202444381

(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 202444381 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113112851 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/575 (2006.01)* *A61K31/58 (2006.01)*
C07J9/00 (2006.01) *C07J17/00 (2006.01)*
A61P1/04 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/18 美國 62/409,761
2016/10/18 美國 62/409,767
2016/10/18 美國 62/409,772
2016/10/18 美國 62/409,774
2016/10/18 美國 62/409,764

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

(72)發明人：薩突羅 法藍西司科 G SALITURO, FRANCESCO G. (US)；羅比喬德 艾伯特 J ROBICHAUD, ALBERT J. (US)；馬丁奈茲 柏特拉 加布利爾 MARTINEZ BOTELLA, GABRIEL (US)；哈里森 柏伊德 L HARRISON, BOYD L. (US)；葛里芬 安德魯 GRIFFIN, ANDREW (CA)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

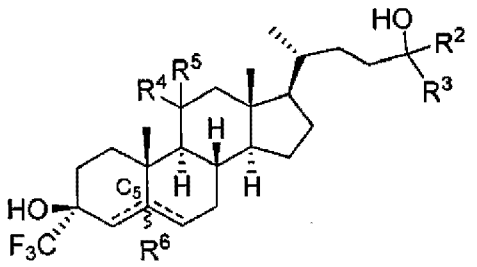
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：230 項 圖式數：0 共 488 頁

(54)名稱

氧固醇(OXYSTEROL)及其使用方法

(57)摘要

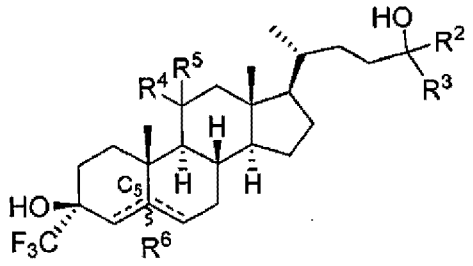
本發明提供根據式(I)之化合物：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽以及其醫藥組合物；其中 R^2、R^3、R^4、R^5 及 R^6 如本文中所定義。預期本發明之化合物適用於預防及治療各種病狀。

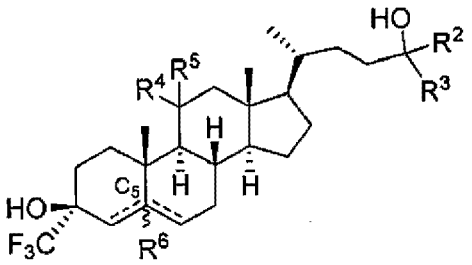
Compounds are provided according to Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof; wherein R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, and and R ^{6}are as defined herein. Compounds of the present invention are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of conditions.

特徵化學式：



(I)

專利案號：113112851
原申請案號：111135365

【發明摘要】

【中文發明名稱】

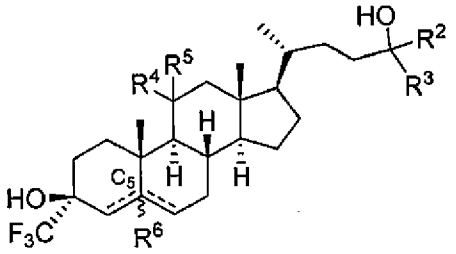
氧固醇(OXYSTEROL)及其使用方法

【英文發明名稱】

OXYSTEROLS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供根據式(I)之化合物：

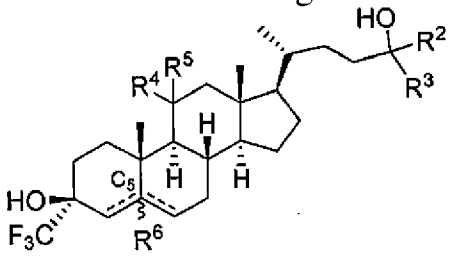


(I)

及其醫藥學上可接受之鹽以及其醫藥組合物；其中R^2、R^3、R^4、R^5及R^6如本文中所定義。預期本發明之化合物適用於預防及治療各種病狀。

【英文】

Compounds are provided according to Formula (I):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof; wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and and R^6 are as defined herein. Compounds of the present invention are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of conditions.

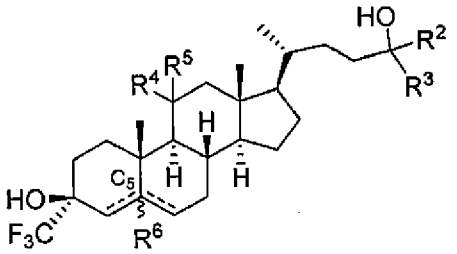
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

氧固醇(OXYSTEROL)及其使用方法

【英文發明名稱】

OXYSTEROLS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

本發明係關於化合物、包含其之醫藥組合物及其等之使用方法。特定言之，本發明係關於本文提供可用於預防及/或治療大範圍病症的經取代氧固醇，該等病症包括NMDA介導性病症。

【先前技術】

NMDA受體係由NR1、NR2及/或NR3次級單位組成之異聚錯合物並具有用於外生性及內源性配體的獨特辨認位點。此等辨認位點包含用於甘胺酸及麩胺酸促進劑以及調節劑的結合位點。NMDA受體表現在周邊組織及CNS中，其中其參與興奮性突觸傳輸。激活此等受體在一些情況下促成突觸可塑性且在其他情況下促成興奮性毒性。此等受體係在結合麩胺酸及甘胺酸之後承認Ca^{2+}的配體閘控性離子通道，且其對於興奮性神經傳遞及正常CNS功能而言係基本的。作為認知增強劑且在精神病症的治療中，陽性調節劑可用作具有潛在臨床用途之治療劑，其中麩胺酸激導性傳輸減少或有缺陷(參見(例如)Horak等人的J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325)相比之下，陰性調節劑在精神病症的治療中可用作具有潛在臨床用途的治療劑，其中麩胺酸激導性傳輸在病理學上增加(例如難治性抑鬱症)。

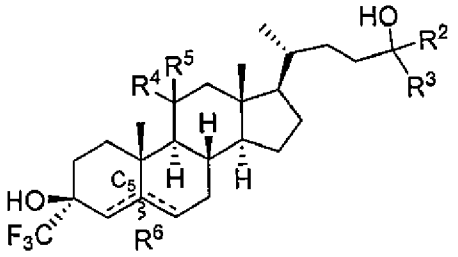
氧固醇係膽固醇類似物，其為NMDA受體功能之調節劑。需要調節

NMDA受體以用於預防及治療與NMDA表現及功能相關之病狀的新型氧固醇。本文所描述之化合物、組合物及方法正是針對此目的。

【發明內容】

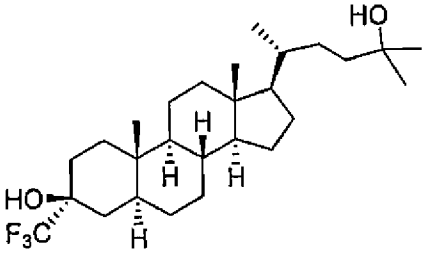
本文提供可用於預防及/或治療大範圍病症的經取代氧固醇，該等病症包括(但不限於)NMDA介導性病症。另外提供包含本發明之化合物的醫藥組合物及其使用與治療方法。

在一個態樣中，本文提供根據式(I-59)之化合物：

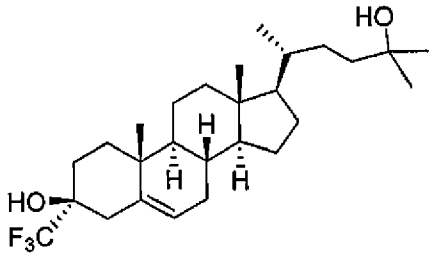


(I-59)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在；其限制條件為不包括以下化合物：



或



。

在一些實施例中，R^2為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如，經取代C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫、碳環基或雜環基。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_2-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_3-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之至少一者為C_3-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)、碳環基或雜環基；或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。在一些實施例中，R^2為異丙基或第三丁基且R^3為甲基或氫。在一些實施例中，R^2為經取代異丙基或經取代第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之異丙基或未經取代之第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。在一些實施例中，R^2為第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為甲基。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為經取代甲基。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為未經取代之甲基。在一些情況下，R^2為甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5

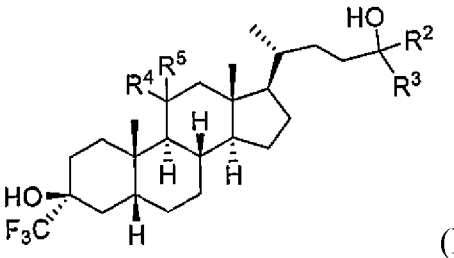
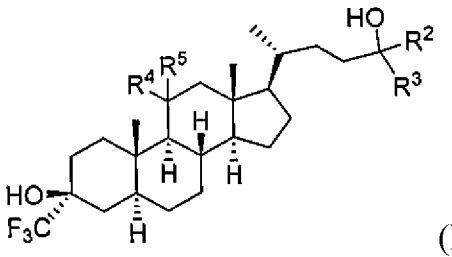
為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成5員環。在一些實施例中，R^2為C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之異丙基，或經取代或未經取代之第三丁基)，且R^3為C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_2-C_6烷基(例如，未經取代之異丙基，或未經取代之第三丁基)，且R^3為未經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成6員環。

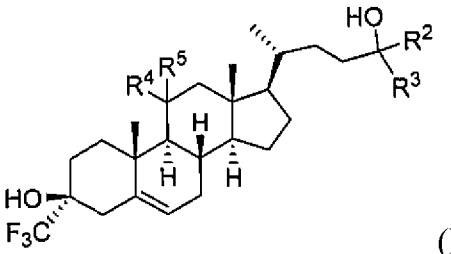
在一些實施例中，R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3為氫。在一些實施例中，R^2為異丙基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代異丙基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代異丙基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環(例如環己基)或雜環(例如四氫呋喃基或四氫哌喃基)。在一些實施例中，碳環或雜環係經取代的(例如，經1或2個鹵基或烷基取代之環)。在一些實施例中，R^2為環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為四氫哌喃基且R^3為氫。

在一些實施例中，R^2為經取代環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代四氫哌喃基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之四氫哌喃基且R^3為氫。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)之化合物：

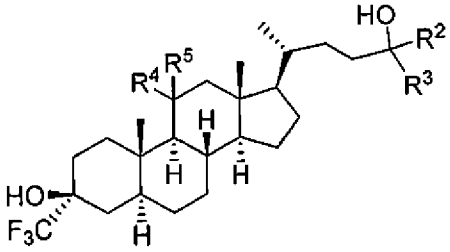



(I-A59)、 (I-B59)或



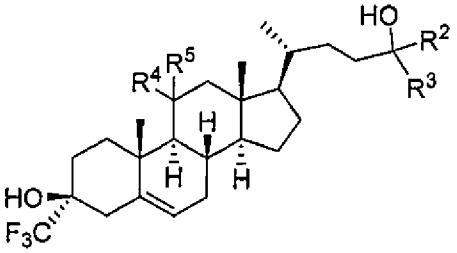
(I-C59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-B59)之化合物：



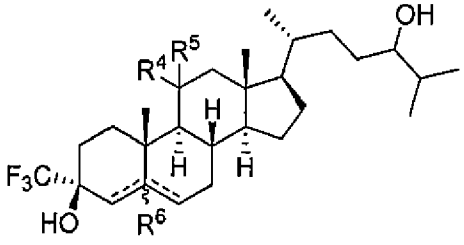
(I-B59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-C59)之化合物：



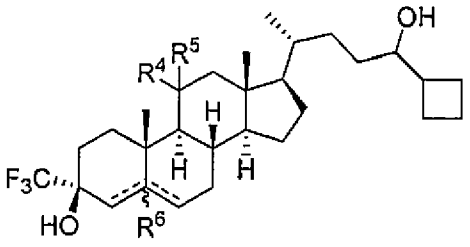
(I-C59)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之至少一者為氫、C_1-C_6烷基、碳環基或雜環基；或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-D59)之化合物：



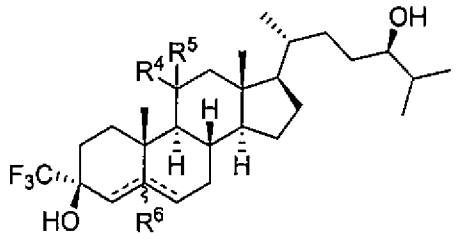
(I-D59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-E59)之化合物：

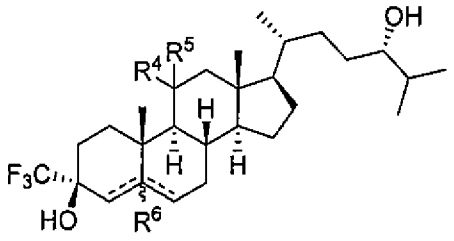


(I-E59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-D-i59)或(I-D-ii59)之化合物：

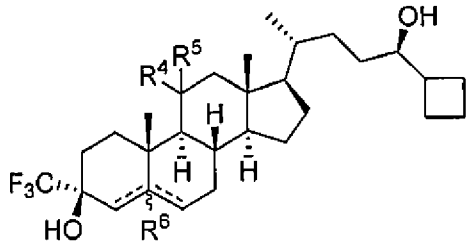


(I-D-i59) 或

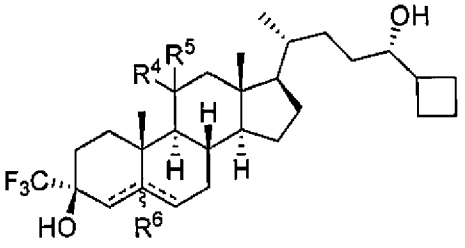


(I-D-ii59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-E-i59)或(I-E-ii59)之化合物：

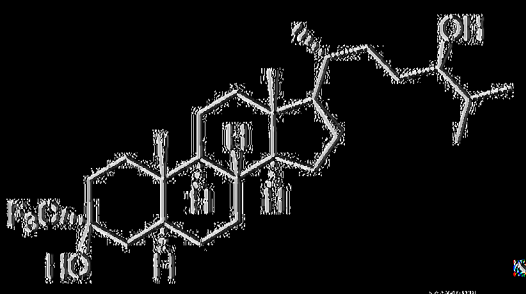


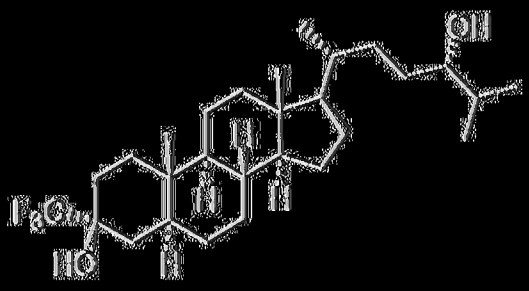
(I-E-i59) 或

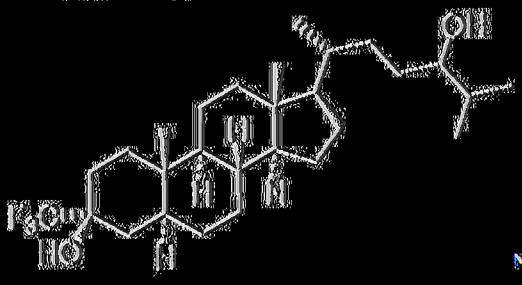


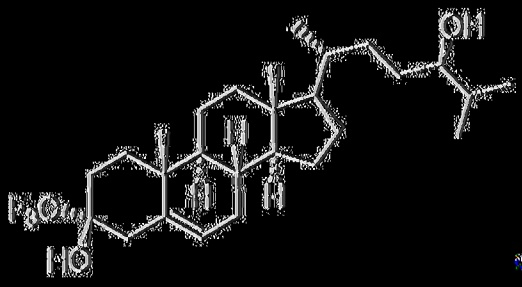
(I-E-ii59)。

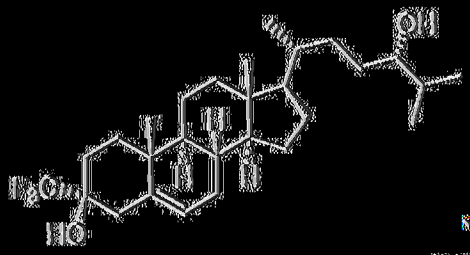
在一些實施例中，化合物為：

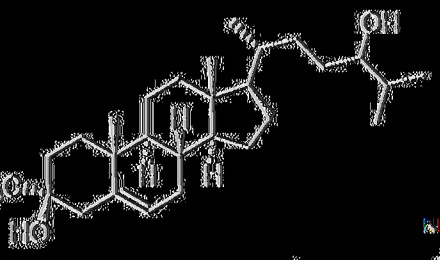


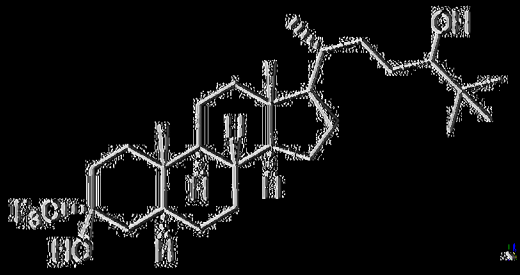


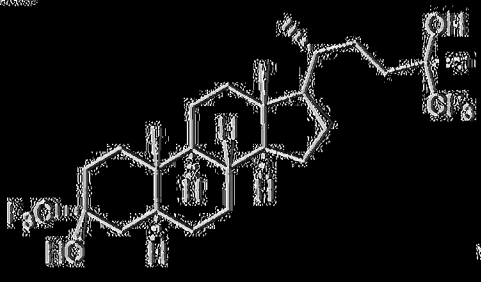


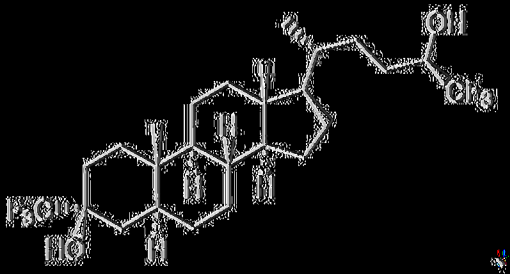


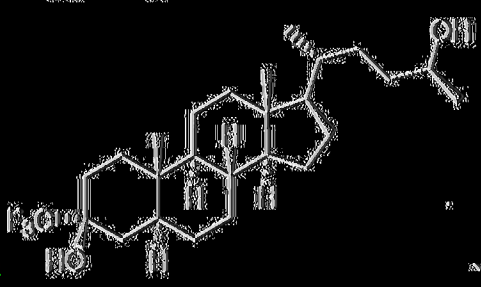


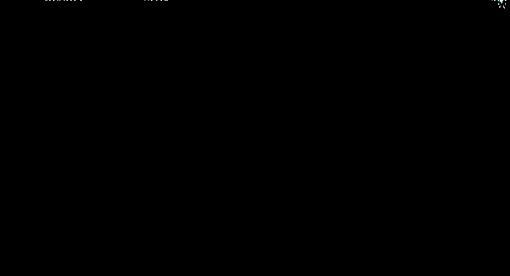


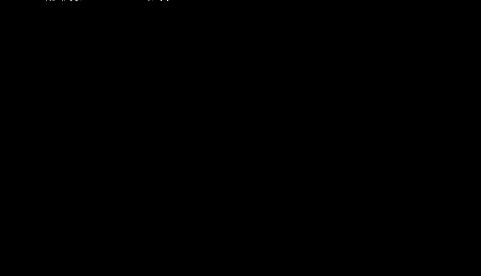


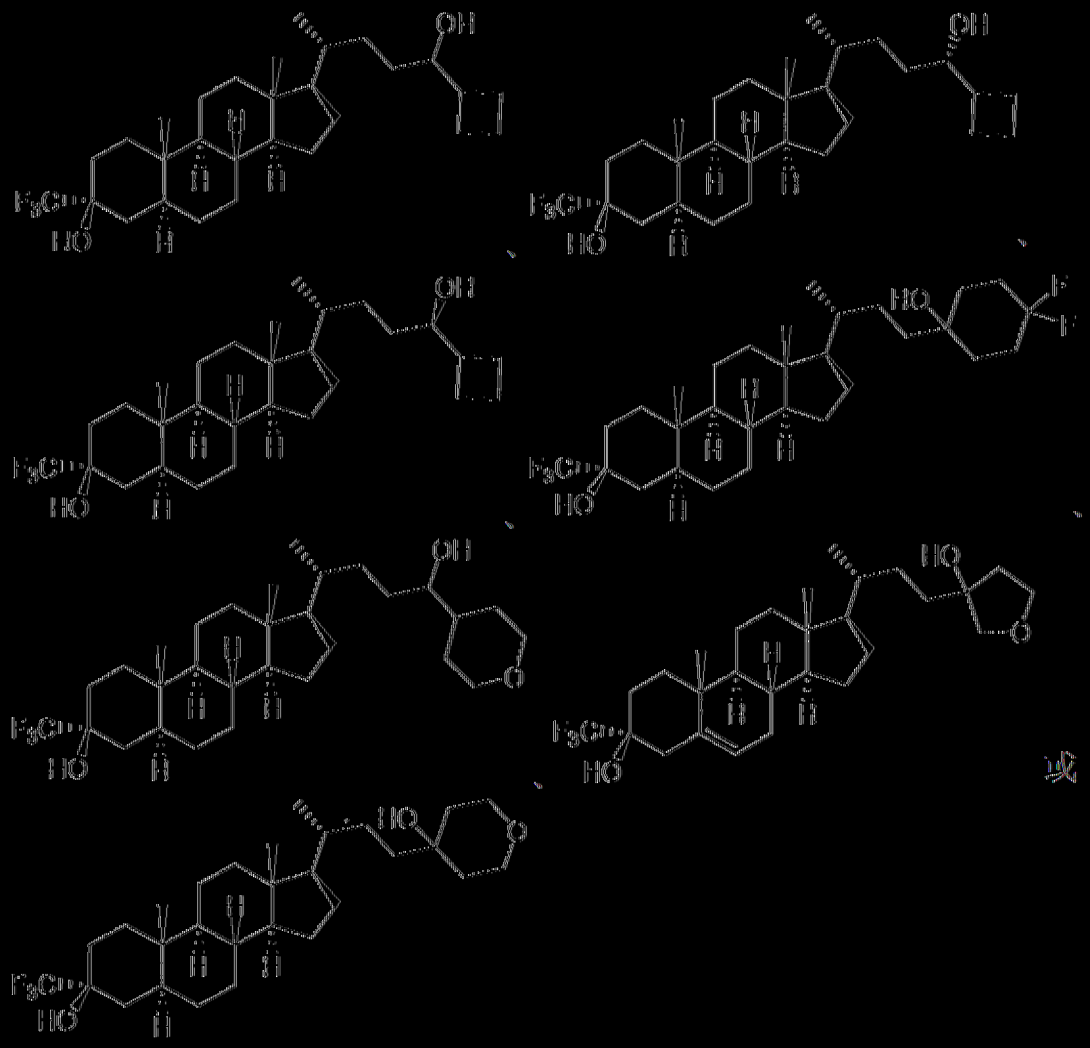






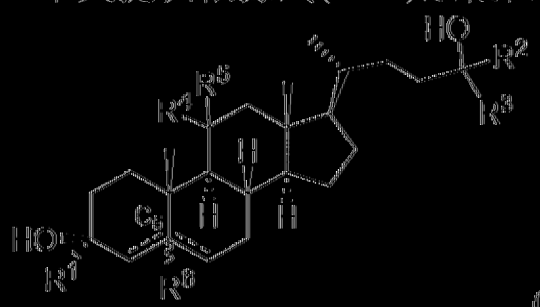






或

在一個態樣中，本文提供根據式(I-66)之化合物：



(I-66)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)；R^2為芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜芳基；R^3為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或OR^C；其中R^C為氫或C_1-C_3烷基(例如，未經取代或經取代之C_1-C_3烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基(例如，-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3或-CF_3)。在一些實施例中，R^1為-CH_3、-CF_3或-CH_2CH_3-。在一些實施例中，R^1為-CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)，或芳烷基(例如，經取代或未經取代之苯甲基)。在一些實施例中，R^2為苯基(例如，經取代或未經取代之苯基)、吡啶基(例如，經取代或未經取代之吡啶基)，或苯甲基(例如，經取代或未經取代之苯甲基)。

在一些實施例中，R^3為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^3為氫、未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或鹵烷基(例如-CF_3)。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。

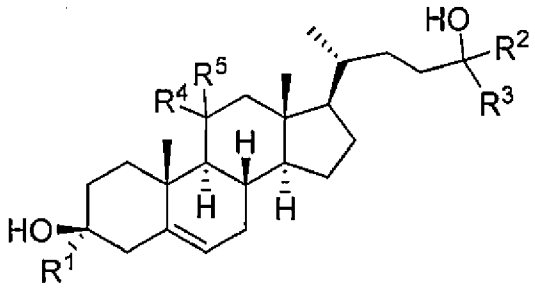
在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取

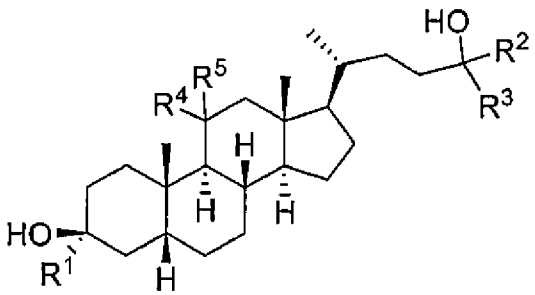
代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫或烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基，(例如) C_1-C_6鹵烷基)。在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫、-CH_3或-CF_3。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫、-CH_3或-CF_3。在一些實施例中，R^1為-CH_3或-CH_2CH_3，R^2為未經取代之苯基、未經取代之吡啶基或未經取代之苯甲基，且R^3為氫、-CH_3或-CF_3。

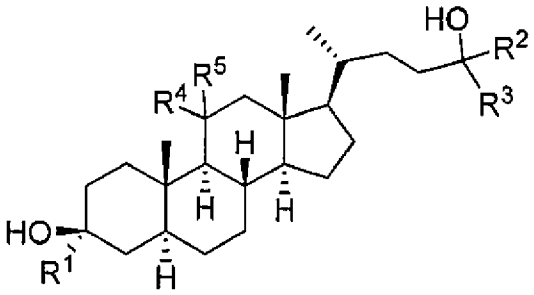
在一些實施例中，式(I-66)之化合物選自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)之化合物：



(I-A66)

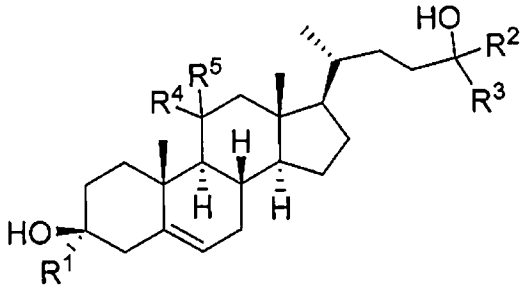


(I-B66)



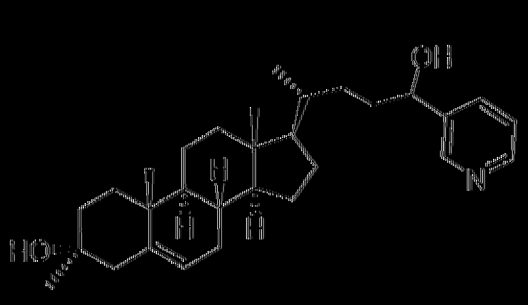
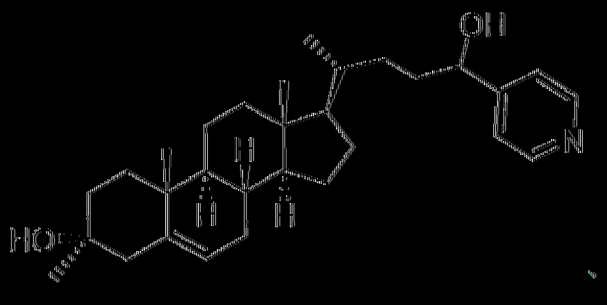
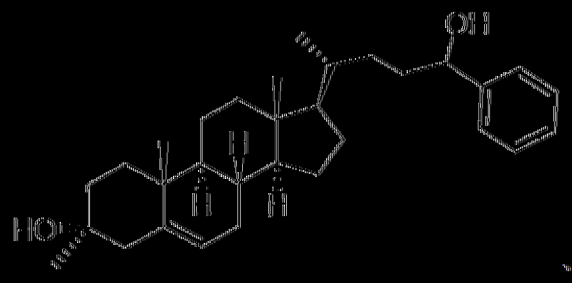
(I-C66) 。

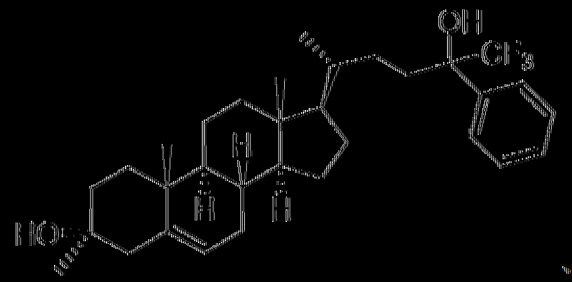
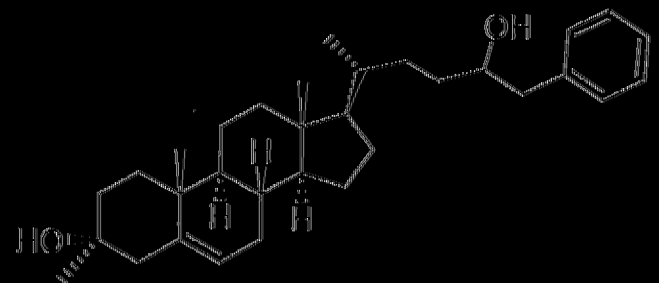
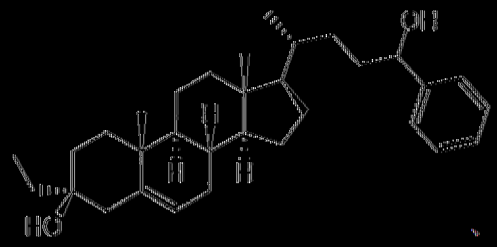
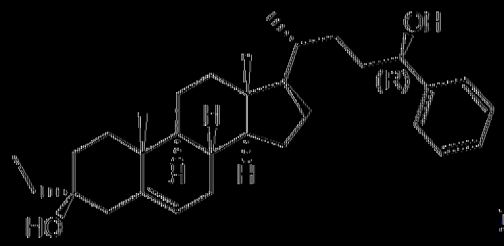
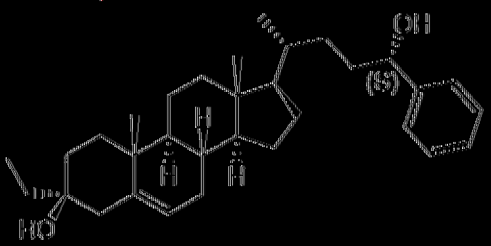
在一些實施例中，式(I-66)之化合物選自式(I-A66)之化合物：



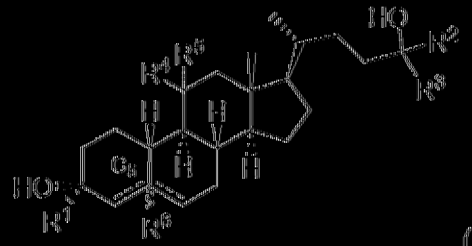
(I-A66)。

在一些實施例中，化合物為：





或

。

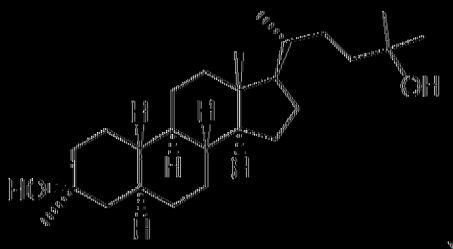
在一個態樣中，本文提供根據式(I-61)之化合物：

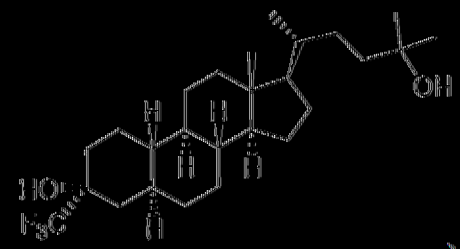


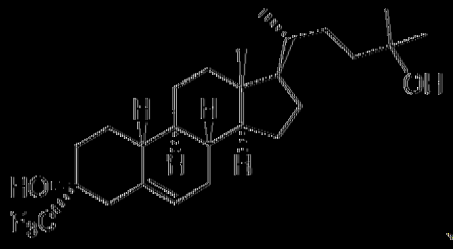
(I-61)

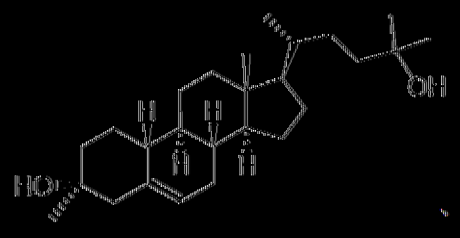
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)；

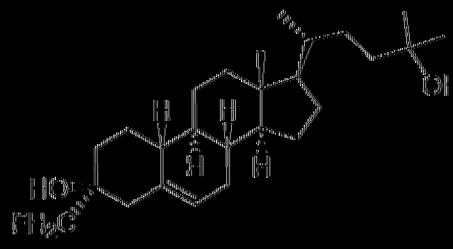
R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或$-OR^C$，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且"----"表示單鍵或雙鍵，其中當"----"中之一者為雙鍵時，另一"----"為單鍵；當"----"兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當"----"中之一者為雙鍵時，R^6不存在；其限制條件為不包括以下化合物：



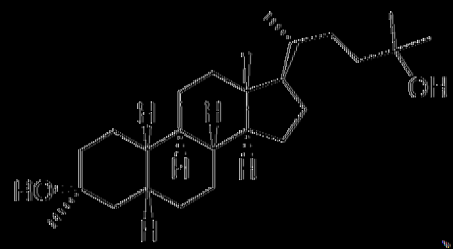
、


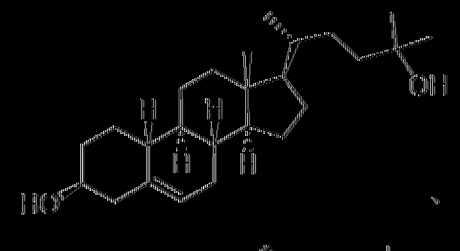
、


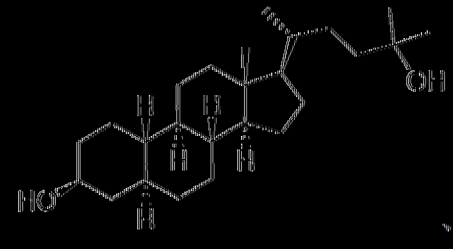
、


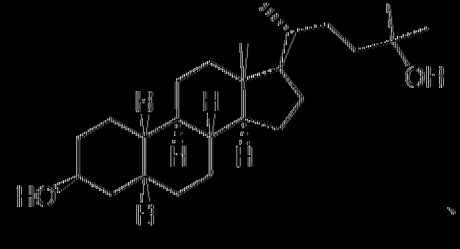
、


、

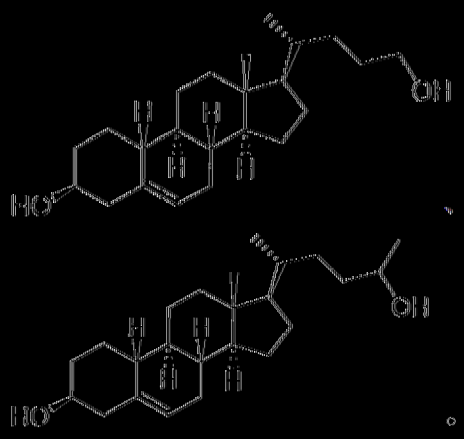
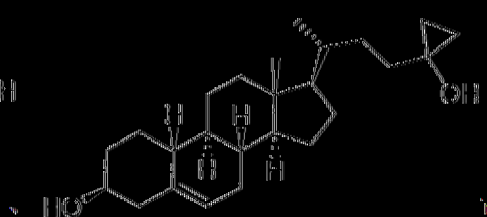

、


、


、


、


、



或

。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^1為C_2-C_6烷基(例如C_3-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^1為甲基或乙基(例如，經取代或未經取代之甲基或經取代或未經取代之乙基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。在一些實施例中，R^1為氟甲基。在一些實施例中，R^1為CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫。在一些實施例中，R^2為異丙基(例如，經取代或未經取代之異丙基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之異丙基。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

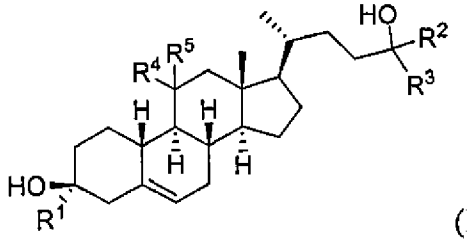
在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或

未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_3-C_6烷基(例如，異丙基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_3-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之異丙基)。

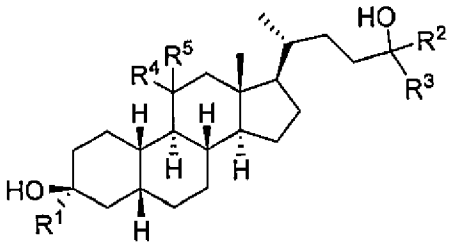
在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^2及R^3為氫。在一些實施例中，R^2為C_1-C_6烷基且R^3為C_2-C_6烷基(例如C_3-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基，且R^3為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。在一些實施例中，R^1為乙基，R^2為異丙基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^1為乙基，R^2為異丙基，且R^3為甲基。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為經取代或未經取代之甲基。

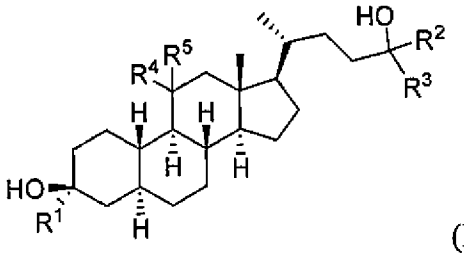
在一些實施例中，式(I-61)之化合物為式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)之化合物：



(I-A61)

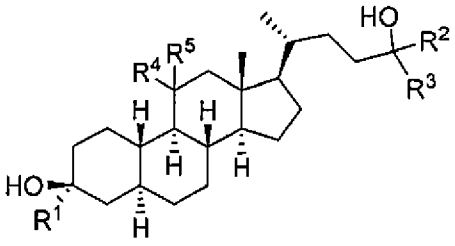


(I-B61)



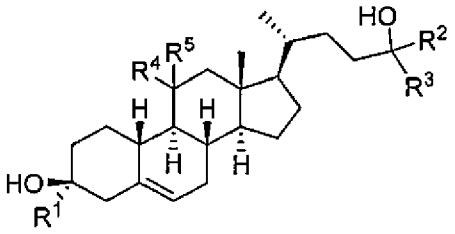
(I-C61)。

在一些實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-C61)之化合物：



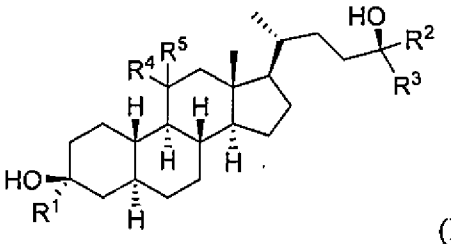
(I-C61)。

在一些實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-A61)之化合物：

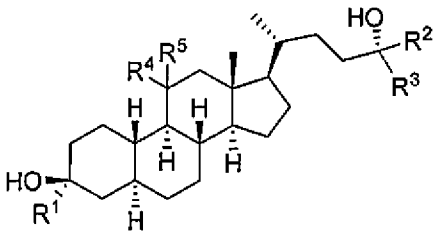


(I-A61)。

在一些實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)之化合物：

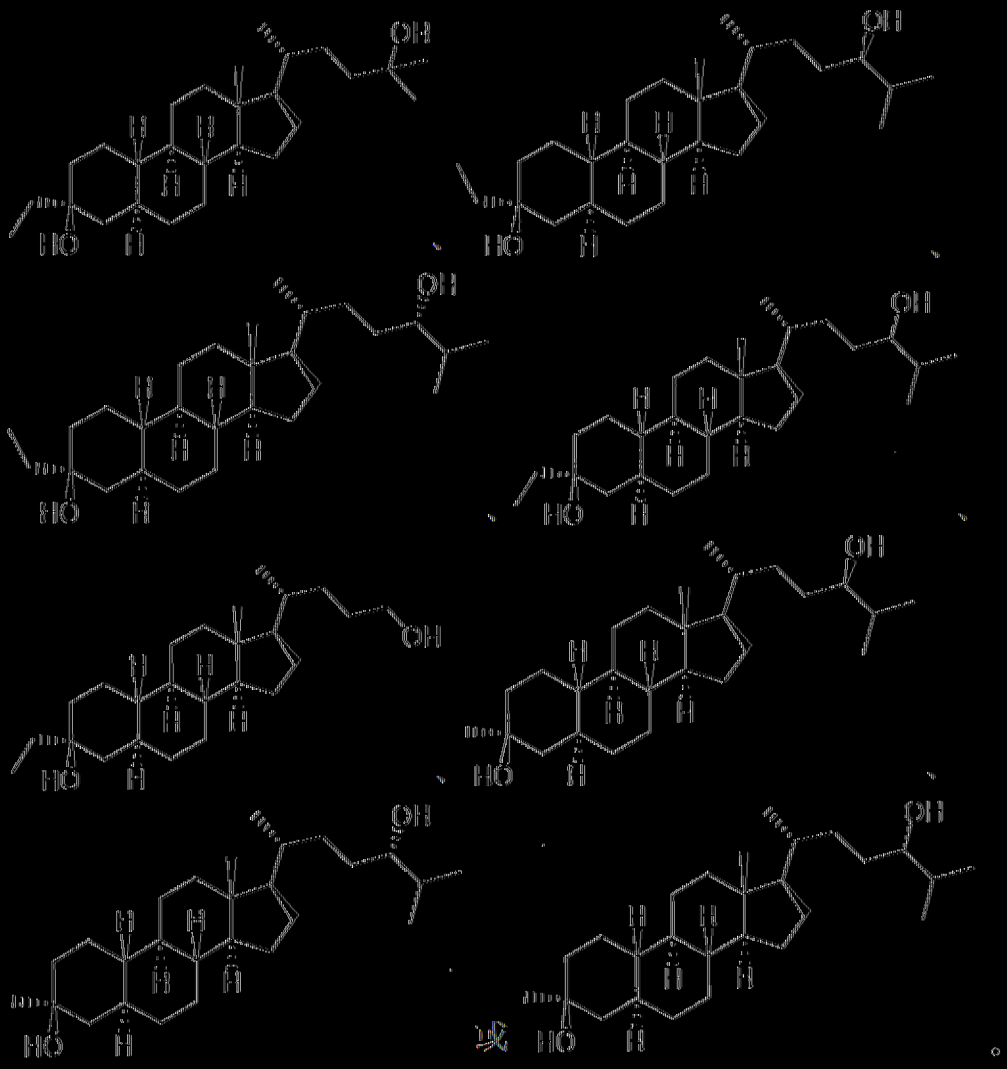


(I-C-i61)



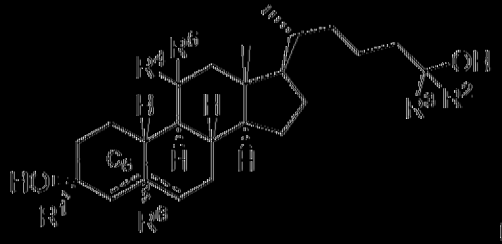
(I-C-ii61)。

在一些實施例中，化合物為：



或

在一個態樣中，本發明之特徵在於式(I-62)之化合物：



(I-62)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)；R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且┄┄表示單鍵或雙鍵，其中當┄┄中之一者為雙鍵時，另一┄┄為單鍵；當┄┄兩者均為單鍵

時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為甲基或乙基(例如，經取代或未經取代之甲基或經取代或未經取代之乙基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。在一些實施例中，R^1為三氟甲基。在一些實施例中，R^1為$-CH_2OR^A$，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

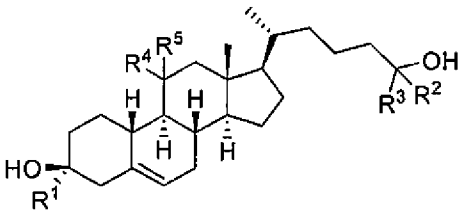
在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

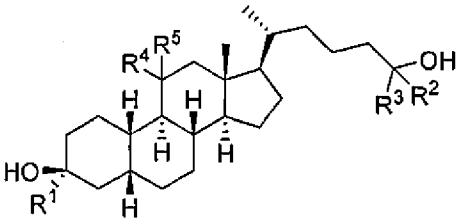
在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為

經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

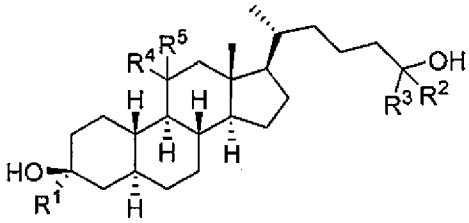
在一些實施例中，式(I-62)之化合物為式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)之化合物：



(I-A62)、

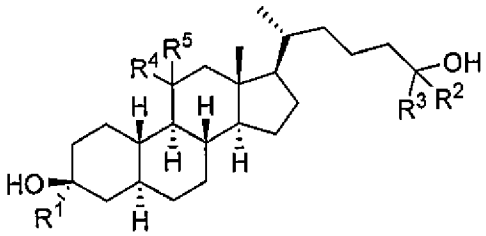


(I-B62)或



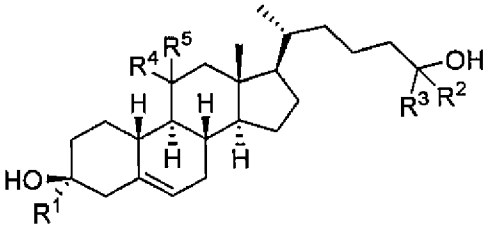
(I-C62)。

在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-C62)之化合物：



(I-C62)。

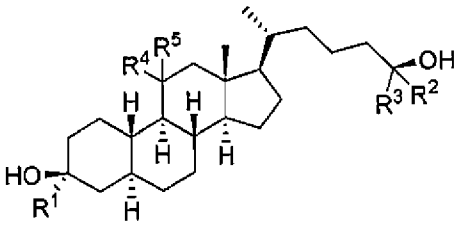
在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-A62)之化合物：

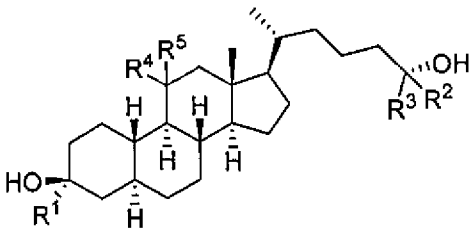


(I-A62)。

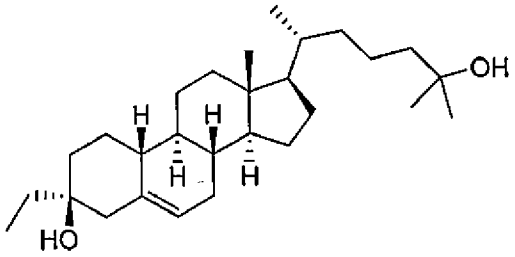
在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-C-i62)或(I-C-ii62)之化合物：



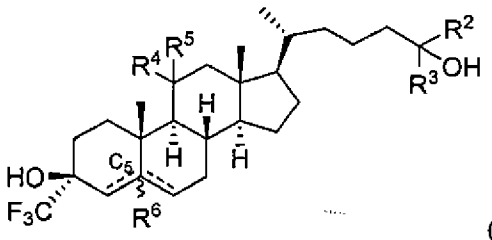
(I-C-i62) 或  (I-C-ii62)。

在一些實施例中，化合物為



。

在一個態樣中，本文提供根據式(I-60)之化合物：



(I-60)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一些實施例中，R^2為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2為芳基或雜芳基。

在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為芳基或雜芳基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員環。

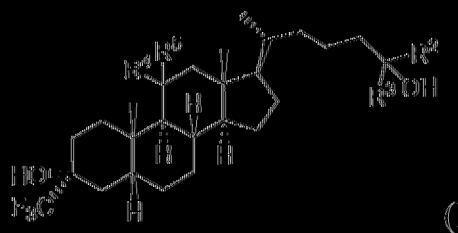
在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成環丙烷。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環或雜環。

在一些實施例中，R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為芳基或雜芳基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^2及R^3為經取代甲基。在一些實施例中，R^2及R^3為未經取代之甲基。

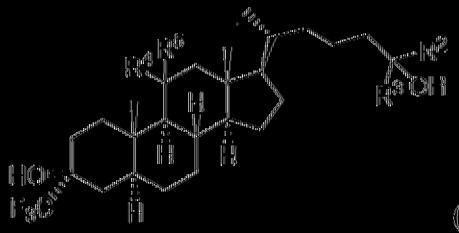
在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

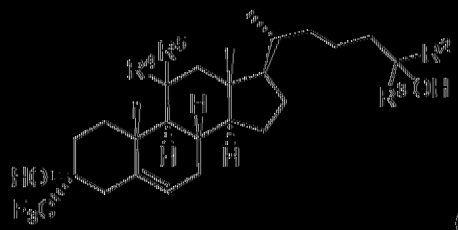
在一些實施例中，式(I-60)之化合物選自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)之化合物：



(I-A60)、

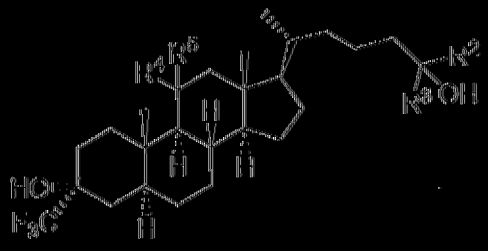


(I-B60)或



(I-C60)。

在一典實施例中，式(I-60)之化合物選自式(I-B60)之化合物：

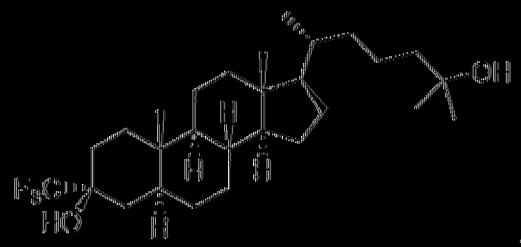


(I-B60)。

在一典實施例中，R^2及R^3中之至少一者為C_1-C_6烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

在一典情況下，R^2為甲基且R^3為氫。在一典實施例中，R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。在一典實施例中，R^2及R^3為氫。

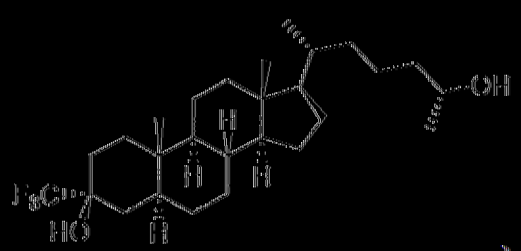
在一典實施例中，化合物為：



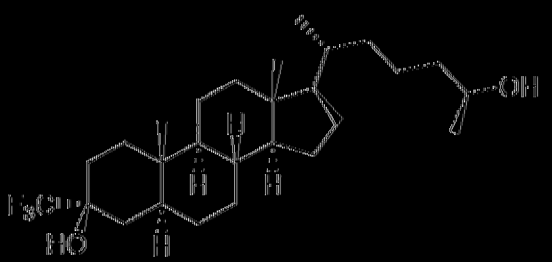
、



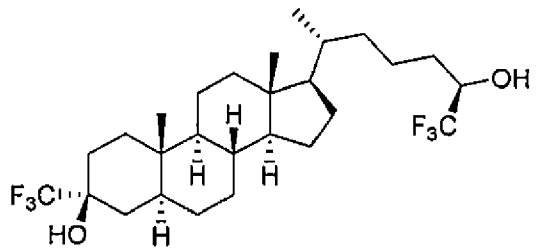
、



、



或



。

在一態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

在一態樣中，本文提供一種誘導鎮靜或麻醉之方法，其包含向個體投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

在一態樣中，本文提供一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

在一些實施例中，該病症為代謝障礙。

在一些實施例中，該病症為自體免疫病症。

在一些實施例中，該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

在一些實施例中，該病症為腸胃(GI)病症(例如，便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD) (例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病))、影響GI之結構性失調、肛門病症(例如痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻)、結腸息肉、癌或結腸炎。

在一些實施例中，該病症為發炎性腸病。

在一些實施例中，該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

在一些實施例中，該病症為神經精神狼瘡、抑鬱症、OCD、亨廷頓

氏病、ALS、阿茲海默症、癡呆、帕金森氏症、MS、急性肝衰竭、甘胺酸腦病、耳鳴、神經痛、偏頭痛、遺傳性癲癇症、癲癇發作、運動失調、左旋多巴誘發性運動困難、X脆折、雷特(Rett)症候群、自閉症譜系障礙、妥瑞氏症、精神分裂症及創傷性腦損傷。

在一態樣中，本文提供一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆(例如額顳葉型癡呆))、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛；頭痛，例如偏頭痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

在一些實施例中，該病症為亨廷頓氏病。在一些實施例中，該病症為帕金森氏病。在一些實施例中，該病症為發炎性疾病(例如狼瘡)。

在一些實施例中，該病症為固醇合成障礙。

在一些實施例中，該病症為史密斯-萊姆利-奧皮茨症候群(Smith-

Lemli-Opitz Syndrome，SLOS)。在一些實施例中，該病症為鏈固醇病(desmosterolosis)。在一些實施例中，該病症為穀固醇血症(sitosterolemia)。在一些實施例中，該病症為腦腱黃瘤病(cerebrotendinous xanthomatosis，CTX)。在一些實施例中，該病症為甲羥戊酸激酶缺乏(Mevalonate Kinase Deficiency，MKD)。在一些實施例中，該病症為SC4MOL基因突變(SMO缺乏)。在一些實施例中，該病症為尼曼-皮克(Niemann-Pick)病。在一些實施例中，該病症為自閉症譜系障礙(ASD)。在一些實施例中，該病症與苯丙酮糖尿病(phenylketomuria)相關。

考慮隨後的**實施方式**、**實例**及**申請專利範圍**，其他目的及優勢將變得對於熟習此項技術者顯而易見。

定義

化學定義

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

本文所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此可以各種異構體形式(例如對映異構體及/或非對映異構體)存在。舉例而言，本文所描述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體之混合物的形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構體之混合物。異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法(包括對掌性高壓液相層析(HPLC)以及對掌性鹽的形成及結晶)而自混合物中分離；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構體。參見(例如) Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*第268頁 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體形式及替代地呈各種異構體之混合物形式的本文所描述之化合物。

如本文中所使用之組合物之「對映異構過量」(「e.e.」)或「對映異構過量%」(「%e.e.」)係指一種對映異構體相對於存在於該組合物中之另一對映異構體的過量。舉例而言，組合物可含有90%一種對映異構體，例如S對映異構體，及10%另一對映異構體，亦即R對映異構體。

e.e. = (90-10)/100 = 80%。

因此，含有90%一種對映異構體及10%其他對映異構體之組合物被稱為具有80%對映異構體過量。

如本文中所使用之組合物之「非對映異構過量」(「d.e.」)或「非對映異構過量%」(「d.e.%」)係指一種非對映異構體相對於存在於該組合物

中之一或多種不同的非對映異構體的過量。舉例而言，組合物可含有90%一種對非映異構體，及10%一或多種不同的非對映異構體。

d.e. = (90-10)/100 = 80%。

因此，含有90%一種非對映異構體及10%一或多種不同的非對映異構體之組合物被稱為具有80%非對映異構體過量。

在替代實施例中，本文所描述之化合物亦可包含一或多種同位素取代。舉例而言，氫可為^{2}H (D或氘)或^{3}H (T或氚)；碳可為(例如)^{13}C或^{14}C；氧可為(例如)^{18}O；氮可為(例如)^{15}N，等等。在其他實施例中，特定同位素(例如^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O或^{15}N)可表示佔據化合物特異位點之元素的總同位素豐度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

當列出值範圍時，意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C_{1-6}烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}烷基。

以下術語意欲具有下文提供之意義且適用於理解本發明之描述及預期範疇。當描述本發明時，其可包括化合物、含有此類化合物之醫藥組合物及使用此類化合物及組合物之方法，除非另外指明，否則以下術語若存在則具有以下含義。應理解，當在本文中描述時，下文定義之部分中之任一者可經多種取代基取代，且各別定義意欲將該等經取代之部分包括在其如下文所述之範疇內。除非另外陳述，否則術語「經取代」應如下文所述

定義。應進一步理解，術語「基團(group及radical)」在本文中使用時可被視為可互換的。冠詞「一(a及an)」可在本文中用於指該冠詞之一個或多於一個(亦即至少一個)文法對象。舉例而言，「類似物」意謂一個類似物或多於一個類似物。

「脂族」係指烷基、烯基、炔基或碳環基，如本文所定義。

「烷基」係指具有1至20個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴基(「C_{1-20}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C_{1-12}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至10個碳原子(「C_{1-10}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至9個碳原子(「C_{1-9}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C_{1-7}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」，在本文中亦稱為「低碳烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、第三丁基(C_4)、第二丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、第三戊基(C_5)及正己基(C_6)。烷基之其他實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則烷基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烷基」，或經一或多個取代基(例如，1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代烷基」)。

在某些實施例中，烷基為未經取代之C_{1-10}烷基(例如-CH_3)。在某些實施例中，烷基為經取代之C_{1-10}烷基。常用烷基縮寫包括Me (-CH_3)、Et (-CH_2CH_3)、iPr (-$CH(CH_3)_2$)、nPr (-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu (-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu (-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

「伸烷基」係指其中兩個氫經移除以提供二價基團且該二價基團可經取代或未經取代的烷基。未經取代之伸烷基包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、伸戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、伸己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及類似基團。(例如)經一或多個烷基(甲基)取代之示例性經取代伸烷基包括(但不限於)：經取代亞甲基(-$CH(CH_3)$-、(-$C(CH_3)_2$-)；經取代伸乙基(-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-)；經取代伸丙基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-)；及類似基團。當提供用於特定伸烷基的一定範圍或數目之碳時，應理解，該範圍或數目係指直連碳二價鏈中之碳的數目或範圍。伸烷基可經如本文所描述之一或多個取代基取代或未經取代。

「烯基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳雙鍵)及視情況選用之一或多個碳-碳參鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳參鍵)的直鏈或分支鏈烴基(「C_{2-20}烯基」)。在某些實施例中，烯基不含任何參鍵。在一些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C_{2-10}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}烯基」)。在一些實施例中，烯

基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C_2烯基」)。一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在2-丁烯基中)或末端(諸如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及其類似基團。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及其類似基團。烯基之額外實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則烯基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烯基」，或經一或多個取代基(例如，1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代烯基」)。在某些實施例中，烯基為未經取代之C_{2-10}烯基。在某些實施例中，烯基為經取代之C_{2-10}烯基。

「炔基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳參鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳參鍵)及視情況選用之一或多個碳-碳雙鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳雙鍵)的直鏈或分支鏈烴基(「C_{2-20}炔基」)。在某些實施例中，炔基不含任何雙鍵。在一些實施例中，炔基具有2至10個碳原子(「C_{2-10}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}炔基」)。在一

些實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「C_2炔基」)。一或多個碳-碳參鍵可在內部(諸如在2-丁炔基中)或末端(諸如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)及其類似基團。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)及其類似基團。炔基之額外實例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則炔基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之炔基」，或經一或多個取代基(例如，1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代炔基」)。在某些實施例中，炔基為未經取代之C_{2-10}炔基。在某些實施例中，炔基為經取代之C_{2-10}炔基。

如本文所使用，術語「雜烷基」係指如本文所定義之烷基，其進一步包含在母鏈內的1個或多個(例如，1、2、3或4個)雜原子(例如，氧、硫、氮、硼、矽、磷)，其中該一或多個雜原子插入在母碳鏈內的相鄰碳原子之間，及/或該一或多個雜原子插入在碳原子與母分子之間，亦即插入在連接點之間。在某些實施例中，雜烷基係指具有1至10個碳原子及1、2、3或4個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-10}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係指具有1至9個碳原子及1、2、3或4個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-9}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至8個碳原子及1、2、3或4個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-8}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至7個碳原子及1、2、3或4個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-7}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至6個碳原子及1、2或3個雜原子的基團(「雜C_{1-6}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至5個碳原子及1或2個雜原子

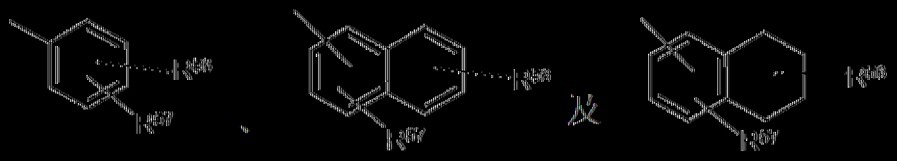
的飽和基團(「雜C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至4個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至3個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至2個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_1烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有2至6個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{2-6}烷基」)。除非另外規定，否則雜烷基之各個例係獨立地未經取代(「未經取代之雜烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜烷基」)。在某些實施例中，雜烷基為未經取代之雜C_{1-10}烷基。在某些實施例中，雜烷基為經取代之雜C_{1-10}烷基。

「芳基」係指具有芳環系統中所提供之6至14個環碳原子及0個雜原子的單環或多環(例如雙環或三環) 4n+2芳環系統(例如，具有在環狀陣列中共用之6、10或14個π電子)之基團(「C_{6-14}芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C_6芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如蒽基)。「芳基」亦包括其中如上文所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點在芳基環上，且在此類情況下，碳原子數目繼續指示芳基環系統中之碳原子的數目。典型芳基包括(但不限於)衍生自以下之基團：乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、甘菊環、苯、薁、六苯并苯、丙二烯合茀、苯并茚、稠六苯、己二吩(hexaphene)、己二烯(hexalene)、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茚滿、茚、萘、稠八苯、辛二吩(octaphene)、辛二烯(octalene)、卵苯、環戊二烯并-2,4-二

烯、稠五苯、并環戊二烯、環戊二烯吩、苊、丙烯合萘、菲、芘、七曜烯、苊、苝、茹(rubicene)、聯伸三苯及三萘。特定芳基包括苯基、萘基、茚基及四氫萘基。除非另外規定，否則芳基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之芳基」，或經一或多個取代基取代(「經取代芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，芳基為經取代之C_{6-14}芳基。

在某些實施例中，芳基經選自以下之基團中的一或多者取代：鹵基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8鹵烷基、氰基、羥基、C_1-C_8烷氧基及胺基。

代表性的經取代芳基之實例包括以下



其中R^{56}及R^{57}中之一者可為氫，且R^{56}及R^{57}中之至少一者係各自獨立地選自C_1-C_8烷基、C_1-C_8鹵烷基、4員至10員雜環基、烷醯基、C_1-C_8烷氧基、雜芳氧基、烷胺基、芳胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、COO烷基、COO芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、SO烷基、SO_2烷基、S芳基、SO芳基、SO_2芳基；或R^{56}及R^{57}可接合形成5至8個原子之環狀環(飽和或不飽和)，其視情況包含選自以上基團之一或多個雜原子N、O或S。R^{60}及R^{61}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基、經取代之C_6-C_{10}芳基、5員至10員雜芳基或經取代之5員至10員雜芳基。

「稠合芳基」係指其兩種環碳與第二芳基或雜芳基環相同或與碳環基或雜環基環相同的芳基。

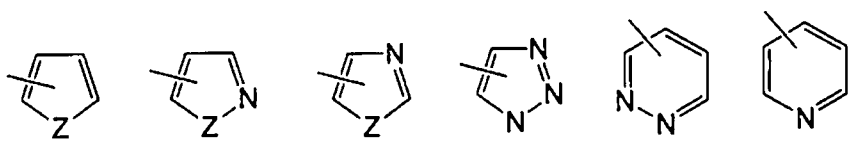
「雜芳基」係指具有芳環系統中所提供之環碳原子及1至4個環雜原子的5員至10員單環或雙環4n+2芳環系統(例如具有在環狀陣列中共用之6或10個π電子)的基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至10員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接點在雜芳基環上，且在此類情況下，環成員的數目繼續指示雜芳基環系統中之環成員的數目。「雜芳基」亦包括如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且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

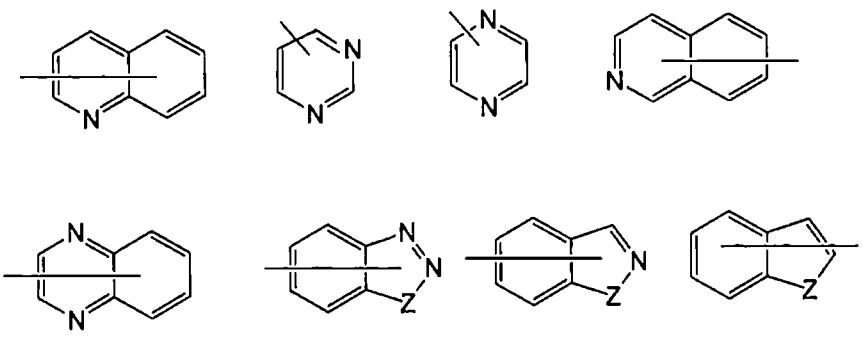
在一些實施例中，雜芳基為具有芳環系統中所提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有芳環系統中所提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至8員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有芳環系統中所提供之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至6員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至6員雜芳基」)。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。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

雜原子。除非另外規定，否則雜芳基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」，或經一或多個取代基取代(「經取代雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之5員至14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之5員至14員雜芳基。

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

代表性雜芳基之實例包括以下：





其中各Z選自羰基、N、NR^{65}、O及S；且R^{65}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5員至10員雜芳基。

「碳環基」或「碳環」係指在非芳環系統中具有3至10個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)及零個雜原子之非芳族環烴基。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}碳環基」)。例示性C_{3-6}碳環基包括(但不限於)環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及其類似基團。例示性C_{3-8}碳環基包括(但不限於)前述C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及其類似基團。例示性C_{3-10}碳環基包括(但不限於)前述C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及其類似基團。如前述實例所說明，在某些實施例中，碳環基為單環(「單環碳環基」)或含有稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。「碳環基」亦包括其中如上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點在碳環基

環上，且在此類情況下，碳之數目繼續指示碳環系統中之碳之數目。除非另外規定，否則碳環基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之碳環基」，或經一或多個取代基取代(「經取代碳環基」)。在某些實施例中，碳環基為未經取代之C_{3-10}碳環基。在某些實施例中，碳環基為經取代之C_{3-10}碳環基。

在一些實施例中，「碳環基」為具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-10}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}環烷基」)。C_{5-6}環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_5)。C_{3-6}環烷基之實例包括前述C_{5-6}環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8}環烷基之實例包括前述C_{3-6}環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另外規定，否則環烷基之各個例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之C_{3-10}環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代之C_{3-10}環烷基。

「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子的3員至10員非芳環系統之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3至10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，在價數准許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和或部分不飽和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合之

環系統，其中連接點在碳環基或雜環基環上；或其中如上文所定義之雜環基與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點在雜環基環上，且在此類情況下，環成員的數目繼續指示雜環基環系統中之環成員的數目。除非另外規定，否則雜環基之各個例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜環基」，或經一或多個取代基取代(「經取代雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之3員至10員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之3員至10員雜環基。

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

含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括(但不限於)氮丙啶基、環氧乙烷基及環硫乙基(thiorenyl)。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)二氧戊環基、氧雜硫呋喃基、

二硫呋喃基及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括(但不限於)三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有四個雜原子之例示性6員雜環基包括(但不限於)三氮雜環己烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括(但不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括(但不限於)氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。與C_6芳環稠合之例示性5員雜環基(在本文中亦稱為5,6-雙環雜環)包括(但不限於)二氫吲哚基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及其類似基團。與芳環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱為6,6-雙環雜環)包括(但不限於)四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

「含氮雜環基」意謂含有至少一個氮原子之4員至7員非芳族環基，例如(但不限於)嗎啉、哌啶(例如，2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、吡咯啶(例如，2-吡咯啶基及3-吡咯啶基)、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及N-烷基哌嗪，諸如N-甲基哌嗪。特定實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

「雜」當用於描述化合物或化合物上存在之基團時，意謂化合物或基團中之一或多個碳原子已置換為氮、氧或硫雜原子。異可應用於上述烴基中之任一者，諸如具有1至5個且詳言之具有1至3個雜原子的烷基(例如，雜烷基、環烷基)、(例如)雜環基、芳基(例如雜芳基)、環烯基(例如環雜烯基)及其類似基團。

「醯基」係指基團-C(O)R^{20}，其中R^{20}為氫、經取代或未經取代之烷

基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，如本文所定義。「烷醯基」為其中R^{20}為除氫外之基團的醯基。代表性醯基包括(但不限於)甲醯基(-CHO)、乙醯基(-C(=O)CH_3)、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基(-C(=O)Ph)、苯甲基羰基(-C(=O)CH_2Ph)、-C(O)-C_1-C_8烷基、-C(O)-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-C(O)-$(CH_2)_t$(5員至10員雜芳基)、-C(O)-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-C(O)-$(CH_2)_t$(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數。在某些實施例中，R^{21}為經鹵基或羥基取代之C_1-C_8烷基；或C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5員至10員雜芳基或雜芳烷基，其中之各者經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵基、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、未經取代之C_1-C_4羥烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。

「烷氧基」係指基團-OR^{29}，其中R^{29}為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。特定烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基為低碳烷氧基，亦即具有1至6個碳原子。其他特定烷氧基具有1至4個碳原子。

在某些實施例中，R^{29}為具有1個或多於1個取代基，例如1至5個取代基，且詳言之1至3個取代基，詳言之1個取代基之基團，該取代基選自由以下組成之群：胺基、經取代之胺基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰

基、C_3-C_{10}環烷基、4員至10員雜環基、鹵素、5員至10員雜芳基、羥基、硝基、硫烷氧基、硫芳氧基、巰基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-及芳基-$S(O)_2$-。例示性『經取代烷氧基』包括(但不限於)-O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5員至10員雜芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-O-$(CH_2)_t$(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數，且所存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經以下取代：未經取代之C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4烷氧基、未經取代之 C_1-C_4鹵烷基、未經取代之 C_1-C_4羥基烷基或未經取代之 C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。特定例示性『經取代烷氧基』為-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-環丙基、-OCH_2CH_2OH及-$OCH_2CH_2Nme_2$。

「胺基」係指基團-NH_2。

「側氧基」係指-C(=O)-。

「經取代胺基」係指式-$N(R^{38})_2$之胺基，其中R^{38}為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或胺基保護基，其中R^{38}中之至少一者不為氫。在某些實施例中，各R^{38}獨立地選自氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_6-C_{10}芳基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環基或C_3-C_{10}環烷基或經鹵基或羥基取代之C_1-C_8烷基、經鹵基或羥基取代之C_3-C_8烯基、經鹵基或羥基取代之C_3-C_8炔基或-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5員至10員雜芳基)、-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)或-$(CH_2)_t$(4員至10員雜環基)，其中t為0與8之間的整數，其中之各者經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵基、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、

未經取代之C_1-C_4羥烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基；或兩個R^{38}基團接合形成伸烷基。

例示性「經取代胺基」包括(但不限於)-NR^{39}-C_1-C_8烷基、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(5員至10員雜芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4員至10員雜環基)，其中t為0至4之整數，例如1或2，各R^{39}獨立地表示H或C_1-C_8烷基；且所存在之任何烷基本身可經鹵基、經取代或未經取代之胺基或羥基取代；且所存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵基、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、未經取代之C_1-C_4羥基烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。為避免疑問，術語『經取代胺基』包括基團烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、二烷胺基及經取代之二烷胺基，如下文所定義。經取代胺基涵蓋單取代胺基及二取代胺基兩者。

「羧基」係指基團-C(O)OH。

「氰基」係指基團-CN。

「鹵基」或「鹵素」係指氟基(F)、氯基(Cl)、溴基(Br)及碘基(I)。在某些實施例中，鹵基為氟基或氯基。

「鹵烷基」係指其中烷基經一或多個鹵素取代之烷基。典型鹵烷基包括(但不限於)三氟甲基(-CF_3)、二氟甲基(-CHF_2)、氟甲基(-CH_2F)、氯甲基(-CH_2Cl)、二氯甲基(-$CHCl_2$)、三溴甲基(-CH_2Br)及其類似基團。

「羥基」係指基團-OH。

「硝基」係指基團-NO_2。

「硫酮基」係指基團=S。

如本文所定義，烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係視情況經取代的(例如，「經取代」或「未經取代」烷基、「經取代」或「未經取代」烯基、「經取代」或「未經取代」炔基、「經取代」或「未經取代」碳環基、「經取代」或「未經取代」雜環基、「經取代」或「未經取代」芳基或「經取代」或「未經取代」雜芳基)。大體而言，術語「經取代」無論是否在術語「視情況」之前均意謂基團(例如碳或氮原子)上存在之至少一個氫經容許取代基置換，該容許取代基例如係在取代後產生穩定化合物之取代基，該化合物例如係不會自發地經歷(諸如)藉由重排、環化、消除或其他反應之轉化的化合物。除非另外指明，否則「經取代」基團在該基團之一或多個可取代位置具有取代基，且當任何既定結構中之多於一個位置經取代時，取代基在各位置相同或不同。術語「經取代」預期包括經有機化合物之所有容許取代基、引起穩定化合物形成之本文所描述之任何取代基取代。本發明涵蓋任何及所有此類組合以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數且使得穩定部分形成之如本文所描述之任何適合取代基。

例示性碳原子取代基包括(但不限於)-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{aa}$、$-ON(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、$-SR^{aa}$、$-SSR^{cc}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2H$、-CHO、$-C(OR^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$-NR^{bb}CO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-SO_2N(R^{bb})_2$、$-SO_2R^{aa}$、$-SO_2OR^{aa}$、-

OSO_2R^{aa}、$-S(=O)R^{aa}$、$-OS(=O)R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-OSi(R^{aa})_3$-$C(=S)N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=S)SR^{aa}$、$-SC(=S)SR^{aa}$、$-SC(=O)SR^{aa}$、$-OC(=O)SR^{aa}$、$-SC(=O)OR^{aa}$、$-SC(=O)R^{aa}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-OP(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(R^{aa})_2$、$-OP(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$、$-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、$-P(=O)(NR^{bb})_2$、$-OP(=O)(NR^{bb})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、$-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-OP(R^{cc})_2$、$-OP(R^{cc})_3$、$-B(R^{aa})_2$、$-B(OR^{cc})_2$、$-BR^{aa}(OR^{cc})$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3員至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5員至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、雜芳基獨立地近0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；或碳原子上的兩個成對氫經基團=O、=S、$=NN(R^{bb})_2$、$=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、$=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、$=NR^{bb}$或$=NOR^{cc}$置換；

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

R^{bb}之各個例獨立地選自氫、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3員至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5員至14員雜芳基，

或兩個R^{bb}基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

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

R^{dd}之各個例獨立地選自鹵素、CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳環基、3員至10員雜環基、$C_{6-10}$芳基、5員至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個成對R^{dd}取代基可接合形成=O或=S；

R^{ee}之各個例獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3員至10員雜環基及3員至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代；

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

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

C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、-SC(=S)SC_{1-6}烷基、-P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳環基、C_{6-10}芳基、3員至10員雜環基、5員至10員雜芳基；或兩個成對R^{gg}取代基可接合形成=O或=S，其中X^-為相對離子。

「相對離子」或「陰離子相對離子」為與陽離子四級胺基相關的帶負電基團以便維持電子電中性。例示性相對離子包括鹵化物離子(例如F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、SO_4^{-2}磺酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根及其類似物)及羧酸根離子(例如乙酸根、醋酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羥乙酸根及其類似物)。

價數允許時，氮原子可經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。例示性氮原子取代基包括(但不限於)氫、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)$N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})$N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)$N(R^{cc})_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$_2N(R^{cc})_2$、-P(=O)$(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、3員至14員雜環基、C_{6-14}芳基及5員至14員雜芳基，或連接至氮原子的兩個R^{cc}基團接合形成3員至14員雜環基或5員至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如上文所定義。

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

其他定義

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為所熟知的。舉例而言，Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或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。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、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、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。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$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽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、低碳烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

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

疾病、病症及病狀在本文中可互換使用。

如本文所使用且除非另外說明，否則術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」涵蓋在個體正患指定疾病、病症或病狀的同時發生的降低疾病、病症或病狀嚴重程度或延遲或減緩疾病、病症或病狀進展的作用(「治療性治療」)，且亦涵蓋在個體開始罹患指定疾病、病症或病狀之前發生的作用(「預防性治療」)。

大體而言，化合物之「有效量」係指足以引出所需生物反應的量。如一般技術者將瞭解，有效量之本發明化合物可視諸如所需生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式及個體年齡、體重、健康及病狀之因素而變化。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

如本文所使用且除非另外說明，否則化合物之「治療有效量」為足夠提供治療疾病、病症或病狀之治療益處或延遲或使與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀減至最少的量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其

他療法組合的治療劑之量，其提供治療疾病、病症或病狀之治療益處。術語「治療有效量」可涵蓋改良整體療法、減少或避免疾病或病狀的症狀或病因或增強另一治療劑之治療功效的量。

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

【實施方式】

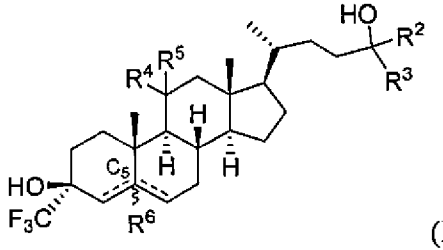
相關申請案

本申請案主張2016年10月18日申請的美國臨時申請案第62/409,761號、2016年10月18日申請的美國臨時申請案第62/409,767號、2016年10月18日申請的美國臨時申請案第62/409,772號、2016年10月18日申請的美國臨時申請案第62/409,774號及2016年10月18日申請的美國臨時申請案第62/409,764號的優先權及權益，該等臨時申請案中之各者以全文引用的方式併入本文中。

如本文大體描述，本發明提供適用於預防及/或治療大範圍之病症的經取代氧固醇，該等病症包括(但不限於) NMDA介導性病症。

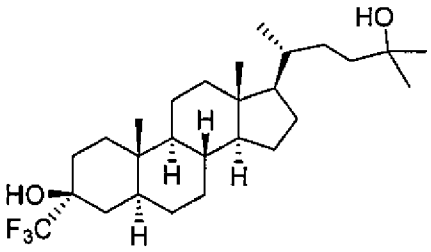
化合物

在一個態樣中，本文提供根據式(I-59)之化合物：

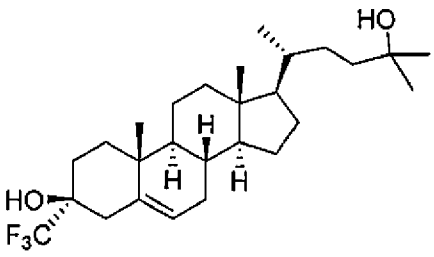


(I-59)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在；其限制條件為不包括以下化合物：



或



。

在一些實施例中，R^2為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如，經取代C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫、碳環基或雜環基。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_2-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_3-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之至少一者為C_3-C_6烷基(例如，異丙基或第三丁基)、碳環基或雜環基；或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形

成3員至8員環。在一些實施例中，R^2為異丙基或第三丁基且R^3為甲基或氫。在一些實施例中，R^2為經取代異丙基或經取代第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之異丙基或未經取代之第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。在一些實施例中，R^2為第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之第三丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為甲基。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為經取代甲基。在一些實施例中，R^2為三氟甲基且R^3為未經取代之甲基。在一些情況下，R^2為甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代甲基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

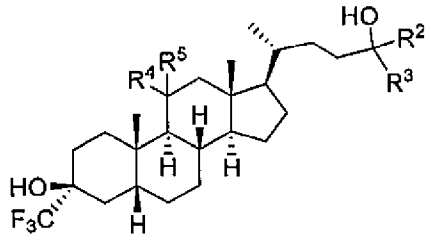
在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成5員環。在一些實施例中，R^2為C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之異丙基，或經取代或未經取代之第三丁基)，且R^3為C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為未經取代之C_2-C_6烷基(例如，未經取代之異丙基，或未經取代之第三丁基)，且R^3為未經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成6員環。

在一些實施例中，R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3為氫。在一些實施例中，R^2為異丙基且R^3為氫。在一些實施

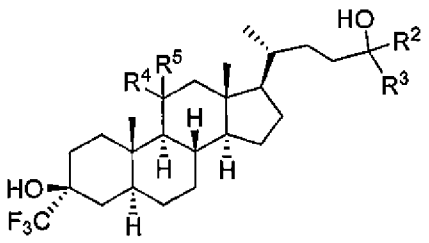
例中，R^2為經取代異丙基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代異丙基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環(例如環己基)或雜環(例如四氫呋喃基或四氫哌喃基)。在一些實施例中，碳環或雜環係經取代的(例如，經1或2個鹵基或烷基取代之環)。在一些實施例中，R^2為環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為四氫哌喃基且R^3為氫。

在一些實施例中，R^2為經取代環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為經取代四氫哌喃基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之環丁基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為未經取代之四氫哌喃基且R^3為氫。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)之化合物：

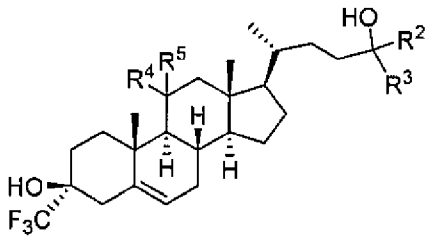


(I-A59)、



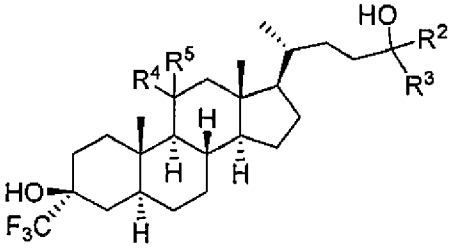
(I-B59)

或



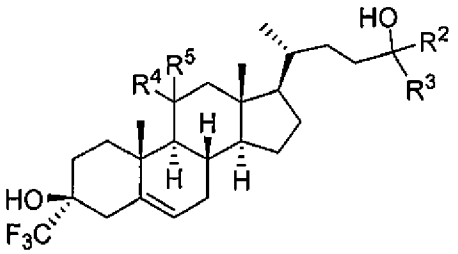
(I-C59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-B59)之化合物：



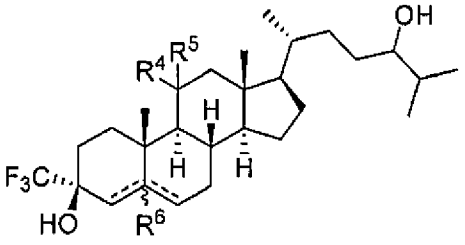
(I-B59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-C59)之化合物：



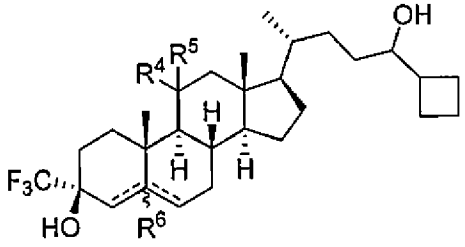
(I-C59)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之至少一者為氫、C_1-C_6烷基、碳環基或雜環基；或R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-D59)之化合物：



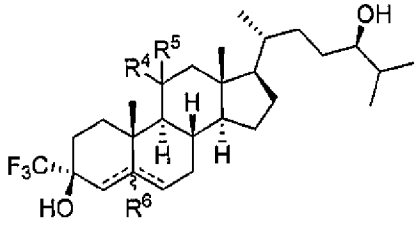
(I-D59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-E59)之化合物：

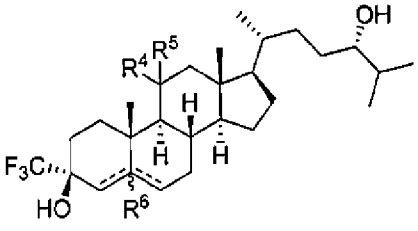


(I-E59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-D-i59)或(I-D-ii59)之化合物：

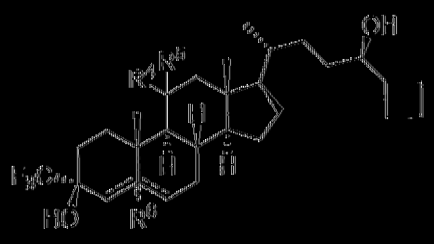


(I-D-i59) 或

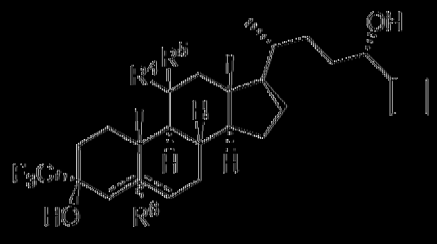


(I-D-ii59)。

在一些實施例中，式(I-59)之化合物選自式(I-E-i59)或(I-E-ii59)之化合物：



(I-E-i59) 或

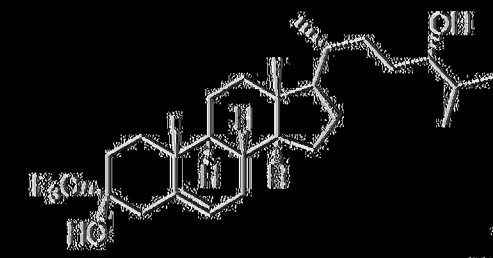


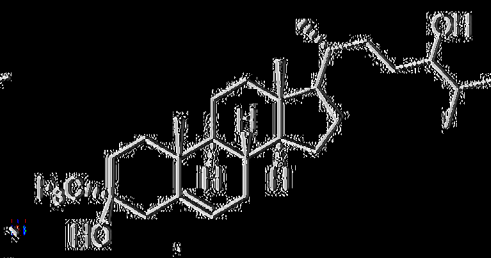
(I-E-ii59)。

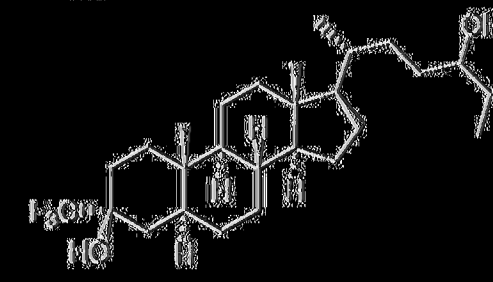
在一典實施例中，化合物為：

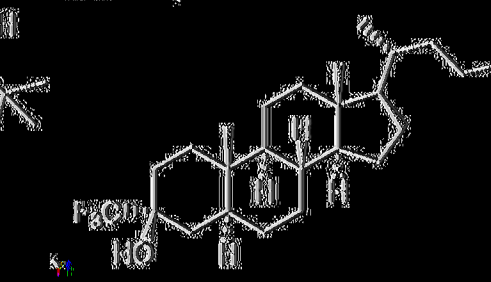


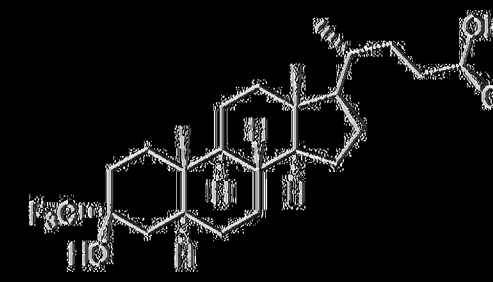


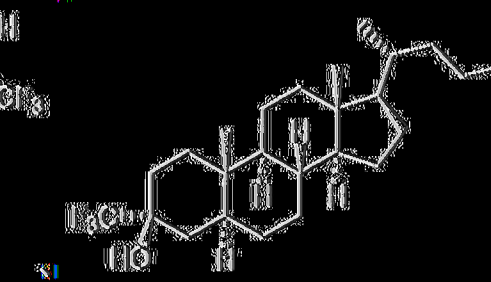


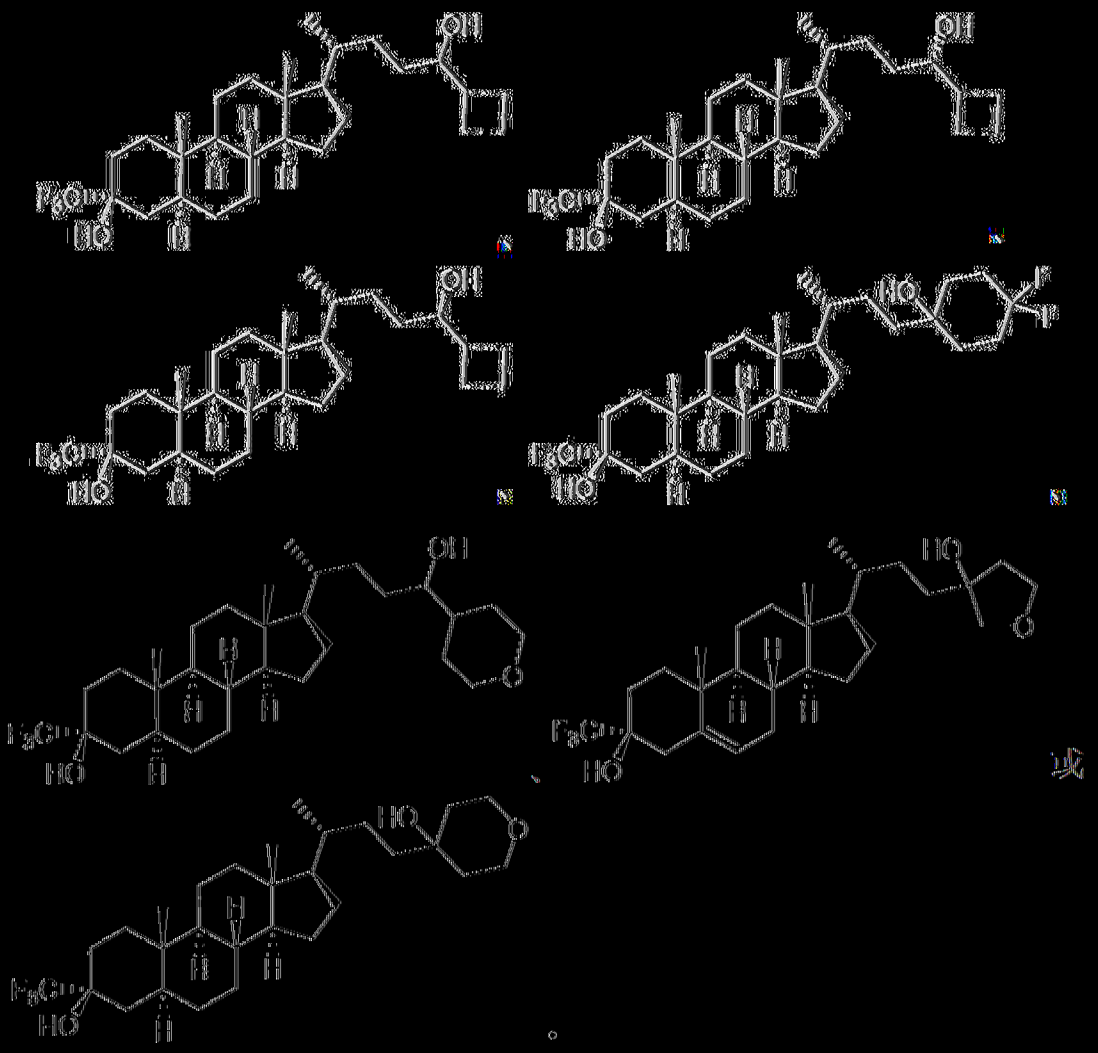








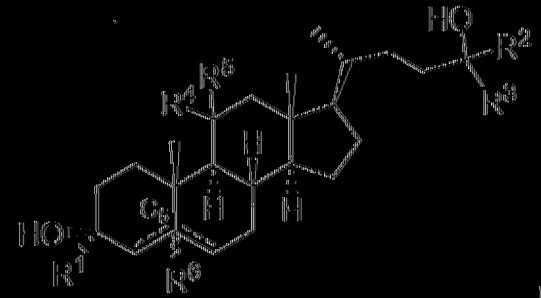




或

。

在一個態樣中，本文提供根據式(I-66)之化合物：



(I-66)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)；R^2為芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜芳基；R^3為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或OR^C；其中R^C為氫或C_1-C_3烷基(例如，未經取代或經取代之C_1-C_3烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基(例如，-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OCH_3或-CF_3)。在一些實施例中，R^1為-CH_3、-CF_3或-CH_2CH_3-。在一些實施例中，R^1為-CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)，或芳烷基(例如，經取代或未經取代之苯甲基)。在一些實施例中，R^2為苯基(例如，經取代或未經取代之苯基)、吡啶基(例如，經取代或未經取代之吡啶基)，或苯甲基(例如，經取代或未經取代之苯甲基)。

在一些實施例中，R^3為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一些實施例中，R^3為氫、未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或鹵烷基(例如-CF_3)。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。

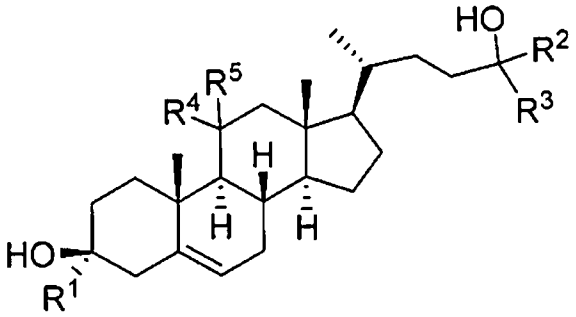
在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取

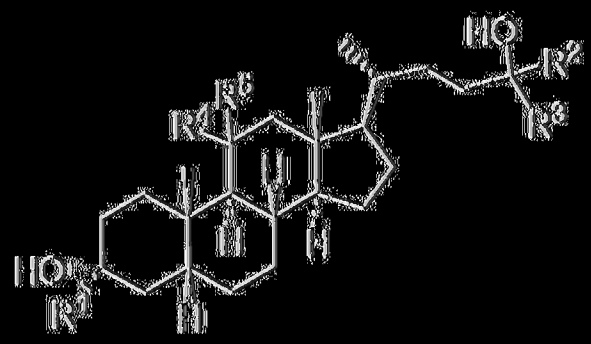
代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫或烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基，(例如) C_1-C_6鹵烷基)。在一些實施例中，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫、$-CH_3$或$-CF_3$。

在一些實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)，R^2為芳基(例如，經取代或未經取代之芳基，(例如)經取代或未經取代之苯基)、雜芳基(例如，經取代或未經取代之雜芳基，(例如)經取代或未經取代之吡啶基)、芳烷基(例如，經取代或未經取代之芳烷基，(例如)經取代或未經取代之苯甲基)或雜芳烷基，且R^3為氫、$-CH_3$或$-CF_3$。在一些實施例中，R^1為$-CH_3$或$-CH_2CH_3$，R^2為未經取代之苯基、未經取代之吡啶基或未經取代之苯甲基，且R^3為氫、$-CH_3$或$-CF_3$。

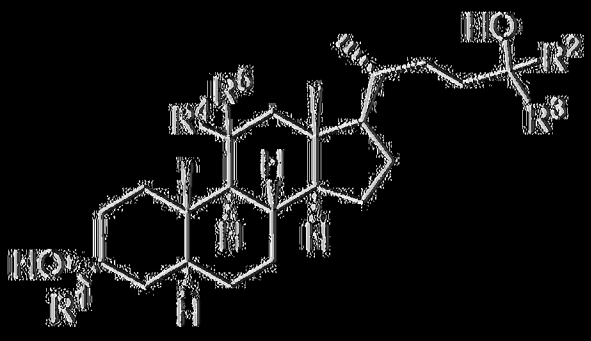
在一些實施例中，式(I-66)之化合物選自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)之化合物：



(I-A66)

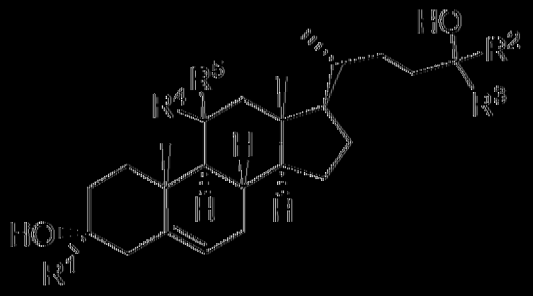


(I-366)



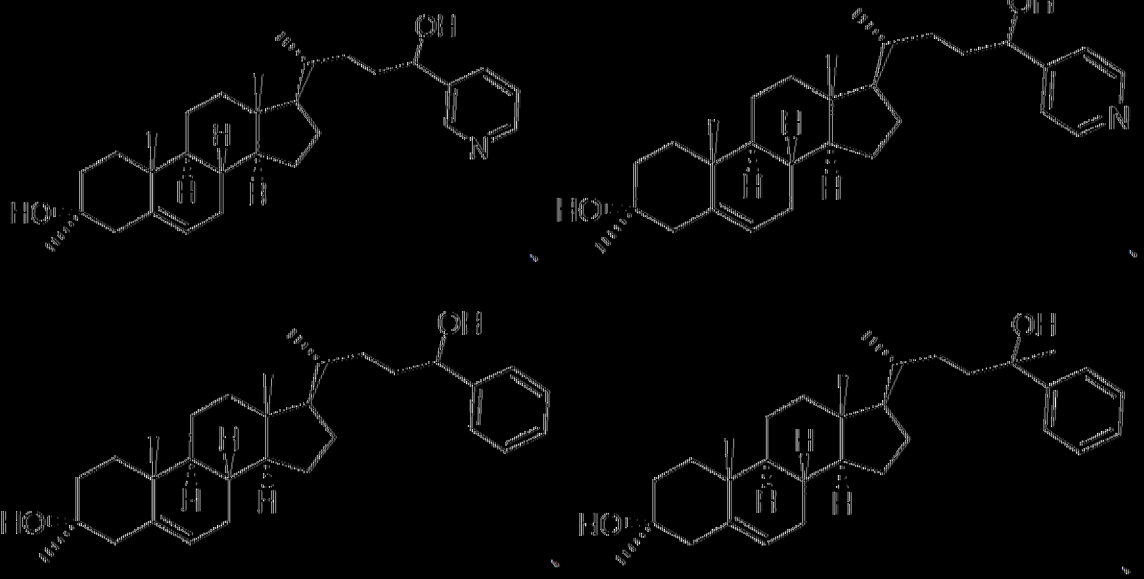
(I-C66)。

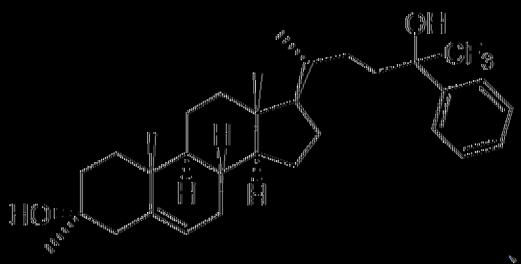
在一典實施例中，式(I-66)之化合物選自式(I-A66)之化合物：



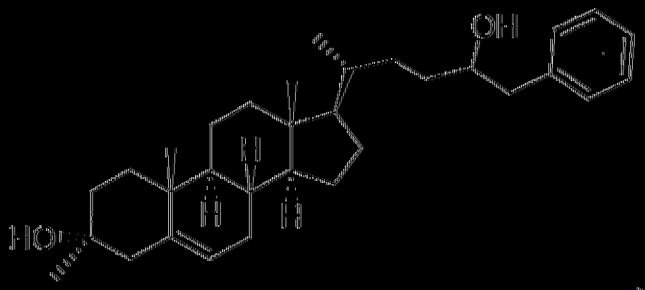
(I-A66)。

在一典實施例中，化合物為：

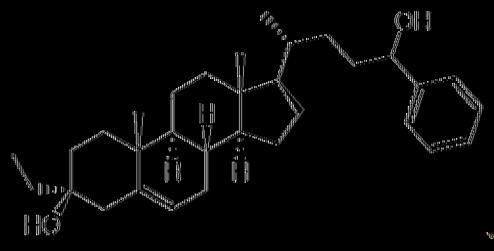




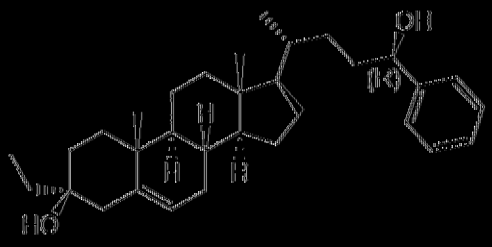
、



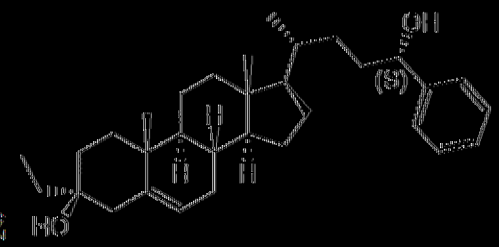
、



、

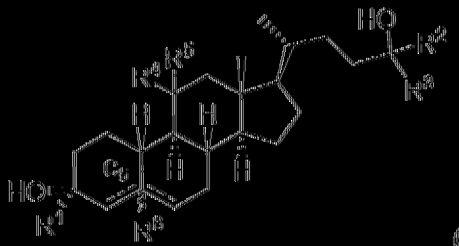


或



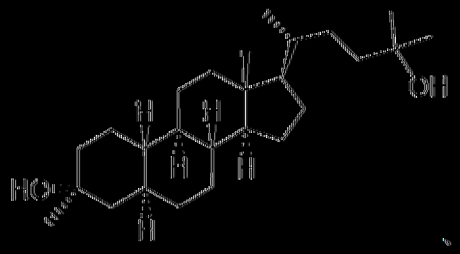
。

在一個態樣中，本文提供根據式(I-61)之化合物：

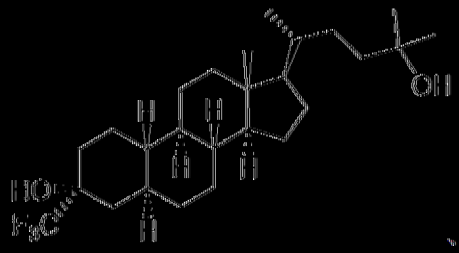


(I-61)

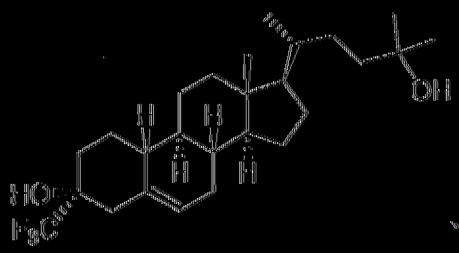
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)；R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且---表示單鍵或雙鍵，其中當---中之一者為雙鍵時，另一---為單鍵；當---兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當---中之一者為雙鍵時，R^6不存在；



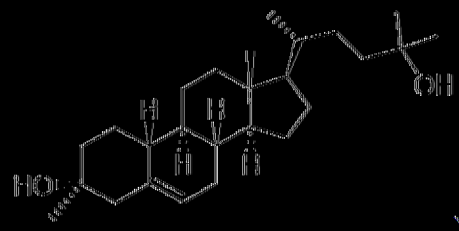
其限制條件為不包括以下化合物：



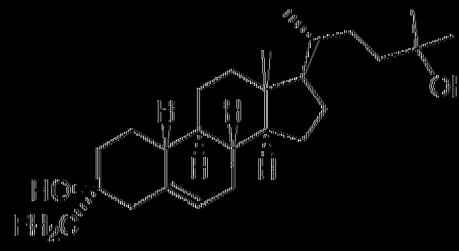
、



、



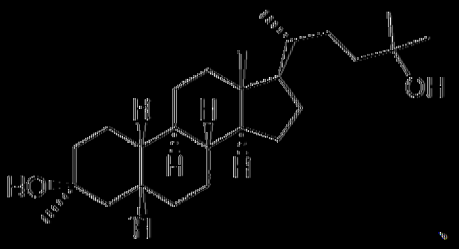
、



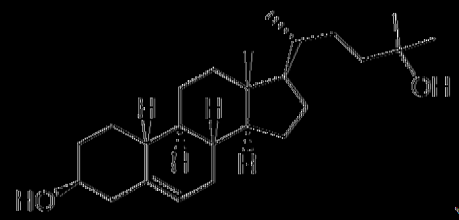
、



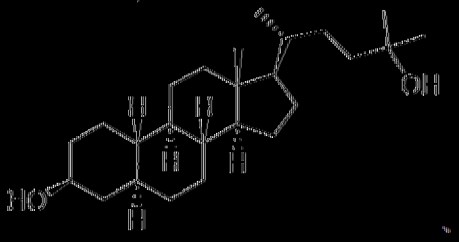
、



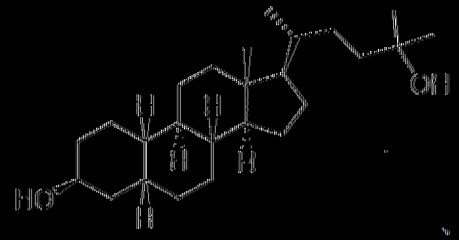
、



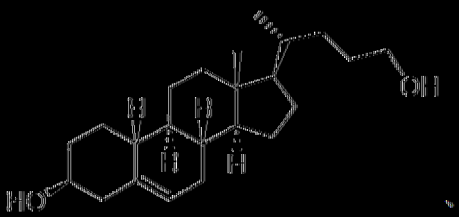
、



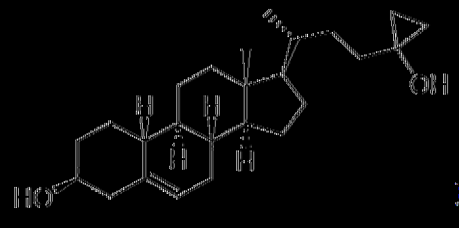
、



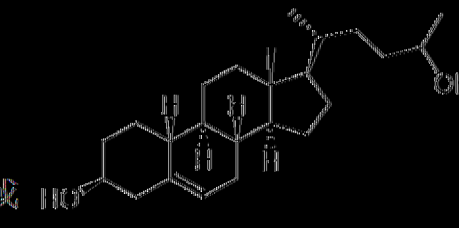
、



、



或



。

在一典實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一典實施例

中，R^1為C_2-C_6烷基(例如C_3-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^1為甲基或乙基(例如，經取代或未經取代之甲基或經取代或未經取代之乙基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。在一些實施例中，R^1為三氟甲基。在一些實施例中，R^1為$-CH_2OR^A$，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫。在一些實施例中，R^2為異丙基(例如，經取代或未經取代之異丙基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之異丙基。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

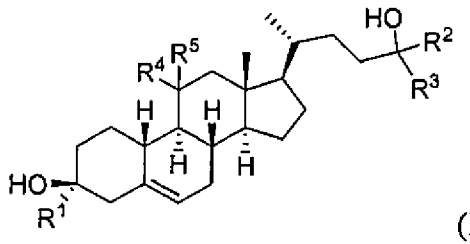
在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_3-C_6烷基(例如，異丙基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_3-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之異丙基)。

在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5

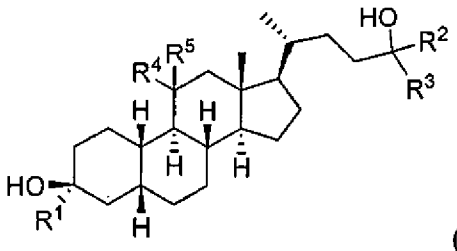
為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^2及R^3為氫。在一些實施例中，R^2為C_1-C_6烷基且R^3為C_2-C_6烷基(例如C_3-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基，且R^3為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)。在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。在一些實施例中，R^1為乙基，R^2為異丙基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^1為乙基，R^2為異丙基，且R^3為甲基。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為經取代或未經取代之甲基。

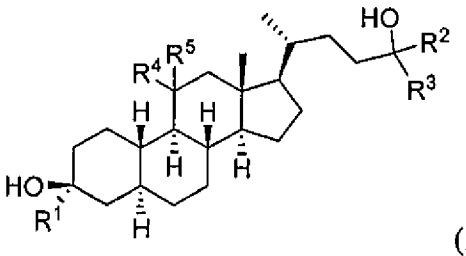
在一些實施例中，式(I-61)之化合物為式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)之化合物：



(I-A61)

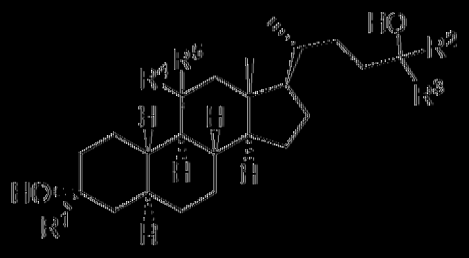


(I-B61)



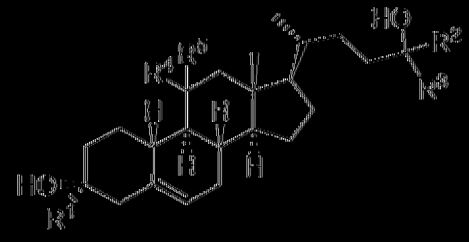
(I-C61)。

在一些實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-C61)之化合物：



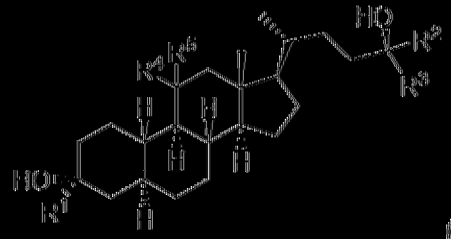
(I-C61)。

在一典實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-A61)之化合物：

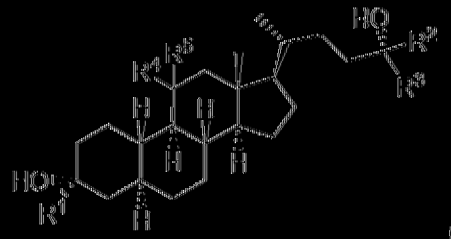


(I-A61)。

在一典實施例中，式(I-61)之化合物選自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)之化合物：

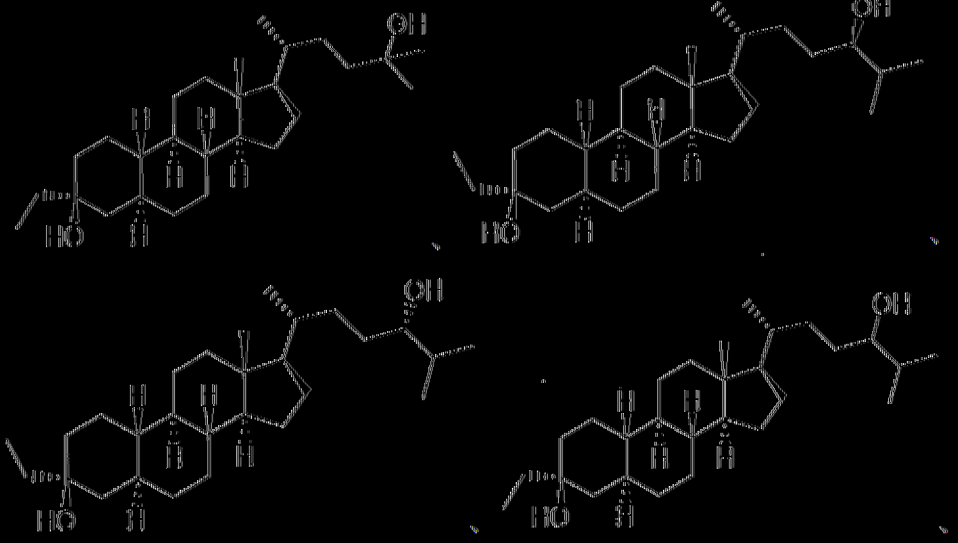


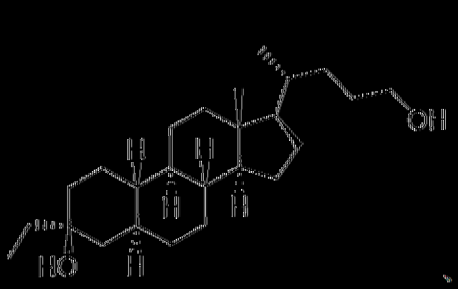
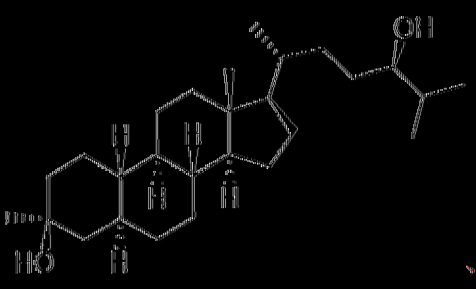
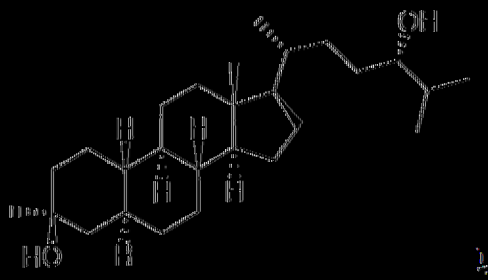
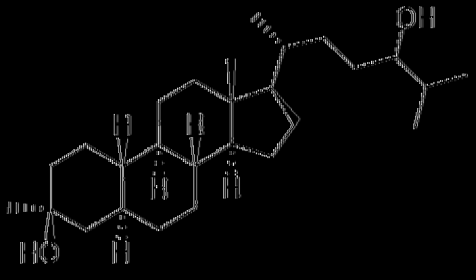
(I-C-i61)



(I-C-ii61)。

在一典實施例中，化合物為：

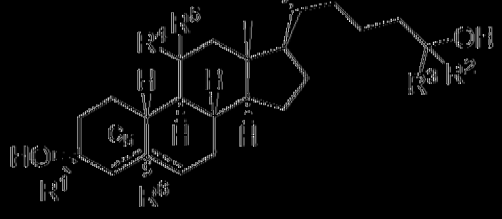


或

。

在一個態樣中，本發明之特徵在於式(I-62)之化合物：



(I-62)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^1為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)；R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、碳環基或雜環基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或$-OR^C$，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且"----"表示單鍵或雙鍵，其中當"----"中之一者為雙鍵時，另一"----"為單鍵；當"----"兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當"----"中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一典實施例中，R^1為烷基(例如C_1-C_6烷基)。在一典實施例中，R^1為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_3-C_6烷基)。在一典實施例中，R^1為甲基或乙基(例如，經取代或未經取代之甲基或經取代或未經取代之乙基)。在一典實施例中，R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。在一典實施例中，R^1為[illegible]氟甲基。

在一些實施例中，R^1為$-CH_2OR^A$，其中R^A為C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

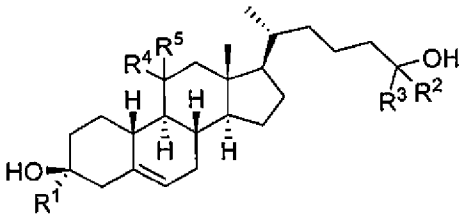
在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。

在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基(例如C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基(例如，經取代或未經取代之C_2-C_6烷基)。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

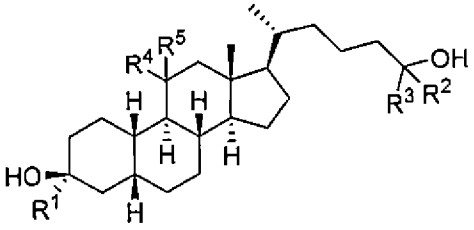
在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

在一些實施例中，式(I-62)之化合物為式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)之化合物：

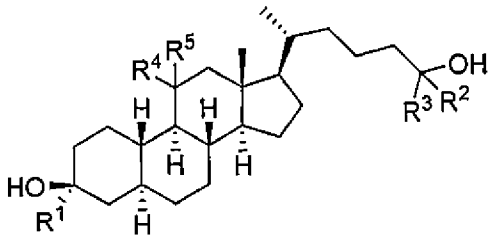


(I-A62)、



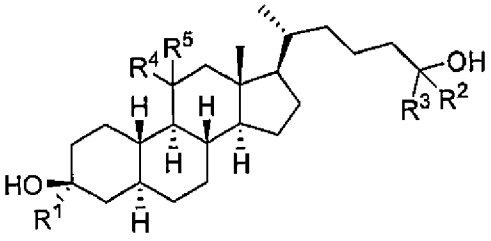
(I-B62)

或



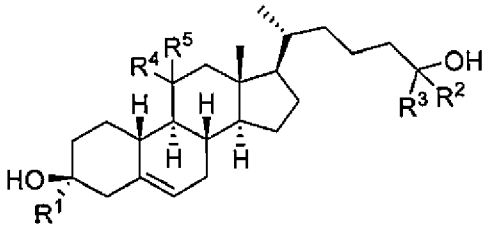
(I-C62)。

在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-C62)之化合物：



(I-C62)。

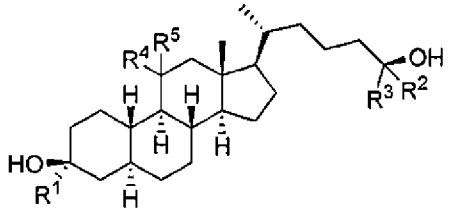
在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-A62)之化合物：



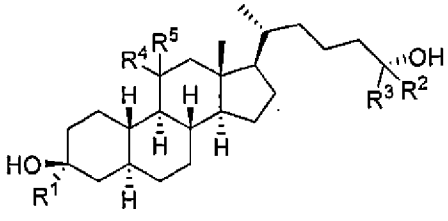
(I-A62)。

在一些實施例中，R^1為乙基(例如，經取代或未經取代之乙基)，且R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

在一些實施例中，式(I-62)之化合物選自式(I-C-i62)或(I-C-ii62)之化合物：

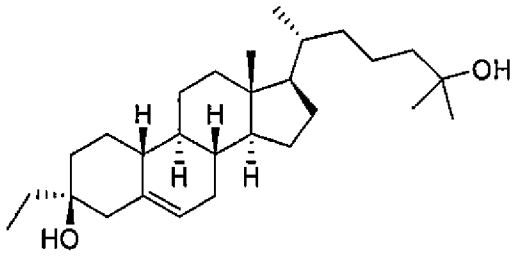


(I-C-i62) 或



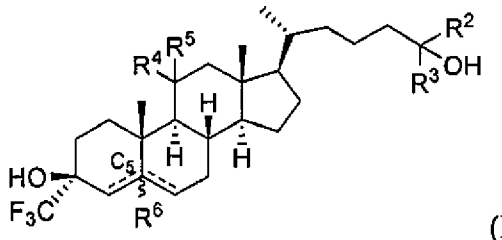
(I-C-ii62)。

在一些實施例中，化合物為



。

在一個態樣中，本文提供根據式(I-60)之化合物：



(I-60)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基(例如C_1-C_6烷基)、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或者R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；R^6不存在或為氫；且 ------ 表示單鍵或雙鍵，其中當 ------ 中之一者為雙鍵時，另一 ------ 為單鍵；當 ------ 兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當 ------ 中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

在一些實施例中，R^2為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2為鹵烷基(例如C_1-C_6鹵烷基)。在一些實施例中，R^2為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2為芳基或雜芳基。

在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為烷基(例如C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之烷基(例如，經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之烷基(例如，未經取代之C_1-C_6烷基)或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基(例如三氟甲基)

或氫。在一些實施例中，R^2及R^3中之各者獨立地為芳基或雜芳基。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員環。

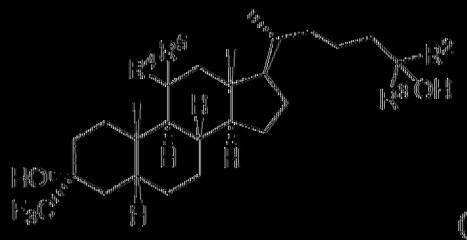
在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成環內烷。在一些實施例中，R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環或雜環。

在一些實施例中，R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為C1-6烷基且R^3為氫。在一些實施例中，R^2為芳基或雜芳基，且R^3為氫。在一些實施例中，R^2及R^3為甲基(例如，經取代或未經取代之甲基)。在一些實施例中，R^2及R^3為經取代甲基。在一些實施例中，R^2及R^3為未經取代之甲基。

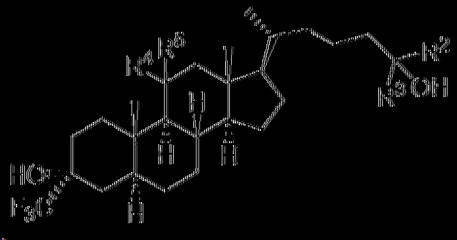
在一些實施例中，R^4為-OH或鹵基(例如I-F)。在一些實施例中，R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

在一些實施例中，R^4為氫且R^5為鹵基(例如I-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為鹵基(例如I-F)。在一些實施例中，R^4及R^5為氫。

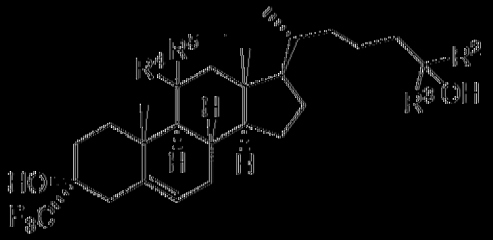
在一些實施例中，式(I-60)之化合物選自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)之化合物：



(I-A60)、

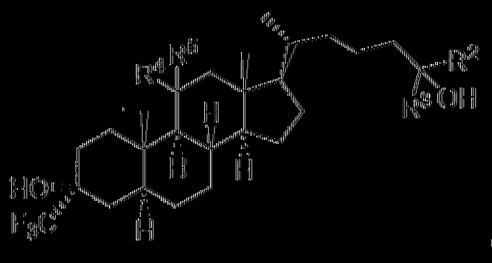


(I-B60)或



(I-C60)。

在一些實施例中，式(I-60)之化合物選自式(I-B60)之化合物：

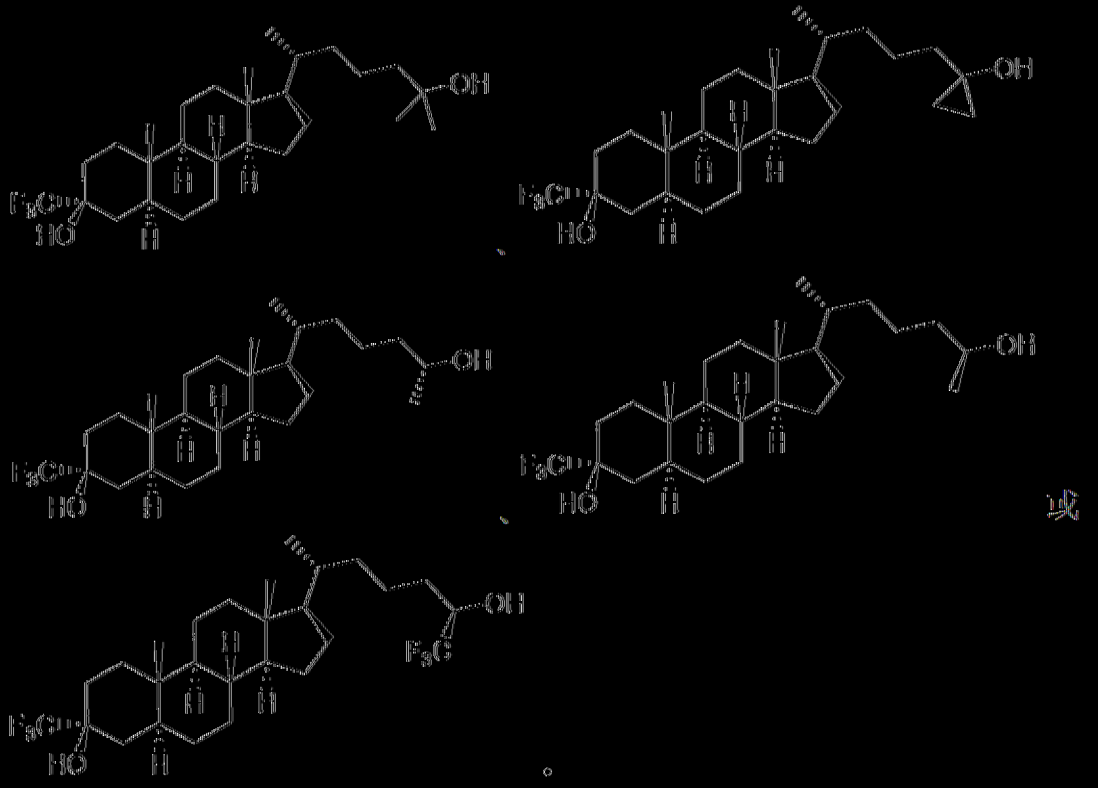


(I-B60)。

在一典實施例中，R^2及R^3中之至少一者為C_1-C_6烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；或者R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

在一典情況下，R^2為甲基且R^3為氫。在一典實施例中，R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。在一典實施例中，R^2及R^3為氫。

在一典實施例中，化合物為：



。

在替代實施例中，本文所描述之化合物亦可包含一或多種同位素取代。舉例而言，氫可為^2H (D或氘)或^3H (T或氚)；碳可為(例如)^{13}C或^{14}C；氧可為(例如)^{18}O；氮可為(例如)^{15}N，等等。在其他實施例中，特定同位素(例如^3H、^{13}C、^{14}C、^{18}O或^{15}N)可表示佔據化合物特異位點之元素

的總同位素豐度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供包含醫藥學上可接受之載劑及有效量的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物的醫藥組合物。

在用作藥物時，本文提供之化合物通常以醫藥組合物之形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式來製備且包含至少一種活性化合物。

在一個實施例中，關於醫藥組合物，載劑為非經腸載劑、口服或局部載劑。

本發明亦係關於式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其用作藥物或藥劑之醫藥組合物。

大體而言，本文所提供之化合物按治療有效量投與。實際投與之化合物之量通常將由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括待治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

本文所提供之醫藥組合物可藉由各種途徑投與，包括經口、經直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌內及鼻內。視預期傳遞途徑而定，本文所提供之化合物較佳調配為可注射或口服組合物，或調配為均用於經皮投與之油膏、洗劑或貼片。

用於經口投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之

形式。然而，組合物更通常以單位劑型呈現以便於準確給藥。術語「單位劑型」係指適合以單位劑量形式用於人類個體及其他哺乳動物的物理上不連續之單元，各單元含有經計算以產生所需治療作用的預定量之活性材料，其與適合之醫藥賦形劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器或在固體組合物情況中之丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。在此類組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需給藥形式之各種媒劑或載劑及加工助劑。

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

可注射組合物通常係基於可注射無菌生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水或此項技術中已知的其他可注射載劑。如前所述，此類組合物中之活性化合物通常為次要組分(常為約0.05重量%至10重量%)，其餘部分為可注射載劑及其及類似物。

經皮組合物通常調配為含有活性成分之局部軟膏或乳霜，其量之範圍大體上為約0.01重量%至約20重量%，較佳約0.1重量%至約20重量%，較佳約0.1重量%至約10重量%，且更佳約0.5重量%至約15重量%。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑合併。或者，

活性成分可使用例如水包油乳霜基劑調配成乳霜。此類經皮調配物為此項技術中所熟知且大體上包括額外成分以增強活性成分或調配物之真皮穿透穩定性。所有此類已知之經皮調配物及成分均包括在本文提供之範疇內。

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

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

上文所描述之用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性的。其他材料以及加工技術及其類似者闡述於*Remington's The Science and Practice of Pharmacy*之第8部分，第21版，2005, 出版商：Lippincott Williams & Wilkins，其以引用的方式併入本文中。

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

本發明亦係關於式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物的醫藥學上可接受之調配物。在一個實施例中，該調配物包含水。在另一實施例中，該調配物包含環糊精衍生物。最常見環糊精為分別由6、7及8個α-1,4-鍵聯葡糖單元組成之α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精，其視情況包含在鍵聯糖部分上之一或多個取代基，該一或多個取代基包括(但不限於)甲基化、羥基烷基化、醯基化及磺基烷基醚取代。在某些實施例中，環糊精為磺基烷基醚β-環糊精，例如磺基丁基醚β-環糊精，亦稱為Captisol®。參

見(例如) U.S. 5,376,645。在某些實施例中，調配物包含六丙基-β-環糊精。在更特定實施例中，調配物包含六丙基-β-環糊精(10-50%於水中)。

本發明亦係關於式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽。可用於製備醫藥學上可接受之鹽的酸為形成無毒酸加成鹽，亦即，含有藥理學上可接受之陰離子之鹽的酸，該鹽諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似物。

以下調配物實例說明可根據本發明製備之代表性醫藥組合物。然而，本發明不限於以下醫藥組合物。

例示性調配物1——錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為240 mg至270 mg錠劑(每一錠劑80 mg至90 mg活性化合物)。

例示性調配物2——膠囊： 式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與澱粉稀釋劑按大致1:1重量比摻混。混合物填充成250 mg膠囊(每一錠劑125 mg活性化合物)。

例示性調配物3——液體：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(125 mg)可與蔗糖(1.75 g)及三仙膠(4 mg)摻混，且所得混合物可經摻合，經過10號目U.S.篩，並接著與先前製得的微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉(11:89，50 mg)於水中之溶液混合。苯甲酸鈉(10 mg)、調味劑及著色劑用水稀釋且在攪拌下添加。接著可再添加足夠水產生5 mL之總體積。

例示性調配物4--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為450 mg至900 mg錠劑(150 mg至300 mg活性化合物)。

例示性調配物5--注射劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可溶解或懸浮於緩衝無菌生理食鹽水可注射水性介質中，達到大致5mg/mL之濃度。

例示性調配物6--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為90 mg至150 mg錠劑(每一錠劑30 mg至50 mg活性化合物)。

例示性調配物7--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為30 mg至90 mg錠劑(每一錠劑10 mg至30 mg活性化合物)。

例示性調配物8--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為0.3 mg至30 mg錠劑(每一錠劑0.1 mg至10 mg活性化合物)。

例示性調配物9--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為150 mg至240 mg錠劑(每一錠劑50 mg至80 mg活性化合物)。

例示性調配物10--錠劑：式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以乾粉形式與乾明膠黏合劑按大致1:2重量比摻混。添加微量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物在製錠機中形成為270 mg至450 mg錠劑(每一錠劑90 mg至150 mg活性化合物)。

注射劑量在約0.1 mg/kg/hr至至少10 mg/kg/hr範圍內，均歷時約1至約120小時且尤其24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或10 mg/kg以上之預負載大丸劑以達到充分穩態水準。對於40至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約2公克/天。

為了預防及/或治療長期病狀，治療療程通常延續多月或多年，因此對於患者便利性及耐受性而言，經口給藥係較佳的。在經口給藥下，每天一個至五個且尤其兩個至四個及通常三個經口劑量為代表性方案。使用此等給藥模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg本文所提供之化合物，其中較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg及尤其約1至約5 mg/kg。

通常選擇經皮給藥以提供與使用注射給藥所達成的血液含量相比類似或較低的血液含量。

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

治療及使用方法

如本文所描述，本發明化合物，例如，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，一般設計成調節NMDA功能，且

