



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I574973 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：102116106

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07J63/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/07 美國

61/643,483

2013/03/13 美國

13/799,479

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：辛尼 SIN, NY (US)；劉崢 LIU, ZHENG (US)；史威朵斯基 傑卡布 SWIDORSKI, JACOB (US)；席辛元 SIT, SING-YUEN (US)；陳潔 CHEN, JIE (CN)；陳彥 CHEN, YAN (US)；明威 尼可拉斯 A MEANWELL, NICHOLAS A. (US)；里圭洛 藍恩 艾莉西亞 REGUEIRO-REN, ALICIA (ES)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101142227A

WO 2009/100532A1

WO 2011/153319A1

審查人員：林奇歐

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 182 頁

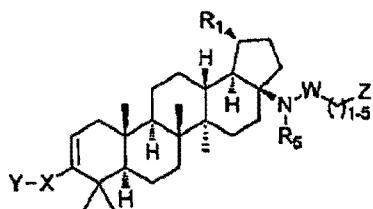
(54)名稱

具有 HIV 成熟抑制活性之 C-17 雙環胺三萜類化合物

C-17 BICYCLIC AMINES OF TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY

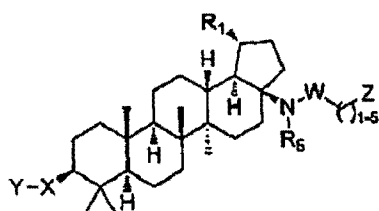
(57)摘要

本發明闡述具有藥物及生物影響性質之化合物、其醫藥組合物及使用方法。特別提供具有獨特抗病毒活性之 C-17 雙環胺三萜類化合物作為 HIV 成熟抑制劑，如由式 I、II 及 III 化合物表示：



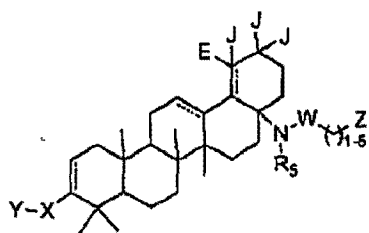
式I

；



式II

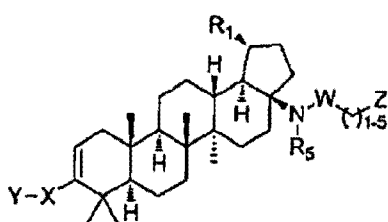
；及



式III

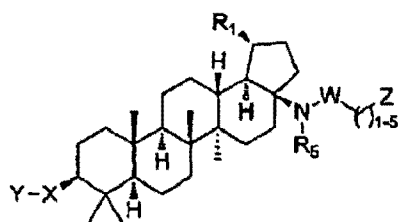
此等化合物適用於治療 HIV 及 AIDS。

Compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and methods of use are set forth. In particular, C-17 bicyclic amines of triterpenoids that possess unique antiviral activity are provided as HIV maturation inhibitors, as represented by compounds of Formulas I, II and III:



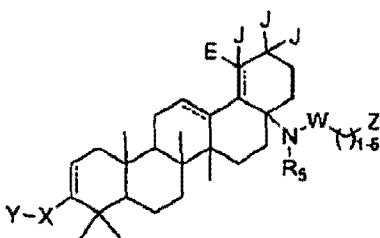
Formula I

;



Formula II

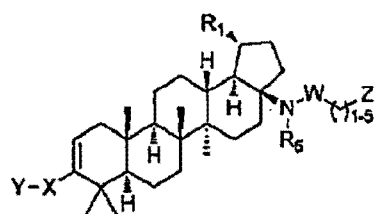
; and



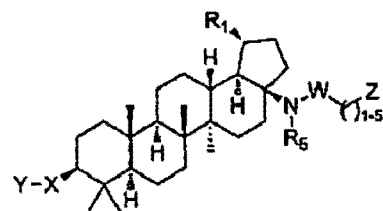
Formula III

These compounds are useful for the treatment of HIV and AIDS.

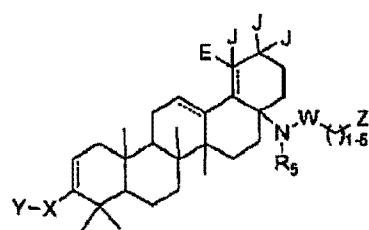
特徵化學式：



式I



式II



式III

發明摘要

※ 申請案號：102116106

※ 申請日：102.5.6

※ IPC 分類：C07J63/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

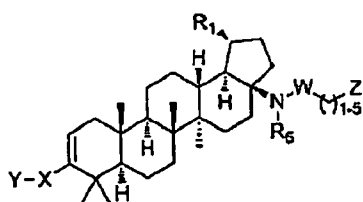
【發明名稱】

具有HIV成熟抑制活性之C-17雙環胺三萜類化合物

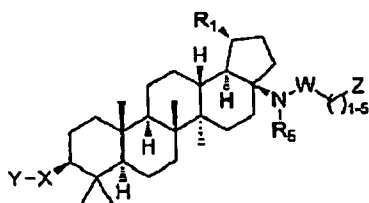
C-17 BICYCLIC AMINES OF TRITERPENOIDS WITH HIV
MATURATION INHIBITORY ACTIVITY

【中文】

本發明闡述具有藥物及生物影響性質之化合物、其醫藥組合物及使用方法。特別提供具有獨特抗病毒活性之C-17雙環胺三萜類化合物作為HIV成熟抑制劑，如由式I、II及III化合物表示：

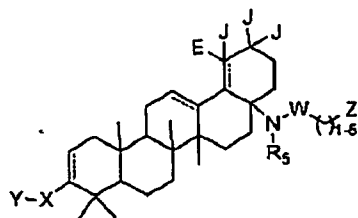


式I



式II

； 及

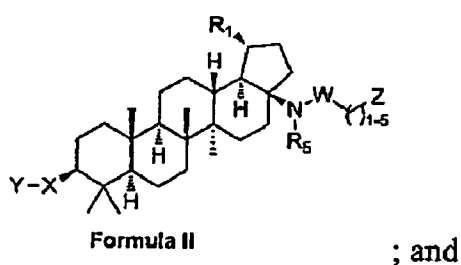
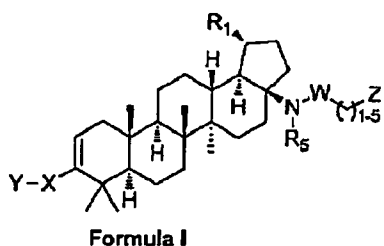


式III

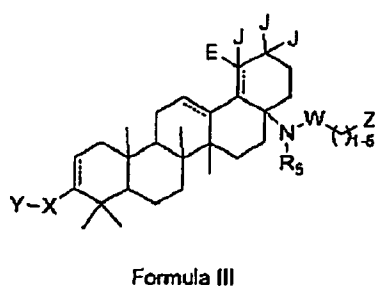
此等化合物適用於治療HIV及AIDS。

【英文】

Compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and methods of use are set forth. In particular, C-17 bicyclic amines of triterpenoids that possess unique antiviral activity are provided as HIV maturation inhibitors, as represented by compounds of Formulas I, II and III:



; and



These compounds are useful for the treatment of HIV and AIDS.

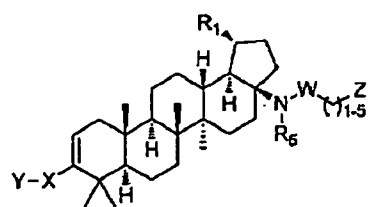
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

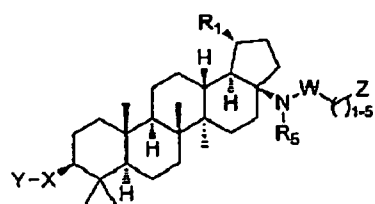
【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

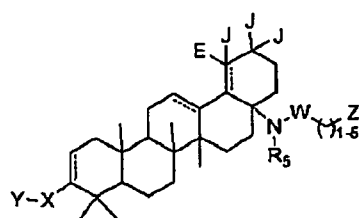
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I



式II



式III

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

具有HIV成熟抑制活性之C-17雙環胺三萜類化合物

C-17 BICYCLIC AMINES OF TRITERPENOIDS WITH HIV
MATURATION INHIBITORY ACTIVITY

相關申請案之交叉引用

本非臨時申請案主張2013年3月13日申請之美國非臨時申請案第13/799,479號及2012年5月7日申請之美國臨時申請案第61/643,483號之權益。

【技術領域】

本發明係關於適用於針對HIV之新穎化合物，且更特定言之，適用作HIV成熟抑制劑的衍生自樺木酸之化合物及其他結構上相關之化合物；及含有該等化合物之醫藥組合物；以及其製備方法。

【先前技術】

HIV-1(人類免疫缺乏病毒-1)感染仍為一個主要醫學問題，2010年末全世界有估計4500-5000萬人受傳染。HIV及AIDS(後天免疫缺乏症候群)之病例數目已迅速升高。2005年，報導約500萬例新感染，且310萬人死於AIDS。目前可用於治療HIV之藥物包括核苷逆轉錄酶(RT)抑制劑或經批准之單一藥丸組合：齊多夫定(zidovudine)(或AZT或Retrovir[®])、地達諾新(didanosine)(或Videx[®])、司他夫定(stavudine)(或Zerit[®])、拉米夫定(lamivudine)(或3TC或Epivir[®])、紮西他濱(zalcitabine)(或DDC或Hivid[®])、丁二酸阿巴卡韋(abacavir succinate)(或Ziagen[®])、泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽(Tenofovir disoproxil fumarate salt)(或Viread[®])、恩曲他濱(emtricitabine)(或FTC-

Emtriva[®])、Combivir[®](含有3TC加AZT)、Trizivir[®](含有阿巴卡韋、拉米夫定及齊多夫定)、Epzicom[®](含有阿巴卡韋及拉米夫定)、Truvada[®](含有Viread[®]及Emtriva[®])；非核苷逆轉錄酶抑制劑：奈韋拉平(nevirapine)(或Viramune[®])、地拉韋啉(delavirdine)(或Rescriptor[®])及依法韋侖(efavirenz)(或Sustiva[®])、Atripla[®](Truvada[®]+Sustiva[®])及依曲韋林(etravirine)；及肽模擬蛋白酶抑制劑或經批准之調配物：沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、Kaletra[®](洛匹那韋及利托那韋)、地瑞那韋(darunavir)、阿紮那韋(atazanavir)(Reyataz[®])及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus[®])及考比西他(cobicistat)；及整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir)(Isentress[®])；及進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20)(Fuzeon[®])及馬拉維若(maraviroc)(Selzentry[®])。

此等藥物中之每一者在單獨使用時僅能夠短暫地限制病毒複製。然而，當組合使用時，此等藥物對病毒血症及疾病進展具有深遠影響。實際上，最近已記錄AIDS患者之死亡率由於廣泛應用組合療法而顯著降低。然而，儘管此等結果引人注目，但組合藥物療法最終可能對30至50%患者無效。某些細胞類型內之藥物效能不足、不順應性、組織滲透受限制及藥物特異性限制(例如大部分核苷類似物在靜止細胞中不能磷酸化)可說明敏感病毒未被完全抑制。此外，當存在次最佳藥物濃度時，HIV-1的高複製速率及快速轉換與頻繁突變併入相組合導致出現抗藥性變異體及治療失敗。因此，需要展現獨特抗性模式及有利藥物動力學以及安全概況的新穎抗HIV劑以提供更多治療選擇。改良型HIV融合抑制劑及HIV進入輔助受體拮抗劑為許多研究人員正在進一步研究之新類別抗HIV劑的兩個實例。

HIV附著抑制劑為結合HIV表面糖蛋白gp120且干擾表面蛋白

gp120與宿主細胞受體CD4之相互作用的另一亞類抗病毒化合物。因此，其在HIV生命週期之第一階段防止HIV附著於人類CD4 T細胞且阻斷HIV複製。已改良HIV附著抑制劑之性質以努力獲得具有最大效用及功效的化合物作為抗病毒劑。詳言之，US 7,354,924及US 2005/0209246說明HIV附著抑制劑。

另一類用於治療HIV之新興化合物稱為HIV成熟抑制劑。成熟是HIV複製或HIV生命週期中多達10個或10個以上步驟的最後一個，在該步驟中HIV因最終導致衣殼(CA)蛋白釋放之gag蛋白中之由若干HIV蛋白酶介導之裂解事件而變得具有感染性。成熟抑制劑防止HIV衣殼適當組裝及成熟、防止形成保護性外鞘、或防止出現於人類細胞中。相反，產生無感染性病毒，從而防止隨後之HIV感染週期。

現已顯示樺木酸之某些衍生物展現作為HIV成熟抑制劑之有效抗HIV活性。舉例而言，US 7,365,221揭示單醯化樺木醇及二氫樺木醇衍生物及其作為抗HIV劑之用途。如'221參考文獻中所論述，用某些經取代之醯基(諸如3',3'-二甲基戊二醯基及3',3'-二甲基丁二醯基)使樺木酸(1)酯化可產生具有增強活性之衍生物(Kashiwada, Y.等人, J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996))。為有效抗HIV劑之醯化樺木酸及二氫樺木酸衍生物亦描述於美國專利第5,679,828號中。用丁二酸使樺木醇之3碳中的羥基酯化亦產生能夠抑制HIV-1活性之化合物(Pokrovskii, A. G.等人, Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. 「Vector」, Koltsovo, Russia. Khimiya v Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, 9:485-491 (2001))。

關於用衍生自樺木酸之化合物治療HIV感染之用途的其他參考文獻包括US 2005/0239748及US 2008/0207573，以及WO2006/053255、WO2009/100532及WO2011/007230。

已在開發中之一種HIV成熟化合物已作為貝韋立馬(Bevirimat)或

PA-457得到鑑定，其化學式為 $C_{36}H_{56}O_6$ 且IUPAC名為3 β -(3-羧基-3-甲基-丁醯氧基)羽扇-20(29)-烯-28-酸(3 β -(3-carboxy-3-methyl-butanoyloxy) lup-20(29)-en-28-oic acid)。

本文中亦參考Bristol-Myers Squibb的2011年6月2日申請之名稱爲「MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 13/151,706 (US 2012-0142707)及2011年6月2日申請之名稱爲「C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 13/151,722 (US 2012-0142653)。亦參考2012年1月27日申請之名稱爲「C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 13/359,680 (US 2013-0029954)，以及2012年1月27日申請之名稱爲「C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」之申請案USSN 13/359,727 (US 2013-0035318)。進一步參考2011年9月21日申請之名稱爲「NOVEL BETULINIC ACID DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY」之申請案USSN 61/537,099，以及2012年2月15日申請之名稱爲「C-3 CYCLOALKYENYL TRITERPERNOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」之申請案USSN 61/599,040。

此項技術中現需要適用作HIV成熟抑制劑之新穎化合物以及含有此等化合物之新穎醫藥組合物。

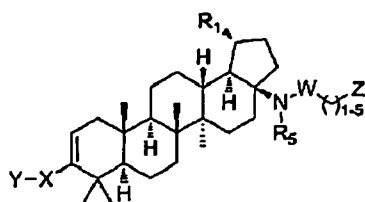
【發明內容】

本發明提供以下式I、II及III之化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥調配物及其在罹患或易感染諸如HIV之病毒之患者中的用途。式I-III之化合物爲有效抗病毒劑，尤其作爲HIV抑制劑。其適

用於治療HIV及AIDS。

本發明之一個實施例係針對一種化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其係選自以下之群：

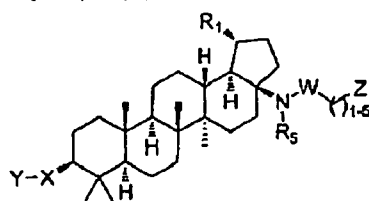
式I化合物



式I

；

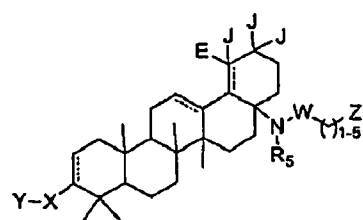
式II化合物



式II

；及

式III化合物



式III

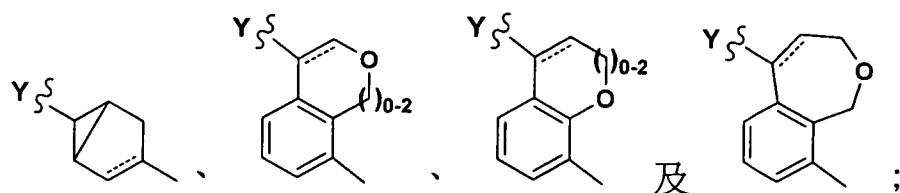
；

其中R₁為異丙烯基或異丙基；

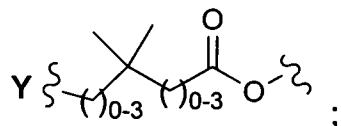
J及E各自獨立地為-H或-CH₃，且當存在雙鍵時E不存在；

X係選自以下之群：苯基、雜芳基環、C₄₋₈環烷基、C₄₋₈環烯基、C₄₋₉螺環烷基、C₄₋₉螺環烯基、C₄₋₈氧雜環烷基、C₄₋₈二氧雜環烷基、C₆₋₈氧雜環烯基、C₆₋₈二氧雜環烯基、C₆環二烯基、C₆氧雜環二烯基、C₆₋₉氧雜螺環烷基及C₆₋₉氧雜螺環烯基環；

X亦可選自以下之群：



且對於式II及III化合物，X亦可為



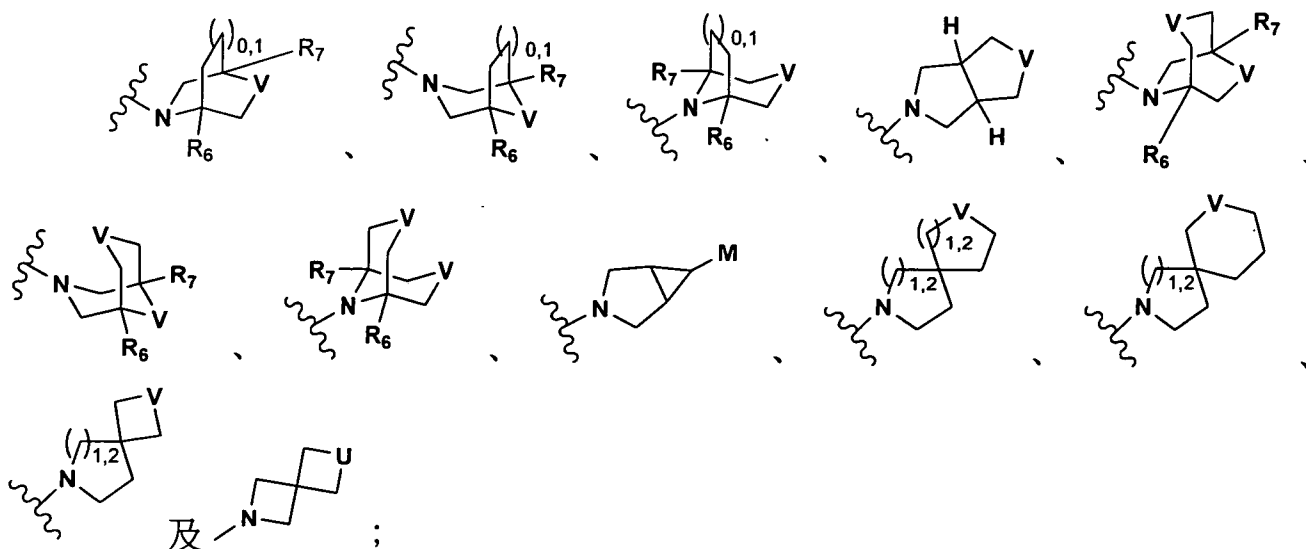
其中X經A取代，且A為至少一個選自以下之群之成員：-H、-鹵基、-羥基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆鹵烷基、-NR₂R₂、-COOR₂、-C(O)NR₂R₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₂、-SO₂NR₂R₂、-C₁₋₆環烷基-COOR₂、-C₂₋₆烯基-COOR₂、-C₂₋₆炔基-COOR₂、-C₁₋₆烷基-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及-雙環雜芳基-COOR₂；

Y係選自以下之群：-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NH₂SO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂、-C₃₋₆環烷基-COOR₂、-C₂₋₆烯基-COOR₂、-C₂₋₆炔基-COOR₂、-C₁₋₆烷基-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及-CONHOH，

其中n=1-6；

W為-CH₂或-CO；

Z係選自以下之群：



V係選自以下之群： $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NR}_{10}-$ ；

U係選自以下之群： $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 及 $-\text{NR}_{10}-$ ；

M係選自以下之群： $-\text{CHR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3$ 、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}-$ ；

R_2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基或 $-\text{芳基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

R_3 為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

R_4 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{芳基}$ 及 $-\text{雜芳基}$ ；

R_5 係選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$ ；

R_6 及 R_7 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

R_8 及 R_9 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 或 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ 及 $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ ；

其限制條件為 R_8 及 R_9 中僅一者可選自以下之群： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ 及 $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ ；且

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基芳基、 C_{1-3} 烷基雜芳基、 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ；

其限制條件為 R_{10} 及 R_{11} 中僅一者可選自以下之群： $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 。

在另一實施例中，提供一種治療感染病毒之哺乳動物的方法，尤其其中該病毒為HIV，該方法包含向該哺乳動物投與抗病毒有效量之選自以上式I、II、III之化合物之群的化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。式I、II及/或III之化合物可視情況

與抗病毒有效量之選自由以下組成之群的另一AIDS治療劑組合投與：(a) AIDS抗病毒劑；(b)抗感染劑；(c)免疫調節劑；及(d)其他HIV進入抑制劑。

本發明之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含抗病毒有效量之選自式I、II及III之化合物之群的化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑；且視情況與抗病毒有效量之選自由以下組成之群的另一AIDS治療劑組合：(a) AIDS抗病毒劑；(b)抗感染劑；(c)免疫調節劑；及(d)其他HIV進入抑制劑。

在本發明之另一實施例中，提供一或多種製造本文中之式I、II及III之化合物之方法。

本文中亦提供適用於製造本文中之式I、II及式III之化合物之中間化合物。

本發明係針對此等以及下文所述之其他重要目標。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

由於本發明化合物可能具有不對稱中心且因此以非對映異構體與對映異構體之混合物形式存在，因此除其混合物以外，本發明亦包括式I、II及III之化合物之個別非對映異構及對映異構形式。

定義

除非在本申請案之別處另外特定闡述，否則一或多個以下術語可用於本文中且應具有以下含義：

「H」係指氫，包括其同位素，諸如氘。

如本文中及申請專利範圍中所使用之術語「C₁₋₆烷基」(除非另外規定)意謂直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。

「C₁-C₄氟烷基」係指經F取代之C₁-C₄烷基，其中至少一個H原子經F原子取代，且各H原子可獨立地經F原子取代。

「鹵素」係指氯、溴、碘或氟。

「芳基」或「Ar」基團係指具有完全共軛之 π 電子系統的全碳單環或稠環多環(亦即共用相鄰碳原子對的環)基團。芳基之實例為(但不限於)苯基、萘基及蒽基。芳基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為選自以下中之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、硫羥基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及-NR^xR^y，其中R^x及R^y係獨立地選自由氫、烷基、環烷基、芳基、羰基、C-羧基、磺醯基、三鹵甲基組成之群且組合成5或6員雜脂環。

如本文中所使用，「雜芳基」係指環中具有一或多個選自由氮、氧及硫組成之群的原子且另外具有完全共軛之 π 電子系統的單環或稠環(亦即共用一對相鄰原子的環)基團。除非另外指示，否則雜芳基可於雜芳基內之碳或氮原子處連接。應注意，若母體雜芳基之N-氧化物如在此項技術中已知為化學可行的，則術語雜芳基意欲涵蓋該種N-氧化物。雜芳基之實例為(但不限於)呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氫吡喃基、吡啶基，吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、呋嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基、四嗪基及四唑基。當經取代時，取代基較佳為選自以下中之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、硫代烷氧基、硫羥基、硫代

芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及-NR^xR^y，其中R^x及R^y係如上文所定義。

如本文中所使用，「雜脂環」基團係指環中具有一或多個選自由氮、氧及硫組成之群之原子的單環或稠環基團。環係選自提供穩定鍵排列之環且不意欲涵蓋不存在之系統。環亦可具有一或多個雙鍵。然而，環不具有完全共軛之 π 電子系統。雜脂環基之實例為(但不限於)吡啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑啉基、3-吡咯啉-1-基、嗎啉基、硫代嗎啉基及四氫哌喃基。當經取代時，取代基較佳為選自以下中之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、硫羥基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基、矽烷基、甲脞基、胍基、脲基、膦醯基、胺基及-NR^xR^y，其中R^x及R^y係如上文所定義。

「烷基」係指飽和脂族烴，包括直鏈及分支鏈基團。烷基較佳具有1至20個碳原子(每當本文中陳述數值範圍(例如「1至20」)時，其意謂該基團(在此情況下為烷基)可含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至多且包括20個碳原子)。更佳地，其為具有1至10個碳原子之中等尺寸烷基。最佳地，其為具有1至4個碳原子之低碳烷基。烷基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為個別地選自以下之一或多者：三鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、硫羥基、硫代烷氧基、硫

代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環氧基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基，及組合成5員或6員雜脂環。

「環烷基」係指其中一或多個環不具有完全共軛之 π 電子系統的全碳單環或稠環(亦即共用一對相鄰碳原子之環)基團。環烷基之實例為(但不限於)環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、環庚烷、環庚烯及金剛烷。環烷基可經取代或未經取代。當經取代時，取代基較佳為個別地選自以下之一或多者：烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、硫羥基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環氧基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基、矽烷基、甲脒基、胍基、脲基、膦醯基、胺基及 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 如上文所定義。

如本文中所定義，「烯基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳雙鍵之烷基。

如本文中所定義，「炔基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳參鍵之烷基。

「羥基」係指-OH基團。

如本文中所定義，「烷氧基」係指-O-烷基及-O-環烷基。

如本文中所定義，「芳氧基」係指-O-芳基及-O-雜芳基。

「雜芳氧基」係指雜芳基-O-基團，其中雜芳基如本文中所定義。

「雜脂環氧基」係指雜脂環-O-基團，其中雜脂環基如本文中所定義。

「硫羰基」係指-SH基團。

如本文中所定義，「硫代烷氧基」係指-S-烷基及-S-環烷基。

如本文中所定義，「硫代芳氧基」係指-S-芳基及-S-雜芳基。

「硫代雜芳氧基」係指雜芳基-S-基團，其中雜芳基如本文中所定義。

「硫代雜脂環氧基」係指雜脂環基-S-基團，其中雜脂環基如本文中所定義。

「羰基」係指-C(=O)-R"基團，其中R"係選自由氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環基(經由環碳鍵結)組成之群，各自如本文中所定義。

「醛」基係指其中R"為氫之羰基。

「硫代羰基」係指-C(=S)-R"基團，其中R"如本文中所定義。

「酮基」係指-CC(=O)C-基團，其中處於C=O任一側或兩側之碳可為烷基、環烷基、芳基或者雜芳基或雜脂環基之碳。

「三鹵甲烷羰基」係指Z₃CC(=O)-基團，其中該Z為鹵素。

「C-羧基」係指-C(=O)O-R"基團，其中R"如本文中所定義。

「O-羧基」係指R"C(-O)O-基團，其中R"如本文中所定義。

「羧酸」基團係指C-羧基，其中R"為氫。

「三鹵甲基」係指-CZ₃基團，其中Z為如本文中所定義之鹵素基團。

「三鹵甲磺醯基」係指Z₃CS(=O)₂-基團，其中Z如上文所定義。

「三鹵甲磺醯胺基」係指Z₃CS(=O)₂NR^x-基團，其中Z如上文所定義，且R^x為H或(C₁₋₆)烷基。

「亞磺醯基」係指-S(=O)-R"基團，其中R"為(C₁₋₆)烷基。

「磺醯基」係指 $-S(=O)_2R''$ 基團，其中 R'' 為 (C_{1-6}) 烷基。

「S-磺醯胺基」係指 $-S(=O)_2NR^XR^Y$ ，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-磺醯胺基」係指 $R''S(=O)_2NR_X$ -基團，其中 R_X 為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「O-胺甲醯基」係指 $-OC(=O)NR^XR^Y$ 基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-胺甲醯基」係指 $R^XOC(=O)NR^Y$ 基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「O-硫代胺甲醯基」係指 $-OC(=S)NR^XR^Y$ 基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-硫代胺甲醯基」係指 $R^XOC(=S)NR^Y$ -基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

「C-醯胺基」係指 $-C(=O)NR^XR^Y$ 基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「C-硫代醯胺基」係指 $-C(=S)NR^XR^Y$ 基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-醯胺基」係指 $R^XC(=O)NR^Y$ -基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「脲基」係指 $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$ 基團，其中 R^X 、 R^Y 及 R^{Y2} 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「胍基」係指 $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$ 基團，其中 R^X 、 R^Y 及 R^{Y2} 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

「甲脒基」係指 $R^XR^YNC(=N)$ -基團，其中 R^X 及 R^Y 獨立地為H或 (C_{1-6}) 烷基。

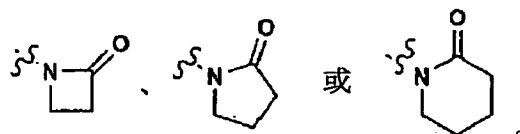
「氰基」係指-CN基團。

「矽烷基」係指-Si(R["])₃，其中R["]為(C₁₋₆)烷基或苯基。

「磷醯基」係指P(=O)(OR^x)₂，其中R^x為(C₁₋₆)烷基。

「胼基」係指-NR^xNR^yR^{y2}基團，其中R^x、R^y及R^{y2}獨立地為H或(C₁₋₆)烷基。

「4、5或6員環環狀N-內醯胺」基團係指



任何兩個相鄰R基團可組合形成稠合至最初帶有彼等R基團之環的另一芳基、環烷基、雜芳基或雜環。

此項技術中已知雜芳基系統中之氮原子可「參與雜芳基環雙鍵」，且此係指包含5員環雜芳基之兩個互變異構結構中之雙鍵形式。如在此項技術中化學工作者所充分瞭解，此指示氮是否可經取代。本發明及本發明之申請專利範圍係基於化學鍵結之已知一般原理。應瞭解，申請專利範圍不涵蓋基於文獻已知不穩定或不能存在之結構。

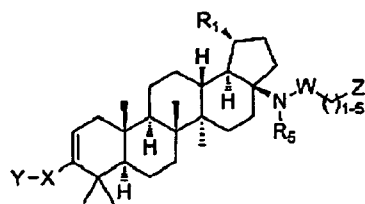
本文中所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽及前藥處於本發明之範疇內。如本文中及申請專利範圍中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括無毒鹼加成鹽。適合鹽包括衍生自有機酸及無機酸之鹽，諸如(但不限於)氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亞磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、山梨酸、烏頭酸、水楊酸、鄰苯二甲酸及其類似酸。如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」亦意欲包括酸性基團(諸如羧酸根)與相對離子之鹽，諸如銨鹽、鹼金屬(尤其鈉或鉀)鹽、鹼土金屬(尤其鈣或鎂)鹽；及與諸如低碳烷胺(甲胺、乙胺、環己胺及其類似烷胺)之適合有機鹼之鹽；或與經取代之低碳烷胺(例如經羥基取代之烷胺，諸

如二乙醇胺、三乙醇胺或參(羥甲基)-胺基甲烷)之鹽；或與諸如哌啶或嗎啉之鹼之鹽。

如上所述，本發明化合物亦包括「前藥」。如本文中所使用之術語「前藥」涵蓋術語「前藥酯」及術語「前藥醚」。

如上所述，本發明係針對一種化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其係選自以下之群：

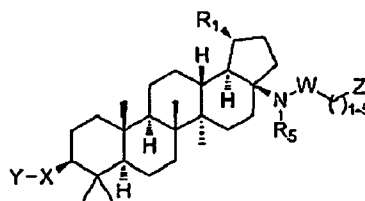
式I化合物



式I

；

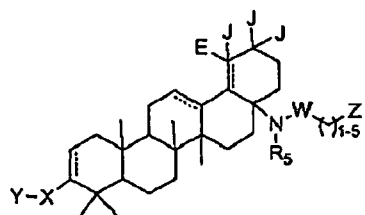
式II化合物



式II

；及

式III化合物



式III

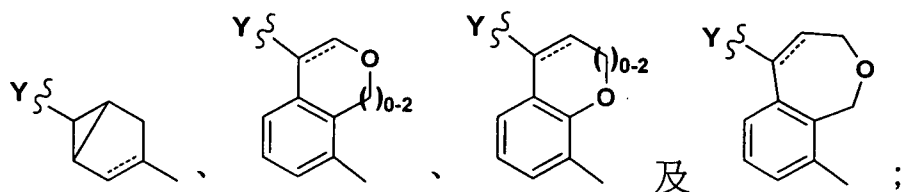
；

其中R₁為異丙烯基或異丙基；

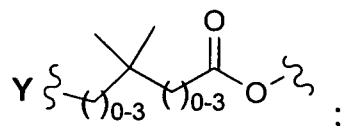
J及E各自獨立地為-H或-CH₃，且當存在雙鍵時E不存在；

X係選自以下之群：苯基、雜芳基環、C₄₋₈環烷基、C₄₋₈環烯基、C₄₋₉螺環烷基、C₄₋₉螺環烯基、C₄₋₈氧雜環烷基、C₄₋₈二氧雜環烷基、C₆₋₈氧雜環烯基、C₆₋₈二氧雜環烯基、C₆環二烯基、C₆氧雜環二烯基、C₆₋₉氧雜螺環烷基及C₆₋₉氧雜螺環烯基環；

X亦可選自以下之群：



且對於式II及III化合物，X亦可為



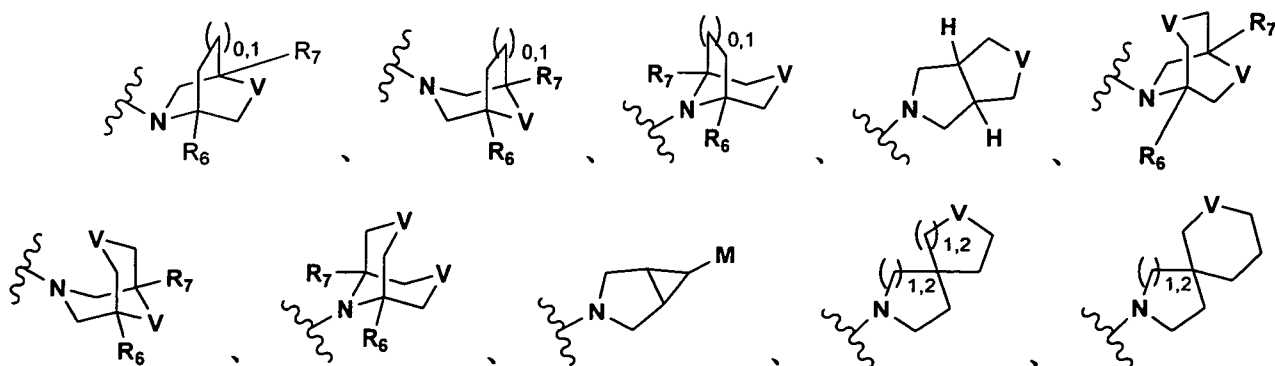
其中X經A取代，且A為至少一個選自以下之群之成員：-H、-鹵基、-羥基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆鹵烷基、-NR₂R₂、-COOR₂、-C(O)NR₂R₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₂、-SO₂NR₂R₂、-C₁₋₆環烷基-COOR₂、-C₂₋₆烯基-COOR₂、-C₂₋₆炔基-COOR₂、-C₁₋₆烷基-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及-雙環雜芳基-COOR₂；

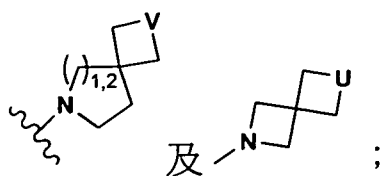
Y係選自以下之群：-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NH₂SO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂、-C₃₋₆環烷基-COOR₂、-C₂₋₆烯基-COOR₂、-C₂₋₆炔基-COOR₂、-C₁₋₆烷基-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及-CONHOH，

其中n=1-6；

W為-CH₂或-CO；

Z係選自以下之群：





V係選自以下之群： $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NR}_{10}-$ ；

U係選自以下之群： $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 及 $-\text{NR}_{10}-$ ；

M係選自以下之群： $-\text{CHR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3$ 、 $-\text{OH}$ 及 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}-$ ；

R_2 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基或 $-\text{芳基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

R_3 為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

R_4 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{芳基}$ 及 $-\text{雜芳基}$ ；

R_5 係選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$ ；

R_6 及 R_7 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及 $-\text{CF}_3$ ；

R_8 及 R_9 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 或 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ 及 $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ ；

其限制條件為 R_8 及 R_9 中僅一者可選自以下之群： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ 及 $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$ ；且

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{烷基}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基芳基、 C_{1-3} 烷基雜芳基、 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ；

其限制條件為 R_{10} 及 R_{11} 中僅一者可選自以下之群： $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 。

更佳之化合物包括由式I涵蓋之化合物。其中，X為苯環之化合

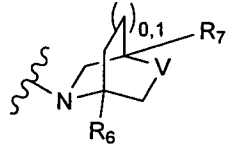
物甚至更佳。X為苯環且Y在對位之式I化合物亦較佳。X為-C₄₋₈環烯基之化合物亦較佳。

A為至少一個選自-H、-OH、-鹵基、-C₁₋₃烷基及-C₁₋₃烷氧基之群之成員的式I化合物亦較佳，其中-鹵基係選自-Cl、-F及-Br之群，其中-F更佳。在某些實施例中，A較佳為-H。

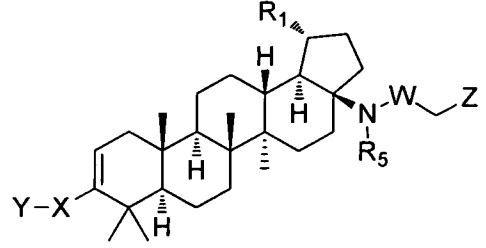
Y為-COOR₂且更佳為-COOH之式I化合物亦較佳。

R₅亦較佳為-H。

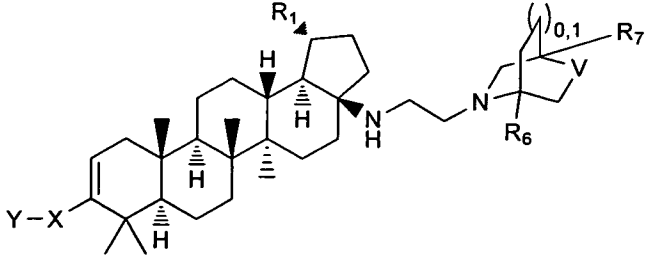
另外，R₁₀較佳為-C₁₋₃烷基芳基。更佳，烷基芳基為烷基苯基。甚至更佳，烷基苯基為甲基苯基。

Z亦較佳為 ，且更佳其中R₆為-H且R₇為-H。V較佳為-O-。

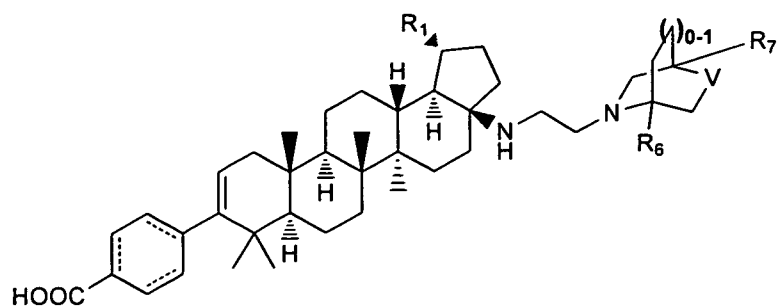
在本發明之另一實施例中，化合物較佳具有下式：



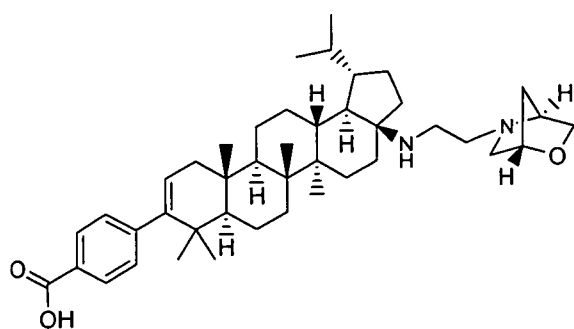
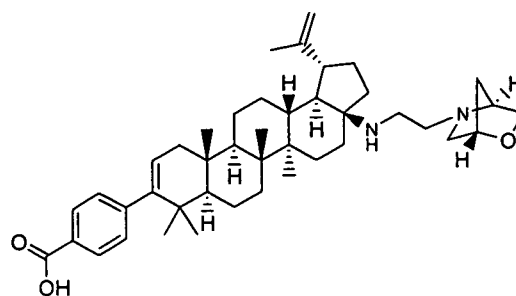
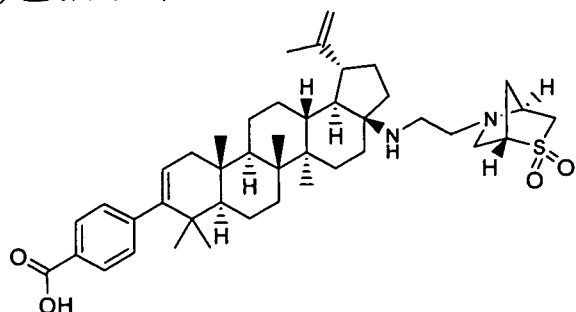
在本發明之另一實施例中，化合物較佳具有下式：



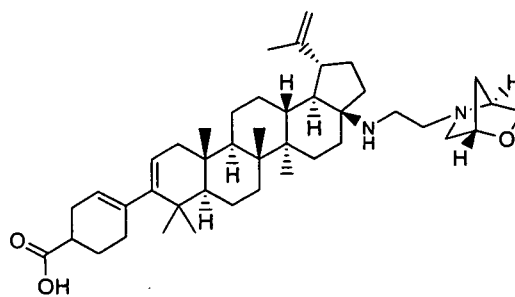
在另一實施例中，本發明之化合物將具有下式：



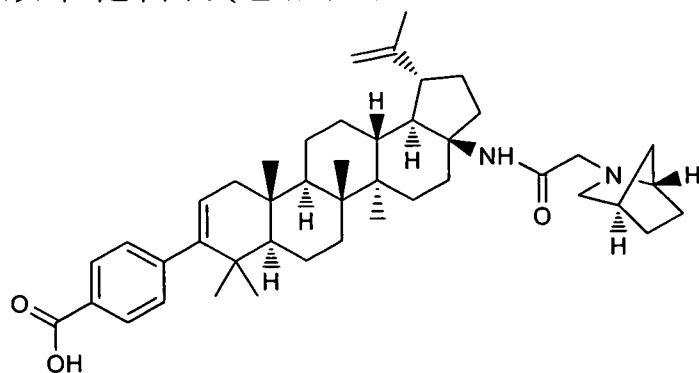
作為本發明之一部分較佳的其他化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)包括以下：

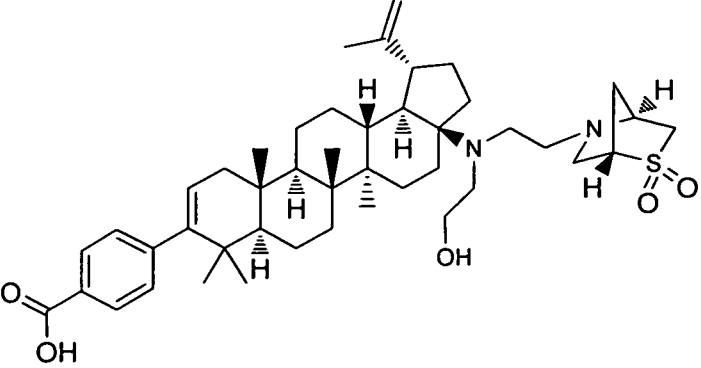
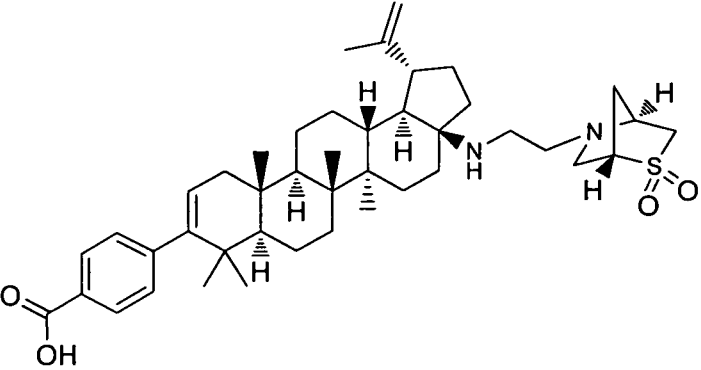
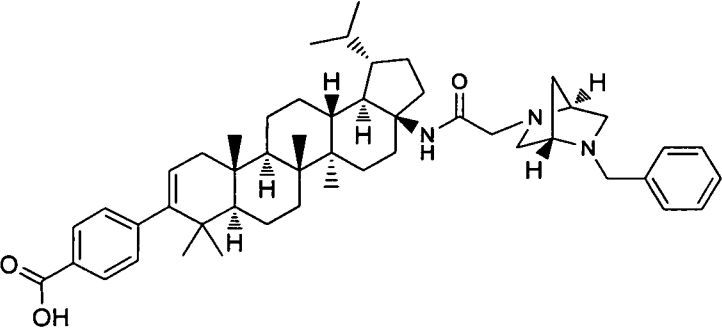
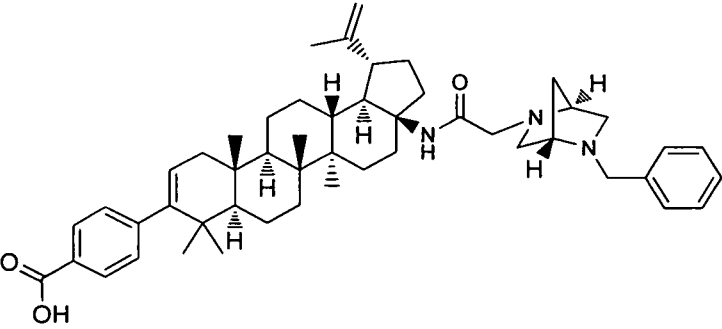
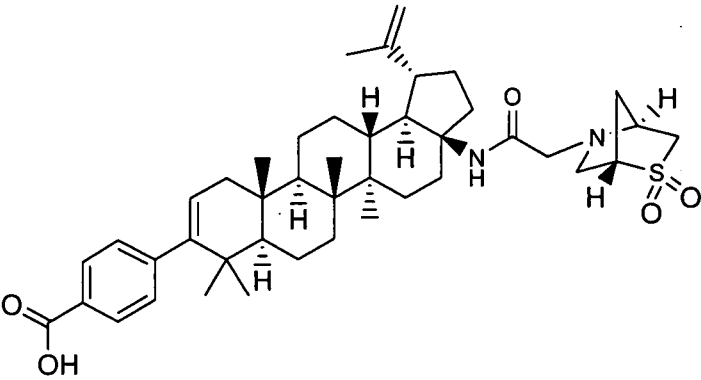


