612.3094, 實驗值613.4 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.17 min (LC方法B)。待溶離之第二非對映異構體為(14*S*)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物247) (21 mg, 19%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砷- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (寬s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.52 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (br d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.95 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 10H), 1.36 - 1.14 (m, 4H), 0.87 (s, 9H)。 ESI-MS m/z 計算值612.3094, 實驗值613.4 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.17 min (LC方法B)。

2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1) (化合物248) (21 mg, 71%)。ESI-MS m/z 計算值611.289, 實驗值612.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.30 min (LC方法B)。待溶離之第二對映異構體為12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2) (化合物249) (22 mg, 74%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.79 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 1.35 (p, J = 5.2 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。ESI-MS m/z 計算值611.289, 實驗值612.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.29 min (LC方法B)。

實例77: 製備11-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體1) (化合物251)

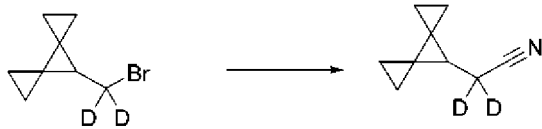
3-甲醯胺(對映異構體1) (24 mg, 0.03737 mmol)於二甲亞砜(1.5 mL)中之溶液。將反應物置於150°C油浴中且將其攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾且藉由HPLC (10%至99%乙腈:水梯度+0.1%鹽酸改質劑)純化，得到11-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-7,7-二甲基-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體1) (化合物251) (9.3 mg, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 33.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.49 (s, 2H), 0.68 (dtd, J = 13.4, 8.6, 5.0 Hz, 2H), 0.46 - 0.34 (m, 5H), 0.30 (ddd, J = 15.8, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 0.25 - 0.15 (m, 2H), 0.09 - 0.02 (m, 2H)。兩個質子被溶劑遮蔽。ESI-MS m/z 計算值605.27844，實驗值606.2 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：2.3 min (LC方法B)。

實例78：製備(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252)



【0628】經15 min在氮氣氛圍下於-15℃向三苯膦(5.3 g，20.1 mmol)於二氯甲烷(74 mL)中之溶液添加溴(1.1 mL，21.3 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之溶液。於-15℃將反應混合物再攪拌15 min，且隨後冷卻至-30℃。逐滴添加二氘(二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(2.5 g，16.6 mmol)及吡啶(1.65 mL，20.5 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之溶液。使混合物升溫至-5℃，且攪拌1 h，並倒入戊烷(1L)中。濾出形成的沈澱物，且濃縮濾液。將戊烷(300 mL)添加至殘餘物，且對該混合物進行音波處理並過濾。濃縮濾液，得到白色固體，該白色固體經戊烷(300 mL)再次處理並經過濾。濃縮濾液且藉由矽膠層析，使用0%至5%二乙醚/戊烷梯度純化殘餘物。合併含有產物之溶離份並於300 mbar下利用30℃水浴將其濃縮，得到呈白色固體之7-[溴(二氘)甲基]二螺[2.0.2.1]庚烷(2 g，58%)。¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.88 (s, 1H), 0.8-1.0 (m, 4 H), 0.63-0.72 (m, 2H), 0.48-0.6 (m, 2H)。

步驟3：2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈



【0629】向7-[溴(二氘)甲基]二螺[2.0.2.1]庚烷(2.3 g，22.02 mmol)於二甲亞砜(30 mL)中之溶液添加氰化鈉(753 mg，27.53 mmol)且在室溫攪拌反應混合物2 h。用鹽水(40 mL)稀釋混合物，並用戊烷(2 × 50 mL)萃取。將經合併之戊烷層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈無色油狀物之2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈(1.8 g，77%)。¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.68 (s, 1H), 0.8-1.05 (m, 4 H), 0.65-0.8 (m, 2H),

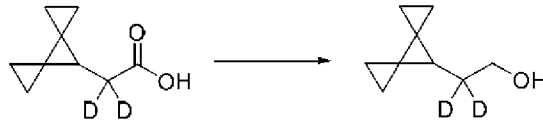
0.54-0.62 (m, 2H)。

步驟4：2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸



【0630】於室溫將2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈(7.7 g, 56.951 mmol)溶解於CH₃CwaterD (105 mL)中。添加氘氧化鈉(52.2 g, 40% w/w, 509.23 mmol)，接著添加CH₃CwaterD (105 mL)。在氮氣氛圍(氣球)下於油浴中在72℃加熱混合物16 h。於冰水浴中將混合物冷卻15 min。添加D₂O (約20 mL)。使用醚(2 × 50 mL)來萃取含水混合物。保留水層且用鹽酸(6 N)處理，直至pH約2為止。用醚(3 × 50 mL)萃取混合物。將經合併之醚層經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈淺黃色固體之2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸(6 g, 65%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 1.64 (s, 1H), 1.01 - 0.73 (m, 4H), 0.67 (ddd, J = 8.3, 4.9, 3.5 Hz, 2H), 0.58 - 0.35 (m, 2H)。

步驟5：2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇

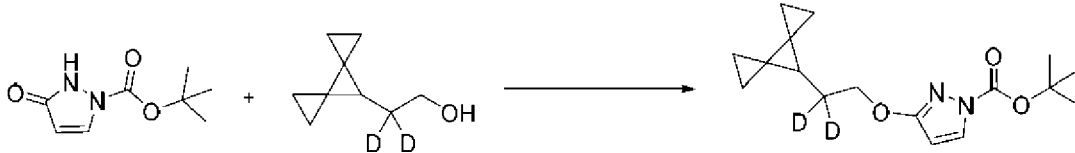


【0631】將氫化鋰鋁(2.84 g, 74.827 mmol)稱量於圓底燒瓶中並在氮氣氛圍(氣球)下於冰水浴中冷卻。添加四氫呋喃(150 mL)且在0℃攪拌混合物10 min。隨後，經20 min逐滴添加含2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸(8.1 g, 52.528 mmol)之四氫呋喃(20 mL, 10 mL沖洗)溶液。使混合物緩慢升溫至室溫且攪拌15 h。隨後，將其於冰水浴中冷卻並用若歇耳鹽溶液緩慢淬滅。添加醚(200 mL)且分離各層，並用更多醚(2 × 150 mL)萃取水層。將經合併之有機物經無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到

呈淺黃色油狀物之2,2-二氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(7.5 g, 89%)。

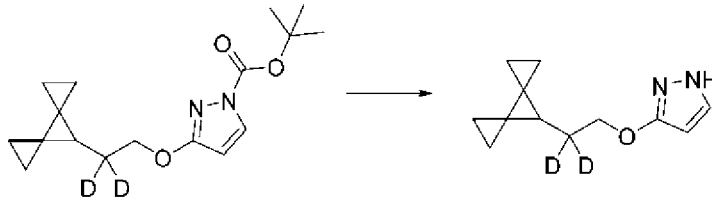
¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 3.62 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 0.73-1.0 (m, 4H), 0.60-0.75 (m, 2H), 0.45-0.59 (m, 2H)。

步驟6：3-(2,2-二氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0632】 向5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(10.25 g, 55.65 mmol)及2,2-二氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(8.193 g, 58.43 mmol)於四氫呋喃(128.1 mL)中之溶液添加三苯膦(15.33 g, 58.45 mmol)。經10 min向該混合物中緩慢逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(11.82 g, 58.45 mmol)。在室溫攪拌反應混合物2 h。減壓移除四氫呋喃且藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化殘餘物，得到呈澄清漿料之3-(2,2-二氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(11.57 g, 68%)。ESI-MS m/z 計算值306.19125，實驗值307.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.8 min (LC方法A)。

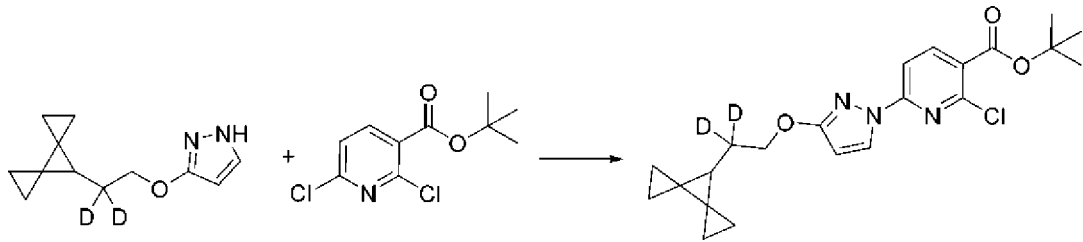
步驟7：3-(2,2-二氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑



【0633】 將3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(11.57 g, 37.76 mmol)溶解於二氯甲烷(115.7 mL)及三氟乙酸(43.64 mL, 566.4 mmol)中且在室溫攪拌反應物2 h。蒸發溶劑，且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和溶液之間。將含水部分用乙酸乙酯再萃取兩次，接著合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸

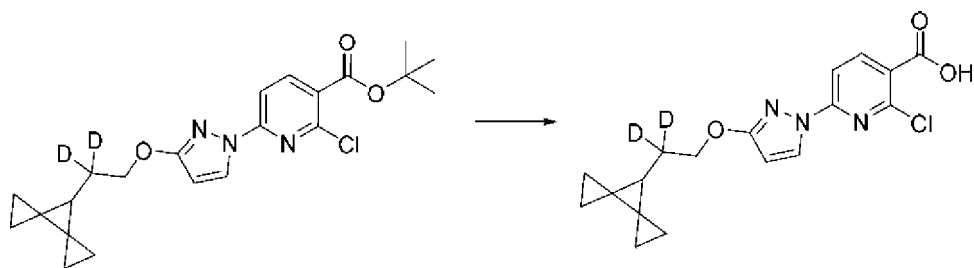
發，得到呈油狀物之3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(7.789 g, 100%)。ESI-MS m/z 計算值206.13881，實驗值207.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.59 min (LC方法A)。

步驟8：2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0634】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(9.368 g, 37.76 mmol)、3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(7.789 g, 37.76 mmol)及碳酸鉀(6.268 g, 45.35 mmol)合併於無水二甲亞碸(155.8 mL)中。添加1,4-二氫雜雙環[2.2.2]辛烷(848 mg, 7.560 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物16 h。用水(300 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。濾出固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(15.54 g, 98%)。ESI-MS m/z 計算值417.17883，實驗值418.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.97 min (LC方法A)。

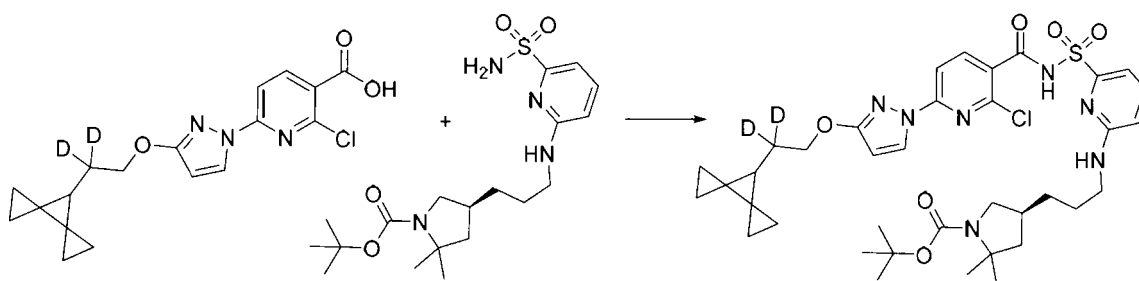
步驟9：2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0635】 將2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡

唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(15.54 g, 37.18 mmol)溶解於二氯甲烷(155.4 mL)及三氟乙酸(42.97 mL, 557.7 mmol)中且在室溫攪拌反應物16 h。蒸發溶劑，且向所得固體添加醚，並接著減壓移除醚。將其重複兩次以上，產生白色固體，該白色固體係自二氯甲烷再結晶，得到呈固體之純產物。產物仍在濾液中，該濾液經蒸發，得到灰白色固體，該灰白色固體溶解於乙酸乙酯中並用5N氫氧化鈉(2×)洗滌，隨後用1N鹽酸(1×)洗滌，接著乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體，該白色固體係藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自20%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25°C)純化，得到純產物，該純產物與原始結晶物質合併，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(10.43 g, 78%)。ESI-MS m/z計算值361.1162，實驗值362.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.78 min (LC方法A)。

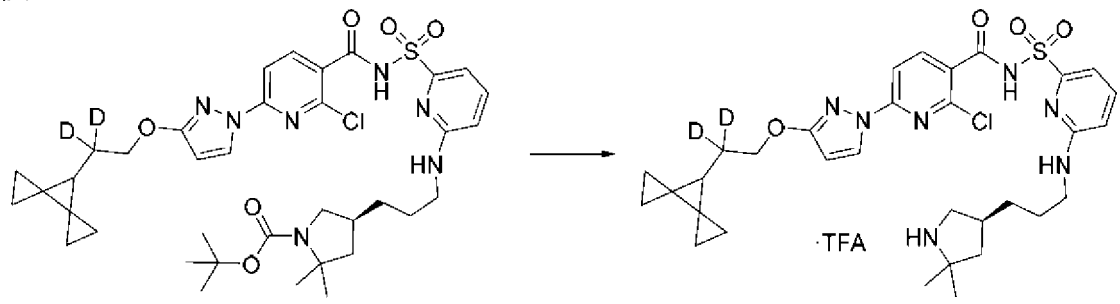
步驟10：(4S)-4-[3-[[6-[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0636】 向2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(2 g, 5.528 mmol)於四氫呋喃(13.66 mL)中之溶液

添加羰基二咪唑(1.12 g, 6.907 mmol) (新近由四氫呋喃再結晶), 且在室溫攪拌混合物3 h。隨後, 以於四氫呋喃(5 mL)中之溶液的形式添加(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.383 g, 5.776 mmol), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.594 mL, 17.35 mmol)且在室溫攪拌所得混合物3 h。用水及乙酸乙酯稀釋反應物, 且接著將鹽酸(6.178 mL, 6 M, 37.07 mmol)添加至水層(pH = 1)。分離各層, 且將有機層用水(1×)及鹽水(1×)洗滌, 隨後經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮成白色泡沫, 對該白色泡沫進行275g C₁₈逆相管柱純化, 用50%至100%乙腈/水之梯度溶離, 得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.0854 g, 74%)。ESI-MS m/z計算值755.32007, 實驗值756.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.93 min (LC方法A)。

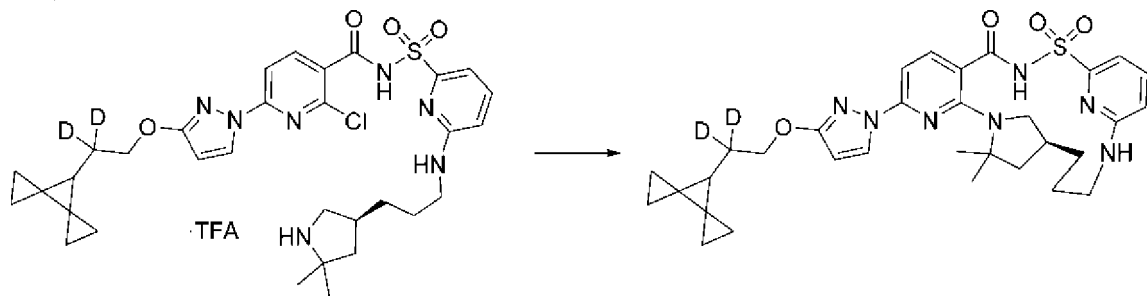
步驟11: 2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺



【0637】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.0854 g, 4.079 mmol)溶解於二氯甲烷(13.46 mL)中, 且添加三氟乙酸(12.57 mL, 163.2 mmol), 並在室溫攪拌

混合物90 min。將混合物減壓濃縮至乾燥。添加甲苯(50 mL)且藉由旋轉蒸發(45°C 水浴)蒸發。再次添加甲苯(50 mL)，且藉由旋轉蒸發(45°C 水浴)移除，接著真空乾燥，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (3.142 g，100%)。ESI-MS *m/z*計算值655.26764，實驗值656.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法A)。

步驟12：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252)



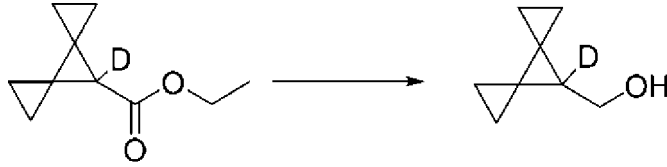
【0638】向2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (3.142 g，4.079 mmol)於NMP (188.5 mL)中之溶液添加碳酸鉀(3.946 g，28.55 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。在150°C加熱混合物24 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加至水(約200mL)，得到灰白色固體。小心地用鹽酸(6.798 mL，6 M，40.79 mmol)酸化混合物，得到多泡漿料。藉由過濾收集固體，且將濕濾餅溶解於乙酸乙酯中並用鹽水(1×)及少量6*N*鹽酸洗滌，以維持在層中之澄清度。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到淡黃色油狀物，對該

淡黃色油狀物進行275 g C₁₈逆相管柱層析，用50%至100%乙腈/水溶離，得到呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252) (2.16 g, 85%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.86 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。 ESI-MS *m/z*計算值619.29095，實驗值620.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.37 min (LC方法B)。

實例79：製備(14*S*)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253)

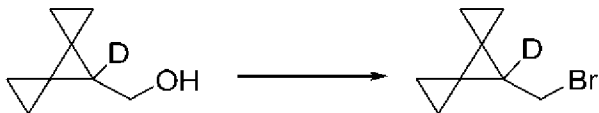
$J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.39 - 1.14 (m, 4H), 1.11 - 0.92 (m, 3H), 0.91 - 0.67 (m, 4H)。

步驟2：(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇



【0640】 於冰水浴中冷卻7-氘二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(9 g, 53.82 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。在5 min內以小份添加氫化鋰鋁(2.5 g, 65.78 mmol)且在氮氣氛圍下於環境溫度攪拌混合物5 h。將反應物用冰水浴冷卻5 min，用醚(200 mL)稀釋，並藉由添加若歇耳鹽飽和水溶液(大約30 mL)緩慢淬滅，直至各層經明顯分離為止。用二乙醚(2 × 50 mL)萃取水層。將經合併之醚層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮，得到呈淡黃色油狀物之(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(4.7 g, 98%)。 ^1H NMR (250 MHz, 氯仿- d) δ 3.72 (s, 2H), 1.00 - 0.75 (m, 4H), 0.74 - 0.44 (m, 4H)。

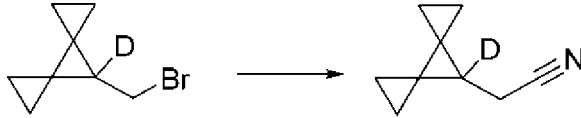
步驟3：7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷



【0641】 在氮氣氛圍下使用乾冰丙酮浴將三苯膦(9.38 g, 35.65 mmol)於二氯甲烷(130 mL)中之溶液冷卻至 -15°C 。經15 min添加溴(1.85 mL, 35.65 mmol)於二氯甲烷(17 mL)中之溶液，且在 -15°C 將反應混合物再攪拌15 min。將混合物冷卻至 -30°C 且逐滴添加(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(4.5 g, 35.95 mmol)及吡啶(2.9 mL, 36 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液。隨後，使混合物升溫至 -5°C 並攪拌1 h。將反應混合物倒入戊烷(1 L)中，使得白色沈澱物形成。經矽藻土濾出固體且濃縮濾液(250

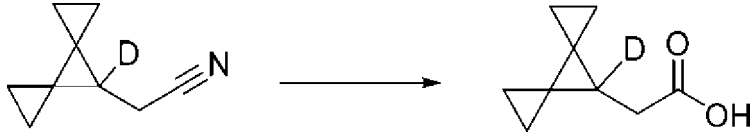
mbar，利用大約30°C水浴)，得到白色固體。添加戊烷(300 mL)，且對該混合物進行音波處理並過濾。濃縮濾液，得到白色固體，該白色固體經戊烷(300 mL)再次處理並經過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，使用0%至5%二乙醚/戊烷純化殘餘物。在300 mbar下利用30°C水浴濃縮含有產物之溶離份，得到呈澄清油狀物之7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷(6.4 g，95%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 3.49 (s, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 2H), 1.12 - 0.81 (m, 2H), 0.79 - 0.64 (m, 2H), 0.62 - 0.43 (m, 2H)。

步驟4：2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈



【0642】 向7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷(2.3 g，22.02 mmol)於二甲亞砜(30 mL)中之溶液添加氰化鈉(753 mg，27.53 mmol)且在室溫攪拌反應混合物2 h。用鹽水(40 mL)稀釋混合物，並用戊烷(2 × 50 mL)萃取。將經合併之戊烷層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈澄清油狀物之2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈(4 g，87%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 2.42 (s, 2H), 1.04 - 0.79 (m, 4H), 0.79 - 0.65 (m, 2H), 0.65 - 0.44 (m, 2H)。

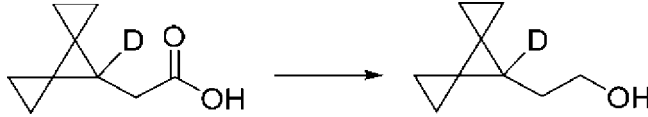
步驟5：2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸



【0643】 向2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈(4 g，29.8 mmol)於乙醇(60 mL)中之溶液添加氫氧化鈉(12 g，300 mmol)於水(25 mL)中之溶液，且在73°C攪拌所得溶液15 h。將混合物冷卻至室溫，用水(約40 mL)稀釋，並用二乙醚(2 × 25 mL)萃取。藉由添加6 M鹽酸將水相調整至pH

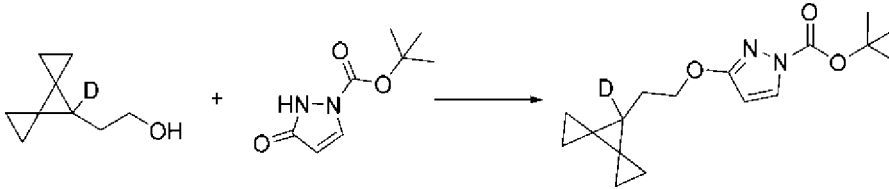
= 1，且接著用二乙醚(2 × 40 mL)萃取。將經合併之醚層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈微黃色固體之2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸(2.6 g，57%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 2.44 (s, 2H), 1.03 - 0.73 (m, 4H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.59 - 0.38 (m, 2H)。

步驟6：2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇



【0644】 於冰水浴中冷卻氫化鋰鋁(836 mg，22 mmol)於四氫呋喃(35 mL)中之懸浮液。經10 min逐滴添加含2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸(2.59 g，16.9 mmol)之四氫呋喃(15mL)。使混合物升溫至環境溫度且在氮氣氛圍下攪拌15 h。用冰水浴將反應混合物冷卻5 min，隨後用二乙醚(60 mL)稀釋，並藉由添加若歇耳鹽飽和水溶液(大約40 mL)緩慢淬滅，直至各層經明顯分離為止。用二乙醚(2 × 50 mL)萃取水層。將經合併之醚層用鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到呈淡黃色油狀物之2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇(2.4 g，定量產率)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.94 - 0.72 (m, 4H), 0.72 - 0.57 (m, 2H), 0.57 - 0.38 (m, 2H)。

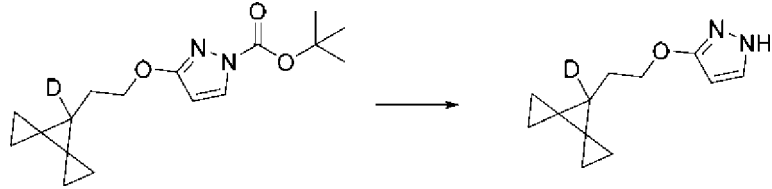
步驟7：3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0645】 向5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁酯(1.26 g，6.84 mmol)及2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇(1g，6.48 mmol)、三苯膦(1.78 g，6.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯

(1.34 mL, 7.18 mmol)且在50°C攪拌反應混合物12 h。濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至10%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.75 g, 80%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.93 - 0.73 (m, 4H), 0.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 0.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值306.2，實驗值307.3 (M+1)⁺；滯留時間：4.85 min (LC方法P)。

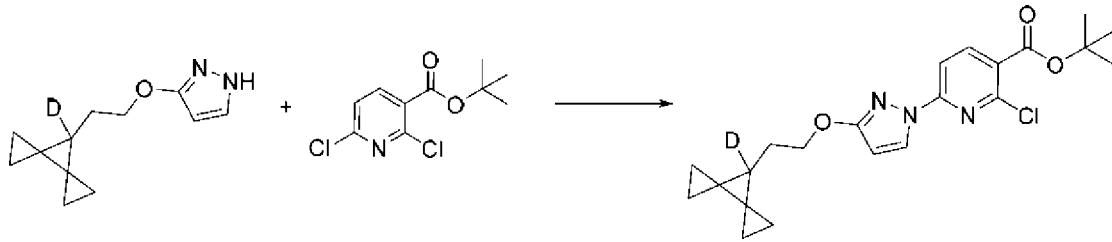
步驟8：3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]-1H-吡啶



【0646】向3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.75 g, 5.72 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液添加三氟乙酸(10 mL)，且在室溫攪拌所得混合物2 h。濃縮該混合物，且將殘餘物分配於乙酸乙酯(50 mL)與碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)之間。分離各層，且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體之3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]-1H-吡啶(1.2 g, 定量產率)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.96 - 0.73 (m, 4H), 0.70 - 0.58 (m, 2H), 0.56 - 0.39 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值205.1，實驗值206.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.95 min (LC方法P)。

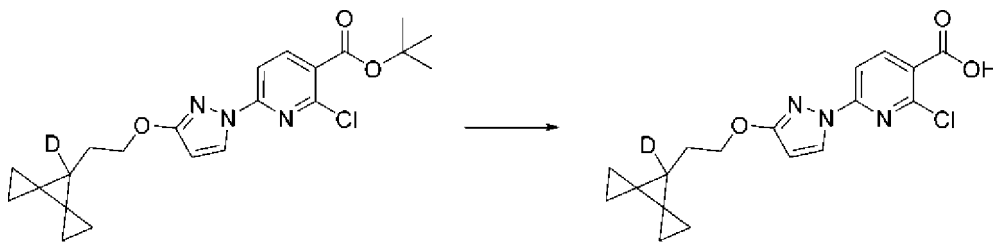
步驟9：2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-

3-甲酸第三丁酯



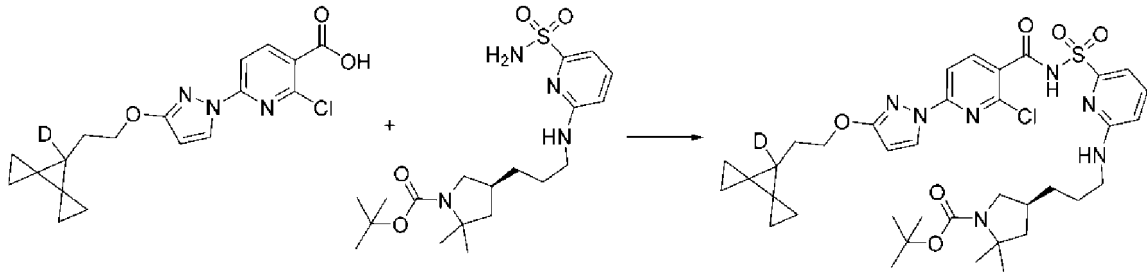
【0647】向2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.44 g, 5.8 mmol)及3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]-1H-吡唑(1.2 g, 3.93 mmol)於無水二甲亞碲(24 mL)中之混合物添加碳酸鉀(965 mg, 6.97 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(130 mg, 1.16 mmol)。在氮氣氛圍下於室溫攪拌所得混合物16 h。隨後用水(45 mL)稀釋混合物並攪拌15 min。藉由過濾收集所得白色固體並用水(2 × 20 mL)洗滌。乾燥固體並藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.8 g, 定量產率)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (dd, J = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 10H), 1.48 (s, 1H), 0.93 - 0.77 (m, 4H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值416.2，實驗值417.5 (M+1)⁺；滯留時間：4.87 min (LC方法P)。

步驟10：2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0648】向2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.8 g, 4.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液添加三氟乙酸(5 mL)且在室溫攪拌反應混合物15 h。濃縮混合物且用二乙醚/戊烷(各為20 mL)之混合物濕磨殘餘物。藉由過濾收集所沈澱固體，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.19 g, 76%產率)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.46 - 8.34 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 0.92 - 0.74 (m, 4H), 0.64 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 2H), 0.50 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值 361.1，實驗值361.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.85 min (LC方法P)。

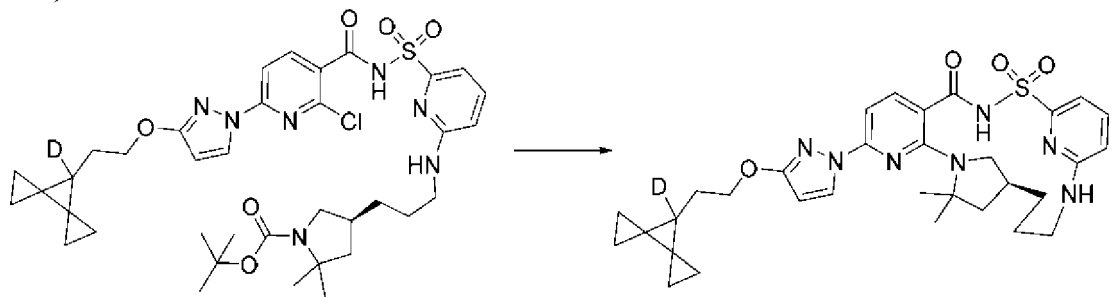
步驟11：(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0649】向2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2772 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(54 mg, 0.3330 mmol)，且在氮氣氛圍(氣球)下在室溫攪拌混合物2 h。隨後，添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(121 mg, 0.2933 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(130 μL, 0.8693 mmol)，且攪拌反應物16 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1:1氯化銨/鹽水飽和溶液洗滌。將有機物分

離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(77 mg, 31%)。ESI-MS m/z 計算值754.3138，實驗值755.46 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.67 min (LC方法G)。

步驟12：(14*S*)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253)



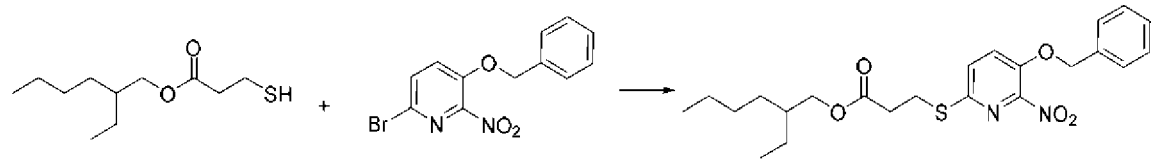
【0650】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(77 mg, 0.1019 mmol)於二氯甲烷(400 μL)及三氟乙酸(100 μL, 1.307 mmol)中之溶液攪拌4 h。藉由蒸發移除溶劑且將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且收集有機層並蒸發溶劑。進一步真空乾燥所得濃稠油狀物。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(5 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(49 mg, 0.3226 mmol)及碳酸鉀(47 mg, 0.3401 mmol)，且在150°C加熱反應混合物16 h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經

15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253) (26.9 mg, 43%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 37.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 27.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.37 (m, 10H), 0.85 (q, *J* = 2.4 Hz, 4H), 0.75 - 0.58 (m, 2H), 0.55 - 0.42 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值618.2847，實驗值619.15 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.96 min (LC方法G)。

實例80：製備(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254)

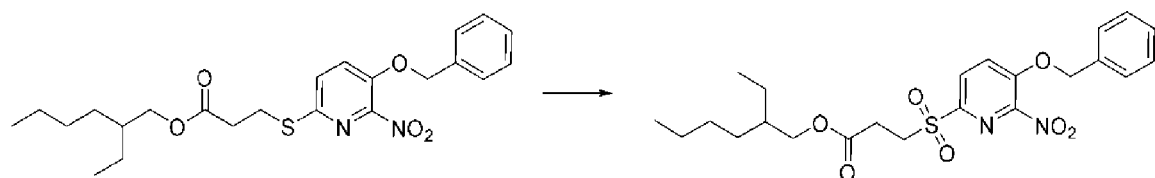
溫至室溫。在60℃攪拌反應物兩天。使反應物冷卻至室溫，用水(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(5 × 100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3 × 70 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。於4:1庚烷/乙酸乙酯混合物(50 mL)中濕磨殘餘物。將所得固體過濾，用庚烷洗滌，且減壓乾燥，得到呈黃色固體之3-苯甲氧基-6-溴-2-硝基-吡啶(13.643 g，81%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 6H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值307.9797，實驗值309.0 (M+1)⁺；滯留時間：2.155 min (LC方法I)。

步驟2：2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯



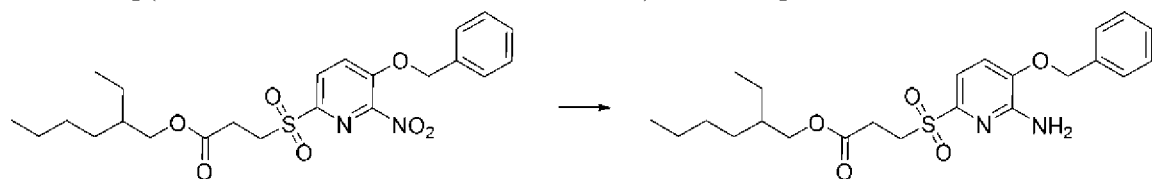
【0652】 向3-苯甲氧基-6-溴-2-硝基-吡啶(13.143 g，42.518 mmol)及二異丙基乙胺(11.130 g，15 mL，86.117 mmol)於無水甲苯(260 mL)中之經脫氣溶液添加Xantphos (1.49 g，2.5751 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (1.155 g，1.2613 mmol)及二異丙基乙胺(11.130 g，15 mL，86.117 mmol)。為反應物裝配回流冷凝器且在110℃攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析純化粗產物。同時裝滿庚烷(100%庚烷至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度)，得到2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯(18.977 g，95%)。ESI-MS m/z計算值446.1875，實驗值447.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.262 min (LC方法I)。

步驟3：2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0653】 向2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(19.65 g, 44.003 mmol)於二氯甲烷(170 mL)中之溶液逐份添加間氯過苯甲酸(19.795 g, 88.326 mmol)。反應物係放熱的且變成混濁的。在室溫攪拌反應物隔夜。添加乙酸乙酯(200 mL)，且相繼用5%碳酸氫鈉水溶液(200 mL)及0.5 M氫氧化鈉水溶液(2 × 200 mL)洗滌反應物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(20.905 g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.94 (m, 6H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.50-1.64 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.70 (t, J=7.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=6.0, 2.2 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 1H)。ESI-MS m/z計算值478.1774，實驗值367.1 (M-C₈H₁₆+1)⁺；滯留時間：2.419 min (LC方法I)。

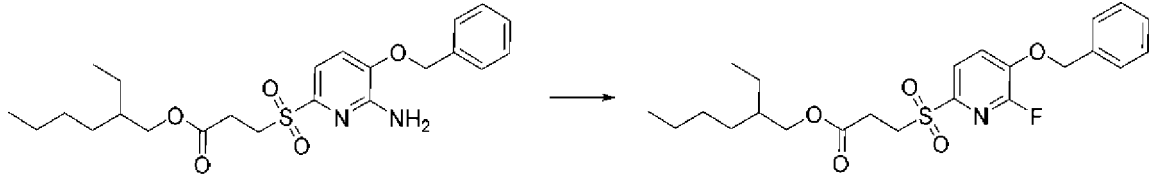
步驟4：2-3-[(6-氨基-5-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0654】 向2-3-[(5-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(6.24 g, 13.039 mmol)於乙醇(250 mL)及水(50 mL)中之溶液添加鐵(2.525 g, 45.214 mmol)及氯化銨(2.021 g, 37.782 mmol)。將反應物在100°C攪拌1.5 h，冷卻至室溫，經矽藻土過濾，且用二氯甲烷(200 mL)洗滌。將濾液減壓濃縮，於二氯甲烷(100 mL)中稀釋，且用水(2 × 50 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物

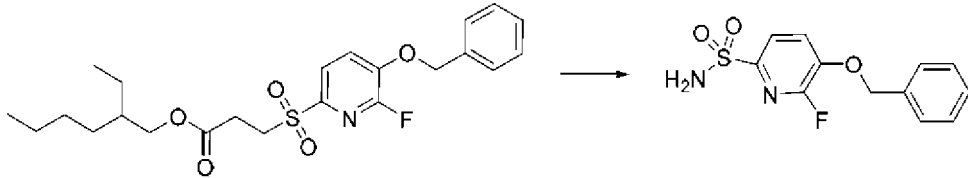
之2-3-[(6-胺基-5-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(6.25 g，定量產率)。ESI-MS m/z 計算值448.2032，實驗值449.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.565 min (LC方法N)。

步驟5：2-3-[(5-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0655】 將2-3-[(6-胺基-5-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(6.25 g，13.933 mmol)於含氟化氫之吡啶(71.500 g，65 mL，721.45 mmol)中之溶液冷卻至-40℃。用亞硝酸鈉(1.92 g，27.828 mmol)處理所得紅色溶液且使其升溫至室溫。觀測到氣體釋放且反應物變成橙色及混濁的。將反應物在室溫攪拌隔夜且緩慢倒入冰及水(400 mL)上方。藉由小心地添加碳酸氫鈉水溶液來中和混合物且用乙酸乙酯(4 × 150 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓濃縮。藉由矽膠急驟層析，裝載庚烷(100%庚烷至40%乙酸乙酯/庚烷之梯度)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之2-3-[(5-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(3.691 g，59%)。ESI-MS m/z 計算值451.1829，實驗值452.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.648 min (LC方法O)。

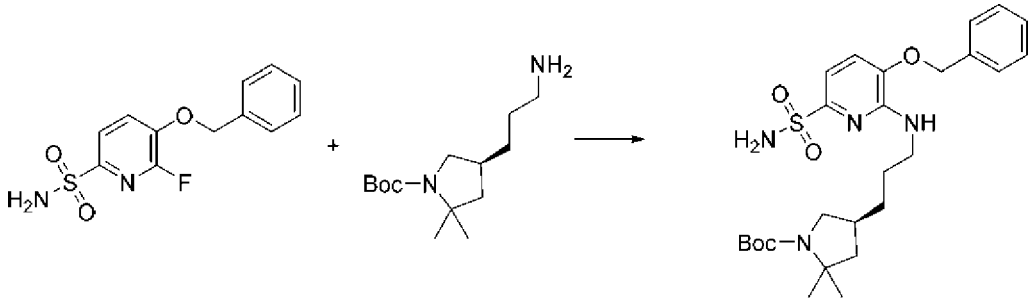
步驟6：5-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺



【0656】 向2-3-[(5-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(3.09 g，6.8431 mmol)於二甲亞砜(19 mL)中之溶液添加1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯(2.0200 g，2 mL，13.269 mmol)。在室溫攪拌反應物1

h，且添加羥胺-O-磺酸(3.873 g，34.246 mmol)及乙酸鈉(2.246 g，27.379 mmol)於水(12 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應物1 h，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟層析，裝載庚烷(庚烷/乙酸乙酯100:0至50:50梯度)純化粗產物，得到呈白色固體之5-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(1.58 g，80%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 5.33 (s, 2H), 7.34-7.52 (m, 7H), 7.79-7.95 (m, 2H)。¹⁹F NMR (282 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ -83.6 (d, J=12.2 Hz, 1F)。ESI-MS m/z 計算值282.0474，實驗值283.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.33 min (LC方法H)。

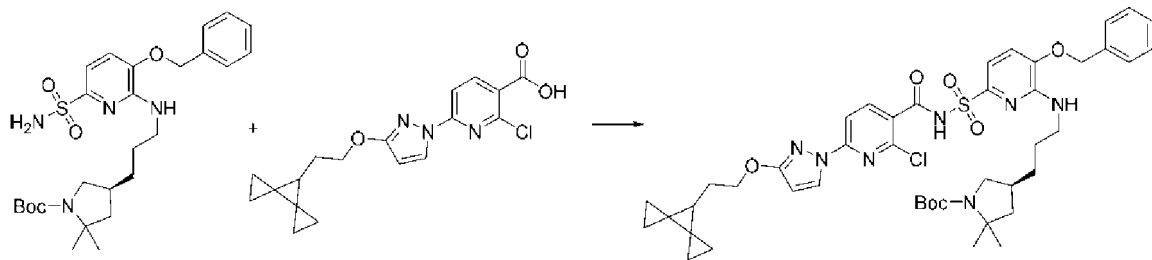
步驟7：(4*S*)-4-[3-[(3-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0657】 在氮氣下以該次序向(4*S*)-4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.7801 mmol)於無水二甲亞砜(2.5 mL)中之經攪拌溶液添加5-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(221 mg，0.7829 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(200 μL，1.148 mmol)。在85℃攪拌所得黃色溶液9 h，接著在40℃攪拌13 h。使反應混合物冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，且加水(50 mL)。隨後用10%檸檬酸(10 mL)酸化溶液且分離各層。將有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到黃色黏稠物質。經由矽膠層析(40 g矽膠，經30 min用10至60%

乙酸乙酯/己烷之梯度溶離)純化粗反應混合物，得到所要呈白色泡沫之(4*S*)-4-[3-[(3-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(370 mg，91%)。ESI-MS m/z 計算值518.2563，實驗值519.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.75 min (LC方法B)。

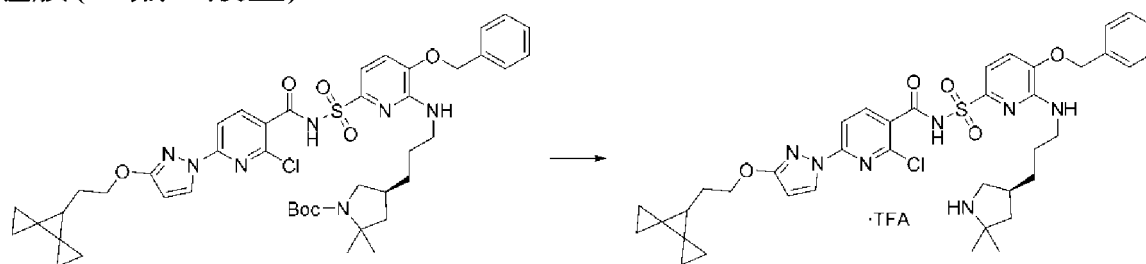
步驟8：(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0658】 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(150 mg，0.4169 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之經攪拌溶液添加羧基二咪唑(75 mg，0.4625 mmol)且在氮氣下於環境溫度繼續攪拌2 h。向該反應物添加(4*S*)-4-[3-[(3-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(196 mg，0.3779 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(220 μ L，1.471 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物15 h。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)及水(10 mL)中，且用鹽酸(1.6 mL，1.0 M，1.600 mmol)將混合物緩慢地酸化成pH約= 4.0。分離各層且用乙酸乙酯(10 mL)萃取水層。將經合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠層析(24g矽膠管柱，0至70%乙酸乙酯/己烷之梯度，經35 min)純化粗物質，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-

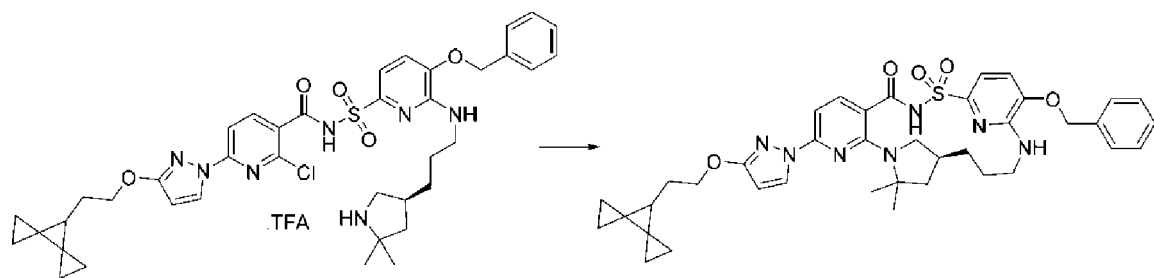
3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (171 mg, 37%)。ESI-MS m/z 計算值859.34937, 實驗值860.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.49 min (LC方法G)。

步驟9: *N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



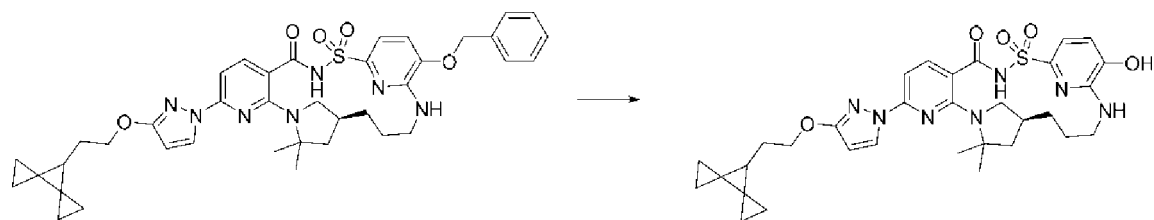
【0659】 在氮氣下於環境溫度向(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(75 mg, 0.08716 mmol)於無水二氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液添加三氟乙酸(350 μ L, 4.543 mmol)。攪拌橙色溶液1 h, 隨後減壓移除揮發物。向殘餘物添加甲苯(20 mL)並減壓濃縮至乾燥。再次重複該過程以移除任何殘餘三氟乙酸, 且最後真空乾燥2 h, 以獲得粗*N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (66 mg, 87%)。該物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。ESI-MS m/z 計算值759.29694, 實驗值760.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.43 min (LC方法B)。

步驟10: (14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



【0660】 按該次序向20 mL小瓶中裝入*N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (60 mg , 0.06862 mmol)、碳酸鉀(60 mg , 0.4341 mmol)、氟化銫(21 mg , 0.1382 mmol)及無水二甲亞碲(4 mL)。將小瓶用氮氣流吹掃2 min , 封蓋且在160 °C攪拌15 h。使反應物冷卻至環境溫度 , 且用乙酸乙酯(30 mL)及水(20 mL)稀釋非均質混合物並用鹽酸(1.0 mL , 1.0 M , 1.000 mmol)酸化。分離各層且用另外的乙酸乙酯(20 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌 , 經無水硫酸鈉乾燥 , 過濾且減壓蒸發。經由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷 , 經30 min)純化粗物質 , 得到呈白色固體之(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(41 mg , 83%)。ESI-MS *m/z*計算值723.3203 , 實驗值724.5 (*M*+1)⁺ ; 滯留時間 : 2.27 min (LC方法G)。

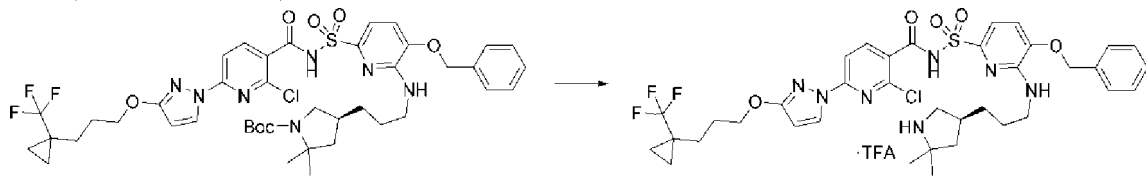
步驟11 : (14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254)



【0661】 在氬氣下向(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(30 mg, 0.04144 mmol)於無水甲醇(6 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈹/碳(濕鈹/碳, Degussa)。在氬氣氛圍(來自氣球)下於環境溫度攪拌非均質混合物2.5 h。移除氬氣氣球, 且用氬氣吹掃燒瓶, 並經矽藻土墊過濾黑色非均質反應混合物。減壓濃縮濾液, 且將殘餘物溶解於二甲亞砜(1.5 mL)中, 並經Whatman 0.45μm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑)(pn: 00C-4252-U0-AX), (經15 min自30%至99%乙腈/水之雙梯度運行(無改質劑)]來純化樣本, 得到呈淺藍綠色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254) (20 mg, 75%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.14 (dt, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.88 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.63 - 1.60 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 4H), 0.66 (ddd, *J* = 8.7,

基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(180 mg, 0.3470 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(200 μ L, 1.337 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物15 h。減壓移除揮發物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)及水(10 mL)中，且用鹽酸(1.5 mL, 1.0 M, 1.500 mmol)將混合物緩慢地酸化至pH約= 4.0。分離各層且用乙酸乙酯(10 mL)萃取水層。將經合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(0%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度，經35 min)純化粗物質，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(170 mg, 22%)。ESI-MS m/z 計算值889.3211，實驗值890.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.32 min (LC方法G)。

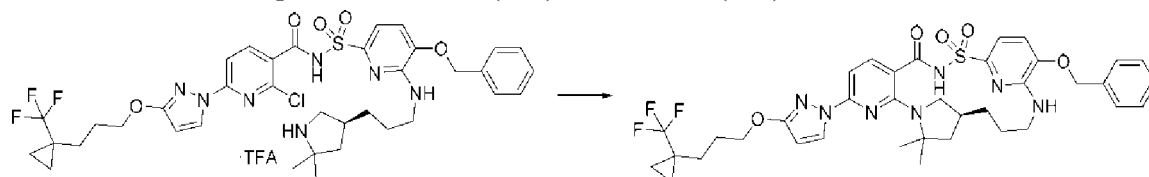
步驟2：*N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(三氟乙酸鹽)



【0663】 在氮氣下於環境溫度向(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.08985 mmol)於無水二氯甲烷((2.0 mL)中之經攪拌溶液添加三氟乙酸(350 μ L, 4.543 mmol)。攪拌橙色溶液1 h，並接著減壓移除揮發物。向殘餘物添加甲苯(20 mL)並接著減壓濃縮至乾燥。再次重複該過程以移除任何殘餘三

氟乙酸，且最後真空乾燥2 h，以獲得粗*N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (81 mg，100%)。該物質不經任何純化即直接用於下一步驟。ESI-MS m/z 計算值789.2687，實驗值790.5 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法B)。

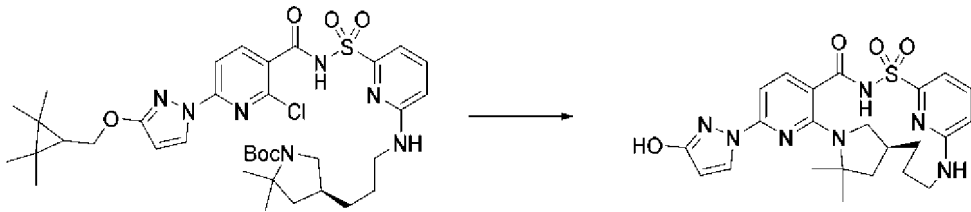
步驟3：(14*S*)-20-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0664】 以該次序向20 mL小瓶中裝入*N*-[[5-苯甲氧基-6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (80 mg，0.08846 mmol)、碳酸鉀(75 mg，0.5427 mmol)、氟化鉍(27 mg，0.1777 mmol)及無水二甲亞碲(5 mL)。將小瓶用氮氣流吹掃2 min，並封蓋且在160℃攪拌15 h。使反應物冷卻至環境溫度，且用乙酸乙酯(30 mL)及水(20 mL)稀釋非均質混合物並用鹽酸(1.5 mL，1.0 M，1.500 mmol)酸化。分離各層且用乙酸乙酯(20 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度，經30 min)純化粗殘餘物，得到呈白色固體之(14*S*)-20-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(55 mg，82%)。ESI-MS m/z 計算

mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(500 μ L，3.343 mmol)，並在室溫攪拌反應物14 h。將反應混合物用飽和氯化銨淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鎂)，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈灰白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(172 mg，40%)。ESI-MS m/z 計算值743.3232，實驗值744.45 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.97 min (LC方法A)。

步驟2：(14*S*)-8-(3-羥基-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物256)



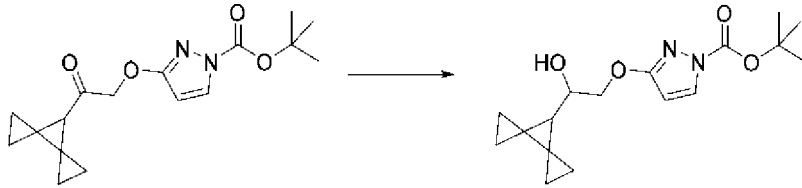
【0667】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(172 mg，0.2311 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)及三氟乙酸(500 μ L，6.534 mmol)中之溶液攪拌4 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，且收集有機層並真空移除溶劑。將殘餘物溶解於二甲亞砜(10 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銨(115 mg，0.7571 mmol)及碳酸鉀(107 mg，0.7742 mmol)，且在150°C加熱反應混合物16 h。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾，並向濾液添加氯化銨飽和溶液。用乙酸乙酯萃取混合物，將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾

燥，過濾並濃縮。藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之 Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經 15 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈。流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25°C)純化所得棕色殘餘物，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-(3-羥基-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物256) (19.5 mg, 17%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 0H), 2.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 0H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值497.1845，實驗值498.33 (M+1)⁺；滯留時間：1.47 min (LC方法B)。

實例83：製備(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羥基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257)

乙酯之間。分離各層且用乙酸乙酯再次洗滌水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。在室溫將殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中。添加3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(810 mg，4.3976 mmol)，隨後添加碳酸鉀(1.25 g，9.0445 mmol)及碘化鉀(62 mg，0.3735 mmol)。在60°C攪拌混合物攪拌48 h。隨後將其冷卻至室溫並用乙酸乙酯/水(各為30 mL)稀釋。分離各層且用乙酸乙酯(20 mL)再一次萃取水層。將經合併之有機層用水(20 mL)、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠層析，使用5%至40%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物。獲得呈白色固體之所要產物(極性較低之異構體)：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(620 mg，47%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.85 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.60 (s 9H), 1.34 - 1.16 (m, 2H), 1.14 - 0.63 (m, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值318.158，實驗值319.5 (M+1)⁺；滯留時間：3.59 min (LC方法P)。

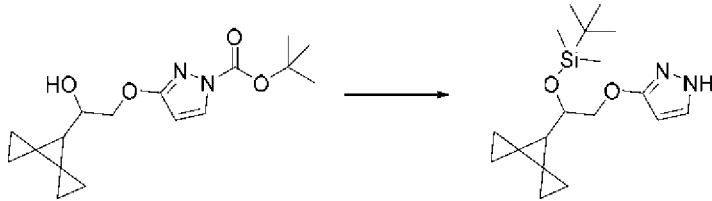
步驟2：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羥基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0669】 將3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-側氧基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(620 mg，1.7527 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中且於冰水浴中冷卻混合物。添加硼氫化鈉(66.309 mg，0.0702 mL，1.7176 mmol)。5 min後，添加甲醇(0.5 mL)。在室溫攪拌混合物1 h。隨後將其用氯化銨飽和水溶液淬滅且分配於乙酸乙酯與水(各20 mL)之間。分離各層，且將有機層經無水硫酸鈉墊過濾並濃縮。粗物質3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羥

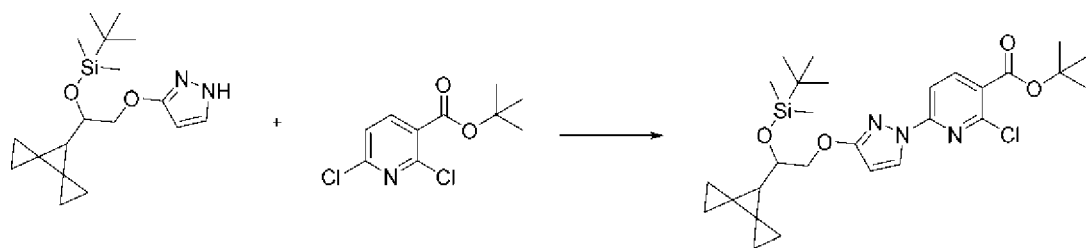
基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 91%)不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值320.1736, 實驗值321.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 3.44 min (LC方法P)。

