



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201920194 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

- (21)申請案號：107128523 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 15 日
- (51)Int. Cl. : *C07D495/16 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2017/08/15 美國 62/545,853
 2017/09/07 美國 62/555,475
 2018/06/30 美國 62/692,663
- (71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
 美國
 德商艾伯維德國有限及兩合公司 (德國) ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.
 KG (DE)
 德國
- (72)發明人：朱德 安卓 S JUDD, ANDREW S. (US)；昆澤 艾倫 R KUNZER, AARON R.
 (US)；賴春球 LAI, CHUNQIU (CN)；索爾斯 安德魯 J SOUERS, ANDREW J.
 (US)；蘇利文 吉雷德 M SULLIVAN, GERARD M. (US)；陶 志福 TAO, ZHI-FU
 (US)；特斯克 捷思 A TESKE, JESSE A. (US)；瑪斯崔琪歐 安東尼
 MASTRACCHIO, ANTHONY (US)；王 錫祿 WANG, XILU (US)；季 承 JI,
 CHENG (US)；溫特 麥可 D WENDT, MICHAEL D. (US)；宋劭宏 SONG,
 XIAOHONG (CN)；朵合蒂 喬治 A DOHERTY, GEORGE A. (US)；詹土斯 克
 渣 JANTOS, KATJA (DE)；布拉傑 威爾菲得 BRAJE, WILFRIED (DE)；克林
 安德烈 KLING, ANDREAS (DE)；普基 法羅克 POHLKI, FRAUKE (DE)；潘寧
 湯瑪士 D PENNING, THOMAS D. (US)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 371 頁

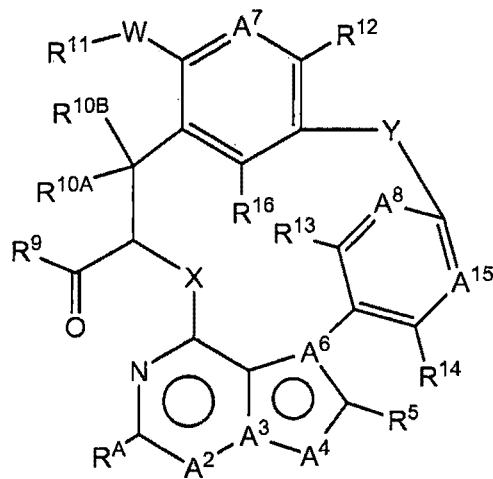
(54)名稱

大環MCL-1抑制劑及使用方法

MACROCYCLIC MCL-1 INHIBITORS AND METHODS OF USE

(57)摘要

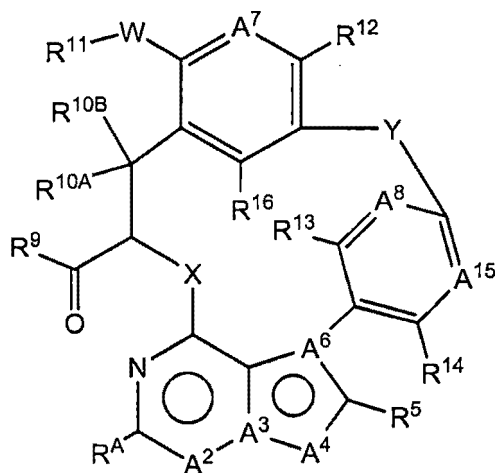
本揭露提供了具有式(I)之化合物



(I),

其中 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^{15} 、 R^A 、 R^5 、 R^9 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 W 、 X 、和 Y 具有說明書中定義的任何值，並且提供了該等化合物的藥學上可接受的鹽，該等化合物和鹽可用作對疾病和病症進行治療之藥劑，所述疾病和病症包括癌症。還提供了包含具有式(I)之化合物之藥物組成物。

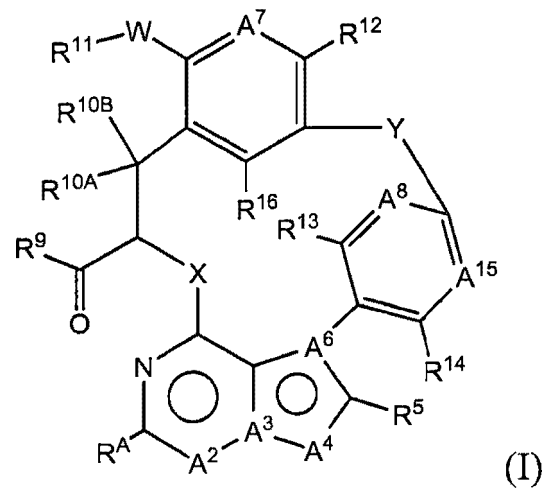
The present disclosure provides for compounds of formula (I)



(I),

wherein A^2 , A^3 , A^4 , A^6 , A^7 , A^8 , A^{15} , R^A , R^5 , R^9 , R^{10A} , R^{10B} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , W , X , and Y have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions, including cancer. Also provided are pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I).

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】 大環MCL-1抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】 MACROCYCLIC MCL-1 INHIBITORS AND

METHODS OF USE

背景技術

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及髓細胞白血病細胞分化誘導蛋白（MCL-1）的抑制劑、含有本文所述之化合物之組成物、以及使用其治療方法。

【先前技術】

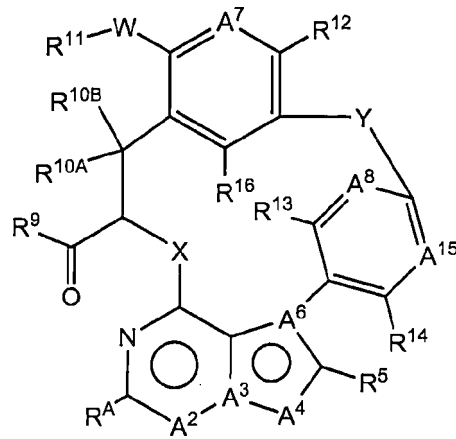
【0002】 細胞凋亡係一種程式性細胞死亡，對於正常發育和保持細胞穩態至關重要。細胞凋亡的失調被認為在各種疾病的發展中起重要作用。例如，凋亡傳訊的阻斷係腫瘤發生、腫瘤維持和化學抗性的共同需求（Hanahan, D. 等人. Cell [細胞] 2000, 100, 57）。凋亡途徑可以分為內在和外兩類，這取決於死亡信號的起源。內在途徑（或線粒體凋亡途徑）由細胞內信號啟動，最終導致線粒体外膜透化（MOMP）、半胱天冬酶活化和細胞死亡。

【0003】 內在線粒體凋亡途徑係高度可調節的，並且促凋亡（例如BAX、BAK、BAD、BIM、NOXA）與抗凋亡（例如BCL-2、BCL-XL、MCL-1）BCL-2家族成員之間的動態結合相互作用控制細胞死亡（Youle, R.J.等人. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. [分子細胞生物學自然評論] 2008, 9, 47）。BAK和BAX係在構象活化時引起MOMP的必需的介質，MOMP係不可逆的事件，隨後導致細胞色素c釋放、半胱天冬酶活化和細胞死亡。抗凋亡BCL-2家族成員（例如BCL-2、BCL-XL和MCL-1）可以結合並隔離其促凋亡對應物，從而阻止BAX/BAK活化並促進細胞存活。

【0004】 BCL-2在它經常過表現的若干種血液惡性腫瘤的存活中起主導作用，而BCL-XL係一些血液瘤和實性瘤中的關鍵存活蛋白。在許多原發性腫瘤類型中，相關的抗凋亡蛋白MCL-1參與介導惡性細胞存活（Ashkenazi, A. 等人, *Nature Rev Drug Discovery* [自然評論藥物發現] 2017, 16, 273）。MCL-1基因擴增常見於人類癌症，包括乳腺癌和非小細胞肺癌（Beroukhi, R.等人, *Nature* [自然] 2010, 463, 899），並且在多發性骨髓瘤的模型中已經證明MCL-1蛋白可以介導存活（Derenn, S.等人, *Blood* [血液] 2002, 100, 194）、急性髓細胞白血病（Glaser, S. 等人, *Genes Dev* [基因與發育] 2012, 26, 120）和MYC驅動的淋巴瘤（Kelly, G. 等人, *GenesDev* [基因與發育] 2014, 28, 58）。廣泛抑制基因轉錄的特定化合物（例如，CDK9抑制劑）至少部分地藉由下調MCL-1而對腫瘤細胞發揮其細胞毒性作用（Kotschy, A.等人*Nature* [自然] 2016, 538, 477）；阿伏西地（alvociclib）（Kim, W.等人 *Blood* [血液] 2015, 126, 1343）和迪那西地（dinaciclib）（Gregory, G.等人, *Leukemia* [白血病] 2015, 29, 1437）係兩個實例，這兩個實例已經在患有血液惡性腫瘤的患者中實現臨床概念驗證。文獻資料支援MCL-1作為抗癌療法（例如吉西他濱（gemcitabine）、長春新鹼和紫杉醇）的抗藥因子的作用（Wertz, I.E.等人 *Nature* [自然] 2011, 471, 110）。因此，在治療領域中對抑制MCL-1蛋白活性的化合物存在需求。

【發明內容】

【0005】 在實施方式中，本揭露提供了具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係N；

R^A 係氫、 CH_3 、鹵素、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、或 CF_3 ；

X係O、或 $N(R^{x2})$ ；其中 R^{x2} 係氫、 C_1 - C_3 烷基、或未取代的環丙基；

Y係 $(CH_2)_m$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_p-CH=CH-$ 、或 $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ；

其中0個、1個、2個、或3個 CH_2 基團各自獨立地被O、 $N(R^{ya})$ 、 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 、 $C(O)$ 、 $NC(O)R^{ya}$ 、或 $S(O)_2$ 替代；

m係2、3、4、或5；

n係1、2、或3；

p係1、2、或3；

q係1或2；並且

r係1或2；其中q和r的總和係2或3；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：

側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；並且

R^{yb} 係 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；或

R^{ya} 和 R^{yb} 與它們所附接的碳原子一起形成 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、或4-7員單環雜環；其中該 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、和4-7員單環雜環各自視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^s 基團取代；

R^{yd} 、 R^{ye} 、 R^{yf} 、和 R^{yg} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_1-C_6 烷基和該 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被選自以下群組的一個取代基取代，該群組由以下項組成： G^1 、 $-OR^{yh}$ 、 $-SR^{yh}$ 、 $-SO_2R^{yh}$ 、和 $-N(R^{yi})(R^{yk})$ ；

G^1 ，在每次出現時，係哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、咪啶基、氧雜環丁烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁唑基、1,4-二噁唑基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^1 視情況被1個 $-OR^m$ 和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： G^2 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^2 、和 R^s ；

G^2 ，在每次出現時，係 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、氧雜環丁烷基、咪啶基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁唑基、1,4-二噁唑基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^2 視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、或2個獨立地選擇的 R^1 基團取代；

R^2 獨立地是氫、鹵素、 CH_3 、或 CN ；

R^{4a} ，在每次出現時，獨立地是氫、鹵素、CN、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 G^A 、 C_1 - C_4 烷基- G^A 、或 C_1 - C_4 烷基-O- G^A ；其中每個 G^A 獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_7 單環環烷基、 C_4 - C_7 單環環烯基、或4-7員雜環；其中每個 G^A 視情況被1個、2個、或3個 R^u 基團取代；

R^5 獨立地是氫、鹵素、 G^3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、或 C_2 - C_6 炔基；其中該 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基各自視情況被一個 G^3 取代；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基、5-11員雜芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、2-氧雜螺[3.3]庚烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁咄基、1,4-二噁咄基、1,3-二氧雜環庚烷基、2,3-二氫-1,4-二噁咄基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^3 視情況被1個、2個、或3個 R^v 基團取代；

A^7 係N或 CR^7 ；

A^8 係N或 CR^8 ；

A^{15} 係N或 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、-OR^{7a}、-SR^{7a}、或-N(R^{7b})(R^{7c})；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；或

R^8 和 R^{13} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；並且

R^{14} 和 R^{15} 與它們所附接的碳原子一起形成選自以下群組的單環，該群組由以下項組成：苯、環丁烷、環戊烷、和吡啶；其中該單環視情況被獨立地選自以下群組的1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-CN$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、和 $-N(R^{8b})(R^{8c})$ ；

R^9 係 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-CH_2-OC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHOH$ 、



R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 鹵代烷基；或 R^{10A} 和 R^{10B} 與它們所附接的碳原子一起形成環丙基；其中該環丙基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素和 CH_3 ；

W 係 $-CH=CH-$ 、 C_1 - C_4 烷基、 $-O-CHF-$ 、 $-L^1-CH_2-$ 、或 $-CH_2-L^1-$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2N(H)$ 、 $N(H)$ 、或 $N(C_1-C_3$ 烷基)；

R^{11} 係 C_6 - C_{10} 芳基、或5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{11a}$ 、 $-SR^{11b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})S(O)_2R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})$ 、 $-N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})_2$ 、 G^4 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- OR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $OC(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- SR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)R^{11a}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})S(O)_2R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- CN 、或 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^4 ；

R^{11a} 和 R^{11c} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 G^4 、 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- OR^{11d} 、 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11e})_2$ 、或 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- G^4 ；

R^{11b} ，在每次出現時，獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 G^4 、 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- OR^{11d} 、 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11e})_2$ 、或 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、吡啶基、吡啶基、氮雜環丁烷基、咪啉基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、二氫吡咯基、吡咯基、2,3-二氫二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個- OR^m 和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：
 G^5 、 R^y 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^5 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 -(C_1-C_6 伸烷基)- G^5 、和 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基) $_s$ - G^5 ；

L^2 係O、C(O)、N(H)、N(C_1 - C_6 烷基)、NHC(O)、C(O)O、S、S(O)、或S(O) $_2$ ；
 s 係0或1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3 - C_7 單環環烷基、 C_4 - C_7 單環環烯基、吡啶、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^5 視情況被1個獨立地選擇的- OR^m 或0個、1個、2個、或3個 R^z 基團取代；

R^s 、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^y 、和 R^z ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵代烷基、-CN、側氧基、 NO_2 、 $P(O)(R^k)_2$ 、- $OC(O)R^k$ 、- $OC(O)N(R^j)_2$ 、- SR^j 、- $S(O)_2R^k$ 、- $S(O)_2N(R^j)_2$ 、- $C(O)R^j$ 、- $C(O)N(R^j)_2$ 、- $N(R^j)_2$ 、- $N(R^j)C(O)R^k$ 、- $N(R^j)S(O)_2R^k$ 、- $N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、- $N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、-(C_1

-C₆伸烷基)-OR^j、(C₁-C₆伸烷基)-OC(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-SR^j、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)R^j、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)S(O)₂R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)O(R^k)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)N(R^j)₂、或-(C₁-C₆伸烷基)-CN；

R^m係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^j、或-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^j)₂；

R^{yh}、R^{yi}、R^{yk}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{11d}、R^{11e}、和R^j，在每次出現時，各自獨立地是氫、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；並且

R^k，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；

其中G¹、G²、G³、G⁴、和G⁵中的至少一個係2,2-二甲基-1,3-二氧戊環基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基。

【0006】 在實施方式中，本揭露提供了治療或預防受制於MCL-1的抑制的障礙之方法。此類方法包括單獨地或與藥學上可接受的載體組合地向受試者給予治療有效量的具有式 (I) 之化合物。

【0007】 在實施方式中，一些方法涉及治療或預防癌症。也就是說，在實施方式中，本揭露提供了用於治療或預防癌症之方法，其中此類方法包括單獨地或與藥學上可接受的載體組合地向受試者給予治療有效量的具有式 (I) 之化合物。

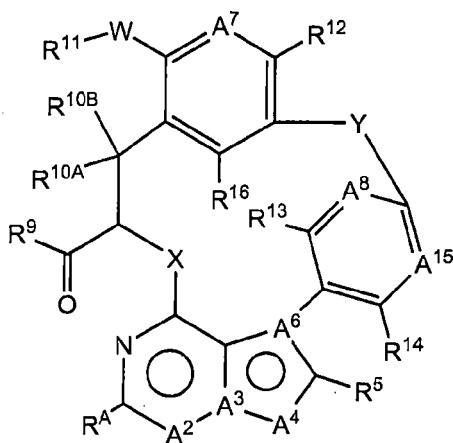
【0008】 在實施方式中，本揭露涉及用於在受試者中治療癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者給予治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，該癌症係多發性骨髓瘤。在某些實施方式中，該等方法進一步包括給予治療有效量的至少一種另外的治療劑。

【0009】 在實施方式中，本揭露提供了單獨地或與至少一種另外的治療劑組合的、具有式 (I) 之化合物在製造用於治療或預防本文揭露的病症和障礙的藥物中之用途，其中有或沒有藥學上可接受的載體。

【0010】 還提供了單獨地或與至少一種另外的治療劑組合的、包含具有式 (I) 之化合物或藥學上可接受的鹽之藥物組成物。

【實施方式】

【0011】 在實施方式中，本揭露提供了具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，



(I),

其中 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^{15} 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 W 、 X 、和 Y 係以上發明內容和以下具體實施方式中所定義的。另外，還包括含有這類化合物的組成物以及使用這類化合物和組成物治療病症和障礙之方法。

【0012】 本文包括的化合物可以含有在任何取代基或本文的式出現一次以上的一個或多個變數。每次出現時變數的定義獨立於另一次出現時的定義。此外，僅當取代基的組合產生穩定化合物時才可允許此類組合。穩定化合物係可以從反應混合物中分離的化合物。

【定義】

【0013】 值得注意的是，除非上下文另外清楚地說明，否則如在本說明書和所要求的申請專利範圍中所使用的，單數形式“一/一個/種”和“該”包括複數指示物。因此，例如，提及“一種化合物”包括單一化合物以及相同或不同的化合物中的一種或多種，提及“一種藥學上可接受的載體”意指單一的藥學上可接受的載體以及藥學上可接受的載體中的一種或多種等。

【0014】 如在本說明書和隨附申請專利範圍中所使用的，下列術語具有所示含義，除非規定與此相反：

【0015】 如本文使用的術語“烯基”意指含有從2至10個碳並含有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈烴鏈。術語“C₂-C₆烯基”、和“C₂-C₄烯基”意指分別含有2-6個碳原子和2-4個碳原子的烯基基團。烯基的非限制性實例包括丁-1,3-二烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、和5-己烯基。除非另有說明，否則本文使用的術語“烯基”、“C₂-C₆烯基”、和“C₂-C₄烯基”係未取代的。

【0016】 如本文使用的術語“烷基”意指飽和的直鏈或支鏈烴鏈基團。在一些情況下，烷基部分中的碳原子數由前綴“C_x-C_y”表示，其中x係取代基中碳原子數的最小值，並且y係最大值。因此，例如，“C₁-C₆烷基”意指含有從1至6個碳原子的烷基取代基，“C₁-C₄烷基”意指含有從1至4個碳原子的烷基取代基，並且“C₁-C₃烷基”意指含有從1至3個碳原子的烷基取代基。烷基的代表性實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1-乙基丙基、和1,2,2-三甲基丙基。除非另外指明，本文所用的術語“烷基”、“C₁-C₆烷基”、“C₁-C₄烷基”、和“C₁-C₃烷基”係未取代的。

【0017】 術語“伸烷基 (alkylene)”或“伸烷基 (alkylenyl)”係指衍生自直鏈或支鏈飽和烴鏈的二價基團，例如具有1-10個碳原子或1-6個碳原子 (C₁-C₆伸烷基)或具有1-4個碳原子 (C₁-C₄伸烷基)或具有1至3個碳原子 (C₁-C₃伸烷基)或具有2至6個碳原子 (C₂-C₆伸烷基)。伸烷基的實例包括但不限於：
-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C((CH₃)₂)-CH₂CH₂CH₂-、-C((CH₃)₂)-CH₂CH₂、
-CH₂CH₂CH₂CH₂-、和-CH₂CH(CH₃)CH₂-。

【0018】 如本文使用的術語“C₂-C₆炔基”、和“C₂-C₄炔基”意指分別含有從2至6個碳原子和從2至4個碳原子、並含有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或支鏈烴基團。C₂-C₆炔基、和C₂-C₄炔基的代表性實例包括但不限於：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、和1-丁炔基。除非另有說明，否則本文使用的術語“炔基”、“C₂-C₆炔基”、和“C₂-C₄炔基”係未取代的。

【0019】 除非另有說明，否則如本文使用的術語“C₆-C₁₀芳基”意指苯基或二環芳基。二環芳基係萘基、或與C₃-C₆單環環烷基稠合的苯基、或與C₄-C₆單環環烯基稠合的苯基。芳基基團的非限制性實例包括：二氫萘基、萘基、萘基、二氫萘基、和四氫萘基。

【0020】 如本文所用的術語“C₃-C₁₁環烷基”意指含有3-11個碳原子、零個雜原子和零個雙鍵的烴環基團。C₃-C₁₁環烷基基團可以是單一環 (單環) 或具有兩個或更多個環 (多環或雙環的)。單環環烷基基團典型地含有從3至8個碳環原子 (C₃-C₈單環環烷基) 或3至7個碳環原子 (C₃-C₇單環環烷基)，並且甚至更典型地3-6個碳環原子 (C₃-C₆單環環烷基)。單環環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基。多環環烷基基團含有兩個或更多個環，並且雙環環烷基含有兩個環。在某些實施方式中，多環環烷基基團含有2或3個環。多環和雙環環烷基基團內的環可以是橋連、稠合或螺旋取向的，或其組合。在螺環環烷基中，一個原子係兩個不同環所共有的。螺環環烷基的

實例係螺[4.5]癸烷。在橋連環烷基中，環共用至少兩個不相鄰的原子。橋連環烷基的實例包括但不限於：雙環[1.1.1]戊烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、雙環[3.2.1]辛烷基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.2.2]壬基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[4.2.1]壬基、三環[3.3.1.0^{3,7}]壬基（八氫-2,5-甲醇並環戊二烯基或降金剛烷基）、三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基（金剛烷基）、和三環[4.3.1.1^{3,8}]十一烷基（高金剛烷基）。在稠環環烷基中，環共用一個共同的鍵。稠環環烷基的實例包括但不限於：萘烷（十氫萘基）。

【0021】 如本文使用的術語“C₃-C₇單環環烷基”意指環丙基、環丁基、環戊基、環己基、和環庚基。

【0022】 如本文使用的術語“C₄-C₁₁環烯基”係指單環或二環烴環基團。單環環烯基具有四個、五個、六個、七個或八個碳原子和零個雜原子。四員環系統具有一個雙鍵，五員或六員環系統具有一個或兩個雙鍵，七員或八員環系統具有一個、兩個或三個雙鍵。單環環烯基基團的代表性實例包括但不限於：環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基和環辛烯基。二環環烯基係與單環環烷基基團稠合的單環環烯基、或與單環環烯基基團稠合的單環環烯基。單環和二環環烯基環可以含有一個或兩個伸烷基橋，每個伸烷基橋由一個、兩個、或三個碳原子組成，並且各自連接環系統的兩個不相鄰碳原子。二環環烯基基團的代表性實例包括但不限於：4,5,6,7-四氫-3aH-茛、八氫萘基、和1,6-二氫-並環戊二烯。除非另有說明，否則單環和二環環烯基（包括示例性環）視情況被取代。單環環烯基和二環環烯基藉由環體系內所含的任何可取代的原子附接至母體分子部分。

【0023】 如本文使用的術語“C₃-C₆單環環烷基”意指環丙基、環丁基、環戊基、和環己基。

【0024】 如本文使用的術語“C₃-C₄單環環烷基”意指環丙基和環丁基。

【0025】 如本文使用的術語“C₄-C₆單環環烯基”意指環丁烯基、環戊烯基、和環己烯基。

【0026】 如本文使用的術語“鹵代”或“鹵素”意指Cl、Br、I、和F。

【0027】 如本文使用的術語“鹵代烷基”意指如本文定義的烷基基團，其中一個、兩個、三個、四個、五個或六個氫原子被鹵素代替。術語“C₁-C₆鹵代烷基”意指如本文定義的C₁-C₆烷基基團，其中一個、兩個、三個、四個、五個或六個氫原子被鹵素代替。術語“C₁-C₄鹵代烷基”意指如本文所定義的C₁-C₄烷基基團，其中一個、兩個、三個、四個或五個氫原子被鹵素代替。術語“C₁-C₃鹵代烷基”意指如本文所定義的C₁-C₃烷基基團，其中一個、兩個、三個、四個或五個氫原子被鹵素代替。鹵代烷基的代表性實例包括但不限於：氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氟-3-氟戊基、三氟丁基、和三氟丙基。除非另有說明，否則如本文使用的術語“鹵代烷基”、“C₁-C₆鹵代烷基”、“C₁-C₄鹵代烷基”、和“C₁-C₃鹵代烷基”係未取代的。

【0028】 如本文所用的術語“5-11員雜芳基”意指單環雜芳基和雙環雜芳基。單環雜芳基係五員或六員烴環，其中至少一個碳環原子被獨立地選自以下群組的雜原子替代，該群組由以下項組成：O、N、和S。五員環含有兩個雙鍵。五員環可以具有選自O或S的一個雜原子；或一個、兩個、三個、或四個氮原子和視情況的一個氧或一個硫原子。六員環含有三個雙鍵和一個、兩個、三個或四個氮原子。單環雜芳基的實例包括但不限於：呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基、和三吡基。二環雜芳基由以下組成：與苯基稠合的單環雜芳基、或與單環C₃-C₆環烷基稠合的單環雜芳基、或與C₄-C₆單環環烯基稠合的單環雜芳基、或與單環雜芳基稠合

的單環雜芳基、或與4-7員單環雜環稠合的單環雜芳基。雙環雜芳基基團的代表性實例包括但不限於：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并呋啞基、苯并咪啞基、苯并呋二啞基、酞吡基、2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡啞-5(4*H*)-基、6,7-二氫-吡啞并[1,5-*a*]吡啞-5(4*H*)-基、6,7-二氫-1,3-苯并噻啞基、咪啞并[1,2-*a*]吡啞基、吡啞基、吡啞基、異吡啞基、異噻啞基、噻啞基、吡啞并咪啞基、噻啞基、2,4,6,7-四氫-5*H*-吡啞并[4,3-*c*]吡啞-5-基、噻啞并[5,4-*b*]吡啞-2-基、噻啞并[5,4-*d*]噻啞-2-基和5,6,7,8-四氫噻啞-5-基。

【0029】 如本文使用的術語“4-11員雜環”意指4-11個碳環原子的烴環基團，其中至少一個碳環原子被獨立地選自以下群組的原子替代，該群組由以下項組成：O、N、S、P(=O)、和Si。該4-11員雜環可以是單個環（單環）或具有兩個或更多個環（雙環或多環的）。在某些實施方式中，該單環雜環係四員、五員、六員、或七員烴環，其中至少一個碳環原子被獨立地選自以下群組的原子替代，該群組由以下項組成：O、N、S、P(=O)、和Si。在某些實施方式中，單環雜環係4-6員烴環，其中至少一個碳環原子被獨立地選自以下群組的原子替代，該群組由以下項組成：O、N、S、P(=O)、和Si。四員單環雜環含有0個或1個雙鍵、和被選自以下群組的原子替代的一個碳環原子，該群組由以下項組成：O、N、和S。五員單環雜環含有0個或1個雙鍵、和被選自下組的原子替代的一個、兩個、或三個碳環原子，該群組由以下項組成：O、N、S、P(=O)、和Si。五員單環雜環的實例包括在環中含有以下的那些：1個O；1個S；1個N；1個P(=O)；1個Si；2個N；3個N；1個S和1個N；1個S和2個N；1個O和1個N；或1個O和2個N。5員雜環基團的非限制性實例包括：1,3-二氧戊環基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、咪啞啞基、呋啞啞基、咪啞啞基、異呋啞啞基、異四氫噻啞基、吡啞啞基、吡啞啞基、吡啞啞基、2-吡啞啞基、3-吡啞啞基、噻啞啞基、和四氫噻啞基。六員單環雜環含有零個、一個、或兩個雙鍵，和被選

自以下群組的雜原子替代的一個、兩個或三個碳環原子，該群組由以下項組成：O、N、S、P(=O)、和Si。六員單環雜環的實例包括在環中含有以下的那些：1個P(=O)；1個Si；1個O；2個O；1個S；2個S；1個N；2個N；3個N；1個S、1個O和1個N；1個S和1個N；1個S和2個N；1個S和1個O；1個S和2個O；1個O和1個N；和1個O和2個N。六員單環雜環的實例包括1,3-噁吡啶基 (oxazinanyl)、四氫吡喃基、二氫吡喃基、1,6-二氫噻吡啶基、1,2-二氫嘧啶基、1,6-二氫嘧啶基、二噁吡喃基、1,4-二噻烷基、六氫嘧啶基、咪啉基、吡啶基、吡喃基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫噻吡喃基、硫代咪啉基、噻噁吡喃基、和三噻吡喃基。七員和八員單環雜環含有零個、一個、兩個、或三個雙鍵和被選自以下群組的雜原子替代的一個、兩個、或三個碳環原子，該群組由以下項組成：O、N、和S。單環雜環的實例包括但不限於：氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二噁吡喃基、1,3-二氧戊環基、1,3-二硫戊環基、1,3-二噻烷基、1,6-二氫噻吡啶基、1,2-二氫嘧啶基、1,6-二氫嘧啶基、六氫嘧啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、異二氫吡啶基、異噻唑啉基、異四氫噻唑基、異噁唑啉基、異噁唑烷基、咪啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、1,3-噁吡啶基、噁唑啉基、1,3-噁唑烷基、氧雜環丁烷基、吡啶基、吡喃基、吡喃基、吡啶基、吡啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、1,2-二氫吡啶基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、噻二唑啉基 (thiadiazoliny) 、噻二唑啶基 (thiadiazolidiny) 、噻唑啉基、四氫噻唑基、硫代咪啉基、噻吡喃基 (thiopyranyl) 、和三噻吡喃基。多環雜環基團含有兩個或更多個環，並且雙環雜環含有兩個環。在某些實施方式中，多環雜環基團含有2或3個環。多環和二環雜環基團內的環係橋連、稠合或螺旋取向的，或其組合。在螺旋雜環中，一個原子係兩個不同環所共有的。螺旋雜環的非限制性實例包括4,6-二氮雜螺[2.4]庚烷基、6-氮雜螺[3.4]辛烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基、和2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷。在稠環雜環中，環共用一個共

同的鍵。稠合二環雜環的的實例係與苯基基團稠合的4-6員單環雜環、或與單環C₃-C₆環烷基稠合的4-6員單環雜環、或與C₄-C₆單環環烯基稠合的4-6員單環雜環、或與4-6員單環雜環稠合的4-6員單環雜環。稠合二環雜環的實例包括但不限於：六氫吡喃并[3,4-*b*][1,4]嘔咩-1(5*H*)-基、六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基、六氫-1*H*-咪唑并[5,1-*c*][1,4]嘔咩基，六氫-1*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑基、六氫環戊二烯并[*c*]吡咯-3*a*(1*H*)-基、和3-氮雜二環[3.1.0]己烷基。在橋連雜環中，環共用至少兩個不相鄰的原子。此類橋連雜環的實例包括但不限於：氮雜二環[2.2.1]庚基(包括2-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基)、8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基、八氫-2,5-環氧並環戊二烯、六氫-1*H*-1,4-甲橋環戊二烯并[*c*]呋喃，氮雜-金剛烷(1-氮雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)、和氧雜-金剛烷(2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。

【0030】 如本文使用的術語“4-7員單環雜環”意指如上文定義的四員、五員、六員、七員單環雜環。

【0031】 除非另有說明，否則苯基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、和雜環(包括示例性環)任選被取代；並且藉由環體系內所含的任何可取代的原子附接至母體分子部分。

【0032】 如本文使用的術語“雜原子”意指氮、氧、和硫。

【0033】 如本文使用的術語“側氧基”意指=O基團。

【0034】 術語“放射性標記”意指本發明的化合物，其中至少一個原子係放射性原子或放射性同位素，其中該放射性原子或同位素自發地發射γ射線或高能粒子，例如α粒子或β粒子，或正電子。此類放射性原子的實例包括但不限於：³H(氚)、¹⁴C、¹¹C、¹⁵O、¹⁸F、³⁵S、¹²³I、和¹²⁵I。

【0035】 當非氫基團代替一個部分的任何可取代原子的氫基時，該部分被描述為“被取代的”。因此，例如，被取代的雜環部分係其中至少一個非氫基

團代替雜環上的氫基團的雜環部分。應該認識到，如果在一個部分上存在一個以上的取代，則每個非氫基團可以相同的或不同的（除非另外指明）。

【0036】 如果一個部分被描述為“視情況被取代”，則該部分可以是(1) 未被取代的或(2) 被取代的。如果一個部分被描述為任選被至多具體數目的非氫基團取代，則該部分可以是(1) 未被取代的；或(2) 被至多該具體數目的非氫基團取代的或被取代至多該部分上的可取代位置的最大數目，以較低者為準。因此例如，如果一個部分被描述為視情況被至多3個非氫基團取代的雜芳基，那麼具有少於3個可取代位置的任何雜芳基將視情況被多達僅僅與可取代位置一樣多的非氫基團取代。為了加以說明，四唑基（其僅僅具有一個可取代位置）將視情況被至多一個非氫基團取代。為了進一步加以說明，如果胺基氮被描述為視情況被至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮將視情況被至多2個非氫基團取代，而二級胺基氮將任選低被至多僅僅1個非氫基團取代。

【0037】 術語“治療”（“treat”、“treating”和“treatment”）係指緩解或消除疾病和/或其伴隨症狀的方法。在某些實施方式中，“治療”（“treat”、“treating”和“treatment”）係指改善至少一個可能不被受試者辨別的物理參數。在又另一個實施方式中，“治療”（“treat”、“treating”和“treatment”）係指在物理方面調節疾病或障礙（例如穩定可感受到的症狀）、在生理學方面調節疾病或障礙（例如穩定物理參數）或二者皆有。在另一個實施方式中，“治療”（“treat”、“treating”和“treatment”）係指減緩疾病或障礙的進展。

【0038】 術語“預防”（“prevent”、“preventing”和“prevention”）係指預防疾病和/或其伴隨症狀發作或使受試者免於獲得疾病的方法。如本文中所述， “預防”（“prevent”、“preventing”和“prevention”）還包括延遲疾病和/或其伴隨症狀的發作並且降低受試者獲得或發生疾病或障礙的風險。

【0039】 短語“治療有效量”意指一定量的化合物或其藥學上可接受的鹽，當單獨地或與另一治療劑結合給予以用於治療具體受試者或受試者群體時，該量足以在一定程度上預防被治療的病症或障礙的一種或多種症狀的發展或將其減輕。“治療有效量”可根據化合物、疾病及其嚴重性以及待治療的受試者的年齡、體重、健康等情況而變化。例如，在人類或其他哺乳動物中，治療有效量可以實驗方式在實驗室或臨床環境中確定，或可為根據美國食品藥品管理局（United States Food and Drug Administration）或同等國外機構的指南針對所治療的具體疾病及受試者所需的量。

【0040】 術語“受試者”在本文中定義為係指動物，例如哺乳動物，包括但不限於靈長類（例如人）、牛、綿羊、山羊、豬、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠等。在一個實施方式中，受試者係人。術語“人”、“患者”和“受試者”在本文中可互換使用。

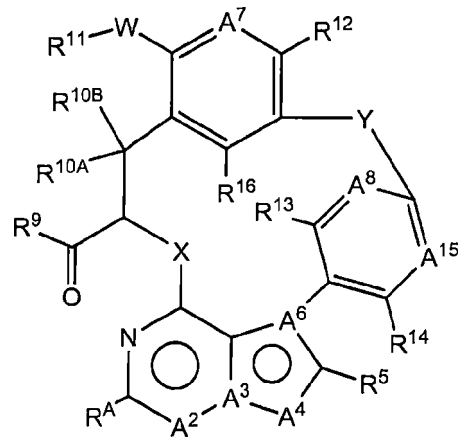
化合物

【0041】 本揭露的化合物具有如上所述的通式 (I)。

【0042】 變數基團的具體值如下所述。若適當，這類值可與上文或下文所定義的其他值、定義、申請專利範圍或實施方式中的任一者一起使用。

式 (I)

【0043】 在實施方式中，本揭露涉及具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係N；

R^A 係氫、 CH_3 、鹵素、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、或 CF_3 ；

X係O、或 $N(R^{x2})$ ；其中 R^{x2} 係氫、 C_1 - C_3 烷基、或未取代的環丙基；

Y係 $(CH_2)_m$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_p-CH=CH-$ 、或 $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ；

其中0個、1個、2個、或3個 CH_2 基團各自獨立地被O、 $N(R^{ya})$ 、 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 、 $C(O)$ 、 $NC(O)R^{ya}$ 、或 $S(O)_2$ 替代；

m係2、3、4、或5；

n係1、2、或3；

p係1、2、或3；

q係1或2；並且

r係1或2；其中q和r的總和係2或3；

R^{ya} , 在每次出現時, 獨立地是氫、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基; 其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代, 該群組由以下項組成:

側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$; 並且

R^{yb} 係 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基; 其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代, 該群組由以下項組成: 側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$; 或

R^{ya} 和 R^{yb} 與它們所附接的碳原子一起形成 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、或4-7員單環雜環; 其中該 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、和4-7員單環雜環各自視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^s 基團取代;

R^{yd} 、 R^{ye} 、 R^{yf} 、和 R^{yg} , 在每次出現時, 各自獨立地是氫、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基; 其中該 C_1-C_6 烷基和該 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被選自以下群組的一個取代基取代, 該群組由以下項組成: G^1 、 $-OR^{yh}$ 、 $-SR^{yh}$ 、 $-SO_2R^{yh}$ 、和 $-N(R^{yi})(R^{yk})$;

G^1 , 在每次出現時, 係哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、咪啶基、氧雜環丁烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁唑基、1,4-二噁唑基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基; 其中每個 G^1 視情況被1個 $-OR^m$ 和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代, 該群組由以下項組成: G^2 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^2 、和 R^s ;

G^2 , 在每次出現時, 係 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、氧雜環丁烷基、咪啶基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁唑基、1,4-二噁唑基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基; 其中每個 G^2 視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、或2個獨立地選擇的 R^1 基團取代;

R^2 獨立地是氫、鹵素、 CH_3 、或CN；

R^{4a} ，在每次出現時，獨立地是氫、鹵素、CN、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 G^A 、 C_1 - C_4 烷基- G^A 、或 C_1 - C_4 烷基-O- G^A ；其中每個 G^A 獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_7 單環環烷基、 C_4 - C_7 單環環烯基、或4-7員雜環；其中每個 G^A 視情況被1個、2個、或3個 R^u 基團取代；

R^5 獨立地是氫、鹵素、 G^3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、或 C_2 - C_6 炔基；其中該 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基各自視情況被一個 G^3 取代；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基、5-11員雜芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、2-氧雜螺[3.3]庚烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁咄基、1,4-二噁咄基、1,3-二氧雜環庚烷基、2,3-二氫-1,4-二噁咄基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^3 視情況被1個、2個、或3個 R^v 基團取代；

A^7 係N或 CR^7 ；

A^8 係N或 CR^8 ；

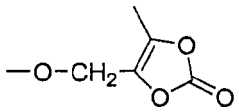
A^{15} 係N或 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{7a} 、- SR^{7a} 、或-N(R^{7b})(R^{7c})；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{8a} 、- SR^{8a} 、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；或

R^8 和 R^{13} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{8a} 、- SR^{8a} 、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；並且

R^{14} 和 R^{15} 與它們所附接的碳原子一起形成選自以下群組的單環，該群組由以下項組成：苯、環丁烷、環戊烷、和吡啶；其中該單環視情況被獨立地選自以下群組的1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-CN$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、和 $-N(R^{8b})(R^{8c})$ ；

R^9 係 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-CH_2-OC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHOH$ 、
；或 $-N(H)S(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 鹵代烷基；或 R^{10A} 和 R^{10B} 與它們所附接的碳原子一起形成環丙基；其中該環丙基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素和 CH_3 ；

W 係 $-CH=CH-$ 、 C_1 - C_4 烷基、 $-O-CHF-$ 、 $-L^1-CH_2-$ 、或 $-CH_2-L^1-$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2N(H)$ 、 $N(H)$ 、或 $N(C_1-C_3$ 烷基)；

R^{11} 係 C_6 - C_{10} 芳基、或5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{11a}$ 、 $-SR^{11b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})S(O)_2R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})$ 、 $-N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})_2$ 、 G^4 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- OR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $OC(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- SR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)R^{11a}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})S(O)_2R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- CN 、或 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^4 ；

R^{11a} 和 R^{11c} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 G^4 、 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- OR^{11d} 、 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- $N(R^{11e})_2$ 、或 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- G^4 ；

R^{11b} ，在每次出現時，獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 G^4 、 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- OR^{11d} 、 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- $N(R^{11e})_2$ 、或 $-(C_2$ - C_6 伸烷基)- G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪啉基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、二氫吡咯基、吡咯啶基、2,3-二氫二噁吡啶基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個- OR^m 和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： G^5 、 R^y 、 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)- G^5 、 $-(C_1$ - C_6 伸烷基)- L^2 - $(C_1$ - C_6 伸烷基)- G^5 、和 L^2 - $(C_1$ - C_6 伸烷基) $_s$ - G^5 ；

L^2 係O、C(O)、N(H)、N(C_1 - C_6 烷基)、NHC(O)、C(O)O、S、S(O)、或S(O) $_2$ ；
s係0或1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3 - C_7 單環環烷基、 C_4 - C_7 單環環烯基、哌啶、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^5 視情況被1個獨立地選擇的- OR^m 或0個、1個、2個、或3個 R^z 基團取代；

R^s 、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^y 、和 R^z ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵代烷基、-CN、側氧基、 NO_2 、 $P(O)(R^k)_2$ 、-OC(O) R^k 、-OC(O)N(R^j) $_2$ 、-SR j 、-S(O) $_2$ R k 、-S(O) $_2$ N(R^j) $_2$ 、-C(O)R j 、-C(O)N(R^j) $_2$ 、-N(R^j) $_2$ 、-N(R^j)C(O)R k 、-N(R^j)S(O) $_2$ R k 、-N(R^j)C(O)O(R^k)、-N(R^j)C(O)N(R^j) $_2$ 、 $-(C_1$ - C_6 伸烷

基)-OR^j、(C₁-C₆伸烷基)-OC(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-SR^j、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)R^j、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)S(O)₂R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)O(R^k)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)N(R^j)₂、或-(C₁-C₆伸烷基)-CN；

R^m係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^j、或-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^j)₂；

R^{yh}、R^{yi}、R^{yk}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{11d}、R^{11e}、和R^j，在每次出現時，各自獨立地是氫、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；並且

R^k，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；

其中G¹、G²、G³、G⁴、和G⁵中的至少一個係2,2-二甲基-1,3-二氧戊環基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基。

【0044】 在式 (I) 之一個實施方式中，A²係CR²、A³係N、A⁴係CR^{4a}、並且A⁶係C；或A²係CR²、A³係N、A⁴係O或S、並且A⁶係C；或A²係N、A³係C、A⁴係O或S、並且A⁶係C；或A²係CR²、A³係C、A⁴係O或S、並且A⁶係C；或A²係N、A³係C、A⁴係CR^{4a}、並且A⁶係N。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係CR²、A³係N、A⁴係CR^{4a}、並且A⁶係C。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係CH、A³係N、A⁴係CH、並且A⁶係C。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係CR²、A³係N、A⁴係CR^{4a}、A⁶係C、R²係H、並且R^{4a}係鹵素。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係CR²、A³係N、A⁴係CR^{4a}、A⁶係C、R²係H、並且R^{4a}係Cl。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係CR²、A³係N、A⁴係O或S、並且A⁶係C。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係N、A³係C、A⁴係O、並且A⁶係C。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係N、A³係C、A⁴係S、並且A⁶係C。在式 (I) 之另一個實施方式中，A²係N、A³係C、A⁴

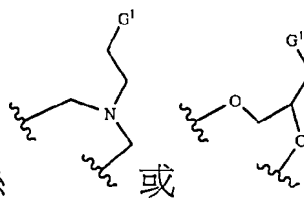
係 CR^{4a} 、並且 A^6 係N。在式(I)之另一個實施方式中， A^2 係 CR^2 、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C。

【0045】 在式(I)之一個實施方式中， R^A 係氫、 CH_3 、鹵素、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、或 CF_3 。在式(I)之另一個實施方式中， R^A 係氫。

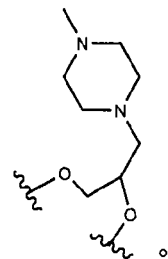
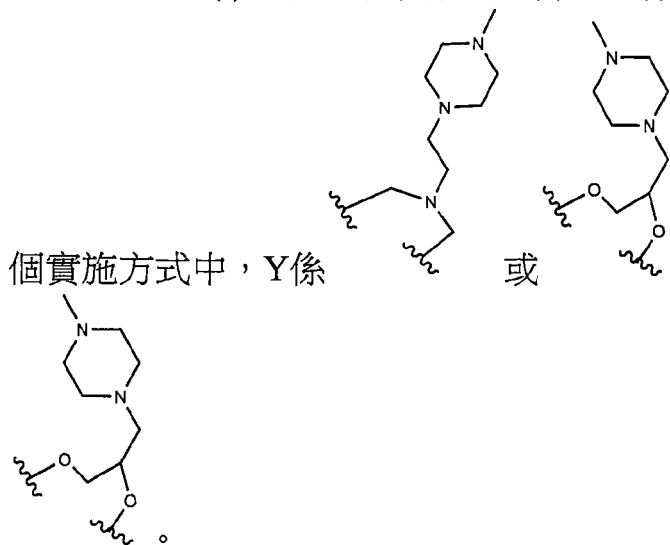
【0046】 在式(I)之一個實施方式中，X係O、或 $N(R^{x2})$ ；其中 R^{x2} 係氫、 C_1 - C_3 烷基、或未取代的環丙基。在式(I)之另一個實施方式中，X係O。

【0047】 在式(I)之一個實施方式中，Y係 $(CH_2)_m$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_p-CH=CH-$ 、或 $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ；其中0個、1個、2個、或3個 CH_2 基團各自獨立地被O、 $N(R^{ya})$ 、 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 、C(O)、 $NC(O)R^{ya}$ 、或 $S(O)_2$ 替代；並且m係2、3、4、或5。在式(I)之另一個實施方式中，Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個、2個、或3個 CH_2 基團各自獨立地被O、 $N(R^{ya})$ 、 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 、C(O)、或 $NC(O)R^{ya}$ 替代；並且m係3或4。在式(I)之另一個實施方式中，Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{ya})$ 替代；並且m係3。在式(I)之另一個實施方式中，Y係 $(CH_2)_m$ ；其中2個 CH_2 基團各自獨立地被O替代，並且1個 CH_2 基團被 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；並且

m係4。在式(I)之另一個實施方式中，Y係



個實施方式中，Y係



【0048】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；並且 R^{yb} 係 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；或 R^{ya} 和 R^{yb} 與它們所附接的碳原子一起形成 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、或4-7員單環雜環；其中該 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、和4-7員單環雜環各自視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^s 基團取代；並且 R^{yd} 、 R^{ye} 、 R^{yf} 、和 R^{yg} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被選自以下群組的一個取代基取代，該群組由以下項組成： G^1 、 $-OR^{yh}$ 、 $-SR^{yh}$ 、 $-SO_2R^{yh}$ 、和 $-N(R^{yi})(R^{yk})$ 。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫、或 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成： $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、或 C_1-C_6 烷基；並且 R^{yb} 係 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成： $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、和 $-OR^{yf}$ ；並且 R^{yd} 、 R^{ye} 、和 R^{yf} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、或 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被選自以下群組的一個取代基取代，該群組由以下項組成： G^1 、 $-OR^{yh}$ 、和 SO_2R^{yh} 。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；並且 R^{yb} 係 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基被1個 G^1 取代。

【0049】 在式 (I) 之一個實施方式中， G^1 ，在每次出現時，係哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、咪啶基、氧雜環丁烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^1 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： G^2 、-(C₁-C₆伸烷基)- G^2 、和R^s。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^1 係視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代的哌啶基，該群組由以下項組成： G^2 、-(C₁-C₆伸烷基)- G^2 、和R^s。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^1 係被1個R^s取代的哌啶基。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^1 係被1個R^s取代的哌啶基；並且R^s係C₁-C₆烷基。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^1 係被1個R^s取代的哌啶基；並且R^s係CH₃。

【0050】 在式 (I) 之一個實施方式中， G^2 ，在每次出現時，係C₃-C₇單環環烷基、C₄-C₇單環環烯基、氧雜環丁烷基、咪啶基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^2 視情況被1個獨立地選擇的R¹基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^2 ，在每次出現時，係C₃-C₇單環環烷基。在式 (I) 之另一個實施方式中， G^2 ，在每次出現時，係咪啶基。

【0051】 在式 (I) 之一個實施方式中，R²獨立地是氫、鹵素、CH₃、或CN。在式 (I) 之另一個實施方式中，R²獨立地是氫。

【0052】 在式 (I) 之一個實施方式中，R^{4a}，在每次出現時，獨立地是氫、鹵素、CN、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、G^A、C₁-C₄烷基-G^A、或C₁-C₄烷基-O-G^A；其中每個G^A獨立地是C₆-C₁₀芳基、C₃-C₇單環環烷基、C₄-C₇單環環烯基、或4-7員雜環；其中每個G^A視情況被1個、2個、或3個R^u基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中，R^{4a}，在每次出現時，獨立地是鹵素。

【0053】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^5 獨立地是氫、鹵素、 G^3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、或 C_2-C_6 炔基；其中該 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、和 C_2-C_6 炔基各自視情況被一個 G^3 取代；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6-C_{10} 芳基、5-11 員雜芳基、 C_3-C_{11} 環烷基、 C_4-C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、2-氧雜螺[3.3]庚烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁咄基、1,4-二噁咄基、1,3-二氧雜環庚烷基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、或 1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是氫、 G^3 、或 C_2-C_6 炔基；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6-C_{10} 芳基、或 C_3-C_{11} 環烷基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被一個 G^3 取代；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6-C_{10} 芳基、5-11 員雜芳基、 C_3-C_{11} 環烷基、 C_4-C_{11} 環烯基、氧雜環丁烷基、2-氧雜螺[3.3]庚烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁咄基、1,4-二噁咄基、1,3-二氧雜環庚烷基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、或 1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被一個 G^3 取代；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 1,4-二噁咄基。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_3-C_{11} 環烷基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_4-C_{11} 環烯基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 2,3-二氫-1,4-二噁吡基；其中每個 G^3 視情況被 1 個、2 個、或 3 個 R^V 基團取代。

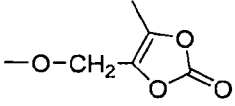
【0054】 在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6-C_{10} 芳基；其中每個 G^3 視情況被 1 個 R^V 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是苯基；

其中每個 G^3 視情況被1個 R^v 基團取代；並且 R^v 係鹵素。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^5 獨立地是 G^3 ；並且 G^3 ，在每次出現時，獨立地是苯基；其中 G^3 視情況被1個 R^v 基團取代；並且 R^v 係F。

【0055】 在式 (I) 之一個實施方式中， A^7 係N或 CR^7 ； A^8 係N或 CR^8 ；並且 A^{15} 係N或 CR^{15} 。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{7a} 、- SR^{7a} 、或-N(R^{7b})(R^{7c})；並且 R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{8a} 、- SR^{8a} 、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。在式 (I) 之另一個實施方式中， A^7 係CH； A^8 係 CR^8 ； A^{15} 係 CR^{15} ；並且 R^8 和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、或- OR^{8a} 。在式 (I) 之另一個實施方式中， A^7 係CH； A^8 係 CR^8 ； A^{15} 係 CR^{15} ；並且 R^8 和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、或 C_1 - C_4 烷基。在式 (I) 之另一個實施方式中， A^7 係CH； A^8 係 CR^8 ； A^{15} 係 CR^{15} ；並且 R^8 和 R^{15} 各自獨立地是氫、Cl、或 CH_3 。

【0056】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^8 和 R^{13} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{8a} 、- SR^{8a} 、-N(R^{8b})(R^{8c})、或 C_3 - C_4 單環環烷基；其中該 C_3 - C_4 單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；並且 R^{14} 和 R^{15} 與它們所附接的碳原子一起形成選自以下群組的單環，該群組由以下項組成：苯、環丁烷、環戊烷、和吡啶；其中該單環視情況被獨立地選自以下群組的1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、-CN、- OR^{8a} 、- SR^{8a} 、和-N(R^{8b})(R^{8c})。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^8 和 R^{13} 各自獨立地是氫，並且 R^{14} 和 R^{15} 與它們所附接的碳原子一起形成苯。

【0057】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^9 係-OH、-O-C₁-C₄烷基、

-O-CH₂-OC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHOH、；或-N(H)S(O)₂-(C₁-C₆烷基)。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^9 係-OH。

【0058】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫、C₁-C₃烷基、或C₁-C₃鹵代烷基；或 R^{10A} 和 R^{10B} 與它們所附接的碳原子一起形成環丙基；其中該環丙基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素和CH₃。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫。

【0059】 在式 (I) 之一個實施方式中，

R^A 係氫；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；並且

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。

【0060】 在式 (I) 之一個實施方式中，W係-CH=CH-、C₁-C₄烷基、

-O-CHF-、-L¹-CH₂-、或-CH₂-L¹-；其中L¹，在每次出現時，獨立地是O、S、S(O)、S(O)₂、S(O)₂N(H)、N(H)、或N(C₁-C₃烷基)。在式 (I) 之另一個實施方式中，W係-O-CHF-、或-L¹-CH₂-；其中L¹，在每次出現時，獨立地是O。在式 (I) 之另一個實施方式中，W係-L¹-CH₂-；其中L¹，在每次出現時，獨立地是O。

【0061】 在式 (I) 之一個實施方式中， R^{11} 係C₆-C₁₀芳基、或5-11員雜芳基；

其中每個 R^{11} 視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中， R^{11} 係C₆-C₁₀芳基、或5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個或2個獨立地選擇的 R^w 基團取代。在式 (I) 之另一個實施方式中，W係-O-CH₂-，並且 R^{11} 係視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代的嘧啶基。在式 (I) 之

另一個實施方式中，W係-O-CH₂-；並且R¹¹係視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的R^w基團取代的嘧啶基；並且R^w，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、-OR^{11a}、或G⁴。在式(I)之另一個實施方式中，W係-O-CH₂-；並且R¹¹係視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的R^w基團取代的嘧啶基；並且R^w，在每次出現時，獨立地是-OR^{11a}或G⁴。

【0062】 在式(I)之一個實施方式中，R^{11a}和R^{11c}，在每次出現時，各自獨立地是氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基、G⁴、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^{11d}、-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^{11e})₂、或-(C₂-C₆伸烷基)-G⁴；並且R^{11b}，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基、G⁴、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^{11d}、-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^{11e})₂、或-(C₂-C₆伸烷基)-G⁴。在式(I)之另一個實施方式中，R^{11a}係C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基。在式(I)之另一個實施方式中，R^{11a}係-(C₂-C₆伸烷基)-G⁴。

【0063】 在式(I)之一個實施方式中，G⁴，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、C₃-C₁₁環烷基、C₄-C₁₁環烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪啉基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、二氫吡咯基、吡咯啶基、2,3-二氫二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個G⁴視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：G⁵、R^y、-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、C(O)、N(H)、N(C₁-C₆烷基)、NHC(O)、C(O)O、S、S(O)、或S(O)₂；並且s係0或1。

【0064】 在式(I)之實施方式中，G⁴，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、C₃-C₁₁環烷基、C₄-C₁₁環烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌

喃基、咪啉基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、哌啶基、氮雜環丁烷基、二氫哌喃基、四氫吡啶基、二氫吡咯基、吡咯啶基、2,3-二氫二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、3個或4個取代基取代，該群組由以下項組成： G^5 、 R^y 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^5 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 -(C_1-C_6 伸烷基)- G^5 、和 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基)_s- G^5 ；並且 L^2 係O、C(O)、N(H)、N(C_1-C_6 烷基)、NHC(O)、C(O)O、S、S(O)、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3-C_{11} 環烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、咪啉基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、吡咯啶基、2,3-二氫二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、3個、或4個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 -(C_1-C_6 伸烷基)- G^5 、和 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基)_s- G^5 ； L^2 係O或C(O)O；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、3個、或4個取代基取代的苯基，該群組由以下項組成： R^y 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 -(C_1-C_6 伸烷基)- G^5 、和 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基)_s- G^5 ； L^2 係O或C(O)O；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是視情況被 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基)_s- G^5 取代的苯基。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是視情況被 $-L^2$ -(C_1-C_6 伸烷基)_s- G^5 取代的苯基； L^2 係O；並且s係1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3-C_{11} 環烷基、 C_4-C_{11} 環烯基、哌啶基、哌吡基、氮雜環丁烷基、咪啉基、1,4-二噁吡基、或1,4-二氧

雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是單環雜芳基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是C₃-C₁₁環烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是C₄-C₁₁環烯基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。在式(I)之另一個實施方式中， G^4 ，在每次出現時，獨立地是哌啶基、哌嗪基、氮雜環丁烷基、咪啉基、1,4-二噁唑基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；L²係O、或S(O)₂；並且s係0或1。

【0065】 在式(I)之一個實施方式中， G^5 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、C₃-C₇單環環烷基、C₄-C₇單環環烯基、哌啉、1,3-二氧戊環基、1,3-

二噁呔基、1,4-二噁呔基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^5 視情況被1個獨立地選擇的 $-OR^m$ 或0個、1個、2個、或3個 R^z 基團取代。在式(I)之另一個實施方式中， G^5 ，在每次出現時，獨立地是視情況被2個獨立地選擇的 R^z 基團取代的1,3-二氧戊環基。在式(I)之另一個實施方式中， G^5 ，在每次出現時，獨立地是視情況被2個獨立地選擇的 R^z 基團取代的1,4-二噁呔基。

【0066】 在式(I)之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；並且

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。

【0067】 在式(I)之一個實施方式中，

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係O；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；並且

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。

【0068】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係S；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；並且

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。

【0069】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係S；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{y_a})$ 替代；並且

m係3。

【0070】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係S；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中2個 CH_2 基團各自獨立地被O替代，並且1個 CH_2 基團被
 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；並且

m係4。

【0071】 在式(I)之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{ya})$ 替代；

m係3；並且

G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基。

【0072】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中2個 CH_2 基團各自獨立地被O替代，並且1個 CH_2 基團被 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m係4；並且

G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基。

【0073】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{ya})$ 替代；

m係3；

G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基；

W係 $-L^1-CH_2-$ ；並且

L^1 獨立地是O。

【0074】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中2個 CH_2 基團各自獨立地被O替代，並且1個 CH_2 基團被

$C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m係4；

G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基；

W係 $-L^1-CH_2-$ ；並且

L^1 獨立地是O。

【0075】 在式 (I) 之一個實施方式中，

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；

A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{ya})$ 替代；

m係3；

G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基；

W係 $-L^1-CH_2-$ ；

L^1 獨立地是O；

W係 $-O-CH_2-$ ，並且

R^{11} 係視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代的嘧啶基。

[0076] 一個實施方式涉及具有式(I)之化合物、或其藥學上可接受的鹽，

其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係S、並且 A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O、或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m係4；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；

R^{yb} 係 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被1個 G^1 取代；

G^1 ，在每次出現時，係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被 R^s 取代；

R^5 獨立地是 G^3 ；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是視情況被1個 R^v 基團取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

W 係- L^1 - CH_2 -；其中 L^1 獨立地是O；

R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是被- L^2 -(C_1 - C_6 伸烷基) $_s$ - G^5 取代的苯基；

L^2 係O；

s 係1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,3-二氧戊環基、1,3-二噁唑基、1,4-二噁唑基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^5 視情況被1個獨立地選擇的- OR^m 或0個、1個、2個、或3個 R^z 基團取代；

R^s 、 R^v 、和 R^z ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基；並且

R^m 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、-(C_2 - C_6 伸烷基)- OR^j 、或-(C_2 - C_6 伸烷基)- $N(R^j)_2$ 。

【0077】 一個實施方式涉及具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，

其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係S、並且 A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m係4；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；

R^{yb} 係 C_1 - C_6 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基視情況被 G^1 取代；

G^1 係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被 R^s 取代；

R^5 獨立地是 G^3 ；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基；其中每個 G^3 視情況被1個 R^v 基團取代；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是鹵素或 C_1 - C_4 烷基；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

W係 $-L^1-CH_2$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是O；

R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基或 C_3 - C_{11} 環烷基；其中每個 G^4 視情況被獨立地選自以下群組的1個取代基的取代，該群組由以下項組成： $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 - $(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^5 、和 $-L^2$ - $(C_1-C_6$ 伸烷基) $_s$ - G^5 ；

L^2 係O；

s 係1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,4-二噁呎基；並且

R^s 和 R^v ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、或鹵素。

【0078】 一個實施方式涉及具有式(I)之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係S、並且 A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m 係4；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；

R^{yb} 係 C_1 - C_6 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基視情況被 G^1 取代；

G^1 係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被 R^s 取代；

R^5 獨立地是 G^3 ；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基；其中每個 G^3 視情況被1個 R^v 基團取代；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是鹵素或 C_1 - C_4 烷基；
 R^9 係-OH；
 R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；
 W 係- L^1 - CH_2 ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是O；
 R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個獨立地選擇的 R^w 基團取代；
 R^w ，在每次出現時，獨立地是 G^4 ；
 G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基；其中每個 G^4 視情況被- L^2 -(C_1 - C_6 伸烷基)_s- G^5 取代；
 L^2 係O；
 s 係1；
 G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,4-二噁咻基；並且
 R^s 和 R^v ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、或鹵素。

【0079】 一個實施方式涉及具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽，
 其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係S、並且 A^6 係C；
 R^A 係氫；
 X 係O；
 Y 係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；
 m 係4；
 R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；
 R^{yb} 係 C_1 - C_6 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基視情況被 G^1 取代；
 G^1 係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被 R^s 取代；
 R^5 獨立地是 G^3 ；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基；其中每個 G^3 視情況被1個 R^y 基團取代；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是鹵素或 C_1 - C_4 烷基；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

W 係 L^1 - CH_2 ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是O；

R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是 C_3 - C_{11} 環烷基；其中每個 G^4 視情況被 L^2 -(C_1 - C_6 伸烷基) $_s$ - G^5 取代；

L^2 係O；

s 係1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,4-二噁咄基；並且

R^s 和 R^v ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、或鹵素。

【0080】 一個實施方式涉及具有式(I)之化合物、或其藥學上可接受的鹽，其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係S、並且 A^6 係C；

R^A 係氫；

X 係O；

Y 係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m 係4；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；

R^{yb} 係 C_1-C_6 烷基；其中該 C_1-C_6 烷基視情況被 G^1 取代；

G^1 係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被 R^s 取代；

R^5 獨立地是 G^3 ；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6-C_{10} 芳基；其中每個 G^3 視情況被1個 R^v 基團取代；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是鹵素或 C_1-C_4 烷基；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

W 係 $-L^1-CH_2$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是O；

R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是 C_3-C_{11} 環烷基；其中每個 G^4 視情況被 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- L^2 -(C_1-C_6 伸烷基)- G^5 取代；

L^2 係O；

s 係1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,4-二噁唑基；並且

R^s 和 R^v ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1-C_6 烷基、或鹵素。

【0081】 一個實施方式涉及具有式(I)之化合物、或其藥學上可接受的鹽，

其中

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；

R^A 係氫；

X係O；

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中3個 CH_2 基團各自獨立地被O、或 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；

m係4；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫；

R^{yb} 係 C_1 - C_6 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基視情況被 G^1 取代；

G^1 ，在每次出現時，係哌啶基；其中每個 G^1 視情況被1個 R^s 取代；

R^s 獨立地是 G^3 和 C_1 - C_6 烷基；其中該 C_1 - C_6 烷基視情況被一個 G^3 取代；

G^3 ，在每次出現時，獨立地是 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、1,4-二噁唑基、或2,3-二氫-1,4-二噁啉基；其中每個 G^3 視情況被1-3個 R^v 基團取代；

A^7 係 CR^7 ；

A^8 係 CR^8 ；

A^{15} 係 CR^{15} ；

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫；

R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 、和 R^{15} 各自獨立地是氫、鹵素、或 C_1 - C_4 烷基；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；

W係 $-L^1-CH_2-$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是O；

R^{11} 係5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個或2個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 $-OR^{11a}$ 或 G^4 ；

R^{11a} ，在每次出現時，各自獨立地是 $-(C_2-C_6$ 伸烷基)- G^4 ；

G^4 ，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、 C_3 - C_{11} 環烷基、 C_4 - C_{11} 環烯基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪啉基、1,4-二噁吡基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^4 視情況被1個-OR^m、和獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成： R^y 、-(C_1 - C_6 伸烷基)- L^2 -(C_1 - C_6 伸烷基)- G^5 、和- L^2 -(C_1 - C_6 伸烷基)_s- G^5 ；

L^2 係O、或S(O)₂；

s係1；

G^5 ，在每次出現時，獨立地是1,3-二氧戊環基、或1,4-二噁吡基；其中每個 G^5 被0個、1個、或2個 R^z 基團取代；

R^s 、 R^v 、 R^y 、和 R^z ，在每次出現時，各自獨立地是 C_1 - C_6 烷基、或鹵素；並且

R^m 係 C_1 - C_6 烷基；

其中 G^3 、 G^4 、和 G^5 中的至少一個係2,3-二氫-1,4-二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,4-二噁吡基、或1,4-二氧雜環庚烷基。

【0082】 具有式 (I) 之示例性化合物包括但不限於：

1 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基}甲氧基}苯基)嘓啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基(metheno))-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

2 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}苯基)嘓啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

3 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(2-{{(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

4 (7*R*,16*R*,21*S*)-19-氯-10-{{2-(1,4-二噁唑-2-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

5 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(6-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

6 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(6-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

7 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

8 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[4-({(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基)甲基]-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒎-7-甲酸；

9 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

10 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基}甲氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

11 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[1-({(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基}甲氧基)甲基]環丁基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

12 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[3-({(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基}甲氧基)甲基]氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

13 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[3-({(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基}甲氧基)甲基]氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

14 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

15 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-((1*s*,4*s*)-4-[(1,4-二噁吡-2-基)甲氧基]環己基)嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

16 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[6-(4-[(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基)苯基]吡啶-2-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

17 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環己基-10-[[2-(4-[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

18 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

19 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

20 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-([2-[(2*R*)-2-[(1,4-二噁吡-2-基)甲氧基]甲基]咪啉-4-基]嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

21 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

22 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

23 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{4-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

24 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{{(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

25 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

26 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{4-[(1,4-二噁吡-2-基)甲烷磺醯基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

27 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(5,6-二氫-1,4-二噁吡啶-2-基)-10-{{2-(2-甲氧基苯基)噁啶-4-基}甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

28 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡啶-2-基}甲氧基}甲基)-4-氟環己基]噁啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

29 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-[(2-{{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁吡啶-2-基)甲氧基]環己基}噁啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

30 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(1,4-二氧雜環庚烷-6-基)噁啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

31 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{6-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡啶-2-基}甲氧基}苯基)噁啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

32 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-[(2-{{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁吡啶-2-基)甲氧基]環己基}噁啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

33 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

34 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

35 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

36 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

37 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

38 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

39 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4s)-4-({[(2R)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

40 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4S)-4-({[(2R)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

41 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2R)-1,4-二噁咻-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

42 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4R)-4-({[(2S)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

43 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4R)-4-({[(2R)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

44 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4r)-4-{{[(2S)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

45 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

46 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

47 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

48 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

49 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

50 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

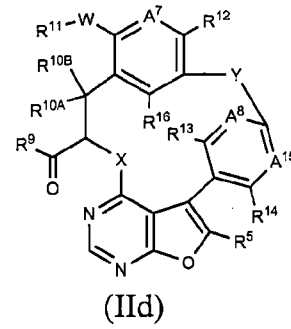
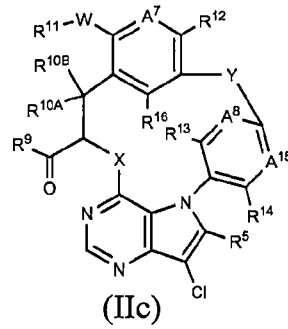
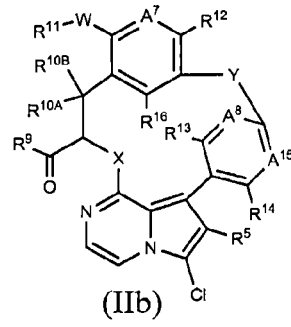
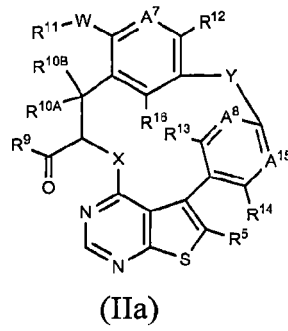
51 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

52 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{[(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；

53 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{3-{{[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸；以及其藥學上可接受的鹽。

式(II)

【0083】 一個實施方式涉及具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)之化合物、或其藥學上可接受的鹽，

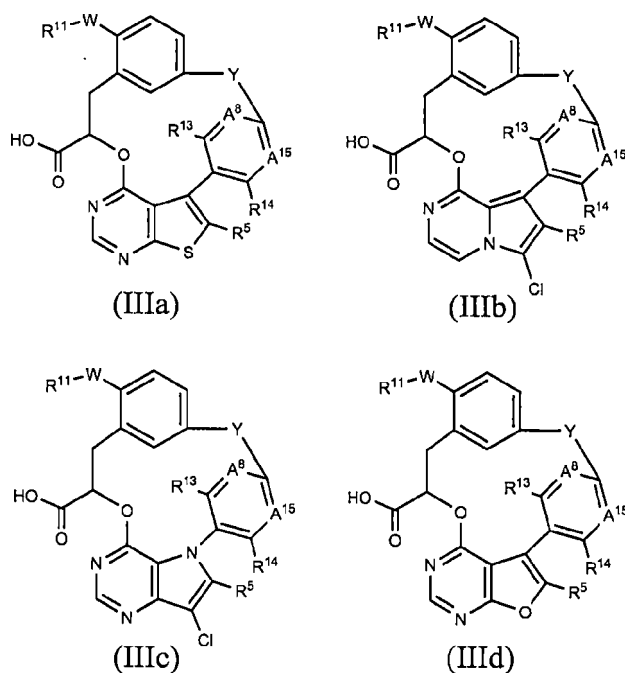


其中 A^7 、 A^8 、 A^{15} 、 R^5 、 R^9 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 W 、 X 、
和 Y 係如本文式(I)之實施方式中所述的。