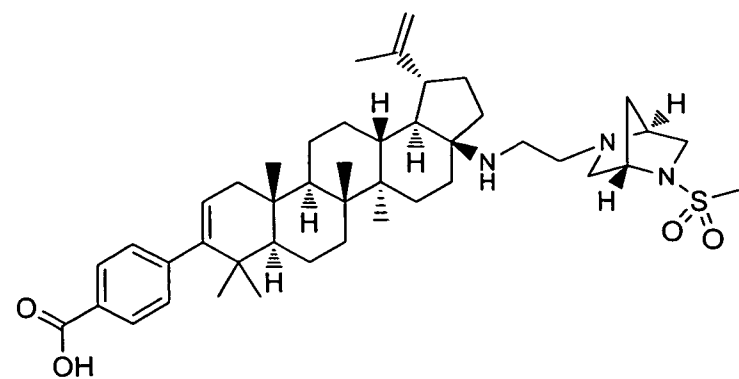
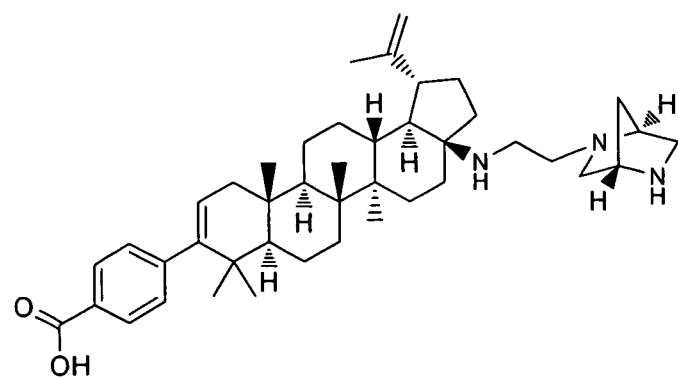
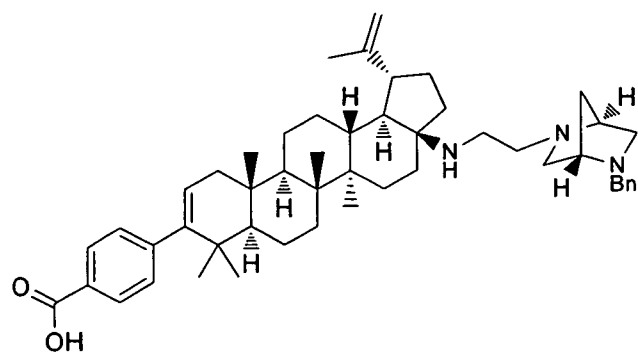
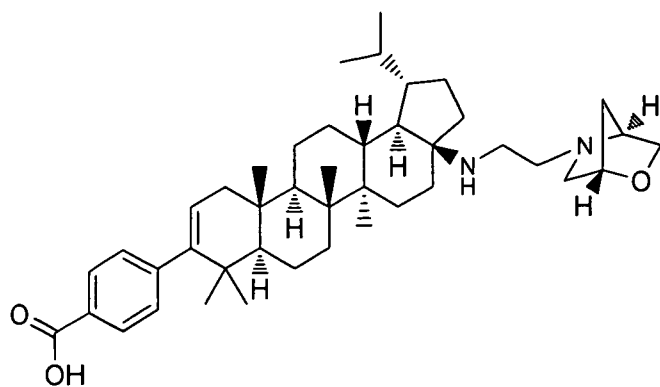
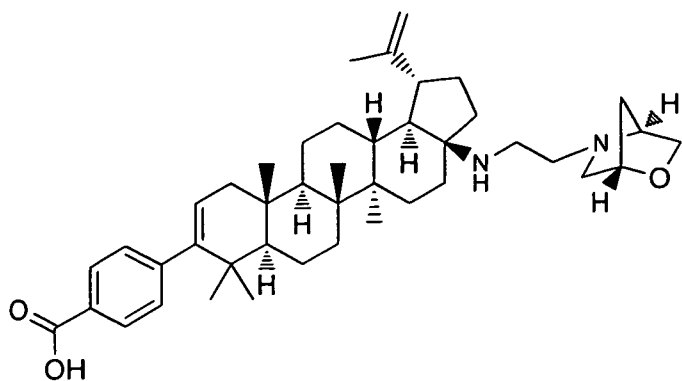
及

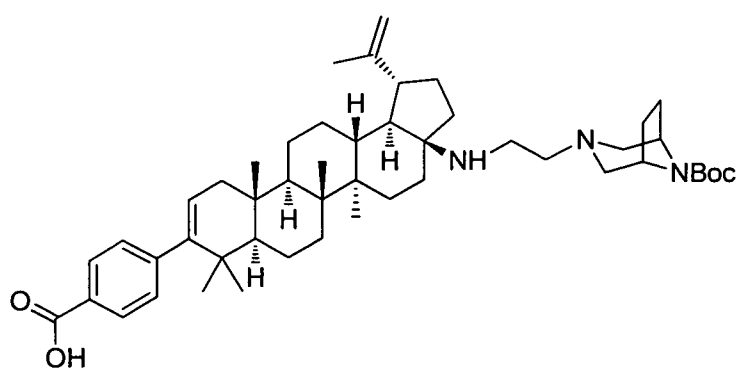
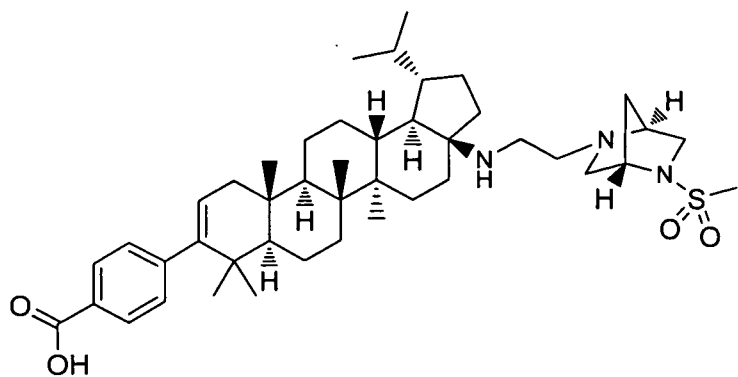


以下化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦較佳：

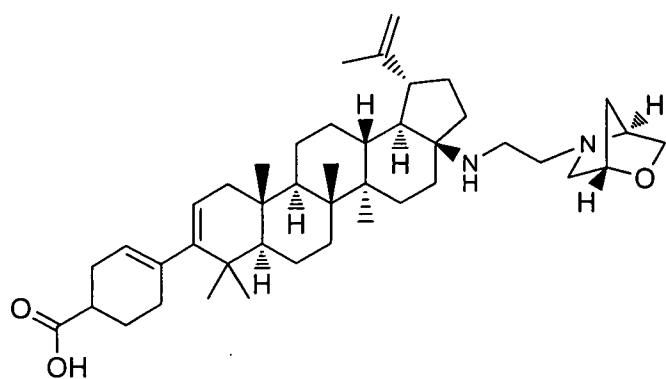




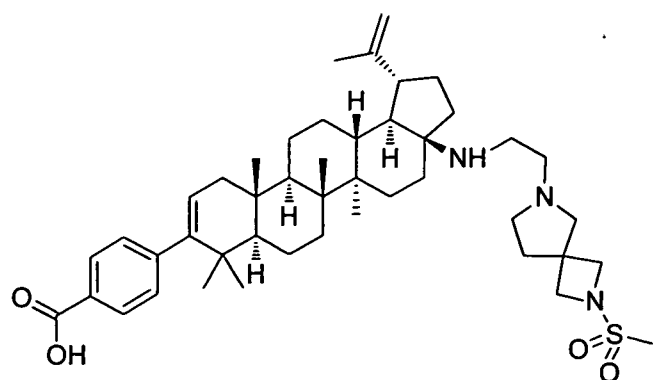
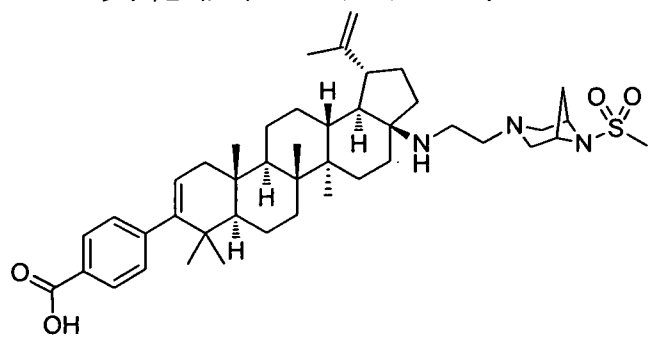


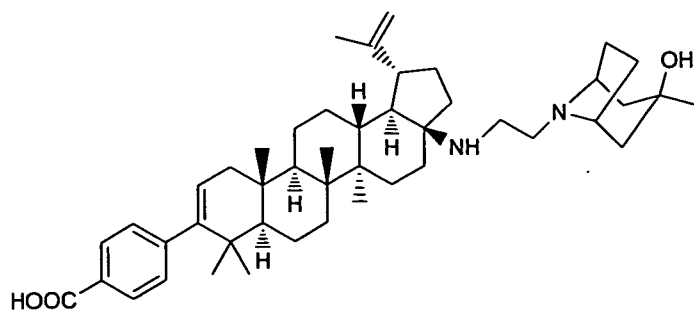
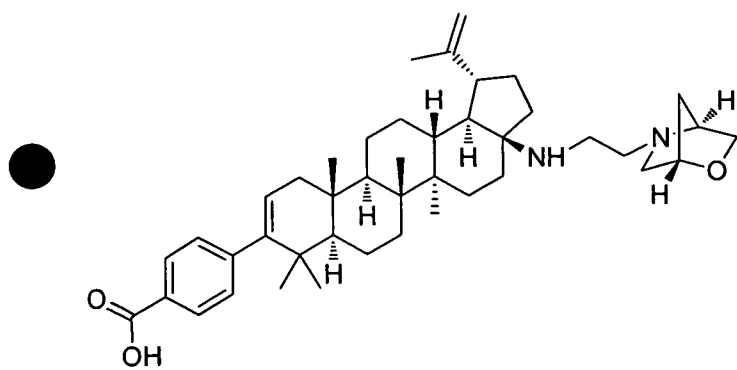
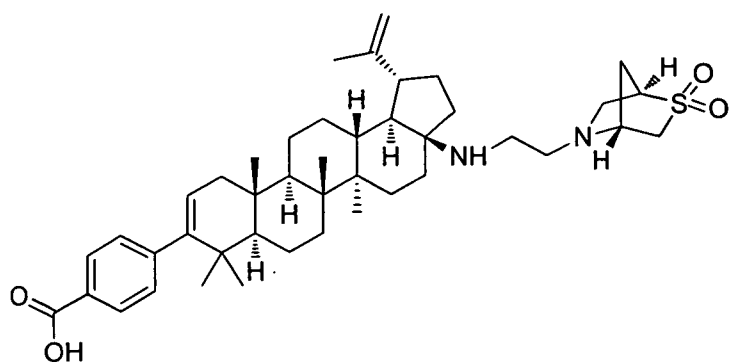
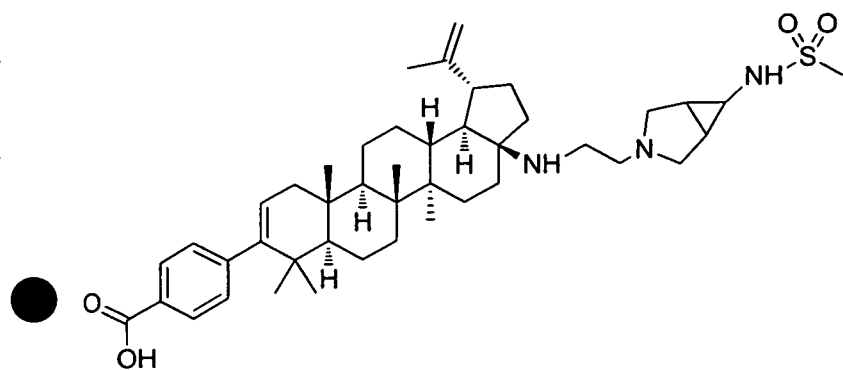
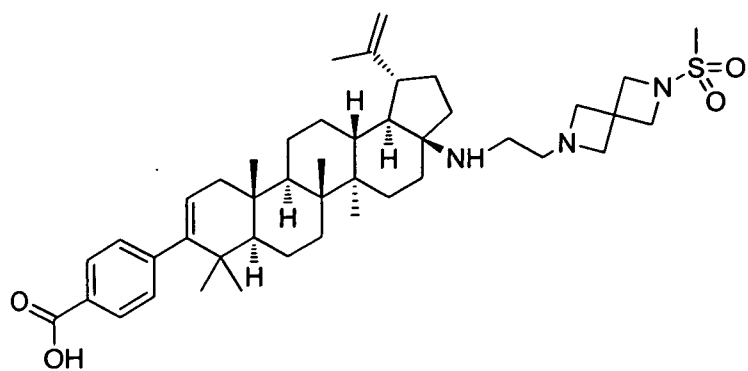


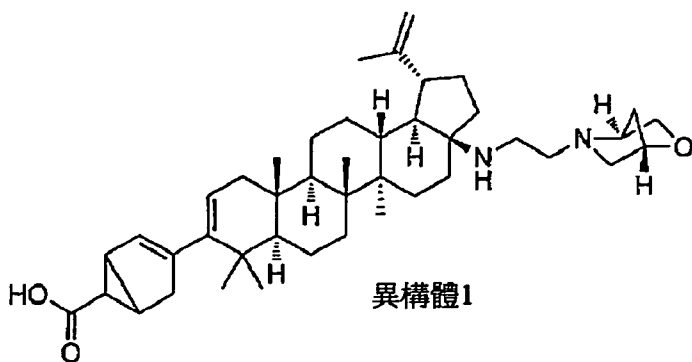
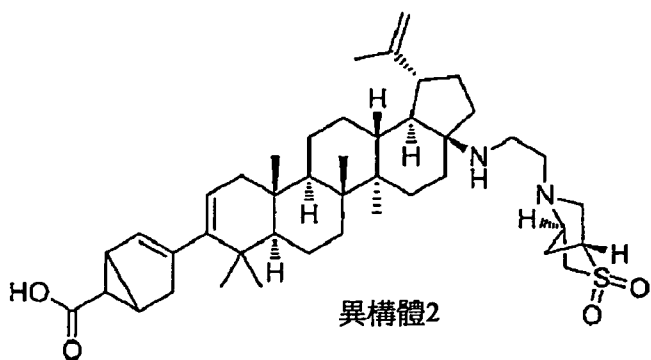
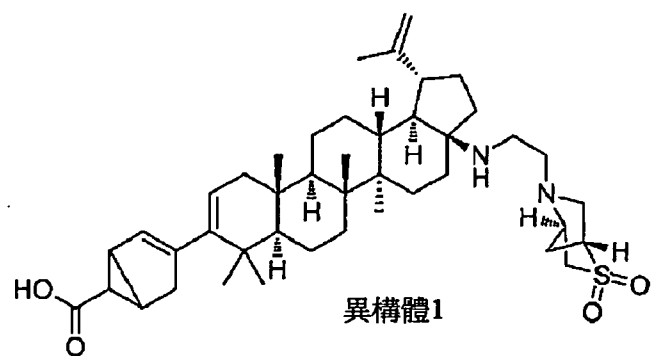
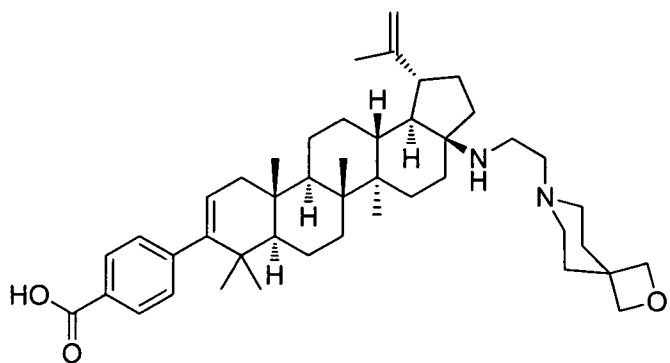
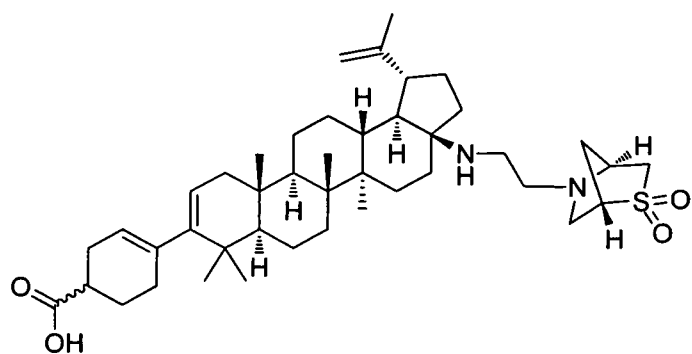
及

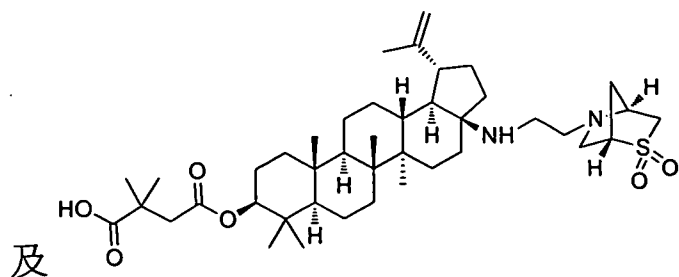
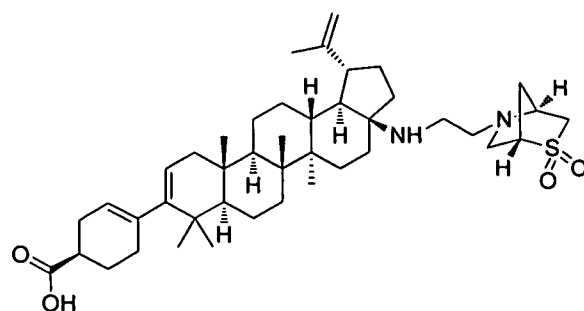
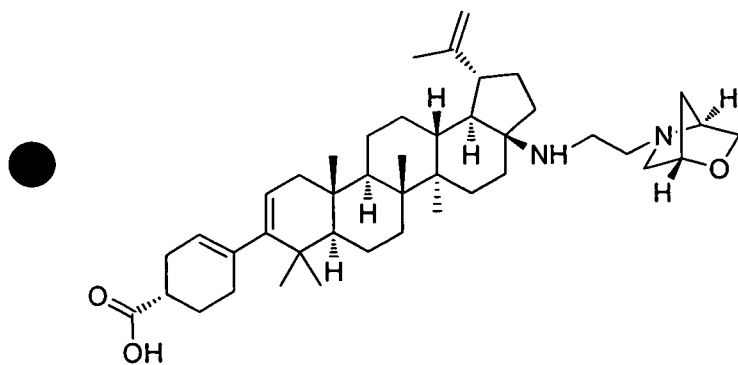
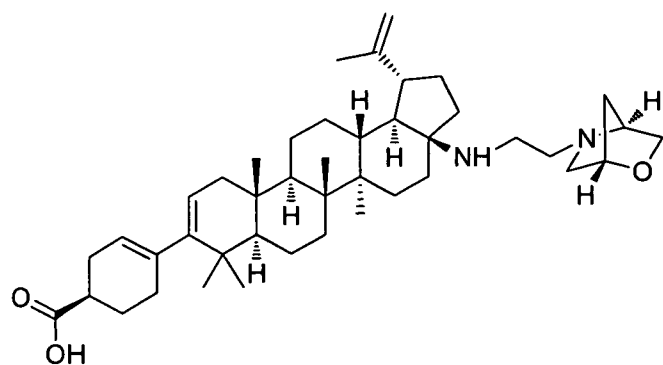
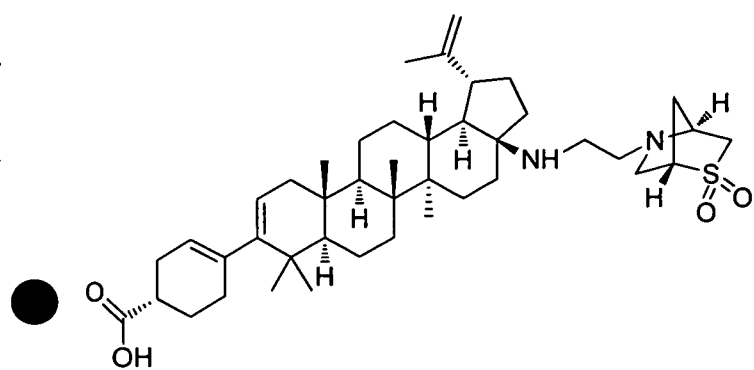
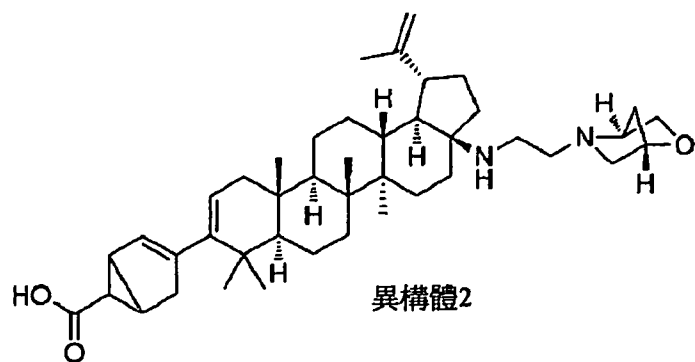


其他較佳之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)包括以下：









根據上述所有各種實施例，本發明化合物可以含有熟習此項技術者可用之醫藥學上可接受之無毒載劑、賦形劑及稀釋劑之劑量單位

調配物的形式經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術)、藉由吸入噴霧或經直腸及藉由其他方式投與。亦可包括一或多種佐劑。

因此，根據本發明，另外提供一種用於治療病毒感染(諸如HIV感染及AIDS)之治療方法及醫藥組合物。治療包括向需要該治療之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物含有抗病毒有效量之一或多種式I、II及/或III之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。如本文中所使用，術語「抗病毒有效量」意謂組合物及方法之各活性組分之總量足以顯示有意義之患者效益，亦即以抑制HIV感染為特徵之抑制、改善或治癒急性病況。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語係指單獨該成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續還是同時以組合方式投與，產生治療效應之活性成分之組合量。如本文中及申請專利範圍中所使用之術語「治療」意謂預防、改善或治癒與HIV感染相關之疾病。

本發明之醫藥組合物可呈可經口投與之懸浮液或錠劑形式；以及經鼻噴霧、無菌可注射製劑，例如呈無菌可注射水溶液或油質懸浮液或栓劑形式。醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑可用於醫藥組合物中，且為醫藥製備技術中可利用者。

當以懸浮液形式口服時，此等組合物係根據典型地在醫藥調配技術中已知之技術製備，且可含有微晶纖維素用於賦予鬆散性、海藻酸或海藻酸鈉作為懸浮劑、甲基纖維素作為黏度增強劑、及此項技術中已知之甜味劑/調味劑。作為立即釋放錠劑，此等組合物可含有微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及乳糖及/或此項技術中已知之其他賦形劑、黏結劑、增充劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。

可使用適合無毒、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶

液；或適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑，諸如無菌無刺激性不揮發性油(包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯)及脂肪酸(包括油酸)，根據已知技術來調配可注射溶液或懸浮液。

本文中所述之化合物可以每公斤體重約1至100 mg之劑量範圍以分次給藥形式向人類經口投與，通常為期較長時段，諸如數天、數週、數月或甚至數年。一個較佳之劑量範圍為每公斤體重約1至10 mg，經口分次給藥。另一較佳之劑量範圍為每公斤體重約1至20 mg，分次給藥。然而，應理解，用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率均可改變，且將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病況之嚴重性及經受治療之主體。

本文中亦涵蓋本文中所述之式I、II及/或III之化合物與一或多種適用於治療AIDS之其他藥劑之組合。舉例而言，不論是在暴露前及/或暴露後之時段，本發明化合物可與有效量之諸如以下非限制性表格中之AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗組合而有效地投與：

藥物名稱	抗病毒劑 製造商	適應症
097	Hoechst/Bayer	HIV感染、AIDS、ARC(非核苷逆轉錄酶(RT)抑制劑)
安普那韋 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
阿巴卡韋(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑)
醋孟南(Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韋(Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil) AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染 ARC、PGL HIV陽性、AIDS

α干擾素	Glaxo Wellcome	卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、 HIV(與Retrovir組合) ARC
安莎黴素(Ansamycin) LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	
中和pH之抗體 不穩定α異常干擾素 AR177	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD) Aronex Pharm	AIDS、ARC HIV感染、AIDS、ARC
β-氟-ddA BMS-234475 (CGP-61755)	Nat'l Cancer Institute Bristol-Myers Squibb/Novartis	AIDS相關之疾病 HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
CI-1012 西多福韋(Cidofovir)	Warner-Lambert Gilead Science	HIV-1感染 CMV視網膜炎、疱疹、乳頭狀瘤病毒 HIV感染
硫酸卡德蘭(Curdlan sulfate) 細胞巨大病毒 (Cytomegalovirus)免疫球蛋白	AJI Pharma USA MedImmune	CMV視網膜炎
賽美維(Cytovene) 更昔洛韋(Ganciclovir) 地瑞那韋	Syntex Tibotec- J & J	視力威脅 CMV外周CMV視網膜炎 HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
地拉夫定(Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑)
硫酸葡聚糖(Dextran Sulfate) ddC 雙脫氧胞苷 (Dideoxycytidine) ddI 雙脫氧肌苷 (Dideoxyinosine) DMP-450	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan) Hoffman-La Roche Bristol-Myers Squibb AVID (Camden, NJ)	AIDS、ARC、HIV陽性無症狀 HIV感染、AIDS、ARC HIV感染、AIDS、ARC；與AZT/d4T組合
依法韋侖(DMP 266, Sustiva®) (-)-6-氫-4-(S)-環丙基乙炔基-4(S)-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮, STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑) HIV感染、AIDS、ARC(非核苷RT抑制劑)
依曲韋林	Tibotec/J & J	HIV感染、AIDS、ARC(非核苷逆轉錄酶抑制劑)
泛昔洛韋(Famciclovir)	Smith Kline	帶狀疱疹、單純疱疹

GS 840	Gilead	HIV感染、AIDS、ARC(逆轉錄酶抑制劑)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、AIDS、ARC(非核苷逆轉錄酶抑制劑)
金絲桃素(Hypericin)	VIMRx Pharm.	HIV感染、AIDS、ARC
重組人類干擾素β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS、卡波西肉瘤、ARC
干擾素α-n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS
茚地那韋	Merck	HIV感染、AIDS、ARC、無症狀HIV陽性，亦與AZT/ddI/ddC組合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV視網膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV相關之疾病
拉米夫定，3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC(逆轉錄酶抑制劑)；亦與AZT一起
洛布卡韋(Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV感染
奈非那韋	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
奈韋拉平	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV抑制劑
肽T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
八肽序列		
麟甲酸三鈉(Trisodium Phosphonoformate)	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV視網膜炎、HIV感染、其他CMV感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
普羅布考(Probucol)	Vyrex	HIV感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染、AIDS、ARC
利托那韋	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
沙奎那韋	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
司他夫定；d4T	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC
二脫氫脫氧胸苷		
替拉那韋	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
伐昔洛韋(Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖器HSV & CMV感染
病毒唑(Virazole)	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症狀HIV陽性、LAS、ARC
利巴韋林(Ribavirin)		
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC
紮西他濱	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC，與AZT一起

齊多夫定；AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC、卡波西肉瘤(與其他療法組合)
泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽(Viread [®])	Gilead	HIV感染、AIDS(逆轉錄酶抑制劑)
Emtriva [®] (恩曲他濱)(FTC)	Gilead	HIV感染、AIDS(逆轉錄酶抑制劑)
Combivir [®]	GSK	HIV感染、AIDS(逆轉錄酶抑制劑)
丁二酸阿巴卡韋(或 Ziagen [®])	GSK	HIV感染、AIDS(逆轉錄酶抑制劑)
Reyataz [®] (或阿紫那韋)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs，蛋白酶抑制劑
Fuzeon [®] (恩夫韋地或T-20)	Roche/Trimeris	HIV感染 AIDs，病毒融合抑制劑
Lexiva [®] (或福司安普那韋鈣(Fosamprenavir calcium))	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs，病毒蛋白酶抑制劑
Selzentry 馬拉維若；(UK 427857)	Pfizer	HIV感染、 AIDs (CCR5拮抗劑，開發中)
Trizivir [®]	GSK	HIV感染 AIDs(三種藥物組合)
Sch-417690(維克利諾(vicriviroc))	Schering-Plough	HIV感染 AIDs (CCR5拮抗劑，開發中)
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs (CCR5拮抗劑，開發中)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV感染 AIDs (CCR5拮抗劑，開發中)
整合酶抑制劑 MK-0518 雷特格韋 Truvada [®]	Merck Gilead	HIV感染 AIDs 泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽(Viread [®])及Emtriva [®] (恩曲他濱)之組合
整合酶抑制劑 GS917/JTK-303 埃替格韋(Elvitegravir)	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染 AIDs 開發中
三重藥物組合 Atripla [®]	Gilead/Bristol-Myers Squibb	泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽(Viread [®])、Emtriva [®] (恩曲他濱)及Sustiva [®] (依法韋侖)之組合
Festinavir [®] 4'-乙炔基-d4T	Oncolys BioPharma BMS	HIV感染 AIDs 開發中

CMX-157 核苷酸泰諾福韋之脂 質結合物	Chimerix	HIV感染 AIDs
GSK1349572整合酶抑 制劑	GSK	HIV感染 AIDs
免疫調節劑		
藥物名稱	製造商	適應症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明(Bropirimine)	Pharmacia Upjohn	晚期AIDS
醋孟南	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、卡波西肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻斷與CD4+細胞之HIV融合
γ干擾素	Genentech	ARC，與TNF(腫瘤壞死因子)組合
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Schering-Plough	AIDS，與AZT組合
HIV核心顆粒免疫刺激 劑	Rorer	血清陽性HIV
IL-2	Cetus	AIDS，與AZT組合
介白素-2		
IL-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV，與AZT 組合
介白素-2		
IL-2	Chiron	AIDS、CD4細胞計數增加
介白素-2(阿地介白素 (aldesleukin))		
靜脈內(人類)免疫球蛋白	Cutter Biological (Berkeley, CA)	兒科AIDS，與AZT組合
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西肉瘤、ARC、 PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西肉瘤、ARC、 PGL
依木黉(Imuthiol)(二乙 基二巖基胺基甲酸酯)	Merieux Institute	AIDS、ARC
α-2干擾素	Schering Plough	卡波西肉瘤(與AZT一起)、 AIDS
甲硫胺酸-腦啡肽 (Enkephalin)	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	卡波西肉瘤
胞壁醯三肽(Muramyl- Tripeptide)		
顆粒球細胞群落刺激 因子	Amgen	AIDS，與AZT組合
Remune	Immune Response Corp.	免疫治療

rCD4 重組可溶性人類CD4	Genentech	AIDS、ARC
rCD4-IgG雜交物		AIDS、ARC
重組可溶性人類CD4	Biogen	AIDS、ARC
干擾素α 2a	Hoffman-La Roche	卡波西肉瘤 AIDS、ARC、 與AZT組合
SK&F106528可溶性T4	Smith Kline	HIV感染
胸腺嘧啶 (Thymopentin)	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染
腫瘤壞死因子；TNF	Genentech	ARC，與γ干擾素組合
藥物名稱	抗感染劑	適應症
克林達黴素與伯胺喹 (Clindamycin with Primaquine)	製造商 Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑(Fluconazole)	Pfizer	隱球菌腦膜炎(Cryptococcal meningitis)、念珠菌病 預防口腔念珠菌病
片劑(Pastille)	Squibb Corp.	
制黴菌素片劑(Nystatin Pastille)		
Ornidyl	Merrell Dow	PCP
依氟鳥胺酸 (Eflornithine)		
羥乙磺酸噴他脒 (Pentamidine Isethionate) (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP治療
甲氧苄啶 (Trimethoprim)		抗菌
甲氧苄啶/磺胺		抗菌
吡曲克辛(Piritrexim)	Burroughs Wellcome	PCP治療
用於吸入之羥乙磺酸 噴他脒	Fisons Corporation	PCP預防
螺旋黴素(Spiramycin)	Rhone-Poulenc diarrhea	隱孢子蟲的(Cryptosporidial)
伊曲康唑 (Intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	組織胞漿菌病 (Histoplasmosis)； 隱球菌腦膜炎
三甲曲沙(Trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP
道諾黴素 (Daunorubicin)	NeXstar, Sequus	卡波西肉瘤
重組人類紅血球生成 素(Erythropoietin)	Ortho Pharm. Corp.	重度貧血 與AZT療法結合
重組人類生長激素	Serono	AIDS相關之消耗(wasting)、 惡病質(cachexia)
乙酸甲地孕酮 (Megestrol Acetate)	Bristol-Myers Squibb	治療與AIDS相關之厭食症 (anorexia)
睪固酮(Testosterone)	Alza, Smith Kline	AIDS相關之消耗

另外，本文所述之本發明化合物可與HIV進入抑制劑組合使用。該等HIV進入抑制劑之實例論述於DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), 第1355-1362頁；CELL, 第9卷, 第243-246頁, 1999年10月29日；及DRUG DISCOVERY TODAY, 第5卷, 第5期, 2000年5月, 第183-194頁及*Inhibitors of the entry of HIV into host cells*, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461中。特定言之，化合物可與附著抑制劑、融合抑制劑及針對CCR5或CXCR4共同受體之趨化因子受體拮抗劑組合使用。US 7,354,924及US 2005/0209246中亦闡述HIV附著抑制劑。

應瞭解，本申請案之化合物與AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑、HIV進入抑制劑或疫苗組合的範疇不限於上表中之清單，而原則上包括與任何適用於治療AIDS之醫藥組合物之任何組合。

較佳之組合為用本發明化合物及HIV蛋白酶抑制劑及/或HIV逆轉錄酶之非核苷抑制劑同時或交替治療。該組合中視情況之第四組分為HIV逆轉錄酶之核苷抑制劑，諸如AZT、3TC、ddC或ddI。較佳之HIV蛋白酶抑制劑為Reyataz®(活性成分阿紮那韋)。典型地每天一次投與300至600 mg之劑量。此抑制劑可與低劑量利托那韋(50至500 mg)一起共同投與。另一較佳之HIV蛋白酶抑制劑為Kaletra®。另一適用之HIV蛋白酶抑制劑為茚地那韋，其為N-(2(R)-羥基-1-(S)-茚滿基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羥基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(第三丁基甲醯胺基)-哌嗪基))-戊醯胺乙醇化物(ethanolate)之硫酸鹽，且根據U.S. 5,413,999合成。茚地那韋通常係每天三次以800 mg之劑量投與。其他較佳之蛋白酶抑制劑為奈非那韋及利托那韋。另一較佳之HIV蛋白酶

抑制劑為沙奎那韋，其係每天三次以600或1200 mg之劑量投與。較佳之HIV逆轉錄酶之非核苷抑制劑包括依法韋侖。此等組合可能對限制HIV傳播及感染程度具有出乎意料之作用。較佳之組合包括與以下之組合：(1)茚地那韋與依法韋侖，及視情況AZT及/或3TC及/或ddI及/或ddC；(2)茚地那韋，及AZT及/或ddI及/或ddC及/或3TC中之任一者，尤其茚地那韋及AZT及3TC；(3)司他夫定及3TC及/或齊多夫定；(4)泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽及恩曲他濱。

在該等組合中，本發明化合物及其他活性劑可獨立或結合投與。另外，投與一個要素可在投與其他藥劑之前、同時或之後進行。

通用化學(合成方法)

本發明包含式I、II及III之化合物、其醫藥調配物及其在罹患或易受HIV感染之患者中的用途。式I、II及III之化合物亦包括其醫藥學上可接受之鹽。用於構築式I、II及III之化合物之通用程序及適用於其合成之中間物描述於以下流程中(在縮寫之後)。

縮寫

在本發明之描述及實例各處可使用一或多個以下縮寫，其中大部分為熟習此項技術者所熟知的習知縮寫：

Bz₂O=苯甲酸酐

TBTU=四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錫

HATU=六氟磷酸2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錫

甲銨

DCE=二氯乙烷

DCM=二氯甲烷

CDI=羰基二咪唑

prep. HPLC=製備型高效液相層析

rt=室溫

DIPEA=二異丙基乙胺

DMAP=4-二甲基胺基吡啶

DMSO=二甲亞砜

THF=四氫呋喃

KHMDS=雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀

min=分鐘

h=小時

sat.=飽和

TEA=三乙胺

EtOAc=乙酸乙酯

TFA=三氟乙酸

PCC=氯鉻酸吡啶

TLC=薄層層析

Tf₂NPh=(三氟甲磺醯基)甲磺醯胺

二噁烷(dioxane)=1,4-二噁烷(1,4-dioxane)

PG=保護基

atm=大氣壓

mol=莫耳

mmol=毫莫耳

mg=毫克

μg=微克

μl=微升

μm=微米

mm=毫米

HOAc=乙酸

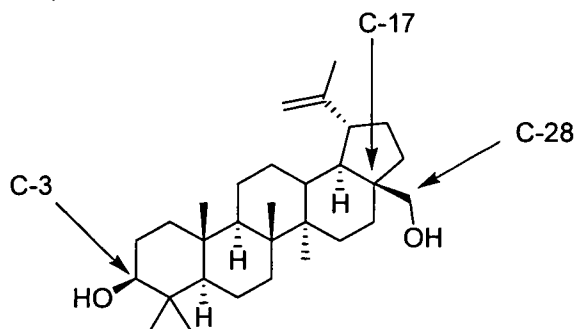
MeOH=甲醇

DMF=*N,N*-二甲基甲醯胺

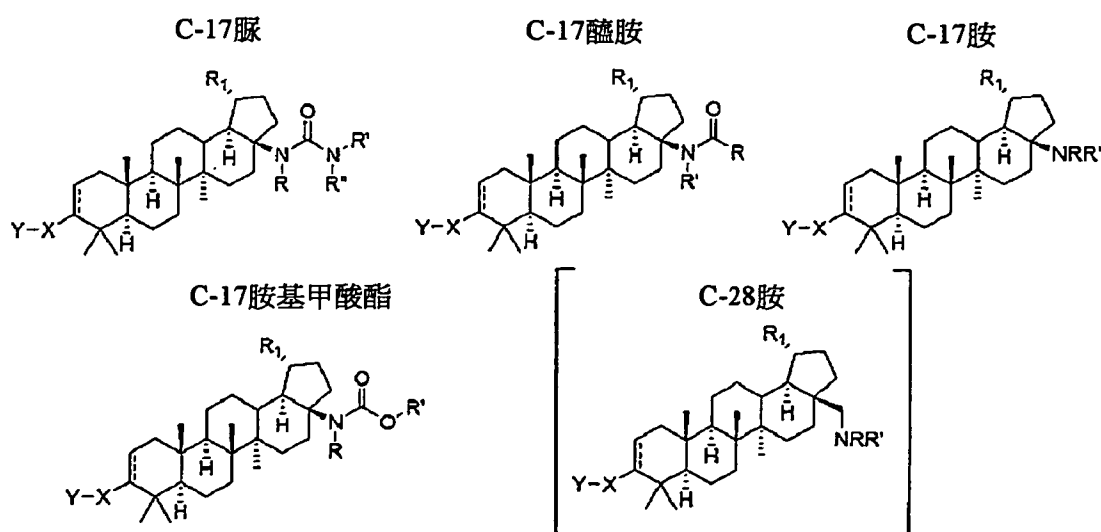
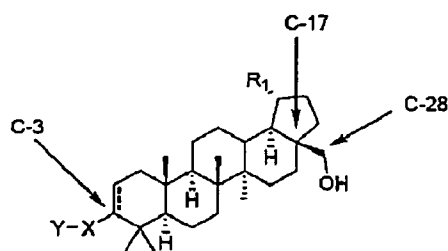
TBAF=氟化四丁銨

TBDMSCl=第三丁基二甲基矽烷氯

術語「C-3」及「C-28」係指三萜核心之某些位置，如根據IUPAC規則加以編號(下文關於說明性三萜樺木醇來描述位置)：



當流程及一般方法描述中提及化合物系列時，維持相同編號。

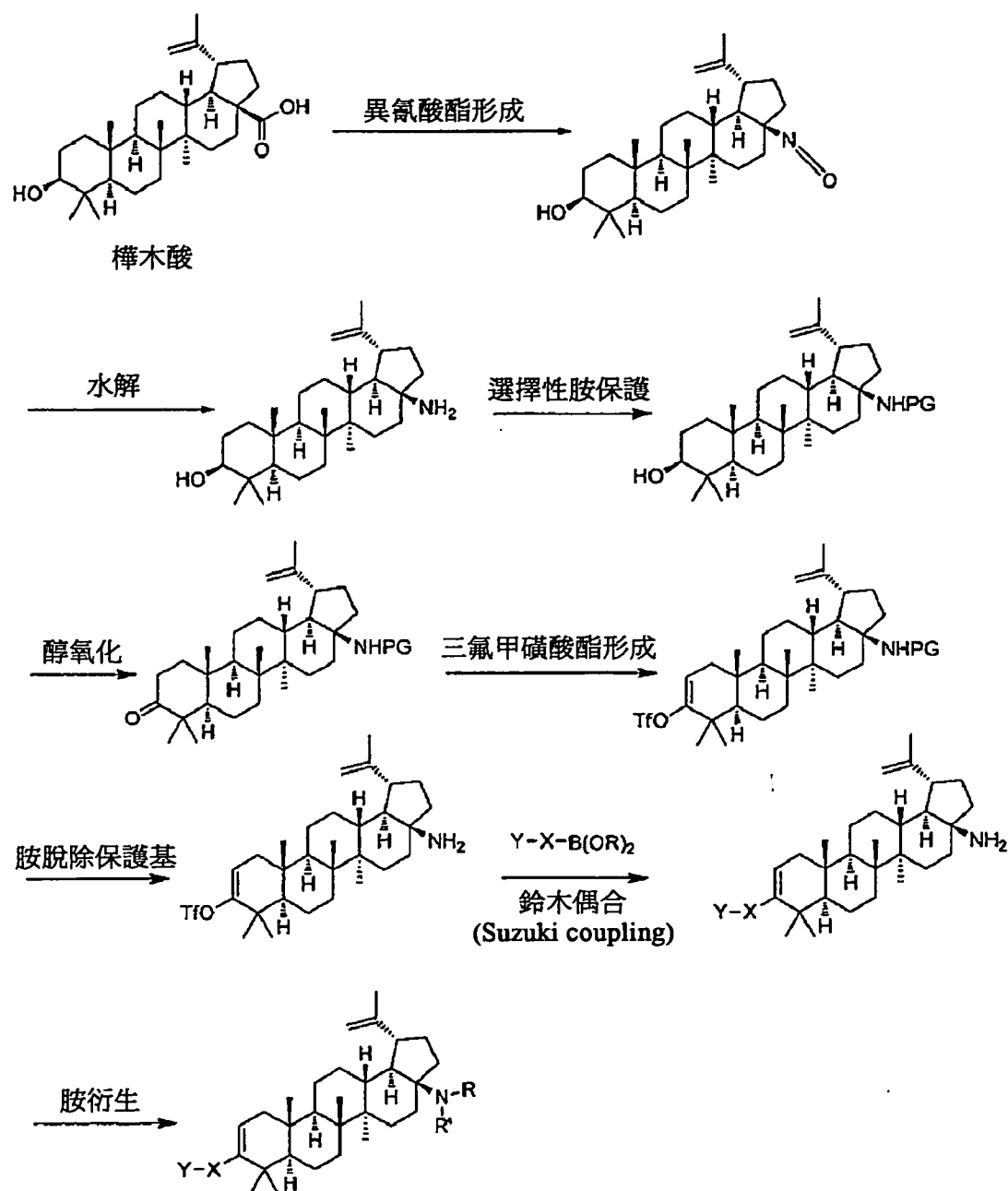


製備式I、II及III化合物之一般化學反應流程：

可藉由以下流程中所述之化學反應由市售(Aldrich、其他)樺木酸製備式I化合物。隨後描述式II及III化合物。

一般反應流程如下所闡述：

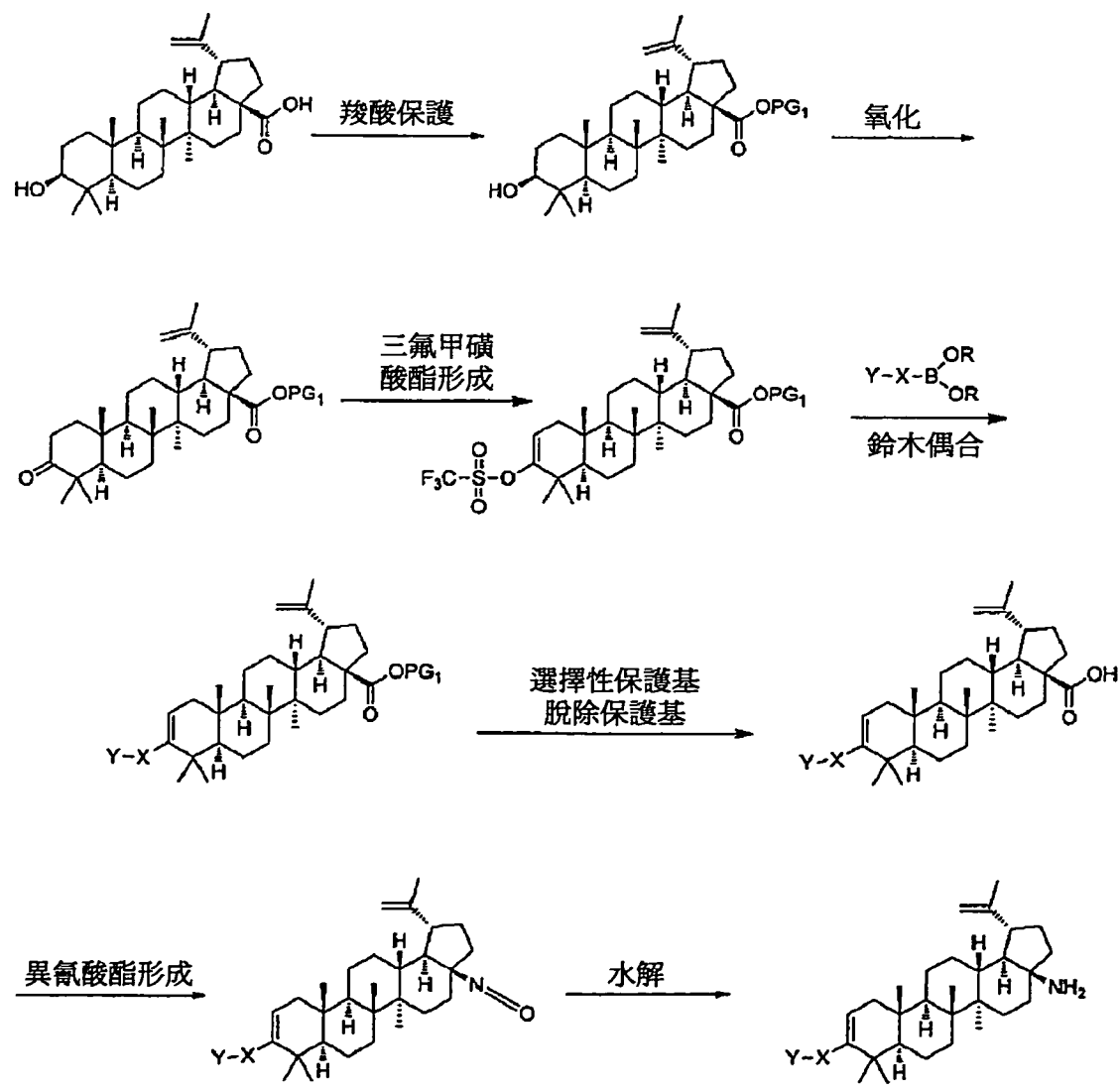
流程1



可如流程1中所述自樺木酸製備式I化合物。可在不保護C-3羥基之情況下實現樺木酸之柯蒂斯重排(Curtis rearrangement)以提供C-17異氰酸酯，其在酸水解後獲得C-17胺。用胺保護基(亦即F-moc、Boc)選擇性保護C-17胺，隨後在標準條件(亦即PCC、戴斯馬丁試劑(Dess-Martin reagent)等)下執行C-3羥基向酮之氧化。在經Boc保護之C-17胺之情況下，有可能藉由用第三丁醇替代水淬滅柯蒂斯重排來在不分離