步驟3: 第三丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1*H*-吡唑-3-基氧基)乙氧基]-二甲基-矽烷



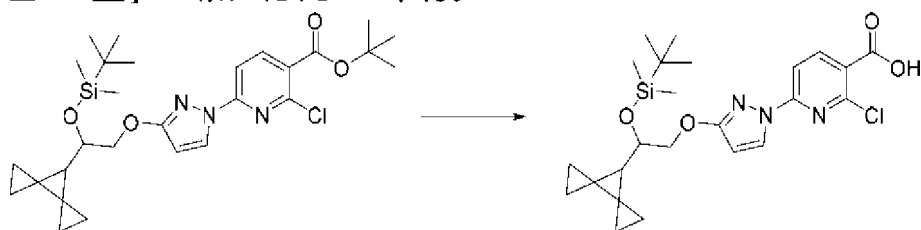
【0670】 將3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羥基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.8896 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中, 且在氮氣氣球下於冰水浴中攪拌混合物。添加2,6-二甲基吡啶(686.96 mg, 0.75 mL, 6.3469 mmol), 隨後添加TBDMSOTf (1.2408 g, 1.1 mL, 4.6001 mmol)。攪拌混合物30 min。再次添加2,6-二甲基吡啶(551 mg, 0.6 mL, 5 mmol), 隨後添加TBDMSOTf (1.2408 g, 1.1 mL, 4.6001 mmol)。攪拌混合物12 h。隨後將其用二氯甲烷(40 mL)稀釋並用碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)處理。分離各層, 且將二氯甲烷層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠層析, 使用0%至30%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物, 得到呈無色油狀物之第三丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1*H*-吡唑-3-基氧基)乙氧基]二甲基-矽烷(300 mg, 81%)。ESI-MS m/z 計算值334.2077, 實驗值335.6 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 4.55 min (LC方法P)。

步驟4: 6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0671】 在室溫將第三丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1*H*-吡唑-3-基氧基)乙氧基]-二甲基-矽烷(300 mg, 0.8071 mmol)溶解於二甲亞砜(8 mL)中。添加2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(210 mg, 0.8464 mmol), 隨後添加碳酸鉀(138 mg, 0.9985 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(18 mg, 0.1605 mmol)。在室溫攪拌混合物24 h。添加乙酸乙酯(約25 mL), 隨後加水(約20 mL)。分離各層且用乙酸乙酯(約20 mL)再一次萃取水層。濃縮經合併之有機物且藉由矽膠層析, 使用0%至10%乙酸乙酯/己烷梯度純化殘餘物, 得到呈白色固體之6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(490 mg, 100%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.35 (dd, *J* = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 5.5, 0.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 1.78 - 1.43 (m, 13H), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 1.15 - 0.45 (m, 22H), 0.20 - -0.01 (m, 6H)。

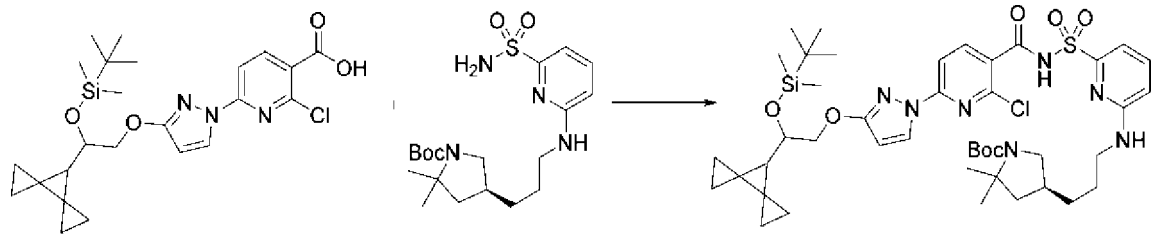
步驟5：6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸



【0672】 將6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]

庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.3296 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中且於冰水浴中冷卻。添加三乙胺(200.11 mg，0.2756 mL，1.9776 mmol)，隨後添加TBDMSOTf (609.88 mg，2.3072 mmol)。在室溫攪拌混合物5 h且用二氯甲烷(10 mL)稀釋。加水(約10 mL)且分離各層。濃縮二氯甲烷層，且藉由矽膠層析，使用0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物，得到6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(50 mg，22%)。 ¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 8.49 - 8.17 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J=2.9Hz,1H), 4.16 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dt, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.12 - 0.41 (m,19H), 0.06 (d, J= 2.2 Hz, 6H)。ESI-MS m/z計算值489.1851，實驗值490.7 (M+1)⁺；滯留時間：4.53 min (LC方法P)。

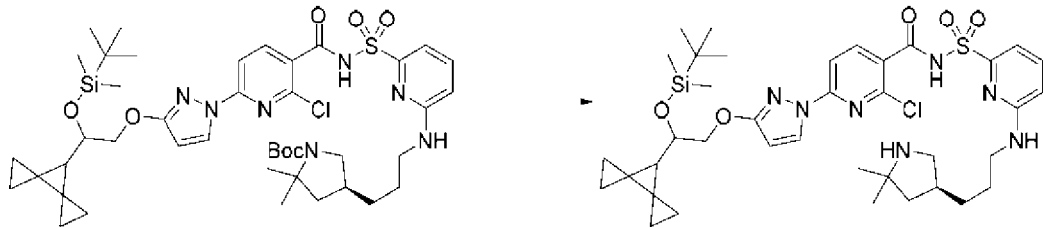
步驟6：(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0673】 在氮氣氣球下於室溫將6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(750 mg，1.5304 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中。一次性添加羰基二咪唑(345 mg，2.0851 mmol)。攪拌反應物4 h。在單獨的燒瓶中稱量(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

(695 mg, 1.6847 mmol)且添加四氫呋喃(5 mL),隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(249.90 mg, 0.25 mL, 1.6087 mmol)。隨後經由移液管將經活化酸之混合物轉移至1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯溶液。在室溫攪拌所得混合物14 h。隨後濃縮混合物,放入乙酸乙酯(約30 mL)中並用鹽酸洗滌。將有機溶離份乾燥(硫酸鈉),過濾並濃縮。藉由矽膠層析,使用25%至80%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化,得到呈油狀物之(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 35%)。ESI-MS m/z 計算值883.3889,實驗值884.8 ($M+1$)⁺;滯留時間:5.39 min (LC方法P)。

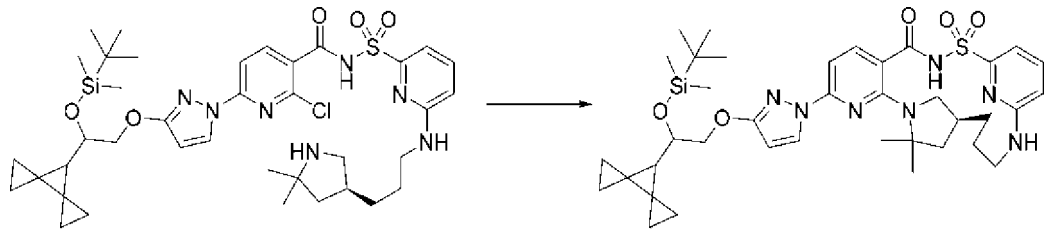
步驟7: 6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺



【0674】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 0.5370 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)中,且於冰水浴中冷卻。添加三乙胺(232.32 mg, 0.3200 mL, 2.2500 mmol),隨後逐滴添加TBDMSOTf (1.1510 g, 1.0000 mL, 4.2672 mmol)。接著在室溫攪拌混合物15 h,且隨後用二氯甲烷(約20 mL)稀釋並用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)淬滅。將

有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至5%甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物，得6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(310 mg, 70%)。ESI-MS m/z 計算值783.3365，實驗值785.0($M+1$)⁺；滯留時間：3.29min (LC方法P)。

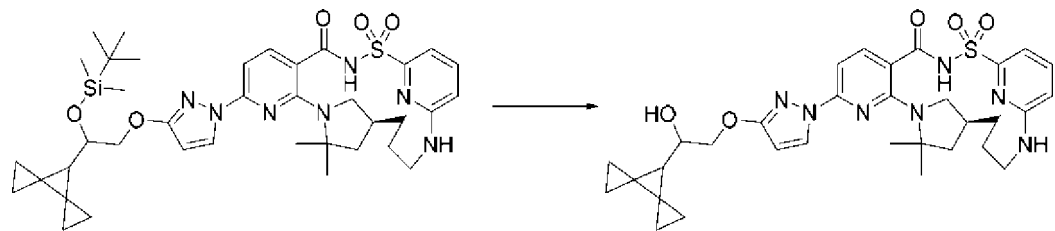
步驟8：(14*S*)-8-(3-{2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



【0675】 將6-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(310 mg, 0.3952 mmol)溶解於二甲亞碲(40 mL)中。添加碳酸鉀(329 mg, 2.3805 mmol)，隨後添加分子篩(0.3952 mmol)。使混合物脫氣且在氮氣氣球下受到保護。隨後將其於140℃油浴中加熱12 h。冷卻至室溫之後，用鹽水(20 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(2 × 20 mL)萃取。移除溶劑，且藉由短矽膠，用乙酸乙酯溶離純化殘餘物，得到(14*S*)-8-(3-{2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(170 mg, 55%)。¹H NMR (250 MHz,

氯仿-d) δ 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.02 - 3.73 (m, 2H), 3.54 - 2.88 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.77 - 1.40 (m, 8H), 1.26 (s, 6H), 1.11 - 0.45 (m, 17H), 0.08 (2s, 6H)。ESI-MS m/z 計算值 747.3598，實驗值 748.8 ($M+1$)⁺；滯留時間：4.9 min (LC方法P)。

步驟9：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羥基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二 甲 基-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257)



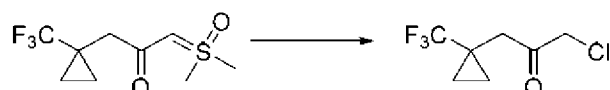
【0676】 將(14*S*)-8-(3-{2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二 甲 基-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環 [17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(170 mg, 0.2273 mmol)溶解於塑膠瓶中之四氫呋喃(5 mL)中並於冰水浴中冷卻。添加70% w/w氟化氫-吡啶(0.5 mL)。在室溫攪拌混合物10 min且於冰水浴中再冷卻。添加另一部分之70% w/w氟化氫-吡啶(約0.5 mL)且在冰水浴經移除的情況下將混合物攪拌10 min。添加第三部分之70% w/w氟化氫吡啶(約0.5 mL)並攪拌混合物10 min。隨後將其用乙酸乙酯(30 mL)及鹽水(20 mL)稀釋。分離各層且真空濃縮有機物。接近溶劑移除結束時發現部分白色沈澱物。將殘餘物用

乙酸乙酯與水(各為30 mL)之混合物處理且使其在室溫靜置約2 h。分離各層，且濃縮有機層，並藉由矽膠層析，使用0%至5%甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物，得到(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羥基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257) (63 mg, 44%)。 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.36 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.38 - 4.03 (m, 3H), 4.03 - 3.70 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.25 - 2.89 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.62 (m, 6H, 與水峰重疊), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 1.08 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 1.04 - 0.76 (m, 5H), 0.67 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H)。ESI-MS *m/z*計算值633.2733，實驗值634.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.87 min (LC方法R)。

實例84：製備(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物259)

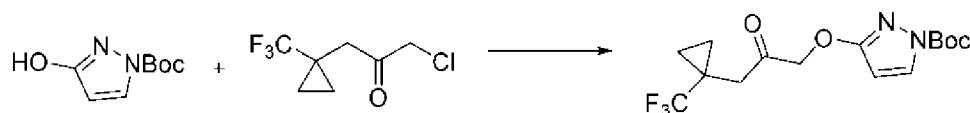
用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之二甲基({2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]亞丙基})- λ^6 -磺基肟(1.9 g, 44%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 3.39 (s, 6H), 2.99 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 1.01 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 242.05884，實驗值 243.2 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：0.72 min (LC方法E)。

步驟2：1-氯-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮



【0678】向100 mL圓底燒瓶中添加在氮氣下溶解於無水四氫呋喃(16.0 mL)中之二甲基({2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]亞丙基})- λ^6 -磺基肟(1.9 g, 7.843 mmol)，且接著添加鹽酸(4 M於二噁烷中)(2.5 mL, 4 M, 10.00 mmol)。將所得混合物加熱至60°C且攪拌3 h。在真空(130 mbar及20°C之水浴)中蒸發溶劑，且將所得殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，接著添加一些鹽水，且分離各層。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空(100 mbar及30°C之水浴)中濃縮，得到呈橙色油狀物之1-氯-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮(1.57 g, 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 3.70 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.85 (tt, J = 3.8, 2.8, 2.2 Hz, 2H)。

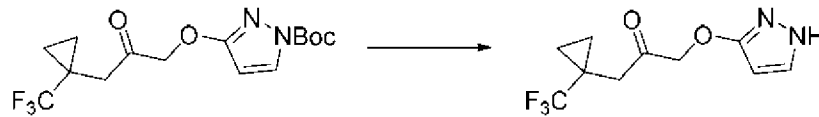
步驟3：3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0679】在用氮氣沖洗之100 mL燒瓶中添加溶解於 N,N -二甲基甲醯胺(15 mL)中之3-羥基吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.20 g, 6.515 mmol)、碳酸鉀(1.81 g, 13.10 mmol)及碘化鈉(11 mg, 0.07339 mmol)。攪拌混合物5

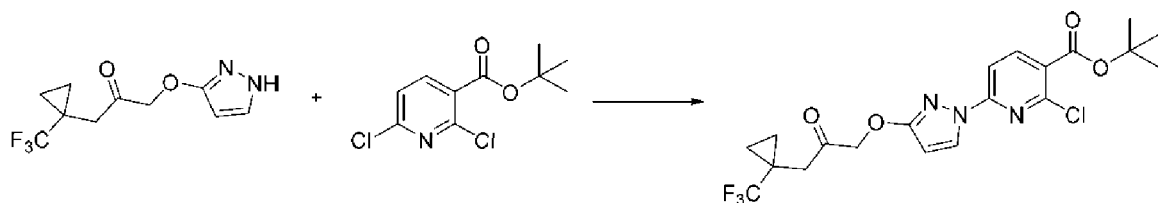
min，且接著以於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液的形式添加1-氯-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮(1.57 g，7.827 mmol)。將所得混合物加熱至65℃，持續16 h。將反應混合物倒入飽和鹽水溶液中。用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取該物質，合併有機層，用水(2 × 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化橙色殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(700 mg，31%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值348.1297，實驗值349.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.73 min (LC方法E)。

步驟4：1-(1*H*-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮



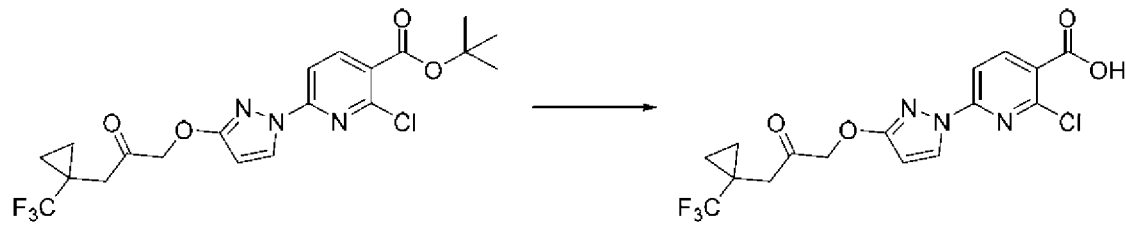
【0680】 向3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.010 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之溶液添加三氟乙酸(3.1 mL，40.24 mmol)且攪拌混合物1 h。移除溶劑，且蒸發所得油狀物並真空乾燥，得到淡黃色固體。將固體溶解於乙酸乙酯中，且添加碳酸氫鈉飽和水溶液，並分離各層。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到1-(1*H*-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮(498 mg，100%)。ESI-MS *m/z*計算值248.07726，實驗值249.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.11 min (LC方法E)。

步驟5：2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0681】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(497 mg, 2.003 mmol)、1-(1*H*-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-2-酮(498 mg, 2.006 mmol)及碳酸鉀(625 mg, 4.522 mmol)合併於無水二甲亞碲(14 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(45 mg, 0.4012 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物16 h。用水(16 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。用乙酸乙酯稀釋所得混合物並用水(3 × 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化橙色殘餘物，得到淡黃色油狀物，該淡黃色油狀物接著經真空乾燥，得到2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(500 mg, 54%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.62 (s, 10H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.85 (dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 459.11728，實驗值460.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.21 min (LC方法E)。

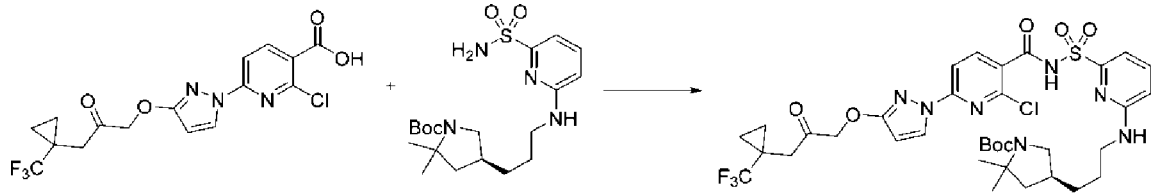
步驟6：2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0682】 將2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.087 mmol)溶解於二氯甲烷(11

mL)中且於冰浴中冷卻至0℃。向該混合物緩慢添加鹽酸(1.5 mL, 4 M於二噁烷中, 6.000 mmol), 且在0℃攪拌混合物1 h。另外添加鹽酸(5.5 mL, 4 M於二噁烷中, 22.00 mmol)且在0℃攪拌30 min, 接著在室溫攪拌2 h。另外添加鹽酸(5.435 mL, 4 M於二噁烷中, 21.74 mmol)且在室溫攪拌超過17 h。將反應混合物減壓濃縮成白色固體, 該白色固體接著於二乙醚中成漿, 過濾且於二乙醚中再次成漿。藉由真空過濾收集固體且真空乾燥20 h, 以提供呈白色固體狀之2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(237.5 mg, 54%)。ESI-MS m/z計算值403.05466, 實驗值404.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.59 min (LC方法E)。

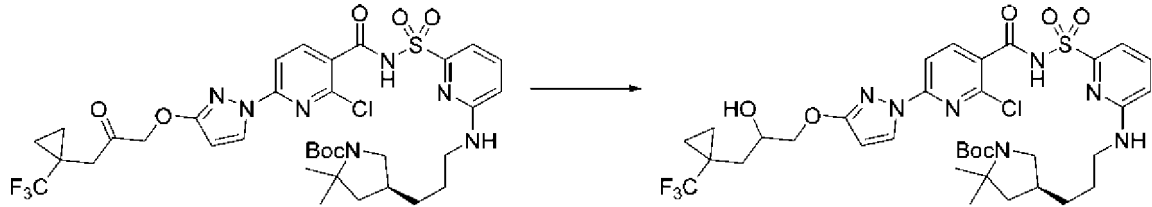
步驟7: (4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0683】 將2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(166 mg, 0.4112 mmol)及羰基二咪唑(75 mg, 0.4625 mmol)合併於四氫呋喃(4.0 mL)中並在室溫攪拌110 min。隨後, 添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基)-2-吡啶基]胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(187 mg, 0.4533 mmol), 接著添加無水1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(160 μL, 1.070 mmol), 且在室溫攪拌反應物20 h。用乙酸乙酯稀釋反應物, 並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 蒸發且接著藉由矽膠層析, 使用100%己

烷至100%乙酸乙酯來純化，隨後藉由第二矽膠管柱，使用100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷之梯度純化，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(173.7 mg，53%)。ESI-MS m/z 計算值797.25854，實驗值798.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.21 min (LC方法E)。

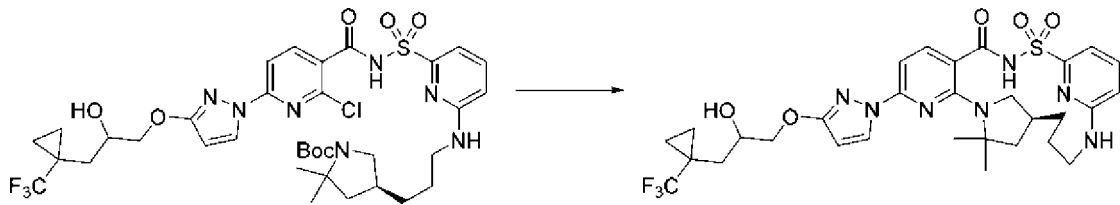
步驟8：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0684】 在氮氣下向(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80 mg，0.1002 mmol)於甲醇(1.25 mL)中之攪拌溶液逐份添加硼氫化鈉(10 mg，0.2643mmol)，以控制明顯發泡。完成添加(花費1 min)後，反應物為溶液。藉由旋轉蒸發濃縮反應物，且接著用乙酸乙酯稀釋，並用水(2 × 20 mL)洗滌，隨後用鹽水(1×)洗滌。隨後將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。真空乾燥殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80 mg，100%)。ESI-MS m/z 計算值799.2742，實驗值800.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.15 min (LC方法E)。

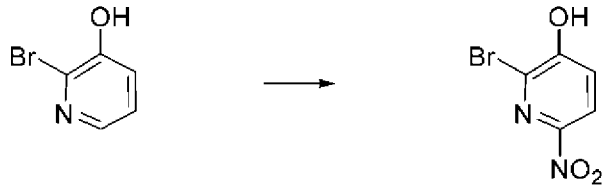
步驟9：(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-

基)-12,12-二 甲 基-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環
[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六 烯-2,2,4-三
酮(化合物259)



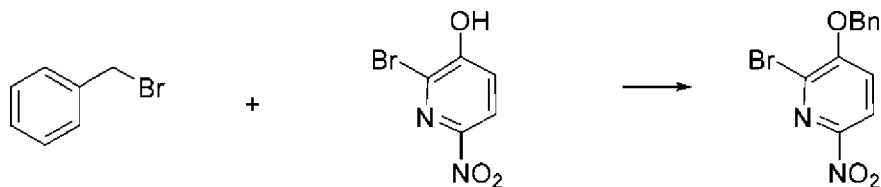
【0685】 向含有(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.09996 mmol)之燒瓶中添加二氯甲烷(2.5 mL)及鹽酸(500 μ L, 4 M於二噁烷中, 2.000 mmol)。攪拌90 min後, 將混合物蒸乾, 接著用醚(5 mL)稀釋, 且藉由旋轉蒸發再濃縮。隨後用醚(5 mL)稀釋殘餘物, 並再次藉由旋轉蒸發再濃縮。真空乾燥殘餘物隔夜, 將其與碳酸鉀(139 mg, 1.006 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(3.5 mL)合併於小瓶中, 用氮氣吹掃, 封蓋, 加熱至155°C並攪拌4 h。冷卻至室溫, 且過濾混合物, 用乙酸乙酯稀釋, 並用水(2 $\times$ 20 mL)洗滌, 隨後用鹽水洗滌。將有機層用水進一步洗滌, 接著經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物259) (27.91 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.03

步驟1：2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇



【0686】 在0℃向2-溴吡啶-3-醇(46 g, 264.38 mmol)於硫酸(230 mL)中之溶液添加硝酸(24.989 g, 17.685 mL, 277.60 mmol) (70%)。在0℃攪拌反應混合物30 min, 隨後在室溫攪拌48 h, 接著倒在冷水(200 mL)上, 且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將經合併之有機層用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且真空濃縮濾液。藉由層析(矽膠, 0%至20%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物, 得到呈黃色固體之2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇(9.2 g, 16%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (br. s., 1H)。ESI-MS m/z 計算值217.9327, 實驗值221.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.492 min (LC方法 N)。

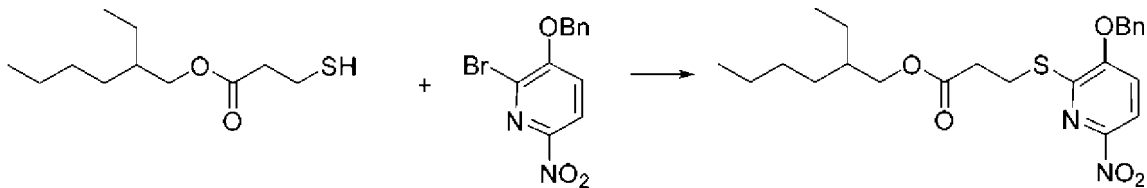
步驟2：3-苯甲氧基-2-溴-6-硝基-吡啶



【0687】 在0℃向氫化鈉(2 g, 50.005 mmol)於二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液逐滴添加2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇(9 g, 41.097 mmol)於二甲基甲醯胺(60 mL)中之溶液。30 min後, 添加溴甲苯(7.4776 g, 5.2 mL, 43.720 mmol), 移除冷浴, 並在室溫攪拌反應物16 h。用水(75 mL)稀釋粗混合物且用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2 × 75 mL)、鹽水(100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。將固體殘餘物於乙酸乙酯/庚烷(9/1) (50 mL)之混合物中濕磨, 隨後過濾並用另外的

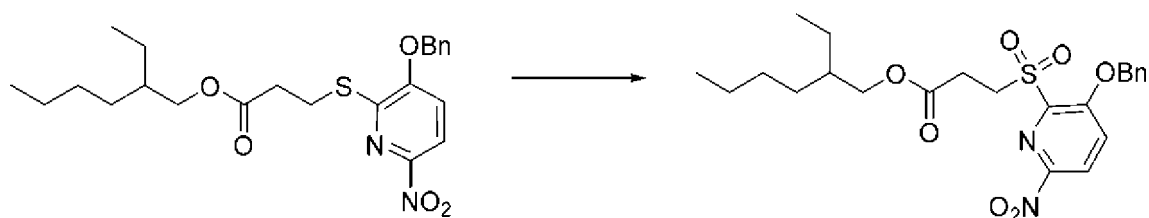
乙酸乙酯/庚烷(9/1) (50 mL)洗滌，得到呈黃色固體之3-苯甲氧基-2-溴-6-硝基-吡啶(8.7 g，68%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.59 (m, 5H), 5.43 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值307.9797，實驗值311.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.956 min (LC方法S)。

步驟3：2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯



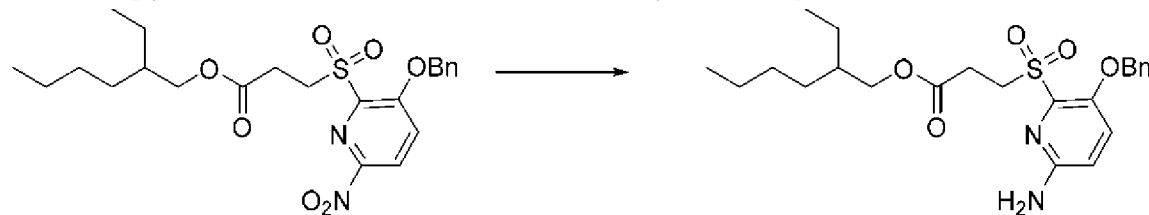
【0688】向3-苯甲氧基-2-溴-6-硝基-吡啶(14.5 g，46.908 mmol)、Xantphos (1.7 g，2.9380 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.35 g，1.4743 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液添加2-3-硫基丙酸乙基己酯(11.5 g，52.666 mmol)，隨後添加*N,N*-二異丙基乙胺(12.614 g, 17 mL, 97.599 mmol)。將所得溶液抽空且藉由氮氣回填三次，並接著在110℃回流隔夜。冷卻至室溫後，經由矽藻土墊過濾反應物，並用乙酸乙酯(75 mL)洗滌。濃縮經合併之濾液，且藉由矽膠層析(0%至15%乙酸乙酯/庚烷之梯度)來純化所得殘餘物，以提供2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯(20 g，95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.09-7.17 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.51 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.51-1.67 (m, 1H), 1.20-1.43 (m, 8H), 0.81-0.96 (m, 6H)。ESI-MS m/z計算值446.1875，實驗值447.2 (M+1)⁺；滯留時間：4.181 min (LC方法T)。

步驟4：2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0689】 在室溫向2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯(20 g, 44.787 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液緩慢添加間氯過苯甲酸(21 g, 77% w/w於四氫呋喃中, 93.703 mmol)。在此溫度攪拌混合物隔夜。濾出固體, 且用10%硫代硫酸鈉溶液(150 mL)、5%碳酸氫鈉溶液(2 × 100 mL)、水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌混合物。將有機相經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮, 得到呈黃色固體之2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(20.5 g, 96%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.31-7.52 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.03 (dd, J=5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.22-1.41 (m, 8H), 0.83-0.95 (m, 6H)。

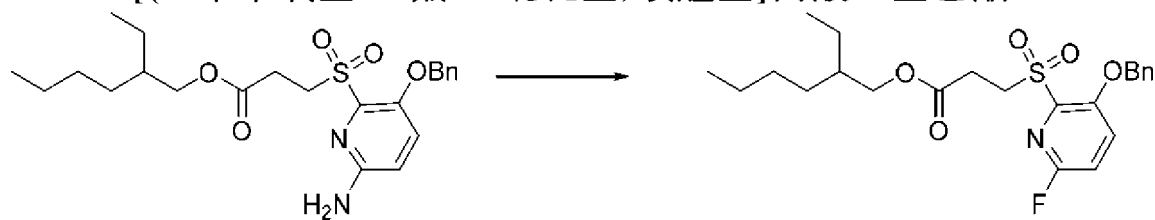
步驟5：2-3-[(6-胺基-3-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0690】 向2-3-[(3-苯甲氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(5 g, 10.448 mmol)於乙醇(280 mL)及水(80 mL)中之溶液添加鐵(2.4 g, 42.976 mmol)及氯化銨(1.7 g, 31.781 mmol)。在100℃攪拌反應物1.5 h。使深色溶液冷卻至室溫, 經矽藻土過濾, 並用二氯甲烷(150 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。將粗產物於水(100 mL)中稀釋, 並用二氯甲烷(2 × 75 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 且減壓濃

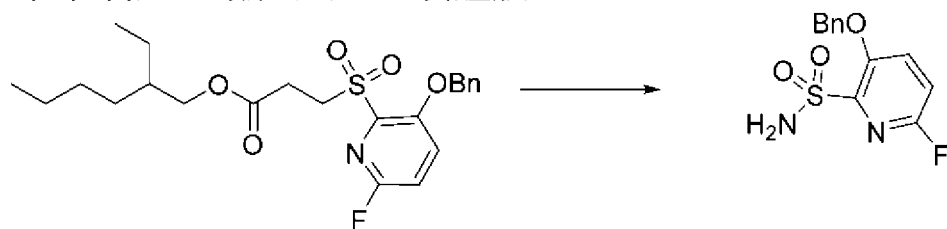
縮。藉由在第三丁基甲基醚(50 mL)中濕磨來純化所得粗產物，過濾懸浮液且用第三丁基甲基醚(50 mL)洗滌。真空乾燥所得灰白色固體隔夜，以提供2-3-[(6-胺基-3-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(4.5 g，96%)。ESI-MS m/z 計算值448.2032，實驗值449.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.35 min (LC方法I)。

步驟6：2-3-[(3-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0691】 將2-3-[(6-胺基-3-苯甲氧基-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(4.5 g，10.032 mmol)於氟化氫吡啶(55.0 g，50 mL，554.96 mmol)中之溶液冷卻至-52℃。用亞硝酸鈉(1.4 g，20.291 mmol)處理所得紅色溶液且使其升溫至室溫。觀測到氣體釋放且反應物變成橙色及混濁的。將反應物在室溫攪拌隔夜且緩慢倒入冰及水(50 mL)上方。藉由小心地添加碳酸氫鈉水溶液來中和混合物且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以提供粗2-3-[(3-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(4 g，88%)。ESI-MS m/z 計算值451.1829，實驗值452.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.46 min (LC方法I)。

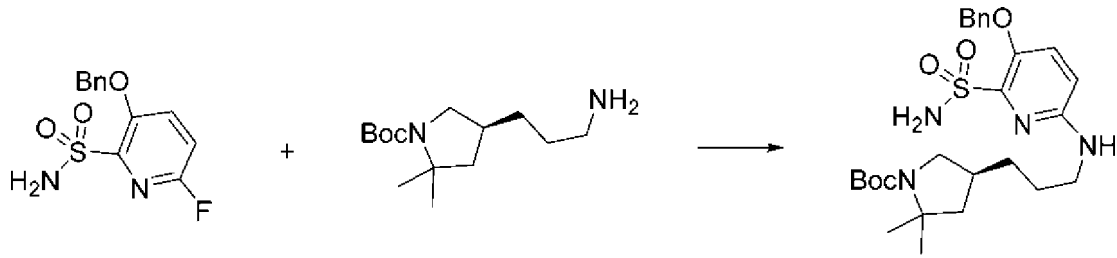
步驟7：3-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺



【0692】 向2-3-[(3-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(8 g，17.717 mmol)於二甲亞砜(48 mL)中之溶液添加1,8-二氮雜雙環

(5.4.0)十一-7-烯(5.5550 g, 5.5 mL, 36.489 mmol)。在室溫攪拌反應物 1 h, 且添加羥胺-O-磺酸(10.1 g, 89.307 mmol)及乙酸鈉(6 g, 73.141 mmol)於水(32 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應物 1 h, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟層析(10%至40%乙酸乙酯/庚烷之梯度)純化粗產物, 得到呈灰白色固體之3-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(4.1 g, 82%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 5.38 (s, 2H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.96 (dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ -78.5-78.2 (m, 1F)。ESI-MS m/z計算值282.0474, 實驗值283.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.14 min (LC方法H)。

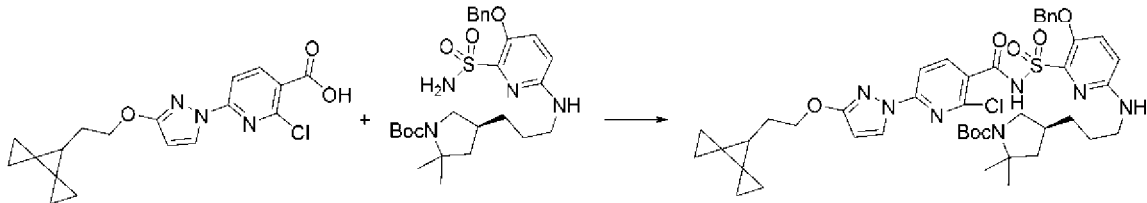
步驟8: (4S)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0693】 在氮氣下向20 mL小瓶中裝入(4S)-4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(291 mg, 1.135 mmol)、3-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(321 mg, 1.137 mmol)、無水二甲亞砜(3 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.3 mL, 1.722 mmol)。將小瓶封蓋, 且在85°C攪拌3 h, 接著在110°C攪拌16 h, 隨後在120°C攪拌29 h。用乙酸乙酯(50 mL)、水(50 mL)及10%檸檬酸(10 mL)稀釋混合物。分離兩相。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 且蒸發溶劑。藉由矽膠急驟層析, 使用乙酸乙

酯/己烷之梯度(0%至60%，經30 min)純化產物，得到呈多泡固體之(4*S*)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(342 mg，58%產率，92%純度)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.55 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.79 (q, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.10 (寬s, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 15H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值 518.2563，實驗值519.4 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.88 min (LC方法B)。

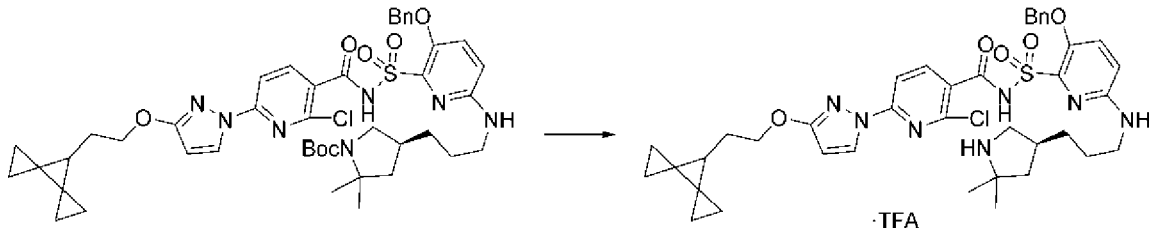
步驟9：(4*S*)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0694】 在氮氣下向20 mL小瓶中裝入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg，0.2779 mmol)及無水四氫呋喃(2 mL)。添加羰基二咪唑(45 mg，0.2775 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物4 h。添加第二量的羰基二咪唑(45 mg，0.2775 mmol)且在室溫攪拌混合物3 h。在單獨的20 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備(4*S*)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(121 mg，0.2333 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，且隨後經由針筒將其添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.18 mL，1.204 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應

混合物。17 h後，減壓移除溶劑且用乙酸乙酯(25 mL)及水(25 mL)處理所得濃稠油狀物。緩慢添加鹽酸水溶液(250 μ L, 6 M, 1.500 mmol) (最終 pH = 5)，且分離兩相。用乙酸乙酯(30 mL)萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾及蒸發溶劑之後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0%至100%，經30 min)純化，得到呈無色薄膜之(4*S*)-4-[3-[[5-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(99 mg, 49%產率, 93%純度)。ESI-MS m/z 計算值859.34937, 實驗值860.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.82 min (LC方法B)。

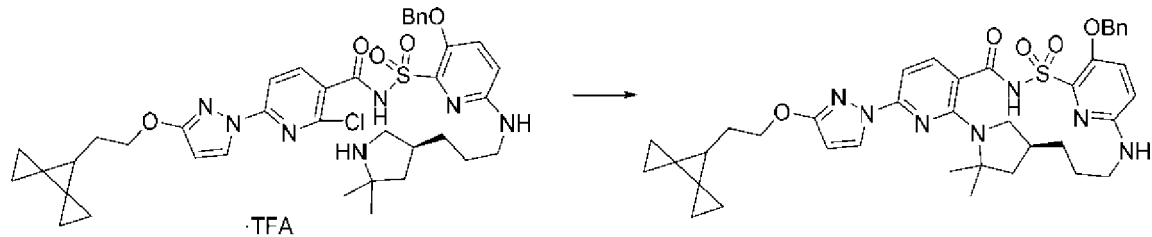
步驟10: *N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



【0695】 向(4*S*)-4-[3-[[5-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(99 mg, 0.1151mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)及甲苯(0.2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(100 μ L, 1.298 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物23 h。在設定為40°C之浴溫真空移除溶劑，得到濃稠黃色油狀物。用甲苯(5 mL)稀釋油狀物且於40°C真空移除溶劑，得到呈黃色樹脂之*N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡

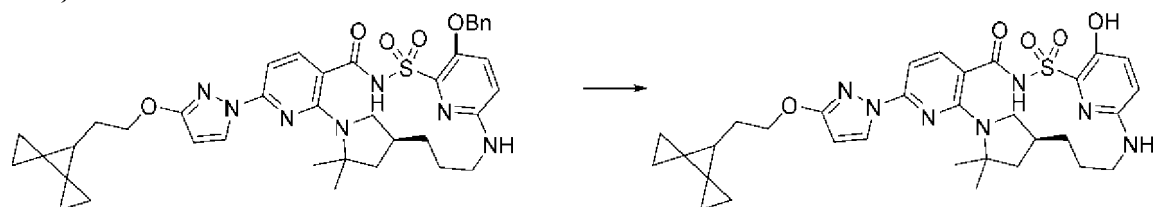
啖基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (100 mg, 99%)。ESI-MS m/z 計算值759.29694, 實驗值760.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.9 min (LC方法B)。

步驟11: (14*S*)-22-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0696】 向*N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (100 mg, 0.1144 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液添加碳酸鉀(180 mg, 1.302 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。在150°C加熱混合物20 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加至水(8 mL)。小心地用鹽酸水溶液(500 μL, 6 M, 3.000 mmol)酸化混合物, 直至pH = 1為止, 得到多泡漿料。藉由過濾於紙上收集固體。將濕固體溶解於乙酸乙酯中, 且將溶液經硫酸鈉乾燥, 接著過濾。移除溶劑, 且藉由矽膠急驟層析, 使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0%至5%, 經30 min)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之(14*S*)-22-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(31 mg, 37%)。ESI-MS m/z 計算值723.3203, 實驗值724.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.19 min (LC方法B)。

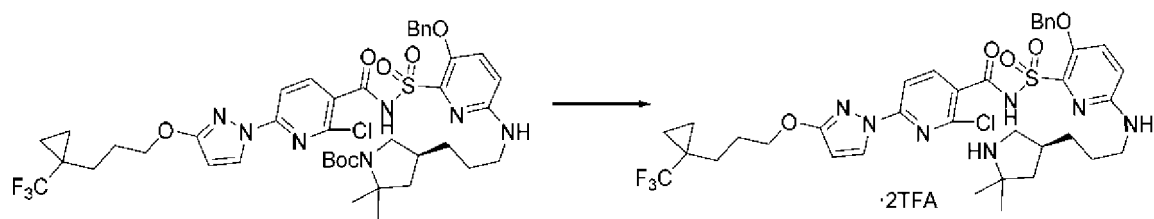
步驟12：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-22-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物260)



【0697】向100 mL燒瓶中裝入(14*S*)-22-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(31 mg, 0.04282 mmol)及甲醇(6 mL)。溶液用氮氣充氣。添加10%鈀/碳(濕鈀/碳, Degussa, 21 mg, 0.01973 mmol), 且在氮氣(氣球)氛圍下攪拌混合物3 h。溶液用氮氣充氣, 用甲醇稀釋且經矽藻土過濾。蒸發溶劑後, 將殘餘物溶解於二甲亞砜(1 mL)中。將溶液微過濾且藉由逆相製備型HPLC (C₁₈), 使用乙腈/水梯度(30%至99%, 經15 min, 950 μL注入, 無改質劑)來純化。收集純溶離份且蒸發移除溶劑。用二氯甲烷/己烷處理殘餘物, 且蒸發溶劑, 得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-22-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物260) (10 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.39 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H, 可替換), 8.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.91 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H, 可替換), 6.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (t, *J*

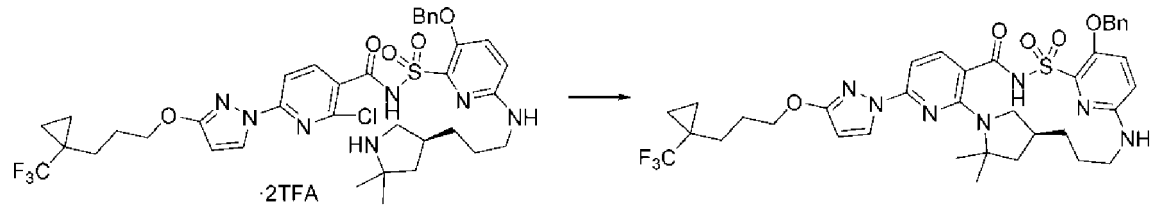
環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(188 mg, 0.4824 mmol)及無水四氫呋喃(3 mL)。添加羰基二咪唑(75 mg, 0.4625 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物4 h。添加第二量的羰基二咪唑(75 mg, 0.4625 mmol)且在室溫攪拌混合物2 h。在單獨的20 mL燒瓶中，在氮氣氛圍下製備(4*S*)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(204 mg, 0.3933 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之溶液，且隨後經由針筒將其添加至經活化酯溶液中。經由針筒添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.31 mL, 2.073 mmol)且在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應混合物5天。減壓移除溶劑且用乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)處理所得濃稠油狀物。緩慢添加鹽酸(450 μ L, 6 M, 2.700 mmol) (最終pH = 5)，且分離兩相。用乙酸乙酯(30 mL)萃取水相。將經合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾及蒸發溶劑之後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中且藉由矽膠急驟層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0%至100%，經30 min)純化。用雜質共溶離產物，該雜質係藉由在與第一管柱相同的條件下矽膠層析用第二純化移除。合併含有預期物質之溶離份且蒸發溶劑，得到呈灰白色薄膜之(4*S*)-4-[3-[(5-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(109 mg, 31%產率，86%純度)。ESI-MS m/z 計算值889.3211，實驗值890.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.49 min (LC方法B)。

步驟2：*N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(二三氟乙酸鹽)



【0699】向(4*S*)-4-[3-[[5-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(109 mg, 0.1224 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)及甲苯(0.2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(100 μ L, 1.298 mmol), 且在環境溫度攪拌混合物23 h。在設定為40℃之浴溫真空移除溶劑。用甲苯(5 mL)稀釋殘餘物, 且在設定為40℃之浴溫真空移除溶劑。用二氯甲烷/己烷處理殘餘物且蒸發溶劑, 得到呈灰白色固體之*N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二三氟乙酸鹽) (130 mg, 定量產率)。ESI-MS m/z 計算值789.2687, 實驗值790.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.85 min (LC方法B)。

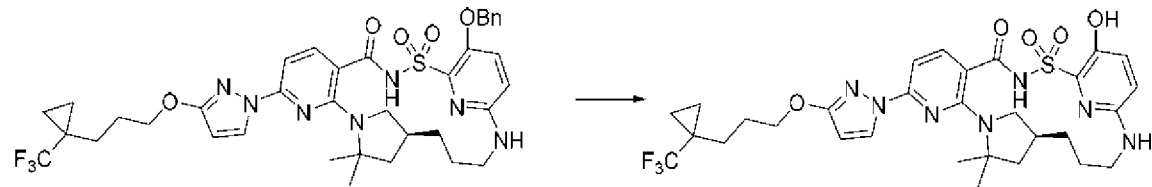
步驟3: (14*S*)-22-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0700】向*N*-[[3-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二三氟乙酸鹽) (130 mg, 0.1277 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加碳酸鉀(230 mg, 1.664 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。

在150℃加熱混合物22 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加至水(10 mL)。小心地用鹽酸水溶液(500 µL, 6 M, 3.000 mmol)酸化混合物, 直至pH = 1為止, 得到多泡漿料。藉由過濾於紙上收集固體。將濕固體溶解於乙酸乙酯中, 且將溶液經硫酸鈉乾燥並過濾。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟層析, 使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0%至5%, 經30 min)純化殘餘物, 得到呈白色固體之(14*S*)-22-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(38 mg, 39%)。ESI-MS *m/z*計算值753.29205, 實驗值754.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.38 min (LC方法B)。

步驟4: (14*S*)-22-羥基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物261)



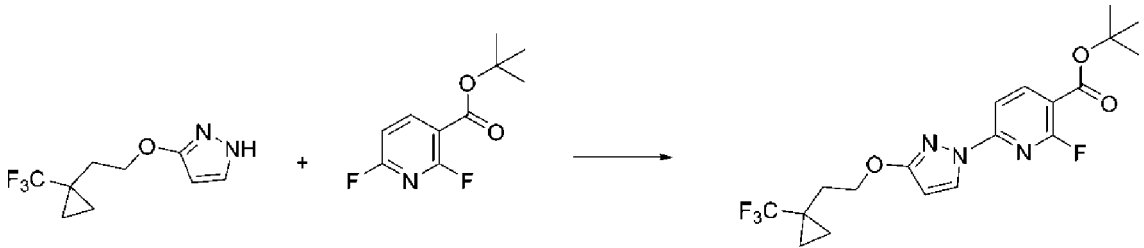
【0701】 向100 mL燒瓶中裝入(14*S*)-22-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(39 mg, 0.05174 mmol)及甲醇(8 mL)。溶液用氮氣充氣。添加10%鈦/碳(濕鈦/碳, Degussa, 27 mg, 0.02537 mmol), 且在氮氣(氣球)氛圍下攪拌混合物4 h。溶液用氮氣充氣, 用甲醇稀釋且經矽藻土過濾。蒸發溶劑後, 將殘餘物溶解於二甲亞碸

(1 mL)中。將溶液微過濾且藉由逆相製備型HPLC (C₁₈)，使用乙腈/水之梯度(30%至99%，經15 min，950 µL注入，無改質劑)來純化。收集純分離份且蒸發移除溶劑。用二氯甲烷/己烷處理殘餘物，且蒸發溶劑，得到呈灰白色固體之(14*S*)-22-羥基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物261) (22 mg，63%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.38 (寬 s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.76 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 1.68 - 1.46 (m, 8H), 1.37 (br m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值663.24506，實驗值664.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.24 min (LC方法B)。

實例87：製備2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1) (化合物262)及2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對2) (化合物263)

mmol)及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.4 mL, 3.2 mmol, 0.05當量)於無水四氫呋喃(60 mL)中之溶液緩慢添加2,2,2-三氯乙醯亞胺酸第三丁酯(10 g, 45.8 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫攪拌反應溶液2 h。在室溫再次添加2,2,2-三氯乙醯亞胺酸第三丁酯(20 g, 91.5 mmol)及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.4 mL)。攪拌反應物1 h。隨後，在用碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅之前，使其靜置過週末。用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取混合物。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至20%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，得到呈白色固體之2,6-二氟吡啶-3-甲酸第三丁酯(12 g, 89%)。ESI-MS m/z 計算值215.0758，實驗值216.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.13 min (LC方法I)。

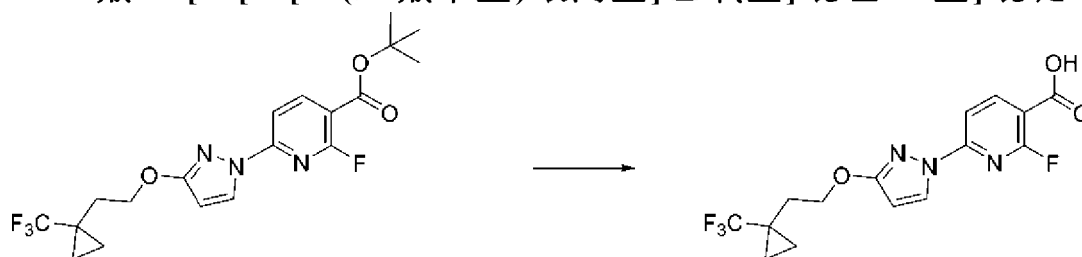
步驟2：2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0703】 將1,4-二氫雜雙環[2.2.2]辛烷(125 mg, 1.1144 mmol)添加至2,6-二氟吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.2 g, 5.5763 mmol)與3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡啶(1.29 g, 5.8585 mmol)之溶液。攪拌混合物10 min且添加碳酸鉀(1.2 g, 8.6827 mmol)。在氮氣下於20℃攪拌混合物16 h。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3×30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，用乙酸乙酯/庚烷之梯度(0%至15%)溶離純化殘餘物，得到呈白色固體之2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.46 g，

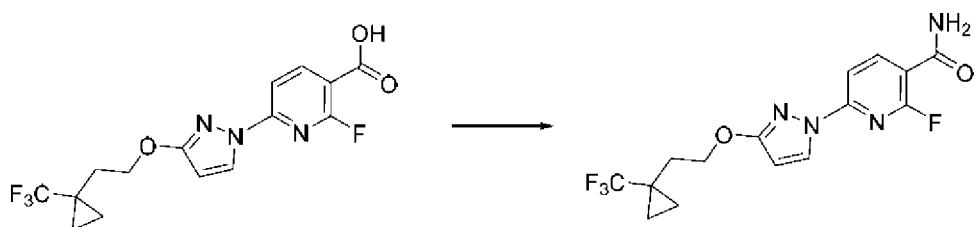
63%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.71-0.78 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 2.10 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.41 (t, J=7.1 Hz, 2H), 5.95 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69.9 (s, 3F), -62.4 (d, J=9.2 Hz, 1F)。^{ESI-MS} m/z計算值415.1519, 實驗值416.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.69 min (LC方法U)。

步驟3: 2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



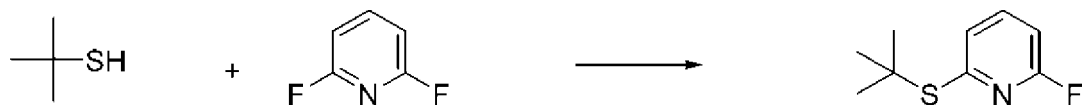
【0704】 將三氟乙酸(3 mL)添加至2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]-3-甲酸第三丁酯(1.46 g, 3.5148 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液。在40°C攪拌混合物4 h。隨後,將混合物減壓濃縮且真空乾燥,以提供呈白色固體之2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.26 g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.91 (m, 2H), 0.93-0.99 (m, 2H), 2.09 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.50 (dd, J=9.3, 8.5 Hz, 1H), 13.48 (br. s., 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -68.38 (s, 3F), -63.25 (d, J=9.5 Hz, 1F)。^{ESI-MS} m/z計算值359.0893, 實驗值360.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.19 min (LC方法I)。

步驟4: 2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酰胺



【0705】向2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.26 g, 3.5071 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液添加一滴*N,N*-二甲基甲醯胺(0.015 mL)，隨後逐滴添加乙二醯氯(625.65 mg, 0.43 mL, 4.9293 mmol)。在室溫攪拌反應物2 h，直至鼓泡停止為止。減壓移除溶劑。將所得白色固體溶解於無水四氫呋喃(10 mL)中且添加至28%氫氧化銨水溶液(10 mL)與四氫呋喃(5 mL)之經冰水浴冷卻的混合物。隨後將反應物在室溫攪拌1 h，並接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體之2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.3 g，定量產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-0.79 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 2H), 2.10 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J=7.1 Hz, 2H), 5.80 (br.s, 1H), 5.97 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.61-6.71 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=9.8, 8.3 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69.86 (s, 3F), -65.44 (t, J=8.8 Hz, 1F)。ESI-MS *m/z*計算值 358.1053，實驗值359.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.08 min (LC方法I)。

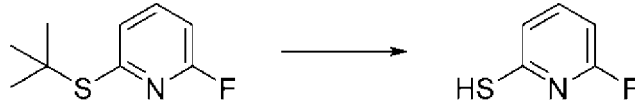
步驟5：2-第三丁基硫基-6-氟-吡啶



【0706】在0℃將2-甲基丙烷-2-硫醇(9.0400 g, 11.3 mL, 100.24 mmol)添加至氫化鈉(4.8 g, 120 mmol, 60%於油中，用20 mL無水醚洗滌)於無水四氫呋喃(200 mL)中之懸浮液。在室溫攪拌灰色懸浮液30

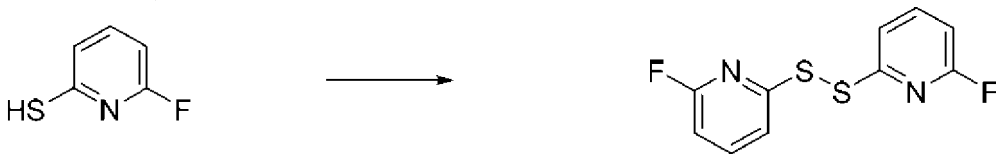
min，接著添加2,6-二氟吡啶(10 mL，110.3 mmol)。在室溫攪拌混合物隔夜。隨後用冰水浴冷卻混合物，並接著用水淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡黃色油狀物之2-第三丁基硫基-6-氟-吡啶(22 g，96%產率，81%純度)，其經直接用於接下來的步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (s, 9 H), 6.64 (ddd, J=8.1, 2.9, 0.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 7.6, 2.2, 0.5 Hz, 1 H), 7.57 (q, J = 8.0 Hz, 1 H)。ESI-MS m/z計算值185.0674，實驗值186.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.21 min (LC方法I)。