【0084】 具有式(IIa)、(IIb)、(IIc)、和(IId)之示例性化合物包括但不限於：
實例1-53；以及其藥學上可接受的鹽。

式(III)

【0085】 一個實施方式涉及具有式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)之化合物，
或其藥學上可接受的鹽，

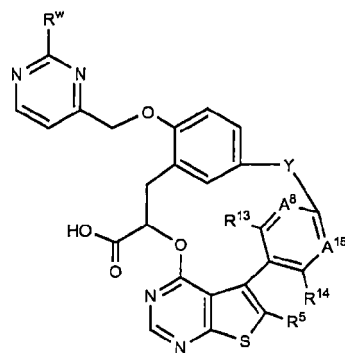


其中A⁸、A¹⁵、R⁵、R¹¹、R¹³、R¹⁴、W、和Y係如本文式(I)之實施方式中所述的。

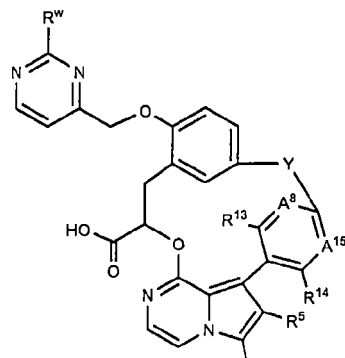
【0086】 具有式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、和(IIIid)之示例性化合物包括但不限於：實例1-53；以及其藥學上可接受的鹽。

式(IV)

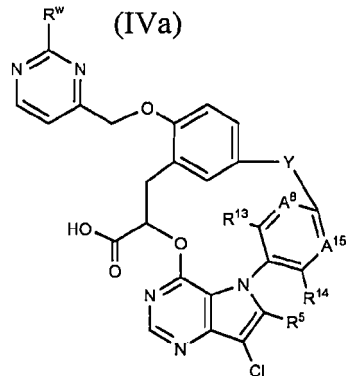
【0087】 一個實施方式涉及具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)之化合物，或其藥學上可接受的鹽，



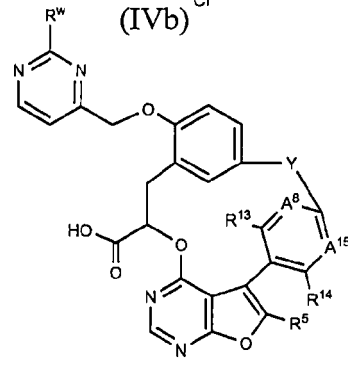
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

其中 A^8 、 A^{15} 、 R^5 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^w 、和 Y 係如本文式(I)之實施方式中所述的。

【0088】 一個實施方式涉及具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)、和(IVd)之化合物，其中 R^w 係四氫呋喃基、四氫吡喃基、或被一個 $-L^2-(C_1-C_6\text{伸烷基})_s-G^5$ 取代的苯基。

【0089】 一個實施方式涉及具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)、和(IVd)之化合物，其中 R^w 係被一個 $-L^2-(C_1-C_6\text{伸烷基})_s-G^5$ 取代的苯基。

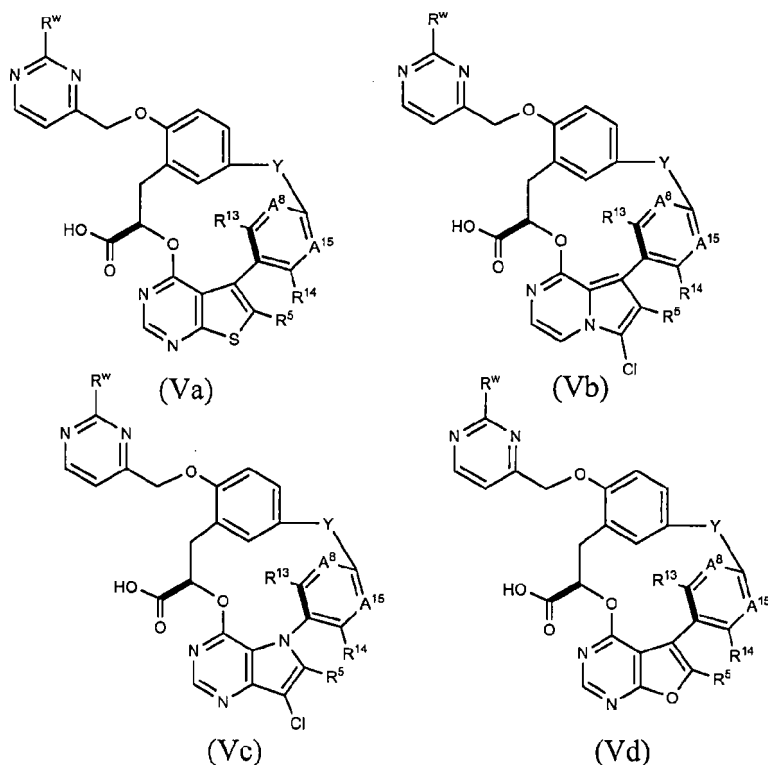
【0090】 一個實施方式涉及具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)、和(IVd)之化合物，其中 R^w 係被一個 $-L^2-(C_1-C_6\text{伸烷基})_s-G^5$ 取代的苯基；並且 R^5 係4-氟苯基或環丙基。

【0091】 具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)之示例性化合物包括但不限於：實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、24、25、26、27、28、29、30、32、33、34、35、36、37、38、

39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、和其藥學上可接受的鹽。

式(V)

【0092】 一個實施方式涉及具有式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中A⁸、A¹⁵、R⁵、R¹³、R¹⁴、R^w、和Y係如本文式(I)之實施方式中所述的。

【0093】 一個實施方式涉及具有式 (Va)、(Vb)、(Vc)、和 (Vd) 之化合物，其中R^w係四氫咪喃基、四氫吡喃基、或被一個-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵取代的苯基。

【0094】 一個實施方式涉及具有式 (Va)、(Vb)、(Vc)、和 (Vd) 之化合物，其中R^w係被一個-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵取代的苯基。

【0095】 一個實施方式涉及具有式 (Va)、(Vb)、(Vc)、和 (Vd) 之化合物，其中R^w係被一個-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵取代的苯基；並且R⁵係4-氟苯基或環丙基。

【0096】 具有式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd) 之示例性化合物包括但不限於：實例4、和其藥學上可接受的鹽。

【0097】 化合物名稱藉由使用命名法2016.1.1（文件版本N30E41，86668部分）或命名法2017.2.1（文件版本N40E41，96719部分）命名演算法、藉由作為CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076或Professional Version 15.0.0.106的一部分的高級化學開發或結構 = 名稱（Struct = Name）命名演算法指定。

【0098】 當由於空間應變或其他貢獻者造成的能量差異產生足夠高的旋轉障礙以允許單個構象異構物的分離時，本揭露的化合物可以作為阻轉異構物（atropisomer）存在（由圍繞單鍵的受阻旋轉產生）。參見例如, Bringmann, G. 等人, Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. [軸向手性二芳基化合物的非鏡像選擇性合成] *Angew.Chem., Int. Ed.* [應用化學英文國際版], 2005, 44: 5384-5428。在一些情況下，旋轉的障礙足夠高以使得不同的阻轉異構物可以例如藉由手性固定相上的層析法分開和分離。應當理解，只有當化合物被測定為係純的（至少95%）或主要是（至少80%）一種異構物時，阻轉異構物的立體化學才包括在化合物名稱中。在沒有注意到化合物的阻轉異構物立體化學的情況下，應當理解，立體化學係未確定的，或者確定其係阻轉異構物的近似相等的混合物。此外，如果化合物名稱與表1中發現的結構之間存在差異，則以表1中所描繪的結構為準。

【0099】 本揭露的化合物可以作為立體異構物形式存在，其中存在不對稱或手性中心。該等立體異構物根據手性碳原子周圍的取代基的組態係“R”或“S”。本文中使用的術語“R”和“S”係IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry [IUPAC 1974中的部分E基礎立體化學建議]，於：*Pure Appl. Chem.* [純粹與應用化學] 1976, 45: 13-30中定義的組態。本揭露考慮各種立體異構物及其混合物，並且該等具體地包括在本揭露的範圍內。立體異構物包括鏡像異構物和非鏡像異構物以及鏡像異構物或非鏡像異構物的混合物。本揭露的化合物的單獨的立體異構物可以從包含不對稱或手性中

心的可商購的起始材料經合成製備，或者藉由製備外消旋混合物，然後藉由熟習該項技術者熟知的拆分的方法經合成製備。該等拆分方法示例為：(1) 將鏡像異構物的混合物與手性助劑附接，藉由沈澱或層析分離得到的非鏡像異構物的混合物，並可視情況從輔助劑中釋放光學純的產物，如下中所述：Furniss, Hannaford, Smith，和Tatchell，“Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry [沃格爾的實用有機化學教科書]”，第5版(1989)，Longman Scientific & Technical [朗曼科技公司]，埃塞克斯 (Essex) CM20 2JE，英格蘭，或(2) 在手性層析柱上直接分離光學鏡像異構物的混合物或(3) 分步重結晶方法。應當理解，在手性化合物結構中的特定立體中心處的星號 (*) 表示在該立體中心處的立體化學組態的任意分配。此外，在這種化合物的名稱中的立體化學描述符之後的星號 (*) 表示在該立體中心處的立體化學組態的任意分配。

【0100】 本揭露的化合物可以作為順式或反式異構物存在，其中環上的取代基可以按相對於彼此在環的相同側（順式）或相對於彼此在環的相對側（反式）的方式附接。例如，環丁烷可以按順式或反式組態存在，並且可以單一異構物或順式和反式異構物的混合物存在。本揭露的化合物的單獨的順式或反式異構物可以使用選擇性有機轉化從可商購的起始材料經合成製備，或藉由純化順式和反式異構物的混合物以單一異構物形式製備。此類方法係熟習該項技術者熟知的，並且可以包括藉由沈澱或層析法分離異構物。

【0101】 應當理解，本揭露的化合物可以具有互變異構形式以及幾何異構物，並且該等也構成本揭露的一方面。

【0102】 本揭露包括具有式 (I) 之所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界占主導地位的原子質量或質量數的原子代替。適合包括在本揭露的化合物中的同位素的實例包括以下的同位素：氫例如²H和³H，碳例如¹¹C、¹³C和¹⁴C，

氫例如³⁶Cl，氟例如¹⁸F，碘例如¹²³I和¹²⁵I，氮例如¹³N和¹⁵N，氧例如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O，磷例如³²P，和硫例如³⁵S。具有式(I)之某些同位素標記的化合物，例如摻入放射性同位素的那些，可用於藥物和/或底物組織分佈研究。放射性同位素氘(即³H)和碳-14(即¹⁴C)對於這一目的特別有用，因為它們容易結合並且檢測手段方便。用較重的同位素如氘(即²H)取代可以提供由更大的代謝穩定性引起的某些治療優點，例如增加的體內半衰期和減少的劑量需求，並且因此在一些情況下可能是較佳的。用正電子發射同位素(如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中使用，以檢查底物受體佔有率。具有式(I)之同位素標記的化合物通常可以藉由熟習該項技術者已知的常規技術，或藉由類似於所附實例中所述的那些方法之方法，使用適當的同位素標記的試劑代替先前採用的非標記試劑來製備。

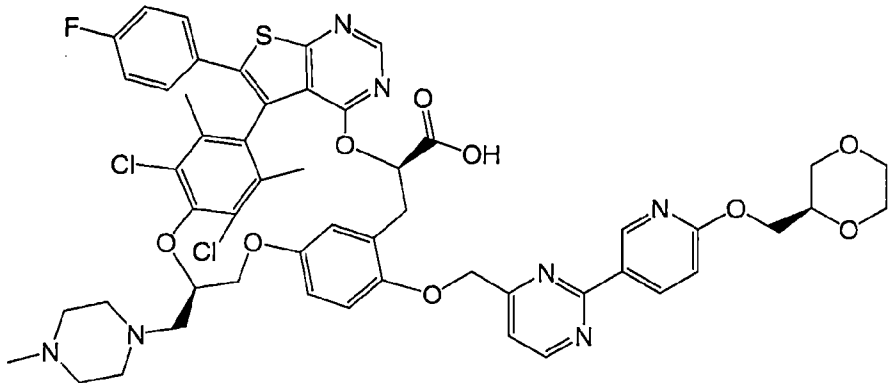
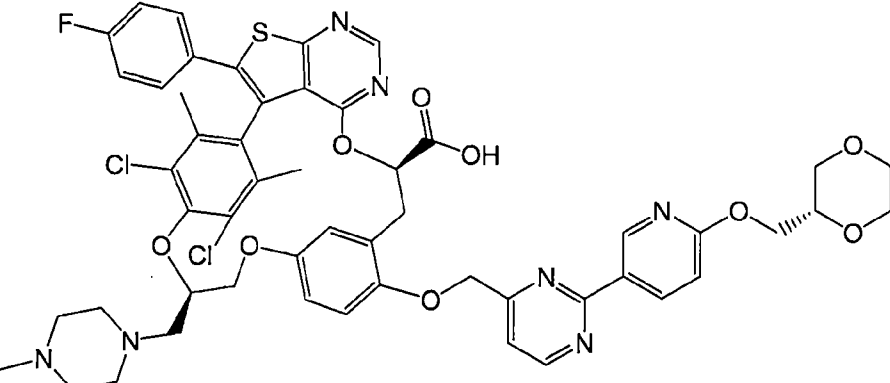
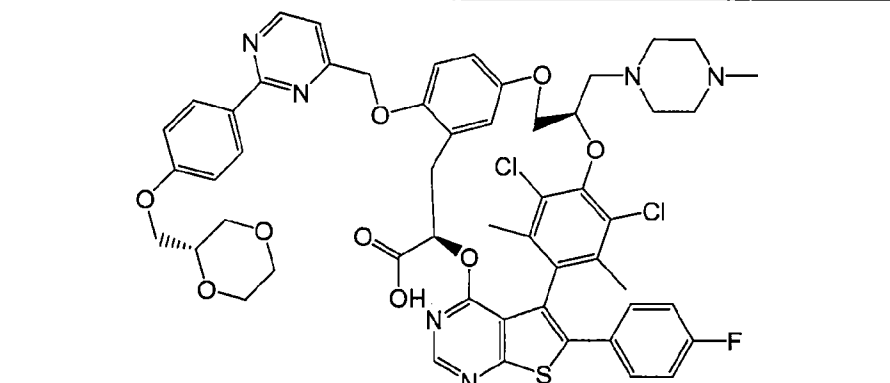
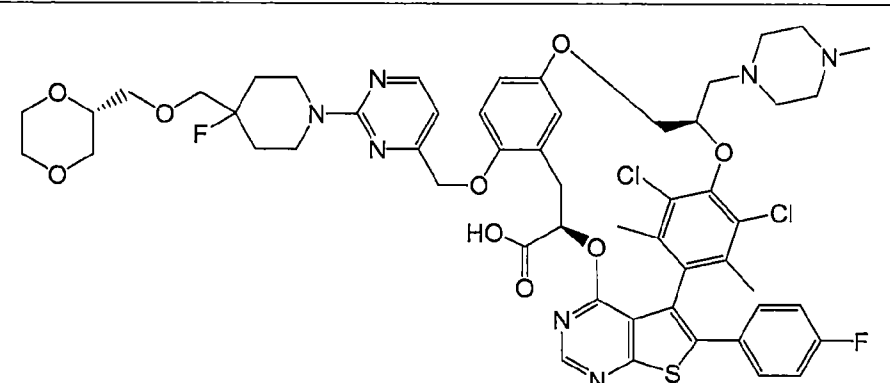
【0103】 因此，本說明書內的式圖只能表示可能的互變異構形式、幾何異構形式、或立體異構形式中的一者。應當理解，本揭露涵蓋任一互變異構物、幾何異構物或立體異構物形式及其混合物，且並不僅限於式圖示內利用的任一互變異構物、幾何異構物或立體異構物形式。

【0104】 具有式(I)之示例性化合物包括但不限於：下表1中所示的化合物。應當理解，當本文中發現的化合物的名稱與表1中的結構之間存在差異時，應以表1中的結構為準。另外，應當理解，在結構中的特定立體中心處的星號(*)表示在該立體中心處的立體化學組態的任意分配。

[表1.]

實例	結構

<p>1</p>	
<p>2</p>	
<p>3</p>	
<p>4</p>	

5	
6	
7	
8	

<p>9</p>	
<p>10</p>	
<p>11</p>	
<p>12</p>	

<p>13</p>	
<p>14</p>	
<p>15</p>	
<p>16</p>	

<p>17</p>	
<p>18</p>	
<p>19</p>	
<p>20</p>	

<p>21</p>	
<p>22</p>	
<p>23</p>	
<p>24</p>	

<p>25</p>	
<p>26</p>	
<p>27</p>	
<p>28</p>	

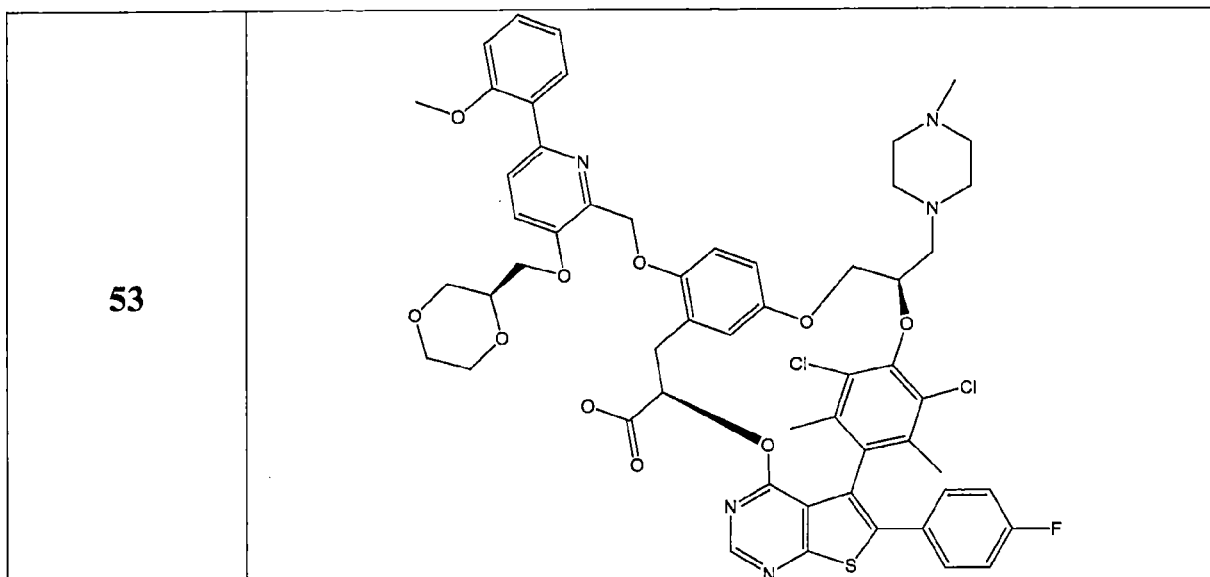
<p>29</p>	
<p>30</p>	
<p>31</p>	
<p>32</p>	

<p>33</p>	
<p>34</p>	
<p>35</p>	
<p>36</p>	

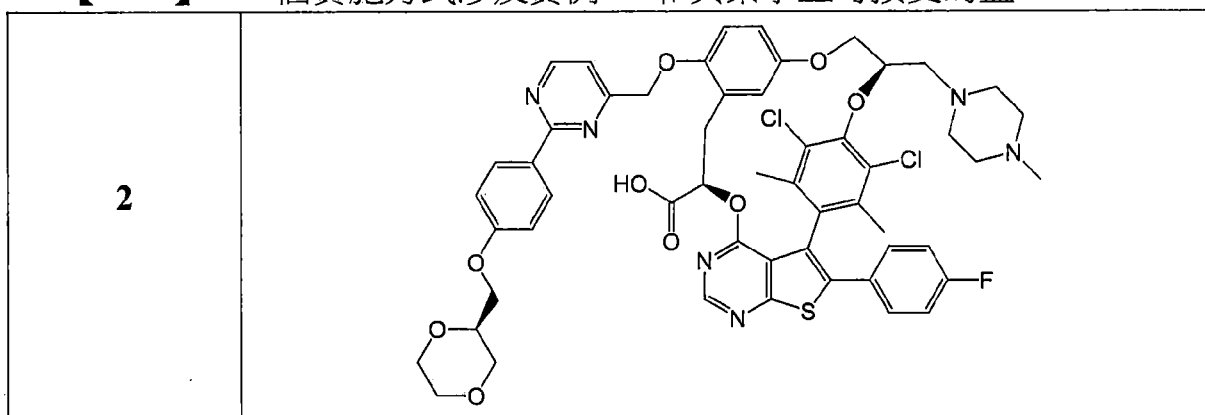
<p>37</p>	
<p>38</p>	
<p>39</p>	
<p>40</p>	

<p>45</p>	
<p>46</p>	
<p>47</p>	
<p>48</p>	

<p>49</p>	
<p>50</p>	
<p>51</p>	
<p>52</p>	

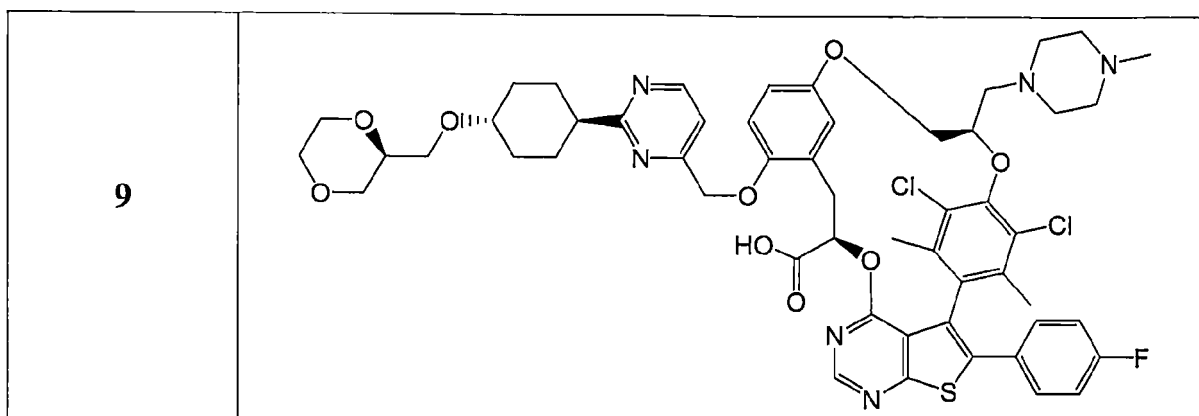


【0105】 一個實施方式涉及實例2、和其藥學上可接受的鹽：



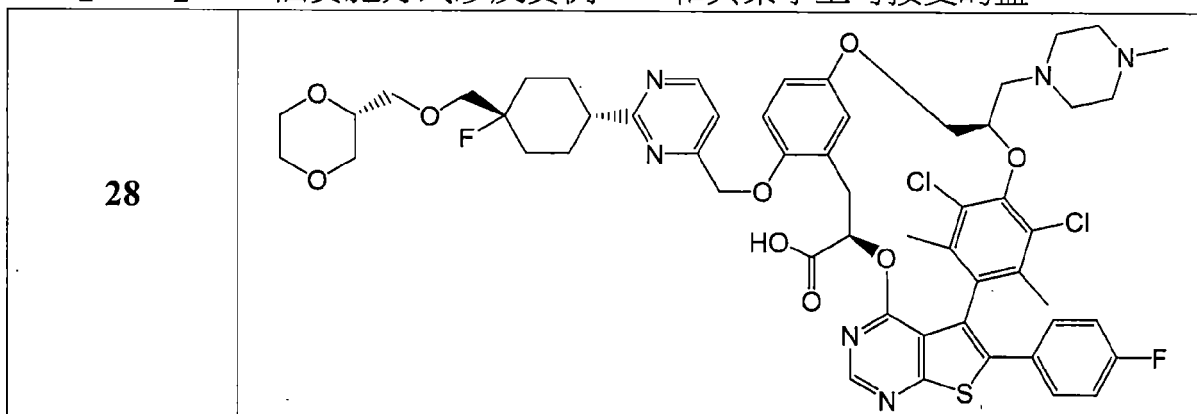
即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0106】 一個實施方式涉及實例9、和其藥學上可接受的鹽：



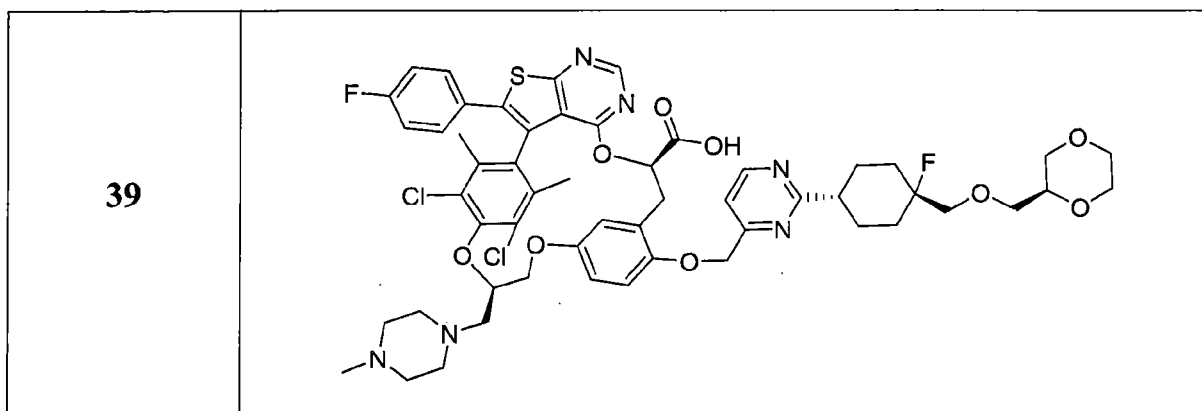
即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0107】 一個實施方式涉及實例28、和其藥學上可接受的鹽：



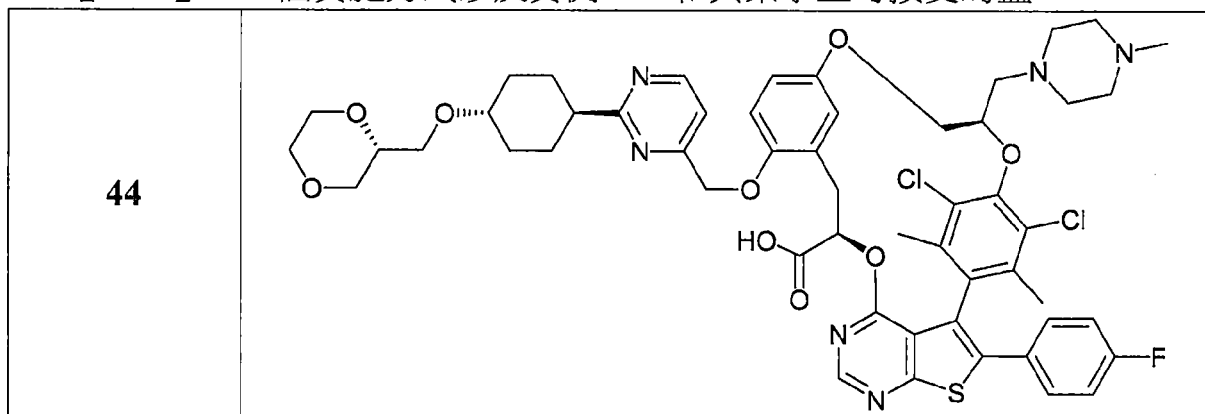
即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}甲基]-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0108】 一個實施方式涉及實例39、和其藥學上可接受的鹽：



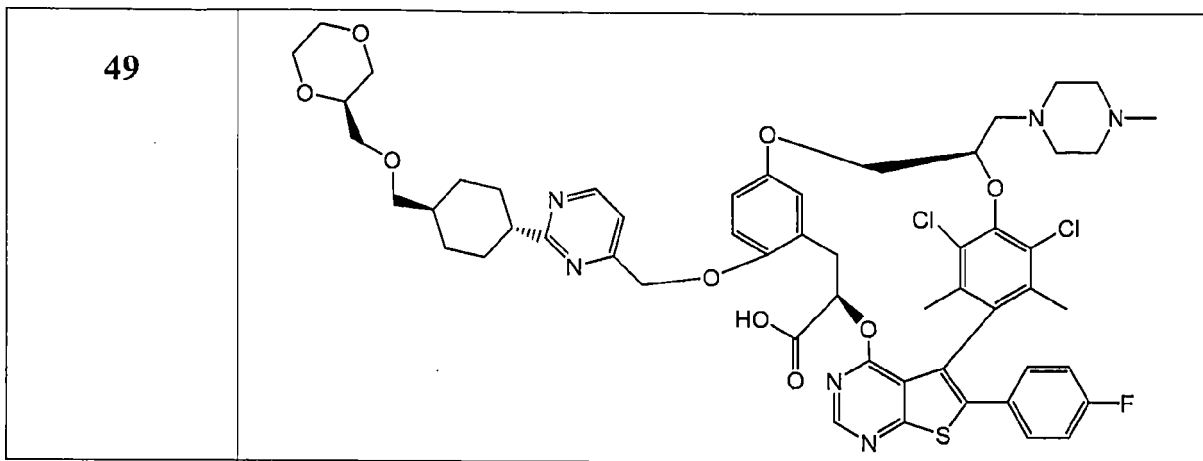
即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0109】 一個實施方式涉及實例44、和其藥學上可接受的鹽：



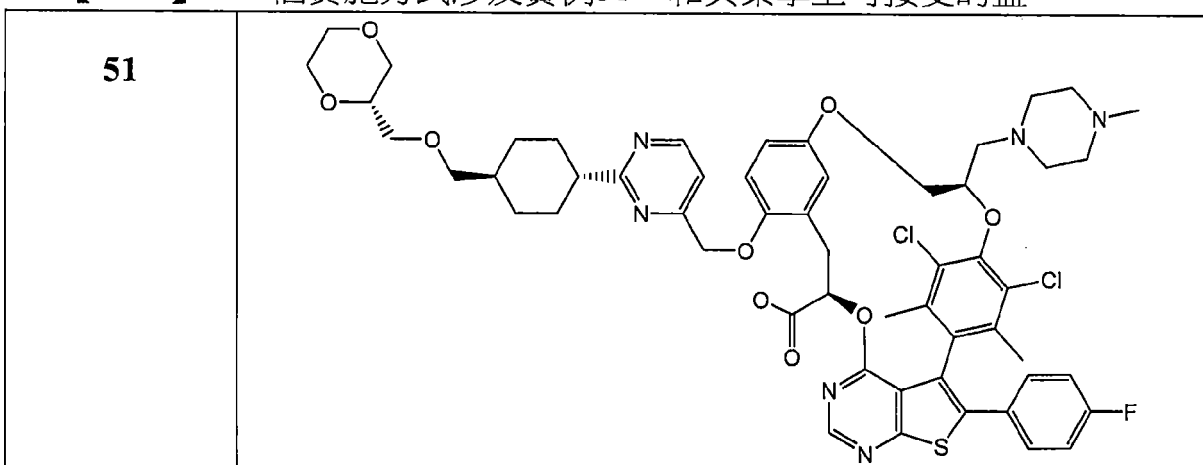
即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0110】 一個實施方式涉及實例49、和其藥學上可接受的鹽：



即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0111】 一個實施方式涉及實例51、和其藥學上可接受的鹽：



即，在實施方式中，具有式 (I) 之化合物是(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸，或其藥學上可接受的鹽。

【0112】 具有式 (I) 之化合物可以按藥學上可接受的鹽的形式使用。短語“藥學上可接受的鹽”係指在合理的醫學判斷範圍內適用於與人類和低等動物的組織相接觸，而沒有不適當的毒性、刺激、過敏反應等，並且與合理的效益/風險比率相稱的那些鹽。

【0113】 藥學上可接受的鹽已經描述於S. M. Berge等人，J. Pharmaceutical Sciences [藥物科學雜誌], 1977, 66: 1-19中。

【0114】 具有式 (I) 之化合物可以含有鹼性或酸性官能團或兩者，並且希望時，可以藉由使用適合的酸或鹼而被轉化為藥學上可接受的鹽。可以在最終分離和純化本揭露的化合物過程中原位製備該等鹽。

【0115】 酸加成鹽的實例包括但不限於：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽（異硫化羥酸鹽）、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、煙酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽（palmitoate）、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、穀胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽以及十一烷酸鹽。可以用於形成藥學上可接受的酸加成鹽的酸的實例包括下列無機酸，如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；以及下列有機酸，如乙酸、富馬酸、馬來酸、4-甲基苯磺酸、琥珀酸及檸檬酸。

【0116】 可以在最終分離和純化本揭露的化合物過程中原位製備鹼加成鹽，藉由含羧酸部分與適合的鹼（如但不限於藥學上可接受的金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）反應，或與氨水或有機一級、二級或三級胺反應進行。藥學上可接受的鹽包括但不限於基於鹼金屬或鹼土金屬的陽離子，例如但不限於鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽等，以及無毒季銨及胺陽離子，

包括銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。其他可用於形成鹼加成鹽的有機胺的實例包含乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌啶等。

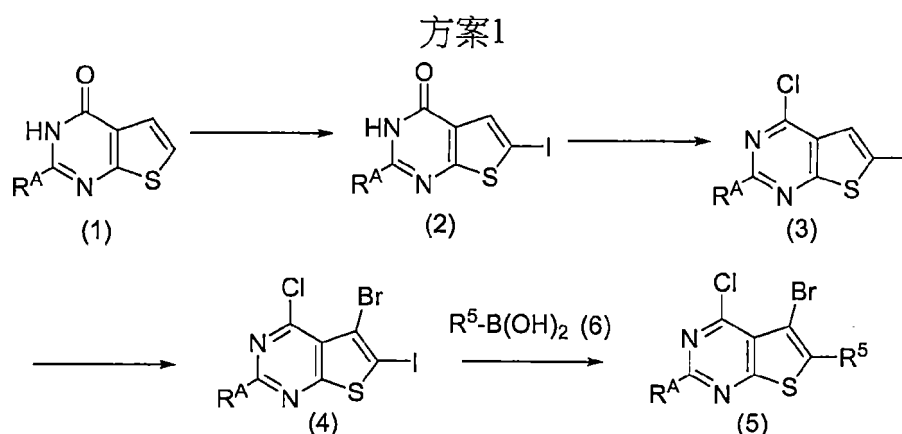
合成

【0117】 本文所述的化合物（包括具有通式 (I) 之化合物和具體實例）可以藉由例如方案1-9中所描繪的反應途徑製備。除非另有說明，以下方案中使用的變數 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^{15} 、 R^A 、 R^5 、 R^9 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 W 、 X 、和 Y 具有發明內容和具體實施方式中所陳述的含義。

【0118】 可以在方案的描述中使用的縮寫和具體實例具有下表中列出的含義。

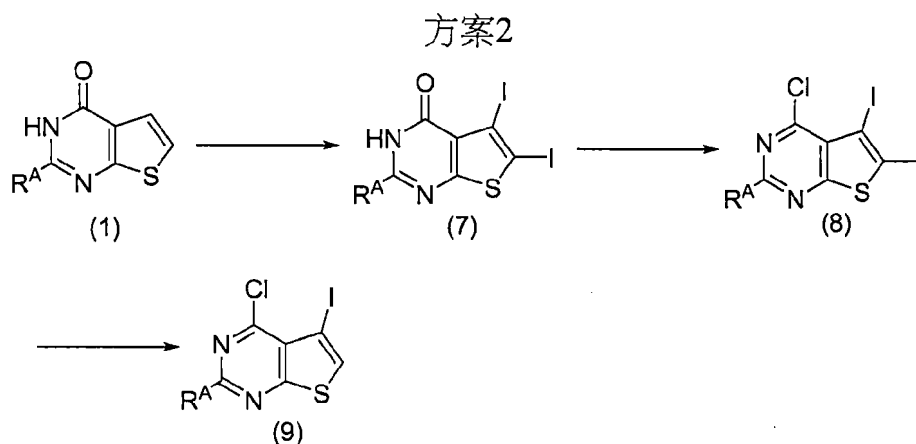
縮寫	定義
μL	微升
Boc	三級-丁氧基羰基
br s	寬單峰
d	雙重峰
DCI	解吸化學電離
DCM	二氯甲烷
dd	雙重雙重峰
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺
DMAP	二甲基胺基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
eq或equiv	當量
ESI	電灑電離
Et	乙基
g	克
h	小時
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶鎘3-氧化六氟磷酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
HPLC	高效液相層析法或高壓液相層析法
kg	千克

縮寫	定義
LC/MS或LCMS	液相層析-質譜法
m	多重峰
Me	甲基
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MPLC	中壓液相層析法
MS	質譜
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
Ph	苯基
ppm	百萬分率
psi	磅每平方英寸
s	單重峰
SFC	超臨界液相層析法
tBuOH或 <i>t</i> -BuOH	三級-丁醇
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
XPhos	2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基二苯基



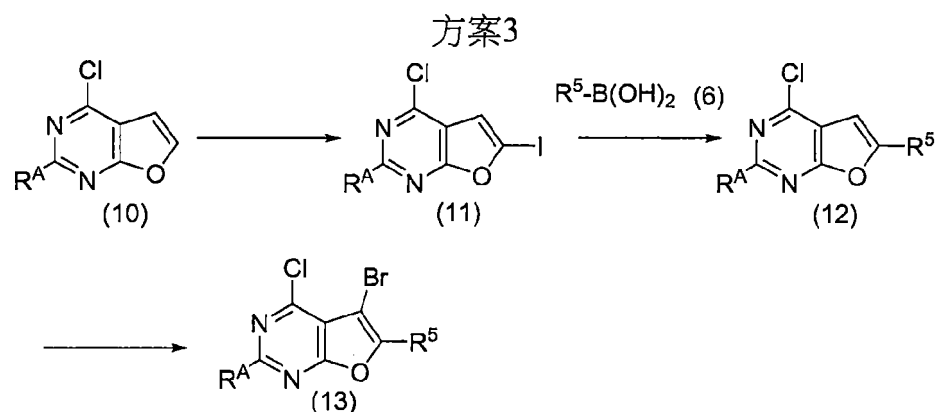
【0119】 具有式 (5) 之噻吩并嘧啶中間體的合成描述於方案1中。可以用高碘酸和碘處理具有式 (1) 之噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮 (其中 R^A 係如本文所述的)，以提供具有式 (2) 之6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。該反應典型地在

升高的溫度（例如從60°C至70°C）下、在溶劑系統（例如但不限於乙酸、硫酸和水）中進行。可以藉由用三氯氧化磷處理具有式(2)之6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮來製備具有式(3)之4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶。該反應典型地在溶劑（例如但不限於*N,N*-二甲基苯胺）中、在升高的溫度下進行。具有式(4)之5-溴-4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶可以藉由在四氟硼酸-二甲醚錯合物的存在下，用*N*-溴丁二醯亞胺處理具有式(3)之4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶而製備。該反應典型地在環境溫度下、在溶劑（例如但不限於乙腈）中進行。可以藉由使具有式(4)之5-溴-4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶與具有式(6)之硼酸（其中R⁵係在本文所述的G³）（或等量的硼酸酯）在本文所述的、熟習該項技術者已知的、或文獻中廣泛可獲得的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(5)之化合物。



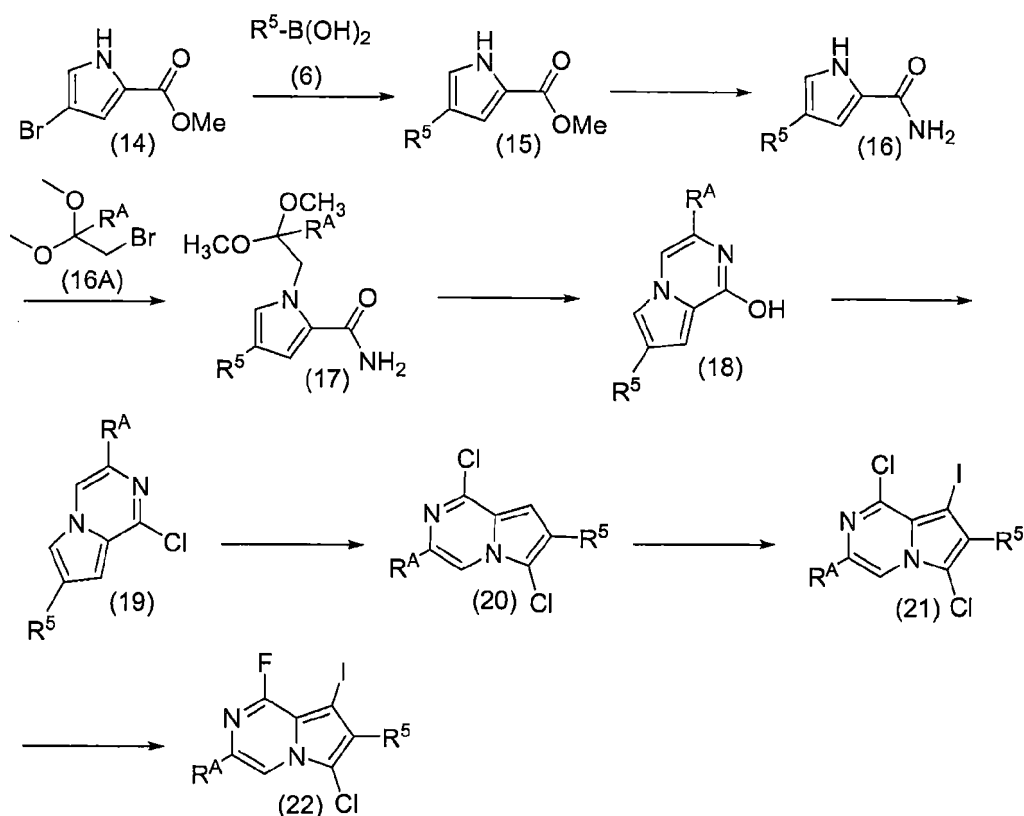
【0120】 具有式(9)之噻吩并嘧啶中間體的合成描述於方案2中。可以用高碘酸和碘處理具有式(1)之噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（其中R^A係如本文所述的），以提供具有式(7)之5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。該反應典型地在升高的溫度（例如從60°C至100°C）下、在溶劑系統（例如但不限於乙酸、硫酸和水）中進行。可以藉由用三氯氧化磷處理具有式(7)之5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮來製備具有式(8)之4-氯-5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶。該反應典型地在溶劑（例如但不限於*N,N*-二甲基苯胺）中、在升高的溫度下進行。

具有式 (8) 之4-氯-5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶可以用三級-丁基氯化鎂處理，以提供具有式 (9) 之化合物。該反應典型地在低溫下、在溶劑（例如但不限於四氫呋喃）中進行。



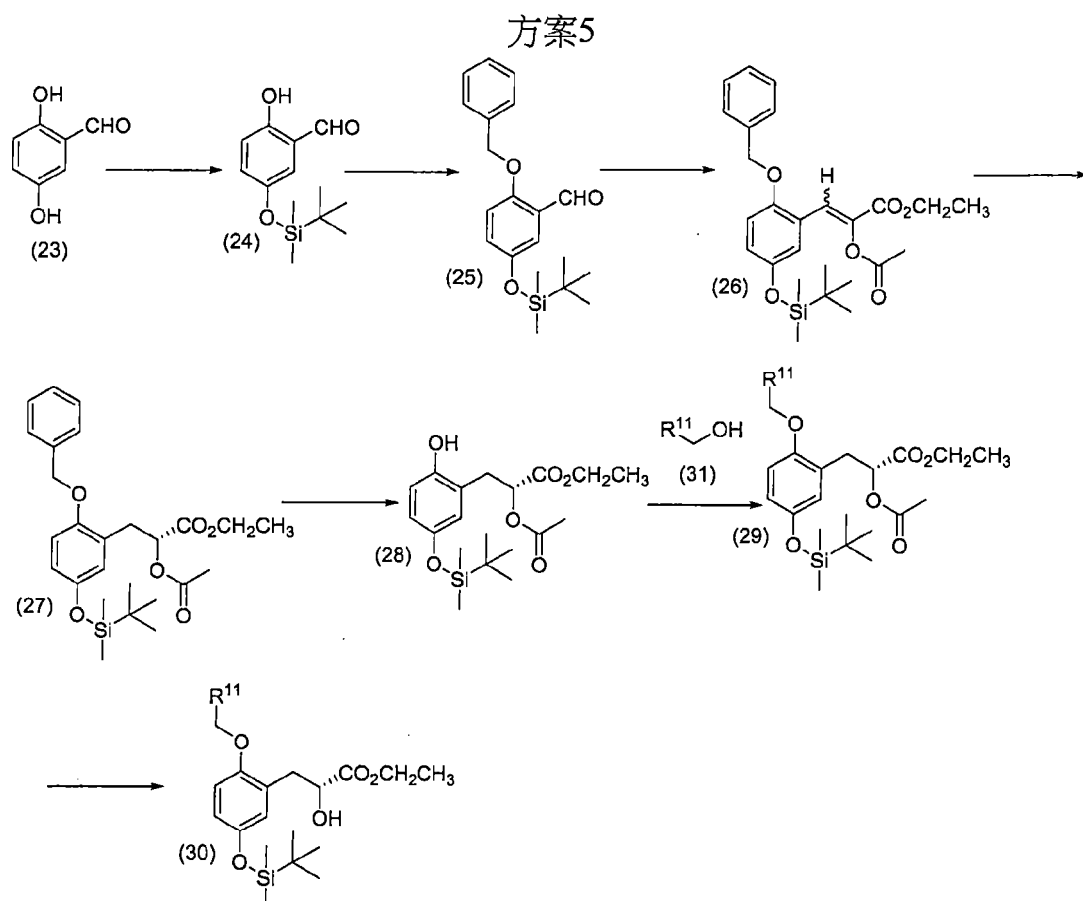
【0121】 方案3描述了具有式 (13) 之呋喃并嘧啶中間體的合成。可以用二異丙基醯胺鋰、然後用碘，在溶劑（例如但不限於四氫呋喃）中處理4-氯呋喃并[2,3-*d*]嘧啶 (10)（其中 R^A 係如本文所述的），以提供具有式 (11) 之4-氯-6-碘呋喃并[2,3-*d*]嘧啶。該反應典型地藉由首先用二異丙基醯胺鋰在低溫（例如-78°C）下孵育具有式 (10) 之化合物、然後添加碘、並隨後升溫至環境溫度來進行。可以藉由使具有式 (11) 之4-氯-6-碘呋喃并[2,3-*d*]嘧啶與具有式 (6) 之硼酸（或等量的硼酸酯）在本文所述的、熟習該項技術者已知的、或文獻中廣泛可獲得的鈴木偶合條件下反應來製備具有式 (12) 之化合物。具有式 (12) 之化合物可以用 N -溴丁二醯亞胺處理，以提供具有式 (13) 之化合物。該反應典型地在環境溫度下、在溶劑（例如但不限於 N,N -二甲基甲醯胺）中進行。

方案4



【0122】 方案4描述了具有式(22)之吡咯并吡啶中間體的合成，其中 R^A 和 R^5 係如本文所述的。可以藉由使甲基 4-溴-1*H*-吡咯-2-甲酸酯(14)與具有式(6)之硼酸(或等量的硼酸酯)在本文所述的、熟習該項技術者已知的、或文獻中廣泛可獲得的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(15)之化合物。具有式(15)之化合物可以在氫氧化銨水溶液的存在下加熱，以提供具有式(16)之化合物。具有式(17)之化合物可以藉由在鹼(例如但不限於碳酸銻)的存在下用2-溴-1,1-二甲氧基乙烷處理具有式(16)之吡咯而製備。該反應典型地在溶劑(例如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在升高的溫度下(在從80°C至90°C的範圍內)進行。具有式(17)之化合物可以在溶劑(例如但不限於二氯甲烷)中用氯化氫處理，以提供具有式(18)之化合物。可以藉由使中間體(18)與三氯氧化磷在鹼(例如但不限於*N,N*-二異丙基乙基胺)的存在下反應來製備具有式(19)之化合物。該反應典型地在升高的溫度下(例如在從100°C至115°C的範圍內)進行。可以用*N*-氯代琥珀醯亞胺在溶劑系統(例如但不限於四氫呋喃)中處理具有式

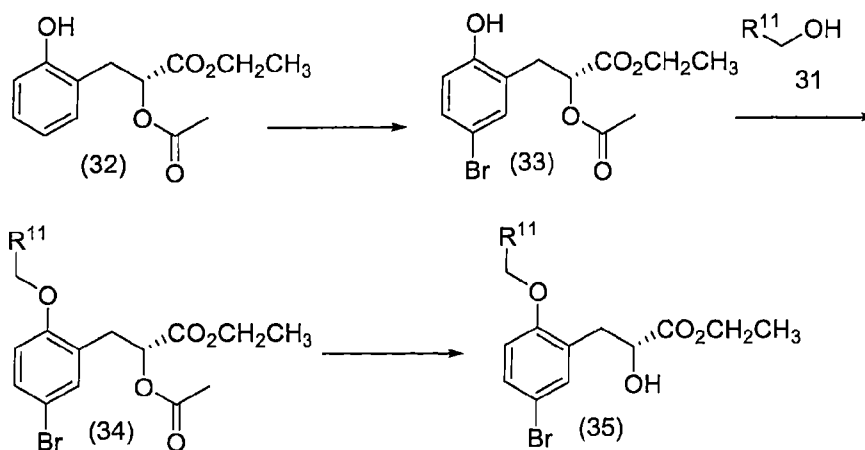
(19) 之化合物，以提供具有式 (20) 之化合物。該反應典型地在升高的溫度下進行。可以藉由使具有式 (20) 之化合物與*N*-碘代琥珀醯亞胺在升高的溫度下、在溶劑（例如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺）中反應來製備具有式 (21) 之化合物。可以用四甲基氟化銨處理具有式 (21) 之化合物，以提供具有式 (22) 之化合物。該反應典型地在環境溫度下、在溶劑（例如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺）中進行。



【0123】 方案5描述了具有式 (30) 之丙酸酯中間體的合成。可以用三級-丁基氯二甲基甲矽烷處理2,5-二羥基苯甲醛 (23)，以提供單矽烷化的中間體 (24)。該反應典型地在環境溫度下、在鹼（例如但不限於咪唑）的存在下、在溶劑（例如但不限於二氯甲烷）中進行。單矽烷化的中間體可以與苄基溴反應，以提供2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯甲醛 (25)。該反應典型地在鹼（例如但不限於碳酸鉀）的存在下並在溶劑（例如但不限於丙酮、*N,N*-二甲基甲醯胺、或其混合物）中進行。該反應典型地在室溫下開始，然後加熱至升高

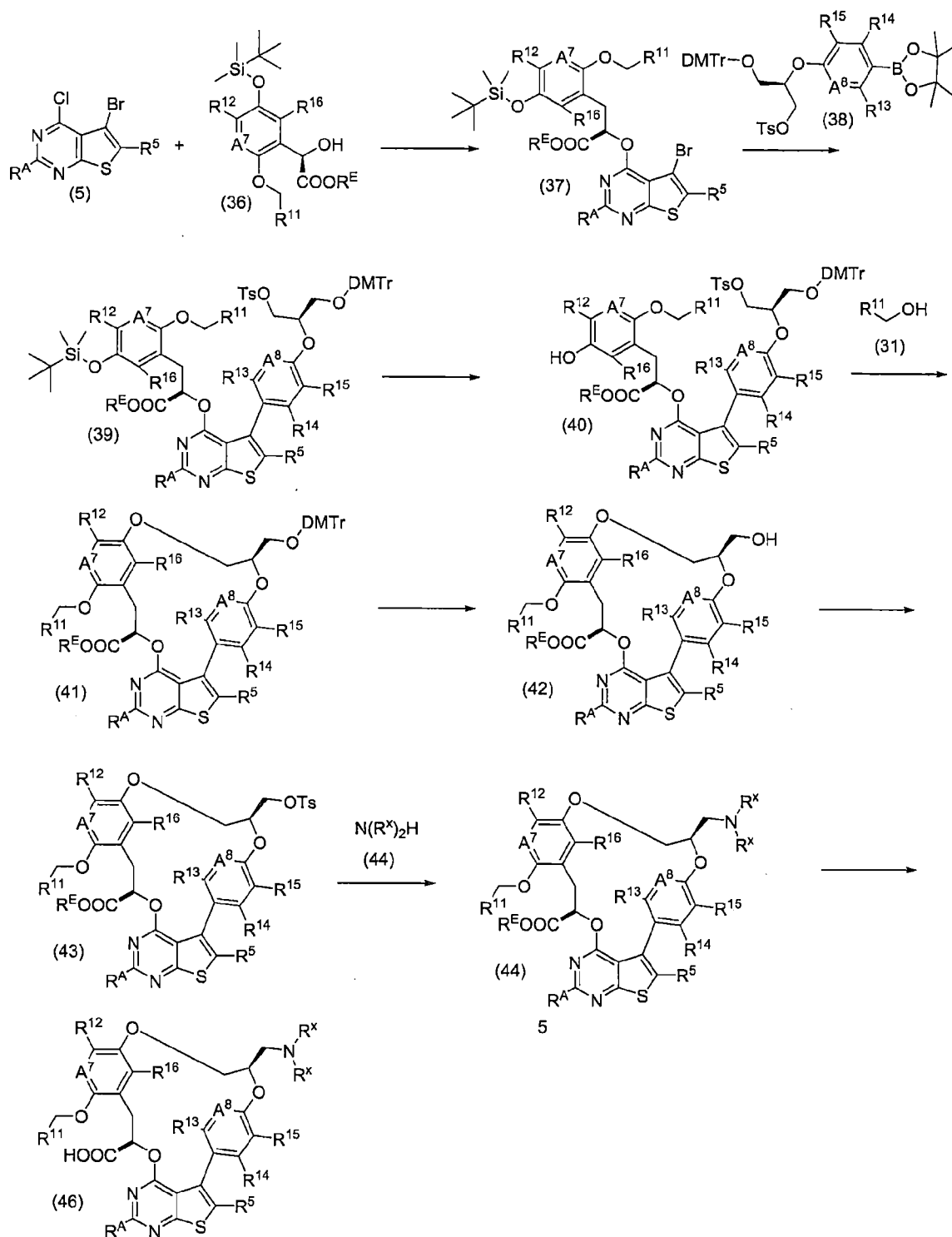
的溫度。可以用乙基 2-乙醯氧基-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸酯處理2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯甲醛 (25)，以提供(*E*)/(*Z*)-乙基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙烯酸酯 (26)。該反應典型地在鹼（例如但不限於碳酸鈉）的存在下、在溶劑（例如但不限於四氫呋喃、甲苯、或其混合物）中進行。*(E)*/*(Z)*-乙基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙烯酸酯 (26) 可以與催化劑(*R,R*)-Rh EtDuPhos（1,2-雙[(2*R*,5*R*)-2,5-二乙基磷烷基]苯(1,5-環辛二烯)鈷 (I) 三氟甲磺酸酯）在氬氣氣氛下、在溶劑（例如但不限於甲醇）中反應，以提供(*R*)-乙基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯 (27)。該反應典型地在35°C、在50 psi的氬氣下進行。乙基(*R*)-2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基苯基)丙酸酯 (28) 可以藉由使(*R*)-乙基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯 (27) 在氬解條件（例如在5%鈀碳的存在下）、在50 psi的氬氣下、在溶劑（例如但不限於乙醇）中、在升高的溫度（例如但不限於35°C）下反應來提供。乙基(*R*)-2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基苯基)丙酸酯 (28) 可以與具有式 (31) 之化合物（其中R¹¹係在本文所述的）在本文所述的、熟習該項技術者已知的、或文獻中廣泛可獲得的光延條件下反應，以提供具有式 (29) 之化合物。可以用乙醇在鹼（例如但不限於碳酸鉀或乙醇鈉）的存在下處理具有式 (29) 之化合物，以提供具有式 (30) 之化合物。

方案6



【0124】 方案6描述了具有式(35)之丙酸酯中間體的合成。可以用溴化劑（例如 *N*-溴丁二醯亞胺）處理(*R*)-乙基 2-乙醯氧基-3-(2-羥基苯基)丙酸酯 (32)（其可以使用與方案5中對於具有式(28)之化合物所述的那些方法類似的方法或使用本文所述的方法而製備），以提供(*R*)-乙基 2-乙醯氧基-3-(5-溴-2-羥基苯基)丙酸酯 (33)。該反應典型地在溶劑（例如但不限於四氫呋喃）、在低溫（例如-30°C至0°C）、在升溫至環境溫度之前進行。*(R)*-乙基 2-乙醯氧基-3-(5-溴-2-羥基苯基)丙酸酯 (33) 可以與具有式(31)之化合物（其中R¹¹係在本文所述的）在本文或文獻中所述的光延條件下反應，以提供具有式(34)之化合物。具有式(34)之化合物可以用乙醇在鹼（例如但不限於碳酸鉀或乙醇鈉）的存在下、在環境溫度下處理，以提供具有式(35)之化合物。

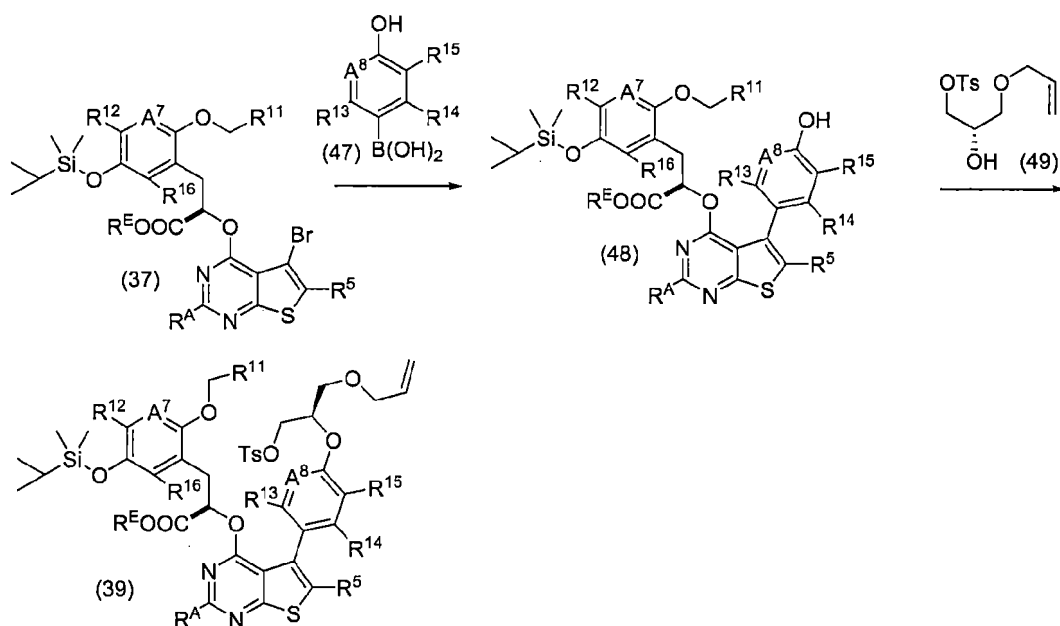
方案7



【0125】 方案7描述了具有式(46)之大環化合物(其係具有式(I)之化合物的代表)的合成。具有式(5)之中間體可以與具有式(36)之化合物(其中 A^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 係如本文所述的並且 R^E 係烷基)在鹼(例如但不限於碳酸鈉)的存在下反應,以提供具有式(37)之化合物。該反應典型地在升高的溫度(例如

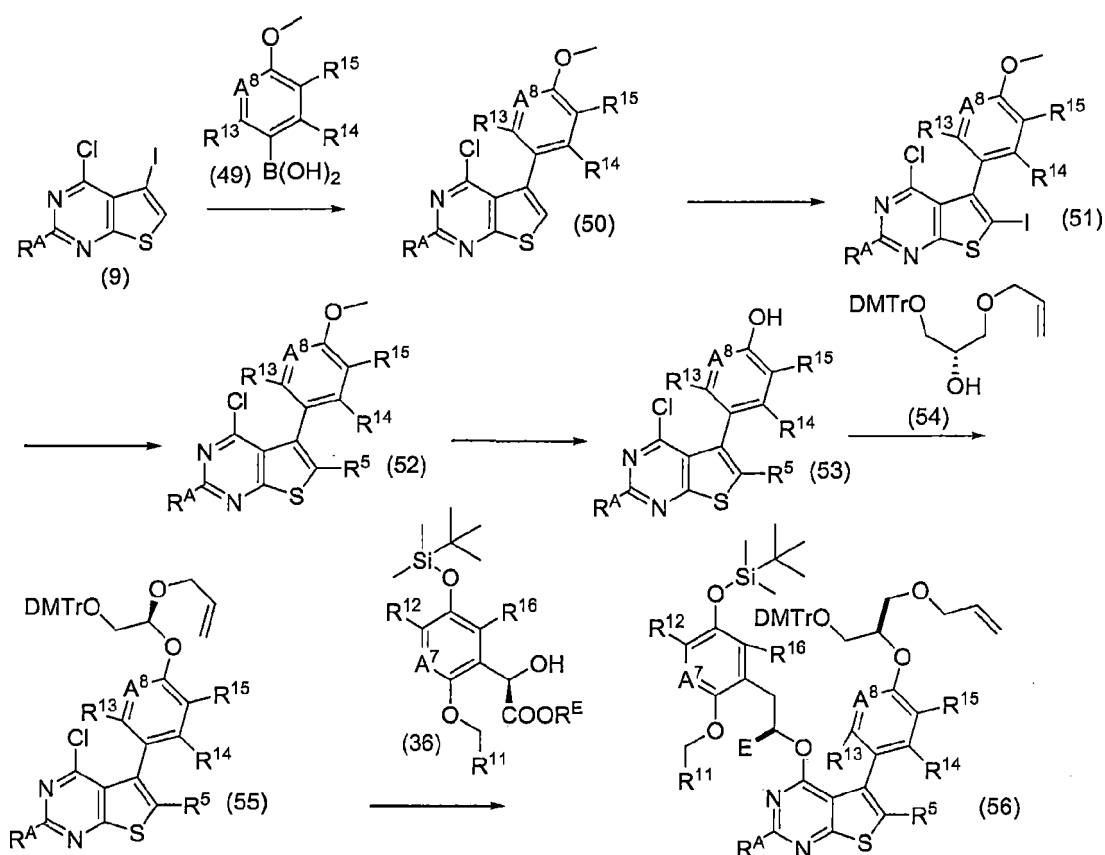
但不限於65°C)下、在溶劑(例如但不限於三級-丁醇、*N,N*-二甲基甲醯胺、或其混合物)中進行。可以藉由使具有式(37)之化合物與具有式(38)之硼酸酯(或等量的硼酸)在本文或文獻中所述的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(39)之化合物。可以用四丁基氟化銨在溶劑系統(例如二氯甲烷、四氫呋喃或其混合物)中處理具有式(39)之化合物,以提供具有式(40)之化合物。用鹼(例如但不限於碳酸銻)在溶劑(例如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺)中處理具有式(40)之化合物將提供具有式(41)之化合物。該反應典型地在升高的溫度下、或更較佳的是在環境溫度下進行。具有式(41)之化合物可以使用本文所述的或文獻中可獲得的程序去保護,以給出具有式(42)之化合物。例如,具有式(41)之化合物可以用甲酸在環境溫度下、在溶劑系統(例如但不限於二氯甲烷和甲醇)中處理,以提供具有式(42)之化合物。具有式(42)之化合物可以用對-甲苯磺醯氯在鹼(例如但不限於三乙基胺或DABCO(1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷))的存在下處理,以提供具有式(43)之化合物。該反應典型地在低溫下、在升溫至室溫之前、在溶劑(例如但不限於二氯甲烷)中進行。具有式(43)之化合物可以與具有式(44)之胺親核試劑,(其中兩個R^x與它們所附接的氮一起形成雜環)反應,以提供具有式(45)之中間體。該反應典型地在溶劑(例如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在環境溫度下、在加熱至35°C至40°C之前進行。具有式(46)之化合物可以藉由用氫氧化鋰處理具有式(45)之化合物而製備。該反應典型地在環境溫度下、在溶劑(例如但不限於四氫呋喃、甲醇、水、或其混合物)中進行。

方案8



【0126】 方案8描述了具有式(39)之中間體的可替代的合成。可以藉由使具有式(37)之化合物與具有式(47)之硼酸酯(或等量的硼酸)在本文所述的或文獻中可獲得的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(48)之化合物。具有式(48)之化合物可以與具有式(49)之化合物在本文所述的或文獻中可獲得的光延條件下反應，以提供具有式(39)之化合物。具有式(39)之化合物可以如方案7中所述或使用本文所述的方法進一步處理，以提供具有式(46)之大環化合物(其係具有式(I)之化合物的代表)。

方案9



【0127】 方案9描述了具有式(56)之化合物的合成。可以藉由使具有式(9)之化合物與具有式(49)之硼酸酯(或等量的硼酸)在本文所述的或文獻中可獲得的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(50)之化合物。具有式(50)之化合物可以用強鹼(例如但不限於二異丙基醯胺鎂)處理,然後添加碘,以提供具有式(51)之化合物。該反應典型地在溶劑(例如但不限於四氫呋喃)中、在降低的溫度下、在升溫至環境溫度之前進行。可以藉由使具有式(51)之化合物與具有式(6)之硼酸酯(或等量的硼酸)在本文所述的或文獻中已知的鈴木偶合條件下反應來製備具有式(52)之化合物。具有式(52)之化合物可以用三氯化鋁處理,以提供具有式(53)之化合物。該反應典型地在升高的溫度(例如從60°C至70°C)下、在溶劑(例如但不限於1,2-二氯乙烷)中進行。具有式(53)之化合物可以用具有式(54)之化合物在本文所述的或文獻中可獲得的光延條件下處理,以提供具有式(55)之化合物。具有式(55)之化合物可以與具有式(36)之化合物在鹼(例如但不限於碳酸銻)的存在下反應,以提供具有式(56)之化合物。該反應典型地

在升高的溫度下、在溶劑（例如三級-丁醇、*N,N*-二甲基甲醯胺、或其混合物）中進行。具有式 (56) 之化合物可以如本文隨後的步驟中所述的使用，以提供具有式 (I) 之化合物。

【0128】 應該理解，如合成實例部分所示的合成方案和具體實例係說明性的，並且不被視為限制本揭露的範圍，本揭露的範圍如在所附申請專利範圍中所限定。合成方法和具體實例的所有可替代方案、修改和等同物包括在申請專利範圍的範圍內。

【0129】 每個單獨步驟的最佳反應條件和反應時間可以根據所採用的具體反應物和所用反應物中存在的取代基而變化。在合成實例部分中提供具體程序。能以常規方式處理反應，例如，藉由根據本領域通常已知的方法從殘餘物中除去溶劑並進一步純化，該等方法如但不限於：結晶、蒸餾、提取、研磨和層析法。除非另有說明，起始材料和試劑係可商購的，或可由熟習該項技術者使用化學文獻中所述的方法從可商購的材料來製備。

【0130】 反應條件的操作、合成路線的試劑和順序、可能與反應條件不相容的任何化學官能團的保護以及該方法的反應順序中適當點的去保護包括在本揭露的範圍內。適合的保護基團和用於使用這類適合的保護基團對不同的取代基進行保護和去保護的方法係熟習該項技術者熟知的；其實例可以發現於T. Greene 和P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基團] (第3版), John Wiley & Sons [約翰&威利父子公司], 紐約州 (1999), 其藉由引用以其全文併入本文。本揭露的化合物的合成可以藉由與上述合成方案和具體實例中描述的那些方法類似的方法來完成。

【0131】 起始材料（如果不可商購的話）可以藉由選自以下的程序進行製備：標準有機化學技術，與合成已知的、結構上相似的化合物類同的技術，或與以上所述方案或在合成實例部分中所述的程序類同的技術。

【0132】 當需要化合物的光學活性形式時，它可以藉由使用光學活性的起始材料（例如藉由適合的反應步驟的不對稱誘導而製備的）進行本文所述的程序之一、或藉由使用標準程序（如層析分離、重結晶或酶拆分）拆分該化合物或中間體的立體異構物的混合物來獲得。

【0133】 類似地，當需要化合物的純幾何異構物時，可以藉由使用純幾何異構物作為起始材料進行上述程序之一，或者藉由使用標準程序如層析分離拆分化合物或中間體的幾何異構物的混合物來製備。

藥物組成物

【0134】 當用作藥物時，本揭露的化合物典型地以藥物組成物的形式給予。一個實施方式涉及藥物組成物，該藥物組成物包含與藥學上可接受的載體組合的、治療有效量的、根據申請專利範圍1所述的、具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。短語“藥物組成物”係指適於給予用於醫學或獸醫學用途的組成物。

【0135】 如本文使用的術語“藥學上可接受的載體”意指無毒、惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、封裝材料或配製助劑。

使用方法

【0136】 可以向患有與MCL-1過表現或上調相關的障礙或病症的受試者給予具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽、和包含具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。術語“給予”係指使化合物與受試者接觸之方法。取決於障礙或病症的性質，可以會用具有式 (I) 之化合物預防性地、急性地和慢性地治療與MCL-1過表現或上調相關的障礙或病症。典型地，在該等方法的每種方法中宿主或受試者係人類，儘管其他哺乳動物也可以受益於具有化學式 (I) 之化合物的給予。

【0137】 “MCL-1介導的障礙或病症”的特徵在於MCL-1參與障礙或病症的起始、一種或多種症狀或疾病標誌的表現、維持、嚴重性或進展。在實施方式中，本揭露提供了用於治療多發性骨髓瘤之方法。該方法包括向有需要的受試者給予治療有效量的具有式 (I) 之化合物或其較佳的實施方式的步驟，其中有或沒有藥學上可接受的載體。

