202521127

(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 202521127 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：114104450 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 05 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/57 (2006.01)* *A61K31/575 (2006.01)*
A61K31/58 (2006.01) *C07J41/00 (2006.01)*
C07J43/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/12/05 美國 62/775,470

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

(72)發明人：巴蘭可 佩拉杜 馬利亞 耶穌 BLANCO-PILLADO, MARIA JESUS (US)；薩突羅 法藍西司科 G SALITURO, FRANCESCO G. (US)；莫寧斯塔爾 馬歇爾理 MORNINGSTAR, MARSHALL LEE (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

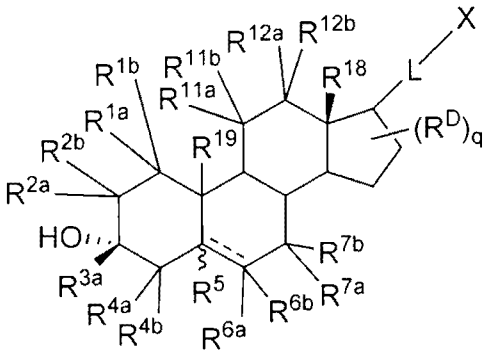
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

神經活性類固醇及其使用方法

(57)摘要

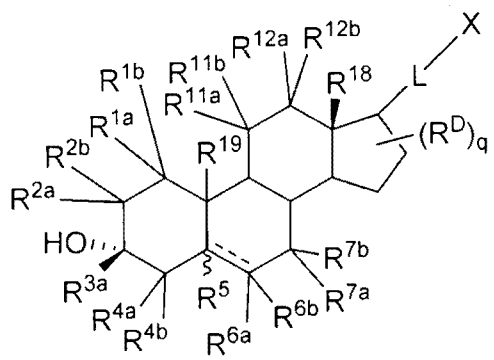
本文提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{19}、R^{5}、R^{3a}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{18}、L、X、R^{D} 及 q 在本文中定義。本文亦提供包含式(I)化合物之醫藥組合物及將該等化合物用於例如治療 CNS 相關病症之方法。

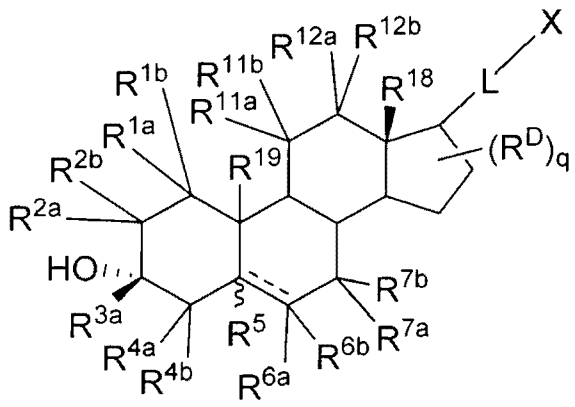
Provided herein is a compound of Formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{19}, R^{5}, R^{3a}, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{18}, L, X, R^{D}, and q are defined herein. Also provided herein are pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) and methods of using the compounds, e.g., in the treatment of CNS-related disorders.

特徵化學式：



(I)

20252月17日
2025年11月17日
專利案號：114104450
原申請案號：108144589

【發明摘要】

【中文發明名稱】

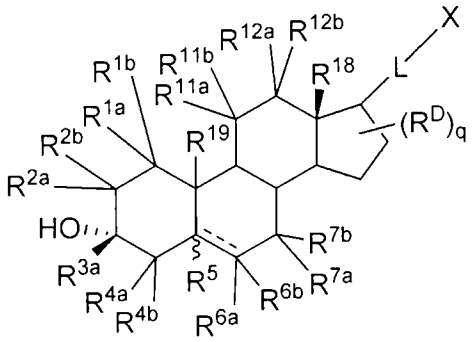
神經活性類固醇及其使用方法

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS AND THEIR METHODS OF USE

【中文】

本文提供式(I)化合物

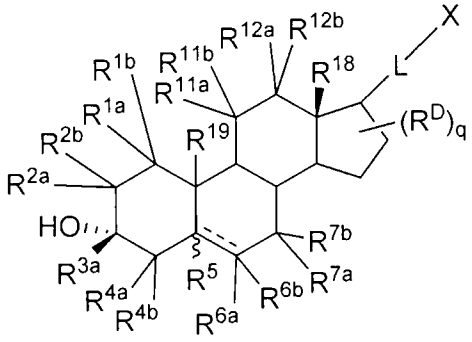


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{19}、R^5、R^{3a}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{18}、L、X、R^D及q在本文中定義。本文亦提供包含式(I)化合物之醫藥組合物及將該等化合物用於例如治療CNS相關病症之方法。

【英文】

Provided herein is a compound of Formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{19}, R^5, R^{3a}, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{18},

L, X, R^D, and q are defined herein. Also provided herein are pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) and methods of using the compounds, *e.g.*, in the treatment of CNS-related disorders.

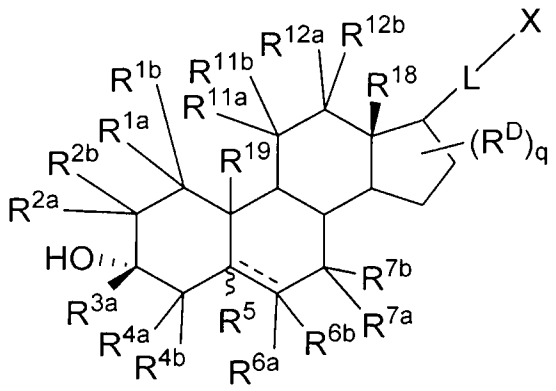
【指定代表圖】

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】

神經活性類固醇及其使用方法

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS AND THEIR METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】

【先前技術】

【0002】 大腦興奮性定義為動物覺醒(在昏迷至抽搐範圍內之連續區)程度，且藉由各種神經傳遞素調控。一般而言，神經傳遞素負責調控離子跨越神經元膜之傳導。休息時，神經元膜具有約-70 mV之電位(或膜電壓)，細胞內部相對於細胞外部為負的。電位(電壓)係跨越神經元半透膜之離子(K^+、Na^+、Cl^-、有機陰離子)平衡的結果。神經傳遞素儲存在突觸前囊泡中且在神經元動作電位影響下釋放。當釋放至突觸間隙時，諸如乙醯膽鹼之興奮性化學傳遞素將引起膜去極化(例如電位自-70 mV改變至-50 mV)。此作用藉由突觸後菸鹼受體介導，該等突觸後菸鹼受體藉由乙醯膽鹼刺激以增加對Na^+離子之膜滲透性。降低之膜電位呈突觸後動作電位形式刺激神經元興奮性。

【0003】 在GABA受體錯合物(GRC)之情況下，對大腦興奮性之作用係由γ-胺基丁酸(GABA)，即神經傳遞素介導。GABA對整體大腦興奮性具有深遠影響，因為大腦中多達40%之神經元利用GABA作為神經傳遞素。GABA藉由調控氯離子跨越神經元膜之傳導來調控個體神經元之興奮性。GABA與其在GRC上之識別位點相互作用以促進氯

離子沿著GRC之電化學梯度向下流至細胞中。此陰離子含量之胞內增加引起跨膜電位超極化，使得神經元更不易於興奮輸入，亦即，降低神經元興奮性。換言之，神經元中氯離子濃度愈高，大腦興奮性及覺醒程度愈低。

【0004】 有文獻充分證明，GRC負責介導焦慮、癲癇活動及鎮靜。因此，GABA及如同GABA起作用或促進GABA作用之藥物(例如治療學上適用的巴比妥酸鹽及苯并二氮呯(BZ)，諸如Valium®)藉由與GRC上之特定調控位點相互作用而產生其治療學上適用的作用。累積跡象現指示，除苯并二氮呯及巴比妥酸鹽結合位點以外，GRC含有神經活性類固醇之獨特位點。參見例如Lan, N. C.等人, *Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356。

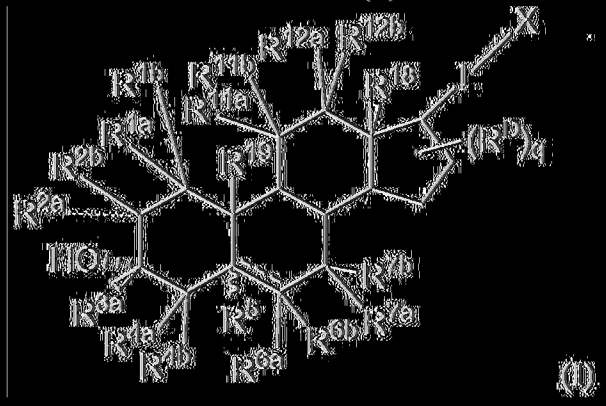
【0005】 神經活性類固醇可內源性地存在。最強內源性神經活性類固醇為3α-羥基-5-還原孕甾烷-20-酮及3α-21-二羥基-5-還原孕甾烷-20-酮，分別為激素類固醇孕酮及去氧皮質酮之代謝物。此等類固醇代謝物改變大腦興奮性之能力於1986年得到公認(Majewska, M. D.等人, *Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison, N. L.等人, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。

【0006】 需要用作大腦興奮性調節劑以及用於預防及治療CNS相關疾病之藥劑的新穎且改良的化合物。本文所述之化合物、組合物及方法正是針對此目的。

【發明內容】

【0007】 本文提供設計用作GABA受體調節劑之化合物。在一些實施例中，預想該等化合物可用作治療CNS相關病症之治療劑。

[0008] 在一態樣中，本文提供式(I)化合物：



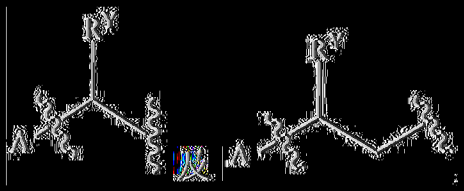
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

---- 表示單鍵或雙鍵，其限制條件為若存在雙鍵，則R^{6a}或R^{6b}中之一者不存在且R^5不存在；

L選自由以下組成之群：



，其中A指示C17處之連接點；

X選自由以下組成之群：-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})、-N(R^{55a})(R^{55b})、-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})及R^{55c}；

R^Y各自獨立地為氫、氘基、鹵烷基或未經取代之烷基；

R^{55c}為碳鍵結之經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基；

R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、-OR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)$N(R^{A1})_2$、-OC(=O)R^{A1}、-

$OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OS(=O)_2R^{A1}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})\ N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A1}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-S(=O)_2R^{A1}$、$-S(=O)_2OR^{A1}$或$-S(=O)_2N(R^{A1})_2$，其中$R^{A1}$之各例獨立地選自氫、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或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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基，或兩個R^{A1}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；

或R^{55a}及R^{55b}可與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}及R^{12b}中之各者獨立地為氫、鹵素、氰基、$-NO_2$、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、$-OR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-SR^{A1}$、$-C(=O)R^{A1}$、$-C(=O)OR^{A1}$、$-C(=O)SR^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OS(=O)_2R^{A1}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$、$-$

$N(R^{A1})C(=NR^{A1})$ $N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A1}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-S(=O)_2R^{A1}$、$-S(=O)_2OR^{A1}$或$-S(=O)_2N(R^{A1})_2$，其中$R^{A1}$之各例獨立地選自氫、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或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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基或當連接至硫時的硫保護基；或R^{11a}及R^{11b}接合以形成側氧基(=O)；

R^{3a}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；

R^5為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^{6a}及R^{6b}中之各者為氫、鹵素、氰基、$-NO_2$、-OH、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基；或R^{6a}及R^{6b}接合以形成側氧基(=O)；

R^D獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、側氧基、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、$-OR^{C3}$、$-N(R^{C3})_2$、$-SR^{C3}$、$-C(=O)R^{C3}$、$-C(=O)OR^{C3}$、$-C(=O)SR^{C3}$、$-C(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)R^{C3}$、$-OC(=O)OR^{C3}$、$-OC(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)SR^{C3}$、-

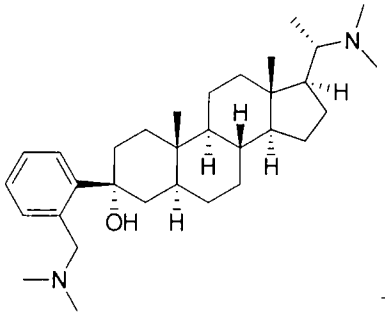
$OS(=O)_2R^{C3}$、$-OS(=O)_2OR^{C3}$、$-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})\ N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、$-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、$-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-SC(=O)R^{C3}$、$-SC(=O)OR^{C3}$、$-SC(=O)SR^{C3}$、$-SC(=O)N(R^{C3})_2$、$-S(=O)_2R^{C3}$、$-S(=O)_2OR^{C3}$或$-S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中$R^{C3}$之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基或當連接至硫時的硫保護基；

R^{18}為經取代或未經取代之烷基；

R^{19}為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基；且

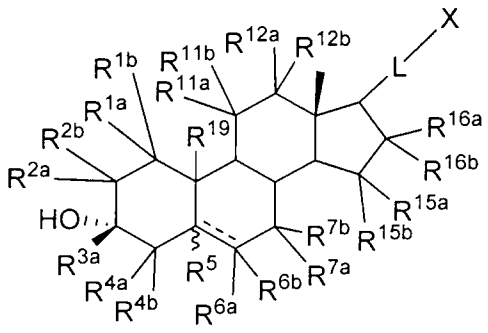
q為0至5之整數；

其限制條件為該化合物不為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0009】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-I**)化合物：

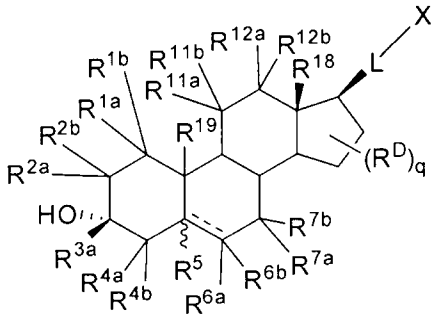


(**I-I**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}及R^{16b}中之各者獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO_2、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、-OR^{C3}、-$N(R^{C3})_2$、-SR^{C3}、-$C(=O)R^{C3}$、-$C(=O)OR^{C3}$、-$C(=O)SR^{C3}$、-$C(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)R^{C3}$、-$OC(=O)OR^{C3}$、-$OC(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)SR^{C3}$、-$OS(=O)_2R^{C3}$、-$OS(=O)_2OR^{C3}$、-$OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})$ $N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$SC(=O)R^{C3}$、-$SC(=O)OR^{C3}$、-$SC(=O)SR^{C3}$、-$SC(=O)N(R^{C3})_2$、-$S(=O)_2R^{C3}$、-$S(=O)_2OR^{C3}$或-$S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中$R^{C3}$之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基；或R^{15a}及R^{15b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{16a}及R^{16b}接合以形成側氧基(=O)。

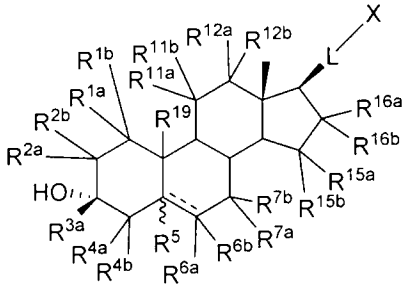
【0010】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-a**)化合物：



(**I-a**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

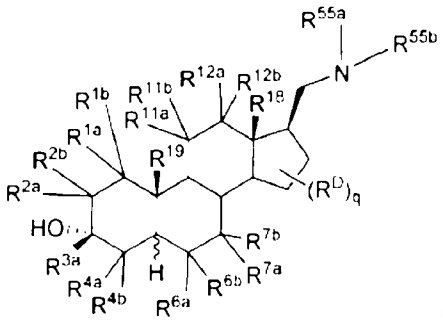
【0011】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-Ia**)化合物：



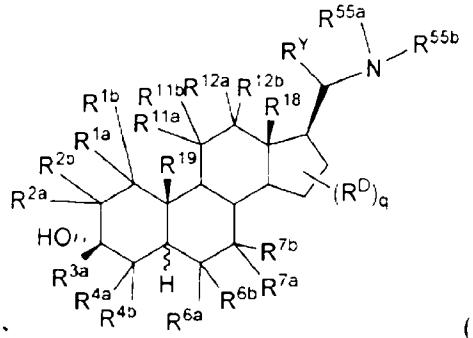
(**I-Ia**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

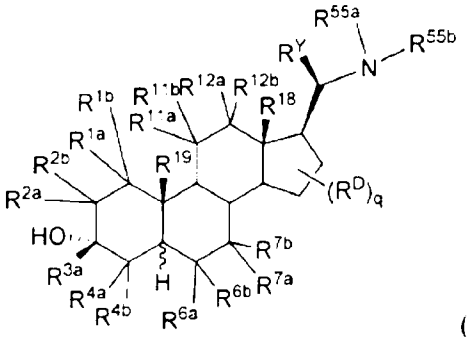
【0012】 在一些實施例中，該化合物為式(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-l)、(I-m)、(I-n)或(I-p)之化合物：



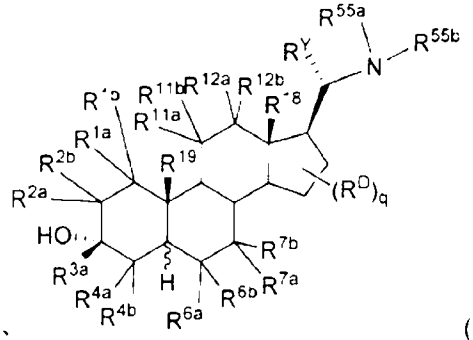
(I-b)、



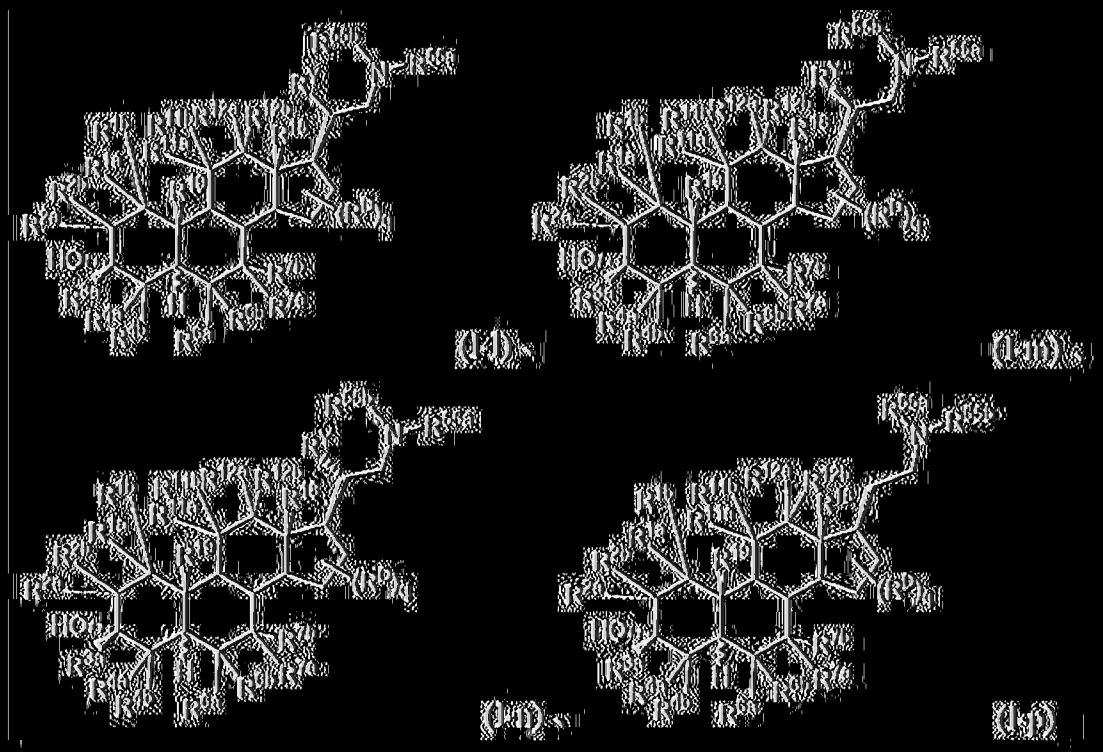
(I-c)、



(I-d)、

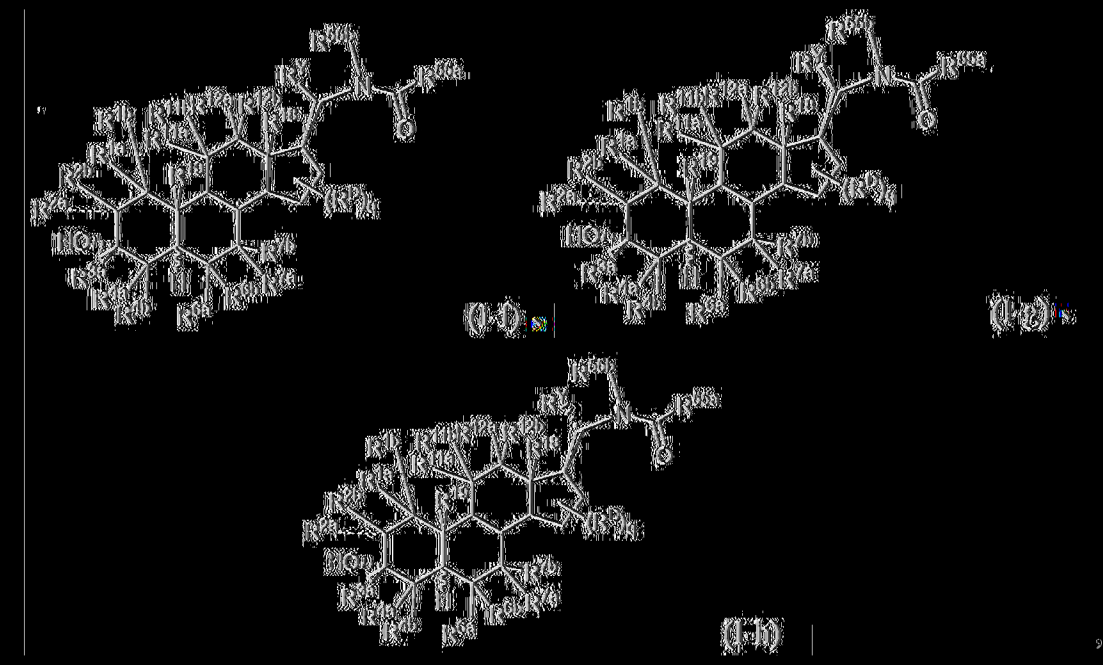


(I-e)、



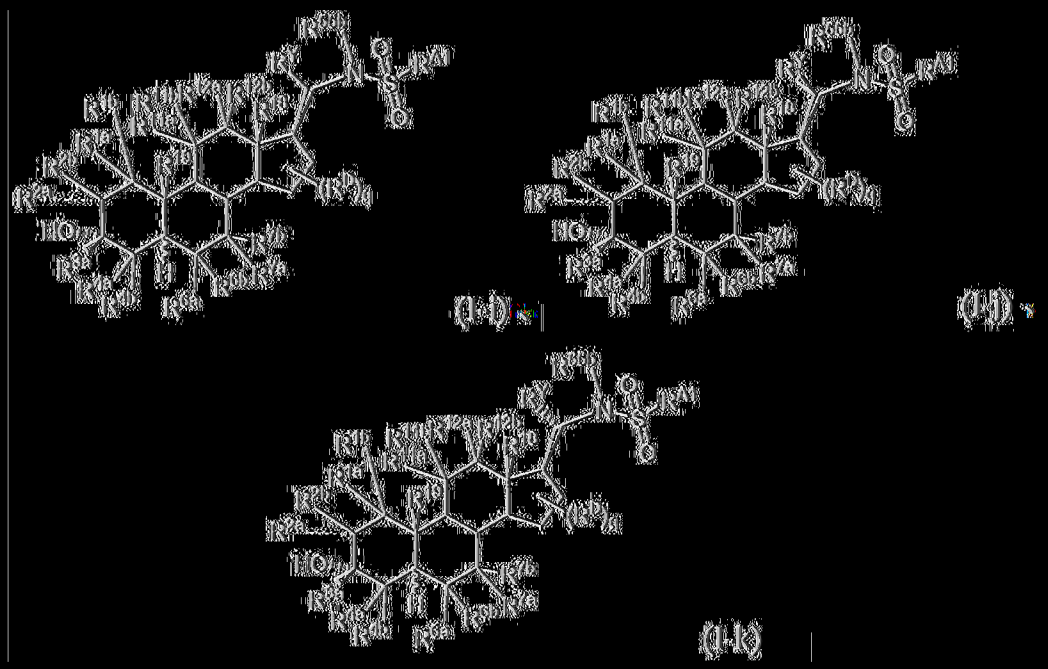
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0013] 在一典實施例中，該化合物為式(I-f)、(I-g)或(I-h)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

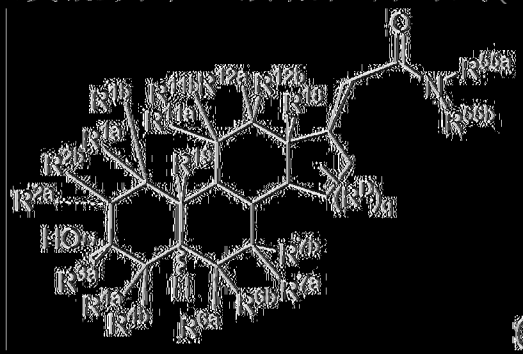
[0014] 在一典實施例中，該化合物為式(I-i)、(I-j)或(I-k)之化合物：



(I-j)、(I-k)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

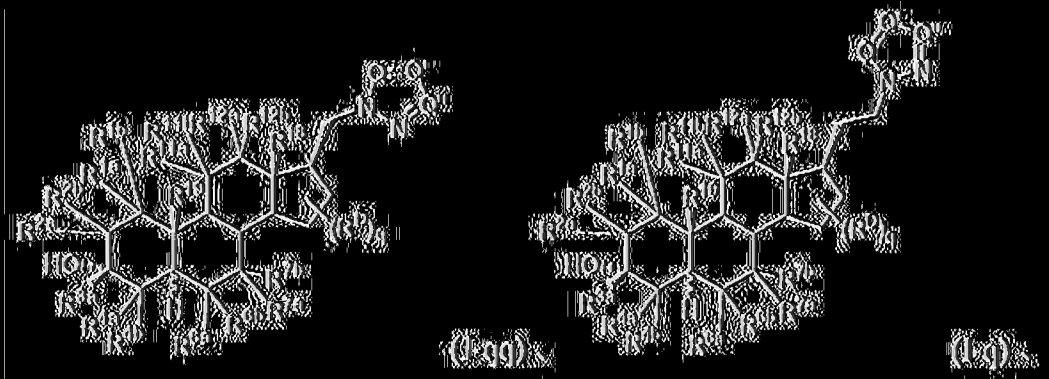
[0015] 在一典實施例中，該化合物為式(I-o)之化合物：



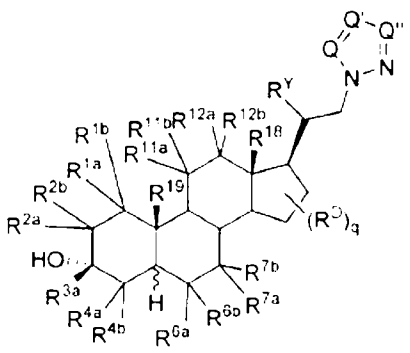
(I-o)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

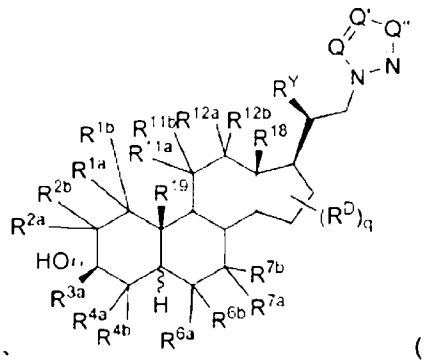
[0016] 在一典實施例中，該化合物為式(I-qq)、(I-q)、(I-s)、(I-t)或(I-u)之化合物：



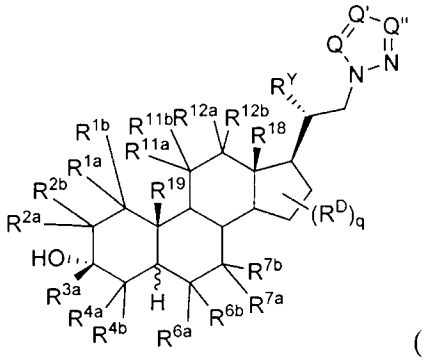
(I-qq)、(I-q)、



(I-s)、



(I-t)、



(I-u)，

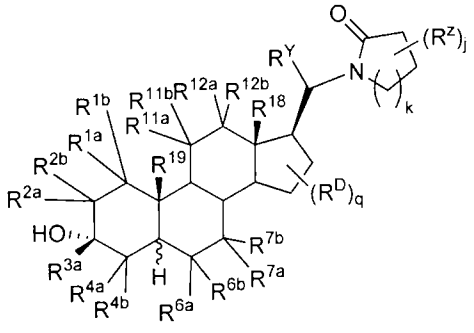
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Q、Q'及Q''各自獨立地為CR^W或N；

R^W為氫、氰基、$-NH_2$或經取代或未經取代之烷基；且

Q、Q'及Q''中之至少一者為CR^W。

【0017】 在一些實施例中，該化合物為式(I-r)之化合物：



(I-r)，

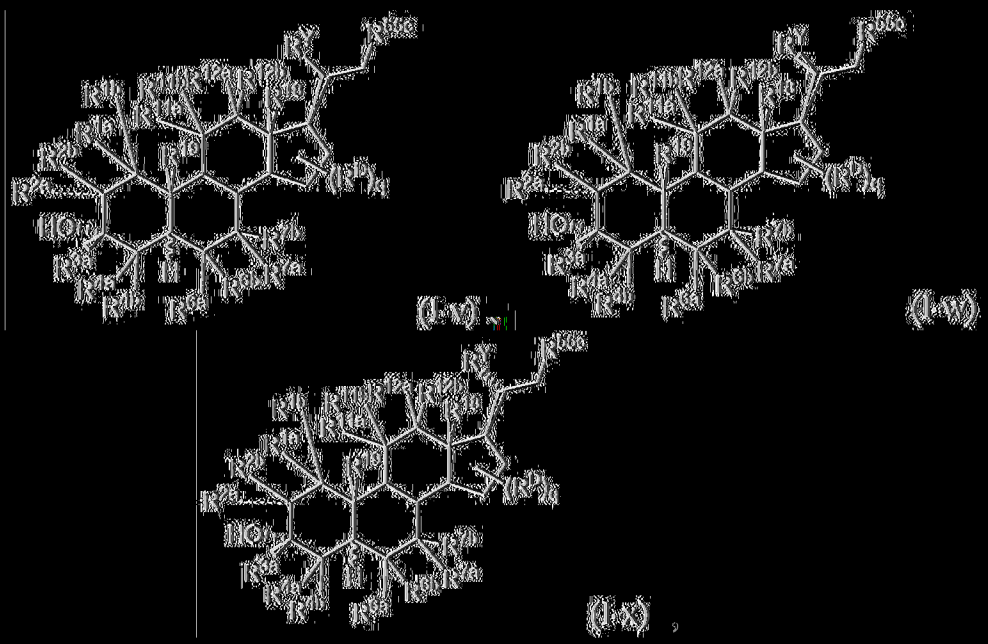
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

R^Z為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之芳基；或相鄰碳上之兩個R^Z與中間原子組合以形成經取代或未經取代之芳基；且

j為整數0-6。

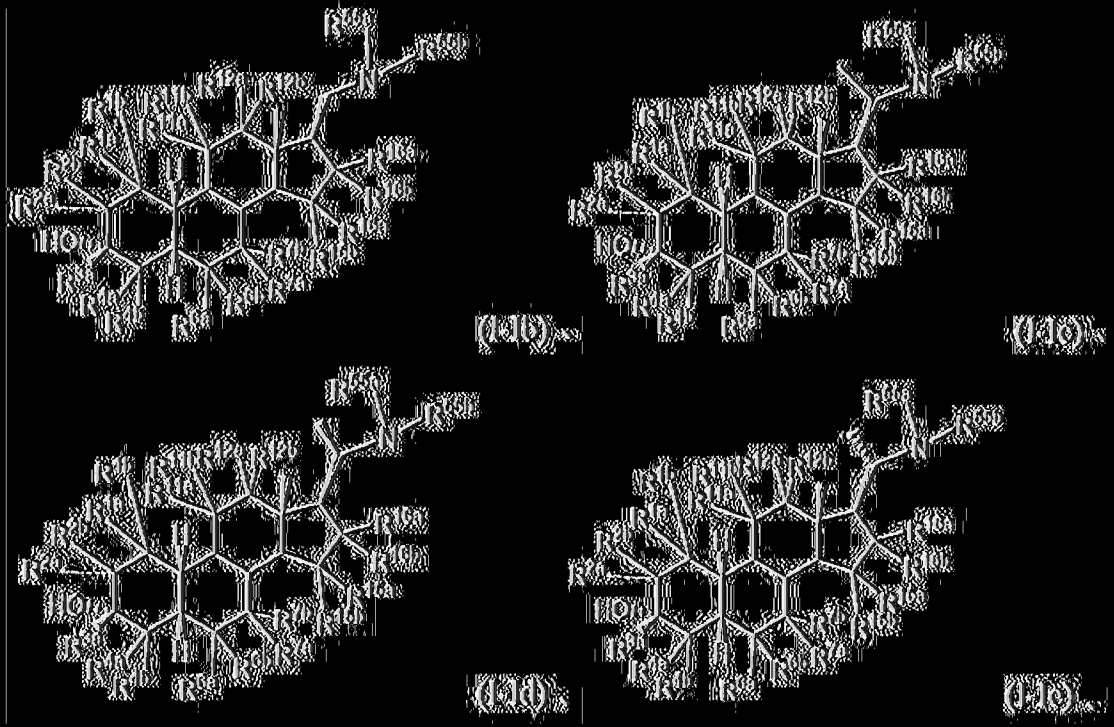
[0018] 在一些實施例中，該化合物為式(I-v)、(I-w)或(I-x)之化合物：



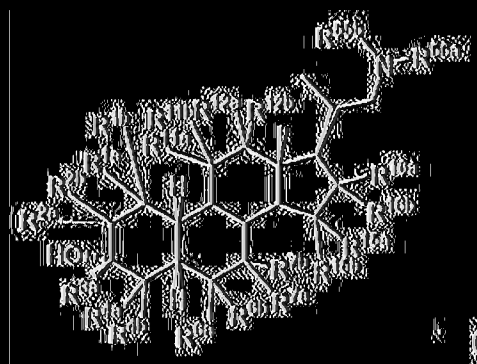
(I-v)、(I-w)、(I-x)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

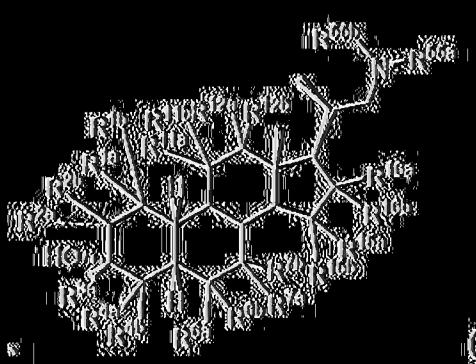
[0019] 在一些實施例中，該化合物為式(I-Ib)、(I-Ic)、(I-Id)、(I-Ie)、(I-Il)、(I-Im)、(I-In)、(I-Ip1)或(I-Ip2)之化合物：



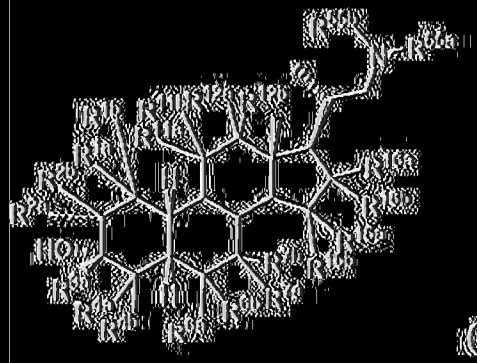
(I-Ib)、(I-Ic)、(I-Id)、(I-Ie)，



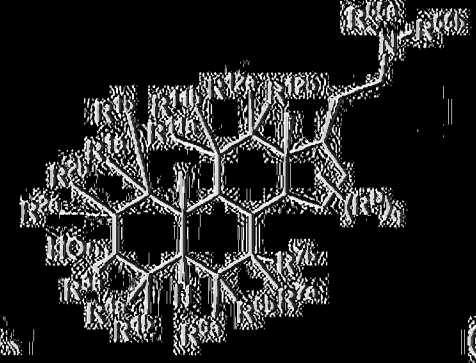
、



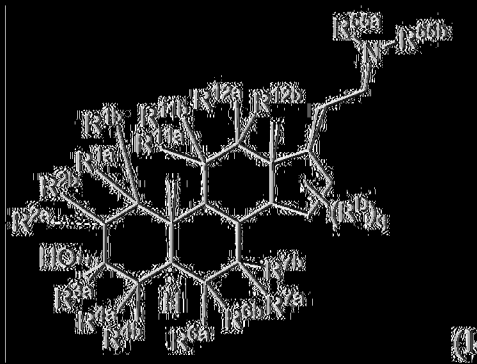
、



、



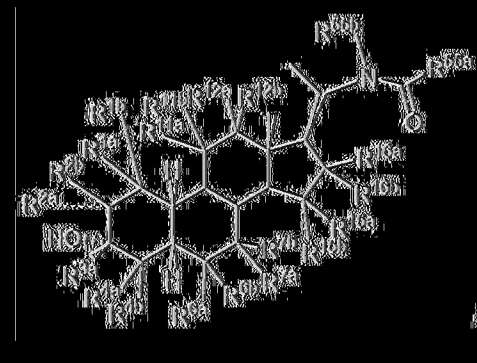
、



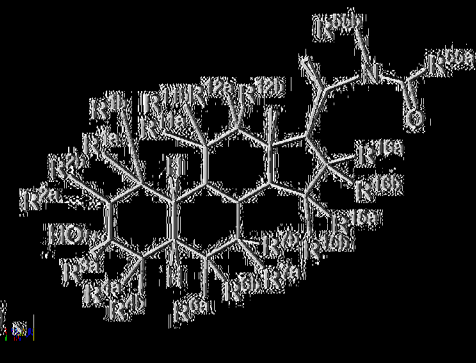
，

或其醫藥學上可接受之鹽。

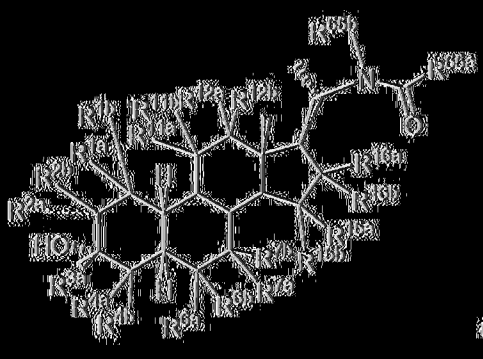
[0020] 在一些實施例中，該化合物為式(I-If)、(I-Ig)或(I-Ih)之化合物：



、



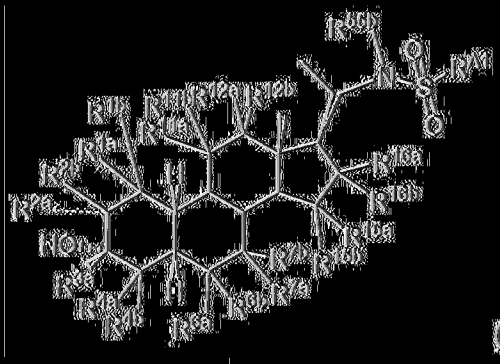
、



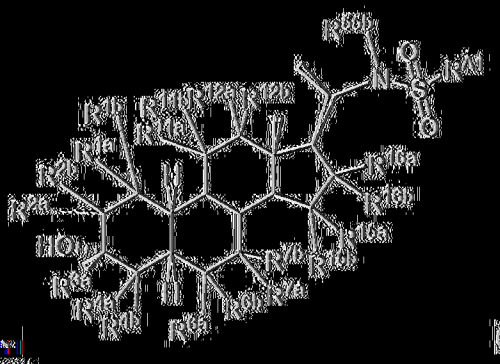
(I-Ih)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

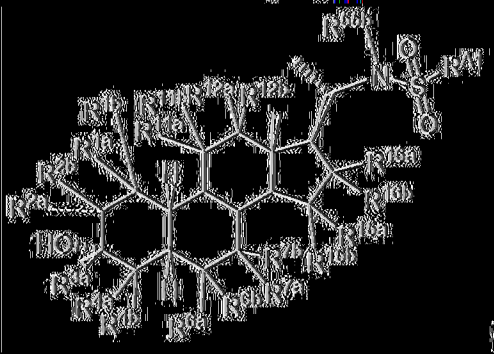
[0021] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Ii)、(I-Ij)或(I-Ik)之化合物：



(I-Ii)



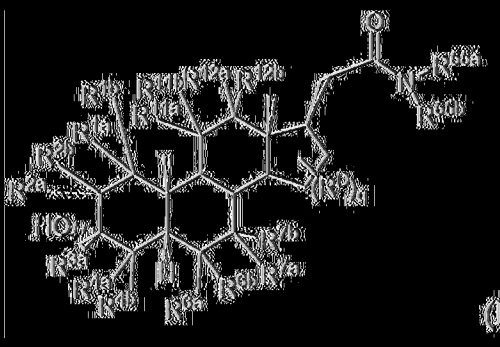
(I-Ij)



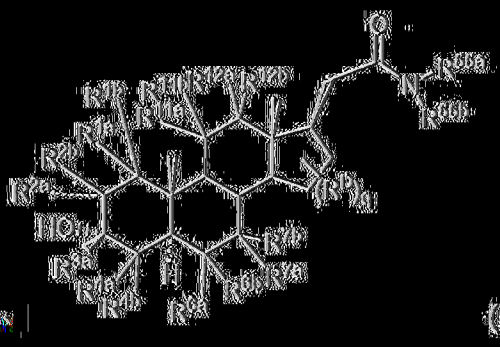
(I-Ik)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0022] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Io1)或(I-Io2)之化合物：



(I-Io1)

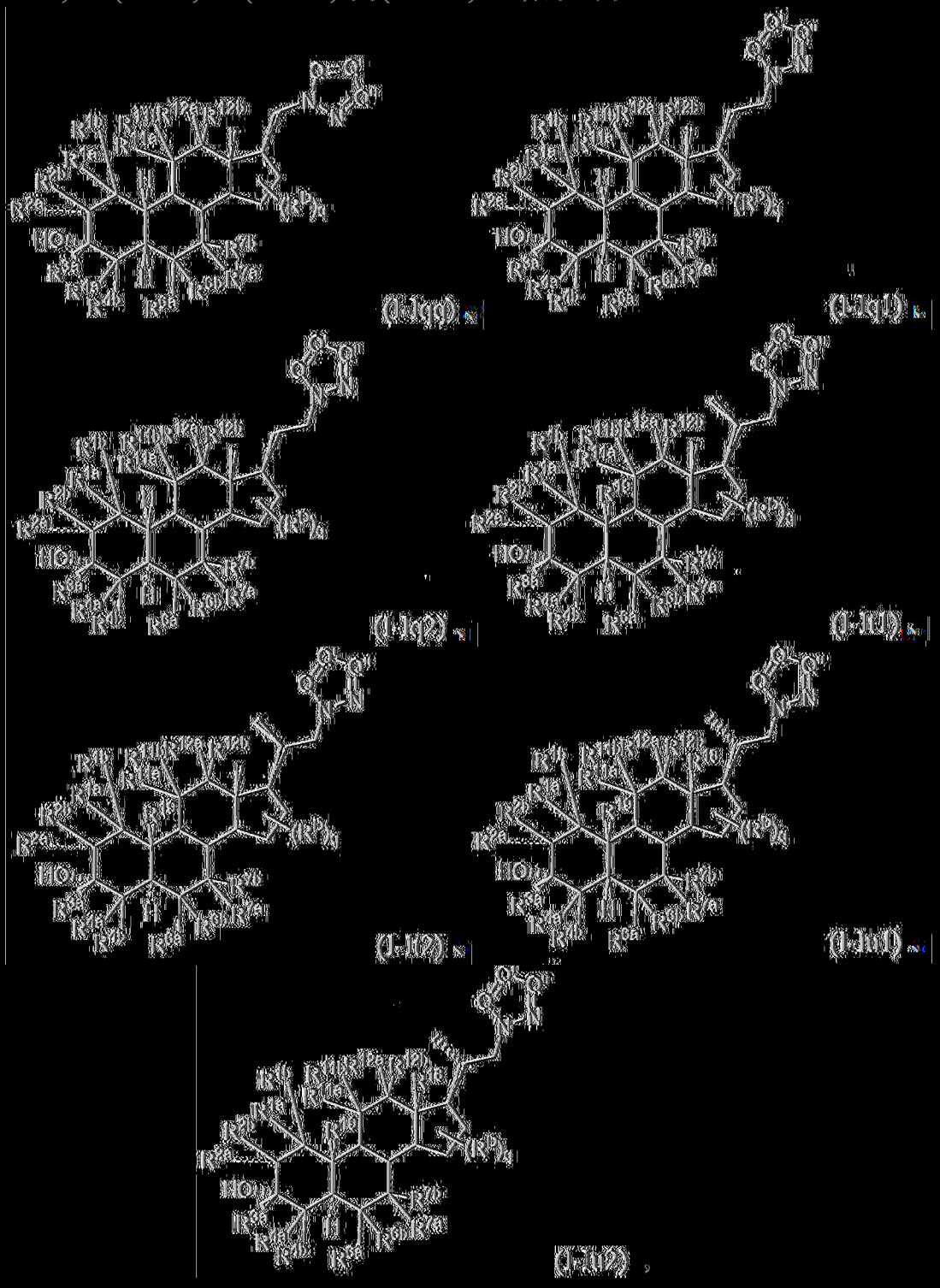


(I-Io2)

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0023] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Iqq)、(I-Iq1)、(I-Iq2)、(I-It1)、(I-It2)、(I-Iu1)或(I-Iu2)之化合物：



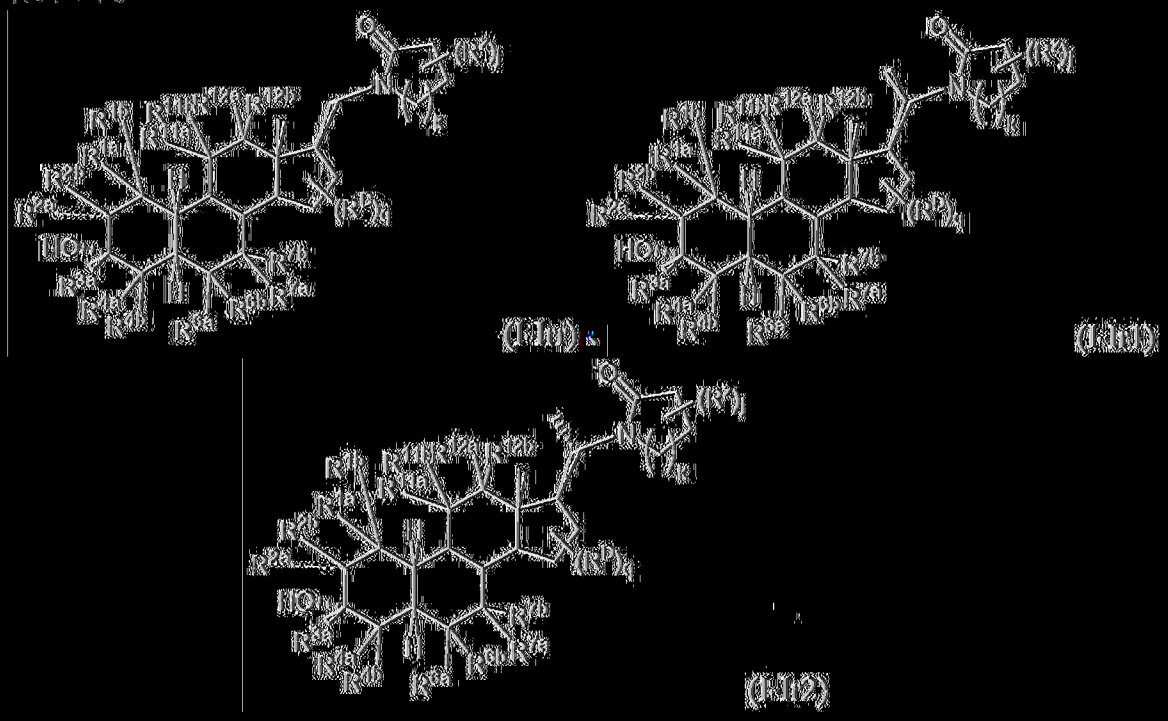
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Q、Q'及Q''各自獨立地為CR^w或N；

R^w為氫、氘基、$-NH_2$或經取代或未經取代之烷基；且

Q、Q'及Q''中之至少一者為CR^w。

[0024] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Ir)、(I-Ir1)或(I-Ir2)之化合物：



(I-Ir)

(I-Ir1)

(I-Ir2)

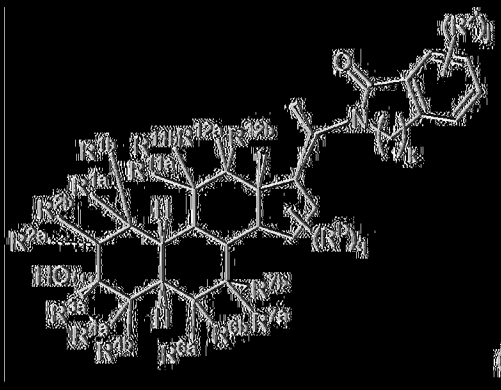
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

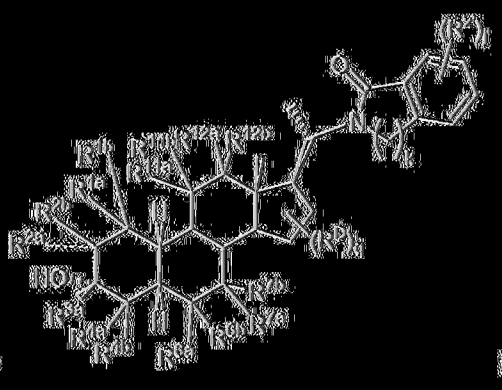
R^4為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之芳基；或相鄰碳上之兩個R^4與中間原子組合以形成經取代或未經取代之芳基；且

j為整數0-6。

[0025] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Ir3)或(I-Ir4)之化合物：



(I-Iw3)



(I-Iw4)

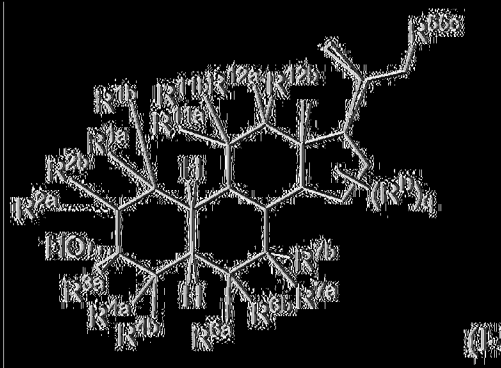
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

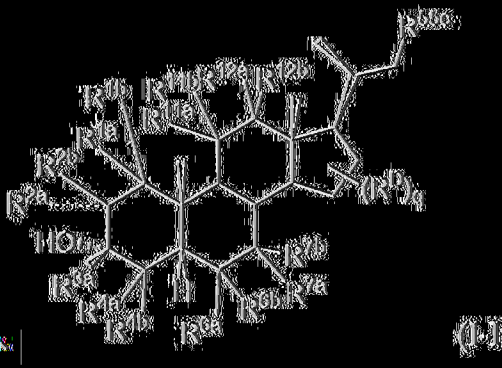
R4'為經取代或未經取代之烷基或氧基；且

j'為整數0-4。

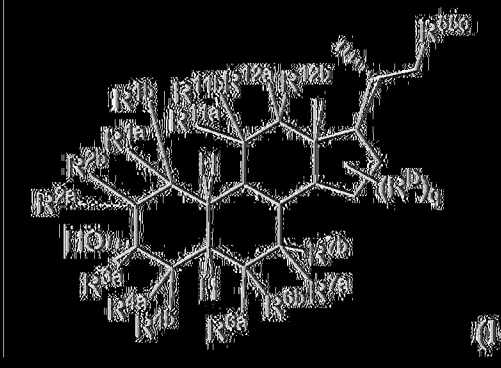
[0026] 在一些實施例中，該化合物為式(I-Iw1)、(I-Iw2)、(I-Ix1)或(I-Ix2)之化合物：



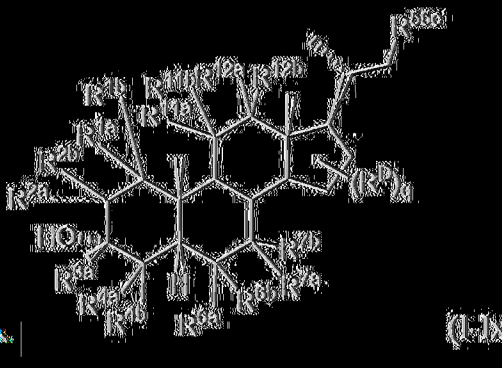
(I-Iw1)



(I-Iw2)



(I-Ix1)



(I-Ix2)

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0027] 在一些實施例中，該化合物選自由本文中在表1中經識別之化合物組成之群。

【0028】在某些實施例中，如本文所述之本發明之化合物用作$GABA_A$受體調節劑。在某些實施例中，本文所述之化合物可用作GABA受體，例如$GABA_A$受體之正向立體異位調節劑。

【0029】在一個實施例中，本文所述之化合物(例如，式I或表1之化合物)呈現相對於$GABA_A$受體之α1β2γ2組態，用於調節$GABA_A$受體之α4β3δ組態之較高選擇性。

【0030】在一態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所述之化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，本發明之化合物以有效量提供於醫藥組合物中。在某些實施例中，本發明之化合物以治療有效量提供。在某些實施例中，本發明之化合物以預防有效量提供。

【0031】在一態樣中，本文提供本文所述之化合物(例如，式(I)化合物)之醫藥學上可接受之鹽。

【0032】在某些實施例中，該化合物經口、皮下、靜脈內或肌肉內投與。在某些實施例中，該化合物經口投與。在某些實施例中，該化合物長期投與。在某些實施例中，該化合物例如藉由連續靜脈內輸注連續投與。

【0033】如本文所述之本發明之化合物在某些實施例中用作GABA受體調節劑，例如以積極或消極方式影響$GABA_A$受體。作為中樞神經系統(CNS)之興奮性之調節劑，如藉由其調節$GABA_A$受體之能力所介導，該等化合物預期具有CNS活性。

【0034】在一態樣中，本文描述一種用於治療有需要之個體之CNS相關病症的方法，其包含向該個體投與有效量的本文所述之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0035】 在一些實施例中，CNS相關病症為睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群、耳鳴或持續性癲癇。

【0036】 在一些實施例中，CNS相關病症為抑鬱。在一些實施例中，CNS相關病症為產後抑鬱。在一些實施例中，CNS相關病症為重型抑鬱症。在一些實施例中，重型抑鬱症為中度重型抑鬱症。在一些實施例中，重型抑鬱症為重度重型抑鬱症。

【實施方式】

【0037】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2018年12月5日申請之美國臨時專利申請案第62/775,470號之權益，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0038】 如本文中通常所述，本發明提供例如設計成用作GABA受體調節劑之化合物。在某些實施例中，設想該等化合物適用作治療CNS相關病症(例如，如本文所述之病症，例如抑鬱，諸如產後抑鬱或重型抑鬱)之治療劑。

定義

化學定義

【0039】 下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版, *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，有機化學之通用原理以及特定官能部分及反應性描述於以下中：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。

【0040】異構體，例如立體異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法自混合物分離，該等方法包括對掌性高壓液相層析法(HPLC)及使對掌性鹽形成及結晶；或較佳的異構體可藉由不對稱合成製備。參見例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；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述之化合物。

【0041】「立體異構體」:亦應理解，具有相同分子式但在原子之鍵結性質或順序或原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列方面存在不同之異構體稱為「立體異構體」。不互為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此係不可重疊之鏡像的異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例

如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體可以藉由其不對稱中心之絕對組態表徵且依據Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指示為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。

【0042】 如本文所用，純對映異構體化合物實質上不含化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，對映異構體過量)。換言之，化合物之「S」形式實質上不含化合物之「R」形式，且因此呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構性純」或「純對映異構體」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或99.9重量%之對映異構體。在某些實施例中，重量按化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量計。

【0043】 如本文所用，術語「非對映異構體純度」係指具有所描繪之絕對立體化學的化合物之量，以佔所描繪化合物及其非對映異構體之總量的百分比表示。術語「非對映異構性純」表示該化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量

%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或超過99.9重量%之非對映異構體。用於測定非對映異構體及對映異構體純度之方法為此項技術中所熟知的。非對映異構體純度可藉由能夠定量地區分化合物與其非對映異構體之任何分析方法，諸如高效液相層析法(HPLC)測定。

【0044】 在本文所提供之組合物中，對映異構性純化合物可與其他活性或非活性成分一起存在。舉例而言，包含對映異構性純R位/中心/碳化合物之醫藥組合物可包含例如約90%之賦形劑及約10%之對映異構性純R-化合物。在某些實施例中，按化合物之總重量計，該等組合物中對映異構性純R-化合物可例如包含至少約95重量%之R-化合物及至多約5重量%之S-化合物。舉例而言，包含對映異構性純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%之賦形劑及約10%之對映異構性純S-化合物。在某些實施例中，按化合物之總重量計，該等組合物中對映異構性純S-化合物可例如包含至少約95重量%之S-化合物及至多約5重量%之R-化合物。在某些實施例中，活性成分可在幾乎無或無賦形劑或載劑下調配。

【0045】 冠詞「一(a/an)」在本文中可用於指代一種或指代超過一種(亦即至少一種)該冠詞之語法對象。藉助於實例，「一類似物」意謂一種類似物或超過一種類似物。

【0046】 當列出值範圍時，希望該範圍內涵蓋各值及子範圍。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。

【0047】以下術語意欲具有下文呈現之意義且適用於理解本發明之描述及預期範疇。

【0048】「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「低碳數烷基」)。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)。烷基之額外實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似基團。除非另外指定，否則烷基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基(例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基為未經取代之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 (-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0049】「伸烷基」係指兩個氫經移除以提供二價基團的烷基且其可經取代或未經取代。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(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團。例示性經取代之伸烷基，例如經一或多個烷基(甲基)取代之伸烷基包括但不限於經取代之亞甲基(-$CH(CH_3)$-、(-$C(CH_3)_2$-)、經取代之伸乙基(-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-)、經取代之伸丙基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-)及其類似基團。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鏈碳二價鏈中之碳的範圍或數目。伸烷基可經如本文所述之一或多個取代基取代或未經取代。

【0050】「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-碳三鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳三鍵)的直鏈或分支鏈烴基(「C_{2-20}烯基」)。在某些實施例中，烯基不含任何三鍵。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-碳雙鍵可為內部(諸如在2-丁烯基中)或末端(諸如在1-丁烯基中)的。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。除非另外指定，否則烯基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基(例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基)取代(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基為未經取代之C_{2-10}烯基。在某些實施例中，烯基為經取代之C_{2-10}烯基。

【0051】「炔基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳三鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳三鍵)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之基團(「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-碳三鍵可為內部(諸如在2-丁炔基中)或末端(諸如在1-丁炔基中)的。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。除非另外指定，否則炔基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基；例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基為未經取代之C_{2-10}炔基。在某些實施例中，炔基係經取代之C_{2-10}炔基。

【0052】 如本文所用，術語「雜烷基」係指如本文所定義之烷基，其在母鏈中進一步包含1或多個(例如1、2、3或4個)雜原子(例如氧、硫、氮、硼、矽、磷)，其中一或多個雜原子插入母碳鏈內之相鄰碳原子之間及/或一或多個雜原子插入碳原子與母分子之間，亦即連接點之間。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，雜烷基為具有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，雜烷基係具有1至7個碳原子及1、2、3或4個雜原子之飽和基團(「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

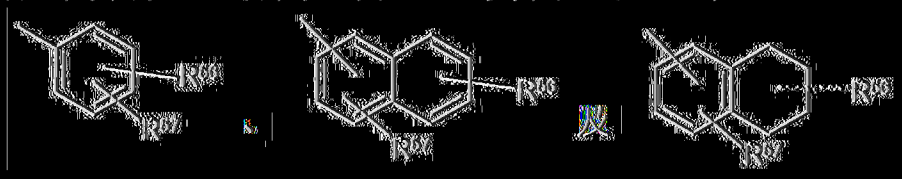
個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至4個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至3個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1至2個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有1個碳原子及1個雜原子的飽和基團(「雜C_1烷基」)。在一些實施例中，雜烷基為具有2至6個碳原子及1或2個雜原子的飽和基團(「雜C_{2-6}烷基」)。除非另外指定，否則雜烷基之各例獨立地未經取代(「未經取代之雜烷基」)或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

【0053】「芳基」係指單環或多環(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)基團，其具有提供於芳環系統中之6-14個環碳原子及零個雜原子(「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10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環與一或多個碳環基或雜環基稠合之環系統，其中連接基團或連接點在芳環上，且在該等情況下，碳原子數目繼續指示芳環系統中之碳原子數目。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(azulene)、苯、䓛(chrysene)、六苯并苯、丙二烯合茀、茀、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、茚烷、茚、萘、稠八苯(octacene)、辛二吩(octaphene)、辛二烯(octalene)、卵苯(ovalene)、戊-2,4-二烯、稠五苯、并環戊二烯、戊吩(pentaphene)、苝、丙烯合萘、菲、芘、七曜烯(pleiadene)、芘、苒(pyranthrene)、蒀(rubicene)、聯伸三苯及三萘。特定言之，芳基包括苯基、萘基、茚基及四氫萘基。除非另外指定，否則芳基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某典實施例中，芳基為未經取代之C_{6-14}芳基。在某典實施例中，芳基為經取代之C_{6-14}芳基。

[0054] 在某典實施例中，芳基經選自以下之基團中之一或多者取代：鹵素、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。

[0055] 代表性經取代之芳基之實例包括以下



其中R^{56}及R^{57}中之一者可為氫，且R^{56}及R^{57}中之至少一者各自獨立地選自C_1-C_8烷基、C_1-C_8鹵烷基、4-10員雜環基、烷醯基、C_1-C_8烷氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$、$NR^{58}SO_2R^{59}$、COO烷基、COO芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、SO烷基、SO_2烷基、S芳基、SO芳基、SO_2芳基；或R^{56}及R^{57}可自5至8個原子接合以形成環狀環(飽和或不飽和)，其視情況含有一或多個選自N、O或S之群的雜原子。R^{60}及R^{61}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_{10}環烷

基、4-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基、經取代之C_6-C_{10}芳基、5-10員雜芳基或經取代之5-10員雜芳基。

【0056】「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。

【0057】「雜芳基」係指具有提供於芳環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5-10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)之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10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的環系統，其中連接點在雜芳基環上，且在該等情況下，環成員數目繼續指示雜芳基環系統中環成員之數目。「雜芳基」亦包括其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合的環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在該等情況下，環成員數目指示稠合(芳基/雜芳基)環系統中環成員之數目。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)。

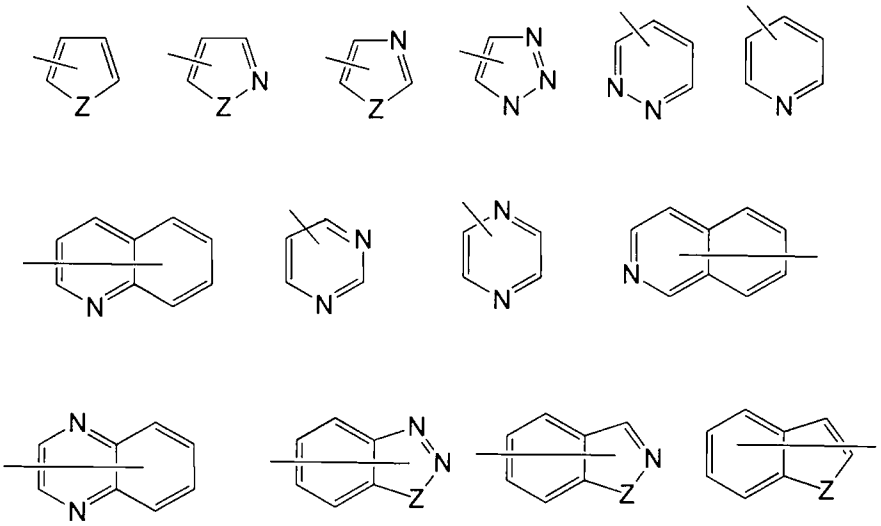
【0058】在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1-4個環雜原子之5-10員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1-4個環雜原子之5-8員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜芳基」)。在一些實施

例中，雜芳基為具有提供於芳環系統中之環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜芳基」)。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外指定，否則雜芳基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基為未經取代之5-14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基為經取代之5-14員雜芳基。

【0059】 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員雜環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、氧呯基及噻呯基。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、啶啉基、喹喏啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

【0060】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}獨立地係氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5-10員雜芳基。

【0061】「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之基團。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的環系統，其中連接點在碳環基環上，且在該等情況下，碳原子數目繼續指示碳環系統中之碳原子數目。除非另外指定，否則碳環基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基為未經取代之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。

【0062】 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_6)。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)。除非另外指定，否則環烷基之各例獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代之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。

【0063】 「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(「3-10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合的環系統，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的環系統，其中連接點在雜環基環上，且在該等情況下，環成員之數目繼續指示雜環基環系統中之環成員之數目。除非另外指定，否則雜環基之各例獨立地視情況經取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基為未經取代之3-10員雜環基。在某些實施例中，雜環基為經取代之3-10員雜環基。

【0064】 在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-10員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5-10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-8員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員非芳環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜環基」)。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環

基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0065】含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於環氮乙基、環氧乙基、環硫乙基。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、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(dioxolanyl)、氧硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)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。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三氮雜環己烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。與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)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮及其類似基團。與芳環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱為6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

【0066】「含氮雜環基」意謂含有至少一個氮原子之4至7員非芳環基，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。

【0067】「雜」在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。雜可應用於上文所述之烴基中之任一者，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。

【0068】「醯基」係指基團-C(O)R^{20}，其中R^{20}如本文所定義為氫、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。「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)-$(CH_2)_t$(5-10員雜芳基)、-C(O)-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-C(O)-$(CH_2)_t$(4-10員雜環基)，其中t為0至4之整數。在某些實施例中，R^{21}為C_1-C_8烷基、經取代之鹵素或羥基；或C_3-C_{10}環烷基、4-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5-10員雜芳基或雜芳烷基，其各者經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵素、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。

【0069】「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。特定烷氧基為低碳數烷氧基，亦即具有1與6個之間之碳原子。其他特定烷氧基具有1與4個之間之碳原子。

【0070】 在某些實施例中，R^{29}為具有1個或多個取代基，例如1至5個取代基，且尤其1至3個取代基，尤其1個取代基之基團，該取代基選自由以下組成之群：胺基、經取代之胺基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_3-C_{10}環烷基、4-10員雜環基、鹵素、5-10員雜芳基、羥基、硝基、硫烷氧基、硫芳氧基、巰基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-及芳基-$S(O)_2$-。例示性『經取代之烷氧基』包括但不限於-O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5-10員雜芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-O-$(CH_2)_t$(4-10員雜環基)，其中t為0至4之整數，且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基自身可為經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵素、未經取代之C_1-C_4烷氧基、未經取代之C_1-C_4鹵烷基、未經取代之C_1-C_4羥烷基或未經取代之C_1-C_4鹵烷氧基或羥基。特定例示性『經取代之烷氧基』為-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-環丙基、-OCH_2CH_2OH及-$OCH_2CH_2NMe_2$。

【0071】 「胺基」係指基團-NH_2。

【0072】 「側氧基」係指-C(=O)-。

【0073】 「經取代之胺基」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、5-10員雜芳基、4-10員雜環基或C_3-C_{10}環烷基；或C_1-C_8烷基，其經鹵素或羥基取代；C_3-C_8烯基，其經鹵素或羥基取代；C_3-C_8炔基，其經鹵素或羥基取代；或-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5-10員雜芳基)、-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)或-$(CH_2)_t$(4-10員雜環基)，其中t為0與8之間之整數，其各者經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵素、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}基團接合以形成伸烷基。

【0074】 例示性「經取代之胺基」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}-$(CH_2)_t$(5-10員雜芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}環烷基)及-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10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；且存在之任何烷基自身可經以下取代：鹵素、經取代或未經取代之胺基或羥基；且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基自身可經以下取代：未經取代之C_1-C_4烷基、鹵素、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。為避免疑問，術語『經取代之胺基』包括如下文所定義之基團烷基胺基、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、二烷基胺基及經取代之二烷基胺基。經

取代之胺基涵蓋單取代胺基及二取代胺基兩者。

【0075】「羧基」係指基團-C(O)OH。

【0076】「氰基」係指基團-CN。

【0077】「鹵基」或「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。在某些實施例中，鹵素基團為氟基或氯基。

【0078】「鹵烷基」係指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、二氟甲基、氟甲基、氯甲基、二氯甲基、二溴乙基、三溴甲基、四氟乙基及其類似基團。

【0079】「羥基」係指基團-OH。

【0080】「硝基」係指基團-NO_2。

【0081】「硫酮基」係指基團=S。

【0082】如本文所定義之烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之碳環基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基或「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，無論前面是否具有術語「視情況」，術語「經取代」意謂存在於基團(例如碳或氮原子)上之至少一個氫經可容許的取代基，例如在取代後產生穩定化合物之取代基置換，該化合物例如諸如藉由重排、環化、消除或其他反應而不自發地經歷轉換之化合物。除非另外指示，否則「經取代」之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超過一個位置經取代時，取代基在各位置處相同或不同。術語「經取代」預期

包括經有機化合物之所有可容許的取代基、引起穩定化合物形成之本文所述之任何取代基取代。本發明涵蓋任何及所有該等組合以得到穩定化合物。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引起穩定部分形成之如本文所述之任何適合取代基。

【0083】例示性碳原子取代基包括但不限於鹵素、-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、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立

地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；或碳原子上之兩個成對的氫經=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、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，或兩個R^{aa}基團接合以形成3-14員雜環基或5-14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代；

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

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

R^{dd}之各例獨立地選自鹵素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、

-OH、-OR^{ee}、-$ON(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_3^+X^-$、-$N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-$C(=O)R^{ee}$、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-$OC(=O)R^{ee}$、-OCO_2R^{ee}、-$C(=O)N(R^{ff})_2$、-$OC(=O)N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、-$C(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、-$SO_2N(R^{ff})_2$、-$SO_2R^{ee}$、-$SO_2OR^{ee}$、-$OSO_2R^{ee}$、-$S(=O)R^{ee}$、-$Si(R^{ee})_3$、-$OSi(R^{ee})_3$、-$C(=S)N(R^{ff})_2$、-$C(=O)SR^{ee}$、-$C(=S)SR^{ee}$、-$SC(=S)SR^{ee}$、-$P(=O)_2R^{ee}$、-$P(=O)(R^{ee})_2$、-$OP(=O)(R^{ee})_2$、-$OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳環基、3-10員雜環基、$C_{6-10}$芳基、5-10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為經0、1、2、3、4或5個R^{gg}基團取代，或兩個成對的R^{dd}取代基可接合以形成=O或=S；

R^{ee}之各例獨立地選自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、3-10員雜環基及3-10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、3-10員雜環基、C_{6-10}芳基及5-10員雜芳基，或兩個R^{ff}基團接合以形成3-14員雜環基或5-14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；且

R^{gg}之各例獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-

OH、-OC_{1-6}烷基、-$ON(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$N(C_{1-6}$烷基$)_3^+X^-$、-$NH(C_{1-6}$烷基$)_2^+X^-$、-$NH_2(C_{1-6}$烷基$)^+X^-$、-$NH_3^+X^-$、-$N(OC_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基$)$、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1-6}烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、-OCO_2(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基),-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)OC_{1-6}烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=NH)NH_2、-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、-OC(NH)NH_2、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-NHC(=NH)NH_2、-$NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、-SO_2N(C_{1-6}烷基$)_2$、-SO_2NH(C_{1-6}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2C_{1-6}烷基、-SO_2OC_{1-6}烷基、-OSO_2C_{1-6}烷基、-SOC_{1-6}烷基、-Si(C_{1-6}烷基$)_3$、-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、3-10員雜環基、5-10員雜芳基；或兩個成對的R^{gg}取代基可接合以形成=O或=S；其中X^-為相對離子。

【0084】在一些實施例中，碳原子取代基包括鹵素、-CN, -OH, -OR^{aa},-$N(R^{bb})_2$, -CO_2H, -CO_2R^{aa}, -OC(=O)R^{aa},-C(=O)$N(R^{bb})_2$, -SO_2R^{aa}, C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-10}碳環基、5-6員雜環基、苯基及5-6員雜芳基，其中R^{aa}之各例獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-10}烯

基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、5-6員雜環基、苯基及5-6員雜芳基；且

R^{bb}之各例獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環基、5-6員雜環基、苯基及5-6員雜芳基。

【0085】「相對離子」或「陰離子相對離子」為與陽離子四級胺基相關之帶負電基團以便維持電子電中性。例示性相對離子包括鹵化物離子(例如F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根及其類似離子)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、羥乙酸根及其類似離子)。

【0086】此等及其他例示性取代基更詳細地描述於**實施方式**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以上例示性清單限制。

其他定義

【0087】如本文所用，術語「調節」係指抑制或增強$GABA_A$受體功能。「調節劑」(例如調節劑化合物)可為例如$GABA_A$受體之促效劑、部分促效劑、拮抗劑或部分拮抗劑。

【0088】「醫藥學可接受」意謂由除美國以外之國家或美國所列出之聯邦之管制機構或州政府或對應的機構審批通過或認可。藥典或其他大體上所識別藥典用於動物，且更特定言之用於人類。

【0089】「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受且具有母體化合物之所需藥理學活性之本發明之化合物之鹽。特定言之，該

等鹽無毒，可為無機酸加成鹽或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。特定言之，該等鹽包括：(1)由無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或由有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換時；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及其類似物)配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅藉助於實例)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及其類似鹽；且當化合物含有鹼性官能基時，進一步包括無毒有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙二酸鹽及其類似鹽。術語「醫藥學上可接受之陽離子」係指酸性官能基的可接受之陽離子性相對離子。該等陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及其類似陽離子例示。參見例如Berge等人, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

【0090】 術語「前藥」意欲涵蓋在生理條件下轉化成本發明之治療活性劑的無治療活性之化合物。一種用於製造前藥之方法係設計

在生理條件下於標靶活體內作用位點處水解或裂解而展示所需分子且接著產生其治療作用的選定部分。在某些實施例中，前藥藉由個體之酶活性轉化。

【0091】在一替代性實施例中，本發明提供式(I)化合物之前藥，其中前藥包括在C3羥基上之可裂解部分，如式(I)中所描繪。

【0092】「互變異構體」係指係特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化之化合物。因此，兩個結構可經由π電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構之另一實例為同樣藉由用酸或鹼處理形成的苯基硝基甲烷之酸式形式及硝基形式。互變異構形式可與所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性之達成有關。

【0093】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，例如兒童個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成個體(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。

【0094】在某些實施例中，存在於氧原子上之取代基為氧保護基(亦稱為羥基保護基)。氧保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、-

$P(=O)_2N(R^{bb})_2$及$-P(=O)(NR^{bb})_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。氧保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0095】例示性氧保護基包括但不限於甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苯甲基(Bn)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁基甲氧苯基矽烷基(TBMPS)、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)及甲苯磺酸酯(Ts)。

【0096】在某些實施例中，存在於硫原子上之取代基為硫保護基(亦稱為巰基保護基)。硫保護基包括但不限於$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$及$-P(=O)(NR^{bb})_2$，其中R^{aa}、R^{bb}及R^{cc}如本文所定義。硫保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0097】在某些實施例中，存在於氮原子上之取代基為胺基保護基(在本文中亦稱為氮保護基)。胺基保護基包括但不限於$-OH$、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)OR^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-S(=O)_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳環

基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基及5-14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}如本文所定義。胺基保護基為此項技術中熟知的且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中所詳細描述之彼等者，該文獻以引用之方式併入本文中。

【0098】例示性胺基保護基包括但不限於醯胺基(例如-C(=O)R^{aa})，其包括但不限於甲醯胺及乙醯胺；胺基甲酸酯基(例如-C(=O)OR^{aa})，其包括但不限於胺基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、胺基甲酸第三丁酯(BOC)及胺基甲酸苯甲酯(Cbz)；磺醯胺基(例如-S(=O)$_2R^{aa}$)，其包括但不限於對甲苯磺醯胺(Ts)、甲磺醯胺(Ms)及*N*-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)。

【0099】疾病、病症及病況在本文中可互換地使用。

【0100】如本文所用，且除非另外指定，否則術語「治療(treat/treating/treatment)」涵蓋在個體罹患指定病症、疾病或病況時存在的降低該疾病、病症或病況之嚴重程度，或延遲或減慢該疾病、病症或病況之進展的作用。在一替代實施例中，本發明涵蓋在個體開始罹患指定疾病、病症或病況之前，投與本發明之化合物作為預防。

【0101】一般而言，化合物之「有效量」係指足以引起所需生物反應以例如治療CNS相關病症，足以誘導麻醉或鎮靜之量。如一般技術者將瞭解，有效量之本發明之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、健康及病況之因素而變化。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

【0102】如本文所用，且除非另外指定，否則化合物之「治療有效量」為足以提供治療疾病、病症或病況之治療益處或延遲或使與疾病、病症或病況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之治療劑之量，其在治療疾病、病症或病況方面提供治療益處。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體療法、減少或避免疾病或病況的症狀或病因或增強另一治療劑之治療功效的量。

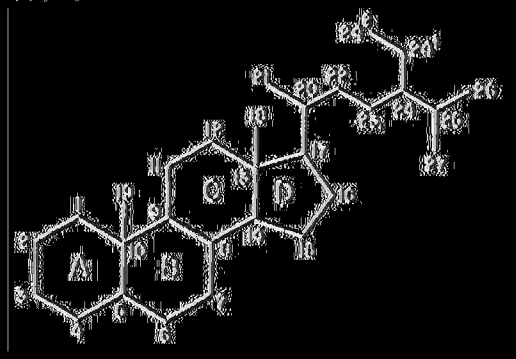
【0103】如本文所用，且除非另外指定，否則化合物之「預防有效量」為足以預防疾病、病症或病況或與疾病、病症或病況相關之一或多種症狀或預防其復發的量。化合物之預防有效量意謂提供預防疾病、病症或病況之預防益處之單獨或與其他藥劑組合之治療劑的量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防或增強另一預防劑之預防功效的量。

替代性實施例

【0104】在一替代實施例中，本文所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及其類似物。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性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%。

化合物

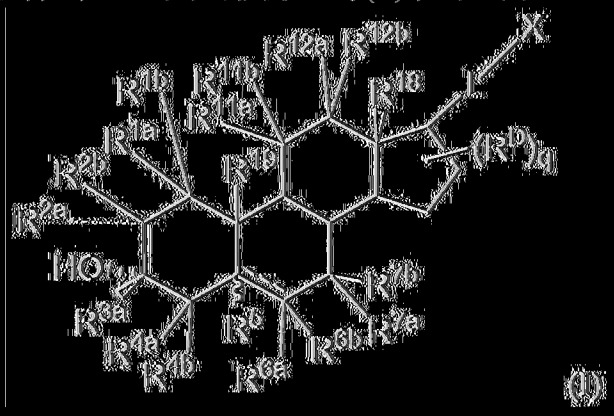
[0105] 應瞭解，本文所述之式可涉及特定碳原子，諸如C17、C3、C19等。此等涉及係根據工業中已知且使用之類固醇命名法基於碳原子之位置，如以下所示：



。

舉例而言，C17係指位置17之碳，且C3係指位置3之碳。

[0106] 在一態樣中，本文提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

表示單鍵或雙鍵，其限制條件為若存在雙鍵，則R^{6a}或R^{6b}中之一者不存在且R^5不存在；

L選自由以下組成之群：



，其中A指示C17處之連接點；

X選自由以下組成之群：-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})、-N(R^{55a})(R^{55b})、-

$N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$及R^{55c}；

R^{Y}各自獨立地為氫、氰基、鹵烷基或未經取代之烷基；

R^{55c}為碳鍵結之經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基；

R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、$-OR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-SR^{A1}$、$-C(=O)R^{A1}$、$-C(=O)OR^{A1}$、$-C(=O)SR^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OS(=O)_2R^{A1}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})\ N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A1}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-S(=O)_2R^{A1}$、$-S(=O)_2OR^{A1}$或$-S(=O)_2N(R^{A1})_2$，其中$R^{A1}$之各例獨立地選自氫、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或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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基，或兩個R^{A1}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；

或R^{55a}及R^{55b}可與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基；

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}及R^{12b}中之各者獨立地為氫、鹵素、氰基、$-NO_2$、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、$-OR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-SR^{A1}$、$-C(=O)R^{A1}$、$-C(=O)OR^{A1}$、$-C(=O)SR^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OS(=O)_2R^{A1}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$、$-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})C(=NR^{A1})\ N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$、$-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A1}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-S(=O)_2R^{A1}$、$-S(=O)_2OR^{A1}$或$-S(=O)_2N(R^{A1})_2$，其中$R^{A1}$之各例獨立地選自氫、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或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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基或當連接至硫時的硫保護基；或R^{11a}及R^{11b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{12a}及R^{12b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{4a}及R^{4b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{7a}及R^{7b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{2a}及R^{2b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{1a}及R^{1b}接合以形成側氧基(=O)；

R^{3a}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；

R^5為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^{6a}及R^{6b}中之各者為氫、鹵素、氰基、$-NO_2$、-OH、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基；或R^{6a}及R^{6b}接合以形成側氧基(=O)；

R^D獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、側氧基、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、$-OR^{C3}$、$-N(R^{C3})_2$、$-SR^{C3}$、$-C(=O)R^{C3}$、$-C(=O)OR^{C3}$、$-C(=O)SR^{C3}$、$-C(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)R^{C3}$、$-OC(=O)OR^{C3}$、$-OC(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)SR^{C3}$、$-OS(=O)_2R^{C3}$、$-OS(=O)_2OR^{C3}$、$-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})\ N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、$-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、$-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-SC(=O)R^{C3}$、$-SC(=O)OR^{C3}$、$-SC(=O)SR^{C3}$、$-SC(=O)N(R^{C3})_2$、$-S(=O)_2R^{C3}$、$-S(=O)_2OR^{C3}$或$-S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中$R^{C3}$之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基或當連接至硫時的硫保護基；

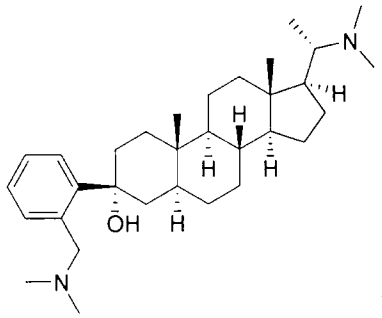
R^{18}為經取代或未經取代之烷基；

R^{19}為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基

或經取代或未經取代之炔基；且

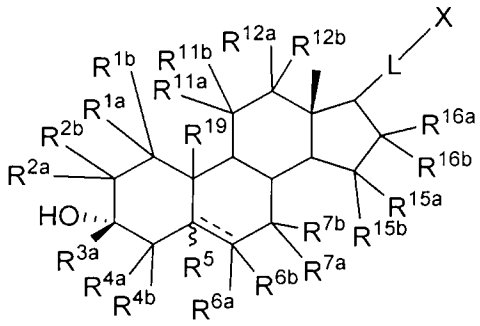
q為0至5之整數；

其限制條件為該化合物不為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-I**)之化合物：



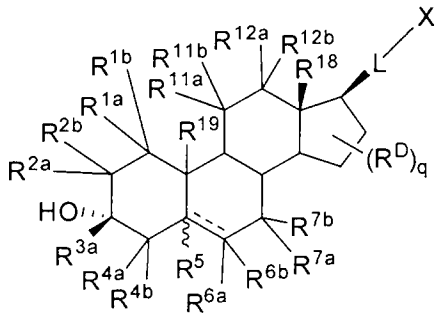
(**I-I**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}及R^{16b}中之各者獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO_2、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、-OR^{C3}、-$N(R^{C3})_2$、-SR^{C3}、-$C(=O)R^{C3}$、-$C(=O)OR^{C3}$、-$C(=O)SR^{C3}$、-$C(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)R^{C3}$、-$OC(=O)OR^{C3}$、-$OC(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)SR^{C3}$、-$OS(=O)_2R^{C3}$、-$OS(=O)_2OR^{C3}$、-$OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})$ $N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$SC(=O)R^{C3}$、-

$SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$或$-S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中R^{C3}之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基；或R^{15a}及R^{15b}接合以形成側氧基(=O)；或R^{16a}及R^{16b}接合以形成側氧基(=O)。

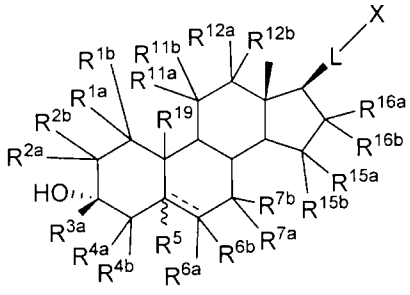
【0108】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-a**)之化合物：



(**I-a**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】 在一些實施例中，該化合物為式(**I-Ia**)之化合物：



(**I-Ia**)

或其醫藥學上可接受之鹽。

基團R^{55a}及R^{55b}

【0110】 在一些實施例中，R^{55a}為氫或甲基，且R^{55b}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。

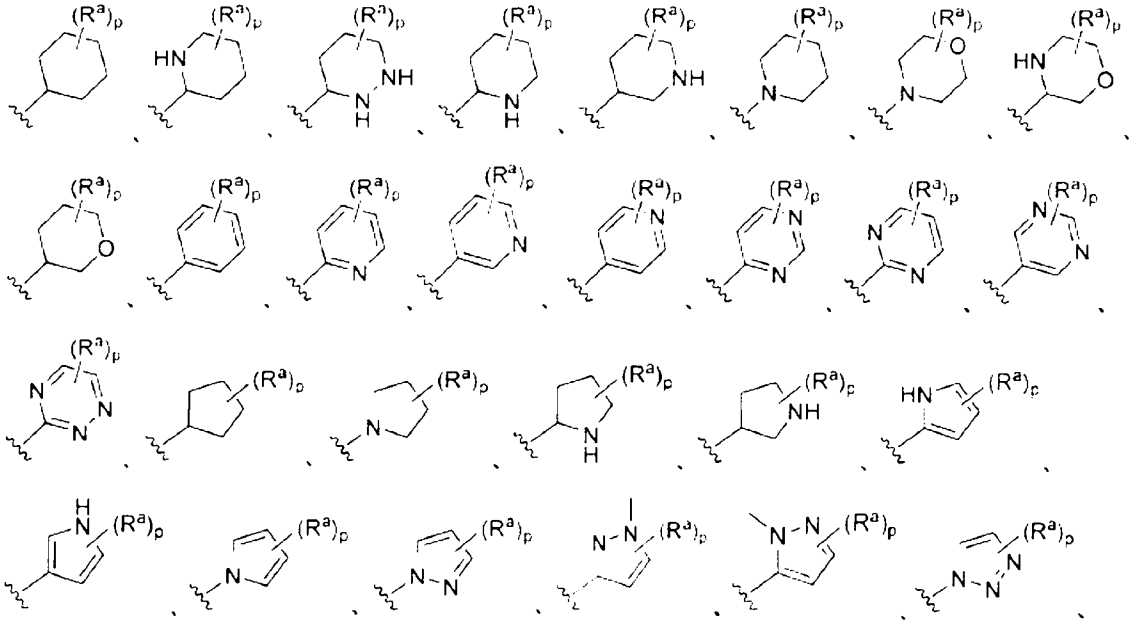
【0111】 在一些實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

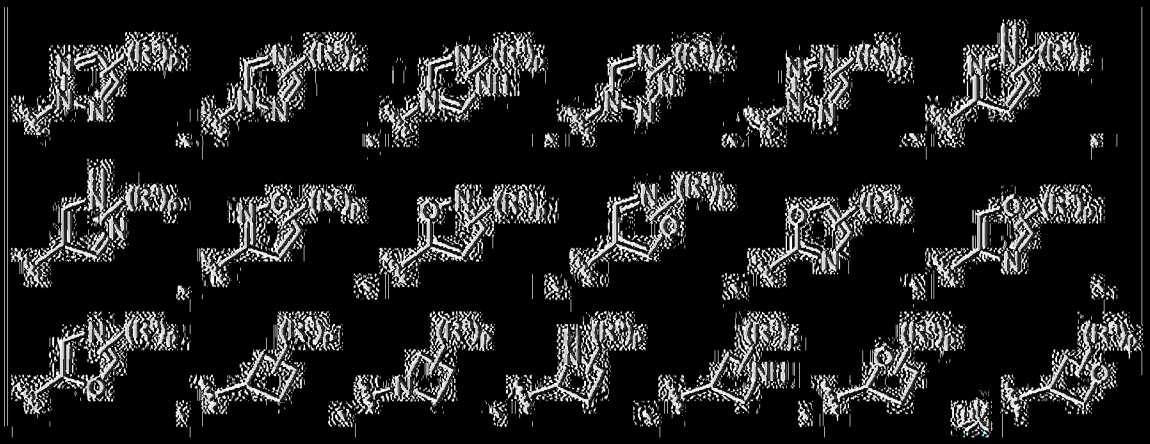
【0112】 在一些實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基。

【0113】 在一些實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為經取代之碳環基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

【0114】 在一些實施例中，至少R^{55a}或R^{55b}不為氫。

【0115】 在一些實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、





；

其中：

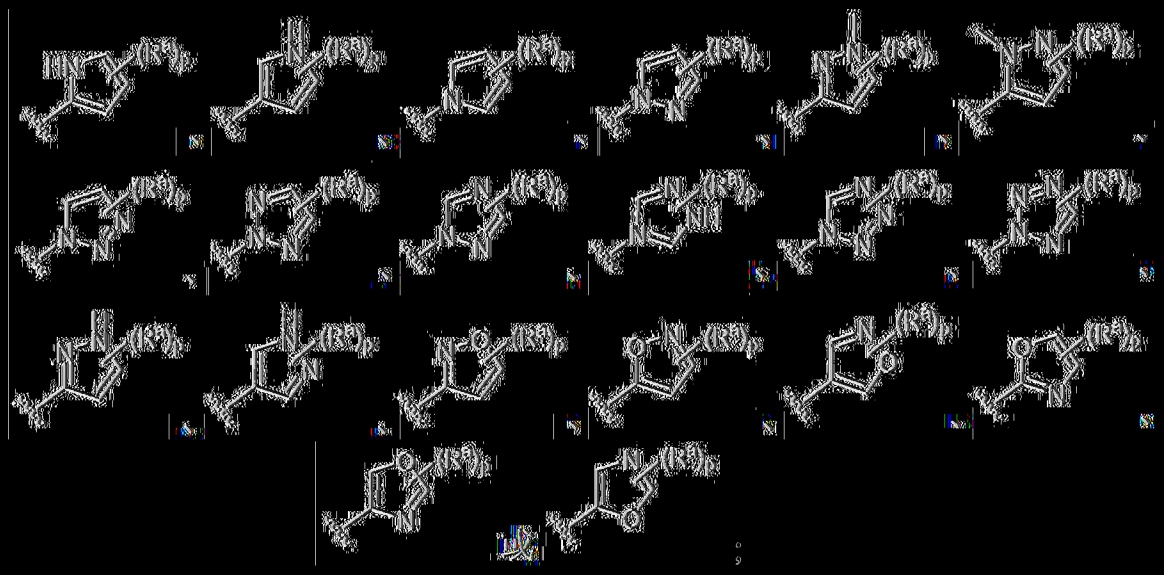
R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至11之整數。

[0116] 在一典實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之

炔其、



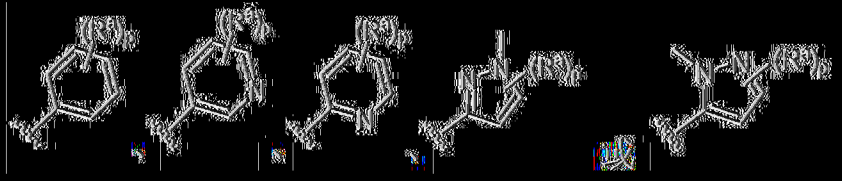
其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至3之整數。

[0117] 在一典型實施例中，R^{55a}及R^{55b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、



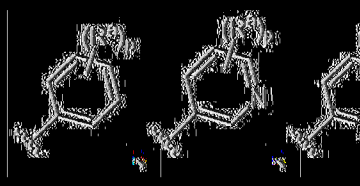
其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至5之整數。

[0118] 在一典型實施例中，R^{55a}及R^{55b}獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、



其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-CN、-OR^{D1}、-$N(R^{D1})_2$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

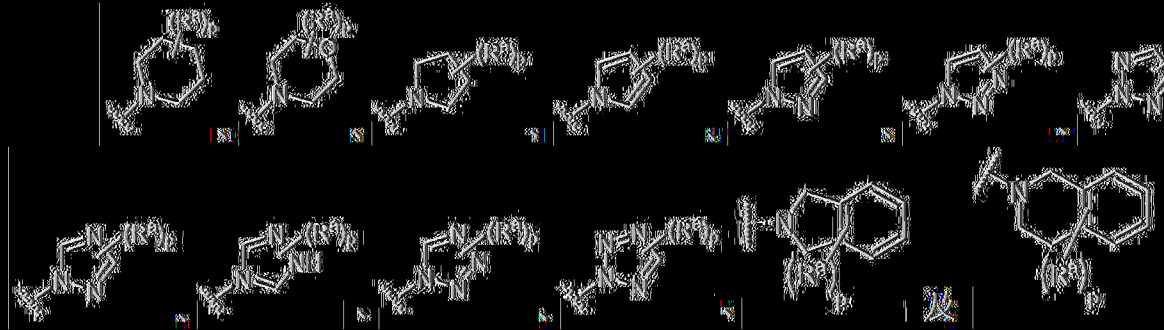
R^{D1}之各例獨立地為氫或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基；且

p為選自0至2之整數。

[0119] 在一典實施例中，當R^a為經取代之3至6員雜環基或經取代之5至10員雜芳基時，3至6員雜環基或5至10員雜芳基經C_{1-6}烷基、氟基或側氧基中之一或多者取代。舉例而言，在某典實施例中，R^a為經C_{1-6}烷基、氟基或側氧基中之一或多者取代之5至6員雜環基或經C_{1-6}烷基、氟基或側氧基中之一或多者取代之5至6員雜芳基。

[0120] 在一典實施例中，R^{55a}及R^{55b}與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基。

[0121] 在一典實施例中，R^{55a}及R^{55b}與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基，其選自由以下組成之群：



其中：

R^a之各例獨立地為氫、側氧基、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至10之整數。

〔0122〕在一些實施例中，R^{55a}及R^{55b}與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基，其選自由以下組成之群：



其中：

R^a之各例獨立地為氫、側氧基、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-

$OC(=O)OR^{D4}$、$-N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、$-OC(=O)N(R^{D4})_2$、$-N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、$-S(=O)_2R^{D4}$、$-S(=O)_2OR^{D4}$、$-OS(=O)_2R^{D4}$、$-S(=O)_2N(R^{D4})_2$或$-N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至10之整數。

[0123] 在一典實施例中，R^{55a}及R^{55b}與中間原子接合在一起以形成經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜芳基，其選自由以下組成之群：



，

其中：

R^a之各例獨立地為氫、側氧基、鹵素、-CN、$-OR^{D4}$、$-N(R^{D4})_2$或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基；

R^{D4}之各例獨立地為氫或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基；且

p為選自0至2之整數。

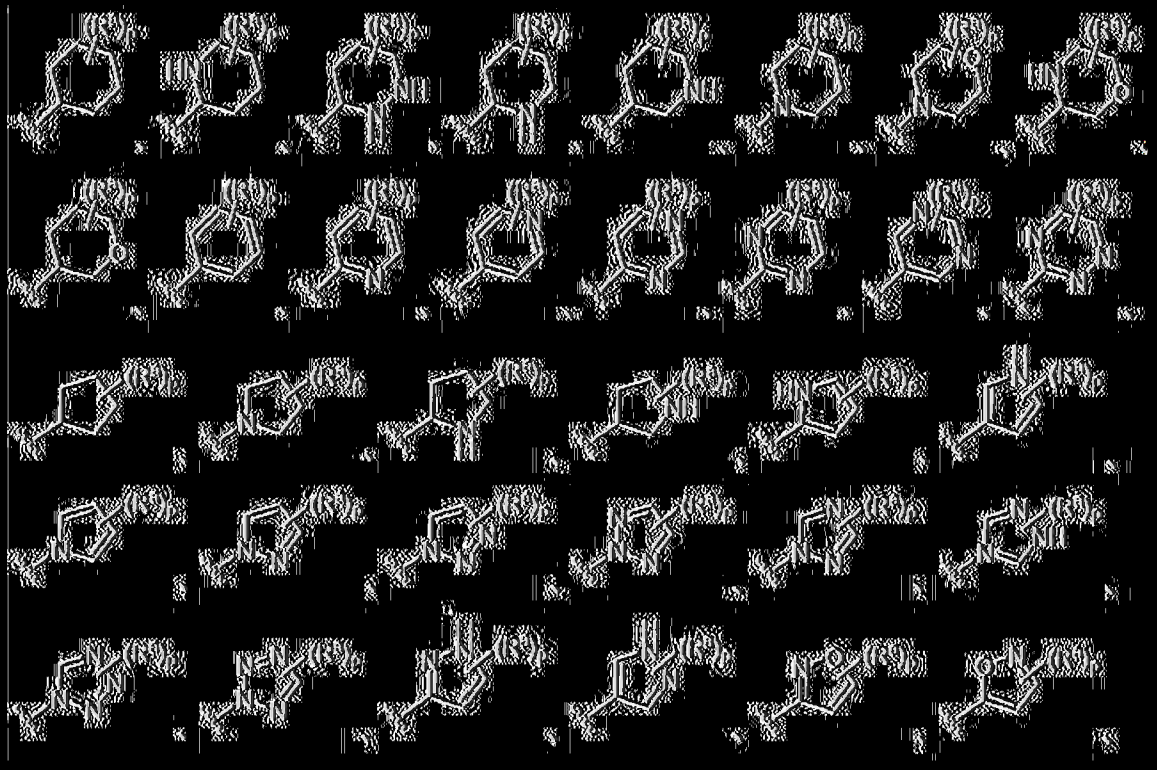
其中R^{1a}及R^{1b}

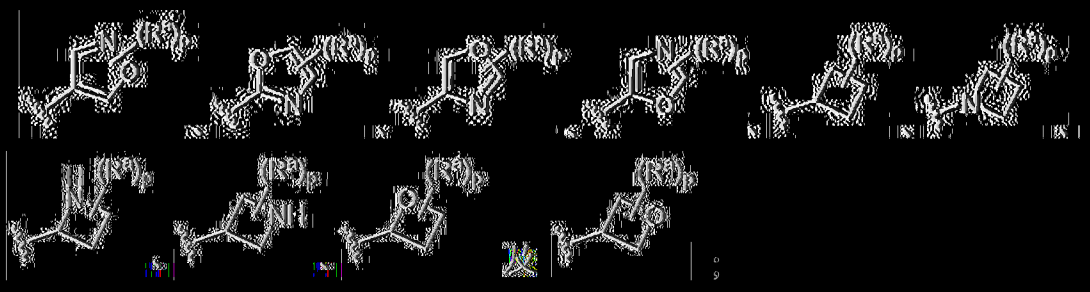
[0124] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基。

[0125] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為氫、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。

[0126] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地為經取代之碳環基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基，其中每一者進一步經以下取代：經取代之碳環基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

[0127] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地選自由以下組成之群：





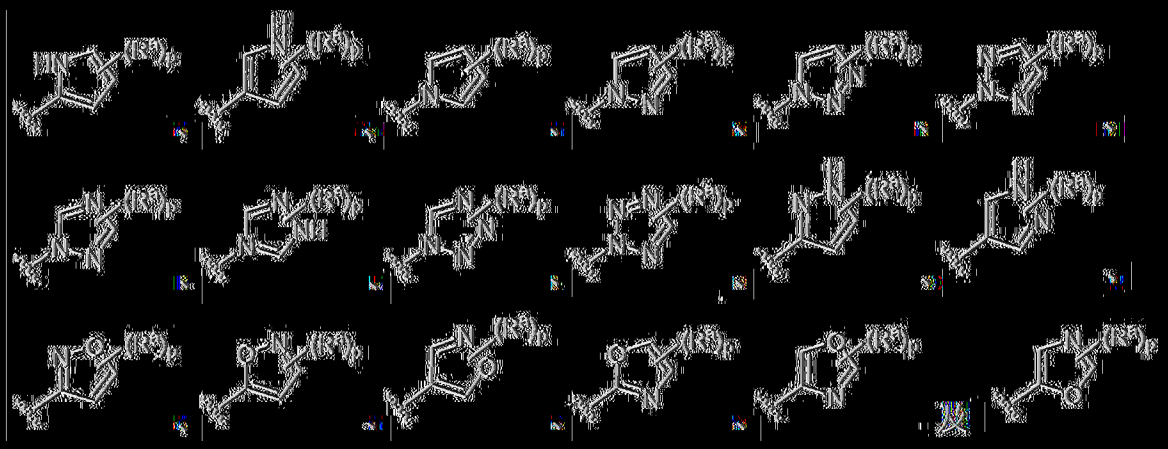
其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至11之整數。

[0128] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}各自獨立地選自由以下組成之群：



其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-NO_2、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$、-$C(=O)N(R^{D4})_2$、-$OC(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)OR^{D4}$、-$N(R^{D4})C(=O)R^{D4}$、-$OC(=O)N(R^{D4})_2$、-$N(R^{D4})C(=O)OR^{D4}$、-$S(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2OR^{D4}$、-$OS(=O)_2R^{D4}$、-$S(=O)_2N(R^{D4})_2$或-$N(R^{D4})S(=O)_2R^{D4}$、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基；

R^{D4}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}碳環基、經取代或未經取代之3至6員雜環基、經取代或未經取代之C_{5-10}芳基、經取代或未經取代之5至10員雜芳基、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基，或兩個R^{D4}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；且

p為選自0至11之整數。

[0129] 在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}均為氫。

其中R^{2a}及R^{2b}

【0130】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、$-OR^{E5}$、$-OC(=O)R^{E5}$、$-OS(=O)_2OR^{E5}$、$-N(R^{E5})_2$或$-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$；其中R^{E5}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，或兩個R^{E5}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0131】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{F6}$、$-OC(=O)R^{F6}$、$-N(R^{F6})_2$或$-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$；其中R^{F6}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基，或兩個R^{F6}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0132】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}獨立地為氫、-OH或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0133】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}中之各者獨立地為氫、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基鹵基。

【0134】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【0135】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}均為氫。

【0136】在一些實施例中，R^{2a}及R^{2b}接合以形成側氧基(=O)。

基團R^{3a}

【0137】在一些實施例中，R^{3a}為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基。

【0138】在一些實施例中，R^{3a}為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之碳環基。

【0139】在一些實施例中，R^{3a}為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。

【0140】在一些實施例中，R^{3a}為經取代或未經取代之碳環基。在一些實施例中，R^{3a}為環丙基。

【0141】在一些實施例中，R^{3a}為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之碳環基。

【0142】在一些實施例中，R^{3a}為經取代或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0143】在一些實施例中，R^{3}為經取代之烷基。在一些實施例中，R^{3a}為未經取代之烷基。

【0144】在一些實施例中，R^{3a}為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基。在一些實施例中，R^{3a}為甲基。在一些實施例中，R^{3a}為乙基。在一些實施例中，R^{3a}為丙基。在一些實施例中，R^{3a}為正丁基。

【0145】在一些實施例中，R^{3a}為經取代之C_{1-6}烷基。

【0146】在一些實施例中，R^{3a}為$-CH_2C_3H_5$。

【0147】在一些實施例中，R^{3a}為C_{1-6}烷氧基。

【0148】在一些實施例中，R^{3a}為$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$或$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$。

【0149】在一些實施例中，R^{3a}為$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

【0150】在一些實施例中，R^{3a}為$-CH_2OCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$。

基團R^{4a}及R^{4b}

【0151】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、$-OR^{E5}$、$-OC(=O)R^{E5}$、$-OS(=O)_2OR^{E5}$、$-N(R^{E5})_2$或$-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$；其中R^{E5}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，或兩個R^{E5}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0152】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{F6}$、$-OC(=O)R^{F6}$、$-N(R^{F6})_2$或$-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$；其中R^{F6}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基，或兩個R^{F6}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0153】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}獨立地為氫、-OH或經取代

或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0154】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}中之各者獨立地為氫、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基鹵基。

【0155】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【0156】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}均為氫。

【0157】在一些實施例中，R^{4a}及R^{4b}接合以形成側氧基(=O)。

基團R^5

【0158】在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在順位或相對於R^{19}在反位之氫或甲基。

【0159】在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在順位或相對於R^{19}在反位之氫。在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在順位之氫。在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在反位之氫。

【0160】在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在順位或相對於R^{19}在反位之甲基。在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在順位之甲基。在一些實施例中，R^5為相對於R^{19}在反位之甲基。

基團R^{6a}及R^{6b}

【0161】在一些實施例中，R^{6a}及R^{6b}獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基。

【0162】在一些實施例中，R^{6a}及R^{6b}獨立地為氫或經取代之烷基。

【0163】在一些實施例中，R^{6a}及R^{6b}獨立地為氫或未經取代之烷

基。

【0164】 在一些實施例中，R^{6a}為鹵素或烷基，且R^{6b}為氫。

【0165】 在一些實施例中，R^{6a}及R^{6b}均為鹵素。

【0166】 在一些實施例中，R^{6a}及R^{6b}均為未經取代之烷基。

【0167】 在一些實施例中，R^{6a}為氫，且R^{6b}不存在。

基團R^{7a}及R^{7b}

【0168】 在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、$-OR^{E5}$、$-OC(=O)R^{E5}$、$-OS(=O)_2OR^{E5}$、$-N(R^{E5})_2$或$-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$；其中R^{E5}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，或兩個R^{E5}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0169】 在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{F6}$、$-OC(=O)R^{F6}$、$-N(R^{F6})_2$或$-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$；其中R^{F6}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基，或兩個R^{F6}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0170】 在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}獨立地為氫、-OH或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0171】在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}中之各者獨立地為氫、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基鹵基。

【0172】在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【0173】在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}均為氫。

【0174】在一些實施例中，R^{7a}及R^{7b}接合以形成側氧基(=O)。

基團R^{11a}及R^{11b}

【0175】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、$-OR^{E5}$、$-OC(=O)R^{E5}$、$-OS(=O)_2OR^{E5}$、$-N(R^{E5})_2$或$-N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$、$-N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$；其中R^{E5}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，或兩個R^{E5}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0176】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{F6}$、$-OC(=O)R^{F6}$、$-N(R^{F6})_2$或$-N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$；其中R^{F6}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基，或兩個R^{F6}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0177】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、-OH或經取

代或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0178】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}中之各者獨立地為氫、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基鹵基。

【0179】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、-OH，或R^{11a}及R^{11b}接合以形成側氧基(=O)。

【0180】在一些實施例中，R^{11a}及R^{11b}獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

【0181】在某些實施例中，R^{11a}和R^{11b}均為氫。

【0182】在某些實施例中，R^{11a}和R^{11b}接合以形成側氧基(=O)。

基團R^{12a}及R^{12b}

【0183】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}各自獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO_2、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、-OR^{E5}、-$OC(=O)R^{E5}$、-$OS(=O)_2OR^{E5}$、-$N(R^{E5})_2$或-$N(R^{E5})C(=O)R^{E5}$、-$N(R^{E5})S(=O)_2R^{E5}$、-$N(R^{E5})S(=O)_2OR^{E5}$；其中R^{E5}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基，或兩個R^{E5}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0184】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}各自獨立地為氫、鹵素-CN、-NO_2、-OR^{F6}、-$OC(=O)R^{F6}$、-$N(R^{F6})_2$或-$N(R^{F6})C(=O)R^{F6}$；其中R^{F6}之各例獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、

經取代或未經取代之雜環基，或兩個R^{F6}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環。

【0185】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}獨立地為氫、-OH或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基。

【0186】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}中之各者獨立地為氫、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基鹵基。

【0187】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

【0188】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}均為氫。

【0189】在一些實施例中，R^{12a}及R^{12b}接合以形成側氧基(=O)。

基團R^{19}

【0190】在一些實施例中，R^{19}為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基或經取代或未經取代之炔基。

【0191】在一些實施例中，R^{19}為氫或經取代或未經取代之烷基。

【0192】在一些實施例中，R^{19}為經取代之烷基。

【0193】在一些實施例中，R^{19}為經取代之C_2-C_6烷基。

【0194】在一些實施例中，R^{19}為$-CH_2OCH_3$。在一些實施例中，R^{19}為$-CH_2OCH_2CH_3$。

【0195】在一些實施例中，R^{19}為氫或未經取代之烷基。

【0196】在一些實施例中，R^{19}為未經取代之烷基。

【0197】在一些實施例中，R^{19}為未經取代之C_1-C_6烷基。

【0198】在一些實施例中，R^{19}為甲基。在一些實施例中，R^{19}為

乙基。

【0199】在一些實施例中，R^{19}為氫或經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。

【0200】在一些實施例中，R^{19}為氫、甲基、乙基或甲氧基甲基。

基團R^{18}

【0201】在一些實施例中，R^{18}為經取代之烷基。在一些實施例中，R^{18}為經取代之C_{1-6}烷基。

【0202】在一些實施例中，R^{18}為未經取代之烷基。在一些實施例中，R^{18}為未經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{18}為甲基。在一些實施例中，R^{18}為乙基。