步驟6：6-氟吡啶-2-硫醇



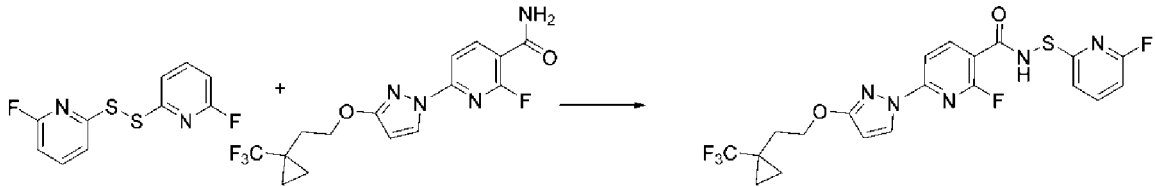
【0707】在室溫(約20℃)，向2-第三丁基硫基-6-氟-吡啶(22 g，81%純度，96.188 mmol)於150 mL二氯甲烷中之溶液逐滴添加100 mL (100 mmol)的1 M三溴化硼於二氯甲烷中之溶液。在室溫攪拌反應混合物2.5 h。另外添加三溴化硼(50.00 mL，1 M於二氯甲烷中，50 mmol)。10 min後，將反應物用100 mL二氯甲烷稀釋，用水(2 × 100 mL)洗滌，劇烈搖晃直至獲得兩個澄清相為止，經硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色油狀物之粗6-氟吡啶-2-硫醇(28 g，100%產率，45%純度)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (dd, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 7.60 (q, J=7.9 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -66.78 (s, 1F)。

步驟7：2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫基]吡啶



【0708】在室溫向6-氟吡啶-2-硫醇(28 g, 45%純度, 97.557 mmol)於乙醚(160 mL)中之溶液緩慢添加溴(17.063 g, 5.5 mL, 106.77 mmol), 直至仍為橙色為止。停止添加, 且將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋, 用飽和碳酸氫鈉與10%硫代硫酸鈉溶液之1:1混合物、鹽水洗滌, 且減壓濃縮。藉由矽膠層析, 用乙酸乙酯/庚烷之梯度(0%至20%)溶離純化殘餘物, 得到呈棕色固體之2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫基]吡啶(10.5 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (dd, J=8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (q, J=7.7 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -66.37 (d, J=6.8 Hz, 1F)。ESI-MS m/z計算值 255.994, 實驗值257.1(M+1)⁺; 滯留時間: 2.12 min (LC方法I)。

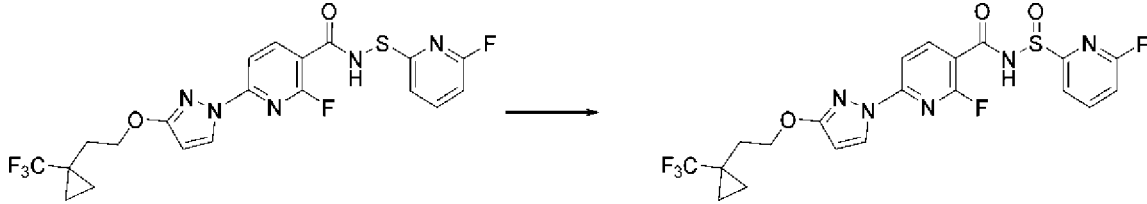
步驟8: 2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0709】在0℃向2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫基]吡啶(520 mg, 2.0289 mmol)於無水乙腈(4 mL)中之溶液緩慢添加溴(310.25 mg, 0.1000 mL, 1.9414 mmol)。在相同溫度攪拌2 min後, 在0℃將紅色溶液添加至2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(720 mg, 2.0095 mmol)於無水乙腈(4 mL)及吡啶(6 mL)中之溶液。在室溫攪拌所得深色混合物隔夜。減壓濃縮混合物。將殘餘物與甲苯一起蒸發, 且藉由矽膠層析, 使用0%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度來純化, 得到呈白色固體之2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(700 mg, 72%)。ESI-MS m/z計算值

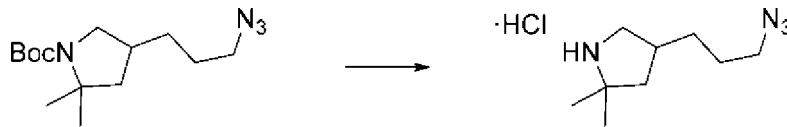
485.0945，實驗值486.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.36 min (LC方法I)。

步驟9：2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0710】 在0℃將間氯過氧苯甲酸(355 mg，77%純度，1.58 mmol)添加至2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(700 mg，1.4420 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液，且在相同溫度攪拌反應物1 h。將反應混合物用二氯甲烷(70 mL)稀釋，相繼用10% w/v硫代硫酸鈉水溶液、5% w/v碳酸氫鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，用0%至40%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離純化殘餘物，得到呈白色固體之外消旋2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(700 mg，97%)。ESI-MS m/z計算值501.0894，實驗值502.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法I)。

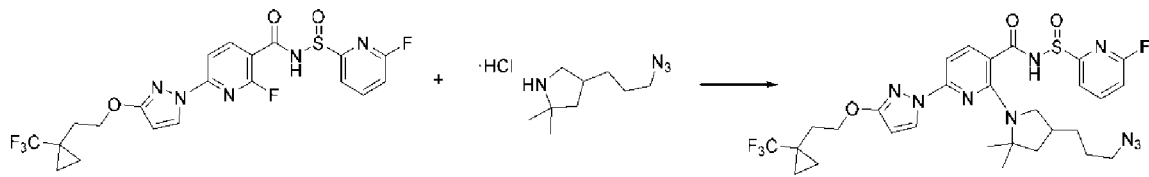
步驟10：4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉(鹽酸鹽)



【0711】 將鹽酸(2 mL，4 M於1,4-二噁烷中，8.0 mmol)添加至4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，4.2496 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之經冰水浴冷卻的溶液。將混合物在室溫攪拌隔夜。減壓濃縮混合物。將殘餘物與甲苯(40 mL)一起蒸發兩次，得到呈淡黃色油狀物之粗4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉(鹽酸鹽) (930 mg，

100%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 3H), 1.38-1.54 (m, 8H), 1.99 (dd, $J=12.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 3H), 9.00 (br.s., 1H), 9.11 (br.s., 1H)。ESI-MS m/z 計算值 182.1531，實驗值183.2 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：0.94 min (LC方法I)。

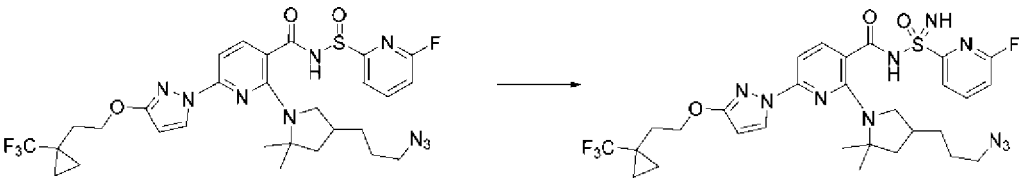
步驟11：2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0712】 將氫化鈉(193 mg，60% w/w於礦物油中之分散液，2.6 mmol)添加至4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉(鹽酸鹽) (528 mg，2.4 mmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經冰水浴冷卻的溶液。攪拌混合物5 min，且添加2-氟-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(930 mg，1.85 mmol)。在室溫攪拌混合物30 min，且接著置於油浴(50℃)中，並攪拌4 h。此後，使混合物冷卻且靜置隔夜。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋混合物。將所得混合物用水(3 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至70%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，以獲得呈白色固體之2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-基]-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(600 mg，49%)。ESI-MS m/z 計算值663.2363，實驗值664.3($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.61 min (LC方法I)。

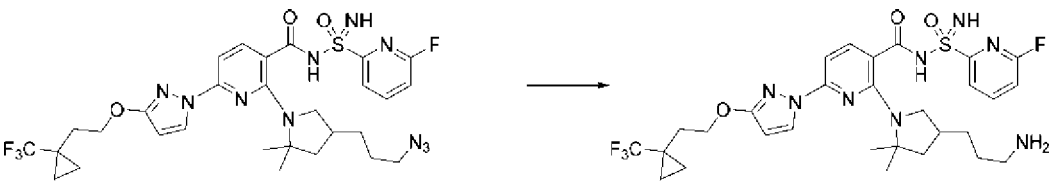
步驟12：2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶

基)磺亞胺鹽基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺



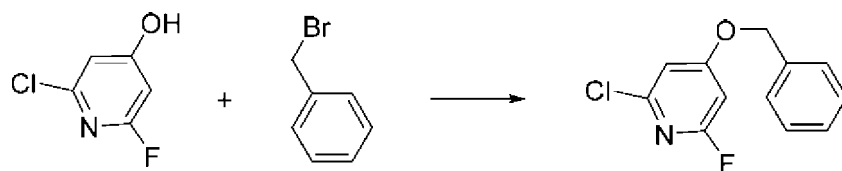
【0713】 在0℃將氨(10 mL, 0.5 M於1,4-二噁烷中之溶液, 5 mmol)添加至2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)亞磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(580 mg, 0.87 mmol)於無水乙腈(5 mL)中之溶液。一次性添加N-氯丁二醯亞胺(140 mg, 1.05 mmol)且在0℃攪拌反應物1 h。另外添加N-氯丁二醯亞胺(100 mg, 0.75 mmol), 且在相同溫度攪拌反應物30 min。隨後用10% w/v硫代硫酸鈉水溶液淬滅反應物, 且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析, 用0%至55%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離純化殘餘物, 得到呈黃色膠質固體之2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亞胺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(400 mg, 67%)。

步驟13：2-[4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亞胺鹽基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲鹽胺



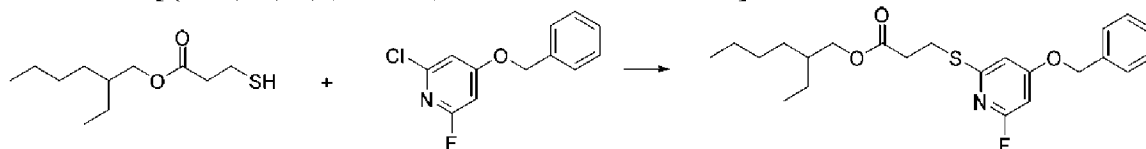
【0714】 在室溫於1 atm H₂ (氣球)下將2-[4-(3-疊氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亞胺鹽基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)

水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至60%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，以獲得作為待溶離之對映異構體之第一非對映異構體對的呈白色固體之2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1) (化合物262) (88.76 mg, 23%產率), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.72-0.80 (m, 2H), 0.96-1.05 (m, 2H), 1.13-1.23 (m, 1H), 1.29-1.44 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.00-2.31 (m, 4H), 3.09-3.34 (m, 2H), 3.60 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.75-3.94 (m, 1H), 4.39 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.86 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 7.30 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 7.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H)。 ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) ppm -70.0 (br. s., 3F)。 ESI-MS m/z計算值632.2505, 實驗值633.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 3.98min (LC方法H) 及作為待溶離之對映異構體之第二非對映異構體對的呈白色固體之2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對2) (化合物263) (97.02 mg, 25%產率)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-0.78 (m, 2H), 0.97-1.05 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 7H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.82 (dd, J=11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.96-3.11 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 3H), 5.09 (br. s., 2H), 5.84 (d, J=2.6 Hz, 1H),



【0716】向2-氯-6-氟-吡啶-4-醇(4.62 g, 31.315 mmol)於乙腈(90 mL)中之溶液添加碳酸銨(15.3 g, 46.959 mmol)及溴甲苯(5.8958 g, 4.1 mL, 34.472 mmol)。在室溫攪拌反應物隔夜。將溶液溶解於乙酸乙酯(350 mL)及水(100 mL)中。移除水相且用水(100 mL)及鹽水(75 mL)洗滌有機相。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，用0%至10%乙酸乙酯/庚烷之梯度溶離來純化粗產物，得到呈白色固體之4-苯甲氧基-2-氯-6-氟-吡啶(7.01 g, 94%)。ESI-MS m/z 計算值237.0357，實驗值238.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.38 min (LC方法N)。

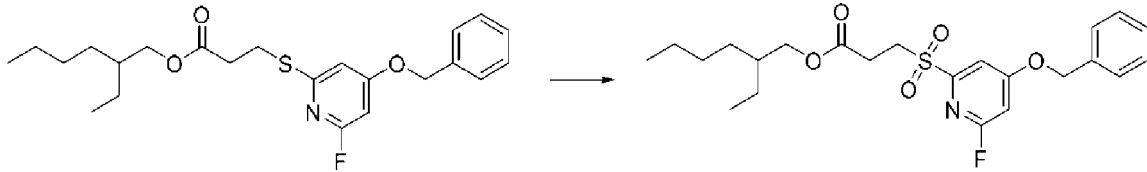
步驟2：2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯



【0717】藉由使氮氣鼓泡5 min來使4-苯甲氧基-2-氯-6-氟-吡啶(6.77 g, 28.486 mmol)及二異丙基乙胺(7.4200 g, 10 mL, 57.411 mmol)於甲苯(250 mL)中之溶液脫氣。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0) (783 mg, 0.8551 mmol)、Xantphos (990 mg, 1.7110 mmol)及2-3-硫基丙酸乙基己酯(6.5280 g, 6.8 mL, 29.896 mmol)，且在125°C加熱混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠層析，使用0%至10%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，得到呈橙色油狀物之2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)硫基]丙酸乙基己酯(12.06 g, 定量產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.95 (m, 6H), 1.19-1.43 (m, 8H), 1.51-1.63 (m, 1H), 2.77 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J=5.9, 1.2$ Hz, 2H), 5.07

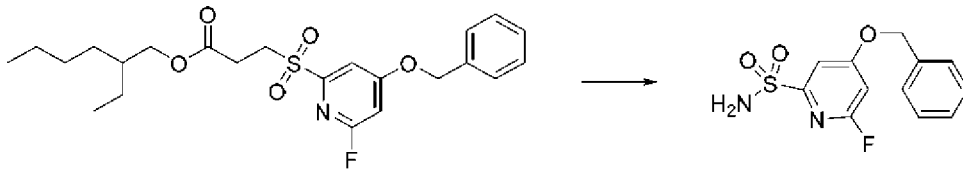
(s, 2H), 6.18 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.7 (s, 1F)。ESI-MS m/z計算值 419.193，實驗值420.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.8 min (LC方法I)。

步驟3：2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯



【0718】 在0℃向2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(12.06 g, 28.745 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液緩慢添加間氯過苯甲酸(12.9 g, 57.561 mmol)。在此溫度攪拌混合物隔夜。添加乙酸乙酯(150 mL)，並用碳酸氫鈉飽和溶液(100 mL)及0.5 M氫氧化鈉溶液(2 × 100 mL)洗滌。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈無色油狀物之2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(12.05 g, 93%)。ESI-MS m/z計算值451.1829，實驗值452.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.54 min (LC方法I)。

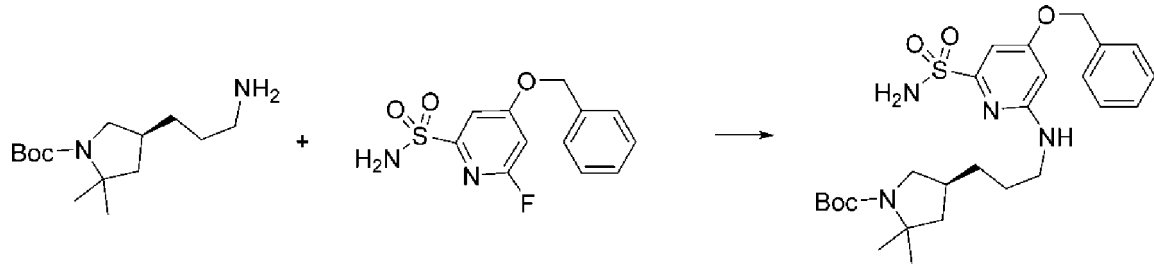
步驟4：4-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺



【0719】 向2-3-[(4-苯甲氧基-6-氟-2-吡啶基)磺醯基]丙酸乙基己酯(10.69 g, 23.674 mmol)於二甲亞砜(60 mL)中之溶液添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(7.0700 g, 7 mL, 46.441 mmol)。在室溫攪拌反應物1 h，且在10℃添加脛胺-O-磺酸(13.3 g, 117.60 mmol)及乙酸鈉(7.7 g, 93.864 mmol)於水(40 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應物1 h，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(300

mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。用庚烷:乙酸乙酯9:1之混合物(100 mL)濕磨粗物質隔夜。藉由過濾分離產物。將產物再溶解於乙酸乙酯中，且經矽膠墊，用乙酸乙酯(500 mL)溶離過濾，並濃縮，得到4-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(5.56 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 5.34 (s, 2H), 7.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30-7.54 (m, 6H), 7.62 (s, 2H)。¹⁹F NMR (282 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ -66.0 (s, 1F)。ESI-MS m/z 計算值282.0474，實驗值283.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.75 min (LC方法 I)。

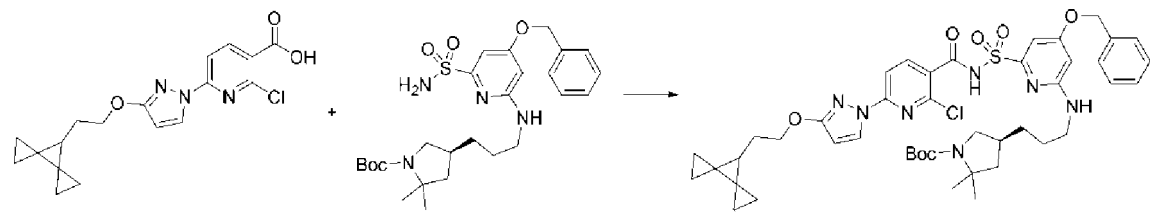
步驟5：(4S)-4-[3-[(4-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0720】 在氮氣下向20 mL小瓶中裝入(4S)-4-(3-胺基丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(312 mg, 1.217 mmol)、4-苯甲氧基-6-氟-吡啶-2-磺醯胺(344 mg, 1.219 mmol)、無水二甲亞砜(3.5 mL)及二異丙基乙胺(0.32 mL, 1.837 mmol)。將小瓶封蓋且在85℃攪拌16 h。用乙酸乙酯(50 mL)、水(50 mL)及10%檸檬酸(10 mL)稀釋混合物。分離兩相。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且蒸發溶劑。藉由矽膠層析，使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0%至70%，經30 min)純化產物，得到呈白色多泡固體之(4S)-4-[3-[(4-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(427 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.07 (s, 2H), 6.83 (t, J =

5.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.55 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.25 (寬q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 15H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值518.2563，實驗值519.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法B)。

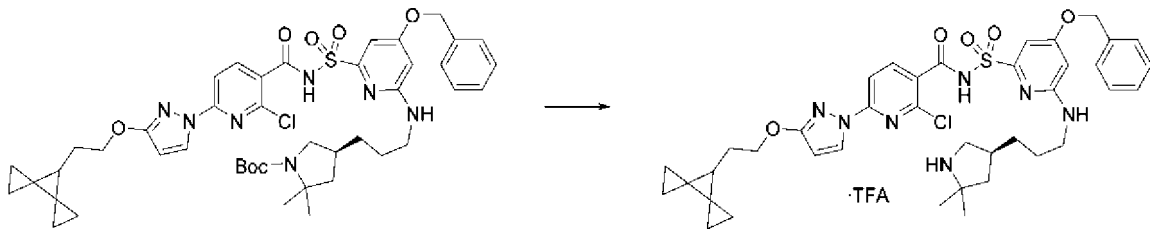
步驟6：(4S)-4-[3-[[4-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0721】 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(130 mg，0.3613 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之經攪拌溶液添加羧基二咪唑(60 mg，0.3700 mmol)且在氮氣下於環境溫度繼續攪拌2 h。向該反應物添加(4S)-4-[3-[(4-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.3085 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(200 μL，1.337 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物15 h。減壓移除揮發物，且用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物，且用4 M鹽酸水溶液(350 μL，4 M，1.400 mmol)將混合物緩慢地酸化成pH約= 4.0。分離各層且用乙酸乙酯(15 mL)萃取水層。將經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠層析(0%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度，經35 min)純化粗物質，得到呈白色固體之(4S)-4-[3-[[4-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]

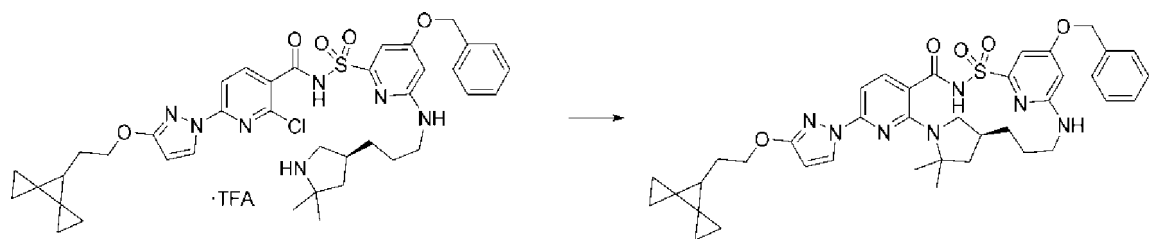
胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(72 mg, 27%)。ESI-MS m/z 計算值859.34937, 實驗值860.6 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.41 min (LC方法G)。

步驟7: *N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



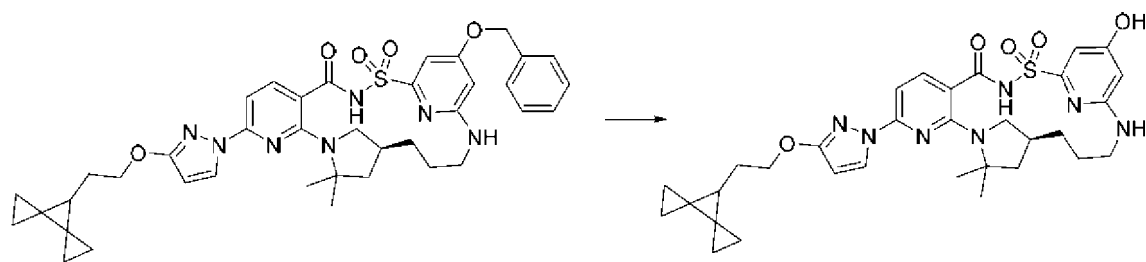
【0722】 在氮氣下於環境溫度向(4*S*)-4-[3-[[4-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(70 mg, 0.08135 mmol)於無水二氯甲烷(2 mL)中之經攪拌溶液添加三氟乙酸(300 μ L, 3.894 mmol)。攪拌橙色溶液1 h, 隨後減壓移除揮發物。向殘餘物添加甲苯(20 mL)並減壓濃縮至乾燥。再次重複該過程以移除任何殘餘三氟乙酸, 且最後真空乾燥2 h, 以獲得粗*N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (71 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值759.29694, 實驗值760.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.01 min (LC方法B)。

步驟8: (14*S*)-21-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



【0723】以該次序向20 mL小瓶中裝入*N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (67 mg, 0.07663 mmol)、碳酸鉀(65 mg, 0.4703 mmol)、氟化鉀(24 mg, 0.1580 mmol)及無水二甲亞碲(5 mL)。將小瓶用氮氣流吹掃2 min, 封蓋且在160 °C攪拌15 h。使反應物冷卻至環境溫度, 且用乙酸乙酯(30 mL)及水(20 mL)稀釋非均質混合物並用鹽酸(1.0 mL, 1.0 M, 1.000 mmol)酸化。分離各層且用乙酸乙酯(20 mL)再萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷, 經30 min)純化粗產物, 得到呈白色固體之(14*S*)-21-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(34 mg, 61%)。ESI-MS *m/z*計算值723.3203, 實驗值724.5 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 2.22 min (LC方法G)。

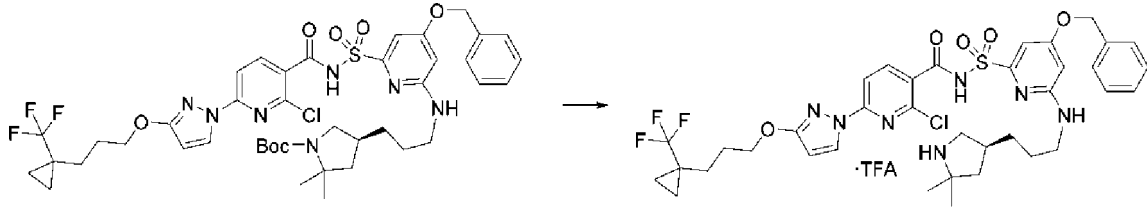
步驟9: (14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-21-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物264)



【0724】 在氫氣下向(14*S*)-21-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25 mg, 0.03454 mmol)於無水甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈀/碳(濕鈀/碳, Degussa, 12 mg, 0.01128 mmol)。在氫氣(氣球)下於環境溫度攪拌非均質混合物3 h。移除氫氣氣球, 且用氫氣吹掃燒瓶, 並經矽藻土墊過濾黑色非均質反應混合物。減壓濃縮濾液, 且將殘餘物溶解於二甲亞碲(1.5 mL)中, 並經Whatman 0.45μm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX), (經15 min自30%至99%乙腈/水之雙梯度運行(無改質劑)]來純化樣本, 以獲得呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-21-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物264) (8 mg, 36%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.88 (q, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz,

h。向該反應物添加(4*S*)-4-[3-[(4-苯甲氧基-6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(150 mg, 0.2892 mmol)於無水四氫呋喃(1 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(200 μ L, 1.337 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物15 h。減壓移除揮發物，且用乙酸乙酯(20 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物，並用4 M鹽酸水溶液(350 μ L, 4 M, 1.400 mmol)將混合物緩慢地酸化成pH約= 4.0。分離各層且用乙酸乙酯(15 mL)萃取水層。將經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。經由矽膠層析(0%至70%乙酸乙酯/己烷之梯度，經35 min)純化粗物質，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[4-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(128 mg, 50%)。ESI-MS m/z 計算值889.3211，實驗值890.6 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法G)。

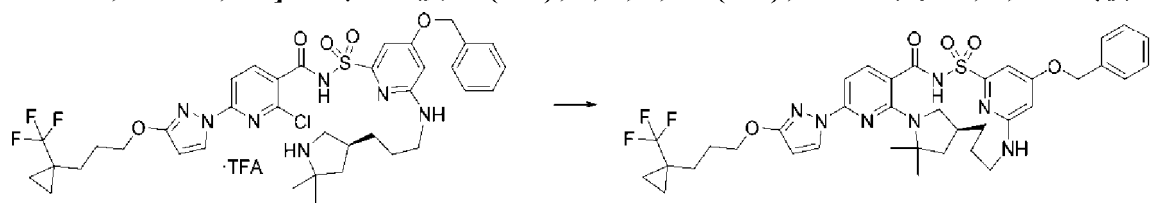
步驟2：*N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(三氟乙酸鹽)



【0726】 在氮氣下於環境溫度向4-[3-[[4-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(121 mg, 0.1359 mmol)於無水二氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液添加三氟乙酸(500 μ L, 6.490 mmol)。攪拌橙色溶液1 h，並接著減壓移除揮發物。向殘餘物添加

甲苯(20 mL)並減壓濃縮至乾燥。再次重複該過程以移除任何殘餘三氟乙酸，且最後真空乾燥2 h，以獲得粗*N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (122 mg，99%)。該物質不經任何純化即直接用於下一步驟。ESI-MS *m/z*計算值789.2687，實驗值790.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法B)。

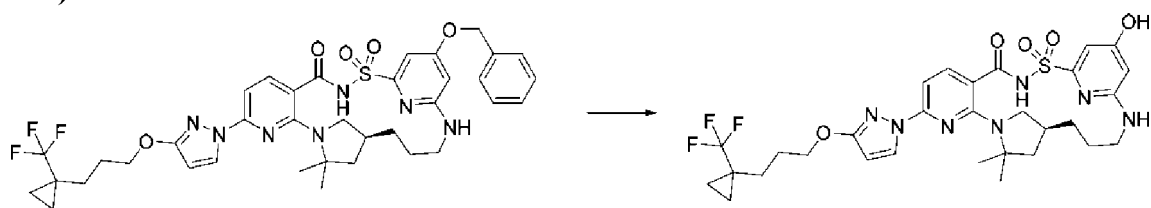
步驟3：(14*S*)-21-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0727】 以該次序向20 mL小瓶中裝入*N*-[[4-苯甲氧基-6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (115 mg，0.1272 mmol)、碳酸鉀(110 mg，0.7959 mmol)、氟化銫(39 mg，0.2567 mmol)及無水二甲亞碲(9 mL)。將小瓶用氮氣流吹掃2 min，封蓋且在160℃攪拌15 h。使反應物冷卻至環境溫度，且用乙酸乙酯(40 mL)及水(30 mL)稀釋非均質混合物並用鹽酸(1.6 mL，1.0 M，1.600 mmol)酸化。分離各層且用乙酸乙酯(20 mL)再萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。經由矽膠層析(0%至10%甲醇/二氯甲烷之梯度，經30 min)純化粗產物，得到呈白色固體之(14*S*)-21-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環

[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(54 mg, 56%)。ESI-MS m/z 計算值753.29205, 實驗值754.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.51 min (LC方法J)。

步驟4: (14*S*)-21-羥基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環
[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物265)



【0728】 在氫氣下向(14*S*)-21-(苯甲氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(40 mg, 0.05306 mmol)於無水甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈀/碳(濕鈀/碳, Degussa, 19 mg, 0.01785 mmol)。在氫氣(氣球)下於環境溫度攪拌非均質混合物2.5 h。移除氫氣氣球, 且用氫氣吹掃燒瓶, 並經矽藻土墊過濾黑色非均質反應混合物。減壓濃縮濾液, 且將殘餘物溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中, 並經Whatman 0.45μm PTFE針筒濾片過濾。使用製備型逆相HPLC-MS [由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX), (經15 min自30%至99%乙腈/水之雙梯度運行(無改質劑))]來純化樣本, 以獲得呈淺藍綠色固體之(14*S*)-21-羥基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物265) (16 mg, 45%)。¹H

NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.73 - 0.65 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ -70.92。ESI-MS m/z計算值663.24506，實驗值665.5 (M+1)⁺；滯留時間：2.13 min (LC方法B)。

實例90：製備2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1，對映異構體1) (化合物266)、2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1，對映異構體2) (化合物267)、2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對2，對映異構體1) (化合物271)及2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對2，對映異構體

(50:50 20 mM NH₃)；注入體積70 μL，100巴)，得到作為待溶離之第一對映異構體的2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1，對映異構體1) (化合物266) (15.2 mg，38%)，¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.53 (d, J = 26.0 Hz, 9H), 1.23 (d, J = 51.9 Hz, 4H), 0.85 (d, J = 28.0 Hz, 4H); ESI-MS m/z計算值632.2505，實驗值633.0 (M+1)⁺；滯留時間：3.16 min (LC方法D)；及作為待溶離之第二對映異構體的2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對1，對映異構體2) (化合物267) (15 mg，38%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.07 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.59 (d, J = 25.3 Hz, 8H), 1.35 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.92 (d, J = 27.7 Hz, 4H)。ESI-MS m/z計算值632.2505，實驗值633.0 (M+1)⁺；滯留時間：3.18 min (LC方法D)。

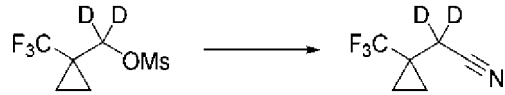
步驟2：2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-

J = 9.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.89 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.08 (q, J = 7.0, 6.0 Hz, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.55 (d, J = 27.1 Hz, 10H), 1.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 28.7 Hz, 5H) 。 ESI-MS m/z計算值632.2505 , 實驗值633.0 (M+1)⁺ ; 滯留時間 : 3.02 min (LC方法D) 。 來自SFC分離之待溶離之第二對映異構體為2-亞胺基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非對映異構體對2, 對映異構體2) (化合物272) (29.8 mg, 67%) 。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 12.7, 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.55 (d, J = 27.0 Hz, 9H), 1.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 29.2 Hz, 4H) 。 ESI-MS m/z計算值632.2505 , 實驗值633.0 (M+1)⁺ ; 滯留時間 : 3.07 min (LC方法D) 。

實例91：製備(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-3,3-二氟-丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269)

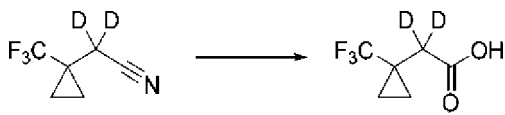
mmol)及三乙胺(10.942 g, 15.072 mL, 108.13 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(7.4318 g, 5.0215 mL, 64.877 mmol)。在室溫攪拌反應混合物16 h。用10%檸檬酸(50 mL)、飽和碳酸氫鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌反應混合物。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至70%二乙醚/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈澄清液體之[二氘-[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]甲烷磺酸酯(11.203 g, 88%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.02 - 0.81 (m, 2H)。

步驟3：2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙腈



【0733】向[二氘-[1-(三氟甲基)環丙基]甲基]甲烷磺酸酯(11.203 g, 47.823 mmol)於二甲亞砜(55 mL)中之溶液中添加氰化鈉(2.9296 g, 59.779 mmol)。在70°C攪拌反應混合物24 h。冷卻至室溫後，向反應混合物添加水(50 mL)及二乙醚(50 mL)。分離兩層。用二乙醚(2 × 70 mL)萃取水層。將經合併之有機層用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色液體之2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙腈(6.828 g, 84%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (m, 2H), 0.93 (s, 2H)。

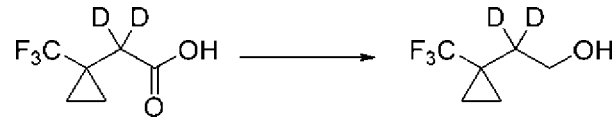
步驟4：2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸



【0734】向2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙腈(6.828 g, 40.211 mmol)於CH₃CwaterD (70 mL)中之溶液中添加氘氧化鈉(16.487 g, 40% w/w, 160.84 mmol)於氘化水(16 mL)中之溶液。在70°C攪拌反應混合物

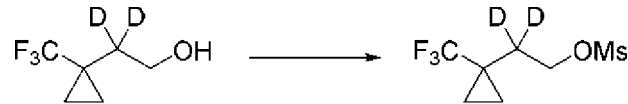
24 h。冷卻至室溫後，減壓移除CH₃CwaterD。用水(70 mL)稀釋殘餘物且用二乙醚(2 × 50 mL)洗滌。用6 N鹽酸將水層酸化成pH = 1，且接著將其用二乙醚(3 × 70 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色液體之2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(6.387 g，83%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.18 - 1.05 (m, 2H), 0.93 - 0.79 (m, 2H)。

步驟5：2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇



【0735】 在0℃向氫化鋰鋁(952.12 mg，1.0383 mL，25.086 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(3.35 g，19.297 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應混合物16 h。用二乙醚(50 mL)稀釋反應物並冷卻至0℃。依序添加水(1 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(1 mL)及水(3 mL)，且在室溫攪拌所得混合物15 min。添加無水硫酸鎂且在室溫將反應混合物再攪拌15 min。濾出固體且真空濃縮濾液，得到呈澄清液體之2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(3.154 g，84%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 2H), 1.05 - 0.78 (m, 2H), 0.78 - 0.41 (m, 2H)。

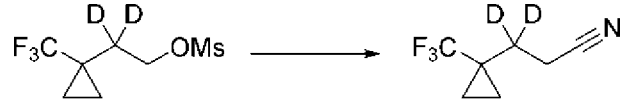
步驟6：[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲磺酸酯



【0736】 向2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(3.154 g，16.160 mmol)於二氯甲烷(32 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.9057 g，6.7572 mL，48.480 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加甲磺醯氯

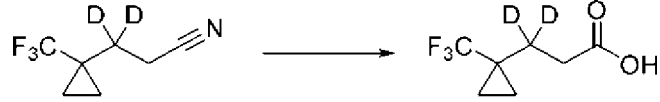
(2.2214 g, 1.5009 mL, 19.392 mmol)。在室溫攪拌反應混合物2天。將反應物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，並用10%檸檬酸水溶液(50 mL)、飽和碳酸氫鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將溶液經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至50%二乙醚/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈澄清液體之[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.28 g, 82%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (s, 2H), 3.20 - 2.87 (s, 3H), 1.15 - 0.94 (m, 2H), 0.79 - 0.59 (m, 2H)。

步驟7：3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈



【0737】向[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.28 g, 13.303 mmol)於二甲亞砜(17 mL)中之溶液中添加氰化鈉(858 mg, 16.6 mmol)。在70℃攪拌反應混合物16 h。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入至水(30 mL)中。用二乙醚(3 × 50 mL)萃取混合物。將經合併之有機層用水(2 × 30 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈澄清液體之3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.267 g, 99%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.54 (s, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.80 - 0.66 (m, 2H)。

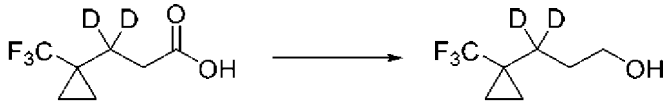
步驟8：3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸



【0738】向3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.267 g, 13.178 mmol)於乙醇(34 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2.1083 g, 52.712 mmol)於水(9 mL)中之溶液。在70℃攪拌反應混合物20 h。冷卻至室溫後，真空濃縮反應混合物，接著將其用水(30 mL)稀釋。用二乙醚(2 × 30 mL)洗滌

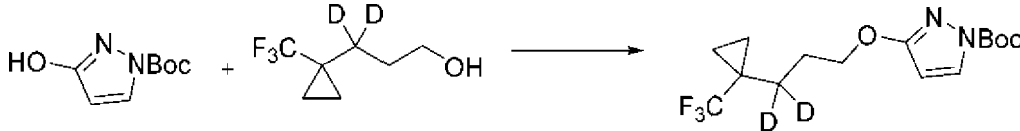
水溶液，且接著用6 N鹽酸(水溶液)將其酸化成pH = 1。用二乙醚(3 × 50 mL)萃取水溶液。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈淡黃色液體之3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(2.652 g, 92%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (s, 2H), 1.07 - 0.82 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)。

步驟9：3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇



【0739】 在0℃向氫化鋰鋁(628 mg, 14.940 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之懸浮液中逐滴添加3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(2.652 g, 12.097 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應混合物16 h。用二乙醚(20 mL)稀釋反應物並冷卻至0℃。向反應混合物依序添加水(0.63 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(0.63 mL)及水(1.9 mL)。在室溫攪拌反應混合物15 min，隨後添加硫酸鎂，且在室溫再攪拌反應物15 min。濾出白色沈澱物。減壓濃縮濾液，得到呈澄清液體之3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(1.78 g, 82%)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 1.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

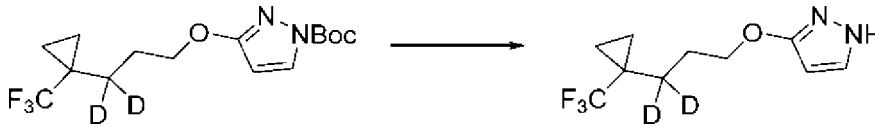
步驟10：3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0740】 向5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(910 mg, 4.940 mmol)及3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(880 mg, 5.171 mmol)

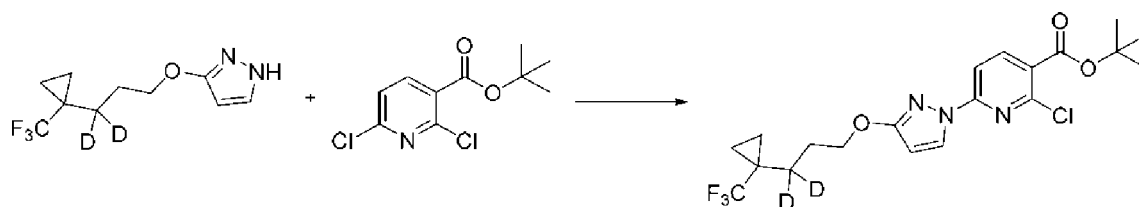
於四氫呋喃(11.25 mL)中之溶液添加三苯膦(1.36 g, 5.185 mmol)。經5 min向該混合物中緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.05 g, 5.193 mmol)。在室溫攪拌反應混合物30 min。真空移除四氫呋喃。藉由矽膠層析，使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之平緩梯度純化粗產物，提供呈無色油狀物之3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.64 - 0.50 (m, J = 1.6 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值336.163，實驗值337.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.03 min (LC方法E)。

步驟11：3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡唑



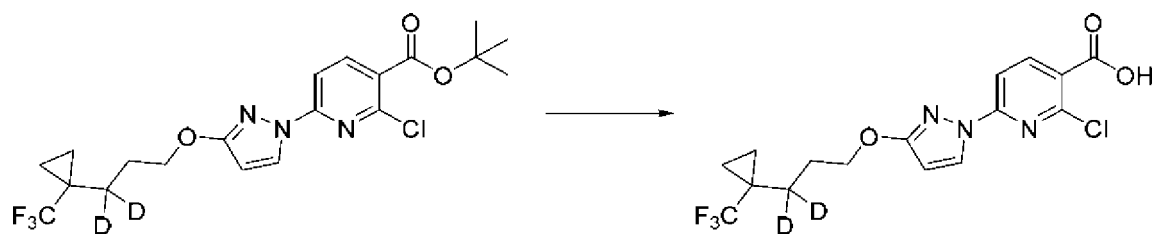
【0741】 向含有3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 3.270 mmol)之燒瓶中添加二氯甲烷(22 mL)及三氟乙酸(6.3 mL, 81.77 mmol)。30 min後，將混合物蒸乾且用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和。用乙酸乙酯萃取反應物，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供呈無色油狀物之3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡唑(762 mg, 99%)。ESI-MS m/z計算值236.11055，實驗值237.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.43 min (LC方法E)。

步驟12：2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



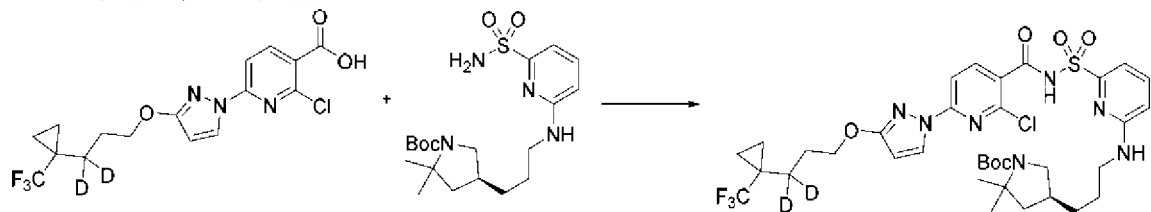
【0742】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(800 mg, 3.224 mmol)、3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡啶(762 mg, 3.226 mmol)及碳酸鉀(1.1 g, 7.959 mmol)合併於無水二甲亞碲(22.0 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(72.5 mg, 0.6463 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物18 h。用水(16 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。將形成的所得固體過濾，收集並經高真空乾燥。用乙酸乙酯稀釋剩餘濾液，並用水(3 × 20 mL)洗滌。合併有機層且用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到淡黃色油狀物，該淡黃色油狀物接著經真空乾燥，得到淺黃色固體。合併此純化固體與來自初始過濾之固體，得到2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.36 g, 94%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, J = 1.8 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值447.15054，實驗值448.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.49 min (LC方法E)。

步驟13：2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0743】 將2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.36 g, 3.037 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中。向該混合物緩慢添加三氟乙酸(5.0 mL, 64.90 mmol)且保持混合物在室溫攪拌2 h。將反應混合物減壓濃縮成固體，該固體接著於二乙醚中成漿並過濾，隨後該固體於二乙醚中再次成漿並過濾，產生固體，該固體由二氯甲烷再結晶，接著真空乾燥20 h，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.055 g, 89%)。ESI-MS m/z 計算值391.08795，實驗值392.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.35 min (LC方法E)。

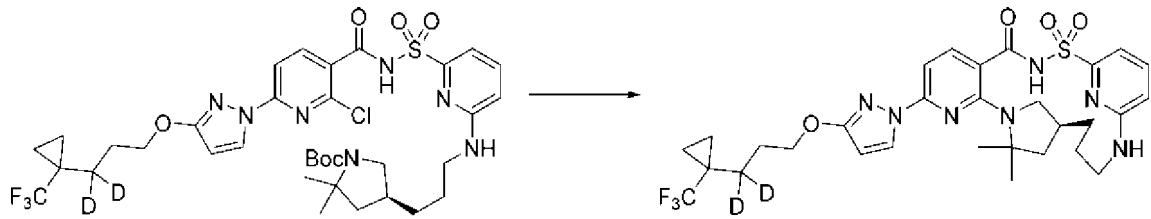
步驟14：(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0744】 將2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(250 mg, 0.6381 mmol)及新近再結晶的羰基二咪唑(120 mg, 0.7401 mmol)合併於四氫呋喃(6.0 mL)中並在室溫攪拌2 h。隨後，添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(303 mg, 0.7345 mmol)，接著添加無水1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(240 μ L, 1.605 mmol)，且在室溫攪拌反應物24 h。用

乙酸乙酯稀釋反應物，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度來純化，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (259 mg, 52%)。ESI-MS m/z 計算值785.2918，實驗值786.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.06 min (LC方法E)。

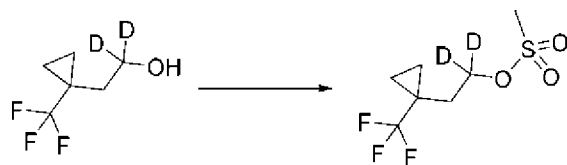
步驟15：(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-3,3-二氘-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269)



【0745】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(228 mg, 0.2900 mmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)中，且向該混合物添加三氟乙酸(900 μL, 11.68 mmol)並在室溫攪拌15 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接著添加碳酸氫鈉飽和水溶液(10 mL)。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸乾。將所得物質、碳酸鉀(205 mg, 1.483 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(9.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150°C，並攪拌16 h。冷卻至室溫，且過濾混合物，用乙酸乙酯稀釋，並用水(2 × 20 mL)洗

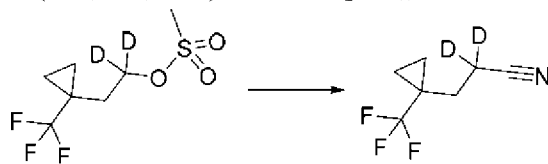
滌，隨後用鹽水洗滌。將有機層用水(1×)進一步洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度對殘餘物進行矽膠層析純化，隨後使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度對殘餘物進行第二矽膠層析管柱純化，得到呈白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-3,3-二氘-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269) (44.8 mg, 24%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 1.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.57 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), 0.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z* 計算值649.2627，實驗值650.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.27 min (LC方法E)。

實例92：製備(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270)



【0747】 向1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(3.629 g, 16.269 mmol)於二氯甲烷(36 mL)中之溶液添加三乙胺(4.9388 g, 6.8028 mL, 48.807 mmol)。將混合物冷卻至0℃。將甲磺醯氯(2.2364 g, 1.5111 mL, 19.523 mmol)逐滴添加至反應混合物。在室溫攪拌反應混合物3 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物，並用10%檸檬酸水溶液(30 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。將有機溶液經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至70%二乙醚/己烷之梯度純化粗產物，得到呈澄清液體之[1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.413 g, 90%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 3.02 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.14-0.95 (m, 2H), 0.81-0.63 (m, 2H)。

步驟3：2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈



【0748】 向[1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.413 g, 14.571 mmol)於二甲亞砜(17 mL)中之溶液中添加氰化鈉(892.62 mg, 18.214 mmol)。在70℃攪拌反應混合物16 h。冷卻至室溫後，用水(30 mL)稀釋反應混合物並用二乙醚(3 × 30 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2 × 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至50%二乙醚/戊烷之梯度純化殘餘物，得到呈澄清液體之2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.181 g, 81%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 1.92 (s, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H),

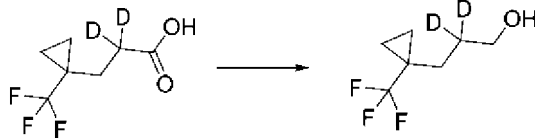
0.74 (m, 2H)。

步驟4：2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸



【0749】向2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.181 g, 11.753 mmol)於CH₃CwaterD (30 mL)中之溶液添加D₂O (4 mL)及含氘氧化鈉之D₂O (4.8191 g, 40% w/w, 47.012 mmol)。在70℃攪拌反應混合物20 h。減壓移除CH₃CwaterD。用D₂O (20 mL)稀釋所得溶液並用二乙醚(2 × 20 mL)洗滌。接著用6 N鹽酸將水溶液酸化成pH = 1，且接著將其用二乙醚(3 × 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈琥珀色液體之2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(1.945 g, 89%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 1.89 (s, 2H), 1.10- 0.88 (m, 2H), 0.75 - 0.52 (m, 2H)。

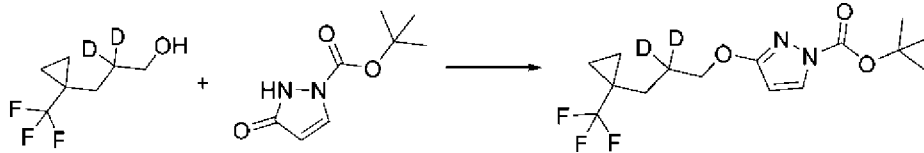
步驟5：2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇



【0750】在0℃向氫化鋰鋁(521.15 mg, 0.5683 mL, 13.731 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(1.945 g, 10.562 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應混合物16 h。將反應物用二乙醚(30 mL)稀釋，且在0℃用水(0.53 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(0.53 mL)及水(1.59 mL)淬滅。在室溫攪拌反應混合物30 min，且接著添加無水硫酸鎂並再攪拌15 min。濾出固體且真空濃縮濾液，得到呈澄清液體之2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(1.423 g, 75%)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.44 (t, J =

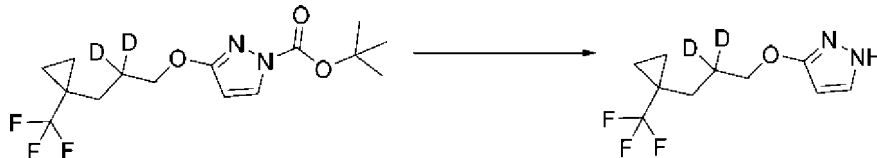
5.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 0.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.69 (s, 2H)。

步驟6：3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0751】 向5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(775 mg, 4.208 mmol)及2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(750 mg, 4.407 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液添加三苯膦(1.156 g, 4.407 mmol)。經10 min向該混合物中緩慢逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(870 μ L, 4.419 mmol)。在室溫攪拌反應混合物30 min, 隨後在50 $^{\circ}$ C攪拌30 min。移除四氫呋喃且藉由矽膠層析, 使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之平緩梯度純化殘餘物, 提供呈無色油狀物之3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.998 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.62 - 0.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值336.163, 實驗值337.2 (M+1) $^{+}$; 滯留時間: 1.96 min (LC方法B)。

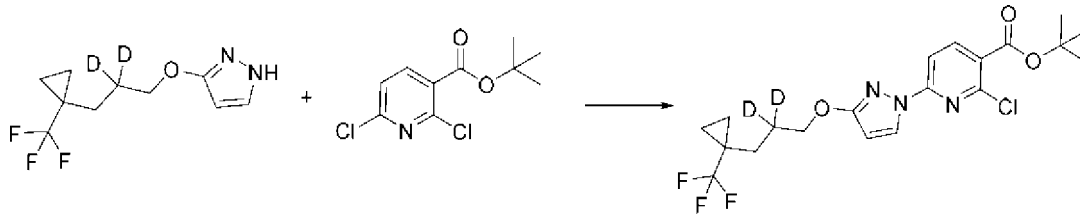
步驟7：3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡啶



【0752】 向含有3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-甲酸第三丁酯(998 mg, 2.967 mmol)之圓底燒瓶中添加二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(5.7 mL, 73.98 mmol)。5 min後, 將反應物蒸乾且用碳酸氫

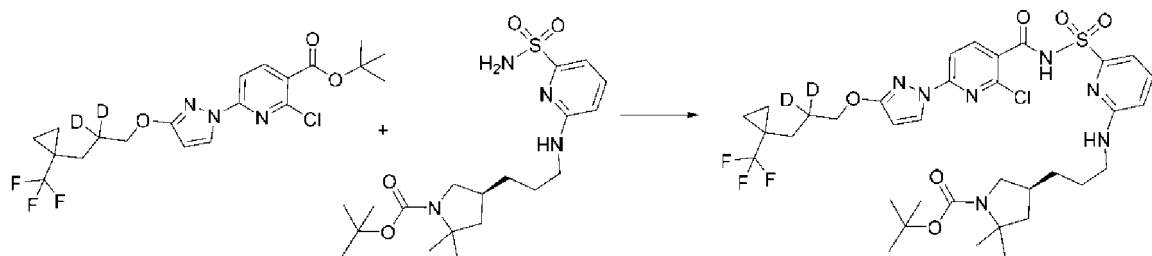
鈉飽和溶液中中和。用乙酸乙酯萃取反應物，將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，以提供呈無色油狀物之3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡啶(700 mg, 100%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值236.11055，實驗值237.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.41 min (LC方法B)。

步驟8：2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0753】 在室溫將3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1H-吡啶(700 mg, 2.963 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(742 mg, 2.991 mmol)、碳酸鉀(501 mg, 3.625 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(71 mg, 0.6330 mmol)於二甲亞碸(5 mL)中之混合物攪拌15 h。用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析，用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之梯度純化所得殘餘物，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(472 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.63 - 0.57 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值447.15054，實驗值448.23 (M+1)⁺；滯留時間：0.95 min (LC方法A)。

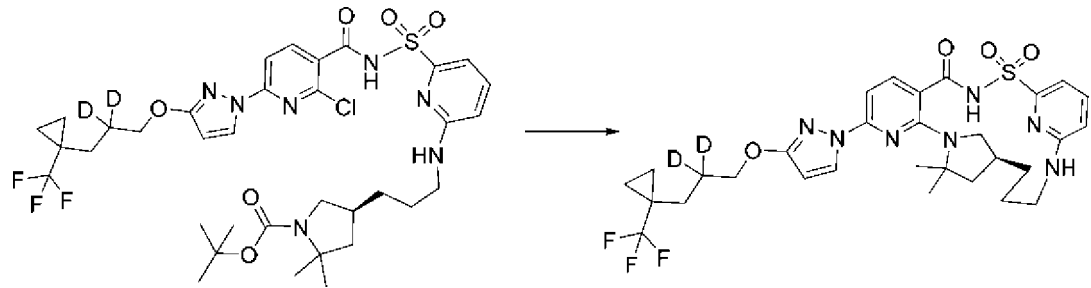
步驟9：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0754】 在室溫將2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(250 mg，0.5582 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)及三氟乙酸(500 μ L，6.490 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後移除溶劑且真空乾燥殘餘物。將所得殘餘物溶解於四氫呋喃(2 mL)中，且添加羰基二咪唑(102 mg，0.6291mmol)，並在室溫攪拌混合物2 h。隨後，添加(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(255 mg，0.6181 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(130 μ L，0.8693 mmol)並攪拌反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用少量1:1氯化銨飽和水溶液/鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(172 mg，39%)。ESI-MS m/z 計算值785.2918，實驗值786.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.93 min (LC方法A)。

步驟10：(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環

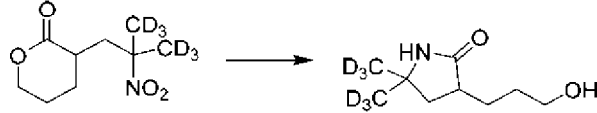
[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270)



【0755】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(172 mg, 0.2162 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)及三氟乙酸(400 μ L, 5.227 mmol)中之溶液攪拌4 h。隨後移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌混合物，且收集有機層，並真空移除溶劑。將所得殘餘物溶解於二甲亞碸(8 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化鈾(101 mg, 0.6649 mmol)及碳酸鉀(96 mg, 0.6946 mmol)，且在150°C加熱反應混合物16 h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(0.05%鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270) (62.4 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.87 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.33