C-17胺之情況下自異氰酸酯直接獲得。可藉由熟習此項技術者已知之方法實現酮向其三氟甲磺酸酯之轉化。隨後將胺基中之保護基脫去以產生C-17未經取代之胺。如上文所述經由使三氟甲磺酸酯與相應酮或酯鈴木偶合來實現C-3部分之安裝。或者，可在C-17胺脫除保護基之前執行三氟甲磺酸酯與相應酮偶合。一旦脫除保護基，隨後可藉由熟習此項技術者已知之方法使C-17胺基進一步衍生化，諸如烷基化、還原胺化、醯化等。若干此等方法描述於以下流程(流程3-7)中。在一些情況下，需要另一步驟來使可經保護基官能化之任何官能基去遮蔽(亦即當Y為COOH時，始終遮蔽為相應酯COOR直至此最後步驟)。

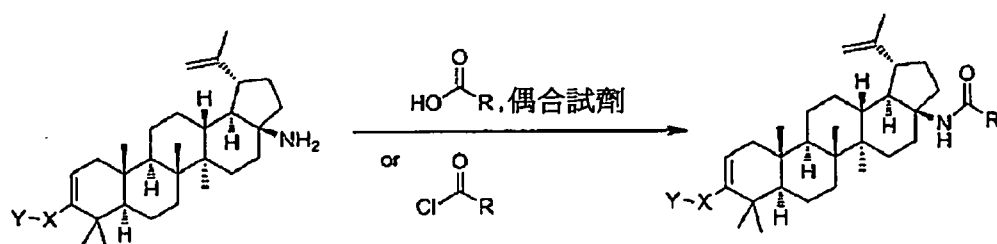
流程2



或者，可如流程2中所述自樺木酸製備關鍵中間物C-17一級胺。用適合保護基保護存在於樺木酸中之羧酸。C-3羥基之標準氧化(亦即PCC，戴斯馬丁)產生C-3酮，隨後使用熟習此項技術者已知之條件將其轉化為三氟甲磺酸酯。與酮酸衍生物進行鈀催化之交叉偶合(亦可使用利用錫烷之史蒂爾偶合(Stille couple))獲得相應C-3改性之樺木酸衍生物。隨後選擇性地脫除C-28羧酸酯保護基，並使其經受柯蒂斯重排條件，得到C-17一級胺。此反應可以一個單一步驟進行，或如流程2中所示經由分離異氰酸酯中間物而逐步進行。

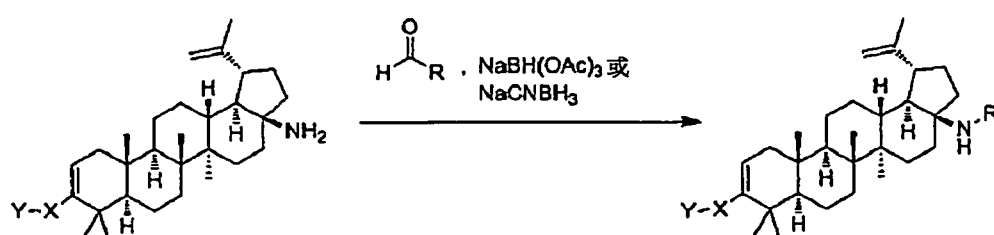
可使用熟習此項技術者已知之標準方法將C-17一級胺進一步改性。一些實例展示於以下流程中。

流程3



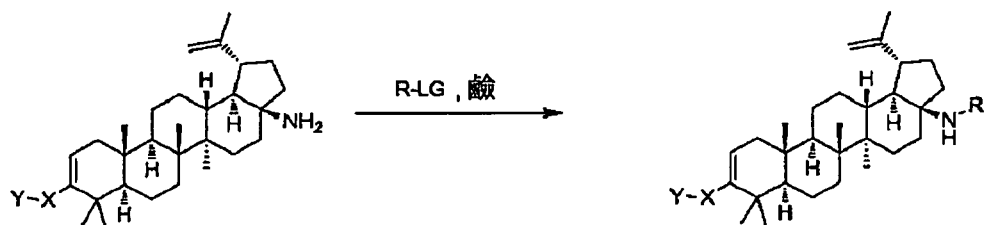
可藉由在適當偶合試劑(諸如HATU、DCC及熟習此項技術者已知的其他偶合試劑)存在下，在鹼(諸如休尼格氏鹼(Hunig's base)、TEA等)存在下，在適當溶劑(DCM、THF、DMF等)中使羧酸與C-17一級胺反應來製備C-17醯胺。水解羧酸酯，獲得苯甲酸。或者，可藉由用相應羧酸氯化物試劑替代酸來處理C-17一級胺來製備一些醯胺。類似地，可藉由使用磺醯氯作為磺醯化劑自C-17一級胺製備磺胺及磺醯胺。

流程4



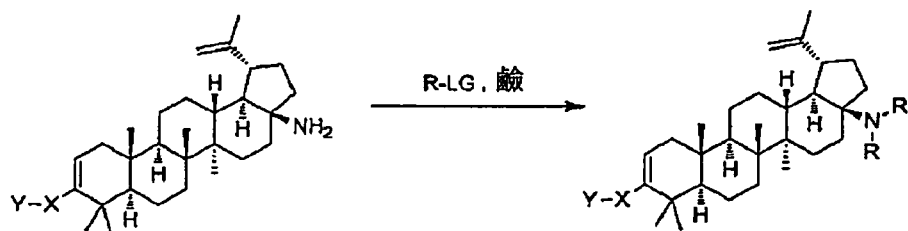
可在還原胺化條件(例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)下，在 AcOH/NaOAc 或 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ 存在下，在溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷、DCE或DCM)中用醛處理C-17一級胺，得到C-17二級胺。

流程5



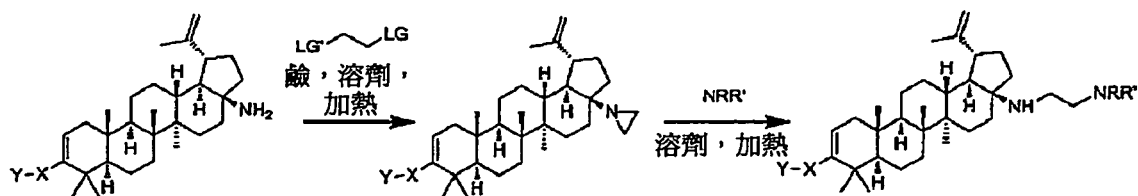
可藉由在鹼存在下用烷基化劑(R-LG)將C-17一級胺烷基化來製備一些C-17胺，其中LG為離去基，諸如(但不限於)Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在一些情況下可能需要加熱。水解羧酸酯，獲得苯甲酸產物。

流程6



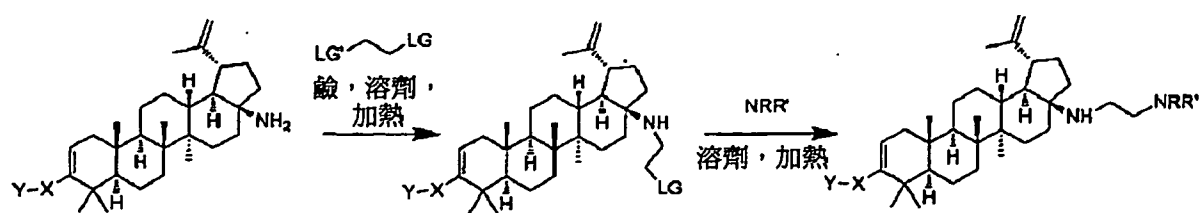
在一些情況下，亦可藉由延長反應時間及加熱反應混合物來形成二烷基化產物。

流程7



或者，可經由在受熱下用鹼及1,2-二取代乙烷(其中取代基為離去基，諸如Br、Cl、I、TsO等)處理將C-17胺轉化為其氮丙啶。用胺使氮丙啶進一步開環，獲得相應經取代之C-17胺。

流程8



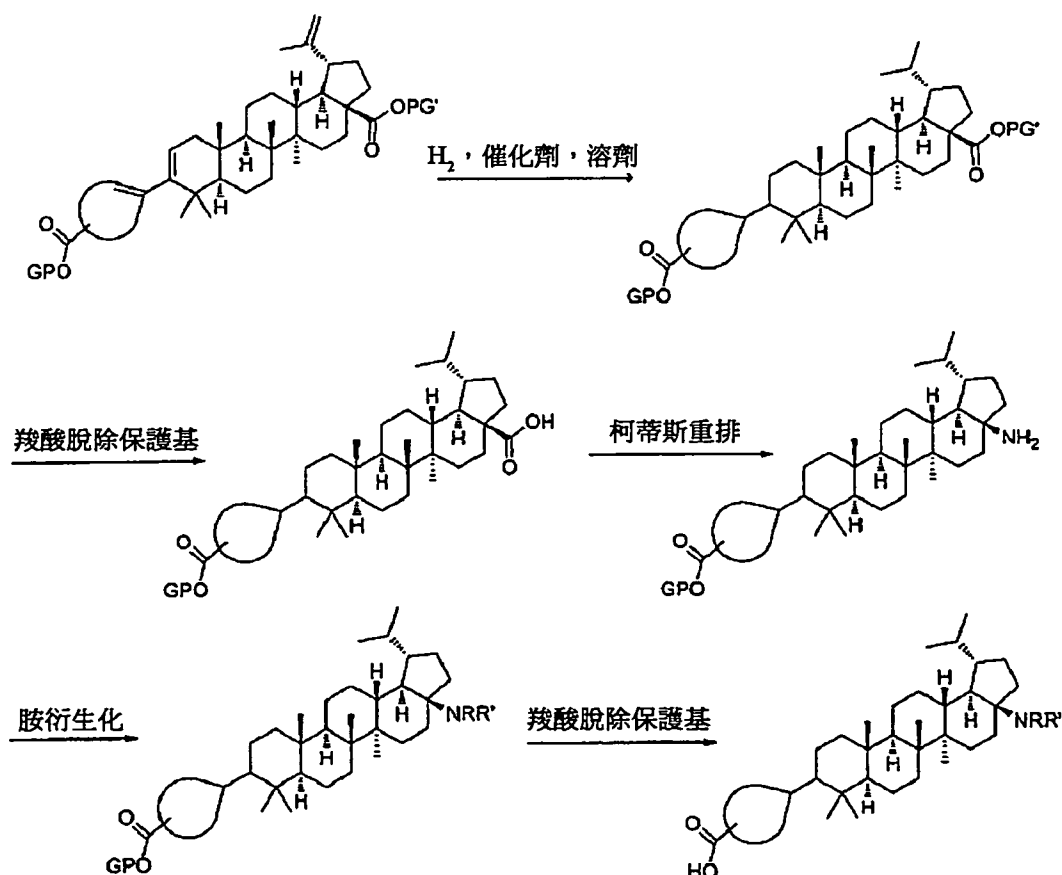
亦可如流程8中所示用1,2-二取代乙烷使C-17胺單烷基化。可用胺置換側鏈中之剩餘離去基，獲得相應C-17胺-乙基-胺。

取代基R、R'及R"可含有可藉由熟習此項技術者已知之方法進一步改性之官能基(亦即COOH、COOR、OH、NHR)。可視官能基之性質而在羧酸之最終脫除保護基執行之前或之後進行改性。

或者，可使用上文所述之一些方法或熟習此項技術者已知的其他標準方法將C-17二級胺進一步改性(亦即烷基化、醯化、磺醯化等)。

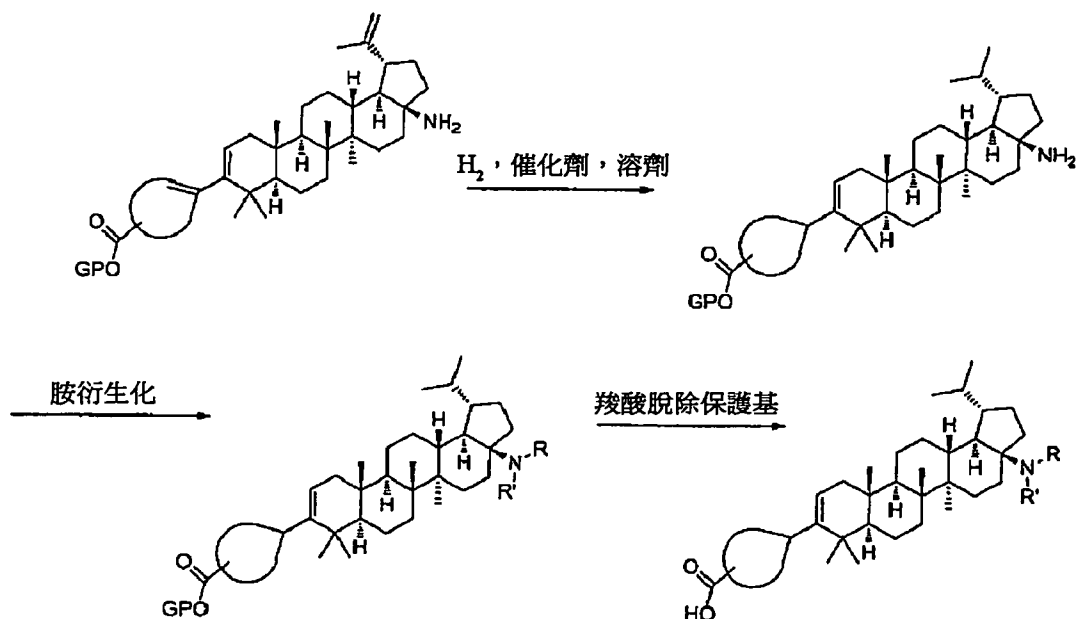
可使用以上關於式I化合物所述之化學方法在一個附加步驟製備式II化合物，該附加步驟由如流程9及10中所示之雙鍵飽和組成。

流程9



或者，可如流程10中所示控制烯烴之氫化以保持A-環不飽和性。

流程10



可以與上文關於式I及II化合物所述相同之方式，使用齊墩果酸或熊果酸替代樺木酸作為起始物質來製備式III化合物。

實例

以下實例說明如上文一般描述之式I、II及III化合物之典型合成。此等實例僅具說明性且不意欲以任何方式限制本發明。試劑及起始物質容易為一般技術者所獲得。

化學

典型程序及選定實例之表徵：

除非另外說明，否則如自商業來源所獲得直接使用溶劑及試劑，且在氮氣氛圍下進行反應。在矽膠60(0.040-0.063粒度；EM Science供應)上進行急驟層析。在Bruker DRX-500f上於500 MHz下(或Bruker AV 400 MHz、Bruker DPX-300B或Varian Gemini 300，300 MHz，如所述)記錄¹H NMR光譜。於δ標度上以ppm報導相對於δTMS=0之化學位移。以下內部參考用於以下溶劑中之殘餘質子：

CDCl₃ (δ_{H} 7.26)、CD₃OD (δ_{H} 3.30)、乙酸-d₄ (乙酸d₄) (δ_{H} 11.6, 2.07)、DMSO 混合物或 DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_{H} 2.50 及 8.25)(比率 75%:25%)及 DMSO-D₆ (δ_{H} 2.50)。採用標準縮寫字描述多重性模式：s(單峰)、br. s(寬單峰)、d(雙重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、b(寬)、app(明顯)。偶合常數(*J*)以赫茲(Hertz)表示。所有液相層析(LC)資料均在使用 SPD-10AV UV-Vis偵測器之 Shimadzu LC-10AS 液相層析儀上記錄，質譜(MS)資料係使用用於 LC 之 Micromass Platform 以電噴霧模式測定。

● LC/MS 方法

方法1

起始B %=0，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=4毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=95%水、5%甲醇、10 mM乙酸銨

溶劑B=5%水、95%甲醇、10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18，5 μm ，3.0×50 mm

● 方法2

起始B %=0，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=1毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=95%水、5%乙腈、10 mM乙酸銨

溶劑B=5%水、95%乙腈、10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18，3 μm ，2.0×30 mm

方法3

起始B %=0，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=1毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=90%水、10%甲醇、0.1% TFA

溶劑B=10%水、90%甲醇、0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C18，3 μm，2.0×30 mm

方法4

起始B %=0，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=0.8毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=90%水、10%乙腈、0.1% TFA

溶劑B=10%水、90%乙腈、0.1% TFA

管柱=Phenomenex LUNA C18，3 μm，2.0×50 mm

方法5

起始B %=0，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=1毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=90%水、10%甲醇、0.1% TFA

溶劑B=10%水、90%甲醇、0.1% TFA

管柱=Phenomenex LUNA C18，3 μm，2.0×30 mm

方法6

起始B %=20，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=0.8毫升/分鐘

波長=220 nm

溶劑A=90%水、10%甲醇、0.1% TFA

溶劑B=10%水、90%甲醇、0.1% TFA

管柱=Xbridge Phenyl，2.5 μm，2.1×50 mm

方法7

起始B %=20，最終B %=100，經2分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=1毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱1=(1) PHENOMENEX-LUNA 2.0×30 mm 3 μm

方法8

起始B %=30，最終B %=100，經4分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=0.8毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱2=(2) PHENOMENEX-LUNA 2.0×50 mm 3 μm

方法9

起始B %=40，最終B %=100，經4分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=0.8毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱2=(2) PHENOMENEX-LUNA 2.0×50 mm 3 μm

Prep HPLC方法

Prep HPLC方法1

起始B %=20，最終B %=100，經8分鐘梯度，維持在100% B持續

10分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=5 % ACN: 95%水: 10 mM乙酸鈉

溶劑B=95 % ACN: 5%水: 10 mM乙酸鈉

管柱=Waters Sunfire C18 , 5 μ m , 30 $\times$ 150 mm

Prep HPLC方法2

起始B %=20% B至100% B經8分鐘 , 維持在100% B持續10分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90% H₂O + 10% MeCN + 0.1%TFA

溶劑B=10% H₂O + 90% MeCN + 0.1%TFA

管柱=Waters Sunfire C18 , 5 μ m , 30 $\times$ 50 mm

Prep HPLC方法3

起始B %=20 , 最終B %=100 , 經10分鐘梯度 , 維持在100% B持續15分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18 , 5 μ m , 30 $\times$ 150 mm

Pep HPLC方法4

起始B %=15 , 最終B %=100 , 經10分鐘梯度 , 維持在100% B持續4分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18 , 5 μ m , 30 $\times$ 150 mm

Pep HPLC方法5

起始B %=20，最終B %=100，經15分鐘梯度，維持在100% B持續5分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×150 mm

● Pep HPLC方法6

起始B %=20，最終B %=100，經15分鐘梯度，維持在100% B持續10分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%乙腈-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%乙腈-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×150 mm

● Prep HPLC方法7

起始B %=0，最終B %=100，經15分鐘梯度，維持在100% B持續4分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90%甲醇-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×150 mm

Prep HPLC方法8

起始B %=25，最終B %=100，經15分鐘梯度，維持在100% B

流動速率=40毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=10% MeCN - 90% H₂O - 0.1% TFA

溶劑B=90% MeCN - 10% H₂O - 0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire 30×100 mm S5

Prep HPLC方法9

起始B %=20，最終B %=80，經20分鐘梯度，維持在80% B

流動速率=40毫升/分鐘

溶劑A=10% ACN - 90% H₂O - 0.1% TFA

溶劑B=90% ACN - 10% H₂O - 0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire 30×100 mm S5

Prep HPLC方法10

起始B %=20，最終B %=75，經25分鐘梯度，維持在75% B

流動速率=40毫升/分鐘

溶劑A=10% ACN - 90% H₂O - 0.1% TFA

溶劑B=90% ACN - 10% H₂O - 0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire 30×100 mm S5

Prep HPLC方法11

起始B %=10，最終B %=100，經10分鐘梯度，維持在100% B持續5分鐘

流動速率=25毫升/分鐘

溶劑A=5% ACN - 95% H₂O - 10 mM乙酸銨

溶劑B=95% ACN - 5% H₂O - 10 mM乙酸銨

管柱=X-bridge OBD prep shield RP18 19×100 mm 5 μm

Prep HPLC方法12

起始B %=10，最終B %=100，經10分鐘梯度時間

流動速率=40毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=10%乙腈 - 90% H₂O (0.1% TFA)

溶劑B=90%乙腈 - 10% H₂O (0.1% TFA)

管柱=WATERS-Sunfire 30×100 mm S5

Prep HPLC方法13

起始B %=0，最終B %=100，經15分鐘梯度，維持在100% B持續4分鐘

● 流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑A=90%水-10% ACN-0.1% TFA

溶劑B=10%水-90% ACN-0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μm，30×150 mm

Prep HPLC方法14

起始B %=15，最終B %=100，經10分鐘梯度，維持在100% B持續4分鐘

● 流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

溶劑對=水-MeOH-碳酸氫銨

溶劑A=95%水-5% MeOH-10 mM碳酸氫銨

溶劑B=5%水-95% MeOH-10 mM碳酸氫銨

管柱=Xbridge Phenyl C18，5 μm，30×100 mm

Prep-HPLC方法15

起始B %=30，最終B %=100，經12分鐘梯度，維持在100% B持續6分鐘

流動速率=50毫升/分鐘

波長=220

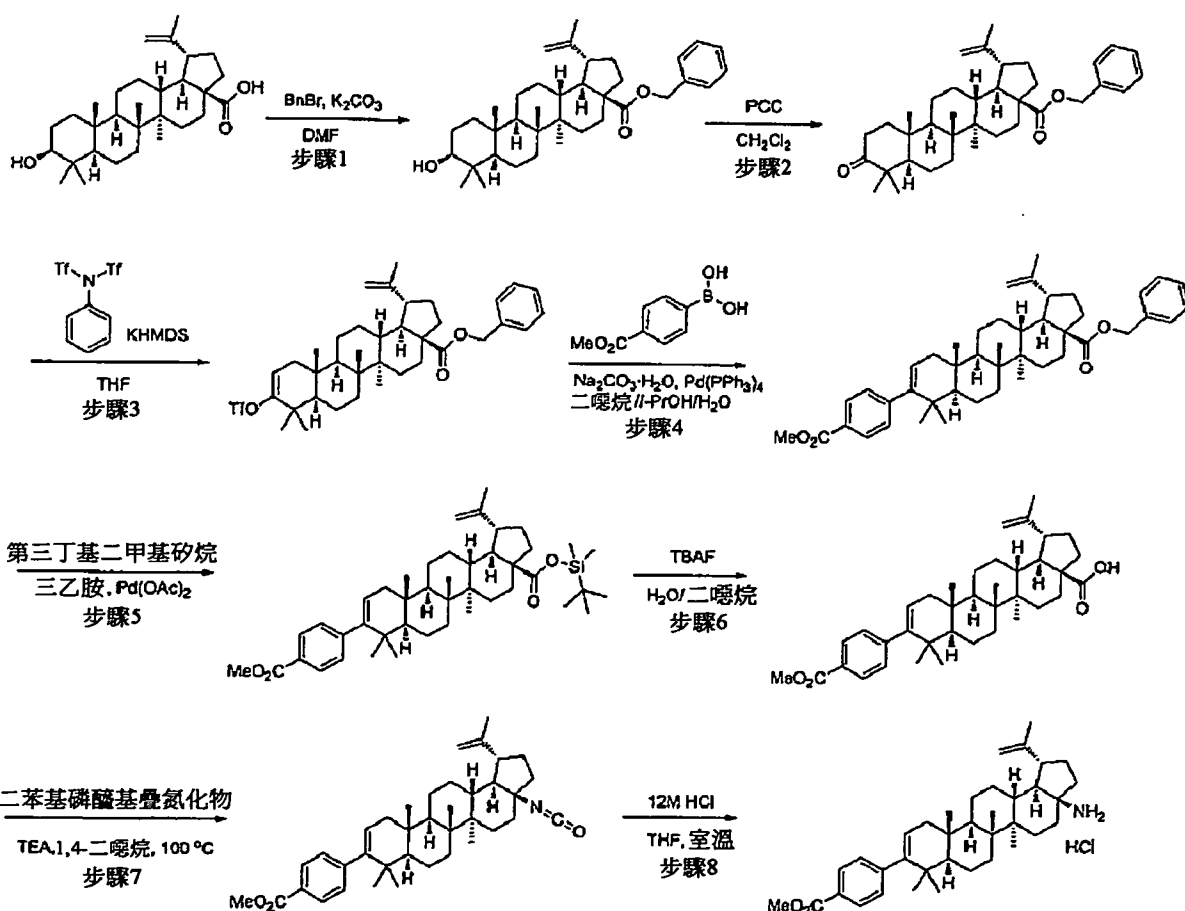
溶劑A=10% ACN: 90%水: 0.1% TFA

溶劑B=90% ACN: 10%水: 0.1% TFA

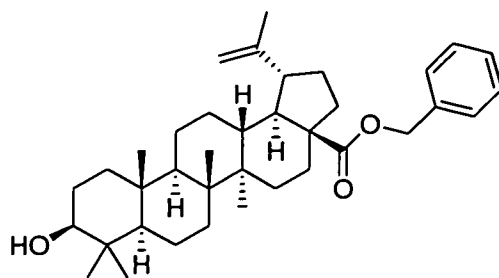
管柱=Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 $\times$ 150 mm

製備化合物

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并(cyclopenta)[a]蒎(chrysen)-9-基)苯甲酸甲酯

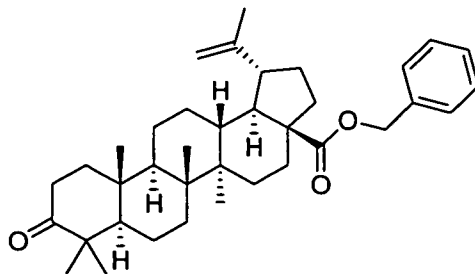


步驟1. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯



向樺木酸(12 g, 26.3 mmol)及碳酸鉀(7.26 g, 52.6 mmol)於DMF(150 mL)中之懸浮液中添加溴甲苯(3.28 mL, 27.6 mmol)。將混合物加熱至60℃持續3.5小時，且隨後將其冷卻至室溫。冷卻後固體開始沈澱。用200 mL水稀釋混合物，且藉由過濾來收集形成之固體，得到呈白色固體狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯(13.92 g, 97%產率)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.39-7.28 (m, 5 H), 5.16-5.06 (m, 2 H), 4.71 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.17 (ddd, *J*=11.44, 5.65, 5.49 Hz, 1 H), 3.01 (td, *J*=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, *J*=12.36, 3.20, 3.05 Hz, 1 H), 2.21-2.13(m, 1 H), 1.93 - 1.81 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.71 - 0.82 (m, 20 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H)。

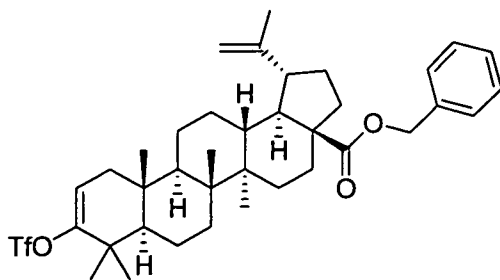
步驟2. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸

苯甲酯(7.1 g, 12.98 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加PCC(4.20 g, 19.48 mmol)。攪拌5分鐘之後，混合物變成深絳紅色。進一步攪拌混合物5.5小時。經由矽藻土及矽膠墊過濾混合物，用二氯甲烷且隨後用乙酸乙酯:己烷之1:1混合物洗滌該墊。在減壓下濃縮濾液，得到呈白色泡沫狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯(6.92 g, 98%產率)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.38 - 7.28 (m, 5 H), 5.17 - 5.06 (m, 2 H), 4.72 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.01 (td, $J=10.99, 4.88$ Hz, 1 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.42 - 2.34 (m, 1 H), 2.28 (dt, $J=12.59, 3.17$ Hz, 1 H), 2.21 (td, $J=12.28, 3.51$ Hz, 1 H), 1.94 - 1.82 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.73 - 0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H)。

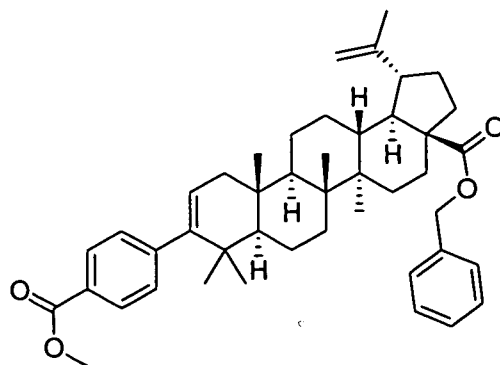
步驟3. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺醯基氧基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯



將(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯(29.0 g, 53.2 mmol)於THF(體積: 200 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向溶液中添加KHMDs (0.5 M於甲苯中)(213 mL, 106 mmol)。在-78℃下攪拌黃色溶液25分鐘，且經由套管添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟

甲基)磺醯基甲磺醯胺(20.92 g, 58.6 mmol)於THF(70 mL)及甲苯(30 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌溶液3小時。TLC顯示起始物質仍剩餘。添加另外1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺(1 g), 且在-78℃下攪拌混合物。1小時攪拌之後, 用水(300 mL)淬滅混合物, 且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取混合物。用MgSO₄乾燥經合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑, 且在減壓下濃縮濾液, 得到呈黃色固體狀之(1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aR*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺醯基氧基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-3*a*-甲酸苯甲酯(40.0 g, 111%產率)。產物R_f=0.57, 含5% EtOAc之己烷, 使用Hanessian's染色可視化。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.77 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.91 - 1.77 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 2.14 (dd, *J*=17.09, 6.71 Hz, 1 H), 2.22 (td, *J*=12.21, 3.36 Hz, 1 H), 2.25 - 2.31 (m, 1 H), 3.02 (td, *J*=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.72 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 5.05 - 5.12 (m, 1 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 5.54 (dd, *J*=6.71, 1.53 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H)。

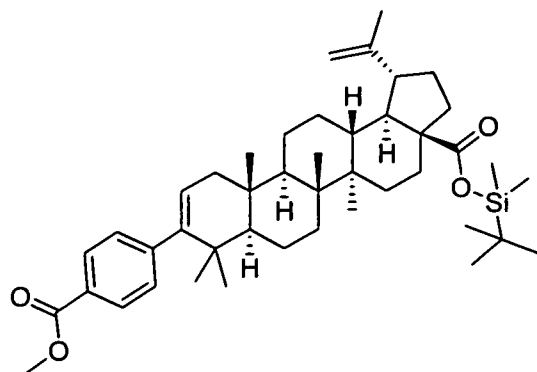
步驟4. 製備(1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-3*a*-甲酸苯甲酯



向含有(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺醯基氧基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯(6.21 g, 9.18 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液的圓底燒瓶中相繼添加2-丙醇(25 mL)及水(15 mL)以及碳酸鈉單水合物(3.42 g, 27.5 mmol)、4-甲氧基羰基苯基醯酸(2.478 g, 13.77 mmol)及肆(三苯膦)鈰(0) (0.318 g, 0.275 mmol)。將燒瓶連接至回流冷凝器，用N₂沖洗，並加熱至回流隔夜。加熱混合物14.5小時之後，將其冷卻至室溫，且用水(75 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取混合物，且用鹽水洗滌。用MgSO₄乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物吸附於矽膠，且藉由急驟層析使用含0-20%乙酸乙酯之己烷梯度來純化。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯(4.16 g, 68.4%產率)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.92 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.40 - 7.29 (m, 5 H), 7.19 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.28 (dd, *J*=6.10, 1.83 Hz, 1 H), 5.19 - 5.07 (m, 2 H), 4.73 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.04 (td, *J*=10.91, 4.73 Hz, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.09 (dd, *J*=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.95 - 1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.75 - 0.87 (m, 17 H), 0.82 (s, 3 H)。

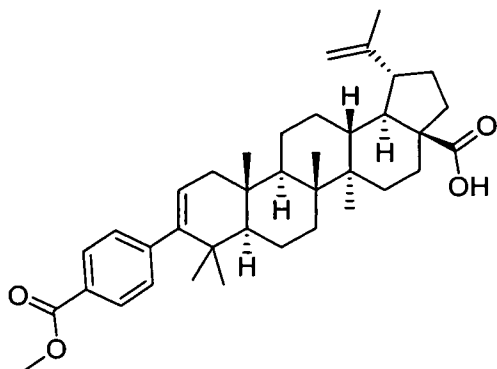
步驟5. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并

[a] 蒎-3a-甲酸第三丁基二甲基矽烷酯



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸苯甲酯(3.82 g, 5.76 mmol)於二氯乙烷(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.285 mL, 9.22 mmol)、第三丁基二甲基矽烷(1.912 mL, 11.52 mmol)及乙酸鈣(II)(0.647 g, 2.88 mmol)。用N₂沖洗混合物，且加熱至60℃。2小時之後，將反應物冷卻至室溫，經由矽藻土及矽膠墊過濾以移除固體，用含25% EtOAc之己烷洗滌固體。在減壓下濃縮濾液，且用20 mL乙酸、10 mL THF及3 mL水處理。攪拌1小時之後，藉由過濾來收集形成之固體，且用水洗滌，得到呈白色固體狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-甲酸第三丁基二甲基矽烷酯(3.62 g, 91%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.94 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 5.30 (dd, *J*=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.92 (s, 4 H), 3.08 (td, *J*=10.92, 4.27 Hz, 1 H), 2.35 - 2.22 (m, 2 H), 2.17 - 2.06 (m, 1 H), 2.02 - 1.84 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.94 (s, 6 H), 1.78 - 0.90 (m, 16 H), 0.32 - 0.28 (m, 6 H)。

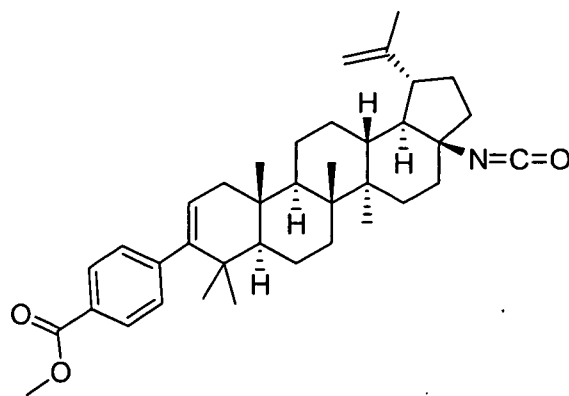
步驟6. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸第三丁基二甲基矽烷酯(3.12 g, 4.54 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加TBAF(75重量%, 於水中)(2.375 g, 6.81 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時, 隨後用1 N HCl (25 mL)及水(5 mL)稀釋, 且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 過濾, 且在減壓下部分濃縮至約10 mL體積。向經部分濃縮之混合物中添加1 N HCl(50 mL)。藉由過濾來收集形成之固體, 且用水洗滌。分離呈白色固體狀之預期產物(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸(2.58 g, 99%產率)。LCMS: m/e 571.47 (M-H)⁻, 3.60分鐘(方法1)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.80 (br. s., 1 H), 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.32 - 5.26 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07 - 2.99 (m, 1 H), 2.33 - 2.21

(m, 2 H), 2.10 (dd, $J=17.09, 6.10$ Hz, 1 H), 2.06 - 1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 1.79 - 0.89 (m, 17 H)。

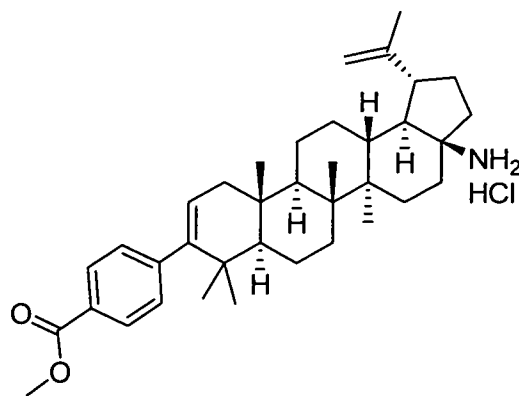
步驟7. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸(10 g, 17.46 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之漿液中相繼添加三乙胺(4.38 mL, 31.4 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(5.82 mL, 26.2 mmol)。將所得白色漿液加熱至100℃。5小時之後，使反應物冷卻至室溫，且隨後用EtOAc稀釋，且用1 N NaOH (2×70 mL)洗滌。用EtOAc (2×150 mL)萃取經合併之水層。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾，且濃縮至漿液(約75 mL)，將其儲存於冰箱中隔夜。過濾漿液，且用Et₂O洗滌白色固體產物。將液體濾液濃縮為黃色漿液，過濾漿液，且用Et₂O洗滌，得到更多白色固體產物。合併兩批白色固體，且在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-

5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (8.6 g, 86% 產 率)。¹H NMR (500 MHz, 氯 仿-*d*) δ ppm 8.0 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6 (1 H, td, $J=10.8, 5.8$ Hz), 2.1 - 2.2 (2 H, m), 1.8 - 2.0 (4 H, m), 1.7 - 1.8 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.5 - 1.7 (5 H, m), 1.4 - 1.5 (5 H, m), 1.3 - 1.4 (2 H, m), 1.2 - 1.3 (2 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.1 - 1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.)。 ¹³C NMR (氯 仿-*d*) δ ppm 14.2, 15.4, 16.2, 19.2, 19.5, 20.8, 21.0, 24.7, 27.4, 29.0, 29.2, 33.3, 36.0, 37.2, 39.0, 39.0, 40.3, 41.5, 41.8, 47.8, 49.0, 49.2, 51.7, 52.6, 66.8, 71.3, 110.2, 121.3, 123.7, 127.6, 128.2, 129.8, 146.0, 148.4, 148.6, 166.9。

步驟 8. 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯



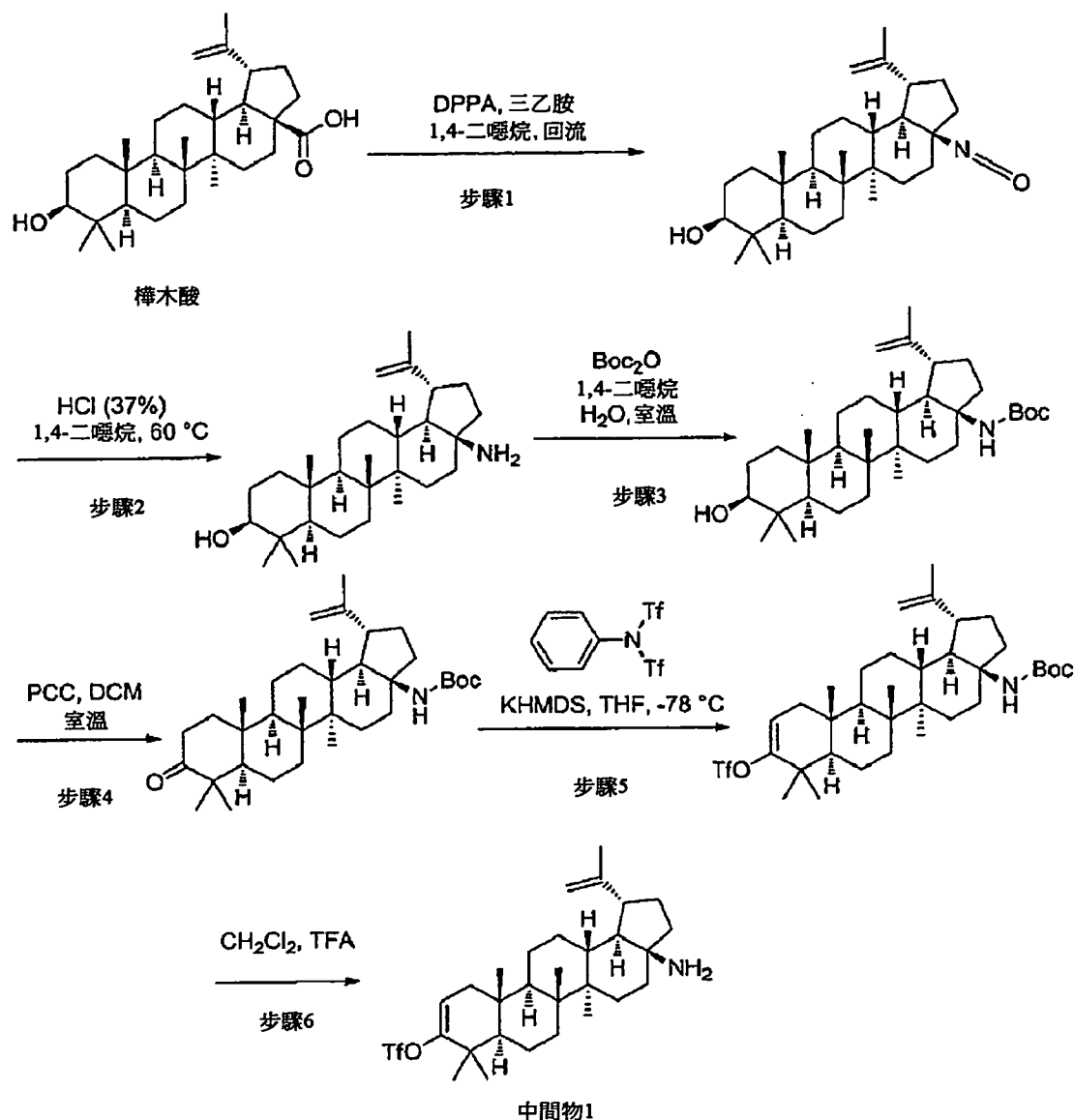
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異 氰 酸 酯 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (5.47 g, 9.60 mmol) 於 THF (100 mL) 中 之 混 濁 溶

液中添加濃鹽酸(19.83 mL, 240 mmol)。使所得均質混合物在室溫下攪拌。72小時之後，將反應混合物濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(4.98 g, 89%產率)。LCMS: m/e 544.5 ($M+H$)⁺, 3.26分鐘(方法2)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.3 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.1 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, br. s.), 3.9 (2 H, s), 3.6 (2 H, dt, $J=15.6, 6.6$ Hz), 3.3 (1 H, dt, $J=3.1, 1.6$ Hz), 2.6 (1 H, td, $J=11.0, 6.1$ Hz), 2.1 (1 H, dd, $J=17.1, 6.4$ Hz), 2.0 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 1.9 - 2.0 (1 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.7 - 1.7 (3 H, m), 1.6 - 1.7 (3 H, m), 1.5 - 1.6 (3 H, m), 1.5 - 1.5 (2 H, m), 1.4 (1 H, br. s.), 1.3 - 1.4 (1 H, m), 1.2 - 1.3 (1 H, m), 1.1 - 1.2 (2 H, m), 1.1 - 1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (3 H, s), 0.9 (3 H, s)。

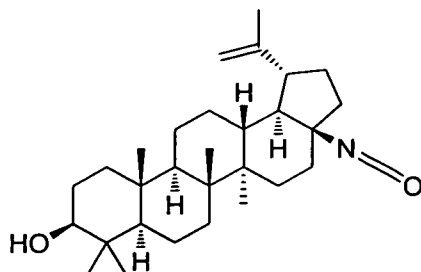
關鍵中間物1係藉由以下方法製備：

方法1：中間物1

製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯



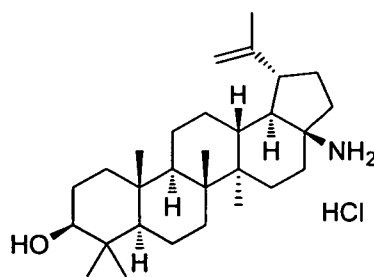
步驟1：製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-醇



向樺木酸(10 g, 21.90 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(9.16 mL, 65.7 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(7.08 mL, 32.8 mmol)。將混合物加熱至回流。加熱後，所有固體均溶解。加熱混合

物26小時之後，將混合物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。用100 mL水稀釋殘餘物，且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用硫酸鈉乾燥經合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液。藉由急驟層析使用含0-15% EtOAc之己烷梯度及Thomson 240 g矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮。濃縮第二批純度較低之產物，且使用Thomson 240 g管柱及相同梯度再純化。將含有預期產物之溶離份與第一批合併，得到呈白色固體狀之標題化合物(7.76 g, 17.10 mmol, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 4.75 (s, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.20 (dt, J =11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (td, J =10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.74 - 0.66 (m, 20H)。