基團R^D

【0203】在一些實施例中，R^D獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO_2、側氧基、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、-OR^{C3}、-$N(R^{C3})_2$、-SR^{C3}、-$C(=O)R^{C3}$、-$C(=O)OR^{C3}$、-$C(=O)SR^{C3}$、-$C(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)R^{C3}$、-$OC(=O)OR^{C3}$、-$OC(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)SR^{C3}$、-$OS(=O)_2R^{C3}$、-$OS(=O)_2OR^{C3}$、-$OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$SC(=O)R^{C3}$、-$SC(=O)OR^{C3}$、-$SC(=O)SR^{C3}$、-

$SC(=O)N(R^{C3})_2$、$-S(=O)_2R^{C3}$、$-S(=O)_2OR^{C3}$或$-S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中R^{C3}之各例獨立地選自氫、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。

【0204】在一些實施例中，R^D各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、側氧基、羥基、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或經取代或未經取代之碳環基。

【0205】在一些實施例中，R^D各自獨立地為氫、側氧基、經取代或未經取代之烷基、羥基或經取代或未經取代之碳環基。

【0206】在一些實施例中，R^D獨立地為氫、側氧基、甲基、乙基、羥基或環丙基。

基團R^{15a}及R^{15b}

【0207】在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}中之各者各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、$-OR^{C3}$、$-N(R^{C3})_2$、$-SR^{C3}$、$-C(=O)R^{C3}$、$-C(=O)OR^{C3}$、$-C(=O)SR^{C3}$、$-C(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)R^{C3}$、$-OC(=O)OR^{C3}$、$-OC(=O)N(R^{C3})_2$、$-OC(=O)SR^{C3}$、$-OS(=O)_2R^{C3}$、$-OS(=O)_2OR^{C3}$、$-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、$-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})C(=NR^{C3})\ N(R^{C3})_2$、$-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、$-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、-

$N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、$-SC(=O)R^{C3}$、$-SC(=O)OR^{C3}$、$-SC(=O)SR^{C3}$、$-SC(=O)N(R^{C3})_2$、$-S(=O)_2R^{C3}$、$-S(=O)_2OR^{C3}$或$-S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中$R^{C3}$之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基，或兩個R^{C3}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；或R^{15a}及R^{15b}接合以形成側氧基(=O)。

【0208】在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}中之各者各自獨立地為氫、鹵素、-CN、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之碳環基。

【0209】在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}均為氫。

【0210】在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}接合以形成側氧基(=O)。

【0211】在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之碳環基。在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}各自獨立地為氫、未經取代之烷基或未經取代之碳環基。在一些實施例中，R^{15a}及R^{15b}各自獨立地為氫、甲基或環丙基。

基團R^{16a}及R^{16b}

【0212】在一些實施例中，R^{16a}及R^{16b}中之各者各自獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、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、-OR^{C3}、-$N(R^{C3})_2$、-SR^{C3}、-$C(=O)R^{C3}$、-$C(=O)OR^{C3}$、-$C(=O)SR^{C3}$、-$C(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)R^{C3}$、-$OC(=O)OR^{C3}$、-$OC(=O)N(R^{C3})_2$、-$OC(=O)SR^{C3}$、-$OS(=O)_2R^{C3}$、-$OS(=O)_2OR^{C3}$、-$OS(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$、-$N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$、-$N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$、-$N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$、-$SC(=O)R^{C3}$、-$SC(=O)OR^{C3}$、-$SC(=O)SR^{C3}$、-$SC(=O)N(R^{C3})_2$、-$S(=O)_2R^{C3}$、-$S(=O)_2OR^{C3}$或-$S(=O)_2N(R^{C3})_2$，其中$R^{C3}$之各例獨立地選自氫、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、當連接至氧時的氧保護基、當連接至氮時的氮保護基、當連接至硫時的硫保護基，或兩個R^{C3}基團與中間原子連在一起以形成經取代或未經取代之雜環；或R^{16a}及R^{16b}接合以形成側氧基(=O)。

[0213] 在一典實施例中，R^{16a}及R^{16b}中之各者各自獨立地為氫、鹵素、-CN、經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之碳環基。

[0214] 在一典實施例中，R^{16a}及R^{16b}均為氫。

[0215] 在一典實施例中，R^{16a}及R^{16b}接合以形成側氧基(=O)。

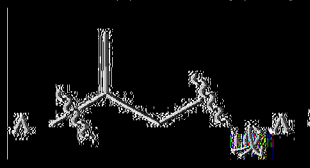
L

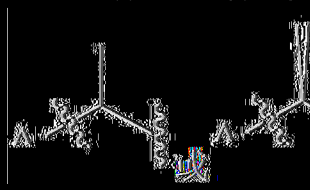
[0216] 在一典實施例中，L為。

[0217] 在一些實施例中，R^Y為氫、未經取代之C_{1-6}烷基、未經取代之C_{1-6}鹵烷基或氰基。在某些實施例中，R^Y為氫、甲基、乙基、CF_3或氰基。

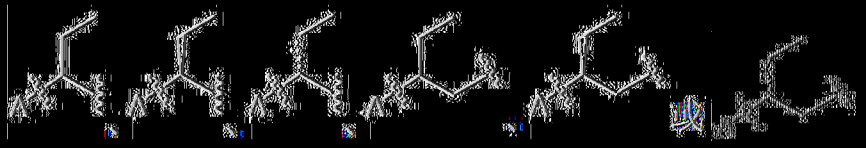
[0218] 在一些實施例中，L為。

[0219] 在一些實施例中，L為。

[0220] 在一些實施例中，L為。

[0221] 在一些實施例中，L為。

[0222] 在一些實施例中，L為。

[0223] 在一些實施例中，L為。

X

[0224] 在一些實施例中，X為$-NC(O)(R^{55a})$。

[0225] 在一些實施例中，X為$-N(R^{55a})(R^{55b})$。

[0226] 在一些實施例中，X為$-C(O)N(R^{55a})(R^{55b})$。

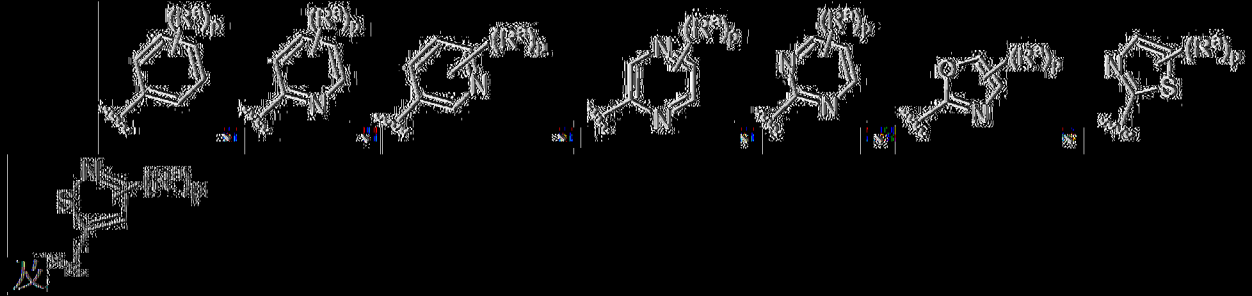
[0227] 在一些實施例中，X為R^{55c}。

其中 R^{55c}

[0228] 在一些實施例中，R^{55c}為經取代或未經取代之苯基或雜芳基環中含有至少一個氫的碳鍵結之經取代或未經取代之雜芳基。

[0229] 在一些實施例中，R^{55c}為經取代或未經取代之苯基或碳鍵結之經取代或未經取代之雜芳基，其選自由以下組成之群：吡啶基、異噻唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基及噁唑基。

[0230] 在一些實施例中，R^{55c}選自由以下組成之群：



及

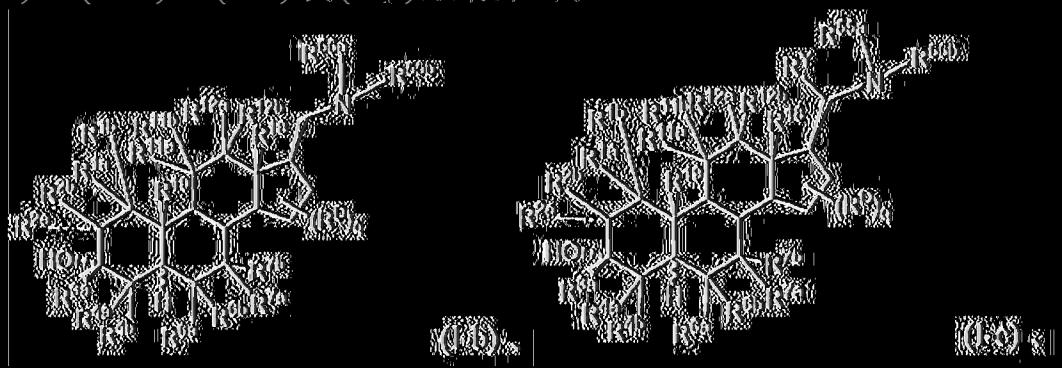
其中：

R^a之各例獨立地為氫、鹵素、-CN、-OR^{D4}、-$N(R^{D4})_2$、-$C(=O)R^{D4}$、-$C(=O)OR^{D4}$或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基；

R^{D4}之各例獨立地為氫或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基；且

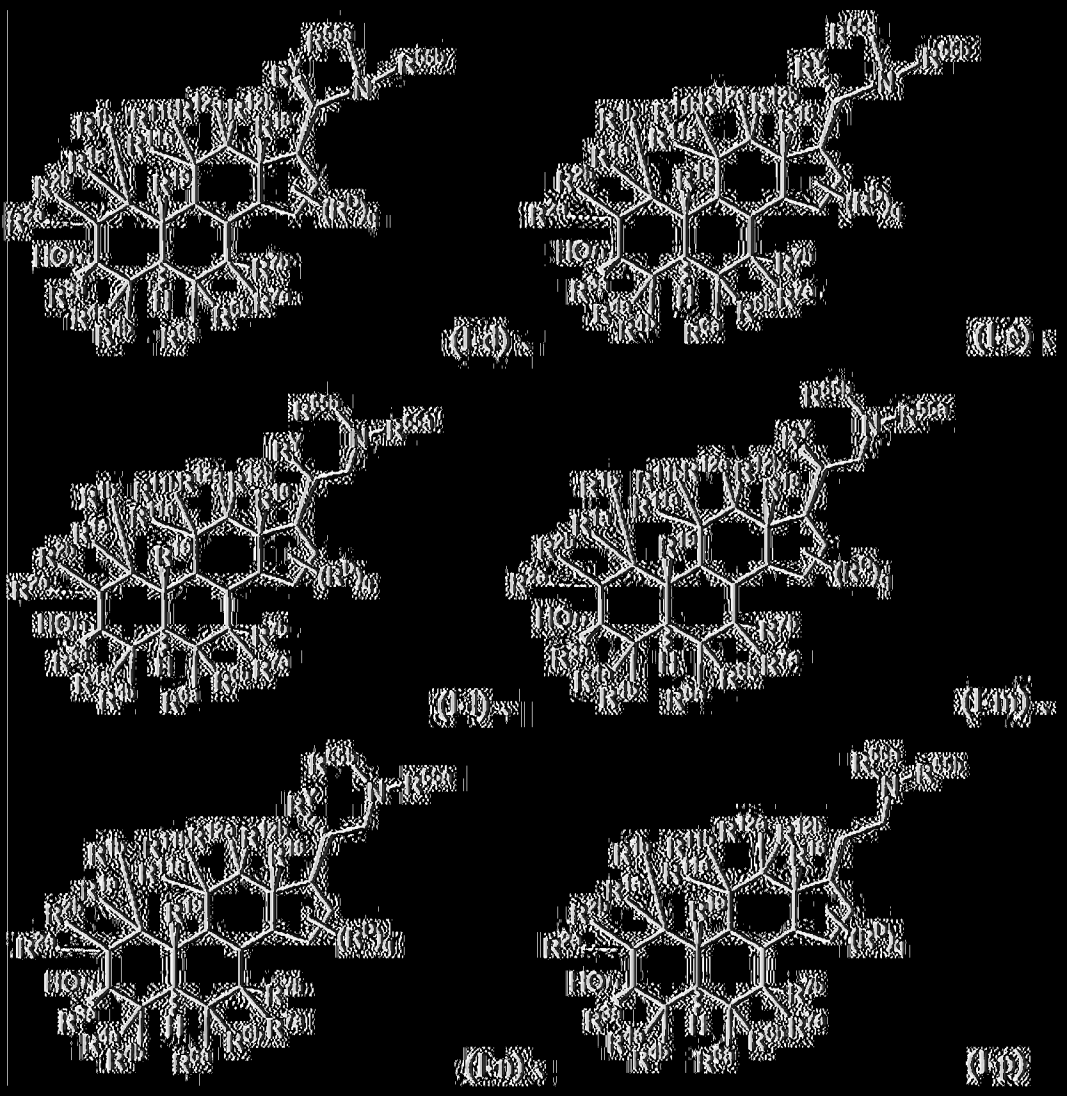
p為選自0至2之整數。

[0231] 在一些實施例中，該化合物為式(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-l)、(I-m)、(I-n)或(I-p)之化合物：



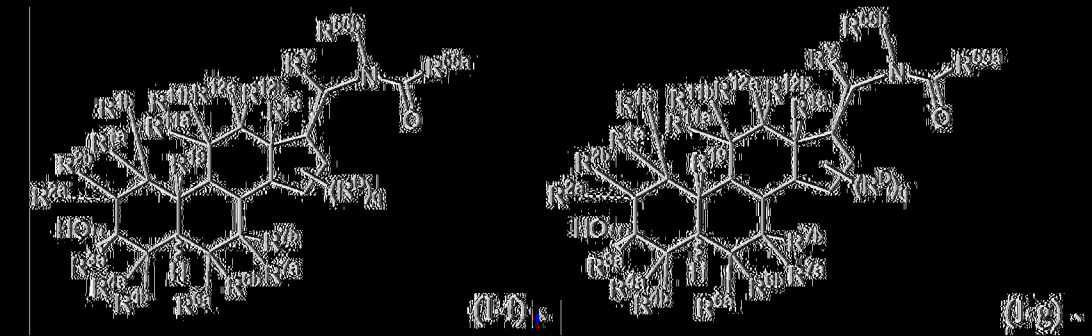
(I-b)、

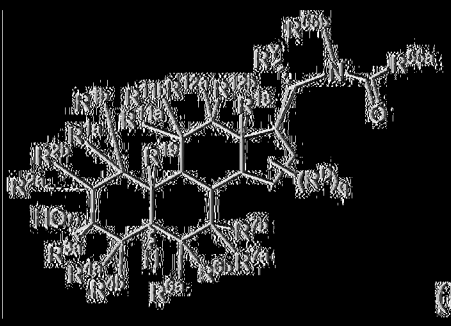
(I-c)、



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0232] 在一些實施例中，該化合物為式(I-f)、(I-g)或(I-h)之化合物：

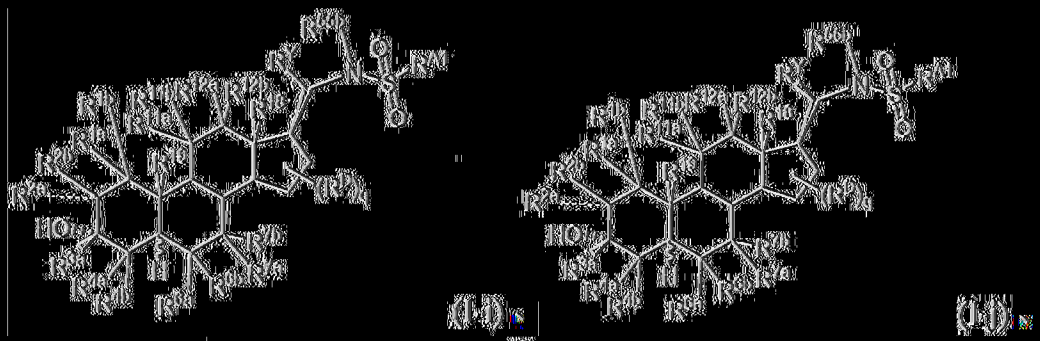




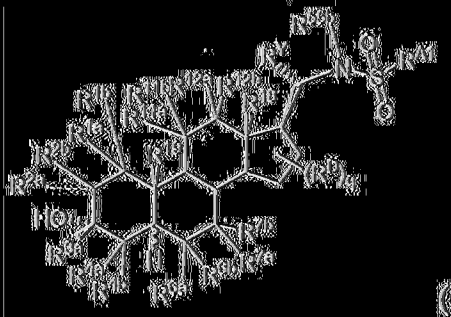
(I-h)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0233〕在一典實施例中，該化合物為式(I-i)、(I-j)或(I-k)之化合物：



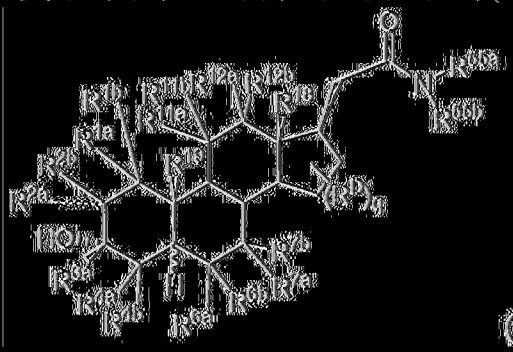
(I-i)、(I-j)、



(I-k)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0234〕在一典實施例中，該化合物為式(I-o)之化合物：

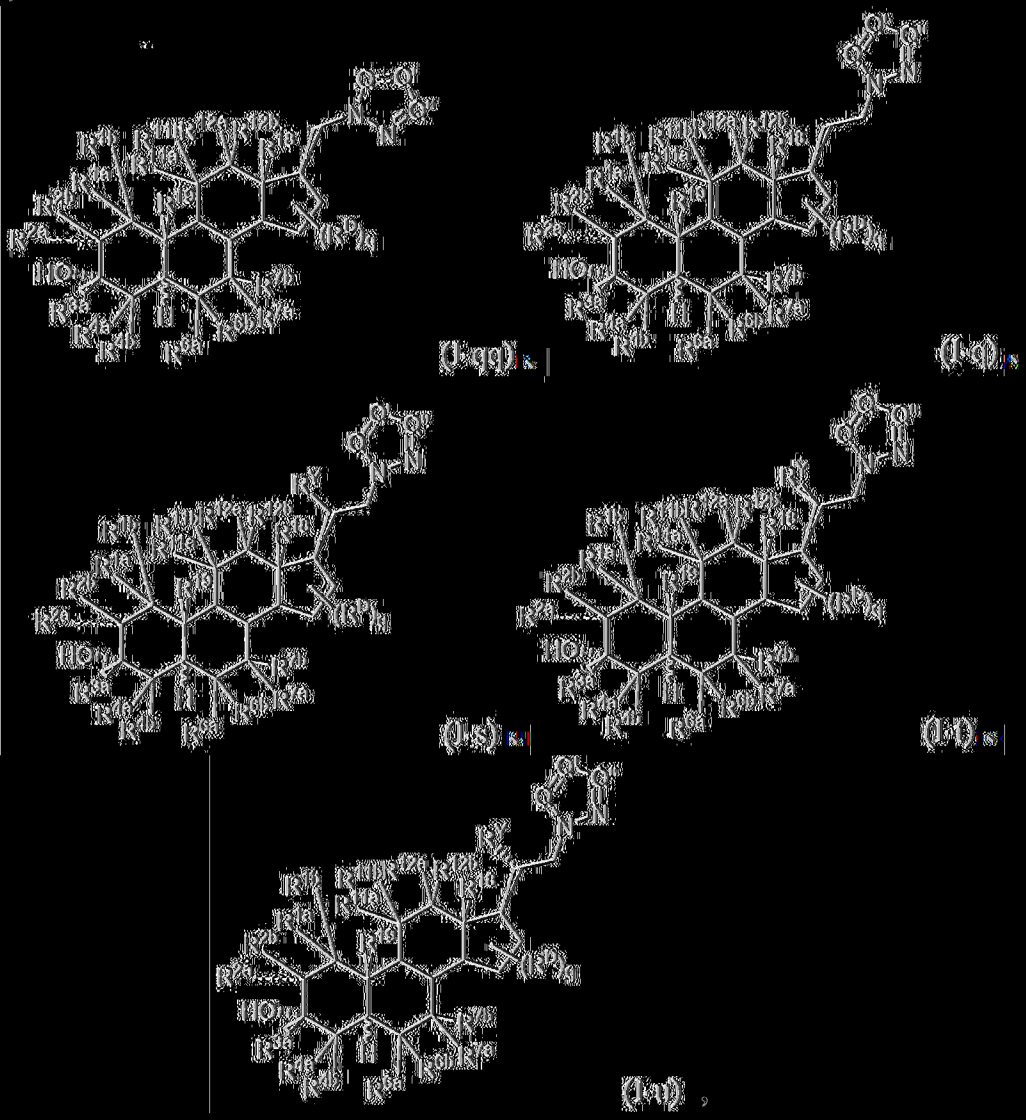


(I-o)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0235〕在一典實施例中，該化合物為式(I-qq)、(I-q)、(I-s)、

(I-t)或(I-u)之化合物：



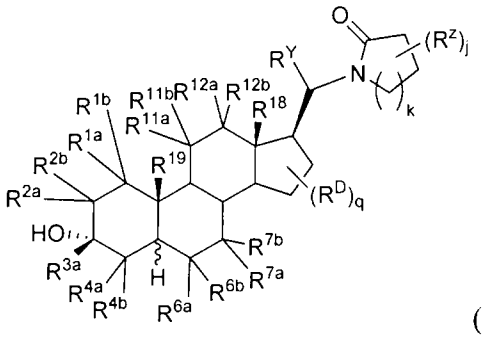
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Q、Q'及Q''各自獨立地為CR^w或N；

R^w為氫、氘基、$-NH_2$或經取代或未經取代之烷基；且

Q、Q'及Q''中之至少一者為CR^w。

[0236] 在一些實施例中，該化合物為式(I-r)之化合物：



(I-r)，

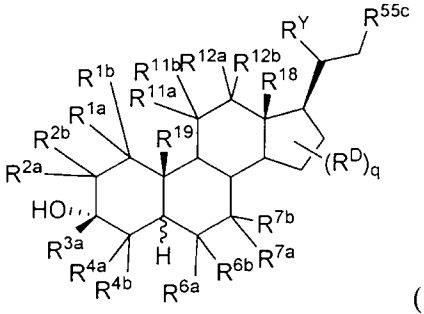
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

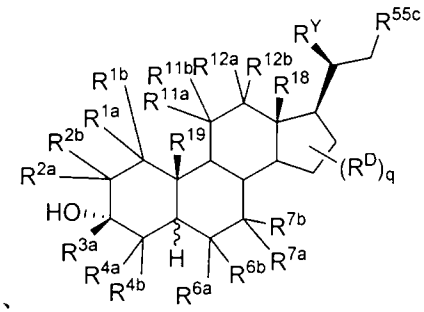
R^z為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之芳基；或相鄰碳上之兩個R^z與中間原子組合以形成經取代或未經取代之芳基；且

j為整數0-6。

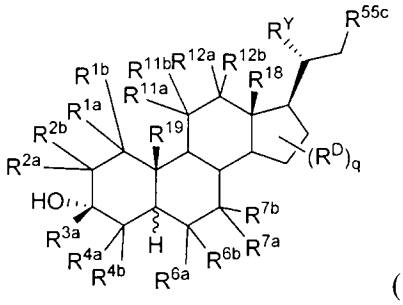
【0237】在一些實施例中，該化合物為式(I-v)、(I-w)或(I-x)之化合物：



(I-v)、



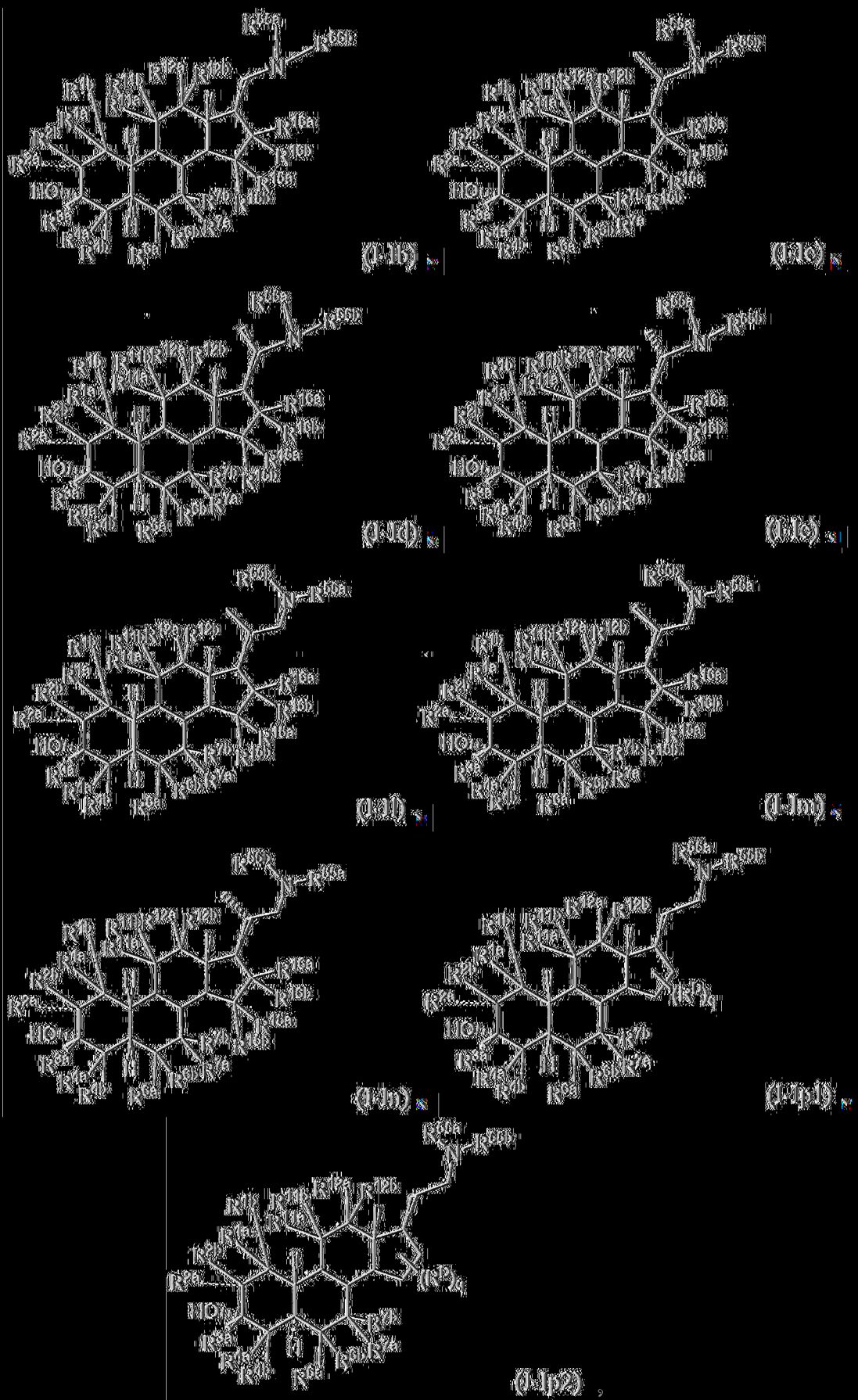
(I-w)



(I-x)，

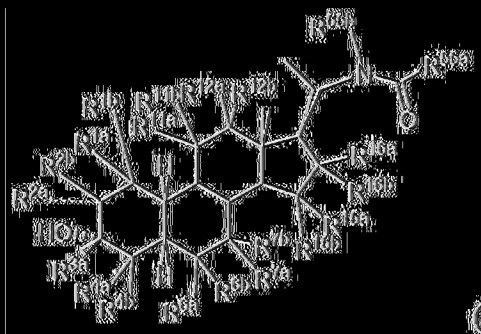
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0238】在一些實施例中，該化合物為式(I-Ib)、(I-Ic)、(I-Id)、(I-Ie)、(I-Il)、(I-Im)、(I-In)、(I-Ip1)或(I-Ip2)之化合物：

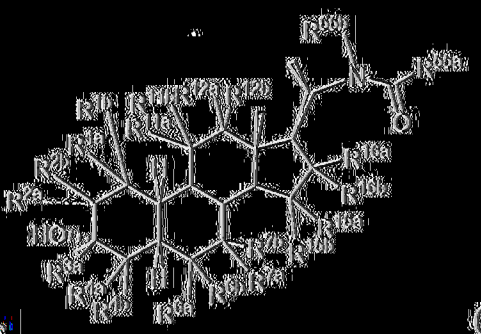


或其醫藥學上可接受之鹽。

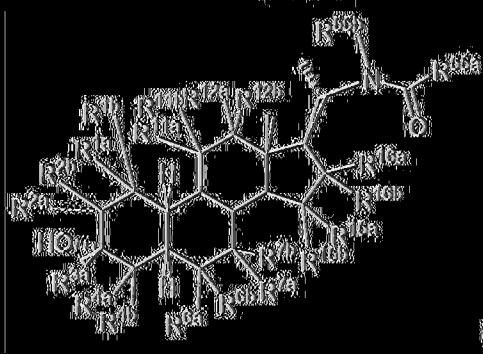
[0239] 在一些實施例中，該化合物為式(I-If)、(I-Ig)或(I-Ih)之化合物：



(I-If)，



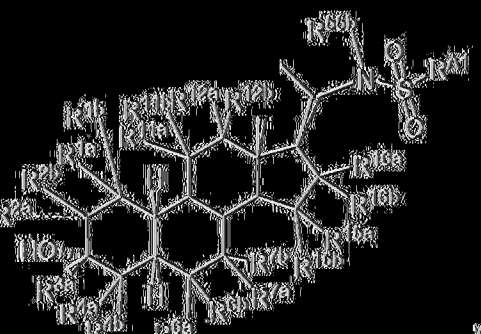
(I-Ig)，



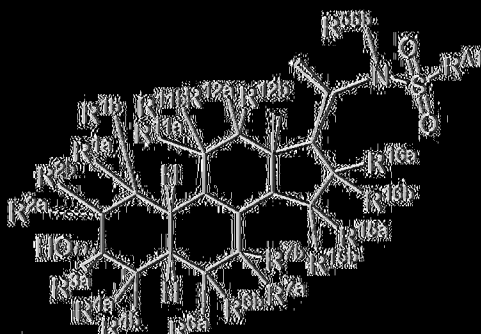
(I-Ih)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

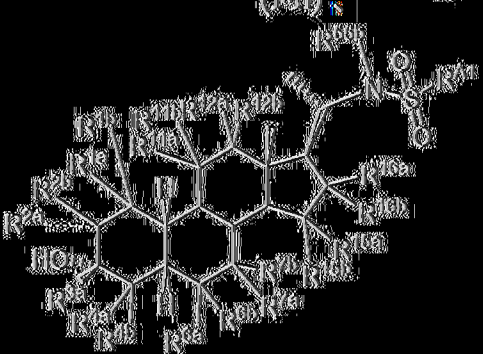
[0240] 在一些實施例中，該化合物為式(I-Ii)、(I-Ij)或(I-Ik)之化合物：



(I-Ii)，



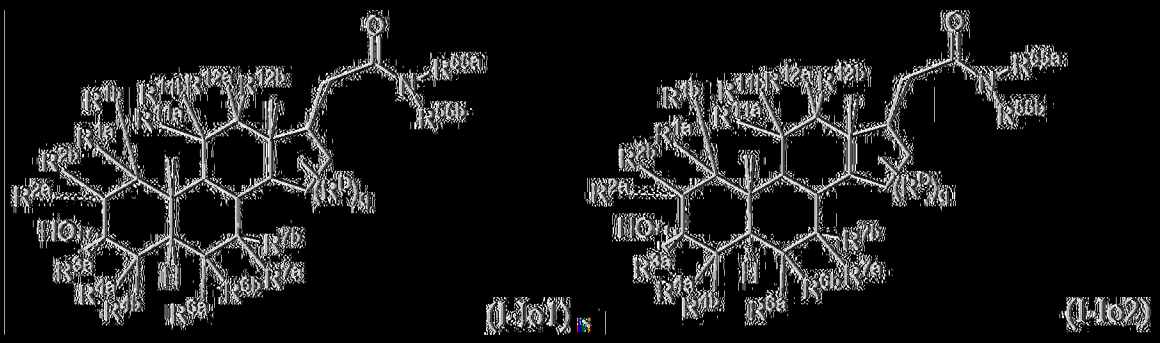
(I-Ij)，



(I-Ik)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

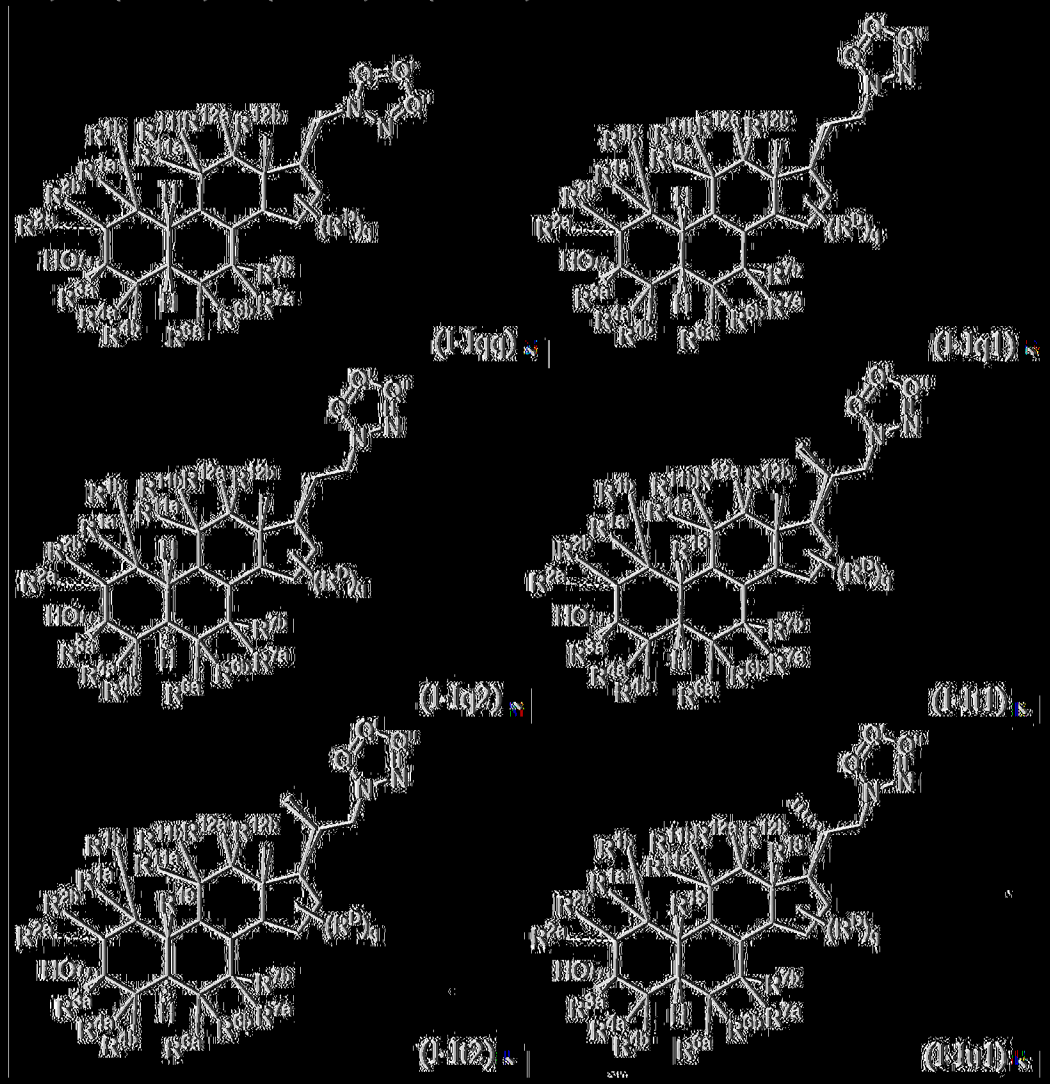
[0241] 在一些實施例中，該化合物為式(I-Io1)或(I-Io2)之化合物：

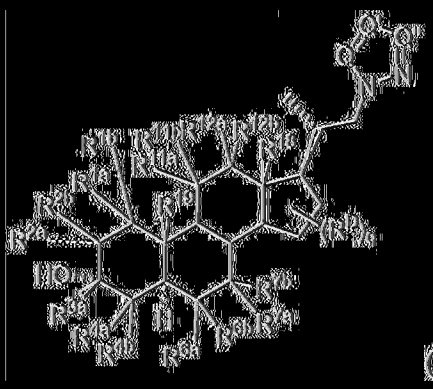


，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0242] 在一些實施例中，該化合物為式(I-Iqq)、(I-Iq1)、(I-Iq2)、(I-It1)、(I-It2)、(I-Iu1)或(I-Iu2)之化合物：





(I-Ir2)，

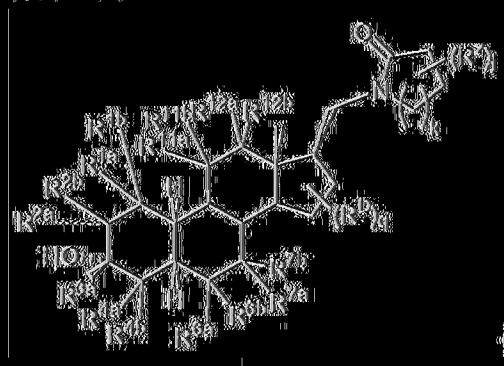
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Q、Q'及Q''各自獨立地為CR^w或N；

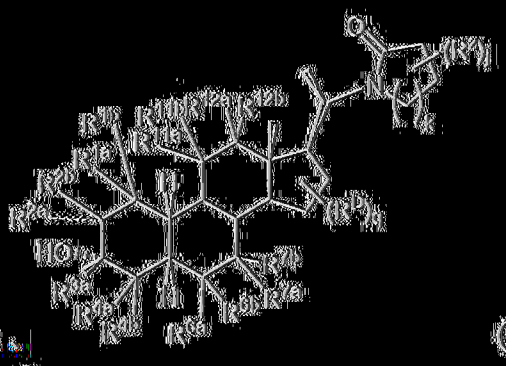
R^w為氫、氘基、$-NH_2$或經取代或未經取代之烷基；且

Q、Q'及Q''中之至少一者為CR^w。

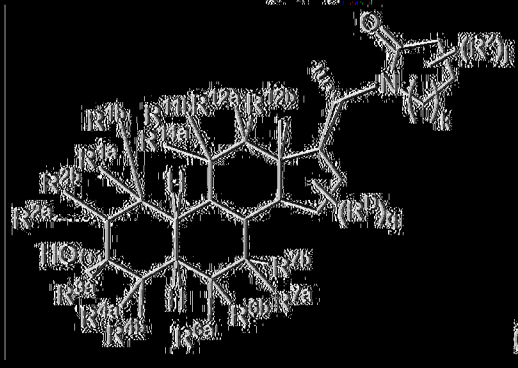
[0243] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Ir)、(I-Ir1)或(I-Ir2)之化合物：



(I-Ir)，



(I-Ir1)



(I-Ir2)

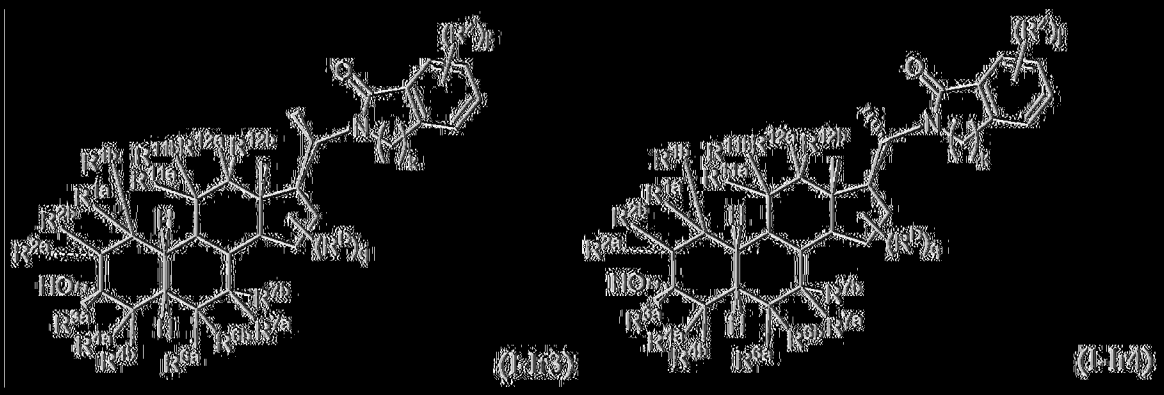
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

R^a為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之芳基；或相鄰碳上之兩個R^a與中間原子組合以形成經取代或未經取代之芳基；且

j為整數0-6。

[0244] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Ir3)或(I-Ir4)之化合物：



(I-Ir3)　(I-Ir4)

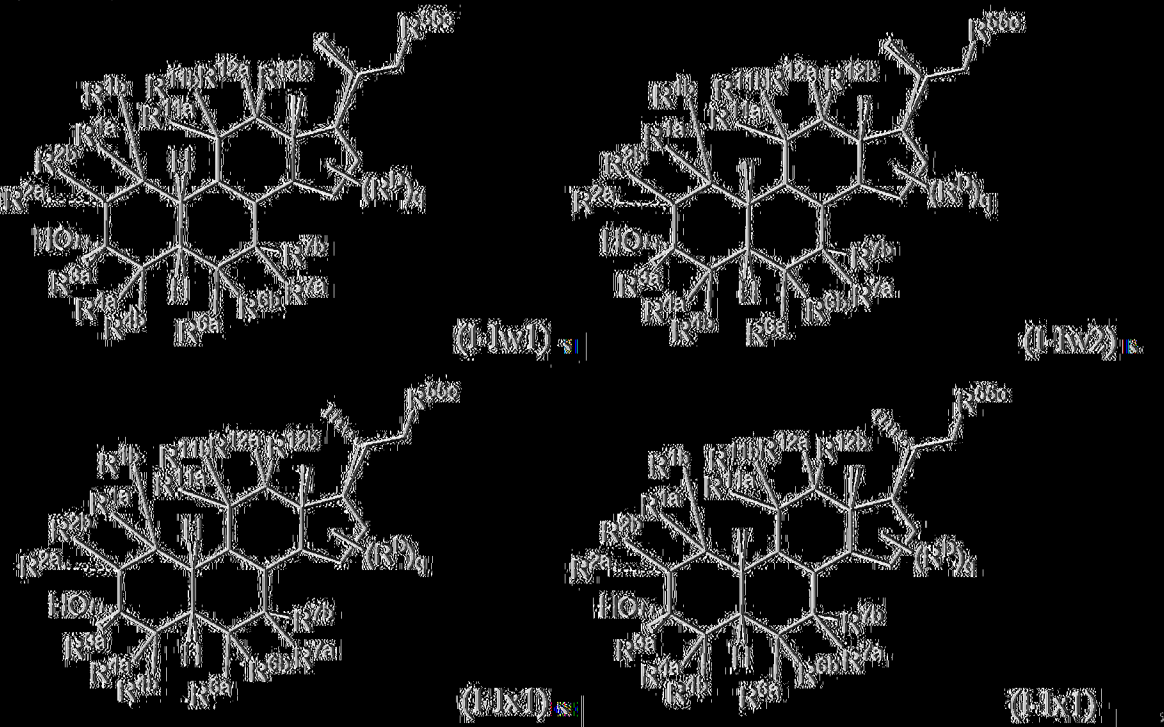
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

k為整數1或2；

$R^{4'}$為經取代或未經取代之烷基或氘基；且

j'為整數0-4。

[0245] 在一典實施例中，該化合物為式(I-Iw1)、(I-Iw2)、(I-Ix1)或(I-Ix2)之化合物：

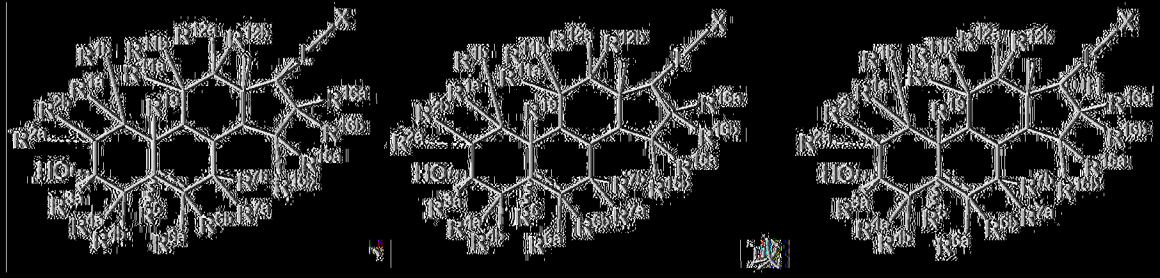


(I-Iw1)　(I-Iw2)

(I-Ix1)　(I-Ix2)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0246] 應瞭解，處於C17之立體化學可以除等效方法之外任何方法描繪：



。

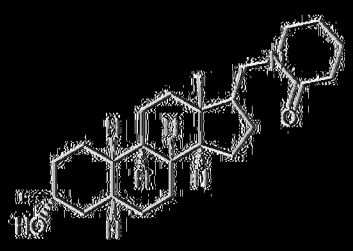
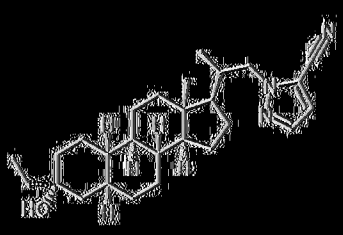
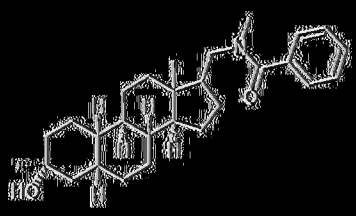
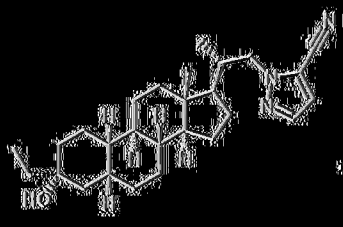
[0247] 在某些實施例中，如本文所述之本發明之化合物用作GABA$_A$受體調節劑。在某些實施例中，本文所述之化合物可用作GABA受體，例如GABA$_A$受體之正向立體異位調節劑。

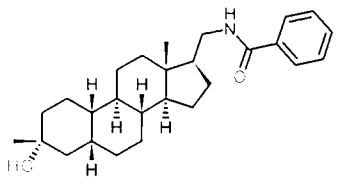
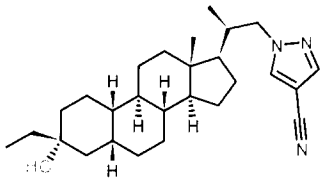
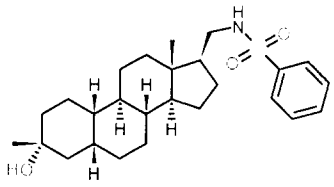
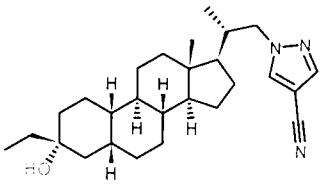
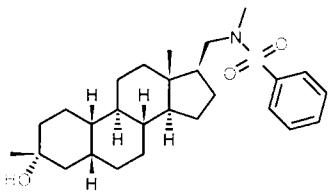
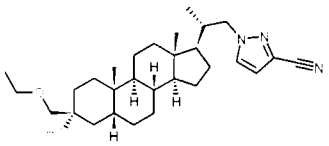
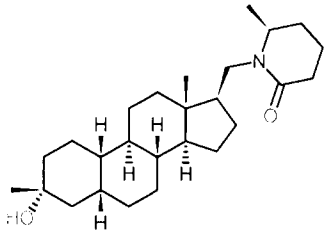
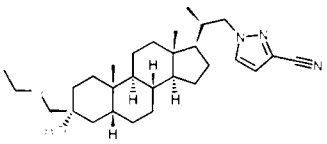
[0248] 在一個實施例中，本文所述之化合物(例如，式I或表1之化合物)呈現相對於GABA$_A$受體之α1β2γ2組態，用於調節GABA$_A$受體之α4β3δ組態之較高選擇性。

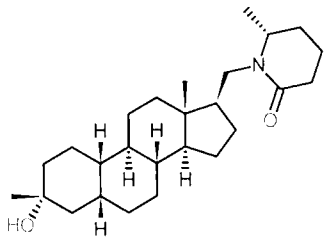
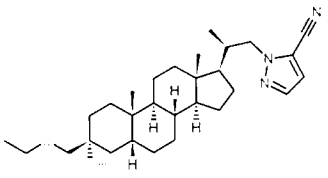
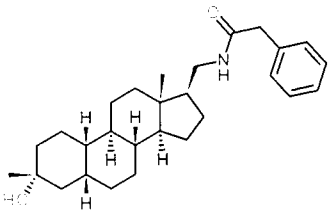
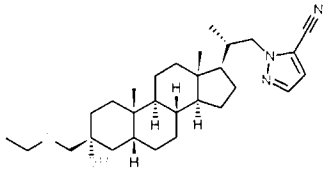
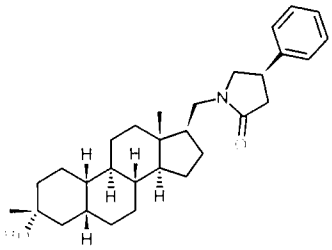
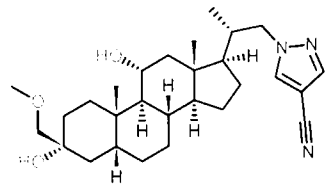
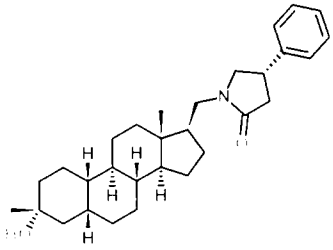
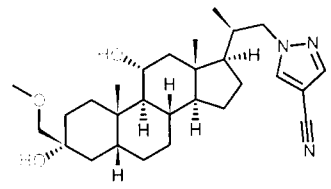
[0249] 作為中樞神經系統(CNS)之興奮性之調節劑，如藉由其調節GABA$_A$受體之能力所介導，該等化合物預期具有CNS活性。

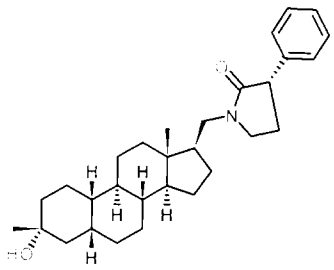
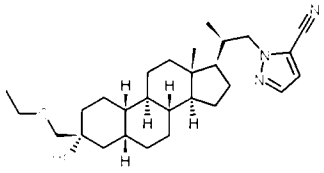
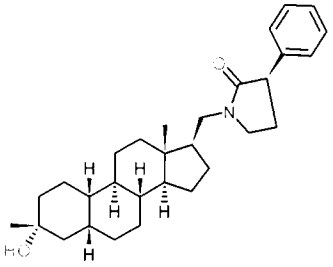
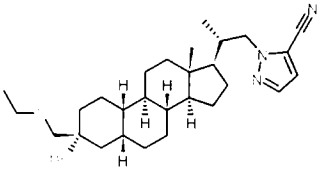
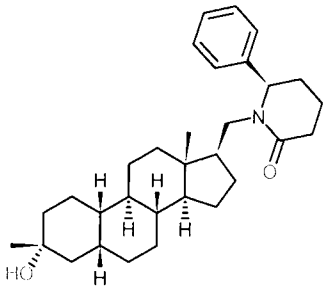
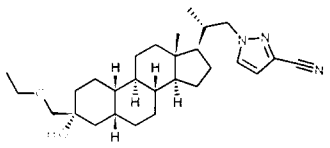
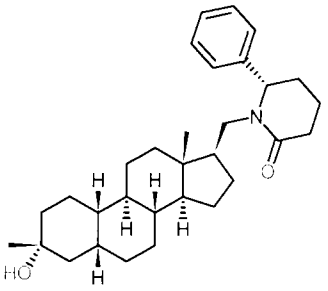
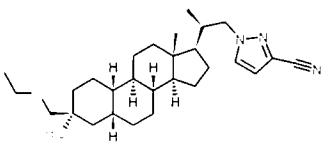
[0250] 在一些實施例中，該化合物選自由以下組成之群：在下表1中經識別之化合物。

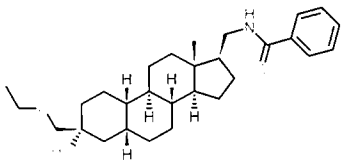
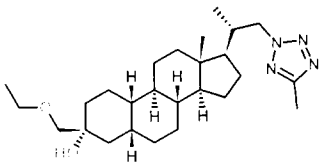
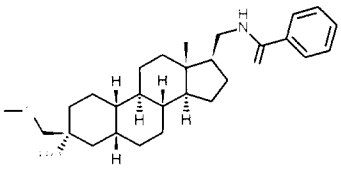
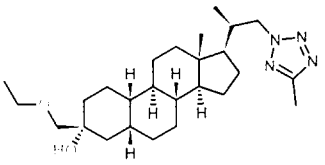
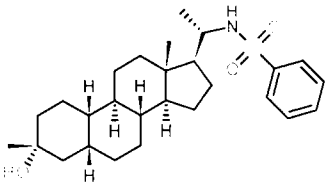
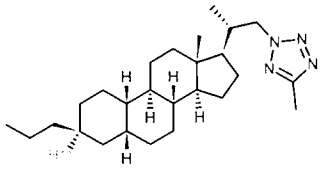
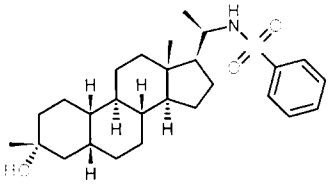
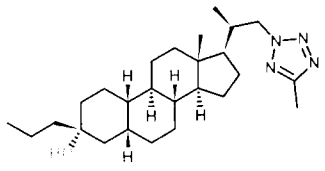
表1.

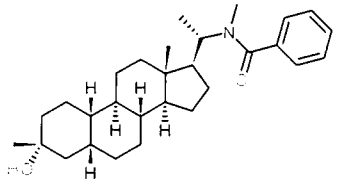
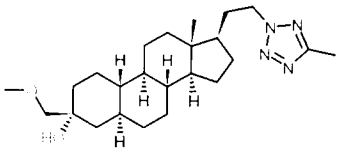
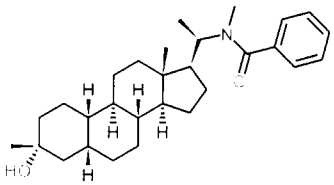
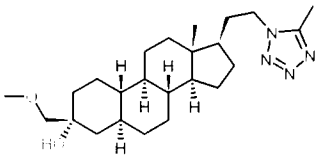
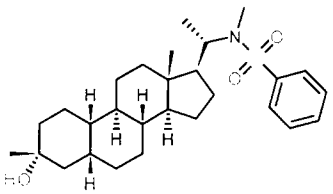
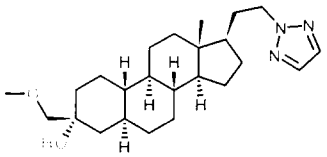
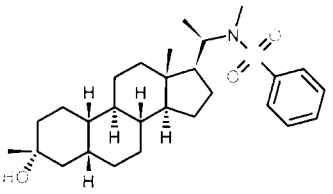
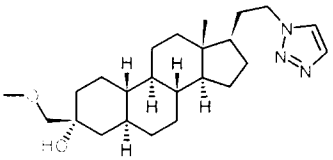
實例	結構	實例	結構
1		273	
2		274	

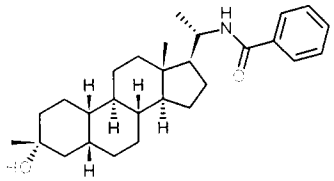
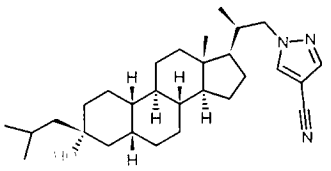
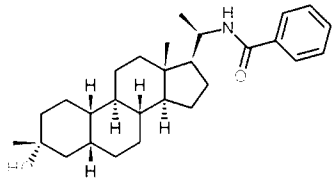
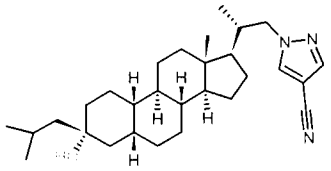
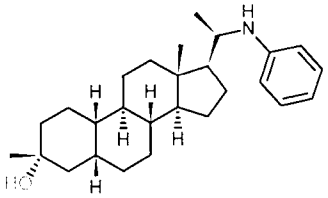
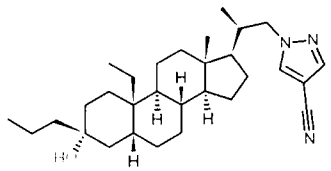
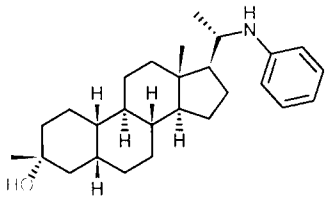
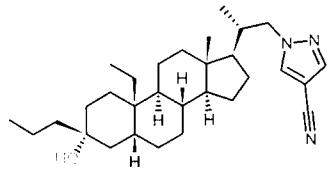
3		275	
4		276	
5		278	
6		279	

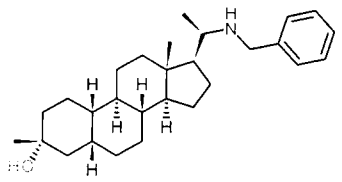
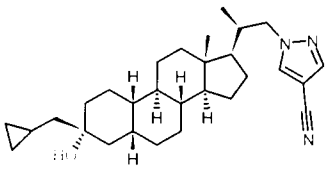
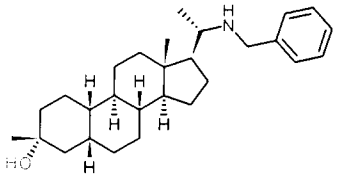
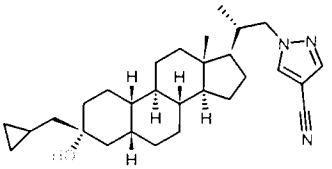
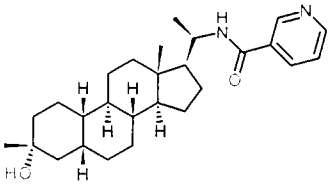
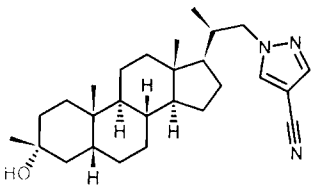
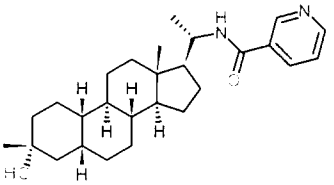
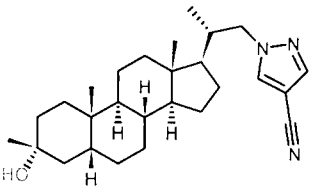
7		280	
8		281	
9		282	
10		283	

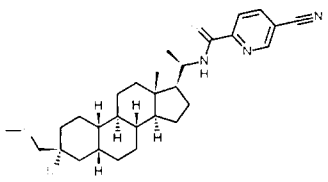
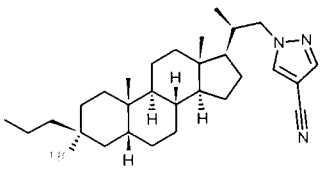
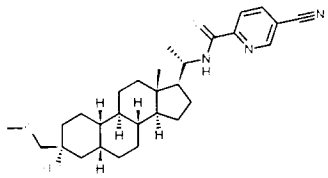
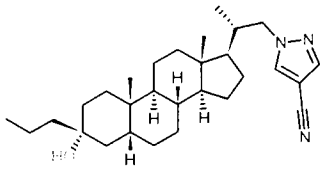
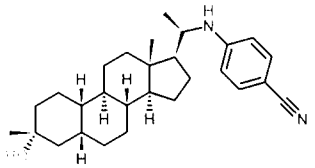
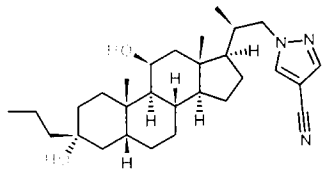
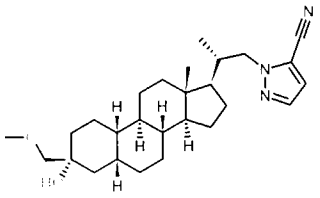
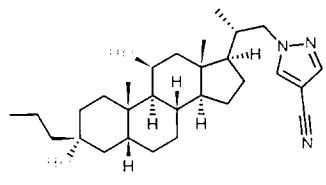
11		285	
12		286	
13		287	
14		288	

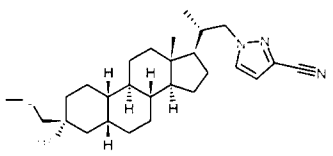
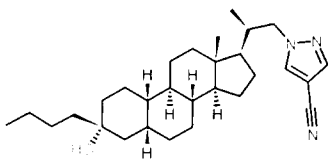
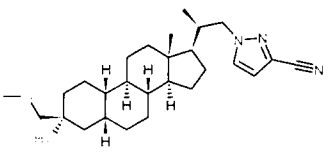
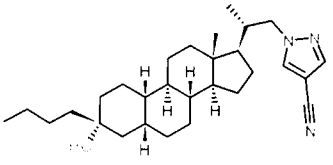
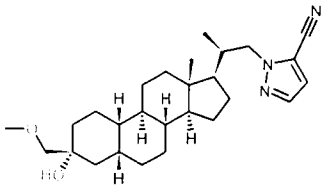
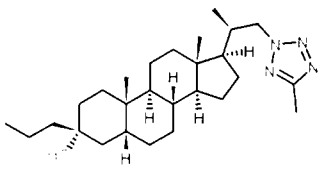
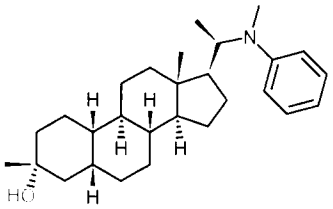
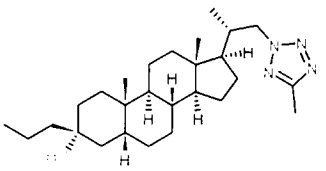
15		289	
16		290	
17		293	
18		294	

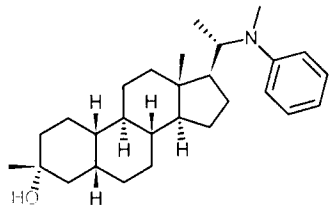
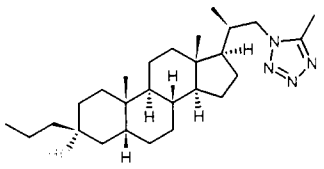
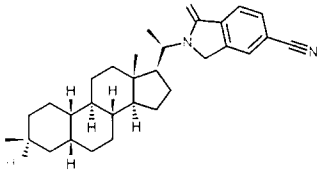
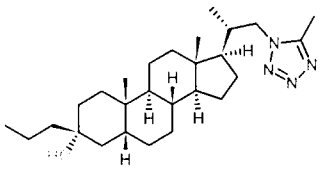
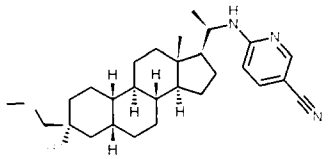
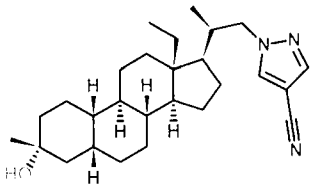
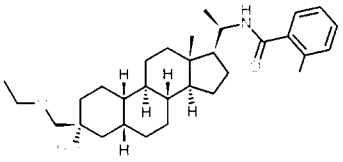
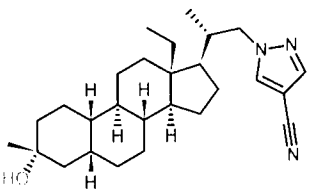
19		295	
20		296	
21		297	
22		298	

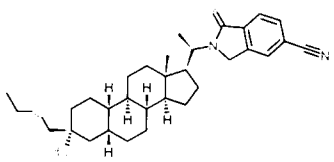
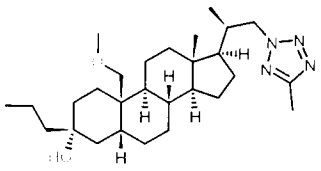
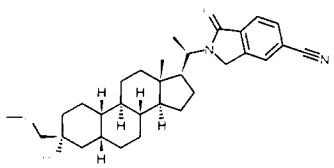
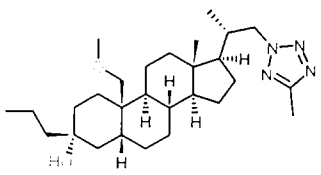
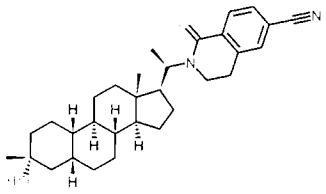
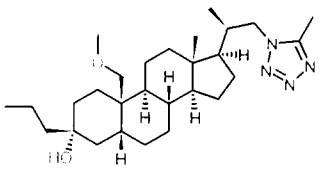
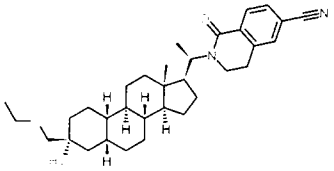
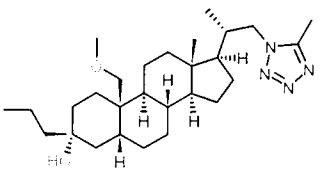
23		299	
24		300	
25		301	
26		302	

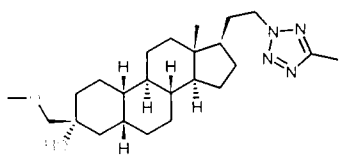
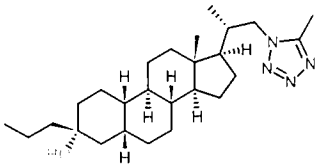
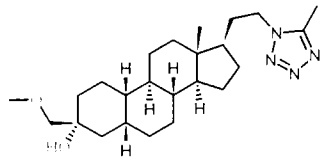
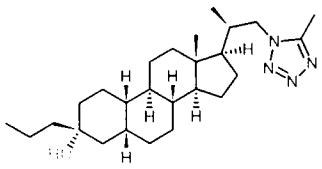
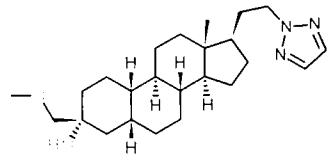
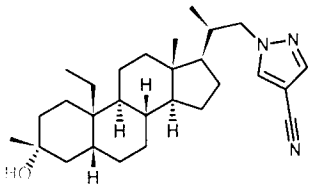
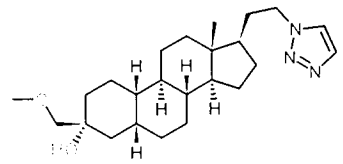
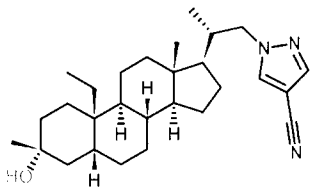
27		303	
28		304	
29		305	
30		306	

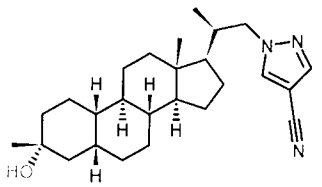
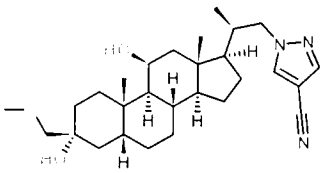
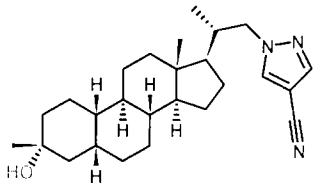
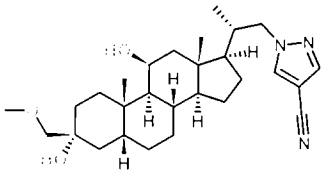
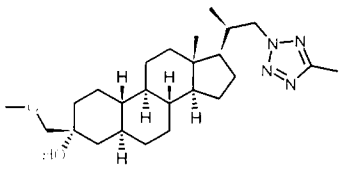
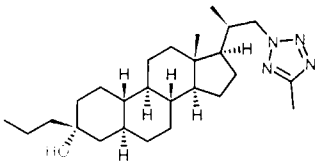
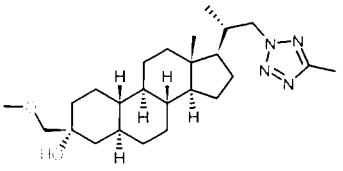
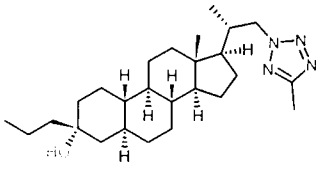
31		307	
32		308	
33		309	
34		310	

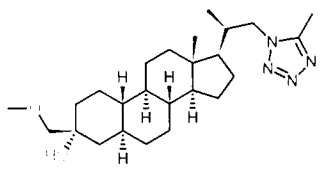
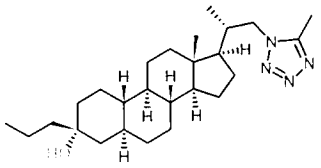
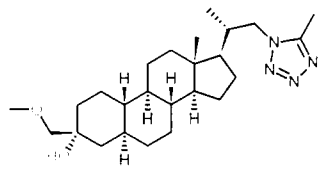
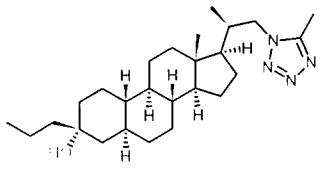
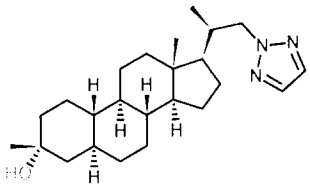
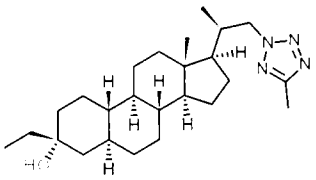
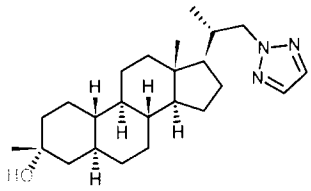
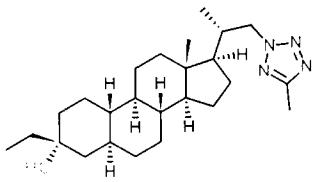
35		311	
36		312	
37		313	
38		314	

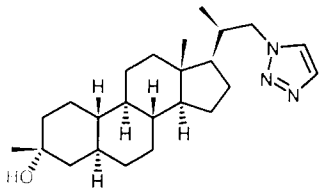
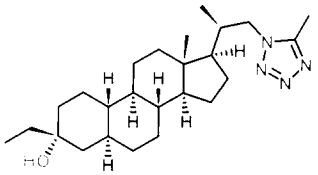
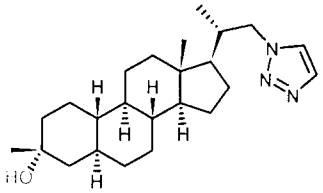
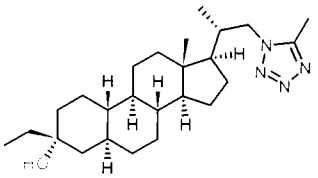
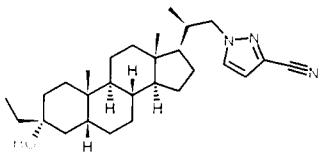
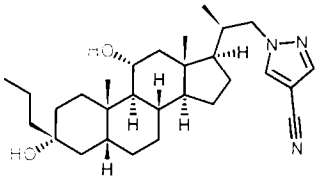
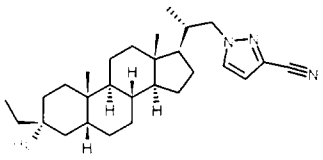
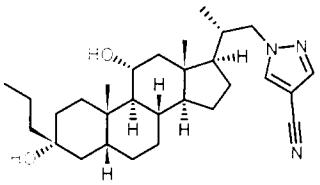
39		315	
40		316	
41		317	
42		318	

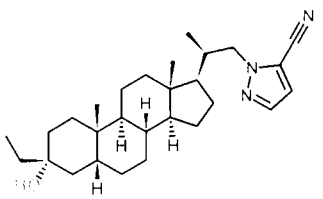
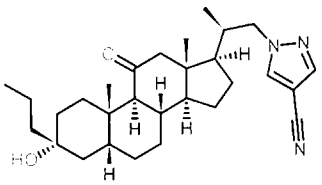
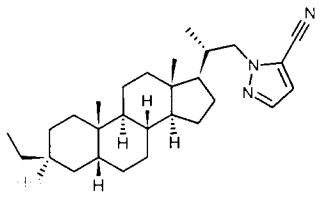
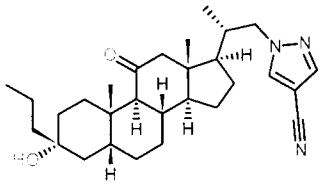
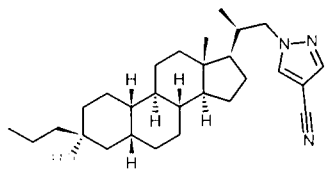
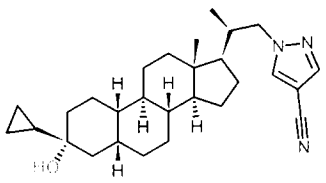
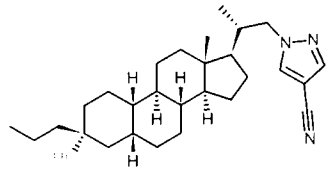
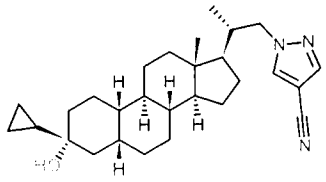
43		319	
44		320	
45		321	
46		322	

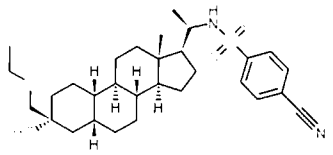
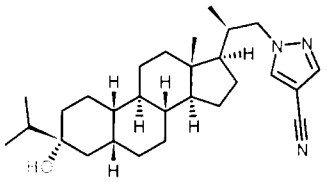
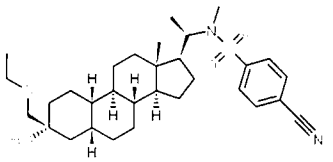
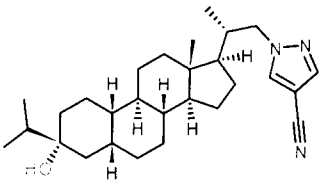
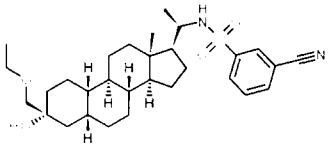
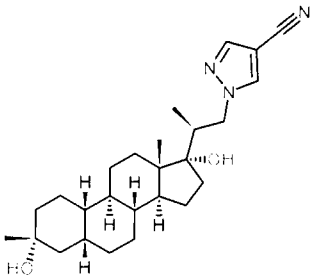
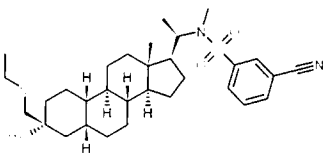
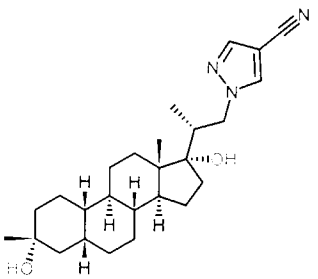
47		323	
48		324	
49		325	
50		326	

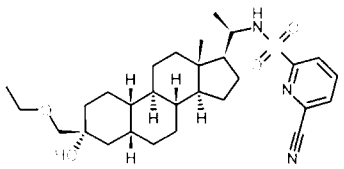
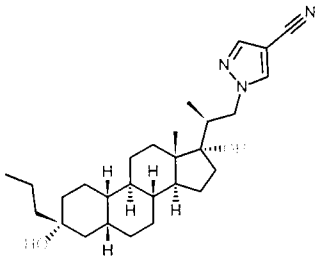
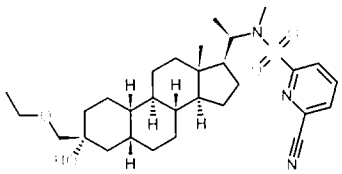
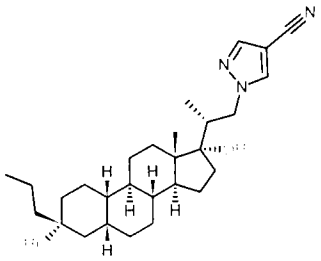
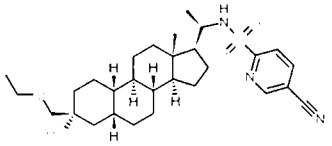
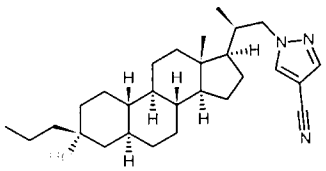
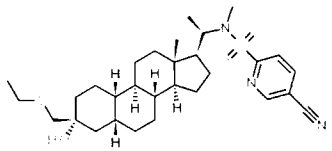
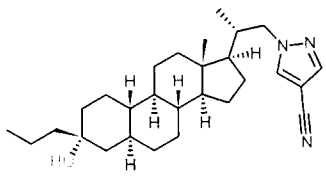
51		327	
52		328	
53		329	
54		330	

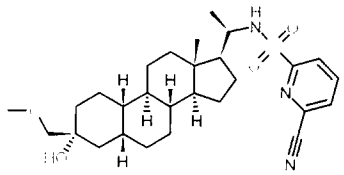
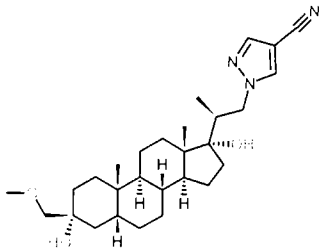
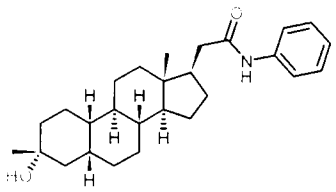
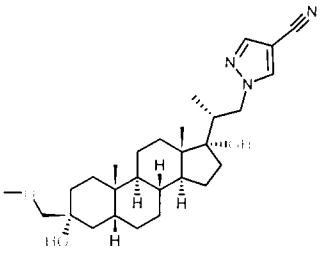
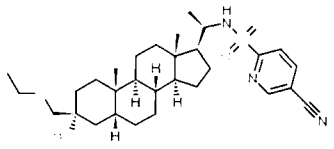
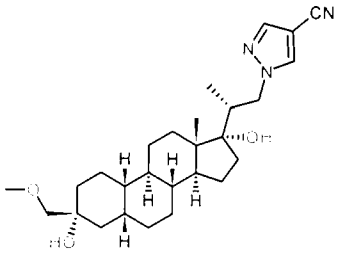
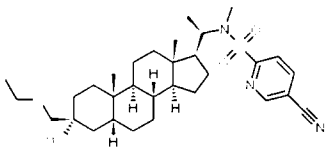
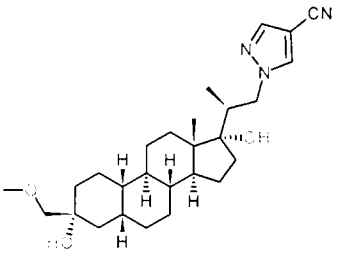
55		331	
56		332	
57		333	
58		334	

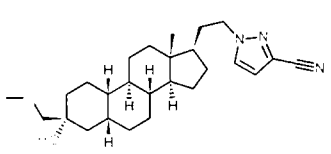
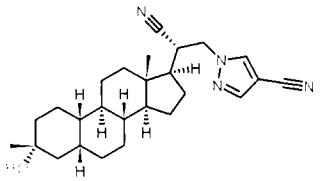
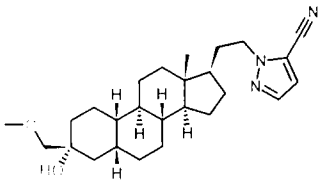
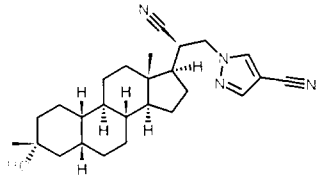
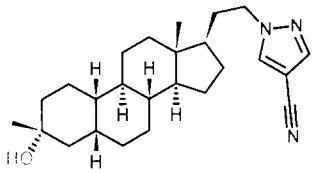
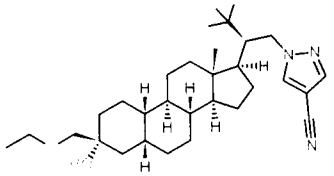
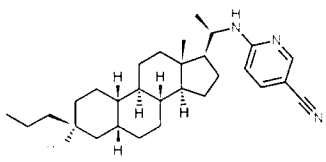
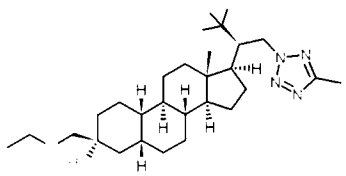
59		335	
60		336	
61		337	
62		338	

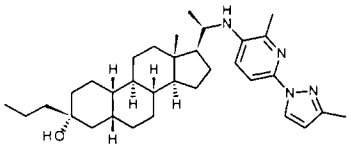
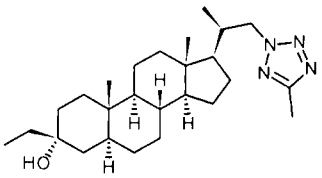
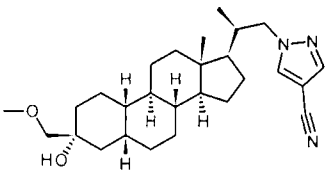
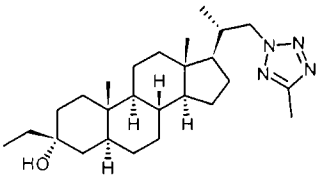
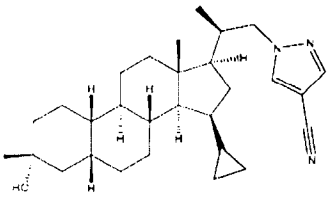
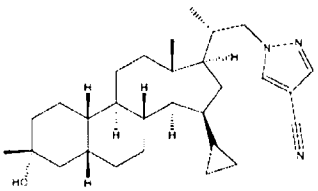
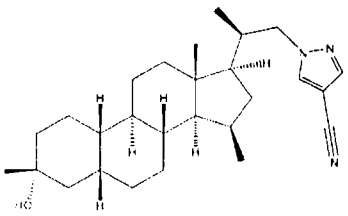
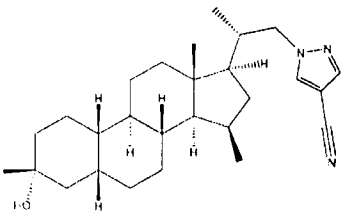
63		339	
64		340	
65		341	
66		342	

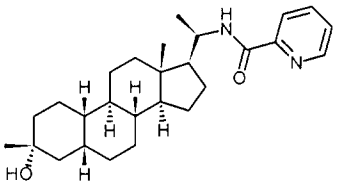
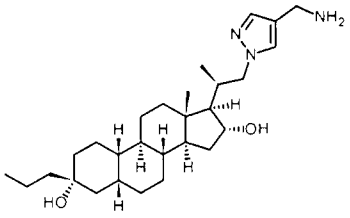
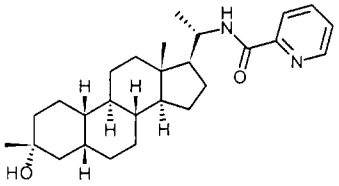
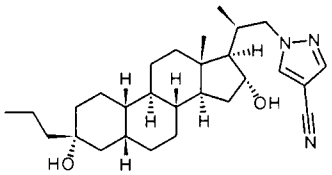
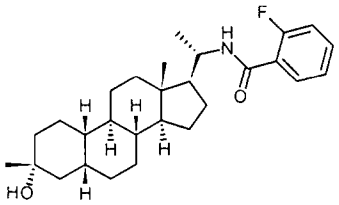
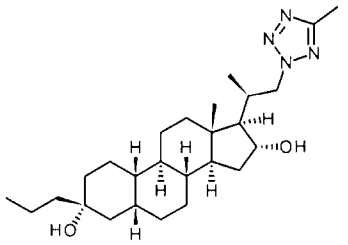
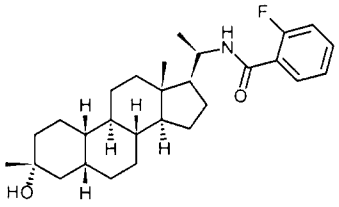
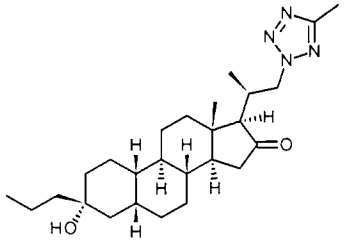
67		343	
68		344	
69		345	
70		346	

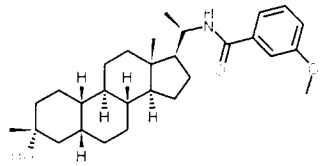
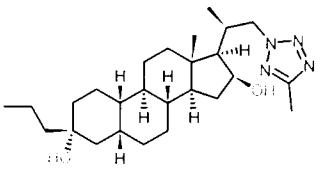
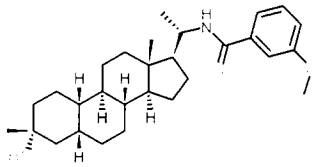
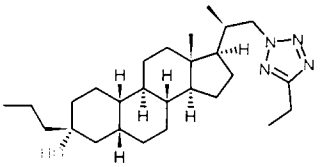
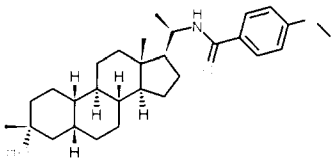
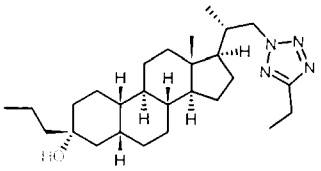
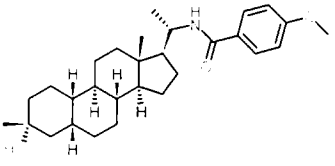
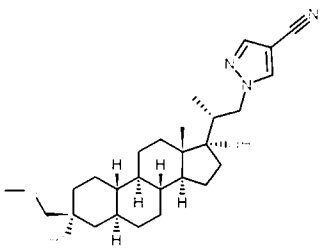
71		347	
72		348	
73		349	
74		350	

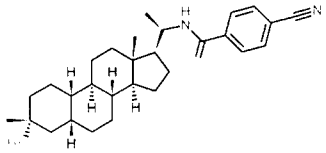
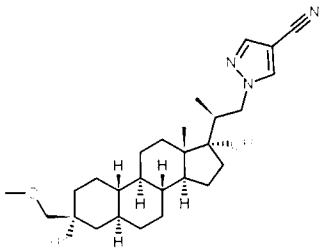
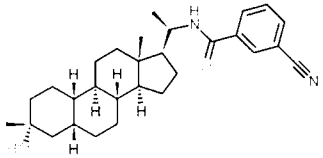
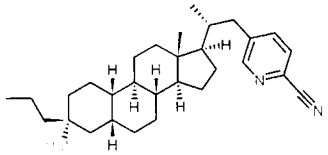
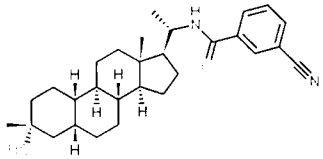
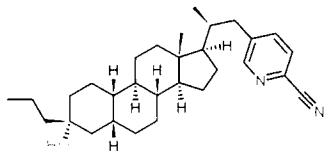
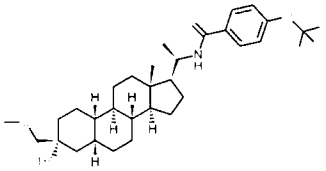
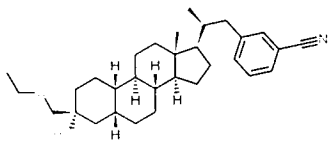
75		351	
76		352	
77		353	
78		354	

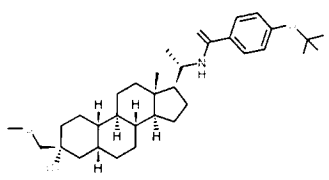
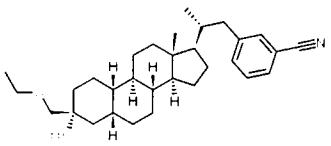
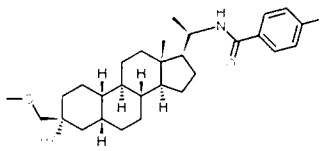
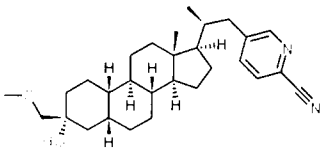
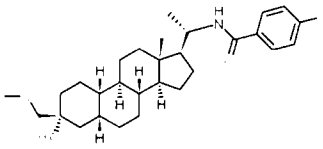
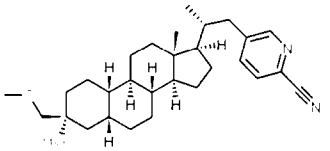
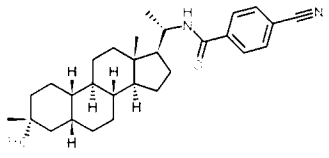
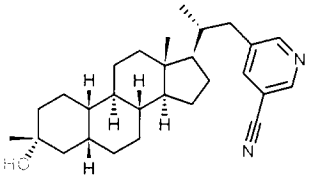
87		355	
88		356	
89		357	
90		358	

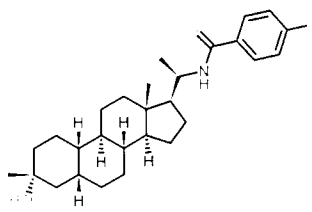
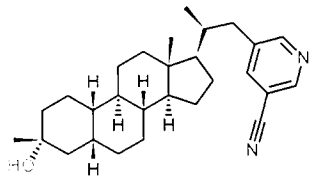
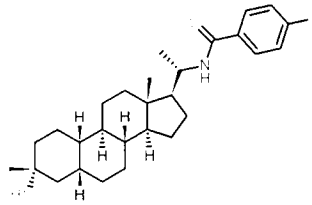
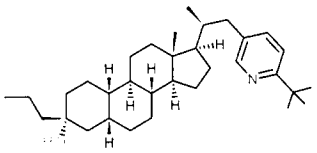
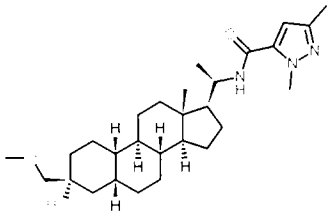
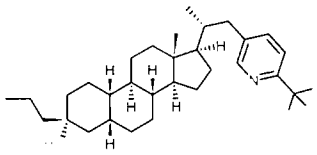
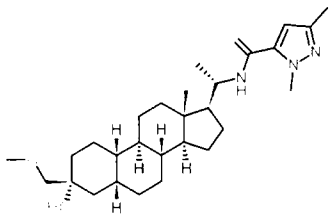
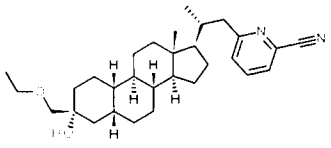
91		359	
92		360	
93		94	
95		96	

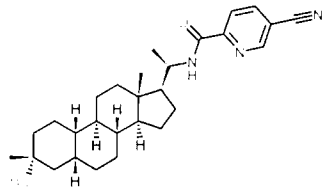
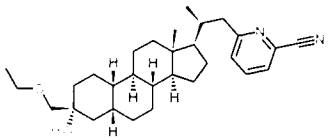
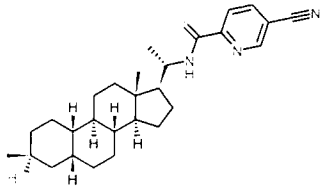
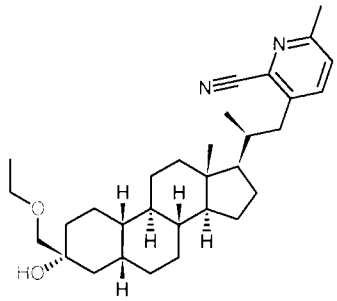
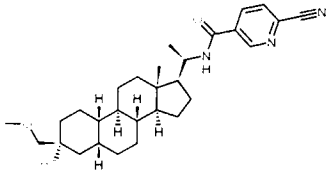
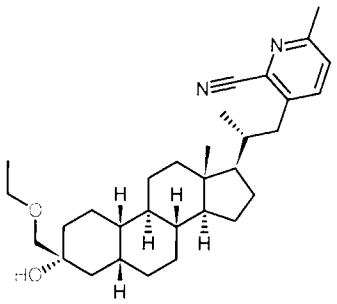
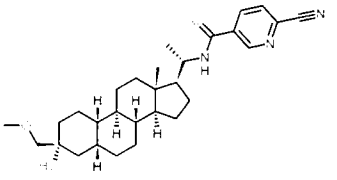
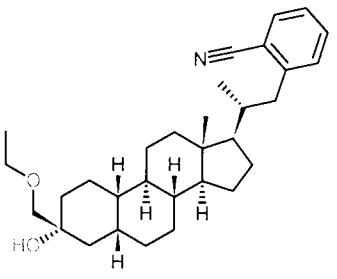
100		361	
101		362	
102		363	
103		364	

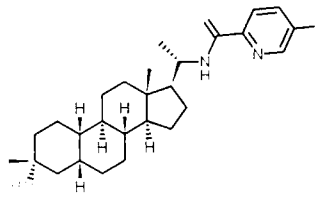
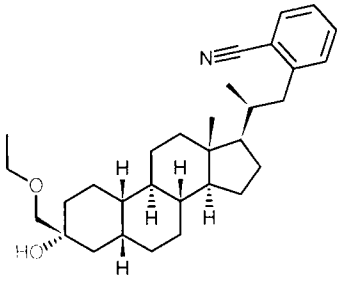
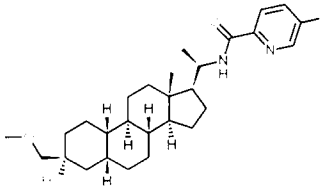
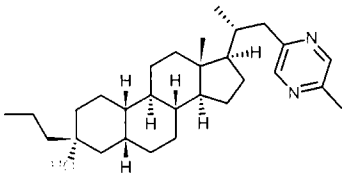
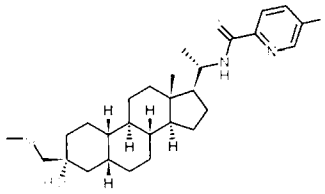
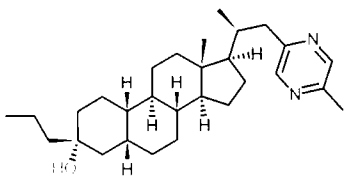
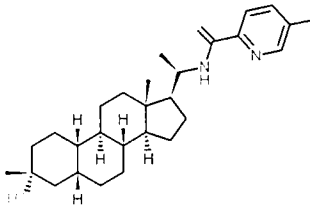
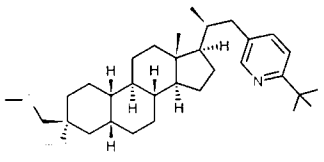
104		365	
105		366	
106		367	
107		368	

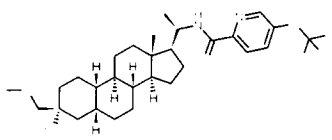
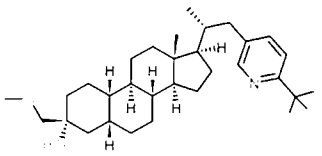
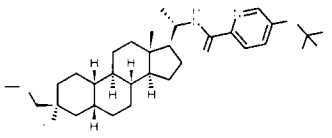
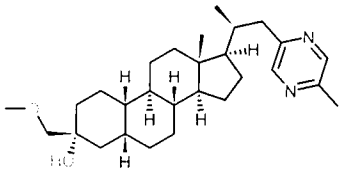
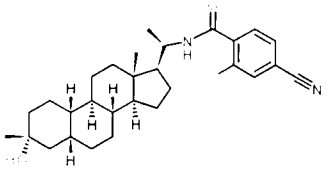
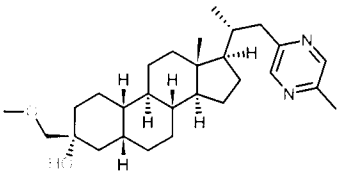
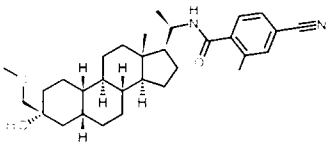
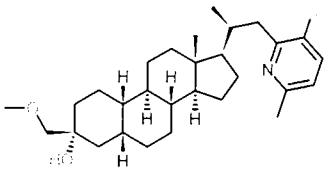
108		369	
109		400	
110		401	
111		402	

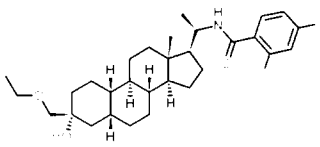
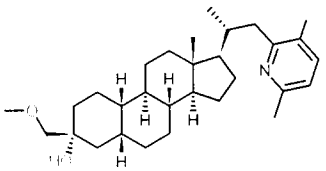
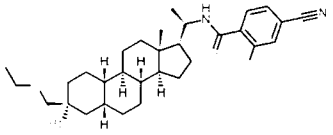
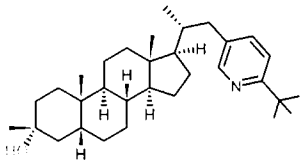
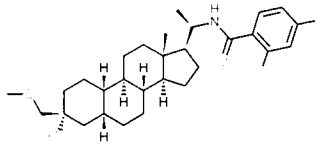
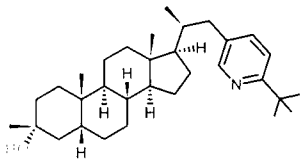
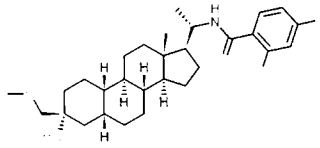
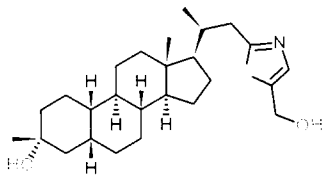
112		403	
113		404	
114		405	
115		406	

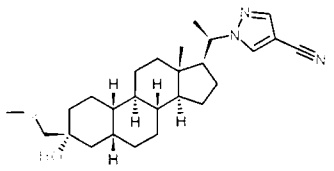
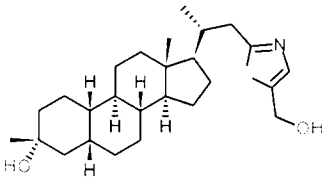
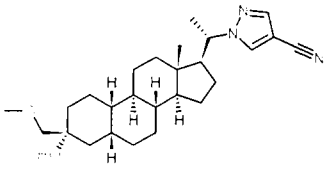
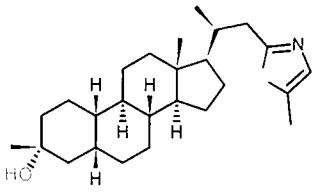
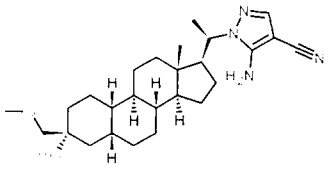
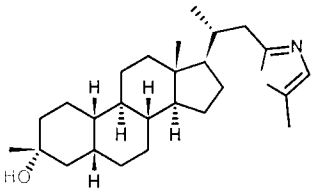
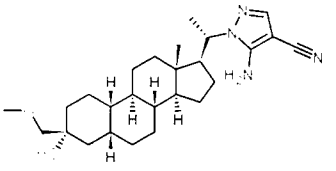
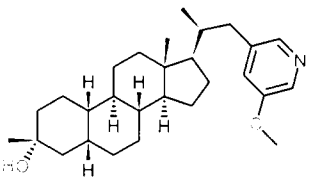
116		407	
117		410	
118		411	
119		412	

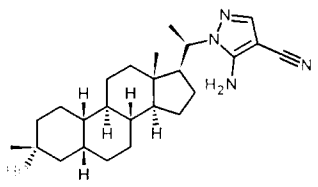
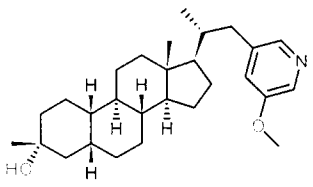
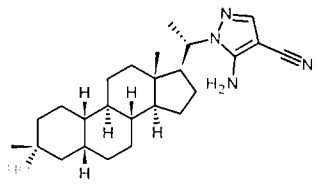
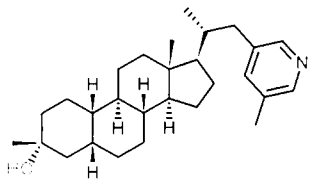
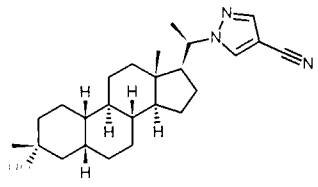
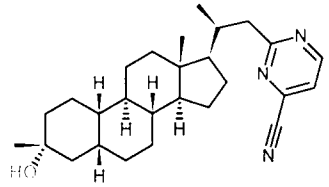
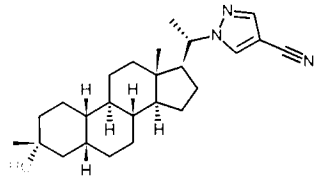
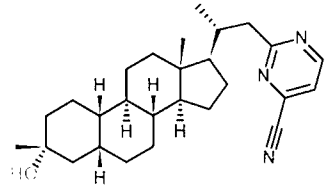
120		413	
121		414	
122		415	
123		416	

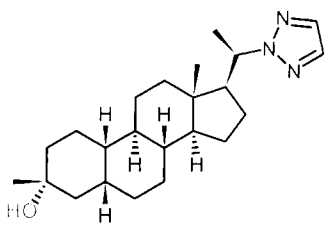
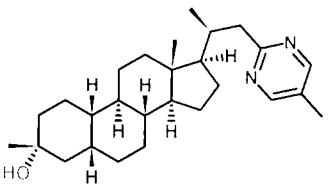
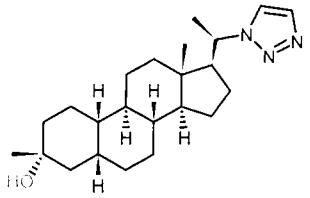
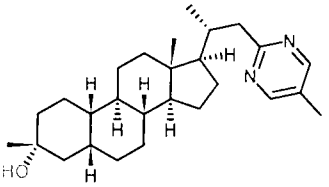
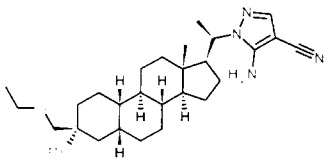
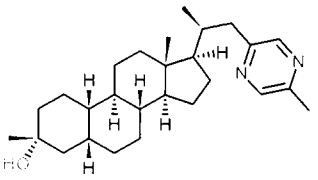
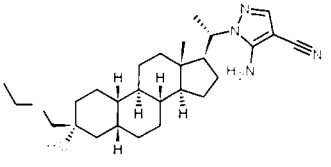
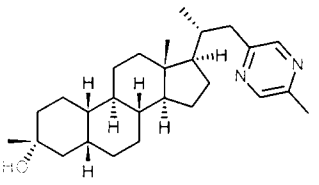
124		417	
125		418	
126		419	
127		420	

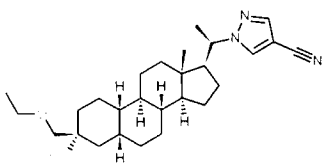
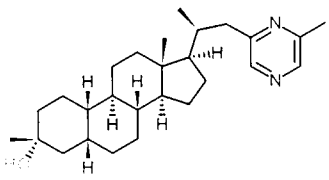
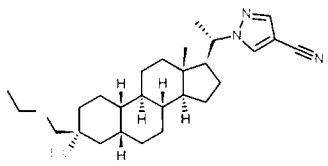
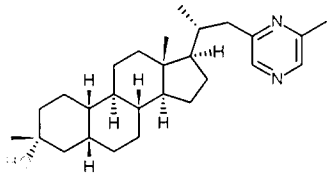
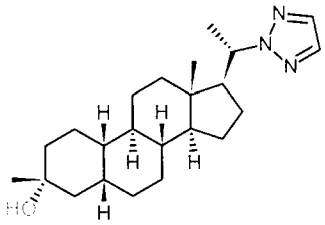
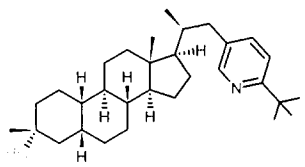
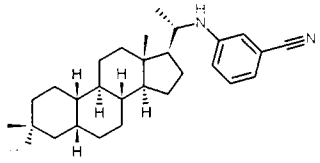
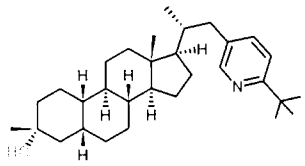
128		421	
129		422	
130		423	
131		424	

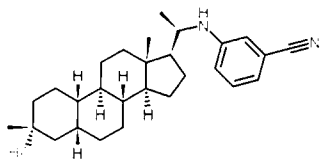
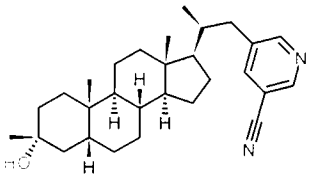
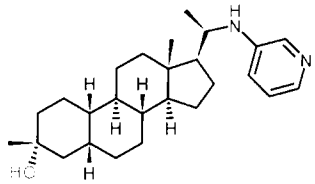
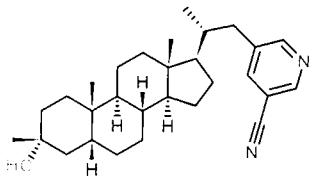
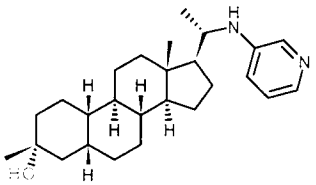
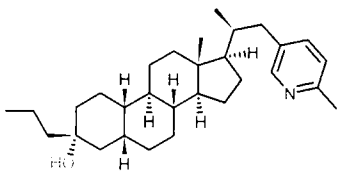
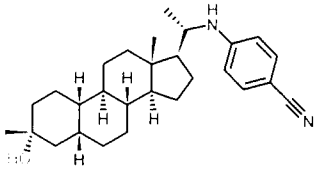
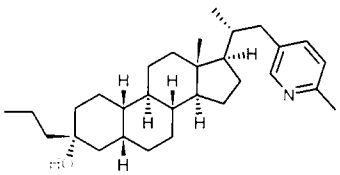
132		425	
133		426	
134		427	
135		428	

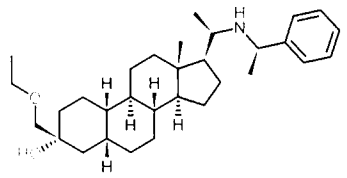
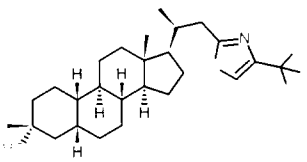
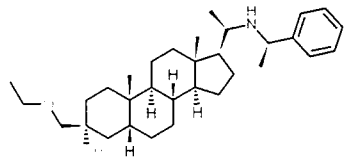
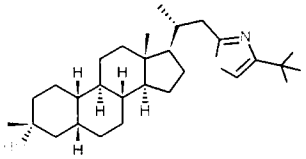
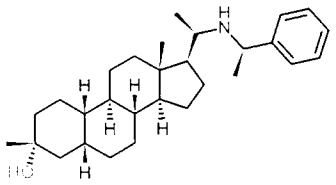
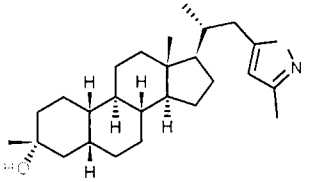
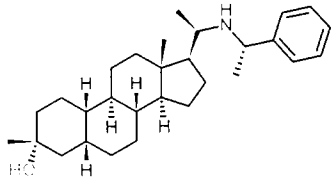
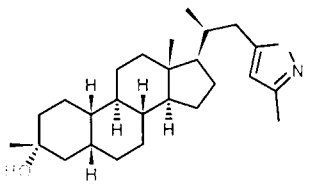
150		429	
151		430	
152		431	
153		432	

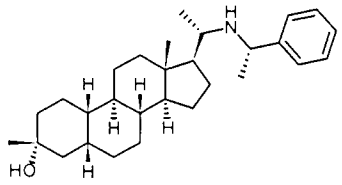
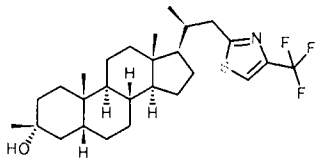
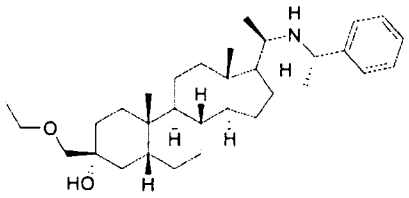
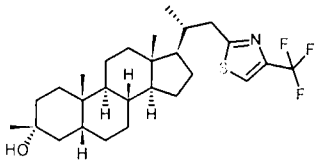
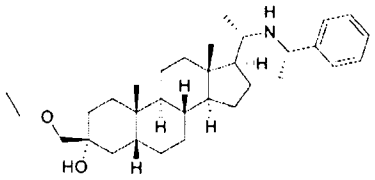
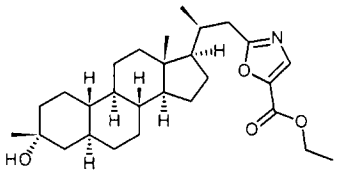
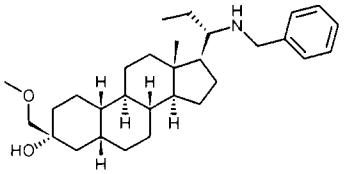
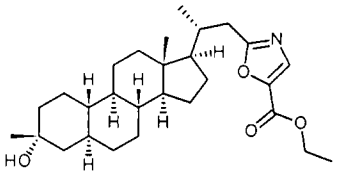
154		433	
155		434	
156		435	
157		436	

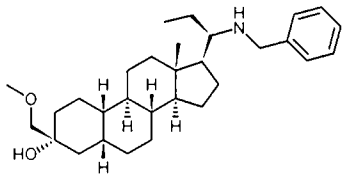
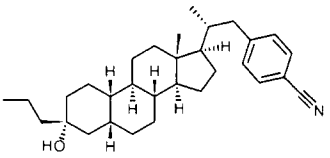
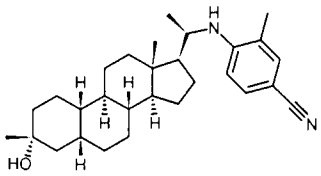
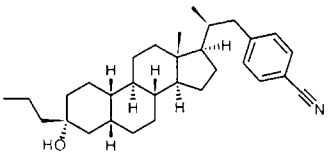
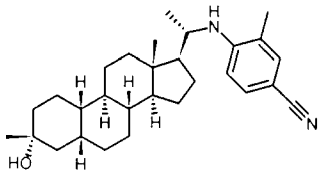
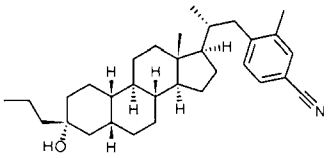
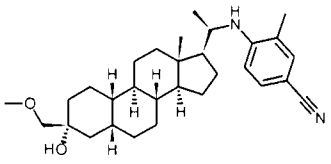
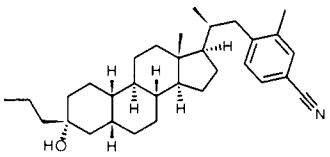
158		437	
159		438	
160		439	
161		440	

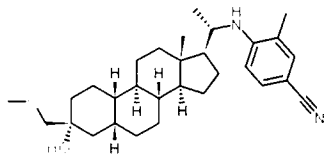
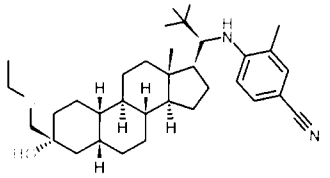
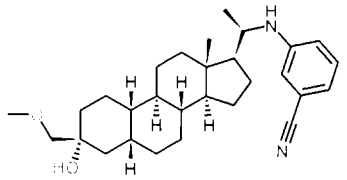
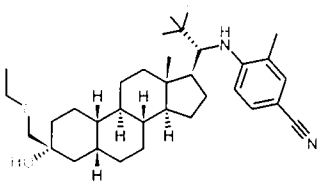
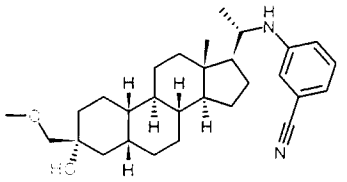
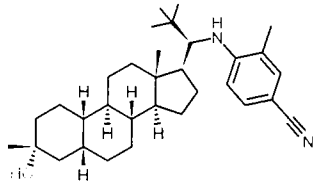
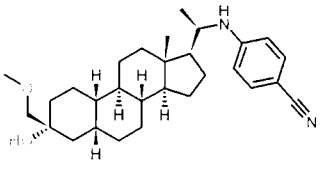
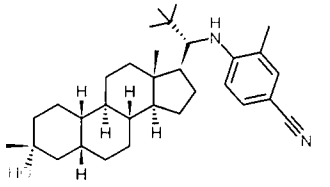
162		441	
163		442	
164		443	
201		444	

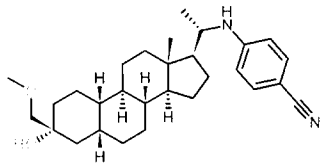
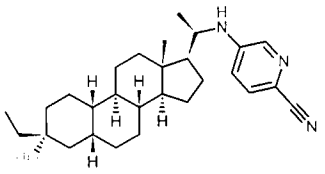
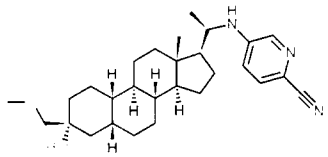
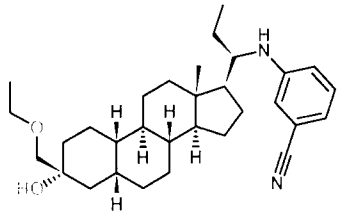
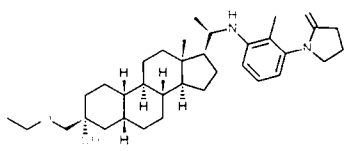
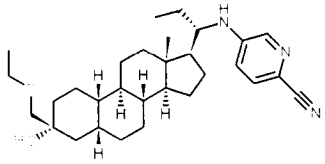
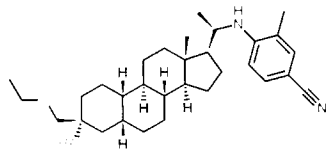
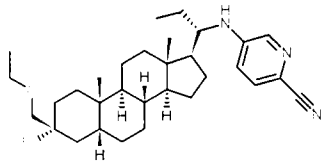
202		445	
203		446	
204		447	
205		448	

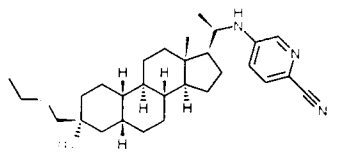
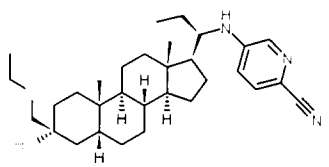
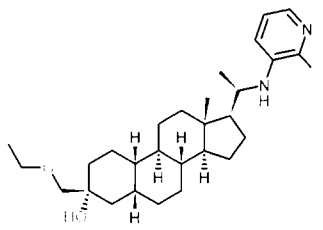
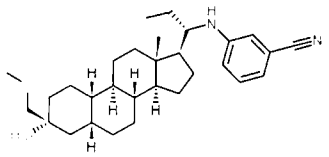
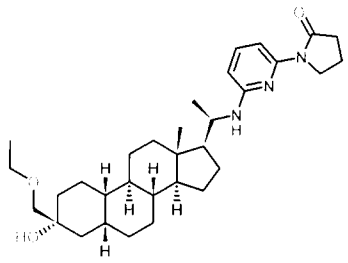
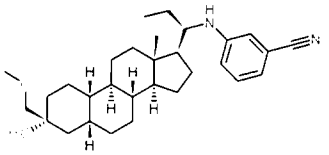
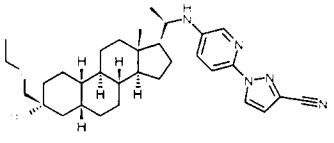
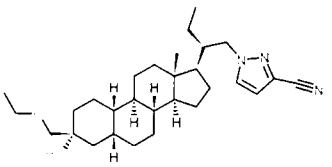
206		449	
207		450	
208		451	
209		452	

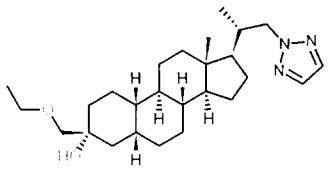
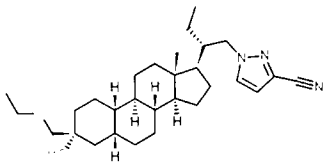
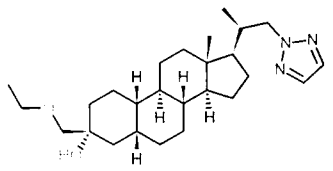
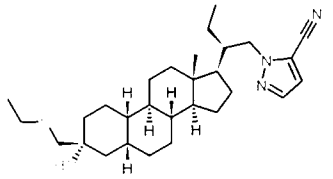
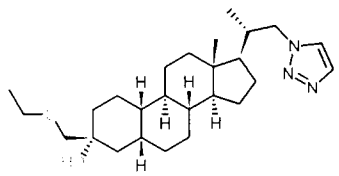
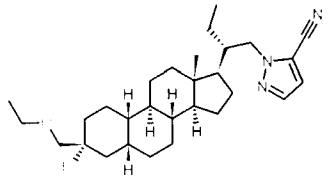
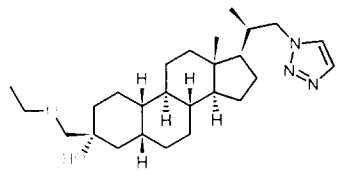
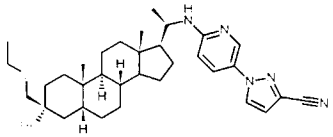
210		453	
211		454	
212		455	
213		456	

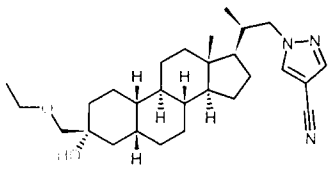
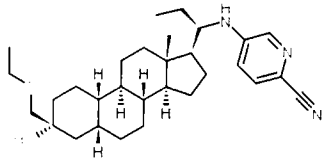
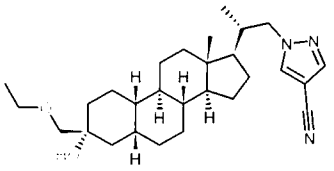
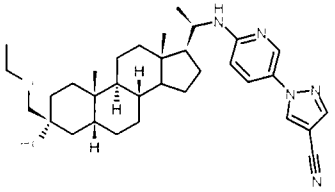
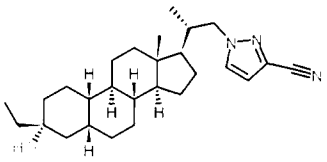
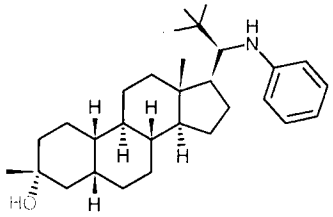
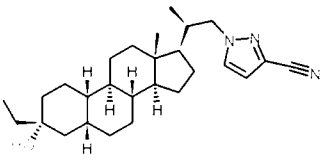
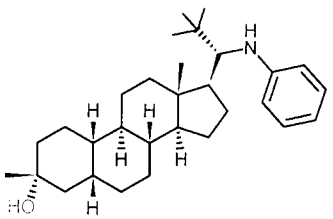
214		457	
250		458	
251		459	
252		460	

253		487	
254		488	
255		489	
256		490	

257		491	
258		492	
259		493	
260		494	

261		495	
262		496	
263		497	
264		498	

265		499	
266		500	
267		501	
268		502	

269		503	
270		504	
271		505	
272		506	

【0251】本發明之例示性化合物可使用熟習此項技術者或某些參考文獻已知之方法由以下已知起始材料合成。在一個態樣中，本文

提供本文所述之化合物(例如，式(I)化合物)之醫藥學上可接受之鹽。

醫藥組合物

【0252】在一個態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所述之化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，本發明之化合物以有效量提供於醫藥組合物中。在某些實施例中，本發明之化合物以治療有效量提供。在某些實施例中，本發明之化合物以預防有效量提供。

【0253】在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

【0254】本文所提供之醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括但不限於經口(經腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。

【0255】一般而言，本文所提供之化合物以有效量投與。實際上投與之化合物之量將通常由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病況、所選投與途徑、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因素。

【0256】當用於預防CNS病症發作時，通常應根據醫師之建議且在醫師之監督下，以上文所述之劑量水平向在出現該病況之風險下的個體投與本文所提供之化合物。處於出現特定病況之風險下的個體一般包括具有該病況之家族病史之彼等個體，或已藉由基因測試或篩檢而鑑別為尤其易於出現該病況之彼等個體。

【0257】本文所提供之醫藥組合物亦可長期投與(「長期投藥」)。長期投藥係指經一段較長時間，例如經3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等投與化合物或其醫藥組合物，或可無限地持續投與，例如持續個體生命之剩餘時間。在某些實施例中，長期投藥意欲例如經一段較長時間在治療窗內在血液中提供恆定含量之化合物。

【0258】本發明之醫藥組合物可使用多種給藥方法進一步遞送。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物可以藥團形式給出，例如以將血液中之化合物濃度提高至有效含量。單次劑量之置放視在整個身體中所需之活性成分的全身性含量而定，例如肌肉內或皮下單次劑量允許活性成分緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如藉由IV滴)之藥團允許快得多的遞送，其將血液中活性成分濃度快速提高至有效含量。在其他實施例中，醫藥組合物可例如藉由IV滴以連續輸注形式投與以提供個體之身體中之活性成分之穩態濃度的維持。此外，在仍又其他實施例中，醫藥組合物可首先以單次劑量投與，繼而連續輸注。

【0259】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存在以便於精確給藥。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離散單元，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、預量測之安瓿或注射器或固體組合物情況下之丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。在該等組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1至約50重量%，或較佳約1至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需投藥形式之各種媒劑或賦形劑及加工助劑。

【0260】 在經口給藥下，每日1至5個及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之本文所提供之化合物，其中較佳劑量各自提供約0.1至約10 mg/kg及尤其約1至約5 mg/kg。

【0261】 經皮劑量一般經選擇以提供與使用注射劑量實現之血液含量類似或更低之血液含量，一般量介於約0.01至約20重量%，較佳約0.1至約20重量%，較佳約0.1至約10重量%且更佳約0.5至約15重量%範圍內。

【0262】 注射劑量含量在約0.1 mg/kg/hr至至少20 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或更多之預負載藥團以達到充分穩態水平。對於40 kg至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約5公克/天。

【0263】 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、黃蓍膠(gum tragacanth)或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸(alginic acid)、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(peppermint)、水楊酸甲酯或橙味調味劑。

【0264】 可注射組合物通常基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如前所述，該等組合物中之活性化合物通常為次要組分，常常為約0.05至10重量%，其餘部

分為可注射賦形劑及其類似物。

【0265】 經皮組合物通常經調配為含有活性成分之局部軟膏或乳膏。當調配為軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑組合。可替代地，活性成分可藉由例如水包油乳膏基劑在乳膏中調配。該等經皮調配物為此項技術中所熟知且一般包括額外成分以增強活性成分或調配物之穩定性之真皮穿透。所有該等已知之經皮調配物及成分均包括在本文所提供之範疇內。

【0266】 本文所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。

【0267】 上文所述之用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性的。其他材料以及加工技術及其類似物闡述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, 1985, Mack出版公司, Easton, Pennsylvania之第8部分，其以引用之方式併入本文中。

【0268】 本發明之化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*。

【0269】 本發明亦關於本發明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鹽。

【0270】 在另一態樣中，本發明提供包含本發明之化合物及醫

藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物，例如適用於注射，諸如用於靜脈內(IV)投與之組合物。

【0271】 醫藥學上可接受之賦形劑包括如適合於所需特定劑型，例如注射液的任何及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、界面活性劑、等張劑、防腐劑、潤滑劑及其類似物。醫藥組合物藥劑之調配及/或製造過程中之一般考慮因素可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*,第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

【0272】 舉例而言，可根據已知技術，使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，諸如無菌可注射水性懸浮液。可採用之例示性賦形劑包括但不限於水、無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或林格氏溶液(Ringer's solution)。

【0273】 在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含環糊精衍生物。最常見的環糊精係分別由6、7及8個α-1,4-連接之葡萄糖單元組成的α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精，視情況在連接之糖部分上包含一或多個取代基，其包括但不限於經取代或未經取代之甲基化、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，組合物包含六丙基-β-環糊精。在一更特定實施例中，組合物包含六丙基-β-環糊精(10-50%於水中)。

【0274】 可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈

無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射組合物滅菌，該等無菌固體組合物在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0275】一般而言，本文所提供之化合物以有效量投與。實際上投與的化合物之量通常將由醫師根據相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病況、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重、反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素。

【0276】組合物以單位劑型存在以便於精確給藥。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離散單元，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、預量測之安瓿或注射器。在該等組合物中，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。

【0277】本文所提供之化合物可作為唯一活性劑投與，或其可與其他活性劑組合投與。在一個態樣中，本發明提供本發明之化合物與另一藥理學上活性劑之組合。組合投與可藉由熟習此項技術者顯而易知之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0278】儘管本文所提供之醫藥組合物的描述主要係針對適用於向人類投與之醫藥組合物，熟習此項技術者應理解，該等組合物一般適用於向所有類型之動物投與。應充分理解，為使組合物適用於向各種動物投與，對適用於向人類投與之醫藥組合物進行修改，且一般獸醫藥理學家可僅用普通實驗即設計及/或進行該等修改。醫藥組合物之調配及/或製造過程中之一般考慮因素可見於例如*Remington: The*

*Science and Practice of Pharmacy*第21版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

【0279】在一個態樣中，提供一種包含組合物(例如固體組合物)之套組，該組合物包含式(**I**)化合物。

使用及治療方法

【0280】在一個態樣中，設想本文所述之化合物，例如式(**I**)化合物可用作治療有需要之個體(例如患有雷特氏症候群(Rett syndrome)、X脆折症候群(Fragile X syndrome)或安格爾曼氏症候群(Angelman syndrome)之個體)之CNS相關病症(例如睡眠障礙、諸如抑鬱之情緒障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、癲癇形成、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群或耳鳴)的治療劑。與GABA調節相關之例示性CNS病況包括但不限於睡眠障礙[例如失眠]、情緒障礙[例如抑鬱(例如重型抑鬱症(MDD))、精神抑鬱症(例如輕度抑鬱症)、躁鬱症(例如第I型及/或第II型)、焦慮症(例如廣泛性焦慮症(GAD)、社交焦慮症)、壓力、創傷後壓力症(PTSD)、強迫性病症(例如強迫症(OCD))]、精神分裂症譜系障礙[例如精神分裂症、分裂情感性精神障礙]、痙攣性障礙[例如癲癇症(例如持續性癲癇(SE))、癲癇]、記憶及/或認知障礙[例如注意力病症(例如注意力不足過動症(ADHD))、癡呆症(例如阿茲海默氏型(Alzheimer's type)癡呆症、路易體型(Lewis body type)癡呆症、血管型癡呆症]、運動障礙[例如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)]、人格障礙[例如反社會人格障礙、強迫型人格障礙]、自閉

症譜系障礙(ASD)[例如自閉症、單基因成因性自閉症，諸如突觸病變，例如雷特氏症候群、X脆折症候群、安格爾曼氏症候群]、疼痛[例如神經痛、損傷相關疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病[例如中風、局部缺血、血管畸形]、物質濫用障礙及/或戒斷症候群[例如沉迷於鴉片劑、可卡因(cocaine)及/或酒精]及耳鳴。

【0281】在某些實施例中，CNS相關病症為睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群、耳鳴或持續性癲癇。在某些實施例中，CNS相關病症為抑鬱。在某些實施例中，CNS相關病症為產後抑鬱。在某些實施例中，CNS相關病症為重型抑鬱症。在某些實施例中，重型抑鬱症為中度重型抑鬱症。在某些實施例中，重型抑鬱症為重度重型抑鬱症。

【0282】在一態樣中，提供一種緩解或預防個體癲癇活動之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明之化合物。在一些實施例中，該方法緩解或預防癲癇形成。

【0283】在又另一態樣中，提供本發明化合物與另一藥理學上活性劑之組合。本文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顯而易知之任何技術進行，包括例如分開、依序、同時及交替投與。

【0284】在另一態樣中，提供一種治療或預防易患或罹患與大腦興奮性相關之病況的個體之大腦興奮性的方法，其包含向該個體投

與有效量之本發明之化合物。

【0285】在又另一態樣中，提供一種治療或預防個體之壓力或焦慮的方法，其包含向需要該治療之該個體投與有效量之本發明之化合物或其組合物。

【0286】在又另一態樣中，提供一種緩解或預防個體之失眠的方法，其包含向需要該治療之該個體投與有效量之本發明之化合物或其組合物。

【0287】在又另一態樣中，提供一種誘導睡眠及實質上維持在正常睡眠中發現之REM睡眠水準的方法，其中不誘導實質反彈失眠，該方法包含投與有效量之本發明之化合物。

【0288】在又另一態樣中，提供一種緩解或預防個體之經前症候群(PMS)或分娩後抑鬱(PND)之方法，其包含向需要該治療之該個體投與有效量之本發明之化合物。

【0289】在又另一態樣中，提供一種治療或預防個體之情緒障礙的方法，其包含向需要該治療之該個體投與有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，情緒障礙為抑鬱。

【0290】在又另一態樣中，提供一種增強認知或治療記憶障礙之方法，其藉由向該個體投與治療有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，該病症為阿茲海默氏病。在某些實施例中，該病症為雷特氏症候群。

【0291】在又另一態樣中，提供一種藉由向個體投與治療有效量之本發明之化合物來治療注意力病症之方法。在某些實施例中，該注意力病症為ADHD。

【0292】在某些實施例中，該化合物向個體長期投與。在某些實施例中，該化合物向個體經口、皮下、肌肉內或靜脈內投與。

神經內分泌病症及功能障礙

【0293】本文提供可用於治療神經內分泌病症及功能障礙之方法。如本文所用，「神經內分泌病症」或「神經內分泌功能障礙」係指由直接與大腦相關之人體激素產生不平衡引起的多種病況。神經內分泌病症涉及神經系統與內分泌系統之間的相互作用。因為丘腦下部及腦下腺為調控激素產生之兩個大腦區域，所以例如創傷性腦損傷引起之對丘腦下部或腦下腺之受損可影響激素產生及大腦其他神經內分泌功能。在一些實施例中，神經內分泌病症或功能障礙與女性健康病症或病況(例如本文所述之女性健康病症或病況)相關。在一些實施例中，與女性健康病症或病況相關之神經內分泌病症或功能障礙為多囊性卵巢症候群。

【0294】神經內分泌病症之症狀包括但不限於行為、情感及睡眠相關之症狀、與生殖功能相關之症狀及體細胞症狀；包括但不限於疲乏、記憶力差、焦慮、抑鬱、體重增加或減輕、情感不穩定、注意力不集中、注意困難、失去性力、不育、閉經、肌肉質量損失、腹部體脂肪增加、血壓低、心跳速率降低、脫髮、貧血、便秘、寒冷耐受不良及皮膚乾燥。

神經退化性疾病及病症

【0295】本文所述之方法可用於治療神經退化性疾病及病症。術語「神經退化性疾病」包括與神經元結構或功能之進行性喪失或神經元死亡相關的疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括但不限於阿

茲海默氏病(包括輕度、中度或重度認知障礙之相關症狀)；肌肉萎縮性側索硬化(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括用於治療及預防及預防由分裂情感性精神障礙或由用於治療精神分裂症之藥物引起的癲癇)；良性健忘；大腦水腫；小腦共濟失調，包括麥克勞德神經性棘紅細胞增多症症候群(McLeod neuroacanthocytosis syndrome，MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞性癡呆及老年癡呆症；意識紊亂；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘導或藥物治療誘導之帕金森氏症(諸如精神安定劑誘導之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森氏症或遲發性運動不能、精神安定劑惡性症候群或藥物治療誘導之姿勢震顫)；癲癇症；X脆折症候群；吉爾斯德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部創傷；聽覺損傷及喪失；亨廷頓氏病；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘導之運動困難；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多發性系統萎縮症、帕金森氏症-ALS癡呆綜合症、帕金森氏病、腦炎後帕金森氏症及進行性核上麻痹)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘導之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經性棘紅細胞增多症、西登哈姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，諸如複雜抽搐、簡單抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括廣泛性肌陣攣及病灶性狂飆)、震顫(諸如休息震顫、姿勢震顫及意向震顫)及肌張力障礙(包括軸向肌張力障礙、肌張力障礙性指痙攣、偏癱性肌張力障礙、突發性肌張力障礙及病灶性

肌張力障礙，諸如眼瞼痙攣、口下頜肌張力障礙及痙攣發聲障礙及斜頸)；神經元受損，包括眼受損、視網膜病或眼睛黃斑變性；神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧症、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後；帕金森氏病；癲癇；持續性癲癇；中風；耳鳴；管狀硬化及病毒感染誘導之神經退化(例如由後天免疫缺乏症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括但不限於神經毒性損傷，其在大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧症、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停之後。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防特徵為神經退化性病症之神經元功能喪失。

情緒障礙

【0296】本文亦提供用於治療情緒障礙，例如臨床抑鬱、分娩後抑鬱或產後抑鬱、圍產期抑鬱、非典型抑鬱、憂鬱型抑鬱、精神病性重型抑鬱、緊張型抑鬱、季節性情緒失調症、輕鬱症、雙重抑鬱、抑鬱性人格異常、復發性短暫抑鬱、輕度抑鬱症、躁鬱症或躁狂抑鬱症、由慢性醫學病況引起之抑鬱、耐治療性抑鬱、難治性抑鬱、自殺傾向、自殺觀念或自殺行為之方法。在一些實施例中，本文所述之方法向罹患抑鬱(例如中度或重度抑鬱)之個體提供治療作用。在一些實施例中，情緒障礙與本文所述之疾病或病症(例如神經內分泌疾病及病症、神經退化性疾病及病症(例如癲癇症)、運動障礙、震顫(例如帕金森氏病)、女性健康病症或病況)相關。

【0297】**臨床抑鬱**亦稱為重型抑鬱、重型抑鬱症(MDD)、重度

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，且可產生許多情感及身體問題。患有臨床抑鬱之個體日常活動可能會出現困難，且使個體感到生活不值得過。

【0298】 **圍產期抑鬱**係指妊娠期間之抑鬱。症狀包括易受刺激、哭泣、感覺不寧、難以入睡、極度疲憊(情感及/或身體)、食慾變化、難以集中精力、焦慮及/或憂慮增加、來自嬰兒及/或胎兒之感覺斷開及對先前愉悅之活動失去興趣。

【0299】 **分娩後抑鬱(PND)**亦稱為**產後抑鬱(PPD)**，且係指在分娩之後影響女性之一種臨床抑鬱之類型。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、焦慮及易受刺激。在一些實施例中，PND為耐治療性抑鬱(例如，如本文所述之耐治療性抑鬱)。在一些實施例中，PND為難治性抑鬱(例如，如本文所述之難治性抑鬱)。

【0300】 在一些實施例中，患有PND之個體在妊娠期間亦經歷抑鬱或抑鬱症狀。此抑鬱在本文中稱為**圍產期抑鬱**。在一實施例中，經歷圍產期抑鬱之個體處於經歷PND之增加的風險下。

【0301】 **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。罹患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。

【0302】 **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。

【0303】 **精神病性重型抑鬱(PMD)**或精神病性抑鬱係指重型抑鬱事件，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。

【0304】 **緊張型抑鬱**係指涉及運動行為紊亂及其他症狀之重型抑鬱。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。

【0305】 **季節性情緒失調症(SAD)**係指其中個體具有在秋季或冬季來到之抑鬱事件季節性模式的一種類型季節性抑鬱。

【0306】 **輕郁症**係指與單極抑鬱相關之病況，其中相同身體及認知問題顯而易見。其並非太重度且往往會持續較長時間(例如至少2年)。

【0307】 **雙重抑鬱**係指持續至少2年之極其憂鬱情緒(輕鬱症)，且間雜有重型抑鬱症時期。

【0308】 **抑鬱性人格異常(DPD)**係指具有抑鬱特點之人格障礙。

【0309】 **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天的病況。

【0310】 **輕度抑鬱症**或輕度抑鬱係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱。

【0311】 **躁鬱症或躁狂抑鬱症**引起極端情緒波動，其包括情感高漲(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快樂、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，且對生活之觀點消極。在患有該病症之患者中自殺風險較高，20年間超過6%，同時自殘發生率達30%至40%。諸如焦慮症及物質使用障礙之其他精神健康問題通常與躁鬱症相關。

【0312】 **由慢性醫學病況引起之抑鬱**係指由諸如癌症或慢性疼痛、化學療法、長期壓力之慢性醫學病況引起的抑鬱。

【0313】 **耐治療性抑鬱**係指個體已針對抑鬱進行治療，但症狀未改善之病況。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)具有抗性的患者中。

【0314】 **手術後抑鬱**係指在外科手術之後引起(例如由必須對抗個體之死亡引起)的抑鬱感。舉例而言，個體可能持久地感覺悲傷或空虛的情緒，在通常喜好的業餘愛好及活動中喪失快樂或興趣，或持久地感覺無價值或絕望。

【0315】 **與女性健康病況或病症相關之情緒障礙**係指與(例如，如本文中所述之)女性健康之病況或病症相關(例如由其引起)的情緒障礙(例如抑鬱)。

【0316】 **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，例如稍縱即逝的想法至深入的想法、詳細計劃、角色扮

演、著手未遂。症狀包括討論自殺、獲得自殺之方式、退出社交接觸、一心想著死亡、對某事感到被困或絕望、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。

【0317】抑鬱**症狀**包括持久焦慮或悲傷感、感到無助、絕望、悲觀、無價值、低能、坐立不安、入睡困難、不眠、易受刺激、疲乏、動作攻擊、缺乏娛樂活動或愛好之興趣、注意力缺乏、缺乏能量、自尊心差、無積極想法或計劃、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、頻率及持續時間可根據情況而有所變化。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。

【0318】在一些實施例中，該方法包含藉由已知之抑鬱量表，例如漢彌爾頓抑鬱(Hamilton Depression，HAM-D)量表、臨床總體印象改善量表(Clinical Impression-Improvement Scale，CGI)及蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱評定量表(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale，MADRS)監測個體。在一些實施例中，治療作用可以由個體所展現的漢彌爾頓抑鬱(HAM-D)總分降低測定。HAM-D總分降低可以在4、3、2或1天內；或在96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8小時或更短時間內發生。可以評估整個指定治療期內之治療作用。舉例而言，治療作用可藉由在投與本文所述之化合物(例如式(I)化合物)後(例如，投與後12、24或48小時；或24、48、72或96小時或更大；或1天、2天、14天、21天或28天；或1週、2週、3週或4週；或1個月、2個月、6個月或10個月；或1年、2年或終身)自HAM-D總分的基線減

小來判定。

【0319】在一些實施例中，個體患有輕度抑鬱症，例如輕度重型抑鬱症。在一些實施例中，個體患有中度抑鬱症，例如中度重型抑鬱症。在一些實施例中，個體患有重度抑鬱症，例如重度重型抑鬱症。在一些實施例中，個體患有極重度抑鬱症，例如極重度重型抑鬱症。在一些實施例中，該個體之基線HAM-D總分(亦即，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之前)係至少24。在一些實施例中，該個體之基線HAM-D總分為至少18。在一些實施例中，該個體之基線HAM-D總分在14與18之間(包括端點)。在一些實施例中，該個體之基線HAM-D總分在19與22之間(包括端點)。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之前該個體之HAM-D總分大於或等於23。在一些實施例中，基線分為至少10、15或20。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物處理之後，個體之HAM-D總分係約0至10 (例如小於10；0至10；0至6；0至4；0至3；0至2或1.8)。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之後HAM-D總分小於10、7、5或3。在一些實施例中，HAM-D總分在用本文所述之化合物(例如式I化合物)治療後自約20至30 (例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)降低至約0至10(例如小於10；0至10、0至6、0至4、0至3、0至2或1.8)的HAM-D總分。在一些實施例中，用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之後基線HAM-D總分至HAM-D總分之降低為至少1、2、3、4、5、7、10、25、40、50或100倍)。在一些實施例中，用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之後基線HAM-D總分至HAM-D總分之降低之百

分比為至少50% (例如60%、70%、80%或90%)。在一些實施例中，治療作用量測為用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之後HAM-D總分相對於基線HAM-D總分之降低(例如投與後12、24、48小時；或24、48、72、96小時或更長時間；或1天、2天、14天或更長時間)為至少10、15或20分。

【0320】在一些實施例中，治療抑鬱症(例如重型抑鬱症)之方法在14、10、4、3、2或1天或24、20、16、12、10或8小時或更短時間內提供治療作用(例如，如藉由漢彌爾頓抑鬱評分(HAM-D)之減量所量測)。在一些實施例中，治療抑鬱症(例如重型抑鬱症)之方法在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之第一天或第二天內提供治療作用(例如，如藉由HAM-D總分之統計學上顯著之降低所判定)。在一些實施例中，治療抑鬱症(例如重型抑鬱症)之方法在自用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療開始少於或等於14天內提供治療作用(例如，如藉由HAM-D總分之統計顯著降低所判定)。在一些實施例中，治療抑鬱症(例如重型抑鬱症)之方法在自用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療開始少於或等於21天內提供治療作用(例如，如藉由HAM-D總分之統計顯著降低所判定)。在一些實施例中，治療抑鬱症(例如重型抑鬱症)之方法在自用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療開始少於或等於28天內提供治療作用(例如，如藉由HAM-D總分之統計顯著降低所判定)。在一些實施例中，治療作用係在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療(例如用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療，一日一次，持續14天)後自HAM-D總分的基線降低。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治

療之前，個體之HAM-D總分為至少24。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之前，個體之HAM-D總分為至少18。在一些實施例中，在用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療之前個體之HAM-D總分在14與18之間(包括端點)。在一些實施例中，相對於基線HAM-D總分，用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療個體之後HAM-D總分降低至少10。在一些實施例中，用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療個體之後的HAM-D總分相對於基線HAM-D總分之減小為至少15 (例如至少17)。在一些實施例中，與用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療個體相關之HAM-D總分不超過6至8範圍內之數值。在一些實施例中，與用本文所述之化合物，例如式(I)化合物治療個體相關之HAM-D總分不超過7。

【0321】 在一些實施例中，該方法在14、10、4、3、2或1天或24、20、16、12、10或8小時或更短時間內提供治療作用(例如，如藉由臨床總體印象改善量表(CGI)之減量所量測)。在一些實施例中，CNS病症為抑鬱症，例如重型抑鬱症。在一些實施例中，治療抑鬱症，例如重型抑鬱症之方法在治療期之第二天內提供治療作用。在一些實施例中，在治療期結束(例如投與後14天)時，治療作用自CGI評分之基線降低。

【0322】 在一些實施例中，該方法在14、10、4、3、2或1天或24、20、16、12、10或8小時或更短時間內提供治療作用(例如，如藉由蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱評定量表(MADRS)之減量所量測)。在一些實施例中，CNS病症為抑鬱症，例如重型抑鬱症。在一些實施例中，治療抑鬱症，例如重型抑鬱症之方法在治療期之第二天內提供治療作

用。在一些實施例中，在治療期結束(例如投與後14天)時，治療作用自MADRS評分之基線降低。

【0323】 重型抑鬱症之治療作用可藉由個體所展現之蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱評定量表(MADRS)評分之減量測定。舉例而言，MADRS評分可在4、3、2或1天；或96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8小時或更短時間內減少。蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱評定量表(MADRS)為十項診斷問卷(關於明顯悲傷、所報告悲傷、內部緊張性、睡眠減少、食慾減少、注意力困難、乏力、感覺無能、悲觀想法及自殺想法)，精神病學家使用其以量測患有情緒障礙之患者之抑鬱事件之嚴重程度。

【0324】 在一些實施例中，該方法在4、3、2、1天；24、20、16、12、10、8小時或更短時間內提供治療作用(例如，如藉由愛丁堡分娩後抑鬱量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale，EPDS)所量測)。在一些實施例中，治療作用為藉由EPDS量測之好轉。

【0325】 在一些實施例中，該方法在4、3、2、1天；24、20、16、12、10、8小時或更短時間內提供治療作用(例如，如藉由廣泛性焦慮症7項量表(Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale，GAD-7)之減量所量測)。

焦慮症

【0326】 本文提供用於治療焦慮症(例如廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、恐懼症、創傷後壓力症)之方法。**焦慮症**為涵蓋異常及病理性恐懼及焦慮之若干不同形式的覆蓋性術語。當前精神診斷準則識別各種焦慮症。

【0327】**廣泛性焦慮症**為一種常見慢性病症，其特徵為持久焦慮，其無法集中於任一個目標或情況。患有廣泛性焦慮之彼等個體經歷非特定的持久恐懼及憂慮，且變得過度擔心每日事情。廣泛性焦慮為影響老年人之最常見焦慮症。

【0328】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。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的此等恐慌發作可持續若干小時且可由壓力、恐懼或甚至運動觸發；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：憂慮發作之潛在影響，持久性恐懼將來發作或與發作相關之行為變化顯著。因此，罹患恐慌症之彼等個體經歷甚至在特定恐慌事件外之症狀。通常，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)。

【0329】**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想像)及強迫(強烈要求進行特定動作或例行習慣)之一種焦慮症類型。OCD想法模式可類似於迷信，至其將信念與實際上不存在之因果關係相連的程度。該過程常常全部為不合邏輯的；舉例而言，強迫以一定模式行走可用以緩解對即將發生傷害之困擾。且在許多情況下，強迫性全部不可解釋，簡單而言，強烈要求完成由緊張觸發之例行習慣。在少數情況下，OCD患者可僅僅經歷困擾，無明顯強迫症；少得多之患者僅僅經歷強迫症。

【0330】 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恐懼及焦慮之所有情況。患者通常由遇到其恐懼之目標來預計恐怖後果，其恐懼目標可為自動物至體液位置之任何東西。

【0331】 **創傷後壓力症或PTSD**為一種由創傷經歷造成之焦慮症。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)暴露於重度應激物引起，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。

女性健康病症

【0332】 本文提供用於治療女性健康相關之病況或病症之方法。女性健康相關之病況或病症包括但不限於**婦科健康及病症**(例如經前症候群(PMS)、經前焦慮症(PMDD))、**妊娠問題**(例如流產、墮胎)、**不育及相關病症**(例如多囊性卵巢症候群(PCOS))、**其他病症及病況**及**女性整體健康及保健相關之問題**(例如停經)。

【0333】 **影響女性之婦科健康及病症**包括月經及月經不規律；泌尿道健康，包括尿失禁及骨盆底病症；及諸如細菌性陰道炎、陰道炎、子宮肌瘤及外陰疼痛之病症。

【0334】 **經前症候群(PMS)**係指在女性經期之前一至兩週存在之身體及情感症狀。症狀變化但可包括出血、情緒波動、乳房觸痛、食物渴求、疲乏、易受刺激、痤瘡及抑鬱。

【0335】 **經前焦慮症(PMDD)**為PMS之嚴重形式。PMDD之症狀類似於PMS但更嚴重，且可干擾工作、社會活動及關係。PMDD症狀包括情緒波動、憂鬱情緒或感覺絕望、顯著憤怒、人際關係衝突增

多、緊張及焦慮、易受刺激、對常見活動之興趣減少、難以集中注意力、疲乏、食慾變化、感覺脫離控制或不堪重負、睡眠問題、身體問題(例如腹脹、乳房觸痛、腫脹、頭痛、關節或肌肉疼痛)。

【0336】**妊娠問題**包括孕前護理及產前護理、妊娠損失(流產及死胎)、早產及過早出生、嬰兒猝死症候群(sudden infant death syndrome，SIDS)、哺乳及出生缺陷。

【0337】**流產**係指在妊娠前20週內自行終止之妊娠。

【0338】**墮胎**係指故意終止妊娠，其可在妊娠前28週期間進行。

【0339】**不育及相關病症**包括子宮肌瘤、多囊性卵巢症候群、子宮內膜異位及原發性卵巢功能不全。

【0340】**多囊性卵巢症候群(PCOS)**係指生殖年齡女性當中之內分泌系統病症。PCOS為一組由女性中雄性激素升高而產生之症狀。患有PCOS之大多數女性在其卵巢上生長有許多小的囊腫。PCOS之症狀包括不規律或無月經時段、重時段、身體及面部毛髮過多、痤瘡、骨盆疼痛、難以懷孕及厚的、較暗光滑柔軟的皮膚之斑點。PCOS可能與包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暫停、心臟病、情緒障礙及子宮內膜癌之病況相關。

【0341】僅影響女性之**其他病症及病況**包括特納症候群(Turner syndrome)、雷特氏症候群及卵巢癌及宮頸癌。

【0342】**女性整體健康及保健相關之問題**包括針對女性之暴力、患有殘疾之女性及其特有難題、骨質疏鬆及骨骼健康及停經。

【0343】**停經**係指女性最後一次月經後12個月且標誌月經週期

結束。停經通常在女性之40多歲或50多歲時發生。停經之身體症狀諸如潮熱及情感症狀可能破壞睡眠、導致精力不足或觸發焦慮或感覺悲傷或失落。停經包括天然停經及手術停經，其為一類由於諸如手術(例如子宮切除術、卵巢切除術；癌症)之事件誘導之停經。當卵巢因例如輻射、化學療法或其他藥物治療而嚴重受損時會誘發停經。

癲癇症

【0344】 式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，諸如癲癇症、持續性癲癇或癲癇。

【0345】 癲癇症為藉由隨時間推移重複癲癇表徵之大腦病症。癲癇症之類型可包括但不限於廣泛性癲癇症，例如兒童失神癲癇症、青少年肌陣攣癲癇症、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

【0346】 本文所述之化合物及方法可用以治療或預防癲癇形成。癲癇形成為正常大腦產生癲癇症的漸進過程(癲癇發生之慢性病況)。癲癇形成因藉由初始損傷促成之神經元受損而引起(例如持續性癲癇)。

持續性癲癇(SE)

【0347】 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癲癇性持續性癲癇，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癲癇性持續性癲癇，儘管用一線療法治療且投與二線療法其仍持續。難治性持續性癲癇之特徵為癲癇性持續性癲癇，儘管用一線療法及二線療法治療且通常投與一般麻醉劑其仍持續。超難治性持續性癲癇之特徵為癲癇性持續性癲癇，儘管用一線療法、二線療法及一般麻醉劑治療24小時或更長時間，其仍持續。

【0348】 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。

【0349】 亦可在癲癇發作之前，向患有CNS病症(例如創傷性腦損傷；持續性癲癇，例如痙攣性持續性癲癇，例如早期持續性癲癇、確定之持續性癲癇、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、複雜部分性持續性癲癇；廣泛性週期性癲癇樣放電；及週期性偏側性癲癇樣放電)之個體投與式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽，或其醫藥學上可接受之組合物作為預防劑。

癲癇

【0350】癲癇為大腦中異常電活動事件後發生之生理發現或行為改變。術語「癲癇」通常可與「抽搐」互換使用。抽搐為當人的身體快速且不受控制地搖晃時。在抽搐期間，人的肌肉反覆收縮及放鬆。

【0351】基於行為及大腦活動之類型，將癲癇分成兩種較寬廣類別：廣泛性及部分(亦稱為局部或病灶性)。將癲癇類型進行分類有助於醫生診斷患者是否患有癲癇症。

【0352】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。

【0353】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，可能會出現受傷及事故，諸如咬舌及尿失禁。

【0354】失神型癲癇導致短暫意識喪失(僅幾秒)，且幾乎無症狀。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，但其可能意識到「時間流失」。

【0355】肌陣攣癲癇由偶發性抽動組成，通常在身體兩側。患者有時將抽動描述為短暫電擊。劇烈時，此等癲癇可能導致物體掉落或無意地投擲物體。

【0356】陣攣性癲癇為重複的節律性抽動，其同時涉及身體兩側。

【0357】強直性癲癇表徵為肌肉僵硬。

【0358】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。

【0359】本文所述之癲癇可包括癲癇性癲癇發作；急性重複癲癇；密集式癲癇；連續癲癇；無間斷癲癇；長期癲癇；反覆性癲癇；癲癇性癲癇發作持續狀態，例如難治性痙攣性癲癇持續狀態、非痙攣性癲癇性癲癇發作持續狀態；難治性癲癇；肌陣攣性癲癇；強直性癲癇；強直性陣攣性癲癇；簡單部分癲癇；複雜部分癲癇；繼發廣泛性癲癇；非典型失神癲癇；失神癲癇；失張性癲癇；良性羅蘭多(Rolandic)癲癇；發熱性癲癇；情緒性癲癇；病灶性癲癇；癡笑性癲癇；廣泛性發作癲癇；嬰兒痙攣；傑克遜氏癲癇(Jacksonian seizures)；大規模雙側肌陣攣癲癇；多灶性癲癇；新生兒發作癲癇；夜間癲癇；枕葉性癲癇；創傷後癲癇；微小癲癇；西爾萬癲癇(Sylvan seizures)；視覺反射癲癇；或戒斷癲癇。在一些實施例中，癲癇為與德拉韋症候群(Dravet Syndrome)、倫-加症候群、結節性硬化症、雷特氏症候群或PCDH19女童癲癇症相關之廣泛性癲癇。

運動障礙

【0360】本文中亦描述用於治療動作障礙之方法。如本文所用，「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帕金森氏症(具體由動作遲緩定義)、肌張力障礙、舞蹈症及亨廷頓氏病、共

濟失調、震顫(例如原發性震顫)、肌陣攣及驚跳、抽搐及妥瑞氏症候群、腿不寧症候群、僵人症候群及步態障礙。

震顫

【0361】本文所述之方法可用於治療震顫，例如式(I)化合物可用於治療小腦震顫或意向震顫、肌張力障礙性震顫、原發性震顫、直立性震顫、帕金森氏震顫、生理性震顫、心因性震顫或紅核性震顫。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(Wilson's disease)、帕金森氏病及原發性震顫；代謝疾病(例如甲狀腺-副甲狀腺疾病、肝病及低血糖)；周邊神經病(與恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth)、魯西-利維病(Roussy-Levy)、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)；藥物誘導之疾病(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、原發性震顫症候群(包括經典原發性震顫、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、帕金森式震顫、小腦震顫、霍氏震顫(Holmes' tremor) (亦即紅核震顫)、上顎震顫、神經病性震顫、毒性或藥物誘導之震顫及心因性震顫。

【0362】**震顫**為非自主性、有時節律性、肌肉收縮及放鬆，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。

【0363】**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受損引起。

【0364】 **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。

【0365】 **原發性震顫**或良性原發性震顫為震顫最常見類型。原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，但會在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。高漲之情感、壓力、發熱、筋疲力盡；或低血糖可觸發震顫及/或增加其嚴重程度。症狀一般隨時間推移發展且可均為起始後可見與持久。

【0366】 **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搖晃。直立性震顫可發生在患有原發性震顫之患者中。

【0367】 **帕金森式震顫**由對大腦內控制運動之結構之受損引起。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。帕金森式震顫之發作通常在60歲後開始。運動開始於一個肢體中或身體之一側上且可發展以包括另一側。

【0368】 **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況引起。震顫之頻率通常為約10 Hz。

【0369】 **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。

【0370】 **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震顫。震顫與影響中腦中紅核之病況，經典異常中風相關。

【0371】 **帕金森氏病**影響大腦中產生多巴胺的神經細胞。症狀包括肌肉僵硬、震顫及語音及步態變化。**帕金森氏症**之特徵為震顫、動作遲緩、僵硬及姿勢不穩定。帕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。

【0372】 **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歇性肌肉收縮。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，且與溢出肌肉活化相關。

【0373】 **舞蹈症**係一種神經病症，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。

【0374】 **共濟失調**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。

【0375】**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。

【0376】**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通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，而發聲抽搐與聲音相關。抽搐之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。**妥瑞氏症候群**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。

【0377】**腿不寧症候群**為神經感覺運動障礙，其表徵為在休息時有壓倒性的移動腿之衝動。

【0378】**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硬，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」。

【0379】**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、帕金森式步態、舞蹈病狀步態、共濟失調步態及感官步態。

麻醉/鎮靜

【0380】麻醉為遺忘、鎮痛、反應性喪失、骨胳肌肉反射喪

失、壓力反應減少或同時所有此等之藥理學上誘導且可逆的狀態。此等作用可由單一藥物獲得，該藥物單獨提供作用之正確組合，或間或與藥物(例如安眠藥、鎮靜劑、麻藥、鎮痛劑)組合以實現結果之極特定組合。麻醉允許患者經歷手術及其他程序，而無其將另外經歷之痛苦及疼痛。

【0381】 鎮靜為藉由投與藥理學藥劑減少易怒或躁動，通常便於醫療程序或診斷程序。

【0382】 鎮靜及鎮痛包括在微小鎮靜(鎮靜劑)至全身麻醉範圍內之意識狀態連續區。

【0383】 **微小鎮靜**亦稱為抗焦慮。微小鎮靜為藥物誘導之狀態，在此期間患者對口頭命令反應正常。認知功能及協調可能受損。換氣及心血管功能通常不受影響。

【0384】 **中度鎮靜/鎮痛(清醒的鎮靜)為**藥物誘導之意識抑制，在此期間患者有目的地對口頭命令作出反應，單獨或伴隨光觸感刺激。通常無需干預來維持呼吸道通暢。自發換氣通常為足夠的。通常維持心血管功能。

【0385】 **深度鎮靜/鎮痛**為藥物誘導之意識抑制，在此期間患者無法輕易喚醒，但在重複或疼痛性刺激之後會有目的地作出反應(非疼痛性刺激之反射撤回)。獨立換氣功能可能會受損且患者可能需要幫助來維持呼吸道通暢。自發換氣可能不足。通常維持心血管功能。

【0386】 **全身麻醉**為藥物誘導之意識喪失，在此期間即使有疼痛性刺激，患者不可喚醒。維持獨立換氣功能之能力通常會受損且通常需要幫助來維持呼吸道通暢。由於較低自發換氣或藥物誘導之神經

肌肉功能抑制，可能需要正壓換氣。心血管功能可能受損。

【0387】 重症監護病房(ICU)中之鎮靜允許抑制患者之環境意識且減少其對外部刺激之反應。其可在護理重症患者時起作用且涵蓋將隨著患者及其疾病療程中之個體變化之症狀控制之較寬範圍。在危急護理中，深度鎮靜已用於促使氣管內導管耐受性及呼吸器同步化，通常利用神經肌肉阻斷劑。

【0388】 在一些實施例中，鎮靜(例如長期鎮靜、連續鎮靜)在ICU中誘導及維持較長時間(例如1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週、1個月、2個月)。長期鎮靜劑可具有長持續時間作用。在ICU中鎮靜劑可具有較短消除半衰期。

【0389】 程序鎮靜及鎮痛亦稱為清醒鎮靜，其為在具有或不具有鎮痛劑之情況下投與鎮靜劑或解離劑以誘導允許個體難以忍受之程序同時維持心肺功能之技術。

實例

【0390】 為能更全面地理解本文所述之本發明，闡述以下實例。提供本申請案中所述之合成及生物實例來說明本文提供之化合物、醫藥組合物及方法，且不應理解為以任何方式限制其範疇。

材料及方法

【0391】 本文所提供之化合物可使用以下通用方法及程序，自可獲得的起始材料製備。應瞭解，除非另外陳述，否則當提出典型或較佳的製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，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，但該等條件可由熟習此項技術者藉由例行優化法來

確定。

【0392】 此外，如熟習此項技術者將顯而易知，可能需要習知之保護基來防止某些官能基經歷非所需反應。適合特定官能基的保護基及保護及脫除保護之適合的條件之選擇為此項技術中熟知者。舉例而言，諸多保護基及其引入及移除法已描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*,第二版, Wiley, New York, 1991中及其中所引用之參考文獻中。

【0393】 本文所提供之化合物可藉由已知標準程序分離及純化。該等程序包括(但不限於)再結晶、管柱層析、HPLC或超臨界流體層析(SFC)。關於本文所列出之代表性氧固醇的製備細節已呈現於以下流程中。本文所提供之化合物可由熟習有機合成技術者，自已知或市售起始材料及試劑製備。可用於分離/純化本文所提供之對映異構體/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。

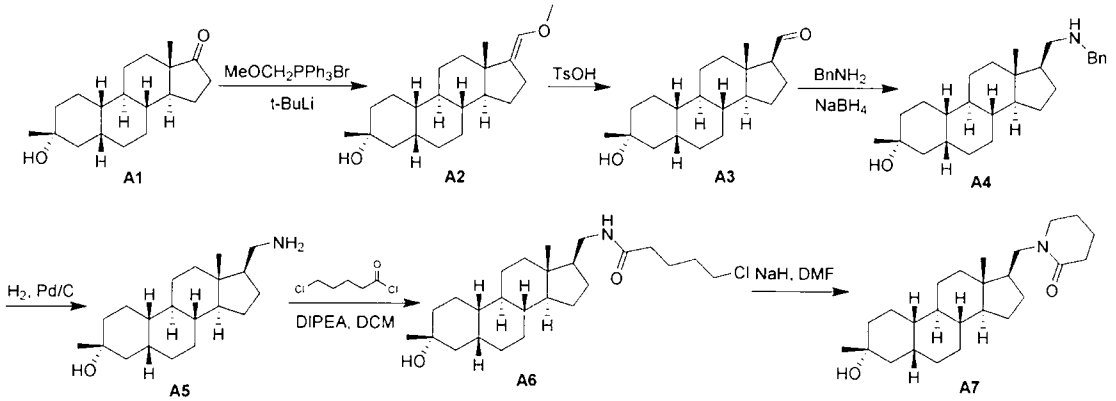
【0394】 本文報告之**^{1}H-NMR** (例如，用於約0.5至約4 ppm之δ (ppm)之間的區域)應理解為化合物之NMR頻譜(例如例示性峰值積分)的例示性判讀。

【0395】 用於LCMS/LC之例示性通用方法ELSD：30-90AB_2 min。Lcm. (移動相：1.5 mL/4L TFA/水(溶劑A)及0.75 mL/4L TFA/乙腈(溶劑B)，在1.2 mL/min之流速下，經0.9分鐘使用溶離梯度30%-90% (溶劑B)且保持在90%維持0.6分鐘；管柱：Xtimate C18 2.1 × 30

mm，3 μm；波長：UV 220 nm；管柱溫度：50℃；MS電離：ESI；偵測器：PDA&ELSD)

【0396】**縮寫**：PE：石油醚；EtOAc：乙酸乙酯；THF：四氫呋喃；PCC：吡啶氯鉻酸鹽；TLC：薄層層析；PCC：吡啶氯鉻酸鹽；t-BuOK：第三丁醇鉀；9-BBN：9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷；Pd(*t*-$Bu_3P)_2$：雙(三第三丁基膦)鈀(0)；AcCl：乙醯氯；*i*-PrMgCl：氯化異丙基鎂；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-甲基苯氧基；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：苯甲醯氯；CsF：氟化銫；DCC：二環己基碳化二亞胺；DCM：二氯甲烷；DMAP：4-二甲基胺基吡啶；DMP：戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷；EtMgBr：溴化乙基鎂；EtOAc：乙酸乙酯；TEA：三乙胺；AlaOH：丙胺酸；Boc：第三丁氧基羰基。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-甲基苯氧化物)；MeCN：乙腈；NBS：N-溴丁二醯亞胺；Na_2SO_4：硫酸鈉；$Na_2S_2O_3$：硫代硫酸鈉；MeCN：乙腈；MeOH：甲醇；Boc：第三丁氧基羰基；MTBE：甲基第三丁基醚；K-selectride：三(第二丁基)硼氫化鉀；9-BBNdimer：9-硼雙環(3.3.1)壬烷(二聚體)；DIPEA：二異丙基乙胺；DMF：二甲基甲醯胺；FA：甲酸；SM：起始材料。

實例1：1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)哌啶-2-酮(A7)之合成



A2之合成

【0397】在0℃下向氯(甲氧基甲基)三苯基磷烷(35.3 g，103 mmol，3.0 eq)於THF (100 mL)中之溶液中添加t-BuLi (79.2 mL，103 mmol，1.3 M於正己烷中，3.0 eq)。在0℃下攪拌1 h後，將混合物分三份添加至含**A1** (10 g，34.4 mmol，1.0 eq)之THF (100 mL)中。經12 h緩慢溫熱至室溫後，混合物用NH_4Cl (200 mL，10%)處理且用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到油狀物，其藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**A2** (6.5 g，59%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.72-5.68 (t, *J* =2Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 7H), 1.34-1.23 (m, 6H), 1.22-1.01 (m, 5H), 0.86 (s, 3H)。

A3之合成

【0398】向溶液含**A2** (3 g，9.41 mmol)之丙酮(50 mL)中添加p-TsOH (1.75 g，9.41 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，反應物用水(50 mL)

淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機物用$NaHCO_3$ (100 mL，10%)及鹽水(100 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**A3** (2.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.78-9.74 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.88-1.61 (m, 9H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.28-1.21 (m, 6H), 1.15-1.06 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 3H)。

A4之合成

【0399】 在25℃下在N_2下向**A3** (1.5 g，4.92 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加苯基甲胺(1.57 g，14.7 mmol)及4-甲基苯磺酸(137 mg，0.73 mmol)。回流3 h後，將反應混合物冷卻至25℃，且添加$NaBH_4$ (556 mg，14.7 mmol)於MeOH (20 mL)中之懸浮液。攪拌1 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用$NaHCO_3$ (30 mL，10%)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE，0.5%之含$NH_3.H_2O$之PE)純化，得到呈固體狀之**A4** (1 g，51%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.32 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 5H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 8H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.58 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度90%，$C_{27}H_{42}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值396，實驗值396。

A5之合成

【0400】 在N_2下向**A4** (1 g，2.52 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (濕的，10%，0.45 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在25℃下在H_2 (15 psi)下攪拌12 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOAc (3 × 20 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到產物(900 mg)，其需要進一步氫化。在N_2下向材料(900 mg，2.27 mmol)於EtOAc/MeOH (10 mL/10 mL)中之溶液中添加Pd/C (濕的，10%，408 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在25℃下在H_2 (15 psi)下攪拌12 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOAc (3 × 20 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之**A5** (650 mg)，其未經進一步純化即可使用。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.86-2.78 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 1.79 (s, 5H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 8H), 1.28-1.23 (m, 5H), 1.17-1.01 (m, 8H), 0.60 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{20}H_{36}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值306，實驗值306。

A6之合成

【0401】 向**A5** (150 mg，0.490 mmol)及DIPEA (189 mg，1.47 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加5-氯戊醯基氯化物(91.1 mg，0.588 mmol)。在30℃下攪拌混合物1 hr。反應混合物用水(2 mL)淬滅且用DCM (3 × 2 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(10%~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**A6** (120 mg，58%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57-3.53 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 10H), 1.69-

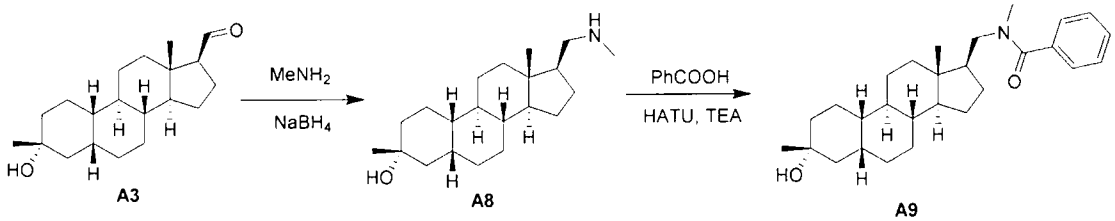
1.61 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 8H), 1.35-1.27 (m, 4H), 1.18-1.02 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

A7之合成

【0402】 向**A6** (70 mg，0.165 mmol)於無水DMF (2 mL)中之溶液中添加NaH (60%，32.8 mg，0.825 mmol)。在30℃下攪拌18 h後，反應混合物用冰水(10 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機溶液用3% LiCl水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(10 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(10%~80% EtOAc/PE，其藉由氨水鹼化)純化，得到呈油狀之**A7**。將油狀物溶解於MeCN (2 mL)中，用去離子水(15 mL)稀釋，濃縮且冷凍，得到呈固體狀之**A7** (29 mg，45%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57-3.48 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 3H), 2.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.89-1.69 (m, 10H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 7H), 1.35-1.21 (m, 7H), 1.16-0.98 (m, 6H), 0.70 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99 %，$C_{25}H_{42}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值388，實驗值388。

實例2：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-N-甲基苯甲醯胺(A9)之合成



A8之合成

【0403】 在25℃下在N_2下向**A3** (200 mg，0.65 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加甲胺(0.65 mL，1.31 mmol，2 M於THF中)及4-甲

基苯磺酸(18.2 mg，0.098 mmol)。在110℃下回流3 h後，將反應混合物冷卻至25℃且添加$NaBH_4$ (74.1 mg，1.96 mmol)於MeOH (10 mL)中之懸浮液。在25℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用$NaHCO_3$ (30 mL，10%，水性)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~80% EtOAc/PE，0.5%含$NH_3.H_2O$之PE)純化，得到呈油狀之**A8** (160 mg)。

LC-ELSD/MS純度95%，$C_{21}H_{38}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值320，實驗值320。

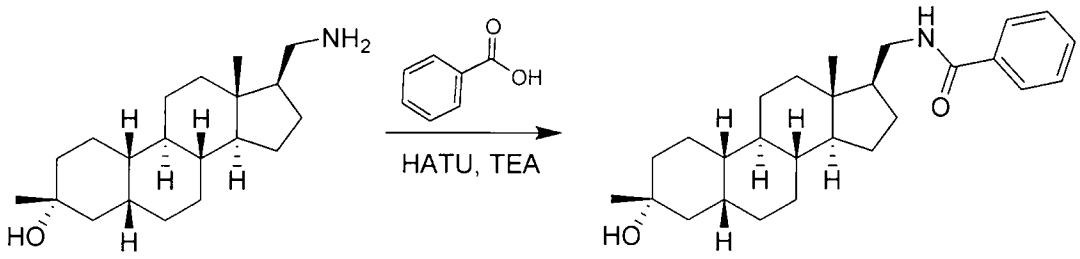
A9之合成

【0404】 在25℃下向苯甲酸(122 mg，1 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (285 mg，0.75 mmol)及Et_3N (252 mg，2.5 mmol)。在25℃下攪拌0.5 h後，添加**A8** (160 mg，0.5 mmol)。在25℃下攪拌10 h後，殘餘物用水(10 mL)稀釋且隨後用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50%之含EtoAc之PE，0.1%之含$NH_3.H_2O$之PE)純化，得到呈固體狀之**A9** (130 mg)，其藉由HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um)，條件：水(0.225% FA)-ACN，梯度：78-100% B，梯度時間：7分鐘，100%B保持時間：1 min，流動速率：25 mL/min)純化，得到呈固體狀之**A9** (38 mg，18%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.42-1.33 (m, 5H), 3.78-3.65 (m, 0.6H), 3.51-3.38 (m, 1.3H), 3.07 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 1.92-1.76 (m,

5H), 1.65-1.53 (m, 9H), 1.44-1.36 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.13-0.85 (m, 5H), 0.76 (s, 1.6H), 0.32 (s, 1.3 H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。

實例3：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)苯甲醯胺(A10)之合成



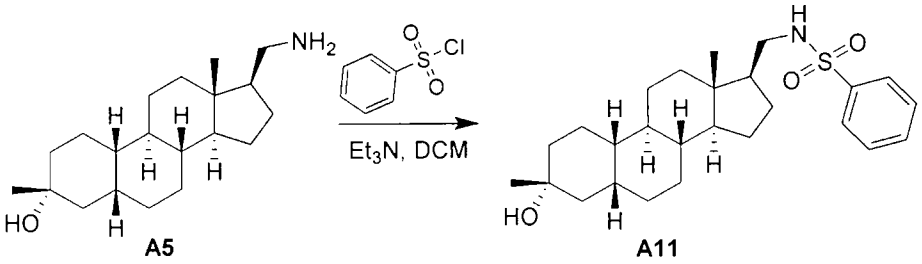
A5　　A10

【0405】在25℃下向苯甲酸(158 mg，1.3 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (494 mg，1.3 mmol)及Et_3N (330 mg，3.27 mmol)。攪拌0.5 h後，將**A5** (200 mg，0.65 mmol)添加至反應混合物中。攪拌10 h後，混合物藉由水(10 mL)處理且用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機溶液在真空下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用水(2 × 10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到固體(150 mg)。固體藉由HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um)純化，條件：水(0.225% FA)-ACN，梯度：63-93% B，梯度時間：7分鐘，100%B保持時間：2 min，流動速率：25 mL/min)，得到呈固體狀之**A10** (6 mg，4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.77-7.71 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.01-1.79(m, 5H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.49-1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.22-1.04 (m, 6H), 0.72 (m, 3 H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，

$C_{27}H_{40}NO_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值410，實驗值410。

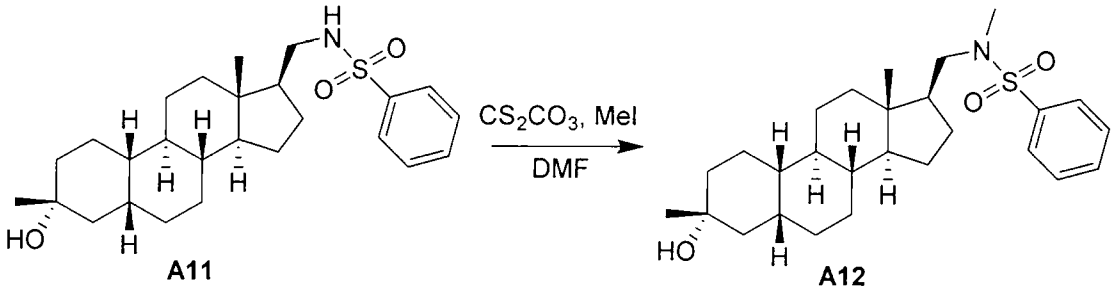
實例4：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)苯磺醯胺(A11)之合成



【0406】 在20℃下向**A5** (300 mg，0.9819 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Et_3N (247 mg，2.45 mmol)及苯磺醯氯(259 mg，1.47 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，反應混合物用水(3 × 100 mL)洗滌。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到所需產物，其藉由combi flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**A11** (180 mg，41%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 3H), 4.31-4.15 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 5H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23-0.91 (m, 8H), 0.55 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{38}NO_2S$[M+H-H_2O]$^+$之MS ESI計算值428，實驗值428。

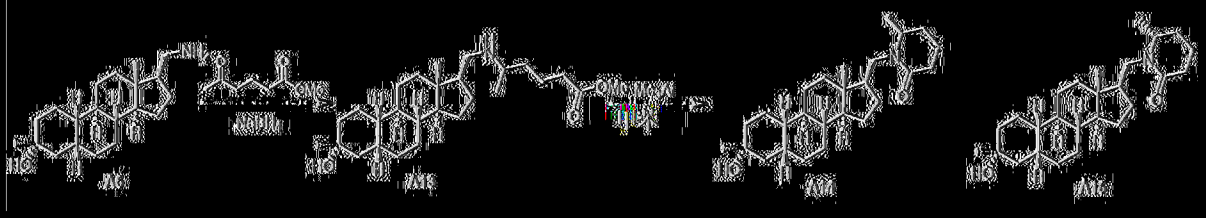
實例5：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-N-甲基苯磺醯胺(A12)之合成



[0407] 在20℃下向A11 (142 mg，0.3186 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (207 mg，0.6372 mmol)。攪拌20分鐘後，添加MeI (70 mg，0.4929 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，反應混合物將添加至水(50 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液藉由水(3 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到所需產物，其藉由combi-flash (0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之A12 (64 mg，44%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.75 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.91-1.59 (m, 10H), 1.51-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.01 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{42}NO_3S$[M+H]+之MS ESI計算值460，實驗值460。

實例6及7：(S)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-6-甲基哌啶-2-酮(A14)及(R)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-6-甲基哌啶-2-酮(A15)之合成



A13之合成

[0408] 向A5 (300 mg，0.981 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加5-側氧基己酸甲酯(282 mg，1.96 mmol)。在120℃下攪拌16 h後，將反應物冷卻至25℃且添加MeOH (20 ml)及硼氫化鈉(92.6 mg，2.45 mmol) 。30 min後，將混合物傾入冰水(50 mL)中且用EtOAc (2

× 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc = 10/1至3/1)純化，得到呈油狀之**A13** (300 mg，70.5%)。

^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.67 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 9H), 1.72-1.57 (m, 8H), 1.48-1.37 (m, 9H), 1.30-1.22 (m, 7H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.61 (s, 3H)

A14及A15之合成

【0409】 在25℃下向**A13** (300 mg，0.691 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加三甲基鋁(1.03 mL，2 M於甲苯中) 。在65℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由HPLC分離(管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um，梯度：65-95% B，條件：(水(0.05%HCl)-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化，得到呈固體狀之**A14** (25 mg，9%)及**A16** (30 mg)。

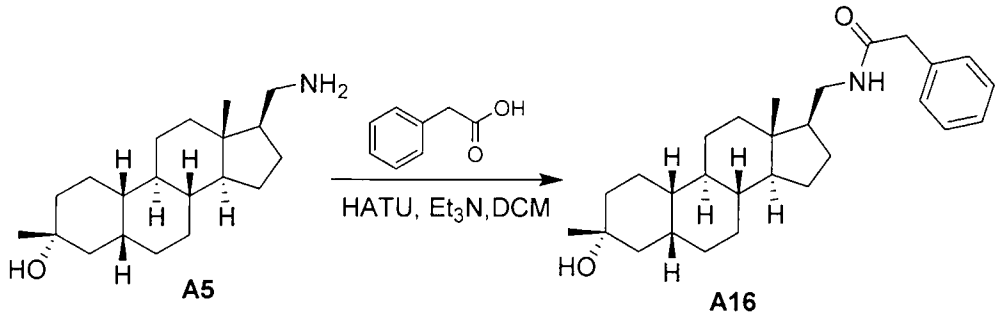
A16 (30 mg)藉由HPLC分離(管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um，梯度：70-100% B，條件：(水(0.05%HCl)-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化，得到呈固體狀之**A16** (16 mg，53.5%)。

A14: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.19-4.13 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.76-1.57 (m, 9H), 1.51-1.38 (m, 6H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.22-1.17 (m, 3H), 1.13-1.00 (m, 5H), 0.70 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值402，實驗值402。

A15: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.23-4.18 (m, 1H), 3.64-3.60

(m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.94-1.71 (m, 8H), 1.69-1.59 (m, 5H), 1.47-1.31 (m, 7H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.22-1.16 (m, 4H), 1.14-0.96 (m, 6H), 0.70 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值402，實驗值402。

實例8：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-2-苯基乙醯胺(A16)之合成

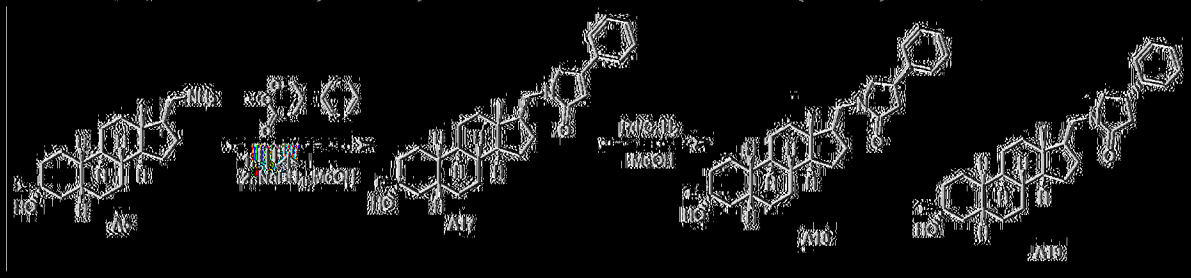


【0410】在氮氣下在25℃下向2-苯乙酸(800 mg，5.88 mmol)及HATU (2.79 g，7.35 mmol)於DCM (10 mL)中之懸浮液中添加Et_3N (2.47 g，24.5 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，添加**A5** (1.5 g，4.90 mmol)之溶液。在25℃下攪拌18 h後，混合物藉由水(10 mL)淬滅且用DCM (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到**A16** (1.41 g)。產物(150 mg，0.354 mmol)藉由HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um；條件：水(0.05%HCl)-ACN；開始B：70；結束B：95；梯度時間(min)：8；100% B 保持時間(min)：1；流動速率(ml/min)：25；注射：6)純化，得到呈固體狀之**A16** (36 mg，24.1 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.46-1.31 (m,

9H), 1.30-1.18 (m, 7H), 1.06-0.94 (m, 6H), 0.58 (m, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{42}NO_2$ [M+H]+之MS ESI計算值424，實驗值424。

實例9及10：(R)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-4-苯基吡咯啶-2-酮(A18)及(S)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-4-苯基吡咯啶-2-酮(A19)之合成



A17之合成

[0411] 向A5 (400 mg，1.30 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加苯丙酸、β-甲醯基-酯、甲酯(499 mg，2.60 mmol)。在115℃下攪拌3 h後，將反應物冷卻至25℃且添加MeOH (20 ml)及硼氫化鈉(123 mg，3.25 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，將混合物傾入冰水(50 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由combi flash (0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之A17 (190 mg，33%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.41 (m, 5H), 6.44-6.42 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 1.88-1.61 (m, 9H), 1.49-1.35 (m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19-0.99 (m, 8H)。

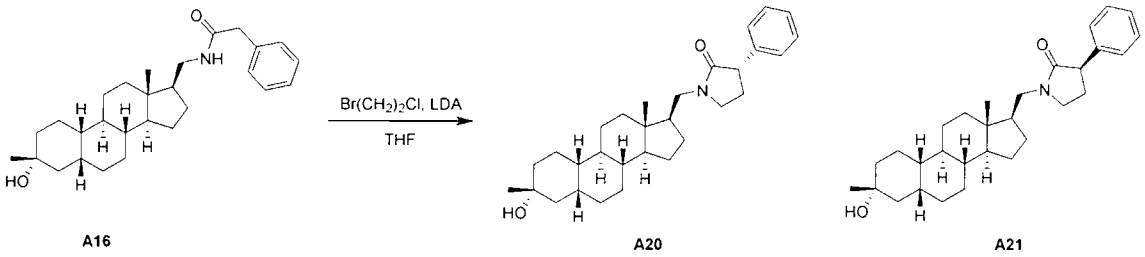
A18及A19之合成

【0412】 在20℃下向**A17** (190 mg，0.4244 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加乾燥Pd/C (50 mg)且在H_2 (15 psi)下氫化。攪拌16 h後，反應物經矽藻土墊過濾且濃縮，得到油狀物(100 mg，53%)。油狀物藉由SFC (管柱：YMC CHIRAL Amylose-C(250 mm×30 mm,10 um，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：55%，結束B：55%)純化，得到均呈固體狀之**A18** (峰1，21 mg，18%)及**A19** (峰2，20 mg，17%)。

A18: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.29 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.91-1.59 (m, 10H), 1.51-1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.99 (m, 5H), 0.72 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}NO_2[M+H]^+$之MS計算值450，實驗值450。

A19: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.29 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.91-1.59 (m, 10H), 1.51-1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.99 (m, 5H), 0.72 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}NO_2[M+H]^+$之MS計算值450，實驗值450。

實例11及12：(S)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-3-苯基吡咯啶-2-酮(A20)及(R)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-3-苯基吡咯啶-2-酮(A21)之合成



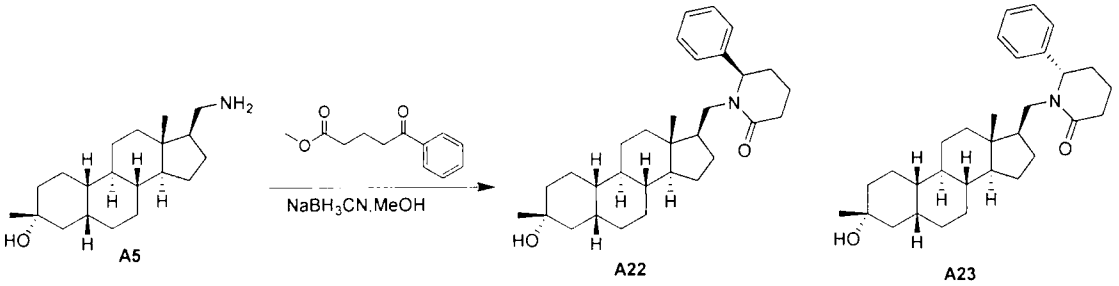
【0413】 將**A16** (500 mg，1.18 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加至冷的(-78℃)二異丙胺基鋰溶液，其由在-78℃下將含正丁基鋰之己烷(4.6 mL，2.5 M，11.5 mmol)添加至含二異丙胺(2 mL，0.72g/mL，14.2 mmol)之THF (5 mL)中來製備。在-78℃下攪拌1 h後，將1-溴-2-氯乙烷(507 mg，3.54 mmol)添加至反應混合物。將反應物溫熱至20℃且攪拌16 h。用水(50 mL)淬滅後，反應物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由combi flash (0-30% EtOAc/PE)純化，得到所需產物，其藉由SFC (管柱：YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×30 mm，10 um，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：50%，結束B：50%)進一步純化，得到均呈固體狀之**A20** (峰1，18 mg，3%)及**A21** (峰2，54 mg，10%)。

A20: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 11H), 1.51-1.31 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.21-0.99 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}NO_2[M+H]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。

A21: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.92-1.61 (m, 11H),

1.51-1.31 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.21-0.99 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}NO_2[M+H]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。

實例13及14：(R)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-6-苯基哌啶-2-酮(A22)及(S)-1-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)-6-苯基哌啶-2-酮(A23)之合成



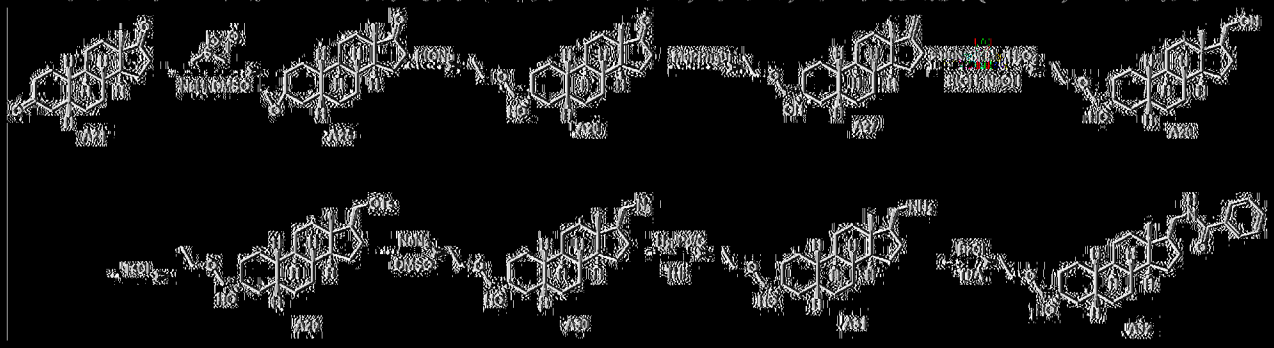
【0414】向**A5** (300 mg，0.9819 mmol)於甲醇(40 mL)中之攪拌溶液中添加5-側氧基-5-苯基戊酸甲酯(241 mg，1.17 mmol)及$NaCNBH_3$ (154 mg，2.45 mmol)。利用HOAc (1 mL)使混合物pH為6。在70℃下攪拌48 h後，反應混合物用乙酸乙酯(2 × 80 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到殘餘物，其在20℃下在MeCN (20 mL)中研磨，得到固體(410 mg)。材料首先藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，75%)純化，得到固體(140 mg，34%)，隨後藉由SFC (管柱：AD(250 mm×30 mm，5um))，梯度：35-35% B (A= 0.1%NH3/H2O，B= EtOH)，流動速率：80 mL/min)純化，得到呈固體狀之**A22** (峰1，50 mg，36%)及**A23** (峰2，40 mg，29%)。

A22: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.21-3.05

(m, 1H), 2.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.88-1.58 (m, 9H), 1.53-1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 4H), 1.18-0.93 (m, 6H), 0.65 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度96.6%。$C_{31}H_{46}NO_2^+$ [M+H]+之MS ESI計算值464，實驗值464。分析型SFC 100%de.（條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 um；梯度：40%之乙醇(0.05% DEA)/CO_2；流動速率：2.5mL/min管柱溫度：40℃）。

A23: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 9H), 1.53-1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 4H), 1.19-0.96 (m, 6H), 0.65 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度98.5%。$C_{31}H_{46}NO_2^+$ [M+H]+之MS ESI計算值464。分析型SFC 100%de.（條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.，3 um；梯度：40%之乙醇(0.05% DEA)/CO2；流動速率：2.5mL/min管柱溫度：40℃）。

實例15：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-氘基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)苯甲醯胺(A32)之合成



A25之合成

向供三甲基-4-碘烷(77.9 g，382 mmol)及NaH (60%，15.2 g，382 mmol)於DMSO (900 mL)中之攪拌溶液中添加向雌甾烷-3,17-二酮(100

g，364 mmol)於DMSO (300 mL)中之溶液中。在15℃下攪拌16 h後，反應物用水(1000 mL)處理且用EtOAc (2 × 1000 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 1000 mL)、鹽水(1000 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。在65℃下殘餘物由MeOH (1000 mL)研磨，得到呈固體狀之濾餅**A25a** (20 g，19%)。濃縮過濾物，得到呈油狀之**A25** (80 g)。在65℃下**A25** (80.0 g)由MeOH (300 mL)研磨，得到呈固體狀之濾餅(15 g，混合物)，且濃縮過濾物，得到呈油狀之**A25** (65 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.28-1.50 (m, 11H), 1.50-1.00 (m, 10H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

A26之合成

【0415】在40℃下向含新製乙氧基鈉(在40℃下在N_2下向乙醇(50 mL)之溶液中分五份添加Na (8 g，347 mmol)且在40℃下攪拌2 h)之乙醇(50 mL)中添加**A25** (8 g，27.7 mmol)。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻且傾入水(150 mL)中且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**A26** (4.9 g，52.9%，140 mg用於遞送)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.14-1.61 (m, 9H), 1.54-1.03 (m, 16H), 0.86 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{19}H_{27}O$ [M-ETOH-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值271，實驗值271。

A27之合成

【0416】 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (9.78 g，27.4 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加*t*-BuOK (3.06 g，27.4 mmol)。在60℃下攪拌30 min後，在低於60℃下逐份添加含**A27** (4.6 g，13.7 mmol)之THF (30 mL)。在60℃下攪拌16 h後，在15℃下反應混合物用H_2O (100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**A27** (3.7 g，81.3 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.66-4.59 (m, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.77 (s, 7H), 1.52-1.07 (m, 17H), 0.78 (s, 3H)。

A28之合成

【0417】 在N_2下向**A27** (3.7 g，11.1 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(5.41 g，22.2 mmol)。在60℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃且添加乙醇(6.38 mL，111 mmol)及NaOH (22.2 mL，5 M，111 mmol)。隨後在25℃下逐滴添加H_2O_2 (11.1 mL，10 M，111 mmol)，隨後逐滴添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10 mL)。在15℃下再攪拌1 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~35% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**A28** (2.8 g，71.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.76-3.67 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 5H), 1.68-1.57

(m, 5H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.30-1.01 (m, 12H), 0.65 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O]^+$之MS ESI計算值333，實驗值333。

A29之合成

【0418】 在15℃下向**A28** (2.7 g，7.70 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加1-甲基-1H-咪唑(1.26 g，15.4 mmol)、TEA (1.55 g，15.4 mmol)且隨後添加TsCl (2.93 g，15.4 mmol)。在15℃下攪拌2 h後，混合物用水(2 × 80 mL)、鹽水(80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈油狀之**A29** (4.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.23-0.96 (m, 11H), 0.57 (s, 3H)。

A30之合成

【0419】 向**A29** (4.7 g，9.31 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加NaN_3 (1.81 g，27.9 mmol)。在70℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻且添加飽和$NaHCO_3$水溶液直至pH > 8。混合物用EtOAc (2 × 100 mL)萃取，且經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈固體狀之**A30** (2.5 g，72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 1.76 (m, 9H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.20 (m, 11H), 0.62 (s, 3H)。

A31之合成

【0420】 **A30** (2.5 g，6.65 mmol)於THF (25 mL)中之溶液與Pd/C (0.2 g，水>50%)在15 psi之氫氣下氫化。3 h後，混合物經矽藻土墊過濾，且過濾物在真空中濃縮，得到呈固體狀之**A31** (1.85 g)。

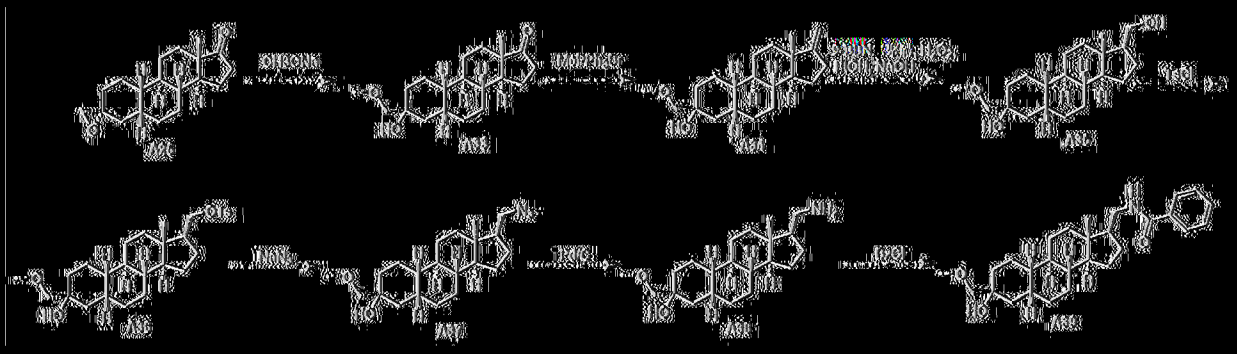
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.87-2.50 (m, 7H), 1.98-1.56 (m, 9H), 1.38 (m, 7H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H), 0.60 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{22}H_{40}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值350，實驗值350。

A32之合成

【0421】 在25℃下在N_2下向**A31** (300 mg，0.858 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (260 mg，2.57 mmol)及BzCl (240 mg，1.71 mmol)。攪拌16 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm，5 um；條件；水(0.05%HCl)-ACN；梯度：在7.5 min內80%至96%之B；流動速率：25mL/min；注射：8)純化，得到呈固體狀之**A32** (140 mg，35.9 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.77-7.70 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 6.06-5.91 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.95-1.74 (m, 5H), 1.69-1.55 (m, 8H), 1.45-1.34 (m, 6H), 1.27-1.04 (m, 10H), 0.72 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}NO_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值454，實驗值454。

實例16：N-(((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)甲基)苯甲醯胺(A39)之合成



A33之合成

[0422] 分五份向無水甲醇(100 mL)中添加Na (6.34 g，276 mmol)。在25℃下攪拌混合物2 h。將含A25 (8.00 g，27.7 mmol)之THF (50 mL)添加至反應混合物中且在60℃下攪拌5 h。使反應混合物冷卻至0℃後，反應混合物藉由添加H_2O (100 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之A333 (5.352 g，60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.45-3.35 (m, 5H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.56 (m, 8H), 1.56-1.00 (m, 13H), 0.86 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{20}H_{31}O_2$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值303，實驗值303

A34之合成

[0423] 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (11.5 g，32.4 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加t-BuOK (3.62 g，32.4 mmol)。在60℃下攪拌30 min後，逐份添加含A33 (5.20 g，16.2 mmol)之THF (20 mL)。在60℃下攪拌16 h後，在15℃下反應混合物用H_2O (50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在15℃下殘餘物由

CH_3OH: H_2O=1/1 (100 mL)研磨，得到呈油狀之**A34** (4.50 g，87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65-4.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 8H), 1.56-1.05 (m, 13H), 0.77 (s, 3H)。

A35之合成

【0424】 在N_2下向含**A34** (5.00 g，15.6 mmol)之THF (50 mL)添加9-BBN二聚體(7.61 g，31.2 mmol)。在60℃下在N_2下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃，且添加乙醇(8.97 mL，156 mmol)及NaOH (31.2 mL，5 M，156 mmol)。隨後在15℃下逐滴添加H_2O_2 (15.6 mL，10 M，156 mmol)。在60℃下攪拌1 h後，在15℃下添加EtOAc (30 mL)及$Na_2S_2O_3$ (30 mL)。攪拌1 h後，混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**A35** (4.50 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75-3.62 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.58 (brs, 1H), 1.85-1.50 (m, 11H), 1.50-1.00 (m, 14H), 0.65 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{21}H_{35}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 319之MS ESI計算值，實驗值319。

A36之合成

【0425】 在15℃下向**A35** (4.40 g，13.0 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加1-甲基-1H-咪唑(2.13 g，26.0 mmol)、TEA (2.63 g，26.0 mmol)且隨後添加TsCl (4.95 g，26.0 mmol)。在15℃下攪拌2 h後，混合物用水(2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，

過濾且在真空下濃縮，其藉由管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**A36** (5.00 g，78%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.83-1.50 (m, 10H), 1.50-0.92 (m, 14H), 0.56 (s, 3H)。

A37之合成

【0426】 向**A36** (5.00 g，10.1 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中添加NaN_3 (1.96 g，30.3 mmol)。在70℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻且添加飽和10% $NaHCO_3$水溶液(200 mL)直至pH>8。混合物用EtOAc (2 × 100 mL)萃取，且經合併之有機溶液用鹽水1 (300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈油狀之**A37** (3.50 g，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.45-3.35 (m, 5H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.98-1.50 (m, 12H), 1.50-0.95 (m, 11H), 0.63 (s, 3H)

A38之合成

【0427】 **A37** (1 g，2.76 mmol)於THF (10 mL)中之溶液與Pd/C (0.2 g , water>50%)在15 psi下氫化。3 h後，混合物經矽藻土墊過濾，且過濾物在真空中濃縮，得到呈固體狀之**A38** (1.08 g)。

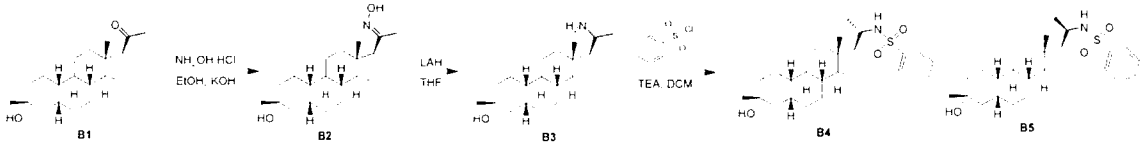
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 3 H), 3.44-3.34 (m, 5 H), 3.07 (s, 1 H), 2.87-2.61 (m, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.65-1.85 (m, 7 H), 1.32-1.51 (m, 7 H), 0.98-1.29 (m, 8 H), 0.64 (s, 3 H)。

A39之合成

【0428】 向**A38** (300 mg，0.894 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加Et_3N (271 mg，2.68 mmol)及BzCl (250 mg，1.78 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，混合物用H_2O (5 mL)淬滅且用DCM (2 × 2 mL)萃取。將經合併之有機溶液過濾，濃縮(0.53 g)且藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um；條件：水(0.05%HCl)-ACN；開始B：75；結束B：93；梯度時間(min)：7；100% B保持時間(min)：1；流動速率(ml/min)：25；注射：7)純化，得到呈固體狀之**A39** (221 mg，56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.54-7.38 (m, 3H), 6.04-5.95 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.31-3.45 (m, 6H), 2.60 (s, 1H), 1.73-1.95 (m, 5H), 1.6 -1.72 (m, 4H), 0.98-1.51 (m, 15H), 0.72 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值440，實驗值440

實例17及18：N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)苯磺醯胺(B4)及N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)苯磺醯胺(B5)之合成



B2之合成

【0429】 在15℃下向KOH (2.61 g，46.7 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加19-降孕甾烷-20-酮、3-羥基-3-甲基-、(3α,5β)-(**B1**) (5

g，15.6 mmol)及羥胺HCl (2.16 g，31.2 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，反應物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈油狀之**B2** (51 g)。

B3之合成

【0430】 在0℃下向**B2** (4 g，11.9 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (4.52 g，119 mmol)。在70℃下攪拌16 h後，使反應物冷卻至0℃，且添加H_2O (10 mL)且隨後添加NaOH (10%，10 mL)。在15℃下攪拌0.5 h後，將混合物過濾，且殘餘物用無水THF (2 × 200 mL)洗滌。經合併之有機溶液在真空中濃縮，得到呈油狀之**B3** (4.2 g)。

B4及B5之合成

【0431】 在0℃下向**B3** (1 g，3.12 mmol)及TEA (630 mg，6.24 mmol)、2,6-二甲基吡啶(667 mg，6.24 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加苯磺醯氯(577 mg，3.27 mmol) 。在室溫下攪拌16 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮，藉由HPLC ((管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um)，梯度：75-96% B (水(0.05%HCl)-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化且隨後藉由SFC (管柱：YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×30 mm，10 um，梯度：40-40% B (0.1%NH3H2O IPA)，流動速率：70 mL/min)純化，得到呈固體狀之**B4** (100 mg)及**B5** (113 mg，13 %)。在65℃下**B4** (100 mg，0.2175 mmol)由H_2O (10 mL)研磨，得到呈固體狀之**B4** (78 mg，

78%)。

B4: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.90–7.80 (m, 2H), 7.65–7.40 (m, 3H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 5H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.50–1.25 (m, 7H), 1.25–0.85 (m, 9H), 0.61 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{41}NO_3SNa$ [M+Na]$^+$之MS ESI計算值482，實驗值482。

B5: ^{1}H NMR δ_H 7.90–7.80 (m, 2H), 7.65–7.40 (m, 3H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.15–1.95 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 3H), 1.70–1.50 (m, 2H), 1.50–1.20 (m, 15H), 1.20–0.75 (m, 10H), 0.61 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{41}NO_3SNa$ [M+Na]$^+$之MS ESI計算值482，實驗值482。

實例19及20：N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺(B7)及N-((1R)-1-((3R,5R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺(B8)之合成



B6之合成

[0432] B1 (500 mg，1.6 mmol)於$MeNH_2$ (7.8 mL，2M於EtOH中，15.6 mmol)中之溶液在25℃下攪拌10 h。隨後在25℃下向反應混合物中添加$NaBH_4$ (295 mg，7.8 mmol) 。在25℃下攪拌混合物0.5 h，隨後將 H_2O (20 mL)添加至反應混合物中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**B6** (700 mg)。

B7及B8之合成

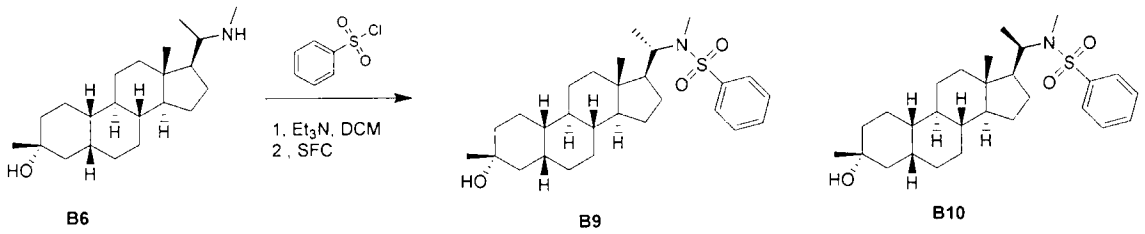
【0433】 向**B6** (700 mg，2.1 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液中添加苯甲醯氯(321 mg，2.3 mmol)。在20℃下攪拌4 h後，將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，藉由HPLC ((管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um)，梯度：70-99% B (水(0.05%HCl)-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化且藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm×30 mm，10 um，梯度：30-30% B (0.1%NH_3H_2O ETOH)，流動速率：65 mL/min)純化，得到呈固體狀之**B7** (223 mg，24%)及**B8** (78 mg，9 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.40-7.27 (m, 5H), 4.98-4.80 (m, 0.4H), 3.75-3.60 (m, 0.6H), 2.93 (s, 1.5H), 2.74 (s, 1.5H), 1.95-1.65 (m, 7H), 1.65-1.26 (m, 18H), 1.26-0.85 (m, 6H), 0.83 (s, 1.5H), 0.29 (s, 1.5H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438，實驗值438。

^{1}H NMR δ_H 7.55-7.27 (m, 5H), 4.98-4.80 (m, 0.5H), 3.75-3.60 (m, 0.5 H), 2.93 (s, 1.3H), 2.74 (s, 1.8H), 1.95-1.65 (m, 9H), 1.65-1.26 (m, 15H), 1.26-0.95 (m, 7H), 0.95-0.82 (m, 2H), 0.81 (s, 1.8H), 0.26 (s, 1.2H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438，實驗值438。

實例21及22：N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺(B9)及N-

((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺(B10)之合成



B6　　B9　　B10

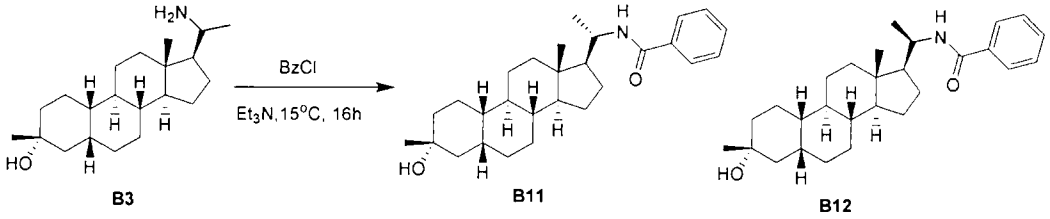
【0434】 在0℃下向**B6** (700 mg，2.2 mmol)及TEA (442 mg，4.4 mmol)、2,6-二甲基吡啶(468 mg，4.4 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加苯磺醯氯(404 mg，2.3 mmol)。在25℃下攪拌12 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，藉由HPLC ((管柱：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 um)，梯度：70-99% B (水(0.05%HCl)-ACN)，流動速率：25 mL/min)純化且藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm×30 mm，10 um，梯度：30-30% B (0.1%NH_3H_2O ETOH)，流動速率：65 mL/min)純化，得到呈固體狀之**B10** (195 mg，32.7%)及**B9** (72 mg，12.0 %)。

B9: ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 3.89 (dd, *J* = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 7H), 1.29-1.18 (m, 7H), 1.06-0.95 (m, 5H), 0.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}NO_3S$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值474，實驗值474。

B10: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77-7.73 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.26-1.13 (m, 7H), 1.04-

0.97 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}NO_3S$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值474，實驗值474。

實例23及24：N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)苯甲醯胺(B11)及N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)苯甲醯胺(B12)之合成



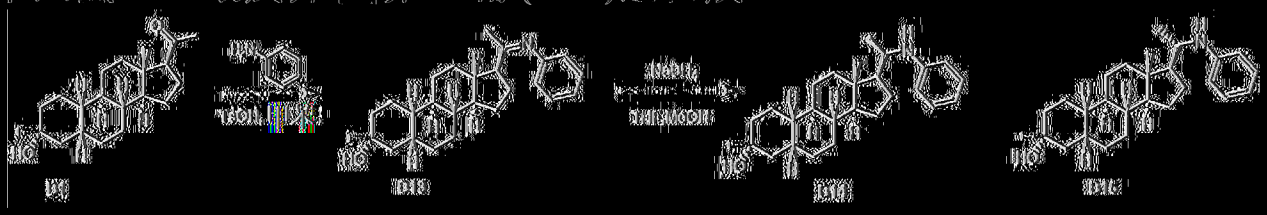
【0435】向**B3** (875 mg，2.7 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加苯甲醯氯(574 mg，4.1 mmol)及TEA (690 mg，6.8 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，將反應混合物傾入水(40 mL)中且用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到非對映異構體(800 mg，69.5%)之混合物。非對映異構體藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 150iÁ4.6 mm I.D.，3 um，移動溶液：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內5%至40%之B且保持40%維持2.5 min，隨後5%之B維持2.5 min，流動速率：2.5mL/min管住溫度：35℃，ABPR: 1500 psi)分離，得到呈固體狀之**B12** (232 mg，29.1%)及**B11** (279 mg，35%)。

B12: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.54-7.34 (d, *J*=7.5 Hz, 3H), 5.89 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.95-1.75 (d, *J*=9.0 Hz, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 8H), 1.25 (s, 6H), 1.23 - 1.20 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.14 - 0.95 (m, 5H),

0.74 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{42}NO_2$ [M+H]+之MS ESI計算值424，實驗值424。

B11: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, *J* 7.5 Hz, 3H), 5.88 (d, *J* 9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* 6.3 Hz, 1H), 1.98-1.75 (s, 5H), 1.68 – 1.59 (m, 3H), 1.54 – 1.33 (m, 8H), 1.31 – 1.02 (m, 15H), 0.77 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{42}NO_2$ [M+H]+之MS ESI計算值424，實驗值424。

實例25及26：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,13-二甲基-17-((R)-1-(苯胺基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(B14)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,13-二甲基-17-((S)-1-(苯胺基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(B15)之合成



B13之合成

[0436] 在15℃下向B1 (700 mg，2.2 mmol)及苯胺(1.01 g，10.9 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加分子篩 4A (2.8 g)，隨後添加TsOH (113 mg，0.6 mmol) 。在120℃下攪拌懸浮液3 h後，將混合物在真空下濃縮，得到B13 (4 g)，其不經純化用於下一步驟。

B14及B15之合成

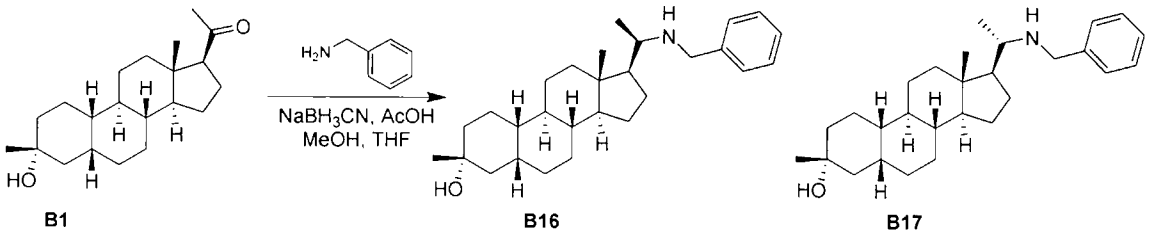
[0437] 在20℃下向具有分子篩(4.0 g)之B13於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加$NaBH_4$ (382 mg，10.1 mmol)，隨後逐滴添加MeOH (10mL)。在20℃下攪拌1 h後，將混合物過濾，，且過濾物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅。混合物用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併

之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮且藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到非對映異構體(400 mg)之混合物，其藉由SFC (管柱：Chiralcel OJ-3 150¡Á4.6 mm I.D.，3 um 移動溶液：A：CO2 B：乙醇(0.05% DEA) 梯度：在5 min內5%至40%之B且保持40%維持2.5 min，隨後5%之B維持2.5 min，流動速率：2.5mL/min，管住溫度：35iæ ABPR：1500 psi)分離，得到呈固體狀之**B14** (80 mg，20%)及**B15** (30 mg，7.51%)。

B14: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.15 (br d, *J*=1.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.39 (br dd, *J*=6.0, 9.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.68 - 1.63 (m, 4H), 1.26 (s, 15H), 1.08 (d, *J*=6.0 Hz, 7H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.66 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{42}NO$ [M+H]+之MS ESI計算值396，實驗值396。

B15: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.14 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.37 (br s, 1H), 1.95 (br s, 2H), 1.80 (br s, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.41 (br s, 8H), 1.27 (s, 7H), 1.18 (br d, *J*=5.8 Hz, 9H), 0.74 (s, 4H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{42}NO$ [M+H]+之MS ESI計算值396，實驗值396。

實例27及28： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-(苯甲基胺基)乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(B16)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((S)-1-(苯甲基胺基)乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(B17)之合成

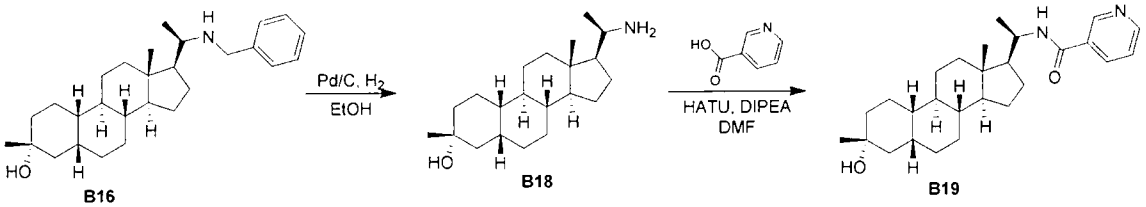


【0438】 在25℃下在N_2下向**B1** (8.00 g，25.1 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加1-苯基甲胺(16.0 g，150 mmol)，且用乙酸(10 mL)及THF (100 mL)將溶液pH調整至pH 6。在25℃下攪拌10 min後，添加$NaBH_3CN$ (1.48 g，25.1 mmol) 。在65℃下1h後，使反應混合物冷卻，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% DCM於CH_3OH中)純化，得到呈固體狀之**B16** (5.00 g)及**B17** (5.00 g)。

B16: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.21 (m, 5H), 3.93 - 3.57 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 8H), 1.70 - 1.18 (m, 15H), 1.18 - 0.95 (m, 8H), 0.62 (s, 3H)

B17: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.27 (m, 5H), 3.93 - 3.57 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.30 (m, 11H), 1.28 - 0.95 (m, 16H), 0.65 (s, 3H)

實例29: N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)菸醯胺(B19)之合成



B18之合成

【0439】 在N_2下向**B16** (5.00 g，12.2 mmol)於EtOH (50 mL)中之

溶液中添加Pd-C (乾的，500 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物16 h，得到懸浮液。反應混合物經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之**B18** (3 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.90-2.80 (m, 1H), 2.00-1.56 (m, 12H), 1.56-1.12 (m, 18H), 1.00-0.98 (m, 3H), 0.73 (s, 3H)。

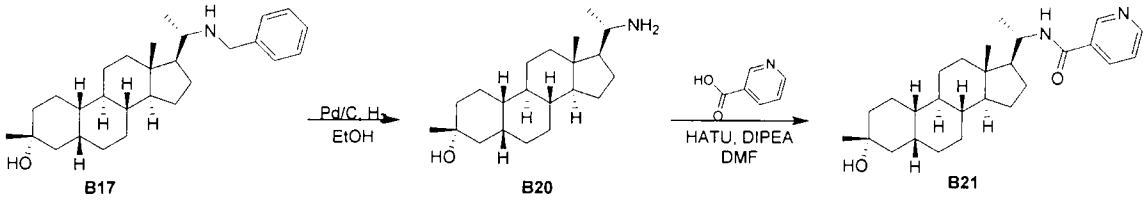
B19之合成

【0440】 向**B18** (200 mg，0.625 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加HATU (475 mg，1.25 mmol)及DIPEA (403 mg，3.12 mmol)。在25℃下攪拌15 min後，添加吡啶-3-甲酸(153 mg，1.25 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)、3%之LiCl水溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由HPLC (管柱Agela DuraShell 150mm_25mm_5um；條件水(0.04%NH3H2O+10mM NH4HCO3)-ACN 開始B 48 結束B 78 梯度時間(min) 8.5；100%B 保持時間(min) 2 流動速率(ml/min) 30；注射10)純化，得到呈固體狀之**B19** (48 mg，18%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.11 (td, J=2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.0, 8.3 Hz, 1H), 5.90 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 4.41 -4.04 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 8H), 1.52-1.30 (m, 10H), 1.30-0.95 (m, 13H), 0.74 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值425，實驗值425。

實例30： N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二

甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)菸醯胺(B21)之合成



B20之合成

【0441】 在N_2下向**B17** (2.00 g，4.88 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加Pd-C (乾的，200 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物16 h，得到懸浮液。反應混合物經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之**B20** (1.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.83-2.72 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 7H), 1.56-1.25 (m, 18H), 1.25-0.95 (m, 8H), 0.65 (s, 3H)。

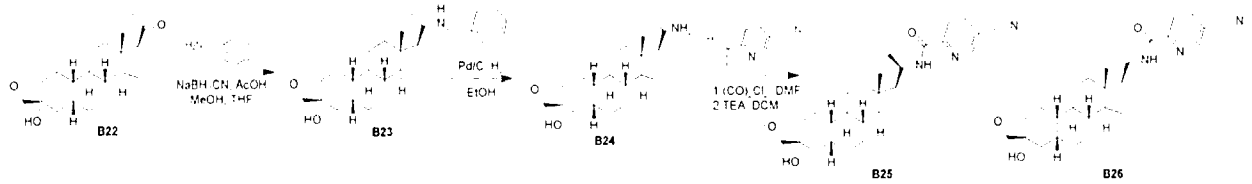
B21之合成

【0442】 向吡啶-3-甲酸(153 mg，1.25 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加HATU (356 mg，0.937 mmol)及DIPEA (403 mg，3.12 mmol)。在25℃下攪拌15 min後，添加**B20** (200 mg，0.625 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，用水(10 mL)、3%之LiCl水溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱Boston Prime C18 150*30mm 5um；條件水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN 開始B 60；結束B 90 梯度時間(min) 8 100%B 保持時間(min) 0.1 流動速率(ml/min) 25；注射8)純化，得到呈固體狀之**B21** (101 mg，38%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.6, 4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 5.91 (br

d, J=8.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.56 (m, 12H), 1.56-1.00 (m, 14H), 0.77 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值425，實驗值425。

實例31及32：5-氰基-N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)吡啶甲醯胺(B25)及5-氰基-N-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)吡啶甲醯胺(B26)之合成



B23之合成

【0443】 30 min後在25℃下向調整至pH 6 (用乙酸及無水THF)的**B22** (1 g，2.86 mmol)及1-苯基甲胺(1.83 g，17.1 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (215 mg，3.43 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，溶液用$NaHCO_3$水溶液(20 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(50-80% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之所需產物(1.09 g)。

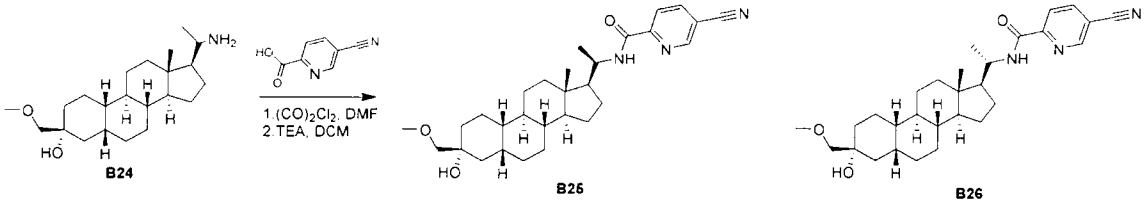
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.36-7.28 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.04-1.69 (m, 6H), 1.66-1.52 (m, 7H), 1.47-1.30 (m, 8H), 1.28-0.96 (m, 8H), 0.64-0.62 (m, 3H)。

B24之合成

【0444】 向**B23** (1.09 g，2.47 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (乾的，100 mg)。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物16 h。反應混合物經矽藻土墊過濾且用MeOH (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之**B24** (700 mg)。產物藉由急驟管柱(2%之$MeOH/CH_2Cl_2$)純化，得到呈油狀之**B24** (500 mg，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.42-3.36 (m, 5H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 6H), 1.70-1.49 (m, 8H), 1.48-1.16 (m, 8H), 1.14-0.97 (m, 8H), 0.72-0.65 (m, 3H)。

25及26之合成.