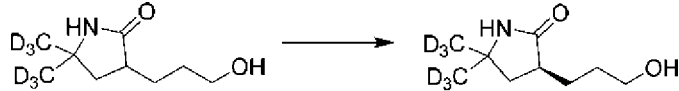
(23.4 g, 246.2 mmol)與3-亞甲基-四氫吡喃-2-酮(23.0 g, 205.2 mmol)之混合物。反應物係放熱的：在初始熱析出消散後，於80℃油浴中加熱混合物18 h，隨後冷卻至室溫，並用1 M鹽酸(100 mL)及二氯甲烷(500 mL)稀釋。分離各相。丟棄水相，且將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，以獲得呈黃色油狀物之3-[3,3,3-三氘-2-硝基-2-(三氘甲基)丙基]四氫吡喃-2-酮(41.8 g, 98%)。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值207.22，實驗值208.10 ($M+1$)⁺；滯留時間：3.29 min (LC方法Q)。

步驟2：3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮



【0757】將雷尼鎳(5 g, 85 mmol)於水(10 mL)中之漿料添加至3-[3,3,3-三氘-2-硝基-2-(三氘甲基)丙基]四氫吡喃-2-酮(41.8 g, 201.8 mmol)於乙醇(600 mL)中之溶液。在60 PSI H₂下在80℃將所得漿料氫化22 h，冷卻至室溫，經矽藻土過濾，並接著真空濃縮，以獲得橙色油狀物。藉由矽膠層析(0%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)來純化橙色油狀物，以獲得呈灰白色固體之純3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮(7 g, 20%)。 ¹H NMR (250 MHz, 二甲亞碸-d₆) δ 7.62 (s, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.17 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值177.20，實驗值178.00 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.91 min (LC方法Q)。

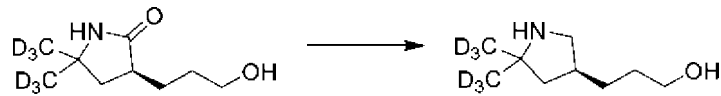
步驟3：(3S)-3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮



【0758】藉由SFC層析，使用ChiralPak IA (250 × 21.2 mm管柱，

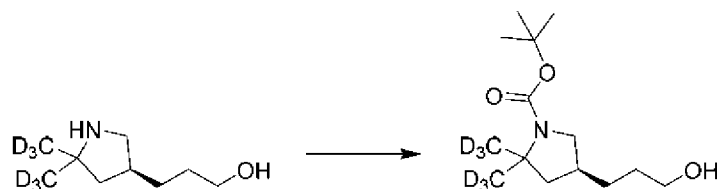
5 μ m粒徑)以及10%甲醇(無改質劑)/90%二氧化碳移動相(70 mL/min，經7.0 min)對外消旋3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮(6.78 g)進行對掌性分離(注入體積=500 μ L的32 mg/mL於甲醇中之溶液)，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈灰白色固體之(3*S*)-3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮(2.4 g，70.7%)。ESI-MS m/z 計算值177.20，實驗值178.00 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.91 min (LC方法B)。

步驟4：3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙-1-醇



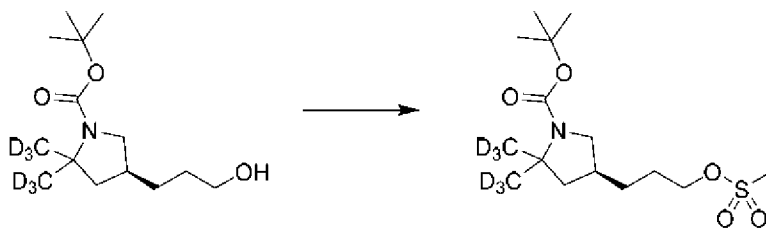
【0759】在氮氣氛圍下於室溫經20 min向氫化鋰鋁(1.37 g，35.16 mmol) (2個丸粒)於四氫呋喃(22 mL)中之懸浮液中逐份添加固體(3*S*)-3-(3-羥丙基)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-2-酮(2.4 g，13.54 mmol)。在添加期間維持內部溫度低於32℃。隨後將反應物加熱以在氮氣氛圍下回流並攪拌。19 h後，反應物變得濃稠且不再攪拌。將反應物冷卻至室溫。向混合物添加四氫呋喃(10 mL)及甲基第三丁基醚(10 mL)，隨後逐滴添加飽和硫酸鈉(水溶液)，直至不再形成氣泡為止。將另外10 mL硫酸鈉飽和溶液添加至渾濁溶液。經由矽藻土過濾混合物，並用甲基第三丁基醚洗滌。濃縮濾液，以提供呈澄清油狀物之3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙-1-醇(1.85 g，83%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 6.2 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.03 (hept, J = 7.7 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 5H), 1.01 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H)。

步驟5：(4*S*)-4-(3-羥丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0760】 向3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙-1-醇(1.85 g, 11.33 mmol) (1.85 g)於甲基第三丁基醚(11.5 mL)中之溶液添加甲酸第三丁氧基羰基第三丁酯(2.60 g, 11.91 mmol)。在氮氣氛圍下於室溫攪拌反應物。17 h後，用水稀釋反應物並萃取。用甲基第三丁基醚再次萃取水層。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供澄清油狀物(2.94 g)。藉由急驟層析(矽石，30%乙酸乙酯/己烷)純化澄清油狀物，以提供呈澄清油狀物之(4*S*)-4-(3-羥丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.41 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 4.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (q, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 1H), 1.48 - 1.24 (m, 14H)。

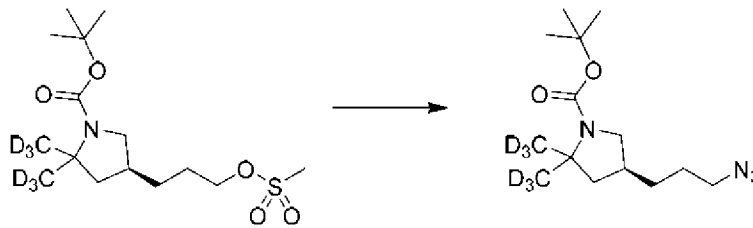
步驟6：(4*S*)-4-(3-甲基磺醯基氧基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0761】 於冰水浴中經5 min向(4*S*)-4-(3-羥丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.41 g, 9.149 mmol)於甲基第三丁基醚(15 mL)中之溶液添加三乙胺(1.111 g, 1.530 mL, 10.98 mmol)，隨後添加甲磺醯氯(781 μL, 10.09 mmol)。緊接著形成白色沈澱物。使反應混合物達到室溫。隨後將反應混合物用甲基第三丁基醚稀釋，過濾，用水洗滌，經硫

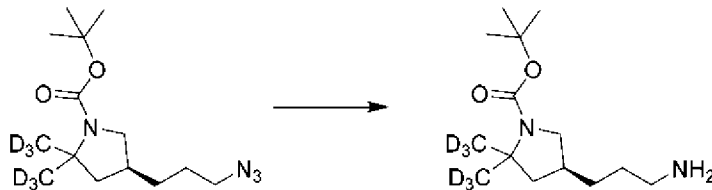
酸鈉乾燥，過濾並濃縮。靜置隔夜後，固化(4*S*)-4-(3-甲基磺醯基氧基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.64 g，81%)，以變成白色固體。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.47 - 1.26 (m, 12H)。

步驟7：(4*S*)-4-(3-疊氮基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0762】 在室溫向(4*S*)-4-(3-甲基磺醯基氧基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.64 g，7.576 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(26 mL)中之溶液添加疊氮化鈉(1.07 g，16.46 mmol)。將反應物加熱至50℃並在氮氣氛圍下攪拌。將反應物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(200 mL)萃取，並用水(50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。添加庚烷並濃縮，以移除任何盈餘*N,N*-二甲基甲醯胺，得到(4*S*)-4-(3-疊氮基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.77 g，80.2%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 3.55 (dt, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.32 (t, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 1H), 1.88 (td, *J* = 14.0, 13.5, 6.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.28 (m, 14H)。

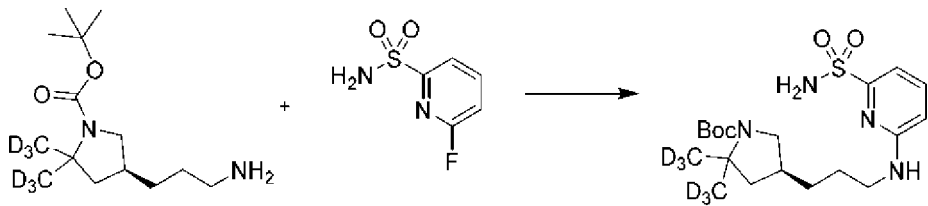
步驟8：(4*S*)-4-(3-胺基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0763】 向(4*S*)-4-(3-疊氮基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸

第三丁酯(1.77 g, 6.137 mmol)於乙酸乙酯(330.8 mL)中之溶液添加氧化鉑(50.68 mg, 0.2232 mmol)。使用Buchiglasuster氫化設備氫化反應混合物。用氫氣真空吹掃混合物三次，隨後用氫氣(0.4 L)真空吹掃三次。在氫氣氛圍下在25°C以約2.18巴氫氣壓力以930 rpm攪拌反應物18 h。消耗337 mL氫氣。經矽藻土過濾反應混合物且用水(25 mL)洗滌。將有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以提供呈深色油狀物之(4S)-4-(3-胺基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.66 g, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 3.53 (dt, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 1H), 1.86 (td, J = 15.8, 14.2, 6.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.21 (m, 16H)。

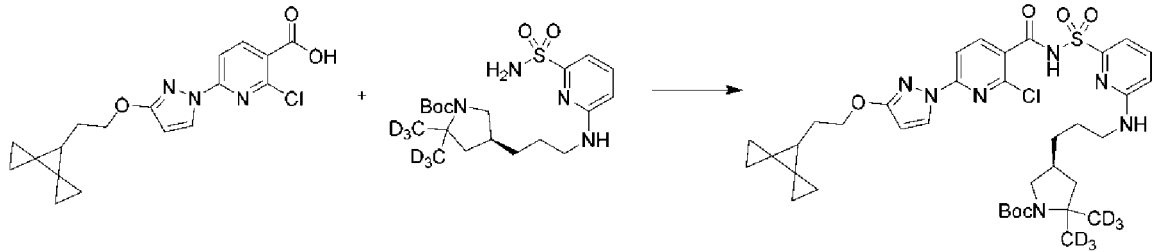
步驟9：(4S)-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0764】 向(4S)-4-(3-胺基丙基)-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.61 g, 6.135 mmol)於二甲亞砜(30 mL)中之溶液添加二異丙基乙胺(1.28 mL, 7.349 mmol)，隨後添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(1.31 g, 7.436 mmol)。將反應物置於氫氣氛圍下且在85°C攪拌18 h。用甲基第三丁基醚(50 mL)稀釋反應混合物並用水(20 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中並藉由矽膠層析(60%乙酸乙酯/己烷)來純化。為合併含有該產物之溶離份，藉由矽膠層析(0%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度)完成第二純化，以提供呈白色黏性固體之(4S)-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。

啉-1-甲酸第三丁酯(1.72 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.51 (t, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.27 (m, 14H)。

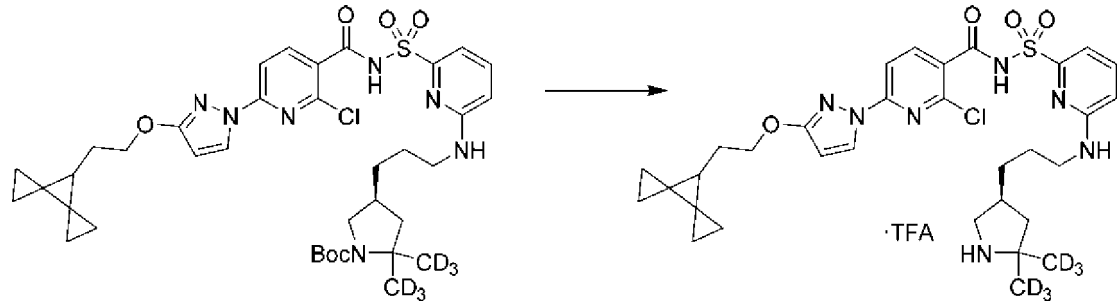
步驟10：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0765】 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(250 mg, 0.6892 mmol)於四氫呋喃(2.058 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(134 mg, 0.8264 mmol)。在室溫攪拌反應物30 min。添加羰基二咪唑(11.8 mg, 0.07277 mmol)且將其再攪拌30 min。逐滴添加(4*S*)-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(307 mg, 0.7334 mmol)於四氫呋喃(420 μL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(310 μL, 2.073 mmol)。在氮氣下於室溫繼續攪拌反應物。18 h後，添加水(8.2 mL)、乙酸乙酯(25 mL)及鹽酸(710 μL, 6 M, 4.260 mmol)，使水層中pH = 3。將反應混合物用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經由急驟層析(50%乙酸乙酯/己烷)執行純化，以提供(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲

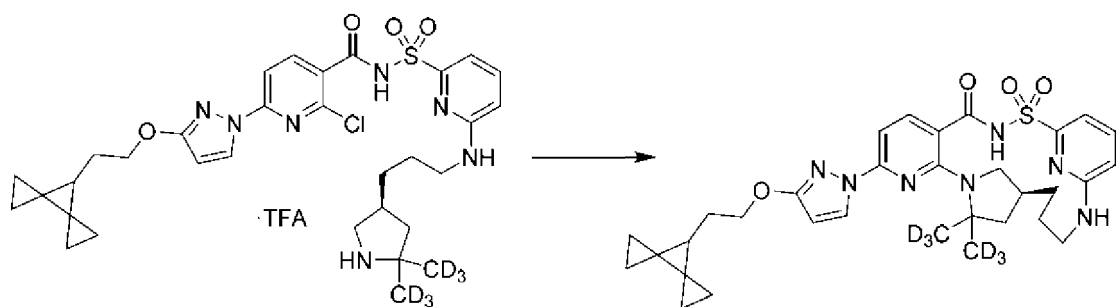
基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(308 mg，59%)。ESI-MS m/z 計算值759.35，實驗值760.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.20 min (LC方法G)。

步驟11：*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0766】 向(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(308 mg，0.3565 mmol)於二氯甲烷(1.26 mL)及甲苯(624 μ L)中之溶液添加三氟乙酸(411 μ L，5.335 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物2.5 h。將反應混合物濃縮，用甲苯(4.989 mL)稀釋，並於45℃濃縮，得到*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)(276 mg，100%)。ESI-MS m/z 計算值659.2928，實驗值660.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.11 min (LC方法G)。

步驟12：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二(三氘)甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物274)



【0767】 向*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氬甲基)吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (356 mg , 0.4598 mmol)於NMP (8.6 mL)中之溶液添加碳酸鉀(322 mg , 2.330 mmol)。用氮氣吹掃混合物3次，且在150℃加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且添加至水(18 mL)。小心地用鹽酸(5 mL , 1 M , 5.000 mmol)酸化混合物，得到多泡漿料。藉由過濾，使用中孔玻璃料收集固體。濾液不含產物且被丟棄。將濕濾餅溶解於乙酸乙酯(21 mL)中並用10 mL鹽水洗滌。分離水相，且將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到淡黃色油狀物。用乙腈稀釋粗產物，且進行30 g逆相C₁₈管柱層析，用60%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到呈奶黃色泡沫之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-12,12-二(三氬)甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1.11,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物 274) (135 mg , 47%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 6.81 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 4.08 - 3.81 (m, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 50.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.72 (m, 4H), 0.72 - 0.56 (m, 2H), 0.56 - 0.33 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計

在室溫攪拌1 h。將反應物蒸乾。添加飽和碳酸氫鈉及鹽水，並用乙酸乙酯萃取反應物。蒸發有機層以提供產物，然而，在用乙酸乙酯萃取2次以上之後在水層中仍有大量產物。因此，將水層蒸乾，且將無水丙酮添加至固體並過濾。蒸發丙酮溶質並與有機層合併，以提供2-氯-*N*-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-5-甲基-吡啶-4-基]磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺及2-氯-*N*-[1-3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-3-甲基-吡啶-4-基]磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(不可分離的區位異構體之2:1混合物) (920 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值645.2112，實驗值646.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.45 min (LC方法B)。

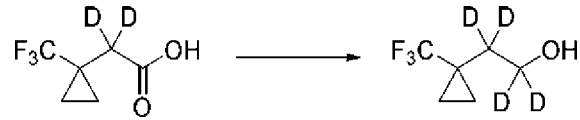
步驟4：20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋滯轉異構體1) (化合物280)、12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物281)及20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋滯轉異構體2) (化合物282)

3H), 1.89 - 1.70 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H)。ESI-MS m/z 計算值609.2345，實驗值610.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：3.01 min (LC方法D)。待溶離之第二滯轉異構體/區位異構體為12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物281) (73 mg, 17%)。ESI-MS m/z 計算值609.2345，實驗值610.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：3.07 min (LC方法D)。待溶離之第三滯轉異構體/區位異構體為20,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋滯轉異構體2) (化合物282) (19 mg, 4%)。ESI-MS m/z 計算值609.2345，實驗值610.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：3.14 min (LC方法D)。

實例95：製備(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1) (化合物284)及(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物283)

基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(3.24 g, 8.383 mmol)進行對掌性分離(注入體積=70 μ L 22 mg/mL於乙腈/甲醇(90:10)中之溶液),得到作為待溶離之第一非對映異構體的呈白色固體之(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體1)(化合物284)(6.8 mg, 49%); ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.72 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 14.9, 4.0 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 2H), 0.90 - 0.70 (m, 2H); ESI-MS m/z 計算值 663.24506, 實驗值 664.4 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 1.9 min (LC方法E)。及作為待溶離之第二非對映異構體的呈白色固體之(14*S*)-8-(3-{2-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2)(化合物283)(7.62 mg, 54%); ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.52 (s, 1H),

步驟1：1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇



【0773】 在0℃向氘化鋰鋁(1.0872 g, 27.204 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(4 g, 20.926 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應混合物16 h。將反應物用二乙醚(50 mL)稀釋且冷卻至0℃，並接著依序用水(1.1 mL)、15%氫氧化鈉(水溶液，1.1 mL)及水(3.3 mL)將其淬滅。在室溫攪拌反應物30 min，並接著將其經矽藻土墊過濾且經無水硫酸鎂乾燥。過濾且減壓濃縮濾液，得到呈澄清液體之1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(3.288 g, 92%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 1H), 1.03 - 0.89 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

步驟2：[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯



【0774】 在0℃向1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(3.288 g, 19.334 mmol)及三乙胺(5.8692 g, 8.0843 mL, 58.002 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(2.6577 g, 1.7957 mL, 23.201 mmol)。在室溫攪拌反應混合物1 h，且接著將其用二氯甲烷(50 mL)及10%檸檬酸(50 mL)稀釋。分離兩層，且用飽和碳酸氫鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層。經無水硫酸鈉乾燥有機溶液並真空濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至70%二乙醚/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈澄清液體之[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.982 g, 83%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.71

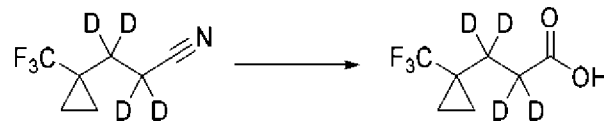
(m, 2H)。

步驟3：2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈



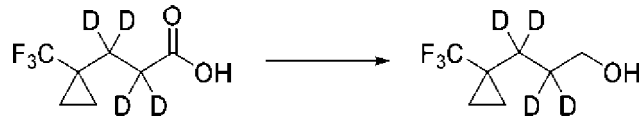
【0775】 向[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.982 g, 16.013 mmol)於二甲亞砜(20 mL)中之溶液中添加氰化鈉(980.93 mg, 20.016 mmol)。在70℃攪拌反應混合物2天。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入至水(50 mL)中。用二乙醚(3 × 50 mL)萃取水溶液。將經合併之有機層用水(2 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀物之2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.769 g, 96%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H)。

步驟4：2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸



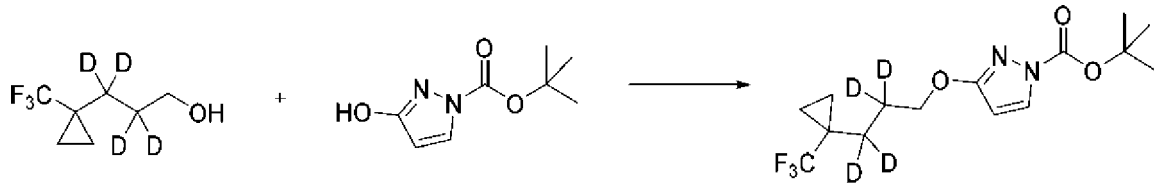
【0776】 向2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙腈(2.769 g, 15.405 mmol)於CH₃CwaterD (30 mL)中之溶液中添加氘氧化鈉(6.3166 g, 40% w/w, 61.620 mmol)及氧化氘(6 mL)。在70℃攪拌反應混合物16 h。將反應混合物冷卻至室溫，且真空濃縮。用水(50 mL)稀釋水溶液且用二乙醚(2 × 50 mL)洗滌。隨後將水相酸化至pH約為1，並用二乙醚(3 × 50 mL)萃取。將此等經合併之醚層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色液體之2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(2.737 g, 91%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.08 - 0.83 (m, 2H), 0.72 - 0.49 (m, 2H)。

步驟5：2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇



【0777】 在0℃向氫化鋰鋁(689.14 mg，0.7515 mL，18.157 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸(2.737 g，13.967 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應物16 h。用二乙醚(20 mL)稀釋反應混合物並冷卻至0℃。依序添加水(0.7 mL)、15%氫氧化鈉(水溶液) (0.7 mL)及水(2.1 mL)。在室溫攪拌反應混合物30 min並經矽藻土墊過濾。將濾液經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈澄清液體之2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(2.04 g，84%)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 2H), 0.68 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 2H)。

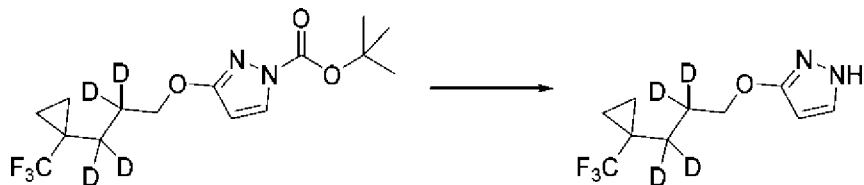
步驟6：3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



【0778】 向5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁酯(2.08 g，11.29 mmol)及2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙-1-醇(2.04 g，11.85 mmol)於四氫呋喃(26 mL)中之溶液添加三苯膦(3.108 g，11.85 mmol)。經10 min向該混合物緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.396 g，11.85 mmol) (注意到放熱)。在室溫攪拌反應混合物2 h。真空移除四氫呋喃。向該粗反應混合物添加甲苯(16.64 mL)且攪拌混合物隔夜。真空濃縮溶

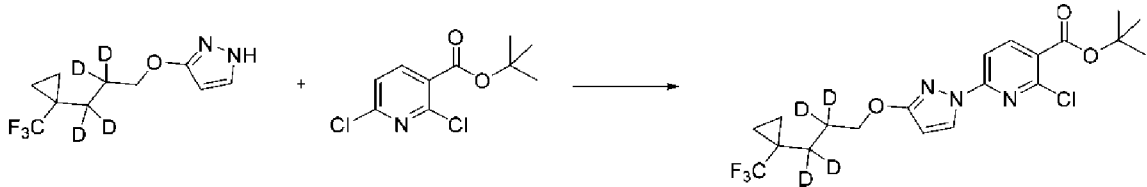
液。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化粗產物，得到呈澄清漿液之3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.43 g，64%)。ESI-MS m/z 計算值338.17554，實驗值339.0 (M+1)⁺；滯留時間：0.75 min (LC方法A)。

步驟7：3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1*H*-吡唑



【0779】 將3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(2.43 g，7.182 mmol)溶解於二氯甲烷(24.3 mL)及三氟乙酸(8.297 mL，107.7 mmol)中，並在室溫攪拌反應物120 min。蒸發反應物，且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和溶液之間。用乙酸乙酯再萃取含水部分兩次，接著合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀物之3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1*H*-吡唑(1.711 g，100%)。ESI-MS m/z 計算值238.12311，實驗值239.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.54 min (LC方法A)。

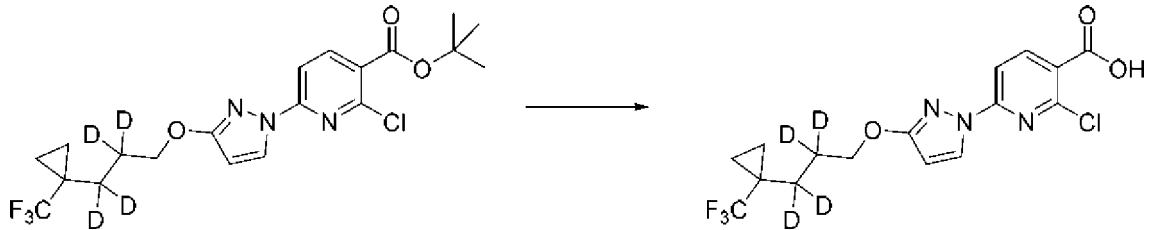
步驟8：2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0780】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(1.782 g，7.182 mmol)、3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]-1*H*-吡唑(1.711 g，7.182 mmol)及碳酸鉀(1.192 g，8.625 mmol)合併於無水二甲亞碲(34.22 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(161.3 mg，1.438 mmol)且在氮氣下

於室溫攪拌混合物16 h。用水(65.81 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。過濾所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混合物且蒸發濾液，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(2.58 g，80%)。ESI-MS m/z 計算值449.16312，實驗值450.0 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

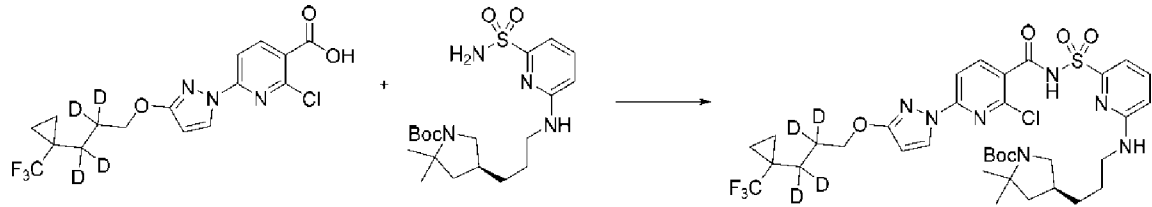
步驟9：2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0781】 將2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(2.58 g，5.735 mmol)溶解於二氯甲烷(25.8 mL)及三氟乙酸(6.627 mL，86.02 mmol)中且在室溫攪拌反應物16 h。添加三氟乙酸(2.209 mL，28.67 mmol)且繼續攪拌30 min。蒸發反應物，且向所得固體添加醚，並接著減壓移除醚。將其重複兩次以上，產生白色固體，該白色固體係自二氯甲烷再結晶，得到呈固體之純產物(作物1)。濾液中仍有產物，該濾液經蒸發，得到灰白色固體，該灰白色固體係溶解於乙酸乙酯中，並用5N氫氧化鈉(2×)洗滌，接著用1N鹽酸(1×)洗滌，隨後乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體，該白色固體係藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度純化，產生不良分離。將含有產物之溶離份合併，濃縮，過濾且使用逆相HPLC-MS方法，用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑)

(pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自20%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μ L且管柱溫度=25 $^{\circ}$ C)純化，得到純產物，該純產物與原始結晶之固體物質合併，得到呈白色固體之2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.75 g，78%)。ESI-MS m/z 計算值393.10052，實驗值394.0 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：0.72 min (LC方法A)。

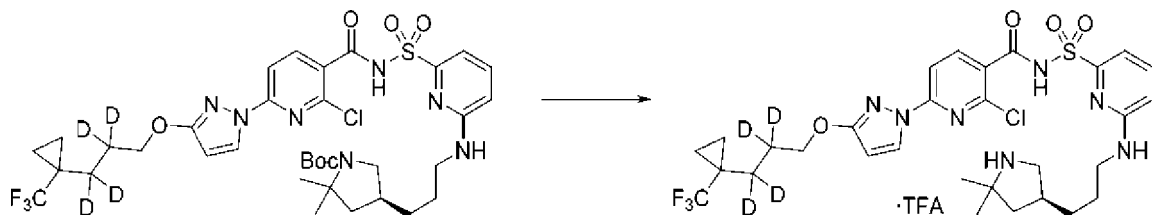
步驟10：(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0782】 向2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1 g，2.539 mmol)於四氫呋喃(6.832 mL)中之溶液添加羧基二咪唑(514.7 mg，3.174 mmol) (由四氫呋喃再結晶)，且在室溫攪拌混合物3 h，隨後以於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.047 g，2.538 mmol)，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.192 mL，7.971 mmol)，並在室溫攪拌所得混合物6 h。用水及乙酸乙酯稀釋反應物，接著添加鹽酸(1.418 mL，12 M，17.02 mmol)，隨後使水層pH = 1。分離各層，且將有機層用水(1 $\times$)及鹽水(1 $\times$)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮成白色泡沫，對該白色泡沫進行275g C₁₈逆相管柱純化，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到呈白色固體之(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]

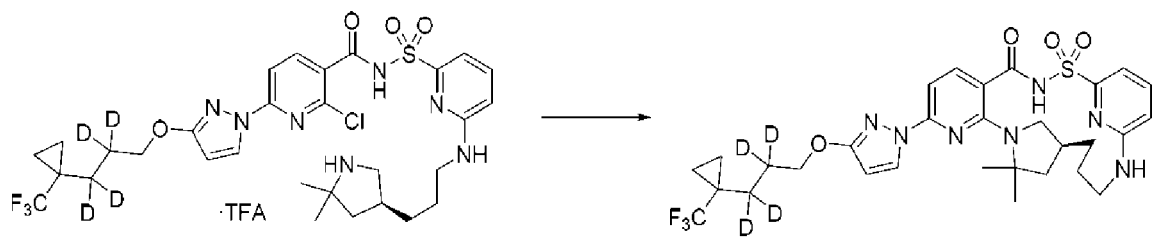
吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.261 g, 63%)。ESI-MS m/z 計算值787.3044, 實驗值788.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.89 min (LC方法A)。

步驟11: 2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2,2,3,3-四氫-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



【0783】 將(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氫-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.409 g, 1.787 mmol)溶解於二氯甲烷(6.147 mL)中, 且向該混合物添加三氟乙酸(5.509 mL, 71.51 mmol), 並在室溫攪拌混合物90 min。將混合物減壓濃縮至乾燥, 添加50 mL甲苯, 且藉由旋轉蒸發(45°C水浴)移除。再次添加50 mL甲苯, 且藉由旋轉蒸發(45°C水浴)移除, 接著真空乾燥, 得到呈白色固體之2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2,2,3,3-四氫-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (1.434 g, 100%)。ESI-MS m/z 計算值687.25195, 實驗值688.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.62 min (LC方法A)。

步驟12: (14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,2,3,3-四氫-丙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物287)



【0784】 向2-氯-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-二甲基吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2,2,3,3-四氟-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (1.434 g, 1.788 mmol)於NMP (86.04 mL)中之溶液添加碳酸鉀(1.73 g, 12.52 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min。隨後在155℃加熱混合物18 h。將反應混合物冷卻至室溫且添加至水(約200 mL)，得到灰白色固體。小心地用鹽酸(2.235 mL, 12 M, 26.82 mmol)酸化混合物，得到多泡漿料。藉由過濾收集固體並用水洗滌。丟棄濾液。將濕濾餅溶解於乙酸乙酯中，並經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到淡黃色油狀物，對該淡黃色油狀物進行275g逆相C₁₈管柱層析，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到呈白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]-2,2,3,3-四氟-丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2,2,6,6-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹.14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物87) (845.2 mg, 73%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.86 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.57 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.75 (s, 2H)。

二咪唑(86 mg, 0.5070 mmol)且於環境溫度攪拌混合物90 min。向此溶液中添加含(4*S*)-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(140 mg, 0.3345 mmol)之四氫呋喃(1 mL), 隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(135 μ L, 0.9027 mmol), 且在環境溫度攪拌混合物16 h。用水(5 mL)稀釋反應物, 且用鹽酸(1.7 mL, 1 M, 1.700 mmol)緩慢酸化混合物。用乙酸乙酯(10 mL)萃取混合物並分離有機相。真空濃縮有機相。對粗產物進行30公克逆相管柱層析, 用50%至100%乙腈/水溶離, 得到(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 76%)。ESI-MS m/z 計算值789.31696, 實驗值790.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 3.47 min (LC方法D)。

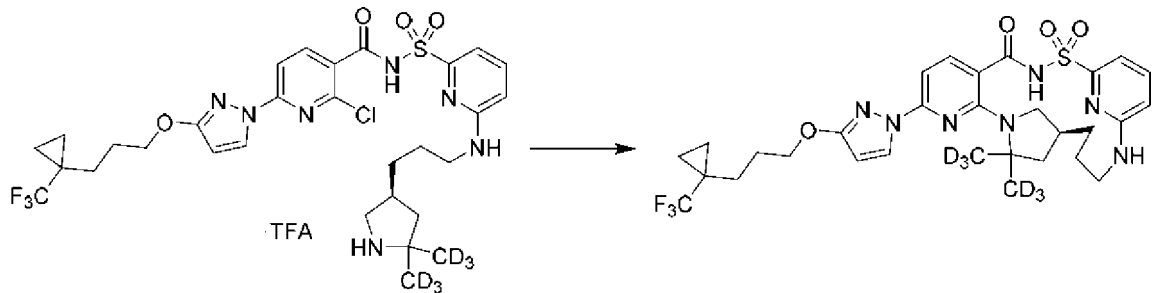
步驟2: *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽)



【0787】 向含(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-雙(三氘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.2531 mmol)之二氯甲烷(3 mL)及甲苯(1 mL)添加三氟乙酸(200 μ L, 2.596 mmol)。在環境溫度攪拌混合物18 h。真空移除溶劑, 且用10 mL甲苯處理殘餘物並真空濃縮, 得到*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啉-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-

氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (204 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值689.2645, 實驗值690.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.23 min (LC方法D)。

步驟3: (14*S*)-12,12-二(三氘)甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物292)

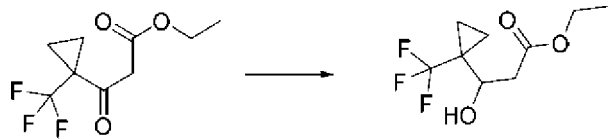


【0788】 向*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-雙(三氘甲基)吡咯啶-3-基]丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(三氟乙酸鹽) (200 mg, 0.2487 mmol)於NMP (6 mL)中之溶液添加碳酸鉀(180 mg, 1.302 mmol)。用氮氣吹掃混合物5 min, 且隨後在135°C加熱22 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 且用水(10 mL)稀釋。小心地用鹽酸(500 μL, 6 M, 3.000 mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(15 mL)萃取漿料, 並用鹽水洗滌有機相。真空濃縮有機相。對粗產物進行30g逆相管柱層析, 用50%至100%乙腈/水之梯度溶離, 得到泡沫, 該泡沫係在45°C之真空烘箱中乾燥48 h, 得到(14*S*)-12,12-二(三氘)甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物292) (45.2 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H),

1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (q, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 1.08 (ddd, J = 8.9, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 1H), 0.84 (ddd, J = 8.8, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 0.73 (ddd, J = 8.0, 4.8, 3.3 Hz, 1H), 0.63 (ddd, J = 8.7, 5.2, 3.6 Hz, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.52 (dt, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H); ESI-MS m/z計算值633.2733, 實驗值634.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.95 min (LC方法B) 及作為待溶離之第二非對映異構體的呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羥基乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物293) (17.3 mg, 60%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 9.2, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 3H), 1.51 (d, J = 2.2

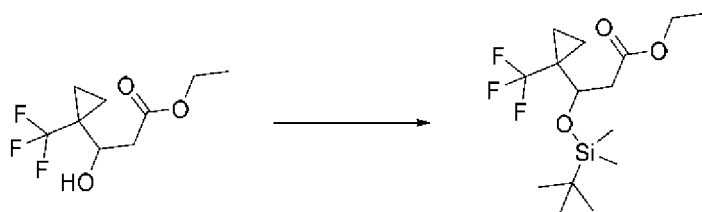
mmol)於乙腈(200 mL)中之懸浮液添加三乙胺(21.014 g, 28.945 mL, 207.67 mmol)及二氯鎂(15.448 g, 162.25 mmol)。在室溫攪拌混合物2 h。將羰基二咪唑(12.628 g, 77.878 mmol)及1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(10 g, 64.898 mmol)於乙腈(40 mL)中之混合物添加至該混合物，且攪拌經合併之混合物隔夜。將混合物用乙酸乙酯(250 mL)稀釋，並在經硫酸鈉乾燥之前用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，接著過濾。在真空濃縮濾液之後，使用矽膠層析，用30%己烷-乙酸乙酯溶離來純化有機殘餘物，得到3-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.875 g, 25%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (qd, J = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 3H), 1.24 (td, J = 7.1, 0.6 Hz, 4H)。

步驟2：3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯



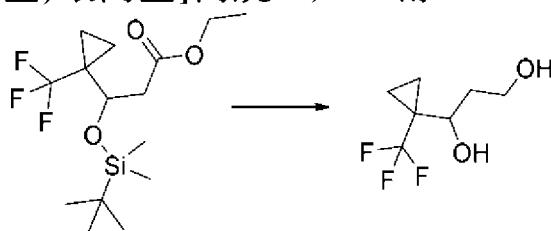
【0791】在-78℃向3-側氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.513 g, 15.671 mmol)於EtOH (35.130 mL)中之溶液添加NaBH₄(652.16 mg, 0.6901 mL, 17.238 mmol)。在用1 M鹽酸水溶液(35 mL)淬滅之前，在0℃攪拌混合物。用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取有機層，之後用鹽水(100 mL)洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾混合物且真空濃縮濾液，得到3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.31 g, 63%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.70 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 4H)。

步驟3：3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯



【0792】 在0℃向3-羟基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.19 g, 14.103 mmol)於二氯甲烷(63.800 mL)中之溶液添加2,6-二甲基吡啶(3.1734 g, 3.4300 mL, 29.616 mmol)及第三丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸酯(5.5918 g, 4.8624 mL, 21.154 mmol)。在室溫攪拌反應物3 h。用二乙醚(60 mL)稀釋溶液，並用1 M鹽酸(60 mL)、飽和碳酸氫鈉(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈澄清液體之3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.51 g, 72%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (ddd, J = 8.5, 3.9, 1.1 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 3H), 0.89 - 0.87 (m, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 6H), 0.11 - 0.05 (m, 4H), 0.04 - 0.01 (m, 6H)。

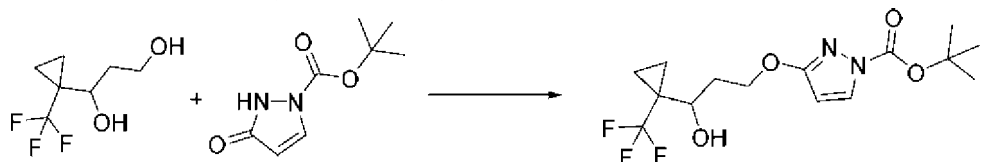
步驟4：1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙烷-1,3-二醇



【0793】 在0℃向3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙酸乙酯(3.51 g, 10.310 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液添加氫化鋰鋁(469.57 mg, 0.5121 mL, 12.372 mmol)。在0℃攪拌反應物1 h。用二乙醚(50 mL)稀釋反應物，且接著在0℃用水(0.5 mL)、15%氫氧化鈉(0.5 mL)及水(1.5 mL)將其淬滅，並將其攪拌30 min。添加硫酸鎂並藉由過濾移除固體。將濾液真空濃縮且藉由矽膠層析，使用

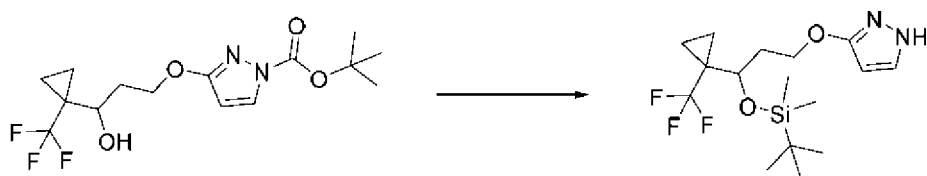
100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化，得到呈澄清液體之1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙烷-1,3-二醇(1.493 g，73%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 4.03 - 3.67 (m, 3H), 2.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.69 (m, 2H)。

步驟5：3-[3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯



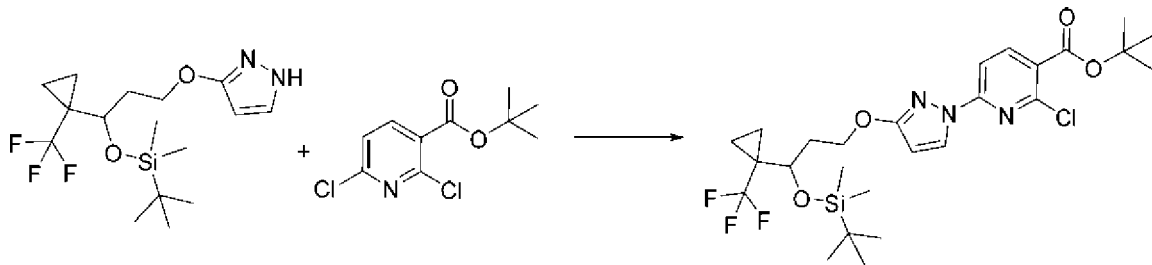
【0794】 在0℃向1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙烷-1,3-二醇(1.493 g，7.5397 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.4582 g，7.9167 mmol)及三苯膦(3.9550 g，15.079 mmol)於無水四氫呋喃(30 mL)中之溶液逐滴添加DIAD (3.0491 g，15.079 mmol)。在室溫攪拌反應混合物3 h。用水(30 mL)淬滅反應物且減壓移除四氫呋喃。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取殘餘物。將經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈澄清液體之3-[3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.04 g，37%)。¹H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.58 (ddd, J = 10.9, 9.4, 3.8 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.31 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.06 - 0.68 (m, 4H)。ESI-MS m/z計算值350.1453，實驗值351.1 (M+1)⁺；滯留時間：4.97 min (LC方法Q)。

步驟6：第三丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]矽烷



【0795】 在室溫向3-[3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁酯(1.04 g, 2.9686 mmol)及2,6-二甲基吡啶(1.5905 g, 1.7191 mL, 14.843 mmol)於無水二氯甲烷(50 mL)中之溶液逐滴添加[第三丁基(二甲基)矽烷基]三氟甲烷磺酸酯(3.1387 g, 2.7269 mL, 11.874 mmol)。在室溫攪拌反應混合物2天，隨後用1 N鹽酸(50 mL)淬滅。分離兩層。用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取水層。將經合併之有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至30%丙酮/己烷之梯度純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之第三丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]矽烷(895.1 mg, 82%)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 2H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.79 - 0.62 (m, 2H), 0.06 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值364.1794，實驗值365.1 (M+1)⁺；滯留時間：6.52 min (LC方法Q)。

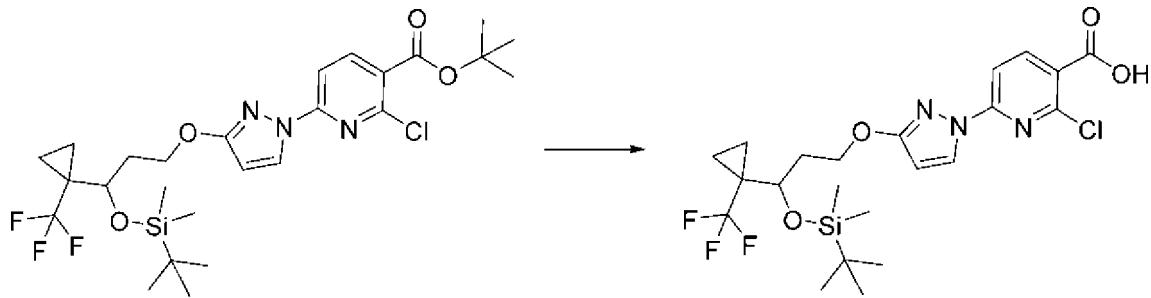
步驟7：6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0796】 向2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(378 mg, 1.524 mmol)及第三丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]

矽烷(500 mg, 1.372 mmol)於二甲亞碲(10 mL)中之溶液添加碳酸鉀(234 mg, 1.693 mmol), 隨後添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(37 mg, 0.3298 mmol)。在氮氣下於室溫攪拌非均質混合物16 h。用冰淬滅反應混合物並攪拌15 min。藉由過濾收集所得白色固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混合物並蒸發濾液, 且藉由矽膠管柱層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物, 得到呈白色固體之6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(640 mg, 81%)。ESI-MS m/z 計算值575.2194, 實驗值576.36 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.85 min (LC方法L)。

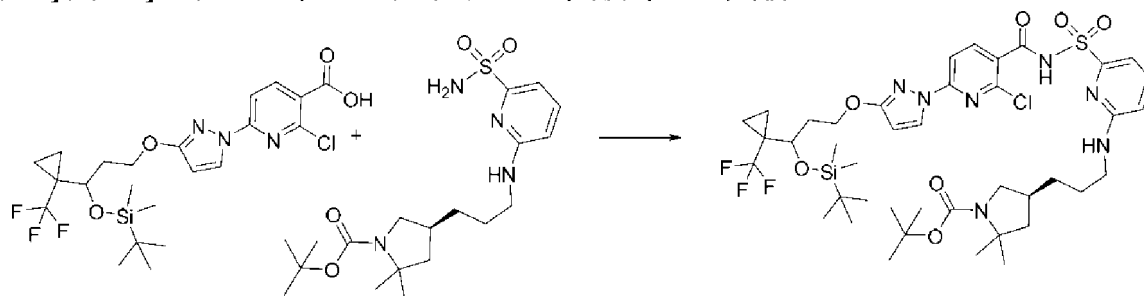
步驟8: 6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸



【0797】 將6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(640 mg, 1.111 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)與三氟乙酸(500 μ L, 6.490 mmol)之預混混合物中, 並在室溫攪拌反應物60 min。蒸發反應物, 且將所得油狀物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉飽和溶液之間。將含水部分用乙酸乙酯再萃取兩次, 接著合併有機物, 用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 得到6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(540 mg, 93%)。ESI-MS m/z 計算值

519.1568，實驗值520.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.6 min (LC方法L)。

步驟9：(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0798】 將6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(540 mg，1.038 mmol)及羰基二咪唑(204 mg，1.258 mmol) (新近由四氫呋喃再結晶，用低溫醚洗滌，且真空乾燥)合併於四氫呋喃(5 mL)中，並在室溫攪拌2 h。隨後，添加(4*S*)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(431 mg，1.045 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(800 μ L，5.350 mmol)，且在室溫攪拌反應物14 h。將反應混合物用飽和氯化銨淬滅且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮成淡棕色油狀物，該淡棕色油狀物藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，得到呈白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基]吡啶-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(572 mg，60%)。ESI-MS m/z 計算值913.36066，實驗值914.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.79 min (LC方法L)。

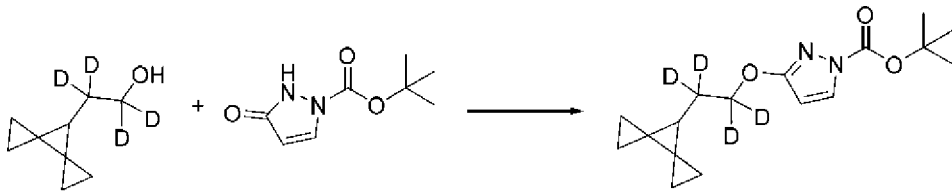
步驟10：(14*S*)-8-(3-{3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二 甲 基-2 λ^6 -硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環

第 792 頁(發明說明書)

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.08 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, 2H), 1.82 (dtd, $J = 16.6, 11.7, 6.2$ Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (dt, $J = 24.6, 12.0$ Hz, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 4H); ESI-MS m/z 計算值663.24506, 實驗值664.11 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.94 min (LC方法B)及作為待溶離之第二非對映異構體的呈白色固體之(14*S*)-8-(3-{3-羥基-3-[1-(三氟甲基)環丙基]丙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非對映異構體2) (化合物297) (57.8 mg, 31%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 25.2, 11.4, 6.3$ Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (q, $J = 12.5, 12.1$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H); ESI-MS m/z 計算值663.24506, 實驗值664.11 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.94 min (LC方法B)。

(40 mL)中之2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(10.85 g, 63.326 mmol)。使混合物升溫至室溫且在室溫攪拌15 h。隨後將其於冰水浴中再冷卻。以小份添加若歇耳鹽溶液以淬滅不反應之氘化鋁。完成淬滅後，再次添加若歇耳溶液(200 mL)。在室溫攪拌混合物10 min且分離各層。用醚(3 × 60 mL)萃取水層。隨後將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並於30°C, 100 mbar濃縮，得到呈微黃色液體之1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(9.72 g, 97%, 90%純度)。¹H NMR (250 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 1.34 (s, 1H), 0.76 (q, J = 8.6, 7.1 Hz, 4H), 0.67 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.33 (m, 2H)。

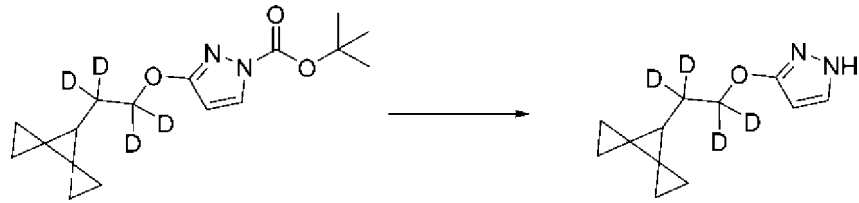
步驟2：3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0802】 向5-側氧基-1H-吡啶-2-甲酸第三丁酯(6.235 g, 33.85 mmol)及1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(5.0 g, 35.15 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液添加三苯膦(9.37 g, 35.72 mmol)。經10 min向該混合物緩慢地逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(7.0 mL, 35.55 mmol)(注意到放熱)。在室溫攪拌反應混合物2 h。真空移除四氫呋喃。藉由矽膠層析，使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷之平緩梯度純化粗產物，得到呈澄清漿液之3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(7.4 g, 71%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.44 (s, 1H), 0.83 (q, J = 1.9 Hz, 4H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算

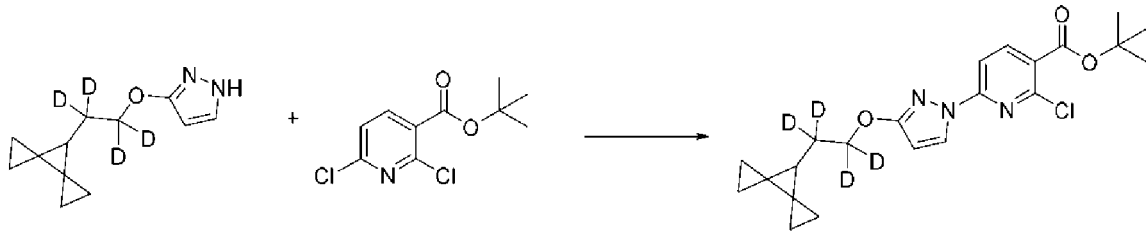
值308.2038，實驗值309.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.08 min (LC方法E)。

步驟3：3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑



【0803】 向含有3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(7.4 g，23.99 mmol)之燒瓶中添加二氯甲烷(125 mL)及三氟乙酸(45 mL，584.1 mmol)。30 min後，將混合物蒸乾且用飽和碳酸氫鈉中和。用乙酸乙酯萃取反應物，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以提供無色油狀物3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(4.95 g，99%)。ESI-MS m/z計算值208.15137，實驗值209.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.46 min (LC方法E)。

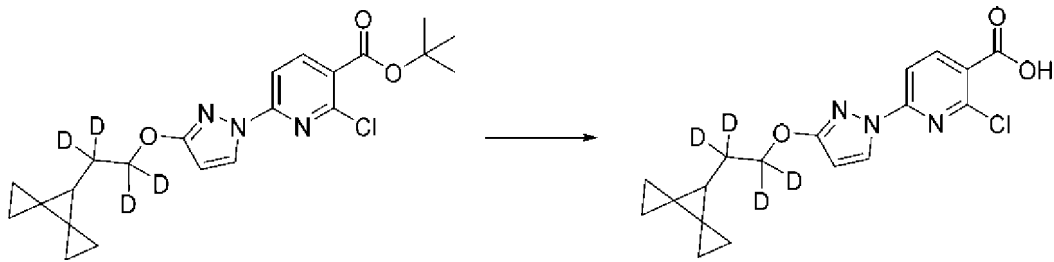
步驟4：2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0804】 將2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(6.05 g，24.38 mmol)、3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(5.04 g，24.20 mmol)及碳酸鉀(7.4 g，53.54 mmol)合併於無水二甲亞碲(125 mL)中。添加1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(545 mg，4.859 mmol)且在氮氣下於室溫攪拌混合物18 h。用水(75 mL)稀釋反應混合物並攪拌15 min。將形成的所得固體過濾，收集並經真空乾燥隔夜。用乙酸乙酯稀釋剩餘濾液，並用水(3 × 50 mL)洗滌。合併有機層且用鹽水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉

乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷之梯度純化殘餘物，得到淡黃色油狀物，該淡黃色油狀物經真空乾燥，得到淺黃色固體，該淺黃色固體與先前經過濾之固體合併，得到2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(9.95 g，98%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.48 (s, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 4H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.51 (dt, J = 10.7, 1.5 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值419.19138，實驗值420.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.58 min (LC方法E)。

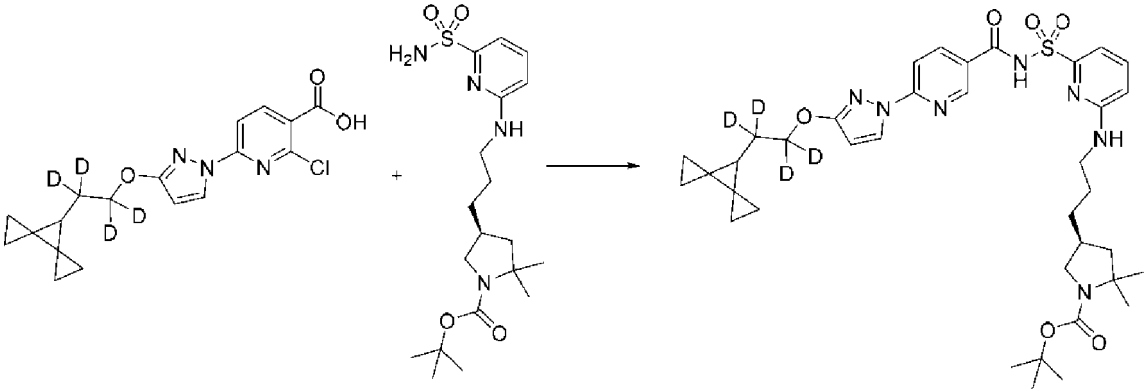
步驟5：2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0805】 將2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(13.15 g，31.31 mmol)溶解於二氯甲烷(250 mL)中。向該混合物緩慢添加三氟乙酸(50 mL，649.0 mmol)且保持混合物在室溫攪拌5 h。將反應混合物減壓濃縮成固體，該固體隨後於二乙醚中成漿並過濾(2×)，產生固體，該固體由二氯甲烷再結晶並藉由過濾收集，得到白色固體(作物1)。產物仍在二氯甲烷濾液中，該二氯甲烷濾液經蒸發，得到灰白色固體，該灰白色固體溶解於乙酸乙酯中並用5N氫氧化鈉(2×)洗滌，隨後用1N鹽酸(1×)洗滌，接著乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體，對該白色固體進行150 g逆相C₁₈管柱層析，裝載二甲亞砷