因此充當用於治療及預防個體中之(例如) CNS相關病況的氧固醇。在一些實施例中，如本文所描述，本文所描述之化合物，例如，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，一般設計成穿透血腦障壁(例如，設計成跨越血腦障壁傳輸)。如本文所使用，調節係指(例如)抑制或增強NMDA受體功能。在某些實施例中，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽充當NMDA之負向異位調節劑(negative allosteric modulator，NAM)並抑制NMDA受體功能。在某些實施例中，本發明(例如，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)充當NMDA之正向異位調節劑(positive allosteric modulator，PAM)並增強NMDA受體功能。在某些實施例中，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽藉由天然產生之基質阻斷或減少NMDA受體功能之增強或抑制。此類化合物並不充當NMDA之負向異位調節劑(NAM)或正向異位調節劑(PAM)。在一些實施例中，該病症為癌症。在一些實施例中，該病症為糖尿病。在一些實施例中，該病症為固醇合成障礙。在一些實施例中，該病症為腸胃(GI)病症，例如，便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD) (例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病)、影響GI之結構性病症、肛門病症(例如痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻)、結腸息肉、癌症或結腸炎。在一些實施例中，該病症為發炎性腸病。

與NMDA-調節有關之例示性病況包括(但不限於)腸胃(GI)病症，例如，便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD) (例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病)、影響GI之結構性病症、肛門病症(例如痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻)、結腸息肉、癌症、結腸炎及CNS病狀，(例如)如

本文中所描述。

與NMDA-調節有關之例示性病況(例如CNS病況)包括(但不限於)失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆，包括皮質基底核癡呆-進行性核上麻痹、額顳葉型癡呆、原發進行性失語、帕金森氏病癡呆及路易體性癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質濫用相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群)、多發性硬化、固醇合成障礙、史密斯-萊姆利-奧皮茨症候群、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛及神經痛)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease)、結節性硬化症(TSC)及嬰幼兒痙攣症)、中風、蛛膜下出血、腦內出血、大腦缺血、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、注意力不足症、注意力不足過動症、代謝腦病(包括苯酮尿症)、分娩後精神病 、與高效價之抗NMDA受體抗體相關的症候群(包括抗NMDA受體腦炎)、神經退化性病症、神經發炎、神經精神性狼瘡、尼曼-皮克C病症及耳鳴。

在某些實施例中，本發明化合物，例如，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，可用於誘導鎮靜或麻醉。

在某些實施例中，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療或預防失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其

他形式的癡呆，包括皮質基底核癡呆-進行性核上麻痹、額顳葉型癡呆、原發進行性失語、帕金森氏病癡呆及路易體性癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質濫用相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群)、多發性硬化、固醇合成障礙、史密斯-萊姆利-奧皮茨症候群、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛及神經痛)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease)、結節性硬化症(TSC)及嬰幼兒痙攣症)、中風、蛛膜下出血、腦內出血、大腦缺血、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、注意力不足症、注意力不足過動症、代謝腦病(包括苯酮尿症)、分娩後精神病 、與高效價之抗NMDA受體抗體相關的症候群(包括抗NMDA受體腦炎)、神經退化性病症、神經發炎、神經精神性狼瘡、尼曼-皮克C病症及耳鳴。

在某些實施例中，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療或預防失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆，包括皮質基底核癡呆-進行性核上麻痹、額顳葉型癡呆、原發進行性失語、帕金森氏病癡呆及路易體性癡呆)、物質濫用相關病症、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜

系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)或分娩後精神病。

在某些實施例中，式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於治療或預防神經發育性障礙(包括雷特症候群)、多發性硬化、固醇合成障礙、史密斯-萊姆利-奧皮茨症候群、疼痛(包括急性疼痛、慢性疼痛及神經痛)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease)、結節性硬化症(TSC)及嬰幼兒痙攣症)、中風、蛛膜下出血、腦內出血、大腦缺血、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、注意力不足症、注意力不足過動症、代謝腦病(包括苯酮尿症)、與高效價之抗NMDA受體抗體相關的症候群(包括抗NMDA受體腦炎)、神經退化性病症、神經發炎、神經精神性狼瘡、尼曼-皮克C病症或耳鳴。

在一些實施例中，本發明化合物(例如，充當NMDA受體功能之PAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物)可適用於治療或預防包括以下的病狀(例如CNS相關病狀)：精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、多發性硬化、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、注意力不足症、注意力不足過動症、代謝腦病(包括苯酮尿症)、分娩後精神病及與高效價之抗NMDA受體抗體相關的症候群(包括抗NMDA受體腦炎)。

在一些實施例中，本發明化合物(例如，充當NMDA受體功能之NAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物)可適用於治療或預防包括以下的病狀(例如CNS相關病狀)：焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症、社交恐懼症、廣泛性焦慮症)、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑

鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群)、疼痛(包括急性及疼痛)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease)及結節性硬化症(TSC))、中風、創傷性腦損傷、失調症、神經精神性狼瘡及耳鳴。

在一些實施例中，本發明化合物(例如，充當NMDA受體功能之PAM或NAM的式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物)可適用於治療或預防包括以下的病狀(例如CNS相關病狀)：認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆，包括皮質基底核癡呆-進行性核上麻痹、額顳葉型癡呆、原發進行性失語、帕金森氏病癡呆及路易體性癡呆)、固醇合成障礙及進食障礙。

在另一態樣中，提供一種治療或預防易感或罹患與腦興奮相關之病狀的個體的腦興奮的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物，例如式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在又一態樣中，本發明提供本發明化合物(例如式I-59、I-66、I-61、I-62或I-60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與另一藥理活性劑的組合。本文所提供之化合物可作為唯一活性劑投與或其可與其他藥劑組合投與。組合投與可藉由熟習此項技術者清楚之任何技術進行，包括(例如)分開、連續、同時及交替投與。

運動障礙

本文中亦描述用於治療動作障礙之方法。如本文所使用，「運動障礙」係指與過動性運動障礙及肌肉控制相關異常相關之多種疾病及病症。例示性運動障礙包括(但不限於)帕金森氏病及巴金森氏症(具體由動作遲

緩定義)、肌張力障礙、舞蹈症及亨廷頓氏病、運動失調、震顫(例如特發性震顫)、肌陣攣及驚跳、抽搐及妥瑞症候群、腿不寧症候群、僵人症候群及步態障礙。

震顫為非自主性、有時節律性、肌肉收縮及鬆弛，其可涉及一或多個身體部分(例如手、臂、眼睛、臉、頭部、聲帶褶、軀幹、腿)之振盪或抽搐。震顫包括：遺傳性、退化性及特發性病症，分別諸如威爾森氏病、帕金森氏病及特發性震顫；代謝障礙(例如甲狀腺-副甲狀腺病症、肝病及低血糖)；周邊神經病(與恰克-馬利-杜斯氏病、魯西-利維病、糖尿病、複雜區域疼痛症候群相關)；毒素(尼古丁、汞、鉛、CO、錳、砷、甲苯)；藥物性(發作性睡眠病、三環化合物、鋰、可卡因、酒精、腎上腺素、支氣管擴張劑、茶鹼、咖啡鹼、類固醇、丙戊酸鹽、胺碘酮、甲狀腺激素、長春新鹼)；及精神性病症。臨床震顫可分為生理震顫、增強型生理震顫、特發性震顫症候群(包括經典特發性震顫、原發直立性震顫、及任務特異性及位置特異性震顫)、肌張力障礙性震顫、巴金森式震顫、小腦震顫、霍氏震顫(亦即紅核震顫)、上顎震顫、神經病性震顫、中毒性或藥物性震顫及心因性震顫。其他形式之震顫包括小腦震顫或意向震顫、肌張力障礙性震顫、特發性震顫、直立性震顫、巴金森式震顫、生理性震顫、心因性震顫或紅核震顫。

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

肌張力障礙性震顫發生在受肌張力障礙(一種持續非自主性肌肉收縮引起扭動及重複動作及/或疼痛及異常姿勢或位置之運動障礙)影響之個體

中。肌張力障礙性震顫可影響體內任何肌肉。肌張力障礙性震顫不規則地發生且常常可藉由徹底休息而減輕。

特發性震顫或良性特發性震顫為最常見類型的震顫。特發性震顫可為輕度的且在一些情況下無進展，且可緩慢進展，起始於身體一側，但在3年內影響兩側。手最常受影響，但頭部、聲音、舌、腿及軀幹亦可涉及。震顫頻率可隨人變老而降低，但嚴重程度可增加。高漲之情緒、壓力、發熱、筋疲力盡或低血糖可引發震顫及/或增加其嚴重程度。症狀一般隨時間推移發展且可均為發病後可見與持久。

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

帕金森式震顫由對大腦內控制運動之結構之破壞引起。帕金森式震顫常常為帕金森氏病之前兆且通常表現為亦可影響下頜、嘴唇、腿及軀幹之手的「搓丸樣」動作。帕金森式震顫之發病通常在60歲之後開始。運動始於一肢或身體一側且可進展至包括另一側。

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

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

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

帕金森氏病影響大腦中產生多巴胺的神經細胞。症狀包括肌強直、

震顫及語音及步態變化。**巴金森氏症**之特徵為震顫、動作遲緩、強直及姿勢不穩定。巴金森氏症共用帕金森氏病中發現之症狀，但其為症候群而非進行性神經退化性疾病。

肌張力障礙為一種運動障礙，其特徵為引起異常(常常為反覆)的運動或姿勢的持續性或間斷肌肉收縮。肌張力障礙性運動可為模式化的，帶扭動，且可為震顫樣的。肌張力障礙常由自主行動起始或惡化，並與溢出肌肉活化相關。

舞蹈症為一種神經性病症，其特徵為通常影響肩部、髖部及臉的急抽式非自主運動。

亨廷頓氏病為一種引起大腦中神經細胞日益衰弱的遺傳性疾病。症狀包括不受控運動、動作笨拙及平衡問題。亨廷頓氏病可能妨礙步行、講話及吞咽。

運動失調係指喪失對整體運動的完全控制，且可影響手指、手、手臂、腿、身體、語音及眼球運動。

肌陣攣及驚跳係對於突然及未預期刺激的反應，刺激可為聲學、觸感、可見或前庭刺激。

抽搐為非自主運動，一般突然發病，係短暫、反覆的，但係非節律性的，其通常模仿正常行為且常常發生在正常活動背景中。抽搐可分類為運動或發聲抽搐，運動抽搐與運動相關，而發聲抽搐與聲音有關。抽搐的特徵可為簡單或複雜的。舉例而言，簡單運動抽搐僅涉及受限於特定身體部分的一些肌肉。

妥瑞症候群為一種在兒童中發病之遺傳性神經精神異常，其特徵為多種運動抽搐及至少一種發聲抽搐。

腿不寧症候群為一種神經感覺運動障礙，其特徵為在休息時有壓倒性的移動腿之衝動。

僵人症候群為一種進行性運動障礙，其特徵為非自主疼痛痙攣及肌肉僵直，一般涉及下背及腿。通常產生具有加重之腰椎過度凸出的僵腿式步態。通常觀察具有脊椎旁軸肌之連續運動單元活動的EMG記錄上的特徵性異常。變體包括產生通常會影響遠端腿部及腳之病灶性僵硬的「僵肢症候群」。

步態障礙係指步行方式或風格之異常，其起因於神經肌肉變化、關節炎變化或其他身體變化。步態係根據負責用於異常移動之系統而分類，且包括偏癱步態、兩側癱瘓步態、神經病性步態、肌病步態、巴金森式步態、舞蹈病狀步態、運動失調步態及感官步態。

情緒障礙

本文亦提供用於治療例如以下之情緒障礙的方法：臨床抑鬱、產後抑鬱或分娩後抑鬱、圍產期抑鬱、非典型抑鬱、憂鬱型抑鬱、精神病性嚴重抑鬱症、緊張型抑鬱、季節性情緒失調症、輕鬱症、雙重抑鬱、抑鬱性人格障礙、復發性短暫抑鬱、輕度抑鬱障礙、躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙、由慢性醫學病狀引起之抑鬱、耐治療性抑鬱、難治性抑鬱、自殺傾向、自殺觀念或自殺行為。

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

抑鬱之個體每天的活動可能困難，且使個體感到生活不值得過。

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

在一些實施例中，具有PND之個體在懷孕期間亦經歷抑鬱或抑鬱症狀。此抑鬱在本文中被稱作**圍產期抑鬱**。在實施例中，經歷圍產期抑鬱之個體經歷PND之風險增加。

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

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

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

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

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

輕鬱症係指與單極抑鬱相關之病狀，其中相同身體及認知問題顯而

易見。其不如單極抑鬱嚴重且傾向於持續較長時間(例如至少2年)。

雙重抑鬱係指持續至少2年之極其憂鬱情緒(輕鬱症)，且間雜有嚴重抑鬱症時期。

抑鬱性人格障礙(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格障礙。

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

輕度抑鬱障礙或輕度抑鬱係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱。

躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙引起極端情緒波動，包括情緒高漲(躁症或輕躁症)及低落(抑鬱)。在躁症期期間，個體可感到或行為異常歡樂、高能或易受刺激。其常常無法作出考慮周到之決定，對結果幾乎不作考慮。睡眠需求通常減少。在抑鬱期期間，可存在哭喊，眼睛與他人缺乏接觸，且對生活之觀點負面。在患有該病症之患者中自殺風險高，20年間超過6%，同時自殘發生率為30%-40%。諸如焦慮症之其他精神健康問題及物質使用障礙通常與躁鬱症相關。

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

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

自殺傾向、自殺觀念、自殺行為係指個體自殺之傾向。自殺觀念涉及關於自殺之想法或對自殺異常專注。自殺觀念之範圍變化很大，例如稍縱即逝的念頭至深入的想法、詳細計劃、角色扮演、著手未遂。症狀包括討論自殺、獲得進行自殺之方式、退出社會接觸、一心想著死亡、對某事感到被困或無望、增加酒精或藥物之使用、作出有風險或自毀事情、向人們說再見，好像其不會再見面一樣。

抑鬱**症狀**包括持久焦慮或悲傷感、感到無助、無望、悲觀、無價值、低能、坐立不安、入睡困難、不眠、易怒、疲乏、動作攻擊、喪失娛樂活動或愛好之興趣、注意力缺乏、缺乏能量、自尊心差、無積極思想或計劃、睡眠過度、飲食過量、食慾喪失、失眠、自殘、自殺想法及自殺嘗試。症狀之存在、嚴重程度、頻率及持續時間可隨病例而變化。抑鬱症狀及其減輕可藉由醫師或心理學家(例如藉由精神狀態檢查)來確定。

焦慮症

本文提供治療焦慮症之方法。**焦慮症**為覆蓋異常及病理學恐懼及焦慮之若干不同形式的總稱。當前精神診斷標準辨認各種焦慮症。

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

在**恐慌症**中，個人遭受強烈恐懼及憂懼之短暫發作，特徵常常為戰慄、搖晃、意識模糊、眩暈、噁心、呼吸困難。此等恐慌發作藉由APA定義為突然出現且在不到十分鐘內達到峰值之恐懼或不適，可持續若干小時且可由壓力、害怕或甚至運動觸發；不過具體病因始終不清楚。除復發性

意外恐慌發作之外，診斷恐慌症亦需要該等發作具有慢性後果：擔憂發作之潛在影響，持久性害怕將來發作或與發作相關之行為變化顯著。因此，罹患恐慌症之個體經歷甚至在特定恐慌事件外之症狀。常常，恐慌患者注意到心跳之正常變化，導致其認為其心臟出問題或其將再具有恐慌發作。在一些情況下，身體功能之感知加強(警覺過度)在恐慌發作期間發生，其中任何所感知之生理改變均解釋為可能威脅生命之疾病(亦即極端疑病症)。

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

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

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

癲癇症

癲癇症為一種特徵為隨時間推移的重複癲癇發作之大腦病症。癲癇

症之類型可包括(但不限於)廣泛性癲癇症，例如兒童失神癲癇症、幼年肌陣攣癲癇症、喚醒時癲癇大發作之癲癇症、韋斯特症候群(West syndrome)、倫-加症候群(Lennox-Gastaut syndrome)；部分性癲癇症，例如兒童之顳葉性癲癇症、額葉性癲癇症、良性病灶性癲癇症。

癲癇形成

癲癇形成為正常大腦產生癲癇症的漸進過程(癲癇發作發生之慢性病狀)。癲癇形成因藉由初始損傷促成之神經元損害而引起(例如持續性癲癇)。

持續性癲癇(SE)

持續性癲癇(SE)可包括例如痙攣性持續性癲癇，例如早期持續性癲癇、現有持續性癲癇、難治性持續性癲癇、超難治性持續性癲癇；非痙攣性持續性癲癇，例如廣泛性持續性癲癇、複雜部分持續性癲癇；廣泛性週期性癲癇樣放電；及週期性偏側性癲癇樣放電。痙攣性持續性癲癇之特徵為存在痙攣性持續性癲癇發作，且可包括早期持續性癲癇、現有持續性癲癇、難治性持續性癲癇、超難治性持續性癲癇。早期持續性癲癇用一線療法治療。現有持續性癲癇之特徵為持續性癲癇發作，儘管用一線療法治療其仍持續且投與二線療法。難治性持續性癲癇之特徵為持續性癲癇發作，儘管用一線療法及二線療法治療其仍持續且通常投與一般麻醉劑。超難治性持續性癲癇之特徵為持續性癲癇發作，儘管用一線療法、二線療法及一般麻醉劑治療24小時或更長，其仍持續。

非痙攣性持續性癲癇可包括例如病灶性非痙攣性持續性癲癇，例如複雜部分非痙攣性持續性癲癇、簡單部分非痙攣性持續性癲癇、隱微非痙攣性持續性癲癇；廣泛性非痙攣性持續性癲癇，例如晚發性失神非痙攣性

持續性癲癇、非典型失神非痙攣性持續性癲癇或典型失神非痙攣性持續性癲癇。

癲癇發作

癲癇發作為大腦中異常電活動事件後發生之生理發現或行為改變。術語「癲癇發作」通常可與「痙攣」互換使用。痙攣為當人的身體快速且不受控制地搖晃時。在痙攣期間，人的肌肉反覆收縮及放鬆。

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

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

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

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

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

陣攣性癲癇為重複的節律性急抽，其同時涉及身體兩側。

強直性癲癇之特徵為肌肉僵硬。

失張性癲癇由尤其在臂及腿中，肌肉張力之突然及一般損失組成，其通常導致跌倒。

本文所描述之癲癇可包括癲癇發作；急性重複癲癇；密集式癲癇；連續癲癇；無間斷癲癇；長期癲癇；反覆性癲癇；持續性癲癇發作，例如難治性痙攣性持續性癲癇、非痙攣性持續性癲癇發作；難治性癲癇；肌陣攣性癲癇；強直性癲癇；強直性陣攣性癲癇；簡單部分癲癇；複雜部分癲癇；繼發廣泛性癲癇；非典型失神癲癇；失神癲癇；失張性癲癇；良性羅蘭多(Rolandic)癲癇；發熱性癲癇；情緒性癲癇；病灶性癲癇；癡笑性癲癇；廣泛性發作癲癇；嬰兒痙攣；傑克遜氏癲癇(Jacksonian seizures)；大規模雙側肌陣攣癲癇；多灶性癲癇；新生兒發作癲癇；夜間癲癇；枕葉性癲癇；創傷後癲癇；微小癲癇；西爾萬癲癇(Sylvan seizures)；視覺反射癲癇或撤藥癲癇。在一些實施例中，癲癇為與德拉韋症候群、倫-加症候群、結節性硬化症、雷特症候群或PCDH19女嬰兒癲癇症相關之廣泛性癲癇。

縮寫

PCC：氯鉻酸吡啶；t-BuOK：第三丁醇鉀；9-BBN：9-硼雙環[3.3.1]壬烷；$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$：雙(三-第三丁基膦)鈀(0)；AcCl：氯化乙醯基；*i*-PrMgCl：異丙基氯化鎂；TBSCl：第三丁基(氯)二甲基矽烷；$(i\text{-}PrO)_4Ti$：四異丙醇鈦；BHT：2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚；Me：甲基；*i*-Pr：異丙基；*t*-Bu：第三丁基；Ph：苯基；Et：乙基；Bz：苯甲醯基；BzCl：氯化苯甲醯；CsF：氟化銫；DCC：二環己基碳化二亞胺；

DCM：二氯甲烷；DMAP：4-二甲胺基吡啶；DMP：戴斯-馬丁高碘烷；EtMgBr：乙基溴化鎂；EtOAc：乙酸乙酯；TEA：三乙胺；AlaOH：丙胺酸；Boc：第三丁氧羰基。Py：吡啶；TBAF：氟化四正丁基銨；THF：四氫呋喃；TBS：第三丁基二甲基矽烷基；TMS：三甲基矽烷基；$TMSCF_3$：(三氟甲基)三甲基矽烷；Ts：對甲苯磺醯基；Bu：丁基；$Ti(OiPr)_4$：四異丙氧基鈦；LAH：氫化鋰鋁；LDA：二異丙胺基鋰；$LiOH.H_2O$：氫氧化鋰水合物；MAD：甲基鋁雙(2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚)；MeCN：乙腈；NBS：N-溴代丁二醯亞胺；Na_2SO_4：硫酸鈉；$Na_2S_2O_3$：硫代硫酸鈉；PE：石油醚；MeCN：乙腈；MeOH：甲醇；Boc：第三丁氧羰基；MTBE：甲基第三丁基醚；DMSO：二甲亞碸；DMF：N,N-二甲基甲醯胺；9-BBN：9-硼雙環[3.3.1]壬烷；$MePPh_3Br$：溴基(甲基)三苯基磷烷；MeMgBr：甲基溴化鎂；MeLi：甲基鋰；$NaHCO_3$：重碳酸鈉。

實例

為了能更全面地理解本文中所描述之發明，闡述以下實例。提供本申請案中所描述之合成及生物實例以說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方法，且並不理解為以任何方式限制其範疇。

本文中指定之立體化學(例如將「R」或「S」指定至類固醇之C24位置)可暫時(例如任意)指定。舉例而言，當絕對組態為「S」時，C24位置可以「R」組態繪製。當絕對組態為「R」時，C24位置亦可以「S」組態繪製。

物質及方法

本文提供之化合物可使用以下通用方法及程序自容易獲得之起始物

質製備。應瞭解，除非另行說明，否則在給定典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)的情況下，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化來確定。

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

本文提供之化合物可藉由已知標準程序分離及純化。此類程序包括(但不限於)再結晶、管柱層析、HPLC或超臨界流體層析(SFC)。關於製備本文中已列出之代表性氧固醇的細節呈現以下流程。本文提供之化合物可由熟習有機合成技術者自已知或市售起始物質及試劑製備。可用於分離/純化本文提供之對映異構體/非對映異構體之例示性對掌性管柱包括(但不限於) CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ及CHIRALCEL® OK。

本文報告之**^{1}H-NMR** (例如，用於約0.5至約4 ppm之δ (ppm)之間的區域)應理解為化合物之NMR頻譜(例如例示性峰值整合)的例示性解釋。製備型HPLC之例示性通用方法：管柱：Waters Rbridge製備型10 μm C18，19 × 250 mm。移動相：乙腈、水(NH_4HCO_3) (30 L水、24 g NH_4HCO_3、30 mL $NH_3.H_2O$)。流速：25 mL/min。

分析型HPLC之例示性通用方法：移動相：A：水 (10 mM NH_4HCO_3)，B：乙腈梯度：在1.6或2 min內，5%-95% B；流速：1.8或2 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6×50mm，在45℃為3.5 μm。

SFC之例示性通用方法：管柱：CHIRALPAK® AD CSP (250 mm×30 mm, 10 μm)，梯度：45% B，A= NH_3H_2O，B= MeOH，流速：60 mL/min。舉例而言，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML將指示：「管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.，3um 移動相：A：CO2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內B為5%至40%且保持40%持續2.5 min，隨後B為5%持續2.5 min，流速：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃」。

實例1：NMDA增強

NMDA增強

哺乳動物細胞之全細胞膜片鉗(Ionworks Barracuda (IWB))

全細胞膜片鉗技術用於研究化合物對表現於哺乳動物細胞中之GlunN1/GluN2A麩胺酸受體的作用。結果展示於**表1-59**中。

HEK293細胞經腺病毒5 DNA轉型且經編碼人GRIN1/GRIN2A基因之cDNA轉染。使用併入至表現質體中之G418及吉歐黴素-抗性基因以及在培養基中以G418及吉歐黴素維持的選擇壓力選擇穩定轉染子。在補充有10%胎牛血清、100 μg/ml青黴素G鈉、100 μg/ml硫酸鏈黴素、100 μg/ml吉歐黴素、5 μg/ml殺稻瘟菌素及500 μg/ml G418的達爾伯克氏改良伊格爾培養基/營養混合物(D-MEM/F-12)中培養細胞。

以8點濃度反應格式(4個複製槽孔/濃度)評估測試物效果。所有測試及對照溶液含有0.3% DMSO及0.01% Kolliphor® EL (C5135，Sigma)。使用自動化液體處理系統(SciClone ALH3000，Caliper LifeScienses)將

測試物調配物加至384-槽孔複板中。在此程序之後使用Ion Works Barracuda平台進行量測：

電生理程序：

胞內溶液(mM)：50 mM CsCl、90 mM CsF、2 mM $MgCl_2$、5 mM EGTA、10 mM HEPES。以CsOH調整至pH 7.2。

胞外溶液HB-PS (以mM為單位之組合物)：NaCl，137；KCl，1.0；$CaCl_2$，5；HEPES，10；葡糖，10；pH經NaOH調整至7.4 (冷藏直至使用為止)。

保持電位：-70 mV，促效劑/PAM施加期間之電位：-40 mV。

記錄程序：

將胞外緩衝液加至PPC培養盤槽孔中(每槽孔11 μL)。細胞懸浮液將經吸入至PPC平面電極之槽孔中(每槽孔9 μL)。

經由使用由機載膜片鉗放大器記錄之膜電流的膜片穿孔來確定全細胞記錄組態。

進行兩個記錄(掃描)。首先，在僅預施加測試物期間(預施加之持續時間-5 min)，且其次，在測試物及促效劑(EC_{20} L-麩胺酸及30 μM甘胺酸)共施加期間，偵測測試物之正調節效果。

測試物投與：第一次預施加由添加20 μL 2×測試物溶液組成，且第二次預施加由以10 μL/s (總施加時間2秒)添加20 μL 1×測試物及促效劑組成。

實例2：NAM及PAM

哺乳動物細胞之全細胞膜片鉗(Ionworks Barracuda (IWB))

全細胞膜片鉗技術用於研究測試化合物之正向異位調節活性對表現

於哺乳動物細胞中之GlunN1/GluN2A及GluN2B麩胺酸受體的作用。

HEK293細胞經腺病毒5 DNA轉型且經編碼人GRIN1/GRIN2A基因之cDNA轉染。使用併入至表現質體中之G418及吉歐黴素-抗性基因以及在培養基中以G418及吉歐黴素維持的選擇壓力選擇穩定轉染子。在補充有10%胎牛血清、100 μg/ml青黴素G鈉、100 μg/ml硫酸鏈黴素、100 μg/ml吉歐黴素、5 μg/ml殺稻瘟菌素及500 μg/ml G418的達爾伯克氏改良伊格爾培養基/營養混合物(D-MEM/F-12)中培養細胞。

以8點濃度反應格式(4個複製槽孔/濃度)評估測試物效果。所有測試及對照溶液含有0.3% DMSO及0.01% Kolliphor® EL (C5135，Sigma)。使用自動化液體處理系統(SciClone ALH3000，Caliper LifeScienses)將測試物調配物加至384-槽孔複板中。在此程序之後使用Ion Works Barracuda平台進行量測：

電生理程序：

a) 胞內溶液(mM)：50 mM CsCl、90 mM CsF、2 mM $MgCl_2$、5 mM EGTA、10 mM HEPES。以CsOH調整至pH 7.2。

b) 胞外溶液HB-PS (以mM為單位之組合物)：NaCl，137；KCl，1.0；$CaCl_2$，5；HEPES，10；葡糖，10；pH經NaOH調整至7.4 (冷藏直至使用為止)。

c) 保持電位：-70 mV，促效劑/PAM施加期間之電位：-40 mV。

記錄程序：

a) 胞外緩衝液將經加至PPC培養盤槽孔中(每槽孔11 μL)。細胞懸浮液將經吸入至PPC平面電極之槽孔中(每槽孔9 μL)。

b) 將經由使用由機載膜片鉗放大器記錄之膜電流的膜片穿孔來確

定全細胞記錄組態。

c)　將進行兩個記錄(掃描)。首先，在僅預施加測試物期間(預施加之持續時間-5 min)，且其次，在測試物及促效劑(EC_{20} L-麩胺酸及30 μM甘胺酸)共施加期間，偵測測試物之正調節效果。

測試物投與：第一次預施加將由添加20 μL 2×濃縮測試物溶液組成，且第二次預施加將由以10 μL/s (總施加時間2秒)添加20 μL 1×濃縮測試物及促效劑組成。

正向異位調節劑(PAM)對通道之增強效果

正向異位調節劑(PAM)對通道之增強效果將計算為

活化% = (I_{PAM} / $I_{EC10-30}$) × 100% - 100%

其中I_{PAM}將為在各種濃度之測試物之存在下的L-麩胺酸EC_{10-30}引發電流，且I_{EC20}將為以L-麩胺酸EC_{20}引發之平均電流。

PAM濃度反應資料將與以下形式之方程式擬合：

激活% = % L-麩胺酸EC_{20} + {(MAX% - L-麩胺酸EC_{20}%) / [1 + ([Test]/EC_{50})^N]}，

其中[測試]將為PAM (測試物)之濃度，EC_{50}將為產生半最大激活之PAM之濃度，N將為希爾係數，L-麩胺酸EC_{20} %將為經L-麩胺酸EC_{20}引發之電流的百分比，MAX%為經與L-麩胺酸EC_{20}共投與之最高劑量之PAM激活的電流的百分比，且激活%將為在各PAM濃度下經L-麩胺酸EC_{10-30}引發之電流的百分比。

誘發電流之最大振幅經量測且經定義為峰值電流振幅(PCA)。

自動化箝膜系統(QPatch HTX)：

在此研究中，經GRIN1/2A次型之麩胺酸激活通道穩定轉染之HEK

293細胞將與次極大NMDA濃度(300 μM NMDA，與8 μM甘胺酸共施加)一起用來研究測試化合物之負向異位調節。

細胞培養物

大體而言，細胞將以約80%至90%之會合率傳代。對於電生理量測，將以約80%至90%之會合率自含有完全培養基之無菌培養瓶收集細胞。細胞將作為PBS中之懸浮液傳送至QPatch 16X或QPatch HTX系統，直接傳送至離心機/洗滌器。

標準實驗室條件：細胞將在具有5% CO_2之潮濕氛圍(相對濕度約95%)中在37℃下培育。

培養基：細胞將在含有補充有10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素溶液及50 μM AP-5阻斷劑之達爾伯克氏改良伊格爾培養基與營養混合物F-12(D-MEM/F-12 1×，液體與L-麩醯胺酸)之1:1混合物的無菌培養瓶中不斷保持及傳代。

抗生素：如上所指出之完全培養基補充有100 μg/mL潮黴素、15 μg/mL殺稻瘟菌素及1 μg/mL嘌呤黴素。

表現之誘導：在開始實驗之前24 h添加2.5 μg/mL四環素。

劑量調配

劑量係就供應時之測試化合物而言。將添加媒劑以達成10 mM之儲備濃度(在-10℃至-30℃下儲存)。將在DMSO中製備另外的1.0 mM之儲備溶液。儲備溶液利用之細節(解凍、劑量調配)將記錄在原始資料中。儲備溶液利用之時段將詳述於報告中。

測試化合物濃度

劑量係就供應時之測試化合物而言。將添加媒劑以達成10 mM之儲

備濃度(在-10℃至-30℃下儲存)。將在DMSO中製備另外的1.0 mM之儲備溶液。儲備溶液利用之細節(解凍、劑量調配)將記錄在原始資料中。儲備溶液利用之時段將詳述於報告中。

將測試一個測試濃度1.0 μM。

將藉由在電生理實驗前不久僅用不含Mg之電解液或含有NMDA (300 μM)及甘胺酸(8.0 μM)的不含Mg之電解液稀釋儲備溶液來製備所有測試溶液，且在使用時將其保持在室溫(19℃至30℃)下。0.1%DMSO將被用作媒劑。

製備頻率：對於各測試濃度，每日將製備測試化合物之新鮮溶液。

劑量調配之穩定性：所有製備時間將記錄在原始資料中。關於測試化合物之不穩定性之任何觀察結果將在原始資料中提及。

劑量調配物之儲存：在實驗之日，劑量調配物在使用時將維持在室溫(19℃至30℃)下。

電解液

為了準備實驗及為了形成千兆歐姆密封，將使用以下**標準電解液：**

氯化鈉：137 mM；氯化鉀：4 mM；氯化鈣：1.8 mM；氯化鎂：1 mM；HEPES：10 mM；D-葡糖：10 mM；十六醇聚氧乙烯醚：0.02%；pH (NaOH)：7.4

將藉由至少每7天用水稀釋不含葡糖之10×電解液及100×葡糖溶液來製備1×電解液。在當前研究之實驗開始之前已經製備兩種儲備溶液且將其儲存在1℃至9℃下(10×電解液)或-10℃至-30℃下(100×葡糖溶液)。實驗中所使用之電解液之批號將記錄在原始資料中。當使用時，1×電解液將保持在室溫(19℃至30℃)下。當未使用時，1×電解液將儲存於1℃至9℃下。

在形成千兆密封後，將使用以下**不含Mg的電解液**：

氯化鈉：137 mM；氯化鉀：4 mM；氯化鈣：2.8 mM；HEPES：10 mM；D-葡糖：10 mM；**十六醇聚氧乙烯醚**：0.02%；pH (NaOH)：7.4

此不含Mg的電解液將製備為1×溶液且儲存於1℃至9℃下。其將至少每10天新鮮製備。

胞內溶液

1×胞內溶液將每日自冷凍的1×胞內溶液解凍，其已在當前研究之實驗開始之前製備、取等分及儲存於-10℃至-30℃下。當使用時，1×胞內溶液將保持在室溫(19℃至30℃)下。剩餘的1×胞內溶液將儲存於冰箱(1℃至9℃)中。1×胞內溶液將包括下文概述之組分：

氯化鉀：130 mM；氯化鎂：1 mM；Mg-ATP：5 mM；HEPES：10 mM；EGTA：5 mM；pH (KOH)：7.2

細胞處理

對於此研究，細胞將不斷灌注有NMDA/甘胺酸、測試化合物或測試化合物/NMDA/甘胺酸。

在各情況下，將在施加之間進行利用測試化合物之至少30秒預洗滌步驟。細節請參見下表A。

將在至少n=3個分離細胞中分析各實驗類型。將在當前研究之實驗開始之前製備NMDA及甘胺酸儲備溶液，冷凍儲存(-10℃至-30℃)，直至實驗當天為止。在電生理實驗前不久，冷凍儲備溶液將經解凍及稀釋。

對照：每兩週將在三個細胞處量測媒劑(0.1% DMSO)及D-(-)-2-胺基-5-膦醯基戊酸(AP-5) (100 μM)之效果，以便確保NMDA受體之成功表現。

已在當前研究之實驗開始之前製備AP-5之50 mM儲備溶液，取等分試樣且冷凍儲存(-10℃至-30℃)，直至實驗當天為止。在電生理實驗前不久，冷凍儲備溶液將經解凍且接著在含有NMDA (300 μM)及甘胺酸(8.0 μM)之不含Mg的電解液中稀釋，得到最終灌注濃度100 μM。

實驗程序

細胞作為無血清培養基中之懸浮液傳送至QPatch HTX系統且在實驗期間保持在細胞儲槽/攪拌器中。施加至細胞之所有溶液(包括胞內溶液)將維持在室溫下(19℃至30℃)下。

在密封製程期間，將使用上文所描述之**標準電解液**。施加至細胞之所有溶液(包括移液管溶液)將維持在室溫下(19℃至30℃)下。在膜片電極與經轉染個別HEK293細胞之間形成千兆歐姆密封之後，將僅灌注**不含Mg的電解液**且細胞膜將會破裂以確保電氣進入細胞內部(全細胞膜片組態)。將在向膜片鉗位細胞施加300 μM NMDA (及8.0 μM甘胺酸)後量測內向電流5秒。在整個實驗期間，細胞將在-80 mV之保持電位下經電壓鉗位。

為了分析測試化合物，NMDA受體將由下文所描述之300 μM NMDA及8.0 μM甘胺酸及測試化合物組合刺激。將在施加之間進行利用測試化合物之三十二個預洗滌步驟。

表A：施加協議；測試化合物之使用依賴性

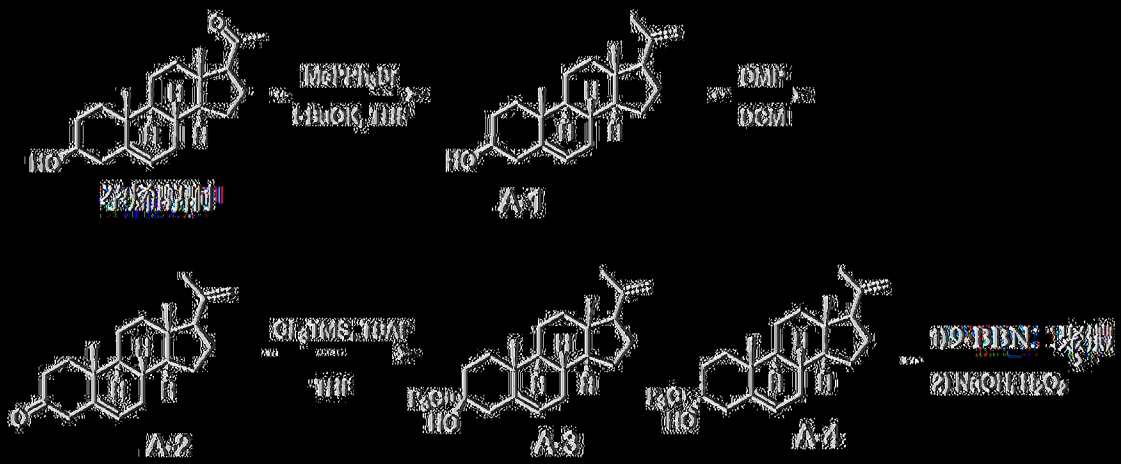
施加編號	**持續時間(s)**	**施加**
1	4	NMDA/甘胺酸
2	30	Bath
3	4	NMDA/甘胺酸
2個重複		

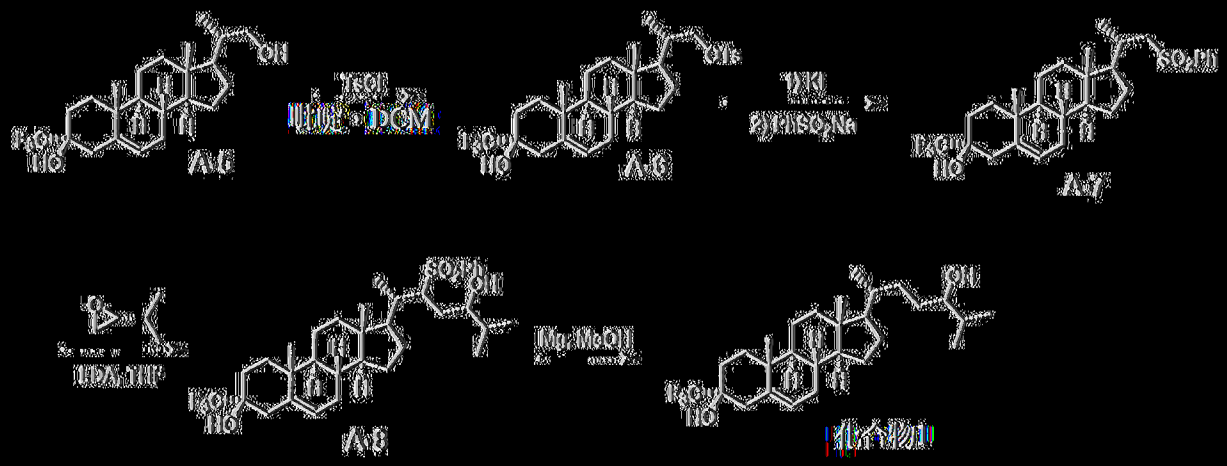
4	30	1 μM測試化合物
5	4	1 μM測試化合物 + NMDA/甘胺酸
6個重複		
6	30	Bath
7	4	NMDA/甘胺酸
2個重複		

表B：施加1協議：對照實驗

施加編號	持續時間(s)	施加1
1	4	NMDA/甘胺酸
2	30	Bath
3	4	NMDA/甘胺酸
2個重複		
4	30	Bath
5	4	NMDA/甘胺酸
6個重複		
6	30	Bath
7	4	NMDA/甘胺酸 + 100 μM AP 5
2個重複		

實例3.化合物1之合成。





步驟1.在15℃下於N_2下向$MePPh_3Br$ (1.28 kg，3.6 mol)於THF (4.5 L)中之混合物添加*t*-BuOK (404 g，3.6 mol)。在50℃下攪拌所得混合物30 min。在65℃以下逐份添加孕烯醇酮(950 g，2.9 mol)。在50℃下攪拌反應混合物1小時。在15℃下用NH_4Cl飽和水溶液(1 L)淬滅合併之混合物。分離THF層。用EtOAc (2 × 2 L)萃取水溶液。真空濃縮經合併之有機相，得到固體。固體在回流下藉由利用MeOH/H_2O (1:1，15 L)之研磨進一步純化，得到呈固體之A-1 (940 g，99%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

步驟2.在35℃下向A-1 (800 g，2.54 mol)於DCM (8 L)中之溶液逐份添加(2.14 kg，5.08 mol)。在35℃下攪拌反應混合物20 min。過濾反應混合物。用DCM (3×1 L)洗滌濾餅。經合併之有機相用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液/$NaHCO_3$飽和水溶液(3:1，2 × 1.5 L)、鹽水(1.5 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下過濾及濃縮，得到呈固體之A-2 (794 g，粗製物)，其可直接用於下一步驟。

步驟3.在0℃下向TBAF (3.04 mL，1 M於THF中，3.04 mmol，Aldrich)於THF (100 mL)中之溶液，接著向**A-2** (19 g，60.8 mmol)於THF (100 mL)中之溶液逐滴添加$TMSCF_3$ (25.8 g，182 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。在0℃下向混合物添加TBAF (200 mL，1 M於THF中，200 mmol)。在0℃下再攪拌混合物30 min。向混合物添加NH_4Cl飽和水溶液(100 mL)且真空濃縮該混合物。向殘餘物添加PE/EtOAc (400 mL，1:1)，分離有機層，其與其他兩個批次(2 × 10 g **A-2**)合併。經合併之有機層用水(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到油狀物。使殘餘物溶解於DCM (150 mL)中且用PE (750 mL)稀釋。將溶液倒入矽膠管柱(500 g，100至200目)且用PE:DCM:EtOAc = 5:1:0.05至5:1:0.1溶離，得到呈油狀物之**A-4** (12 g，17%產量)及不純**A-3**。不純**A-3**自MeCN (250 mL)再結晶，得到呈固體之經純化**A-3** (6.5 g)。自MeCN濾液回收之**A-3**經受矽膠層析(PE:DCM:EtOAc = 50:1:1至20:1:1)，得到粗產物，該粗產物自MeCN (20 mL)再結晶，得到呈固體之**A-3** (1 g，16%總產量)。

注意：自$^3J_{H,CF3}$ (FDCS)鑑別**A-3**及**A-4**。(*J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1754.).

A-3 (6.5 g批量)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11-1.97 (m, 4H), 1.95-1.32 (m, 14H), 1.30-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

A-4：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54-5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H); 2.78-2.65 (m, 1H); 2.18-1.97 (m, 3H), 1.95-1.35 (m, 16H), 1.32-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

步驟4.向**A-3** (8 g，20.9 mmol)於THF (80 mL)中之溶液添加9-BBN二聚體(5.85 g，24 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。將混合物冷卻至0℃。向該混合物逐滴添加EtOH (12 mL)、NaOH (41.8 mL，5 M水溶液)及H_2O_2 (20.9 mL，10 M水溶液)。在50℃下攪拌混合物1小時，接著冷卻。向該混合物添加Na_2SO_3 (100 mL，25%水溶液)。用EtOAc (300 mL)萃取混合物。有機層經分離，由矽膠管柱(PE:EtOAc = 10:1至5:1)純化，得到呈固體之**A-5** (7.1 g，85%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.32 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.32-1.92 (m, 4H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.70-1.29 (m, 8H), 1.29-0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H)。

步驟5.向**A-5** (7.1 g，17.7 mmol)於DCM (30 mL)及吡啶(21 mL)中之溶液添加TsCl (6.74 g，35.4 mmol)。在15℃下攪拌混合物2小時。向該混合物添加水(5 mL)且在15℃下攪拌混合物2小時。真空濃縮混合物。向殘餘物添加水(100 mL)及EtOAc (200 mL)。分離有機層，用HCl (100 mL，0.1 M)、水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**A-6** (9.8 g，100%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.48-5.29 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 5H), 1.82-1.35 (m, 9H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H)。

步驟6.向**A-6** (1.05 g，1.89 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加 KI (1.25 g，7.56 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。向該混合物添加

$PhSO_2Na$ (0.93 g，5.67 mmol)。在50℃下攪拌混合物2小時。向混合物中添加水(10 mL)及DCM (30 mL)。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且自PE/DCM (10 mL，5:1)濕磨，得到呈固體之**A-7** (600 mg，61%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.87 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.39-5.31 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.20-1.88 (m, 5H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.60-1.33 (m, 5H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

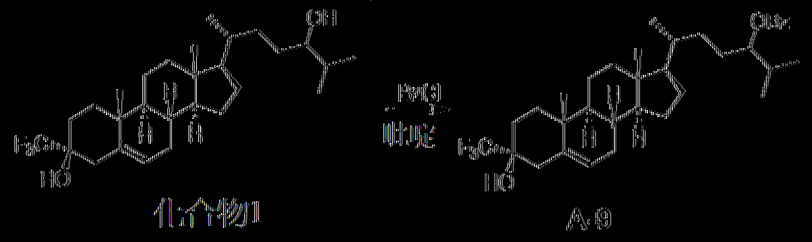
步驟7.在-70℃下向 i-Pr_2NH (576 mg，5.70 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加n-BuLi (1.9 mL，2.5 M於己烷中，4.75 mmol)。使混合物升溫至0℃。在-70℃下添加**A-7** (1 g，1.9 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下向該混合物添加2-異丙基環氧乙烷(245 mg，2.85 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h，升溫至10℃，且在10℃下攪拌16小時。向混合物添加NH_4Cl (5 mL，飽和水溶液)。用EtOAc (50 mL)萃取混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**A-8** (1.2 g粗製物)。

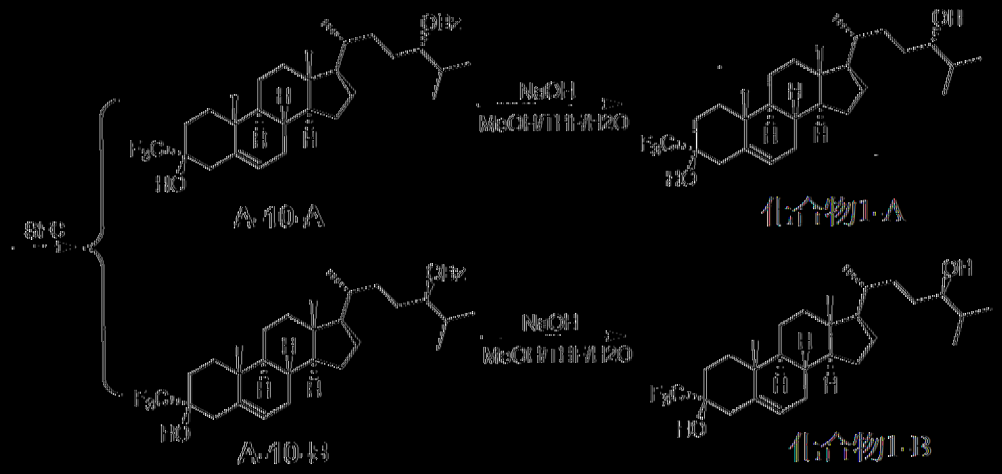
步驟8.向**A-8** (1.2 g，1.96 mmol)於MeOH (60 mL)中之溶液添加$NiBr_2$ (5 mg，0.023 mmol)並在60℃下在30 min內逐份添加Mg粉末(3.79 g，156 mmol)。在60℃下攪拌混合物10 min。將混合物倒入HCl (160 mL，2 M)中且用PE/EtOAc (2 × 200 mL，1:1)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，且藉由矽膠管柱(100至200目，PE:EtOAc = 50:1至10:1)純化兩次，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱(200至300目，PE:DCM:丙酮= 1:1:0.01)純化兩次，自

McCN/水(3:1，5 mL)再結晶，得到呈固體之化合物1 (50 mg，5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.32 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 8H), 1.31-1.10 (m, 6H), 1.09-0.90 (m, 15H), 0.68 (s, 3H)。在2.0 min內析中，LCMS R1：1.278 min，30-90 AB，$C_{28}H_{44}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值453，實驗值453。

實例4.化合物1-A及1-B之合成。





*步驟1.*在25℃下向化合物1 (100 mg，0.212 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液添加苯甲醯氯(59.7 mg，0.425 mmol)。在25℃下攪拌反應物16小時。反應物經水(10 mL)淬滅，且用EtOAc (2×10 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc：10/1)純化，得到呈固體之所需產物A-9 (150 mg，粗產物)。

在2 min內析中，LCMS R1：1.544 min，30-90 AB，

$C_{35}H_{49}F_3O_3$[M+Na]+之MS ESI計算值597，實驗值597。

步驟2. **A-9** (580 mg，1.00 mmol)藉由SFC分離(管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)，梯度：45% B (A= NH_3H_2O，B= MeOH)，流速：60 mL/min)純化，得到**A-10-A** (200 mg，34%，95.5% d.e. 經SFC (管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D.，3 μm，移動相：A: CO_2 B：異丙醇 (0.05% DEA)。

梯度：在4.5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 1 min。流速：2.8 mL/min，管柱溫度：呈固體，40℃))及**A-10-B** (215 mg，37%，99.5% d.e.，經SFC (管柱：Chiralpak AD-3 100×4.6 mm I.D.，3 μm，移動相：A: CO_2，B:異丙醇 (0.05% DEA)。

梯度：在4.5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 1 min。流速：2.8 mL/min，管柱溫度：呈固體，40℃))。

A-10-A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 5H), 1.51-1.35 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 4H), 1.05 (s, 4H), 1.02-0.92 (m, 13H), 0.64 (s, 3H)。

A-10-B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 5H), 1.83-1.66 (m, 3H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 8H), 1.23-1.11 (m, 3H), 1.05-1.00 (m, 5H), 0.99 - 0.90 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

步驟2a.在25℃下向 **A-10-A** (215 mg，0.374 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液添加 NaOH (400 mg，10 mmol)及H_2O (2 mL)。

在50℃下攪拌溶液48小時。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，該粗產物經MeCN (2 × 5 mL)濕磨而得到呈固體之所需產物**化合物1-A** (148 mg，84%)。

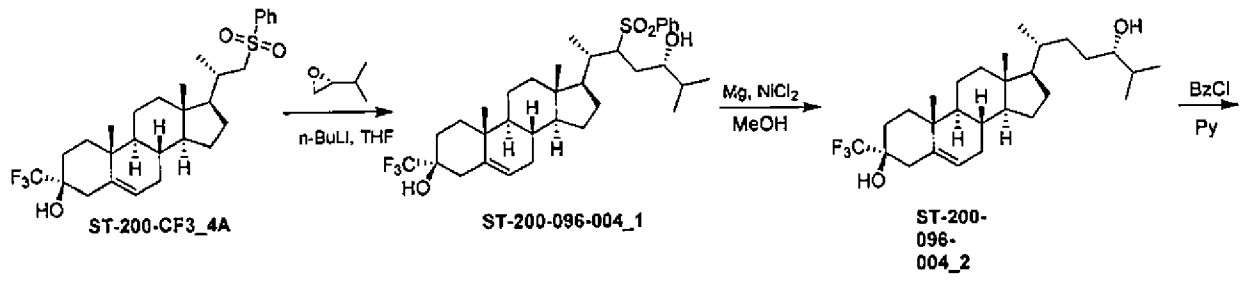
化合物1-A：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.32-1.09 (m, 7H), 1.06-0.96 (m, 7H), 0.96-0.87 (m, 10H), 0.68 (s, 3H)。在2 min層析中， **LCMS** Rt= 1.497 min，30-90 AB，$C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]+$之MS ESI計算值453，實驗值453。

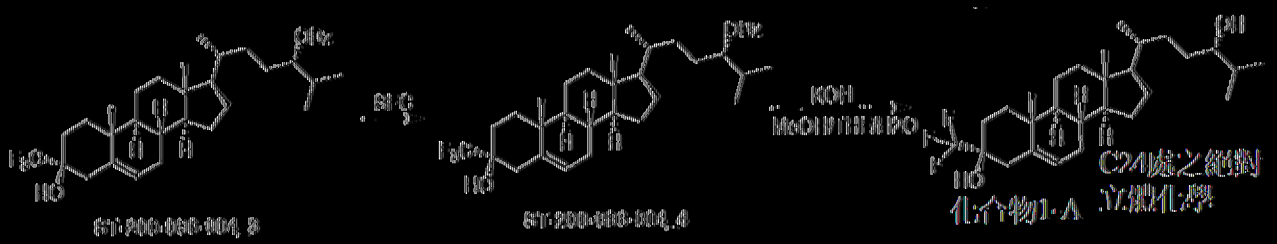
步驟2b.在25℃下向 **A-10-B** (200 mg，0.348 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液添加 NaOH (400 mg，10 mmol)及H_2O (2 mL)。在50℃下攪拌溶液48小時。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，該粗產物經MeCN (2 × 5 mL)濕磨而得到呈固體之所需產物**化合物1-B** (139 mg，85%)。

化合物1-B：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 5H), 1.89-1.40 (m, 12H), 1.29-1.11 (m, 5H), 1.09-0.98 (m, 6H), 0.95-0.89 (m, 10H), 0.69 (s, 3H)

在2 min層析中，**LCMS** Rt= 1.500 min，30-90 AB，$C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值453，實驗值453。

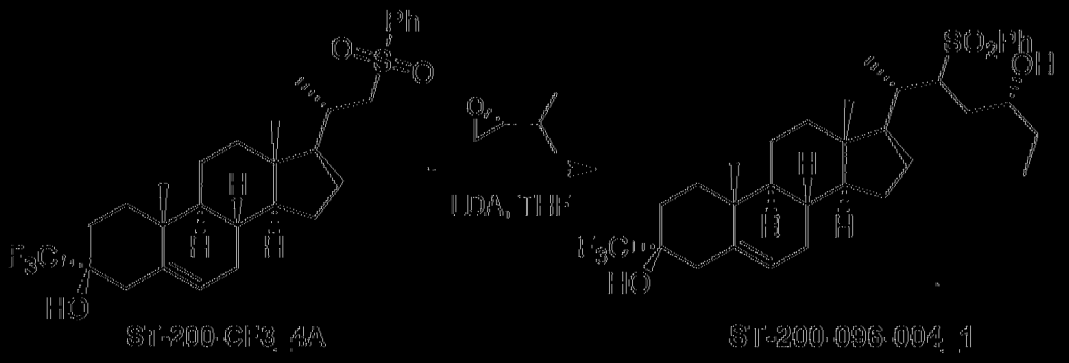
化合物1-A之合成——絕對立體化學





中間物ST-200-CF3_4A或A-7之實驗程序可見於實例3中。環氧化物之合成可見於實例21處。

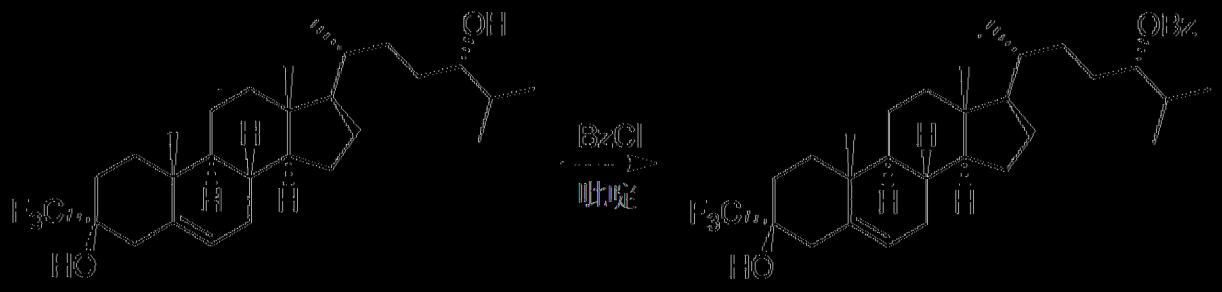
ST-200-096-001_1之合成



在65℃下於N_2下向ST-200-096-004_1 (450 mg，0.736 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液添加Mg粉末(883 mg，36.8 mmol)。用HCl (50 mL)逐滴淬滅反應混合物直至溶液變得透明。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取反應溶液。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由閃蒸塔(0～12% EtOAc/PE)純化殘餘物，得到呈固體之ST-200-096-004_2 (150 mg，43%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.34 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 6H), 1.34-0.97 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

ST-200-096-004_3之合成



ST-200-096-004_2　　ST-200-096-004_3

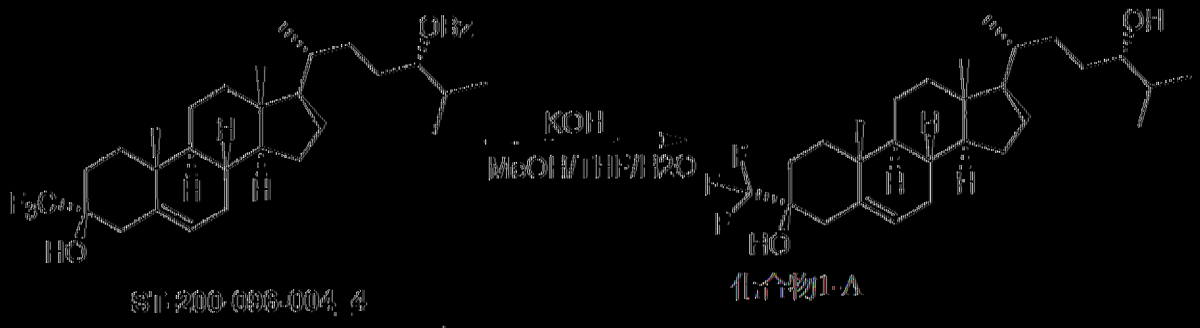
在0℃下向ST-200-096-004_2 (150 mg，0.318 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液添加BzCl (134 mg，0.954 mmol)且在25℃下攪拌反應物2 h。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2x40 mL)萃取。有機層用鹽水(5x50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc：10/1至4/1)純化，得到呈固體之ST-200-096-004_3 (120 mg，66%)。

ST-200-096-004_3 (120 mg，0.208 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250mmx30mm，5um))，梯度：25-25% B (0.1% NH_3H_2O IPA))分離，得到呈固體之ST-200-096-004_4 (100 mg，84%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.05 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8Hz, 2H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 10H), 1.17-1.00 (m, 7H), 0.99-0.91 (m, 12H), 0.64 (s, 3H)。

在10 min內析中，SFC R1：3.473 min，AD_IPA (DEA)_5_40_2, 8ML_8MIN, 100%dc。

化合物1-A之合成



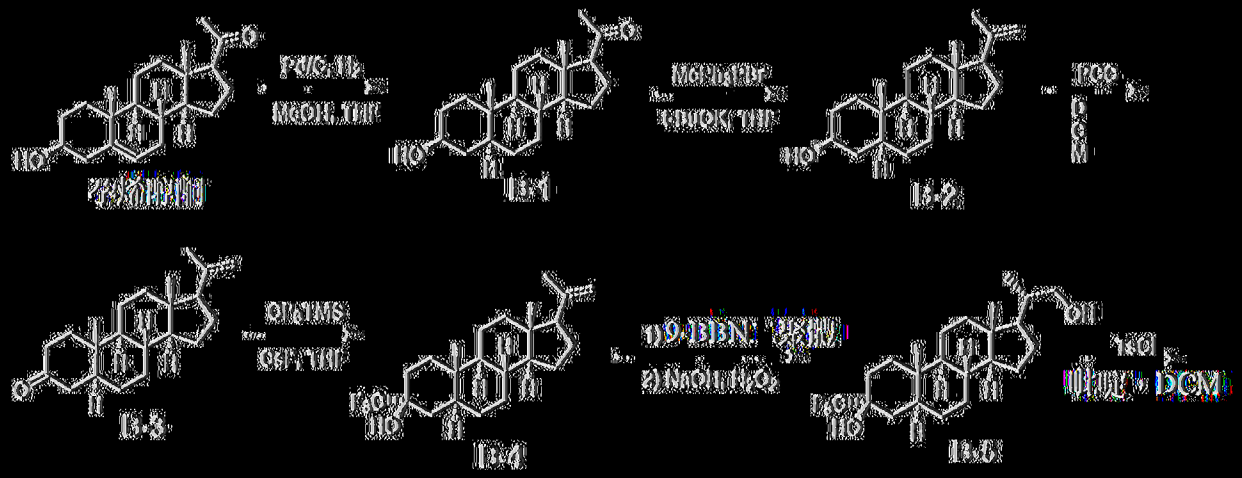
ST-200-096-004_4　　化合物1-A

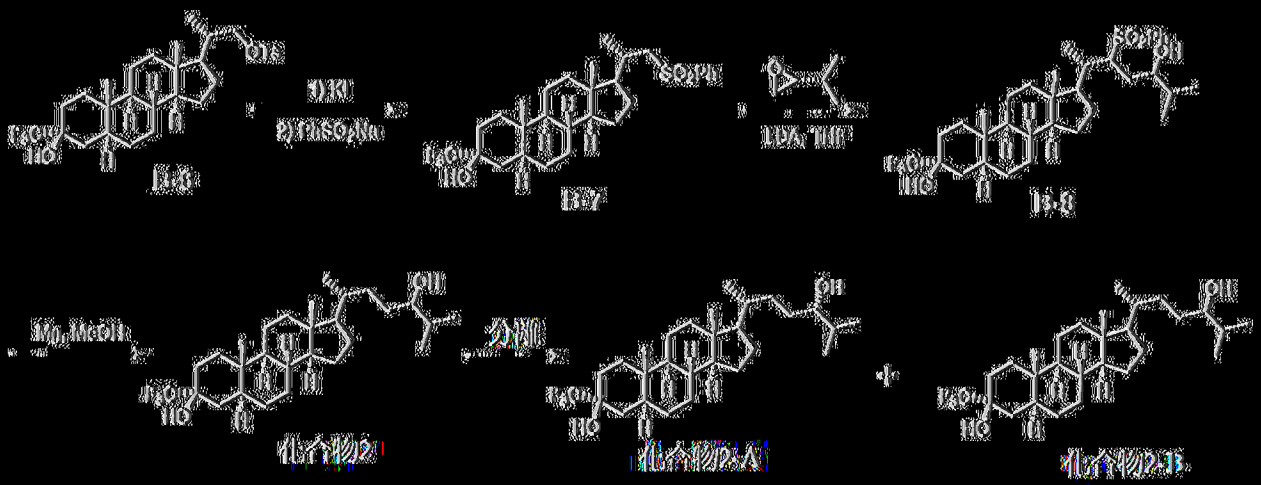
向ST-200-096-004_4 (100 mg，0.173 mmol)於THF(2 mL)及MeOH (1 mL)以及水(1 mL)中之溶液添加KOH (48.5 mg，0.865 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(PE/EtOAc: 5/1至3/1)純化，得到呈固體之ST-200-096-004 (48 mg，59%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.89-1.59 (m, 6H), 1.54-1.22 (m, 10H), 1.20-0.97 (m, 9H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS R1：1.265 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{44}F_3O$ [M-H_2O+H]之MS ESI計算值: 453，實驗值453。

實例5.化合物2、2-A及2-B之合成.





步驟1.向孕烯酮(50 g，157 mmol)於THF (750 mL)及MeOH (500 mL)中之溶液添加Pd/C (20 g，10%，乾燥)。在25℃於H_2 (25 psi)下攪拌混合物72小時。過濾混合物。真空濃縮濾液，得到呈固體之B-1 (47 g，94%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.51 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 6H), 1.48-1.08 (m, 11H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.60 (s, 3H)。

步驟2.向$MePPh_3Br$ (78.5 g，220 mmol)於THF (250 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (24.6 g，220 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。向該混合物添加B-1 (47 g，147 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。向混合物中添加水(100 mL)及EA (500 mL)。有機層經分離，真空濃縮，得到粗產物，該粗產物在50℃下用MeOH/水(1000 mL，1:1)漿磨。在冷卻之後過濾混合物，且固體用MeOH/水(2 × 500 mL，1:1)洗滌，真空乾燥，得到呈固體之B-2 (45 g，97%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 10H), 1.61-1.50 (m, 2H),

1.48-0.85 (m, 13H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。

步驟3.向**B-2** (45 g，142 mmol)於DCM (500 mL)中之溶液中添加矽膠(90 g)及PCC (45.7 g，213 mmol)。在20℃下攪拌混合物3小時。向該混合物添加PE (500 mL)。混合物經由矽膠墊過濾，且固體用PE/DCM (1:1，2 L)洗滌。合併之濾液經濃縮，得到呈固體之**B-3** (44 g，98%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.48-2.20 (m, 3H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.90-1.49 (m, 10H), 1.47-1.08 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.71 (m, 2H), 0.58 (s, 3H)。

步驟4.向**B-3** (20 g，63.5 mmol)於THF (300 mL)中之溶液添加CsF (19.2 g，127 mmol)。在10℃下向混合物逐滴添加$TMSCF_3$ (18.0 g，127 mmol)。在10℃下攪拌混合物2小時。在10℃下向混合物添加TBAF (127 mL，1 M於THF中，127 mmol)。在20℃下攪拌混合物3小時。向混合物添加水(200 mL)。真空濃縮混合物以移除THF。向殘餘物添加EtOAc (300 mL)。有機層經分離，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，自PE:DCM (500 mL，20:1)濕磨，自MeCN(200 mL)再結晶，得到呈固體之**B-4** (7.1 g)。濕磨及再結晶之濾液經合併，真空濃縮，藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 30:1至10:1)純化兩次，得到不純**B-4**，其自MeCN (200 mL)再結晶而得到**B-4** (7.6 g，總產量60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.88-1.47 (m, 13H), 1.45-1.05 (m, 9H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。

步驟5.向**B-4** (14.7 g，38.2 mmol)於THF (150 mL)中之溶液添加9-

BBN二聚體(10.7 g，43.9 mmol)。在40℃下攪拌混合物1 h。將混合物冷卻至0℃。向該混合物逐滴添加EtOH (21.8 mL)、NaOH (76.3 mL，5 M水溶液)及H_2O_2 (38.1 mL，10 M水溶液)。在50℃下攪拌混合物1 h。在冷卻後向混合物添加Na_2SO_3 (200 mL，25%，水溶液)。用EtOAc (500 mL)萃取混合物。有機層經分離，真空濃縮且自水濕磨(400 mL)，得到呈固體之**B-5** (15 g，98%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68-3.58 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 8H), 1.42-1.06 (m, 11H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

步驟6.向**B-5** (15 g，17.7 mmol)於DCM (60 mL)及吡啶(42 mL)中之溶液添加TsCl (14.1 g，74.4 mmol)。在15℃下攪拌混合物2小時。向混合物添加水(2 mL)且在15℃下攪拌混合物16小時。向混合物添加水(100 mL)。用PE/EtOAc (2:1，300 mL)萃取混合物。有機層經分離，用HCl (200 mL，1 M)、水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**B-6** (23 g，粗產物) 。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.71-1.30 (m, 11H), 1.30-0.88 (m, 13H), 0.83 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

步驟7.向**B-6** (23 g，41.3 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液添加 KI (27.3 g，165 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。向該混合物添加

$PhSO_2Na$ (20.1 g，123 mmol)。在50℃下攪拌混合物16小時。在攪拌下向混合物添加DCM (200 mL)、水(400 mL)及PE (2:1，400 mL)。有機層經分離，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮至150 mL，且形成固體。混合物經過濾，用PE (100 mL)洗滌，真空乾燥，得到呈固體之**B-7** (12 g，55%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 9.2, 14.0 Hz, 1H), 2.20-1.89 (m, 4H), 1.88-1.44 (m, 8H), 1.43-0.88 (m, 15H), 0.83 (s, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

步驟8.在-70℃下向 i-Pr_2NH (573 mg，5.67 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BuLi (1.88 mL，2.5 M於己烷中，4.72 mmol)。使混合物升溫至0℃。在-70℃下添加**B-7** (1 g，1.89 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下向混合物添加2-異丙基環氧乙烷(243 mg，2.83 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h，在10℃下攪拌16小時且在50℃下攪拌2小時。向混合物添加NH_4Cl (5 mL，飽和水溶液)。用EtOAc (50 mL)萃取混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且藉由矽膠管柱(PE:EtOAc=12:1至8:1)純化，得到呈固體之**B-8** (0.5 g，43%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 3.63-3.46 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.18-1.61 (m, 8H), 1.55-1.11 (m, 13H), 1.11-0.78 (m, 18H), 0.72-0.60 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 3H)。

步驟9.向**B-8** (0.5 g，0.815 mmol)於MeOH (50 mL)之溶液添加$NiBr_2$ (2 mg，0.009 mmol)。隨後在60℃下於30 min內逐份添加鎂粉

(2.22 g，91.4 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。將混合物倒入檸檬酸(200 mL，10%水溶液)中，並用PE/EtOAc (2 × 200 mL，1:1)萃取。合併之有機層用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 20:1至10:1)純化，得到呈固體之**化合物2** (290 mg，67%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 3H)。在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.340 min，30-90 AB，無MS信號。$C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**HRMS** ESI計算值455.3495，實驗值455.3489。

步驟10.化合物2 (264 mg)藉由矽膠管柱(300至400目，30×250 mm，PE:EtOAc=30:1至15:1)分離兩次，得到均呈固體之**化合物2-A** (56 mg，21%)及**化合物2-B** (101 mg，38%)。

藉由將醇轉化為苯甲酸酯來評定**2-A**與**2-B**之非對映異構比率： 向**化合物2-B** (8 mg，0.017 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液添加吡啶(132 mg，1.68 mmol)及BzCl (23.7 mg，0.169 mmol)。在25℃下攪拌混合物20 min。向混合物添加PE (5 mL)。混合物用$NaHCO_3$ (2 mL，飽和水溶液)、HCl (2 mL，1M，水溶液)、$NaHCO_3$ (2 mL，飽和水溶液)洗滌，藉由prep-TLC (PE:DCM=1:1)純化，得到**2-B-Bz**以供SFC分析 (98.7% de (「管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 移動相：A: CO_2，B:異丙醇(0.05% DEA) 梯度：5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 2.5 min，流速：2.5 mL/min，管柱溫度：35

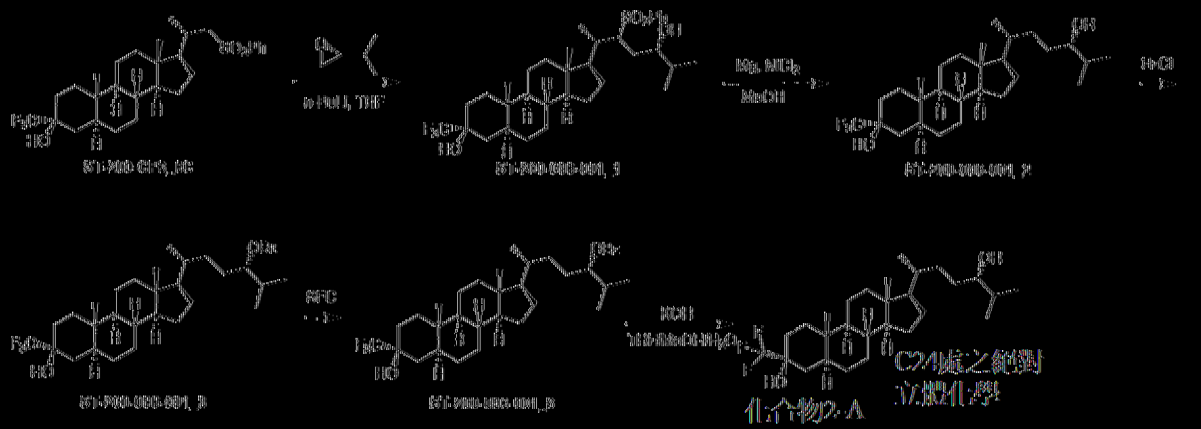
℃」))。

向**化合物2-A** (3 mg，0.006 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液添加吡啶(50 mg，0.633 mmol)及BzCl (8.9 mg，0.063 mmol)。在25℃下攪拌混合物20 min。向混合物添加PE (5 mL)。混合物用$NaHCO_3$ (2 mL，飽和水溶液)、HCl (2 mL，1M，水溶液)、$NaHCO_3$ (2 mL，飽和水溶液)洗滌，藉由prep-TLC (PE:DCM=1:1)純化，得到**2-A-Bz**以供SFC分析(95.0%，d.e. (管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 移動相：A: CO_2，B:異丙醇(0.05% DEA) 梯度：5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 2.5 min，流速：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃))。

化合物2-A： **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.329 min，30-90 AB，$C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值455，實驗值455。

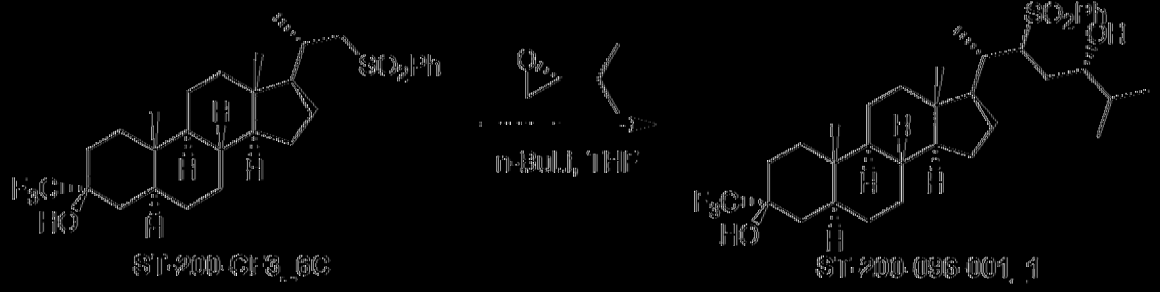
化合物2-B： **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 10H), 1.30-1.00 (m, 10H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.333 min，30-90 AB，$C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值455，實驗值455。

化合物2-A之合成--絕對立體化學



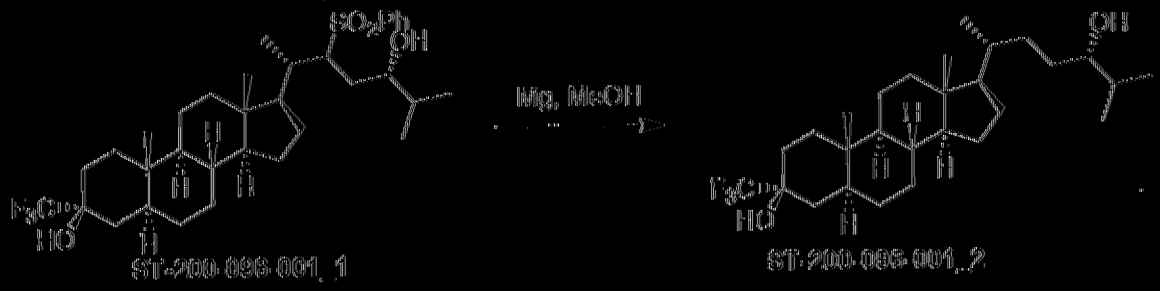
中間物ST-200-CF3_6C之實驗程序可見於實例5中。環氧化物之合成可見於實例21中。

ST-200-096-001_1之合成



在-70℃下向THF (1 mL)添加n-BuLi (0.948 mL，2.5 M於己烷中，2.37 mmol)，隨後添加ST-200-CF3_6C (500 mg，0.949 mmol)於THF (4 mL)中之溶液。在於-70℃下攪拌30 min之後，在-70℃下添加(2R)-2-(內-2-基)環氧乙烷(122mg，1.42 mmol)。使混合物逐漸升溫至25℃且在25℃下攪拌16小時。用飽和NH_4Cl (15 mL)淬滅混合物，且用EtOAc (3×10 mL)萃取。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈油狀物之ST-200-096-001_1 (560 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

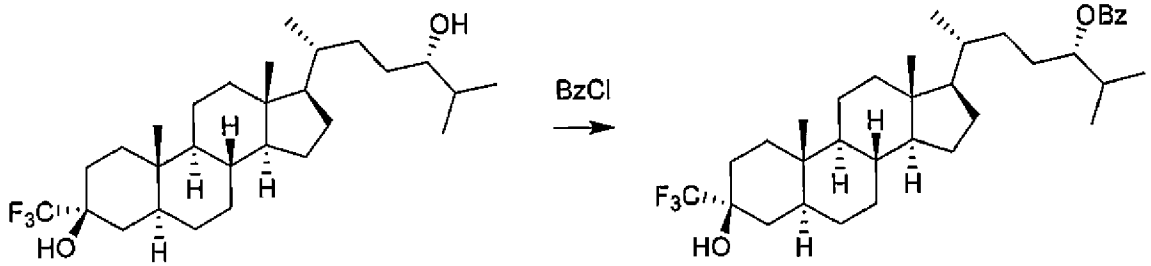
ST-200-096-001_2之合成



在65℃於N_2下向**ST-200-096-001_1** (560 mg，0.913 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液添加Mg粉末(1.09 g，45.6 mmol)。用HCl (60 mL)逐滴淬滅反應混合物直至溶液變得透明。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取反應溶液。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至12% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-096-001_2** (150 mg，46%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.35-3.26 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.32-1.20 (m, 7H), 1.17-0.98 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 10H), 0.86-0.80 (m, 4H), 0.72-0.61 (m, 4H)。

ST-200-096-001_3之合成



ST-200-096-001_2　　ST-200-096-001_3

在0℃下向**ST-200-096-001_2** (200 mg，0.423 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液添加BzCl (177 mg，1.26 mmol)且在25℃下攪拌反應物2 h。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2×40 mL)萃取。有機層用鹽水(5×50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1至4/1)純化，得到呈油狀物之**ST-200-096-001_3** (150 mg，62%)。

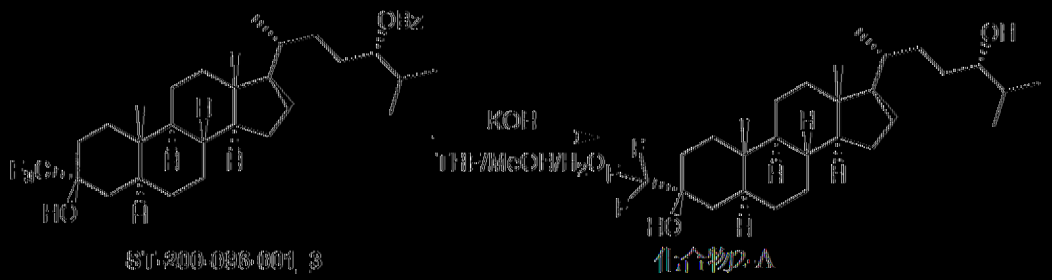
ST-200-096-001_3 (150 mg，0.26 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250mm×30mm, 5um))，梯度：30-30% B (A = 0.1% NH_3H_2O IPA))分

離，得到呈固體之ST-200-096-001_3 (120 mg，81%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.05 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8Hz, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.27-1.03 (m, 8H), 0.99-0.95 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 7H), 0.71-0.61 (m, 4H)。

在 10 min 解析中，SFC Rt = 4.117 min，AD_3_IPA_EtOH_5_40_25ML，99%de。

化合物2-A之合成



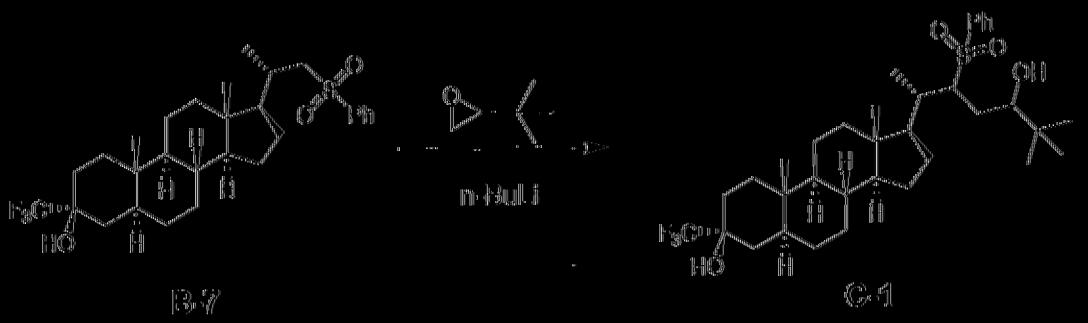
ST-200-096-001_3　　化合物2-A

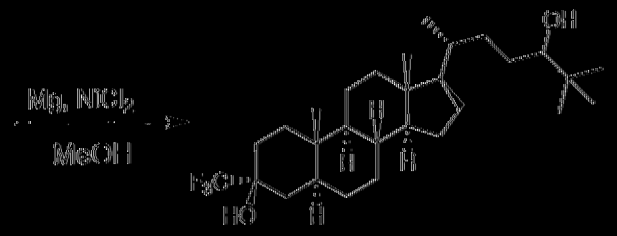
向ST-200-096-001_3 (120 mg，0.208 mmol)於THF(2 mL)及MeOH (1 mL)以及水(1 mL)中之溶液添加KOH (57.7 mg，1.03 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時，倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2x40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(PE/EtOAc 5/1至3/1)純化，得到呈固體之ST-200-096-001 (82 mg，83%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.34-3.28 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 5H), 1.54-1.34 (m, 7H), 1.32-0.98 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

$C_{28}H_{47}F_3O_2Na[M+Na^+]$之MS MS ESI計算值 495，實驗值495。

實例6.化合物3之合成。





化合物3

步驟1. 向在-65℃下於N_2下之n-BuLi (568 µL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加B-7 (300 mg，0.5695 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。在-65℃下逐滴添加2-(第三丁基)環氧乙烷(68.4 mg，0.6834 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之C-1 (380 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

步驟2. 在50℃下、於N_2下及在攪拌下向C-1 (380 mg，0.6062 mmol)及$NiCl_2$ (7.81 mg，0.06062 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液分4份添加Mg粉末(580 mg，24.2 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻且倒入乙酸乙酯(150 mL)中。混合物用1 M (3 × 200 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到固體，該固體藉由矽膠層析(PE:EtOAc=8:1)純化，得到呈固體之不純化合物3 (310 mg)，其藉由以

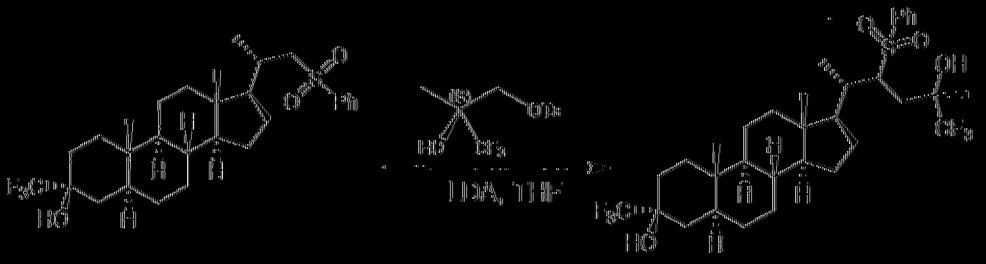
PE/DCM (15 mL/1 mL)濕磨而得到呈固體之化合物3 (46 mg，15%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.16-3.05 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.32-0.93 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 12H), 0.85 (s, 4H), 0.73-0.61 (m, 4H)。

^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 78.66。

在2 min內析中，LCMS Rt = 1.354 min，30-90 AB，$C_{29}H_{48}F_3O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值469，實驗值469。

實例7.化合物4之合成。



B-7　　D-1



化合物4

步驟1.在-70℃下向二異丙胺(0.2 mL)於THF (0.2 mL)中之溶液中添加丁基鋰(0.57 mL，2.5 M於正己烷中)。使混合物升溫至25℃且在25℃下攪拌30分鐘。使混合物冷卻至-70℃且添加B-7 (250 mg，16.5 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h之後，在-70℃下添加(S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基4-甲基苯磺酸酯，參見實例30 (169 mg，0.57 mmol)。使混合物升溫至25℃且在此溫度下攪拌16小時。混合物用NH_4Cl

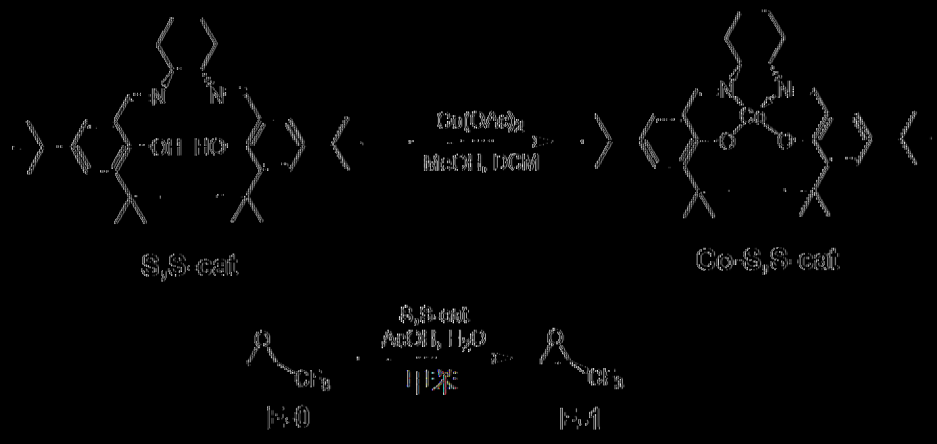
飽和I水溶液(5 mL)淬滅。混合物用EtOAc (2 × 8 mL)萃取，用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到呈油狀物之粗產物D-1 (300 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟中。

*步驟2.*在60℃下向D-1 (300 mg，粗產物)於MeOH (15 mL)中之溶液添加Mg粉末(549 mg，22.9 mmol)及$NiCl_2$ (5 mg)。在60℃下攪拌混合物1 h。添加EtOAc (20 mL)及HCl水溶液(30 mL)。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。合併之有機層用水(3 × 50 mL)、飽和$NaHCO_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，得到粗產物，該粗產物藉由閃蒸塔(0%至30% EtOAc/PE)純化，得到化合物4 (100 mg，不純)，其在25℃下用CH_3CN (5 mL)濕磨，得到呈固體之化合物4 (50 mg，50%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-1.90 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.25-1.00 (m, 14H), 0.90-0.80 (m, 7H), 0.70-0.55 (m, 4H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 1.264 min，30-90 AB，$C_{27}H_{41}F_6O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值495，實驗值495。

實例8.化合物E-1之合成。



*步驟1.*在20℃下於氮氣下向S,S-cat (2 g，3.65 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液中添加乙酸鈷(II) (775 mg，4.38 mmol)於MeOH (30

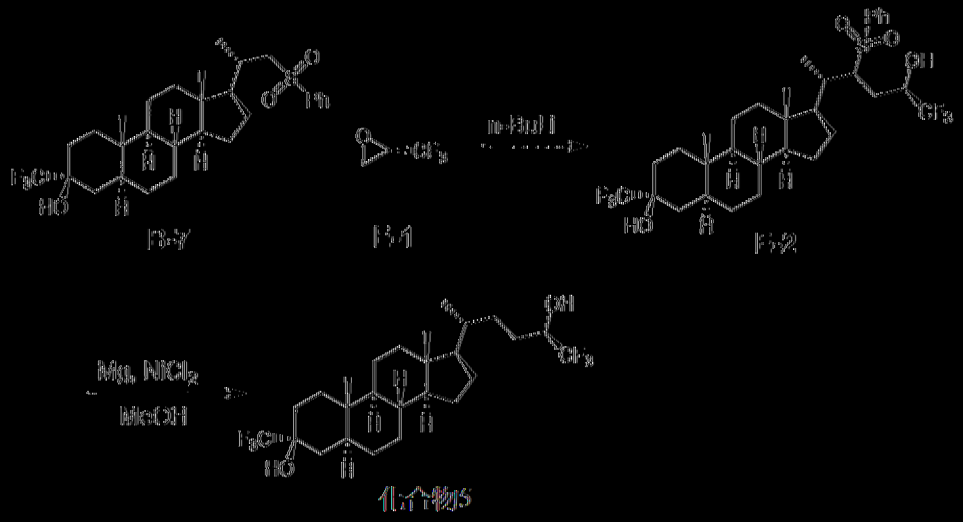
mL)中之溶液。在20℃下攪拌混合物30 min，且在0℃下攪拌1 h。過濾沈澱固體，用低溫MeOH (2×30 mL)洗滌且真空乾燥，得到呈固體之Co-S,S-cat (1.6 g，73%)。

*步驟2.*向Co-S,S-cat (1.07 g，1.78 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加AcOH (1.12 g，18.7 mmol)。在20℃下攪拌混合物30 min。真空濃縮溶液，得到固體。在20℃下將所得催化劑殘餘物溶解於純E-0 (100 g，892 mmol)中，使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加水(8.82 g，490 mmol)。使混合物升溫至20℃且攪拌48小時。藉由蒸餾自反應混合物分離E-1 (44 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 3.96 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H).

E-1之c.c.藉由用苯甲胺使環氧化物開環來測定。將E-1 (200 mg，1.78 mmol)添加至無水苯甲胺(190 mg，1.78 mmol)，且在20℃下攪拌混合物2小時。自石油醚漿磨之固體沈澱，得到呈固體之產物(260 mg，67%)。此產物之c.c.藉由對掌性HPLC (管柱：CD-PH 250×4.6mm I.D., 5um；移動相：10%至80% B/A (A：含0.069% TEA之水 B：乙腈)；流速：0.8 mL/min；管柱溫度：30℃)測定為100%。

實例9.化合物5之合成。



化合物5

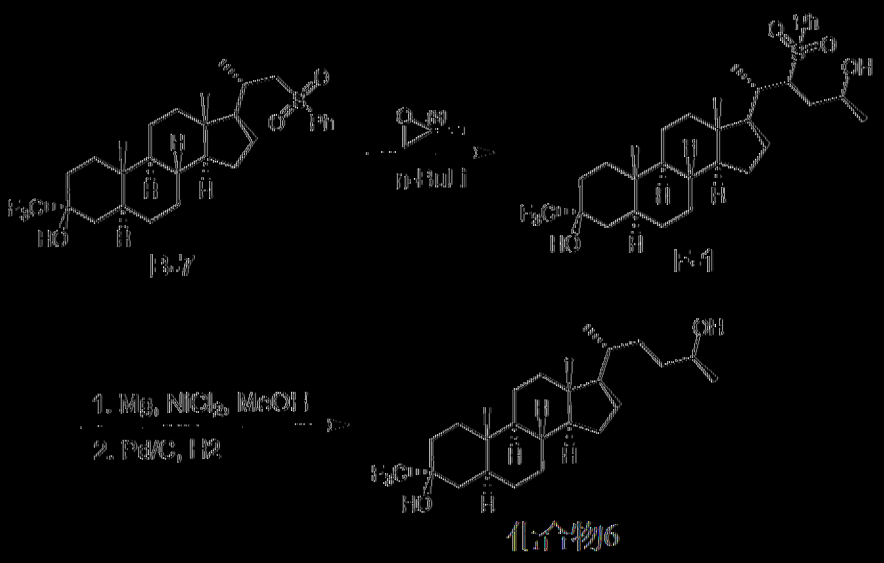
步驟1.向在-65℃下於N_2下之n-BuLi (0.704 mL，2.5 M於己烷中，1.76 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液逐滴添加**B-7** (310 mg，0.588 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液，且在-65℃下攪拌反應物30分鐘。在-65℃下逐滴添加**E-1** (78.9 mg，0.705 mmol)之溶液。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之**E-2** (300 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

步驟2.在50℃下、於N_2下及在攪拌下向**E-2** (300 mg，0.469 mmol)及氯化鎳(II) (15.1 mg，0.117 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液中添加鎂粉(454 mg，18.7 mol)以起始連續氫氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。在10℃下藉由2 M HCl (100 mL)逐滴淬滅反應混合物直至固體溶解。在用EtOAc (2 × 150 mL)萃取之後，合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到固體，該固體藉由矽膠層析(PE:THF=12:1)純化，得到產物。殘餘物自MeCN (10 mL)再結晶，得到呈固體之**化合物5** (41 mg，18%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75-3.65 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 5H), 1.56-1.30 (m, 14H), 1.29-1.01 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.67-0.60 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.226 min，30-90 AB。

實例10.化合物6之合成.



步驟1.向在-65℃下於N_2下之n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加B-7 (250 mg，0.474 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在於-65℃下攪拌30分鐘之後，在-65℃下逐滴添加(2S)-2-甲基環氧乙烷(32.9 mg，0.568 mmol)之溶液。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之E-1 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

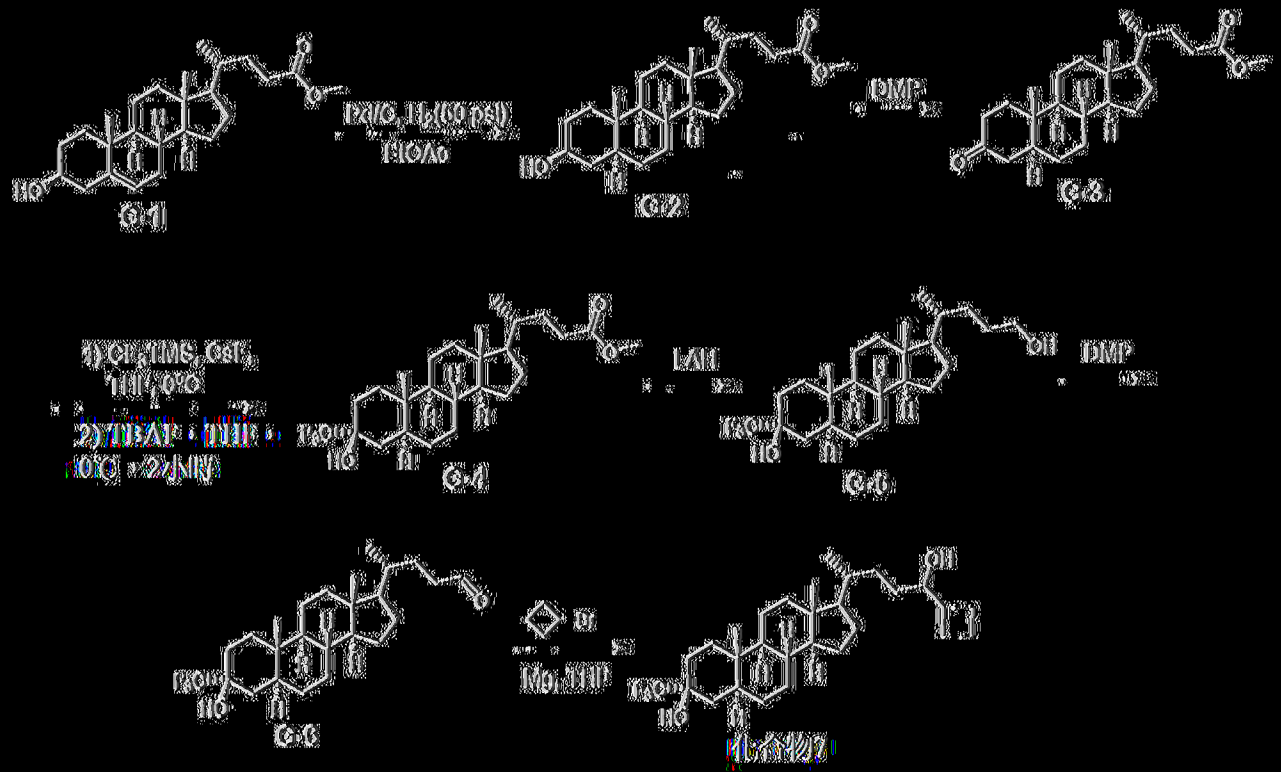
步驟2.在50℃下、於N_2下及在攪拌下向E-1 (250 mg，0.427 mmol)及氯化鎳(II) (13.7 mg，0.106 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液中添加鎂粉(413 mg，17.0 mol)以起始連續氣氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2 × 150 mL)萃取之後，將合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到固體，該固體藉由矽膠層析(PE/THF=12/1)純化，得到呈固體之不純化合物6 (100 mg，含有按NMR計之12%的22,23-烯

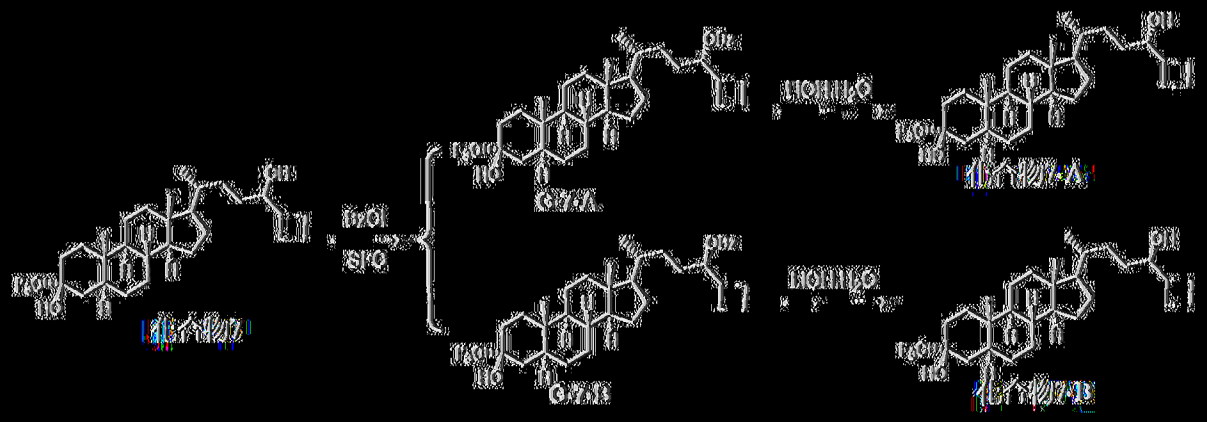
烯)。在N_2下向不純化合物6 (100 mg，0.224 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液添加Pd/C (26.5 mg，0.224 mmol)以移除非所需烯烴。將混合物真空脫氣且用H_2淨化數次。在25℃下於H_2下攪拌混合物2小時。過濾混合物且真空濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由用MeCN (10 mL)再結晶純化，得到呈固體之化合物6 (35mg，19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75-3.65 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.29-1.01 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.67-0.60 (m, 4H)。

在2.0 min屏析中，LCMS Rt = 1.222 min，30-90 AB，$C_{28}H_{42}F_3O$ [M+H-H_2O]$^+$之MS ESI計算值427，實驗值427。

實例11.化合物7、7-A及7-B之合成。





化合物7之X射線資料確認化合物7-A及化合物7-B之立體化學。

步驟1.向化合物G-1 (5.0 g，12.8 mmol)於EtOAc (150 mL)中之溶液添加Pd/C (1.0 g)，隨後在50℃下於氫氣(50 psi)下攪拌混合物隔夜。混合物經由矽藻土墊過濾，且濾液在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚：乙酸乙酯=15:1)純化殘餘物，得到純產物G-2 (3.7 g，74 %)。

^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 3.53-3.62 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.97-1.62 (m, 6H), 1.60-1.20 (m, 13H), 1.18-0.93 (m, 6H), 0.92 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.64-0.59 (m, 4H)。

步驟2.在25℃下向G-2 (10 g，25.6 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (19.5 g，46 mmol)。在25℃下攪拌混合物30 min。添加水(80 mL)，接著添加$NaHCO_3$ (20 g)，且過濾混合物。濾液用DCM (100 mL)萃取，用Na_2SO_3 (2 × 300 mL)及鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到呈固體之粗產物G-3 (9 g)，其用於下一步驟中而無需進一步純化。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.62 (m, 6H), 1.52-0.98 (m,

16H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H)。

步驟3.在0℃下向**G-3** (7 g，18.0 mmol)及CsF (5.46 g，36.0 mmol)於THF (70 mL)中之混合物逐滴添加$TMSCF_3$ (5.11 g，36.0 mmol)。攪拌混合物且使其保持在10℃以下10 min。在10℃下添加TBAF (45.0 mL，1 M於THF中，45.0 mmol)，且攪拌混合物並使其保持在10℃以下10 min。此後，用水(200 mL)處理混合物，且用EtOAc (2×200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc= 5/1)純化，得到G-4 (5.55 g，67%), 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H)。

步驟4.在0℃下於N_2下向$LiAlH_4$ (1.03 g，27.4 mmol)於THF (80 mL)中之懸浮液中逐滴添加**G-4** (6.3 g，13.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在25℃下攪拌反應物2 h。用水/THF (1/10，40 mL)淬滅反應物，隨後在0℃下添加2 M HCl (100 mL)。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取混合物。經合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**G-5** (5 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 2H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 5H), 1.52-0.98 (m, 17H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.64 (m, 4H)。

步驟5.在20℃下向**G-5** (3 g，6.96 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DMP (5.89 g，13.9 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物20 min，且在20℃下用$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)淬滅。過濾混合物。分離DCM層且用DCM (30 mL)萃取水相。將經合併之有機相用Na_2SO_3飽和水溶液(3 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，且在20℃

下自CH_3CN (5 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之**G-6** (1.3 g，44%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78-9.75 (t, *J* = 2.00 Hz, 1H), 2.51-2.20 (m, 2H), 2.11-1.74 (m, 6H), 1.74-0.97 (m, 19H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

步驟6.在60℃下向Mg (2 g，82.2 mmol)及I_2 (10 mg)於THF (2 mL)中之懸浮液逐滴添加溴環丁烷(5 g，37.0 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。在60℃下攪拌混合物1 h。混合物用THF (10 mL)稀釋並直接使用。在0℃下將格林納試劑添加至**G-6** (0.6 g，1.40 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物1 h且用NH_4Cl (10 mL，飽和水溶液)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。有機層經分離，真空濃縮，藉由矽膠(PE/EtOAc=20/1至5/1)純化，得到粗產物，該粗產物自$MeCN/H_2O$ (5/2，15 mL)再結晶，得到呈固體之**化合物7** (250 mg，37%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49-3.38 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.57-1.18 (m, 14H), 1.17-0.96 (m, 6H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

在8.0 min層析中，**HPLC** Rt = 6.10 min，50-100 AB。

$C_{29}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS** ESI計算值467，實驗值467。

步驟7.向**化合物7** (200 mg，0.412 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加吡啶(650 mg，8.23 mmol)及BzCl (347 mg，2.47 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。混合物用H_2O (5 mL)處理，且用HCl (10 mL，1 M，水溶液)、$NaHCO_3$ (10 mL，飽和水溶液)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到300 mg不純產物。不純產物藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3

50×4.6mm I.D.，3um)；條件：基礎IPA；梯度：5-40% B；流速：4 mL/min)分離，得到**G-6-A** (75 mg，31%，t_R = 5.282 min，100% d.e. (「管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.，3um 移動相：A: CO_2 B:異丙醇(0.05% DEA)梯度：在5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 2.5 min；流速：2.5 mL/min，管柱溫度35℃」))及**G-6-B** (88 mg，36%，t_R = 4.827 min，100% d.e. (「管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.，3um移動相：A: CO_2 B:異丙醇(0.05% DEA)梯度：在5 min內自5%至40%之B，且保持40% 2.5 min，隨後保持5%之B 2.5 min，流速：2.5mL/min，管柱溫度：35℃」))。

步驟8a.向**G-7-A** (75 mg，0.127 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (399 mg，9.52 mmol)於水(1 mL)中之懸浮液。在60℃下攪拌混合物24 h。在真空移除有機溶劑之後，用H_2O (5 mL)處理混合物並用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。在25℃下自CH_3CN (2 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之**化合物7-A** (43 mg，70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49-3.41 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 10H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.52-1.15 (m, 16H), 1.15-0.93 (m, 4H), 0.92-0.82 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

在8.0 min層析中，**HPLC** Rt = 6.78 min，30-90 AB。

$C_{29}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS** ESI計算值467，實驗值467。

步驟8b.向**G-7-B** (88 mg，0.149 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (406 mg，9.68 mmol)於水(1 mL)中之懸浮液。在60℃下攪拌混合物24 h。在真空移除有機溶劑之後，用H_2O (5

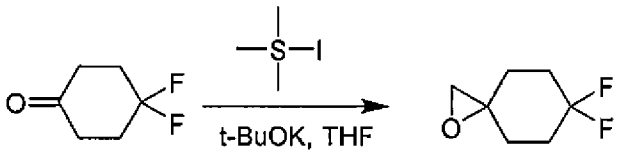
mL)處理混合物並用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。在25℃下自CH_3CN (2 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之**化合物7-B** (52 mg，72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.48-3.37 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.10-1.74 (m, 10H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.53-1.19 (m, 13H), 1.19-0.94 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

在8.0 min層析中，**HPLC** Rt= 6.78 min，30-90 AB

$C_{29}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS** ESI計算值467.3495，實驗值467.3。

實例12.化合物H-1之合成.

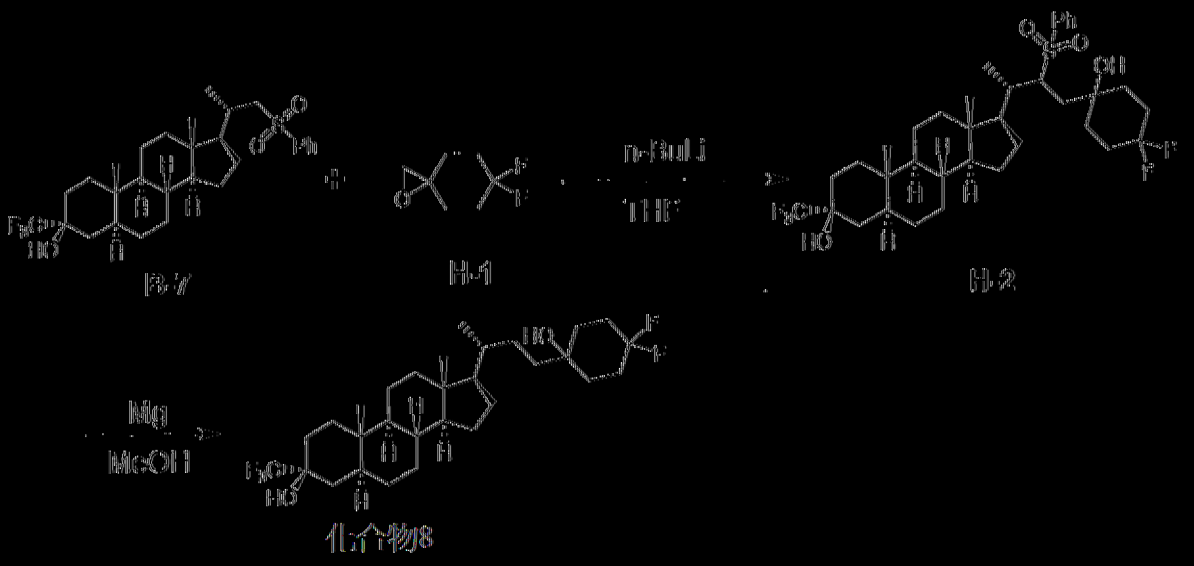


H-0 **H-1**

在15℃下於N_2下向Me_3SI (3.93 g，19.3 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (3.33 g，29.8 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。在15℃下逐滴添加**H-0** (2 g，14.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌混合物16小時。用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅混合物，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**H-1** (1.8 g，82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H)。

實例13.化合物8之合成.



*步驟1.*在-70℃下向THF(5 ml)及BuLi (3.78mL，2.5 M於己烷中，9.47mmol)之溶液添加B-7 (2 g，3.79 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h之後，在-70℃下添加H-1 (1.68 g，5.68 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時，並藉由添加NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由combi-flash (0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之H-2 (250 mg，10%)及回收之1.8 g起始物質。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.92 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.43-1.10 (m, 10H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 6H), 0.70-0.57 (m, 1H), 0.55 (s, 3H)。

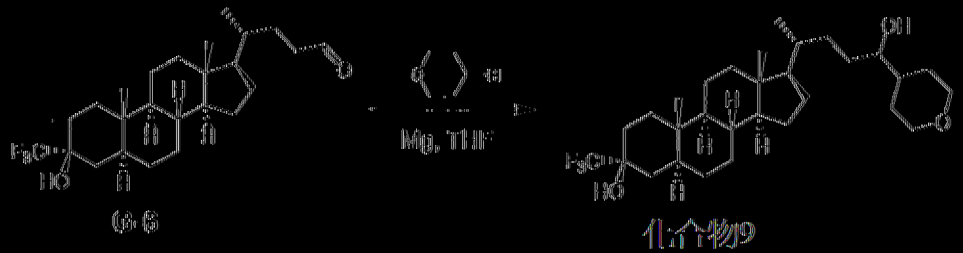
*步驟2.*在55℃下向H-2 (250 mg，0.37 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液添加Mg粉末(355 mg，14.8 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。用HCl (50 mL，1 N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30

mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之化合物8 (55 mg，28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.20-1.73 (m, 9H), 1.73-1.58 (m, 7H), 1.58-0.85 (m, 11H), 0.85-1.00 (m, 8H), 1.00-0.86 (m, 5H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

在2 min屏析中，LCMS Rt = 1.286 min，30-90 AB，$C_{30}H_{46}F_5O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值517，實驗值517。

實例14.化合物9之合成。



G-6　　化合物9

在60℃下向Mg (1.37 g，56.5 mmol)及I_2 (10 mg)於THF (2 mL)中之懸浮液逐滴添加4-氯四氫-2H-哌喃(2.72 g，22.6 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。在60℃下攪拌混合物2 h。混合物用THF (10 mL)稀釋並直接使用。在0℃下將格林納試劑添加至G-6 (0.55 g，1.28 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物1 h且用NH_4Cl (10 mL，飽和水溶液)處理。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。有機層經分離，真空濃縮，藉由矽膠管柱(PE/EtOAc 20/1至5/1)純化，得到粗產物，該粗產物自CH_3CN (10 mL)再結晶，得到呈固體之化合物9 (180 mg，27%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05-3.97 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.57 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.33-0.96 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 4H).。

在8.0 min屏析中，HPLC Rt = 4.73 min，50-100 AB。

$C_{30}H_{18}F_3O_2$[M+H-H_2O]+之MS ESI計算值497，實驗值497。。

實例15.化合物J-1之合成。



J-1

在0℃下於N_2下向三甲基氧化鋶碘(30.6 g，150 mmol)於THF (100 mL)中之混合物逐份添加NaH (5.98 g，60%於礦物油中，150 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。在0℃下逐滴添加含1氮呋喃-3(2H)-酮(10 g，116 mmol)之DMSO (100 mL)。在0℃下攪拌反應混合物2小時。將混合物逐份倒入冰水(500 mL)中，用DCM (2×500 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在30℃下濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (EtOAc/PE, 0%至40%)純化，得到呈油狀物之J-1 (1.5 g，13 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11-3.90 (m, 3H), 3.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

實例16.化合物10之合成。



A-7　　J-1　　J-2



化合物10

步驟1. 向在-70℃下於N_2下之n-BuLi (0.95 mL，2.38 mmol, 2.5 M)於THF (2 mL)中之溶液逐滴添加**A-7** (參見實例3) (500 mg，0.95 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min 之後，添加**J-1** (238 mg，2.38 mmol)於THF (3 mL) 中之溶液。隨後在-70℃下攪拌反應物10 min並在20℃下攪拌16小時。反應物用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅，用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物**J-2** (500 mg)，其直接用於下一步驟。

在 1.5 min 層析中，**LCMS** Rt= 0.925 min，5-95 AB，$C_{34}H_{47}F_3O_5SNa[M+Na]^+$之MS ESI計算值647，實驗值647。

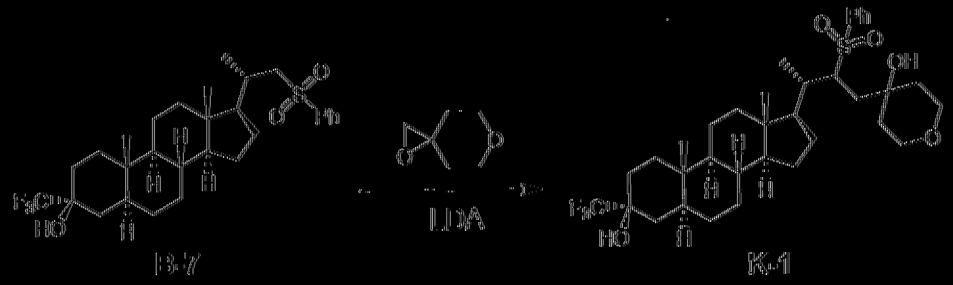
步驟2. 在55℃下、於N_2下及在攪拌下向**J-2** (300 mg，0.48 mmol)於20 mL無水甲醇中之溶液添加鎂屑(466 mg，19.2 mmol) (以0.5% HCl水溶液、水、無水乙醇及MTBE活化)及$NiCl_2$ (12.4 mg，0.96 mmol)以起始連續氫氣產生。在添加另外兩批466 mg鎂屑之後，消耗大部分起始物質。藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用DCM (3×80 mL)萃取之後，合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (0%至50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**化合物10** (46 mg，20%)。

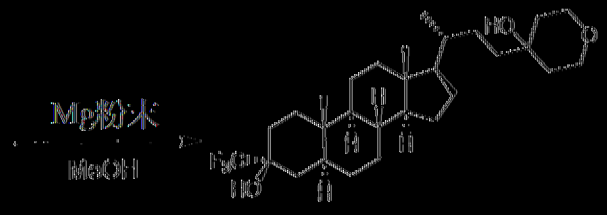
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.32 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.11-1.87 (m, 6H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 7H), 1.33-1.12 (m, 6H), 1.08-0.92 (m, 9H), 0.79-0.61 (m, 4H)。

在 2 min 層析中，**LCMS** Rt= 1.121 min，30-90 AB，

$C_{30}H_{46}F_3O_3NNa$[M+MeCN+Na]+之MS ESI計算值548，實驗值548。

實例17.化合物11之合成.