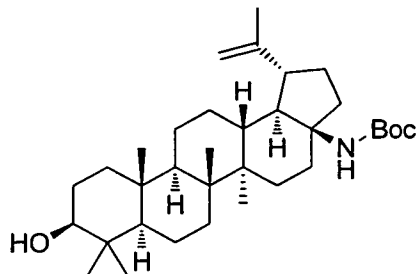
步驟2：製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-醇鹽酸鹽



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-醇(7.76 g, 17.10 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加HCl (37%) (21.07 mL, 257 mmol)。將混合物加熱至60℃持續15小時，隨後冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷及甲醇中，且再濃縮兩次，得到呈灰白色泡沫狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-

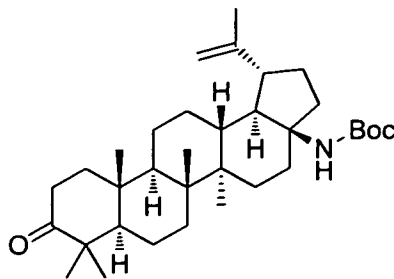
五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-醇鹽酸鹽(7.75 g, 16.70 mmol, 98%產率)。粗產物不經純化即用於下一步驟。

步驟3：製備((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基甲酸第三丁酯



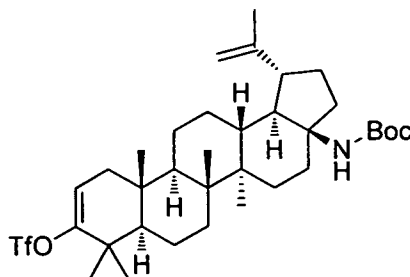
向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-醇鹽酸鹽(7.75 g, 16.72 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加水(25 mL)、碳酸氫鈉(4.21 g, 50.2 mmol)及Boc酸酐(5.82 mL, 25.08 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，隨後用100 mL水稀釋混合物，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色泡沫狀之((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 4.74 (d, J =1.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.62 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.63 - 2.35 (m, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 1.77 - 0.68 (m, 22H)。

步驟4：製備((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基甲酸第三丁酯



向所得 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9- 羥基 -5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒾-3a-基)胺基甲酸第三丁酯於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加氯鉻酸吡錠 (4.69 g, 21.74 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，隨後添加另外1.0 g PCC，且在室溫下攪拌混合物1小時。經由矽膠及矽藻土塞過濾混合物，用25%乙酸乙酯於己烷中之溶液洗滌該塞。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡黃色泡沫狀之 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒾-3a-基)胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 4.74 (d, J =1.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J =1.7 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 2.65 - 2.34 (m, 5H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.76 - 0.93 (m, 18H)。

步驟5：製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基酯

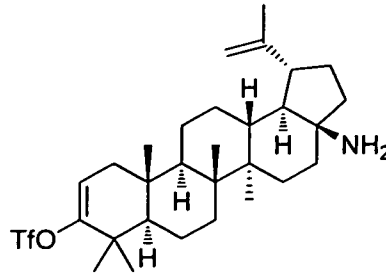


將所得 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-

5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基甲酸第三丁酯於THF (100 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向溶液中添加KHMDS (0.91 M於THF中)(40.4 mL, 36.8 mmol)。在-78℃下攪拌混合物20分鐘，隨後經由套管添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺(7.47 g, 20.90 mmol)於THF(100 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物5小時，隨後用100 mL水淬滅，且用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。用硫酸鎂乾燥經合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於少量DCM及甲醇中，且藉由過濾移除形成之黃色固體。再濃縮濾液，且用甲醇處理，且再藉由過濾移除形成之固體。濃縮濾液，且將其吸附於矽膠，且隨後藉由急驟層析使用含0-50%乙酸乙酯之己烷梯度及Thomson 240 g矽膠管柱純化。合併含有脫除保護基之產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到產物混合物。藉由急驟層析使用含0-10% EtOAc之己烷梯度及240 g Thomson矽膠管柱再純化此混合物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯(1.31 g, 1.99 mmol, 11.9%，經3個步驟)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 5.57 (dd, J =6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J =17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H)。

步驟6：製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并

[a] 蒎-9-基酯

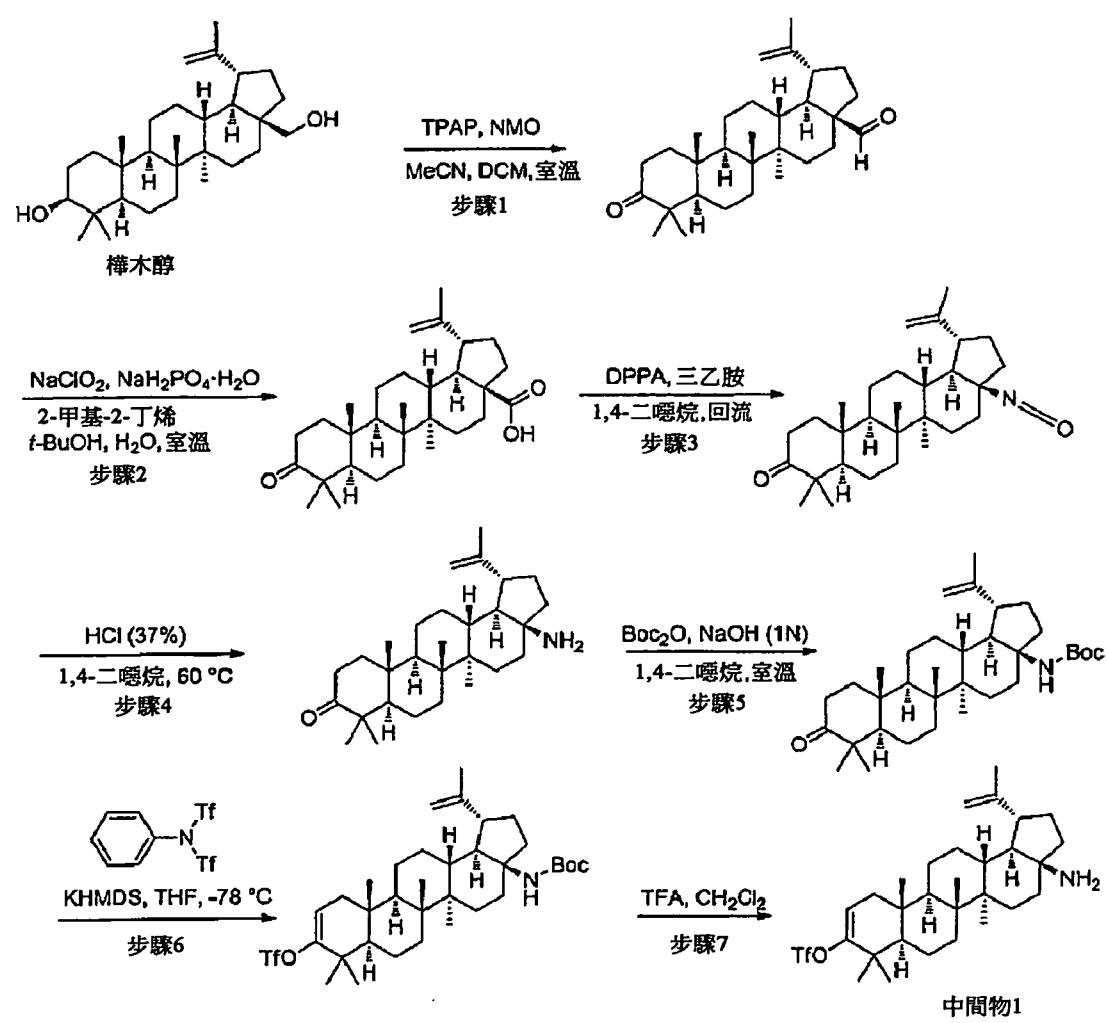


向三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基酯(0.2 g, 0.304 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL, 6.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，隨後在減壓下濃縮。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋殘餘物，且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。用硫酸鈉乾燥經合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑。濃縮濾液，且將其吸附於矽膠，且使用含12-100%乙酸乙酯之己烷梯度及12 g Thomson矽膠管柱純化。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基酯(0.109 g, 0.195 mmol, 64.3%產率)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 5.57 (dd, J=6.8, 1.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 2.54 (td, J=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, J=17.1, 6.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.91 (m, 20H)。

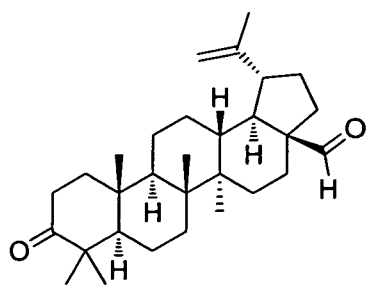
方法2：中間物1

製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基酯

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫-1H-環戊并
[a]蒽-9-基酯



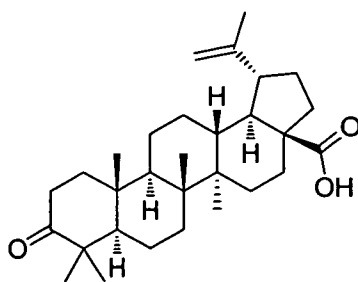
步 驟 1 : 製 備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-
5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并
[a]蒽-3a-甲醛



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(羥 甲 基)-
5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-醇(20
g , 45.2 mmol)於乙腈(200 mL)及DCM (300 mL)中之懸浮液中添加4埃

分子篩(5 g)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。隨後向混合物中添加NMO (15.88 g, 136 mmol)及TPAP (0.794 g, 2.259 mmol)。在氮氣下攪拌深綠色混合物隔夜。添加另外NMO (2.0 g)及TPAP (0.08 g)，且在室溫下攪拌混合物7小時。經由矽膠及矽藻土墊過濾混合物，依序用二氯甲烷及含25% EtOAc之己烷洗滌該墊。在減壓下濃縮濾液，且使用Thomson 240 g矽膠管柱及含15-20%乙酸乙酯之己烷梯度純化。分離呈白色泡沫狀之標題化合物(17.6 g, 40.1 mmol, 89%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.68 (d, J =1.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 2.89 (td, J =11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.83 - 0.87 (m, 18H)。

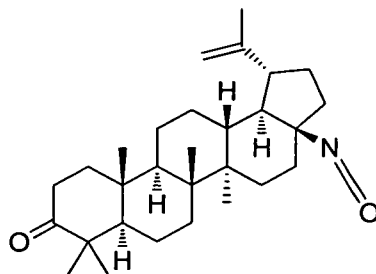
步驟 2：製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酰(17.6 g, 36.1 mmol)於t-BuOH (100 mL)中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯(40 mL, 476 mmol)。經1.25小時逐滴添加亞氯酸鈉(15 g, 133 mmol)及磷酸二氫鈉單水合物(25 g, 181 mmol)於水(200 mL)中之溶液，且再在室溫下攪拌混合物45分鐘。用飽和氯化銨水溶液(100 mL)稀釋混合物，且用乙酸乙酯(3×125 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液。藉由使

用300 g Thomson矽膠管柱及含10-50%乙酸乙酯之己烷梯度純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色泡沫狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒾-3a-甲酸(16.4 g, 36.1 mmol, 100%)。LCMS: m/e 453.2 (M-H)⁻, 2.61分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.02 (br. s., 1H), 4.75 (d, J =1.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.02 (td, J =10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.90 (m, 15H)。

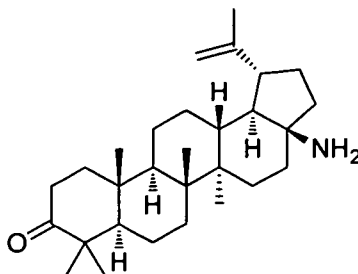
步驟3：製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9(5bH)-酮



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒾-3a-甲酸(16.41 g, 36.1 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液中添加三乙胺(15.09 mL, 108 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(11.67 mL, 54.2 mmol)。將混合物加熱至回流持續18.5小時，隨後冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。將殘餘物分為兩份，且使用含0-15%乙酸乙酯之己烷梯度及Thomson 240 g矽膠管柱純化，以純化各份。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色泡沫狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9(5bH)-

酮(10.3 g, 22.80 mmol, 63.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.75 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 2.60 - 2.36 (m, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 2.01 - 0.71 (m, 20H)。

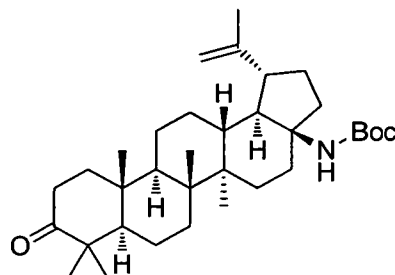
步驟4：製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9(5bH)-酮鹽酸鹽



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9(5bH)-酮(10.3 g, 22.80 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加HCl (37%) (28.1 mL, 342 mmol)。將混合物加熱至60℃持續15.5小時，隨後冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。用飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)稀釋殘餘物，且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析使用含20-60%乙酸乙酯之己烷梯度(混合物中添加有0.1%三乙胺)純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色泡沫狀之(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9(5bH)-酮鹽酸鹽(5.4 g, 11.68 mmol, 51.2%產率)。LCMS: m/e 426.5 ($M+H$)⁺, 1.59分鐘(方法1)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.73 (d, J =2.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J =2.4, 1.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (d, J =0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s,

3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.79 - 0.91 (m, 20H)。

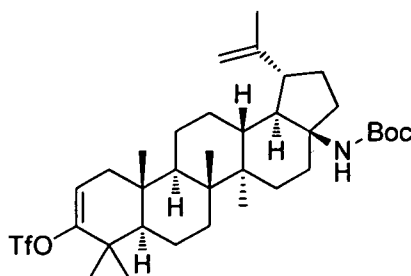
步驟 5：製備 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基甲酸第三丁酯



向 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9(5bH)-酮(5.25 g, 12.33 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中相繼添加氫氧化鈉(1 N) (24.67 mL, 24.67 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(3.15 mL, 13.57 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後添加30 mL甲醇、50 mL二氯甲烷及20 mL水以幫助使混合物溶解。在室溫下攪拌1.5小時之後，反應不完全，因此添加二碳酸二-第三丁酯(0.3 g)，且在室溫下攪拌混合物3小時。再添加二碳酸二-第三丁酯(0.3 g)，且在室溫下攪拌混合物16小時。由於仍存在痕量起始物質，因此添加二碳酸二-第三丁酯(1 g)至混合物中，且繼續攪拌6小時，此時TLC顯示無起始物質剩餘。用水(75 mL)稀釋混合物，且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用水(100 mL)洗滌經合併之有機層，隨後用硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。使用含0-10%乙酸乙酯之己烷梯度及240 g矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色泡沫狀之 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基甲酸第三丁酯(5.85 g, 11.13 mmol, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (br. s.,

1H), 2.64 - 2.32 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.74 - 0.86 (m, 18H)。

步驟6：製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯

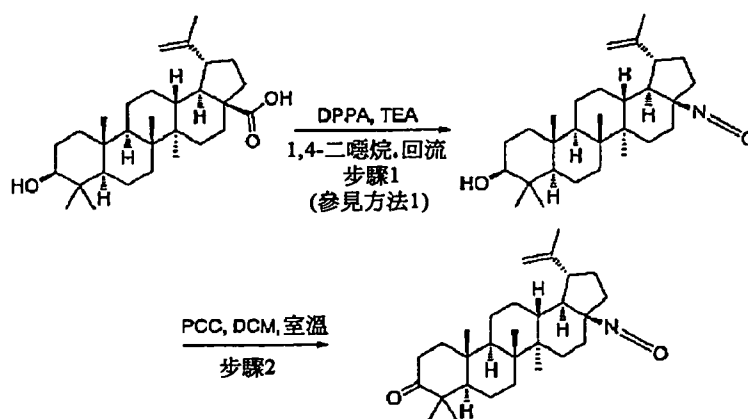


將含有((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 g, 2.282 mmol)及1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺(1.019 g, 2.85 mmol)於THF (20 mL)中之溶液的燒瓶冷卻至-78℃。向溶液中添加KHMDs (0.91 M於THF中)(5.52 mL, 5.02 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後升溫至室溫，且攪拌1小時。隨後用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅反應物，且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液。使用含0-12%乙酸乙酯之己烷梯度及Thomson 80 g矽膠管柱純化粗物質。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色泡沫狀之三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯(0.9 g, 1.368 mmol, 59.9%產率)。¹H NMR (500 MHz,

氯仿-d) δ = 5.57 (dd, J =6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J =17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H)。

步驟7：關於以上方法1中之步驟6所描述之相同實驗程序

或者，中間物(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9(5bH)-酮可按照如下所示之流程自樺木酸製備：



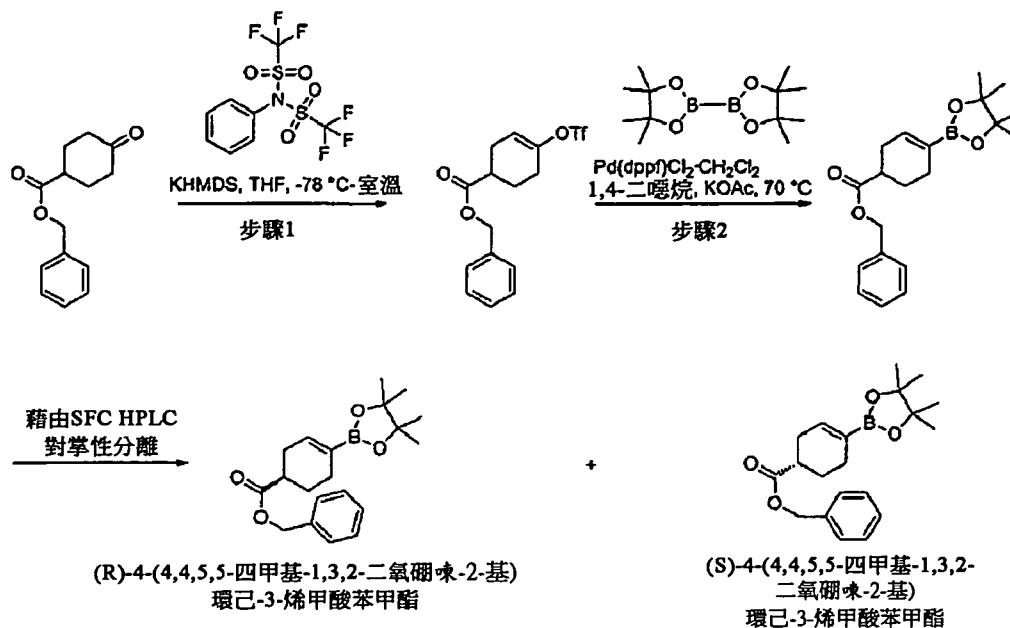
步驟1：製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-醇

標題化合物係使用上文方法1步驟1中所述之相同條件使用樺木酸作為起始物質製備。

步驟2：經45分鐘向24 g粗(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-醇於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中以三份方式添加PCC (11.80 g, 54.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時，隨後添加另外1 g PCC，且在室溫下再攪拌混合物2小時。經由矽膠及矽藻土塞過濾混合物，且用乙酸乙酯:己烷之1:1溶液洗滌該塞。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物，

其不經另外純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ = 4.76 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 1.95 - 0.91 (m, 21H)。

製備及純化(R)-及(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯



步驟1. 製備4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-3-烯甲酸苯甲酯

將含有4-側氧基環己烷甲酸苯甲酯(6.0 g, 25.8 mmol)(關於製備, 參見*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 5107-5110)及1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(10.15 g, 28.4 mmol)之圓底燒瓶(rbf)抽真空, 且用氮氣回填三次。用THF (100 mL)稀釋混合物, 且冷卻至-78°C。經20分鐘向混合物中緩慢添加KHMDS (0.5 M於甲苯中)(64.6 mL, 32.3 mmol)。在-78°C下攪拌混合物30分鐘, 隨後移除冰浴, 且在室溫下攪拌1.5小時。用水(150 mL)稀釋混合物, 且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層, 經硫酸鎂乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮, 得到呈淡紅色油狀之粗4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-3-烯甲酸苯甲酯。粗產物不經另外純化即用於下一步驟

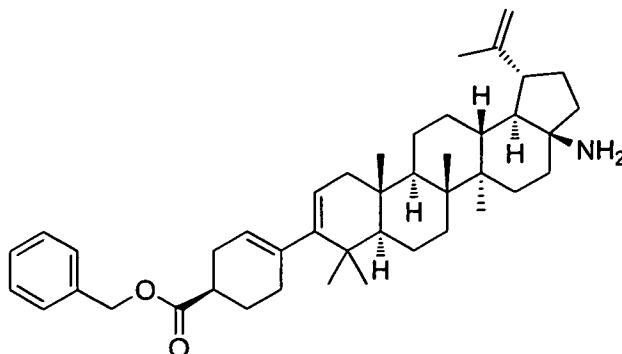
中。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H)。

步驟2. 製備4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯甲酯

向含有粗4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(9.40 g, 25.8 mmol)之燒瓶中添加雙(頻哪醇根基)二硼(6.88 g, 27.1 mmol)、乙酸鉀(6.33 g, 64.5 mmol)及二氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵鈹(II)(0.637 g, 0.774 mmol)。將混合物抽真空，且同氮氣填充3次，隨後用1,4-二噁烷(100 mL)稀釋，且加熱至70°C持續21.5小時。將混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析使用含0-30%乙酸乙酯之己烷梯度及300 g矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到4.26 g呈透明無色油狀之產物。將樣品分開，且藉由急驟層析使用含0-7%丙酮之己烷梯度純化一份(1.0 g)第二次。合併含有產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到0.7 g呈透明無色油狀之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯。藉由對掌性SFC(對掌性SFC方法2)純化第二份(2.9 g)，得到兩種各別對映異構體：對映異構體1：(R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯：0.883 g；及對映異構體2：(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯：0.932 g。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ = 7.42 - 7.32 (m, 5H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (s, 12H)。

製備 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺基 -

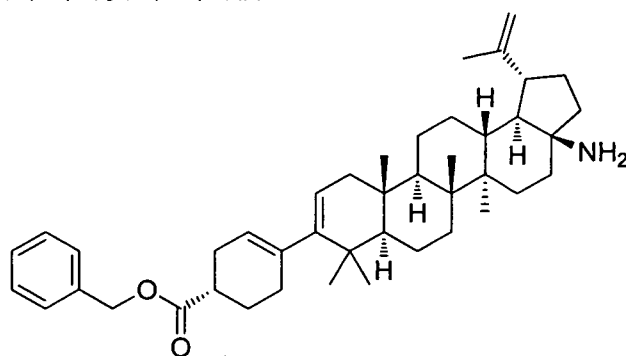
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并
[a] 蒽 -9- 基) 環 己 -3- 烯 甲 酸 苯 甲 酯



向含有三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-
3a- 胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并
[a] 蒽 -9- 基 酯(0.65 g, 1.165 mmol)之小瓶中添加磷酸鉀鹽(0.742 g,
3.50 mmol)、(R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲
酸苯甲酯(0.8 g, 2.338 mmol)(以上製備之對映異構體1)、2-二環己基
膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(S-phos)(0.072 g, 0.175 mmol)及乙酸鈹
(II)(0.026 g, 0.117 mmol)。用1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)稀釋混合
物，用氮氣沖洗，隨後將小瓶密封，且加熱至75℃。6小時加熱之
後，將混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)及鹽水(20 mL)稀釋，且用二
氯甲烷(5×40 mL)萃取。用硫酸鈉乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃
縮。藉由急驟層析使用含10-60%乙酸乙酯之己烷梯度及40 g矽膠管柱
純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈
灰白色固體狀之(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
3a- 胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并
[a] 蒽 -9- 基) 環 己 -3- 烯 甲 酸 苯 甲 酯(0.488 g, 0.782 mmol, 67.1%產率)。
LCMS: m/e 624.65 (M+H)⁺, 2.18分鐘(方法1)。¹H NMR (500 MHz, 氬

仿-d) $\delta = 7.40 - 7.30$ (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 1.94 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.80 - 0.83 (m, 23H)。

製 備 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺 基 - 5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)- 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯

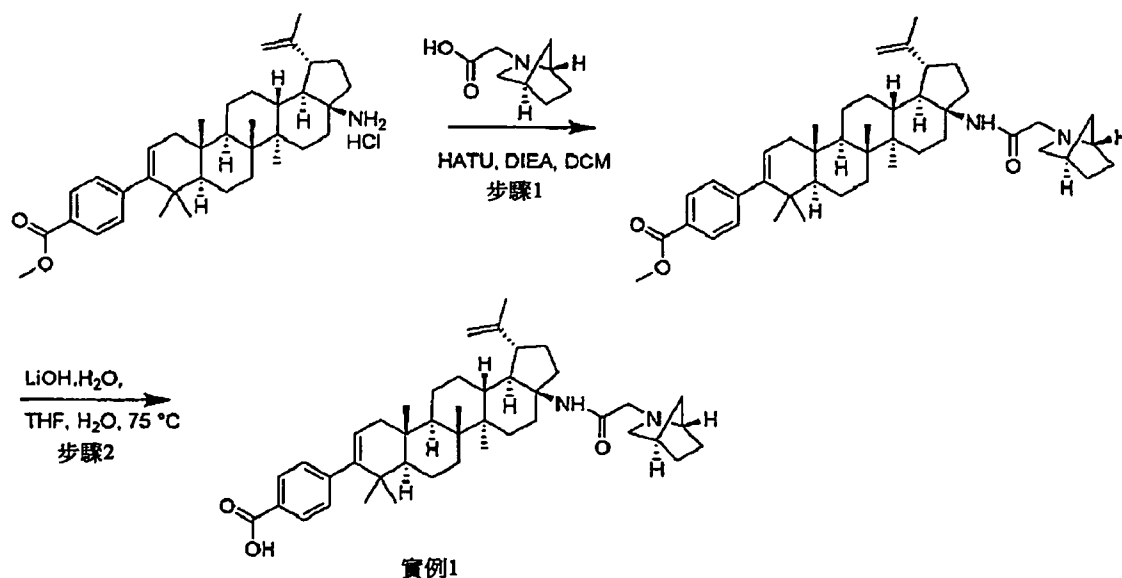


向含有三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)- 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]蒽-9-基酯(0.05 g, 0.090 mmol)之小瓶中添加磷酸鉀鹽(0.057 g, 0.269 mmol)、(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(0.062 g, 0.181 mmol)(以上製備之對映異構體2)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(S-phos) (5.52 mg, 0.013 mmol)及乙酸鈣(II)(2.013 mg, 8.96 μ mol)。用1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)稀釋混合物，用氮氣沖洗，隨後密封，且加熱至75℃。6小時加熱之後，將混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋，且用硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液。藉由急驟層析使用含10-60%乙酸乙酯之己烷梯度及12 g矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期

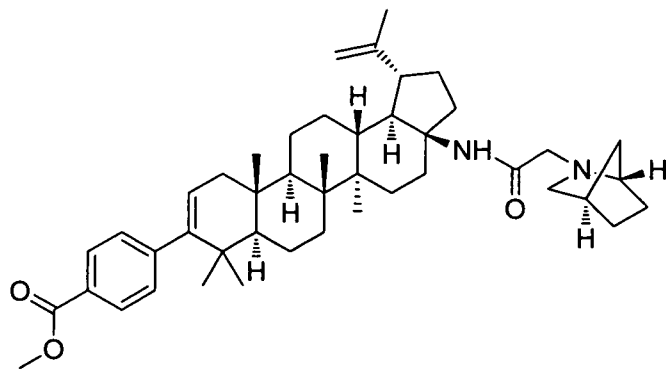
產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(0.042 g, 0.067 mmol, 75%產率)。

^1H NMR (500 MHz, 氫仿-d) δ = 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.75 (d, J =1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.82 - 0.83 (m, 23H)。

實例1

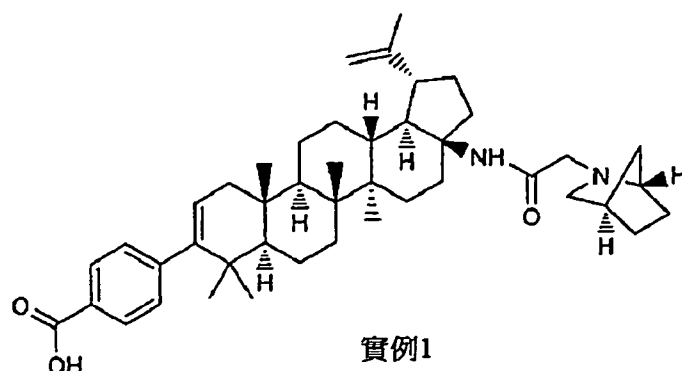


步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽 (100 mg, 0.172 mmol) 及 N,N-二 異 丙 基 乙 胺 (0.120 mL, 0.689 mmol) 於 DCM (3 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 2-((1S,4R)-2-氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -2-基) 乙 酸 (40.1 mg, 0.258 mmol) 及 六 氟 磷 酸 (V) 2-(3H-[1,2,3] 三 唑 并 [4,5-β] 吡 啶 -3-基) -1,1,3,3-四 甲 基 異 錄 (111 mg, 0.293 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物，將其溶解於 THF (1 mL) 與 MeOH (0.5 mL) 之混合物中，且藉由逆相 HPLC 使用 HPLC 條件 7 純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -2-基) 乙 醯 胺 基) -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基) -2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 三 氟 乙 酸 鹽 (80.6 mg, 58.8% 產率)。LCMS: m/e 681.7 (M+H)⁺, 3.65 分鐘 (方法 2)。

步驟 2. 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -2-基) 乙 醯 胺 基) -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基) -2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸

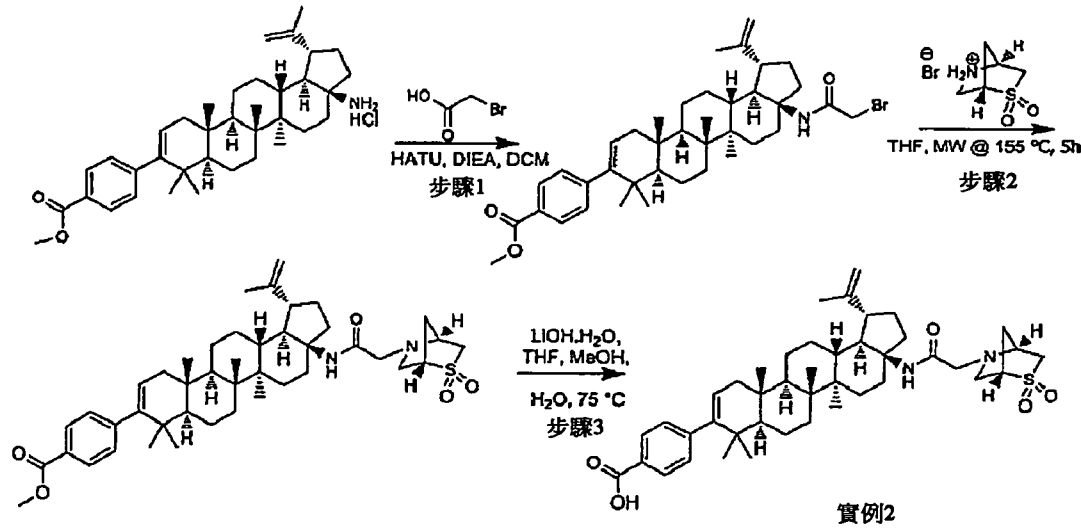


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)苯甲酸甲酯(69.6 mg, 0.102 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加0.753莫耳LiOH·H₂O (17.16 mg, 0.409 mmol)於H₂O中之溶液。將反應物加熱至75℃持續6.5小時。將反應物濃縮至乾燥，且將粗殘餘物溶解於THF (1.0 mL)與MeOH (0.5 mL)之混合物中，過濾，且使用HPLC方法2純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(51.3 mg, 61.1%產率)。LCMS: m/e 667.6 (M+H)⁺, 2.68 分鐘(方法2)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ = 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 4.00 - 3.84 (m, 2 H), 3.52 - 3.41 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.76 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 2 H), 2.36 (dd, J = 7.8, 12.1 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J = 6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.06 - 1.95 (m, 2 H), 1.94 - 1.83 (m, 4 H), 1.78 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70 - 1.65 (m, 1 H), 1.59 - 1.31 (m, 12 H), 1.26 (br. s., 1 H), 1.19 - 1.12 (m, 1

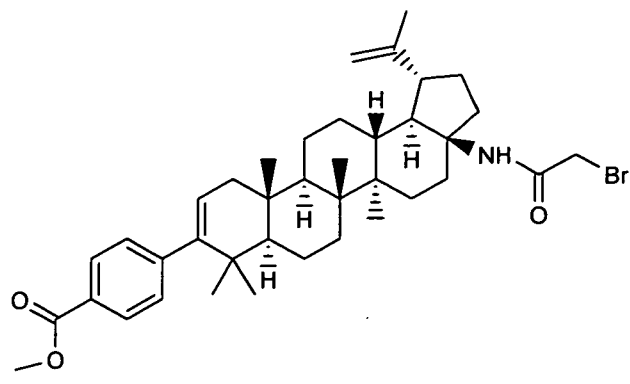
H), 1.10 (s, 3 H), 1.09 (br. s., 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例2

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



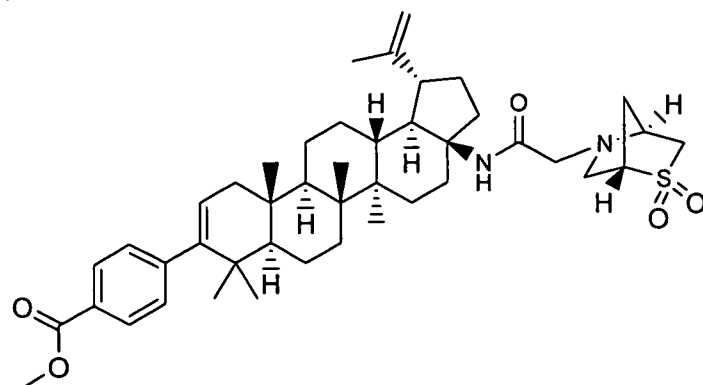
步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-

5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并 [a] 蒽 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽 (403 mg, 0.694 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.484 mL, 2.78 mmol)、溴乙酸 (106 mg, 0.764 mmol) 及 六 氟 磷 酸 (V) 2-(3H-[1,2,3] 三 唑 并 [4,5- β] 吡 啶 -3-基)-1,1,3,3-四 甲 基 異 錄 (317 mg, 0.833 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 15 小時。隨後，濃縮反應物，且將粗殘餘物溶解於 THF (3.0 mL) 中，過濾，且藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 2 純化，得到呈白色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并 [a] 蒽 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (148.9 mg, 32.3% 產率)。LCMS: m/e 664.6 ($M+H$)⁺, 2.41 分鐘 (方法 3)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并 [a] 蒽 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯

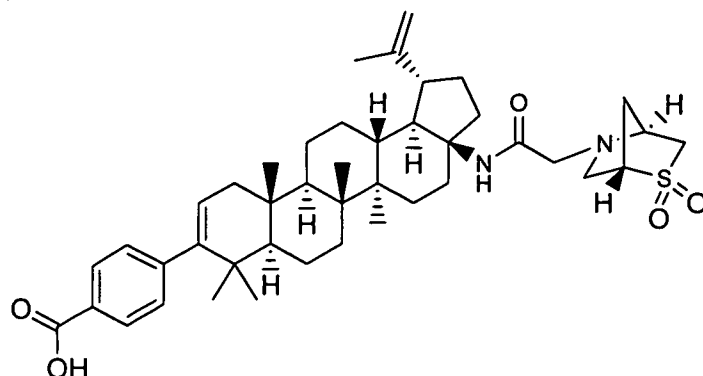


向微波反應管中 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(95 mg, 0.143 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中相繼添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.125 mL, 0.715 mmol)及(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物氫溴酸鹽(98 mg, 0.429 mmol)。在微波中將所得漿液加熱至155℃。5小時之後，用MeOH (1 mL)稀釋反應混合物，過濾，且藉由逆相prep-HPLC使用Prep HPLC方法1純化，在50℃下在真空烘箱中乾燥隔夜之後，得到呈白色固體狀之4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-((1*S*,4*S*)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(65.5 mg, 61%產率)。LC/MS: *m/e* 731.3 (*M*+*H*)⁺, 2.88分鐘(方法1)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.29 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.59 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=12.5, 2.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 3H), 2.11 (dd, *J*=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 8H), 1.40 - 1.20 (m, 4H), 1.13 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯仿-*d*) δ 168.0, 167.1, 148.9, 148.5, 146.2, 130.0, 128.4, 127.9, 123.9, 110.6, 64.4, 62.2, 61.0, 59.8, 59.4, 54.3, 52.6, 51.9, 49.2, 49.0, 48.0, 42.0, 41.6, 40.5, 38.5, 37.4, 36.2, 35.1, 34.5, 33.2, 29.6, 29.4, 28.7, 27.2, 25.0, 21.3, 21.0, 19.6, 19.1, 16.4, 15.7, 14.4。

步驟3. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-

((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

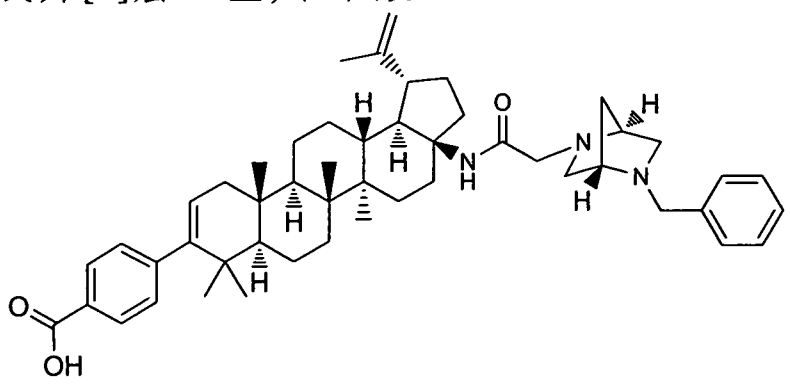


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(60 mg, 0.082 mmol)於THF (3 mL)及MeOH (1.00 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(6.84 μ l, 0.246 mmol)於水(0.50 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至75 $^{\circ}$ C。4小時之後，將反應物濃縮至乾燥。將物質再溶解於THF (1.75 mL)、MeOH (1 mL)及1 N HCl (0.250 mL)之混合物中，且藉由逆相prep-HPLC使用Prep HPLC方法4純化。用1 N HCl (1 mL)處理經合併之prep HPLC溶離份，在減壓下濃縮且乾燥，得到呈白色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸鹽酸鹽(50.2 mg, 79%產率)。LC/MS: m/e 717.5

(M+H)⁺, 1.88分鐘(方法1)。 ¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.18 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.05 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.84 - 2.56 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.11 (dd, *J*=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.29 (m, 12H), 1.24 (br. s., 1H), 1.08 (br. s., 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H)。 ¹³C NMR (101 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 209.8, 169.8, 150.0, 149.5, 147.1, 130.8, 129.5, 129.1, 124.7, 111.0, 78.65 - 78.52, 66.7, 66.6, 65.4, 60.4, 55.7, 53.7, 50.2, 49.9, 47.8, 42.7, 42.5, 41.4, 41.21 - 41.02, 38.4, 38.2, 37.0, 35.4, 34.3, 30.1, 30.0, 29.4, 28.0, 26.0, 22.1, 21.6, 20.5, 19.5, 17.1, 16.4, 14.9。

實例3

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-
苯 甲 基 -2,5-二 氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -2-基) 乙 醯 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲
基 -1-(丙 -1-烯 -2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸



步 驟 1. 向 5 mL 微 波 管 中 4-
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2- 溴 乙 醯 胺 基)-
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.226 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.197 mL, 1.128 mmol)及(1S,4S)-2-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷氫溴酸鹽(121 mg, 0.451 mmol)。在微波中將反應混合物加熱至150℃持續8小時。過濾反應物，且藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法4純化粗液體濾液，得到呈淡棕色泡沫狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯二-三氟乙酸鹽(68.7 mg, 29.8%產率)。LC/MS: m/e 772.4 ($M+H$)⁺, 2.53分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.54 (br. s., 2H), 7.49 (br. s., 3H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.73 (br. s., 1H), 5.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.65 (s, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 4H), 4.09 (br. s., 2H), 3.92 (s, 4H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.36 (br. s., 1H), 2.58 (d, $J=11.7$ Hz, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.11 (dd, $J=17.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.89 (dt, $J=6.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.72 (br. s., 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.58 - 1.20 (m, 13H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

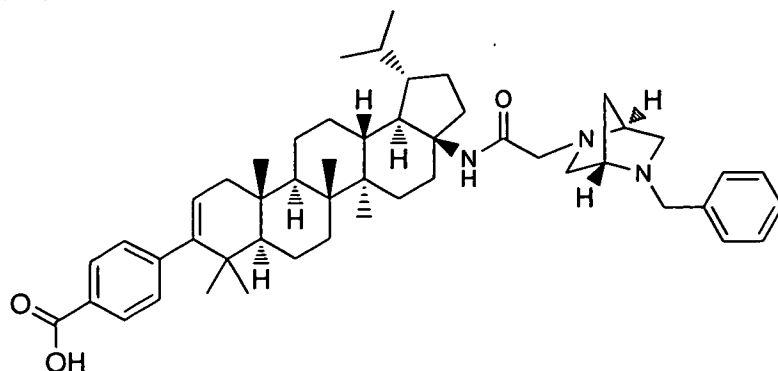
步驟 2. 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(56 mg, 0.073 mmol)於THF (3 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(8.06 μ l, 0.290 mmol)於水(1 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至75℃持續6小時，且濃縮至乾

燥。將物質溶解於2 mL THF、2 ML H₂O、0.5 mL 1 N HCl中，且用2×15 mL 1:1 THF:EtOAc萃取混合物。經MgSO₄乾燥經合併之有機層，過濾，且濃縮，且乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽(37.1 mg, 61.6%產率)。LC/MS: m/e 758.4 (M+H)⁺, 2.40分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.21 (br. s., 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.31 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.83 (d, J=15.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.37 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, J=9.8, 3.7 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 8H), 1.37 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.91 (br. s., 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 169.8, 167.3, 150.0, 149.5, 147.1, 131.3, 130.9, 130.8, 130.4, 130.2, 129.4, 129.0, 124.7, 110.9, 78.56 - 78.52, 66.3, 64.1, 63.5, 57.3, 56.3, 53.6, 50.1, 49.9, 47.9, 42.7, 42.4, 41.3, 38.6, 38.2, 37.0, 35.3, 34.2, 33.5, 30.8, 30.3, 30.1, 29.9, 29.4, 28.0, 26.0, 22.0, 21.6, 20.4, 19.6, 17.0, 16.3, 14.9。

實例4

製 備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-1-異丙

基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并
[a]薹-9-基)苯甲酸

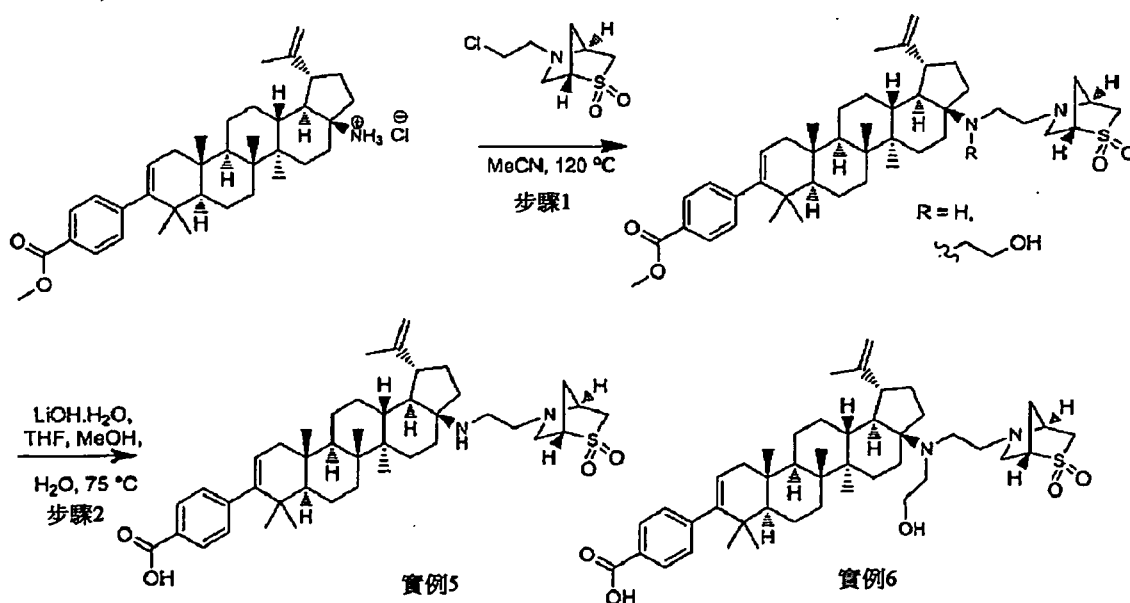


在N₂(g)氣氛下向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸(15 mg, 0.021 mmol)於THF (4 mL)與MeOH (1 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈹/碳(3.67 mg, 5.23 μmol)。用H₂(g)淨化反應混合物，且在H₂(g)氣氛下攪拌。6小時之後，過濾反應混合物，且用DCM洗滌，且濃縮，得到棕色固體。隨後使物質經由矽膠管柱(3 g)填塞，用90:10 DCM:MeOH溶離，濃縮，且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙醯胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸(11.5 mg, 76%產率)。LC/MS: m/e 719.3 (M+H)⁺, 2.61分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.65 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J=12.7 Hz, 4H), 2.32 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.13 (dd, J=17.0,

5.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 12H), 1.39 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 4H), 1.13 (br. s., 1H), 1.07 (br. s., 3H), 1.00 (br. s., 6H), 0.92 (br. s., 6H), 0.88 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

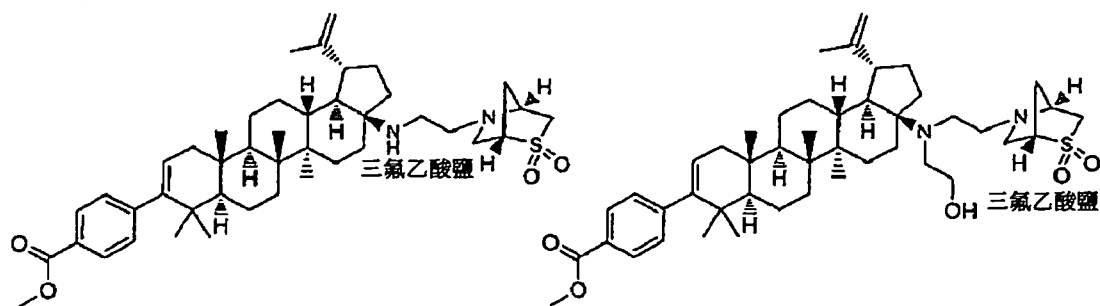
實例5及6

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]蒽-9-基) 苯 甲 酸 及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)(2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]蒽-9-基) 苯 甲 酸 二 鹽 酸 鹽