及用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，(在與經過濾之作物1固體合併之後)得到呈白色固體之2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氟-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(9.05 g, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 13.61 (s, 1H), 8.53 - 8.28 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值363.12878，實驗值364.3 (M+1) $^+$ ；滯留時間：1.45 min (LC方法G)。

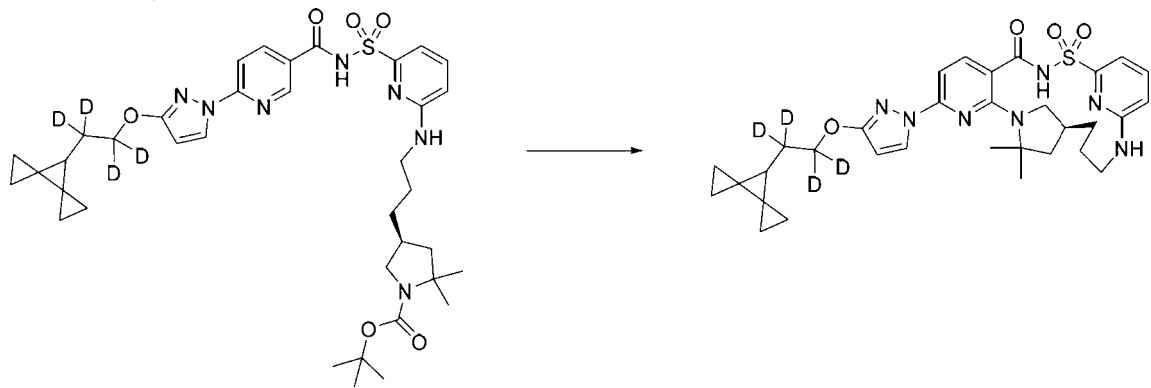
步驟6：(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0806】 向2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5497 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(110 mg, 0.6784 mmol) (由四氫呋喃再結晶), 且在室溫攪拌混合物3 h, 隨後以於四氫呋喃(500 μ L)中之溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(240 mg, 0.5818 mmol), 隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(250 μ L, 1.672 mmol), 並在室溫攪拌所得混合物18 h。用水及乙酸乙酯稀釋反應物, 接著添加鹽酸(600 μ L, 6 M, 3.600 mmol) (隨後使水層

pH = 1)。分離各層，且將有機層用水(1×)及鹽水(1×)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮成白色泡沫，對該白色泡沫進行C₁₈逆相管柱純化，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到呈灰白色固體之(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (190 mg，46%)。ESI-MS *m/z*計算值757.33264，實驗值758.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.14 min (LC方法G)。

步驟7：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氫-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物299)



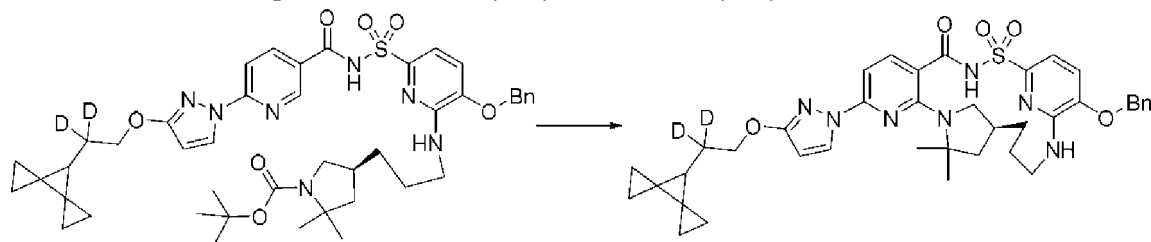
【0807】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氫-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(160 mg，0.2110 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且向該混合物添加三氟乙酸(525 μL，6.814 mmol)，並在室溫攪拌所得混合物30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，添加25 mL甲苯，並藉由旋轉蒸發移除。再次添加25 mL甲苯并藉由旋轉蒸發移除，接著真空乾燥隔夜，得到殘餘物，該殘餘物與碳酸鉀(205 mg，1.483 mmol)、3 Å分子篩及NMP (9.5mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155

℃並攪拌5 h。冷卻至室溫，且過濾混合物，用乙酸乙酯稀釋，並用水(2 × 20 mL)洗滌，隨後用鹽水洗滌。將有機層用水進一步洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。對殘餘物進行C₁₈逆相管柱純化，用50%至100%乙腈/水之梯度溶離，得到物質，接著使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之平緩梯度對該物質進行矽膠管柱層析，得到呈灰白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氫-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物299) (79.04 mg, 60%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.85 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.60 (s, 5H), 1.55 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.30 (dt, *J* = 23.8, 11.4 Hz, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.53 - 0.46 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值621.3035，實驗值622.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.87 min (LC方法G)。

實例103：製備(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氫-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氫)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物298)

氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (2.2 g, 62%)。ESI-MS m/z 計算值861.36194, 實驗值862.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.76 min (LC方法L)。

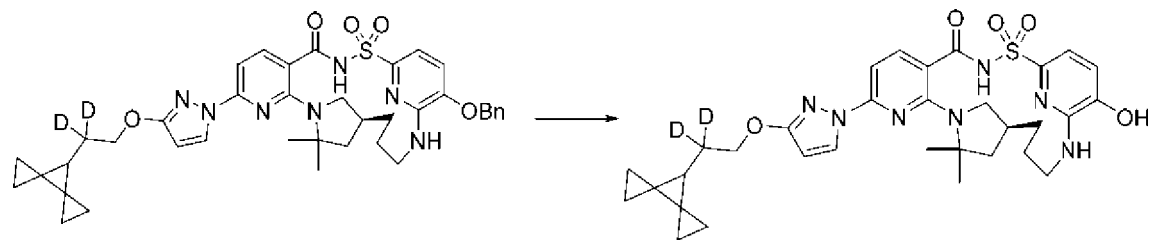
步驟2: (14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0809】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.2 g, 2.551 mmol)於二氯甲烷(16 mL)及三氟乙酸(4 mL, 52.27 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由蒸發移除反應溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 mL)洗滌, 且收集有機層並移除溶劑。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(50 mL)中, 且添加經烘箱乾燥之4 Å MS, 並攪拌混合物10 min。隨後, 添加氟化銫(1.2 g, 7.900 mmol)及碳酸鉀(1.1 g, 7.959 mmol), 且在150 °C加熱反應混合物16 h。將反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾, 並用乙酸乙酯洗滌, 且添加氯化銨飽和溶液。分離混合物且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物, 得到呈灰白色固體之(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚

-7-基}(2,2-二 氘)乙 氧 基)-1H-吡 啶-1-基]-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮 (1.26 g , 68%) 。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.35 (dd, J = 10.1, 7.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.62 (t, J = 3.2 Hz, 11H), 1.48 (s, 1H), 0.85 (q, J = 2.5 Hz, 4H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.43 (m, 2H) 。 ESI-MS m/z計算值725.3328 , 實驗值726.45 (M+1)⁺ ; 滯留時間 : 0.7 min (LC方法L) 。

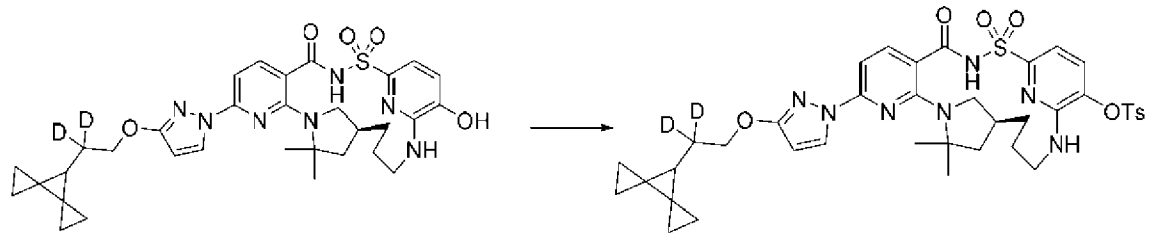
步驟3 : (14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



【0810】 在氮氣下向(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二 氘)乙 氧 基)-1H-吡 啶-1-基]-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(500 mg , 0.6888 mmol)於EtOH (10 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈰/碳(濕鈰/碳 , Degussa , 155 mg , 0.1456 mmol) 。 在氮氣氣球下於環境溫度攪拌非均質混合物2 h , 且經砂

藻土墊過濾黑色非均質反應混合物。減壓濃縮濾液，得到呈淡棕色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(156 mg, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 9H), 1.45 (s, 1H), 1.24 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 4H), 0.69 - 0.59 (m, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 635.2859，實驗值 636.39 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.54 min (LC方法L)。

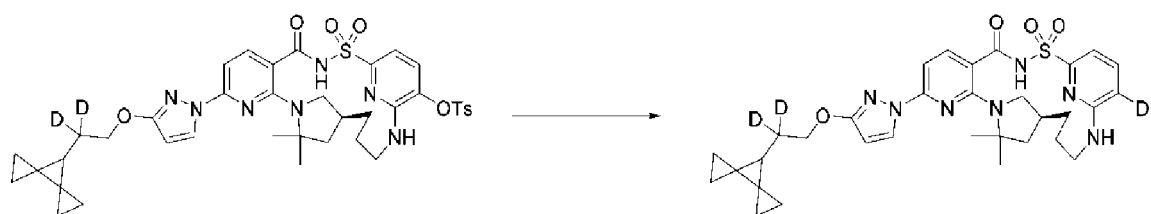
步驟4：(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯



【0811】向(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50 mg, 0.07864 mmol)於無水二氯甲烷(2 mL)中之經攪拌溶液添加4-甲

基苯磺醯氯(17.8 mg, 0.09337 mmol)、三乙胺(30 μ L, 0.2152 mmol)及催化量之*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(2.7 mg, 0.0221 mmol)。在室溫攪拌反應混合物隔夜。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氬)乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(36 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.50 (p, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.83 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.48 - 1.32 (m, 4H), 0.88 - 0.76 (m, 4H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.54 - 0.40 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值789.29474，實驗值690.18 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.67 min (LC方法L)。

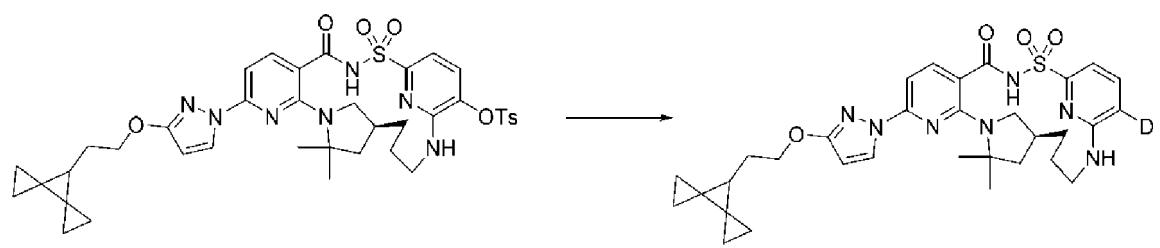
步驟5：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氬)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物298)



【0812】 使用氣球將(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-20-基酯(70 mg, 0.088 mmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液用氮氣吹掃5 min。隨後，添加二氯化鎳；三苯基磷烷(15 mg, 0.023 mmol)及三環己基磷烷(18 mg, 0.064 mmol)。在氮氣氛圍下攪拌所得綠色溶液5 min，且一次性添加四氘硼酸鹽(四氘boranuide) (鈉鹽) (50 mg, 1.195 mmol)。在室溫攪拌所得深紅棕色混合物1 h。另外添加二氯化鎳；三苯基磷烷(15 mg, 0.023 mmol)、三環己基磷烷(18 mg, 0.064 mmol)及四氘硼酸鹽(鈉鹽) (50 mg, 1.195 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物隔夜。用水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯萃取，將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將所得殘餘物溶解於二甲亞碲中並經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾，且藉由逆相HPLC-MS，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物298) (22.8 mg, 41%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H),

1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(150 mg, 0.2367 mmol)於無水二氯甲烷(3.000 mL)中之經攪拌溶液添加4-甲基苯磺醯氯(58 mg, 0.3042 mmol)、三乙胺(80 μL, 0.5740 mmol)及催化量之*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(10 mg, 0.08185 mmol)。在室溫攪拌反應混合物隔夜。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(120 mg, 51%)。ESI-MS *m/z*計算值787.28217，實驗值788.42 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.39 min (LC方法J)。

步驟2：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物300)

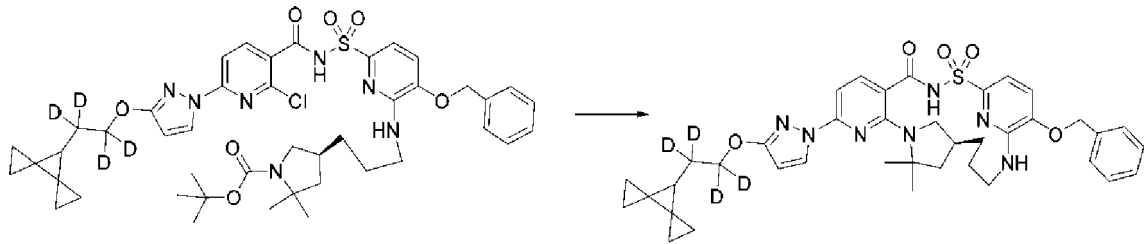


【0814】 使用氣球將(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-

1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(120 mg, 0.1523 mmol)於無水 N,N -二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液用氮氣吹掃5 min。隨後，添加二氯化鎳；三苯基磷烷(30 mg, 0.04586 mmol)及三環己基磷烷(34 mg, 0.1212 mmol)。在氮氣氛圍下攪拌所得綠色溶液5 min，且一次性添加四氫硼酸鹽(鈉鹽)(87 mg, 2.079 mmol)。在室溫攪拌所得深紅棕色混合物1 h。另外添加二氯化鎳；三苯基磷烷(30 mg, 0.04586 mmol)、三環己基磷烷(34 mg, 0.1212 mmol)及四氫硼酸鹽(鈉鹽)(87 mg, 2.079 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物隔夜。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將所得殘餘物溶解於二甲亞碸中並經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾，且藉由逆相HPLC-MS，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氬)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氫雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物300) (35 mg, 37%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.81 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.87 - 0.76 (m, 4H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.50 (dd, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值618.2847，實驗

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(600 μ L, 4.012 mmol), 且在室溫攪拌反應物14 h。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物, 且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌, 乾燥(硫酸鎂), 過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物, 得到呈灰白色多泡固體之(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氬-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(436 g, 37%)。ESI-MS m/z 計算值863.3745, 實驗值864.47 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.74 min (LC方法L)。

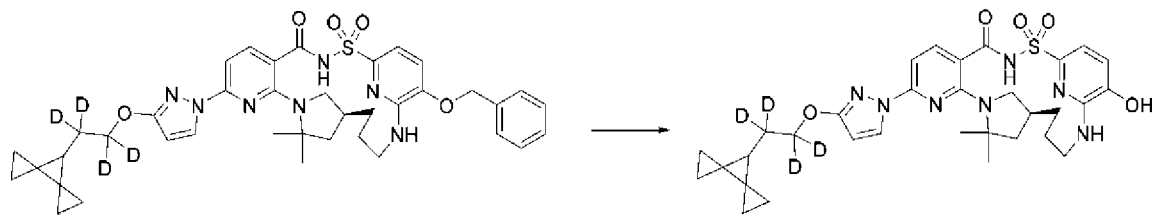
步驟2: (14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮



【0816】 在室溫將(4*S*)-4-[3-[[3-苯甲氧基-6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氬-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(436 g, 0.5043 mmol)於三氟乙酸(400 μ L, 5.192 mmol)及二氯甲烷(1.6 mL)中之溶液攪拌2 h。蒸發溶劑, 且將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中, 並用碳酸氫鈉飽和水溶液(2 mL)洗滌, 且收集有機層並移除溶劑。將所得殘餘物溶解於二甲亞砷(5 mL)中, 且添加經烘箱乾燥之4 Å MS並攪拌所得混合物10 min。隨後, 添加碳酸鉀(231 mg, 1.671 mmol)且在140°C加熱反應混合

物16 h。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈灰白色固體之(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(184 mg，44%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.96 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.10 (dd, *J* = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (br s, 4H), 1.25 (s, 1H), 0.85 (q, *J* = 2.5 Hz, 4H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值727.3454，實驗值728.47 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.43 min (LC方法J)。

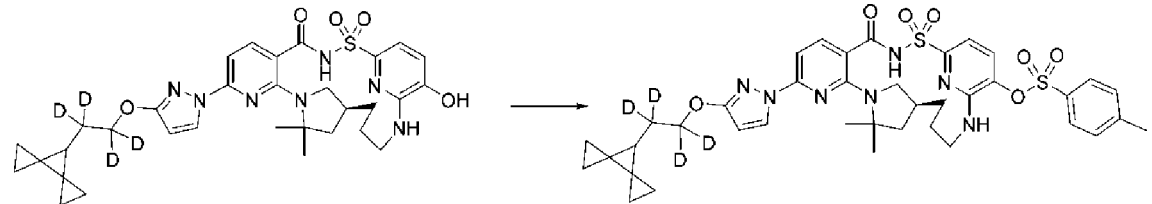
步驟3：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮



【0817】 在氮氣下向(14*S*)-20-(苯甲氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-

1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(184 mg, 0.2528 mmol)於EtOH (5 mL)中之經攪拌溶液添加10%鈹/碳(濕鈹/碳, Degussa, 27 mg, 0.02537 mmol)。在氫氣(來自氣球)下於環境溫度攪拌非均質混合物大約2 h, 且經矽藻土墊過濾黑色非均質反應混合物。減壓濃縮濾液, 得到呈淡棕色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(160 mg, 83%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 34.6 Hz, 9H), 1.55 (s, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 4H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 637.29846, 實驗值638.33 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 0.91 min (LC方法J)。

步驟4: (14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯

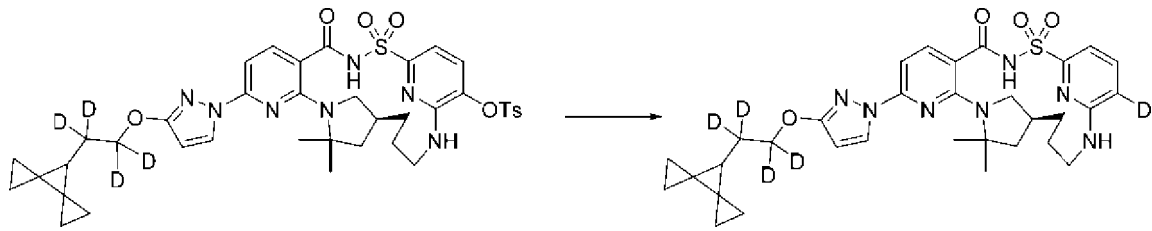


【0818】 向(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-20-羥基-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮

雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(160 mg, 0.2107 mmol)於無水二氯甲烷(2 mL)中之經攪拌溶液添加4-甲基苯磺醯氯(45 mg, 0.2360 mmol)、三乙胺(60 μ L, 0.4305 mmol)及催化量之*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(6 mg, 0.04911 mmol)。在室溫攪拌反應混合物隔夜。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈白色固體之(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(147 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.96 (tt, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.76 (t, *J* = 3.5 Hz, 4H), 0.57 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 0.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值 791.3073，實驗值 792.17 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.65 min (LC方法L)。

步驟5：(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氬-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氬)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物

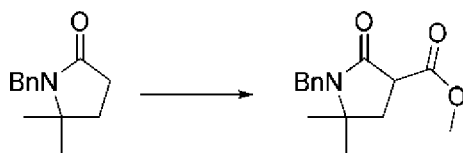
301)



【0819】 使用氣球將(14*S*)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三側氧基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(145 mg, 0.1831 mmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液用氮氣吹掃5 min。隨後，添加二氯化鎳；三苯基磷烷(42 mg, 0.06420 mmol)及三環己基磷烷(46 mg, 0.1640 mmol)。在氮氣氛圍下攪拌所得綠色溶液5 min，且一次性添加四氘硼酸鹽(鈉鹽)(108 mg, 2.580 mmol)。在室溫攪拌所得深紅棕色混合物1 h。另外添加二氯化鎳；三苯基磷烷(42 mg, 0.06420 mmol)、三環己基磷烷(46 mg, 0.1640 mmol)及四氘硼酸鹽(鈉鹽)(108 mg, 2.580 mmol)，且在氮氣下於室溫攪拌混合物隔夜。將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將所得殘餘物溶解於二甲亞砜中並經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾，且藉由逆相HPLC-MS，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)。移動相B=乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之(14*S*)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物301) (26.9 mg, 24%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

【0820】 將5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(19.6 g, 0.174 mol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 ml)中且冷卻至0℃，隨後緩慢添加NaH (10.4 g, 0.261 mol)。將反應混合物攪拌10 min，其後添加氯甲苯(22 mL, 0.19 mol)。經16 h之時段使反應混合物升溫至21℃。藉由添加NH₄Cl飽和水溶液，接著添加乙酸乙酯來淬滅反應物。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由經矽膠墊(20%乙酸乙酯/庚烷)快速過濾來純化粗產物，得到呈無色油狀物之1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(30 g, 85%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 5H); 4.4 (s, 2H); 2.42 (t, 2H); 1.9 (t, 2H); 1.1 (s, 6H)。

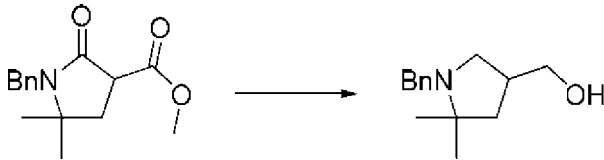
步驟2：1-苯甲基-5,5-二甲基-2-氧代吡咯啉-3-甲酸酯



【0821】 在氮氣氛圍下將二異丙胺(27.6 mL, 197 mmol)溶解於四氫呋喃(200 mL)中並冷卻至-78℃。逐滴添加*n*-BuLi (79 mL, 197 mmol, 2.5 M於己烷中之溶液)，且再繼續攪拌90 min，同時使其升溫至-20℃。將反應混合物再次冷卻至-78℃，且添加溶解於四氫呋喃(20 mL)中之1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-2-酮(20 g, 98.4 mmol)，同時保持溫度低於-78℃。再繼續攪拌1 h，此時將溫度校正為-80℃且添加碳酸二甲酯(17.4 mL, 206.6 mmol)使反應混合物升溫至-20℃。緩慢加水(20 mL)，隨後添加4 N鹽酸水溶液(20 mL)。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。在矽膠層析純化(40%乙酸乙酯/庚烷)之後，獲得呈黃色油狀物之純1-苯甲基

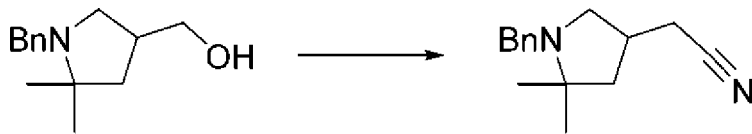
-5,5-二甲基-2-氧代吡咯啉-3-甲酸甲酯(7.8 g, 30%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.3 (m, 5H); 4.4 (dd, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.6 (t, 1H); 2.2 (m, 2H); 1.2 (s, 3H); 1.1 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙醇



【0822】將氫化鋁鋁(4.2 g, 110.4 mmol)懸浮於四氫呋喃(100 mL)中且冷卻至0℃，隨後逐滴添加溶解於四氫呋喃(20 mL)中之1-苯甲基-5,5-二甲基-2-氧代吡咯啉-3-甲酸甲酯(7.8 g, 29.8 mmol)。經16 h之時段使反應混合物升溫至20℃，用水淬滅且用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙醇(6.6 g, 定量)不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.3 (m, 5H); 3.8 (d, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.2 (d, 1H); 2.8 (bs, 1H); 2.6 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.3 (s, 3H); 1.03 (s, 3H)。

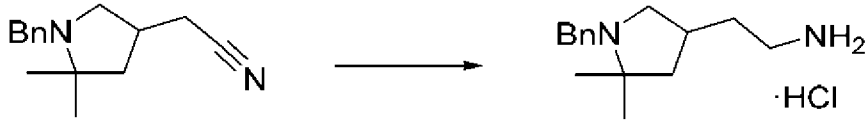
步驟4：2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙腈



【0823】將(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙醇(5 g, 22.8 mmol)溶解於四氫呋喃(60 mL)中且冷卻至-23℃，隨後添加Et₃N (4.74 mL, 34.2 mmol)及MsCl (2.1 mL, 27.4 mmol)。在此溫度攪拌反應混合物15 min，隨後移除冷卻浴，且再繼續攪拌30 min。加水之後添加乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)洗滌水層。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。將粗物質進一步溶解於二甲亞砜(40 mL)中並添加氰

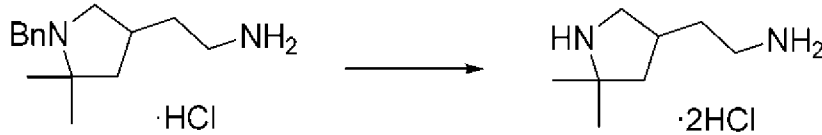
化鈉(1.7 g, 34.2 mmol)。在60℃攪拌殘餘物5 g, 此後添加另一量的氰化鈉(770 mg), 並再繼續攪拌5 h。冷卻反應混合物, 加水, 之後添加乙酸乙酯。分離各層且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。在藉由矽膠層析(30%乙酸乙酯/庚烷)純化之後, 獲得呈黃色油狀物之純2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙腈(3 g, 58%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 7.3 (m, 5H); 3.7 (d, 1H); 3.4 (d, 1H); 2.78 (t, 1H); 2.4 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 1.2 (s, 3H); 1.05 (s, 3H)。

步驟5：2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙-1-胺鹽酸鹽



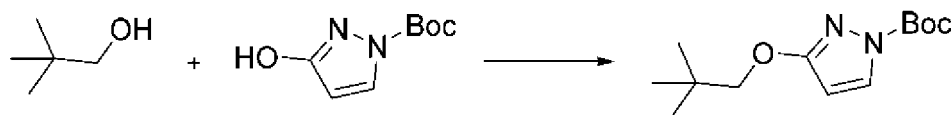
【0824】將氫化鋁鋸(1.25 g, 32.8 mmol)懸浮於四氫呋喃(30 mL)中且冷卻至0℃, 隨後緩慢添加溶解於四氫呋喃(5 mL)中之2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙腈(3 g, 13.1 mmol)。經15 h之時段使反應混合物升溫至20℃。用水(20 mL)及15%氫氧化鈉水溶液(10 mL)淬滅反應物。經由矽藻土墊過濾所得沈澱物。用乙酸乙酯洗滌濾餅且分離各層。濃縮含有粗胺之有機層, 且用含4 N鹽酸之二噁烷處理殘餘物, 接著蒸發, 得到呈微黃色固體之純2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙-1-胺鹽酸鹽(3.8 g, 98%)。1H NMR (300 MHz, D₂O): d 7.4 (m, 5H); 4.4 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.4及3.0 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 2.6 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.42 (s, 3H); 1.3 (s, 3H)。

步驟6：2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙-1-胺二鹽酸鹽



【0825】向2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙-1-胺鹽酸鹽(1 g, 3.720 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液添加氫氧化鈣(653.0 mg, 0.9300 mmol)及鹽酸(155.0 μ L 6 M鹽酸, 0.9300 mmol)。抽空反應燒瓶, 且使用氣球以三向轉接器用 H_2 沖洗並重複3次。在 H_2 氛圍下於室溫攪拌48 h。經由矽藻土床過濾反應混合物, 並用甲醇洗滌該床。蒸發濾液, 得到2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙胺二鹽酸鹽(557 mg, 70%)。ESI-MS m/z 計算值142.147, 實驗值143.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.09 min (LC方法A)。

步驟7: 3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

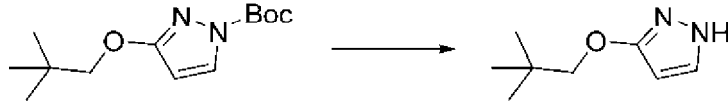


【0826】在氮氣下向含3-羥基吡啶-1-甲酸第三丁酯(40 g, 217.2 mmol)之四氫呋喃(480.0 mL)中添加2,2-二甲基丙-1-醇(21.06 g, 238.9 mmol)及三苯膦(62.66 g, 55.35 mL, 238.9 mmol)。向混合物逐滴添加DIAD (48.31 g, 47.04 mL, 238.9 mmol), 使混合物逐漸放熱至45°C。在添加後, 在50°C加熱混合物5 h。隨後使混合物冷卻至環境溫度。用200 mL乙酸乙酯稀釋反應混合物, 且將有機相用500 mL 1N氫氧化鈉、500 mL鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 經矽藻土過濾, 且真空濃縮至大約300 mL之體積。三苯基氧化膦開始結晶, 且使淡紅色漿料靜置隔夜。使用中孔玻璃料過濾漿料, 且用100 mL的50%乙酸乙酯/己烷洗滌3 $\times$ 。真空濃縮濾液。用二氯甲烷稀釋粗粉色油狀物, 並對其進行750 g矽膠管柱層析, 用0至25%乙酸乙酯/己烷梯度溶離。對所收集之不純溶離份進行330g矽膠管柱再層析, 用0至25%乙酸乙酯/己烷溶離。合併來自兩個管柱之純溶離份並濃縮, 得到3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(45.8 g, 83%)。

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 3.2

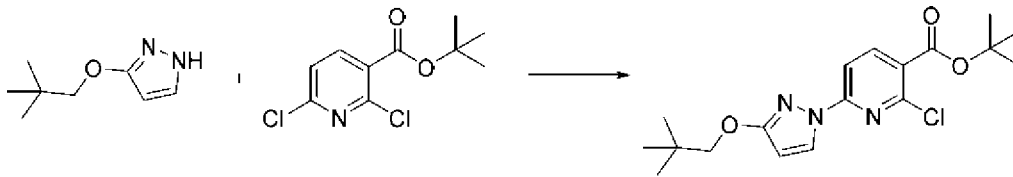
Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 9H), 1.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 9H)。ESI-MS m/z 計算值254.16304，實驗值199.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.89 min (LC方法B)。

步驟8：3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑



【0827】向含3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(111 g，436.4 mmol)之二氯甲烷(450 mL)及甲醇(450 mL)添加鹽酸(330 mL 4 M 於二噁烷中，1.320 mol) (逐漸放熱至約35℃)，且在45℃攪拌混合物1 h。真空移除溶劑，且用MTBE (900 mL)稀釋殘餘物並用氫氧化鈉(650 mL 2 M氫氧化鈉，1.300 mol)洗滌。用500 mL MTBE萃取水相，且將經合併之有機相用800 mL鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈灰白色固體之3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑(65 g，97%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.65 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值154.11061，實驗值155.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.48 min (LC方法D)。

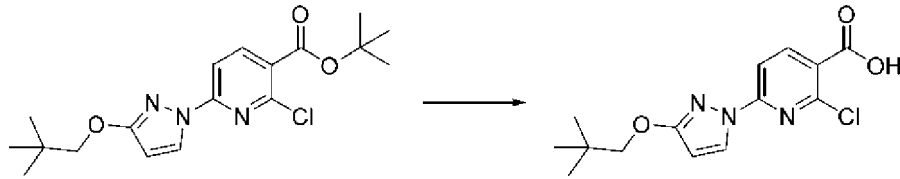
步驟9：2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



【0828】在氮氣下向含2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁酯(12.75 g，51.39 mmol)及3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑(7.925 g，51.39 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(95.10 mL)添加碳酸鉀(9.232 g，66.80 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(864.6 mg，7.708 mmol)，且在室溫攪拌反應物18 h。用水(95.10 mL)稀釋乳狀超細懸浮液，使得開始固化之膠狀物沈澱。

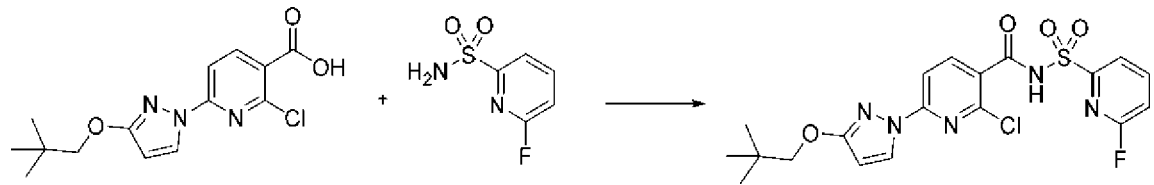
使混合物靜置且澄清溶液自膠狀固體傾析。用200 mL水及25 mL異丙醇稀釋固體。加熱混合物直至溶液變得均質為止。使混合物冷卻並接著置於冰浴中，得到奶黃色半固體。使用中孔玻璃料收集固體且用10 mL水洗滌3×。將固體風乾18h，從而提供2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(18 g，95%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.01 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值365.1506，實驗值366.2 (M+1)⁺；滯留時間：3.53 min (LC方法D)。

步驟10：2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0829】 向含2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(18 g，49.20 mmol)之異丙醇(90.00 mL)添加鹽酸水溶液(41.00 mL 6 M鹽酸，246.0 mmol)，且加熱混合物以回流90 min(油浴溫度=100℃)。使混合物冷卻至環境溫度，並接著用水(90.00 mL)稀釋。用冰水浴略微冷卻漿料，且使用中孔玻璃料收集沈澱物。將沈澱物用10 mL水洗滌3×，且於45℃真空乾燥2天，得到2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(12.72 g，83%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 13.62 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值309.088，實驗值310.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.61 min (LC方法D)。

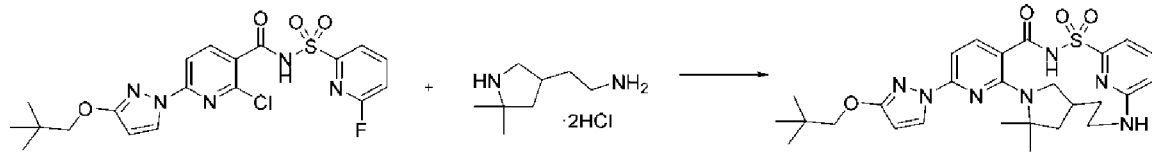
步驟11：2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-基]-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]吡啶-3-甲醯胺



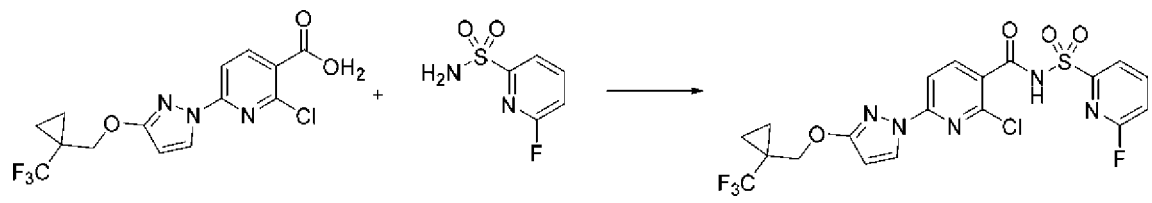
【0830】 在氮氣下向40 mL小瓶中裝入2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(1.0 g, 3.228 mmol)及羰基二咪唑(785.1 mg, 4.842 mmol)。添加*N,N*-二甲基甲醯胺(9.615 mL)且在氮氣下於45℃攪拌混合物1 h。在單獨的40 mL小瓶中，在氮氣下將6-氟-2-吡啶磺醯胺(682.5 mg, 3.874 mmol)之溶液溶解於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(9.615 mL)中。逐份添加氫化鈉(154.9 mg, 3.874 mmol) (60%油狀懸浮液)，且在氮氣下攪拌混合物直至氣體析出停止為止。將小瓶封蓋，且在45℃將其攪拌45 min。合併兩種混合物且在室溫攪拌2 h。添加水及冰。逐滴添加濃鹽酸直至白色沈澱物存留為止，接著用乙酸乙酯(2×)洗滌，合併有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成黃色殘餘物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，並用1:1碳酸氫鈉飽和水溶液/1*N*氫氧化鈉(3×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度進一步純化該物質，以分離呈淺黃色泡沫之2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-基]-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(1.01 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.00 (s, 9H) ESI-MS *m/z*計算值 467.08304，實驗值468.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法E)。

步驟12：11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基]-7,7-二甲基-17λ⁶-硫雜

-2,8,10,16,22-五 氮 雜 四 環[16.3.1.15,8.09,14]二 十 三 碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物1)

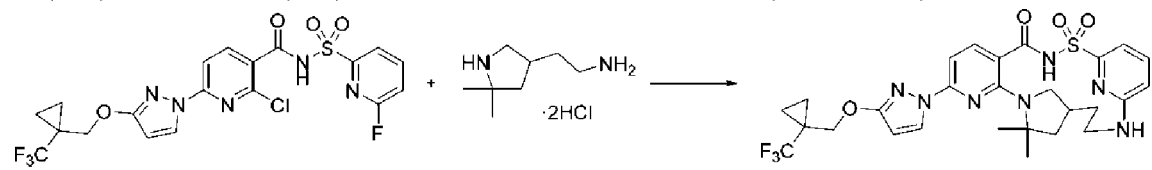


【0831】 在5 mL小瓶中合併含2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]吡啶-3-甲醯胺(330 mg, 0.6065 mmol)之二甲亞砒(2.980 mL)、碳酸鉀(419.2 mg, 3.033 mmol)及2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺二鹽酸鹽(108.4 mg, 0.504 mmol)。將小瓶封蓋，且在加熱板上加熱至120℃，持續20 h。另外添加2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺二鹽酸鹽(108.4 mg, 0.504 mmol)且在加熱板上加熱至125℃，持續24 h。過濾反應混合物，且隨後藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(10至99乙腈-水+5 mM鹽酸)直接純化，得到灰白色固體，向該灰白色固體添加盈餘碳酸鉀(419.2 mg, 3.033 mmol)及二甲亞砒(2.980 mL)，且在155℃加熱混合物18 h。過濾反應混合物，且隨後藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(10至99乙腈-水+5 mM鹽酸)直接純化，得到作為更具極性之區位異構體的呈淺黃色固體之11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-7,7-二甲基-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物1) (34.5 mg, 10%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 1H), 7.74 (d, J = 30.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.61 (dd, J = 15.1, 8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.91 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.50 (s, 1H), 1.43 - 1.28 (m,



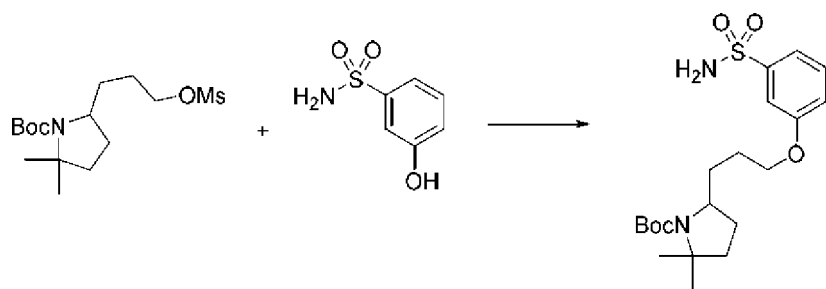
【0833】 在60℃將2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(3.5 g，9.386 mmol)及羰基二咪唑(2.283 g，14.08 mmol)於二甲基甲醯胺(32.64 mL)中之溶液攪拌60 min，且在45℃將6-氟-2-吡啶磺醯胺(1.984 g，11.26 mmol)及氫化鈉(450.4 mg，11.26 mmol)於二甲基甲醯胺(32.64 mL)中之單獨溶液攪拌45 min。合併兩種溶液且在60℃攪拌1h。冷卻至室溫且倒入水中。逐滴添加濃鹽酸直至白色沈澱物存留為止，接著用乙酸乙酯(2×)洗滌，合併有機層，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成白色固體。溶解於乙酸乙酯中，且用1:1碳酸氫鈉飽和水溶液/1N氫氧化鈉(3×)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成灰白色泡沫。於醚中成漿且減壓移除醚。將殘餘物溶解於最少量溫熱飽和二氯甲烷中5 min，隨後冷卻至4℃隔夜。過濾白色固體塊狀物並用二氯甲烷洗滌。將濾液濃縮成黃色固體，溶解於最少量溫熱二氯甲烷中，並緩慢冷卻至4℃隔夜。過濾所形成之白色固體塊狀物並用二氯甲烷洗滌，得到2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(3.339 g，62%)。ESI-MS m/z計算值519.86，實驗值520.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.75 min (LC方法B)。

步驟2：7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物4)



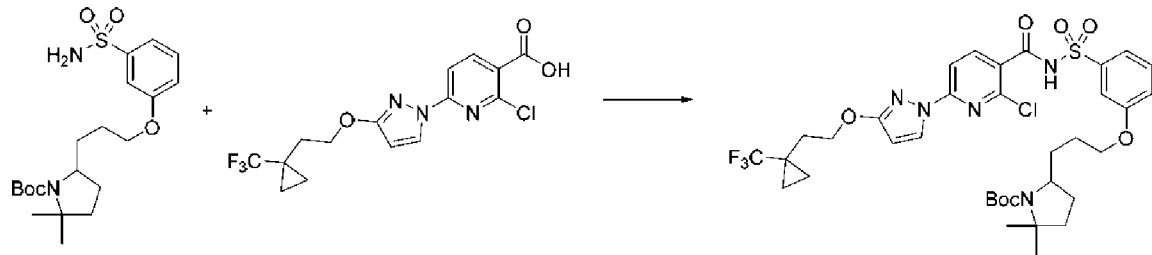
【0834】在5 mL小瓶中合併含2-氯-*N*-[(6-氟-2-吡啶基)磺醯基]-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(400 mg, 0.7310 mmol)之二甲亞砒(3.040 mL), 隨後合併碳酸鉀(505.1 mg, 3.655 mmol)與2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺二鹽酸鹽(137.2 mg, 0.64 mmol)。將小瓶封蓋, 且在加熱板上加熱至75°C, 持續92 h, 隨後在125°C加熱20 h。過濾反應混合物, 且隨後藉由逆相製備型層析, 利用C₁₈管柱(10至99乙腈-水+5 mM鹽酸)直接純化, 得到產物7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡啶-1-基)-17 λ ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物4) (35.2 mg, 9%), 其經分離為茶色固體。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 33.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 26.6 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 4H)。ESI-MS m/z計算值 605.2032, 實驗值606.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.02 min (LC方法E)。

實例109: 製備7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡啶-1-基)-17 λ ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(對映異構體1) (化合物5)及7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}-1H-吡啶-1-基)-17 λ ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-



【0836】 在50 mL圓底燒瓶中添加3-羥基苯磺醯胺(510 mg，2.945 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(10.20 mL)。在室溫向該混合物添加碳酸鉀(1.425 g，10.31 mmol)及2,2-二甲基-5-(3-甲基磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.017 g，3.033 mmol)，且在室溫攪拌3 h，隨後加熱至50℃隔夜。冷卻至室溫並倒入水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化棕色殘餘物，得到呈淡橙色油狀物之2,2-二甲基-5-[3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(770 mg，63%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.51 (dd, *J* = 37.7, 5.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值412.2032，實驗值413.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.81 min (LC方法E)。

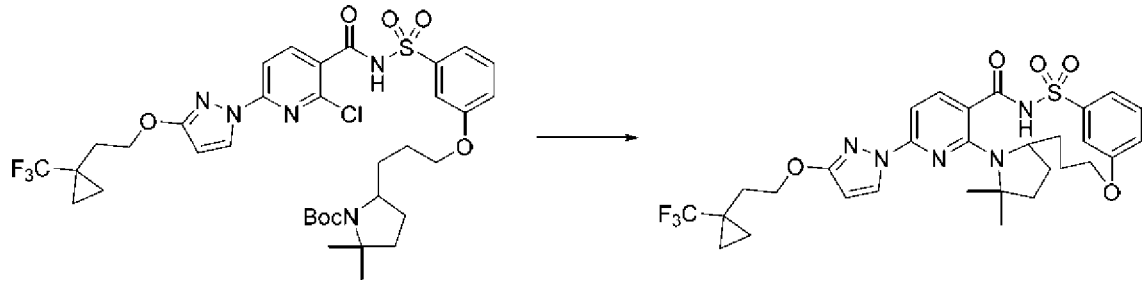
步驟2：5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0837】在氮氣下向100 mL燒瓶中裝入2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]]吡啶-3-甲酸(650 mg, 1.730 mmol)及羰基二咪唑(345 mg, 2.128 mmol)。添加*N,N*-二甲基甲醯胺(5.850 mL)且在氮氣下於40°C攪拌混合物1 h。在單獨的100 mL燒瓶中，在氮氣下將2,2-二甲基-5-[3-(3-胺磺醯基苯氧基)丙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg, 1.818 mmol)溶解於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(5.850 mL)。逐份添加NaH (77.0 mg, 1.925 mmol) (60%油狀懸浮液)，且在氮氣下攪拌混合物直至氣體析出停止為止。將小瓶封蓋，且在室溫將其攪拌45 min。合併兩種混合物且在室溫攪拌20 h。加熱至55°C，再持續4 h。添加水及冰，接著逐滴添加濃鹽酸直至白色沈澱物存留為止。隨後用乙酸乙酯洗滌混合物，且將經合併之有機層用鹽水洗滌，接著用1:1碳酸氫鈉飽和水溶液/1*N*氫氧化鈉(3×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，真空乾燥並濃縮。隨後，將殘餘物溶解於10 mL二氯甲烷中，並藉由矽膠層析，使用100%己烷至65%乙酸乙酯/己烷之平緩梯度來純化，得到呈白色固體之5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) 1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜) δ 8.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.08 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.71 (dd, *J* = 25.9, 15.0 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 0.88 (s, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值769.2524，實驗值770.5 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.11 min

(LC方法G)。

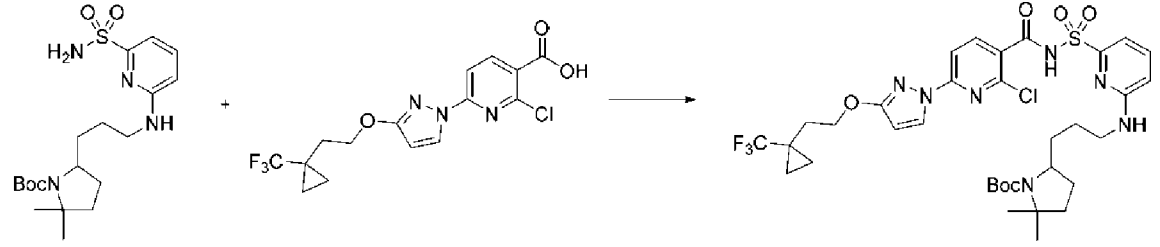
步驟3： 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮



【0838】 在50 mL圓底燒瓶中合併溶解於二氯甲烷(2.225 mL)中之5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(445 mg, 0.5777 mmol)，接著添加鹽酸(4M於二噁烷中) (1.589 mL 4 M鹽酸, 6.355 mmol)，且攪拌混合物2 h。隨後，將物質減壓濃縮至乾燥，得到溶解於二甲亞砜(9 mL)中之物質，接著添加盈餘碳酸鉀(1.0 g, 7.236 mmol)。將小瓶封蓋，且在加熱板上加熱至150℃，持續20 h。添加氟化鉍(131.6 mg, 31.98 μ L, 0.8666 mmol)且將反應物加熱至170℃，再持續4 h。過濾反應混合物，並接著藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(40至70乙腈-水+5 mM三氟乙酸)純化，得到呈灰白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(15.3 mg, 4%)。ESI-MS m/z計算值633.22327，實驗值634.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.83 min (LC方法E)。

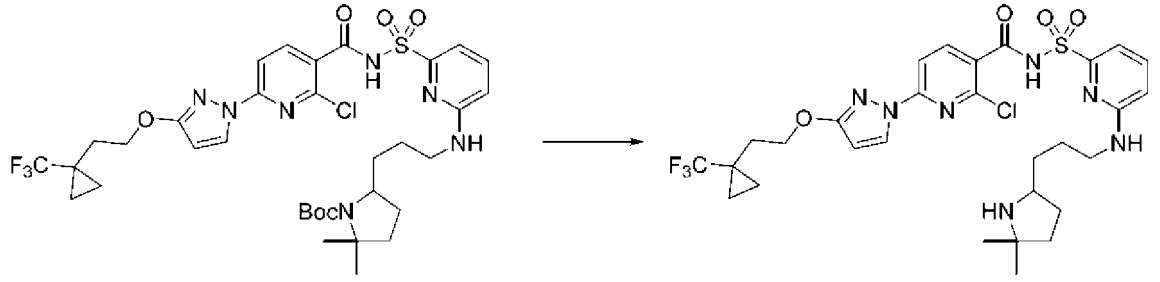
步驟4： 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11-三氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-

步驟2：5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0841】 向圓底燒瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(204 mg, 0.5429 mmol)、羰基二咪唑(93 mg, 0.5735 mmol)及四氫呋喃(3 mL)。將反應物用氮氣吹掃且置於經預加熱之45℃油浴中90 min。添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(224 mg, 0.5430 mmol)，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(250 μL, 1.672 mmol)，且將反應物在室溫攪拌隔夜。過濾反應物且經由HPLC (30%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑梯度)純化，得到呈白色固體之5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(196.5 mg, 47%)。ESI-MS m/z計算值769.2636，實驗值770.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.98 min (LC方法B)。

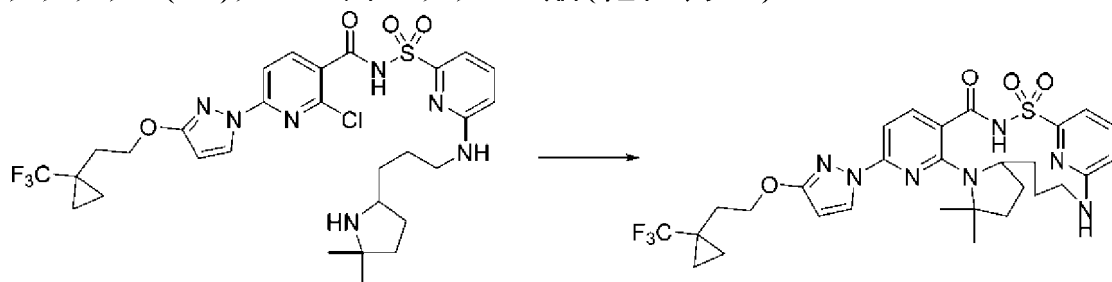
步驟3：2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0842】 向圓底燒瓶中添加5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(195 mg, 0.2532 mmol)及二氯甲烷(5 mL)。逐滴添加鹽酸(1.3 mL 4 M於二噁烷中, 5.200 mmol), 且將反應物在室溫攪拌1 h。將反應物蒸乾。用3 M碳酸鉀將反應物稀釋為pH = 10且用乙酸乙酯萃取三次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發, 得到2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(169 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值669.2112, 實驗值670.5 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.78 min (LC方法B)。

步驟4: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物16)



【0843】 向小瓶中添加碳酸鉀(175 mg, 1.266 mmol)、氟化鉀(58 mg, 0.3818 mmol)及2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺(169 mg, 0.2522 mmol)於二甲亞砜3.0 mL)中之溶液。在150°C於密封管中加熱反應物隔夜。用鹽水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發。經由矽膠層析(0%至50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度)純化粗反應混合物, 得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜

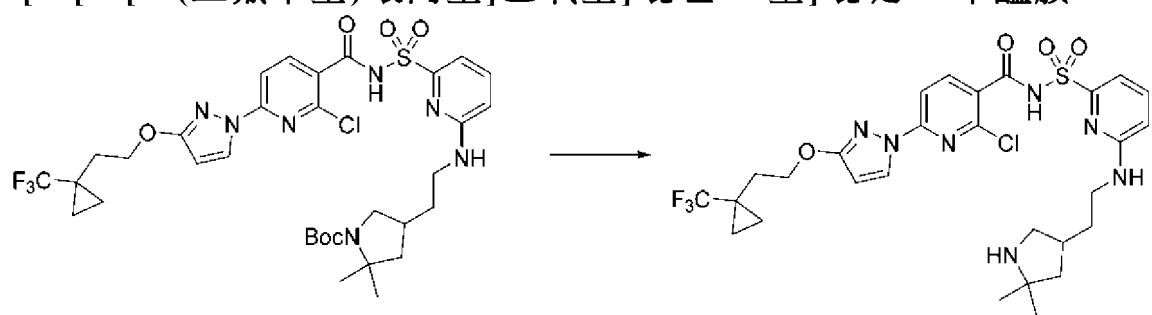
四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物16) (93 mg, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 2H)。 ESI-MS m/z 計算值633.2345, 實驗值634.2 ($\text{M}+1$) $^+$; 滯留時間: 1.85 min (LC方法B)。

實例112: 製備20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物18)及12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物19)

3-甲醯胺及2-氯-*N*-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙基]-5-甲基-吡啶-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(區位異構體之混合物) (42 mg, 0.06382 mmol)之圓底燒瓶中添加碳酸鉀(44 mg, 0.32 mmol)、氟化銫(50 mg, 0.33 mmol)、二甲亞砜(2 mL)及四個3 Å分子篩。在150°C加熱反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫，過濾，且經由HPLC (10%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑梯度)純化，得到作為待溶離之第一異構體的呈橙色固體之20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物18) (2.8 mg, 7%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 2.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.40 - 1.08 (m, 4H), 0.96 (td, *J* = 4.9, 4.4, 3.1 Hz, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H), ESI-MS *m/z*計算值 621.2345, 實驗值 622.6 (M+1)⁺；滯留時間：1.48 min (LC方法B)及作為待溶劑之第二異構體的呈橙色固體之12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物19) (3.7 mg, 9%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20

[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(654 mg, 1.641 mmol), 隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(750 μ L, 5.02 mmol), 且將反應物在45 $^{\circ}$ C攪拌隔夜。用1 N檸檬酸淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發。經由矽膠層析(10%至100%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗反應混合物, 得到呈白色固體之4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(830 mg, 67%)。ESI-MS m/z 計算值755.248, 實驗值756.5 ($M+1$) $^{+}$; 滯留時間: 1.8 min (LC方法G)。

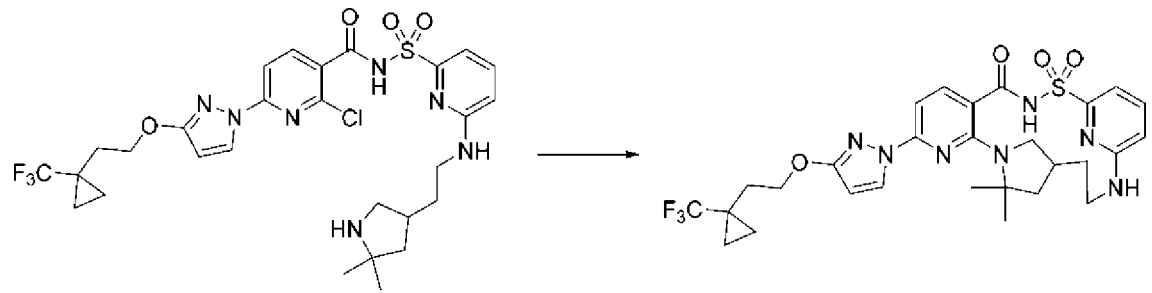
步驟2: 2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0849】 向含有4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(830 mg, 1.098 mmol)之圓底燒瓶中添加二氯甲烷(2 mL)及鹽酸(2.75 mL 4 M於二噁烷中, 11.00 mmol)。40 min後, 用飽和碳酸氫鈉淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 提供呈白色固體之2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(715 mg, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2

Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.17 (dq, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.39 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 1.62 (dp, J = 19.9, 6.4 Hz, 2H), 1.35 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 32.0 Hz, 6H), 1.01 - 0.84 (m, 4H)。ESI-MS m/z計算值655.19556，實驗值656.6 (M+1)⁺；滯留時間：0.78 min (LC方法B)。

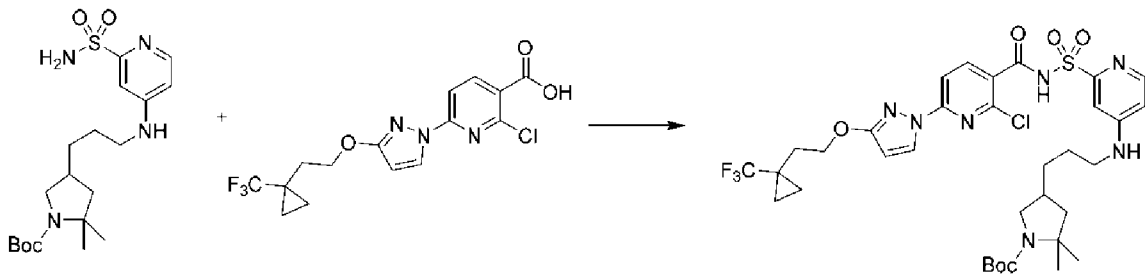
步驟3：7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-17 λ ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物20)



【0850】 向小瓶中添加碳酸鉀(263 mg, 1.90 mmol)、氟化銫(133 mg, 0.876 mmol)、四個3 Å分子篩、2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)乙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(250 mg, 0.381 mmol)及二甲亞碲(7 mL)。將反應物封蓋並置於經預加熱之155℃油浴中隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1N檸檬酸淬滅，接著用鹽水用滅。將反應物用乙酸乙酯萃取兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。經由矽膠層析(0%至100%乙酸乙酯/己烷梯度)純化粗反應混合物，以提供7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-17 λ ⁶-硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環

滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮，得到2,2-二甲基-4-[3-[(2-胺磺醯基-4-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(369 mg，定量的)，其直接用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.32 (brs, 2H), 8.12 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.96 (p, J = 7.0, 6.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.45 - 1.26 (m, 14H), 1.23 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值 412.21442，實驗值413.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.52 min (LC方法A)。

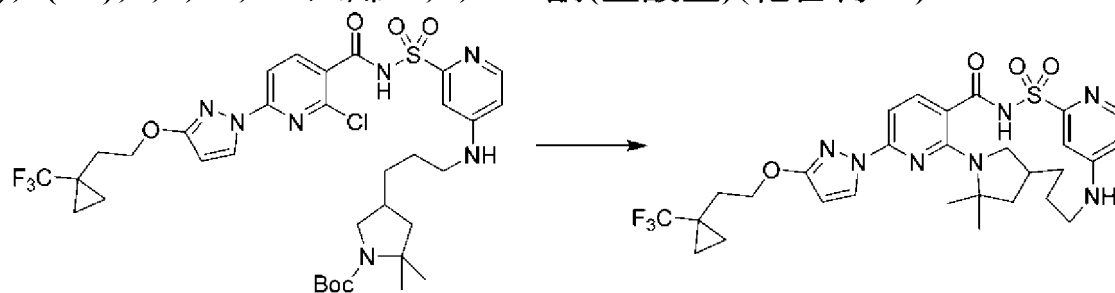
步驟2：4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-4-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0852】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(300 mg，0.798 mmol)及羰基二咪唑(130 mg，0.802 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液攪拌45 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-[(2-胺磺醯基-4-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(330 mg，0.800 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(150 μL，1.00 mmol)，且在室溫攪拌反應混合物隔夜。用氯化銨飽和水溶液淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到含油物質，該含有物質係藉由逆相HPLC-MS，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經

15.0 min自1%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μ L且管柱溫度=25 $^{\circ}$ C)純化，得到呈灰白色黏性物質之所要產物4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-4-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(23 mg，4%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.54 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 14H), 1.22 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值769.2636，實驗值770.7 ($M+1$) $^{+}$ ；滯留時間：0.87 min (LC方法A)。

步驟3：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,22-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物23)

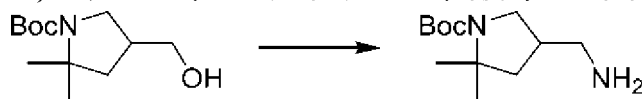


【0853】 將4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-4-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(20 mg，0.026 mmol)溶解於二噁烷(1.0 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(4M於二噁烷中) (250 μ L 4 M鹽酸，1.0 mmol)，且在室

溫攪拌所得混合物3 h。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接著添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL)，pH約10。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取有機層，用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸乾，得到物質，該物質與碳酸鉀(20 mg，0.14 mmol)、氟化銫(10 mg，0.066 mmol)及二甲亞砜(2.0 mL)合併於小瓶中。用氮氣吹掃小瓶，封蓋，加熱至150 °C且攪拌16 h。冷卻至室溫，並經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售的Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈。流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25°C)來純化濾液，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,22-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物23) (1.6 mg，9%)。ESI-MS m/z計算值633.2345，實驗值634.6 (M+1)⁺；滯留時間：2.15 min (LC方法B)。

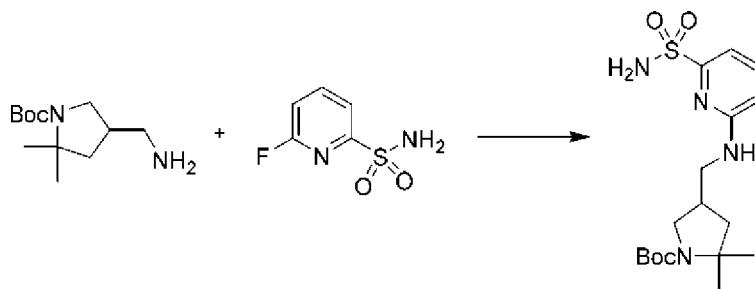
實例115：製備6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-16λ⁶-硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17)

步驟2：4-(胺基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



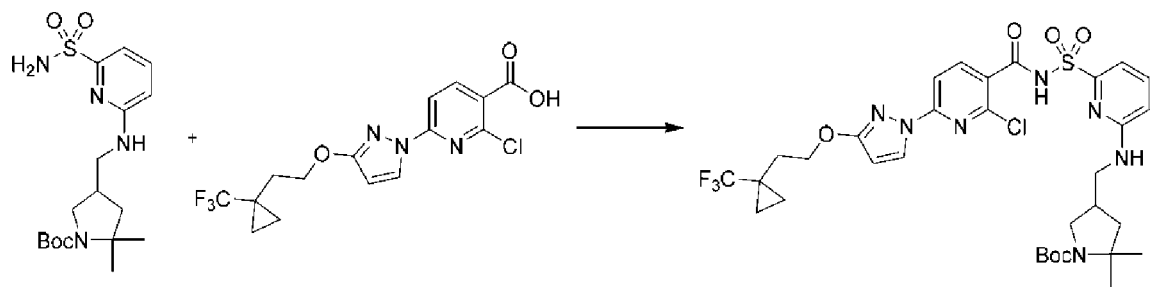
【0855】 在0℃將MsCl (0.57 mL, 7.3 mmol)緩慢添加至4-(羥甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.4 g, 6.1 mmol)及DIPEA (1.6 mL, 9.15 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液。攪拌反應混合物1 h，加水，分離各層，且用二氯甲烷(2 × 10 mL)萃取水層。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗甲烴磺酸鹽溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中，添加NaN₃ (600 mg, 9.15 mmol)，且在封閉容器中於100℃攪拌反應混合物16 h。將反應混合物倒入水中且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗疊氮化合物溶解於四氫呋喃/水(18/2 mL)中，添加PPh₃ (2.4 g, 9.15 mmol)，並在50℃攪拌反應混合物3 h。將反應混合物冷卻，用4 N鹽酸水溶液小心地酸化為pH = 3，並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)快速洗滌。將水層鹼化成pH = 10且用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，在矽膠純化(5%甲醇/二氯甲烷溶離劑)之後得到呈黃色油狀物之4-(胺基甲基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 43%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 3.7 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.7 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.4 (m, 15H)。

步驟3：2,2-二甲基-4-[[[6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0856】 在20 mL小瓶中將6-氟吡啶-2-磺醯胺(340 mg, 1.9 mmol)合併於二甲亞砜(4.0 mL)中，隨後合併碳酸鉀(1.3 g, 9.4 mmol)及4-(胺基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(460 mg, 2.0 mmol)。將小瓶封蓋，且在加熱板上加熱至100°C，持續16 h。將反應混合物冷卻至室溫，接著過濾，且用乙酸乙酯稀釋，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，隨後用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，且接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[[[6-[(2,2-二甲基-4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(222 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.53 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.55 (dt, J = 32.7, 12.1 Hz, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 12H), 1.25 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值384.18314，實驗值385.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.46 min (LC方法E)。

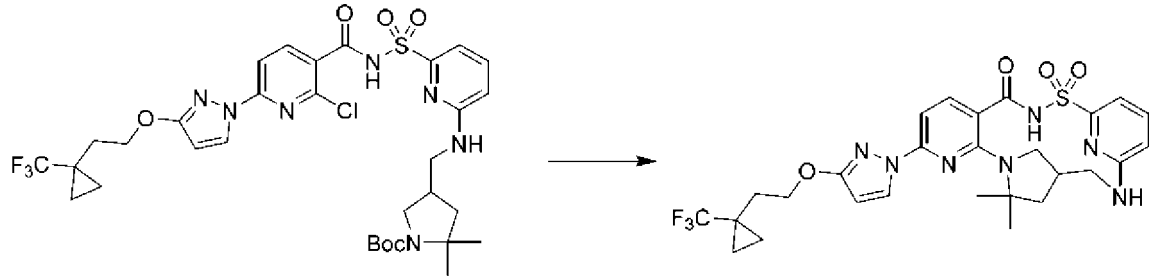
步驟4：4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0857】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(202 mg , 0.538 mmol)及羰基二咪唑(87.5 mg , 0.540 mmol)合併於四氫呋喃(3.0 mL)中且在45℃攪拌2 h。隨後，添加2,2-二甲基-4-[[6-胺磺醯基-2-吡啶基]胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(207 mg , 0.538 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(175 μL , 1.17 mmol)，且在50℃加熱反應物16 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷之梯度來純化，得到呈淡黃色固體之4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(234 mg , 59%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 4.4, 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (t, J = 13.2 Hz, 12H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.89 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值 741.2323，實驗值742.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.25 min (LC方法E)。

步驟5：6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-16λ⁶-硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-

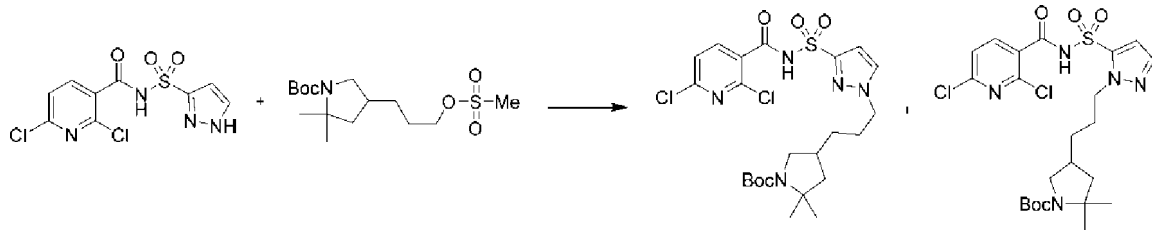
1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17)



【0858】 將4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(234 mg, 0.315 mmol)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(3.0 mL 4 M於二噁烷中，12.0 mmol)且在室溫攪拌2 h。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接著添加2 M碳酸鈉水溶液(2 mL)，pH約10。將有機層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸乾。將該物質及碳酸鉀(220 mg, 1.59 mmol)、氟化銫(72.0 mg, 0.474 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(7.0 mL)於小瓶中合併，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155°C，並攪拌16 h。冷卻至室溫，且將反應物用乙酸乙酯稀釋，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ⁶-硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17) (111 mg, 57%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 -

及15%乙腈：甲醇(90:10)/85%二氧化碳移動相(10 mL/min)對外消旋6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16 λ^6 -硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(131 mg)進行對掌性SFC層析，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈灰白色固體之6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16 λ^6 -硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(對映異構體1)(化合物24) (29.04 mg, 69%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 3.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 2.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 0.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), ESI-MS m/z計算值605.2032，實驗值606.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.03 min (LC方法E)及作為待溶離之第二對映異構體的呈灰白色固體之6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16 λ^6 -硫雜-2,7,9,15,21-五氮雜四環[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(對映異構體2)(化合物25) (28.84 mg, 68%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

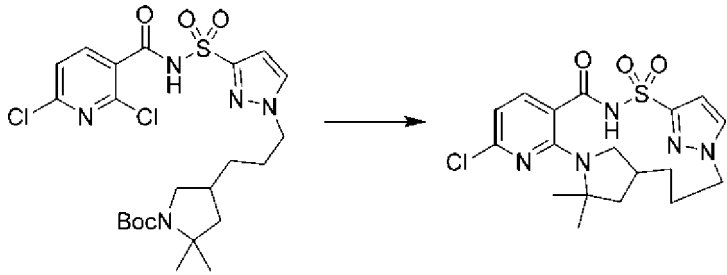
甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0862】 向2,2-二甲基-4-(3-甲基磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.894 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(6.00 mL)中之溶液添加2,6-二氯-*N*-(1*H*-吡啶-3-基磺醯基)吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 0.934 mmol), 隨後添加碳酸銨(875 mg, 2.69 mmol), 且在60℃攪拌反應混合物16 h。將反應混合物冷卻至室溫並倒入水(100 mL)中, 且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。合併有機層, 用水(2 × 100 mL)洗滌, 乾燥(硫酸鈉), 過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物, 得到作為待溶離之第一區位異構體的呈白色固體之4-[3-[3-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(327 mg, 65%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.53 (dt, *J* = 14.7, 10.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.08 (dq, *J* = 11.7, 5.9, 5.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 4H), 1.34 (q, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 12H), 1.22 (s, 3H), ESI-MS *m/z* 計算值559.1423, 實驗值560.5 (*M*+1)⁺; 滯留時間: 0.71 min (LC方法A) 及作為待溶離之第二區位異構體的呈黏稠無色油狀物之4-[3-[5-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(126 mg, 25%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.01 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*

= 1.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.46 (dt, J = 14.4, 9.9 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 0H), 1.76 (dt, J = 17.9, 8.3 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 12.7 Hz, 9H), 1.30 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 2.3 Hz, 3H), ESI-MS m/z計算值559.1423，實驗值560.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.74 min (LC方法A)。

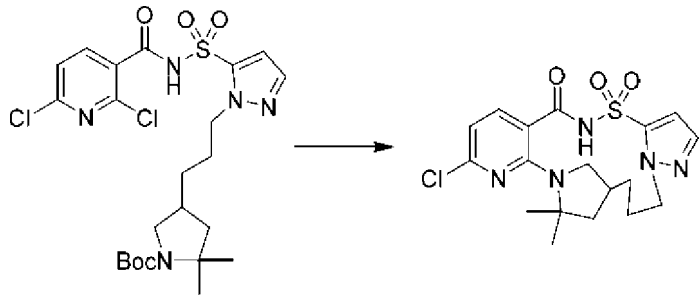
步驟3： 4-氯-20,20-二甲基-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物A)



【0863】 在室溫將4-[3-[5-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.1784 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(150 μL，1.960 mmol)中之溶液攪拌4 h。藉由蒸發移除溶劑，且添加含2 M NH₃之甲醇(10 mL)，並攪拌反應混合物30 min，且接著濃縮並真空乾燥。將以上殘餘物溶解於二甲亞砜(2 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(85 mg，0.5596 mmol)及碳酸鉀(78 mg，0.5644 mmol)，且在140℃加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS (由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)，及經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行，移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈。流速=50 mL/min，注入體積=950 μL，且管柱溫度=25℃)來純化濾液，得到呈

白色固體之4-氯-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(28 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 2.67 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.14 (ddt, J = 17.7, 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.73 (ddd, J = 12.1, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 0.86 - 0.69 (m, 1H)。ESI-MS m/z計算值423.1132, 實驗值424.4 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.76 min (LC方法B)。

步驟4: 4-氯-21,21-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,15-五氮雜四環[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2,4,6,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物B)



【0864】 在室溫將4-[3-[3-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)胺磺醯基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.1784 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(150 μ L, 1.960 mmol)中之溶液攪拌4 h。反應完成後,藉由蒸發移除溶劑,且添加含2 M NH₃之甲醇(10 mL),且將反應混合物攪拌30 min並濃縮,接著真空乾燥。將殘餘物溶解於二甲亞砜(2 mL)中,且添加3 Å分子篩,並攪拌反應混合物10 min。隨後,添加氟化銫(85 mg, 0.5596 mmol)及碳酸鉀(78 mg, 0.5644 mmol),且在140°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物,且藉由逆相HPLC-MS (由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 ×

雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮 (20 mg, 0.04718 mmol)、三氟甲磺酸銦, 3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1H-吡啶(31.16 mg, 0.1415 mmol)及NaH (9.435 mg, 60% w/w, 0.2359 mmol)於二甲亞砜(2.0 mL)中之溶液攪拌16 h。將反應混合物用幾滴水淬滅且經由MM濾片(puradisc 25 TF)過濾, 並使用逆相HPLC-MS方法, 用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑)(pn: 00C-4252-U0-AX), 及經15.0 min自1至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸), 移動相B=乙腈。流速=50 mL/min且管柱溫度=25°C)來純化濾液, 得到呈白色固體之20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物32) (2.4 mg, 8%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.94 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.77 - 0.73 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值 607.2189, 實驗值608.6 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.18 min (LC方法E)。

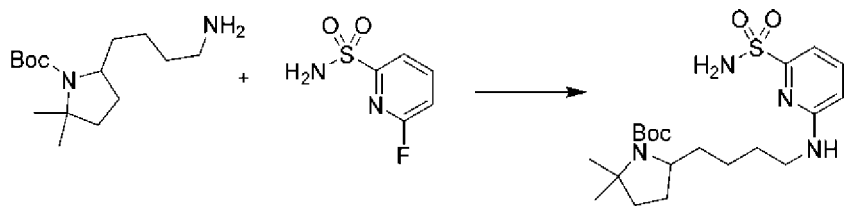
實例120: 製備(15*S*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物33)及(15*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-

7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 65.6$ Hz, 9H), 1.01 - 0.85 (m, 5H), ESI-MS m/z 計算值633.2345, 實驗值634.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.85 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的(15*R*)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,24-五氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物34) (29.1 mg, 65%); ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.51 (s, 5H), 1.35 (s, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 5H), ESI-MS m/z 計算值633.2345, 實驗值634.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.85min (LC方法B)。

實例121: 製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37)

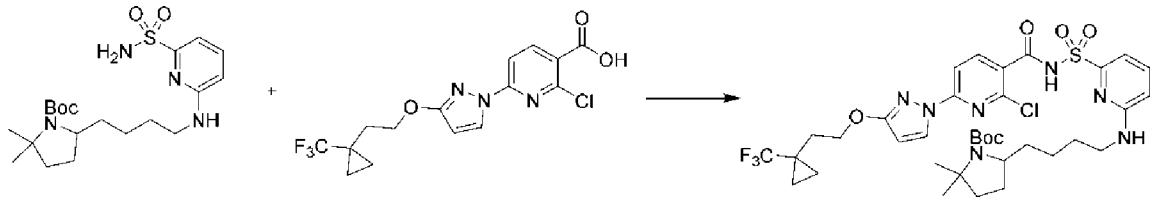
應物4 h。過濾反應物，且用另外的甲醇及二氯甲烷洗滌濾餅。蒸乾濾液溶液，以提供呈澄清無色油狀物之5-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(270 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值270.23074，實驗值271.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.1 min (LC方法B)。

步驟3：2,2-二甲基-5-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0869】 向小瓶中添加碳酸鉀(415 mg, 3.003 mmol)、6-氟吡啶-2-磺醯胺(170 mg, 0.9650 mmol)及5-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(270 mg, 0.9985 mmol)於二甲亞砜(3 mL)中之溶液。將反應物置於經預加熱之80°C油浴中且將其攪拌隔夜。過濾反應物且經由HPLC (1%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑)純化，以提供2,2-二甲基-5-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(155.2 mg, 38%)。ESI-MS m/z 計算值426.23007，實驗值427.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.71 min (LC方法B)。

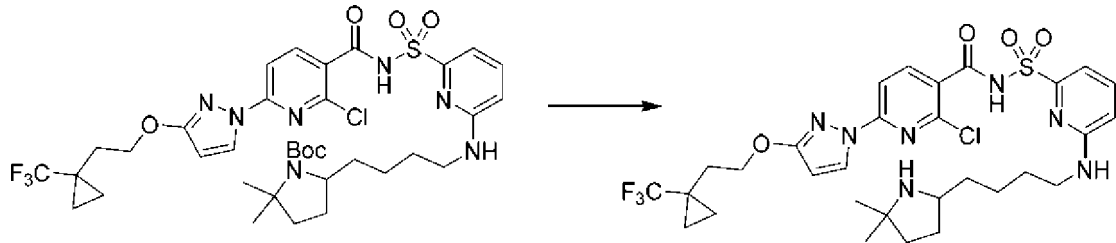
步驟4：5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0870】 向圓底燒瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(166.0 mg, 0.4418 mmol)、羰基二咪唑(71 mg, 0.4379 mmol)及四氫呋喃(2.0 mL)。將反應物加熱至45°C，持續2h，接著添加2,2-二甲基-5-[4-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(155.2 mg, 0.3638 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(165 μ L, 1.103 mmol)，且將反應物在室溫攪拌隔夜。過濾反應物且經由HPLC (30%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑)純化，得到5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(126 mg, 44%)，其經分離為白色固體。ESI-MS m/z 計算值783.27924，實驗值784.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.9 min (LC方法G)。

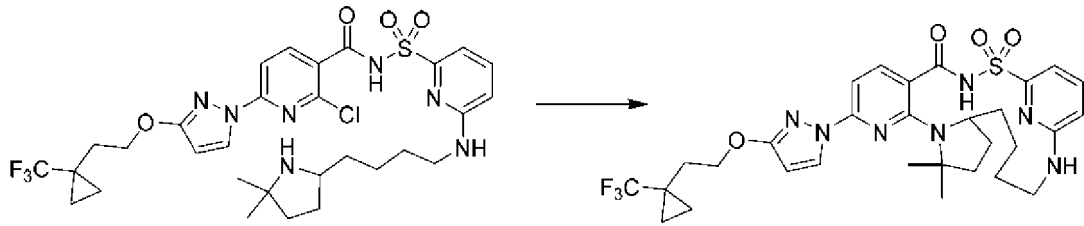
步驟5：2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丁胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲磺胺



【0871】 向圓底燒瓶中添加5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(126 mg, 0.1607 mmol)、二氯甲烷(2 mL)及鹽酸(400 μ L, 4 M於二噁烷中, 1.600 mmol)。在室溫攪拌反應物1 h。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，以提供2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丁胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡

啖-3-甲醯胺(105 mg, 96%)。ESI-MS m/z 計算值683.2268, 實驗值684.5 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.79 min (LC方法B)。

【0872】 步驟6: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37)

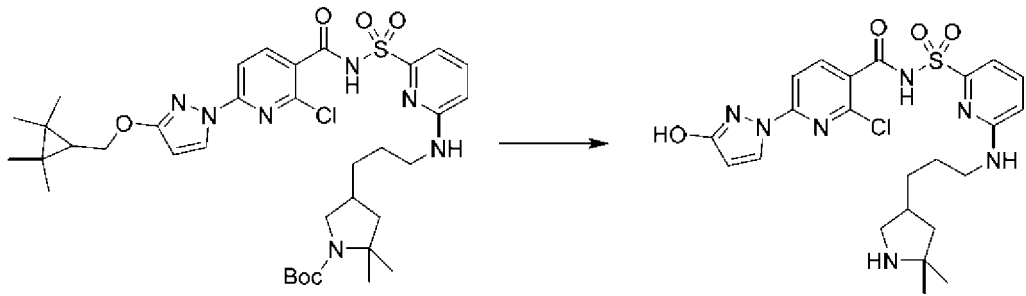


【0873】 向小瓶中添加碳酸鉀(107 mg, 0.7742 mmol)、氟化鉀(35 mg, 0.2304 mmol)及2-氯-*N*-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)丁胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(105 mg, 0.1535 mmol)於二甲亞碲(1.8 mL)中之溶液。在150°C於密封管中加熱反應物隔夜。用鹽水淬滅反應物, 且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發。經由HPLC (30%至99%乙腈/水+0.1%鹽酸改質劑)純化粗產物, 得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37) (27 mg, 25%)。ESI-MS m/z 計算值647.2502, 實驗值648.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.97 min (LC方法B)。

實例122: 製備8-(3-羥基-1H-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物38)

吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(206 mg, 51%)。
ESI-MS m/z 計算值743.3232, 實驗值744.7 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.95 min (LC方法A)。

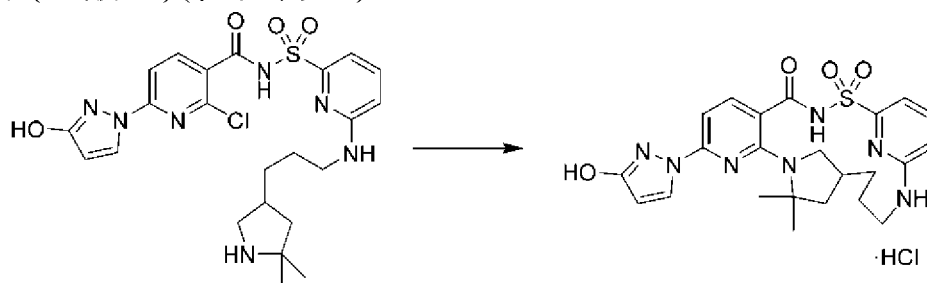
步驟2: 2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺



【0875】 在0℃向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.03359 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液添加三氟乙酸(19.16 mg, 12.95 μ L, 0.1680 mmol), 且攪拌混合物30 min (反應混合物1)。單獨地, 在0℃向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.03359 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液添加鹽酸(42.00 μ L, 4 M, 0.1680 mmol), 且攪拌混合物30 min (反應混合物2)。單獨地, 將4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.03359 mmol)於含有1%三氟乙酸之2,2,2-三氟乙醇(1.680 g, 1.224 mL, 16.79 mmol)中之溶液攪拌30 min (反應混合物3)。單獨地, 向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.03359 mmol)於甲苯

(1 mL)中之溶液添加矽膠(100 mg)，且在90℃加熱混合物24 h (反應混合物4)。合併所有四種反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自20%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25℃)純化，得到2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(42 mg，47%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 2H), 3.41 (dp, *J* = 20.3, 6.7 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值533.1612，實驗值534.5 (M+1)⁺；滯留時間：0.45 min (LC方法A)。

步驟3：8-(3-羥基-1H-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物38)



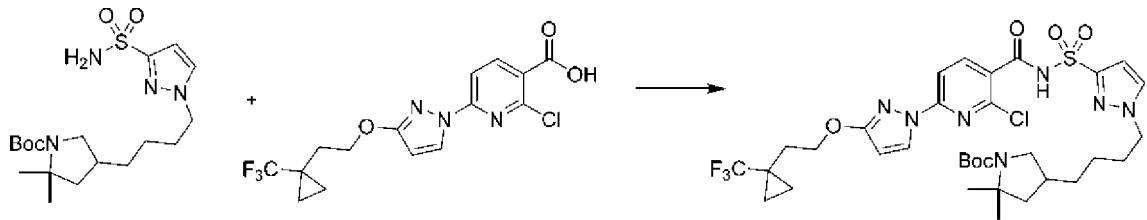
【0876】 向2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(42 mg，0.07865 mmol)於

二甲亞碲(2.0 mL)中之溶液添加3 Å分子篩，且在室溫攪拌混合物15 min。隨後，添加氟化銫(11.95 mg, 0.07865 mmol)及碳酸鉀(10.87 mg, 0.07865 mmol)，且在140°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用由Phenomenex出售的Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm, 5 μm粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25°C)純化濾液，得到呈白色固體之8-(3-羥基-1H-吡啶-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(鹽酸鹽)(化合物38) (2.5 mg, 17%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值497.1845，實驗值498.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.48 min (LC方法E)。

實例123：製備21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基] 乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.1¹¹,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39)

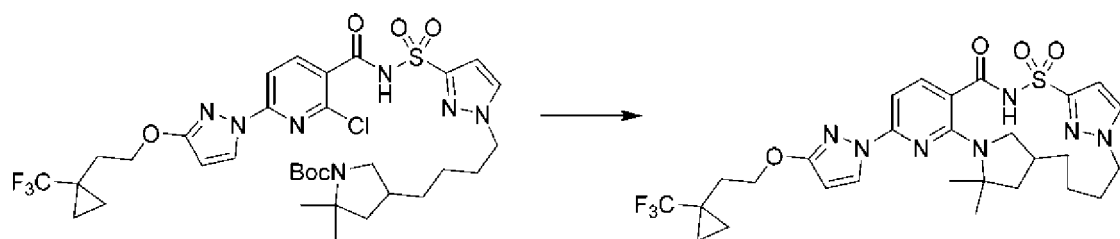
1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 12H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 4H)。ESI-MS m/z計算值400.21442，實驗值401.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.64 min (LC方法E)。

步驟2：4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0878】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(500 mg，1.331 mmol)及羰基二咪唑(215 mg，1.326 mmol)合併於四氫呋喃(8.0 mL)中且在50℃攪拌120 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[4-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(423 mg，1.056 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(350 μL，2.340 mmol)，且在50℃加熱反應物20 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用1M檸檬酸溶液洗滌，隨後用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(587 mg，73%)。ESI-MS m/z計算值757.2636，實驗值758.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.37 min (LC方法E)。

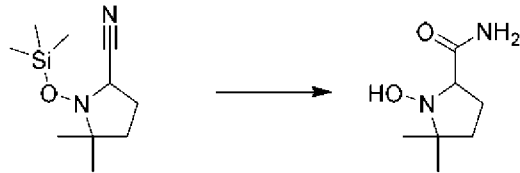
步驟3：21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39)



【0879】 將4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(580 mg, 0.7649 mmol)溶解於二氯甲烷(12 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(6.0 mL, 4M於二噁烷中, 24.00 mmol)，並在室溫攪拌1 h。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接著添加2M碳酸鈉水溶液(5 mL)，使pH約10。移除有機層並用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步洗滌水層，合併有機層，用鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸乾。將此物質與碳酸鉀(550 mg, 3.980 mmol)、氟化銫(185 mg, 1.218 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(12 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150℃並攪拌18 h。冷卻至室溫，且將反應物用乙酸乙酯稀釋，並用1M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39) (176.9 mg, 37%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 4H), 2.73 (dt, J = 22.6, 11.0 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H),

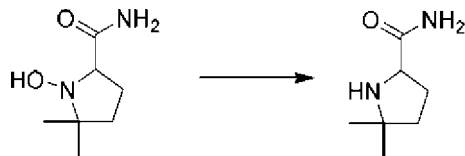
基矽烷基氧基-吡咯啉-2-甲腈(44.04 g, 101%), 其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值212.13, 實驗值213.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.325 min (LC方法I)。

步驟2: 1-羥基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-甲醯胺



【0881】 將5,5-二甲基-1-三甲基矽烷基氧基-吡咯啉-2-甲腈(13 g, 61.22 mmol)緩慢添加至硫酸(160.1 g, 87 mL, 1.632 mol), 用冰浴冷卻, 且在室溫保持攪拌3 h。用冰(400 mL)稀釋反應混合物, 且分3個部分用固態氫氧化鈉(125 g, 3.125 mol)緩慢中和所得混合物(最後兩個部分溶解於水(75 mL)中), 且pH經檢定為弱鹼性至中性。用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取混合物。將有機相合併, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 並接著減壓濃縮, 隨後真空乾燥, 以提供呈淺黃色粉末之所要產物1-羥基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-甲醯胺(8.51 g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜- d_6) ppm 0.92 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.38-1.59 (m, 3H), 1.91-2.09 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H)。ESI-MS m/z 計算值158.198, 實驗值159.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 1.561 min (LC方法I)。

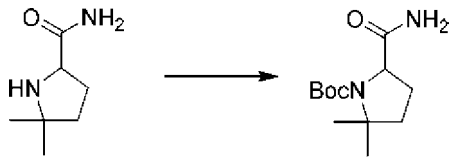
步驟3: 5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醯胺



【0882】 用雷尼鎳(8.7 g, 148.2 mmol)及來自氣體容量為8 L之充氣氣球的氫氣將溶解於甲醇(200 mL)中之1-羥基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-甲

醯胺(8.51 g, 53.79 mmol)攪拌隔夜。5 h後，再次添加雷尼鎳(8 g, 136.3mmol)且攪拌混合物隔夜。另外將雷尼鎳(9.69 g, 165.1 mmol)放入混合物中，且經3天進一步攪拌混合物。將雷尼鎳(9.5 g, 161.9 mmol)再次添加至反應混合物且攪拌混合物4 h。傾析反應混合物且用甲醇(3 × 250 mL)洗滌鎳固體，且向經合併之甲醇溶離份添加部分矽藻土，隨後經矽藻土過濾，並用甲醇洗滌濾餅。減壓濃縮經合併之濾液，以提供呈米色固體之所要產物5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醯胺(7.29 g, 95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.16 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.45-1.72 (m, 2H), 1.81 (br. s., 1H), 1.92-2.09 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 1H), 3.78 (dd, J=9.4, 6.2 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H)。ESI-MS m/z計算值 142.1106，實驗值143.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.31 min (LC方法I)。

步驟4：5-胺甲醯基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0883】 將二-二碳酸第三丁酯(21 g, 96.22 mmol)添加至溶解於二噁烷(140 mL)中之5,5-二甲基吡咯啉-2-甲醯胺(7.25 g, 50.98 mmol)，且將水(50 mL)添加至混合物，接著使該混合物保持在室溫攪拌隔夜。將溶解於水(100 mL)中之氫氧化鈉(1.84 g, 46.00 mmol)添加至混合物，且使混合物保持攪拌2 min，接著添加乙酸乙酯(200 mL)並丟棄水相。將有機溶離份經無水硫酸鎂乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。在靜置於真空下後使所得油狀物部分固化。將固體於庚烷(50 mL)中濕磨，過濾並用更多庚烷(3 × 100 mL)洗滌，接著真空乾燥，以提供呈白色粉末之5-胺甲醯基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(10.95 g, 89%)。¹H NMR (300 MHz,

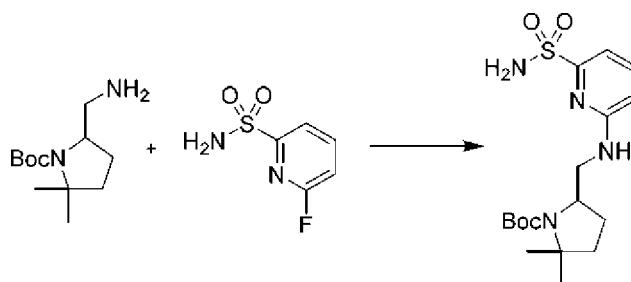
CDCl₃) ppm 1.33 (br. s., 3H), 1.48 (br. s., 12H), 1.70-2.34 (m, 4H), 4.16-4.48 (m, 1H), 5.30-5.58 (m, 1H), 5.71-7.03 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值242.163，實驗值143.2 = (M+1-Boc)⁺；滯留時間：1.67 min (LC 方法I)。

步驟5：5-(胺基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



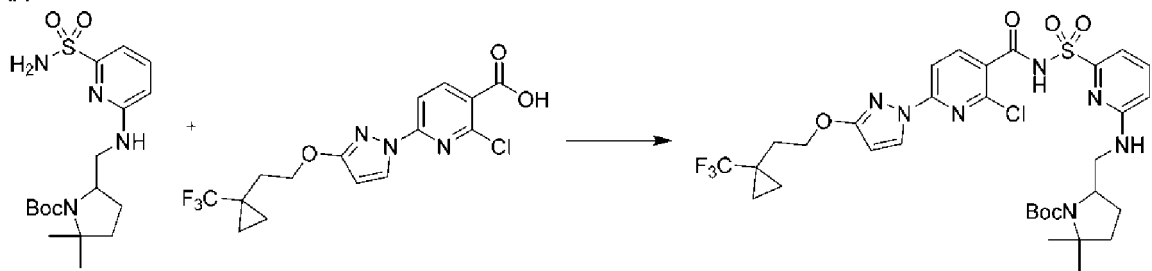
【0884】將5-胺甲醯基-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.3 g，21.87 mmol)添加至甲硼烷-四氫呋喃(102 mL，1 M於四氫呋喃中，102.0 mmol)，且在析氫停止後，將反應混合物加熱至70℃隔夜。用經濃縮氯化銨(1 mL)緩慢淬滅反應混合物。隨後將此混合物轉移至含有去離子水(110 mL)之1 L圓底燒瓶中。隨著劇烈攪拌添加碘(100 mg，0.020 mL，0.394 mmol)，且使混合物保持露天攪拌2 h。減壓濃縮反應混合物，且使用10%至100%甲醇/二氯甲烷之梯度對所得殘餘物進行矽膠純化。藉由將氫氧化銨(2 mL)塗覆於管柱頂部上，接著用純甲醇溶離(進行3×)來回收其他物質。如此提供呈琥珀色油狀物之5-(胺基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.19 g，24%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.27 (br. s., 3H), 1.33-1.51 (m, 14H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.78-2.03 (m, 2H), 2.53 (dd, J=12.6, 8.2 Hz, 1H), 2.73-3.00 (m, 1H), 3.61-3.99 (m, 1H)。ESI-MS m/z計算值228.331，實驗值229.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.33 min (LC 方法I)。

步驟6：2,2-二甲基-5-[[6-(胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0885】 向含5-(胺基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(140 mg, 0.6131 mmol)及6-氟吡啶-2-磺醯胺(108.0 mg, 0.6131 mmol)之二甲亞礬(1.179 mL)添加碳酸鉀(86.43 mg, 0.6254 mmol), 且在100℃攪拌混合物20 h, 隨後使其冷卻至室溫。用乙酸乙酯稀釋並倒入1 M檸檬酸中。分離各層, 隨後用飽和鹽水溶液洗滌有機層, 乾燥(硫酸鈉), 過濾並濃縮成黃色泡沫, 該黃色泡沫係藉由矽膠層析, 使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化, 得到呈白色固體之2,2-二甲基-5-[[[6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(115.6 mg, 49%)。ESI-MS m/z 計算值384.18314, 實驗值385.4 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.62 min (LC方法A)。

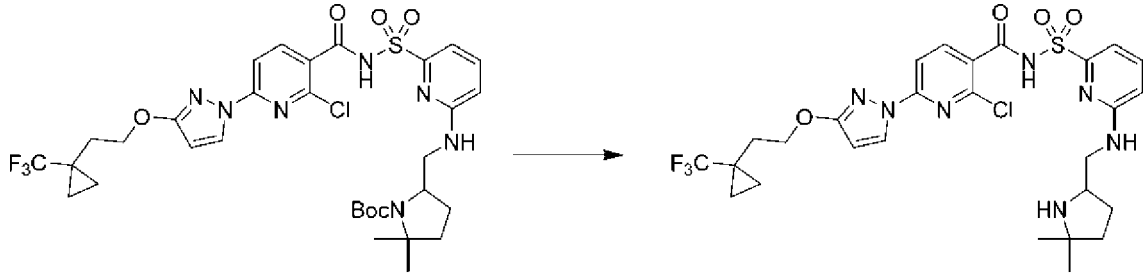
步驟7: 5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0886】 在20 mL小瓶中, 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(113.0 mg, 0.3007 mmol)及羧基二咪唑(53.44 mg, 0.3296 mmol)合併於四氫呋喃(1.659 mL)中, 且在50℃鬆蓋

攪拌120 min。隨後，添加含2,2-二甲基-5-[[[6-胺磺醯基-2-吡啶基]胺基]甲基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(115.6 mg, 0.3007 mmol)之四氫呋喃(2.213 mL)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(94.25 mg, 92.58 μ L, 0.6191 mmol)，且在50°C加熱反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後使用逆相HPLC-MS方法，用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 $\times$ 30 mm, 5 μ m粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μ L且管柱溫度=25°C)純化，得到5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(119.2 mg, 53%)。ESI-MS m/z 計算值741.2323，實驗值742.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.88 min (LC方法A)。

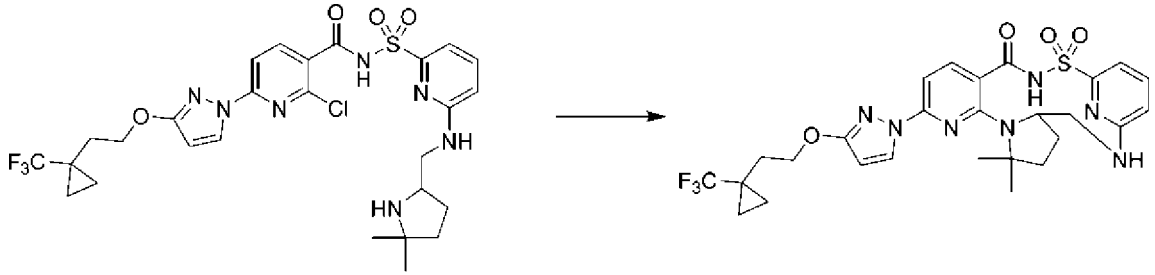
步驟8：2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)甲胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0887】 將5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(119.2 mg, 0.1606 mmol)溶解於二氯甲烷(520.2 μ L)中，且向該混合物添加三氟乙酸(840.1 mg, 567.6 μ L, 7.368 mmol)，並在室溫攪拌所得混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於二氯甲烷

及己烷(1:1)中，且接著將物質減壓蒸乾並置於真空下隔夜，得到2-氯-*N*-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(92.9 mg，90%)。ESI-MS m/z 計算值641.1799，實驗值642.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.63 min (LC方法A)。

步驟9：7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17 λ^6 -硫雜-2,8,10,16,22-五氮雜四環[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物41)

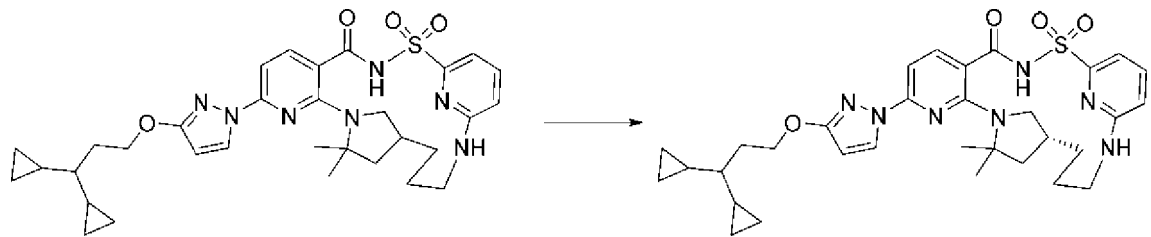


【0888】 向2-氯-*N*-[[6-[(5,5-二甲基吡咯啶-2-基)甲胺基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(92.9 mg，0.1447 mmol)於二甲亞砜(3.716 mL)中之溶液添加碳酸鉀(99.99 mg，0.7235 mmol)、CsF (26.37 mg，0.1736 mmol)及少量3 Å分子篩。將所得混合物封蓋，且加熱至150℃並攪拌隔夜。冷卻至室溫，過濾且使用逆相HPLC-MS方法，用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2)管柱(75 × 30 mm，5 μm粒徑)(pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自30%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A=水(5 mM鹽酸)，移動相B=乙腈，流速=50 mL/min，注入體積=950 μL且管柱溫度=25℃)純化。合併含有產物之溶離份，藉由旋轉蒸發移除乙腈，用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(1×)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成呈白色固體之7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-17 λ^6 -硫雜-

二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(160 mg, 0.2548 mmol)進行對掌性SFC層析，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈白色固體之21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體1)(化合物44) (65.8 mg, 82%)；ESI-MS m/z 計算值621.2345，實驗值622.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.2 min (LC方法E)，及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,23-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(對映異構體2)(化合物45) (70.8 mg, 89%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.80 (m, 2H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.19 (m, 4H), 2.70 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.89 (s, 2H), 0.77 (s, 1H)。ESI-MS m/z 計算值621.2345，實驗值622.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.2 min (LC方法E)。

實例126：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,20,25-五氮雜四環[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物46)及

2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物 65)

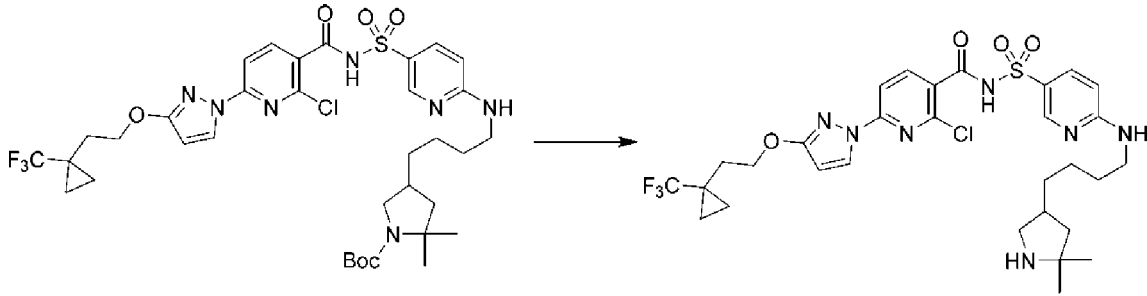


【0892】 藉由SFC層析，使用ChiralPak AS-H (250 × 21.2 mm管柱，5μm粒徑)以及38%乙腈:甲醇(90:10))/62%二氧化碳移動相(70 mL/min)對外消旋8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮進行對掌性分離，得到作為待分離之第一對映異構體的呈白色固體之(14*R*)-8-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-12,12-二 甲 基-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,18,23-五 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物 65) (51.2 mg，36%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.10 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.97 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 10H), 0.67 (ddt, *J* = 13.3, 8.5, 4.2 Hz, 2H), 0.44 (tdd, *J* = 8.1, 5.0, 3.7 Hz, 4H), 0.37 - 0.29 (m, 1H), 0.20 (dq, *J* = 6.5, 4.2, 3.6 Hz, 2H), 0.11 (dp, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值619.29407，實驗值620.23 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.94 min (LC方法G)。

實例129：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-

mmol)，且在50℃加熱反應物16 h。將反應物用乙酸乙酯稀釋，且用氯化銨飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化，得到呈白色固體之4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(422.4 mg，86%)。ESI-MS m/z 計算值783.27924，實驗值784.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.86 min (LC方法A)。

步驟2：2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



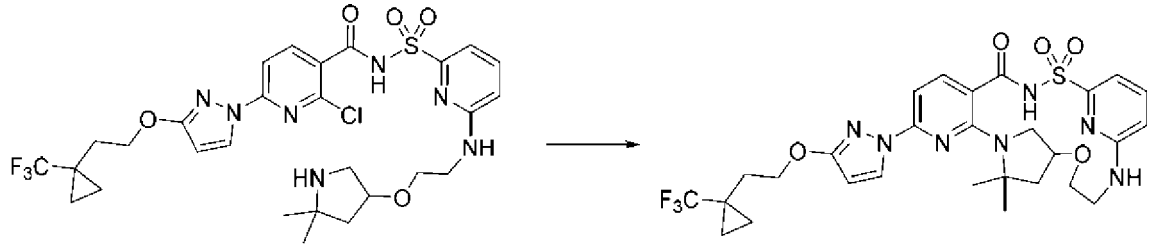
【0894】 將4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(422.4 mg，0.5386 mmol)溶解於二氯甲烷(1.843 mL)中，且向混合物添加三氟乙酸(1.904 mL，24.71 mmol)並在室溫攪拌混合物60 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液及乙酸乙酯中，並分離各層。(注意：產物在此等條件下於乙酸乙酯中之溶解度不良，添加一些甲醇會有所幫助，需要蒸發有機層而無需使用固體乾燥劑)。藉由旋轉蒸發濃縮有機層，接著真空乾燥，得到呈灰白色固體之2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丁胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(323.6 mg，88%)。ESI-MS m/z 計算值683.2268，實驗值684.2 (M+1)⁺；滯留時間：

mm，5 μ m粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自1%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速 = 50 mL/min，注入體積= 950 μ L且管柱溫度= 25 $^{\circ}$ C)純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物67) (27.7 mg，18%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.54 (s, 10H), 1.25 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.05 (s, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.84 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值647.2502，實驗值648.2 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：2.12 min (LC方法B)。

【0897】過濾來自SFC對掌性分離之第二溶離峰2 (46.5 mg)且使用逆相HPLC-MS方法，用由Phenomenex出售之Luna C₁₈ (2) 管柱(75 $\times$ 30 mm，5 μ m粒徑) (pn: 00C-4252-U0-AX)及經15.0 min自1%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速 = 50 mL/min，注入體積= 950 μ L且管柱溫度= 25 $^{\circ}$ C)純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,19,21-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2)(化合物68) (29.4 mg，19%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H),

啉-3-甲酸(154 mg, 0.4099 mmol)及羰基二咪唑(66 mg, 0.4070 mmol)合併於四氫呋喃(2.0 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(94 mg, 0.2268 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(85.0 μ L, 0.5684 mmol)，且在50°C加熱反應物36 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(30%至99%乙腈/水(5 mM鹽酸))純化，得到呈白色固體之4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(77 mg, 44%)。ESI-MS m/z計算值771.24286，實驗值772.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.28 min (LC方法E)。

步驟2：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2 λ ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物69)



【0899】 將4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(77 mg, 0.09971 mmol)溶解於二氯甲烷(1.6 mL)中，且向混合物添加鹽酸(800 μ L, 4 M於二噁烷中, 3.200 mmol)並在室溫攪拌混合物30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接

著添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL)，使pH 約10。將有機層用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸乾。將所得物質與碳酸鉀(72 mg, 0.5210 mmol)、氟化銫(25.0 mg, 0.1646 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(1.6 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150°C，並攪拌20 h。冷卻至室溫，過濾，且接著藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(30%至99%乙腈/水(5 mM鹽酸))純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物69) (38.8 mg, 61%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (td, J = 12.8, 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.79 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 9.8 Hz, 6H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值635.21375，實驗值636.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.0 min (LC方法E)。

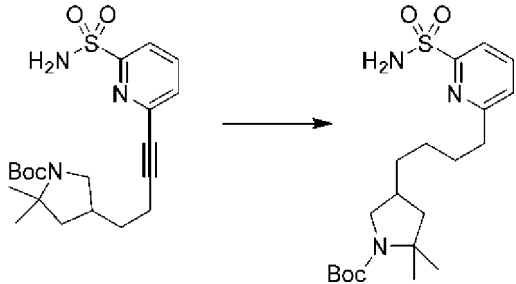
實例131：製備21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物76)及12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-

基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物71) (16.6 mg, 50%); ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 4.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.4, 5.9$ Hz, 3H), 4.10 (dd, $J = 11.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.67 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.83 (dd, $J = 11.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 5H), 1.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.13 (s, 1H), ESI-MS m/z 計算值635.2502, 實驗值636.4 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.14 min (LC方法B)及作為待溶離之第二峰的21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物76) (4.2 mg, 13%); ESI-MS m/z 計算值635.2502, 實驗值636.3 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 2.08 min (LC方法B)

實例132: 製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物74)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-15-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2)(化合物75)

(1.15 g, 4.575 mmol)之3 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，且在氮氣氛圍下於油浴中將反應混合物加熱至100℃，持續2 h。用乙酸乙酯稀釋殘餘物，且用水(2 × 50 mL)洗滌，隨後用鹽水(50 mL)洗滌。將有機層合併，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成橙色殘餘物，該橙色殘餘物係藉由矽膠層析，使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈淡黃色泡沫之2,2-二甲基-4-[4-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.4 g, 97%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-d₆) δ 8.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 18.0, 9.0 Hz, 1H), 2.88 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.94 (dd, *J* = 20.1, 6.4 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.50 (dd, *J* = 22.0, 9.7 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 18.3, 9.6 Hz, 13H), 1.26 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值407.18787，實驗值408.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.77 min (LC方法E)。

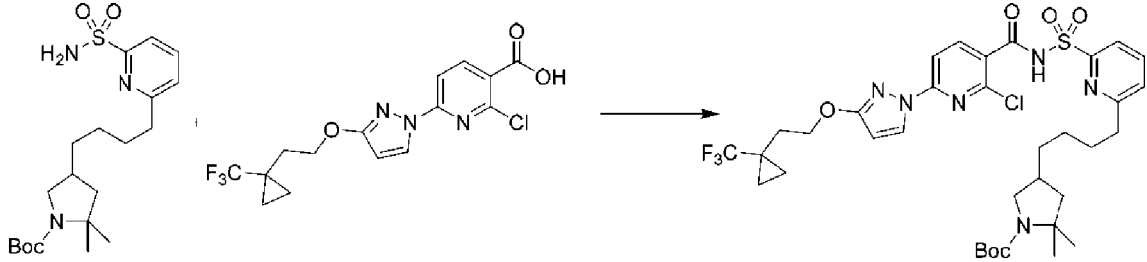
步驟2：2,2-二甲基-4-[4-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0905】 向2,2-二甲基-4-[4-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)丁-3-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 2.699 mmol)添加氧化鉑(61.29 mg, 0.2699 mmol)，隨後添加甲醇(11.00 mL)，且用氮氣，接著用氫氣吹掃混合物，隨後用氫氣氣球封蓋，並攪拌4 h。另外添加氧化鉑(61.29 mg, 0.2699 mmol)並攪拌1 h。經由矽藻土過濾反應混合物並用盈餘甲醇洗滌，且接

著濃縮濾液。隨後藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度來純化殘餘物，得到呈黃色泡沫之2,2-二甲基-4-[4-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.10 g, 99%)，其混雜有少量烯烴中間物並直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值411.21918，實驗值412.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.85 min (LC方法E)。

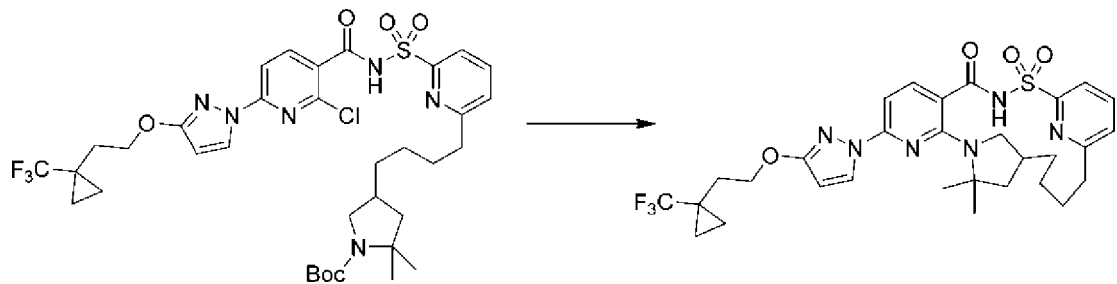
步驟3：4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0906】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(685 mg, 1.823 mmol)及羰基二咪唑(296 mg, 1.825 mmol)合併於四氫呋喃(11 mL)中且在50℃攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[4-(6-胺磺醯基-2-吡啶基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.215 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(455 μ L, 3.043 mmol)，且在50℃加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(165 mg, 35%)。ESI-MS m/z 計算值768.2684，實驗值769.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.13 min (LC方法G)。

步驟4：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-

基)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,23-四 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二 十 四 碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物 78)



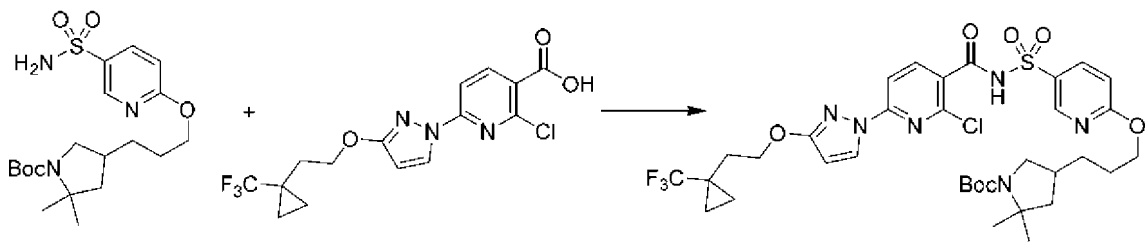
【0907】 將4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(125 mg，0.1625 mmol)溶解於二氯甲烷(2.5 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(1.5 mL，4 M於二噁烷中，6.000 mmol)，並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且與碳酸鉀(135 mg，0.9768 mmol)、氟化銫(40 mg，0.2633 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(2.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至150℃，並攪拌20 h。冷卻至室溫，且過濾混合物，並接著藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(30%至99%乙腈/水(5 mM鹽酸))純化，得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫 雜-3,9,11,23-四 氮 雜 四 環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六 烯-2,2,4-三 酮(化 合 物 78) (37.67 mg，37%)。ESI-MS m/z計算值632.23926，實驗值633.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法G)。

實例134：製備21,21,23-三 甲 基-4-(3-{2-[1-(三 氟 甲 基)環 丙 基]乙 氧 基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫 雜-1,3,9,13,14-五 氮 雜 四 環[17.2.1.111,14.02,7]二十三 碳-2,4,6,11(23),12-五 烯-8,10,10-三 酮(對 映 異 構 體 1)(化 合 物 80)及 21,21,23-三 甲 基-4-(3-{2-[1-(三 氟 甲 基)環 丙 基]乙 氧 基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫 雜-1,3,9,13,14-五 氮 雜 四 環[17.2.1.111,14.02,7]二十三 碳-

柱，5 μ m粒徑)以及25%乙腈:甲醇(90:10；無改質劑)、75%二氧化碳移動相(10 mL/min) (注入體積 = 70 μ L，約24 mg/mL於乙腈:甲醇(90:10)中)對外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(34.9 mg，0.05516 mmol)進行對掌性分離，得到作為待溶離之第一對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物86) (13.11 mg，74%)；¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.67 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.53 (t, J = 24.3 Hz, 8H), 1.45 (s, 1H), 1.03 (dd, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 0.89 (s, 2H), ESI-MS m/z計算值632.23926，實驗值633.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.88 min (LC方法G)及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2)(化合物87) (12.96 mg，74%)；ESI-MS m/z計算值632.23926，實驗值633.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.92 min (LC方法G)。

至65%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到2,2-二甲基-4-[3-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(50.36 mg，8%)。ESI-MS m/z 計算值413.19846，實驗值414.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.81 min (LC方法E)。

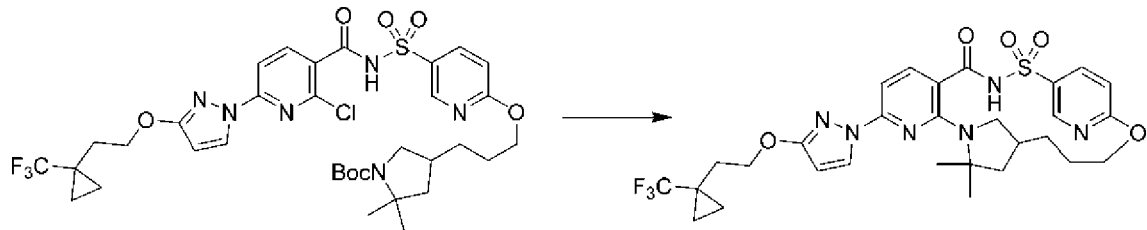
步驟2：4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0911】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(69 mg，0.1836 mmol)及羰基二咪唑(30 mg，0.1850 mmol)合併於四氫呋喃(1.108 mL)中，且在室溫攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(50.36 mg，0.1218 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(50 μ L，0.3343 mmol)，且在50°C加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用自100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(71 mg，76%)。ESI-MS m/z 計算值770.2476，實驗值771.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.11 min (LC方法E)。

步驟3：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-

基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,20-四氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四
 碳-1(21),5(10),6,8,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物90)

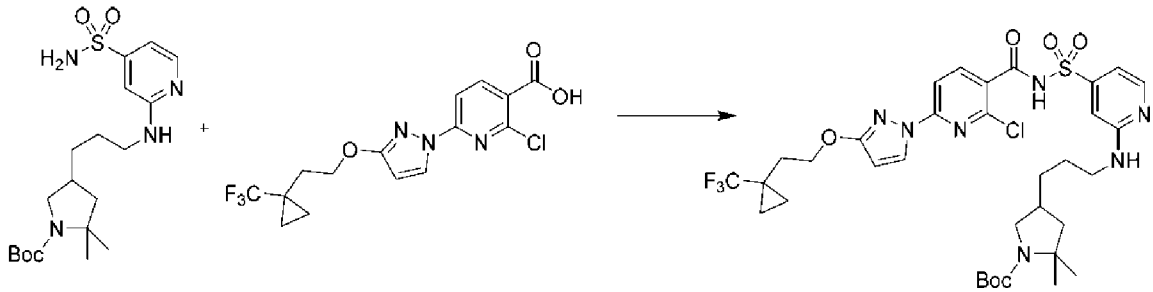


【0912】 將4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡
 啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-
 1-甲酸第三丁酯(71 mg, 0.09206 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中，且
 向該混合物添加鹽酸(4M於二噁烷中) (800 μ L, 4 M, 3.200 mmol)，並
 在室溫攪拌混合物30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯
 中，並接著添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL)，使pH約10。將有機層用乙酸乙
 酯(2 $\times$ 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸
 乾。將所得物質與碳酸鉀(69 mg, 0.4993 mmol)、氟化銫(23 mg, 0.1514 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(1.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹
 掃，封蓋，加熱至155 $^{\circ}$ C，並攪拌24 h。冷卻至室溫，過濾，並藉由逆相
 製備型層析，利用C₁₈管柱(30%至99%乙腈/水(5 mM鹽酸))純化，得到呈
 灰白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡
 啶-1-基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,20-四氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二
 十四碳-1(21),5(10),6,8,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物90) (3.95 mg, 7%)。ESI-MS m/z計算值634.2185，實驗值635.2 (M+1)⁺；滯留時間： 2.27 min (LC方法E)。

【0913】 實例137：製備12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環
 丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環

麟-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II) (202.8 mg, 0.3114 mmol)於二噁烷(5.000 mL)中之溶液脫氣，且在室溫攪拌混合物2 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水溶液洗滌。將有機層經由無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用自100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之梯度來純化所得棕色殘餘物，得到呈淡棕色黏性固體之2,2-二甲基-4-[3-[(4-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(175 mg, 27%，與4-[3-[雙(4-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之1:1混合物)，其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值412.21442，實驗值413.6 (M+1)⁺；滯留時間：0.5 min (LC方法A)。

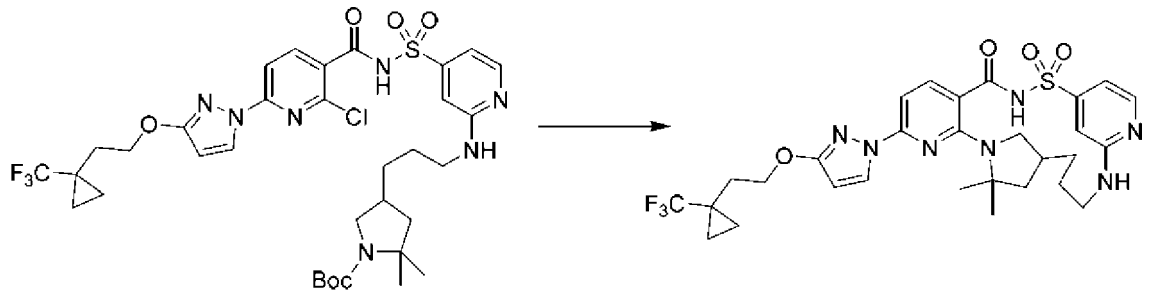
步驟2：4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0916】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(154.8 mg, 0.4120 mmol)及羰基二咪唑(66.81 mg, 0.4120 mmol)合併於四氫呋喃(2.0 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-[(4-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(85 mg, 0.2060 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(47.04 mg, 46.21 μ L, 0.3090 mmol)，且在50°C加熱反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，且用氯化銨飽和溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分

離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自20%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(5 mM鹽酸)，移動相B = 乙腈，流速 = 50 mL/min，注入體積= 950 μL且管柱溫度= 25°C)純化所得棕色殘餘物，得到呈灰白色固體之4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(45.6 mg，29%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.85 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.56 (m, 2H), 1.43 (s, 12H), 1.35 (s, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.73 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值769.2636，實驗值770.4 (M+1)⁺；滯留時間：0.77 min (LC方法A)。

步驟3：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物93)



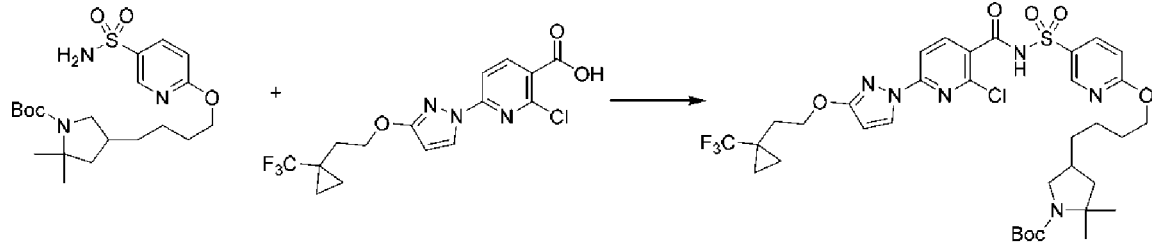
【0917】 在室溫將4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.06491 mmol)於二氯甲烷(416.7 μL)及

三氟乙酸(74.01 mL, 49.67 μ L, 0.6491 mmol)中之溶液攪拌4 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且收集有機層，並移除溶劑，接著真空乾燥。將所得殘餘物溶解於二甲亞碸(2.500 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(29.58 mg, 0.1947 mmol)及碳酸鉀(26.91 mg, 0.1947 mmol)，且在130°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自20%至80%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸)，移動相B = 乙腈)純化濾液，得到呈淡黃色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物93) (12.3 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.39 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.47 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 43.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.30 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.74 (s, 2H)。ESI-MS m/z計算值633.2345，實驗值634.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.75 min (LC方法B)。

實例139：製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物94)

三丁酯(335 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 - 7.95 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 17.1, 6.9 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 12H), 1.32 (d, J = 17.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值427.21408, 實驗值428.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.87 min (LC方法E)。

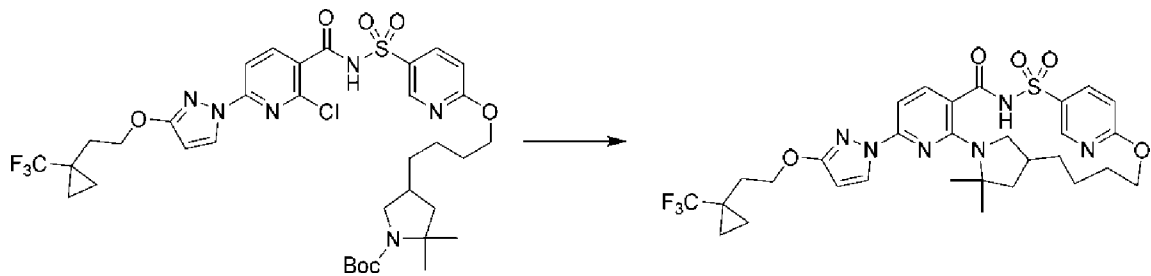
步驟2: 4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0919】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(437.0 mg, 1.163 mmol)及羧基二咪唑(190.0 mg, 1.172 mmol)合併於四氫呋喃(7.260 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後, 添加2,2-二甲基-4-[4-[(5-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(330 mg, 0.7718 mmol), 接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(322.6mg, 316.9 μL, 2.119 mmol), 且在50°C加熱反應物20 h。用乙酸乙酯稀釋反應物, 並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 並接著藉由矽膠層析, 使用自100%己烷至55%乙酸乙酯/己烷之梯度純化, 接著使用自100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷之梯度對其進行第二矽膠純化, 得到呈淡黃色固體之

4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (350 mg, 58%)。ESI-MS m/z 計算值784.2633, 實驗值785.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.19 min (LC方法G)。

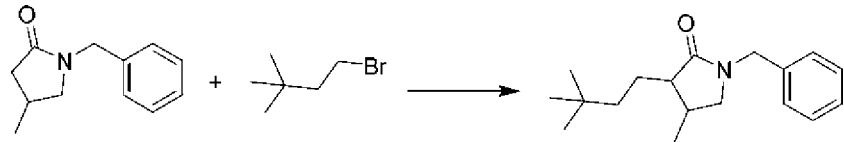
步驟3: 12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物94)



【0920】 將4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 0.4457 mmol)溶解於二氯甲烷(7.5 mL)中, 且向該混合物添加鹽酸(4.0 mL, 4 M於二噁烷中, 16.00 mmol), 並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥, 再溶解於乙酸乙酯中, 並接著添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL), 使pH約10。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取, 合併有機層, 用鹽水洗滌, 隨後經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且減壓蒸乾。將所得物質與碳酸鉀(310 mg, 2.243 mmol)、氟化銫(105 mg, 0.6912 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(7.5 mL)合併於小瓶中, 用氮氣吹掃, 封蓋, 加熱至150°C, 並攪拌20 h。冷卻至室溫, 且過濾混合物, 用乙酸乙酯稀釋, 並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機物分離, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且蒸發, 並接著藉由矽膠層析, 使用自100%己烷至55%乙酸乙酯/己烷之梯度純化, 得到呈灰白色固體之12,12-二甲基-

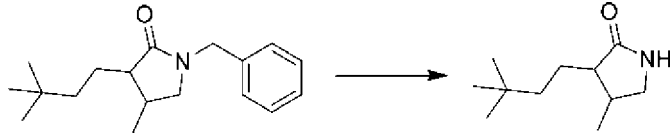
層析，使用乙酸乙酯(0%至100%)/己烷之梯度純化，得到呈微棕色油狀物之1-苯甲基-4-甲基-吡咯啉-2-酮(2.52 g，87%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.37 - 7.17 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.6, 8.6 Hz, 1H), 2.40 (ddtd, J = 8.6, 7.8, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 16.6, 6.9 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS m/z計算值189.11537，實驗值190.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.16 min (LC方法B)。

步驟2：1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯啉-2-酮



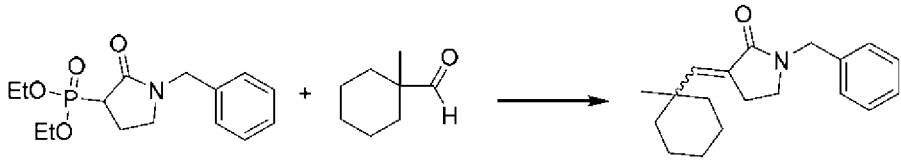
【0922】將100 mL圓底燒瓶用熱風器真空乾燥且填充氮氣。向燒瓶中裝入1-苯甲基-4-甲基-吡咯啉-2-酮(542 mg，2.864 mmol)及無水四氫呋喃(8 mL)。冷卻至-78℃後，逐滴添加正丁基鋰溶液(1.3 mL，2.5 M於己烷中，3.250 mmol)，使得形成紅色溶液。在於-78℃攪拌30 min後，逐滴添加1-溴-3,3-二甲基-丁烷(450 μ L，3.195 mmol)。於冷卻浴中攪拌混合物，隨後使其緩慢升溫至室溫。22 h後，藉由添加氯化銨飽和水溶液(50 mL)來淬滅混合物。用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取產物，且將經合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。使用自0%至40%乙酸乙酯/己烷之梯度進行矽膠管柱層析，得到呈無色油狀物之1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯啉-2-酮(342 mg，44%)。ESI-MS m/z計算值273.20926，實驗值274.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.03 min (LC方法B)。

步驟3：3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯啉-2-酮



加1-苯甲基吡咯啉-2-酮(5.000 g, 28.53 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液。攪拌橙色溶液1 h, 且經5 min逐滴添加1-[氯(乙氧基)磷醯基]氧基乙烷(5.170 g, 29.96 mmol)於無水四氫呋喃(5 mL)中之溶液。使反應物升溫至環境溫度並攪拌18 h。將反應物用低溫冰水(50 mL)淬滅, 並藉由添加1.0 M鹽酸水溶液而酸化至pH約=2.0。分離水層且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物乾燥(硫酸鈉), 過濾且減壓濃縮, 以產生粗產物(8.74 g)。藉由急驟矽膠管柱層析(第一次經40 min用10%至100%乙酸乙酯/己烷嘗試, 但該物質不會出現, 接著變為0%至10%甲醇/CH₂Cl₂以溶離產物)進行純化, 得到所要呈橙色黏稠油狀物之1-苯甲基-3-二乙氧基磷醯基-吡咯啉-2-酮(3.31 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 15.1, 1.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.22 (兩組t, J = 7.2 Hz, 6H)。ESI-MS m/z計算值311.12863, 實驗值312.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.93 min (LC方法B)。

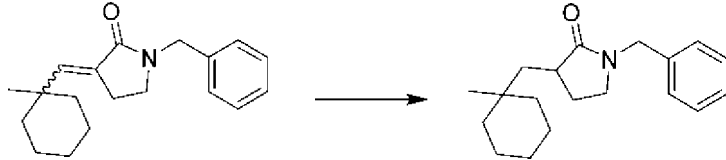
步驟2: 1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)亞甲基]吡咯啉-2-酮



【0926】 在50 mL燒瓶中, 在氮氣下在5°C(冰水浴)分三份向1-苯甲基-3-二乙氧基磷醯基-吡咯啉-2-酮(300 mg, 0.9637 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌溶液添加氫化鈉(42.40 mg, 47.11 μL, 1.060 mmol, 60%分散於礦物油中) (以減緩氣體析)。攪拌10 min後, 經3 min逐滴添加1-甲基環己烷甲醛(182.5 mg, 1.446 mmol)於無水四氫呋喃(2

mL)中之溶液。隨後在該溫度攪拌3 h且用NH₄Cl飽和溶液(15 mL)淬滅。分離各層，且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機物相繼用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得粗烯烴產物。經由矽膠管柱層析，用5%至60%乙酸乙酯/己烷溶離純化粗物質。E異構體與Z異構體一起溶離。移除揮發物得到呈黃色黏稠油狀物及E異構體與Z異構體之混合物形式之1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)亞甲基]吡咯啉-2-酮(265 mg, 97%)。ESI-MS m/z計算值283.1936，實驗值284.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.98 min (LC方法B)。

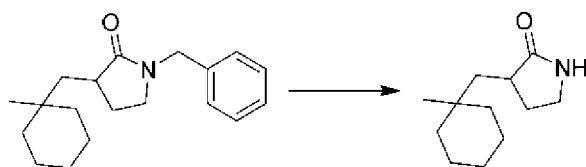
步驟3：1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)甲基]吡咯啉-2-酮



【0927】 在氬氣下向50 mL三頸燒瓶中裝入呈E異構體與Z異構體之混合物形式之1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)亞甲基]吡咯啉-2-酮(260 mg, 0.9174 mmol)及無水甲醇(15 mL)。用氬氣吹掃燒瓶，接著在氬氣下添加鈹(100 mg, 0.09397 mmol, 10%/活性碳)，並在氬氣(氣球)下於50℃攪拌2天。使反應物冷卻至環境溫度，且用氬氣吹掃燒瓶，接著經矽藻土墊過濾。濃縮濾液，以獲得呈棕色膠狀物之粗1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)甲基]吡咯啉-2-酮(138 mg, 53%)，其不經進一步純化即用於後續步驟中。

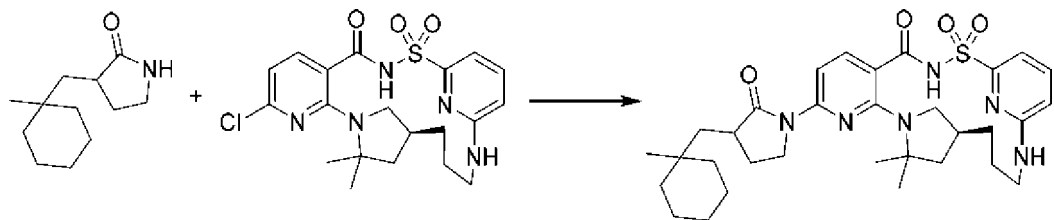
ESI-MS m/z計算值285.20926，實驗值286.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.98 min (LC方法B)。

步驟4：3-[(1-甲基環己基)甲基]吡咯啉-2-酮



【0928】 在氮氣下於環境溫度以該次序向50 mL燒瓶中裝入1-苯甲基-3-[(1-甲基環己基)甲基]吡咯啉-2-酮(164 mg, 0.5746 mmol)、丙-1-胺(5 mL)及乙烷-1,2-二胺(250 μ L, 3.740 mmol)。將溶液冷卻至-35 $^{\circ}$ C (乾冰-丙酮浴，其中間歇性地添加1或2個乾冰丸粒以使溫度保持穩定)，且同時添加鋰(40 mg, 5.763 mmol，線，用己烷大致沖洗，接著現切割成小段)。藍色開始在小段鋰周圍顯現，且深藍色在1 h後變得持久。在-35 $^{\circ}$ C下用飽和氯化銨(5 mL)淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。減壓移除揮發物，且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取含水殘餘物。將經合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且減壓移除揮發物。在真空乾燥後，獲得呈白色半固體之粗3-[(1-甲基環己基)甲基]吡咯啉-2-酮(78 mg, 70%)且不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值195.16231，實驗值196.1 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：1.47 min (LC方法B)。

步驟5：(14*S*)-12,12-二甲基-8-{3-[(1-甲基環己基)甲基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物101)



【0929】 向4 mL小瓶中裝入(14*S*)-8-氯-12,12-二甲基-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25 mg, 0.05373 mmol)、3-[(1-甲基

環己基)甲基]吡咯啉-2-酮(10 mg, 0.05120 mmol)、Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0.008736 mmol)、Xantphos (5 mg, 0.008641 mmol)、碳酸銨(87.52 mg, 0.2686 mmol)及無水二噁烷(0.4 mL)。用氮氣對混合物充氣1至2 min, 封蓋並在120°C攪拌15 h。將反應物用二甲亞砜(1000 µL)稀釋, 經微過濾, 並使用乙腈於水(1%至99%, 經15 min)及作為改質劑之鹽酸中之梯度對其進行逆相製備型HPLC (C₁₈)。收集純溶離份併合併, 添加少量鹽水且蒸發有機溶劑。用二氯甲烷萃取產物, 且將有機相經硫酸鈉乾燥, 隨後過濾。蒸發濾液, 產生10 mg固體。藉由矽膠急驟層析, 使用甲醇/二氯甲烷之梯度(0%至5%, 經30 min)進一步純化產物, 得到呈灰白色固體之(14*S*)-12,12-二甲基-8-{3-[(1-甲基環己基)甲基]-2-氧代吡咯啉-1-基}-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,23-五氮雜四環[17.3.1.1¹¹,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物101) (6.4 mg, 19%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (寬d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.65 (m, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.37 (m, 13H), 1.35 - 1.10 (m, 8H), 0.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值 608.31445, 實驗值609.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.34 min (LC方法B)。

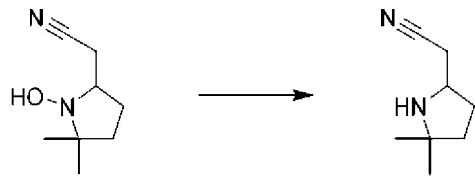
實例142: 製備12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體1)(化合物103)及12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-

mg, 56%); ESI-MS m/z 計算值648.2342, 實驗值649.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.38 min (LC方法E), 及作為待溶離之第二對映異構體的呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(對映異構體2)(化合物104) (20.25 mg, 57%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (d, J = 11.5 Hz, 9H), 1.16 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 1H), 0.95 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 0.88 (s, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 1H)。 ESI-MS m/z 計算值648.2342, 實驗值649.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.38 min (LC方法E)。

實例143: 製備8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)、8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(對映異構體1)(化合物116)及8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(對映異構體2)(化合物117)

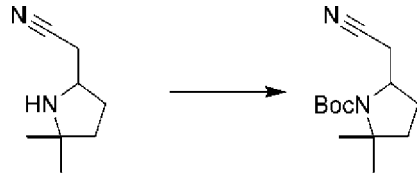
× 150 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈棕色油狀物之粗2-(1-羥基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-基)乙腈(17 g，以¹H NMR計約80%純度，89%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.59 (d, J = 5.2Hz, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H)。

步驟2：2-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)乙腈



【0932】在冰水浴中分若干份將鋅(4.9 g，0.6869 mL，74.935 mmol)添加至2-(1-羥基-5,5-二甲基-吡咯啉-2-基)乙腈(1.8 g，8.1707 mmol)於乙酸(21 mL)中之溶液，且使混合物保持升溫至室溫且劇烈攪拌，並加熱至30℃，持續6 h。過濾粗混合物且減壓濃縮，以提供粗產物，用5%碳酸氫鈉(100 mL)中和該粗產物並用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取。將有機物合併，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，以提供呈淺黃色半固體之粗產物2-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)乙腈(0.9 g，70%)。ESI-MS m/z計算值138.1157，實驗值139.2 (M+1)⁺；滯留時間：0.312 min (LC方法I)。

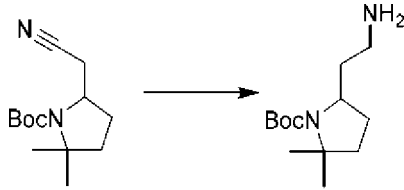
步驟3：5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0933】將二-二碳酸第三丁酯(17.4 g，18.32 mL，79.73 mmol)添加至2-(5,5-二甲基吡咯啉-2-基)乙腈(12 g，51%純度，44.28 mmol)及三

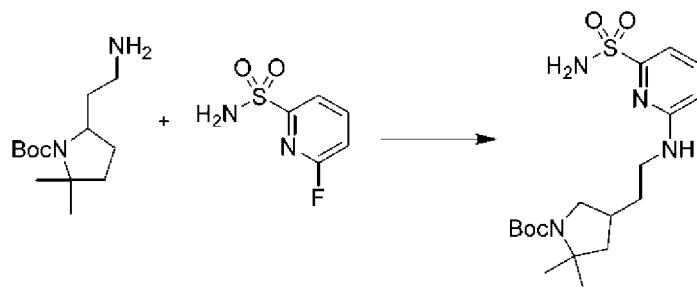
乙胺(8.712 g, 12 mL, 86.10 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。在室溫攪拌反應物過週末。減壓濃縮反應混合物以移除四氫呋喃。藉由矽膠層析，使用自0%至20%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(9.5 g, 63%)。ESI-MS m/z 計算值238.326，實驗值261.2 ($M+Na$)⁺；滯留時間：2.12 min (LC方法I)。

步驟4：5-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



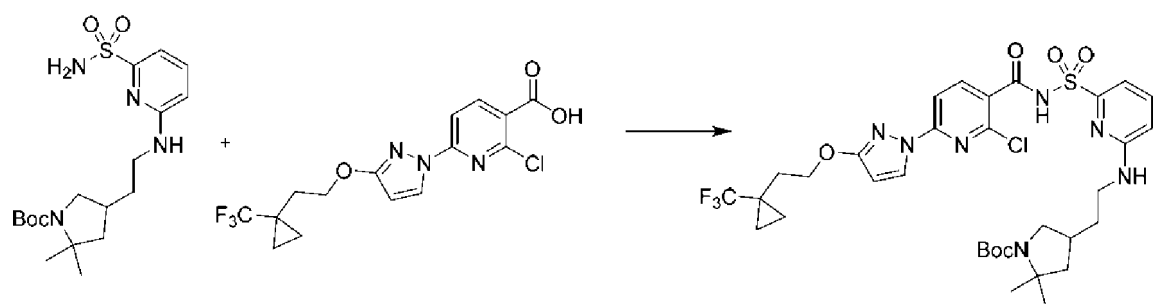
【0934】向250 mL圓底燒瓶中裝入5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(9.1 g, 38.2 mmol)、氨(10 mL, 7 M於甲醇中之溶液, 70 mmol)、甲醇(70 mL)及雷尼鎳(漿料水溶液，大致4 g，用刮勺取用而無需精確稱量)。在1個大氣壓之H₂ (氣球)下於室溫劇烈攪拌混合物三天。另外添加雷尼鎳(漿料水溶液，大致6 g，用刮勺取用而無需精確稱量)及氨(10 mL, 7 M於甲醇中之溶液, 70 mmol)。攪拌反應物隔夜。將混合物經矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到黃色油狀物，即5-(2-胺基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(8.16 g, 83%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.16-1.34 (m, 3H), 1.34-1.59 (m, 16H), 1.63-2.00 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.73-3.90 (m, 0.3H), 3.90-4.05 (m, 0.6H)。觀測到兩個旋轉異構體。ESI-MS m/z 計算值242.358，實驗值243.2 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.74 min (LC方法H)。

步驟5：2,2-二甲基-5-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0935】向5-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500.0 mg, 2.063 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(302.8 mg, 1.719 mmol, 隨後添加碳酸鉀(712.9 mg, 5.158 mmol)。將燒瓶用隔片封蓋,並在氮氣氣球下在油浴中於90℃加熱14 h。將反應混合物冷卻至室溫,隨後用乙酸乙酯稀釋並用鹽水溶液洗滌。將有機物分離,經硫酸鈉乾燥,過濾並蒸發,且接著藉由矽膠層析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化,得到呈白色固體之2,2-二甲基-5-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(428 mg, 62%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.00 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.48 (dq, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.77 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.59 (dq, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值398.19876,實驗值399.24 (*M*+1)⁺;滯留時間:0.63 min (LC方法A)。

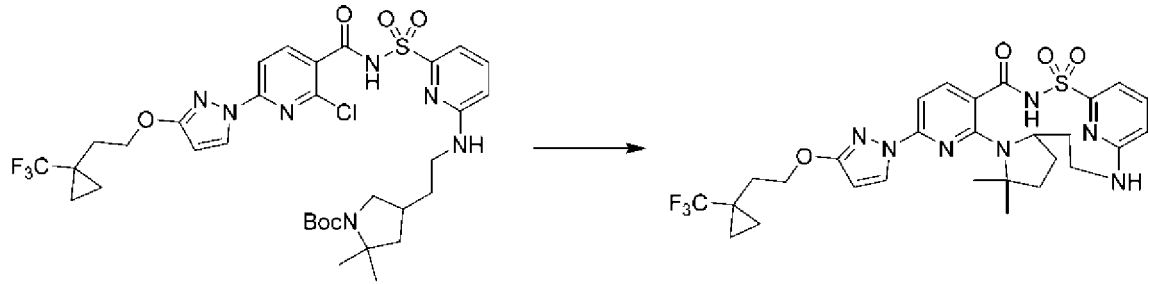
步驟6: 5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0936】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(237.6 mg, 0.6323 mmol)及羰基二咪唑(102.5 mg, 0.6323 mmol)合併於四氫呋喃(3.0 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-5-[2-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]乙基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(210 mg, 0.5269 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(120.3 mg, 118.2 μ L, 0.7904 mmol)，且在室溫攪拌反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，且用氯化銨飽和溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷之梯度純化，得到呈白色固體之5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(321 mg, 81%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (s, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.37 (d, J = 37.2 Hz, 12H), 1.22 (s, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.78 - 0.70 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值755.248，實驗值756.2 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：0.87 min (LC方法A)

步驟7：8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.0^{5,9}.0^{10,15}]二十三碳-

1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)



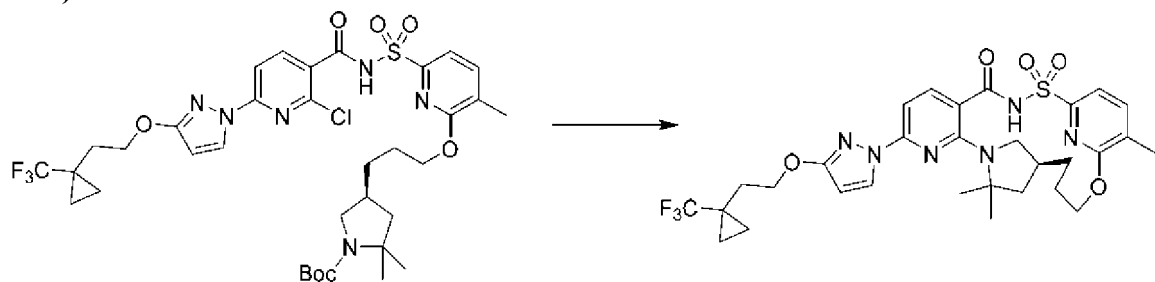
【0937】 在室溫將5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]胺基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(320 mg, 0.4231 mmol)於二氯甲烷(2.667 mL)及三氟乙酸(482.4 mg, 323.8 μ L, 4.231 mmol)中之溶液攪拌4 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且收集有機層，並收集溶劑且真空乾燥殘餘物。將以上殘餘物溶解於二甲亞碸(5 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(192.8 mg, 1.269 mmol)及碳酸鉀(175.4 mg, 1.269 mmol)，且在130 °C加熱反應混合物24 h。經矽藻土過濾反應混合物，且用乙酸乙酯洗滌矽藻土床。用鹽水溶液再次洗滌濾液且移除溶劑。藉由矽膠管柱層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度純化所得棕色殘餘物，得到呈淡黃色固體之8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108) (145 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.95 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.59 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.60

氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(對映異構體1)(化合物116) (46.5 mg, 34%); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 13.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.59 (d, $J = 23.4$ Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92 (brs, 2H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.14 (brs, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), ESI-MS m/z 計算值 619.2189, 實驗值 620.1 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 1.86 min (LC方法B)及作為待溶離之第二對映異構體的8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18 λ^6 -硫雜-2,9,11,17,23-五氮雜四環[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(對映異構體2)(化合物117) (66.1 mg, 50%); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 13.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.11 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.14 (s, 2H), 1.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.75 (s, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 619.2189, 實驗值 620.1 ($M+1$) $^+$; 滯留時間: 1.86 min (LC方法B)。

實例144: 製備(14*S*)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-2 λ^6 -硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109)

甲酸第三丁酯(296 mg, 81%)。ESI-MS m/z 計算值784.2633, 實驗值785.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.84 min (LC方法A)。

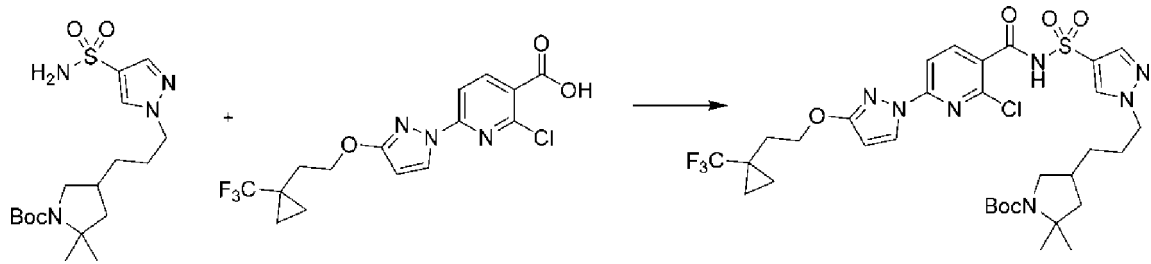
步驟3: (14*S*)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109)



【0941】 將(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-甲基-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(296 mg, 0.3769 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中, 且向該混合物添加鹽酸(3.5 mL, 4 M於二噁烷中, 14.00 mmol), 並在室溫攪拌30 min。將反應溶液真空濃縮至乾燥。將所得物質與碳酸鉀(313 mg, 2.265 mmol)、氟化銫(93 mg, 0.6122 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(6 mL)合併於小瓶中, 用氮氣吹掃, 封蓋, 加熱至140 °C, 並攪拌16 h。冷卻至室溫, 且過濾反應混合物, 並接著藉由逆相製備型層析, 利用C₁₈管柱(20%至99%乙腈-水+5 mM鹽酸)純化, 得到呈白色固體之(14*S*)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-18-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,23-四氮雜四環[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109) (78 mg, 32%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H),

三丁酯(490 mg, 1.461 mmol)及1H-吡啶-4-磺酰胺(215 mg, 1.461 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中，接著溶解碳酸鉀(710 mg, 5.137 mmol)，且在150 mL密封容器中於50°C攪拌48 h。冷卻至室溫，隨後倒入水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化橙色殘餘物，得到無色油狀物，其在真空乾燥後變為白色固體，即2,2-二甲基-4-[3-(4-胺磺基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 18.0, 10.3 Hz, 1H), 2.74 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 1.87 (td, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 10H), 1.34 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H), 1.24 (s, 5H)。ESI-MS *m/z*計算值386.19876，實驗值387.2 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.49 min (LC方法E)。

步驟2：4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0943】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(335 mg, 0.8916 mmol)及羧基二咪唑(143 mg, 0.8819 mmol)合併於四氫呋喃(4.5 mL)中，且在室溫攪拌60 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-(4-胺磺基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(200 mg，

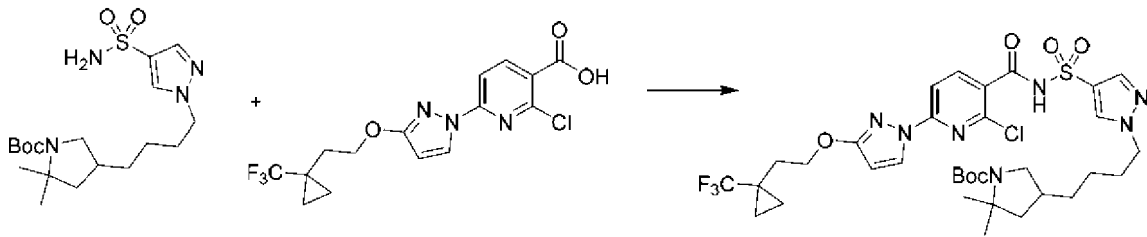
並攪拌20 h。冷卻至室溫並過濾，用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，隨後藉由第二管柱，使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度純化，得到呈白色固體之20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物110) (59.6 mg, 36%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.07 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.93 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.37 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值607.2189，實驗值608.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.07 min (LC方法E)。

實例146：製備(18*S*)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體1)(化合物111)、(18*S*)-12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物112)及(18*S*)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-

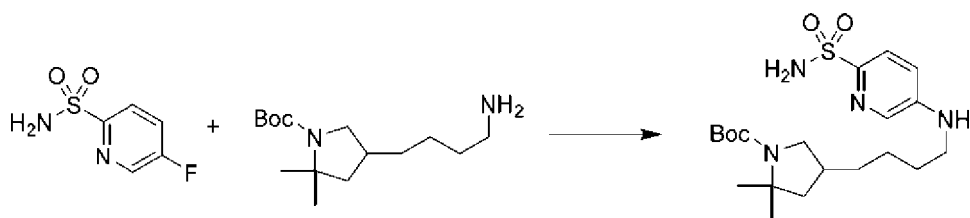
應物冷卻至室溫，過濾，且經由HPLC (30%至80%乙腈/水+鹽酸改質劑) 純化，以提供作為待溶離之第一產物的(18*S*)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡唑-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(滯轉異構體1)(化合物111) (32.5 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.38 (dt, *J* = 14.1, 3.1 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.01 (td, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H), 2.06 (q, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 5H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H)。三個質子被殘餘溶劑遮蔽。ESI-MS *m/z*計算值 621.2345，實驗值622.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：2.96 min (LC方法D)。待溶離之第二產物為(18*S*)-12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡唑-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,13,14-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物112) (53.9 mg, 26%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 5H), 1.83 (dt, *J* = 15.7, 7.4 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 13.0 Hz, 7H), 1.38 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 4H)。ESI-MS *m/z*計算值 621.2345，實驗值622.3 (*M*+1)⁺；滯留時間：3.01 min (LC方法D)。待溶

二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷之梯度純化橙色殘餘物，得到呈無色油狀物之2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基吡啶-1-基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(499 mg, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J = 16.8, 10.1$ Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 13H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.23 (s, 4H)。ESI-MS m/z 計算值400.21442，實驗值401.2 ($M+1$) $^+$ ；滯留時間：1.61 min (LC方法E)。

步驟2：4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

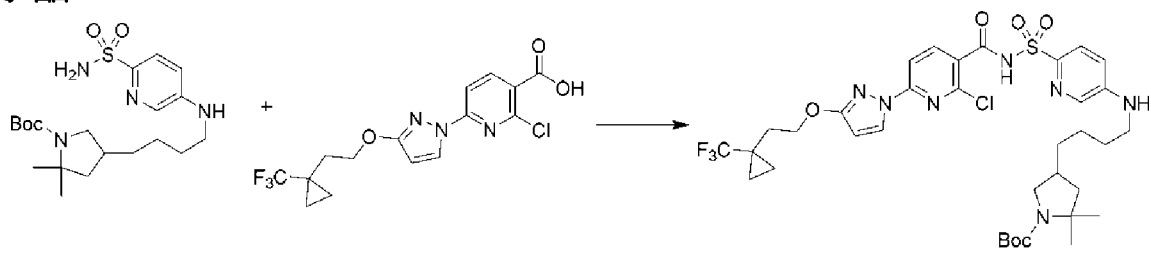


【0950】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(410 mg, 1.091 mmol)及羰基二咪唑(177 mg, 1.092 mmol)合併於四氫呋喃(6.0 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[4-(4-胺磺醯基吡啶-1-基)丁基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(257 mg, 0.6416 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(240 μL , 1.605 mmol)，且在50°C加熱反應物16 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丁基]-2,2-二



【0952】 在密封的5 mL小瓶中，在160℃將4-(4-胺基丁基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(507 mg，1.875 mmol)、5-氟吡啶-2-磺醯胺(300 mg，1.703 mmol)及二異丙基乙胺(1.5 mL，8.612 mmol)於n-BuOH (3 mL)中之溶液攪拌16 h。真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中並用水洗滌。將有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發，且藉由矽膠層析(0%至40%乙酸乙酯/己烷)純化，得到2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-3-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(210 mg，29%)。ESI-MS m/z 計算值426.23007，實驗值427.26 $(M+1)^+$ ；滯留時間：1.73 min (LC方法B)。

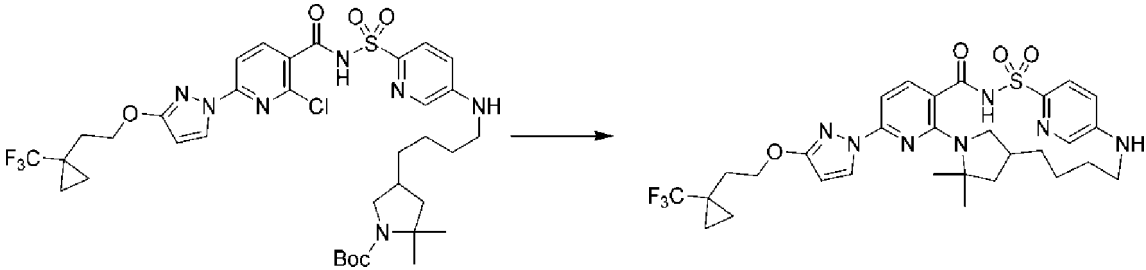
步驟2：4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羧基]胺磺醯基]-3-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0953】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(278 mg，0.7399 mmol)及羧基二咪唑(120 mg，0.7401 mmol)合併於四氫呋喃(6 mL)中且在50℃攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-胺磺醯基-3-吡啶基)胺基]丁基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(210 mg，0.4923 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(190 mg，1.248 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。在50℃加熱反應物隔夜。將反應物用

乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，接著藉由製備型逆相HPLC (C₁₈，1%至99%乙腈/水+鹽酸改質劑)純化，得到4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (264.4 mg，68%)。ESI-MS m/z計算值783.27924，實驗值784.39 (M+1)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

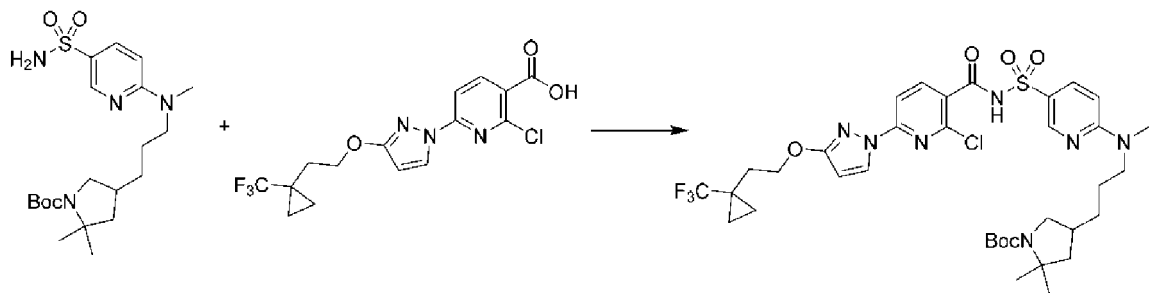
步驟3：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,22-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.0⁵,10]二十五碳-1(22),5(10),6,8,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物123)



【0954】 將4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-吡啶基]胺基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(260 mg, 0.3315 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，且向該溶液添加(2.5 mL, 4 M於二噁烷中, 10.00 mmol)，且在室溫攪拌所得混合物30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且將所獲得之中間物與碳酸鉀(230 mg, 1.664 mmol)、氟化銫(80 mg, 0.5266 mmol)、3 Å分子篩(300 mg)及二甲亞碲(3 mL)合併於5 mL小瓶中，將其用氮氣吹掃並在150°C攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫，過濾且藉由製備型逆相HPLC (C₁₈, 1%至99%乙腈/水+鹽酸改質劑)純化，得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,19,22-五氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(22),5(10),6,8,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化

矽，100%己烷至100%乙酸乙酯之平緩梯度)得到呈灰白色固體之2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(109 mg，20%)。ESI-MS m/z 計算值426.23007，實驗值427.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.49 min (LC方法B)。

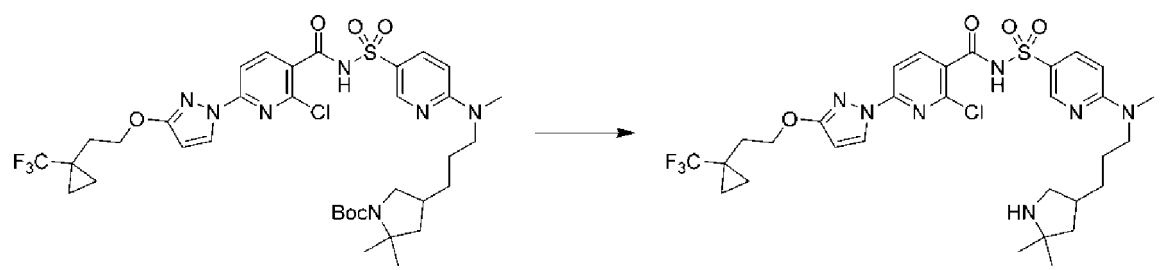
步驟2：4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0959】 向裝有2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(106 mg，0.2821 mmol)之20 mL小瓶中添加羰基二咪唑(47 mg，0.2899 mmol)及四氫呋喃(2 mL)。將小瓶封蓋，且在室溫攪拌反應混合物2 h。此時，添加含2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)胺基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(109 mg，0.2555 mmol)之四氫呋喃(2 mL)，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(60 μ L，0.4012 mmol)。在室溫攪拌反應混合物18 h且用水(約4 mL)淬滅。添加檸檬酸水溶液(約4 mL，1 M)且用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取粗混合物。將經合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。管柱層析(二氧化矽，100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度)得到呈白色固體之4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(87 mg，43%)。ESI-MS m/z 計算值783.27924，實驗值784.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.42

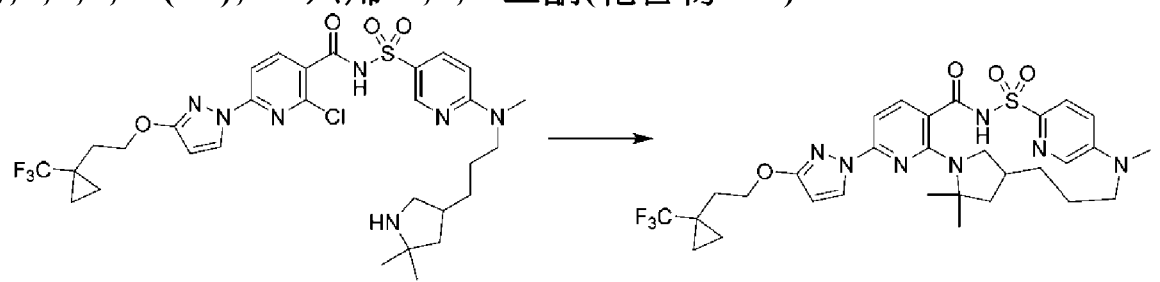
min (LC方法B)。

步驟3：2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基-甲基-胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



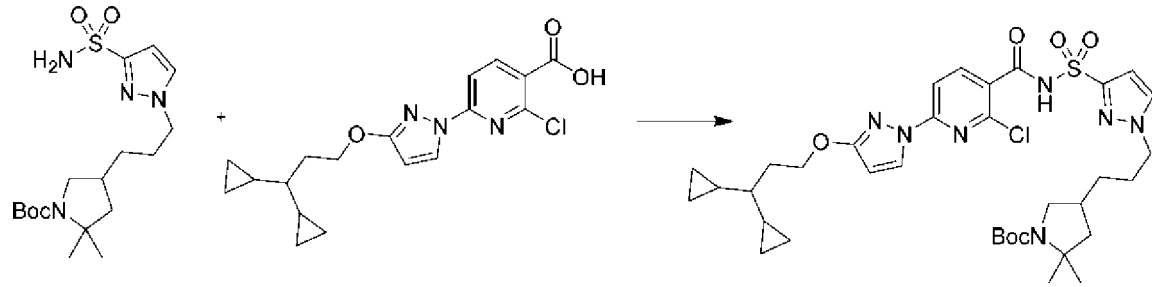
【0960】 向裝有4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]-甲基-胺基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(87 mg，0.1109 mmol)之小瓶中添加二氯甲烷(5 mL)，隨後添加含鹽酸(1 mL，4 M，4.000 mmol)之二噁烷。密封小瓶且在室溫攪拌反應混合物2 h。真空移除溶劑，得到呈淺黃色固體之粗2-氯-*N*-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)丙基-甲基-胺基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(75 mg，99%)，其不經進一步純化即使用。ESI-MS m/z 計算值683.2268，實驗值684.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.61 min (LC方法B)。

步驟4：12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,18,20-五氮雜四環[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物140)



【0961】 向裝配有攪拌棒之小瓶中裝入碳酸鉀(140 mg，1.013

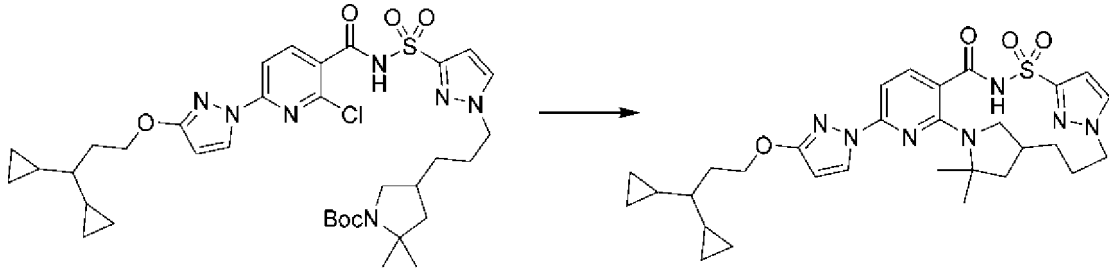
胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0962】 將2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(107.6 mg, 0.2975 mmol)及羰基二咪唑(57.89 mg, 0.3570 mmol)合併於四氫呋喃(2 mL)中且在50℃攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(115 mg, 0.2975 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(67.94 mg, 66.74 μ L, 0.4463 mmol)，且在室溫攪拌反應物18 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，且用氯化銨飽和溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，隨後藉由矽膠層析，使用自100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化，得到呈白色固體之4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(145 mg, 67%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.75 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (dt, J = 42.1, 9.1 Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 4H), 1.43 (d, J = 4.6 Hz, 11H), 1.37 - 1.22 (m, 6H), 0.67 (qt, J = 8.4, 5.1 Hz, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 4H), 0.32 (tt, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 0.20 (dtd, J = 9.5, 4.9, 3.6 Hz, 2H), 0.14 - 0.06 (m, 2H)。ESI-MS m/z計

算值729.30756，實驗值730.37 (M+1)⁺；滯留時間：0.91 min (LC方法A)。

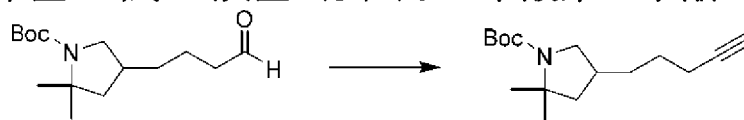
步驟2：4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物141)



【0963】 在室溫將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(145 mg, 0.1985 mmol)於二氯甲烷(1 mL)及三氟乙酸(150 μ L, 1.960 mmol)中之溶液攪拌4 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用2 mL碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，且收集有機層並移除溶劑，接著真空乾燥殘餘物。將以上殘餘物溶解於二甲亞碸(3 mL)中，且添加3 Å分子篩並攪拌反應混合物10 min。隨後，添加氟化銫(94 mg, 0.6188 mmol)及碳酸鉀(86 mg, 0.6223mmol)，且在150°C加熱反應混合物隔夜。經由Whatman濾片(puradisc 25 TF)過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC-MS方法，使用經15.0 min自50%至99%移動相B之雙梯度運行(移動相A = 水(0.05%鹽酸)，移動相B = 乙腈)純化濾液，得到呈白色固體之4-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]-20,20-二甲基-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物141) (26 mg, 22%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48

22.61 mmol)添加至4-(4-羥丁基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.2 g, 19.16 mmol)於無水CH₂Cl₂ (35 mL)中之經攪拌溶液中。15 min後，使反應物升溫至環境溫度且再繼續攪拌3 h。用醚(200 mL)稀釋反應物，且緩慢添加碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL) (以減緩二氧化碳氣體析出)。隨後添加10%硫代硫酸鈉(50 mL)且在環境溫度攪拌混合物30 min。該等層未經明顯分離，由此經由經燒結過濾漏斗過濾混合物。自濾液分離各層且用醚(2 × 100 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得粗物質。藉由矽膠層析(5%至40%乙酸乙酯/己烷之梯度)來純化粗產物，得到所要呈澄清黏稠物質之2,2-二甲基-4-(4-側氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.39 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.64 (h, J = 4.8 Hz, 1H), 2.86 (td, J = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 1.95 (ddt, J = 17.2, 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.43 (s, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值269.1991，實驗值270.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.7 min (LC方法B)。