化合物11

步驟1. 向在-65℃下於N_2下之n-BuLi (452 μL，2.5 M於己烷中，1.13 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液逐滴添加B-7 (200 mg，0.3797 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液，並在-65℃下攪拌30分鐘。此後，在-65℃下添加二異丙胺(114 mg，1.13 mmol)，隨後在-65℃下逐滴添加1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷(65.0 mg，0.5695 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之K-1 (380 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

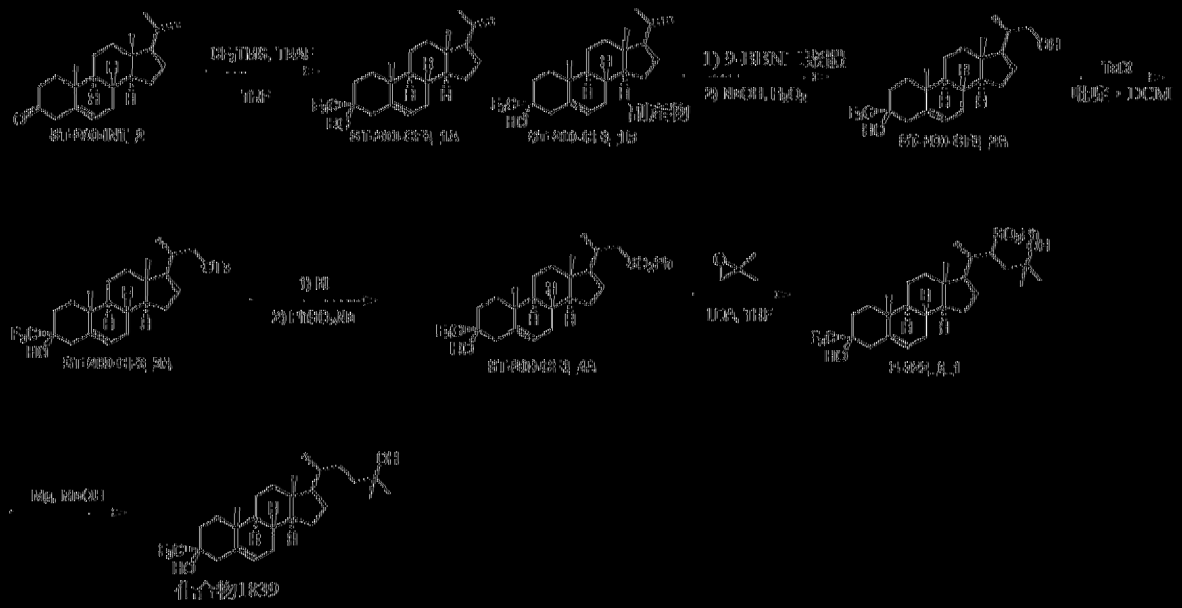
步驟2.在60℃下向K-1 (0.348 g，0.543 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加Mg (0.520 g，21.7 mmol)及$NiCl_2$ (3.51 mg，0.0271 mmol)。在60℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物冷卻至25℃。在HCl (20 mL,1 M於水中)添加混合物。混合物用EtOAc (2 × 20 mL)萃取，用$NaHCO_3$ (2 × 40 mL)及鹽水(2 × 40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘

物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc: 10/1至2/1)純化，得到66 mg呈固體之不純化合物11，其在25℃下用CH_3CN (5 mL)濕磨，得到呈固體之化合物11 (30 mg，11%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.84-3.64 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.87-1.61 (m, 6H), 1.51-1.20 (m, 16H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.74-0.61 (m, 4H)。

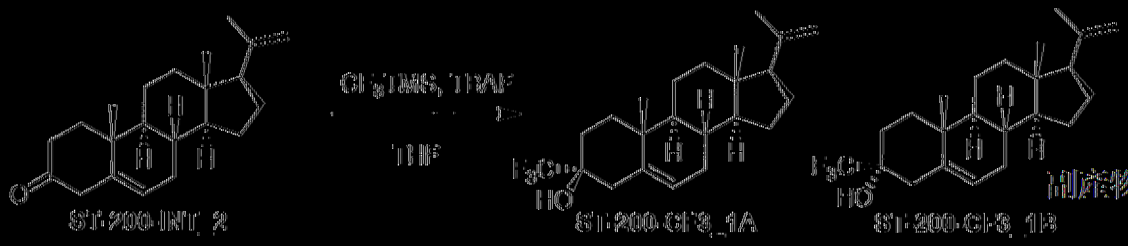
在2.0 min屏析中，LCMS Rt：1.170 min，30-90 AB，$C_{29}H_{46}F_3O_2$[M+H-H_2O]+之MS ESI計算值483，實驗值483。

實例18：化合物1839之合成



中間物ST-200-INT_2或A2之實驗可見於實例3中。

ST-200-CF3_1A之合成



在0℃下於30 min內將ST-200-INT_2 (9.5 g，30.4 mmol)及$TMSCF_3$ (12.9 g，91.2 mmol)於THF (50 mL)中之溶液逐滴添加至CsF (462 mg，

3.04 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液。在10℃下攪拌混合物16小時。TLC顯示起始物質保留。將混合物冷卻至0℃。在0℃下向混合物添加TBAF (3 mL，1 M於THF中，3mmol，Aldrich)。在10℃下攪拌混合物1 h。向混合物添加TBAF (91.2 mL，1 M於THF中，91.2 mmol)。在10℃下再攪拌混合物1 h。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，用水(3 × 100 mL)洗滌且真空濃縮，產生粗產物，該粗產物與另一批次的9.5 g **ST-200-INT_2**合併，分四份藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 30:1至20:1)純化，得到**ST-200-CF3_1B** (2.3 g，純度83%，產量8%)及**ST-200-CF3_1A** (6.2 g，純度32%，產量8%)。3.0 g不純**ST-200-CF3_1A**直接用於步驟中且另外的3.2 g藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 30:1至20:1)純化且自MeCN (10 mL) 再結晶，得到**ST-200-CF3_1A**(0.5 g，純度94%)。

注意：自 $^{3}JH,CF_3$ (FDCS) 鑑別 **ST-200-CF3_1A** 及 **ST-200-CF3_1B** 。*(J. Org. Chem. 2015, 80, 1754)*

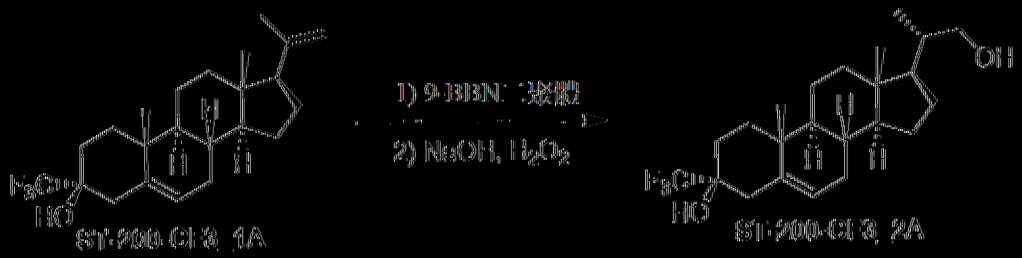
ST-200-CF3_1A：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H); 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11-1.97 (m, 4H), 1.95-1.32 (m, 14H), 1.30-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

ST-200-CF3_1B:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54-5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H); 4.72 (s, 1H); 2.78-2.65 (m, 1H); 2.18-1.97 (m, 3H), 1.95-1.35 (m, 16H), 1.32-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

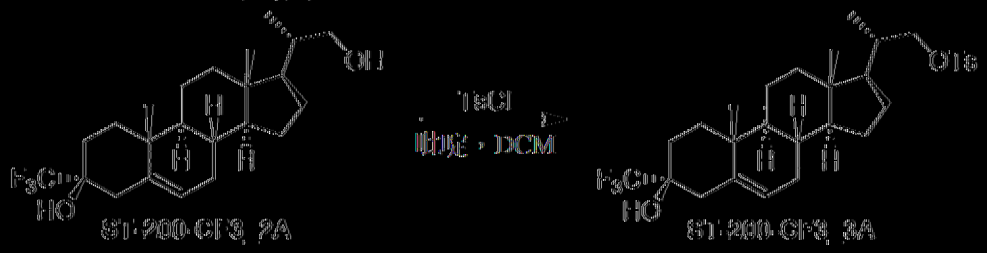
ST-200-CF3_2A之合成



將9-BBN 二聚體(2.19 g，9.01 mmol)添加至ST-200-CF3_1A (3 g，不純)於THF (35 mL)中之溶液。在40℃下攪拌混合物1 h。接下來，逐滴添加EtOH (4.5 mL)、NaOH (15.6 mL，5 M，水溶液)及H_2O_2 (7.83 mL，10 M，水溶液)，且將混合物冷卻至0℃。在50℃下攪拌混合物1 h。將Na_2SO_3 (100 mL，10%，水溶液)添加至冷卻後之混合物。用EtOAc (100 mL)萃取混合物。有機層經分離，藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 10:1至7:1)純化，得到呈固體之ST-200-CF3_2A (1.2 g，純度79%，產率30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.32 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 2.8, 10.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.32-1.92 (m, 4H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.70-1.29 (m, 8H), 1.29-0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H)。

ST-200-CF3_3A之合成

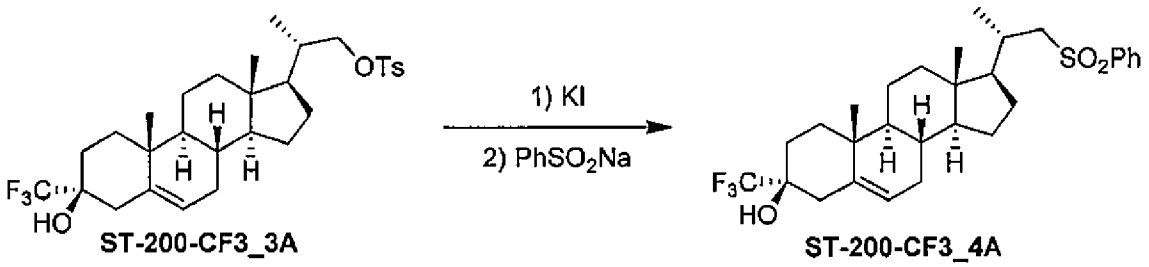


將TsCl (1.14 g，5.98 mmol)添加至ST-200-CF3_2A (1.2 g，2.99 mmol)於DCM (5 mL)及吡啶(3.5 mL)中之溶液中。在15℃下攪拌混合物2小時。向混合物添加PE (10 mL)。將混合物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且藉由矽膠管柱(PE:DCM:EtOAc = 5:1:0.3至5:1:0.4)純化，得到呈固體之ST-200-CF3_3A (1.05 g，

64%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.40-5.33 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 5H), 1.82-1.35 (m, 9H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H)。

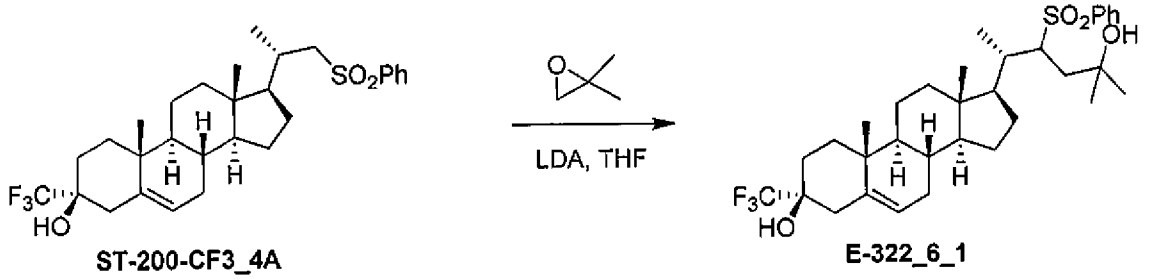
ST-200-CF3_4A之合成



向**ST-200-CF3_3A** (1.05 g，1.89 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加 KI (1.25 g，7.56 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。向該混合物添加 $PhSO_2Na$ (0.93 g，5.67 mmol)。在50℃下攪拌混合物2小時。將水(10 mL)及DCM (30 mL)添加至混合物中。有機層經分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且自PE/DCM (10 mL, 5:1)濕磨，得到呈固體之**ST-200-CF3_4A** (600 mg，61%)。

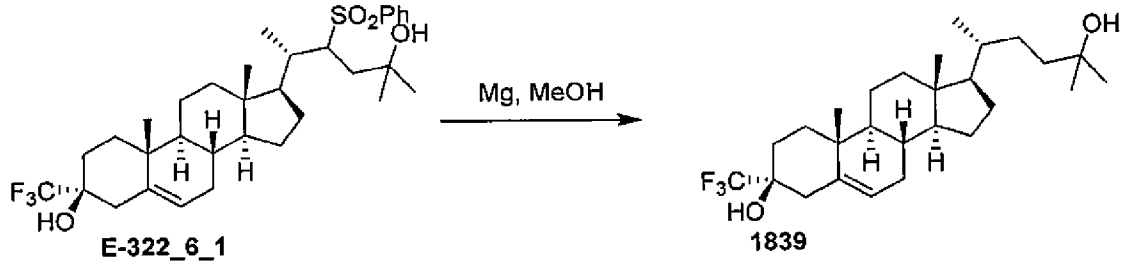
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.87 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.39-5.31 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.20-1.88 (m, 5H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.60-1.33 (m, 5H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H)。

E-322_6_1之合成



在-70℃下於N_2下向THF (2 mL)添加二異丙胺(3.76 mmol，380 mg)，隨後添加n-BuLi (3.42 mmol，1.36 mL，2.5M於己烷中，3.0當量)。使反應物升溫至15℃且接著再冷卻至-70℃。逐滴添加**ST-200-CF3_4A** (1.14 mmol，600 mg)於THF (5 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min之後，經5 min添加2,2-二甲基環氧乙烷(2.28 mmol，218 mg，2.0當量)於THF (1 mL)中之溶液(略發熱，保持內部T< -70℃)。在15℃下攪拌反應物12小時。用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅反應物，且用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈發泡體之**ST-200-CF3_5A** (600 mg，粗產物)。

1839之合成



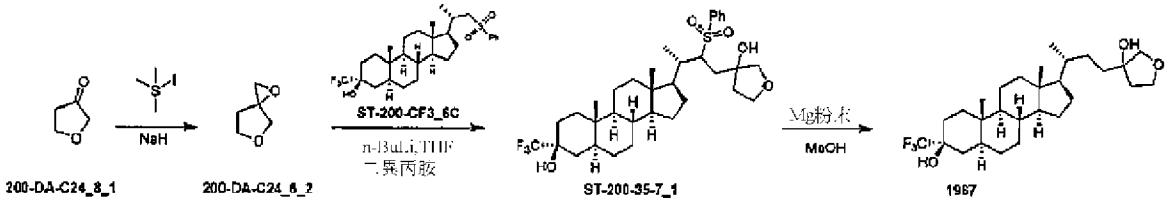
在55℃下向**E-322_6_1** (600 mg，1 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加Mg粉末(960 mg，40 mmol)。在N_2下在60℃下攪拌反應混合物2小時。用HCl (100 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由combi-flash (0-10% EtOAc/PE)純化，得到170 mg不純產物，該不純產物再次藉由*prep*-HPLC (管柱：DuraShell 150×25mm×5um)，梯度：75-100% B (A= 0.05% HCl/H_2O，B= MeCN)，流速：30 mL/min)純化，得到呈固體之**E-322_6** (66 mg，14%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.37-5.36 (m, 1H), 2.48 (s, 2H),

2.10-1.92 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 7H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 10H), 1.06 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

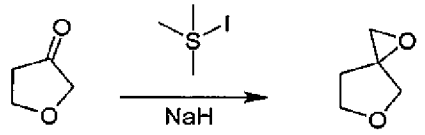
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.277 min，30-90 AB，純度100%，$C_{27}H_{42}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值439，實驗值439。

實例19：1967之合成



ST-200-CF3_6C或**B7**之合成可見於實例5中。

200-DA-C24_8_2之合成



在0℃下於N_2下向三甲基氧化銃碘(92.2 g，452 mmol)於THF (300 mL)中之混合物逐份添加氫化鈉(18.0 g，60%於礦物油中，452 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。在0℃下逐滴添加含二氫呋喃-3(2H)-酮(30 g，348 mmol)之DMSO (300 mL)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。將混合物逐份倒入冰水(500 mL)中，用DCM (2×500 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在30℃下濃縮，得到呈油狀物之**200-DA-C24_8_2** (32 g，粗產物)。來自殘餘物之3 g藉由管柱(Al_2O_3，PE)純化，得到呈油狀物之**200-DA-C24_8_2** (0.6 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09-3.90 (m, 4H), 3.03 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 1.93

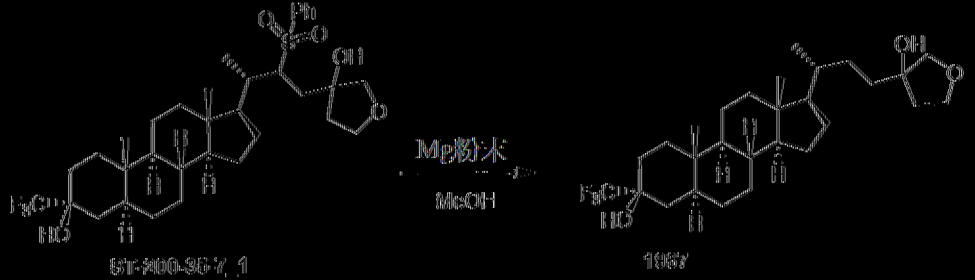
(m, 1H)。

ST-200-35-7_1之合成



在-65℃下於N2下向n-BuLi (1.13 mL，2.5 M於己烷中，2.84 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_6C (500 mg，0.9493 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。在-65℃下添加二異丙胺(286 mg，2.84 mmol)。接下來，在-65℃下逐滴添加200-DA-C24_8_2 (95.0 mg，0.9493 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時，藉由NH4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之ST-200-35-7_1 (900 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-35-7之合成



向粗產物ST-200-35-7_1 (900 mg)於MeOH (10 mL)中之溶液添加Mg(686 mg，28.6 mmol)。接下來，在N2下在60℃下攪拌反應混合物2 h。將HCl水溶液(10 mL，4 M)添加至反應混合物，隨後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且

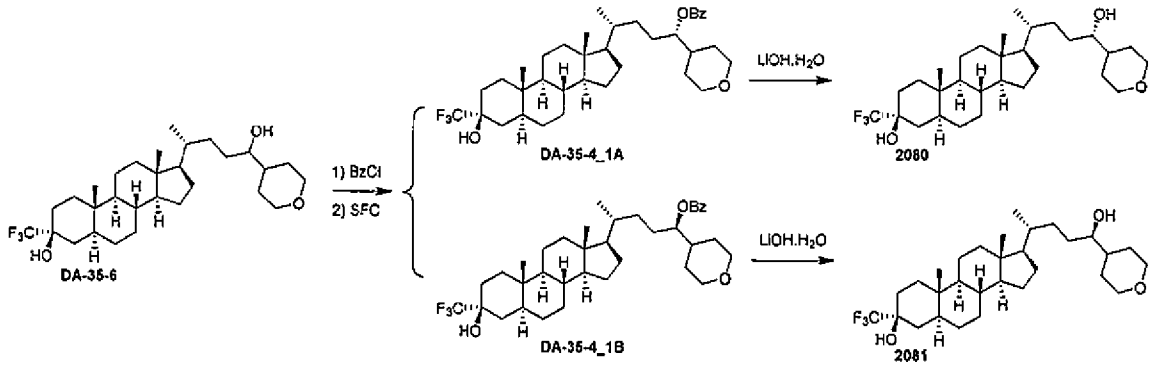
真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 30/1至10/1)純化，得到呈固體之不純**ST-200-35-7** (460 mg)。

不純**ST-200-35-7** (460 mg)藉由自MeCN (2 mL)再結晶純化，得到呈固體之**ST-200-35-7** (175 mg)。真空濃縮母液，得到呈固體之**ST-200-35-7** (220 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 7H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.148 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{48}F_3NO_3Na[M+MeCN+Na]^+$之MS ESI計算值550，實驗值550。

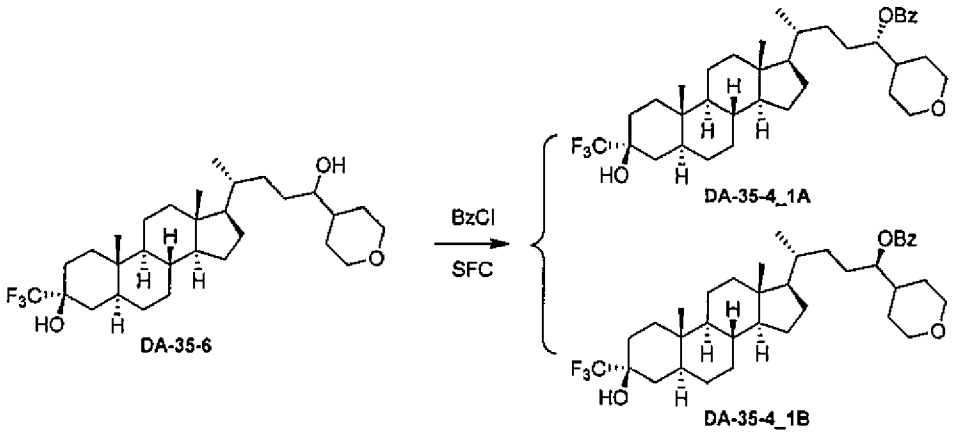
實例20：2080及2081之合成



立體化學由X射線資料確認。

中間物**DA-35-6**之實驗可見於實例14中。

DA-35-4_1A及DA-35-4_1B之合成



向**DA-35-6** (130 mg，0.252 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加吡啶(498 mg，6.30 mmol)及BzCl (531 mg，3.78 mmol)。在25℃下攪拌混合物6 h且藉由添加H_2O (5 mL)來淬滅。將混合物用HCl (10 mL，1 M，水溶液)、$NaHCO_3$ (10 mL，飽和水溶液)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE: EtOAc =20:1至10:1)純化，得到**DA-35-4_1** (170 mg，不純)。不純**DA-35-4_1** (170 mg)藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3um)；條件：基礎IPA；梯度：5-40% B；流速：4 mL/min)，得到**DA-35-4_1A** (56 mg，36%，Rt = 4.889 min，100%de)及**DA-35-4_1B** (80 mg，51%，Rt = 5.283 min，100%de)。

DA-35-4_1A：

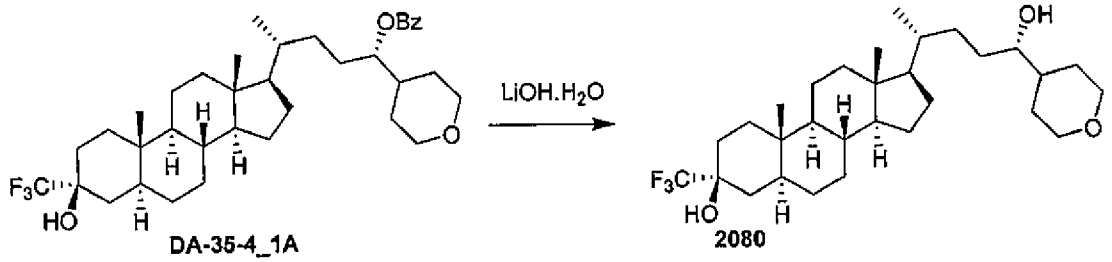
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.84-1.58 (m, 8H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.72-0.57 (m, 4H)。

DA-35-4_1B：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.03-3.93 (m,

2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.10-1.59 (m, 12H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.93-0.81 (m, 7H), 0.72-0.60 (m, 4H)。

2080之合成

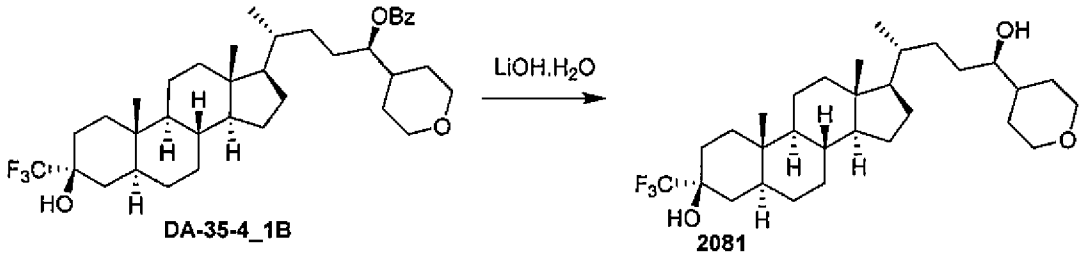


向**DA-35-4_1A** (56 mg，0.090 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (284 mg，6.78 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在50℃下攪拌混合物20 h。將混合物真空濃縮且用H_2O (5 mL)處理。用EtOAc (3 × 5 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。在25℃下自MeCN (2 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之**DA-35-4** (12 mg，26%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 17H), 1.24-0.90 (m, 16H), 0.89-0.75 (m, 3H), 0.65-0.60 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.205 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{48}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^-$之MS ESI計算值497，實驗值497。

2081之合成



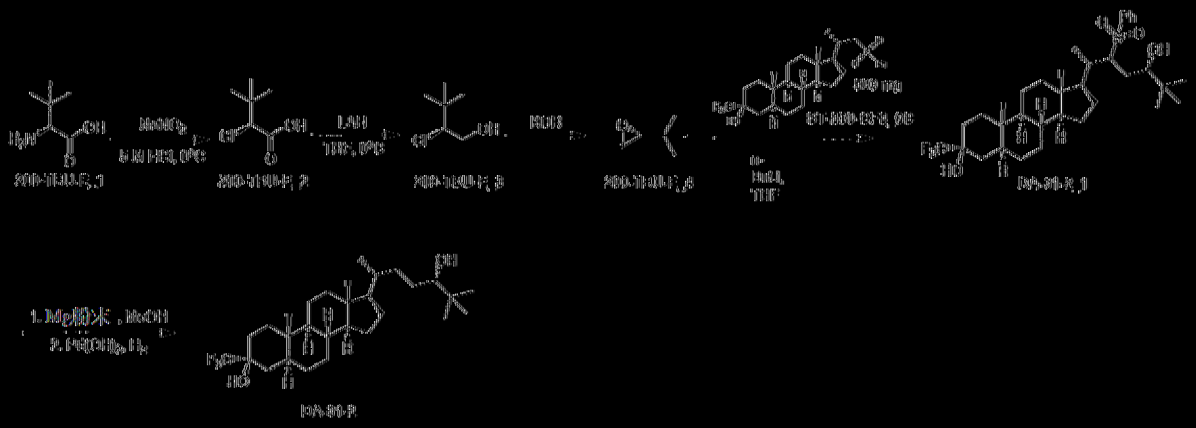
向**DA-35-4_1B** (80 mg，0.129 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (405 mg，9.67 mmol)於水(1 mL)中之懸浮

液。在50℃下攪拌混合物20 h。將混合物真空濃縮且用H_2O (5 mL)處理。用EtOAc (3 × 5 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。在25℃下用MeCN (2 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之DA-35-5 (32 mg，48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.89-1.60 (m, 8H), 1.59-1.35 (m, 10H), 1.34-0.95 (m, 11H), 0.94-0.75 (m, 7H), 0.65-0.60 (m, 4H)。

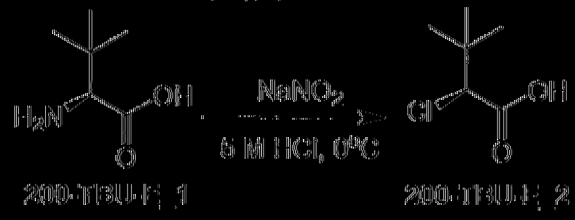
在2.0 min分析中，LCMS Rt = 1.205 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{48}F_3O_2$ [M+H-H_2O]$^+$之MS ESI計算值497，實驗值497。

實例21：2184之合成



ST-200-CF3_6C或B7之合成可見於實例5中。

200-TBU-E_2之合成

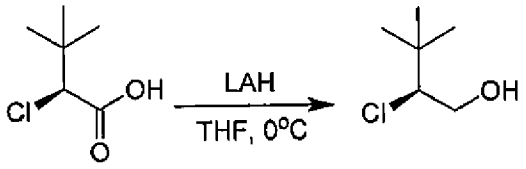


將200-TBU-E_1 (131 g，998 mmol)溶解於1690 mL之5 N氫氯酸中。將混合物冷卻至0℃且逐滴添加亞硝酸鈉(109 g，1.59 mol)於400 mL水中之預冷卻溶液，隨後保持反應混合物在5℃以下。在5小時後，在25

℃下攪拌混合物12小時。分小份仔細添加碳酸鈉固體(100 g)。用異丙醚(500 mL×2)萃取反應混合物。將合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由蒸餾分離，獲得呈固體之**200-TBU-E_2** (48 g，32%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.12 (s, 1H), 1.13 (s, 9H)。

200-TBU-E_2之合成

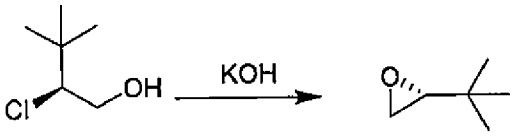


200-TBU-E_2 **200-TBU-E_3**

在0℃下向**200-TBU-E_2** (48 g，318 mmol)於THF (500 mL)中之溶液添加$LiAlH_4$ (14.4 g，381 mmol)。使混合物升溫至25℃且在25℃下攪拌30 min。添加水/THF (100 mL，1/1)且用HCl (1 mol/L)將pH調節至2~3。將混合物用EA (2 × 500 mL)萃取，用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**200-TBU-E_3** (36 g，粗產物)。此產物用於下一步驟中而無需進一步純化。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.92-3.86 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。

200-TBU-E_4之合成



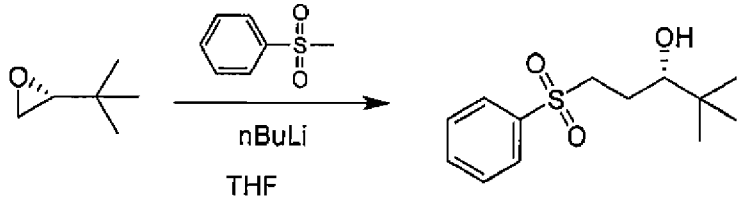
200-TBU-E_3 **200-TBU-E_4**

在0℃下向氫氧化鉀(13.1 g，234 mmol)於水(13 ml)中之溶液添加**200-TBU-E**_3 (16 g，117 mmol)。在20℃下用水置換冰浴。隨著環化反應繼續進行，形成氯化鉀之沈澱。在10 min之後，浴溫緩慢升高至50℃。

該產物藉由蒸餾分離，獲得呈油狀物之**200-TBU-E_4** (6 g，51.2%)。在經UV基團保護後ee為100%。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.73-2.71 (m, 1H), 2.64-2.63 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

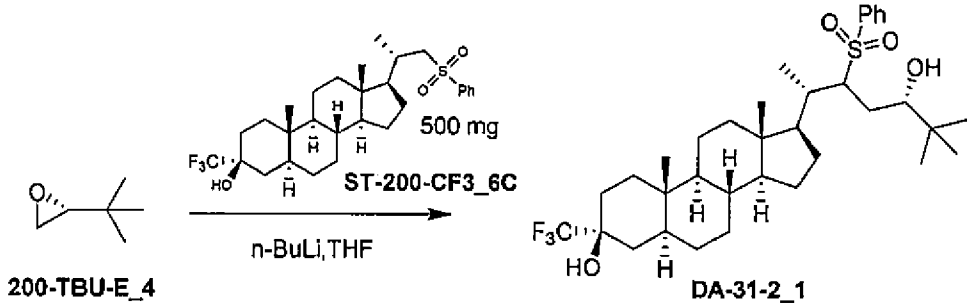
用於對掌性環氧化物之ee檢查的方法



200-TBU-E_4 **200-TBU-E_4A**

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (2.5 M，1.99 mmol，0.8 mL)逐滴添加至(甲磺醯基)苯(342 mg，2.19 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中。在於-70℃下攪拌30 min 之後，添加200-TBU-E_4 (100 mg，0.998 mmol)之溶液。接著，在25℃下攪拌反應物12小時。將混合物倒入水(100 mL)中且用EA (2×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EA = 5/1)純化，得到呈油狀物之200-TBU-E_4A (80 mg，31.3%)。藉由對掌性HPLC將產物之ee%測定為100%。

ST-200-35-7之合成



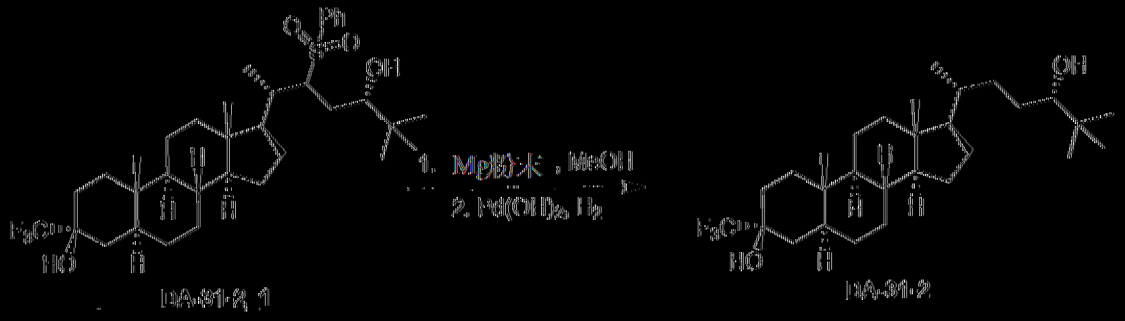
200-TBU-E_4 **DA-31-2_1**

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.416 mL，2.5 M，1.03 mmol)添加至二異丙胺(110 mg，1.09 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌

所得混合物30 min。將混合物再冷卻至-70℃。在-70℃下向混合物添加含ST-200-CF3_6C (250 mg，0.474 mmol)之THF (2 mL)。在-70℃下攪拌反應混合物1小時。在-70℃下添加含(R)-2-(第三丁基)環氧乙烷(56.8 mg，0.568 mmol)之THF (1 mL)。使反應混合物緩慢升溫至15℃且在15℃下攪拌16小時。在0℃下用NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。將合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之粗產物DA-31-2_1 (300 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 6H), 1.55-1.20 (m, 11H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.93 (s, 9H), 0.90-0.80 (m, 5H), 0.70-0.50 (m, 3H), 0.45 (s, 3H)。

ST-200-35-7之合成



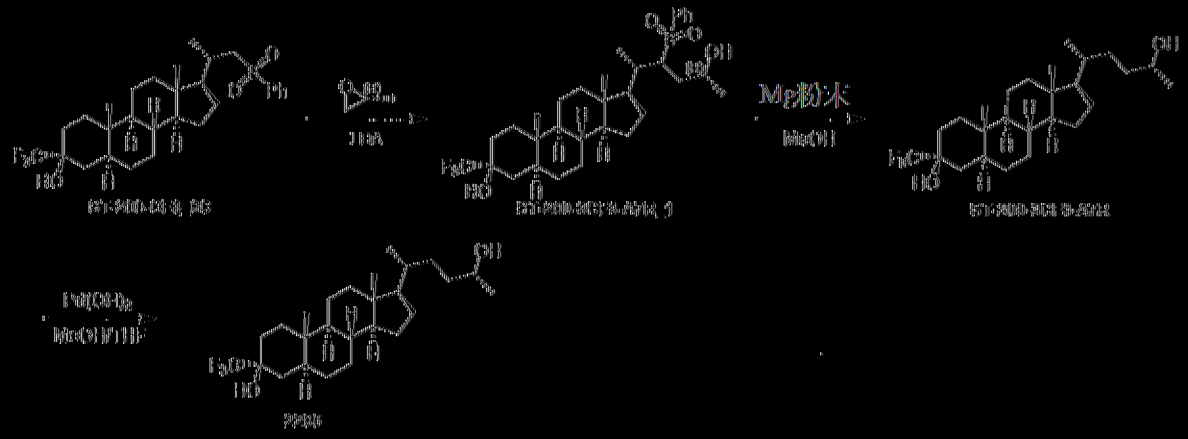
向DA-31-2_1 (300 mg，0.478 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液添加Mg (229 mg，9.55 mmol)。接下來，在N_2下在60℃下攪拌反應物2 h。將HCl水溶液(10 mL，4 M)添加至反應混合物，隨後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 30/1至10/1)純化，得到呈固體之不純DA-31-2 (100 mg，不純)。將無水$Pd(OH)_2$/C (50

mg)添加[含DA-31-2 (100 mg，不純，0.205 mol)於MeOH/THF = 1/1 (4 mL)中之溶液。接下來，於50℃下，在H_2及50 Psi之下攪拌反應混合物16 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用THF (3×5 mL)洗滌。將合併之有機物真空濃縮，得到呈固體之粗產物DA-31-2 (85 mg)，其藉由[MeCN (2 mL)]再結晶純化，得到呈固體之 DA-31-2 (60 mg，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.20-3.05 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.40-1.10 (m, 14H), 1.10-1.00 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

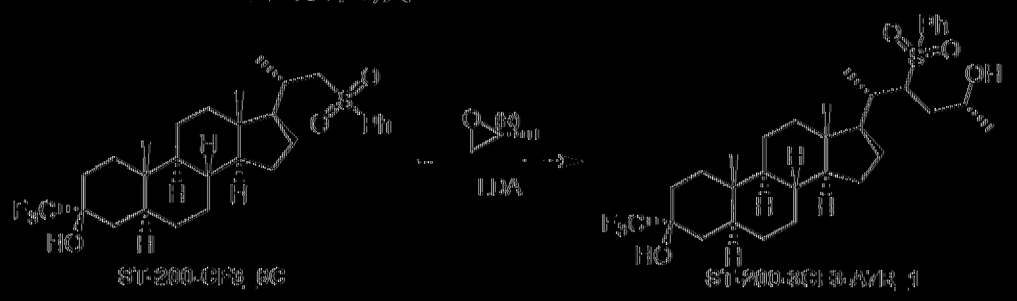
在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.356 min，30-90 AB，純度99%，$C_{29}H_{48}F_3O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值469，實驗值469。

實例22：2285之合成



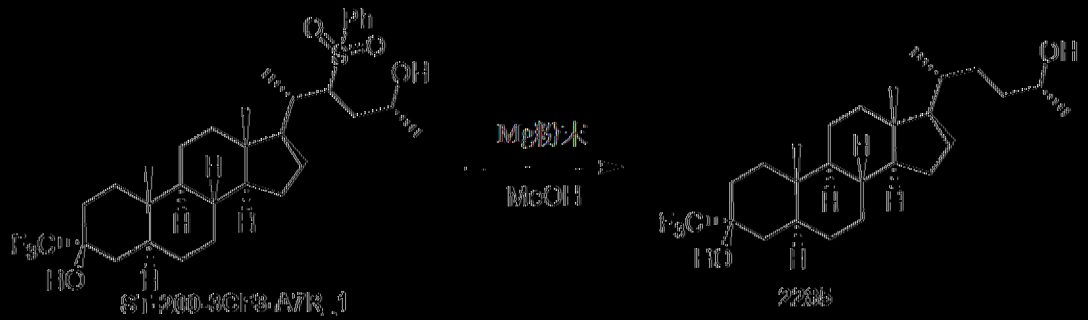
ST-200-CF3_6C或B7之合成可見於實例5中。

ST-200-3CF3-A7R_1之合成



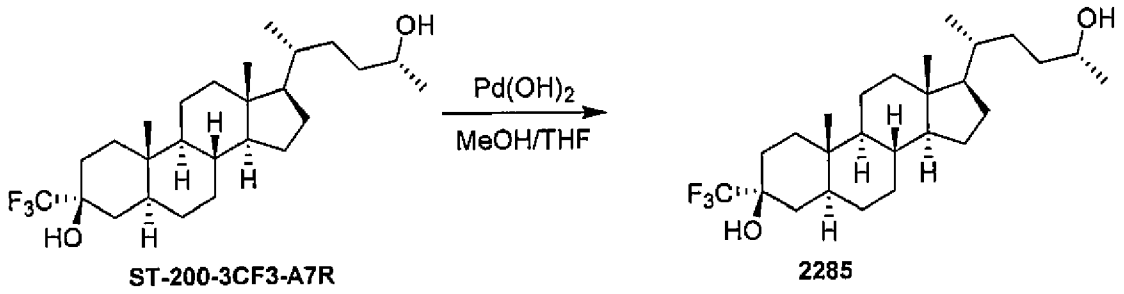
在-78℃下於N_2下向n-BuLi (568 μL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_6C (250 mg，0.475 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。在-78℃下逐滴添加2-(甲基)環氧乙烷(41.3 mg，0.712 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-A7R_1 (340 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-3CF3-A7R之合成



在60℃下於在N_2下向ST-200-3CF3-A7R_1 (340 mg，0.581 mmol)於無水甲醇(30 mL)中之溶液添加Mg粉末(556 mg，23.2 mmol)。藉由2 M HCl (50 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2×50 mL)萃取之後，將有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔純化，用PE/EtOAc 20/1至5/1溶離，得到呈固體之2285 (80 mg，不純，含有部分22,23烯烴)，其用於下一步驟而無需進一步純化。

ST-200-3CF3-A7R之合成



ST-200-3CF3-A7R　　2285

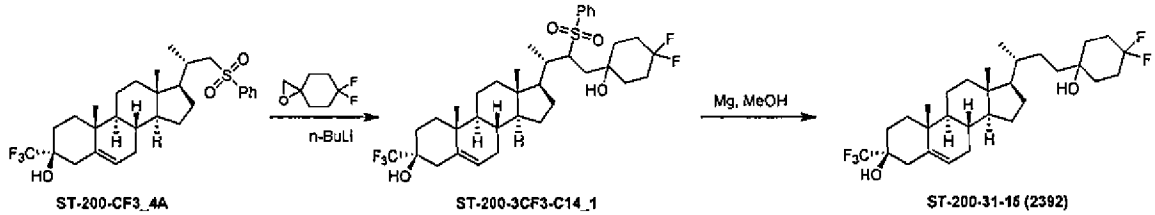
在Ar下向**2285** (80 mg，0.180 mmol)於MeOH/THF (10 mL/10 mL)中之溶液添加$Pd(OH)_2$ (20%，126 mg，0.180 mmol)。在用N_2及H_2脫氣三次之後，在50℃下於H_2氛圍(50 psi)之下攪拌反應混合物16 h。產生所需產物，藉由抽吸移除催化劑，且濃縮濾液得到呈固體之**2285** (50 mg，不純)，其在25℃下用MeCN (3 mL)濕磨，得到呈固體之**ST-200-3CF3-A7R** (36 mg，45%)。

2285

^{1}H NMR (400MHz ,CDCl3) δ 3.74-3.72 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.52-1.22 (m, 13H), 1.21-0.96 (m, 10H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 4H)

在2 min層析中，**LCMS** Rt= 1.199 min，30-90 AB，純度100%，$C_{26}H_{42}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值427，實驗值427。

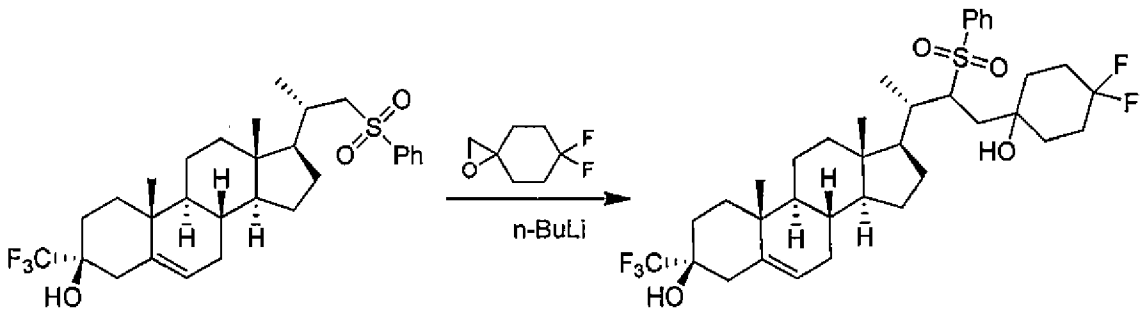
實例23：2392之合成



ST-200-CF3_4A　　ST-200-3CF3-C14_1　　ST-200-31-15 (2392)

中間物**ST-200-CF3_4A或A7**之實驗可見於實例3中。

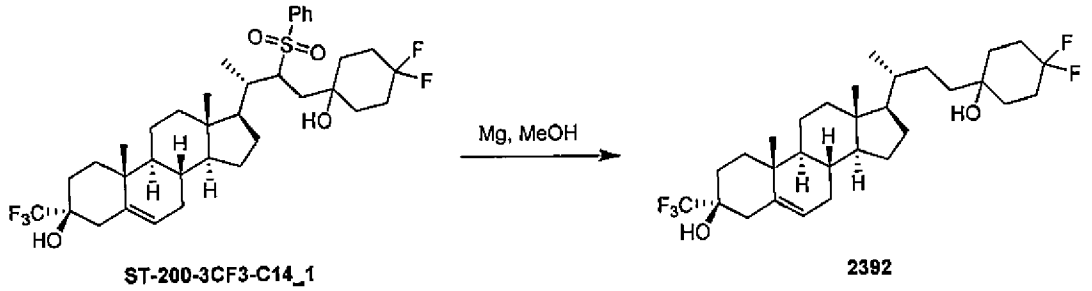
ST-200-3CF3-C14_1之合成



ST-200-CF3_4A　　ST-200-3CF3-C14_1

向THF (0.5 mL)添加BuLi (0.476 mL，2.5 M於己烷中，1.19 mmol)。在-70℃下添加**ST-200-CF3_4A** (250 mg，0.476 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下添加6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛烷(210 mg，1.42 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。將NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液) 添加至混合物，隨後用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之**ST-200-3CF3-C14_1** (300 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-31-15之合成



ST-200-3CF3-C14_1　　2392

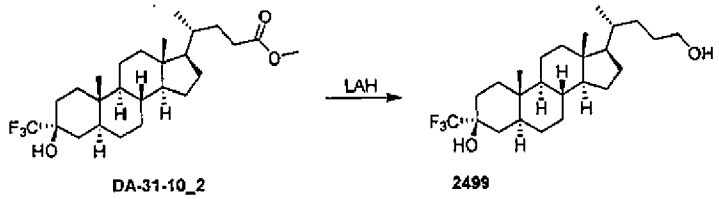
在55℃下加熱**ST-200-31-15_1** (300 mg，0.445 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液。在55℃下一次性添加Mg粉末(427 mg，17.8 mmol)。在65℃下使混合物回流1 h。用HCl (50 mL，1N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，隨後用DCM (2×30 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到不純產物(110 mg)，其再次藉由SFC (管柱：AD(250mm×30mm，5um)，梯度：35-35%

B (A= 0.1%NH_3/H_2O，B= MeOH)，流速：60 mL/min)純化，得到呈固體之**ST-200-31-15** (72 mg，30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.35 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.20-1.81 (m, 9H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.56-1.36 (m, 7H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.04-0.92 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。

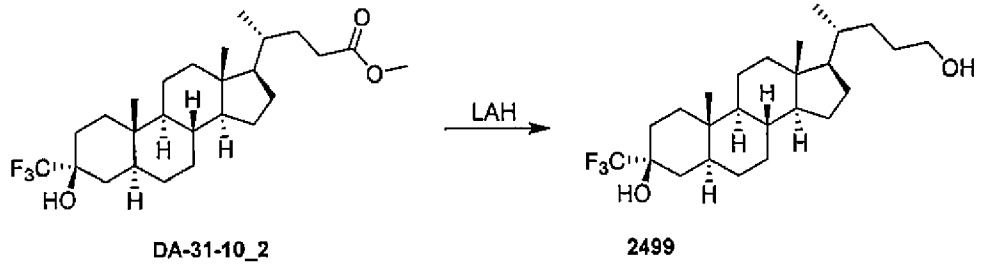
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.248 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{44}F_5O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值515，實驗值515。

實例24：2499之合成



DA-31-10_2之合成可見於實例11中。

DA-31-10_3之合成

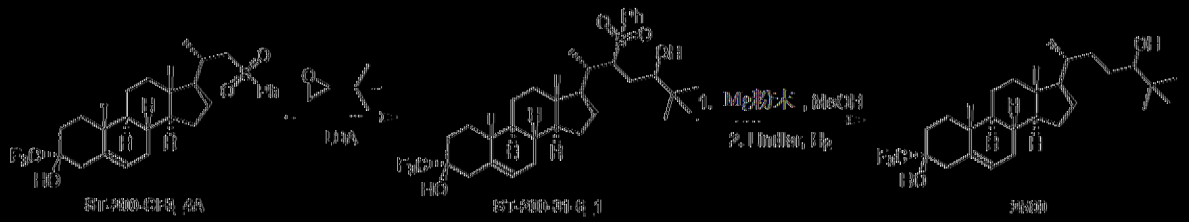


在0℃下於N_2下向$LiAlH_4$ (1.03 g，27.4 mmol)於THF (80 mL)中之懸浮液中逐滴添加**DA-31-10_2** (6.3 g，13.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在25℃下攪拌反應物2 h。用水/THF (1/10，40 mL)淬滅反應物。在0℃下向混合物添加2 M HCl (100 mL)並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**DA-31-10_3** (5 g，粗產物)。在25℃下用CH_3CN (5 mL)將100 mg不純**DA-31-10_3**濕磨3小時，得到呈固體之**DA-31-10_3** (52 mg，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.50 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.15-0.80 (m, 12H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

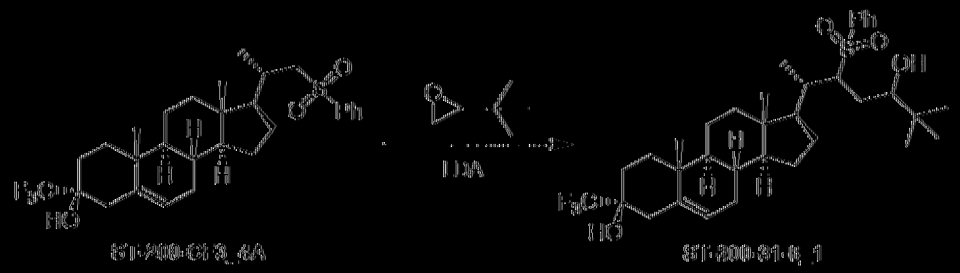
在2 min解析中，LCMS Rt = 1.179 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{25}H_{40}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值413，實驗值413。

實例25：2500之合成



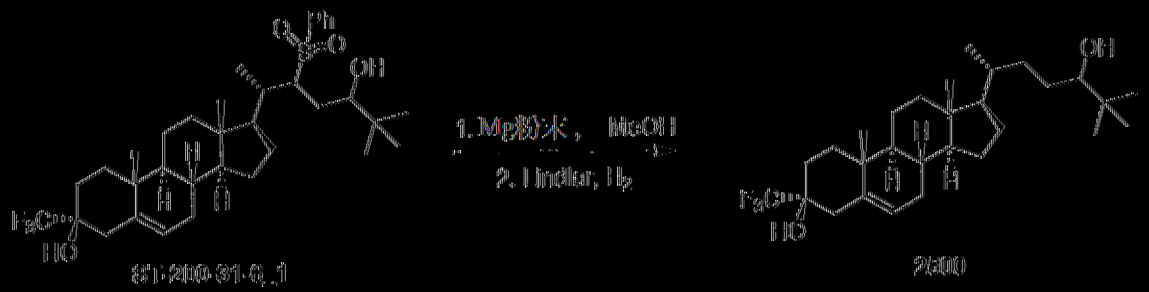
中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

200-FC24-2_1之合成



在-78℃下於N_2下將n-BuLi (568 μL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)添加至二異內胺(143 mg，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中。逐滴添加ST-200-CF3_4A (250 mg，0.476 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。在-78℃下逐滴添加2-(第三丁基)環氧乙烷(71.5 mg，0.715 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之ST-200-31-6_1 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

2500之合成



ST-200-31-6_1　　2500

在60℃下加熱ST-200-31-6_1 (350 mg，0.6081 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液。在60℃下分四份添加Mg粉末(584 mg，24.3 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。用HCl (50 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到112 mg呈固體之不純產物，其在25℃下用MeCN (3 mL)濕磨，得到70 Mg固體。將70 mg產物溶解於THF (8 mL)中且在N_2下用Lindlar (100 mg)處理。將混合物真空脫氣且用H_2 (15 psi)淨化數次。在25℃下於H_2 (15 psi)下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且真空濃縮濾液。殘餘物藉由閃蒸塔(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之純2500 (20 mg)。

^{1}H NMR (CDCl3,400MHz) δ 5.40-5.30 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.50-2.45 (s, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.96-1.33 (m, 13H), 1.33-1.20 (m, 7H), 1.20-0.80 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min內析中，LCMS Rt：1.404 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{46}F_3O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值467，實驗值467。

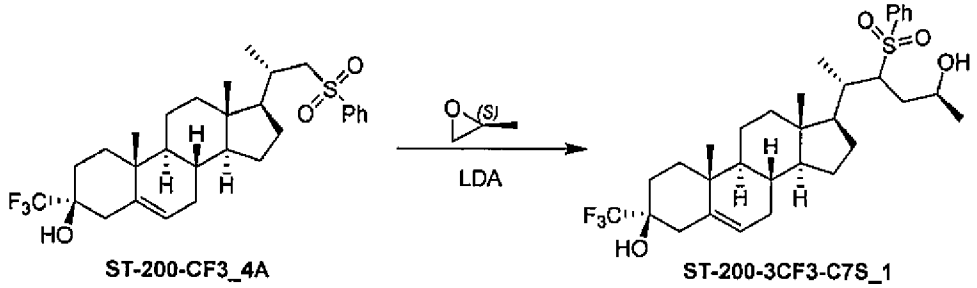
實例26：2602之合成。



ST-200-31-6_4A　　ST-200-31-6_CON_1　　2600

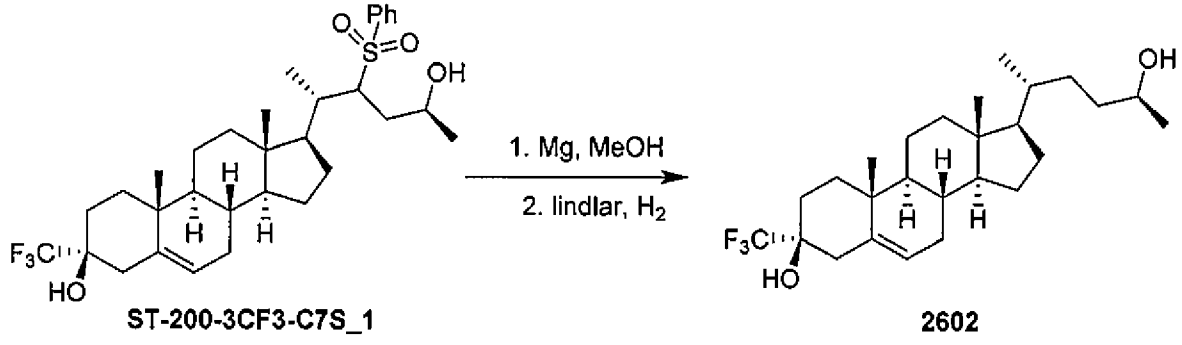
中間物**ST-200-CF3_4A或A7**之實驗可見於實例3中。

ST-200-3CF3_C7S_1之合成



在-65℃下於N_2下向n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加**ST-200-CF3_4A** (250 mg，0.476 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。向混合物添加二異丙胺(143 mg，1.42mmol)並在-65℃下攪拌30分鐘。在-65℃下逐滴添加(S)-2-甲基環氧乙烷(33.1 mg，0.571 mmol)之溶液。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之**ST-200-3CF3-C7S_1** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

2602之合成



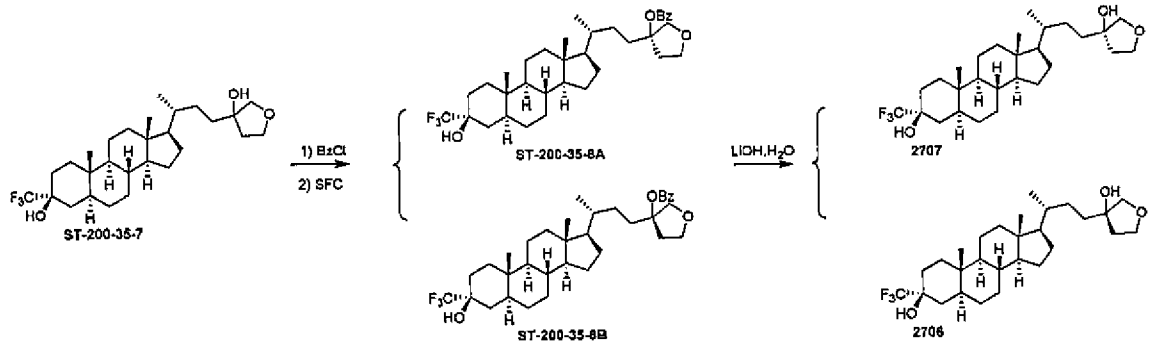
在N_2下將Mg粉末(415 mg，17.1 mmol)添加至**ST-200-3CF3-C7S_1** (250 mg，0.428 mmol)及氯化鎳(II) (13.8 mg，0.107 mmol)於無水甲醇

(20 mL)中之溶液中，且在50℃下攪拌混合物以起始連續氫氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。接下來，藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2 × 150 mL)萃取之後，將合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到固體，該固體藉由矽膠層析(PE:EtOAc=4:1)純化，得到100 mg固體(殘餘物含有13% 22,23鏈烯烴)。將不純殘餘物溶解於THF (20 mL)中且在N_2下添加Lindlar (15.9 mg，0.225 mmol)。將混合物真空脫氣且用H_2淨化數次。在25℃下於H_2下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且真空濃縮濾液。殘餘物藉由SFC (管柱：C2 250mm×30mm, 10um)，梯度：35-35% B (A= 0.1%NH3/H2O，B= EtOH)，流速：50 mL/min)純化，得到呈固體之**2602** (16 mg，54 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-35 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 7H), 1.69-1.50 (m, 6H), 1.49-1.20 (m, 10H), 1.19-0.90 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.202 min，30-90 AB，純度100%，$C_{26}H_{40}F_3O$ $[M+H-H_2O]^-$之MS ESI計算值425，實驗值425。

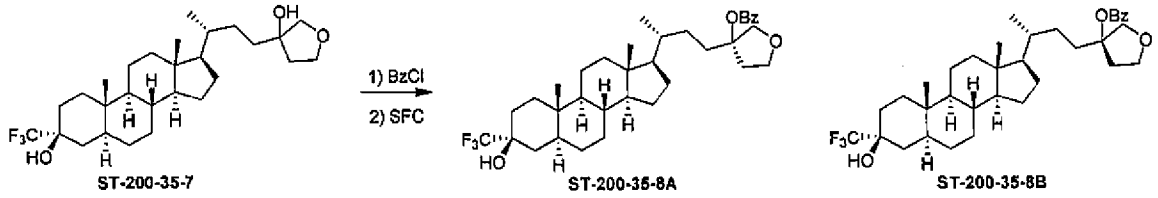
實例27：2706及2707之合成



中間物**ST-200-CF3_4A**之實驗可見於實例3中。ST-200-35-7可見於

實例19中。2707之立體化學藉由X射線確認。

ST-200-35-8A/8B之合成



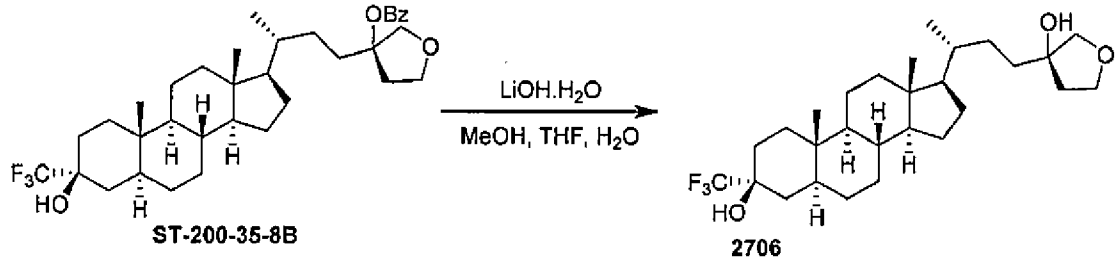
在0℃下向**ST-200-35-7** (300 mg，0.616 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加BzCl (258 mg，1.84 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h。在0℃下向混合物添加水(10 mL)且用DCM (3 × 10 mL)萃取。將有機層用1M HCl (10 mL)、飽和Na_2CO_3 (10 mL)及鹽水洗滌。將混合物經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由prep-TLC (PE/EA= 5/1)純化，得到混合物。混合物藉由SFC分離兩次(儀器：MG-II；方法：管柱：AD (250mm×30mm,5um)；條件：0.1%NH3H2O ETOH；開始B：40%；結束B：40%；流速(ml/min)：60；注入：90)，得到峰值1 (Rt = 5.134 min)作為**ST-200-35-8B** (44 mg，12%) 及峰值2(Rt = 5.766 min) **ST-200-35-8A** (38 mg，10%)，兩者均呈固體。

ST-200-35-8B：

在 10.0 min 層析中，**SFC** Rt= 5.134 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，100%de。

ST-200-35-8A：

2706之合成



將MeOH (0.2 mL)、水(0.2 mL)及$LiOH.H_2O$ (31.2 mg，0.744

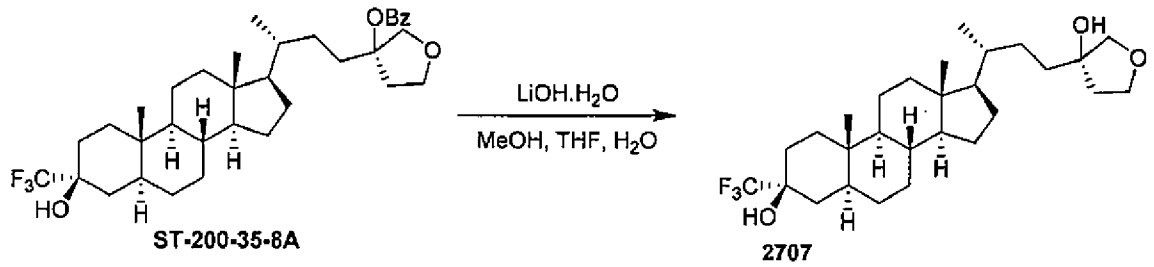
mmol)添加至**ST-200-35-8B** (44 mg，0.0744 mmol)於THF (0.4 mL)中之溶液。在50℃下攪拌混合物16 h。將EtOAc (5 mL)及水(2 mL)添加至混合物中。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且自MeCN (1 mL)濕磨，得到呈固體之**2706** (24 mg，66%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.10-1.79 (m, 7H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.55-0.99 (m, 18H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.60 (m, 4H)。

在8.0 min層析中，**HPLC** Rt = 3.97 min，50-100_AB_E，純度100%。

$C_{28}H_{44}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS** ESI計算值469.3288，實驗值469.3244。

2707之合成



將MeOH (0.2 mL)、水(0.2 mL)及$LiOH.H_2O$ (26.9 mg，0.642 mmol)添加至**ST-200-35-8A** (38 mg，0.0643 mmol)於THF (0.4 mL)中之溶液。在50℃下攪拌混合物16 h。將EtOAc (5 mL)及水(2 mL)添加至混合物中。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且自MeCN (1 mL)濕磨，得到呈固體之**2707** (21 mg，67%)。

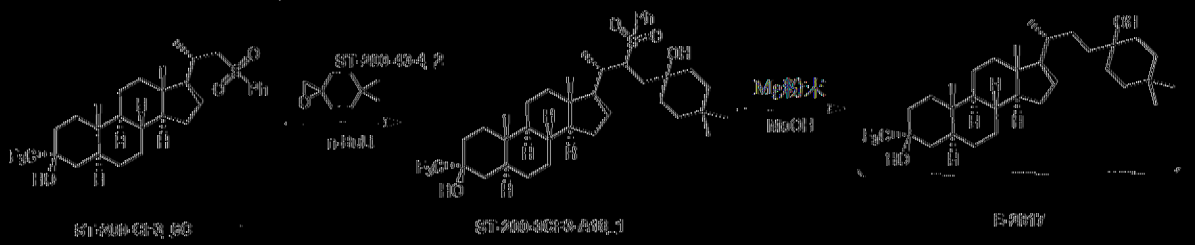
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.10-1.59

(m, 13H), 1.55-0.99 (m, 17H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.62 (m, 4H)。

在8.0 min析析中，HPLC Rt：3.93 min，50-100_AB_E，純度100%。

$C_{28}H_{41}F_3O_2$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值469.3288，實驗值469.3244。

實例28：E-2817之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

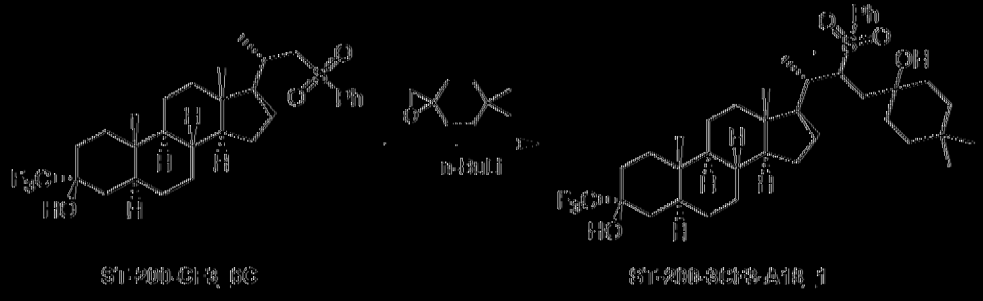
ST-200-43-4_2之合成。



在15℃下於N_2下向t-BuOK (3.53 g，31.6 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液添加Mc_3SI (4.18 g，20.5 mmol)。在15℃下攪拌懸浮液30 min。在15℃下向混合物逐滴添加200-DA-E31_1A (2 g，15.8 mmol)於10 ml THF中之溶液。在15℃下攪拌混合物16小時。用飽和NH_4Cl (100 mL)淬滅混合物，且用EtOAc (3×150 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈液體之200-DA-E31_1 (1.8 g，81%)。

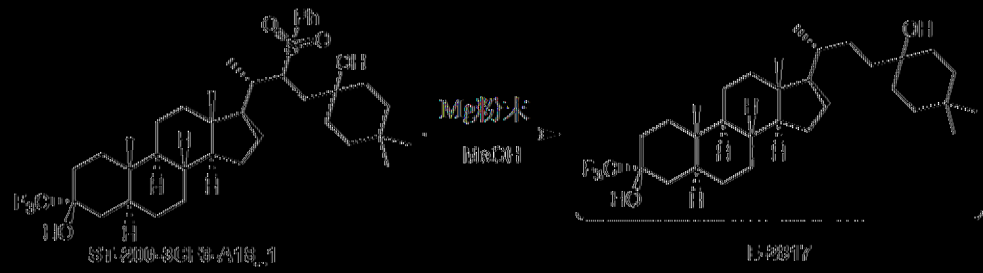
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.58 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

ST-200-3CF3-A18_1之合成



首先，將n-BuLi (0.5 mL，2.5 M於己烷中，1.25 mmol)添加至THF (0.5 mL)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (250 mg，0.4746 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下添加ST-200-43-4_2 (133 mg，0.9492 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。藉由添加NH4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅反應混合物且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機相分離，經Na2SO4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-A18_1 (390 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

E-2817-01-A之合成



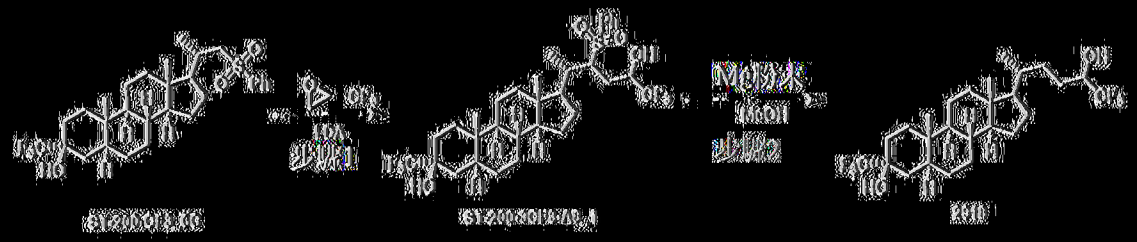
在60℃下加熱ST-200-3CF3-A18_1 (390 mg，0.5847 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液。在60℃下分四份添加Mg粉末(500 mg，20.8 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。用HCl (50 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×50 mL)萃取。將合併之有機相經Na2SO4乾燥、過濾，濃縮，且藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到135 mg固體。不純產物藉由閃蒸塔(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之E-

281’ (101 mg，75%)。

^{1}H NMR (CDCl3, 400MHz) δ 2.08-2.03 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.45-1.27 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 9H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.93-0.84 (m, 9H), 0.75-0.64 (s, 4H)。

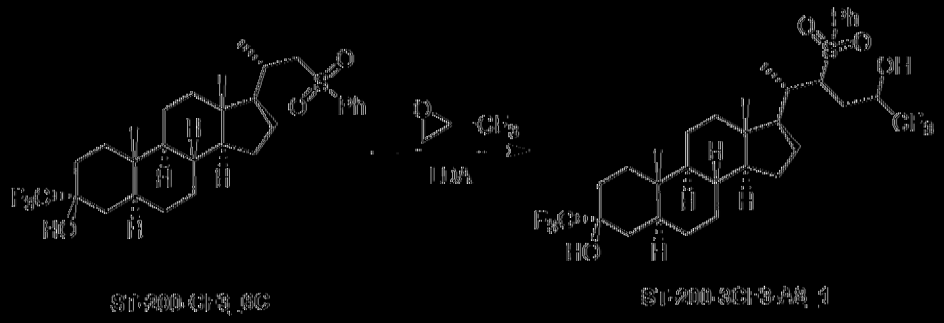
在2 min分析中，LCMS Rt = 1.463 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{52}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值509，實驗值509。

實例29：2918之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

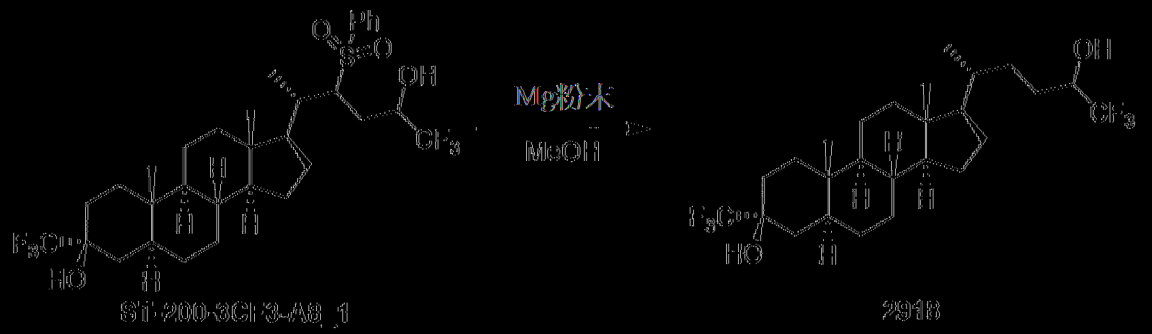
ST-200-3CF3-A8_1之合成



在-78℃下於N_2下向n-BuLi (568 μL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_6C (250 mg，0.475 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-78℃下攪拌混合物30 min。在-78℃下逐滴添加2-(三氟甲基)環氧乙烷(79.7 mg，0.712 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯

(3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-A8_1 (340 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

2918之合成

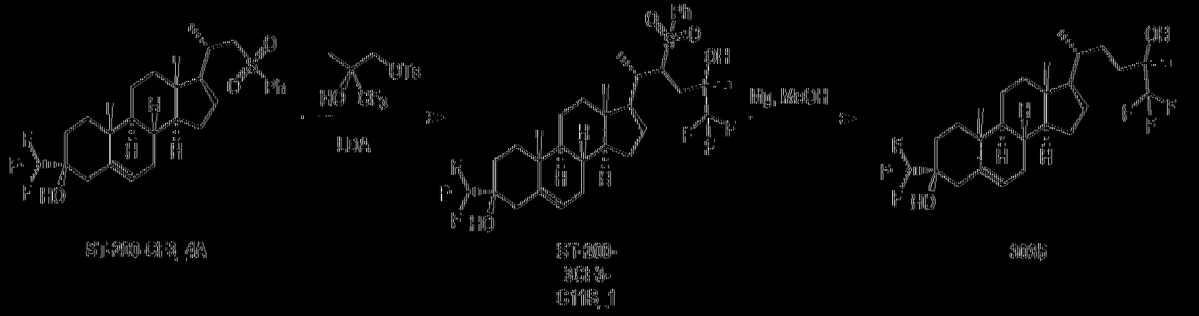


在60℃下加熱ST-200-3CF3-A8_1 (340 mg，0.5322 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液。在60℃下分四份添加Mg粉末(508 mg，21.2 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。用HCl (50 mL，1 N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到63 mg固體，其自DCM及己烷濕磨，得到ST-200-3CF3-A8 (5 mg，2%)。

^{1}H NMR (CDCl3,400MHz) δ 3.90-3.80 (m, 1H), 2.20-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.25-1.10 (m, 5H), 1.10-0.80 (m, 12H), 0.70-0.65 (m, 4H)。

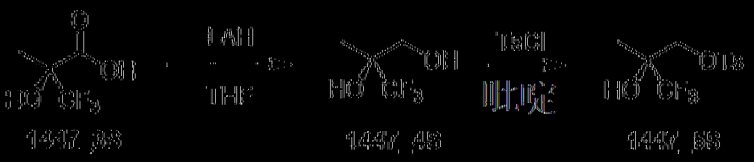
在2 min時析中，LCMS Rt：1.219 min，30-90 AB，純度100%。

實例30：3035之合成



中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

甲苯磺酸鹽之合成：



在0℃下向$LiAlH_4$ (45.3 g，1.26 mol)於THF (1 L)中之懸浮液逐滴添加144'_3S (100 g，632 mmol)於THF (500 mL)中之溶液，且內溫升高至約50℃。添加之後，在70℃下攪拌混合物16小時。將混合物用HCl (1 L，3 M水溶液)淬滅達到pH=2且用MTBE (3 × 500 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓(<40°C)下濃縮，得到呈油狀物之144'_4S (92 g，粗產物)。

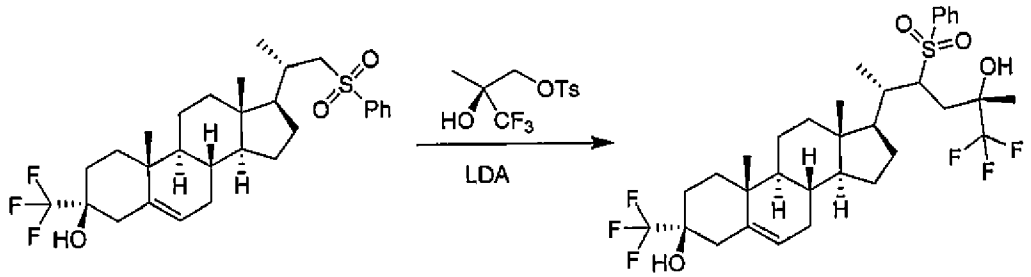
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96-3.92 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。

在0℃下在5分鐘之內向144'_4S (50 g，346 mmol)於吡啶(300 mL)中之溶液逐份添加4-甲苯-1-磺醯氯(98.9 g，519 mmol)。在20℃下攪拌反應溶液16小時。在0℃下用2N HCl (400 mL)將反應混合物淬滅至pH=1-2。使內溫保持在30℃以下且用MTBE (3 × 200 mL)萃取混合物。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之144'_5S (93 g，90%，99.42% cc)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H),

在2.0 min病析中，LCMS Rt=1.103 min，10-80 AB，純度100%，未偵測到MS。

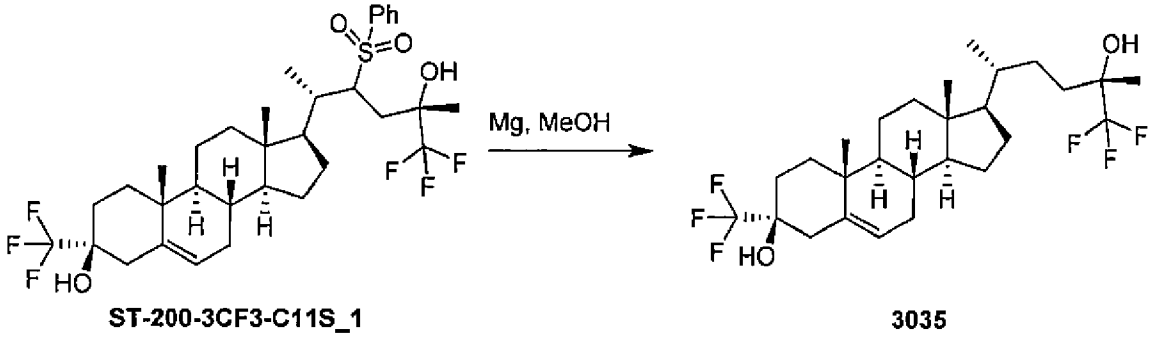
ST-200-3CF3-C11S_1之合成



ST-200-CF3_4A　　ST-200-3CF3-C11S_1

在-70℃下於N_2下向n-BuLi (0.48 mL，2.5 M於己烷中，1.19 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加**ST-200-CF3_4A** (250 mg，0.48 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在於-70℃下攪拌30分鐘之後，在-70℃下逐滴添加二異丙胺(120 mg，1.19 mmol)，接著在-70℃下逐滴添加(S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基4-甲基苯磺酸酯(212 mg，0.71 mmol)。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物24小時。藉由NH_4Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到**ST-200-3CF3-C11S_1** (480 mg，粗產物)，其直接使用。

3035之合成



ST-200-3CF3-C11S_1　　3035

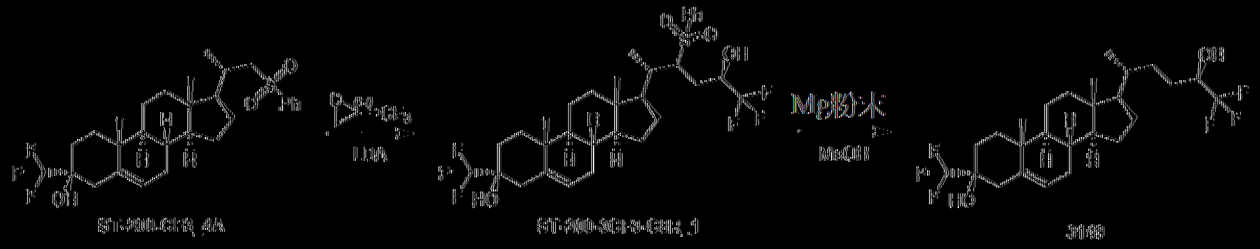
在60℃下於N_2下隨著攪拌將Mg粉末(705 mg，29.4 mmol)及$NiCl_2$ (1 mg，0.007 mmol)添加至**ST-200-3CF3-C11S_1** (480 mg，0.74 mmol)於50 mL無水MeOH中之溶液中。藉由2 M HCl (10 mL)淬滅反應混合物

直至固體溶解。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至20% EtOAc/PE)純化，得到粗產物，其藉由在85℃下自MeCN (10 mL)再結晶而進一步純化，得到呈固體之3035 (53 mg，21%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.34 (m, 1H), 2.53-2.46 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.91-1.58 (m, 7H), 1.54-1.35 (m, 7H), 1.33-1.30 (s, 3H), 1.29-1.08 (m, 5H), 1.07-1.05 (s, 3H), 1.05-0.91 (m, 5), 0.73-0.63 (s, 3)。

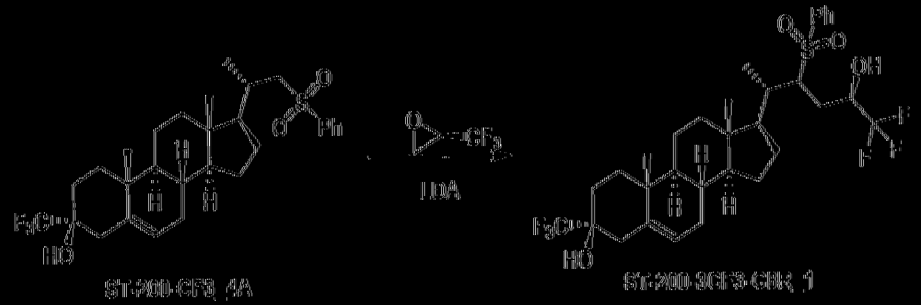
在2 min時析中，LCMS R_t = 1.213 min，30-90AB_2MIN_E，純度99%。

實例31：3149之合成



中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

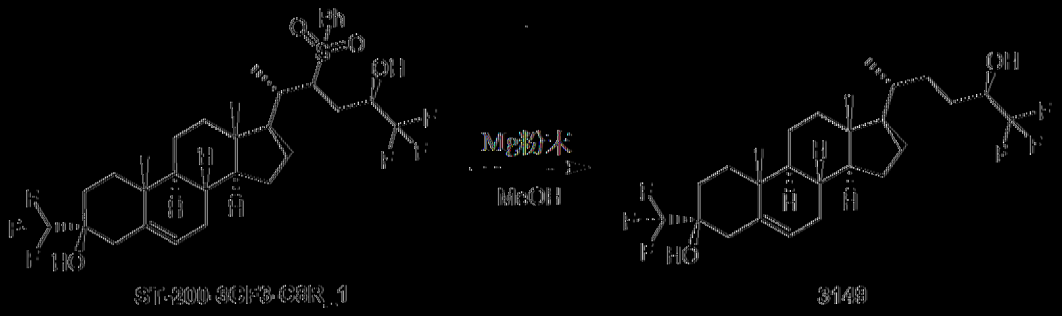
ST-200-3CF3_C8R_1之合成



在-65℃下於N_2下向n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_4A (250 mg，

0.476 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在添加二異丙胺(143 mg，1.42 mmol)及在-65℃下攪拌30分鐘之後，在-65℃下逐滴添加(R)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(63.9 mg，0.571mmol)之溶液。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物藉由NH4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-C8R_1 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

3149之合成



ST-200-3CF3-C8R_1　　3149

在50℃下於N2下向ST-200-3CF3-C8R_1 (250 mg，0.392 mmol)及氯化鎳(II) (12.7 mg，0.098 mmol)於無水甲醇(50 mL)中之溶液中添加Mg粉末(379 mg，15.6 mol)。在添加Mg的同時，攪拌混合物以起始連續氣氣產生。接下來，在60℃下攪拌反應混合物1小時。藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2 × 150 mL)萃取之後，將合併之有機層用NaHCO3飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且真空濃縮，得到固體，該固體藉由矽膠層析(PE/THF=4/1)純化，得到粗產物，其自MeCN (10 mL)再結晶，得到不純產物(30 mg，15%)。不純產物(30 mg，0.068 mmol) 藉由SFC (管柱：AD 250mm×30mm, 10um)，梯度：20-20% B

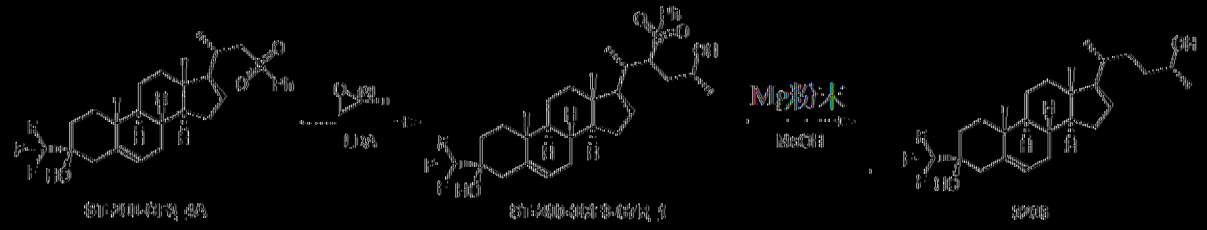
(A：0.1%NH_3/H_2O，B：EtOH)，流速：60 mL/min)純化，得到呈固體之3149 (12 mg，40%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 11H), 1.69-1.50 (m, 10H), 1.49-0.90 (m, 10H), 0.69 (s, 3H)。

在1.2 min解析中，HPLC Rt：6.25 min，30-90 AB，純度98%。

$C_{26}H_{39}F_6O_2$ [M+H]⁺之HRMS ESI計算值497.2849，497.2842。

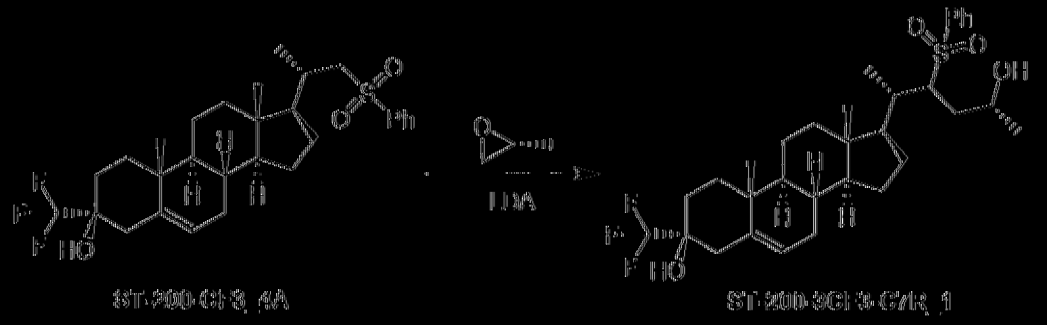
實例32：3266之合成



ST-200-CF3_4A　　ST-200-3CF3-C/R_1　　3266

中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

ST-200-3CF3-C/R_1之合成

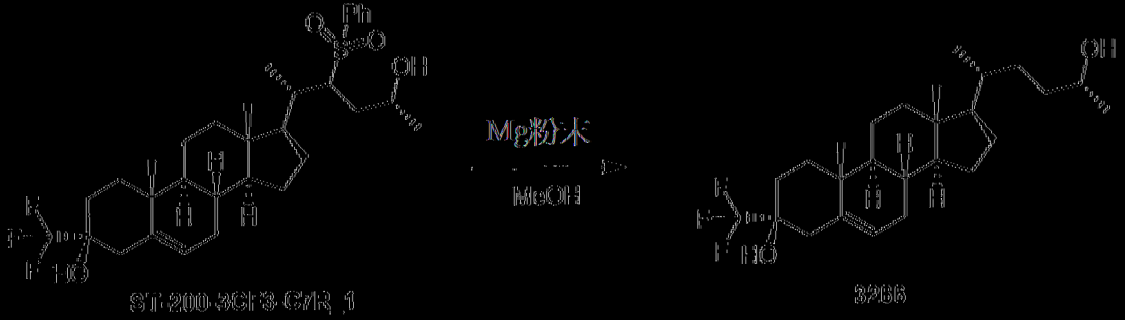


ST-200-CF3_4A　　ST-200-3CF3-C/R_1

在-65℃下於N_2下向n-BuLi (568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_4A (250 mg，0.476 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在於-65℃下攪拌30分鐘之後，在-65℃下添加二異丙胺(143 mg，1.42 mmol)。此後，在-65℃下添加(R)-2-甲基環氧乙烷(82.4 mg，1.42 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應物用NH4Cl飽和水

溶液(50 mL)淬滅，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物，其直接用於下一步驟。

3266之合成



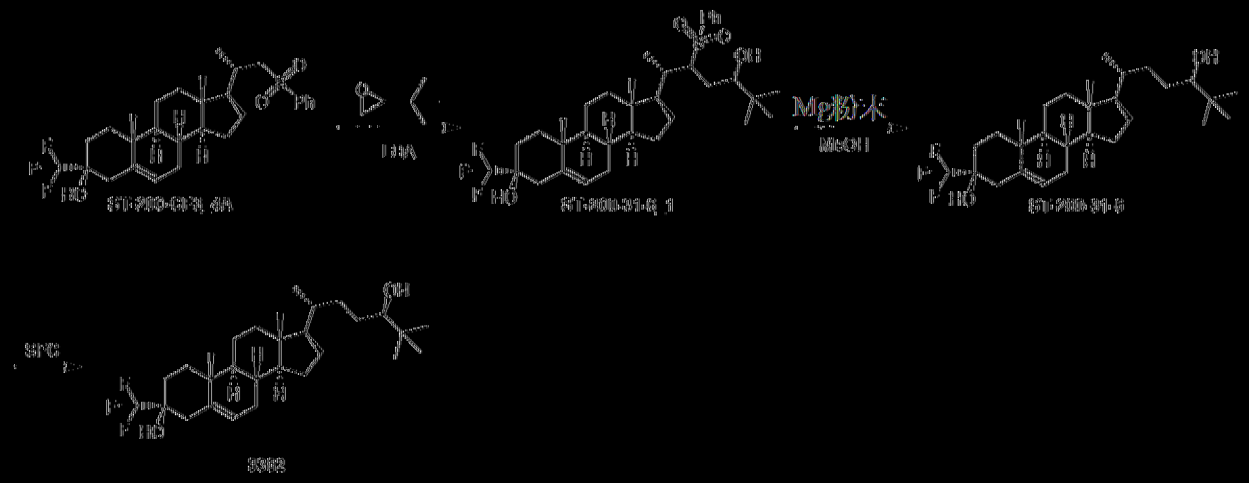
在50℃下於N_2下藉由攪拌將Mg粉末(410 mg，17.1 mmol)分四份添加至ST-200-3CF3_C/R_1 (250 mg，0.428 mmol)及$NiCl_2$ (5.52 mg，0.043 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液。在於60℃下攪拌1小時後，混合物用HCl (50 mL，1N)淬滅直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0-15% EtOAc/PE)純化，得到不純產物(100 mg，0.225 mmol，不純，含有13% 22,23雙烯烴)。在N_2下將Lindlar催化劑(200 mg，0.225 mmol)添加至不純產物於THF (20 mL)中之溶液。將混合物真空脫氣且用H_2淨化數次。在25℃下攪拌混合物2小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液得到不純產物，其在68℃下在正己烷(10 mL)漿磨2小時，得到呈固體之不純產物。不純產物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 0至5/1)純化，得到呈固體之3266 (48 mg，不純)，其藉由SFC (管柱：AD (150×4.6mm，3um)，梯度：5%-40% B (A：CO_2 B：乙醇) 流速：2.5 mL/min)純化，得到呈固體之3266 (10 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.33. (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.08-1.65 (m, 7H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-1.23

(m, 4H), 1.23-0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min解析中，LCMS Rt = 1.149 min，30-90 AB，純度100%，$C_{26}H_{40}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值425，實驗值425。

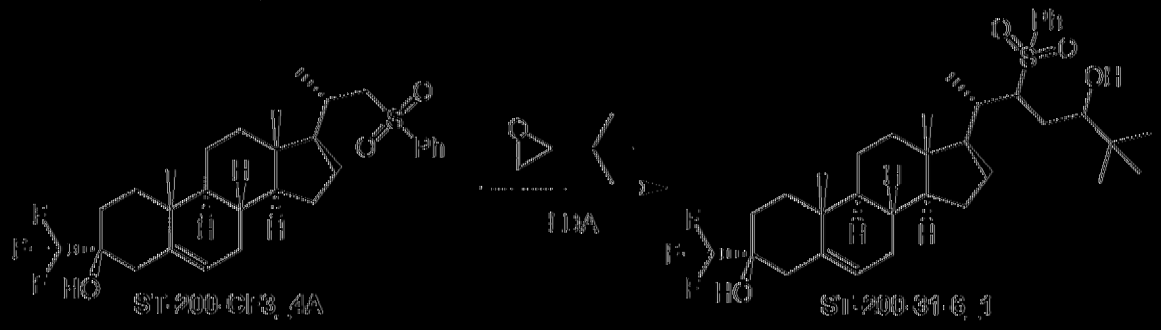
實例33：3382之合成



立體化學其於與對掌性環氧化物之合成而指定。

中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

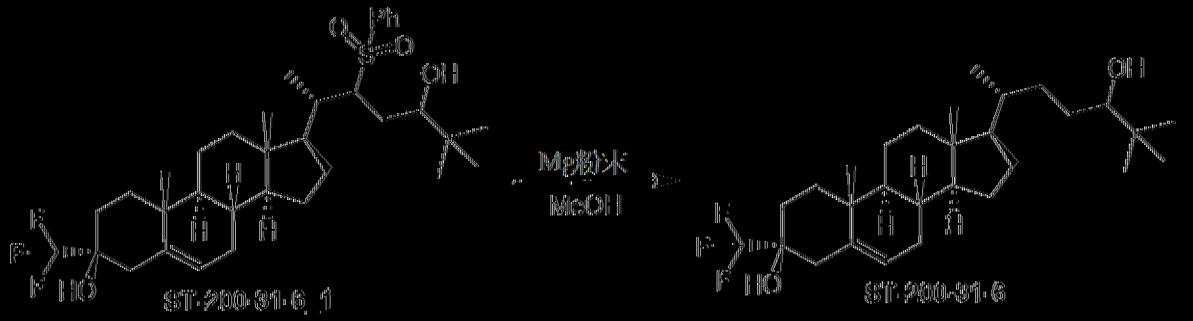
ST-200-31-6_1之合成



在-70℃下於N_2下向n-BuLi (0.95 mL，2.5 M於己烷中，2.38 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加ST-200-CF3_4A (500 mg，0.95 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在於-70℃下攪拌30分鐘之後，在-70℃下逐滴添加二異丙胺(240 mg，2.38 mmol)之溶液，接著在-70℃下逐滴添加2-(第三丁基)環氧乙烷(142 mg，1.42 mmol)之溶液。在-70℃下將混合物再攪拌30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在於25℃下攪拌24小時

後，藉由NH4Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且真空下濃縮，得到ST-200-31-6_1 (650 mg，粗產物)，其直接使用。

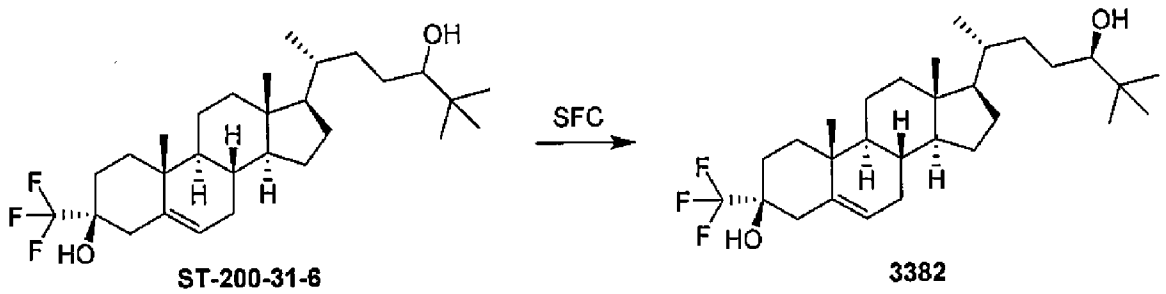
ST-200-31-6之合成



在60℃下於N2下將Mg粉末(998 mg，41.6 mmol)及NiCl2 (5 mg，0.05 mmol)隨著攪拌添加至ST-200-31-6 (650 mg，1.04 mmol)於100 mL無水MeOH之溶液中。藉由2 M HCl (50 mL)淬滅反應混合物直至固體溶解。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。合併之有機層用飽和NaHCO3 (150 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之不純ST-200-31-6。在N2下將Lindlar 催化劑(200 mg)添加至ST-200-31-6於EtOAc (10 mL)中之溶液。將懸浮液真空脫氣且用H2淨化三次。接著在25℃下於15 psi氫氣下氫化溶液4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈固體之ST-200-31-6 (210 mg，43%)。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.39-5.34 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.02-1.58 (m, 7H), 1.53-1.29 (m, 9H), 1.22-0.97 (m, 10H), 0.95-0.84 (m, 13H), 0.72-0.65 (m, 3H)。

3382之合成



ST-200-31-6　　3382

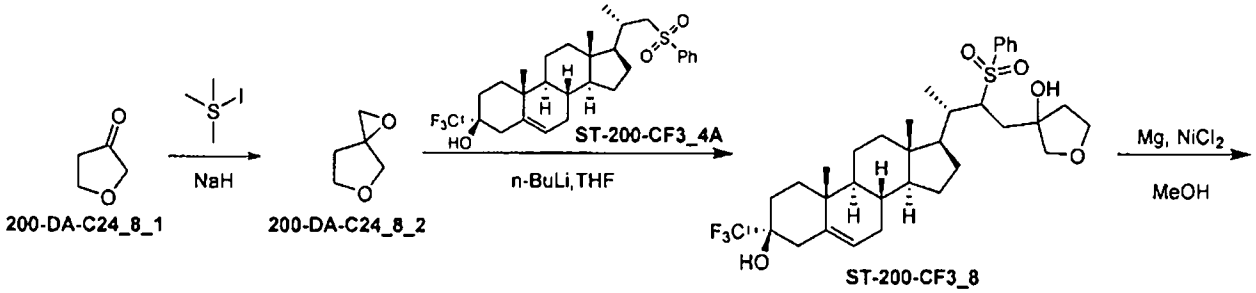
ST-200-31-6 (210 mg，0.43 mmol) 藉由SFC (管柱：(AD 250mm×30mm, 10um))，梯度：20-20% B (A= 0.1%NH_3/H2O，B= EtOH)，流速：50 mL/min)純化，得到呈固體之**ST-200-31-4** (90 mg，43%)。

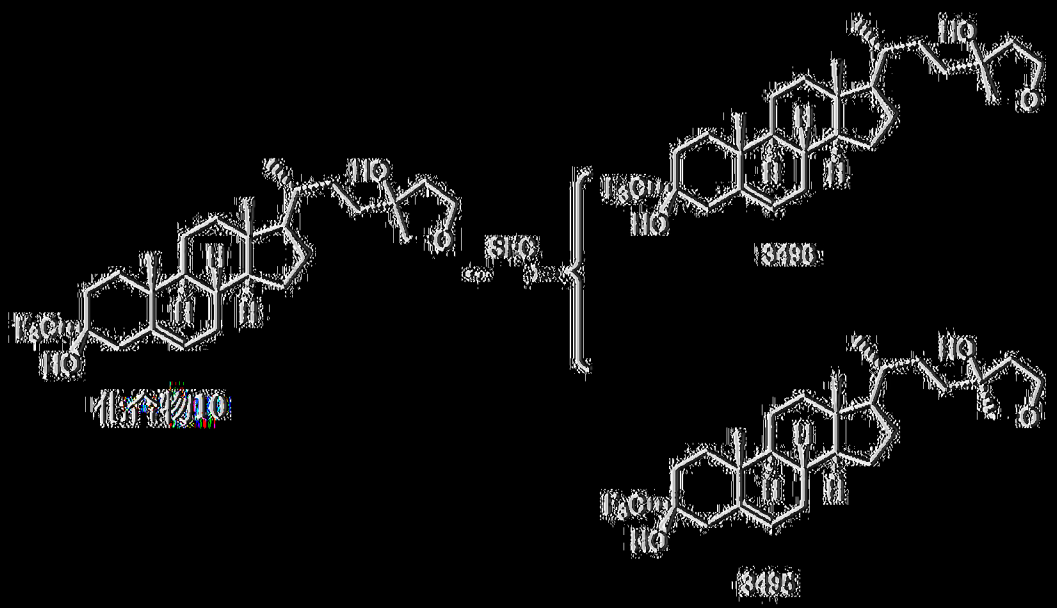
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.34 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.67 (m, 8H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.98 (m, 8H), 0.95-0.84 (m, 12H), 0.69 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt= 1.440 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{29}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值467，實驗值467。

在10 min層析中，**SFC** _E1 Rt = 4.337 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，純度：100%。

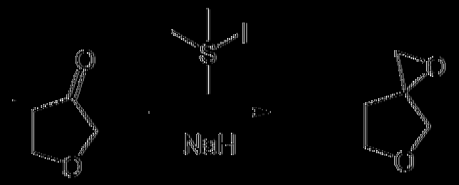
實例34：3495及3496之合成





中間物ST-200-CF3_4A之實驗可見於實例3中。

200-DA-C24_8_2之合成



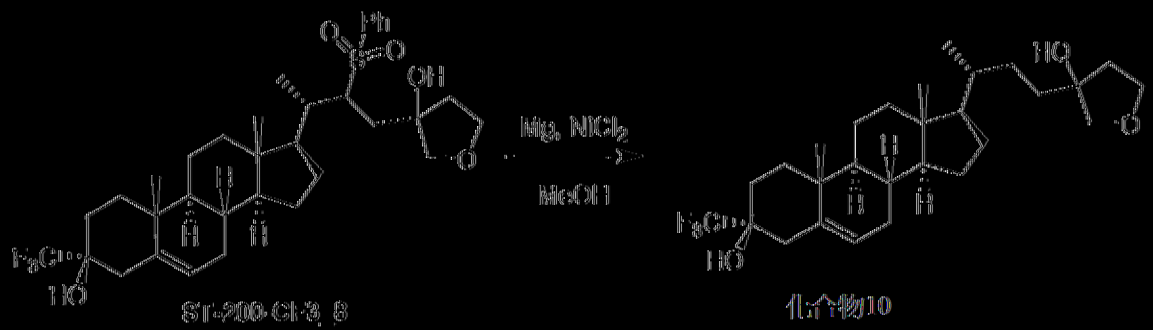
在0℃下於N2下向三甲基氧化銻碘(30.6 g，150 mmol)於THF (100 mL)中之混合物逐份添加氫化鈉(5.98 g，60%於礦物油中，150 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。在0℃下逐滴添加含二氫呋喃-3(2H)-酮(10 g，116 mmol)之DMSO (100 mL)。在0℃下攪拌反應混合物2小時。將混合物逐份倒入冰水(500 mL)中，且用DCM (2×500 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，在18℃下得到呈油狀物之200-DA-C24_8_2 (4 g，粗產物，34%)，其直接用於下一步驟。

ST-200-CF3_8之合成



在-70℃下向二異內胺(714 mg，7.33 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加丁基鋰(2.71 mL，2.5 M於正己烷中，6.79 mmol)。使混合物升溫至0℃且在在0℃下攪拌30分鐘。使混合物冷卻至-70℃且添加200-DA-C24_8_2 (300 mg，2.99 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下添加含ST-200-CF3_4A (1.42 g，2.71 mmol)之THF (2 mL)。使混合物升溫至25℃且在此溫度下攪拌16小時。用飽和NH4Cl (10 mL)淬滅混合物。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取混合物。將有機相用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物藉由閃蒸塔(0至50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之ST-200-CF3_8 (280 mg，17%)，其直接用於下一步驟。

化合物10之合成

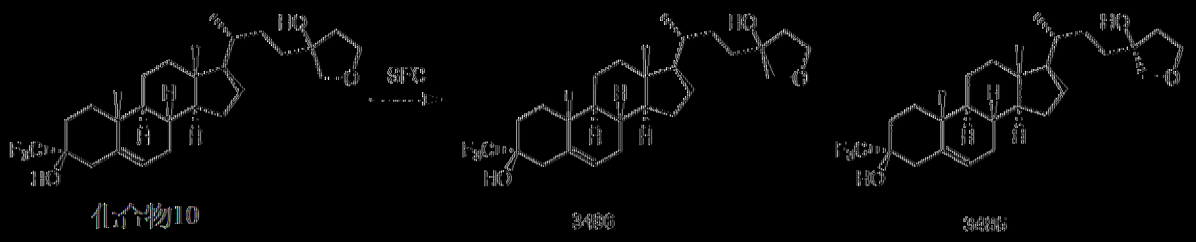


在60℃下於N2下將氯化鎳(II) (580 μg，4.48 μmol)及Mg粉末(435 mg，17.9 mmol)分四份添加至ST-200-CF3_8 (280 mg，0.448 mmol)於50 mL無水甲醇中之溶液。藉由1 M HCl (150 mL)淬滅反應混合物，逐滴

添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (3 × 50 mL)萃取之後，將有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0～20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之化合物10 (210 mg，97%)。

^1H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 5.39-5.35 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 7H), 1.39-1.12 (m, 6H), 1.12-0.91 (m, 9H), 0.69 (s, 3H)。

3495及3496之合成



10 (280 mg，0.577 mmol)藉由SFC (管柱：AS (250mm×30mm，5um)，梯度：20-20% B (A：0.1%NH_3/H_2O，B：EtOH)，流速：60 mL/min)純化，得到呈固體之ST-200-35-11 (20 mg，7%)及呈固體之ST-200-35-10 (32 mg，11%)。

3495

^1H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.72-1.40 (m, 7H), 1.40-0.90 (m, 9H), 0.69 (s, 3H)。

在2.0 min內析出，LCMS Rt：1.081 min，30-90AB_2MIN_E.M，純度100%，$C_{28}H_{42}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 之MS ESI計算值467，實驗值

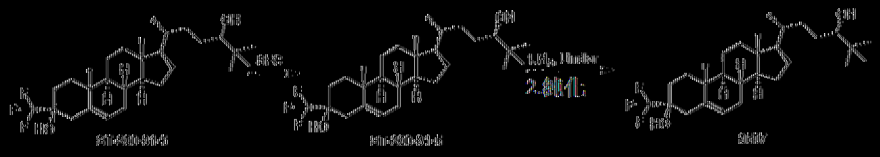
467。

3496

^{1}H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 10H), 1.68-1.1.60 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.25-0.92 (m, 13H), 0.69 (s, 3H)。

在2.0 min解析中，LCMS Rt：1.095 min，30-90AB_2MIN_E.M，純度100%，$C_{28}H_{42}F_3O_2$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值467，實驗值467。

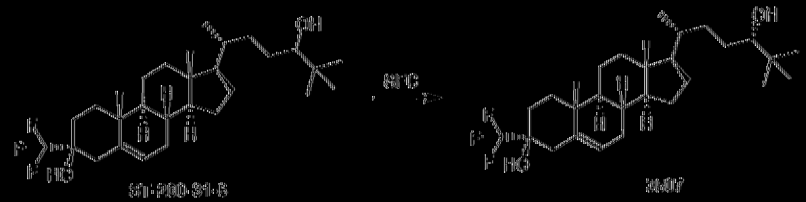
實例35：350之合成



立體化學其於與對掌性環氧化物之合成而指定。

中間物ST-200-31-6之實驗可見於實例33中。

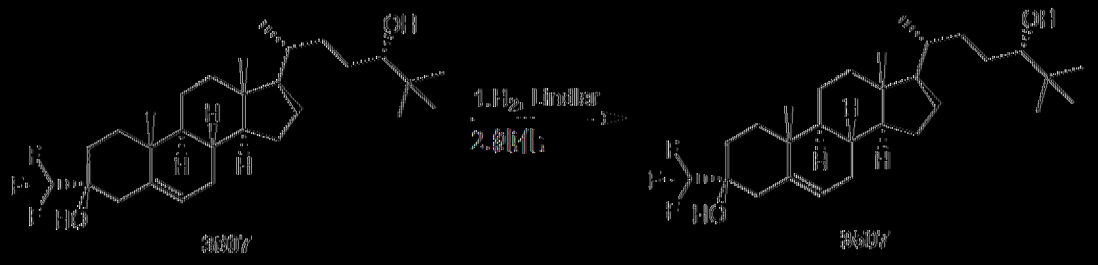
ST-200-31-5之合成



ST-200-31-6 (210 mg，0.43 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250mm×30mm，10um))，梯度：20-20% B (A：0.1%NH_3/H_2O，B：EtOH)，流速：50 mL/min)純化，得到呈固體之不純350 (100 mg，45%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.33 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.53-1.23 (m, 8H), 1.21-0.97 (m, 10H), 0.96-0.83 (m, 12H), 0.68 (s, 3H)。

350'之合成



350' 9450'

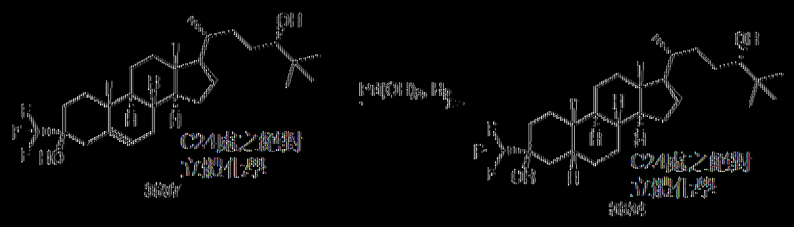
在N_2下將Lindlar催化劑(100 mg)添加至不純樣本(100 mg，0.21 mmol，包括22,23-烯烴)於EtOAc (5 mL)中之溶液中。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。接著在25℃下於15 psi氫氣下氫化溶液4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到固體。^{1}H NMR顯示仍包含12.5% 22,23-烯烴。將不純350'溶解於THF/MeOH (3/3 mL)中且在N_2下用Lindlar (100 mg)處理。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。接著在25℃下於15 psi氫氣下氫化溶液4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用THF (3×10 mL)洗滌。將濾液濃縮且與PE (5 mL)漿磨，得到呈固體之350'，其在25℃下在正己烷(5 mL)中漿磨，得到呈固體之350' (40 mg，40%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.34 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.89-1.5'7 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.32-1.08 (m, 5H), 1.0'7-0.9'7 (m, '7H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min岭析中，LCMS Rt = 1.298 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{29}H_{46}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值46'，實驗值46'。

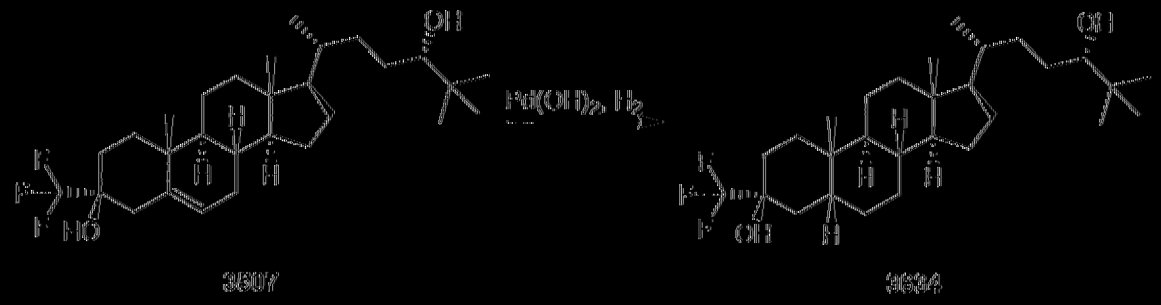
在10 min岭析中，SFC_E1 Rt = 3.88'7 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，100%de。

實例36：3634之合成



中間物3507之實驗程序可見於實例3中。環氧化物之合成可見於實例21中。

合成3634



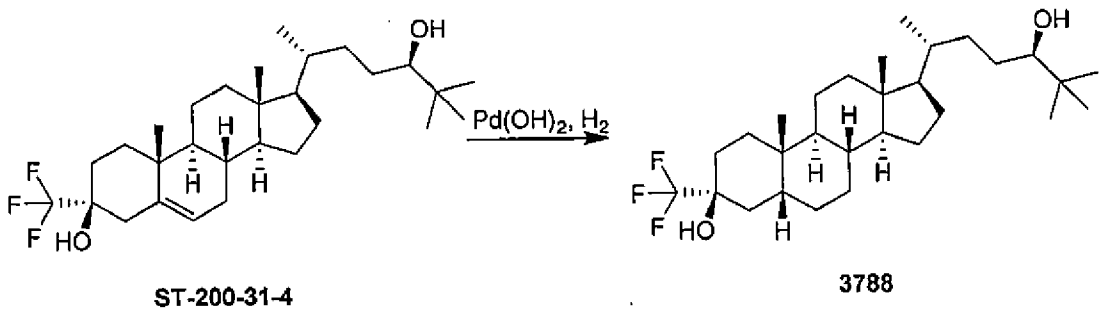
向3507 (70 mg) 於THF (10 mL)中之溶液添加Pd(OH)$_2$/C (20%，無水，100 mg)。在50℃下於H_2 (50 psi)下攪拌混合物18 h。過濾混合物且真空濃縮。殘餘物藉由flash-combi (0%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之3634 (13 mg，19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.17-2.98 (m, 1H), 2.14-1.78 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.57-1.34 (m, 7H), 1.34-1.00 (m, 13H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.65 (s, 3H)。

在2.0 min屏析中，LCMS Rt = 1.349 min，30-90 AB E，純度100%，無MS信號。

$C_{29}H_{48}F_3O$ [M+H-H_2O]$^+$之MS MS ESI計算值469，實驗值469。

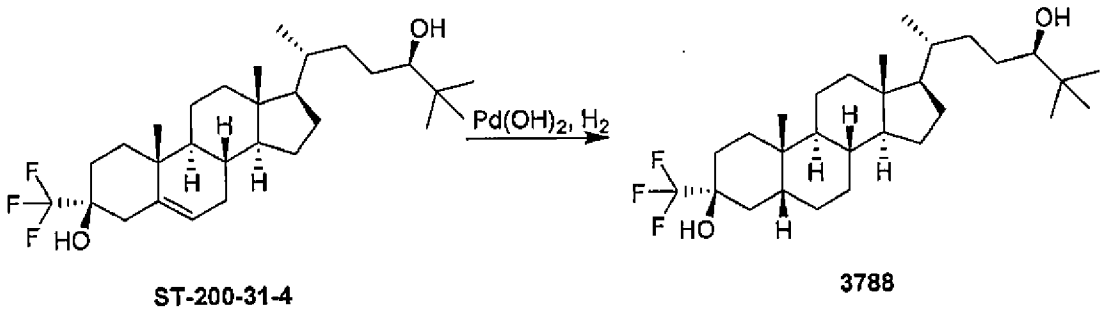
實例37：3788之合成



ST-200-31-4　　3788

中間物**ST-200-31-4**之實驗可見於實例33中。

3788之合成



ST-200-31-4　　3788

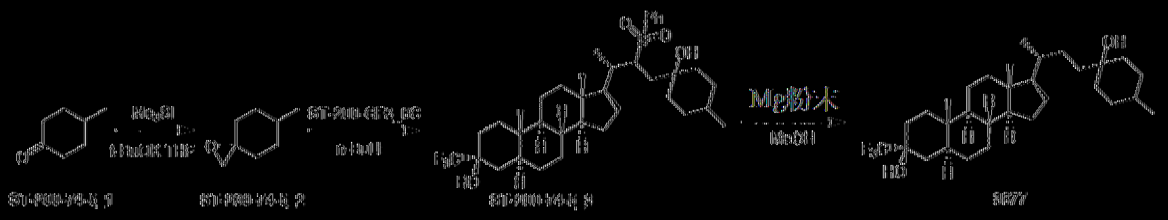
將$Pd(OH)_2/C$ (100 mg)添加至**ST-200-31-4** (60 mg，0.12 mmol)於THF/MeOH (5 mL/5 mL)中之溶液，且將混合物脫氣並用H_2回填三次。接下來，在50℃下於50 psi之H_2下攪拌反應物16 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈固體之不純**ST-200-31-3B**。向不純**ST-200-31-4**於THF/MeOH (3 mL/3 mL)中之溶液添加$Pd(OH)_2/C$ (50 mg)添，且將混合物脫氣並用H_2回填3次。此後，在50℃下於50 psi之H_2下攪拌反應物72 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (100 mL)洗滌。濃縮濾液，得到40 mg粗產物，其在正己烷(2 × 3 mL)中濕磨，得到呈固體之**3788** (7 mg，17%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19-3.08 (m, 1H), 2.13-1.81 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.34-1.01 (m, 13H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.94-0.86 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt= 1.313 min，30-90AB_2MIN_E，純

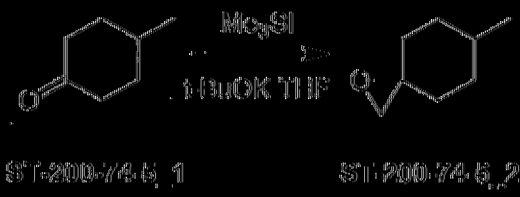
度98%，$C_{29}H_{18}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值469，實驗值469。

實例38：3877及3886之合成



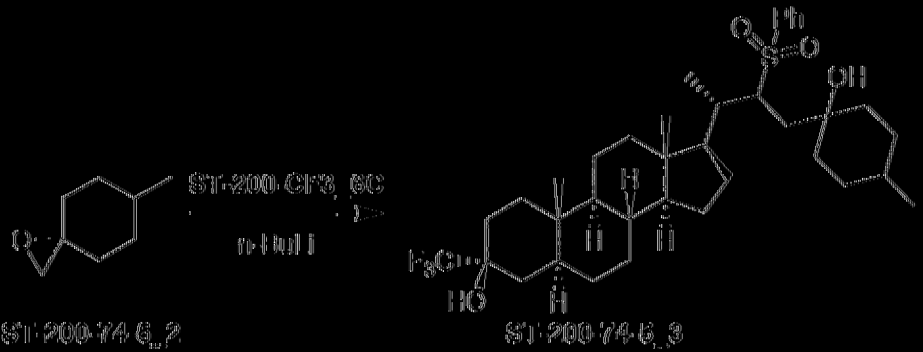
3877之立體化學展示於下；藉由NMR測定。

ST-200-74-5_1之合成



在35℃下在N_2下向t-BuOK (3.98 g，35.6 mmol)於THF (40 mL)中之懸浮液添加Mc3SI (4.71 g，23.1 mmol)。在35℃下攪拌30 min之後，在35℃下逐滴添加ST-200-74-5_1 (2 g，17.8 mmol)之溶液。在35℃下攪拌混合物16小時，用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅且用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且真空濃縮，得到呈液體之ST-200-74-5_2 (1.8 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

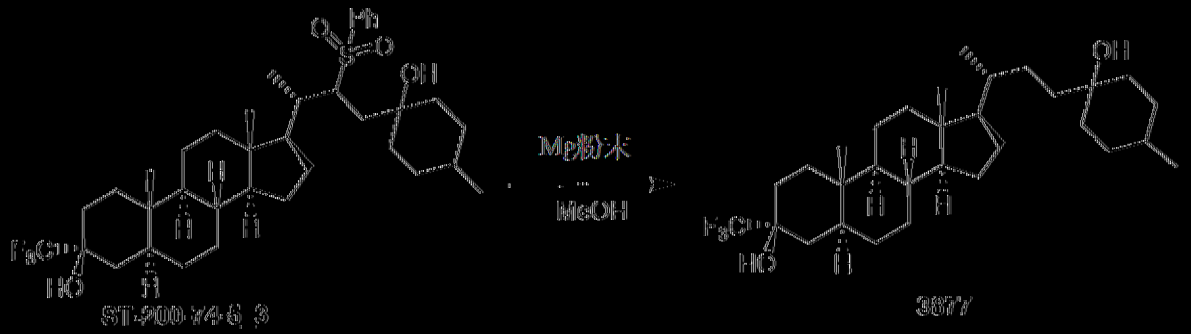
ST-200-74-5_3之合成



向THF (5 mL)添加BuLi (0.948 mL，2.5 M於己烷中，2.37 mmol)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (500 mg，0.949 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。於-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加16-甲基-1-氧雜螺

[2.5]辛烷(358 mg，2.84 mmol)。在-70℃下將混合物再攪拌1小時，接著使其升溫至15℃且攪拌16小時。在用NH4Cl (50 mL)淬滅後，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。將有機層分離，經Na2SO4乾燥，過濾，濃縮，且藉由combi-flash (0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之 ST-200-74-5_3 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-74-5之合成



在65℃下加熱ST-200-74-5_3 (350 mg，0.536 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液。在65℃下一次性添加Mg粉末(513 mg，21.4 mmol)。在65℃下使混合物回流1 h。用HCl (40 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。將合併之有機層經Na2SO4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-12% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之ST-200-74-5 (12 mg，4%)。

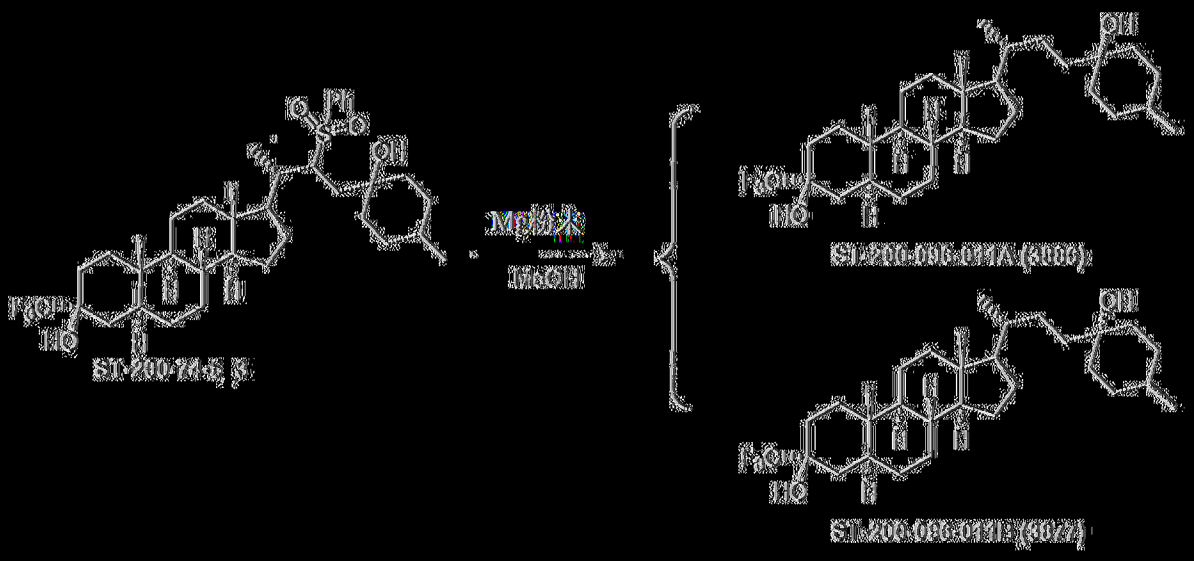
3877：

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.11-1.90 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 5H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 14H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.74-0.60 (m, 4H)。

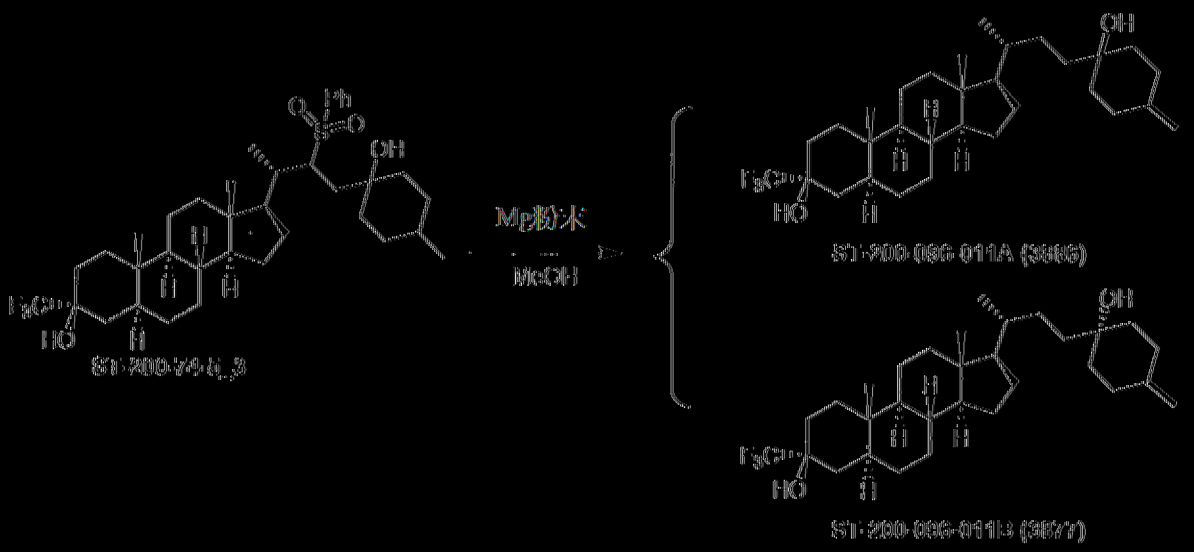
在2 min層析中，LCMS Rt = 1.728 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%。

MS ESI掃描(2.939-3.092 min，10次掃描) Frag=50.0 V，80-

100 1 4min.m，$C_{31}H_{51}F3O_2Na$ [M+Na]+之MS ESI計算值535，實驗值535。



ST-200-096-011A/B之合成



在65℃下向ST-200-74-5_3 (700 mg，1.07 mmol) 於MeOH (40 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (27.6 mg，0.214 mmol)及Mg粉末(1.02 g，41.8 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。一次性添加另外的Mg粉末(513 mg，22.3 mmol)。在於65℃下攪拌10分鐘後，將混合物用HCl (200 mL，1N)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由combi-flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之ST-200-096-011A (63 mg，11%，峰值1，20 mg用於X射線)及ST-200-

096-011B (114 mg，20%，峰值2，20 mg用於X射線)。

38'/'/

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.'/6 (m, 2H), 1.'/3-1.5'/ (m, 8H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.33-1.18 (m, 6H), 1.1'/-0.98 (m, 8H), 0.9'/-0.8'/ (m, '/H), 0.84 (s, 3H), 0.'/3-0.63 (m, 4H)。

在2 min內析出，LCMS Rt = 1.391 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%。

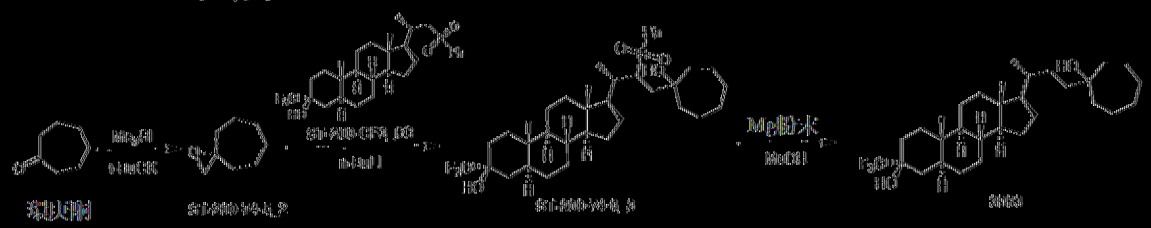
MS ESI 掃描(1.955-2.16 min，8次掃描) Frag=50.0 V, 80-100_1_4min.m，$C_{31}H_{51}F3O_2Na$ [M+Na]$^+$之MS ESI計算值535，實驗值535。

1.8'/-1.'/6 (m, 2H), 1.'/1-1.61 (m, 3H), 1.55-0.42 (m, 10H), 1.41-1.19 (m, 13H), 1.14-0.96 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, '/H), 0.84 (s, 3H), 0.'/2-0.62 (m, 4H)。

在2 min內析出，LCMS Rt = 1.450 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%。

MS ESI 掃描(1.938-2.61'/ min，9次掃描) Frag=50.0 V, 80-100_1_4min.m，$C_{31}H_{51}F3O_2Na$ [M+Na]$^+$之MS ESI計算值535，實驗值535。

實例39：3983之合成



參見ST-200-CF3_6C之合成之實例5。

ST-310-15-2_2之合成

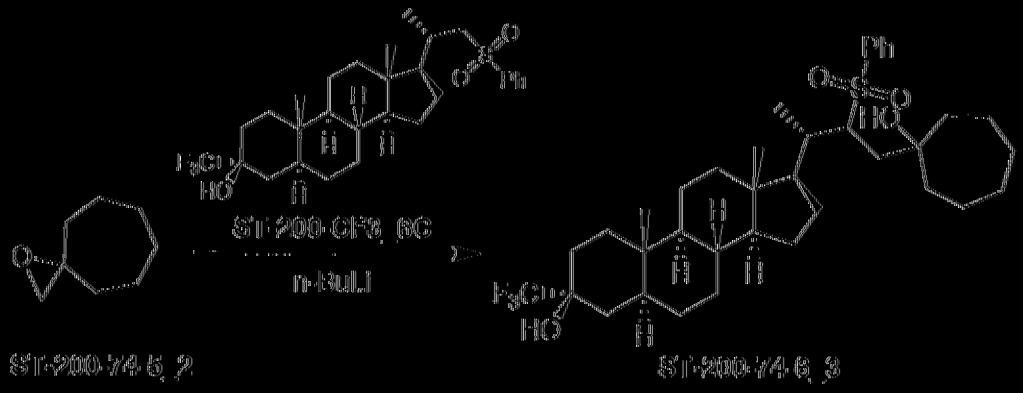


環庚酮　　ST-200-74-5_2

在N_2下攪拌Me_3SI (13.6 g，66.7 mmol)及t-BuOK (17.8 mL，5M於THF中，89.0 mmol) 於DMSO (100 mL)中之溶液並在25℃下加熱30分鐘。將環庚酮(5 g，44.5 mmol)添加至反應混合物並在25℃下攪拌3小時。用水(300 mL)處理反應物且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機相用水(2 × 300 mL)、鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈液體之ST-200-74-5_2 (4 g，71.3%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 (s, 2H), 1.72-1.50 (m, 12H)。

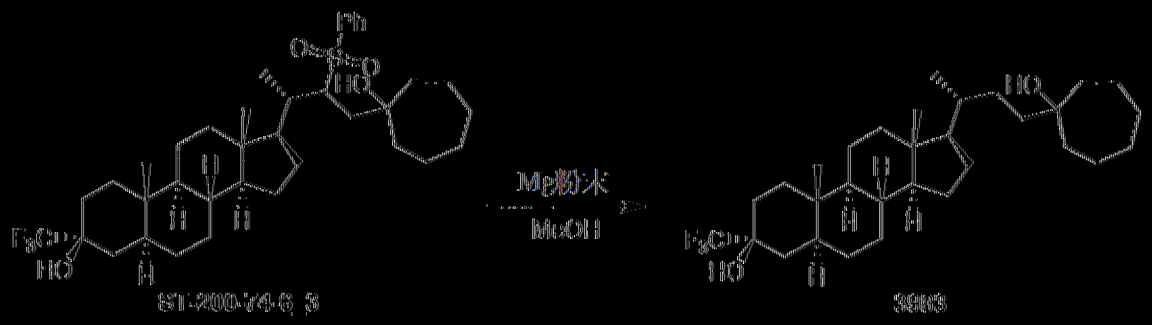
ST-310-15-2_3之合成



ST-200-74-5_2　　ST-200-74-6_3

在-70℃下於N_2下將所添加之n-BuLi (0.568 µL，1.42 mmol，2.5 M於己烷中)添加至ST-200-CF3_6C (300 mg，0.569 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中。在冷卻至-70℃後，添加1-氧雜螺[2.6]壬烷(107 mg，0.853 mmol)。使反應物升溫至25℃且在25℃下攪拌12小時。用飽和NH4Cl (10 mL，飽和水溶液)、水(50 mL)淬滅反應物且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。濃縮合併之有機相，得到殘餘物，其藉由矽膠層析(PE/EtOAc =10/1至5/1)純化，得到呈油狀物之化合物ST-200-74-6_3 (200 mg，不純)。粗混合物直接用於下一步驟。

3983之合成



ST-200-74-6_3 3983

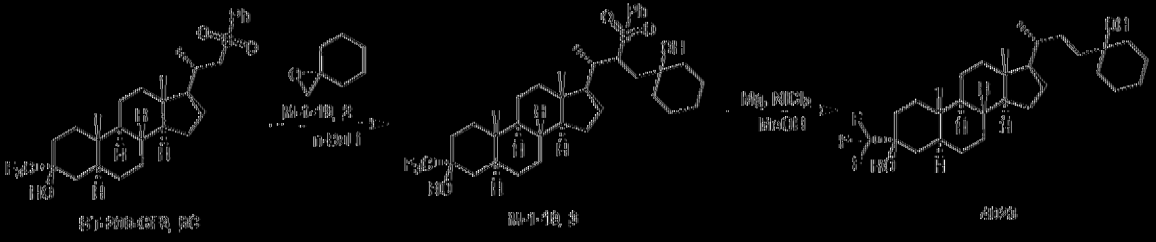
將 ST-200-74-6_3 (200 mg，306 umol)於MeOH (50 mL)中之溶液加熱至60℃。在60℃下分四份添加Mg粉末(371 mg，15.3 mmol)。在於60℃下攪拌1 h後，用HCl (50 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，並藉由閃蒸塔(0-40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之3983 (15 mg，12%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.12-2.00 (s, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 10H), 1.57-1.52 (m, 6H), 1.41-1.17 (m, 13H), 1.16-0.95 (m, 7H), 0.94-0.82 (m, 6H), 0.72-0.63 (m, 4H)。

在2 min肼析中，LCMS Rt = 0.690 min，30-90 AB，純度100%。

$C_{31}H_{50}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之HRMS MS ESI計算值495，實驗值495。

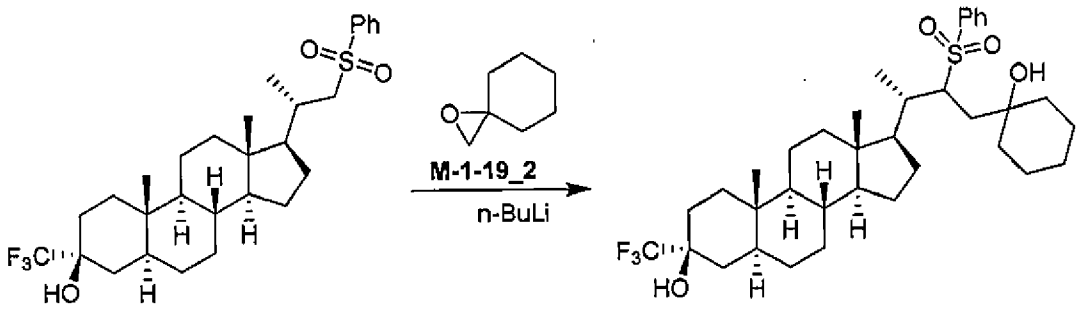
實例40：4023之合成



ST-200-CF3_6C M-1-19_3 4023

ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。M-1-19_2之合成可見於實例39中。

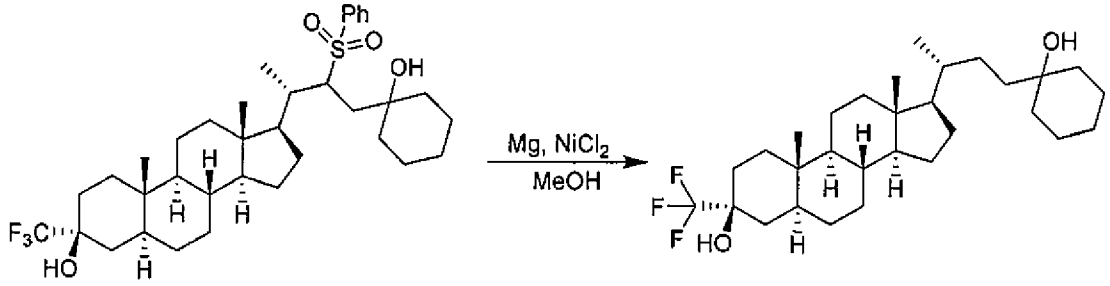
M-1-19_3之合成



ST-200-CF3_6C　　M-1-19_3

在-70℃下於N_2下向THF (2 mL)添加n-BuLi (2.5 M，1.42 mmol，0.568 mL)。接下來，逐滴添加**ST-200-CF3_6C** (300 mg，0.569 mmol)於THF (2 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，添加1-氧雜螺[2.5]辛烷(126 mg，1.13 mmol)之溶液。在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**M-1-19_3** (280 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4023之合成



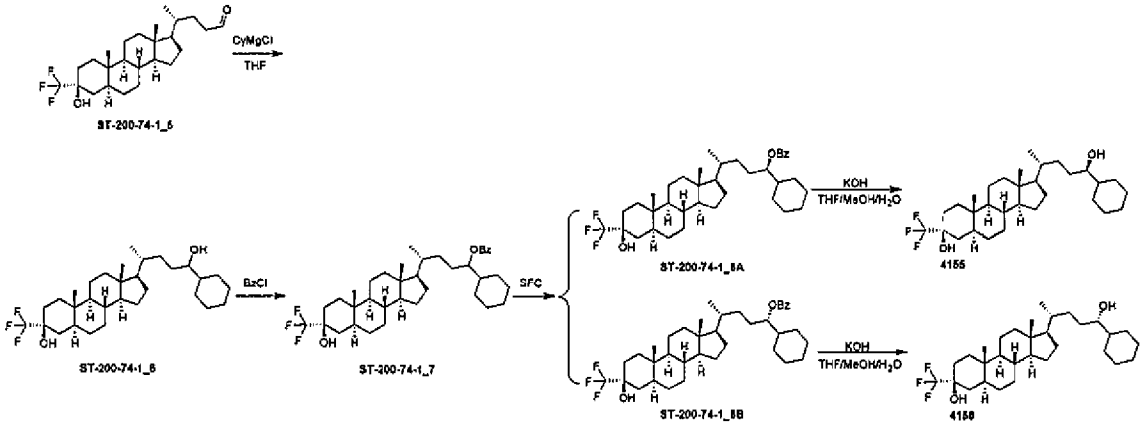
M-1-19_3　　4023

在25℃下將Mg (212 mg，8.75 mmol)及$NiCl_2$ (11.3 mg，0.088 mmol)添加至**M-1-19_3** (280 mg，0.438 mmol)於20 mL無水甲醇中之溶液。在50℃下攪拌混合物1 h。在10℃下藉由2 M HCl (50 mL)淬滅混合物直至固體溶解。用EtOAc (50 mL)萃取混合物。將有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由以PE/EtOAc=10/1溶離之矽膠管柱純化，得到呈固體之**4023** (38 mg，14%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.08-2.02 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 13H), 1.30-1.05 (m, 13H), 1.03-0.83 (m, 9H), 0.72-0.85 (m, 4H)。

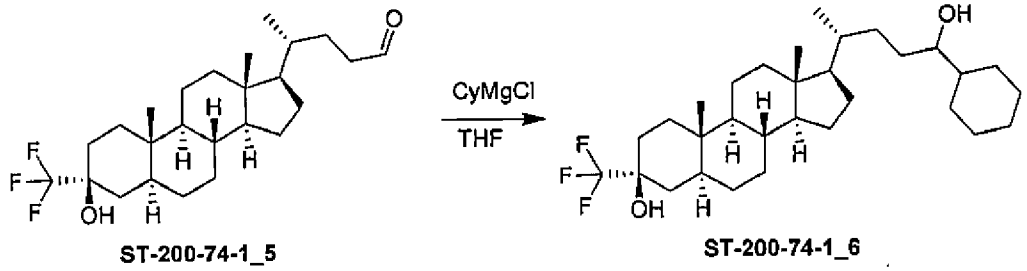
$C_{30}H_{48}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS** MS ESI計算值481，實驗值481。

實例41：4155及4156之合成



參見ST-200-74-1_5之合成之實例11。

ST-200-74-1_6之合成

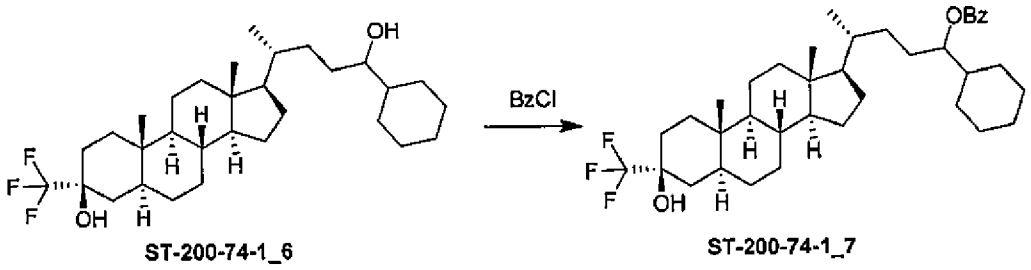


在0℃下將環己基氯化鎂(2.55 mL，5.1 mmol，2M於THF中)逐滴添加至**ST-200-74-1_5** (440 mg，1.02 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物1 h。用水(20 mL)來淬滅反應混合物且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由以(PE/EtOAc=5/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈固體之**ST-200-74-1_6** (400 mg，77%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.32-3.28 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 15H), 1.30-

1.00 (m, 15H), 0.95-0.83 (m, 8H), 0.72-0.65 (m, 4H)。

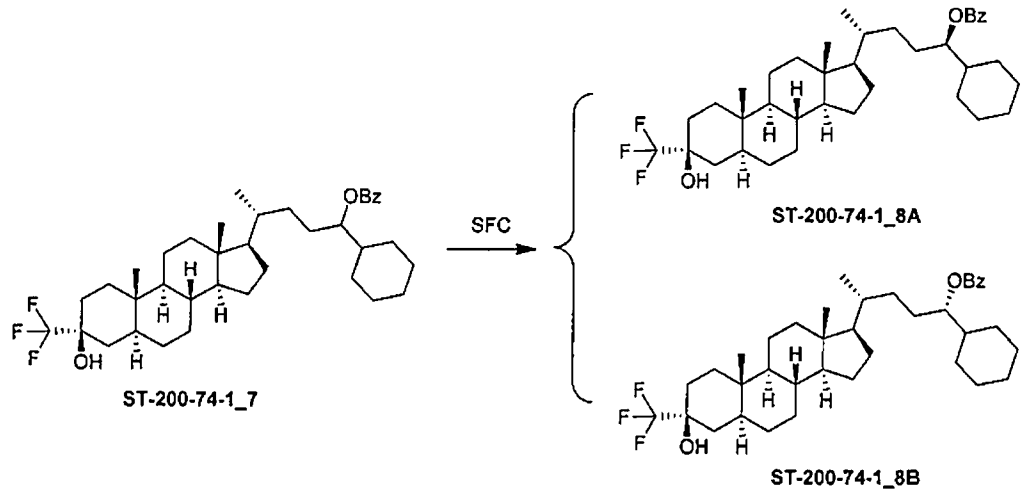
ST-200-74-1_7之合成



在25℃下向**ST-200-74-1_6** (400 mg，0.78 mmol)於吡啶(4 mL)中之溶液添加苯甲醯氯(164 mg，1.17 mmol)。在25℃下攪拌混合物12小時。將混合物倒入至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)來萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由以(PE/EtOAc=10/1)溶離之矽膠管柱純化，得到呈油狀物之**ST-200-74-1_7** (315 mg，65%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 10H), 1.54-1.30 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 13H), 0.99-0.93 (m, 10H), 0.67-0.61 (m, 4H)。

ST-200-74-1_8A, 8B之合成



ST-200-74-1_7 (315 mg)藉由SFC (管柱：AD (250mm×30mm，

5um)，條件：0.1%$NH_3.H_2O$，IPA，梯度：40%至40%，流速(ml/min)：60 mL/min，25℃)純化，得到呈固體之**ST-200-74-1_8A** (115 mg，37%)及**ST-200-74-1_8B** (108 mg，35%)。

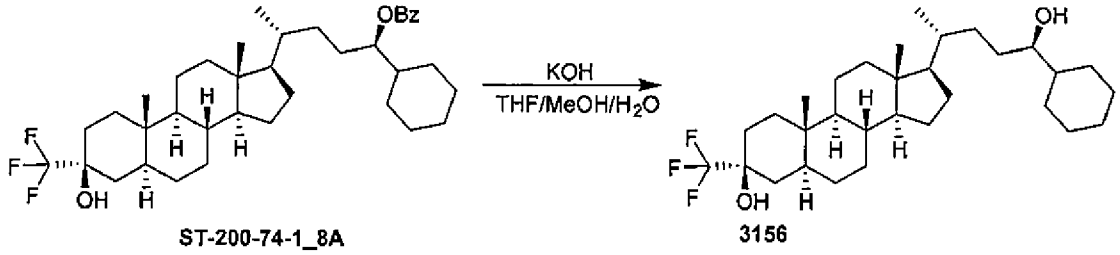
ST-200-74-1_8A

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 12H), 1.53-1.24 (m, 11H), 1.22-0.96 (m, 12H), 0.94-0.83 (m, 7H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

ST-200-74-1_8B

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 7H), 1.67-1.48 (m, 9H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.30-1.02 (m, 13H), 1.01-0.84 (m, 9H), 0.7-0.62 (m, 4H)。

3156之合成

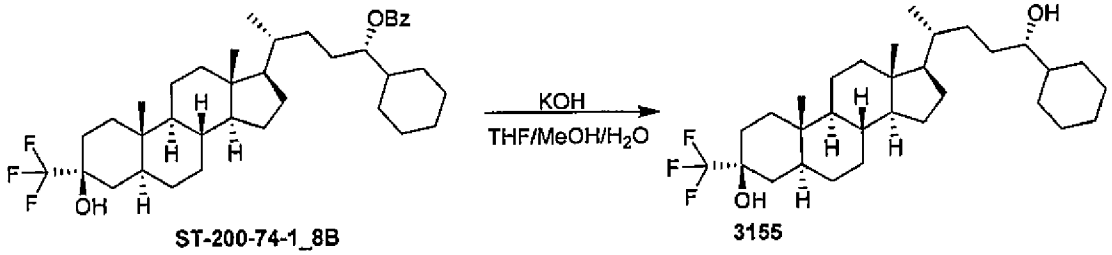


向**ST-200-74-1_8A** (115 mg，0.186 mmol)於THF(2 mL)及MeOH (1 mL)以及水(1 mL)中之溶液添加KOH (52.1 mg，0.93 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(PE/EtOAc=5/1至3/1)純化，得到呈固體之**3156** (56 mg，59%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 7H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.34-1.11 (m, 13H), 1.06-0.85 (m, 13H), 0.72-0.65 (m, 4H)。

$C_{31}H_{50}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之**MS**MS ESI計算值495，實驗值495。

3155之合成

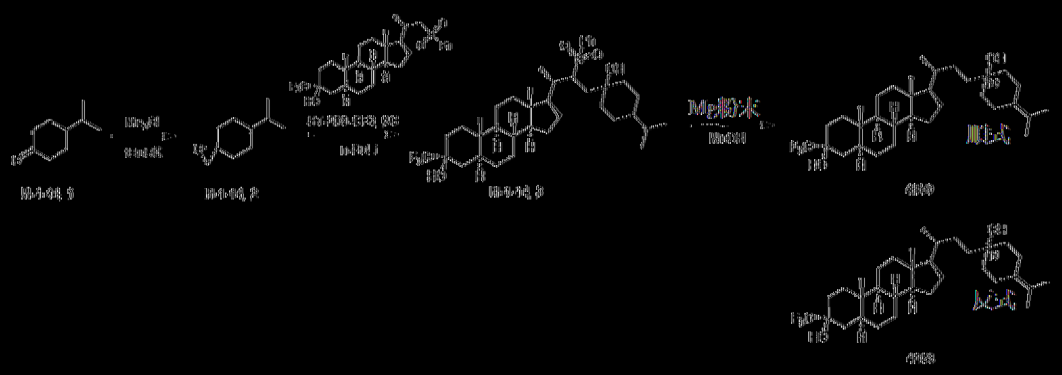


向**ST-200-74-1_8B** (108 mg，0.175 mmol)於THF(2 mL)及MeOH (1 mL)以及水(1 mL)中之溶液添加KOH (49 mg，0.875 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(PE/EtOAc=5/1至3/1)純化，得到呈固體之**3155** (56 mg，62%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.51-1.34 (m, 9H), 1.31-0.97 (m, 17H), 0.95-0.85 (m, 6H), 0.72-0.65 (m, 4H)。

$C_{31}H_{51}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$之**MS** MS ESI計算值535，實驗值535。