步 驟 1. 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-

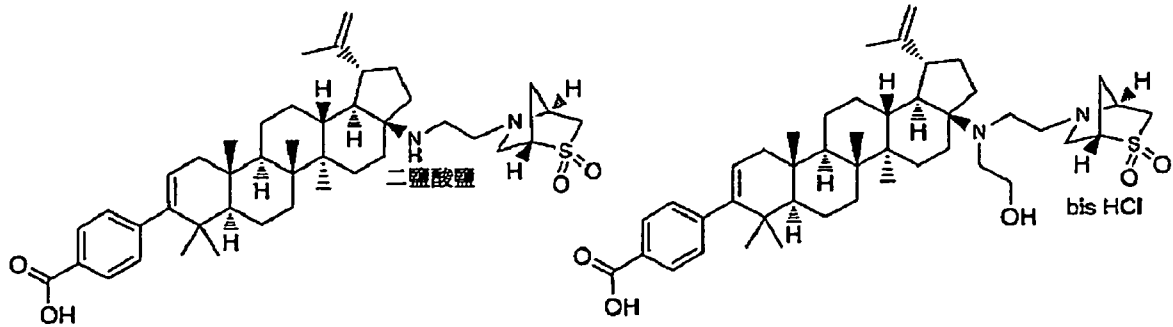
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并
[a]蒽-9-基) 苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽及 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧
離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-
5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并
[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽



向 75 mL 中 壓 燒 瓶 中 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五
甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并
[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.350 g, 0.603 mmol)於乙腈(5 mL)中之
漿液中相繼添加磷酸鉀鹽(0.563 g, 2.65 mmol)、KI (0.270 g, 1.629
mmol)以及(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二
氧化物(0.152 g, 0.724 mmol)(如下文所述製備)於乙腈(5 mL)中之溶
液。用N₂(g)淨化反應混合物，且加熱至120℃持續24小時。使反應物
冷卻至室溫。藉由過濾移除固體，且用DCM洗滌。將液體濾液濃縮
為白色糊狀物。將粗物質溶解於THF/MeOH之混合物中，且藉由逆相
prep-HPLC使用 prep HPLC 方法3純化，得到呈白色固體狀之 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧
離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五

甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
[a]蒽-9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 三 氟 乙 酸 鹽 與 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2- 二 氧
離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)(2-羥乙基)胺基)-
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽的混合物(0.125 g, 24.94%產率)。
LC/MS: m/e 717.3 (M+H)⁺, 2.37分鐘, LC/MS: m/e 761.3 (M+H)⁺, 2.37
分鐘(方法3)。該物質直接用於下一步驟中。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-
((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺
基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
[a]蒽-9- 基) 苯 甲 酸 二 鹽 酸 鹽 及 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2- 二 氧
離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)(2-羥乙基)胺基)-
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽



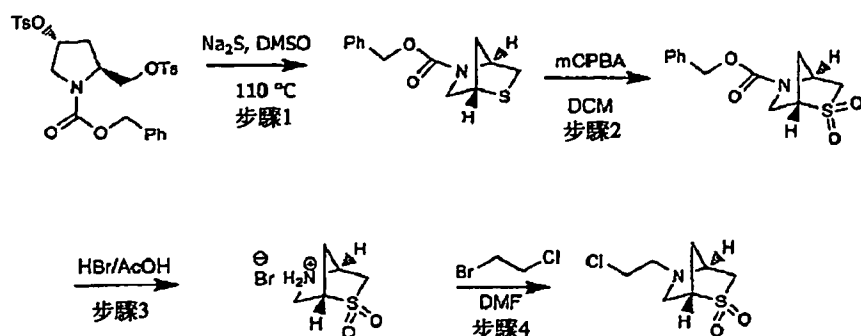
實例5

實例6

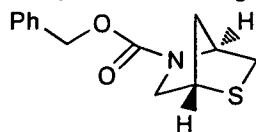
向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)(2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽(122 mg, 0.170 mmol)於THF (5 mL)及MeOH (2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(0.014 mL, 0.510 mmol)於水(1 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至75°C持續8小時。隨後將混合物濃縮至乾燥。將物質再溶解於THF (1.75 mL)、MeOH (1 mL)、0.250 mL 1 N HCl中,且使用Prep HPLC方法1純化。濃縮經合併之HPLC溶離份,且將該物質溶解於THF (2 mL)與H₂O (2 mL)之混合物中,且用1:1 THF:EtOAc (2×20 mL)之混合物萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層,經MgSO₄乾燥,過濾,且濃縮。藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法1純化粗混合物。用1 N HCl處理各峰之經合併之HPLC溶離份,且濃縮,且在真空下乾燥,得到均呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽(20.5 mg, 15.0%產率)及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)(2-羥乙基)胺基)-

5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H- 環 戊 并
 [a] 蒽 -9- 基) 苯 甲 酸 二 鹽 酸 鹽 (36.9 mg, 26.7% 產 率)。LC/MS: m/e 703.6
 (M+H)⁺, 1.84 分鐘 (方法 2)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲 醇 -d₄) δ
 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.28 (d,
 J=4.9 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.40
 (br. s., 2H), 3.25 (br. s., 2H), 3.07 (d, J=13.0 Hz, 3H), 2.60 (d, J=12.0
 Hz, 1H), 2.45 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.12 (dd, J=17.0, 6.2 Hz,
 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.66 - 1.43
 (m, 10H), 1.41 - 1.37 (m, 6H), 1.24 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 4H), 1.09
 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H)。¹³C NMR (101
 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲 醇 -d₄) δ 169.8, 149.4, 148.2, 147.1, 137.8, 130.8,
 129.5, 129.2, 126.0, 124.6, 112.2, 61.5, 53.8, 53.6, 50.0, 49.4, 46.2,
 42.9, 42.4, 41.6, 38.2, 38.1, 37.0, 35.0, 34.4, 33.1, 30.8, 30.0, 28.9,
 27.8, 26.9, 25.9, 21.8, 21.6, 21.5, 20.5, 19.6, 17.1, 16.8, 14.9。LC/MS:
 m/e 747.3 (M+H)⁺, 2.22 分鐘 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:
 甲 醇 -d₄) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6
 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 3.95
 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.61 (dd, J=11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m,
 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (d, J=11.5 Hz, 1H),
 2.11 (dd, J=17.2, 6.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 4H), 1.72 (br. s., 2H),
 1.69 (s, 3H), 1.64 (br. s., 2H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.49 (br. s., 2H), 1.43
 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.18 (dd,
 J=12.7, 10.0 Hz, 2H), 1.11 (br. s., 3H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H),
 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

製備 (1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物

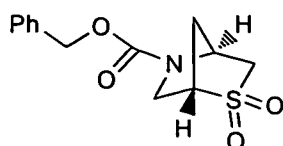


步驟1. 製備(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯



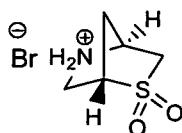
在150 mL中壓燒瓶中將(2*S*,4*R*)-4-(甲磺醯氧基)-2-((甲磺醯氧基)氨基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(10 g, 17.87 mmol)及硫化鈉(1.125 mL, 26.8 mmol)組合於DMSO (80 mL)中。用N₂(g)淨化反應混合物，且在N₂(g)氣氛下將所得漿液加熱至110°C。反應物立即變為深藍色。17小時之後，將所得黑色反應混合物冷卻至室溫，用1:1 EtOAc:Et₂O (150 mL)稀釋，且用H₂O (100 mL)洗滌。用1:1 EtOAc:Et₂O (100 mL)萃取水層。用1 N HCl (100 mL)、鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮，得到深紅色黏性油狀物。將粗物質裝載於矽膠管柱(60 g)上，且用3:1己烷:EtOAc溶離，得到呈紅色黏性油狀之(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯(2.7 g, 61%產率)。LC/MS: *m/e* 250.0 (M+H)⁺, 2.22分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.39 - 7.31 (m, 5H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 3.64 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.16 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.88 (d, *J*=10.3 Hz, 1H)。

步驟2. 製備(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯2,2-二氧化物



向(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯(2.7 g, 10.83 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加間氯過苯甲酸(4.67 g, 27.1 mmol)以控制氣體逸出。反應物觸摸起來為輕微放熱的。在室溫下攪拌反應混合物24小時。用10% Na₂SO₃ (50 mL)緩慢淬滅反應物。用DCM(2×50 mL)萃取水層。用10% NaHCO₃、H₂O (25 mL)、鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮為棕色黏性油狀物。藉由急驟層析(SiO₂, 90 g)用1:2己烷:EtOAc溶離來純化該物質，得到呈白色泡沫狀之(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯2,2-二氧化物(1.52 g, 49.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H), 5.15 - 4.99 (m, 2H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.43 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H)。

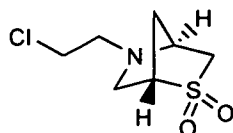
步驟3. 製備(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物氫溴酸鹽



用氫溴酸(33%於乙酸中)(20 mL, 116 mmol)處理(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-甲酸苯甲酯2,2-二氧化物(1.4 g, 4.98 mmol)，且在室溫下攪拌。18小時之後，過濾白色沈澱物，用冰乙酸(5 mL)洗滌，且在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物氫溴酸鹽(1.01 g, 85%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (br. s., 2H), 4.60 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 2.34 (d, *J*=13.2 Hz, 1H)。 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 57.7, 56.7, 55.3, 44.2, 33.5。

步驟4. 製備(1*S*,4*S*)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-

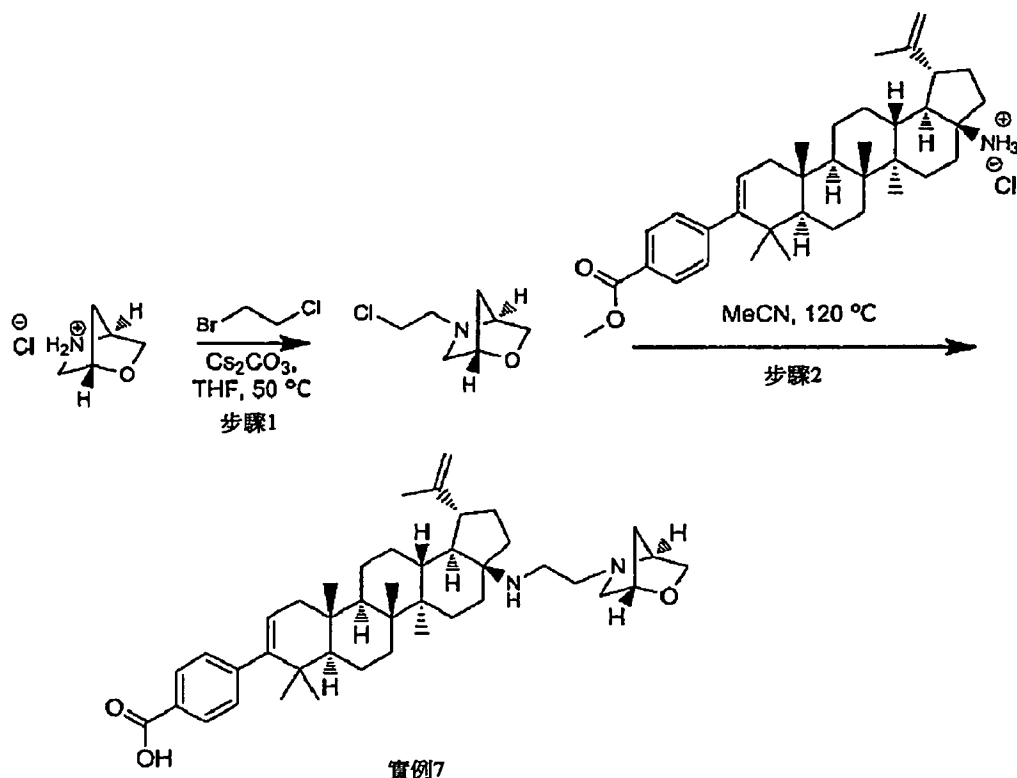
二氧化物



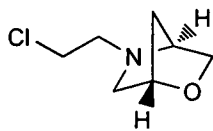
向(1*S*,4*S*)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物氫溴酸鹽(0.5 g, 2.192 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(0.397 mL, 6.58 mmol)及1-溴-2-氯乙烷(0.927 mL, 10.96 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。30小時之後，將反應混合物傾入水(20 mL)中，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮為黏性淡棕色油狀物。將粗物質裝載於矽膠管柱上，用1:2己烷:EtOAc溶離，得到透明玻璃物質之(1*S*,4*S*)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(150 mg, 32.6%產率)。LC/MS: *m/e* 210.0 (*M*+*H*)⁺, 0.240分鐘(方法3)。

實例7

製備 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸及 4-(((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



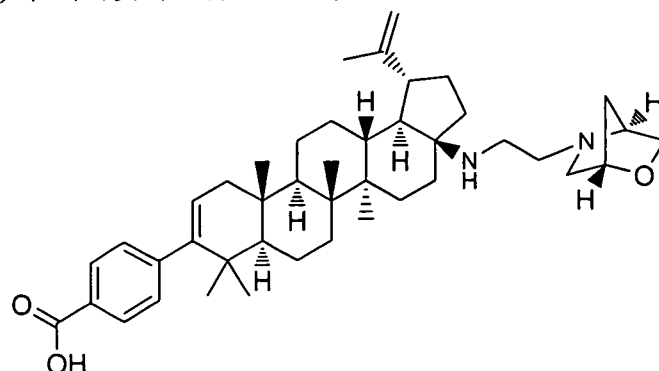
步驟1. 製備(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷



在真空烘箱中在50℃下乾燥(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(0.5 g, 3.69 mmol)與碳酸銫(4.25 g, 12.91 mmol)之固體混合物20分鐘，且用N₂(g)回填燒瓶。相繼添加THF (45 mL)及1-溴-2-氯乙烷(0.936 mL, 11.06 mmol)至混合物中。在50℃下攪拌所得漿液19小時。隨後，過濾過量碳酸銫，且用EtOAc (2×25 mL)洗滌。濃縮液體濾液，且藉由急驟層析(SiO₂, 25 g, 用95:5 DCM:MeOH溶離)純化淡黃色粗物質，且在減壓下簡單乾燥，得到呈透明黏性油狀之(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(129 mg, 19.48% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.33 (s, 1H), 3.93 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 2.92 (dd, *J*=10.1, 1.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.50 (dd, *J*=9.8, 1.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H)。¹³C NMR (101 MHz,

氯仿-*d*) δ 76.6, 69.1, 61.8, 61.0, 55.5, 42.8, 35.6。

步驟 2. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽及 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯二鹽酸鹽

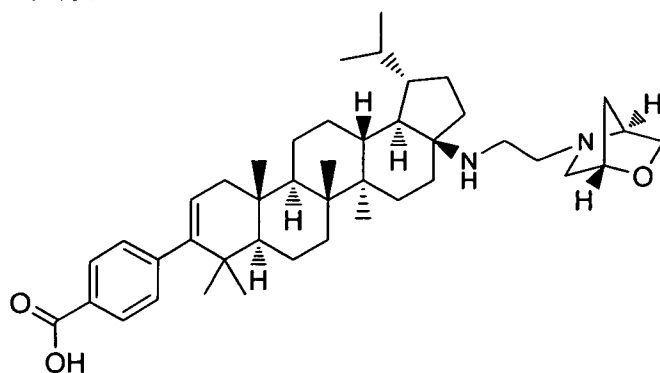


將 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-胺基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(434 mg, 0.798 mmol)、碘化鉀(530 mg, 3.19 mmol)及磷酸鉀(847 mg, 3.99 mmol)置於75 mL中壓燒瓶中，壓碎，在50℃真空烘箱中乾燥30分鐘，且用N₂(g)回填。以(1*S*,4*S*)-5-(2-氯乙基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(129 mg, 0.798 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液饋入固體混合物，且加熱至120℃。48小時之後，使反應物冷卻至室溫，用H₂O (10 mL)處理，且在室溫下攪拌15分鐘。過濾灰白色固體，且用H₂O (10 mL)洗滌。藉由逆相HPLC使用HPLC方法 5 純化粗產物，得到呈白色固體狀之 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽(35.6 mg, 0.048 mmol, 6.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 氯仿-*d*: 甲醇-*d*₄) δ 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.29 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 4H), 4.49 (br. s., 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.84 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 2.85 (br. s., 1H), 2.30 (br. s., 1H), 2.24 - 1.97 (m, 7H), 1.88 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 (br. s., 1H), 1.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 7H), 1.45 - 1.35 (m, 3H), 1.27 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H)。LC/MS: *m/e* 669.6 (M+H)⁺, 2.40分鐘(方法3)。

實例8

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

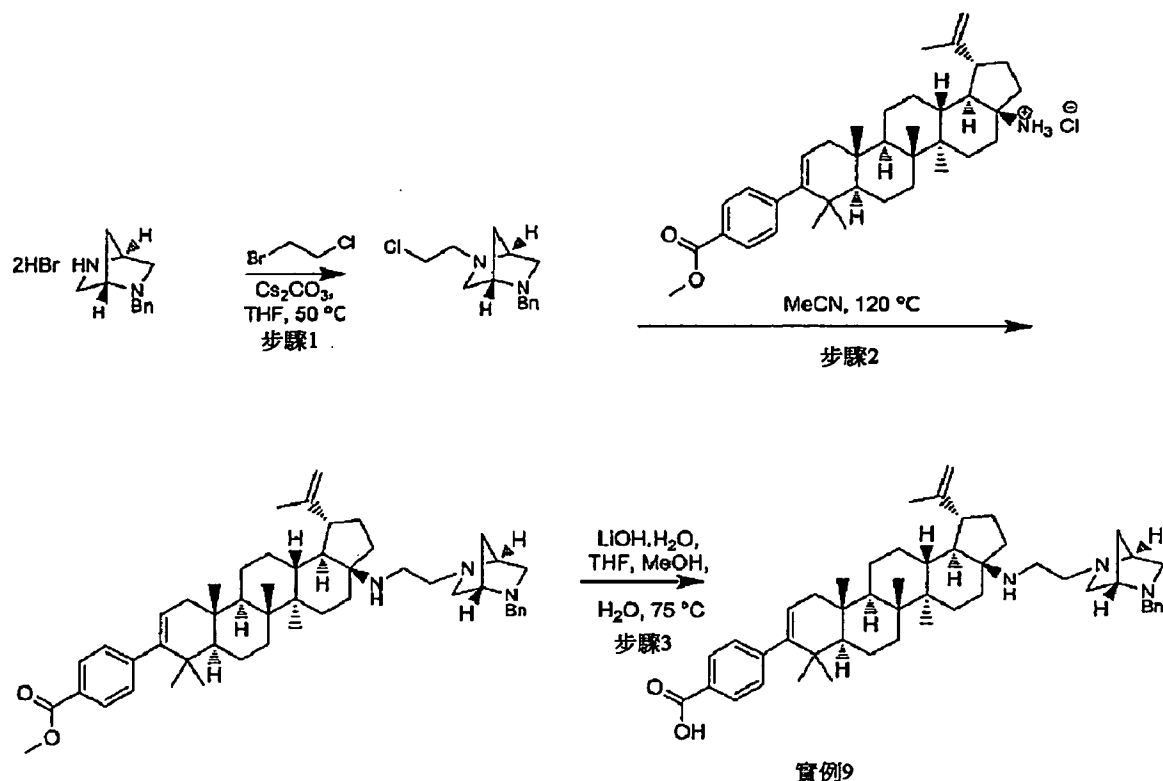


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸(12 mg, 0.018 mmol)於 THF (1 mL)與

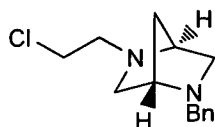
MeOH (1 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈣(II) (6.43 mg, 9.16 μ mol)。用H₂(g)淨化反應混合物，且在室溫下在H₂(g)氣氛下攪拌18小時。藉由過濾移除催化劑，且用DCM洗滌。濃縮濾液，且乾燥，得到呈白色泡沫狀之4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二鹽酸鹽(11 mg, 76%產率)。LC/MS: m/e 657.6 (M+H)⁺, 2.30分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.36 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J*=19.0, 9.1, 4.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.26 (dd, *J*=16.4, 8.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J*=16.8, 6.0 Hz, 2H), 2.01 (d, *J*=5.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 7H), 1.63 - 1.53 (m, 5H), 1.50 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 4H), 1.21 (br. s., 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.83 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例9

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



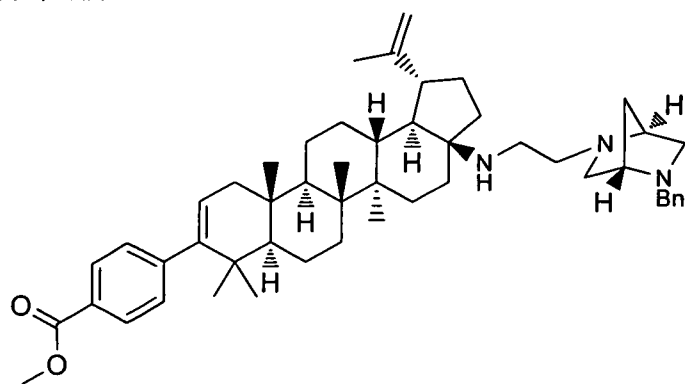
步驟1. 製備(1S,4S)-2-苯甲基-5-(2-氯乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]



在真空烘箱中乾燥(1S,4S)-2-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷二氫溴酸鹽(0.973 g, 2.78 mmol)與碳酸銨(3.20 g, 9.73 mmol)之固體混合物15分鐘，且用N₂(g)填充燒瓶。相繼添加THF (50 mL)及1-溴-2-氯乙烷(0.705 mL, 8.34 mmol)至混合物中。在室溫下攪拌所得混濁混合物24小時，且隨後在52℃下加熱26小時。過濾反應混合物，且用EtOAc洗滌形成之固體。將液體濾液濃縮至透明黏性油狀物，藉由管柱層析(SiO₂, 40 g濾筒，用95:5 DCM:MeOH溶離)純化該油狀物，在減壓下乾燥，得到呈透明黏性油狀之(1S,4S)-2-苯甲基-5-(2-氯乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷(275 mg, 35.5%產率)。LC/MS: m/e 251.1 (M+H)⁺, 0.45分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.68 (dd,

$J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, 氯仿- d) δ 139.6, 128.4, 128.2, 126.8, 62.8, 61.4, 58.3, 57.1, 56.2, 56.0, 43.1, 34.1。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



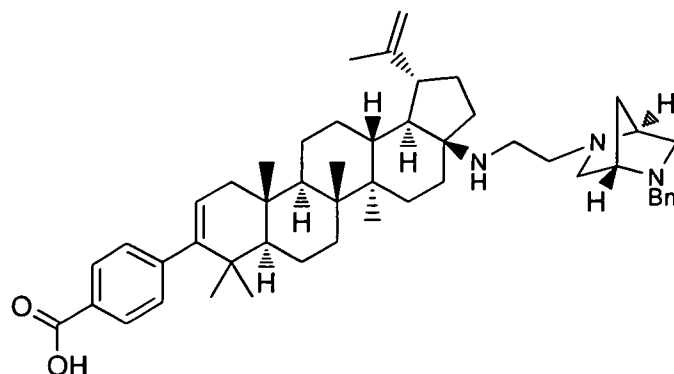
在 75 mL 中壓管中將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(579 mg, 0.998 mmol)、磷酸鉀鹽(1059 mg, 4.99 mmol)及碘化鉀(0.212 mL, 3.99 mmol)組合。在50℃下在真空下乾燥固體混合物10分鐘，隨後置於 $\text{N}_2(\text{g})$ 氣氛下。用(1S,4S)-2-苯甲基-5-(2-氯乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷(250 mg, 0.998 mmol)於 MeCN (10 mL)中之溶液處理固體混合物。將所得漿液加熱至120℃持續19小時。將反應混合物冷卻至室溫，用 H_2O (15 mL)處理，且在室溫下攪拌15分鐘。壓碎形成之棕色固體，過濾，用 H_2O (15 mL)洗滌，且儲存用於分析。用3×25 mL DCM萃取液體濾液。用鹽水洗滌經

合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮。LC/MS顯示棕色固體(1 g)為產物與起始物質(sm)之混合物。過濾之液體產生約100 mg產物及起始物質。藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法6純化50 mg粗物質，得到23 mg呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯二-三氟乙酸鹽，其用於表徵。藉由管柱層析(SiO₂，90 g濾筒)純化來自以上之剩餘棕色固體，且用95:5 DCM:MeOH溶離，以回收留下之起始物質，且隨後用90:10 DCM:MeOH溶離，得到呈淡黃色油狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(172 mg，0.206 mmol，57.2%產率，基於所回收之起始物質)。

LC/MS: m/e 758.7 (M+H)⁺, 2.30分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.94 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35 - 3.08 (m, 4H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (br. s., 1H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 2H), 1.59 - 1.41 (m, 7H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 1.24 (dd, J=11.5, 6.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

步驟 3. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-

5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并
[a]蒽 -9-基)苯甲酸

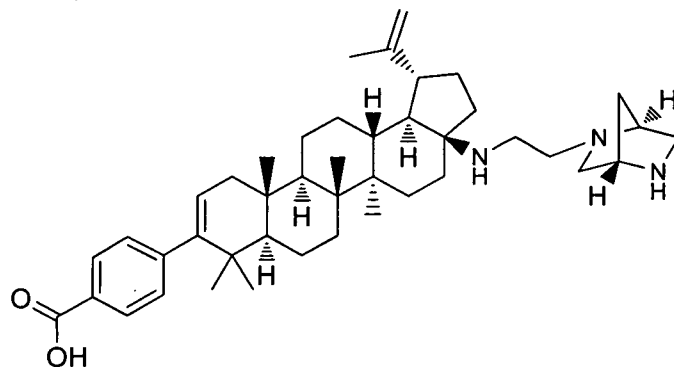


向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯二-三氟乙酸鹽(22 mg, 0.022 mmol)於THF (1 mL)與MeOH (0.5 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鋰單水合物(4.68 mg, 0.112 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液。將所得混合物加熱至75℃持續3小時。濃縮反應混合物，得到白色糊狀物。將粗產物溶解於THF (0.5 mL)、MeOH (0.4 mL)及1 N HCl (0.1 mL)之混合物中，且使用HPLC方法6純化。用1 mL 1.0 N HCl處理經合併之HPLC溶離份，在減壓下濃縮且乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸三鹽酸鹽(8 mg, 38.7%產率)。LC/MS: m/e 744.7 (M+H)⁺, 2.18分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.93 (s, 1H), 3.77 - 3.65 (m,

1H), 3.22 - 3.10 (m, 5H), 3.08 - 2.83 (m, 3H), 2.31 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 6H), 1.26 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 - 0.96 (m, 1H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

實例10

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸

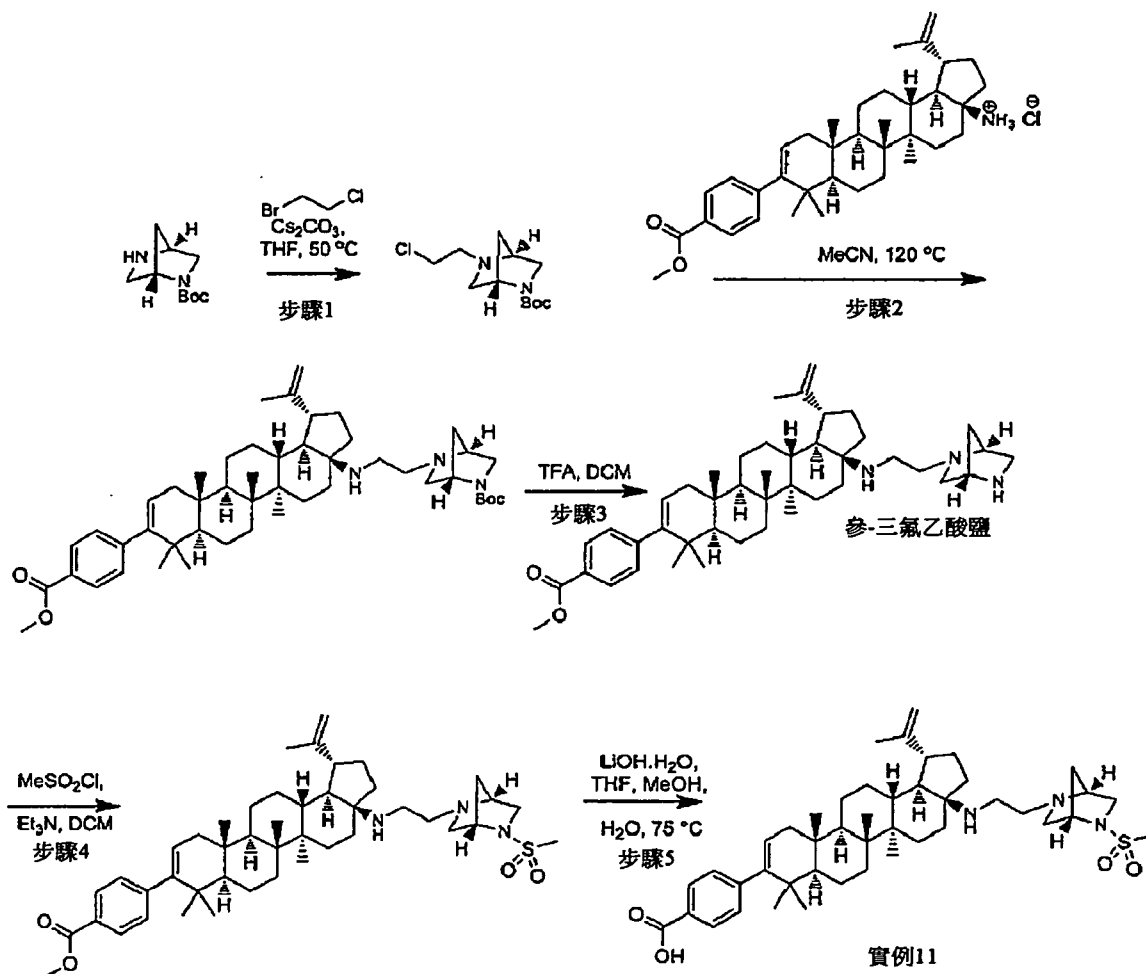


向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-苯甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸三鹽酸鹽(6 mg, 7.03 μ mol)於THF (1 mL)與MeOH (1 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈣(II) (4.94 mg, 7.03 μ mol)。用 $H_2(g)$ 淨化反應混合物，且在室溫下在 $H_2(g)$ 氣氛下攪拌16小時。藉由過濾移除催化劑，且用DCM洗滌，且濃縮液體濾液。藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法6純化粗產物。用1 N HCl (0.5 mL)處理產物之HPLC溶離份，濃縮，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-

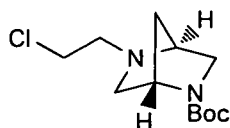
五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
 [a]蒽-9-基)苯甲酸三鹽酸鹽(2.5 mg, 42.9%產率)。LC/MS: m/e 654.6
 (M+H)⁺, 2.15分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ
 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.6 Hz, 1H),
 4.85 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.40 (br. s., 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.50
 (d, J=17.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.93 (br. s.,
 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.24 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 -
 1.79 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.69 (br. s., 1H), 1.66 - 1.34 (m, 12H), 1.26
 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s,
 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

實例11

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a- 五
 甲 基 -3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙
 基) 胺 基)-1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫 -1H-環戊并
 [a]蒽-9-基)苯甲酸



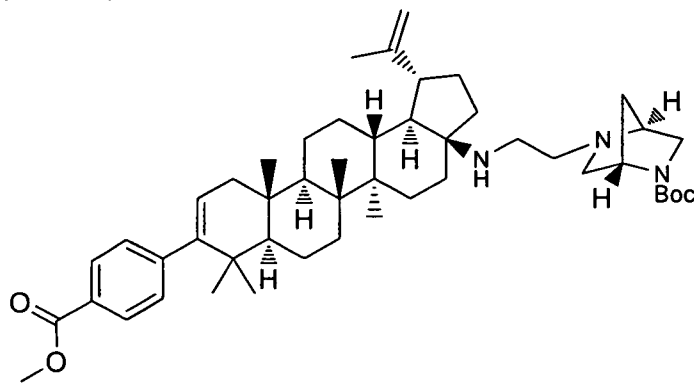
步驟1. 製備(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯



在75 mL中壓燒瓶中將(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(525 mg, 2.65 mmol)及磷酸鉀(1686 mg, 7.94 mmol)組合，且在50°C真空烘箱中淨化10分鐘，且置於N₂(g)氣氛下。相繼添加THF (30 mL)及1-溴-2-氯乙烷(1.124 mL, 13.24 mmol)，且將混合物加熱至55°C持續18小時。將反應混合物冷卻至室溫，用更多1-溴-2-氯乙烷(0.043 mL, 0.517 mmol)處理，且加熱回至55°C持續68小時。過濾反應物，且用DCM洗滌。將液體濾液濃縮至黏性棕色油狀物，藉由管柱層析(SiO₂, 40 g濾筒，用95:5 DCM:MeOH溶離)純化該油狀物，在真空下在攪拌下乾燥，得到呈黏性淡棕色油狀之(1S,4S)-5-(2-氯乙

基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(465 mg, 1.783 mmol, 67.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.37 (s, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.17 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.53 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.82 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J*=15.9, 9.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

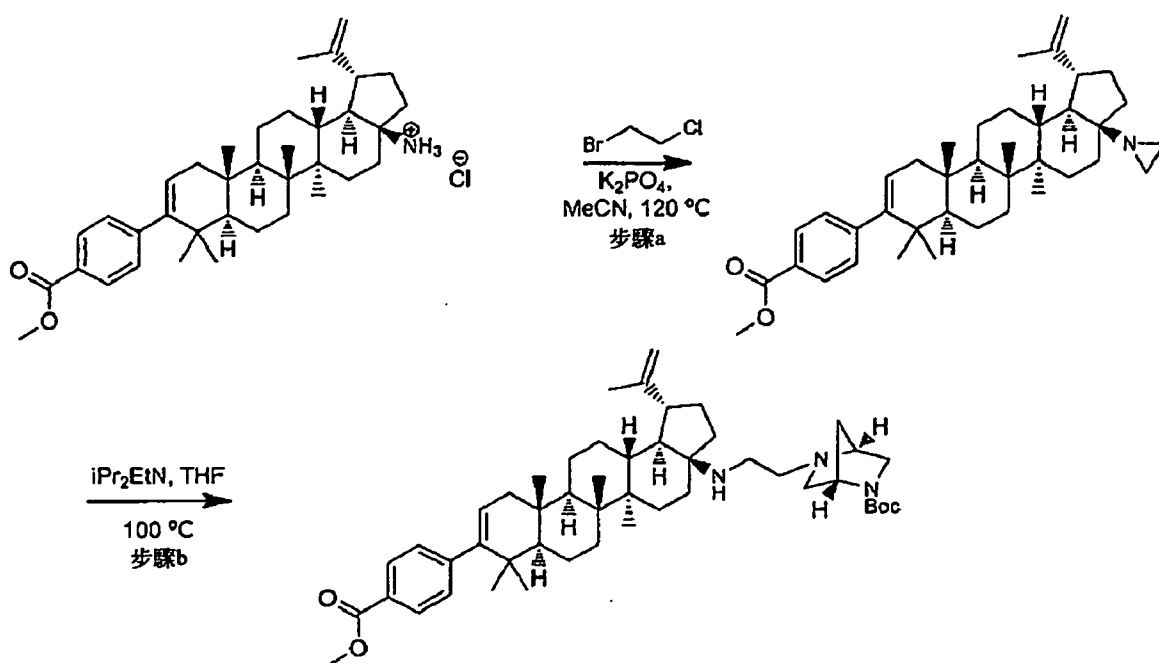
步	驟	2.	製	備	(1S,4S)-5-(2-
					(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯



在 100 mL 中 壓 燒 瓶 中 將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(500 mg, 0.919 mmol)、磷酸鉀(683 mg, 3.22 mmol)及碘化鉀(458 mg, 2.76 mmol)組合，在50℃真空烘箱中淨化30分鐘，且置於N₂(g)氣氛下。相繼添加DMSO (5 mL)及(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(455 mg, 1.745 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液至固體中。在110℃下攪拌所得反應

混合物隔夜。藉由過濾移除形成之固體顆粒，且用DCM洗滌。濃縮(在60℃下)液體濾液，得到深棕色黏性油狀物。使少量粗物質經受藉由逆相HPLC之純化用於表徵。藉由急驟層析(SiO₂，80 g濾筒，用97:3 DCM:MeOH溶離)純化剩餘粗物質，得到419 mg (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯與4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯之混合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

或者，(1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯可如下所述以兩步驟自4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備：



步驟 a. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯

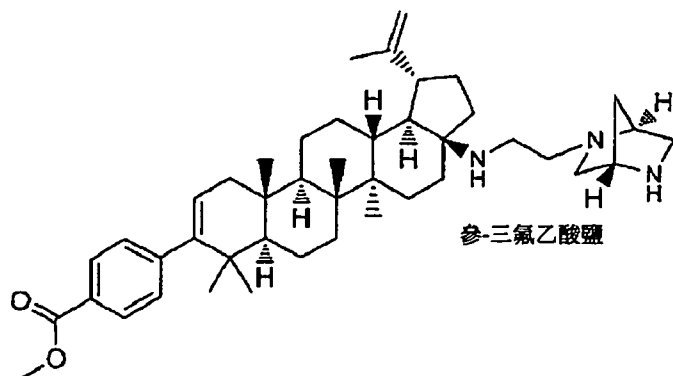
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (500 mg, 0.862 mmol) 與磷酸鉀 (914 mg, 4.31 mmol) 之固體混合物中添加乙腈 (25 mL)、然後 1-溴-2-氯乙烷 (0.717 mL, 8.62 mmol)。將反應混合物加熱至 120 °C 持續 24 小時。將反應物冷卻至室溫，固體藉由真空過濾移除，且用 DCM (2×25 mL) 洗。濃縮液體濾液，得到呈淡黃色固體之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯 (486 mg, 99% 產率)。LC/MS: m/e 570.5 ($M+H$)⁺, 2.38 分鐘 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.81 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 1.69 (s,

3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.62 - 1.34 (m, 18H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.15 (br. s., 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.94 (s, 6H)。

步驟b. 在一打蘭(dram)小瓶中將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(82 mg, 0.144 mmol)與(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(86 mg, 0.432 mmol)組合，添加THF (1 mL)、然後*N,N*-二異丙基乙胺(0.175 mL, 1.007 mmol)，且將反應混合物加熱至100℃持續14小時。將反應物冷卻至室溫，且粗物質藉由逆相HPLC使用HPLC方法7純化，得到呈白色固體之(1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯二(三氟乙酸)鹽(51.9 mg, 36.2%產率)。LC/MS: m/e 768.7 ($M+H$)⁺, 2.43分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.14 (br. s., 2H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, $J=11.7$ Hz, 3H), 3.55 - 3.35 (m, 4H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.23 - 1.97 (m, 6H), 1.94 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.86 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.54 (dd, $J=15.5, 3.5$ Hz, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯仿-*d*) δ 167.3, 148.6, 146.6, 146.3, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 117.2, 114.3, 112.1, 81.5, 77.2, 73.5, 52.8, 52.0, 49.3, 48.9, 45.4, 42.0, 41.7,

40.7, 38.6, 37.5, 37.4, 36.2, 33.4, 32.4, 29.4, 28.2, 28.0, 27.5, 26.3, 25.0, 21.0, 20.8, 19.6, 18.8, 16.4, 15.4, 14.5。

步驟 3. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯三-三氟乙酸鹽

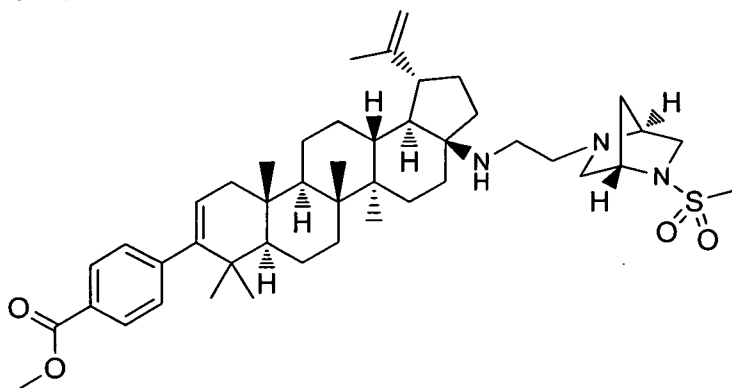


向 (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基)乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯 (419 mg, 0.545 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 TFA (2 mL, 26.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 3 小時。濃縮反應混合物，且乾燥深棕色黏性油狀物，以移除所有三氟乙酸鹽。藉由逆相 HPLC 使用 HPLC 方法 6 純化該物質，且在真空下乾燥，得到呈淡棕色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯三-三氟乙酸鹽 (75.2 mg, 12.28% 產率)。LC/MS: m/e 668.7 ($M+H$)⁺, 2.36 分鐘 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 9.77 (br. s., 1H), 9.49 (br. s., 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19

(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (br. s., 1H), 3.40 - 3.10 (m, 5H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (br. s., 1H), 2.23 - 2.06 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.69 (br. s., 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.62 - 1.30 (m, 11H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.11 (br. s., 3H), 1.05 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 6H)。

^{13}C NMR (101 MHz, 氯仿- d) δ 167.2, 148.5, 147.1, 146.2, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 114.8, 111.6, 77.24 - 77.18, 71.3, 65.8, 60.9, 57.7, 54.4, 52.7, 52.0, 49.2, 48.7, 48.62 - 48.49, 46.3, 45.0, 42.0, 41.6, 40.6, 37.4, 37.0, 36.2, 33.6, 32.5, 29.4, 28.0, 27.3, 25.8, 25.0, 20.9, 20.8, 19.5, 19.1, 16.3, 15.9, 15.2, 14.4。

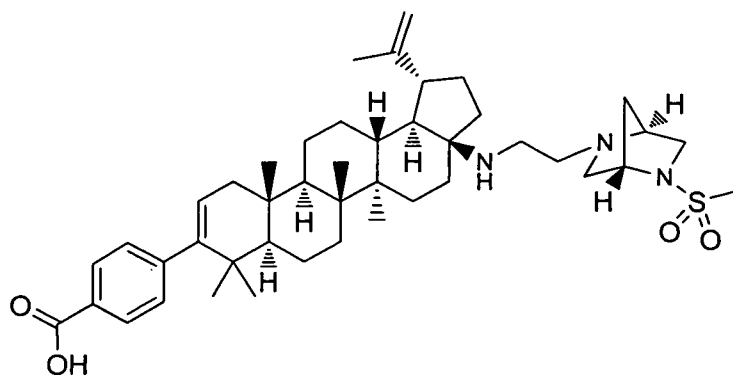
步驟 4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯 (75.2 mg, 0.113 mmol) 及三乙胺

(0.078 mL, 0.563 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯 (10.67 μ l, 0.135 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。1.5小時之後，用DCM (25 mL)稀釋反應混合物，且用H₂O (2 mL)洗滌。用DCM(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮，得到呈淡棕色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯(69.0 mg, 78%產率)。LC/MS: m/e 746.8 (M+H)⁺, 246分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.25 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (br. s., 1H), 3.58 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J*=9.4, 1.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (dd, *J*=8.3, 4.2 Hz, 2H), 2.65 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.07 (dd, *J*=17.1, 6.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 9H), 1.31 - 1.06 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 6H)。

步驟 5. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸二-三氟乙酸鹽

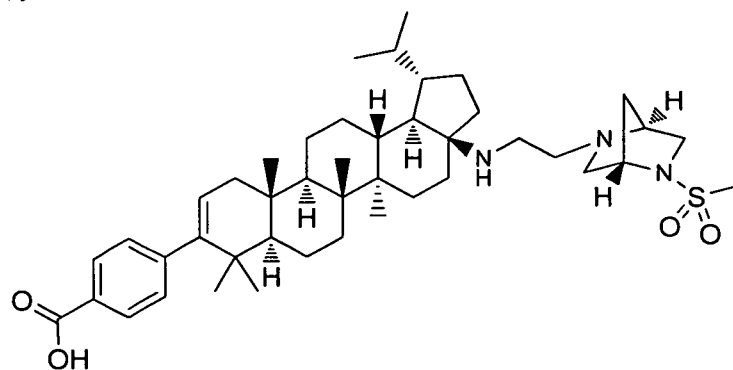


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(65 mg, 0.087 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(14.62 mg, 0.348 mmol)之溶液。隨後在75°C下攪拌反應混合物。1小時之後，濃縮反應混合物，且將其再溶解於THF (1.5 mL)與MeOH (0.5 mL)之混合物中，且藉由逆相 prep-HPLC 使用 HPLC 方法 6 純化，得到呈白色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二-三氟乙酸鹽(46.6 mg, 54.6%產率)。LC/MS: m/e 732.7 (M+H)⁺, 2.22分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.72 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.56 (dt, J=9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J=10.0 Hz, 3H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (td, J=11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 7H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.66 - 1.47 (m, 8H), 1.47 - 1.32 (m, 4H), 1.26 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (br. s.,

3H), 0.92 (br. s., 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 169.8, 149.4, 148.2, 147.2, 130.8, 129.5, 129.1, 124.6, 112.3, 78.7, 73.1, 64.9, 61.7 (br. s., 1C), 60.1, 53.6, 50.1, 46.4, 42.9, 42.5, 41.6, 38.8, 38.2, 38.2, 37.0, 34.4, 33.1, 30.5, 30.0, 28.9, 27.9, 27.0, 25.9, 21.8, 21.6, 20.4, 19.4, 17.1, 16.7, 15.0。

實例12

製 備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1- 異 丙 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -3a-((2-((1S,4S)-5-(甲 磺 醯 基)-2,5- 二 氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -2- 基) 乙 基) 胺 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H- 環 戊 并 [a] 蒽 -9-基) 苯 甲 酸

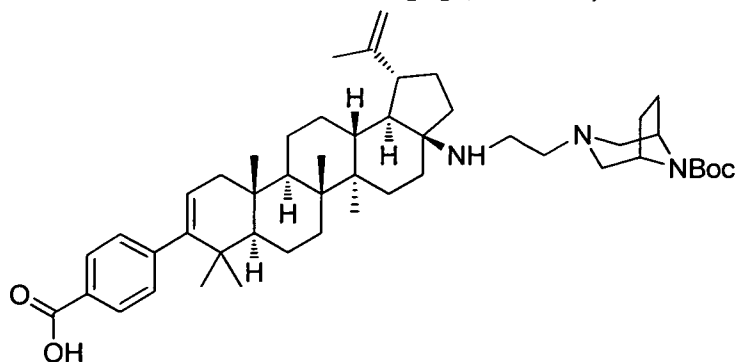


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二-三氟乙酸鹽(10 mg, 10.42 μmol)於THF (1.5 mL)與MeOH (0.5 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鈣/碳(14.63 mg, 0.021 mmol)。用H₂(g)淨化所得漿液，且在H₂(g)氣氛下攪拌16小時。用矽藻土(15 mg)處理混合物，過濾，用THF洗滌，且濃縮。將灰色殘餘物溶解於THF (1 mL)及MeOH (0.5 mL)中，藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法6純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-

((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1S,4S)-5-(甲磺醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸二-三氟乙酸鹽(6.2 mg, 60.6%產率)。
LC/MS: m/e 734.6 ($M+H$)⁺, 2.25分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3$: 甲醇- d_4) δ 7.91 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.61 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 5H), 1.85 - 1.64 (m, 7H), 1.57 (dd, $J=17.4, 11.7$ Hz, 5H), 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.21 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例13

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸



在 一 打 蘭 小 瓶 中 將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

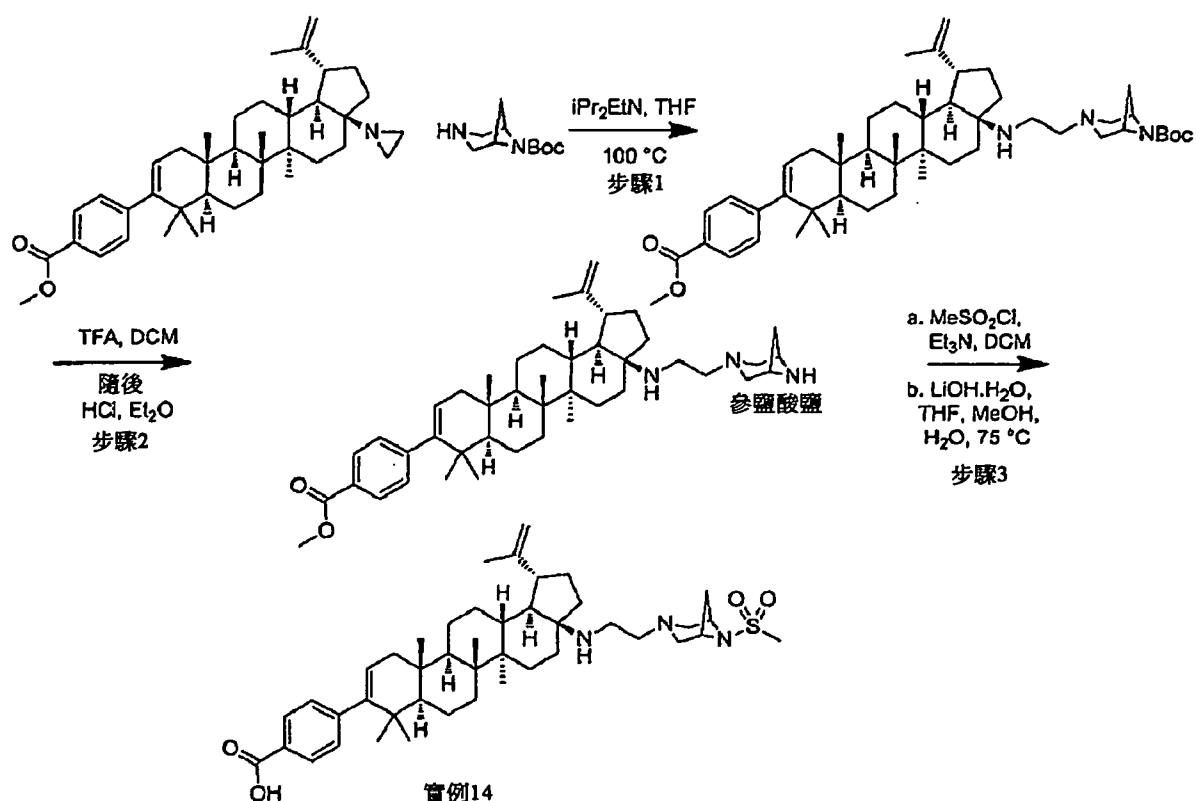
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(95.0 mg, 0.167 mmol)與(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(53.1 mg, 0.250 mmol)組合, 且以THF (1 mL)及N,N-二異丙基乙胺(0.145 mL, 0.834 mmol)饋入。在100°C下加熱反應混合物2.5小時。添加另外(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(53.1 mg, 0.250 mmol)至混合物中, 且在100°C下繼續攪拌23小時。藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法7純化反應混合物, 且在真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之(1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯二-三氟乙酸鹽(108.5 mg, 63.1%產率)。LC/MS: m/e 782.8 ($M+H$)⁺, 2.48分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H), 3.57 - 3.29 (m, 6H), 2.94 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.18 - 1.90 (m, 9H), 1.87 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 3H), 1.64 (br. s., 1H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.32 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

向 (1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯二-三氟乙酸鹽(30 mg, 0.030 mmol)於THF (0.75 mL)及MeOH (0.25

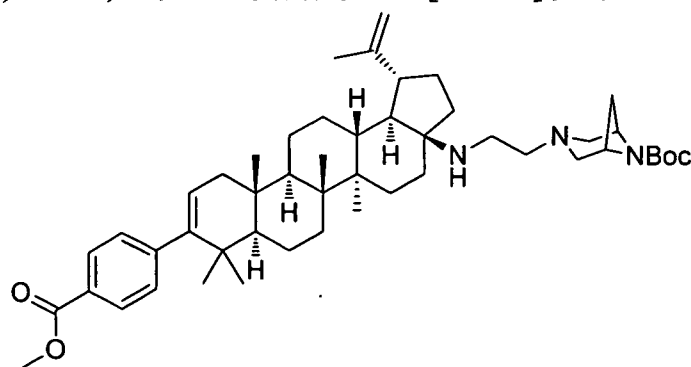
mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1 N)之溶液(0.148 mL, 0.148 mmol)。在75°C下攪拌反應混合物。1小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，且藉由逆相prep-HPLC使用HPLC方法7純化，且乾燥，得到呈淺黃色固體狀之4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸二-三氟乙酸鹽(22.2 mg, 0.021 mmol, 69.0%產率)。LC/MS: m/e 768.8 (M+H)⁺, 2.34分鐘(方法3)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.68 - 3.32 (m, 6H), 2.98 (d, J=10.3 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 7H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (d, J=5.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.39 (m, 5H), 1.39 - 1.27 (m, 4H), 1.27 - 1.15 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 4H)。

實例14

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1R,5S)-6-(甲磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



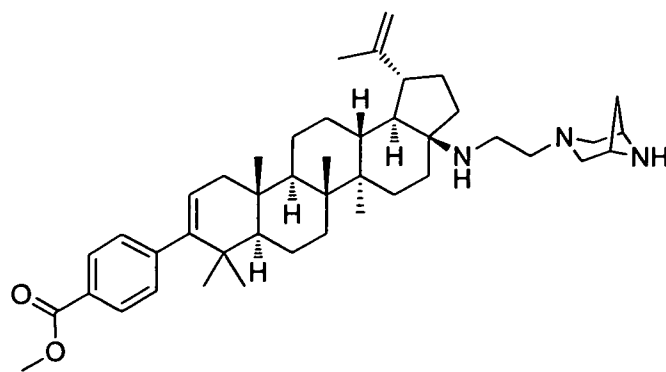
步 驟 1. 製 備 (1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-3a-基)胺基)乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯



在 20 mL 閃 爍 小 瓶 中，將 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯(250 mg, 0.439 mmol)與(1R,5S)-3,6-二氮雜雙

環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(435 mg, 2.194 mmol)組合，將其溶解於THF (5 mL)中，且用*N,N*-二異丙基乙胺(0.764 mL, 4.39 mmol)處理。將反應混合物加熱至100°C。112小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，藉由逆相HPLC使用prep-HPLC方法13純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(126.6 mg, 0.127 mmol, 29.0% 產率)。LC/MS: *m/e* 768.5 ($M+H$)⁺, 2.41分鐘(方法7)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.17 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 5H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.12 (dd, *J*=17.0, 6.5 Hz, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 5H), 1.75 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.60 - 1.50 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.46 - 1.34 (m, 5H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯仿-*d*) δ 167.2, 154.9, 148.6, 146.9, 146.3, 130.0, 128.5, 128.0, 123.9, 111.8, 81.7, 77.2, 72.4, 58.3, 53.9, 52.8, 52.0, 49.4, 49.0, 45.3, 42.1, 41.8, 40.7, 37.9, 37.5, 37.2, 36.2, 33.5, 32.6, 29.4, 28.3, 28.3, 27.8, 26.3, 25.4, 25.1, 21.0, 20.9, 19.6, 19.1, 16.5, 15.8, 14.6。

步驟2. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*R*,5*S*)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



向 (1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯 (123 mg, 0.160 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 1 小時。用 DCE (3 mL) 稀釋所得棕色反應混合物, 且濃縮為淡棕色泡沫。將該物質溶解於 DCM (2 mL) 及 DCE (2 mL) 中, 且用含 2 N HCl 之 Et₂O (0.5 mL, 1.0 mmol) 處理。濃縮所得漿液, 且在真空下乾燥, 得到呈淡灰色固體狀之標題化合物 (108.1 mg, 0.139 mmol, 87% 產率)。LC/MS: m/e 668.5 (M+H)⁺, 2.28 分鐘 (方法 3)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.48 (q, J=7.1 Hz, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.37 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.25 - 1.89 (m, 7H), 1.83 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.73 - 1.71 (m, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 8H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

步驟 3. 向 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

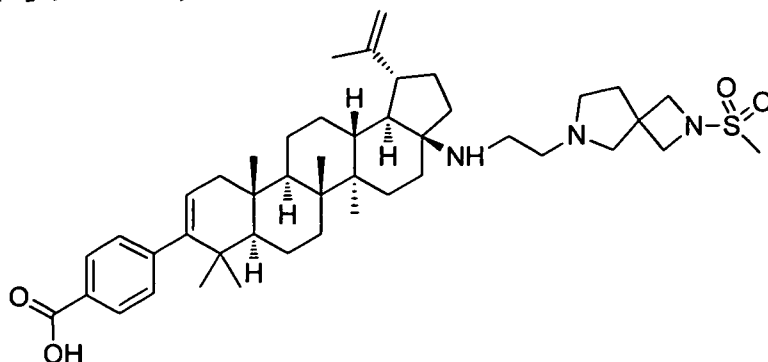
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(108 mg, 0.139 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.097 mL, 0.695 mmol)及甲磺醯氯(0.032 mL, 0.417 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後用MeOH (0.5 mL)將其淬滅，在真空下濃縮且乾燥15分鐘。LC/MS: m/e 746.6 ($M+H$)⁺, 4.30 分鐘(方法8)。

將來自以上之所得棕色殘餘物溶解於THF (2.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中，用3 N氫氧化鋰(0.463 mL, 1.389 mmol)處理，且在75°C下攪拌。2.5小時之後，將反應物冷卻至室溫。藉由逆相HPLC使用prep-HPLC方法13純化反應混合物，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(81.7 mg, 0.083 mmol, 60.0%產率)。LC/MS: m/e 632.5 ($M+H$)⁺, 3.91分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.32 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.64 - 1.37 (m, 10H), 1.33 (dd, $J=12.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 169.0, 148.5, 147.2, 146.3, 129.9, 128.7, 128.3, 123.7, 111.6, 77.6, 72.0, 63.0, 62.9, 53.7, 53.6, 52.7, 52.69 - 52.62 (m, 1C), 49.2, 45.3, 42.1, 41.6, 41.2, 40.7, 39.7, 37.4, 37.1, 36.2, 33.6, 32.4, 30.9, 29.2, 28.0, 27.5, 26.4, 25.0, 20.9, 20.8, 19.6, 18.6, 16.3, 15.9, 14.2。

實例15

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(2-(甲磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)乙基)胺基)-1-

(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八
 氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

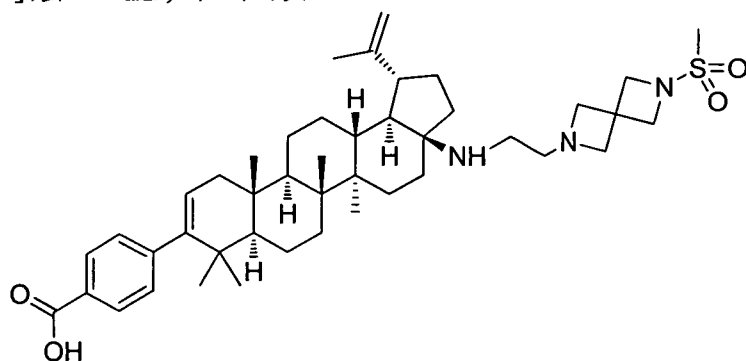


4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a- 五
 甲基-3a-((2-(2-(甲磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)乙基)胺基)-1-
 (丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八
 氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸係按照用於製備 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-
 ((2-((1R,5S)-6-(甲磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-
 1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十
 八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸之方法自 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-
 5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并
 [a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯以24%產率製備；但在步驟1中使用2,6-二氮雜
 螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯鹽酸鹽替代(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環
 [3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。LC/MS: m/e 746.5 (M+H)⁺, 3.91分鐘(方
 法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H),
 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s,
 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.29 (d, J=1.7 Hz, 1H),
 3.25 - 3.14 (m, 3H), 3.08 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77 - 2.66 (m,
 1H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.89 -

1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.30 (m, 11H), 1.25 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, 1:1 CDCl_3 : 甲醇- d_4) δ 169.8, 149.4, 148.1, 147.1, 130.7, 129.4, 129.0, 124.5, 112.3, 78.5, 64.1, 61.6, 61.5, 54.3, 53.6, 52.2, 50.0, 46.4, 42.8, 42.4, 41.5, 40.4, 39.5, 38.2, 38.1, 36.9, 36.8, 36.2, 34.3, 33.1, 29.9, 28.8, 28.1, 27.1, 25.8, 21.7, 21.6, 20.4, 19.3, 17.0, 16.3, 15.0。

實例16

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(6-(甲磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

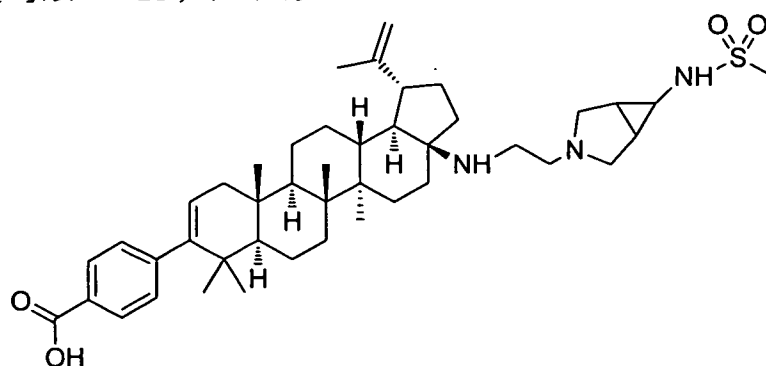


4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(6-(甲磺醯基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸係按照用於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1R,5S)-6-(甲磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸之方法自 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯以5%產率製備；但在步驟1中，使用2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(261 mg, 1.316 mmol)替代(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。LC/MS: m/e 732.5 ($M+H$)⁺, 3.92分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.84 (br. s., 4H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (dt, $J=11.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.64 - 1.30 (m, 12H), 1.25 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

實例17

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(6-(甲磺醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

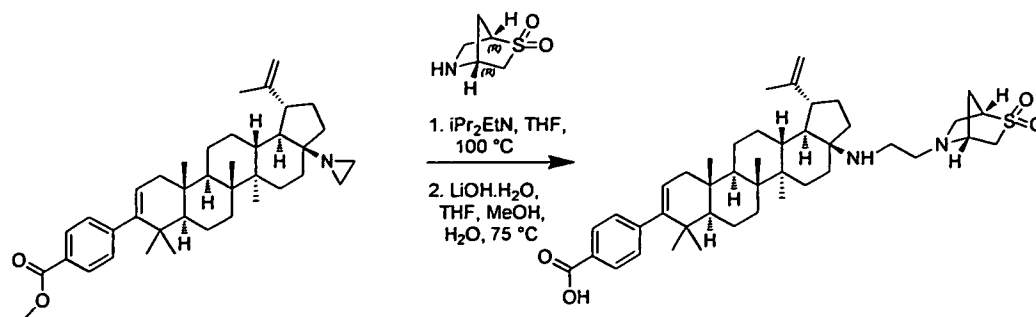


4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(6-(甲磺醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸係按照用於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-((1R,5S)-6-(甲磺醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸之方法自 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯經3個步驟以12%產率製備；但在步驟1中使用 3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基胺基甲酸第三丁酯替代(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯。LC/MS: m/e 732.5 ($M+H$)⁺, 3.86分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 4H), 3.09 (br. s., 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 8H), 1.87 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 6H), 1.53 (d, $J=16.1$ Hz, 6H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.21 (br. s., 3H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

實例18

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

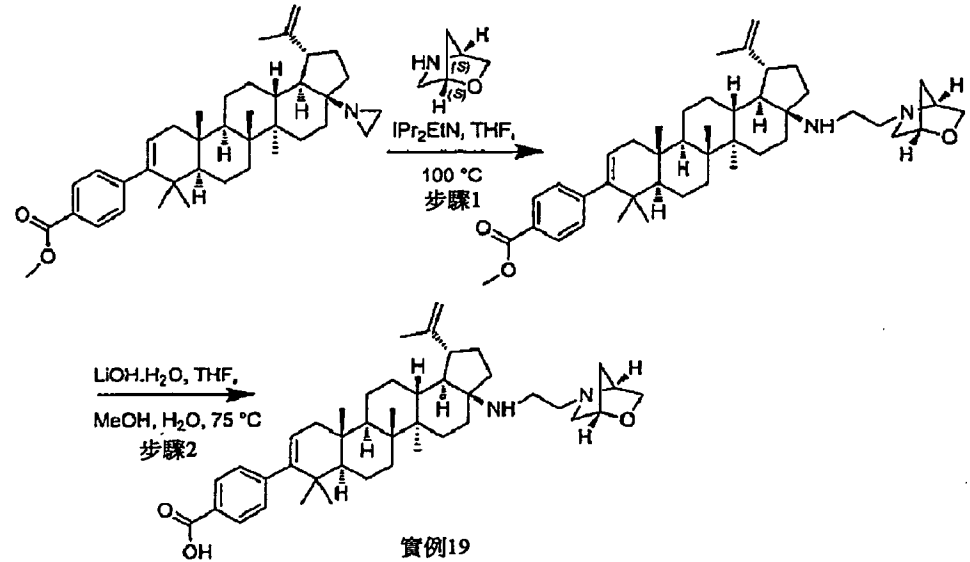


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯(250 mg, 0.439 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.535 mL, 3.07 mmol)及(1R,4R)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(323 mg, 2.194 mmol)。在100℃下攪拌所得混濁反應混合物。71小時之後，將反應物冷卻至室溫。向反應混合物中添加MeOH (2 mL)及3 N氫氧化鋰(1.462 mL, 4.39 mmol)。在75℃下攪拌混合物4小時，隨後將其冷卻至室溫，且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC使用HPLC方法14純化粗物質，且濃縮，得到具有一些碳酸氫銨之產物。使來自以上之物質再經受HPLC方法13，濃縮，且在真空下乾燥，得到標題化合物(25.5 mg, 0.026 mmol, 5.99%產率)。LC/MS: m/e 703.4 ($M+H$)⁺, 3.95分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.42 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (dd, $J=13.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.65 - 1.46 (m, 9H), 1.43 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 1H),

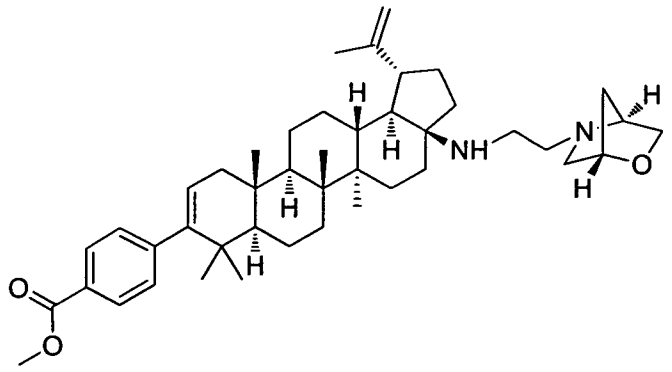
1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

實例19

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



在 20 mL 閃爍小瓶中將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-

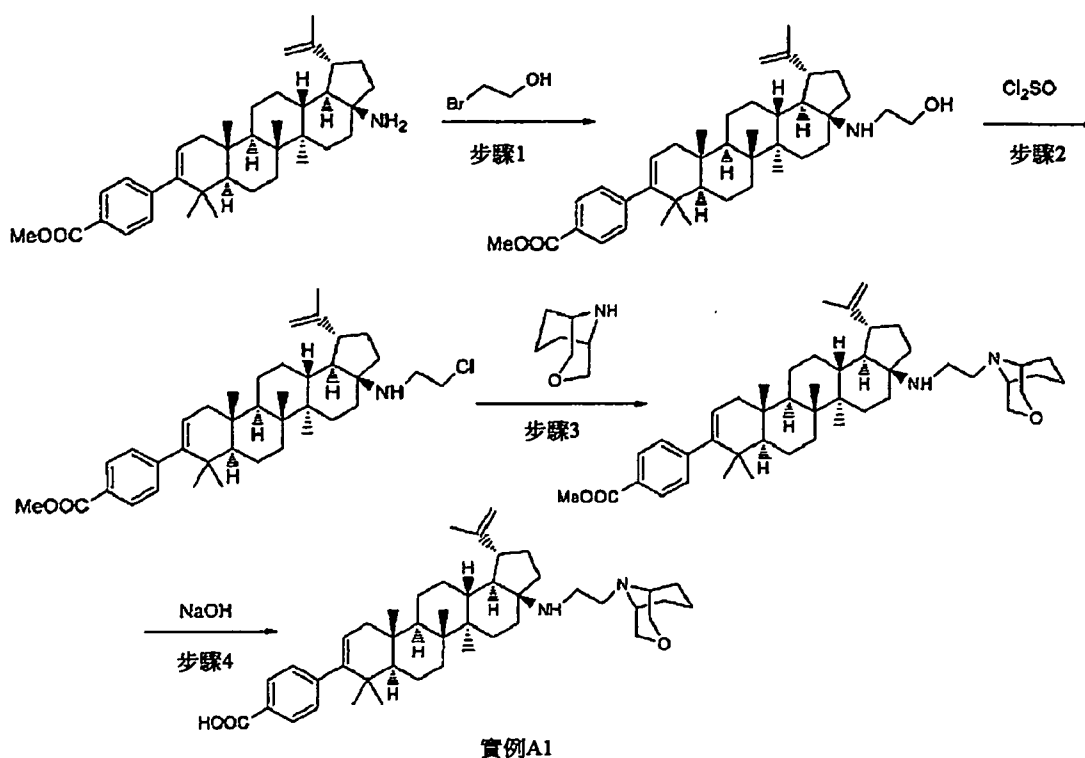
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八 氫 -1H- 環 戊 并 [a] 蒽 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (200 mg, 0.351 mmol)、(1*S*,4*S*)-2- 氧 雜 -5- 氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 烷 鹽 酸 鹽 (238 mg, 1.755 mmol) 及 4 埃 分 子 篩 (250 mg, 0.351 mmol) 組 合。在 50℃ 真 空 烘 箱 中 乾 燥 混 合 物 1 小 時。添 加 THF (5 mL) 及 *N,N*-二 異 丙 基 乙 胺 (0.428 mL, 2.457 mmol)。用 $N_2(g)$ 淨 化 溶 液，且 在 100℃ 下 攪 拌。68 小 時 之 後，將 反 應 物 濃 縮 為 黏 性 棕 色 油 狀 物，藉 由 逆 相 HPLC 使 用 HPLC 方 法 6 純 化 該 油 狀 物，且 在 真 空 下 乾 燥，得 到 呈 白 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (104 mg, 0.114 mmol, 32.4% 產 率)。LC/MS: m/e 669.5 ($M+H$)⁺, 4.42 分 鐘 (方 法 8)。¹H NMR (400 MHz, 氯 仿-*d*) δ 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.17 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.44 (br. s., 2H), 3.36 (br. s., 1H), 2.77 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.27 - 1.99 (m, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.77 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.30 (m, 13H), 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯 仿-*d*) δ 167.2, 148.5, 146.8, 146.2, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 111.9 (br. s., 1C), 74.9, 73.1 (br. s., 1C), 64.3 (br. s., 1C), 61.3 (br. s., 1C), 54.1, 52.8, 51.9, 49.3, 49.0, 45.4, 42.0, 41.7, 40.7, 38.8 (br. s., 1C), 37.4, 37.3, 36.2, 33.5, 32.5, 29.4, 28.0, 27.5, 26.3, 25.0, 20.9, 20.8, 19.6, 18.8, 18.4, 17.2, 16.4, 15.4, 14.5, 11.8。

步 驟 2. 向 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-((1*S*,4*S*)-2- 氧 雜 -5- 氮 雜 雙 環 [2.2.1] 庚 -5- 基) 乙 基) 胺 基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*- 十 八 氫 -1H- 環 戊 并

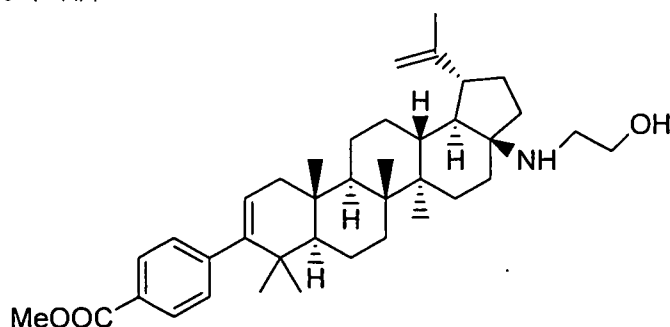
[a]蒾-9-基)苯甲酸甲酯(99 mg, 0.148 mmol)於THF (2 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加3 N氫氧化鋰(0.197 mL, 0.592 mmol)。在75°C下攪拌反應混合物。3.5小時之後，將反應物冷卻至室溫，且濃縮為白色糊狀物，藉由逆相prep-HPLC使用prep HPLC方法6純化該糊狀物，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(81.4 mg, 0.088 mmol, 59.2%產率)。LC/MS: m/e 655.5 ($M+H$)⁺, 3.76分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 氯仿-*d*: 甲醇-*d*₄) δ 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.35 - 5.23 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.76 (dd, $J=9.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.16 (d, $J=10.3$ Hz, 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.74 (td, $J=11.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 7H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.30 (m, 11H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H)。

實例A1

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)苯甲酸



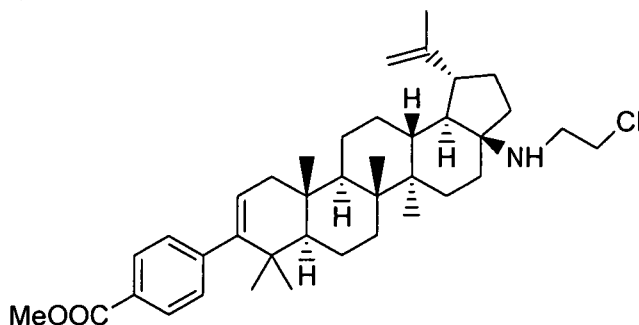
步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(1500 mg, 2.76 mmol)、2-溴乙醇(1034 mg, 8.27 mmol)、磷酸鉀(1756 mg, 8.27 mmol)及碘化鉀(916 mg, 5.52 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物加熱至120℃持續15小時。將反應混合物傾入蒸餾水(40 mL)中。過濾白色沈澱物，且用蒸餾水(100 mL)洗

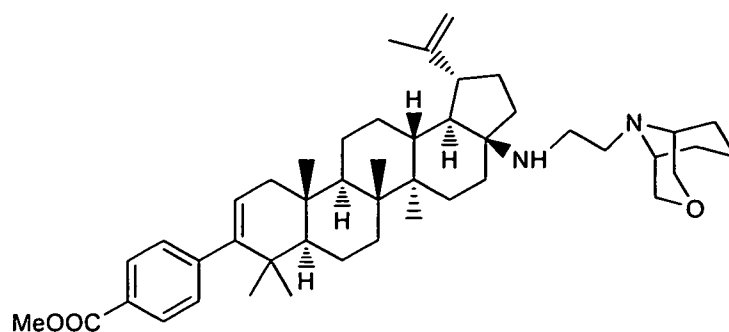
滌。在減壓下乾燥白色固體，得到標題化合物(1.4 g, 86%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 588.5 ($M+H$)⁺, 2.40分鐘(方法5)。

步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氯乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



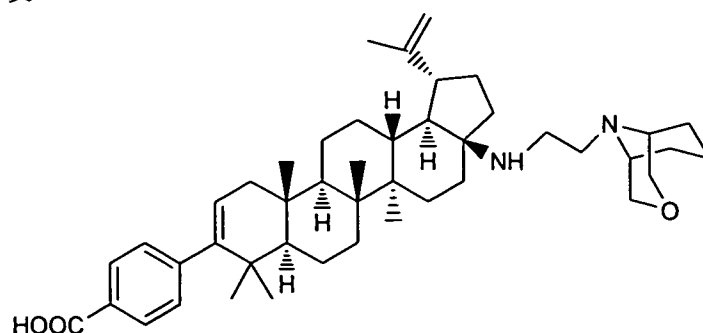
將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(1400 mg, 2.381 mmol)及亞硫醯氯(1.738 mL, 23.81 mmol)於二氯乙烷(15 mL)中之混合物加熱至60°C持續2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之所要產物(1.3 g, 90%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 606.48 ($M+H$)⁺, 2.46分鐘(方法5)。

步驟3. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氯乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(20 mg, 0.033 mmol)、(1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷(16.78 mg, 0.132 mmol)及休尼格氏鹼(0.029 mL, 0.165 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物加熱至120℃持續1小時。用蒸餾水(2 mL)淬滅反應混合物，用二氯甲烷(2×2 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯，其不經進一步純化即用於下一步驟。

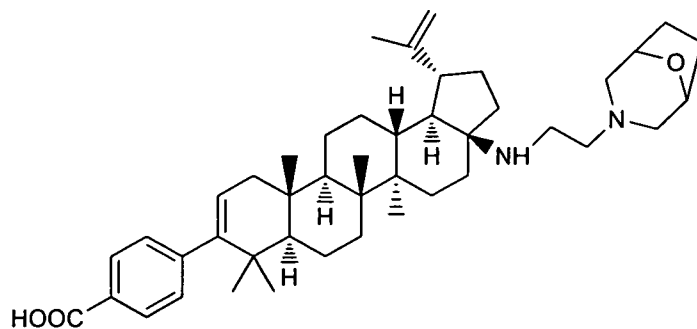
步驟 4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



向來自以上之酯中間物於1,4-二噁烷(1 mL)中添加1 N NaOH (0.143 mL, 0.143 mmol), 將反應混合物加熱至80°C持續3小時。將混合物冷卻至室溫, 且藉由Prep. HPLC純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(3 mg, 13%)。LCMS: m/e 683.7 ($M+H$)⁺, 2.13分鐘(方法4)。¹H NMR (500 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.11 (t, $J=14.1$ Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.44 - 2.97 (m, 6H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.45 (qd, $J=13.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.30 - 1.15 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例A2

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸

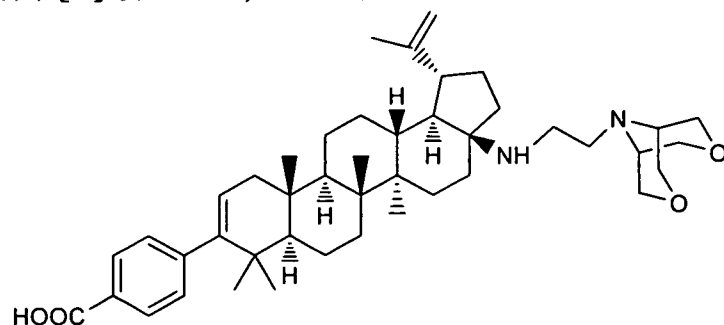


標題化合物係按照以上關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸所述之方法在步驟3中使用(1R,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷作為烷化胺來製備。分離呈白色固體狀之產物(8 mg, 28%)。LCMS: m/e 669.7 ($M+H$)⁺, 2.11分鐘(方法4)。¹H NMR

(500 MHz, 乙腈- d_3) δ 8.17 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 2H), 5.32 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.14 (br. s., 4H), 2.99 (br. s., 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.44 (m, 2H), 2.27 - 1.15 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例A3

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5R)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)苯甲酸

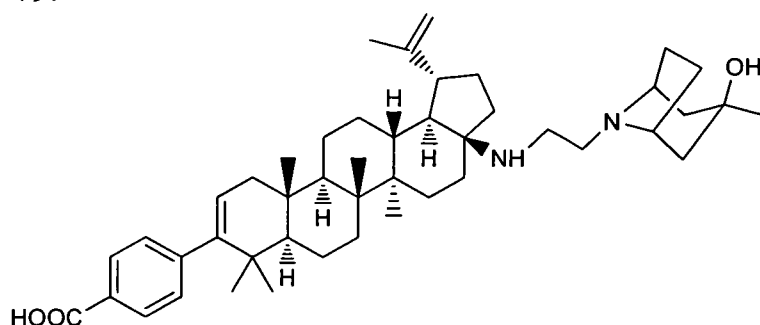


標 題 化 合 物 係 按 照 以 上 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)苯甲酸所述之方法在步驟3中使用(1s,5s)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷作為烷化胺來製備。分離呈白色固體狀之產物(2.4 mg, 7%)。LCMS: m/e 685.6 ($M+H$)⁺, 2.30分鐘(方法5)。¹H NMR (500 MHz, 乙腈- d_3) δ 8.04 - 7.74 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J=12.5$ Hz, 4H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 2.97 (m, 4H), 2.94 (dd, $J=11.1, 5.9$ Hz, 2H), 2.70 -

1.15 (m, 22H), 1.76 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例A4

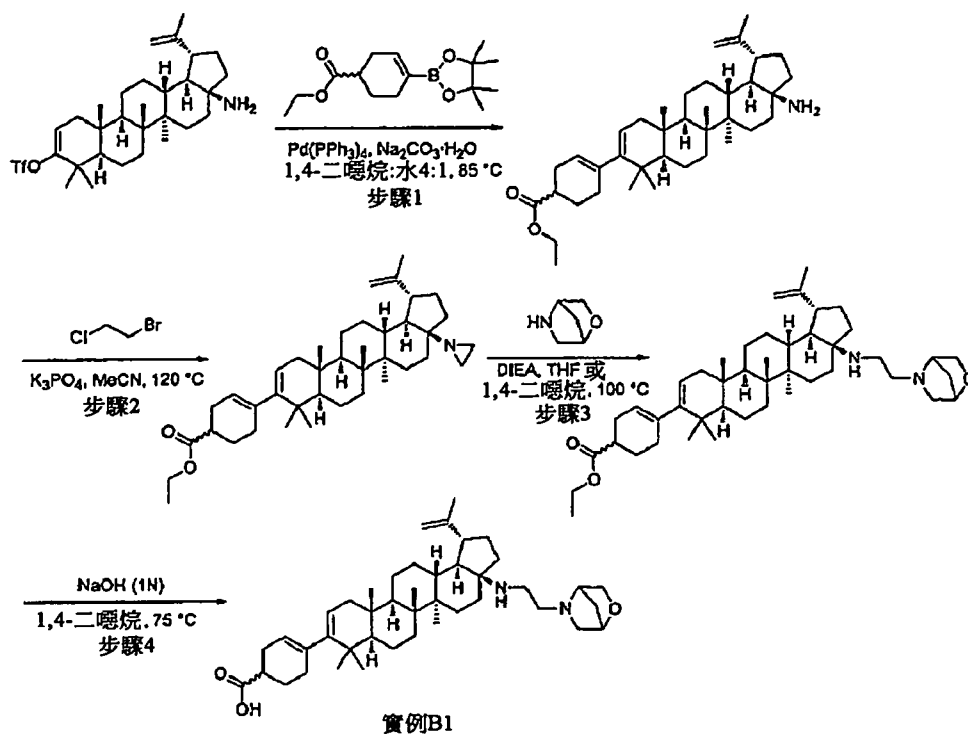
製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,3S,5S)-3-羥基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸



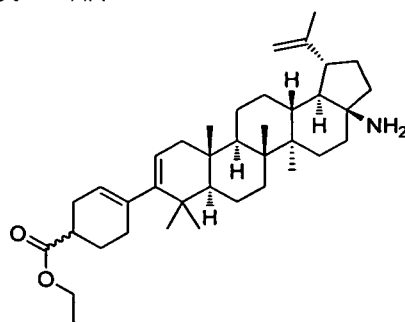
標 題 化 合 物 係 按 照 以 上 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸所述之方法在步驟3中使用(1R,3r,5S)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇作為烷化胺來製備。分離呈白色固體狀之產物(2.5 mg, 30%)。LCMS: m/e 697.65 (M+H)⁺, 1.40分鐘(方法4)。¹H NMR (400 MHz, 乙腈-d₃) δ 7.89 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 2H), 3.52 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.64 (m, 1H), 2.53 - 1.08 (m, 30H), 1.69 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

實例B1

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸三氟乙酸鹽



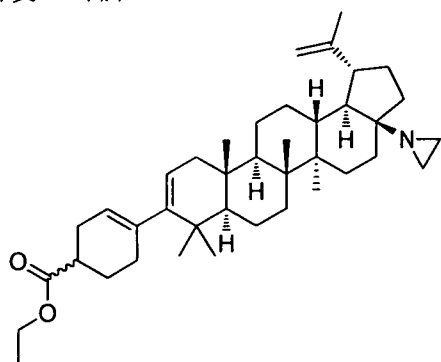
步驟1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯



向含有 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)環己-3-烯甲酸乙酯 (0.801 g, 2.86 mmol) 之燒瓶中添加三氟甲磺酸 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-

烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯(1.45 g, 2.60 mmol)、碳酸鈉水合物(0.967 g, 7.80 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(palladium tetrakis; 0.090 g, 0.078 mmol)。用1,4-二噁烷(20 mL)及水(5 mL)稀釋混合物。隨後將其用氮氣沖洗，且在油浴中加熱至85℃。加熱混合物16小時之後，將其冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析使用含10-80%乙酸乙酯之己烷梯度及80g矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮。由於仍存在雜質，因此隨後為使用含20-70% EtOAc之己烷梯度及80 g矽膠管柱之第二純化。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.655 g, 1.17 mmol, 45%產率)。LCMS: m/e 562.7 (M+H)⁺, 2.17分鐘(方法5)。

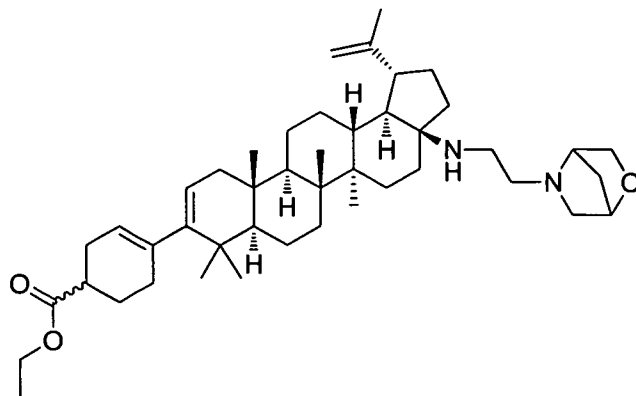
步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯



向可密封小瓶中添加4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并

[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(0.2 g, 0.356 mmol)、1-溴-2-氯乙烷(0.295 mL, 3.56 mmol)及磷酸鉀鹽(0.378 g, 1.780 mmol)。用乙腈(5 mL)稀釋混合物，用氮氣沖洗，隨後密封，且加熱至120℃。24小時加熱之後，將混合物冷卻至室溫。過濾反應混合物以移除固體，隨後用二氯甲烷洗滌固體，且在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.21 g, 0.357 mmol, 100%產率)。LCMS: m/e 588.7 ($M+H$)⁺, 2.21分鐘(方法5)。

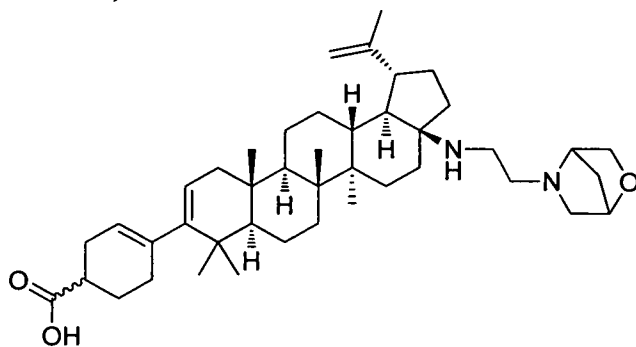
步驟3. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯



向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(0.05 g, 0.085 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液的小瓶中相繼添加N,N-二異丙基乙胺(0.089 mL, 0.510 mmol)及2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(0.035 g, 0.255 mmol)。密封小瓶，且將混合物加熱至100℃。16小時加熱之後，將混合物冷卻至室溫，用甲醇及1,4-二噁烷稀釋，且藉由prep HPLC(方法8)純化。在減壓下濃縮含有預期產物之溶離份，得到呈灰白色泡沫狀之4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(0.0152 g, 0.022 mmol, 26.0%產率)。
LCMS: m/e 687.7 ($M+H$)⁺, 1.96分鐘(方法5)。

步驟4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸三氟乙酸鹽

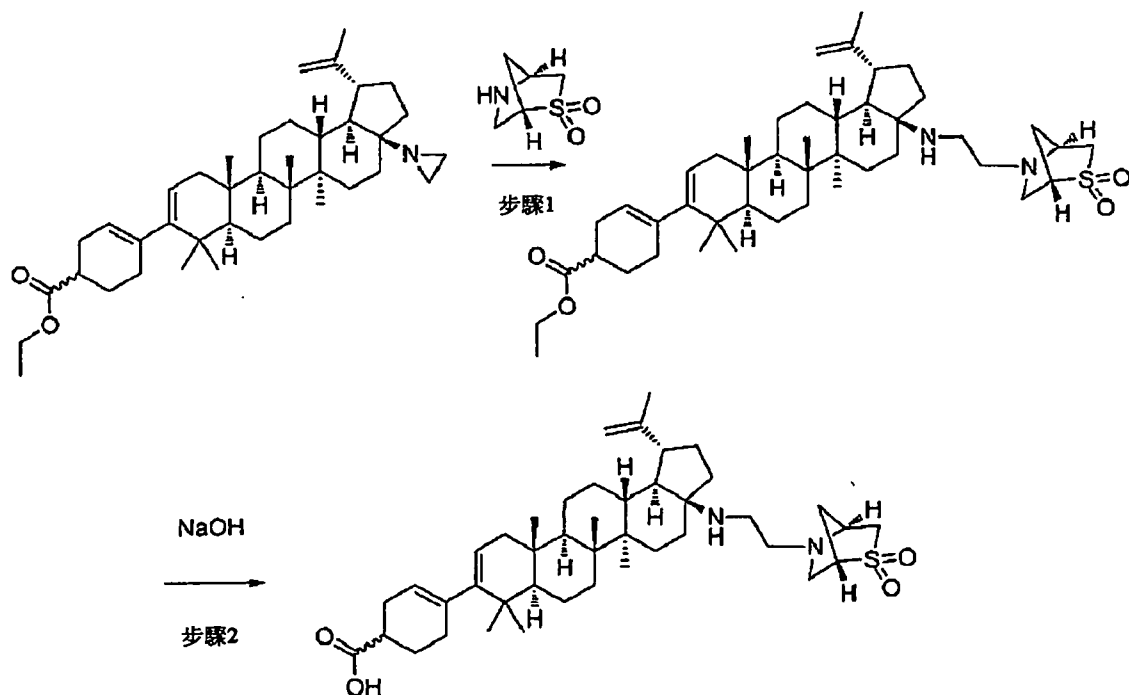


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(0.0152 g, 0.022 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH (1 N) (0.2 mL, 0.200 mmol)。將混合物加熱至75℃持續5小時，隨後冷卻至室溫，用甲醇稀釋，且藉由prep HPLC(方法8)純化。合併含有預期產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸三氟乙酸鹽(9.1 mg, 0.012 mmol, 55%產率)。LCMS: m/e 659.7 ($M+H$)⁺, 1.59分鐘(方法5)。¹H

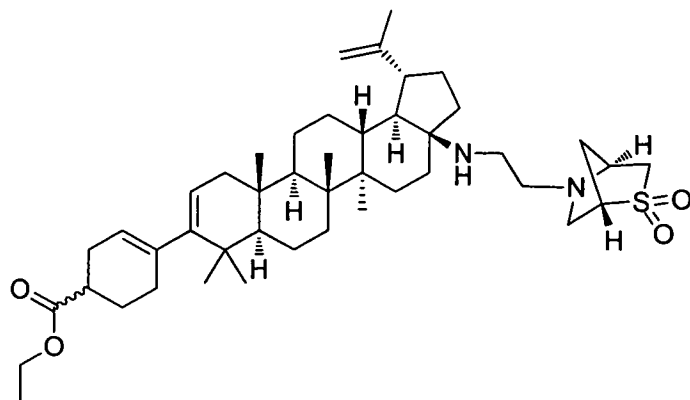
NMR (500 MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.41 (br. s., 1H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.23 (d, J =10.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.51 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 6H), 0.95 (s, 3H), 2.44 - 0.91 (m, 30H)。

實例B2

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸三氟乙酸鹽



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯



向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(0.05 g, 0.085 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液的可密封小瓶中添加DIEA (0.089 mL, 0.510 mmol)及(1S,4S)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽(0.047 g, 0.255 mmol)。密封小瓶，且將懸浮液加熱至100℃。加熱混合物16小時之後，將其冷卻至室溫，用1,4-二噁烷及甲醇稀釋，且藉由過濾移除固體。藉由prep HPLC(方法8)純化濾液，得到具有剩餘雜質之標題化合物(29 mg總計)，其將進入下一步驟以進行純化。LCMS: m/e 735 ($M+H$)⁺, 2.08分鐘(方法5)。

步驟 2. 向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸乙酯(29 mg)於1,4-二噁烷(1 mL)中之粗溶液中添加NaOH (1 N) (0.2 mL, 0.200 mmol)。將混合物加熱至75℃持續15小時，且隨後將其冷卻至室溫，用1,4-二噁烷及甲醇稀釋，且藉由prep HPLC(方法9)純化。在減壓下濃縮含有產物之溶離份。藉由prep HPLC(方法10)第二次純化該化合物，得到呈白色固體狀之標題化合

物(4.7 mg, 5.7 μ mol, 6.7%產率, 經2個步驟)。LCMS: m/e 707.6 ($M+H$)⁺, 1.72分鐘(方法5)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.38 (br. s., 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.41 - 0.84 (m, 37H)。

步驟4. 向 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯(28 mg, 0.03 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(1 N) (0.149 mL, 0.149 mmol)。將混合物升溫至70℃。加熱混合物16小時之後, 將其冷卻至室溫, 且藉由添加1 mL 1 N HCl來酸化。隨後添加水直至固體形成。藉由過濾收集固體, 將其溶解於1,4-二噁烷及甲醇中, 且藉由prep HPLC(方法12)純化, 得到呈兩種不同異構體之 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸(異構體1, 16.5%及異構體2, 11.5%)。

實例B4: 異構體1: MS: m/e 705.6 ($M+H$)⁺, 2.393分鐘(方法6)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.83 (s, 1H), 5.46(m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.42 - 3.08 (m, 6H), 3.07 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.42 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.28 (td,

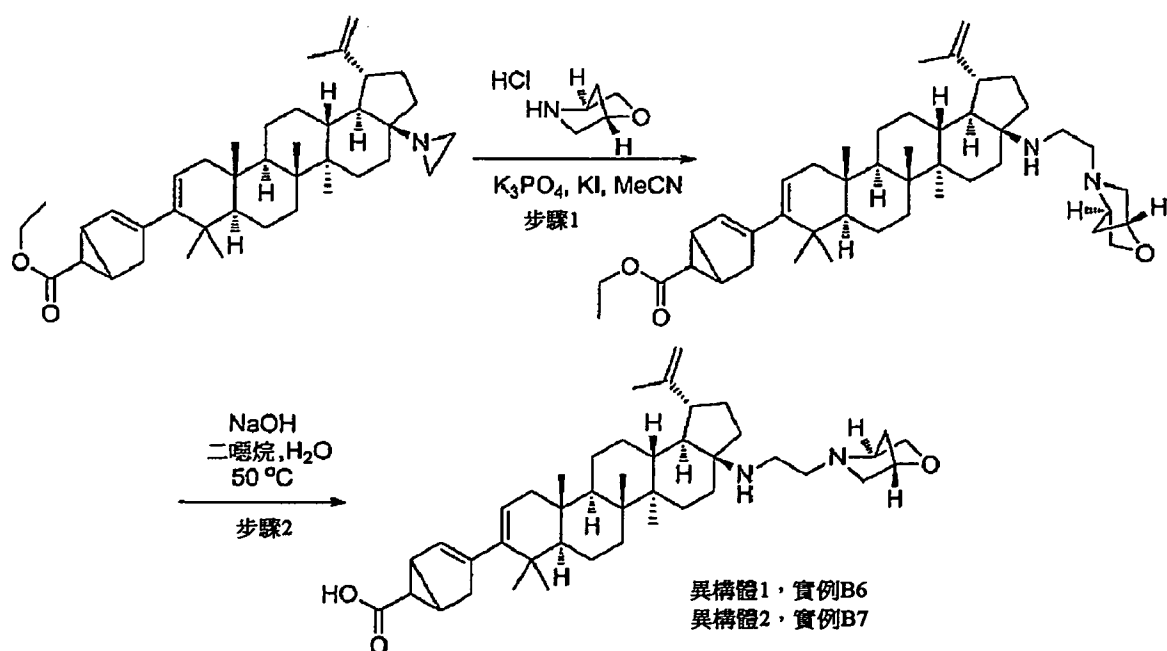
$J=6.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.24 - 1.84 (m, 7H), 1.72 (s, 4H), 1.65 - 1.28 (m, 14H), 1.14 (br. s., 1H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (m, 9H), 0.86 (s, 3H)。

實例B5：異構體2：MS: m/e 705.6 ($M+H$)⁺, 2.638分鐘(方法6)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.89 (s, 1H), 5.47 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.47 - 3.17 (m, 5H), 3.15 - 2.85 (m, 5H), 2.82 - 2.57 (m, 3H), 2.44 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 1.90 (m, 6H), 1.77-1.70(m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.24 (m, 14H), 1.14 (s, 6H), 1.12-1.03(m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

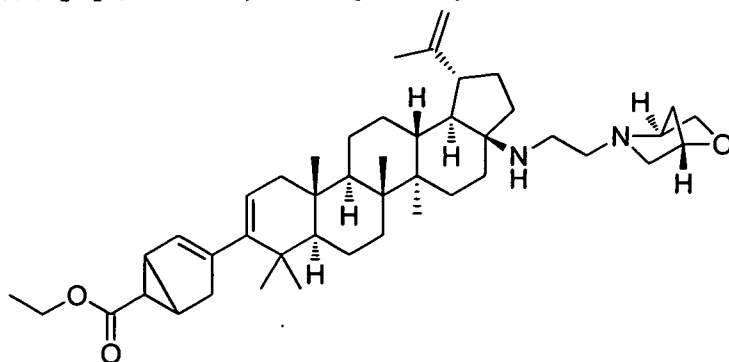
實例B6及實例B7

製備 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸(異構體1及異構體2)



步驟 1- 製備 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯



標題化合物係按照以上關於製備 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯所述之方法使用外消旋(1S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽作為反應物以定量產率製備。MS: m/e 685.6 (M+H)⁺, 2.83分鐘(方法6)。¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ 5.80 (br. s., 1H), 5.51 - 5.37 (m, 1H), 4.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=2.3, 1.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.95(dd, J=9.8, 1.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.40 (m, 8H), 2.18 (dt, J=6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.31 (m, 9H), 1.30 - 1.10 (m, 10H), 1.08-0.8 (m, 16)。

步驟 2 - 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯係使用以上製備 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸之步驟4中所述的條件自3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯製備，prep HPLC純化(方法11)之後，得到呈兩種不同異構體之標題化合物(異構體1，29.5%及異構體2，22.01%)。

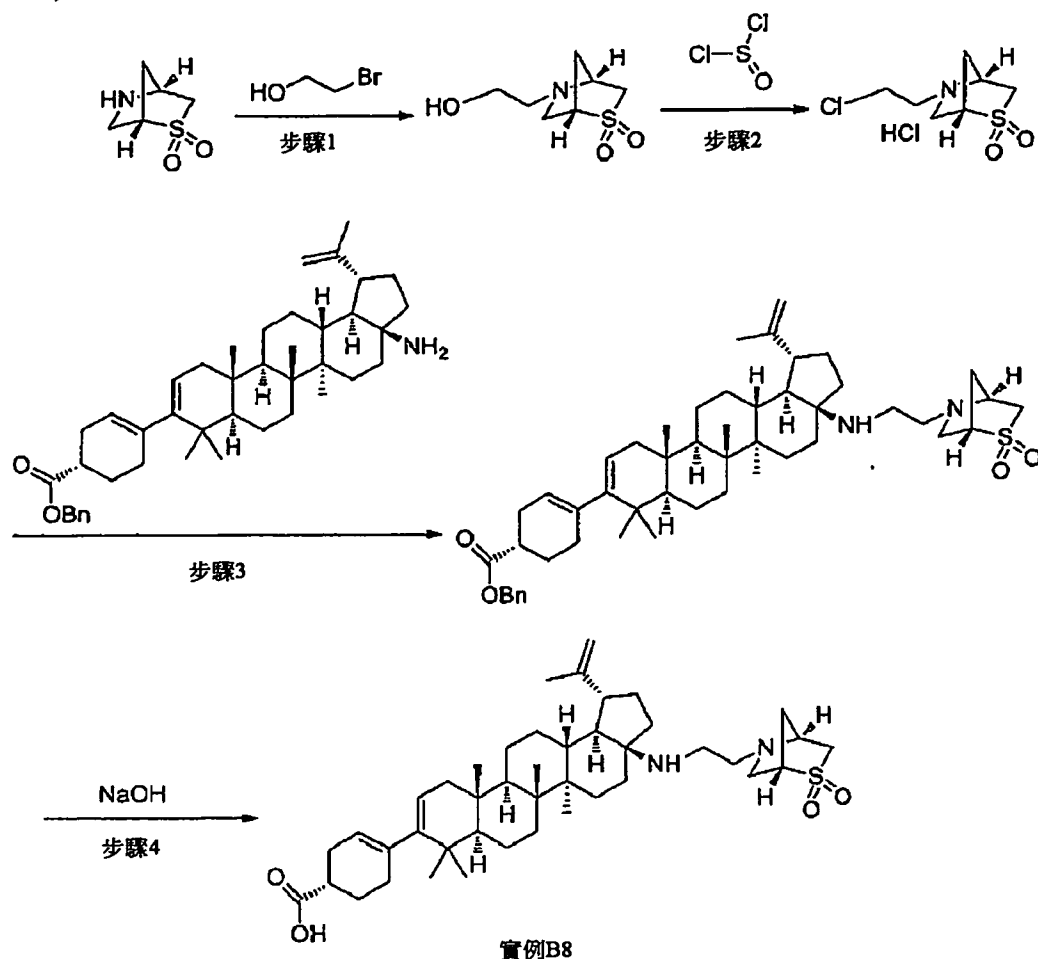
實例B6：異構體1：MS: m/e 657.55 ($M+H$)⁺, 2.663分鐘(方法6)。
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.79 (s, 1H), 5.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 3.76 - 3.28 (m, 5H), 2.90 (dd, $J=18.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.33 (td, $J=6.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.27 - 1.93 (m, 7H), 1.91 (m, 2H), 1.79 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64 - 1.21 (m, 14H), 1.2-1.16(m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 3H), 1.02 (m, 7H), 0.95 - 0.88 (m, 3H), 0.76 (s, 3H)。

實例B7：異構體2：MS: m/e 657.55 ($M+H$)⁺, 2.696分鐘(方法6)。
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.01 (s, 1H), 5.53 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.21 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.17 (m, 5H), 2.94 (dd, $J=17.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.84 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 1.78 (m, 10H), 1.70 (s, 3H), 1.66 - 1.24 (m, 13H), 1.20 (d, $J=3.3$ Hz, 6H), 1.16 - 1.04 (m, 3H), 1.01 (d, $J=4.5$ Hz, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 1H), 0.65 (s, 3H)。

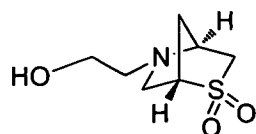
實例B8

製 備 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺

基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸

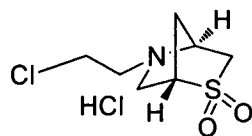


步驟1. 製備(1S,4S)-5-(2-羥乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物



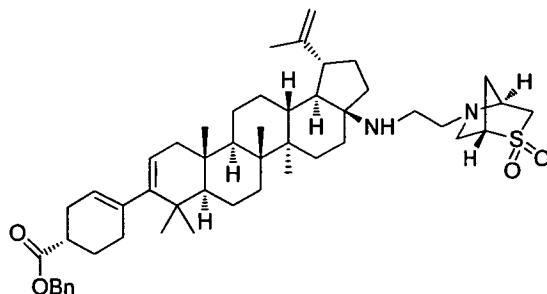
在120℃下加熱(1S,4S)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(65 mg, 0.442 mmol)、磷酸鉀(375 mg, 1.766 mmol)、2-溴乙醇(221 mg, 1.766 mmol)及碘化鉀(147 mg, 0.883 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，且在矽膠中用0-15%甲醇/乙酸乙酯純化，得到呈白色固體狀之標題產物(60 mg, 71%產率)。LCMS: m/e 192.07 (M+H)⁺, 0.87分鐘(方法2)。

步驟2. 製備(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽



在20℃下，攪拌(1S,4S)-5-(2-羥乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(80 mg, 0.418 mmol)及亞硫醯氯(0.153 mL, 2.092 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(90 mg, 87%產率)。LCMS: m/e 210.02 ($M+H$)⁺, 1.76分鐘(方法2)。

步驟3. 製備(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯



在 120℃ 下，加熱 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(10 mg, 0.016 mmol)、(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(3.36 mg, 0.016 mmol)、磷酸鉀(17.01 mg, 0.080 mmol)及碘化鉀(5.32 mg, 0.032 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物16小時。隨後過濾反應混合物，且藉

由HPLC純化，得到呈白色固體狀之所要產物(5 mg，39%產率)。

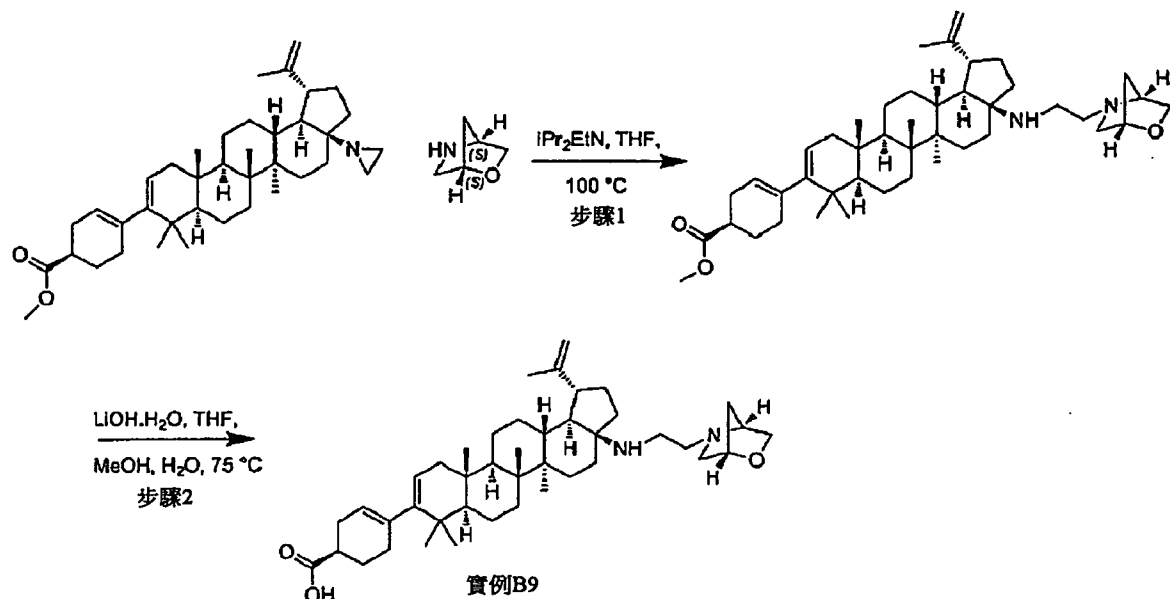
LCMS: m/e 797.8 ($M+H$)⁺, 2.31分鐘(方法5)。

步驟 4. 在 80°C 下 加 熱 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(5 mg，6.27 μmol)及氫氧化鈉(0.063 mL，0.063 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物3小時。過濾反應混合物，且藉由 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸(2.2 mg，47%產率)。LCMS: m/e 707.8 ($M+H$)⁺, 1.82分鐘(方法5)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.28 - 3.00 (m, 5H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 2.56 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (br. s., 2H), 2.23 - 1.10 (m, 26H), 1.72 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

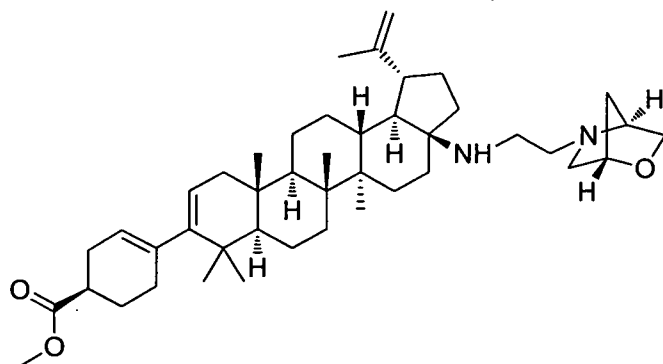
實例B9

製 備 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并

[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸



步驟 1. 製備 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯二-三氟乙酸鹽



向 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(50 mg, 0.077 mmol)、4埃mol. 分子篩(100 mg, 0.077 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.094 mL, 0.538 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(52.2 mg, 0.385 mmol)。在100℃下攪拌反應物。70小時之

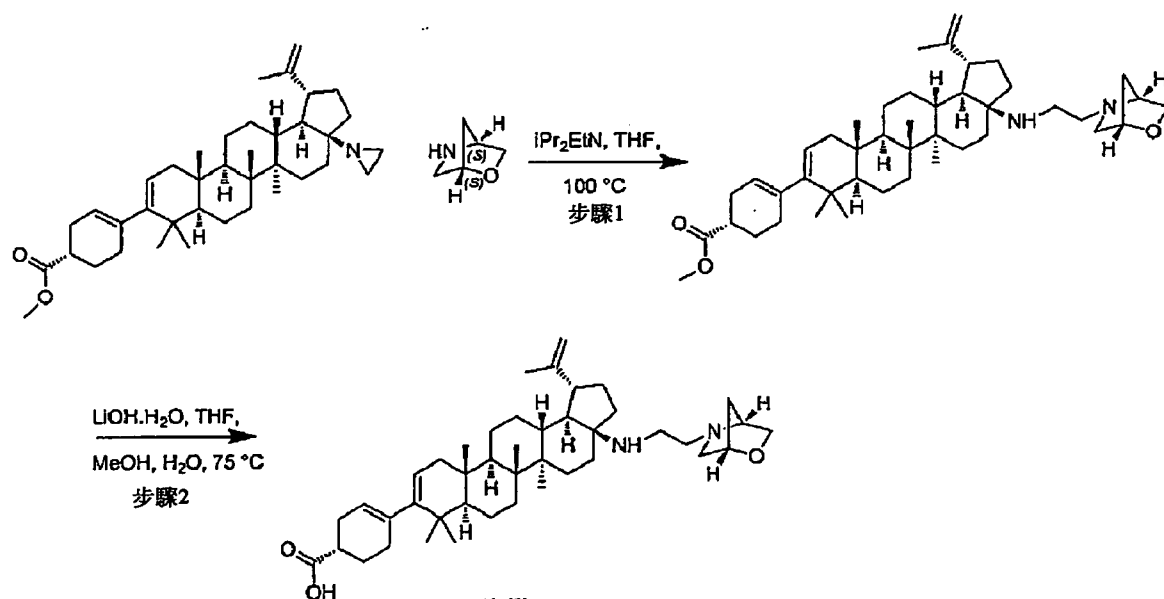
後，將反應物冷卻至室溫，藉由prep-HPLC使用prep-HPLC方法15純化，且在50℃下在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(47.2 mg, 0.048 mmol, 62.8%產率)。LC/MS: m/e 749.6 ($M+H$)⁺, 4.62分鐘(方法9)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.75 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.18 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=16.1$ Hz, 2H), 3.51 - 3.28 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 2.10 - 1.80 (m, 6H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 - 1.23 (m, 12H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

步驟 2. 向(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(47.2 mg, 0.048 mmol)於THF (1.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加1 N氫氧化鋰(0.193 mL, 0.193 mmol)。在75℃下攪拌反應物。3小時之後，濃縮反應物，且將粗物質溶解於THF (2 mL)/H₂O (150 μ L)中，藉由逆相prep-HPLC使用prep-HPLC方法15純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸(32.9 mg, 0.036 mmol, 75%產率)。LC/MS: m/e 659.5 ($M+H$)⁺, 4.14分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-*d*₄) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.78 (s, 1H),

4.70 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.84 (br. s., 1H), 3.73 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.23 - 2.96 (m, 5H), 2.88 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.90 (m, 8H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 8H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

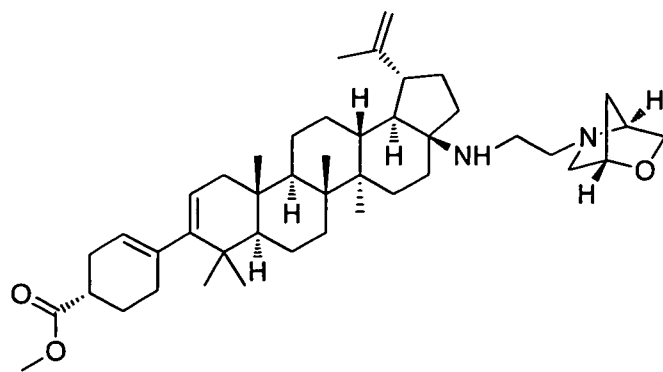
實例B10

製 備 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸



實例B10

步驟 1. 製備 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒾-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯



向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(50 mg, 0.077 mmol)、4埃mol. 分子篩(100 mg, 0.077 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.094 mL, 0.538 mmol)於THF (2 mL)中之混合物中添加(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(52.2 mg, 0.385 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物。70小時之後，將反應物冷卻至室溫，藉由prep-HPLC使用prep-HPLC方法15純化，且在50℃下在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(27.9 mg, 0.029 mmol, 37.1%產率)。LC/MS: m/e 749.6 (M+H)⁺, 4.65 分鐘(方法9)。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 7.90 (br. s., 3H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.20 - 5.09 (m, 3H), 4.78 (br. s., 1H), 4.67 (d, J=18.1 Hz, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 4.18 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J=19.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.26 (m, 4H), 2.87 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 5H), 2.07 - 1.89 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 - 1.21 (m, 13H), 1.07 (br. s., 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

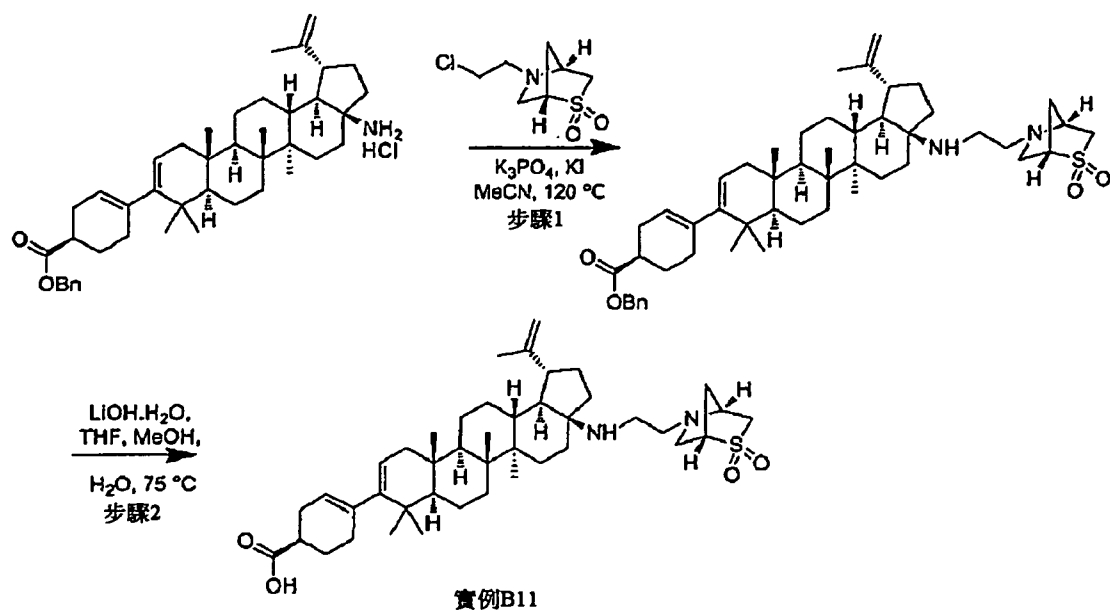
步驟 2. 向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯於THF (1.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加1 N氫氧化鋰(0.115 mL, 0.115 mmol)。在75°C下攪拌反應物。3小時之後，濃縮反應物，且將粗物質溶解於THF (2 mL)/H₂O (150 μ L)中，且藉由逆相prep-HPLC使用prep-HPLC方法15純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸(21 mg, 0.023 mmol, 80%產率)。

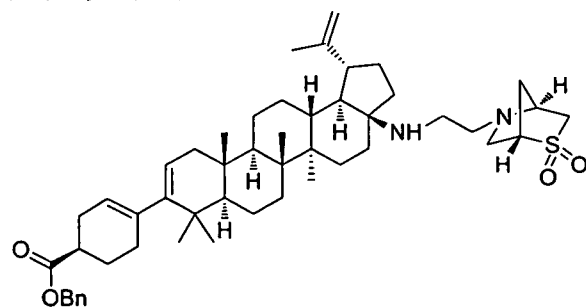
LC/MS: m/e 659.5 (M+H)⁺, 34.14分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.52 (s, 1H), 4.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.16 (br. s., 2H), 2.04 - 1.93 (m, 8H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.33 (m, 12H), 1.30 (dd, J=12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.09 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

實例B11

製 備 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸



步驟 1. 製備 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯



在 15 mL 中，壓燒瓶中添加 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(70 mg, 0.112 mmol)、磷酸鉀鹽(119 mg, 0.561 mmol)、(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物(70.6 mg, 0.337 mmol)及碘化鉀(55.9 mg, 0.337 mmol)。在50℃真空烘箱中乾燥固體混合物15分鐘，且用N₂(g)填充。

添加乙腈(3 mL)，且在120℃下加熱混合物。22小時之後，將所得乳白色反應物冷卻至室溫，且過濾。用DCM (25 mL)洗滌所獲得之淡黃色糊狀物。濃縮液體濾液，得到呈淡棕色固體狀之粗產物，將其藉由逆相HPLC使用prep-HPLC方法15純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(67.2 mg，0.062 mmol，55.5%產率)。LC/MS: m/e 797.6 ($M+H$)⁺，4.68分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.42 - 7.32 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.37 (dd, $J=13.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.07 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=13.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 8H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.60 - 1.42 (m, 8H), 1.38 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.31 (br. s., 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯仿-*d*) δ 175.7, 148.1, 147.2, 139.3, 136.2, 128.5, 128.1, 128.0, 122.6, 121.0, 111.4, 77.2, 70.5, 66.1, 61.5, 60.7, 56.2, 53.0, 52.7, 49.3, 49.2, 48.8, 44.8, 42.1, 41.7, 40.83 - 40.72, 40.7, 39.0, 37.5, 36.9, 36.1, 33.8, 32.8, 31.6, 29.6, 28.3, 27.7 (br. s., 1C), 27.70 - 27.57, 25.9, 25.8, 25.2, 21.5, 20.9, 19.6, 19.4, 16.4, 16.1, 14.5。

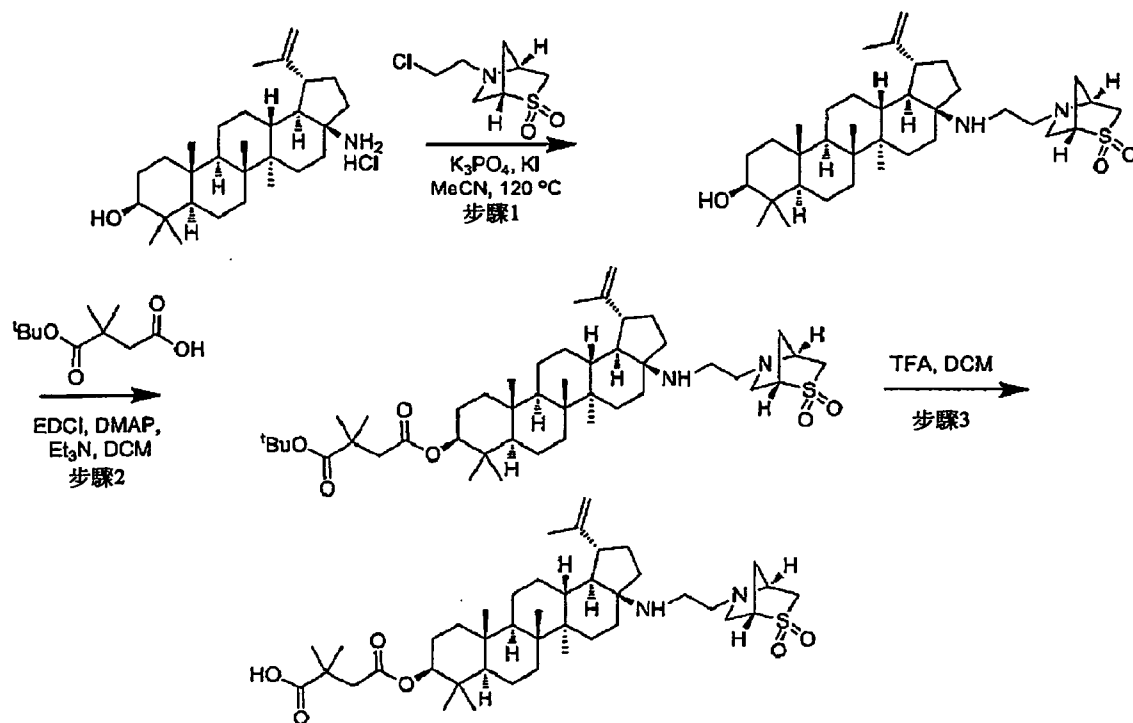
步驟 2. 向(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸苯甲酯(65.2 mg，0.082 mmol)於THF (1.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加3 N氫氧化鋰(0.136 mL，0.409 mmol)。在75℃下攪拌反應混合物3小時，且隨後冷卻至室溫。使反應

內含物經受使用prep-HPLC方法6之逆相HPLC純化，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)環己-3-烯甲酸(48.2 mg, 0.049 mmol, 59.9%產率)。

LC/MS: m/e 707.5 ($M+H$)⁺, 4.07分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3$: 甲醇- d_4) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=11.4, 3.8$ Hz, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.58 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.48 (ddt, $J=17.4, 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 5H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.37 (m, 7H), 1.34 (s, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

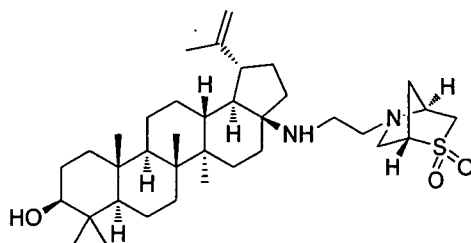
實例B12

製 備 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)氧基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸



實例B12

步 驟 1. 製 備 (1S,4S)-5-(2-
(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9- 羥 基 -
5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒾-3a-基)
胺基)乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物

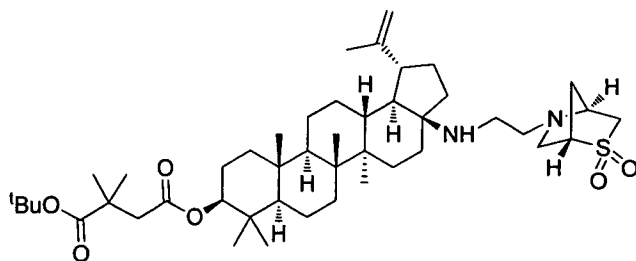


在中壓燒瓶中將(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-
3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并
[a]蒾-9-醇鹽酸鹽(350 mg, 0.754 mmol)、(1S,4S)-5-(2-氯乙基)-2-硫
雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物鹽酸鹽(278 mg, 1.131
mmol)、磷酸鉀鹽(800 mg, 3.77 mmol)及碘化鉀(376 mg, 2.262
mmol)組合。在真空烘箱中在50℃下將反應燒瓶抽真空15分鐘，且用
N₂(g)填充，隨後將其以乙腈(10 mL)饋入。在120℃下攪拌所得漿液。

48小時之後，將反應物冷卻至室溫。藉由過濾移除形成之固

體，且用DCM (100 mL)洗滌數次。用H₂O (25 mL)洗滌液體濾液。用DCM(50 mL)萃取水層。經MgSO₄乾燥經合併之有機層，過濾，且濃縮為棕色固體。藉由急驟層析(40 g，用0% B至50% B經5管柱體積溶離，且隨後維持在50%下持續20管柱體積；溶劑A=己烷，溶劑B=EtOAc)純化粗物質，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.25 g，0.416 mmol，55.2%產率)。LC/MS: m/e 601.4 (M+H)⁺，3.00分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.70 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.41 (dd, *J*=12.8, 2.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.90 (dd, *J*=13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (td, *J*=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J*=12.0, 8.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.62 (dd, *J*=8.7, 3.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 8H), 1.47 - 1.36 (m, 5H), 1.33 - 1.25 (m, 4H), 1.22 (dd, *J*=13.4, 3.9 Hz, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, 氯仿-*d*) δ 150.9, 109.3, 78.9, 77.2 (br. s., 1C), 62.6, 60.9, 55.7, 55.3, 53.6, 51.7, 50.5, 49.8, 47.4, 42.0, 40.9, 40.1, 38.9, 38.7, 37.2, 36.7, 35.5, 34.3, 30.1, 28.4, 28.0, 27.4, 26.7, 25.1, 21.0, 19.6, 18.3, 16.1, 15.4, 14.4。

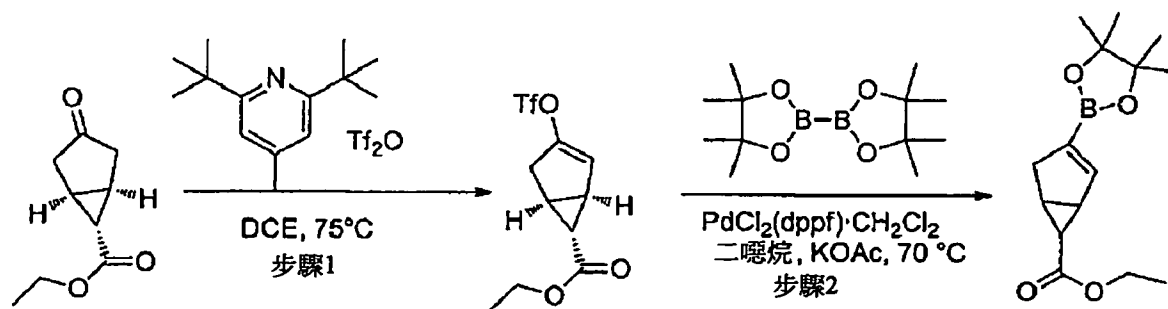
步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)2,2-二甲基丁二酸1-第三丁酯



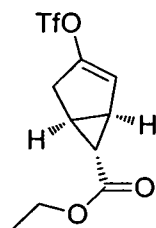
向 (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基)乙基)-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物 (73 mg, 0.121 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.063 mL, 0.364 mmol)、4-(第三丁氧基)-3,3-二甲基-4-側氧基丁酸 (49.1 mg, 0.243 mmol) (如 WO 2004014881 中所述製備)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (47.5 mg, 0.243 mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (29.7 mg, 0.243 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液混合物。3.5 小時之後，用 DCM (30 mL) 稀釋反應混合物，且用 0.1 N HCl (5 mL) 洗滌。用 DCM (25 mL) 萃取水層。用 10% NaHCO₃、鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。藉由急驟層析 (12 g, 用 97:3 DCM:MeOH 溶離) 純化粗物質，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物 (83.2 mg, 87% 產率)。LC/MS: m/e 785.6 (M+H)⁺, 4.15 分鐘 (方法 8)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.71 (br. s., 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 (dd, J=10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.40 (dd, J=13.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.20 (d, J=3.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (br. s., 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.02 (d, J=17.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 7H), 1.43 (s, 11H), 1.42 - 1.30 (m, 6H), 1.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (d, J=9.5 Hz, 1H)。

步驟3. 向4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)2,2-二甲基丁二酸1-第三丁酯(55.2 mg, 0.070 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)。室溫攪拌反應混合物，且其變為紫色/紅色。1小時之後，TLC (95:5 DCM:MeOH)顯示反應完成。用DCE (2 mL)稀釋反應混合物，且濃縮為紅色固體。將粗物質再溶解於DCM (0.5 mL)中。添加Et₂O以產生沈澱物，將其過濾，且用Et₂O洗滌，得到呈灰白色固體狀之4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-二氧離子基-2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)氧基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸(9.5 mg, 18.8%產率)。LC/MS: m/e 729.5 (M+H)⁺, 3.49分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.79 (br. s., 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.79 (br. s., 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.56 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.39 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.28 (br. s., 1H), 1.93 (br. s., 4H), 1.70 (s, 3H), 1.69 - 1.49 (m, 9H), 1.48 - 1.40 (m, 3H), 1.35 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.86 (br. s., 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 1H)。

製備3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)雙環[3.1.0]己-2-烯6-甲酸乙酯



步驟1：製備(1S,5S,6R)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯



標題化合物係按照 *WO 2012/003497* 中所述之程序使用 (±)-(1R,5S,6R)-3-側氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(除非另外指出，否則為外消旋片段)作為反應物以34.5%產率製備。且(±)-(1R,5S,6R)-3-側氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯係按照 *WO 2011/075515* 中所述之程序製備。MS: m/e 301.05 ($M+H$)⁺, 2.689分鐘(方法8)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.89 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.01 (ddd, $J=18.1, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J=7.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 3H), ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.22 (s, 3F)。

步驟2：標題化合物係按照製備6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)螺[3.3]庚-5-烯-2-甲酸甲酯之步驟2中所述之方法使用(±)-(1S,5S,6R)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸乙酯作為反應物以定量產率製備。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 6.67 (q, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.27 - 3.98 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.28 (td, $J=6.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 16H)。

實例之生物學資料

- 「 μM 」意謂微莫耳；
- 「 mL 」意謂毫升；
- 「 μl 」意謂微升；
- 「 mg 」意謂毫克；
- 「 μg 」意謂微克；

下文描述用於獲得表1-2中所報導之結果的物質及實驗程序。

HIV細胞培養分析-MT-2細胞及293T細胞係獲自NIH AIDS研究及參考試劑計劃(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)。使MT-2細胞於補充有10%熱不活化胎牛血清、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 青黴素(penicillin) G及高達100單位/毫升鏈黴素(streptomycin)之RPMI 1640培養基中繁殖。使293T細胞於補充有10%熱不活化胎牛血清(FBS)、100單位/毫升青黴素G及100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素之DMEM培養基中繁殖。NL₄₋₃之原病毒DNA純系係獲自NIH AIDS研究及參考試劑計劃。使用重組NL₄₋₃病毒(其中來自NL4-3之nef基因區段經海腎螢光素酶(*Renilla luciferase*)基因置換)作為參考病毒。另外，將殘基Gag P373轉化為P373S。簡言之，藉由轉染NL₄₋₃之改變之原病毒純系來製備重組病毒。在293T細胞中使用來自Invitrogen (Carlsbad, CA)之LipofectAMINE PLUS根據製造商之說明書進行轉染。使用螢光素酶活性作為標記來滴定MT-2細胞中的病毒。使用來自Promega (Madison, WI)之Dual Luciferase套組在不修改製造商之協定的情況下定量螢光素酶。將經稀釋之被動溶解溶液與再懸浮之螢光素酶分析試劑及再懸浮之Stop & Glo受質預(2:1:1比率)混合。添加五十(50) μL 混合物至分析板上各抽吸之孔中，且立即在Wallac TriLux (Perkin-Elmer)上量測螢光素酶活性。藉由在抑制劑之連續稀釋液存在下量測經NL₄₋₃重組體感染4-5天之細胞中的螢光素酶活性來定量抑制劑對

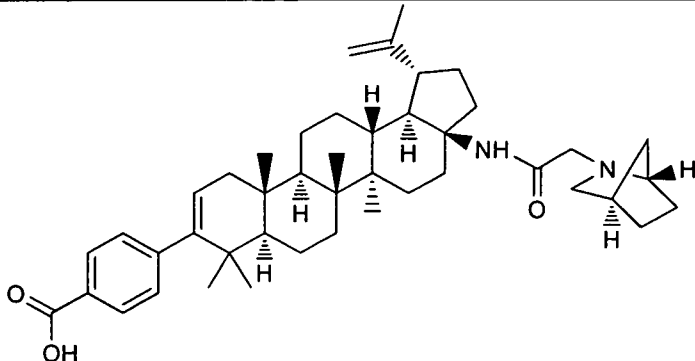
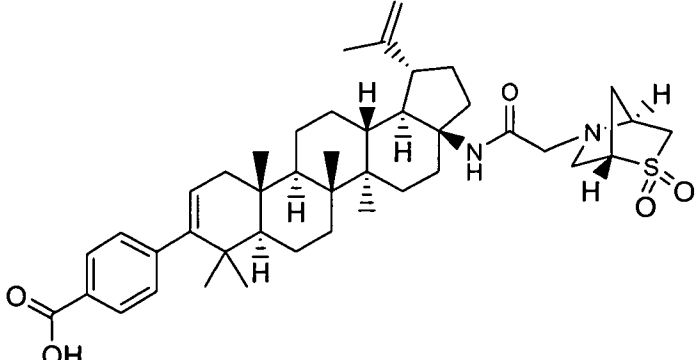
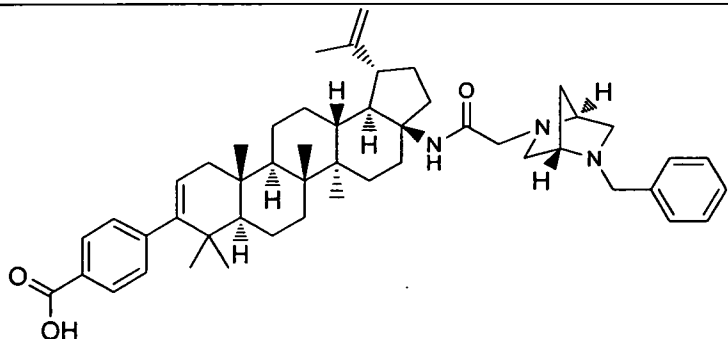
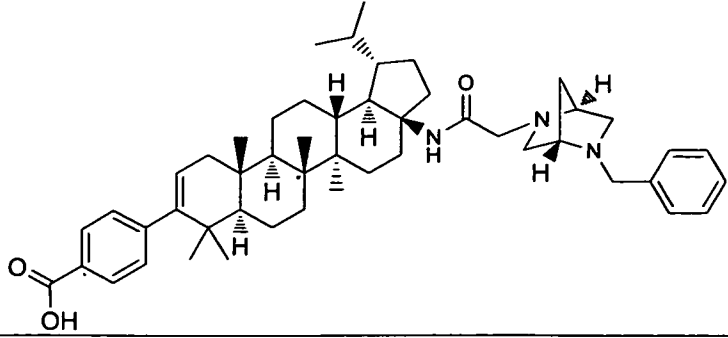
重組病毒之抗病毒活性。化合物之EC₅₀資料展示於表2中。表1為表2中之資料之關鍵。

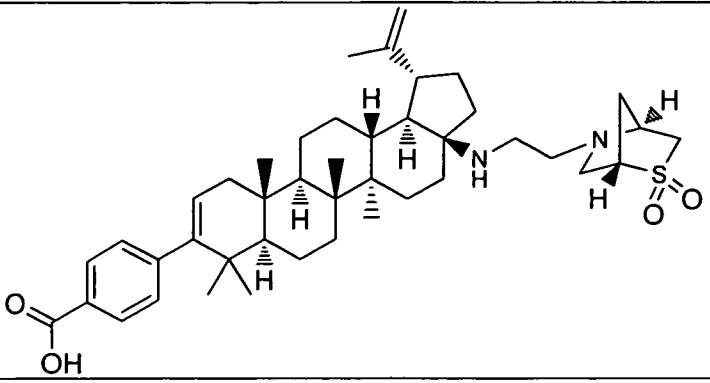
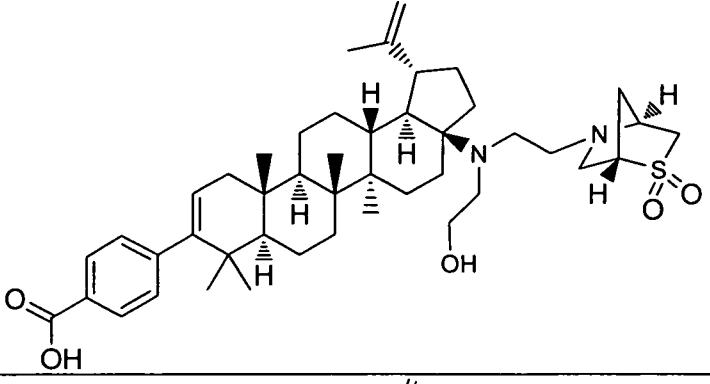
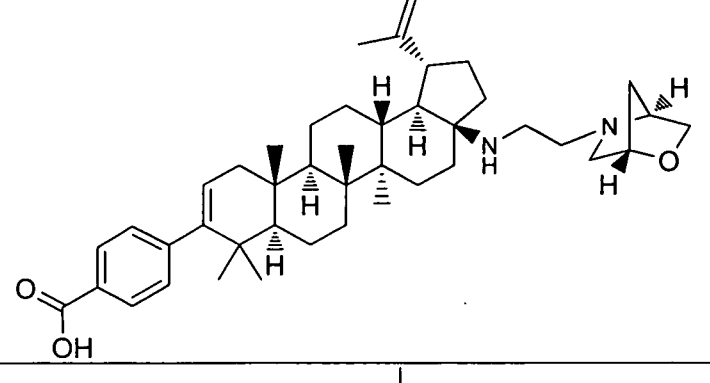
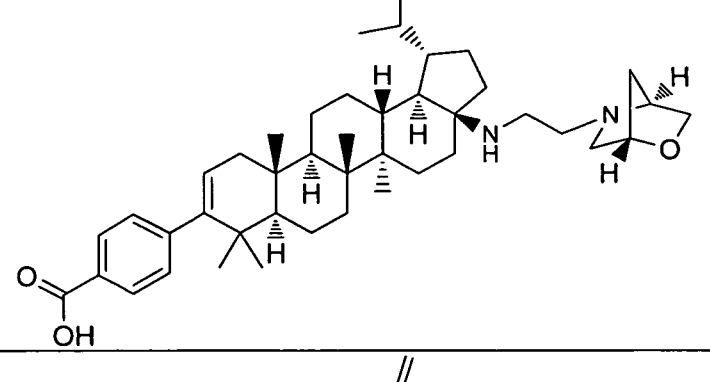
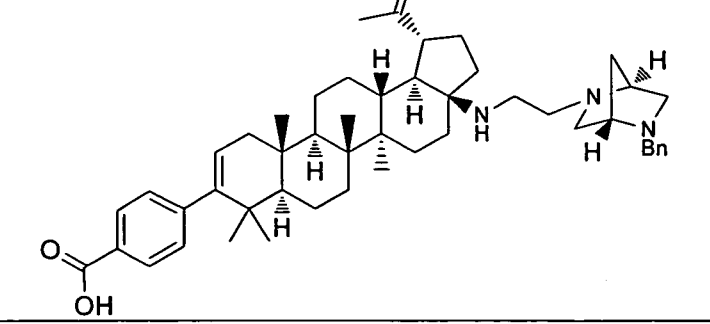
結果