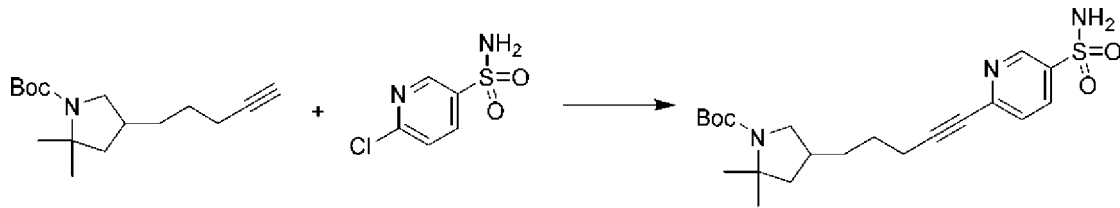
步驟2：2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0965】在0℃ (冰水浴)下向2,2-二甲基-4-(4-側氧基丁基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.0 g, 11.14 mmol)於無水甲醇(40 mL)中之經攪拌溶液添加碳酸鉀(3.39 g, 24.53 mmol)，接著逐滴添加1-重氮-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(2.1 mL, 13.99 mmol)。添加完成後，使混合物升溫至室溫且共攪拌16 h (反應在4 h內完成)。減壓移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸

乙酯(50 mL)中，並用鹽水(20 mL)洗滌。用乙酸乙酯(2 × 20 mL)反萃取水層，且合併有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(經無水硫酸鈉)，過濾並濃縮成油狀物，該油狀物藉由矽膠層析(0%至20%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化，得到所要呈透明油狀物之2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.29 g，77%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 3.72 - 3.57 (m, 1H), 2.86 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 4H), 1.95 (ddd, J = 16.7, 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 4H), 1.47 (s, 5H), 1.43 (s, 5H), 1.41 (s, 2H), 1.31 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值265.2042，實驗值266.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.77 min (LC方法B)。

步驟3：2,2-二甲基-4-[5-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

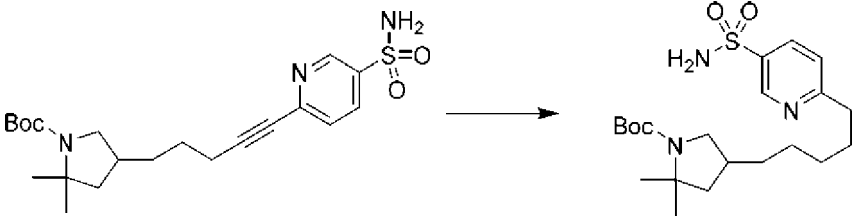


【0966】 以該次序向無水20 mL小瓶中裝入2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(700 mg，2.638 mmol)、6-氯吡啶-3-磺醯胺(900 mg，4.672 mmol)、碘化亞銅(51 mg，0.2678 mmol)、雙(三苯膦)氯化鈰(112 mg，0.1596 mmol)及無水*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)。隨後使氮氣鼓泡通過攪拌的深色混合物3 min，且添加二異丙胺(700 μL，4.995 mmol)，並在氮氣下將小瓶封蓋。在52℃攪拌反應物11 h，隨後冷卻至環境溫度並倒入水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將經合併之有機物相繼用水(2 × 50 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(經無水硫酸鈉)，過濾且減壓濃縮成橙色油狀物，該橙色油狀物係藉由矽膠層析，使用15%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[5-(5-

胺磺醯基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(699 mg, 63%)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.91 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.90 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 5H), 1.43 (s, 5H), 1.42 (s, 2H), 1.32 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值 421.20352, 實驗值422.3 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.74 min (LC方法B)。

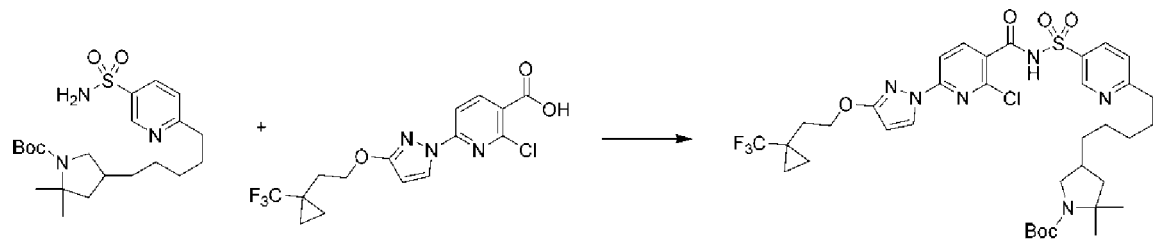
步驟4: 2,2-二甲基-4-[5-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0967】 使氮氣鼓泡通過2,2-二甲基-4-[5-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(698 mg, 1.656 mmol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液。隨後在氮氣下添加氧化鉑(76 mg, 0.3347 mmol), 且在氮氣(氣球)下於環境溫度攪拌反應物。2 h後, 再添加氧化鉑(110 mg, 0.4844 mmol), 且再攪拌反應物3 h。隨後用氮氣吹掃反應物, 添加5 g矽藻土並攪拌20 min。經由矽藻土墊過濾非均質混合物。減壓濃縮濾液以獲得粗物質, 該物質係藉由矽膠層析(5%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化, 得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[5-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(655 mg, 93%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.90 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.75 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.43

(s, 4H), 1.42 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.30 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值425.23483，實驗值426.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.73 min (LC方法B)。

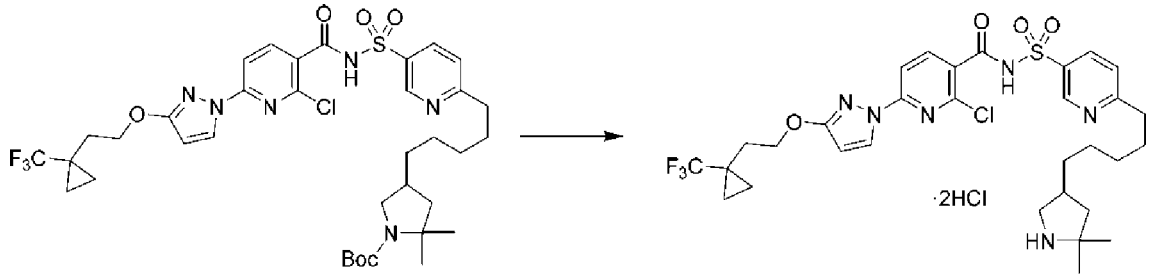
步驟5：4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



【0968】 在氮氣下於環境溫度向2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(440 mg，1.171 mmol)於無水四氫呋喃(6 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(195 mg，1.203 mmol)。在該混度攪拌混合物3 h，以形成活性酸。向活性酸溶液中添加2,2-二甲基-4-[5-(5-胺磺醯基-2-吡啶基)戊基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.175 mmol)於無水四氫呋喃(4 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(400 μ L，2.675 mmol)，並在環境溫度攪拌混合物15 h。減壓移除揮發物且將濃稠殘餘物分配於水(15 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。用4 M鹽酸水溶液將混合物酸化成pH約為3至4，且分離各層。用鹽水(20 mL)洗滌有機相且用乙酸乙酯(30 mL)再萃取經合併之水層。將經合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得粗物質。對粗產物進行層析(矽膠管柱，用0%至80%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離)，以產生呈白色泡沫之4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(750 mg，82%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.02 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H),

8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 (td, J = 13.9, 13.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 5H), 1.42 (s, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.82 (tt, J = 5.4, 2.9 Hz, 2H)。ESI-MS m/z計算值782.284，實驗值783.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.42 min (LC方法B)。

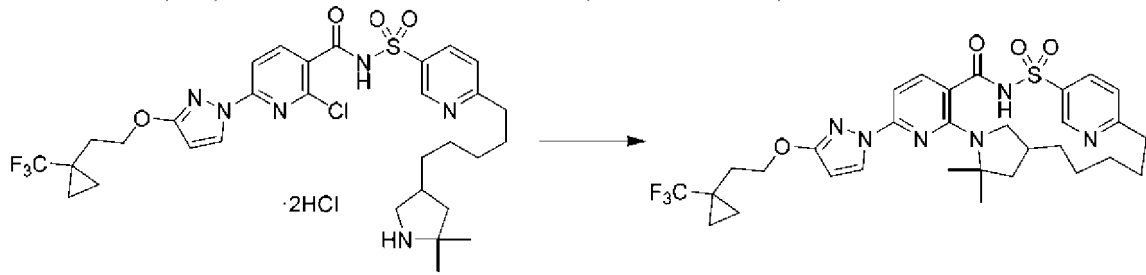
步驟6：2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺 (二鹽酸鹽)



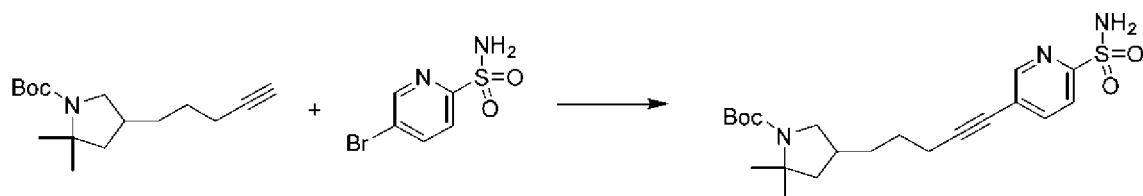
【0969】 在氮氣下於在0℃ (冰水浴)向4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(750 mg，0.9575 mmol)於無水CH₂Cl₂ (15 mL)中之溶液添加鹽酸(6.0 mL，4.0 M於二噁烷中，24.00 mmol)。5 min後，移除浴且在室溫再繼續攪拌20 min。將反應物減壓濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中並藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液將pH調整至約為5。分離各層，且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)再萃取含水部分。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓

濃縮至乾燥，得到呈白色固體之2-氯-*N*-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (720 mg, 99%)。ESI-MS m/z 計算值 682.23157，實驗值 683.4 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.65 min (LC方法B)。

步驟7：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物142)

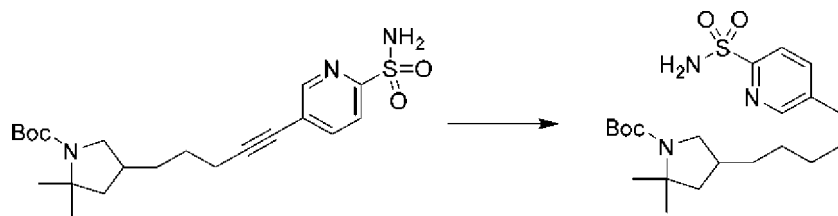


【0970】 向20 mL小瓶中裝入2-氯-*N*-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(二鹽酸鹽) (715 mg, 0.9456 mmol)、碳酸鉀(650 mg, 4.703 mmol)、氟化銫(215 mg, 1.415 mmol)及無水二甲亞碲(15 mL)。將小瓶用氮氣吹掃2 min，封蓋且在165℃攪拌24 h。使反應物冷卻至環境溫度，並接著用乙酸乙酯(50 mL)及冰水(50 mL)稀釋。分離各層，且用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)洗滌有機相。用乙酸乙酯(50 mL)萃取水層。將經合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(0%至55%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化粗產物，接著藉由第二矽膠管柱(0%至10%甲醇/二氯甲烷)純化，以提供呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,21-四氮雜四環[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物142) (221 mg, 36%)。¹H



【0971】以該次序向無水20 mL小瓶中裝入2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 2.261 mmol)、5-溴吡啉-2-磺醯胺(640 mg, 2.700 mmol)、碘化銅(I) (44 mg, 0.2310 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (96 mg, 0.1368 mmol)及無水*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)。隨後使氮氣鼓泡通過攪拌的深色混合物3 min, 且添加二異丙胺(450 μ L, 3.211 mmol), 並在氮氣下將小瓶封蓋。在52°C攪拌反應物12 h, 隨後冷卻至環境溫度並倒入水(80 mL)中, 且用乙酸乙酯(3 $\times$ 50 mL)萃取。將經合併之有機物相繼用水(2 $\times$ 50 mL)及鹽水(30 mL)洗滌, 乾燥(經無水硫酸鈉), 過濾且減壓濃縮成橙色油狀物, 該橙色油狀物係藉由矽膠層析, 使用15%至50%乙酸乙酯/己烷之梯度純化, 得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[5-(6-胺磺醯基-3-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(889 mg, 93%)。ESI-MS m/z 計算值421.20352, 實驗值422.3 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 0.72 min (LC方法A)。

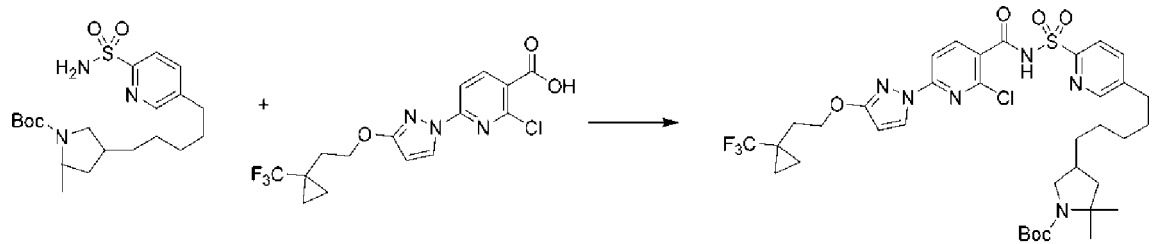
步驟2: 2,2-二甲基-4-[5-(6-胺磺醯基-3-吡啶基)戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0972】使氮氣鼓泡通過2,2-二甲基-4-[5-(6-胺磺醯基-3-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(883 mg, 2.095 mmol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液。隨後在氮氣下添加氧化鉑(IV) (240 mg, 1.057 mmol),

且在氫氣(氣球)下於環境溫度攪拌反應物。攪拌2.5 h後，用氫氣吹掃反應物，添加5 g矽藻土並攪拌20 min。經由矽藻土墊過濾非均質混合物。減壓濃縮深色濾液，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中並經矽膠墊再次過濾，以移除殘餘鉑黑色物質。減壓濃縮後，自矽膠層析(5%至50%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，得到呈白色固體之2,2-二甲基-4-[5-(6-胺磺醯基-3-吡啶基)戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(882 mg，99%)。ESI-MS m/z 計算值425.23483，實驗值426.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.67 min (LC方法B)。

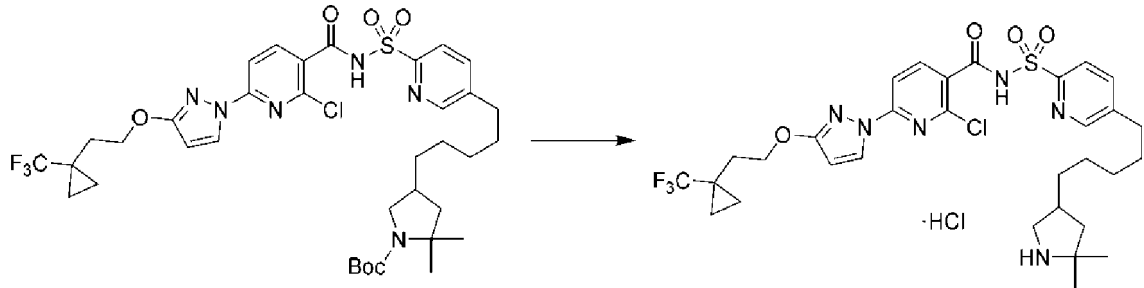
步驟3：4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0973】 在氫氣下於環境溫度向2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(773 mg，2.057 mmol)於無水四氫呋喃(8 mL)中之溶液添加羰基二咪唑(340 mg，2.097 mmol)。在45℃攪拌混合物3 h，以形成活性酸。向活性酸溶液中添加2,2-二甲基-4-[5-(6-胺磺醯基-3-吡啶基)戊基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(875 mg，2.056 mmol)於無水四氫呋喃(3 mL)中之溶液，隨後添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(650 μ L，4.347 mmol)，且在環境溫度攪拌混合物48 h。減壓移除揮發物且將濃稠殘餘物分配於水(15 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。用4 M鹽酸水溶液將混合物酸化成pH約為3至4，且分離各層。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，且用乙酸乙酯(30 mL)再萃取經合併之水層。將經合併之有機物經無水硫

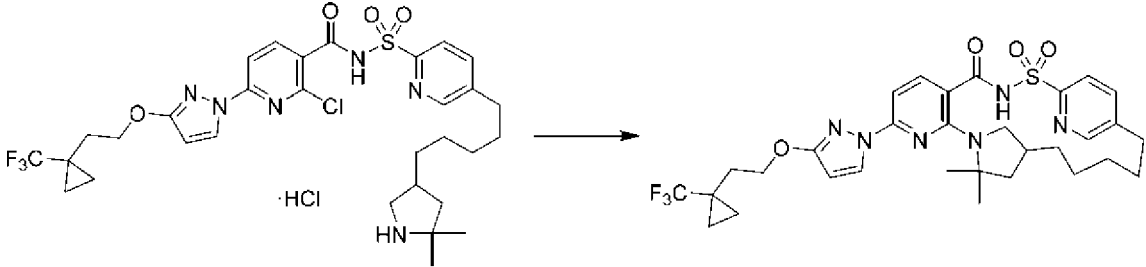
酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，以獲得粗物質。對粗產物進行層析(矽膠管柱，用0%至80%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離)，以產生呈白色泡沫之4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(854 mg，53%)。ESI-MS m/z 計算值782.284，實驗值783.5 (M+1)⁺；滯留時間：2.2 min (LC方法B)。

步驟4：2-氯-N-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酰胺(鹽酸鹽)



【0974】 在氮氣下於0℃ (冰水浴)向4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(850 mg，1.085 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加含鹽酸之二噁烷(6.8 mL，4.0 M，27.20 mmol)。10 min後，移除浴且在室溫繼續攪拌30 min。隨後，減壓移除揮發物，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中，並用碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL)洗滌。用乙酸乙酯(25 mL)再萃取水層。將經合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮至乾燥，以獲得呈淺黃色泡沫之2-氯-N-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酰胺(鹽酸鹽) (781 mg，100%)。ESI-MS m/z 計算值682.23157，實驗值683.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.71 min (LC方法B)。

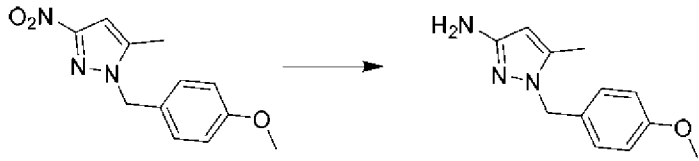
【0975】 步驟5：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,22-四氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物143)



【0976】 向20 mL小瓶中裝入2-氯-*N*-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯啉-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺醯基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(鹽酸鹽) (0.812 g, 1.128 mmol)、碳酸鉀(1.11 g, 8.032 mmol)、氟化銫(0.258 g, 1.698 mmol)及無水二甲亞碲(25 mL)。將小瓶用氮氣流吹掃2 min, 封蓋且在165°C攪拌17 h。使反應物冷卻至環境溫度, 且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物, 並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌, 接著用鹽水洗滌。將有機物分離, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓蒸發。隨後矽膠層析(0%至55%乙酸乙酯/己烷之梯度), 接著另一矽膠管柱(0%至10%甲醇/二氯甲烷), 得到呈白色固體之12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1*H*-吡啶-1-基)-2λ⁶-硫雜-3,9,11,22-四氮雜四環[18.2.2.1¹¹,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物143) (80 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞碲-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.40

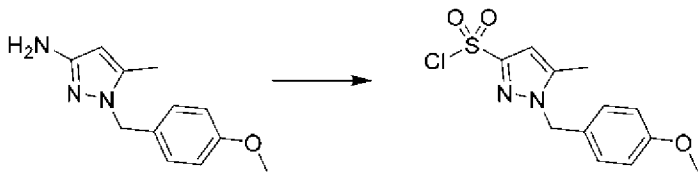
烷(80 mL)中。攪拌10 min後，過濾混合物且將濾液與矽膠混合，之後濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至30%乙酸乙酯/庚烷之梯度純化殘餘物，以獲得呈黃色固體之1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡唑(2.4 g，80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 270.1 (M+Na)⁺；滯留時間：1.88 min (LC方法I)。

步驟2：1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-胺



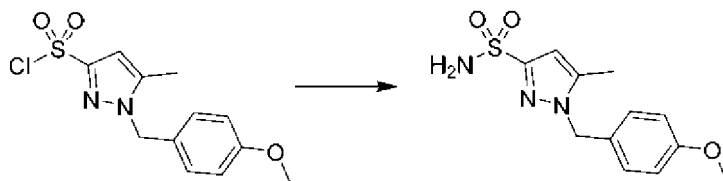
【0978】在80°C將1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡唑(2.4 g，9.707 mmol)、NH₄Cl (5 g，3.268 mL，93.47 mmol、鐵(5 g，89.53 mmol)、EtOH (20 mL)及水(4 mL)之混合物攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將反應混合物經由矽藻土墊過濾，用甲醇洗滌。濃縮濾液，且將殘餘物懸浮於水(50 mL)中且用乙酸乙酯(80 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈紅色油狀物之1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-胺(2 g，按LCMS計91%純度，86%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。ESI-MS m/z 計算值217.1215，實驗值218.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.21 min (LC方法I)。

步驟3：1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺醯氯



【0979】 將1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡啶-3-胺(20 g, 92 mmol)溶解於AcOH (60 mL)及甲酸(20 mL)中。用冰甲醇浴冷卻混合物。隨後添加鹽酸(15.2 mL, 12 M, 182 mmol)。在內部溫度達到大約-8℃之後，緩慢添加亞硝酸鈉(6.6 g, 96 mmol)於水(10 mL)中之溶液，使內部溫度保持在-5℃與-10℃之間。在相同溫度攪拌混合物5 min，隨後在室溫用移液管將此混合物按份添加至CuCl (2.74 g, 28 mmol)、SO₂ (44 g, 343 mmol)與AcOH (60 mL)之混合物(藉由在0℃使氣體通過AcOH製作SO₂於AcOH中之溶液)。使所得混合物升溫至室溫，持續1 h。減壓濃縮混合物。將殘餘物與二乙醚(200 mL)及冰水(50 mL)混合。存在大量不可溶於任一相中之黑色油狀物。在劇烈攪拌混合物20 min後，分離兩層。將有機層用水(2 × 50 mL)、鹽水(30 mL)洗滌且減壓濃縮，並最後與甲苯(60 mL)一起蒸發，得到呈棕色油狀物之1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡啶-3-磺醯氯(9 g, 33%)，其直接用於下一步驟中。ESI-MS m/z計算值300.0335，實驗值323.0 (M+Na)⁺；滯留時間：2.05 min (LC方法I)。

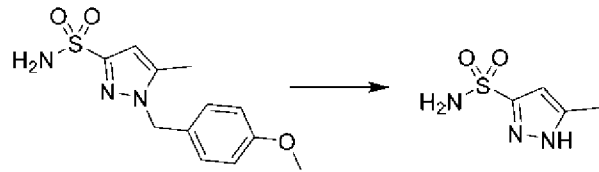
步驟4：1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡啶-3-磺醯胺



【0980】 將1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡啶-3-磺醯氯(586 mg, 1.9484 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液添加至經冰水冷卻(部分凍結)的氨溶液(15 mL, 0.5 M於1,4-二噁烷中, 7.5000 mmol)。30 min後，移除冷卻浴且在室溫攪拌反應物2 h，之後減壓濃縮。藉由矽膠層析，使用0%至70%乙酸乙酯/庚烷純化殘餘物，以獲得呈白色固體之1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡啶-3-磺醯胺(200 mg, 36%產率)。ESI-MS m/z計算值

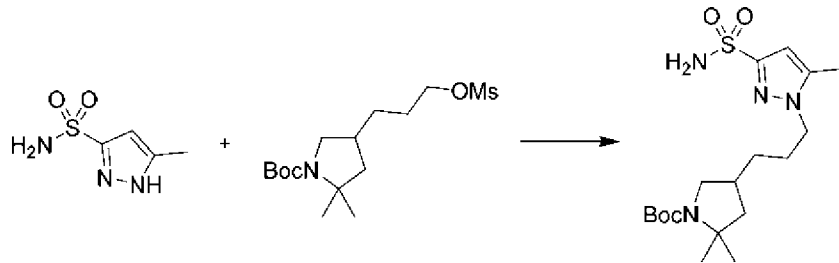
281.0834，實驗值282.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.49 min (LC方法I)。

步驟5：5-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺



【0981】 在80℃ (油浴)將1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺醯胺(16.3 g，57.9 mmol)於三氟乙酸(80 mL)中之溶液攪拌隔夜。濃縮混合物，且藉由矽膠層析，使用0%至100%乙酸乙酯/庚烷來純化殘餘物。合併含有所要產物之溶離份並濃縮。用二氯甲烷(30 mL)濕磨殘餘物，以提供呈淡黃色固體之5-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(6741 mg，69%產率)。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-d₆) ppm 2.25 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 13.11 (br. s., 1H)。

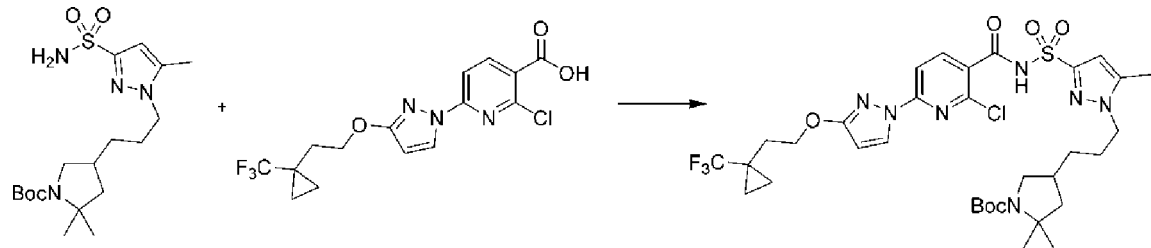
步驟6：2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-胺磺醯基-吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0982】 將2,2-二甲基-4-(3-甲基磺醯基氧基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.35 g，4.024 mmol)及5-甲基-1H-吡唑-3-磺醯胺(638 mg，3.958 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(41.32 mL)中，接著溶解碳酸鉀(1.95 g，14.11 mmol)，並在150 mL密封容器中於80℃攪拌20 h。冷卻，倒入水中(100 mL)，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化橙色殘餘物，得到無色油狀物，其在真空乾燥

後變為白色固體，即2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-胺磺醯基-吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(419 mg，52%)。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d₆) δ 7.31 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 18.2, 8.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 1.87 (td, J = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 15H), 1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z計算值400.21442，實驗值401.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.54 min (LC方法E)。

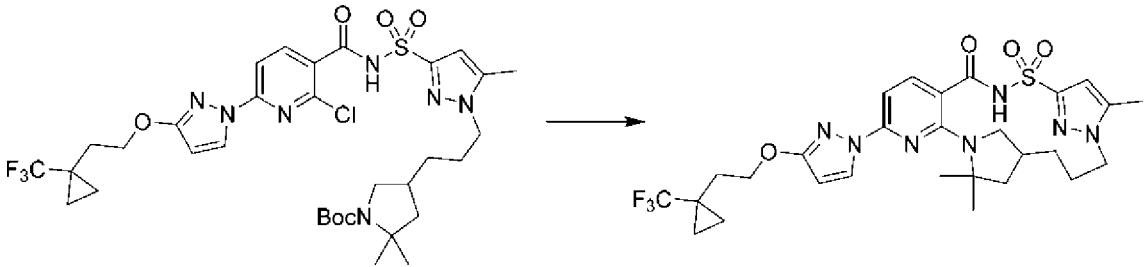
步驟7：4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



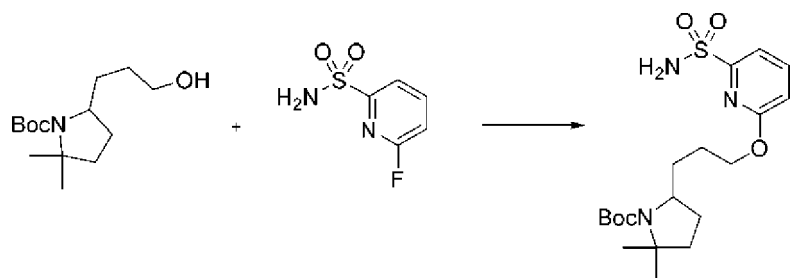
【0983】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(485 mg，1.291 mmol)及羰基二咪唑(210 mg，1.295 mmol)合併於四氫呋喃(8.0 mL)中，且在室溫攪拌90 min。隨後，添加2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-胺磺醯基-吡唑-1-基)丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(342 mg，0.8539 mmol)，接著添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(325 μL，2.173 mmol)，且在50℃加熱反應物16 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-

2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(451 mg, 70%)。ESI-MS m/z 計算值757.2636, 實驗值758.2 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.32 min (LC方法E)。

步驟8：13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10 λ^6 -硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物144)

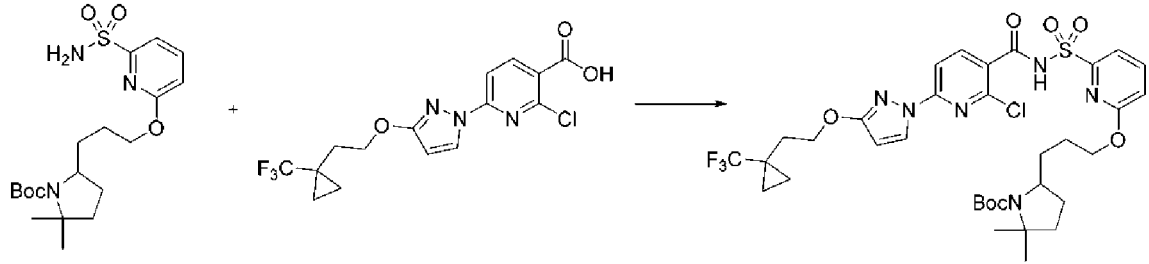


【0984】 將4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-5-甲基-吡啶-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(451 mg, 0.5948 mmol)溶解於二氯甲烷(11 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(4.5 mL, 4 M於二噁烷中, 18.00 mmol)，並在室溫攪拌45 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，再溶解於乙酸乙酯中，並接著添加2 M碳酸鈉水溶液(5 mL)，使pH約10。將溶液用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且減壓蒸乾。將所得物質與碳酸鉀(411 mg, 2.974 mmol)、氟化銫(136 mg, 0.8953 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞碲(13.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至155°C，並攪拌20 h。冷卻至室溫並過濾，用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈白色固體之13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-10λ⁶-硫雜-1,3,9,14,22-五氮雜四環[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物



【0985】 向20 mL小瓶中添加5-(3-羥丙基)-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(631 mg, 2.452 mmol)及無水*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)。向溶液中逐份添加60% NaH (196 mg, 4.900 mmol) (注意：氣體析出)，且在室溫攪拌混合物15 min。隨後添加6-氟吡啶-2-磺醯胺(432 mg, 2.452 mmol)，且在室溫攪拌所得混合物30 min。在室溫再向該攪拌溶液添加NaH (98 mg, 2.450 mmol)且將反應小瓶封蓋。在100℃攪拌所得混合物14 h。用乙酸乙酯稀釋反應溶液，接著倒入1 N檸檬酸水溶液中，並用乙酸乙酯(2×)萃取。將經合併之有機溶離份乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮成澄清油狀物，該澄清油狀物係藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之移動相梯度純化，得到2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 35%)。ESI-MS *m/z*計算值413.19846，實驗值414.31 (*M*+1)⁺；滯留時間：0.69 min (LC方法A)。

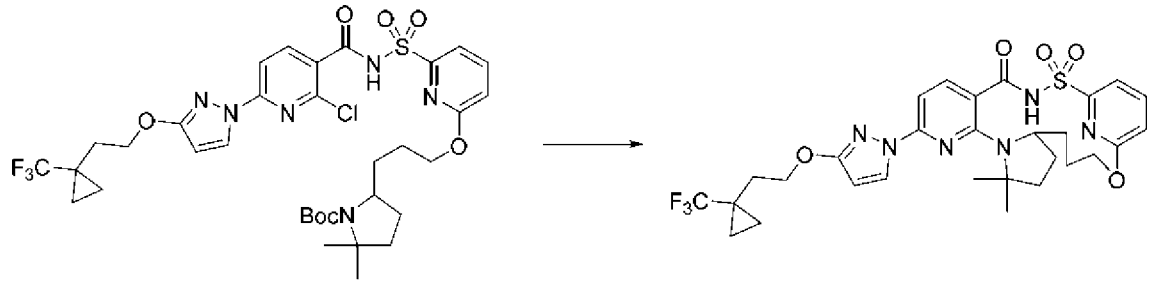
步驟2：5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0986】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡

啉-3-甲酸(387 mg, 1.030 mmol)及羰基二咪唑(193 mg, 1.190 mmol)合併於無水四氫呋喃(8 mL)中且在50°C攪拌75 min。隨後，添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-胺磺醯基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(328 mg, 0.7932 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(300 µL, 2.006 mmol)之四氫呋喃溶液(7 mL)。在50°C加熱反應物4 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(409 mg, 67%)。ESI-MS m/z 計算值770.2476，實驗值771.37 ($M+1$)⁺；滯留時間：0.92 min (LC方法A)。

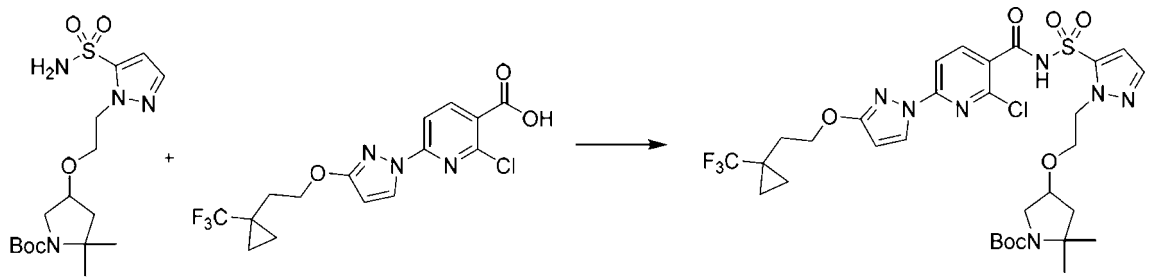
步驟3：12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-19-氧雜-2λ⁶-硫雜-3,9,11,24-四氮雜四環[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物147)



【0987】 將5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(408 mg, 0.5290 mmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(4 mL, 4 M於二噁烷中, 16.00 mmol)，並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且將所得物質與碳酸鉀(440 mg，

溶液在10 min後變為渾濁之橙色)。藉由加水來淬滅反應混合物。添加二氯甲烷，接著添加鹽水，且分離有機層。用二氯甲烷(2 × 20 mL)進一步萃取水層，且將經合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。真空乾燥所得物質1 h，得到黃色油狀物，該黃色油狀物係與1H-吡啶-3-磺醯胺(1.1 g，7.475 mmol)合併於圓底燒瓶中，隨後添加碳酸鉀(2.23 g，16.14 mmol)，且將混合物將溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(13 mL)中。在150 mL密封容器中於50°C攪拌反應混合物48 h。將混合物冷卻至室溫，倒入水(100 mL)中，且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，合併有機層，用水(2 × 100 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並濃縮。藉由矽膠層析，使用100%己烷至100%乙酸乙酯之梯度純化橙色殘餘物，得到作為第一溶離低極性區位異構體的2,2-二甲基-4-[2-(5-胺磺醯基吡啶-1-基)乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(550 mg，38%)。ESI-MS *m/z*計算值388.17804，實驗值389.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.56 min (LC方法A)。

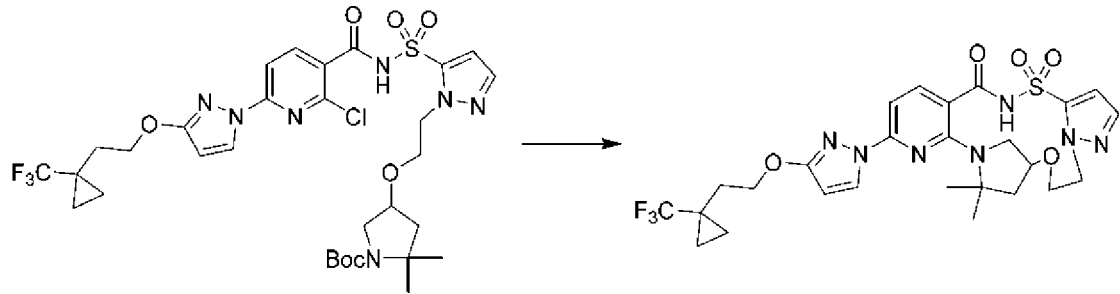
步驟2：4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



【0990】 將2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(183.5 mg，0.4884 mmol)及羰基二咪唑(91.40 mg，0.5637 mmol)合併於無水四氫呋喃(4 mL)中且在50°C攪拌90 min。隨後添加2,2-二甲基-4-[2-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)乙氧基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(146

mg, 0.3758 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(142.1 μ L, 0.9502 mmol)之四氫呋喃溶液(7 mL)。在50 $^{\circ}$ C加熱反應物4 h。用乙酸乙酯稀釋反應物，並用1 M檸檬酸溶液洗滌，接著用鹽水洗滌。將有機物分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，並接著藉由矽膠層析，使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷之梯度純化，得到呈灰白色固體之4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(162 mg, 58%)。ESI-MS m/z計算值745.22723，實驗值746.22 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：0.87 min (LC方法A)。

步驟3：21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基}-1H-吡啶-1-基)-18-氧雜-10 λ ⁶-硫雜-1,3,9,14,15-五氮雜四環[17.2.1.0^{2,7}.0^{11,15}]二十二碳-2(7),3,5,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物152)



【0991】 將4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡啶-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]吡啶-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(162 mg, 0.2171 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，且向該混合物添加鹽酸(1.6 mL, 4 M於二噁烷中, 6.400 mmol)，並在室溫攪拌30 min。將混合物減壓濃縮至乾燥，且與碳酸鉀(180 mg, 1.302 mmol)、氟化銫(55 mg, 0.3621 mmol)、3 Å分子篩及二甲亞砜(3.5 mL)合併於小瓶中，用氮氣吹掃，封蓋，加熱至140 $^{\circ}$ C，並攪拌10 h。冷卻至室溫，過濾，並接著藉由逆相製備型層析，利用C₁₈管柱(30%至99%乙腈/

或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及- NR^a -基團，其中- $(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與- $(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1、2、3或4；且

Z 為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r 為1、2、3、4、5或6；

各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及- NR^b -基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

【第2項】

各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n 為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、羥基、側氧基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1、2、3或4；

Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

r 為1、2、3、4、5或6；

各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b$ -基團，其中 Z 中之一

環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；

各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

m為0、1、2、3或4；

各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k為0、1、2、3、4、5或6；

各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基

各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

m 為0、1、2、3或4；

各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n 為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n 為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

r 為3或4；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

k為0、1、2、3、4、5或6；

各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

q為1或2；

r為3或4；

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

【第7項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中該式I化合物為式V-A化合物：

$(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

r 為3、4或5；

各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b-$ 基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

【第8項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中該式I化合物為式V-B化合物：

$(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

r 為3、4或5；且

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基。

【第9項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中該式I化合物為式VI-A或VI-B化合物：

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

r 為3、4或5；

各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b-$ 基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1-C_2 烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基。

各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n 為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

r 為3或4；且

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基。

【第11項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中環A為苯環、吡啶基環或吡唑基環，其中環A視情況經 $(R^1)_m$ 取代。

【第12項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中各 R^1 係獨立地選自氫、 C_1 - C_2 烷基及羥基，且 m 為0或1。

【第13項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中 n 為0。

【第14項】

如請求項1至5及7至10中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中環D為經 $(R^4)_q$ 取代之5員雜芳基環。

【第15項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中環D為苯環、吡啶基環、吡唑基環、咪唑啉酮環、吡咯啉酮環或吡啶酮環，其中環D經 $(R^4)_q$ 取代。

【第16項】

如請求項2之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中環D為吡唑基環或吡啶酮環，其中環D經 R^4 取代。

【第17項】

如請求項3至5及7至10中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氫化衍生物，其中環D為吡唑基環，其中環D經 $(R^4)_q$ 取代。

R^7 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，且其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

【第21項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，且其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：
 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素。

【第22項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自側氧基或 $-O-(Y)_k-R^7$ 基團，其中：

k 為0、1、2、3、4或5；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，且其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、氘、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素。

【第23項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中各 R^4 係獨立地選自：

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中k為3、4、5或6。

【第25項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中q為1。

【第26項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r為3、4或5；

各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且其中：

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氙；且

各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

【第27項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r為3、4或5；

各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且：

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氙；且

各R^b係獨立地選自氫及甲基。

【第28項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氙化衍

生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r為3、4或5；

各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，且其中：

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

各R^b為氫。

【第29項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r為3、4或5；

各L係獨立地選自C(R⁸)(R⁹)基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

各R⁸及R⁹為氫；且

各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

【第30項】

如請求項1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中各R³獨立地為CD₃。

【第31項】

如請求項5或請求項6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r為3、4或5；

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫及氘；且

各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基。

【第32項】

如請求項5或請求項6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且

各 R^b 係獨立地選自氫及甲基。

【第33項】

如請求項5或請求項6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘；且

各 R^b 為氫。

【第34項】

如請求項5或請求項6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；

各 R^8 及 R^9 為氫；且

各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

【第35項】

如請求項8或請求項10之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；且

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫及氘。

【第36項】

如請求項8或請求項10之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；且

各 R^8 及 R^9 為氫。

【第37項】

如請求項8或請求項10之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3、4或5；且

各 R^8 及 R^9 為氘。

【第38項】

如請求項8或請求項10之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物，其中：

r 為3或4；且

各 R^8 及 R^9 為氫。

【第39項】

一種選自圖1中描繪之該等化合物、其氘化衍生物或彼等化合物或氘化衍生物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【第40項】

一種醫藥組合物，其包含至少一種選自如請求項1至39中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物的化合物及視情況存在之以下中之一或多者：

(a)化合物II：

環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；

X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；

各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

m為0、1、2、3或4；

各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n為0、1或2；

各R³為甲基；

各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；其中：

k為0、1、2、3、4、5或6；

各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

k為0、1、2、3、4、5或6；

各Y係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

q為1、2、3或4；且

Z為式(L)_r之二價連接基團，其中：

r為1、2、3、4、5或6；

各L係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、-O-及-NR^b-基團，其中Z中之一雜原子不與Z中之另一雜原子結合，其中：

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^b係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；

以形成式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或前述任一者之氘化衍生物。

【第46項】

如請求項45之方法，其中該偶合係在鹼存在下進行。

芳基環；

X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；

各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

m為0、1、2、3或4；

各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n為0、1或2；

各R³為甲基；

各R⁴係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及-(Y)_k-R⁷基團，或視情況，兩個R⁴與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、C₁-C₂烷基、鹵烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；其中：

k為0、1、2、3、4、5或6；

各Y係獨立地選自C(R⁵)(R⁶)基團、-O-及-NR^a-基團，其中-(Y)_k-R⁷中之一雜原子不與-(Y)_k-R⁷中之另一雜原子結合，其中：

各R⁵及R⁶係獨立地選自氫、鹵素、羥基、C₁-C₄烷基及C₃₋₅環烷基，或同一碳上之R⁵及R⁶一起形成C₃₋₅環烷基或側氧基；

R⁵及R⁶各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基、鹵素、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

各R^a係獨立地選自氫及C₁-C₂烷基；且

R⁷係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團

取代的C₃-C₁₀環烷基：C₁-C₂烷基、C₁-C₂鹵烷基及鹵素；

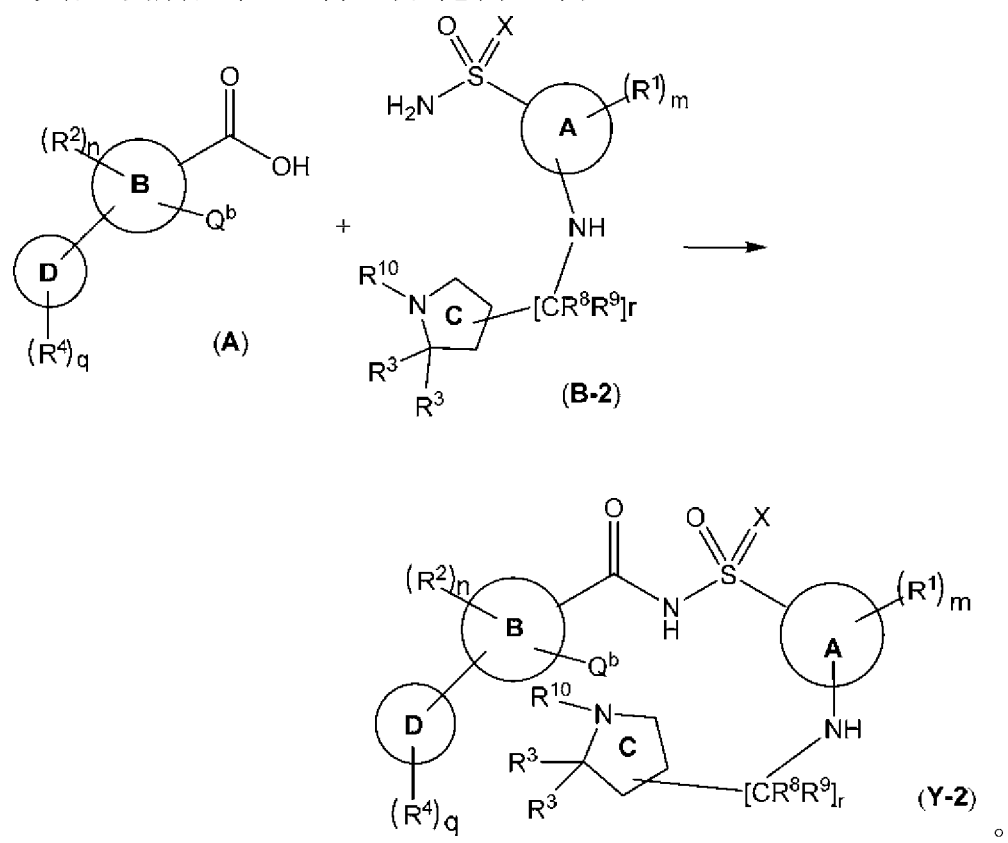
q為1、2、3或4；

r為1、2、3、4或5；

各R⁸及R⁹係獨立地選自氫、鹵素、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂烷基、羥基、C₁-C₂烷氧基及C₁-C₂鹵烷氧基；且

R¹⁰為氫或保護基；

該方法包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應，以形成該式(Y-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物：



【第51項】

如請求項50之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-2)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應係在鹼存在下進行。

其鹽或前述任一者之氘化衍生物之方法，其包含：

使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應，以形成該式(Y-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物：



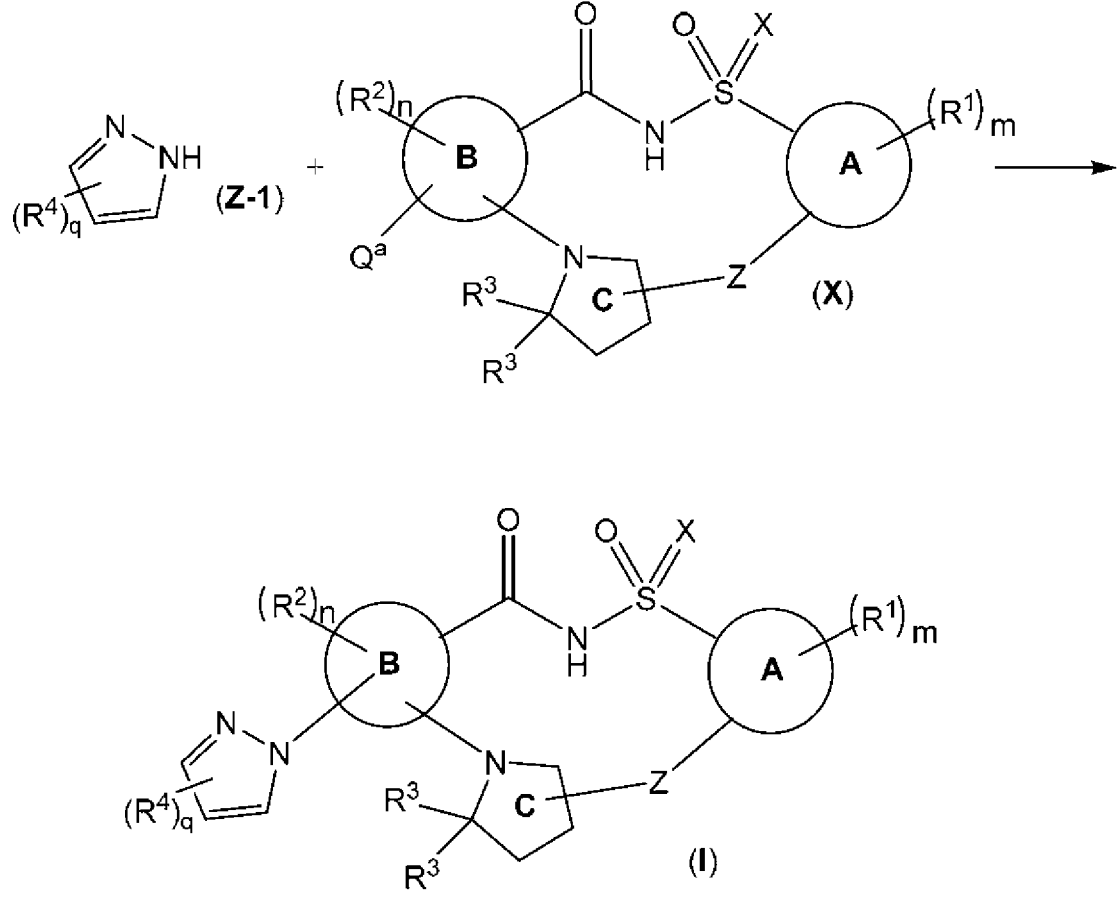
【第55項】

如請求項54之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應係在鹼存在下進行。

【第56項】

如請求項54之方法，其中該使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物反應包含使式(A)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物與偶合劑及隨後與式(B-3)化合物、其鹽或前述任一者之氘化衍生物在鹼存在下反應。

物、其鹽或前述任一者之氙化衍生物反應：



其中：

- Q^a為鹵素；
- 環A為苯基、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- 環B為吡啶基環；
- 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
- X為O、NH或N(C₁-C₄烷基)；
- 各R¹係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
- m為0、1、2、3或4；
- 各R²係獨立地選自C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-

C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；

n 為0、1或2；

各 R^3 為甲基；

各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1-C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a-$ 基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1-C_2 烷氧基及 C_1-C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

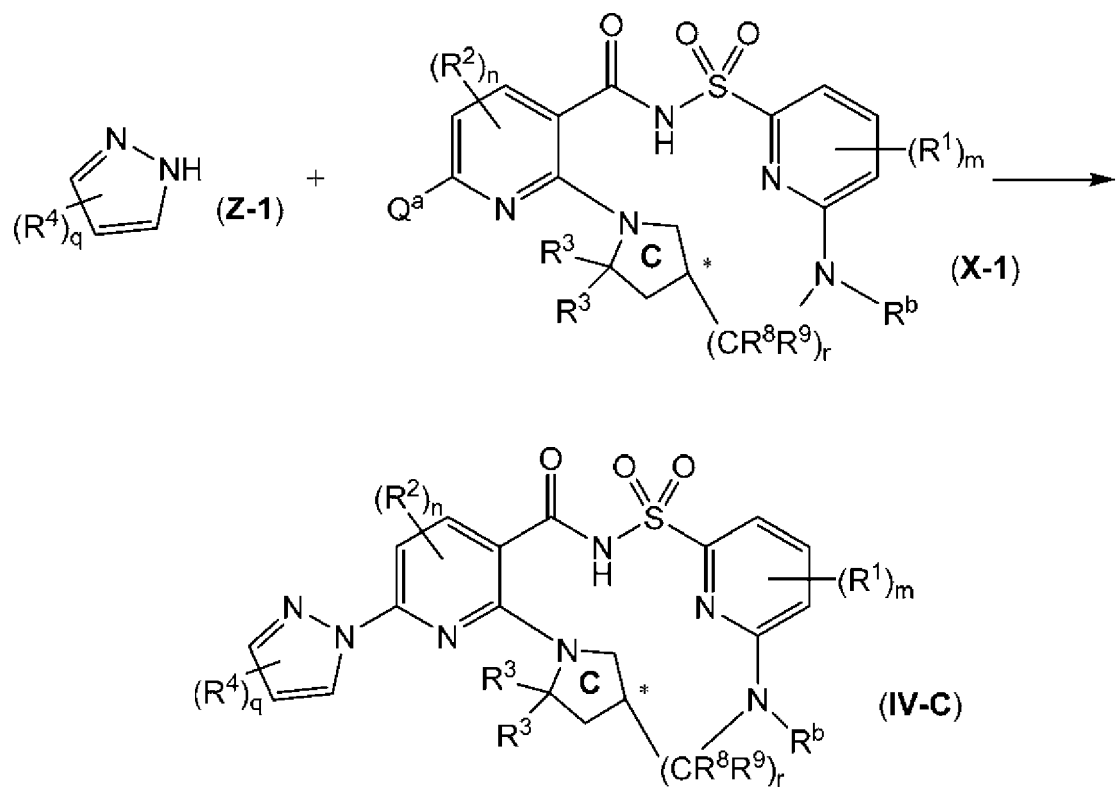
R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3-C_{10} 環烷基： C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1、2、3或4；且

Z 為式 $(L)_r$ 之二價連接基團，其中：

r 為1、2、3、4、5或6；

各 L 係獨立地選自 $C(R^8)(R^9)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^b-$ 基團，其中 Z 中之一雜原子不與 Z 中之另一雜原子結合，其中：



其中：

- Q^a 為鹵素；
 - 由*表示之該碳具有S-立體化學或R-立體化學；
 - 環D為苯環、5員雜環基環、6員雜環基環、5員雜芳基環或6員雜芳基環；
 - 各 R^1 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
 - m為0、1、2、3或4；
 - 各 R^2 係獨立地選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、鹵素、氰基及羥基；
 - n為0、1或2；
 - 各 R^3 為甲基；
 - 各 R^4 係獨立地選自鹵素、側氧基、羥基、氰基及 $-(Y)_k-R^7$ 基團，或視情況，兩個 R^4 與其所連接之原子一起形成視情況且獨立地經一
- 第 50 頁(發明申請專利範圍)

或多個選自以下之基團取代的5員至6員環烷基或雜環基環：鹵素、 C_1 - C_2 烷基、鹵烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，其中：

k 為0、1、2、3、4、5或6；

各 Y 係獨立地選自 $C(R^5)(R^6)$ 基團、 $-O-$ 及 $-NR^a$ -基團，其中 $-(Y)_k-R^7$ 中之一雜原子不與 $-(Y)_k-R^7$ 中之另一雜原子結合，其中：

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基及 C_{3-5} 環烷基，或同一碳上之 R^5 及 R^6 一起形成 C_{3-5} 環烷基或側氧基；

R^5 及 R^6 各視情況獨立地經一或多個選自以下之基團取代：

C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^a 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基；且

R^7 係選自氫、鹵素、氰基及視情況經一或多個選自以下之基團取代的 C_3 - C_{10} 環烷基： C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及鹵素；

q 為1或2；

r 為3或4；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自氫、鹵素、 C_1 - C_2 烷基、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基；且

各 R^b 係獨立地選自氫及 C_1 - C_2 烷基。

【第60項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係呈醫藥學上可接受之鹽的形式。

【第61項】

如請求項60之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或

學上可接受之鹽的形式。

【第70項】

如請求項69之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽、鈣鹽或鉀鹽。

【第71項】

如請求項70之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈣鹽。