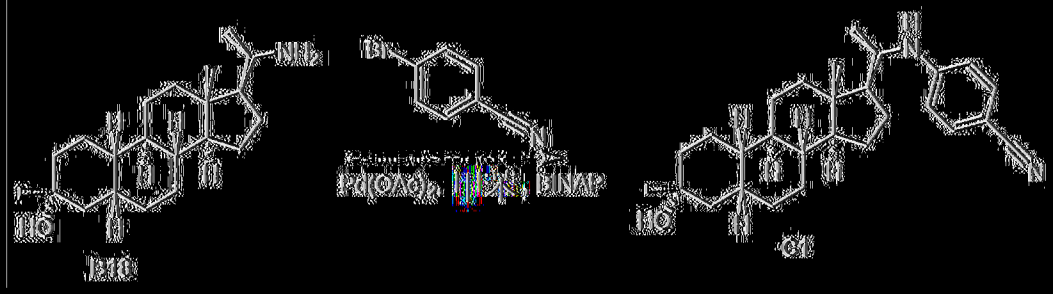
【0445】 在0℃下向5-氰基吡啶甲酸(500 mg，3.37 mmol)於DCM (30 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(431 mg，3.37 mmol)。在10℃下攪拌18 h後，添加DIPEA (147 mg，1.14 mmol)及**B24** (100 mg，0.286 mmol)。在25℃下攪拌48 h後，將飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)添加至混合物且用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用LiCl (3 × 50 mL)水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且過濾，在真空中濃縮。產物藉由急驟管柱(20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之非對映異構體(180 mg)之混合物。非對映異構體藉由SFC {管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%}分離且冷凍，得到呈固體狀之**B25** (20 mg，峰1)及**B26** (22 mg，峰2)。

B25: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.83 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 8.34-

8.32 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.67-1.49 (m, 8H), 1.47-1.29 (m, 8H), 1.25-0.85 (m, 6H), 0.68 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值480，實驗值480。SFC 100%dc。

B26: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 1.85 (m, 5H), 1.96-1.68 (m, 8H), 1.67-1.53 (m, 5H), 1.51-1.32 (m, 3H), 1.28-1.01 (m, 6H), 0.75 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值480，實驗值480。SFC 100% dc。

實例33： 4-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)苯甲腈(C1)之合成

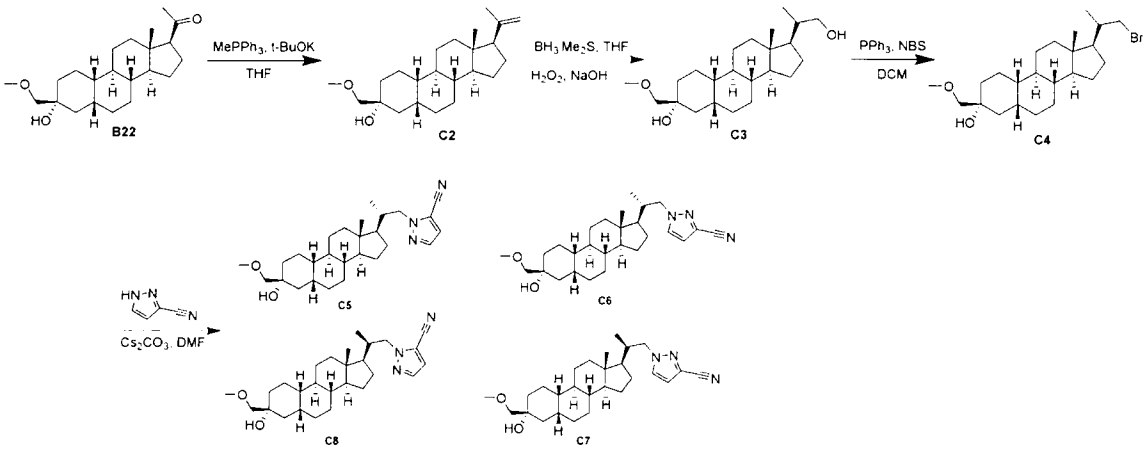


[0446] 在N_2下向4-溴苯甲腈(127 mg，0.703 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加(乙醯氧基)乙酸鈀(10.5 mg，0.047 mmol)、Cs_2CO_3 (305 mg，0.938 mmol)及BANAP (29.2 mg，0.047 mmol)。在25℃下攪拌20 min後，添加B18 (150 mg，0.469 mmol)及混合物。在110℃下在N_2下攪拌6 h後，將反應物冷卻至25℃且攪拌隔夜。將反應混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件水(0.225%FA)-ACN 開始B 84；結束B 100 梯度時間

(min) 7；100%B 保持時間(min) 2 流動速率(ml/min) 25；注射5)純化，得到呈固體狀之**C1** (80 mg，41%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.95 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 3.51-3.31 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 5H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.49-1.23 (m, 15H), 1.15-0.95 (m, 9H), 0.62 (s, 3H)；**LCMS**純度99%，$C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值421，實驗值421。

實例34至37： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(C5) (實例34)、1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(C6) (實例35)、1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(C7) (實例36)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(C8) (實例37)之合成



C2之合成

【0447】 在15℃下向$MePPh_3Br$ (12.2 g，34.0 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加t-BuOK (2.88 g，25.8 mmol) 。在15℃下攪拌1 h後，添加含**B22** (3 g，8.60 mmol)之THF (20 mL)。在45℃下攪拌3 h後，混合物用飽和NH_4Cl (50 mL)處理且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~40% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**C2** (4.5 g，粗產物)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.47-3.31 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 5H), 1.49-1.31 (m, 7H), 1.28-1.04 (m, 7H), 0.59-0.50 (m, 3H)。

C3之合成

【0448】 向**C2** (4.5 g，12.9 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (11.6 mL，116 mL)。在15℃下攪拌1 h後，在0℃下添加水性NaOH (6.16 g，154 mmol於水中)，隨後添加過氧化氫(15.4 mL，10M於水中，154 mmol)。在78℃下攪拌3 h後，將殘餘物傾入水(35 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物由CH_3OH (20 mL)及水(200 mL)研磨，得到呈油狀之**C3** (4.5 g)，其藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**C3** (1.7 g，38%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.77-3.69 (m, 0.6H), 3.62 (dd, *J*=3.3, 10.5 Hz, 0.4H), 3.40-3.36 (m, 6H), 1.94 (d, 12.5 Hz, 1H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.49-1.29 (m, 7H), 1.22-0.99 (m, 10H), 0.94 (d,

J=6.8 Hz, 2H), 0.66 (s, 3H)。

C4之合成

【0449】 在0℃下向**C3** (1.3 g，3.56 mmol)於CH_2Cl_2 (15 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.11 g，4.27 mmol)及NBS (755 mg，4.27 mmol)。在20℃下攪拌3 h後，將反應混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**C4** (1.0 g，59 %)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (dd, *J*=3.2, 9.6 Hz, 0.6H), 3.53-3.47 (m, 0.4H), 3.43-3.33 (m, 6H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 3H), 1.13-0.95 (m, 8H), 0.67 (s, 3H)。

C5、C6、C7及C8之合成

【0450】 向**C4** (450 mg，1.05 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (682 mg，2.1 mmol)及1H-吡唑-3-甲腈(195 mg，2.1 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且藉由水(20 mL)、LiCl水溶液(50 mL，3%)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(8% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**C5**及**C8** (130 mg)以及**C6**及**C7** (300 mg)。

【0451】 **C5**及**C8** (130 mg)之混合物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：20%，結束B：20%)純化，隨後濃縮且冷凍，得到均

呈固體狀之**C5** (12 mg，峰1)及**C8** (26 mg，峰2)。

【0452】 **C6** 及 **C7** 之混合物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%$NH_3.H_2O$ ETOH，開始B：30%，結束B：30%)純化，隨後濃縮且冷凍，得到均呈固體狀之**C6** (83 mg 峰1)及**C7** (97 mg 峰2)。

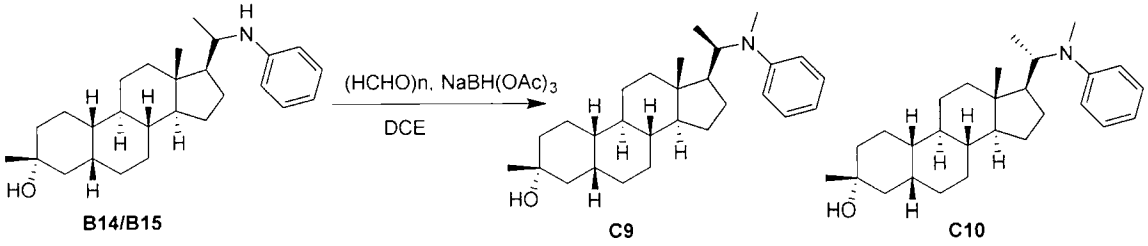
C5: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.15-1.64 (m, 6H), 1.60-1.52 (m, 8H), 1.49-1.31 (m, 5H), 1.27-0.98 (m, 6H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值462，實驗值462。**SFC** 98.79%de。

C6: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.05-1.71 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.48-1.27 (m, 6H), 1.09 (m, 7H), 1.21-0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值462，實驗值462。**SFC** 100%de。

C7: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 7H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.27-1.01 (m, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值462，實驗值462。**SFC** 100% de。

C8: ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.56 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 5H), 1.67-1.52 (m, 8H), 1.49-1.31 (m, 5H), 1.28-1.01 (m, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{42}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值440，實驗值440。**SFC** 97%de。

實例38及39： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,13-二甲基-17-((R)-1-(甲基(苯基)胺基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(C9)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,13-二甲基-17-((S)-1-(甲基(苯基)胺基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(C10)之合成



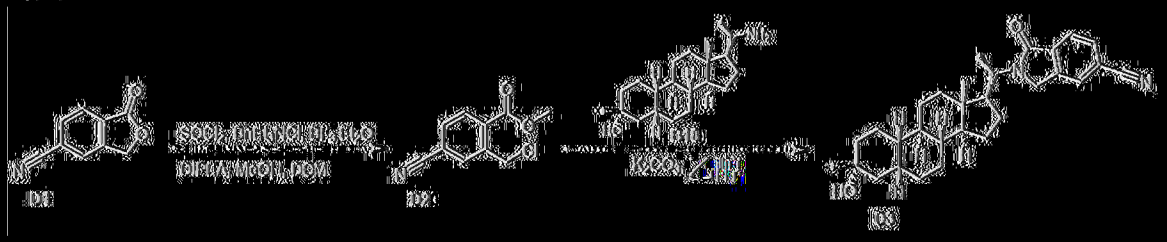
【0453】在25℃下向**B14/B15** (740 mg，1.87 mmol)及$(HCHO)_n$ (561 mg，18.7 mmol)於DCE (20 mL)中之溶液中添加$NaBH(OAc)_3$ (470 mg，7.48mmol)。在25℃下攪拌16 h後，添加額外$(HCHO)_n$ (561 mg，18.7 mmol)及$NaCNBH_3$(620 mg)。攪拌隔夜後，將反應物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**C9**及**C10** (800 mg)之混合物，其藉由製備型HPLC (管柱：Xbridge 150×30 mm×10 um；條件水(10mM NH_4HCO_3)-ACN在7 min內 95%至100%；100%B保持時間：1 min；流動速率：25 ml/min)進一步純化，得到呈油狀之**C9**及**C10** (260 mg，0.6346 mmol)之混合物。藉由SFC

(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：50，注射：70)純化，得到呈固體狀之C9 (76 mg，峰1)及C10 (62 mg，峰2)。

C9: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 6H), 1.75-1.49 (m, 7H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 4H), 1.08-0.96 (m, 5H), 0.64 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{44}NO$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值410，實驗值410。SFC 100%de.

C10: ^{1}HNMR(400 MHz, CAC13) δ 7.22-7.18 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 3.85 -3.79 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.00-1.77 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 7H), 1.49-1.24 (m, 8H), 1.23-1.06 (m, 7H), 0.77 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{44}NO$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值410，實驗值410。SFC 100%de。

實例40： 2-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(D3)之合成



D2之合成

[0454] 向5-氰基酞內酯(1 g，6.28 mmol)於亞硫醯氯(20 mL)中之混合物中添加BF_3-Et_2O (100 mg，0.8849 mmol)，隨後添加氯化苯

甲基三乙基銨(858 mg，3.77 mmol)。在90℃下攪拌72 h後，使反應混合物冷卻且隨後在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於乾燥CH_2Cl_2 (100 mL)中，在冰EtOH浴中冷卻 5 min，且逐滴添加乾燥MeOH (50 mL)。用DIPEA調整至pH 8後，濃縮混合物，用EtOAc (300 mL)稀釋且過濾。濃縮過濾物且藉由矽膠層析(3%之乙酸乙酯/PE)純化，得到呈固體狀之**D2** (1.30 g，99%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

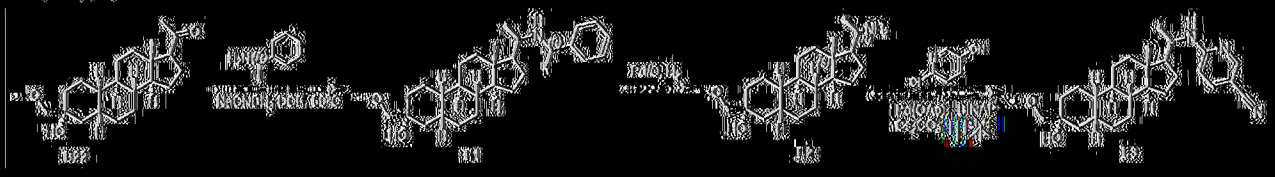
D3之合成

【0455】 在25℃下攪拌**D2** (392 mg，1.87 mmol)、**B18** (300 mg，0.9388 mmol)及K_2CO_3 (387 mg，2.81 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物1 h。在95℃下攪拌72 h後，反應混合物用DCM (100 mL)稀釋，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到固體，其藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um，條件：水(0.225%FA)-ACN，開始B：82%，結束B：95%，梯度時間(min)：7，100%B 保持時間(min)：1，流動速率(ml/min) 25)純化，得到呈固體狀之**D3** (110 mg)。在己烷(20 mL)中研磨固體，得到固體(87 mg，20%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.50-1.27 (m, 9H), 1.25-1.20 (m, 8H), 1.19-0.84 (m, 8H), 0.80 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值461，實驗值

461。

實例41： 6-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)菸鹼腈(E3)之合成



E1之合成

[0456] 在25℃下向B22 (5.00 g，14.3 mmol)及(1R)-1-苯基乙-1-胺(10.3 g，85.8 mmol)於DCE (50 mL)中之溶液中添加$NaCNBH_3$ (7.06 g，114 mmol) 。在50℃下攪拌16 h後，反應物用水淬滅(50 mL)且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之ST-320-046-009 2 (4.5 g，69%)。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38-7.27 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 1H), 3.89 (q, J 6.3 Hz, 1H), 3.48-3.28 (m, 5H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.23 (br d, J 11.8 Hz, 1H), 1.93-1.55 (m, 9H), 1.40-1.21 (m, 13H), 1.17-1.01 (m, 5H), 0.89 (d, J 6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H)。%de >99 (藉由1H NMR)，SFC 100% de。

E2之合成

[0457] 在N_2下向E1 (4.50 g，9.91 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加Pd-C (乾的，450 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌16 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 50 mL)洗滌。濃縮經合併之過濾物，得到呈固體狀

之**E2** (3.0 g，87%)。基於C21-Me之^{1}H NMR指定C20處之立體化學。

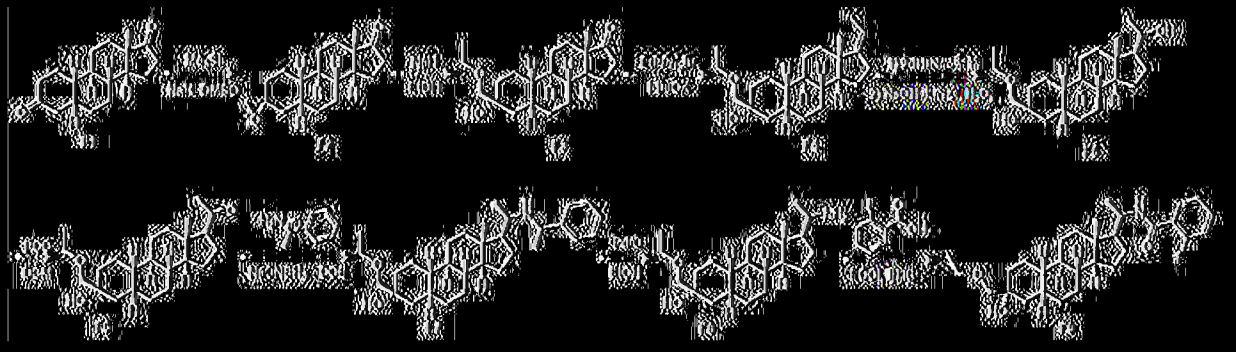
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.51-3.31 (m, 5H), 2.93-2.72 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.51-1.03 (m, 19H), 1.00 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。

E3之合成

【0458】 在N_2下向6-氯吡啶-3-甲腈(118 mg，0.858 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (9.63 mg，0.043 mmol)、Cs_2CO_3 (279 mg，0.858 mmol)及BINAP (26.7 mg，0.043 mmol)。在25℃下攪拌20 min後，添加**E2** (150 mg，0.429 mmol)。在110℃下攪拌32 h後，將反應混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到固體。固體藉由HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件水(0.225%FA)-ACN 開始B 80 結束B 100 梯度時間(min) 7；100%B 保持時間(min) 1 流動速率(ml/min) 25)純化，得到呈固體狀之**E3** (24 mg，15% mmol)。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.44-3.22 (m, 5H), 2.63 (br s, 1H), 1.92-1.63 (m, 7H), 1.56-1.27 (m, 10H), 1.26-0.89 (m, 11H), 0.62 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值452，實驗值452。

實例42： N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-2-氟苯甲醯胺(F9)之合成



F2之合成

[0459] 在0℃下經2 h在N_2下向碘化三甲銃(70 g，343 mmol)於DMSO (200 mL)及THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (14 g，583mmol) 。在0℃下向混合物中添加雌甾烷-3,17-二酮、(5β)- (50 g，182 mmol)於DMSO (200 mL)及THF (100 mL)中之溶液。在25℃下攪拌16 h後，將反應混合物傾入H_2O (500 mL)中且用EtOAc (2 × 700 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 300 mL)、鹽水(300 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：0-9/1至4/1)純化，得到呈油狀之F2 (37 g)，其在25℃下用MeOH (200 mL)研磨，得到呈固體狀之F2 (27 g，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.63-2.55 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.12-1.76 (m, 7H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 8H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 3H)。

F3之合成

[0460] 在25℃下向無水EtOH (200 mL)中逐份添加NaH (22.4 g，933 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，將含F2 (27 g，93.6 mmol)之無水乙醇(100 mL)添加至新製乙氧基鈉溶液中。在75℃下攪拌16 h後，使反應混合物冷卻，用NH_4Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾

燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 0至9/1至4/1)純化，得到呈油狀之**F3** (12.2 g，39%)及**F3a** (10.4 g，33%)。

F3: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.43 (dd, *J* = 8.2, 19.2 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 7H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.86 (s, 3H)。

F4之合成

【0461】 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (39.7 g，107 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加t-BuOK (12.0 g，107 mmol)。在25℃下攪拌30 min後，添加含**F3** (12 g，35.8 mmol)之HF (50 mL)。在75℃下攪拌16 h後，反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**F4** (10.4 g，84%)。

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.55-1.35 (m, 7H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.17-1.06 (m, 3H), 0.87 (s, 1H)。

F5之合成

【0462】 在N_2下向**F4** (10.4 g，30.0 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(14.6 g，60.0 mmol)。在N_2下在60℃下攪拌1

h後，將混合物冷卻至25℃且添加乙醇(30 mL，30.0 mmol)及NaOH (60.0 mL，5 M，300 mmol)。變澄清後，在25℃下逐滴添加H_2O_2 (30.0 mL，10 M，300 mmol)，隨後逐滴添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)。在25℃下再攪拌1 h後，將混合物傾入水(150 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由MeOH/H_2O (100 mL/100 mL)研磨，得到呈固體狀之**F5** (11.6 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.92-1.74 (m, 7H), 1.66-1.55 (m, 8H), 1.45-1.34 (m, 7H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.19 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H), 0.65 (s, 1H)。

F6之合成

【0463】 在25℃下向**F5** (11.6 g，31.8 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加矽膠(17 g)及PCC (17.0 g，79.5 mmol) 。在25℃下攪拌1 h後，混合物經矽藻土墊過濾且用DCM (2 × 100 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**F6** (8.5 g，74%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.55-3.49 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 9H), 1.49-1.35 (m, 7H), 1.27-1.18 (m, 7H), 1.15-1.01 (m, 3H), 0.60 (s, 1H)。

F7之合成

【0464】 在25℃下向**F6** (12.8 g，35.3 mmol)及(1R)-1-苯基乙-1-

胺(25.5 g，211 mmol)於DCE (100 mL)中之溶液中添加$NaCNBH_3$ (17.7 g，282 mmol)。After在50℃下16 h後，反應物用水(300 mL)稀釋且用DCM (2 × 250 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物由MeOH/H_2O (200 mL/200 mL)研磨且藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈無色油狀之**F7** (8.8 g，73%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 5H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.26-1.19 (m, 7H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H)。%de > 99 (藉由^{1}H NMR)。**SFC** 100% de。

F8之合成

【0465】 向**F7** (8.7 g，18.6 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加Pd-C (乾的，900 mg)及一滴NH_3H_2O。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌72 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 150 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈油狀之**F8** (6.7 g，99%)。基於C21-Me之^{1}H NMR指定C20處之立體化學。

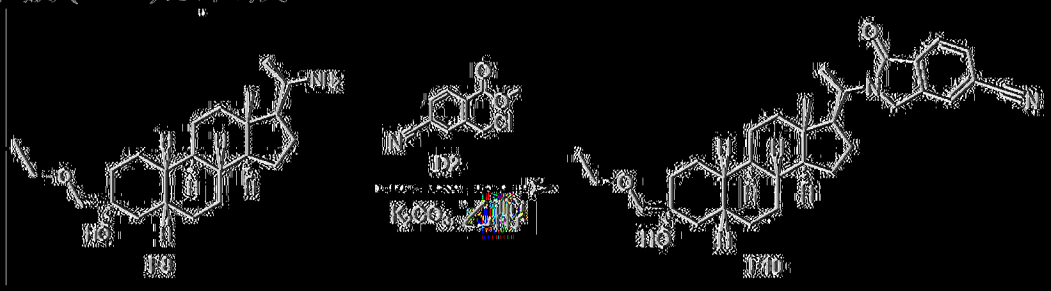
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.56-3.49 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 5H), 1.67-1.54 (m, 8H), 1.49-1.28 (m, 8H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.13-1.04 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。

F9之合成

[0466] 在25℃下向2-氟苯甲酸(77.0 mg，0.550 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液中添加EDCI (105 mg，0.550 mmol)。在25℃下攪拌30 min後，添加F8 (100 mg，0.275 mmol)。在50℃下攪16 h拌後，混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm；5 um；條件：水(0.225%FA)-ACN；梯度：在7 min內70%至90%之B且保持100%維持1 min；流動速率：25mL/min)純化，得到呈固體狀之F9 (47 mg，35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.16-8.10 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 1.89-1.60 (m, 7H), 1.54-1.23 (m, 10H), 1.22-1.17 (m, 7H), 1.16-0.88 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -113.67. LC-ELSD/MS純度99%，$C_{30}H_{45}FNO_3$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值486，實驗值486。

實例43： 2-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(F10)之合成

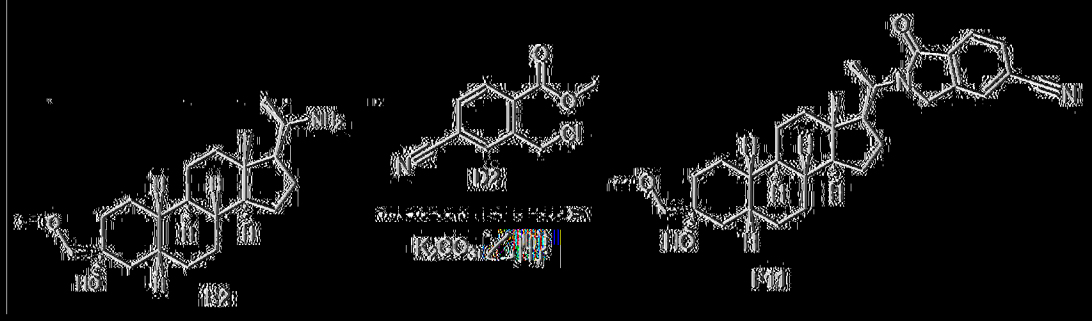


[0467] 在25℃下攪拌D2 (184 mg，0.88 mmol)、F8 (160 mg，0.44 mmol)及K_2CO_3 (182 mg，1.32 mmol)於 EtOH (15 mL)中之混合物1 h。在95℃下攪拌16 h後，反應混合物用DCM (100 mL)稀釋，用

水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到固體。殘餘物藉由製備型HPLC (條件：水(0.225%FA)-ACN，開始B：80，結束B：100，梯度時間 (min)：7，100%B 保持時間 (min)：0，流動速率(ml/min)：25)純化，得到呈固體狀之F10 (11 mg，5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (d, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.39 (d, J 2.0 Hz, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.88-1.55 (m, 7H), 1.53-1.36 (m, 7H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 9H), 1.14-0.82 (m, 4H), 0.80 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{32}H_{45}N_2O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值505，實驗值505。

實例44： 2-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-甲腈(F11)之合成

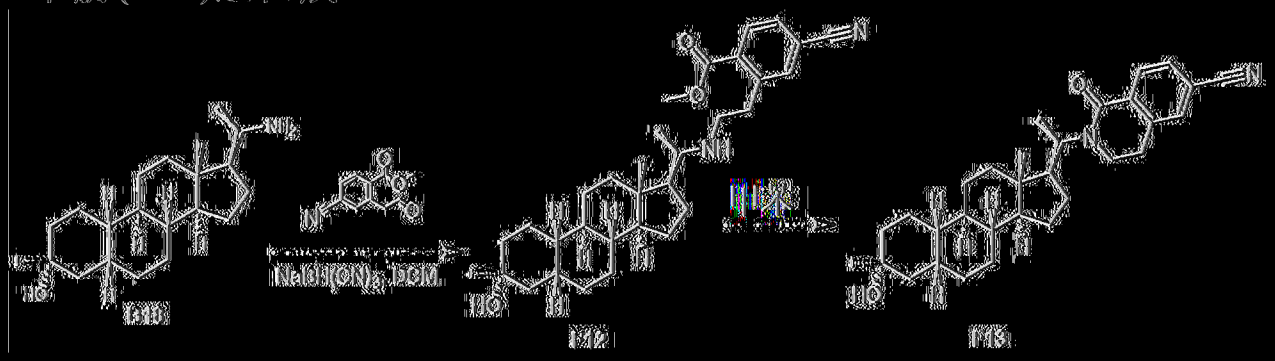


[0468] 在25℃下攪拌D2 (345 mg，1.65 mmol)、E2 (300 mg，0.825 mmol)及K_2CO_3 (340 mg，2.47 mmol)於EtOH (15 mL)中之混合物1 h。在95℃下攪拌72 h後，反應混合物用DCM (100 mL)稀釋，用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈固體狀之F11 (500 mg)，其藉由製備型HPLC (條件：水

(0.225%FA)-ACN，開始B：69，結束B：99，梯度時間(min)：7，100%B 保持時間(min)：1，流動速率(ml/min)：25)純化，得到呈固體狀之F11 (95 mg，19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 4.63-4.33 (m, 3H), 3.45-3.26 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.90-1.65 (m, 6H), 1.57-1.35 (m, 7H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.24-1.09 (m, 8H), 1.08-0.84 (m, 4H), 0.79 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{31}H_{43}N_2O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值491，實驗值491。

實例45： 2-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲腈(F13)之合成



F12之合成

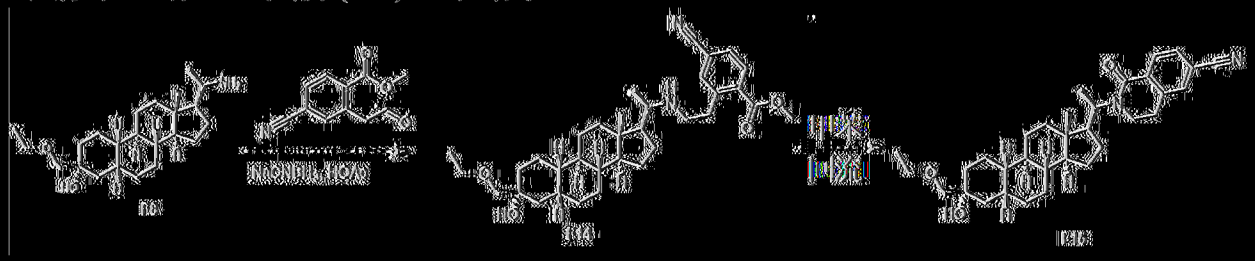
[0469] 在25℃下在N_2下向B18 (300 mg，0.938 mmol)及苯甲酸、4-氟基-2-(2-側氧基乙基)-酯、甲酯(379 mg，1.87 mmol)於DCE (6 mL)及CH_3OH (6 mL)中之溶液中添加$NaCNBH_3$ (176 mg，2.81 mmol)及乙酸 (168 mg，2.81 mmol)。在室溫下攪拌16 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之F12 (300 mg)，其直接用於下一步驟。

F13之合成

[0470] 在110℃下攪拌F12 (300 mg，0.592 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液16 h。將反應混合物濃縮且藉由HPLC (管柱:Xtimate C18 150×25 mm×5 um 條件:水(0.225%FA)-ACN 開始B 80 結束B 100 梯度時間(min) 7 100%B 保持時間(min) 2；流動速率(ml/min) 25)純化，得到呈固體狀之F13 (72 mg，26%)。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.19 (d, J 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.72-3.31 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.91 (br d, J 16.1 Hz, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.54-1.21 (m, 14H), 1.18-0.88 (m, 9H), 0.79 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{31}H_{43}N_2O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值475，實驗值475。

實例46： 2-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲腈(15)之合成



F14之合成

[0471] 在25℃下在N_2下一次性向F8 (100 mg，1.23 mmol)及苯甲酸、4-氧基-2-(2-側氧基乙基)- 酯、甲酯(250 mg，1.23 mmol)於CH_3OH/DCE (2/2 mL)中之溶液中添加乙酸 (88.2 mg，1.47 mmol)及$NaBH_3CN$ (92.3 mg，1.47 mmol)。在室溫下攪拌16 h後，反應物與由100 mg之F8製備之另一批合併且倒入$NaHCO_3$水溶液(20 mL)中。水溶

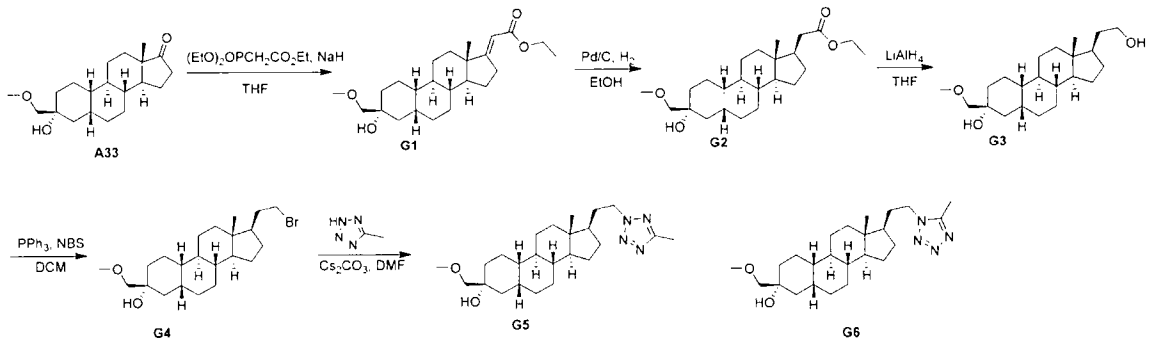
液用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**F14** (600 mg)。**LC-ELSD/MS**純度82%，$C_{30}H_{51}N_2O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值551，實驗值551。

F15之合成

【0472】使**F14** (580 mg，1.05 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液回流16 h。使反應混合物濃縮且藉由HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 um 條件水(0.225%FA)-ACN 開始B 90 結束B 100 梯度時間(min) 7 100%B 保持時間 (min) 0；流動速率(ml/min) 30)純化，得到呈固體狀之**F15** (42 mg，8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.59-3.30 (m, 6H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 0.76-0.70 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 8H), 1.43-1.24 (m, 7H), 1.25-1.15 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 6H), 1.15-0.90 (m, 1H), 0.79 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{33}H_{47}N_2O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值519，實驗值519。

實例47及48： (3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-(2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(G5)及(3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(G6)之合成



G1之合成

【0473】 在40℃下向氫化鈉(1.23 g，30.8 mmol，60%於油中)於THF (75 mL)中之攪拌溶液中添加乙基 2-(二乙氧基磷烷基) (7.32 g，32.7 mmol)。在N_2下攪拌30 min後，添加**A33** (3.0 g，9.4 mmol)。在65℃下攪拌4 h後，使混合物冷卻且在減壓下在40℃下濃縮。將混合物傾入冰水(100 mL)中且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**G1** (2.9 g，79%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 5H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.98-1.75 (m, 7H), 1.68-1.00 (m, 15H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 3H)

G2之合成

【0474】 在N_2下向**G1** (2.9 g，7.42 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加Pd-C (濕的，10%，3 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌混合物12 h，得到懸浮液。反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 50 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到**G2** (2.7 g)，其直接用於下一步驟。

LC-ELSD/MS純度99%，$C_{24}H_{39}O_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值

375，實驗值375。

G3之合成

【0475】 在20℃下在N_2下一次性向**G2** (2.7 g，6.9 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(390 mg，10.3 mmol) 。在20℃下攪拌12 h後，添加H_2O (2 mL)且添加1 M HCl直至pH為5。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取水溶液。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**G3** (2.2 g，92%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.73-3.57 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.90- 1.71 (m, 7H), 1.52-1.19 (m, 13H), 1.18-0.97 (m, 7H), 0.59 (s, 3H)。

G4之合成

【0476】 在0℃下向**G3** (2.2 g，6.3 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.9 g，7.5 mmol)及NBS (1.3 g，7.5 mmol)。在室溫下攪拌4 h後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**G4** (1.1 g，30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.51-3.26 (m, 7H), 2.58 (s, 1H), 2.01-1.53 (m, 12H), 1.49-0.94 (m, 14H), 0.59 (s, 3H)。

G5及G6之合成

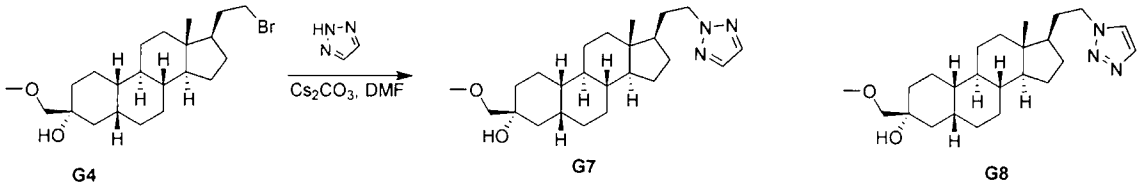
【0477】 向**G4** (250 mg，0.6 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (390 mg，1.2 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(100 mg，1.2

mmol)。在85℃下攪拌12 h後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/DCM)純化，得到呈固體狀之**G5** (90 mg，45%)及呈固體狀之**G6** (40 mg，20%)。

G5: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.61-4.44 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.90-1.61 (m, 9H), 1.50-0.97 (m, 16H), 0.61 (s, 3H)。結構藉由HMBC確認。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

G6: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.45-3.34 (m, 5H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 9H), 1.51-1.01 (m, 16H), 0.60 (s, 3H)。結構藉由HMBC確認。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值399，實驗值399。

實例49及50： (3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-17-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(G7)及(3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-17-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(G8)之合成



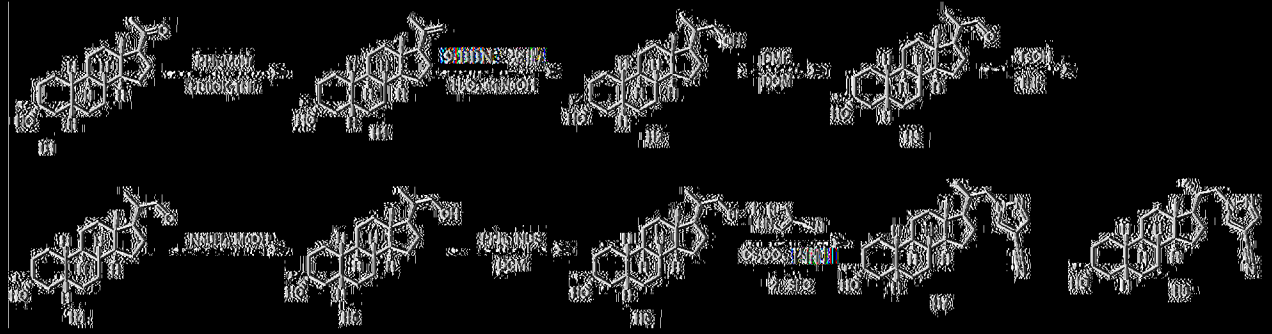
【0478】 向**G4** (200 mg，0.48 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (315 mg，0.97 mmol)及2H-1,2,3-三唑(66.8 mg，0.97

mmol)。在85℃下攪拌12 h後，混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，且藉由急驟管柱(0~30%之EtOAc/DCM)純化，得到呈固體狀之G7 (82 mg，41%)及呈固體狀之G8 (40 mg，32%，Rf 0.20，PE/EtOAc 3/1)。

G7: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58 (s, 2H), 4.52-4.35 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 6H), 1.59-0.98 (m, 19H), 0.60 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{24}H_{40}N_3O_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值402，實驗值402。

G8: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 3.45-3.29 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 8H), 1.42-1.01 (m, 15H), 0.60 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{24}H_{40}N_3O_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值402，實驗值402。

實例51及52： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(H7)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(H8)之合成



H1之合成

【0479】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (16.6 g，46.7 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加*t*-BuOK (5.24 g，46.7 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，添加**B1** (5 g，15.6 mmol)。在50℃下攪拌2 h後，在25℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(300 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將經合併之有機溶液濃縮且用$MeOH/H_2O$ (1:1，300 mL)研磨，得到呈固體狀之**H1** (4.8 g，97.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.03 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.59 (m, 5H), 1.50-1.24 (m, 12H), 1.23-0.98 (m, 6H), 0.57 (s, 3H)。

H2之合成

【0480】 向**H1** (4.8 g，15.1 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(7.3 g，30.2 mmol)。在45℃下攪拌16 h後，在15℃下添加乙醇(10 mL)，隨後在0℃下添加NaOH水溶液(30.1 mL，5.0 M，151 mmol)。隨後在0℃下逐滴添加過氧化氫(15 mL，10 M，151 mmol)。在78℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃且添加水(150 mL)。在25℃下攪拌20 min後，將固體過濾且用水(2 × 10 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到**H2** (4.3 g)。

注意：基於H-NMR，21-α-Me及21-β-Me之比為4:1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.59 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 1H), 1.96 (td, *J*=3.2, 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.58-1.34 (m, 8H), 1.33-1.14 (m, 12H), 1.09-0.93 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

H3之合成

【0481】 向**H2** (2 g，5.97 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐份

添加DMP (5.04 g，11.9 mmol)。在25℃下攪拌30 min後，混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)淬滅，水溶液用DCM (2 × 150 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**H3** (1 g，50.5%)。

注意：基於H-NMR，21-α-Me及21-β-Me之比為4:1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.56 (d, *J*=3.2 Hz, 0.8H), 9.52 (d, *J*=3.2 Hz, 0.2H), 2.59-2.17 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.94-1.80 (m, 5H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.50-1.27 (m, 12H), 1.14-1.03 (m, 8H), 0.71-0.66 (m, 3H)。

H4之合成

【0482】 向**H3** (1g, 3 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TsOH (1.03g, 6 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，混合物中添加H_2O (100 mL)且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和$NaHCO_3$ (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到**H4** (1 g)，其按原樣使用。

注意：基於H-NMR，21-α-Me及21-β-Me之比為2:3。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.56 (d, *J*=3.2 Hz, 0.4H), 9.52 (d, *J*=4.8 Hz, 0.6H), 2.59-2.18 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 5H), 1.68-1.61 (m, 5H), 1.46-1.24 (m, 12H), 1.12-1.02 (m, 8H), 0.71-0.66 (m, 3H)。

H5之合成

【0483】 向**H4** (1g)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (226 mg，6 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應混合物藉由飽和NH_4Cl

(150 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**H5** (1 g)，其按原樣使用。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.58 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.33-1.17 (m, 11H), 1.09-0.92 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

H6之合成

【0484】 在0℃下向**H5** (1 g，2.98 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (936 mg，3.57 mmol)及NBS (635 mg，3.57 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，將反應混合物傾入水(50 mL)中且用DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**H6** (640 mg，54.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.63 (dd, *J*=2.8, 9.6 Hz, 0.6H), 3.50 (dd, *J*=2.8, 9.6 Hz, 0.4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 5H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.45-1.23 (m, 14H), 1.11-0.96 (m, 9H), 0.69-0.67 (m, 1H)。

H7及H8之合成

【0485】 向**H6** (640 mg，1.61 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.58 g，4.83 mmol)及1*H*-吡唑-4-甲腈(224 mg，2.41 mmol)。在55℃下攪拌12 h後，反應混合物中添加水(100 mL)且用EtOAc (2 × 80 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**H7**及**H8**

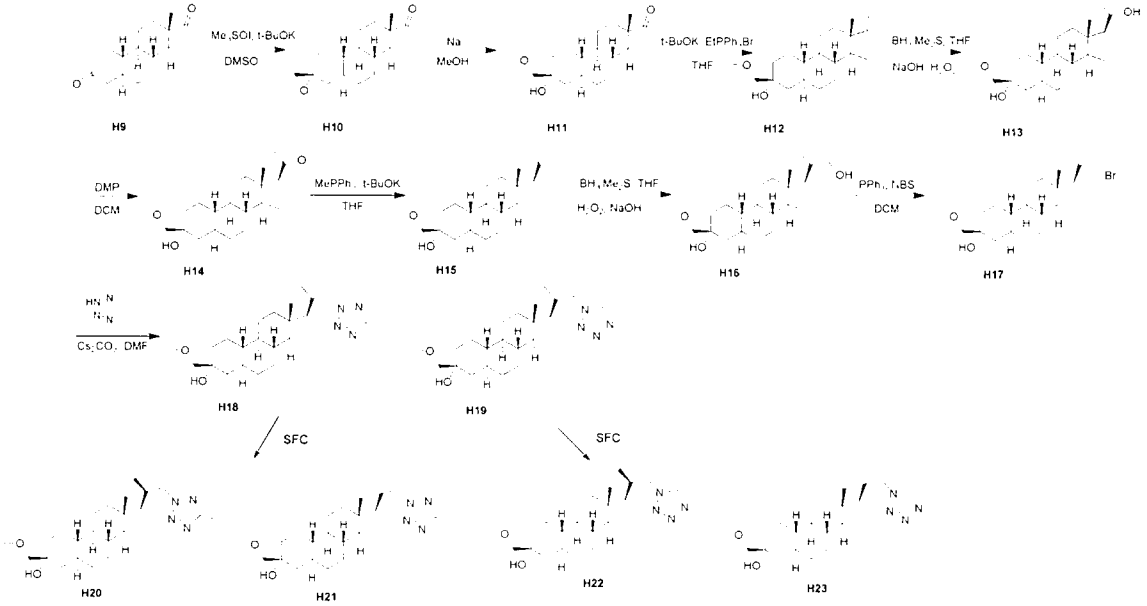
(500 mg)之混合物。非對映異構體(350 mg，0.85 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAKIC AS-H(250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：30%；結束B：30%；流動速率(ml/min)：65)分離，得到均呈固體狀之**H7** (156 mg，44.6%)及**H8** (120 mg，34.3%)。

H7: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.49 (dd, *J*=4.4, 13.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J*=10.8, 13.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 13H), 1.22-1.00 (m, 7H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de，$C_{26}H_{39}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值410.3，實驗值410.3。

H8: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, *J*=4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*=9.6, 13.6 Hz, 1H), 2.07-1.77 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 13H), 1.21-1.00 (m, 7H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，分析型SFC：97.08% de，$C_{26}H_{39}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值410.3，實驗值410.3。

實例53-56： (3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H20)、(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H21)、(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H22)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-

((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H23)之合成



H10之合成

【0486】 向三甲基氧化銻碘(4.2 g，19.1 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加*t*-BuOK (2.14 g，19.1 mmol)。在N_2下在60℃下攪拌1 h後，添加(5α)-雌甾烷-3,17-二酮(5 g，18.2 mmol，CAS：5696-58-2)。在25℃下攪拌2 h後，反應物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**H10** (5 g，95.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.67-2.61 (m, 2H), 2.44 (dd, *J*=8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.38-0.99 (m, 9H), 0.92-0.71 (m, 5H)。

H11之合成

【0487】 在25℃下向無水MeOH (100 mL)中逐份添加Na (1.19 g，51.9 mmol)。30 min後，添加**H10** (5 g，17.3 mmol)。在60℃下攪

拌16 h後，反應物用水(200 ml)稀釋且濃縮以移除大部分溶劑。混合物用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾濃縮，得到呈固體狀之**H11** (5.5 g，99.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.43 (dd, *J*=8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.64-1.45 (m, 5H), 1.36-1.19 (m, 5H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.80-0.68 (m, 2H)。

H12之合成

【0488】 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (19.0 g，51.3 mmol)於THF (150 mL)中之混合物中添加*t*-BuOK (5.75 g，51.3 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，在50℃下逐份添加**H11** (5.5 g，17.1 mmol)。在40℃下攪拌2 h後，在25℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(300 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將經合併之有機溶液濃縮且藉由用$MeOH/H_2O$ (1:1，150 mL)研磨純化，得到呈固體狀之**H12** (5 g，88.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.06 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 8H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.27-0.95 (m, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.78-0.65 (m, 2H)。

H13之合成

【0489】 向**H12** (5 g，15.0 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (7.5 mL，10 M，75.0 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，逐滴

添加EtOH (10 mL)，隨後逐滴添加NaOH (30 mL，5 M)及H_2O_2 (15 mL，10 M)。在60℃下攪拌1 h後，混合物藉由$Na_2S_2O_3$ (400 mL，10%)淬滅且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**H13** (5.25 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.86-3.78 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.17-1.96 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 7H), 1.52-1.34 (m, 5H), 1.19 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.16-0.83 (m, 10H), 0.81-0.56 (m, 5H)。

H14之合成

【0490】 向**H13** (5.25 g，14.9 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中逐份添加DMP (12.6 g，29.8 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(300 mL)淬滅且用DCM (2 × 250 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(400 mL)、鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**H14** (4 g，77.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.29-0.92 (m, 10H), 0.81-0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。

H15之合成

【0491】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (12.2 g，34.2 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加*t*-BuOK (3.83 g，34.2 mmol)。在50℃

下攪拌30 min後，添加**H14** (4 g，11.4 mmol)。在50℃下攪拌3 h後，在25℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(300 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。濃縮經合併之有機溶液。殘餘物藉由用MeOH/H_2O (1:1，200 mL)研磨純化，得到呈固體狀之**H15** (3.5 g，88.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, , 9H), 1.62-1.34 (m, 4H), 1.26-0.94 (m, 11H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.56 (s, 3H)。

H16之合成

【0492】 向**H15** (3.5 g，10.0 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (5.0 mL，10 M，50.0 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，逐滴添加EtOH (10 mL)，隨後逐滴添加NaOH (20 mL，5 M)及H_2O_2 (10 mL，10 M)。在60℃下攪拌1 h後，混合物用EtOAc (2 × 200 mL)萃取，用$Na_2S_2O_3$ (300 mL，10%、鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**H16** (3.1 g，85.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H.3.71-3.53 (m, 1H), 3.43-3.24 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 4H), 1.39-1.04 (m, 8H), 1.02-0.73 (m, 10H), 0.88-0.55 (m, 5H)。

H17之合成

【0493】 在0℃下向**H16** (600 mg，1.64 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加PPh_3 (514 mg，1.96 mmol)及NBS (348 mg，1.96 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM

(2 × 80 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**H17** (700 mg，99.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.68-3.47 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.03-1.58 (m, 10H), 1.45-1.11 (m, 7H), 1.11-0.88 (m, 10H), 0.75-0.62 (m, 5H)。

H18及H19之合成

【0494】 向**H17** (300 mg，0.71 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (684 mg，2.1 mmol)及5-甲基-2*H*-1,2,3,4-四唑(88.2 mg，1.05 mmol)。在85℃下攪拌4 h後，反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5~60% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之 **H18** (200 mg，66.2%) 及 **H19** (90 mg，29.8%，Rf=0.1 (PE:EtOAc=3:1))。

H18: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.82-4.46 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.07 (m, 1H), 2.04-1.59 (m, 9H), 1.55-1.19 (m, 6H), 1.18-0.88 (m, 8H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.77-0.65 (m, 5H)。

H19: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.63-4.20 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18-1.84 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.30-0.91 (m, 12H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.77-0.64 (m, 5H)。

H20及H21之合成

藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O IPA；開始B：45%；結束B：45%；流動速率(ml/min)：50)將**H18** (200 mg，0.46 mmol)分離成C21非對映異構體，得到均呈固體狀之**H20** (62 mg，31.1 %)及**H21** (104 mg，52.2 %)。此兩種化合物中之C20之組態參考論文「Chem. Rev. 2014, 114, 6349−6382」。H-NMR中之C21-β-Me峰在比C21-α-Me高的場中。

H20: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.76 (dd, *J*=4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=10.4, 13.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93-1.62 (m, 7H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.47-1.19 (m, 6H), 1.15-0.93 (m, 7H), 0.81 (s, 3H), 0.76-0.65 (m, 5H)；**LC-ELSD/MS**純度99%；分析型SFC：96.46%； $C_{25}H_{42}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值431.3，實驗值431.3。

H21: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.52 (dd, *J*=4.0, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 7H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.26-0.95 (m, 11H), 0.85 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.76-0.63 (m, 5H)。**LC-ELSD/MS**純度99%；分析型SFC：95.38%； $C_{25}H_{42}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值431.3，實驗值431.3。

H22及H23之合成

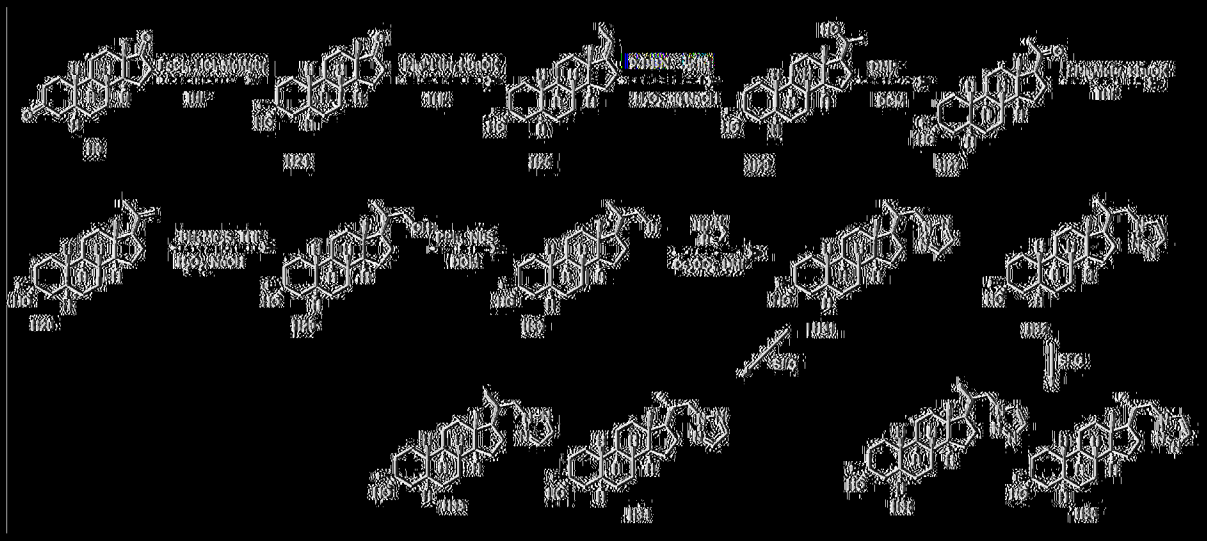
藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)- ACN；開始B：55%；結束B：85%；梯度時間(min)：7.5；100%B 保持時間(min)：2；流動速率(ml/min)：30)將**H19** (90 mg，0.46 mmol)分離為C21非對映異構體，

得到均呈固體狀之**H22** (27 mg，30 %)及**H23** (12 mg，13.3%)(P1)。此兩種化合物中之C20之組態參考文章「Chem. Rev. 2014, 114, 6349−6382」。H-NMR中之C21-β-Me之峰在比C21-α-Me高的場中。

H22: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.54 (dd, *J*=4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J*=11.2, 13.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92-1.60 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 7H), 1.16-0.94 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.76-0.64 (m, 5H)；**LC-ELSD/MS** 純度99%；100% de基於H-NMR； $C_{25}H_{42}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值431.3，實驗值431.3。

H23: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.28 (dd, *J*=3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=10.4, 13.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.15-1.79 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 5H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.29-0.95 (m, 11H), 0.82 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.76-0.65 (m, 5H)；**LC-ELSD/MS**純度99%；100% de基於H-NMR； $C_{25}H_{42}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值431.3，實驗值431.3。

實例57-60：(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H33)、(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H34)、(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H35)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(H36)之合成



H24之合成

[0495] 在N_2下在25℃下攪拌LiCl (12.9 g，305 mmol，無水)於THF (600 mL，無水)中之懸浮液。30分鐘後，添加$FeCl_3$ (19.4 g，120 mmol，無水)且使混合物冷卻至-30℃，隨後在-30℃下逐滴添加MeMgBr (145 mL，3M於二乙醚中，436 mmol)。在-30℃下攪拌10分鐘後，添加H9 (20 g，72.8 mmol)。在-15℃下攪拌2 h後，檸檬酸(500 mL，10%水溶液)添加且混合物用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之H24 (20 g，95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.43 (dd, *J* 8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.71-1.44 (m, 5H), 1.40-1.16 (m, 8H), 1.15-0.98 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.80-0.64 (m, 2H)

H25之合成

[0496] 在25℃下在N_2下向PPh_3EtBr (50.8 g，137 mmol)於THF (200 mL)中之混合物中添加t-BuOK (15.3 g，137 mmol)。在40℃下攪拌30 min後，添加H24 (20 g，68.6 mmol)。在40℃下攪拌3 h後，在20℃下反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(300 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 500

mL)萃取。將經合併之有機溶液濃縮且藉由在回流下用MeOH/H_2O (1:1，1 L)研磨純化，得到呈固體狀之**H25** (20 g，96.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.05 (m, 1H), 2.43-2.09 (m, 3H), 1.86-1.47 (m, 10H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 11H), 0.88 (s, 3H), 0.77-0.60 (m, 2H)

H26之合成

【0497】 在25℃下在N_2下向**H25** (20.0 g，66.1 mmol)於無水THF (200 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(48.3 g，198 mmol)。在50℃下攪拌2 h後，在0℃下使混合物冷卻且藉由EtOH (37.8 mL，660 mmol)淬滅。隨後極緩慢添加NaOH (26.4 g於132 mL水中，5 M，660 mmol)，隨後添加H_2O_2 (66.0 mL，10 M，660 mmol)，將內部溫度維持在30℃下。在50℃下攪拌1 h後，將混合物傾入飽和$Na_2S_2O_3$ (500 mL)中，攪拌30 min、且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到**H26** (50 g)，其藉由在25℃下在甲醇/H_2O (1:1) (500 mL)中研磨16 h純化，得到呈固體狀之**H26** (20 g，40.3%)。

H27之合成

【0498】 在25℃下向**H26** (10 g，31.1 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DMP (65.7 g，155 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，混合物用$NaHCO_3$ (500 mL，飽和)及$Na_2S_2O_3$ (2 × 500 mL，飽和)之混合溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮且藉由急驟管柱(15~35% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**H27** (7 g，70.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.23-1.94

(m, 6H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 5H), 1.46-0.91 (m, 15H), 0.77-0.63 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。

H28之合成

【0499】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (6.71 g，18.8 mmol)於THF (25 mL)中之混合物中添加t-BuOK (2.10 g，18.8 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，添加**H27** (3.0 g，9.4 mmol)。在50℃下攪拌2 h後，在25℃下反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**H28** (2.2 g，74.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 10H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.37-0.94 (m, 15H), 0.75-0.62 (m, 2H), 0.57 (s, 3H)

H29之合成

【0500】 向**H28** (2.2 g，6.95 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (3.46 mL，10 M，34.7 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，逐滴添加EtOH (4 mL,69.5 mmol)，隨後添加NaOH (2.77 g於13.9 mL水中，69.5 mmol)及H_2O_2 (6.95 mL，10 M，69.5 mmol)。在60℃下攪拌3 h後，反應混合物藉由淬滅 Na_2SO_3 (100 mL，10%)且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮且藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**H29** (2.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.83-3.57 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 7H), 1.56-1.48 (m, 3H), 1.19 (s, 10H), 1.12 - 0.91

(m, 11H), 0.68 (s, 5H)

H30之合成

【0501】 在0℃下向**H29** (500 mg，1.5 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加PPh_3 (584 mg，2.2 mmol)及NBS (396 mg，2.2 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM (2 × 80 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**H30** (400 mg，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.67-3.47 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 11H), 1.38-1.23 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.16-0.95 (m, 10H), 0.71-0.60 (m, 5H)

H31-H36之合成

【0502】 向**H30** (400 mg，1.0 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (977 mg，3.0 mmol)及2H-1,2,3-三唑(103 mg，1.5 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，反應混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(5~90% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**H31** (170 mg，44.1%)及**H32** (170 mg，44.1%)

H31之C21非對映異構體(170 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK ADH(250 mm×30 mm，5 um)，梯度：40-40% B (水(0.1%NH_3H_2O IPA)，流動速率：50 mL/min)分離，得到均呈固體狀之**H33** (20 mg，11.8%)及**H34** (74 mg，43.7%)。

H34: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58 (s, 2H), 4.52-4.44 (m,

1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 5H), 1.53-1.26 (m, 4H), 1.21-0.90 (m, 15H), 0.81 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.68-0.60 (m, 2H)；**LCMS** 30-90AB_2min_E。純度≥99%，$C_{24}H_{40}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值386.3，實驗值386.3。

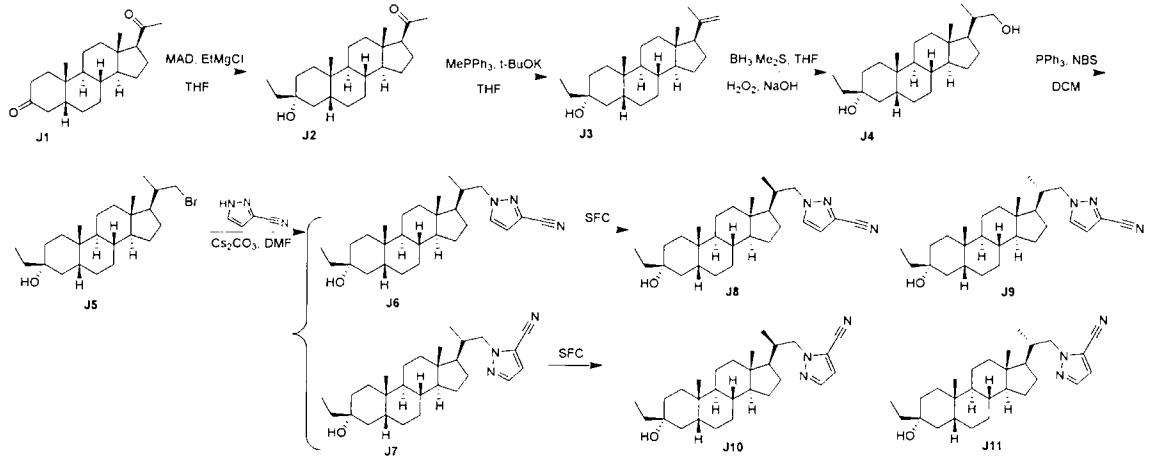
H33: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58 (s, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 10H), 1.13-0.91 (m, 8H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (d, *J*=6.8 Hz, 5H)；**LCMS** 30-90AB_2min_E。純度≥99%，$C_{24}H_{40}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值386.3，實驗值386.3。

H32之C21非對映異構體(170 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)，梯度：45-45% B (0.1%NH_3H_2O ETOH)，流動速率：70 mL/min)純化，得到均呈固體狀之**H35** (39 mg，23.0%)及**H36** (36 mg，21.3%)。

H35: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.94-1.60 (m, 7H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 10H), 1.16-0.97 (m, 8H), 0.82 (s, 3H), 0.75-0.62 (m, 5H)；**LCMS** 30-90AB_2min_E。純度≥99%，$C_{24}H_{40}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值386.3，實驗值386.3。

H36: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.79-1.60 (m, 5H), 1.55-1.24 (m, 5H), 1.21-0.92 (m, 13H), 0.84 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 2H)；**LCMS** 30-90AB_2min_E。純度≥99%，$C_{24}H_{40}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值386.3，實驗值386.3。

實例61-64： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(J8)、1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(J9)、1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(J10)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(J11)之合成



J2之合成

在0℃下向2, 6-二-第三丁基-4-甲基酚(22.5 g，102 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (25.5 mL，51.0 mmol，2 M於甲苯中)。混合物在25℃下攪拌1 h且直接用作MAD溶液。-70℃下向MAD (51.0 mmol)中逐滴添加**J1** (5 g，15.7 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液在。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加溴(乙基)鎂(15.6 mL，47.0 mmol，3M於乙醚中)。在-70℃下再攪拌所得溶液1 h。在低於10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(50 mL)中，隨後添加冰水(60 mL)且再攪拌10 min。水溶液用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃

縮。殘餘物藉由急驟管柱(10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**J2** (3.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.57-2.49 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.61-1.33 (m, 12H), 1.24-0.96 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H)。

J3之合成

向$MePh_3PBr$ (3.07 g，8.64 mmol)於THF (25 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (967 mg，8.64 mmol)。在40℃下攪拌10 min後，在20℃下將混合物緩慢逐滴添加至**J2** (1.5 g，4.32 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中。攪拌30 min後，反應物用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和NH_4Cl (50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由combi-flash (0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**J3** (1.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 8H), 1.29-1.14 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 5H), 0.55 (s, 3H)。

J4之合成

在25℃下在N_2下向**J3** (1.2 g，3.48 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加BH_3/Me_2S (1.73 mL，10 M，17.4 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻至0℃且用EtOH (1.60 g，34.8 mmol)、NaOH (6.95 mL，5M, 34.8 mmol)且隨後用H_2O_2 (3.47 mL，10 M，34.8

mmol)處理，將內部溫度緩慢維持在低於0℃。當內部溫度不再升高時，將混合物傾入水(30 mL)中且攪拌30 min。懸浮液用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**J4** (915 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80-3.58 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.31-1.12 (m, 9H), 1.07-0.94 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

J5之合成

在0℃下向**J4** (458 mg，1.26 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (495 mg，1.89 mmol)及NBS (336 mg，1.89 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，反應物用水(10 mL)稀釋且用DCM (2 × 15 mL)萃取。經合併之有機溶液用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**J5** (440 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.66-3.47 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 4H), 1.42-1.24 (m, 11H), 1.23-0.95 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H)。

J6及J7之合成

向**J5** (390 mg，0.916 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (594 mg，1.83 mmol)及1H-吡唑-3-甲腈(170 mg，1.83

mmol)。在85℃下攪拌12 h後，反應物藉由水及LiCl水溶液(30 mL，5%)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(30% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**J6** (286 mg，71%)及**J7** (54 mg，13%)。

J6: LC-ELSD/MS $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460。

J7: LC-ELSD/MS $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460。

J8及J9之合成

J6 (286 mg，0.653 mmol)藉由SFC (管柱：Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D.，3 um；移動溶液：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA) 梯度：在2 min內5%至40%之B且保持40%維持1.2 min，隨後5%之B維持0.8 min；流動速率：4 mL/min)純化，得到呈固體狀之**J9** (72.7 mg，25.5%)及**J8** (99.3 mg，34.8%)。

基於C21-Me之^{1}H NMR指定C20-Me非對映異構體。

J8: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 4.8, 13.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.4, 13.3 Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 9H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460。**SFC** 99.91% de。

J9: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58

(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 4.0, 13.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10, 13.4 Hz, 1H), 2.01-1.72 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.43-1.27 (m, 8H), 1.24-1.02 (m, 9H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3$ $[M\text{-}H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460。**SFC** 100% de。

J10及J11之合成

J7 (54 mg，0.123 mmol)藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D.，3 um；移動溶液：A：CO_2 B：乙醇(0.05% DEA) 梯度：在2 min內5%至40%之B且保持40%維持1.2 min，隨後5%之B維持0.8 min；流動速率：4mL/min)純化，得到呈固體狀之**J10** (20.8 mg，39%)及**J11** (17.2 mg，32%)。

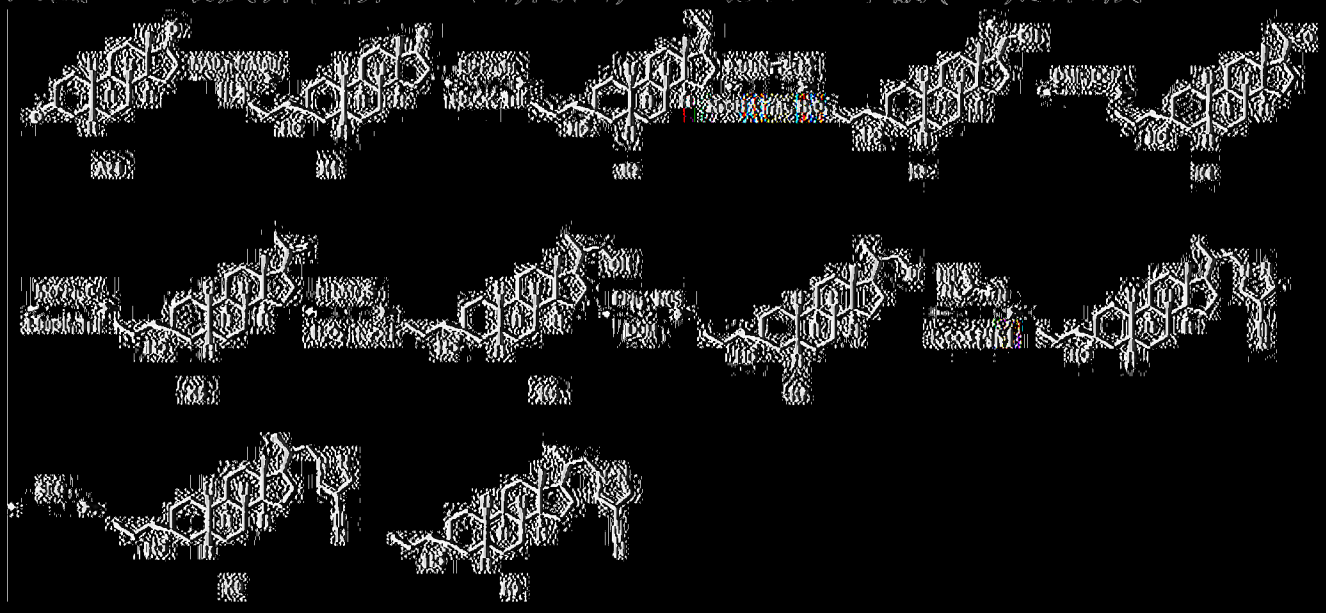
基於C21-Me之^{1}H NMR指定C20-Me非對映異構體。

J10: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2, 13.2 Hz, 1H), 2.19 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.51-1.34 (m, 7H), 1.32-1.08 (m, 10H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3$ $[M\text{-}H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{43}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 460，實驗值460。**SFC** 99.72% de

J11: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.0, 13.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* =

10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.99–1.79 (m, 4H), 1.72–1.57 (m, 4H), 1.51–1.34 (m, 7H), 1.31–1.07 (m, 10H), 1.04–0.96 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{28}H_{42}N_3$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值420，實驗值420；$C_{28}H_{44}N_3O$ [M+H]+ 438，實驗值438。SFC 99.93% de。

實例65及66： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(K8)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(K9)之合成



K1之合成

在氮氣下在0℃下向2,6-二-第三丁基-4-甲基酚(24 g，108 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (2 M於甲苯中，27 mL，54 mmol)。混合物在25℃下攪拌1 h且直接用作MAD之溶液。在-60℃下向MAD (54 mmol於30 mL甲苯中)溶液中逐滴添加A24 (5 g，18.2 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液。在N_2下在-60℃下攪拌1 h後，在-60℃下逐滴添加n-prMgBr (27.3 mL，54.6 mmol，2M於THF中)。在-60℃

下再攪拌4 h後，在低於10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(100 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc= 0-20%)純化，得到呈固體狀之**K1** (3.83 g，66.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 2.49-2.37 (m, 1H), 2.31-1.98 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 10H), 1.27-1.00 (m, 4H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H)。

K2之合成

在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (26.5 g，71.4 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加t-BuOK (8.01 g，71.4 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，在低於40℃下逐份添加**K1** (3.8 g，11.9 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (500 mL)萃取。經合併之有機溶液在真空下濃縮且藉由在回流下用MeOH/H_2O (1:1，300 mL)研磨純化，得到呈油狀之**K2** (4.5)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 5.10 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.41-2.09 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.21-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, *J*=7.28Hz, 3H), 0.87 (s, 3H)。

K3之合成

在15℃下向**K2** (4.5 g，13.6 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(9.95 g，40.8 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，在15℃下添加乙醇(6.21 g，135 mmol)，隨後在-10℃下逐滴添加NaOH水溶液

(27 mL，5M，135 mmol)，且最終添加H_2O_2 (13.5 mL，10 M，135 mmol)。在80℃下攪拌1 h後，反應物用飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅。攪拌30 min後，混合物用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮且藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 10至20%)純化，得到呈固體狀之**K3** (3.2 g，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.74-3.66 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 10H), 1.49-1.29 (m, 13H), 1.22 (d, ***J***=6 Hz, 3H), 1.16-1.00 (m, 7H), 0.93 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS純度99%，$C_{23}H_{40}O_2$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值313.3，實驗值313.3。

K4之合成

在25℃下向**K3** (3.1 g，8.89 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(7.5 g，17.7 mmol)。攪拌10 min後，在25℃下混合物藉由飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1，375 mL)淬滅。將有機層分離且用飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1，375 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈固體狀之**K4** (4 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 2.40 (d, ***J***=12.80Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 8H), 1.50-1.41 (m, 8H), 1.13-1.02 (m, 6H), 0.94-0.91 (m, 3H), 0.62 (s, 3H)。

K5之合成

在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (12.3 g，34.5 mmol)於THF (50 mL)

中之混合物中添加t-BuOK (3.87 g，34.5 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，在低於50℃下逐份添加**K4** (4 g，11.5 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (200 mL)萃取。經合併之有機溶液在真空下濃縮且藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 0至5%)純化，得到呈固體狀之**K5** (600 mg，15.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H) 2.04-1.99 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.75 (s, 3 H), 1.74-1.57 (m, 6H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.49-1.28 (m, 10H), 1.23-0.97 (m, 6H), 0.93 (t, ***J***=7.2Hz, 3 H), 0.56 (s, 3H)。

K6之合成

在0℃下向**K5** (600 mg，1.74 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加$BH_3.Me_2S$ (0.87 mL,8.7 mmol，10 M)。在25℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻至0℃且添加乙醇(800 mg，17.4 mmol)，隨後添加NaOH水溶液(1.73 mL，17.4 mmol，5 M)且最後添加H_2O_2 (1.73 mL，17.4 mmol)。在70℃下攪拌1 h後，混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(2 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀之**K6** (620 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.85-3.58 (m, 1H), 3.52-3.29 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.51-1.12 (m, 17H), 1.11-0.98 (m, 6H), 0.97-0.90 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

K7之合成

在0℃下向**K6** (620 mg，1.7 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (668 mg，2.55 mmol)及NBS (453 mg，2.55 mmol)。在25℃下

攪拌2 h後，反應物用水(50 mL)稀釋且用DCM (2 × 80 mL)萃取。經合併之有機溶液用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**K7** (385 mg，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.67-3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.97-1.72 (m, 5H), 1.72-1.50 (m, 7H), 1.49-1.28 (m, 12H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 5H), 1.00 (d, ***J***=6.4Hz, 3H), 0.92 (t, *J*=7.2Hz, 3 H), 0.68 (s, 3 H)。

K8及K9之合成

向**K7** (200 mg，0.47 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(52.5 mg，0.56 mmol)及K_2CO_3(129 mg，0.94 mmol)。在25℃下攪拌14 h後，混合物用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(20~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之K8及K9 (100 mg)之混合物。非對映異構體藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH3H2O EtOH，開始B：30%，結束B：30%，流動速率(ml/min)：50)分離，得到呈固體狀之**K8** (43 mg，43%)及**K9** (30 mg，30%)。基於C21-Me之^{1}H NMR指定C20-Me非對映異構體。

K8: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.50 (dd, ***J***=13.2, 4.39Hz, 1H) , 3.66 (dd, ***J***=13.2, 10.00 Hz, 1 H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 14H), 1.18-1.00 (m, 6 H), 0.93 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.79 (s,

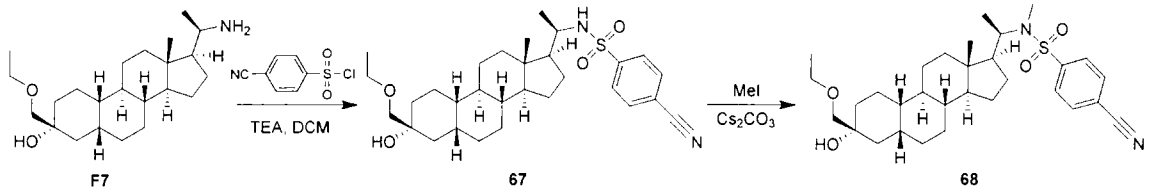
3H), 0.68 (d, ***J***=6.4Hz, 3H)。

LC-ELSD/MS 30-90AB_2 min_E，純度99%，100% de基於H-NMR； $C_{28}H_{43}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。

K9: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.72 (dd, ***J***=13.13, 9.2 Hz, 1 H), 1.87-2.08 (m, 3H), 1.59-1.84 (m, 6H), 1.22-1.51 (m, 14H), 1.00-1.20 (m, 7H), 0.93 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, ***J***=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS 30-90AB_2 min_E，純度99%，純度99%，100% de基於H-NMR； $C_{28}H_{43}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。

實例67及68： 4-氰基-N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)苯磺醯胺(67)及4-氰基-N-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺(68)之合成



67之合成

【0503】 在25℃下向**F7** (300 mg，0.825 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加Et_3N (208 mg，2.06 mmol)及4-氰基苯-1-磺醯氯(247 mg，1.23 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，所得無色溶液用水(3 × 100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟

管柱(30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**67** (398 mg)。

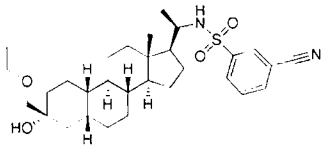
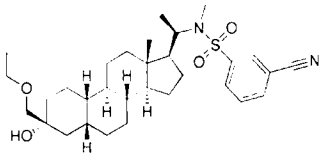
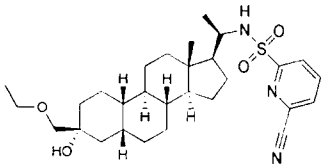
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.00-7.98 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 7H), 1.47-1.13 (m, 10H), 1.11-0.83 (m, 8H), 0.56 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值551，實驗值551。

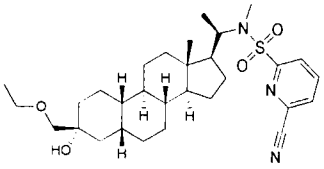
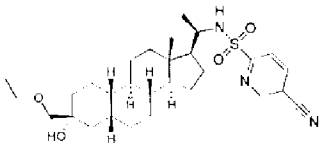
68之合成

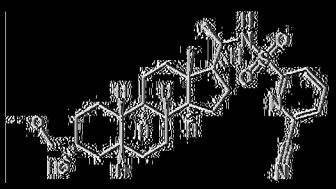
【0504】 向**67** (150 mg，0.283 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (184 mg，0.566 mmol)。在25℃下攪拌20 min後，將MeI (60.1 mg，0.424 mmol)添加至反應混合物中。在25℃下攪拌16 h後，將所得混合物傾入水(50 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用水(3 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um，條件：水(0.225%FA)-ACN，開始B：77，結束B：100)純化，得到呈固體狀之**68** (89 mg，58%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94-7.92 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.46 (q, *J* = 9.2Hz, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.85-1.47 (m, 10H), 1.44-1.18 (m, 10H), 1.14-0.99 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.4Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}N_2O_3S$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值525，實驗值525。

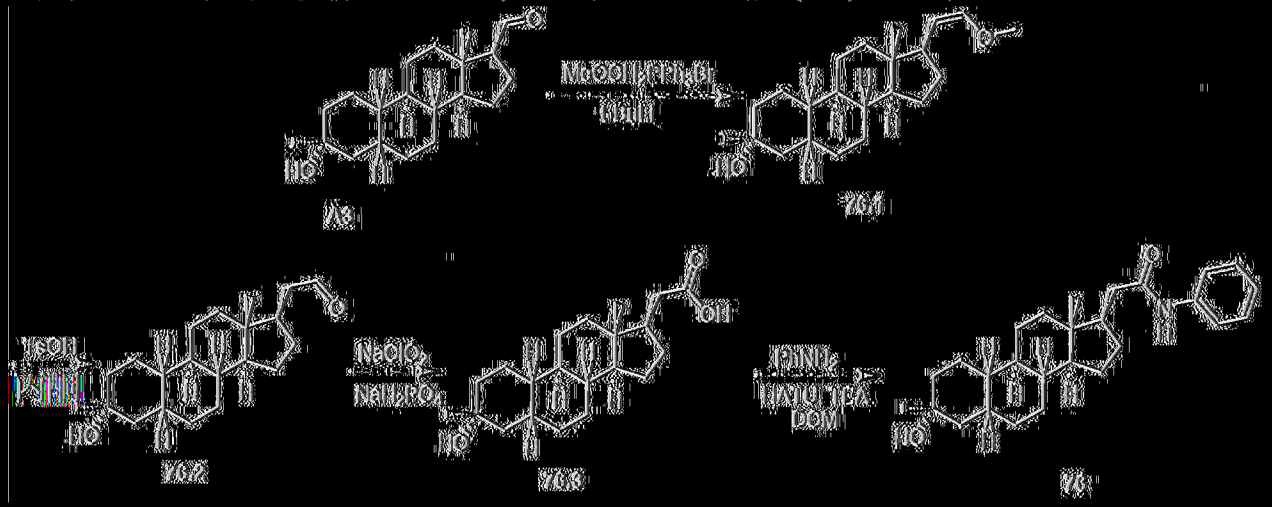
【0505】 以下實例類似於實例67及68利用所列磺醯氯或烷基化劑及適當的SM合成。

Ex	SM	磺醯氯/烷基化劑	結構	分析型
69	**F8**	3-氰基苯-1-磺醯氯		**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2Hz, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 7H), 1.47-1.30 (m, 5H), 1.29-1.12 (m, 5H), 1.09-0.87 (m, 9H), 0.57 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值551，實驗值551。
70	**69**	MeI		**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2Hz, 3H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.84-1.47 (m, 9H), 1.44-1.18 (m, 10H), 1.14-1.00 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.8Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}N_2O_3S$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值525，實驗值525。
71	**F8**	6-氰基吡啶-2-磺醯氯		**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.23-8.19 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 9H), 1.49-1.30 (m, 8H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.16-0.98 (m, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O_4S$ $[M-H]^+$之**MS** ESI計算值528，實

				驗值528。
72	**71**	MeI		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.20-8.17 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.49-1.25 (m, 9H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.16-1.04 (m, 6H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.85 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_3O_4SNa$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值566，實驗值566。
73	**F8**	5-氰基吡啶-2-磺醯氯		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.96 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.73 (br s, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 7H), 1.36 (br s, 8H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 11H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.65-0.65 (m, 1H), 0.69 (s, 2 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O_3S$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值512.3 實驗值512.3。
74	**73**	MeI		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.95 (s, 1H), 8.26-7.96 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.10 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.15 (m, 12H), 1.15-1.00 (m, 7H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。**LC-**

75	E2	6-氧代哌啶-2-磺酰氯		ELSD/MS純度99%，$C_{30}H_{44}N_3O_3S$ [M-H$_2$O+H]$^+$之MS ES計算值526.3 實驗值526.3。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 5H), 1.48 - 1.31 (m, 8H), 1.27 - 1.02 (m, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3 H)。LC-ELSD純度99%，$C_{28}H_{40}N_3O_4S$ [M-H]$^+$之MS ES計算值514，實驗值514。

實例76： 2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-N-苯基乙醯胺(76)之合成



76.1之合成

[0506] 在0℃下向溴(甲氧基甲基)三苯基-λ^5-膦(3.81 g，9.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加第三丁基鋰(7.5 mL，9.8 mmol，2.5 M於正己烷中)。在0℃下攪拌1 h後，在0℃下添加含A3 (1 g，3.3 mmol)之THF (10 mL)。在15℃下攪拌1 h後，混合物用NH_4Cl

(20mL，10%)處理且用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 13% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**76.1** (840 mg，77.0 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 6.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.6H), 5.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 4.67-4.60 (m, 0.6H), 4.27-4.22 (m, 0.4H), 3.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.80 (br s, 5H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.49-1.21 (m, 16H), 1.19-0.91 (m, 7H), 0.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

76.2之合成

【0507】 在15℃下向**76.1** (840 g，2.5 mmol)於丙酮(15 mL)中之溶液中添加TsOH (6.50 g，37.8 mmol)。在15℃下攪拌10分鐘後，將混合物傾入水(20mL)中且用DCM (2 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用$NaHCO_3$ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**76.2** (550 mg，27.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 9.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 8H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.60 (s, 3H)。

76.3之合成

【0508】 在0℃下向**76.2** (550 mg，1.7 mmol)於丙酮(7.5 mL)及2-甲基-2-丁烯(2 mL)中之溶液中逐滴添加NaH_2PO_4水溶液(1.03 g，8.6 mmol)及含$NaClO_2$ (777 mg，8.6 mmol)之水(5 mL)。在15℃下攪拌2 h

後，將所得無色溶液傾入水(20 mL)中且過濾。濾餅用水(50 mL)洗滌且濃縮，得到呈固體狀之**76.3** (390 mg，67.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 2.45-2.34 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.26 (s, 19H), 0.60 (s, 3H)。

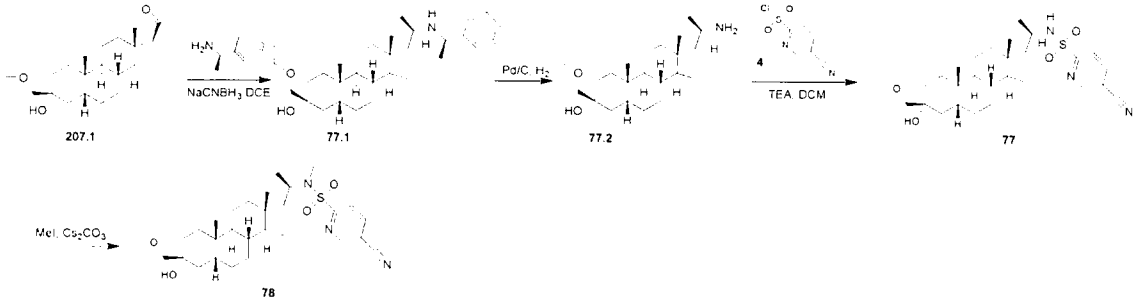
76之合成

【0509】 在25℃下向**76.3** (150 mg，0.45 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加HATU (340 mg，0.9 mmol)、TEA (225 mg，2.2 mmol)及苯胺(83.4 mg，0.9 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(15 mL)中，水相用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在15℃下殘餘物由MeCN (5 mL)研磨，隨後用HCl (5 ml)及$NaHCO_3$ (5 ml)洗滌，得到呈固體狀之**76** (130 mg，71.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.50 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 4.8, 14.0 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.05-1.72 (m, 6H), 1.70-1.63 (m, 3H), 1.50-1.24 (m, 14H), 1.18-1.00 (m, 6H), 0.64 (s, 3H)。**LCMS** Rt = 1.189 min在2 min內層析，30-90AB_2min_E.M (移動相：1.5 mL/4LTFA於水(溶劑A)中及0.75 mL/4LTFA於乙腈(溶劑 B)，經0.9分鐘使用溶離梯度30%-90%(溶劑B)且以1.2 mL/min之流動速率保持在90%維持0.6分鐘；管柱：Xtimate C18 2.1×30 mm，3 μm；波長： UV 220 nm ；管柱溫度：50℃；MS電離：ESI；偵測器：PDA&ELSD)，純度99%，$C_{27}H_{40}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值410，實驗值410。

實例77及78： 5-氰基-N-((R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-

(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-N-甲基吡啶-2-磺醯胺(77)及5-氰基-N-((R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)吡啶-2-磺醯胺(78)之合成



77.1之合成

【0510】在25℃下在N_2下向**207.1** (3.6 g，9.92 mmol)於(1R)-1-苯基乙-1-胺(7.21 g，59.4 mmol)於DCE (40 mL)中之溶液中，隨後添加$NaCNBH_3$ (4.91 g，79.3 mmol)。在50℃下攪拌16 h，反應物用水(50 mL)淬滅，用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用10% HCl (2 × 100 mL)、飽和$NaHCO_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**77.1** (5 g)。

77.2之合成

【0511】向**77.1** (2.5 g，5.18 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加Pd-C (乾的，500 mg)及一滴NH_3H_2O。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌混合物48 h，得到懸浮液。反應混合物經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 50 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0~5%之MeOH/DCM)純化，得到呈油狀之**77.2** (1.3 g，66.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.01-1.64 (m, 6H), 1.61-1.34 (m, 11H),

1.32-0.97 (m, 15H), 0.93 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

77之合成

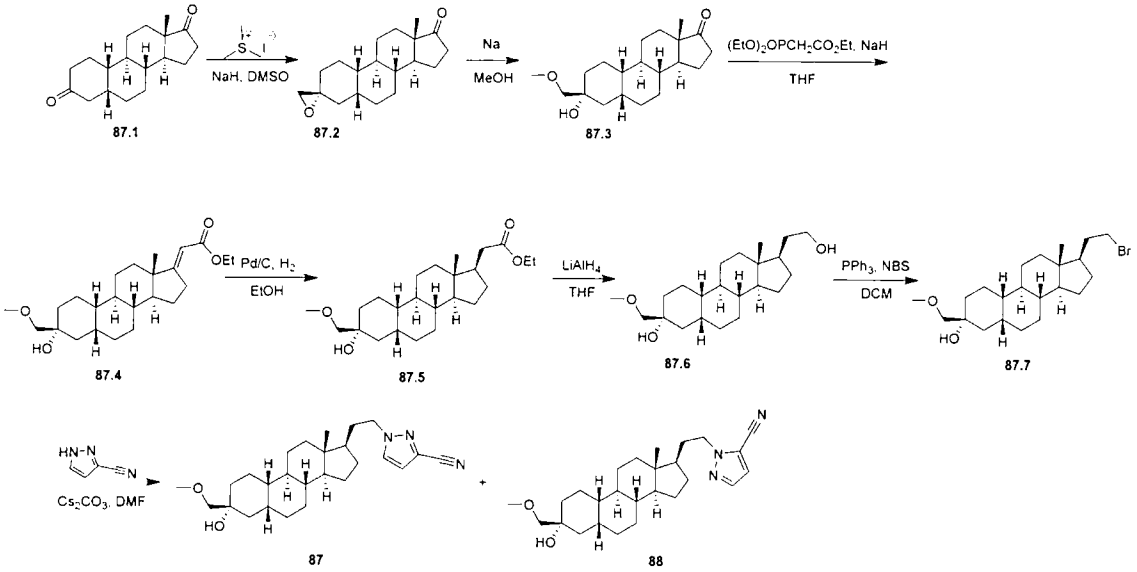
【0512】 在15℃下向**77.2** (300 mg，0.794 mmol)及5-氰基吡啶-2-磺醯氯(320 mg，1.58 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (801 mg，7.94 mmol)，得到溶液。15分鐘後，將混合物傾入水(30 mL)中，攪拌20分鐘，且隨後用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**77** (58 mg，13.4%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.96 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.63 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.17 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 1.97-1.59 (m, 5H), 1.51-1.28 (m, 8H), 1.25-0.97 (m, 12H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}N_3O_3S$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值526.3 實驗值526.3。

78之合成

【0513】 向**77** (100 mg，0.184 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加MeI (65.2 mg，0.459 mmol)及Cs_2CO_3 (120 mg，0.367 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**78** (22.2 mg，21.7%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.95 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 4.23-3.91 (m, 1H), 3.53 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.11 (br d,

J=12.3 Hz, 1H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.38 (br d, J=13.1 Hz, 8H), 1.21 (br t, J=6.9 Hz, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (d, J=6.5 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{46}N_3O_3S$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值540.3 實驗值540.3。

實例87及88： 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-3-甲腈(87)及1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-5-甲腈(88)之合成



87.2之合成

【0514】經30 min在N_2下在0℃下向NaH (8.00 g，60%，200 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中逐滴添加碘化三甲銃(40.7 g，200 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。將所得混合物添加至**87.1** (50 g，182 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液中。在25℃下攪拌12 h後，將所得懸浮液傾入冰水(v/v = 1/1) (400 mL)中，攪拌20 min且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由MeOH (300 mL)研磨，得到呈固體狀之**87.2** (45 g)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.67-2.37 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 5H), 1.41-1.04 (m, 8H), 0.92-0.82 (m, 3H)

87.3之合成

【0515】 在25℃下將Na (21.5 g，935 mmol)逐份添加至MeOH (250 mL)中。在N_2下在25℃下攪拌2 h後，添加含**87.2** (45 g，156 mmol)之MeOH (150 mL)。在75℃下攪拌12 h後，將所得溶液冷卻至25℃且傾入水(400 mL)中。水相用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**87.3** (30 g)及呈固體狀之C3差向異構體(12 g，24.0 %)。**87.3**藉由急驟管柱[0~5% EtOAc/PE及DCM(1:1)]再純化，得到呈油狀之**87.3** (9 g，30%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.47-3.31 (m, 5H), 2.42 (dd, *J* = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.60-1.41 (m, 7H), 1.38-1.17 (m, 7H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.85 (s, 3H)。

87.4之合成

【0516】 在N_2下經10 min在25℃下向NaH (2.05 g，51.4 mmol，60%於油中)於THF (40 mL)中之攪拌溶液中添加乙基2-(二乙氧基磷烷基(8.73 g，39.0 mmol)，隨後添加**87.3** (5 g，15.6 mmol)。在65℃下攪拌12 h後，使混合物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物傾入冰水(v/v =

1/1) (50 mL)中，攪拌20 min且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**87.4** (280 mg，4.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 6H), 2.82 (dt, *J* = 3.1, 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 7H), 1.66-1.56 (m, 5H), 1.36-1.22 (m, 9H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.81(s, 3H)。

87.5之合成

【0517】 在N_2下向**87.4** (280 mg，0.71mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (濕的，10%，600 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (15 psi)下在25℃下攪拌12 h後，所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈油狀之**87.5** (250 mg，96%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.35 (dd, *J* = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 9.8, 14.4 Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 4H), 0.59 (s, 3H)。

87.6之合成

【0518】 在20℃下在N_2下一次性向**87.5** (250 mg，0.63 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (36.2 mg，0.95 mmol)。在20℃下攪拌12 h後，將H_2O (2 ml)添加至所得灰色懸浮液中，且混合物用1 M HCl酸化成pH約5。水相用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相

用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**87.6** (200 mg，90%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 6H), 2.76-2.44 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 5H), 1.69-1.52 (m, 7H), 1.46-1.33 (m, 7H), 1.16-1.03 (m, 5H), 0.59 (s, 3H)。

87.7之合成

【0519】 在0℃下向**87.6** (200 mg，0.57 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (179 mg，0.68 mmol)及NBS (116 mg，0.68 mmol)。在20℃下攪拌12 h後，將所得溶液傾入水(20 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**87.7** (120 mg，51%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.49-3.29 (m, 6H), 2.58 (s, 1H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 9H), 1.45-1.04 (m, 14H), 0.59 (s, 3H)。

87及88之合成

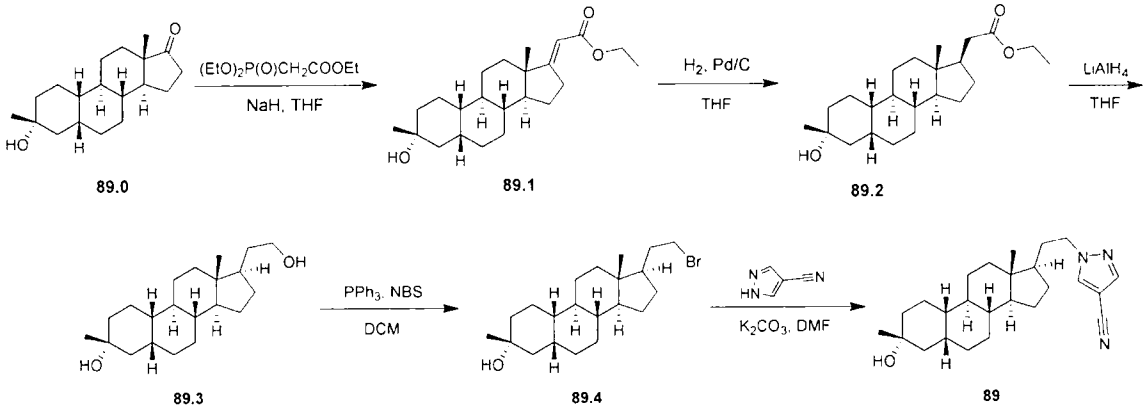
【0520】 在25℃下向**87.7** (120 mg，0.2902 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (190 mg，0.5804 mmol)及1H-吡唑-3-甲腈(54 mg，0.5804 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，將所得混合物冷卻至25℃，傾入水(10 mL)中，且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物

藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**87** (48.4 mg，39%)及**88**，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，流動速率(ml/min)：40)進一步純化，得到呈固體狀之**87** (4.1 mg，3.3%)。

87:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.59 (brs, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 9H), 1.50-1.35 (m, 5H), 1.28-1.18 (m, 3H), 1.09-0.96 (m, 4H), 0.60 (s, 3H)。**LC-ELS/MS**純度99%，$C_{26}H_{39}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值448.3，實驗值448.3。

88:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 5H), 2.57 (brs, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 5H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.15-0.94 (m, 6H), 0.60 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值426.3，實驗值426.3。

實例89：1-(2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-羥基-3, 13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



89.1之合成

在0℃下向NaH (2.75 g，60%，68.8 mmol)於THF (60 mL)中之懸浮液中逐滴添加$(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ (15.4 g，68.8 mmol)。在20℃下攪拌10 min後，在20℃下逐滴添加**89.0** (10 g，34.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在70℃下攪拌16 h後，將反應混合物傾入NH_4Cl (200 mL，10%水溶液)中且用EtOAc (200 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**89.1** (12 g，97%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 18H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.82 (s, 3H)。

89.2之合成

【0521】 在N_2下向**89.1** (12 g，33.2 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加Pd/C (2 g，乾的，10%)。在H_2 (40 psi)下在40℃下攪拌24 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾，其隨後用THF (3 × 50 mL)洗滌。濃縮經合併之過濾物，得到呈油狀之**89.2** (11.7 g，97.5%)。**^{1}H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 5.2, 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 10.0, 14.8 Hz, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 10H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

89.3之合成

在0℃下在N_2下向$LiAlH_4$ (6.0 g，158 mmol)於THF (120 mL)中之懸浮液中添加**89.2** (11.1 g，30.6 mmol)於THF (30 mL)中之溶液。在0

℃下攪拌10 min後，向混合物中逐滴添加水/THF (6 mL/200 mL)，隨後添加NaOH (6 mL，10%水溶液)及水(18 mL)。將混合物過濾，且用THF (3 × 100 mL)洗滌沈澱物。將經合併之過濾物濃縮且在DCM (50 mL)中研磨，得到呈固體狀之**89.3** (9 g，92%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.55 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.50-1.15 (m, 16H) 1.15-0.90 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

89.4之合成

在0℃下向**89.3** (300 mg，0.935 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加PPh_3 (487 mg，1.86 mmol)及NBS (331 mg，1.86 mmol)。在25℃下攪拌3 h後，得到溶液，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**89.4** (310 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.49-3.41 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 7H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

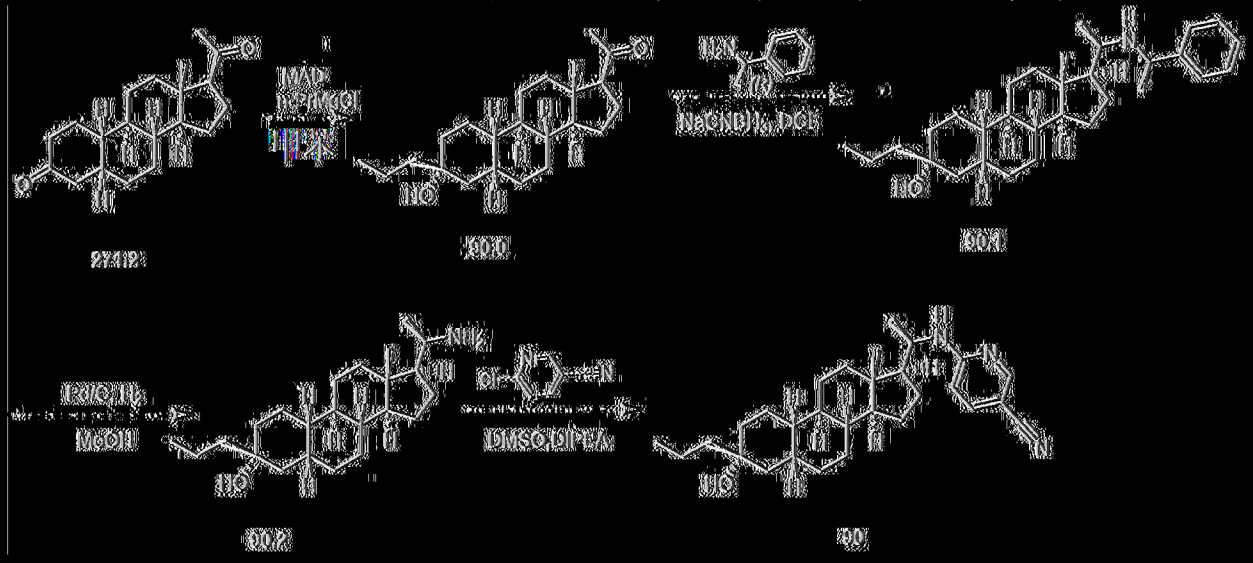
90之合成

向**89.4** (310 mg，0.808 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(222 mg，1.61 mmol)及K_2CO_3 (75.2 mg，0.808 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，混合物用水(20 mL)處理且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體

狀之90 (200 mg，62.6%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.59 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.23 – 1.20 (m, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 5H), 0.60 (s, 3H)。LC-ELSD/MS 純度>99%，$C_{25}H_{37}N_3O$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值378.3，實驗值378.3。

實例90： 6-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)菸鹼腈(90)之合成



90.0之合成

在0℃下向2,6-二-第三丁基-4-甲基酚(13.1 g，59.6 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$(14.9 mL，29.8 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌30 min後，在-70℃下向MAD溶液中逐滴添加12/1.2 (3 g，9.91 mmol)於無水甲苯(40 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加n-PrMgCl (14.8 mL，29.7 mmol，2 M於二乙醚中)。在-70℃下再攪拌所得溶液2 h，得到溶液。在低於10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(100 mL)中且用EtOAc (2 × 100

mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。產物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**90.0** (1.7 g，49%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.27-1.02 (m, 10H), 0.97-0.77 (m, 11H), 0.61 (s, 3H)。

90.1之合成

【0522】 在20℃下向**90.0** (1.8 g，5.2 mmol)及(1R)-1-苯基乙-1-胺(3.76 g，31.1 mmol)於DCE (30 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (2.6 g，41.5 mmol)。在50℃下攪拌懸浮液16 h。反應物用水淬滅(50 mL)，用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到產物，其藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**90.1** (2.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37-7.28 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 3.89 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.22 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.87-1.50 (m, 10H), 1.49-1.32 (m, 9H), 1.30-1.21 (m, 7H), 1.16-1.01 (m, 6H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.88 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H)。

90.2之合成

【0523】 在20℃下將**90.1** (2.7 g，5.97 mmol)及Pd/C (300 mg，10%鈀/碳, 10% water dry)於MeOH (50 mL)中之溶液中在50 psi氫氣下在50℃下氫化16 h。反應混合物經矽藻土墊過濾且用MeOH (3 × 100 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之**90.2** (1.4 g，67.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.91-2.77 (m, 1H), 2.01-1.92 (m,

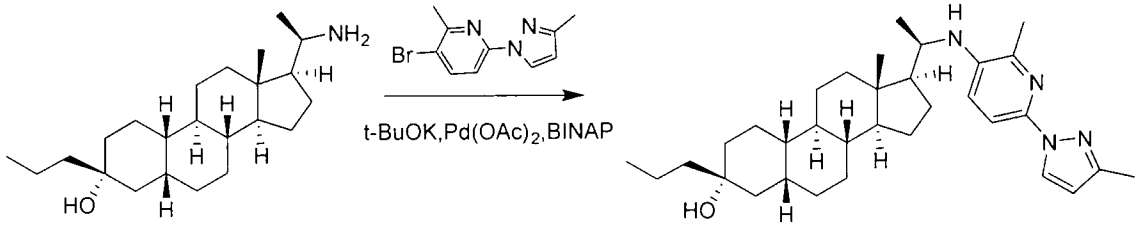
1H), 1.80-1.51 (m, 10H), 1.49-1.27 (m, 12H), 1.23-1.04 (m, 8H), 1.00 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

90之合成

【0524】 在20℃下在N_2下向**90.2** (100 mg，0.3 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中添加6-氯吡啶-3-甲腈(79.6 mg，0.6 mmol)及DIPEA (74.3 mg，0.6 mmol)。在120℃下攪拌16 h後，混合物用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(10%-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**90** (88.7 mg，68.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89-4.69 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 5H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.54-1.21 (m, 16H), 1.17-0.98 (m, 8H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de。$C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值450.3，實驗值450.3。

實例91： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-13-甲基-17-((R)-1-((2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)胺基)乙基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(91)之合成



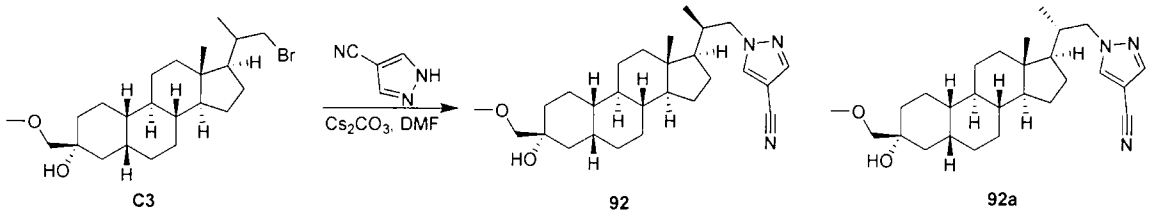
90.2 91

【0525】 在N_2下向**90.2** (100 mg，0.3 mmol)、3-溴-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(145 mg，0.6 mmol)、BINAP (17.9 mg，

0.03 mmol)及t-BuOK (64.5 mg，0.6 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (6.45 mg，0.03 mmol)。在110℃下在微波下攪拌混合物18 h，得到溶液。將水(10 mL)添加至溶液中。混合物用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(10%-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**91** (40.6 mg，27.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.26 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.36 (d, *J*=3.2 Hz, 6H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.58 (m, 8H), 1.52-1.20 (m, 17H), 1.09 (d, *J*=6.0 Hz, 4H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{33}H_{51}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值519.4，實驗值519.4。

實例92： 1-((R)-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(92)之合成



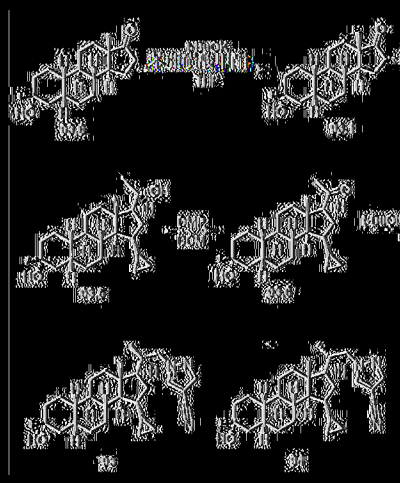
C3　　92　　92a

【0526】 在25℃下在N_2下向**C3** (90 mg，0.2105 mmol)及Cs_2CO_3 (137 mg，0.421 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(39.1 mg，0.421 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將溶液冷卻至25℃，傾入水(100 mL)中且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um) 條

件：0.1%NH_3H_2O EtOH，流動速率：40 mL/min)純化，得到呈固體狀之**92** (峰1，Rt = 1.533 min，30 mg)及呈固體狀之**92a** (峰2，Rt = 1.936 min，20 mg)。**92**藉由HPLC分離(管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um，梯度：85-100% 條件：水(0.225%FA)-ACN，流動速率：25 mL/min)再純化，得到呈固體狀之**92** (7 mg)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.77 (d, *J* = 18 Hz, 2H), 4.50 (dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.2, 13.2 Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 5H), 1.66 (br s, 1H), 1.55-1.29 (m, 8H), 1.26-0.99 (m, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{40}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值422.3，實驗值422.3

實例93-64： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,15S,17R)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(93)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,15S,17R)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(94)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-2-羥丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(628)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-2-羥丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(629)之合成



93.1之合成

在25℃下在N_2下向t-BuOK (6.17 g，55.0 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加93.0 (8 g，27.5 mmol)。在25℃下攪拌10 min後，添加苯亞磺酸甲酯(8.59 g，55.0 mmol)。在30℃下再攪拌30 min後，混合物用H_2O (200 mL)淬滅且用EtOAc (200 × 3 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈油狀之93.1 (16 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74–7.44 (m, 8H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 8.2, 9.9 Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.56–1.30 (m, 15H), 1.23–1.01 (m, 4H), 0.98 (s, 1H), 0.93 (s, 2H)。

93.2之合成

向93.1 (16 g，38.5 mmol)於二甲苯(200 mL)中之混合物中逐份添加Na_2CO_3 (61.1 g，577 mmol)。在N_2下在140℃下攪拌12 h後，將混合物過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之93.2 (4.3 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55–7.51 (m, 1H), 6.03 (dd, *J* = 3.1, 5.9 Hz, 1H), 2.37 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.85 (br s, 5H), 1.72 (br s, 2H), 1.62–1.34 (m, 9H), 1.33–1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H)。

93.3之合成

在0℃下在N_2下向溴(環丙基)鎂(6.14 g，84.6 ml, 42.3 mmol，0.5 M於THF中)於THF (150 mL)中之溶液中添加CuI (8.05 g，42.3 mmol)。在0℃下攪拌1 h後，添加**93.2** (3.5 g，12.1 mmol)。在0℃下再攪拌3 h後，將殘餘物傾入NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**93.3** (3.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.47-2.39 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 8H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.30-1.27 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 4H), 0.95 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 0.70-0.62 (m, 1H), 0.47 (s, 1H), 0.24-0.03 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{22}H_{33}N_3O[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值313.3實驗值313.3。

93.4之合成

在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (20.6 g，55.5 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加t-BuOK (6.22 g，55.5 mmol)。在45℃下攪拌30 min後，在低於45℃下添加**93.3** (3.7 g，11.1 mmol)。在45℃下再攪拌16 h後，在25℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(40 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**93.4** (3.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.18-5.07 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.84 (br d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.77-1.63 (m, 4H),

1.59-1.30 (m, 12H), 1.29-1.27 (m, 4H), 1.19-1.08 (m, 5H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.40-0.31 (m, 1H), 0.13-0.00 (m, 2H)。

93.5之合成

在25℃下在N_2下向**93.4** (700 mg，2.04 mmol)於無水THF (15 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (1.01 ml, 10.2 mmol)。在25℃下攪拌12 h後，所得混合物依序在25℃下用乙醇(3.09 mL，61.2 mmol)、在0℃下用NaOH水溶液(12.2 mL，5.0 M，61.2 mmol)及H_2O_2 (6.13 mL，30%於水中，61.2 mmol)逐滴處理。在50℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻，傾入$Na_2S_2O_3$ (50 mL，飽和水溶液)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(15~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**93.5** (560 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.82-3.74 (m, 1H), 2.24 (td, *J* = 9.2, 13.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.85 (br d, *J* = 6.5 Hz, 5H), 1.92-1.58 (m, 1H), 1.92-1.58 (m, 1H), 1.41 (br d, *J* = 3.3 Hz, 9H), 1.28 (s, 5H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H), 0.92-0.78 (m, 4H), 0.57 (br dd, *J* = 3.9, 7.7 Hz, 1H), 0.42-0.32 (m, 1H), 0.16-0.02 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{37}$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值325.3 實驗值325.3。

93.6之合成

向**93.5** (460 mg，1.27 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中逐份添加DMP (1.61 g，3.81 mmol)。在20℃下攪拌30 min後，混合物用$NaHCO_3$ (20 mL)及$Na_2S_2O_3$ (20 mL)淬滅且用DCM (2 × 30 mL)萃取。

有機相用$Na_2S_2O_3$ (2 × 20 mL，飽和)、鹽水(30 mL，飽和)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**93.6** (310 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, *J* = 8.8, 10.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.85 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.38 (br s, 12H), 1.29 (s, 4H), 1.17-1.04 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.62-0.52 (m, 1H), 0.46-0.35 (m, 1H), 0.17-0.01 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{37}O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值341.3 實驗值341.3。

93.7之合成

在20℃下在N_2下向Ph_3PMeBr (3.08 g，8.64 mmol)於THF (20 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (969 mg，8.64 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，將**93.6** (310 mg，0.864 mmol)於THF (5 mL)中之溶液逐滴添加至所得懸浮液中。在N_2下在50℃下攪拌2 h後，將反應混合物傾入10% NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (40 mL × 3)萃取。經合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**93.7** (300 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.03-1.79 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.51-1.27 (m, 13H), 1.23-0.98 (m, 4H), 0.78 (s, 4H), 0.58 (br s, 1H), 0.45-0.32 (m, 1H), 0.17-0.03 (m, 1H), 0.17-0.03 (m, 1H)。

93.8之合成

在50℃下向**93.7** (200 mg，0.560 mmol)於THF (10 mL)中之溶液

中添加$BH_3.Me_2S$ (0.559 mL，10M, 5.59 mmol)。攪拌16 h後，在0℃下向所得混合物中逐滴添加乙醇(1.95 m、NaOH (6.70 mL，5 M於水中，33.5 mmol)且在0℃下逐滴添加過氧化氫(3.32 mL，10 M於水中，33.5 mmol)。在80℃下攪拌1 h後，將混合物添加至水(100 ml)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (100 ml)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**93.8** (100 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.81-3.33 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 1H), 2.02-1.52 (m, 10H), 1.51-1.44 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.07 (br d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 4H), 0.61-0.52 (m, 1H), 0.43-0.27 (m, 1H), 0.17-0.14 (m, 2H)。

93及94之合成

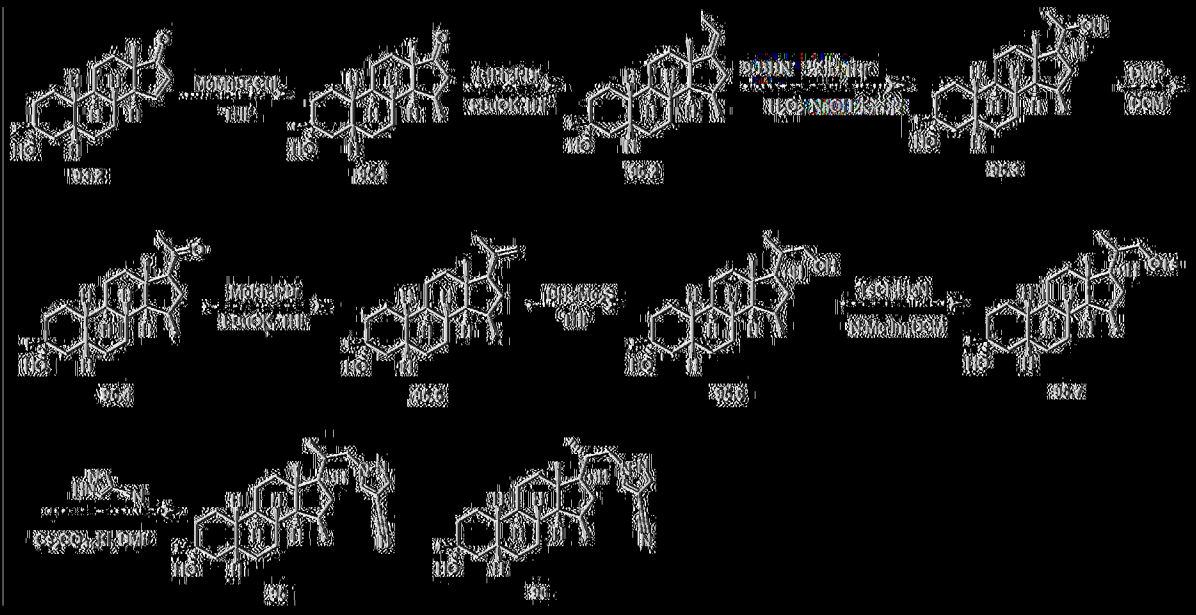
向**93.8** (100 mg，0.277 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(51.5 mg，0.554 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Ph_3P (288 mg，1.10 mmol)及DEAD (191 mg，1.10 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入冰水(30 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：45%；結束B：45%)純化，得到呈固體狀之**94** (30.6 mg，25.7%，Rt = 1.540 min)及呈固體狀之**93** (30.2 mg，25.3%，Rt = 1.957 min)。

93: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 4.8, 13.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.3, 13.3 Hz, 1H), 2.23-2.08

(m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.85 (br d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 7H), 1.29 (s, 8H), 1.16-1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.80 (br s, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.58 (br s, 1H), 0.42-0.31 (m, 1H), 0.00-0.00 (m, 1H), 0.16-0.08 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.3 實驗值432.3。**SFC** 100% de。

94: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 3.8, 13.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.9, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 9.2, 13.3 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.84 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.39 (br d, *J* = 10.8 Hz, 8H), 1.53-1.33 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.08 (br d, *J* = 10.5 Hz, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 0.59 (td, *J* = 3.8, 7.9 Hz, 1H), 0.44-0.31 (m, 1H), 0.19-0.07 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.4 實驗值432.4。**SFC** 96% de。

實例95及96： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,15R,17R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(95)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,15R,17R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(96)之合成



95.1之合成

在0℃下向MeMgBr (2.3 mL，6.92 mmol，3M)於THF (10 mL)中之溶液中添加CuI (988 mg，5.19 mmol)。在0℃下攪拌1 h後，在0℃下添加合93.2 (500 mg，1.73 mmol)之THF (5 mL)。在0℃下攪拌3 h後，將混合物傾入飽和NH_4Cl (20 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經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。殘餘物藉由急驟管柱(10%~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之95.1 (360 mg，68.4%，35.2 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 3H), 1.78 – 1.62 (m, 4.5H), 1.53 – 1.46 (m, 2.5H), 1.44 – 1.31 (m, 7H), 1.28 (s, 5H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{20}H_{31}O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值287.2 實驗值287.2。

95.2之合成

在20℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (18.2 g，49.2 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中添加t-BuOK (5.52 g，49.2 mmol)。在40℃下攪拌30 min

後，在低於40℃下逐份添加含**95.1** (2.5 g，8.21 mmol)之THF (30 mL)。在40℃下攪拌16 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl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(2 × 150 mL)洗滌，過濾，在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30%乙酸乙酯/PE)純化，得到呈油狀之**95.1** (3.1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.18-5.07 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.66 (s, 7H), 1.61-1.31 (m, 11H), 1.25-1.13 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (m, 3H)。

95.3之合成

在25℃下在N_2下向**95.2** (2.6 g，8.21 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(4.00 g，16.4 mmol)。在40℃下攪拌16 h後，在25℃下向所得混合物中逐滴添加乙醇(4.53g, 98.5 mmol)，隨後在0℃下添加NaOH水溶液(19.7 mL，5.0 M，98.5 mmol)及H_2O_2 (9.85 mL，10 M，98.5 mmol)。在80℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻，傾入$Na_2S_2O_3$ (100 mL，飽和水溶液)中且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(15~40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**95.3** (2.6 g，94.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.86-3.65 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.91-1.52 (m, 11H), 1.50-1.37 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 8H), 1.19-0.98 (m, 5H), 0.93 (m, 3H), 0.82 (s, 3H)。

95.4之合成

在25℃下向**95.3** (2.6 g，7.77 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(6.57 g，15.5 mmol)。在25℃下攪拌10 min後，在10℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅混合物。將DCM相分離且用飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1，3 × 100 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**95.4** (1 g，38.7 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.49 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 5H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 9H), 1.28 (s, 4H), 1.25-0.99 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度: 99%，$C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值315.3，實驗值$C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 315.2。

95.5之合成

在20℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (2.24 g，6.30 mmol)於THF (27 mL)中之混合物中添加t-BuOK (706 mg，6.30 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，在低於50℃下逐份添加含**95.4** (700 mg，2.10 mmol)之THF (3 mL)。在50℃下攪拌16 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20%之乙酸乙酯/PE)純化，得到呈固體狀之**95.5** (620 mg，89.3 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.16-1.95 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.49-

1.39 (m, 5H), 1.37-1.28 (m, 4H), 1.27 (s, 4H), 1.24-0.99 (m, 6H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.72 (s, 3H)。

95.6之合成

在25℃下向**95.5** (300 mg，0.9075 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$BH_3{\cdot}Me_2S$ (544 μL, 10M, 5.44 mmol)。在45℃下攪拌16 h後，在15℃下所得混合物用乙醇(1.25 g，27.2 mmol)處理，且在0℃下用NaOH水溶液(5.43 mL，5.0 M,27.2 mmol)處理。隨後在0℃下逐滴添加過氧化氫(2.71 mL，10 M，27.2 mmol)。在78℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃且添加$Na_2S_2O_3$ (20 mL，飽和水溶液)。水層用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**95.6** (450 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.59 (m, 1H), 3.51-3.34 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 5H), 1.27 (s, 4H), 1.24-1.08 (m, 6H), 1.05 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H)。

95.7之合成

向**95.6** (250 mg，0.7172 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加N-Me-咪二唑(87.8 mg，1.07 mmol)、TEA (144 mg，1.43 mmol)及TsCl (203 mg，1.07 mmol)。在20℃下攪拌1 h後，混合物用水(5 mL)洗滌且用DCM (3 × 20 mL)萃取。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-40% EtOAc/PE)純

化，得到呈固體狀之**95.7** (240 mg，66.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 2H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 6H), 1.23-1.01 (m, 6H), 1.00-0.93 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 5H), 0.80-0.71 (m, 3H)。

95及96之合成

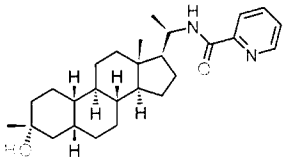
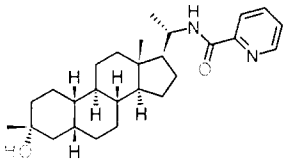
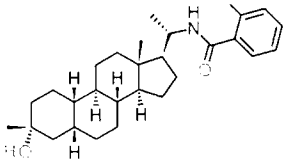
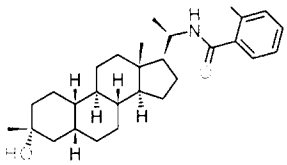
向**95.7** (240 mg，0.4773 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加4-氰基-吡唑(53.3 mg，0.5727 mmol)、KI (79.2 mg，0.4773 mmol)及Cs_2CO_3 (465 mg，1.43 mmol)。在120℃下攪拌16 h後，混合物用水淬滅(5 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。有機相用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由管柱(0%-55% EtOAc/PE)純化，得到非對映異構體之混合物。非對映異構體藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)；移動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：40%至40%之B，流動速率(ml/min)：60)分離，得到呈固體狀之**96** (51.5 mg，21.5%)及**95** (65.7 mg，27.4%)。

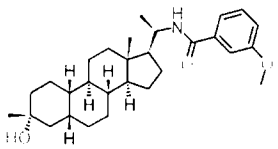
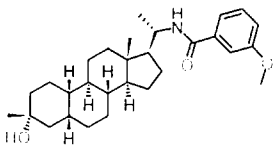
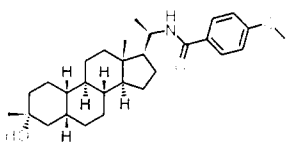
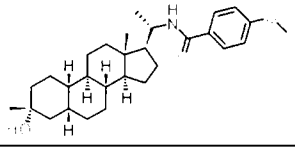
95:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.27 (dd, *J* = 3.76, 13.30 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.91, 13.43 Hz, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.22-1.98 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.73-1.53 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.22-1.00 (m, 7H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H),0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H)。**LC-ELSD/MS** 純度: 99%，$C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值$C_{27}H_{41}N_3O$ [M-

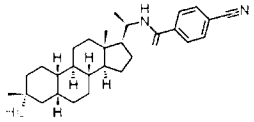
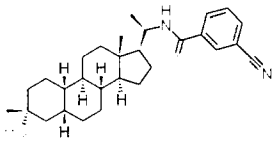
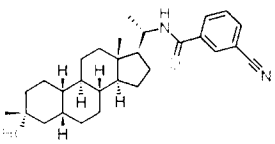
$H_2O+H]^+$ 406.3。

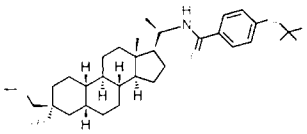
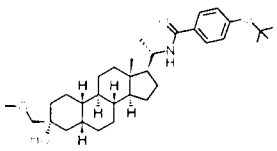
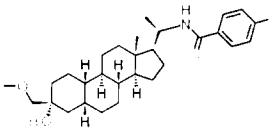
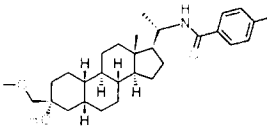
96:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 3H), 1.88 - 1.57 (m, 8H), 1.51 - 1.34 (m, 6H), 1.27 (s, 4H), 1.21 - 1.02 (m, 7H), 0.97 - 0.89 (m, 6H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度: 99%，$C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值$C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$ 406.3。

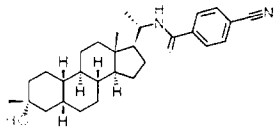
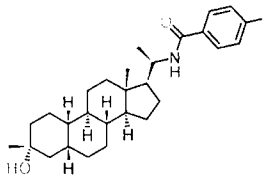
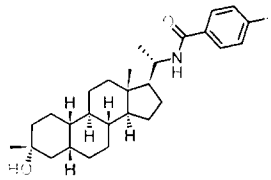
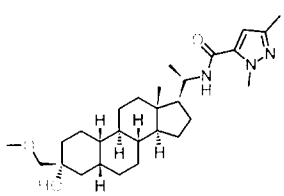
【0527】以下實例類似於**實例29、30、31或32**利用所列酸及適當的SM合成。在B24作為SM之情況下，非對映異構產物藉由SFC (例如，管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1% NH_3 H_2O EtOH，開始B：30%，結束B 30%)分離，其在分離之後產生兩種非對映異構體。基於C21-Me之1H NMR指定非對映異構體。

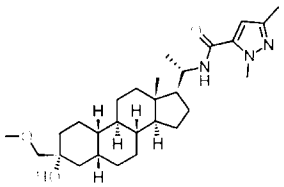
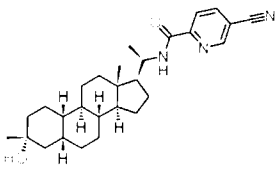
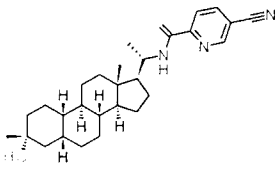
實例	SM	酸	結構	分析型
100	**B18**	吡啶-2-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 5H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.45-1.31 (m, 7H), 1.31-1.19 (m, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16-0.86 (m, 6H), 0.71 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度95%，$C_{27}H_{41}N_2O_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值425，實驗值425。
101	**B20**	吡啶-2-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 8.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 7H), 1.50-1.37 (m, 7H), 1.29-1.26 (m, 7H), 1.14-1.02 (m, 5H), 0.77 (s, 3H)；**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{41}N_2O_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值425，實驗值425。
102	**B20**	2-氟苯甲酸		^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.15-7.95 (m 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 7H), 1.33-1.18 (m, 10H), 1.17-1.00 (m, 5H), 0.75 (s, 3H)；**LCMS**純度99%，C28H40FNO2 [M+H] $^+$之MS ESI計算值442，實驗值442。
103	**B18**	2-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400MHz, CDCl3) δ 8.28-8.24 (m 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.39-7.40 (m 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.85-6.65 (m, 1H), 4.46-

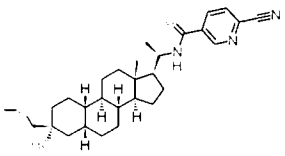
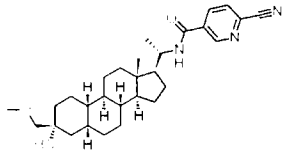
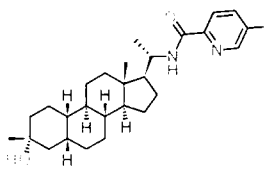
				4.21 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 5H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 7H), 1.43-1.29 (m, 10H), 1.27-1.08 (m, 5H), 0.86 (s, 3H)；**LCMS**純度98%，C28H40FNO2 $[M+H]^+$之MS ESI計算值442，實驗值442
104	**B18**	3-甲氧基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.37-7.31 (m, 2 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 7.04-6.99 (m, 1 H), 5.89-5.86 (m, 1 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.89-1.64 (m, 5 H),1.63-1.48 (m, 3 H),1.50-1.39 (m, 8 H),1.38-1.15 (m, 10 H), 1.14-0.95 (m, 5 H), 0.74 (s, 3 H)；**LCMS**純度99%，C29H43NO3 $[M+H]^+$之MS ESI計算值454，實驗值454.3
105	**B20**	3-甲氧基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.34-7.30 (m, 2 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.04-6.98 (m, 1 H), 5.95-5.80 (m, 1 H), 4.27-4.12 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.98-1.77 (m, 4 H),1.75-1.60 (m, 4 H),1.55-1.33 (m, 8 H),1.32-1.15 (m, 10 H), 1.14-0.98 (m, 5 H), 0.77 (s, 3 H)；**LCMS**純度99%，C29H43NO3 $[M+H]^+$之MS ESI計算值454，實驗值454.3
106	**B18**	4-甲氧基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.76-7.65 (m, 2 H), 6.98-6.88 (m, 2 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 4.24-4.11 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.92-1.72 (m, 5 H), 1.70-1.58 (m, 3 H), 1.49-1.32 (m, 8 H), 1.31-1.23 (m, 6 H), 1.22-1.09 (m, 6 H), 1.08-0.90 (m, 3 H), 0.73 (s, 3 H)；**LCMS**純度99%，$C_{29}H_{43}NO_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值454，實驗值454
107	**B20**	4-甲氧基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.73-7.68 (m, 2 H), 6.96-6.88 (m, 2 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 4.27 - 4.15

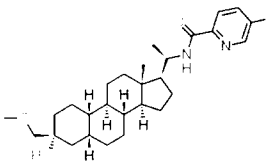
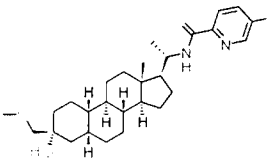
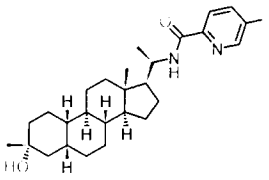
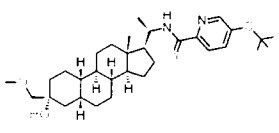
				(m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.78-1.98 (m, 5 H), 1.73-1.58 (m, 3 H) 1.53-1.30 (m, 9 H), 1.29-1.22 (m, 8 H), 1.21-1.01 (m, 6 H), 0.76 (s, 3 H)；**LCMS**純度99%，C29H43NO3 $[M+H]^+$之MS ESI計算值454，實驗值454
108	**B18**	4-氰基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.77-7.71(m,2H), 5.94-5.87(m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H),1.89-1.74(m ,5H), 1.72-1.55(m, 5H), 1.48-1.34(m, 8H), 1.29-1.15(m, 8H), 1.15-0.95(m, 5H), 0.74(s, 3H)；**LCMS**純度99%，$C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值449，實驗值449。
109	**B18**	3-氰基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 8.06-7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.50-1.34 (m, 9H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.21 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.74 (s, 3H)；**LCMS** $C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]+$之MS ESI計算值449，實驗值449。
110	**B20**	3-氰基苯甲酸		**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 8.03-7.93 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 6H), 1.51-1.31 (m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 3H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)；**LCMS** $C_{29}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]+$之MS ESI計算值449，實驗值449。

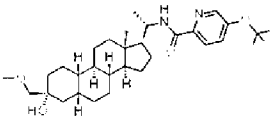
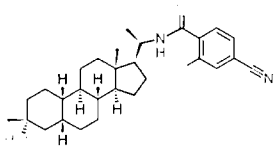
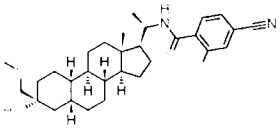
111	**B24**	4-(三氟甲氧基)苯甲酸		**B38:** **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.00-1.52 (m, 9H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.76 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{43}F_3NO_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值538，實驗值538。**SFC** 100%de。
112				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.77 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 1.85-1.56 (m, 9H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.25-0.95 (m, 10H), 0.73 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{43}F_3NO_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值538，實驗值538。**SFC** 100%de。
113	**B24**	4-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.77-7.73 (m, 2H), 7.10 (T, *J* = 8.4Hz, 2 H), 5.86 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 1.84-1.53 (m, 10H), 1.47-1.29 (m, 8H), 1.23-0.93 (m, 9H), 0.72 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}FNO_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。**SFC** 96.96% de。
114				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.4Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 1.95-1.56 (m, 10H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.28-1.00 (m, 9H), 0.75 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}FNO_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值472，實

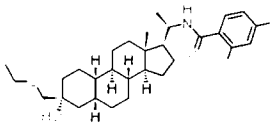
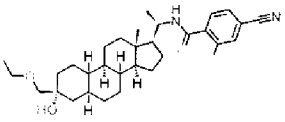
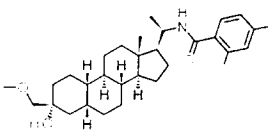
				驗值472。**SFC** 95.44% de。
115	**B20**	4-氰基苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 5.92 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.49-1.38 (m, 7H), 1.27 (t, *J* = 3.6 Hz, 7H), 1.20-1.06 (m, 5H), 0.77 (s, 3H)；LCMS純度99%，C29H41N2O2 [M+H]+之MS ESI計算值449，實驗值449。
116	**B24**	4-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.75 (dd, *J*=5.3, 8.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.84 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.30-4.08 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 5H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.49-1.22 (m, 14H), 1.22-1.01 (m, 8H), 0.73 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376MHz, $CDCl_3$): δ_F -108.682。**LC-ELSG/MS**純度99%，$C_{28}H_{41}FNO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值442，實驗值442。**SFC** 98.25% de。
117				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.81-7.64 (m, 2H), 7.09 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.83 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.31-4.10 (m, 1H), 1.94 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 5H), 1.33-1.22 (m, 9H), 1.20-0.99 (m, 6H), 0.76 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376MHz, $CDCl_3$): δ_F -108.774。**LC-ELSG/MS**純度99%，$C_{28}H_{41}FNO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值442，實驗值442。**SFC** 95.16% de
118	**B24**	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 6.17 (s, 1H), 5.68 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.46-3.30 (m, 5H), 2.62 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.62-1.56

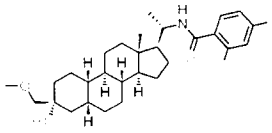
				(m, 5H), 1.46-0.94 (m, 16H), 0.71 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{46}N_3O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。**SFC** 99.4%de。
119				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 6.20 (s, 1H), 5.71 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.19-4.02 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 7H), 1.51-0.98 (m, 20H), 0.74 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{46}N_3O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值472，實驗值472。**SFC** 98.62%de。
120	**B24**	5-氰基吡啶-2-甲酸		**B47: ^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.20-4.04 (m, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 1.82-1.68 (m, 4 H), 1.48-1.31 (m, 10 H), 1.28-1.22 (m, 6 H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 4 H), 1.22-1.17 (m, 1 H), 1.14-1.09 (m, 2 H), 0.99-0.82 (m, 2 H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99% $C_{27}H_{40}N_4O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。**SFC** 99.5% de
121				**^{1}H NMR** (400MHz，氯仿-d)位移= 8.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.28-4.10 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.32-1.22 (m, 10H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.76 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%之MS ESI計算值 $C_{27}H_{40}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 450，實驗值

			450。**SFC** 99.3% de
122	**B24**	6-氰基吡啶-3-甲酸	 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.06 (m, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 5H), 2.64 (s, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.65 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.29 (m, 9H), 1.29 - 1.19 (m, 5H), 1.13 (br d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 3H), 0.73 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，C29H40N3O2 [M+H]+之MS ESI計算值462，實驗值462
123			 **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 1.87 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.61 (br s, 2H), 1.44 - 1.25 (m, 9H), 1.25 - 1.15 (m, 5H), 1.14 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)；LC-ELSD/MS純度99%，C29H41N3O2 [M+H]+之MS ESI計算值462，實驗值462。
124	**B20**	5-氟吡啶-2-甲酸	 1HNMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.36 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=4.6, 8.7 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=2.8, 8.3 Hz, 1H), 4.26-4.00 (m, 1H), 1.96 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.90-1.66 (m, 5H), 1.52-1.20 (m, 20H), 1.20-0.94 (m, 5H), 0.76 (s, 3 H)。19F NMR (376MHz，氯仿-d) δ -123.06 (s, 1F)。LC-ELSD/MS純度99%，C27H40FN2O2 [M+H]+之MS ESI計算值443，實驗值443。

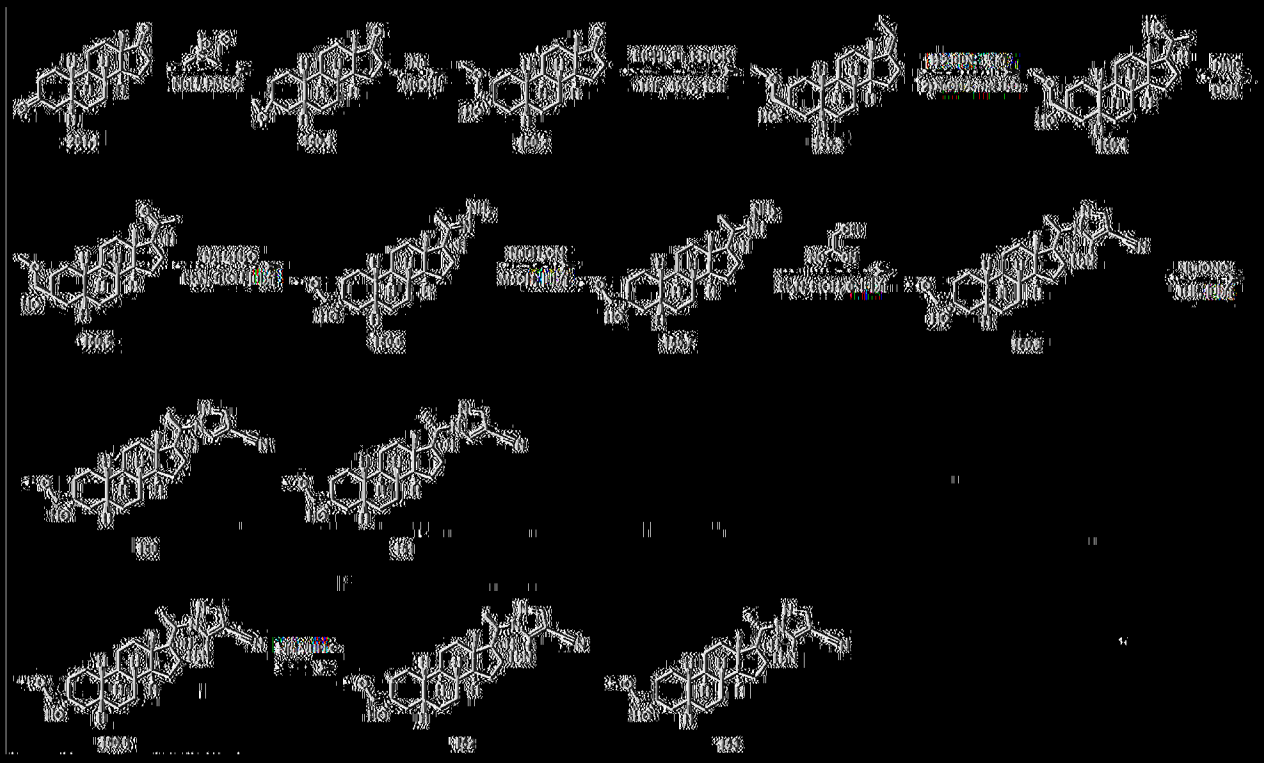
125	**B24**	5-氟吡啶-2-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 1.62-1.92 (m, 7H), 1.54-1.32 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.14-0.87 (m, 5H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}FN_2O_3$ [M+H] $^+$之MS ESI計算值473，實驗值473. **SFC** 99% de。
126				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 6H), 2.60 (m, 1H) ,1.62-1.92 (m, 7H), 1.54-1.32 (m, 10H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.14-0.87 (m, 5H), 0.76 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99% $C_{28}H_{42}FN_2O_3$ [M+H] $^+$之MS ESI計算值473，實驗值473。**SFC** 99% de。
127	**B18**	5-氟吡啶-2-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 7H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.14-0.87 (m, 5H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{40}FN_2O_2$ [M+H] $^+$之MS ESI計算值443，實驗值443。
128	**B24**	5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 1.89-1.69 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 7H), 1.48-1.29 (m, 8H), 1.27-

				1.09 (m, 5H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.69 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (367 MHz, $CDCl_3$) δ -57.98。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值539，實驗值539。**SFC** 100% de。
129				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.97-1.71 (m, 5H), 1.68-1.53 (m, 7H), 1.52-1.32 (m, 8H), 1.27-0.99 (m, 7H), 0.76 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (367 MHz, $CDCl_3$) δ -58.03。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值539，實驗值539。**SFC** 95.4% de。
130	**B18**	4-氰基-2-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.30-0.95 (m, 15H), 0.72 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -111.418。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{40}FN_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值467，實驗值467。**SFC** 100% de。
131	**E2**	4-氰基-2-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.2, 11.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 1.87 - 1.60 (m, 7H), 1.50 - 1.23 (m, 10H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.12 (m, 6H), 0.72 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376MHz, $CDCl_3$)

				δ_F -111.34。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{42}FN_2O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值497，實驗值497。
132	**F8**	2,4-二氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.20-8.13 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.86-1.59 (m, 8H), 1.50-1.28 (m, 9H), 1.22-1.17 (m, 7H), 1.16-0.90 (m, 6H), 0.72 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -104.56,-104.59,-109.37,-109.40。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}F_2NO_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值504，實驗值504；**SFC** 99% de。
133	**F8**	4-氰基-2-氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.60-6.51 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.49-1.33 (m, 10H), 1.22-1.18 (m, 7H), 1.15-1.09 (m, 3H), 1.07-0.94 (m, 3H), 0.72 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -111.32。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{44}FN_2O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值511，實驗值511。
134	**B24**	2,4-二氟苯甲酸		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.16-8.02 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 1H), 6.92-6.76 (m, 1H), 6.60-6.43 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.58-1.26 (m, 10H), 1.25-0.91 (m, 10H), 0.72 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -

				104.54, -109.40。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}F_2NO_3$ [M+H]+之MS ESI計算值490，實驗值490。**SFC** 100% de
135				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.17-8.02 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.53-6.35 (m, 1H), 4.29-4.12 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.58-1.30 (m, 10H), 1.30-0.98 (m, 11H), 0.75 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ_F -104.74, -109.75. **LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}F_2NO_3$ [M+H]+之MS ESI計算值490，實驗值490。**SFC** 98% de

實例150-153： 1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(150)及1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(151)及5-胺基-1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(152)及5-胺基-1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(153)之合成



150.1之合成

[0528] 在0℃下向NaH (8.00 g，200 mmol，60%於油中)於DMSO (100 mL)中之溶液中逐滴添加碘化三甲銻(40.7 g，200 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。在N_2下攪拌30 min後，添加合261.1 (50 g，182 mmol)之DMSO (100 mL)。在25℃下再攪拌12 h後，將混合物傾入冰水(w/w = 1/1，400 mL)中，攪拌20 min，且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物用MeOH (300 mL)研磨且濃縮母液，得到呈固體狀之150.1 (45 g)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.67-2.37 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 5H), 1.41-1.04 (m, 8H), 0.92-0.82 (m, 3H)

150.2之合成

[0529] 在25℃下將Na (21.5 g，935 mmol)逐份添加至MeOH

(250 mL)中。在N_2下在25℃下攪拌2 h後，添加含**150.1** (45 g，156 mmol)之MeOH (150 mL)。在75℃下攪拌12 h後，將混合物傾入水(400 mL)中且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**150.2** (30g)。**150.2** (30g)藉由急驟管柱[0~5% EtOAc/PE及DCM(1:1)]純化，得到呈油狀之**150.2** (9 g，30%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.47-3.31 (m, 5H), 2.42 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.60-1.41 (m, 7H), 1.38-1.17 (m, 7H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.85 (s, 3H)。

150.3之合成

【0530】 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (30.0 g，84.0 mmol)於THF (100 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (9.40 g，84.0 mmol)。攪拌1 h後，在25℃下添加含**150.2** (9 g，28.0 mmol)之THF (50 mL)。在40℃下攪拌3 h後，溶液與由分別為9 g及18 g之**150.2**製備之兩種浴合併。將混合物傾入NH_4Cl (200 mL，水溶液)中且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由MeOH (300 mL)及水(300 mL)研磨，得到呈油狀之**150.3** (30 g)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.17-5.05 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 5H), 2.59 (brs, 1H), 2.43-2.12 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 7H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.23-1.03 (m, 6H), 0.87 (s, 3H)。

150.4之合成

【0531】 在25℃下向**150.3** (30 g)於THF (150 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(43.9 g，180 mmol)。攪拌1 h後，反應混合物依序在0℃下用NaOH (108 mL，5M於水中，541 mmol)且在0℃下用過氧化氫(54.1 mL，541 mmol)逐滴處理。在78℃下攪拌3 h後，反應混合物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)及冰水(300 mL)淬滅，攪拌20 min且隨後用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由CH_3OH (100 mL)及水(500 mL)研磨，呈油狀之得到**150.4** (35 g)，其藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**150.4** (12 g)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.74-3.66 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 1.95-1.71 (m, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.35-1.19 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H), 0.92-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.65 (s, 3H)。

150.5之合成

【0532】 在25℃下一次性向**150.4** (12 g)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DMP (33.1 g，78.2 mmol)。在35℃下攪拌30 min後，殘餘物用$NaHCO_3$ (100 mL)稀釋且過濾。混合物用含Na_2SO_3及$NaHCO_3$ (3:1)之水(100 mL)洗滌。水相用DCM (100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**150.5** (5 g，42%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.45-3.34 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.59-

2.46 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.78-1.63 (m, 5H), 1.52-1.33 (m, 5H), 1.31-1.00 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。

150.6之合成

【0533】 在25℃下向**150.5** (2.9 g，8.3 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加Et_3N (3.5 mL)及水合肼(4.16 g，83.2 mmol)。在75℃下攪拌12 h後，濃縮溶液。殘餘物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**150.6** (3 g，99%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.91 (brs, 2H), 3.50-3.30 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 10H), 1.50-0.95 (m, 15H), 0.57 (s, 3H)。

150.7之合成

【0534】 在25℃下向**150.6** (3 g，8.3 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加AcOH (990 mg，16.5 mmol)及$NaBH_3CN$ (5.20 g，82.6 mmol)。在75℃下攪拌12 h後，濃縮溶液。殘餘物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**150.7** (3 g，99%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

152及153之合成

【0535】 在25℃下向**150.7** (3 g，8.2 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加TEA (2.48 g，24.6 mmol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二腈(1.2 g，9.9 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，在真空中濃縮混合物且殘餘物

藉由急驟管柱(20-40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**150.8** (3 g，82.8%)。**150.8** (500 mg，1.1 mmol)藉由製備型HPLC (管柱：Agela DuraShell 150mm_25mm_5 m；條件：水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：42；結束B：72；梯度時間 (min)：7.5；100%B 保持時間 (min)：2)純化，得到呈固體狀之**152** (48.8 mg，10%)及呈固體狀之**153** (200 mg)。**153** (200 mg，0.5 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件：0.1% NH_3H_2O EtOH；開始B：50；結束B：50)進一步純化，得到呈固體狀之**153** (83.2 mg，42%)。

152: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.18 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.15 (m, 11H), 1.10-0.75 (m, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H)。**LC-ELSD/MS** 純度≥99%，100 % de基於H-NMR； $C_{26}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值441.3，實驗值441.3。

153: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.50-0.95 (m, 20H), 0.77 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度≥99%，100 % de基於H-NMR； $C_{26}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值441.3，實驗值441.3。

150及151之合成

【0536】 在25℃下向**150.8** (1.5 g，3.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加亞硝酸第三丁酯(419 mg，4.1 mmol)。在75℃下攪拌16 h

後，將混合物傾入水(50 mL)中且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**150**及**151** (1 g)。非對映異構體藉由製備型HPLC (管柱：Agela DuraShell 150mm_25mm_5um；條件：水(0.04% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：55；結束B：85；梯度時間(min)：7.5；100%B 保持時間 (min)：2)純化，得到呈固體狀之**150**及**151** (200 mg，20%)。非對映異構體藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um) 條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：40；結束B：40；梯度時間 (min)：7.5；100%B 保持時間(min)：2)分離，得到呈固體狀之**150** (12 mg，6%，Rt= 1.616 min，de=100%)及呈固體狀之**151** (43.7 mg，22%，Rt= 1.867 min，de=99.92%)。

150: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.50-0.95 (m, 18H), 0.90-0.60 (m, 5H), 0.20-0.10 (m, 1H)。

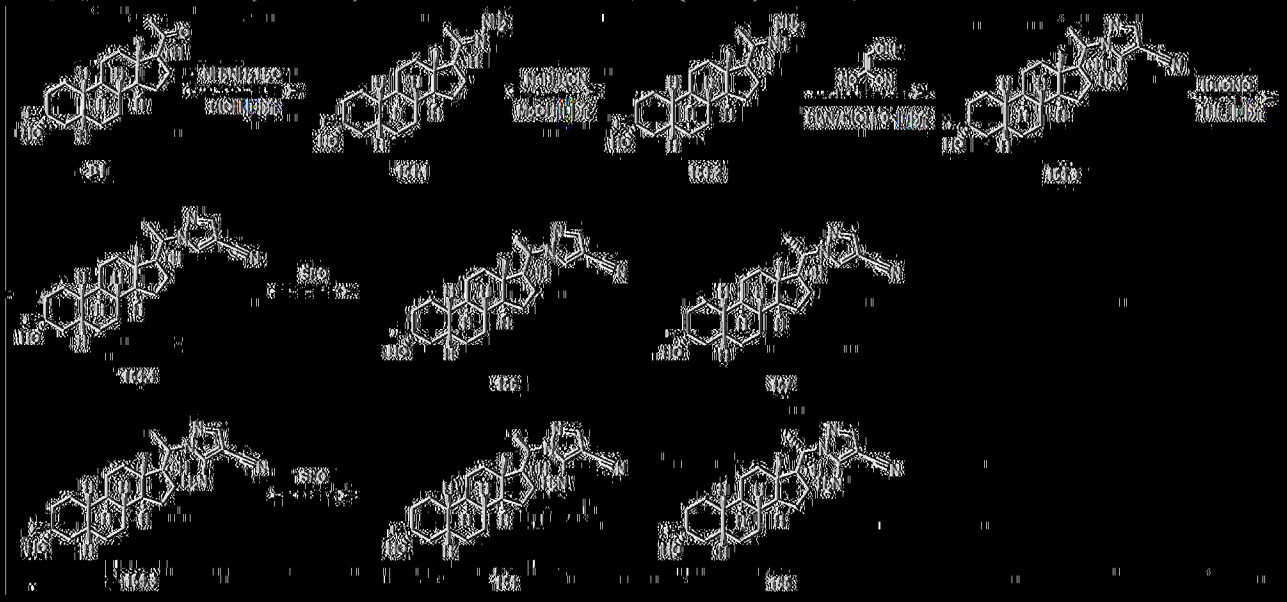
LC-ELSD/MS 純度≥99%，分析型SFC： 100% de；$C_{26}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值426.3，實驗值426.3。

151: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80-7.75 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.00-1.65 (m, 8H), 1.60-1.30 (m, 10H), 1.30-0.95 (m, 9H), 0.76 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS 純度≥99%，分析型SFC： 100% de；$C_{26}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值426.3，實驗值426.3。

實例 154-157： 1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-

3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(156)及1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(157) 5-胺基-1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(154)及5-胺基-1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(155)之合成



154.1之合成

[0537] 在25℃下向B1 (2 g，6.3 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加Et_3N (3.5 mL)及水合肼(3.13 g，62.6 mmol)。在75℃下攪拌12 h後，濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之154.1 (1.8 g，87%)。

154.2之合成

[0538] 在25℃下向154.1 (1.8 g，5.4 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (3.39 g，54.0 mmol)。在75℃下攪拌12 h後，

將溶液濃縮，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**154.2** (1.6 g，89%)。

154及155之合成

【0539】 在25℃下向**154.2** (1.6 g，4.8 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加Et_3N (1.98 mL)及2-(乙氧基亞甲基)丙二腈(699 mg，5.73 mmol)。在85℃下攪拌16 h後，將溶液濃縮，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**154.3** (1.6 g，81%)。

154.3 (1.0 g)藉由製備型HPLC (管柱HT C18 Highload 150 mm×25 mm×5 μm，條件水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B：50%，結束B：80%)純化，得到呈固體狀之**154.3** (200 mg)。

154.3 (200 mg)藉由SFC (管柱：具有PDA偵測器之Waters UPCC)分離，得到呈固體狀之**154** (60 mg，**P1**，Rt = 3.321 min)及呈固體狀之**155** (30 mg，**P2**，Rt = 3.669 min)。

154 (60 mg)藉由製備型HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 μm，條件：水(10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B 52%，結束B 82%)進一步純化，得到呈固體狀之**154** (18.1 mg，Rt = 3.319 min，de=100%)。

155 (30 mg)藉由製備型HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 μm，條件水(10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B 52%，結束B 82%)進一步純化，得到呈固體狀之**155** (9.2 mg，Rt = 3.676 min，de=96.3%)。

154: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.51-1.22 (m, 11H), 1.25-0.76 (m, 13H), 0.70 (s, 3H), 0.52-0.45 (m, 1H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de。$C_{25}H_{39}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3 實驗值411.3。

155: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 11H), 1.35-1.00 (m, 12H), 0.78 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 96.3% de。$C_{25}H_{39}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3 實驗值411.3。

156及157之合成

【0540】 在25℃下向**154.3** (1 g，2.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加亞硝酸第三丁酯(300 mg，2.9 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(50 mL)中且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。在25℃下產物藉由急驟管柱(10-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**154.4** (800 mg)。**154.4**藉由製備型HPLC (管柱HT C18 Highload 150 mm×25 mm×5 μm，條件水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B 60，結束B 90)進一步純化，得到呈固體狀之**154.4** (200 mg，25%)。

非對映異構體藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.，3 μm, 移動相：40%乙醇(0.05% DEA)/CO_2)分離，得到呈固體狀之**156** (60 mg，P1，Rt = 2.049 min)及呈固體狀之**157** (30 mg，P2，Rt = 2.466 min)。

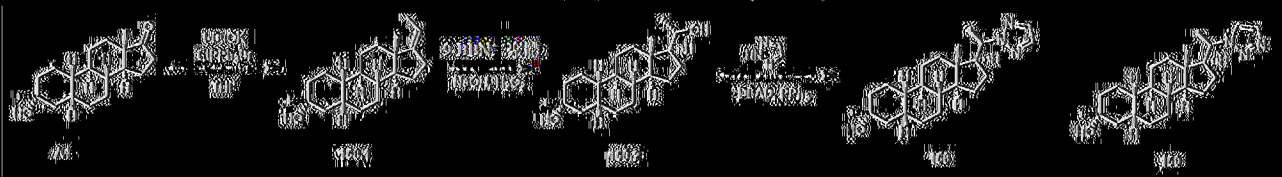
156 (60 mg)藉由製備型HPLC (管柱:Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；條件:水(10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B 59%，結束B 89%)進一步純化，得到呈固體狀之156 (19.5 mg，R1 = 2.057 min，de 100%)。

157 (30 mg)藉由製備型HPLC (管柱:Xtimate C18 150×25 mm×5 μm，條件:水(10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN，開始B 59%，結束B 89%)進一步純化，得到呈固體狀之157 (13.2 mg，R1 = 2.495 min，de 100%)。

156: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 11H), 0.86-0.65 (m, 5H), 0.20-0.12 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 100% de。$C_{25}H_{38}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值396.3 實驗值396.3。

157: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78-7.74 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 5H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.55-1.24 (m, 10H), 1.29-1.00 (m, 14H), 0.77 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 100% de。$C_{25}H_{38}N_3O$ [M+H]+之MS ESI計算值396.3 實驗值396.3。

實例158及159： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(158)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(159)之合成



158.1之合成

【0541】 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (38.2 g，103 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加t-BuOK (11.5 g，103 mmol)。在40℃下攪拌30 min後，在低於40℃下逐份添加**A1** (10 g，34.4 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到固體。固體藉由在回流下用$MeOH/H_2O$ (1:1，100 mL)研磨純化，得到呈油狀之**158.1**(13.7 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.11 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.65 (br d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)

158.2之合成

【0542】 在0℃下向**158.1** (4 g，13.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(6.38 g，26.4 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，反應混合物依序在25℃下用乙醇(23 mL)、在0℃下用NaOH水溶液(26.4 mL，5 M，132 mmol)及H_2O_2 (22.4 g，30%，198 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，反應混合物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)淬滅，在0℃下攪拌10分鐘，且用水(50 mL)稀釋。懸浮液在25℃下攪拌1 h，過濾，用水(2 × 40 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈固體狀之**158.2** (3.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.65 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 5H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.20-0.99 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

158及159之合成

【0543】 在0℃下向**158.2**(1 g，3.1 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加2H-1,2,3-三唑(257 mg，3.7 mmol)、三苯基膦(1.63 g，6.2 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(1.08 g，6.2 mmol)。在25℃下攪拌12 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**158** (80 mg)及**159** (40 mg)。

158 (80 mg)藉由製備型HPLC (Method: SAGE-TJF-019-P1I；管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.225%FA)-ACN；開始B：70%；結束B：100%)進一步純化，得到呈固體狀之**158** (34.2 mg，43%)。

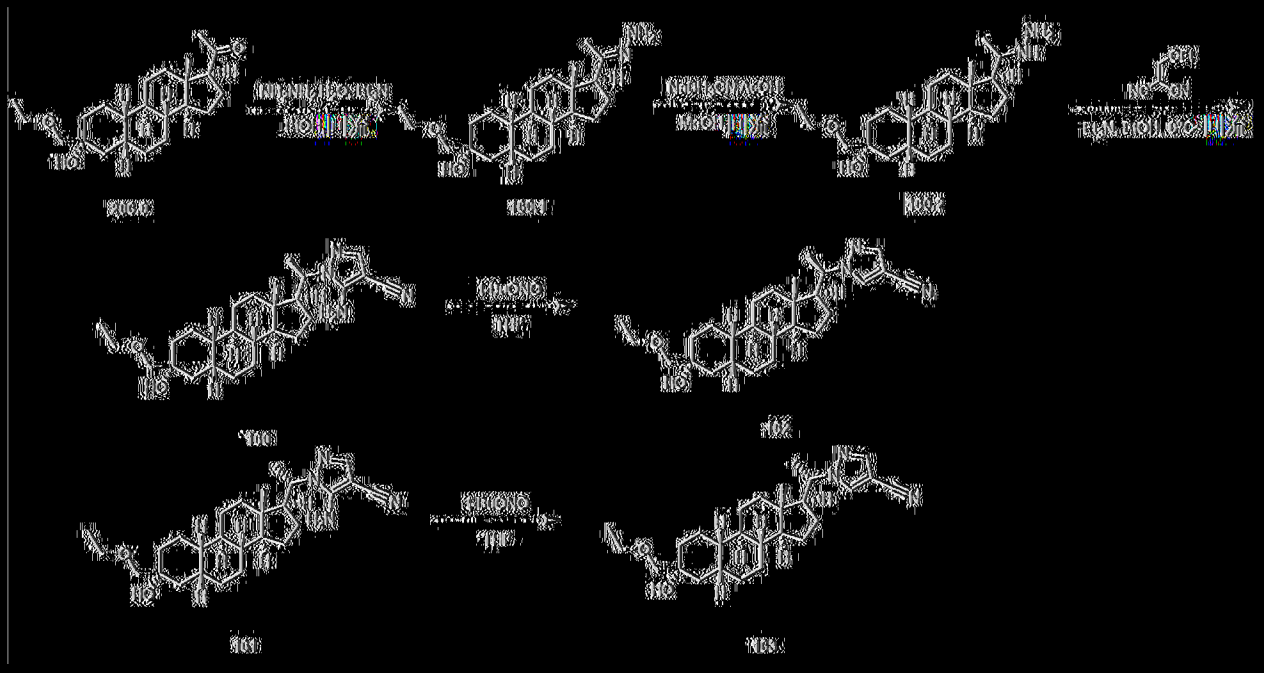
159 (40 mg)藉由製備型HPLC (Method: SAGE-TJF-019-P1H；管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.225%FA)-ACN；開始B：90%；開始B：100%))進一步純化，得到呈固體狀之**159** (4.7 mg，12%)。

158:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.54 (s, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 6H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45-1.23 (m, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.20-0.95 (m, 5H), 0.76 (s, 3H), 0.70-0.55 (m, 1H), -0.01- -0.09 (m, 1H)。

LC-ELSD/MS 純度99%，$C_{23}H_{38}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值372.3，實驗值372.3。

159: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12-4.96 (m, 1H), 2.42-2.12 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.74-1.59 (m, 5H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.32-1.02 (m, 9H), 0.74 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{23}H_{36}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值354.3，實驗值354.3。

實例160-163： 5-胺基-1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(160)及5-胺基-1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(161)及1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(162)及1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(163)之合成



160.1之合成

[0544] 在25℃下向206.0 (1.55 g，4.3 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加Et_3N (1.8 mL)及水合肼(2.50 g，42.6 mmol)。在80℃下攪拌12 h後，濃縮溶液。殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之160.1 (1.6 g)。160.1 (1.6 g)藉由急驟管柱(EtOAc/PE，20~50%)純化，得到呈固體狀之160.1 (1.4 g，87%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.90 (br, s, 2H), 3.52 (q, J 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J 9.2 Hz, 2H), 2.71 (br, s, 1H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 14H), 1.50-1.25 (m, 7H), 1.25-0.95 (m, 7H), 0.56 (s, 3H)。

160.2之合成

[0545] 在25℃下向160.1 (1.4 g，3.7 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加AcOH (445 mg，7.4 mmol)及$NaBH_3CN$ (2.33 g，37.1 mmol)。在75℃下攪拌12 h後，濃縮溶液。殘餘物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用飽和鹽水(30 mL)洗

滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**160.2** (1.2 g，86 %)，其直接用於下一步驟。

160及161之合成

【0546】 在25℃下向**160.2** (600 mg，1.6 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加Et_3N (479 mg，4.7 mmol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二腈(230 mg，1.9 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，混合物在真空中濃縮且殘餘物藉由急驟管柱(20-40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**160**及**161** (200 mg)之混合物。非對映異構體(200 mg)藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 mm×5 um；條件：水(10Mm NH_4HCO_3)-ACN；開始B：50%；結束80%)純化，得到呈固體狀之**160**及**161** (50 mg)之混合物。非對映異構體(50 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：Neu-ETOH；開始B：45%；結束45%)分離，得到呈固體狀之**160** (8.2 mg，16%)及**161**(9.8 mg，19%)。

160: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.51 (q, *J* =6.8 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.29-2.09 (m, 1H), 2.00-1.68 (m, 4H), 1.54-1.30 (m, 11H), 1.27-0.78 (m, 13H), 0.69 (s, 3H), 0.53-0.40 (m, 1H)。**LC-ELSD/MS**：純度99%，分析型SFC： 99.26% de； $C_{27}H_{43}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值455.3，實驗值455.4。

161: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.53 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 6H),

1.48-1.35 (m, 10H), 1.26-0.96 (m, 12H), 0.77 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS：**純度99%，分析型SFC： 95.96% de； $C_{27}H_{43}N_4O_2$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值455.3，實驗值455.3。

162之合成

【0547】 在15℃下向**160** (16 mg，0.035 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加亞硝酸第三丁酯(4.34 mg，0.042 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用DCM (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**162** (15 mg)。**162** (15 mg)藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)再次純化，得到呈固體狀之**162** (6.1 mg，41%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.51 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.40 (dd, J= 9.2Hz, 24.8Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.42 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.39-1.22 (m, 7H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.15-0.71 (m, 7H), 0.71 (s, 3H), 0.17-0.10 (m, 1H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，$C_{27}H_{41}N_3O_2$[M +H]$^+$之MS ESI計算值440.3，實驗值440.3。

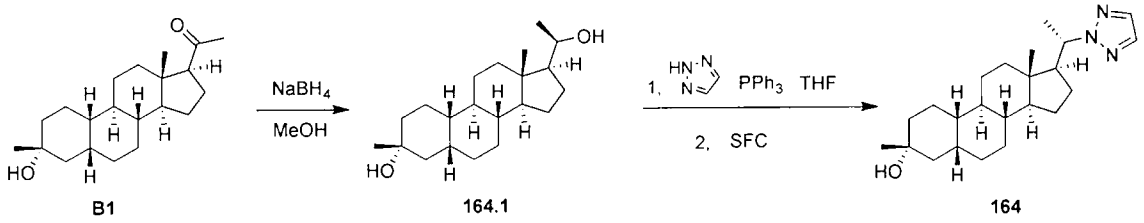
163之合成

【0548】 在15℃下向**161** (25 mg，0.055 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加t-BuONO (6.80 mg，0.066 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用DCM (2 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**163** (2

mg，8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.76 (s, 2H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.53 (q, J= 7.2Hz, 2H), 3.42 (dd, J= 9.6Hz, 19.2Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 1.95-1.60 (m, 9H), 1.52-1.50 (m, 3H), 1.49-1.23 (m, 9H), 1.22-1.18 (m, 4H), 1.17-1.01 (m, 5H), 0.76 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**：純度98%，$C_{27}H_{41}N_3O_2[M+H]^+$之MS ESI計算值440.3，實驗值440.3。

實例164： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(164)之合成



164.1之合成

【0549】在25℃下向**B1** (2.0 g，6.28 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (355 mg，9.4 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，將混合物傾入水(200 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**164.1** (2 g，99%) (包括10% 21-下-Me異構體)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.78-3.67 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.70-1.54 (m, 9H), 1.51-1.30 (m, 8H), 1.22 (m, 2H), 1.16-0.99 (m, 9H), 0.75 (s, 3H)。

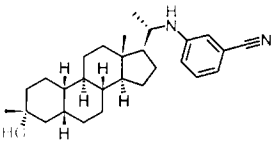
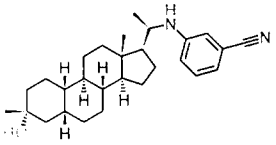
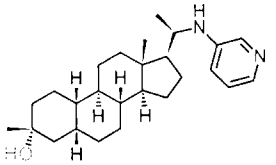
164之合成

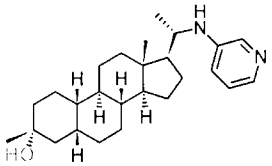
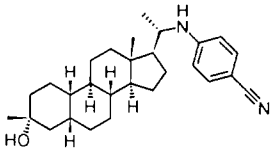
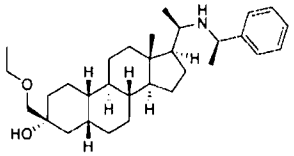
【0550】在0℃下向**164.1** (500 mg，1.6 mmol)、三苯基膦(608 mg，2.3 mmol)及2H-1,2,3-三唑(138 mg，2.0 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加DIAD (469 mg，2.3 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應

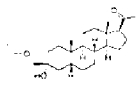
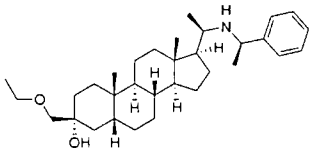
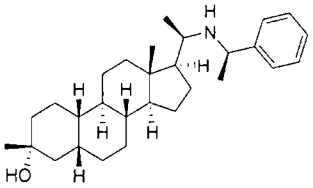
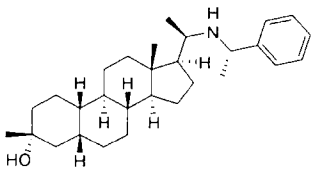
混合物濃縮且藉由急驟管柱(0-45% EtOAc/PE)純化，得到**164** (20 mg)。**164** (20 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：40%；結束B：40%；)進一步純化，得到呈固體狀之**164** (4.3 mg，22 %，P2，Rt=1.926 min)。

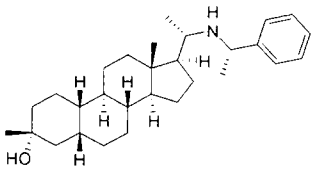
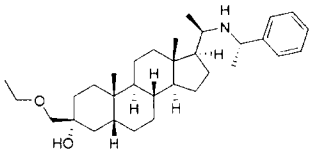
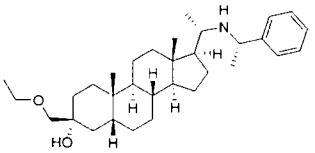
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55 (s, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 2.10 (q, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.98 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.92-1.57 (m, 6H), 1.53-1.29 (m, 10H), 1.26 (s, 6H), 1.21-0.98 (m, 7H), 0.78 (s, 3H)。**LCMS:**純度96%，分析型SFC： 99.82% de。$C_{23}H_{37}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值372.3，實驗值372.3。

【0551】 以下實例類似於**實例25**及**26**利用所列苯胺或類似於**實例27**及**28**利用所列及適當的SM合成。在非對映異構產物之情況下，非對映異構體通常藉由SFC (例如管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O EtOH，開始B：30%，結束B 30%)或製備型HPLC (管柱：DuraShell 150×25 mm×5 um；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；在7 min內75%-95%，流動速率： 25 mL/min)分離，在分離後產生兩種非對映異構體。基於C21-Me之1H NMR指定非對映異構體。

實例	SM	苯胺/胺	結構	分析型
201	**B1**	3-胺基苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.99-1.78 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 1.43-1.29 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.16-1.00 (m, 6H), 0.75 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值421，實驗值421。**SFC** 100% de。
202				**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.50-1.28 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值421，實驗值421。**SFC** 100%de.
203	**B1**	吡啶-3-胺		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.32-1.17 (m, 10H), 1.15-0.94 (m, 9H), 0.65 (s, 3H)；**LCMS**純度99%，$C_{26}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS

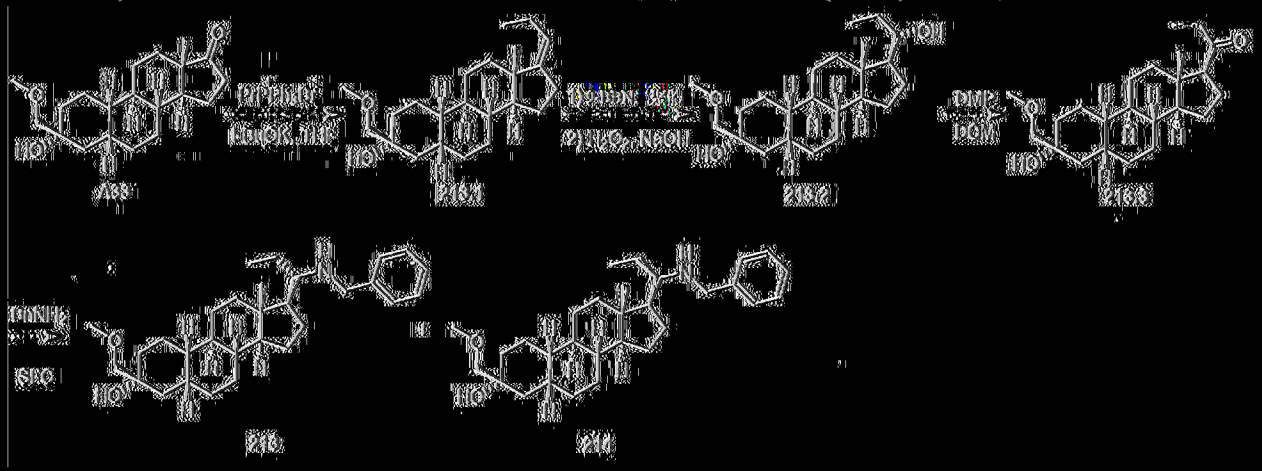
				ESI計算值397，實驗值397；分析型 **SFC** 100%de。
204				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 8H), 1.32-1.25 (m, 7H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 5H), 0.74 (s, 3H)；**LCMS**純度99%，$C_{26}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值397，實驗值397；分析型 **SFC** 97%de。
205	**B1**	4-胺基苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.30 (m, 2H),6.51-6.43 (m,2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.08-1.78(m ,3H), 1.78-1.48 (m, 9H),1.47-1.33 (m, 7H), 1.26-1.16 (m, 7H), 1.15-1.02 (m,5 H), 0.74(s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{41}N_2O[M+H]^+$之MS ESI計算值421，實驗值421。**SFC** 99% de。
206		(1R)-1-苯基乙-1-胺		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.50-1.31 (m, 7H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.13-1.01 (m,

				5H), 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{50}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468。**SFC** 100% de。
207		(1R)-1-苯基乙-1-胺		**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40-7.28 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.30-2.10 (m 1H), 2.01-1.68 (m, 3H), 1.66-1.40 (m, 10H), 1.31-1.04 (m, 14H), 1.03-1.82 (m, 8H), 0.75 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{32}H_{52}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值482，實驗值482。
208	**B1**	(1R)-1-苯基乙-1-胺		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.37-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.83-1.53 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 8H), 1.31-1.27 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.17 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 5H), 0.89 (m, 3H), 0.78 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{46}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。%. de >99 (藉由1H NMR)
209	**B1**	(1S)-1-苯基乙-1-胺		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.82-1.48 (m, 9H), 1.48-1.32 (m, 10H), 1.26 (s, 6H), 1.13-1.02 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz,

				4H), 0.40 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{46}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 100% de。
210				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 1H), 2.12-1.72 (m, 5H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.41-1.38 (m, 8H), 1.31-1.22 (m, 10H), 1.10-1.06 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 3H), 0.68 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{45}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 99.82% de。
211		(1S)-1-苯基乙-1-胺		**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.35-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 7H), 1.34-1.17 (m, 13H), 1.16-0.98 (m, 4H), 0.98-0.89 (m, 7H), 0.39 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{32}H_{52}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值482，實驗值482。**SFC** 100% de。
212				**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 10H), 1.31-1.18 (m, 10H), 1.17-0.98 (m, 5H), 0.98-0.88 (m, 7H), 0.65 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度

			99%，$C_{32}H_{52}NO_2$ [M+H]+之MS ESI計算值482，實驗值482。SFC 96.7% de。

實例213及214： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((S)-1-(苯甲基胺基)丙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(213)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-(苯甲基胺基)丙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(214)之合成



213.1之合成

[0552] 在25℃下在N_2下向溴化(苯基(丙基)鏻(23.5 g，61.1 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (6.84 g，61.1 mmol)。在60℃下攪拌1 h後，在60℃下將A33 (3.3 g，10.2 mmol)於THF (20 mL)中添加至混合物中。在60℃下攪拌16 h後，將NH_4Cl (100 mL)添加至所得溶液中。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之213.1 (5.8 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 5.00 (t, J = 6.8Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.39-1.95 (m, 5H), 1.85-1.52 (m, 10H), 1.49-0.99 (m, 10H), 0.92 (t, J = 7.6Hz, 3H), 0.86 (s, 3H)。

213.2之合成

【0553】 在N_2下向**213.1** (5.8 g，16.7 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(10.1 g，41.7 mmol)。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻，在0℃下藉由EtOH (30 mL)淬滅。極緩慢添加NaOH (16.6 mL，5M, 83.4 mmol)。添加後，緩慢添加H_2O_2 (16.6 mL，166 mmol，10 M)直至內部溫度不再升高。在70℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻且傾入水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(10% ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**213.2** (5.8 g，95%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53-3.48 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 1.87-1.51 (m, 10H), 1.48-1.30 (m, 8H), 1.27-0.98 (m, 12H), 0.67 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{23}H_{37}O$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值329 實驗值329。

213.3之合成

【0554】 在25℃下向**213.2** (5.7 g，15.6 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DMP (13.2 g，31.2 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，所得溶液用$NaHCO_3$ (50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用$Na_2S_2O_3$ (3 × 30 mL，飽和)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**213.3** (5.83 g)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.42-3.36 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.40-1.92 (m, 4H), 1.86-1.51 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.29-0.94 (m, 9H), 0.59 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{23}H_{37}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值345 實驗值345。

213及214之合成

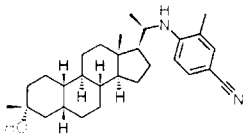
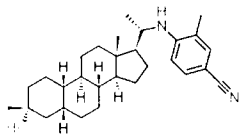
【0555】 在110℃下攪拌**213.3** (1.5 g，4.13 mmol)、TsOH (39.7 mg，0.231 mmol)及1-苯基甲胺(2.2 g，20.6 mmol)及Ti $(OCH_2CH_3)_4$ (4.69 g，20.6 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物16 h，得到無色溶液。將MeOH (10 mL)添加至混合物中，隨後添加$NaBH_4$ (1.25 g)。在25℃下攪拌2 h後，將水(20 mL)添加至所得無色溶液中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 30 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(5% ~ 50% EtOAc/PE)純化，得到2.09 g非對映異構體，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm×50 mm，10 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：20%，結束B：20%)分離，得到呈油狀之**214** (700 mg，峰2)及**213** (450 mg，峰1)。

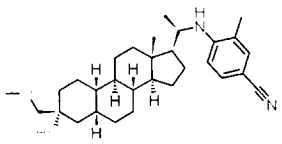
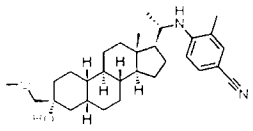
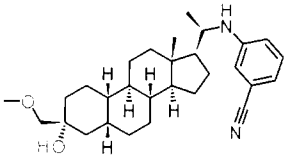
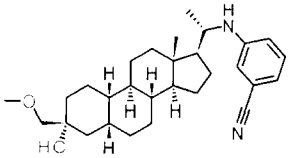
213 (80 mg，0.176 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：15%，結束B：15%)進一步純化，得到呈固體狀之**213** (38 mg，88%，Rt = 2.182 min)。**214** (75 mg，0.165 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)進一步純化，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：15%，結束B：15%)，得到呈固體狀之**214** (35 mg，Rt = 2.519 min)。

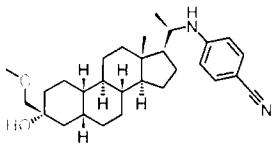
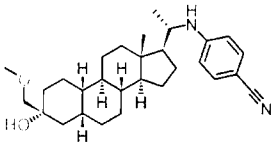
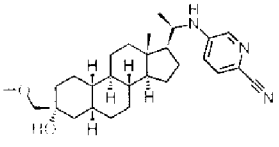
213: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.87-1.50 (m, 11H), 1.49-1.21 (m, 10H), 1.20-0.86 (m, 9H), 0.79 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$ 454之MS ESI計算值實驗值454。**SFC** 100% de。

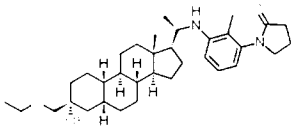
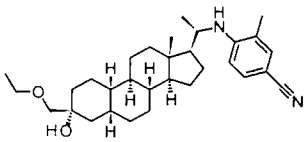
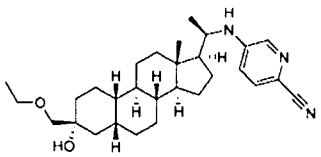
214: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 10H), 1.49-1.16 (m, 10H), 1.14-0.79 (m, 9H), 0.66 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{48}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值454 實驗值454。**SFC** 96.78% de。

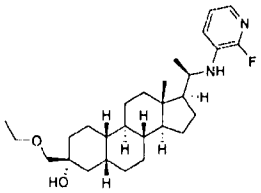
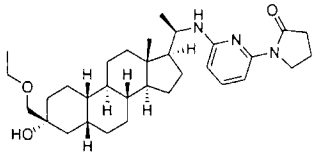
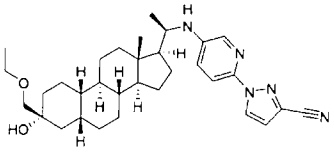
【0556】以下實例類似於**實例33**利用所列芳基鹵化物及適當的SM合成。在非對映異構產物之情況下，非對映異構體通常藉由SFC(例如管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3 H_2O EtOH，開始B：30%，結束B 30%)或製備型HPLC(管柱：DuraShell 150×25 mm×5 um；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；在7 min內75%-95%，流動速率： 25 mL/min)分離，在分離後產生兩種非對映異構體。基於C21-Me之1H NMR指定非對映異構體。

實例	SM	芳基鹵化物	結構	分析型
250	**B18**	4-溴-3-甲基-苯甲腈		^{1}**HNMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.37 (dd, *J*=1.8, 8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.56 (m, 8H), 1.56-1.15 (m, 16H), 1.15-0.90 (m, 9H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值435，實驗值435。**SFC** 99.84% de
251				^{1}**HNMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.37 (dd, *J*=1.9, 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.56 (m, 6H), 1.54-1.15 (m, 17H), 1.15-1.00 (m, 10H), 0.75 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計

				算值435，實驗值435。**SFC** 99.66% de
252	**B24**	4-溴-3-甲基-苯甲腈		**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.50 (br dd, J=6.2, 10.1 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.03-1.65 (m, 8H), 1.57-1.22 (m, 13H), 1.18-0.92 (m, 8H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值465，實驗值465。**SFC** 100% de。
253				**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38-7.33 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.58-3.24 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.63 (m, 8H), 1.55-1.33 (m, 10H), 1.29-0.98 (m, 11H), 0.74 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值467，實驗值467。**SFC** 100% de。
254	**B24**	3-溴-苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.21-7.17 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 3.45-3.32 (m, 5 H), 2.63 (s, 1H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.68-1.53 (m, 5H), 1.54-1.33 (m, 7H), 1.30-1.02 (m, 10H), 0.76 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值451，實驗值451。**SFC** 100% de。
255				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19-7.15 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.62 (d,

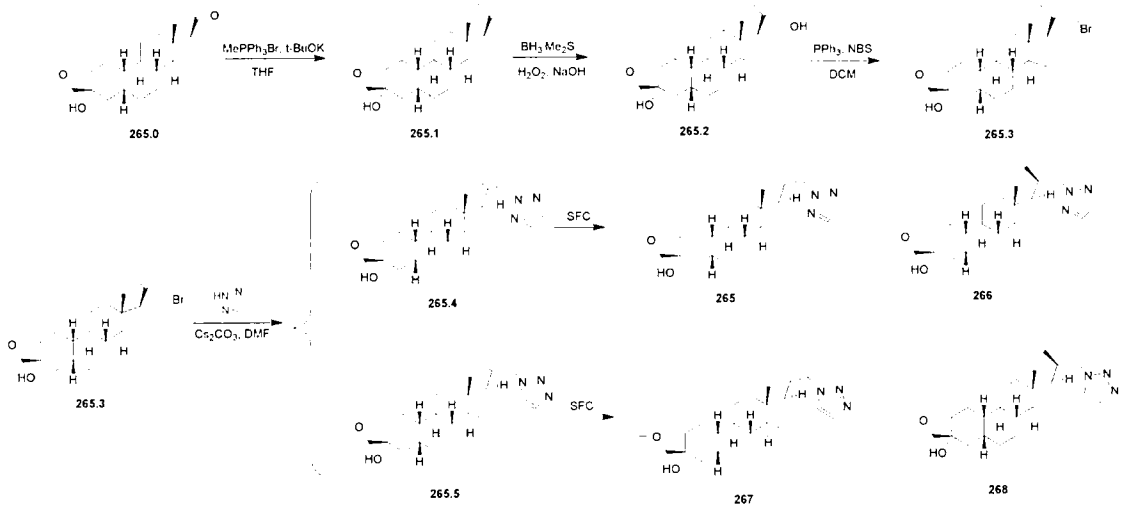
				J = 8.4Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 5 H), 2.62 (s, 1H), 1.98-1.70 (m, 6H), 1.68-1.51 (m, 5H), 1.50-1.29 (m, 7H), 1.26-0.94 (m, 10H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值451，實驗值451。**SFC** 100%de.
256	**B24**	4-溴-苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 6H), 1.94-1.74 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.49-1.18 (m, 14H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.62 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值451，實驗值451。**SFC** 99% de。
257				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 6H), 1.97-1.75 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.45-1.32 (m, 10H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15-1.03 (m, 6H), 0.74 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{43}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值451，實驗值451。**SFC** 99% de。
258	**E2**	5-溴吡啶-2-甲腈		**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.97-7.91 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 6H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 6H), 1.68-1.61 (m, 5H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.18-0.96 (m,

				6H), 0.74-0.68 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值452，實驗值452。
259	**F8**	1- (3-溴-2-甲基苯基)吡咯啶-2-酮		**^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.14-7.05 (m, 1H), 6.58-6.43 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.58-3.33 (m, 6H), 2.75-2.68 (s, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.25-2.08 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.50-1.29 (m, 8H), 1.26-1.16 (m, 5H), 1.15-0.90 (m, 8H), 0.68-0.60 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{34}H_{53}N_2O_3$ [M+H]+之MS ESI計算值537，實驗值537。
260	**F8**	4-溴-3-甲基-苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.82-1.45 (m, 9H), 1.38-1.22 (m, 8H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.54 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{47}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值479，實驗值479。
261	**F8**	5-溴吡啶-2-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.95-7.93 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 1.91-1.73 (m, 4.5H), 1.69-1.56 (m, 4.5H), 1.51-1.29 (m, 9H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.62 (s, 3

				H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值466.3 實驗值466.3。
262	**F8**	3-溴-2-氟吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39-7.34 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.50-1.16 (m, 14H), 1.15-0.92 (m, 8H), 0.63 (s, 3 H)。**^{19}F NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -87.63. **LCMS**純度 >99% $C_{28}H_{44}FN_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值459，實驗值459。
263	**F8**	1- (6-溴吡啶-2-yl)吡咯啶-2-酮		**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.52 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 8.4Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 8.4Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.89-1.51 (m, 10H), 1.48-1.16 (m, 11H), 1.13-0.91 (m, 8H), 0.64 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{32}H_{50}N_3O_3$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值524，實驗值524。
264	**F8**	1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.97 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.63 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.98 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.88-1.56 (m, 9H), 1.52-1.30 (m, 9H), 1.29-0.93 (m,

				12H), 0.65 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{32}H_{44}N_5O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值514.3 實驗值514.3。

實例265-268： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((S)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-基)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(265)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((R)-1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-基)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(266)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((S)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(267)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((R)-1-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(268)之合成



265.1之合成

【0557】 在15℃下向t-BuOK (833 mg，7.4 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加$MePPh_3Br$ (2.65 g，7.4 mmol)。在40℃下攪拌0.5 h後，將**265.0** (900 mg，2.5 mmol)於THF (5 mL)中之溶液添加至反應物中。在40℃下攪拌16 h後，將所得混合物傾入水(100 mL)中且用

EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**265.1** (500 mg，62%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 8H), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.57 (s, 5H), 1.46-1.34 (m, 5H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.56 (m, 3H)。

265.2之合成

【0558】 在15℃下向**265.1**(500 mg，1.3 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (0.414 mL，10 M，4.1 mmol)。在45℃下攪拌1 h後，在15℃下所得混合物用乙醇(630 mg，13.7 mmol)逐滴稀釋，隨後在15℃下用NaOH溶液(2.74 mL，5.0 M，13.7 mmol)逐滴稀釋且在15℃下用H_2O_2 (1.37 mL，10 M，13.7 mmol)逐滴稀釋。在80℃下攪拌1 h後，使反應混合物冷卻至15℃，傾入水(50 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**265.2** (500 mg，95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.61 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.32 (m, 3H), 2.59-2.26 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 8H), 1.51-1.33 (m, 10H), 1.15 (m, 3H), 0.98-0.92 (m, 3H), 0.90-0.76 (m, 8H), 0.68 (s, 3H)。

265.3之合成

【0559】 在0℃下向**265.2** (200 mg，0.5 mmol)於DCM (10 mL)中

之溶液中添加PPh_3 (275 mg，1.0 mmol)及NBS (186 mg，1.0 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(50 mL)中且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**265.3** (150 mg，0.5 mmol，70%)。

265.4及265.5之合成

【0560】 在0℃下向**265.3** (150 mg，0.5 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加$CsCO_3$ (220 mg，0.7 mmol)及2H-1,2,3-三唑(23.4 mg，0.2 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，將所得混合物冷卻至25℃，用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**265.4**及**265.5** (120 mg)。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 45% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**265.4** (80 mg，67%，Rf=0.5，PE/EtOAc=1/1)及呈固體狀之**265.5** (40 mg，34%，Rf=0.4，PE/EtOAc=1/1)。

【0561】 **265及266之分離**

【0562】 **265.4** (80 mg)藉由SFC ((管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：40%；結束B：40%；)分離，得到呈固體狀之**265** (5.1 mg，6%)及呈固體狀之**266** (23 mg，29%)。

265:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.6, 13.2 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.20-1.70 (m, 7H), 1.53-1.31 (m,

8H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 5H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，100 % de基於H-NMR。$C_{26}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值412.3，實驗值412.3。

266:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (s, 2H), 4.70 (dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* =10.8, 12.9 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.95-1.61 (m, 8H), 1.54-1.31 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 7H), 1.14-0.99 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.66 (d, *J*= 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，100 % de基於H-NMR。$C_{26}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值412.3，實驗值412.3。

【0563】 **267及268之分離**

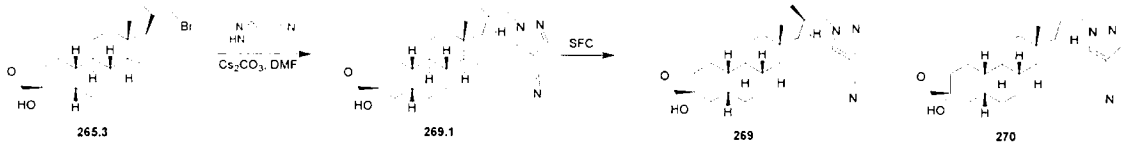
265.5 (40 mg)藉由SFC ((管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：40%；結束B：40%；)分離，得到呈固體狀之**267** (7.6 mg，19%)及呈固體狀之**268** (15 mg，38%)。

267:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* =9.6, 13.6 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.09-1.68 (m, 7H), 1.51-1.28 (m, 9H), 1.23-0.99 (m, 12H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，100 % de基於H-NMR。$C_{26}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值430.3，實驗值430.3。

268:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.68 (d, *J* =10.8 Hz, 1H), 4.05-3.83 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.46-3.40 (q,

J = 9.2 Hz), 2.72 (s, 1H), 1.97-1.73 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 9H), 1.31-1.17 (m, 8H), 1.16-0.96 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, *J* =6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，100 % de基於H-NMR。$C_{26}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值430.3，實驗值430.3。

實例269及270： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(269)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(270)之合成

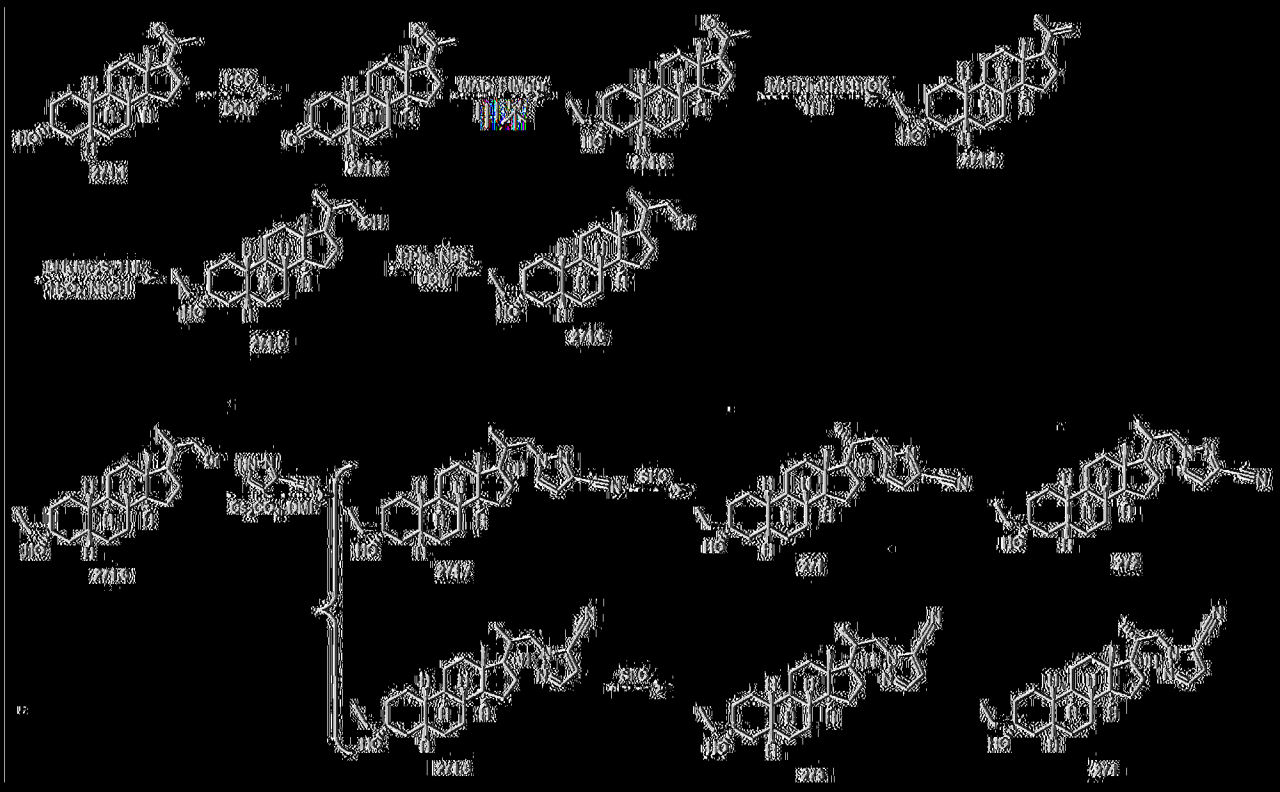


【0564】 在0℃下向**265.3** (150 mg，0.5 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加$CsCO_3$ (220 mg，0.7 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(47.2 mg，0.5 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**269.1** (153 mg)。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE)純化且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150×25 5u)；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；開始B：70%；結束B：100%；)純化，得到呈固體狀之**269.1** (50 mg，50%)。非對映異構體藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：30%；結束B：30%；)分離，得到呈固體狀之**269** (13.9 mg，22%)及**270** (12.7 mg，34%)。

269:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 7H), 1.53-1.29 (m, 8H), 1.27-1.00 (m, 12H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de。$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值436.3，實驗值436.3。

270:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, *J* =3.2, 13.6 Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.10-1.62 (m, 8H), 1.52-1.29 (m, 8H), 1.27-0.96 (m, 12H), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 92.94% de。$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值436.3，實驗值436.3。

實例271-274： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(271)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(272)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(273)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(274)之合成



271.2之合成

[0565] 在25℃下向271.1 (3.5 g，11.4 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加PCC (4.9 g，22.8 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，所得將混合物過濾，且濾餅用DCM (2 × 50 mL)洗滌。濃縮經合併之過濾物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用PE/EtOAc = 6/1溶離，得到呈固體狀之271.2 (2.8 g，77%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65–2.50 (m, 2H), 2.25–2.01 (m, 9H), 1.80–1.66 (m, 4H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 4H), 1.43–1.31 (m, 1H), 1.30–1.11 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

271.3之合成

[0566] 在N_2下在0℃下向BHT (12 g，54.4 mmol)於甲苯(120 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，14 mL，28 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加271.2 (6 g，19.8 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70

℃下逐滴添加EtMgBr (20 mL，60 mmol，3M於乙醚中)。在-70℃下再攪拌1 h後，在10℃下將反應混合物傾入檸檬酸(600 mL，飽和)中且用DCM (2 × 800 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由PE研磨，得到呈固體狀之**271.3** (3.83 g，58%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.56-2.50 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 9H), 1.50-1.20 (m, 12H), 1.19-1.00 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 3H), 0.61 (s, 3H)。

271.4之合成

【0567】 向$MePh_3PBr$ (6.4 g，18.0 mmol)於THF (50 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (2.01g, 18.0 mmol)。在40℃下攪拌10分鐘後，在20℃下經30 min將混合物緩慢逐滴添加至**271.3** (3 g，9.02 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中。添加後，混合物用飽和NH_4Cl (100 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用飽和NH_4Cl (100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**271.4** (2.445 g，82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.02-1.53 (m, 13H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.32-1.11 (m, 11H), 1.10-0.99 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 3H), 0.56 (s, 3H)。

271.5之合成

【0568】 在25℃下在N_2下向**271.4** (2.44 g，7.38 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加BH_3/Me_2S (2.8 g，10 M，36.9 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻且依序在0℃下用EtOH (3.39 g，73.8 mmol)緩慢逐滴淬滅、用NaOH (14.7 mL，5 M，73.8 mmol)緩慢逐滴

淬滅且最終用H_2O_2 (7.38 mL，10 M，73.8 mmol)緩慢逐滴淬滅直至反應溫度不再升高。反應溫度保持低於0℃後，將混合物傾入水(30 mL)中，攪拌30 min，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**271.5** (2.257 g，87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.76-3.71 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 5H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.49-1.32 (m, 5H), 1.31-1.20 (m, 9H), 1.16-1.00 (m, 5H), 0.98-0.79 (m, 6H), 0.67 (s, 3H)。

271.6之合成

【0569】 在0℃下向**271.5** (1.2 g，3.44 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.35 g，5.15 mmol)及NBS (916 mg，5.15 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，反應物用水(10 mL)稀釋且用DCM (2 × 15 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**271.6** (1.006 g，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.61-3.48 (m, 1H), δ 3.39-3.34 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.59-1.51 (m, 6H),1.50-120 (m, 13H), 1.19-0.91 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。

271.7及271.8之合成

【0570】 在25℃下向**271.6** (1 g，2.43 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.57 g，4.86 mmol)及1H-吡唑-3-甲腈(452 mg，4.86 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，反應混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用水(30 mL)及LiCl水溶液

(30 mL，5%)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**271.7** (544 mg，53%)及**271.8** (163 mg，16%)。

271.7: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70-7.68 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.61-4.33 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 4H), 2.08-1.78 (m, 4H), 1.77-1.56 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.24-1.20 (m, 5H), 1.19-1.00 (m, 5H), 0.99-0.75 (m, 3H), 0.74-0.65 (m, 3H)。

271.8: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.68-7.67 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 1H), 6.77-6.64 (m, 1H), 4.53-4.24 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.73-1.56 (m, 6H), 1.50-1.25 (m, 9H), 1.24-1.09 (m, 5H), 0.99-0.80 (m, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H), 0.74-0.65 (m, 3H)。

271及272之分離

【0571】 **271.7** (544 mg，1.28 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：20%，結束B：20%，流動速率(ml/min)：60，注射：80)分離，得到呈固體狀之**271** (97.6 mg，18%)及**272** (182.9 mg，33%)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

271:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40-7.39 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.67-1.52 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 7H), 1.24-1.00 (m, 8H), 0.99-0.80 (m, 3H), 0.78-0.75 (m, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度

99%，$C_{27}H_{42}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 100% de。

272:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40-7.38 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 11H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.19-1.00 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69-0.66 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，C27H42N3O [M+H]+之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 99.84% de。

273及274之分離

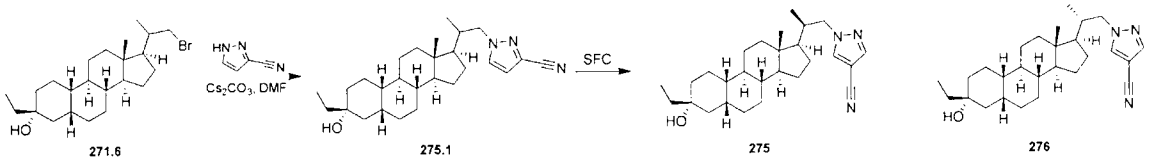
【0572】 **271.8** (163 mg，0.384 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O IPA，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：50, 注射：100)分離，得到呈固體狀之**273** (70 mg)及呈固體狀之**274** (53 mg)。**273** (70 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：15%，結束B：15%；流動速率(ml/min)：60)再純化，得到呈固體狀之**273** (21.8 mg)。**274** (53 mg)藉由再純化 SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：15%，結束B：15%，流動速率(ml/min)：60, 注射：45)，得到呈固體狀之**274** (19.8 mg)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

273:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57-7.56 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.90-

1.81 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 5H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.47-1.20 (m, 10H), 1.19-1.00 (m, 5H), 0.95-0.78 (m, 6H), 0.70-0.67 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{42}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 100% de。

274:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58-7.56 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 5H), 1.50-1.48 (m, 3H), 1.47-1.20 (m, 9H), 1.19-1.00 (m, 5H), 0.97-0.76 (m, 6H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{42}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424，實驗值424。**SFC** 100% de。

實例275-276： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(275)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(276)之合成



275.1之合成

【0573】 在25℃下向**271.6** (333 mg，0.81 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (523 mg，1.61 mmol)及1H-吡唑-3-甲腈(82.7 mg，0.89 mmol)。在85℃下攪拌12 h後，所得無色溶液用EtOAc (50 mL)稀釋且用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**275.1** (200 mg，58%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80-7.75 (m, 2H), 4.52-4.23 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 2.03-1.73 (m, 5H), 1.72-1.50 (m, 5H), 1.49-1.23 (m, 8H), 1.22-1.00 (m, 8H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.82-0.76 (m, 3H), 0.75-0.67 (m, 3H)。

275及276之分離

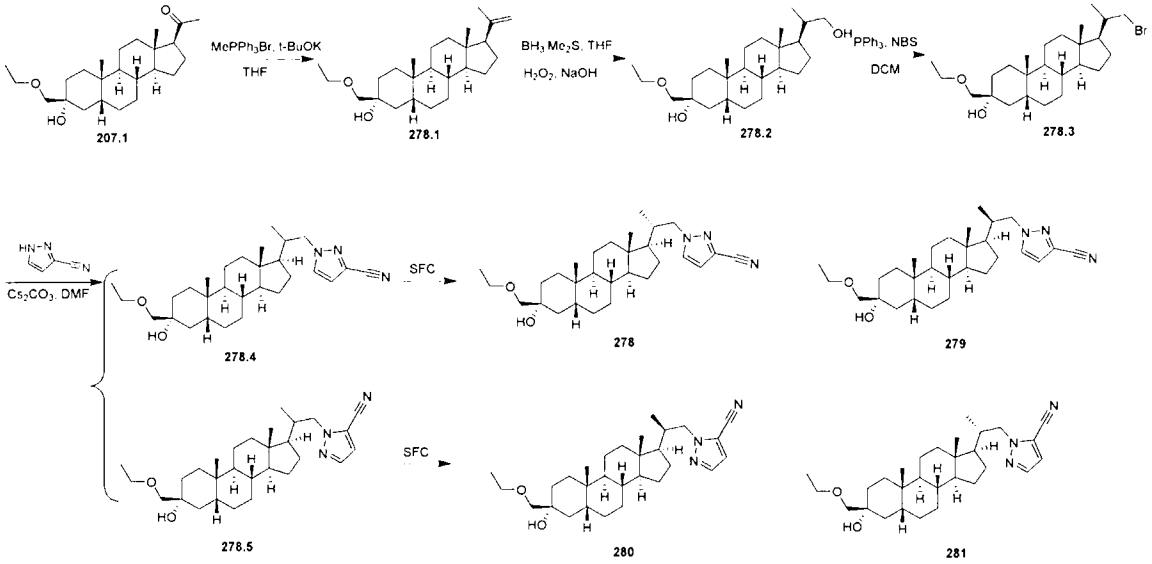
【0574】 **275.1** (200 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH 開始B：35% 結束B：35% 流動速率(ml/min)：50)分離，得到呈固體狀之**276** (68 mg，34%，峰2，Rt= 1.835 min)及**275** (53 mg，27%，峰1，Rt= 1.529 min)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

275: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80-7.75 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 5H), 1.54-1.24 (m, 10H), 1.23-0.98 (m, 7H), 0.95-0.83 (m, 3H), 0.82-0.81 (m, 3H),0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 99.82% de； $C_{27}H_{40}N_3$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值406，實驗值406；$C_{27}H_{41}N_3ONa$ $[M+Na]^+$ 446.3，實驗值446.3。

276: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80-7.75 (m, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.74-1.55 (m, 5H), 1.54-1.48 (m, 3H), 1.47-1.25 (m, 6H), 1.24-1.23 (m, 3H), 1.22-1.00 (m, 5H), 0.95-0.80 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69-0.67 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 99.70% de； $C_{27}H_{40}N_3$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值406，實驗值406；$C_{27}H_{41}N_3ONa$ $[M+Na]^+$

446.3，實驗值446.3。

實例278-281： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(278)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(279)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(280)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(281)之合成



278.1之合成

【0575】 在25℃下向$MePPh_3Br$ (2.59 g，7.95 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加t-BuOK (892 mg，7.95 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，在25℃下添加含**207.1** (1 g，2.65 mmol)之THF (10 mL)。在50℃下攪拌3 h後，混合物用NH_4Cl (20 mL，飽和)處理且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，

過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由MeOH (30 mL)及水(30 mL)研磨，得到呈油狀之**278.1** (900 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.88-4.65 (m, 2H), 3.59-3.34 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 9H), 1.52-1.34 (m, 6H), 1.29-1.17 (m, 9H), 1.02-0.89 (m, 7H), 0.63-0.50 (m, 3H)。

278.2之合成

【0576】 在25℃下向**278.1** (900 mg，2.40 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (2.15 mL,21.5 mmol)。攪拌1 h後，反應物依序在0℃下用NaOH (1.91 g，47.9 mmol於水中)處理且亦在0℃下用H_2O_2 (4.79 mL，10 M於水中，47.9 mmol)處理。在70℃下攪拌1 h後，將所得無色溶液冷卻至25℃，傾入水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**278.2** (380 mg，40%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.78-3.61 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 5H), 2.00-1.77 (m, 5H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 5H), 1.44-1.34 (m, 5H), 1.32-1.17 (m, 9H), 1.12-1.00 (m, 4H), 0.97-0.88 (m, 6H), 0.66 (s, 3H)

278.3之合成

【0577】 在0℃下向**278.2** (330 mg，0.8404 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (262 mg，1.00 mmol)及NBS (177 mg，1.00 mmol)。在25℃下攪拌3 h後，將所得溶液傾入水(50 mL)中且用DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**278.3** (309 mg，81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.63 (br d, J=9.6 Hz, 0.5 H), 3.57-3.26 (m, 5.5H), 2.68 (s, 1H), 1.94-1.65 (m, 6H), 1.50 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 1.41-1.15 (m, 17H), 1.08 (br d, J=5.2 Hz, 4H), 0.98-0.91 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)

278.4及278.5之合成

【0578】 在25℃下在N_2下向**278.3** (309 mg，0.6805 mmol)於Cs_2CO_3 (443 mg，1.36 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-3-甲腈(126 mg，1.36 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將所得溶液冷卻至25℃，傾入水(100 mL)中且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**278.4** (180 mg，57%)及**278.5** (90 mg，28%)。

278及279之分離

278.4藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，梯度：30% 條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，流動速率：60 mL/min)純化，得到均呈固體狀之**278** (23 mg，峰1，Rt = 1.618 min)及**279** (30 mg，峰2，Rt = 2.275 min)。

278:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.0, 13.2 Hz, 1H), 3.59-3.31 (m, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 4H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.53-1.30 (m, 10H), 1.23-1.08 (m, 8H),

1.02-0.90 (m, 4H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。**SFC** 100% de

279:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 3.58-3.36 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.70 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.30-1.08 (m, 10H), 1.03-0.92 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。**SFC** 100% de

280及281之分離

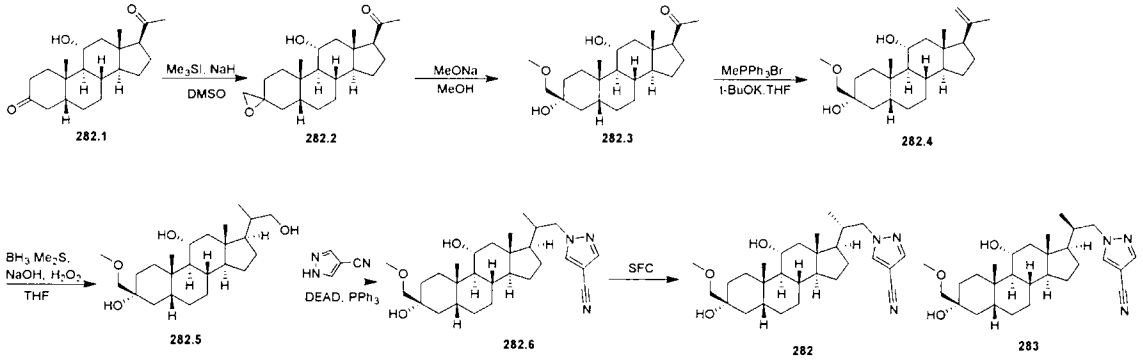
278.5藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um)，梯度：25% 條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，流動速率：50 mL/min)純化，得到均呈固體狀之**280** (5 mg，峰1，Rt = 1.036 min)及**281** (1.6 mg，Rt = 1.223 min)。

280:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 2H), 3.59-3.35 (m, 5H), 2.70 (s, 1H), 2.19 (br s, 2H), 2.00-1.76 (m, 5H), 1.70 (br d, *J* = 14.8 Hz, 4H), 1.48-1.31 (m, 7H), 1.28-1.08 (m, 6H), 1.03-0.91 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值468，實驗值468；$C_{29}H_{45}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$

$[M+Na]^+$ 490，實驗值490。**SFC** 100% de

281:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.4, 13.8 Hz, 1H), 3.58-3.34 (m, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.11 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.00-1.76 (m, 5H), 1.70 (br d, *J* = 14.8 Hz, 3H), 1.50-1.31 (m, 7H), 1.29-1.07 (m, 9H), 1.03-0.89 (m, 4H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。**SFC** 100% de

實例282及283： 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11R,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(282)及1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11R,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(283)之合成



282.2之合成

【0579】向Me_3SI (7.95 g，39.0 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(935 mg，39.0 mmol)。在N_2下在0℃下攪拌30 min後，添加**282.1** (5 g，15.0 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液。在N_2下在25℃下攪拌3 h後，混合物用NH_4Cl (100 mL，飽和)淬滅且用EtOAc

(2 × 75 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**282.2** (5 g，96.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.02-3.85 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.48-2.18 (m, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.58-1.27 (m, 8H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H)。

282.3之合成

【0580】 在25℃下向**282.2** (11 g，31.7 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加MeONa (8.53 g，158 mmol)。在60℃下攪拌16 h後，混合物添加用NH_4Cl (60 mL，飽和)淬滅且用DCM (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(20 ~ 40% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**282.3** (3.3 g，27.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.90 (td, *J* = 10.4, 15.6 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 6H), 3.16 (s, 1H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 8H), 1.57-1.33 (m, 7H), 1.21-1.12 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.01-0.86 (m, 4H), 0.84-0.68 (m, 1H), 0.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

282.4之合成

【0581】 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (9.32 g，26.1 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加t-BuOK (2.92 g，26.1 mmol)。在15℃下攪拌30分鐘後，添加**282.3** (3.3 g，8.71 mmol)於THF (20 mL)中。

在40℃下攪拌2 h後，將所得懸浮液傾入NH_4Cl (150 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在MeOH (80 mL)中在70℃下回流30分鐘，冷卻至15℃，添加水(80 mL)，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**282.4** (1.6 g，48.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.21-1.09 (m, 4H), 1.06 (s, 2H), 1.01-0.82 (m, 4H), 0.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H)。

282.5之合成

【0582】 在0℃下向**282.4** (600 mg，1.59 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (0.477 mL，4.77 mmol，10 M)。在20℃下攪拌12 h後，所得混合物依序用乙醇(10 mL)、在0℃下用NaOH水溶液(3.18 mL，5.0 M)且隨後在0℃下用過氧化氫(1.90 mL，10 M)逐滴處理。添加完成後，反應混合物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**282.5** (750 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.96-3.79 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 5H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.50 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 7H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.47-1.32 (m, 5H), 1.30-1.29

(m, 1H), 1.23-1.13 (m, 4H), 1.11-0.99 (m, 5H), 0.98-0.84 (m, 5H), 0.80-0.71 (m, 1H), 0.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

282及283之合成

【0583】 在0℃下向**282.5** (750 mg，1.90 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Ph_3P (996 mg，3.80 mmol)、DEAD (212 mg，2.28 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(598 mg，2.28 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**282.6** (400 mg)，其藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18 150 × 25mm，5 μm；條件：水(0.225%FA)-ACN；梯度：在8.5 min內52%至82%之B且保持100%維持2 min；流動速率：30 mL/min)純化，得到均呈固體狀之**283** (60 mg)及**282** (20 mg)。

282 (20 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm × 30 mm，5 μm；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：45%至45%之B；流動速率：50 mL/min；管柱溫度：35℃)進一步純化，得到呈固體狀之**282** (6.6 mg，33%)。

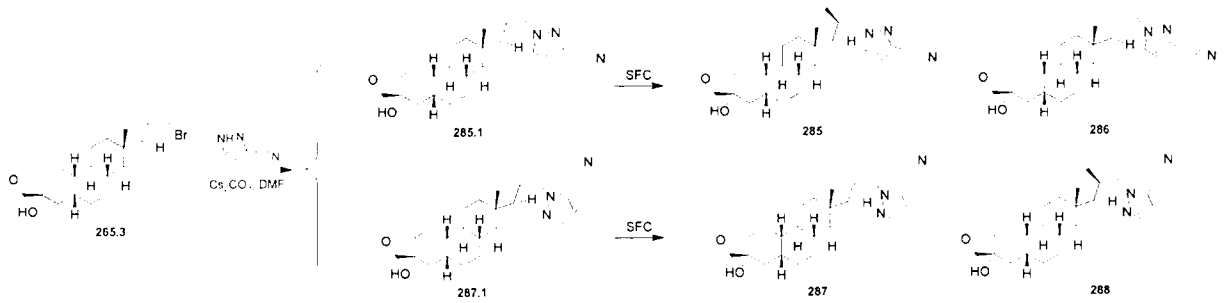
283 (60 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H 250 mm × 30mm，5 μm；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：40%至40%之B；流動速率：50 mL/min；管柱溫度：35℃)進一步純化，得到呈固體狀之**283** (8.4 mg，14%)。

282:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.49 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 4.8, 12

Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.40 (br d, *J* = 16 Hz, 5H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.01-0.95 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{37}N_3$ [M-2H_2O-MeOH]$^+$之MS ESI計算值402.3 實驗值402.3。**SFC** 99.32% de。

283:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 4.9, 11.7 Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.89 (br d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.44-1.32 (m, 5H), 1.29-1.17 (m, 5H), 1.07 (s, 4H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{37}N_3$ [M-2H_2O-MeOH]$^+$之MS ESI計算值402.3 實驗值402.3。**SFC** 100% de。

實例285-290： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(285)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-5-甲腈(286)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(287)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-3-甲腈(288)之合成



285.1及287.1之合成

【0584】 在25℃下向**265.3** (400 mg，0.906 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-3-甲腈(168 mg，1.81 mmol)及Cs_2CO_3 (589 mg，1.81 mmol)。在60℃下攪拌4 h後，將混合物冷卻至25℃，傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**285.1** (50 mg，12.1%)及呈油狀之**287.1**(400 mg，97.3%)。

285.1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.60-7.53 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 0.5H), 4.41-4.34 (m, 0.5H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.51-1.34 (m, 7H), 1.30-1.17 (m, 7H), 1.15-0.98 (m, 5H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.74-0.65 (m, 3H)。

287.1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43-7.36 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.55-4.47 (m, 0.6H), 4.31-4.24 (m, 0.4H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.97-1.70 (m, 9H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.50-1.34 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 5H), 1.13-1.03 (m, 5H), 0.79 (s, 3H), 0.72-0.65 (m, 3H)。

285及286之分離

【0585】 **285.1** (50 mg，0.110 mmol)藉由SFC (管柱：YMC

CHIRAL Amylose-C 250 × 30 mm，10 um；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：45%至45% B；流動速率：80mL/min；管柱溫度：35℃)純化，得到呈固體狀之**285** (峰1，Rt = 1.315 min，21.7 mg，43.4%)及**286** (峰2，Rt = 2.181 min，15.4 mg，30.8%)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

285: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58-7.54 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.29-1.18 (m, 6H), 1.15-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值436.3 實驗值436.3。**SFC** 100% de。

286:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 8H), 1.25-1.18 (m, 6H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值436.3 實驗值436.3。**SFC** 99% de。

287及288之分離

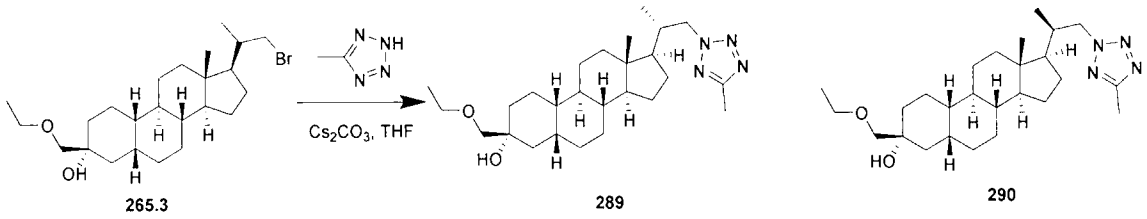
287.1 (400 mg，0.909 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H 250x30mm，5 um；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；

梯度：30%至30% B；流動速率：60mL/min；管柱溫度：35℃)純化，得到呈固體狀之**288** (峰1，Rt = 1.449 min，67 mg，16.2%)及**287** (峰2，Rt = 1.639 min，106.6 mg，25.7%)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

287: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 8H), 1.25-1.18 (m, 6H), 1.14-1.01 (m, 5H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值436.3 實驗值436.3。**SFC** 100% de。

288:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58-7.54 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.29-1.18 (m, 6H), 1.15-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]$+之MS ESI計算值436.3 實驗值436.3。分析型SFC 100%de。

實例289及290： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(289)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(290)之合成



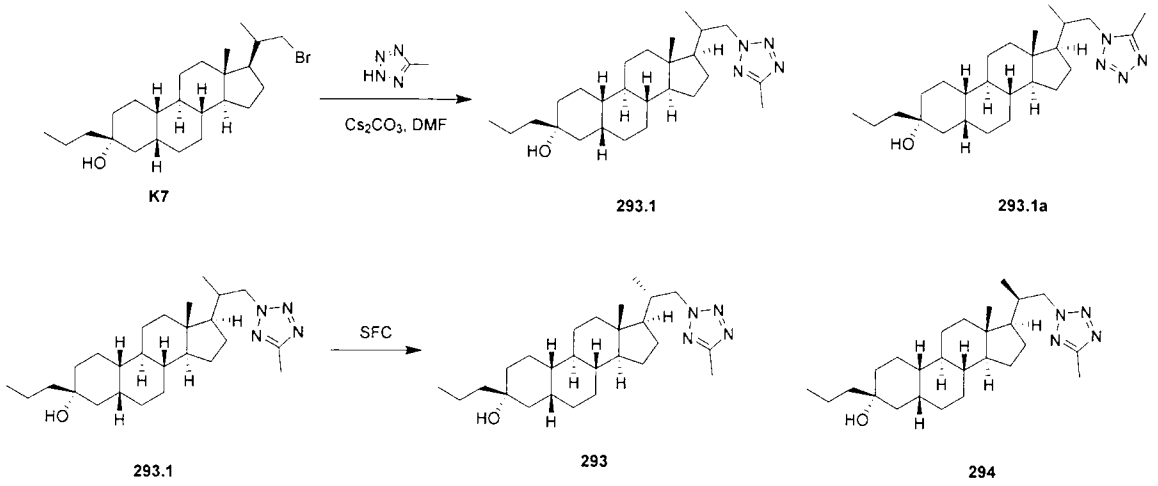
【0586】 在15℃下在N_2下向**265.3** (250 mg，0.5662 mmol)及Cs_2CO_3 (368 mg，1.13 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(71.4 mg，0.8493 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，使所得溶液冷卻至15℃，傾入水(30 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到非對映異構體(160 mg，63%)之混合物，其藉由SFC (條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：40%；結束B：40%；流動速率(ml/min)：80)分離，得到呈固體狀之**290** (峰2，30 mg，18%，Rt = 4.166 min)及**289** (峰1，16.6 mg，10%，Rt = 2.713 min)。

289:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.53 (dd, *J* = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.14 (td, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.86-1.52 (m, 7H), 1.51-1.29 (m, 6H), 1.28-1.00 (m, 12H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度97%，$C_{26}H_{43}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值427.3，實驗值427.3。

290:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.75 (dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.71-1.55 (m, 5H), 1.51-1.17 (m, 12H), 1.16-0.98 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{43}N_4O$

[M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值427.3，實驗值427.3。

實例293及294： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(293)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(294)之合成



293.1之合成

【0587】 向**K7** (185 mg，0.43 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (283 mg，0.87 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(73.1 mg，0.87 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物將添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-50% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**293.1** (100 mg，54%)及**293.1a** (60 mg，32%)。

293.1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.80-4.70 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 9H), 1.52-1.22 (m, 12H), 1.20-0.90 (m, 10H), 0.88-0.80 (m, 3H),

0.75-0.66 (m, 3H)。

293.1a: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.60-4.50 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.08-1.59 (m, 9H), 1.52-1.22 (m, 13H), 1.20-1.02 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 3H), 0.84-0.78 (m, 3H), 0.76-0.65 (m, 3H)。

293及294之合成

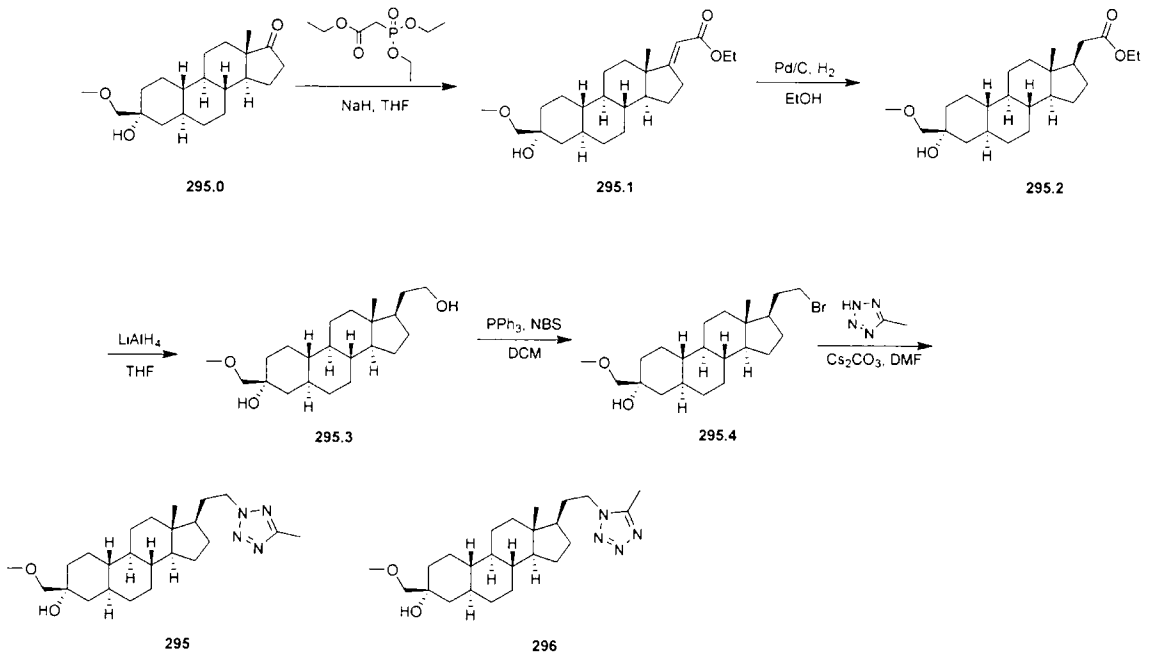
【0588】 非對映異構體混合物**293.1** (100 mg，0.23 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm，5 μm)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：45%，結束B：45%，流動速率(ml/min)：60)分離，得到均呈固體狀之**293** (24 mg，24%，Rt=4.068)及**294** (39 mg，39%，Rt=5.548)。

293:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.52 (dd, *J* = 4.0 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.89-1.59 (m, 6H), 1.52-1.26 (m, 11H), 1.25-1.02 (m, 10H), 0.98-0.92 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{43}N_4$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值411.3，實驗值411.3，**SFC**: 100% de。

294:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.75 (dd, *J* = 4.4 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 8H), 1.52-1.28 (m, 13H), 1.26-1.02 (m, 8H), 0.98-0.90 (m, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.76-0.66 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{43}N_4$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值411.3，實驗值411.3，**SFC**: 100% de。

實例295-296： (3R,5S,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-(2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇

(295)及(3R,5S,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(296)之合成



295.1之合成

【0589】 在25℃下向NaH (2.05 g，51.4 mmol，60%於礦物油中)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加2-(二乙氧基磷烷基)乙酸已酯(12.2 g，54.5 mmol)。在N_2下在40℃下攪拌30 min後，添加**295.0** (5 g，15.6 mmol)。在65℃下攪拌16 h後，將所得混合物冷卻至25℃且傾入NH_4Cl (100 mL，飽和)中。水層用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**295.1** (5 g，82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.95-1.59 (m, 8H), 1.52-1.25 (m, 9H), 1.24-0.95 (m, 5H), 0.82 (s, 3H), 0.80-0.65 (m,

2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}O_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值391.3，實驗值391.3。

295.2之合成

【0590】在H_2下在25℃下攪拌**295.1** (4.8 g，12.2 mmol)及濕潤Pd/C (1 g，10%)於EtOH (100 mL)中之混合物16 h。過濾混合物，且濃縮母液，得到呈油狀之**295.2** (4 g，84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.20-4.05 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-1.60 (m, 9H), 1.52-1.25 (m, 9H), 1.20-0.90 (m, 9H), 0.80-0.63 (m, 2H), 0.60 (s, 3H)。

295.3之合成

【0591】在25℃下向**295.2** (3.9 g，9.9 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (376 mg，9.9 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，將HCl (50 mL，1 M)添加至混合物中。水層用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用$NaHCO_3$ (100 mL，飽和)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**295.3** (3.4 g，98%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.50-1.20 (m, 7H), 1.19-0.95 (m, 9H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.59 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{22}H_{37}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值333.3，實驗值333.3。

295.4之合成

【0592】在0℃下向**295.3** (800 mg，2.3 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.19 g，4.6 mmol)及NBS (811 mg，4.6 mmol)。在

25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**295.4** (800 mg，85%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.49-3.22 (m, 5H), 3.18 (s, 2H), 1.99-1.59 (m, 10H), 1.50-1.20 (m, 7H), 1.19-0.65 (m, 10H), 0.60 (s, 3H)。

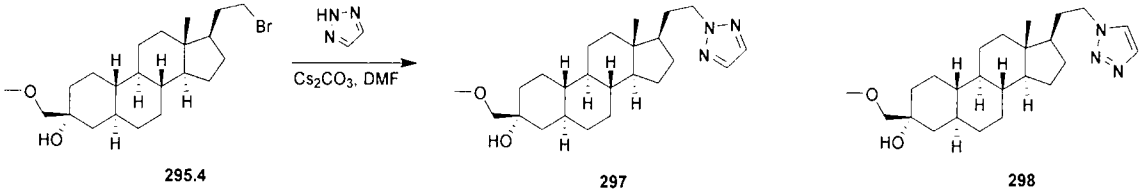
295及296之合成

【0593】 向**295.4** (300 mg，0.73 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (472 mg，1.5 mmol)及5-甲基-1,2,3,4-四唑(121 mg，1.5 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (2 × 100 mL，4%於水中)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 40% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**295** (94 mg，31%)及**296** (77 mg，25%)。

295:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.60-4.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-0.90 (m, 14H), 0.78-0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值417.3，實驗值417.3。

296:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-0.90 (m, 14H), 0.78-0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值417.3，實驗值417.3。

實例297及298： (3R,5S,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-17-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(297)及(3R,5S,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-17-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(298)之合成



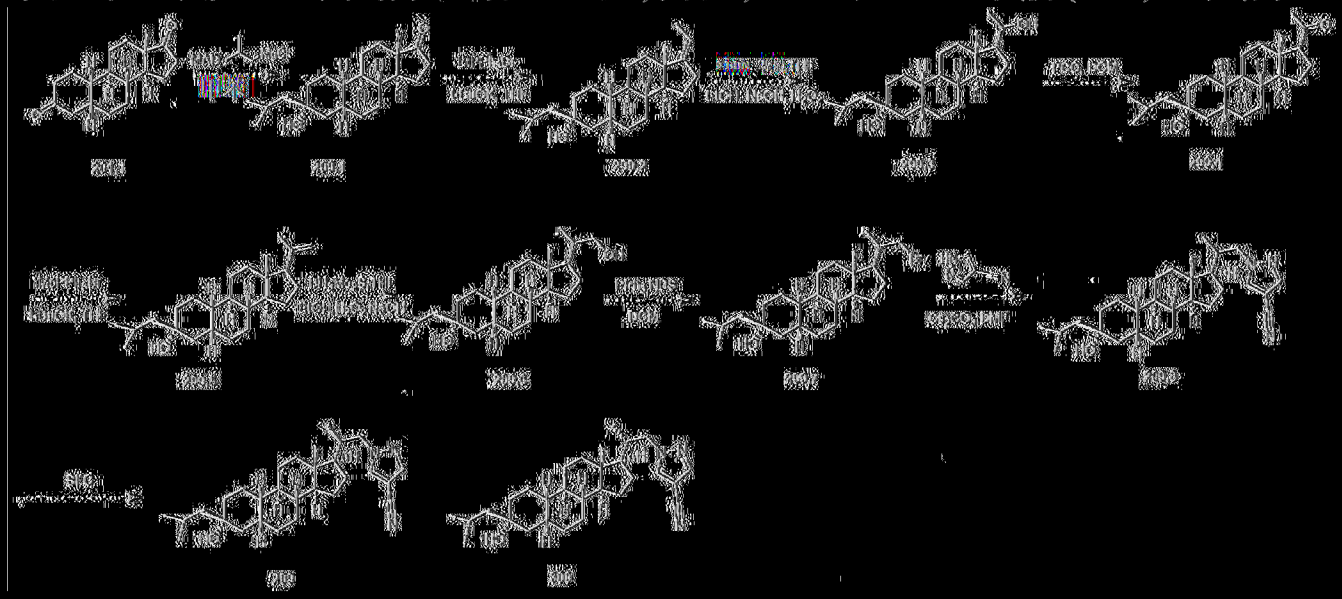
【0594】 向**295.4** (300 mg，0.73 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (472 mg，1.5 mmol)及2H-1,2,3-三唑(100 mg，1.5 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至水(100 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (2 × 100 mL，4%於水中)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 40% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**297** (50 mg，17%)及**298** (65 mg，22%)。

297:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58 (s, 2H), 4.50-4.31 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.90-1.59 (m, 9H), 1.50-0.85 (m, 14H), 0.75-0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{24}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值402.3，實驗值402.3。

298:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.50-0.90 (m, 14H), 0.75-0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{24}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值402.3，實驗值402.3。

實例299及300： 1-((R)-2-((3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-

異丁基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(299)及1-((S)-2-((3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-異丁基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(300)之合成



299.1之合成

[0595] 在0℃下向2,6-二-第三-丁基-4-甲基酚(48.2 g，218 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (54.4 mL，109 mmol，2 M於甲苯中)。在30℃下攪拌30 min後，使MAD溶液冷卻至-70℃，且在-70℃下逐滴添加261.1 (10 g，36.4 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加氯化異丁基鎂(54.5 mL，109 mmol，2 M於THF中)。在-70℃下攪拌4 h後，在10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(300 mL)中，且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。產物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之產物299.1 (8.2 g，67 %)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, *J* 8.0, 18.8 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 8H), 1.56-1.34 (m, 10H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.97 (d, *J* 6.8 Hz, 6H), 0.90-0.82 (m, 6H)。

299.2之合成

【0596】 在25℃下在N_2下向Ph_3PEtBr (17.8 g，48.0 mmol)於無水THF (150 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (5.37 g，48.0 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，**299.1** (8 g，24.0 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液逐滴添加。在50℃下攪拌16 h後，將混合物傾入飽和NH_4Cl (500 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**299.2** (6 g，72.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.19-5.04 (m, 1H), 2.40-2.14 (m, 3H), 1.88-1.59 (m, 10H), 1.52-1.37 (m, 7H), 1.35-1.02 (m, 11H), 0.97 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (s, 3H)。

299.3之合成

【0597】 在20℃下向**299.2** (6.0 g，17.4 mmol)於THF (70 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(4.24 g，34.8 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，使反應物冷卻至0℃且依序用乙醇(19.8 ml，347 mmol)、NaOH (69.4 mL，5 M，347 mmol)緩慢處理，且最終在低於15℃下用H_2O_2 (34.7 mL，347 mmol，30%)緩慢處理。在75℃下攪拌1 h後，在0℃下將反應混合物傾入飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(500 mL)中且在0℃下攪拌1 h。反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞。混合物用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之產物**299.3** (7.2 g)。

299.4之合成

【0598】 向**299.3** (7.0 g，19.3 mmol)於DCM (300 mL)中之溶液中且添加PCC (12.4 g，57.9 mmol)及矽膠(14 g)。在25℃下攪拌2 h後，將沈澱物過濾且在真空下濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之產物**299.4** (3.5 g，50.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.54 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 8H), 1.55-1.32 (m, 11H), 1.30-1.02 (m, 7H), 0.97 (dd, *J*=1.2, 6.4 Hz, 6H), 0.61 (s, 3H)。

299.5之合成

【0599】 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (5.9 g，16.6 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加t-BuOK (1.9 g，16.6 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在低於50℃下逐份添加**299.4** (2 g，5.5 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (300 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體，其藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 20/1至5/1)純化，得到呈固體狀之**299.5** (1.7 g，85.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 12H), 1.52-1.32 (m, 10H), 1.29-1.06 (m, 8H), 0.97 (dd, *J*=0.8, 6.8 Hz, 6H), 0.57 (s, 3H)。

299.6之合成

【0600】 向**299.5** (1 g，2.78 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加硼烷二甲基硫化物(0.84 mL，10 M 8.34 mmol)。在45℃下攪拌1 h後，反應混合物依序在15℃下用乙醇(1.91 g，41.7 mmol)、隨後在15℃下用NaOH水溶液(8.3 mL，5.0 M，41.7 mmol)且最終在15℃下用

H_2O_2 (4.2 mL，10 M，41.7 mmol)逐滴稀釋。在78℃下攪拌1 h後，在0℃下反應混合物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(500 mL)淬滅且在0℃下攪拌1 h。反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞。使混合物冷卻且添加至水(1000 mL)中。過濾混合物。濾餅用水(3 × 500 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈固體狀之**299.6** (1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.60 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 2.00-1.53 (m, 12H), 1.50-1.27 (m, 12H), 1.25-0.98 (m, 12H), 0.95-0.77 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

299.7之合成

【0601】 向**299.6** (500 mg，1.32 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中在0℃下添加PPh_3 (519 mg，1.98 mmol)及NBS (352 mg，1.98 mmol)。在20℃下攪拌2 h後，得到溶液，反應混合物中添加水(50 mL)且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**299.7** (400 mg，68.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.66-3.47 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 5H), 1.37-1.16 (m, 10H), 1.15-0.99 (m, 8H), 0.97 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.70-0.67 (m, 3H)。

299.8之合成

【0602】 在20℃下在N_2下向**299.7** (400 mg，910 μmol)及1H-吡唑-4-甲腈(101 mg，1.09 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (592 mg，1.82 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，反應混合物用飽和

NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到產物呈固體狀之**299.8** (260 mg，63.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.49 (dd, *J*=4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=4.0, 14.0 Hz, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 10H), 1.49-1.27 (m, 11H), 1.22-1.08 (m, 5H), 1.00-0.95 (m, 6H), 0.83-0.78 (m, 3H), 0.73-0.66 (m, 3H)。

299及300之合成

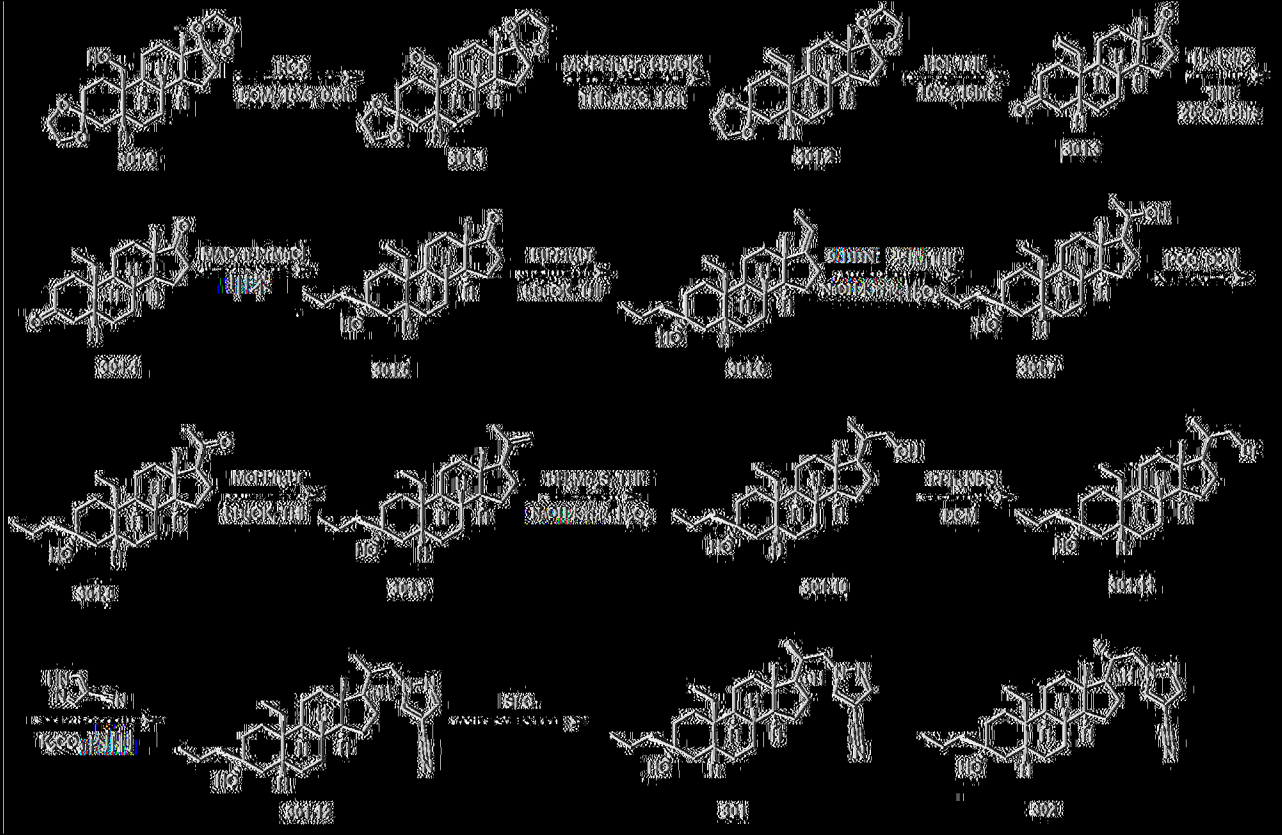
【0603】 **299.8**藉由SFC管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：25%；結束B：25%；)分離，得到呈固體狀之**299** (121.7 mg，48.5 %，Rt=3.217 min)及呈固體狀之**300** (78.2 mg，31.4%，Rt =2.963 min)。

299: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 10H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.26-1.12 (m, 6H), 0.99-0.95 (m, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC：98.1% de； $C_{29}H_{44}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。**SFC** 100% de。

300: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, *J*=4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 8H), 1.49-1.33 (m, 9H), 1.29-1.06 (m, 9H), 0.98-0.95 (m, 6H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分

析型SFC： 100% dc； $C_{29}H_{44}N_3$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。SFC 100% dc。

實例301及302： 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-10-乙基-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(301)及1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-10-乙基-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(302)之合成



301.1之合成

[0604] 在15℃下向301.0 (90 g，229 mmol)於DCM (500 mL)中之溶液中逐份添加矽膠(80 g)及PCC (73.7 g，343 mmol)。在15℃下攪拌0.5 h後，過濾混合物且用DCM (100 mL)洗滌濾餅。濃縮經合併之過濾物，得到呈油狀之301.1 (87 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.56 (s, 1H), 4.01-3.75 (m, 8H),

2.24-2.12 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.67-1.37 (m, 12H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.09-0.80 (m, 4H)。

301.2之合成

【0605】 在15℃下向$MePPh_3Br$ (145 g，408 mmol)於THF (300 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (45.7 g，408 mmol)。在45℃下攪拌0.5 h後，在45℃下添加**301.1** (80 g，204 mmol)於THF (200 mL)中之溶液。在45℃下攪拌1 h後，混合物用PE (300 mL)稀釋且過濾。濃縮過濾物，得到呈油狀之**301.2** (200 g)。**301.2** (600 g)用PE (1 L)處理且攪拌16 h。將懸浮液過濾，且濃縮過濾物，得到呈油狀之**301.2** (252 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.30 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.15-4.96 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 8H), 2.02-1.73 (m, 7H), 1.58-1.35 (m, 13H), 1.22-1.14 (m, 2H), 0.81 (s, 3H)。

301.3之合成

【0606】 向**301.2** (100 g，257 mmol)於THF (1 L)中之溶液中添加12 M HCl (107 mL，1285 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，反應混合物用H_2O (800 mL)稀釋，用固體Na_2CO_3 (200 g)處理直至pH = 9，且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到產物(100 g)。產物(200 g)藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之產物**301.3** (80 g，40.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.31 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06

(m, 4H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.71-1.51 (m, 7H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)。

301.4之合成

【0607】 在N_2下向**301.3** (80 g，266 mmol)於THF (1 L)中之混合物中添加Pd-C (濕的，50%，10 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在25℃下在30 psi氫氣下氫化16 h後，反應混合物經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 200 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈固體狀之產物**301.4** (80 g，99.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.68 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.44-1.16 (m, 7H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

301.5之合成

【0608】 在0℃下向2,6-二-第三丁基-4-甲基酚(40.1 g，182 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (45.6 mL，91.2 mmol，2M於甲苯中)。在20℃下攪拌混合物30 min，得到MAD溶液。在-70℃下向MAD (91.2 mmol於145 mL甲苯中)溶液中逐滴添加**301.4** (9.2 g，30.4 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加n-PrMgCl (45.6 mL，91.2 mmol，2 M於THF中)。所得溶液在-70℃下再攪拌2 h。在低於10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(300 mL)中且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**301.5** (6.2 g，59 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.51-2.37 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.97-1.61 (m, 8H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.41-1.18 (m, 13H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

301.6之合成

【0609】 在25℃下在N_2下向Ph_3PEtBr (19.2 g，51.9 mmol)於無水THF (100 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (5.81 g，51.9 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加**301.5** (6 g，17.3 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液。在50℃下攪拌16 h後，將混合物傾入飽和NH_4Cl (300 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之產物**301.6** (5.6 g，90 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.18-4.95 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 3H), 1.88 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 9H), 1.36-1.25 (m, 7H), 1.20-1.13 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.83 (m, 5H), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

301.7之合成

【0610】 在N_2下向**301.6** (5.5 g，15.3 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(7.46 g，30.6 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，在0℃下添加乙醇(14.0 g，306 mmol)，隨後添加NaOH水溶液(45.8 mL，5.0M，229 mmol)。在0℃下隨後逐滴添加過氧化氫(25.9 g，229 mmol，30%於H_2O中)。在70℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃，用水(200 mL)及飽和Na_2SO_3水溶液(200 mL)稀釋。水相用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經

無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到產物。產物由MeCN (30 mL)研磨，得到呈固體狀之**301.7** (6.5 g)。

301.8之合成

【0611】 向**301.7** (6 g，15.9 mmol)及矽膠(10 g)於DCM (150 mL)中之混合物中逐份添加PCC (8.53 g，39.7 mmol)。在20℃下攪拌1 h後，將反應混合物過濾且用DCM (2 × 50 mL)溶離。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**301.8** (4.2 g，70 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 6H), 1.53-1.10 (m, 20H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H)。

301.9之合成

【0612】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (1.14 g，3.20 mmol)於無水THF (10 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (537 mg，4.80 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加**301.8** (600 mg，1.60 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液。在50℃下攪拌16 h後，將混合物傾入飽和NH_4Cl (30 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**301.9** (580 mg，97%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 9H), 1.52-1.34 (m, 10H), 1.29-1.13 (m, 11H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.54 (s, 3H)。

301.10之合成

【0613】 在20℃下在N_2下向**301.9** (580 mg，1.55 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (465 μL，4.65 mmol，10M)。在20℃下攪拌16 h後，在15℃下所得混合物用乙醇(1.42 g，31.0 mmol)處理且在0℃下用NaOH水溶液(4.64 mL，5.0 M，23.2 mmol)處理。隨後在0℃下逐滴添加過氧化氫(2.62 g，23.2 mmol，30%於H_2O中)。在70℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃，用水(50 mL)及飽和Na_2SO_3水溶液(50 mL)稀釋。反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞(沒有變藍)。水相用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**301.10** (600 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.59 (m, 1H), 3.48-3.29 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.97-1.72 (m, 4H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.52-1.25 (m, 17H), 1.19-1.01 (m, 9H), 0.97-0.92 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)

301.11之合成

【0614】 在0℃下向**301.10** (600 mg，1.53 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加PPh_3 (600 mg，2.29 mmol)及NBS (407 mg，2.29 mmol)。在20℃下攪拌2 h後，反應混合物用水(20 mL)稀釋且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**301.11** (500 mg，72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.66-3.46 (m, 1H), 3.40-3.26 (m,

1H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.64-1.45 (m, 9H), 1.40-1.24 (m, 12H), 1.20-0.98 (m, 9H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.71-0.61 (m, 3H)。

301.12之合成

【0615】 在20℃下在N_2下向**301.11** (500 mg，1.10 mmol)於1H-吡唑-4-甲腈(112 mg，1.21 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (721 mg，2.20 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之產物**301.12** (250 mg，49%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.84-7.69 (m, 2H), 4.54-4.20 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 1H), 2.03-1.58 (m, 8H), 1.53-1.09 (m, 23H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.83-0.75 (m, 6H), 0.72-0.65 (m, 3H)。

301及302之分離

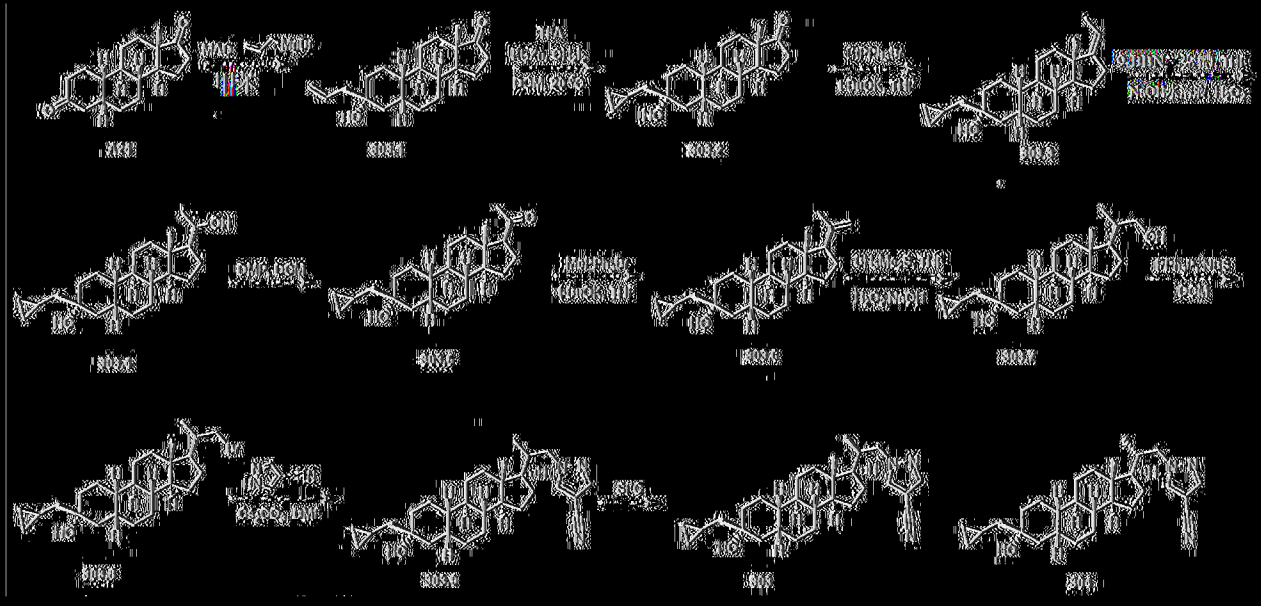
【0616】 **301.12** (250 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um))；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B：25%；結束B：25%；)分離，得到呈固體狀之**301** (58.7 mg，23%，Rt = 3.254 min)及**302** (70.3 mg，28%，Rt = 2.949 min)。

301: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.8, 13.6 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.94-1.58 (m, 8H), 1.53-1.31 (m, 12H), 1.30-1.03 (m, 10H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.75 (m, 6H), 0.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 97.72% de。$C_{30}H_{46}N_3$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值448.4，實驗值448.4。SFC 100% de。

302: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.53-1.32 (m, 12H), 1.30-1.11 (m, 10H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.75 (m, 6H), 0.69 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 98.04 % de。$C_{30}H_{46}N_3$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值448.4，實驗值448.4。SFC 100% de。

實例303及304： 1-((R)-2-((3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(環丙基甲基)-3-氘基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(303)及1-((S)-2-((3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(環丙基甲基)-3-氘基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(304)之合成



303.1之合成

[0617] 在-70℃下在N_2下向MAD (72.8 mmol於100 mL甲苯中)溶液中逐滴添加A24 (10 g，36.4 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。在

-70℃下攪拌1 h後，逐滴添加溴(丙-2-烯-1-基)鎂(36.4 mL，36.4 mmol，1M)。在-70℃下攪拌3 h後，在10℃下將反應混合物傾入20%檸檬酸水溶液(200 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc= 30-40%)純化，得到呈固體狀之**303.1** (8.8 g，77%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.96-5.80 (m, 1H), 5.25-5.08 (m, 2H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.00-1.64 (m, 7H), 1.55-1.38 (m, 5H), 1.36-1.24 (m, 5H), 1.22-1.02 (m, 5H), 0.87 (s, 3H)。

303.2之合成

【0618】 在N_2下經0.5 h之時段在0℃下向Et_2Zn (37.8 mL，1M於己烷中)於DCM (120 mL)中之溶液中逐滴添加CF_3COOH (3.59 g，31.5 mmol)，隨後經15分鐘之時段逐滴添加CH_2I_2 (10.1 g，37.8 mmol)，最後逐滴添加**303.1** (2 g，6.31 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液。在0℃下攪拌1 h且經12 h溫熱至20℃後，混合物與另一浴(來自2.0 g之**303.1)**合併且添加至飽和NH_4Cl (200 mL)中。水層用DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**303.2** (2.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 8H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.35-1.00 (m, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{22}H_{33}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值313.3，實驗值313.3。

303.3之合成

【0619】 在15℃下在N_2下向$EtPh_3PBr$ (10.7 g，29.0 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加t-BuOK (3.25, 29.0 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在低於50℃下將**303.2** (2.4 g，7.26 mmol)於THF (25 mL)中之溶液添加至反應物中。在50℃下攪拌3 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (150 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**303.3** (2 g，81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.05 (m, 1H), 2.45-2.08 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 9H), 1.60-1.20 (m, 11H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85-0.74 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303.4之合成

在45℃下向**303.3** (2 g，5.83 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(4.21 g，17.4 mmol)。攪拌16 h後，反應混合物依序在15℃下用EtOH (20 mL)、在0℃下用NaOH (23.2 mL，5M, 116 mmol)且最後用H_2O_2 (13.1 g，30%，116 mmol)處理。在70℃下攪拌2 h後，反應物用水(150 mL)且隨後飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)稀釋。過濾混合物且濾餅用水(2 × 50 mL)洗滌且濃縮，得到呈固體狀之**303.4** (2.05 g，98%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.78-3.62 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 10H), 1.52-1.25 (m, 11H), 1.23-1.00 (m, 10H), 0.82-0.70 (m, 1H), 0.66 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303.5之合成

【0620】 在30℃下向**303.4** (2.1 g，5.82 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加DMP (4.91 g，11.6 mmol)。攪拌1 h後，將混合物添加至飽和$NaHCO_3$ (200 mL)中且用DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**303.5** (2 g)。**303.5** (1 g)藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**303.5** (450 mg，45%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.55-1.30 (m, 9H), 1.28-1.00 (m, 6H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.61 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{37}O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值341.3，實驗值341.3。

303.6之合成

【0621】 在15℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (2.97 g，8.34 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加t-BuOK (934 mg，8.34 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在低於50℃下將**303.5** (1 g，2.78 mmol)之溶液添加至反應混合物中。在50℃下攪拌1 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**303.6** (600 mg，61%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 13H), 1.52-1.26 (m, 9H), 1.25-0.95 (m, 6H), 0.93-0.70 (m, 2H), 0.57 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303.7之合成

【0622】 在15℃下向**303.6** (600 mg，1.68 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (0.5 mL，10M於THF中，5.00 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，反應混合物依序在15℃下用EtOH (10 mL)、在0℃下用NaOH (6.72 mL，5 M於水中，33.6 mmol)且最後用H_2O_2 (3.80 g，30%，33.6 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌2 h後，將混合物添加至水(100 mL)中，攪拌30分鐘，且過濾。濾餅用水(2 × 50 mL) 、飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)洗滌且濃縮，得到呈固體狀之**303.7** (550 mg，87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80-3.60 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 11H), 1.52-1.10 (m, 13H), 1.08-0.75 (m, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303.8之合成

【0623】 在0℃下在N_2下向**303.7** (500 mg，1.33 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加NBS (473 mg，2.66 mmol)及Ph_3P (697 mg，2.66 mmol)。在15℃下攪拌2 h後，將混合物濃縮且藉由急驟管柱(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**303.8** (450 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.68-3.50 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 9H), 1.52-1.20 (m, 13H), 1.18-0.95 (m, 6H), 0.93-0.70 (m, 4H), 0.68 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303.9之合成

【0624】 在15℃下在N_2下向**303.8** (450 mg)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (535 mg，2.04 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(189 mg，2.04 mmol)。在80℃下攪拌2 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100

mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**303.9** (240 mg，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.55-4.22 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 10H), 1.52-1.28 (m, 10H), 1.23-1.00 (m, 7H), 0.85-0.65 (m, 7H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。

303及304之合成

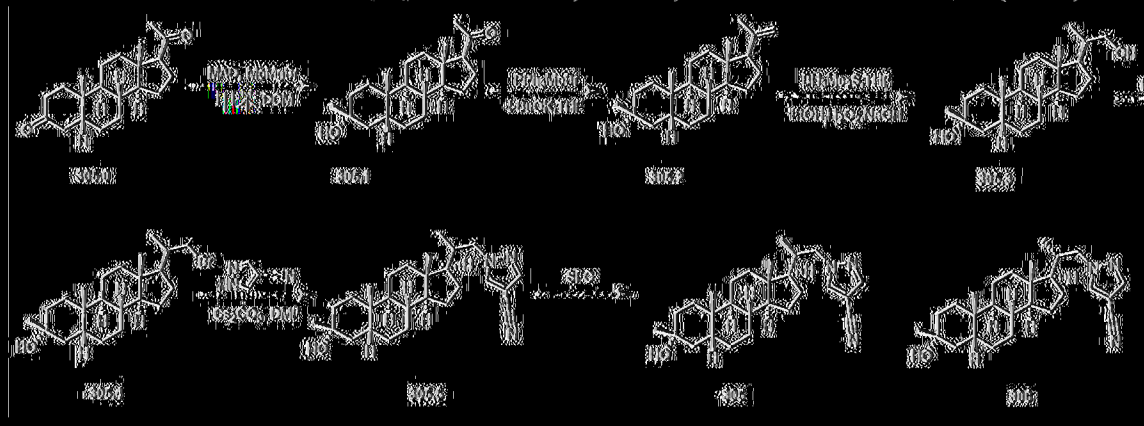
【0625】 **303.9** (240 mg，0.53)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm，10 μm)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：45，結束B：45，流動速率(ml/min)：70)分離，得到均呈固體狀之**304** (rt=1.627 min，77.0 mg，32%)及**303** (rt=2.135 min，111.0 mg，46%)。

303: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 10H), 1.52-1.30 (m, 8H), 1.29-1.00 (m, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，分析型SFC： 99.88% de。$C_{29}H_{42}N_3$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值432.3，實驗值432.3。**SFC** 100% de。

304: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 2.10-1.59 (m, 11H), 1.52-1.26 (m, 9H), 1.24-1.00 (m, 8H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78-0.72 (m, 1H),

0.71 (s, 3H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 97.94% dc。$C_{29}H_{42}N_3$ [M+H-H_2O]+之MS ESI計算值432.3，實驗值432.3。SFC 100% dc。

實例305及306： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(305)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3,10,13-三甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(306)之合成



305.1之合成

[0626] 在N_2下在0℃下向2,6-二-第三丁基-對甲酚(丁基化羥基甲苯) (48.0 g，218 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，54.5 mL，109 mmol)。在15℃下攪拌30分鐘後，在N_2下在-78℃下將305.0 (10 g，36.4 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液逐滴添加至以上溶液中。在-78℃下攪拌30分鐘後，將MeMgBr (36.3 mL，109 mmol，3M於乙醚中)逐滴添加至反應混合物中。在-78℃下攪拌0.5 h後，將反應混合物傾入冰冷的檸檬酸水溶液(400 mL)中且用EtOAc (2 × 400 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 40% EtAOc/PE)純化，得到呈固體狀之305.1 (4.1 g，39.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.76-1.40 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.01 (m, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

305.2之合成

【0627】 在15℃下向$MePh_3PBr$ (13.1 g，36.9 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加t-BuOK (4.14 g，36.9 mmol)。在50℃下攪拌0.5 h後，在低於50℃下將**305.1** (4.1 g，12.3 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加至反應混合物中。在60℃下攪拌1 h後，將混合物添加至NH_4Cl (100 mL，飽和)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在15℃下由MeOH/H_2O (160 mL/160 mL)研磨殘餘物，得到呈固體狀之**305.2** (4.0 g，98.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84-4.83 (m, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 5H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 11H), 1.25 (s, 3H), 1.23-1.00 (m, 8H), 0.94 (s, 3H), 0.54 (s, 3H)。

305.3之合成

【0628】 在15℃下向**305.2** (2 g，6.05 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (3.02 mL，10M, 30.2 mmol)。攪拌1 h後，反應物依序在15℃下用EtOH (50 mL)、在0℃下用NaOH (24.2 mL，5M於水中，121 mmol)且最後在0℃下用H_2O_2 (12.1 mL，10 M於水中，121 mmol)處理。在70℃下攪拌2 h後，在15℃下將所得無色溶液傾入水(200 ml)中且攪拌1 h。將固體過濾且用水(2 × 50 mL)洗滌，用$Na_2S_2O_3$水溶液(250 mL，飽和)淬滅母液。將固體溶解於DCM (100

mL)中且用$Na_2S_2O_3$ (100 ml 飽和)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈固體狀之**305.3** (2 g，95.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.58 (m, 1H), 3.51-3.31 (m, 1H), 2.01-1.68 (m, 5H), 1.54-1.26 (m, 11H), 1.25 (s, 3H), 1.23-1.06 (m, 8H), 1.04-0.94 (m, 6H), 0.92-0.76 (m, 2H), 0.66 (s, 3H)

305.4之合成

【0629】 在0℃下向**305.3** (800 mg，2.29 mol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (899 mg，3.43 mmol)及NBS (610 mg，3.43 mmol)。在15℃下攪拌2 h後，將水(20 mL)添加至所得溶液中且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**305.4** (860 mg，91.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.70-3.40 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.01-1.60 (m,13H), 1.59-1.40 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 4H), 1.09-0.95 (m, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.68 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 3H)。

305.5之合成

【0630】 向**305.4** (860 mg，2.09 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.36 g，4.18 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(389 mg，4.18 mmol)。在80℃下攪拌20 h後，將混合物傾入NH_4Cl (50 mL，飽和)中，攪拌10 min且過濾。濾餅用水(2 × 30 ml)洗滌，得到呈固體狀之**305.5** (810 mg，91.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50-4.20

(m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 12H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.20-1.01 (m, 10H), 0.98-0.80 (m, 3H), 0.79-0.70 (m, 3H), 0.69-0.65 (m, 3H)。

305及306之合成

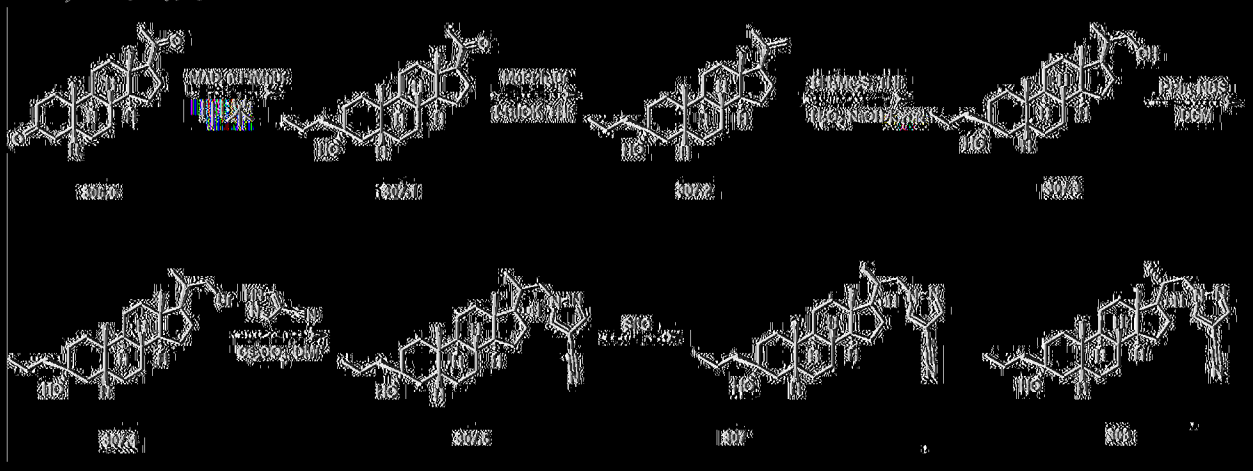
【0631】 **305.5** (810 mg，1.91 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O IPA；開始B：30%；結束B：30%)分離，得到均呈固體狀之**305** (348.7 mg，43.0%)及**306** (203.8 mg，25.0%)。

305:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.20-1.57 (m, 7H), 1.53-1.27 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.96 (m, 9H), 0.95 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 99% de； $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值406.3。

306:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.2-1.60 (m, 7H), 1.5-1.3 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.95 (m, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.4, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度98%，分析型SFC： 99% de； $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值406.3。$C_{27}H_{41}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值424.3，實驗值424.3。

實例307及308： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-

甲腈(307)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(308)之合成



307.1之合成

[0632] 在氮氣下在0℃下向2,6-二第三丁基-對甲酚(丁基化羥基甲苯) (33.5 g，152 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，38 mL，76 mmol)。在20℃下攪拌1 h後，在N_2下在-70℃下將305.0 (8.0 g，25.2 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液逐滴添加至以上溶液中。在-70℃下攪拌1 h後，向所得混合物中逐滴添加n-PrMgCl (37.8 mL，75.6 mmol，2M於THF中)。在-70℃下攪拌0.5 h後，將反應混合物傾入冰冷的檸檬酸水溶液(500 mL)中且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物與矽膠急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化之產物之另一溶液合併，得到呈固體狀之307.1 (5.9 g，52%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.64 (m, 6H), 1.54-1.36 (m, 11H), 1.32-1.00 (m, 9H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.59 (s, 3H)。

307.2之合成

【0633】 向PPh_3MeBr (17.4 g，48.9 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加t-BuOK (5.48 g，48.9 mmol)。在50℃下攪拌0.5 h後，在50℃下添加**307.1** (5.9 g，16.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。在50℃下攪拌12 h後，將混合物傾入NH_4Cl (200 mL，飽和)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 5% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**307.2** (5.2 g，89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.46 (m, 8H), 1.45-0.97 (m, 16H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.54 (s, 3H)。

307.3之合成

【0634】 在0℃下向**307.2** (2.0 g，5.57 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (1.67 mL，10 M，16.7 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，反應混合物依序在20℃下用EtOH (5 mL)、NaOH水溶液(16.7 mL，5 M，83.5 mmol)且最後用H_2O_2 (8.35 mL，83.5 mmol，10M)處理。在70℃下攪拌1 h後，使反應混合物冷卻至20℃，傾入$Na_2S_2O_3$ (100 mL，飽和)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**307.3** (2.1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.73 (dd, J = 3.6, 10.8 Hz, 0.6H), 3.64 (dd, J = 3.3, 10.4 Hz, 0.4H), 3.45 (dd, J = 7.2, 10.8 Hz, 0.6H), 3.35 (dd, J = 7.2, 10.4 Hz, 0.4H), 1.98-1.54 (m, 8H), 1.45-1.18 (m, 17H),

1.17-1.01 (m, 6H), 0.97-0.91 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

307.4之合成

【0635】 在0℃下向**307.3** (500 mg，1.32 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (519 mg，1.98 mmol)及NBS (352 mg，1.98 mmol)。在20℃下攪拌2 h後，反應混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**307.4** (500 mg，86.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.62 (dd, *J*=3.2, 10.0 Hz, 0.6H), 3.49 (dd, *J*=3.2, 10.0 Hz, 0.4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 10H), 1.50-1.15 (m, 15H), 1.15-0.95 (m, 7H), 0.93-0.85 (m, 6H), 0.66 (s, 3H)。

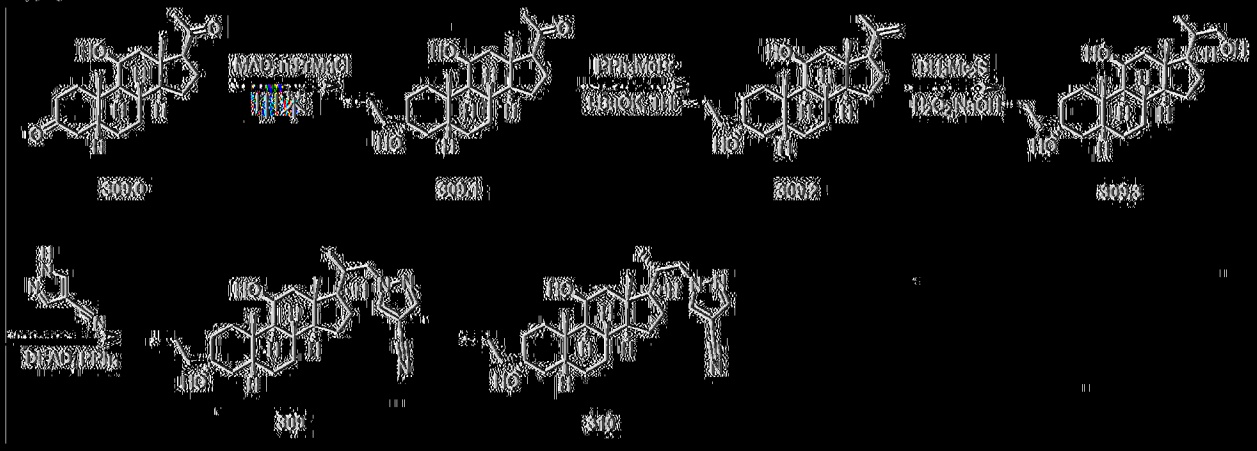
307及308之合成

【0636】 向**307.4** (500 mg，1.13 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (736 mg，2.26 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(210 mg，2.26 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (100 mL，3%於水中)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**307.5**。殘餘物藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件：0.1%NH_3H_2O IPA；開始B：35%；結束B：35%；流動速率(ml/min)：60)純化，得到均呈固體狀之**307** (181.7 mg，35.2%)及**308** (141.8 mg，27.6%)。

307:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.53-1.29 (m, 13H), 1.29-0.97 (m, 9H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LC-ELSD/MS:純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{29}H_{44}N_3$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。

308:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.29-4.21 (m 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.06-1.64 (m, 7H), 1.51-1.28 (m, 13H), 1.27-0.96 (m, 9H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H)。LC-ELSD/MS:純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{29}H_{44}N_3$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。

實例309及310： 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11S,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-10,13-二甲基-3-內基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)內基)-1H-吡唑-4-甲腈(309)及1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11S,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-10,13-二甲基-3-內基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)內基)-1H-吡唑-4-甲腈(310)之合成



309.1之合成

[0637] 在0℃下在N_2下向2,6-二-第三-丁基-4-甲基酚(1.03 g，

4.68 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (1.17 mL，2.34 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌30 min後，在N_2下在-70℃下向新製MAD (2.34 mmol)溶液中逐滴添加**309.0** (260 mg，0.781 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，將氯(丙基)鎂(1.17 mL，2.34 mmol，2M於THF中)逐滴添加至混合物中。在-70℃下攪拌0.5 h後，將反應混合物傾入冰冷的檸檬酸水溶液(20 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-60%之乙酸乙酯/PE)純化，得到呈固體狀之**309.1** (130 mg，44.2%)。**309.1** (130 mg，0.345 mmol)藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.225%FA)-ACN；開始B：58%；結束B：88%)進一步純化，得到呈固體狀之**309.1** (45.2 mg，35.0 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.26 (br s, 1H), 2.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.64 (br dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 2H), 1.60 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.44 (br dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 1.40-1.37 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (br d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.13 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.02 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{40}O_3$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值341.3 實驗值341.3。

309.2之合成

【0638】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (1.37 g，3.86 mmol)於無水THF (10 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (433 mg，3.86 mmol)。在60

℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加**309.1** (730 mg，1.93 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻，傾入冰水(50 mL)中，攪拌10分鐘，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**309.2** (540 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.21 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.61 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 1.57-1.79 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 5H), 1.23-1.10 (m, 7H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H)。

309.3之合成

【0639】 在25℃下向**309.2** (540 mg，1.44 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$BH_3{\cdot}Me_2S$ (0.719 mL，10 M，7.19 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應物依序在25℃下用EtOH (2.50 mL，43.1 mmol)、在0℃下用NaOH (8.62 mL，5.0 M，43.1 mmol)且隨後用H_2O_2 (4.30 mL，43.1 mmol，30%於水中)處理。在70℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之**309.3** (460 mg)。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中，用NH_4Cl (10%，5 × 50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**309.3** (240 mg)。

309及310之合成

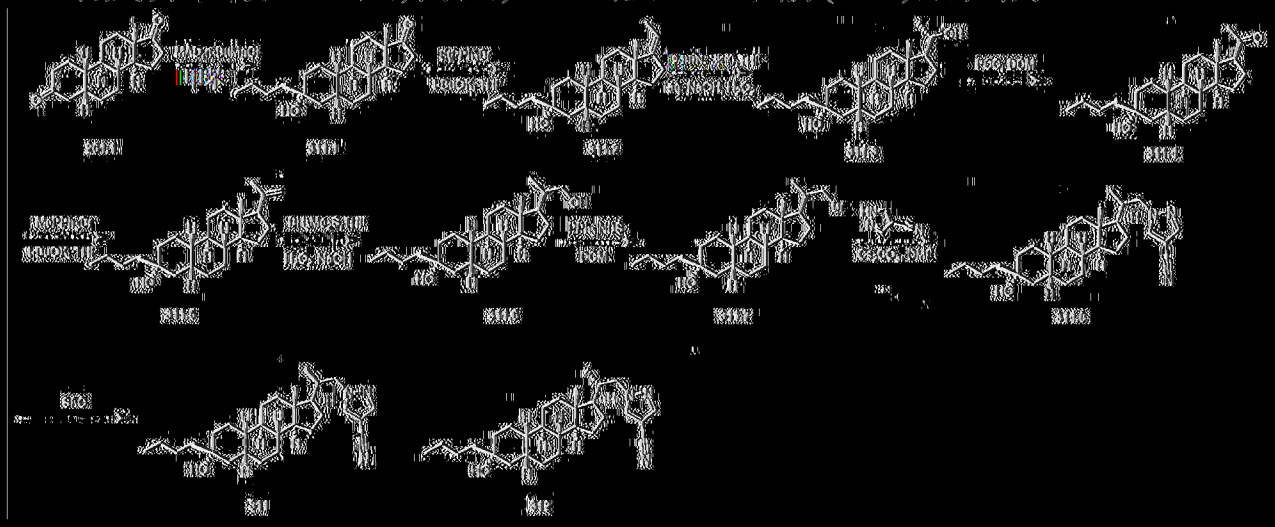
【0640】 向**309.3** (240 mg，0.611 mmol)、Ph_3P (799 mg，3.05

mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(113 mg，1.22 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DEAD (531 mg，0.480 mL，3.05 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(30 mL)中。水相用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.04%$NH_3·H_2O$)-ACN；開始B：60%；結束B：90%)純化，得到呈固體狀之**310** (29.2 mg)及呈固體狀之**309** (49.2 mg)。

309: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.23 (dd, *J*=13.6, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.73 (dd, *J*=13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J*=14.0, 2.6 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 10H), 1.22 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17-1.04 (m, 5H), 1.01 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 0.96-0.92 (m, 6H), 0.83 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/ MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.3 實驗值432.3。

310: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.49 (dd, *J*=13.2, 4.4 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.67 (dd, *J*=13.2, 10.8 Hz, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.94-1.64 (m, 7H), 1.60 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 10H), 1.22 (br d, *J*=5.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18-1.06 (m, 5H), 1.04 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.89 (m, 4H), 0.67 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/ MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.3 實驗值432.3。

實例311及312： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-丁基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(311) (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-丁基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(312)之合成



311.1之合成

[0641] 在-70℃下向含新製MAD (109 mmol)溶液之甲苯(500 mL)中逐滴添加含261.1 (10 g，36.4 mmol)之DCM (50 mL)。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加n-BuMgCl (54.5 mL，109 mmol，2M)。在-70℃下再攪拌4 h後，在10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(1000 mL)中且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到產物，其藉由急驟管柱(0~40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之311.1 (10 g，82.6%)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.47-2.38 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 7H), 1.37-1.01 (m, 14H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.86 (s, 3H)。

311.2之合成

[0642] 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (26.7 g，72.0 mmol)於THF

(120 mL)中之混合物中添加t-BuOK (8.07 g，72.0 mmol)。在40℃下攪拌30分鐘後，在40℃下添加**311.1** (12.0 g，36.0 mmol)。在40℃下攪拌3 h後，在25℃下反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體，其藉由用MeOH/H_2O (1:1，150 mL)研磨純化，得到呈固體狀之**311.2** (12 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.22-5.03 (m, 1H), 2.42-2.12 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.57-1.42 (m, 8H), 1.36-1.07 (m, 14H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H)

311.3之合成

【0643】 在15℃下在N_2下向**311.2** (12 g，34.8 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(16.9 g，69.6 mmol)。在45℃下攪拌16 h後，所得混合物依序在15℃下用乙醇(19.8 mL，347 mmol)、在0℃下用NaOH水溶液(69.4 mL，5.0 M，347 mmol)且隨後在15℃下用過氧化氫(34.7 mL，10 M，347 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，反應物使冷卻至15℃且添加至水(200 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(200 mL)中。水相用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到產物，其藉由在20℃下用H_2O (250 mL)研磨純化，得到呈固體狀之**311.3** (15.1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.81-3.53 (m, 1H), 1.97-1.59 (m, 1H), 1.97-1.58 (m, 9H), 1.51- 1.25 (m, 15H), 1.23-1.03 (m, 11H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}$ [M-

$2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值327.3，實驗值327.3。

311.4之合成

【0644】 在0℃下向**311.3** (15 g，41.3 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加矽膠(18 g)及PCC (17.7 g，82.6 mmol)。在20℃下攪拌3 h後，將PE (100 mL)添加至反應混合物中。將所得混合物經矽膠墊過濾且用DCM (400 mL)洗滌濾餅。濃縮過濾物且殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**311.4** (10 g，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.54 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 7H), 1.49-1.26 (m, 15H), 1.25-1.04 (m, 6H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值343.3，實驗值343.3。

311.5之合成

【0645】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (5.93 g，16.6 mmol)於THF (30 mL)中之混合物中添加t-BuOK (1.86 g，16.6 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在50℃下添加**311.4** (3 g，8.31 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，在25℃下反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體，其藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**311.5** (1.2 g，40.2%) 。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.85-1.57 (s, 13H), 1.50-1.20 (m, 16H), 1.18-1.02 (m, 4H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H)。

311.6之合成

【0646】 向**311.5** (1.2 g，3.34 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (1.67 mL，10 M，16.7 mmol)。在N_2下在25℃下攪拌16 h後，反應混合物經矽膠墊過濾，逐滴添加EtOH (1.91 mL，33.4 mmol)、NaOH (1.33 g於6.68 mL水中，33.4 mmol)及H_2O_2 (3.34 mL，10 M，33.4 mmol)。在70℃下攪拌2 h後，反應混合物藉由Na_2SO_3 (100 mL，10%)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**311.6** (1.2 g，96.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.59 (m, 1H), 3.50-3.32 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 8H), 1.50-1.14 (m, 18H), 1.11-1.01 (m, 5H), 0.96 (s, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

311.7之合成

【0647】 在0℃下向**311.6** (300 mg，0.8 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (312 mg，1.2 mmol)及NBS (211 mg，1.2 mmol)。在20℃下攪拌2 h後，反應物用水(20 mL)稀釋且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**311.7** (270 mg，77.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.42-3.29 (m, 1H), 1.96-1.42 (m, 15H), 1.36-1.23 (m, 13H), 1.14-0.98 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.70-0.65 (m, 3H)。

311.8之合成

【0648】 向**311.7** (300 mg，0.7 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (443 mg，1.4 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(126 mg，1.4 mmol)。在N_2下在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (20 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (50 mL，3%於水中)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**311.8** (200 mg，72.2%)。

311及312之分離

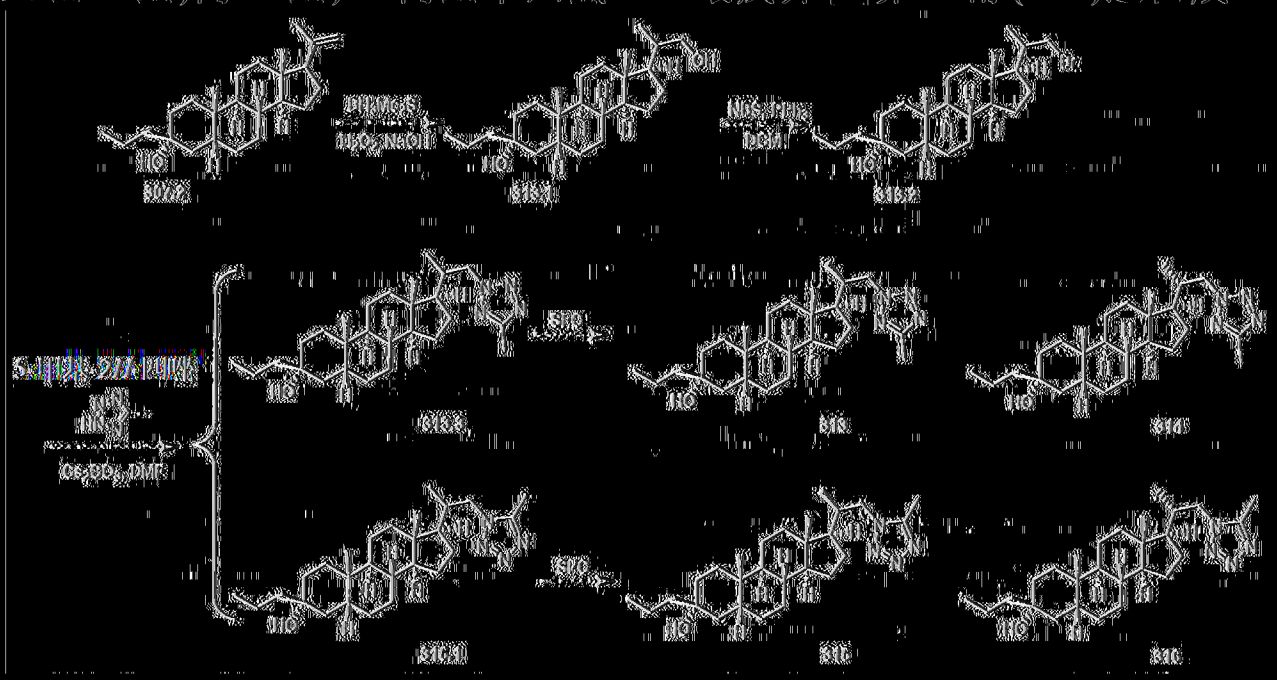
【0649】 非對映異構體混合物**311.8** (400 mg，0.9 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：40%；結束B：40%；流動速率(ml/min)：60)分離，得到均呈固體狀之**311** (86.5 mg，21.6%)及**312** (58.2 mg，14.5%)。

311: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, *J*=4.4, 13.6 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.91-1.57 (m, 9H), 1.49-1.25 (m, 14H), 1.24-1.03 (m, 7H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de，$C_{29}H_{44}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。**SFC** 100% de。

312: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 (dd, *J*=4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.76 -3.67 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.83-1.57 (m, 6H), 1.50-1.21 (m, 15H), 1.20-0.99 (m, 7H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度

99%，分析型SFC： 100% de，$C_{29}H_{44}N_3$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值434.3，實驗值434.3。SFC 100% de。

實例313-316： (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(313)及(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(314)及(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(315)及(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-二甲基-17-((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(316)之合成



313.1之合成

[0650] 在0℃下向307.2 (1.5 g，4.2 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加$BH_3.Me_2S$ (2.09 mL，20.9 mmol，10 M)。在25℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻至0℃且依序在0℃下用乙醇(1.92 g，41.8 mmol)、用NaOH水溶液(6.26 mL，62.6 mmol，10 M)、隨後在0℃下

用H_2O_2 (6.26 mL，62.6 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，混合物用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(2 × 30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈固體狀之**313.1** (1.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.76-3.69 (m, 1H), 3.50-3.32 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.60-1.29 (m, 11H), 1.28-1.14 (m, 9H), 1.13-1.00 (m, 5H), 0.99-0.85 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

313.2之合成

【0651】 在0℃下向**313.1** (1.8 g，4.77 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.87 g，7.15 mmol)及NBS (1.27 g，7.15 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，將反應物添加至水(20 mL)中且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**313.2** (1 g，47.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.65-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 8H), 1.49-1.21 (m, 10H), 1.19-1.01 (m, 6H), 1.00-0.84 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

313.3及315.1之合成

【0652】 向**313.2** (1 g，2.27 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.47 g，4.54 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(381 mg，4.54 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (20 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管

柱(0~100% EtOAc/PE)純化，得到均呈無色油狀之**313.3** (735 mg)及**315.1** (287 mg)。

313.3: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.77-4.50 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.26-2.08 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.56-1.08 (m, 9H), 1.06-1.02 (m, 9H), 1.00-0.90 (m, 8H), 0.89-0.80 (m, 5H), 0.75-0.58 (s, 3H)。

315.1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.50 (m, 1H), 4.32-3.75 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.73-1.31 (m, 10H), 1.28-1.01(m, 9H), 1.00-0.90 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.75-0.58 (s, 3H)。

313及314之分離

313.3 (735 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：50)分離，得到均呈固體狀之**313** (352.1 mg，47.9%)及**314** (202.6 mg，27.5%)。

313: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.50 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.56-1.08 (m, 11H), 1.06-1.02 (m, 11H), 1.00-0.90 (m, 6H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{45}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值 425 實驗值425。**SFC** 100% de。

314: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.50 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.57-1.31 (m, 11H), 1.28-1.01(m, 11H), 1.00-0.90 (m, 6H),

0.89-0.80 (m, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{45}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值425 實驗值425。**SFC** 100% de。

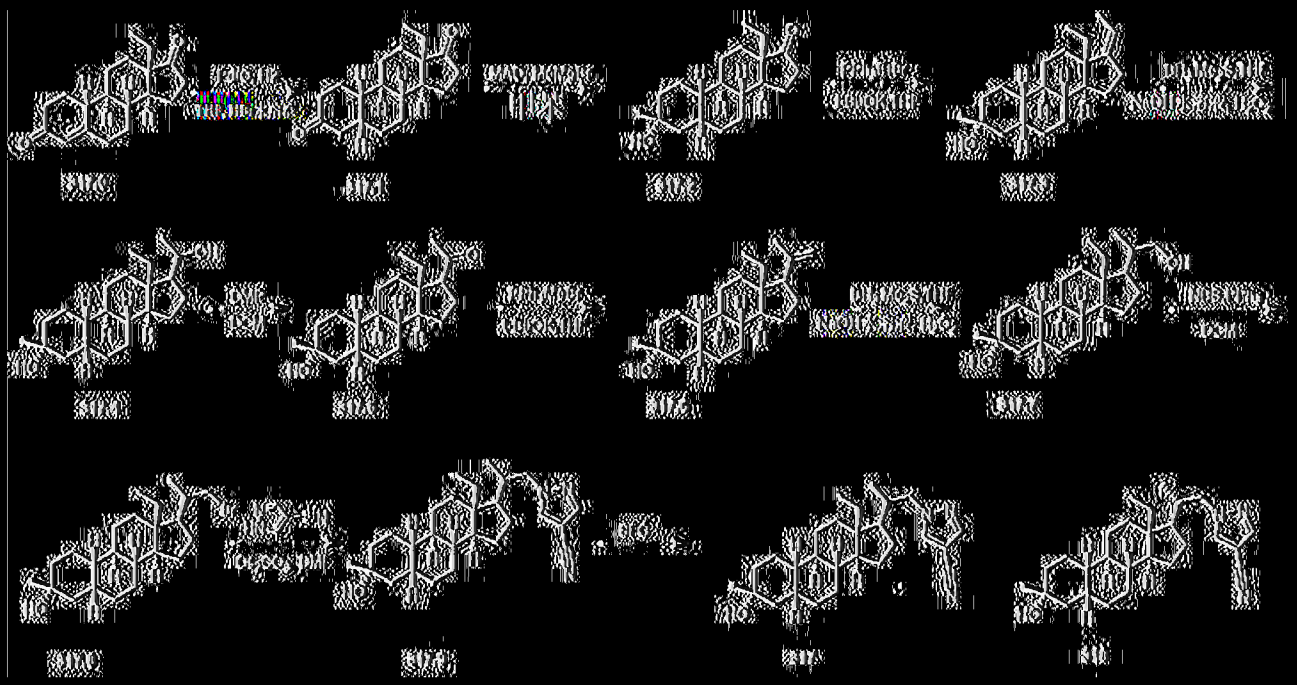
315及316之分離

【0653】 **315.1** (287 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：35%，結束B：35%，流動速率(ml/min)：50)分離，得到均呈固體狀之**315** (83.7 mg，29.2%)及**316** (67.8 mg，23.7%)。

315: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.32-4.27 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 12H), 1.24-1.05 (m, 10H), 1.02-0.95 (m, 6H), 0.82 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{45}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值425 實驗值425。**SFC** 100% de。

316: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.49 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.19- 2.06 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 13H), 1.28-0.98 (m, 9H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{45}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值425 實驗值425。**SFC** 100% de。

實例317及318： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-乙基-3-羥基-3-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(317)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-乙基-3-羥基-3-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(318)之合成



317.1之合成

[0654] 在25℃下向317.0 (4.0 g，13.9 mmol)及Pd/C (1.0 g，10%鈀/碳，50%水濕潤)於THF (40 mL)中之混合物中添加氟氫酸(1 mL，40%於水中)。在15 psi之氫氣下氫化16 h後，混合物經矽藻土墊過濾且濃縮，得到呈固體狀之317.1 (5.1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.58 (t, *J* =14.4 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 7H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 7H), 1.55-1.11 (m, 8H), 0.79 (t, *J* =7.6 Hz, 3H)。

317.2之合成

[0655] 在-70℃下向MAD (20% mmol於100mL甲苯中)溶液中逐滴添加317.1 (10 g，34.6 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加MeMgBr (34.3 mL，103 mmol，3M於乙醚中)。在-70℃下再攪拌2 h後，在10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(400 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱

(0~35% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**317.2** (6.05g, 58%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.40 (dd, *J* = 19.2, 8.8 Hz, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 5H), 1.36-1.23 (m, 8H), 1.20-1.05 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

317.3之合成

【0656】 在20℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (43.8 g，118 mmol)於THF (170 mL)中之混合物中添加t-BuOK (13.2 g，118 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，在40℃下添加**317.2** (6.05 g，19.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。在40℃下攪拌36 h後，在20℃下反應混合物用10% 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(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~12% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**317.3** (5.2 g，83%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.23-5.15 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.71-1.63 (m, 5H), 1.56-1.40 (m, 7H), 1.34-1.22 (m, 9H), 1.20-0.92 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

317.4之合成

【0657】 在0℃下向**317.3** (4.2 g，3.15 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (3.95 mL，39.5 mmol，10M)。在20℃下攪拌12 h後，反應混合物依序在15℃下用乙醇(13.8 mL)、在0℃下用NaOH水溶液(47.7 mL，5.0 M)且最後在0℃下用過氧化氫(23.7, 10 M)逐滴處理。在78℃下攪拌1 h後，使反應混合物冷卻至15℃。收集水相且用

飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(80 mL)處理。水相用EtOAc (2×100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**317.4** (4.6 g)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.88-3.69 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 5H), 1.50-1.24 (m, 17H), 1.18-1.03 (m, 5H), 0.99-0.80 (m, 5H)。

317.5之合成

【0658】 在10℃下向**317.4** (5.6 g，16.7 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (14.1 g，33.4 mmol)。在20℃下攪拌30分鐘後，在10℃下混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅。將DCM相分離且用飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1，2 × 30 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得呈固體狀之到**317.5** (4.15 g，75%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.50-2.42 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 5H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.33-1.03 (m, 13H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.62 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

317.6之合成

【0659】 在20℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (17.7 g，49.6 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加t-BuOK (5.55 g，49.6 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在50℃下添加**317.5** (4.15 g，12.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在50℃下攪拌12 h後，在20℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (2×80 mL)萃取。經合併之有機相用鹽

水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~12% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**317.6** (2.85g, 70%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.80 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 7H), 1.19-0.97 (m, 6H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

317.7之合成

【0660】 在0℃下向**317.6** (1.0 g，3.02 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (1.20 mL，12.0 mmol，10 M)。在20℃下攪拌12 h後，所得混合物依序在15℃下用乙醇(3.16 mL)、在0℃下用NaOH水溶液(10.8 mL，5.0 M)且隨後在0℃下用過氧化氫(5.43 mL，10 M)逐滴處理。在78℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃且用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)淬滅。水相用EtOAc (2×60 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**317.7** (1.0 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.88-3.60 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.50-1.16 (m, 17H), 1.14-1.02 (m, 5H), 0.99-0.82 (m, 7H)

317.8之合成

【0661】 在0℃下在N_2下向**317.7** (500 mg，1.43mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三苯基膦(561 mg，2.14mmol)及NBS (380 mg，2.14mmol)。在15℃下攪拌2 h後，濃縮混合物。殘餘物藉由急驟管柱(0~13% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**317.8** (300 mg，

51%)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 3.75-3.48 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.50-1.22 (m, 16H), 1.20-0.99 (m, 9H), 0.94-0.83 (m, 4H)。

317.9之合成

【0662】 在20℃下在N_2下向**317.8** (360 mg，0.87 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(161 mg，1.74 mmol)及Cs_2CO_3 (566 mg，1.74 mmol)。在80℃下攪拌12 h後，混合物用H_2O (15 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用H_2O (2 × 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**317.9** (300 mg)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.65-4.26 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 8H), 1.32-1.20 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 6H), 0.98-0.80 (m, 4H), 0.71-0.63 (m, 2H)。

317及318之分離

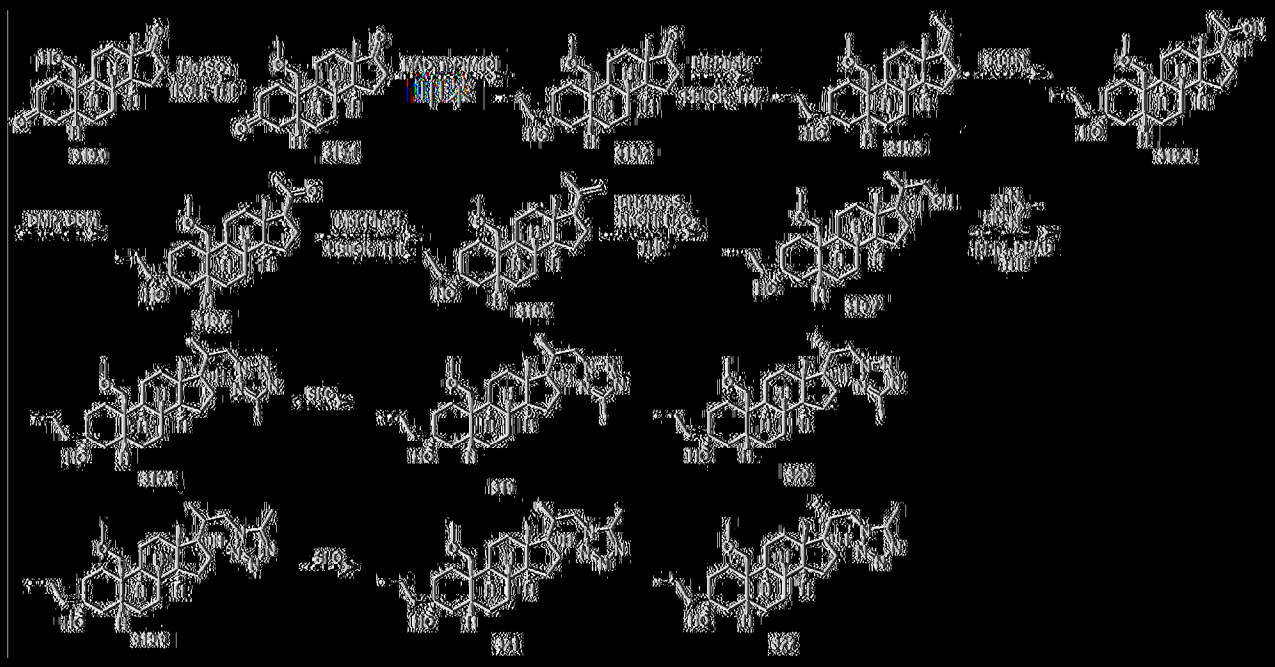
【0663】 **317.9** (300 mg)藉由SFC (管柱：DuraShell 150×25 mm×5 um, A；CO_2；B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：25-25%，流動速率: 60 mL/min)分離，得到呈固體狀之**317** (89.3 mg，30%)及呈固體狀之**318** (118.0 mg，39%)。

317: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 8H),

1.33-1.16 (m, 8H), 1.14-0.84 (m, 9H), 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 99.78% de； $C_{27}H_{40}N_3$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值406.3；$C_{27}H_{42}N_3O$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值424.3，實驗值424.3。**SFC** 100% de。

318: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.29 (dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.30-0.95 (m, 13H), 0.93-0.81 (m, 7H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 99.36% de； $C_{27}H_{40}N_3$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值406.3，實驗值406.3。**SFC** 100% de。

實例319-322： (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(319)及(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(320)及(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(321)及(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(322)之合成



319.1之合成

[0664] 在0℃下向319.0 (30 g，98.5 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加KOH (16.5 g，295 mmol)及Me_2SO_4 (25.2 g，197 mmol)。在N_2下在25℃下攪拌16 h後，混合物用水淬滅(300 mL)且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(1 L)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之319.1 (21.4 g，68%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.61-3.58 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.35-3.33 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37-1.81 (m, 11H), 1.77-1.05 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)。

319.2之合成

[0665] 在0℃下向2,6-二-第三-丁基-4-甲基酚(42.7 g，194 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (48.5 mL，97.1 mmol，2 M於甲苯中)。在25℃下攪拌30分鐘後，在-70℃下向MAD溶液中逐滴添加319.1 (10 g，31.4 mmol)於無水甲苯(200 mL)中之溶

液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加n-PrMgCl (47 mL，94.1 mmol，2 M於二乙醚中)。在-70℃下再攪拌2 h後，在0℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(500 mL)中且用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**319.2** (7.4 g，65%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.55-3.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.22-3.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96-1.61 (m, 7H), 1.54-1.39 (m, 9H), 1.37-1.15 (m, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)。

319.3之合成

【0666】 在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (30.2 g，81.6 mmol)於THF (150 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (9.15 g，81.6 mmol)。在45℃下攪拌30分鐘後，添加含**319.2** (7.4 g，20.4 mmol)之THF (50 mL)。在45℃下攪拌16 h後，將所得懸浮液傾入水(200 mL)中且用EtOAc (3 × 250 mL)萃取。濃縮經合併之有機層。殘餘物藉由管柱(0 ~ 5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**319.3** (8.4 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.13-5.07 (m, 1H), 3.58-3.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 1.90-1.67 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 6H), 1.48-1.22 (m, 13H), 1.21-1.08 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H)。

319.4之合成

【0667】 在25℃下在N_2下向**319.3** (8.4 g，22.4 mmol)於THF (150

mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(21.8 g，89.6 mmol)。在40℃下攪拌16 h後，在0℃下使反應混合物冷卻且用EtOH (20.9 g，448 mmol)淬滅，隨後極緩慢添加NaOH (89.6 mL，5 M，448 mmol)。添加後，緩慢添加H_2O_2 (53.7 mL，537 mmol，10 M於水中)直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在80℃下再攪拌2 h後，水相用EtOAc (2 × 350 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 100 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**319.4** (7.86 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.72-3.65 (m, 1H), 3.56-3.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18-3.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.70-1.49 (m, 5H), 1.48-1.23 (m, 13H), 1.21-1.04 (m, 9H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H)。

319.5之合成

【0668】 向**319.4** (7.36 g，18.7 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加DMP (15.8 g，37.4 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，混合物用$NaHCO_3$ (300 mL)及$Na_2S_2O_3$ (300 mL)淬滅。混合物用DCM (2 × 300 mL)萃取且有機層用$Na_2S_2O_3$ (2 × 100 mL，飽和)、鹽水(300 mL，飽和)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈油狀之**319.5** (11 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.54-3.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.26-1.63 (m, 15H), 1.49-1.08 (m, 15H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{41}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值

373.3，實驗值373.3，$C_{24}H_{37}O$ $[M\text{-}MeOH\text{-}H_2O+H]^+$ 341.3，實驗值341.3.

319.6之合成

【0669】 在25℃下在N_2下向$MePh_3BrP$ (14.6 g，40.9 mmol)於無水THF (100 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (4.58 g，40.9 mmol)。在60℃下攪拌30分鐘後，在25℃下逐滴添加**319.5** (3.2 g，8.19 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液。在60℃下攪拌16 h後，將所得懸浮液傾入飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**319.6** (2.8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.58-3.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18-3.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 7H), 1.59-1.37 (m, 6H), 1.36-1.02 (m, 13H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H),0.89-0.83 (m, 4H), 0.54 (s, 3H)。

319.7之合成

【0670】 在0℃下向**319.6** (1 g，2.57 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (2.05 mL，20.5 mmol，10M)。在15℃下攪拌16 h後，使反應混合物冷卻且依序在0℃下用EtOH (718 mg，51.3 mmol)處理、用NaOH (10.2 mL，51.3 mmol，5M)極緩慢處理且最後用H_2O_2 (6.15 mL，61.6 mmol)處理直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在80℃下再攪拌1 h後，添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)且在0℃下再攪拌混合物1 h。水相用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**319.7** (800 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.60 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18-3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.97-1.58 (m, 7H), 1.52-1.27 (m, 9H), 1.25-1.02 (m, 12H), 0.95-0.73 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

319.8及319.9之合成

【0671】 在0℃下向**319.7** (400 mg，0.983 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(123 mg，1.47 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加Ph_3P (411 mg，1.57 mmol)及DEAD (273 mg，1.57 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入冰水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE)純化，得到均呈油狀之**319.8** (350 mg)及**319.9** (100 mg)。

319及320之分離

319.8 (350 mgl)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm，10 um)；條件：0.1% NH_3H_2O IPA；開始B：40%；結束B：40%)分離，得到均呈固體狀之**319** (峰2，149.9 mg，Rt = 2.912 min，43%)及**320** (峰1，121.3 mg，Rt = 1.369 min，35%)。

319.9 (100 mg)藉由HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 um；條件：水(0.05% NH_3H_2O)-ACN；開始B：70；結束B：100；梯度時間(min)：8.5；100%B 保持時間(min)：2；流動速率(ml/min)：30；注射：8)進一步純化，得到50 mg呈固體狀之產物，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm × 30mm，10

um)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：30%；結束B：30%)分離，得到均呈固體狀之**321** (峰1，8.2 mg，Rt = 1.443 min，16%)及**322** (峰2，15.1 mg，Rt = 1.638 min，30%)。

319:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.75-4.70 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.57-3.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 10H), 1.53-1.26 (m, 14H), 1.24-1.06 (m, 6H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.71-0.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{47}O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值455.4，實驗值455.4。**SFC** 100% de。

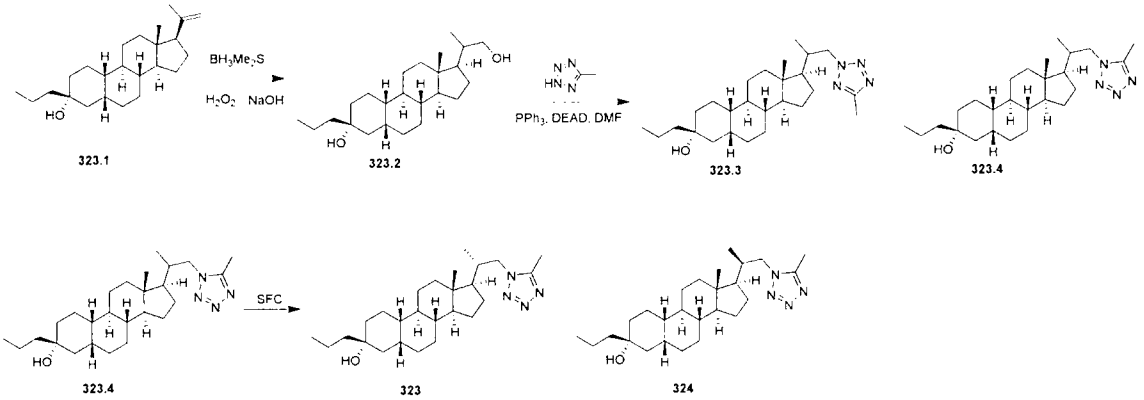
320:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.54-4.50 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.56-3.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.04-1.62 (m, 9H), 1.52-1.27 (m, 12H), 1.25-1.06 (m, 7H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) , 0.85-0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{47}O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值455.4，實驗值455.4。**SFC** 100% de。

321:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.53-4.49 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.55-3.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21-3.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 7H), 1.53-1.38 (m, 9H), 1.36-1.09 (m, 12H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) , 0.80 (s, 3H), 0.71-0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{47}O$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值455.4，實驗值455.4。**SFC** 100% de。

322:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.31-4.26 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.56-3.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19-3.17 (d, *J* =

8.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.10-1.62 (m, 8H), 1.53-1.27 (m, 13H), 1.24-1.07 (m, 7H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{47}O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值455.4，實驗值455.4。**SFC** 100% de。

實例323及324：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-(1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(323)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-(1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(324)



323.2之合成

【0672】 在0℃下向**323.1** (600 mg，1.74 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加$BH_3.Me_2S$ (0.87 mL，8.7 mmol，10 M)。在25℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻至0℃且依序在0℃下用乙醇(800 mg，17.4 mmol)、用NaOH水溶液(1.73 mL，17.4 mmol，5 M)且隨後在0℃下用H_2O_2 (1.73 mL，17.4 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(2 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈油狀之**323.2** (620 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.85-3.58 (m, 1H), 3.52-3.29 (m,

1H), 2.01-1.71 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.51-1.12 (m, 17H), 1.11-0.98 (m, 6H), 0.97-0.90 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

323.3及323.4之合成

【0673】 向**323.1** (24 g，66.1 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(8.33 g，99.1 mmol)於DMF (500 mL)中之溶液中添加Ph_3P (27.5 g，105 mmol)及DEAD (18.2 g，105 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(500 mL)中且用EtOAc (2 × 250 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE純化)，得到均呈固體狀之**323.3** (16.2 g，57%)及**323.4** (10 g)。

324及325之分離

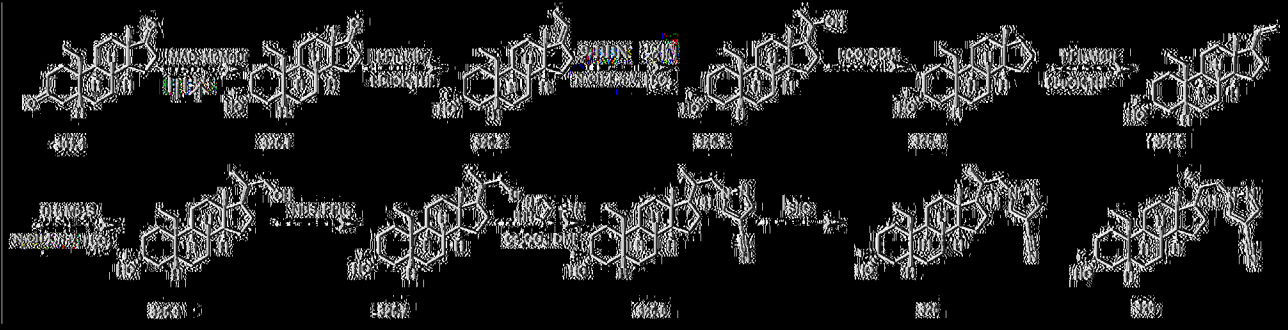
【0674】 在25℃下**323.4**由MeOH/H_2O=1:1 (240 mL)研磨且藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD 250mm×50mm，10 um；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：40%至40%之B；流動速率：200mL/min；管柱溫度：40℃)分離，得到均呈固體狀之**323** (1569.1 mg，23%)及**324** (2304.6 mg，33.9%)。

323:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.33-4.24 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 6H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 8H), 1.27-1.01 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{43}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值411.3 實驗值411.3 分析型**SFC** 100% de。

324:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.54 (dd, J = 4.4, 13.6 Hz, 1H),

3.84 (dd, *J* = 11.2, 13.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 8H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.41-1.24 (m, 12H), 1.16-1.04 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{26}H_{43}N_4$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值411.3 實驗值411.3 分析型SFC 100%dc。

實例325及326：1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-10-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(325)及1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-10-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(326)



325.1之合成

[0675] 在0℃下在N_2下向BHT (26 g，118 mmol)於甲苯(60 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (2 M於甲苯中，29.7 mL，59.4 mmol)。在15℃下攪拌1 h後，在-70℃下向MAD (59.4 mmol於60 mL甲苯中)溶液中逐滴添加301.4 (6.0 g，19.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加MeMgBr (19.8 mL，59.4 mmol，3M於乙醚中)。在-70℃下再攪拌4 h後，在10℃下將反應混合物傾入飽和20%檸檬酸(300 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之325.1 (5.6g, 88.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.50-2.37 (m, 1 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 2.04-1.81 (m, 3 H), 1.81-1.62 (m, 5 H), 1.62-1.47 (m, 5 H), 1.46-1.28 (m, 6 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.11 (m, 4 H), 0.84 (s, 3 H), 0.80 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H)。

325.2之合成

【0676】 在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (9.72 g，26.2 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加t-BuOK (2.93 g，26.2 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，逐份添加在低於40℃下**325.1** (5.6 g，17.5 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (300 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體，其藉由急驟管柱(5%-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**325.2** (4.9g, 84.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.05 (m, 1 H), 2.41-2.09 (m, 3 H), 2.03-1.89 (m, 1 H), 1.85-1.71 (m, 1 H), 1.70-1.59 (m, 6 H), 1.59-1.37 (m, 9 H), 1.37-1.27 (m, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22-1.04 (m, 5 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

325.3之合成

【0677】 在15℃下向**325.2** (4.9 g，14.8 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(10.8 g，44.4 mmol)。在40℃下攪拌1 h後，反應物依序在15℃下用乙醇(6.8 g，148 mmol)、在-10℃下用NaOH水溶液(29.5 mL，5M, 148 mmol)且隨後用H_2O_2 (14.7 mL，10 M，148 mmol)逐滴處理。在80℃下攪拌1 h後，反應物用淬滅飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)，攪拌30 min且用EtOAc (100 mL)萃取。經合

併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮，得到呈固體狀之**325.3** (11 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.62 (m, 1 H), 2.03-1.91 (m, 3 H), 1.83-1.71 (m, 5 H), 1.57-1.45 (m, 12 H), 1.24 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=6.40 Hz, 3 H), 1.18-0.94 (m, 7 H), 0.81-0.76 (m, 3 H), 0.64 (s, 3 H)。

325.4之合成

【0678】 在0℃下向**325.3** (5.15 g，14.8mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加矽膠(10 g)及PCC (6.36 g，29.6 mmol)。在15℃下攪拌3 h後，將懸浮液過濾且用DCM (2 × 100 mL)洗滌濾餅。經合併之過濾物在真空下濃縮，得到固體，其藉由急驟管柱(PE/EtOAc = 20/1至4/1)純化，得到呈固體狀之**325.4** (2.8 g，54.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.60-2.45 (m, 1 H) 2.28-2.12 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.03-1.91 (m, 2 H), 1.82-1.59 (m, 6 H), 1.54-1.28 (m, 10 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.03 (m, 6 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H)。

325.5之合成

【0679】 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (4.5 g，12.6 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加t-BuOK (1.41 g，12.6 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在低於50℃下逐份添加**325.4** (2.2 g，6.34 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 20/1至5/1)純化，得到呈固體狀之**325.5** (1.6 g，73.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 2.04-1.90 (m, 2 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.73-1.57 (m, 5 H), 1.53-1.26 (m, 9 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23-0.82 (m, 8 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H)。

325.6之合成

【0680】 在15℃下向**325.5** (400 mg，1.16 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (0.348 mL，10 M於DMS中, 3.48 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，反應物依序在15℃下用EtOH (533 mg，11.6 mmol)、在0℃下用NaOH (2.32 mL，5M於水中，11.6 mmol)，且隨後用H_2O_2 (1.2mL，10 M，11.6 mmol)逐滴處理。在80℃下攪拌1 h後，反應混合物用飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅，攪拌30 min，且用EtOAc (100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈固體狀之**325.6** (400 mg，95.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.70 (m, 1 H), 3.48-3.40 (m, 1 H), 2.01-1.71 (m, 6 H), 1.70-1.58 (m, 4 H), 1.50-1.37 (m, 5 H), 1.34-1.28 (m, 2 H), 1.24 (s, 3 H), 1.22-0.98 (m, 11 H), 0.95 (d, *J*=6.80 Hz, 3 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.66 (s, 3 H)。

325.7之合成

【0681】 在0℃下向**325.6** (400 mg，1.1 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (432 mg，1.65 mmol)及NBS (293 mg，1.65 mmol)。在20℃下攪拌2 h後，將混合物添加至水(50 mL)中且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**325.7** (400 mg，85.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.66-3.47 (m, 1 H), 3.41-3.28 (m, 1 H), 2.03-1.71 (m, 5 H), 1.71-1.59 (m, 3 H), 1.56-1.49 (m, 2 H), 1.48-1.28 (m, 12 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23-1.10 (m, 5 H), 1.07 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H), 1.00 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.67-0.65 (m, 3 H)。

325.8之合成

【0682】 向**325.7** (200 mg，0.47 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (306 mg，0.94 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(65.6 mg，0.705 mmol)。在N_2下在80℃下攪拌3 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (100 mL，5%於水中)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**325.8** (200 mg，97.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 4.57-4.19 (m, 1 H), 3.78-3.52 (m, 1 H), 2.19-2.05 (m, 1 H), 2.04-1.71 (m, 6 H), 1.57-1.32 (m, 11 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22-1.01 (m, 9 H), 0.79 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H), 0.64-0.70 (m, 3 H)。

325及326之合成

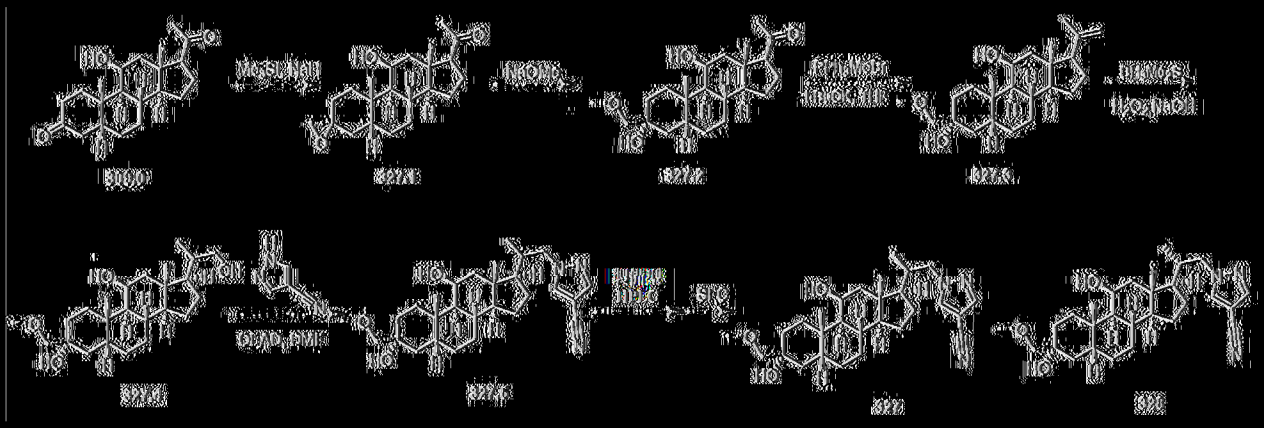
【0683】 **325.8** (200 mg，0.46 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm，10 um)，條件：0.1%NH_3H_2O IPA，開始B：30%，結束B：30%，流動速率(ml/min)：70)分離，得到呈固

體狀之**325** (60 mg，30.1%)及呈固體狀之**326** (65 mg，32.6%)。

325: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.48 (dd, *J*=13.40, 4.40 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=13.20, 10.80 Hz, 1 H), 2.16-2.02 (m, 1 H), 2.00-1.56 (m, 8 H), 1.54-1.43 (m, 2 H), 1.43-1.27 (m, 8 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.02 (m, 8 H), 0.84-0.74 (m, 6 H), 0.67 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度>99%；分析型SFC： 99.28% de； $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。**SFC** 100% de。

326: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.25 (dd, *J*=13.40, 3.60 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J*=13.40, 9.60 Hz, 1 H), 2.10-1.86 (m, 4 H), 1.84-1.59 (m, 4 H), 1.55-1.49 (m, 2 H), 1.49-1.26 (m, 9 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22-1.04 (m, 8 H), 0.82-0.75 (m, 6 H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度>99%；分析型SFC：100% de； $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。**SFC** 100% de。

實例327及328：1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11S,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(327)及1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11S,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(328)



327.1之合成

[0684] 在N_2下在0℃下向Me_3SI (2.75 g，13.5 mmol)於THF (30 mL)及DMSO (30 mL)中之溶液中逐份添加NaH (540 mg，13.5 mmol，60%)。在0℃下攪拌1 h後，向所得混合物中添加309.0 (3 g，9.02 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液。在25℃下再攪拌2 h後，將所得懸浮液傾入水(200 mL)中，用EtOAc (2 × 300 mL)萃取水相。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之327.1 (1.4 g)。

327.2之合成

[0685] 向327.1 (820 mg，2.36 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加MeONa (1.27 g，23.6 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，反應混合物與由1.4 g之327.1製備之另一份合併，將傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取。經合併之有機層用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物與530 mg之327.2合併，且藉由急驟管柱(0 ~ 40%乙酸乙酯，PE)純化，得到呈油狀之327.2 (870 mg)。

327.3之合成

在25℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (6.68 g，18.7 mmol)於無水THF (50 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (2.09 g，18.7 mmol)。在60℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加**327.2** (710 mg，1.87 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻且傾入冰水(100 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**327.3** (290 mg)。

327.4之合成

【0686】 在25℃下向**327.3** (290 mg，0.770 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (0.384 mL，10 M，3.84 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應物依序在25℃下用EtOH (1.33 mL，23.0 mmol)、在0℃下用NaOH (4.60 mL，5.0 M，23.0 mmol)且用H_2O_2 (2.30 mL，23.0 mmol，30%於水中)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(80 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**327.4** (320 mg)。

327.5之合成

【0687】 在0℃下向**327.4** (320 mg，0.810 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Ph_3P (1.06 g，4.05 mmol)、DEAD (705 mg，0.637 mL，4.05 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(149 mg，1.61 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。

327及328之分離

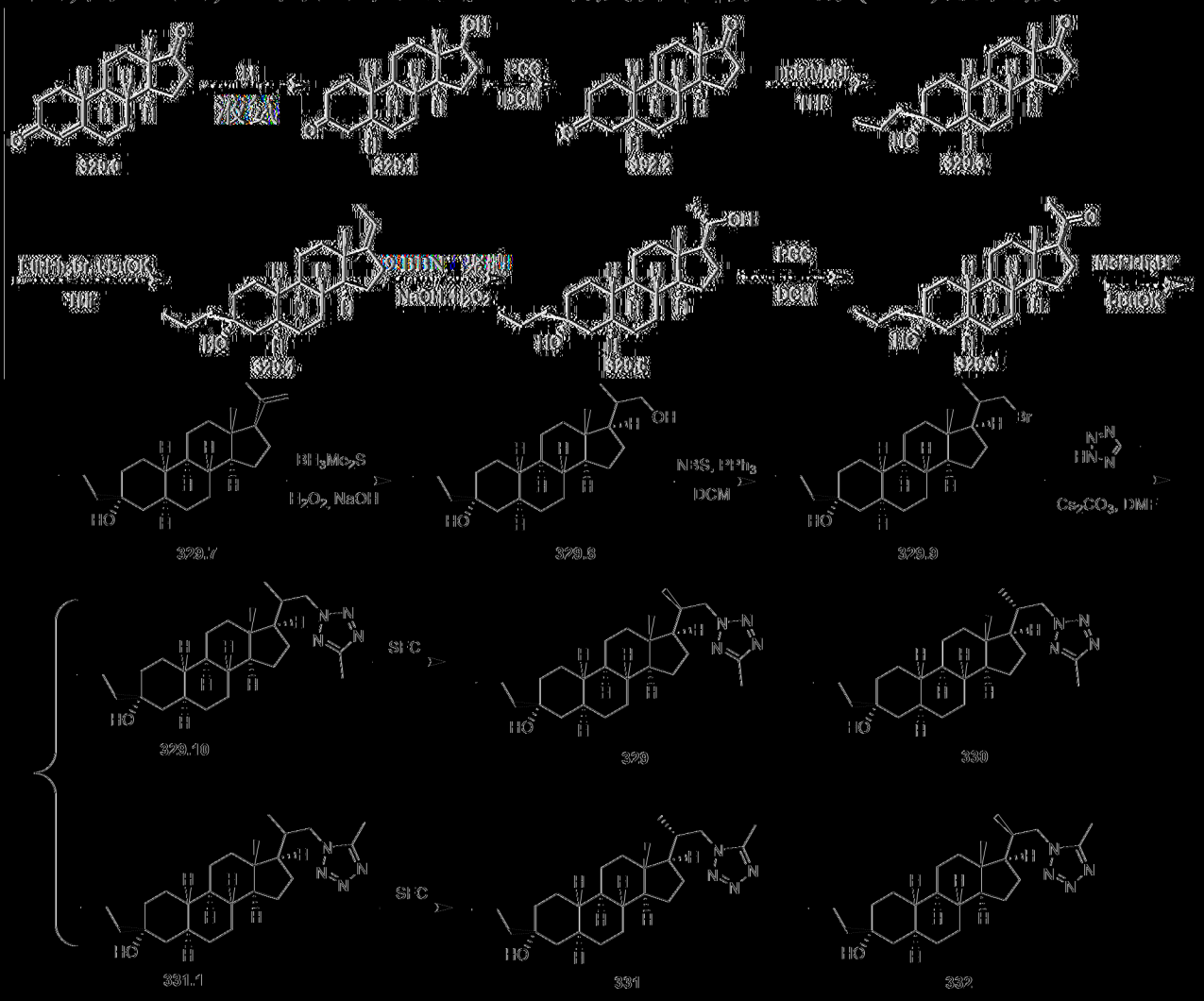
325.5藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.05% NH_3H_2O)-ACN；開始B：55%；結束B：85%)分離，得到均呈固體狀之**327** (20 mg)及**450** (60 mg)。**327** (60 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 um)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：45%；結束B：45%；流動速率(ml/min)：50)再純化，得到呈固體狀之**327** (峰3，Rt = 4.125 min，7 mg，11.7 %)。**328** (95 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm，10 um)；條件：0.1% NH_3H_2O ETOH；開始B：60%；結束B：60%；流動速率(ml/min)：80)再純化，得到呈固體狀之**328** (峰2，Rt = 6.567 min，27 mg，28.4%)。

327:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 5H), 2.69 (s, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 7H), 1.18 (s, 4H), 1.17-1.07 (m, 4H), 1.06-1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/ MS**純度99%，$C_{28}H_{40}N_3O$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值434.3 實驗值434.3。**SFC** 100% de。

328:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.40 (s, 5H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.78-1.63 (m, 3H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 4H), 1.13-1.06 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/ MS**純度99%，

$C_{28}H_{40}N_3O$ [M-2H$_2$O+H]$^+$之MS ESI計算值434.3 實驗值434.3。SFC 100% de。

實例329-332： (3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(329)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(330)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(331)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(332)之合成



329.1之合成

【0688】 在-70℃下在N_2下鋰(7.27 g，915 mmol)逐份添加至新製液氨(500 mL)中。在-70℃下攪拌1 h後，在低於-60℃下添加**329.0** (50 g，183 mmol)及第三丁醇(27 g，366 mmol)於THF (500 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，添加氯化銨(500 g)，隨後將混合物溫熱至25℃。攪拌16 h後，反應混合物中添加H_2O (1 L)且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。經合併之有機溶液用1 M HCl (2 × 500 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)、鹽水(1 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈油狀之**329.1** (97 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.55 (m, 1H), 2.50-2.00 (m, 10H), 2.00-1.25 (m, 8H), 1.25-0.60 (m, 9H)。

329.2之合成

【0689】 在0℃下向**329.1** (100 g，361 mmol)於DCM (1000 mL)中之溶液中添加矽膠(116 g)及PCC (116 g，541 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，PE (1000 mL)添加至反應混合物。將所得混合物經矽膠墊過濾且用DCM (2000 mL)洗滌濾餅。濃縮過濾物，得到呈油狀之**329.2** (90 g)。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.55-2.02 (m, 8H), 2.02-1.39 (m, 8H), 1.39-0.69 (m, 10H)。

329.3之合成

【0690】 在-60℃下在N_2下向**329.2** (15 g，54.6 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加n-PrMgCl (81.5 mL，163 mmol，2M於THF中)。在-60℃下攪拌2 h後，在0℃下將反應混合物傾入飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機層經

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在80℃下殘餘物由MeCN (50 mL)研磨，得到呈固體狀之**329.3** (7 g，40.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 5H), 1.43-1.12 (m, 10H), 1.11-0.99 (m, 4H), 0.97-0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81-0.66 (m, 2H)。

329.4之合成

【0691】 在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (24.3 g，65.6 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加t-BuOK (7.36 g，65.6 mmol)。攪拌30分鐘後，添加含**329.3** (7 g，21.9 mmol)之THF (20 mL)。在40℃下攪拌1 h後，將混合物傾入NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在70℃下殘餘物在MeOH (50 mL)中加熱30分鐘，冷卻至室溫，傾入水(50 mL)中，過濾，得到呈固體狀之**329.4** (11 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.24-4.98 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 6H), 1.24-0.96 (m, 9H), 0.95-0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.78-0.62 (m, 2H)。

329.5之合成

【0692】 在15℃下在N_2下向**329.4** (6 g，18.1 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(13.2 g，54.3 mmol)。在60℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻且依序用EtOH (15 mL)處理、用NaOH (15 mL，5M, 75.5 mmol)極緩慢處理且在低於30℃下用H_2O_2 (22.6 mL，

226 mmol，10 M)緩慢處理。在60℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻，傾入水(50 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。產物藉由急驟管柱(20~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**329.5** (6.1 g，52.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.86-3.57 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 7H), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.17-0.96 (m, 9H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.67 (s, 5H)。

329.6之合成

【0693】 在25℃下向**329.5**(6.1 g，17.5 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加PCC (11.2 g，52.5 mmol)及矽膠(15 g)。在25℃下攪拌1 h後，將反應混合物過濾且殘餘物用DCM (2 × 20 mL)洗滌。經合併之過濾物在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(15- 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**329.6** (3 g，49.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 4H), 2.00 (td, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.59 (br d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 10H), 1.15-0.97 (m, 6H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.81-0.65 (m, 2H), 0.62 (s, 3H)。

329.7之合成

【0694】 在15℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (9.25 g，25.9 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中添加t-BuOK (2.9 g，25.9 mmol)。攪拌30分鐘後，添加含**329.6** (3 g，8.65 mmol)之THF (10 mL)。在40℃下攪拌2 h後，將混合物傾入NH_4Cl水溶液(150 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)

萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在70℃下在MeOH (500 mL)中加熱30分鐘，冷卻至室溫，添加水(300 mL)，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**329.7** (3 g，100%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.76 (s, 7H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.14 (br s, 12H), 0.95-0.88 (m, 3H), 0.77-0.62 (m, 2H), 0.58 (s, 3H)。

329.8之合成

【0695】 在0℃下在N_2下向**329.7** (2.6 g，7.54 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加BH_3. Me_2S (2.26 mL，22.6 mmol，10M)。在20℃下攪拌3 h後，反應混合物依序在0℃下用乙醇(6.50 mL，113 mmol)、用NaOH水溶液(22.6 mL，5.0 M，113 mmol)且隨後用過氧化氫(11.3 mL，10 M，113 mmol)逐滴處理。1 hr後，反應物用$Na_2S_2O_3$ (30 mL)淬滅，攪拌10分鐘且用EtOAc (2×50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**329.8** (3.1 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.58 (m, 1H), 3.54-3.29 (m, 1H), 1.88-1.58 (m, 10H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-0.97 (m, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.93-0.89 (m, 3H), 0.68 (s, 5H)。

329.9之合成

【0696】 在0℃下在N_2下向**329.8** (500 mg，1.37 mmol)於DCM (5

mL)中之溶液中添加PPh_3 (574 mg，2.19 mmol)及NBS (387 mg，2.19 mmol)，在25℃下攪拌3 h後，將混合物濃縮且藉由急驟管柱(0~3% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**329.9** (560 mg，96.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.68-3.47 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 5H), 1.67-1.47 (m, 7H), 1.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.16-0.99 (m, 6H), 0.99-0.86 (m, 6H), 0.68 (s, 5H)。

329.10及331.1之合成

在20℃下在N_2下向**329.9** (560 mg，1.31 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(164 mg，1.96 mmol)及Cs_2CO_3 (2.13 g，6.55 mmol)。在120℃下攪拌2 h後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮至乾。殘餘物藉由急驟管柱(0-100%乙酸乙酯，PE)純化，得到均呈固體狀之**329.10** (390 mg，69.5%)及**331.1** (170 mg，30.3%)。

329.10之分離

【0697】 **329.10** (390 mg，0.909 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始： B 60%；結束B：60%；流動速率(ml/min)：80)分離，得到呈固體狀之**329** (峰2，Rt = 1.828 min，207.5 mg，53.2%)及呈固體狀之**3330** (峰1，Rt = 1.680 min，95.6 mg，24.5%)。基於指定C21-Me之^{1}H NMR (具有C21-下-Et之C18-Me在比C21-上異構體更低的場) C20處之立體化學。

329: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.77 (dd, J=13.2, 4.4 Hz, 1H),

4.24 (dd, J=13.2, 10.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.65 (ddd, J=9.2, 6.4, 2.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.39 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 5H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.99 (br dd, J=12.4, 5.2 Hz, 2H), 0.92 (br s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.71 (d, J=6.4 Hz, 4H), 0.66 (br d, J=3.2 Hz, 1H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值429.3，實驗值429.3。**SFC** 100% de。

330: ^{1}**HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.53 (dd, J=13.2, 3.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.74 (br dd, J=12.8, 2.8 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.39 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.12-1.00 (m, 5H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.92 (br s, 3H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.71-0.63 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值429.3，實驗值429.4。**SFC** 100% de。

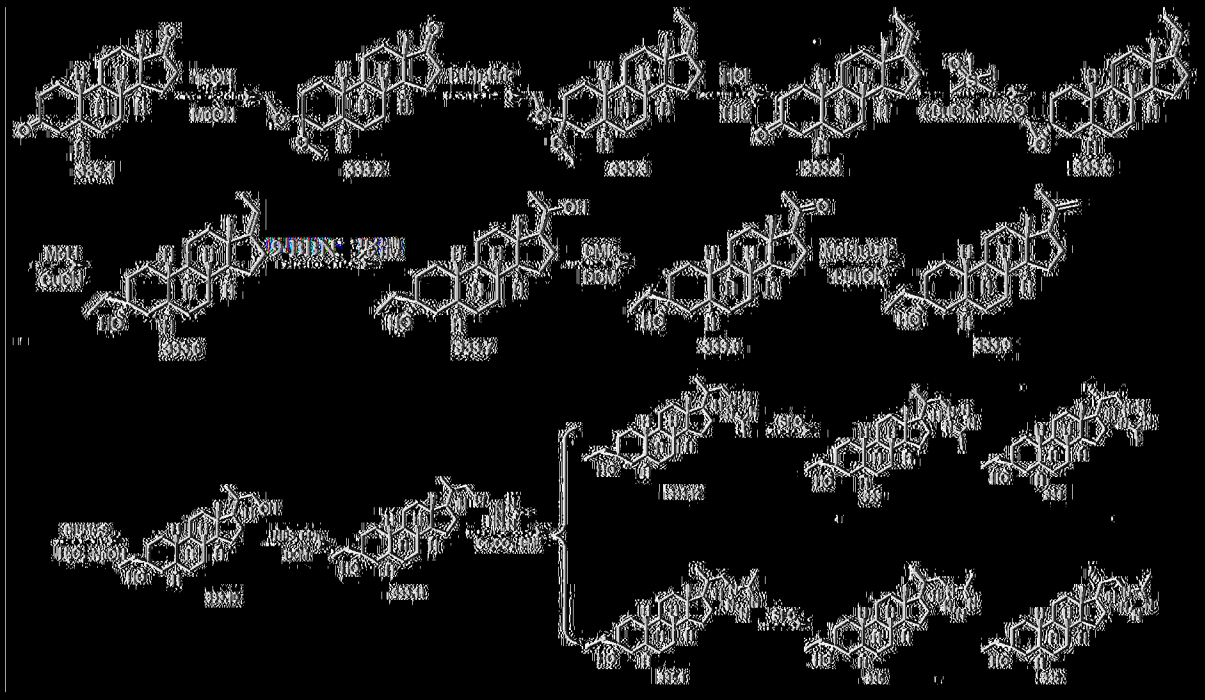
331及332之分離

【0698】 **331.1** (170 mg，0.396 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始： B 20%；結束B：20%；流動速率(ml/min)：60)分離，得到呈固體狀之**331** (峰1，Rt = 2.220 min，30.9 mg，18.2%)及呈固體狀之**332** (峰2，Rt = 2.354 min，62.9 mg，37.2%)。基於指定C21-Me之^{1}H NMR (具有C21-下-Et之C18-Me在比C21-上異構體更低的場)C20處之立體化學。

331: ^{1}**HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.29 (dd, J=13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=13.6, 10.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.75 (br d, J=14.4 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.39 (br d, J=3.2 Hz, 4H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.10-0.97 (m, 5H), 0.92 (br s, 3H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 - 0.62 (m, 5H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值429.3，實驗值429.4。**SFC** 100% de。

332: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.55 (dd, J=13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=13.6, 11.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.39 (br d, J=3.6 Hz, 4H), 1.35 (br dd, J=10.0, 3.2 Hz, 2H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.10-0.96 (m, 4H), 0.93 (br s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.76-0.64 (m, 5H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{44}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值429.3，實驗值429.4。**SFC** 100% de。

實例333-336： (3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(333)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(334)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(335)及(3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-13-甲基-17-((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(336)之合成



333.2之合成

[0699] 在25℃下在N_2下向333.1 (51.5 g，187 mmol)於MeOH (600 mL)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸(6.44 g，37.4 mmol)。在55℃下攪拌16 h後，添加Et_3N (20 mL)，且將混合物過濾，得到呈固體狀之333.2 (57 g)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.13-0.95 (m, 5H), 0.87 (s, 1H), 0.80-0.68 (m, 2H)。

333.3之合成

[0700] 在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (98.7 g，266 mmol)於THF (250 mL)中之混合物中添加t-BuOK (29.8 g，266 mmol)。在15℃下攪拌30分鐘後，添加含333.2 (28.5 g，88.9 mmol)之THF (50 mL)。在40℃下攪拌2 h後，將混合物傾入NH_4Cl水溶液(150 mL)中且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4

乾燥，過濾且濃縮。在70℃下殘餘物在MeOH (500 mL)中加熱30分鐘，冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**333.3** (25.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91 (td, *J* = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, , 2H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.30-1.13 (,m, 6H), 1.11-0.93 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.75-0.67 (m, 2H)。

333.4之合成

【0701】 在15℃下向**333.3** (51 g，153 mmol)於THF (500 mL)中之溶液中添加HCl (153 mL，1 M，153 mmol)。攪拌2 h後，將混合物傾入$NaHCO_3$水溶液(400 mL)中且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**333.4** (42 g，95.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.16-5.08 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 7H), 2.09 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 8H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.78-0.69 (m, 1H)。

333.5之合成

【0702】 在0℃下在N_2下向Me_3SIO (47.9 g，218 mmol)於DMSO (300 mL)及THF (300 mL)中之溶液中添加NaH (5.23 g，218 mmol)。攪拌1 h後，添加含**333.4** (42 g，146 mmol)之THF (200 mL)。在25℃下攪拌3 h後，將反應混合物傾入水(1000 mL)中，在25℃下攪拌3 h且

過濾，得到呈固體狀之**333.5** (48 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 5H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 8H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.84-0.72 (m, 2H)。

333.6之合成

【0703】 在-70℃下在N_2下向CuCN (3.92 g，43.8 mmol)於THF (40 mL)中之懸浮液中添加MeLi (54.7 mL，87.6 mmol，1.6M)。在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下添加含**333.6** (4.4 g，14.6 mmol)之THF (10 mL)。在25℃下攪拌2 h後，將反應物緩慢傾入10% NH_4Cl (20 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**333.6** (4.4 g)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.14-5.08 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 3H), 1.85-1.39 (m, 10H), 1.39-0.94 (m, 13H), 0.94-0.60 (m, 9H)。

333.7之合成

【0704】 在25℃下在N_2下向**333.6** (4.4 g，13.3 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(8.03 g，33.2 mmol)。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻且依序在0℃下用EtOH (20 mL)處理、用NaOH (2.66 g，13.3 mL，5M，66.5 mmol)極緩慢處理且用H_2O_2 (13.3 mL，133 mmol，10 M於水中)緩慢處理直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在60℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻，用$Na_2S_2O_3$ (100 mL，飽和水溶液)淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱

(5%-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**333.7** (10 g)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.74-3.66 (m, 1H), 1.96-1.39 (m, 13H), 1.39-1.00 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 5H), 0.75-0.57 (m, 5H)。

333.8之合成

【0705】 向**333.7** (1.3 g，3.88 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DMP (3.29 g，7.76 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，混合物用$NaHCO_3$ (50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。有機層用$Na_2S_2O_3$ (3 × 30 mL，飽和)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱(5%-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**333.8** (1.16 g，90%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21-1.53 (m, 9 H), 1.53-1.10 (m, 10H), 1.10-0.63 (m, 13H), 0.61 (s, 3H)。

333.9之合成

【0706】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (2.48 g，6.96 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中添加t-BuOK (779 mg，6.96 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，添加含**333.8** (1.16 g，3.48 mmol)之THF (10 mL)。在50℃下攪拌18 h後，在25℃下反應混合物用水淬滅(40 mL)且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 10 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱(2% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**333.9** (620 mg，54%)。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 4.84(s, 1H), 4.70(s, 1H), 2.08-1.57 (m, 10H), 1.57-1.06 (m, 13H), 1.06-0.52 (m, 13H)。

333.10之合成

【0707】 在0℃下在N_2下向**333.9** (2.9 g，8.77 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (4.38 mL，43.8 mmol，10 M)。在15℃下攪拌16 h後，反應物依序用EtOH (20 mL)、在0℃下用NaOH (17.5 mL，87.7 mmol，5M)且最後用H_2O_2 (8.77 mL，87.7 mmol，10M)逐滴處理。在60℃下攪拌1 h後，將混合物添加至水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**333.10** (3.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 0.5 H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 0.5H), 1.97-1.57 (m, 8H), 1.57-1.38 (m, 8H), 1.38-1.08 (m, 8H), 1.08-0.83 (m, 8H), 0.74-0.58 (m, 5H)。

333.11之合成

【0708】 在N_2下向**333.10** (1 g，2.86 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中在0℃下添加PPh_3 (1.12 g，4.29 mmol)及在25℃下添加NBS (763 mg，4.29 mmol)。攪拌2 h後，反應物用水(20 mL)稀釋且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**333.11** (1.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.65-3.62 (m, 0.6H), 3.52-3.49 (m, 0.4H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.93-1.44 (m, 10H), 1.44-1.01 (m, 12H), 1.01-0.59 (m, 14H)。

333.12及335.1之合成

【0709】 在25℃下在N_2下向**333.11** (1.2 g，2.91 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.89 g，5.82 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(489 mg，5.82 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (20 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 30 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(0-100% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**333.12** (700 mg)及**335.1** (300 mg)。

333.12: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.77-4.73 (m, 0.6H), 4.53-4.49 (m, 0.4H), 4.31-4.20 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.25-1.39 (m, 14H), 1.39-0.91 (m, 13H), 0.91-0.55 (m, 12H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值415。實驗值415。

335.1: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.52 (m, 0.6H), 4.30-4.26 (m, 0.4H), 3.89-3.80 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.17-1.39 (m, 14H), 1.39-0.94 (m, 13H), 0.94-0.59 (m, 12H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值415。實驗值415。

333及334之分離

【0710】 **333.12** (700 mg，1.68 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：15%，結束B：15%)分離，得到呈固體狀之**333** (430 mg，62%，Rt=1.786 min)及**334** (230 mg，33%，Rt=1.593 min)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

333: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.78-4.73 (m, 1H), 4.26-4.20

(m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 10H), 1.57-1.07 (m, 14H), 1.07-0.62 (m, 14H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值415，實驗值415。分析型**SFC** 98.46%de。

334: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.54-4.49 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.19-1.90 (m, 3H), 1.76-1.40 (m, 10H), 1.40-0.95 (m, 14H), 0.95-0.60 (m, 12H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值415，實驗值415。分析型**SFC** 99.82%de。

335及336之分離

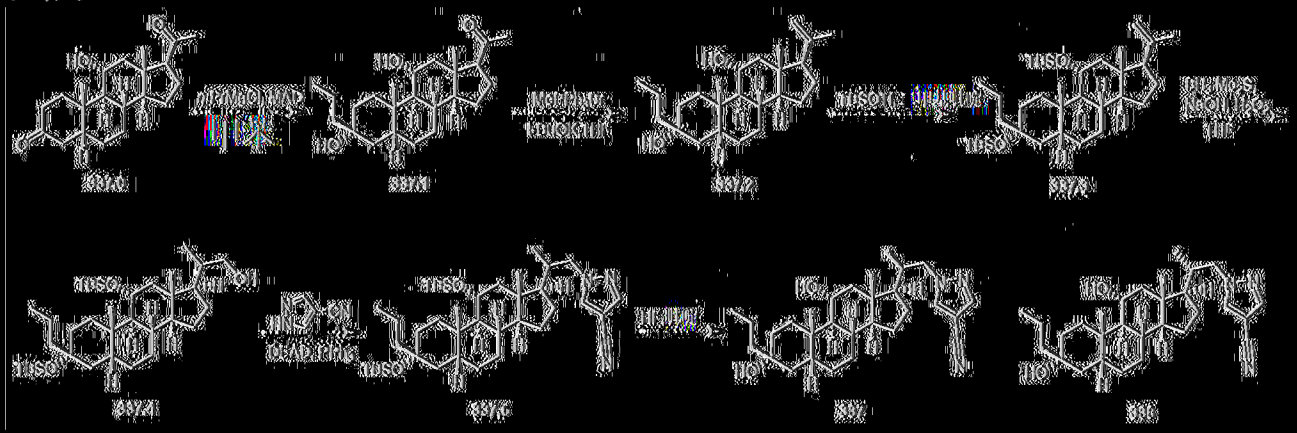
【0711】 **335.1** (300 mg，0.7235 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm，10 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：30%，結束B：30%)分離，得到呈固體狀之**335** (170 mg，57%，Rt=1.705 min)及**336** (130 mg，43%，Rt=1.574 min)。

335: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.51 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.91-1.52 (m, 10H), 1.52-1.03 (m, 14H), 1.03-0.62 (m, 14H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值415實驗值415。分析型**SFC** 98.04%de。

336: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.77-1.56 (m, 10H), 1.56-1.11 (m, 10H), 1.11-0.79 (m, 11H), 0.79-0.61 (m, 5H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{43}N_4O$ [M +H]$^+$之MS ESI計算值415實驗值415。分析型**SFC** 97.44%de。

實例337及338： 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11R,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-10,13-二甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲

腈(337)及1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,11R,13S,14S,17R)-3,11-二羥基-10,13-二甲基-3-內基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)內基)-1H-吡唑-4-甲腈(338)之合成



337.1之合成

[(0712)] 在0℃下在N_2下向BHT (39.6 g，179 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中逐滴添加$AlMe_3$ (2 M於甲苯中，44.7 mL，89.5 mmol)。在20℃下攪拌混合物1 h且未經進一步純化即直接用作MAD之溶液。在-70℃下在N_2下向新製MAD (90 mmol)溶液中逐滴添加337.0 (10 g，30.0 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加n-PrMgCl (45 mL，90 mmol，2M於乙醚中)。在-70℃下再攪拌2 h後，在10℃下將反應混合物傾入飽和檸檬酸水溶液(200 mL)中且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之337.1 (2.8 g，25%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.97-3.75 (m, 1H), 2.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 5.0, 11.8 Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 4H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.29-1.13 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.00-0.86 (m, 4H), 0.61 (s, 3H)。

337.2之合成

【0713】 在15℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (5.28 g，14.8 mmol)於無水THF (20 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (2.91 g，26.0 mmol)。在60℃下攪拌30分鐘後，逐滴添加**337.1** (2.8 g，7.43 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液。攪拌16 h後，使混合物冷卻且傾入冰水(50 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**337.2** (2 g，71.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δH 4.86 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 2.47 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 5.0, 11.8 Hz, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.74-1.48 (m, 9H), 1.47-1.12 (m, 13H), 1.10-0.98 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.80 (m, 1H), 0.55 (s, 3H)。

337.3之合成

【0714】 在0℃下在N_2下向**337.2** (2 g , 5.33 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加2,6-二甲基吡啶(2.56 g，23.9 mmol)及TBSOTf (5.63 g，21.3 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，反應混合物藉由水(50 mL)淬滅且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱(0~1% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**337.3** (1.8 g，56%)。

337.4之合成

【0715】 在0℃下在N_2下向**337.3** (1.8 g，2.98 mmol)於THF (40 ml)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (0.894 mL，8.94 mmol)。在25℃下攪拌

16 h後，使反應混合物冷卻至0℃且依序用NaOH (5.96 mL，5M，29.8 mmol)且隨後用H_2O_2 (2.97 mL，29.8 mmol，1.13 g/mL，30%於水中)緩慢處理直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在50℃下攪拌後1 h，反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL)淬滅且在0℃下再攪拌1 h。水相用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**337.4** (1.2 g)。

337.5之合成

【0716】 在20℃下在N_2下向**337.4** (150 mg，0.2414 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Ph_3P (101 mg，0.3682 mmol)、DEAD (67.2 mg，0.3862 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(33.7 mg，0.3621 mmol)。攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**337.5** (120 mg)。

337及338之合成

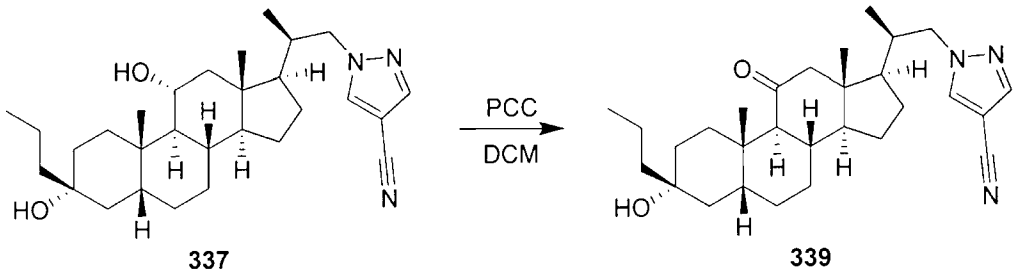
【0717】 在20℃下在N_2下向**337.5** (700 mg，1.00 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加HF-Py (5 mL，30%於Py中)。攪拌16 h後，反應混合物用5% NaOH (30 mL)及水(20 mL)中和。過濾混合物且濾餅用水(2 × 10 mL)洗滌及乾燥。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化且藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×50mm，10 um)，條件0.1%NH_3H_2O EtOH 開始B：35 結束B：35 梯度時間(min)，100%B 保持時間(min)，流動速率(ml/min) 70)進一步純化，得到呈固體狀之**338** (70 mg，11.7%)及**337** (100 mg，16.7%)。基於

C21-Me之1H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

337: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 3.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 9.5, 13.5 Hz, 1H), 2.45 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 2.07-1.75 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (s, 14H), 1.19-1.03 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.3 實驗值432.3。**SFC**: 99%de。

338: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 4.5, 13.3 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.66 (dd, J = 10.5, 13.3 Hz, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 4.9, 11.7 Hz, 1H), 2.11 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.45-1.24 (m, 12H), 1.22-1.01 (m, 9H), 0.94 (br t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值432.3 實驗值432.3。**SFC**: 99%de。

實例339：1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲基-11-側氧基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(339)



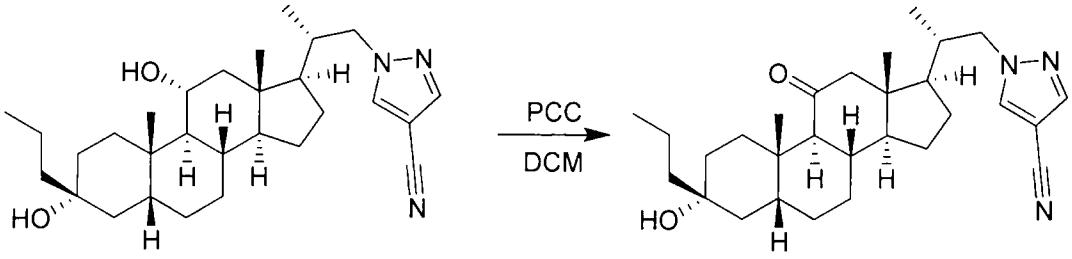
337 339

【0718】 在25℃下在N_2下向**337** (100 mg，0.2138 mmol)於DCM

(10 mL)中之溶液中添加矽膠(100 mg)及PCC (91.9 mg，0.4276 mmol)。在25℃下攪拌30 min後，將反應混合物經矽膠墊過濾且用DCM (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**339** (31 mg，31.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 4.8, 13.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 9.9, 13.3 Hz, 1H), 2.51 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.75 (br d, J = 14.1 Hz, 6H), 1.52-1.21 (m, 15H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (dt, J = 3.5, 14.6 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值448.3 實驗值448.3。

實例340： 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲基-11-側氧基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(340)之合成



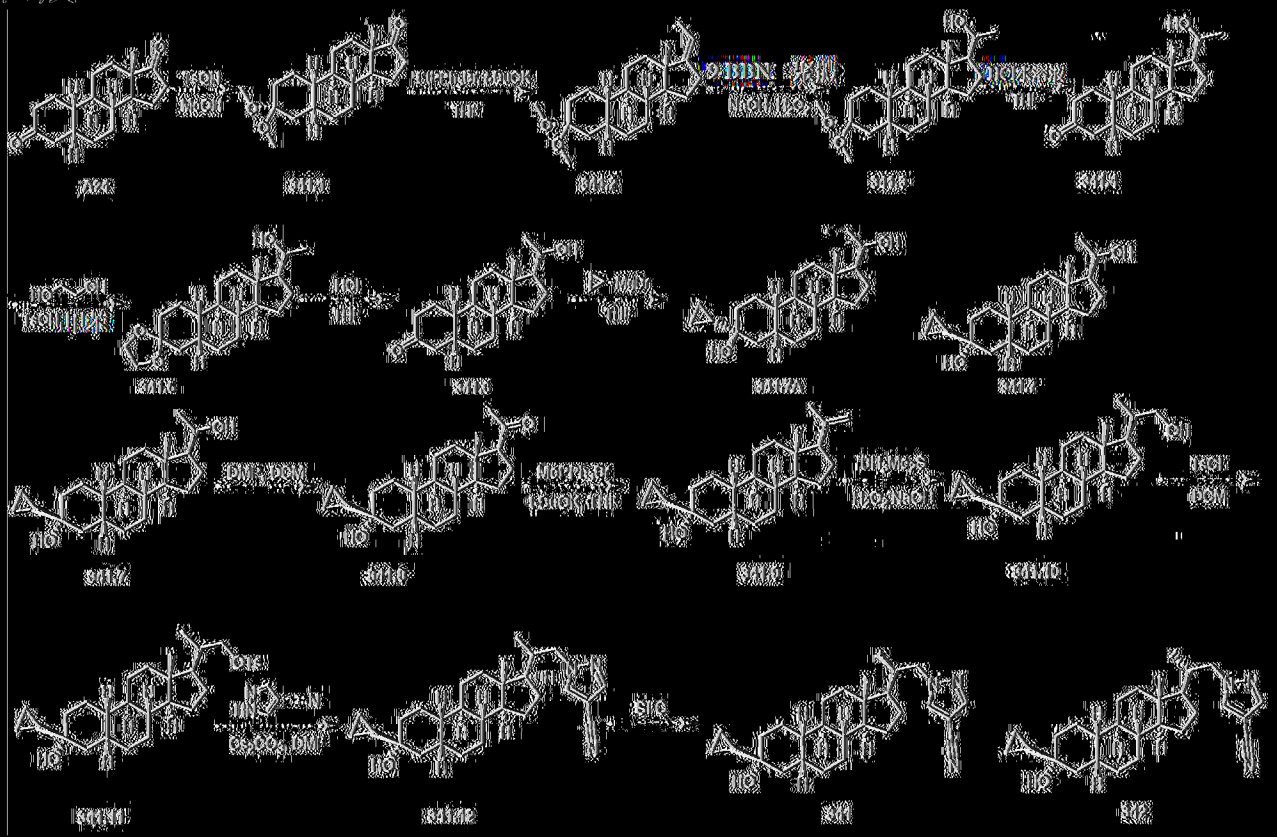
338 340

【0719】 在25℃下在N_2下向**338** (60 mg，0.1282 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加矽膠(100 mg)及PCC (55.1 mg，0.2564 mmol) 。在25℃下攪拌30 min後，將反應混合物經矽膠墊過濾且用DCM (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**340** (4.3 mg，7.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.23 (dd,

J = 3.8, 13.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 9.1, 13.5 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.41 (br d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 5H), 1.52-1.22 (m, 15H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (br dd, J = 3.4, 14.7 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{29}H_{42}N_3O$ |M-H_2O+H|+之MS ESI計算值448.4 實驗值448.4。

實例341及342： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-環丙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(341)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-環丙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(342)之合成



341.1之合成

[(0720)] 在20℃下在N_2下向A24 (300 g，1093 mmol)於MeOH (2

L)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸(18.7 g，109 mmol)。在65℃下攪拌1 h後，使反應混合物冷卻且沈澱物藉由過濾收集，且用甲醇(2 × 300 mL)洗滌，得到呈固體狀之**341.1** (230 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.56-1.49 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 10H), 1.30-1.22 (m, 5H), 1.15-1.00 (m, 2H), 0.86 (s, 3H)。

341.2之合成

【0721】 在20℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (798 g，2.15 mol)於THF (1.5 L)中之懸浮液中添加t-BuOK (241 g，2.15 mol)。在50℃下攪拌30分鐘後，添加**341.1** (230 g，717 mmol)於THF (500 mL)中之溶液。在50℃下攪拌16 h後，將混合物冷卻至25℃，用飽和NH_4Cl (500 mL)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，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到產物。將固體懸浮於甲醇(1 L)及水(1 L)中。固體藉由過濾收集，且乾燥濾餅，得到呈固體狀之**341.2** (290 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.95-1.35 (m, 13H), 1.33-1.05 (m, 10H), 0.87 (s, 3H)。

341.3之合成

【0722】 在20℃下在N_2下向**341.2** (275 g，826 mmol)於THF (2 L)中之溶液中添加9-BBN二聚體(402 g，1.65 mol)。在50℃下攪拌2 h後，使混合物冷卻至0℃且依序用乙醇(379 g，8.26mol)及NaOH (1.65 L, 5 M，8.26mol)逐滴處理。添加完成後，緩慢添加H_2O_2 (825 mL，

8.26 mol，30%)且將反應溫度維持在低於15℃。在75℃下攪拌1 h後，反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(260 mL)淬滅且在0℃下再攪拌1 h。使混合物冷卻且添加至水(2 L)中。過濾混合物且濾餅用水(3 × 700 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈固體狀之**341.3** (285 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.17-3.09 (m, 6H), 1.96-1.77 (m, 8H), 1.64-1.29 (m, 11H), 1.24-0.91 (m, 10H), 0.63 (s, 3H)。

341.4之合成

【0723】在20℃下向**341.3** (285 g，813 mmol)於THF (3 L)中之溶液中添加HCl水溶液(1.62 L，1.62 mol，1 M)。攪拌1 h後，混合物用水(700 mL)處理且用DCM (2 × 500 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾濃縮，得到呈固體狀之**341.4** (280 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.65 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.75-1.42 (m, 10H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 7H), 0.66 (s, 3H)。

341.5之合成

【0724】在20℃下在N_2下向**341.4** (14 g，45.9 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液中添加TsOH (787 mg，4.6 mmol)及乙-1,2-二醇(28.4 g，458 mol)。在120℃下攪拌4 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**341.5** (8 g，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.93 (s, 4H), 3.76-3.63 (m, 1H),

2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.44-1.30 (s, 6H), 1.27-0.95 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)。

341.6之合成

【0725】 在20℃下攪拌**341.5** (10 g，28.6 mmol)及HCl水溶液(28.6 mL，2 M，57.2 mmol)於THF (30 mL)中之溶液16 h。將混合物添加至飽和$NaHCO_3$ (200 mL)中。水層用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**341.6** (8 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80-3.70 (m, 1H), 2.59 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.25-2.08 (m, 5H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.75-1.30 (m, 13H), 1.28-1.08 (m, 7H), 0.69 (s, 3H)。

341.7, 341.7A之合成

【0726】 在70℃下在N_2下向**341.6** (3.0 g，9.9 mmol)之溶液中添加含溴(環丙基)鎂(59.0 mL，29.5 mmol，0.5 M)之THF (30 mL)。在70℃下攪拌4 h後，將混合物冷卻至25℃，傾入飽和NH_4Cl (100 mL)中且用DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5~25% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**341.7A** (2.4 g，70.3%)及**341.7** (700 mg，20.5%)之混合物。

341.7A：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.60 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.75-1.49 (m, 8H), 1.43-1.28 (m, 5H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.17-0.98 (m, 8H), 0.96-0.79 (m, 2H), 0.66 (s, 3H), 0.38-0.26 (m, 4H)。

341.7: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.61 (m, 1H), 2.27-2.11

(m, 1H), 2.01-1.75 (m, 6H), 1.72-1.36 (m, 14H), 1.34-0.99 (m, 18H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.67 (s, 3H), 0.42-0.29 (m, 4H)。

341.8之合成

【0727】 在20℃下向**341.7** (700 mg，2.01 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DMP (1.27 g，3.01 mmol)。攪拌5分鐘後，將混合物用$NaHCO_3$ (20 mL，飽和)及$Na_2S_2O_3$ (20 mL，飽和)淬滅。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**341.8** (300 mg，43.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ H 2.64-2.48 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.84-1.59 (m, 8H), 1.37-1.07 (m, 11H), 0.62 (s, 3H), 0.43-0.32 (m, 4H)。

341.9之合成

【0728】 在20℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (1.39 g，3.9 mmol)於THF (6 mL)中之混合物中添加t-BuOK (437 mg，3.90 mmol)。在40℃下攪拌30分鐘後，在40℃下添加**341.8** (450 mg，1.30 mmol)。在40℃下攪拌3 h後，在20℃下混合物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**341.9** (300 mg，67.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.37-1.00 (m, 11H), 0.83 (s, 1H), 0.57 (s, 3H), 0.43-0.30 (m, 4H)。

341.10之合成

【0729】 在20℃下在N_2下向**341.9** (300 mg，0.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (300 μL，10 M，2.99 mmol)，攪拌1 h後，反應物依序用EtOH (600 μL，10.4 mmol)、NaOH (349 mg於1.75 mL水中，5 M，8.75 mmol)及H_2O_2 (900 μL，10 M，9.0 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌2 h後，混合物藉由$Na_2S_2O_3$ (50 mL，10%)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**341.10** (300 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.81-3.58 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 7H), 1.33-1.20 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 7H), 0.95 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.91-0.79 (m, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.44-0.29 (m, 4H)。

341.11之合成

【0730】 在20℃下在N_2下向**341.10** (300 mg，0.83 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加N-甲基咪唑(101 mg，1.24 mmol)、TEA (251 mg，2.49 mmol)及TsCl (316 mg，1.66 mmol)。攪拌0.5 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到呈油狀之**341.11** (500 mg)。

341.12之合成

【0731】 在20℃下在N_2下向**341.11** (500 mg，0.97 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (632 mg，1.94 mmol)、4-氰基-吡唑(180 mg，1.94 mmol)及KI (161 mg，0.97 mmol)。在80℃下攪拌16 h

後，混合物用EtOAc (2 × 30 mL)稀釋且用水(30 mL)、LiCl (5%，30 mL水溶液)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5~30% EtOAc/PE))純化，得到呈固體狀之**341.12** (220 mg，52.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.62-4.19 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.03-1.76 (m, 5H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.52-1.28 (m, 10H), 1.22-1.03 (m, 7H), 0.87-0.78 (m, 4H), 0.73-0.66 (m, 3H), 0.43-0.29 (m, 4H)。

341及342之分離

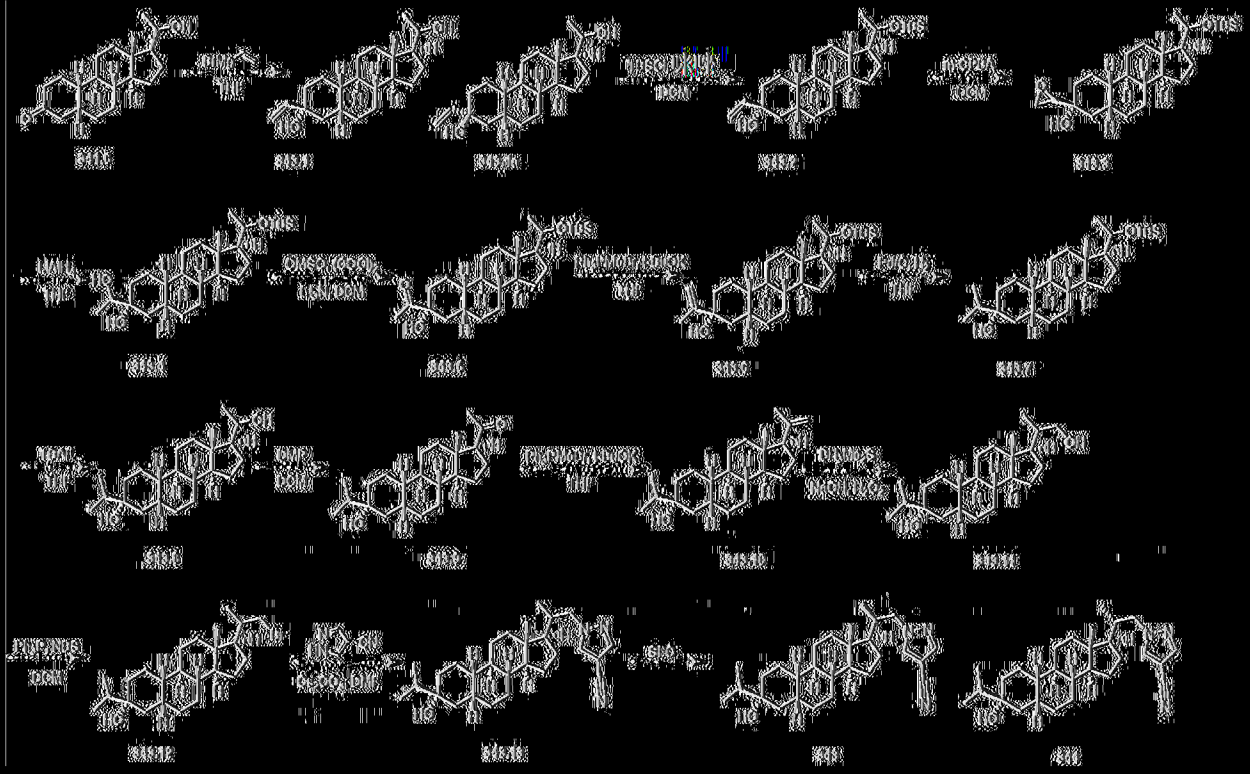
【0732】 **341.12** (220 mg，0.5049 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)；移動相： A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度： 40%至40%之B，流動速率(ml/min)：60)分離，得到均呈固體狀之**341** (75.9 mg，34.6%)及**342** (70 mg，31.8%)。**342** (70 mg，0.1606 mmol)藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)進一步純化，得到呈固體狀之**342** (41.9 mg，59.5%)。

341: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.52-1.19 (m, 12H), 1.16-1.03 (m, 5H), 0.85 (s, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.42-0.33 (m, 4H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 99.82% de，$C_{28}H_{40}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值418.3，實驗值418.3。

342: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.52-1.20 (m, 12H), 1.18-1.03 (m, 6H), 0.81 (d, *J*=6.8 Hz, 3H),

0.72 (s, 3H), 0.42-0.29 (m, 4H)。LC-ELSD/MS純度99%，分析型SFC： 100% de，$C_{28}H_{40}N_3$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值418.3，實驗值418.3。

實例343及344： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-異丙基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(343)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-3-異丙基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(344)之合成



343.1及343.1A之合成

[0733] 在0℃下在N_2下向341.6 (4 g，13.1 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加$CH_2CHMgBr$ (24.5 mL，1.6 M，39.3 mmol)。在15℃下攪拌2 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中，且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純

化，得到均呈固體狀之**343.1** (1.5 g)及**343.1a** (800 mg，18%)。

343.1a: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.94 (dd, *J* = 10.8 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 1.6 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 1.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.28-1.00 (m, 13H), 0.67 (s, 3H)。

343.1: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.12 (dd, *J* = 10.8 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 1.2 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 1.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.52-1.25 (m, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20-1.00 (m, 8H), 0.66 (s, 3H)。

343.2之合成

【0734】 在15℃下在N_2下向**343.1** (800 mg，2.4 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加咪唑(570 mg，8.4 mmol)及TBSCl (1.08 g，7.2 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，將混合物過濾。過濾物用NH_4Cl (50 mL)洗滌且水層用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**343.2** (1.2 g)。

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.12 (dd, *J* = 10.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 9H), 1.52-0.90 (m, 19H), 0.89-0.87 (m, 9H), 0.64 (s, 3H), 0.05-0.04 (m, 6H)。

343.3之合成

【0735】 在20℃下在N_2下向**343.2** (1 g，2.2 mmol)及$NaHCO_3$ (561 mg，6.7 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加m-CPBA (1.35

g，85%，6.7 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，混合物藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)淬滅且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之DCM相用飽和$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1，2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.3** (550 mg，53 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.60 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.10-1.59 (m, 9H), 1.52-1.20 (m, 10H), 1.18-0.95 (m, 9H), 0.90-0.85 (m, 9H), 0.65 (s, 3H), 0.05-0.04 (m, 6H)。

343.4之合成

【0736】 在20℃下在N_2下向**343.3** (550 mg，1.2 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (134 mg，3.5 mmol)。攪拌1 h後，將HCl (30 mL，1.0 M)添加至混合物中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**343.4** (600 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.10-4.00 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 13H), 1.52-1.28 (m, 8H), 1.25-0.95 (m, 11H), 0.90-0.87 (m, 9H), 0.64 (s, 3H), 0.05-0.35 (m, 6H)。

343.5之合成

【0737】 在-70℃下在N_2下向草酸二氯化物(244 mg，1.9 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMSO (301 mg，3.9 mmol)。攪拌30分鐘後，添加**343.4** (450 mg，0.97 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在-70℃下攪拌30分鐘後，在-70℃下添加Et_3N (979 mg，9.7 mmol)。在

15℃下攪拌16 h後，將混合物添加至水(50 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經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。殘餘物藉由急驟管柱(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.5** (280 mg，63%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.72-3.60 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95-1.59 (m, 10H), 1.52-0.95 (m, 18H), 0.90-0.87 (m, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05-0.04 (m, 6H)。

343.6之合成

【0738】 在15℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (1.38 g，3.9 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加t-BuOK (434 mg，3.9 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在低於15℃下添加含**343.5** (300 mg，0.65 mmol)之THF (5 mL)。在60℃下攪拌3 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.6** (240 mg，81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.52-1.20 (m, 11H), 1.18-0.95 (m, 9H), 0.90-0.87 (m, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05-0.04 (m, 6H)。

343.7之合成

【0739】 在20℃下在H_2下向**343.6** (190 mg，0.41 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (50 mg，10%於水中)。攪拌16 h後，將混合物過濾，且濃縮過濾物，得到呈油狀之**343.7** (190 mg，100%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.72-3.60 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-1.20 (m, 10H), 1.18-0.95 (m, 9H), 0.94-0.87 (m, 15H), 0.63 (s, 3H), 0.05-0.04 (m, 6H)。

343.8之合成

【0740】 在20℃下在N_2下向**343.7** (240 mg，0.52 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (815 mg，2.6 mmol)，在55℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.8** (150 mg，83%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.65 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.52-1.25 (m, 11H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H)。

343.9之合成

【0741】 向**343.8** (150 mg，0.43 mmol)於DCM中之溶液中添加DMP (364 mg，0.86 mmol) (10 mL)。在40℃下攪拌1 h後，將混合物添加至飽和$NaHCO_3$ (50 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.9** (140 mg，94%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.50-1.00

(m, 13H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS 30-90AB_2min_E，純度99%，$C_{23}H_{37}O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值329.3，實驗值329.3。

343.10之合成

【0742】在15℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (667 mg，1.9 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加t-BuOK (209 mg，1.9 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在低於50℃下添加**343.9** (130 mg，0.38 mmol)。在50℃下攪拌2 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經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。殘餘物藉由急驟管柱(0-10% EtPAc/PE)純化，得到呈固體狀之**343.10** (100 mg，78%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 12H), 1.52-0.95 (m, 15H), 0.89 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H)。

343.11之合成

【0743】在20℃下在N_2下向**343.10** (100 mg，0.29 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (0.29 mL，10 M，2.90 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，反應混合物依序在15℃下用EtOH (5 mL)、在0℃下用NaOH (4 mL，5 M，20.0 mmol)且最後用H_2O_2 (2.30 g，20.3 mmol，30%)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，將混合物添加至水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**343.11** (100 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.60 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 6H), 1.52-1.17 (m, 16H), 1.15-0.95 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

343.12之合成

【0744】 在0℃下在N_2下向**343.11** (100 mg，0.28 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加NBS (98.1 mg，0.55 mmol)及PPh3 (144 mg，0.55 mmol)。在20℃下攪拌1 h後，濃縮混合物。殘餘物藉由急驟管柱(0-5% EtOAc/PE)純化，得到呈無色油狀之**343.12** (60 mg，51%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.65-3.45 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-1.21 (m, 13H), 1.20-0.96 (m, 7H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

343及344之合成

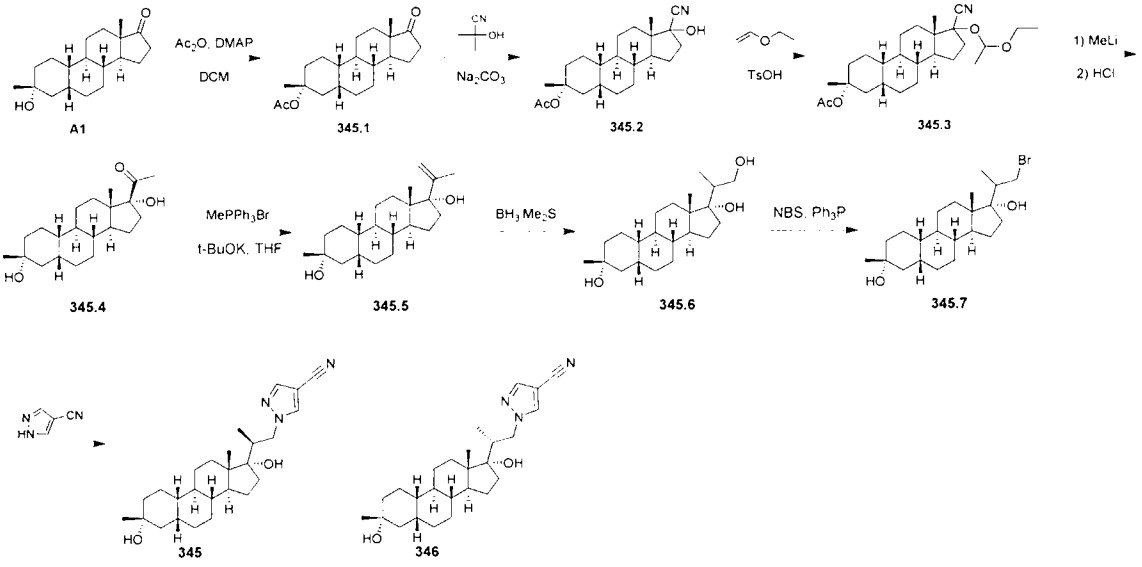
在20℃下在N_2下向**343.12** (60 mg，0.14 mmol)之溶液中添加Cs_2CO_3 (138 mg，0.42 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(39.3 mg，0.42 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-30% EtOAc/PE)純化，得到**369.13**呈固體狀之(50 mg，81%)。

369.13 (50 mg，0.11 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 m)，條件：0.1%NH_3H_2O EtOH，開始B：35%，結束B：35%，流動速率(ml/min)：50)分離，得到均呈固體狀之**343** (9.1 mg，P1，rt=1.452, 18%)及**344** (17.0 mg，P2，rt=1.646, 34%)。

343: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 4.0 Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 10H), 1.52-1.00 (m, 15H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 99.44% de； $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。**SFC** 100% de。

344: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 3.6 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.15-1.59 (m, 11H), 1.52-1.00 (m, 16H), 0.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，分析型SFC： 99.24% de； $C_{28}H_{42}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值420.3，實驗值420.3。**SFC** 100% de。

實例345及346： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(345)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(346)之合成



345.1之合成

【0745】 向**A1** (5 g，17.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加Ac_2O (2.98 g，29.2 mmol)及DMAP (2.1 g，17.2 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，混合物用水(10 mL)、$NaHCO_3$ (10 mL，飽和)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**345.1** (5.7 g，100%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 7H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.53-1.00 (m, 10H), 0.87 (s, 3H)。

345.2之合成

【0746】 在20℃下向**345.1** (4.7 g，14.1 mmol)於MeOH (24 mL)中之懸浮液中添加Na_2CO_3 (186 mg，1.76 mmol於8 mL水中)及丙酮氰醇丙酮(6.18 g，72.6 mmol)。在40℃下攪拌4 h後，在40℃下逐滴添加水(7.6 mL)且隨後在20℃下攪拌16 h。向混合物中添加HCl (24 mL，0.25 M)且用EtOAc/PE (200 mL，1:1)萃取。將有機層分離，濃縮且藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**345.2** (4.4 g，87%，C-17異構體混合物，比率為約3:2)。

345.3之合成

【0747】 向**345.2** (1.5 g，4.17 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加乙氧基乙烯(3.0 g，41.7 mmol)及TsOH (7.2 mg，0.042 mmol)。在30℃下攪拌2 h後，反應物用TEA (2滴)處理且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~8% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**345.3** (1.6 g，89%)。

345.4之合成

【0748】 向**345.3** (1.5 g，3.5 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加MeLi (21.6 mL，1.6 M，34.7 mmol)。在20℃下攪拌4 h後，混合物藉由HCl (40 mL，1 M)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~40% EtOAc/PE)純化，得到**345.4**，其藉由急驟管柱(20~40% EtOAc/PE)純化，得到**345.4** (160 mg)。

345: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H, 2.66 (s, 1H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 10H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.20-0.95 (m, 4H), 0.93 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{21}H_{31}$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值299，實驗值299。

345.5之合成

【0749】 在25℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (29.4 g，83.2 mmol)於無水THF (50 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (9.33 g，83.2 mmol)。在60℃下攪拌30 min後，逐滴添加**345.4** (3.5 g，10.4 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液。攪拌16 h後，使混合物冷卻，傾入冰水(50 mL)中，攪拌10 min且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**345.5** (2.8 g，60.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.97 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 3.5, 11.6, 14.7 Hz, 1H), 1.94-1.70 (m, 12H), 1.53-1.24 (m, 16H), 1.23-1.01 (m, 4H), 0.64 (s, 3H)

345.6之合成

【0750】 在25℃下在N_2下向**345.5** (300 mg，0.9021 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (20.451 mL，4.51 mmol)。在25℃下攪拌4 h後，混合物依序在0℃下用EtOH (828 mg，18.0 mmol)及NaOH (3.6 mL，5M，18.0 mmol)極緩慢處理。添加後，緩慢添加H_2O_2 (1.8 mL，18.0 mmol，10 M於水中)直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在60℃下攪拌2 h後，在0℃下向混合物中添加$Na_2S_2O_3$ (10 mL，飽和水溶液)且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**345.6** (200 mg，63.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.18 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.90-1.60 (m, 11H), 1.51-1.23 (m, 13H), 1.17 (d, J = 7.3 Hz, 7H), 0.76 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{22}H_{35}O$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值315.3 實驗值315.3。

345.7之合成

【0751】 在0℃下向**345.6** (100 mg，0.2852 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (149 mg，0.5704 mmol)及NBS (100 mg，0.5704 mmol)。在25℃下攪拌3 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈無色油狀之**345.7** (65 mg，55.5%)。

345及346之合成

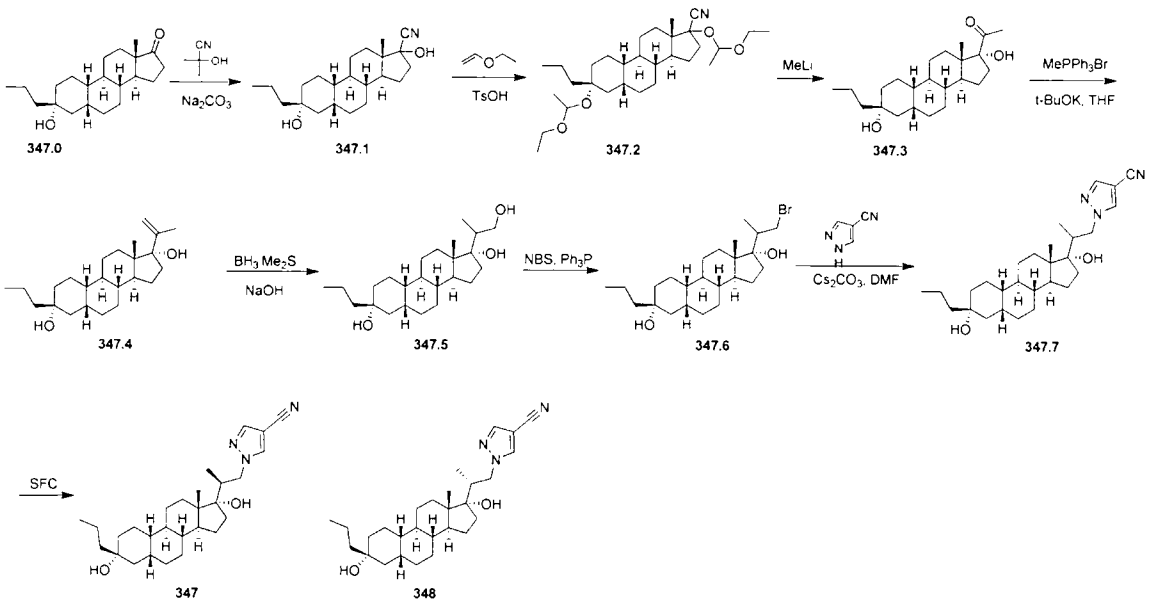
【0752】 向**345.7** (200 mg，0.4837 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (253 mg，0.9674 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(90.0 mg，0.9674 mmol)。在80℃下攪拌1 h後，反應物與另由分別為50 mg之**380.7**製備之4種浴合併。將混合物添加至飽和NH_4Cl (100 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 50 mL)、LiCl (2 × 50 mL，5%於水中)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**345** (65 mg)及呈固體狀之**346** (27.1 mg，13.2%)。**345**藉由SFC (管柱 DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm×30 mm，10 um) 條件 0.1%$NH_3.H_2O$ EtOH 開始B 30% 結束B 30% 梯度時間(min) 100%B 保持時間(min) 流動速率(ml/min) 60)再純化，得到呈固體狀之**345** (36.0 mg，55.4%)。

345: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.56-2.31 (m, 1H), 2.02-1.58 (m, 12H), 1.48-1.05 (m, 16H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{36}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值390.3 實驗值390.3。**SFC** 100% de。

346: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.56-2.31 (m, 1H), 2.02-1.58 (m, 12H), 1.48-1.05 (m, 16H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值408.3 實驗值408.3。**SFC** 100% de。

實例347及348： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥

基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (347) 及 **1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (348)之合成**



347.1之合成

【0753】 在20℃下在N_2下向**347.0** (10 g，31.3 mmol)於MeOH (60 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (414 mg，3.91 mmol於4 mL水中)及丙酮氰醇丙酮(14.9 g，175 mmol)。在N_2下在40℃下攪拌4 h後，在40℃下反應物用水(15 mL)逐滴處理。在N_2下在20℃下攪拌16 h後，混合物用HCl (48 mL，0.25 M)處理且用EtOAc/PE (3 × 100 mL，1:1)萃取。經合併之有機相用$Na_2S_2O_3$ (2 × 130 mL)、鹽水(2 × 200 mL)洗滌，且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**347.1** (9.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.47-2.30 (m, 2H), 1.96 (br dd, *J* = 6.0, 15.1 Hz, 1H), 1.87-1.63 (m, 7H), 1.58-1.23 (m, 16H), 1.22-1.02 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 6H)。

347.2之合成

【0754】 向**347.1** (9.5 g，27.4 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加乙氧基乙烯(19.7 g，274 mmol)及TsOH (47.1 mg，0.2739 mmol)。在30℃下攪拌2 h後，混合物用TEA (2滴)處理且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~8% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**347.2** (15 g)。

347.3之合成

【0755】 在0℃下在N_2下向**347.2** (7.5 g，15.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加MeLi (47.8 mL，1.6 M，76.5 mmol)。在25℃下攪拌4 h後，混合物用NH_4Cl (40 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~40% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**347.3** (5 g)。在25℃下在N_2下向**347.3** (5 g)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加HCl (49.3 mL，1 M，49.3 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，反應物用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用飽和Na_2CO_3水溶液(50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**347.3** (2.5 g，70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.73-2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84-1.59 (m, 9H), 1.52-1.24 (m, 15H), 1.22-1.01 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{23}H_{35}O$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值327.3 實驗值327.3。

347.4之合成

【0756】 在25℃下在N_2下向$MePh_3PBr$ (19.5 g，55.1 mmol)於無

水THF (50 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (6.18 g，55.1 mmol)。在60℃下攪拌30 min後，逐滴添加**347.3** (2.5 g，6.89 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液。在60℃下攪拌16 h後，使混合物冷卻，傾入冰水(50 mL)中，攪拌10 min且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**347.4** (1.5 g，60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.91 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 6H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.53-1.30 (m, 13H), 1.29-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.76-0.61 (m, 3H)。

347.5之合成

【0757】 在25℃下在N_2下向**347.4** (1.5 g，4.15 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中添加$BH_3.Me_2S$ (2.07 mL，20.7 mmol，10M)。在25℃下攪拌4 h後，反應物依序在0℃下用EtOH (3.81 g，83.0 mmol)且隨後用NaOH (16.6 mL，5M, 83.0 mmol)極緩慢處理。添加後，緩慢添加H_2O_2 (8.30 mL，83.0 mmol，10 M於水中)直至反應溫度不再升高，且將反應溫度維持在低於30℃。在60℃下攪拌2 h後，在0℃下混合物用$Na_2S_2O_3$ (50 mL，飽和水溶液)稀釋且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(20~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**347.5** (730 mg)。

347.6之合成

【0758】 在0℃下向**347.5** (300 mg，0.7923 mmol)於DCM (10

mL)中之溶液中添加PPh_3 (414 mg，1.58 mmol)及NBS (278 mg，1.58 mmol)。在25℃下攪拌3 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**347.6** (65 mg，18.6%)。

347.7之合成

【0759】 向**347.6** (65 mg，0.1472 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (77.2 mg，0.2944 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(27.4 mg，0.2944 mmol)。在80℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。混合物藉由HPLC (管柱YMC Triart C18 150×25 mm×5 um 條件水(10mM NH_4HCO_3)-ACN 開始B：73 % 結束B：100% 梯度時間 (min) 9.5；流動速率(ml/min) 30)再純化，得到呈固體狀之**347.7** (15 mg，22.4%)。

347及348之分離

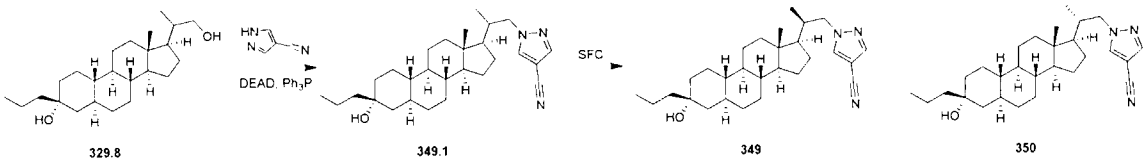
【0760】 **347.7** (15 mg，0.033 mmol)藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um) 條件0.1%NH_3H_2O EtOH 開始B 35%；結束B 35% 梯度時間(min) 100% B 保持時間(min) 流動速率(ml/min) 50)分離，得到呈固體狀之**348** (2 mg，13.4%，Rt = min)及呈固體狀之**347** (2.5 mg，16.7%)。

347: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 10H), 1.47-1.24 (m, 14H), 1.22-1.05 (m,

5H), 0.97-0.90 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{40}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$之MS ESI計算值418.3 實驗值418.3。**SFC** 100% de。

348: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 9.5, 13.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.52-1.43 (m, 9H), 1.38-1.02 (m, 13H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值436.3 實驗值436.3。**SFC** 100% de。

實例349及350：1-((R)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(349)及1-((S)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(350)



329.8　349.1　349　350

349.1之合成

【0761】 在0℃下向**329.8** (150 mg，0.4136 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Ph_3P (173 mg，0.6617 mmol)、DEAD (115 mg，0.6617 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(57.7 mg，0.6204 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**349.1** (200 mg)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 5H), 1.67-1.60 (m, 5H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 6H), 1.22-0.97 (m, 10H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.93-0.89 (m, 3H), 0.83-0.78 (m, 3H), 0.73-0.63 (m, 5H)。

349及350之分離

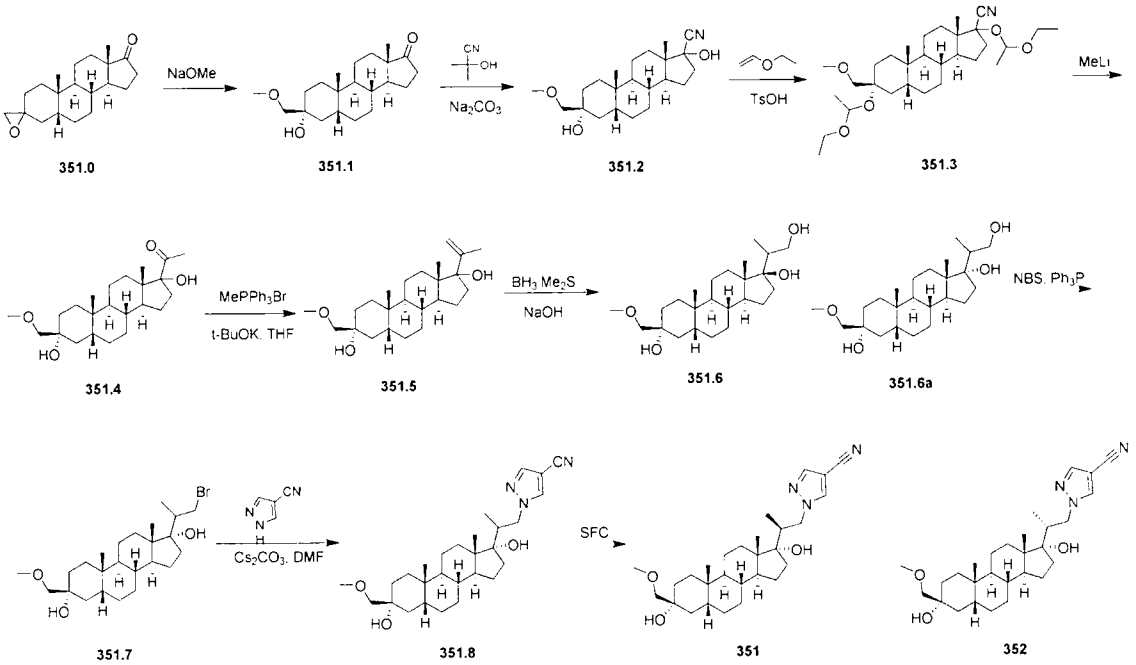
【0762】 **349.1** (200 mg)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250mm×30mm，5 um；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：20%至20%之B；流動速率：60 mL/min；管柱溫度：40℃)分離，得到呈固體狀之**349** (79.0 mg，39.6%，Rt = 2.418 min)及呈固體狀之**350** (33.0 mg，16.5%，Rt = 2.141 min)。

349: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 7H), 1.27-0.96 (m, 11H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438.3 實驗值438.3。**SFC** 99% de。

350: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 5H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.19-0.94 (m, 11H), 0.93-0.89 (m, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438.3 實驗值

438.3。**SFC** 99% de。

實例351及352： 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(351)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3,17-二羥基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(352)之合成



351.1之合成

【0763】 在25℃下向**351.0** (30 g，99.1 mmol)於甲醇(300 mL)中之溶液中添加MeONa (32.0 g，594 mmol)。在60℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(600 mL)中且用EtOAc (2 × 600 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (400 mL)、鹽水(400 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~16% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**351.1** (12 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.52-3.33 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.43 (br dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.98-1.68 (m, 7H),

1.62-1.28 (m, 13H), 0.98-0.93 (m, 3H), 0.89-0.81 (m, 3H)。

351.2之合成

【0764】 在20℃下向**351.1** (9.1 g，27.2 mmol)於MeOH (50 mL)中之懸浮液中添加Na_2CO_3 (3.50 mL，3.40 mmol，0.97 M)及2-羥基-2-甲基丙腈(11.4 g，135 mmol)。在40℃下攪拌4 h後，在40℃下逐滴添加水(14.6 mL)。在20℃下攪拌16 h後，混合物用HCl (50 mL，0.25 M)淬滅且用EtOAc/PE (100 mL，1:1)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL，飽和)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**351.2** (6.24 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.47-3.31 (m, 5H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.15-1.64 (m, 9H), 1.56-1.15 (m, 14H), 0.97-0.91 (m, 3H), 0.89-0.79 (m, 3H)。

351.3之合成

【0765】 向**351.2** (5.36 g，14.8 mmol)於THF (35 mL)中之溶液中添加乙氧基乙烯(10.6 g，148 mmol)及TsOH (25.4 mg，0.1480 mmol)。在30℃下攪拌2 h後，混合物用TEA (7滴)處理且在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~8% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**351.3** (6.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-4.97 (m, 2H), 3.81-3.45 (m, 11H), 3.38-3.26 (m, 4H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.20-1.63 (m, 12H), 1.42-1.14 (m, 14H), 0.96-0.94 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

351.4之合成

【0766】 在0℃下向**351.3** (3.3 g，6.52 mmol)於THF (45 mL)中之溶液中添加MeLi (36.6 mL，1.6 M，58.6 mmol)。在20℃下攪拌4 h後，混合物藉由HCl (40 mL，1 M)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~40% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**351.4** (1.2 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.48-3.30 (m, 5H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.59 (br d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.98-1.64 (m, 7H), 1.55-1.14 (m, 12H), 1.02-0.92 (m, 4H), 0.68 (s, 3H)。

351.5之合成

【0767】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (18.0 g，50.6 mmol)於THF (100 mL)中之混合物中添加t-BuOK (5.66 g，50.6 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在25℃下添加含**351.4** (2.4 g，6.33 mmol)之THF (20 mL)。在60℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻，傾入冰水(100 mL)中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取. 經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**351.5** (2.13 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 4.97 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44-3.31 (m, 6H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 3.6, 11.6, 14.8 Hz, 1H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.54-1.30 (m, 6H), 1.29-1.05 (m, 5H), 0.98-0.91 (m, 4H), 0.72 (s, 1H), 0.61 (s, 3H)。

351.6及351.6a之合成

【0768】 在25℃下向**351.5** (1 g，2.65 mmol)於THF (35 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (1.32 mL，10M, 13.2 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應物在25℃下用EtOH (2.30 mL，39.7 mmol)、在0℃下用NaOH (7.94 mL，5.0M, 39.7 mmol)及H_2O_2 (3.98 mL，39.7 mmol，30%於水中)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(20 mL)淬滅。在0℃下再攪拌1 h後，反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞(沒有變藍)且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**351.6** (673 mg)及呈油狀之**351.6a** (132 mg)。

351.6: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.17 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.57 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 5H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.63 (br d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.49 (br s, 1H), 1.99-1.62 (m, 12H), 1.55-1.30 (m, 7H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 4H), 0.79-0.70 (m, 3H)。

351.6a: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.23-4.11 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 5H), 2.56 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 3.6, 6.1 Hz, 1H), 1.98-1.63 (m, 9H), 1.52-1.19 (m, 12H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13-0.97 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{24}H_{39}O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值359.3，實驗值359.3，$C_{23}H_{35}O$ $[M-MeOH-2H_2O+H]^+$ 327.3，實驗值327.3。

351.7之合成

【0769】 在0℃下向**351.6a** (321.5 mg，0.8134 mmol)於DCM (15

mL)中之溶液中添加PPh_3 (424 mg，1.62 mmol)及NBS (288 mg，1.62 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，反應物與另一浴一起起作用。將混合物傾入水(40 mL)中且用DCM (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**351.7** (650 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.78-3.68 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 7H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 5H), 1.62-1.36 (m, 15H), 1.17-1.14 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 4H), 0.77 (s, 3H)。

351.8之合成

【0770】 向**351.7** (260 mg，0.5862 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (459 mg，1.75 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(108 mg，1.17 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (10 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 50 mL)，LiCl (2 × 50 mL，5%於水中)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**351.8**(71 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.82-7.79 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 5H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 6H), 1.70-1.37 (m, 15H), 1.21-1.08 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H), 0.75-0.70 (m, 2H)。

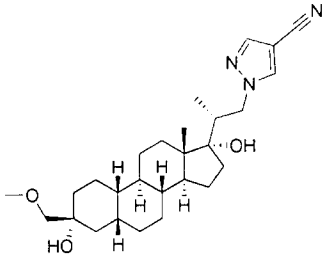
351及352之分離

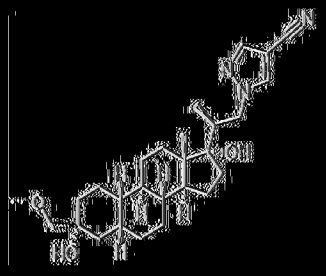
【0771】 **351.8** (650 mg，1.38 mmol)藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O MEOH)分離，得到呈固體狀之**351** (52.8 mg，8.14%，Rt = 2.396 min)及呈固體狀之**352** (38.0 mg，5.86%，Rt = 1.992 min)。

351: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.46 (dd, J = 4.0, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.0, 13.4 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 9H), 1.54-1.07 (m, 13H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{36}N_3$ $[M-CH_3OH-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值402.2，實驗值402.2。

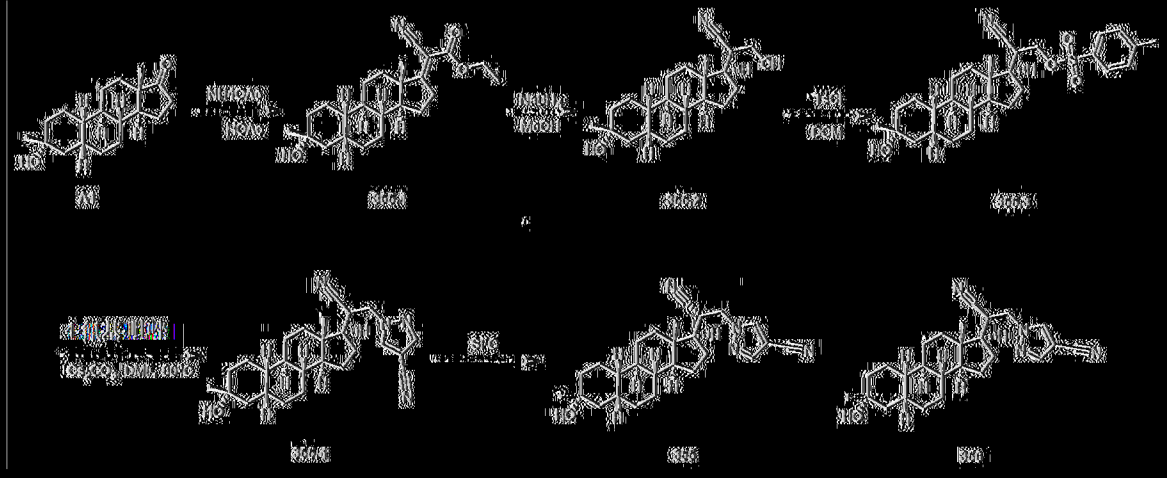
352: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 9.6, 13.6 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.07-1.62 (m, 10H), 1.55-1.13 (m, 12H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 3H), 0.83-0.73 (m, 6H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{42}N_3O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值452.2，實驗值452.2。

【0772】 以下實例類似於**實例351**及**352**利用所列SM代替**351.0**合成。

實例	SM	結構	分析型
353	**螺[雌甾烷-3,2'-環氧乙烷]-17-酮、(5β)-**		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 3.8, 13.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.7, 13.7 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 8H), 1.52-0.99 (m, 15H), 0.80 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 1H), 0.77 (d, *J* =

354	螺[雌甾烷-3,2'-環氧乙烷]-17-酮，(5β)-		6.8 Hz, 2 H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{40}N_3O_2$ [M-H$_2$O+H]$^+$之MS ESI計算值438.3，實驗值438.3，$C_{26}H_{34}N_3$ [M-CH$_3$OH-2H$_2$O+H]$^+$ 388.2，實驗值388.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 4.3, 13.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.2, 13.9 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.87-1.62 (m, 9H), 1.46-1.05 (m, 14H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{40}N_3O_2$ [M-H$_2$O+H]$^+$之MS ESI計算值438.3，實驗值438.3，$C_{26}H_{34}N_3$ [M-McOH-2H$_2$O+H]$^+$ 388.2，實驗值388.2。

實例355及356： 1-((S)-2-氨基-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-疊氮基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(355)及1-((R)-2-氨基-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-疊氮基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(356)之合成



355.1之合成

[(0773)] 在25℃下在N_2下向A1 (3 g，10.3 mmol)於甲苯(50 mL)

中之溶液中添加乙酸銨(2.38 g，30.9 mmol)、乙酸 (6.18 g，103 mmol)及2-異氰基乙酸乙酯(2.33 g，20.6 mmol)。在140℃下攪拌18 h後，在20℃下反應混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和)淬滅且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**355.1** (3.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 3.02-2.68 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.68-1.37 (m, 11H), 1.36-1.23 (m, 12H), 1.22-1.10 (m, 3H), 1.01 (s, 3H)

355.2之合成

【0774】 在25℃下在N_2下向**355.1** (500 mg，1.29 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (488 mg，12.9 mmol)。在25℃下攪拌3 h後，在20℃下反應混合物用NH_4Cl (50 mL，飽和)淬滅且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**355.2** (433 mg，97.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δH 3.91 - 3.64 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.63 (m, 5H), 1.53 - 1.36 (m, 6H), 1.34 - 1.17 (m, 8H), 1.15 - 0.98 (m, 5H), 0.82 - 0.69 (m, 3H)

355.3之合成

【0775】 向**355.2** (430 mg，1.24 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加N-甲基咪唑(152 mg，1.86 mmol)、TEA (375 mg，3.72 mmol)

及TsCl (472 mg，2.48 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，將混合物傾入$NaHCO_3$ (10 mL，飽和)中且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**355.3** (650 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δH 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.05 - 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 4H), 1.56 - 1.33 (m, 7H), 1.26 (s, 7H), 1.14 - 1.00 (m, 5H), 0.71 (s, 3H), 0.24 - 0.05 (m, 1H)

355.4之合成

【0776】 向**355.3** (650 mg，1.30 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (847 mg，2.60 mmol)及4-氰基-吡唑(242 mg，2.60 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，混合物用EtOAc (2 × 30 mL)稀釋。經合併之有機溶液用水(30 mL)、LiCl (5%，30 mL水溶液)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**355.4** (330 mg，60.4%)。

355及356之分離

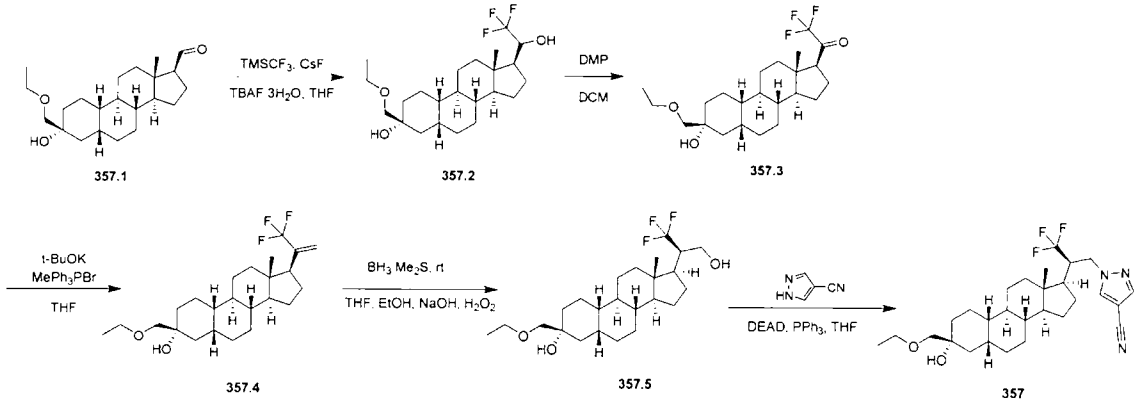
【0777】 **355.4** (330 mg，07845 mmol)藉由SFC (管柱：cDAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um))；移動相： A：CO2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH ；梯度： 55%至55%之B，流動速率(ml/min)：80)分離，得到均呈固體狀之**355** (138 mg)及**356** (91 mg)。**355** (138 mg，0.3281 mmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um))；移動相： A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O

EtOH；梯度： 45%至45%之B，流動速率(ml/min)：50)進一步純化，得到呈固體狀之**355** (93 mg，67.8 %)。

355:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 7H), 1.26 (s, 7H), 1.20-1.00 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{26}H_{35}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI 計算值403.3 實驗值403.3

356:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δH 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 8H), 1.53-1.36 (m, 7H), 1.26 (s, 8H), 1.16-1.01 (m, 5H), 0.81 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{26}H_{35}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值403.3 實驗值403.3

實例357： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(357)之合成



357.2之合成

【0778】 在0℃下向**357.1** (1.5 g，4.30 mmol)於無水THF (30 mL)

中之溶液中添加CsF (1.62 g，10.7 mmol)。攪拌20分鐘後，在0℃下添加$TMSCF_3$ (1.51 g，10.7 mmol)。攪拌1 h後，添加$TBAF.3H_2O$ (5.43 g，17.2 mmol)。在50℃下再攪拌1 h後，將反應混合物傾入冰水(50 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之**357.2** (1.7 g)。

357.3之合成

【0779】 在25℃下向**357.2** (1.7 g，4.06 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加DMP (4.28 g，10.1 mmol)。在35℃下攪拌1 h後，反應混合物用飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (50 mL/50mL)淬滅且DCM (2 × 30 mL)用萃取。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL/50mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**357.3** (1.25 g)。

357.4之合成

【0780】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (10.7 g，30.2 mmol)於THF (40 mL)中之混合物中添加t-BuOK (3.38 g，30.2 mmol)。在50℃下攪拌1 h後，在25℃下添加**357.3** (2.1 g，5.04 mmol)於THF (8 mL)中之溶液。在25℃下攪拌1 h後，在20℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (2×50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**357.4** (1.7 g，82%)

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.87-5.81 (m, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.32 (t, *J*

= 9.6 Hz, 1H), 1.98-1.59 (m, 10H), 1.51-1.34 (m, 6H), 1.26-1.11 (m, 8H), 1.09-0.99 (m, 2H), 0.63 (s, 3H)。**^{19}FNMR**(377MHz, $CDCl_3$) δ_F -66.89 (s, 3F)

357.5之合成

【0781】 在0℃下向**357.4** (720 mg，1.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (6.92 mL，6.92 mmol，1M於THF中)。在50℃下攪拌12 h後，反應混合物依序在15℃下用乙醇(2.42 mL)、在0℃下用NaOH水溶液(8.3 mL，5.0 M)及在0℃下用過氧化氫(4.15 mL，10 M，3.07 mmol)逐滴處理。在78℃下攪拌1 h後，使混合物冷卻至15℃且用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)淬滅。反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞(沒有變藍)。水相用EtOAc (2×100 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**357.5** (330 mg，44%)

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.03-3.96 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.80-2.51 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 5H), 1.72-1.55 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.23-1.00 (m, 9H), 0.72 (s, 3H)

^{19}FNMR(377MHz, $CDCl_3$) δ_F -64.17 (s, 3F)

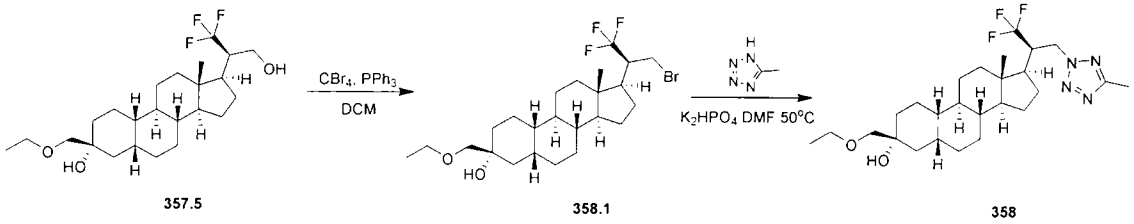
357之合成

【0782】 在0℃下向**357.5** (80 mg，0.18mmol)於DMP中之溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(25.8 mg，0.28 mmol)、DEAD(64.3 mg，0.37mmol)及PPh_3(96.8 mg，0.37mmol)。在15℃下攪拌12 h後，濃縮

混合物。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**357** (70 mg，75%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.31-1.13 (m, 8H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.84 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS:** 純度99%； $C_{28}H_{39}F_3N_3O$ [M - H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值490.3，實驗值490.3。

實例358： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-13-甲基-17-((R)-1,1,1-三氟-3-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(358)之合成



357.5　　358.1　　358

358.1之合成

【0783】在15℃下向**357.5** (370 mg，0.86mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三苯基膦(335 mg，1.28mmol)及CBr_4 (424 mg，1.28mmol)。在40℃下攪拌1 h後，濃縮混合物。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**358.1** (0.26 g，61%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.73-3.65 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.72-1.36 (m, 13H), 1.30-0.99 (m, 10H), 0.71 (s, 3H)。

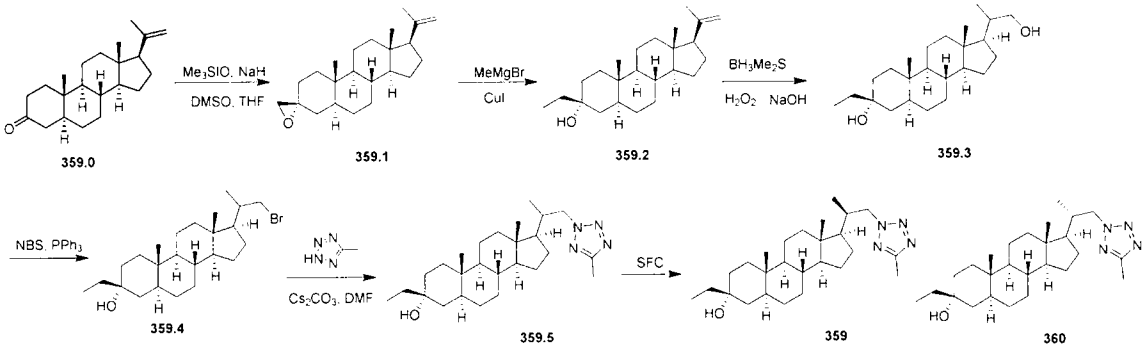
^{19}FNMR(377MHz, $CDCl_3$) δ_F -64.47 (s, 3F)

358之合成

【0784】 在20℃下向**358.1**(130 mg，0.26 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加5-甲基-1H-1,2,3,4-四唑(44.1 mg，0.52 mmol)及K_2HPO_4 (119 mg，0.52 mmol)。在50℃下攪拌12 h後，混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**358** (50 mg，38%)。

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.83-4.73 (m, 2H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.29-1.13 (m, 8H), 1.12-1.00 (m, 3H), 0.83 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%； $C_{26}H_{40}F_3N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值481.3，實驗值481.3。

實例359及360：(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-10,13-二甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(359)及(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-乙基-10,13-二甲基-17-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(360)



359.1之合成

【0785】 在0℃下在N_2下向Me_3SIO (3.12 g，14.2 mmol)於DMSO (30 mL)及THF (30 mL)中之溶液中添加NaH (340 mg，14.2 mmol)。攪

拌1 h後，添加含**359.0** (3 g，9.53 mmol)之DMSO (30 mL)。在25℃下攪拌3 h後，將反應混合物傾入水(200 mL)中。將反應混合物過濾，得到呈固體狀之**359.1** (3.3 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 8H), 1.00-0.76 (m, 8H), 0.57 (s, 3H)。

359.2之合成

【0786】 向冷卻至0℃之**359.1** (4.3 g，13 mmol)於THF (40 mL)及CuI (371 mg，1.95 mmol)中之溶液中添加MeMgBr (13 mL，3 M，39 mmol)。在0℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~7% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**359.2** (3.5 g，78.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 9H), 1.39-1.02 (m, 10H), 1.00-0.78 (m, 7H), 0.74 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)。

359.3之合成

【0787】 在0℃下向**359.2** (3.5 g，10.1 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加$BH_3.Me_2S$ (5.04 mL，50.4 mmol，10 M)。在25℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻至0℃且依序用乙醇(4.6 g，100 mmol)、NaOH水溶液(15 mL，151 mmol，10 M)且最後用H_2O_2 (15 mL，151 mmol)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，混合物用EtOAc (2 × 40 mL)萃

取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(2 × 40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈固體狀之**359.3** (3.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.68 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 8H), 1.59-1.30 (m, 7H), 1.29-1.05 (m, 10H), 1.04-1.00 (m, 3H), 0.99-0.78 (m, 6H), 0.77-0.68 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

359.4之合成

【0788】 在0℃下向**359.3** (3.5 g，9.65 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液中添加PPh_3 (3.77 g，14.4 mmol)及NBS (2.56 g，14.4 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，將反應混合物添加至水(35 mL)中且用DCM (2 × 35 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(35 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**359.4** (2 g，48.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.65-3.33 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.74-1.28 (m, 9H), 1.27-1.15 (m, 7H), 1.14-1.00 (m, 7H), 0.99-0.78 (m, 8H), 0.77-0.68 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

359.5之合成

【0789】 向**359.4** (700 mg，1.64 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.06 g，3.28 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(275 mg，3.28 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物添加至飽和NH_4Cl (10 mL)中且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl水溶液(5%於水中，2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0-35% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**359.5** (400 mg，56.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.78-4.20 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26-1.75 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 10H), 1.45-1.20 (m, 10H), 1.20-1.03 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.69-0.65 (m, 3H)。

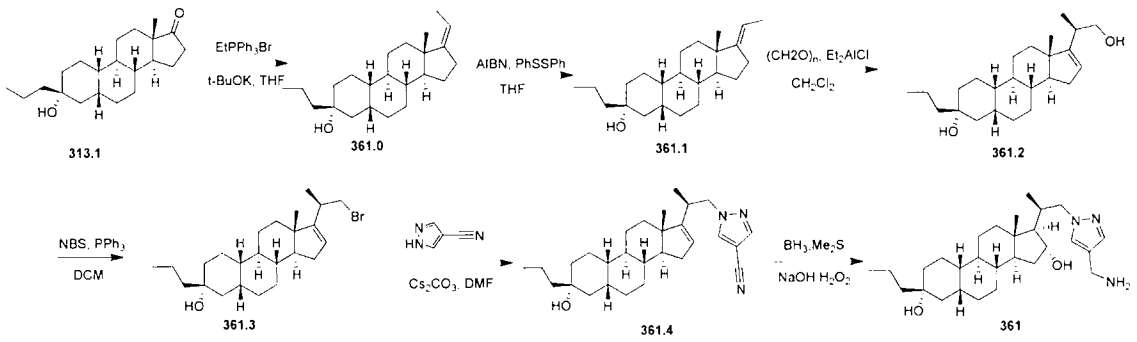
359及360之分離

【0790】 **359.5** (567 mg，1.32 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm，10 um)，條件：0.1% NH3H2O ETOH，開始B：30%，結束B：30%，流動速率(ml/min)：70)分離，得到呈固體狀之**359** (304.1 mg，53.8 %)及**360** (184.2 mg，32.5 %)。

359: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.78-4.73 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 10H), 1.45-1.20 (m, 10H), 1.20-1.03 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.69-0.65 (m, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，C26H45N4O $[M+H]^+$之MS ESI計算值429 實驗值429。**SFC** 99%de.

360: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.56-4.24 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45-1.88 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 10H), 1.25-1.00 (m, 12H), 0.88-0.85 (m, 3H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，C26H45N4O $[M+H]^+$之MS ESI計算值429 實驗值429。**SFC** 99%de。

實例361： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17R)-17-((R)-1-(4-(胺甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3,16-二醇(361)之合成



361.0之合成

【0791】 在15℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$ (26.5 g，71.4 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中添加t-BuOK (8.01 g，71.4 mmol)。在50℃下攪拌30 min後，在低於40℃下逐份添加**313.1** (3.8 g，11.9 mmol)。在40℃下再攪拌1 h後，得到懸浮液，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (500 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮，得到固體，其藉由在回流下用$MeOH/H_2O$ (1:1，300 mL)研磨純化，得到呈油狀之**361.0** (4.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 5.10 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.41-2.09 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.21-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, *J*=7.28Hz, 3H), 0.87 (s, 3H)。

361.1之合成

【0792】 在氮氣保護下，250 mL三頸燒瓶中裝有乾燥THF (100 mL)、**361.0** (5.5 g，16.6 mmol)、AIBN (1.0 g，6.14 mmol)及$(PhS)_2$ (1.41 g，6.46 mmol)。在65℃下攪拌24 h後，將反應混合物傾入EtOAc (200 mL)中且用NaClO (150 mL)洗滌。濃縮有機相。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**361.1** (5.07 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.10-4.96 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.57-1.38 (m, 10H), 1.30-1.00 (m, 10H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

361.2之合成

【0793】 在-78℃下向$(CH2O)_n$ (1.14 g，38.2 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Et_2AlCl (63.8 mL，63.8 mmol，1M)。在N_2下幾分鐘後，在-78℃下添加**361.1** (5.07 g，15.3 mmol)。在25℃下攪拌12 h後，在0℃下混合物用冰水(20 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 200 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**361.2** (2.68 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.46 (br s, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 2.8, 6.4, 14.8 Hz, 1H), 1.89-1.61 (m, 7H), 1.55-1.28 (m, 15H), 1.28-1.14 (m, 4H), 1.14-1.10 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 3H), 0.79 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{24}H_{39}O_1$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值343.3，實驗值343.3，

361.3之合成

【0794】 在0℃下向**361.2** (1.65 g，4.57 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加PPh_3 (2.39 g，9.14 mmol)及NBS (1.62 g，9.14 mmol)。在25℃下攪拌0.5 h後，所得溶液與由1 g **361.2**製備之另一浴合併以起作用。將混合物傾入水(20 mL)中。水相用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之

361.3 (2.37 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.51-5.38 (m, 1H), 4.81 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 4.0, 9.8 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.98 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.90-1.63 (m, 10H), 1.56-1.43 (m, 9H), 1.42-1.28 (m, 12H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.80-0.72 (m, 3H)。

361.4之合成

【0795】 向**361.3** (1 g，2.36 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.85 g，7.08 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(439 mg，4.72 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，反應物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 10 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(5% ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**361.4** (550 mg)。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H 8.36-8.20 (m, 3H), 8.03-7.85 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.81-1.35 (m, 10H), 1.35-0.97 (m, 15H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H)。

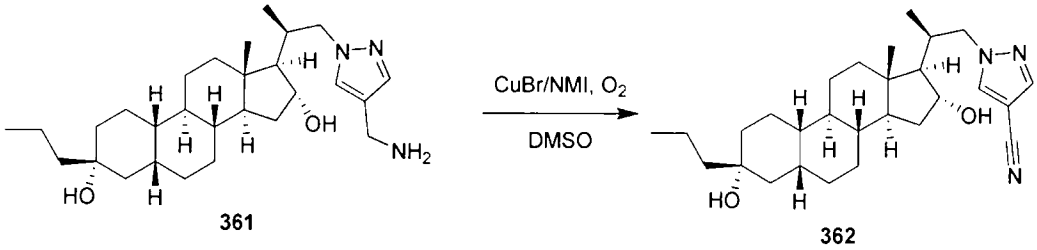
361之合成

【0796】 在0℃下向**361.4** (550 mg，1.26 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加$BH_3{\cdot}Me_2S$ (0.63 mL，6.3 mmol，10 M)。在25℃下攪拌3 h後，使所得無色懸浮液冷卻至0℃且依序在0℃下用乙醇(579 mg)、NaOH水溶液(2.52 mL，5 M)及H_2O_2 (1.26 mL，10 M)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，所得無色懸浮液用飽和$Na_2S_2O_3$ (50 mL)、

鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 um，條件：水(0.225%FA)-ACN，開始B：70，結束B：100)純化，得到呈油狀之**361** (100 mg)。**361** (100 mg，0.2184 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 30 mm，10 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%)純化，得到呈固體狀之**361** (11 mg，92%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ_H 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.87-1.54 (m, 8H), 1.54-1.25 (m, 10H), 1.25-0.90 (m, 9H), 0.84 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{48}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值458 實驗值458。

實例362： 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17R)-3,16-二羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(362)之合成

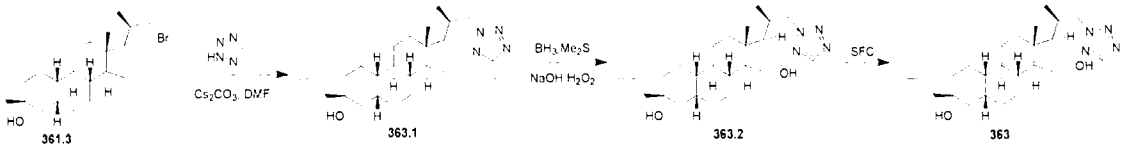


【0797】向10 mL茄型舒倫克瓶(Schlenk flask)中添加$CuBr_2$ (1.2 mg，0.005462 mmol)、**361** (25 mg，0.05462 mmol)及NMI (1.34 mg，0.01638 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液。將燒瓶抽真空且用氧氣吹掃三次，隨後將燒瓶連接至充滿氧氣之氣球。在100℃下攪拌24 h後，

使反應混合物冷卻，用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將經合併之有機溶液濃縮且藉由管柱(10% ~ 60% PE/EtOAc)純化，得到呈固體狀之**362** (2 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ_H 7.18 (d, *J* = 3.6Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.82-1.56 (m, 10H), 1.56-1.43 (m, 5H), 1.43-1.05 (m, 10H), 1.05-0.85 (m, 9H), 0.74 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}N_3O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值454 實驗值454。

實例363： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17R)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3,16-二醇(363)之合成



363.1之合成

【0798】 向**361.3** (1.72 g，4.06 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (3.17 g，12.1 mmol)及5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(682 mg，8.12 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將混合物傾入飽和NH_4Cl (10 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用水(2 × 50 mL)、LiCl (2 × 50 mL，5%於水中)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**363.1** (500 mg)。**363.1** (500 mg，1.17 mmol)藉由SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm，5 um)；條件0.1%NH_3H_2O MEOH)純化，得到呈固體狀之**363.1** (280 mg，

56.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.50 (br s, 1H), 4.56 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (br d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.82 (br s, 7H), 1.28 (s, 15H), 1.24-1.11 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{41}N_4$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值409.3，實驗值409.3。

363.2之合成

【0799】 在25℃下向**361.1** (200 mg，0.4687 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (140 μL，10 M，1.40 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，反應混合物依序在25℃下用EtOH (0.272 mL 4.68 mmol)、在0℃下用NaOH (0.936 mL，5.0 M，4.68 mmol)且用H_2O_2 (116 μL，1.17 mmol，30%於水中)處理。在70℃下攪拌1 h後，反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(20 mL)淬滅且在0℃下再攪拌1 h。反應物藉由碘化鉀澱粉測試紙檢查以確認過量的H_2O_2經破壞(沒有變藍)。水相用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**363.2** (116 mg)。

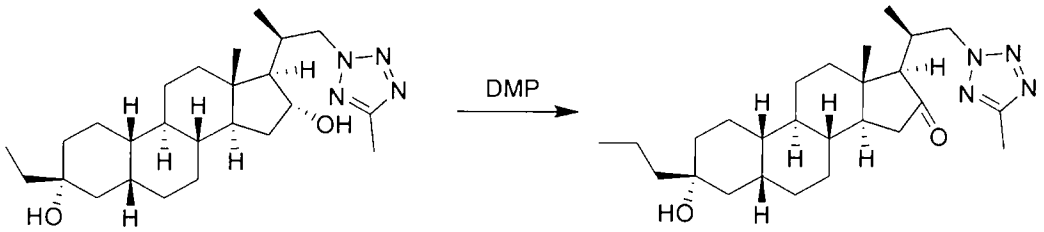
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.70 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (td, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.85-1.62 (m, 10H), 1.55-1.43 (m, 7H), 1.42-0.99 (m, 18H), 0.97-0.90 (m, 6H), 0.78 (s, 3H)。

363之合成

【0800】 **363.2** (110 mg，0.2473 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件：0.1% NH_3H_2O IPA)純化，得到呈固體狀之**363** (72.7 mg，66.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.70 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 4.20 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 7H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.40-1.00 (m, 15H), 0.96-0.89 (m, 6H), 0.78 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{41}N_4$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值409.3，實驗值409.3。

實例364： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十四氫-1H-環戊并[a]菲-16(2H)-酮(364)之合成



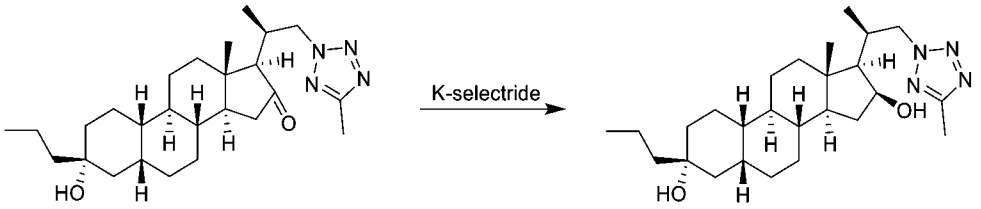
363 364

【0801】 向**363** (40 mg，0.08995 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加DMP (76.2 mg，0.1799 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，混合物用飽和$NaHCO_3$:$Na_2S_2O_3$ (v: v = 1:1，10 mL)淬滅且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**364** (29.6 mg，74.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.67 (dd, *J* = 7.6, 13.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 7.6, 13.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 7.6, 17.9 Hz, 1H), 1.88-1.62 (m, 8H), 1.53-1.10 (m, 17H), 1.07

(d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{42}N_4O_2Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值465.3，實驗值465.3，$C_{26}H_{41}N_4O$ $[M-H_2O+H]^+$ 425.4，實驗值425.4。

實例365： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16S,17R)-13-甲基-17-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲e-3,16-二醇(365)之合成



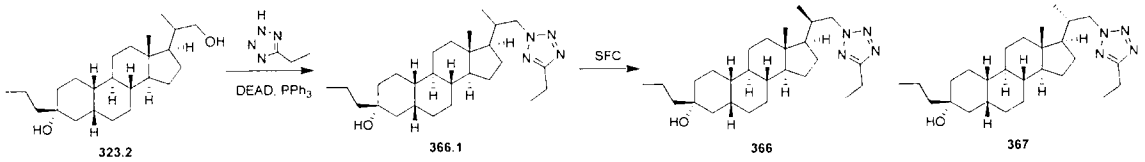
364 365

【0802】在-70℃下在N_2下向**364** (110 mg，0.248 moml)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加K-selectride (1.24 mL，1.24 mmol 1M於THF中)。添加後，使混合物緩慢溫熱至20℃。混合物用10% NH_4Cl (30 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。經合併之有機相用10% NH_4Cl (30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**365** (30.2 mg，27.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (dd, *J* = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 1H), 1.90 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.83-1.56 (m, 6H), 1.51-1.21 (m, 14H), 1.20-1.09 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{26}H_{40}N_4$ $[M-2H_2O+H]^+$之MS ESI計算值409.3，實驗值409.3。

實例366及367： (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((R)-1-(5-乙基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇

(366)及(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((S)-1-(5-乙基-2H-四唑-2-基)丙-2-基)-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-3-醇(367)之合成



366.1之合成

【0803】 向**323.2** (300 mg，0.827 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Ph_3P (865 mg，3.30 mmol)、DEAD (574 mg，3.30 mmol)及5-乙基-2H-1,2,3,4-四唑(161 mg，1.65 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(10 mL)中且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**366.1** (170 mg，46.4%)。

366及367之合成

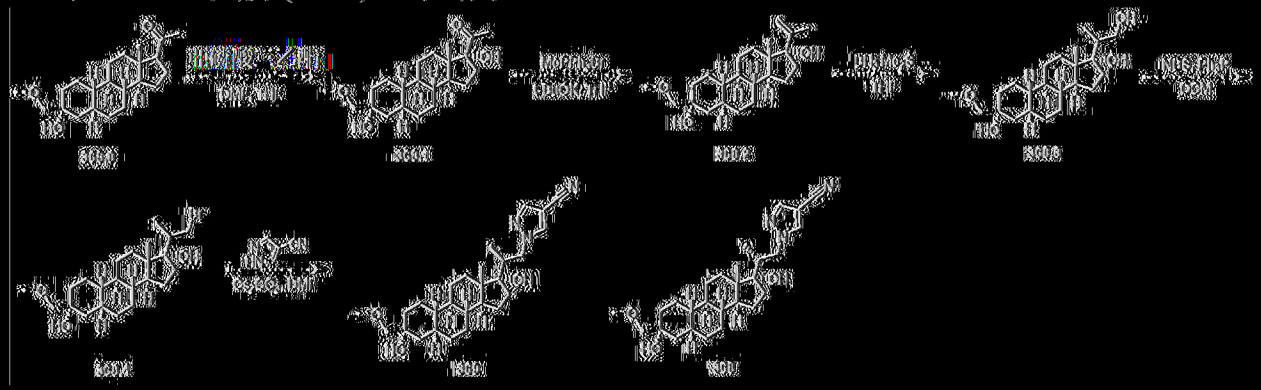
【0804】 **366.1** (170 mg)藉由SFC (管柱：Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.，3 um)；條件：0.1%$NH_3.H_2O$ ETOH；梯度：40%至40%之B；流動速率：2.5mL/min；管柱溫度：35℃)分離，得到呈固體狀之**367** (37.9 mg，Rt = 1.289 min)及呈固體狀之**366** (72.7 mg，Rt = 2.008 min)。

366：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.75 (dd, *J*=4.4, 13.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=10.4, 13.1 Hz, 1H), 2.91 (q, *J*=8 Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.93-1.62 (m, 8H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.36 (br t, *J*=8.0 Hz, 13H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 5H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，

$C_{27}H_{45}N_4$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值425.4，實驗值425.4。SFC 99% dc。

367: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.53 (dd, J = 13.3 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 13.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.91 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 6H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 14H), 0.98-1.20 (m, 7H), 0.93 t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{45}N_4$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值425.4，實驗值425.4。SFC 99% dc

實例368及369： 1-((R)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二疊氮基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(368)及1-((S)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3,17-二疊氮基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(369)之合成



368.1之合成

|(0805)| 在N_2下在-25℃下攪拌NaH (228 mg，60 %於油中，5.72 mmol)於第三丁醇(2.5 mL)及DMF (3 mL)之混合物中之懸浮液。向攪拌懸浮液中添加含亞磷酸三乙酯(142 mg，0.842 mmol)及368.0 (1 g，2.86 mmol)之無水THF (10 mL)及DMF (1 mL)之混合物。在-25℃下攪拌2 h後，反應混合物用乙酸中和且用DCM (100 mL)及水(50 mL)

稀釋。將水層分離且用DCM (2 × 100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。殘餘物藉由管柱(0-20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**368.1** (600 mg)，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 30 mm，10 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；開始B：20%；結束B：20%)進一步純化，得到呈固體狀之**688.1** (180 mg，45%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 10H), 1.49-0.94 (m, 10H), 0.72 (s, 5H)。

368.2之合成

【0806】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (1.76 g，4.93 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中添加t-BuOK (552 mg，4.93 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，添加含**368.1** (180 mg，0.493 mmol)之THF (5 mL)。在60℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻，傾入NH_4Cl (50 ml)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**368.2** (140 mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.98 (s, 1H), 4.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.39 (ddd, J = 3.4, 11.6, 14.6 Hz, 1H), 1.83 (s, 5H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 4H), 1.29-0.94 (m, 9H), 0.81-0.65 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)。

368.3之合成

【0807】 在25℃下向**368.2** (140 mg，0.386 mmol)於THF (5 mL)

中之溶液中添加BH_3Me_2S (0.0772 mL，10M，0.772 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，反應混合物依序在0℃下用EtOH (0.337 mL，5.79 mmol)、用NaOH (1.15 mL，5.0 M，5.79 mmol)且用H_2O_2 (0.577 mL，5.79 mmol，30%於水中)逐滴處理。在70℃下攪拌1 h後，將混合物傾入水(30 mL)中且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層用飽和$Na_2S_2O_3$ (30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**368.3** (50 mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.06-4.00 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.87-1.61 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 3H), 1.29-1.11 (m, 10H), 1.29-1.11 (m, 10H), 1.03-0.98 (m, 3H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.76 (s, 5H)。

368.4之合成

【0808】 在0℃下向**368.3** (50 mg，0.131 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加PPh_3 (68.7 mg，0.262 mmol)及NBS (46.1 mg，0.262 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**368.4** (100 mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.79-3.58 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.31-1.20 (m, 6H), 1.11 (br d, J = 6.3 Hz, 5H), 0.99 (br s, 4H), 0.93-0.83 (m, 4H), 0.81-0.59 (m, 5H), 0.07 (d, J = 1.8 Hz, 7H), 0.14-0.01 (m, 1H)。

368及369之合成

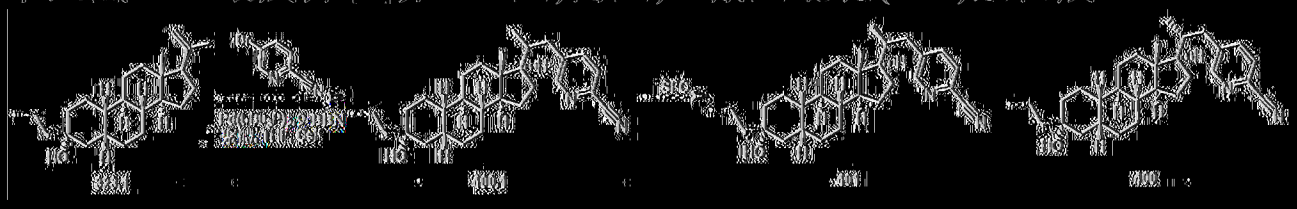
【0809】 向**368.4** (100 mg，0.225 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (177 mg，0.675 mmol)及1H-吡唑-4-甲腈(41.8 mg，0.450 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，將反應混合物添加至飽和NH_4Cl (50 mL)中且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併之有機層用LiCl (100 mL，5%於水中)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由SFC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件：水(0.05%NH_3H_2O)-ACN；開始B：60%；結束B：90%)純化，得到呈固體狀之**368** (2.5 mg，2%)及呈固體狀之**369** (1.1 mg，1%)。

368: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.29-0.95 (m, 11H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.74-0.66 (m, 2H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，C27H40N3O2 [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值438.3 實驗值438.3。

369: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.82-7.72 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.04-1.61 (m, 9H), 1.60 (s, 2H), 1.25 (s, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (br d, *J* = 6.5 Hz, 4H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{27}H_{40}N_3O_2$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值438.3 實驗值438.3。

實例400及401： 5-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)2-氰基吡啶(401)及5-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-13-甲基-3-丙基

十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)2-氧基吡啶(400)之合成



400.1之合成

[0810] 在15℃下在N_2下向323.1 (500 mg，1.45 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(529 mg，2.17 mmol)。在75℃下攪拌3 h後，添加6-溴吡啶-2-甲腈(625 mg，3.42 mmol)、CsF (516 mg，3.42 mmol)及$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (87.3 mg，0.171 mmol)。在75℃下攪拌16 h後，將混合物傾入冰水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之400.1 (600 mg)。

400及401之分離

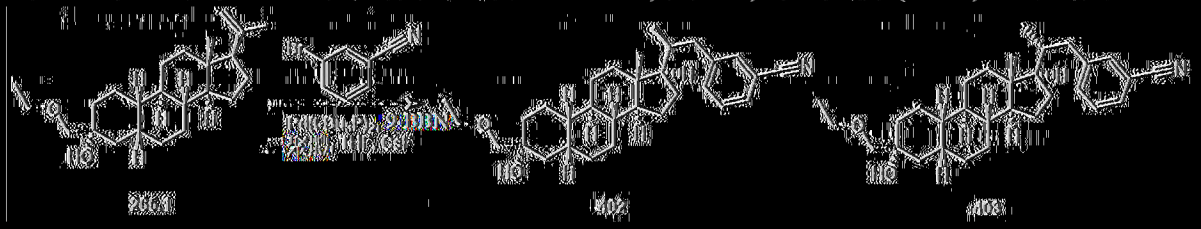
[0811] 400.1 (400 mg，0.8914 mmol)藉由SFC (管柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um) 條件:0.1% NH_3H_2O ETOH 開始B 55% 結束B 55% 梯度時間(min) 100%B 保持時間(min) 流動速率(ml/min) 80)分離，得到呈固體狀之400 (129.5 mg，32.3%，峰1，R1 = 0.860 min)及呈固體狀之401 (25.6 mg，6.41%，峰2，R1 = 2.286 min)。

400:^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 3.2, 13.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 7H), 1.55-1.26 (m, 14H), 1.25-0.99 (m, 7H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。

LC-ELSD/MS 純度 99%，$C_{30}H_{43}N_2$ $[M-H_2O+H]^+$之 MS ESI計算值 431.3，實驗值431.3。SFC 99% de。

401:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.71-7.48 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 3.6, 13.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 11.2, 13.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.91-1.58 (m, 8H), 1.53-1.19 (m, 16H), 1.15-1.00 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{30}H_{43}N_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值 431.4，實驗值431.4。SFC 100% de。

實例402及403： 3-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-氟基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)苯甲腈(402)及3-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-氟基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)苯甲腈(403)之合成



|(0812)| 在N_2下在15℃下向265.1 (300 mg，0.831 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(202 mg，0.831 mmol)。在75℃下攪拌3 h後，使反應混合物冷卻至15℃且將3-溴苯甲腈(302 mg，1.66 mmol)、CsF (252 mg，1.66 mmol)及$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (42.4 mg，83.1 mmol)添加至混合物中。在75℃下攪拌16 h後，使反應物冷卻，用水淬滅(30 mL)，且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，經矽膠墊過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到固體。非對映異構體藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件0.1% NH_3H_2O ETOH

開始B 55% 結束B 55% 梯度時間(min) 100%B 保持時間(min) 流動速率(ml/min) 70)分離，得到均呈固體狀之**402** (13.1 mg，4%，Rt = 2.613 min)及**403** (95.1 mg，28%，Rt = 1.596 min)。基於C21-Me之^{1}H NMR (C21-下-Me在比C21-上異構體更低的場)指定兩種非對映異構體。

402: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.49 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (br d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.56 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.20 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.02 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.53-1.27 (m, 12H), 1.25-1.08 (m, 11H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (br d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}NO_2Na[M+Na]^+$之MS ESI計算值486.3 實驗值486.3。**SFC**: 100% de。

403: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.91 (dd, *J* = 2.9, 13.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.11 (dd, *J* = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 7H), 1.52-1.26 (m, 8H), 1.24-1.01 (m, 11H), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}NO_2Na[M+Na]^+$之MS ESI計算值486.3 實驗值486.3。**SFC**: 100% de。

實例404及405： 5-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)2-氰基吡啶(404)及5-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)2-氰基吡啶(405)之合

成



404.1之合成

[0813] 在氮氣氛圍下在15℃下向B22 (500 mg，1.44 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(524 mg，2.15 mmol)。在55℃下攪拌3 h後，將5-溴吡啶-2-甲腈(523 mg，2.86 mmol)、CsF (431 mg，2.86 mmol)及Pd(t-Bu$_3$P)$_2$ (72.9 mg，0.1430 mmol)添加至混合物中。在55℃下攪拌16 h後，混合物藉由H$_2$O (40 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層分離，經Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由急驟管柱(0 ~ 25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之404.1 (85 mg)。

LC-ELSD/MS純度99%，C$_{29}$H$_{41}$N$_2$O [M-H$_2$O+H]$^+$之MS ESI計算值450.3，實驗值450.3。

404及405之合成

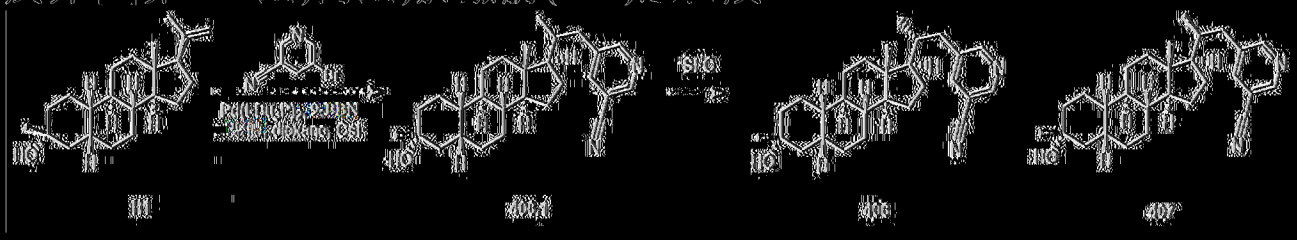
[0814] 404.1 (480 mg，0.9723 mmol)藉由SFC (管柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)；條件:0.1%NH$_3$H$_2$O IPA)純化，得到均呈固體狀之404 (17.6 mg，7.04 %，R1 = 2.394 min)及405 (142.1 mg，56.8 %，R1 = 0.842 min)。

404:^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 5H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.27-2.10 (m, 1H), 1.98 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.91-1.61 (m, 8H), 1.45-1.05 (m, 16H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，

$C_{29}H_{41}N_2O$[M-H_2O+H]+之MS ESI計算值433.3，實驗值433.3。

405:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 2.93 (dd, J = 3.2, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.11-1.64 (m, 8H), 1.46-0.95 (m, 17H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{29}H_{41}N_2O$[M-H_2O+H]+之MS ESI計算值433.3，實驗值433.3。

實例406及407： 5-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)內基)菸鹼腈(406)及5-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)內基)菸鹼腈(407)之合成



406.1之合成

[0815] 在氮氣氛圍下在15℃下向H1 (400 mg，1.26 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(461 mg，1.89 mmol)。在75℃下攪拌3 h後，添加5-溴吡啶-3-甲腈(461 mg，2.52 mmol)、CsF (380 mg，2.52 mmol)及Pd(t-$Bu_3P)_2$ (64.3 mg，126 μmol)。在75℃下攪拌16 h後，使反應物冷卻，用水淬滅(30 mL)，且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到產物。產物藉由急驟管柱(0~50% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之406.1。

406及407之分離

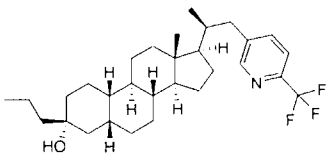
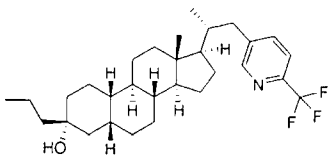
406.1藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um))；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH IPA；開始B：20 %；結束

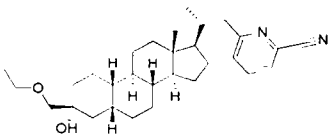
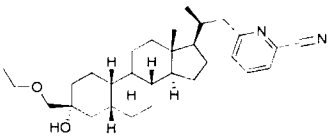
B：30 %；)分離，得到均呈固體狀之**406** (122.8 mg，40.8 %，P1，Rt = 2.761 min) **407** (38.2 mg，12.7%，P2，Rt = 3.092min)。

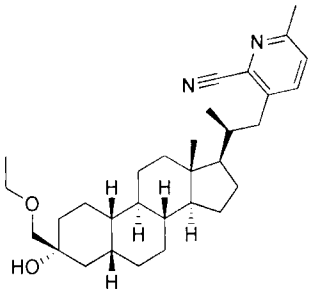
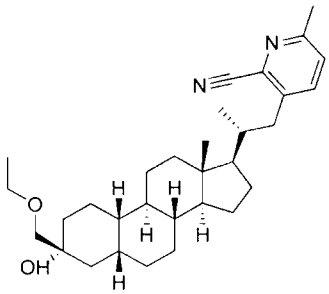
406: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*=2.8, 14.6 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J*=10.4, 14.0 Hz, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 12H), 0.81 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 98.36% de，$C_{28}H_{41}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值421.3，實驗值421.3。

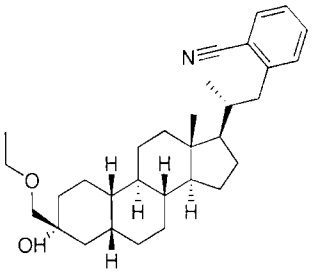
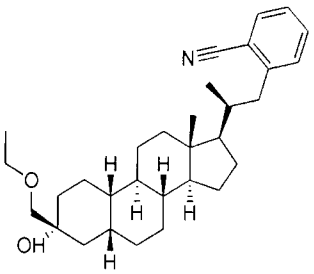
407: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.17 (dd, *J*=3.6, 13.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J*=11.2, 13.6 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 10H), 1.31-1.15 (m, 10H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) **LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 96.36% de，$C_{28}H_{39}N_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值403.3，實驗值403.3。

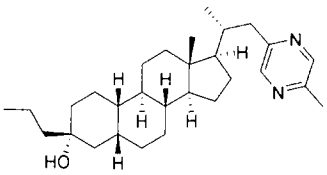
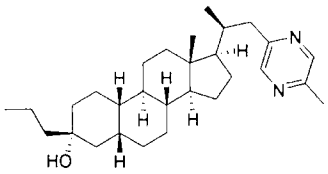
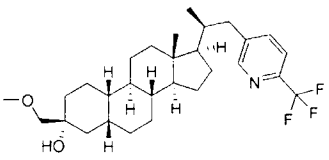
【0816】 以下實例類似於**實例400-407**利用所列溴化物及適當的SM合成。基於C21-Me之1H NMR指定非對映異構體。

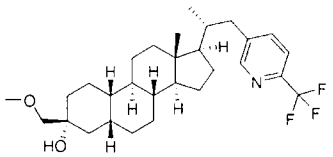
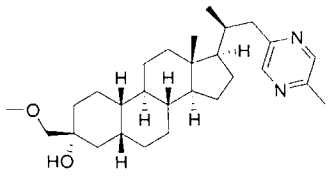
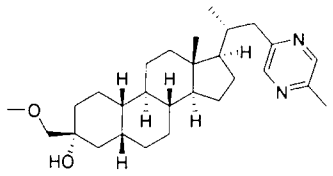
實例	SM	Br	結構	分析型
410	**323.1**	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$)) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.77-7.47 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 3.6, 13.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 11.2, 13.4 Hz, 1H), 2.01 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.92-1.64 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 15H), 1.18-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{43}F_3N$ [M-H_2O+H]+之MS ESI計算值474.3，實驗值474.3。**SFC** 100% de。
411				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.69-7.54 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 2.8, 13.6 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 7H), 1.55-1.23 (m, 15H), 1.22-0.98 (m, 7H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{43}F_3N$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值474.3，實驗值474.3。**SFC** 100%de。

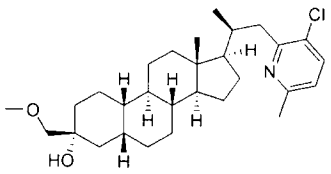
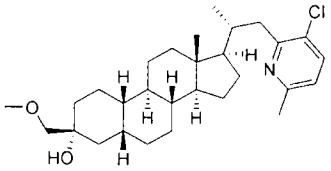
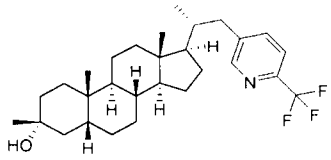
412	**265.1**	6-溴2-氰基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 3.4, 13.4 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.37 (dd, *J* = 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.03-1.59 (m, 10H), 1.51-1.25 (m, 8H), 1.23-0.93 (m, 11H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值465.3 實驗值465.3。**SFC**: 100% de。
413	**265.1**	6-溴2-氰基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.38 (dd, *J* = 10.8, 13.2 Hz, 1H), 1.99 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 8H), 1.28-1.02 (m, 11H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值465.3 實驗值465.3。**SFC**: 100% de。

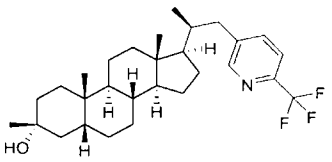
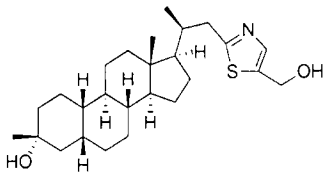
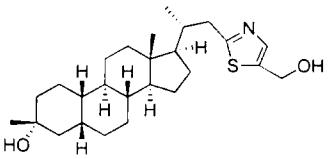
414	**265.1**	3-溴-6-甲基2-氰基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 4.1, 13.4 Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (dd, *J* = 11.2, 13.4 Hz, 1H), 2.02 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.52-1.18 (m, 15H), 1.13-1.04 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}N_2O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值461.3 實驗值461.3。**SFC**: 99% de。
415	**265.1**	3-溴-6-甲基2-氰基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (dd, *J* = 10.9, 13.7 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.23 (br t, *J* = 7.0 Hz, 18H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.72 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{45}N_2O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值461.3 實驗值461.3。**SFC**: 99% de。

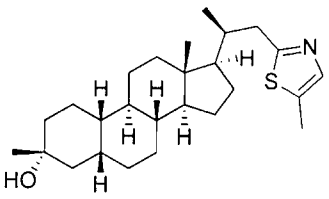
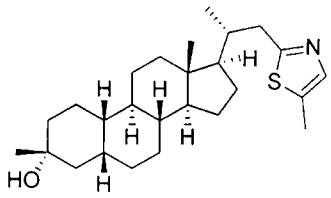
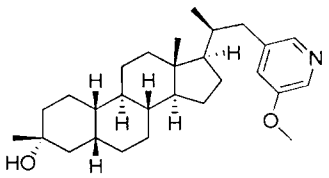
416	**265.1**	2-溴苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 3.0, 13.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 11.2, 13.2 Hz, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.86-1.57 (m, 10H), 1.52-1.17 (m, 14H), 1.16-0.94 (m, 6H), 0.71 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{38}N$ $[M\text{-}EtOH\text{-}H_2O+H]^+$之MS ESI計算值400.3 實驗值400.3。**SFC**: 100% de。
417	**265.1**	2-溴苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.34 (dd, *J* = 4.2, 13.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.06 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.97-1.60 (m, 9H), 1.53-1.26 (m, 9H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.20-1.01 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{38}N$ $[M\text{-}EtOH\text{-}H_2O+H]^+$之MS ESI計算值400.3 實驗值400.3。**SFC**: 100% de。

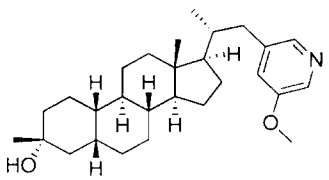
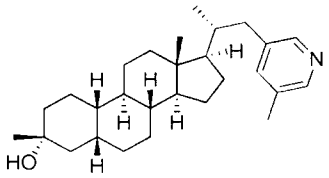
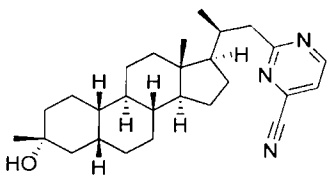
418	**323.1**	2-溴-5-甲基吡嗪		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.71 (s, 3H) 0.82 (d, *J*=6.53 Hz, 3H) 0.93 (t, *J*=7.28 Hz, 3H) 1.13-0.99 (m, 5H) 1.25-1.13 (m, 3H) 1.34 (br s, 7H) 1.46-1.36 (m, 5H) 1.55-1.4 (m, 4H) 1.74-1.67 (m, 1H) 1.81-1.74 (m, 2H) 1.91-1.81 (m, 1H) 1.99-1.91 (m, 2H) 2.32 (dd, *J*=13.43, 10.16 Hz, 1H) 2.52 (s, 3H) 3.00-2.94 (m, 1H) 8.27 (d, *J*=1.25 Hz, 1H) 8.38 (s, 1 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{47}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值439.4 實驗值439.4。
419				**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{47}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值439.4 實驗值439.4。
420	**B22**	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 3.20 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.19 (dd, J = 11.2, 13.6 Hz, 1H), 2.01 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.92-1.60 (m, 9H), 1.42-1.05 (m, 15H), 0.84-0.84 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{41}F_3NO$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值476.3，實驗值476.3。

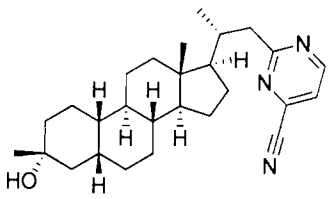
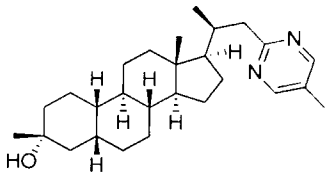
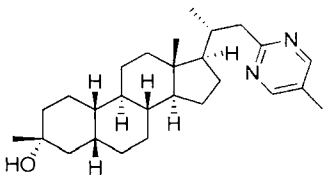
421				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 3.43-3.33 (s, 5H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 8H), 1.49-0.93 (m, 15H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{41}F_3NO$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值476.3，實驗值476.3。
422	**B22**	2-溴-5-甲基吡嗪		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 5H), 3.21 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 7H), 1.42-0.96 (m, 18H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值441.3，實驗值441.3。
423				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.45-3.38 (m, 5H), 2.99 (dd, J = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 10.4, 13.4 Hz, 1H), 2.07-1.68 (m, 7H), 1.53-0.96 (m, 18H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值441.3，實驗值441.3。

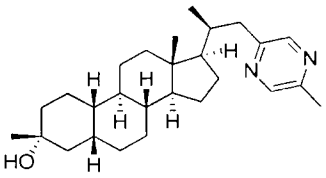
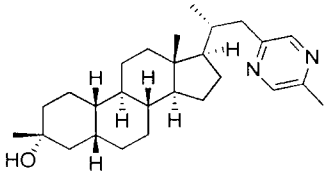
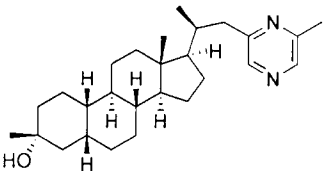
424	**B22**	2,3-二氯-6-甲基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 3.33 (dd, J=4.7, 12.8 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 7H), 1.50-1.03 (m, 16H), 0.82 (s, 3H), 0.69 (d, J=6.6 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{45}ClNO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值474.3 實驗值474.3。**SFC**: 100% de。
425				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.48 (d, J =8 .4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 5H), 3.03 (dd, J=4.7, 12.8 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 13H), 1.56-1.03 (m, 18H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{45}ClNO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值474.3 實驗值474.3。**SFC**: 100% de。
426	**305.2**	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1 H), 7.57-7.65 (m, 2 H), 2.98-2.88 (m, 1 H), 2.26-2.16 (m, 1 H), 1.56-2.06 (m, 8 H), 1.35-1.50 (m, 8 H), 1.00-1.26 (m, 12 H), 0.94 (s, 3 H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 0.68 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{29}H_{41}F_3N$ $[M-H2O+H]^+$之MS ESI計算值460.3，實驗值460.3。

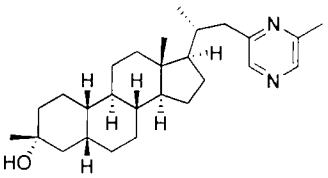
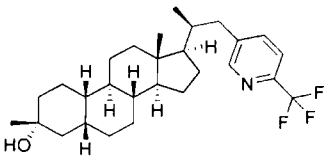
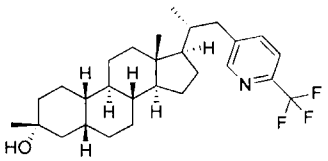
427				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 3.25-3.10 (m, 1 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 1.63-2.06 (m, 8 H), 1.37-1.50 (m, 8 H), 1.05-1.26 (m, 12 H), 0.96 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 99% de； $C_{29}H_{41}F_3N$ $[M-H2O+H]^+$之MS ESI計算值460.3，實驗值460.3。
428	**H1**	(2-溴噻唑-5-基)甲醇		**^{1}H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.03 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.36 (dd, *J*=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*=10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.32-1.02 (m, 15H), 0.83 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.78 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{26}H_{42}NO_2S$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值432.3，實驗值432.3。
429				**^{1}H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.03 (s, 1H), 4.74 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J*=3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*=10.4, 14.8 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.52-1.20 (m, 15H), 1.18-1.00 (m, 6H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.72 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 99.28% de。$C_{26}H_{42}NO_2S$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值432.3，實驗值432.3。

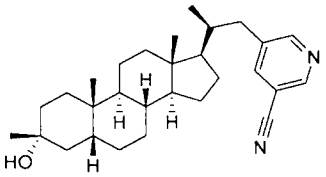
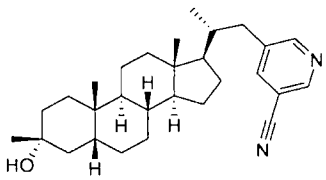
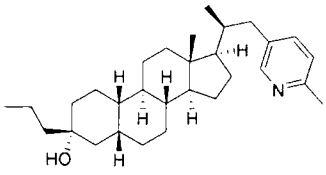
430	**H1**	2-溴-5-甲基噻唑		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.28 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.30-1.09 (m, 11H), 0.83 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.77 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，100% de基於H-NMR。$C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值416.3，實驗值416.3。
431				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29 (s, 1H), 3.06 (dd, *J*=3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01-1.77 (m, 7H), 1.50-1.32 (m, 9H), 1.31-1.05 (m, 13H), 0.94 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.72 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值416.3，實驗值416.3。
432	**H1**	3-溴-5-甲氧基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.13 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (dd, *J*=4.0, 13.6 Hz, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.51-1.36 (m, 7H), 1.32-1.23 (m, 9H), 1.13-1.02 (m, 5H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 98.80% de。$C_{28}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值426.3，實驗值426.3。

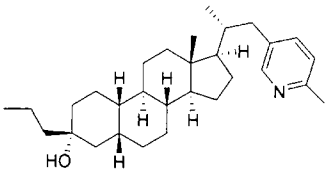
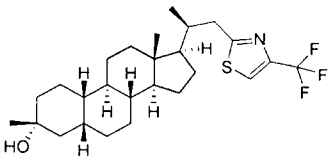
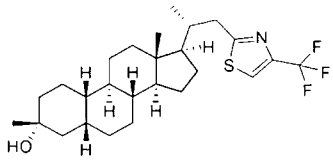
433				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (dd, *J*=2.8, 13.6 Hz, 1H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 4H), 1.52-1.30 (m, 9H), 1.27-1.02 (m, 14H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC：95.04% de。$C_{28}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值426.3，實驗值426.3。
434	**H1**	3-溴-5-甲基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.83 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 3H), 1.51 - 1.32 (m, 8H), 1.32 - 1.00 (m, 14H), 0.80 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC：99.84% de。$C_{28}H_{44}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值410.3，實驗值410.3。
435	**H1**	2-溴嘧啶-4-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*=10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.29-1.06 (m, 12H), 0.81 (s, 3H), 0.73 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 99.02% de。$C_{27}H_{40}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值422.3，實驗值422.3。

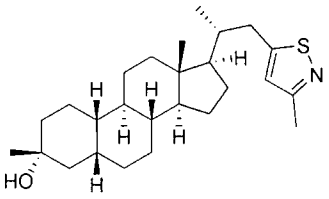
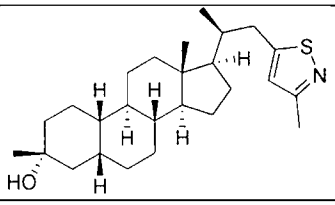
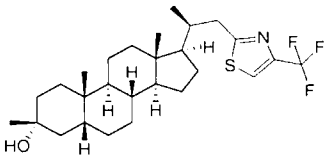
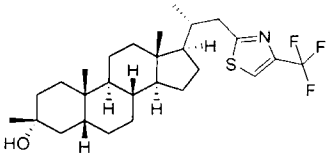
436				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.88 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J*=3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J*=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.33-1.08 (m, 12H), 0.85 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{27}H_{37}N_3$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值404.3，實驗值404.3。
437	**H1**	2-溴-5-甲基嘧啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.49 (s, 2H), 3.35 (dd, *J*=4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J*=10.8, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.50-1.31 (m, 8H), 1.30-1.07 (m, 11H), 0.81 (s, 3H), 0.72 (d, *J*=7.8 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC：98.90% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3，實驗值411.3。
438				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.49 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.50 (dd, *J*=10.8, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 8H), 1.30-1.02 (m, 13H), 0.84 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3，實驗值411.3。

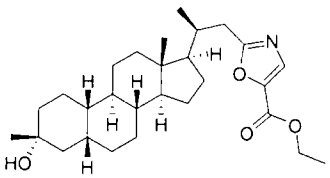
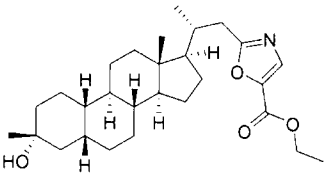
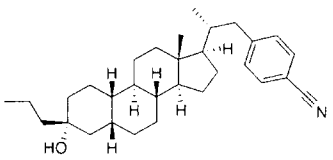
439	**H1**	2-溴-5-甲基吡嗪		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J*=4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (dd, *J*=10.8, 13.6 Hz, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 8H), 1.12-1.02 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.4 實驗值411.4
440				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*=3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (dd, *J*=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.04-1.77 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 8H), 1.28-0.97 (m, 13H), 0.82 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3實驗值411.3
441	**B1**	2-溴-6-甲基吡嗪		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.07-1.73 (m, 7H), 1.48-1.34 (m, 7H), 1.30-1.20 (m, 9H), 1.14-1.00 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.71 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 98.22% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3 實驗值411.3

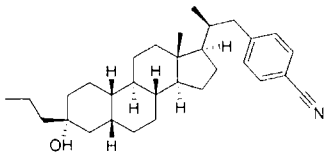
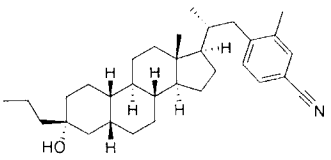
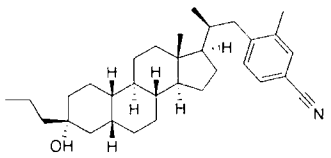
442				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.98 (dd, *J*=3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (dd, *J*=10.4, 13.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.77 (m, 7H), 1.50 - 1.33 (m, 8H), 1.31 - 1.19 (m, 8H), 1.17 - 1.00 (m, 6H), 0.82 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de。$C_{27}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值411.3實驗值411.3
443	**H1**	5-溴-2-(三氟甲基)吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 8H), 1.51-1.34 (m, 7H), 1.33-1.07 (m, 13H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 99.26% de。$C_{28}H_{39}F_3N$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值446.3 實驗值446.3
444				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.50 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.08-1.59 (m, 9H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-0.98 (m, 13H), 0.81 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 98.24% de。$C_{28}H_{39}F_3N$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值446.3 實驗值446.3

445	**305.2**	5-溴吡啶-3-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.16 (dd, *J*=3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J*=11.0, 13.6 Hz, 1H), 2.03-1.67 (m, 7H), 1.51-1.31 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.04 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度99%，分析型SFC： 92.6% de； $C_{29}H_{41}N_2$ $[M-H2O+H]^+$之MS ESI計算值417.3，實驗值417.3。
446				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.72 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.06-1.61 (m, 8H), 1.54-1.37 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22-0.99 (m, 8H), 0.94 (s, 3H), 0.80 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 100% de； $C_{29}H_{41}N_2$ $[M-H2O+H]^+$之MS ESI計算值417.3，實驗值417.3； $C_{29}H_{43}N_2O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值435.3，實驗值435.3。
447	**323.1**	5-溴-2-甲基吡啶		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.91-1.62 (m, 8H), 1.49-1.17 (m, 16H), 1.14-0.99 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{48}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438.4，實驗值438.4。**SFC** 95% de。

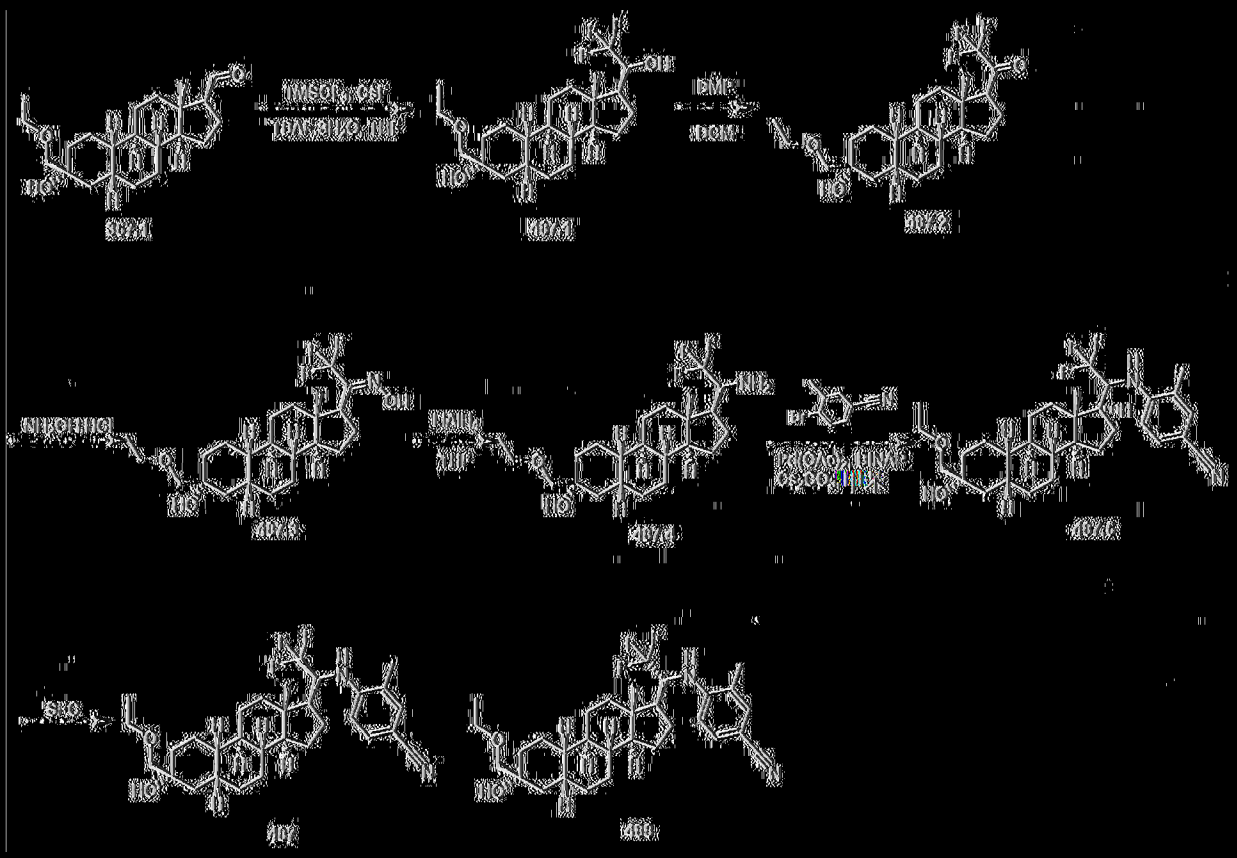
448				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 10.2, 13.6 Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 7H), 1.55-1.28 (m, 14H), 1.26-1.01 (m, 8H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{48}NO$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值438.4，實驗值438.4。**SFC** 100% de。
449	**B1**	2-溴-4-(三氟甲基)-1, 3-噻唑		**^{1}H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (s, 1H), 3.39 (dd, *J*=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J*=10.8, 14.4 Hz, 1H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 14H), 1.17-1.00 (m, 6H), 0.84 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.78 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de，$C_{26}H_{39}F_3NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值470.3，實驗值470.3。
450				**^{1}H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (s, 1H), 3.16 (dd, *J*=3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J*=10.4, 14.8 Hz, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 8H), 1.29-1.07 (m, 12H), 0.95 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)**LC-ELSD/MS:** 純度>99%，分析型SFC： 100% de，$C_{26}H_{39}F_3NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值470.2，實驗值470.2。

451	**B1**	5-碘-3-甲基-1, 2-噻唑		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.72 (s, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.56 (dd, *J*=9.4, 14.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.63 (m, 8H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.19-1.02 (m, 7H), 0.93 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 98.2% de； $C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值416.3，實驗值416.3。
452				**LC-ELSD/MS:** 分析型SFC：98.2% de； $C_{26}H_{42}NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值416.3，實驗值416.3。
453	**305.2**	2-溴-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.99-1.63 (m, 7H), 1.46-1.33 (m, 9H), 1.27-1.07 (m, 12H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.76 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 94.3% de； $C_{27}H_{41}F_3NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值484.3，實驗值484.3。
454				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.62 (s, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.98-1.61 (m, 7H), 1.47-1.34 (m, 9H), 1.26-1.07 (m, 12H), 0.96-0.93 (m, 6H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS:**純度99%，分析型SFC： 99.9% de； $C_{27}H_{41}F_3NOS$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值484.3，實驗值484.3。

455	**B1**	2-氯噁唑-5-甲酸乙酯		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.65 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 10.5, 14.8 Hz, 1H), 2.05-1.76 (m, 8H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.11-0.98 (m, 7H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 1 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}NO_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值458.3 實驗值458.3。**SFC**: 99% de。
456				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.65 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 3.6, 14.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1H), 2.17-1.74 (m, 6H), 1.62 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.49-1.25 (m, 17H), 1.21-0.99 (m, 7H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75-0.67 (m, 1H), 0.71 (s, 2 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{28}H_{44}NO_4$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值458.3 實驗值458.3。
457	**323.1**	4-溴苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.93 (dd, J=3.2, 13.3 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.58-1.43 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 8H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{44}N$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值430.4，實驗值430.4。**SFC** 100% de。

458				**LC-ELSD/MS** $C_{31}H_{44}N$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值430.4，實驗值430.4。**SFC** 100% de。
459	**323.1**	4-溴-3-甲基苯甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*=3.2, 13.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 7H), 1.50-1.26 (m, 13H), 1.26-0.98 (m, 8H), 0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.77 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.69 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{32}H_{46}N$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值444.4，實驗值444.4。**SFC** 100% de。
460				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.42-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (dd, J=11.2, 13.2 Hz, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 8H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.41-1.19 (m, 13H), 1.13-1.02 (m, 5H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.66 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{32}H_{46}N$ [M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值444.4，實驗值444.4。**SFC** 99% de。

實例487及488： 4-(((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(487)及4-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)-3-甲基苯甲腈(488)之合成



487.1之合成

[0817] 在0℃下向357.1 (1.5 g，4.30 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中添加CsF (1.62 g，10.7 mmol)，攪拌20分鐘後，在0℃下添加$TMSCF_3$ (1.51 g，10.7 mmol)。攪拌1 h後，添加$TBAF.3H_2O$ (5.43 g，17.2 mmol)。在50℃下再攪拌1 h後，將反應混合物傾入冰水(50 mL)中，攪拌10 min，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈固體狀之487.1 (1.7 g)。

487.2之合成

[0818] 在25℃下向487.1 (1.7 g，4.06 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加DMP (4.28 g，10.1 mmol)。在35℃下攪拌1 h後，反應混合物用飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (50 mL/50mL)淬滅。分離有機層且用DCM (2 × 30 mL)萃取水層。經合併之有機層用飽和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$

水溶液(50 mL/50mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**487.2** (1.25 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.55-3.48 (m, 2H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.30-2.90 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 8H), 1.50-1.25 (m, 10H), 1.25-0.85 (m, 7H), 0.72 (m, 3H)。**^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -78.68。**LC-ELSD/MS** 99%，$C_{23}H_{35}F_3O_3Na$ $[M+Na]^+$之MS ESI計算值439，實驗值439。

487.3之合成

【0819】在25℃下向**487.2** (600 mg，1.44 mmol)及CH_3CH_2ONa (234 mg，3.45 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加鹽酸羥胺(200 mg，2.88 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**487.3** (0.58 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.56-3.49 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.85-1.32 (m, 9H), 1.26-1.15 (m, 7H), 1.12-0.75 (m, 8H), 0.65 (s, 3H)。

487.4之合成

【0820】在0℃下向**487.3** (480 mg，1.11 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (252 mg，6.66 mmol)。在回流下攪拌6 h後，混合物用水(100 mL)及NaOH (15%，100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE: EtOAc = 4:1)純化，得到呈油狀之**487.4** (300 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.90-2.47 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 11H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.72 (s, 3H)。**^{19}F NMR** (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -77.258。

487.5之合成

【0821】 在25℃下在N_2下向**487.4** (150 mg，0.359 mmol)、4-溴苯甲腈(105 mg，0.538 mmol)、BINAP (44.6 mg，0.0718 mmol)及Cs_2CO_3 (348 mg，1.07 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (16.1 mg，0.0718 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用EtOAc (3 × 20 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0~25% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**487.5** (120 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43-7.40 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.17-2.15 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.17-0.87 (m, 5H), 0.63 (s, 3H)。**^{19}F NMR** (376.5 MHz, CDCl3) δ_F -72.898.

487及**488**之分離

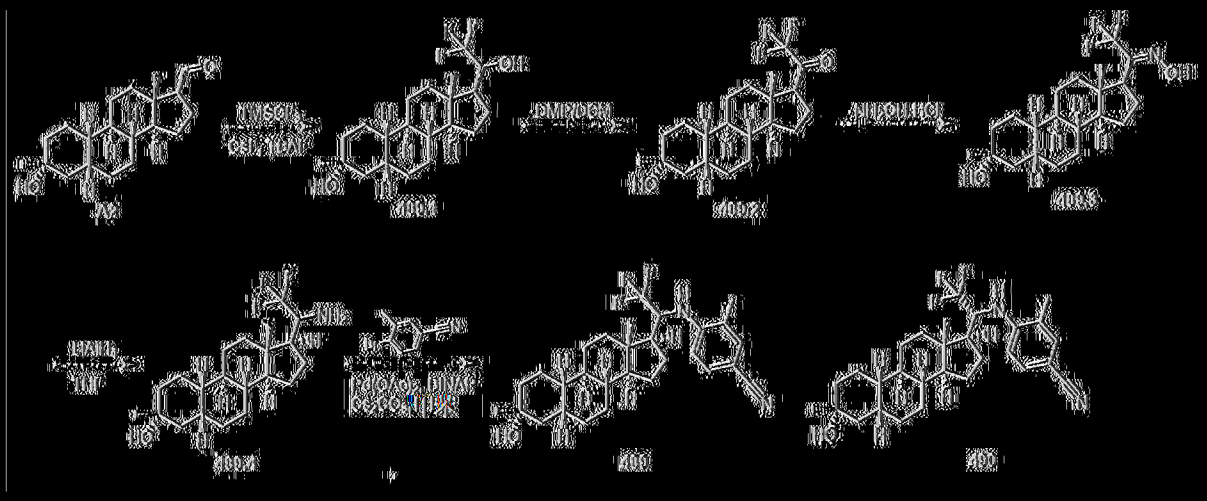
【0822】 **487.5** (120 mg，0.225 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H 250x30mm I.D.，5 um；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH；梯度：35%至35%之B；流動速率：50 mL/min；管柱溫度：

40℃)分離，得到呈固體狀之**487** (56.3 mg，47%，峰1，Rt = 3.648 min)及呈油狀之**488** (10 mg，峰2，Rt = 5.086 min)。

487: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.44-7.39 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 10H), 1.50-1.33 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.16-0.90 (m, 4H), 0.63 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{42}F_3N_2O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值415.3 實驗值415.3。**SFC** 100% de。**^{19}F NMR** (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -72.900。

488:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.46-7.41 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 5H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.52 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{42}F_3N_2O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值415.3 實驗值415.3。**^{19}F NMR** (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -74.694。

實例489及490：3-甲基-4-(((S)-2,2,2-三氟-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)苯甲腈(489)及3-甲基-4-(((R)-2,2,2-三氟-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)苯甲腈(490)之合成



489.1之合成

[0823] 在0℃下在N_2下向A2 (9.5 g，31.2 mmol)、CsF (4.73 g，31.2 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加$TMSCF_3$ (13.2 g，93.5 mmol)。在0℃下攪拌1 h後，添加TBAF (40.7 g，156 mmol)。在20℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(50 mL)中且濃縮以移除THF。殘餘物用EtOAc (2 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(250 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0% ~ 9% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之489.1 (4.0 g，94%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.02 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 8H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.14-0.92 (m, 6H), 0.73 (s, 3H)。

489.2之合成

[0824] 在0℃下向489.1 (500 mg，1.33 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DMP (1.40 g，3.32 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將混合物傾入鹽水(15 mL)中且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在25℃下殘餘物由CH_3CN (20 mL)研磨，得到呈固體狀之489.2 (500 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.95 (s, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.51-1.20 (m, 13H), 1.09 (br s, 4H), 0.88 (s, 1H), 0.75-0.68 (m, 3H)。

489.3之合成

【0825】 在25℃下向**489.2** (1 g，2.68 mmol)及EtONa (558 mg，8.04 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加鹽酸羥胺(372 mg，5.36 mmol)。在40℃下攪拌24 h後，混合物用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。經合併之有機溶液經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之**489.3** (900 mg，87 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.80-3.60 (m, 1H), 2.22-1.63 (m, 17H), 1.53-0.96 (m, 10H), 0.81-0.57 (m, 4H)。

489.4之合成

【0826】 在25℃下向**489.3** (900 mg，2.32 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加$LiAlH_4$ (527 mg，13.9 mmol)。在80℃下攪拌6 h後，反應物與由300 mg **489.3**製備之另一浴合併以起作用。混合物用水(20 mL)及EtOAc (50 mL)稀釋。混合物隨後用NaOH (20 mL，15%)及水(50 mL)處理。所得將混合物過濾且濃縮。殘餘物用HCl (20 mL，1 M)及EtOAc (20 mL)洗滌。水相用NaOH (30 mL，2 M)調整為pH 13且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。濃縮經合併之有機層。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**489.4** (240 mg，30%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.94-3.81 (m, 1H), 3.29-3.00 (m, 1H), 2.23 (td, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 2.10 (td, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H),

1.90-1.75 (m, 10H), 1.68-1.58 (m, 8H), 1.44-1.37 (m, 8H), 1.10-1.04 (m, 8H), 0.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 0.73 (s, 2H)。

489及490之合成

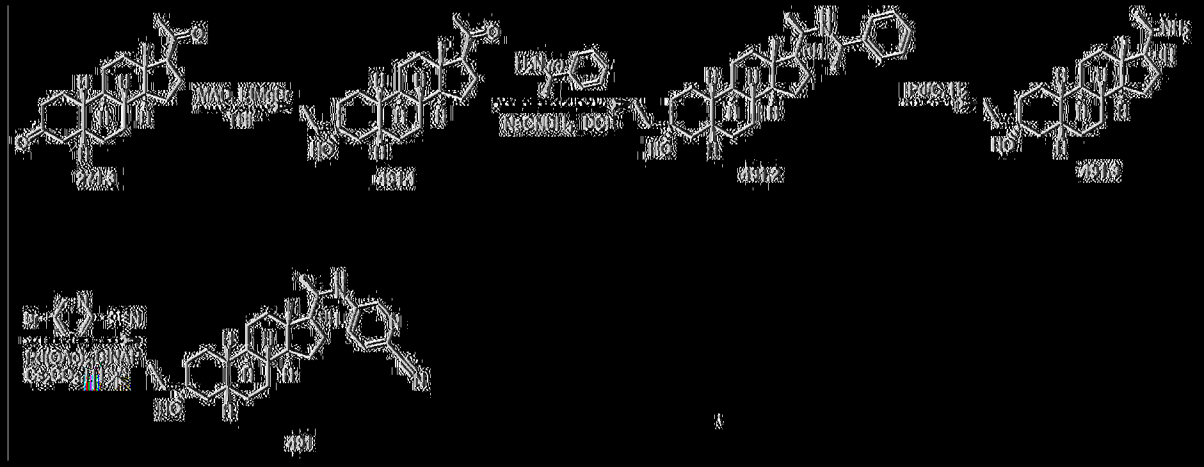
【0827】 在25℃下在N_2下向**489.4** (180 mg，0.482 mmol)、4-溴-3-甲基苯甲腈(141 mg，0.723 mmol)、BINAP (59.9 mg，0.0964 mmol)及(Cs_2CO_3 469 mg，1.44 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (21.6 mg，0.09638 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**490** (59 mg)及**489** (40 mg)。**489** (39.9 mg，0.0816 mmol)藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30 mm，5 um)；條件0.1%NH_3H_2O ETOH；流動速率(ml/min)：50)進一步純化，得到呈固體狀之**489** (20.7 mg，52.0%)。**490** (59 mg，0.120 mmol)藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件Neu-ETOH；流動速率(ml/min) 60)進一步純化，得到呈固體狀之**490** (19.7 mg，33.6%)。

489:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.88 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.72 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.81-1.72 (m, 5H), 1.61 (br d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 1.51-1.34 (m, 6H), 1.32-1.18 (m, 9H), 1.13-0.90 (m, 3H), 0.63 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{29}H_{38}F_3N_2[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值471，實驗值471；$C_{29}H_{40}F_3N_2O[M+H]^+$489，實驗值489；$C_{29}H_{39}F_3N_2ONa[M+H]^+$511，實

驗值511。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -72.917。

490:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.49-7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98-1.74 (m, 7H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 8H), 1.26 (s, 4H), 1.23-0.94 (m, 6H), 0.52 (s, 3H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{29}H_{38}F_3N_2$[M-H_2O+H]$^+$之MS ESI計算值471，實驗值471；$C_{29}H_{40}F_3N_2O$[M+H]$^+$489，實驗值489；$C_{29}H_{39}F_3N_2ONa$[M+H]$^+$511，實驗值511。^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ_F -74.722。

實例491： 5-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-乙基-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)乙基)胺基)2-氟基吡啶(491)之合成



491.1之合成

[0828] 在N_2下在0℃下向BHT (9.2 g，41.7 mmol)於甲苯(60 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基鋁(2 M於甲苯中，10.4 mL，20.8 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，在-70℃下將271.3 (2.1 g，6.94 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液逐滴添加至以上溶液中。在N_2下在-70℃下攪拌1 h後，在-70℃下逐滴添加EtMgBr (6.93 mL，20.8 mmol，3 M於乙醚中)。在-70℃下攪拌1 h後，在10℃下將反應混合物傾入檸檬酸水溶液

(30 mL，飽和)中且用DCM (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**491.1** (1.76 g，76%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.58-2.55 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 10H), 1.59-1.51 (m, 8H), 1.50-1.25 (m, 3H), 1.24-1.00 (m, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.6, 3H), 0.63 (s, 3H)。

491.2之合成

【0829】 在25℃下向**491.1** (1.76 g，5.29 mmol)於DCE (15 mL)與(1R)-1-苯基乙-1-胺(3.84 g，31.7 mmol)中之溶液中在25℃下添加$NaCNBH_3$ (2.65 g，42.3 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，反應混合物用水淬滅(15 mL)且用DCM (2 × 15 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**491.2** (2.54 g)，其藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)再純化，得到呈固體狀之**491.2** (2 g，79%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27-7.15 (m, 5H), 4.08-4.01 (m, 1H), 4.00-3.60 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.97-1.96 (m, 2H),1.95-1.75 (m, 2H), 1.75-1.48 (m, 6H), 1.47-1.18 (m, 13H), 1.17-0.96 (m, 6H), 0.95-0.81 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 3H)。

491.3之合成

【0830】 在N_2下向**491.2** (1 g，2.28 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加乾燥Pd-C (800 mg，10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2

吹掃三次。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌48 h後，所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 40 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(5 ~ 100% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**491.3** (308 mg，31%)。

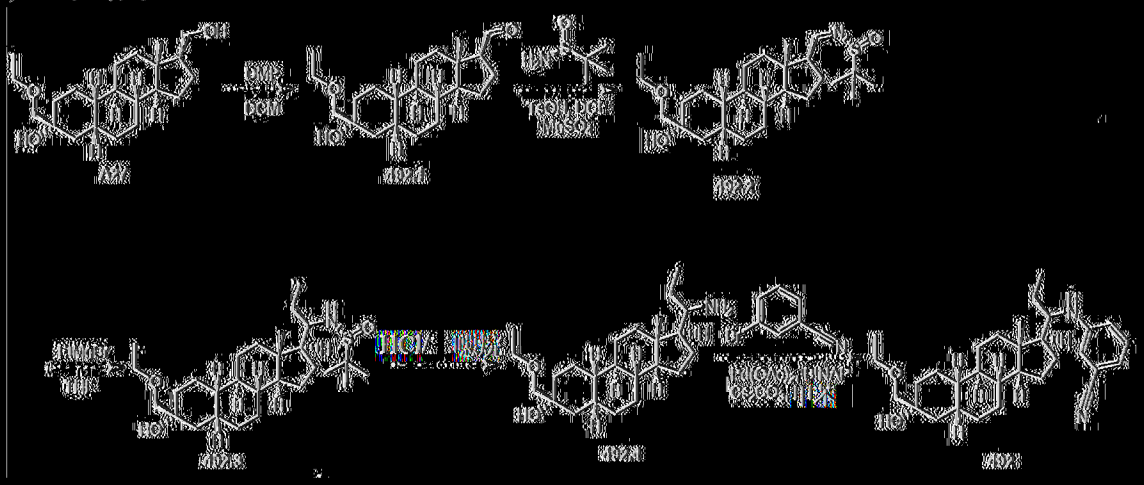
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.70 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 8H), 1.50-1.21 (m, 12H), 1.20-1.00 (m, 10H), 0.88 (t, J_1 = 7.2, J_2 = 7.6, 3H), 0.75 (s, 3H)。

491之合成

【0831】 在25℃下在N_2下向**491.3** (300 mg，0.899 mmol)、5-溴吡啶-2-甲腈(327 mg，1.79 mmol)、BINAP (55.9 mg，0.0897 mmol)及Cs_2CO_3 (583 mg，1.79 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (20.1 mg，0.0895 mmol)。在120℃下攪拌18 h後，所得懸浮液用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將經合併之有機層濃縮且藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化兩次，得到呈固體狀之**491** (150 mg)，其藉由製備型HPLC(管柱：Xtimate C18 150×25 mm×5 um)，條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN，開始B：65%，結束B：95%，梯度時間(min)：9.5, 100%B 保持時間(min)：2，流動速率(ml/min)：25)進一步純化，得到呈固體狀之**491** (66.2 mg，74%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (d, J = 2.4, 1H), 7.44 (d, J = 8.4, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.50-3.83 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 8H), 1.51-1.20 (m, 12H), 1.18-0.91 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.2, 3H), 0.62 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%；$C_{28}H_{42}N_3O$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值436，實驗值436。

實例492： 3-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)苯甲腈(492)之合成



492.1之合成

[0832] 在25℃下向A27 (9, 25.6 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加PCC (11.0 g，51.2 mmol)及矽膠(15 g)。在25℃下攪拌2 h後，將反應混合物過濾且殘餘物用DCM (2 × 100 mL)洗滌。濃縮經合併之過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之492.1 (3.1 g，35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.72-9.66 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 12H), 0.90 (s, 1H), 0.75 (s, 3H)。

492.2之合成

[0833] 在25℃下向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.07 g，17.1 mmol)、吡啶鎓甲苯-4-磺酸酯(179 mg，0.715 mmol)及$MgSO_4$ (8.58 g，71.5 mmol)於DCE (200 mL)中之混合物中添加492.1 (5 g，14.3

mmol)。在50℃下攪拌16 h後，將混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**492.2** (2.54 g，39%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 14H), 1.50-1.20 (m, 9H), 1.20-0.95 (m, 13H), 0.74 (s, 3H)。

492.3之合成

【0834】 在-78℃下在N_2下向**492.2** (700 mg，1.54 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加EtMgBr (1.53 mL，3M, 4.62 mmol)。在-78℃下攪拌15 min且經30分鐘溫熱至25℃後，反應物藉由飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅且藉由EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到**492.3** (703.7 mg)。產物直接用於下一步驟。基於埃爾曼反應(Ellman reaction)之機制指定C20處之立體化學。

492.4之合成

【0835】 在25℃下向**492.3** (703.7 mg，1.45 mmol)於二噁烷(7 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(1.08 mL，4M, 0.165 mL)。在25℃下攪拌2 h後，反應混合物與由106 mg **492.3**製備之另一浴合併，傾入飽和$NaHCO_3$中。所得混合物用DCM (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% MeOH/DCM)純化，得到呈油狀之**492.4** (302.6 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.25-1.50 (m, 13H), 1.50-1.10 (m,

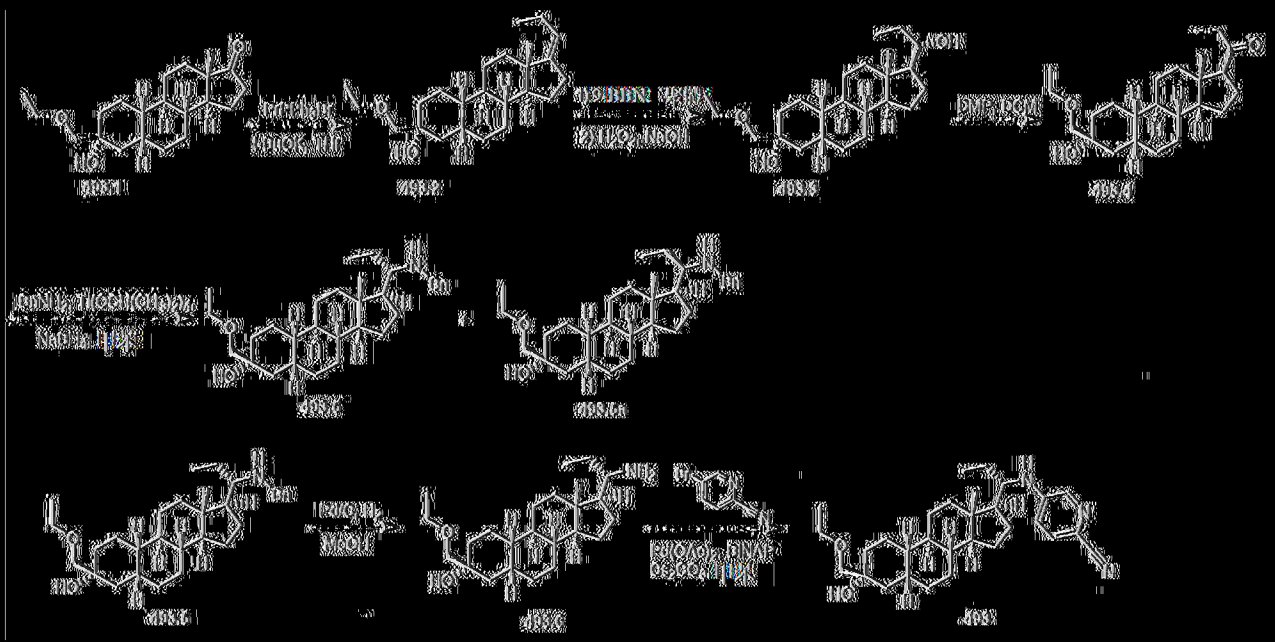
14H), 1.10-0.85 (m, 8H), 0.67 (s, 3H)。

492之合成

【0836】 **492.4** (100 mg，0.WXR-36 mmol)、3-溴苯甲腈(96.1 mg，0.528 mmol)、BINAP (49.2 mg，0.079 mmol)及碳酸銫(172 mg，0.528 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之混合物用N_2充氣2分鐘，隨後在25℃下添加$Pd(OAc)_2$ (17.7 mg，0.079 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，所得懸浮液與由30 mg **492.4**製備之另一浴合併，經矽藻土墊過濾且用EtOAc (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 20% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**492** (40 mg)。**494** (40.0 mg，0.835 mmol)藉由HPLC (管柱Xtimate C18 150×25 mm×5 um；條件水(0.225%FA)-ACN 開始B 95 結束B 100 梯度時間 (min) 7 100%B 保持時間 (min) 1 流動速率(ml/min) 25)進一步純化，得到呈固體狀之**492** (7.00 mg，6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.16 (br t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 2H), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 1.97 - 1.61 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 11H), 1.30 - 0.96 (m, 11H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{47}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值479.3 實驗值479.3。

實例493： 5-(((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)2-氰基吡啶(493)之合成



493.2之合成

[0837] 在15℃下在N_2下向溴苯基內基膦(45.8 g，119 mmol)於THF (200 mL)中之混合物中添加t-BuOK (13.3 g，19 mmol)。在50℃下攪拌6 h後，在50℃下逐份添加493.1 (10 g，29.8 mmol)。在50℃下攪拌16 h後，在15℃下所得懸浮液用10% NH_4Cl水溶液(400 mL)淬滅且用EtOAc (300 mL)萃取。濃縮經合併之有機相。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之493.2 (6 g，56%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61-3.35 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.26-1.96 (m, 4H), 1.88-1.67 (m, 5H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.30-1.03 (m, 12H), 0.99-0.89 (m, 4H), 0.88-0.84 (m, 4H)。

493.3之合成

[0838] 在15℃下向493.2 (6 g，16.6 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加9-BBN二聚體(8.10 g，33.2 mmol)。在60℃下攪拌6 h後，使反應混合物冷卻且依序在0℃下用EtOH (20 mL)及NaOH (49.8

mL，5M，249 mmol)處理。添加後，緩慢添加H_2O_2 (33.2 mL，332 mmol，10 M於水中)直至內部溫度不再升高，且將內部溫度維持在低於15℃。在80℃下再攪拌2 h後，水相用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。經合併之有機相用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(15%之乙酸乙酯/PE)純化，得到呈固體狀之**493.3** (5 g，80%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.59-3.36 (m, 5H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.67-1.52 (m, 7H), 1.49-1.30 (m, 8H), 1.28-1.02 (m, 10H), 0.99-0.90 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。

493.4之合成

【0839】 在15℃下向**493.3** (4 g，10.5 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DMP (8.90 g，21.0 mmol)。在45℃下攪拌30分鐘後，將所得無色溶液傾入$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)、鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**493.4** (2.8 g，71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.59-3.34 (m, 4H), 2.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.94 (td, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 1.86-1.54 (m, 8H), 1.52-1.34 (m, 7H), 1.30-1.14 (m, 7H), 1.08-0.98 (m, 6H), 0.64-0.53 (m, 3H)。

493.5及493.5a之合成

【0840】 向**493.4** (3.2 g，8.49 mmol)於甲苯(50 mL)中之懸浮液中添加TsOH (73.0 mg，0.4245 mmol)、1-苯基甲胺(4.54 g，42.4

mmol)及$Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (12.0 g，42.4 mmol)。在115℃下攪拌16 h後，濃縮反應物。在15℃下向含殘餘物(4.1 g，8.80 mmol)之MeOH (50 mL)中添加$NaBH_4$ (563 mg，17.5 mmol)。在15℃下攪拌16 h後，將所得無色溶液傾入水(400 mL)中且用萃取 EtOAc (3 × 400 mL)。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 35% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**493.5** (0.45 g)及呈油狀之**493.5a** (3.35 g)。

493.5:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.39-7.30 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.83 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.62 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.79-2.52 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.70-1.56 (m, 7H), 1.46-1.30 (m, 8H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.06-0.97 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.69-0.62 (m, 3H)。

494.5a:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.36-7.31 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.12 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.54 (m, 12H), 1.50-1.32 (m, 10H), 1.22-0.96 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.79 (s, 1H), 0.67 (s, 3H)。

493.6之合成

【0841】 在N_2下向**493.5** (0.4 g，0.855 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (濕的，10%，0.4 g)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (50 psi)下在25℃下攪拌12 h後，所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 15 mL)洗滌。濃縮過濾物。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 10%之MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之**493.6** (322

mg)，其藉由急驟管柱(0 ~ 10%之MeOH/DCM)純化，得到呈油狀之**493.6** (96 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.73 (br s, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 5H), 1.74 (br s, 2H), 1.60 (br dd, *J* = 13.2, 17.2 Hz, 5H), 1.51-1.31 (m, 8H), 1.28-0.99 (m, 12H), 0.98-0.87 (m, 3H), 0.70-0.62 (m, 3H)。

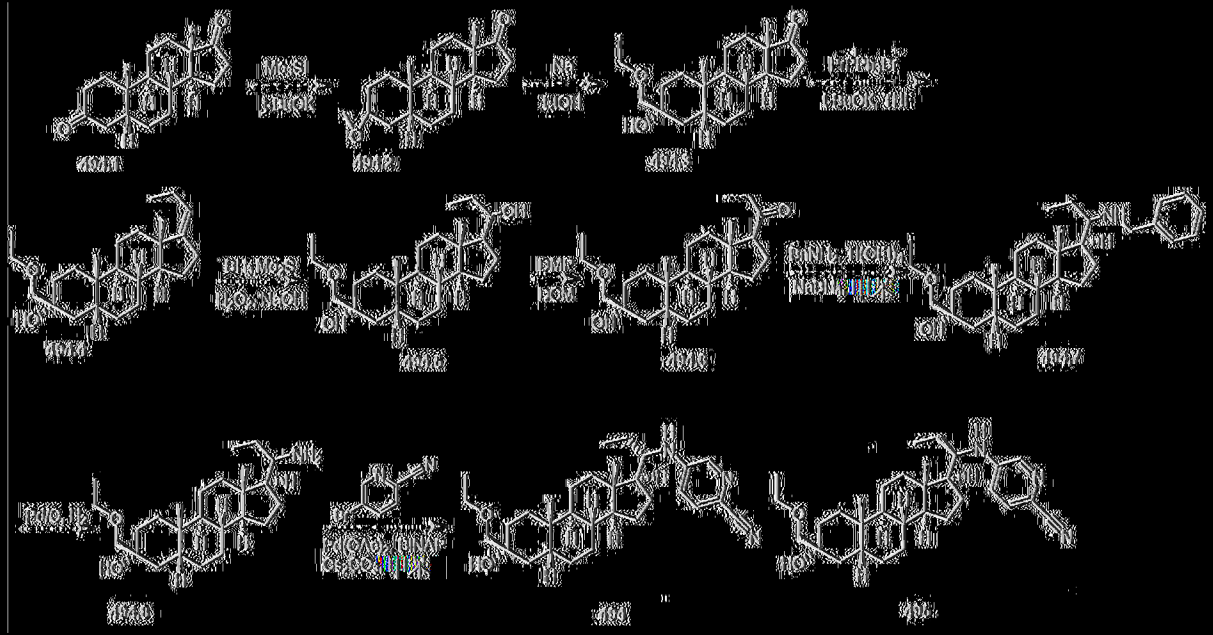
493之合成

【0842】 在N_2下向5-溴吡啶-2-甲腈(139 mg，0.762 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加**493.6** (96 mg，0.254 mmol)、Cs_2CO_3 (248 mg，0.762 mmol)及BINAP (31.5 mg，0.0508 mmol)。在25℃下攪拌20分鐘後，添加Pd $(OAc)_2$ (11.4 mg，0.0508 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，過濾且濃縮反應物。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 80% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**493** (30 mg)，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件：0.1%NH_3H_2O ETOH 開始B 35% 結束B 35%；流動速率(ml/min)：60)進一步純化，得到呈固體狀之**493** (4.3 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.02 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 1.93-1.73 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.52-1.29 (m, 10H), 1.28-1.11 (m, 8H), 1.07 (br s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}N_3O[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值462，實驗值471；$C_{30}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$480，實驗值480；

$C_{30}H_{45}N_3O_2Na[M+Na]^+502$，實驗值502。

實例494及495： 5-(((S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)2-氯基吡啶(494)及5-(((R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-10,13-二甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)2-氯基吡啶(495)之合成



492.2之合成

[0843] 在N_2下在0℃下經30 min向NaH (4.95 g，60%，124 mmol)於DMSO (100 mL)及THF (100 mL)中之溶液中添加碘(三甲基)硫烷(25.3 g，124 mmol) ，隨後添加494.1 (30 g，104 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液。在25℃下再攪拌3 h後，將所得懸浮液傾入冰水(500 mL)中，攪拌20分鐘，且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之494.2 (28 g)。

494.3之合成

【0844】 在25℃下在N_2下將Na (23.6 g，594 mmol)分批加入EtOH (500 mL)中。在25℃下攪拌30分鐘後，在25℃下添加**494.2** (30 g，99.1 mmol)。在65℃下攪拌16 h後，將所得溶液傾入水(500 mL)中且用EtOAc (3 × 400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**494.3** (8.7 g，25.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.43 (br dd, *J* = 8.8, 19.1 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.97-1.59 (m, 6H), 1.57-1.14 (m, 16H), 1.10-0.93 (m, 4H), 0.84 (s, 3H)。

494.4之合成

【0845】 在25℃下在N_2下向[三苯基(丙基)-λ-磷烷基]-λ-溴化物(16.5 g，42.9 mmol)於THF (70 mL)中之懸浮液中添加t-BuOK (4.80 g，42.9 mmol)。在60℃下攪拌1 h後，添加**494.3** (5 g，14.3 mmol)於THF (20 mL)中。在60℃下攪拌16 h後，所得溶液用NH_4Cl (100 mL)淬滅及藉由EtOAc (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(5% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**494.4** (2.3 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.00 (br t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.36 (br dd, *J* = 8.8, 16.6 Hz, 1H), 2.24-2.01 (m, 4H), 1.98-1.60 (m, 5H), 1.53-1.27 (m, 9H), 1.25-1.10 (m, 7H), 0.96-0.89 (m, 7H), 0.84 (s, 3H)。

494.5之合成

【0846】 在25℃下在N_2下向**494.4** (2.2 g，5.87 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加BH_3/Me_2S (2.92 mL，10 M，29.3 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，在0℃下使混合物冷卻，藉由EtOH (3.41 mL，58.7 mmol，0.79 g/mL)淬滅且用NaOH (11.7 mL，5M, 58.7 mmol)逐滴處理。添加後，緩慢添加H_2O_2 (11.7 mL，10 M，117 mmol)直至內部溫度不再升高且將內部溫度維持在低於0℃。將混合物傾入$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL，飽和)中，攪拌30 min且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。經合併之有機溶液用水(2 × 30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之**494.5** (2.2 g)。

494.6之合成

【0847】 在25℃下向**494.5** (2.20 g，5.60 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加DMP (4.74 g，11.2 mmol)。在25℃下攪拌1 h後，混合物用$NaHCO_3$ (50 mL)及$Na_2S_2O_3$ (50 mL，飽和)淬滅且用DCM (2 × 50 mL)萃取。經合併之有機相用$NaHCO_3$ (100 mL)，$Na_2S_2O_3$ (100 mL，飽和)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**494.6** (1.30 g，60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24-2.09 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.49-1.16 (m, 15H), 1.07-0.96 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.57 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{25}H_{41}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值373.3 實驗值373.3。

494.7之合成

【0848】 向**494.6** (800 mg，2.04 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加TsOH (17.5 mg，0.102 mmol)、1-苯基甲胺(1.09 g，10.2 mmol)及$Ti(OCH_2CH_3)_4$ (2.32 g，10.2 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，在25℃下一次性添加MeOH (10 mL)及硼氫化鈉(627 mg，16.6 mmol)。在25℃下攪拌16 h後，將所得溶液傾入水(50 mL)中且過濾。水相用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 15% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**494.7** (800 mg)。

494.8之合成

【0849】 在N_2下向**494.7** (800 mg，1.66 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加Pd/C (乾的，400 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃三次。在H_2 (50 psi)下在25℃下攪拌16 h後，所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用THF (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈油狀之**494.8** (480 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.12-1.64 (m, 8H), 1.64-1.31 (m, 13H), 1.30-1.16 (m, 9H), 1.15-0.84 (m, 7H), 0.72 (s, 3H)。

494及495之合成

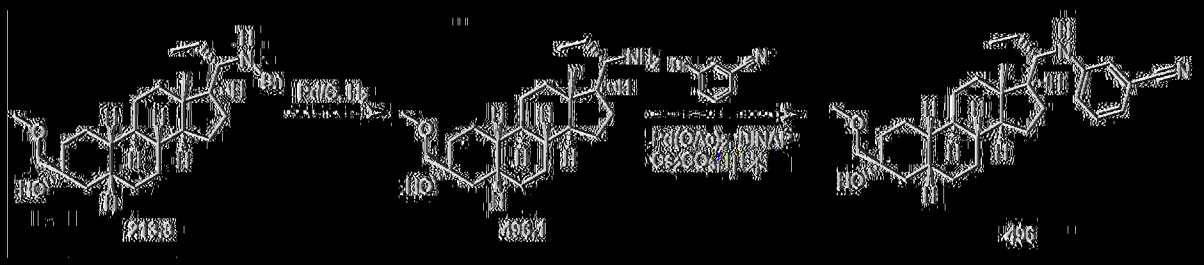
【0850】 在N_2下向5-溴吡啶-2-甲腈(65.1 mg，0.356 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加**494.8** (200 mg，0.510 mmol)、Cs_2CO_3 (498 mg，1.52 mmol)及BINAP (62.7 mg，0.101 mmol)。在25℃下攪拌20分鐘後，添加$Pd(OAc)_2$ (22.6 mg，0.101 mmol)。在110℃下攪拌16 h後，過濾且濃縮反應物。殘餘物藉由急驟管柱(0 ~ 30% EtOAc/PE)純

化，得到均呈固體狀之**494** (30 mg)及**495** (50 mg，19.9%)。**494** (30 mg，0.0607 mmol)藉由SFC (管柱DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm×30 mm，5 um)；條件0.1%NH_3H_2O ETOH 開始B 25%；結束B 25% 梯度時間(min)；100%B 保持時間(min) 流動速率(ml/min) 60)進一步純化，得到呈固體狀之**494** (5.4 mg，2%)。

494:^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δH 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.99 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.30 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.98-1.60 (m, 7H), 1.52-1.30 (m, 10H), 1.29-1.03 (m, 10H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{46}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值476.3 實驗值476.3。

495:^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δH 7.95 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=2.9, 8.7 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.47-3.30 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.98-1.56 (m, 9H), 1.50-1.05 (m, 19H), 1.01-0.79 (m, 6H), 0.58 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{31}H_{46}N_3O$ [M-H2O+H]+之MS ESI計算值476.3 實驗值476.3。

實例496： 3-(((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)苯甲腈(496)之合成



[0851] 向213 (370 mg，0.815 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加Pd-C (乾的，200 mg)及一滴NH_3H_2O。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌48 h後，將所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 20 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈油狀之496.1 (300 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.42-3.36 (m, 5H), 2.35 (s, 1H), 2.10-1.51 (m, 12H), 1.50-1.20 (m, 11H), 1.20-0.93 (m, 8H), 0.87-0.64 (m, 4H)。

496之合成

[0852] 在N_2下向496.1 (200 mg，0.55 mmol)、3-溴苯甲腈(198 mg，1.09 mmol)、BINAP (34.2 mg，0.055 mmol)及Cs_2CO_3 (355 mg，1.09 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (12.3 mg，0.055 mmol)。在120℃下攪拌18 h後，將水(10 mL)添加至所得溶液中且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由管柱(10% ~ 30% EtOAc/PE)，得到呈油狀之496 (73 mg)，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：30%，結束B：30%)進一步純化，得到呈固體狀之496 (33.8 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.26 (t, J = 8Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 5H), 3.28-3.22

(m, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.93–1.50 (m, 12H), 1.50–1.10 (m, 12H), 1.10–0.96 (m, 2H), 0.86–0.82 (m, 6H)。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ [M+H]+之MS ESI計算值465 實驗值465。

實例497： 3-(((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丙基)胺基)苯甲腈(497)之合成



|0853| 向214 (625 mg，1.37 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (乾的，200 mg)及一滴NH_3H_2O。在H_2 (50 psi)下在50℃下攪拌48 h後，將所得懸浮液經矽藻土墊過濾且用EtOH (3 × 10 mL)洗滌。濃縮過濾物，得到呈油狀之497.1 (520 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.42–3.34 (m, 5H), 3.00–2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.98–1.51 (m, 10H), 1.50–1.17 (m, 11H), 1.16–0.88 (m, 8H), 0.77–0.54 (m, 4H)。

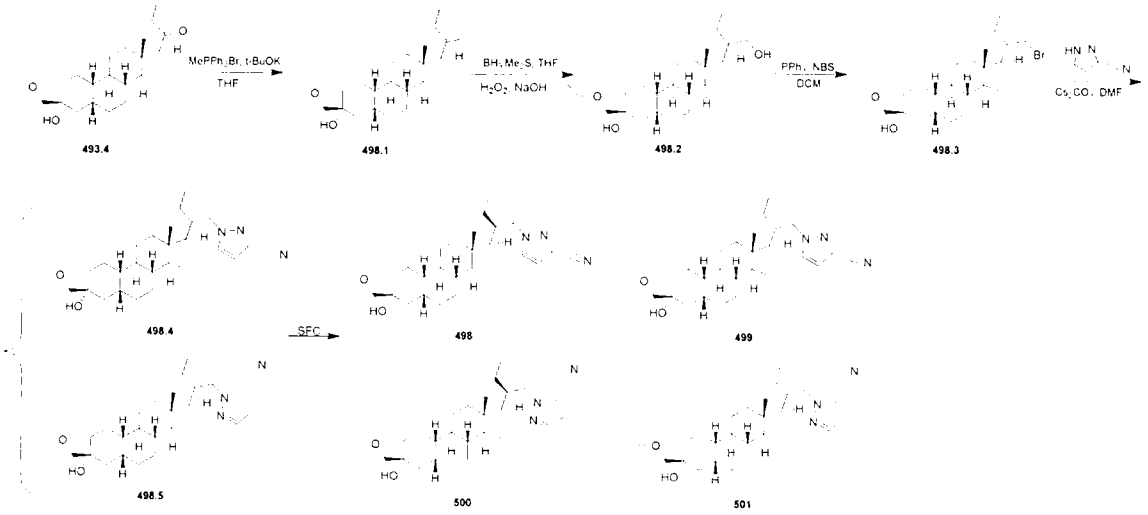
497之合成

|0854| 在25℃下在N_2下向497.1 (200 mg，0.55 mmol)、3-溴苯甲腈(198 mg，1.09 mmol)，BINAP (34.2 mg，0.055 mmol)及Cs_2CO_3 (355 mg，1.09 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (12.3 mg，0.055 mmol)。在120℃下攪拌18 h後，所得溶液用水(10 mL)處理且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用水(3 × 20 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管

柱(10% ~ 30% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**497** (100 mg)，其藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3H_2O ETOH，開始B：35%，結束B：35%)且隨後HPLC分離(管柱：Xtimate C18 150×40mm×10um，條件：水(0.225%FA)-ACN，開始B：93，結束B：97)進一步純化，得到呈固體狀之**497** (26.2 mg，48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.16 (t, *J* = 8Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 6H), 2.61 (s, 1H), 1.89-1.51 (m, 10H), 1.50-1.25 (m, 9H), 1.21-0.81 (m, 10H), 0.60 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{45}N_2O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值465 實驗值465。

實例498-501：1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丁基)-1H-吡唑-3-甲腈(498)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丁基)-1H-吡唑-3-甲腈(499)及1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丁基)-1H-吡唑-5-甲腈(500)及1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(乙氧基甲基)-3-羥基-13-甲基十六氫-1H-環戊并[a]菲-17-基)丁基)-1H-吡唑-5-甲腈(501)之合成



498.1之合成

【0855】 在25℃下在N_2下向$MePPh_3Br$ (20 g，56.2 mmol)於THF (80 mL)中之混合物中添加t-BuOK (6.30 g，56.2 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，在50℃下逐份添加含**493.4** (8.5 g，22.5 mmol)之THF (15 mL)。在50℃下攪拌3 h後，在15℃下反應混合物用10% NH_4Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併之有機相在真空下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化兩次，得到呈固體狀之**498.1** (8 g，94.1%，其中藉由HNMR ，6.6%差向異構體處於C3)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.87-4.82 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.11 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.84-1.55 (m, 8H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 9H), 1.07-0.97 (m, 5H), 0.55 (s, 3H)。

498.2之合成

【0856】 在0℃下向**498.1** (8 g，21.3 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加BH_3Me_2S (6.39 mL，10 M，63.9 mmol)。在20℃下攪拌3 h後，反應物依序在25℃下用EtOH (15 mL)、在0℃下用NaOH (42.6

mL，5 M，213 mmol)且用H_2O_2 (27.6 mL，276 mmol，10 M)緩慢處理。在70℃下攪拌1 h後，反應混合物用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。經合併之有機層用$Na_2S_2O_3$ (100 mL，飽和)、鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到呈固體狀之**498.2** (7.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.73-3.51 (m, 2H), 3.63-3.38 (m, 5H), 2.04 (s, 2H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.69-1.48 (m, 6H), 1.45-1.22 (m, 9H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 1.14-0.98 (m, 5H), 0.94-0.81 (m, 3H), 0.70-0.65 (m, 3H)。

498.3之合成

【0857】 在0℃下向**498.2** (2 g，5.09 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.71 g，6.51 mmol)及NBS (1.16 g，6.51 mmol)。在25℃下攪拌2 h後，將反應物添加至水(20 mL)中且用DCM (2 × 20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈油狀之**498.3** (1.5 g，64.9%，其中藉由HNMR，7%差向異構體處於C3)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.53 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 3.42 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.84-1.70 (m, 5H), 1.67-1.46(m, 9H), 1.45-1.31 (m, 7H), 1.30-1.08 (m, 7H), 0.98-0.78 (m, 7H), 0.70-0.65 (m, 3H)。

498.4及498.5之合成

【0858】 在25℃下在N_2下向**498.3** (1.3 g，2.85 mmol)及Cs_2CO_3 (1.85 g，5.70 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加1H-吡唑-3-甲腈(530 mg，5.70 mmol)。在80℃下攪拌16 h後，反應物傾入水(10 mL)

中且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(0~20% EtOAc/PE)純化，得到均呈固體狀之**498.4** (1 g，其中藉由HNMR，8%差向異構體處於C3)及**498.5** (500 mg)。

498.4: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 1.94-1.68 (m, 9H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.31-1.18 (m, 7H), 1.16-0.95 (m, 8H), 0.91-0.81 (m, 1H)。**LC-ELSD/MS**純度66.5%； $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。

498.5: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.69 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.75 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.38 (dd, *J*=4.8, 13.6 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 4.11 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J*=10.4, 13.4 Hz, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 1.91-1.70 (m, 5H), 1.67-1.54 (m, 3H), 1.48-1.32 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 7H), 0.85-0.73 (m, 6H), 0.70 (s, 1H)。**LC-ELSD/MS**純度33.5%； $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。

498及499及500及501之分離

498.4 (1 g，2.13 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：70)分離，得到**498** (Rt = 3.387 min，580 mg，38.9%)及**499** (Rt = 2.535 min，340 mg，22.8%)。

【0859】 **498.5** (500 mg，1.07 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL

CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm，10 um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：70)分離，得到**500** (Rt = 1.511 min，150 mg，10%)及**501** (Rt = 2.635 min，100 mg，6.71%)。

500 (150 mg，0.320 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1% NH3H2O ETOH，開始B：20%，結束B：20%，流動速率(ml/min)：60)進一步純化，得到呈固體狀之**500** (97 mg，65.1%)。

501 (100 mg，0.213 mmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1% NH_3H_2O ETOH，開始B：40%，結束B：40%，流動速率(ml/min)：50)進一步純化，得到呈固體狀之**501** (38 mg，38.0 %)。

498: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.42-7.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.38 (dd, *J*=4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J*=10.7, 13.4 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 5H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.49 (br s, 1H), 1.45-1.18 (m, 13H), 1.16-1.00 (m, 7H), 0.83-0.73 (m, 6H)。**LC-ELSD/MS**純度99%；$C_{27}H_{38}N_3$ $[M+H-H_2O-EtOH]^+$之MS ESI計算值404，實驗值404；$C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。分析型**SFC** 100%de

499: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.22 (dd, *J*=4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*=9.8, 13.6 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.01 (br s, 1H),

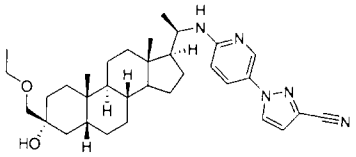
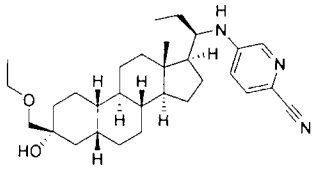
1.93-1.86 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 9H), 1.27-1.16 (m, 5H), 1.15-0.99 (m, 6H), 0.84 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%； $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。分析型**SFC** 98% de

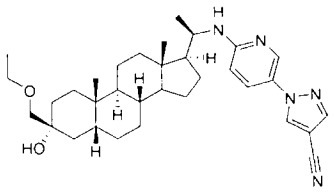
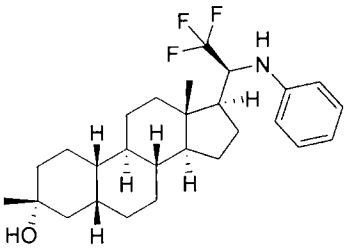
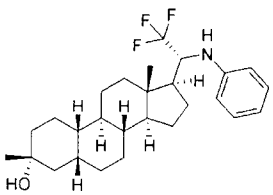
500: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.46 (dd, *J*=5.2, 13.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=10.9, 13.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.42 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.84 (br s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 7H), 1.21 (t, *J*=7.0 Hz, 5H), 1.16-0.96 (m, 7H), 0.86-0.78 (m, 6H)。**LC-ELSD/MS**純度99%； $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。分析型**SFC** 100% de

501: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.56 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.26 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 1.95-1.71 (m, 5H), 1.70-1.59 (m, 7H), 1.59-1.34 (m, 8H), 1.31-1.16 (m, 3H), 1.15-0.99 (m, 7H), 0.85 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。**LC-ELSD/MS**純度99%； $C_{29}H_{44}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$之MS ESI計算值450，實驗值450；$C_{29}H_{45}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 490，實驗值490。分析型**SFC** 100% de

【0860】類似於**實例33**用所列芳基鹵及適當的SM合成以下實例。在非對映異構產物之情況下，非對映異構體通常藉由SFC (例如管柱：DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 mm×30 mm，5 um)，條件：0.1%NH_3 H_2O EtOH，開始B：30%，結束B 30%)或製備型HPLC (管

柱：DuraShell 150×25 mm×5 um；條件：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；在7分鐘內75%-95%，流動速率： 25 mL/min)分離，在分離後產生兩種非對映異構體。基於C21-Me之1H NMR指定非對映異構體。

實例	SM	芳基鹵化物	結構	分析型
502	**77.2**	1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.8, 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.51 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.01-1.77 (m, 4H), 1.65 (br s, 3H), 1.54-1.27 (m, 9H), 1.25-1.05 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{33}H_{48}N_5O_2$ $[M+H]^+$之MS ESI計算值546.4 實驗值546.4。
503	**492.4**	5-溴吡啶-2-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.96 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.50-1.29 (m, 10H), 1.27-1.10 (m, 8H), 1.09-0.91 (m, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.59 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS**純度99%，$C_{30}H_{44}N_3O[M-H_2O+H]^+$之MS ESI計算值462，實驗值462；$C_{30}H_{46}N_3O_2$ $[M+H]^+$480，實

				驗值480；$C_{30}H_{45}N_3O_2Na$[M+Na]$^+$502，實驗值502。
504	**77.2**	1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲腈		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.29-8.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.55-3.37 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.96-1.55 (m, 11H), 1.49-1.30 (m, 9H), 1.25-1.06 (m, 13 H)。0.9 (s, 3H), 0.63 (s, 3 H)。**LC-ELSD/MS** 純度99%，$C_{33}H_{48}N_5O_2$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值546，實驗值546。
505	**489.4**	溴苯		**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19 (t, *J*=4 Hz, 2H), 6.73 (t, *J*=8 Hz, 1H), 6.60-5.58 (d, *J*=8 Hz, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.52 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 9H), 1.48-1.25 (m, 13H), 1.19-0.92 (m, 5H), 0.62 (s, 3 H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -72.953。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{39}F_3NO$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。
506				**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.19 (t, *J*=8 Hz, 2H), 6.75 (t, *J*=8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8 Hz, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 1.87-1.55 (m, 11H), 1.48-1.26 (m, 12H), 1.22-0.96 (m, 6H), 0.58 (s, 3 H)。^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_F -74.740。LC-ELSD/MS純度99%，$C_{27}H_{38}F_3NO$ [M+H]$^+$之MS ESI計算值450，實驗值450。

實例507：TBPS結合之類固醇抑制

已描述在5 mM GABA存在下使用大鼠腦皮層膜之[^{35}S]-第三丁基雙環硫代磷酸酯(TBPS)結合分析 (Gee等人*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **241**, 346-353；Hawkinson等人*Mol. Pharmacol.* 1994, **46**, 977-985；Lewin, A.H等人, *Mol. Pharmacol.* 1989, ***35, 189-194***)。

【0861】簡言之，在二氧化碳麻醉之史-道二氏大鼠(Sprague-Dawley rat) (200-250 g)之斷頭術後，皮質快速移除。皮質於10體積之冰冷的0.32 M蔗糖中使用玻璃/鐵氟龍(teflon)均質器均質化且在4℃下在1500 × *g*下離心10分鐘。所得上清液在4℃下在10,000 × *g*下離心20分鐘以獲得P2集結粒。使P2集結粒再懸浮於200 mM NaCl/50 mM Na-K磷酸酯pH 7.4緩衝液中且在4℃下在10,000 × *g*下離心10分鐘。此洗滌程序重複兩次且使集結粒再懸浮於10體積之緩衝液中。在5 mM GABA存在下，將膜懸浮液之等分試樣(100 mL)與3 nM [^{35}S]-TBPS及溶解於二甲亞碸(DMSO)中之測試藥物(最終0.5%)之5 mL等分試樣一起培育。培育用緩衝液得到1.0 mL之最終體積。在2 mM未標記TBPS存在下測定非特異性結合且其範圍介於15%至25%。在室溫下培育90分鐘之後，藉由經由玻璃纖維過濾器(Schleicher及Schuell第32號)過濾，使用細胞收集器(Brandel)且用冰冷緩衝液沖洗三次來結束分析。藉由液體閃爍光譜測定法量測過濾器結合放射能。使用Prism (GraphPad)進行針對各濃度平均之各藥物之總體資料之非線性曲線擬合。若藉由F-測試平方總和明顯較低，則資料與部分而非完整抑制模型擬合。類似地，若藉由F-測試平方總和明顯較低，則資料擬合至兩種組分而非一種組分抑制模型。在用於總資料之相同模型之情況下，

針對個別實驗測定產生特定結合之50%抑制(IC_{50})及最大抑制程度(I_{max})之測試化合物之濃度，且隨後計算個別實驗之平均值±SEM.s。印度防己毒用作此等研究之陽性對照，其已證明穩健地抑制TBPS結合。

【0862】篩選或可篩選各種化合物以測定其作為活體外[^{35}S]-TBPS結合之調節劑之潛能。根據上文進行或可進行此等分析。

【0863】在下**表2**中，A指示TBPS IC_{50} (μM) < 0. 1 μM，B指示TBPS IC_{50} (μM)為0.1 μM至< 1 μM，C指示TBPS IC_{50} (μM)為1 μM至< 10 μM，D指示TBPS IC_{50} (μM) ≥ 10 μM。

表2.

實例	IC_{50}	實例	IC_{50}	實例	IC_{50}	實例	IC_{50}
1	C	101	C	268	A	352	C
2	B	102	C	269	A	353	C
3	A	103	A	270	A	354	C
4	B	103	A	271	A	355	A
5	A	104	A	272	A	356	A
6	C	105	C	273	A	357	B
7	C	106	B	274	B	358	B
8	A	107	C	275	A	359	D
9	B	108	B	276	A	360	C
10	B	109	A	278	A	362	C
11	B	110	C	279	A	363	C
12	A	111	A	280	A	364	B
13	A	112	B	282	B	365	A
14	B	113	B	283	B	400	A
15	A	114	C	285	A	401	A
16	A	115	C	286	A	402	A
17	C	116	A	287	A	403	B
18	A	117	C	288	A	404	A
19	C	118	B	289	A	405	A
20	B	119	C	290	A	406	A
21	C	120	A	293	A	407	A

22	A	121	C	294	A	410	B
23	C	122	B	295	A	411	A
24	A	123	D	296	A	412	B
25	A	124	B	297	A	413	A
26	C	125	B	298	A	414	A
29	B	126	C	299	A	415	A
30	C	127	B	300	A	416	B
31	B	128	B	301	A	417	A
32	C	129	B	302	A	418	C
33	A	130	A	303	A	420	A
34	A	131	A	304	A	421	B
35	A	132	A	305	A	422	A
36	A	133	A	306	A	423	B
37	A	134	A	307	A	424	A
38	B	135	C	308	A	425	C
39	C	150	A	309	A	426	B
40	A	151	C	310	B	427	A
41	B	152	C	311	A	428	A
42	B	153	C	312	A	429	A
43	B	154	C	313	A	430	B
44	A	155	C	314	B	431	B
45	A	156	A	315	A	432	A
46	A	157	C	316	A	433	A
47	A	158	B	317	A	434	B
48	A	159	D	318	A	435	A
49	A	160	C	319	A	436	B
50	A	161	C	320	A	437	A
51	A	162	B	321	A	438	B
52	A	163	C	322	A	439	A
53	B	164	C	323	A	440	A
54	B	201	B	324	A	441	A
55	A	202	A	325	A	442	B
56	B	203	A	326	A	443	A
57	B	204	B	327	B	444	B
58	C	205	C	328	B	445	A
59	B	206	B	329	D	446	A
60	B	207	C	330	D	449	A
61	A	208	B	331	D	450	B

62	A	209	B	332	B	451	B
63	A	210	C	333	B	453	A
64	A	211	B	334	D	454	B
65	A	212	C	335	B	455	A
66	A	213	C	336	D	456	B
67	A	214	C	337	B	487	B
68	A	250	A	338	B	488	C
69	A	251	B	339	A	489	C
70	A	252	A	340	A	490	B
71	B	253	C	341	A	491	B
72	A	254	A	342	B	492	C
73	A	255	C	343	B	493	C
74	A	256	A	344	D	494	B
75	A	257	B	345	C	495	B
76	B	258	B	346	C	496	B
77	A	259	A	347	C	497	B
78	A	260	A	348	C	498	B
87	A	261	B	349	D	499	A
88	A	262	A	350	D	500	C
90	B	263	A	351	C	501	B
91	B	264	B			502	B
92	A	265	B			503	B
100	B	266	B			504	B
		267	A			505	B

實例508：α1β2γ2及α4β3δ SyncroPatch分析

【0864】 SyncroPatch 384PE (Nanion, Germany)自動膜片鉗平台用於獲得來自穩定地表達由α1β2γ2及α4β3δ子單元構成之人類$GABA_A$受體之人類胚胎腎細胞之記錄。將細胞浸泡在胞外溶液中，其含有：140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、1 mM $MgCl_2$、10 mM HEPES、5 mM葡萄糖及0.1% DMSO。用NaOH及300 mOsm/L將溶液維持在pH 7.4。具有多臼(4×)中等電阻(2-3MΩ)之晶片用於重組細胞株實驗。在收集後，將細胞以200 rpm之最低搖動速度儲存於設定為10℃之胞外溶液中，隨後在開始各實驗時添加至晶片中。全細胞膜片

鉗記錄使用胞內溶液製備，其含有：90 mM KCl、50 mM KF、1.5 mM $MgCl_2$、11.1 mM EGTA及10 mM HEPES、2 mM NaATP，其用KOH維持在pH 7.2。電流經滲漏校正(使用P/2滲漏校正方案)且以5 kHz取樣。在約-120 mV下夾持細胞。在確立穩定基線之後，以10 μl/s之速率施加GABA (3-5 μM用於表現α1β2γ2之細胞及10 μM用於表現α1β2γ2之細胞)之亞最大濃度，隨後以每個細胞單一濃度之化合物施加GABA +化合物(10 μl/s)。在六個濃度(0.029、0.12、0.47、1.88、7.5及30 μM)下，在每濃度n=8至12個細胞中測試化合物。藉由在GABA +化合物之後的峰值電流振幅除以單獨的GABA之後的峰值電流振幅來測定化合物效應。針對各濃度自平均值測定EC_{50}及E_{max}值。

【0865】 在下**表3**中，對於α1β2γ2 EC_{50}及α4β3δ EC_{50}，A指示EC_{50} (μM) < 0. 2 μM，B指示EC_{50} (μM)為0.2 μM至< 1 μM，C指示EC_{50} (μM) ≥ 1 μM。

【0866】 對於α1β2γ2 E_{max}，A指示E_{max}響應<8，B指示E_{max}響應為8至<10，C指示E_{max}響應≥ 10。對於α4β3δ E_{max}，A指示E_{max}響應<30，B指示E_{max}響應30至<45，C指示E_{max}響應≥ 45。

表3.

實例	α1β2γ2 EC_{50}	α1β2γ2 E_{MAX}	α4β3δ EC_{50}	α4β3δ E_{MAX}
41	C	A	C	B
53	C	A	C	A
61	A	C	A	A
65	C	A	A	B
72	B	C	B	C
132	C	C	C	B
263	B	A	B	A
270	B	C	B	C
272	A	C	A	A

276	B	B	A	A
278	A	A	A	A
280	A	C	A	B
286	A	B	B	A
287	B	B	B	A
293	C	A	B	A
294	B	C	B	B
299	C		A	B
303	A	C	A	B
311	A	C	B	B
320	B	B	B	C
323	A	C	B	B
332	A	A	B	A
339	C	C	A	C
341	A	A	A	A
357	B	B	B	B
358	C	A	C	B
365	C	B	B	B
401	C	C	C	A
405	C	C	A	B
406	A	A	A	B
407	A	C	C	C
413	A	C	A	B
420	A	B	A	B
430	B	B	A	A
436	B	A	C	B
438	B	A	C	B
439	A	C	A	C
443	A	C	A	B
453	B	A	A	A
499	A	A	A	A

等效物及範疇

【0867】在申請專利範圍中，除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則諸如「一(a/an)」及「該」之冠詞可意謂一或超過一。除非相反地指示或另外自上下文中顯而易見，否則若一個、超過

一個或所有群成員存在於給定產物或方法中、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，則在該群組的一或多個成員之間包括「或」的申請專利範圍或描述視為滿足。本發明包括群組中恰好一個成員在給定產物或方法中存在、使用或以其他方式相關的實施例。本發明包括超過一個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。

【0868】 此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款及描述性用語經引入另一條申請專利範圍中的所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一技術方案之任何技術方案可經修改以包括在依附於同一基本技術方案之任何其他技術方案中可見的一或多個限制。在要素如所列，例如呈馬庫什(Markush)組格式呈現下，亦揭示要素之各子組，且可自該群組移除任何要素。應瞭解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含具體要素及/或特點時，本發明或本發明態樣之某些實施例由該等要素及/或特點組成或主要由該等要素及/或特點組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述於本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且准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中及一般技術者的理解顯而易知，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所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。

【0869】 本申請案提及各種頒予的專利、公開的專利申請案、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

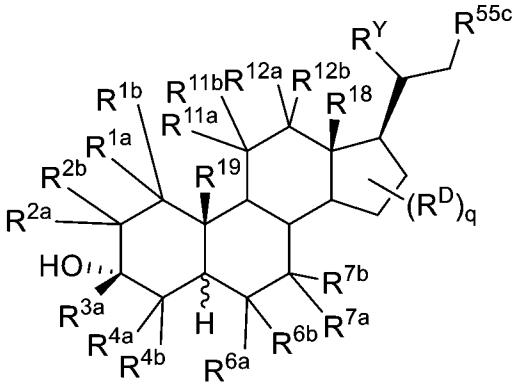
任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自申請專利範圍中之任一或多項排除。因為該等實施例經視為一般技術者所已知，所以其可經排除，即使未在本文中明確地闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何申請專利範圍排除，無論是否與先前技術之存在相關。

【0870】熟習此項技術者僅使用常規實驗將認識到或能夠確定本文所述之特定實施例之許多等效物。本文所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-v)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I-v)，

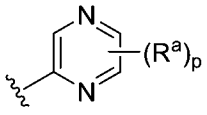
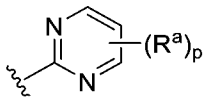
其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}及R^{19}之各者為氫；

R^{3a}、R^{18}及R^{Y}之各者為甲基；

各個R^{D}為氫；

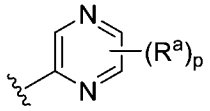
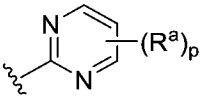
q為0、1、2、3、4或5；及

R^{55c}為或，其中

各個R^{a}獨立地為氫、鹵素、-CN、$-OR^{D4}$、$-N(R^{D4})_2$或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及各個R^{D4}獨立地為氫或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及

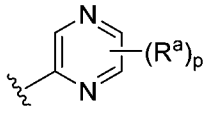
p為0、1或2。

【請求項2】

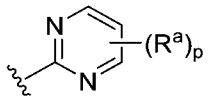
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為或，其中各個R^{a}獨立地為氫、鹵素、-CN或經

取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項4】

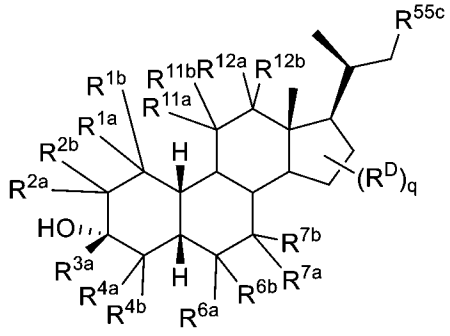
如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項5】

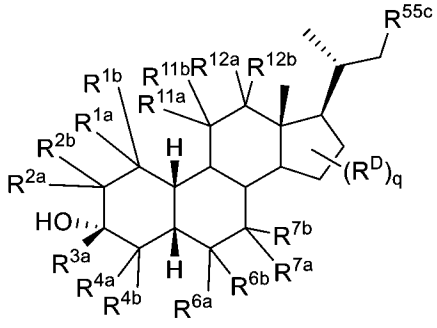
如請求項3或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I-v)之化合物為式(I-Iw1)之化合物或式(I-Ix1)之化合物：



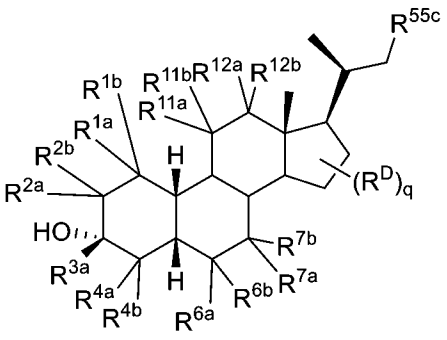
(I-Iw1)或



(I-Ix1)。

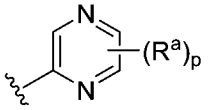
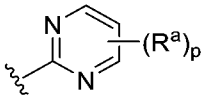
【請求項7】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I-v)之化合物為式(I-Iw1)之化合物：

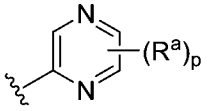


(I-Iw1)。

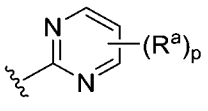
【請求項8】

如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為或，其中各個R^a獨立地為氫、鹵素、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項10】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

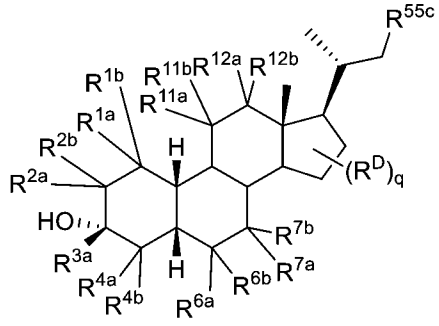
【請求項11】

如請求項7至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項12】

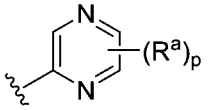
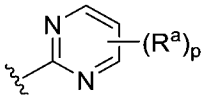
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I-v)之

化合物為式(I-Ix1)之化合物：

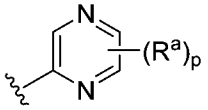


(I-Ix1)。

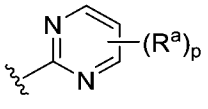
【請求項13】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為或，其中各個R^a獨立地為氫、鹵素、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項14】

如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項15】

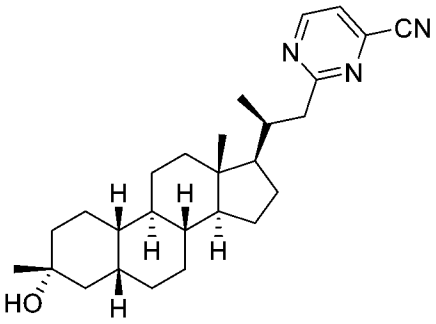
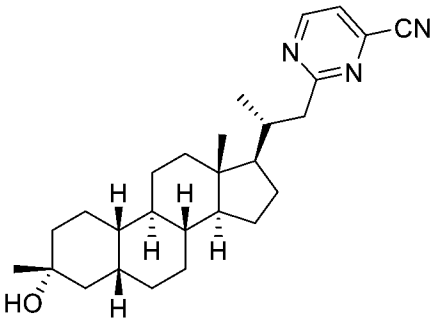
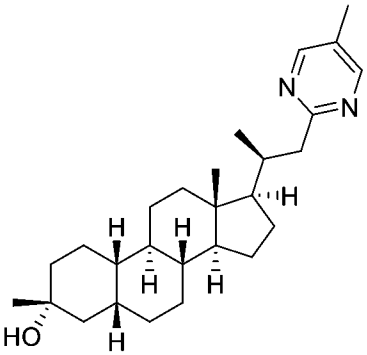
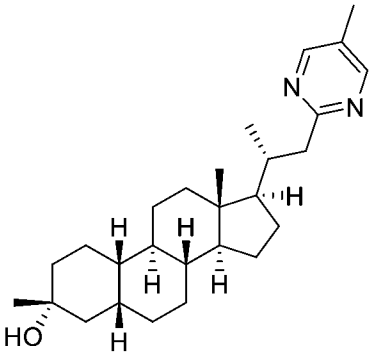
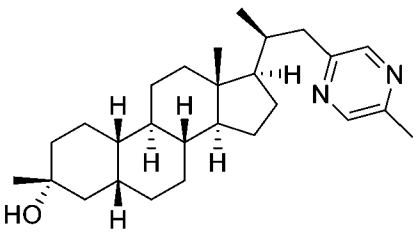
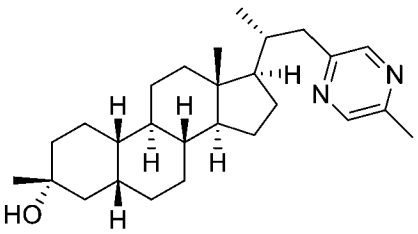
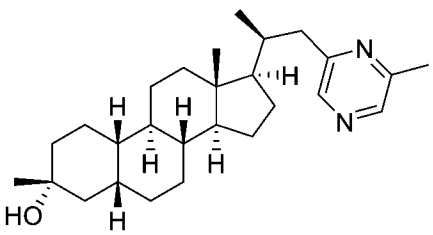
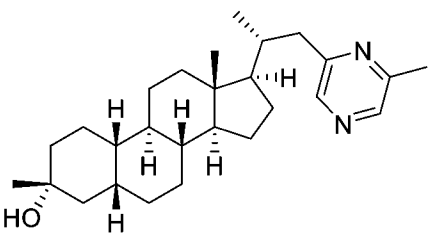
如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項16】

如請求項12至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項17】

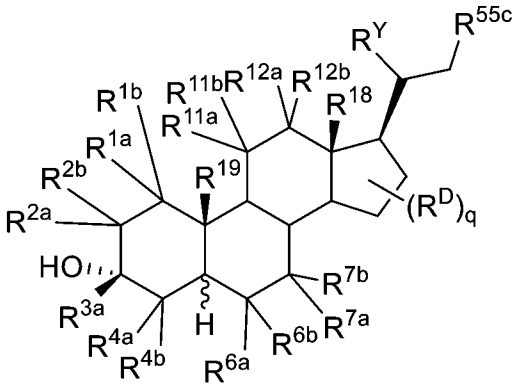
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

化合物編號	結構	化合物編號	結構
435		436	
437		438	
439		440	
441	 及	442	

。

【請求項18】

一種式(I-v)之化合物：



(I-v)，

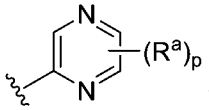
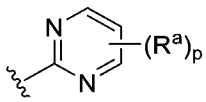
其中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}及R^{19}之各者為氫；

R^{3a}、R^{18}及R^{Y}之各者為甲基；

各個R^{D}為氫；

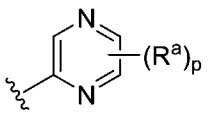
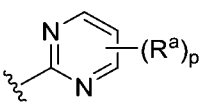
q為0、1、2、3、4或5；及

R^{55c}為或，其中

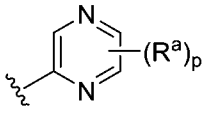
各個R^{a}獨立地為氫、鹵素、-CN、$-OR^{D4}$、$-N(R^{D4})_2$或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及各個R^{D4}獨立地為氫或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及

p為0、1或2。

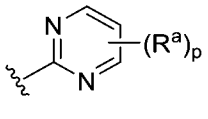
【請求項19】

如請求項18之化合物，其中R^{55c}為或，其中各個R^{a}獨立地為氫、鹵素、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項20】

如請求項19之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項21】

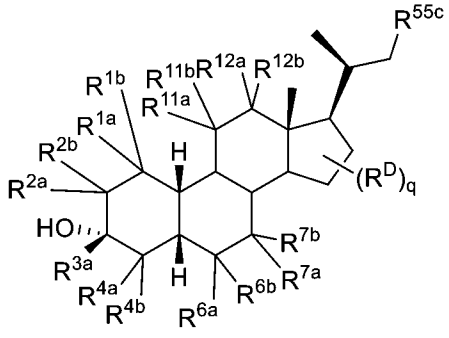
如請求項19之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項22】

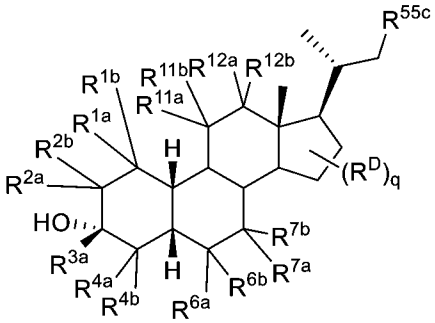
如請求項18至21中任一項之化合物，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項23】

如請求項18之化合物，其中該式(I-v)之化合物為式(I-Iw1)之化合物或式(I-Ix1)之化合物：



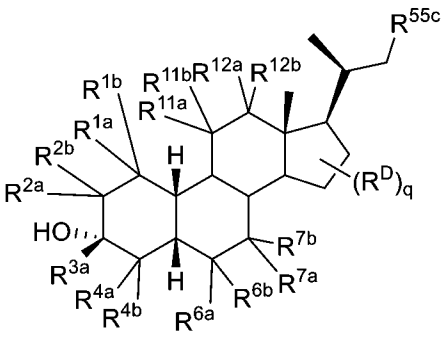
(I-Iw1)或



(I-Ix1)。

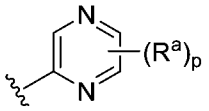
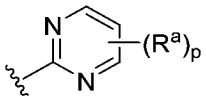
【請求項24】

如請求項23之化合物，其中該式(I-v)之化合物為式(I-Iw1)之化合物：

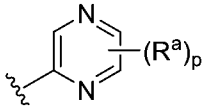


(I-Iw1)。

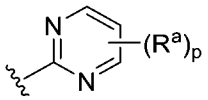
【請求項25】

如請求項24之化合物，其中R^{55c}為或，其中各個R^a獨立地為氫、鹵素、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項26】

如請求項25之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項27】

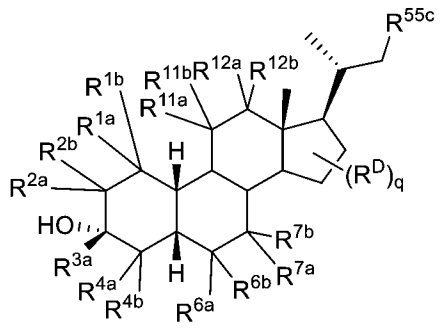
如請求項25之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項28】

如請求項23至27中任一項之化合物，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

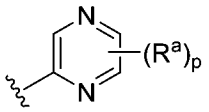
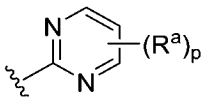
【請求項29】

如請求項18之化合物，其中該式(I-v)之化合物為式(I-Ix1)之化合物：

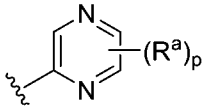


(I-Ix1)。

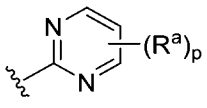
【請求項30】

如請求項29之化合物，其中R^{55c}為或，其中各個R^a獨立地為氫、鹵素、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項31】

如請求項30之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

【請求項32】

如請求項30之化合物，其中R^{55c}為，其中各個R^a獨立地為氫、-CN或經取代或未經取代之C_{1-6}烷基，及p為0、1或2。

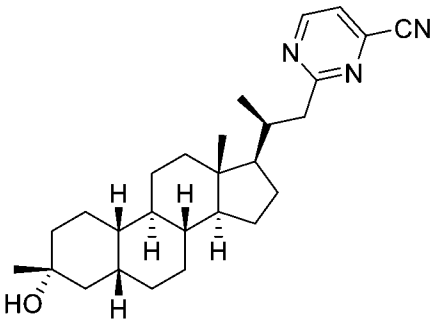
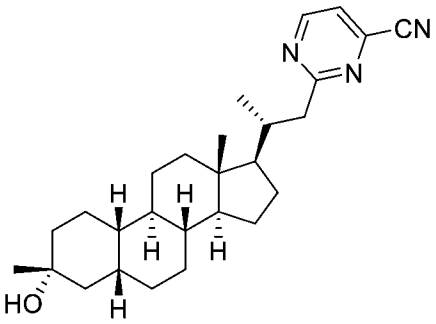
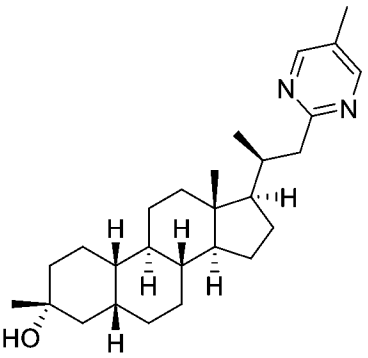
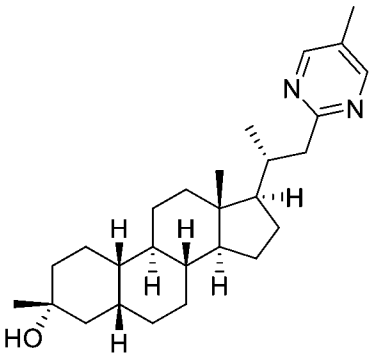
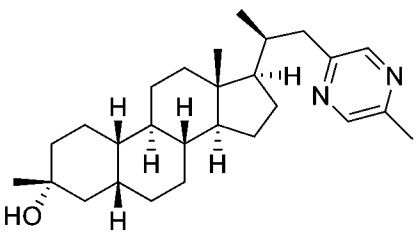
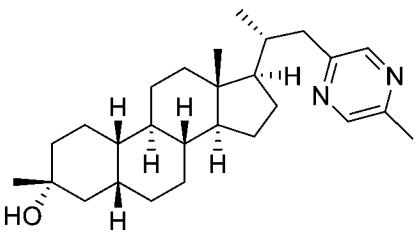
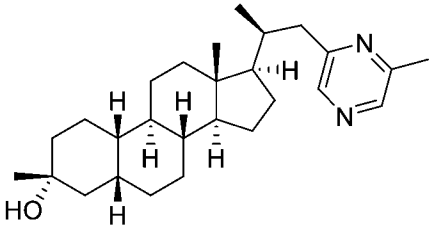
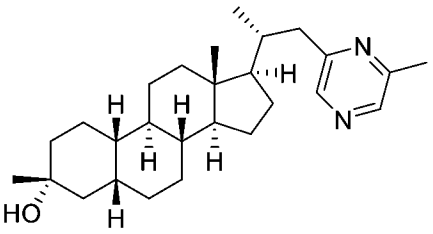
【請求項33】

如請求項29至32中任一項之化合物，其中p為1，及R^a為氫、-CN或未經取代之C_{1-6}烷基。

【請求項34】

一種化合物，其係選自：

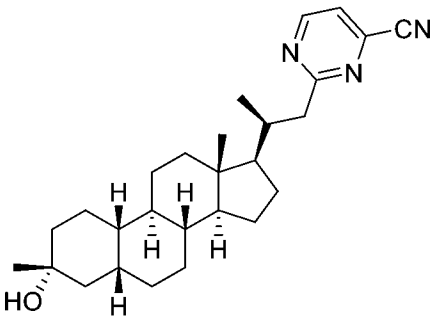
化合物編號	結構	化合物編號	結構

435		436	
437		438	
439		440	
441	 及	442	

。

【請求項35】

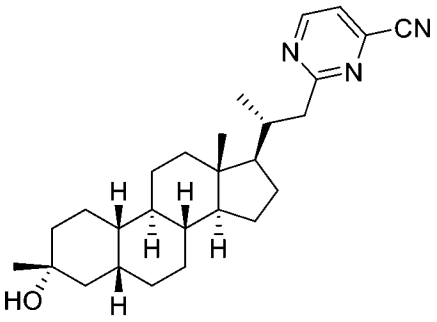
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項36】

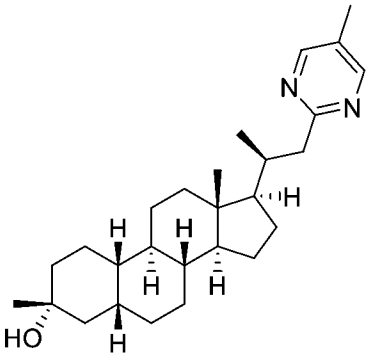
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項37】

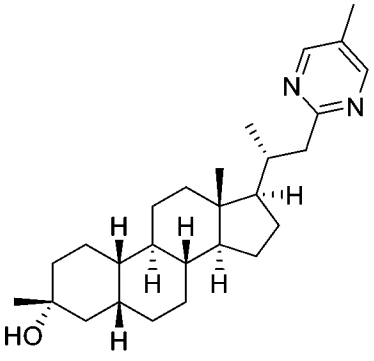
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項38】

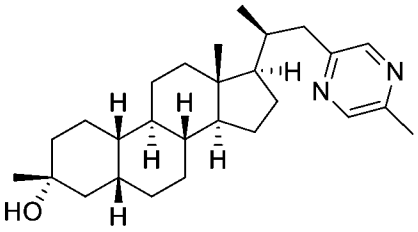
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項39】

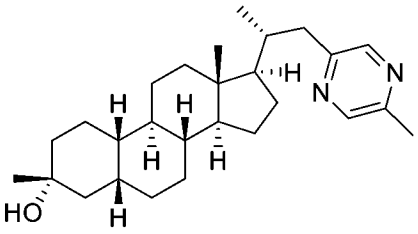
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項40】

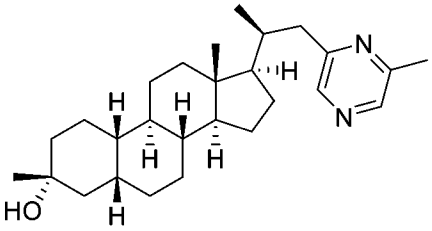
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項41】

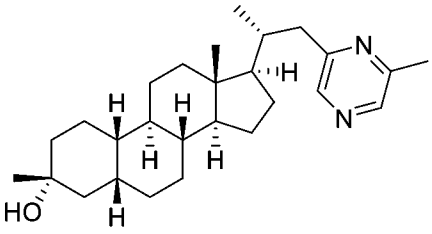
如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項42】

如請求項34之化合物，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項43】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17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賦形劑。

【請求項44】

一種醫藥組合物，其包含如請求項18至42中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項45】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項43或44之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療CNS相關病症的醫藥品。

【請求項46】

如請求項45之用途，其中該CNS相關病症為睡眠障礙、情緒障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群、耳鳴或持續性癲癇。

【請求項47】

如請求項45之用途，其中該CNS相關病症為抑鬱。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中該CNS相關病症為產後抑鬱。

【請求項49】

如請求項47之用途，其中該CNS相關病症為重型抑鬱症。

【請求項50】

如請求項49之用途，其中該重型抑鬱症為中度重型抑鬱症。

【請求項51】

如請求項49之用途，其中該重型抑鬱症為重度重型抑鬱症。

【請求項52】

如請求項45之用途，其中該CNS相關病症為癲癇。

【請求項53】

如請求項45之用途，其中該CNS相關病症為震顫。

【請求項54】

如請求項53之用途，其中該CNS相關病症為原發性震顫。

【請求項55】

如請求項45至54中任一項之用途，其中該醫藥品係用於經口投與。

【請求項56】

如請求項45至54中任一項之用途，其中該醫藥品係用於長期投與。