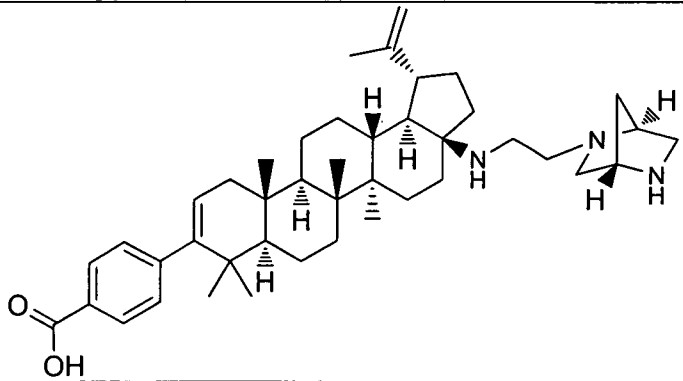
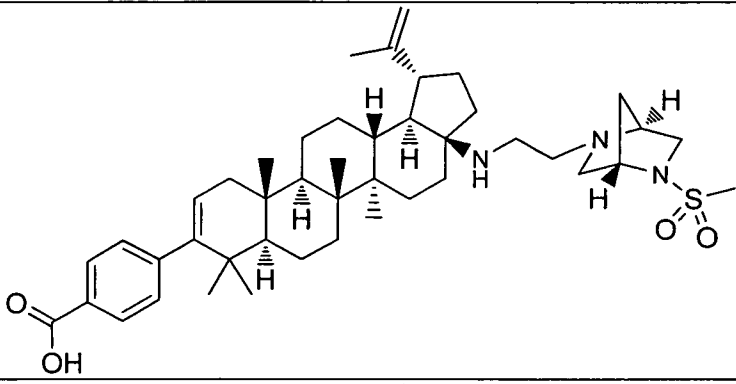
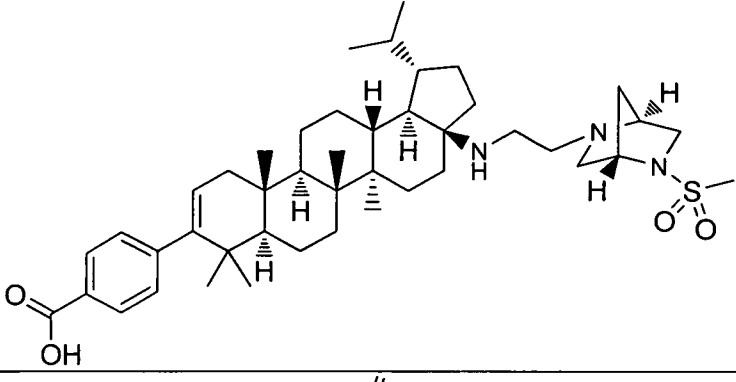
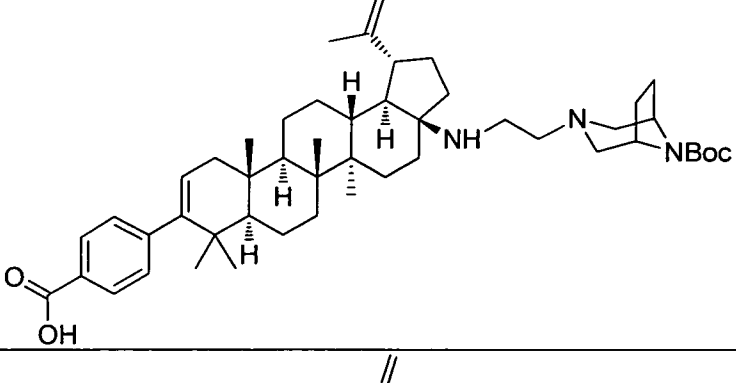
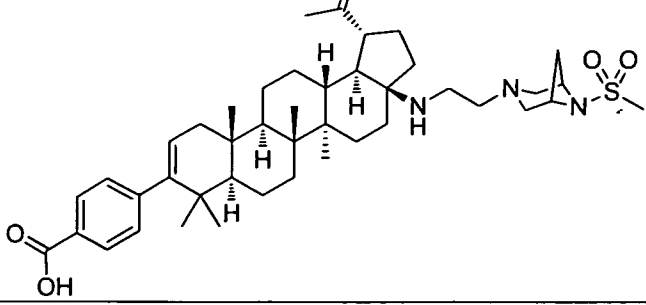
表1. EC₅₀之生物學資料關鍵

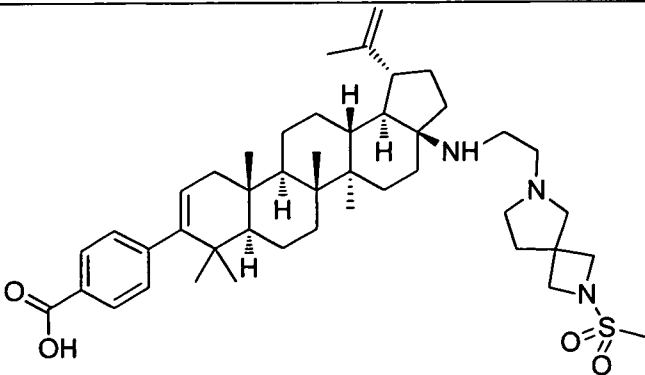
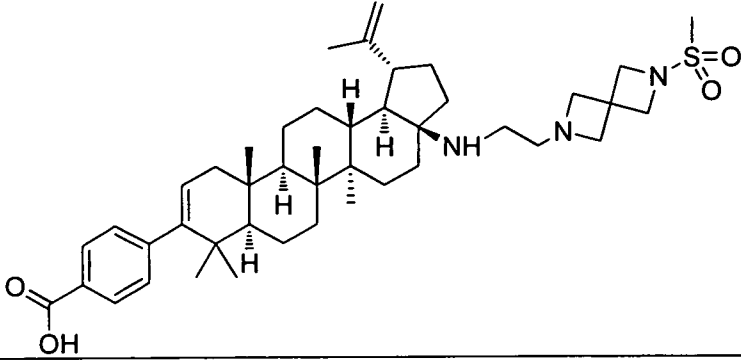
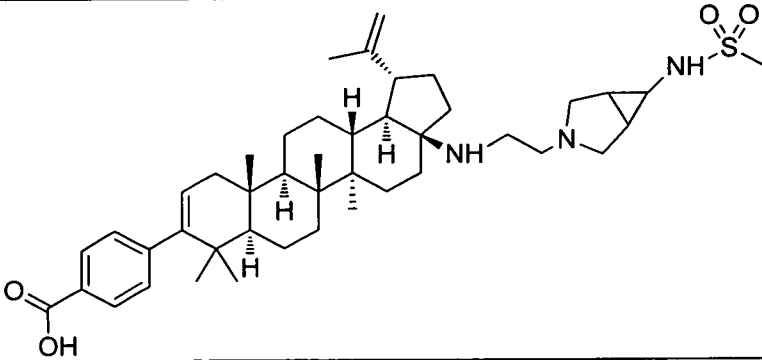
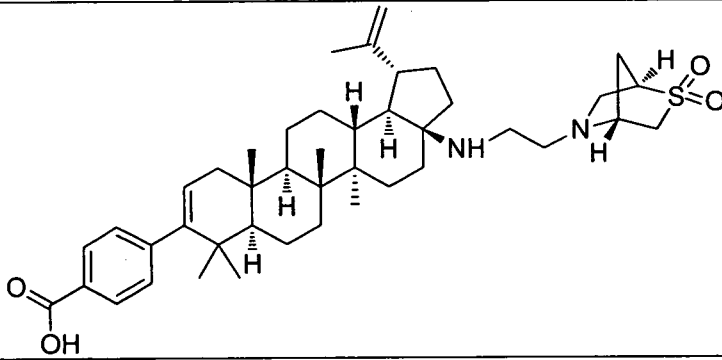
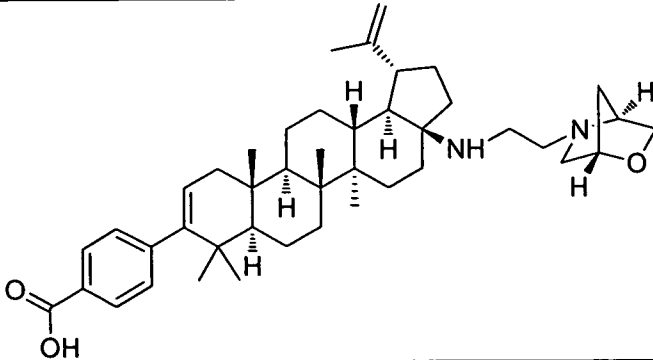
EC ₅₀ >0.1 μM之化合物	EC ₅₀ <0.1 μM之化合物
組「B」	組「A」

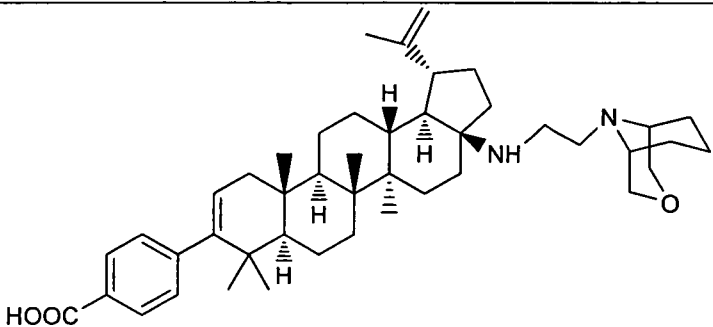
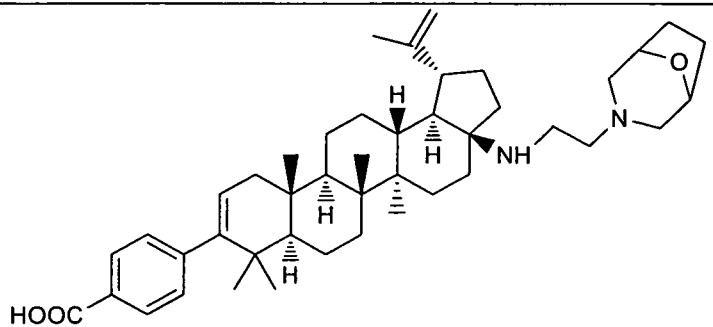
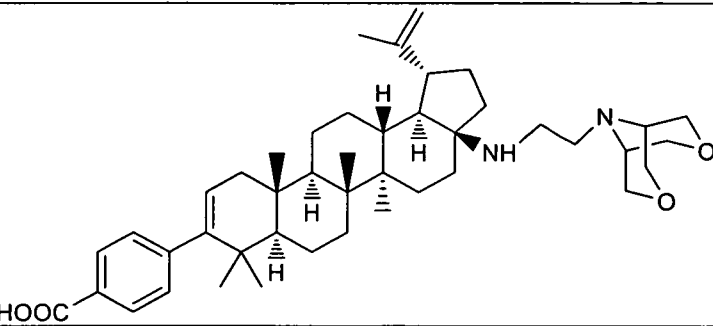
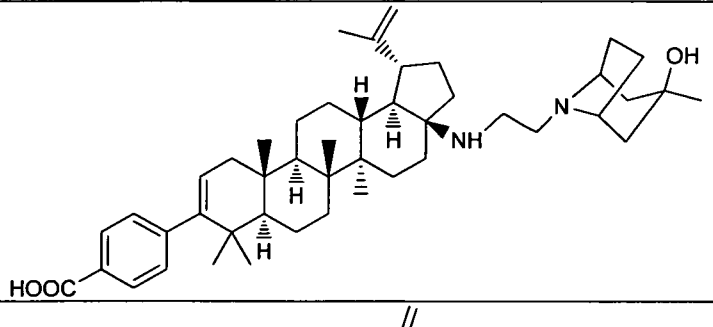
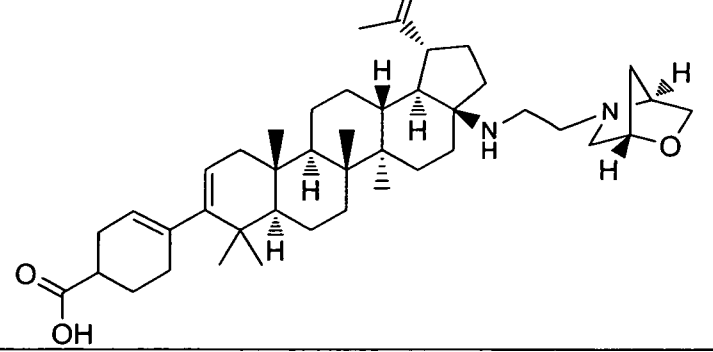
表2

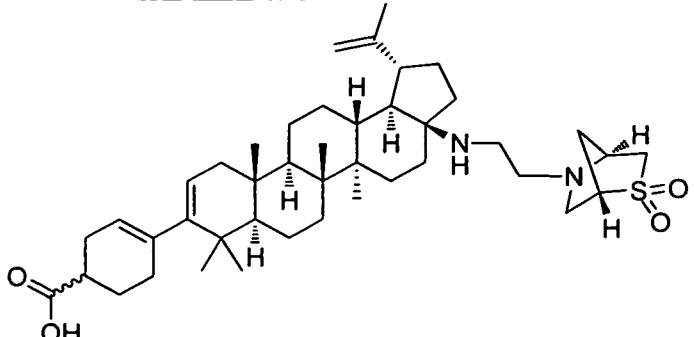
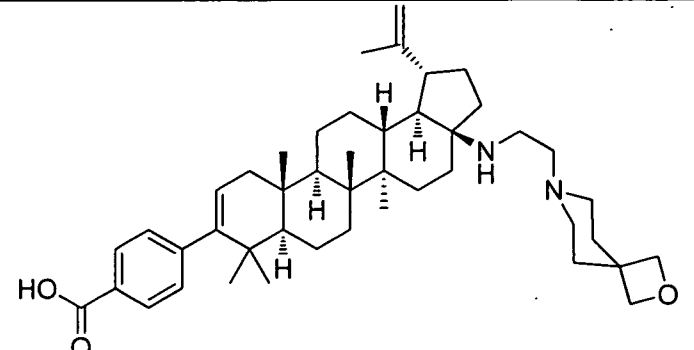
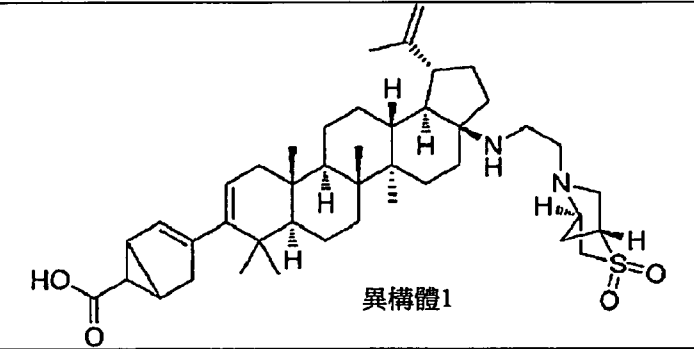
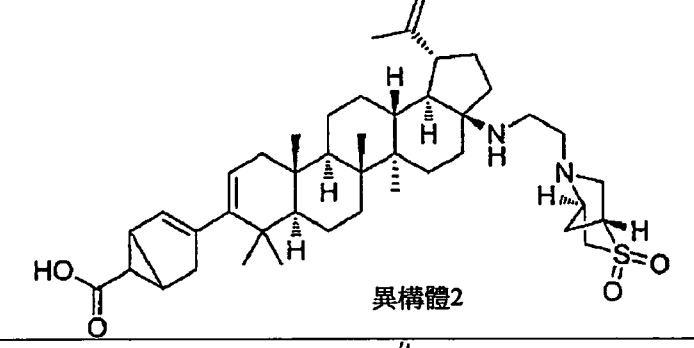
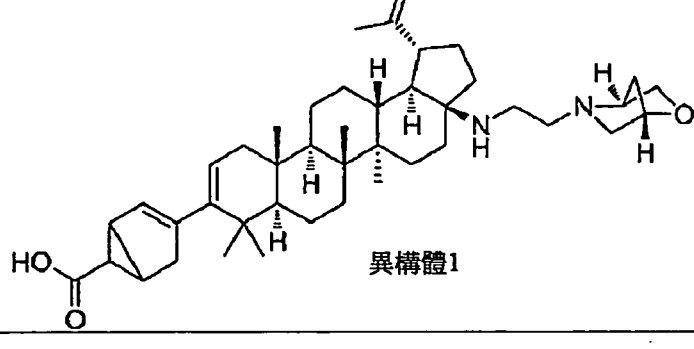
實例號	結構	EC ₅₀ (μM)
1		3.65E-03
2		1.93E-03
3		A
4		A

5		A
6		A
7		A
8		A
9		6.09E-03

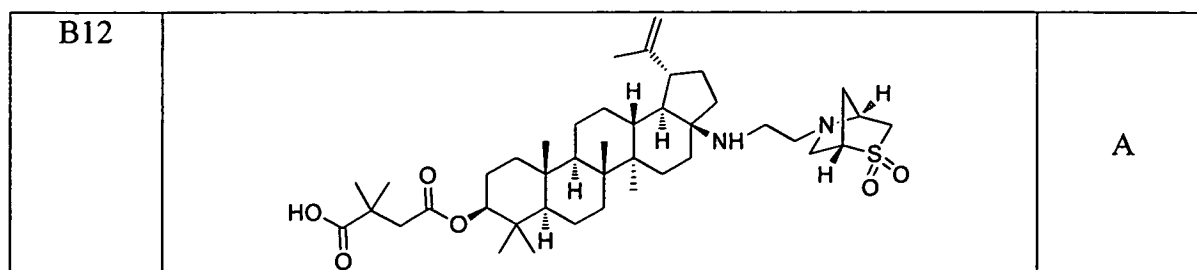
10		1.21E-03
11		A
12		A
13		B
14		3.24E-03

15		1.65E-03
16		1.64E-03
17		A
18		A
19		A

A1		0.03
A2		0.071
A3		0.083
A4		8.80E-03
B1		A

B2	 Chemical structure of a steroid derivative. It features a cyclohexyl ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) attached to the steroid core. The steroid core has a vinyl group at C14 and a sulfonamide side chain at C17.	1.18E-03
B3	 Chemical structure of a steroid derivative. It features a phenyl ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) attached to the steroid core. The steroid core has a vinyl group at C14 and a morpholine side chain at C17.	3.82E-03
B4	 Chemical structure of a steroid derivative. It features a cyclopropyl ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) attached to the steroid core. The steroid core has a vinyl group at C14 and a sulfonamide side chain at C17. The structure is labeled 異構體1.	A
B5	 Chemical structure of a steroid derivative. It features a cyclopropyl ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) attached to the steroid core. The steroid core has a vinyl group at C14 and a sulfonamide side chain at C17. The structure is labeled 異構體2.	A
B6	 Chemical structure of a steroid derivative. It features a cyclopropyl ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) attached to the steroid core. The steroid core has a vinyl group at C14 and a sulfonamide side chain at C17. The structure is labeled 異構體1.	1.42E-03

B7	Chemical structure of Isomer 2 (異構體2). It features a steroid-like core with a cyclopropylmethyl group at C-14, a vinyl group at C-13, and a side chain at C-17 containing a 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group. The structure is labeled '異構體2'.	2.28E-03
B8	Chemical structure of Isomer 3. It features a steroid-like core with a cyclohexylmethyl group at C-14, a vinyl group at C-13, and a side chain at C-17 containing a 2-sulfamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group.	1.30E-03
B9	Chemical structure of Isomer 4. It features a steroid-like core with a cyclohexylmethyl group at C-14, a vinyl group at C-13, and a side chain at C-17 containing a 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group.	1.69E-03
B10	Chemical structure of Isomer 5. It features a steroid-like core with a cyclohexylmethyl group at C-14, a vinyl group at C-13, and a side chain at C-17 containing a 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group.	A
B11	Chemical structure of Isomer 6. It features a steroid-like core with a cyclohexylmethyl group at C-14, a vinyl group at C-13, and a side chain at C-17 containing a 2-sulfamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group.	A



以上描述僅具說明性且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇或基本原理。實際上，除本文中所示及所述之內容外，熟習此項技術者根據以下實例及以上描述將顯而易知本發明之各種修改。亦預期該等修改處於隨附申請專利範圍之範疇內。

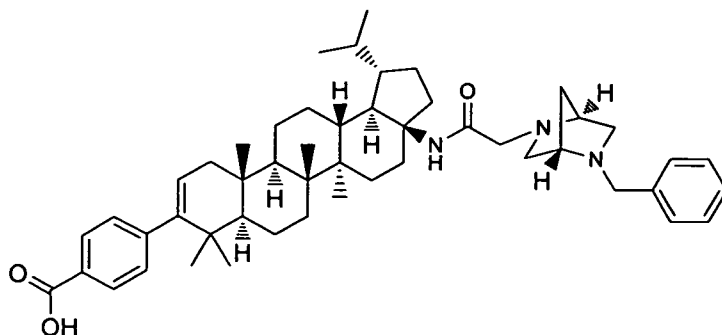
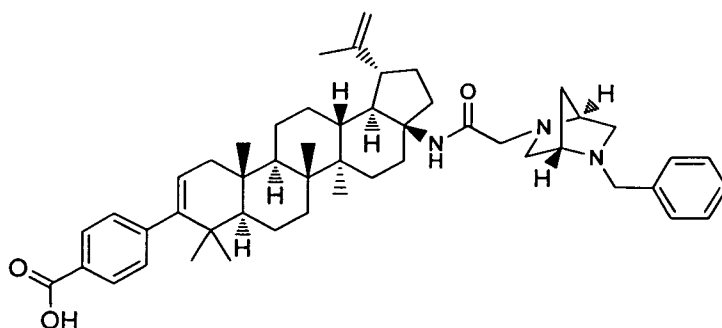
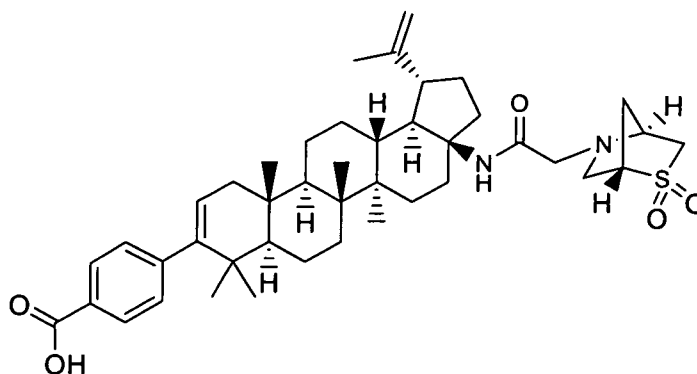
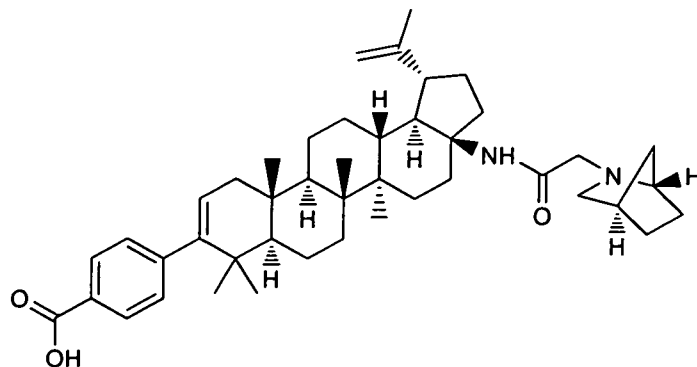
【符號說明】

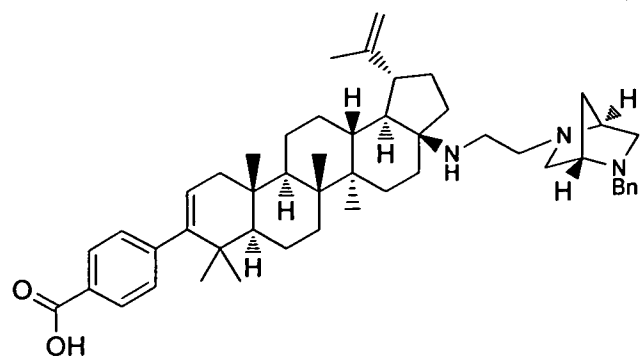
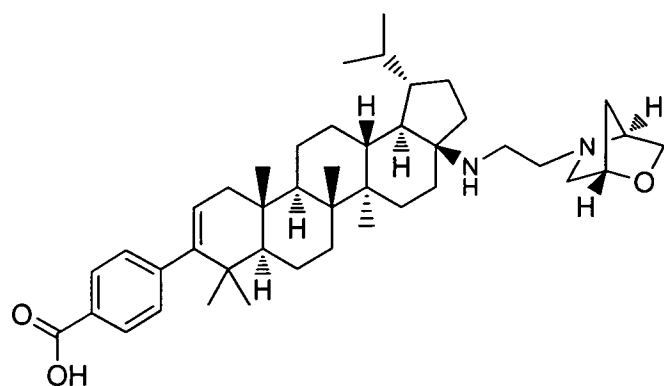
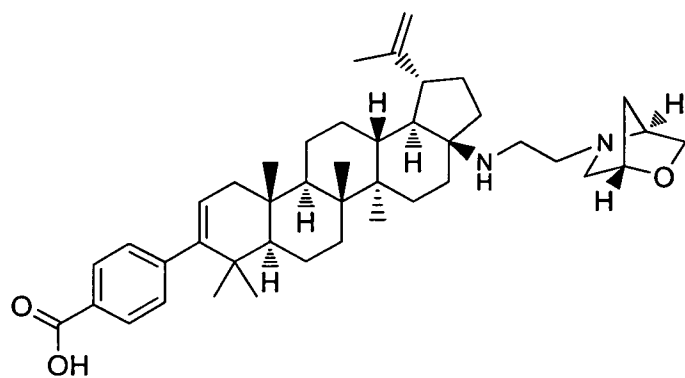
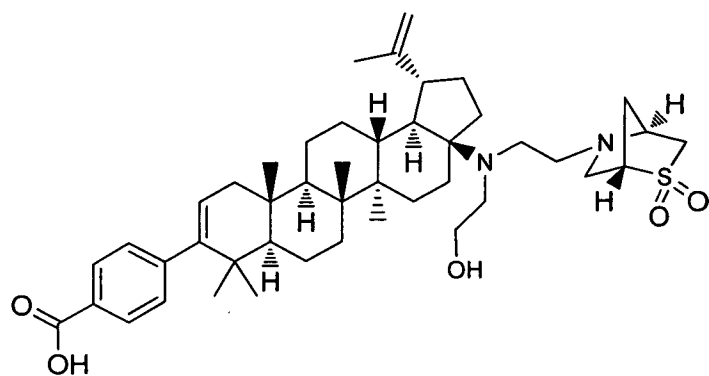
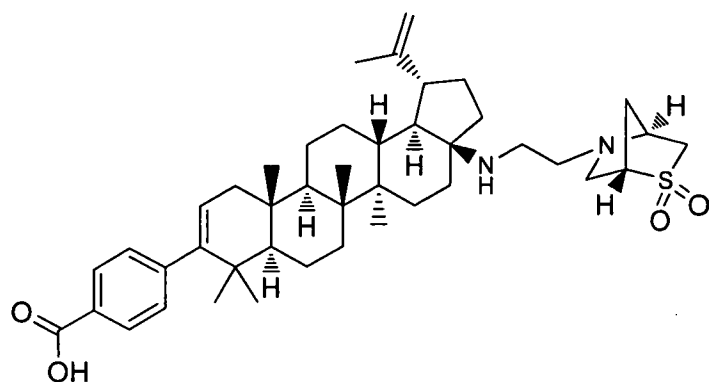
無

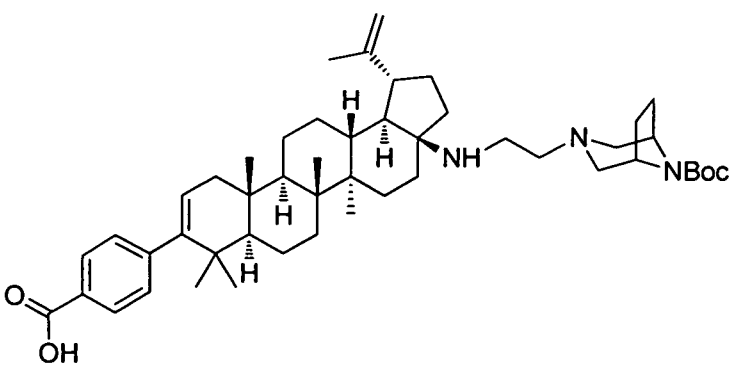
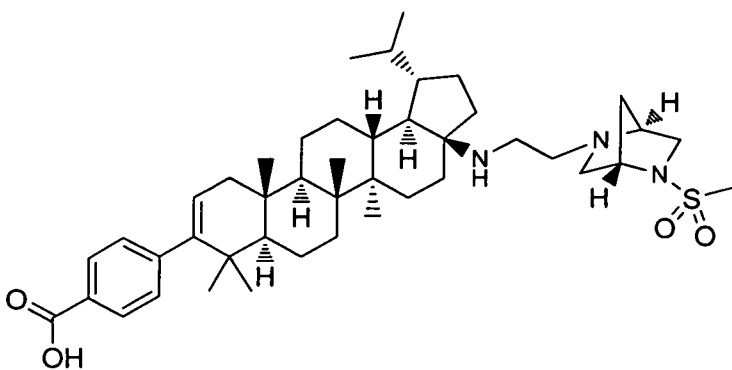
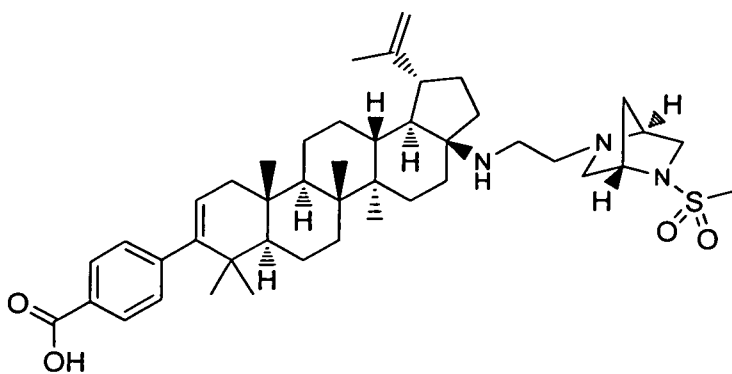
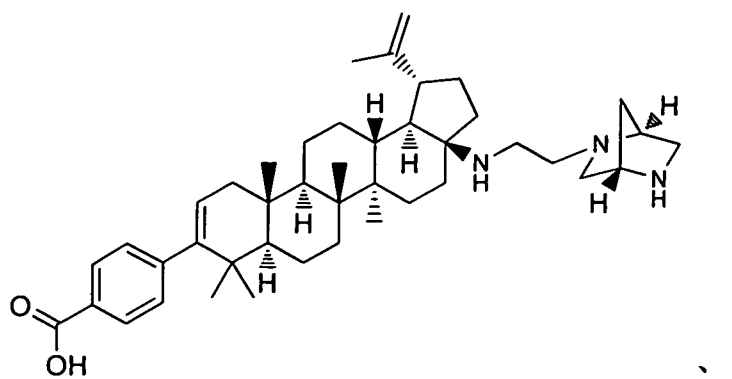
申請專利範圍

105年12月22日修正
劃線頁(本)

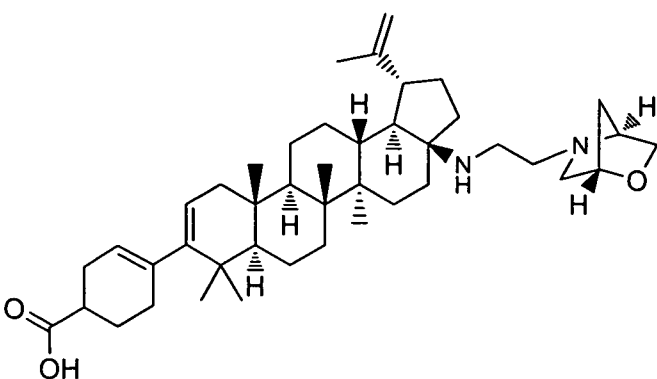
1. 一種化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物係選自以下之群：



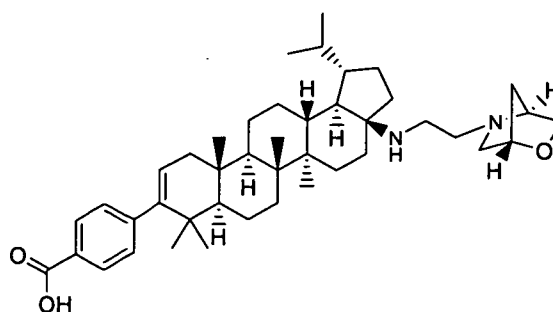
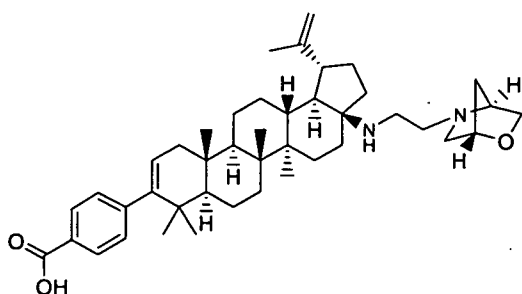
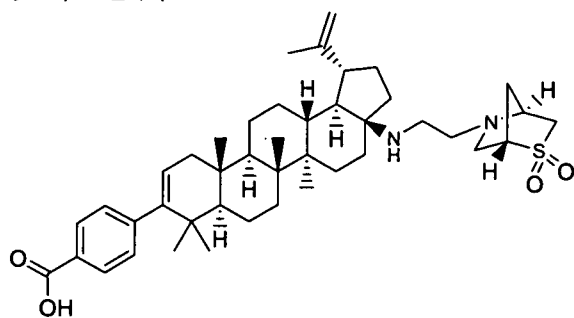




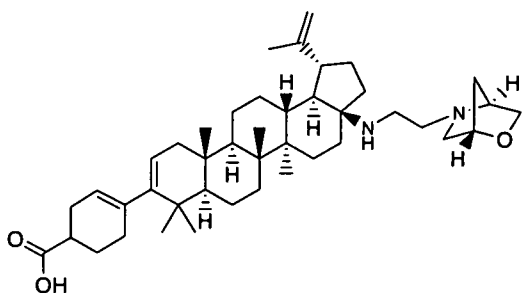
及



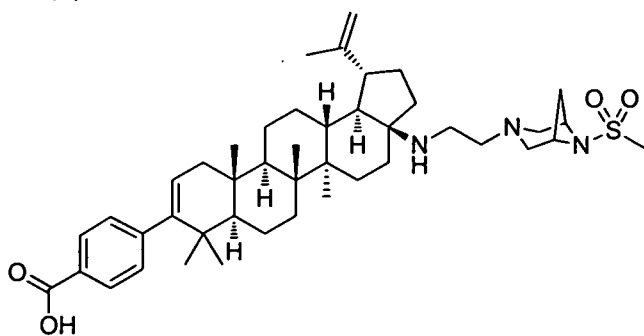
2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物係選自以下之群：

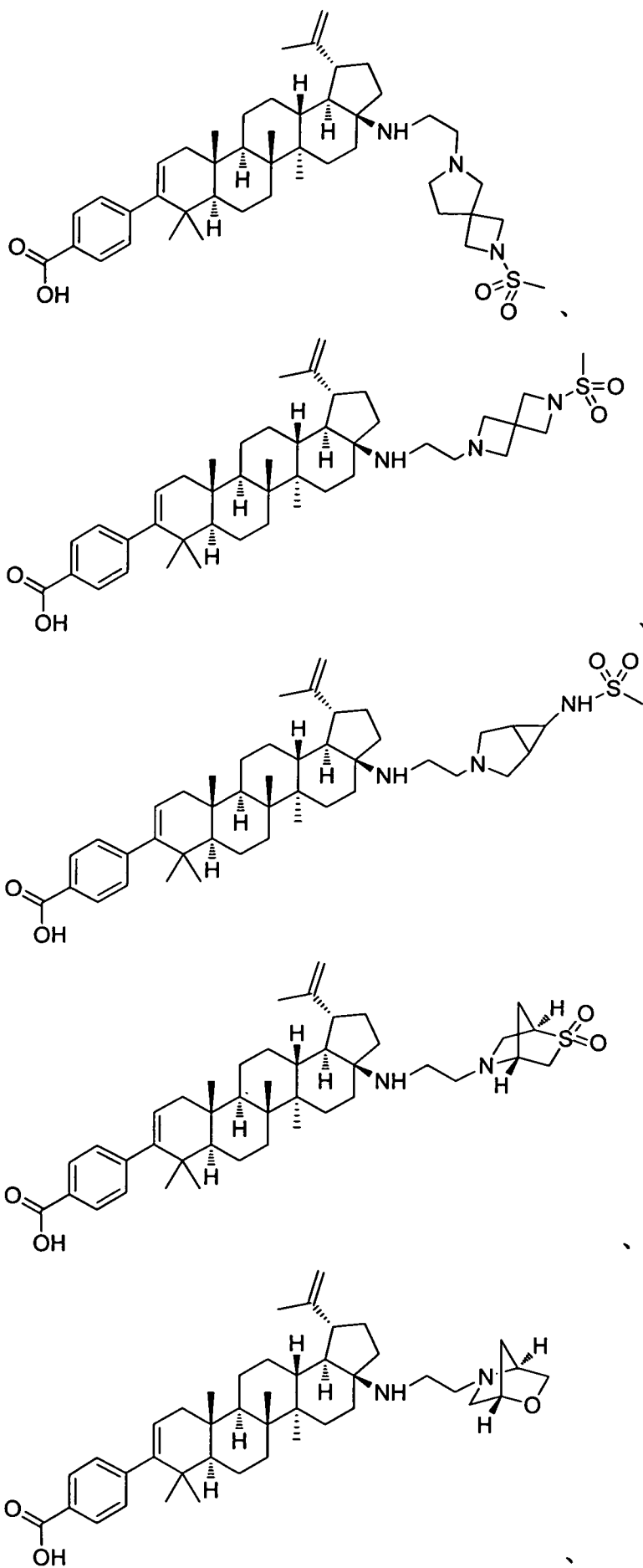


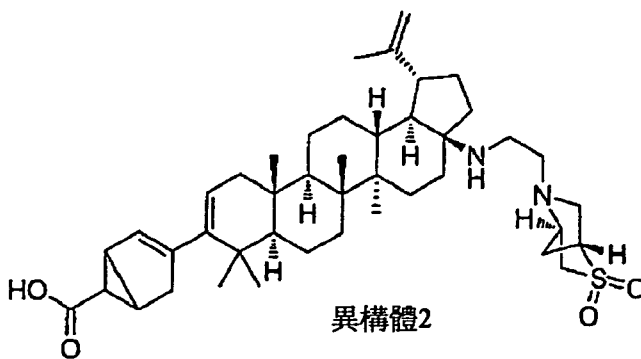
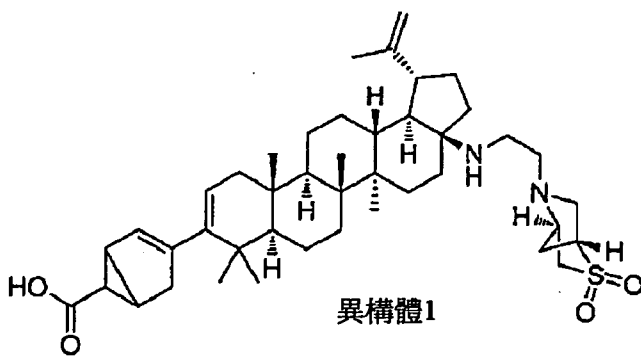
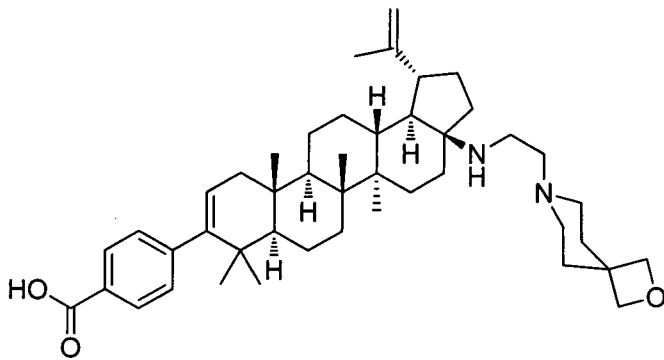
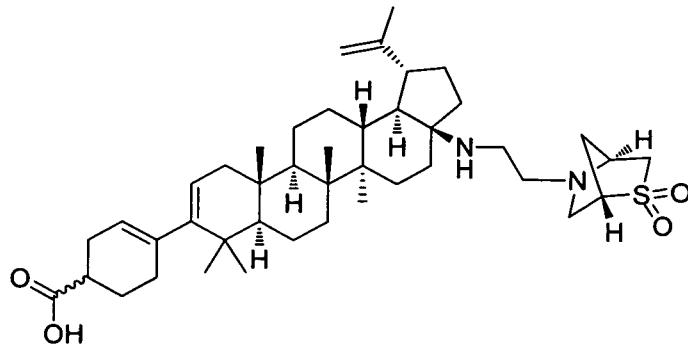
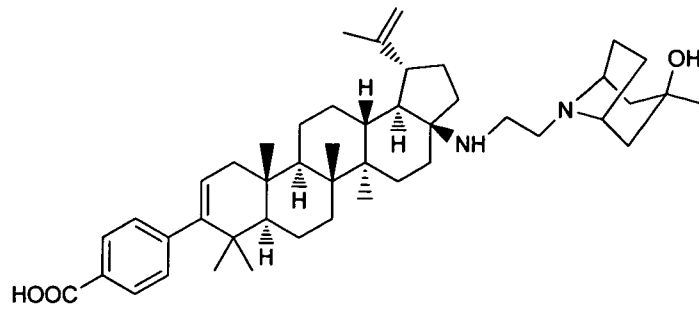
及

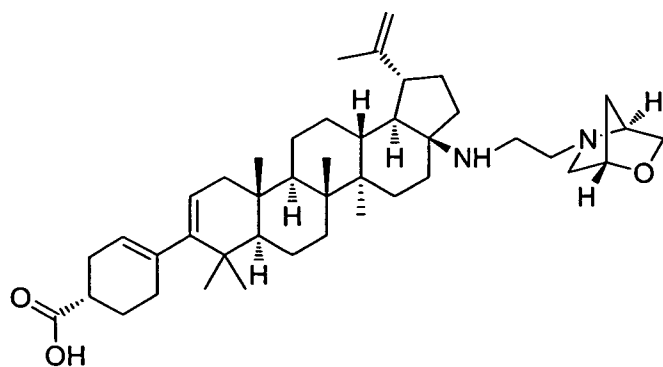
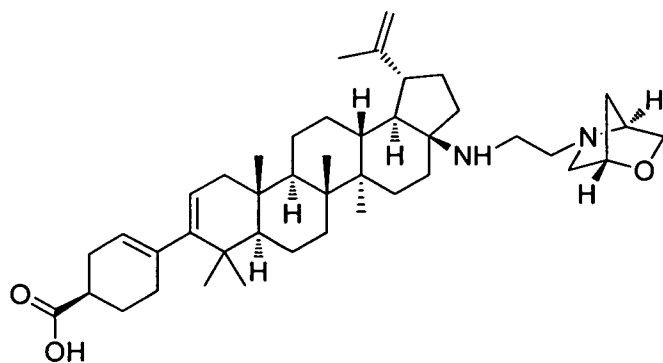
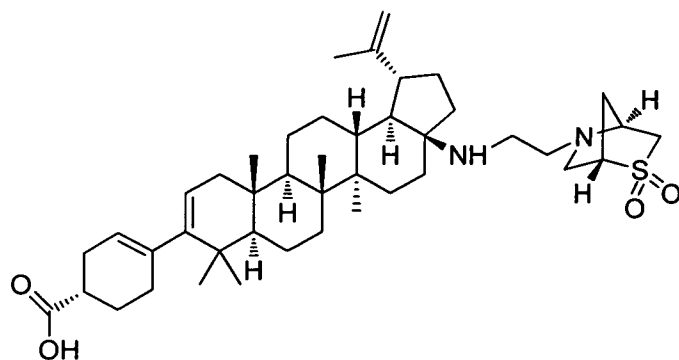
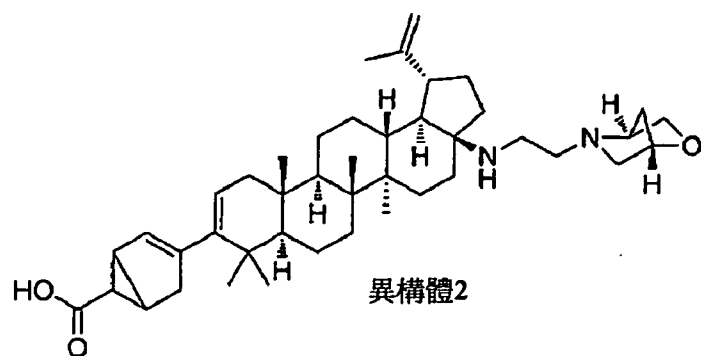
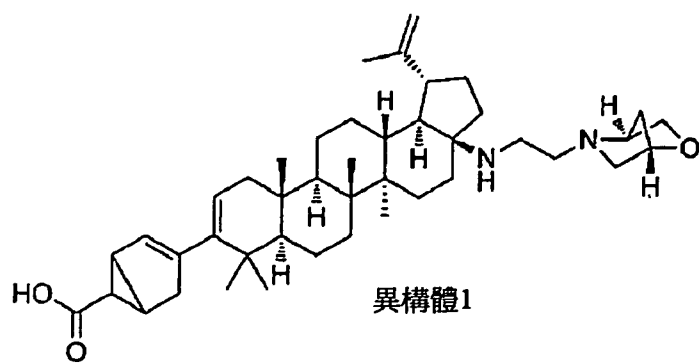


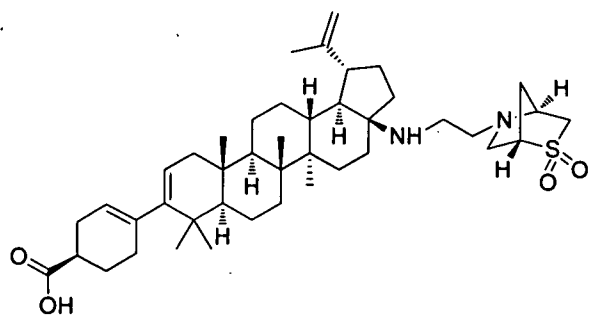
3. 一種化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物係選自以下之群：











及