【0138】 在實施方式中，本揭露提供了用於在醫學中使用的本揭露的化合物、或包含本揭露的化合物之藥物組成物。在實施方式中，本揭露提供了用於對如上文所述的疾病和障礙進行治療的本揭露的化合物、或包含本揭露的化合物之藥物組成物。

【0139】 一個實施方式涉及根據式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽在製備藥物中之用途。該藥物視情況可以包含至少一種另外的治療劑。在一些實施方式中，該藥物用於治療如上文所述的疾病和障礙。

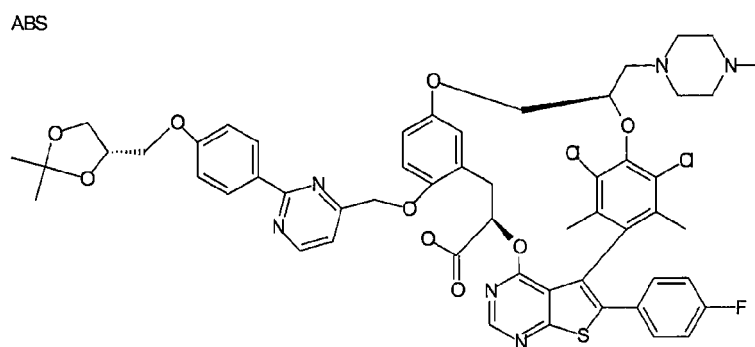
【0140】 本揭露還涉及根據式 (I) 之化合物的用途、或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療如上文所述的疾病和障礙的藥物中之用途。該藥物視情況可以包含至少一種另外的治療劑。

【0141】 具有式 (I) 之化合物可作為唯一的活性劑給予，或者可與其他治療劑（包括其他化合物）共給予，所述其他治療劑顯示出相同或相似的治療活性並且確定對於這種組合給予係安全和有效的。術語“共給予”意指以單一藥物組成物或分離的藥物組成物向受試者給予兩種或更多種不同的治療劑或治療（例如，放射治療）。因此，共給予涉及同時給予包含兩種或更多種不同治療試劑的單一藥物組成物或在相同或不同時間向同一受試者給予兩種或更多種不同組成物。

【實例】

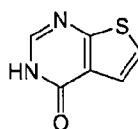
【0142】 以下實例可以用於說明性目的並且不應被視為限制本揭露的範圍。

【0143】 除非另有說明，否則所有試劑均為商業級，並且不經進一步純化按原樣使用。對於在惰性氣氛下進行的反應，使用市售無水溶劑。除非另外指明，所有其他情況下都使用試劑級溶劑。¹H NMR光譜的化學位移 (δ) 以相對於為內標的四甲基矽烷 (δ 0.00) 或適當的殘留溶劑峰 (即CHCl₃ (δ 7.27)) 的百萬分率 (ppm) 來報告。以單峰 (s)、雙峰 (d)、三峰 (t)、四重峰 (q)、五重峰 (quin)、多重峰 (m) 和寬峰 (br) 給出多重性。



實例1

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}苯基]嘓啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

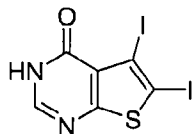


實例1A

噻吩并[2,3-*d*]嘓啶-4(3*H*)-酮

【0144】 將2-胺基-3-氰基噻吩 (50 g) 在甲酸 (100 mL) 和H₂SO₄ (22 mL) 中的混合物在密封管中在100°C加熱2小時。將混合物冷卻至20°C並用水 (1 L)

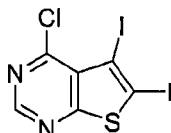
稀釋。將所得的沈澱藉由過濾收集、用水 (2 × 1 L) 洗滌兩次，並在減壓下乾燥，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 12.16 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)。



實例1B

5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮

【0145】 伴隨攪拌，向冰冷4-頸2 L燒瓶（裝有機械攪拌器、回流冷凝器和熱電偶/JKEM）中添加乙酸（160 mL）、硫酸（8 mL）和水（80 mL）。按順序地添加實例1A（40.0 g）、高碘酸（30.0 g）和碘（133 g），並且混合物變得輕微吸熱。將冰桶除去，並添加加熱套。將該反應混合物緩慢升溫至60°C並攪拌20分鐘。溫度上升到95°C。將加熱套除去，並使反應混合物冷卻至室溫。將所得的懸浮液倒入飽和亞硫酸鈉水溶液、過濾、並用水洗滌。將有機層在真空下乾燥，以提供標題化合物。

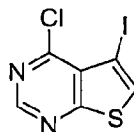


實例1C

4-氯-5,6-二碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0146】 向250 mL燒瓶（配備有磁力攪拌、加熱套、溫度探頭和通向氮氣鼓泡器的回流冷凝器）中裝入三氯氧化磷（57.3 mL）和*N,N*-二甲基苯胺（17.64 mL）。經5分鐘向混合物中添加實例1B（56.22 g）。將所得懸浮液在105°C加熱30分鐘。冷卻後，將所得材料破碎並轉移至具有庚烷的漏斗。將材料用庚烷洗滌以除去大部分三氯氧化磷。將材料緩慢地鏟到快速攪拌的冰水（600 mL）中

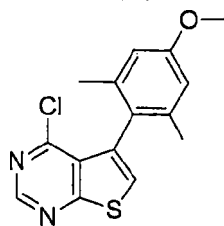
並攪拌30分鐘。將材料藉由過濾收集、用水和乙醚（200 mL）洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、並過濾，以提供標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。



實例1D

4-氯-5-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0147】 伴隨磁力攪拌在氮氣下向500 mL 3-頸夾套燒瓶中裝入實例1C（23 g）和四氫呋喃（200 mL）。使用設置為 -17°C 的Huber冷凍器將所得懸浮液冷卻至 -16°C 。經40分鐘向混合物中滴加三級-丁基氯化鎂（40.8 mL，2 M於乙醚中），保持溫度在 -15°C 和 -16°C 之間。將溫度緩慢地升至 0°C 並攪拌30分鐘。將該反應混合物冷卻至 -20°C 並經35分鐘藉由非常緩慢滴加（最初約1滴/分鐘）水（23 mL）進行淬滅，維持溫度在約 -20°C 、並且然後經1小時緩慢地溫熱至環境溫度。停止攪拌並從剩餘的殘餘物中傾倒出上清液。向殘餘物中添加四氫呋喃（200 mL）。將混合物短暫攪拌，並且靜置後，從剩餘的殘餘物中傾倒出上清液。將其重複兩次。將合併的有機物濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（用等度亞甲基氯洗提）純化。將標題化合物從最少量的熱庚烷中沈澱。

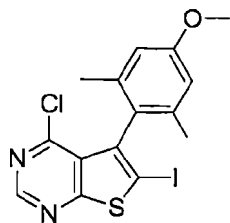


實例1E

4-氯-5-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0148】 向實例1D（5 g）、(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)硼酸（6.07 g）和碳酸鈉（10.99 g）在脫氣的甲苯（50.0 mL）和水（12.5 mL）中的懸浮液裡添加雙(二-三級-丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)（597 mg）。將混合物加熱至

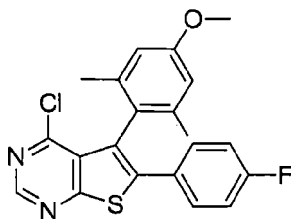
100°C過夜。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯（200 mL）稀釋。將有機層用水和鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上進行，用在庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗提）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.99 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 305.1 (M+H)⁺。



實例1F

4-氯-6-碘-5-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噁吩并[2,3-*d*]嘧啶

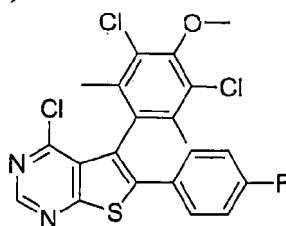
【0149】 向二異丙基胺（4.15 mL）在四氫呋喃（50 mL）中的混合物（冷卻至-78°C）裡滴加正丁基鋰（9.71 mL，2.5 M於己烷中）。將混合物攪拌1分鐘，然後將實例1E（3.7 g）作為四氫呋喃（50 mL）中的混合物進行添加。將所得混合物在-78°C攪拌15分鐘。一次性添加碘（6.16 g）並將混合物溫熱至室溫。將該反應混合物用飽和水性氯化銨混合物（100 mL）淬滅並用乙酸乙酯（50 mL x 3）萃取。將合併的有機層用硫代硫酸鈉混合物和鹽水按順序地洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由矽膠柱快速層析法（用在庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗提）純化提供粗產物，將其用庚烷研磨，以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.94 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 431.1 (M+H)⁺。



實例1G

4-氯-6-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

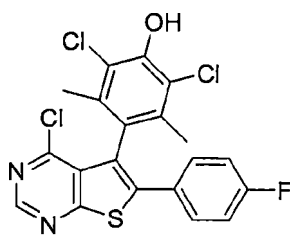
【0150】 向實例1F(3.3 g)、(4-氟苯基)硼酸(2.144 g)二-三級-丁基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯基]-2-基)膦(0.179 g)和磷酸三鉀(3.25 g)在脫氣四氫呋喃(60 mL)和水(15 mL)中的混合物裡添加三(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(0.175 g)。將混合物加熱至60°C過夜。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱快速層析法(用在庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗提)純化，以給出粗產物，將其用庚烷研磨，以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.65 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.92 (d, 6H)。MS (ESI) *m/z* 399.1 (M+H)⁺。



實例1H

4-氯-5-(3,5-二氯-4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

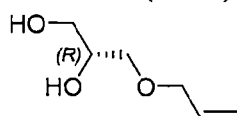
【0151】 向實例1G(2.13 g)在乙腈(50 mL)中的懸浮液添加*N*-氯代琥珀醯亞胺(2.85 g)。將混合物加熱回流1小時。將混合物在真空下濃縮並將殘餘物重新溶於乙酸乙酯(50 mL)。將混合物用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(在CombiFlash® Teledyne Isco系統上進行，用在庚烷中的0-10%乙酸乙酯洗提)純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.08- 6.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 469.1 (M+H)⁺。



實例1I

2,6-二氯-4-(4-氯-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,5-二甲基苯酚

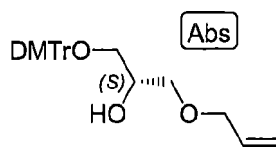
【0152】 向在1,2-二氯乙烷 (200 mL) 中的實例1H (5 g) 裡添加三氯化鋁 (4.28 g)、並將混合物加熱至68°C持續6小時並冷卻至室溫。添加飽和水性NaHCO₃ (3 mL) 並將混合物攪拌2分鐘。添加飽和水性NH₄Cl (15 mL)。將混合物用乙酸乙酯稀釋，並將各層分離。將水層用乙酸乙酯萃取一次。將有機層合併並用水和鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 10.10 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 1.96 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 452.9 (M-H)⁻。



實例1J

(*R*)-3-(烯丙氧基)丙烷-1,2-二醇

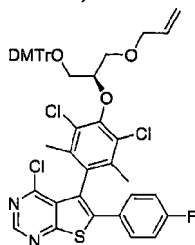
【0153】 向含有(*S*)-4-((烯丙氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環 (7.08 g) 的250 mL圓底燒瓶中添加甲醇 (100 mL) 和對-甲苯磺酸一水合物 (0.782 g)。將混合物加熱至50°C持續18小時、並在60°C持續4小時。將混合物冷卻至室溫、並添加碳酸鉀 (1.704 g) 和MgSO₄ (5 g)。將材料過濾並用乙酸乙酯洗滌。將混合物濃縮，並將殘餘物在矽膠上、使用在庚烷中的20%-80%乙酸乙酯作為洗提液進行層析分離，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 5.87 (tdd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.46 (t, 1H), 3.94 (ddd, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.30 (m, 3H)。



實例1K

(S)-1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-醇

【0154】 向實例1J (2.25 g) 和4,4'-(氯(苯基)亞甲基)雙(甲氧基苯)(DMTrCl) (6.06 g) 在二氯甲烷 (68.1 mL) 中的混合物 (冷卻至0°C) 裡添加*N,N*-二異丙基乙基胺 (3.27 mL)。使混合物溫熱至室溫並攪拌30分鐘。將該反應混合物用飽和水性氯化銨混合物 (50 mL) 淬滅。將有機層用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (在 CombiFlash® Teledyne Isco系統上進行, 用在庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗提) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45-7.40 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.86-6.77 (m, 4H), 5.95-5.79 (m, 1H), 5.24 (dq, 1H), 5.17 (dq, 1H), 4.00 (dt, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.55 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.40 (bs, 1H)。MS (ESI) *m/z* 457.1 (M+Na)⁺。

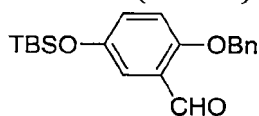


實例1L

(R)-5-(4-((1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-4-氯-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0155】 將三苯基膦 (1.561 g)、實例1I (1.5 g)、和實例1K (1.580 g) 吸收進18 mL四氫呋喃中, 並添加二-三級-丁基偶氮二甲酸酯 (1.370 g) 並將該反應攪拌過夜。將材料過濾出並用1:1乙醚/乙酸乙酯沖洗, 並將有機物濃縮。將

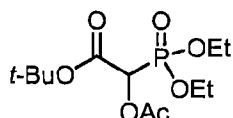
粗材料在矽膠上、使用在庚烷中的1%-40%乙酸乙酯作為洗提液進行層析分離，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 891.1 ($M+Na$)⁺。



實例1M

2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯甲醛

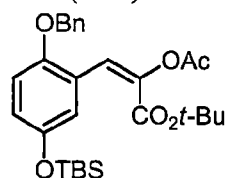
【0156】 向2 L圓底燒瓶中裝入2,5-二羥基苯甲醛 (30 g)、咪唑 (29.6 g) 和二氯甲烷 (543 mL)。將燒瓶置於水浴並添加固體三級-丁基氯二甲基矽烷 (32.7 g)。將該反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘，此時薄層層析法指示起始材料的完全消耗。將該反應混合物倒入具有200 mL水的分液漏斗。將兩相混合物振盪，並將各層分離。將水層用100 mL二氯甲烷洗滌並將有機層合併。將有機層經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮，並將材料用於下一步驟。向1 L三頸圓底燒瓶 (配備有內部溫度探頭、回流冷凝器、和攪拌棒) 中裝入在丙酮 (297 mL) 中的5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基苯甲醛 (45 g, 178 mmol)。添加固體K₂CO₃ (27.1 g)，然後滴加純苄基溴 (21.21 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌10分鐘並加熱至55°C。將該反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物冷卻至環境溫度，然後傾倒在冰水 (200 mL) 上。然後將混合物轉移至1 L分液漏斗。將粗產物用乙酸乙酯 (3 × 250 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法經330 g柱用Grace Reveleris系統 (0-5%乙酸乙酯/庚烷洗提梯度) 純化。將含有所希望的產物的級分合併、濃縮和在真空下乾燥，以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 10.35 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。



實例1N

三級-丁基 2-乙醯氧基-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸酯

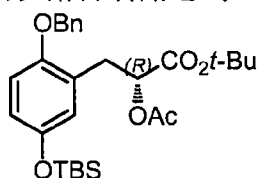
【0157】 向3L夾套圓底燒瓶（配備有頂置式攪拌器）中裝入乙醛酸一水合物（15 g）和亞磷酸二乙酯（20.82 mL）並伴隨攪拌加熱至60°C夾套溫度。用氮氣掃氣對燒瓶頂部空間進行連續吹掃。攪拌過夜後，添加二氯甲烷（250 mL），將該反應冷卻至5°C的內部溫度、並滴加吡啶（13.05 mL）。攪拌1小時後，在相同溫度下，經20分鐘滴加乙醯氯（11.47 mL）。將該反應溫熱至20°C、攪拌1.5小時、並冷卻至5°C內部溫度。緩慢地添加吡啶（19.57 mL）。一次性添加三級-丁醇（15.43 mL），然後經20分鐘滴加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環戊烷2,4,6-三氧化物（144 mL，按乙酸乙酯重量計50%）。攪拌1小時後，將該反應溫熱至20°C並攪拌過夜。然後將反應器冷卻至5°C並緩慢地添加1 N 水性鹽酸（200 mL）。將兩相混合物在20°C攪拌30分鐘、並倒入分液漏斗。添加二氯甲烷（400 mL）和1N 水性鹽酸（250 mL）並將混合物分離。將水層用二氯甲烷（400 mL）萃取、並將合併的有機層用水（300 mL）和飽和水性氯化鈉溶液（300 mL）的混合物洗滌。將合併的有機物經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由矽膠塞過濾（用1:1乙酸乙酯/庚烷洗提）純化，以在減壓下濃縮後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 5.32 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (tdd, 6H)。MS (ESI) *m/z* 255.0 (M-三級-丁基+2H)⁺。



實例1O

(*E*)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙烯酸酯

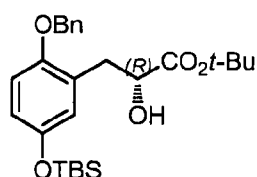
【0158】 向烘乾的2 L 3-頸圓底燒瓶（配備有頂置式攪拌器）中裝入無水氯化鋰（5.55 g）。將燒瓶用氬氣掃氣吹掃10分鐘並添加無水四氫呋喃（350 mL）。添加實例1N（40.6 g）在四氫呋喃（50 mL）中的溶液。滴加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯（19.72 mL）在四氫呋喃（50 mL）中的溶液。攪拌的混合物變得渾濁並在冰水浴中冷卻至15°C的內部溫度。經30分鐘添加實例1M（32 g）在四氫呋喃（50 mL）中的混合物。將該反應攪拌過夜、冷卻至5°C的內部溫度、並藉由添加按重量計1%水性檸檬酸（700 mL）淬滅。添加乙酸乙酯（400 mL）並將各層分離。將合併的有機層用飽和水性氯化鈉溶液（400 mL）洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由快速柱層析法經Grace Reveleris系統（使用Teledyne Isco RediSep 金330 g柱（用0-25%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提））純化，以給出標題化合物，為*E*-和*Z*-異構物的9:1混合物。*E*-異構物¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.39 (ddt, 2H), 7.36 (ddd, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.71 (ddd, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 515.9 (M+NH₄)⁺。藉由2D NOE實驗將異構物指定為*E*。*Z*-異構物：¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.45 (ddt, 2H), 7.38 (ddd, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.30 (d, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 515.9 (M+NH₄)⁺。藉由2D NMR實驗將異構物指定為*Z*。



實例1P

(*R*)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

【0159】 向600 mL不銹鋼反應器中裝入(1,2-雙[(2*R*,5*R*)-2,5-二乙基膦烷基]苯(1,5-環辛二烯)鎳(I)三氟甲磺酸酯(1.88 g)，然後裝入實例1O(34.86 g)在甲醇(350 mL)中的溶液。將反應器用氬氣吹掃3次並用氫氣吹掃2次。將混合物以1200 RPM、在120 psi的氫氣下攪拌持續24小時，無外部加熱。將混合物在減壓下濃縮，懸浮於5:1庚烷/二氯甲烷(70 mL)中並通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮並經Grace Reveleris系統(使用750 g Teledyne Isco Redisep gold柱(用乙酸乙酯/庚烷梯度(0-25%洗提))純化。將標題化合物在減壓下濃縮。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.45 (d, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.19 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。MS (DCI) *m/z* 518.2 (M+NH₄)⁺。

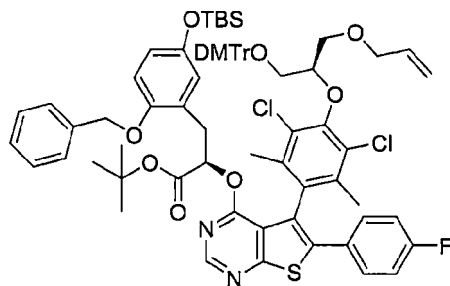


實例1Q

(*R*)-三級-丁基 3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-2-羥基丙酸酯

【0160】 向烘乾的250 mL 3-頸燒瓶中裝入實例1P(27.46 g)。燒瓶配備有磁力攪拌棒和橡膠隔片、並用氬氣真空吹掃兩次。添加無水乙醇(274 mL)、並攪拌混合物。向攪拌的溶液滴加乙醇鈉(21% wt於乙醇中, 1.024 mL)。將該反應在環境溫度攪拌三小時並藉由添加乙酸(0.3 mL)淬滅。將溶劑的本體藉由旋轉蒸發除去, 並將材料用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。添加飽和水性碳酸氫鈉(300 mL)。將各層分離, 並將水層用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將合併的有機層用飽和水性氯化鈉洗滌、經MgSO₄乾燥、用活性炭(0.5 g)處理、並攪拌1小時, 然後通過矽藻土過濾, 以在減壓下濃縮後給出標題化合物。¹H NMR

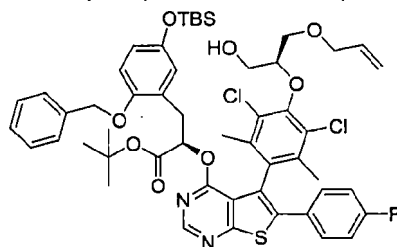
(400 MHz, 氘仿-*d*) δ ppm 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.10-4.99 (m, 2fH), 4.39 (ddd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.86 (dd, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) 。 MS (DCI) m/z 476.2 (M+NH₄)⁺ 。



實例1R

三級-丁基(*R*)-2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

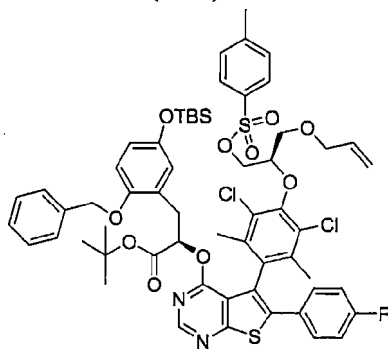
【0161】 將實例1L (14.7 g)、實例1Q (8.52 g)、和碳酸鈉 (11.01 g) 添加至三頸燒瓶 (配備有頂置式攪拌器和2.2 g的4 mm玻璃珠)。添加三級-丁醇 (145 mL) 並將混合物加熱至65°C持續3小時。添加另外的碳酸鈉 (5.50 g)，將該反應在65°C攪拌過夜。該反應混合物冷卻並用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋。將所得溶液通過矽藻土過濾、並用200 mL乙酸乙酯洗滌。將混合物濃縮、吸收進甲苯、並藉由矽膠層析法 (使用在庚烷中的10%-30%乙酸乙酯作為洗提液) 純化，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 1293.3 (M+H)⁺ 。



實例1S

三級-丁基(*R*)-2-((5-(4-(((*S*)-1-(烯丙氧基)-3-羥基丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

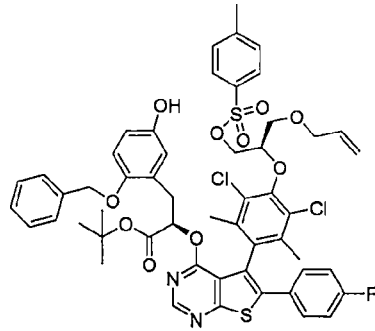
【0162】 將在二氯甲烷（65 mL）和甲醇（65 mL）中的實例1R（17.11 g）冷卻至0°C。添加甲酸（38 mL）並將溶液在0°C攪拌15分鐘。將混合物緩慢地將添加至1 L的劇烈攪拌的飽和水性碳酸氫鈉中。將所得混合物用乙酸乙酯（2 x 500 mL）萃取。將合併的有機物用鹽水（100 mL）洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（使用在庚烷中的10%-30%乙酸乙酯作為洗提液）純化，以給出標題化合物。MS (ESI) *m/z* 988.9 (M+H)⁺。



實例1T

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

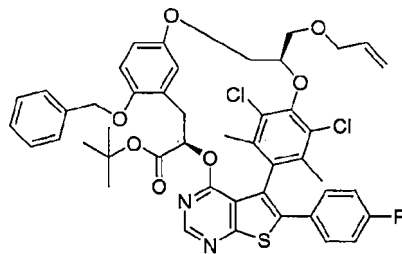
【0163】 將實例1S（13.04 g）溶於二氯甲烷（125 mL）並冷卻至0°C。添加對-甲苯磺醯氯（3.77 g）、和1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷（2.95 g），並將該反應在0°C攪拌30分鐘。將混合物用55 mL二氯甲烷稀釋，並用55 mL飽和水性NH₄Cl淬滅。將各層分離，並將有機層用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（使用在庚烷中的10%-25%乙酸乙酯）純化，以提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 1145.1 (M+H)⁺。



實例1U

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-羥基苯基)丙酸酯

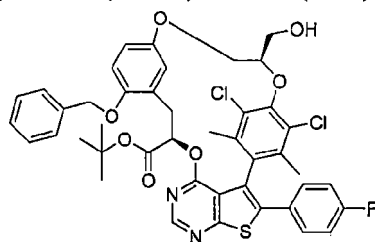
【0164】 向在四氫呋喃(120 mL)中的實例1T(14.15 g)裡添加乙酸(0.779 mL)和四丁基氟化銨(13.60 mL, 1M於四氫呋喃中)。將反應混合物攪拌20分鐘。將混合物用20 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將混合物用20%乙酸乙酯/庚烷(150 mL)稀釋。將各層分離,並將有機層用水和鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法(使用在庚烷中的10%-50%乙酸乙酯)純化,以提供標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (m, 7H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.20 (t, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 1030.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例1V

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-19,23-二氯-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[丙-2-烯-1-基]氧基]甲基}-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0165】 向在*N,N*-二甲基甲醯胺 (1160 mL) 中的實例1U (11.88 g) 裡添加碳酸鈉 (18.79 g) 並將該反應攪拌2小時。將溶液倒入水 (3600 mL) 中、並將水性溶液用乙酸乙酯 (4 x 300 mL) 萃取。將合併的有機物用水 (2 x 800 mL) 和鹽水 (500 mL) 洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法 (使用在庚烷中的10%-50%乙酸乙酯) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.20 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 857.0 (M+H)⁺。

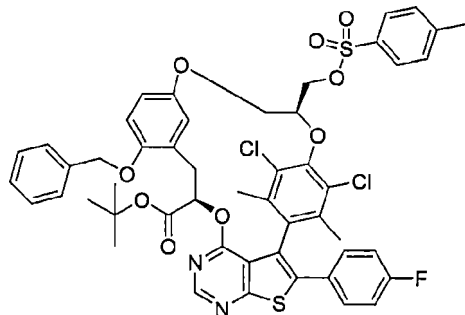


實例1W

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-19,23-二氯-1-(4-氟苯基)-16-(經基甲基)-20,22-二甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0166】 將實例1V (8.75 g) 在四氫呋喃 (120 mL) 和甲醇 (80 mL) 中的溶液脫氣並用氮氣沖洗三次。添加四(三苯基膦)鈀 (0) (1.179 g)、並且然後添加1,3-二甲基嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (3.98 g), 並將溶液脫氣且用氮氣沖洗一次。將該反應混合物攪拌過夜。將吡咯啉-1-二硫代羧酸、氨鹽 (0.251 g)

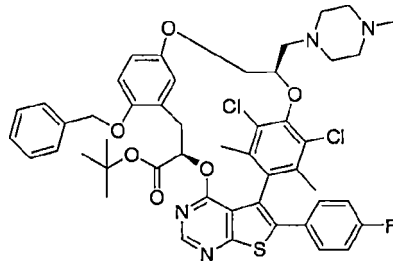
作為鈹清除劑添加，並將該反應攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯（100 mL）並將混合物通過矽藻土過濾，用更多乙酸乙酯洗滌。將粗材料濃縮並不經進一步純化而使用。MS (ESI) m/z 819.2 (M+H)⁺。



實例1X

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-10-(苄氧基)-19,23-二氯-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[[4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

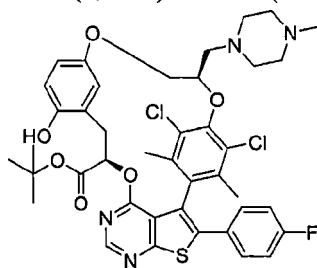
【0167】 將在二氯甲烷（95 mL）中的實例1W（8.09 g）冷卻至0°C。向混合物中添加對-甲苯磺醯氯（4.9 g）、和1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷（3.9 g）。將該反應在0°C攪拌1小時。將混合物用50 mL二氯甲烷稀釋，並用50 mL飽和水性NH₄Cl淬滅。添加水（50 mL）並將各層分離。將有機層用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將粗材料藉由矽膠層析法（使用在庚烷中的10%-35%乙酸乙酯）純化，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 971.2 (M+H)⁺。



實例1Y

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-19,23-二氫-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

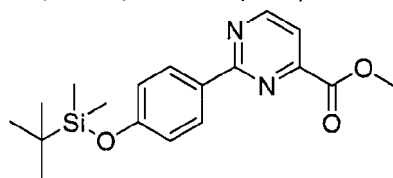
【0168】 向實例1X (2.98 g) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的環境溶液中添加1-甲基哌啶 (10.20 mL)。將該反應加熱至40°C持續24小時。添加另外的2 mL 1-甲基-哌啶並將該反應在35°C加熱過夜。將該反應冷卻至室溫，並藉由旋轉蒸發將溶劑除去。將粗材料在冰浴中冷卻、攪拌、並按順序地用乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 稀釋。將各層分離、並將水層用另外的乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 萃取。將合併的有機物用鹽水 (2 x 100 mL) 洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物用甲苯 (5 mL) 稀釋並藉由正相MPLC (Biotage® Isolera, 100 g Biotage® Ultra SiO₂柱) (用在二氯甲烷中的0-6%甲醇的梯度洗提) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 899.4 (M+H)⁺。



實例1Z

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-1-(4-氟苯基)-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

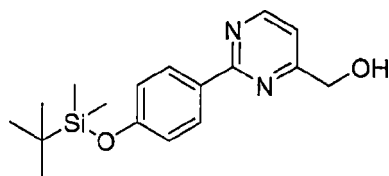
【0169】 在 20 mL Barnstead Hast C 壓力反應器中，將在四氫呋喃 (11 mL) 中的實例1Y (1.943 g) 添加至 5% Pd/C (1.801 g) 中。將反應器用氫氣吹掃。將混合物以 1600 rpm、在 50 psi 的氫氣下、在 25°C 攪拌。17.3 小時後，將該反應排氣。將混合物通過過濾漏斗 (具有包裝有矽藻土的聚乙烯玻璃料) 過濾。將混合物濃縮、並將粗材料吸收進乙醚和少量的二氯甲烷中。將混合物通過矽藻土過濾、用乙醚/二氯甲烷洗滌。將溶劑在旋轉蒸發器上除去、並將材料置於高真空過夜，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.67 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.22-2.50 (m, 9H), 2.18 (s, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 811.2 (M+H)⁺。



實例1AA

甲基 2-(4-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)咪啉-4-甲酸酯

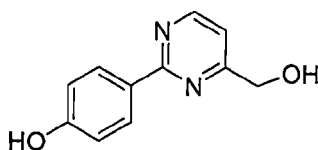
【0170】 將甲基 2-氯咪啉-4-甲酸酯 (3.57 g) 和 4-(三級-丁基二甲基甲矽烷氧基)苯基硼酸 (15.7 g) 的混合物懸浮於預先脫氣的 1,4-二噁咄 (140 mL) 中。將碳酸鉀 (10.75 g) 溶解於預先脫氣的水 (21.5 mL) 中、並添加至該反應混合物。然後添加 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮 (II) 二氯甲烷錯合物 (2.050 g)，並將該反應混合物置於氫氣氣氛下、然後在 80°C 加熱 7 小時。將該反應混合物用 250 mL 的二氯甲烷和 200 mL 的水稀釋，並將各層分離。將水層用 3 x 150 mL 的二氯甲烷萃取。將合併的有機層經 MgSO₄ 乾燥、過濾、並濃縮，以提供粗材料。藉由進行快速層析法 (在 Biotage® 矽膠盒 (KPSil 340 g) 上，從環己烷中的 5%-20% 乙酸乙酯洗提) 純化，以提供標題化合物。LCMS (APCI) *m/z* 345.0 (M+H)⁺。



實例1AB

(2-(4-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)咪啞-4-基)甲醇

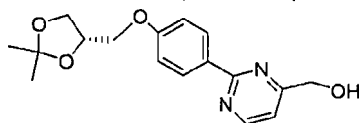
【0171】 在-10°C，向實例1AA（14.06 g）在四氫呋喃（100 mL）和甲醇（200 mL）中的溶液裡添加硼氫化鈉（5.40 g）並將該反應在0°C攪拌30分鐘。將該反應在0°C用400 mL飽和水性NH₄Cl淬滅，並蒸發有機溶劑。將剩餘的混合物用300 mL二氯甲烷稀釋。收集有機層並將水相用3 x 200 mL二氯甲烷萃取。將有機層合併、用MgSO₄乾燥、過濾並濃縮。將粗材料在矽膠柱（用在環己烷上的5%-20%乙酸乙酯洗提）純化，以提供標題化合物。LCMS (APCI) *m/z* 317.0 (M+H)⁺。



實例1AC

4-(4-(羥基甲基)咪啞-2-基)苯酚

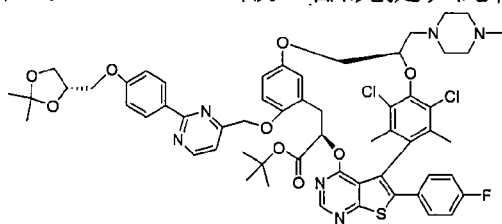
【0172】 藉由注射器向實例1AB（1.5 g）在四氫呋喃（60 mL）中的環境溶液裡添加四丁基氟化銨（5.21 mL，1.0 M於四氫呋喃中）。將該反應攪拌過夜並藉由添加甲醇（30 mL）淬滅。將該混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法（50 g）（用在二氯甲烷中的0-5%甲醇的梯度洗提）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (300 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 5.62 (t, 1H), 4.59 (d, 2H)。



實例1AD

(*S*)-(2-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲醇

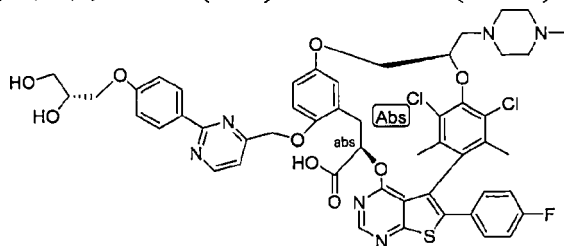
【0173】 向實例1AC (238 mg) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (3.5 mL) 中的溶液裡添加(*R*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽 (371 mg) 和碳酸鉀 (460 mg)。將混合物在50°C攪拌24小時。添加乙酸乙酯並將溶液用水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠快速層析法 (Biotage® 25 g 矽膠柱，用在己烷中的30%-80%乙酸乙酯洗提) 純化，以給出標題化合物。



實例1AE

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

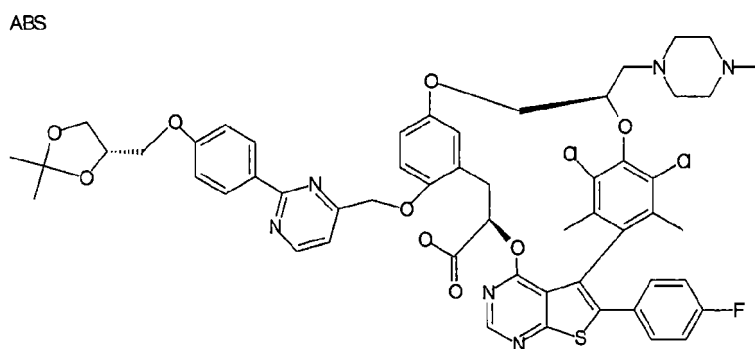
【0174】 向4 mL小瓶 (配備有攪拌棒) 中裝入實例1Z (100 mg)、實例1AD (78 mg)、三苯基膦 (68.0 mg) 和二-三級-丁基偶氮二甲酸酯 (56.9 mg)。將小瓶用隔膜加帽、然後排空並用氮氣回填。添加甲苯 (1.2 mL)，並將小瓶排空並用氮氣再次回填。將該反應混合物攪拌過夜。將混合物濃縮並藉由快速層析法 (在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統 (10 g 矽膠盒 (用0-8%甲醇/二氯甲烷洗提) 上) 純化，提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 1107.4 (M+H)⁺。



實例1AF

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[2-{4-[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]苯基}嘧啶-4-基]甲氧基-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

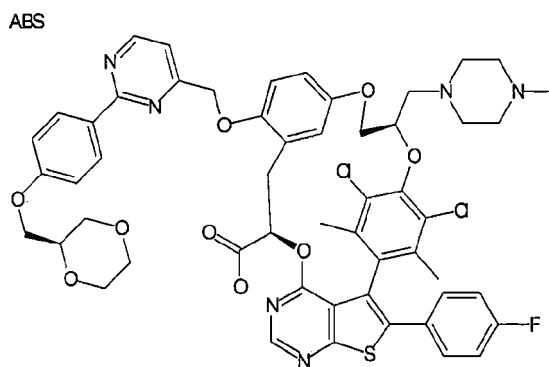
【0175】 向實例1AE (120 mg) 在二氯甲烷 (0.7 mL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (TFA) (0.700 mL)。將混合物攪拌4小時、在真空中濃縮、並溶於乙腈。將溶液用飽和水性NaHCO₃變成鹼性並過濾以除去固體。將濾液藉由反相製備型LC (使用Gilson 2020系統 (Luna C-18, 250 x 50 mm柱, 流動相A: 在水中的0.1% TFA; B: 乙腈; 20%-75% B至A梯度, 在70 mL/分鐘) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.21 (q, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.92-3.08 (m, 8H), 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1011.4 (M+H)⁺。



實例1AG

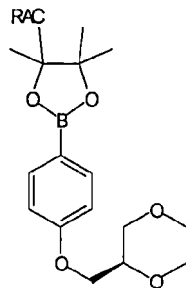
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[2-(4-[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0176】 向實例1AF (36 mg) 和2,2-二甲氧基丙烷 (30.2 mg) 在二氯甲烷 (1.2 mL) 中的溶液裡添加對-甲苯磺酸一水合物 (5.52 mg)。將混合物攪拌1小時。將混合物藉由反相製備型LC (使用Gilson 2020系統 (Luna C-18, 250 x 50 mm柱, 流動相A: 在水中的0.1% TFA; B: 乙腈; 20%-75% B至A梯度, 70 mL/分鐘) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.20 (q, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08 (dd, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88-3.12 (m, 10H), 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1051.3 (M+H)⁺。



實例2

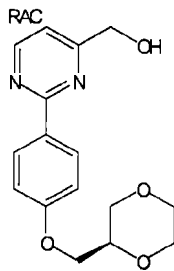
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[2-(4-[[[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]苯基]嘧啶-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例2A

(*R*)-2-(4-((1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

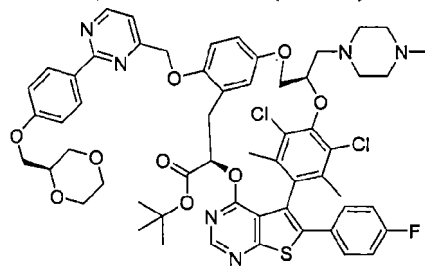
【0177】 將(*S*)-(1,4-二噁咻-2-基)甲醇 (160 mg) 溶於二氯甲烷 (6 mL)。將混合物冷卻至0°C。添加三乙基胺 (0.217 mL)。然後滴加甲烷磺醯氯 (0.116 mL)。使混合物溫熱至室溫。兩小時後，添加飽和水性碳酸氫鈉 (3 mL)。將各層分離，並將有機部分用鹽水 (5 mL) 洗滌。將水性部分合併並用二氯甲烷 (10 mL) 反萃取。將有機部分合併並經無水硫酸鈉乾燥、並過濾。將溶劑在真空下除去。向該材料添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (dioxaborolane) -2-基)苯酚 (200 mg) 和*N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL)。添加碳酸銻 (592 mg)、並將混合物加熱至90°C持續16小時。將混合物冷卻並添加飽和水性氯化銨 (2 mL)。將混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋並用水 (10 mL) 洗滌兩次。將有機部分用鹽水 (10 mL) 洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將混合物在真空下濃縮並藉由快速柱矽膠層析法 (使用在庚烷中的30%-60%乙酸乙酯的梯度) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 7.60 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。MS (ESI) *m/z* 221.3 (M-三級-丁基羧酸酯)⁺。



實例2B

(*R*)-2-(4-((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲醇

【0178】 將實例2A (138 mg) 和(2-溴嘧啶-4-基)甲醇 (94 mg) 溶於1,4-二噁吡喃 (2 mL) 中。添加水性碳酸鈉 (2 M, 0.65 mL)。將混合物脫氣並用氬氣沖洗三次。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈣 (II) 二氯甲烷加合物 (35 mg)，並將混合物脫氣並用氬氣沖洗一次。將混合物在75°C攪拌16小時。將混合物冷卻、用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋、用水 (10 mL) 洗滌、用鹽水 (10 mL) 洗滌、並經無水硫酸鈉乾燥。將混合物濃縮並藉由快速柱矽膠層析法 (使用在庚烷中的30%-60%乙酸乙酯的梯度) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.81 (d, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.65 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 303.2 (M+H)⁺。



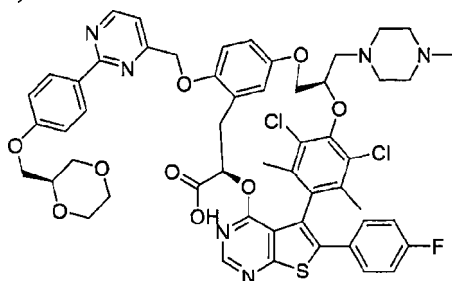
實例2C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡喃-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0179】 藉由用實例2B取代實例1AE中的實例1AD而製備標題化合物。

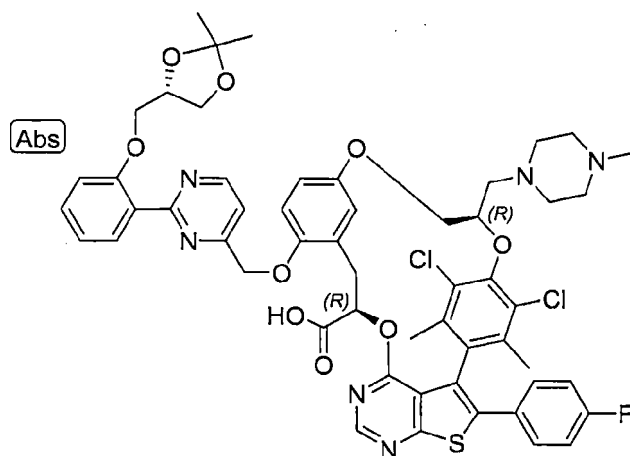
MS (ESI) m/z 1093.1 (M+H)⁺。



實例2D

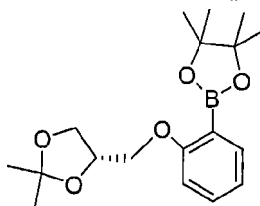
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基]噻啶-4-基]甲
氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫
-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0180】 藉由用實例2C取代實例1AF中的實例1AE而製備標題化合物。¹H
NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.42 (bs, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (d,
2H), 7.44 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.28 (m,
1H), 5.79 (d, 1H), 5.21 (q, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.05 (m, 2H),
3.92-3.88 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.71-3.62 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.24
(m, 4H), 3.12-2.91 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s,
3H)。
MS (ESI) m/z 1037.1 (M+H)⁺。



實例3

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(2-[[*(4R)*]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[*(4R)*-4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

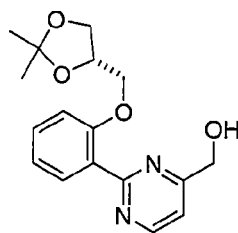


實例3A

(*S*)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

【0181】 向2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚 (1000 mg) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的溶液裡添加(*R*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽 (1431 mg) 和碳酸銫 (1777 mg)。在120°C將混合物攪拌24小時、冷卻、並用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (Biotage® 25 g 矽膠柱，用在己烷中的30%-80%乙酸乙酯洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二

甲亞砷- d_6) δ ppm 7.39 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)。

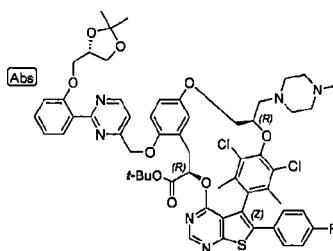


實例3B

(S)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)苯基)咪啉-4-基)甲醇

【0182】 向(2-氯咪啉-4-基)甲醇 (143 mg) 和實例3A (330 mg) 在四氫呋喃 (5.712 mL) 和飽和碳酸氫鈉水溶液 (3.26 mL) 的混合物中的溶液裡添加 Pd(PPh₃)₄ (114 mg)。將反應加熱至75°C過夜。然後將反應冷卻至室溫並用水 (20 mL) 和二氯甲烷 (20 mL) 稀釋。將各層分離、並將水層用另外的二氯甲烷 (2 x 25 mL) 萃取。將合併的有機物用無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。經20分鐘，將粗產物藉由MPLC (Biotage® Isolera, 10 g 二氧化矽柱, 37 mL/min 流速, 用在庚烷中的0-50%乙酸乙酯的梯度洗提) 純化, 以給出標題化合物。

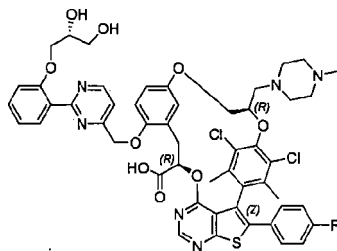
MS (ESI) m/z 317.2 (M+H)⁺。



實例3C

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-{[2-(2-[[[4S]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基)咪啉-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-cd]蒽-7-甲酸酯

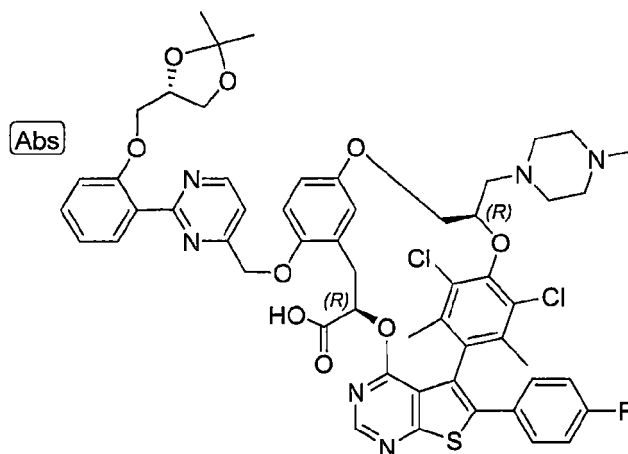
【0183】 將實例1Z (100 mg)、實例3B (117 mg)、三苯基膦 (97.0 mg) 和二-三級-丁基偶氮二甲酸酯 (85 mg) 在甲苯 (2 mL) 中的溶液攪拌過夜。經 25分鐘，將溶液藉由MPLC (Biotage® Isolera, 10 g二氧化矽, 36 mL/min流速, 用在二氯甲烷中的0-6% CH₃OH的梯度洗提) 直接純化, 以給出標題化合物。
MS (ESI) m/z 1107.5 (M+H)⁺。



實例3D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{2-[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]苯基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

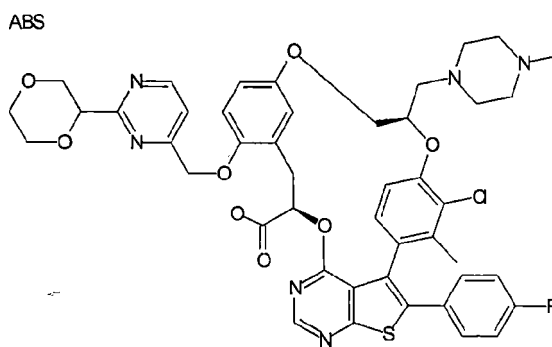
【0184】 藉由用實例3C取代實例1AF中的實例1AE而製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 6H), 7.09 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.77 (p, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 8H), 2.85 (qd, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 1011.3 (M+H)⁺。



實例3E

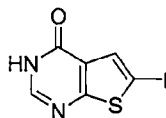
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{[2-(2-{{[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0185】 藉由用實例3D取代實例1AG中的實例1AF而製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 2H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 8H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) • MS (ESI) *m/z* 1051.4 (M+H)⁺ •



實例4

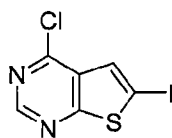
(7*R*,16*R*,21*S*)-19-氯-10-{{2-(1,4-二噁吡-2-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例4A

6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮

【0186】 將乙酸（312 mL）、硫酸（9.37 mL）和水（63 mL）伴隨攪拌進行合併。按順序地添加噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮（50 g）、高碘酸（37.4 g）和碘（75 g），並使混合物變得輕微吸熱。添加加熱套並將該反應混合物緩慢升溫至60°C。中途，使溫度上升到68°C-69°C。除去加熱套，並藉由自加熱約45分鐘將溫度維持在70°C。將該反應混合物冷卻至室溫。將所得懸浮液過濾、用5:1乙酸:水洗滌（三次）、並用二乙醚洗滌（五次），以提供標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 12.80-12.41 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 277.9 (M-H)⁻。



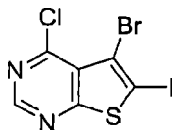
實例4B

4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0187】 將三氯氧化磷（37 mL）和*N,N*-二甲基苯胺（11.5 mL）合併、並經幾分鐘添加實例4A（25 g）。將該反應混合物在105°C攪拌1.5小時。將懸浮液冷卻至5°C-10°C、過濾、並用庚烷洗滌。將粗濾餅伴隨快速攪拌倒入冰水中。將混合物攪拌約30分鐘、過濾、並用水洗滌三次且用二乙醚洗滌三次。將材料

在濾床上乾燥過夜，以提供標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。

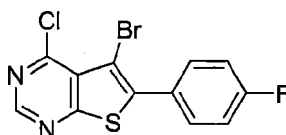
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 二甲亞砒- d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。



實例4C

5-溴-4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0188】 將實例4B (20.5 g) 吸收進乙腈 (173 mL) 中並添加*N*-溴丁二醯亞胺 (13.54 g)，然後添加四氟硼酸-二甲醚錯合物 (2 mL)。邊攪拌該反應混合物邊使溫度緩慢地上升，在30分鐘後達到25.5°C。將反應混合物在室溫攪拌過夜。添加另外的0.4當量的*N*-溴丁二醯亞胺，然後添加四氟硼酸-二甲醚錯合物 (2 mL)，並將該反應混合物攪拌另外的5小時。將該反應混合物在冰浴中冷卻至約5°C (內部) 並過濾。將材料用乙腈洗滌 (兩次) 並在濾床上乾燥過夜。將標題化合物不經進一步純化而用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 二甲亞砒- d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H)。

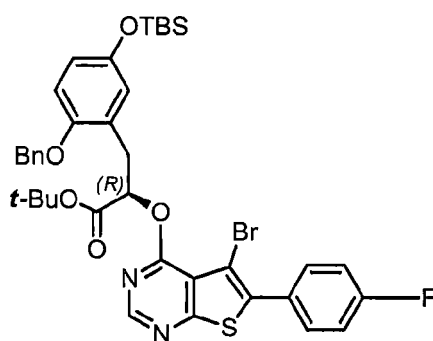


實例4D

5-溴-4-氯-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0189】 將(三(二亞苄基丙酮)二鈣(0)) (7.32 g)、二-三級-丁基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯基]-2-基)膦 (7.47 g)、磷酸三鉀 (181 g)、(4-氟苯基)硼酸 (89 g)、和實例4C (200 g) 在三頸5 L圓底燒瓶 (裝有水冷凝器、熱電偶/JKEM、頂置式攪拌器和氬氣入口) 中合併。將材料用氬氣沖洗40分鐘。將四氫呋喃 (1705 mL) 和水 (426 mL) 合併到3 L圓底燒瓶。將內容物用氬氣鼓泡30分鐘。將溶劑混合物藉由插管引入含有固體的燒瓶中。觀察到溫度急劇升高到37°C。將溫度

設置為64°C（內部）、並將該反應混合物在64°C在輕微的正流氫氣下攪拌過夜（16小時）。將該反應混合物冷卻至38°C、並伴隨攪拌（頂置）添加200 mL水。繼續攪拌2小時、並將材料過濾並用水洗滌。第二批從濾液中獲得並與第一批合併。將合併的材料吸收進熱四氫呋喃（2 L）中，用20 g 硫代矽膠和20 g 炭攪拌30分鐘、並通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.22 (t, 2H)。MS (ESI) *m/z* 344.8 (M+H)⁺。

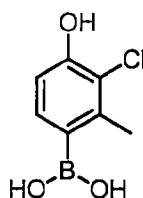


實例4E

(*R*)-三級-丁基 3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-2-((5-溴-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]咪啉-4-基)氧基)丙酸酯

【0190】 含有實例1Q（24.03 g）和實例4D（19.08 g）的1 L 燒瓶配備有攪拌棒、用於內部溫度監測的熱電偶，並用橡膠隔片密封。將燒瓶用氫氣沖洗，並經由套管添加溫熱的三級-丁醇（262 mL）。一次性添加碳酸銨（51.2 g）。將該反應加熱至65°C的內部溫度。在65°C四小時後，使該反應冷卻至環境溫度、用甲基三級-丁基醚（100 mL）稀釋、並通過矽藻土墊過濾。將濾墊用乙酸乙酯（2 x 100 mL）洗滌。將溶劑蒸發、並將粗材料溶於乙酸乙酯（500 mL）中。將混合物用水（300 mL）和飽和水性氯化鈉溶液（300 mL）洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。將粗殘餘物在Grace Reveleris儀器（使用Teledyne Isco Redisep® 金750 g柱，用0-30%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提）上純化。將所希望的級

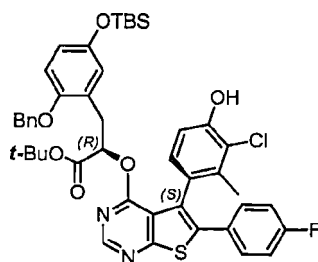
分合併並濃縮，以給出標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 765.2 (M+H) $^+$ 。



實例4F

(3-氯-4-羥基-2-甲基苯基)硼酸

【0191】 向5 L 3頸夾套燒瓶（配備有頂置式攪拌器和用於內部溫度監測的熱電偶）中裝入已經在50°C在真空下乾燥過夜的實例1R（50 g）、氯[(三-三級-丁基膦)-2-(2-胺基聯苯基)]鈣(II)（5.78 g）、四羥基二硼（60.7 g）、和乙酸鉀（55.4 g）。將燒瓶用N₂掃氣流吹掃2小時、並冷卻直到材料的內部溫度達到-6°C。向烘乾的2 L 圓底燒瓶中裝入無水甲醇（1129 mL）和無水乙二醇（376 mL）。將攪拌的溶劑藉由用氮氣進行表面下噴射來脫氣兩小時，並在冰/乙醇浴中冷卻至-8°C。經10分鐘，將溶劑混合物經由套管轉移至反應燒瓶。將該反應在-7°C攪拌2.5小時、藉由添加水（1 L）淬滅、並在0°C攪拌1小時。將混合物通過大的矽藻土墊過濾，並用1:1水/甲醇（2 x 500 mL）洗滌濾墊。將濾液在旋轉蒸發器上濃縮直至已經去除大約1.5 L的溶劑。將混合物用乙酸乙酯（2 x 1 L）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾、並在減壓下濃縮。將粗材料用二氯甲烷（200 mL）處理、並將標題化合物藉由過濾收集。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆/氧化氬) δ ppm 7.19 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.38 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 412.9 (M-H) $^-$ 。



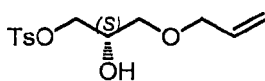
實例4G

(R)-三級-丁基 3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-2-(((1S)-5-(3-氯-4-羥基-2-甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)丙酸酯

【0192】 向1 L 3頸燒瓶（配備有頂置式攪拌器）中裝入實例4E（30.2 g）、4-(二-三級-丁基膦)-*N,N*-二甲基苯胺（1.15 g）、(三(二亞苄基丙酮)二鈣(0))(1.806 g)、和實例4F（14.70 g）。將燒瓶用氬氣沖洗15分鐘。向分離的500 mL圓底燒瓶（配備有磁力攪拌棒）中裝入碳酸鈉（25.7 g）並用隔膜密封。將燒瓶用氬氣沖洗10分鐘並添加水（46.9 mL）和1,4-二噁唑（235 mL）。將燒瓶藉由表面下噴射（伴隨30分鐘攪拌）來脫氣，並將內容物經由套管轉移至該反應燒瓶。將該反應攪拌60小時並藉由添加吡咯啶-1-二硫代甲酸銨（1.296 g）淬滅。該反應攪拌1小時，此時添加乙酸乙酯（200 mL）和水（100 mL）。將兩相混合物通過矽藻土墊過濾、用乙酸乙酯（100 mL）和水（50 mL）洗滌。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯（200 mL）萃取。將合併的有機層用飽和水性氯化鈉的溶液洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由快速柱層析法（使用Grace Reveleris系統，使用Teledyne Isco Redisep® 金750 g柱，採用0-30%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提）純化。將純的級分進行收集並在減壓下濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 10.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, Hz, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.34 (t, 1H), 5.03 (s, 2H),

2.70-2.60 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。

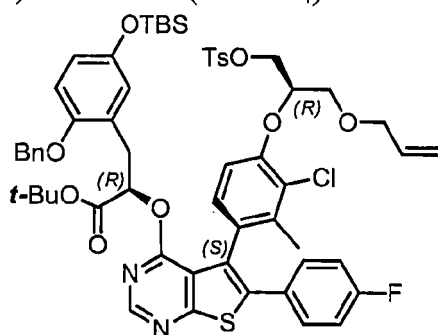
MS (ESI) m/z 827.1 (M+H)⁺。



實例4H

(S)-3-(烯丙氧基)-2-羥基丙基 4-甲基苯磺酸鹽

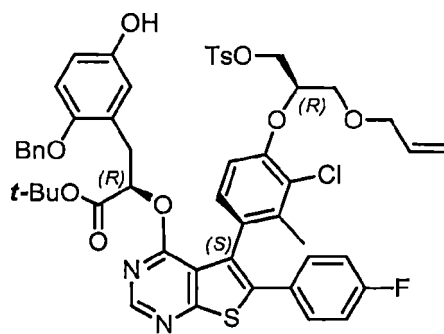
【0193】 向1 L 3頸圓底燒瓶（配備有磁力攪拌棒）中裝入實例1J（45.8 g）在二氯甲烷（500 mL）中的溶液。按順序地添加4-二甲基氨基吡啶（0.572 g）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺（60.3 mL）。分批添加固體4-甲基苯-1-磺酰氯（33 g）並將該反應加熱至40°C的內部溫度過夜。在冷卻至環境溫度後，添加飽和氯化銨水溶液（300 mL）。將各層分離、並將有機層用飽和氯化鈉（200 mL）的溶液洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗材料藉由快速柱層析法（在Grace Reveleris系統上，使用Teledyne Isco Redisep® 金750 g柱，採用0-40%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.79 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 5.82 (ddt, 1H), 5.22 (dq,), 5.16 (dq, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.94 (dt, 2H), 3.47 (dd, , 1H), 3.43 (dd, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.44 (s, 3H)。



實例4I

(R)-三級-丁基 2-(((1S)-5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3-氯-2-甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噁吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

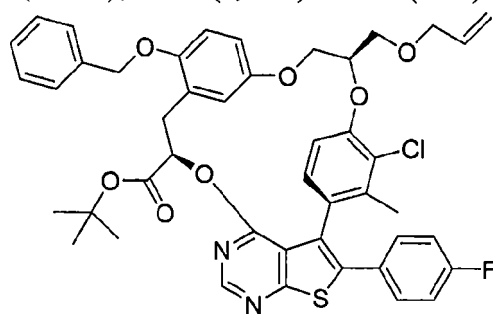
【0194】 向烘乾的250 mL 3-頸燒瓶中裝入實例4H (3.11 g) 和實例4G (5.0 g)。燒瓶配備有磁力攪拌棒、用橡膠隔片密封、並用氬氣掃氣吹掃15分鐘。添加甲苯 (30 mL) 並在溶解後將燒瓶在冰浴中冷卻至5°C的内部溫度。添加三苯基膦 (3.17 g) 並將該反應混合物攪拌5分鐘，此時添加二-三級-丁基偶氮二甲酸酯 (2.78 g)。30分鐘後，將冷卻浴除去，並使燒瓶溫熱至環境溫度並攪拌過夜。將該反應混合物裝載到已經用庚烷平衡、包裝有矽膠的400 mL Buchner漏斗。將矽膠塞用1:3 乙酸乙酯/庚烷 (600 mL) 的混合物洗提，將其濃縮。將粗產物藉由快速柱層析法 (Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上，使用Teledyne Isco RediSep® 金220 g柱) 純化。將純的級分合併並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞礨 -*d*₆) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.62 (ddt, 1H), 5.31 (dd, 1H), 5.06-4.99 (m, 3H), 4.97 (dq, 1H), 4.69 (dt, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.73 (dq, 2H), 3.45 (d, 2H), 2.58 (qd, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1095.3 (M+H)⁺。



實例4J

(R)-三級-丁基 2-(((1S)-5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3-氯-2-甲基苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-羥基苯基)丙酸酯

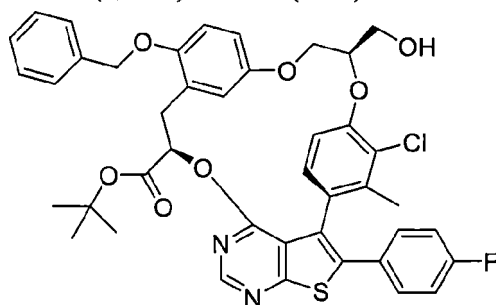
【0195】 向100 mL圓底燒瓶中裝入實例4I (3.58 g)，並用隔膜密封並用氮氣吹掃10分鐘。添加四氫呋喃 (23 mL) 然後添加乙酸 (0.3 mL)。將攪拌的均質溶液在冰浴中冷卻至5°C內部溫度並滴加四-*N*-丁基氟化銨 (4.75 mL, 1M) 在四氫呋喃中的溶液。1小時後，將該反應藉由添加飽和水性碳酸氫鈉 (40 mL) 淬滅、並用甲基三級-丁基醚 (160 mL) 稀釋。將各層分離，並將有機層用水和鹽水按順序地洗滌，然後經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。將粗殘餘物藉由快速柱層析法 (在Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上，使用Teledyne Isco RediSep® 金80 g柱，採用0-60%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提) 純化。將所希望的級分收集、合併並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.21 (dd, 1H), 5.04 (dq, 1H), 4.98 (ddt, 3H), 4.73 (dt, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.19 (dd, Hz, 1H), 3.75 (q, 1H), 3.74 (q, 1H), 3.48 (d, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 981.1 (M+H)⁺。



實例4K

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(苄氧基)-19-氯-1-(4-氟苯基)-16-(烯丙氧基甲基)-20-
 甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
 二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

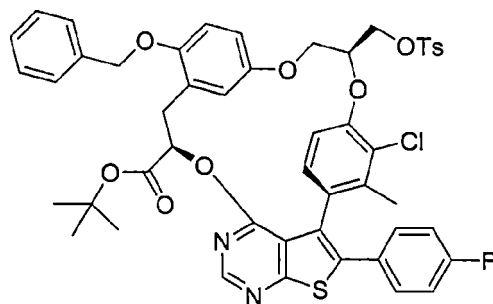
【0196】 向烘乾的3頸500 mL圓底燒瓶中裝入實例4J (3.13 g)、並配備磁力攪拌棒並用橡膠隔片密封。將燒瓶用氫氣流吹掃10分鐘。添加*N,N*-二甲基甲醯胺 (319 mL) 並將材料在環境溫度伴隨攪拌進行溶解。添加碳酸鈉 (5.19 g) 並將懸浮液在環境溫度下攪拌3小時。添加乙酸乙酯 (100 mL) 並將混合物通過矽藻土墊過濾。將溶劑在真空下濃縮、並將粗殘餘物用乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (100 mL) 處理。添加氯化鋰的1 M 水性溶液 (50 mL)、並將各層分離。將有機層經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由快速柱層析法 (在Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上, 使用Teledyne Isco RediSep® 金120 g 柱, 採用0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提) 純化。將所希望的級分收集、合併並濃縮, 以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 6H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.88 (dd, 1H), 5.97 (dd, 1H), 5.89 (ddt, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.27 (dq, 1H), 5.16 (dq, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.50 (hept, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 809.1 (M+H)⁺。



實例4L

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(苄氧基)-19-氯-1-(4-氟苯基)-16-(羥基甲基)-20-甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

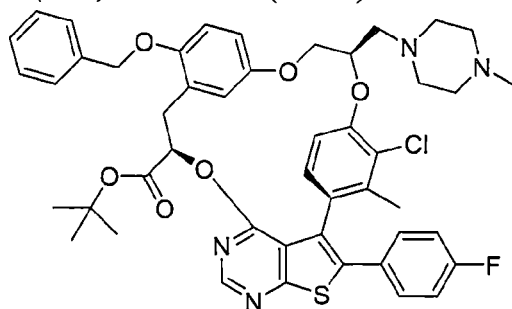
【0197】 向烘乾的100 mL 圓底燒瓶中裝入實例4K (2.23 g)、四(三苯基膦)鈦(0) (0.318 g)、1,3-二甲基嘧啶-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (0.946 g) 和磁力攪拌棒，並用隔片密封。將燒瓶用氮氣流吹掃15分鐘。經由套管添加四氫呋喃 (18 mL) 和甲醇 (9 mL) 的混合物 (藉由表面下噴射用氮氣進行脫氣30分鐘)。該反應在環境溫度下攪拌40小時，此時添加吡咯啶-1-二硫代甲酸銨 (0.181 g) 並繼續攪拌1小時。將該反應混合物通過矽藻土塞過濾、並將濾墊用乙酸乙酯 (25 mL) 和水 (25 mL) 洗滌。將濾液層分離，並將水層用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取一次。將合併的有機層用飽和水性氯化鈉 (50 mL) 的溶液洗滌、經無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由快速柱層析法 (在Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上，使用Teledyne Isco RediSep® 金80 g柱，採用0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度洗提) 純化。將純的級分收集、合併並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 5.96 (dd, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.98 (q, 2H), 4.48-4.31 (m, 3H), 3.76 (dd, 1H), 3.69 (ddd, 1H), 3.56 (dt, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 769.2 (M+H)⁺。



實例4M

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(苄氧基)-19-氯-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[[4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]甲基}-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

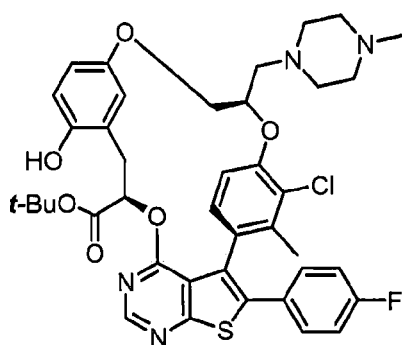
【0198】 向50 mL 圓底燒瓶中裝入實例4L (1.81 g) 和磁力攪拌棒。添加二氯甲烷(16 mL)、並將混合物攪拌至溶解。按順序地添加1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(0.660 g) 和對-甲苯磺醯氯(0.673 g)。將該反應在環境溫度下攪拌1小時並藉由添加乙二胺(0.079 mL) 淬滅。將該反應混合物攪拌10分鐘並用二氯甲烷(20 mL) 稀釋。添加1.0 M 磷酸二氫鈉NaH₂PO₄ (30 mL) 的溶液。將各層分離，並將水層用二氯甲烷(20 mL) 萃取。將合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而使用。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.46 (ddd, 4H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 3H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.97 (dd, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 3H), 4.29 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 923.0 (M+H)⁺。



實例4N

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(苄氧基)-19-氯-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

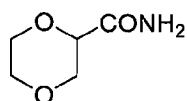
【0199】 將實例4M (2.17 g) 和磁力攪拌棒裝入烘乾的100 mL 圓底燒瓶中，然後用橡膠隔片密封。將燒瓶用氮氣掃氣吹掃10分鐘。按順序地添加二甲基甲醯胺 (8 mL) 和1-甲基哌啶 (8 mL)。將該反應在環境溫度攪拌60小時和在30°C攪拌16小時。將該反應在冰浴中冷卻、並用乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 稀釋。使該反應溫熱至環境溫度並進一步用水 (80 mL) 和乙酸乙酯 (80 mL) 稀釋。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。將合併的有機層用水和0.5 M氯化鋰的水溶液按順序地洗滌，經無水硫酸鎂乾燥、並濃縮。將粗殘餘物藉由快速柱層析法 (在Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上，使用Teledyne Isco RediSep® 金80 g柱，採用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度洗提) 純化，以產生標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 2H), 6.01 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 16.7, 5.9 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 29.0 Hz, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 851.0 (M+H)⁺。



實例40

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-19-氯-1-(4-氟苯基)-10-羥基-20-甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

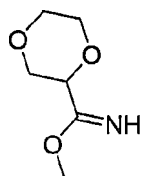
【0200】 向20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中裝入鈹碳 (0.55 g, 5%重量鈹, 濕)。添加實例4N在四氫呋喃 (2.5 mL) 中的溶液並將反應器用氫氣吹掃。將混合物在25°C下在50 psi的氫氣下攪拌48小時。將混合物過濾、在減壓下濃縮並藉由快速柱層析法(在Teledyne Isco Combiflash® Rf儀器上, 使用Teledyne Isco RediSep® 金40 g柱, 採用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度洗提) 純化, 以產生標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.32-7.04 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 6.78-6.51 (m, 2H), 5.91 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.36-2.25 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。MS (ESI+) *m/z* 761.5 (M+H)⁺。