實例42：4258及4259之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

M-1-14_2之合成

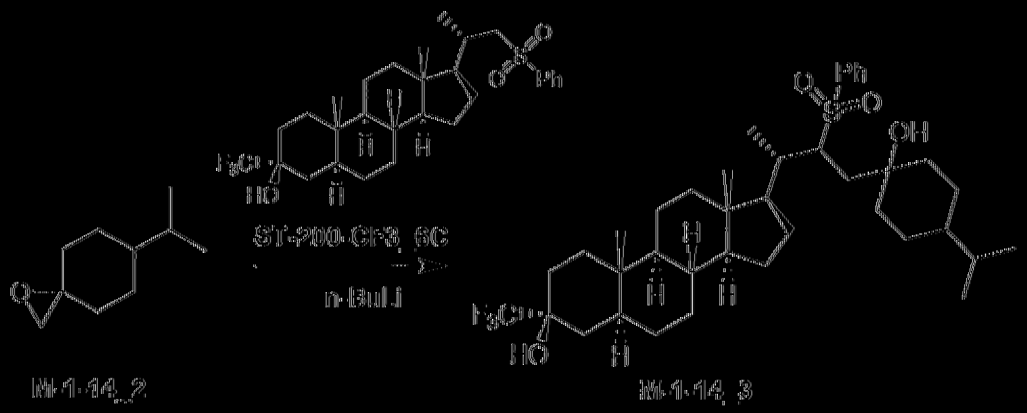


M-1-14_1　　M-1-14_2

在15℃下於N_2下向Mc_3SI (1.88 g，9.26 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液緩慢添加t-BuOK (1.59 g，14.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。隨後在0℃下向混合物逐滴添加M-1-14_1 (1 g，7.13 mmol)於5 ml THF中之溶液。在添加之後，在15℃下攪拌混合物16小時。將反應物用飽和NH_4Cl (60mL)淬滅且用MTBE (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下於減壓下濃縮，得到呈液體之M-1-14_2 (1 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 6H)。

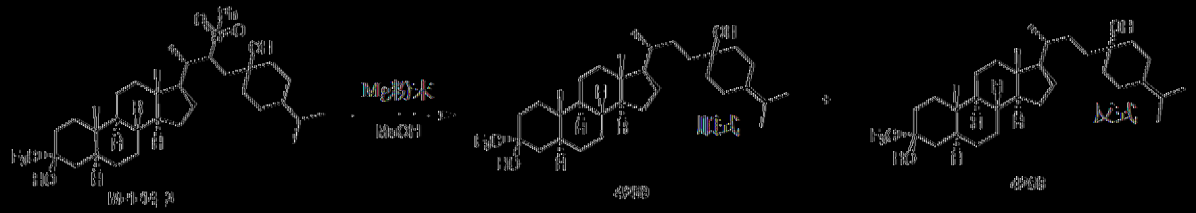
M-1-14_3之合成



M-1-14_2　　M-1-14_3

在-70℃下向THF (0.5 mL)添加n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)。在-70℃下逐滴添加ST-200-CF3_6C (300 mg，0.569 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。於-70℃下攪拌1 h後，添加6-異丙基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(131 mg，0.853 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。隨後使反應混合物升溫至15℃且攪拌16小時。將混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之M-1-14_3 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4259及4258之合成



M-1-14_3　　4259　　4258

在65℃下向M-1-14_3 (350 mg，0.513 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (13.2 mg，0.102 mmol)及Mg粉末(492 mg，20.5 mmol)。在於65℃下攪拌10分鐘之後，一次性添加另外的Mg粉末(244 mg，10.2 mmol)。在65℃下再攪拌混合物10分鐘。用HCl (50 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之M-1-14A (24 mg，8.6%，

4258)及M-1-14B (50 mg，18%，4259)。

4258

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.89-1.56 (m, 12H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.17-0.98 (m, 9H), 0.98-0.89 (m, 4H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.74-0.63 (m, 4H)。

在10.0 min內析中，HPLC Rt：7.214 min，50-100AB_E，純度98.8%。

MS 80-100_1_4min.m，$C_{33}H_{54}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值523，實驗值523。

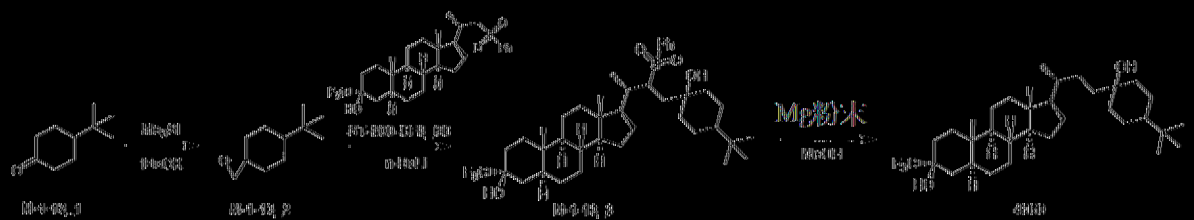
4259

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.569 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.13-0.92 (m, 7H), 0.91-0.83 (m, 12H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

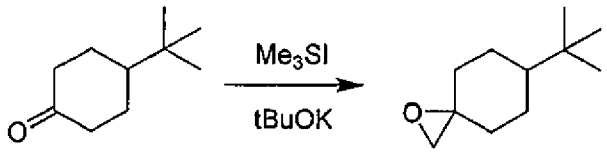
在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.816 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 80-100DB_1_4min.m，C33H54F3O $[M+H-H2O]^+$之MS ESI計算值523，實驗值523。

實例43：4360之合成



M-1-13_2之合成

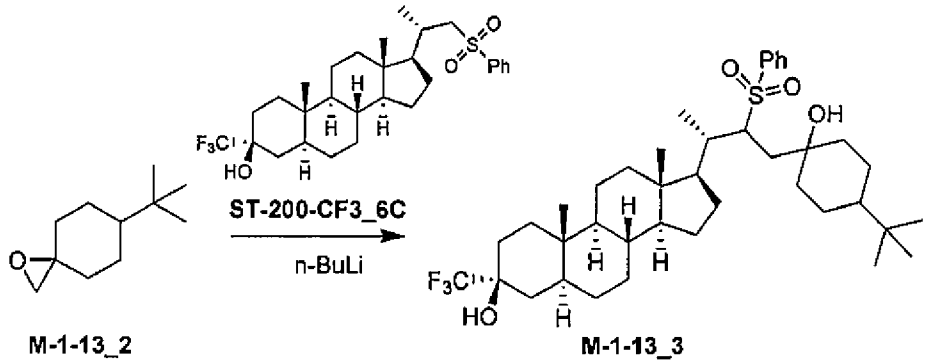


M-1-13_1　　M-1-13_2

在15℃下於N_2下向C_3H_9IS (17.1 g，84.2 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液緩慢添加t-BuOK (14.4 g，129 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。隨後在0℃下向混合物逐滴添加含**M-1-13_1** (10 g，64.8 mmol) 之50 ml THF。在添加之後，在15℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl (300 mL)中且用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下於減壓下濃縮，得到呈液體之**M-1-13_2** (9 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

M-1-14_3之合成

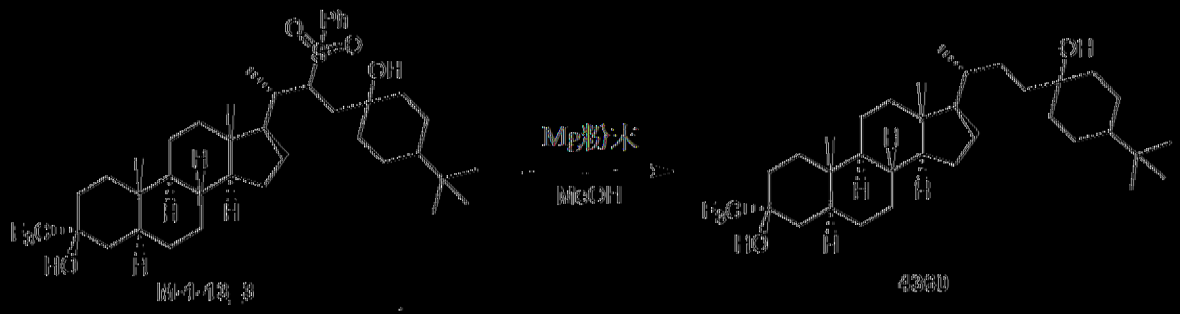


M-1-13_2　　M-1-13_3

向THF (0.5 mL)添加n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)。在-70℃下添加**ST-200-CF3_6C** (300 mg，0.569 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。於-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加6-(第三丁基)-1-氧雜螺[2.5]辛烷(143 mg，0.853 mmol)。在-70℃下將混合物再攪拌1小時，接著使其升溫至15℃且攪拌16小時。將飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅反應物且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且

濃縮，得到呈固體之M-1-13_3 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

M-1-13之合成



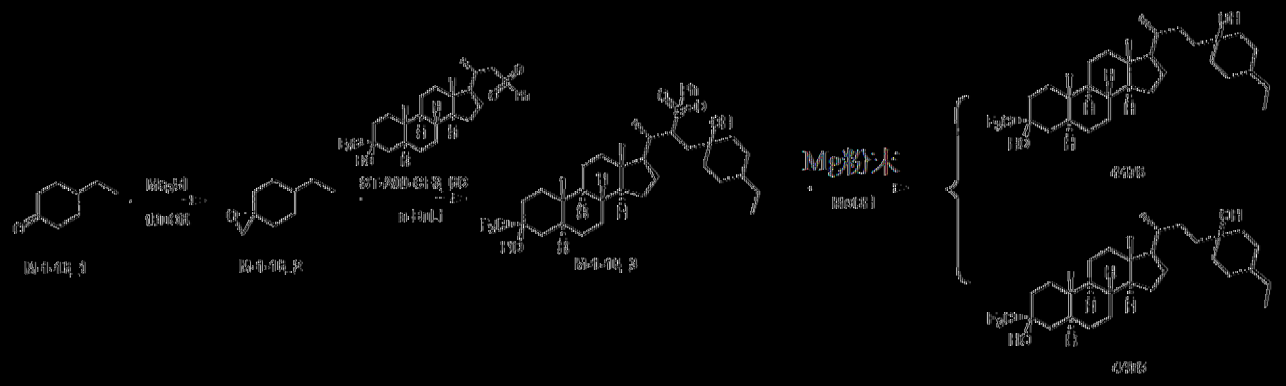
在65℃下向M-1-13_3 (350 mg，0.503 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (12.8 mg，0.100 mmol)及Mg粉末(482mg，20.1 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。隨後在65℃下一次性添加另一批次的Mg粉末(240 mg，10.0 mmol)。在65℃下再攪拌混合物10分鐘。用HCl (50 mL，2N)淬滅反應物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之4360 (30 mg，11%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.19-0.97 (m, 7H), 0.96-0.88 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 12H), 0.72-0.64 (m, 4H)。

在10.0 min層析中，HPLC Rt：7.685 min，50-100AB E，純度98.3%。

MS 80-100_1_4min.m，$C_{34}H_{56}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值537，實驗值537。

實例44：4475及4476之合成



立體化學藉由X射線資料確認。

ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

M-1-16_2之合成

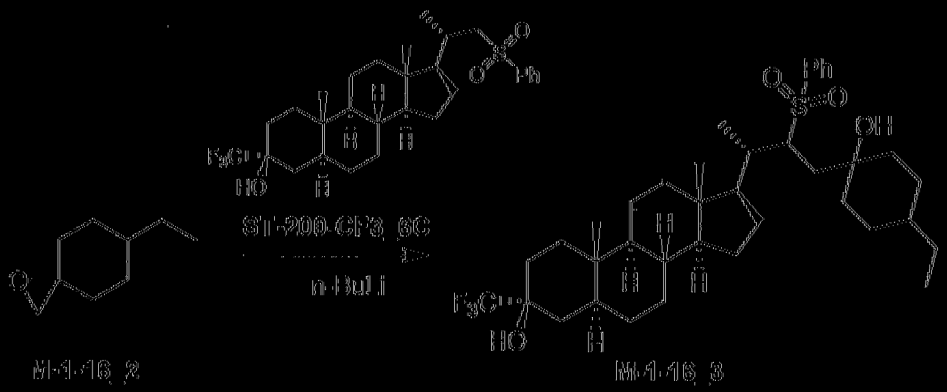


M-1-16_1　　M-1-16_2

在15℃下於N_2下向Mc_3SI (2.08 g，10.2 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液緩慢添加t-BuOK (1.76 g，15.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。隨後在0℃下向混合物逐滴添加含M-1-16_1 (1 g，7.13 mmol)之THF (5 ml)。在添加之後，在15℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl (60 mL)中，用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下於減壓下濃縮，得到呈液體之M-1-16_2 (800 mg，粗產物)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67-2.53 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.64-1.00 (m, 8H), 0.97-0.83 (m, 3H)。

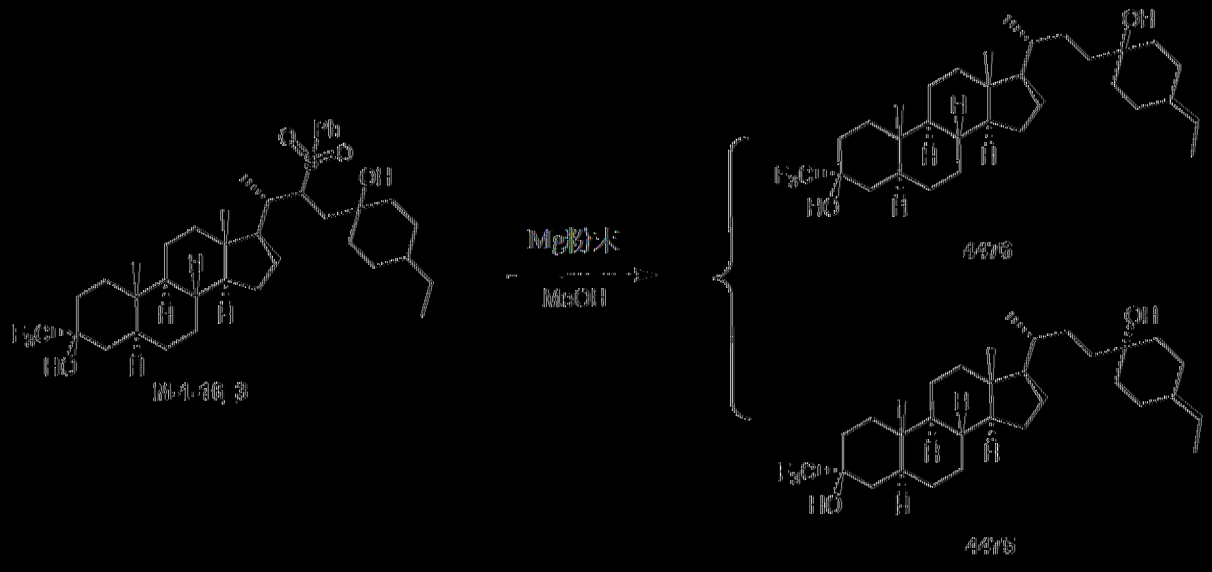
M-1-16_3之合成



M-1-16_2　　M-1-16_3

用THF (0.5 mL)稀釋n-BuLi (0.756 mL，2.5 M於己烷中，1.89 mmol)。在-70℃下逐滴添加ST-200-CF3_6C (400 mg，0.759 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下添加16-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(158 mg，1.13 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至15℃且攪拌16小時。向混合物添加NH_4Cl (15 mL)。用EtOAc (3 × 15 mL)萃取混合物。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈油狀物之M-1-12_3 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4476及4475之合成



M-1-16_3

在65℃下向M-1-16_3 (350 mg，0.524 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (20 mg，0.157 mmol)及Mg粉末(626 mg，26.1

mmol)。在65℃下攪拌混合物1小時。用HCl (30 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到34 mg呈固體之12.3% 4476及57 mg呈固體之21% 4475。

4476

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 7H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.17-0.96 (m, 9H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 6H), 0.74-0.62(m, 4H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt= 1.591 min，30-90 AB，純度100%，無MS信號。

MS：$C_{32}H_{52}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值509，實驗值509。

4475

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 10H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-1.18 (m, 10H), 1.17-0.96 (m, 7H), 0.95-0.81 (m, 10H), 0.73-0.62 (m, 4H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt= 1.679 min，30-90 AB，純度100%，無MS信號。

MS：$C_{32}H_{52}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值509，實驗值509。

實例45：4555及4585之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

M-1-12_2之合成

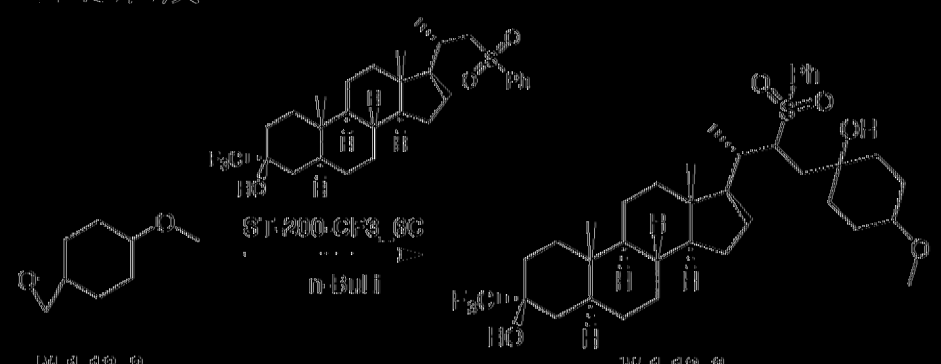


M-1-12_1　　M-1-12_2

在15℃下於N_2下向C_3H_9IS (2.06 g，10.1 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液緩慢添加t-BuOK (1.74 g，15.6 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。隨後在0℃下向混合物逐滴添加含M-1-12_1 (1 g，7.80 mmol)之5 ml THF。在於15℃下攪拌16小時後，將混合物倒入飽和NH_4Cl (60 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下於減壓下濃縮，得到呈液體之M-1-12_2 (1 g，粗產物)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.48-3.25 (m, 4H), 2.68-2.26 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 1H)。

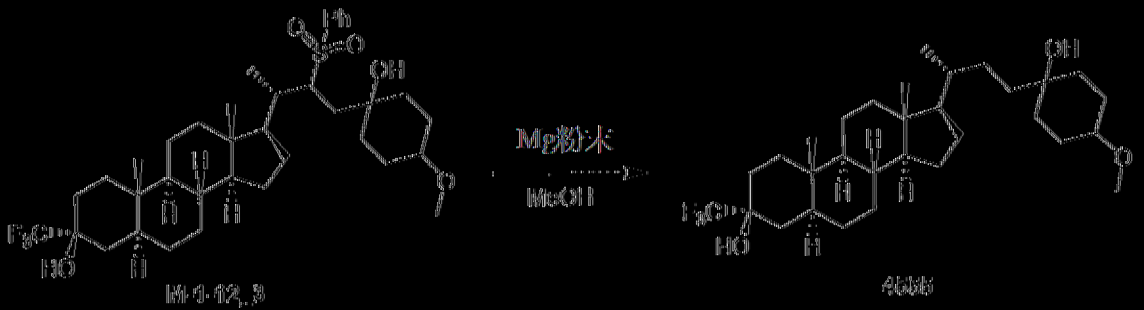
A-1-12_3之合成



M-1-12_2　　M-1-12_3

向THF (0.5 mL)添加n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (300 mg，0.569 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。於-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加16-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(121 mg，0.853 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至15℃且攪拌16小時。將反應混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之M-1-12_3 (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4555之合成



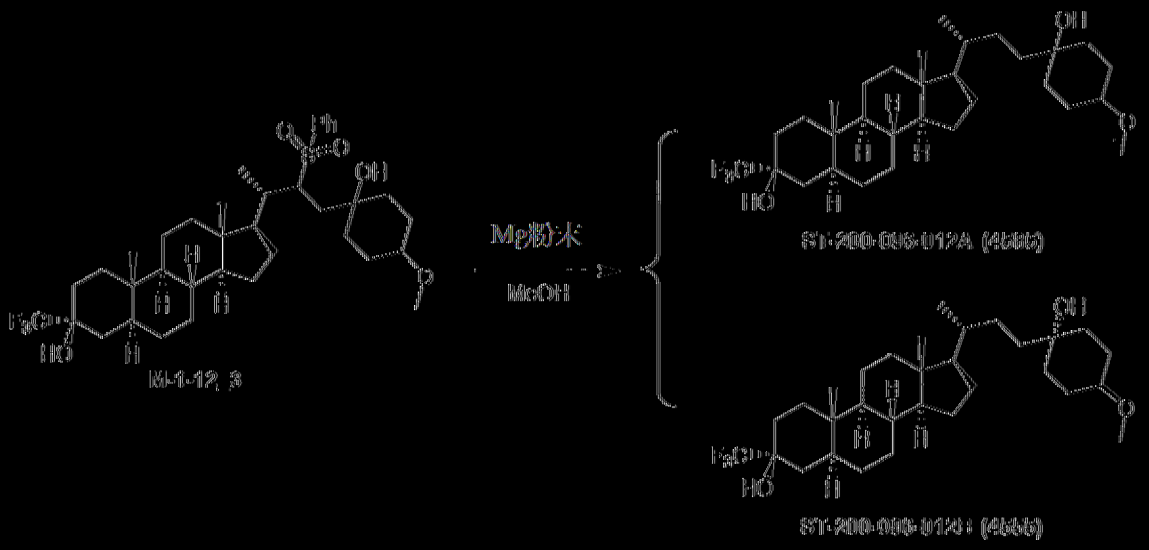
在65℃下向M-1-12_3 (350 mg，0.523 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (13.4 mg，0.104 mmol)及Mg粉末(501 mg，20.9 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。添加另一部分Mg粉末(250 mg，10.4 mmol)。在於65℃下攪拌10分鐘後，將混合物用HCl (60 mL，1N)淬滅且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由combi-flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之不純M-12 (100 mg)，其經氫化(無水$Pd(OH)_2$ (40 mg)，MeOH (10 mL)，50℃，50si，持續48小時)。過濾懸浮液且濃縮濾液且藉由combi-flash (0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之純4555 (6 mg，15%，4555)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H),

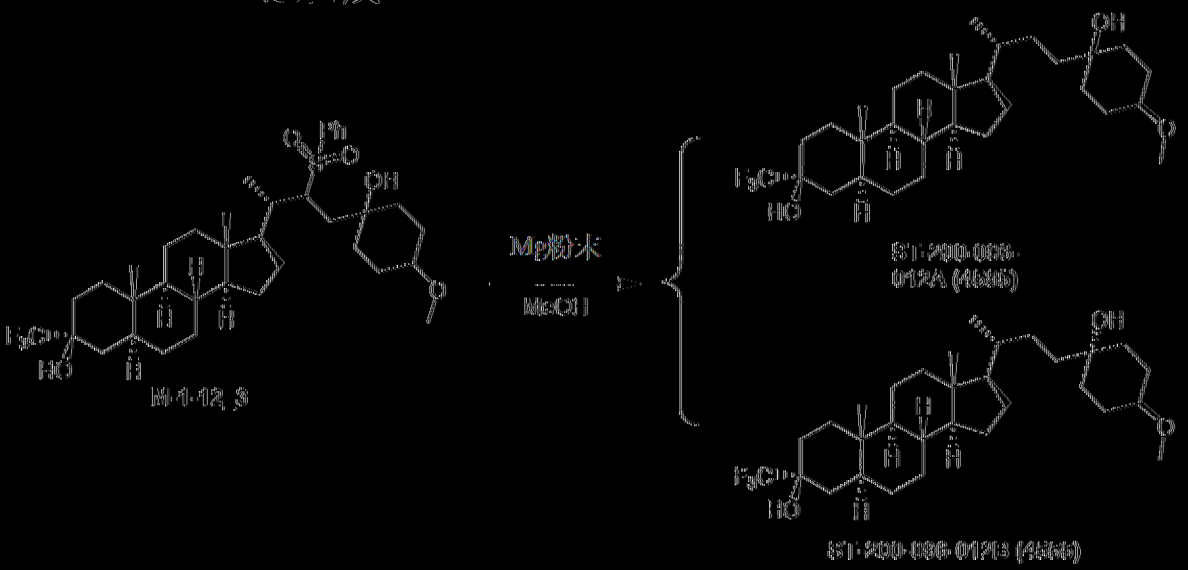
2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 7H), 1.17-1.06 (m, 5H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H)。

在2.0 min屏析中，LCMS Rt：1.321 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{31}H_{51}F_3O_3Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值551，實驗值551。



ST-200-096-012A/B之合成



在65℃下向**M-1-12_3** (500 mg，0.747 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (19.2 mg，0.149 mmol)及Mg粉末(715 mg，29.8 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。一次性添加另外的Mg粉末(355 mg，14.9 mmol)。在65℃下將混合物再次攪拌10分鐘，用HCl (200 mL，1N)淬滅，且EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由combi-flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-096-012A** (57 mg，14%，峰值1，20 mg用於X射線)及**ST-200-096-012B** (26 mg，6.6%，峰值2，20 mg用於X射線)。

4555

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 5H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.43-1.19 (m, 11H), 1.17-0.95 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.61 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.269 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{31}H_{51}F_3O_3Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值551，實驗值551。

4585

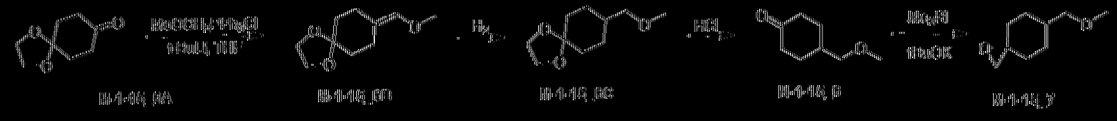
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 6H), 1.56-1.33 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 10H), 1.04-0.93 (m, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 4H)。

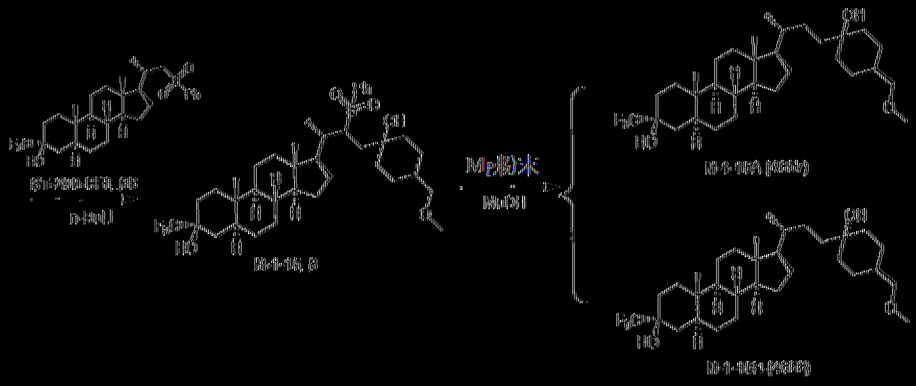
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.257 min，30-90AB_E，純度

100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{31}H_{51}F_3O_3Na$ [M+Na]+之MS ESI計算值551，實驗值551。

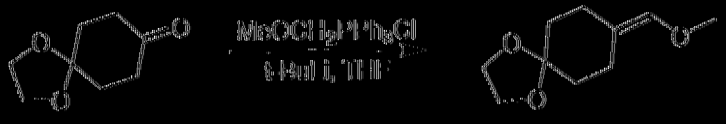
實例46：4656及4657之合成





ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

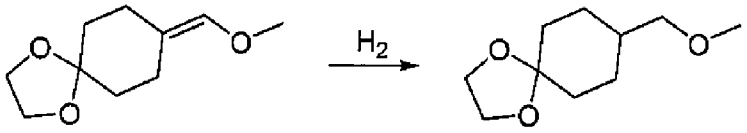
M-1-15_6B之合成



在0℃下將第三丁基鋰(44.3 mL，12.9 mmol，1.3 M於正己烷中)添加至氯(甲氧基甲基)三苯基磷烷(21.9 g，64 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。於0℃下攪拌1小時後，在0℃下添加含M-1-15_6A (5 g，32.0 mmol)之THF (30 mL)且在15℃下攪拌反應混合物12小時。將反應混合物用水(60 mL)淬滅且用EtOAc (3×150 mL)萃取。將合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。該粗產物藉由具有PE/EA = 20/1至3/1之管柱層析純化，得到黃油狀物之M-1-15_6B (5.55 g，94%)。

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (s, 1H), 3.97-3.91 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H)。

M-1-15_6C之合成

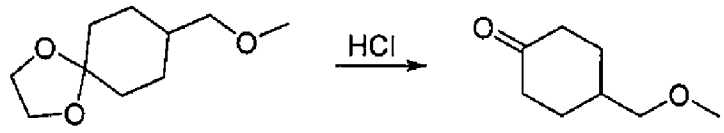


M-1-15_6B **M-1-15_6C**

將於N_2下在10℃下之Pd/C (1 g)添加至**M-1-15_6B** (5.55 g，30.1 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。在25℃下於H_2 (50 psi)下攪拌混合物16小時，得到懸浮液。經由矽藻土墊(2 cm)過濾反應混合物且用甲醇(3×20 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液得到呈油狀物之**M-1-15_6C** (4.95 g，88%)。

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 3.97-3.88 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.75 (br d, *J*=9.3 Hz, 4H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H)。

M-1-15_6之合成

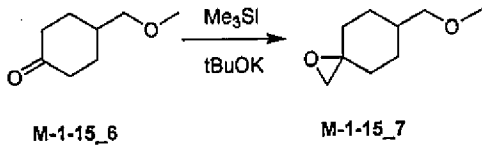


M-1-15_6C **M-1-15_6**

向**M-1-15_6C** (2 g，10.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加HCl (13.0mL，5 M)。在10℃下攪拌反應混合物48小時，隨後在25℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物得到殘餘物，該殘餘物用NaOH (2 M)鹼化至pH～10且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈液體之**M-1-15_6** (1.25 g，82%)。

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.35 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H)。

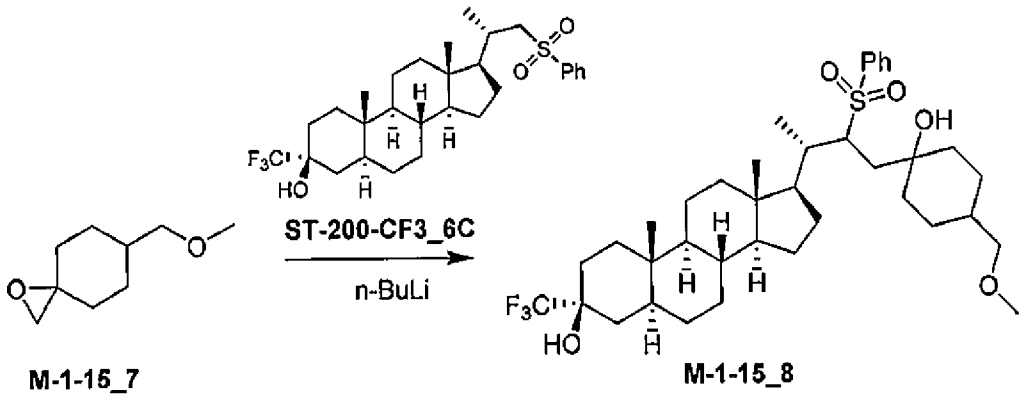
M-1-15_7之合成



在15℃下於N2下將 t-BuOK (787 mg，7.02 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液緩慢添加至Me_3IS (930 mg，4.56 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液。在於15℃下攪拌30 min後，隨後在0℃下向混合物逐滴添加含**M-1-15_6** (0.5 g，3.51 mmol)之2.5 ml THF。在添加後，在15℃下攪拌混合物16小時，用飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅並用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈液體之**M-1-15_7** (410 mg，粗產物)。

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.34 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 4H)。

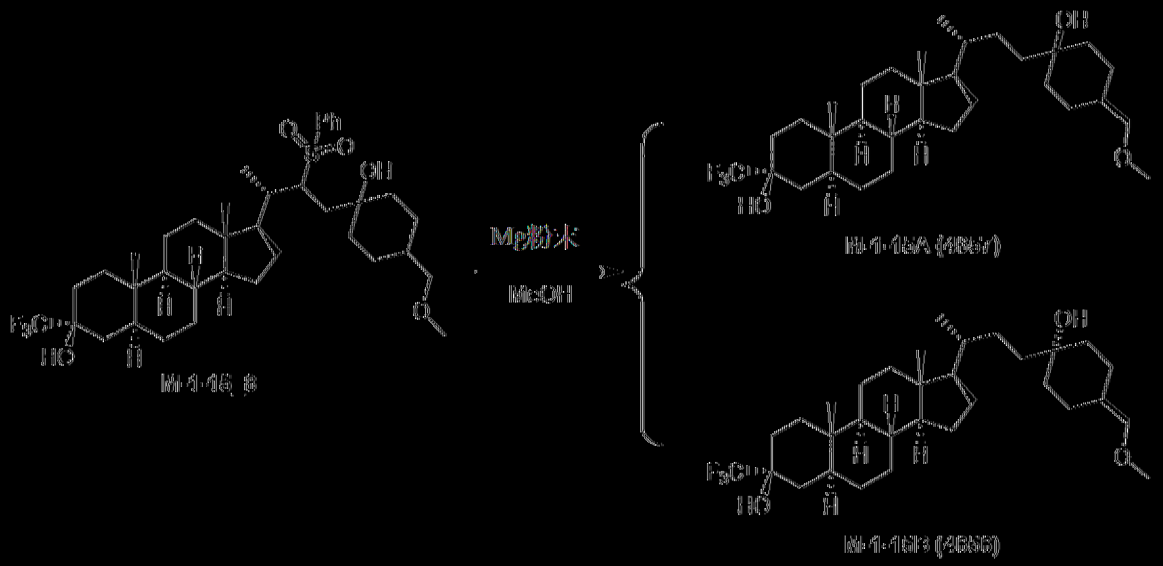
M-1-15_8之合成



將n-BuLi (0.472 mL，2.5 M於己烷中，1.18 mmol)之溶液添加至THF (0.5 mL)。在-70℃下向混合物添加**ST-200-CF3_6C** (250 mg，0.474 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1小時。在-70℃下添加**M-1-15_7** (111 mg，0.711 mmol)。在於-70℃下再攪拌1小時之後，將混合物升溫至15℃且攪拌16小時。將反應混合物用NH_4Cl (50

mL，飽和I水溶液)淬滅I且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機屑分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾I且濃縮，得到呈固體之M-1-15_8 (250 mg，粗I產物)，其I直接用於下一步驟。

M-1-15A及M-1-15B之合成



在65℃下向M-1-15_8 (350 mg，0.513 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (9.48 mg，0.0732 mmol)及Mg粉末(350 mg，14.6 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。接著，在65℃下添加另一份Mg粉末(175 mg，7.32 mmol)。在於65℃下再攪拌10分鐘後，用HCl (50 mL，2N)淬滅混合物I直至反應物變得澄清，I且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機屑用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮I且藉由矽膠屑析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之M-1-15A (22 mg，11%，4656)及M-1-15B (54 mg，27%，4657)。

NMA-1-15A (4656)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.27 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 10H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.19-0.98 (m, 9H), 0.96-

0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.327 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{32}H_{52}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值525，實驗值525。

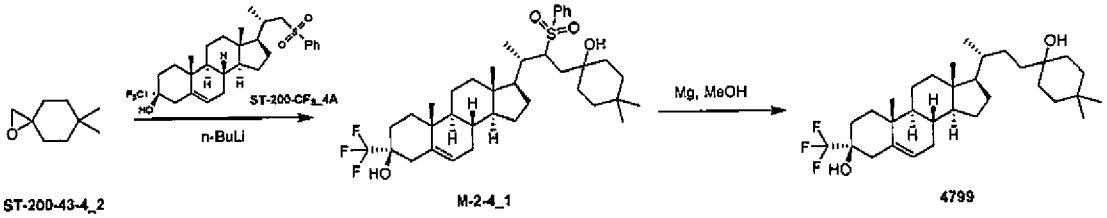
NMA-1-15B (4657)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.41-1.20 (m, 12H), 1.19-1.07 (m, 4H), 1.06-0.96 (m, 3H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H)。

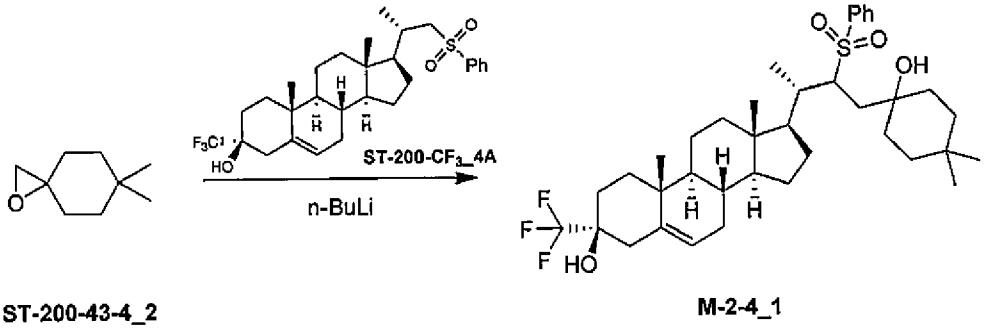
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.377 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{32}H_{52}F_3O_2$ $[M+H-H2O]^+$之MS ESI計算值525，實驗值525。

實例47：4799之合成

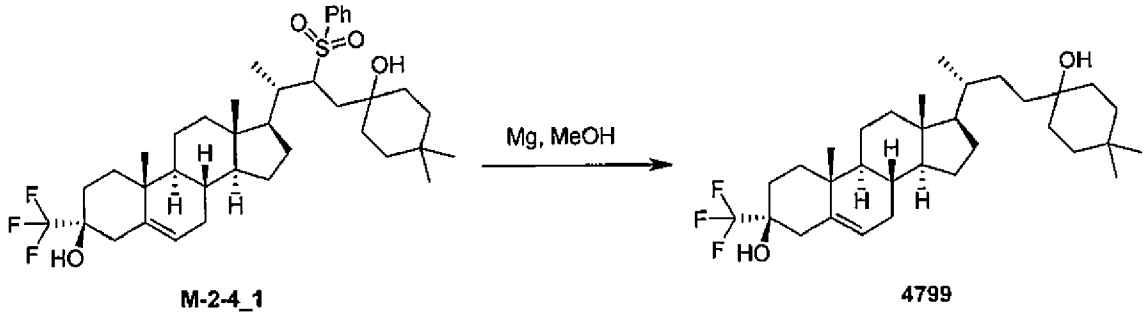


M-2-4_1之合成



將n-BuLi (0.476 mL，2.5 M於己烷中，1.19 mmol)之溶液添加至THF (0.5 mL)。在-70℃下添加**ST-200-CF_3_4A** (250 mg，0.476 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃攪拌1小時之後，在-70℃下向混合物添加**ST-200-43-4_2** (100 mg，0.714 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 小時。將混合物升溫至15℃，攪拌16小時，用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之**M-2-4_1** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

M-2-4之合成



M-2-4_1　　4799

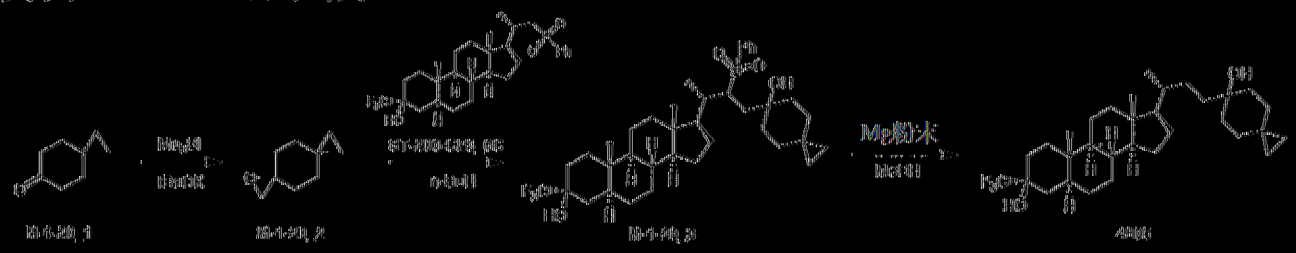
在65℃下向**M-2-4_1** (250 mg，0.375 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (9.71 mg，0.075 mmol)及Mg粉末(360 mg，15.0 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。在65℃下添加另一部分的Mg粉末(180 mg，7.5 mmol)。在於65℃下再攪拌10分鐘後，用HCl (50 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**4799** (56 mg，28%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.33 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 9H), 1.44-1.35 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 10H), 1.04-0.97 (m,

2H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min屏析中，LCMS Rt = 1.439 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{32}H_{50}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值507，實驗值507。

實例48：4805之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

M-1-20_2之合成

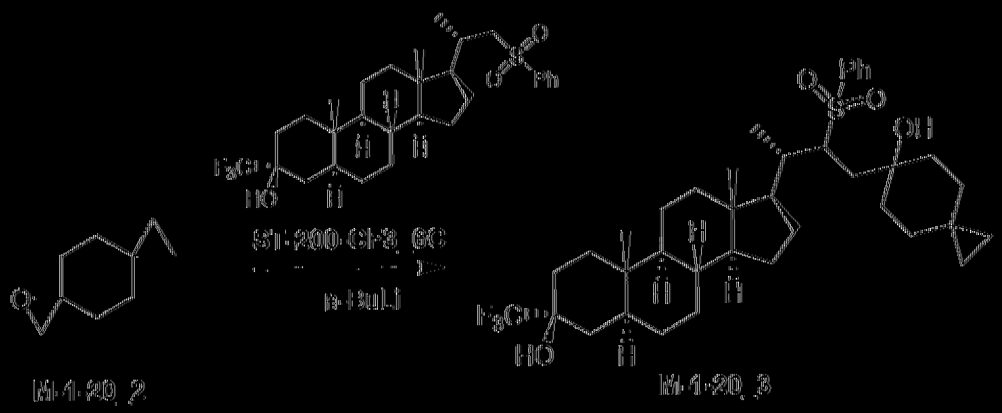


M-1-20_1　　M-1-20_2

在15℃下於N_2下將t-BuOK (902 mg，8.04 mmol)於THF (4 mL)中之溶液緩緩添加至C_3H_9IS (1.06 g，5.22 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液。在於20℃下攪拌30 min後，在0℃下向混合物逐滴添加含M-1-20_1 (500 mg，4.02 mmol)之1 ml THF。在添加後，在20℃下攪拌混合物16小時，用飽和NH_4Cl (40 mL)淬滅並用MTBE (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 × 60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下減壓濃縮，得到呈液體之M-1-20_2 (390 mg，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (s, 2H), 1.74-1.53 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.37-0.26 (m, 4H)。

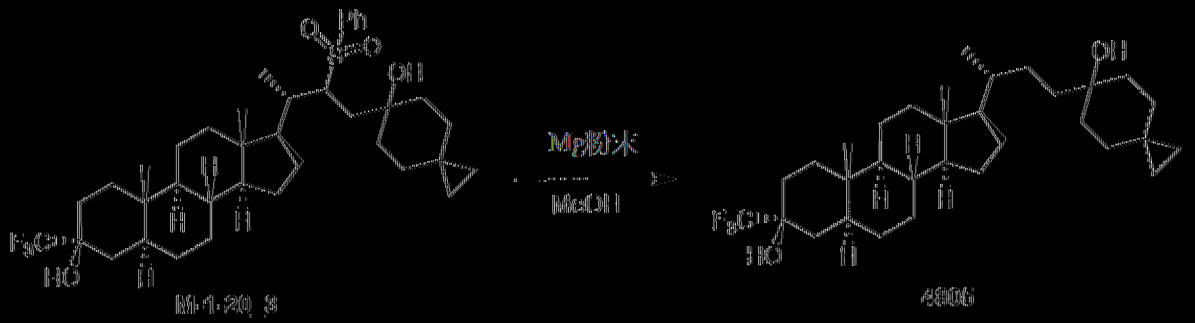
M-1-20_3之合成



M-1-20_2　　M-1-20_3

將n-BuLi (0.472 mL，2.5 M於己烷中，1.18 mmol)之溶液添加至THF (0.5 mL)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (250 mg，0.474 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加M-1-20_2 (98.2 mg，0.711 mmol)。在-70℃下將混合物再攪拌1 h，升溫至15℃持續16小時，用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之M-1-20_3 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4805之合成



M-1-20_3　　4805

在65℃下向M-1-20_3 (250 mg，0.375 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (9.71 mg，0.075 mmol)及Mg粉末(360 mg，15.0 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。在65℃下添加另一部分的Mg粉末(180 mg，7.5 mmol)。在於65℃下再攪拌10分鐘後，用HCl (50 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽

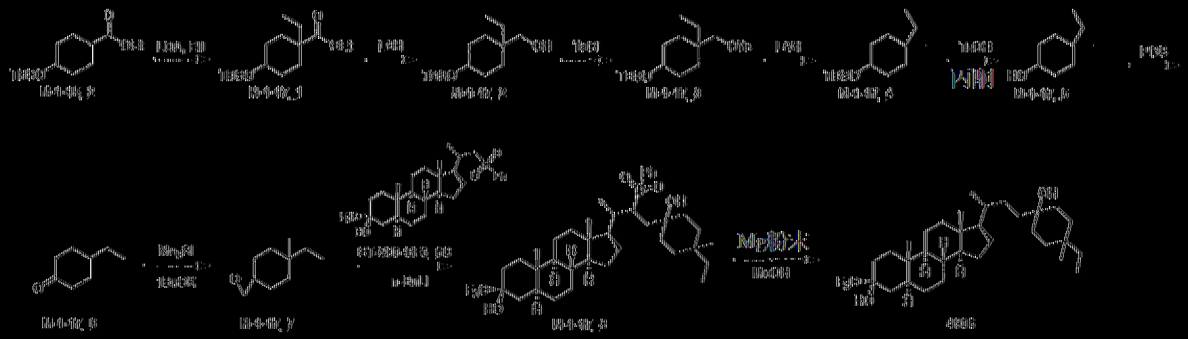
膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之4805 (150 mg，76%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.11-1.94 (m, 3H), 1.89-1.60 (m, 9H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.34-1.19 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 5H), 1.05-0.88 (m, 8H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.62 (m, 4H), 0.33-0.15 (m, 4H)。

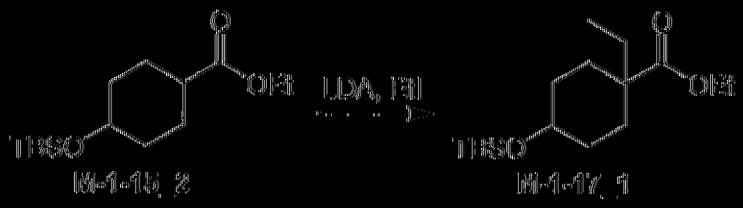
在2.0 min層析中，LCMS Rt = 1.414 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 80-100_1_4min.m，$C_{32}H_{51}F_3O_2Na$ [M+Na]$^+$之MS ESI計算值547，實驗值547。

實例49：4906之合成



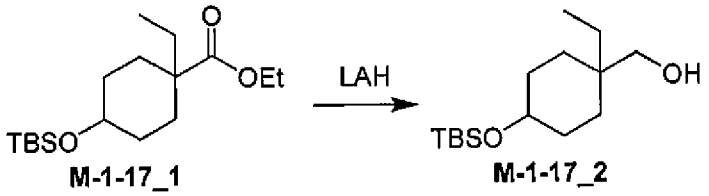
M-1-17_1之合成



在-70℃下將正丁基鋰(64 mL，160 mmol，2.5 M於己烷中)之溶液添加至二異丙胺(17.6g，174 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。使混合物升溫至0℃且在在0℃下攪拌30分鐘。使混合物冷卻至-70℃且添加含M-1-15_2 (20 g，69.8 mmol)之THF (20 mL)。在-70℃下攪拌混合物1 h。添加乙基碘化物(43.5 g，279 mmol)。將混合物升溫至15℃且在15℃下攪拌5小時。用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅混合物。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混

合物。將合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之粗**M-1-17_1** (21，粗產物)。

M-1-17_2之合成

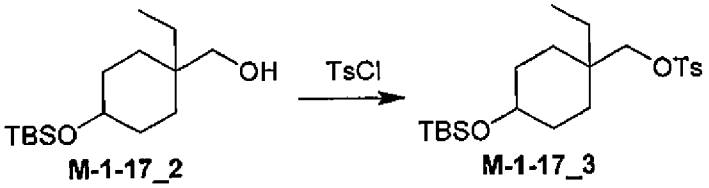


M-1-17_1　　M-1-17_2

在0℃下於N_2下向**M-1-17_1** (21 g，66.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液分五份添加$LiAlH_4$ (5.05 g，133 mmol)。在20℃下攪拌混合物4小時。在0℃下向混合物添加水(20 mL)。添加HCl (100 mL，1 mol/L)。用EtOAc (50 mL×2)萃取水相。將合併之有機相用飽和鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之**M-1-17_2** (16.5 g，91%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 9H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.041 (s, 6H)。

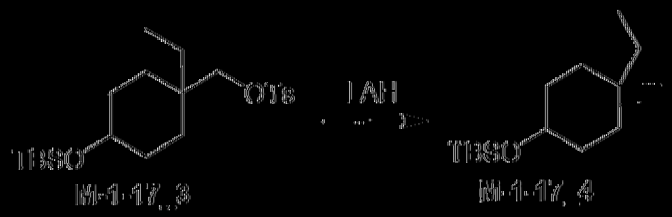
M-1-17_3之合成



M-1-17_2　　M-1-17_3

在15℃下將1-甲基-1H-咪唑(7.44 g，90.7 mmol)及TEA (12.2 g，121 mmol)添加至**M-1-17_2** (16.5 g，60.5 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。向該溶液添加TsCl (23.0 g，121 mmol)。在15℃下攪拌反應混合物2小時。將混合物用水(2 × 100 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**M-1-17_3** (24 g，粗產物)。

M-1-17_4之合成

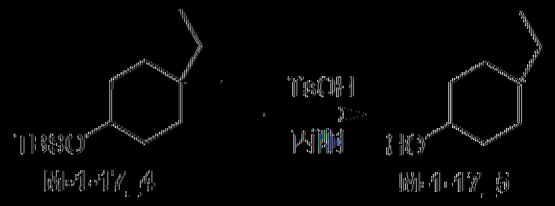


M-1-17_3 M-1-17_4

在0℃下於N_2下向M-1-17_3 (24 g，56.2 mmol)於THF (100 mL)中之溶液分五份添加$LiAlH_4$ (5.32 g，140 mmol)。在20℃下攪拌混合物4小時。在0℃下向混合物添加水(20 mL)。添加HCl (100 mL，1 mol/L)。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水相。將合併之有機相用飽和鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之M-1-17_4 (13 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60-3.50 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.70-1.01 (m, 12H), 1.01-0.68 (m, 10H), 0.043 (s, 6H)。

M-1-17_5之合成

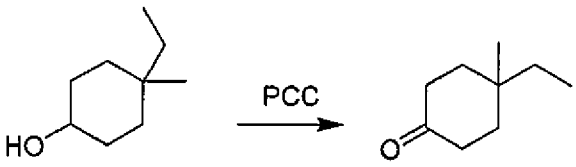


M-1-17_4 M-1-17_5

將*p*-TsOH (7.23 g，38.9 mmol)添加至M-1-17_4 (10 g，38.9 mmol)於丙酮(50 mL)中之溶液。在15℃下攪拌反應混合物2 h。添加水且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機物用$NaHCO_3$ (20 mL，10%)及鹽水(30 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。溶劑經減壓移除。殘餘物藉由閃蒸塔(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之M-1-17_5 (6.g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.50 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 5H), 1.40-1.01 (m, 4H), 0.91-0.75 (m, 4H)。

M-1-17_6之合成

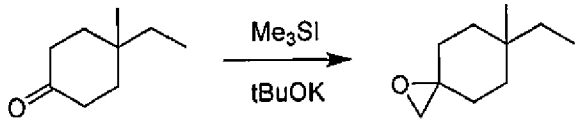


M-1-17_5　　M-1-17_6

向**M-1-17_5** (3 g，21 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液添加DMP (17.8 g，42 mmol)。接下來，向該溶液添加H_2O (7.55 mg，0.42 mmol)。在15℃下攪拌反應物30 min。向該反應混合物添加$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)、 $Na_2S_2O_3$飽和水溶液(10 mL)。用DCM (2×20 mL)萃取混合物。將合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮且藉由閃蒸塔(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之**M-1-17_6** (2.5 g，85%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.28 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

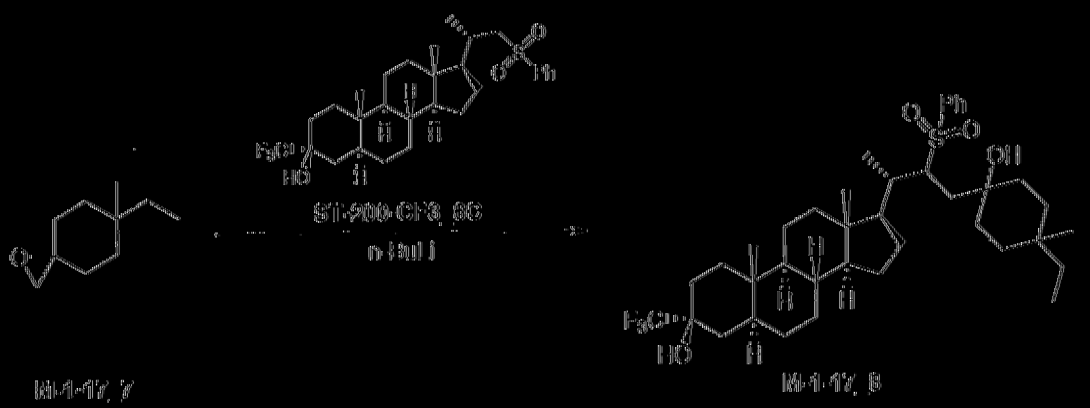
M-1-17_7之合成



M-1-17_6　　M-1-17_7

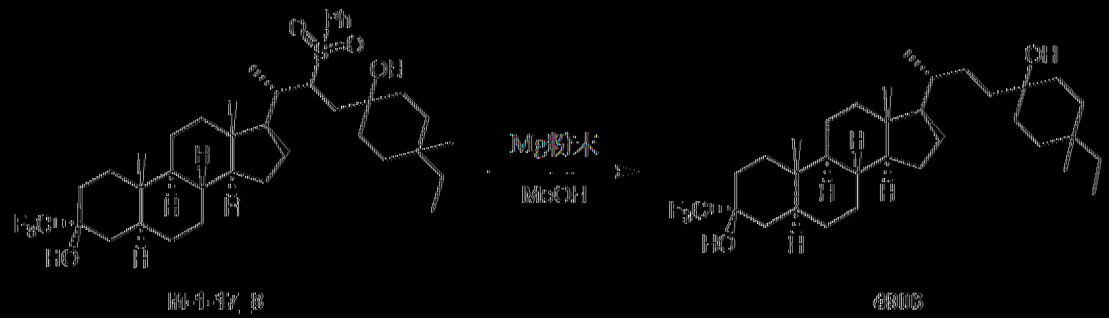
在0℃下將**M-1-17_6** (1 g，7.13 mmol)添加至三甲基氧化銻碘 (3.12 g，14.2 mmol)及*t*-BuOK (1.75 g，15.6 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液。在10℃下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物倒入至NH_4Cl飽和水溶液(15 mL)中。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之**M-1-17_7** (360 mg，粗產物)。

M-1-17_8之合成



將n-BuLi (0.568 mL，2.5 M於己烷中，1.42 mmol)之溶液添加至含THF (0.5 mL)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (300 mg，0.474 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加MI-1-17_7 (131 mg，0.853 mmol)。在-70℃下將混合物再攪拌1 h，使其升溫至15℃且攪拌16小時。將反應混合物用NH_4Cl (10 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之MI-1-15_8 (387 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

4906之合成



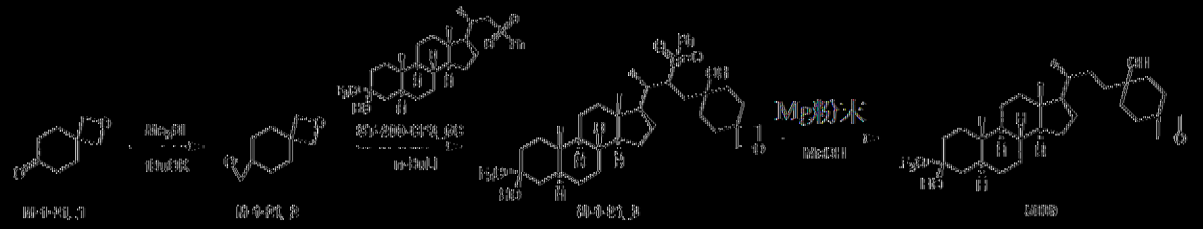
在65℃下向MI-1-17_8 (387 mg，568 μmol)於MeOH (40 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (14.6 mg，0.113 mmol)及Mg粉末(550 mg，22.9 mmol)。在於65℃下攪拌10分鐘後，在65℃下一次性添加另一批次的Mg粉末 (266 mg，11.1 mmol)。在65℃下再攪拌混合物10分鐘。將反應混合物冷卻至20℃且藉由HCl (30 mL，2 M)淬滅。用EtOAc (3 × 70 mL)萃取

所得混合物。將合併之有機層用NH_4Cl飽和水溶液(70 mL)、鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗產物藉由具有PE/EtOAc：0/1至5/1之管柱層析純化。移除溶劑，得到呈固體之M-1-17 (56 mg，18%)。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.12-2.00 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 7H), 1.49-1.33 (m, 12H), 1.32-1.15 (m, 9H), 1.14-1.0 (m, 7H), 0.99-0.90 (m, 3H), 0.89-0.80 (m, 8H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.70-0.60 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，LCMS Rt=1.550 min，30-90AB E，純度100%；$C_{33}H_{56}F_3O_2$ $[M+H]^+$之特殊MS ESI計算值=541，實驗值541。

實例50：5009之合成



ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

M-1-21_2之合成



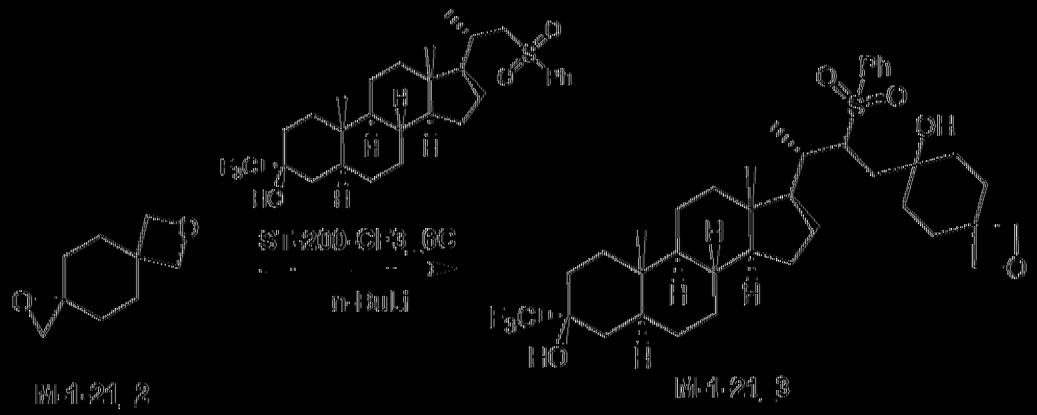
M-1-21_1　　M-1-21_2

在15℃下於N_2下藉由攪拌將t-BuOK (797 mg，7.12 mmol)於THF (3 mL)中之溶液緩慢添加至C_3H_9IS (942 mg，4.62 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液。在於20℃下攪拌30 min後，在0℃下向混合物逐滴添加含M-1-21_1 (500 mg，3.56 mmol)之2 ml THF。在添加後，在20℃下攪拌混合物16小時，用飽和NH_4Cl (40 mL)淬滅而無需監視，並用MTBE (3×20

mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2 × 60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在40℃下減壓濃縮，得到呈液體之M-1-21_2 (360 mg，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.47-4.42 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H)。

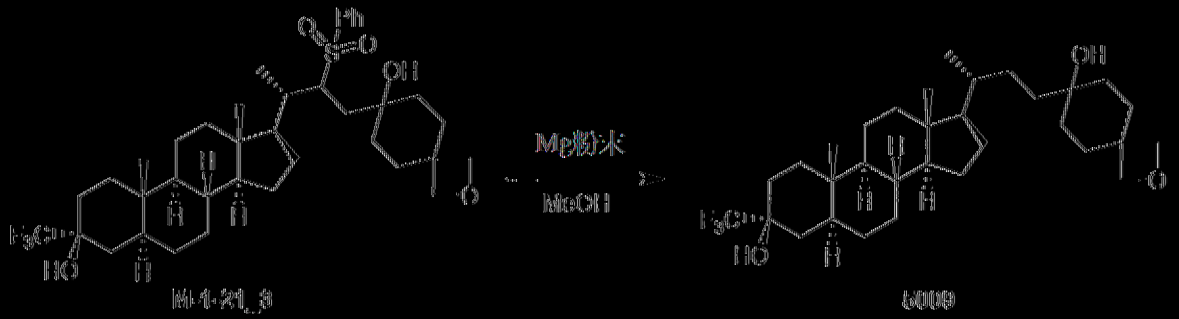
M-1-21_3之合成



M-1-21_2　　M-1-21_3

將n-BuLi (0.472 mL，2.5 M於己烷中，1.18 mmol)之溶液添加至THF (0.5 mL)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (250 mg，0.474 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加M-1-21_2 (109 mg，0.711 mmol)。在-70℃下將混合物再攪拌1 h，且接著使其升溫至15℃持續16小時。將反應混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之M-1-21_3 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

5009之合成



M-1-21_3　　5009

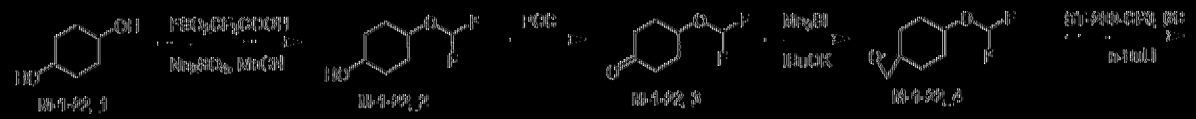
在65℃下向**M-1-21_3** (250 mg，0.367 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (9.49 mg，0.0733 mmol)及Mg粉末(350 mg，14.6 mmol)。在65℃下攪拌混合物10分鐘。隨後在65℃下一次性添加另外的Mg粉末(178 mg，7.34 mmol)。在於65℃下再攪拌10分鐘後，用HCl (50 mL，2N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NH_4Cl (50 mL)、$NaHCO_3$ (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/PE)純化，得到不純**5009** (200 mg)，其藉由combi-flash (0-10% 丙酮/DCM)進一步純化，接著經再結晶，得到120 mg仍不純的產物。將DMAP (13.4 mg，0.11 mmol)及BzCl (77.3 mg，0.550 mmol)添加至不純**M-1-21** (60 mg，0.110 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中。在20℃下攪拌反應混合物2小時。將反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅且用MTBE (2 × 15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由prep-TLC (PE: EtOAc = 5:1)純化，得到呈固體之所需產物(40 mg，56%)。向以上產物(40 mg，0.062 mmol)於MeOH (3 mL)、THF (1 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液添加NaOH (49.5 mg，1.24 mmol)。在50℃下攪拌1h後，將反應混合物用水(5 mL)淬滅且用EtOAc (2×3 mL)萃取。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由combi-flash (0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**5009** (17 mg，50%)。

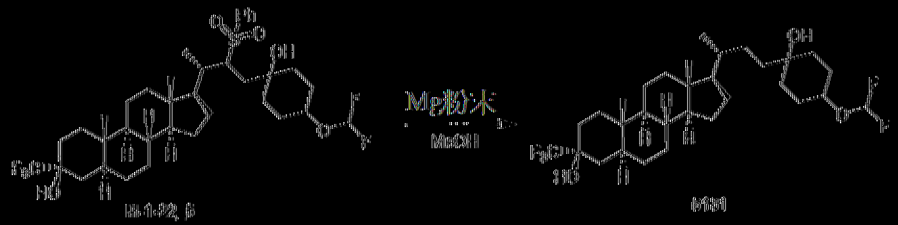
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.56-1.41 (m, 7H), 1.40-1.31 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 7H), 1.14-0.93 (m, 5H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.282 min，30-90AB_E，純度100%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{32}H_{50}F_3O_2$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值523，實驗值523。

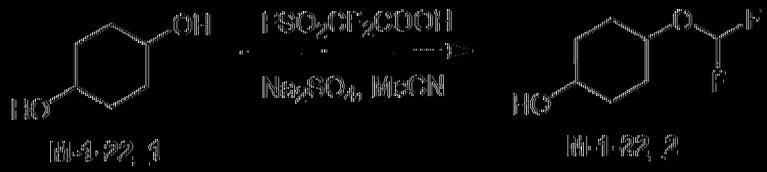
實例51：5131之合成





ST-200-CF3_6C之合成可見於實例5中。

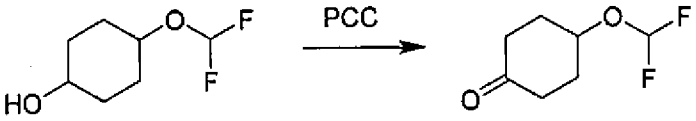
M-1-22_2之合成



在40至45℃下，經1小時之時段將FSO_2CF_2COOH (18.3 g，103 mmol)於CH_3CN (30 mL)中之溶液逐滴添加至M-1-22_1 (10 g，86 mmol)及Na_2SO_4 (6.1 g，43 mmol)於CH_3CN (120 mL)中之混合物。添加後，將液體倒入水(200 mL)中。用DCM (3 × 100 mL)萃取水相。將合併之有機相用飽和鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由閃蒸塔(0～100% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之M-1-22_2 (6 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42-6.02 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.20-1.30 (m, 8H)。

M-1-22_3之合成

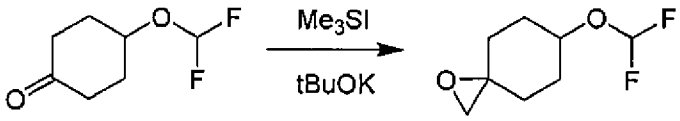


M-1-22_2 **M-1-22_3**

在20℃下將矽膠(5 g)及PCC (15.5 g，72.2 mmol)添加至**M-1-22_2** (6 g，36.1 mmol)於DCM (100 mL)中之懸浮液。在於20℃下攪拌2小時後，過濾混合物且用DCM (100mL)洗滌。將合併之濾液真空濃縮且藉由閃蒸塔(0～100% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之粗產物**M-1-22_3** (3.5 g，59%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52-6.10 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H)。

M-1-20之合成



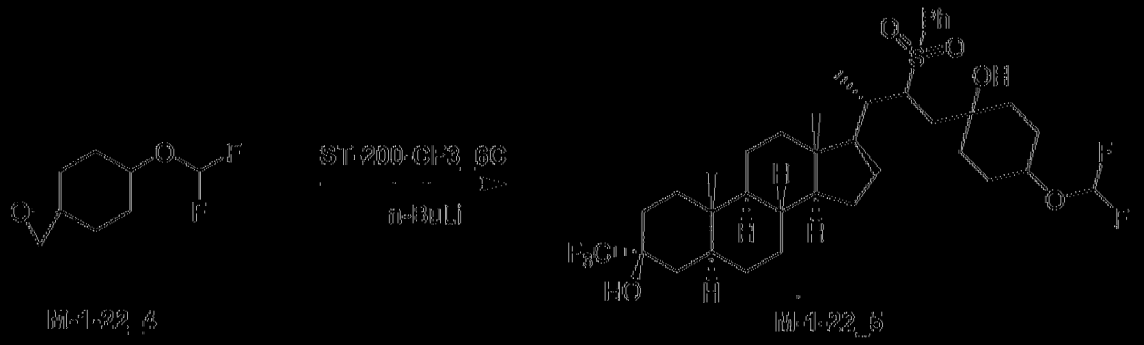
M-1-22_3 **M-1-22_4**

在0℃下將**M-1-22_3** (3.1 g，18.8 mmol)添加至三甲基氧化銻碘(4.97 g，24.4 mmol)及t-BuOK (4.21 g，37.6 mmol)於THF (60 mL)中之經攪拌溶液。在於20℃下攪拌16小時後，將反應混合物倒入NH_4Cl飽和水溶液(90 mL)中並用EtOAc (3×120 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(120 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之**M-1-22_4** (1.9 g，粗產物)，其藉由combi-flash (0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀物之**M-1-22_4** (300 mg，23%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50-6.02 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 0.6H), 4.33-4.23 (m, 0.4H), 2.65 (s, 2H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.74-1.58

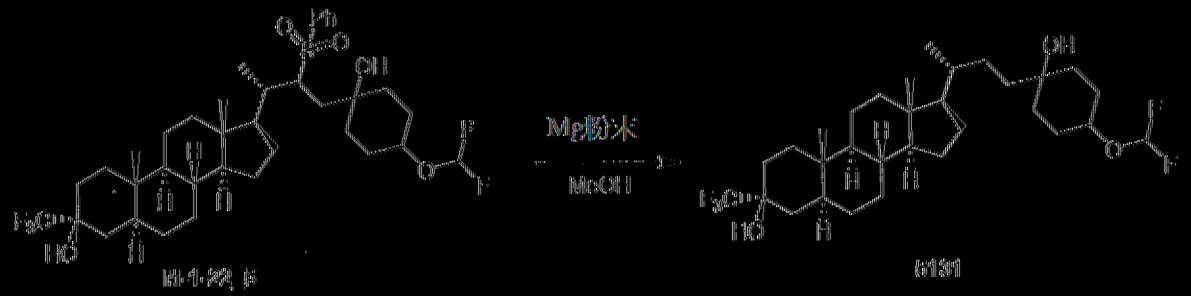
(m, 2H), 1.47–1.36 (m, 1H)。

M-1-22_5之合成



將n-BuLi (378 μL，2.5 M於己烷中，0.947 mmol)之溶液添加至在THF (0.5 mL)。在-70℃下添加ST-200-CF3_6C (200 mg，0.379 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h。添加M-1-22_4 (101 mg，0.568 μmol)。在於-70℃下攪拌1 h及在15℃下攪拌16小時後，將反應混合物用飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅且用(2 × 5 mL)萃取。將有機相分離，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之M-1-22_5 (200 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

5131之合成



在65℃下向M-1-22_5 (200 mg，0.283 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液一次性添加$NiCl_2$ (7.13 mg，0.0566 mmol)及Mg粉末(270 mg，11.3 mmol)。在於65℃下攪拌10分鐘後，在65℃下一次性添加另一批次的Mg粉末(135 mg，5.66 mmol)。將混合物在65℃下再攪拌10分鐘，冷卻至20℃，藉由HCl (20 mL，2 M)淬滅且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機

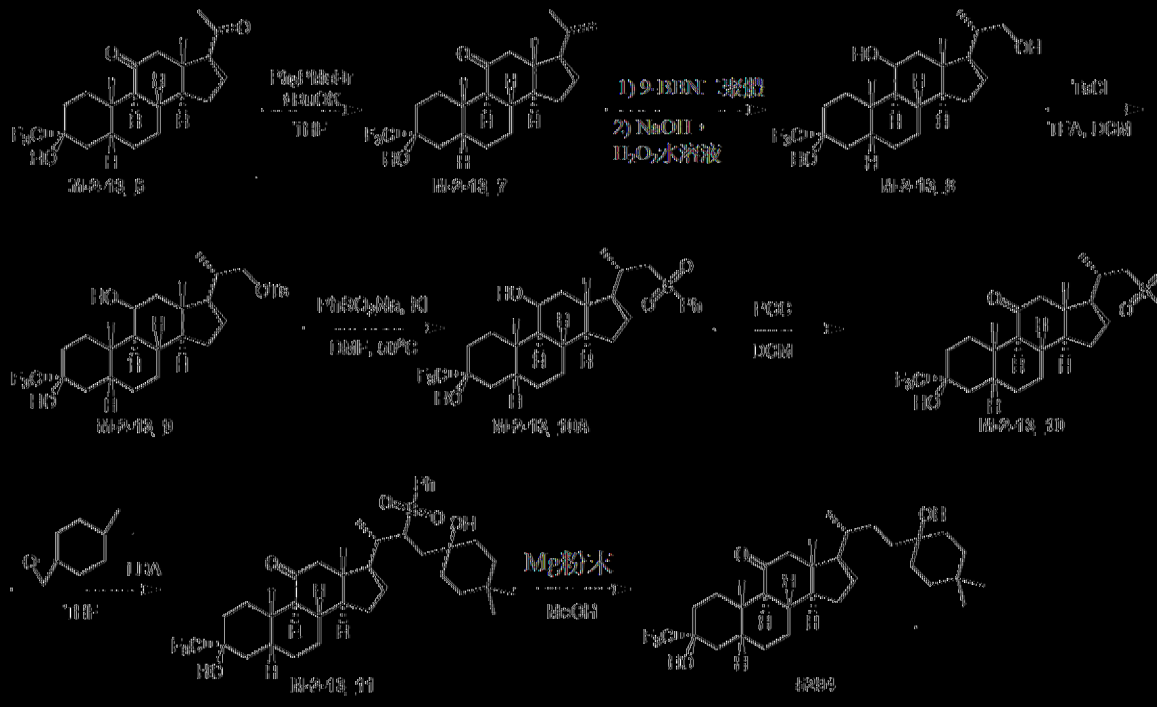
再用NH_4Cl飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到得到粗產物，其藉由combi-flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之5131 (2 mg, 1.25%，5131)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45-6.02 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 6H), 1.71-1.62 (m, 5H), 1.51-1.43 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 5H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.16-0.99 (m, 7H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.68-0.63 (m, 4H)。

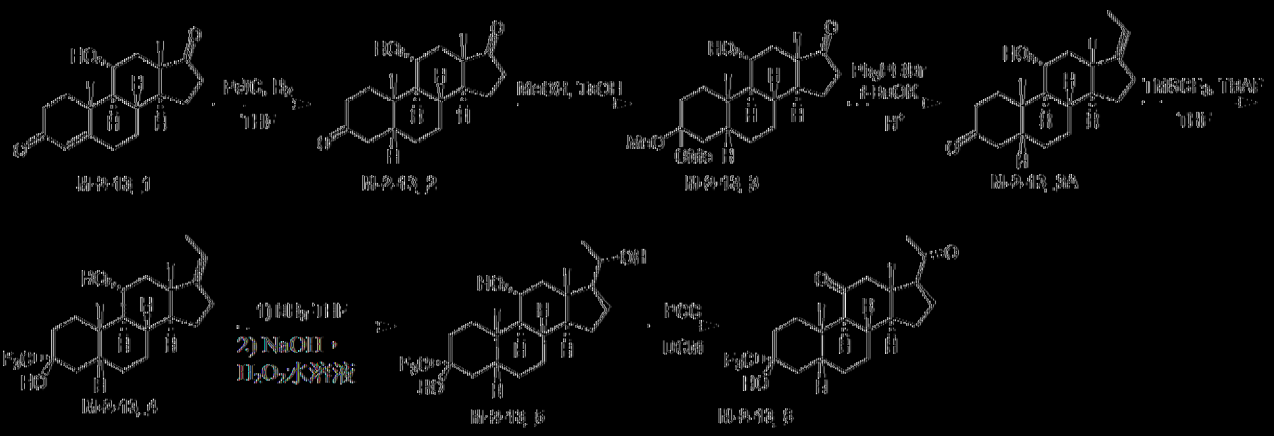
在10.0 min內析中，LCMS Rt = 5.826 min，50-100AB_E，純度96.3%。

MS 50-100_1_4min.m，$C_{31}H_{48}F_5O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值547，實驗值547。

實例52：5294之合成



M-2-13_6之合成：



向M-2-13_1 (50 g，165 mmol)於THF (500 mL)中之溶液中添加Pd/C (5 g，10%)及吡啶(2.5 mL)。隨後在25℃下於H_2氣球下氫化溶液16小時。經由矽藻土墊過濾混合物且濃縮濾液。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2 (500 mL)中，用HCl水溶液(100 mL，1M)、鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之M-2-13_2 (63 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.08-3.95 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.22 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

在25℃下於N_2下向M-2-13_2 (43 g，141 mmol)於MeOH (200 mL)中之懸浮液添加4-甲基苯磺酸(2.42 g，14.1 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。將反應混合物用TEA (2 mL)淬滅且真空濃縮，得到呈油狀物之M-2-13_3 (50 g，粗產物)，其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

在25℃下於N_2下向EtPPh$_3$Br (158 g，426 mmol)於THF (300 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (47.8 g，426 mmol)。在60℃下攪拌混合物30 min。在60℃下向該混合物添加含M-2-13_3 (50 g，142 mmol)之THF (300 mL)。在60℃下攪拌混合物16小時。向該混合物添加NH_4Cl飽和水溶

液(200 mL)且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物(200 g)，其直接用於下一步驟中而無需進一步純化。在25℃下向200 g粗產物於THF (500 mL)中之溶液添加HCl (137.0 mL，2 M於THF中)。在25℃下攪拌反應物1 h。將反應物用$NaHCO_3$飽和溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (2×200 mL)萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物(220 g)。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc= 10/1至6/1)純化，得到**M-2-13_3A** (43 g，不純)，其用(PE/EtOAc= 1/1)濕磨，得到呈固體之**M-2-13_3A** (18 g，純，42%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.19-5.08 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.44-1.19 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)。

在10℃下於N_2下向**M-2-13_3A** (8.7 g，27.4 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加 TBAF (2.05 mL，2.05 mmol，1M於THF中)及$TMSCF_3$ (7.79 g，54.8 mmol)。在10℃下攪拌混合物1 h。向該混合物添加TBAF溶液(82.1 mL，82.1 mmol，1M於THF中)。在25℃下再攪拌混合物1 h。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，用水(2 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到粗產物(10 g)，其與一批6.9 g粗產物(自5.8 g **M-2-13_3A**製備)合併且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc= 8/1至3/1)純化，得到呈無色油狀物之**M-2-13_4** (1.1 g，6%)及呈固體之**M-2-13_4A** (9.3 g，53%)。

M-2-13_4：

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.17-5.08 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)。

M-2-13_4A：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18-5.07 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 1H), 2.59 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 8H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H)。

在25℃下於N_2下向**M-2-13_4** (1.1 g，2.84 mmol)於THF (30 mL)中之溶液添加硼烷-四氫呋喃錯合物(11.3 mL，11.3 mmol，1 M於THF中)。在25℃下攪拌溶液1小時。冷卻至0℃後，極緩慢地添加EtOH (30 mL)及NaOH (5.67 mL，5M於H_2O中，28.4mmol)之溶液。添加後，緩慢添加H_2O_2 (2.84 mL，28.4 mmol，30%於水中)，且內部溫度維持在10℃以下。在25℃下於N_2下攪拌混合物1 h。將水(100 mL)添加至溶液且用EtOAc (2×50 mL)萃取。將合併之有機層用$Na_2S_2O_3$飽和溶液(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀物之**M-2-13_5** (1 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.95-3.78 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 5H), 1.50-1.27 (m, 10H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.67

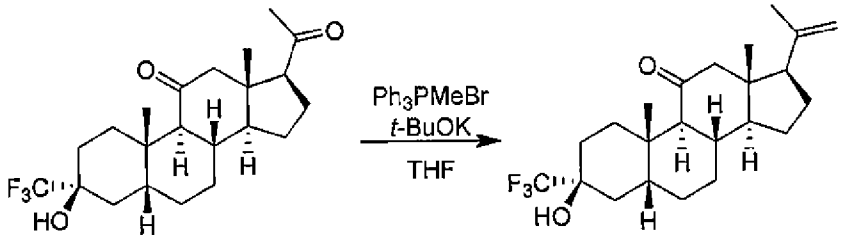
(s, 3H)。

在25℃下向**M-2-13_5** (1 g，2.47 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液添加矽膠 (3 g)及PCC (2.65 g，12.3 mmol)。在25℃下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc= 5/1)純化，得到呈固體之**M-2-13_6** (720 mg，73%)。用MeCN (10 mL)濕磨固體，得到呈固體之M-2-13_6 (12 mg，用於傳遞)，且真空濃縮有機層，得到呈固體之**M-2-13_6** (700 mg，99%)，其直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.75 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.63-2.43 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.75 (m, 6H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.53-1.22 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt=0.911 min，30-90 AB，純度100%，$C_{22}H_{32}F_3O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值401，實驗值401。

M-2-13_7之合成



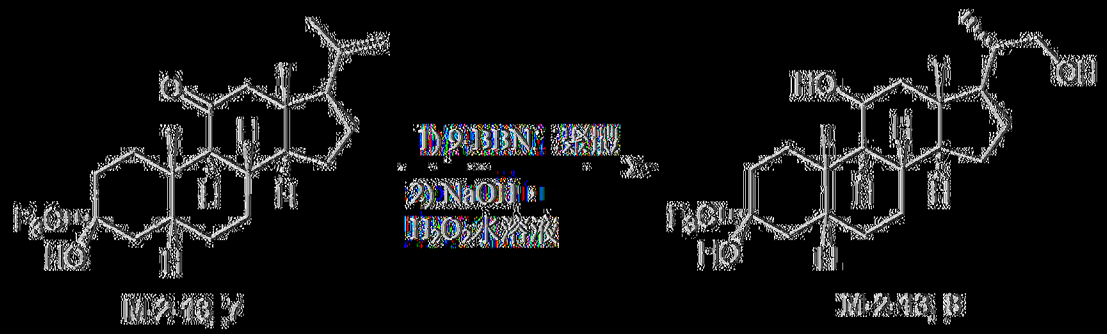
M-2-13_6　　M-2-13_7

在25℃下於N_2下將t-BuOK (835 mg，7.45 mmol) 添加至$MePPh_3Br$ (2.66 g, 7.45 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液中。在於50℃下攪拌30 min後，在25℃下將該混合物添加至**M-2-13_6** (600 mg，1.49 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物16小時。將混合物用NH_4Cl飽和溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有

機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之M-2-13_7 (4 g，粗產物)，其藉由combi-flash (EtOAc/PE，10%)純化，得到呈固體之M-2-13_7 (540 mg，12%)。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.53-2.20 (m, 6H), 2.02-1.73 (m, 7H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.56-1.23 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 0.53 (s, 3H)。

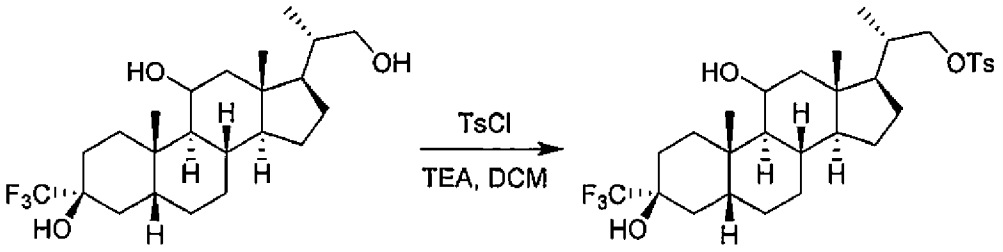
M-2-13_8之合成



M-2-13_7 M-2-13_8

在0℃於N_2下將9-BBN二聚體(988 mg，4.05 mmol)添加至M-2-13_7 (540 mg，1.35 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌溶液16小時。冷卻至0℃後，極緩慢地添加EtOH (10 mL)及NaOH (2.70 mL，5M於H_2O中，13.5 mmol)之溶液。添加後，緩慢添加H_2O_2 (1.35 mL，13.5 mmol，30%於水中)，且內部溫度維持在10℃以下。在50℃下於N_2下攪拌混合物1 h。使混合物冷卻至30℃，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之M-2-13_8 (2 g，粗產物)，其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

M-2-13_9之合成

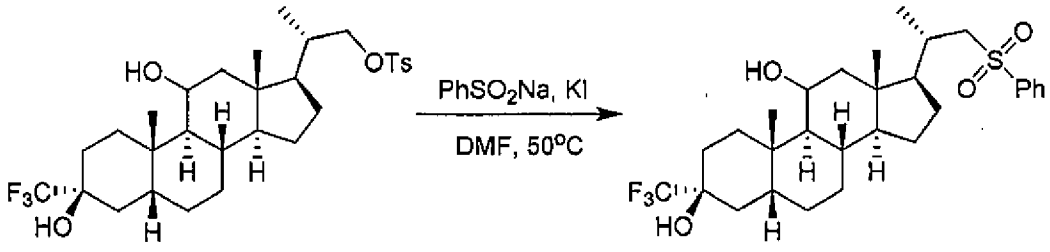


M-2-13_8 **M-2-13_9**

在25℃下將TsCl (4.55 g，23.9 mmol)添加至**M-2-13_8** (2 g，粗產物)於DCM/TEA (16 mL/2.3 mL)中之溶液中。在40℃下攪拌混合物2小時。將反應物用水(20 mL)淬滅且用DCM (2×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由combi-flash管柱(EtOAc/PE，12%～15%)純化，得到呈油狀物之**M-2-13_9** (580 mg，21%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.85-1.63 (m, 8H), 1.53-1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.19-1.02 (m, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)。

M-2-13_10A之合成



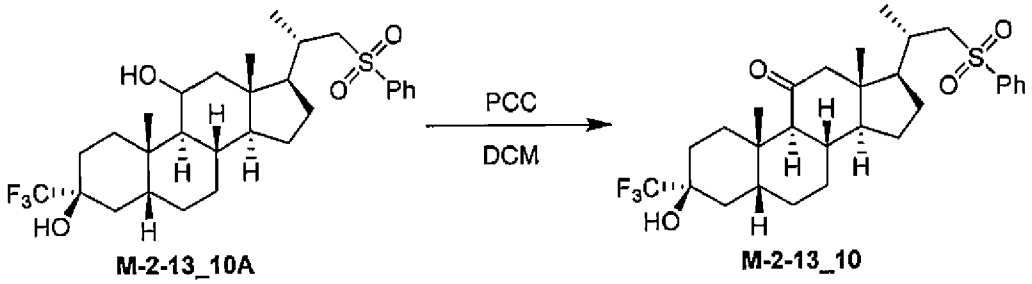
M-2-13_9 **M-2-13_10A**

在25℃下於N_2下將KI (838 mg，5.05 mmol)添加至**M-2-13_9** (580 mg，1.01 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中。在50℃下於N_2下攪拌2小時後，用$PhSO_2Na$ (820 mg，5.00 mmol)處理反應混合物且在50℃下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至25℃且用水(50 mL)處理。用EtOAc (2 × 50

mL)萃取水相。將合併之有機相用飽和鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱(EtOAc/PE=8/1至5/1)純化，得到呈固體之**M-2-13_10A** (460 mg，85%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.47-1.27 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 7H), 1.18-0.95 (m, 7H), 0.87 (s, 3H)。

M-2-13_10之合成

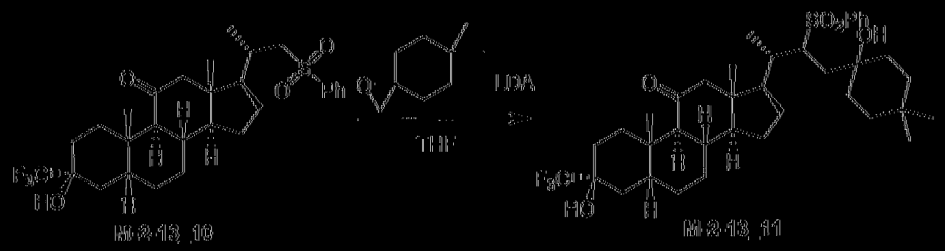


M-2-13_10A **M-2-13_10**

在25℃下將矽膠(600 mg)及PCC (571 mg，2.65 mmol)添加至**M-2-13_10A** (480 mg，0.884 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中。在於25℃下攪拌16小時後，過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到粗產物，其藉由combi-flash管柱(EtOAc/PE，15%)純化，得到呈固體之**M-2-13_10** (280 mg，59%)。

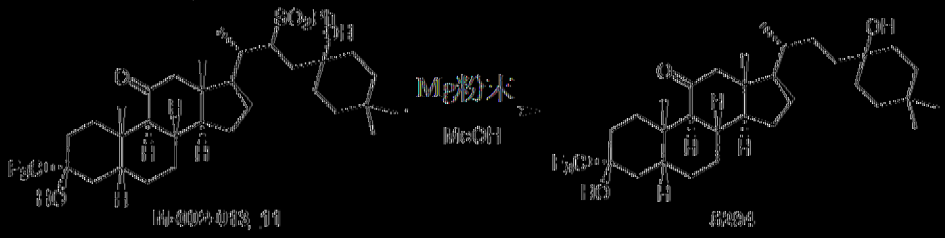
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H)。

M-2-13_11之合成



在-78℃於N_2下將DIPA (233 mg，2.31 mmol)及n-BuLi (0.852 mL，2.5 M於己烷中，2.13 mmol)添加至THF (0.5 mL)。使混合物升溫至0℃。再冷卻至-78℃後，添加M-002-013_10 (330 mg，0.610 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌1 h且用6,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(128 mg，0.915 mmol)處理。將混合物在-78℃下再攪拌1 h，使其升溫至25℃且在25℃下攪拌16小時。將反應混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之粗產物(380 mg)，其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

M-002-013之合成



在60℃下於N_2下將Mg粉末(1.07 g，44.6 mmol)添加至M-002-013_11 (380 mg，0.558 mmol)於40 mL無水甲醇中之溶液中。在10℃下用HCl (50 mL，1 M於H_2O中)逐滴淬滅反應混合物，直至固體溶解為止。在用DCM (2 × 100 mL)萃取之後，將有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由以PE/EtOAc：10/1至8/1溶離之閃蒸塔純化，得到呈油狀物之M-002-013 (35 mg，不純)。M-002-013 (35 mg，不純)藉由矽膠管柱(PE/EtOAc：

10/1至8/1)純化,得到呈油狀物之**M-002-013** (20 mg，不純)。**M-002-013** (20 mg, 0.037 mmol)第三次藉由矽膠管柱(DCM/丙酮= 40/1)純化，得到呈油狀物之**M-002-013** (18 mg，不純)不純**M-002-013** (18 mg，不純)藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 um，梯度：90-100% B (A= 0.1% TFA-ACN，B=乙腈)，流速：30 mL/min)純化，得到呈固體之**M-002-013** (1.9 mg，11%)。

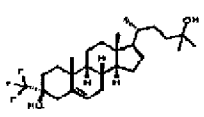
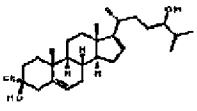
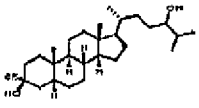
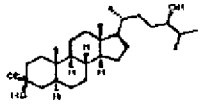
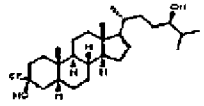
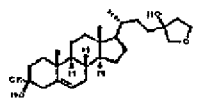
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 2.59-2.43 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 14H), 1.26-1.20 (m, 14H), 0.93 (s, 3H), 0.91-0.86 (m, 7H), 0.63 (s, 3H)。

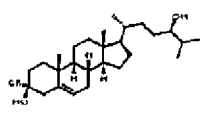
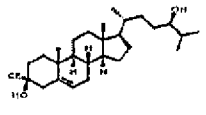
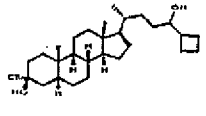
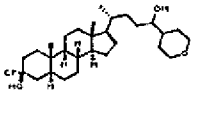
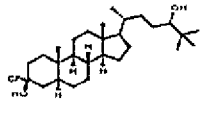
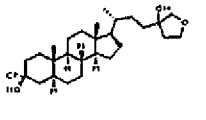
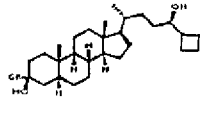
在2 min層析中，**LCMS** Rt=1.284 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{50}F_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值523，實驗值523。

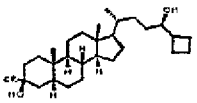
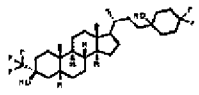
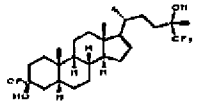
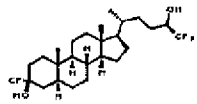
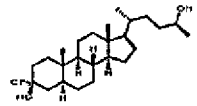
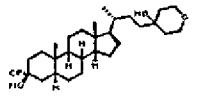
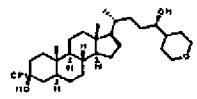
實例53.生物資料.

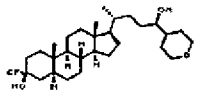
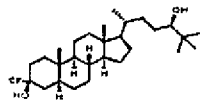
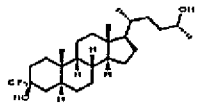
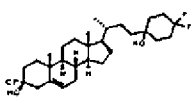
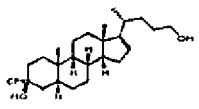
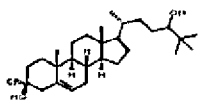
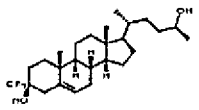
如實例2中所描述般來進行實驗。結果展示於表2-59中。

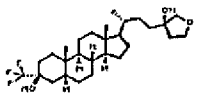
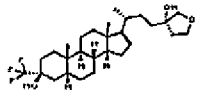
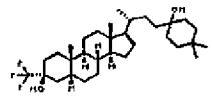
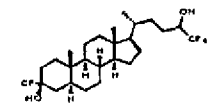
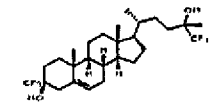
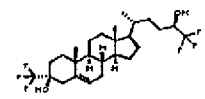
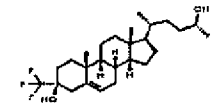
表2-59.

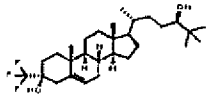
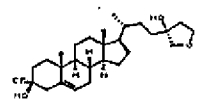
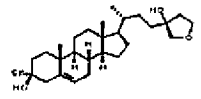
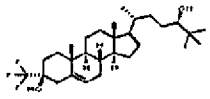
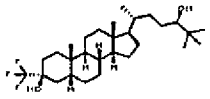
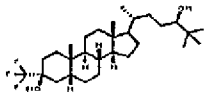
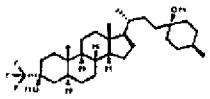
	化合物	平均EC 50 2A (nM)	平均Emax 2A (%)	平均EC 50 2B (nM)	平均Emax 2B (%)
	1839	295.4	493.3	148.2	568.5
	1	144.9	887.0	70.9	441.9
	2	162.7	708.9	147.1	605.2
	2A	157.9	652.6	339.1	1239.9
	2B	130.7	624.6	142.8	965.3
	10	125.4	631.7	101.6	362.3

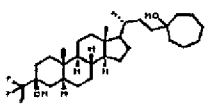
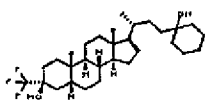
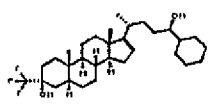
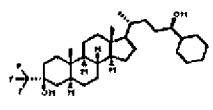
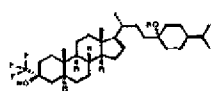
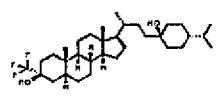
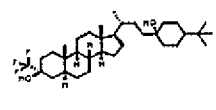
1-A 	109.4	274.6	81.2	250.1
1-B 	31.6	262.5	33.6	284.6
7 	299.5	516.3	286.9	483.6
9 	316.6	180.6	234.0	271.4
3 	185.2	555.6	338.0	531.8
1967 	170.8	347.4	113.3	373.9
7-B 	346.8	355.7	305.8	352.1

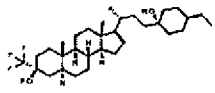
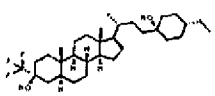
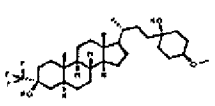
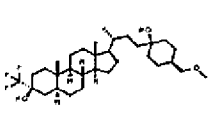
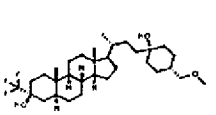
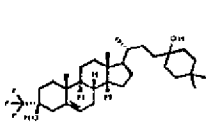
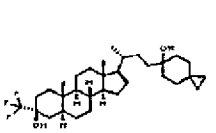
7-A 	247.5	544.2	187.3	431.0
8 	446.1	401.7	372.4	321.7
4 	201.2	663.0	212.5	462.9
5 	181.8	619.0	260.4	454.8
6 	247.7	136.6	733.2	162.7
11 	116.9	151.2	104.3	157.4
2080 	165.1	77.2	186.9	146.9

2081 	128.8	125.8	174.7	214.9
2184 	65.8	233.7	80.0	257.5
2285 	763.6	204.7	494.3	219.6
2392 	104.4	230.1	47.5	166.2
2499 	768.1	179.8	750.7	237.6
2500 	63.3	302.6	91.1	300.1
2602 	288.6	162.6	279.0	366.6

2706 	>10000	96.8	124.0	139.3
2707 	119.0	112.8	102.7	259.0
E-2817 	5065.7	29.9	5373.5	20.4
2918 	298.0	532.0	338.9	506.1
3035 	61.0	323.4	75.7	611.3
3149 	69.7	292.1	60.7	471.7
3266 	147.5	82.6	377.4	134.7

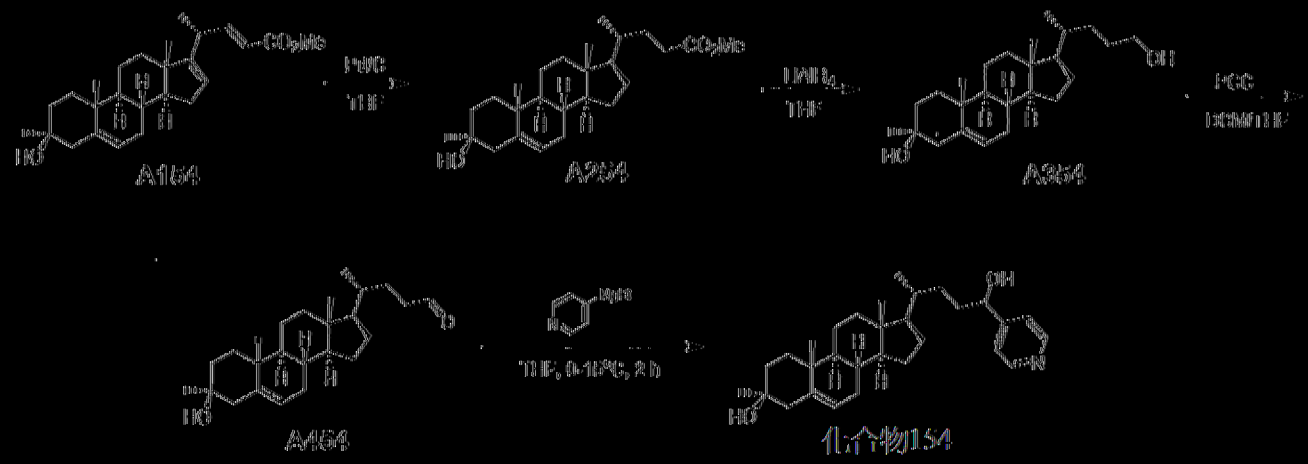
3382 	67.6	309.2	125.8	460.6
3495 	96.7	107.2	168.4	145.9
3496 	35.11	319.0	47.6	369.3
3507 	165.0	165.5	190.7	241.1
3634 	422.6	220.6	404.5	378.7
3788 	1317.9	229.4	1121.4	410.2
3877 	>10000	42.4	512.1	71.1

3983 	88.1	175.9	248.0	300.4
4023 	515.9	322.1	405.7	418.3
4155 	441.7	163.5	611.9	198.1
4156 	>10000	10.6	>10000	20.1
[a] 4258 	1025.3	183.9	640.5	241.7
[a] 4259 	>10000	-13.3	>10000	24.3
4360 	>10000	38.1	>10000	14.6

4475 	461.3	363.5	265.7	354.6
4476 	>10000	-3.3	>10000	10.4
4555 	>10000	22.8	>10000	31.9
4656 	1601.0	134.4	2164.5	122.0
4657 	422.2	74.0	129.5	62.9
4799 	>10000	36.1	760.2	32.8
4805 	356.1	175.3	362.3	129.4

4906	>10000	8.8	>10000	14.8
5009	>10000	27.5	>10000	14.5
5131	33.6	52.9	>10000	39.0
5294	>10000	32.4	>10000	13.9
4585	214.6	72.2	166.3	123.0
3886	53.4	106.0	50.1	164.1

實例54：化合物154之合成



步驟1：在15 psi之氫氣下於25℃下使**A154** (2 g，5.01 mmol) (合成參見WO2014/160480)及Pd/C (200 mg，10%)於THF (30 mL)中之溶液氫化3 h。混合物經由矽藻土墊過濾且真空濃縮濾液，得到呈固體之**A254** (1.8 g)。

步驟2：在低於15℃下向**A254** (1.8 g，4.47 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (339 mg，8.94 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌溶液2 h。藉由在0℃下添加飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，且真空濃縮，得到呈固體之粗產物**A354** (1.6 g)。

步驟3：在25℃下向**A354** (1.6 g，4.27 mmol)於DCM (10 mL)及THF (10 mL)中之混合物中添加PCC (2.27 g，10.6 mmol)。在25℃下攪拌反應物3小時。過濾溶液，且用DCM (25 mL)洗滌濾餅。真空濃縮合併之濾液。殘餘物藉由矽膠管柱，用PE/EtOAc = 8/1溶離來純化，產生呈固體之**A454** (0.9 g，54%)。

步驟4

步驟4a：4-吡啶基氯化鎂溶液之產生

在0℃下向4-溴吡啶鹽酸鹽(1 g，5.14 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液中添加異丙基氯化鎂(5.1 mL，2 M於THF中，10.2 mmol)。在15℃下攪拌混合物1 h。直接使用4-吡啶基氯化鎂溶液(大約0.5 M於THF中)。

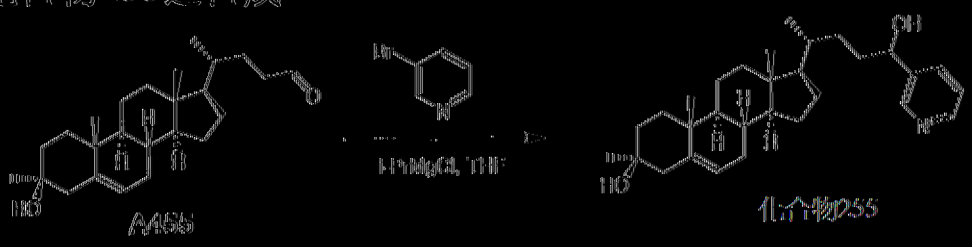
步驟4b：在0℃下向**A454** (100 mg，0.268 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加新鮮製備的4-吡啶基氯化鎂(5.36 mL，大約 0.5 M於THF中，2.68 mmol)。在15℃下攪拌混合物1 h。向混合物中添加NH_4Cl (2mL，10%水溶液)。用EtOAc (10 mL)萃取混合物。分離有機層，藉由製備型

TLC (DCM:MeOH = 15:1)來純化，用MeCN (2 mL)再結晶，且真空乾燥，得到呈固體之化合物154 (31 mg，26%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.28–7.26 (m, 2H), 5.34–5.26 (m, 1H), 4.71–4.58 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.03–1.90 (m, 4H), 1.85–1.61 (m, 5H), 1.56–1.46 (m, 8H), 1.39–1.04 (m, 9H), 1.04–0.85 (m, 9H), 0.70–0.62 (m, 3H)。

在2.0 min屏析中，LCMS R1 = 0.806 min，30–90AB，$C_{30}H_{46}NO_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值452，實驗值452。

實例55.化合物255之合成。



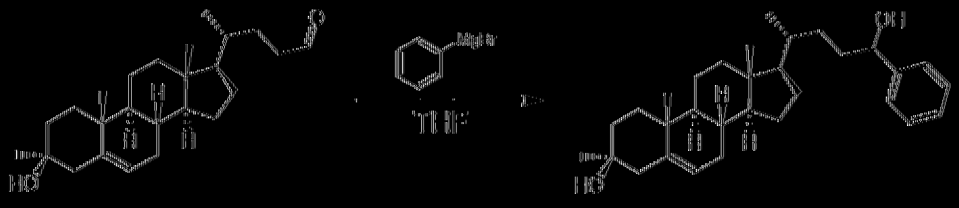
A455　　化合物255

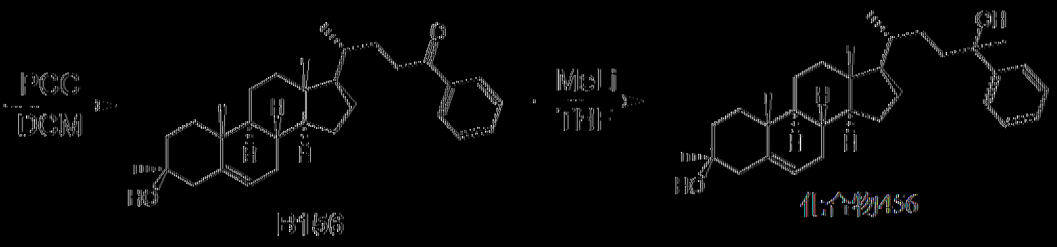
在15℃下向在N_2下之3-溴吡啶(423 mg，2.68 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加i-PrMgCl (1.34 mL，2.68 mmol，2 M)。在15℃下攪拌反應物30 min。添加A455 (100 mg，0.268 mmol)之溶液。在15℃下攪拌反應物2 h。用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅反應物，用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱屏析(MeOH/DCM，梯度：0至10%)來純化，得到粗產物(50 mg)，其接著由MeCN (15 mL)再結晶，得到呈固體之化合物255 (8 mg，7%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60–8.55 (m, 1H), 8.55–8.51 (m, 1H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 5.32–5.27 (m, 1H), 4.73–4.63 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.01–1.65 (m, 9H), 1.56–1.33 (m, 9H), 1.28–

1.04 (m, 8H), 1.03-0.86 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。

實例56.化合物356及456之合成。





步驟1：在-60℃下向A456 (300 mg，0.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加苯基溴化鎂(2.01 mL，1 M於乙醚中，2.01 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將混合物倒入水(50 mL)中，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之化合物356 (315 mg，粗產物)。115 mg化合物356藉由製備型HPLC分離(管柱：Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm；梯度：95% B (水(0.05% HCl)-ACN)；流動速率：25 mL/min)來純化，得到呈固體之化合物356 (31 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 5H), 1.60-1.52 (m, 9H), 1.20-0.72 (m, 18H), 0.72-0.71 (m, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS R1：1.248 min，30-90 AB，$C_{31}H_{43}$ [M+H-$2H_2O$]+之MS ESI計算值415，實驗值415。

步驟2：**向化合物356** (200 mg，0.44 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加PCC (190 mg，0.89 mmol)，且在25℃下攪拌1 h。過濾溶液，且用DCM (2 × 10 mL)洗滌濾餅。真空濃縮合併之濾液。殘餘物藉由用(PE/EtOAc = 10/1)溶離之矽膠管柱來純化，得到呈固體之**B156** (150 mg，72%)。

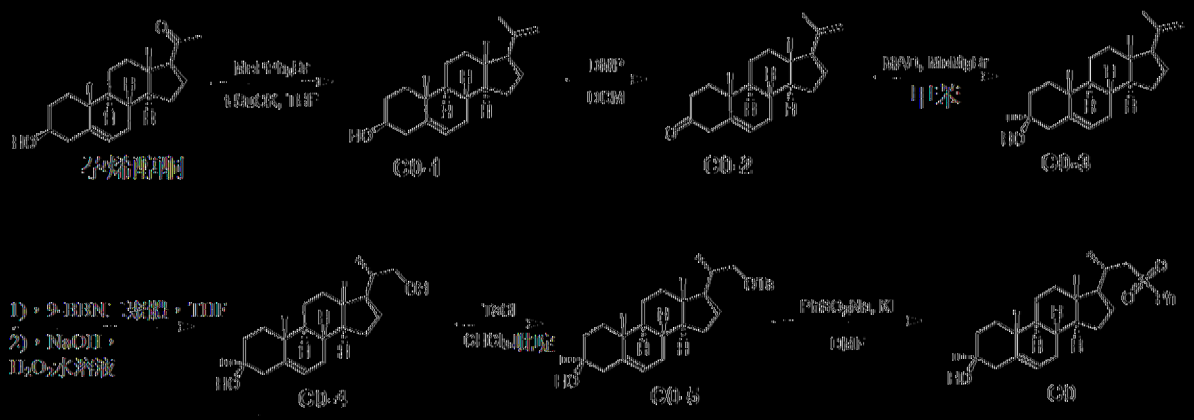
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 5.32-5.30 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 7H), 1.52-1.48 (m, 9H), 1.17-0.94 (m, 16H), 0.70 (s, 3H)。

步驟3：在-60℃下向**B156** (80 mg，0.18 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加MeLi (0.28 mL，1.6 M於乙醚中，0.4 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。將混合物倒入水(50 mL)中，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC分離(管柱：Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm；梯度：65%至95% B (水(0.05% HCl)-ACN)；流動速率：25 mL/min)來純化，得到呈固體之**化合物456** (24 mg，29%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 16H), 1.48-0.88 (m, 18H), 0.67-0.65 (m, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.289 min，30-90 AB，$C_{32}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值429，實驗值429。

實例57.化合物C0之合成



步驟1：在15℃下於N_2下向McPPh$_3$Br (1.28 kg，3.6 mol)於THF (4.5 L)中之混合物中添加*t*-BuOK (404 g，3.6 mol)。在50℃下攪拌所得混合物30 min。在低於65℃下逐份添加孕烯醇酮(950 g，2.9 mol)。在50℃下攪拌反應混合物1小時。在15℃下用飽和NH_4Cl水溶液(1 L)淬滅合併之混合物，且分離THF層。用EtOAc (2 × 2 L)萃取水層。真空濃縮經合併之有機相，得到固體。固體在回流下藉由利用MeOH/H_2O (1:1，15 L)之漿料來進一步純化，得到呈固體之C0-1 (940 g，99%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

步驟2：在35℃下向C0-1 (800 g，2.54 mol)於DCM (8 L)中之溶液中逐份添加DMP (2.14 kg，5.08 mol)。在35℃下攪拌反應混合物20 min。過濾反應混合物。用DCM (3 × 1 L)洗滌濾餅。合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液/飽和$NaHCO_3$水溶液(3:1，2 × 1.5 L)、鹽水(1.5 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之C0-2 (794 g，粗製物)，其可直接用於下一步驟。

步驟3：在低於25℃下於N_2氛圍下向BHT (1.97 kg，8.94 mol)於甲

苯(1 L)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (2.14 L，2.0 M於甲苯中，4.28 mol)。在25℃下攪拌所得混合物1小時。在-70℃下添加含**C0-2** (794 g，2.16 mol)之DCM (3 L)。在-70℃下攪拌混合物1小時。在-70℃下添加MeMgBr (862 mL，3.0 M於二乙醚中，2.59 mol)。在-70℃下攪拌反應混合物10 min。混合物用飽和檸檬酸(3 L)淬滅，用EtOAc (2 × 2 L)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物，其由MeCN (3 L)在25℃下濕磨，得到呈固體之**C0-3** (340 g，43%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34-5.26 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 8H), 1.58-1.33 (m, 6H), 1.27-1.13 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

步驟4：在15℃下於N_2下向**C0-3** (149 g，453 mmol)及9-BBN二聚體(127 g，520 mmol)之混合物中添加THF (1 L)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。使混合物冷卻至15℃。在15℃下添加EtOH (208 g，4.53 mol)。在15℃下逐滴添加NaOH水溶液(906 mL，5 M，4.53 mol)。在15℃下逐滴添加H_2O_2 (514 g，30%，4.53 mol)。在60℃下攪拌所得混合物1小時。產生固體。用乙醇(200 mL)洗滌該固體，得到固體，其在80℃下在回流下用EtOH (2.3 L)及水(2.5 L)連續濕磨，得到呈固體之**C0-4** (131 g，84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ5.35-5.24 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 3H), 1.60-1.38 (m, 9H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 4H), 1.11

(s, 3H), 1.08 (s, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。

步驟5：在15℃下向**C0-4** (131 g，378 mmol)於$CHCl_3$ (600 mL)及吡啶(420 mL)中之溶液中添加TsCl (187 g，982 mmol)。在15℃下攪拌混合物2小時。真空濃縮反應混合物，以移除大部分$CHCl_3$。添加水(3 L)。產生固體，且過濾。該固體用水(6 × 4 L)洗滌，且將其溶解於DCM (3.5 L)中，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**C0-5** (177 g，94%)。

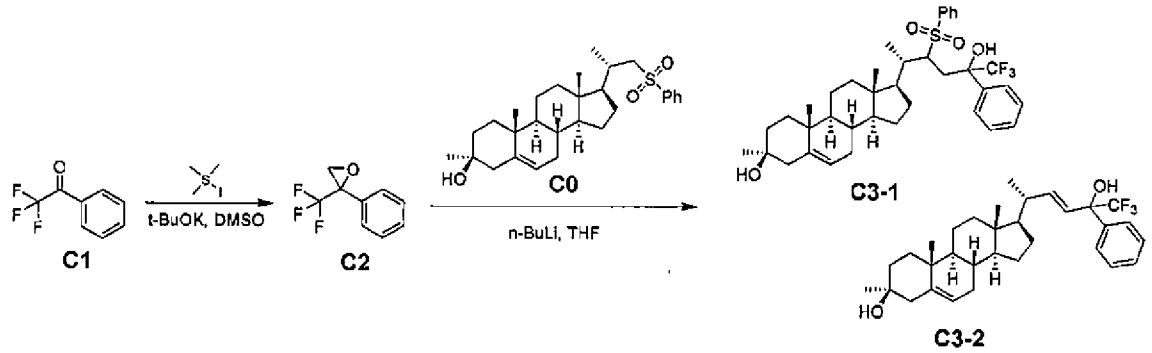
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.58-1.33 (m, 8H), 1.24-1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 3H), 0.64 (s, 3H)。

步驟6：在15℃下向**C0-5** (177 g，353 mmol)於DMF (1.8 L)中之溶液中添加KI (281 g，1694 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。向DMF混合物中添加$PhSO_2Na$ (211 g，1.06 mol)。在60℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物冷卻至25℃。將混合物倒入水(20 L)中，且產生一些固體。過濾混合物。濾餅用水(3 × 2 L)洗滌，且溶解於DCM (5 L)中。溶液用水(2 × 1 L)、鹽水(2 × 1 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到呈固體之粗產物，其由甲苯(2.5 L)再結晶，得到呈固體之**C0** (121 g，73%)。真空濃縮再結晶濾液，得到呈固體之粗產物**C0** (20 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 5.31-5.24 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 14.0 Hz,

1H), 2.85 (dd, *J* = 9.2, 14.0 Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.56-1.34 (m, 7H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.65 (s, 3H)。

實例58.化合物C3-1及C3-2之合成。



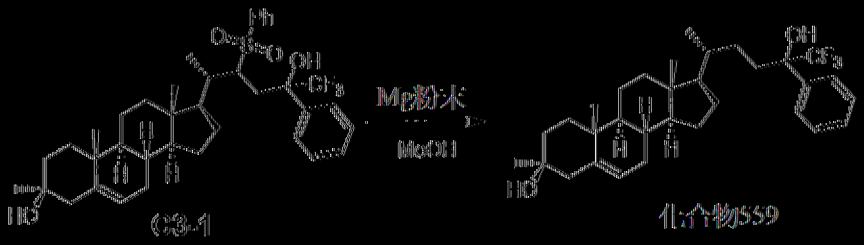
步驟1：在20℃下向t-BuOK (3.22 g，28.7 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加碘化三甲銃(6.42 g，31.5 mmol)，且在N_2下攪拌30 min。添加**C1** (5 g，28.7 mmol)於DMSO (8 mL)中之溶液，且在20℃下攪拌16 h。用EtOAc (50 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物。用EtOAc (50 mL)反萃取水層。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 3/1)來純化，得到呈油狀之**C2** (1.9 g，35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H)。

步驟2：向在N_2下於-70℃下之THF (2 mL)中添加n-BuLi (1.7 mL，4.24 mmol)。此後，逐滴添加**C0** (500 mg，1.06 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min之後，添加**C2** (398 mg，2.12 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。接著，在-70℃下攪拌反應物10 min，且接著在20℃下攪拌16小時。反應混合物用水(10 mL)淬滅。混合

物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc：10/1)來純化，得到呈固體之C3-1 (320 mg，46%)及C3-2 (50 mg，不純的)。C3-1直接用於下一步驟。C3-2藉由HPLC分離(管柱：Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm；梯度：82%至95% B (A：0.05% HCl-ACN，B：乙腈)；流動速率：25 mL/min)來純化，得到呈固體之化合物C3-1 (25 mg，5%)。

實例59.化合物559之合成。



C3-1　　化合物559

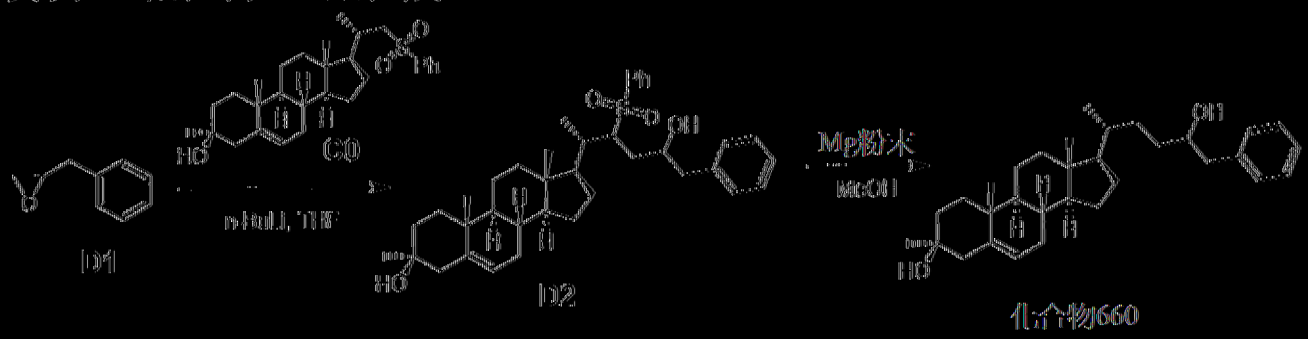
在60℃下向C3-1 (320 mg，0.486 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Mg粉末(349 mg，14.5 mmol)。在60℃下攪拌混合物2 h。接著，添加另一部分Mg粉末(349 mg，14.5 mmol)。在60℃下攪拌最終反應物16小時。混合物用HCl (100 mL，1 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2 × 30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc：10/1至8/1)來純化，得到呈固體之化合物559 (20 mg，6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.29-2.28 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 7H), 1.52-1.21 (m, 8H), 1.19-0.94 (m, 14H), 0.93-0.91 (m, 5H), 0.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H)。

在2 min內析中，LCMS Rt = 1.465 min，10-80 AB，$C_{32}H_{44}F_3O$

[M-H$_2$O+H]$^+$之MS ESI計算值501，實驗值501。

實例60.化合物660之合成。



步驟1：向在N_2下於-70℃下之THF (2 mL)添加n-BuLi (1.7 mL，4.24 mmol)。此後，逐滴添加C0 (500 mg，1.06 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min之後，添加D1 (284 mg，2.12 mmol)於THF (2 mL)之溶液。接著，在-70℃下攪拌反應物10 min，且接著在20℃下攪拌16小時。反應混合物用水(10 mL)淬滅。混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且於真空下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到呈固體之D2 (60 mg，9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 2.04-1.61 (m, 9H), 1.53-1.30 (m, 9H), 1.19-0.93 (m, 11H), 0.93-0.60 (m, 4H), 0.43 (s, 2H)。

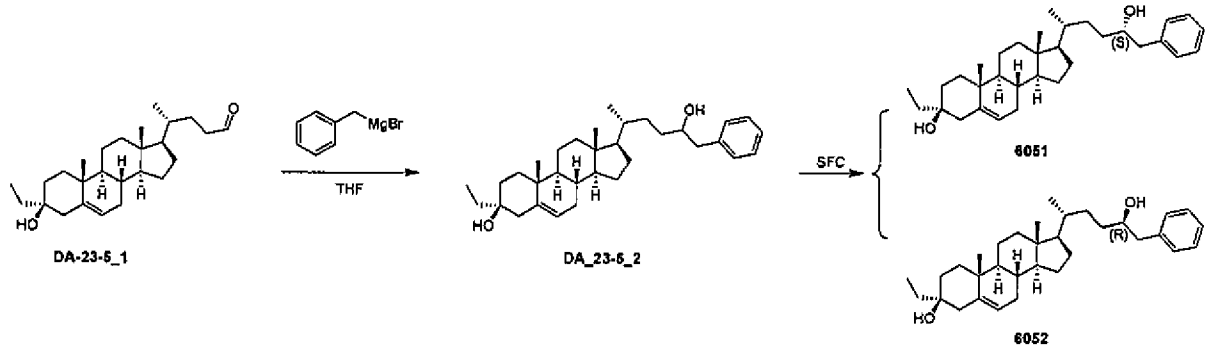
步驟2：在60℃下向D2 (118 mg，0.195 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Mg粉末(280 mg，11.7 mmol)。在60℃下攪拌最終反應物16小時。混合物用HCl (100 mL，1 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2 × 30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉

由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1至8/1)來純化，得到呈固體之**化合物660** (32 mg，35%)。

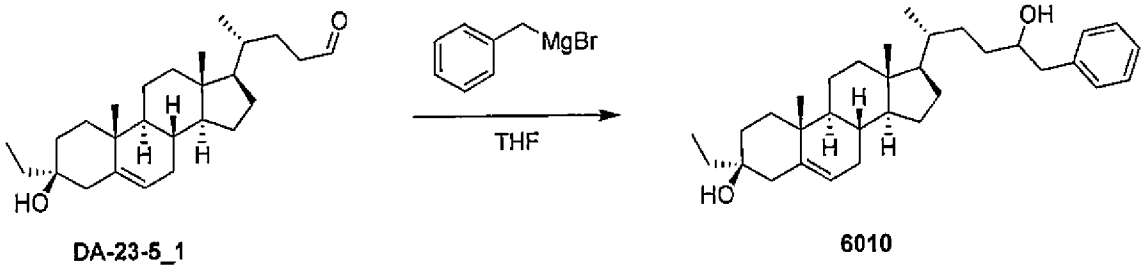
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.31-5.29 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.91-1.60 (m, 5H), 1.58-1.21 (m, 12H), 1.20-0.88 (m, 15H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 1.466 min，10-80 AB，$C_{32}H_{47}O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

6010、6051及6052之合成



6010之合成



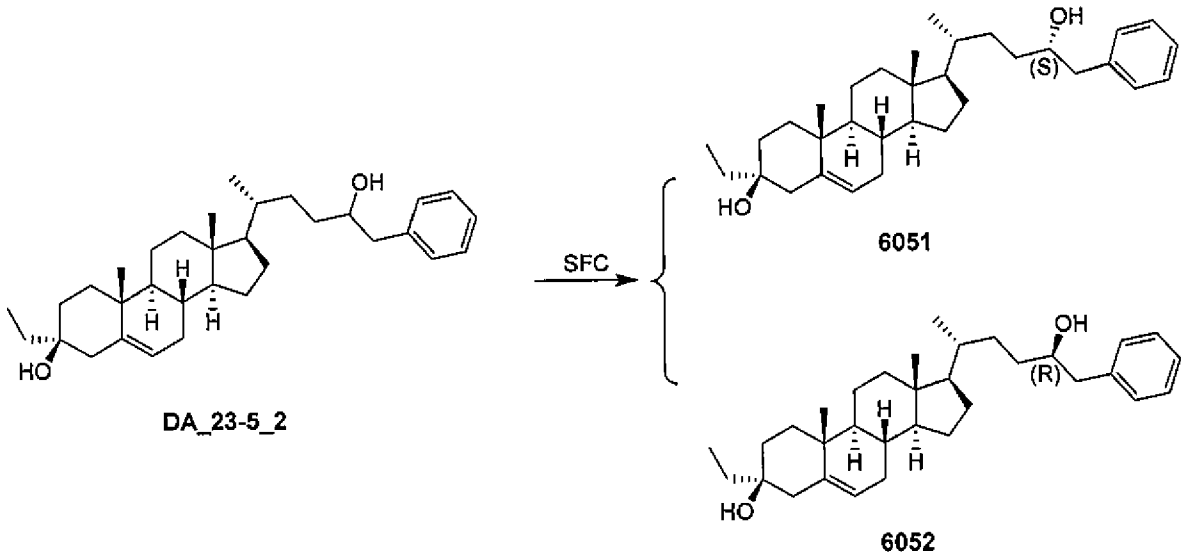
在-70℃下於N_2下向**DA-23-5_1** (400 mg，1.03 mmol)於THF (6 mL)之溶液中添加苯甲基溴化鎂(10.3 mL，10.3 mmol，1M於THF中)。接著在25℃下攪拌混合物1 h。用飽和NH_4Cl (10 mL)、EtOAc (10 mL)及H_2O (5 mL)處理反應物。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸

塔(PE/EA = 100/1至12/1)來純化，得到呈固體之**DA-23-5_2** (222 mg，45%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 1.356 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值461，實驗值461。

6051及6052之合成



DA-23-5_2 (180 mg)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，10 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，40% B；流動速率(ml/min)：60)來純化，得到不純的**6051** (75 mg，42%)及不純的**6052** (80 mg，45%)。在25℃下用MeCN (5 mL)濕磨不純的**6051** (75 mg，0.156 mmol)，得到呈固體之**6051** (40 mg，54%)。在25℃下用MeCN (5 mL)濕磨不純的**6052** (80 mg)，得到呈固體之**6052** (48 mg，60%)。

6051

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

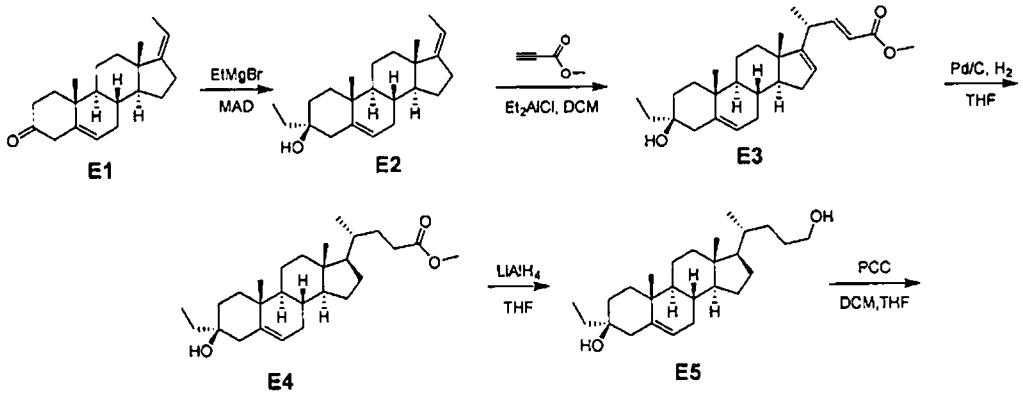
在2 min層析中，LCMS Rt = 1.444 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值461，實驗值461。

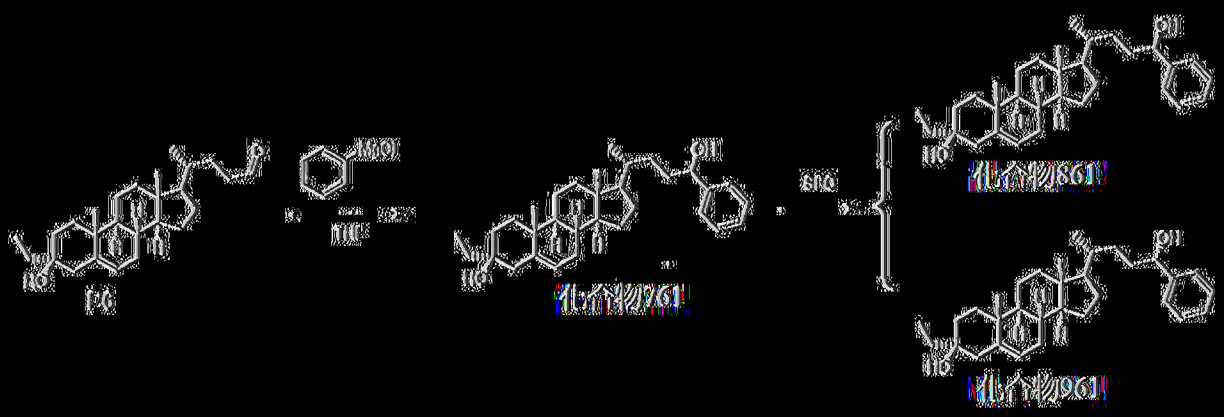
6052

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 1.446 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{33}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值461，實驗值461。

實例61.化合物761、861及961之合成。





步驟1：在低於25℃下向2,6-二-第三-丁基-4-甲苯酚(220 g，1.0 mol)於甲苯(250 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (250 mL，501 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌溶液1 h。接著，在-78℃下逐滴添加E1於DCM (400 mL)中之溶液，E1之合成可在WO2017007840 (50 g，167 mmol)中找到。在-78℃下攪拌1 h之後，在-78℃下逐滴添加EtMgBr (167 mL，501 mmol，3 M於乙基醚中)。在-78℃至-50℃下攪拌所得溶液3 h。在-78℃下用飽和檸檬酸(100 mL)淬滅反應物。在25℃下攪拌30 min之後，過濾所得混合物，且濾液用DCM (3 × 100 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物經合併，且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 5/1)來純化，得到38 g呈固體之粗產物，其由PE再結晶得到呈固體之E2 (13.5 g，13%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 400MHz δ 5.33-5.26 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 2.45-1.90 (m, 6 H), 1.78-0.70 (m, 28H)。

步驟2：向在N_2下於0℃下之E2 (13 g，39.5 mmol)及內炔酸甲酯(8.29 g，98.7 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基氯化鋁(1 M於己烷中，158 mL，158 mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時。將反應混合物倒入冰水中，且用DCM (3 × 300 mL)萃取。萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析來純化

(PE/EtOAc = 5/1)，得到呈固體之**E3** (14 g，86%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 400MHz δ 6.93 (dd, *J* = 15.6Hz, 8.0Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 9H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15-0.95 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.6Hz, 3H), 0.78 (s, 3H)。

步驟3：在15℃下向**E3** (9 g，21.8 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加Pd/C (2 g，濕潤10%)。在用H_2脫氣且回填三次後，在15℃下用H_2氣球攪拌反應混合物16 h。經由矽藻土墊過濾混合物。濾液真空濃縮，得到呈固體之粗**E4** (8.7 g，粗產物)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.10-1.40 (m, 17H), 2.15-0.80 (m, 16H), 0.70 (s, 3H)。

步驟4：在0℃下向**E4** (5 g，12.0 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.13 g，30.0 mmol)。接著在25℃下攪拌反應物5 min。接著用NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應物，且用檸檬酸水溶液(30 mL)酸化至pH = 4-5。接著用EtOAc (3 × 100 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之粗產物**E5** (4 g，80%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 18H), 1.80-0.80 (m, 19H), 0.68 (s, 3H)。

步驟5：向**E5** (1 g，2.57 mmol)於DCM (15 mL)及THF (15 mL)中之溶液中添加PCC (1.10 g，5.14 mmol)。在25℃下攪拌所得反應混合物2小時。乾燥合併之有機相，濃縮且藉由急驟層析(0至15% EtOAc/PE)來純

化，得到呈固體之**E6** (700 mg，70%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 400MHz δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.04-1.57 (m, 12H), 1.50-0.83 (m, 23H), 0.68 (m, 3H)。