實例4P

1,4-二噁啉-2-甲醯胺

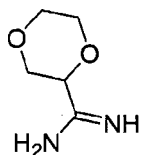
【0201】 在1 L回收燒瓶中, 將在四氫呋喃 (200 mL) 中的1,4-二噁啉-2-甲酸 (11.0 g) 冷卻至3°C並一次性添加二(1*H*-咪唑并1-1-基)甲酮 (16 g)。將混合物攪拌冷卻5分鐘、並在室溫攪拌2小時。然後將混合物在冰水浴冷卻15分鐘、添加濃氫氧化銨 (16 mL)、並將該反應攪拌1小時。除去冷卻浴並將該反應另外攪拌1小時。將混合物濃縮並置於真空中過夜。將材料吸收進150 mL乙酸乙酯和40 mL 6*N*水性HCl中。將各層分離、並將水層用4 x 200 mL乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將粗產物不經進一步純化而使用。



實例4Q

甲基 1,4-二噁吡-2-碳醯亞胺

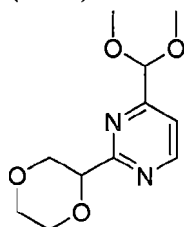
【0202】 將實例4P (12.0 g) 添加至二氯甲烷 (225 mL)、並將混合物使用冰水浴冷卻15分鐘。一次性添加三甲基氧鎢四氟硼酸 (12.0 g)。使反應達到室溫過夜。添加飽和水性碳酸氫鈉 (240 mL) 並將各層分離。將水層用乙酸乙酯 (3 x 180 mL) 萃取。將合併的乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將粗產物不經進一步純化而使用。



實例4R

1,4-二噁吡-2-甲脒，鹽酸鹽

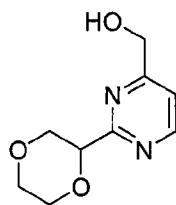
【0203】 將實例4Q (7.8 g) 溶於甲醇 (115 mL)、並使用冰水浴冷卻15分鐘。添加鹽酸銨 (4.5 g)。將該反應冷卻攪拌五分鐘，在室溫攪拌30分鐘、並最後在70°C過夜。將該反應冷卻並濃縮、並將殘餘物在二氯甲烷 (50 mL) 中攪拌45分鐘、並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。MS (DCI) m/z 131.0 (M+H)⁺。



實例4S

(4-(二甲氧基甲基)-2-(1,4-二噁吡-2-基)咪啶

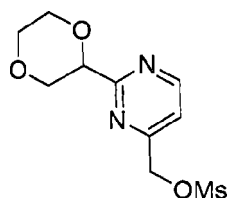
【0204】 向實例4R (4.6 g) 在乙醇 (115 mL) 中的混合物裡添加(*E*)-4-(二甲基胺基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮 (5.4 g) 和乙醇鈉 (21 wt.%, 21 mL) 、並將混合物在70°C攪拌18小時。將混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯 (150 mL) 和飽和水性氯化銨 (70 mL) 稀釋、將各層分離、並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供標題化合物，將其在矽膠上、使用在庚烷中的15%乙酸乙酯作為洗提液進行層析分離，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.81 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.42 (s, 6H)。



實例4T

(2-(1,4-二噁咻-2-基)嘧啶-4-基)甲醇

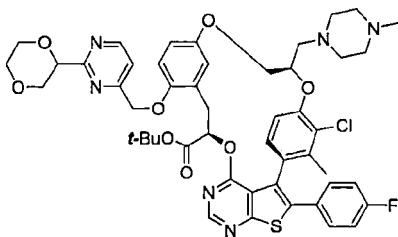
【0205】 將實例4S (2.4 g) 在2M HCl/在1,4-二噁咻 (1:1, 80 mL) 中的混合物加熱至50°C持續16小時。將該反應混合物冷卻至0°C、並添加濃氫氧化鈉 (4.5 mL) 以調節pH至8。添加硼氫化鈉 (0.75 g)。在0°C將混合物攪拌一小時。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥、過濾、並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用在二氯甲烷中的0.5-10%甲醇洗提) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.72 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 3H), 3.48 (dd, 1H)。



實例4U

(2-(1,4-二噁吡-2-基)嘧啶-4-基)甲磺酸甲酯

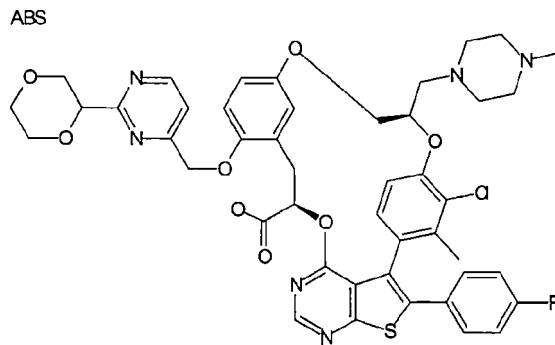
【0206】 向在二氯甲烷 (1.6 mL) 中的實例4T (65 mg) 添加三乙基胺 (60 μ L) 、並將混合物在冰水浴中冷卻15分鐘。滴加甲烷磺醯氯 (33 μ L) 。將該反應混合物冷卻攪拌5分鐘、並在室溫攪拌2小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液、並將溶液用二氯甲烷萃取兩次。將萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將粗產物不經進一步純化而使用。



實例4V

三級-丁基 (7*R*,16*R*,21*S*)-19-氯-10-{[2-(1,4-二噁吡-2-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

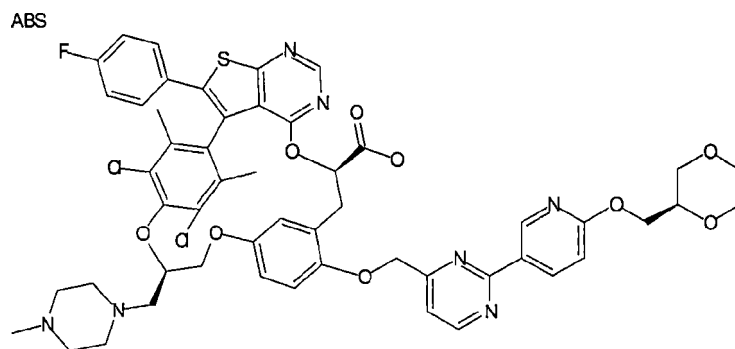
【0207】 向在二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 中的實例4U (59 mg) 裡添加實例4O (120 mg) 、然後添加碳酸銨 (103 mg) ，並將該反應攪拌過夜。將粗混合物在Reveleris prep LC (具有250 x 50 mm Luna™柱，使用在0.1%水性TFA中的10%-80%乙腈) 上經30分鐘進行層析分離、以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。MS (ESI) m/z 939.5 (M+H)⁺。



實例4W

(7*R*,16*R*,21*S*)-19-氯-10-{{2-(1,4-二噁唑-2-基)嘓啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20-甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

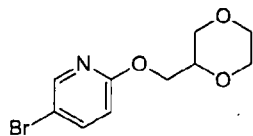
【0208】 向在二氯甲烷 (700 μ L) 中的實例4V (68 mg) 裡添加三氟乙酸 (700 μ L)。將反應攪拌5小時。將溶液濃縮、溶於1 mL二甲基甲醯胺和0.5 mL水中、並藉由製備型液層析法(在Luna™ 250 x 50 mm柱上,使用在0.1%水性TFA中的5%-75%乙腈)經30分鐘純化,以給出作為兩種非鏡像異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.88 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.19 (dd, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.20 (dd, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98-3.75 (m, 6H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.90 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 883.3 (M+H)⁺。



實例5

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[2-(6-[[*(2R)*-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

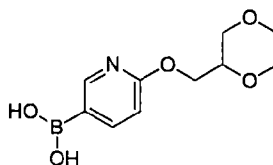
[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸



實例5A

2-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)-5-溴吡啶

【0209】 在20°C在氮氣流下，向(1,4-二噁吡-2-基)甲醇 (2.4 g) 在二甲亞砜 (24 mL) 中的溶液裡添加5-溴-2-氯吡啶 (3.91 g) 和氫化鈉 (0.81 g)。將該反應混合物在氮氣氣氛下在60°C攪拌10小時。將該反應用水 (40 mL) 在25°C稀釋並用乙酸乙酯 (3 x 40 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (5 x 20 mL) 洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾後，將濃縮濾液，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1至20:1洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H) 4.38-4.49 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 6H), 3.52 (dd, 2H), 3.35 (s, 3H)。

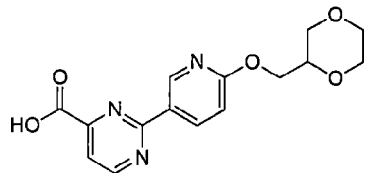


實例5B

(6-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)硼酸

【0210】 在20°C在氮氣流下，向實例5A (4 g) 在1,4-二噁吡 (200 mL) 中的溶液裡添加乙酸鉀 (2.58 g)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯鈣(II) 二氯甲烷 (2.15 g) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (5 g)。將該反應混合物在100°C在氮氣氣氛下攪拌12小時。將該反應混合物冷卻並通過矽藻

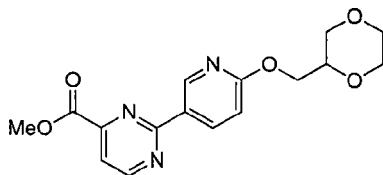
土過濾。將過濾物濃縮，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (br s, 1H), 7.92 (br d, 1H), 6.77 (br d, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.06-3.76 (m, 5H), 3.62-3.45 (m, 2H)。



實例5C

2-(6-((1,4-二噁吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)吡啶-4-甲酸

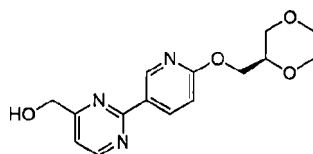
【0211】 在20°C向2-氯吡啶-4-甲酸 (0.81 g) 在1,4-二噁吡啶 (120 mL) 和水 (60 mL) 中的溶液裡添加碳酸氫鈉 (0.85 g)、四(三苯基膦)鈣(0) (0.58 g) 和實例5B (8.1 g)。將該反應混合物在80°C攪拌12小時、冷卻至20°C並過濾。將濾液濃縮，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.39 (br s, 1H), 7.70-7.43 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 4.36-3.38 (m, 9H)。



實例5D

甲基 2-(6-((1,4-二噁吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)吡啶-4-甲酸酯

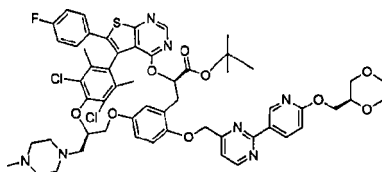
【0212】 在20°C向實例5C (2.8 g) 在甲醇 (84 mL) 中的溶液裡添加H₂SO₄ (0.7 mL)。將該反應在80°C、在氮氣氣氛下攪拌2小時，冷卻，用水 (150 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1至10:1洗提) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.27 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.94-3.63 (m, 5H), 3.55 (dd, 1H)。



實例5E

(*R*)-2-(6-((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲醇

【0213】 在0°C在氮氣流下向實例5D (1.8 g) 在二甲基甲醯胺 (27 mL) / 甲醇 (27 mL) / 水 (2.7 mL) 中的溶液裡添加硼氫化鈉 (0.14 g)。將該反應混合物在氮氣氣氛下在25°C攪拌10小時。將該反應藉由添加水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 至 100:13 洗提) 純化, 以提供兩種鏡像異構物的混合物。將鏡像異構物混合物經 Thar SFC80 製備型 SFC 儀器 (柱: Chiralpak AD-H 250 * 30 mm i.d. 5 μm, 流動相: A 為 CO₂ 並且 B 為乙醇 (0.1% 氫氧化銨); 梯度: B% = 45%; 流速: 85 g/分鐘; 波長: 220 nm; 柱溫度: 40°C; 系統背壓: 100 巴; 循環時間: 20 分鐘; 注射量: 25 mg/注射) 分離, 以提供標題化合物。標題化合物的立體化學係任意分配的。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.05 (dtd, 1H), 3.94-3.64 (m, 5H), 3.61-3.54 (m, 2H)。

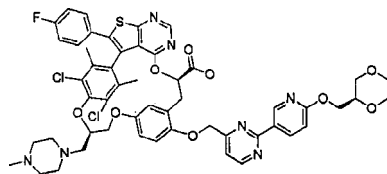


實例5F

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{[2-(6-{(2*R*)-1,4-二噁吡喃-2-基]甲氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0214】 將在4-mL小瓶中的實例1Z (40 mg)、實例5E (30 mg) 和Ph₃P (38.9 mg) 的混合物用氮氣吹掃20分鐘。添加四氫呋喃 (1 mL)。將懸浮液攪拌2分鐘並超音波處理2分鐘。添加甲苯 (1 mL)。將混合物攪拌3分鐘並添加 (*E*)-*N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-四甲基二氮烯-1,2-二甲醯胺 (29.8 mg)。將該反應混合物在50°C 加熱過夜、冷卻、用二氯甲烷稀釋、裝載到矽膠柱上、並用在二氯甲烷中的0-10% 甲醇洗提，以提供標題化合物。

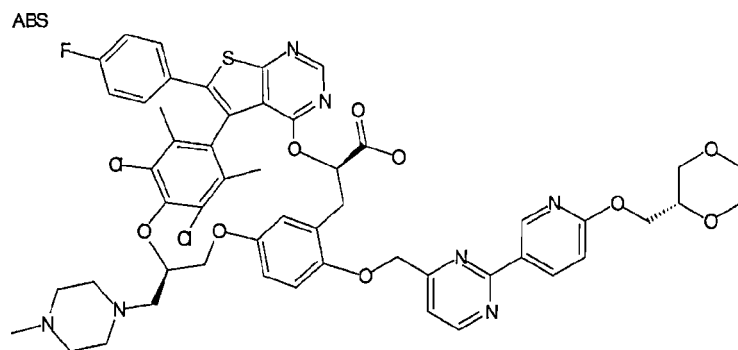


實例5G

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10- {[2-(6- {[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 嘧啶-4-基] 甲氧基} -1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基) 甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九 [1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0215】 將在二氯甲烷 (4.5 mL) 中的實例5F (48 mg) 用三氟乙酸 (1.5 mL) 處理過夜並濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯並用碳酸氫鈉水溶液、和鹽水/水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物藉由反相HPLC (經ACCQPrep HP125系統 (柱: Luna™ 10 μm C18(2) 100Å, 250 x 50 mm), 用在5 mM乙酸銨中的40%-70%乙腈洗提) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.11 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25-7.08 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.19 (t, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.30-5.13 (m, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.49-4.26 (m, 4H), 3.90 (ddt, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.77

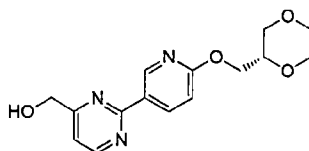
(dd, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 5H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.47-2.24 (m, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.97 (d, 5H) 。 MS (ESI) m/z 1036.0 (M-H)⁻ 。



實例6

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[2-(6-[[*(2S)*]-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

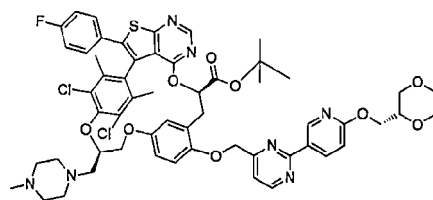


實例6A

(*S*)-(2-(6-((1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲醇

【0216】 在0°C在氮氣流下向實例5D (1.8 g) 在二甲基甲醯胺 (27 mL) / 甲醇 (27 mL) / 水 (2.7 mL) 中的溶液裡添加硼氫化鈉 (0.14 g) 。將該反應混合物在氮氣氣氛下在25°C攪拌10小時。將該反應藉由添加水 (30 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1至100:13洗提) 純化, 以提供兩個鏡像異構物的混合物。將鏡像異構物混合物經Thar SFC80製備型SFC儀器 (柱: Chiralpak AD-H 250 * 30 mm i.d.5 μm; 流動相: A為CO₂並且B為乙

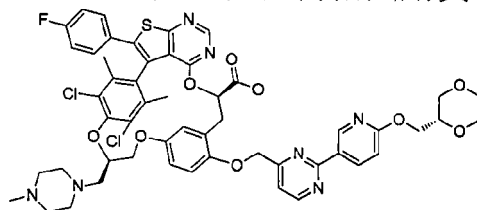
酸乙酯 (0.1% 氫氧化銨) ; 梯度 : B% = 45% ; 流速 : 85 g/分鐘 ; 波長 : 220 nm ; 柱溫度 : 40°C ; 系統背壓 : 100巴 ; 循環時間 : 20分鐘 ; 注射量 : 25 mg/注射) 分離, 以提供標題化合物。標題化合物的立體化學係任意分配的。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.05 (dtd, 1H), 3.95-3.63 (m, 5H), 3.61-3.54 (m, 2H)。



實例6B

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(6-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

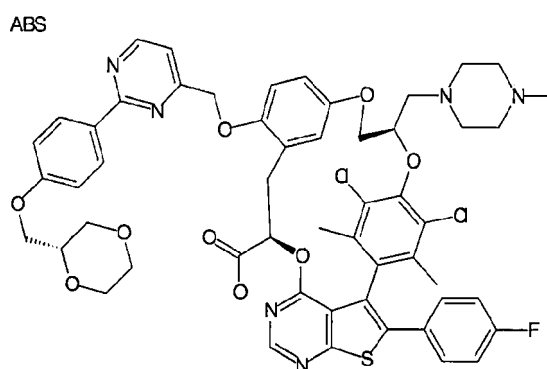
【0217】 如實例5F中所述, 標題化合物藉由用實例6A替代實例5E而製備。



實例6C

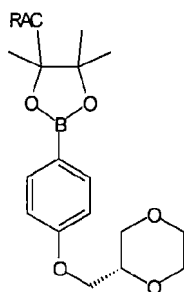
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(6-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0218】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例6B替代實例5F而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.03 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.06 (ddd, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.79 (p, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.24 (qd, 2H), 3.83 (dddd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.37 (s, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (d, 6H)。



實例7

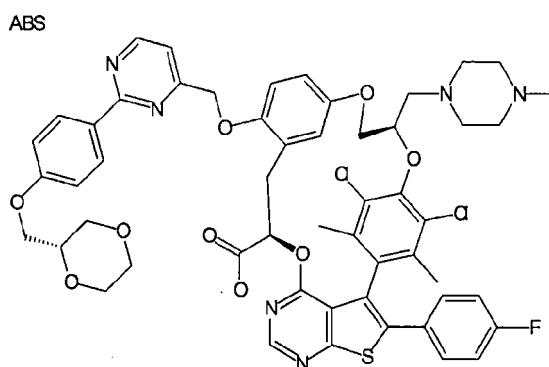
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基]嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例7A

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0221】 將實例1Z (50 mg)、實例7B (37 mg)、和三苯基膦 (49 mg) 溶於甲苯 (0.3 mL) 和四氫呋喃 (0.3 mL) 中。添加(*E*)-*N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-四甲基二氮烯-1,2-二甲醯胺 (32 mg)，並將溶液攪拌並在50°C加熱90分鐘。將溶液冷卻、並將溶劑在真空下除去。將材料不經進一步純化而用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* 1093.5 (M+H)⁺。

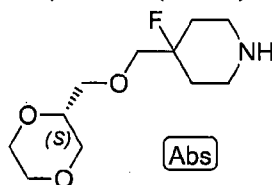


實例7D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0222】 將實例7C (66 mg) 溶於二氯甲烷 (0.3 mL)。添加三氟乙酸 (0.35 mL)、並將溶液攪拌過夜。將溶劑在真空下除去。將材料吸收進二甲基甲醯胺 (1 mL) 和水 (1 mL) 中。將溶液用最少1 M水性NaOH中和並藉由反相 (使用在水 (w/10 mM 乙酸銨) 中的30%-100%乙腈，經40 min，經Grace Reveleris (配備有Luna™柱：C18(2)，100 A，250 x 50 mm) 純化。將產物級分合併、冷凍、並置於冷凍乾燥器上。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.81 (d, 1H), 8.69 (s,

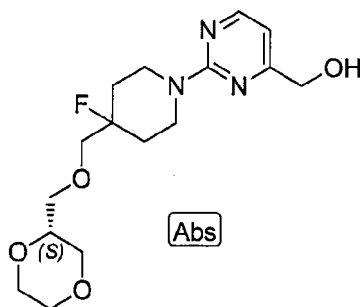
乙酯萃取三次。將合併的有機層用水和鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 24 g 金矽膠柱上,用在庚烷中的0-45%乙酸乙酯洗提)純化,以給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 3.82-3.36 (m, 12H), 3.26 (dd, 1H), 2.99 (br s, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。



實例8B

(*S*)-4-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟哌啶

【0224】 向實例8A (90 mg) 在二氯甲烷 (500 μL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (260 μL) 、並將該反應靜置2小時。將反應濃縮,以給出標題化合物,將其不經進一步純化而用於下一步驟。

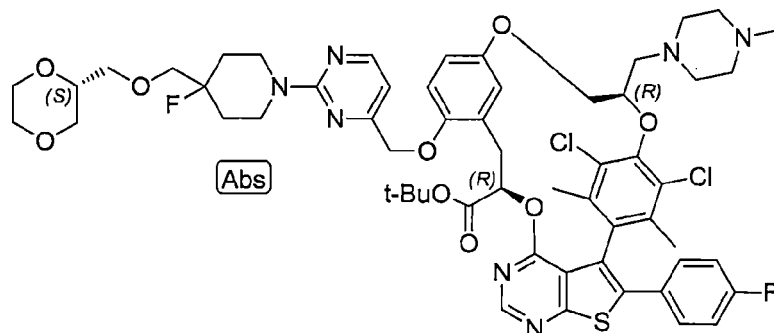


實例8C

(*S*)-(2-(4-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲醇

【0225】 在80°C將實例8B (89 mg) 、(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (30 mg) 和 *N,N*-二異丙基乙基胺 (190 μL) 在乙腈 (540 μL) 中的溶液攪拌2.5小時並在室溫過夜。將該反應用水稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金矽膠柱上,用在二氯甲烷中的10%-80%乙酸乙酯洗提)純化,以給出

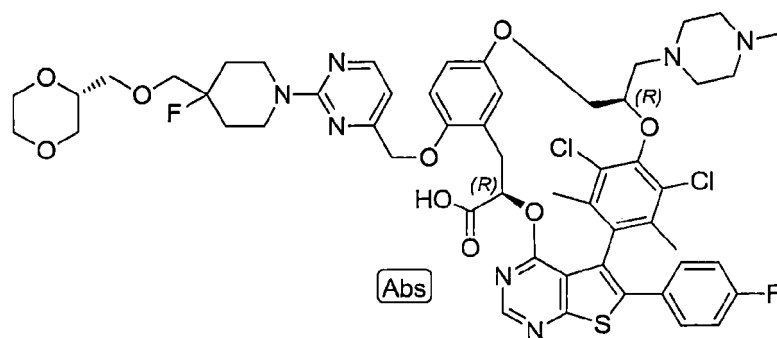
標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.33 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 4H), 3.74-3.37 (m, 10H), 3.30-3.13 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H)。



實例8D

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[4-({[(2*S*)-1,4-二噁呔-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

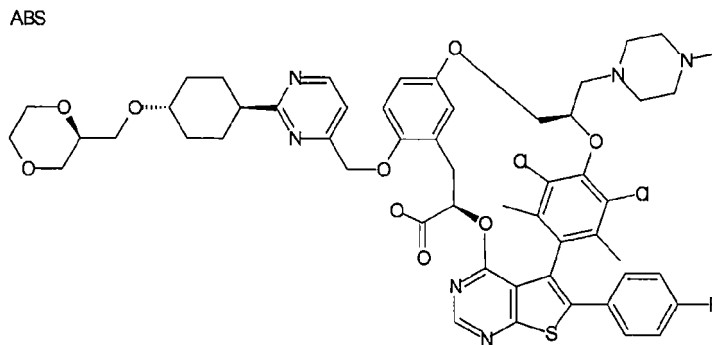
【0226】 向含有在甲苯 (120 μL) 和四氫呋喃 (120 μL) 中的實例1Z (40 mg)、實例8C (25 mg) 和三苯基磷 (39 mg) 的小瓶裡添加*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 並將該反應在50°C攪拌2小時。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0-7%甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 6.92-6.77 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.67 (dd, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.53-4.34 (m, 3H), 3.75-3.35 (m, 12H), 3.29-3.17 (m, 3H), 2.86 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.43-2.21 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。



實例8E

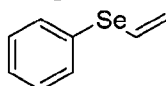
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟哌啶-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氫雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

【0227】 向實例8D (44 mg) 在二氯甲烷 (190 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (190 μ L) 、並將該反應攪拌5小時。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上, 使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm) (5%-85%, 經30分鐘, 用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈)) 純化, 以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.25-6.17 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.01-4.81 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 4H), 3.73-3.36 (m, 12H), 3.30-3.17 (m, 5H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.59-2.33 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H) 。 MS (ESI) *m/z* 1074.1 (M-H)⁻ 。



實例9

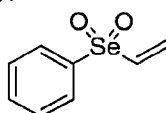
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例9A

苯基(乙烯基)硒烷

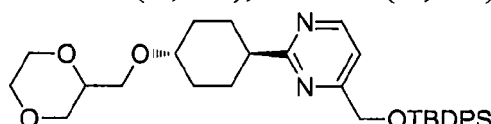
【0228】 經25分鐘，向1,2-二苯基二硒烷（7 g）在四氫呋喃（75 mL）中的溶液裡在0°C添加乙烯基溴化鎂（49.3 mL，1 M於四氫呋喃中），並將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜。將該反應緩慢地用水（在水浴冷卻下）稀釋，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 120 g 金矽膠柱上，用庚烷洗提）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57-7.49 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.91-6.79 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H)。



實例9B

(乙烯基硒醯基)苯

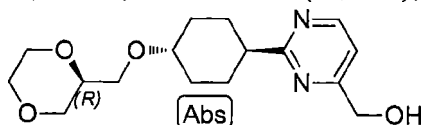
【0229】 向實例9A (1.2 g) 在四氫呋喃 (120 mL) 中的溶液裡添加磷酸氫二鉀 (3.4 g) 和六水合過氧化苯二甲酸鎂 (8.1 g)，並將該反應攪拌3小時。將該反應用乙酸乙酯稀釋並用10%水性碳酸鈉洗滌，然後鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-7.91 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.08-6.90 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.48-41 (m, 1H)。



實例9C

2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

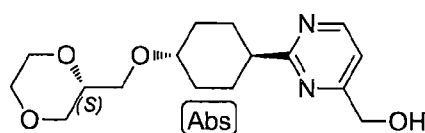
【0230】 向實例14G (480 mg) 在二氯甲烷 (6.1 mL) 中的溶液裡在室溫添加氫化鈉 (66 mg, 60%油分散體)、並將該反應攪拌10分鐘。添加實例9B (400 mg) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液、並將該反應攪拌5小時。將該反應用飽和水性氯化銨淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 24 g 金矽膠柱上，用在庚烷中的20%-75%乙酸乙酯洗提) 純化，以給出作為異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 4H), 7.51-7.38 (m, 7H), 4.72 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。



實例9D

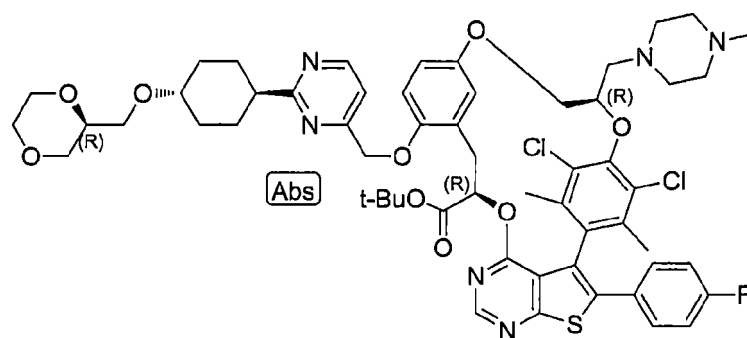
(2-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)環己基)嘧啶-4-基)甲醇

【0231】 向實例9C (370 mg) 在四氫呋喃 (2.2 mL) 和甲醇 (1.1 mL) 中的溶液裡添加氟化銫 (500 mg) 、並將該反應攪拌過夜。將該反應濃縮，並將殘餘物吸收進乙酸乙酯、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0-6.5%甲醇洗提) 純化，以給出鏡像異構物的混合物 (160 mg) 。將混合物藉由手性SFC (使用Chiralpak AD-H柱 (30 x 250 mm, 5微米)) 純化，以給出高鏡像異構物過量 (> 95%) 的標題化合物。標題化合物的分析型SFC (使用Chiralpak AD-H柱 (5%-50%甲醇，經10分鐘)) 給出4.43分鐘的保留時間。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.68 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H) 。 [α]_D = -7° (c 1.0, CHCl₃) 。



實例9E

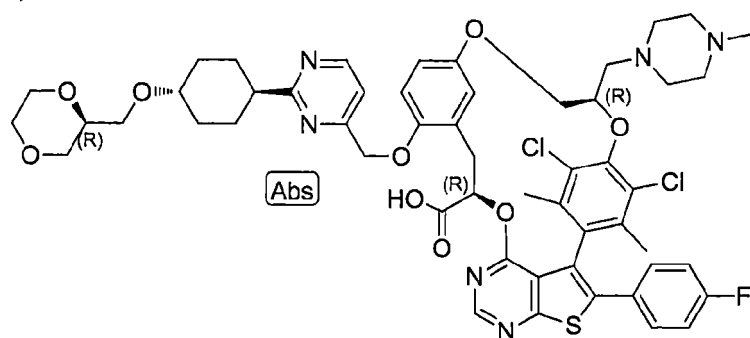
【0232】 標題化合物由實例9D中所述的SFC分離獲得。標題化合物的分析型SFC (使用Chiralpak AD-H柱 (5%-50%甲醇，經10分鐘)) 給出4.93分鐘的保留時間。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.68 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 3H), 3.49-3.20 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.33-1.16 (m, 2H) 。



實例9F

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0233】 將實例9D (30 mg) 和實例1Z (26 mg) 與甲苯/四氫呋喃共沸三次。將殘餘物吸收進甲苯 (80 μ L)，並且添加四氫呋喃 (80 μ L) 和三苯基膦 (25 mg)，然後添加*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (17 mg)。將該反應加熱至50°C 持續7小時並在室溫攪拌過夜。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的1.5%-10%甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 1099.6 (M+H)⁺。

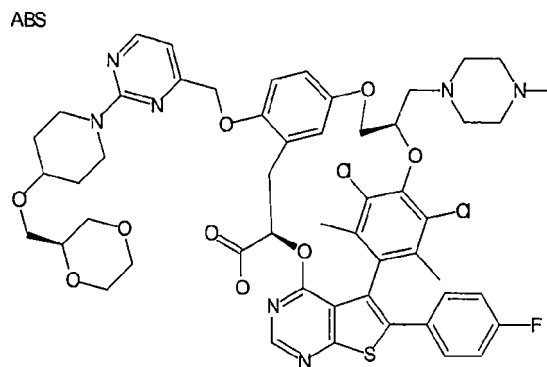


實例9G

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

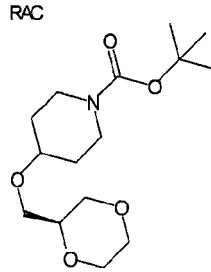
【0234】 向實例9F (33 mg) 在二氯甲烷 (150 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (150 μ L) 、並將該反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上, 使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 30%-80%, 經30分鐘, 採用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈)) 純化, 以在冷凍乾燥後給出粗材料。將粗材料藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱, 用在二氯甲烷中的10%-25%甲醇洗提) 純化, 以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.66 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 6.17 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.10 (s, 3H), 4.59 - 4.48 (m, 3H), 4.36 (d, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.61 - 3.43 (m, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.93 - 2.67 (m, 9H), 2.57 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 5H), 2.06 - 1.97 (m, 5H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 沒有觀察到可交換的CO₂H。MS (ESI) *m/z* 1041.0 (M-H)⁻。



實例10

(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四

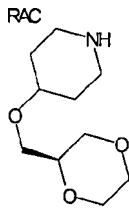
氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例10A

三級-丁基(*R*)-4-((1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸酯

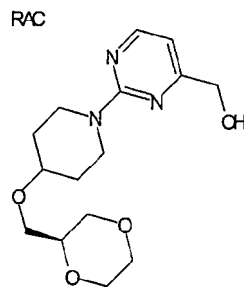
【0235】 將(*S*)-(1,4-二噁咻-2-基)甲醇 (160 mg) 溶於二氯甲烷 (6 mL)。將混合物冷卻至0°C。添加三乙基胺 (0.217 mL)。滴加甲烷磺醯氯 (0.116 mL)。使混合物溫熱至室溫。兩小時後，添加飽和水性碳酸氫鈉 (3 mL)。將各層分離、並將有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌。將水層合併並用二氯甲烷 (10 mL) 反萃取。將有機層合併、經無水硫酸鈉乾燥並過濾。將溶劑在真空下除去。將材料吸收進四氫呋喃 (1 mL) 並添加至已經預攪拌15分鐘的三級-丁基 4-羥基哌啶-1-甲酸酯 (300 mg) 和氫化鈉 (60%，71.5 mg) 在四氫呋喃 (7 mL) 中的溶液。將溶液在室溫攪拌過夜並用幾滴飽和水性氯化銨淬滅。將溶劑在真空下除去。將殘餘物吸收進乙酸乙酯 (10 mL)、用水 (2 mL) 洗滌、用鹽水 (2 mL) 洗滌、用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將材料不經進一步純化而使用。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 4.70 (d, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.814-3.74 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.41 (m, 1H)。



實例10B

(*R*)-4-((1,4-二噁嗪-2-基)甲氧基)哌啶

【0236】 將實例10A (448 mg) 溶於二氯甲烷 (1 mL)。添加三氟乙酸 (2 mL)，並將溶液在室溫攪拌30分鐘。將溶劑在真空下除去、並將材料不經純化作為三氟乙酸鹽用於下一步驟。

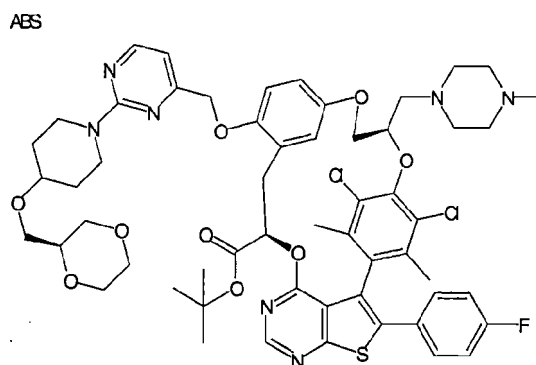


實例10C

(*R*)-(2-(4-((1,4-二噁嗪-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)嘓啶-4-基)甲醇

【0237】 將(2-氯嘓啶-4-基)甲醇 (170 mg)、實例10B (469 mg) 和三乙基胺 (595 mg) 溶於乙腈 (6.5 mL)。將溶液加熱至80°C持續四小時。將溶液冷卻、在真空下濃縮並藉由快速柱矽膠層析法 (使用在庚烷中的30%-100%乙酸乙酯的梯度) 純化。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.36 (t, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.26 (dt, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.65-3.50 (m,

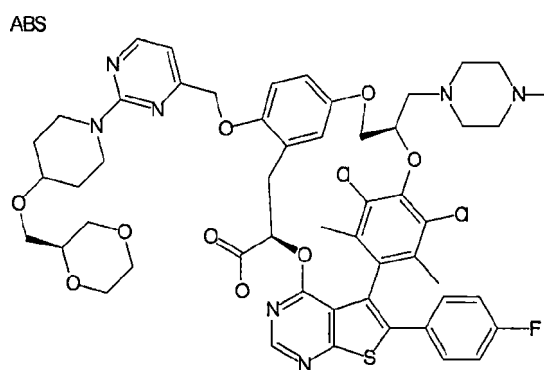
2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.29 (m, 4H) ◦ MS (ESI) m/z 310.3 (M+H)⁺ ◦



實例10D

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0238】 標題化合物藉由用實例10C取代實例7C中的實例7B而製備 ◦ MS (ESI) m/z 1100.3 (M+H)⁺ ◦

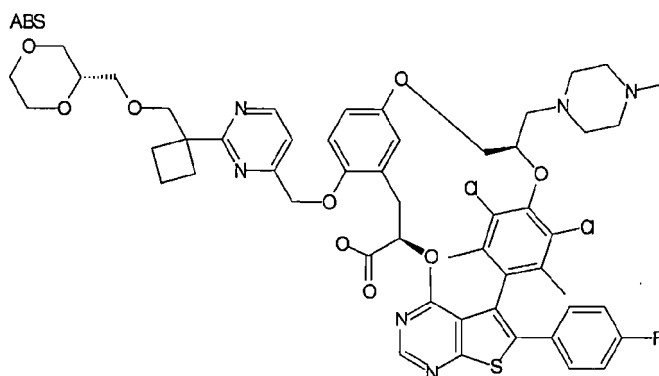


實例10E

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}哌啶-1-基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四

氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

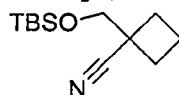
【0239】 標題化合物藉由用實例10D取代實例7D中的實例7C而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.69 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.79-6.64 (m, 4H), 6.13 (m, 1H), 5.88 (bs, 1H), 4.92 (m, 4H), 4.43 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1044.2 (M+H)⁺。



實例11

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[1-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基)甲基]環丁基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

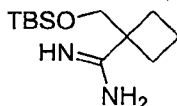
[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例11A

1-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丁烷甲腈

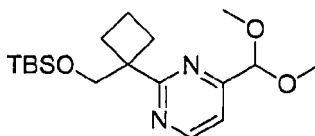
【0240】 將1-(羥基甲基)環丁烷甲腈 (2 g) 溶於二氯甲烷 (36 mL) 並添加咪唑 (2.45 g) 和三級-丁基二甲基矽烷 (3.53 g)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法(在CombiFlash® Teledyne Isco系統上, 使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金80 g矽膠柱, 採用0-15%乙酸乙酯/庚烷洗提) 純化, 以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 226.5 (M+H)⁺。



實例11B

1-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丁烷甲脒

【0241】 在0°C, 將三甲基鋁在甲苯 (15.37 mL) 中的2 M 溶液緩慢地添加至氯化銨 (1.645 g) 在甲苯 (38.0 mL) 中的磁力攪拌的懸浮液中。添加後, 除去冰水浴並將混合物在室溫攪拌2小時, 直至氣體逸出停止。將實例11A (3.85 g) 作為甲苯 (20 mL) 溶液添加, 並將混合物在80°C、在氮氣下攪拌12小時、用冰水浴冷卻、小心地用100 mL的甲醇淬滅、並在室溫攪拌2小時。將材料藉由過濾除去並用甲醇洗滌。將合併的濾液濃縮, 以提供粗標題化合物。MS (APCI) m/z 243.4 (M+H)⁺。

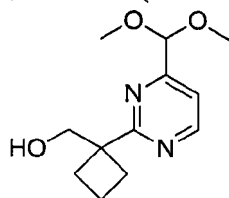


實例11C

2-(1-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)環丁基)-4-(二甲氧基甲基)嘓啶

【0242】 將實例11B (4.12 g) 和4-(二甲基胺基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮 (5.89 g) 吸收進乙醇 (24 mL), 並添加溫和地溫熱該反應的乙醇鈉 (33.1 g) 的21%乙醇溶液。將混合物在80°C加熱15小時、並冷卻回室溫。將混合物濃縮, 添加飽和水性碳酸氫鈉 (150 mL) 並將混合物攪拌2分鐘。將混合物倒入250 mL

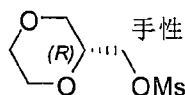
的分液漏斗並用三部分的二氯甲烷萃取。將有機層合併並將所得溶液經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法(在CombiFlash® Teledyne Isco系統上,使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金40 g矽膠柱,採用5%-80%乙酸乙酯/庚烷洗提)純化,提供標題化合物。MS (APCI) m/z 353.4 (M+H)⁺。



實例11D

(1-(4-(二甲氧基甲基)嘓啶-2-基)環丁基)甲醇

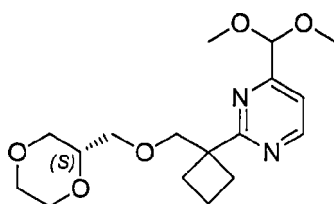
【0243】 向實例11C (11.3 g) 在100 mL四氫呋喃中的攪拌的混合物中添加96 mL的1莫耳四正丁基氟化銨,並將混合物拌在室溫攪拌1小時。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法(在CombiFlash® Teledyne Isco系統上,使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金220 g矽膠柱,採用30%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提)純化,提供標題化合物。MS (APCI) m/z 239.4 (M+H)⁺。



實例11E

(R)-(1,4-二噁咄-2-基)甲磺酸甲酯

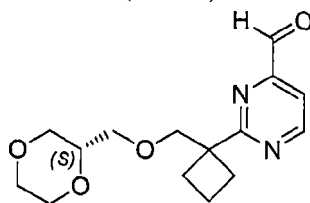
【0244】 在0°C,攪拌(S)-(1,4-二噁咄-2-基)甲醇(500 mg)和三乙基胺(1.7 mL)在10 mL二氯甲烷中的混合物並滴加甲烷磺醯氯(0.5 mL)。在完成添加後,將冷卻浴除去並將混合物在室溫攪拌1小時。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法(在CombiFlash® Teledyne Isco系統上,使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金40 g矽膠柱,採用30%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提)純化,提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 4.24-4.13 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H)。



實例11F

(S)-2-(1-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環丁基)-4-(二甲氧基甲基)嘧啶

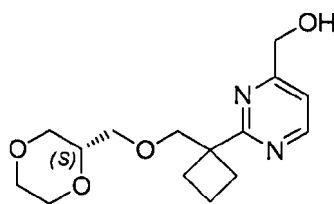
【0245】 向實例11D (400 mg) 和實例11E (659 mg) 在16 mL乙腈中的攪拌的溶液中緩慢地添加氫化鈉 (81 mg, 60%於礦物油中) 並將混合物在45°C攪拌過夜。冷卻至室溫後，添加幾滴飽和水性氯化銨並將混合物濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金40 g矽膠柱，採用10%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提) 進行純化給出了標題化合物。MS (APCI) m/z 339.4 (M+H)⁺。



實例11G

(S)-2-(1-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環丁基)嘧啶-4-甲醛

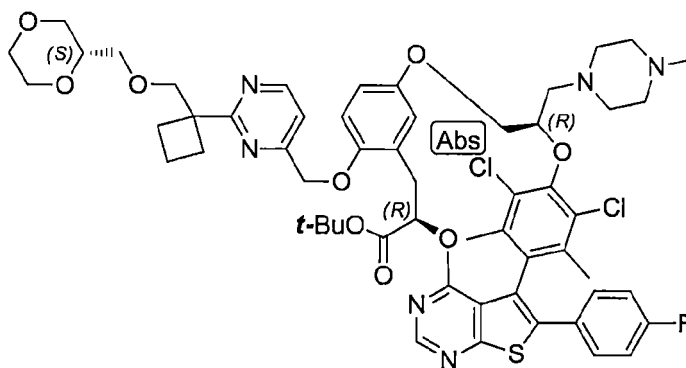
【0246】 向實例11F (480 mg) 在四氫呋喃 (9 mL) 中的攪拌的混合物中添加6莫耳水性HCl (8.5 mL) 並將混合物在55°C攪拌5小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入含有飽和水性碳酸氫鈉的分液漏斗。將混合物用五部分的二氯甲烷萃取，並將有機層合併並經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金24 g矽膠柱，採用20%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提) 純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 293.3 (M+H)⁺。



實例11H

(S)-2-(1-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環丁基)嘧啶-4-基)甲醇

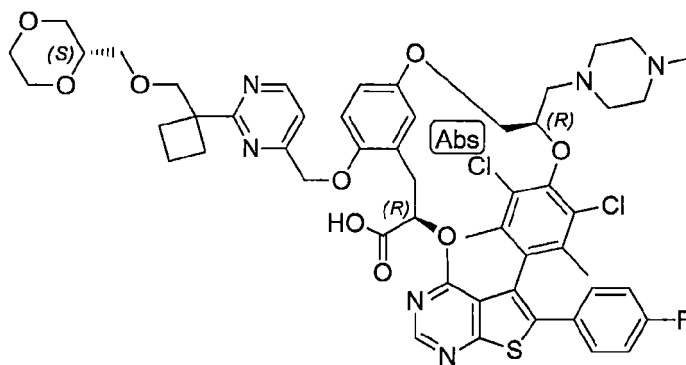
【0247】 向在7 mL的四氫呋喃中的實例11G (315 mg) 裡一次性添加氫化鈉 (82 mg)，然後添加2 mL的甲醇。將混合物在室溫攪拌30分鐘並藉由小心添加5 mL的飽和水性氯化銨溶液淬滅並攪拌另外的15分鐘。所得混合物倒入含有15 mL水的分液漏斗並用3部分的二氯甲烷萃取。將合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金24 g矽膠柱，採用溶劑A = 2 : 1乙酸乙酯:乙醇; 溶劑B = 庚烷，10%-80% A至B洗提) 純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 295.3 (M+H)⁺。



實例11I

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[1-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)環丁基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0248】 向4 mL小瓶（配備有攪拌棒）中裝入實例11H（54.5 mg）、實例1Z（75 mg）和三苯基膦（51.0 mg）。將小瓶用隔片加帽、並抽真空並用氮回填兩次。添加甲苯（1 mL）並將混合物用冰浴冷卻。向攪拌的混合物中一次性添加(*E*)-二-三級-丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯（42.7 mg）。將小瓶用隔片加帽，並將攪拌的混合物排空並用氮氣回填兩次。在0°C繼續攪拌10分鐘，並除去冷卻浴並將混合物在室溫攪拌過夜。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金12 g矽膠柱，採用0-20%甲醇/二氯甲烷洗提）純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1087.4 (M+H)⁺。

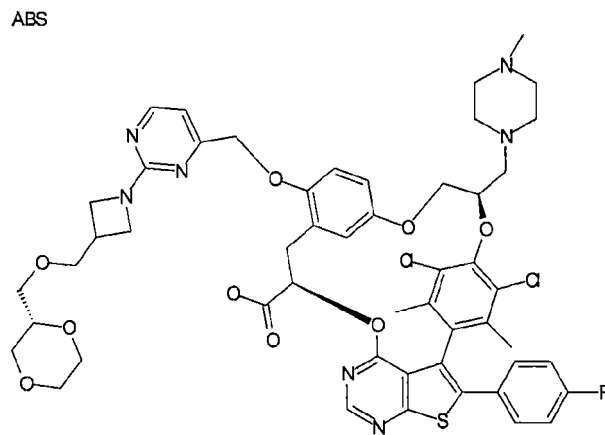


實例11J

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[1-({(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}甲基)環丁基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

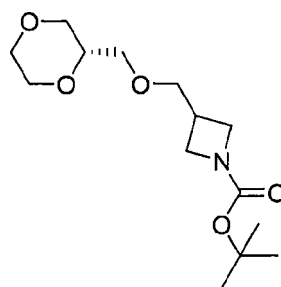
【0249】 向實例11I（77 mg）在二氯甲烷（0.75 mL）中的溶液裡添加三氟乙酸（0.75 mL）並將該反應混合物在室溫攪拌5小時並濃縮。將粗殘餘物重新溶於2 mL的乙腈並藉由反相製備型LC（使用Gilson 2020系統（Luna™、C-18，250 x 50 mm柱，流動相A：在水中的0.1%三氟乙酸；B：乙腈；5%-75% B至A梯度，75 mL/分鐘，30分鐘梯度））直接純化，以提供作為三氟乙酸鹽的標題化

合物。將獲得的材料用飽和水性碳酸氫鈉和二氯甲烷處理並倒入分液漏斗。將混合物在這兩個相之間分配。除去有機層並將水層用另外兩部分的二氯甲烷洗滌。將有機層合併、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，以獲得標題化合物。MS (APCI) m/z 1029.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24-7.08 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.11 (q, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.67-3.45 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.57-2.36 (m, 11H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 7H), 1.87-1.69 (m, 1H)。



實例12

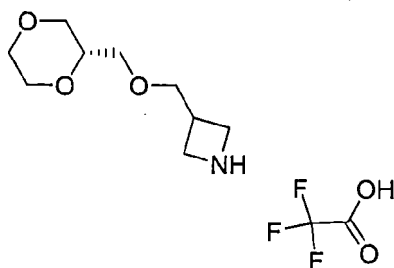
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[3-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基)甲基]氮雜環丁烷-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例12A

三級-丁基(*S*)-3-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯

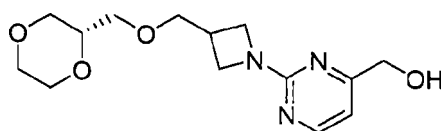
【0250】 將三級-丁基 3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯 (400 mg) 溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 並冷卻至 0°C。添加氫氧化鈉 (123 mg, 50%) 並將該反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時。滴加溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 的 (*S*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽 (873 mg)。將混合物溫熱至環境溫度並在室溫攪拌 1 小時。將混合物用水和二氯甲烷稀。將各相分離，並將有機相用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。殘餘物的純化在矽膠柱 (12 g, 在二氯甲烷中的 0-30% 甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 232.1 (M-三級-Bu)⁺。



實例12B

(*S*)-3-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷 2,2,2-三氟乙酸酯

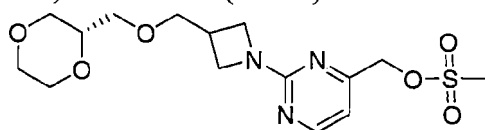
【0251】 將實例12A (178 mg) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 並添加三氟乙酸 (0.48 mL)。將混合物在室溫攪拌 3 小時。藉由 LC/MS 分析等分試樣，表明完全轉化。將該反應混合物在室溫下濃縮並用二氯甲烷共蒸餾三次，以提供粗標題化合物，將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.54 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 5H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.61 (d, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 188.2 (M+H)⁺。



實例12C

(*S*)-2-(3-(((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲醇

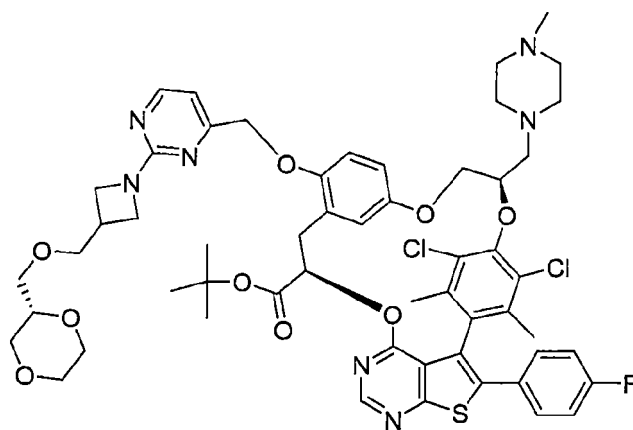
【0252】 將(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (50 mg)、實例12B (93 mg)、和三乙基胺 (0.19 mL) 溶於二噁咄 (4 mL)。將該反應混合物在微波中加熱至80°C並攪拌2小時。將混合物冷卻並用二氯甲烷稀釋。將有機層用水洗滌、經硫酸鈉乾燥、並濃縮。純化在矽膠柱 (12 g, 在二氯甲烷中的0-20%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.23 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.23 (dd, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.81-3.68 (m, 8H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 296.2 (M+H)⁺。



實例12D

(*S*)-2-(3-(((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲磺酸甲酯

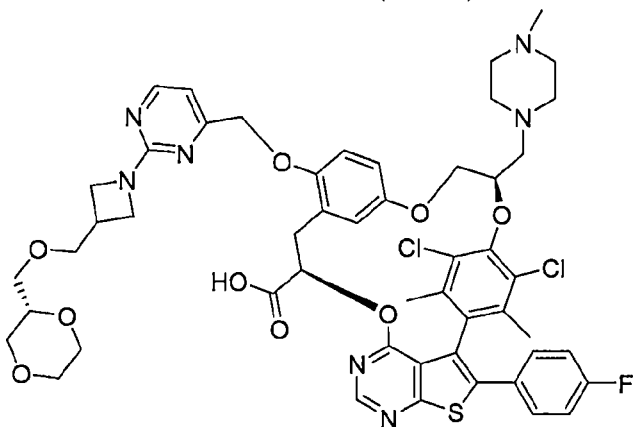
【0253】 將實例12C (0.03 g) 和三乙基胺 (0.04 mL) 溶於二氯甲烷 (0.90 mL) 並藉由冰浴冷卻至0°C。添加甲烷磺醯氯 (8.27 μL) 並將該反應混合物溫熱至環境溫度並在室溫攪拌30分鐘。將鹽水添加至該反應混合物, 並將各相分離。將水相用二氯甲烷洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮, 以產生粗標題化合物, 將其直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* 374.1 (M+H)⁺。



實例12E

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[3-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0254】 在氬氣氛下合併實例12D (33 mg)、實例1Z (40 mg)、碳酸銨 (36 mg)、和*N,N*-二甲基甲醯胺 (200 μ L)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。向該反應混合物滴加碳酸氫鈉水溶液 (5%) 和二氯甲烷。將各相分離，並將水層用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-20%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1087.4 ($M+H$)⁺。

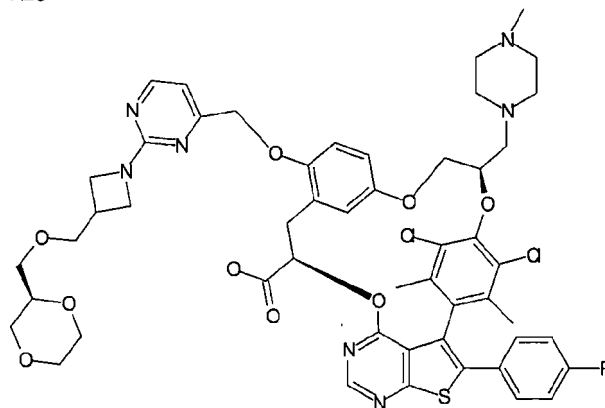


實例12F

(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[3-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

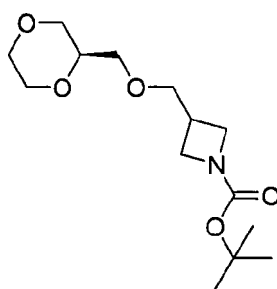
【0255】 添加溶於二氯甲烷 (470 μ L) 和三氟乙酸 (470 μ L) 中的實例12E (51 mg)。將該反應混合物在室溫攪拌5小時。將該反應混合物濃縮、溶於甲醇、用水稀釋、並冷凍乾燥。將粗材料藉由HPLC (Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μ m柱, 梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, 3H), 6.16 (b, 1H), 5.83 (b, 1H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.75-3.17 (m, 16H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.72-2.36 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS (APCI) *m/z* 1030.3 (M+H)⁺。

ABS



實例13

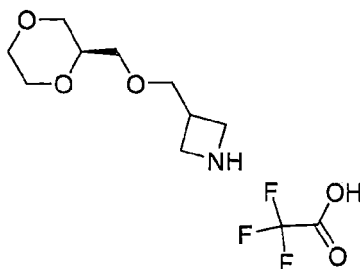
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例13A

三級-丁基(*R*)-3-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯

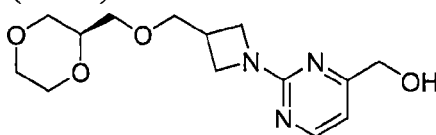
【0256】 如實例12A中所述，標題化合物藉由用(*S*)-(1,4-二噁吡喃-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽取代(*R*)-(1,4-二噁吡喃-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽而製備。MS (ESI) m/z 232.1 (M -三級-Bu)⁺。



實例13B

(*R*)-3-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷 2,2,2-三氟乙酸酯

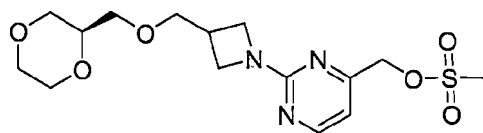
【0257】 如實例12B中所述，標題化合物藉由用實例13A取代實例12A而製備。MS (ESI) m/z 188.1 ($M+H$)⁺。



實例13C

((*R*)-(2-(3-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲醇

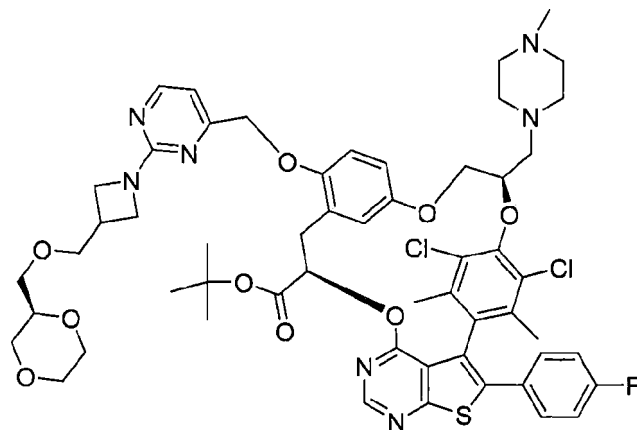
【0258】 如實例12C中所述，標題化合物藉由用實例13B取代實例12B而製備。¹H NMR (600 MHz, 氘仿-*d*) δ ppm 8.24 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.23 (dd, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.81-3.67 (m, 8H), 3.61 (ddd, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 296.4 ($M+H$)⁺。



實例13D

(*R*)-2-(3-(((1,4-二噁嗪-2-基)甲氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲磺酸甲酯

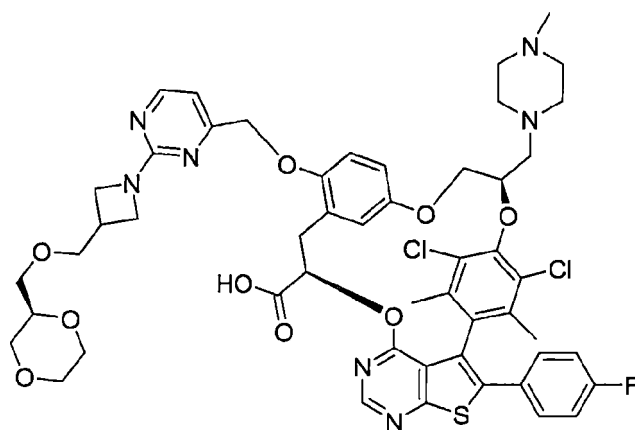
【0259】 如實例12D中所述，標題化合物藉由用實例13C取代實例12C而製備。MS (ESI) m/z 374.4 (M+H)⁺。



實例13E

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-二噁嗪-2-基]甲氧基}甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

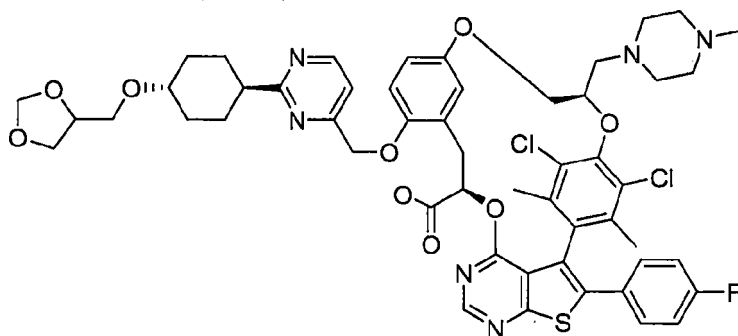
【0260】 如實例12E中所述，標題化合物藉由用實例13D取代實例12D而製備。MS (APCI) m/z 1086.4 (M+H)⁺。



實例13F

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-二噁吡啶-2-基]甲氧基)甲基]氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

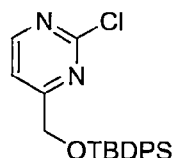
【0261】 將實例13E (35 mg) 溶於二氯甲烷 (325 μ L) 中並添加三氟乙酸 (325 μ L) 中。將該反應混合物在室溫攪拌5小時。將該反應混合物在室溫濃縮。將殘餘物溶於甲醇、用水稀釋、並冷凍乾燥。將粗材料藉由HPLC (Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μ m柱, 梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, 3H), 6.17 (b, 1H), 5.82 (b, 1H), 4.97-4.86 (m, 3H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.75-3.16 (m, 16H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.54-2.32 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS (APCI) *m/z* 1030.3 (M+H)⁺。



實例14

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]環己基)嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

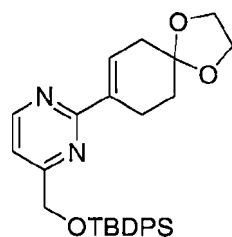
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例14A

4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-氯嘧啶

【0262】 向(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (3.8 g) 和三級-丁基氯二苯基矽烷 (7.23 g) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中的溶液裡添加咪唑 (3.58 g)。將混合物在氮氣下在室溫攪拌過夜。將混合物用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (400 mL) 稀釋。將有機層分離、用水和鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金220 g柱上並用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 383.2 (M+H)⁺。

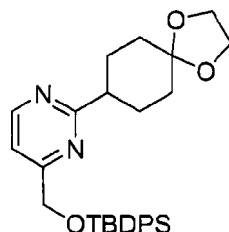


實例14B

4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶

【0263】 向4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (7.30 g) 和實例14A (10.5 g) 在四氫呋喃 (120 mL) 中的溶液裡添加 Pd(Ph₃P)₄ (四(三苯基膦)鈀(0), 1.58 g) 和水性飽和 NaHCO₃ (60 mL)。將混合

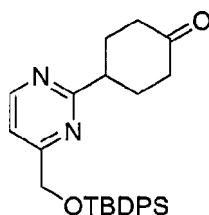
物在氫氣下在70°C攪拌過夜。將混合物在真空下濃縮並將殘餘物用水（120 mL）和乙酸乙酯（600 mL）稀釋。將有機層分離、用水和鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、並過濾。蒸發溶劑給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金220 g柱上並用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提，以給出11.8 g產物。MS (ESI) m/z 487.2 (M+H)⁺。



實例14C

4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)嘧啶

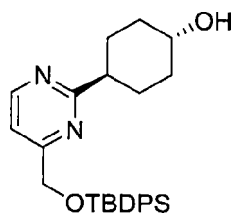
【0264】 向實例14B（10 g）在四氫呋喃（120 mL）中的溶液裡添加Pd/C（10%，1.5 g）。將混合物在氫氣（25 psi）下在室溫攪拌4小時。將混合物過濾並在真空下濃縮，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 489.2 (M+H)⁺。



實例14D

4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)環己酮

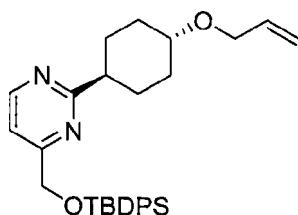
【0265】 向實例14C（10 g）在丙酮（70 mL）和水（30 mL）中的溶液裡添加吡啶鎊甲苯磺酸（1.5 g）。將該混合物在回流下攪拌16小時。將混合物在真空下濃縮並將殘餘物用水（120 mL）和乙酸乙酯（600 mL）稀釋。將有機層分離、用水和鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金220 g柱上並用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 445.3 (M+H)⁺。



實例14E

(1*r*,4*r*)-4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)環己醇

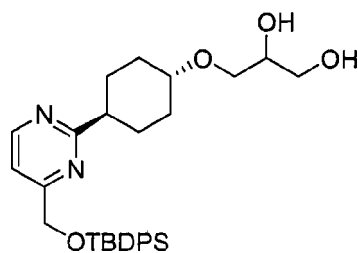
【0266】 向實例14D (2.2 g) 在四氫呋喃 (20 mL) 中的溶液裡添加硼氫化鈉 (0.56 g)。將混合物在室溫下攪拌3小時。將混合物用水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋。將有機層分離、並用水和鹽水洗滌、並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金120 g柱上並用在庚烷中的40%乙酸乙酯洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 447.3 (M+H)⁺。



實例14F

2-((1*r*,4*r*)-4-(烯丙氧基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

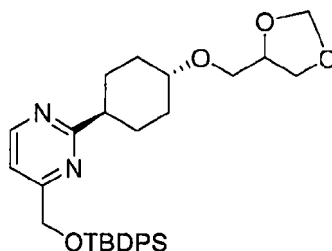
【0267】 在室溫下，向NaH (60%油分散體，660 mg) 在四氫呋喃 (20 mL) 中的懸浮液中滴加實例14E (600 mg) 在四氫呋喃 (5 mL) 中的溶液，並將所得懸浮液在氮氣下在室溫攪拌1小時。向混合物中添加烯丙基溴 (406 mg)。將混合物在室溫攪拌4小時。將混合物用水性氯化銨淬滅、用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取、用水和鹽水洗滌、並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金40 g柱上並用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 487.0 (M+H)⁺。



實例14G

3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)環己基)氧基)丙烷-1,2-二醇

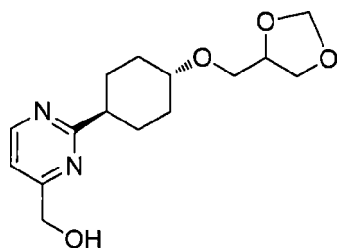
【0268】 向實例14F (340 mg) 在三級-丁醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 中的溶液中在0°C添加AD-Mix- α (1.4 g)。在0°C將所得懸浮液攪拌4小時、並在室溫過夜。將混合物用亞硫酸鈉淬滅並用乙酸乙酯萃取 (三次, 100 mL)。將合併的有機相用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑, 給出標題化合物。MS (ESI) m/z 521.2 (M+H)⁺。



實例14H

2-(((1*r*,4*r*)-4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

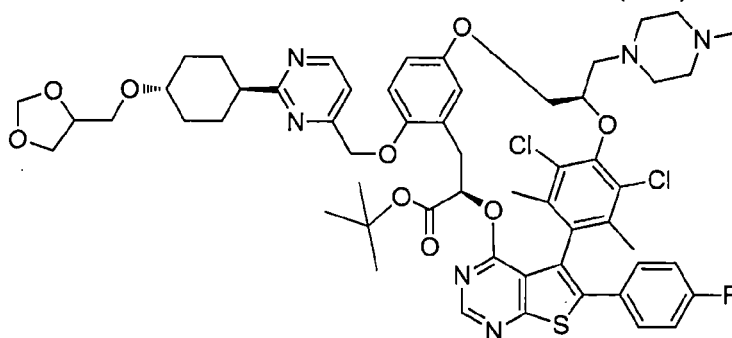
【0269】 向實例14G (460 mg) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液裡添加二甲氧基甲烷 (672 mg) 和對-甲苯磺酸水合物 (168 mg)。將所得混合物在室溫攪拌4天。將混合物用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋、用水和鹽水洗滌、並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物, 將其裝載到RediSep® 金40 g柱上並用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提, 以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 533.2 (M+H)⁺。



實例14I

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基)環己基)咪啞-4-基)甲醇

【0270】 向實例14H (50 mg) 在四氫呋喃 (2 mL) 中的溶液裡添加氟化鈹 (120 mg) 和甲醇 (1 mL)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下蒸發溶劑，並將殘餘物用庚烷 (30 mL) 研磨，以除去非極性材料。將殘餘物用乙酸乙酯 (30 mL) 研磨。蒸發溶劑，給出標題化合物。MS (ESI) m/z 295.3 (M+H)⁺。

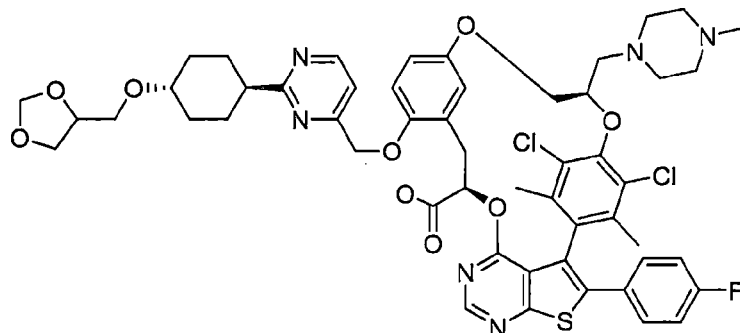


實例14J

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]環己基)咪啞-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0271】 向含有實例1Z (50 mg)、實例14I (28 mg) 和三苯基膦 (52.5 mg) 的4 mL小瓶中添加甲苯 (500 μ L) 和四氫呋喃 (500 μ L)，然後添加(*E*)-*N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-四甲基二氮烯-1,2-二甲醯胺 (34.5 mg)。將混合物用氫氣吹掃3分鐘並在50°C攪拌4小時。將混合物用二氯甲烷 (10 mL) 稀釋、裝載到40 g柱上、並用在庚烷

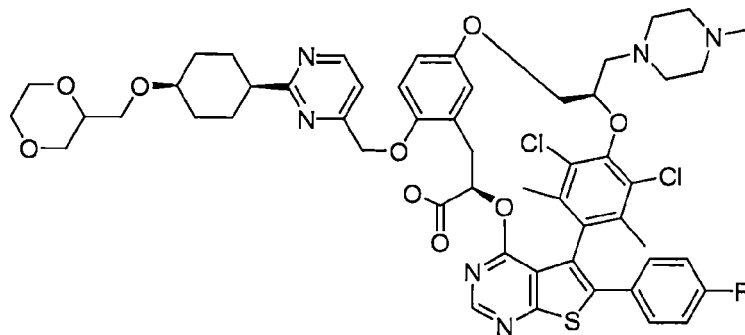
(1 L) 中的30%乙酸乙酯洗提然後用在二氯甲烷 (1 L) 中的5% (在甲醇中的7N 氨) 洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 1085.5 (M+H)⁺。



實例14K

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九 [1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

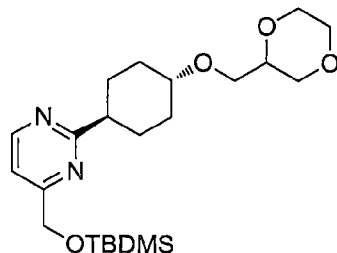
【0272】 向實例14J (89 mg) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物在真空下濃縮並將殘餘物溶於*N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 並裝載到HPLC (Gilson 2020 系統, Luna™ C-18, 250 x 50 mm柱, 流動相 A: 在水中的0.1%三氟乙酸; B: 乙腈; 20%-75% B至A 梯度, 70 mL/分鐘, 在35分鐘內), 以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.13 (dtt, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.05 (q, 3H), 4.85 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.40 (d, 3H), 4.07 (p, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.18 (s, 4H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.57 (qd, 3H), 1.25 (qd, 3H)。MS (ESI) m/z 1029.3 (M+H)⁺。



實例15

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-[(1*s*,4*s*)-4-[(1,4-二噁吡-2-基)甲氧基]環己基]嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