步驟6：在-70℃下於N_2下向**E6** (400 mg，1.03 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加苯基氯化鎂(3.5 mL，1.5 mmol，3M於乙醚中)。接著在20℃下攪拌混合物20 min。用飽和NH_4Cl (4 mL)、EtOAc (5 mL)及H_2O (3 mL)處理反應物。用EtOAc (3 × 6 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經Na_2SO4乾燥，過濾，真空濃縮，藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 30/1至10/1)來純化，得到呈固體之**化合物761** (300 mg，62%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.78 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 1.303 min，30-90 AB，$C_{32}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值429，實驗值429。

步驟7：**化合物761** (300 mg)藉由SFC (管柱：OD (250 mm × 30 mm，10 μm)；條件：0.1%NH_3-H_2O ETOH，40% B；流動速率(ml/min)：60)來純化，得到呈固體之**化合物861** (40 mg，22%)及呈固體之**化合物10** (59 mg，33%)。

化合物861：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.80 (m,

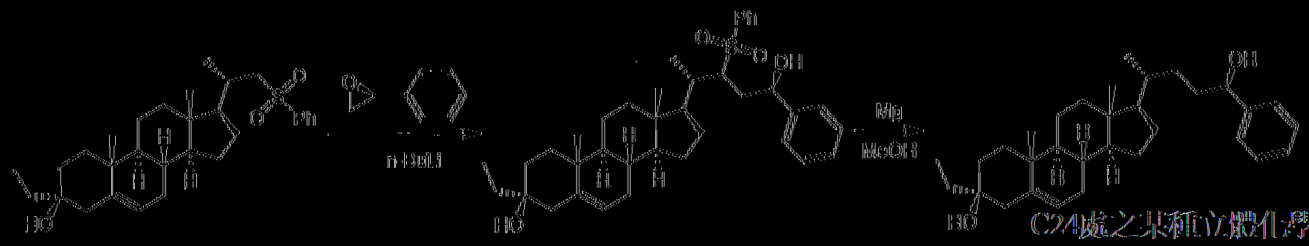
7H), 0.66 (s, 3H)。

在2 min解析中，LCMS Rt = 1.413 min，30-90AB_2MIN_E，$C_{32}H_{45}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值429，實驗值429。

化合物961：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.35 (m, 17H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.20-0.80 (m, 13H), 0.66 (s, 3H)。

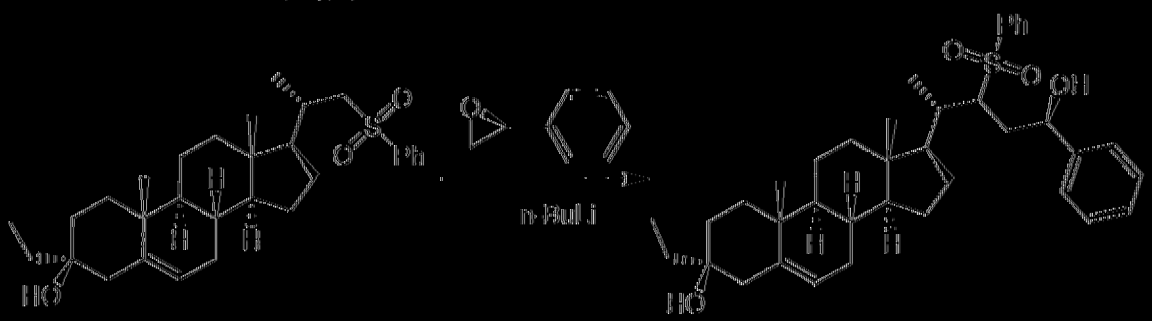
在2 min解析中，LCMS Rt = 1.425 min，30-90AB，$C_{32}H_{45}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值429，實驗值429。

861之合成以測定立體化學



ST-200-550_15　　ST-200-095-001_1　　C24碳之某種立體化學 861

ST-200-095-001_1之合成

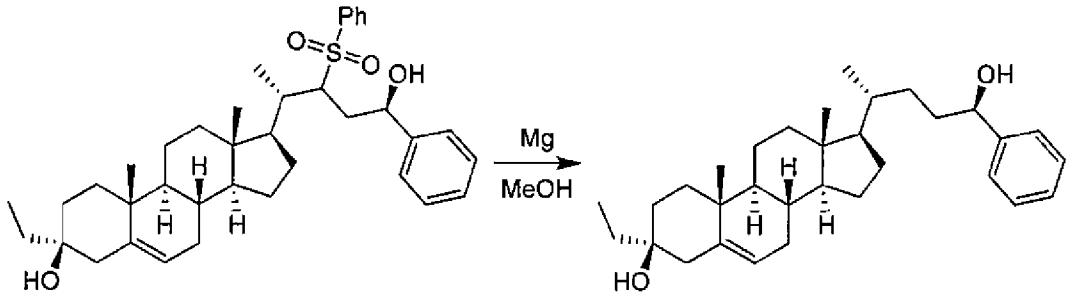


ST-200-550_15　　ST-200-095-001_1

在-70℃下向新鮮蒸餾之無水THF (1 mL)中逐滴添加n-BuLi (2.47 mL，6.18 mmol，2.5 M於正己烷中)。接著逐滴添加ST-200-550_15 (1 g，2.06 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h之後，在-70℃下添加(2S)-2-苯基環氧乙烷(371 mg，3.09 mmol)，且再攪拌反應

物1 h。在25℃ (室溫)下攪拌反應混合物12 h。用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀之**ST-200-095-001_1** (1.1 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-095-001之合成



ST-200-095-001_1 **ST-200-095-001**

在25℃下於N_2下向**ST-200-095-001_1** (1.1 g，粗產物)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加Mg粉末(2.17 g，90.5 mmol)及$NiCl_2$ (40 mg)。在60℃下於N_2下攪拌1 h後，用HCl(300 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 8/1至5/1)來純化，得到呈固體之**ST-200-095-001** (0.65 g，77%，不純的)。

ST-200-095-001 (650 mg，1.39 mmol)由MeCN (40 mL)再結晶，得到呈固體之**ST-200-095-001** (580 mg，69%，不純的)。

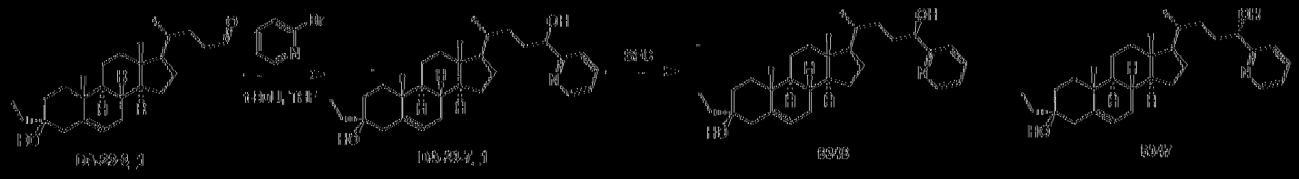
ST-200-095-001 (300 mg，0.6455 mmol)藉由SFC (儀器：SFC-16，管柱：OD (250 mm × 30 mm，5 μm)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：45%，結束B：45%，流動速率(ml/min)：60，注射：70)來純化，得到呈固體之**ST-200-095-001** (256 mg，59%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.81 (m, 4H), 7.80-7.23 (m,

3H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.51-1.05 (m, 15H), 1.04-0.79 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

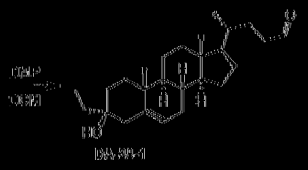
在2 min內析中，LCMS Rt = 1.287 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{32}H_{45}$ [M+H-$2H_2O$]+之MS ESI計算值429，實驗值429。

實例63：6347及6348之合成



DA-23-3_1 (亦稱為DA-28-1)之合成。





在30℃下向001-4 (50 g，128 mmol)於DCM (800 mL)中之溶液中添加DMP (108 g，256 mmol)。在30℃下攪拌反應混合物10分鐘。且逐滴添加H_2O (2.3 g，128 mmol)。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)淬滅直至水層之pH變為約9。過濾混合物。分離DCM層，且水相用DCM (100 mL)萃取。合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(600 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之DA-28-1_1 (108 g，粗產物)。平行進行2次該反應。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.08-1.96 (m,

3H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 6H), 144-1.19 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15-0.97 (m, 5H), 0.96-0.88 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)。

向在氮氣下於0℃下之**BHT** (367 g，1.67 mmol)於甲苯(1000 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，418 mL，837 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min，且不經進一步純化即直接用作MAD (0.59 M於甲苯中)之溶液。向在氮氣下於-78℃下之**MAD** (0.59 M於甲苯中，1410 mL，837 mmol)之溶液中逐滴添加**DA-28-1_1** (108 g，279 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物30 min。逐滴添加EtMgBr (3 M於二乙醚中，278 mL，837 mmol，3M於乙醚中)。在-78℃下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物倒入冰冷的檸檬酸水溶液(1000 mL)中，用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈油狀之**DA-28-1_2** (95 g，不純的)。平行進行該反應2次。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.48-2.18 (m, 4H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.47-1.22 (m, 5H), 1.17 (s, 1H), 1.16-1.02 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.67 (s, 3H)。

向在N_2下於0℃下之**DA-28-1_2** (60 g，144 mmol)於THF (1200 mL)中之溶液中逐份添加$LiAlH_4$ (8.19 g，216 mmol)。在20℃下攪拌反應物30 min。用0℃下之2 M HCl (600 mL)淬滅反應物直至水相之pH為約2。過濾混合物。收集固體，且水層用EtOAc (2 × 400 mL)萃取。合併之有機相用飽和$NaHCO_3$ (600 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗

產物，其利用固體藉由用MeCN (800 mL)濕磨來純化，得到呈固體之**DA-28-1_3** (45 g，81%)。

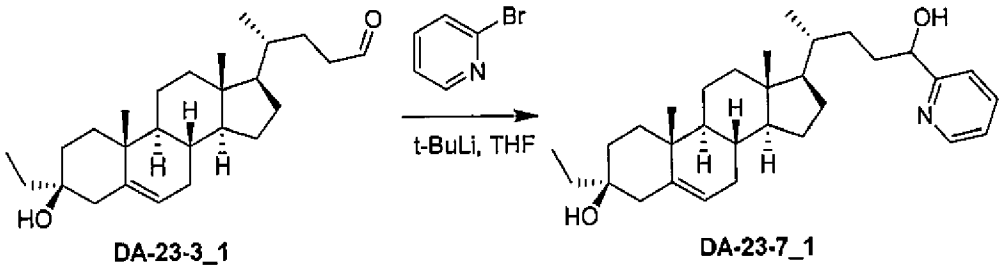
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 5H), 1.56-1.31 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 8H), 1.02-0.88 (m, 5H), 0.87-0.78 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在20℃下向**DA-28-1_3** (45 g，115 mmol)於DCM (800 mL)中之溶液中添加DMP (97.5 g，230 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物10 min。用20℃下之飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)淬滅反應混合物。過濾混合物。分離DCM層且用DCM (200 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(3 × 500 mL)、飽和$NaHCO_3$ (500 mL)、水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。與另一批之25 g **DA-28-1_3**合併，粗產物用MeCN (500 mL)濕磨，得到呈固體之**DA-028-1** (48 g)。500 mg之不純的**DA-28-1**藉由閃蒸塔(0至15% EtOAc/PE)來純化，得到用於遞送之呈固體之**DA-28-1** (194 mg，39%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.56-1.22 (m, 10H), 1.20-1.04 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt=1.229 min，30-90 AB，純度100%，$C_{26}H_{41}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值369，實驗值369。

DA-23-7_1之合成

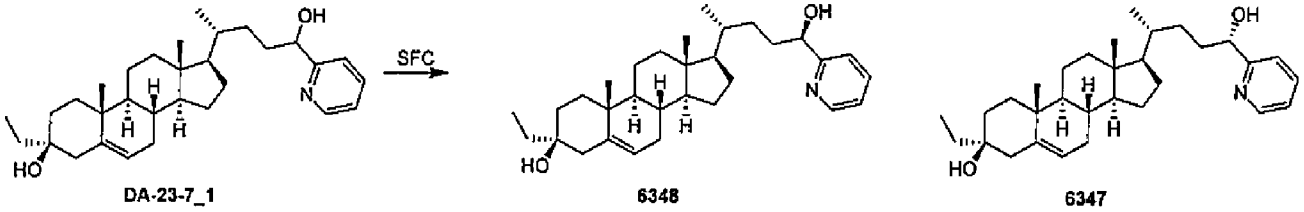


DA-23-3_1　　DA-23-7_1

在-70℃下向**DA-23-3_1** (400 mg，1.03 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加吡啶-2-基鋰(437 mg，5.15 mmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。混合物用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅，用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 30/1至6/1)來純化，得到呈固體之**DA-23-7_1** (200 mg，42%)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ Bruker_P_400MHz δ 8.59-8.55 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.07-1.30 (m, 16H), 1.30-0.80 (m, 20H), 0.65 (s, 3H)。

6347及6348之合成



DA-23-7_1　　6348　　6347

(立體化學隨機指定)。

化合物**DA-23-7_1** (510 mg，1.08 mmol)藉由SFC (管柱：Chiralpak AS-3 150×4.6 mm，內徑3 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B持續2.5 min；流動速率：2.5mL/min；管柱溫度：35℃)來純化，得到呈固體狀之**DA-23-8** (60 mg，30%)及呈固體之**DA-23-7** (60 mg，30%)。

6348

^{1}H NMR $CDCl_3$ Bruker_P_400MHz δ 8.59-8.51 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.07-1.67 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.50-1.29 (m, 9H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 5H), 1.03-1.00 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 4H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

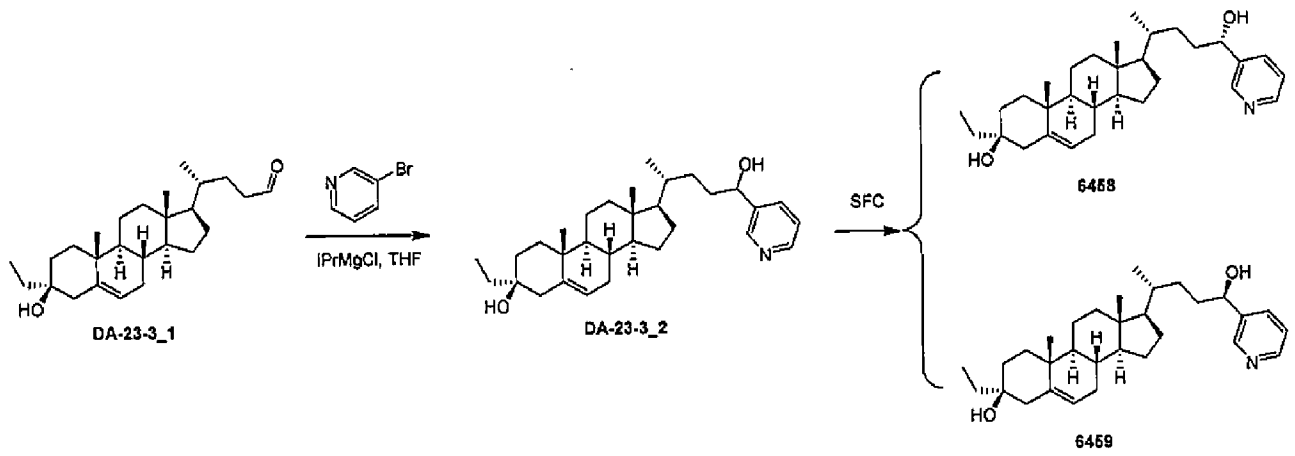
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 0.839 min，30-90AB，純度99%，$C_{21}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466，實驗值466。

6347

^{1}H NMR $CDCl_3$ Bruker_P_400MHz δ 8.57-8.51 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.31-1.14 (m, 4H), 1.13-1.03 (m, 4H), 1.03-1.01 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 4H), 0.89-0.81 (m, 4H) 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 0.825 min，30-90AB，純度99%，$C_{21}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466，實驗值466。

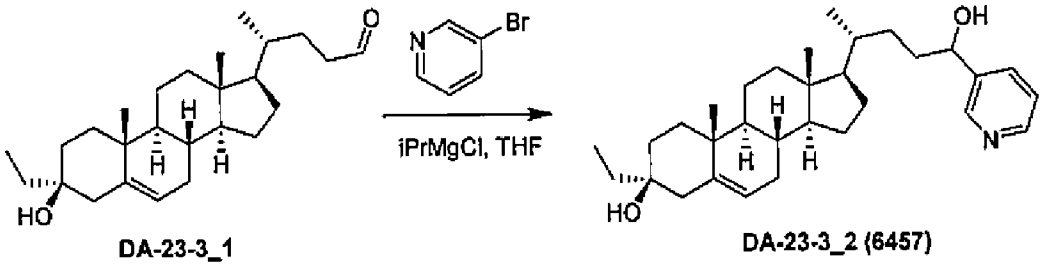
實例64：6457、6458及6459之合成



立體化學根據NMR資料指定。

中間物**DA-23-3_1**之實驗可見於實例63中。

DA-23-3_2 (6457)之合成



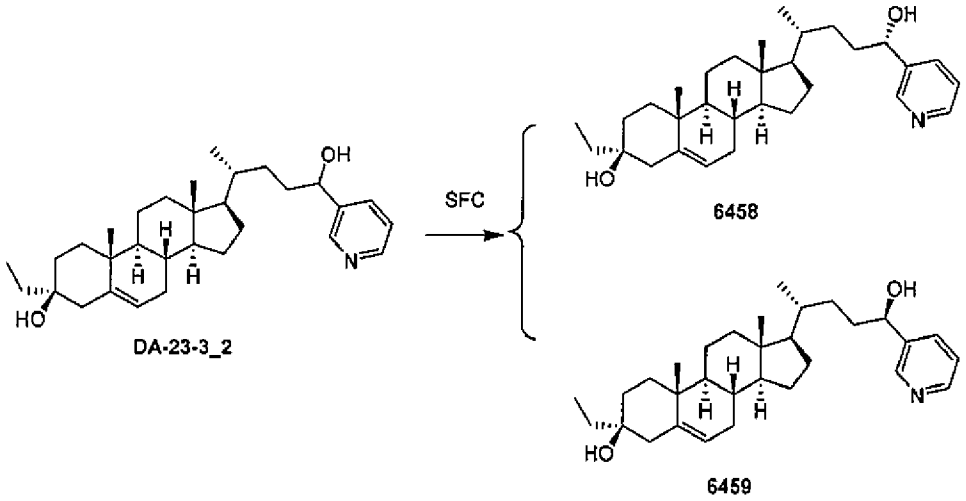
在0℃下將異丙基氯化鎂(20.6 mL，41.2 mmol，2 M於THF中)添加至3-溴吡啶(6.50 g，41.2 mmol)於THF (10 mL)之懸浮液中。在25℃下攪拌混合物1 h。冷卻至0℃後，添加**DA-23-3_1** (800 mg，2.06 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物2 h。向混合物添加NH_4Cl (50 mL，10%水溶液)。與另一批100 mg之**DA-23-3_1**合併，混合物用EtOAc (2 × 50 mL萃取。分離有機層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至100% EtOAc/PE)純化，得到不純的呈固體之**DA-23-3_2** (560 mg, 58%)。在25℃下用MeCN (20 mL)濕磨不純的**DA-23-3_2** (560 mg，1.20 mmol)，得到呈固體之**DA-23-3_2** (406 mg，73%)。遞送28 mg **DA-23-3_2**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60-8.50 (m, 2H), 7.72-7.68 (m,

1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.92-1.68 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 6H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.35-1.01 (m, 10H), 1.01-0.80 (m,9H), 0.66 (s, 3H)。

在2 min層析中，LCMS Rt = 0.921 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{31}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466，實驗值466。

6458及6459之合成



DA-23-3_2 (378 mg，0.811 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，10 μm)；梯度：40%至40% B (A= 0.1%NH_3H_2O IPA)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-23-9** (110 mg，29%)及呈固體之**DA-23-10** (120 mg，31.8%)。遞送36 mg **DA-23-9**。遞送38 mg **DA-23-10**。

6458

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.45 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.52-1.28 (m, 10H), 1.28-0.95 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 6H), 0.80-0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 0.926 min，30-90AB_E，純度

100%，$C_{31}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466，實驗值466。

在 10 min 層析中，**SFC** _E1 Rt = 1.603 min，AD_3_IPA_DEA_40_25ML，100% de。

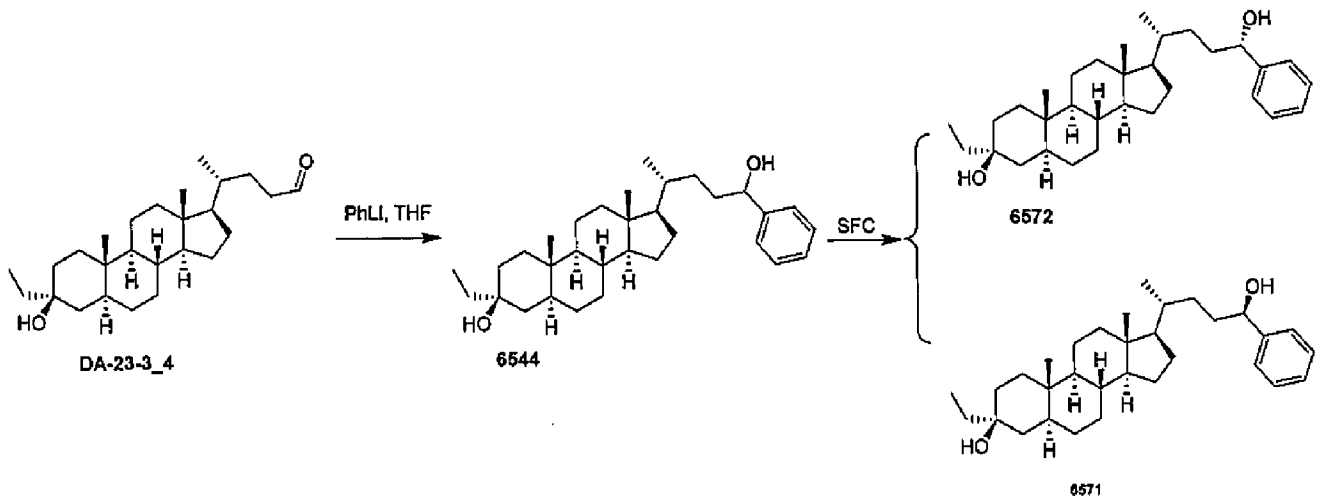
6459

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.45 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 7H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.53-1.29 (m, 8H), 1.25-1.12 (m, 4H), 1.12-0.88 (m, 12H), 0.88-0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt=0.928 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{31}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466，實驗值466。

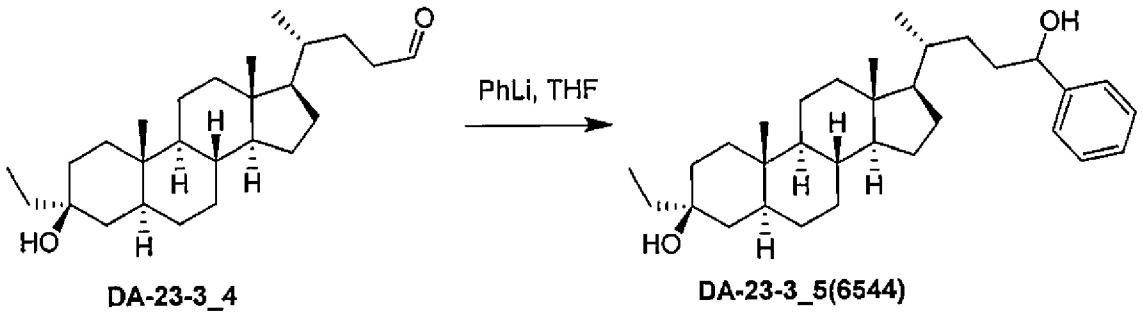
在 10 min 層析中，**SFC** _E1 Rt = 2.037 min，AD_3_IPA_DEA_40_25ML，98% de。

實例65：6544、6571及6572之合成



中間物**DA-23-3_4**之實驗可見於實例67中。

DA-23-3_5之合成



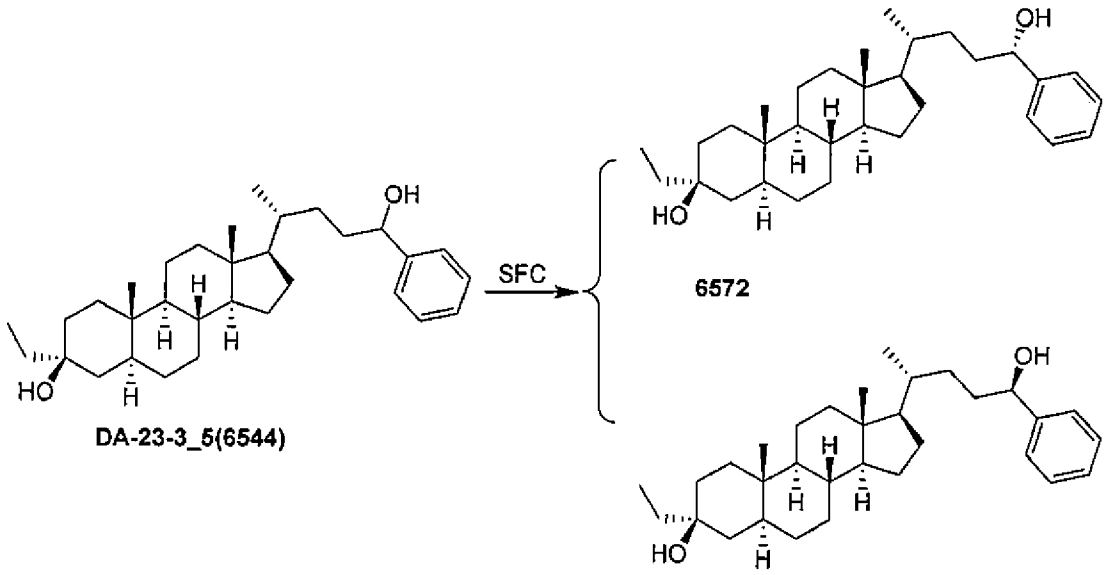
DA-23-3_4 **DA-23-3_5(6544)**

將PhLi (1.71 mL，1.5 M於乙醚中，2.57 mmol)添加至**DA-23-3_4** (200 mg，0.514 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物4 h。在冷卻之後，混合物用NH_4Cl (10 mL，飽和的)處理。用EtOAc (20 mL)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到油狀物。混合物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 0至4/1)來純化，得到呈固體之**DA-23-3_5** (110 mg，46.0%)。**DA-23-3_5** (20 mg)用於遞送。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.61 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83 (m, 15H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55(m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.286 min，30-90AB，純度100%，$C_{32}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值431，實驗值431。

6571及6572之合成



DA-23-3_5 (90 mg，192 μmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-23-13** (6 mg，7%)及呈固體之**DA-23-14** (8 mg，9%)。

6571

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.05 (m, 10H), 1.05-0.83(m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55(m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.262 min，30-90AB，純度100%，$C_{32}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值431，實驗值431。

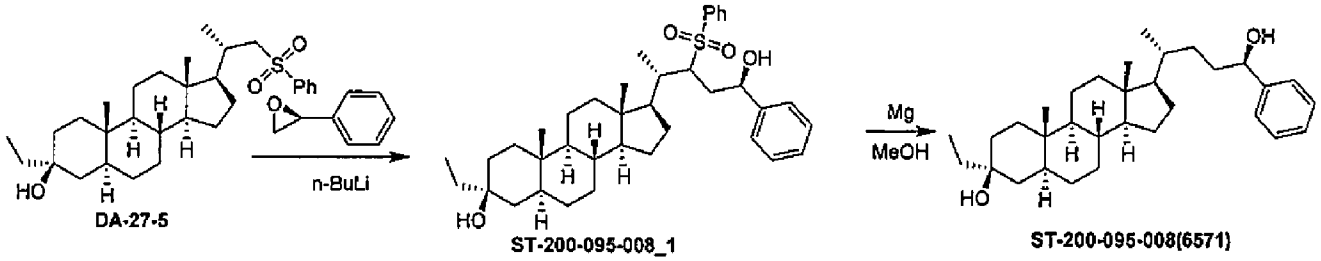
6572

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 9H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83(m, 14H), 0.81 (s, 3H), 0.68-0.55(m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.258 min，30-90AB，純度100%，

$C_{32}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值431，實驗值431。

6571之合成以確認立體化學。



在-70℃下於N_2下向**DA-27-5** (400 mg, 0.8217 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (0.984 mL, 2.46 mmol , 2.5 M於正己烷中)。在-70℃下攪拌30 min之後，在-70℃下逐滴添加(2S)-2-苯基環氧乙烷(147 mg，1.23 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之溶液。在-70℃下再攪拌反應混合物1 h，且接著在25℃ (室溫)下攪拌12 h。用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀之**ST-200-095-008_1** (0.5 g，粗產物)。粗殘餘物直接用於下一步驟。

在25℃下於N_2下向**ST-200-095-008_1** (0.5 g，粗產物)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加Mg粉末(0.986 g，41.1 mmol)及$NiCl_2$ (20 mg)。在60℃下攪拌1 h後，用HCl (100 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 50 mL)洗滌，用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 8/1至5/1)來純化，得到呈固體之**ST-200-095-008** (250 mg，不純的)，其自MeCN (20 mL)在82℃下回流30 min來再結晶。使經攪拌的混合物冷卻至25℃(室溫)。真空過濾懸浮液，得到呈固體之**ST-200-095-008** (200 mg，不純的)。**ST-200-095-**

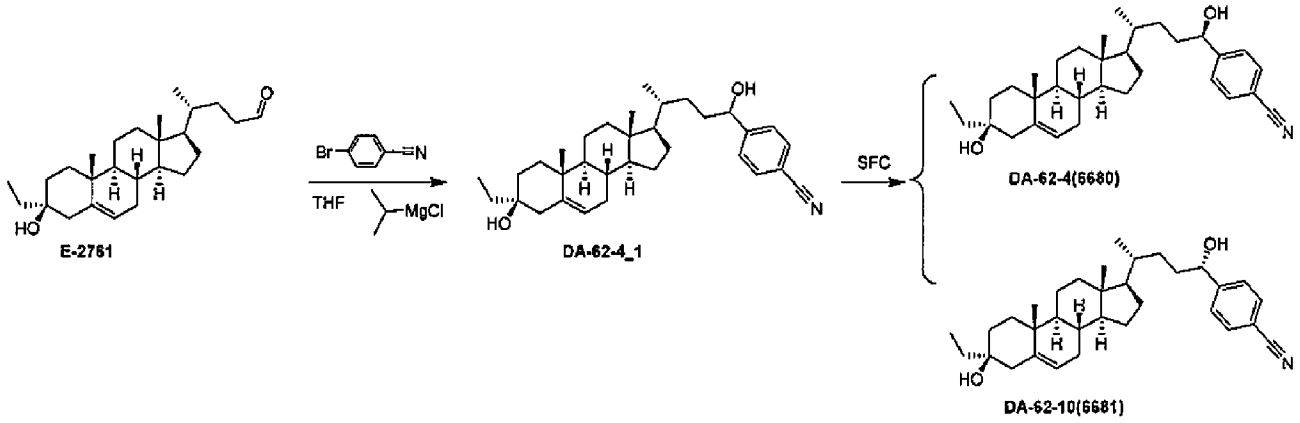
008 (200 mg，0.428 mmol)藉由SFC (儀器：SFC-16；管柱：250 mm × 30 mm，5 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：45%，結束B：45%；流動速率(ml/min)：60，注射：70)，得到呈固體之**ST-200-095-008** (148 mg，38%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.54-1.14 (m, 15H), 1.13-0.86 (m, 13H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.68-0.59 (m, 4H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt=1.306 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{32}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值431，實驗值431。

在10 min層析中，**SFC** Rt = 5.523 min，OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：Chiralcel OD-3 150 × 4.6 mm，內徑3 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)，100% de。

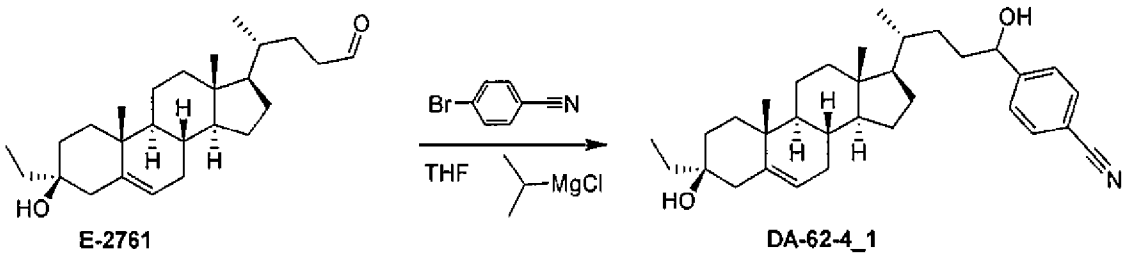
實例66：6680及6681之合成



在C24處之立體化學隨機指定。

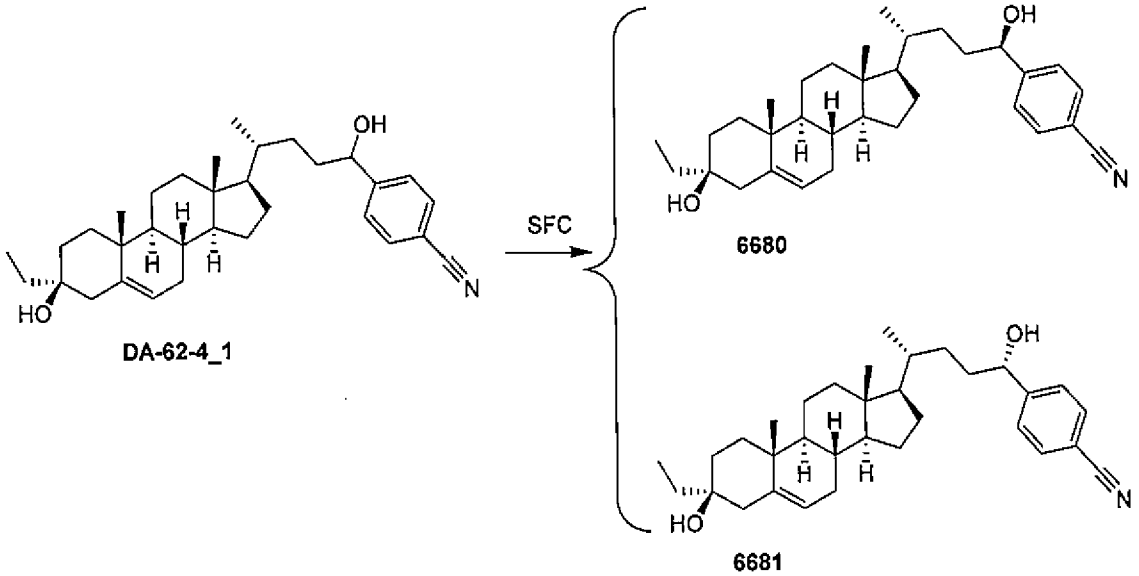
中間物**E-2761**之實驗物可見於實例63或實例60中。

DA-62-4_1之合成



在0℃下於N_2下將異丙基氯化鎂(2 M，2.59 mL)逐滴添加至1-溴-4-乙炔苯(940 mg，5.19 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌2 h之後，在0℃下於N_2下添加**E-2761** (200 mg，0.517 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物2 h。且用飽和NH_4Cl (30 mL)水溶液處理。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，其藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-4_1** (140 mg，55%)。

6680及6681之合成



DA-62-4_1 (140 mg，0.285 mmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-4** (32.0 mg，23%)及呈固體之**DA-62-10** (33.0 mg，24%)。在C24處之對掌性中心隨機指定。

6680：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 10H), 1.00-0.75(m, 9H), 0.66(s, 3H)。

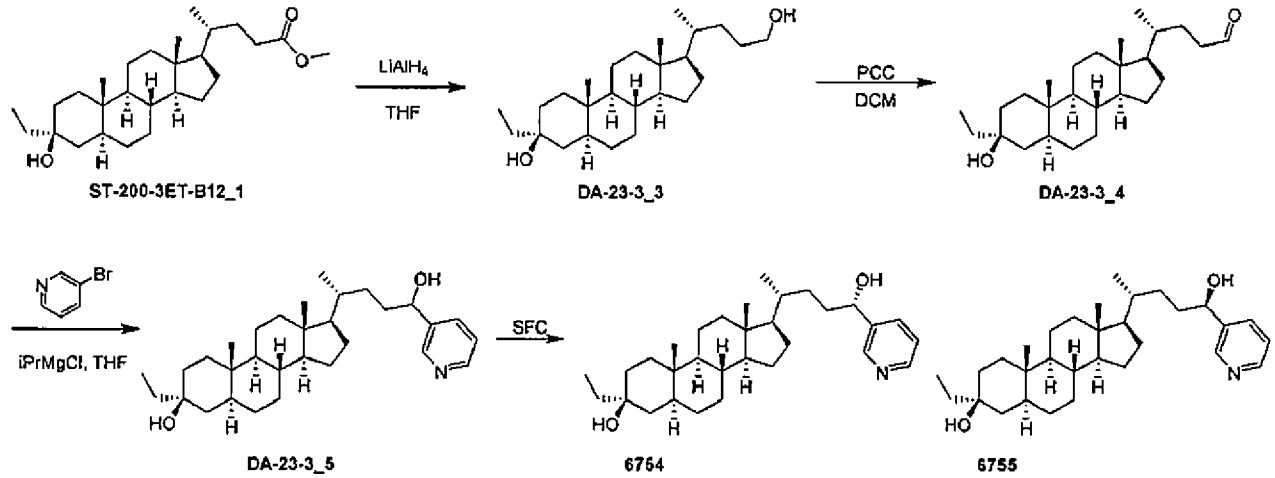
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.170 min，30-90 AB，純度98%，$C_{33}H_{46}NO$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。

6681

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 10H), 1.00-0.75(m, 9H), 0.66(s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.174 min，30-90AB，純度100%，$C_{33}H_{46}NO$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。

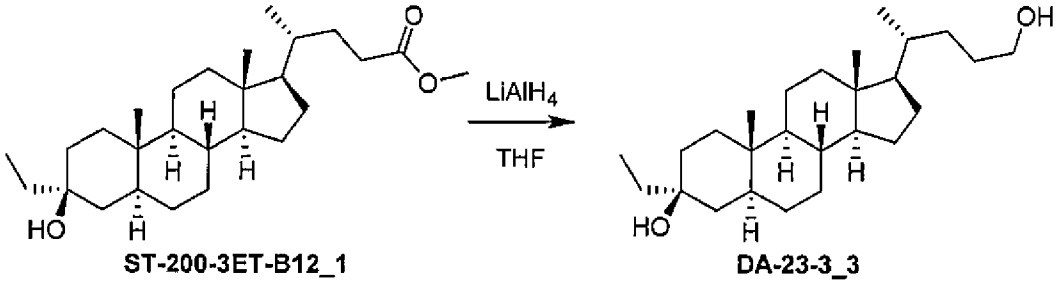
實例67：6754及6755之合成



立體化學已根據NMR資料指定。

ST-200-3ET-B12_1之合成可見於實例125中。

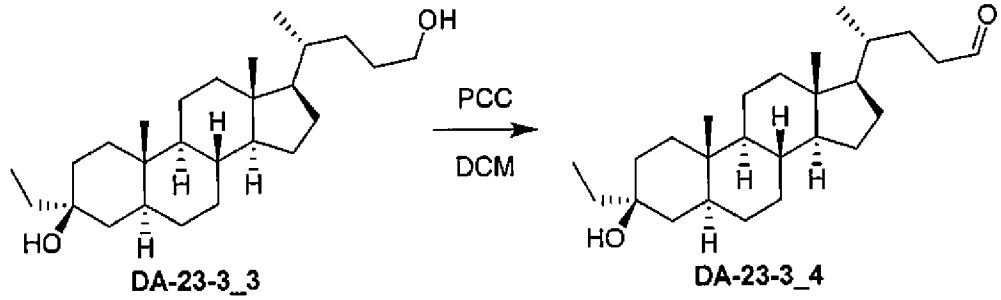
DA-23-3_3之合成



在0℃下於N_2下將$LiAlH_4$ (198 mg，2.54 mmol)分三份添加至**ST-200-3ET-B12_1** (1.1 g，2.62 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在20℃下攪拌1小時後，在0℃下用水(10 mL)淬滅混合物，隨後添加HCl (10 mL，1 mol/L)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**DA-23-3_3** (1 g，98%)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H)。

DA-23-3_4之合成

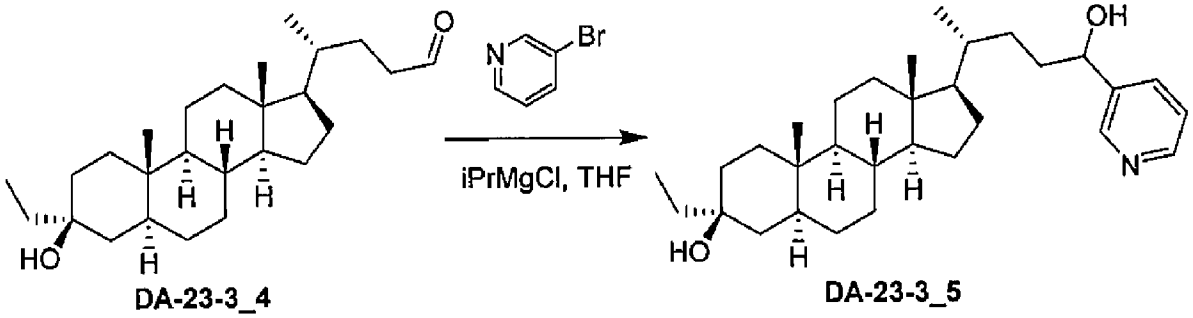


向**DA-23-3_3** (1 g，2.55 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液中添加矽膠(1 g)及PCC (1.09 g，5.10 mmol)。在20℃下攪拌1小時後，過濾反應混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 50/1至10/1))純化，得到呈固體之**DA-23-3_4** (600 mg，60%)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 9.98-9.97 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H),

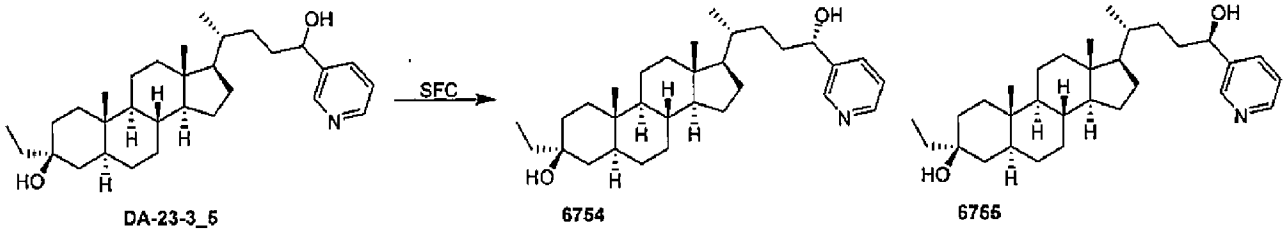
2.05-1.50 (m, 3H), 1.50-1.19 (m, 15H), 1.19-0.99 (m, 7H), 0.99-0.82 (m, 12H), 0.70-0.55 (m, 4H)。

DA-23-3_5之合成



在0℃下將異丙基氯化鎂(7.70 mL，15.4 mmol，2 M於THF中)添加至3-溴吡啶(2.43 g，15.4 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液中。在25℃下攪拌混合物1小時。在0℃下向新鮮製備的吡啶-3-基氯化鎂(2.12 g，15.4 mmol)添加含**DA-23-3_4** (300 mg，0.771 mmol)之THF (10 mL)。在25℃下攪拌混合物2小時，且用NH_4Cl (20 mL，10%水溶液)淬滅。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。分離有機層。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾、濃縮，得到呈固體之**DA-23-3_5** (280 mg，粗產物)。

6754及6755之合成



190 mg **DA-23-3_5**用SFC (管柱：AD (250mm × 30 mm，10 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O IPA，40% B；流動速率(ml/min)：60；)，得到呈固體之**6754** (34 mg，不純的)及**6755** (35 mg，不純的)。

34 mg不純的**6754**自MeCN (5 mL)在70℃下再結晶，得到呈固體之**DA-23-11** (14 mg)。

35 mg不純的**6755**自MeCN (5 mL)在70℃下再結晶，得到呈固體之**6754** (19 mg)。

6457：

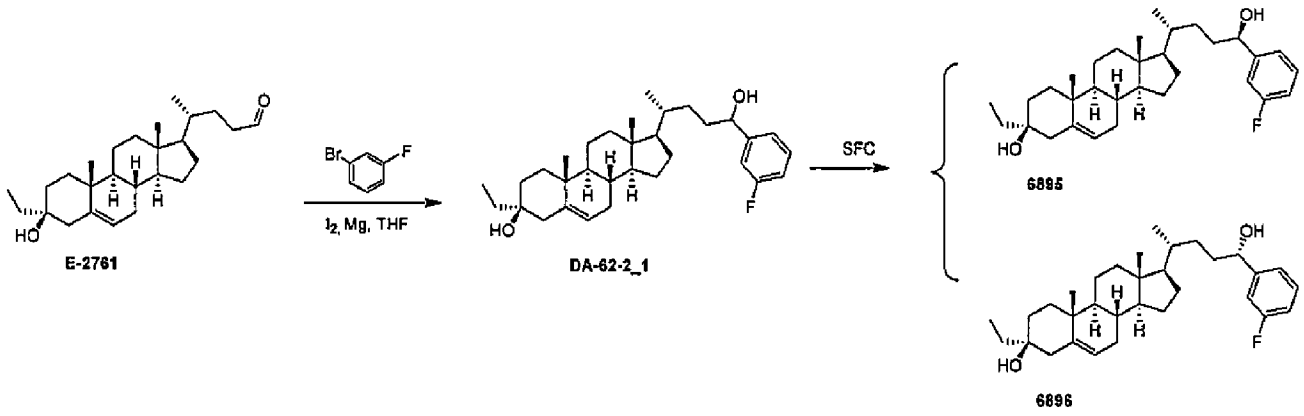
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.50 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.75-4.60 (m,1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.55-1.15 (m, 14H), 1.10-0.75 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 0.846 min，30-90AB_E，純度99.8%，$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.50 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.55-1.15 (m, 15H), 1.10-0.75 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H)。

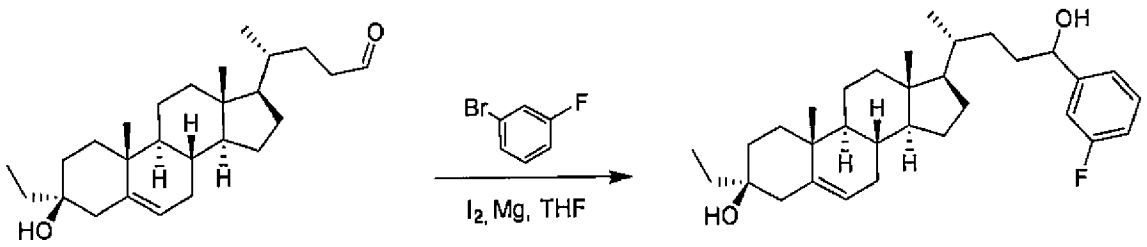
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 0.836 min，30-90AB_E，純度98.3%，$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468。

實例68：6895及6896之合成



中間物**E-2761**之實驗可見於實例63中。

DA-62-2_1之合成

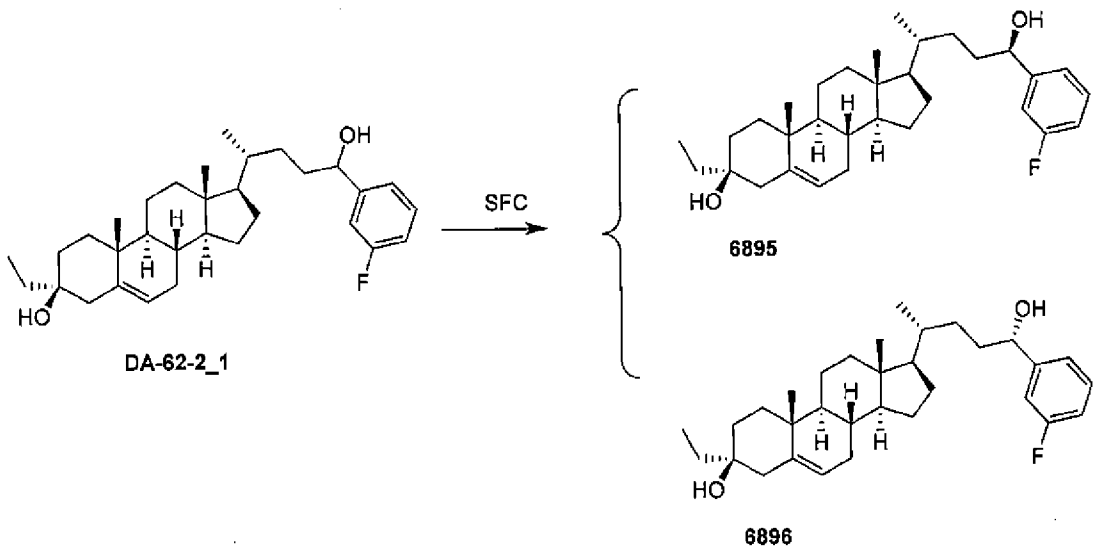


E-2761　　DA-62-2_1

將1-溴-3-氟苯(900 mg，5.14 mmol)添加至鎂(124 mg，5.14 mmol)及少量碘(130 mg，0.514 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之懸浮液中。在50℃下攪拌2 h之後，在15℃下於N_2下添加**E-2761** (200 mg，0.517 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在15℃下攪拌混合物2 h，且用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。混合物藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-2_1** (120 mg, 48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.15(m, 3H), 1.15-0.86(m, 13H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66(s, 3H)。

6895及6896之合成



DA-62-2_1

DA-62-2_1 (120 mg，0.248 mmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**6895** (32.0 mg，27%)及呈固體之**6896** (40.0 mg，34%)。

6895：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.13(m, 4H), 1.13-0.86(m, 12H), 0.86-0.78 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

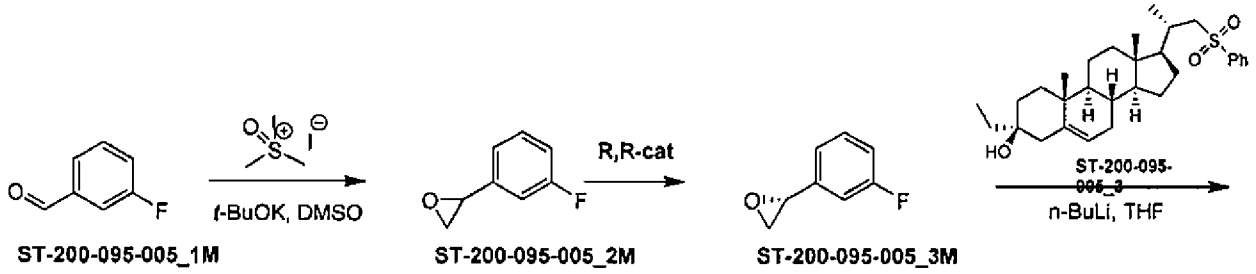
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.263 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

6896：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-0.86(m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.261 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

6896之合成以確認立體化學。





向三甲基氧化銻碘(106 g，482 mmol)於DMSO (200 mL)及THF (150 mL)中之混合物中添加t-BuOK (53.9 g，482 mmol)。在40℃下攪拌混合物1小時。接著使溶液冷卻至0℃，且在0℃下添加含ST-200-095-005_1M (30 g，241 mmol)之THF (50 mL)。攪拌反應混合物30分鐘且倒入H_2O (300 mL)中。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用H_2O (2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至1% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之產物ST-200-095-005_2M (32 g，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H)。

向R,R-cat (86.9 mg，0.144 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液中添加AcOH (88.8 mg，1.48 mmol)。在25℃下在空氣流通處攪拌混合物30 min且真空濃縮以留下固體粗產物。在25℃下將所得催化劑殘餘物溶解於ST-200-095-005_2M (5 g，36.1 mmol)中。使反應燒瓶冷卻至0℃，且歷時5 min逐滴添加H_2O (356 mg，19.8 mmol)。使反應物升溫至25℃且攪拌16小時。反應混合物直接藉由矽膠層析(PE%-100%)來純化，得到呈油狀之ST-200-095-005_3M (2 g，40%)。cc%為100%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.01 (m,

1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H)。

向在N_2下於-70℃下之THF (1 mL)中添加*n*-BuLi (2.5 M，3.09 mmol，1.23 mL)。此後，逐滴添加**ST-200-095-005_3** (300 mg，0.618 mmol)於THF (2 mL)中之溶液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min之後，添加**ST-200-095-005_3M** (341 mg，2.47 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。接著，在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-095-005_4M** (500 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

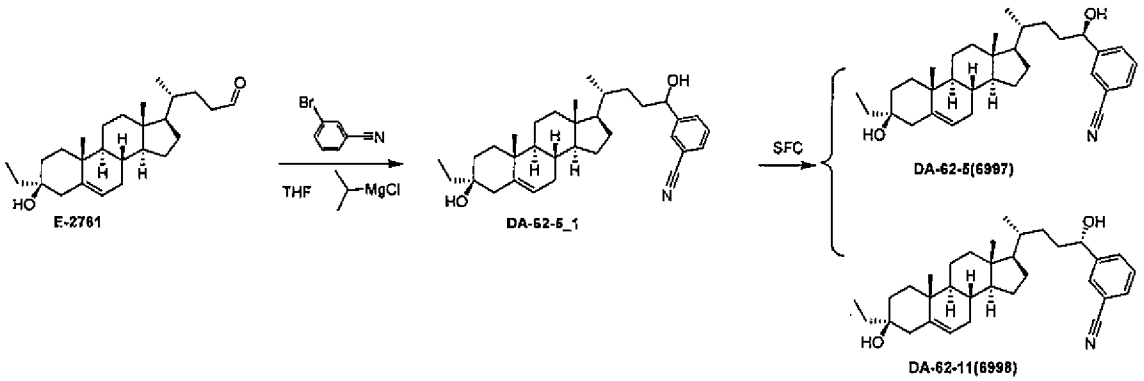
在65℃下分四份向**ST-200-095-005_4M** (500 mg，0.802 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加$NiCl_2$ (5 mg)及Mg粉末(768 mg，32.0 mmol)。使反應混合物冷卻至25℃，且用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅。攪拌混合物1小時。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0至10% EtOAc/PE)來純化，且在25℃下自DCM/正己烷(0.5mL/10 mL)再結晶，得到呈固體之**ST-200-095-005_5M** (20 mg，29%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 7H), 1.65-1.25 (m, 7H), 1.25-1.01 (m, 10H), 0.66 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.287 min，30-90AB_2MIN_E，純度

100%，$C_{32}H_{44}FO$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

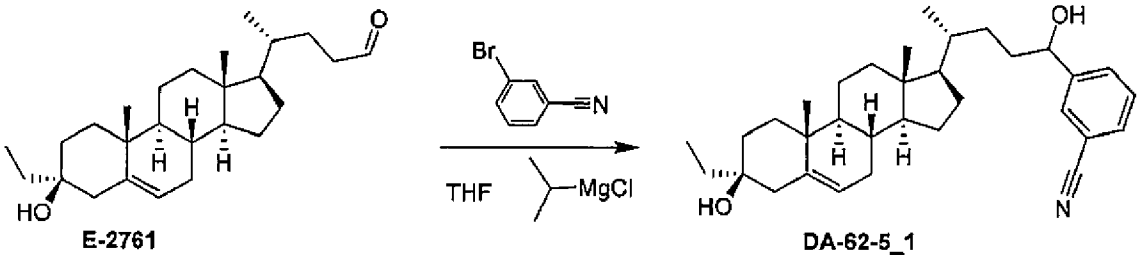
實例69：6997及6998之合成



立體化學根據NMR資料指定。

中間物**E-2761**之實驗可見於實例63中。

DA-62-5_1之合成

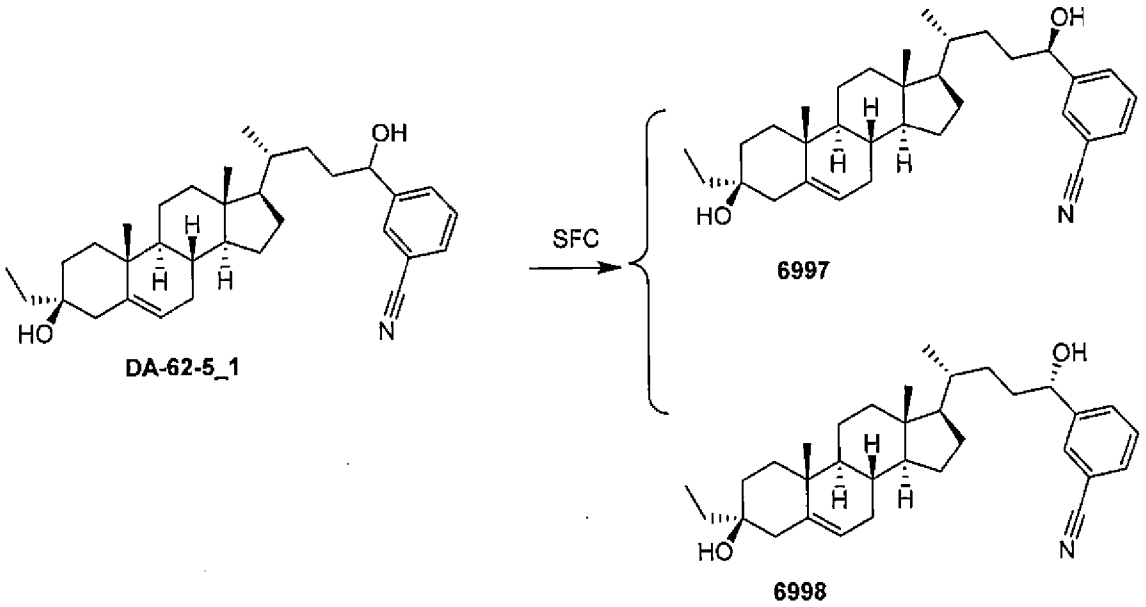


在0℃下於N_2下將異丙基氯化鎂(2 M，2.58 mL)逐滴添加至1-溴-3-乙炔苯(936 mg，5.17 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌2 h之後，在0℃下於N_2下添加**E-2761** (200 mg，0.517 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物2 h，且用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。混合物藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-5_1** (140 mg，55%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.72-4.52 (m, 1H), 2.40-2.30

(m, 1H), 2.05-1.50 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.88 (m, 15H), 0.88-0.78 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)。

6997及6998之合成



DA-62-5_1 (140 mg，0.285 mmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-5** (30.0 mg，22%)及呈固體之**DA-62-11** (38.0 mg，27%)。

6997：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-0.86 (m, 16H), 0.86-0.76 (m, 3H), 0.66(s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.202 min，30-90 AB，純度99%，$C_{33}H_{46}NO$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。

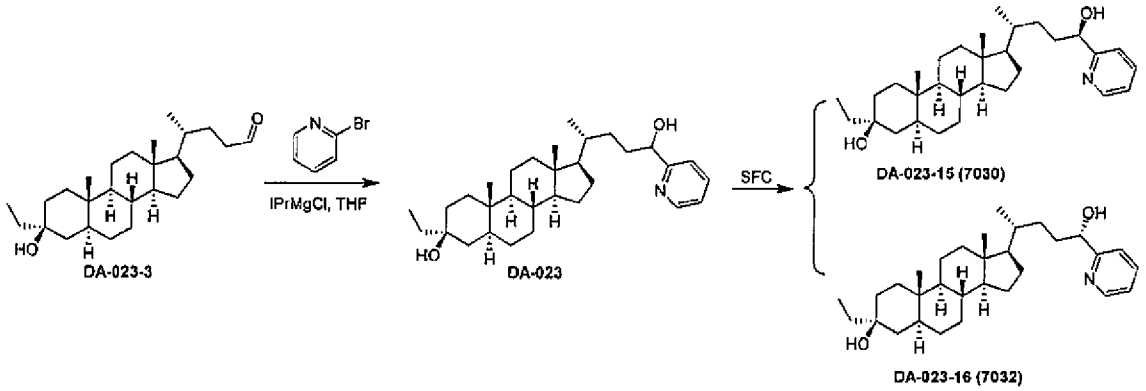
6998：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m,

2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-0.86 (m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.194 min，30-90AB，純度100%，$C_{33}H_{46}NO$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。

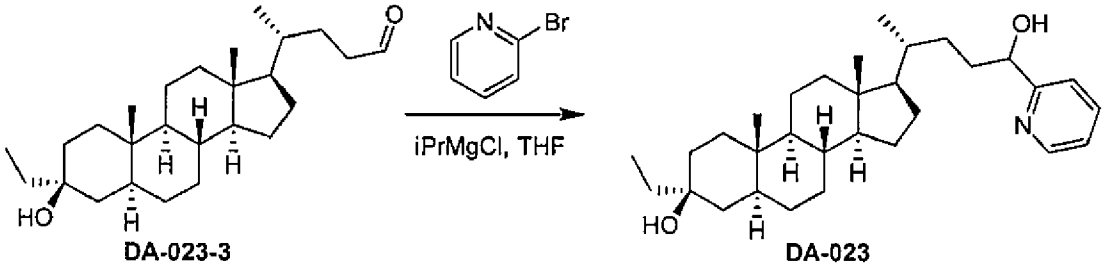
實例70：7030及7032之合成



立體化學根據NMR資料指定。

中間物**DA-023-3**之實驗可見於實例126中。

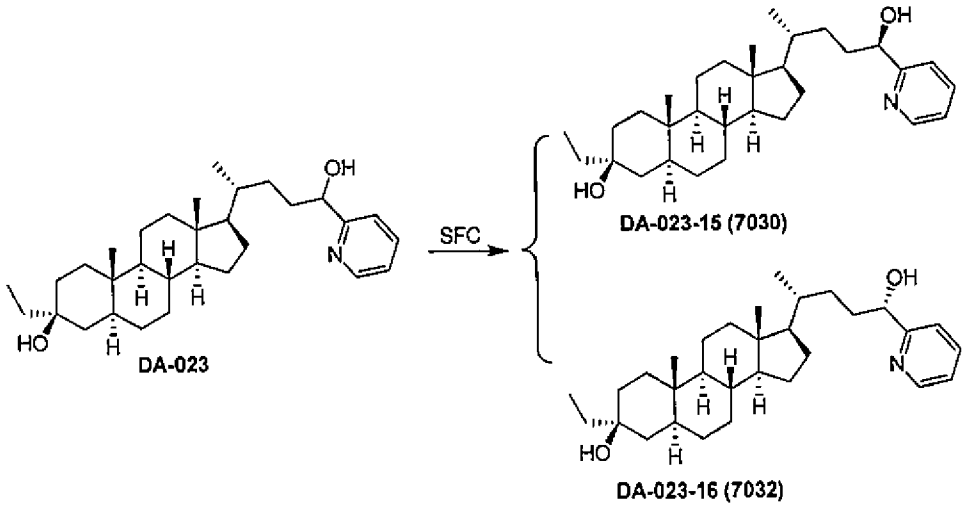
DA-023之合成



在0℃下將異丙基氯化鎂(1.29 mL，2 M於THF中，2.58 mmol)添加至2-溴吡啶(407 mg，2.58 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液中。在25℃下攪拌混合物2 h。在0℃下將5.35 mL新鮮製備的吡啶-2-基溴化鎂(5.35 mL，大約0.48 M於THF中，2.57 mmol)添加至**DA-023-3** (200 mg，514 μmol)於THF (5 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30

mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(PE/EtOAc = 5/1至3/1)純化，得到呈固體之**DA-023** (150 mg，63%)。

DA-023-15、DA-023-16之合成



DA-023 (150 mg)藉由SFC (管柱：AS (250 mm × 30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O IPA；梯度：25%至25%；流動速率(ml/min)：50 mL/min；25℃)來純化，得到呈固體之**DA-023-15** (31 mg，21%)及**DA-023-16** (55 mg，37%)。

7030：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.84-1.51 (m, 12H), 1.47-1.13 (m, 11H), 1.12-0.81 (m, 16H), 0.63-0.58 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 0.923 min，30-90 AB，純度100%，$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468。

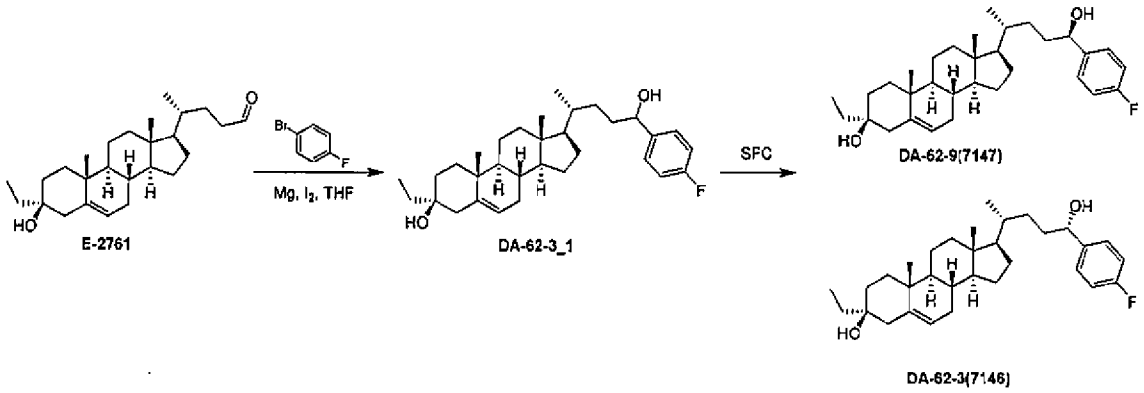
7032：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-

1.83 (m, 2H), 1.81-1.31 (m, 16H), 1.28-1.03 (m, 9H), 1.00-0.81 (m, 13H), 0.63-0.58 (m, 4H)。

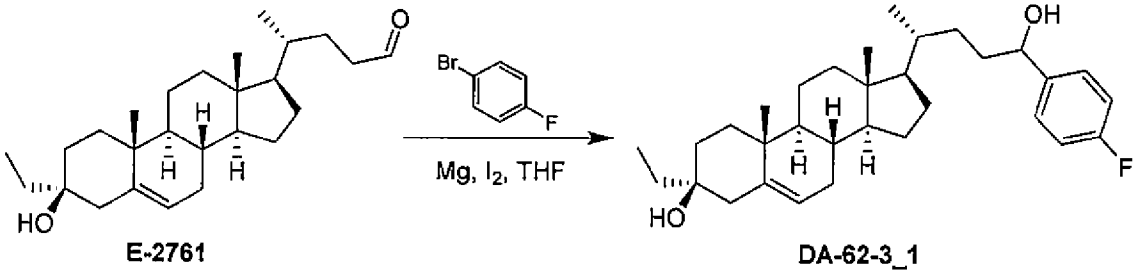
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 0.914 min，30-90 AB，純度99.5%，$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468。

實例71：DA-62-9、DA-62-3之合成



中間物**E-02761**之實驗可見於實例63中。

DA-62-3_1之合成

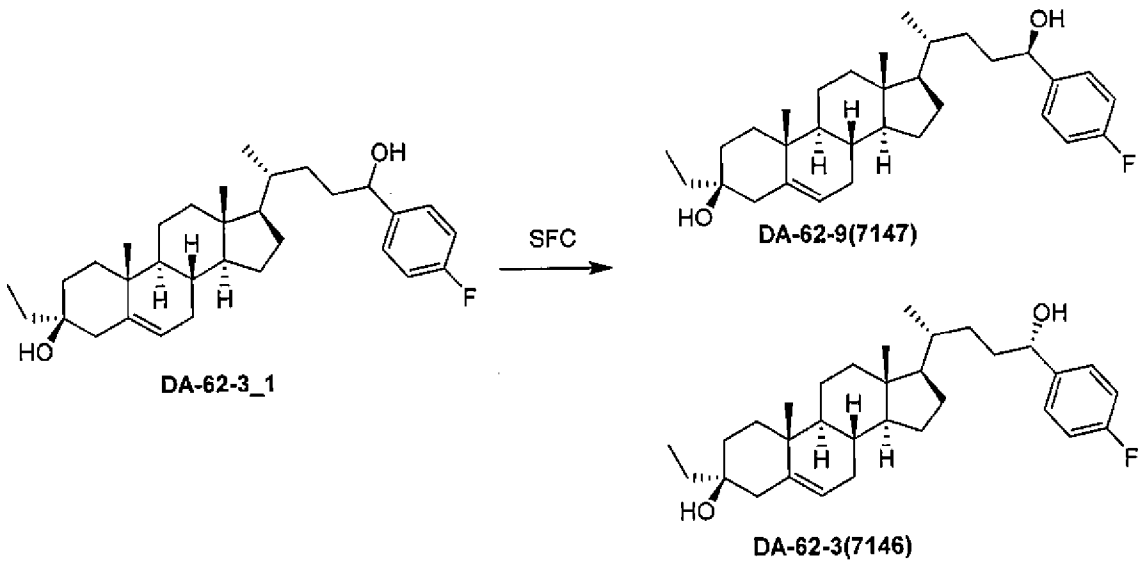


將1-溴-4-氟苯(900 mg，5.14 mmol)添加至鎂(124 mg，5.14 mmol)及少量碘(130 mg，0.514 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之懸浮液中。在50℃下攪拌混合物2 h。在15℃下於N_2下將**E-2761** (200 mg，0.517 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加至格林納(Grignard)混合物中。在15℃下攪拌混合物2 h，且用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，其藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-2_1** (120 mg，48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.95(m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 10H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.28-1.00 (m, 10H), 1.00-0.80(m, 9H), 0.66(s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.453 min，30-90 AB，純度84%，$C_{32}H_{44}F$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

7146及7147之合成



DA-62-3_1 (120 mg，248 μmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**7146** (30 mg，25%)及呈固體之**7147** (27 mg，23%)。

7146

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 7H), 1.28-0.86 (m, 15H), 0.85-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

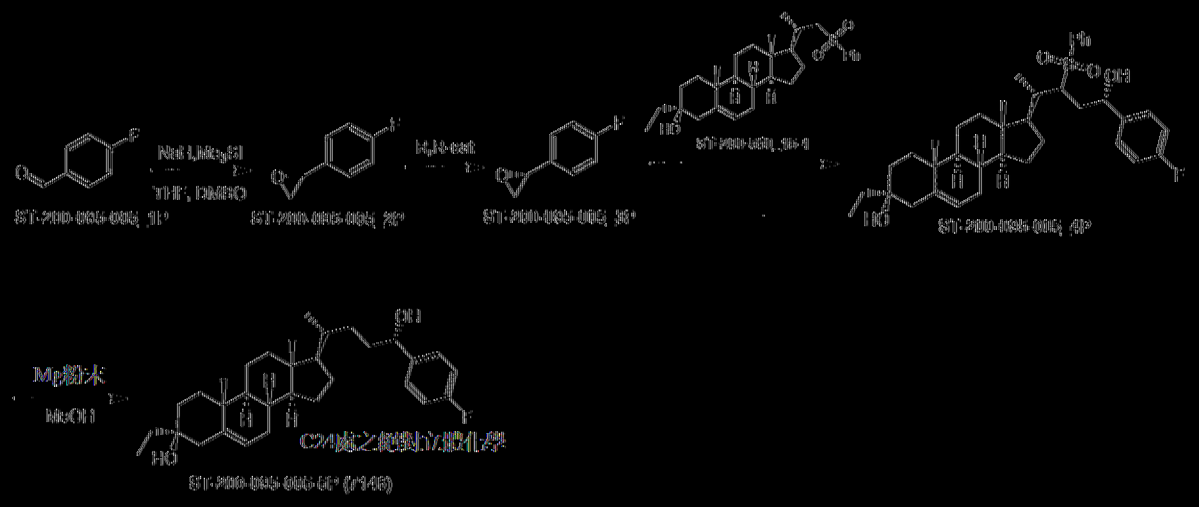
在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.434 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ [M+H-2H$_2$O]+之MS ESI計算值447，實驗值447。

'147

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.28-0.86 (m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66(s, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.437 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ [M+H-2H$_2$O]+之MS ESI計算值447，實驗值447。

'146之合成以測定絕對化學



在25 ℃下向Mc_3SI (32.8 g，161 mmol)於DMSO (100 mL)及THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (6.43 g，60%，161 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物20 min，接著冷卻至0℃，且添加含4-氟苯甲醛(10 g，80.5 mmol)之THF (50 mL)。攪拌反應混合物1 h，用水(200 mL)處理，且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。有機相用水(2 × 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由combi flash (EtOAc/PE：0至5%)來純化，得到呈無色油狀物之ST-200-095-005 2P

(5.5 g，不純的)，其藉由combi flash (EtOAc/PE = 0至1%)來純化，得到呈油狀之**ST-200-095-005_2P** (4.0 g，73%)。

在7 min層析中，**LCMS** Rt = 1.192 min，30-90CD_7MIN_E，純度99%，MS ESI計算值。

在10 min層析中，**SFC** 峰1：Rt = 2.209 min且峰2 Rt = 2.407 min，O1_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：(S,S)Whelk-O1 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H)。

向R,R-cat (69.4 mg，0.115 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液中添加AcOH (70.8 mg，1.18 mmol)。在25℃下在空氣流通處攪拌混合物30 min且真空濃縮以留下固體粗產物。在25℃下將所得催化劑殘餘物溶解於**ST-200-095-005_2P** (4 g，28.9 mmol)中。使反應燒瓶冷卻至0℃，隨後歷時5 min逐滴添加H_2O (284 mg，15.8 mmol)。使反應物升溫至25℃並攪拌16小時。反應混合物直接藉由矽膠層析(PE%=100%)來純化，得到呈油狀之**ST-200-095-005_3P** (460 mg，11%)。ee%為97%。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.605 min，10-80CD_3MIN_E，純度94%，DAD1 A，Sig=220。

在10 min層析中，**SFC** 峰1：Rt = 2.202 min且峰2 Rt = 2.398 min，O1_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：(S,S)Whelk-O1 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5

min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H)。

向在-70℃下於N_2下之THF (5 mL)中添加n-BuLi (2.5 M，4.12 mmol，1.64 mL)。此後，逐滴添加**ST-200-550_15-1** (800 mg，1.65 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min之後，添加**ST-200-095-005_3P** (455 mg，3.30 mmol)之溶液。接著，在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀之**ST-200-095-005_4P** (1 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

在65℃下分四份向**ST-200-095-005_4P** (1 g，粗產物)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加$NiCl_2$ (5 mg)及Mg粉末(1.533 g，64.0 mmol)。使反應混合物冷卻至20℃，且用HCl (1 M，100 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至5% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**ST-200-095-005_5P** (41 mg，5%)。

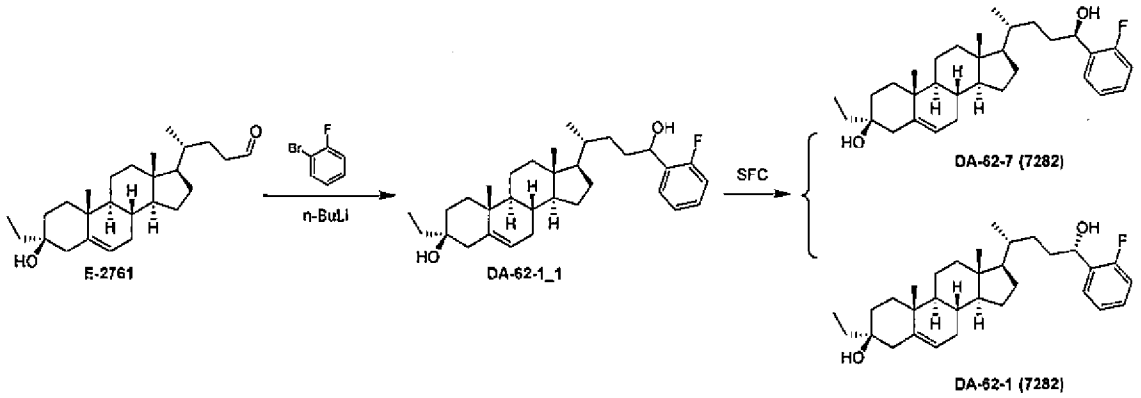
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 8H), 1.52-1.05 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.76 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.272 min，30-90AB_2MIN_E，純度

100%，$C_{32}H_{44}F$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

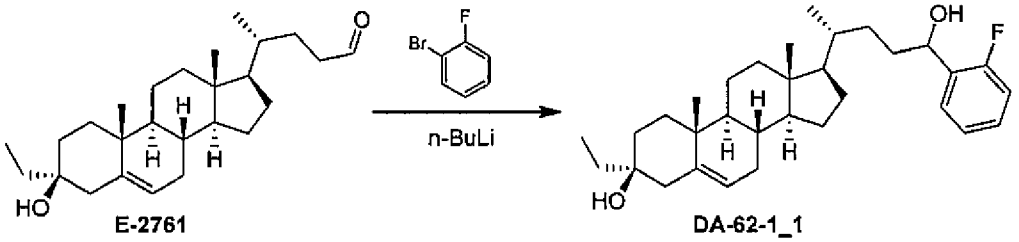
在 10 min 層析中，**SFC** 峰 1：Rt = 2.124 min，AD_3_EtOH_DEA_40_25ML (「管柱：(S,S)Whelk-O1 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min，且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)。

實例72：7281及7282之合成



中間物**E-2761**之實驗可見於實例63中。

DA-62-1_1之合成



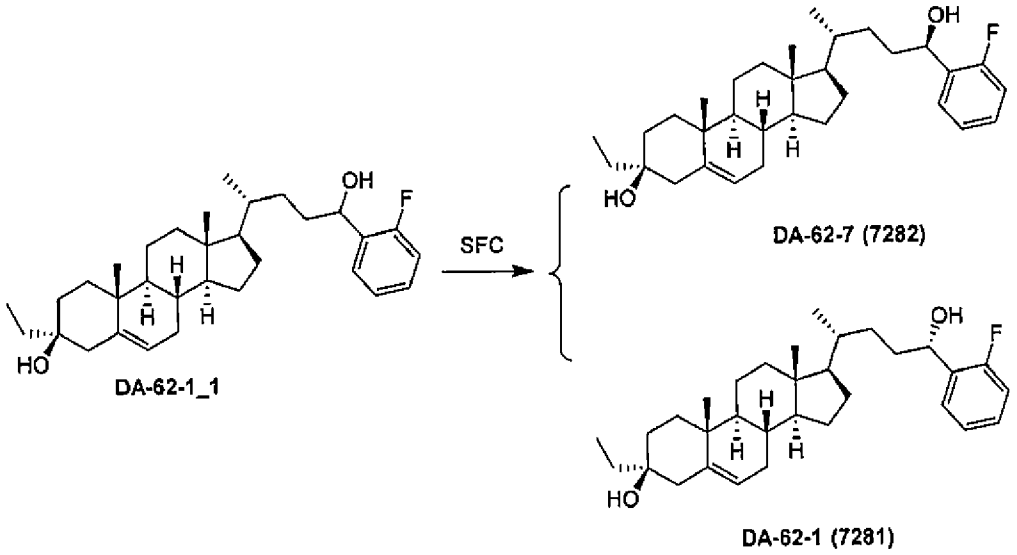
在-78℃下於N_2下將n-BuLi (2.5 M，2.05 mL)逐滴添加至1-溴-2-氟苯(900 mg，5.14 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。在-78℃下攪拌30 min之後，在-78℃下於N_2下添加**E-2761** (200 mg，0.517 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物30 min，且用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，其藉

由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-1_1** (110 mg，44%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.42 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 9H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 3H),1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.380 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值447，實驗值447。

7281及7282之合成



DA-62-1_1 (110 mg，227 μmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-1** (12 mg，11%)及呈固體之**DA-62-7** (30 mg，不純的)。不純的**DA-62-7** (30 mg，不純的)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-7**(6 mg，6%)。

'281

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H),5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 11H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-1.18 (m, 2H),1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min時析中，LCMS R1：1.362 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值447，實驗值447。

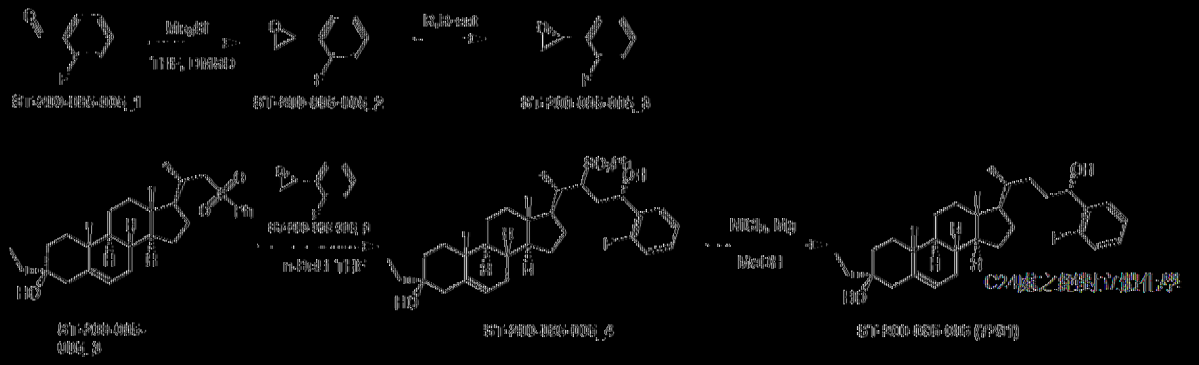
'282

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10(m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H),5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50(m, 10H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-0.86(m, 16H),0.86-0.78(m, 3H), 0.66(s, 3H)。

在7 min時析中，HPLC R1：5.32 min，50-100 AB，純度98%，

$C_{32}H_{44}F$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值447，實驗值447。

'281之合成以測定立體化學。



在25℃下向Me_3SOI (123 g，562 mmol)於DMSO (150 mL)及THF (75 mL)中之溶液中逐份添加t-BuOK (63 g，562 mmol)。在40℃下攪拌混合物30 min。接著在0℃下向混合物逐滴添加合ST-200-095-005_1 (35 g，281 mmol) 之75 ml THF 。在25℃下攪拌1 h之後，將混合物倒入冰水

(100 mL)中，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮。殘餘物藉由用(PE/EtOAc = 20/1)溶離之矽膠管柱來純化，得到呈油狀之**ST-200-095-005_2** (24 mg，62%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 4Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H)。

在10 min層析中，**SFC** 峰1：Rt = 2.030 min且峰2 Rt = 2.168 min，SS Whelk O1_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：(S,S)Whelk-O1 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)。

向**R,R-cat** (86.9 mg，0.144 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加AcOH (86.4 mg，1.44 mmol)。在25℃下攪拌混合物30 min。真空濃縮溶液，得到固體粗產物。在25℃下將所得催化劑殘餘物溶解於**ST-200-095-005_2** (5 g，36.1 mmol)中，使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加水(356 mg，19.8 mmol)。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 12/1至8/1)來純化，得到呈油狀之**ST-200-095-005_3** (1 g，20%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 4Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H)。

在10 min層析中，**SFC** 峰1：Rt = 2.015 min，SS Whelk

O1_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：(S,S)Whelk-O1 250 × 4.6 mm，5 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)，97.1% ee。

向在N_2下於-70℃下之THF (2 mL)中添加n-BuLi (2.5 M，1.54 mmol，0.616 mL)。此後，逐滴添加**ST-200-095-005_3** (300 mg，0.618 mmol)於THF (2 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min後，添加(2R)-2-(2-氟苯基)環氧乙烷(127 mg，0.926 mmol)之溶液。在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-095-005_4** (350 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

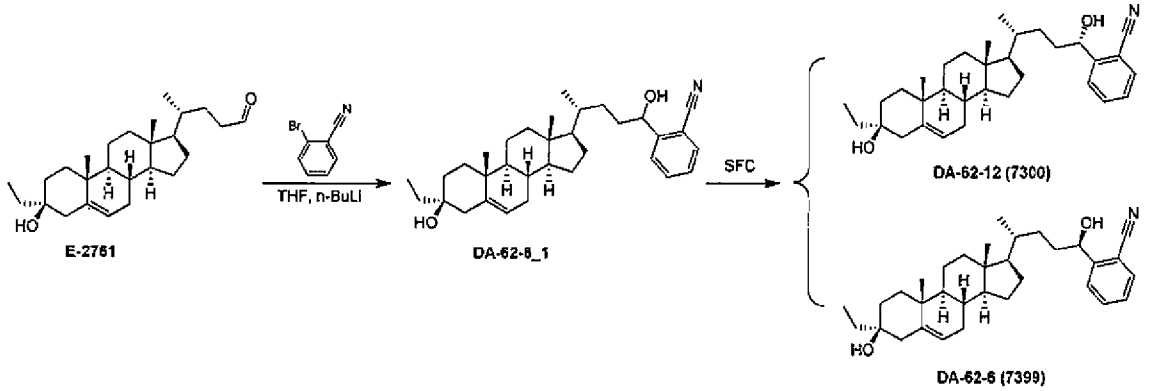
在25℃下向**ST-200-095-005_4** (350 mg，0.561 mmol)及氯化鎳(II) (7 mg，0.056 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加Mg (294 mg，11.2 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。冷卻後，用HCl (100 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1至3/1)來純化，得到呈固體之**ST-200-095-006** (150 mg，56%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) 7.44 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 7H), 1.55-1.32 (m, 9H), 1.29-0.99 (m, 10H), 0.96-0.90 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 8Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.290 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{44}F$ [M-2H_2O+H^+]之MS ESI計算值=447，實驗值447。

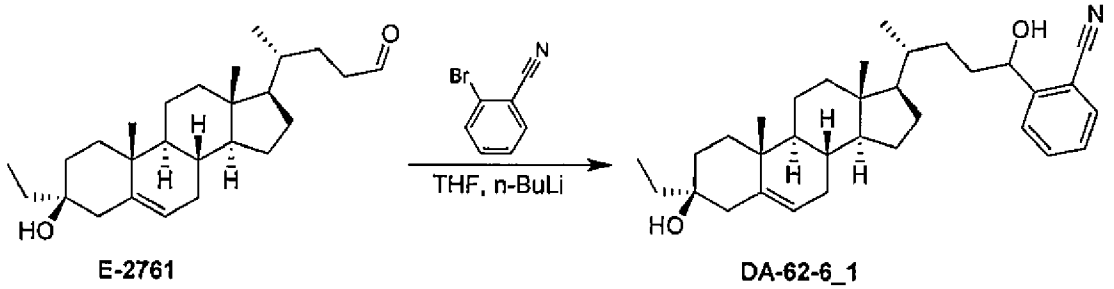
在 10 min 層析中，**SFC** Rt = 5.494 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML (「管柱：Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm 內徑, 3 μm；移動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：5%至40%之B 5 min且保持40% 2.5 min，接著5%之B 2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃」)，98.86% de。

實例73：7300及7399之合成



中間物**E-2761**之實驗可見於實例63中。

DA-62-6_1之合成

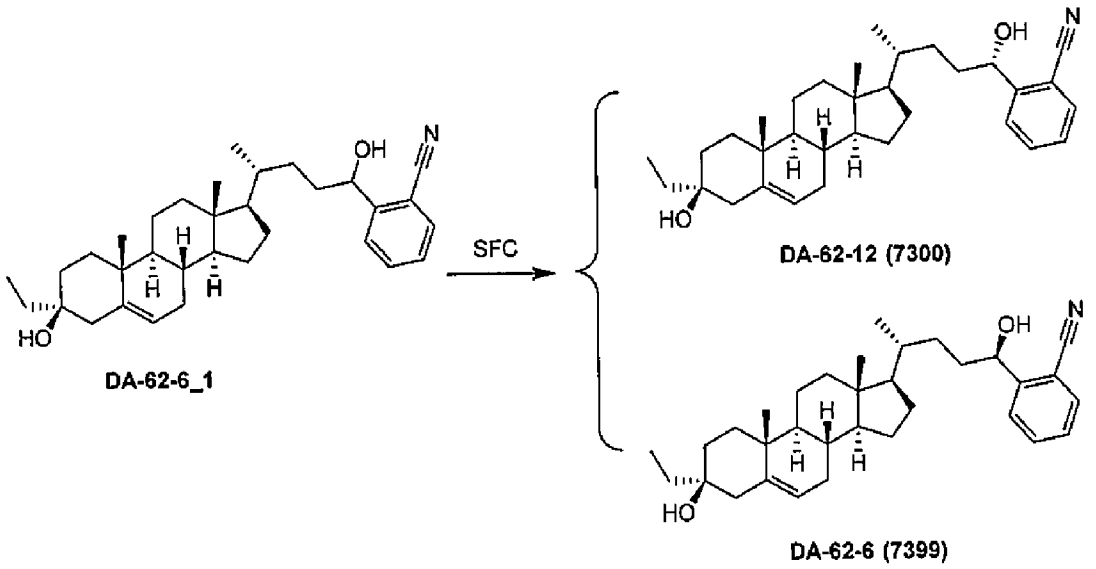


在-78℃下於N_2下向2-溴苯甲腈(1.41 g，7.75 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M，3.09 mL)。在-78℃下攪拌混合物30 min。在-78℃下於N_2下添加含**E-2761** (600 mg，1.55 mmol)之THF(10 mL)。在-78℃下攪拌混合物30 min，且用NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗

滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，其藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**DA-62-6_1** (300 mg，不純的)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.80 (m, 1H), 7.60-7.40(m, 2H), 7.40-7.26 (m, 1H), 5.50-5.40(m, 1H), 5.30 (brs, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 9H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.30-0.90(m, 20H), 0.90-0.75(m, 4H), 0.66(s, 3H)。

7399及7300之合成



DA-62-6_1 (300 mg，0.612 mmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-6** (30.0 mg，不純的)及**DA-62-12** (80 mg，不純的)。不純的**DA-62-6** (30 mg，0.0612 mmol)藉由SFC (管柱：AS (250 mm × 30 mm，5 μm)；梯度：25%至25% B (A：CO_2，B：0.1% NH_3H_2O ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到呈固體之**DA-62-6** (4 mg，13%)。不純的**DA-62-12** (80 mg，0.163)藉由SFC (管柱：AS (250 mm × 30 mm，5 μm)；梯度：25%至25% B (A：CO_2，B：0.1% NH_3H_2O ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到不純的固

體，其用H_2O (10 mL)在90℃下濕磨，得到呈固體之**DA-62-12** (3 mg，4%)。

7399：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.80 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.30-1.88 (m, 17H), 0.86-0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H)。

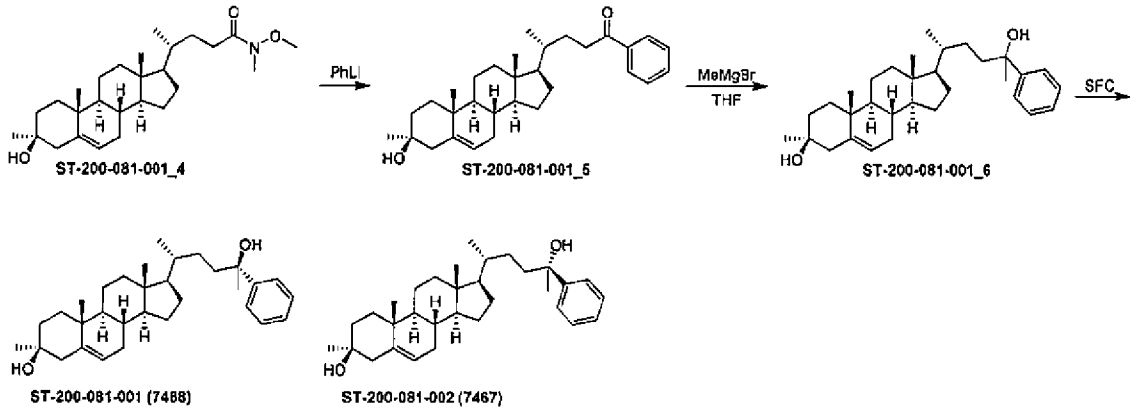
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 0.908 min，30-90 AB，純度95%，$C_{33}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值490，實驗值490。

7300：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.75 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 13H), 1.50-1.10 (m, 14H), 1.10-0.76 (m, 10H), 0.66 (s, 3H)。

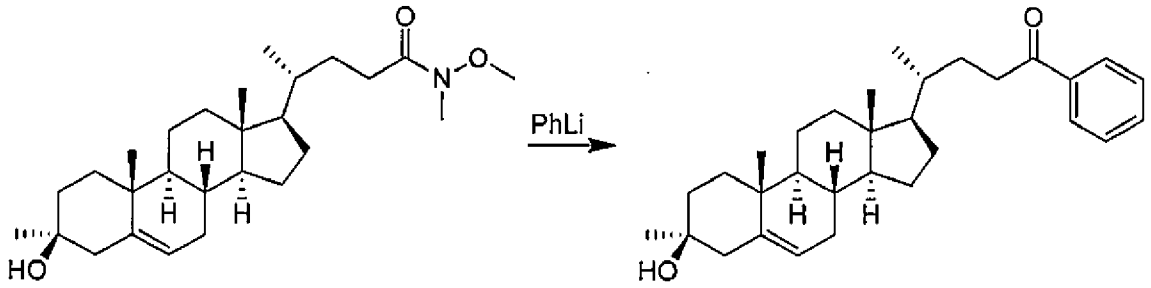
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 0.923 min，30-90 AB，純度94%，$C_{33}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值490，實驗值490。

實例74：7467及7468之合成



中間物**ST-200-081-001_4**之實驗可見於實例127中。

ST-200-081-001_5之合成

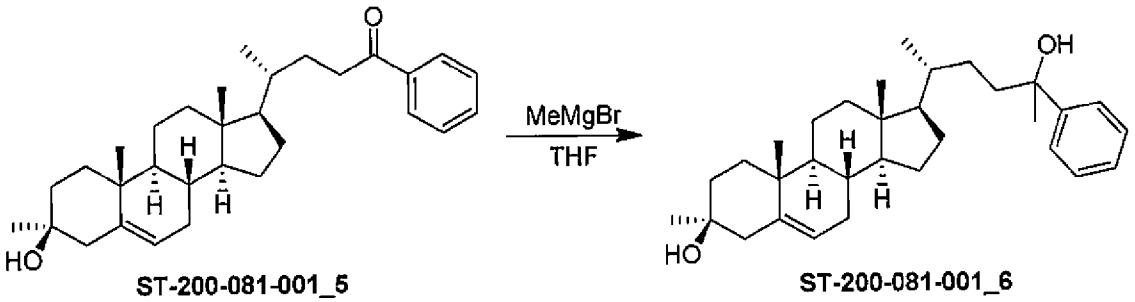


ST-200-081-001_4　　ST-200-081-001_5

在0℃下於N_2下向**ST-200-081-001_4** (1.3 g，3.01 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加PhLi (7.5 mL，2 M於乙醚中，15 mmol)，且在25℃下攪拌混合物30分鐘。在用飽和NH_4Cl (40 mL)淬滅後，用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-081-001_5** (1.6 g，粗產物)，其不經進一步純化即直接使用。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.63-7.29 (m, 7H), 5.34-5.27 (m, 1H), 3.08-2.83 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.01-1.67 (m, 7H), 1.52-1.14 (m, 11H), 1.11 (s, 3H), 1.03-0.97 (m, 7H), 0.69 (s, 3H)。

ST-200-081-001_6之合成



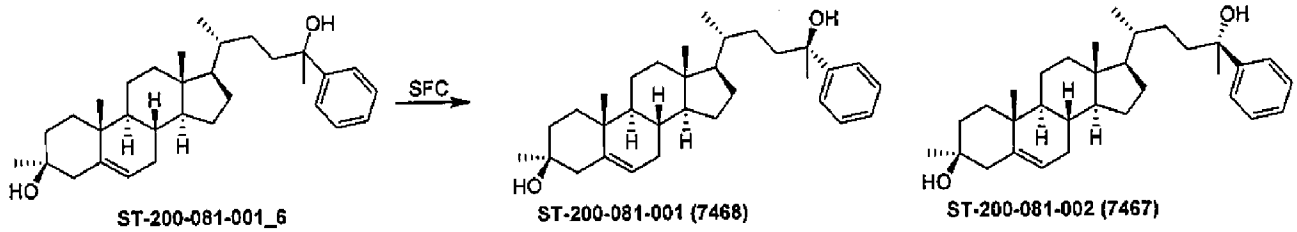
ST-200-081-001_5　　ST-200-081-001_6

在0℃下於N_2下向**ST-200-081-001_5** (1.6 g，3.56 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加MeLi (11.1 mL，2 M於乙醚中，17.8 mmol)，且在25℃下攪拌混合物30分鐘。反應混合物用飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅，且用

乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾，真空濃縮，且藉由閃蒸塔(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**ST-200-081-001_6** (1 g，57%)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.374 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{32}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值429，實驗值429。

7467及7468之合成



ST-200-081-001_6 (1 g，2.15 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)；梯度：40%至40% B (A = 0.1% NH_3/H_2O，B = ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到呈固體之不純的**ST-200-081-001** (峰1，390 mg，39%)及不純的**ST-200-081-002** (峰2，220 mg，22%)。向不純**ST-200-081-001** (390 mg)於THF (15 mL)中之溶液添加$Pd(OH)_2/C$ (濕潤，300 mg)，且用H_2將混合物脫氣並回填3次。此後，在15℃下於15 psi之H_2下攪拌反應物4 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用THF (100 mL)洗滌。濃縮濾液，且藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)；梯度：40%至40% B (A = 0.1% NH_3/H_2O，B = ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到呈固體之**ST-200-081-001** (270 mg，71%)。不純的**ST-200-081-002**在沸騰的MeCN (200 mL)中濕磨，真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-081-002** (208 mg，94%)。

ST-200-081-001 (7468)：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m,

2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.01-1.64 (m, 9H), 1.56-1.53 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 5H), 0.62 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.359 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{32}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值429，實驗值429。

在 10 min 層析中，**SFC** Rt = 5.916 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，100% de。

ST-200-081-002 (6467)：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.01-1.57 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 12H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 6H), 0.63 (s, 3H)。

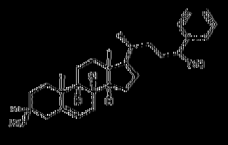
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.367 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{32}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值429，實驗值429。

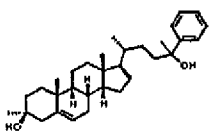
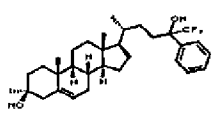
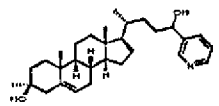
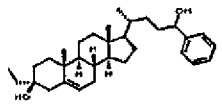
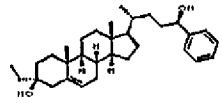
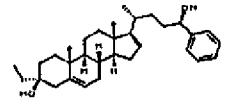
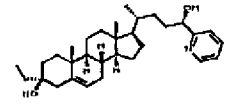
在 10 min 層析中，**SFC** Rt = 6.397 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，97.26% de。

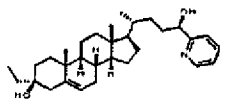
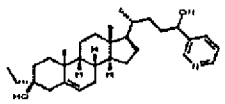
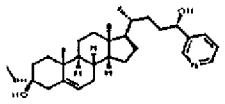
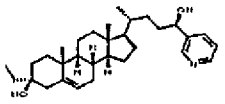
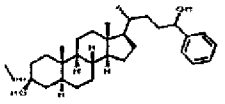
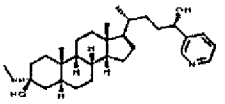
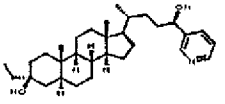
實例74B.生物資料

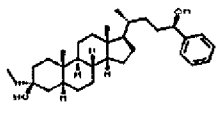
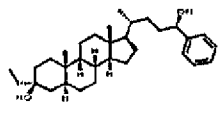
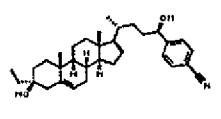
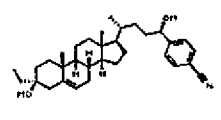
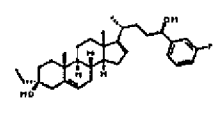
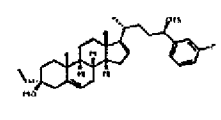
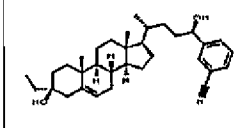
如實例2中所描述進行實驗，且結果報告於表2-66中。

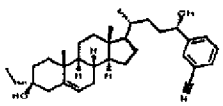
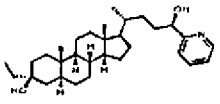
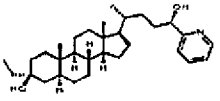
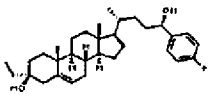
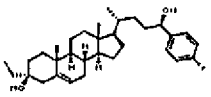
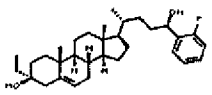
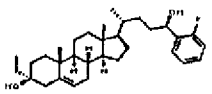
表2-66

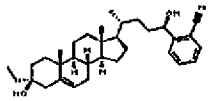
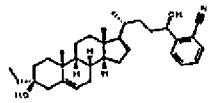
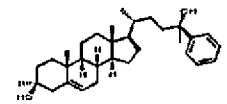
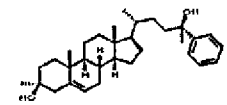
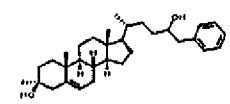
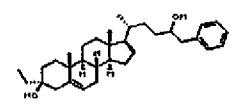
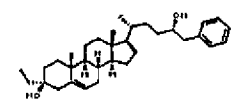
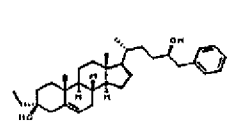
	化合物	平均EC50 2A (nM)	平均Emax 2A (%)	平均EC50 2B (nM)	平均Emax 2B (%)
	154	>10000	18.2	>10000	56.8
	356	414.6	59.6	923.4	156.3

	456	6710.0	53.4	6746.8	74.8
	559	1571.3	204.3	1564.3	373.2
	255	646.4	159.4	153.0	131.8
	761	475.9	301.6	249.1	197.3
	861	199.6	183.1	246.9	389.8
	961	616.7	138.5	179.8	97.4
	6347	268.3	64.7	310.7	131.9

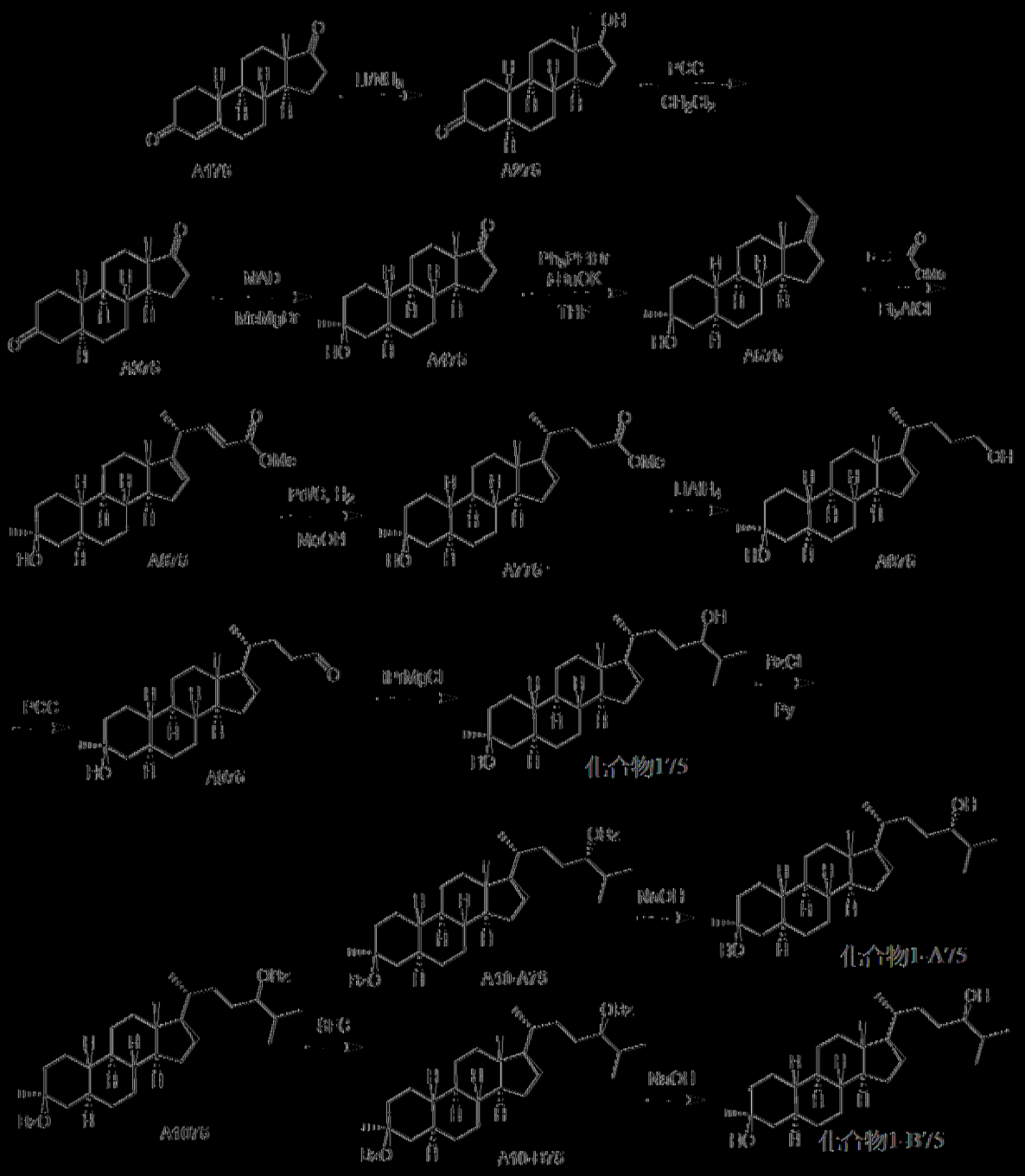
	6348	259.61	79.65	663.21	132.91
	6457	731.9	198.3	523.6	168.1
	6458	>10000	30.9	928.9	79.4
	6459	1327.1	156.2	909.0	184.2
	6544	558.8	253.2	497.7	414.6
	6754	>10000	22.3	>10000	38.8
	6755	>10000	22.8	>10000	44.2

	6571	189.8	157.5	266.6	241.0
	6572	378.5	128.9	1341.5	250.6
	6680	1370.7	175.4	464.4	123.4
	6681	365.3	171.6	359.9	165.3
	6895	174.1	240.9	328.8	354.3
	6896	518.9	215.9	1676.0	402.2
	6997	373.4	327.2	414.3	314.7

	6998	357.6	337.9	304.3	303.4
	7030	>10000	28.3	>10000	74.7
	7032	>10000	28.3	874.3	63.8
	7146	119.8	103.7	215.9	167.4
	7147	147.0	200.5	91.7	241.5
	7281	248.37	98.1	302.7	125.7
	7282	95.9	208.3	173.7	289.7

	7399	696.1	150.1	1581.2	179.5
	7300	>10000	37.5	>10000	46.9
	7467	>10000	20.5	>10000	8.8
	7468	61.4	273.4	54.2	317.4
	660	700.6	195.2	516.8	281.1
	6010	1104.9	238.7	1573.5	184.0
	6051	500.2	292.7	1262.1	292.4
	6052	425.9	101.8	232.3	92.2

實例75：化合物175、1A75及1B75之合成。



*步驟1.*在-70℃下向新鮮製備的液氨(1.0 L)中逐份添加鋰(12.7 g，1.82 mol)。混合物變成深藍色。在-70℃下攪拌1 h之後，在強力攪拌下向此混合物中添加A1'75 (50 g，183 mmol)及第三丁醇(26.9 g，364 mmol)於無水THF (600 mL)中之溶液，且將溫度維持在低於-60℃下。在-70℃下攪拌所得混合物2小時。向反應混合物中添加氯化銨(150 g)。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。反應混合物用HCl水溶液(2.5 M，1000 mL)中

和，且過濾。濾液用EtOAc (1 L × 2)萃取，用鹽水(1 L)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**A2** (45 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65-3.57 (m, 1H), 2.06-1.66 (m, 5H), 1.43-0.75 (m, 16H), 0.74 (s, 3H), 0.73-0.59 (m, 3H)。

步驟2.在25℃下向**A275** (43 g，155 mmol)於CH_2Cl_2 (600 mL)中之溶液中添加矽膠(75 g，w/w = 1/1.5)及氯鉻酸吡啶(52.3 g，243 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 20/1至5/1)來純化，得到呈固體之**A375** (22.0 g，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.52-2.38 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.15-0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.80-0.65 (m, 1H)。

步驟3.在0℃下向BHT (48 g，218 mmol)於甲苯(120 mL)中之溶液中添加$AlMe_3$ (2 M於甲苯中，120 mL，218 mmol)，且在10℃下攪拌1 h。在-78℃下向MAD溶液(109 mmol於120 mL甲苯中)添加**A375** (10 g，36.4 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌1 h之後，在-78℃下添加MeMgBr (36.3 mL，109 mmol)。在-78℃下攪拌混合物20 min。反應混合物用飽和檸檬酸(50 mL)處理。分離有機相，且用EtOAc (80 mL)萃取水相。有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**A4** (6 g，57%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50-2.45 (m, 1H), 2.13-1.96 (m,

1H), 1.95-1.70 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.45-0.95 (m, 13H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.80-0.65 (m, 2H)。

步驟4. 在20℃下向PPh_3EtBr (22.9 g，61.8 mmol)於THF (30 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (6.93 g，61.8 mmol)。在40℃下攪拌30 min之後，在40℃下添加**A475** (6 g，20.6 mmol)於THF (20 mL)中之溶液，且在40℃下攪拌反應混合物1 h。將反應混合物倒入50 g碎冰中，且攪拌15分鐘。分離有機層，且用EtOAc (30 mL)萃取水相。真空濃縮合併之有機相，得到稠油狀物。將殘餘物溶解於60℃下之90 mL MeOH中，隨後用90 mL水處理。形成沈澱。在60℃下攪拌1 h之後，沈澱藉由過濾採集，且用MeOH/水(15 mL/15 mL)之溶液洗滌，並在真空下乾燥，得到呈固體之產物**A575**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18-5.06 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.84-1.46 (m, 10H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 5H), 0.75-0.60 (m, 2H)。

步驟5. 向在N_2下於0℃下之**A575** (4.8 g，3.30 mmol)及丙炔酸甲酯(4.21 mL，47.4 mmol)於無水二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基氯化鋁(1.0 M於甲苯中，63.2 mL，63.2 mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時。在0℃下小心地用檸檬酸水溶液(100 mL)淬滅反應混合物，且將內部溫度維持在低於10℃下。所得混合物經由矽藻土墊過濾，且用DCM (2 × 200 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物**A675**。與另一批合併，粗產物藉由閃蒸塔(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到6 g呈固體之不純的產物。固體由DCM/PE (20

mL/80 mL)再結晶，得到3.1 g之呈固體之純產物。濃縮母液，得到2.8 g之呈固體之產物。獲得總共5.9 g之產物(79%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (dd, *J* = 8.0, 15.6 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 0.8, 15.6 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 9H), 1.45-0.85 (m, 18H), 0.80-0.60 (m, 3H)。

步驟6.向**A675** (3 g，7.76 mmol)於EtOAc (100 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg，10%，濕潤)，且用H_2將混合物脫氣並回填3次。在15℃下於15 psi之H_2下攪拌反應物16小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOAc (20 mL)洗滌。濃縮濾液，得到3 g之呈油狀之**A775**，其直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 10H), 1.50-0.96 (m, 17H), 0.96-0.80 (m, 5H), 0.75-.050 (m, 5H)。

步驟7.在0℃下於N_2下向**A775** (3 g，7.68 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (580 mg，15.3 mmol)。在此溫度下攪拌1 h之後，反應混合物用水(2 mL)處理，且接著用飽和檸檬酸調整pH至1至2。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水相。合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2.5 g之粗產物**A875**，其直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.50 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 8H), 1.52-1.30 (m, 4H), 1.30-0.98 (m, 15H), 0.98-0.80 (m, 5H), 0.75-0.55 (m, 5H)。

步驟8.向**A875** (2.5 g，6.89 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加PCC (2.94 g，13.7 mmol)及矽膠(5 g)。在20℃下攪拌2 h之後，反應物經由矽藻土墊過濾，用DCM (2 × 20 mL)洗滌。濃縮濾液，得到3 g之粗混合物，其藉由閃蒸塔(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到1.5 g之呈固體之產物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.53-2.28 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 12H), 1.50-0.98 (m, 13H), 0.98-0.80 (m, 6H), 0.75-0.55 (m, 6H)。

步驟9.在0℃下向**A975** (1.5 g，4.16 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加iPrMgCl (6.20 mL，12.4 mmol)。在此溫度下攪拌反應物1 h，且藉由添加水(50 mL)及飽和檸檬酸溶液(100 mL)來淬滅。接著，用EtOAc (2 × 100 mL)萃取混合物。合併有機層，且用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/DCM)來純化，得到1.4 g呈固體之產物。在80℃下用MeCN (50 mL)濕磨**化合物175** (1.3 g)，得到呈固體之**175** (350 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.40-0.97 (m, 14H), 0.97-0.80 (m, 12H), 0.73-0.53 (m, 5H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.309 min，30-90 AB，$C_{27}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值369，實驗值369。

步驟10.在0℃下向**175** (700 mg，1.72 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加BzCl (723 mg，5.15 mmol)，且在20℃下攪拌反應物18 h，得到溶液。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。有機層用

鹽水(5 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物藉由閃蒸塔(0至10% EtOAc/PE)來純化，得到920 mg油狀物。粗產物藉由SFC (AD (250 mm × 30 mm，5 μm)，0.1% NH_3H_2O-EtOH)來分離，得到280 mg之呈固體之作為**A10-A75**之峰1及285 mg之呈固體之作為**A10-B75**的峰2。

A10-A75：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 5.00-4.90 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.80-1.30 (m, 13H), 1.30-0.88 (m, 22H), 0.88-0.70 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 4H)。

A10-B75：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.80-1.45 (m, 13H), 1.30-0.85 (m, 22H), 0.85-0.70 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 4H)。

步驟11.在25℃下向**A10-A** (280 mg，0.46 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加NaOH (200 mg，5.00 mmol)及H_2O (2 mL)。接著在50℃下攪拌溶液16 h。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 3:1)來純化，得到固體，其接著在熱MeCN (5 mL)中濕磨，得到呈固體之所需產物**化合物1-A75** (102 mg，55%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40-0.97

(m, 1H), 0.97-0.80 (m, 11H), 0.73-0.55 (m, 5H)。

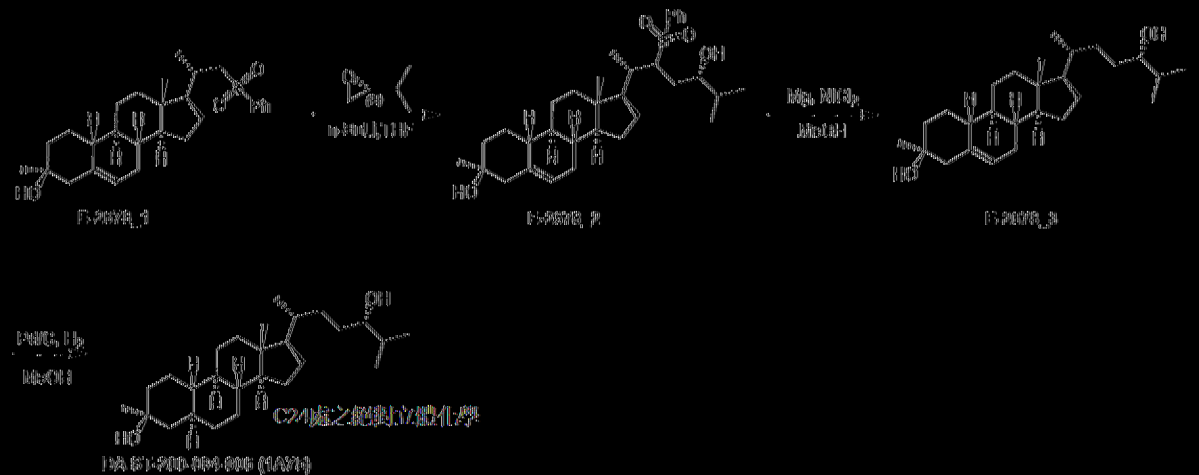
在2.0 min內析中，LCMS Rt = 1.323 min，30-90 AB，$C_{27}H_{45}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值369，實驗值369。

*步驟2.*在25℃下向A10-B75 (285 mg，0.47 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中之溶液中添加 NaOH (200 mg，5.00 mmol)及H_2O (2 mL)。接著在50℃下攪拌溶液16 h。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 3:1)來純化，得到固體，其接著在熱MeCN (2 × 1 mL)中濕磨，得到呈固體之所需產物化合物1-B75 (18 mg，10%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.97 (m, 17H), 0.97-0.80 (m, 12H), 0.73-0.55 (m, 5H)。

在2.0 min內析中，LCMS Rt = 1.320 min，30-90 AB，$C_{27}H_{45}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值369，實驗值369。

1A75之合成以確認立體化學。



向在N_2下於-70℃下之THF (0.5 mL)中添加n-BuLi (2.5 M，2.18 mmol，0.872 mL)。此後，逐滴添加E至26/8_1 (400 mg，0.875 mmol)

於THF (3 mL)中之懸浮液，得到懸浮液。在-70℃下攪拌30 min後，添加(2R)-2-(丙-2-基)環氧乙烷(112 mg，1.31 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液。接著，在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**E-2678_2** (380 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

在25℃下向**E-2678_2** (380 mg，0.7 mmol)及氯化鎳(II) (4.53 mg，0.035 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加Mg粉末(336 mg，14 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。冷卻後，用HCl (100 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1至3/1)來純化，得到呈固體之**E-2678_3** (140 mg，50%)。

E-2678_3 (140 mg，0.347 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)，梯度：40%至40% B (A = 0.1% NH_3H_2O ETOH)，流動速率：50 mL/min)分離，得到呈固體之**E-2678_3** (95 mg，34%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.54-1.16 (m, 12H), 1.13-0.97 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

在10 min層析中，**SFC** Rt = 5.305 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，98.5% de。

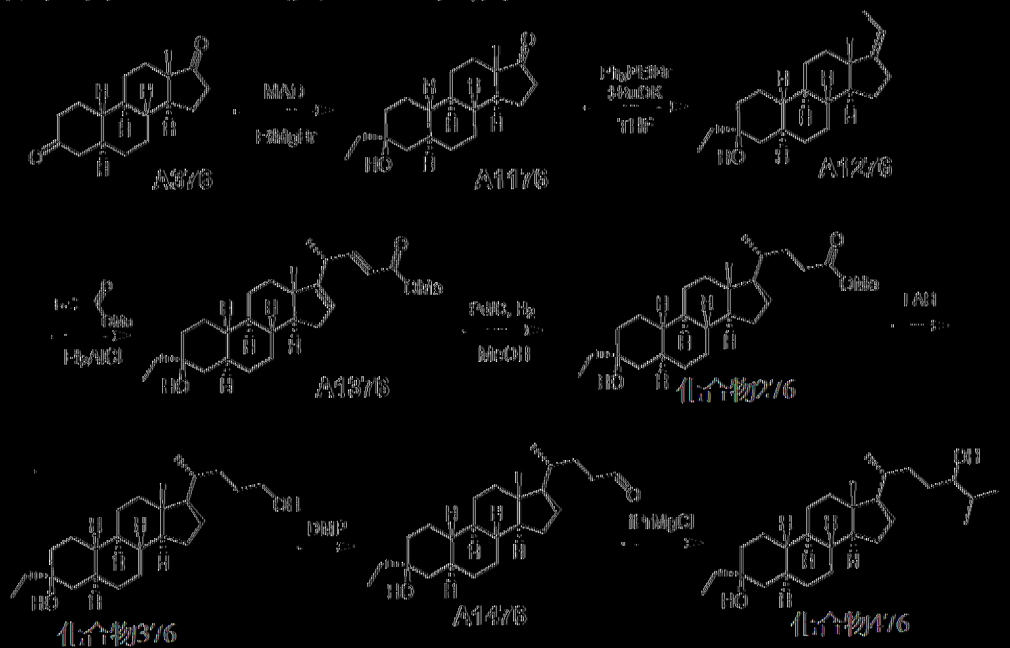
向**E-2678_3** (95 mg，0.235 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (0.1 g，<1%水)。接著在50℃下於50 psi之氫氣下氫化溶液16小時。混合物經由矽藻土墊過濾，且真空濃縮濾液。殘餘物藉由combi-

flash (0至15% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之DA ST-200-094-006 (23 mg，24%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.35-3.28 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 7H), 1.31-1.20 (m, 7H), 1.17-0.97 (m, 10H), 0.93-0.75(m, 11H), 0.73-0.65 (m, 5H)。

在2.0 min屏析中，LCMS R1 = 1.269 min，30-9 0AB，純度100%，$C_{27}H_{45}$ [M-2H_2O+H]之MS ESI計算值 369，實驗值369。

實例76.化合物276、376及476之合成。



*步驟1.*向在N_2下於0℃下之BHT (41.9 g，190.58 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (47.6 mL，2 M於甲苯中，95.2 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。在-78℃下向混合物中添加A376 (9.21 g，33.6 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌1 h之後，在-78℃下添加EtMgBr (33.3 mL，100 mmol)。在-78℃下攪拌混合物攪拌1.5 h。反應混合物用飽和檸檬酸(50 mL)處理。分離有機相，用EtOAc (80 mL)萃取。有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到呈

固體之**A1176** (5.2 g，51%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47-2.40 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.56-0.97 (m, 5H), 0.90-0.87 (m, 6H), 0.80-0.64 (m, 2H)。

步驟2.在20℃下向PPh_3EtBr (18.2 g，49.1 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液中添加*t*-BuOK (5.50 g，49.1 mmol)。在40℃下攪拌30 min之後，在40℃下添加**A1176** (5 g，16.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液，且在40℃下攪拌反應混合物1 h。將反應混合物倒入50 g碎冰中，且攪拌15分鐘。分離有機層，且用EtOAc (30 mL)萃取水相。真空濃縮合併之有機相，得到稠油狀物。將殘餘物溶解於60℃下之90 mL MeOH中，隨後用90 mL水處理，且出現大量沈澱。在60℃下攪拌1 h之後，沈澱藉由過濾採集，且用MeOH/水(15 mL/15 mL)之溶液洗滌，真空乾燥，得到呈固體之**A1276** (5.0 g，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14-5.09 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.73-0.64 (m, 2H)。

步驟3.向在N_2下於0℃下之**A1276** (4.5 g，14.2 mmol)及丙炔酸甲酯(3.78 mL，42.6 mmol)於無水二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加Et_2AlCl (1.0 M於甲苯中，56.8 mL，56.8 mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時。在0℃下小心地用飽和檸檬酸水溶液(100 mL)淬滅反應混合物，且將內部溫度維持在低於10℃下。所得混合物經由矽藻土墊過濾，且用DCM (2 × 200 mL)洗滌。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃

縮，得到呈固體之不純的**A1376**。將粗產物與另一批不純的產物0.5 g **A1276**合併，藉由閃蒸塔(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**A1376** (6 g，95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (dd, *J* = 8.0, 15.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 1.2, 15.2 Hz, 1H), 5.39-5.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 8H), 1.35-0.96 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.76-0.66 (m, 6H)。

步驟4.向**A1376** (6 g，14.9 mmol)於EtOAc (100 mL)中之溶液中添加Pd/C (1 g，10%，濕潤)，且用H_2將混合物脫氣3次。此後，在15℃下於15 psi之H_2下攪拌反應物16小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，且用EtOAc (30 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈固體之**化合物276** (5.8 g，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 5H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.15-1.02 (m, 8H), 0.92-0.82 (m, 8H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 4H)。在2 min層析中，**LCMS** R_t = 1.334 min，30-90AB，$C_{26}H_{43}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值387，實驗值387。

步驟***5.***在0℃下於N_2下向**化合物276 (亦在實例75中稱為175)** (200 mg，0.494 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加LAH (56.1 mg，1.48 mmol)。在此溫度下攪拌1 h之後，反應混合物用水(2 mL)處理，用飽和檸檬酸調整至pH = 1至2。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水相。合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**化**

合物376 (120 mg，65%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63-3.60 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 10H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.13-1.07 (m, 9H), 0.93-0.83 (m, 8H), 0.73-0.59 (m, 4H)。

在2 min層析中，**LCMS** R_t = 3.826 min，30-90AB，$C_{25}H_{43}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值359，實驗值359。

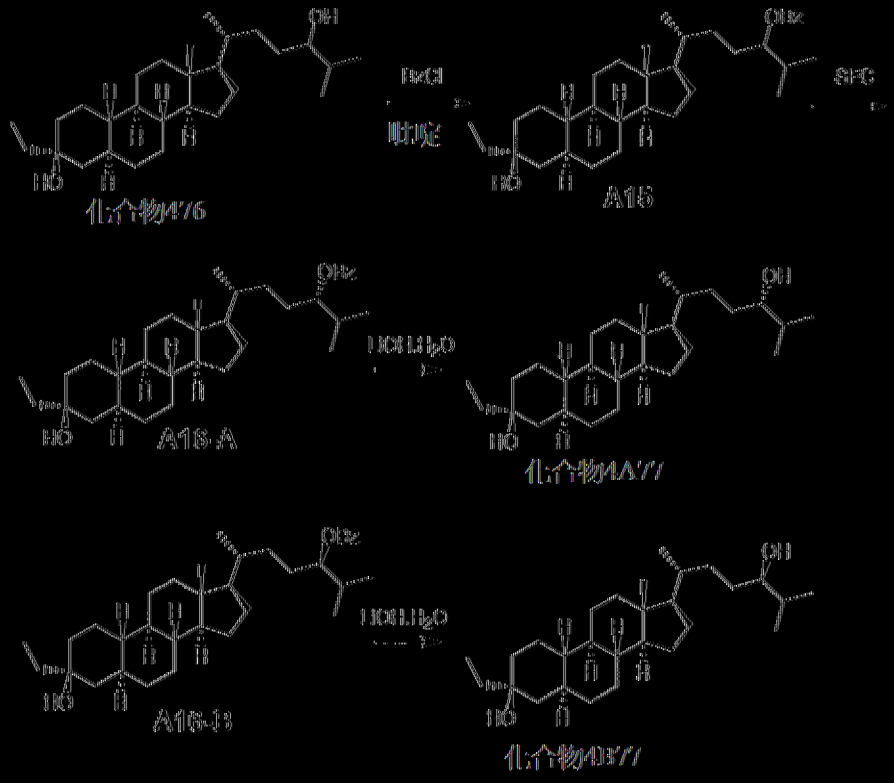
步驟6.在20℃下向DMP (2.24 g，5.30 mmol)於DCM (18 mL)中之懸浮液中添加**化合物376** (1 g，2.65 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。在20℃下攪拌反應物1 h。在20℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅混合物。過濾混合物，且分離有機層，且用DCM (2 × 20 mL)萃取水溶液。合併相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至30%EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**A14** (920 mg，93%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.35-1.22(m, 6H), 1.12-1.03 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 10H), 0.78-0.57 (m, 4H)。

步驟7.在0℃下向**A1476** (910 mg，2.42 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加*i*PrMgCl (12.1 mL，24.2 mmol)。在此溫度下攪拌反應物1 h。藉由添加水(30 mL)及飽和檸檬酸溶液(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物，其藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 50:1至4:1)來純化，得到呈固體之**化合物476** (900 mg，89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.32-3.30 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 12H), 1.43-1.02 (m, 16H), 0.93-0.83 (m, 13H), 0.70-0.61 (m, 4H)。在2 min梯析中，LCMS Rt = 1.371 min，30-90AB，$C_{28}H_{47}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值 383，實驗值 383。

實例77.化合物4A77及4B77之合成。



步驟1.在0℃下向化合物476 (800 mg，1.91 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液中添加BzCl (402 mg，2.86 mmol)，且在20℃下攪拌反應物18 h。反應混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。有機層用鹽水(5 × 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 50/1至4/1)來純化，得到呈油狀之A15 (600 mg，60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.20 (m,

13H), 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H)。

A15藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)；梯度：40%至40% B (A = NH_3/H_2O，B = MeOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到**A16-A** (116 mg，19.4%)及不純的**A16-B** (230 mg)。

A16-A：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 2H), 1.83-1.20 (m, 11H) 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H)。

A16-B：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.42 (m, 15H), 1.40-1.15 (m, 4H) 1.14-0.75 (m, 24H), 0.73-0.50 (m, 5H)。

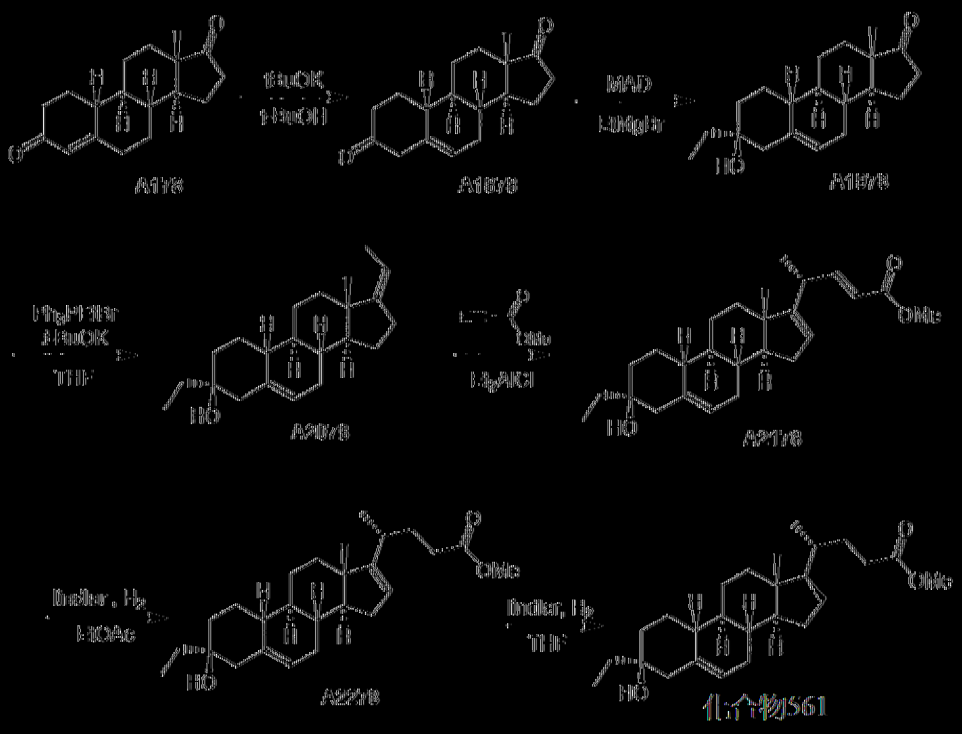
步驟2.在25℃下向**A16-A** (116 mg，221 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加LiOH (52.6 mg，2.20 mmol)及H_2O (1 mL)。接著在50℃下攪拌溶液24 h。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取反應溶液。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物(91 mg)，其藉由閃蒸塔 (0至5%丙酮/DCM，25℃)來純化，得到呈固體之**化合物4A77** (45 mg，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33-3.31 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 4H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.14-0.99 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 13H), 0.73-0.56 (m, 5H)。在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.347 min，30-90 AB，$C_{28}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值383，實驗值383。

*步驟*3.在25℃下向A16-B (130 mg，248 μmol)於THF (2 mL)及MeOH (2 mL)以及H_2O (1mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(104 mg，2.48 mmol)。接著在50℃下攪拌溶液16 h。反應物用水(10 mL)稀釋，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到呈固體之化合物4B77 (59 mg，57%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33-3.31 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.55-1.52 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 6H), 1.14-0.99 (m, 9H), 0.94-0.79 (m, 12H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 5H)。在2.0 min層析中，LCMS R1 = 1.357 min，30-90 AB，$C_{28}H_{46}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值383，實驗值383。

實例8.化合物561之合成。



*步驟*1.在氮氣下於35℃下將*t*-BuOH (300 mL)置入三頸圓底燒瓶中，

且在氮氣鼓泡下攪拌10 min。向混合物中添加*t*-BuOK (45.2 g，403 mmol)，且在氮氣鼓泡下攪拌15 min。向以上混合物添加**A178** (10 g，36.7 mmol)，且在35℃下在氮氣鼓泡下攪拌1.5小時。將反應混合物倒入10%乙酸水溶液(500 mL)中，且攪拌15 min。向水溶液添加水(200 mL)，且攪拌30 min。用碳酸氫鈉(60 g)將混合物之pH調整至7~8。攪拌混合物30 min。用PE (3 × 400 mL)萃取混合物。分離有機層，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在低於40℃下濃縮，得到呈油狀之**A1878** (11 g，粗產物)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55-5.47 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 4H)。

步驟2.向在N_2下於0℃下之BHT (52.3 g，238 mmol)於無水甲苯(150 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，55.0 mL，110 mmol)。在15℃下攪拌混合物1小時，且冷卻至-70℃。接著，在低於-60℃下添加含**A1878** (10 g，36.7 mmol)之甲苯(50 mL)。在-70℃下攪拌所得混合物1小時。在低於-60℃下逐滴添加乙基溴化鎂(36.6 mL，3.0 M於二乙醚中，110 mmol)。在-70℃下再攪拌反應混合物1小時。在-70℃下用飽和檸檬酸(400 ml)淬滅反應混合物。使混合物緩慢升溫至15℃，且用乙酸乙酯(3 × 400 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (0%至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**A1978** (7.6 g，69%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.32 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.52

(m, 2H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.26-1.13 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 8H)。

步驟3.在40℃下向於N_2下之PPh_3EtBr (38.9 g，105 mmol)於THF (200 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (11.7 g，105 mmol)。在20℃下攪拌10 min之後，添加**A19** (8 g，26.4 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。在0℃下用NH_4Cl水溶液(250 mL)淬滅反應物，且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (0%至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**A2078** (7.2 g，87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36-5.29 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 2.00-1.73 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 7H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.28-1.06 (m, 5H), 0.86-0.73 (m, 8H)。

步驟4.在0℃下於N_2下向**A2078** (7 g，22.2 mmol)及丙炔酸甲酯(4.66 g，55.5 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基氯化鋁(88.8 mL，88.8 mmol，1 M於己烷中)。在25℃下攪拌反應混合物16 h。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅，用飽和檸檬酸水溶液酸化至pH = 5，用DCM (2 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 4/1)來純化，得到呈固體之**A2178** (6.20 g，70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00-6.90 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 5H), 0.78 (s, 3H)。

步驟5.向**A2178** (800 mg，2.00 mmol)於EtOAc (50 mL)中之溶液中

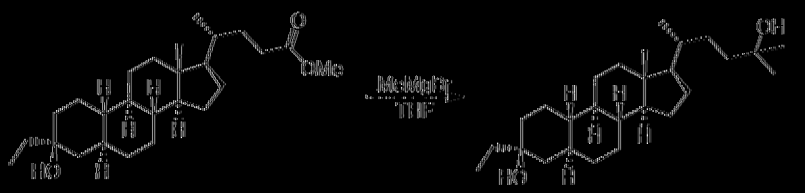
添加lindlar催化劑(500 mg)，且在20℃下於H_2下攪拌反應混合物4 h。反應混合物用濾紙過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到**A2278** (650 mg，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H)。

步驟*6.*向**A22** (300 mg，0.748 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加lindlar催化劑(500 mg)，且在20℃下於H_2下攪拌反應混合物4 h。反應混合物用濾紙過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到不純的產物。不純的產物藉由製備型HPLC (0.1% TFA作為添加劑)來純化。大部分MeCN藉由濃縮來移除，且殘餘溶劑藉由凍乾來移除，得到呈固體之**561** (27 mg，9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 3H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.299 min，30-90 AB，$C_{26}H_{41}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

實例79.化合物679之合成。

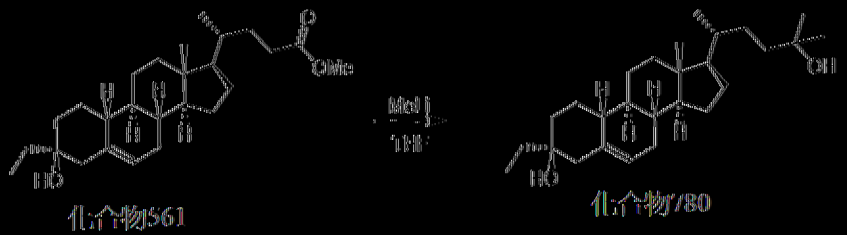


化合物276　　化合物679

在0℃下於N_2下向276 (150 mg，0.37 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (616 μL，3 M於乙醚中)。此後，在20℃下攪拌反應混合物1 h。應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)淬滅反，且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物由MeCN (10 mL)再結晶的，得到呈固體之679 (32 mg，21%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.05–1.95 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 3H), 1.65–1.60 (m, 3H), 1.60–1.55 (m, 2H), 1.45–1.25 (m, 8H), 1.25–1.15 (m, 8H), 1.15–1.00 (m, 10H), 0.95–0.80 (m, 8H), 0.75–0.55 (m, 5H)。在2.0 min梯析中，LCMS Rt：1.282 min，30–90 AB，$C_{27}H_{45}$ [M+H–$2H_2O$]+之MS ESI計算值369，實驗值369。

實例80.化合物780之合成



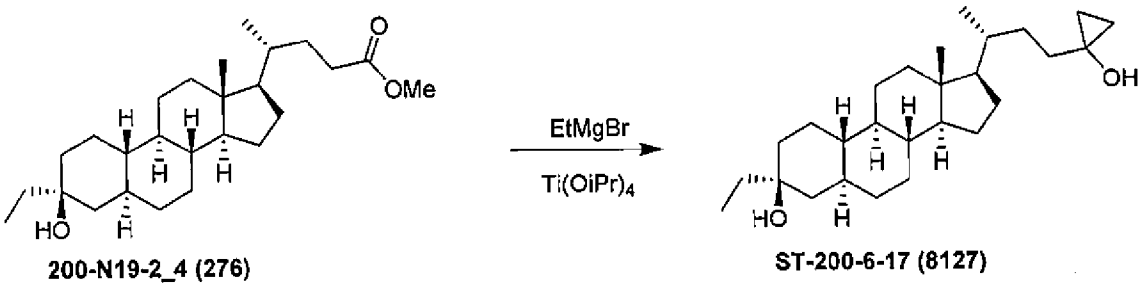
化合物561　　化合物780

向561 (300 mg，不純的，0.745 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加MeLi (2.32 mL，3.72 mmol，1.6M於THF中)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。混合物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由閃蒸塔(0至15% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之780 (37 mg，12%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 8H), 1.16-0.99 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.89-0.76 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.222 min，30-90 AB，$C_{27}H_{43}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值367，實驗值367。

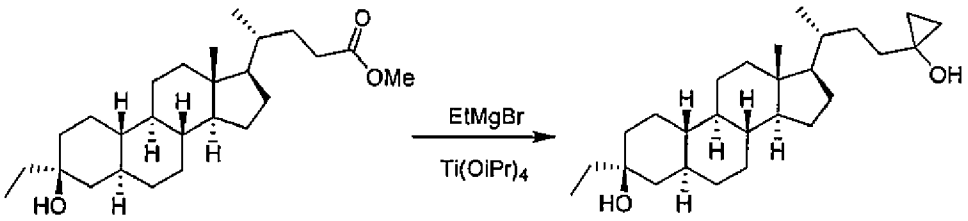
實例81：8127之合成



200-N19-2_4 (276)　　ST-200-6-17 (8127)

中間物**200-N19-2_4**或**276**之實驗可見於實例76中。

ST-200-6-17之合成



200-N19-2_4 (276)　　ST-200-6-17 (8127)

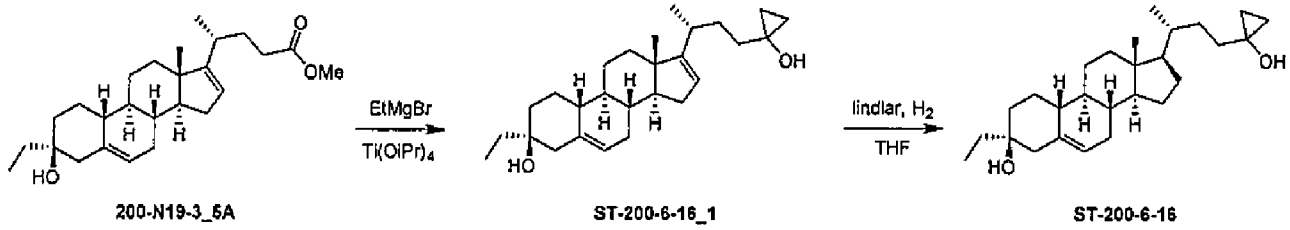
在25℃下將$Ti(i\text{-}PrO)_4$ (140 mg，0.5 mmol)及EtMgBr (0.6 mL，3 M於Et_2O中，1.72 mmol)添加至**200-N19-2_4** (200 mg，0.5 mmol)於THF (2 mL)之溶液中。此後，在25℃下於N_2下攪拌反應混合物15 min。反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(EtOAc/ PE = 5/1)來純化，得到不純的產物，其用正己烷(5 mL)在25℃下濕磨，得到**ST-200-6-17** (58 mg，

46%)。

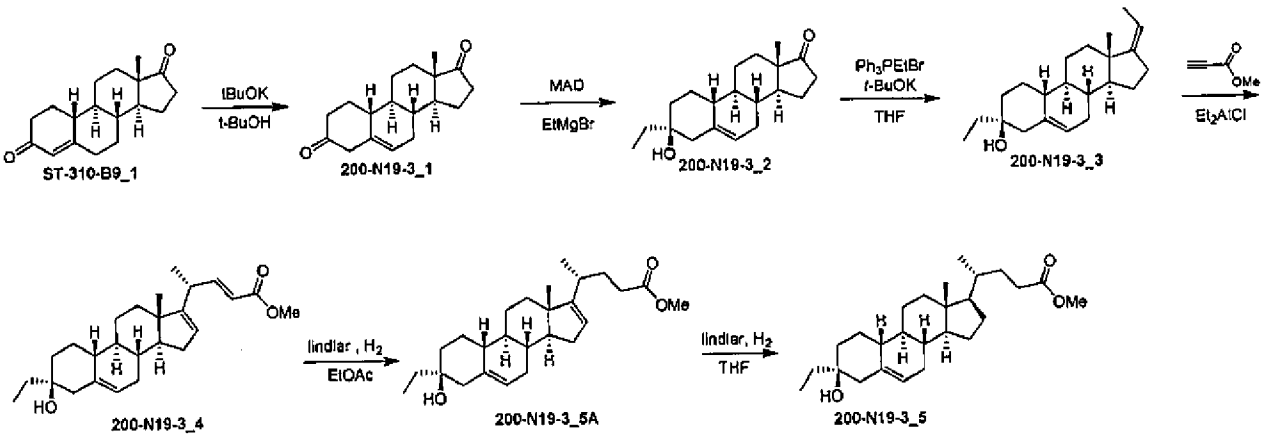
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.99-1.91 (m, 1H), 1.88-1.59 (m, 10H), 1.48-1.21 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 9H), 0.79-0.56 (m, 8H), 0.47-0.38 (m, 2H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.356 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{43}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值367，實驗值367。

實例82：8245之合成



ST-200-N19-3_5A之合成



在氮氣下於35℃下將*t*-BuOH (300 mL)饋入三頸圓底燒瓶中，且在氮氣鼓泡下攪拌10 min。向混合物中添加*t*-BuOK (45.2 g，403 mmol)，且在氮氣鼓泡下攪拌15 min。向以上混合物添加**ST-200-Nor-19_1** (10 g，36.7 mmol)，且在35℃下在氮氣鼓泡下攪拌1.5小時。將反應混合物倒入10%乙酸水溶液(500 mL)中，且攪拌15 min。向水溶液添加水(200 mL)，且攪拌30 min。用碳酸氫鈉(60 g)將混合物之pH調整至7~8。攪拌混合物30 min。用PE (3 × 400 mL)萃取混合物。分離有機層，用鹽水(500 mL)

洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在低於40℃下濃縮，得到呈油狀之**ST-200-Nor-19_2** (11 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55-5.47 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 4H)。

向在N_2下於0℃下之**BHT** (52.3 g，238 mmol)於無水甲苯(150 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，55.0 mL，110 mmol)。在15℃下攪拌混合物1小時，且冷卻至-70℃。接著，在低於-60℃下添加含**200-N19-3_1** (10 g，36.7 mmol)之甲苯(50 mL)。在-70℃下攪拌所得混合物1小時。在低於-60℃下逐滴添加乙基溴化鎂(36.6 mL，3.0 M於二乙醚中，110 mmol)。在-70℃下再攪拌反應混合物1小時。在-70℃下用飽和檸檬酸(400 mL)淬滅反應混合物。使混合物緩慢升溫至15℃，且用乙酸乙酯(3 × 400 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (0%至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**200-N19-3_2** (7.6 g，69%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.32 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.26-1.13 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 8H)。

在40℃下向於N_2下之PPh_3EtBr (38.9 g，105 mmol)於THF (200 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (11.7 g，105 mmol)。懸浮液之色彩變為暗紅色。在20℃下攪拌10 min之後，添加**200-N19-3_2** (8 g，26.4 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。在0℃下用NH_4Cl水溶液(250 mL)淬滅反應物，用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(500 mL)洗滌，經

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由Combi-flash (0%至30% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**200-N19-3_3** (7.2 g，87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36-5.29 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 2.00-1.73 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 7H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.28-1.06 (m, 5H), 0.86-0.73 (m, 8H)。

在0℃下於N_2下向**200-N19-3_3** (7 g，22.2 mmol)及丙炔酸甲酯(4.66 g，55.5 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基氯化鋁(88.8 mL，88.8 mmol，1 M於己烷中)。此後，在25℃下攪拌反應混合物16 h。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅，用飽和檸檬酸水溶液酸化至pH = 5，用DCM (2 × 200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 4/1)來純化，得到呈固體之**200-N19-3_4** (6.20 g，70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00-6.90 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 5H), 0.78 (s, 3H)。

向**200-N19-3_4** (800 mg，2.00 mmol)於EtOAc (50 mL)中之溶液中添加lindlar (500 mg)。此後，在20℃下於H_2下攪拌反應混合物4 h。反應混合物用濾紙過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到**200-N19-3_5A** (650 mg，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m,

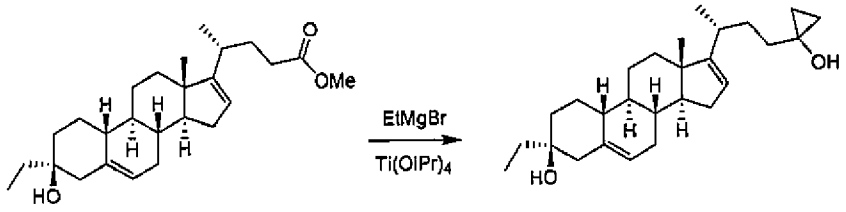
3H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H)。

向**200-N19-3_5A** (300 mg，0.748 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加lindlar (500 mg)。此後，在20℃下於H_2下攪拌反應混合物4 h。反應混合物用濾紙過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)來純化，得到不純的產物。不純的產物藉由製備型HPLC (0.1% TFA作為添加劑)來純化。大部分MeCN藉由濃縮來移除，且殘餘溶劑藉由凍乾來移除，得到呈固體之**200-N19-3_5** (27 mg，9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 3H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.299 min，30-90 AB，純度100%，$C_{26}H_{41}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

ST-200-6-16_1之合成



ST-200-N19-3_5A　　ST-200-6-16_1

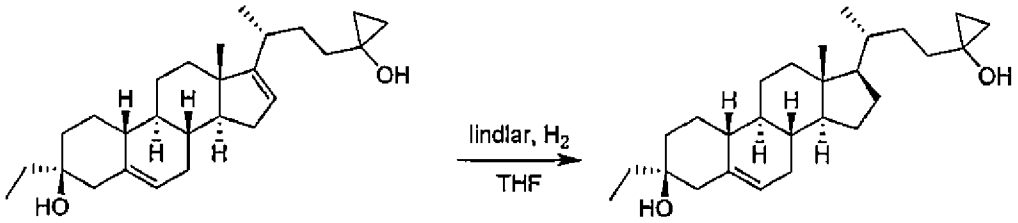
將Ti(i-PrO)$_4$ (212 mg，0.75 mmol)添加至**200-N19-3_5A** (300 mg，0.75 mmol)於THF (2.5 mL)之溶液中，隨後在25℃下添加EtMgBr (0.9 mL，3 M於Et_2O中，2.6 mmol)。接下來，在25℃下於N_2下攪拌反應混合物15 min。反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅，且用EtOAc (20

mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(EtOAc/ PE = 5/1)來純化，得到呈固體之粗產物，其藉由自MeCN (5 mL)在85℃下再結晶來純化，，得到呈固體之不純的產物。不純的樣本進一步藉由SFC (管柱：OD (250 mm × 30 mm，10 μm)；梯度：25%至25% B (0.1% NH_3H_2O ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到**ST-200-6-16_1** (110 mg，44%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.38 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 5H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 10H), 1.06-0.98 (m, 3H), 0.92-0.82 (m, 5H), 0.77 (s, 3H), 0.75-0.69 (m, 2H), 0.47-0.39 (m, 2H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.219 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{41}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值381，實驗值381。

8245之合成



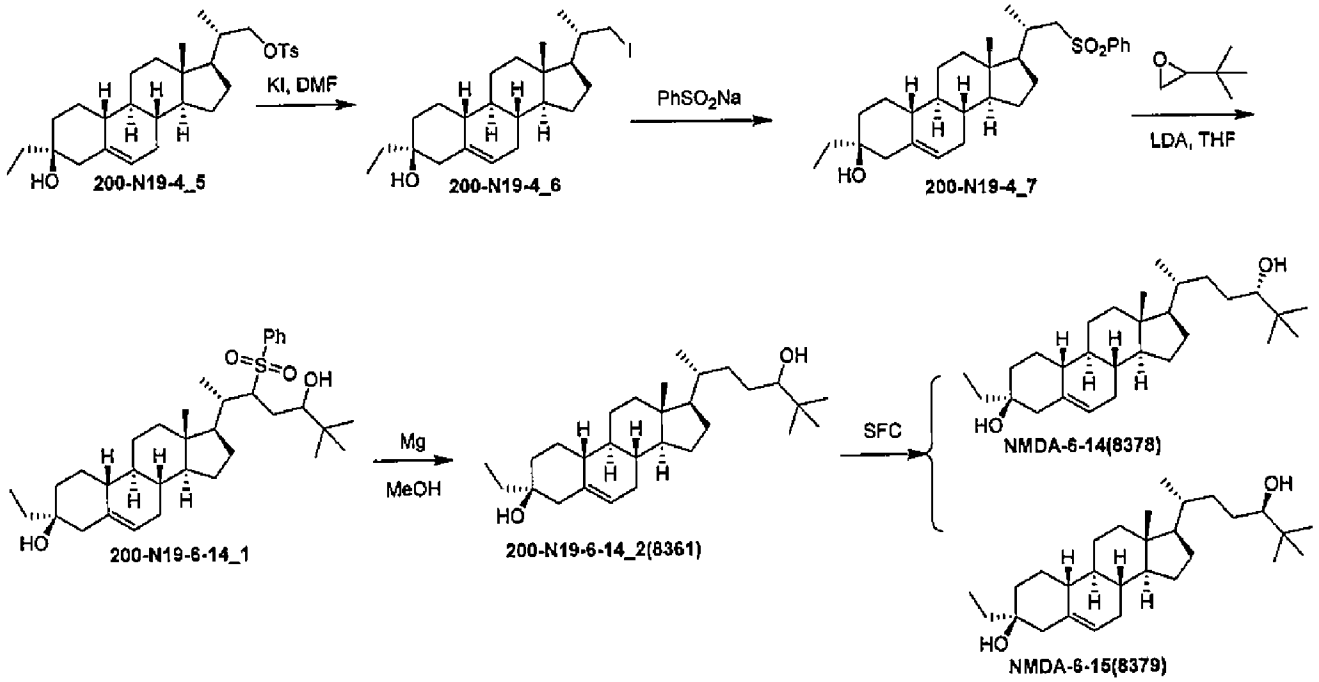
ST-200-6-16_1 **ST-200-6-16 (8245)**

向**ST-200-6-16_1** (78 mg，0.2 mmol)於THF (5 mL)之溶液中添加lindlar催化劑(100 mg)，且用H_2使混合物脫氣並回填3次。此後，在25℃下於H_2下攪拌反應混合物4 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾，用THF (100 mL)洗滌，且真空濃縮，得到粗產物，其自MeCN (5 mL)在85℃下再結晶，得到**ST-200-6-16** (32 mg，41%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.34 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.72 (m, 8H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.34-0.96 (m, 10H), 0.94-0.91 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.76-0.70 (m, 2H), 0.68 (s, 3H), 0.48-0.37 (m, 2H)。

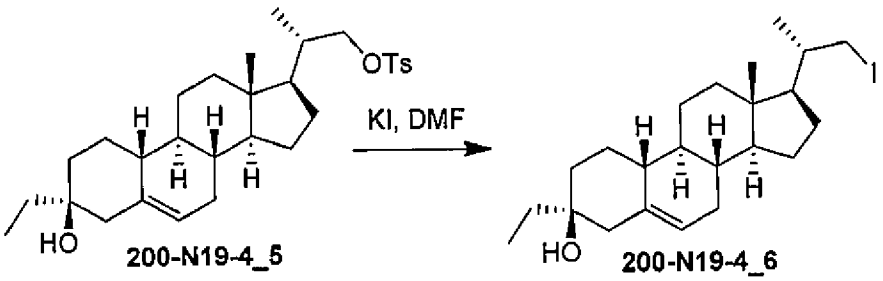
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.186 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{43}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值383，實驗值383。

實例83：8361、8378及8379之合成



200-N19-4_5之合成可見於實例94中。

200-N19-4_6之合成

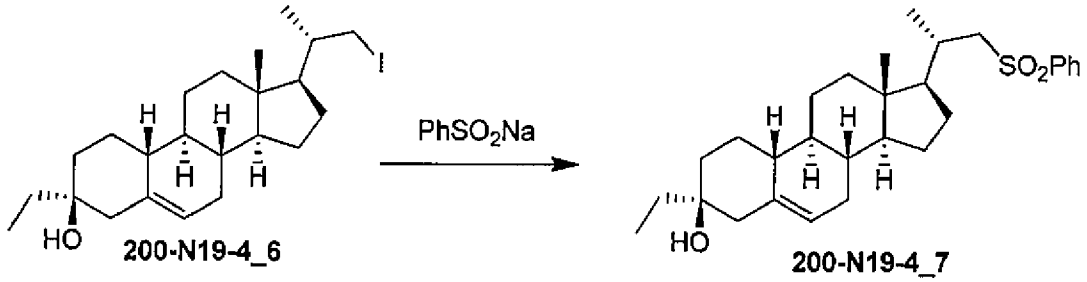


在25℃下向**200-N19-4_5** (17 g，33.9 mmol)於DMF(200 mL)中之溶液中添加KI (28.0 g，169 mmol)。在50℃下攪拌混合物2小時。將一半反

應混合物倒入水(500 mL)中。用PE (700 mL)萃取懸浮液。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**200-N19-4_6** (8.5 g，粗產物)。另一半反應混合物直接用於下一步驟。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 8H), 1.69-1.34 (m, 9H), 1.30-1.13 (m, 7H). 0.92-0.75 (m, 6H). 0.71 (s, 3H)。

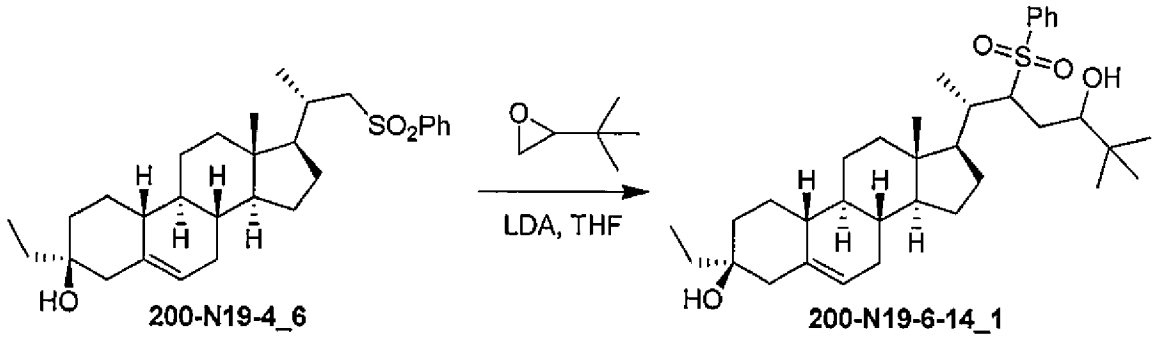
200-N19-4_7之合成



在25℃下向來自前一步驟之反應混合物中添加$PhSO_2Na$ (9.15 g，55.8 mmol)。在50℃下攪拌混合物3小時。將反應混合物倒入水(500 ml)中，且產生一些固體。過濾混合物。用水 (2 × 500 ml)洗滌濾餅。將所得濾餅溶解於DCM (500 mL)中，用水(2 × 500 mL)洗滌。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**200-N19-4_7** (8.5 g，粗產物)，其用MeCN (50 mL)在回流(82℃)下再結晶。冷卻至25℃後，過濾混合物，且真空濃縮，得到呈固體之**200-N19-4_7** (5 g，59%)。過濾母液，且濃縮，得到另外2 g固體。

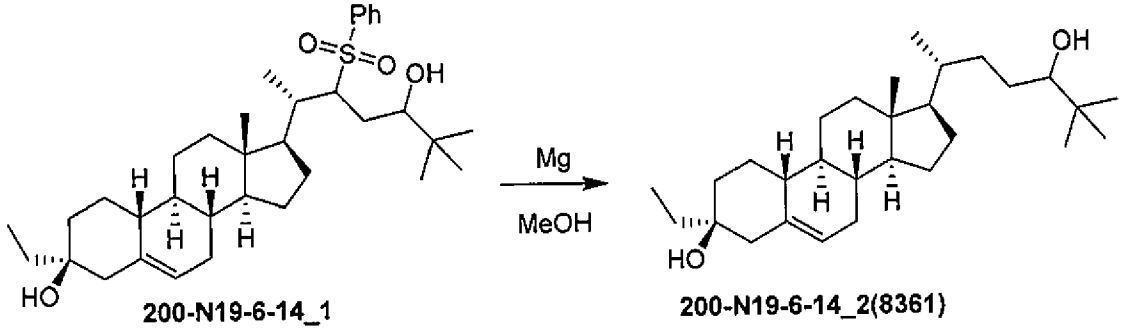
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 9H), 1.59-1.35 (m, 5H), 1.29-1.05 (m, 11H), 0.88-0.77 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

200-N19-6-14_1之合成



在-70℃下於N_2下向二異丙胺(0.73 mL，5.08 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加n-BuLi (2 mL，2.5 M，5.08 mmol)。使所得混合物升溫至25℃，且在25℃下攪拌30 min。在重新冷卻至-70℃之後，在-70℃下添加**200-N19-4_6** (0.6 g，1.27 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌反應混合物1小時。在-70℃下添加2-(第三丁基)環氧乙烷(152 mg，1.52 mmol)。使反應混合物升溫至25℃，且在25℃下攪拌18小時。在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至30% PE/EtOAc，50 min)來純化，得到呈固體之**200-N19-6-14_1** (550 mg)，其直接用於下一步驟。

200-N19-6-14_2 (8361)之合成



在65℃下向**200-N19-6-14_1** (550 mg，粗產物)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加Mg (1.16 g，粉末)。在65℃下攪拌混合物3小時，且藉由添加HCl (50 mL，2 M於水中)來淬滅。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。

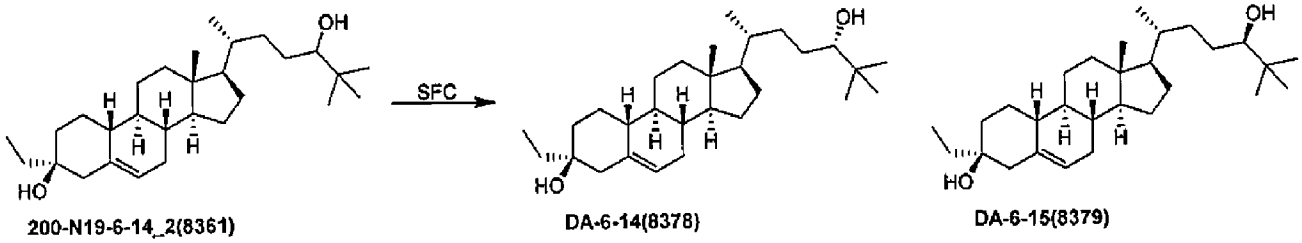
有機層用(2 × 100 mL)水、飽和$NaHCO_3$ (2 × 100 mL)、鹽水(2 × 80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至20% PE/EtOAc，60 min)來純化，得到呈固體之**200-N19-6-14_2** (190 mg)。

200-N19-6-14_2 (45 mg)用MeCN在70℃下再結晶，得到用於遞送之呈固體之**200-N19-6-14_2** (35 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.338 min，30-90AB_E，純度98%，$C_{29}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413。

8378及8379之合成



200-N19-6-14_2(8361)　　DA-6-14(8378)　　DA-6-15(8379)

200-N19-6-14_2 (145 mg)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，10 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，40% B；流動速率(ml/min)：60)來分離，得到不純的**DA-6-14** (70 mg)及不純的**DA-6-15** (60 mg)，兩者均呈固體。在25℃下用MeCN (5 mL)濕磨不純的**DA-6-15** (60 mg)，得到呈固體之**DA-6-15** (27 mg，純的)。在25℃下用MeCN (5 mL)濕磨不純的**DA-6-14** (70 mg)，得到呈固體之**DA-6-14** (27 mg，純的)。

8378：

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.25-

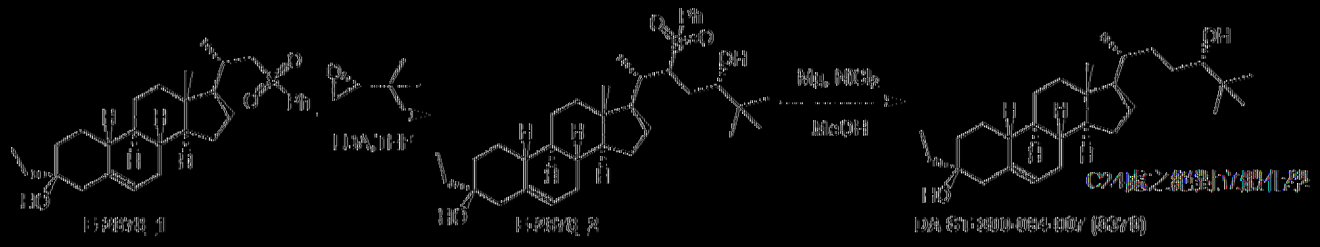
1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min屏析中，LCMS Rt = 1.334 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{29}H_{47}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值395。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.20-1.05 (m, 11H), 1.00-0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min屏析中，LCMS Rt = 1.327 min，30-90AB_E，純度99%，$C_{28}H_{47}$ [M+H-2H_2O]+之MS ESI計算值395。

83'8之合成以測定立體化學



向在-78℃下於N_2下之二異丙胺(0.262 mL，1.82 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加n-BuLi (0.676 mL，2.5 M，1.69 mmol)。使所得混合物升溫至0℃，且在0℃下攪拌10 min。在重新冷卻至-78℃之後，在-78℃下添加E-2878_1 (200 mg，0.425 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。在-78℃下添加(R)-2-(第三丁基)環氧乙烷(51.0 mg，0.510 mmol)。使反應混合物升溫至25℃，且在25℃下攪拌16小時。在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之E-2878_2 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

在60℃下向E-2878_2 (250 mg，粗產物)於MeOH (30 mL)中之溶液

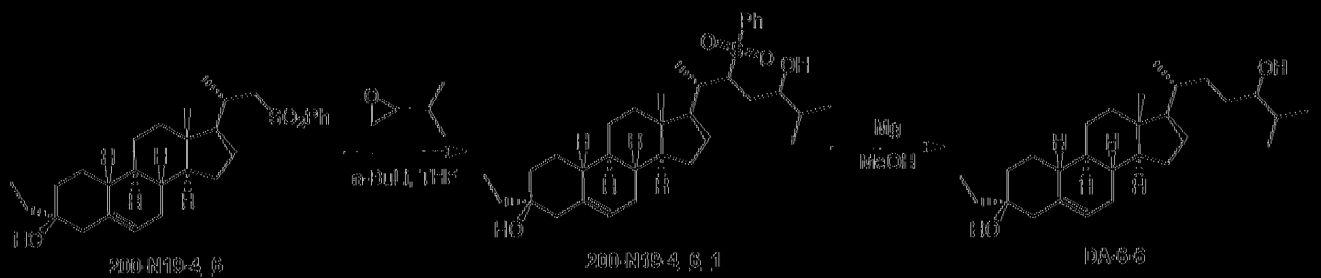
中添加Mg粉末(840 mg，35.0 mmol)及$NiCl_2$ (20 mg)。在60℃下攪拌混合物5小時。用HCl (50 mL，2 M於水中)淬滅反應物。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。有機層用水(2 × 100 mL)、飽和$NaHCO_3$ (2 × 100 mL)、鹽水(2 × 80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至20% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**ST-200-094-007** (100 mg，53%，不純的，96% de)。不純的產物藉由SFC分離(管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O EtOH；開始B：40%，結束B：40%)來再純化，得到呈固體之**ST-200-094-007** (70 mg，100% de，不純的)。**ST-200-094-007** (70 mg)藉由再結晶(n-BuOH/H_2O = 4/1)來純化，得到呈固體之**ST-200-094-007** (9 mg，純的，用於遞送)及呈固體之**ST-200-094-007** (60 mg，不純的)。

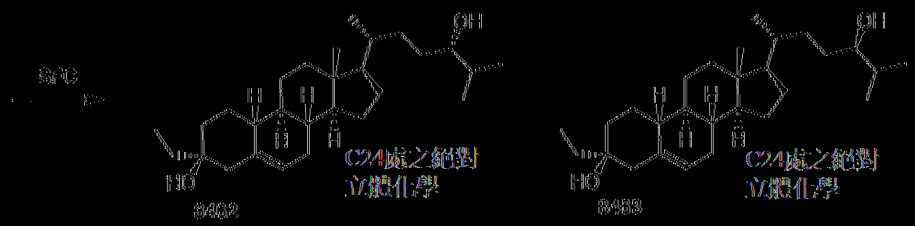
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.88-0.82 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.334 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值395，實驗值395。

在10 min層析中，**SFC** Rt = 5.182 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，100% de。

實例84：8462及8463之合成

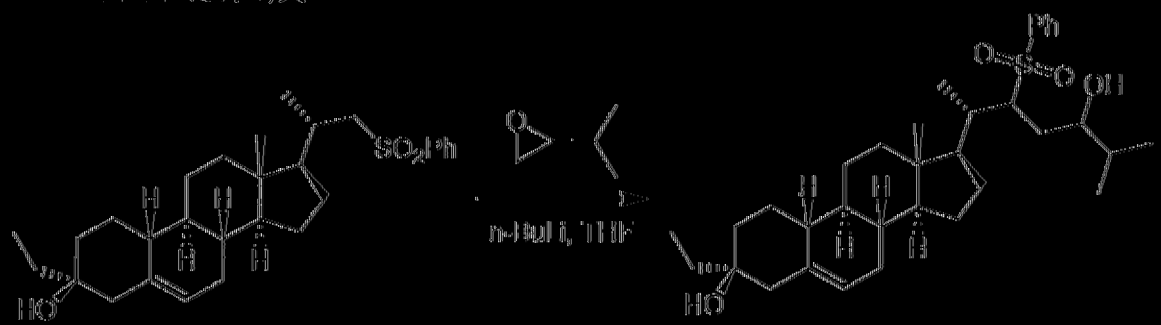




200-N19-4_6之合成可見於實例83中。

在由對掌性環氧化物合成8462期間，證實8462在C24處為S-組態，且證實8463在C24處為R-組態。

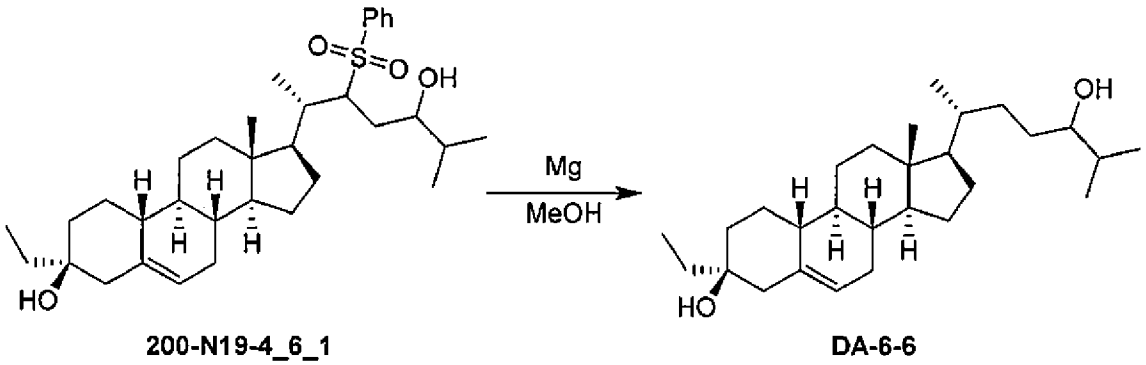
200-N19-4_6_1之合成



向在N_2下於-70℃下之THF (5 mL)中添加n-BuLi (4.23 mL，2.5 M於正己烷中，10.6 mmol)。在-70℃下向混合物中逐滴添加ST-200-N19-4_6 (2 g，4.24 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌反應混合物1小時。在-70℃下添加2-異丙基環氧乙烷(437 mg，5.08 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至25℃，且在25℃下攪拌16小時。用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀

之st-**200-N19-4_6_1** (2 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

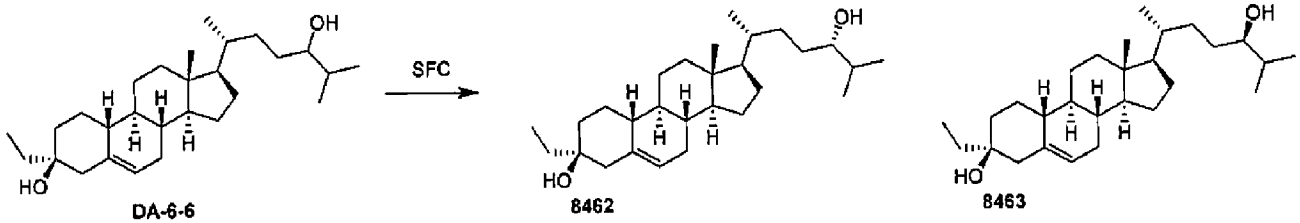
DA-6-6之合成



200-N19-4_6_1　　DA-6-6

在65℃下向**200-N19-4_6_1** (2 g，3.59 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加Mg (4.35 g，179 mmol)。在65℃下攪拌混合物1 h。添加HCl (70 mL，2 M於水中)水溶液。混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取，用飽和$NaHCO_3$ (2 × 150 mL)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0至10% EtOAc/PE，60 min)來純化，得到呈固體之**DA-6-6** (600 mg，40%)。

8462及8463之合成



DA-6-6　　8462　　8463

DA-6-6 (600 mg)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，10 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，40% B；流動速率(ml/min)：60)來分離，得到呈固體之**8462** (152 mg，25%)及**8463** (137 mg，23%)。

8462

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.34-1.17 (m, 7H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.97-

0.90 (m, 8H), 0.89-0.82 (m, 5H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

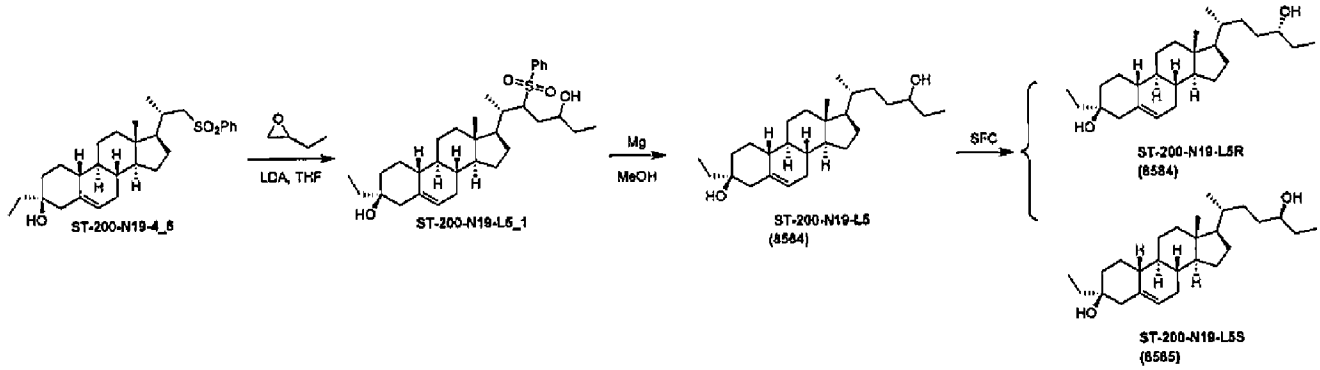
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.285 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

8463

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 7H), 1.33-1.15 (m, 7H), 1.14-0.98 (m, 3H), 0.98-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

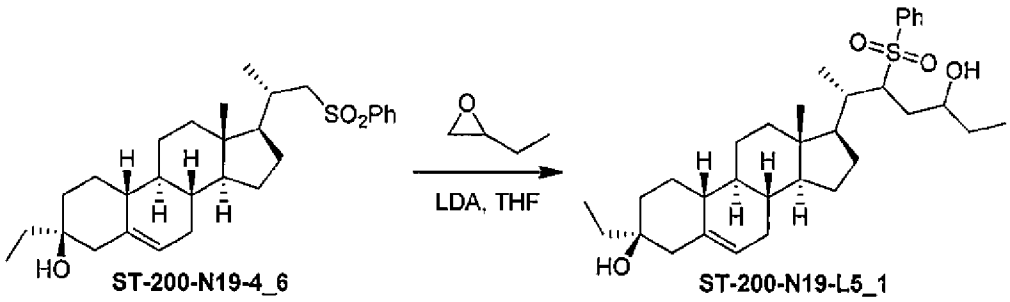
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.278 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

實例85：8564、8584及8585之合成



中間物**ST-200-N19-4_6**之實驗可見於實例83中。

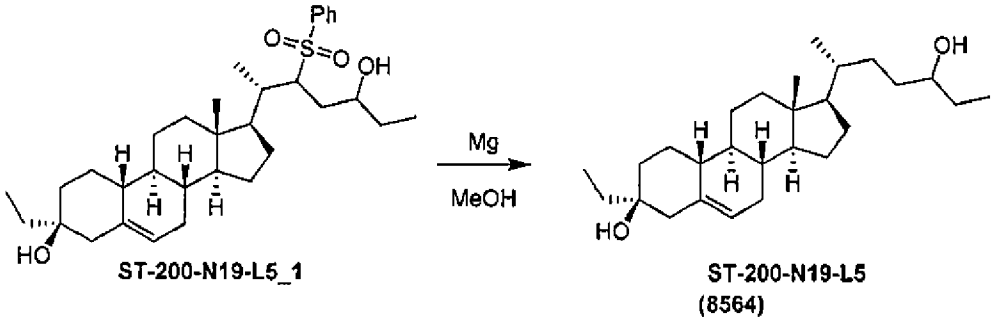
ST-200-N19-L5_1之合成



在-70℃下於N_2下向n-BuLi (1.05 mL，2.5 M於己烷中，2.65 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加**ST-200-N19-4_6** (500 mg，1.06

mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在-70℃下攪拌30分鐘之後，在-70℃下逐滴添加二異丙胺(267 mg，2.65 mmol)之溶液，隨後在-70℃下逐滴添加2-乙基環氧乙烷(114 mg，1.59 mmol)之溶液。在-70℃下再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物24小時，用飽和NH_4Cl水溶液(5 mL)淬滅，用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-N19-L5_1** (610 mg，粗產物)，其直接使用。

ST-200-N19-L5之合成



ST-200-N19-L5_1

ST-200-N19-L5
(8564)

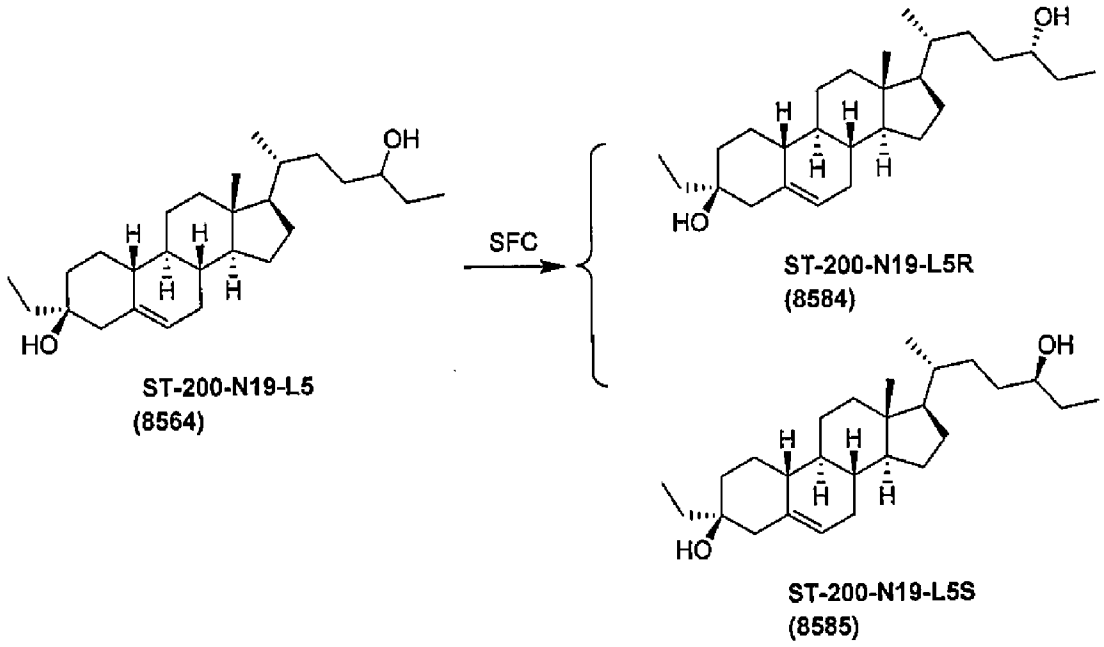
向**ST-200-N19-L5_1** (610 mg，1.1 mmol)於100 mL無水MeOH之溶液中添加Mg粉末(1.07 g，44.8 mmol)及$NiCl_2$ (5 mg，0.05 mmol)，且在N_2下於60℃下攪拌。用2 M HCl (50 mL)淬滅反應混合物直至固體溶解。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (150 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至15% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**ST-200-N19-L5** (240 mg，53%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.34 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.08-1.61 (m, 8H), 1.55-1.36 (m, 10H), 1.34-0.98 (m, 11H), 0.97-0.73 (m, 11H), 0.71-0.63 (m, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.349 min，30-90AB_2MIN_E，純

度100%，$C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

ST-200-N19-L5R及ST-200-N19-L5S之合成



ST-200-N19-L5 (208 mg，0.52 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，10 μm)；梯度：40%至40% B (A = 0.1% NH_3/H_2O，B = ETOH)；流動速率：60 mL/min)來純化，得到呈固體之**ST-200-N19-L5R** (80 mg，38%)及**ST-200-N19-L5S** (70 mg，33%)。

8584

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.36 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 7H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 8H), 1.33-0.98 (m, 12H), 0.97-0.90 (m, 6H), 0.88-0.79 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.353 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

在10 min層析中，**SFC** Rt = 5.762 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，純度：100%。

8585

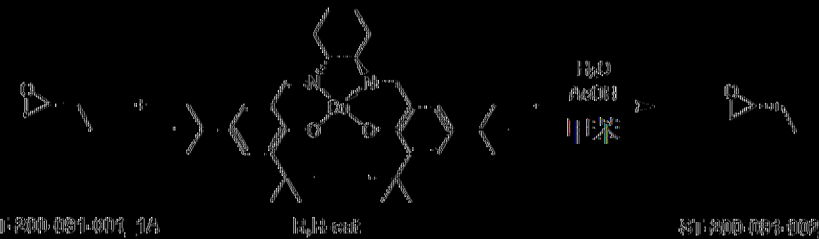
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.36 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 7H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.54-1.32 (m, 10H), 1.29-0.97 (m, 10H), 0.97-0.89 (m, 6H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min內析中，LCMS R1：1.353 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值385，實驗值385。

在10 min內析中，SFC R1：6.041 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，純度：95%。

合成以測定立體化學 (8584及9142)。





在-70℃下於N_2下向M-2-11_7 (400 mg, 0.849 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (1.01 mL，2.54 mmol，2.5 M於正己烷中)。在-70℃下攪拌30 min後，在-70℃下逐滴添加(R)-2-乙基環氧乙烷

(91.5 mg, 1.27 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之溶液。在-70℃下再攪拌反應混合物1 h，且接著在25℃ (室溫)下攪拌12 h。在60℃下加熱2 h後，用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 × 50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀之**ST-200-94-10_1** (0.4 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

在25℃下於N_2下向**ST-200-094-010_1** (0.4 g，粗產物)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加Mg粉末(883 mg, 36.8 mmol)及$NiCl_2$ (20 mg)。在60℃下攪拌1 h後，用HCl (100 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (3 × 80 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 50 mL)洗滌，用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1至8/1)來純化，得到呈固體之**8584** (180 mg，61%)。

ST-200-094-010 (180 mg，0.447 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm × 30 mm，5 μm)；條件：0.1% NH_3H_2O IPA，開始B：40%，結束B：40%)來純化，得到呈固體之**8584** (120 mg，67%)。遞送32 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.40-5.37 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.38-1.07 (m, 11H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.277 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

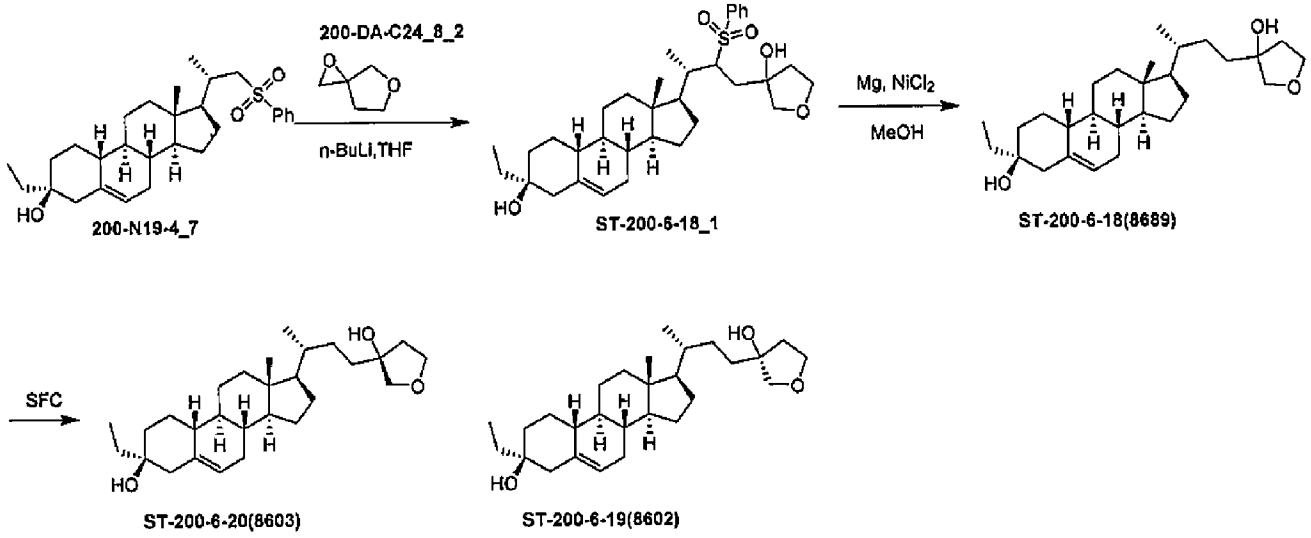
在10 min層析中，**SFC** Rt = 5.736 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，99.5% de。

在50 psi之氫氣下於50℃下使**8584** (88 mg，0.2185 mmol)及$Pd(OH)_2$ (80 mg)於MeOH (10 mL)中之溶液氫化12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用THF (3 × 100 mL)洗滌濾餅。真空濃縮濾液。殘餘物藉由閃蒸塔(10%至25% EtOAc/PE)來純化，得到呈固體之**9142** (27 mg，31%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H)。

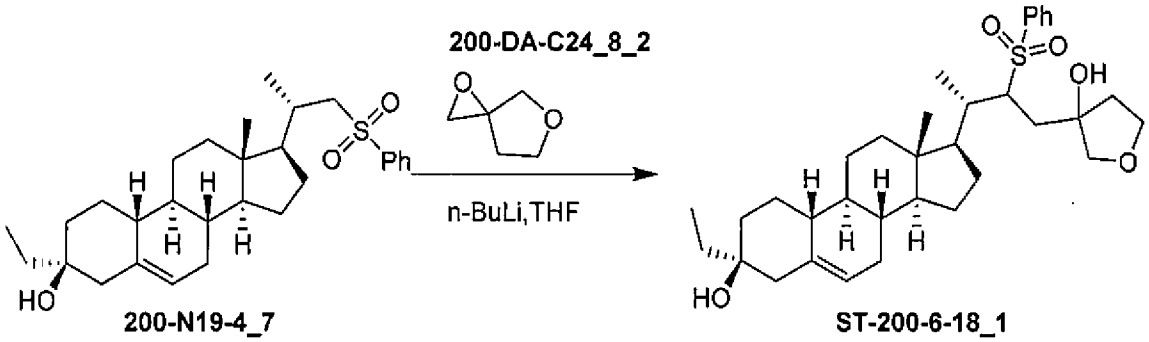
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.292 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值369，實驗值369。

實例86：8689、8602及8603之合成



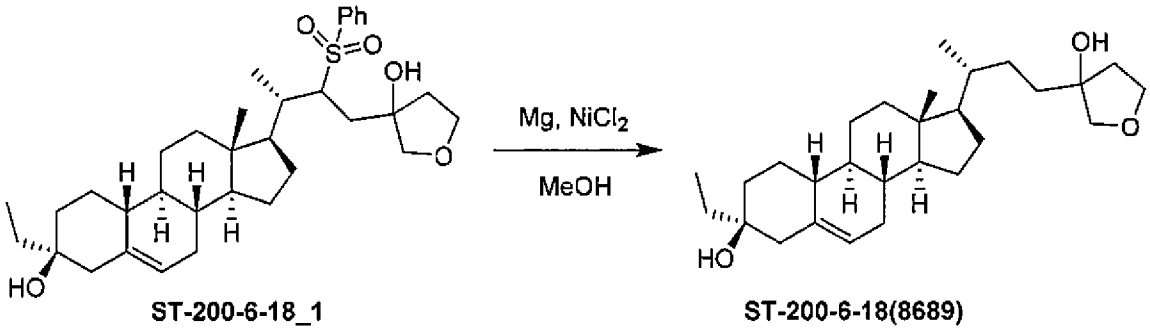
中間物**200-DA-C24_8_2**之實驗可見於實例15中，且**200-N19-4_7**之合成可見於實例94中。

ST-200-6-18_1之合成



在-65℃下於N_2下向n-BuLi (1.54 mL，2.5 M於己烷中，3.87 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加**200-N19-4_7** (600 mg，1.29 mmol)於THF (8 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。接下來，在-65℃下添加二異丙胺(390 mg，3.87 mmol)，隨後在-65℃下逐滴添加200-DA-C24_8_2 (387 mg，3.87 mmol)。再攪拌混合物30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅，用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈油狀之**ST-200-6-8_1** (610 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-6-18之合成



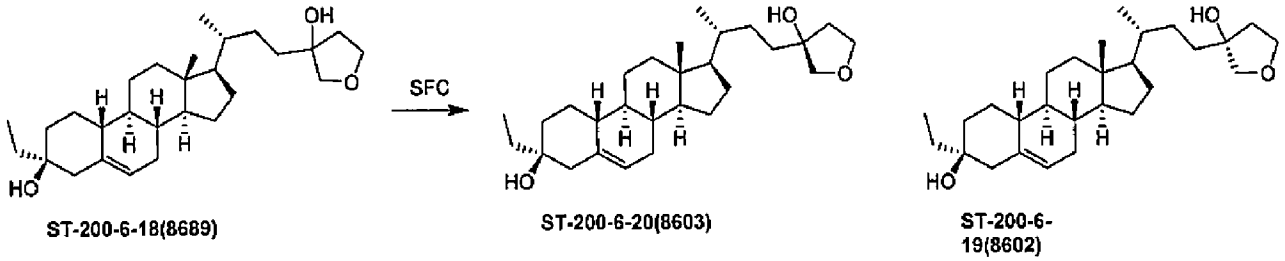
在50℃下於N_2下，在攪拌下向**ST-200-6-18_1** (610 mg，1.06 mmol)及$NiCl_2$ (13.6 mg，0.106 mmol)於無水甲醇(100 mL)中之溶液中分4份添加Mg粉末(1.01 g，42.9 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。用HCl (100 mL，1 N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔

(0至30% EtOAc/PE)來純化，得到140 mg呈固體之產物及100 mg呈固體之不純的產物。140 mg產物(0.325 mmol)由MeCN (10 mL)在82℃下再結晶，得到呈固體之**ST-200-6-18** (80 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 13H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.32-1.03 (m, 9H), 1.03-0.75 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.086 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{45}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413，實驗值413。

ST-200-6-19及ST-200-6-20之合成



ST-200-6-18(8689)　　ST-200-6-20(8603)　　ST-200-6-19(8602)

立體化學由X射線資料確認。

100 mg **ST-200-6-18** (0.232 mmol)藉由SFC (管柱：AD (150 × 4.6 mm，3 μm)；梯度：5%至40% B (A：CO_2，B：乙醇)；流動速率：2.5 mL/min)來純化，得到呈固體之**ST-200-6-19** (16.0 mg，16%)及呈固體之**ST-200-6-20** (17.0 mg，17%)。

8602

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 12H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.32-1.03 (m, 10H), 1.03-0.70 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

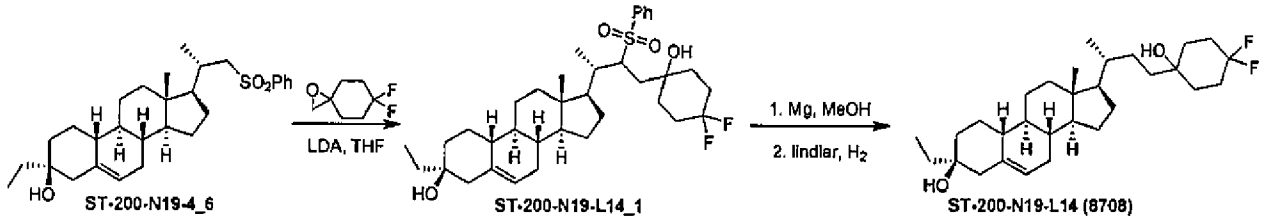
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.088 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{45}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413，實驗值413。

8603

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 13H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.32-1.03 (m, 10H), 1.00-0.75 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

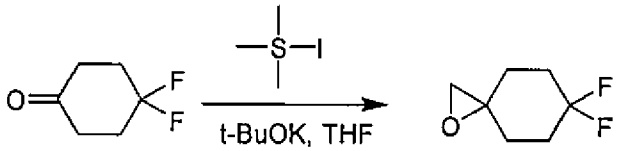
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.084 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{45}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413，實驗值413。

實例87：8708之合成



中間物**ST-200-N19-4_6**之實驗可見於實例83中。

環氧化物之合成：



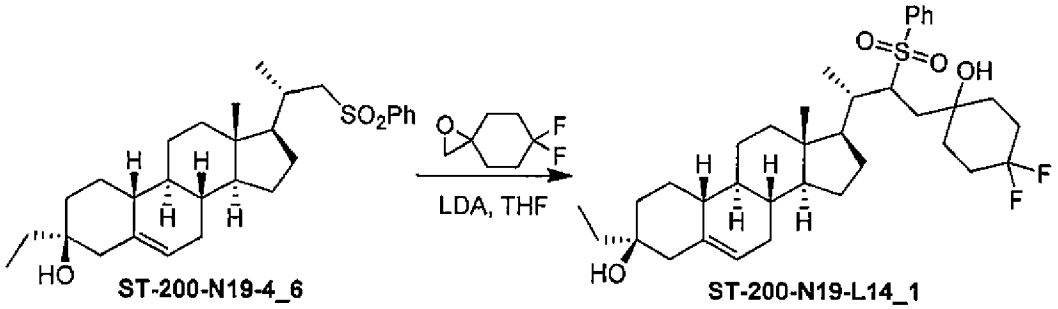
200-DA-E31_1 **200-DA-E31_2**

在15℃下於N_2下向Me_3SI (3.93 g，19.3 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (3.33 g，29.8 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在15℃下攪拌懸浮液30 min。在15℃下逐滴添加**200-DA-E31_1** (2 g，14.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在15℃下攪拌混合物16小時。用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅混合物，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機相

經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**200-DA-E31_2** (1.8 g，82%)。

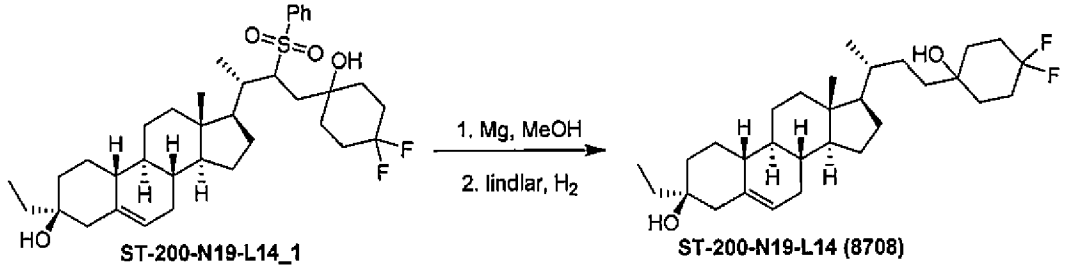
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H)。

ST-200-N19-L14_1之合成



在-70℃下於N_2下將**ST-200-N19-4_6** (200 mg，0.42 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液逐滴添加至n-BuLi (0.4 mL，2.5 M於己烷中，1.06 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物30 min。在-70℃下逐滴添加二異丙胺(107 mg，1.06 mmol)之溶液，接著在-70℃下逐滴添加6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛烷(94.4 mg，0.64 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物24小時。藉由NH_4Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-N19-L14_1** (290 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-L14之合成



在60℃下、於N_2下及在攪拌下將Mg粉末(448 mg，18.7 mmol)及

$NiCl_2$ (5 mg，0.05 mmol)添加至**ST-200-N19-L14_1** (290 mg，0.47 mmol)於50 mL無水MeOH中之溶液。藉由2 M HCl (50 mL)淬滅反應混合物直至固體溶解。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取混合物。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (150 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至15% EtOAc/PE)純化，得到固體(^{1}HNMR顯示產物含有10% 22,23-烯烴)。於N_2下向**ST-200-N19-L14**於EtOAc (5 mL)中之溶液添加Lindlar催化劑(100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。接著在25℃下於15 psi氫氣下氫化溶液4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用EtOAc (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液，得到呈固體之不純的**ST-200-N19-L14** (^{1}HNMR顯示產物含有8% 22,23-烯烴)。於N_2下將Lindlar催化劑(100 mg)添加至**ST-200-N19-L14**於THF/MeOH (3/3 mL)中之溶液。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。接著在25℃下於15 psi氫氣下氫化溶液4 h。混合物經由矽藻土墊過濾且用THF (3×10 mL)洗滌。濃縮濾液且在25℃下自PE (5 mL)及正己烷(5 mL)濕磨，得到呈固體之**ST-200-N19-L14** (19 mg，31%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.17-1.76 (m, 11H), 1.69-1.57 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 11H), 1.19-0.98 (m, 6H), 0.97-0.91 (m, 4H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

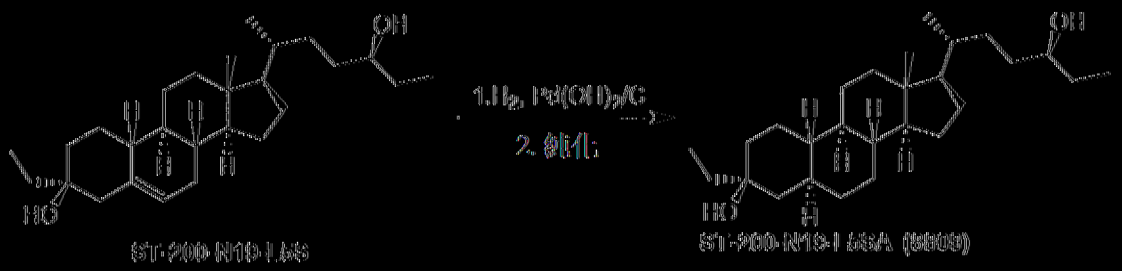
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.252 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{30}H_{47}F_2O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值 461，實驗值461。

實例88：8809之合成



中間物ST-200-N19-L5S之實驗可見於實例85中。

ST-200-N19-L5SA之合成



將Pd(OH)$_2$/C (100 mg)添加至含來自 (45 mg，0.11 mmol，包括22,23烯烴)之不純樣本之THF/MeOH(5 mL/5mL)。混合物用H_2脫氣及回填三次。然後，在50℃下於50 psi之H_2下攪拌反應物72 h。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用THF (100 mL)洗滌。濃縮濾液得到呈固體之ST-200-N19-L5SA，其於正己烷(3 mL)中進一步濕磨，得到呈固體之ST-200-N19-L5SA (5 mg，11%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.53-3.43 (m, 1H), 2.07-1.61 (m, 13H), 1.59-1.21 (m, 13H), 1.20-0.99 (m, 8H), 0.98-0.75 (m, 9H), 0.74-0.53 (m, 4H)。

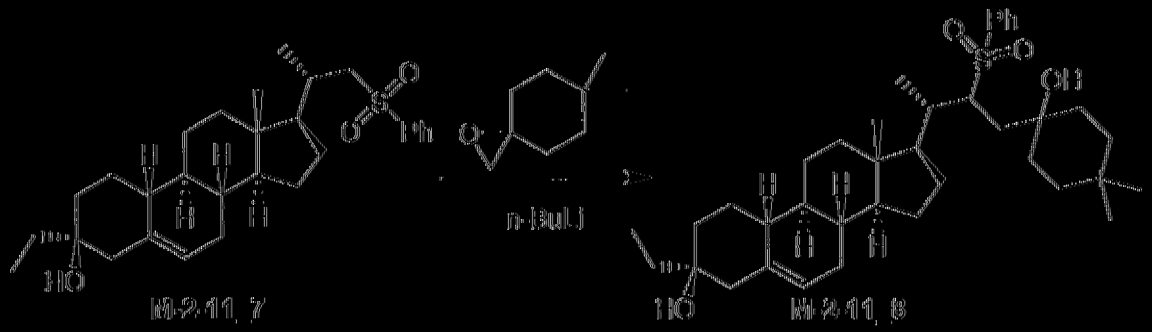
在2 min分析中，LCMS Rt = 1.267 min，30-90AB 2MIN E，純度100%，$C_{27}H_{45}$ [M+H-2H_2O]$^+$之MS ESI計算值369，實驗值369。

實例89：8946及8963之合成



M-2-11_7之合成可見於實例83中。環氧化物之合成可見於實例28中。

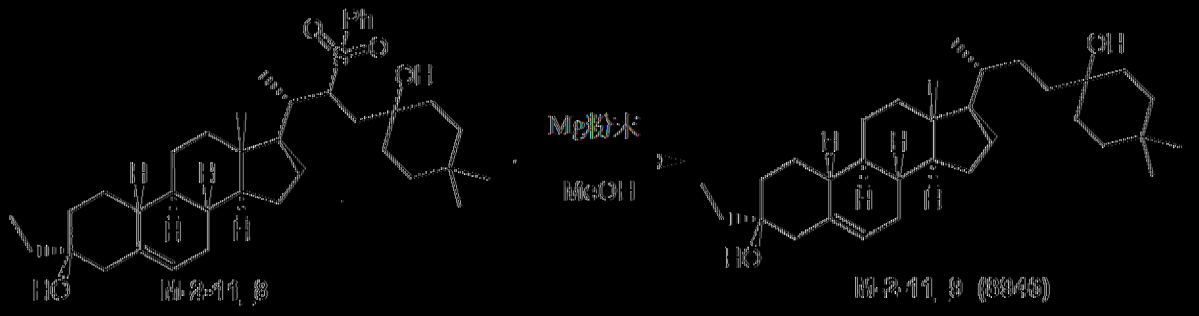
M-2-11_8之合成



M-2-11_7　　M-2-11_8

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (1.01 mL，2.54 mmol，2.5 M於己烷中)添加至M-2-11_7 (400 mg，0.849 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在於-70℃下攪拌1小時後，在-70℃下添加16,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(236 mg，1.69 mmol)。使反應物升至25℃且在25℃下攪拌12小時，用NH_4Cl (10 mL，飽和水溶液)及水(30 mL)淬滅且用EtOAc (3×10 mL)萃取。真空濃縮有機相，得到呈油狀物之M-2-11_8 (400 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

M-2-11_9之合成



M-2-11_8　　M-2-11_9 (BB045)

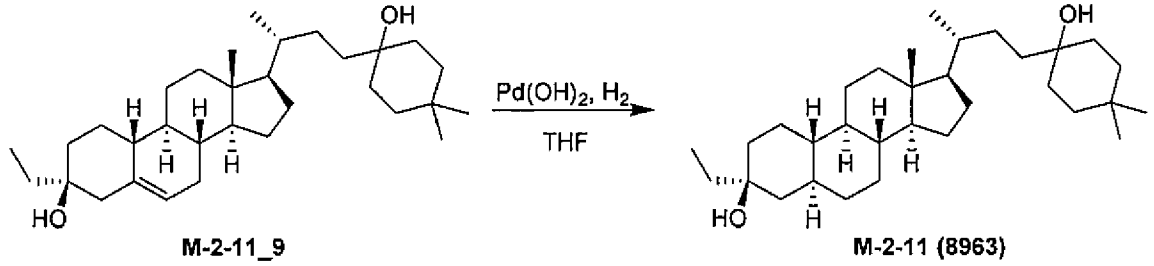
在50℃下將Mg粉末(792 mg，32.6 mmol)添加至M-2-11_8 (400 mg，粗產物)於MeOH (80 mL)中之溶液。在50℃下攪拌混合物1 h。冷卻至0℃後，用HCl (50 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃

縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至40% EtOAc/PE)純化，得到150 mg不純的固體，其在25℃下自MeCN (3 mL)濕磨，得到呈固體之**M-2-11_9** (120 mg，40%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.38 (s, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 7H), 1.68-1.38 (m, 16H), 1.33-1.00 (m, 14H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.89-0.81 (m, 7H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.651 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{51}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值435，實驗值435。

M-2-11之合成



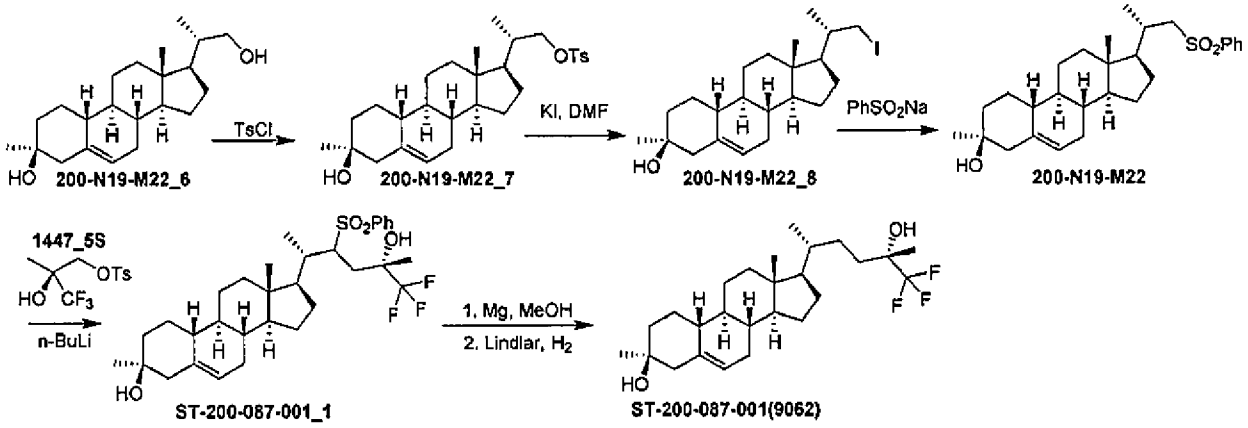
M-2-11_9　　M-2-11 (8963)

於N_2下將無水$Pd(OH)_2$ (118 mg，0.845 mmol)添加至**M-2-11_9** (80 mg，0.169 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化3次。在50℃下於H_2 (50 psi)下攪拌混合物12小時，得到黑色懸浮液。反應混合物經由矽藻土墊過濾且用THF (3×30 mL)洗滌。真空濃縮濾液，得到呈固體之**M-2-11** (20 mg，25%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.97-1.91 (s, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 15H), 1.31-1.06 (m, 14H), 0.94-0.86 (m, 15H), 0.69-0.63 (m, 4H)。

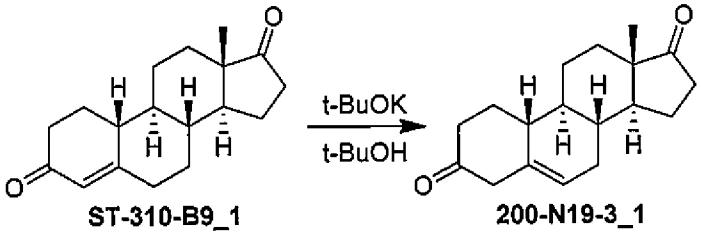
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.718 min，30-90 AB，純度100%，$C_{32}H_{52}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值437，實驗值437。

實例90：9062之合成



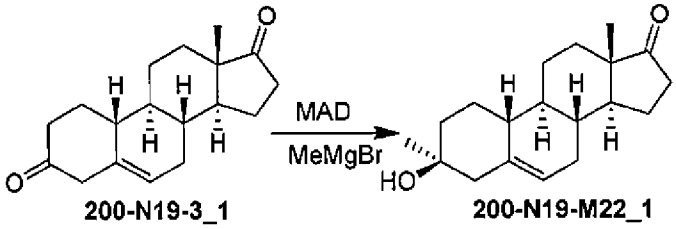
中間物**200-N19-M22_6(或M-4-14-2)**之實驗之合成：

200-N19-3_1之合成



在N_2下於35℃下將t-BuOH (1.7 L)裝入三頸圓底燒瓶且攪拌10 min。將t-BuOK (292 g，2.61 mol)添加至混合物且攪拌直至反應物變得澄清。此後，在35℃下於N_2下將**ST-310-B9_1** (65 g，238 mmol)添加至以上混合物且攪拌1.5 h。將反應混合物倒入至10%乙酸水溶液(2 L)中且攪拌30 min，在此期間將溫度維持在10℃以下。接著用水(1.5 L)處理混合物且用$NaHCO_3$將pH調節至7~8且攪拌30 min。水相用MTBE(3 L)萃取。分離有機層，用鹽水(3×1 L)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在35℃以下濃縮，得到呈油狀物之**ST-200-N19-3_1** (65 g，粗產物)。粗殘餘物直接用於下一步驟。

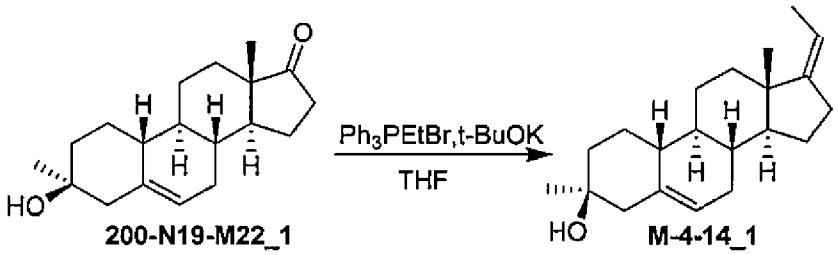
200-N19-M22_1之合成



在0℃下向2,6-二第三丁基-4-甲苯酚(340 g，1.54 mol)於甲苯(700 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$(385 mL，770 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌混合物1 h且直接用作MAD溶液。在70℃下於N_2下經30 min之時段將**200-N19-3_1** (60 g，220 mmol)於無水甲苯(200 mL)及無水DCM (200 mL)中之溶液添加至MAD溶液。在-70℃下攪拌反應混合物1 h。接著在-70℃下逐滴添加MeMgBr (220 mL，660 mmol，3M於乙基醚中)且攪拌1 h。在0℃下將反應物倒入至檸檬酸飽和水溶液(2 L)中且攪拌30 min，用EtOAc萃取(2×1 L)。合併之有機相用飽和鹽水(2×1 L)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，得到呈固體之**200-N19-M22_1** (33 g，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.46-5.42 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.21-1.60 (m, 13H),1.35-1.21 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98-0.83 (m, 6H)。

M-4-14_1之合成



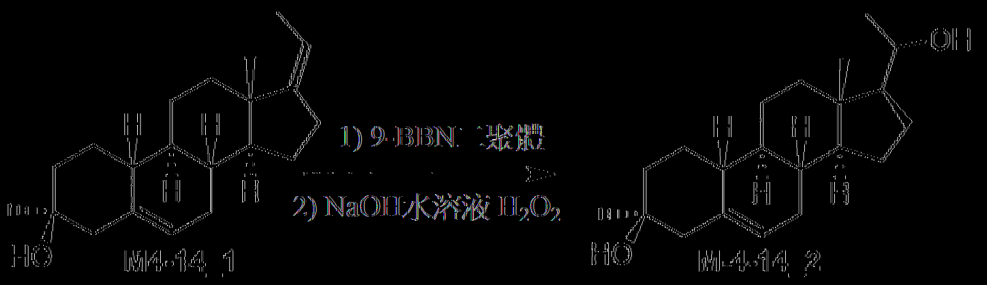
200-N19-M22_1　　M-4-14_1

在25℃下於N_2下向Ph_3PEtBr (102 g，277 mmol)於無水THF (500 mL)中之懸浮液中一次性添加t-BuOK(31.0 g，277 mmol)。反應混合物變為深紅色。在於25℃下攪拌30 min後，添加**200-N19-M22_1** (20 g，69.3 mmol)且在25℃下攪拌2 h。反應物在0℃下用NH_4Cl (800 mL)水溶液淬滅，且用EtOAc (2×500 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2×500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc =

10/1至5/1)純化，得到呈固體之M-4-14_1 (15 g，72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.40 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-1.86 (m, 8H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 11H), 1.41-1.10 (m, 6H), 0.94-0.81 (s, 3H)。

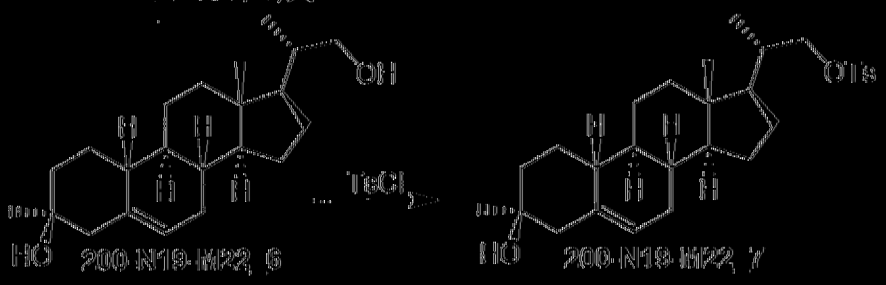
M-4-14_2之合成



在0℃於N_2下向M-4-14_1 (30 g，99.8 mmol)於無水THF(500 mL)中之溶液添加9-BNN二聚體(66.9 g，299 mmol)且攪拌30 min。使反應混合物升溫至50℃且在冷卻至0℃後攪拌1 h，且添加EtOH(100 mL)。極緩慢地添加NaOH水溶液(99.8 mL，5M，499 mmol)。緩慢添加H_2O_2 (53.0 g，499 mmol，30%水溶液)且將內部溫度維持在30℃以下。使混合物升溫至50℃且攪拌1 h。冷卻反應混合物且添加冰水(1 L)並攪拌30 min，過濾且真空濃縮以獲得呈固體之M-4-11_2(30 g，粗產物)。粗殘餘物直接用於下一步驟。

甲苯磺酸酯之合成可見於實例30中。

200-N19-M22_7之合成

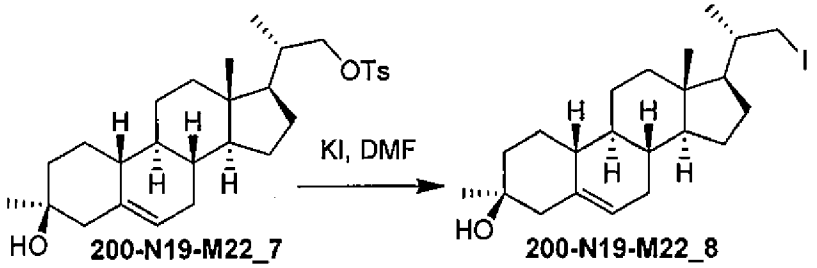


在25℃下將TEA (21 mL)及TsCl (16.0 g，84.0 mmol)添加至200-

N19-M22_6 (7 g，21.0 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中。在40℃下攪拌混合物12 h。向反應物添加水(200 mL)。用DCM (2×200 mL)萃取水相。用飽和鹽水(2×200 mL)洗滌合併的合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1至8/1)純化，得到呈油狀物之**200-N19-M22_7** (10 g，98%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.38-5.29 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.92-1.44 (m, 14H), 1.29-1.08 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 5H), 0.63 (s, 3H)。

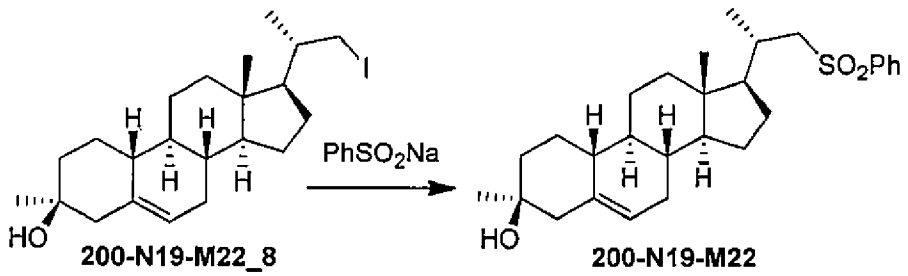
200-N19-M22_8之合成



在25℃下於N_2下將KI (16.9 g，102 mmol)添加至**200-N19-M22_7** (10 g，20.5 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中。在50℃下於N_2下攪拌混合物12 h。將殘餘物倒入至冰水(300 mL)中且攪拌20 min。用EtOAc (2×200 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**200-N19-M22_8** (8 g，88%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.39 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-1.71 (m, 9H), 1.63-1.34 (m, 7H), 1.16-0.98 (m, 10H), 0.96-0.77 (m, 2H), 0.72 (s, 3H)。

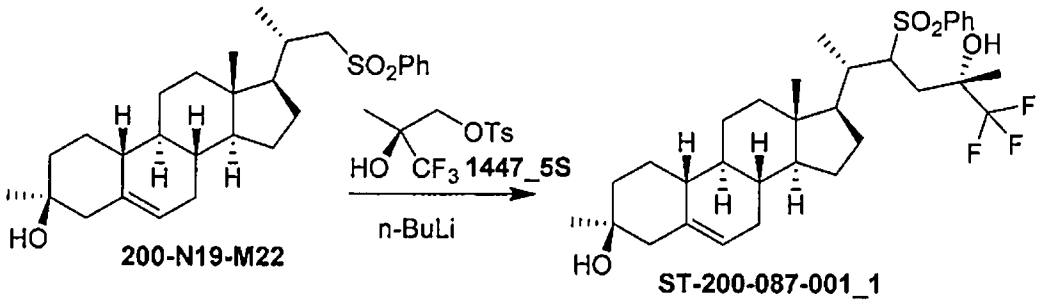
200-N19-M22之合成



將$PhSO_2Na$ (9.27 g，56.5 mmol)添加至**200-N19-M22_8** (5 g，11.3 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中且在50℃下攪拌6 h。將反應混合物冷卻至25℃且添加水(200 mL)。用EtOAc (2×100 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 8/1至5/1)純化，得到呈固體之**200-N19-M22** (4.0 g)。在82℃下回流1小時自MeCN(50 mL)再結晶**200-N19-M22** (4.0 g，8.75 mmol)。使經攪拌混合物冷卻至25℃(室溫)。真空過濾懸浮液，得到呈固體之**200-N19-M22** (3.5 g，68%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.47 (m, 15H), 1.28-1.08 (m, 8H), 1.07-0.74 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

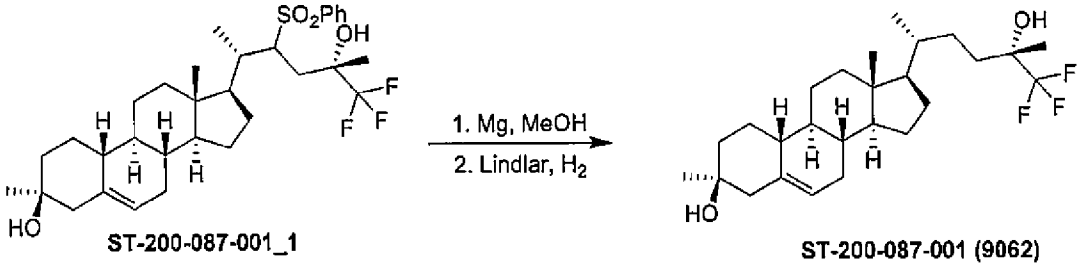
ST-200-087-001_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (1.22 mL，3.06 mmol，2.5M於正己烷中)逐滴添加至**200-N19-M22** (400 mg，0.876 mmol)於無水THF(3.5 mL)中之溶液中。在於-70℃下攪拌30 min後，在-70℃下逐滴添加(S)-3,3,3-

三氟-2-羥基-2-甲基丙基4-甲基苯磺酸酯(390 mg，1.31 mmol)於無水THF(0.5 mL)中之溶液且再攪拌1 h。在25℃(室溫)下攪拌反應混合物12 h。藉由NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**ST-200-087-001_1** (0.4 g，粗產物)，其直接經使用。

ST-200-087-001之合成



ST-200-087-001_1　　ST-200-087-001 (9062)

在25℃下於N_2下將Mg粉末(986 mg，41.1 mmol)及$NiCl_2$(20 mg)添加至**ST-200-087-001_1** (0.4 g，粗產物)於MeOH(50 mL)中之溶液中。在於50℃下於N_2下攪拌1 h後，用HCl(100 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (3×80 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 8/1至5/1)純化，得到呈固體之**ST-200-087-001** (63 mg，20.7%)及呈固體之**ST-200-087-001** (80 mg，不純的)。

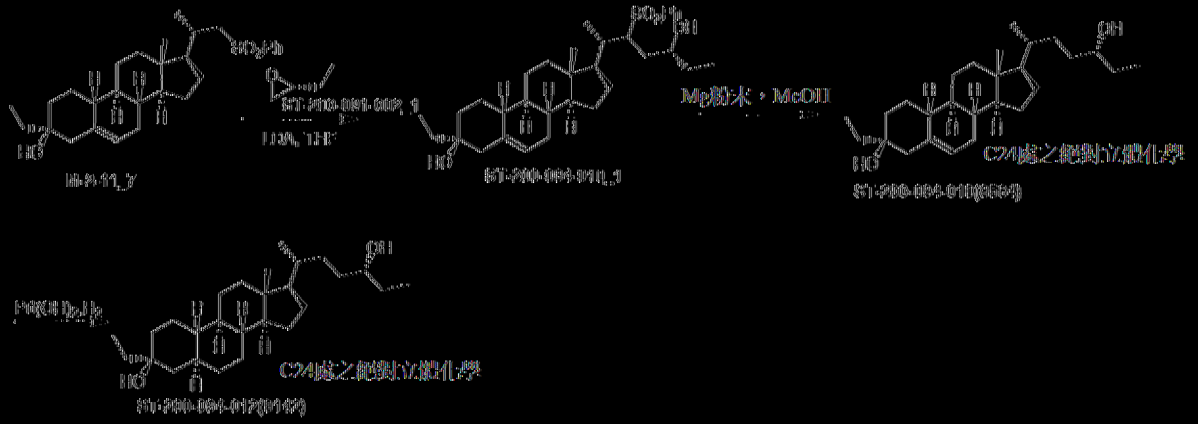
在N_2下將Lindlar催化劑(300 mg)添加至**ST-200-087-001** (143 mg，0.323 mmol)於無水THF(2 mL)中之溶液中。將懸浮液真空脫氣且用H_2淨化三次。在25℃下於H_2(15 psi)下攪拌混合物4 h，得到黑色懸浮液，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用EtOAc (2×30 mL)洗滌。真空濃縮濾液，得到呈固體之**ST-200-087-001** (80 mg，56%)。

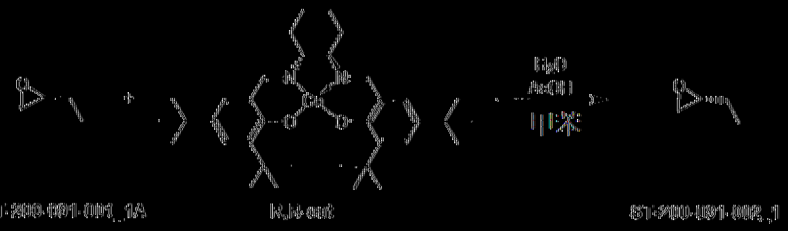
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.39 (m, 1H), 2.19-2.14 (m,

1H), 2.10-1.61 (m, 11H), 1.54-1.16 (m, 13H), 1.14-0.73 (m, 12H), 0.69 (s, 3H)。

在2 min解析中，LCMS Rt = 1.217 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{26}H_{40}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值425，實驗值425。

實例91：9142之合成

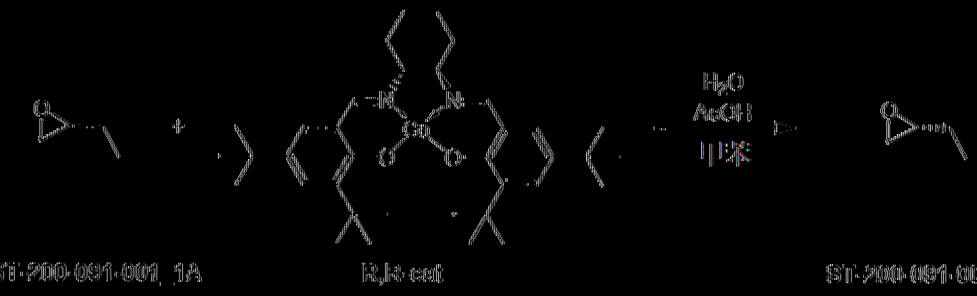




中間物M-2-11_7之實驗可見於實例83中。

立體化學合成參見實例85。

ST-200-091-002_1之合成

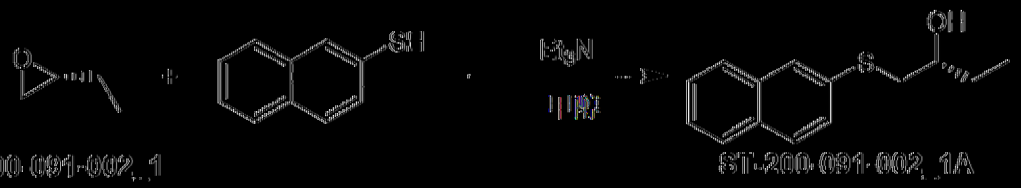


向R,R-cat (166 mg，0.276 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液添加AcOH (173 mg，2.89 mmol)。在25℃下在空氣流通處攪拌混合物30 min且真空濃縮以留下固體粗產物。在25℃下將所得催化劑殘餘物溶解於2-乙基環氧

乙烷(10 g，138 mmol)中。使反應燒瓶冷卻至0℃且經5 min用H_2O (1.36 g，75.9 mmol)逐滴處理。使反應物升溫至25℃且攪拌24小時，蒸餾反應混合物，得到(R)-2-乙基環氧乙烷 (4.4 g，61.0 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.91-2.88 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 3H)。

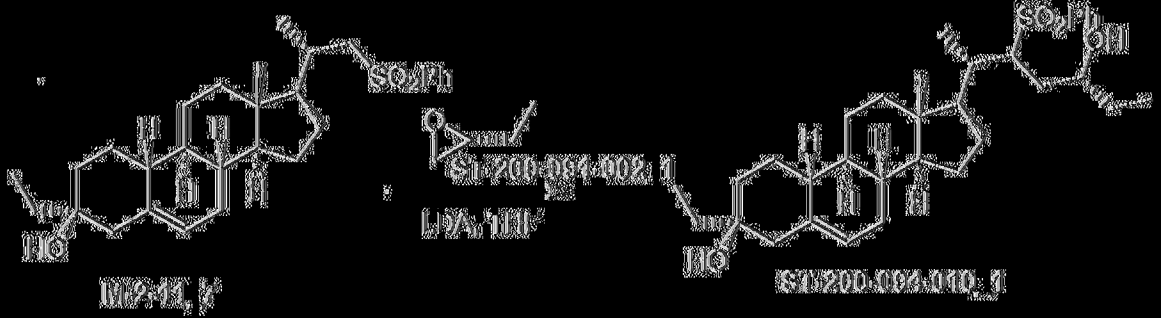
如下測定環氧化物之ee值：



向(2R)-2-乙基環氧乙烷(100 mg，1.38 mmol)及萘-2-硫醇(221 mg，1.38 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液添加三乙胺(139 mg，1.38 mmol)。在30℃下攪拌混合物16小時。反應混合物直接用於測定ee%而無需任何處理。ee%經測定為93.6%。

在 10 min 層析中，SFC Rt：5.287 min，AD-3_IPA(DEA)_5_40_2.5ML，93.6%ee。

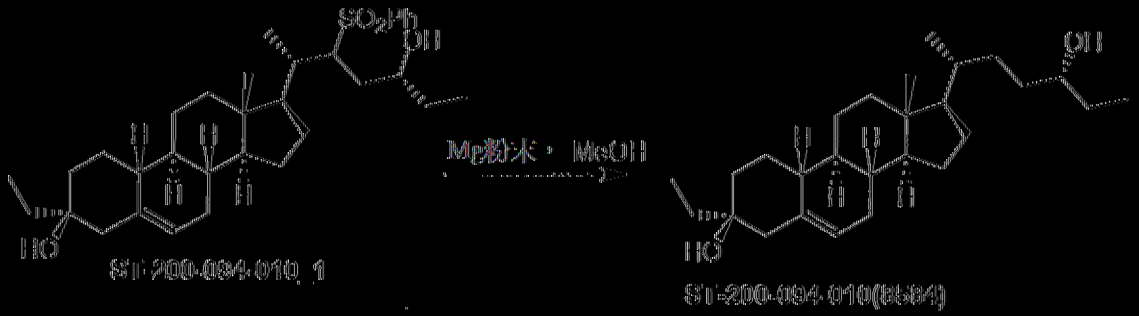
ST-200-094-010_1之合成



在-70℃下於N_2下向M-2-11_7 (400 mg，0.849 mmol)於無水THF(3 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (1.01 mL，2.54 mmol，2.5 M於正己烷中)。在於-70℃下攪拌30 min後，在-70℃下逐滴添加(R)-2-乙基環氧乙烷(91.5 mg，1.27 mmol)於無水THF(0.5 mL)中之溶液。在-70℃下再攪

拌反應混合物1 h且接著在25℃(室溫)下攪拌12 h。在於60℃下加熱2 h後，藉由NH_4Cl飽和水溶液(50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取水相。用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌合併之有機相，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之ST-200-94-10_1 (0.4 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-094-010之合成



ST-200-094-010_1　　ST-200-094-010(ST-094)

在25℃下於N_2下向ST-200-094-010_1 (0.4 g，粗產物)於MeOH(50 mL)中之溶液添加Mg粉末(883 mg，36.8 mmol)及$NiCl_2$ (20 mg)。在於60℃下攪拌1 h後，用HCl(100 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (3×80 mL)萃取水相。用$NaHCO_3$飽和水溶液(2×50 mL)洗滌合併之有機相，用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc：10/1至8/1)純化，得到呈固體之ST-200-094-010 (180 mg，61%)。

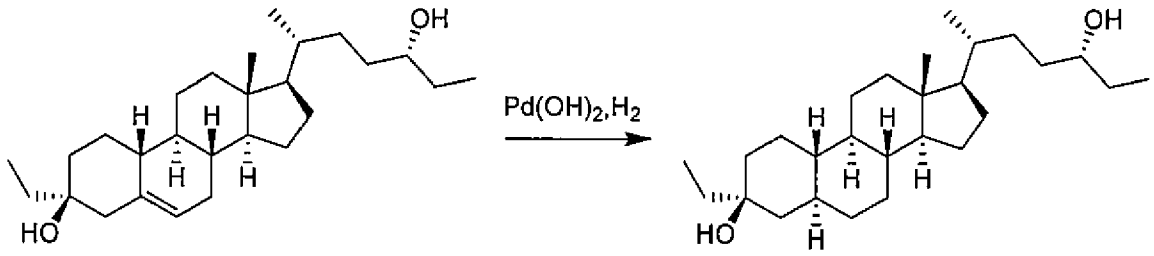
藉由SFC(管柱：AD(250 mm*30 mm，5 μm)，條件：0.1%NH_3H_2O IPA，開始B：40%，結束B：40%)純化ST-200-094-010 (180 mg，0.447 mmol)，得到呈固體之ST-200-094-010 (120 mg，67%)。得到32 mg。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.40-5.37 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.38-1.07 (m, 11H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.277 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

在 10 min 層析中，**SFC** Rt = 5.736 min，AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML，99.5%de。

ST-200-094-012之合成



ST-200-094-010　　ST-200-094-012(9142)

在50℃下於50 psi之氫氣下氫化**ST-200-094-010**(88 mg，0.2185 mmol)及$Pd(OH)_2$(80 mg)於MeOH(10 mL)中之溶液12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物且用THF(3×100 mL)洗滌濾餅。真空濃縮濾液。殘餘物藉由閃蒸塔(10%至25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-094-012** (27 mg，31%)。

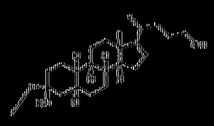
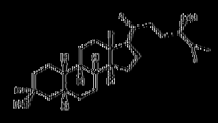
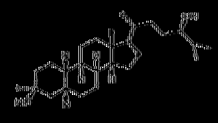
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H)。

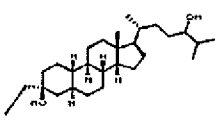
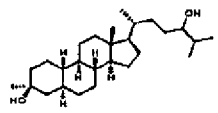
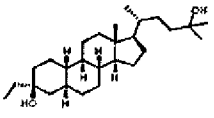
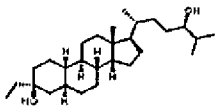
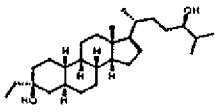
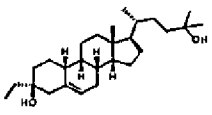
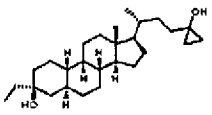
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.292 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值369，實驗值369。

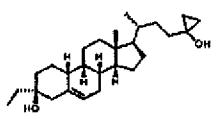
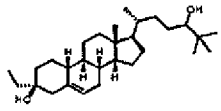
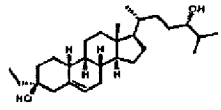
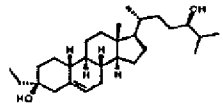
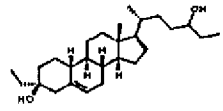
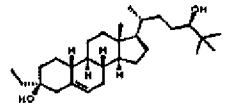
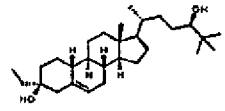
實例93.生物資料

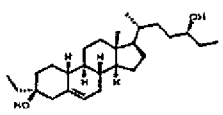
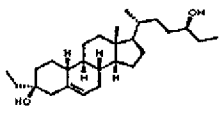
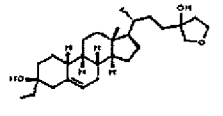
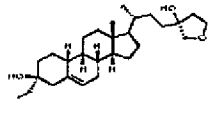
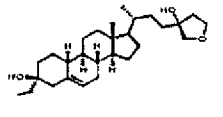
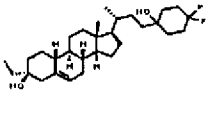
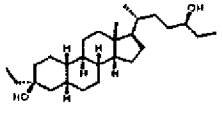
如實例2中所描述進行實驗，且於表2-61中提供結果。

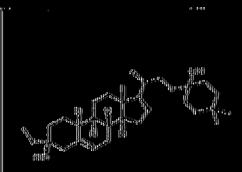
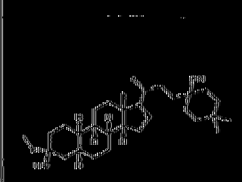
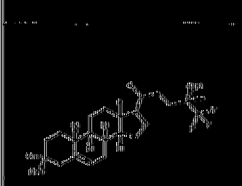
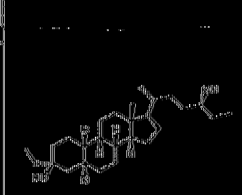
表2-61。

	化合物	平均EC50 2A (nM)	平均Emax 2A (%)	平均EC50 2B (nM)	平均Emax 2B (%)
	376	>10000	49.9	>10000	59.8
	1A75	671.1	457.2	439.6	308.0
	1B75	164.9	278.8	183.4	233.1

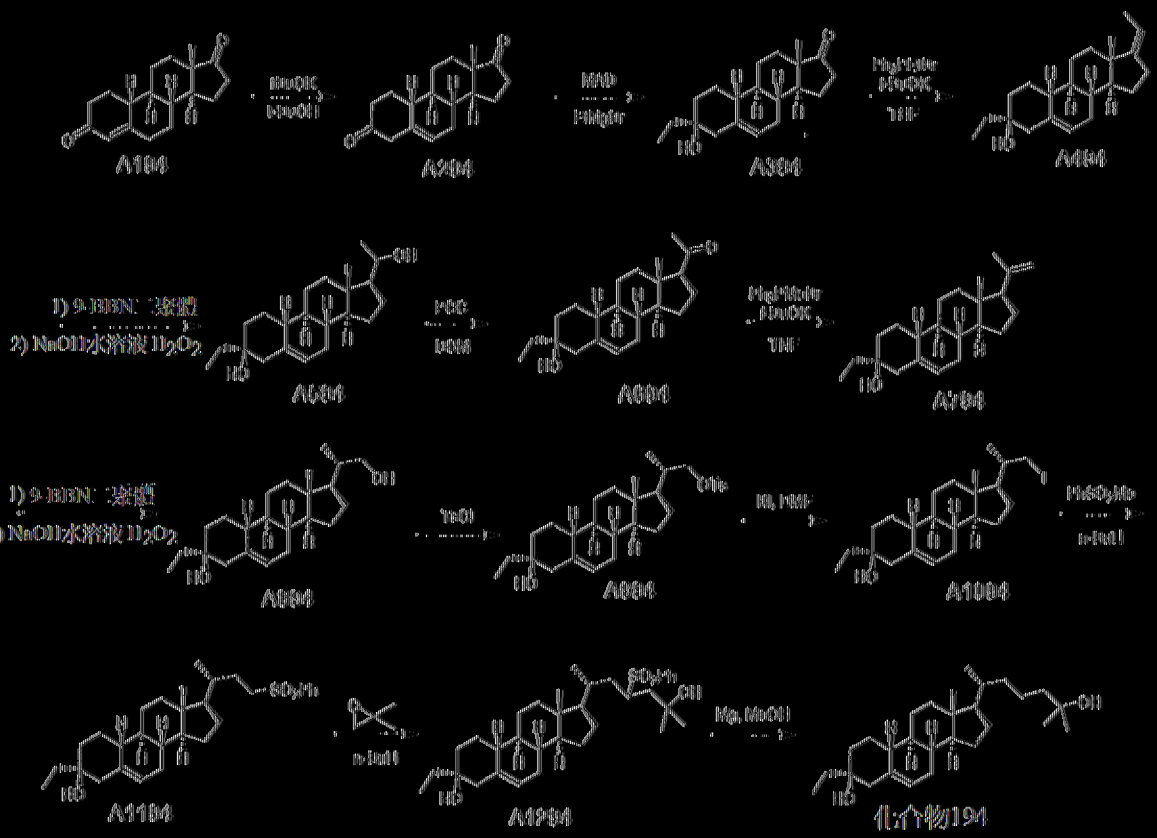
	476	406.0	811.2	189.5	399.2
	175	574.1	366.7	287.5	279.0
	679	5113.4	104.9	280.0	171.5
	4A77	427.2	382.5	285.2	253.7
	4B77	466.8	466.6	298.2	320.5
	780	340.9	132.1	263.2	169.7
	8127	543.0	135.7	571.2	210.7

	8245	524.5	73.0	267.6	119.5
	8361	87.0	252.0	136.3	308.8
	8462	170.0	273.2	96.2	281.0
	8463	102.5	291.3	85.1	324.2
	8564	468.8	252.5	489.5	310.5
	8378	123.9	195.0	208.3	258.6
	8379	73.4	251.8	78.1	358.6

	8584	332.2	284.3	244.5	363.1
	8585	286.2	194.4	236.7	232.9
	8689	168.6	319.6	174.8	438.6
	8602	1047.1	271.7	433.7	262.3
	8603	134.9	293.5	75.1	270.6
	8708	697.2	117.4	552.7	243.2
	8809	532.9	73.6	160.4	78.2

	8946	1596.2	262.8	1352.5	231.4
	8963	>10000	8.4	>10000	55.9
	9062	34.5	66.5	179.0	52.2
	9142	>10000	41.6	70.4	44.8

實例94.化合物194之合成。



步驟1：在35℃下於氮氣下將t-BuOH(350 mL)裝入三頸圓底燒瓶中

在氮氣起泡作用下攪拌10 min。將t-BuOK(90.5 g，807 mmol)添加至混合物且在氮氣起泡作用下攪拌15 min。將**A194** (20 g，73.4 mmol)添加至以上混合物且在35℃下在氮氣起泡作用下攪拌1.5小時。將反應混合物倒入至10%乙酸水溶液(500 mL)中且在35℃以下攪拌15 min。將水(500 mL)添加至反應物且攪拌30 min。用碳酸氫鈉(500 ml)將混合物之pH調節至7-8。攪拌混合物30 min。用PE (2×500 mL)萃取混合物。分離有機層，用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在35℃以下濃縮，得到呈油狀物之**A294** (17 g，粗產物)。粗殘餘物直接用於下一步驟。

步驟2：在0℃下向2,6-二第三丁基-4-甲苯酚(100 g，453 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (113 mL，226 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌混合物1 h。在-70℃下逐滴添加**A294** (10 g，36.7 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液，且在於-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加EtMgBr (36.6 ml，110 mmol，3M於乙基醚中) 。在-70℃下攪拌所得溶液1小時。在-70℃下藉由飽和檸檬酸(400 ml)淬滅反應混合物。在於25℃下攪拌10 min後，過濾所得混合物且用EtOAc (2×200 ml)洗滌。分離合併之有機層，用鹽水(2×200 ml)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化以獲得呈固體之**A394** (7.6 g，不純的)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.40 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.38 (m, 8H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.95-0.81 (m, 8H)。

步驟3：在40℃下向於N_2下之PPh_3EtBr (37.1 g，100 mmol)於THF

(200 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (11.2 g，100 mmol)。在20℃下攪拌10 min後，添加**A394** (7.6 g，25.1 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。反應物在0℃下用NH_4Cl飽和水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (3×200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析(0%至30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**A494** (5 g，63%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 3H), 2.09-1.76 (m, 6H), 1.69-1.38 (m, 15H), 1.35-0.94 (m, 7H)。

步驟4：在0℃下於N_2下向**A494** (2 g，6.35 mmol)於THF (20 mL)中之溶液添加9-BBN二聚體(3.09 g，12.7 mmol)。在60℃下攪拌溶液1 h。冷卻至0℃後，極緩慢地添加EtOH (20 mL)及NaOH (12.7 ml，5M，63.5 mmol)之溶液。添加後，緩慢添加H_2O_2 (2.15 mg，6.35 mmol，30%水溶液)，且內部溫度維持在10℃以下。在60℃下於N_2下攪拌混合物1小時。將混合物重新冷卻至30℃，將水(100 mL)添加至溶液且用EtOAc (100 mL)萃取。有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌且接著合併之有機層經無水Na2SO4乾燥，且藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 2/1)純化，得到呈固體之不純的**A594**(1.6 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.71-0.97 (m, 19H), 0.92-0.75 (m, 4H), 0.68 (s, 3H)。

步驟5：向**A594** (1.6 g，4.81 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液添加矽膠(2 g)及PCC (2.07 g，9.62 mmol)。在25℃下攪拌混合物3小時。向混

合物添加PE(50 mL)且經由矽膠墊過濾混合物，且用PE/DCM (30 mL/30 mL)洗滌固體。過濾混合物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1至5/1)純化，得到呈固體之不純的**A094** (1.2 g)，其在回流(82℃)下自MeCN(10 mL)再結晶以得到呈固體之**A694** (1.0 g，84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 5H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.10 (m, 14H), 0.90-0.75 (m, 4H); 0.633 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.058 min，30-90 AB，$C_{22}H_{33}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值313，實驗值313。

步驟6：在40℃下向於N_2下之Ph_3PMeBr (11.1 g，31.4 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液添加t-BuOK (3.51 g，31.4 mmol)。在於25℃下攪拌10 min後，添加**A6** (2.6 g，7.86 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物1 h。反應物在0℃下用NH_4Cl水溶液(100 ml)淬滅，且用EtOAc (2×100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2×100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析(0%至30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**A794** (2.4 g，93%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 8.70-4.65 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.89-1.50 (m, 11H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.28-1.00 (m, 6H), 0.80-0.60 (m, 5H), 0.59 (s, 3H)。

步驟7：在0℃下於N_2下向**A794** (2.4 g，7.30 mmol)於THF (40 mL)中之溶液添加9-BBN二聚體(4.44 g，18.2 mmol)。在60℃下攪拌溶液1

h。冷卻至0℃後，極緩慢地添加EtOH (30 ml)及NaOH (14.5 mL，5M，73.0 mmol)之溶液。添加後，緩慢添加H_2O_2 (7.29mL，73.0 mmol，30%水溶液)，且內部溫度維持在10℃以下。在60℃下於N_2下攪拌混合物1小時。將混合物重新冷卻至30℃且將水(100 mL)與EtOH(50 mL)添加至溶液。出現沈澱，其藉由過濾收集且真空濃縮，得到呈固體之**A894** (1.8 g，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 7H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 5H). 1.36-1.09 (m, 8H), 1.08-0.93 (m, 4H), 0.89-0.76 (m, 5H), 0.70 (s, 3H)。

步驟8：在25℃下向**A894** (1 g，2.88 mmol)於氯仿(5.5 mL)及吡啶(3.5 mL)中之溶液添加TsCl (1.42 g，7.48 mmol)。在25℃下攪拌混合物2小時。反應混合物經真空濃縮以移除大部分氯仿。向獲得的吡啶混合物添加水(50 mL)。產生固體，其藉由過濾收集且用水(5×50 mL)洗滌。將固體溶解於DCM (50 mL)中，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**A994** (1.2 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

步驟9：在25℃下向**A994** (800 mg，1.55 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液添加KI (1.23 g，7.44 mmol)。在50℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物與PE(30 mL)倒入水(50 mL)中。用鹽水(2×30 mL)洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀物之**A10** (700 mg，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.07-1.70 (m, 7H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 8H), 1.13-0.94 (m, 6H), 0.93-0.74 (m, 7H), 0.72

(s, 3H)。

步驟10：在-70℃下於N_2下向$PhSO_2Me$ (449 mg，2.88 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加n-BuLi (1.04 mL，2.62 mmol，2.5 M於己烷中)。使混合物升溫至0℃。在0℃下逐滴添加**A1094** (600 mg，1.31 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液。在添加後，使反應物達到25℃。在25℃下攪拌反應混合物1小時。用NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。向懸浮液添加水(100 ml)且用EtOAc (3×50 ml)萃取。濃縮合併之有機相以得到殘餘物，其藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 6/1)純化以得到呈油狀物之化合物**A1194** (1.5 g，不純的，含有$PhSO_2Me$)。油狀物藉由矽膠層析(DCM/丙酮= 50/1)進一步純化，得到呈油狀物之**A1194** (400 mg，63%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 2.10-1.64 (m, 9H), 1.57-1.35 (m, 7H), 1.31-1.11 (m, 5H), 1.10-0.92 (m, 3H), 0.90-0.82 (m, 7H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

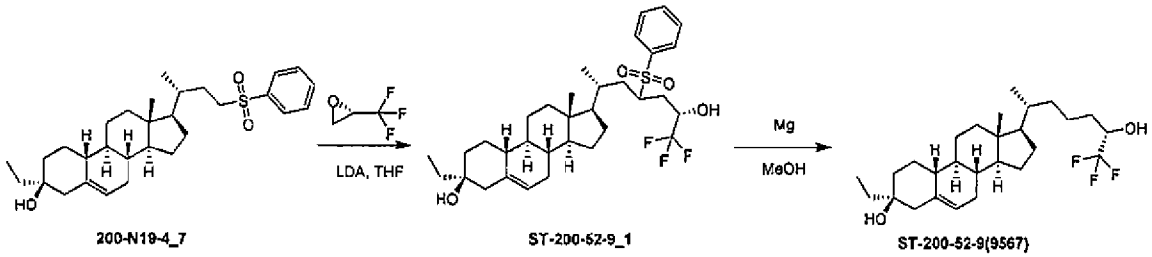
步驟11：向在-65℃於N_2下之n-BuLi (0.468 mL，2.5 M於己烷中，1.17 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加**A1194** (200 mg，0.39 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。接著在-65℃下逐滴添加2,2-二甲基環氧乙烷(42.1 mg，0.585 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘且接著逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**A1294** (210 mg)，其直接用於下一步驟。

步驟12：在50℃下、於N_2下在攪拌下向**A1294** (210 mg，0.3771 mmol)及氯化鎳(II) (5.02 mg，0.03875 mmol)於無水甲醇(100 mL)中之溶液中分3份添加鎂粉(372 mg，15.5 mol)以引發連續氫氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。用2 M HCl(30 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2×50 mL)萃取後，合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮以得到固體，其藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1)純化，得到100 mg不純的產物，該產物自MeCN(5 mL)濕磨以得到呈固體之**化合物194** (16.5 mg，11%)及80 mg不純的產物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.36 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.08-1.89 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 9H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.20-1.15 (m, 3H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

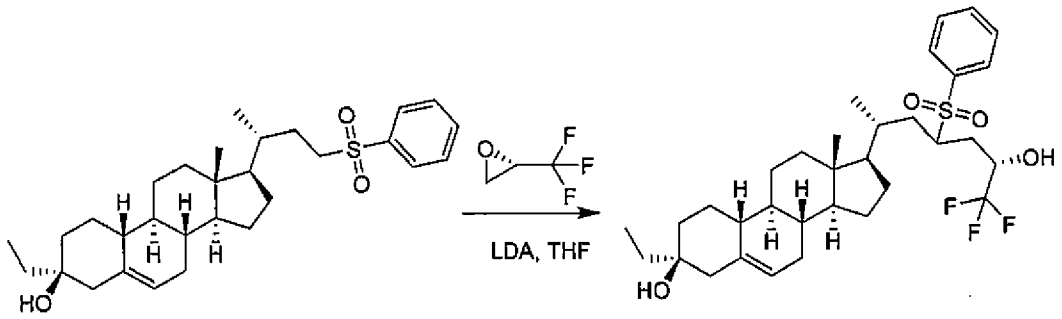
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.355 min，30-90AB，純度94.6%(ELSD)，$C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

實例95：9567之合成



200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

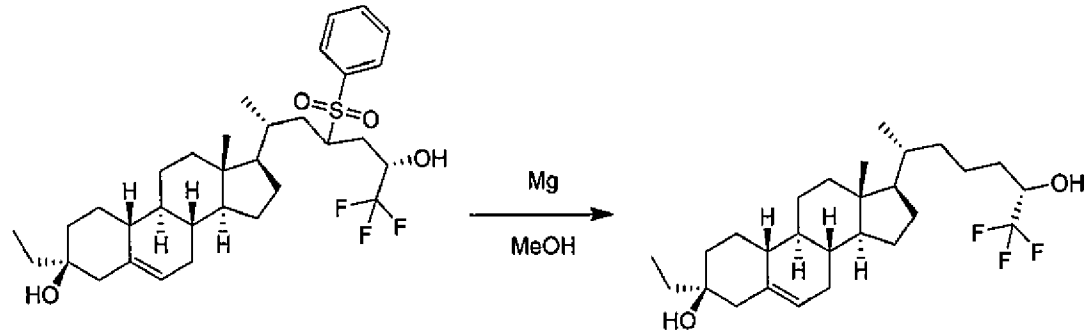
ST-200-52-9_1之合成



200-N19-4_7　　ST-200-52-9_1

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.99 mL，2.5 M，2.47 mmol)添加至二異丙胺(0.38 mL，2.66 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。使所得混合物升溫至25℃且在25℃下攪拌30 min。在重新冷卻至-70℃後，在-70℃下添加**200-N19-4_7** (0.3 g，0.62 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在於-70℃下攪拌1小時後，在-70℃下添加(S)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(69.3 mg，0.62 mmol)。使反應混合物升溫至25℃且在25℃下攪拌18小時。在0℃下用NH_4Cl飽和水溶液(6 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2×8 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物，其直接用於下一步驟。

ST-200-52-9之合成



ST-200-52-9_1　　ST-200-52-9(9567)

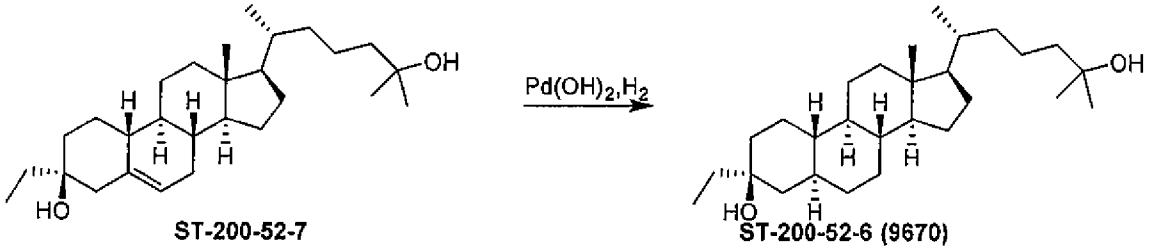
在50℃下、於N_2下及在攪拌下將Mg粉末(513 mg，21.4 mmol)分4份添加至**ST-200-52-9_1** (320 mg，0.536 mmol)及$NiCl_2$ (6.91 mg，0.054 mmol)於無水甲醇(50 mL)中之溶液中。在於60℃下攪拌1小時後，混合物用HCl (50 mL，1N)淬滅直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×30 mL)萃

取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-52-9** (11 mg，4.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.98 (m, 11H), 0.94(s, 3H), 0.90-0.72(m, 6H), 0.68(s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.253 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{27}H_{42}F_3O_2[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值439，實驗值439。

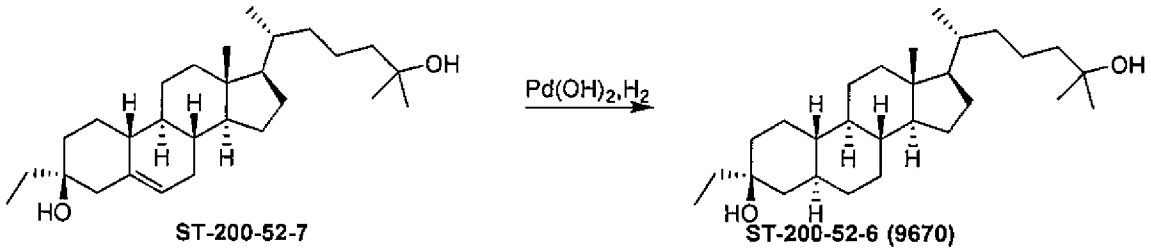
實例96：9670之合成



ST-200-52-7　　ST-200-52-6 (9670)

ST-200-52-7之合成可見於實例94中。

ST-200-52-6之合成



ST-200-52-7　　ST-200-52-6 (9670)

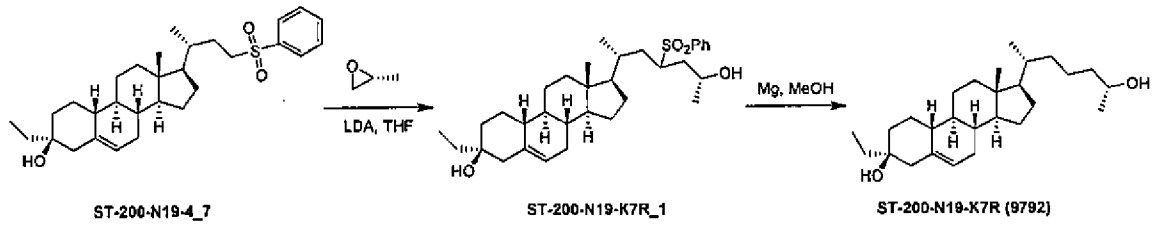
將$Pd(OH)_2$/C (無水，200 mg)添加至**ST-200-52-7** (200 mg，0.479 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在50℃下於50 psi下氫化混合物48小時。混合物經過濾、濃縮且藉由combi-flash (0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-52-6** (33 mg，16%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.99-1.90 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.31-1.23

(m, 2H), 1.22-1.15 (m, 9H), 1.13-0.99 (m, 9H), 0.95-0.78 (m, 8H), 0.74-0.53 (m, 5H)。

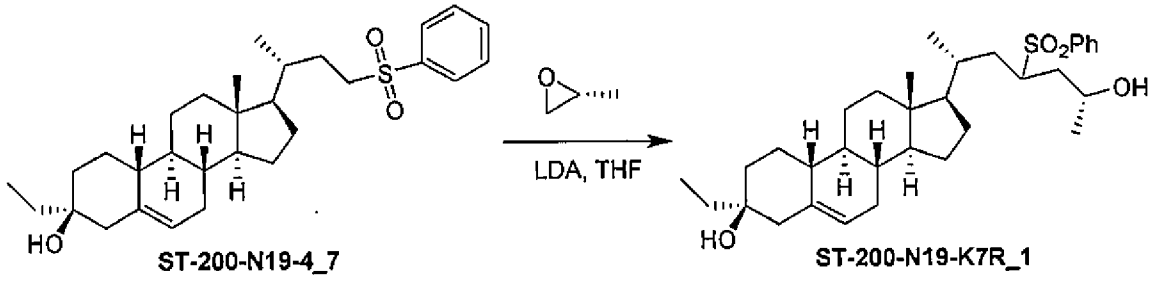
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.299 min，30-90 AB，純度100%，$C_{28}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值383，實驗值383。

實例97：9792之合成



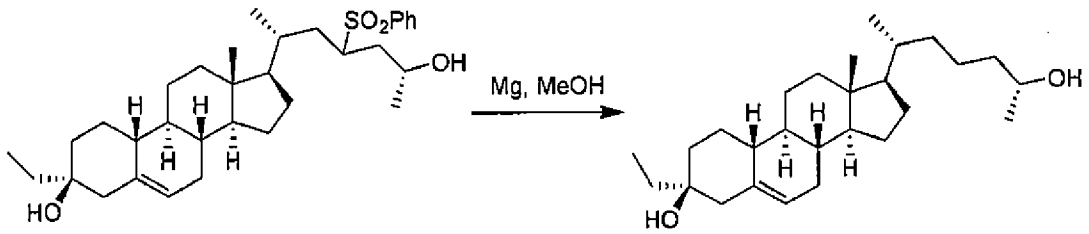
ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

ST-200-N19-K7R_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol，2.5當量)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加(R)-2-甲基環氧乙烷(35.8 mg，0.618 mmol，1.5當量)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K7R之合成



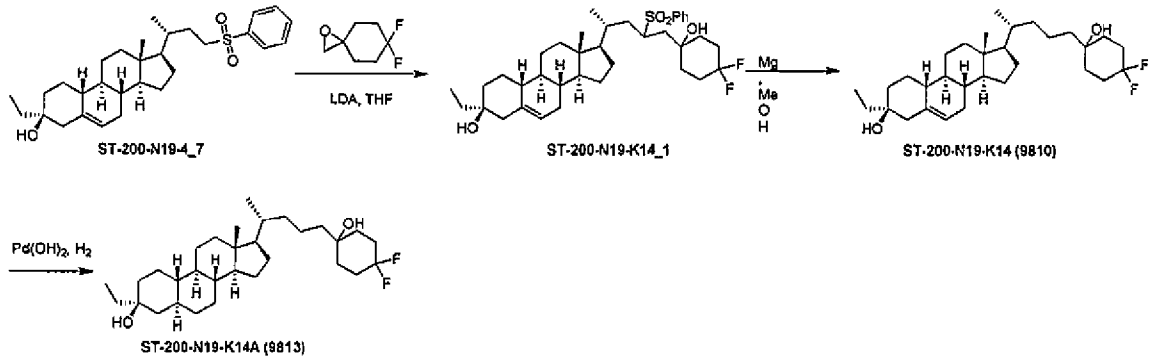
ST-200-N19-K7R_1 **ST-200-N19-K7R (9792)**

在65℃下將Mg粉末(441 mg，18.4 mmol)一次性添加至**ST-200-N19-K7R_1** (250 mg，0.46 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 ml，2 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×15 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K7R** (27 mg，14%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.36 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.21-1.11 (m, 7H), 1.10-0.98 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.246 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

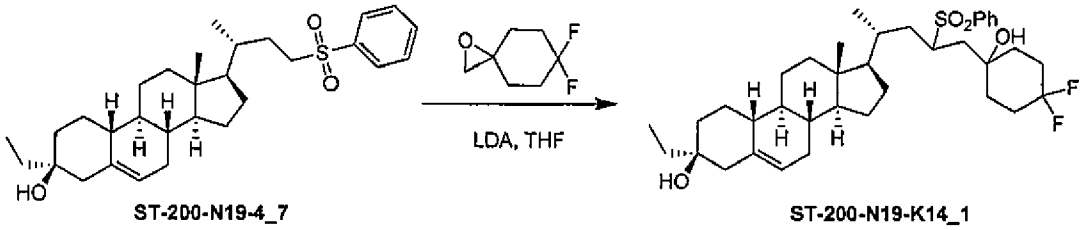
實例98：9810及9813之合成



ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛

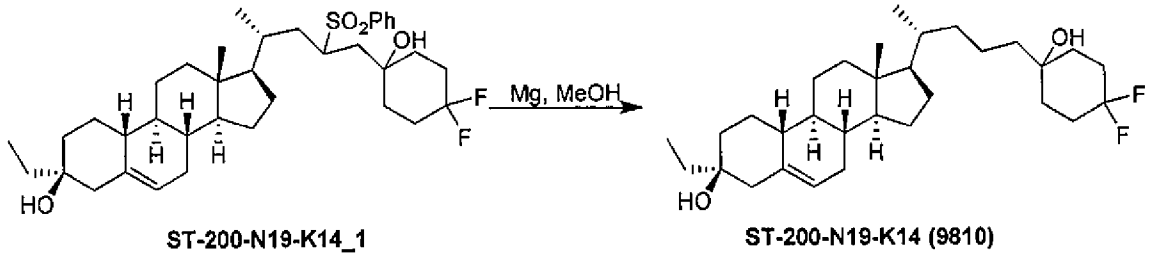
烷之合成可見於實例87中。

ST-200-N19-K14_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.656 mL，2.5 M於己烷中，1.64 mmol)添加至二異丙胺(179 mg，0.442 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。使混合物升溫至25℃。在重新冷卻至-70℃後，於N_2下逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，在-70℃下添加6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛烷(91.5 mg，0.618 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至25℃且在25℃下攪拌16小時。用NH_4Cl飽和水溶液(15 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2×15 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(2×20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**ST-200-N19-K14_1** (200 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K14之合成



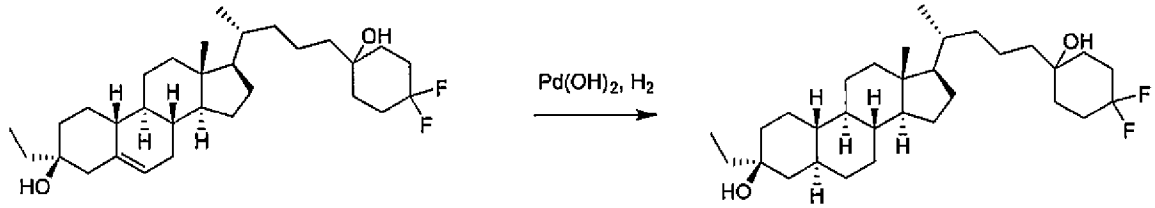
在65℃下加熱**ST-200-N19-K14_1** (200 mg，0.316 ummol)於MeOH(30 mL)中之溶液。在65℃下一次性添加Mg粉末(302 mg，12.6 mmol)及$NiCl_2$ (12.1 mg，0.0948 umol)。混合物在65℃下回流1 h且用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清。混合物用DCM (3×20 mL)

萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K14** (100 mg，64%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 5H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.32-1.15 (m, 6H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.99-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.322 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{31}H_{47}F_2[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值457，實驗值457。

ST-200-N19-K14A之合成



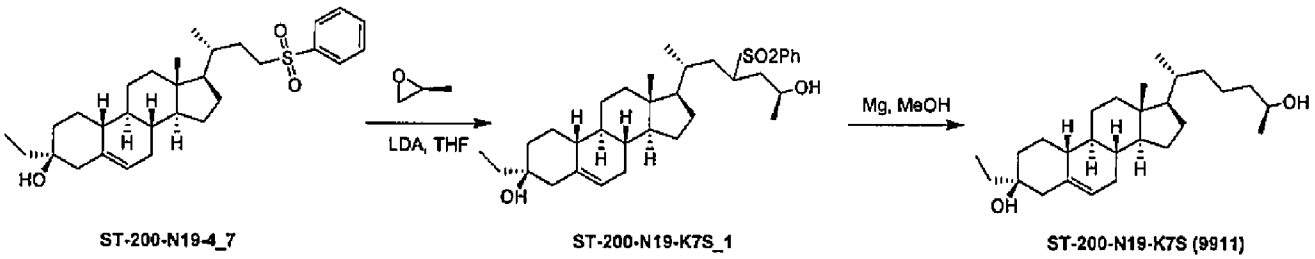
ST-200-N19-K14 (9810)　　ST-200-N19-K14A (9813)

將$Pd(OH)_2$ (70 mg，無水)添加至**ST-200-N19-K14** (70 mg，0.142 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中。在50℃(50 psi)下氫化混合物48小時。混合物經過濾、濃縮且藉由combi-flash (0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K14A** (20 mg，28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.24-1.99 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 8H), 1.55-1.32 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.13-0.97 (m, 11H), 0.94-0.78 (m, 8H), 0.74-0.55 (m, 5H)。

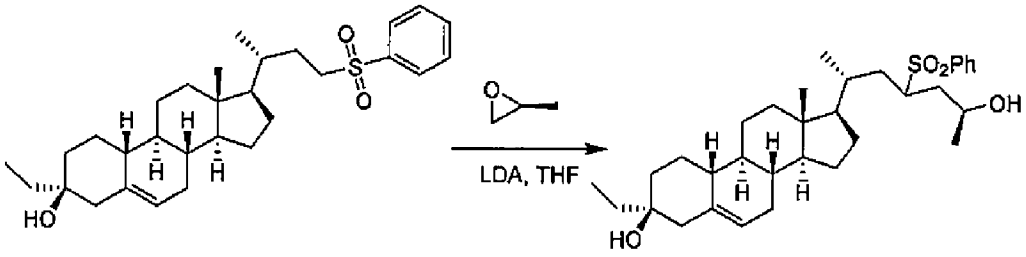
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.344 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{31}H_{49}F_2[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值459，實驗值459。

實例99：9911之合成



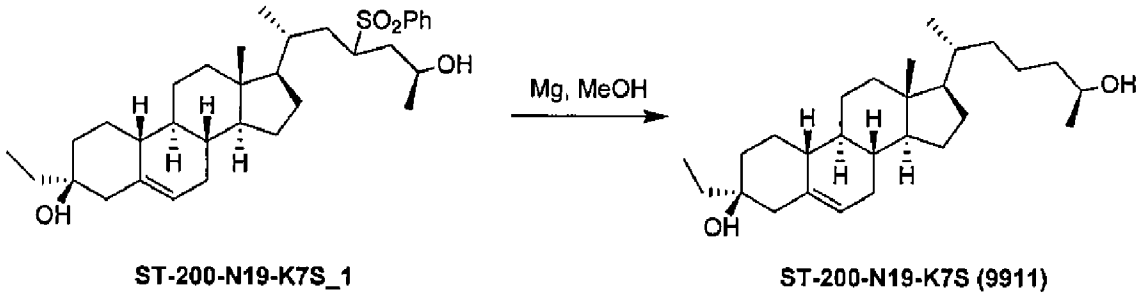
中間物**ST-200-N19-4_7**之實驗可見於實例94中。

ST-200-N19-K7S_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol)添加至THF (0.5 mL)。此後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加(S)-2-甲基環氧乙烷 (35.8 mg，0.618 mmol)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 ml)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K7S之合成



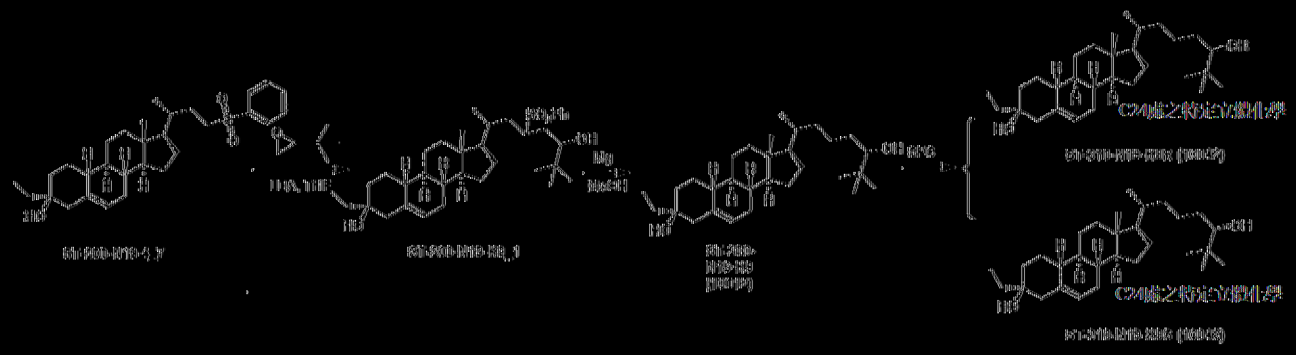
在N_2下將Mg粉末(357 mg，14.7 mmol)添加至**ST-200-N19-K7S_1** (200 mg，0.368 mmol)及氯化鎳(II) (9.53 mg，0.074 mmol)於無水甲醇

(50 mL)中之溶液中，且在50℃下攪拌所得混合物以引發連續氫氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2×150 mL)萃取後，合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮得到固體，其藉由矽膠層析(PE/THF = 4/1)純化得到粗殘餘物，該粗殘餘物藉由用MeCN(10 mL)再結晶純化，得到呈固體之ST-200-N19-K7/S (52 mg，35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.69-1.15 (m, 20H), 1.14-0.70 (m, 13H), 0.67 (s, 3H)。

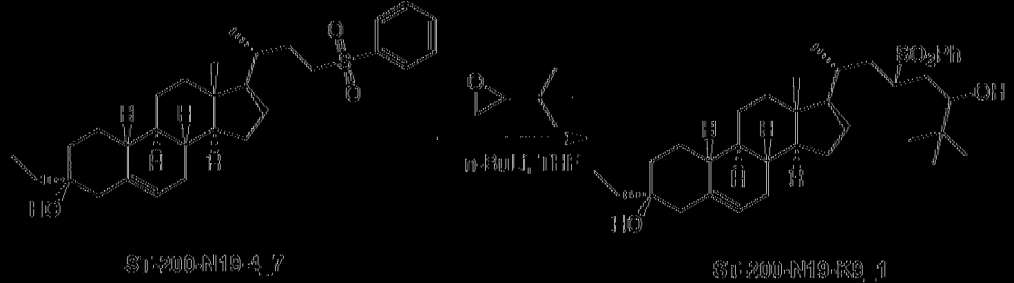
在2.0 min層析中，LCMS Rt = 1.241 min，30-90 AB，純度100%，$C_{27}H_{45}O$ [M+H-H_2O]$^+$之MS ESI計算值385，實驗值385。

實例100：10012、10042及10043之合成



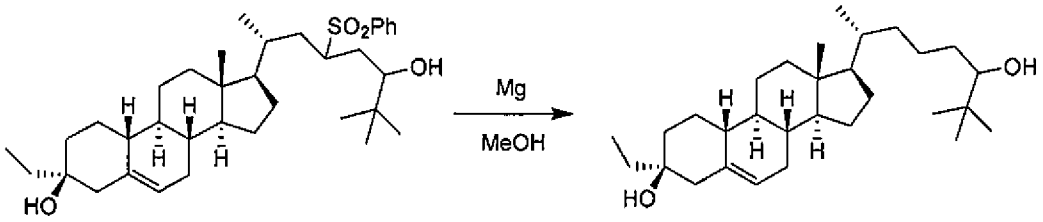
中間物ST-200-N19-4_7之實驗可見於實例94中。

ST-200-N19-K9_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.824 mL，2.5 M，2.06 mmol)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (400 mg，0.825 mmol)於THF (3.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加2-(第三丁基)環氧乙烷(123 mg，1.23 mmol)。接著在25℃下攪拌反應物12小時且用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(500 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K9 (10012)之合成



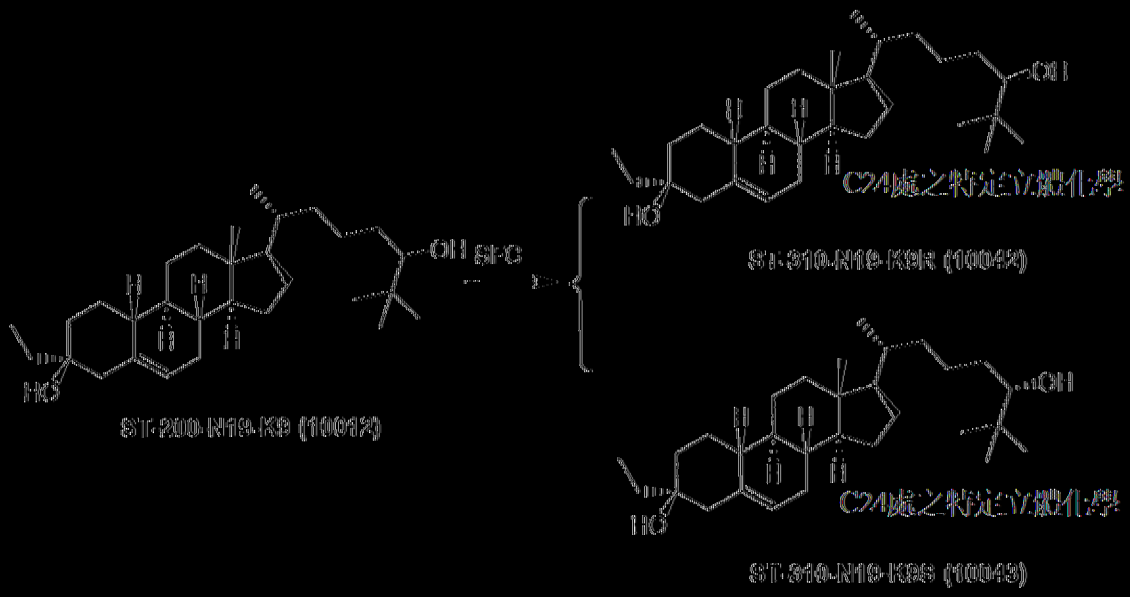
ST-200-N19-K9_1 **ST-200-N19-K9**

在N_2下將Mg粉末(663 mg，27.3 mmol)添加至**ST-200-N19-K9_1** (400 mg，0.683 mmol)及氯化鎳(II) (17.6 mg，0.136 mmol)於無水甲醇(50 mL)中之溶液中，且在50℃下攪拌所得混合物以引發連續氫氣產生。在60℃下攪拌反應混合物1小時。藉由2 M HCl (100 mL)淬滅反應混合物，在10℃下逐滴添加HCl直至固體溶解為止。在用EtOAc (2×150 mL)萃取後，合併之有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(300 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮得到固體，其藉由矽膠層析(PE/THF = 4/1)純化以得到粗產物，該粗產物自MeCN(10 mL)再結晶，得到呈固體之**ST-200-N19-K9** (160 mg，53%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m,1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.90-0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.412 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{51}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值427，實驗值427。

ST-200-N19-K9R及ST-200-N19-K9S之合成



ST-200-N19-K9 (120 mg，0.269 mmol)藉由SFC (AD (250 mm*30 mm，10 μm)，梯度：40-40%B(A：0.1%NH3/H2O IPA，B：MeOH)，流速：60 mL/min)純化，得到呈固體之ST-200-N19-K9R (峰1，44 mg，37%)及ST-200-N19-K9S (峰2，45 mg，38%)。

10042及10043在C25處之立體化學藉由10042及10043自對掌性環氧化物之不對稱合成確認。

ST-200-N19-K9R (10042)：

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m,1H), 2.10-1.55 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.29-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS Rt：1.402 min，30-90 AB，純度100%，$C_{30}H_{51}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值427，實驗值427。

在 10 min 內析中，SFC Rt：6.347 min，

AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML，100%de。

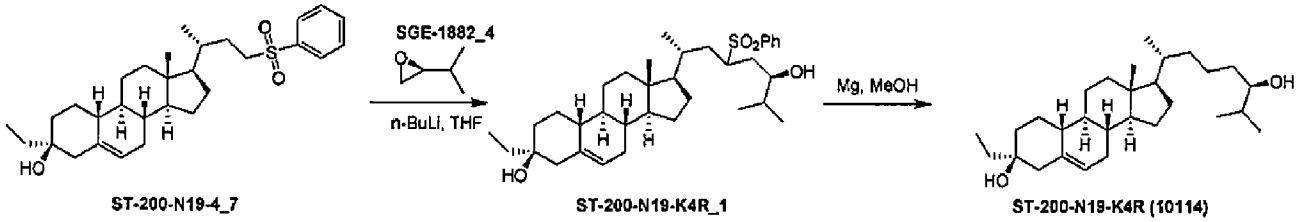
ST-200-N19-K9S (10043)：

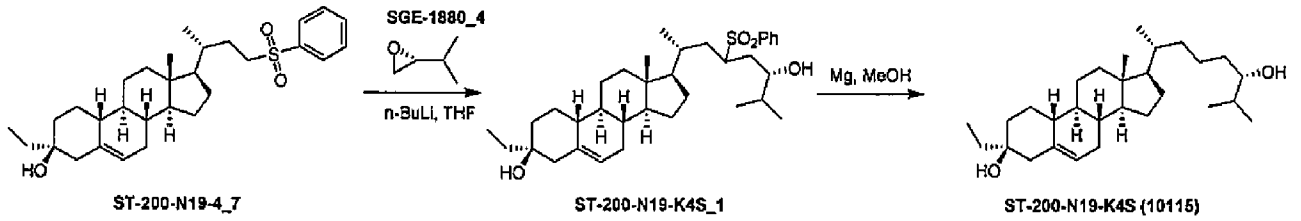
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m,1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.74-1.35 (m, 7H), 1.34-1.00 (m, 13H), 0.99-0.75 (m, 19H), 0.67 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.402 min，30-90 AB，純度99.2%，$C_{30}H_{51}O$ $[M+H-H_2O]^-$之MS ESI計算值427，實驗值427。

在10 min層析中，**SFC** Rt = 6.940 min，AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML，99.5%de。

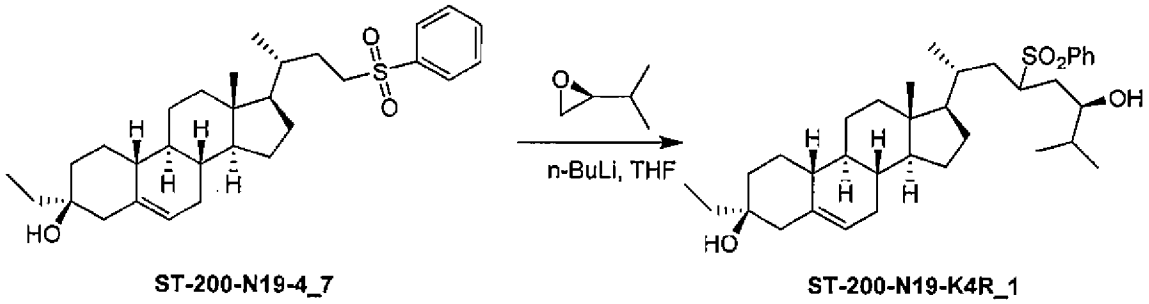
實例101 10114及10115之合成





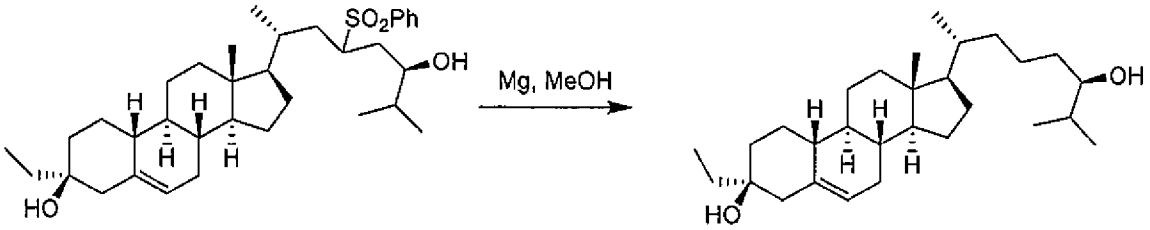
ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

ST-200-N19-K4R_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol，2.5當量)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加(S)-2-異丙基環氧乙烷(53.2 mg，0.618 mmol，1.5當量)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K4R之合成



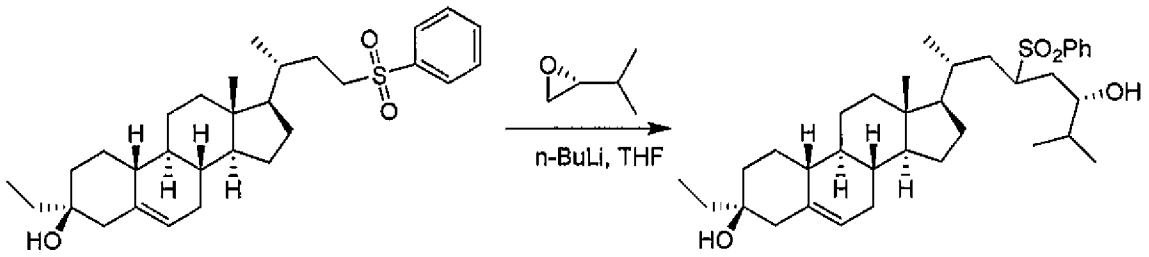
ST-200-N19-K4R_1 **ST-200-N19-K4R (10114)**

在65℃下將$NiCl_2$ (11.3 mg，0.0874 mmol)及Mg粉末(417 mg，17.4 mmol)一次性添加至**ST-200-N19-K4R_1** (250 mg，0.437 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K4R** (38 mg，20%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.362 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{29}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413，實驗值413。

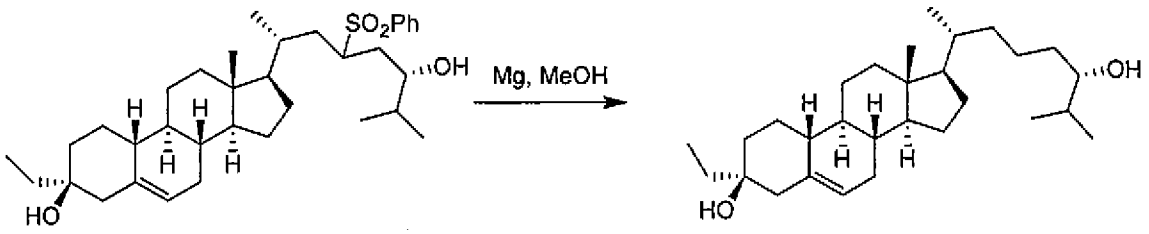
ST-200-N19-K4S_1之合成



ST-200-N19-4_7 **ST-200-N19-K4S_1**

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol，2.5當量)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加(R)-2-異丙基環氧乙烷(53.2 mg，0.618 mmol，1.5當量)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K4S之合成



ST-200-N19-K4S_1 **ST-200-N19-K4S (10115)**

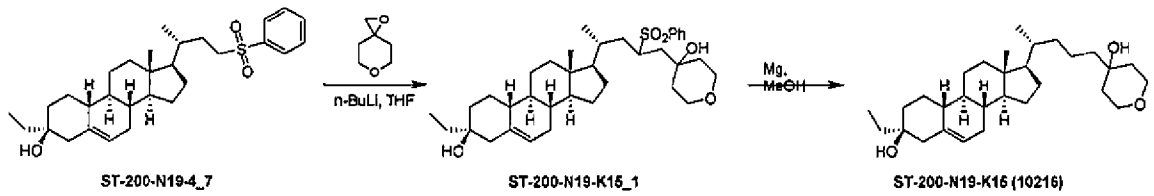
在65℃下將$NiCl_2$ (11.3 mg，0.0874 mmol)及Mg粉末(417 mg，17.4 mmol)一次性添加至**ST-200-N19-K4S_1** (250 mg，0.437 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 mL，2

N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K4S** (36 mg，19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.22-0.99 (m, 7H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

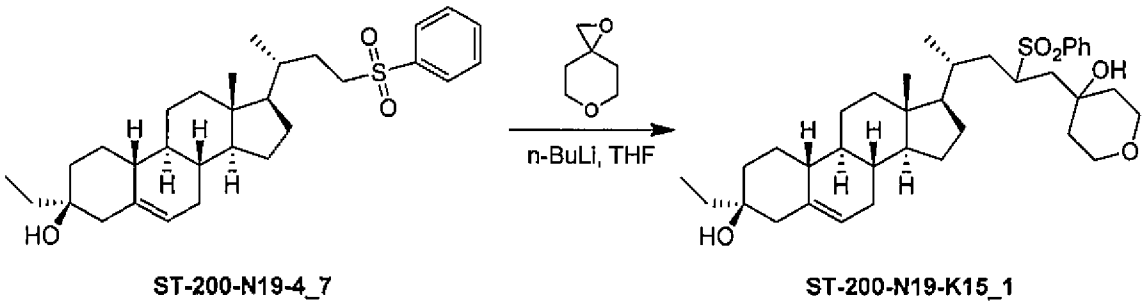
在2.0 min層析中，LCMS Rt = 1.356 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{29}H_{49}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值413，實驗值413。

實例102：10216之合成



ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

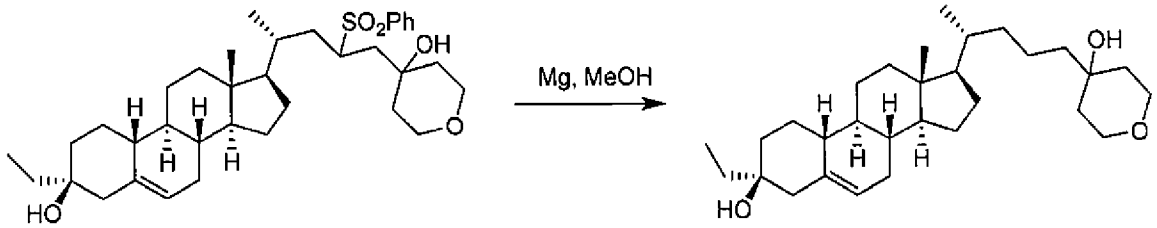
ST-200-N19-K15_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol，2.5當量)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於

-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷(70.5 mg，0.618 mmol，1.5當量)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K15之合成



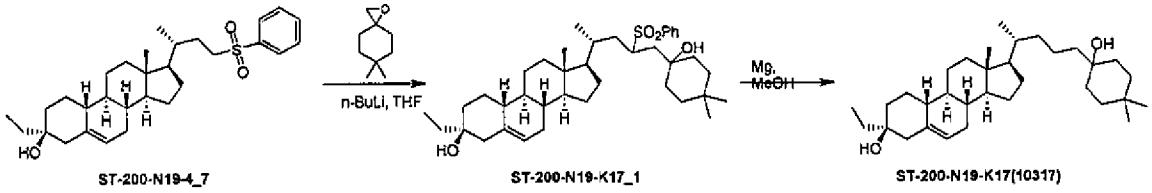
ST-200-N19-K15_1 **ST-200-N19-K15 (10216)**

在65℃下將$NiCl_2$ (10.8 mg，0.0834 mmol)及Mg粉末(398 mg，16.6 mmol)一次性添加至**ST-200-N19-K15_1** (250 mg，0.417 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-N19-K15** (43 mg，22%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.33 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 11H), 1.31-1.13 (m, 7H), 1.12-1.07 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

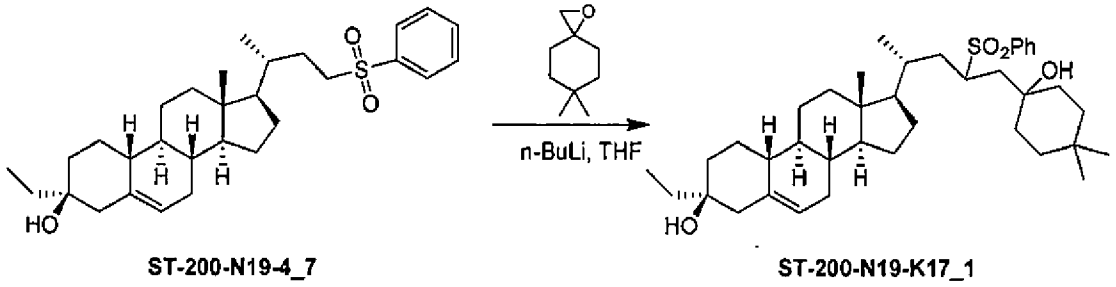
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.200 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{30}H_{47}O$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值423，實驗值423。

實例103：10317之合成



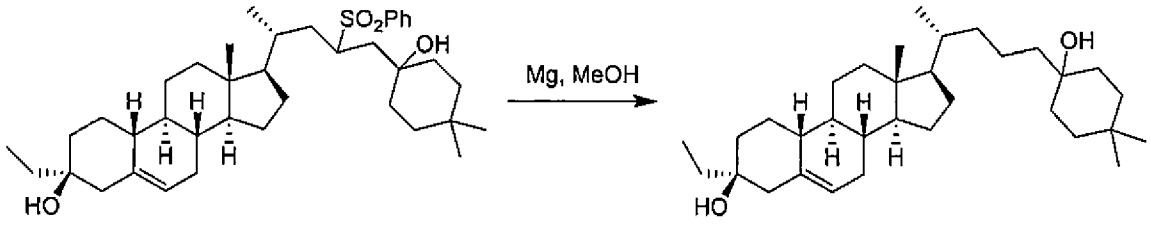
ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。環氧化物之合成可見於實例28中。

ST-200-N19-K17_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.408 mL，2.5 M，1.02 mmol，2.5當量)添加至THF (0.5 mL)。然後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol，1.0當量)於THF (1.5 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，逐滴添加6,6-二甲基-1-氧雜螺[2.5]辛烷(86.6 mg，0.618 mmol，1.5當量)。接著在25℃下攪拌反應物12小時。反應物用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅，用EtOAc (3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物(250 mg)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K17之合成



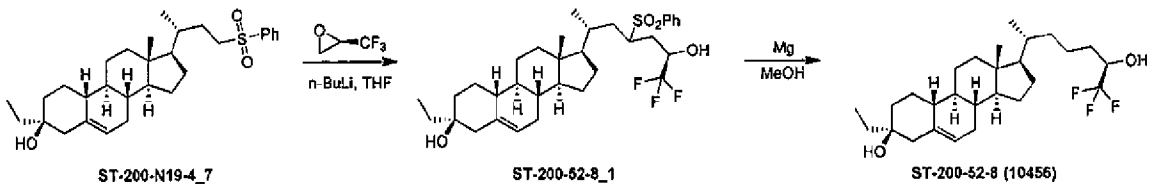
ST-200-N19-K17_1　　ST-200-N19-K17(10317)

在65℃下將$NiCl_2$ (10.3 mg，0.08 mmol)及Mg粉末(384 mg，16.0 mmol)一次性添加至**ST-200-N19-K17_1** (250 mg，0.4 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之不純的**ST-200-N19-K17** (58 mg，30%)，其用己烷(3 mL)濕磨。過濾混合物以得到呈固體之純**ST-200-N19-K17** (33 mg，57%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.33 (m, 1H), 2.27-2.2 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 7H), 1.44-1.32 (m, 7H), 1.28-1.15 (m, 8H), 1.14-0.95 (m, 6H), 0.94-0.89 (m, 6H), 0.89-0.82 (m, 7H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.516 min，30-90 AB_E，純度100%，$C_{33}H_{53}[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值449，實驗值449。

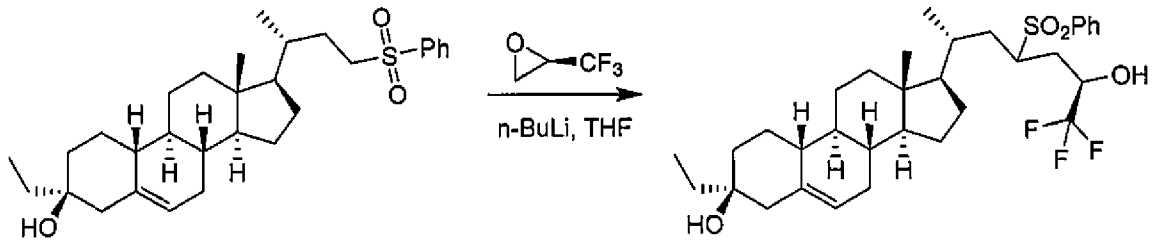
實例104：10456之合成



ST-200-N19-4_7　　ST-200-52-8_1　　ST-200-52-8 (10456)

ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

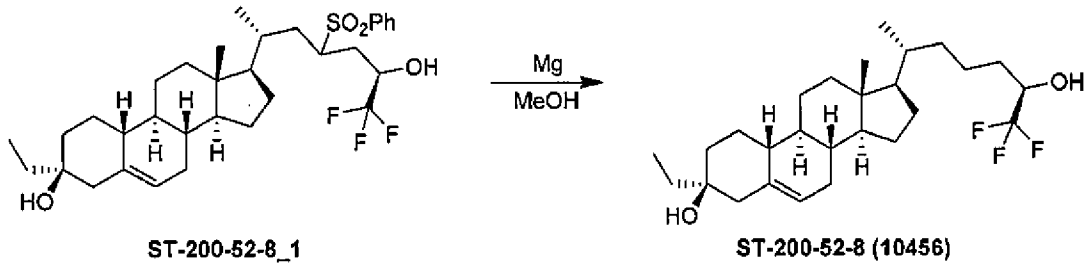
ST-200-52-8_1之合成



ST-200-N19-4_7 **ST-200-52-8_1**

在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.246 mL，2.5 M，0.617 mmol)添加至THF (0.3 mL)。在-70℃添加**ST-200-N19-4_7** (0.12 g，0.247 mmol)於THF(1 mL)中之溶液。在於-70℃下攪拌1小時後，在-70℃下添加(R)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(41.4 mg，0.37 mmol)。使反應混合物升溫至15℃且在15℃下攪拌18小時。在0℃下用NH_4Cl飽和水溶液(6 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2×8 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之粗產物**ST-200-52-8_1** (150 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-52-8之合成



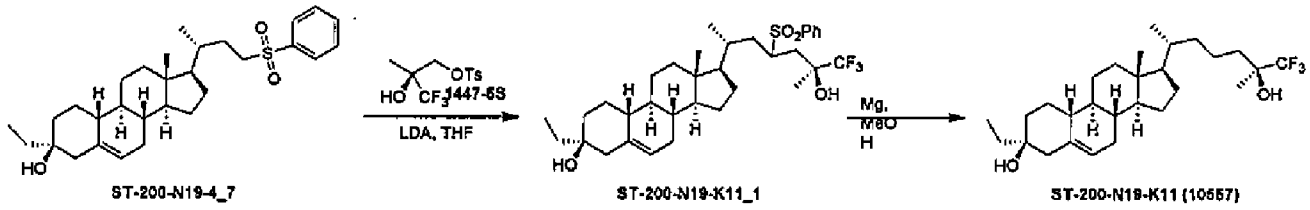
ST-200-52-8_1 **ST-200-52-8 (10456)**

在65℃下將$NiCl_2$ (6.5 mg，0.0502 mmol)及Mg粉末(240 mg，10.0 mmol)一次性添加至**ST-200-52-8_1** (150 mg，0.251 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-52-8** (20 mg，17%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43-5.34 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 5H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.29-1.15 (m, 5H), 1.13-0.98 (m, 4H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

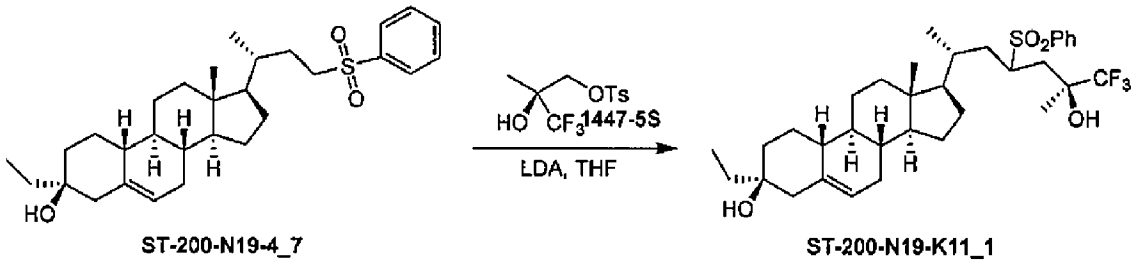
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.255 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{27}H_{42}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值439，實驗值439。

實例105：10557之合成



ST-200-N19-4_7之合成可見於實例94中。甲苯磺酸鹽之合成可見於實例30中。

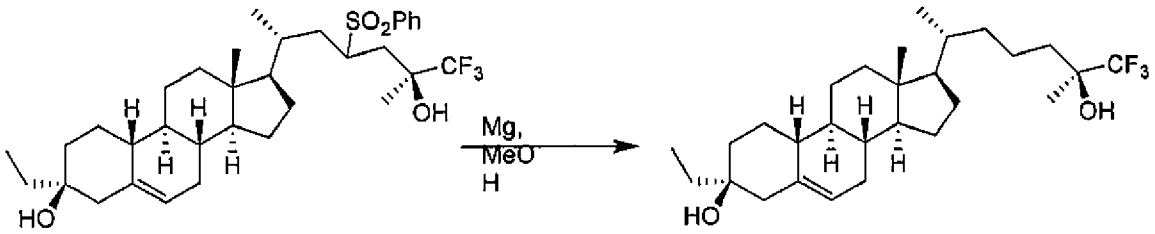
ST-200-N19-K11_1之合成



在-70℃下於N_2下將n-BuLi (0.656 mL，2.5 M於己烷中，1.64 mmol)添加至二異丙胺(179 mg，1.77 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中。使混合物升溫至25℃。在重新冷卻至-70℃後，在-70℃下於N_2下逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (200 mg，0.412 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，添加(S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基4-甲基苯

磺酸酯(184 mg，0.618 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至25℃且在25℃下攪拌16小時。用NH_4Cl飽和水溶液(15 mL)淬滅反應混合物。用EtOAc (2×15 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(2×20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**ST-200-N19-K11_11** (200 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K11之合成



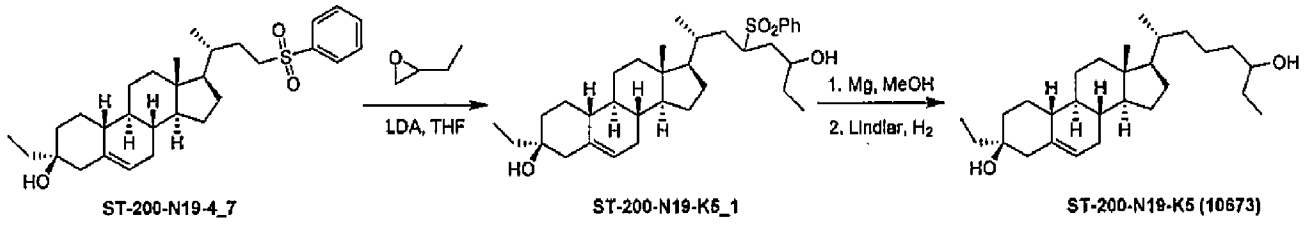
ST-200-N19-K11_1　　ST-200-N19-K11 (10557)

在65℃下加熱**ST-200-N19-K11_1** (200 mg，0.327 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液。在65℃下一次性添加Mg粉末(312 mg，13.0 mmol)及$NiCl_2$ (12.5 mg，0.0981 mmol)。在65℃下使混合物回流1 h。混合物用HCl (50 mL，2 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由矽膠層析(0%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之不純的**ST-200-N19-K11** (26 mg，17%)，其用己烷(3 mL)濕磨，得到呈固體之**ST-200-N19-K11** (13 mg，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.93-1.75 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H), 1.14-0.97 (m, 4H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

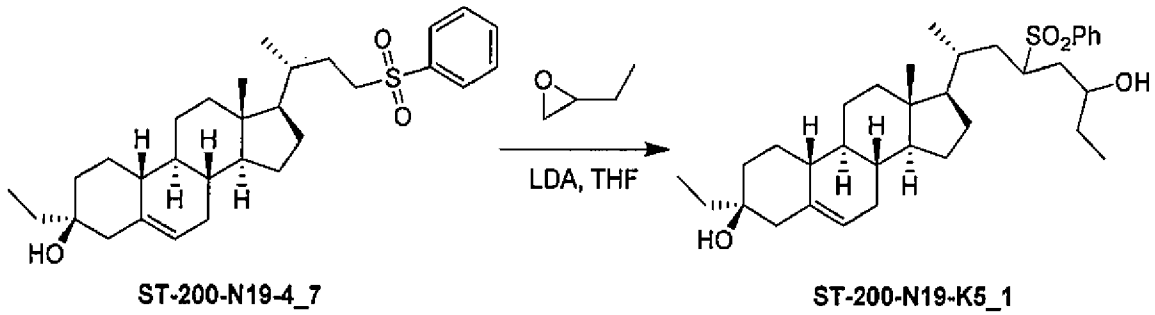
在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.261 min，30-90AB_E，純度100%，$C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值453，實驗值453。

實例106：10673之合成



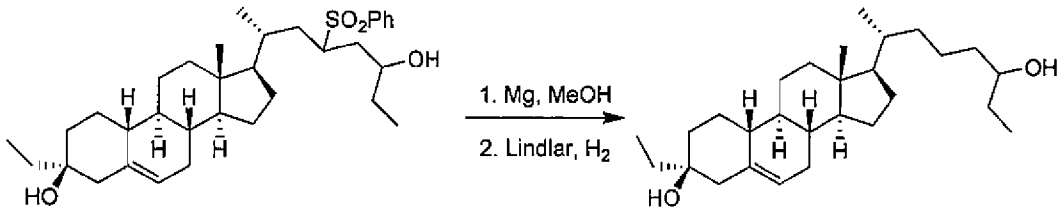
200-N19-4_7之合成可見於實例94中。

ST-200-N19-K5_1之合成



在-70℃下於N_2下將**ST-200-N19-4_7** (400 mg，0.8251 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液逐滴添加至密封管(10 mL)內的n-BuLi (5.0 mL，2.5 M於己烷中，6.5 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。在-70℃下攪拌混合物30分鐘。在-70℃下逐滴添加二異丙胺(274 mg，2.7 mmol)之溶液，接著在-70℃下逐滴添加2-乙基環氧乙烷(178 mg，2.47 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物15小時。藉由飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到**ST-200-N19-K5_1** (450 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-N19-K5之合成



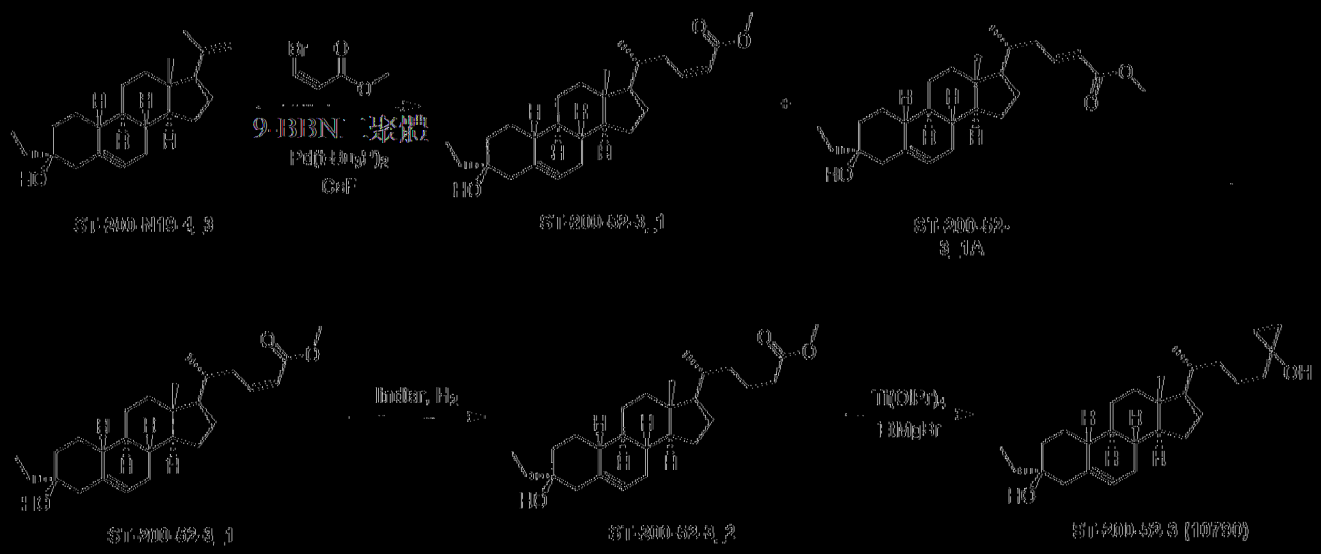
ST-200-N19-K5_1 **ST-200-N19-K5 (10673)**

在60℃下加熱**ST-310-N19-K5_1** (0.45 g，0.808 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液。在60℃下分四份添加Mg粉末(775 mg，32.3 mmol)。在60℃下攪拌混合物1 h。混合物用HCl (30 ml，2 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且藉由閃蒸塔(0%至30% EtOAc/PE)純化，得到330 mg不純的產物，其藉由閃蒸塔(0%至20% EtOAc/PE)純化以得到純的150 mg固體。向該固體(150 mg，0.873 mmol)於THF (5 mL)添加Lindlar催化劑(100 mg)。在25℃下於H_2 (15 psi)下攪拌混合物16小時。過濾混合物且濃縮，得到呈固體之**ST-200-N19-K5** (100 mg，粗產物)。在20℃下自正己烷(2 mL)濕磨殘餘物，得到呈固體之**ST-200-N19-K5** (50 mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.37 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 10H), 1.25-1.15 (m, 6H), 1.14-1.10 (m, 4H), 0.94-0.91 (m, 6H), 0.88-0.83 (m, 5H), 0.67 (s, 3H)。

在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.269 min，30-90AB_2MIN_E，純度99%，$C_{28}H_{47}O^+$[M+H-H_2O]+之MS ESI計算值399，實驗值399。

實例107：10790之合成



中間物ST-200-N19-4_3之實驗可見於實例94中。

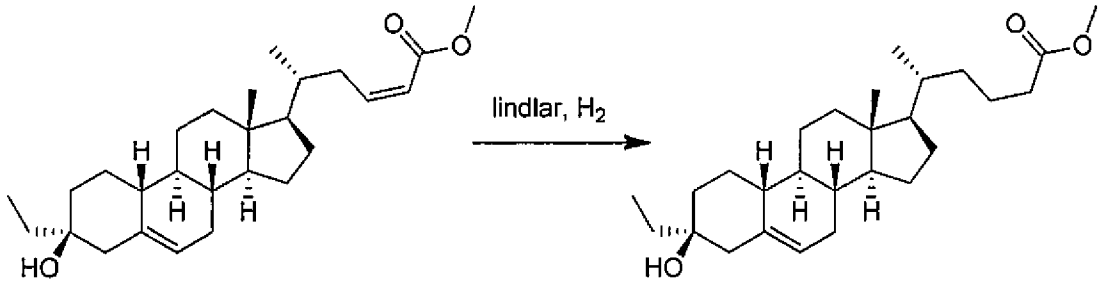
ST-200-52-3_1、ST-200-52-3_1A之合成



在30℃下於氮氣氛圍中將9-BBN 二聚體(2.22 g，9.12 mmol)添加至ST-200-N19-4_3 (2 g，6.08 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中。在65℃下攪拌混合物3小時。使反應混合物冷卻至30℃，且將(Z)-3-溴丙烯酸甲酯(1.20 g，7.29 mmol)、CsF (1.83 g，12.1 mmol)及Pd (t-Bu$_3$P)$_2$ (310 mg，0.608 mmol)添加至混合物。在65℃下攪拌所得混合物16小時。冷卻反應物，用水(300 mL)淬滅，用EtOAc (3×300 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到殘餘物，其藉由combi-flash (5%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之ST-200-52-3_1 (400 mg，16%)、呈固體之ST-200-52-3_1A (340 mg，13%)及呈固體之ST-200-52-3_1與ST-200-52-3_1A (340 mg)之混合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29-6.23 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.08-1.78 (m, 8H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 6H), 1.37-0.99 (m, 5H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。

ST-200-52-3_2之合成

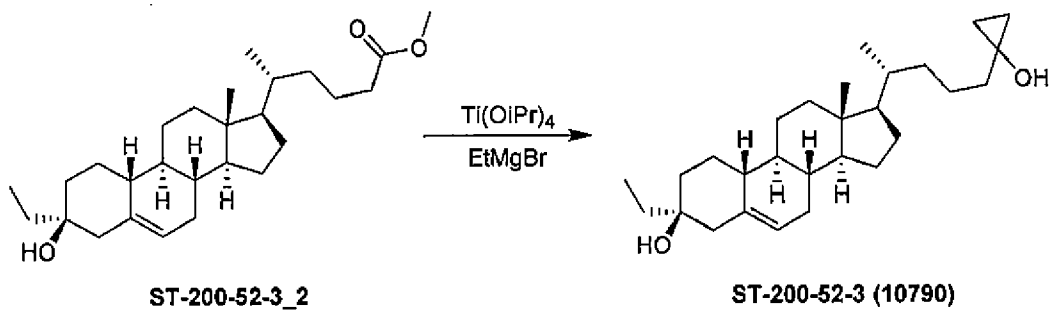


ST-200-52-3_1 **ST-200-52-3_2**

在20℃下於H_2 (15 psi)下攪拌**ST-200-52-3_1** (340 mg，0.8200 mmol)於THF/MeOH (8 mL/8 mL)中及Lindlar (600 mg)16小時。過濾反應混合物且用DCM (2×10 mL)、MeOH (2×10 mL)、THF (2×10 mL)洗滌濾餅。真空濃縮濾液以得到呈油狀物之ST-200-52-3_2 (300 mg，粗產物)，其於MeOH/H_2O (5 mL/5 mL)中濕磨，得到呈油狀物之**ST-200-52-3_2**。粗產物油藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)進一步純化，得到呈固體之**ST-200-52-3_2** (240 mg，80%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.02-1.76 (m, 7H), 1.61-1.37 (m, 10H), 1.28-0.99 (m, 9H), 0.96-0.76 (m, 8H), 0.74-0.65 (m, 3H)。

10790之合成

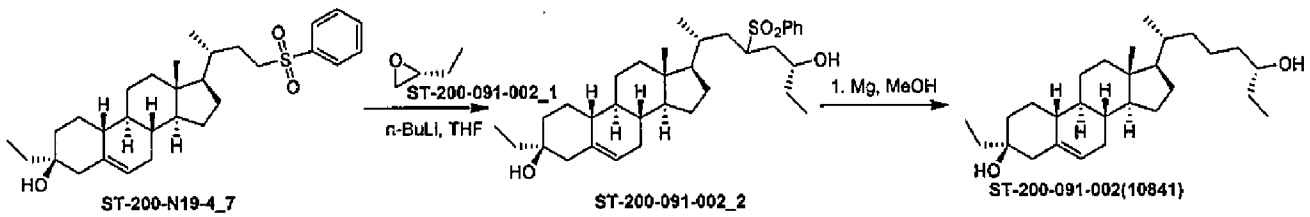


在25℃下將Ti(i-PrO)$_4$ (163 mg，0.58 mmol)及EtMgBr (0.7 mL，3 M於Et_2O中，2 mmol)添加至**ST-200-52-3_2** (240 mg，0.58 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。在25℃下於N_2下攪拌反應混合物15 min。用NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮以得到粗產物，其藉由閃蒸塔(0%至15% EtOAc/PE)純化以得到呈固體之粗產物。自MeCN (5 ml)進一步濕磨該固體且藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1)純化，得到呈固體之**ST-200-52-3** (15 mg，6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44-5.35 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.61 (m, 10H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.31-0.98 (m, 11H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 5H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.68 (s, 3H), 0.48-0.39 (m, 2H)。

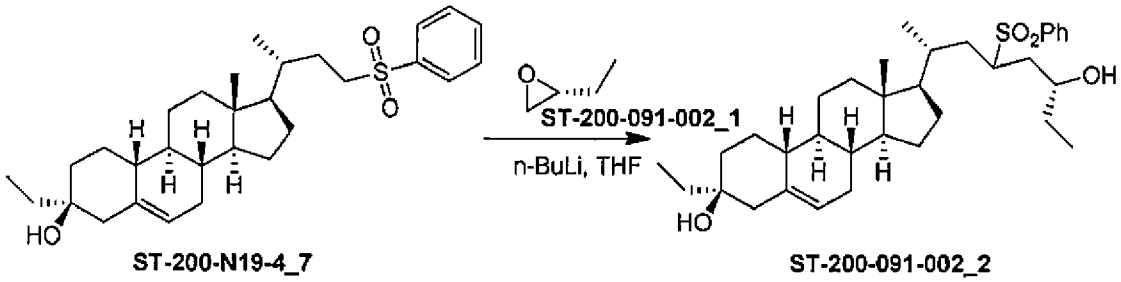
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.226 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{28}H_{45}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值397，實驗值397。

實例108：10841之合成



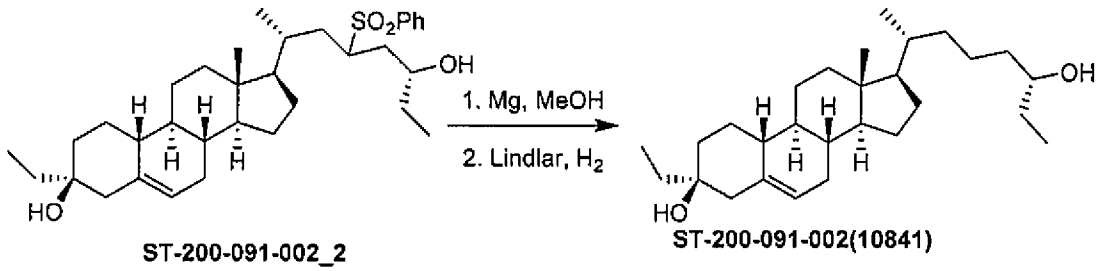
中間物**ST-200-N19-4_7**之實驗可見於實例94中。環氧化物之實驗可見於實例21中。

ST-200-091-002_2之合成



在-70℃下於N_2下向**ST-200-N19-4_7** (500 mg，1.03 mmol)於無水THF(3 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (1.23 mL，3.09 mmol，2.5 M於正己烷中) 。在-70℃下攪拌反應混合物30 min。在-70℃下向混合物逐滴添加(R)-2-乙基環氧乙烷(111 mg，1.54 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之溶液且再攪拌1 h。接著在25℃下攪拌反應混合物12 h。用NH_4Cl飽和水溶液(50 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×50 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈油狀物之**ST-200-091-002_2** (0.5 g，粗產物)。

ST-200-091-002之合成



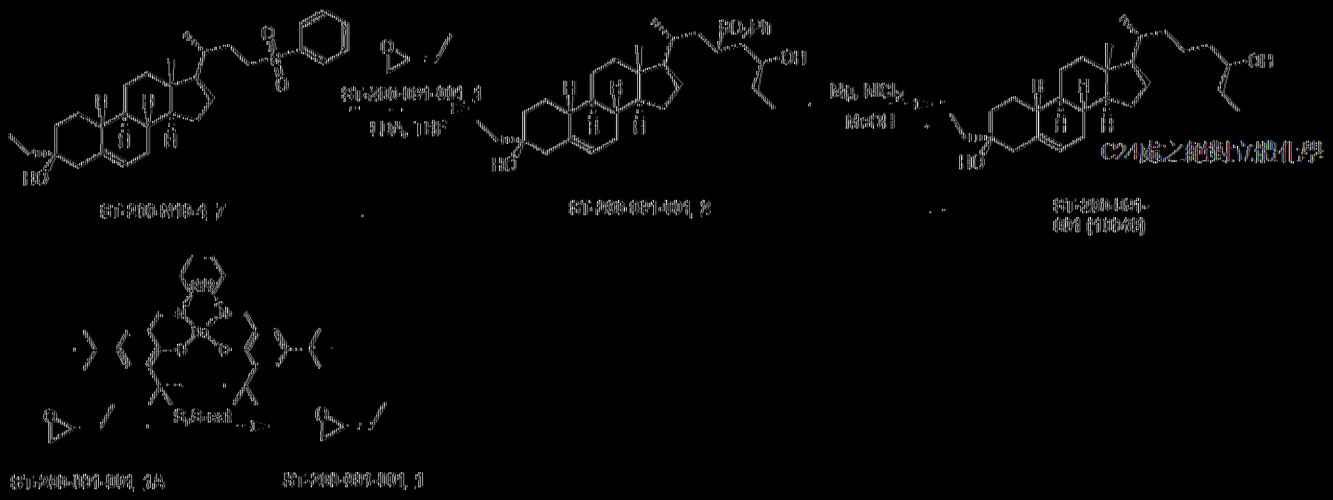
在25℃下於N_2下向**ST-200-091-002_2** (0.5 g，粗產物)於MeOH (50 mL)中之溶液添加Mg粉末(1.07 g，44.8 mmol)及$NiCl_2$ (20 mg)。在於50℃

下攪拌1 h後，用HCl (100 mL，1 M)淬滅反應混合物直至反應物變得澄清。用EtOAc (3×80 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc：10/1至8/1)純化，得到呈固體之ST-200-091-002_2 (120 mg，32%)，其藉由SFC (管柱：AD(250 mm*30 mm，5 μm)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%)純化，得到呈固體之ST-200-091-002_2 (50 mg，42.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.65-1.31 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 7H), 1.14-0.76 (m, 15H), 0.68 (s, 3H)。

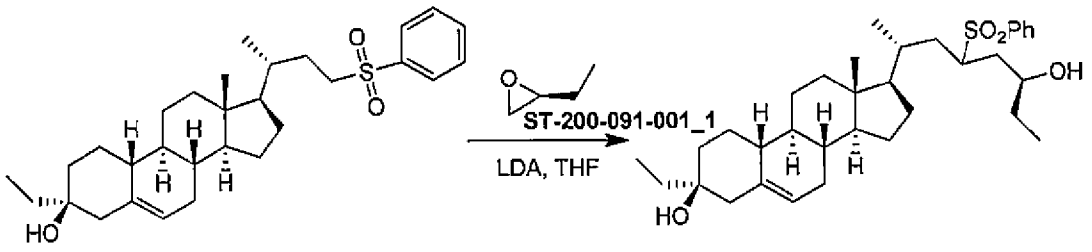
在2 min層析中，LCMS Rt：1.326 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

實例109：10949之合成



中間物ST-200-N19-4_7之實驗可見於實例94中。

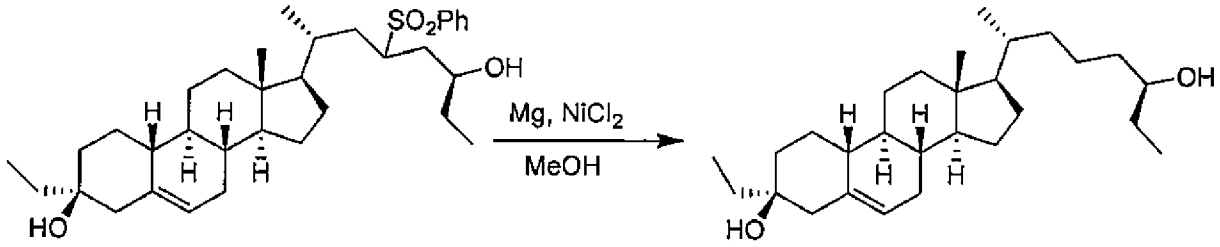
ST-200-091-001_2之合成



ST-200-N19-4_7　　ST-200-091-001_2

向在-70℃於N_2下之THF (0.5 mL)添加n-BuLi (2.5 M，2.57 mmol，1.02 mL)。此後，逐滴添加**ST-200-N19-4_7** (500 mg，1.03 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液以得到懸浮液。在於-70℃下攪拌30 min後，添加(S)-2-乙基環氧乙烷(88.6 mg，1.23 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液。接著，在25℃下攪拌反應物16小時。將混合物倒入冰水(20 mL)中且用EtOAc (2×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之ST-200-091-001_2 (580 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-091-001之合成



ST-200-091-001_2　　ST-200-091-001

在25℃下向ST-200-091-001_2 (580 mg，4.41 mmol)及氯化鎳(II) (6.73 mg，0.052 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液添加Mg粉末(499 mg，20.8 mmol)。在50℃下攪拌混合物1 h。冷卻後，用HCl (100 mL，2 M)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1

至3/1)純化，得到呈固體之ST-200-091-001 (120 mg，28%)。

ST-200-091-001 (120 mg，0.287 mmol)藉由SFC (管柱：AD (250 mm*30 mm，5 μm)，梯度：50-50%B(A：0.1%NH_3H_2O ETOH)，流速：60 mL/min)分離，得到呈固體之ST-200-091-001 (58 mg，14%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.42-5.38 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.29-0.98 (m, 10H), 0.96-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H)。

在2.0 min內析中，LCMS R1：1.318 min，30-90ABE，純度100%，$C_{28}H_{47}O$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值399，實驗值399。

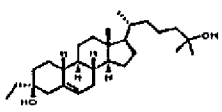
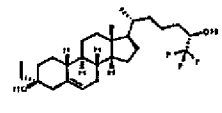
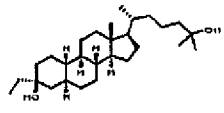
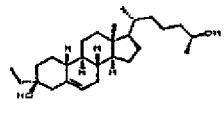
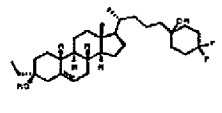
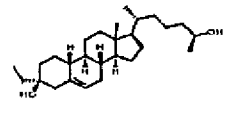
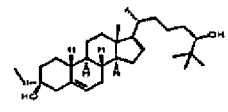
在 10 min 內析中，SFC R1：6.962 min，AD 3 EtOH DEA 5 40 25ML，99.4%de。

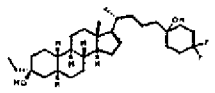
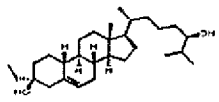
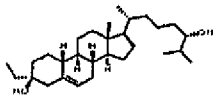
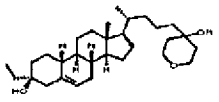
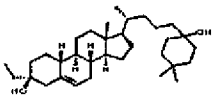
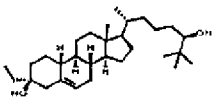
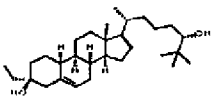
實例110.生物資料

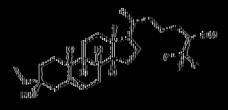
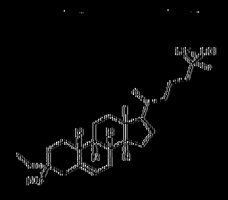
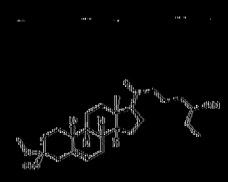
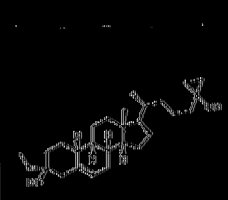
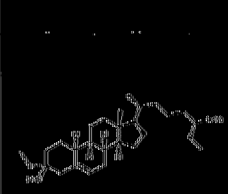
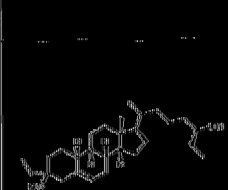
如實例2中所描述進行實驗，且於表2-62中報告結果。

表2-62

	化合物	平均IC50 2A (nM)	平均Emax 2A (%)	平均IC50 2B (nM)	平均Emax 2B (%)

	194	200.3	161.8	143.5	192.5
	9567	327.5	104.0	378.1	124.3
	9670	366.1	153.8	219.9	213.2
	9792	334.2	64.5	284.9	58.2
	9810	124.0	87.1	151.2	91.6
	9911	252.6	233.7	287.6	326
	10012	790.0	154.13	909.6	167.6

	9813	469.2	68.7	267.7	99.9
	10114	320.8	146.3	505.6	179.1
	10115	555.9	191.6	458.2	225.6
	10216	1196.8	79.3	445.6	120.7
	10317	>10000	56.7	>10000	59.9
	10042	>10000	65.9	1877.4	112.8
	10043	897.3	145.7	1067.0	210.6

	10456	239.6	230.6	208.6	265.7
	10557	286.8	189.7	191.7	202.5
	10673	253.6	215.5	180.1	213.5
	10790	203.8	159.8	270.5	245.8
	10841	>10000	15.6	>10000	30.1
	10949	66.4	97.4	138.1	147.4

實例111.化合物A-1之合成





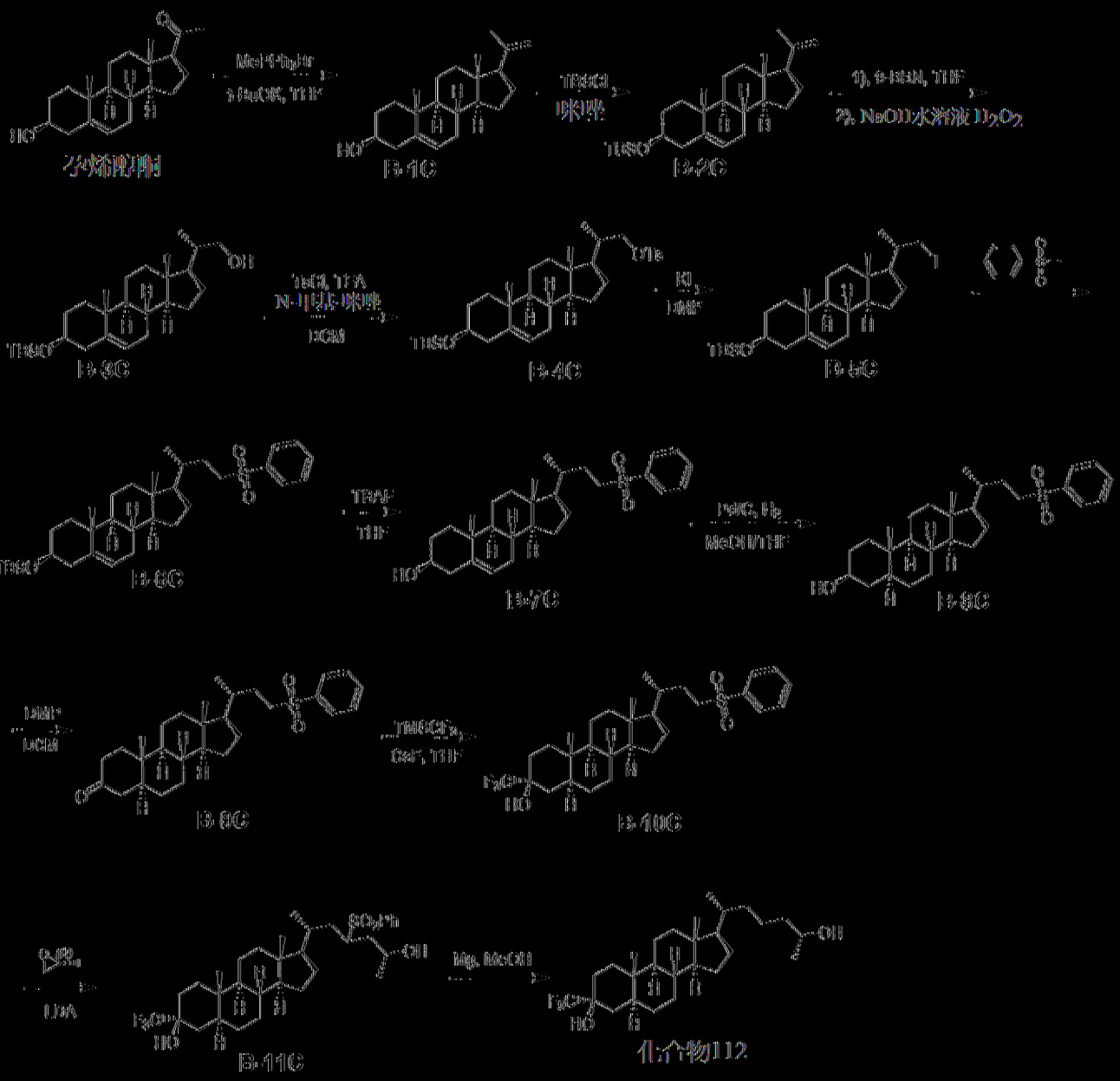
步驟1.在20℃下於氮氣下向**S,S-cat** (2 g，3.65 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液中添加乙酸鈷(II) (775 mg，4.38 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液。在20℃下攪拌混合物30 min，且在0℃下攪拌1 h。過濾沈澱固體，用低溫MeOH (2×30 mL)洗滌且真空乾燥，得到呈固體之**Co-S,S-cat** (1.6 g，73%)。

步驟2.向**Co-S,S-cat** (1.07 g，1.78 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加AcOH (1.12 g，18.7 mmol)。在20℃下攪拌混合物30 min。真空濃縮溶液，得到粗產物固體。在20℃下將所得催化劑殘餘物溶解於純**A-0** (100 g，892 mmol)中，使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加水(8.82 g，490 mmol)。使混合物升溫至20℃且攪拌48小時。藉由蒸餾自反應混合物分離**A-1** (44 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 3.96 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H)。

A-1之e.e.藉由用苯甲胺使環氧化物開環來測定。將**A-1** (200 mg，1.78 mmol)添加至無水苯甲胺(190 mg，1.78 mmol)，且在20℃下攪拌混合物2小時。自石油醚濕磨之固體沈澱，得到呈固體之產物(260 mg，67%)。此產物之e.e.藉由對掌性HPLC (管柱：CD-PH 250*4.6 mm，I.D. 5 um；移動相：10%至80% B/A(A：含0.069%TFA之水 B：乙腈)；流速：0.8 mL/min；管柱溫度：30℃)測定為100%。

實例112.化合物112之合成。



*步驟1.*在15℃下於N_2下向$MePPh_3Br$ (1.28 kg，3.6 mol)於THF (4.5 L)中之混合物添加t-BuOK (404 g，3.6 mol)。在50℃下攪拌所得混合物30 min。在65℃以下逐份添加孕烯酮酮(950 g，2.9 mol)。在50℃下攪拌反應混合物1小時。在15℃下用NH_4Cl飽和水溶液(1 L)淬滅合併之混合物。分離THF層。用EtOAc (2 × 2 L)萃取水溶液。真空濃縮經合併之有機相，得到固體。固體在回流下藉由利用$MeOH/H_2O$ (1:1，15 L)之漿料進一步純化，得到呈固體之B-1C (940 g，99%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71

(s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

步驟2.在25℃下向**B-1C** (4 kg，12.7 mol)於DCM (30 L)中之溶液添加咪唑(1.72 kg，25.4 mol)及TBSCl (2.86 kg，19.0 mol)。在25℃下攪拌反應混合物16小時。用水(10 L)處理反應混合物。濃縮有機相得到粗產物，其在回流下於MeOH (15 L)中濕磨，得到呈固體之**B-2C** (5.02 kg，92%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.60-1.38 (m, 6H), 1.28-1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)。

步驟3.向**B-2C** (1.69 kg，3.94 mol)於THF (8 L)中之溶液添加9-BBN二聚體(671 g，2.75 mol)且在25℃下於N2下攪拌反應物1 h，且形成固體。向反應混合物添加乙醇(2.26 L，39.4 mol)及NaOH (3.94 L，5 M，19.7 mol)，且混合物變得澄清。接著在25℃下逐滴添加H_2O_2 (3.94 L，10 M，39.4 mol)且使內部溫度升至回流。冷卻混合物且攪拌16小時，且形成固體。隨後在25℃下添加Na_2SO_3 (2.5 L，20%水溶液)及水(5 L)。攪拌混合物1 h。在關閉攪拌器後，形成澄清下層及另一上懸浮層。丟棄澄清下層。用水(20 L)處理上懸浮層。攪拌混合物15 min。過濾混合物。用水洗滌固體直至pH<9，得到濕產物。將濕產物**B-3C**溶解於DCM (100 L)中。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至20 L。殘餘物直接用於下一步驟中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.23 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 7H), 1.38-1.08 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

步驟4.在25℃下向**B-3C** (理論質量：5.2 kg，11.6 mol)於DCM (15 L)中之溶液添加N-甲基-咪唑(1.37 L，17.4 mol)及TEA (3.2 L，23.2 mol)。接著將TsCl (2.53 kg，13.3 mol)逐份添加至溶液中以將內部溫度保持在25℃至30℃之間。在25℃下攪拌反應混合物1 h。向混合物添加水(10 L)、檸檬酸(20%，1 L)。添加HCl (1 M)直至pH = 3為止。分離有機層，用水(2×10 L)、$NaHCO_3$ (飽和水溶液5 L)及鹽水(5 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**B-4C** (6.63 kg，2個步驟95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 5H), 1.02-0.95 (m, 7H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05 (s, 6H)。

步驟5.向**B-4C** (10 g，16.6 mmol)於DMF (300 mL)中之溶液添加KI (6.88 g，41.5 mmol)。在50℃下攪拌懸浮液2小時。混合物用水(500 mL)淬滅且用PE (3×150 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物用EtOAc (50 mL)濕磨且過濾以得到呈固體之**B-5C** (7 g，76%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.35 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.96 (m, 6H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.71 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)。

步驟6. 在-70℃下於N_2下向(甲磺醯基)苯(24.5 g，157 mmol)於THF (200 mL)中之溶液添加n-BuLi (57.2 mL，143 mmol)。在-70℃下攪拌混合物30分鐘。在25℃下逐滴添加**B-5C** (40 g，71.8 mmol)於THF (200 mL)中之溶液。在添加後，使反應物在25℃下攪拌3 h。反應物用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅，且用EtOAc (2×20 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到**B-6C** (40 g，95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.86 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 5.33-5.29 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 7H); 1.24-0.82 (m, 27H); 0.68-0.58 (m, 3H)。

步驟7. 向**B-6C** (31.0 g，54.7 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液添加TBAF (21.4 kg，82.0 mmol)。在65℃下攪拌混合物1 h。混合物變得澄清。向混合物添加水(300 mL)且在80℃下攪拌2 h。冷卻後，過濾混合物。固體用水(300 ml)洗滌，於空氣中乾燥，得到呈固體之**B-7C** (17 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。

步驟8. 向**B-7C** (10.5 g，22.3 mmol)於MeOH (100 mL)及THF (100 mL)中之溶液添加Pd/C (2 g，<1%水)。接著在25℃下於30 psi之氫氣下氫化溶液48 h。兩次同時進行反應。混合物經由矽藻土墊過濾且真空濃縮濾

液。產物藉由MeCN (100 mL)濕磨，得到呈固體之**B-8C** (15 g，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.53-1.20 (m, 12H), 1.15-0.89 (m, 7H), 0.86 (m, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.63-0.56 (m, 4H)

步驟9.在25℃下向**B-8C** (5.0 g，10.5 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液添加DMP (8.90 g，21.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物30 min。用$NaHCO_3$飽和水溶液(50 mL)淬滅反應物且將pH調節至7至8。接著將飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)添加至溶液且用DCM (100 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體之**B-9C** (4.6 g，粗產物)，其用於下一步驟中而無需進一步純化。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.86 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 5H), 1.24-1.15 (m, 1H); 1.14-1.03 (m, 2H); 0.99 (s, 3H); 0.90-0.84 (m, 4H); 0.74-0.65 (m, 1H); 0.63 (s, 3H)。

步驟10.在0℃下向**B-9C** (4.6 g，9.77 mmol)及CsF (2.96 g，19.5 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加$TMSCF_3$ (2.77 g，19.5 mmol)。攪拌混合物且將其保持在低於10℃下30 min。在10℃下向混合物添加TBAF (24.4 mL，1 M於THF中，24.4 mmol)。攪拌混合物且將其保持在低於10℃下30 min。向混合物添加水(20 mL)且用EtOAc (2×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10/1)純化，得到呈固體之**B-10C** (2.4 g，不純的)。不

純的**B-10C** (2.4 g)藉由製備型HPLC (管柱：Phenomena Luna C18 250*50 mm*10 um，梯度：20-100% B (A =水(0.05%HCl)-ACN，B =乙腈)，流速：100 mL/min，25℃)純化以獲得呈發泡體之**B-10C** (1.6 g，30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.53-1.01 (m, 13H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.87-0.85 (m, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.61 (m, 3H)。

步驟11.向在-65℃於N_2下之n-BuLi (440 μL，2.5 M於己烷中，1.10 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加B-10C (200 mg，0.3698 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。在-65℃下添加二異丙胺(111 mg，1.10 mmol)。此後，在-65℃下逐滴添加(R)-2-甲基環氧乙烷(32.2 mg，0.5547 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物藉由NH_4Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之**B-11C** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

步驟12.向**B-11C** (250 mg，0.417 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液添加Mg粉末(398 mg，16.6 mmol)且在60℃下添加$NiCl_2$ (100 mg，0.771 mmol)。在60℃下攪拌混合物3小時。冷卻後，混合物用HCl (50 mL，1 M)及冰水(50 mL)淬滅直至反應物變得澄清，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物

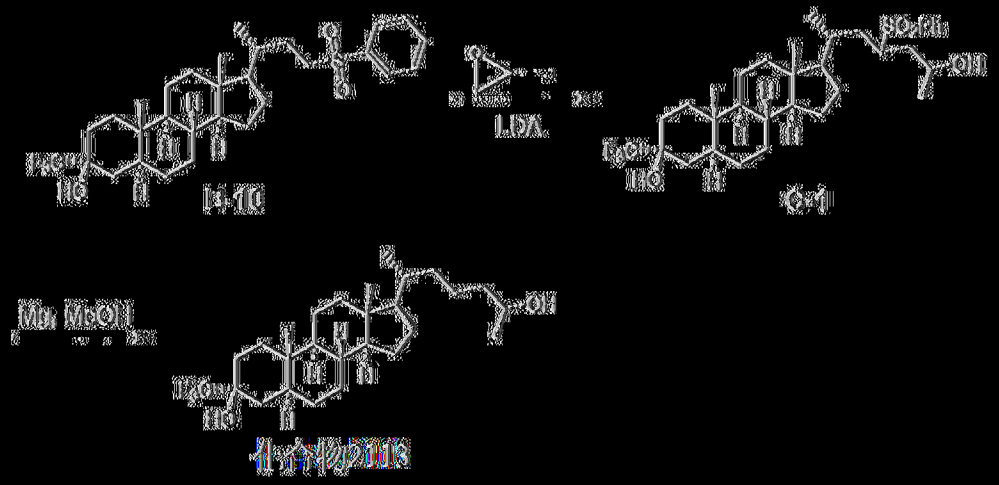
藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1)純化，得到呈固體之化合物112 (33 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80-3.76 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.20-1.18 (m, 4H), 1.14-0.96 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.66 (m, 1H), 0.65(s, 3H)。

在2.0 min解析中，LCMS R1 = 1.265 min，30-90 AB

$C_{27}H_{41}F_3O$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值441，實驗值441。

實例113.化合物2113之合成。



步驟1. 向在-65℃於氮氣下之n-BuLi (440 μL，2.5 M於己烷中，1.10 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液逐滴添加B-10 (200 mg，0.3698 mmol)於THF (2.5 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘，隨後添加二異丙胺(111 mg，1.10 mmol)。此後，在-65℃下逐滴添加(S)-2-甲基環氧乙烷(32.2 mg，0.5547 mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃，並在25℃下攪拌16小時。反應混合物藉由NH$_4$Cl飽和水溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之C-1 (250

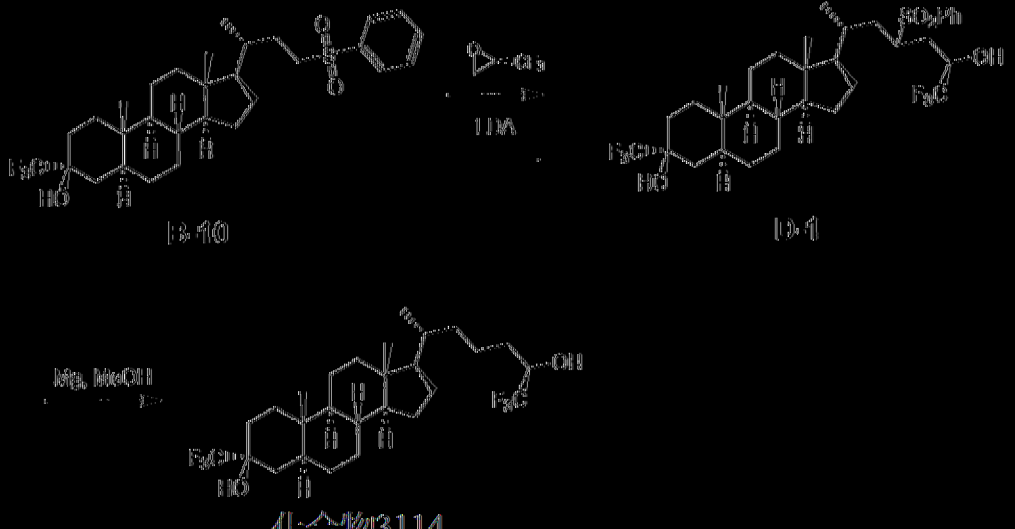
mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

*步驟2.*於氮氣下向C-1 (250 mg，粗產物)於MeOH (5 mL)中之溶液添加Mg (202 mg，8.34 mmol)。此後，在60℃下於N_2下攪拌反應混合物1 h。添加HCl水溶液(1 M，10 mL)。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取混合物。有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱(EtOAc/PE = 1/10至1/5)純化，得到呈固體之不純的化合物2 (100 mg)，其在25℃下自DCM/乙腈(5 mL，2/3)再結晶得到呈固體之化合物2113 (52 mg，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.79 (s, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.66-1.01 (m, 28H), 0.91-0.90 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 4H)。

在2.0 min內析中，LCMS R1 = 1.267 min，30-90 AB，$C_{27}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值441，實驗值441。

實例114.化合物3114之合成



*步驟1.*在-70℃下於N_2下向二異丙胺(156 mg，1.55 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液添加n-BuLi (0.552 mL，1.38 mmol，2.5 M於己烷

中)。接著緩慢添加**B-10** (300 mg，0.554 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物30分鐘且接著添加(R)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(A-1) (93.2 mg，0.831 mmol)，且在25℃下攪拌反應物16小時。用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅混合物，且用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之粗產物**D-1** (350 mg)，其直接用於下一步驟。

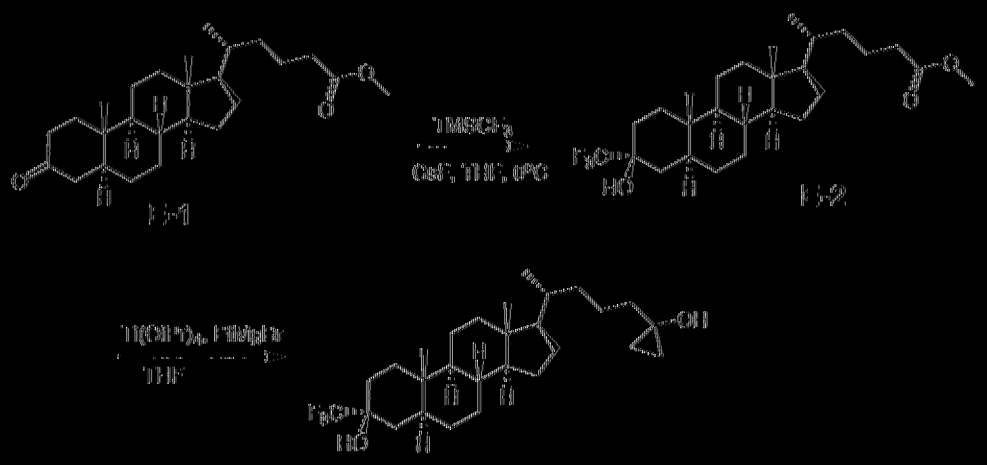
步驟2.在55℃下向**D-1** (350 mg，0.536 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液添加Mg粉末(520 mg，21.4 mmol)。在60℃下於N_2下攪拌混合物30分鐘。用HCl (50 mL，1 N)淬滅混合物直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮及藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**化合物3114** (65 mg，24%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93-3.88 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.31-1.13 (m, 6H), 1.12-0.96 (m, 5H), 0.95-0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

在2.0 min層析中，**LCMS** Rt = 1.280 min，30-90 AB

$C_{27}H_{41}F_6O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值495，實驗值495。

實例115.化合物4115之合成。



化合物4115

*步驟1.*在0℃下向E-1 (200 mg，mmol，描述於WO9827106及US5856535中之製劑)及CsF (141 mg，0.99 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加$TMSCF_3$ (150 mg，0.99 mmol)。攪拌混合物且使其保持在10℃以下10 min。在10℃下添加TBAF (2.5 mL，1 M於THF中，2.5 mmol)，且攪拌混合物並使其保持在10℃以下10 min。藉由添加水(20 mL)來淬滅反應混合物且用EtOAc (2×30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 5/1)純化，得到呈固體之E-2 (146 mg，59%)。

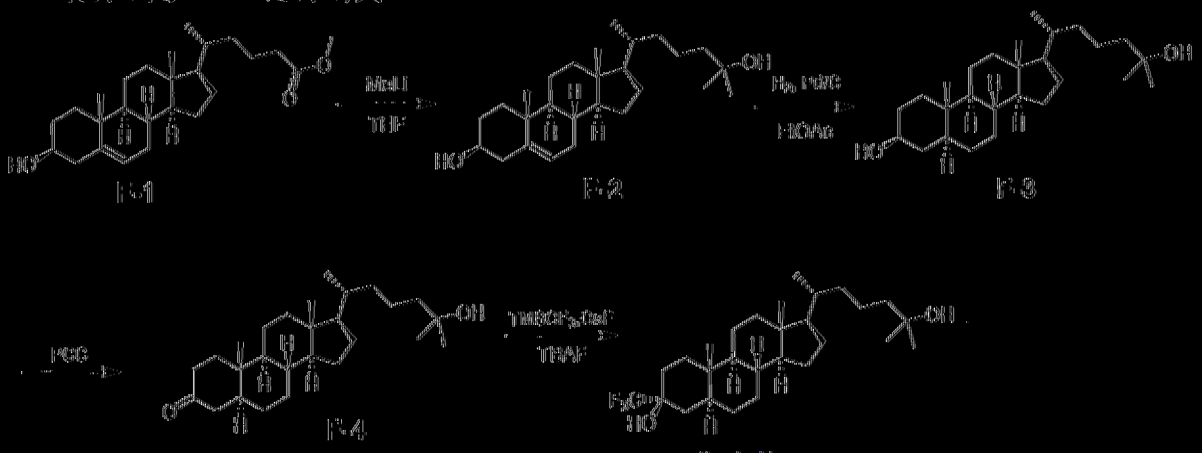
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.10-0.99 (m, 5H), 0.92-0.84 (m, 7H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

*步驟2.*在25℃下向E-2 (146 mg，0.31 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液添加$Ti(i\text{-}PrO)_4$ (87.5 mg，0.31 mmol)且隨後逐滴添加EtMgBr (0.36 mL，3 M於Et_2O中，1.07 mmol)。此後，在25℃下於N_2下攪拌反應混合物15 min。用NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過

濾且真空濃縮得到粗產物，其藉由矽膠管柱(EtOAc/ PE = 5/1)純化，得到呈固體之化合物4115 (45 mg，31%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-2.03 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.31-0.98 (m, 12H), 0.92 (d, *J* = 6.5Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H), 0.45-0.43 (m, 2H)。$C_{28}H_{46}F_3O_2$[M+H]$^+$之MS ESI計算值471，實驗值471。

實例116.化合物5116之合成。



*步驟1.*在0℃下於N_2下向F-1 (其合成參見WO 2017007836) (7 g，17.3 mmol)於THF (70 mL)中之溶液添加MeLi (54.0 mL，86.4 mmol，1.6 M於二乙醚中)。使反應物升溫至25℃且在25℃下攪拌1 h。反應物用冰水(200 mL)淬滅，過濾且用EtOAc (2×200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之F-2 (8 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.4-5.3 (m, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.54-1.26 (m, 15H) 1.24-1.15 (m, 6H), 1.15-1.1 (m, 6H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.93-0.91 (m, 4H) , 0.7-0.6 (m, 3H)。

步驟2. 向**F-2** (2 g，4.96 mmol)於MeOH/THF (40 mL/10 mL)中之溶液添加Pd/C (無水，10%，0.8 g)。在用H_2除氣且回填三次後，在50℃下於H_2氛圍(50 psi)中攪拌反應混合物48 h。過濾混合物且真空濃縮，得到呈固體之**F-3** (2 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65-3.50 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 5H), 1.55-1.50 (m, 8H), 1.49-1.3 (m, 6H) 1.29-1.15 (m, 6H), 1.15-0.95 (m, 9H), 0.94-0.8 (m, 3H), 0.79-0.75 (m, 3H) , 0.7-0.5 (m, 4H)。

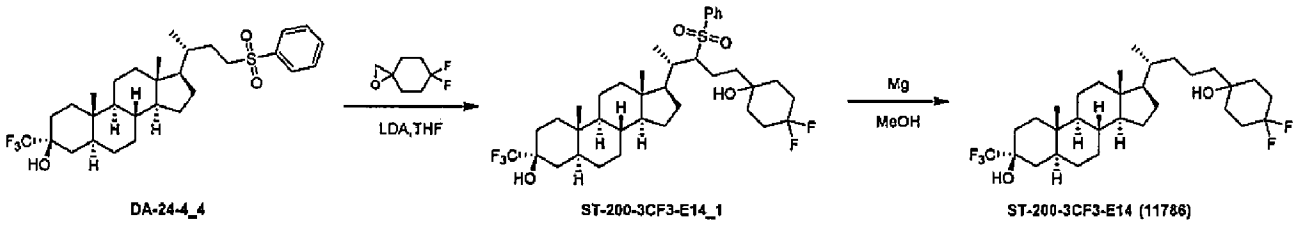
步驟3. 在25℃下向**F-3** (2.06 g，5.10 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液添加PCC (2.21 g，10.2 mmol)。在25℃下攪拌反應物2 h。真空濃縮混合物得到粗產物**F-4** (1.6 g)，其藉由矽膠管柱層析(0%至20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**F-4** (1.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45-2.25 (m, 3H), 2.20-1.9 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.6 (m, 1H), 1.57-1.25(m, 14H), 1.24-1.1 (m, 14H) 1.09-0.95 (m, 3H), 0.94-0.79 (m, 3H), 0.77-0.6 (m, 4H)。

步驟4. 向**F-4** (100 mg，248 μmol)於THF (5 mL)中之溶液添加$TMSCF_3$ (176 mg，1.24 mmol)及TBAF (0.5 mL，1 M於THF中，0.5 mmol)。在10℃下攪拌混合物1 h。向混合物添加TBAF (2.48 mL，1 M於THF中，2.48 mmol)。在30℃下再攪拌混合物2 h。真空濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用水(2×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，真空濃縮，得到呈固體之粗**化合物5116** (80 mg)。在50℃下用乙腈(10 mL)濕磨50 mg粗**化合物5116**。接著藉由過濾收集沈澱且真空濃縮得到**化合物5116** (20 mg)。

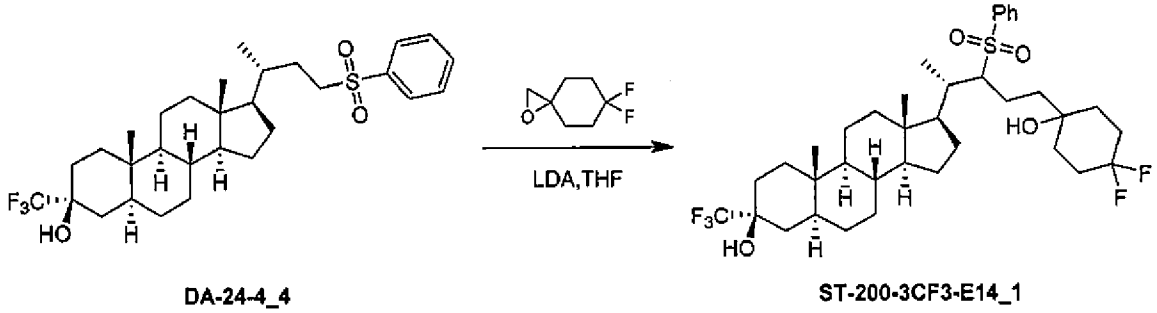
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.13-1.97 (m, 2H), 1.96-1.8 (m, 1H), 1.79-1.7 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 15H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.14-0.92 (m, 7H), 0.9-0.8 (m, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 4H)。在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.305 min，30-90 AB，$C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值455，實驗值455。

實例117：11786之合成



DA-24-4_4之合成可見於實例112中。環氧化物之合成可見於實例87中。

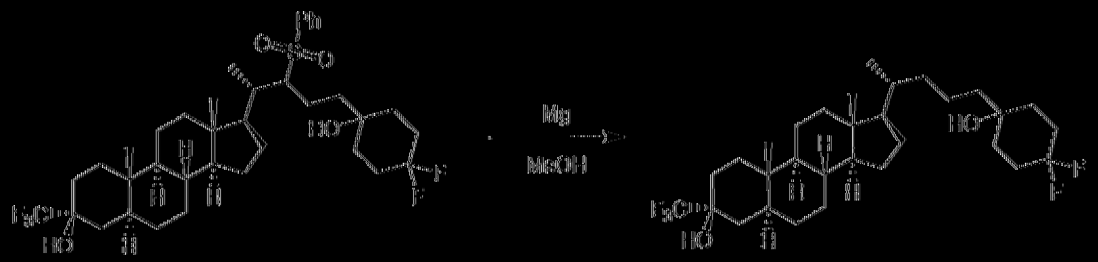
ST-200-3CF3-E14_1之合成



向THF (0.5 mL)添加BuLi (0.368 mL，2.5 M於己烷中，0.922 mmol)。在-70℃下添加**DA-24-4-4** (200 mg，0.369 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1 h且添加iPr_2NH (104 mg，1.03 mmol)。10分鐘後，在-70℃下添加6,6-二氟-1-氧雜螺[2.5]辛烷(163 mg，0.553 mmol，50%純度)之溶液。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。向混合物添加NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥、過濾且

濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-E14_1 (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-3CF3-E14之合成



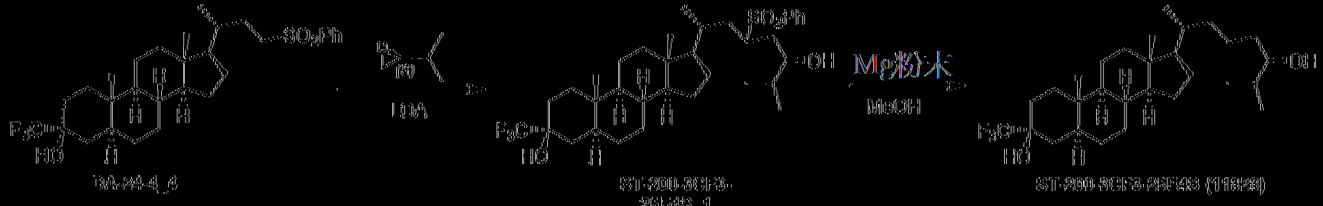
ST-200-3CF3-E14_1　　ST-200-3CF3-E14 (11765)

在55℃下向ST-200-3CF3-E14_1 (250 mg，0.362 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加Mg粉末(349 mg，14.4 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。混合物用HCl (50 mL，1 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥、過濾、濃縮且粗品藉由閃蒸塔(0%至10%之EtOAc/PE)純化，得到呈固體之ST-200-3CF3-E14 (22 mg，11%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.56-1.32 (m, 10H), 1.31-1.13 (m, 7H), 1.11-0.97 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

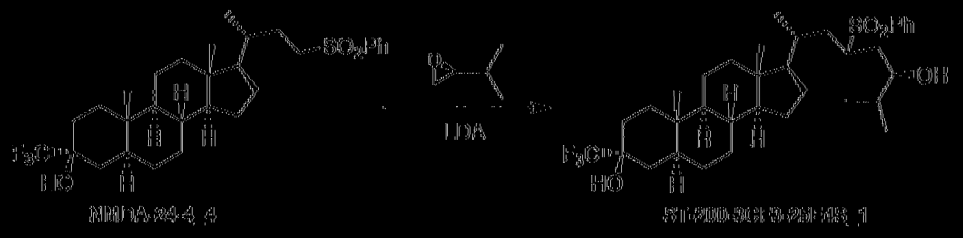
在2.0 min屏析中，LCMS R1 : : 1.329 min，30-90 AB，純度98.9%，MS未藉由不同方法展示分子態離子。

實例118：11828之合成



DA-24-4_4之合成可見於實例112中。

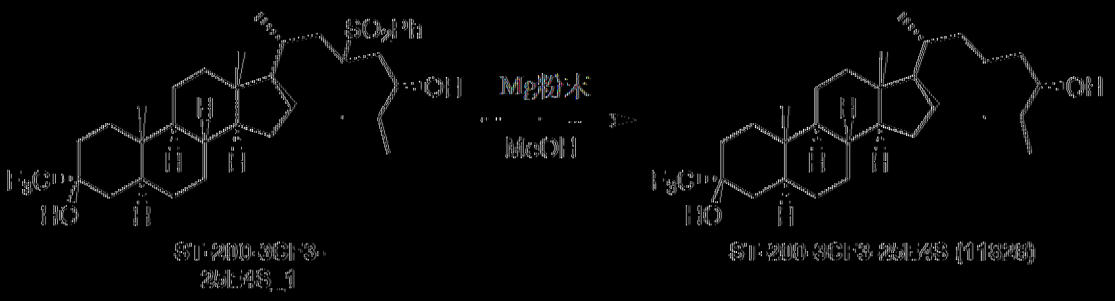
ST-200-3CF3-25E4S_1之合成



MDA-24-4_4　　ST-200-3CF3-25E4S_1

向在-70℃於N_2下之n-BuLi (0.46 mL，2.5 M於己烷中，1.15 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加DA-24-4_4 (250 mg，0.46 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在-70℃下攪拌混合物30分鐘。在-70℃下逐滴添加二異丙胺(116 mg，1.15 mmol)之溶液，接著在-70℃下逐滴添加(S)-2-異丙基環氧乙烷(59.6 mg，0.69 mmol)之溶液。再攪拌混合物30 min，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物24小時。藉由NH_4Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈固體之ST-200-3CF3-25E4S_1 (500 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-3CF3-25E4S之合成



ST-200-3CF3-25E4S_1　　ST-200-3CF3-25E4S (M18548)

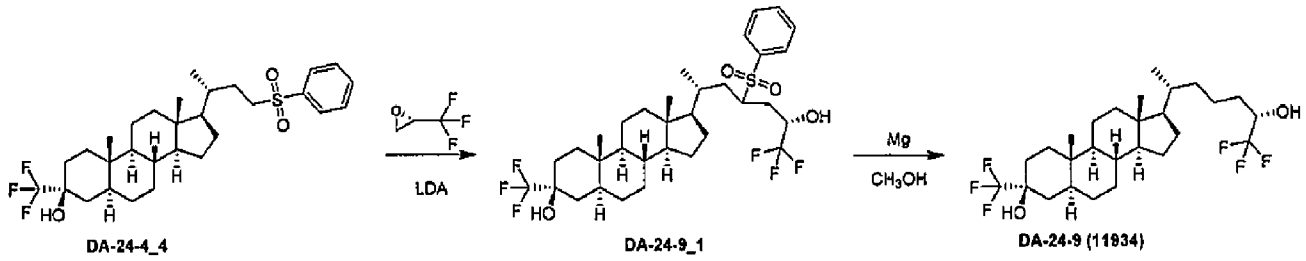
在60℃下、於N_2下及在攪拌下向ST-200-3CF3-25E4S_1 (500 mg，0.8 mmol)於50 mL無水MeOH中之溶液添加Mg粉末(763 mg，31.8

mmol)及$NiCl_2$ (1 mg，0.008 mmol)。藉由2 M HCl (50 mL)淬滅反應混合物直至固體溶解。用EtOAc (3×50 mL)萃取混合物。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化得到固體，其在25℃下自正己烷(5 mL)濕磨，得到呈固體之**ST-200-3CF3-25E4S** (102 mg，68%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.44-3.29 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.87-1.60 (m, 6H), 1.52-1.32 (m, 10H), 1.31-0.97 (m, 12H), 0.95-0.88 (m, 10H), 0.86-0.81 (m, 3H), 0.73-0.61 (m, 4H)。

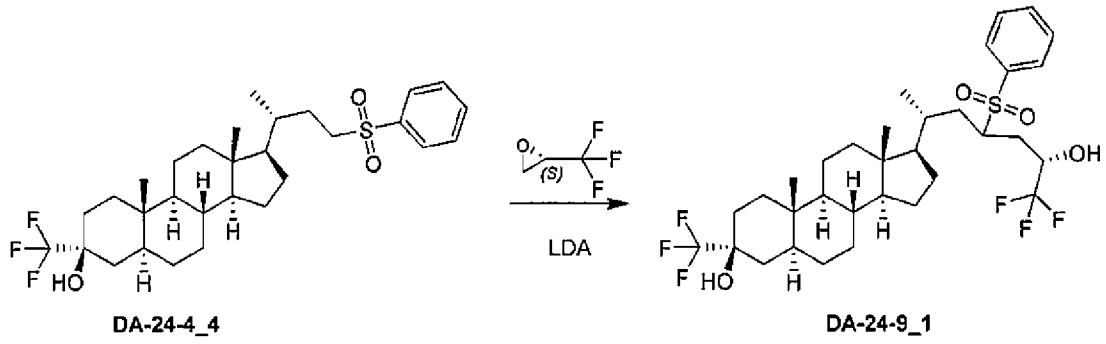
在2 min層析中，**LCMS** Rt = 1.503 min，30-90AB_2MIN_E，純度100%，$C_{29}H_{48}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值469，實驗值469。

實例119：11934之合成



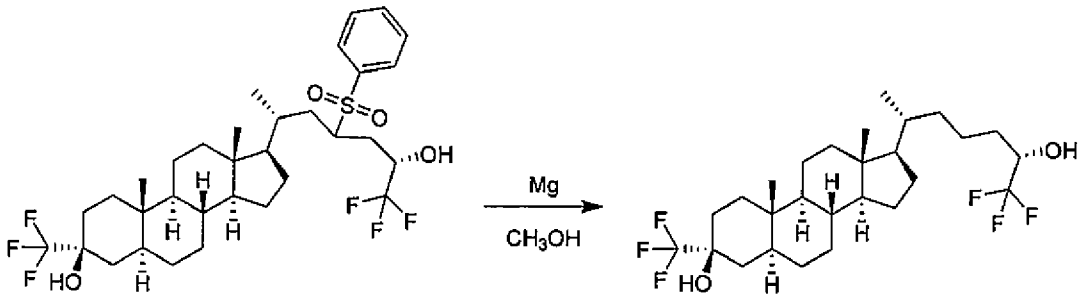
DA-24-4_4之合成可見於實例112中。

DA-24-9_1之合成



向在-65℃於N_2下之n-BuLi (552 μL，2.5 M於己烷中，1.38 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中逐滴添加**DA-24-4_4** (250 mg，0.462 mmol)於THF (4 mL)中之懸浮液。在-65℃下攪拌混合物30分鐘。在-65℃下添加二異丙胺(139 mg，1.38 mmol)。在-65℃下逐滴添加(S)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(154 mg，1.38mmol)。將混合物再攪拌30分鐘，且接著使其逐漸升溫至25℃。在25℃下攪拌反應混合物16小時且用NH_4Cl飽和水溶液(50 mL)淬滅，用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之**DA-24-9_1** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

DA-24-9之合成



在50℃下、於N_2下及在攪拌下向**DA-24-9_1** (250 mg，0.382 mmol)及$NiCl_2$ (4.92 mg，0.038 mmol)於無水甲醇(50 mL)中之溶液中分4份添加Mg粉末(364 mg，15.2 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。混合物用HCl (50 mL，1 N)淬滅直至反應物變得澄清，且用EtOAc (3×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之不純**DA-24-9** (65 mg)，其在68℃下自正己烷(10 mL)濕磨2 h，得到呈固體之**DA-24-9** (23 mg，12%)。

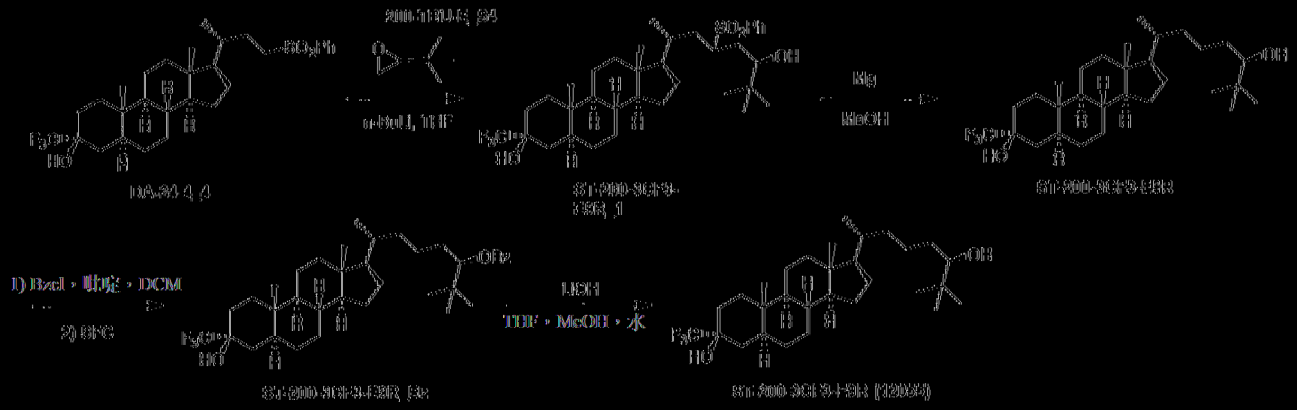
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95-3.85 (m, 1H), 2.08-1.90 (m,

4H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.50-1.13 (m, 14H), 1.13-0.98 (m, 5H), 0.98-0.85 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

在8.0 min內析中，HPLC Rt：3.15 min，50-100 AB_1.2 ml_E，純度100%。

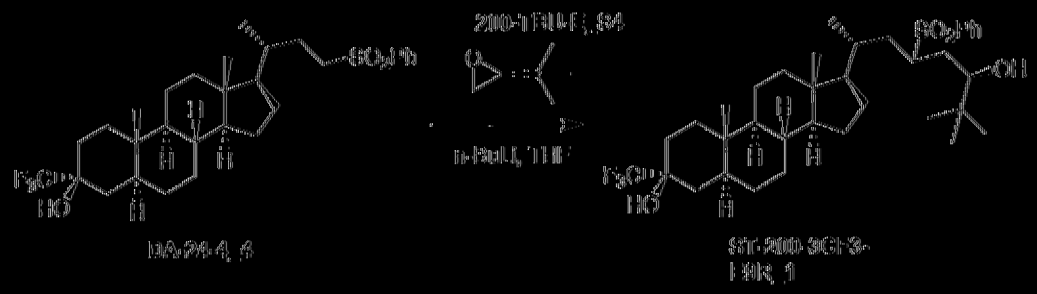
$C_{27}H_{41}F_6[M+H-H_2O]^+$之HRMS MS ESI計算值495.3056，實驗值495.3050。

實例120：12055之合成



DA-24-4-4之合成可見於實例112中。200-TBU-E_S4之合成可見於實例21中。

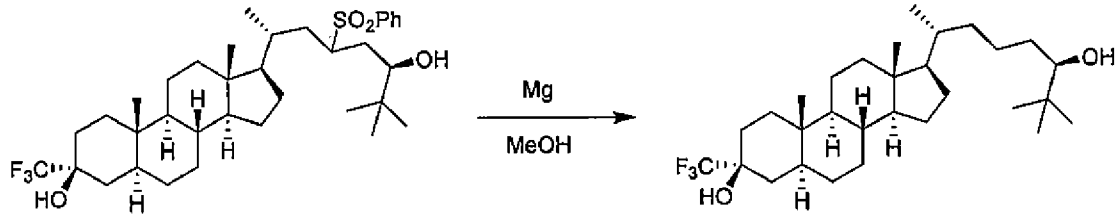
ST-200-3CF3-E9R_1之合成



向THF (0.5 mL)添加BuLi (0.46 mL，2.5 M於己烷中，1.15 mmol)。在-70℃下添加DA-24-4-4 (250 mg，0.462 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，添加二異內胺(130 mg，1.29 mmol)。

10分鐘後，在-70℃下添加(S)-2-(第三丁基)環氧乙烷(69.4 mg，0.693 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。向混合物添加NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之**ST-200-3CF3-E9R_1** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-3CF3-E9R之合成



ST-200-3CF3-E9R_1　　ST-200-3CF3-E9R

在55℃下向**ST-200-3CF3-E9R_1** (250 mg，0.390 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液添加Mg粉末(374 mg，15.6 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。混合物用HCl (50 mL，1 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-3CF3-E9R** (150 mg, 77%)。此物質經轉化成苯甲酸酯以促進如下一步驟中所展示之化合物之純化。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22-3.15 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.58-0.97 (m, 23H), 0.97-0.80 (m, 15H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

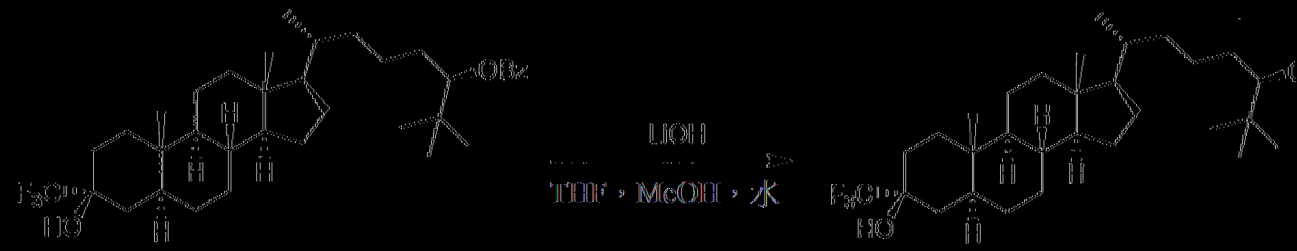
ST-200-3CF3-E9R_Bz之合成



ST-200-3CF3-E9R　　ST-200-3CF3-E9R_Bz

向ST-200-3CF3_E9R (180 mg，0.359 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加吡啶(567 mg，7.18 mmol)及BzCl (251 mg，1.79 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。混合物用$NaHCO_3$ (5 mL，10%水溶液)、HCl (5 mL，2 M)洗滌，藉由prep-TLC (PE：EtOAc = 50:1)純化，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9R_Bz (150 mg)。粗產物ST-200-3CF3-E9R_Bz (150 mg)藉由SFC(儀器：SFC-14；管柱：AD (250 mm*30 mm，10 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：30%；結束B：30%；流速(ml/min)：60 ML/MIN；注射：180)純化，得到呈油狀物之純ST-200-3CF3-E9R_Bz (100 mg)。

ST-200-3CF3-E9R之合成



ST-200-3CF3-E9R_Bz　　ST-200-3CF3-E9R (120456)

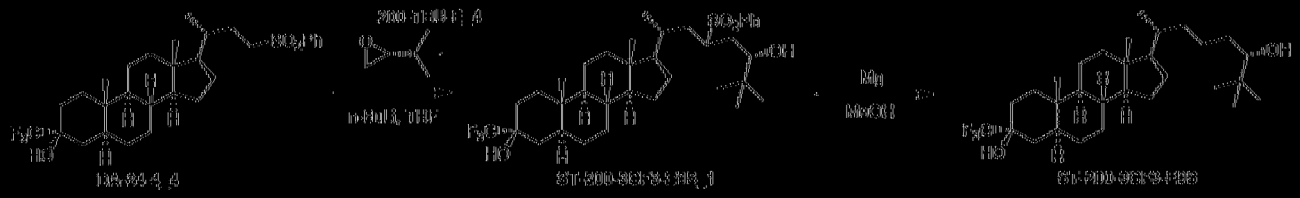
向ST-200-3CF3-E9R_Bz (100 mg，0.165 mmol)於THF (1 mL)中之溶液添加MeOH (0.5 mL)、水(0.5 mL)及$LiOH.H_2O$ (69.2 mg，1.65 mmol)。在50℃下攪拌混合物72 h。向混合物添加水(2 mL)。用EtOAc (5 mL)萃取混合物。分離有機層，真空濃縮，藉由矽膠管柱

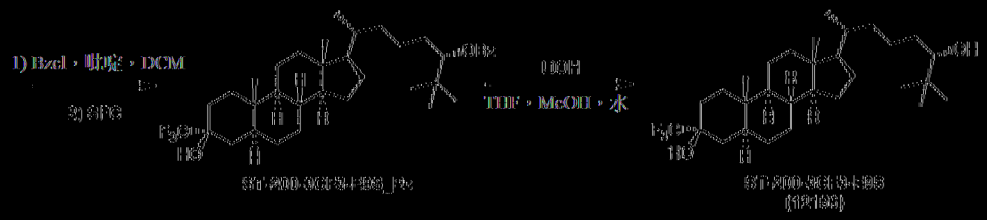
(PE/DCM/EtOAc：：40/1/1至20/1/1)純化，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9R (60 mg，73%)。不純物自MeCN (0.5 mL)再結晶，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9R (22 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (dd, *J*：：5.2, 10.0 Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 12H), 1.28-0.95 (m, 10H), 0.91 (d, *J*：：6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

在8.0 min析析中，HPLC Rt：：6.63 min，50-100_AB_E，純度97.3%。

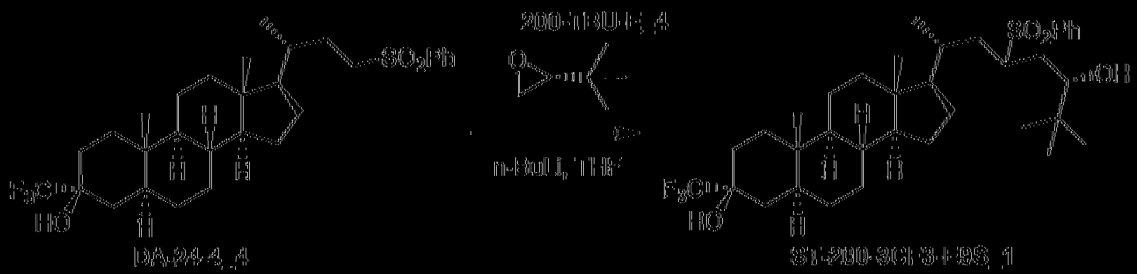
實例121：12156之合成





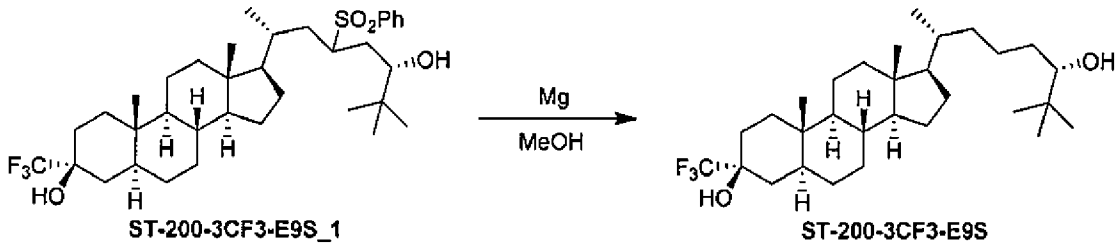
DA-24-4_4之合成可見於實例112中。200-TBU-E_4之合成可見於實例21中。

ST-200-3CF3-E9S_1之合成



向THF (0.5 mL)添加BuLi (0.46 mL，2.5 M於己烷中，1.15 mmol)。在-70℃下添加**DA-24-4-4** (250 mg，0.462 mmol)於THF (3 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，添加二異丙胺(130 mg，1.29 mmol)。10分鐘後，在-70℃下添加(R)-2-(第三丁基)環氧乙烷(69.4 mg，0.693 mmol)。在-70℃下再攪拌混合物1 h。使混合物升溫至25℃且攪拌16小時。向混合物添加NH_4Cl (50 mL，飽和水溶液)。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到呈固體之**ST-200-3CF3-E9S_1** (250 mg，粗產物)，其直接用於下一步驟。

ST-200-3CF3-E9S之合成

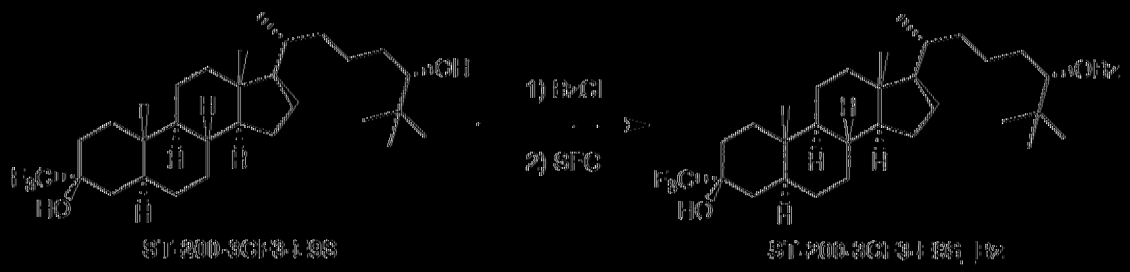


ST-200-3CF3-E9S_1　　ST-200-3CF3-E9S

在50℃下、於N_2下及在攪拌下向**ST-200-3CF3-E9S_1** (250 mg，0.390 mmol)及$NiCl_2$ (5.03 mg，0.039 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液中分4份添加Mg粉末(374 mg，15.6 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物1小時。混合物用HCl (50 mL，1 M)淬滅直至反應物變得澄清，且用DCM (2×30 mL)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由閃蒸塔(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**ST-200-3CF3-E9S** (120 mg，61%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-0.94 (m, 18H), 0.94-0.88 (m, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.65 (m, 4H)。

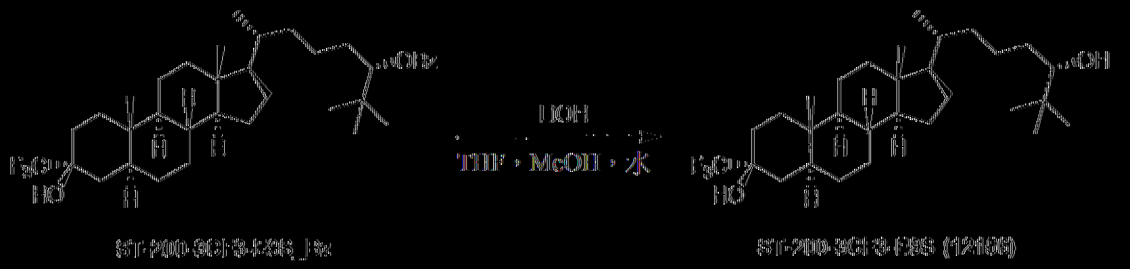
ST-200-3CF3-E9S_Bz之合成



ST-200-3CF3-E9S ST-200-3CF3-E9S_Bz

向ST-200-3CF3_E9S (120 mg，0.239 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加吡啶(377 mg，4.77 mmol)及BzCl (167 mg，1.19 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。混合物用$NaHCO_3$ (5 mL，10%水溶液)、HCl (5 mL，2 M)洗滌，藉由prep-TLC (PE：EtOAc = 50:1)純化，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9R_Bz (140 mg)。粗產物ST-200-3CF3-E9S_Bz (140 mg)藉由SFC(儀器：SFC-14；管柱：AD (250 mm*30 mm，10 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：30%；結束B：30%；流速(ml/min)：60 ML/MIN；注射：60)純化，得到呈油狀物之純ST-200-3CF3-E9S_Bz (100 mg)。

ST-200-3CF3-E9S之合成



ST-200-3CF3-E9S_Bz ST-200-3CF3-E9S (129666)

向ST-200-3CF3-E9S_Bz (100 mg，0.165 mmol)於THF (1 mL)中之溶液添加MeOH (0.5 mL)、水(0.5 mL)及$LiOH.H_2O$ (69.2 mg，1.65 mmol)。在50℃下攪拌混合物72 h。向混合物添加水(2 mL)。用EtOAc (5

mL)萃取混合物。分離有機層，真空濃縮，藉由矽膠管柱(PE/DCM/EtOAc：40/1/1至20/1/1)純化，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9S (60 mg，73%)。不純物自MeCN (1 mL)再結晶，得到呈固體之ST-200-3CF3-E9S (35 mg)。由於存在CF_3基，MS未展示分子態離子。

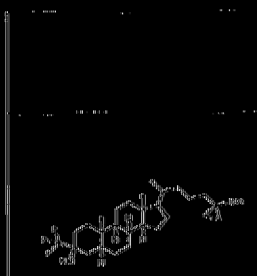
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.55-1.28 (m, 10H), 1.28-0.93 (m, 11H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

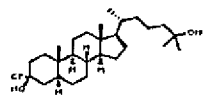
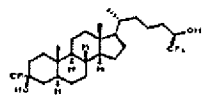
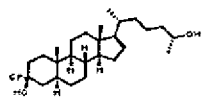
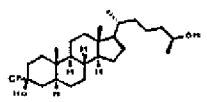
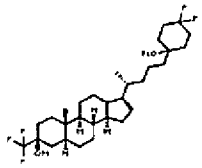
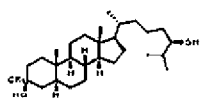
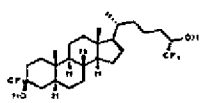
在8.0 min屏析中，HPLC Rt = 6.61 min，50-100 AB E，純度100%。

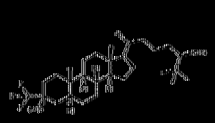
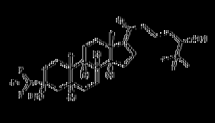
實例123：生物資料

如實例2中所描述進行實驗，且於表2-60中展示結果。

表2-60

化合物	平均IC50 2A (nM)	平均Emax 2A (%)	平均IC50 2B (nM)	平均Emax 2B (%)
	411.5	91.9	186.5	113.6	195.2

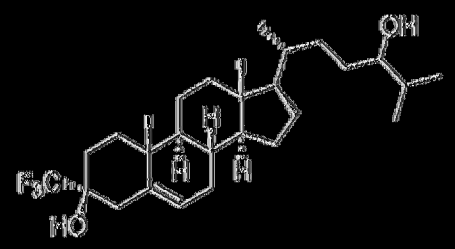
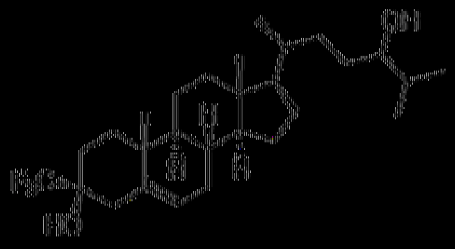
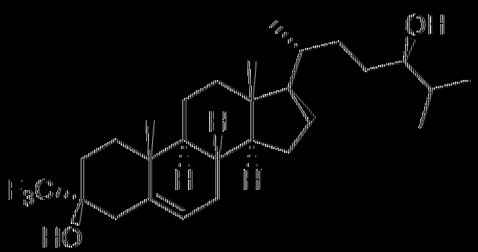
	5116	101.7	185.1	130.4	213.8
	3114	382.1	318.0	243.5	293.6
	112	480.1	92.6	478.0	150.8
	2113	380.4	402.7	412.8	285.0
	11786	583.9	152.0	1008.7	151.0
	11828	146.6	142.3	76.9	114.5
	11934	729.2	113.4	469.7	70.0

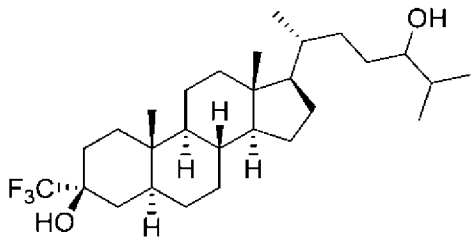
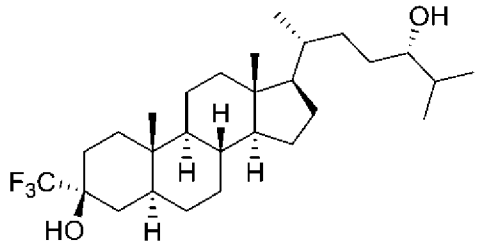
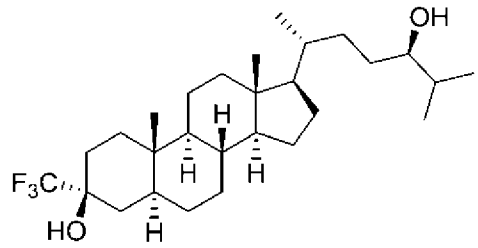
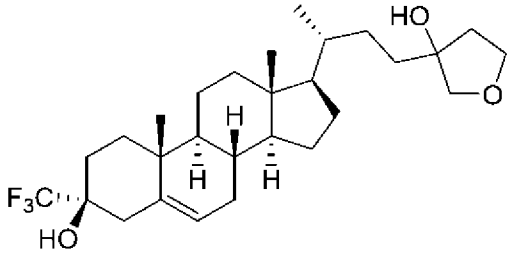
	1205.5	506.2	113.8	1134.5	184.7
	1215.6	153.9	43.2	2456.4	111.2

實例124：生物資料

如實例1中所描述進行實驗，且於表1-59中報告結果。

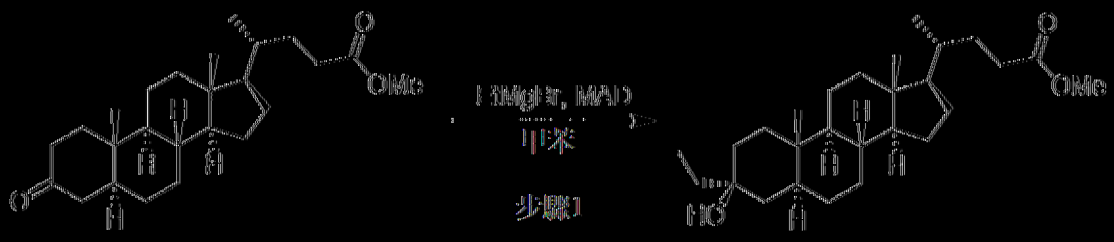
表1-59。

結構	GluN2A PCA IWB Ephys 3 μM下之增強%
 化合物1	B
 化合物1-A	B
 化合物1-B	B

結構	GluN2A PCA IWB Ephys 3 μM下之增強%
 化合物2	B
 化合物2-A	B
 化合物2-B	B
 化合物10	B

對於**表1-59**，「A」指示10%至100%，且「B」指示>100%之增強；且「ND」指示不可測定或未測定。

實例125：合成



ST-200-G-047_3　　ST-200-G-062_1

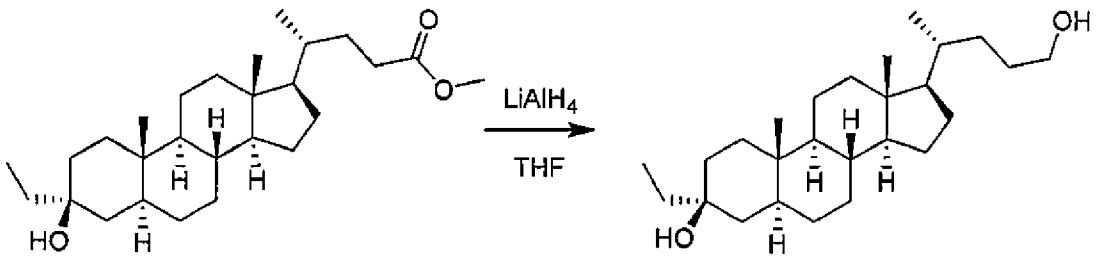
在10℃下向2,6-二-第三-丁基-4-甲苯酚(17 g，77.1 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液添加三甲基鋁(19.2 mL，2 M於甲苯中)。在20℃攪拌混合物1 h。此MAD溶液不直接用於下一步驟而無需分析。

在-70℃下於N_2下向MAD (77.1 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中逐滴添加(R)-4-((6S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-3-側氧基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)戊酸甲酯(5 g，12.8 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌混合物1小時。在-70℃下逐滴添加EtMgBr (12.7 mL，3 M)之溶液。在-70℃下再攪拌混合物3小時。當TLC顯示大部分起始物質經消耗且產生新斑點時，反應混合物用檸檬酸(150 mL，飽和水溶液)淬滅。使反應物升溫至25℃。分離有機物且真空濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(EA:PE = 200:1至10:1)純化，得到呈固體之(R)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊[a]菲-17-基)戊酸甲酯(3.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.94 (td, *J* = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.56-0.84 (m, 28H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (s, 4H)。

實例126：

DA-23-3_3之合成

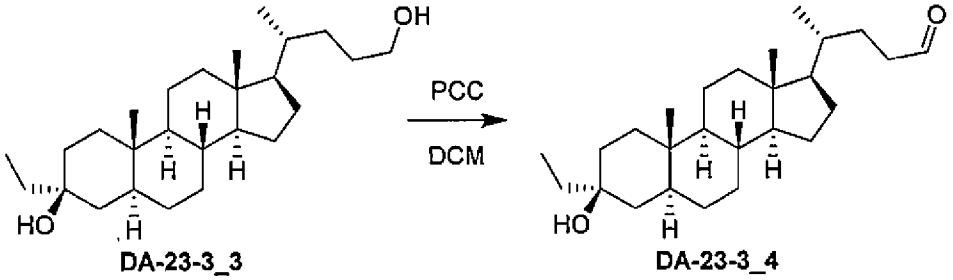


ST-200-3ET-B12_1　　DA-23-3_3

在0℃下於N_2下將$LiAlH_4$ (198 mg，2.54 mmol)分三份添加至**ST-200-3ET-B12_1** (1.1 g，2.62 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中。在於20℃下攪拌1小時後，在0℃下用水(10 mL)淬滅混合物，隨後添加HCl (10 mL，1 mol/L)。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。合併之有機相用飽和鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由閃蒸塔(0%至50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體之**DA-23-3_3** (1 g, 98%)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H)。

DA-23-3_4之合成



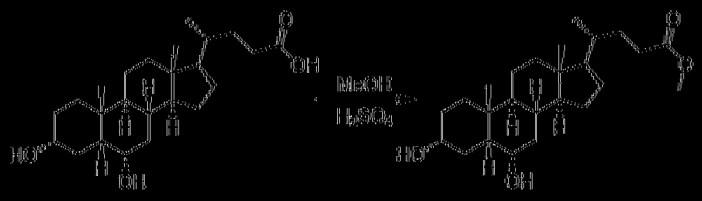
DA-23-3_3　　DA-23-3_4

向**DA-23-3_3** (1 g，2.55 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液添加矽膠(1 g)及PCC (1.09 g，5.10 mmol)。在於20℃下攪拌1小時後，過濾反應混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 50/1至10/1))純化，得到呈固體狀之**DA-23-3_4** (600 mg，60%)。

^{1}H NMR $CDCl_3$ 400MHz δ 9.98-9.97 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.05-1.50 (m, 3H), 1.50-1.19 (m, 15H), 1.19-0.99 (m, 7H), 0.99-0.82 (m,

12H), 0.70-0.55 (m, 4H)。

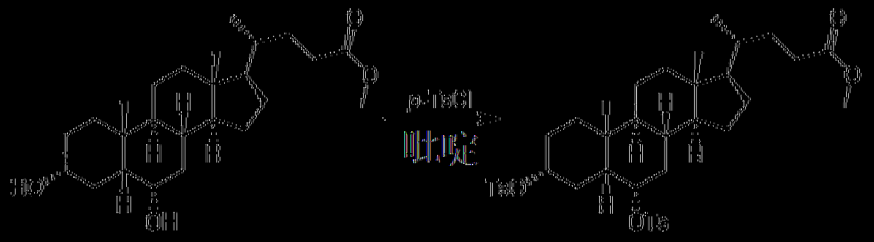
實例12'：



1 2

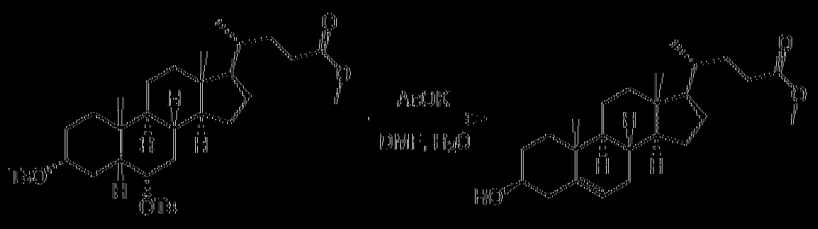
向化合物1 (100 g，255 mmol，1.0當量)於無水MeOH (500 mL)中之溶液添加濃縮H_2SO_4 (14 mL)。將混合物加熱回流隔夜且接著冷卻至室溫。混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液(0.5 L)淬滅且接著蒸發以移除MeOH。殘餘物混合物用EtOAc (300 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到呈粉末之產物(100 g粗產物，96%)。

^{1}H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ 4.09-4.02 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.91-1.55 (m, 10H), 1.52-1.02 (m, 14H), 0.95-0.88 (m, 6 H), 0.62 (s, 3 H)。



2 3

向化合物2 (250 g，615 mmol，1.0當量)於無水吡啶(0.8 L)中之溶液添加TsCl (352 g，1844 mmol，3.0當量)於無水吡啶(200 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時。將冰屑逐漸添加至混合物，且過濾沈澱之固體，用10% HCl水溶液(400 mL×3)及水(400 mL×2)洗滌，且接著蒸發至幹，得到呈粉末之粗產物(500 g，粗產物)，其直接用於下一步驟。



3 4

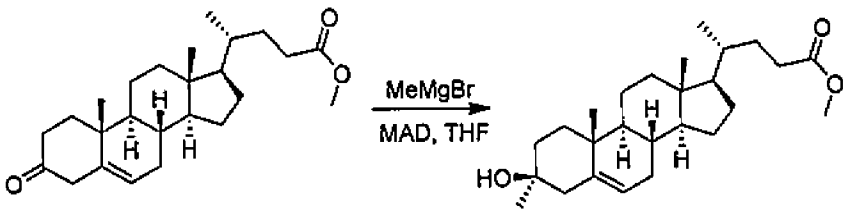
化合物3 (250 g粗產物)、CH_3COOK (24 g，245 mmol，0.77當量)、水(150 mL)及DMF (900 mL)之混合物加熱回流24 h。使溶液冷卻至室溫，同時逐漸添加冰屑。濾出沈澱之固體且用水(100 mL×2)洗滌。粗產物固體在矽膠管柱(PE/EtOAc = 8/1)上純化，得到呈固體之化合物4 (40 g，兩個步驟之產率34.3%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.38 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.16-2.41 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 4H), 1.30-1.59 (m, 9H), 0.90-1.19 (m, 12H), 0.68 (s, 3H)



4 5

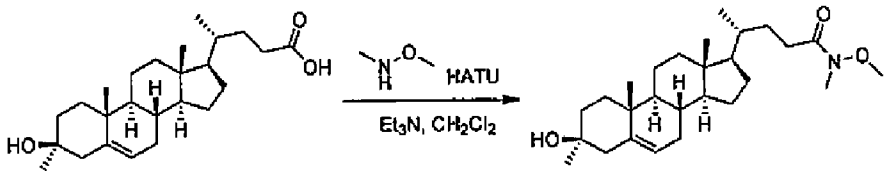
在0℃下向化合物4 (33 g，85 mmol，1.0當量)於無水CH_2Cl_2 (700 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁試劑(72 g，170 mmol，2.0當量)。接著在室溫下攪拌反應混合物1 h。TLC (PE:EA = 3:1)顯示起始物質完全消耗。反應混合物用$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ = 1:3 (250 mL)之飽和水溶液淬滅。有機相用鹽水(200 mL×2)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，且蒸發溶劑得到所需產物(35 g，粗產物)，其用於下一步驟中而無需進一步純化。



5 6

在-78℃下於氮氣下向MAD (0.42 mol，3.0當量)於甲苯中之溶液(其剛藉由將Me_3Al (210 mL，0.42 mmol，2 M於己烷中)之溶液添加至2,6-二第三丁基-4-甲苯酚(185 g，0.84 mol)於甲苯(200 mL)中之攪拌溶液中且隨後在室溫下攪拌1 h而製備)中逐滴添加化合物**5** (54 g，0.14 mol，1.0當量)於甲苯(200 ml)中之溶液。接著攪拌反應混合物30 min，在-78℃下逐滴添加MeMgBr (140 mL，0.42 mol，3.0當量，3 M於乙醚中)之溶液。使反應混合物升溫至-40℃且在此溫度下攪拌3 h。TLC (PE:EA = 3:1)顯示起始物質完全消耗。將混合物倒入至NH_4Cl飽和水溶液(100 mL)中且用EtOAc (300 mL×2)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，且蒸發溶劑得到粗產物。粗產物以矽膠層析純化且用PE:EA = 10:1溶離，得到呈粉末之純目標物(30 g，53%)。

^{1}H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 8H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 11H), 0.93-0.91 (m, 4H), 0.67 (s, 3H)。



7 8

在室溫下將化合物**7** (32.0 g，82.35 mmol)、N,O-二甲基羥胺(16.07

g，164.70 mmol)、HATU (37.57 g，98.82 mmol)及Et_3N (46.0 mL，329.40 mmol)於500 mL無水CH_2Cl_2中之混合物攪拌18 h。TLC顯示反應完成。接著將CH_2Cl_2添加至混合物，且所得溶液用水、1 N HCl水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，藉由矽膠(PE：EtOAc = 10:1至3:1)純化，得到呈固體之目標化合物**8** (17.0 g，產量：47.8%)。

^{1}H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.04-1.68 (m, 7H), 1.60-1.43 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 6H), 1.03-0.91 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

其他實施例

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

此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列請求項之一或多個限制、要素、條款及描述性用語經引入另一條請求項中的所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一請求項之任何申請求項可經修改以包括在依附

於同一基本請求項之任何其他請求項中可見的一或多個限制。在要素如所列，例如呈馬庫什(Markush)組格式呈現之情況下，亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何要素。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含特定要素及/或特徵時，本發明或本發明態樣之某些實施例由此類要素及/或特徵組成或主要由此類要素及/或特徵組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且容許包括額外要素或步驟。當給出範圍時，包括端點。此外，除非另外指示或另外自上下文及一般技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

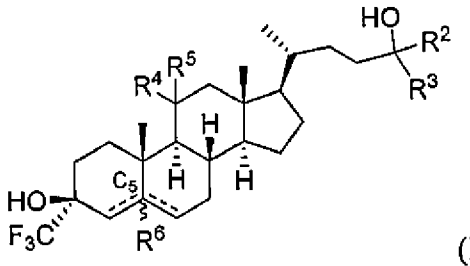
本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他出版物，以上所有者均以引用之方式併入本文中。若任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自申請專利範圍中之任一或多項排除。因為此類實施例被認為是一般技術者所已知，故其可經排除，即使未在本文中明確地闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何請求項排除，無論是否與先前技術之存在相關。

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I-59)之化合物：



(I-59)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、C_1-C_6烷基、碳環基或雜環基，或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；

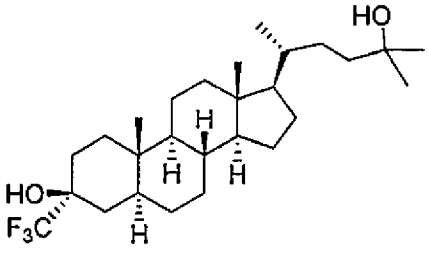
R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或烷基(例如C_1-C_6烷基)，或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

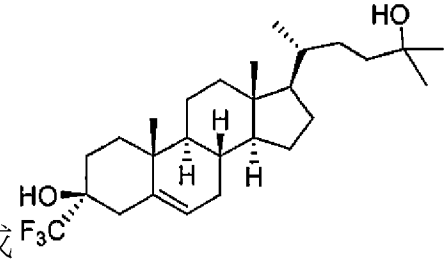
R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在；

其限制條件為不包括以下化合物：



或



。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中R^2為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中R^2為C_1-C_6鹵烷基。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為經取代C_1-C_6烷基或氫。

【請求項5】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項6】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基或氫。

【請求項7】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫、碳環基或雜環基。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_2-C_6烷基或氫。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為異丙基或第三丁基或氫。

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之至少一者為C_3-C_6烷基、碳環基或雜環基；或R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

【請求項11】

如請求項1之化合物，其中R^2為異丙基或第三丁基且R^3為甲基或氫。

【請求項12】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代異丙基或經取代第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。

【請求項13】

如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之異丙基或未經取代之第三丁基，且R^3為未經取代之甲基或氫。

【請求項14】

如請求項1之化合物，其中R^2為第三丁基且R^3為氫。

【請求項15】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代第三丁基且R^3為氫。

【請求項16】

如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之第三丁基且R^3為氫。

【請求項17】

如請求項1之化合物，其中R^2為三氟甲基且R^3為氫。

【請求項18】

如請求項1之化合物，其中R^2為三氟甲基且R^3為甲基。

【請求項19】

如請求項1之化合物，其中R^2為三氟甲基且R^3為經取代甲基。

【請求項20】

如請求項1之化合物，其中R^2為三氟甲基且R^3為未經取代之甲基。

【請求項21】

如請求項1之化合物，其中R^2為甲基且R^3為氫。

【請求項22】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代之甲基且R^3為氫。

【請求項23】

如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。

【請求項24】

如請求項1之化合物，其中R^4為-OH或鹵基。

【請求項25】

如請求項1之化合物，其中R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

【請求項26】

如請求項1之化合物，其中R^4為氫且R^5為鹵基。

【請求項27】

如請求項1之化合物，其中R^4及R^5為鹵基。

【請求項28】

如請求項1之化合物，其中R^4及R^5為氫。

【請求項29】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成5員環。

【請求項30】

如請求項1之化合物，其中R^2為C_2-C_6烷基且R^3為C_1-C_6烷基。

【請求項31】

如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之C_2-C_6烷基且R^3為未經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項32】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成6員環。

【請求項33】

如請求項1之化合物，其中R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。

【請求項34】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3為氫。

【請求項35】

如請求項1之化合物，其中R^2為異丙基且R^3為氫。

【請求項36】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代異丙基且R^3為氫。

【請求項37】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代異丙基且R^3為氫。

【請求項38】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環或雜環。

【請求項39】

如請求項33之化合物，其中該碳環或雜環經1或2個鹵基或烷基取代。

【請求項40】

如請求項1之化合物，其中R^2為環丁基且R^3為氫。

【請求項41】

如請求項1之化合物，其中R^2為四氫哌喃基且R^3為氫。

【請求項42】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代環丁基且R^3為氫。

【請求項43】

如請求項1之化合物，其中R^2為經取代四氫哌喃基且R^3為氫。

【請求項44】

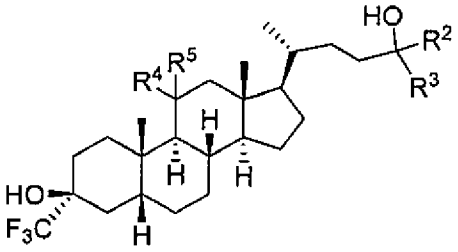
如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之環丁基且R^3為氫。

【請求項45】

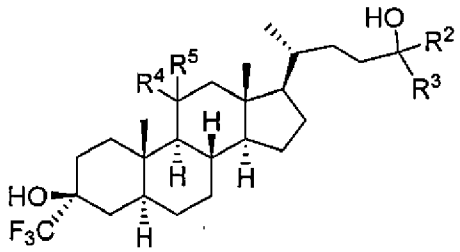
如請求項1之化合物，其中R^2為未經取代之四氫哌喃基且R^3為氫。

【請求項46】

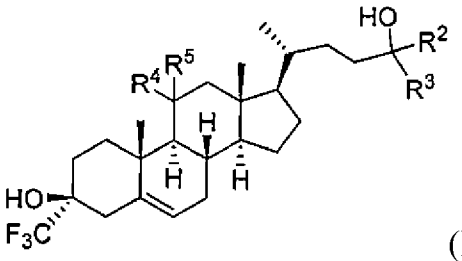
如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-A59)、(I-B59)或(I-C59)之化合物：



(I-A59)、



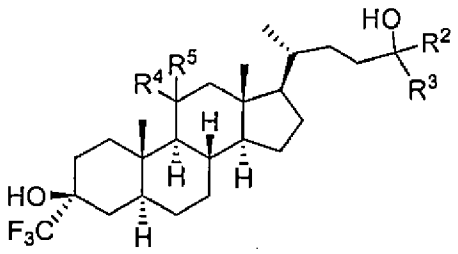
(I-B59)或



(I-C59)。

【請求項47】

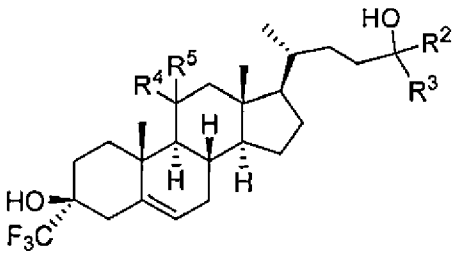
如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-B59)之化合物：



(I-B59)。

【請求項48】

如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-C59)之化合物：



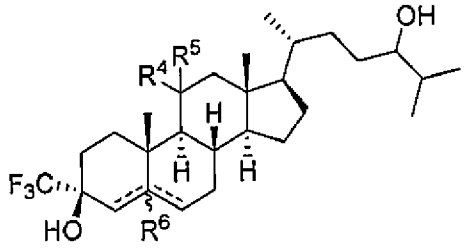
(I-C59)。

【請求項49】

如請求項1之化合物，其中R^2及R^3中之至少一者為氫、C_1-C_6烷基、碳環基或雜環基；或R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

【請求項50】

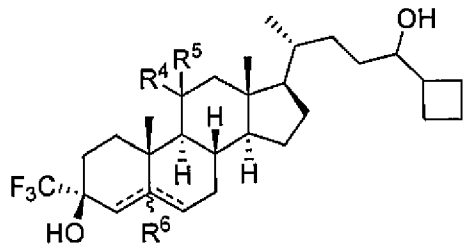
如請求項1之化合物，其中該式(I)之化合物選自式(I-D59)之化合物：



(I-D59)。

【請求項51】

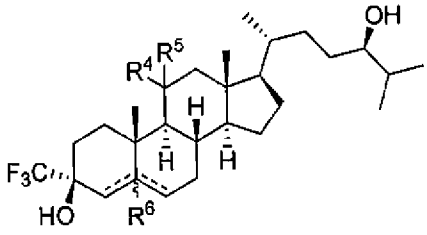
如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-E59)之化合物：



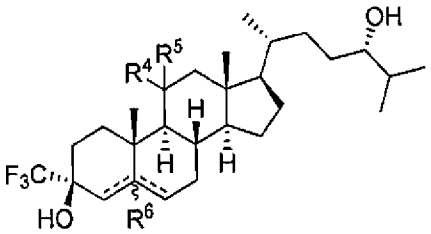
(I-E59)。

【請求項52】

如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-D-i59)或(I-D-ii59)之化合物：



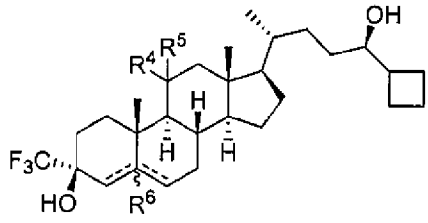
(I-D-i59) 或



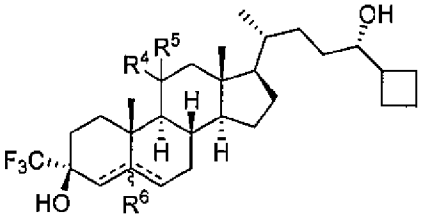
(I-D-ii59)。

【請求項53】

如請求項1之化合物，其中該式(I-59)之化合物選自式(I-E-i59)或(I-E-ii59)之化合物：



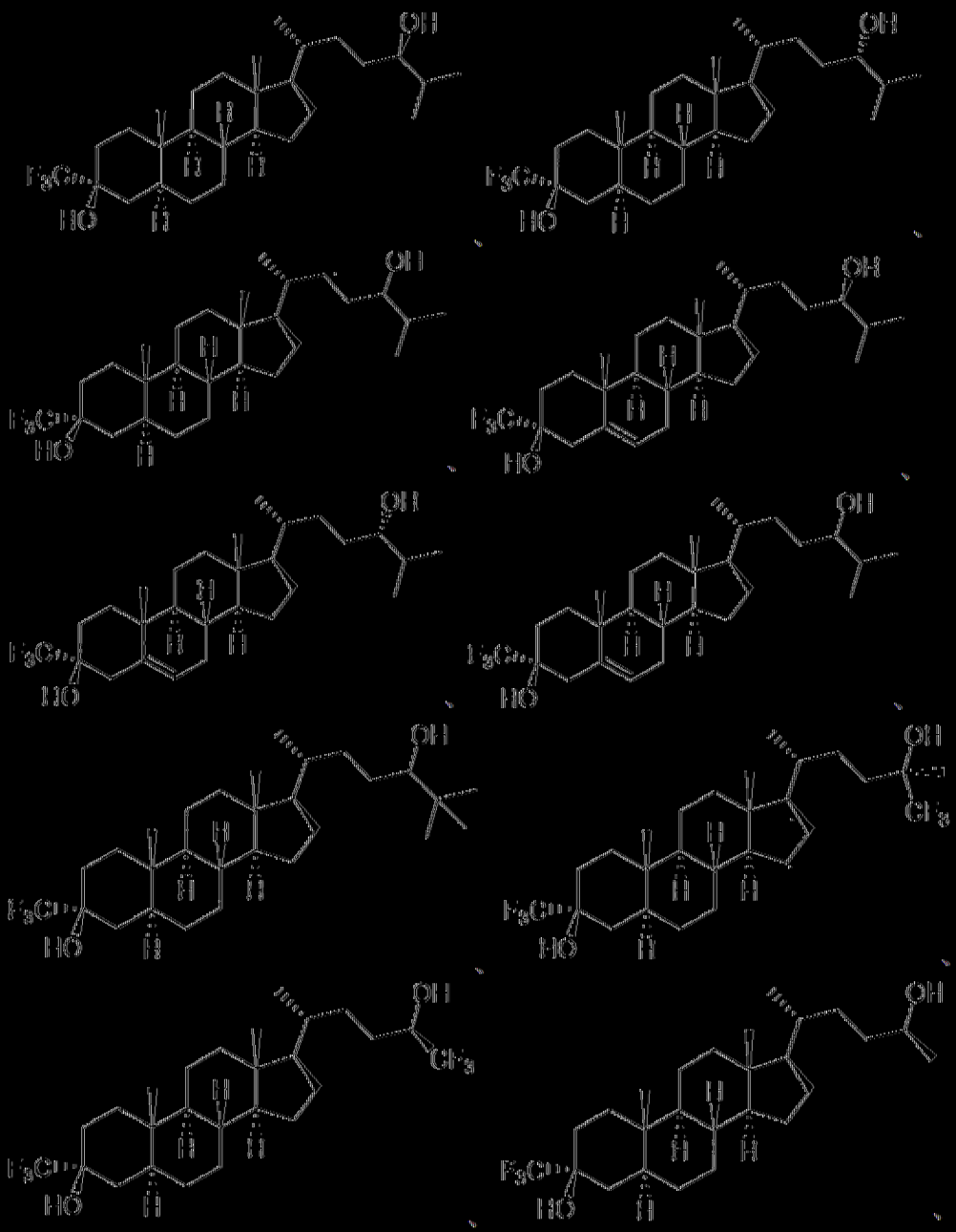
(I-E-i59) 或

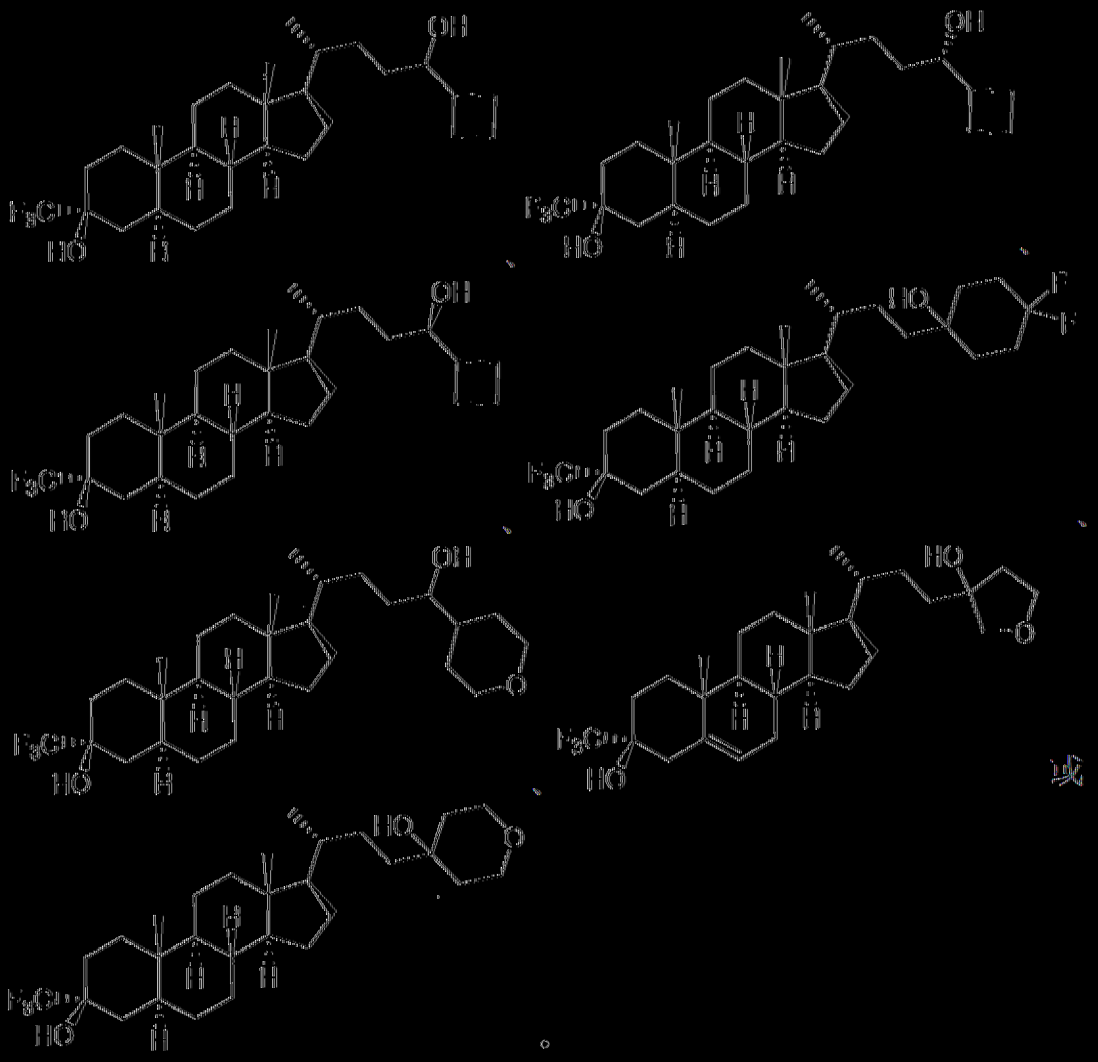


(I-E-ii59)。

【請求項54】

如請求項1之化合物，其中該化合物為：





或

。

〔請求項55〕

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

〔請求項56〕

一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

〔請求項57〕

如請求項56之方法，其中該病症為腸胃(GI)病症、便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI之結構

性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎。

【請求項58】

如請求項56之方法，其中該病症為發炎性腸病。

【請求項59】

如請求項56之方法，其中該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

【請求項60】

如請求項56之方法，其中該病症為代謝障礙。

【請求項61】

如請求項56之方法，其中該病症為自體免疫病症。

【請求項62】

如請求項56之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項63】

一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項64】

如請求項63之方法，其中該CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病

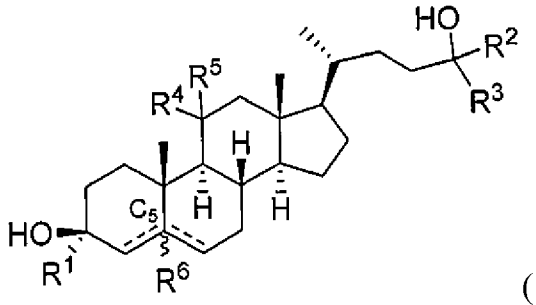
性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

【請求項65】

如請求項63之方法，其中該病症為固醇合成障礙。

【請求項66】

一種式(I-66)之化合物：



(I-66)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為C_1-C_6烷基；

R^2為芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜芳基；

R^3為氫、C_1-C_6烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或未經取代或經取代之C_1-C_3烷基，或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

【請求項67】

如請求項66之化合物，其中R^1為C_1-C_6烷基。

【請求項68】

如請求項66之化合物，其中R^1為C_1-C_6烷基。

【請求項69】

如請求項66之化合物，其中R^1為-CH_3、-CF_3或-CH_2CH_3。

【請求項70】

如請求項66之化合物，其中R^1為-CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基。

【請求項71】

如請求項66之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之芳烷基。

【請求項72】

如請求項66之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之吡啶基，或經取代或未經取代之苯甲基。

【請求項73】

如請求項66之化合物，其中R^3為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項74】

如請求項66之化合物，其中R^3為氫、未經取代之C_1-C_6烷基或鹵烷基。

【請求項75】

如請求項66之化合物，其中R^4為-OH或鹵基。

【請求項76】

如請求項66之化合物，其中R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

【請求項77】

如請求項66之化合物，其中R^4為氫且R^5為鹵基。

【請求項78】

如請求項66之化合物，其中R^4及R^5為鹵基。

【請求項79】

如請求項66之化合物，其中R^4及R^5為氫。

【請求項80】

如請求項66之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之苯甲基或雜芳烷基，且R^3為氫，或未經取代之C_1-C_6烷基，或C_1-C_6鹵烷基。

【請求項81】

如請求項66之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之苯甲基或雜芳烷基，且R^3為氫、-CH_3或-CF_3。

【請求項82】

如請求項66之化合物，其中R^1為C_1-C_6烷基，R^2為經取代或未經取代

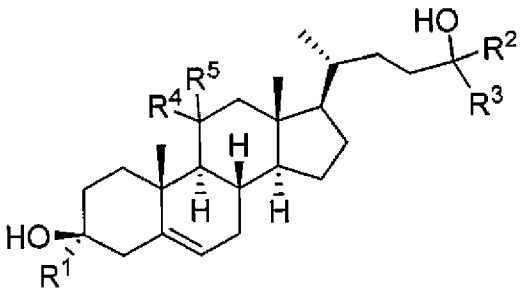
之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之苯甲基或雜芳烷基，且R^3為氫、$-CH_3$或$-CF_3$。

【請求項83】

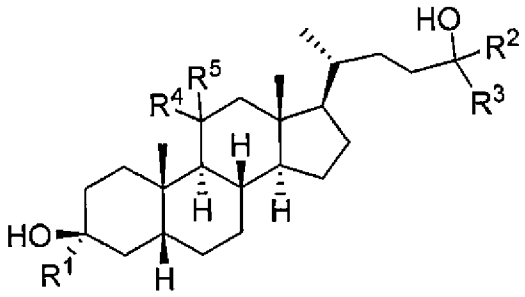
如請求項66之化合物，其中R^1為$-CH_3$或$-CH_2CH_3$，R^2為未經取代之苯基、未經取代之吡啶基或未經取代之苯甲基，且R^3為氫、$-CH_3$或$-CF_3$。

【請求項84】

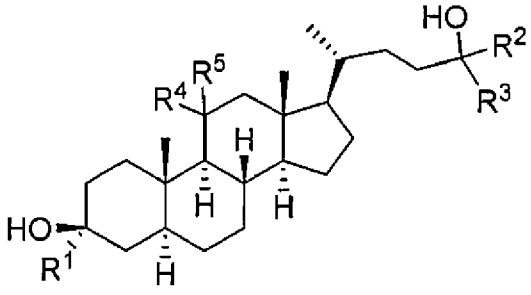
如請求項66之化合物，其中該式(I-66)之化合物選自式(I-A66)、(I-B66)或(I-C66)之化合物：



(I-A66)



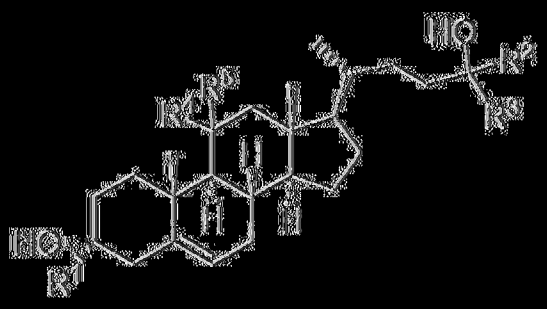
(I-B66)



(I-C66)。

【請求項85】

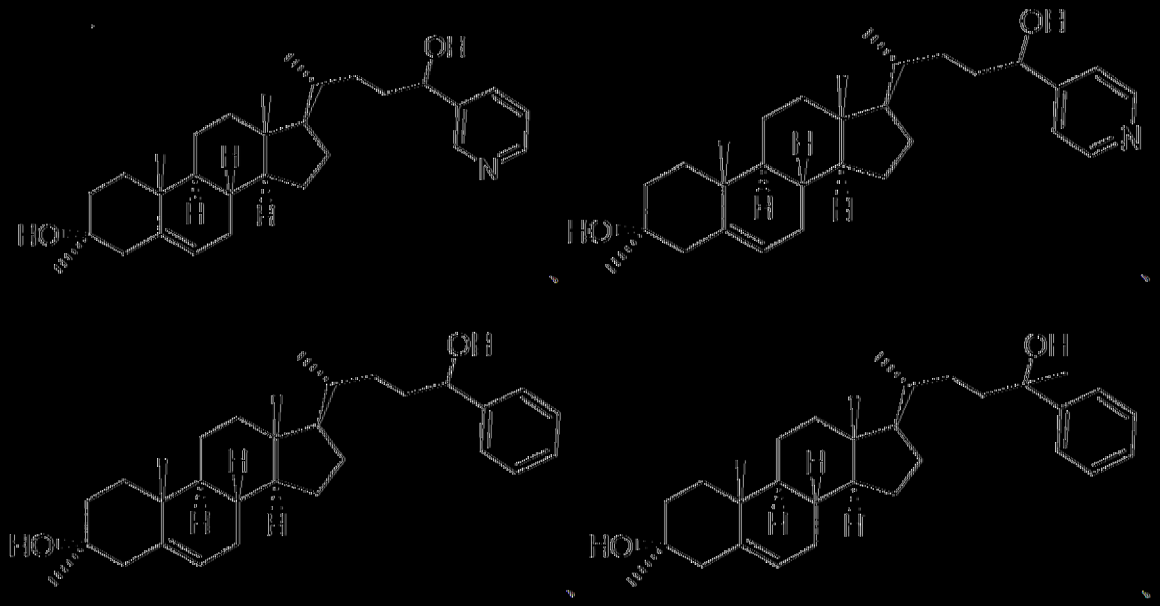
如請求項66之化合物，其中該式(I-66)之化合物選自式(I-A66)之化合物：

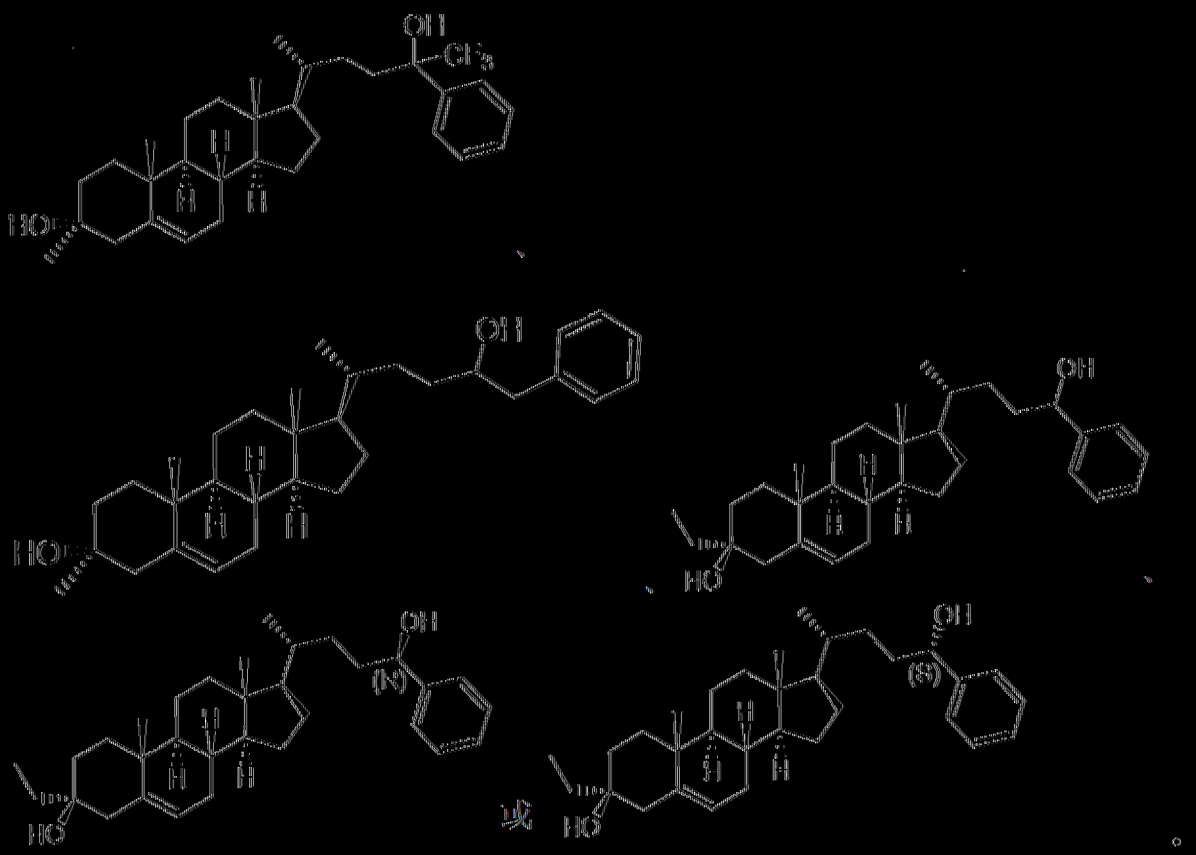


(I-A66)。

[請求項86]

如請求項66之化合物，其中該化合物為：





或

。

[請求項87]

一種醫藥組合物，其包含如請求項66之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦劑。

[請求項88]

一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項66之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

[請求項89]

如請求項88之方法，其中該病症為腸胃(GI)病症、便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI之結構性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎。

[請求項90]

如請求項88之方法，其中該病症為發炎性腸病。

【請求項91】

如請求項88之方法，其中該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

【請求項92】

如請求項88之方法，其中該病症為代謝障礙。

【請求項93】

如請求項88之方法，其中該病症為自體免疫病症。

[第93項]

如請求項88之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項94】

一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項66之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項95】

如請求項94之方法，其中該CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節

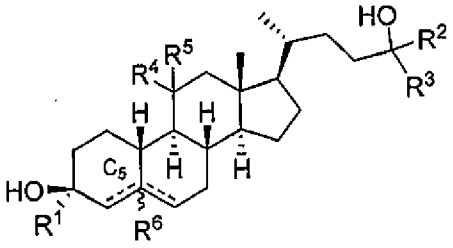
性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

【請求項96】

如請求項88之方法，其中該病症為固醇合成障礙。

【請求項97】

一種式(I-61)之化合物：



(I-61)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、芳基、雜芳基、碳環基或雜環基，或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或C_1-C_6烷基，或

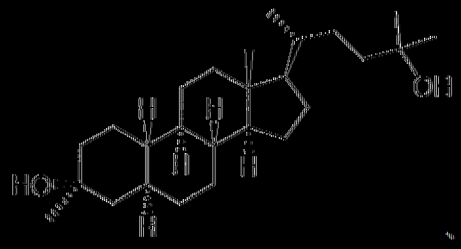
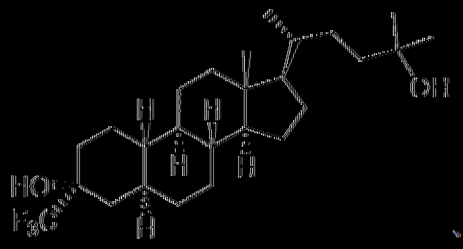
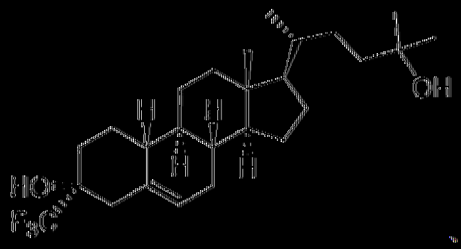
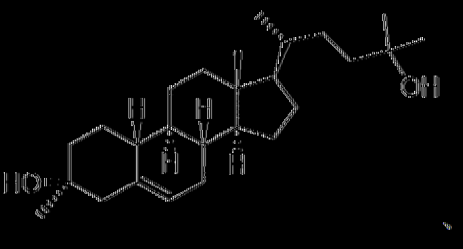
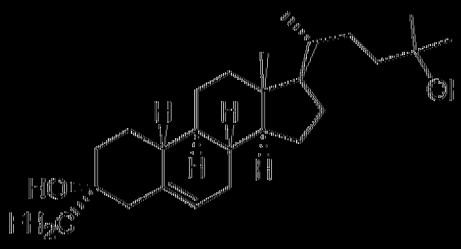
R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

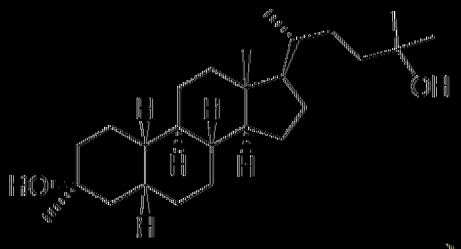
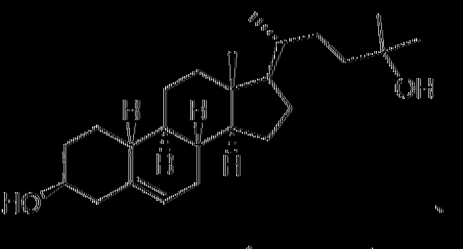
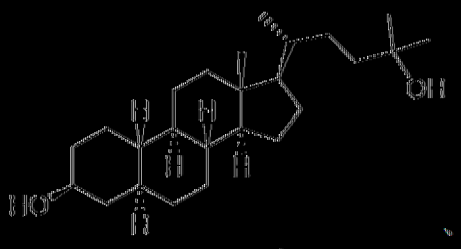
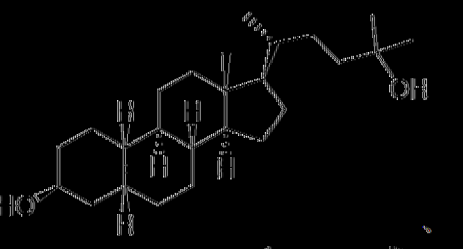
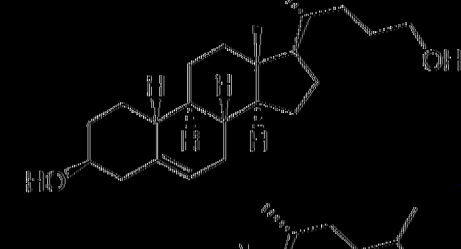
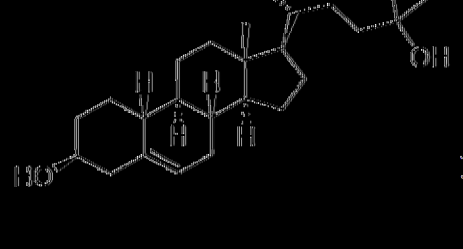
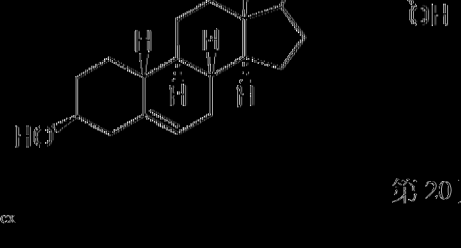
R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為

雙鍵時，R^6不存在；

其限制條件為不包括以下化合物：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

【請求項98】

如請求項97之化合物，其中R^1為C_1-C_6烷基或氫。

【請求項99】

如請求項97之化合物，其中R^1為C_2-C_6烷基或氫。.

【請求項100】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之C_3-C_6烷基或氫。

【請求項101】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。

【請求項102】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。

【請求項103】

如請求項97之化合物，其中R^1為三氟甲基。

【請求項104】

如請求項97之化合物，其中R^1為-CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基。

【請求項105】

如請求項97之化合物，其中R^2為氫或C_2-C_6烷基。

【請求項106】

如請求項97之化合物，其中R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項107】

如請求項97之化合物，其中R^2為氫。

【請求項108】

如請求項97之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之異丙基。

【請求項109】

如請求項97之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之異丙基。

【請求項110】

如請求項97之化合物，其中R^2為C_1-C_6鹵烷基。

【請求項111】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6烷基或氫。

【請求項112】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項113】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

【請求項114】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項115】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項116】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫、C_3-C_6烷基或異丙基。

【請求項117】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫、經取代或未經取代之C_3-C_6烷基或經取代或未經取代之異丙基。

【請求項118】

如請求項97之化合物，其中R^4為-OH或鹵基。

【請求項119】

如請求項97之化合物，其中R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

【請求項120】

如請求項97之化合物，其中R^4為氫且R^5為鹵基。

【請求項121】

如請求項97之化合物，其中R^4及R^5為鹵基。

【請求項122】

【請求項123】

如請求項97之化合物，其中R^4及R^5為氫。

【請求項124】

如請求項97之化合物，其中R^2及R^3為氫。

【請求項125】

如請求項97之化合物，其中R^2為C_1-C_6烷基且R^3為C_2-C_6烷基。

【請求項126】

如請求項97之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基，且

R^3為經取代或未經取代之C_2-C_6烷基。

【請求項127】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項128】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項129】

如請求項97之化合物，其中R^1為乙基，R^2為異丙基且R^3為氫。

【請求項130】

如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為氫。

【請求項131】

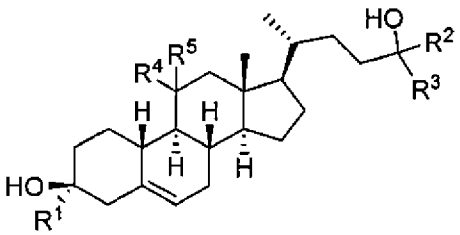
如請求項97之化合物，其中R^1為乙基，R^2為異丙基，且R^3為甲基。

【請求項132】

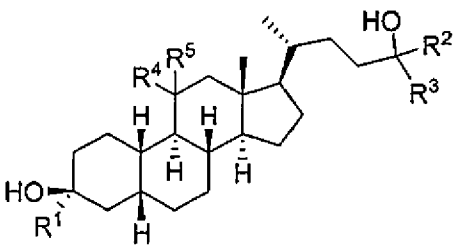
如請求項97之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，R^2為經取代或未經取代之異丙基，且R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項133】

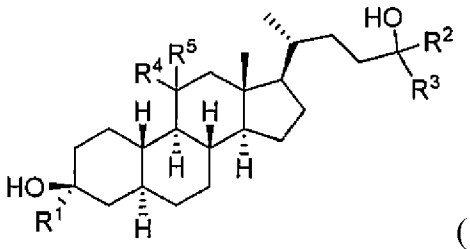
如請求項97之化合物，其中該式(I-61)之化合物為式(I-A61)、(I-B61)或(I-C61)之化合物：



(I-A61)



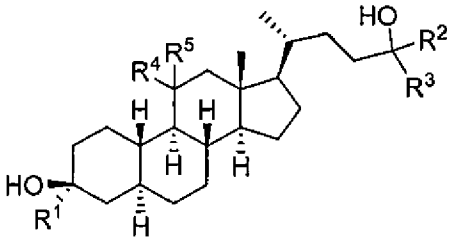
(I-B61)



(I-C61)。

【請求項134】

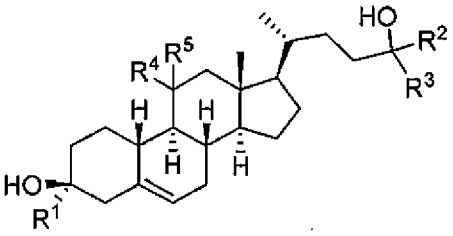
如請求項97之化合物，其中該式(I-61)之化合物選自式(I-C61)之化合物：



(I-C61)。

【請求項135】

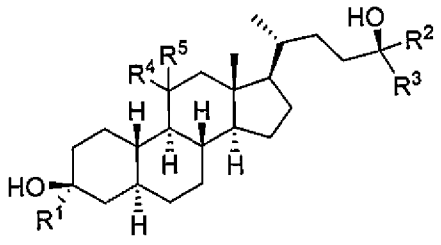
如請求項97之化合物，其中該式(I-61)之化合物選自式(I-A61)之化合物：



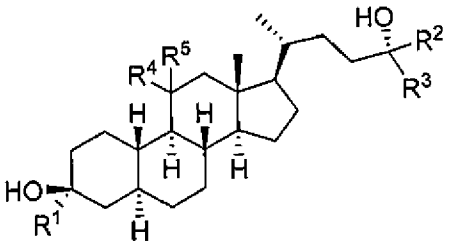
(I-A61)。

【請求項136】

如請求項97之化合物，其中該式(I-61)之化合物選自式(I-C-i61)或(I-C-ii61)之化合物：



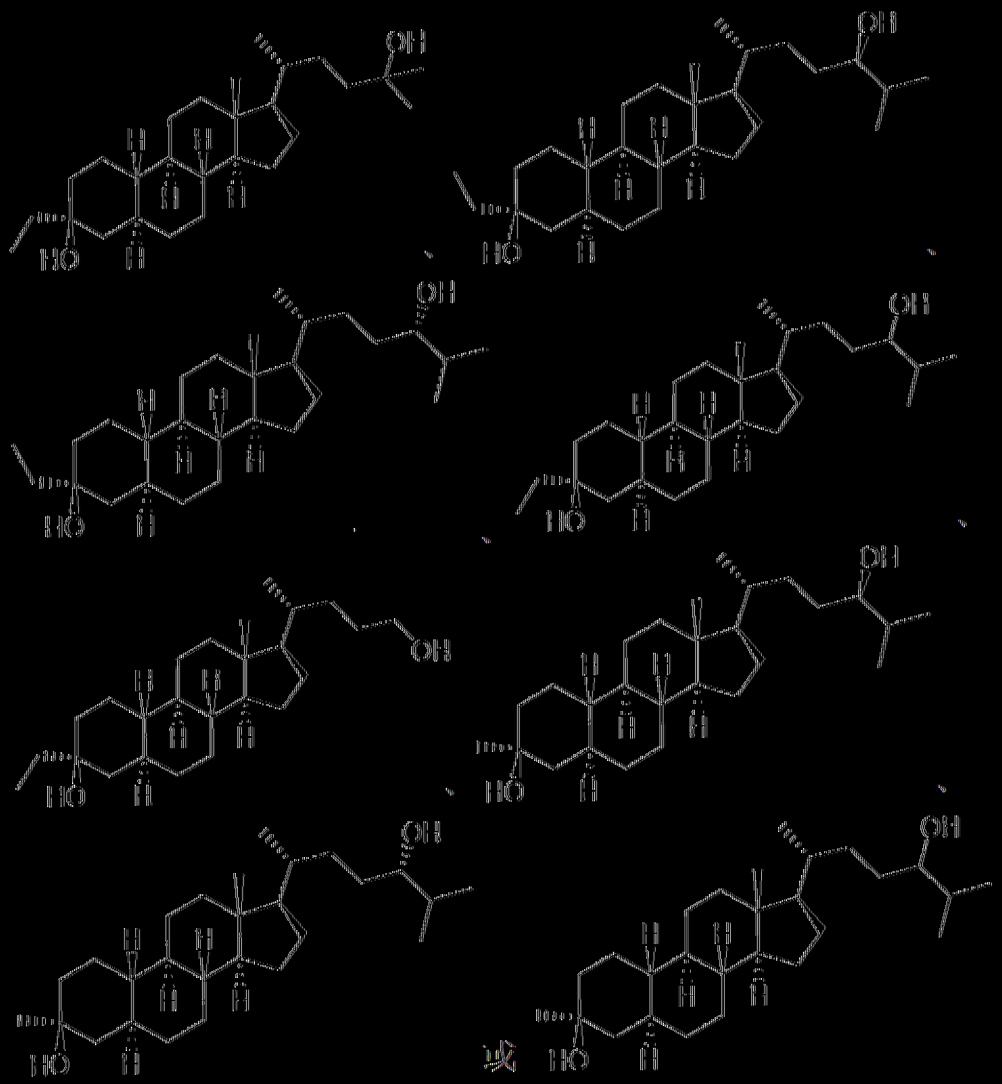
(I-C-i61)



(I-C-ii61)。

【請求項137】

如請求項97之化合物，其中該化合物為：



或

。

[請求項138]

一種醫藥組合物，其包含如請求項97之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦劑。

[請求項139]

一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項97之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

[請求項140]

如請求項139之方法，其中該病症為腸胃(GI)病症、便秘、大腸急躁

症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI之結構性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎。

【請求項141】

如請求項139之方法，其中該病症為發炎性腸病。

【請求項142】

如請求項139之方法，其中該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

【請求項143】

如請求項139之方法，其中該病症為代謝障礙。

【請求項144】

如請求項139之方法，其中該病症為自體免疫病症。

【請求項145】

如請求項139之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項146】

一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項97之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項147】

如請求項139之方法，其中該CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱(例如分娩後

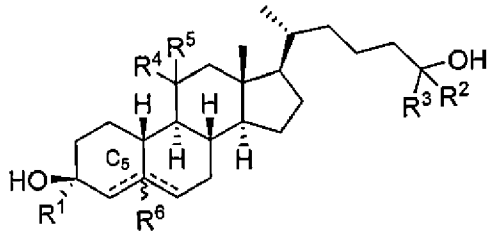
抑鬱)、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

【請求項148】

如請求項139之方法，其中該病症為固醇合成障礙。

【請求項149】

一種式(I-62)之化合物：



(I-62)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為氫或C_1-C_6烷基；

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、烷基、碳環基或雜環基，或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或C_1-C_6烷基，或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

R^6不存在或為氫；以及

-----表示單鍵或雙鍵，其中當-----中之一者為雙鍵時，另一-----為單鍵；當-----兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當-----中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

【請求項150】

如請求項149之化合物，其中R^1為C_1-C_6烷基。

【請求項151】

如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之C_{2-6}烷基。

【請求項152】

如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。

【請求項153】

如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之甲基，或經取代或未經取代之乙基。

【請求項154】

如請求項149之化合物，其中R^1為三氟甲基。

【請求項155】

如請求項149之化合物，其中R^1為-CH_2OR^A，其中R^A為C_1-C_6烷基。

【請求項156】

如請求項149之化合物，其中R^2為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項157】

如請求項149之化合物，其中R^2為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項158】

如請求項149之化合物，其中R^2為C_1-C_6鹵烷基。

【請求項159】

如請求項149之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫或C_1-C_6烷基。

【請求項160】

如請求項149之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項161】

如請求項149之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6烷基或氫。

【請求項162】

如請求項149之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項163】

如請求項149之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環。

【請求項164】

如請求項149之化合物，其中R^4為-OH或鹵基。

【請求項165】

如請求項149之化合物，其中R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

【請求項166】

如請求項149之化合物，其中R^4為氫且R^5為鹵基。

【請求項167】

如請求項149之化合物，其中R^4及R^5為鹵基。

【請求項168】

如請求項149之化合物，其中R^4及R^5為氫。

【請求項169】

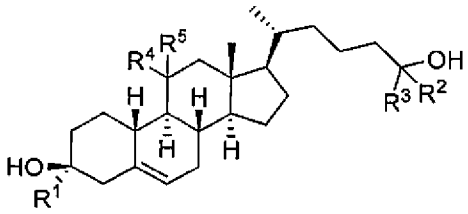
如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項170】

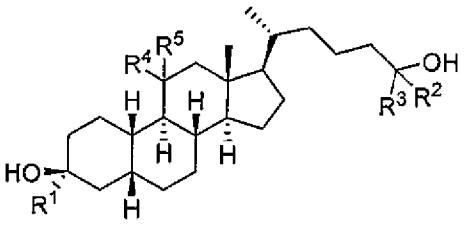
如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項171】

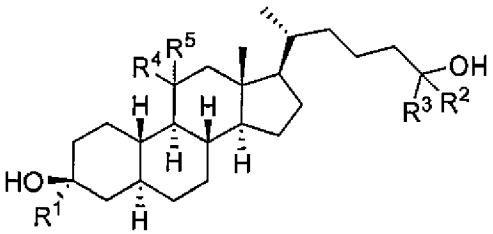
如請求項149之化合物，其中該式(I-62)之化合物為式(I-A62)、(I-B62)或(I-C62)之化合物：



(I-A62)、



(I-B62)或

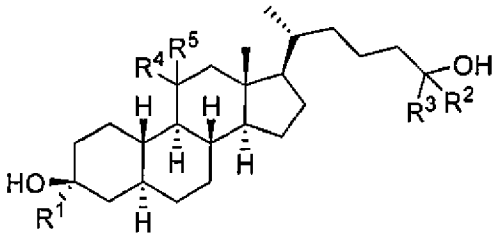


(I-C62)。

【請求項172】

如請求項149之化合物，其中該式(I-62)之化合物選自式(I-C62)之化

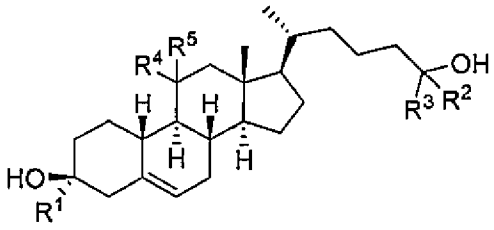
合物：



(I-C62)。

【請求項173】

如請求項149之化合物，其中該式(I-62)之化合物選自式(I-A62)之化合物：



(I-A62)。

【請求項174】

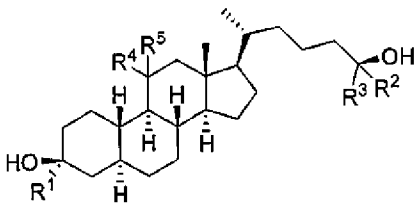
如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項175】

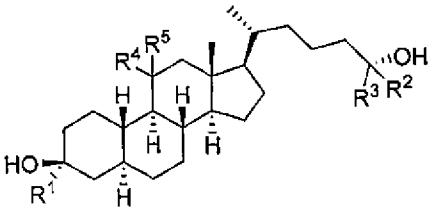
如請求項149之化合物，其中R^1為經取代或未經取代之乙基，且R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項176】

如請求項149之化合物，其中該式(I-62)之化合物選自式(I-C-i62)或(I-C-ii62)之化合物：



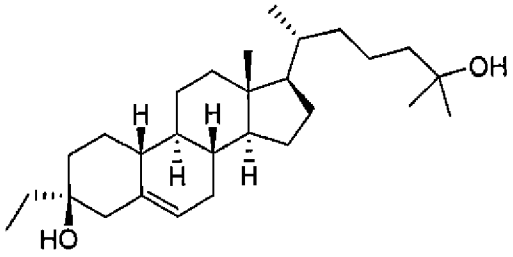
(I-C-i62) 或



(I-C-ii62)。

【請求項177】

如請求項149之化合物，其中該化合物為：



。

【請求項178】

一種醫藥組合物，其包含如請求項149之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項179】

一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項149之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項180】

如請求項179之方法，其中該病症為腸胃(GI)病症、便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI之結構性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎。

【請求項181】

如請求項179之方法，其中該病症為發炎性腸病。

【請求項182】

如請求項179之方法，其中該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

【請求項183】

如請求項179之方法，其中該病症為代謝障礙。

【請求項184】

如請求項179之方法，其中該病症為自體免疫病症。

【請求項185】

如請求項179之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項186】

一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項149之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項187】

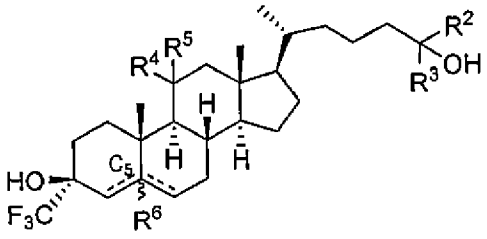
如請求項186之方法，其中該CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱及分娩後抑鬱、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森氏病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

【請求項188】

如請求項179之方法，其中該病症為固醇合成障礙。

【請求項189】

一種式(I-60)之化合物：



(I-60)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、C_1-C_6烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基，或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員環；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或C_1-C_6烷基，或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

【請求項190】

如請求項189之化合物，其中R^2為C_1-C_6烷基或氫。

【請求項191】

如請求項189之化合物，其中R^2為C_1-C_6鹵烷基。

【請求項192】

如請求項189之化合物，其中R^2為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項193】

如請求項189之化合物，其中R^2為芳基或雜芳基。

【請求項194】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6烷基或氫。

【請求項195】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項196】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為未經取代之C_1-C_6烷基或氫。

【請求項197】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為C_1-C_6鹵烷基或氫。

【請求項198】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之各者獨立地為芳基或雜芳基。

【請求項199】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員環。

【請求項200】

如請求項199之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成環丙烷。

【請求項201】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3員至8員碳環或雜環。

【請求項202】

如請求項189之化合物，其中R^2為碳環基或雜環基且R^3為氫。

【請求項203】

如請求項189之化合物，其中R^2為三氟甲基且R^3為氫。

【請求項204】

如請求項189之化合物，其中R^2為芳基或雜芳基且R^3為氫。

【請求項205】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3為經取代或未經取代之甲基。

【請求項206】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3為經取代之甲基。

【請求項207】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3為未經取代之甲基。

【請求項208】

如請求項189之化合物，其中R^4為-OH或鹵基。

【請求項209】

如請求項189之化合物，其中R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基。

【請求項210】

如請求項189之化合物，其中R^4為氫且R^5為鹵基。

【請求項211】

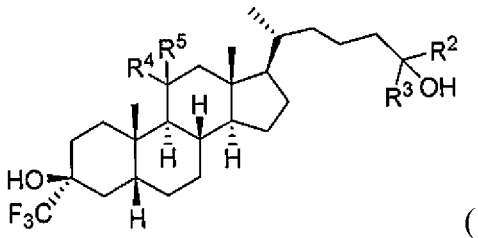
如請求項189之化合物，其中R^4及R^5為鹵基。

【請求項212】

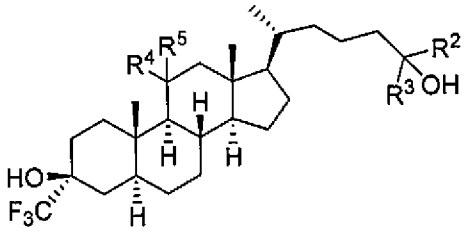
如請求項189之化合物，其中R^4及R^5為氫。

【請求項213】

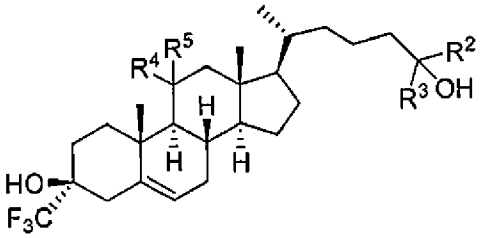
如請求項189之化合物，其中該式(I-60)之化合物選自式(I-A60)、(I-B60)或(I-C60)之化合物：



(I-A60)、



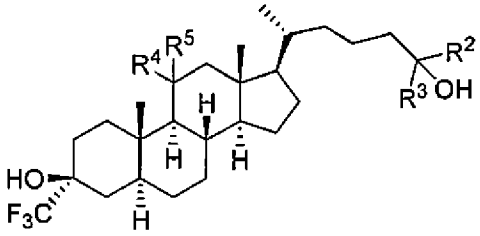
(I-B60)或



(I-C60)。

【請求項214】

如請求項189之化合物，其中該式(I-60)之化合物選自式(I-B60)之化合物：



(I-B60)。

【請求項215】

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3中之至少一者為C_1-C_6烷基、碳環基、雜環基、芳基或雜芳基；或R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成3

員至8員環。

[請求項216]

如請求項189之化合物，其中R^2為甲基且R^3為氫。

[請求項217]

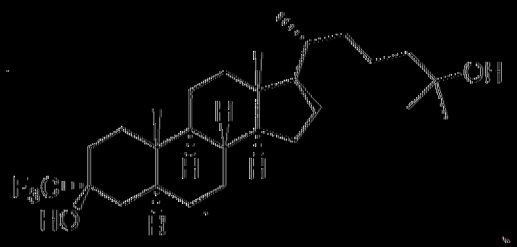
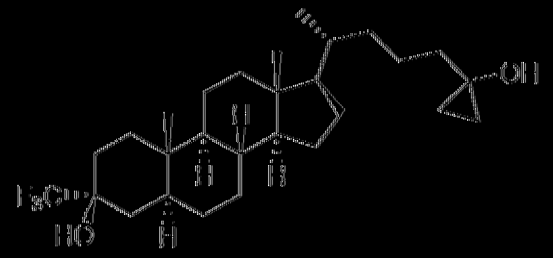
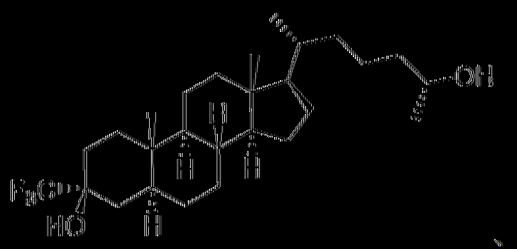
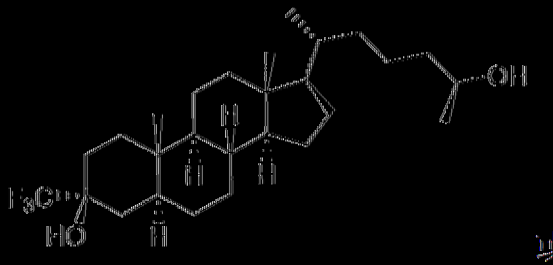
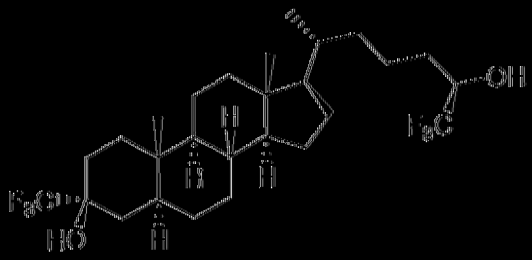
如請求項189之化合物，其中R^2為未經取代之甲基且R^3為氫。

[請求項218]

如請求項189之化合物，其中R^2及R^3為氫。

[請求項219]

如請求項189之化合物，其中該化合物為：


、

、

、

或

。

[請求項220]

一種醫藥組合物，其包含如請求項189之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦劑。

[請求項221]

一種用於治療或預防本文所描述之病症的方法，其包含向有需要之

個體投與有效量的如請求項189之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項222】

如請求項221之方法，其中該病症為腸胃(GI)病症，例如便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI之結構性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎。

【請求項223】

如請求項221之方法，其中該病症為發炎性腸病。

【請求項224】

如請求項221之方法，其中該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙。

【請求項225】

如請求項221之方法，其中該病症為代謝障礙。

【請求項226】

如請求項221之方法，其中該病症為自體免疫病症。

【請求項227】

如請求項221之方法，其中該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項228】

一種用於治療或預防CNS相關病狀的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項189之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【請求項229】

如請求項228之方法，其中該CNS相關病狀為失調症、焦慮症(包括強迫症、創傷後壓力症及社交恐懼症)、認知障礙(包括阿茲海默病及其他形式的癡呆)、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙(包括抑鬱及分娩後抑鬱、躁鬱症、神經官能性憂鬱症、自殺傾向)、精神分裂症或其他精神病性障礙(包括分裂情感性精神障礙)、睡眠障礙(包括失眠)、物質相關病症、人格障礙(包括強迫性人格障礙)、自閉症譜系障礙(包括涉及蛋白質柄群(例如柄3)突變的彼等障礙)、神經發育性障礙(包括雷特症候群、結節性硬化症)、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛(包括急性及慢性疼痛)、繼發於醫學病狀的腦病(包括肝腦病及抗NMDA受體腦炎)、癲癇發作症(包括持續性癲癇及單基因形式的癲癇，諸如德拉韋氏病(Dravet's disease))、中風、創傷性腦損傷、運動障礙(包括亨廷頓氏病及帕金森病)、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴。

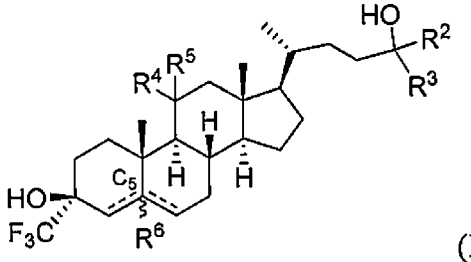
【請求項230】

如請求項221之方法，其中該病症為固醇合成障礙。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I-59)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-59)

其中：

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之碳環基或經取代或未經取代之雜環基；或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成經取代或未經取代之3員至8員環；

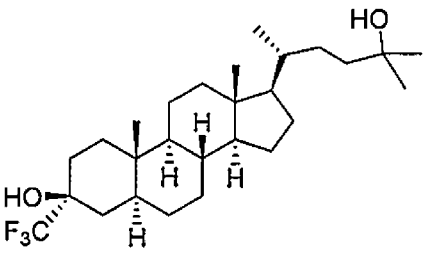
R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或經取代或未經取代之烷基；或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

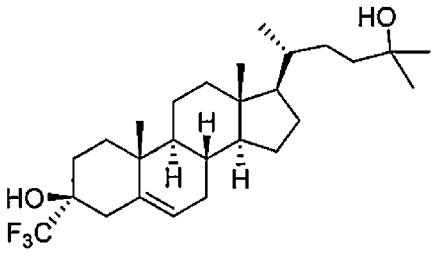
R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在；

其限制條件為不包括以下化合物：



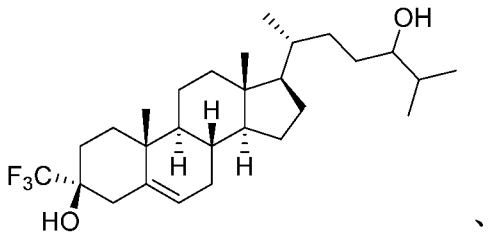
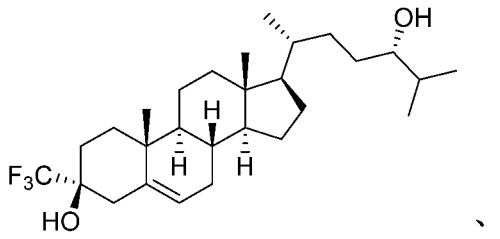
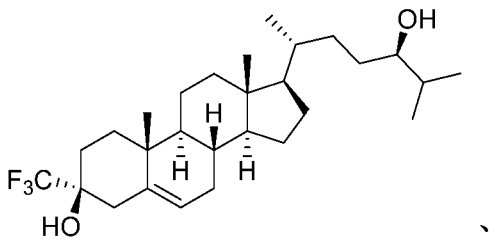
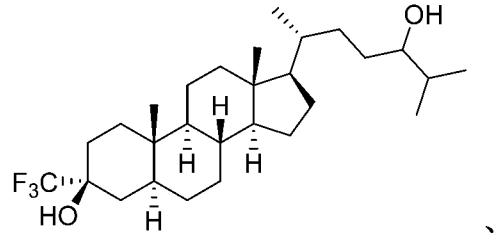
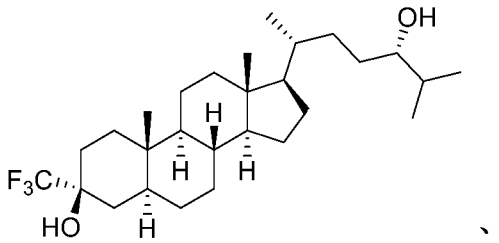
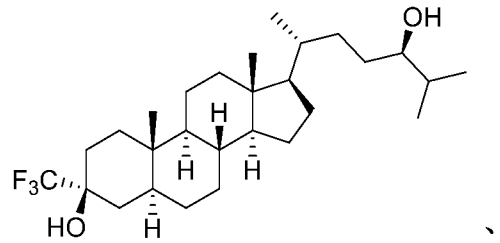
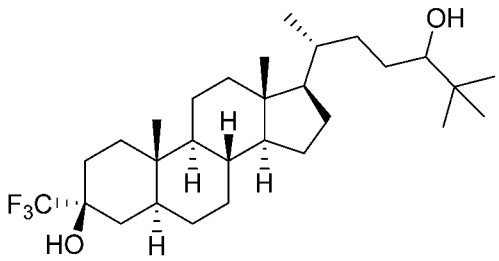
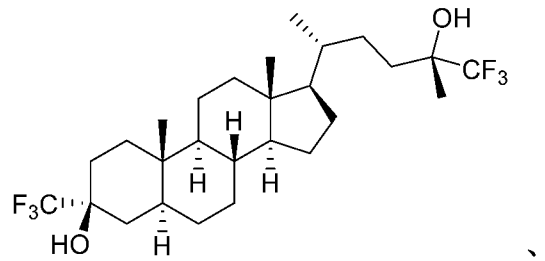
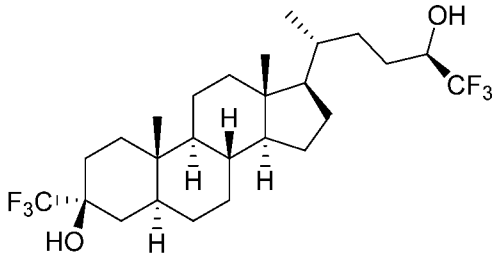
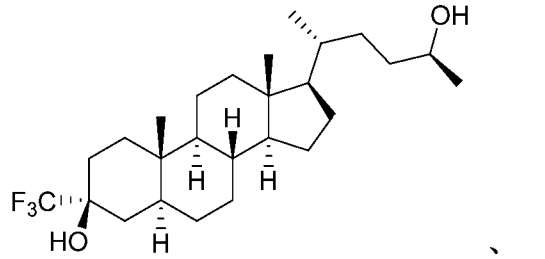
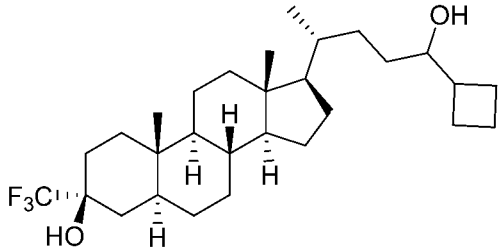
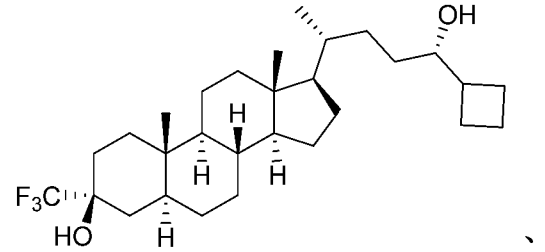
或

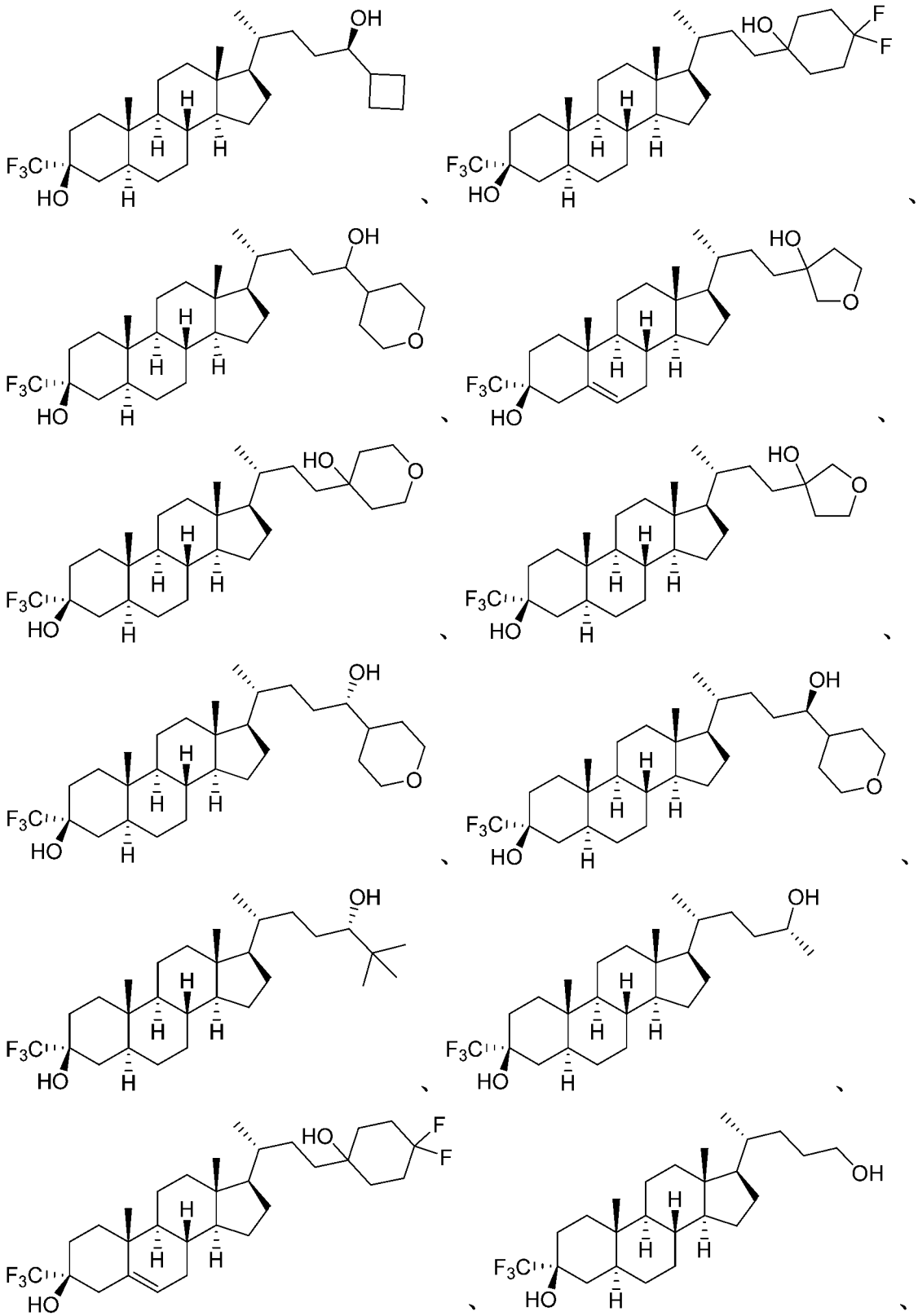


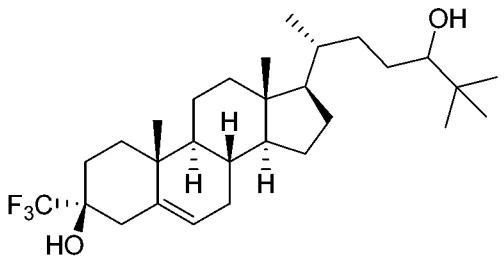
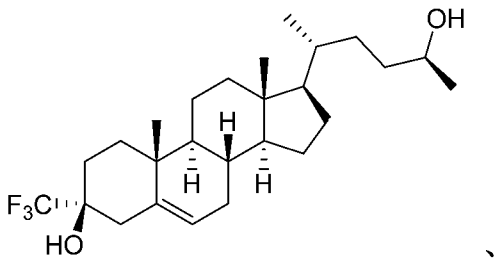
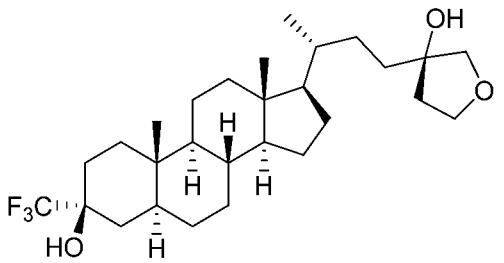
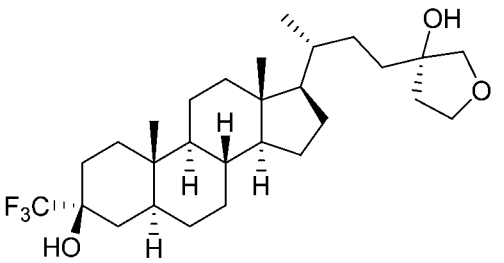
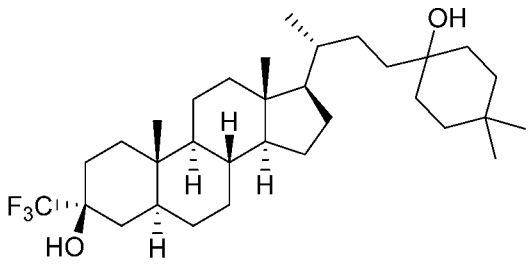
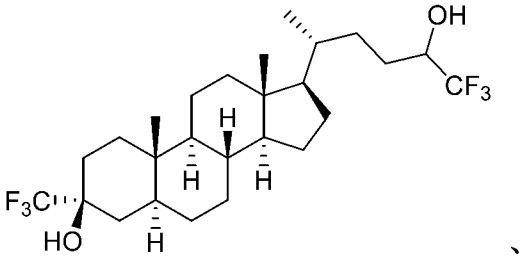
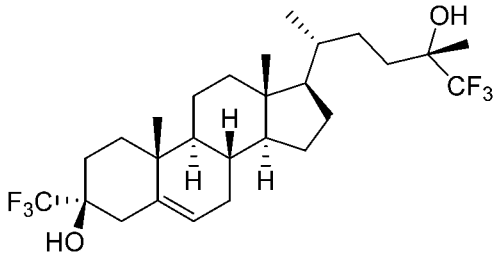
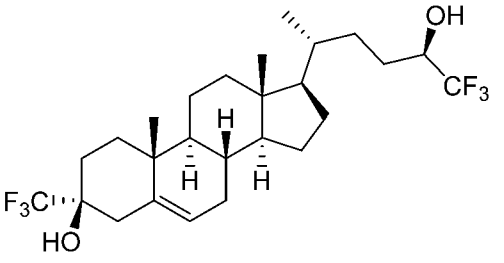
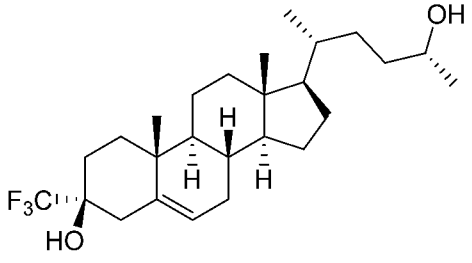
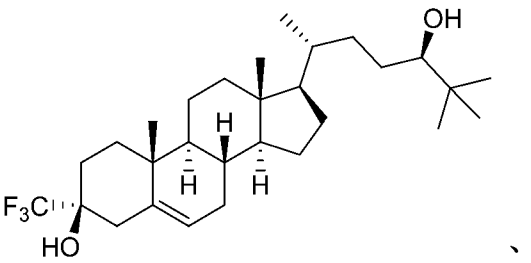
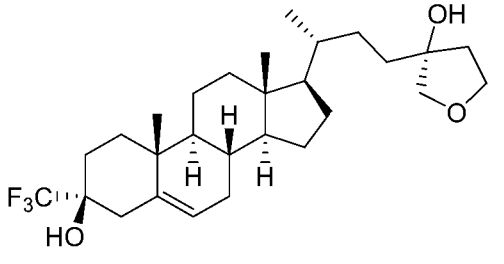
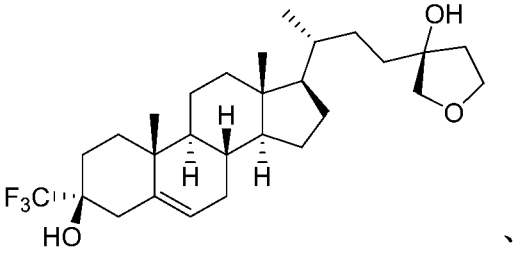
。

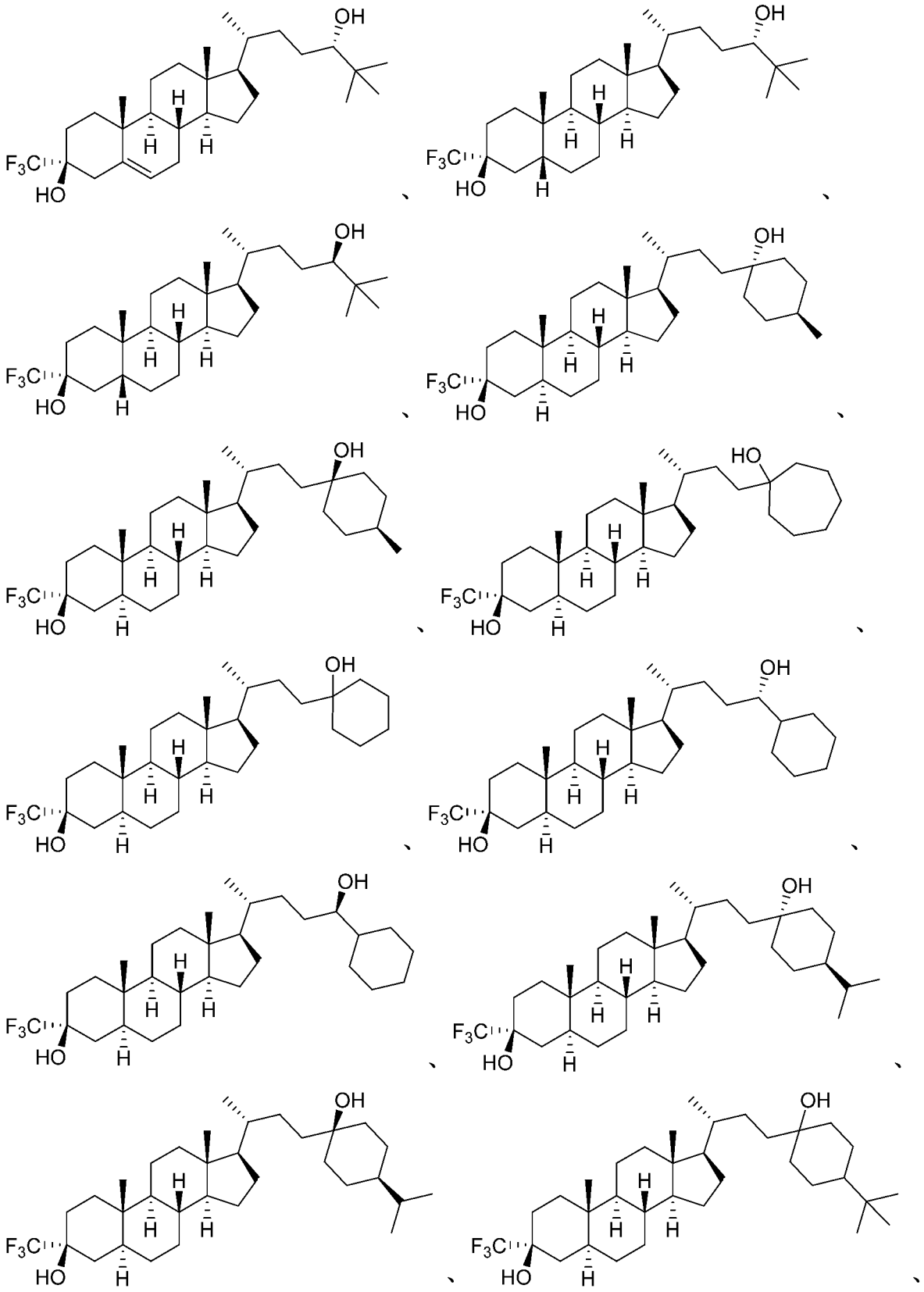
【請求項2】

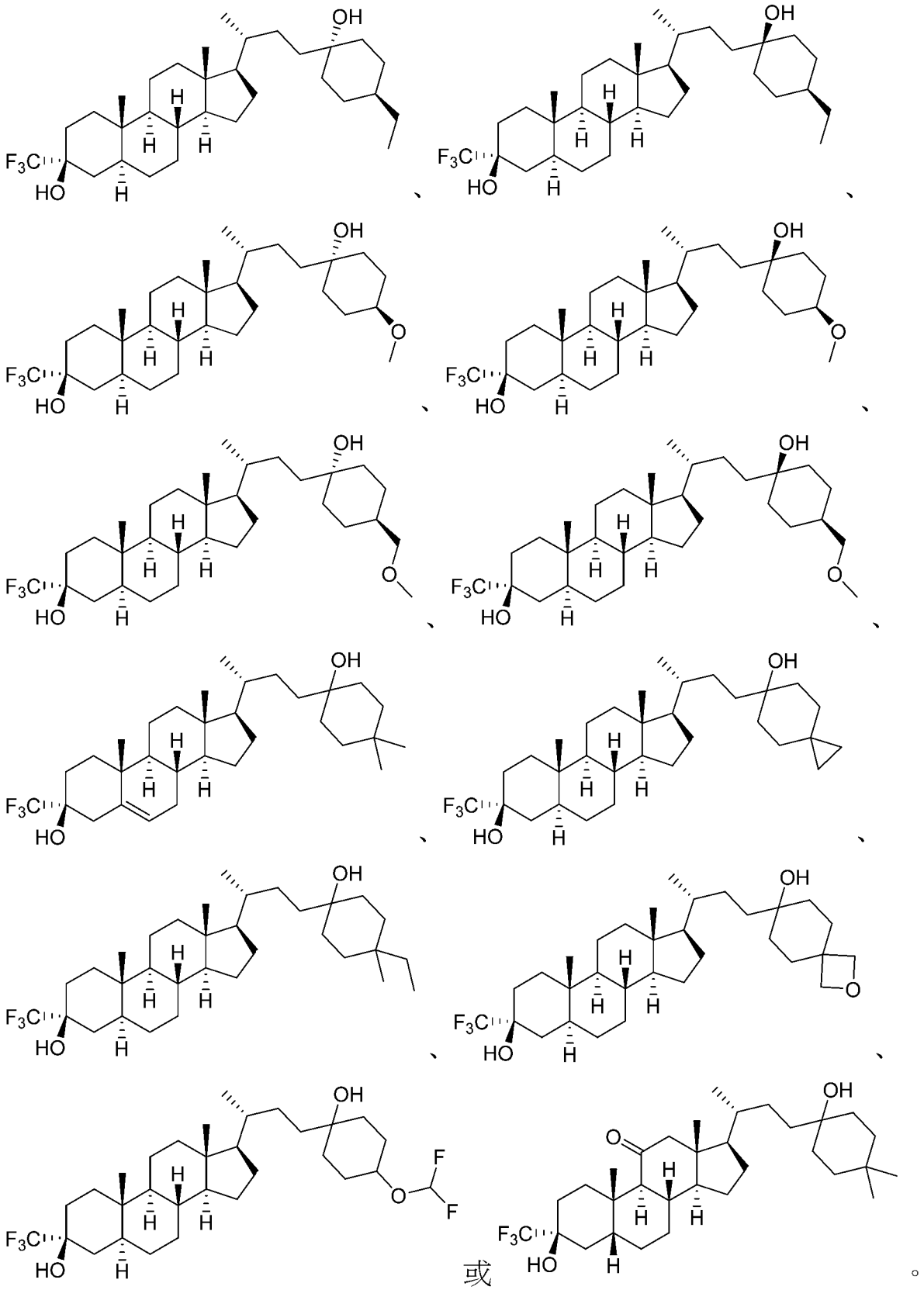
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



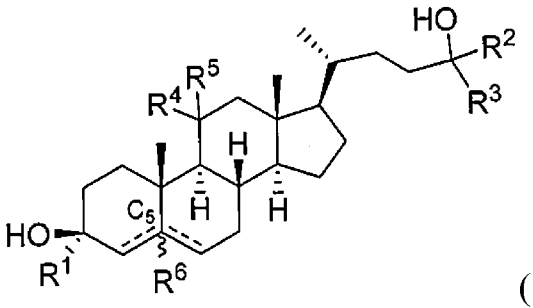

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、





【請求項3】

一種式(I-66)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-66)

其中：

R^1為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基；

R^2為經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之雜芳烷基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^3為氫、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或經取代或未經取代之C_1-C_3烷基，或

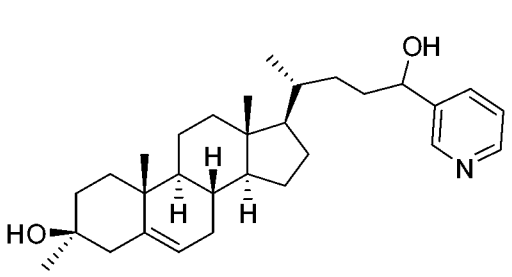
R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

R^6不存在或為氫；以及

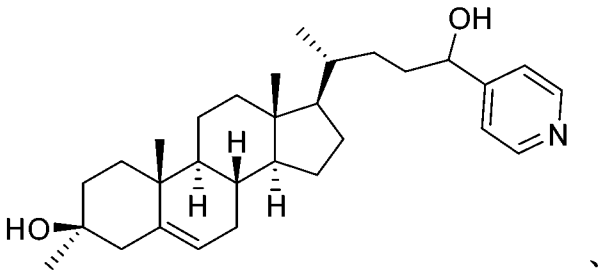
------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

【請求項4】

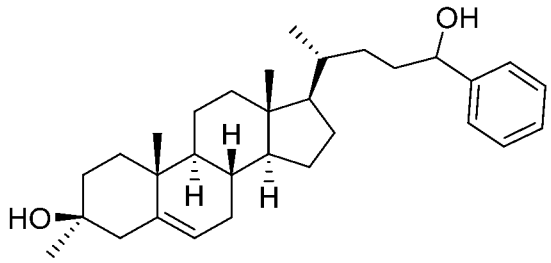
如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：



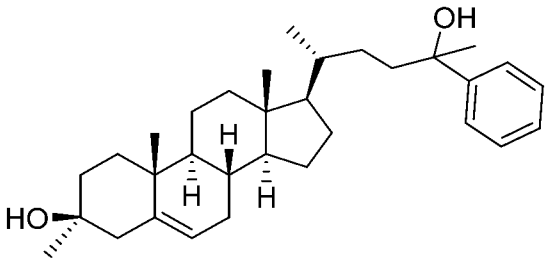
、



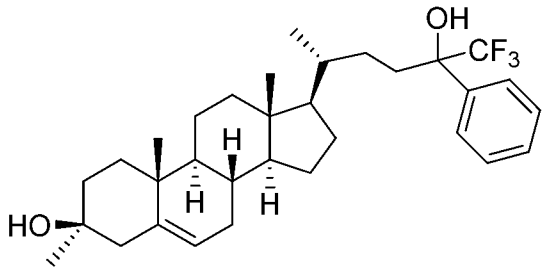
、


OH
HO
H
H
H

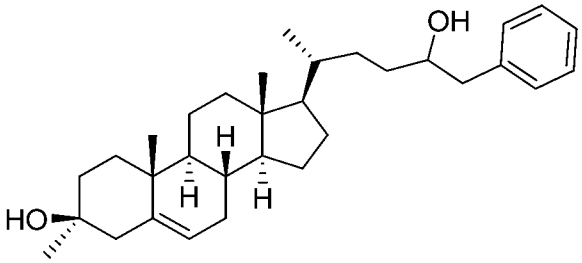
、


OH
HO
H
H
H

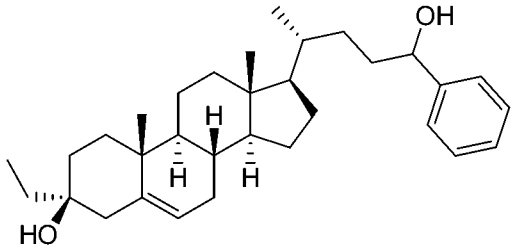
、


OH
CF3
HO
H
H
H

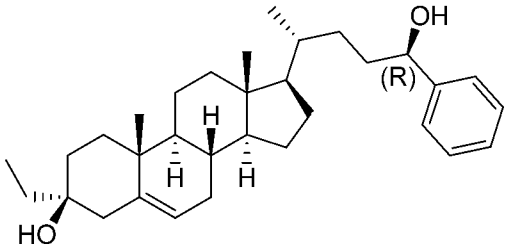
、


OH
HO
H
H
H

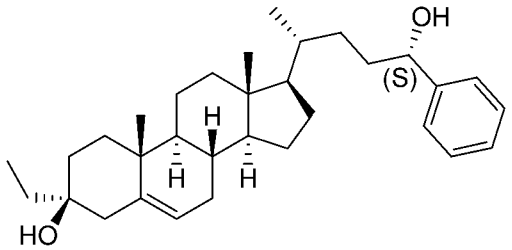
、


OH
HO
H
H
H

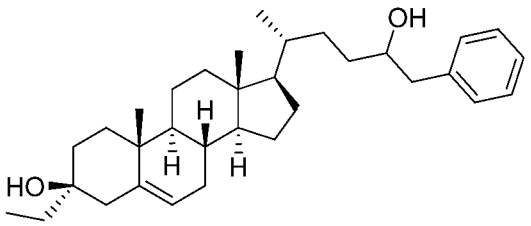
、


OH
(R)
HO
H
H
H

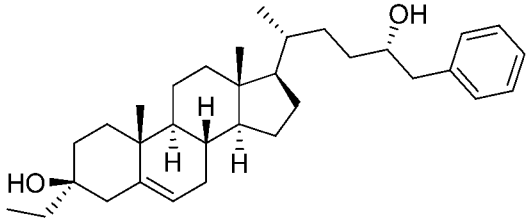
、


OH
(S)
HO
H
H
H

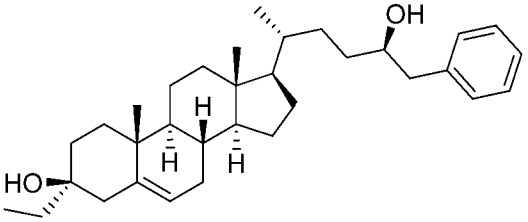
、


OH
HO
H
H
H

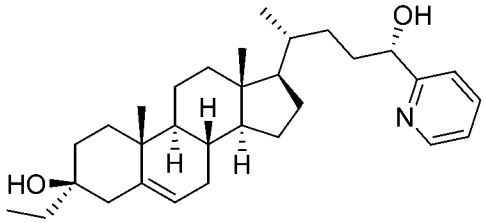
、


OH
HO
H
H
H

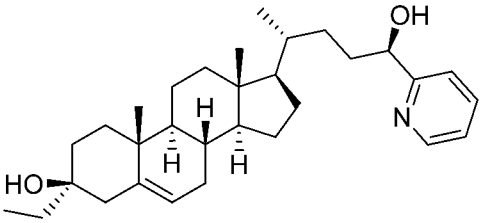
、


OH
HO
H
H
H

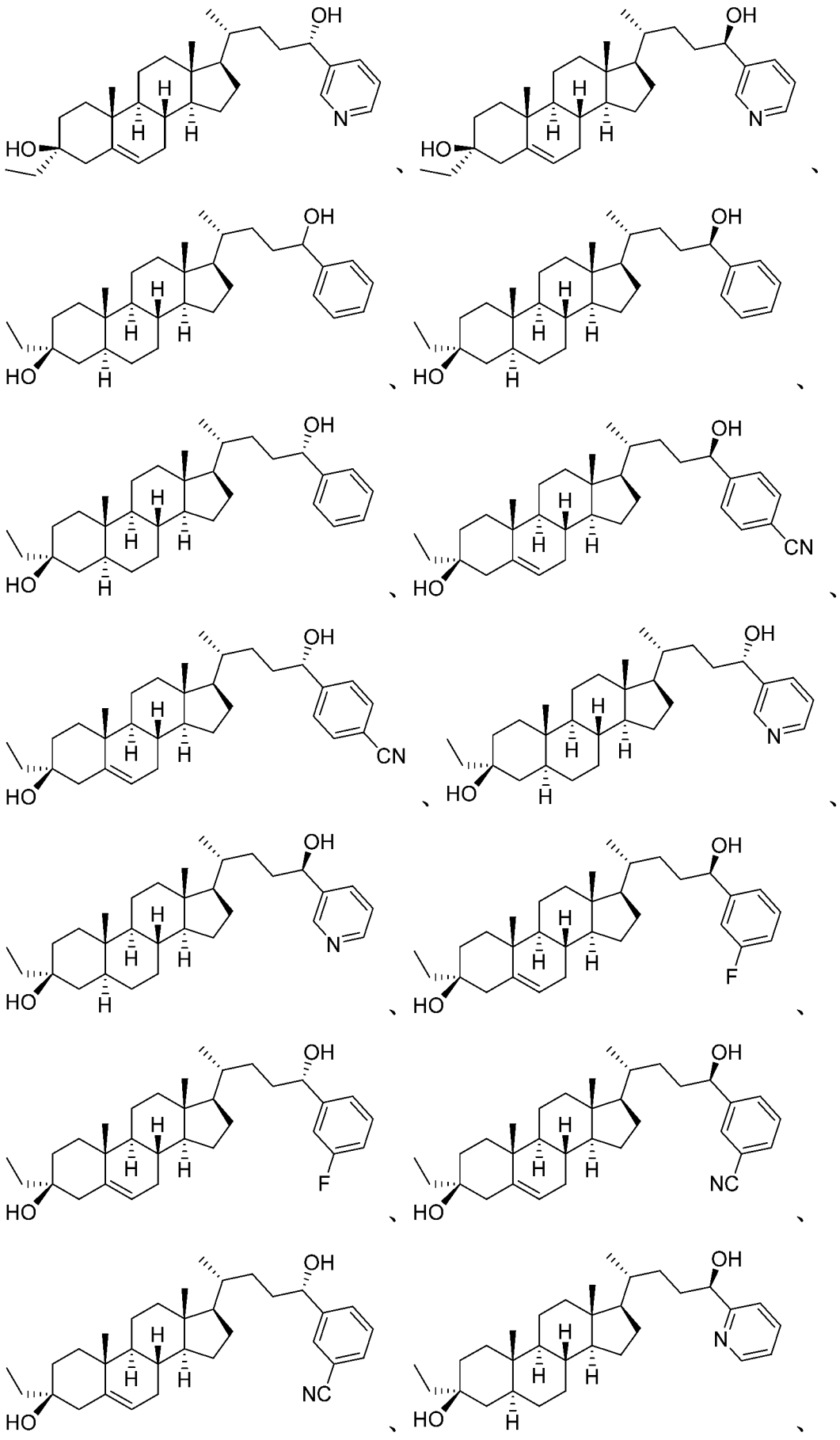
、

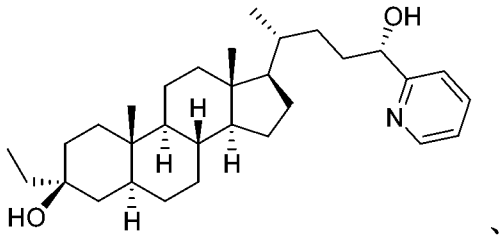
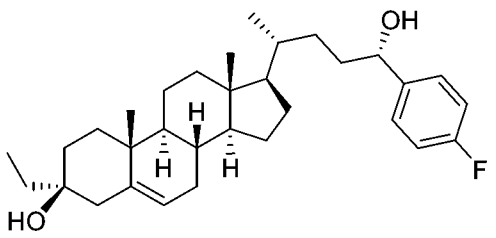
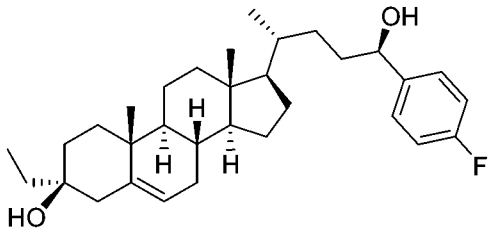
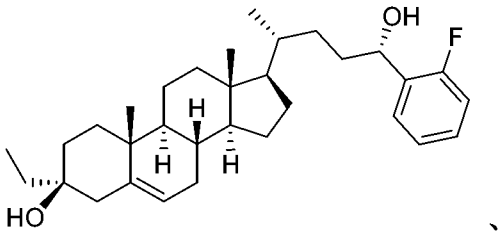
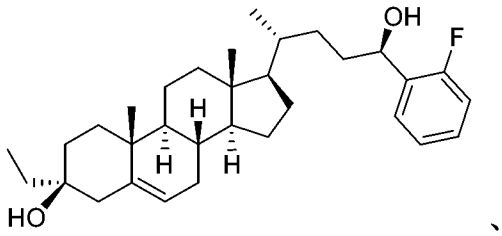
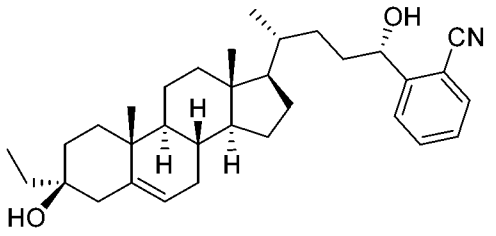
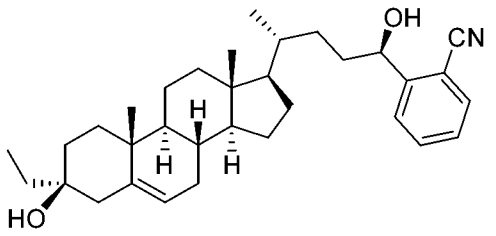
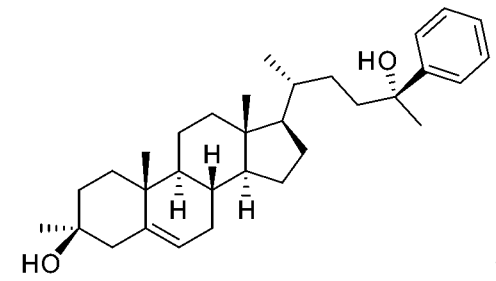
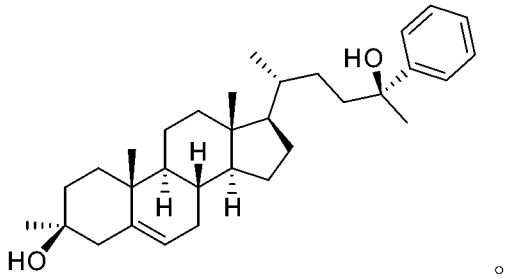

OH
N
HO
H
H
H

、


OH
N
HO
H
H
H

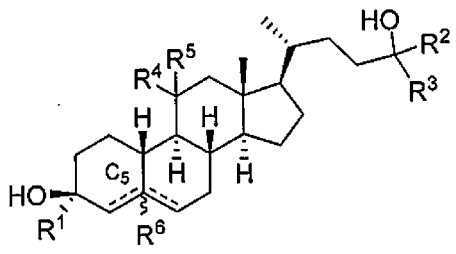
、




、

、

、

、

、

、

、

或

。

【請求項5】

一種式(I-61)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-61)

其中：

R^1為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基；

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之碳環基或經取代或未經取代之雜環基；或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成經取代或未經取代之3員至8員環；

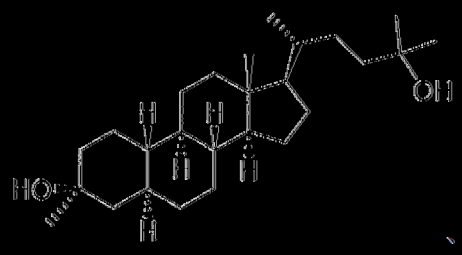
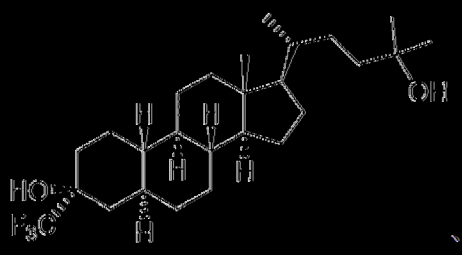
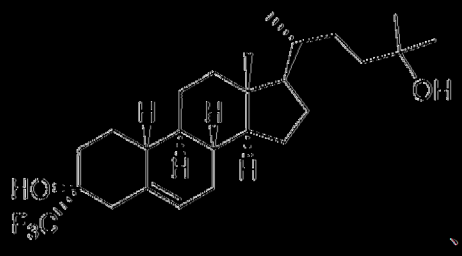
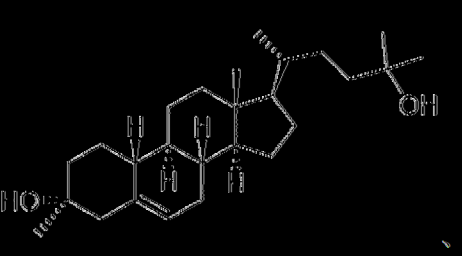
R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基，或

R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

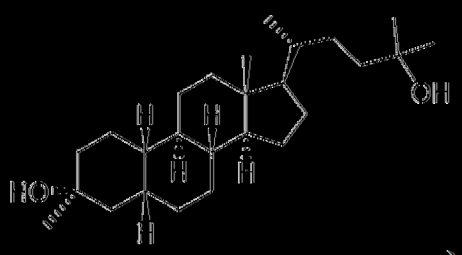
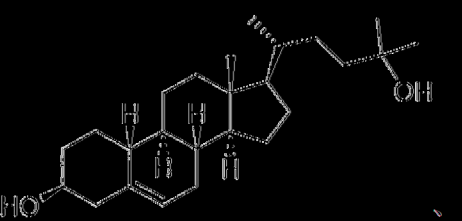
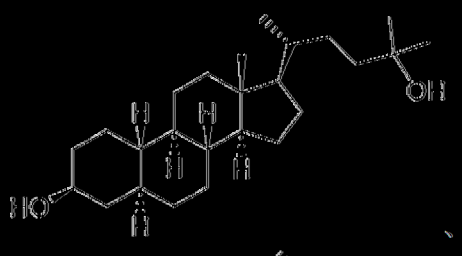
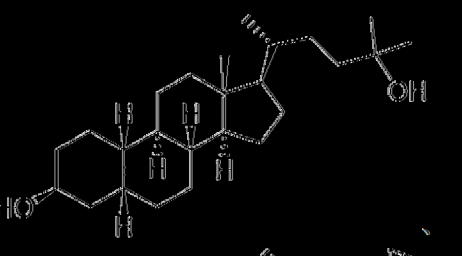
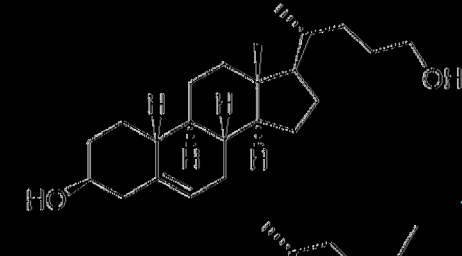
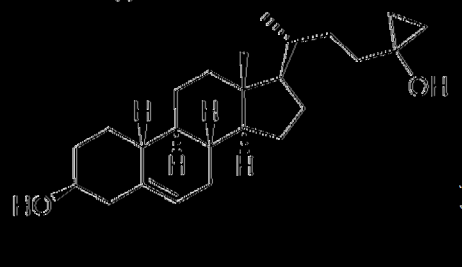
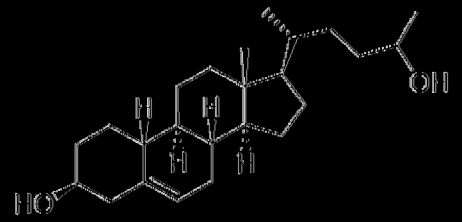
R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在；

其限制條件為不包括以下化合物：


、

、

、

、

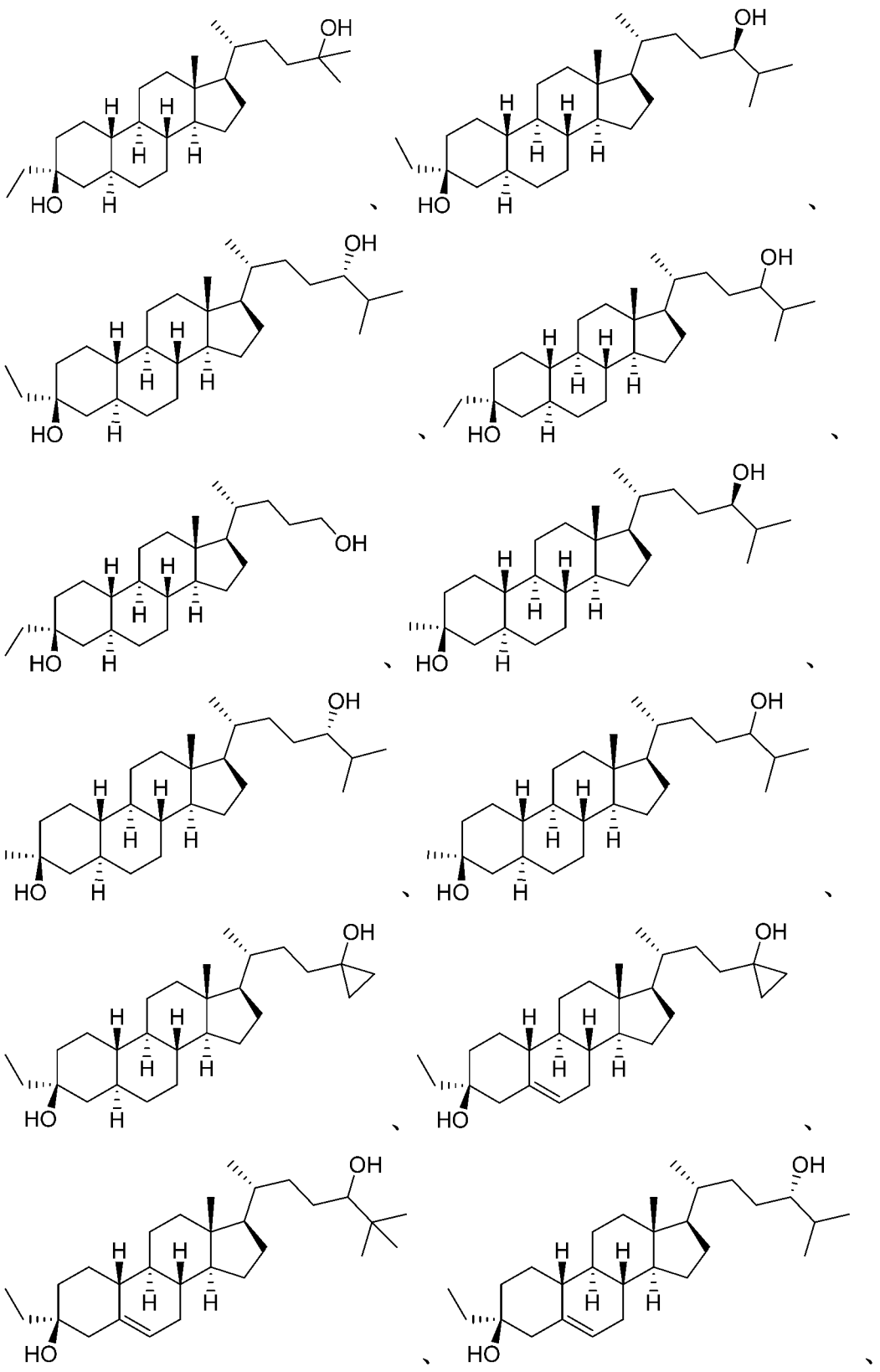
、

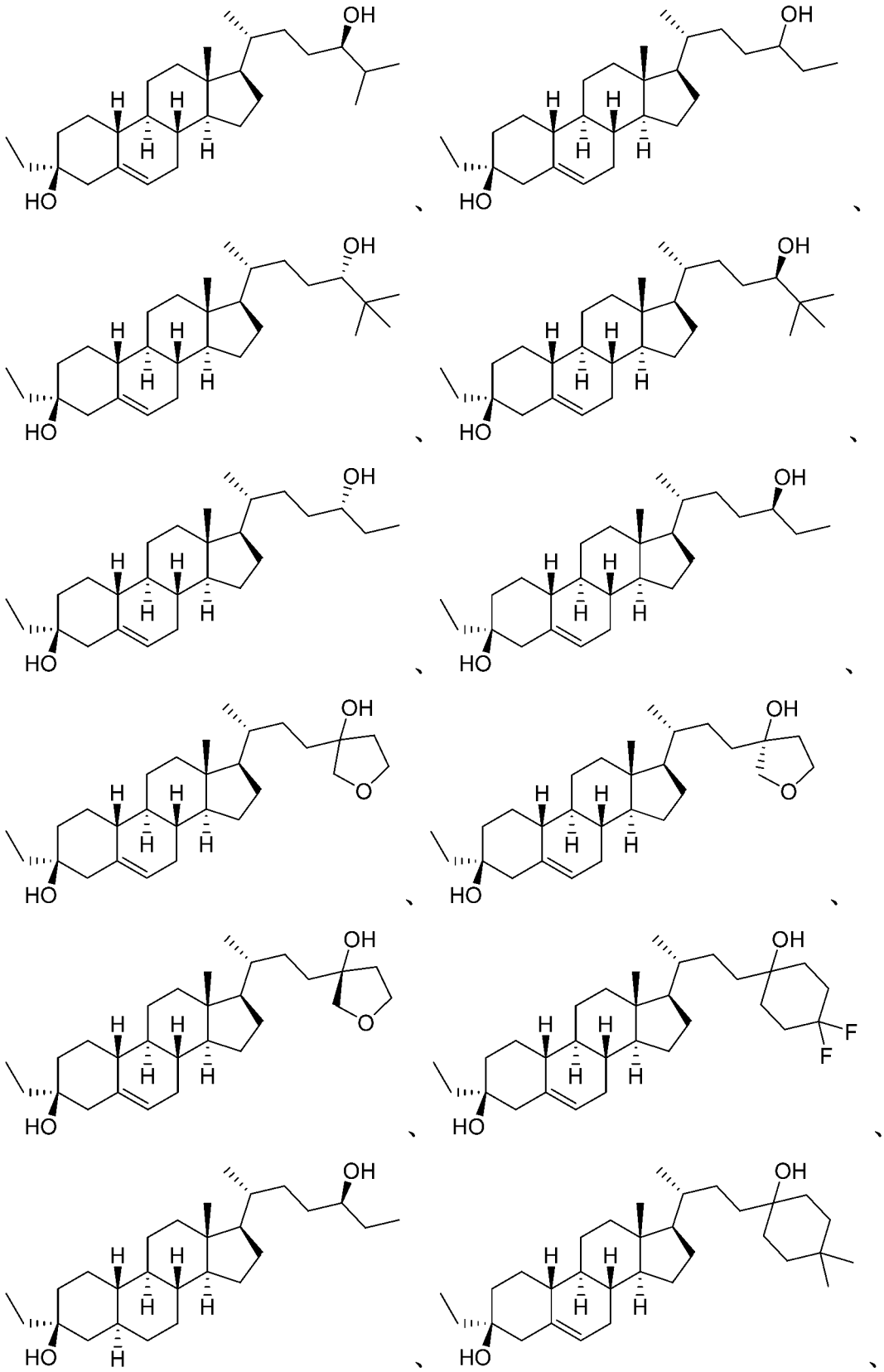
、

、

、

、

、

、

、

。

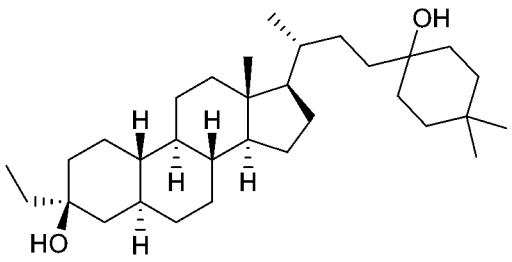
或

[請求項6]

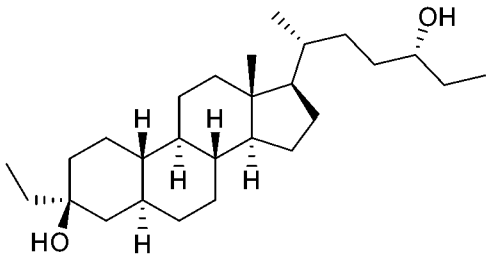
如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：







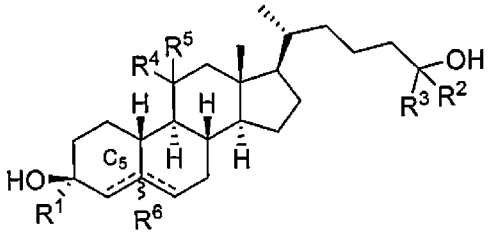
或



。

【請求項7】

一種式(I-62)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-62)

其中：

R^1為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基；

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基或經取代或未經取代之雜環基；或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成經取代或未經取代之3員至8員環；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基；或

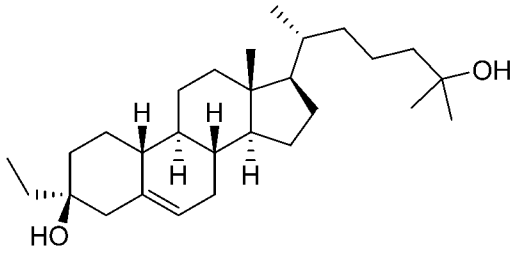
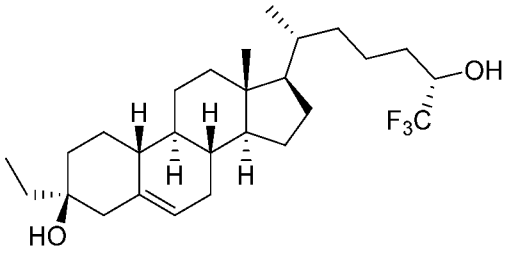
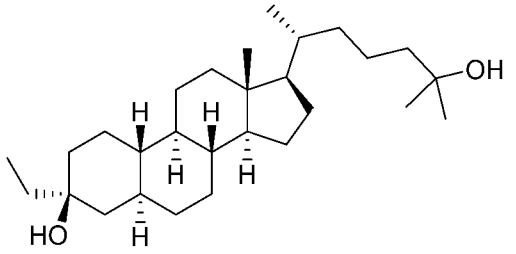
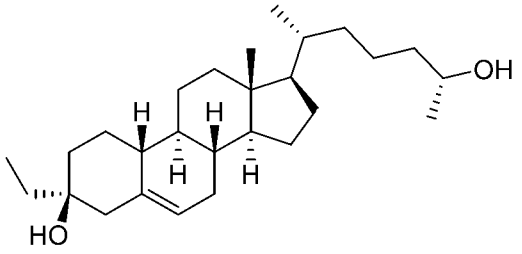
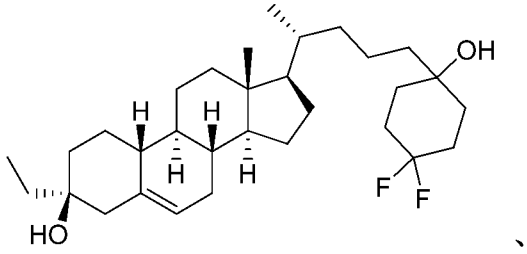
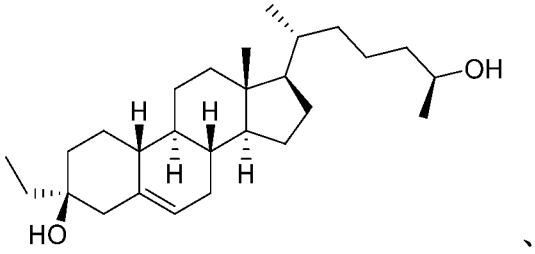
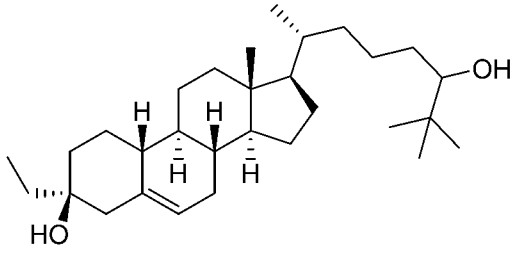
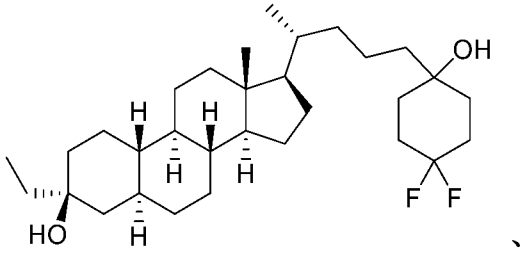
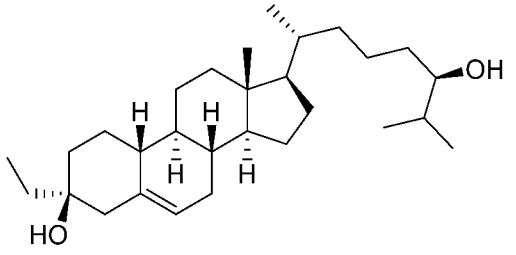
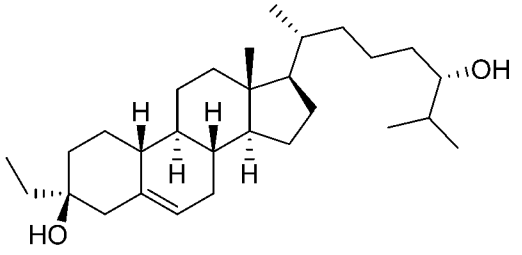
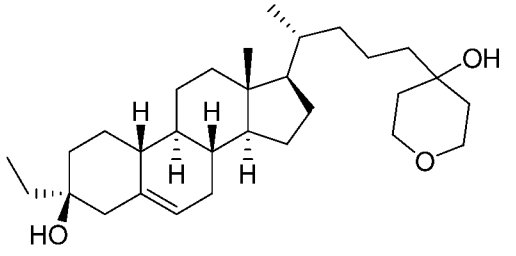
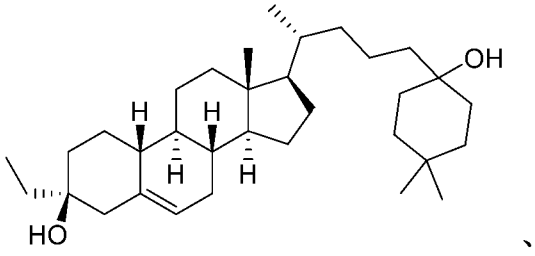
R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

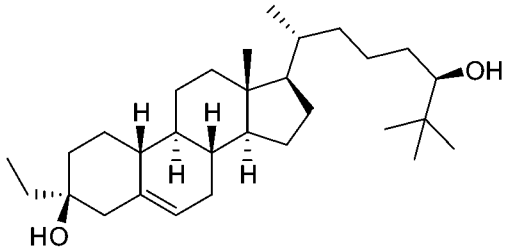
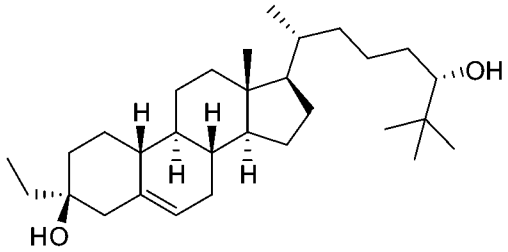
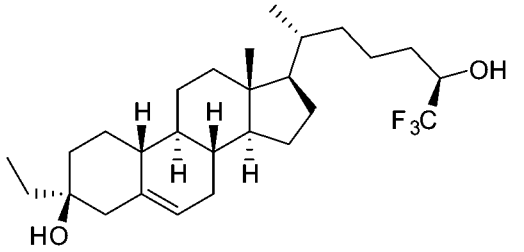
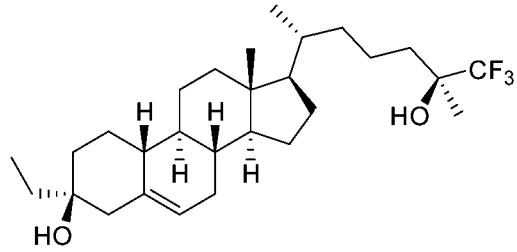
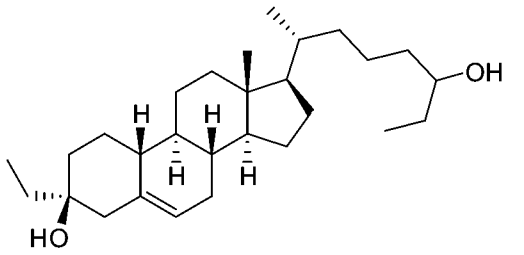
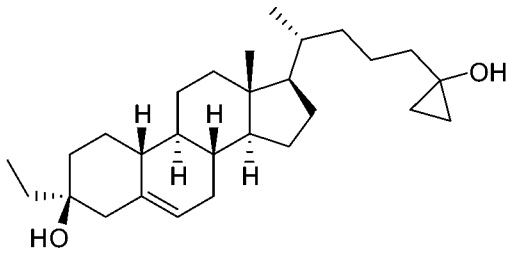
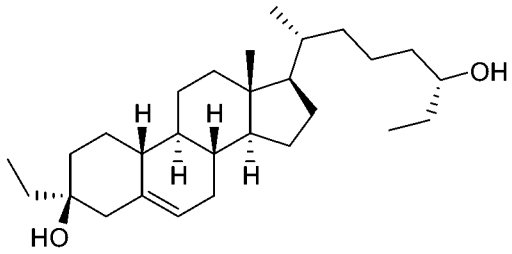
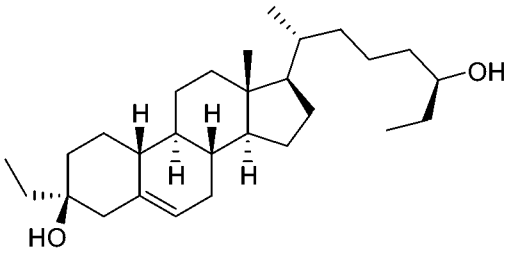
R^6不存在或為氫；以及

------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

【請求項8】

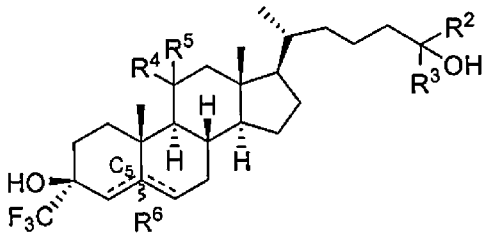
如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

或

。

【請求項9】

一種式(I-60)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(I-60)

其中：

R^2及R^3中之各者獨立地為氫、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或

未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；或

R^2及R^3與其所附接之碳原子一起形成經取代或未經取代之3員至8員環；

R^4及R^5中之各者獨立地為氫、鹵基或-OR^C，其中R^C為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基，或

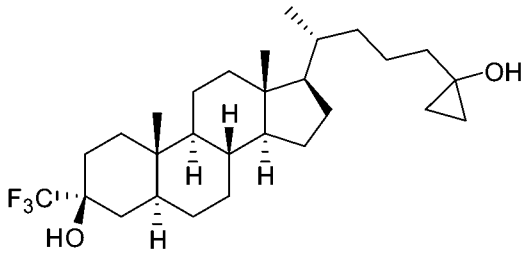
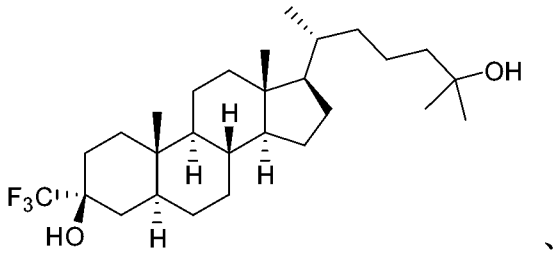
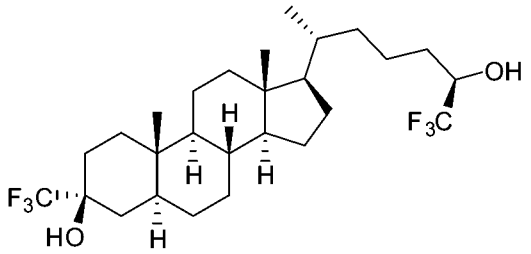
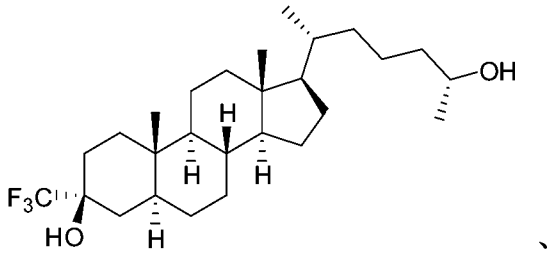
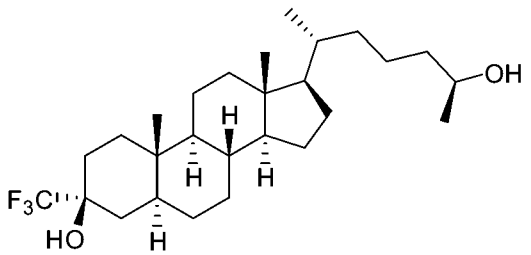
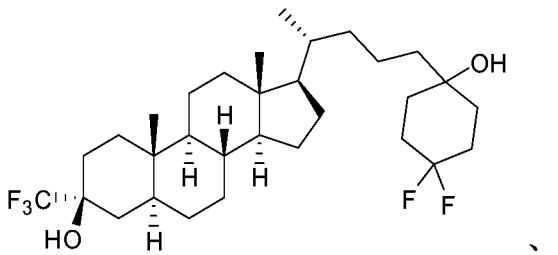
R^4及R^5與其所附接之碳原子一起形成側氧基；

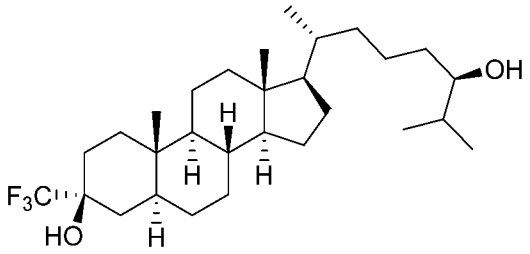
R^6不存在或為氫；以及

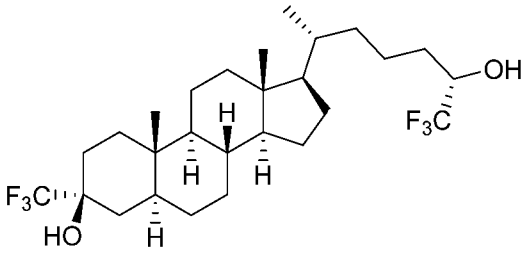
------表示單鍵或雙鍵，其中當------中之一者為雙鍵時，另一------為單鍵；當------兩者均為單鍵時，則R^6為氫；且當------中之一者為雙鍵時，R^6不存在。

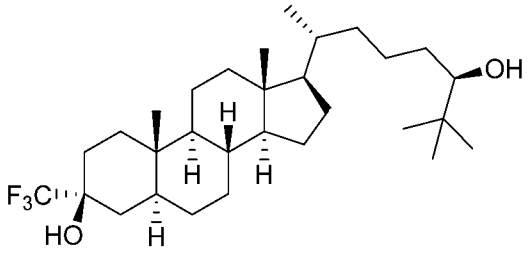
【請求項10】

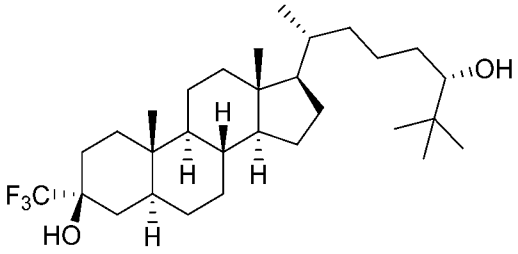
如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為：


、

、

、

、

、

、



、


、


或


。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項12】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項11之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療或預防病症的藥物，其中：

(a) 該病症為腸胃(GI)病症、便秘、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、影響GI道之結構性病症、肛門病症、痔瘡、內痔、外痔、肛裂、肛周膿腫、肛瘻、結腸息肉、癌症或結腸炎；

(b) 該病症為發炎性腸病；

(c) 該病症為癌症、糖尿病或固醇合成障礙；

(d) 該病症為代謝障礙；

(e) 該病症為自體免疫病症；或

(f) 該病症為類風濕性關節炎、青少年特發性關節炎、僵直性脊椎

炎、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及斑塊型牛皮癬。

【請求項13】

一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項11之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療或預防CNS相關病狀的藥物，其中：

(a) 該CNS相關病狀為失調症、焦慮症、認知障礙、解離性障礙、進食障礙、情緒障礙、精神分裂症或其他精神病性障礙、睡眠障礙、物質相關病症、人格障礙、自閉症譜系障礙、神經發育性障礙、多發性硬化、固醇合成障礙、疼痛、繼發於醫學病狀的腦病、癲癇發作症、中風、創傷性腦損傷、運動障礙、視覺減損、聽覺缺失或耳鳴；

(b) 該CNS相關病狀為精神分裂症或其他精神病性障礙、睡眠障礙、自閉症譜系障礙、多發性硬化、運動障礙、注意力不足症、注意力不足過動症、代謝腦病、分娩後精神病或與高效價之抗NMDA受體抗體相關的症候群；

(c) 該CNS相關病症為認知障礙、固醇合成障礙或進食障礙；

(d) 該CNS相關病症為固醇合成障礙；

(e) 該CNS相關病狀為精神分裂症；

(f) 該CNS相關病狀為亨廷頓氏病；

(g) 該CNS相關病狀為帕金森病；

(h) 該CNS相關病狀為阿茲海默病；

(i) 該CNS相關病狀為自閉症譜系障礙；或

(j) 該CNS相關病狀為抗NMDA受體腦炎。