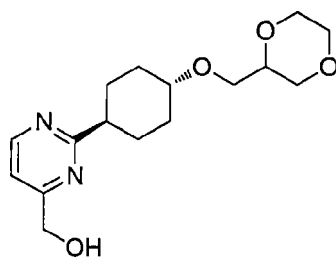
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例15A

2-((1*r*,4*r*)-4-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)環己基)-4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)嘧啶

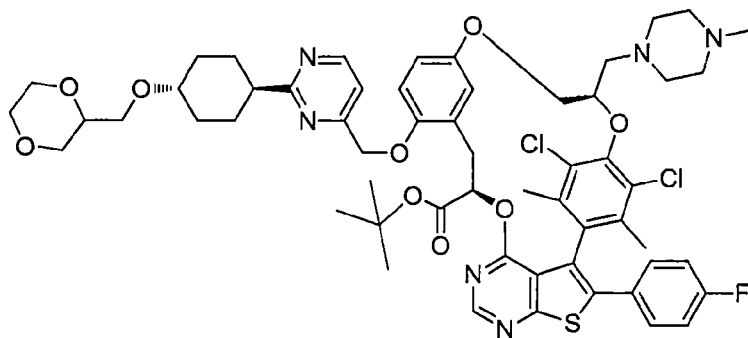
【0273】 在0°C，向實例14G（740 mg）在二氯甲烷（10 mL）中的攪拌溶液添加NaH（102 mg）。將混合物攪拌10分鐘。將實例9B（400 mg）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液添加至混合物中，並將混合物在室溫攪拌3小時。將混合物用水性氯化銨淬滅、用乙酸乙酯萃取（兩次，200 mL）、用水和鹽水洗滌、並經硫酸鈉乾燥。過濾並蒸發溶劑給出粗產物，將其藉由柱層析法（用在庚烷中的20%乙酸乙酯洗提）純化，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 547.3 (M+H)⁺。



實例15B

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-二噁啉-2-基)甲氧基)環己基)咪啞-4-基)甲醇

【0274】 向實例15A (430 mg) 在四氫呋喃 (5 mL) 中的溶液裡添加甲醇 (5 mL) 和氟化銫 (0.6 g)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下蒸發溶劑，並首先將殘餘物用50 mL的庚烷研磨並用乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 研磨。將合併的乙酸乙酯萃取物在真空下濃縮，以給出粗產物，將其裝載到RediSep® 金220 g柱上並用在二氯甲烷 (500 mL) 中的5%甲醇洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 309.2 (M+H)⁺。

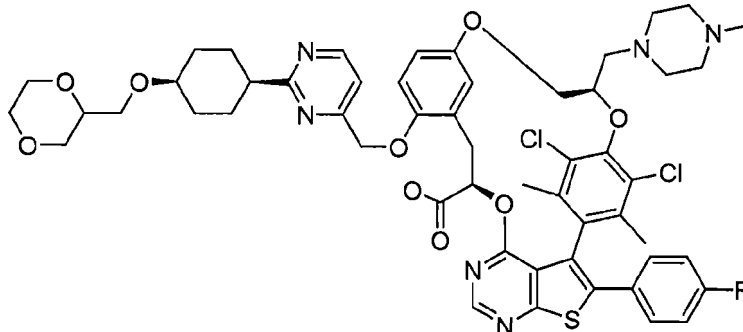


實例15C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-((1*s*,4*s*)-4-[(1,4-二噁啉-2-基)甲氧基]環己基)咪啞-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

【0275】 向含有實例1Z (50 mg)、實例15B (28 mg) 和三苯基膦 (52.5 mg) 的4 mL小瓶中添加甲苯 (500 μL) 和四氫呋喃 (500 μL)，然後添加 (*E*)-*N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-四甲基二氮烯-1,2-二甲醯胺 (34.5 mg)。將混合物用氫氣吹掃3

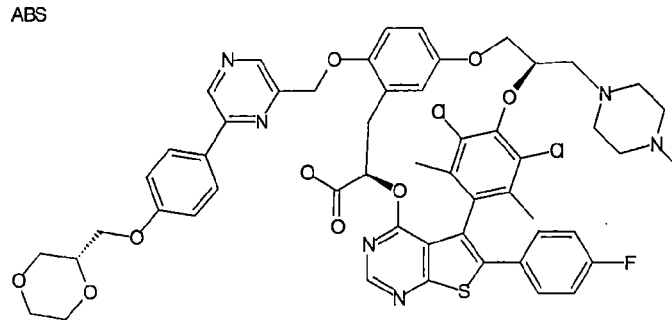
分鐘並在50°C攪拌4小時。將混合物用二氯甲烷（10 mL）稀釋，並裝載到40 g 柱並用在庚烷（1 L）中的30%乙酸乙酯洗提、然後用5%（在甲醇中的7N 氨）於二氯甲烷（1 L）中洗提，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 1099.5 (M+H)⁺。



實例15D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{(1*S*,4*S*)-4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九 [1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

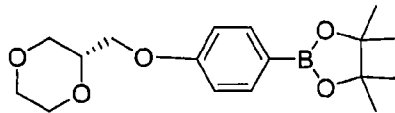
【0276】 向實例15C（82 mg）在二氯甲烷（3 mL）中的溶液裡添加三氟乙酸（3 mL）。將混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物在真空下濃縮並將殘餘物溶於*N,N*-二甲基甲醯胺（3 mL）並裝載到HPLC（Gilson 2020 系統，Luna™ C-18，250 x 50 mm柱，流動相 A：在水中的0.1%三氟乙酸；B：乙腈；20%-75%B 至A梯度，70 mL/分鐘，35分鐘內），以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.69-8.59 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.20-7.01 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.52 (dddd, 4H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.36 (d, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (dd, 2H), 1.52 (qd, 2H), 1.29-1.08 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 1043.5 (M+H)⁺。



實例16

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[6-(4-[[*(2R)*]-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]苯基)吡啶-2-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

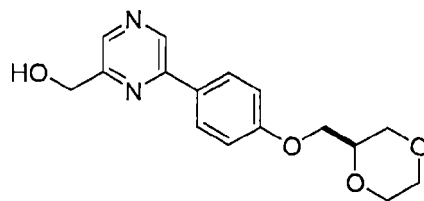
[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸



實例16A

(*R*)-2-(4-((1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

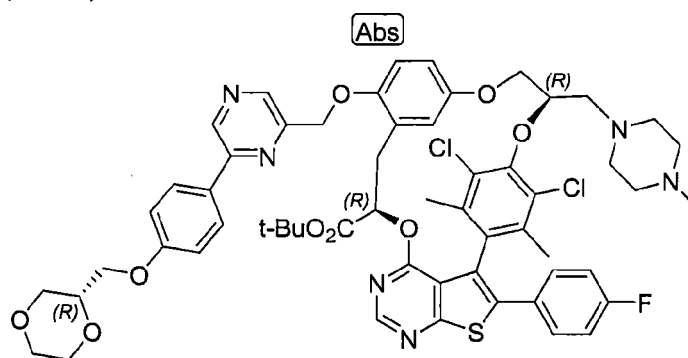
【0277】 向溶於二甲基甲醯胺（6.3 mL）中的(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚（418 mg）和(*R*)-(1,4-二噁唑-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽（724 mg）中添加碳酸鈉（1.24 g），並將該反應混合物在環境溫度攪拌90分鐘、並且然後在80°C攪拌5小時。向該反應混合物中添加鹽酸銨水溶液（5 mL），並將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將有機相用水洗滌兩次、用鹽水洗滌一次、經MgSO₄乾燥、過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne-Isco-Combiflash®系統上（用在正庚烷中的0-30%乙酸乙酯洗提））純化，以給出標題化合物。MS (APCI) *m/z* 321.2 (M+H)⁺。



實例16B

(*R*)-(6-(4-((1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)苯基)吡咩-2-基)甲醇

【0278】 將(6-氯吡咩-2-基)甲醇 (52.6 mg)、實例16A (106 mg)、三(二亞苳基丙酮)二鈮(0) (3 mg)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苳基-2,4,6-三氧雜-8-磷雜金剛烷 (2.9 mg) 和磷酸三鉀 (141 mg) 的混合物用氬氣吹掃30分鐘。將四氬呋喃 (1.25 mL) 和水 (0.3 mL) 的溶液脫氣並添加。將該反應混合物在 Biotage® 微波單元中在65°C攪拌8小時。向該反應混合物中添加乙酸乙酯，並將混合物經由藻土墊過濾。向濾液中添加乙酸乙酯和水。將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，並且然後經MgSO₄乾燥、過濾、並隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne-Isco-Combiflash®系統上 (用在庚烷中的40%-100%乙酸乙酯洗提)) 純化，以提供標題化合物。MS (APCI) *m/z* 303.2 (M+H)⁺。

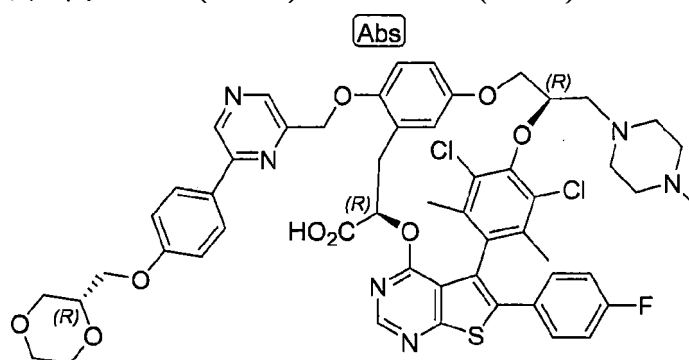


實例16C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{6-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基}甲氧基}苳基)吡咩-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苳基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌咩-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氬-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0279】 向4 mL小瓶 (配備有攪拌棒) 中裝入實例1Z (40 mg)、實例16B (17.9 mg)、三苳基磷 (25.9 mg) 和四甲基偶氮二甲醯胺 (17 mg)，並將混

合物用氫氣吹掃15分鐘。添加四氫呋喃（0.5 mL）和甲苯（0.5 mL）的溶液，並將該反應混合物在室溫攪拌48小時。將在該反應混合物中的材料過濾出，並向有機相中添加乙酸乙酯。將有機相用水和鹽水溶液洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥、過濾、並隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne-Isco-Combiflash®系統上（用在乙酸乙酯中的10%-35%乙醇洗提））純化，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1093.4 (M+H)⁺。

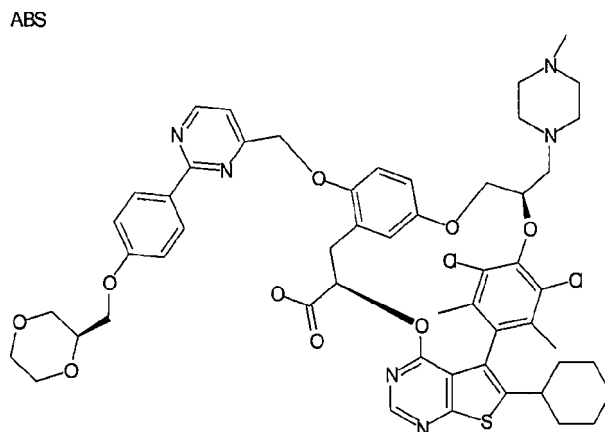


實例16D

(7R,16R)-19,23-二氯-10-{{6-(4-{{(2R)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)吡啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

【0280】 向實例16C（35 mg）在二氯甲烷（250 μL）中的溶液裡添加三氟乙酸（99 μL）。將該反應混合物在環境溫度攪拌過夜。然後將該反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷，並添加飽和水性NaHCO₃-溶液。將水相用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機相經由DryDisk®乾燥、並在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC（Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μm柱，梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.20 (m, 1H),

5.80 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H) 3.77 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) • MS (ESI) m/z 1037.3 (M+H)⁺ •



實例17

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環己基-10-{{2-(4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽

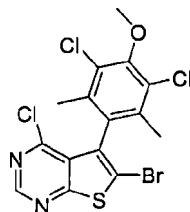


實例17A

4-氯-5-(3,5-二氯-4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0281】 向實例1E (4 g) 在乙腈 (50 mL) 中的懸浮液裡添加*N*-氯代琥珀醯亞胺 (3.86 g) 和四氟硼酸二乙醚錯合物 (4.68 g) 。將該反應混合物在15°C 在氮氣下攪拌16小時。將該反應混合物用水 (30 mL) 稀釋並用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取三次。將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法

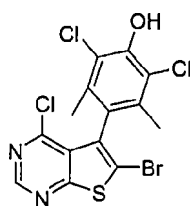
(石油醚:乙酸乙酯從200:1至20:1)純化,以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.01 (s, 6H)。



實例17B

6-溴-4-氯-5-(3,5-二氯-4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]咪啶

【0282】 向實例17A (3.0 g) 在冷卻至-78°C的四氫呋喃 (50 mL) 中的溶液裡添加二異丙基醯胺鋰 (2M於四氫呋喃/庚烷/乙基苯中, 6.02 mL), 並將混合物在-78°C攪拌90分鐘。經10分鐘, 分三次添加1,2-二溴四氯乙烷 (3.14 g) 並在-78°C繼續攪拌1小時。將混合物溫熱至-30°C, 添加水 (60 mL), 並將混合物用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (10 g Chromabond®柱, 用0-20%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化, 提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 10.22 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 1.96 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 450.95 (M+H)⁺。

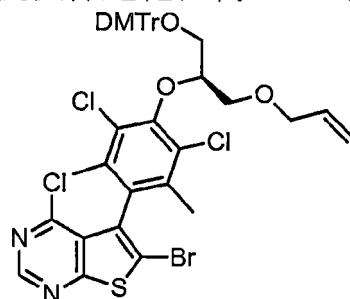


實例17C

4-(6-溴-4-氯噻吩并[2,3-*d*]咪啶-5-基)-2,6-二氯-3,5-二甲基苯酚

【0283】 經5分鐘、在15°C, 向實例17B (4.35 g) 在1,2-二氯乙烷 (60 mL) 中的溶液裡分三次添加AlCl₃ (3.84 g)、並將混合物在環境溫度攪拌10分鐘。經5分鐘, 滴加三氯化硼 (1 M於二氯甲烷-24.03 mL中), 並將混合物攪拌2小時。

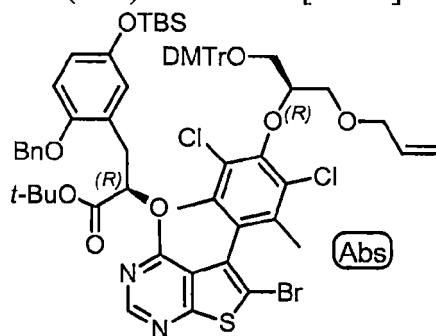
將混合物溫熱至5°C、並添加水（50 mL）。將混合物用二氯甲烷（40 mL）萃取兩次，並將合併的有機萃取物用HCl（1 M水性溶液-30 mL）洗滌兩次、經硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 436.8 (M+H)⁺。



實例17D

(*R*)-5-(4-((1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴-4-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶。

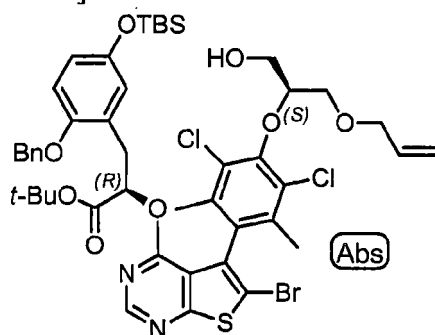
【0284】 如實例1L中所述，標題化合物藉由用實例17C取代實例1I而製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.85 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.23-7.15 (m, 1H), 5.82 (ddt, 1H), 5.19 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 4.74 (p, 1H), 3.97 (dt, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 877.0 [M+H]⁺。



實例17E

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

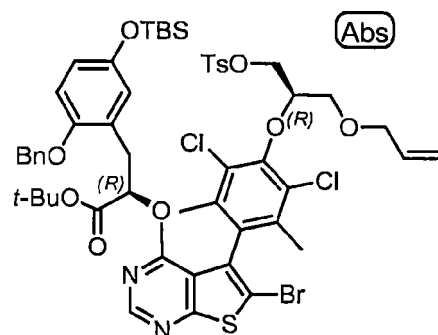
【0285】 如實例1R中所述，標題化合物藉由用實例17D取代實例1L而製備。¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.77 (ddt, 1H), 5.39 (t, 1H), 5.13 (dq, 1H), 5.07 (dq, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.60 (p, 1H), 3.90 (ddt, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.67 (d, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 1275 [M+H]⁺。



實例17F

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*S*)-1-(烯丙氧基)-3-羥基丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

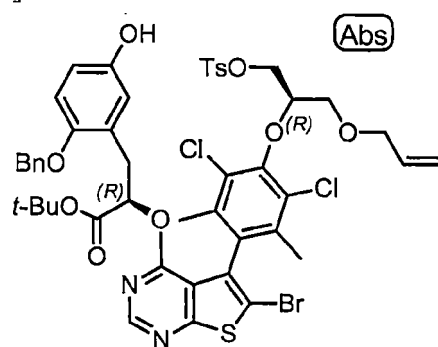
【0286】 如實例1S中所述，標題化合物藉由用實例17E取代實例1R而製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.47 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.78 (ddt, 1H), 5.39 (t, 1H), 5.16 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.91 (dddd, 3H), 3.81 (ddd, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.31 (dd, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)。MS (DCI) m/z 973.2 [M+H]⁺。



實例17G

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)苯基)丙酸酯

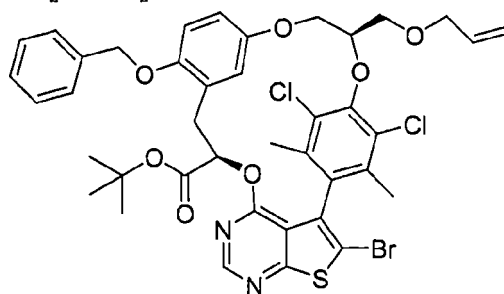
【0287】 如實例1T中所述，標題化合物藉由用實例17F取代實例1S而製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.75-5.61 (m, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.51 (p, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.66 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H)。
MS (ESI) m/z 1127.3 [M+H]⁺。



實例17H

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(2-(苄氧基)-5-羥基苯基)丙酸酯

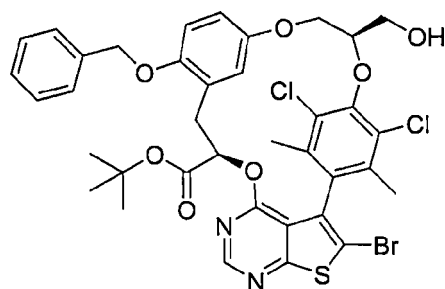
【0288】 如實例1U中所述，標題化合物藉由用實例17G取代實例1T而製備。¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.76 (ddt, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.16 (dq, 1H), 5.12 (dt, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 1112.8 [M+H]⁺。



實例17I

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[[[(丙-2-烯-1-基)氧基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽]-7-甲酸酯

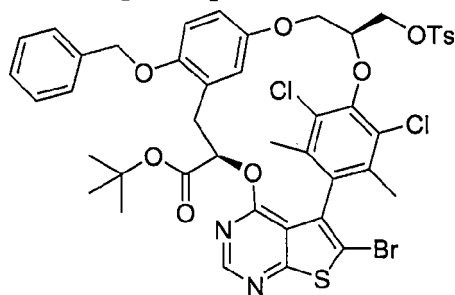
【0289】 如實例1V中所述，標題化合物藉由用實例17H取代實例1U而製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.03-5.88 (m, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.35 (dq, 1H), 5.24 (dq, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 2H), 4.63 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 841.1 [M+H]⁺。



實例17J

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-1-溴-19,23-二氯-16-(羥基甲基)-20,22-二甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

【0290】 如實例1W中所述，標題化合物藉由用實例17I取代實例1V而製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37 (ddd, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.12 (dddd, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.93 (ddd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 801.0 [M+H]⁺。

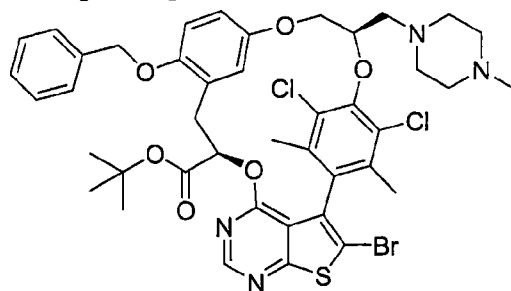


實例17K

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-10-(苄氧基)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[(4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]甲基}-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

【0291】 如實例1X中所述，標題化合物藉由用實例17J取代實例1W而製備。¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H),

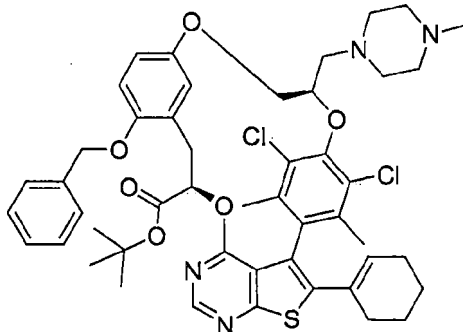
7.40-7.33 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.20 (s, 9H) 。 MS (ESI) m/z 955.0 $[M+H]^+$ 。



實例17L

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-10-(苄氧基)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[[4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]甲基}-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

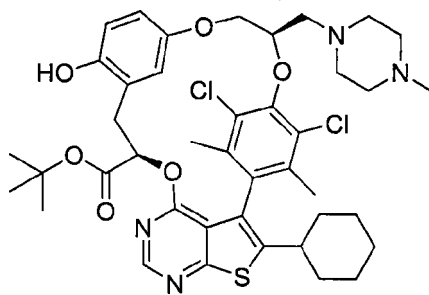
【0292】 如實例1Y中所述，標題化合物藉由用實例17K取代實例1X而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.97 (dd, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.70 (tt, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.66 (d, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.28 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.03 (s, 9H) 。 MS (ESI) m/z 883.4 $[M+H]^+$ 。



實例17M

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環己-1-烯-1-基)-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

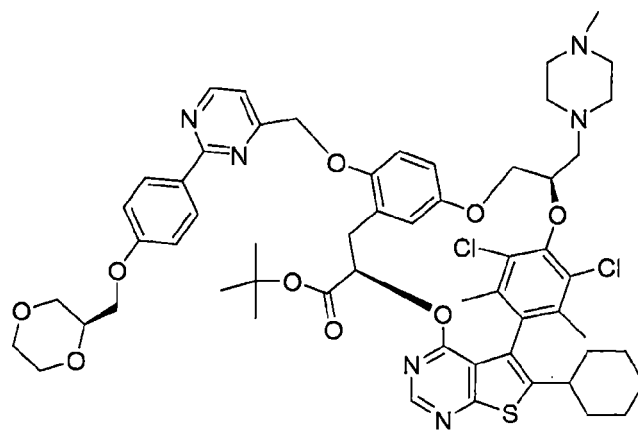
【0293】 將實例17L (400 mg)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物 (35.4 mg)、1-環己烯基-硼酸頻哪醇酯 (160 mg)、和碳酸銨在氬氣氣氛下在二噁唑/水 (脫氣的, 4 mL/9 mL) 中合併。將該反應混合物加熱至 90°C 並攪拌 45 分鐘。將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配。將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物在矽膠柱 (12 g, 二氯甲烷中的 0-10% 甲醇) 上純化。將所希望的級分合併, 並將溶劑在減壓下除去, 以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 885.3 (M+H)⁺。



實例17N

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環己基-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

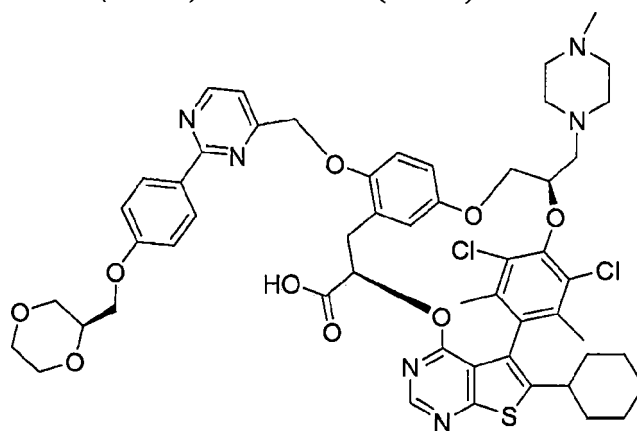
【0294】 如實例1Z中所述, 標題化合物藉由用實例17M取代實例1Y而製備。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.94 (dd, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.68 (q, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.51-2.25 (m, 9H), 2.17 (bs, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (d, 1H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.24-1.08 (m, 3H), 1.07 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 797.3 (M+H)⁺。



實例17O

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環己基-10-{[2-(4-{[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基)嘓啶-4-基]甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九 [1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

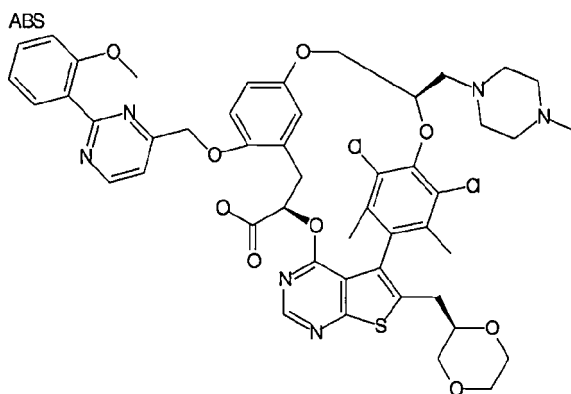
【0295】 將實例17N (29 mg)、實例7B (35 mg)、三苯基磷 (46 mg)、和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (30 mg) 合併並用氬氣沖洗15分鐘。將四氫呋喃 (1.0 mL) 和甲苯 (1.0 mL) 混合、用氬氣沖洗15分鐘、並與固體反應物混合。在室溫，將該反應混合物攪拌過週末。將該反應混合物濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-30%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1081.4 (M+H)⁺。



實例17P

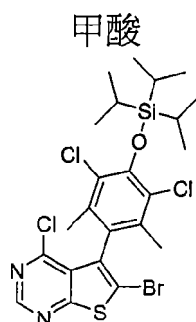
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環己基-10-{[2-(4-{[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基]噁啶-4-基]甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0296】 將實例17O (43 mg) 溶於二氯甲烷 (1.0 mL) ，並添加三氟乙酸 (0.5 mL) 。將該反應混合物在室溫攪拌6小時。將該反應混合物濃縮。將殘餘物溶於甲醇、用水稀釋、並冷凍乾燥。藉由HPLC (Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μ m柱，梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化，提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.81 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.21 (b, 1H), 5.84 (b, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.51 (td, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 8H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.21-1.05 (m, 3H) 。 MS (APCI) m/z 1025.1 (M+H)⁺ 。



實例18

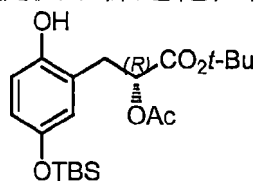
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[[*(2R)*-1,4-二噁唑-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-



實例18A

6-溴-4-氯-5-(3,5-二氯-2,6-二甲基-4-((三異丙基矽基)氧基)苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0297】 將實例17C (4.18 g) 和二異丙基乙基胺 (4.16 mL) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的混合物在環境溫度攪拌5分鐘。在冷卻至15°C後，添加三異丙基氯矽烷 (2.83 mL)，並在環境溫度下繼續攪拌24小時。將混合物在真空中濃縮，添加水 (40 mL) 和NaHCO₃ (飽和水性溶液，10 mL)，並將混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。從乙醇 (20 mL) 中沈澱提供了標題化合物。MS (ESI) *m/z* 593.1 (M+H)⁺。

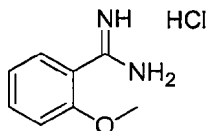


實例18B

(*R*)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基苯基)丙酸酯

【0298】 將在乙醇 (30 mL) 中的實例1P (4.5 g) 添加至100 mL壓力瓶中的5% Pd/C (濕JM#9) (0.22 g) 中。將混合物在50 psi的氫氣 (g) 下在35°C攪

拌10小時。將該反應混合物冷卻至環境溫度並過濾。將濾液濃縮，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 6.70 (d, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.18 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (d, 6H)。MS (ESI) m/z 427.8 [M+NH₄]⁺。

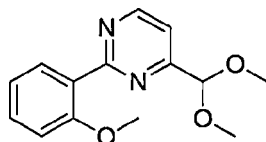


實例18C

2-甲氧基苯甲脒鹽酸鹽

【0299】 向乾燥的12 L五-頸燒瓶（配備有機械攪拌器、帶有通向氮氣調節器的管道的氣體入口、帶有通向鼓泡器的管道的氣體入口適配器、和內部溫度探頭（J-KEM控制））中裝入氯化銨（86 g）。將材料在氮氣下與無水甲苯（2 L）混合。將混合物在冰/甲醇浴中冷卻至-12.3°C。向混合物中經由套管添加在甲苯（800 mL）中的2.0 M三甲基鋁。在添加三甲基鋁後，混合物立即開始冒煙並放出氣體。在添加過程中，該反應混合物的溫度升至-0.4°C高，並且該添加總共經歷約60分鐘。添加所有三甲基鋁後，將混合物在20°C攪拌3小時。向混合物中添加作為液體的2-甲氧基苯甲脒（107 g）（已經在約45°C的浴中熔化）。添加2-甲氧基苯甲脒後，使用由J-KEM控制的加熱套將反應混合物在90°C加熱過夜。該反應燒瓶裝有韋氏（vigreux）冷凝器。在50%乙酸乙酯/庚烷中的薄層層析法指示主要的基線產物。將該反應混合物在冰/甲醇浴中冷卻至-8.7°C，並經由另外的漏斗向混合物中添加4 L的甲醇。該添加放出氣體並放熱。該反應混合物的溫度達到7.9°C高，並且該添加總共經歷約一小時。添加所有甲醇後，將混合物在20°C攪拌三小時。將該反應混合物在臺式過濾器的濾紙上進行過濾。將收集的材料用另外的甲醇（2 L）洗滌。將濾液濃縮。將粗材料與500 mL的乙酸乙酯混合。將混合物超音波處理30分鐘，並攪拌另外的30分鐘。將固體材料過

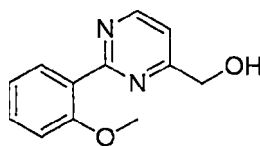
濾出並用更多的乙酸乙酯洗滌。將收集的材料空氣乾燥一小時、並然後在高真空乾燥兩小時，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 9.23 (bs, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.12 (td, 1H), 3.87 (s, 3H)。MS (DCI) *m/z* 151.0 (M+H)⁺。



實例18D

4-(二甲氧基甲基)-2-(2-甲氧基苯基)咪啶

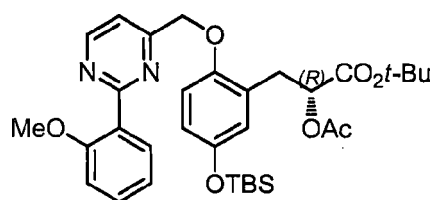
【0300】 向烘箱乾燥的5 L三頸燒瓶（配備有機械攪拌器、通向回流冷凝器的氮氣入口和通向鼓泡器的氮氣出口、以及內部溫度探頭（J-KEM控制））中裝入實例18C（126.9 g）和(*E*)-4-(二甲基胺基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮（177 g）。添加無水甲醇（1360 mL）。在室溫、在氮氣下、經20分鐘，向混合物中分批添加固體甲醇鈉（257 g）。在添加過程中，該反應的溫度從18.6°C升至35.7°C。一旦放熱停止，將該反應混合物加熱至65°C過夜。將該反應混合物冷卻、並濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯（800 mL）混合，並小心添加水（1 L）。將兩相混合物超音波處理約30分鐘，以溶解所有材料。將各層分離，並將有機層用飽和水性NH₄Cl混合物洗滌。將合併的水性萃取物用乙酸乙酯萃取一次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、用Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物溶於少量的二氯甲烷（30 mL）並裝載到已經用40%乙酸乙酯/庚烷平衡的3 L布氏（Buchner）漏斗的2.0 L二氧化矽塞上。將所希望的產物用40%至50%乙酸乙酯/庚烷洗提。將含有所希望的產物的級分合併、並濃縮，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.93 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.06 (td, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (s, 6H)。MS (DCI) *m/z* 261.0 (M+H)⁺。



實例18E

(2-(2-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲醇

【0301】 將在二噁唑（4M 混合物）中的110 mL HCl中的實例18D（14.7 g）以及110 mL水的混合物在50°C加熱14小時。將混合物冷卻至0°C、並分批添加研磨的NaOH（17.60 g）。使用10% K₂CO₃水性混合物，將pH調節至8。分批添加硼氫化鈉（4.27 g）。將混合物在0°C攪拌45分鐘。將混合物用150 mL飽和水性NH₄Cl小心地淬滅，並在0°C攪拌30分鐘。將混合物用乙酸乙酯萃取（5 x 150 mL）、用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物在30 mL乙醇中研磨，以給出第一批標題化合物。將濾液濃縮並將殘餘物在矽膠柱（120 g，在庚烷中的55%-100%乙酸乙酯，乾式裝載）上純化，以給出第二批標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H), 5.65 (t, 1H), 4.60 (dd, 2H), 3.75 (s, 3H)。MS (DCI) *m/z* 217.0 (M+H)⁺。

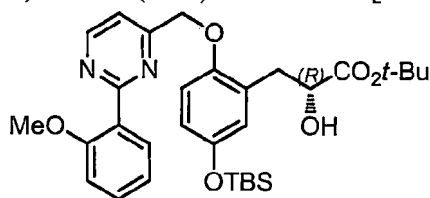


實例18F

(R)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(2-甲氧基苯基)吡啶-4-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0302】 向烘乾的500 mL圓底燒瓶中添加實例18B（14.7 g）、三苯基膦（27.4 g）、實例18E（20 g）和四氫呋喃（105 mL）。將該反應燒瓶在冰浴中冷卻。添加固體(*E*)-*N,N,N',N'*-四甲基二氮烯-1,2-二甲醯胺（18 g），並將該反應

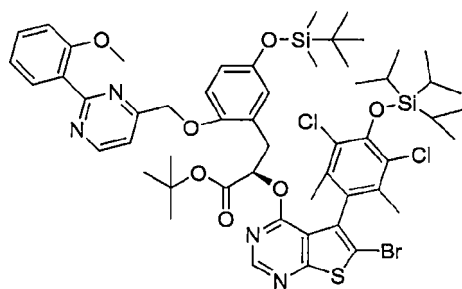
混合物溫熱升至環境溫度並攪拌過夜。將混合物過濾和並將濾餅用四氫呋喃洗滌。將濾液濃縮。將殘餘物吸收進在庚烷中的200 mL 15%乙酸乙酯中、振盪、並通過200 g矽膠過濾。將濾液濃縮並藉由矽膠層析法（在Grace Reveleris X2 MPLC系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金330 g二氧化矽柱，採用20%-50%乙酸乙酯/庚烷）純化。將含有所希望的產物的級分合併、並濃縮，以獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.89 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.09 (tt, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.20 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 609.2 [M+H]⁺。



實例18G

(*R*)-三級-丁基 3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-羥基丙酸酯

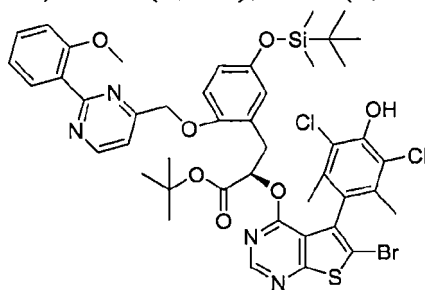
【0303】 向實例18F (24.4 g) 在無水乙醇 (210 mL) 中的混合物裡添加乙醇鈉溶液 (21%於乙醇中, 0.78 mL) 並將混合物在室溫攪拌2小時。添加乙酸 (0.24 mL) 並將溶液濃縮並藉由矽膠層析法 (在Grace Reveleris X2 MPLC系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金330 g二氧化矽柱，採用30%-60%乙酸乙酯/庚烷) 純化。將含有所希望的產物的級分合併、並濃縮，以獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.88 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.44 (ddd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.92 (d, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 567.2 [M+H]⁺。



實例18H

三級-丁基(*R*)-2-((6-溴-5-(3,5-二氯-2,6-二甲基-4-((三異丙基矽基)氧基)苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

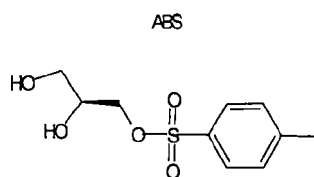
【0304】 將實例18A (5.3 g)、實例18G (26.4 g) 和碳酸鈉 (6.62 g) 在三級-丁醇 (75 mL) 中的混合物在70°C攪拌7小時。冷卻至10°C後，添加水 (200 mL)，並將混合物用乙酸乙酯 (70 mL) 萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (220 g Chromabond®柱，用0-60%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化，提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.86 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (td, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.39 (h, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (dd, 18H), 0.98 (d, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (d, 1H), 0.10 (d, 6H)。



實例18I

(*R*)-2-((6-溴-5-(3,5-二氯-4-羥基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0305】 向實例18H (9.3 g) 在冷卻至15°C的*N,N*-二甲基甲醯胺 (70 mL) 中的溶液裡添加溶於3.7 mL水的碳酸鉀 (0.077 g)，並將該反應混合物在環境溫度攪拌4小時。添加水 (100 mL) 和NaHCO₃ (飽和水性溶液，30 mL)，並將所得混合物用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (220 g Chromabond®柱，用5%-70%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化，提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 967.2 (M+H)⁺。

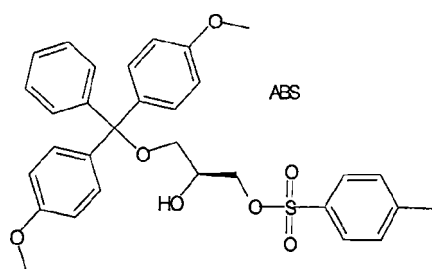


實例18J

(*S*)-2,3-二羥基丙基 4-甲基苯磺酸鹽

【0306】 向(*S*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽 (9 g) 在36 mL 甲醇中的攪拌的混合物中緩慢地添加42 mL 1 M水性HCl混合物，並將該反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。將混合物在減壓下濃縮，以除去大部分甲醇。將混合物小心地倒入225 mL飽和水性碳酸氫鈉混合物中。將混合物用三部分的乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用飽和水性鹽水洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由矽膠快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco

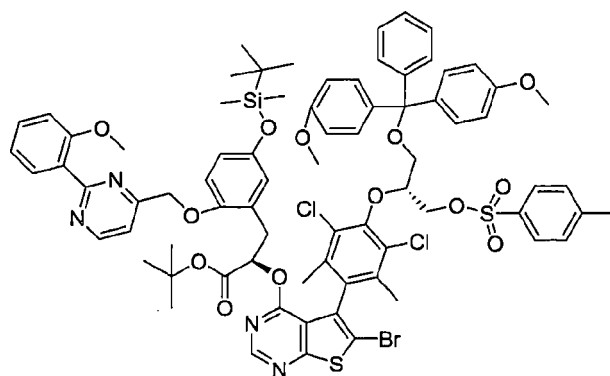
系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金330 g矽膠柱，採用在庚烷中的10%-80%的2:1乙酸乙酯:乙醇洗提) 純化，提供標題化合物，在其凝固之前快速進行下一步驟。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.61 (tt, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.73-7.85 (m, 2H)。LC/MS (APCI) *m/z* 247.3 (M+H)⁺。



實例18K

(S)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-2-羥基丙基 4-甲基苯磺酸鹽

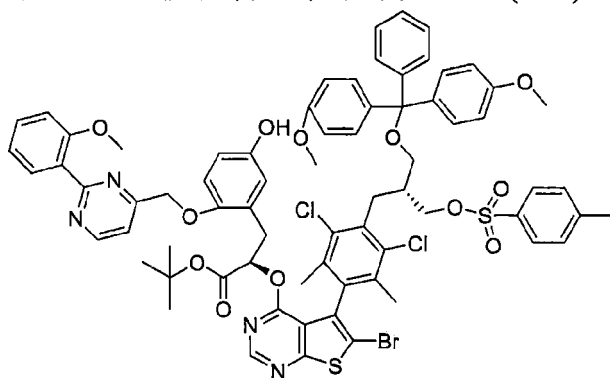
【0307】 在0°C，向實例18J (6.3 g) 在128 mL二氯甲烷中的攪拌的混合物中一次性添加4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (9.10 g)。經15分鐘，向混合物中滴加*N,N*-二異丙基乙基胺 (4.69 mL)。在0°C，將該反應混合物攪拌一小時、並用飽和水性氯化銨 (100 mL) 淬滅。將各層分離、並將水層用兩部分的二氯甲烷萃取。將合併的有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金330 g 矽膠柱 (用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗提)) 純化，提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 2.39 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 6.82-6.92 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.28 (d, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H)。



實例18L

三級-丁基(*R*)-2-((5-(4-(((*R*)-1-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

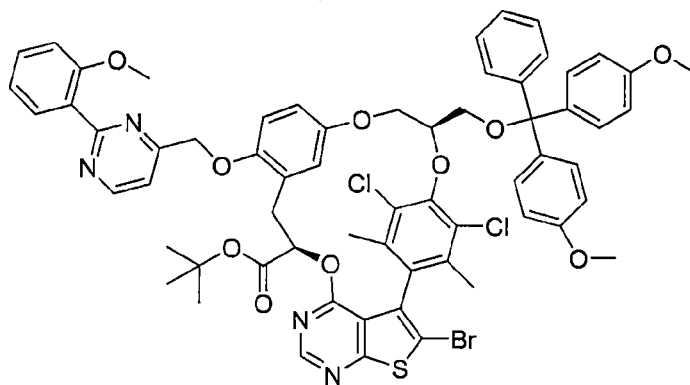
【0308】 將實例18I (7.3 g)、實例18K (4.55 g)、三苯基膦 (2.96 g) 和二-三級-丁基偶氮二甲酸酯 (2.6 g) 一起添加至反應燒瓶中、並用氬氣沖洗10分鐘。添加新鮮脫氣的甲苯 (60 mL)，並將該反應混合物在環境溫度攪拌90分鐘。將混合物在Telos Bulk Sorbent上濃縮並藉由矽膠層析法(使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (330 g RediSep® Gold和120 Chromabond®柱 (用0-70%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化兩次，提供標題化合物。MS (ESI) m/z 1497.4 (M+H)⁺。



實例18M

三級-丁基(*R*)-2-((5-(4-((*R*)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-2-((甲苯磺醯氧基)甲基)丙基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-羥基-2-((2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0309】 將冷卻至5°C的四氫呋喃（20 mL）中的實例18L（2.24 g）用四丁基氟化銨（1 M於四氫呋喃中，3 mL）處理20分鐘。添加水（60 mL），並將混合物用乙酸乙酯（40 mL）萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法（使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC（80 g Chromabond®柱，用0-100%庚烷/乙酸乙酯洗提））純化，提供標題化合物。MS (ESI) m/z 1383.2 (M+H)⁺。

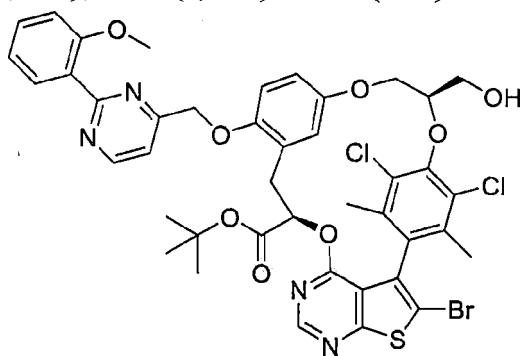


實例18N

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-16-[[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基]-1-溴-19,23-二氯-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0310】 將實例18M（2.0 g）和碳酸銨（2.35 g）在二甲基甲醯胺（150 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌2小時。冷卻至5°C後，將該反應混合物倒入水（300 mL）和乙酸乙酯（100 mL）中。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯（50 mL）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法（使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC（40 g Chromabond®柱，

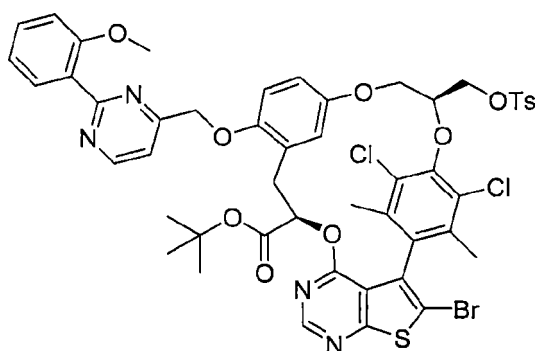
用0-70%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化，提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.90 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 6H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95-6.87 (m, 5H), 6.05 (dd, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.75 (s, 9H), 3.63 (dd, 1H), 3.45-3.30 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z* 1211.4 (M+H)⁺。



實例18O

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-16-(經基甲基)-10-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-20,22-二甲基-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

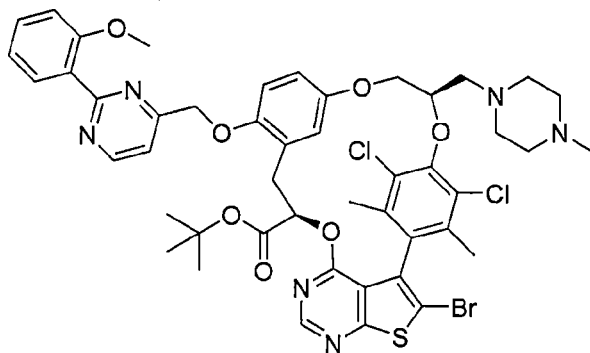
【0311】 向實例18N (856 mg) 在甲醇 (3 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液裡添加甲酸 (2.2 mL) 並將混合物在環境溫度下攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至5°C，添加水 (40 mL)，並將混合物用二氯甲烷 (30 mL) 萃取兩次。將合併的有機萃取物用NaHCO₃ (飽和水性溶液，30 mL) 和水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (25 g Chromabond®柱，用0-100%庚烷/乙酸乙酯洗提)) 純化，提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 909.2 (M+H)⁺。



實例18P

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-1-溴-19,23-二氯-10-{{2-(2-甲氧基苯基)嘓啶-4-基}甲氧基}-20,22-二甲基-16-{{(4-甲基苯-1-磺醯基)氧基}甲基}-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

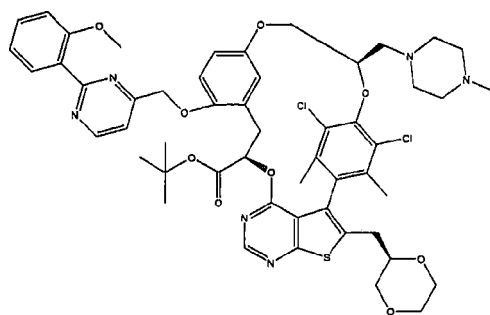
【0312】 如實例1X中所述，標題化合物藉由用實例18O取代實例1W而製備。MS (ESI) m/z 1063.2 (M+H)⁺。



實例18Q

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-10-{{2-(2-甲氧基苯基)嘓啶-4-基}甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

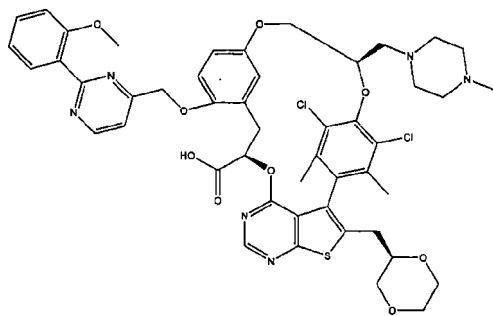
【0313】 如實例1Y中所述，標題化合物藉由用實例18P取代實例1Y而製備。MS (ESI) m/z 1063.2 (M+H)⁺。



實例18R

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[[*(2R)*-1,4-二噁唑-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基
 苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四
 氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
 [1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

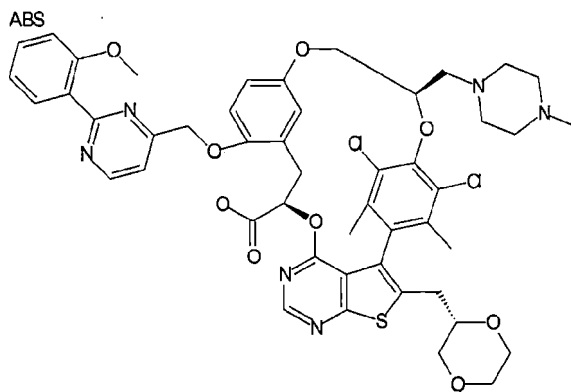
【0314】 使用裝有NiCl₂二甲氧基乙烷加合物 (1.107 mg)、4,4'-二-三級-
 丁基-2,2'-聯吡啶 (1.35 mg) 和二甲氧基乙烷 (0.5 mL) 的乾燥的微波小瓶製備
 預催化劑儲備溶液，並將溶液超音波處理5分鐘。在手套箱中，向乾燥的5 mL微
 波小瓶 (其在70°C、在真空下乾燥24小時並儲存在手套箱中) 中添加實例18Q
 (50 mg)、(S)-2-溴甲基-1,4-二噁唑 (40 mg)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy) (5.65 mg)、
 和Na₂CO₃ (8 mg)。添加乾燥的二甲氧基乙烷 (0.5 mL，用氮氣脫氣) 和三(三
 甲基矽基)矽烷 (20 μL)，將預催化劑儲備溶液 (0.5 mL) 注射到小瓶中，並將
 該反應混合物在25°C攪拌20小時下暴露於藍光 (34W Blue LED KESSIL Light，
 EvoluChem™ PhotoRedOx Box)。將水 (5 mL) 添加至混合物，並將混合物用
 二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機萃取物經硫酸鎂乾燥、過濾並在真空中濃縮。
 藉由層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (4 g Chromabond® 矽膠
 柱，用0-10%二氯甲烷/甲醇洗提)) 純化，提供標題化合物和相應的去溴類似
 物的混合物。MS (ESI) *m/z* 1013.4 (M+H)⁺。



實例18S

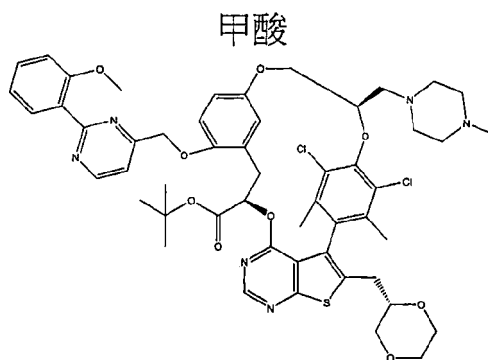
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-{[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基}-10-{[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0315】 向實例18R (120 mg) 在二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (0.1 mL)。將混合物攪拌20小時並在真空中濃縮。藉由HPLC (Gemini NX C18 21.2 x 150 mm 5 μ m柱, 梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.1%氫氧化銨) 純化, 提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 13.0 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.19 (sb, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 8H), 3.08 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 957.4 (M+H)⁺。



實例19

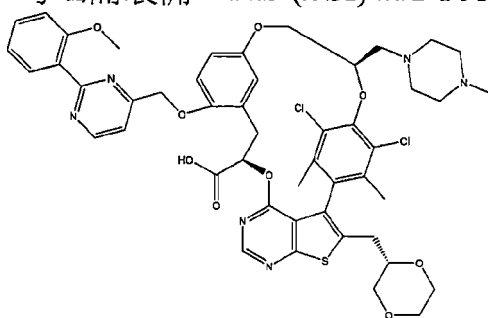
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[[*(2S)*-1,4-二噁唑-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸
 乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-



實例19A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[[*(2S)*-1,4-二噁唑-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基
 苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四
 氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
 [1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0316】 如實例18R中所述，標題化合物藉由用(*R*)-2-溴甲基)-1,4-二噁唑
 替代(*S*)-2-溴甲基)-1,4-二噁唑而製備。MS (ESI) m/z 1013.4 ($M+H$)⁺。

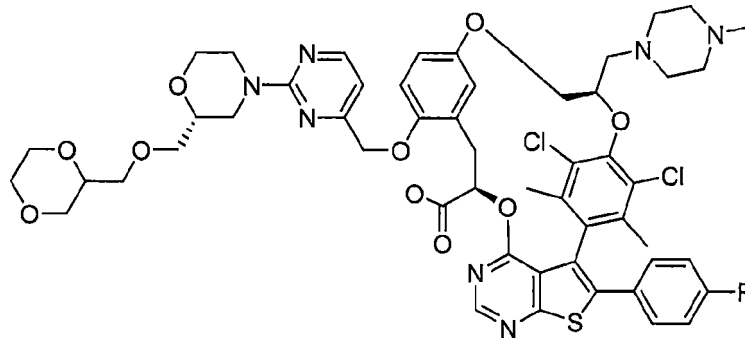


實例19B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-[[*(2S)*-1,4-二噁唑-2-基]甲基]-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶
 -4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸

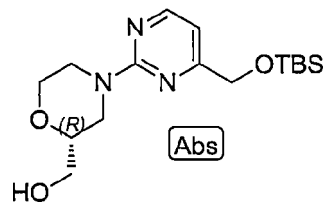
乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-
甲酸

【0317】 如實例18S中所述，標題化合物藉由用實例19A替代實例18R而製備。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.86 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46 (ddd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 5H), 3.42-3.25 (m, 7H), 3.09 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.55.-2.35 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 957.4 (M+H)⁺。



實例20

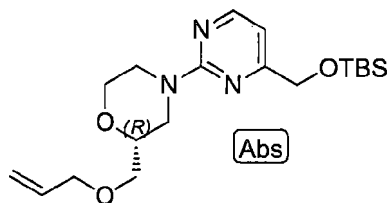
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(2*R*)-2-{{(1,4-二噁嗪-2-基)甲氧基}甲基}咪啉-4-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例20A

(*R*)-(4-(4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)咪啉-2-基)甲醇

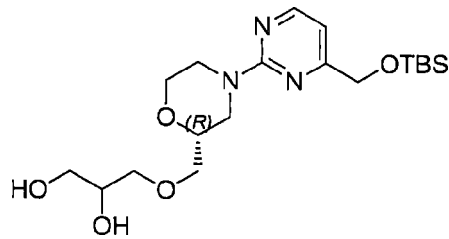
【0318】 將(*R*)-咪啉-2-基甲醇、三氟乙酸 (210 mg)、4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-氯嘓啶 (200 mg) 和 *N,N*-二異丙基乙基胺 (800 μ L) 在乙腈 (1.9 mL) 中的溶液加熱至 80°C 過夜。將該反應冷卻、用水稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相 MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金矽膠柱上, 用在二氯甲烷中的 0-70% 乙酸乙酯洗提), 以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.38 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 3H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。



實例20B

(*R*)-2-((烯丙氧基)甲基)-4-(4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)嘓啶-2-基)咪啉

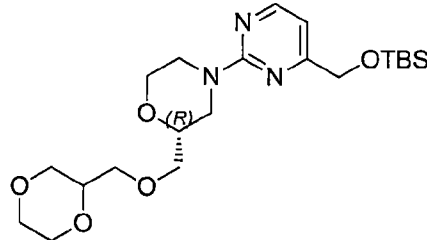
【0319】 向實例20A (200 mg) 和 3-溴丙-1-烯 (100 μ L) 在四氫呋喃 (3 mL) 中的溶液裡添加氫化鈉 (48 mg, 60% 油分散體)、並在鼓泡平息後將該反應溫熱至 40°C。4 小時後, 將該反應冷卻、用飽和水性氯化銨稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相 MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金矽膠柱上, 用在二氯甲烷中的 0-25% 乙酸乙酯洗提), 以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.38 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.97-5.81 (m, 1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。



實例20C

3-(((R)-4-(4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)咪啞-2-基)咪啞-2-基)甲氧基)丙烷-1,2-二醇

【0320】 在0°C向實例20B (190 mg) 在三級-丁醇 (2.5 mL) 和水 (2.5 mL) 中的溶液裡添加AD-Mix α (1.1 g) 、並將該反應在0°C攪拌4小時。將該反應溫熱至室溫並攪拌過夜。將該反應用固體亞硫酸鈉淬滅、用水稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。

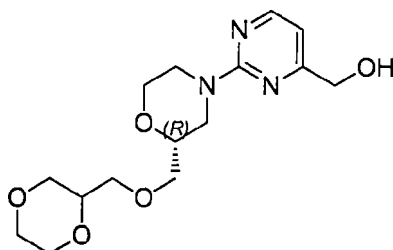


實例20D

(2R)-2-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)-4-(4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)咪啞-2-基)咪啞

【0321】 在室溫向實例20C (210 mg) 在二氯甲烷 (3.3 mL) 中的溶液裡添加氫化鈉 (36 mg, 60%油分散體)、並將該反應攪拌10分鐘。添加實例9B (220 mg) 在二氯甲烷 (1.7 mL) 中的溶液、並將該反應攪拌5小時。將該反應用飽和水性氯化銨淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金

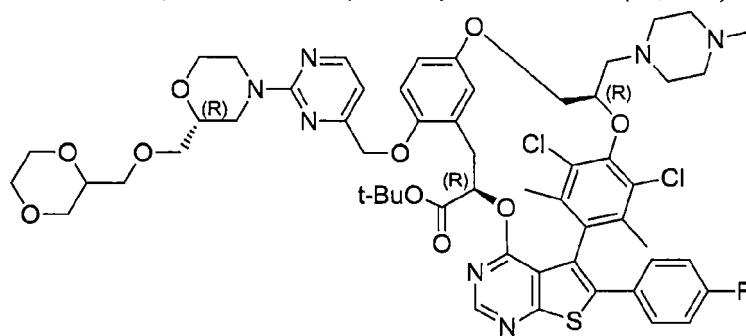
矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0-50%乙酸乙酯洗提) 純化，以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.38 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.76-3.35 (m, 11H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。



實例20E

(2-((2R)-2-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)咪啉代)嘧啶-4-基)甲醇

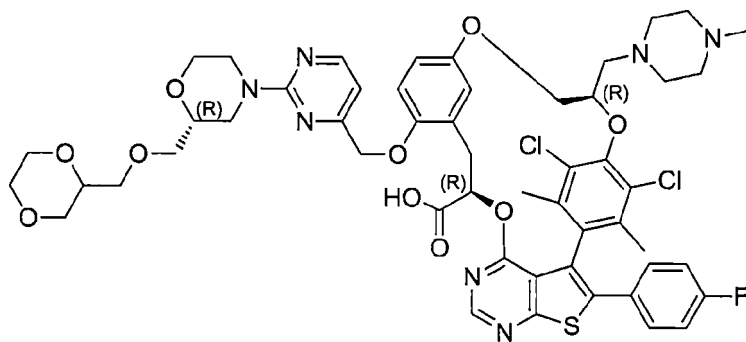
【0322】 向實例20D (110 mg) 在四氫呋喃 (860 μL) 和甲醇 (430 μL) 中的溶液裡添加氟化銫 (200 mg)、並將該反應攪拌5.5小時。將該反應混合物濃縮、並將殘餘物用超音波處理吸收進乙酸乙酯中、經矽藻土過濾、並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的10-100%乙酸乙酯洗提) 純化，以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.35 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.74-3.36 (m, 12H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H)。



實例20F

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(2*R*)-2-{{(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基}甲基}咪啉-4-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

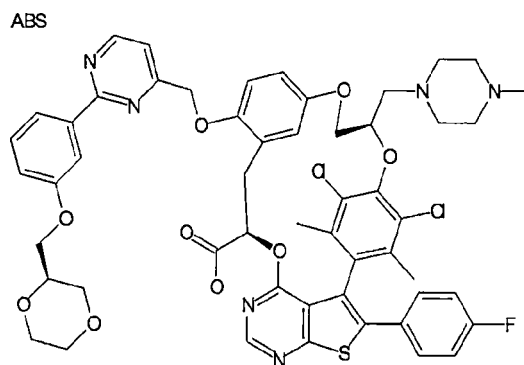
【0323】 將含有在甲苯 (110 μ L) 和四氫呋喃 (110 μ L) 中的實例20E (42 mg)、實例1Z (35 mg)、三苯基膦 (34 mg) 和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (22 mg) 的小瓶在50°C攪拌4小時。將該反應冷卻、用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC(在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0.5%-9%甲醇洗提) 純化，以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.74, (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.29-7.12 (m, 5H), 6.90-6.74 (m, 3H), 6.06-5.99 (m, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 5.04-4.85 (m, 2H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 4H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.75-3.36 (m, 14 H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.02-2.57 (m, 8H), 2.44-2.20 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)。



實例20G

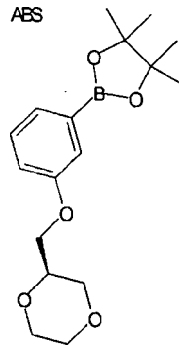
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(2*R*)-2-{{(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基}甲基}咪啉-4-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0324】 向實例20F (41 mg) 在二氯甲烷 (190 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (190 μ L) 、並將該反應攪拌4小時。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上, 使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 5%-85%, 經30分鐘, 使用含有10 mM 乙酸銨的水中的乙腈)) 純化, 以在冷凍乾燥後給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 6.83-6.68 (m, 3H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.85-5.77 (m, 1H), 5.03-4.81 (m, 3H), 4.54-4.33 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.74-3.22 (m, 11H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 6H) 。 MS (ESI) *m/z* 1060.4 (M+H)⁺ 。



實例21

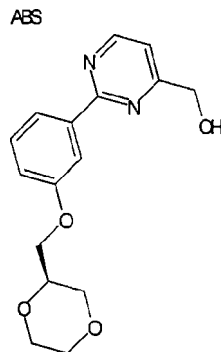
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{[(2*R*)-1,4-二噁嗪-2-基]甲氧基}苯基]嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸



實例21A

(*R*)-2-(3-((1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

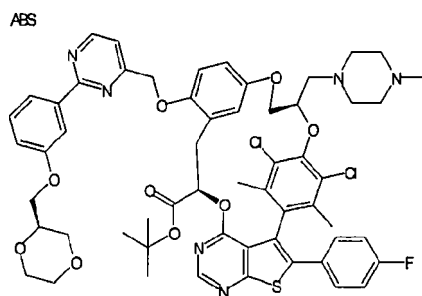
【0325】 標題化合物藉由用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚取代實例2A中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.50 (td, 1H), 3.42 (t, 1H), 1.29 (s, 12H)。MS (ESI) *m/z* 338.1 (M+NH₄)⁺。



實例21B

(*R*)-(2-(3-((1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)苯基)咪啞-4-基)甲醇

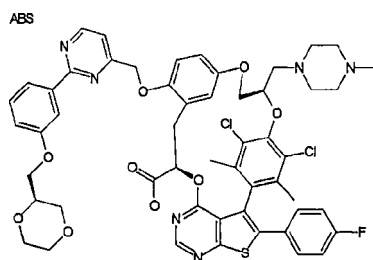
【0326】 標題化合物藉由用實例21A取代實例2B中的實例2A而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.64 (d, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.91-3.77 (m, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.45 (t, 1H)。MS (ESI) *m/z* 303.1 (M+H)⁺。



實例21C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基]嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

【0327】 標題化合物藉由用實例21B取代實例7C中的實例7B而製備。MS (ESI) m/z 1095.4 (M+H)⁺。

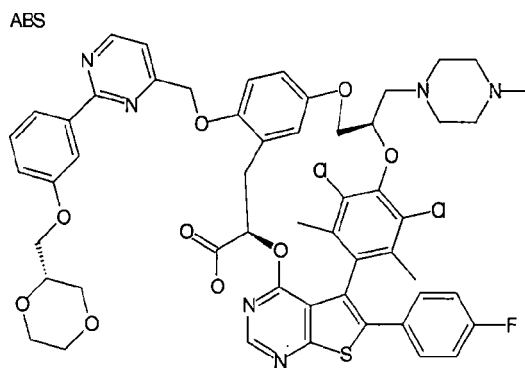


實例21D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}苯基]嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

【0328】 標題化合物藉由用實例21C取代實例7D中的實例7C而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.89 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.24 (q, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.92-3.84 (m,

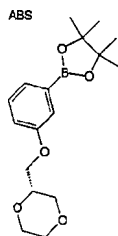
2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.48-2.28 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z 1037.5 (M+H)⁺ 。



實例22

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}苯基]嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

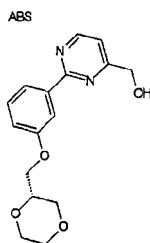


實例22A

(*S*)-2-(3-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

【0329】 標題化合物藉由用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚取代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯酚、和用(*R*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇取代實例2A中的(*S*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.96

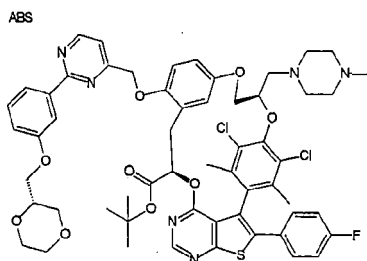
(d, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.50 (td, 1H), 3.42 (t, 1H), 1.29 (s, 12H) 。 MS (ESI) m/z 337.9 (M+NH₄)⁺ 。



實例22B

(S)-2-(3-((1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲醇

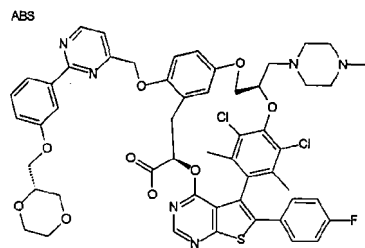
【0330】 標題化合物藉由用實例22A取代實例2B中的實例2A而製備。 ¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.67 (t, 1H), 4.64 (d, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.45 (t, 1H) 。 MS (ESI) m/z 303.1 (M+H)⁺ 。



實例22C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{[2-(3-[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基)苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

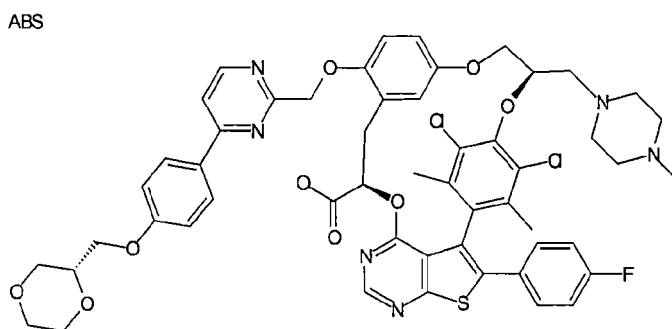
【0331】 標題化合物藉由用實例22B取代實例7C中的實例7B而製備。 MS (ESI) m/z 1093.3 (M+H)⁺ 。



實例22D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{2-(3-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-4-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0332】 標題化合物藉由用實例22C取代實例7D中的實例7C而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.89 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.22-7.12 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.23 (q, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.45 (bs, 2H), 4.04 (d, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.73-2.61 (m, 3H), 2.48-2.31 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1037.5 (M+H)⁺。

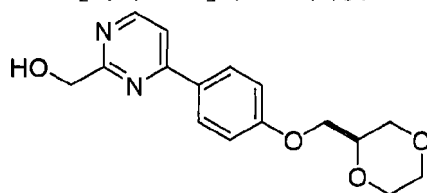


實例23

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{4-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫

-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

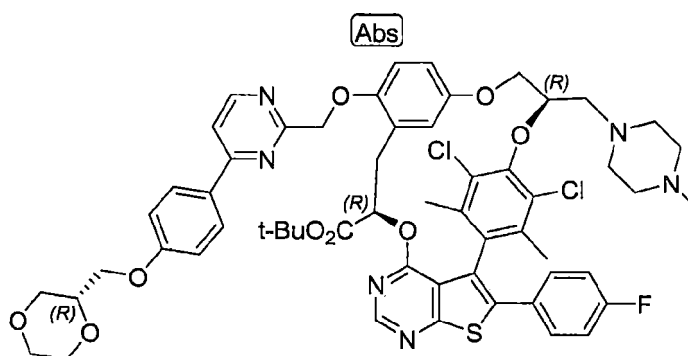
[1,2,3-*cd*] 莖-7-甲酸



實例23A

(*R*)-(4-(4-((1,4-二噁呔-2-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-基)甲醇

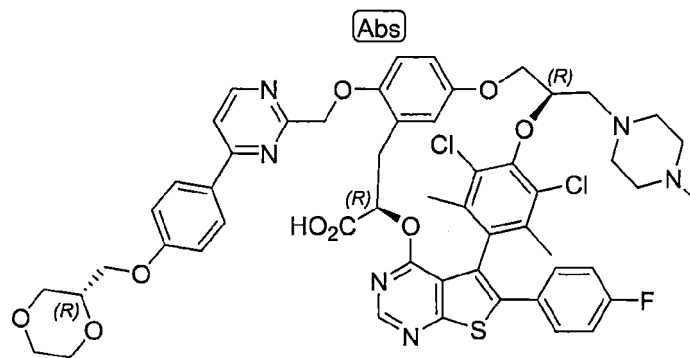
【0333】 將(4-氯嘧啶-2-基)甲醇 (36.6 mg)、實例16A (70 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (2 mg)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8 磷雜金剛烷 (1.9 mg) 和磷酸三鉀 (93 mg) 的混合物用氫氣吹掃30分鐘。將四氫呋喃(0.87 mL)和水(0.22 mL)的溶液脫氣並添加。將反應混合物在Biotage® Initiator微波單元中在65°C攪拌8小時。向該反應混合物中添加乙酸乙酯，並將混合物經由藻土墊過濾。向濾液中添加乙酸乙酯和水。將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並且然後經硫酸鎂乾燥、過濾、並且隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne-Isco-Combiflash®系統上 (用在庚烷中的40%-100%乙酸乙酯洗提))純化，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 303.2 (M+H)⁺。



實例23B

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{6-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0334】 向4 mL小瓶（配備有攪拌棒）中裝入實例1Z（35 mg）、實例23A（15.7 mg）、三苯基膦（22.7 mg）和四甲基偶氮二甲醯胺（14.9 mg），並用氬氣吹掃30分鐘。添加四氫呋喃（0.5 mL）和甲苯（0.5 mL）的溶液，並將反應混合物在環境溫度攪拌19小時。向反應混合物中添加三苯基膦（11.3 mg）和四甲基偶氮二甲醯胺（7.5 mg），並在環境溫度繼續攪拌28小時。向反應混合物添加三苯基膦（11.3 mg）和四甲基偶氮二甲醯胺（7.5 mg），並在環境溫度繼續攪拌17小時。將反應混合物中的材料過濾出，並向有機相中添加二氯甲烷。將材料用二氯甲烷洗滌。將合併的有機相用水和鹽水溶液洗滌。將有機相經由DryDisk®乾燥、並隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne-Isco-Combiflash®系統上（用在二氯甲烷中的0-20%甲醇洗提））純化，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1093.3 (M+H)⁺。



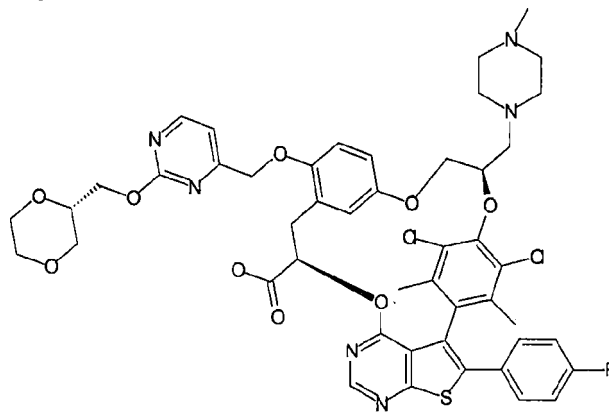
實例23C

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{4-(4-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}苯基)嘧啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫

-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0335】 向實例23B (38 mg) 在二氯甲烷 (270 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (268 μ L)。將反應混合物在環境溫度攪拌24小時。然後將該反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷，並添加飽和水性NaHCO₃-溶液。將水相用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機相經由DryDisk®乾燥、並在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC (Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μ m柱，梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H) 3.77 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1037.1 (M+H)⁺。

ABS



實例24

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-

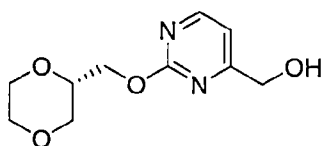
伸乙基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節



實例24A

(*S*)-2-((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)-4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)嘧啶

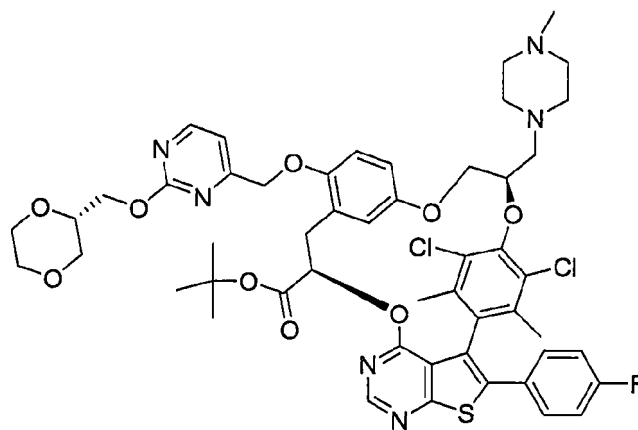
【0336】 將(*R*)-(1,4-二噁咄-2-基)甲醇 (91 mg)、4-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-氯嘧啶 (200 mg)、和三乙基胺 (0.4 mL) 溶於乙腈 (2.5 mL) 中、並加熱至80°C持續3小時。在室溫添加氫化鈉 (111 mg, 50%)，並將混合物在室溫攪拌過夜。將該反應混合物濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷中並用水洗滌。有機層用硫酸鈉乾燥，濾過並濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-20%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 341.2 (M+H)⁺。



實例24B

(*S*)-2-((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)甲醇

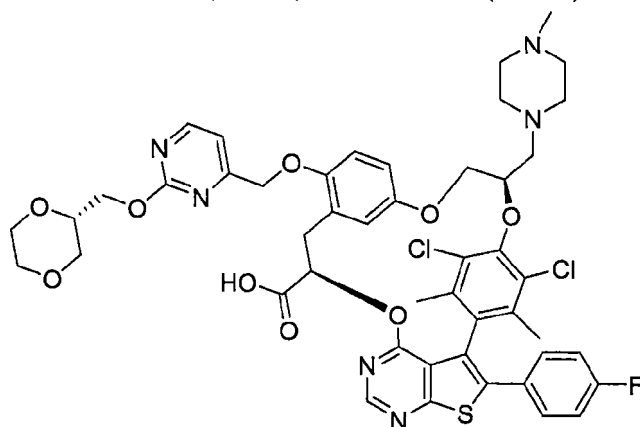
【0337】 將實例24A (66.5 mg) 溶於四氫呋喃 (1 mL) 中並藉由冰浴冷卻至0°C。添加四丁基氟化銨 (1M於四氫呋喃中, 0.39 mL) 並將混合物在0°C攪拌2小時。將反應混合物在乙酸乙酯和鹽水之間分配。將有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-50%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 227.1 (M+H)⁺。



實例24C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基)嘧啶-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

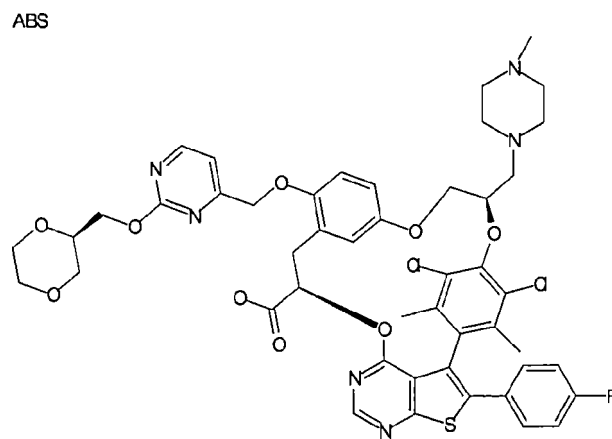
【0338】 將實例24B (42 mg)、實例1Z (25 mg)、三苯基膦 (32 mg)、和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (21 mg) 合併並用氬氣沖洗15分鐘。將四氫呋喃 (0.2 mL) 和甲苯 (0.2 mL) 混合、用氬氣沖洗15分鐘、並添加至固體反應物中。在室溫，將該反應混合物攪拌過週末。將該反應混合物濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-30%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1017.3 (M+H)⁺。



實例24D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

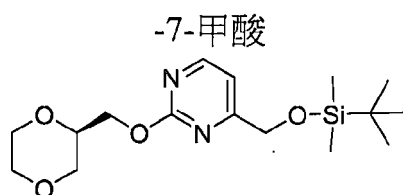
【0339】 添加溶於二氯甲烷 (1.0 mL) 和三氟乙酸 (0.24 mL) 的實例24C (70 mg)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在25°C濃縮。將殘餘物溶於甲醇、用水稀釋並冷凍乾燥。將粗材料藉由HPLC(Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μm柱，梯度5%至100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.19 (b, 1H), 5.81 (b, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78 (ddd, 2H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.49 (td, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS (APCI) *m/z* 961.3 (M+H)⁺。



實例25

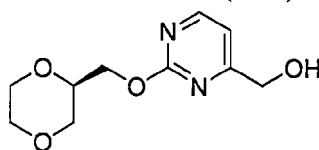
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{{(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-

伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節



實例25A

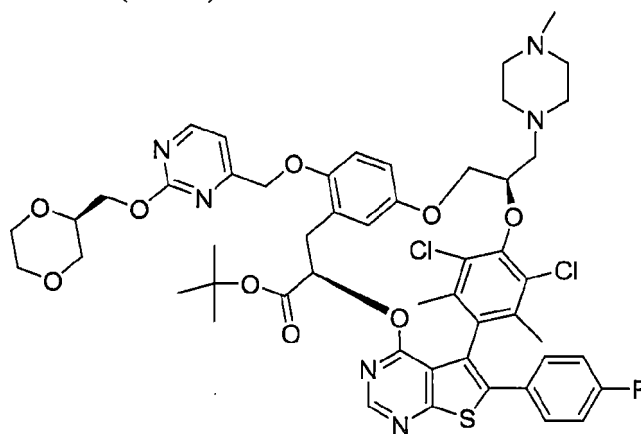
【0340】 如實例24A中所述，標題化合物藉由用(*S*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇取代(*R*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇而製備。MS (ESI) m/z 341.2 (M+H)⁺。



實例25B

(*R*)-(2-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)嘓啶-4-基)甲醇

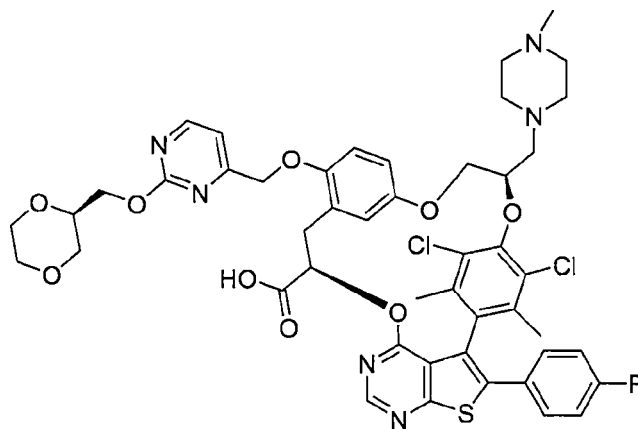
【0341】 如實例24B中所述，標題化合物藉由用實例25A取代實例24A而製備。MS (ESI) m/z 227.1 (M+H)⁺。



實例25C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{{(2*R*)-1,4-二噁吡-2-基}甲氧基}嘓啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

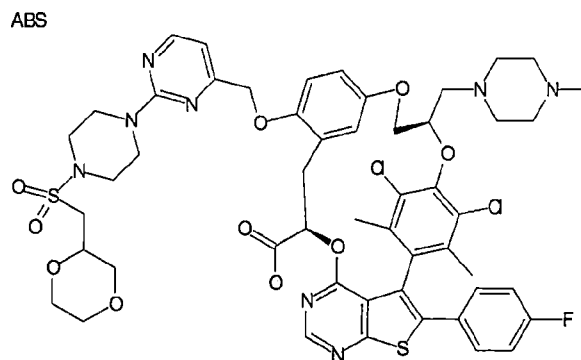
【0342】 如實例24C中所述，標題化合物藉由用實例25B取代實例24B而製備。MS (APCI) m/z 1017.3 (M+H)⁺。



實例25D

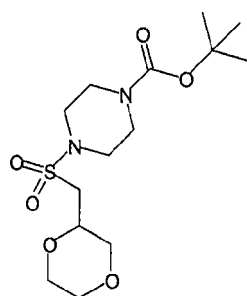
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0343】 添加溶於二氯甲烷 (1.0 mL) 和三氟乙酸 (0.23 mL) 的實例25C (67 mg)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在25°C濃縮。將殘餘物溶於甲醇、用水稀釋並冷凍乾燥。將粗材料藉由HPLC(Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μm柱，梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨)純化，以提供標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.19 (b, 1H), 5.81 (b, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.78 (ddd, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.49 (td, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS (APCI) m/z 961.2 (M+H)⁺。



實例26

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{4-[(1,4-二噁嗪-2-基)甲烷磺醯基]吡啶-1-基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

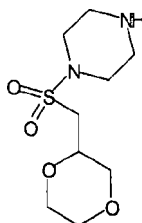


實例26A

三級-丁基 4-(((1,4-二噁嗪-2-基)甲基)磺醯基)吡啶-1-甲酸酯

【0344】 將三級-丁基 吡啶-1-甲酸酯 (102 mg) 溶於二氯甲烷 (3 mL) 中。添加三乙基胺 (151 mg)，然後添加(1,4-二噁嗪-2-基)甲烷磺醯氯 (100 mg)。將溶液在室溫混合過夜。將溶劑在真空下除去、並將殘餘物吸收進乙酸乙酯 (10 mL)。將溶液用0.1 M 水性HCl (3 mL) 洗滌。將溶液用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、並過濾。在真空下除去溶劑，並將材料不經進一步純化而使用。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 3.94 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H),

3.57-3.48 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 1.47 (s, 9H) 。 MS (ESI) m/z 251.2 (M-三級-丁基羧酸酯)⁺ 。

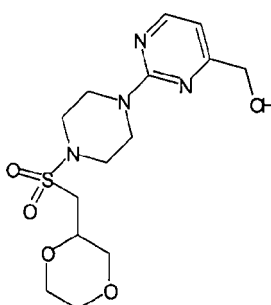


實例26B

1-(((1,4-二噁啉-2-基)甲基)磺酰基)吡啶

【0345】 標題化合物藉由用實例26A取代實例10B中的實例10A而製備。

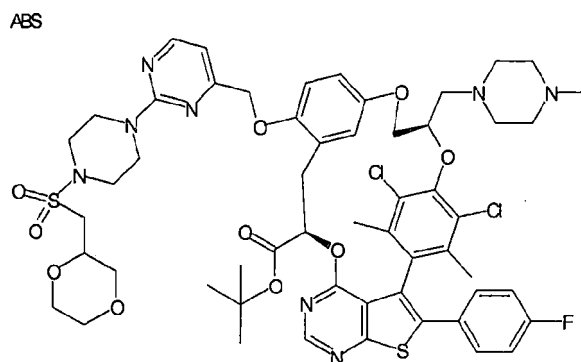
將材料分離為三氟乙酸鹽，並將其不經進一步純化而用於下一步驟。



實例26C

(2-(4-(((1,4-二噁啉-2-基)甲基)磺酰基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲醇

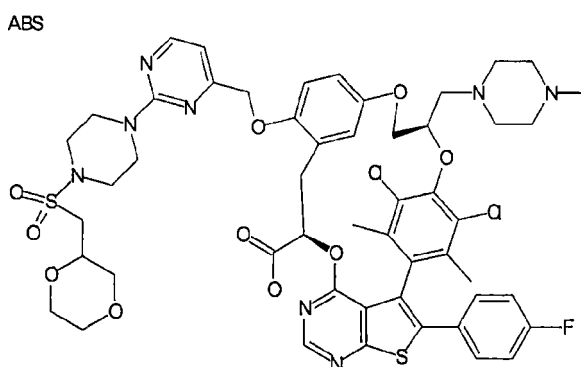
【0346】 標題化合物藉由用實例26B取代實例10C中的實例10B而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 8.37 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.43 (t, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 7H) 。 MS (ESI) m/z 359.2 (M+H)⁺ 。



實例26D

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲烷磺醯基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

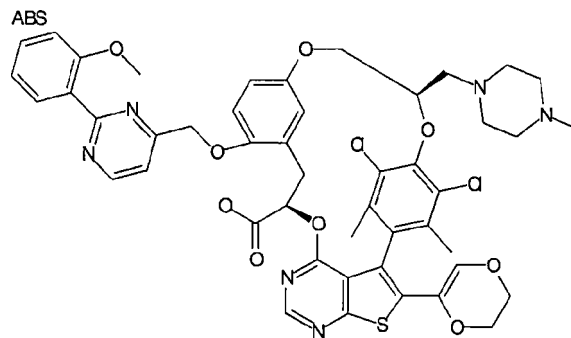
【0347】 標題化合物藉由用實例26C取代實例7C中的實例7B而製備。MS (ESI) m/z 1149.5 (M+H)⁺。



實例26E

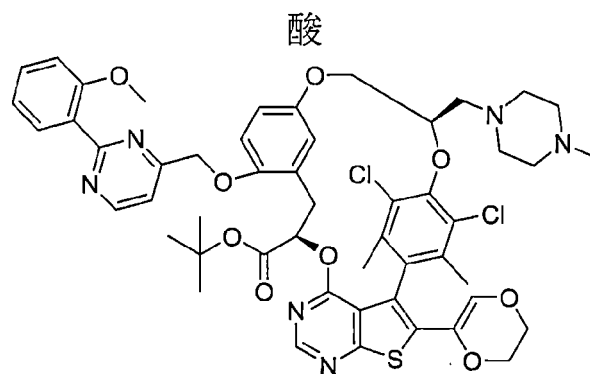
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[(2-{4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲烷磺醯基]哌啶-1-基}嘧啶-4-基)甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

【0348】 標題化合物藉由用實例26D取代實例7D中的實例7C而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.76-3.68 (m, 3H), 3.65-3.53 (m, 6H), 3.49-3.44 (m, 4H), 2.96 (d, 2H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (bs, 6H)。⁺ MS (ESI) *m/z* 1093.4 (M+H)⁺。



實例27

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(5,6-二氫-1,4-二噁吡啶-2-基)-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲

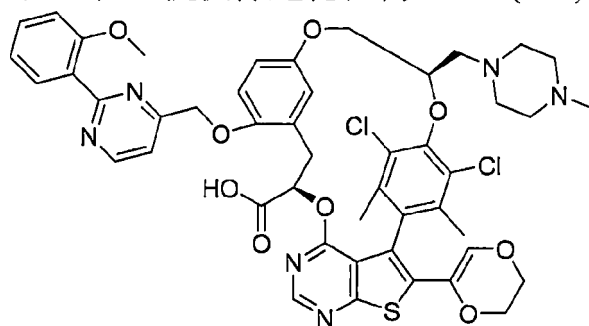


實例27A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(5,6-二氫-1,4-二噁吡啶-2-基)-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫

-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九
[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

【0349】 向微波小瓶(配備有攪拌棒)中裝入實例18Q(50 mg)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3-二氫-1,4-二嘔咩(20 mg)、1'-雙(二-三級-丁基膦)二茂鐵-二氯化鈮二氫甲烷錯合物(3 mg)和CsCO₃(45 mg),並用氫氣脫氣10分鐘。添加新鮮脫氣的二嘔咩(0.8 mL)和水(0.2 mL)。將小瓶加帽,並將反應混合物在Biotage® Initiator微波中加熱至90°C持續90分鐘。添加水(2 mL)和二氫甲烷(4 mL),將有機層經由Chromabond® PTS 盒分離,將水層用二氫甲烷(2 mL)再萃取,並將合併的有機層在真空中濃縮。藉由矽膠層析法(使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC(5 g Chromabond®柱,用0-10%二氫甲烷/甲醇洗提))純化,提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 997.4 (M+H)⁺。

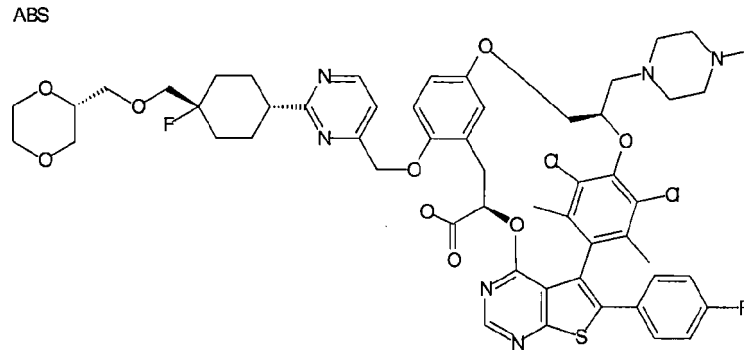


實例27B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(5,6-二氫-1,4-二嘔咩-2-基)-10-[[2-(2-甲氧基苯基)嘓啶-4-基]甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌咩-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸

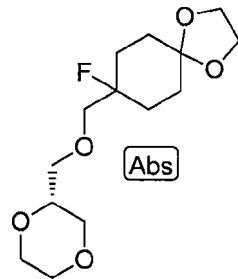
【0350】 如實例18S中所述,標題化合物藉由用實例27A替代實例18R而製備。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞碸-*d*₆) δ ppm 8.86 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H),

6.24 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.55.-2.45 (m, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ◦ MS (ESI) m/z 941.4 (M+H)⁺ ◦



實例28

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

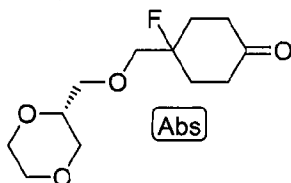


實例28A

(*S*)-8-(((1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

【0351】 在0°C、在氮氣下，向實例39D (1.7 g) 在二甲基甲醯胺 (20 mL) 中的溶液裡添加氫化鈉 (1.1 g, 60%油分散體)。10分鐘後，將(*S*)-(1,4-二噁唑-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽 (3.8 g) 在二甲基甲醯胺 (20 mL) 中的溶液添加至反應中。將該反應在50°C下攪拌12小時。如上所述的設置兩個另外的反應。將

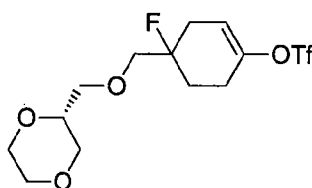
所有三個反應合併。將反應倒入冰水中並用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（用石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至20:3洗提）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.03-3.87 (m, 4H), 3.85-3.66 (m, 5H), 3.65-3.37 (m, 6H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.79-1.55 (m, 4H)。



實例28B

(S)-4-(((1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己酮

【0352】 在0°C，向實例28A（1.8 g）在四氫呋喃（54 mL）中的溶液裡添加水性HCl（54 mL，6 M）。將反應在25°C在氮氣氣氛下攪拌16小時。如上所述的設置兩個另外的反應。將所有三個反應合併。藉由在0°C添加固體NaOH，將合併的混合物的pH調節至8、並將混合物用乙酸乙酯萃取八次。將合併的有機物用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89-3.20 (m, 11H), 2.76-2.57 (m, 2H), 2.40-2.17 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 2H)。

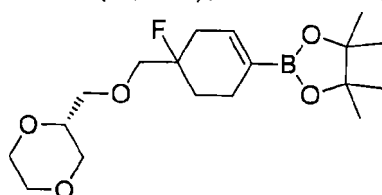


實例28C

4-(((S)-1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

【0353】 在0°C、在氮氣流下，向二異丙基胺（1.8 g）在乾燥四氫呋喃（150 mL）中的攪拌溶液中添加正丁基鋰（7.3 mL，1 M）。5分鐘後，將實例28B（3 g）在乾燥四氫呋喃（150 mL）中的溶液添加至反應混合物中。在0°C將混合物

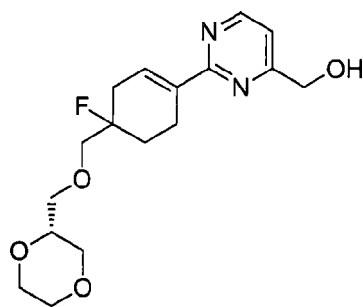
攪拌15分鐘。在-78°C、在氮氣氣氛下，將1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-((三氟甲基)磺醯基)甲烷磺醯胺 (5.6 g) 在四氫呋喃 (150 mL) 中的溶液添加至混合物中，並將該反應溫熱至20°C並在氮氣氣氛下攪拌16小時。將反應倒入冰水並用乙酸乙酯萃取兩次。將有機相合併並用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1至1 : 1洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.68 (br s, 1H), 3.86-3.37 (m, 11H), 2.70-2.27 (m, 4H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 1H)。



實例28D

2-(4-(((*S*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

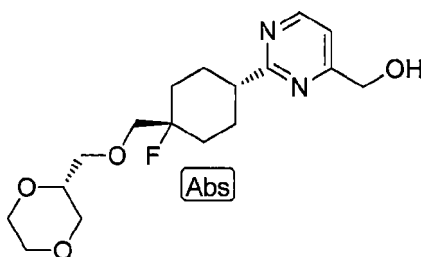
【0354】 在20°C、在氮氣下向實例28C (3.4 g) 在1,4-二噁唑 (102 mL) 中的溶液裡添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (2.9 g)、乙酸鉀 (1.6 g) 和[1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵]氯化鈣(II) (0.7 g)。將混合物在80°C攪拌12小時。將反應冷卻至20°C。如上所述的設置一個另外的小瓶，並將這兩種混合物合併。將混合物過濾並濃縮，以給出殘餘物。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 1至20 : 1洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.44 (br d, 1H), 3.85-3.36 (m, 11H), 2.42-2.11 (m, 5H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 15 H)。



實例28E

(2-(4-(((*S*)-1,4-二噁咁-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘧啶-4-基)甲醇

【0355】 在15°C、在氬氣氣氛下向實例28D (1.9 g) 和(2-氯嘧啶-4-基) 甲醇 (0.6 g) 在二噁咁 (30 mL) 中的溶液裡添加四(三苯基膦)鈦(0) (0.2 g) 和飽和水性碳酸氫鈉 (10 mL)。將混合物在氬氣下在100°C攪拌16小時。將反應混合物冷卻、用乙酸乙酯萃取三次，並將合併的有機相用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型-HPLC (在Gilson 281半製備型HPLC上，使用Nano-micro Kromazil C18柱 (100 x 30 mm, 5微米)，用在含有0.075%三氟乙酸的水中的乙腈 (14%-100%，經10分鐘) 洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91-3.38 (m, 12H), 2.79 (br d, 2H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.14 (qd, 1H), 1.98-1.81 (m, 1H)。

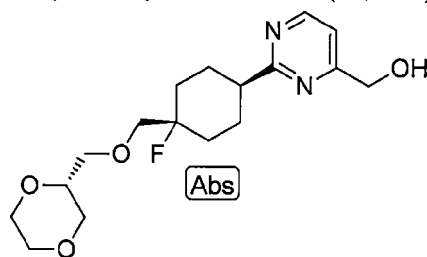


實例28F

(2-(((1*R*,4*S*)-4-(((*S*)-1,4-二噁咁-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己基)嘧啶-4-基)甲醇

【0356】 在25°C、在氬氣 (15 psi) 下，向實例28E (0.35 g) 和三乙基胺 (0.2 mL) 在乾四氫呋喃 (10 mL) 中的溶液裡添加10% Pd/C (0.1 g)、並將懸

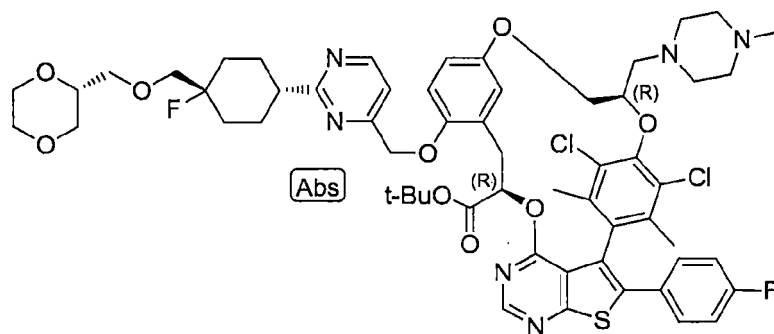
浮液攪拌16小時。如上所述的設置一個另外的反應。將這兩個反應合併。將混合物過濾並濃縮，以得到粗產物。將粗材料藉由手性SFC（在Thar SFC80製備型SFC上，使用Chiralpak AS-H柱（250 x 30 mm，5微米），用含有0.1%氫氧化銨的異丙醇）純化，以給出標題化合物。實例28F的分析型SFC（在Thar analytical SFC上，使用Chiralpak AS-3（0.46 x 10 cm，3微米）柱，採用含有0.05%異丙基胺的異丙醇，從5%-40%，在5分鐘內，並且流速為4.0 mL/分鐘）給出了1.31分鐘的保留時間。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.88-3.38 (m, 11H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 7H), 1.69-1.44 (m, 2H)。



實例28G

(2-(((1*R*,4*s*)-4-(((*S*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己基)嘧啶-4-基)甲醇

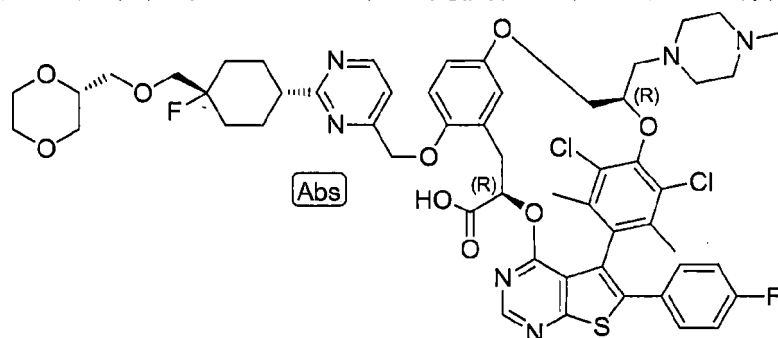
【0357】 標題化合物由實例28F中所述的SFC分離獲得。實例28G的分析型SFC（在Thar analytical SFC上，使用Chiralpak AS-3（0.46 x 10 cm，3微米）柱，採用含有0.05%異丙基胺的異丙醇，從5%-40%，在5分鐘內，並且流速為4.0 mL/分鐘）給出了1.05分鐘的保留時間。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69-8.57 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.87-3.36 (m, 11H), 3.16-3.00 (m, 1H), 2.17-1.51 (m, 8H)。



實例28H

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0358】 將含有在甲苯 (120 μL) 和四氫呋喃 (120 μL) 中的實例28F (50 mg)、實例1Z (40 mg)、三苯基膦 (39 mg) 和*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應冷卻、用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0-9.5%甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。

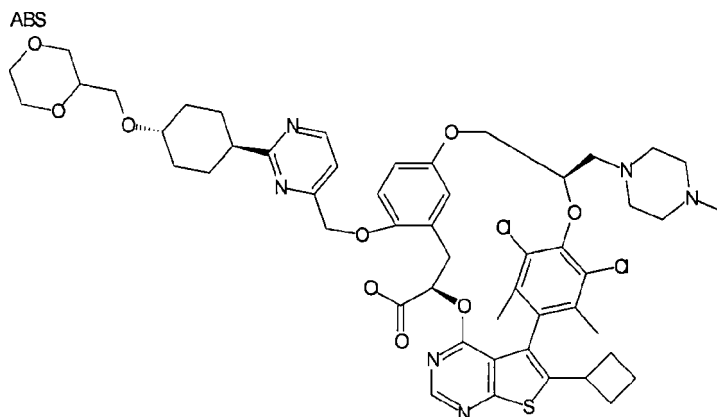


實例28I

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0359】 向實例28H (56 mg) 在二氯甲烷 (250 μL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (250 μL)、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 5%-80%，經30分鐘，使用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈))

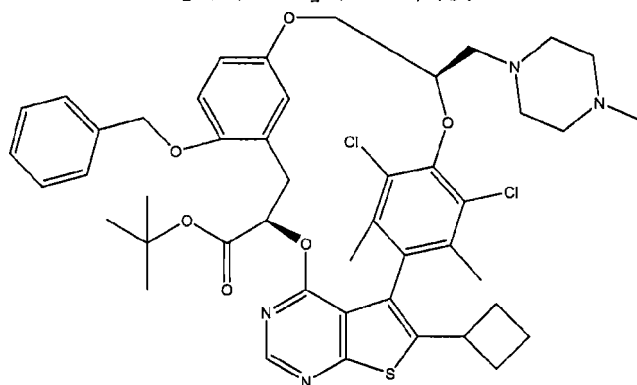
純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.75-8.67 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.24-7.08 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.94-4.80 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 3.76-3.22 (m, 10H), 3.00-2.77 (m, 4H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.45 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.74 (m, 12H), 1.69-1.40 (m, 4H)。^{MS} (ESI) *m/z* 1073.0 (M-H)⁻。



實例29

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基]環己基)嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

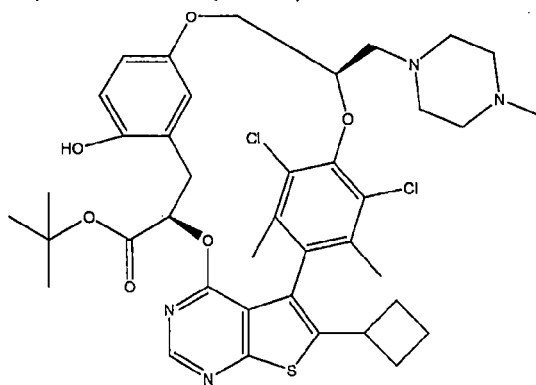
[1,2,3-*cd*]吡-7-甲酸



實例29A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-10-(苄氧基)-19,23-二氯-1-環丁基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

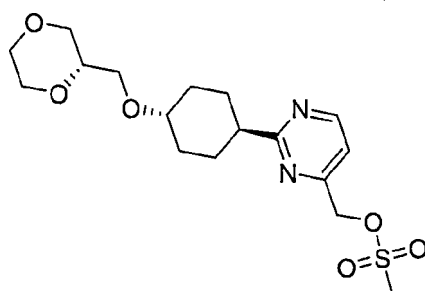
【0360】 在手套箱中，向5 mL微波小瓶（其在70°C、在真空下乾燥24小時並儲存在手套箱中）中添加實例17L（200 mg）、環丁基三氟硼酸鉀（80 mg）、Cs₂CO₃（150 mg）、[Ni(dtbbpy)]Cl₂（9 mg）、和Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)（25 mg）。添加新鮮脫氧的二噁唑（1 mL），並將反應混合物暴露於藍光（34W藍色LED KESSIL光，EvoluChem™ PhotoRedOx Box），並且在25°C攪拌20小時。將反應混合物濃縮，添加水（20 mL），並將混合物用乙酸乙酯（10 mL）萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌兩次、經MgSO₄乾燥、過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法（使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC（4 g Chromabond® 矽膠柱，用0-10%二氯甲烷/甲醇洗提）純化，並隨後藉由SFC（Viridis PFP 250 x 19 mm 5 μm柱；梯度：在甲醇中的5%-50%液體CO₂ + 0.2%氫氧化銨）純化，提供標題化合物。MS (ESI) *m/z* 859.3 (M+H)⁺。



實例29B

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

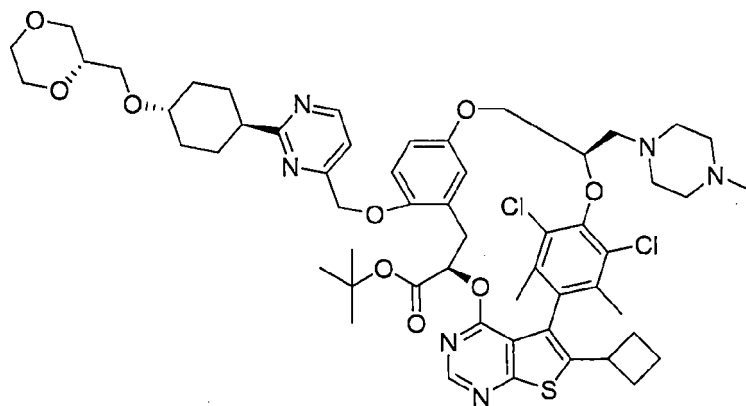
【0361】 向Tynyclave不銹鋼反應器（Buechi公司）中裝入在四氫呋喃（10 mL）中的實例29A（165 mg），並添加Pd/C（50%，用水潤濕，50 mg）。將反應器用氫氣吹掃三次，並首先在氫氣下、在50 psi的壓力下攪拌24小時並且然後在100 psi的壓力下攪拌96小時。將反應排氣，將混合物經過濾漏斗（包裝有矽藻土）過濾，並然後將濾液在真空中濃縮。藉由矽膠層析法（使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC（4 g Chromabond®矽膠柱，用0-10%二氯甲烷/甲醇洗提））純化，提供標題化合物。MS (ESI) m/z 769.3 (M+H)⁺。



實例29C

(2-(((1R,4r)-4-(((R)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)環己基)嘧啶-4-基)甲磺酸甲酯

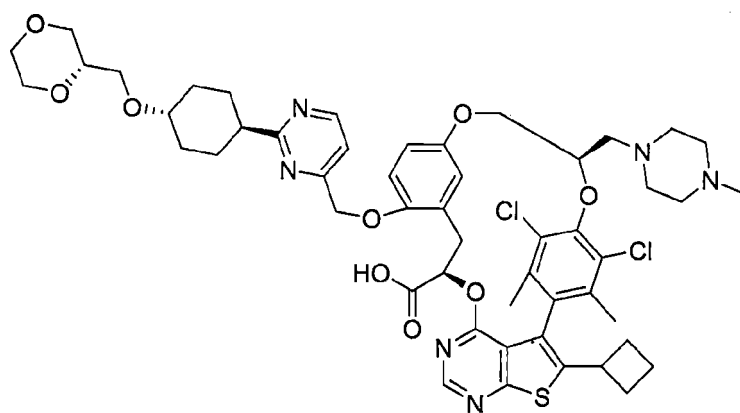
【0362】 在5°C的溫度下，向實例9D（45 mg）在二氯甲烷（1 mL）中的溶液添加三乙基胺（0.06 mL）和甲烷磺醯氯（0.017 mL）。將反應溫熱至環境溫度並攪拌1小時。添加二氯甲烷（3 mL）和水（4 mL），將有機層經由Chromabond® PTS 盒分離，將水層用二氯甲烷（2 mL）再萃取，並將合併的有機層在真空中濃縮，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 387.2 (M+H)⁺。



實例29D

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁呔-2-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

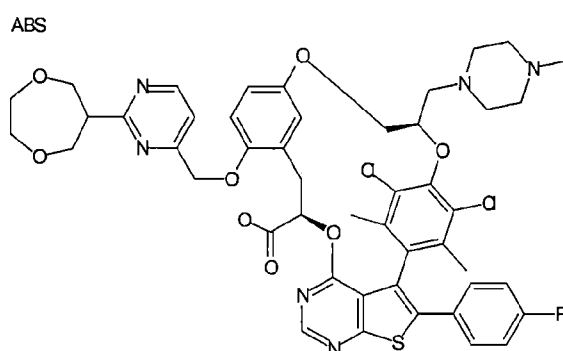
【0363】 向實例29B (57 mg) 和實例29C (40 mg) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中的溶液裡添加CsCO₃ (61.5 mg)。將混合物在環境溫度攪拌2小時。添加乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (20 mL)、並將水層用乙酸乙酯 (10 mL) 再萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (4 g Chromabond®矽膠柱, 用0-10%二氯甲烷/甲醇洗提)) 的粗產物的純化提供了標題化合物。MS (ESI) *m/z* 1059.4 (M+H)⁺。



實例29E

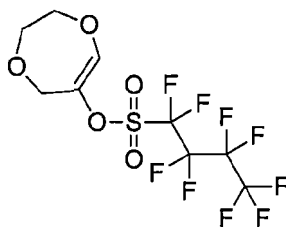
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁呔-2-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0364】 如實例18S中所述，標題化合物藉由用實例29D替代實例18R而製備。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.38-3.26 (m, 5H), 3.17 (t, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.55.-2.45 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1003.4 (M+H)⁺。



實例30

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{[2-(1,4-二氧雜環庚烷-6-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

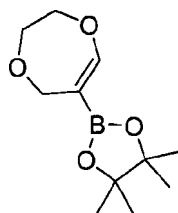


實例30A

3,5-二氫-2*H*-1,4-二氧雜環庚-6-基 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯

【0365】 在0°C，向1,4-二氧雜環庚烷-6-酮 (300 mg) 和九氟丁基磺醯氟 (900 mg) 在乾二甲基甲醯胺 (5 mL) 中的溶液裡添加2-甲基-*N*-(三(吡咯啶-1-基)亞正膦基)-丙-2-胺 (930 mg)。將反應混合物在20°C攪拌1小時。如上所述的

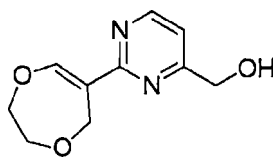
設置兩個另外的小瓶。將所有三個反應合併，並將混合物用飽和水性氯化銨溶液淬滅並用石油醚萃取三次。將合併的有機層用水和鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.93 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H)。



實例30B

2-(2,3-二氫-5*H*-1,4-二氧雜環庚-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

【0366】 在N₂氣氛下，向實例30A (400 mg) 在二甲氧基乙烷 (5 mL) 中的溶液裡添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2-二(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (280 mg)、乙酸鉀 (300 mg)、(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯鈣(II)二氯甲烷錯合物) (37 mg) 和(1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵) (28 mg)。將混合物在80°C、在氬氣氣氛下攪拌12小時。如上所述的設置兩個其他小瓶。將所有三個反應合併，並將反應混合物在減壓下濃縮，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。

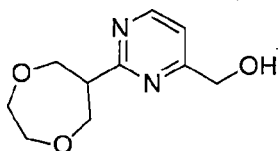


實例30C

(2-(3,5-二氫-2*H*-1,4-二氧雜環庚-6-基)嘓啶-4-基)甲醇

【0367】 向實例30B (680 mg) 和(2-氯嘓啶-4-基)甲醇 (400 mg) 在1,4-二噁唑 (4 mL) 中的溶液裡添加四[三苯基膦]鈣(0) (140 mg) 和飽和碳酸氫鈉水溶液 (1 mL)。將混合物在氬氣下在110°C攪拌12小時。將反應液體冷卻至25°C、並過濾。將濾液用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併並用鹽水洗滌兩次。

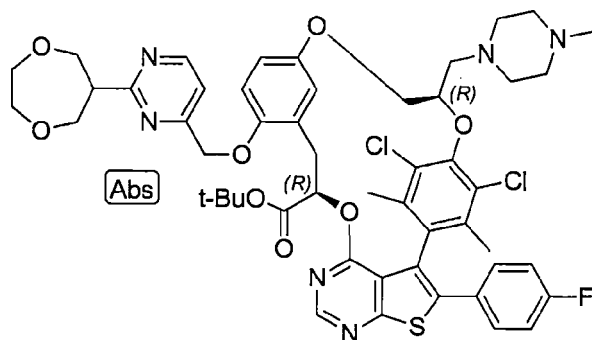
將有機相經硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮，以給出粗產物，將其藉由矽膠柱層析法（用二氯甲烷：甲醇=1：5至1：3洗提）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.69 (br d, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.49 (br s, 1H)。



實例30D

(2-(1,4-二氧雜環庚烷-6-基)咪啞-4-基)甲醇

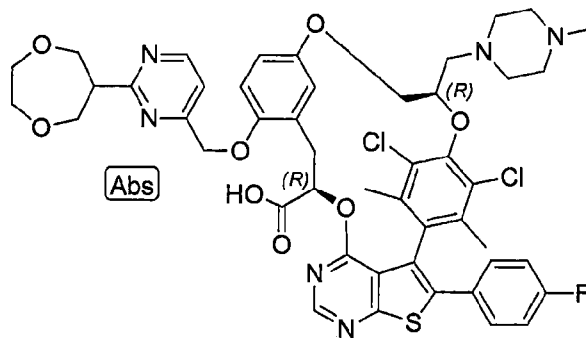
【0368】 向10% Pd/C (153 mg) 在四氫呋喃 (20 mL) 中的混合物裡添加實例30C (300 mg)。將反應混合物在25°C、在15 psi 的H₂下攪拌12小時。將反應過濾、並將濾液在減壓下濃縮，以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法（石油醚：乙酸乙酯60：40 - 40：60）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.69 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H)。



實例30E

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[2-(1,4-二氧雜環庚烷-6-基)咪啞-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

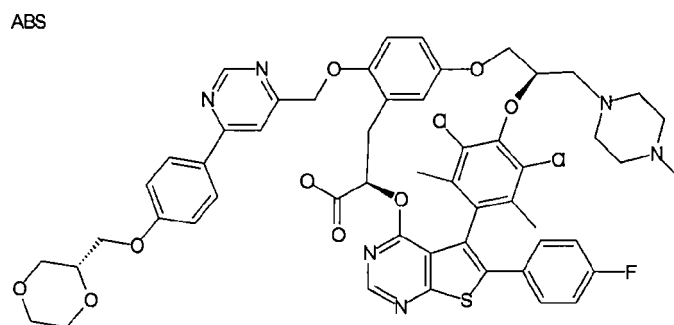
【0369】 將含有在甲苯 (120 μL) 和四氫呋喃 (120 μL) 中的實例30D (31 mg)、實例1Z (40 mg)、三苯基膦 (39 mg) 和 *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的1.5-10%甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。



實例30F

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{[2-(1,4-二氧雜環庚烷-6-基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

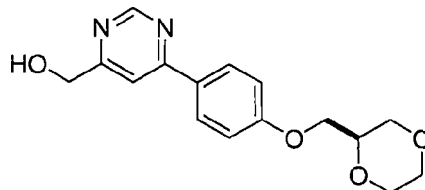
【0370】 向實例30E (45 mg) 在二氯甲烷 (230 μL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (230 μL)、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 5%-85%，經30分鐘，使用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈)) 純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.78-8.68 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.26-7.08 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.79-6.68 (m, 1H), 6.27-6.17 (m, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 4.17-4.02 (m, 4H), 3.81-3.53 (m, 8H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.49-2.37 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 6H)。MS (ESI) *m/z* 944.25 (M-H)⁻。



實例31

(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-[[6-(4-[[*(2R)*-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基]苯基)嘧啶-4-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

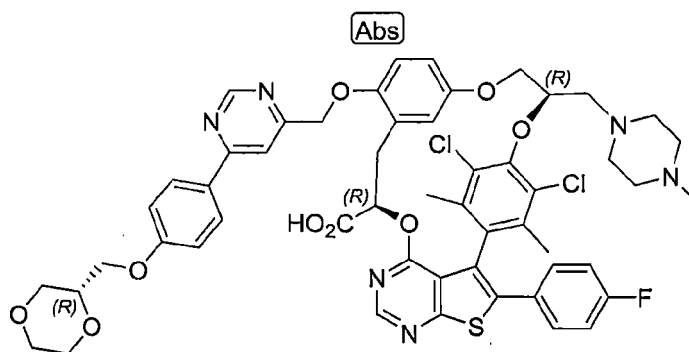
[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例31A

(*R*)-(6-(4-((1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲醇

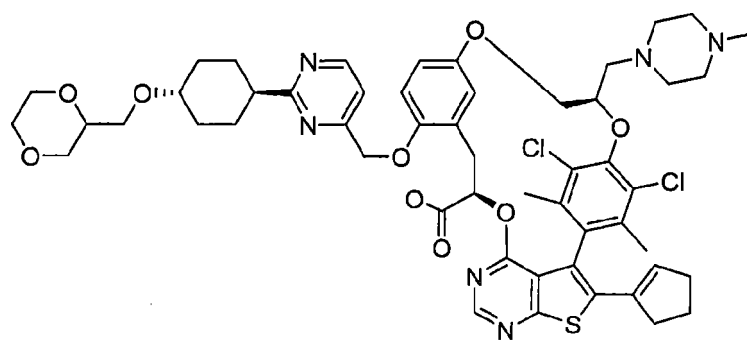
【0371】 將(6-氯嘧啶-4-基)甲醇 (102 mg)、實例16A (200 mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈣 (0) (5.7 mg)、(1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-四甲基-8-苯基-2,4,6-三氧雜-8 磷雜金剛烷 (5.5 mg) 和磷酸三鉀 (265 mg) 的混合物用氫氣吹掃30分鐘。將四氫呋喃 (2.5 mL) 和水 (0.62 mL) 的溶液脫氣並添加。將反應混合物在 Biotage® Initiator 微波單元中在65°C攪拌3小時。向反應混合物中添加乙酸乙酯並將混合物通過矽藻土墊過濾。向濾液中添加乙酸乙酯和水。將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌並且然後經硫酸鎂乾燥、過濾、並隨後在真空中濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne-Isco-Combiflash®系



實例31C

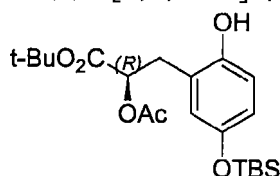
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[6-(4-[[*(2R)*]-1,4-二噁嗪-2-基]甲氧基]苯基)嘧啶-4-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[[*(4R)*]-4-甲基哌嗪-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0373】 向實例31B (44 mg) 在二氯甲烷 (270 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (310 μ L)。將反應混合物在環境溫度攪拌24小時。然後將該反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將水相用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機相經由DryDisk®乾燥、並在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC (Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 μ m柱，梯度5%至100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.14 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H) 3.77 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1037.4 (M+H)⁺。



實例32

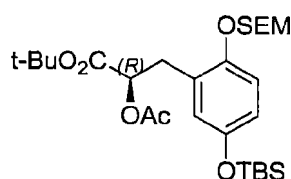
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基]環己基)嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例32A

(*R*)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基苯基)丙酸酯

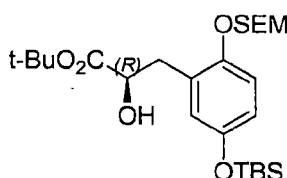
【0374】 在氫氣氣氛下，向實例1P (12 g) 在四氫呋喃 (300 mL) 中的溶液裡添加Pd/C (0.210 g)。將懸浮液脫氣並用氫氣吹掃三次。將反應混合物在50 psi的氫氣下、在50°C攪拌10小時。將混合物冷卻、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (用石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至100:5洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.71-6.69 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.19-5.15 (dd, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。



實例32B

(*R*)-三級-丁基 2-乙醯氧基-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0375】 在0°C，向實例32A（8.8 g）在四氫呋喃（280 mL）中的溶液裡添加氫化鈉（0.120 g，60%分散體）。15分鐘後，將2-(氯甲氧基)乙基)-三甲基矽烷（0.810 g）滴加至混合物中。將反應在25°C在氮氣氣氛下攪拌12小時。如上所述的設置一個另外的小瓶，並將這兩種混合物合併。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至100:5）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.97-6.95 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 2H), 5.20-5.12 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.20-3.15 (dd, 1H), 2.97-2.91 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.99-0.94 (m, 11H), 0.17-0.16 (m, 6H), 0.03-0.00 (m, 9H)。

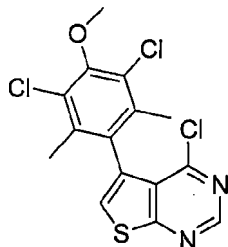


實例32C

(*R*)-三級-丁基 3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-羥基丙酸酯

【0376】 在0°C、在氮氣流下，向實例32B（9 g）在乙醇（280 mL）中的溶液裡添加乙醇鈉（6.3 mg）。15分鐘後，將反應混合物在25°C攪拌1小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至100:5）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

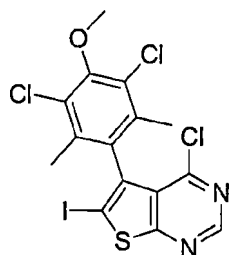
δ ppm 6.96 (d, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.99 - 0.95 (m, 11H), 0.17 (s, 6H), 0.04-0.01 (m, 9H)。



實例32D

4-氯-5-(3,5-二氯-4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0377】 向實例1E (25 g) 在乙腈 (300 mL) 中的懸浮液添加*N*-氯代琥珀醯亞胺 (24 g) 和 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (29 g)。將反應混合物在 15°C 、在氮氣氣氛下攪拌16小時。如上所述的設置另一個反應，並將這兩種反應混合物合併。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (石油:乙酸乙酯，從200:1至20:1) 純化，以給出標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.01 (s, 6H)。

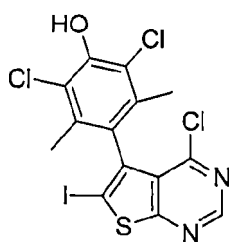


實例32E

4-氯-5-(3,5-二氯-4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

【0378】 在 -78°C 、在氮氣下，向實例32D (20 g) 在四氫呋喃 (200 mL) 中的懸浮液裡添加二異丙基醯胺鎂 (38.1 mL, 2M)，並將反應攪拌0.5小時。添加在四氫呋喃 (100 mL) 中的碘 (19.4 g)，並將反應混合物在相同溫度下攪

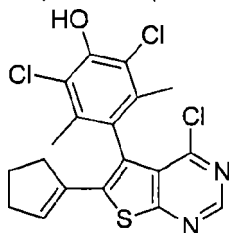
拌0.5小時。將反應混合物在氮氣氣氛下溫熱至15°C持續1小時。如上所述的設置兩個其他小瓶。將三個反應合併，並將所得混合物用飽和水性硫代硫酸鈉處理並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗材料藉由矽膠柱層析法（石油醚:乙酸乙酯，從100:1至40:1）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)。



實例32F

2,6-二氯-4-(4-氯-6-碘代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,5-二甲基苯酚

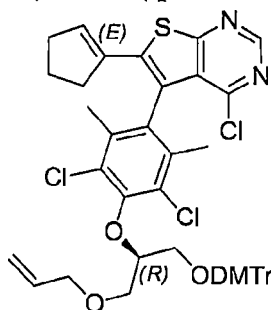
【0379】 在0°C，向實例32E（7.5 g）在二氯乙烷（100 mL）中的溶液裡添加氯化鋁（6.0 g）並在68°C加熱6小時。如上所述的設置兩個另外的小瓶。將三個反應合併，並將所得混合物用飽和水性碳酸氫鈉和飽和水性氯化銨在0°C淬滅。將混合物用乙酸乙酯/四氫呋喃 = 1:1萃取三次，並將合併的有機相用鹽水洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（正己烷/乙酸乙酯/四氫呋喃 = 20:1:1至10:1:1）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.85 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.00 (s, 6H)。



實例32G

2,6-二氯-4-(4-氯-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,5-二甲基苯酚

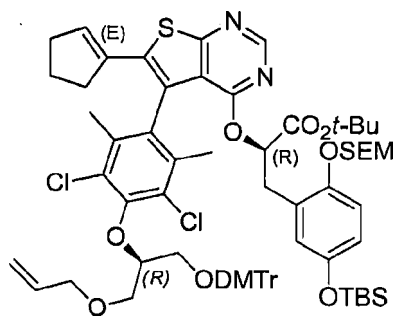
【0380】 向實例32F (2.3 g) 和2-(環戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (1.3 g) 在水 (5 mL) 和二噁咻 (50 mL) 中的懸浮液添加碳酸鈉 (3 g) 和四(三苯基膦)鈦(0) (0.535 g)。將反應混合物在氮氣氣氛下加熱至80°C 持續2小時。將所得混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(正己烷/乙酸乙酯 = 100:1至15:1)純化,以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 10.13 (br s, 1H), 8.71-9.01 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 2.39 (td, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.80 (quin, 2H)。



實例32H

(*R*)-5-(4-((1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-4-氯-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶

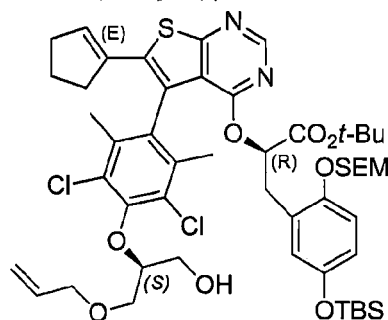
【0381】 在0°C, 向實例32G (6.6 g) 和實例1K (9.4 g) 在四氫呋喃 (80 mL) 中的懸浮液裡添加三苯基膦 (8.1 g) 和(*E*)-二-三級-丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯 (7.1 g)。將反應混合物溫熱至25°C 並攪拌12小時。將反應濃縮, 以給出殘餘物, 將其藉由矽膠柱層析法(用石油醚: 乙酸乙酯 = 94:6洗提) 純化, 以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.35 (d, 4H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.19 (dd, 2H), 6.87-6.77 (m, 5H), 5.95 (br s, 1H), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.81-4.70 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 7H), 3.53 (d, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.19 (br t, 2H), 2.01 (d, 6H), 1.89-1.77 (m, 3H)。



實例32I

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

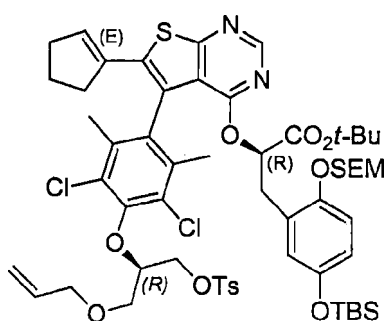
【0382】 在25°C、在氮氣流下，向實例32H (4.8 g) 和實例32C (3.3 g) 在三級-丁醇 (60 mL) 中的懸浮液裡添加碳酸鉀 (6.6 g)。將反應混合物在65°C 攪拌16小時。將反應用水淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將該殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚:乙酸乙酯 = 95 : 5洗提) 進行純化，以給出標題化合物，將其不經進一步純化而直接用於下一步驟。



實例32J

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*S*)-1-(烯丙氧基)-3-羥基丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0383】 在0°C，向實例32I (3.5 g) 在甲醇 (25 mL) 和二氯甲烷 (25 mL) 中的溶液裡添加甲酸 (4.1 mL)。將反應在25°C攪拌16小時。如上所述的設置三個另外的小瓶，並將所有四種反應混合物合併。在0°C，將合併的混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機相用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法 (用石油醚: 乙酸乙酯 = 97:3至90:10洗提) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.94-5.77 (m, 2H), 5.34 (t, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.19-5.09 (m, 3H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 3H), 3.92-3.79 (m, 5H), 3.78-3.70 (m, 5H), 2.58 (d, 2H), 2.51 (dd, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 5H), 1.27 (s, 11H), 1.02-0.82 (m, 14 H), 0.10 (d, 6H), 0.01 (s, 9H)。

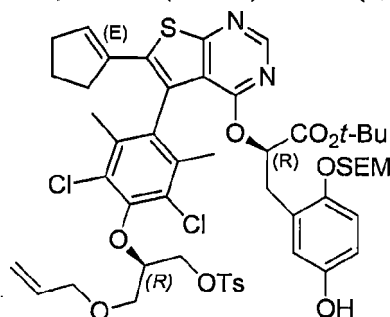


實例32K

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0384】 在0°C，向實例32J (4.6 g) 和三乙基胺 (2.6 mL) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液裡添加對-甲苯磺醯氯 (2.6 g) 並將反應在25°C攪拌40小時。如上所述的設置一個另外的小瓶。將這兩種混合物合併，並倒入水中並用二氯甲烷

萃取三次。將合併的有機相用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供粗產物，將其藉由矽膠柱層析法（用石油醚:乙酸乙酯 = 97:3 至90:10洗提）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.82-5.67 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 4H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.14 (q, 1H), 3.94-3.79 (m, 3H), 3.78-3.66 (m, 4H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 5H), 2.23 (br t, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.33-1.15 (m, 12H), 0.93 (s, 11H), 0.10 (d, 6H), 0.00 (s, 9H)。

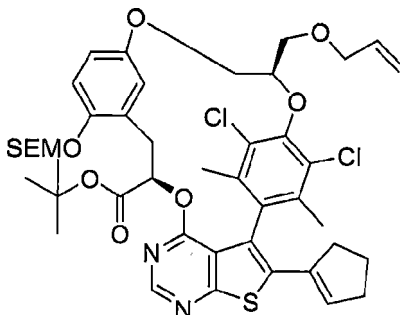


實例32L

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-(環戊-1-烯-1-基)噻吩并[2,3-d]嘓啶-4-基)氧基)-3-(5-經基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

【0385】 在0°C，向實例32K（4.6 g）在二氯甲烷（46 mL）中的溶液裡添加四-N-丁基氟化銨（5.2 mL，1M）。添加後，將反應在25°C、在氮氣氣氛下攪拌16小時。如上所述的設置一個另外的小瓶。將這兩種混合物合併、倒入水中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法（石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至100:5）純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.89 (br s,

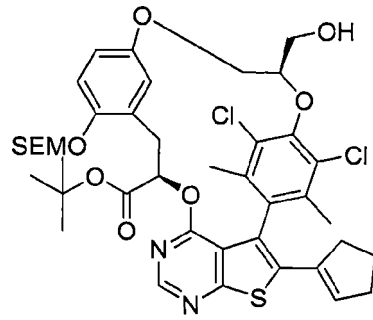
1H), 5.83-5.68 (m, 1H), 5.39 (dd, 1H), 5.22-5.09 (m, 5H), 4.70 (t, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 3.98-3.67 (m, 7H), 2.83 (dd, 1H), 2.49-2.34 (m, 6H), 2.28-2.15 (m, 5H), 2.00-1.81 (m, 5H), 1.33 (s, 10H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.04-0.03 (m, 9H)。



實例32M

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-20,22-二甲基-16-[[丙-2-烯-1-基]氧基]甲基}-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

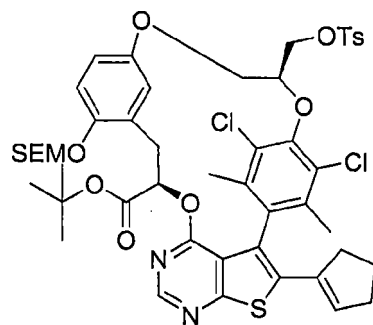
【0386】 在氮氣氣氛下，在0°C向實例32L (3.6 g)在二甲基甲醯胺(40 mL)中的溶液裡添加碳酸銨 (5.6 g)，並將反應在25°C攪拌16小時。如上所述的設置一個另外的小瓶。將這兩種混合物合併、用水淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚：乙酸乙酯 = 100 : 1至100 : 5) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.03-5.90 (m, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.79-5.67 (m, 2H), 5.34 (qd, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.35 (dt, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 5H), 1.79 (m, 2H), 1.13 (s, 10H), 0.01-0.00 (m, 9H)。



實例32N

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-16-(羥基甲基)-20,22-二甲基-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0387】 在氮氣氣氛下，向實例32M (2.3 g) 在四氫呋喃 (50 mL) 和甲醇 (50 mL) 中的脫氣溶液添加1,3-二甲基嘧啶-2,4,6,(1*H*,3*H*,5*H*)-三酮 (2.5 g) 和四(三苯基膦) 鈦(0) (2.3 g)，並將反應在30°C攪拌18小時。如上所述的設置一個另外的小瓶。將這混合物合併、倒入水中並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機相用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供粗產物，將其藉由矽膠柱層析法 (用石油醚:乙酸乙酯 = 100:6至100:10洗提) 純化，以給出標題化合物，將其直接用於下一步驟。



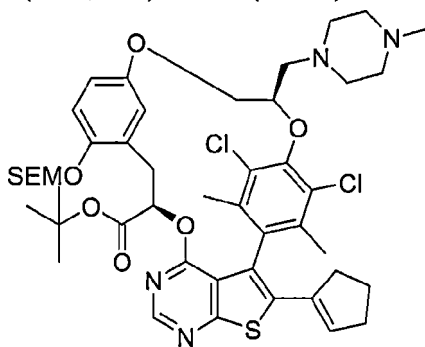
實例32O

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-20,22-二甲基-16-[[[4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]甲基]-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫

-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0388】 在0°C、在氮氣氣氛下，向實例32N (1.3 g) 和三乙基胺 (1.1 mL) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液裡添加甲苯磺醯氯 (1.2 g) 並將反應在25°C攪拌12小時。如上所述的設置三個另外的小瓶。將混合物合併、用水淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出殘餘物，將其藉由矽膠柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至100:5) 純化，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.81 (dd, 1H), 5.76-5.68 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 3.76 (t, 3H), 3.41 (dd, 1H), 2.84 (br d, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (s, 5H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.29 (br d, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.00-0.92 (m, 3H), 0.00 (s, 9H)。

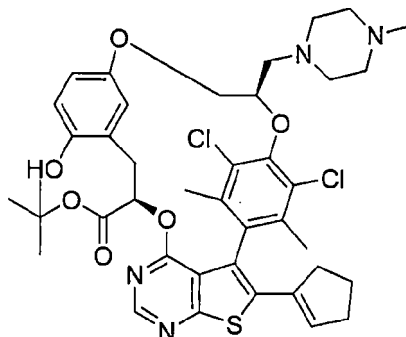


實例32P

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0389】 在0°C、在氮氣氣氛下，向實例32O (1.6 g) 在*N,N*-二甲基甲醯胺 (16 mL) 中的溶液裡添加1-甲基哌啶 (16 mL) 並將反應在55°C攪拌12小時。如上所述的設置兩個其他小瓶。將三種反應混合物合併、並濃縮為殘餘物。將

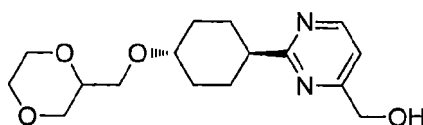
殘餘物溶於乙酸乙酯並用鹽水洗滌兩次。將有機相經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，以給出粗產物。將粗產物藉由矽膠柱層析法（用石油醚:乙酸乙酯 = 1:1 洗提）純化，以提供標題化合物。



實例32Q

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

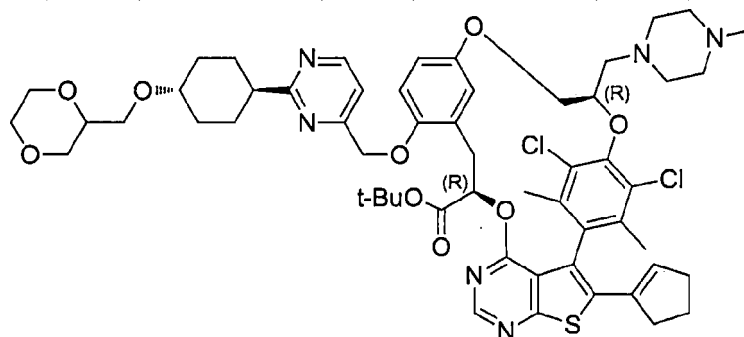
【0390】 在0°C、在氮氣氣氛下，向實例32P (2.1 g) 在二氯甲烷 (75 mL) 中的溶液裡添加HCl (1.1 mL, 1 M於甲醇中) 並將反應在25°C攪拌2小時。如上所述的設置兩個另外的小瓶。將三種反應混合物合併，在0°C用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57 (s, 1H), 6.76-6.61 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.89 (q, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 4.31 (br d, 1H), 3.66-3.49 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.66-2.43 (m, 6H), 2.43-2.27 (m, 5H), 2.17-1.99 (m, 8H), 1.81 (m, 2H), 1.11 (s, 9H)。



實例32R

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-二噁咁-2-基)甲氧基)環己基)嘧啶-4-基)甲醇

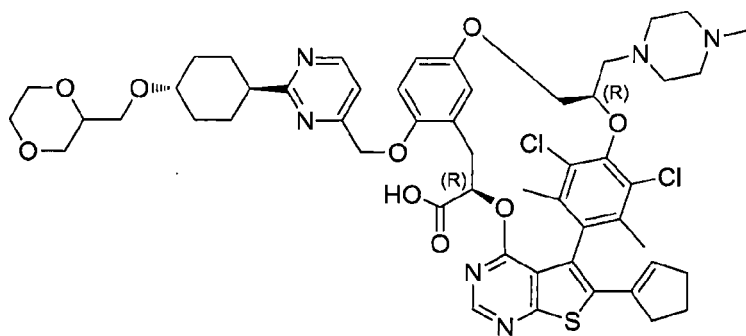
【0391】 在室溫，向實例9C (750 mg) 在四氫呋喃 (10 mL) 中的攪拌溶液裡添加氟化銫 (2 g) 和甲醇 (3 mL)，並將反應攪拌3天。將反應用乙酸乙酯稀釋、用水和鹽水洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗產物藉由正相矽膠層析法 (用在二氯甲烷中的30%乙酸乙酯洗提、然後用在二氯甲烷中的甲醇中的5% 7N氨洗提) 純化，以給出作為異構物的混合物的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.77-4.66 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 5H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H)。



實例32S

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁咻-2-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]茛-7-甲酸酯

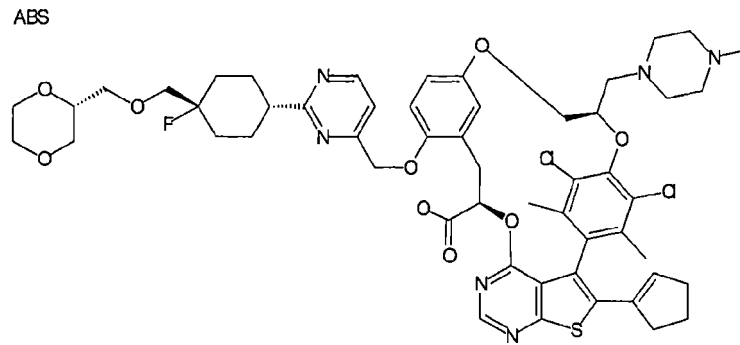
【0392】 將含有在甲苯 (130 μL) 和四氫呋喃 (130 μL) 中的實例32R (47 mg)、實例32Q (40 mg)、三苯基磷 (40 mg) 和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC (在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0-10%甲醇洗提) 純化，以給出作為非鏡像異構物的混合物的標題化合物。



實例32T

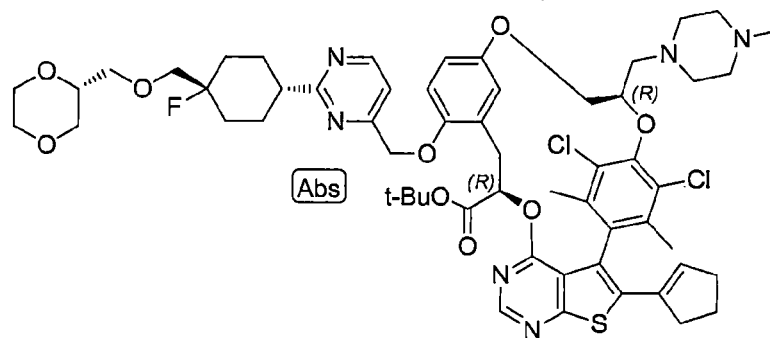
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-二噁唑-2-基)甲氧基]環己基}嘧啶-4-基)甲氧基]-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0393】 向實例32S (48 mg) 在二氯甲烷 (230 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (230 μ L) 、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上, 使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 5%-85%, 經30分鐘, 使用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈)) 純化, 以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.69 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 2H), 4.94-4.80 (m, 1H), 4.56-4.39 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.19 (m, 12H), 2.92-2.61 (m, 6H), 2.45 (br s, 4H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.83 (m, 10H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.36-1.15 (m, 2H) 。 MS (ESI) *m/z* 1013.0 (M-H)⁻ 。



實例33

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

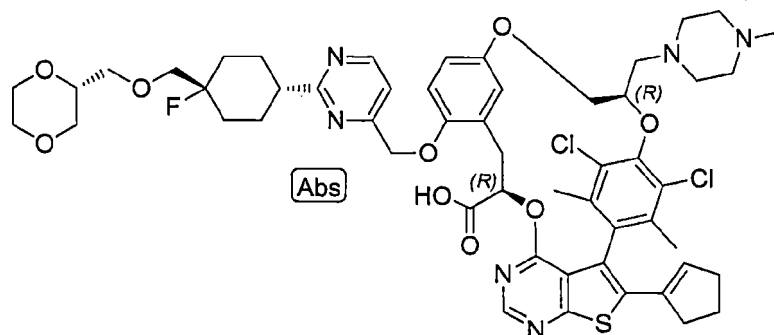


實例33A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0394】 將含有在甲苯 (130 μ L) 和四氫呋喃 (130 μ L) 中的實例28F (52 mg)、實例32Q (40 mg)、三苯基膦 (40 mg) 和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾

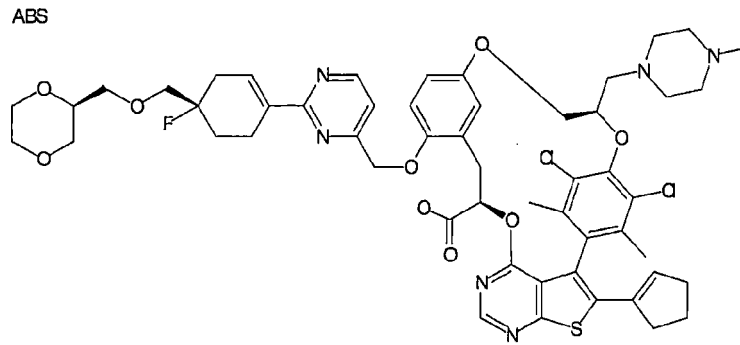
並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的1-10%甲醇洗提）純化，以給出標題化合物。



實例33B

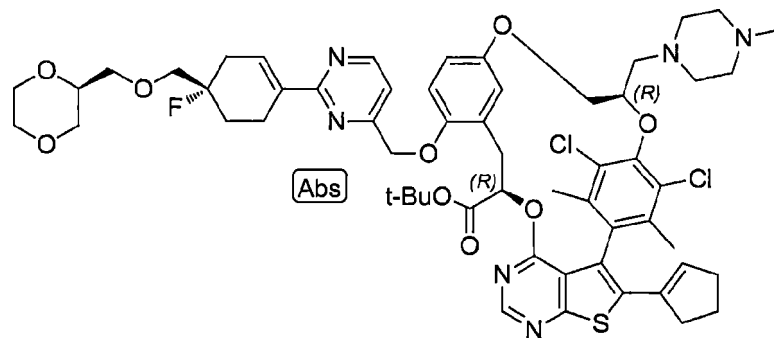
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0395】 向實例33A（46 mg）在二氯甲烷（210 μ L）中的溶液裡添加三氟乙酸（210 μ L）、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC（在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱（250 x 50 mm，10 mm，5%-85%，經30 min，用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈））純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 2H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.75-3.35 (m, 10H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.91-2.60 (m, 6H), 2.44 (br s, 6H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.66 (m, 9H), 1.66-1.42 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 1044.9 (M-H)⁻。



實例34

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

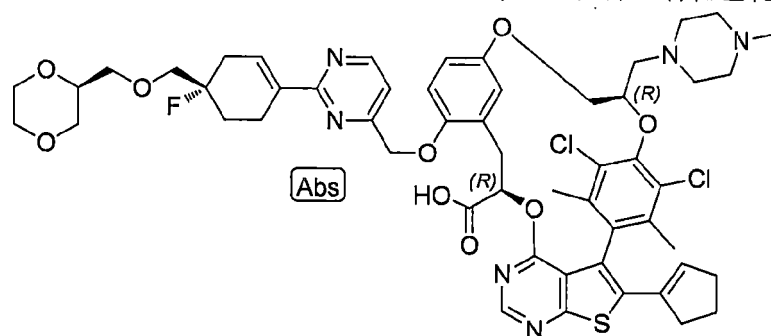


實例34A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0396】 將含有在甲苯 (130 μ L) 和四氫呋喃 (130 μ L) 中的實例40A (52 mg)、實例32Q (40 mg)、三苯基膦 (40 mg) 和*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾

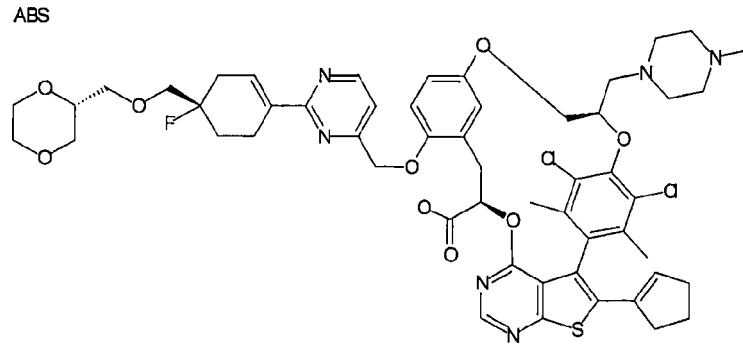
並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的1-8.5%甲醇洗提）純化，以給出標題化合物。



實例34B

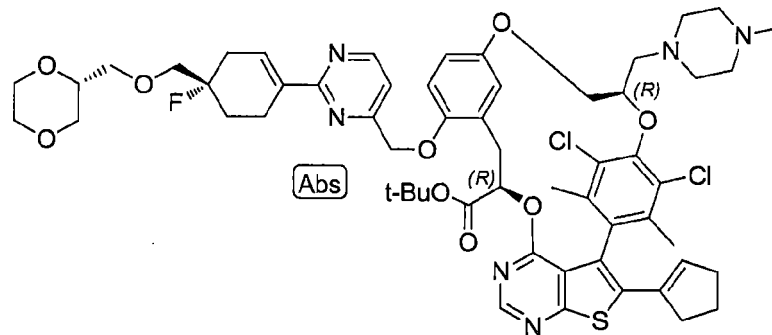
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0397】 向實例34A（47 mg）在二氯甲烷（210 μ L）中的溶液裡添加三氟乙酸（210 μ L）、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC（在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱（250 x 50 mm，10 mm，10%-95%，經30分鐘，用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈））純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.19-5.02 (m, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 3.76-3.35 (m, 12H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.48-2.26 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.07-1.66 (m, 14 H)。MS (ESI) *m/z* 1045.1 (M-H)⁻。



實例35

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

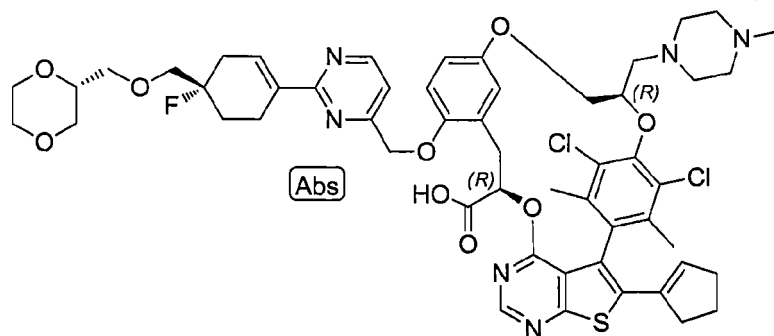


實例35A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0398】 將含有在甲苯 (130 μ L) 和四氫呋喃 (130 μ L) 中的實例45A (52 mg)、實例32Q (40 mg)、三苯基膦 (40 mg) 和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾

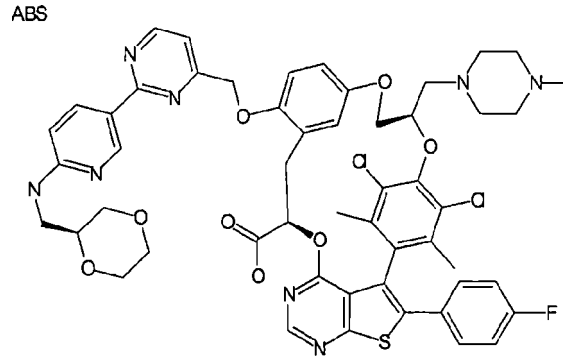
並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0.5-9%甲醇洗提）純化，以給出標題化合物。



實例35B

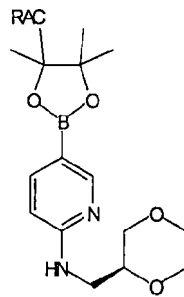
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0399】 向實例35A（50 mg）在二氯甲烷（230 μ L）中的溶液裡添加三氟乙酸（230 μ L）、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC（在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱（250 x 50 mm，10 mm，10%-95%，經30分鐘，用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈））純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.73 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.25-6.19 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 3.75-3.39 (m, 12H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.48-2.26 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.06-1.68 (m, 14 H)。MS (ESI) *m/z* 1043.0 (M-H)⁻。



實例36

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

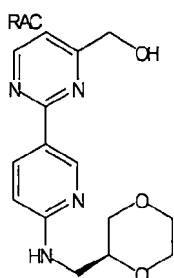


實例36A

(*S*)-*N*-((1,4-二噁唑-2-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

【0400】 將2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶 (325 mg) 溶於二甲亞砜 (5 mL)。添加(*S*)-(1,4-二噁唑-2-基)甲胺鹽酸鹽 (246 mg)，然後添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺 (753 mg)。將溶液加熱至120°C持續六小時並冷卻。將溶液添加至水 (15 mL) 和鹽水 (3 mL) 中。將溶液用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。將萃取物合併、經無水硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物

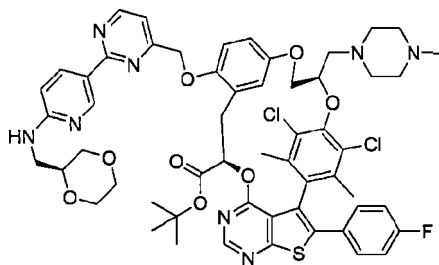
藉由快速矽膠柱層析法（使用在二氯甲烷中的0%至10%甲醇的梯度）純化。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.22 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.73 (dd, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.55 (td, 1H), 3.46 (td, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 321.3 (M+H)⁺, 319.1 (M-H)⁻。



實例36B

(*S*)-2-(6-(((1,4-二噁吡啶-2-基)甲基)胺基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲醇

【0401】 標題化合物藉由用實例36A取代實例2B中的實例2A而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.99 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.76 (td, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.48 (td, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 303.1 (M+H)⁺。

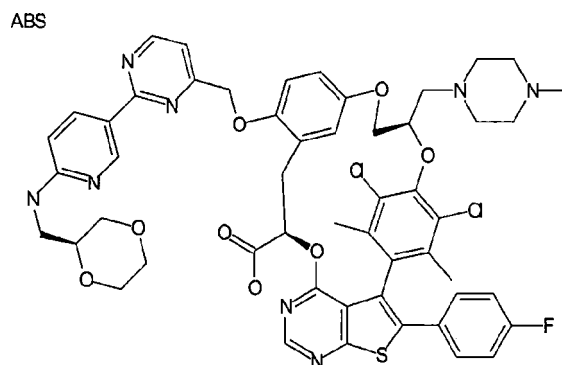


實例36C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-二噁吡啶-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

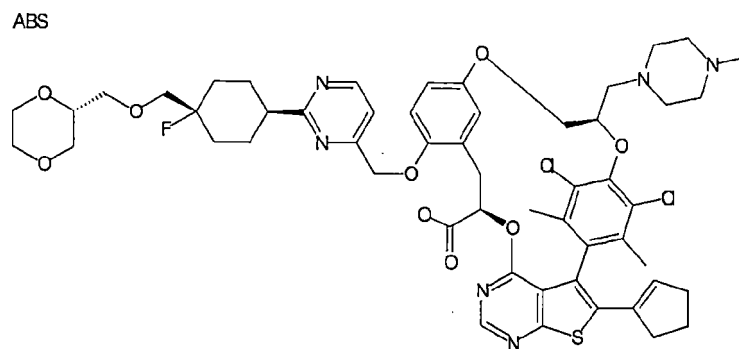
【0402】 標題化合物藉由用實例36B取代實例7C中的實例7B而製備。MS
(ESI) m/z 1095.4 (M+H)⁺。



實例36D

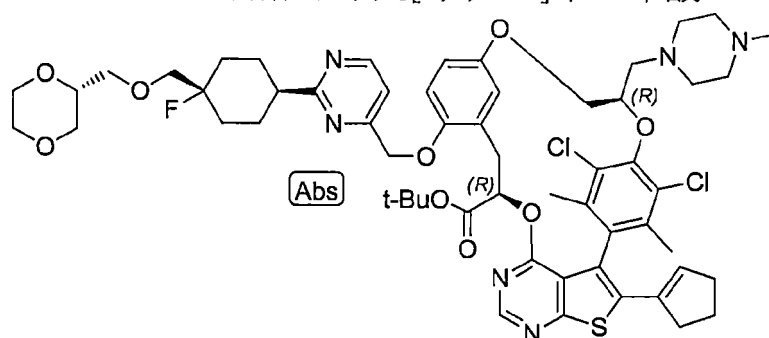
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基)胺基]吡啶-3-基]噻
啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲
基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0403】 標題化合物藉由用實例36C取代實例7D中的實例7C而製備。¹H
NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.26 (dd, 1H), 7.36 (d,
1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 6.87 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.80 (s,
1H), 5.17 (q, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H),
3.58-3.53 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.72-2.62 (m, 3H), 2.50-2.32 (m,
6H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 1037.5 (M+H)⁺。



實例37

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

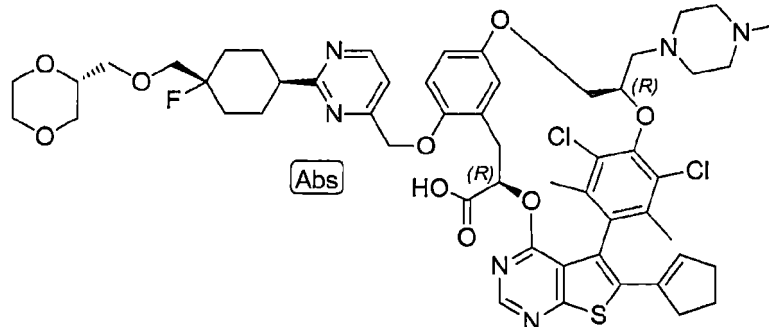


實例37A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0404】 將含有在甲苯 (100 μ L) 和四氫呋喃 (100 μ L) 中的實例28G (33 mg)、實例32Q (30 mg)、三苯基膦 (25 mg) 和*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (17 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾

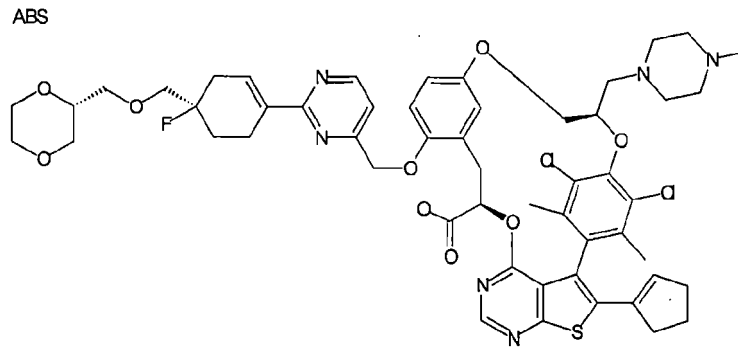
並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 12 g 金砂膠柱上，用在二氯甲烷中的0-9%甲醇洗提）純化，以給出標題化合物。



實例37B

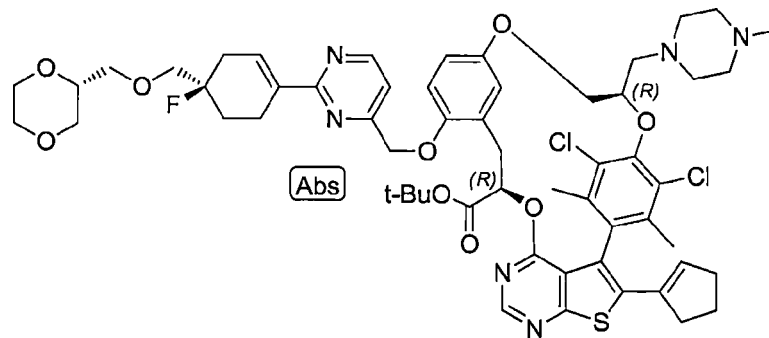
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0405】 向實例37A（21 mg）在二氯甲烷（100 μ L）中的溶液裡添加三氟乙酸（100 μ L）, 並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC（在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱（250 x 50 mm，10 mm，30%-80%，經30分鐘，用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈））純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.71 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77-6.64 (m, 1H), 6.23-6.13 (m, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.58-4.37 (m, 2H), 3.74-3.21 (m, 12H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.41 (br s, 6H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.58 (m, 12H)。MS (ESI) *m/z* 1045.1 (M-H)⁻。



實例38

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

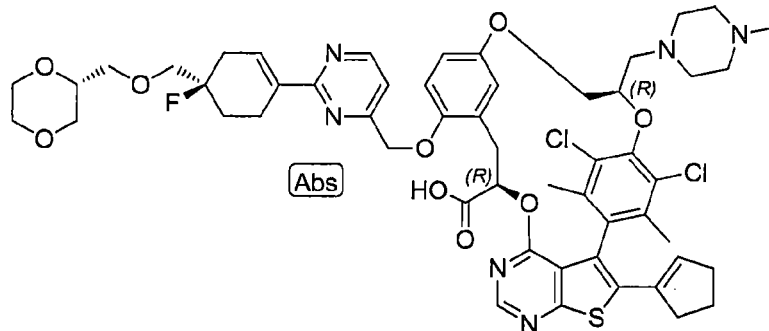


實例38A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0406】 將含有在甲苯 (130 μ L) 和四氫呋喃 (130 μ L) 中的實例42A (52 mg)、實例32Q (40 mg)、三苯基膦 (40 mg) 和 *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (26 mg) 的小瓶在50°C攪拌過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾

並濃縮。將殘餘物藉由正相MPLC（在Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的0.5-8.5%甲醇洗提）純化，以給出標題化合物。

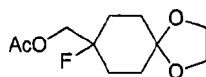


實例38B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0407】 向實例38A (49 mg) 在二氯甲烷 (220 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (220 μ L) 、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上，使用Luna™柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 30%-80%，經30分鐘，用含有10 mM乙酸銨的水中的乙腈)) 純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.23-6.13 (m, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.78-3.38 (m, 12H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.60-2.25 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.09-1.65 (m, 14 H) 。 MS (ESI) *m/z* 1042.9 (M-H)⁻ 。

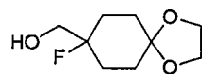
【0409】 在0°C，向實例39A（10 g）和1-溴吡咯啉-2,5-二酮（13.85 g）在二氯甲烷（150 mL）中的混合物裡添加三乙胺三氫氟酸鹽（15.68 g）。在20°C將反應混合物攪拌2小時、倒入飽和碳酸氫鈉水溶液（500 mL）中、並用二氯甲烷（500 mL）萃取。將合併的有機萃取物用0.1M 水性HCl（2 x 200 mL）和5%碳酸氫鈉水溶液（2 x 200 mL）洗滌、經MgSO₄乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚：乙酸乙酯=3：1洗提）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.99-3.92 (m, 4H), 3.48 (d, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.91-1.64 (m, 6H)。



實例39C

(8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)乙酸甲酯

【0410】 在25°C，向實例39B（10 g）和碘化鉀（0.656 g）在二甲基甲醯胺（100 mL）中的混合物裡添加乙酸鉀（38.8 g）。將混合物在135°C加熱16小時、冷卻、倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水（2 x 100 mL）洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用石油醚：乙酸乙酯=3：1至1：1洗提）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.11 (d, 2H), 3.99-3.93 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.63 (m, 8H)。

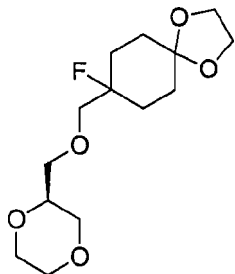


實例39D

(8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)甲醇

【0411】 在0°C，向實例39C（25 g）在四氫呋喃（200 mL）和水（100 mL）中的溶液裡添加氫氧化鋰一水合物（6.78 g）。將反應混合物在25°C攪拌16小時、倒入H₂O（500 mL）、並用乙酸乙酯（3 x 500 mL）萃取。將合併的有機相用鹽水（2 x 100 mL）洗滌。將有機層合併、經硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。將殘餘

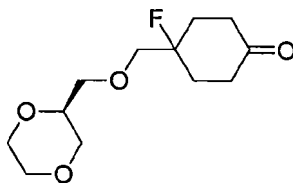
物藉由矽膠柱層析法（用石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1洗提）純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.99-3.93 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 4H)。



實例39E

(*R*)-8-(((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)甲基)-8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

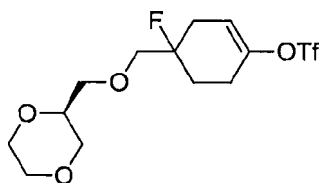
【0412】 如實例28A中所述，標題化合物藉由用(*R*)-(1,4-二噁咄-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽替代(*S*)-(1,4-二噁咄-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01-3.89 (m, 4H), 3.84-3.67 (m, 5H), 3.65-3.38 (m, 6H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.80-1.57 (m, 4H)。



實例39F

(*R*)-4-(((1,4-二噁咄-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己酮

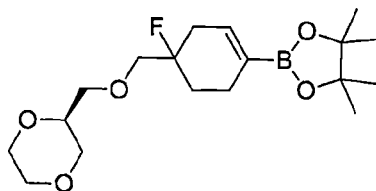
【0413】 如實例28B中所述，標題化合物藉由用實例39E替代實例28A而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89-3.29 (m, 11H), 2.67 (dt, 2H), 2.41-2.20 (m, 4H), 2.04-1.75 (m, 2H)。



實例39G

4-((((*R*)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

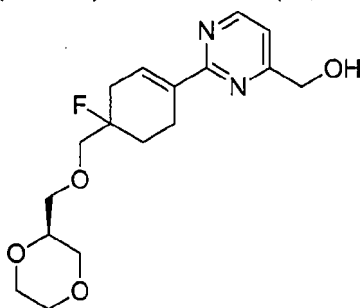
【0414】 如實例28C中所述，標題化合物藉由用實例39F替代實例28B而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.67 (br s, 1H), 3.87-3.32 (m, 11H), 2.68-2.26 (m, 4H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 1H)。



實例39H

2-(4-((((*R*)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

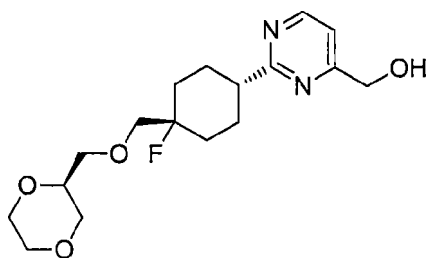
【0415】 如實例28D中所述，標題化合物藉由用實例39G替代實例28C而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.43 (br d, 1H), 3.84-3.38 (m, 11H), 2.42-2.12 (m, 4H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 1H), 1.26 (s, 17H)。



實例39I

(2-(4-((((*R*)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘓啶-4-基)甲醇

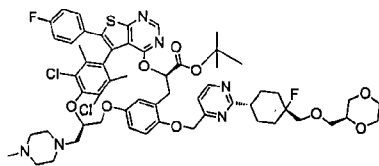
【0416】 如實例28E中所述，標題化合物藉由用實例39H替代實例28D而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87-3.39 (m, 11H), 2.78 (br d, 2H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H)。



實例39J

(2-(((1R,4S)-4-((((R)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己基)咪啞-4-基)甲醇

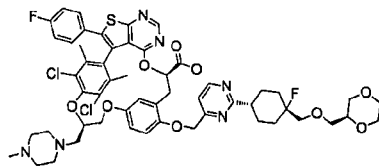
【0417】 如實例28F中所述，標題化合物藉由用實例39I替代實例28E而製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.88-3.39 (m, 11H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.20-1.92 (m, 6H), 1.69-1.42 (m, 3H)。MS (ESI) *m/z* 341.1 (M+H)⁺。



實例39K

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4S)-4-({[(2R)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]咪啞-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0418】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例39J替代實例5E而製備。

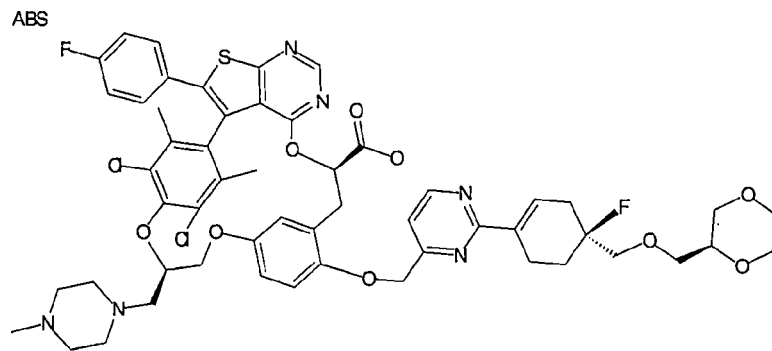


實例39L

(7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4S)-4-({[(2R)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]咪啞-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)

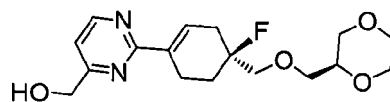
甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜
-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0419】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例39K替代實例5F而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ 8.77-8.70 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.11 (q, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.78-3.52 (m, 12H), 3.03-2.79 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 9H), 1.16-1.14 (m, 2H)。¹³C NMR (100 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ 171.5, 169.5, 168.5, 167.5, 166.5, 165.5, 164.5, 163.5, 162.5, 161.5, 160.5, 159.5, 158.5, 157.5, 156.5, 155.5, 154.5, 153.5, 152.5, 151.5, 150.5, 149.5, 148.5, 147.5, 146.5, 145.5, 144.5, 143.5, 142.5, 141.5, 140.5, 139.5, 138.5, 137.5, 136.5, 135.5, 134.5, 133.5, 132.5, 131.5, 130.5, 129.5, 128.5, 127.5, 126.5, 125.5, 124.5, 123.5, 122.5, 121.5, 120.5, 119.5, 118.5, 117.5, 116.5, 115.5, 114.5, 113.5, 112.5, 111.5, 110.5, 109.5, 108.5, 107.5, 106.5, 105.5, 104.5, 103.5, 102.5, 101.5, 100.5, 99.5, 98.5, 97.5, 96.5, 95.5, 94.5, 93.5, 92.5, 91.5, 90.5, 89.5, 88.5, 87.5, 86.5, 85.5, 84.5, 83.5, 82.5, 81.5, 80.5, 79.5, 78.5, 77.5, 76.5, 75.5, 74.5, 73.5, 72.5, 71.5, 70.5, 69.5, 68.5, 67.5, 66.5, 65.5, 64.5, 63.5, 62.5, 61.5, 60.5, 59.5, 58.5, 57.5, 56.5, 55.5, 54.5, 53.5, 52.5, 51.5, 50.5, 49.5, 48.5, 47.5, 46.5, 45.5, 44.5, 43.5, 42.5, 41.5, 40.5, 39.5, 38.5, 37.5, 36.5, 35.5, 34.5, 33.5, 32.5, 31.5, 30.5, 29.5, 28.5, 27.5, 26.5, 25.5, 24.5, 23.5, 22.5, 21.5, 20.5, 19.5, 18.5, 17.5, 16.5, 15.5, 14.5, 13.5, 12.5, 11.5, 10.5, 9.5, 8.5, 7.5, 6.5, 5.5, 4.5, 3.5, 2.5, 1.5, 0.5。¹⁹F NMR (376 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ -115.5, -114.5, -113.5, -112.5, -111.5, -110.5, -109.5, -108.5, -107.5, -106.5, -105.5, -104.5, -103.5, -102.5, -101.5, -100.5, -99.5, -98.5, -97.5, -96.5, -95.5, -94.5, -93.5, -92.5, -91.5, -90.5, -89.5, -88.5, -87.5, -86.5, -85.5, -84.5, -83.5, -82.5, -81.5, -80.5, -79.5, -78.5, -77.5, -76.5, -75.5, -74.5, -73.5, -72.5, -71.5, -70.5, -69.5, -68.5, -67.5, -66.5, -65.5, -64.5, -63.5, -62.5, -61.5, -60.5, -59.5, -58.5, -57.5, -56.5, -55.5, -54.5, -53.5, -52.5, -51.5, -50.5, -49.5, -48.5, -47.5, -46.5, -45.5, -44.5, -43.5, -42.5, -41.5, -40.5, -39.5, -38.5, -37.5, -36.5, -35.5, -34.5, -33.5, -32.5, -31.5, -30.5, -29.5, -28.5, -27.5, -26.5, -25.5, -24.5, -23.5, -22.5, -21.5, -20.5, -19.5, -18.5, -17.5, -16.5, -15.5, -14.5, -13.5, -12.5, -11.5, -10.5, -9.5, -8.5, -7.5, -6.5, -5.5, -4.5, -3.5, -2.5, -1.5, -0.5。MS (ESI) *m/z* 1075.5 (M+H)⁺。



實例40

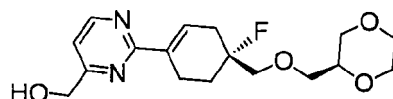
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜
-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例40A

(2-((*S*)-4-(((*R*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘓啶-4-基)甲
醇

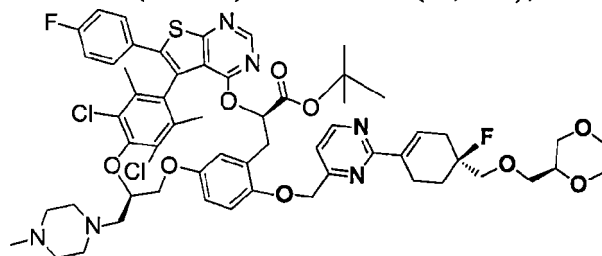
【0420】 將外消旋實例39I藉由SFC（在Thar SFC80製備型SFC（柱：Chiralpak AD-H，250 x 30 mm i.d.5 μm ；流動相：A為 CO_2 並且B為甲醇（0.1% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ ）；梯度：B%=4 5%；流速：85 g/分鐘；波長：220 nm；柱溫度：40°C；系統背壓：100巴；循環時間：22分鐘；注射量：25 mg/注射）分離，以提供標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 3.92-3.38 (m, 12H), 2.92-2.41 (m, 4H), 2.21-2.02 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 1H)。



實例40B

(2-((*R*)-4-(((*R*)-1,4-二噁咁-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘧啶-4-基)甲
醇

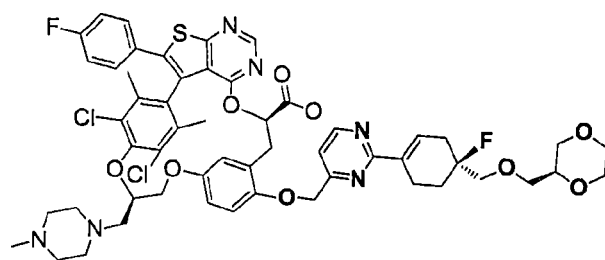
【0421】 標題化合物由實例40A中所述的SFC分離獲得。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.92-3.37 (m, 12H), 2.90-2.43 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 1H)。



實例40C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咁-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

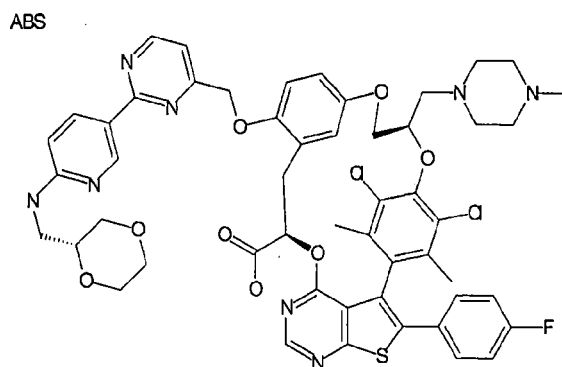
【0422】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例40A替代實例5E而製備。MS (ESI) m/z 1129.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例40D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

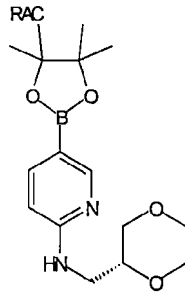
【0423】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例40C替代實例5F而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.74 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25-7.10 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.13 (q, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.78-3.44 (m, 15H), 2.96 (d, 2H), 2.72-2.62 (m, 3H), 2.44-2.27 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 14H), 1.88-1.66 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1073.5 (M+H)⁺。



實例41

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

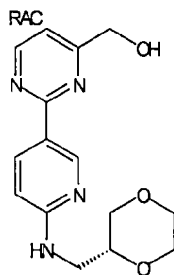
基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例41A

(*R*)-*N*-((1,4-二噁吡-2-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡
啶-2-胺

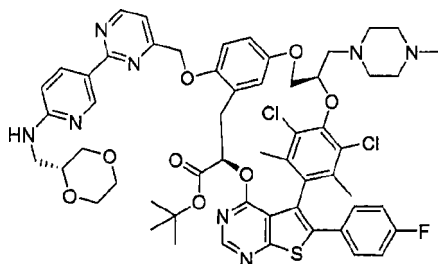
【0424】 標題化合物藉由用(*R*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲胺鹽酸鹽取代實例
36A中的(*S*)-(1,4-二噁吡-2-基)甲胺鹽酸鹽而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.22 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.73 (dd, 2H),
3.66-3.60 (m, 2H), 3.55 (td, 1H), 3.45 (td, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 1.31 (s,
3H), 1.25 (s, 6H), 1.07 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 321.3 (M+H)⁺。



實例41B

(*R*)-(2-(6-(((1,4-二噁吡-2-基)甲基)胺基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲醇

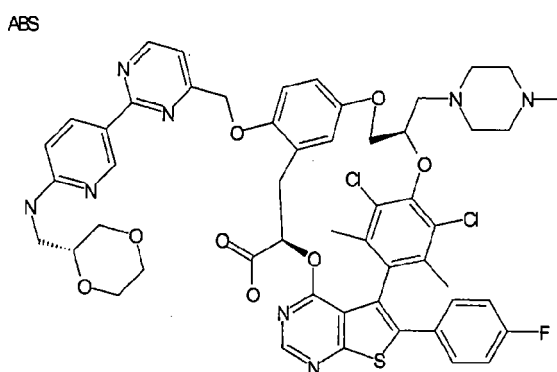
【0425】 標題化合物藉由用實例41A取代實例2B中的實例2A而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砒-*d*₆) δ ppm 8.95 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.56 (t, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.73 (td, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.54 (td, 1H), 3.44 (td, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.23 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z* 303.3 (M+H)⁺。



實例41C

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0426】 標題化合物藉由用實例41B取代實例7C中的實例7B而製備。MS (ESI) *m/z* 1095.4 (M+H)⁺。

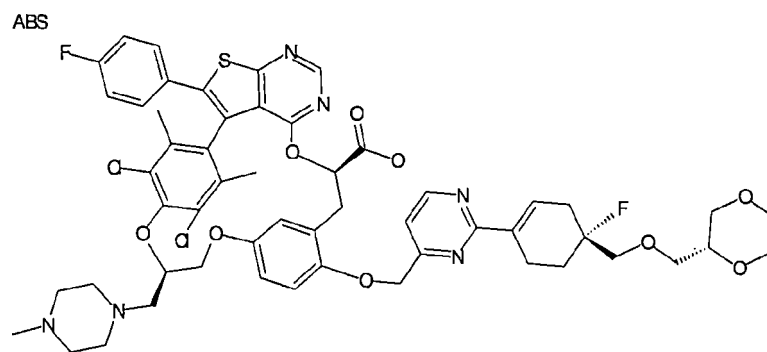


實例41D

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲基}胺基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

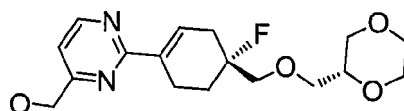
基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0427】 標題化合物藉由用實例41C取代實例7D中的實例7C而製備。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.10 (q, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.50 (td, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 1037.5 (M+H)⁺。



實例42

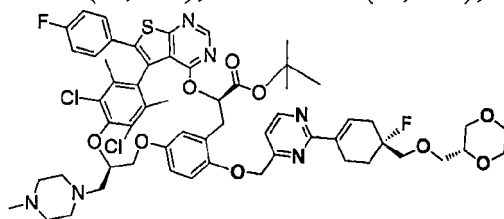
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基)甲基]-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例42A

(2-((*R*)-4-(((*S*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘓啶-4-基)甲
醇

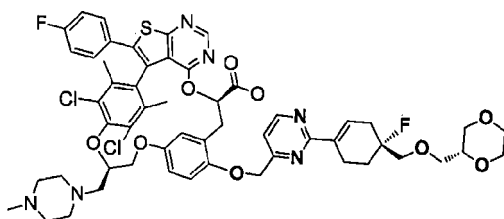
【0428】 將外消旋實例28E藉由SFC（在Thar SFC80製備型SFC（柱：Chiralpak AD-H，250 x 30 mm i.d.5 μm ；流動相：A為 CO_2 並且B為甲醇（0.1% 氫氧化銨）；梯度：B% = 45%；流速：85 g/min；波長：220 nm；柱溫度：40°C；系統背壓：100巴；循環時間：22分鐘；注射量：25 mg/注射）分離，以提供標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 3.92-3.38 (m, 12H), 2.92-2.41 (m, 4H), 2.21-2.02 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 1H)。



實例42B

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4R)-4-({[(2S)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0429】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例42A替代實例5E而製備。

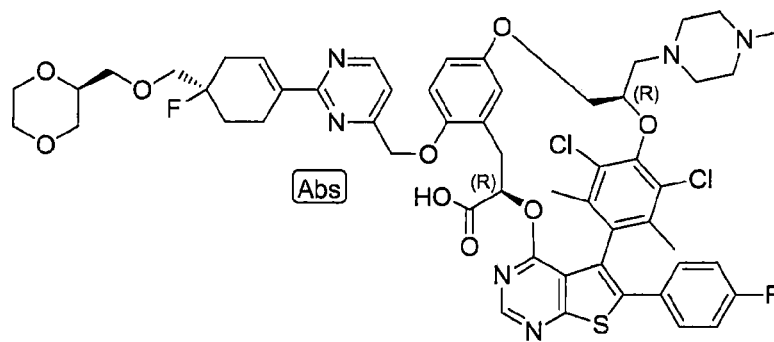


實例42C

(7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4R)-4-({[(2S)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

4-甲基哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0431】 將含有在甲苯 (150 μ L) 和四氫呋喃 (150 μ L) 中的實例40B (63 mg)、實例1Z (50 mg)、三苯基磷 (49 mg) 和 *N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (32 mg) 的小瓶在 50°C 攪拌 2.5 小時並在室溫過夜。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相 MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的 0.5%-9.5% 甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。

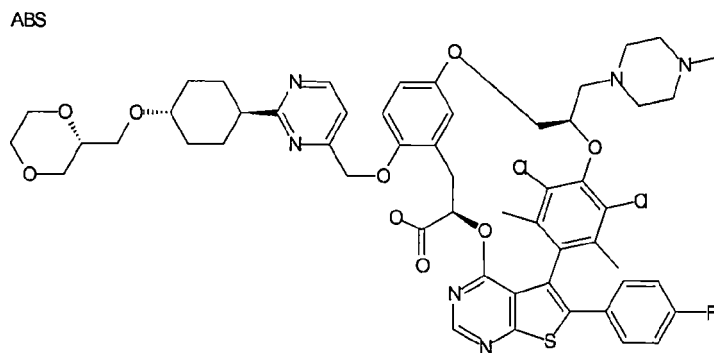


實例43B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

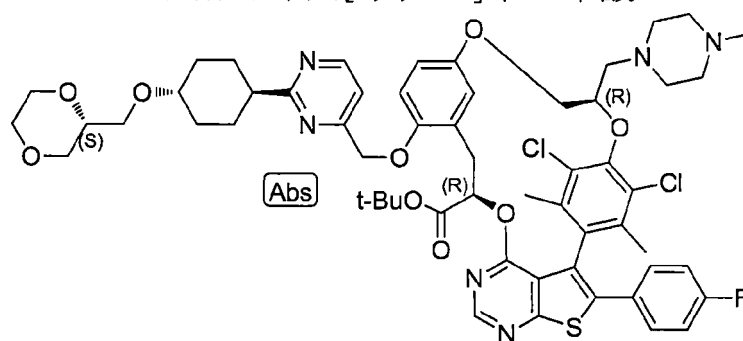
【0432】 向實例43A (49 mg) 在二氯甲烷 (300 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (300 μ L)、並將該反應攪拌 5 小時。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由 RP-HPLC (在 Gilson PLC 2020 上，使用 Luna™ 柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 30%-80%，經 30 分鐘，使用含有 10 mM 乙酸銨的水中的乙腈)) 純化，以在冷凍乾燥後給出殘餘物，將該殘餘物藉由正相 MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的 10%-25% 甲醇洗提) 進一

步純化，以給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.77-8.70 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.27-6.19 (m, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 2H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.77-3.39 (m, 12H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.58-2.37 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.07-1.91 (m, 8H), 1.85-1.66 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1073.1 (M-H)⁻。



實例44

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

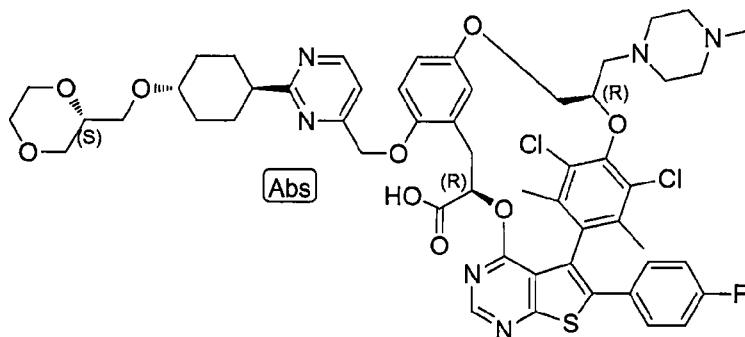


實例44A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0433】 實例9E (74 mg) 和實例1Z (65 mg) 與甲苯和四氫呋喃共沸三次。將殘餘物吸收進甲苯 (200 μ L) 和四氫呋喃 (200 μ L) 中，並添加三苯基膦 (63 mg) 和 *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲醯胺 (41 mg)。將反應加熱至 50°C 持續 6 小時。將該反應用乙酸乙酯稀釋、經矽藻土過濾並濃縮。將殘餘物藉由正相 MPLC (在 Teledyne Isco Combiflash® Rf+ 4 g 金矽膠柱上，用在二氯甲烷中的 1-10% 甲醇洗提) 純化，以給出標題化合物。

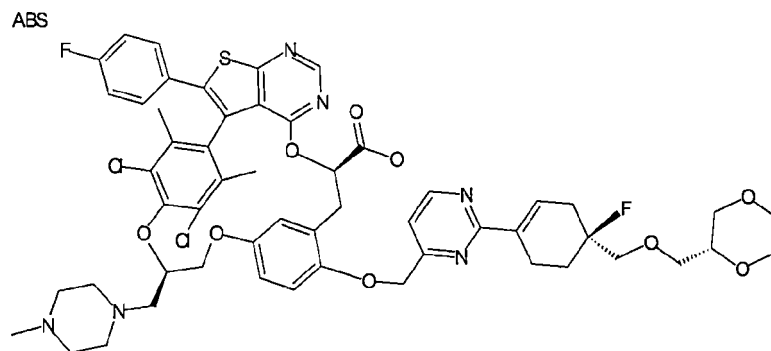


實例44B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-{{(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基}甲氧基}環己基]噻啉-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

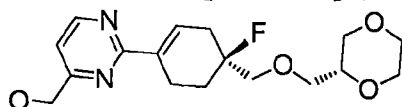
【0434】 向實例44A (85 mg) 在二氯甲烷 (390 μ L) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (390 μ L)、並將反應攪拌過夜。將該反應在氮氣流下濃縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由 RP-HPLC (在 Gilson PLC 2020 上，使用 Luna™ 柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 30%-80%，經 30 分鐘，用含有 10 mM 乙酸銨的水中的乙腈)) 純化，以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.72-8.67 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H),

6.18-6.11 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 6H), 3.48-3.22 (m, 6H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 2.56-2.28 (br m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 8H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H)。



實例45

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

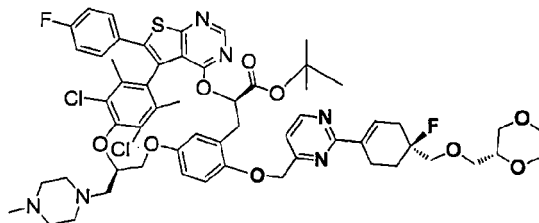


實例45A

(2-((*S*)-4-(((*S*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基)嘓啶-4-基)甲醇

【0435】 將外消旋實例28E藉由SFC（在Thar SFC80製備型SFC（柱：Chiralpak AD-H，250 x 30 mm i.d.5 μm；流動相：A為CO₂並且B為甲醇（0.1%NH₃-H₂O）；梯度：B% = 45%；流速：85 g/分鐘；波長：220 nm；柱溫度：40°C；系統背壓：100巴；循環時間：22 分鐘；注射量：25 mg/注射）分離，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H),

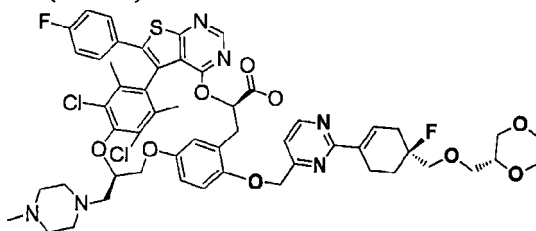
7.07 (d, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.95-3.33 (m, 12H), 2.88-2.39 (m, 4H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 1H)。



實例45B

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4S)-4-({[(2S)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

【0436】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例45A替代實例5E而製備。MS (ESI) m/z 1129.6 (M+H)⁺。



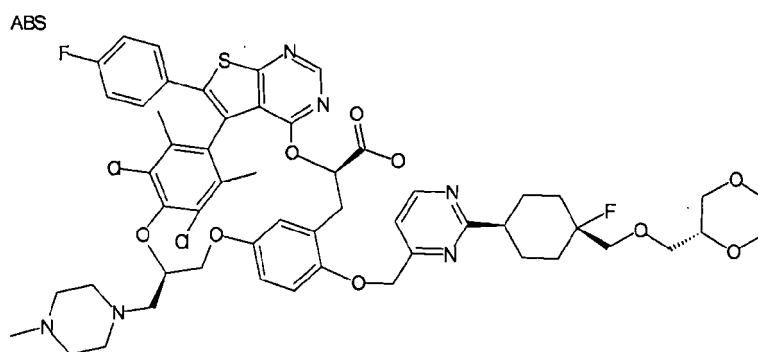
實例45C

(7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(4S)-4-({[(2S)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0437】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例45B替代實例5F而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.77-8.71 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25-7.10 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.21-5.05 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.78-3.50 (m, 11H), 2.96 (d, 2H), 2.72-2.64 (m,

3H), 2.48-2.29 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.88-1.65 (m, 1H)。

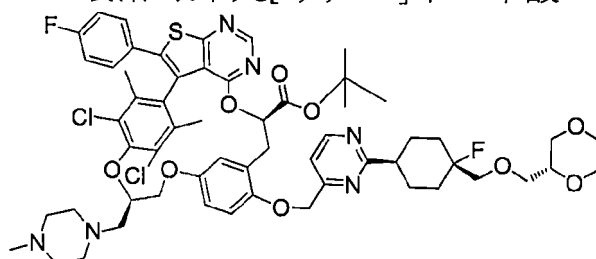
MS (ESI) m/z 1073.4 (M+H)⁺。



實例46

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-

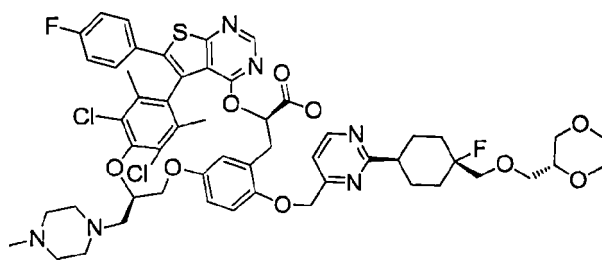
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例46A

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

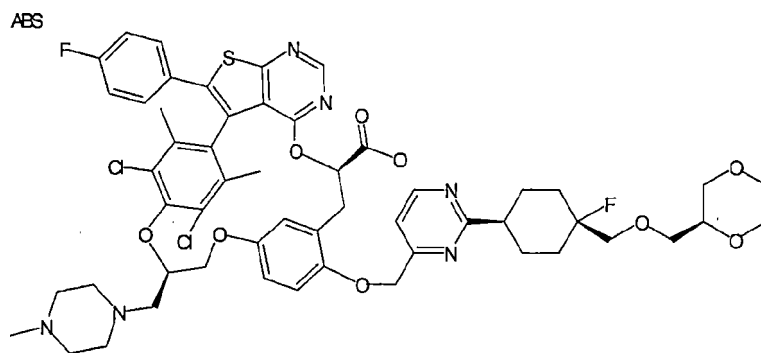
【0438】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例28G替代實例5E而製備。MS (ESI) m/z 1131.54 (M+H)⁺。



實例46B

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

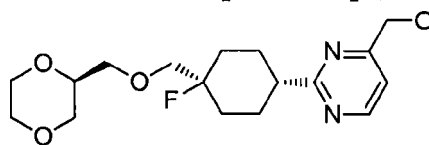
【0439】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例46A替代實例5F而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.76-8.69 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.24-7.09 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.10 (q, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.73-3.51 (m, 13H), 3.51-3.41 (m, 3H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.68 (t, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (dd, 9H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 1073.1 (M-H)⁻。



實例47

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)

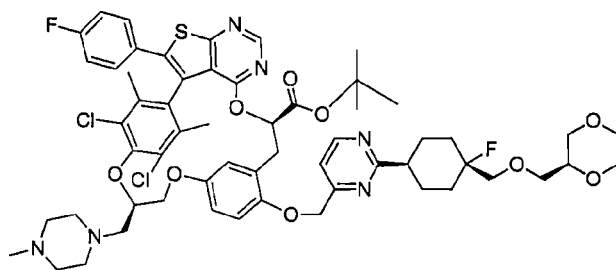
甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜
-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例47A

(2-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-二噁咻-2-基)甲氧基)甲基)-4-氟環己基)嘧啶-4-基)甲醇

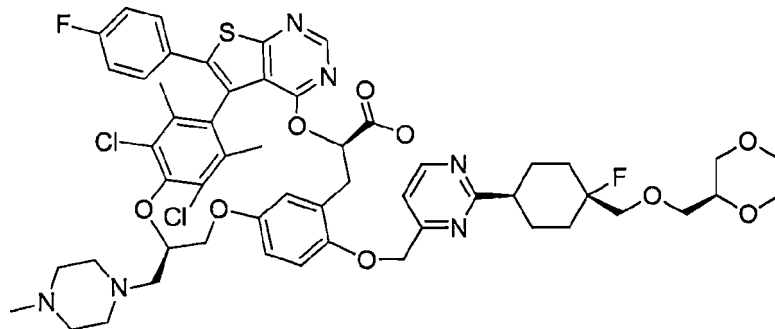
【0440】 如實例28F中所述，標題化合物藉由用實例39I替代實例28E而製備。



實例47B

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基)甲氧基]甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

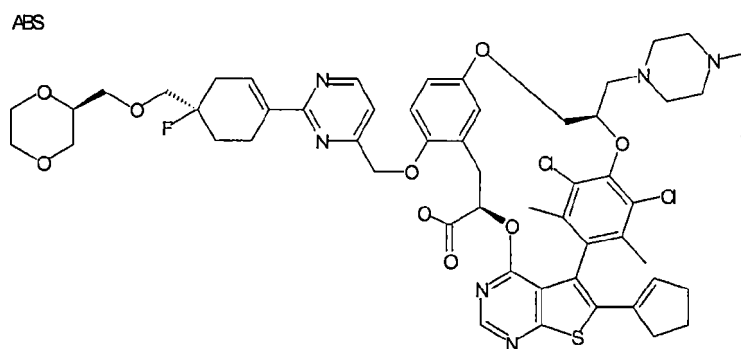
【0441】 如實例5F中所述，標題化合物藉由用實例47A替代實例5E而製備。MS (ESI) m/z 1133.5 (M+H)⁺。



實例47C

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0442】 如實例5G中所述，標題化合物藉由用實例47B替代實例5F而製備。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.73 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.10 (q, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.73-3.38 (m, 5H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (d, 9H), 1.82 (d, 2H), 1.66 (q, 2H)。^oMS (ESI) *m/z* 1075.6 (M+H)⁺。

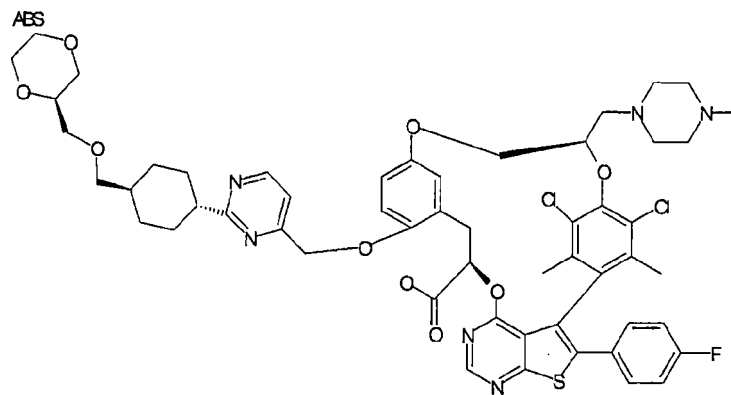


實例48

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-(環戊-1-烯-1-基)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)-4-氟環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

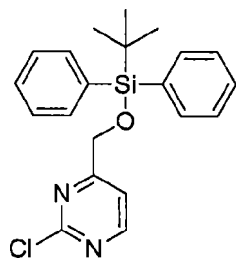
哌啶-1-基]甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜
-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0444】 向實例48A (59 mg) 在二氯甲烷 (270 μ L) 中的溶液裡添加三
氟乙酸 (270 μ L) 、並將反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物在氮氣流下濃
縮並吸收進水和乙腈中。將混合物藉由RP-HPLC (在Gilson PLC 2020上, 使用
Luna®柱 (250 x 50 mm, 10 mm, 30%-80%, 經30分鐘, 使用含有10 mM乙酸銨
的水中的乙腈)) 純化, 以在冷凍乾燥後給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二
甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 6.82 (d,
1H), 6.77-6.68 (m, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 5.87-5.80 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H),
5.20-5.02 (m, 2H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 3.77-3.38 (m, 16H),
3.33-3.23 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 3H), 2.58-2.26 (m, 8H), 2.21 (s,
3H), 2.07-1.86 (m, 8H), 1.81-1.65 (m, 2H) 。 MS (ESI) *m/z* 1043.2 (M-H)⁻ 。



實例49

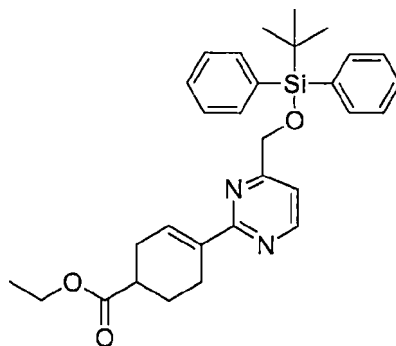
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}甲基)環己
基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲
基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例49A

4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-氯嘓啶

【0445】 向含有在*N,N*-二甲基甲醯胺（40 mL）中的(2-氯嘓啶-4-基)甲醇（5.00 g）的燒瓶裡添加三級-丁基氯二苯基矽烷（9.51 g）然後添加咪唑（4.71 g）。將所得混合物在環境溫度攪拌過夜。將混合物用水（100 mL）稀釋、並用乙酸乙酯（3 x 150 mL）萃取。將有機層分離、用水和鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統（100 g矽膠盒，用0-30%乙酸乙酯/己烷洗提）上）純化，以給出標題化合物。MS (ESI) *m/z* 383.2 (M+H)⁺。

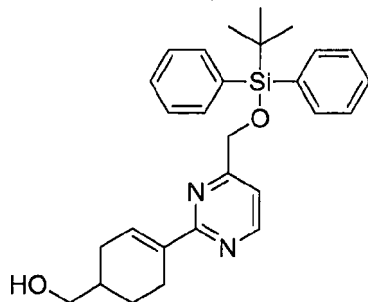


實例49B

乙基 4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘓啶-2-基)環己-3-烯甲酸酯

【0446】 向250 mL燒瓶（配備有攪拌棒）中裝入實例49A（4.00 g）、乙基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)環己-3-烯甲酸酯（3.80 g）、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(II)（0.764 g）和磷酸鉀（5.54 g）。將燒瓶加帽、然後排空並用氮氣回填兩次。添加1,4-二噁唑（55 mL）然後添加水（13.75 mL），並將攪拌的混合物排空並用氮氣再次回填兩次。將混合物在80°C攪拌16小時。

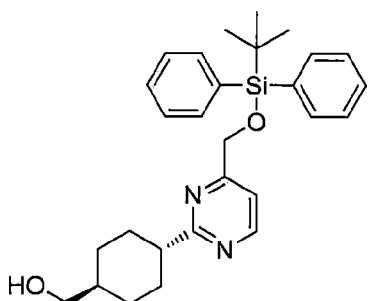
將混合物冷卻至環境溫度，倒入含有水和鹽水的分液漏斗中，並用乙酸乙酯萃取三次。將有機物合併、並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統（100 g矽膠盒，用0-30%乙酸乙酯/己烷洗提）上）純化，以給出標題化合物。MS (ESI) m/z 501.2 (M+H)⁺。



實例49C

(4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)環己-3-烯-1-基)甲醇

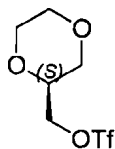
【0447】 在0°C，向實例49B（2.081 g）在四氫呋喃（5 mL）中的溶液裡添加二異丁基鋰-三級丁氧基氫化鋁（0.25 M於四氫呋喃/己烷中，66.5 mL）。將混合物在0°C攪拌25分鐘。藉由添加飽和水性羅氏鹽（Rochelle's salt）溶液（20 mL），將反應混合物在0°C淬滅。將混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將混合物用乙酸乙酯萃取三次，並將有機物濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金100 g矽膠柱（用0-100%乙酸乙酯/己烷洗提））純化，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 459.4 (M+H)⁺。



實例49D

((1*r*,4*r*)-4-(4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶-2-基)環己基)甲醇

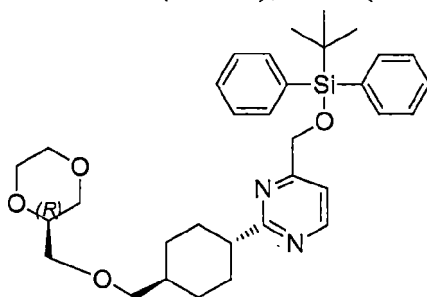
【0448】 將實例49C (2.095 g) 和四氫呋喃 (14.5 mL) 添加至在25 mL Hast C反應器中的Ra-Ni 2800水漿 (2.0 g) 中，並將混合物在50 psi的氫氣下攪拌一小時。將反應混合物過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金100 g矽膠柱 (用20%-100%乙酸乙酯/己烷洗提)) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, 1H), 7.64 (dt, 4H), 7.43 (dddd, 7H), 4.72 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.65 (tt, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.58-1.31 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.04-0.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 461.3 (M+H)⁺。



實例49E

(S)-(1,4-二噁吡-2-基)三氟甲磺酸甲酯

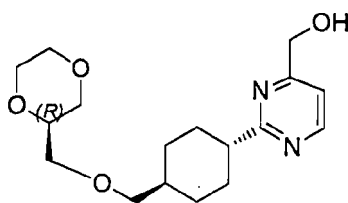
【0449】 將(R)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇 (1.5 g) 和吡啶 (1.078 mL) 在二氯甲烷 (52.4 mL) 中的攪拌的混合物排空並用氫氣回填兩次。使用甲醇/冰冷卻浴將反應混合物冷卻至-10°C。接著滴加作為二氯甲烷 (7.49 mL) 溶液的三氟甲磺酸酐 (3.76 g)。繼續在-10°C攪拌2分鐘。除去冷卻浴，並將混合物攪拌15分鐘。將混合物用二氯甲烷稀釋、用1 M HCl 水性溶液和鹽水洗滌、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮，以給出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.51-4.40 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.63 (ddd, 1H), 3.46 (dd, 1H)。



實例49F

2-(((1*R*,4*r*)-4-((((*R*)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

【0450】 向實例49D (200 mg) 在無水四氫呋喃 (2.90 mL) 中的攪拌的混合物裡添加氫化鈉 (26.0 mg)。將混合物攪拌5分鐘，然後用冰浴冷卻至0°C。滴加實例49E (272 mg) 在四氫呋喃 (0.97 mL) 中的混合物。在0°C繼續攪拌5分鐘，除去冷卻浴，並將混合物在環境溫度下在氮氣下攪拌5小時。添加飽和水性氯化銨溶液 (15滴) 以淬滅氫化鈉。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金12 g 矽膠柱 (用20%-100%乙酸乙酯/己烷洗提)) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.76 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.52-7.39 (m, 7H), 4.73 (d, 2H), 3.69 (dd, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.55 (td, 1H), 3.43 (td, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.22 (d, 2H), 2.73-2.61 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.05-0.96 (m, 2H)。MS (APCI) *m/z* 561.4 (M+H)⁺。

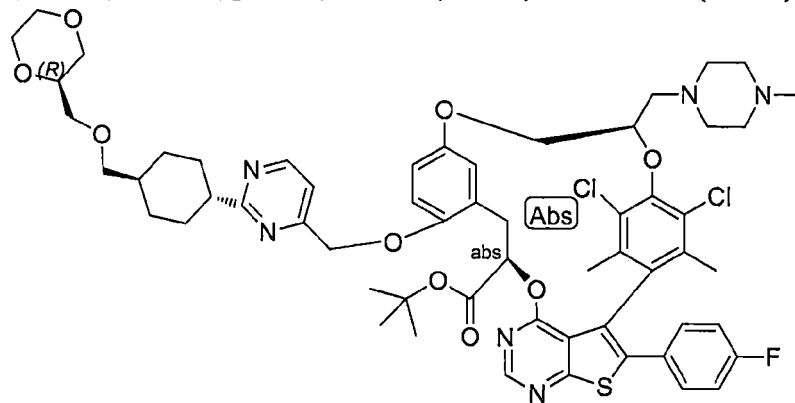


實例49G

(2-(((1*R*,4*r*)-4-((((*R*)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己基)嘧啶-4-基)甲醇

【0451】 向實例49F (198 mg) 在四氫呋喃 (1.12 mL) 中的攪拌的混合物裡添加四-*N*-丁基氟化銨 (1.0 M於四氫呋喃中，1.06 mL)，並將混合物攪拌10分鐘。將混合物濃縮到矽膠上並藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金24 g 矽膠柱 (溶劑A = 2 : 1 乙酸乙酯 : 乙醇，溶劑B = 庚烷，用10%-100% A至B洗提)) 純化，以提供標題化合物。¹H NMR

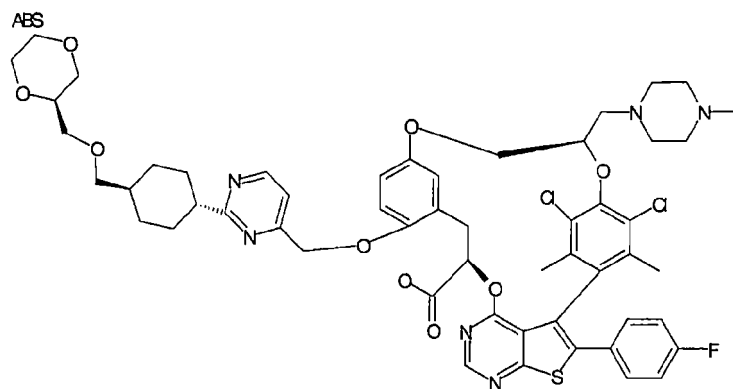
(501 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 8.69 (d, 1H), 7.36 (dt, 1H), 5.56 (t, 1H), 4.51 (dd, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.56 (td, 1H), 3.44 (td, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.70 (tt, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 3H), 1.05 (qd, 2H)。MS (APCI) m/z 323.2 (M+H)⁺。



實例49H

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4r)-4-({[(2R)-1,4-二噁呎-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

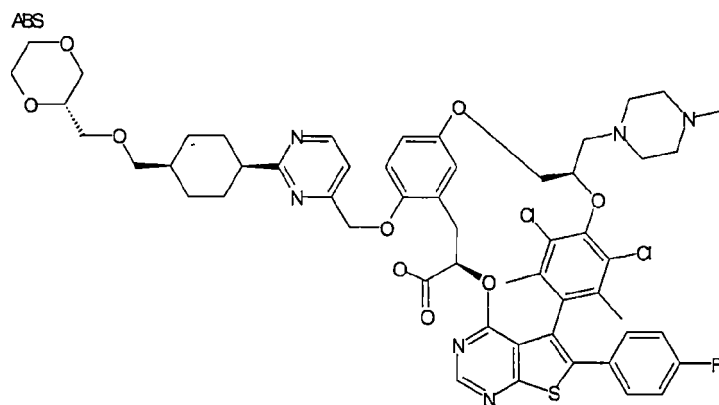
【0452】 向4 mL小瓶 (配備有攪拌棒) 中裝入實例1Z (120 mg)、實例49G (96 mg)、和三苯基膦 (82 mg)。將小瓶用隔片加帽、並排空並用氮氣回填兩次。添加甲苯 (1.48 mL)、並將混合物用冰浴冷卻。在一個固體部分中添加(E)-二-三級-丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯 (68.2 mg)，並將小瓶用隔片加帽、排空並用氮氣回填兩次。將混合物在0°C攪拌10分鐘，除去冷卻浴、並將混合物攪拌7小時。將反應混合物濃縮並藉由快速層析法 (在AnaLogix IntelliFlash²⁸⁰系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金25 g矽膠柱 (用1%-20%甲醇/二氯甲烷經35分鐘洗提)) 純化，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 1113.3 (M+H)⁺。



實例49I

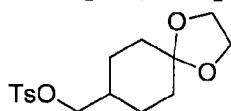
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0453】 向實例49H (107 mg) 在二氯甲烷 (0.6 mL) 中的溶液裡添加三氟乙酸 (0.9 mL)。將混合物攪拌2小時。將混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由反相製備型LC (使用Phenomenex® Luna™ C-18 250 x 50 mm柱, 70 mL/分鐘流速, 在水中的在10 mM 乙酸銨中的10%至95%乙腈, 經35分鐘) 純化。在冷凍乾燥後獲得標題化合物。¹H NMR (501 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.17-4.98 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 7.72 - 3.68 (m, 2H), 3.67-3.17 (m, 12H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.12-0.98 (m, 2H), 沒有觀察到可交換的CO₂H。MS (ESI) *m/z* 1157.6 (M+H)⁺。



實例50

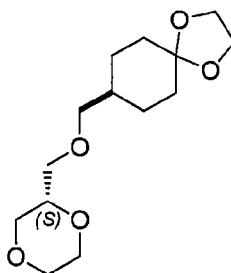
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例50A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基 4-甲基苯磺酸鹽

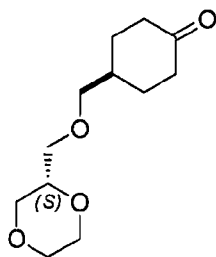
【0454】 在0°C，向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲醇（5.0 g）、4-二甲基胺基吡啶（0.177 g）和三乙基胺（8.09 mL）在100 mL的二氯甲烷中的攪拌的溶液裡一次性添加對-甲苯磺醯氯（6.64 g）。在0°C繼續攪拌5分鐘、除去冷卻浴、並將混合物攪拌4小時，然後濃縮到矽膠上。藉由快速層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金220 g矽膠柱（用10%-60% 乙酸乙酯/庚烷洗提））純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 327.3 (M+H)⁺。



實例50B

(S)-8-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

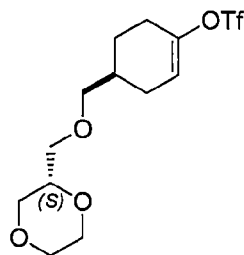
【0455】 向(S)-(1,4-二噁吡-2-基)甲醇 (2.71 g) 在15 mL的*N,N*-二甲基甲醯胺中的攪拌的混合物裡一次性添加氫化鈉 (0.55 g)。將燒瓶用隔片加帽、並攪拌15分鐘。實例50A (2.5 g) 作為2 mL的*N,N*-二甲基甲醯胺中的溶液添加。將混合物在45°C攪拌4小時。冷卻至室溫後，將混合物藉由添加30 mL的飽和水性氯化銨淬滅。將混合物倒入分液漏斗、用水稀釋、並用三部分的乙酸乙酯萃取。將有機層合併、用鹽水洗滌兩次、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金220 g矽膠柱 (用20%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提)) 純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 273.6 (M+H)⁺。



實例50C

(S)-4-(((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己酮

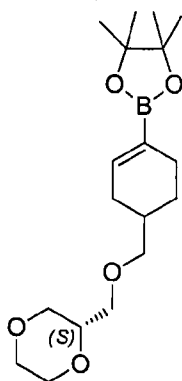
【0456】 向實例50B (1.8 g) 在20 mL的四氫呋喃中的溶液裡添加30 mL的6莫耳HCl的水性溶液。將反應混合物在室溫攪拌16小時。將混合物倒入125 mL分液漏斗並用50 mL的水稀釋。將水層用三部分的二氯甲烷萃取。將有機層合併、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金40 g矽膠柱 (用0-60%乙酸乙酯/庚烷洗提))，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 229.3 (M+H)⁺。



實例50D

(S)-4-(((S)-1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)環己-1-烯-1-基 三氟甲磺酸酯

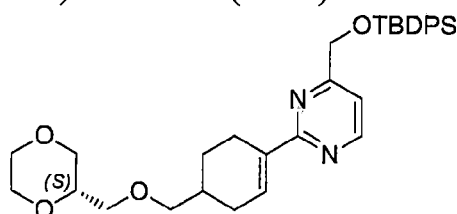
【0457】 在-78°C，向實例50C（1.31 g）在35 mL的四氫呋喃中的攪拌的溶液裡緩慢地添加4.3 mL的二異丙基醯胺鋰在四氫呋喃中的2莫耳溶液。將混合物在-78°C攪拌30分鐘，並經20分鐘緩慢地添加*N,N*-雙(三氟甲基磺醯基)苯胺（2.67 g）在18 mL的四氫呋喃中的溶液。將乾冰從冷卻浴中除去，以將反應緩慢地溫熱至室溫。在室溫繼續攪拌16小時。將反應混合物冷卻回0°C、並添加20 mL的飽和水性碳酸氫鈉來淬滅。將混合物倒入250 mL分液漏斗中、用水稀釋、並用三部分的二氯甲烷萃取。將有機層合併、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金80 g矽膠柱（用10%-60%乙酸乙酯/庚烷洗提，然後用100%乙酸乙酯洗提））純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 360.6 (M+H)⁺。



實例50E

2-(4-(((S)-1,4-二噁吡喃-2-基)甲氧基)甲基)環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二
氧雜環戊硼烷

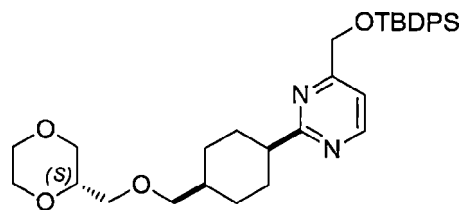
【0458】 向100 mL圓底燒瓶（配備有攪拌棒）中裝入實例50D（1.260 g）、雙(頻哪醇)二硼（1.154 g）、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)（0.256 g）和乙酸鉀（0.686 g）。將燒瓶加帽、並排空、並用氮氣回填兩次。添加二噁唑（30 mL），並將攪拌的混合物排空並用氮氣回填兩次、並在80°C攪拌4小時。冷卻至室溫後，將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾餅用乙酸乙酯洗滌。然後將混合物濃縮到矽膠上。藉由快速層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金80 g 矽膠柱（用0-60%乙酸乙酯/庚烷洗提）），提供標題化合物。MS (APCI) m/z 338.1 (M+H)⁺。



實例50F

2-(4-(((S)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)環己-1-烯-1-基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

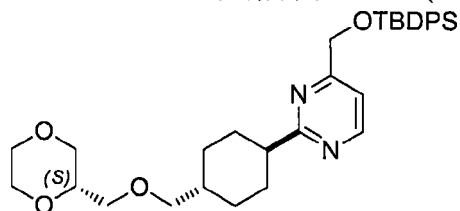
【0459】 向100 mL燒瓶（配備有攪拌棒）中裝入實例14A（525 mg）、實例50E（556 mg）、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)（100 mg）和磷酸鉀（727 mg）。將燒瓶用隔片加帽、並排空並用氮氣回填兩次。添加二噁唑（7.3 mL）、然後添加水（1.8 mL），並將攪拌的混合物排空和用氮氣再次回填兩次，然後在80°C加熱4小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入含有水和鹽水的分液漏斗中，並將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機層合併、經無水硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮到矽膠上。藉由快速層析法（在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金40 g 矽膠柱（用10%-70%乙酸乙酯/庚烷洗提））純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 559.4 (M+H)⁺。



實例50G

順式-4-((((S)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

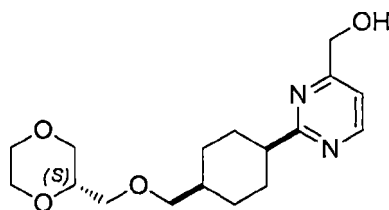
【0460】 將實例50F (675 mg) 溶於2.5 mL的四氫呋喃中並裝載到RS10高壓反應器上。添加鈹碳 (5%, 100 mg, 濕), 並將反應器用氫氣吹掃。將混合物在1200 RPM、在45 psi的氫氣下、在40°C攪拌24小時。冷卻至室溫後, 將獲得的溶液濃縮到矽膠上並藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上, 使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金80 g 矽膠柱 (用10%-100%乙酸乙酯/庚烷洗提)) 純化, 提供標題化合物, 其係順式異構物和較快洗提的異構物。洗提實例50H, 其為反式異構物和較慢洗提的異構物。MS (APCI) m/z 561.4 (M+H)⁺。



實例50H

反式-4-((((S)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己基)-4-(((三級-丁基二苯基矽基)氧基)甲基)嘧啶

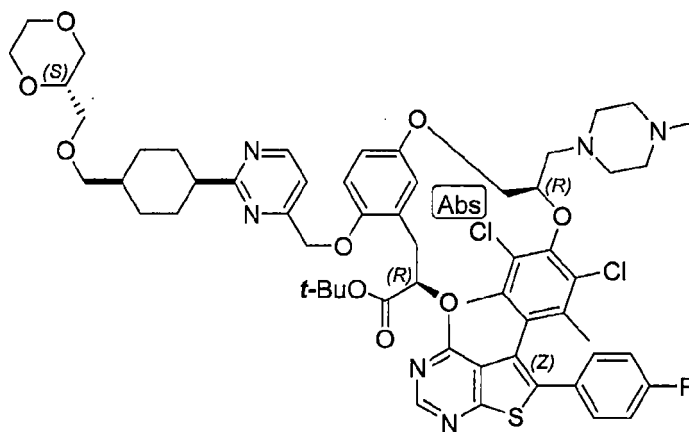
【0461】 標題化合物還可如實例50G中所述獲得。MS (APCI) m/z 561.4 (M+H)⁺。



實例50I

順式-4-((((S)-1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)甲基)環己基]嘧啶-4-基]甲醇

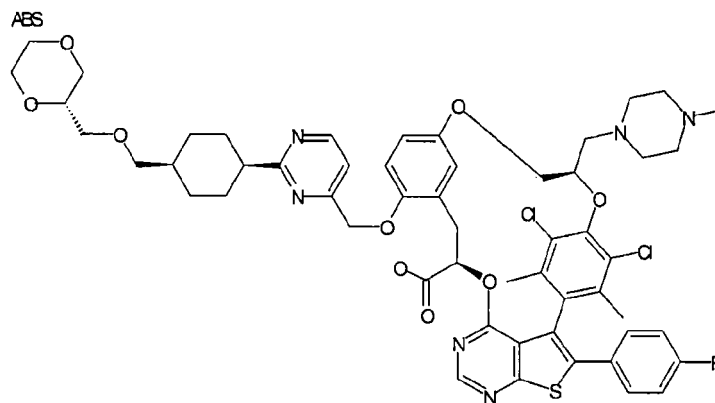
【0462】 向實例50G (68 mg) 在四氫呋喃 (0.4 mL) 中的攪拌的混合物裡添加0.4 mL的四-N-丁基氟化銨在四氫呋喃中的1莫耳溶液，並將混合物在室溫攪拌10分鐘、然後濃縮到矽膠上。藉由快速層析法 (在CombiFlash® Teledyne Isco系統上，使用Teledyne Isco RediSep® Rf 金12 g矽膠柱 (用溶劑A = 2 : 1乙酸乙酯 : 乙醇，溶劑B = 庚烷，10%-80% A至B洗提)) 純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 323.4 (M+H)⁺。



實例50J

三級-丁基 (7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1S,4s)-4-({[(2S)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-cd]節-7-甲酸酯

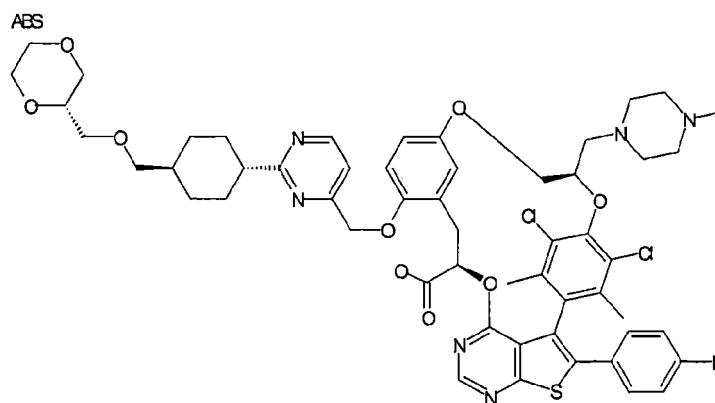
【0463】 實例50J根據實例11I所述的程序、用實例50I取代實例11H而合成。MS (APCI) m/z 1114.1 (M+H)⁺。



實例50K

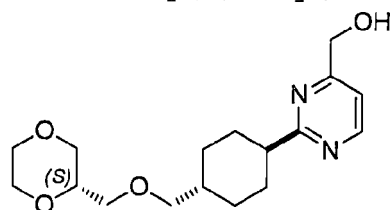
(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁吡-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0464】 實例50K根據實例11J所述的程序、用實例50J取代實例11I而合成。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 8.76-8.64 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.06 (q, 2H), 4.83 (p, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.68-3.47 (m, 6H), 3.30-3.15 (m, 5H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 8H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H)。MS (APCI) *m/z* 1058.0 (M+H)⁺。



實例51

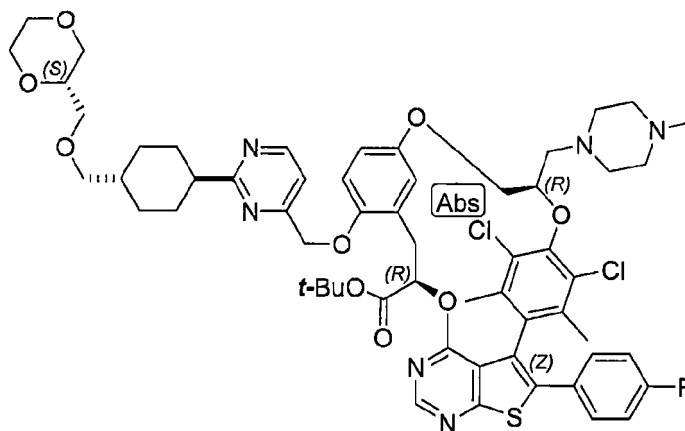
(7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例51A

反式-4-((((*S*)-1,4-二噁唑-2-基)甲氧基)甲基)環己基]嘧啶-4-基)甲醇

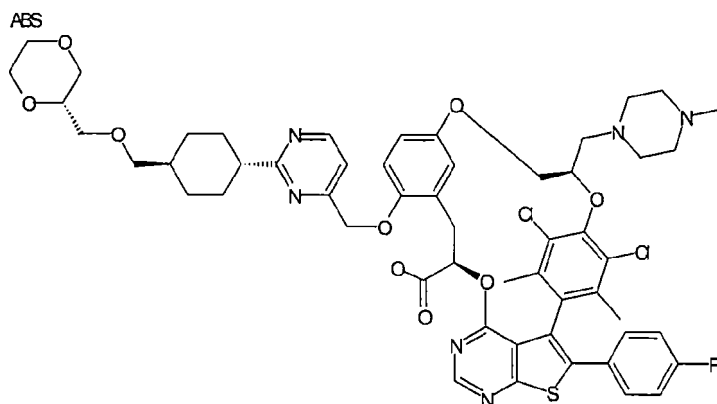
【0465】 實例51A根據實例50I所述的程序、用實例50H取代實例50G而合成。MS (APCI) m/z 323.4 (M+H)⁺。



實例51B

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氫-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

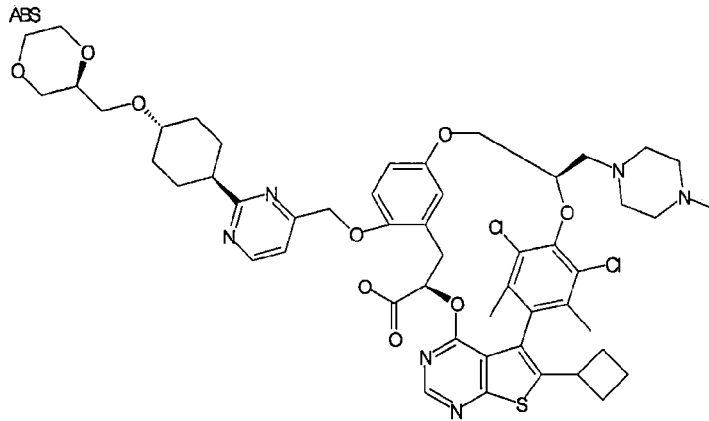
【0466】 實例51B根據實例11I所述的程序、用實例51A取代實例11H而合成。MS (APCI) m/z 1114.3 (M+H)⁺。



實例51C

(7R,16R)-19,23-二氯-10-({2-[(1R,4r)-4-({[(2S)-1,4-二噁咁-2-基]甲氧基}甲基)環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

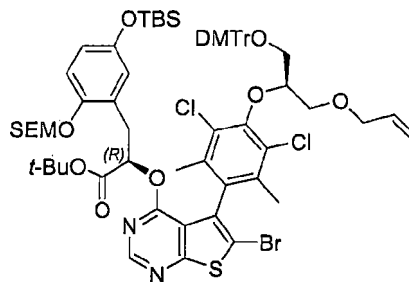
【0467】 實例51C根據實例11J所述的程序、用實例51B取代實例11I而合成。¹H NMR (400 MHz, 二甲亞磯-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.19-5.02 (m, 2H), 4.86 (p, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.70 (dt, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.56-2.35 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 7H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.15-0.97 (m, 2H)。MS (APCI) m/z 1060.0 (M+H)⁺。



實例52

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基}甲氧基}環己基]嘓啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙炔基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九

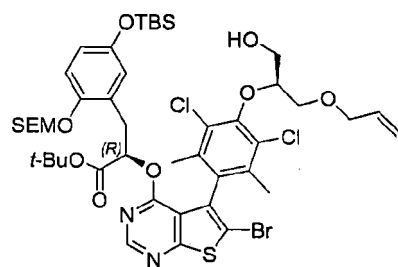
[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸



實例52A

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘓啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

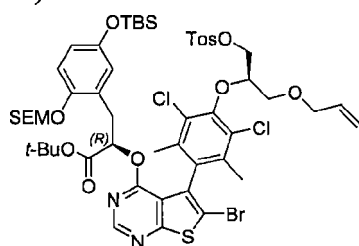
【0468】 如實例1R中所述，標題化合物藉由用實例17D取代實例1L並用實例32C取代實例1Q而製備。



實例52B

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((S)-1-(烯丙氧基)-3-羥基丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

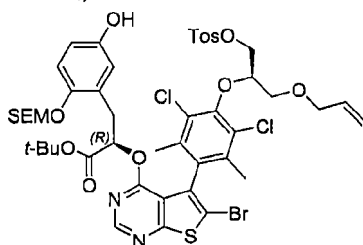
【0469】 如實例1S中所述，標題化合物藉由用實例52A取代實例1R而製備。MS (ESI) m/z 1012.8 (M-H)⁻。



實例52C

(R)-三級-丁基 2-((5-(4-(((R)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-((三級-丁基二甲基矽基)氧基)-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

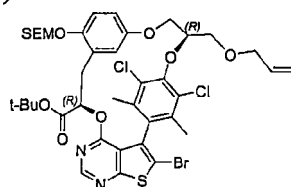
【0470】 如實例1T中所述，標題化合物藉由用實例52B取代實例1S而製備。MS (ESI) m/z 1185.0 (M+NH₄)⁺。



實例52D

(*R*)-三級-丁基 2-((5-(4-(((*R*)-1-(烯丙氧基)-3-(甲苯磺醯氧基)丙-2-基)氧基)-3,5-二氯-2,6-二甲基苯基)-6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基)-3-(5-羥基-2-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)丙酸酯

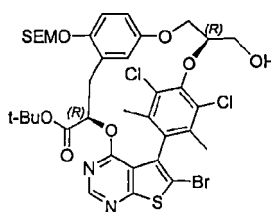
【0471】 如實例1U中所述，標題化合物藉由用實例52C取代實例1T而製備。MS (ESI) m/z 1051.4 (M-H)⁻。



實例52E

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[[丙-2-烯-1-基)氧基]甲基]-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

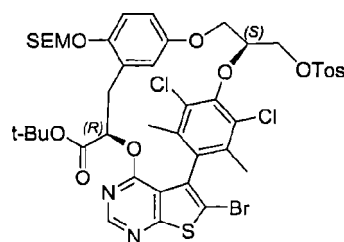
【0472】 如實例1V中所述，標題化合物藉由用實例52D取代實例1U而製備。MS (ESI) m/z 880.8 (M-H)⁻。



實例52F

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-16-(羥基甲基)-20,22-二甲基-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

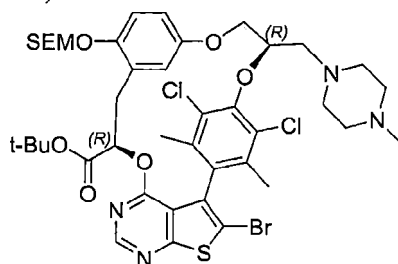
【0473】 如實例1W中所述，標題化合物藉由用實例52E取代實例1V而製備。MS (ESI) m/z 843.1 (M+H)⁺。



實例52G

三級-丁基 (7*R*,16*S*)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[[4-甲基苯-1-磺醯基]氧基]甲基}-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

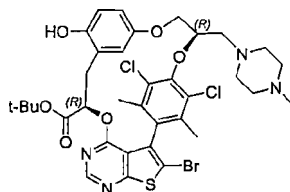
【0474】 如實例1X中所述，標題化合物藉由用實例52F取代實例1W而製備。MS (ESI) m/z 997.0 (M+H)⁺。



實例52H

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-10-[[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲氧基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

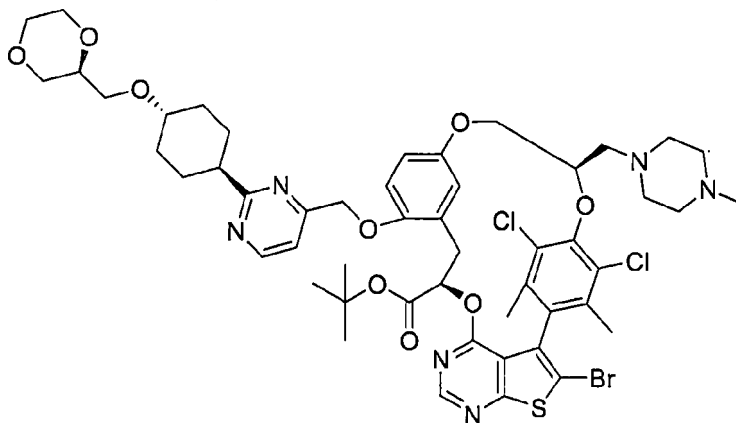
【0475】 如實例1Y中所述，標題化合物藉由用實例52G取代實例1X而製備。MS (ESI) m/z 925.4 (M+H)⁺。



實例512I

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-1-溴-19,23-二氯-10-羥基-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

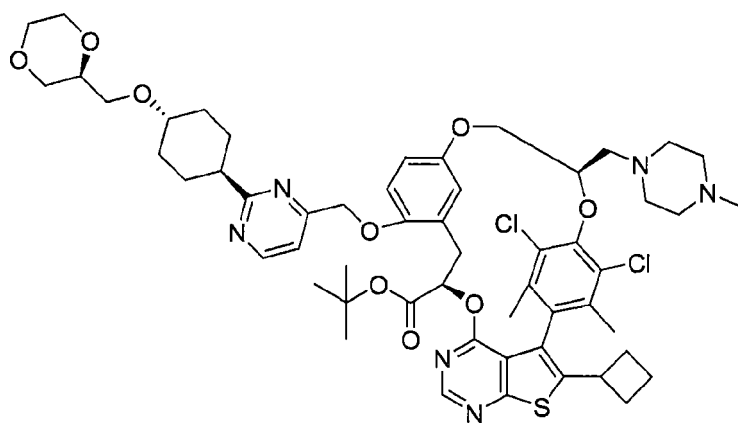
【0476】 如實例32Q中所述，標題化合物藉由用實例52H取代實例32P而製備。MS (ESI) m/z 796.0 (M+H)⁺。



實例52J

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-溴-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基]甲氧基}環己基)嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

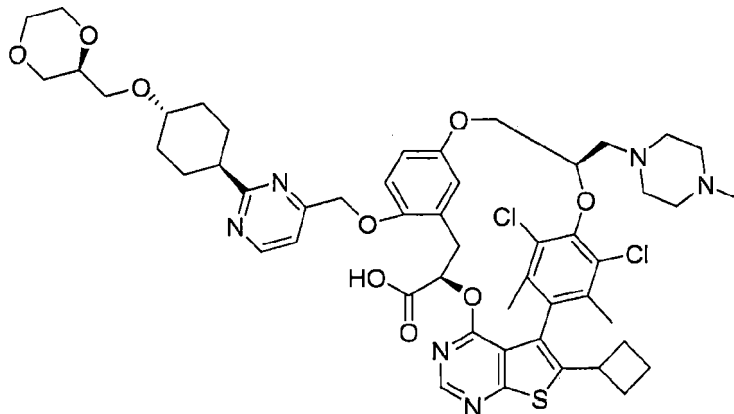
【0477】 向在手套箱中的微波小瓶中裝入實例52I(200 mg)和實例9D(116 mg)。添加脫氣的四氫呋喃(1 mL)和甲苯(1 mL)。在分離的小瓶中，將*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺(152 mg)和三苯基膦(231 mg)溶於脫氣的四氫呋喃(1 mL)和甲苯(1 mL)中。將所得溶液攪拌5分鐘。將溶液合併，並將混合物在環境溫度攪拌4小時並在50°C攪拌20小時。將粗混合物濃縮並將殘餘物藉由矽膠層析法(使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC(12 g RediSep® Gold柱，用0-20%二氯甲烷/甲醇洗提))純化，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1083.3 (M+H)⁺。



實例52K

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁咻-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸酯

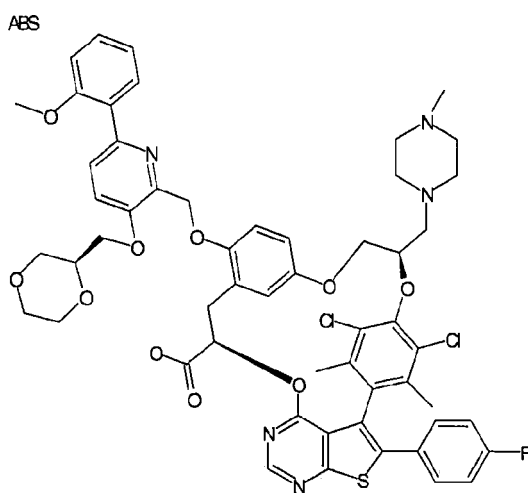
【0478】 在微波小瓶中，將實例52J (45 mg) 和二氯[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)-咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II) (3 mg) 用氮氣脫氣10分鐘。添加甲苯 (1 mL, 用氮氣脫氣)。將混合物冷卻至5°C，添加二環丁基鋅 (0.5 mL, 0.25莫耳於四氫呋喃中)，並將混合物在環境溫度攪拌20小時。添加水 (5 mL)，將混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取兩次，並將合併的有機層用鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析法 (使用ISCO CombiFlash® Companion MPLC (4 g Chromabond®矽膠柱，用0-10%二氯甲烷/甲醇洗提)) 純化，提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1059.4 (M+H)⁺。



實例52L

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-1-環丁基-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-二噁咛-2-基}甲氧基}環己基]嘧啶-4-基}甲氧基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-13,9-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸

【0479】 如實例18S中所述，標題化合物藉由用實例52K替代實例18R而製備。藉由HPLC (Waters XBridge C8 150 x 19 mm 5 μm柱，梯度5%-100%乙腈 + 在水中的0.2%氫氧化銨 + 0.2%氫氧化銨) 純化，提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.70 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.15 (bs, 1H), 5.92 (bs, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.44-3.24 (m, 6H), 2.83 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 8H), 1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 5H)。MS (APCI) *m/z* 1003.4 (M+H)⁺。

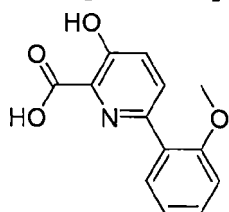


實例53

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{3-{{(2*S*)-1,4-二噁咛-2-基}甲氧基}-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基}甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲

基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲烯基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-

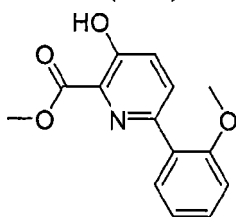
二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸



實例53A

3-羥基-6-(2-甲氧基苯基)吡啶甲酸

【0480】 將2-(2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (524 mg)、甲基 6-氯-3-羥基吡啶甲酸酯 (400 mg) 和1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈣 (II) 二氯甲烷錯合物 (139 mg) 合併，並用氫氣沖洗5分鐘。添加1,4-二噁啉 (11 mL，用氫氣脫氣) 和碳酸鈉水溶液 (2 M, 3.20 mL，用氫氣脫氣)。將反應混合物在120°C、在Biotage® Initiator微波反應器中加熱4小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水洗滌。將水層用二氯甲烷洗滌 (兩次) 並用水性鹽酸 (1 M) 酸化至pH 2。將水層用二氯甲烷萃取 (三次)。將有機層藉由PTS-盒乾燥、並濃縮，以產生標題化合物。MS (ESI) m/z 246.4 (M+H)⁺。

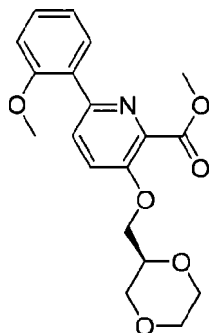


實例53B

甲基 3-羥基-6-(2-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯

【0481】 將實例53B (600 mg) 添加至甲醇 (5.0 mL)。小心地滴加硫酸 (3.0 mL)。將反應混合物在100°C在CEM微波反應器中攪拌16小時。將反應混合物小心地倒入冰水中。將水層用二氯甲烷萃取 (七次)。將有機層藉由PTS-

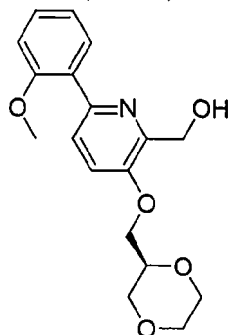
盒乾燥。純化在矽膠柱（12 g，在二氯甲烷中的0-30%甲醇）上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑，以提供標題化合物。MS (ESI) m/z 260.2 (M+H)⁺。



實例53C

甲基(S)-3-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯

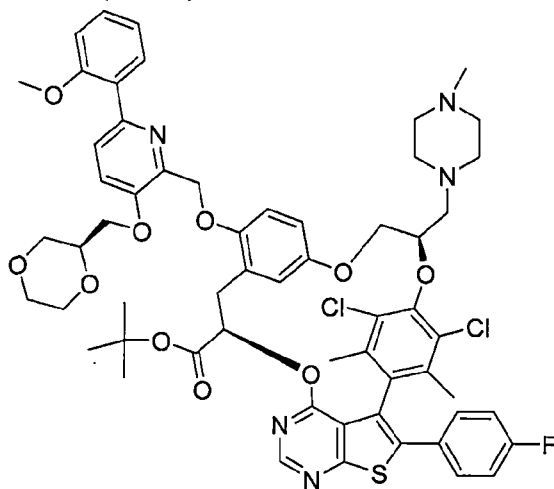
【0482】 將實例53B（150 mg）和碳酸銨（566 mg）懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺（5.0 mL）。添加(S)-(1,4-二噁吡-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽（284 mg）。將反應混合物在25°C攪拌2天。添加另外的(S)-(1,4-二噁吡-2-基)甲基 4-甲基苯磺酸鹽（284 mg）和碳酸銨（566 mg），並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋並將各相分離。將水層用二氯甲烷萃取（三次）並用乙酸乙酯萃取（三次）。將合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾、並濃縮。純化在矽膠柱（4 g，在二氯甲烷中的0-23%甲醇）上進行，然後是第二次純化（4 g，在正庚烷中的0-50%乙酸乙酯）。將所希望的級分合併，並將溶劑在減壓下除去，以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 360.2 (M+H)⁺。



實例53D

(S)-3-((1,4-二噁吡-2-基)甲氧基)-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲醇

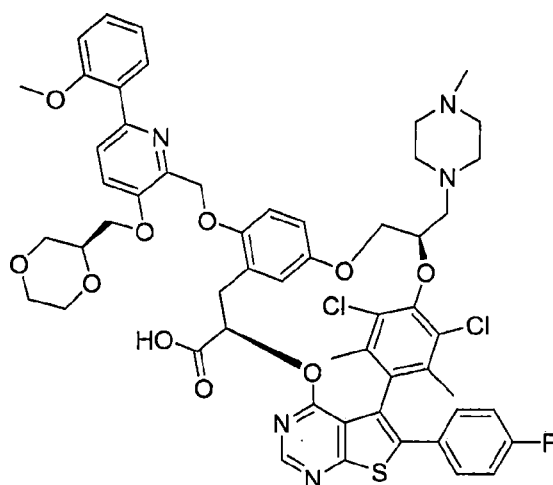
【0483】 將實例53C (67 mg) 溶於四氫呋喃 (2.0 mL) 並藉由冰浴冷卻至0°C。滴加氫化鋁鋰 (1M於四氫呋喃中, 0.38 mL)。將反應混合物攪拌10分鐘, 同時溫熱至室溫。將該反應混合物用二氯甲烷和水稀釋。將各相分離。將有機相經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。殘餘物的純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-30%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑, 以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 332.1 (M+H)⁺。



實例53E

三級-丁基 (7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-{{3-{{[(2*S*)-1,4-二噁唑-2-基]甲氧基}-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲氧基}-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]蒽-7-甲酸酯

【0484】 將實例53D (20 mg)、實例1Z (25 mg)、三苯基膦 (28 mg) 和*N,N,N,N*-四甲基偶氮二甲醯胺 (19 mg) 合併, 並用氫氣沖洗15分鐘。添加甲苯 (0.7 mL, 用氫氣沖洗), 並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將該反應混合物濃縮。純化在矽膠柱 (4 g, 在二氯甲烷中的0-30%甲醇) 上進行。將純的級分合併並在減壓下除去溶劑, 以提供標題化合物。MS (APCI) m/z 1122.2 (M+H)⁺。



實例53F

(7*R*,16*R*)-19,23-二氯-10-[[3-[[[(2*S*)-1,4-二噁咄-2-基]甲氧基]-6-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲氧基]-1-(4-氟苯基)-20,22-二甲基-16-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-7,8,15,16-四氫-18,21-伸乙烯基-9,13-(亞甲基)-6,14,17-三氧雜-2-硫雜-3,5-二氮雜環十九[1,2,3-*cd*]節-7-甲酸

【0485】 將實例53E (57 mg) 溶於二氯甲烷、添加三氟乙酸 (0.39 mL) 、並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將所有揮發物蒸發並將粗材料藉由HPLC (Waters XSelect CSH C18 30 x 150 mm 5 μ m柱, 梯度5%-100%乙腈+在水中的0.1% TFA + 0.1% TFA) 純化, 以提供標題化合物。¹H NMR (600 MHz, 二甲亞砷-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.78 (b, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.10 (qd, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.52-2.29 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。^{MS} (APCI) *m/z* 1066.1 (M+H)⁺。

生物學實例

示例性MCL-1抑制劑結合 MCL-1

【0486】 使用時間分辨螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 測定證明了實例1至151的示例性MCL-1抑制劑結合MCL-1的能力。Tb-抗GST抗體購自英傑公司 (Invitrogen) (目錄號PV4216)。

探針合成

試劑

【0487】 除非另有說明，否則所有試劑均從供應商處獲得時使用。肽合成試劑(包括二異丙基乙基胺(DIEA)、二氯甲烷(DCM)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、*N*-羥基苯并三唑(HOBt)和哌啶)獲得自應用生物系統公司(Applied Biosystems, Inc. (ABI), 福斯特市(Foster City), 加利福尼亞州), 或美國生物分析公司(American Bioanalytical, 納蒂克(Natick), 麻塞諸塞州(MA))。

【0488】 預裝載的9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)胺基酸盒(Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH)獲得自ABI, 或Anaspec公司(聖約瑟(San Jose)、加利福尼亞州(CA))。

【0489】 肽合成樹脂(Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂)和Fmoc-Lys(Mtt)-OH獲得自諾瓦生物公司(Novabiochem, 聖地牙哥, 加利福尼亞州(CA))。

【0490】 單異構物6-羧基螢光素琥珀醯亞胺酯(6-FAM-NHS)獲得自Anaspec公司。

【0491】 三氟乙酸(TFA)獲得自奧克伍德產品公司(Oakwood Products, West Columbia (西哥倫比亞), 南卡羅來納州(SC))。

【0492】 苯甲硫醚、苯酚、三異丙基矽烷 (TIS)、3,6-二氧雜-1,8-辛二硫醇 (DODT) 和異丙醇獲得自奧德里奇化學公司 (Aldrich Chemical Co., 密爾沃基 (Milwaukee), 威斯康辛州 (WI))。

【0493】 在應用生物系統公司 (Applied Biosystems) Voyager DE-PRO MS 上記錄基質輔助雷射解吸電離質譜 (MALDI-MS)。

【0494】 在Finnigan SSQ7000 (芬尼根公司 (Finnigan Corp.), 聖約瑟 (San Jose), 加利福尼亞州 (CA)) 上以正離子和負離子模式兩者記錄電噴霧質譜 (ESI-MS)。

固相肽合成 (SPPS) 的通用程序

【0495】 在ABI 433A肽合成儀 (使用250 μmol 規模的Fastmoc™偶合循環) 上用至多250 μmol 預裝載的Wang樹脂/容器來合成肽。使用含有1 mmol標準Fmoc-胺基酸的預裝載盒 (螢光團的附接位置除外, 其中將1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH置於盒中), 進行電導率回饋監測。藉由在標準偶合條件下在盒中使用1 mmol乙酸完成N-末端乙醯化。

從賴胺酸中除去4-甲基三苯甲基 (Mtt)

【0496】 將來自合成器的樹脂用二氯甲烷洗滌三次並保持濕潤。經30分鐘, 將150 mL的95:4:1的二氯甲烷:三異丙基矽烷:三氟乙酸流過樹脂床。混合物變成深黃色, 然後褪色成淡黃色。經15分鐘, 將100 mL的*N,N*-二甲基甲醯胺 (DMF) 流過床。然後將樹脂用DMF洗滌三次並過濾。茚三酮測試顯示出對一級胺的強烈信號。

將樹脂用6-羧基螢光素-NHS (6-FAM-NHS) 標記

【0497】 將樹脂用在1% DIEA/DMF中的2當量的6-FAM-NHS處理、並在環境溫度下攪拌或振盪過夜。完成後, 將樹脂排出、用DMF洗滌三次、用(1×

二氯甲烷和1×甲醇)洗滌三次並乾燥，以提供橙色樹脂，其藉由茚三酮測試為陰性。

樹脂結合肽的裂解和去保護的通用程序

【0498】 藉由在環境溫度下在由80% TFA、5%水、5%苯甲硫醚、5%苯酚，2.5% TIS和2.5% EDT (1 mL/0.1 g樹脂)組成的裂解混合物中振盪3小時，將肽從樹脂上切割。將樹脂藉由過濾除去、用TFA沖洗兩次。將TFA從濾液中蒸發，並將產物用乙醚(10 mL/0.1 g樹脂)沈澱、藉由離心回收、用乙醚(10 mL/0.1 g樹脂)洗滌兩次、並乾燥，以給出粗肽。

純化肽的通用程序

【0499】 將粗肽在Gilson製備型HPLC系統(在Unipoint®分析軟體(吉爾森公司(Gilson, Inc.)，米德爾頓(Middleton)，威斯康辛州(WI))上運行)，在徑向壓縮柱(含有兩個25 × 100 mm區段，其包裝有Delta-Pak™ C18 15 μm顆粒、具有100 Å孔徑)上純化，並用下面列出的梯度方法之一洗提。每次注射純化一毫升至兩毫升的粗肽溶液(10 mg/mL，於90%DMSO/水中)。將含有來自每次運行的一種或多種產物的峰合併、並進行冷凍乾燥。所有製備型運行以20 mL/min進行，並且洗提液為緩衝液A：0.1% TFA-水和緩衝液B：乙腈。

分析型HPLC的通用程序

【0500】 分析型HPLC於Hewlett-Packard 1200系列系統(具有二極體陣列檢測器和Hewlett-Packard 1046A螢光檢測器(運行HPLC 3D ChemStation軟體版本A.03.04(惠普公司(Hewlett-Packard.Hewlett-Packard.))(在4.6 × 250 mm YMC柱上，其包裝有ODS-AQ 5 μm顆粒、具有120 Å孔徑))進行，並在起始條件下預平衡7分鐘後用下面列出的梯度方法之一進行洗提。洗提液係緩衝液A：0.1% TFA-水和緩衝液B：乙腈。所有梯度的流速為1 mL/分鐘。

探針F-Bak的合成

【0501】 如下所述合成肽探針F-bak（其結合MCL-1）。探針F-Bak在N-末端乙醯化、在C-末端醯胺化、並具有胺基酸序列GQVGRQLAIIGDKINR（SEQ ID NO: 1）。它在具有6-FAM的賴胺酸殘基（K）上發螢光。探針F-Bak可以縮寫如下：乙醯基-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH₂。

【0502】 為了製備探針F-Bak，使用通用肽合成程序延長Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂，以提供受保護的樹脂結合肽（1.020 g）。如上所述，將Mtt基團除去、用6-FAM-NHS標記、並切割和去保護，以提供粗產物。將該產物藉由RP-HPLC純化。藉由分析型RP-HPLC測試主峰上的級分，並將純級分進行分離和冷凍乾燥，並且主峰提供標題化合物（0.0802 g）；MALDI-MS $m/z = 2137.1$ [(M+H)⁺]。

肽探針F-Bak的可替代的合成

【0503】 在可替代的方法中，受保護的肽在0.25 mmol Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂（諾瓦生物公司（Novabiochem））（在運行Fastmoc™ 偶合循環的Applied Biosystems 433A自動肽合成儀上，使用預裝載的1 mmol胺基酸盒，螢光素（6-FAM）-標記的賴胺酸除外，其中將1 mmol Fmoc-Lys（4-甲基三苯甲基）稱重至該盒）上組裝。藉由將1 mmol乙酸置於盒中並如上所述進行偶合來摻入N-末端乙醯基。用在15分鐘內流過樹脂的95:4:1的DCM:TIS:TFA（v/v/v）的溶液完成4-甲基三苯甲基的選擇性除去，然後用二甲基甲醯胺流淬滅。單異構物6-羧基螢光素-NHS與賴胺酸側鏈在DMF中的1% DIEA中反應，並藉由茚三酮測試驗證完全反應。將肽從樹脂上切割，藉由用80:5:5:5:2.5:2.5 TFA/水/苯酚/苯甲硫醚/三異丙基矽烷:3,6-二氧雜-1,8-辛二硫醇（v/v/v/v/v/v）處理來使側鏈去保護，並藉由用二乙醚沈澱來回收粗肽。藉由反相高效液相層析法純化粗肽，藉由分析型反相高效液相層析法和基質輔助雷射解吸質譜法（ $m/z = 2137.1$ ((M+H)⁺）來證實其純度和身份。

時間分辨 - 螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 測定

【0504】 使用時間分辨螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 結合測定證明了示例性MCL-1抑制劑實例1至實例3與探針F-Bak競爭結合MCL-1的能力。

方法

【0505】 對於該測定，使用聲學分配器從10 mM測試化合物在100% DMSO中製備稀釋系列，並直接將160 nL轉移至低體積的384孔測定板中。然後向每個孔中加入8 μ L蛋白質/探針/抗體混合物，得到下列最終濃度：

測試化合物：11個三倍稀釋液，從25 μ M開始

【0506】

蛋白質：	GST-MCL-1	1 nM
抗體	Tb-抗GST	1 nM
探針：	F-Bak	100 nM

【0507】 然後將樣品在振盪器上混合1分鐘並在室溫下孵育另外的2小時。對於每個測定板，分別包括探針/抗體和蛋白質/抗體/探針混合物作為陰性和陽性對照。使用340/35 nm激發濾光片和520/525 (F-Bak) 和495/510 nm (Tb標記的抗his抗體) 發射濾光片在Envision (鉑金埃爾默公司 (Perkin Elmer)) 上測量螢光。解離常數 (K_d) 使用Wang方程 (Wang, 1995, *FEBS Lett.* [歐洲生物化學學會聯盟通訊] 360: 111-114) 確定。TR-FRET測定可以在不同濃度的人血清 (HS) 或胎牛血清 (FBS) 的存在下進行。在沒有HS和10% HS的存在下測試化合物。

結果

【0508】 結合測定的結果 (K_d ，以納莫耳計) 提供於下表2中，並證明了本揭露的化合物結合MCL-1蛋白的能力。

表2.

TR-FRET MCL-1結合資料

實例	MCL-1結合 K_i (nM)	MCL-1結合 K_i (nM, 10% HS)
1	0.042	0.582
2	0.052	1.04
3	0.033	0.365
4	0.055	0.32
5	0.048	0.71
6	0.926	6.09
7	0.036	0.92
8	0.194	2.27
9	0.005	0.10
10	0.346	3.07
11	0.184	0.62
12	0.076	0.61
13	0.079	1.07
14	0.006	0.09
15	0.013	0.15
16	0.048	0.83
17	0.090	4.11
18	0.111	0.24
19	0.156	0.64
20	0.058	0.47
21	0.011	1.01
22	0.016	0.89
23	4.980	41.00
24	0.038	0.38
25	0.003	0.19
26	0.104	1.74
27	0.008	0.02
28	0.017	0.18
29	0.011	0.55
30	0.015	0.16
31	0.373	5.27
32	0.022	0.27
33	0.023	0.30
34	0.030	0.54
35	0.027	0.52
36	0.001	0.05
37	0.051	0.63
38	0.036	0.63
39	0.004	0.06
40	0.014	0.63

41	0.009	0.14
42	0.018	0.24
43	0.020	0.18
44	0.020	0.16
45	0.012	0.16
46	0.022	0.24
47	0.0133	0.521
48	0.026	0.648
49	<0.01	0.128
50	0.022	0.249
51	<0.01	0.131
52	<0.01	0.72
53	13.7	114

NT = 未測試，NV = 無效

示例性MCL-1抑制劑在腫瘤細胞活力測定中證明體外功效

【0509】 可以使用多種細胞系和小鼠腫瘤模型在基於細胞的殺傷測定中確定示例性MCL-1抑制劑的體外功效。例如，可以在一組培養的致瘤細胞系和非致瘤細胞系以及原代小鼠或人細胞群上評估它們對細胞活力的活性。在用AMO-1和NCI-H929人多發性骨髓瘤腫瘤細胞系的細胞活力測定中證實了示例性MCL-1抑制劑的MCL-1抑制活性。

方法

【0510】 在一組示例性條件中，將NCI-H929或AMO-1（ATCC，馬納薩斯（Manassas），維吉尼亞州（VA））在384孔組織培養板（康寧公司（Corning），康寧（Corning），紐約）（總體積為25 μ L RPMI組織培養基，補充有10%胎牛血清（西格瑪-奧德里奇公司（Sigma-Aldrich），聖路易斯（St.Louis），密蘇里州（MO））中以每孔4,000個細胞塗鋪，並用Labcyte Echo的3倍連續稀釋的目標化合物（終濃度為10 μ M至0.0005 μ M）處理。每種濃度一式兩份地進行至少3次獨立測試。根據製造商的建議（普洛麥格公司（Promega Corp.），麥迪森市（Madison），威斯康辛州（WI）），使用CellTiter-Glo®發光細胞活力測定法

確定化合物在處理24小時後與活細胞數成比例的發光信號。使用發光方案在Perkin Elmer Envision中讀板。為了產生劑量響應曲線，藉由將星形孢菌素（10 μM ）和僅DMSO對照孔的平均值分別設定為0%和100%活力，將資料標準化為百分比活力。化合物的 IC_{50} 值係藉由使用線性回歸（ $Y = (100 * x^n) / (K^n + x^n)$ ，其中Y係測量的響應、x係化合物濃度、n係希爾斜率（Hill Slope）、且K係 IC_{50} ，並且較低和較高的漸近線分別限定為0和100）將Accelrys Assay Explorer 3.3的標準化資料擬合到S形曲線模型而生成的。

結果

【0511】 對於示例性MCL-1抑制劑，在10% FBS的存在下進行的AMO-1和H929細胞活力測定（ IC_{50} ，以納莫耳計）的結果提供於下表3中。結果證明了本揭露的化合物在體外有效地抑制人腫瘤細胞生長的能力。

表3.

MCL-1抑制劑體外細胞功效數據		
實例	AMO-1活力 IC_{50} (μM , 10% FBS)	H929活力 IC_{50} (μM , 10% FBS)
1	0.00031	0.00502
2	0.00019	0.0033
3	0.00026	0.0037
4	0.00273	0.00572
5	0.000178	0.00037
6	0.000135	0.000359
7	0.000171	0.000406
8	0.00086	0.00176
9	0.000165	0.000245
10	0.000502	0.00217
11	0.000188	0.000545
12	0.00104	0.00208
13	0.00126	0.00311
14	0.000114	0.000236
15	0.000156	0.000294
16	0.000245	0.000592
17	0.0010	0.00565

18	0.00612	0.00995
19	0.00974	0.0152
20	0.000286	0.000513
21	0.0000488	0.000168
22	0.000142	0.000333
23	0.00315	0.00849
24	0.000687	0.00197
25	0.000629	0.00188
26	0.00020	0.000241
27	0.000435	0.0015
28	0.000211	0.000337
29	0.0000812	0.000346
30	0.000285	0.000974
31	0.00419	0.011
32	0.00017	0.000296
33	0.000222	0.000586
34	0.000235	0.0010
35	0.000261	0.00111
36	0.0000488	0.000183
37	0.000187	0.00053
38	0.000267	0.000748
39	0.000235	0.000239
40	0.000352	0.000271
41	0.000589	0.000595
42	0.000404	0.000356
43	0.000346	0.000365
44	0.000268	0.000286
45	0.000249	0.000258
46	0.000579	0.000418
47	0.000463	0.000344
48	0.000641	0.000593
49	0.000172	0.000314
50	0.000249	0.000255
51	0.000267	0.000299
52	0.000448	0.00118
53	0.311	>1.0

NT = 未測試，NV = 無效

【0512】 在源自人多發性骨髓瘤細胞系AMO-1的異種移植模型中證明了本揭露的某些示例性化合物抑制小鼠中腫瘤細胞生長的能力。

異種移植模型方法的功效的評估

【0513】 AMO-1細胞獲得自德國微生物和細胞培養收藏中心（Deutsche Sammlung von Microorganismen und Zellkulturen，DSMZ，布倫瑞克（Braunschweig），德國）。將細胞在RPMI-1640培養基（英傑公司（Invitrogen），卡爾斯巴德（Carlsbad），加利福尼亞州（CA））中以單層培養，該培養基補充有10%胎牛血清（FBS，Hyclone公司，洛根（Logan），猶他州（UT））。為了產生異種移植物，將 5×10^6 個活細胞分別皮下接種到免疫缺陷雌性SCID/bg小鼠（查里斯河實驗室（Charles River Laboratories），威爾明頓（Wilmington），麻塞諸塞州（MA））的右脅腹中。注射體積為0.2 mL並且由S MEM和Matrigel（BD公司，佛蘭克林湖（Franklin Lakes），新澤西州（NJ））的1:1混合物組成。腫瘤尺寸匹配在大約 200 mm^3 。將MCL-1抑制劑配製在5% DMSO、20% cremaphor EL和75% D5W中用於注射並腹膜內注射。注射量不超過 $200 \mu\text{L}$ 。可替代的，將MCL-1抑制劑配製在5% DMSO、10% cremaphor和85% D5W中用於注射並靜脈內注射。注射量不超過 $200 \mu\text{L}$ 。治療在腫瘤尺寸匹配後24小時內開始。在治療開始時，小鼠體重大約21 g。每週對腫瘤體積進行兩到三次估計。藉由電子卡尺測量腫瘤的長度（L）和寬度（W），並根據以下等式計算體積： $V = L \times W^2/2$ 。當腫瘤體積達到 $3,000 \text{ mm}^3$ 或發生皮膚潰瘍時，對小鼠實施安樂死。每籠飼養8隻小鼠。食物和水可以隨意獲得。在開始實驗之前使小鼠適應動物設施至少一周的時間段。將動物在12小時光照的光照階段：12小時的黑暗時間安排（06:00開燈）下測試。

【0514】 為了指示治療劑的功效，使用治療響應的振幅（ $TGI_{\text{最大}}$ ）、持久性（TGD）參數。 $TGI_{\text{最大}}$ 係實驗過程中最大的腫瘤生長抑制。藉由 $100 \times (1 - T_v/C_v)$ （其中 T_v 和 C_v 分別是治療組和對照組的平均腫瘤體積）計算腫瘤生長抑制。TGD或腫瘤生長延遲係相對於對照組達到 1 cm^3 體積所需的治療腫瘤的延長的時間。

藉由 $100 \cdot (T_i/C_i - 1)$ (其中 T_i 和 C_i 分別是處理組和對照組的達到 1 cm^3 的中值時間段) 計算TGD。

結果

【0515】 如表4-6中所示，本揭露的化合物在多發性骨髓瘤的AMO-1異種移植模型中是有效的，導致在腹膜內（IP）或靜脈內（IV）給藥後顯著的腫瘤生長抑制和腫瘤生長延遲。

表4：MCL-1抑制劑在AMO-1異種移植模型中的體內功效

治療	劑量 (mg/kg/天)	途徑/方案	TGI _{最大} (%)	TGD (%)
運載體	0	IP ^(a) /QDx1	0	0
實例1	25	IP/QDx1	95*	133*
實例3	25	IP/QDx1	75*	58*

^(a) IP配製物 = 5% DMSO、20% cremophor EL、75% D5W

* = 與對照處理相比， $p < 0.05$

每個處理組7隻小鼠

表5：MCL-1抑制劑在AMO-1異種移植模型中的體內功效

治療	劑量 (mg/kg/天)	途徑/方案	TGI _{最大} (%)	TGD (%)
運載體	0	IP ^(a) /QDx1	0	0
實例7	25	IP/QDx1	99*	477*
實例8	25	IP/QDx1	79*	46*

^(a) IP配製物 = 5% DMSO、20% cremophor EL、75% D5W

* = 與對照處理相比， $p < 0.05$

每個處理組7隻小鼠

表6：MCL-1抑制劑在AMO-1異種移植模型中的體內功效

治療	劑量 (mg/kg/天)	途徑/方案	TGI _{最大} (%)	TGD (%)
運載體	0	IV ^(a) /QDx1	0	0

治療	劑量 (mg/kg/ 天)	途徑/ 方案	TGI _{最大} (%)	TGD(%)
實例28	6.25	IV/QDx1	89*	233*
實例30	6.25	IV/QDx1	79*	133*
實例44	6.25	IV/QDx1	88*	156*
實例51	6.25	IV/QDx1	74*	111*

^(a) IP配製物 = 5% DMSO、10% cremophor EL、85% D5W

* = 與對照處理相比， $p < 0.05$

每個處理組7隻小鼠

【0516】 應當理解，上述具體實施方式及所附實例僅僅是說明性的，且不應視為對本揭露的範圍的限制，本揭露的範圍僅由所附申請專利範圍及其等同物限定。對於所揭露的實施方式的各種變化和修改對於熟習該項技術者將是顯而易見的。在此引用的所有公開物、專利和專利申請都出於所有目的以其全部內容而特此結合。

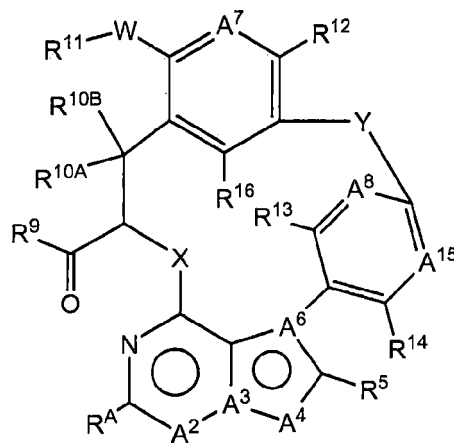
【發明摘要】

【中文發明名稱】 大環MCL-1抑制劑及使用方法

【英文發明名稱】 MACROCYCLIC MCL-1 INHIBITORS AND
METHODS OF USE

【中文】

本揭露提供了具有式 (I) 之化合物

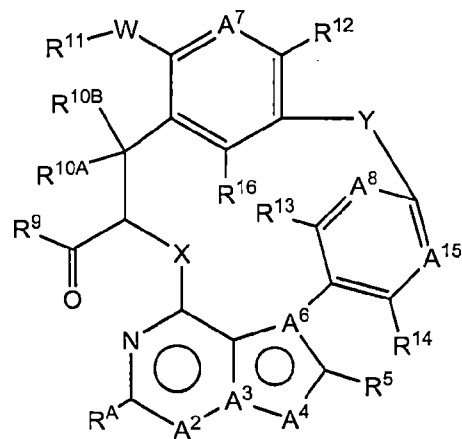


(I) ,

其中 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^{15} 、 R^A 、 R^5 、 R^9 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 W 、 X 、和 Y 具有說明書中定義的任何值，並且提供了該等化合物的藥學上可接受的鹽，該等化合物和鹽可用作對疾病和病症進行治療之藥劑，所述疾病和病症包括癌症。還提供了包含具有式 (I) 之化合物之藥物組成物。

【英文】

The present disclosure provides for compounds of formula (I)



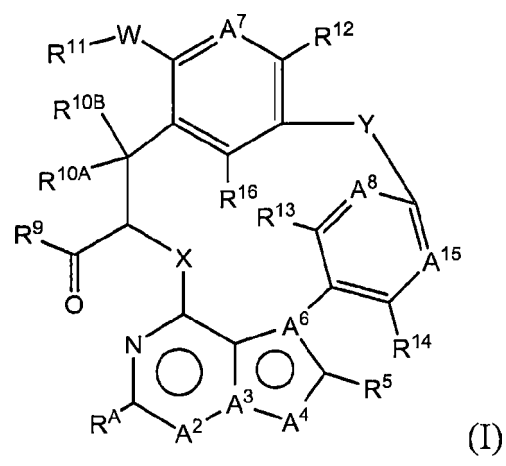
(I),

wherein A^2 , A^3 , A^4 , A^6 , A^7 , A^8 , A^{15} , R^A , R^5 , R^9 , R^{10A} , R^{10B} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , W , X , and Y have any of the values defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, that are useful as agents in the treatment of diseases and conditions, including cancer. Also provided are pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I).

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】

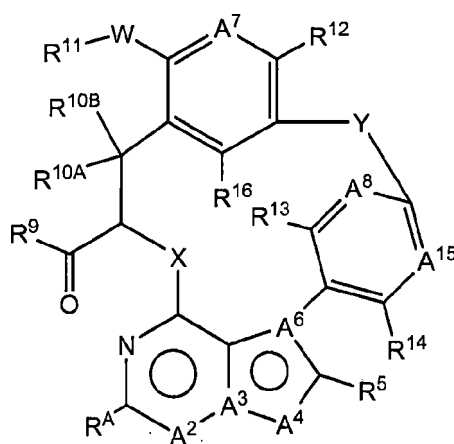


(I)



【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係N、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係 CR^2 、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係O或S、並且 A^6 係C；或

A^2 係N、 A^3 係C、 A^4 係 CR^{4a} 、並且 A^6 係N；

R^A 係氫、 CH_3 、鹵素、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、或 CF_3 ；

X係O、或 $N(R^{x2})$ ；其中 R^{x2} 係氫、 C_1 - C_3 烷基、或未取代的環丙基；

Y係 $(CH_2)_m$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_p-CH=CH-$ 、或 $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ；

其中0個、1個、2個、或3個 CH_2 基團各自獨立地被O、 $N(R^{ya})$ 、 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 、 $C(O)$ 、 $NC(O)R^{ya}$ 、或 $S(O)_2$ 替代；

m係2、3、4、或5；

n係1、2、或3；

p係1、2、或3；

q係1或2；並且

r係1或2；其中q和r的總和係2或3；

R^{ya} ，在每次出現時，獨立地是氫、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；並且

R^{yb} 係 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被獨立地選自以下群組的1個或2個取代基取代，該群組由以下項組成：側氧基、 $-N(R^{yd})(R^{ye})$ 、 G^1 、 $-OR^{yf}$ 、 $-SR^{yg}$ 、 $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$ 、和 $-S(O)_2-G^1$ ；或

R^{ya} 和 R^{yb} 與它們所附接的碳原子一起形成 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、或4-7員單環雜環；其中該 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、和4-7員單環雜環各自視情況被1個 $-OR^m$ 和0個、1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^s 基團取代；

R^{yd} 、 R^{ye} 、 R^{yf} 、和 R^{yg} ，在每次出現時，各自獨立地是氫、 G^1 、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 鹵代烷基；其中該 C_1-C_6 烷基和該 C_1-C_6 鹵代烷基視情況被選自以下群組的一個取代基取代，該群組由以下項組成： G^1 、 $-OR^{yh}$ 、 $-SR^{yh}$ 、 $-SO_2R^{yh}$ 、和 $-N(R^{yj})(R^{yk})$ ；

G^1 ，在每次出現時，係哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫代咪啶基、四氫哌喃基、咪啶基、氧雜環丁烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^1 視情況被1個 $-OR^m$ 和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成： G^2 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- G^2 、和 R^s ；

G^2 ，在每次出現時，係 C_3-C_7 單環環烷基、 C_4-C_7 單環環烯基、氧雜環丁烷基、咪啶基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、

或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個 G^2 視情況被1個-OR^m和0個、1個、或2個獨立地選擇的R^l基團取代；

R²獨立地是氫、鹵素、CH₃、或CN；

R^{4a}，在每次出現時，獨立地是氫、鹵素、CN、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、G^A、C₁-C₄烷基-G^A、或C₁-C₄烷基-O-G^A；其中每個G^A獨立地是C₆-C₁₀芳基、C₃-C₇單環環烷基、C₄-C₇單環環烯基、或4-7員雜環；其中每個G^A視情況被1個、2個、或3個R^u基團取代；

R⁵獨立地是氫、鹵素、G³、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、或C₂-C₆炔基；其中該C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、和C₂-C₆炔基各自視情況被一個G³取代；

G³，在每次出現時，獨立地是C₆-C₁₀芳基、5-11員雜芳基、C₃-C₁₁環烷基、C₄-C₁₁環烯基、氧雜環丁烷基、2-氧雜螺[3.3]庚烷基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個G³視情況被1個、2個、或3個R^v基團取代；

A⁷係N或CR⁷；

A⁸係N或CR⁸；

A¹⁵係N或CR¹⁵；

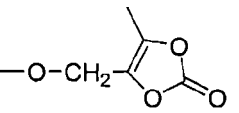
R⁷、R¹²和R¹⁶各自獨立地是氫、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-CN、-OR^{7a}、-SR^{7a}、或-N(R^{7b})(R^{7c})；

R⁸、R¹³、R¹⁴、和R¹⁵各自獨立地是氫、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-CN、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8b})(R^{8c})、或C₃-C₄單環環烷基；其中該C₃-C₄單環環烷基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、C₁-C₃烷基、和C₁-C₃鹵代烷基；或

R⁸和R¹³各自獨立地是氫、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵代烷基、-CN、-OR^{8a}、-SR^{8a}、-N(R^{8b})(R^{8c})、或C₃-C₄單環環烷基；其中該C₃-C₄單環環烷基視情況被獨立

地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 鹵代烷基；並且

R^{14} 和 R^{15} 與它們所附接的碳原子一起形成選自以下群組的單環，該群組由以下項組成：苯、環丁烷、環戊烷、和吡啶；其中該單環視情況被獨立地選自以下群組的1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵代烷基、 $-CN$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-SR^{8a}$ 、和 $-N(R^{8b})(R^{8c})$ ；

R^9 係 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-O-CH_2-OC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHOH$ 、
；或 $-N(H)S(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫、 C_1 - C_3 烷基、或 C_1 - C_3 鹵代烷基；或 R^{10A} 和 R^{10B} 與它們所附接的碳原子一起形成環丙基；其中該環丙基視情況被獨立地選自以下群組的一個或兩個取代基取代，該群組由以下項組成：鹵素和 CH_3 ；

W 係 $-CH=CH-$ 、 C_1 - C_4 烷基、 $-O-CHF-$ 、 $-L^1-CH_2-$ 、或 $-CH_2-L^1-$ ；其中 L^1 ，在每次出現時，獨立地是 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2N(H)$ 、 $N(H)$ 、或 $N(C_1-C_3$ 烷基)；

R^{11} 係 C_6 - C_{10} 芳基、或5-11員雜芳基；其中每個 R^{11} 視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的 R^w 基團取代；

R^w ，在每次出現時，獨立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{11a}$ 、 $-SR^{11b}$ 、 $-S(O)_2R^{11b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})_2$ 、 $-N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})S(O)_2R^{11b}$ 、 $-N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})$ 、 $-N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})_2$ 、 G^4 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- OR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $OC(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- SR^{11a} 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $S(O)_2N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)R^{11a}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $C(O)N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})_2$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)- $N(R^{11c})C(O)R^{11b}$ 、 $-(C_1-C_6$ 伸烷

基)-N(R^{11c})S(O)₂R^{11b}、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^{11c})C(O)O(R^{11b})、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^{11c})C(O)N(R^{11c})₂、-(C₁-C₆伸烷基)-CN、或-(C₁-C₆伸烷基)-G⁴；

R^{11a}和R^{11c}，在每次出現時，各自獨立地是氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基、G⁴、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^{11d}、-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^{11e})₂、或-(C₂-C₆伸烷基)-G⁴；

R^{11b}，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵代烷基、G⁴、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^{11d}、-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^{11e})₂、或-(C₂-C₆伸烷基)-G⁴；

G⁴，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、C₃-C₁₁環烷基、C₄-C₁₁環烯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2,6-二氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、3-氧雜-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪啉基、二氫吡喃基、四氫吡啶基、二氫吡咯基、吡咯啶基、2,3-二氫二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個G⁴視情況被1個-OR^m和獨立地選自以下群組的0個、1個、2個、或3個取代基取代，該群組由以下項組成：

G⁵、R^y、-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、-(C₁-C₆伸烷基)-L²-(C₁-C₆伸烷基)-G⁵、和-L²-(C₁-C₆伸烷基)_s-G⁵；

L²係O、C(O)、N(H)、N(C₁-C₆伸烷基)、NHC(O)、C(O)O、S、S(O)、或S(O)₂；

s係0或1；

G⁵，在每次出現時，獨立地是苯基、單環雜芳基、C₃-C₇單環環烷基、C₄-C₇單環環烯基、哌啶、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基；其中每個G⁵視情況被1個獨立地選擇的-OR^m或0個、1個、2個、或3個R^z基團取代；

R^s、R^t、R^u、R^v、R^y、和R^z，在每次出現時，各自獨立地是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、鹵素、C₁-C₆鹵代烷基、-CN、側氧基、NO₂、P(O)(R^k)₂、-OC(O)R^k、

-OC(O)N(R^j)₂、-SR^j、-S(O)₂R^k、-S(O)₂N(R^j)₂、-C(O)R^j、-C(O)N(R^j)₂、-N(R^j)₂、
 -N(R^j)C(O)R^k、-N(R^j)S(O)₂R^k、-N(R^j)C(O)O(R^k)、-N(R^j)C(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-OR^j、
 (C₁-C₆伸烷基)-OC(O)N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-SR^j、-(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂R^k、
 -(C₁-C₆伸烷基)-S(O)₂N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)R^j、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)N(R^j)₂、
 -(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)₂、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)R^k、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)S(O)₂R^k、
 -(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)O(R^k)、-(C₁-C₆伸烷基)-N(R^j)C(O)N(R^j)₂、或-(C₁-C₆伸烷基)-CN；

R^m係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、-(C₂-C₆伸烷基)-OR^j、或-(C₂-C₆伸烷基)-N(R^j)₂；

R^{yh}、R^{yi}、R^{yk}、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{11d}、R^{11c}、和R^j，在每次出現時，各自獨立地是氫、C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；並且

R^k，在每次出現時，獨立地是C₁-C₆烷基、或C₁-C₆鹵代烷基；

其中G¹、G²、G³、G⁴、和G⁵中的至少一個係2,2-二甲基-1,3-二氧戊環基、2,3-二氫-1,4-二噁吡基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁吡基、1,4-二噁吡基、1,3-二氧雜環庚烷基、或1,4-二氧雜環庚烷基。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^A係氫。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R⁹係-OH。

【第4項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R^{10A}和R^{10B}各自獨立地是氫。

【第5項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中R⁷、R¹²和R¹⁶各自獨立地是氫。

【第6項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中X係O。

【第7項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

R^A 係氫；

X係O；

R^9 係-OH；

R^{10A} 和 R^{10B} 各自獨立地是氫；並且

R^7 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地是氫。

【第8項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

A^2 係CH；

A^3 係N；

A^4 係CH；並且

A^6 係C。

【第9項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係O；並且

A^6 係C。

【第10項】 如申請專利範圍第7項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

A^2 係N；

A^3 係C；

A^4 係S；並且

A^6 係C。

【第11項】 如申請專利範圍第10項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中1個 CH_2 基團獨立地被 $N(R^{ya})$ 替代；並且

m係3。

【第12項】 如申請專利範圍第10項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

Y係 $(CH_2)_m$ ；其中2個 CH_2 基團各自獨立地被O替代，並且1個 CH_2 基團被 $C(R^{ya})(R^{yb})$ 替代；並且

m係4。

【第13項】 如申請專利範圍第11項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基。

【第14項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 G^1 係被1個 R^s 取代的哌啶基。

【第15項】 如申請專利範圍第13項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

W係 $-L^1-CH_2-$ ；並且

L^1 獨立地是O。

【第16項】 如申請專利範圍第14項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

W係 $-L^1-CH_2-$ ；並且

L^1 獨立地是O。

【第17項】 如申請專利範圍第16項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中

W係-O-CH₂-，並且

R¹¹係視情況被1個、2個、或3個獨立地選擇的R^w基團取代的嘧啶基。

【第18項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自由以下各項組成之群組：表1之實例1-實例53：

實例	結構
1	
2	

<p>11</p>	
<p>12</p>	
<p>13</p>	
<p>14</p>	

<p>19</p>	
<p>20</p>	
<p>21</p>	
<p>22</p>	

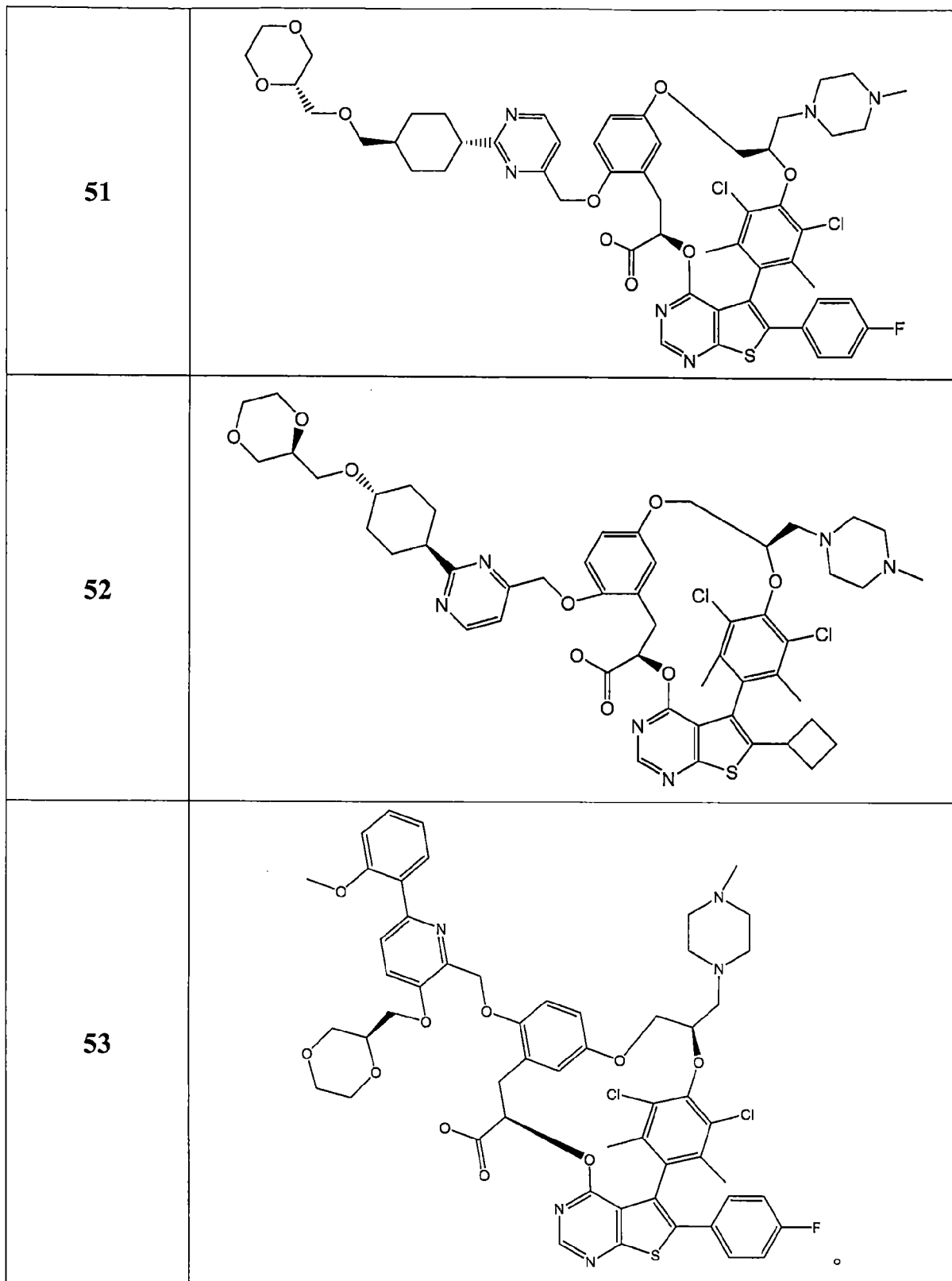
<p>23</p>	
<p>24</p>	
<p>25</p>	
<p>26</p>	

<p>27</p>	
<p>28</p>	
<p>29</p>	
<p>30</p>	

<p>35</p>	
<p>36</p>	
<p>37</p>	
<p>38</p>	

<p>43</p>	
<p>44</p>	
<p>45</p>	
<p>46</p>	

47	
48	
49	
50	



【第19項】一種藥物組成物，該藥物組成物包含與藥學上可接受的載體組合的、治療有效量的、如申請專利範圍第1項所述之、具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【第20項】 一種用於在受試者中治療多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向有需要的受試者給予治療有效量的、如申請專利範圍第1項所述之、具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽。