202245795

(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 202245795 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111102086 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/58 (2006.01)* *A61K31/575 (2006.01)*
C07J63/00 (2006.01) *C07J71/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/01/18 美國 63/199,694

(71)申請人：美商瑞塔醫藥有限責任公司 (美國) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：江昕 JIANG, XIN (CN) ；都 夏 DO, HA (VN) ；孫海洲 SUN, HAIZHOU (CN) ；維斯尼克 米蓮恩 VISNICK, MELEAN (US) ；卡爾 羅伯特 M 二世 KRAL, ROBERT M., JR. (US)

(74)代理人：陳長文

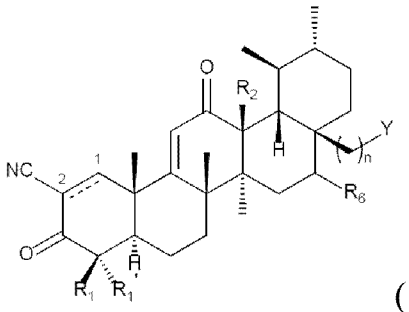
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：132 項 圖式數：0 共 325 頁

(54)名稱

合成之熊果酸衍生物及其使用方法

(57)摘要

本文揭示下式之化合物，

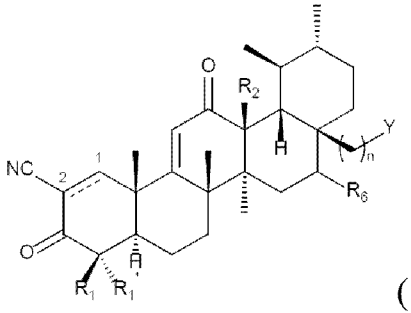


(I-A)

，

其中變量定義於本文中。亦提供其醫藥組合物。在一些態樣中，本文提供之該等化合物及組合物可用作抗氧化發炎調節劑。在一些態樣中，本發明提供方法，其中使用本文所述之該等化合物及組合物來治療與發炎及癌症相關之疾病及病症。

Disclosed herein are compounds of the formula:

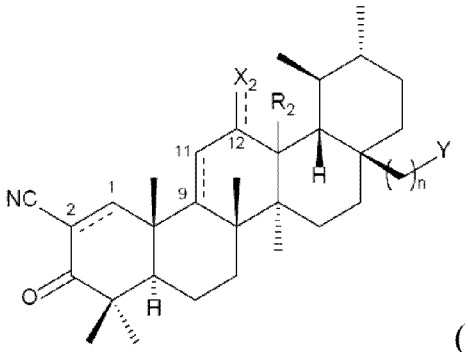


(I-A)

,

wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions thereof. In some aspects, the compounds and compositions provided herein may be used as antioxidant inflammation modulators. In some aspects, the present disclosure provides methods wherein the compounds and composition described herein are used for the treatment of diseases and disorders associated with inflammation and cancer.

特徵化學式：



(I-A)

2022年專利申請案：111102086
2022.01.19

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

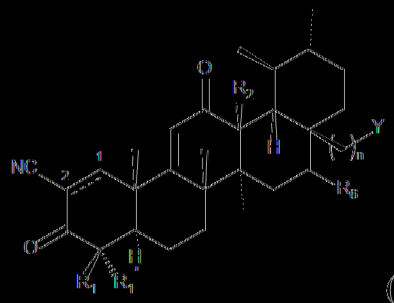
合成之熊果酸衍生物及其使用方法

[(英文發明名稱)]

SYNTHETIC URSOLIC ACID DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

[(中文)]

本文揭示下式之化合物，

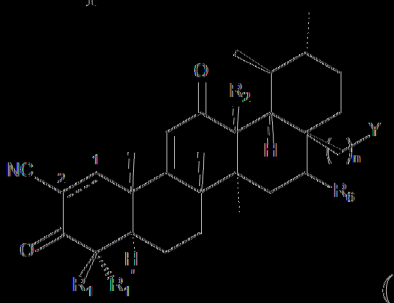


(I-A)，

其中變量定義於本文中。亦提供其醫藥組合物。在一些態樣中，本文提供之該等化合物及組合物可用作抗氧化發炎調節劑。在一些態樣中，本發明提供方法，其中使用本文所述之該等化合物及組合物來治療與發炎及癌症相關之疾病及病症。

[(英文)]

Disclosed herein are compounds of the formula:



(I-A),

wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions thereof. In some aspects, the compounds

and compositions provided herein may be used as antioxidant inflammation modulators. In some aspects, the present disclosure provides methods wherein the compounds and composition described herein are used for the treatment of diseases and disorders associated with inflammation and cancer.

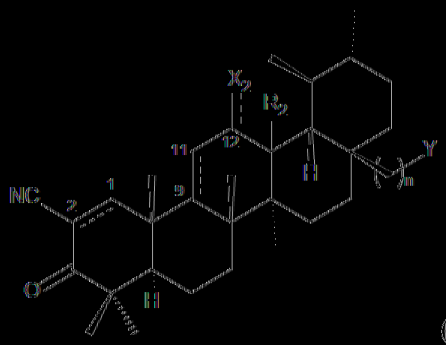
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I-A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

合成之熊果酸衍生物及其使用方法

【英文發明名稱】

SYNTHETIC URSOLIC ACID DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明一般而言係關於生物、化學及醫藥領域。更具體而言，其係關於用於治療及預防諸如與氧化壓力及發炎相關之彼等疾病及病症等疾病及病症的化合物、組合物及方法。

【先前技術】

【0002】天然三萜類(包括熊果酸及齊墩果酸)之抗發炎及抗增殖活性已藉由化學修飾得以改良。舉例而言，已研發了2-氰基-3,12-二側氧基熊果烷-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDU)、2-氰基-3,12-二側氧基齊墩果-1,9(11)-二烯-28-酸(CDDO)及相關化合物(Fu等人，2014；Honda等人，1997；Honda等人，1998；Honda等人，1999；Honda等人，2000a；Honda等人，2000b；Honda等人，2002；Suh等人 1998；Suh等人，1999；Place等人，2003；Liby等人，2005；及美國專利7,915,402、7,943,778、8,071,632、8,124,799、8,129,429、8,338,618、8,993,640、9,701,709、9,512,094及9,889,143)。齊墩果酸甲基酯(CDDO-Me)已在臨床上進行評估，包括用於治療癌症及慢性腎病(Pergola等人，2011；Hong等人，2012)。

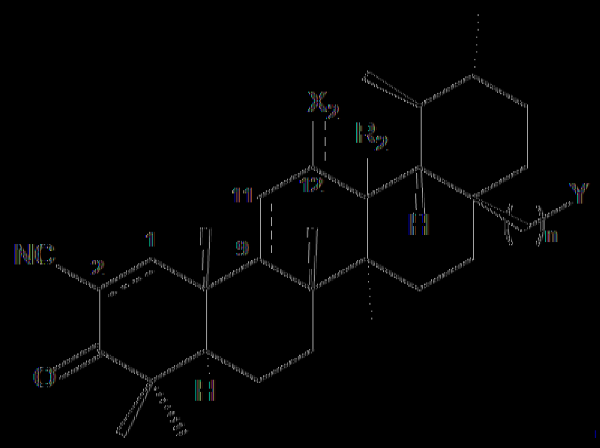
【0003】亦已顯示齊墩果酸之合成三萜係化合物類似物係細胞發炎

過程之抑制劑，該等細胞發炎過程係例如在小鼠巨噬細胞中IFN-γ誘導可誘導型一氧化氮合酶(iNOS)及COX-2。參見，Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)及Honda等人 (2002)。亦已顯示另一三萜類之合成衍生物樺木酸可抑制細胞發炎過程，儘管該等化合物僅較不廣泛地經表徵(Honda等人，2006)。該等合成三萜類分子之藥理學係複雜的。已顯示衍生自齊墩果酸之化合物會影響多個蛋白質靶標之功能且藉此調節與氧化壓力、細胞週期控制及發炎有關之若干重要細胞信號傳導途徑之活性(*例如*，Dinkova-Kostova等人，2005；Ahmad等人，2006；Ahmad等人，2008；Liby等人，2007a)。儘管樺木酸之衍生物已顯示相當之抗發炎性質，但其藥理學與齊墩果酸衍生之化合物相比看起來亦具有顯著差異(Liby等人，2007b)。考慮到已知三萜類衍生物之生物活性概況可有所變化，且鑒於可利用具有強效抗氧化及抗發炎效應之化合物治療或預防的多種疾病，且此多種疾病內代表之高度未滿足的醫療需求，期望合成可對一或多種適應症之治療具有改良之生物活性概況之具有不同結構的新化合物。

【發明內容】

【0004】本發明提供具有抗發炎及/或抗氧化性質之新穎合成之三萜類衍生物、醫藥組合物、及其製造方法及其使用方法。

【0005】在一態樣中，提供下式化合物：



(I-A)，

其中：

原子1與原子2之間之鍵係單鍵、雙鍵或環氧化雙鍵；

原子9與原子11之間之鍵係單鍵或雙鍵；

原子12與X_2之間之鍵係單鍵或雙鍵；

n為0-6；

X_2係側氧基，或X_2與如下文定義之Y合在一起，條件係當X_2係側氧基時，則原子12與X_2之間之鍵係雙鍵，且當X_2與如下文定義之Y合在一起時，則原子12與X_2之間之鍵係單鍵；

R_2係氫或羥基；或R_2與如下文定義之Y合在一起；且Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基(C<12)、烯基(C<12)、炔基(C<12)、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)、醯胺基(C<12)、醯氧基(C<12)、環烷基(C<12)、雜環烷基(C<12)、芳基(C<12)、雜芳基(C<12)、芳烷基(C<12)、雜芳烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-芳基_{(C<12)}-R_3$、經取代之$-芳基_{(C<12)}-R_3$、$-雜芳基_{(C<12)}-R_3$或經取代之$-雜芳基_{(C<12)}-R_3$，其中：

R_3係烷基(C<12)、環烷基(C<12)、雜環烷基(C<12)或該等基團

中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

$-C(O)R_7$，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

$-CO_2R_{10}$，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代

裡式；或

-C(O)R_{12}，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)、環烷基胺基(C<12)、雜環烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代裡式；或

-CH=NOR_{11}，其中：

R_{11}係氫、烷基(C<12)或經取代之烷基(C<12)；或

Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

m為0-6；且

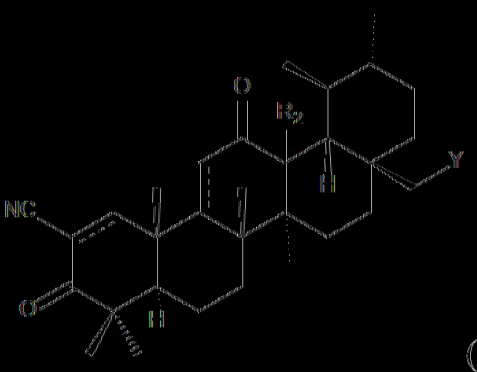
X_1係共價鍵或-O-；或

Y與X_2合在一起且係-$(CH_2)_oC(O)$-，其中：

o為0-6；

X_2係-O-；或其醫藥上可接受之鹽。

[0006] 在一典實施例中，該化合物進一步定義為：



(II)，

其中：

原子1與原子2之間之鍵係單鍵、雙鍵或環氧化雙鍵；

原子9與原子11之間之鍵係單鍵或雙鍵；

n為0-6；

R_2係氫或羥基；或R_2與如下文定義之Y合在一起；且

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$C(O)-R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，

其中：

R_{13}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

$-CO_2R_{10}$，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-CH=NOR_{11}$，其中：

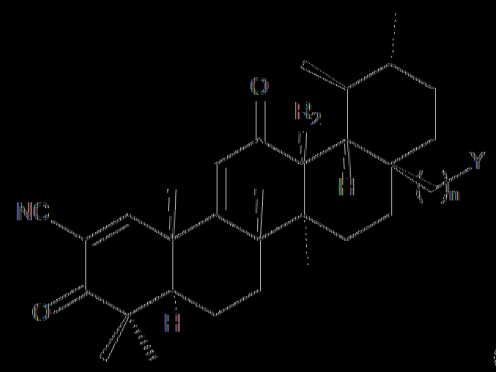
R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；或

Y與R_2合在一起且係$-(CH_2)_mX_1-$，其中：

m為0-6；且

X_1係-O-；或其醫藥上可接受之鹽。

【0007】在其他實施例中，該化合物進一步定義為：



(III)，

其中：

n為0-6；

R_2係氫或羥基；或R_2與如下文定義之Y合在一起；且

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C<12)}$、烯基$_{(C<12)}$、炔基$_{(C<12)}$、烷基胺基$_{(C<12)}$、二烷基胺基$_{(C<12)}$、醯胺基$_{(C<12)}$、醯氧基$_{(C<12)}$、環烷基$_{(C<12)}$、雜環烷基$_{(C<12)}$、芳基$_{(C<12)}$、雜芳基$_{(C<12)}$、芳烷基$_{(C<12)}$、雜芳烷基$_{(C<12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳基$_{(C<12)}$-R_3、經取代之-芳基$_{(C<12)}$-R_3、-雜芳基$_{(C<12)}$-R_3或經取代之-雜芳基$_{(C<12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C<12)}$、環烷基$_{(C<12)}$、雜環烷基$_{(C<12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷基$_{(C<12)}$-R_4或經取代之-烷基$_{(C<12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C<12)}$、烷基胺基$_{(C<12)}$、二烷基胺基$_{(C<12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷基$_{(C<12)}$C(O)-R_5或經取代之-烷基$_{(C<12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，其中：

R_{13}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；

-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

-CO_2R_{10}，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_{12}，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-CH=NOR_{11}，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；或

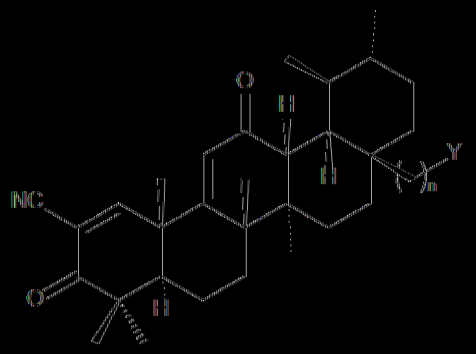
Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

m為0-6；

X_1係-O-；

或其醫藥上可接受之鹽。

[0008] 在其他實施例中，該化合物進一步定義為：



(III)，

其中：

n為0-6；

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基(C<12)、烯基(C<12)、炔基(C<12)、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)、醯胺基(C<12)、醯氧基(C<12)、環烷基(C<12)、雜環烷基(C<12)、芳基(C<12)、雜芳基(C<12)、芳烷基(C<12)、雜芳烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳基(C<12)-R_3、經取代之-芳基(C<12)-R_3、-雜芳基(C<12)-R_3或經取代之-雜芳基(C<12)-R_3，其中：

R_3係烷基(C<12)、環烷基(C<12)、雜環烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷基(C<12)-R_4或經取代之-烷基(C<12)-R_4，其中：

R_4係烷氧基(C<12)、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，其中：

R_{13}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；

-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

-CO_2R_{10}，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_{12}，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環

烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-CH=NOR_{11}$，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；或

Y與R_2合在一起且係$-(CH_2)_mX_1-$，其中：

m為0-6；

X_1係-O-；

或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，原子1與原子2之間之鍵係雙鍵或環氧化雙鍵。在其他實施例中，原子1與原子2之間之鍵係雙鍵。在其他實施例中，原子1與原子2之間之鍵係環氧化雙鍵。在一些實施例中，原子9與原子11之間之鍵係單鍵。在其他實施例中，原子9與原子11之間之鍵係雙鍵。在一些實施例中，X_2係側氧基。在一些實施例中，n為0、1或2。在一些實施例中，n為0。在其他實施例中，n為1。在其他實施例中，n為2。

【0009】在一些實施例中，Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$C(O)-R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式。

在一些實施例中，Y係胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基$_{(C\leq12)}$；或

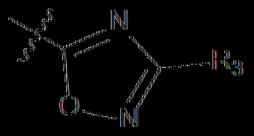
-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷氧基$_{(C\leq12)}$。

【0010】在一些實施例中，Y係胺基。在其他實施例中，Y係烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。在其他實施例中，Y係經取代之烷基$_{(C\leq12)}$，例如羥基甲基。在其他實施例中，Y係醯胺基$_{(C\leq12)}$或經取代之醯胺基$_{(C\leq12)}$。在其他實施例中，Y係醯胺基$_{(C\leq12)}$，例如乙醯胺基。在其他實施例中，Y係經取代之醯胺基$_{(C\leq12)}$，例如2,2-二氟丙醯胺基。在其他實施例中，Y係雜環烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$。在其他實施例中，Y係經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$，例如2-側氧基噁唑啶-3-基、3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基、2-側氧基咪唑啶-1-基、5-側氧基吡唑啶-1-基、2,5-二側氧基吡咯啶-

1-基、2-側氧基氮雜環丁-1-基或2-側氧基吡咯啶-1-基。在其他實施例中，Y係雜芳基(C<12)或經取代之雜芳基(C<12)。在其他實施例中，Y係雜芳基(C<12)，例如3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4-甲基-4H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基。在其他實施例中，Y係經取代之雜芳基(C<12)，例如3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(2-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(羥基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-((二甲基胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基或3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基。

[0011] 在其他實施例中，Y係雜芳基(C<12)-R3或經取代之雜芳基(C<12)-R3。在其他實施例中，Y係雜芳基(C<12)-R3。在其他實施例中，Y係下式之基團：



。

[0012] 在一些實施例中，R3係烷基(C<12)或經取代之烷基(C<12)。在其他實施例中，R3係烷基(C<12)，例如甲基或乙基。在其他實施例中，R3係經取代之烷基(C<12)，例如2-甲氧基乙基、甲氧基甲基、2-羥基乙基、羥基甲基、(二甲基胺基)甲基、1-甲氧基乙基或氟甲基。在一些實施例中，R3係極性取代之烷基(C<12)。在其他實施例中，R3係單極性取代之烷基(C<12)。在其他實施例中，單胺基烷基(C<12)、單氟烷基(C<12)或單羥基烷基(C<12)。在其他實施例中，R3係單氟烷基(C<12)或單羥基烷基(C<12)。在其他實施例中，R3係單羥基烷基(C<12)，例如2-羥基乙基或羥基甲基。在其他實施例中，R3係單氟烷基(C<12)，例如氟甲基。在其他實施例中，R3係環烷

基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基$_{(C\leq12)}$。在其他實施例中，R_3係環烷基$_{(C\leq12)}$，例如環丙基。在其他實施例中，R_3係-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4。在其他實施例中，R_3係-甲二基-R_4。在一些實施例中，R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$，例如第三丁氧基。

【0013】在一些實施例中，Y係-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$ NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基；

-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

-CO_2R_{10}，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_{12}，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-CH=NOR_{11}，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【0014】在其他實施例中，Y係-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或-$NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基。

【0015】在一些實施例中，R7係環烷基胺基，例如環丙基胺基。在其他實施例中，R_7係雜環烷基，例如吡咯啶。在其他實施例中，R7係-$NHOR_{13}$，其中R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基。在一些實施例中，R_{13}係氫。在其他實施例中，R_{13}係烷基，例如甲基。

【0016】在一些實施例中，Y係-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$；或-CO_2R_{10}，其中R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_{12}，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式。

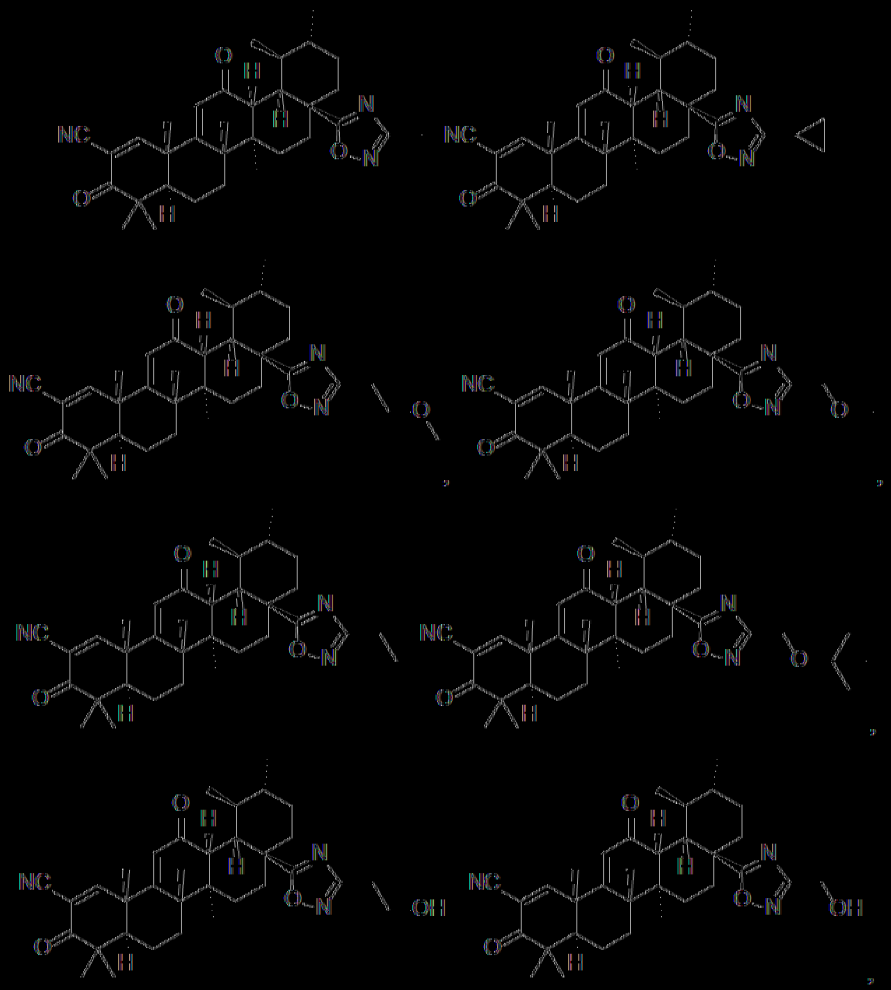
【0017】在一些實施例中，R_8係烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。在其他實施例中，R_8係烷基，例如甲基。在一些實施例中，R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$。在一些實施例中，R_9係醯基，例如乙醯基。在其他實施例中，R_9係經取代之醯基，例如甲基胺基羰基、二氟乙醯基或二氟甲基乙醯基。在一些實施例中，R_9係烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷

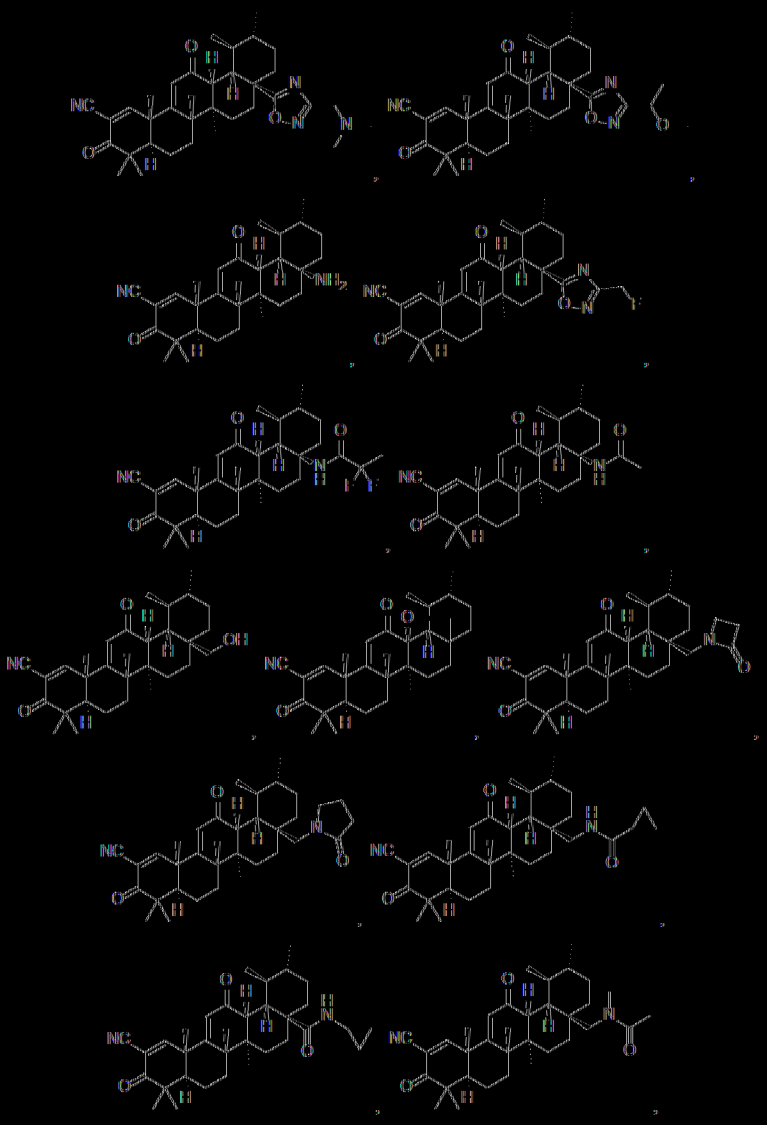
基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基磺醯基。在一些實施例中，R_9係烷基磺醯基，例如甲基磺醯基或乙基磺醯基。在其他實施例中，R_9係環烷基磺醯基，例如環丙基磺醯基。在一些實施例中，R_{10}係烷基或經取代之烷基。在一些實施例中，R_{10}係烷基，例如第三丁基。在一些實施例中，R_8係氫。

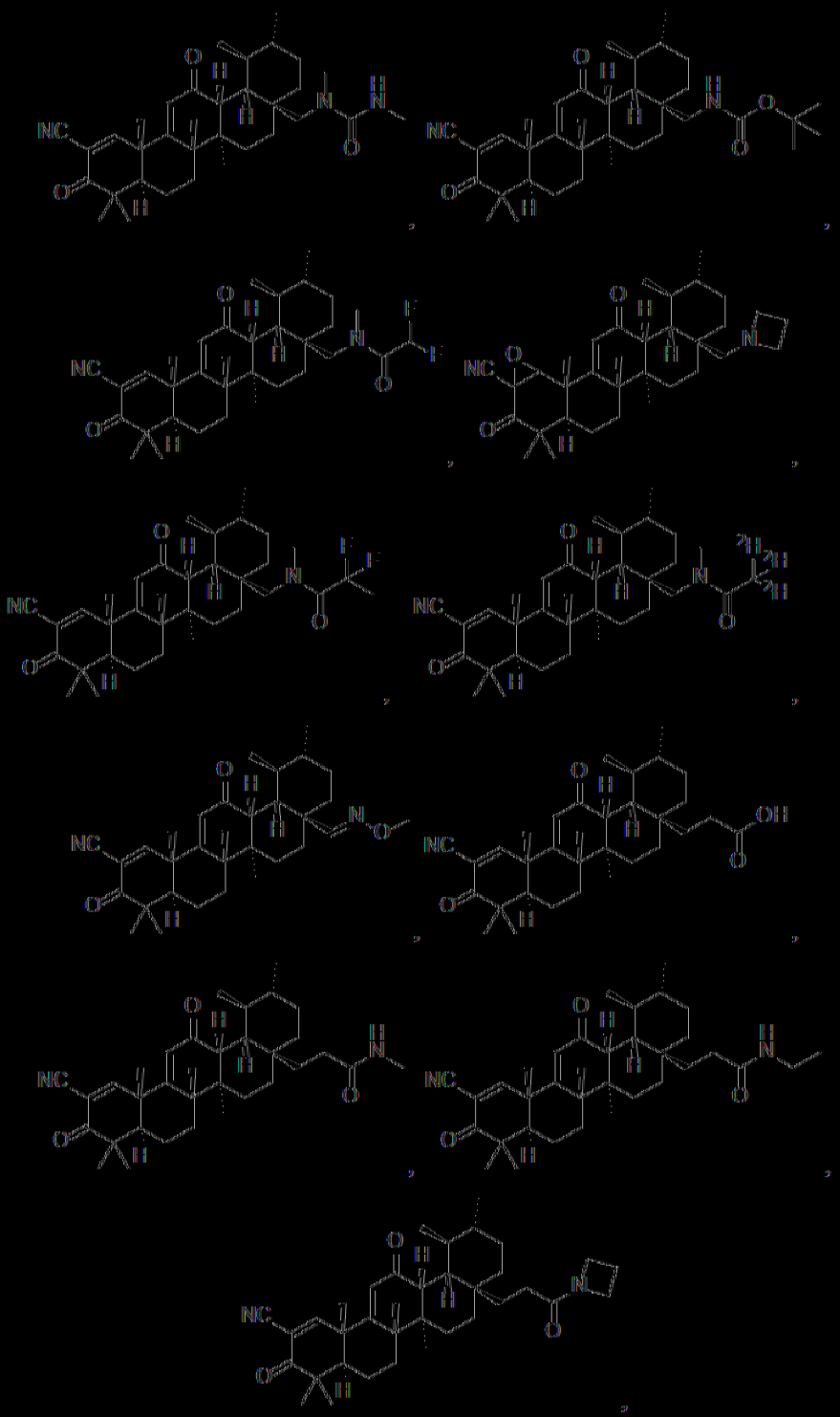
【0018】在一些實施例中，R_{12}係氫。在其他實施例中，R_{12}係胺基。在一些其他實施例中，R_{12}係胺基。在其他實施例中，R_{12}係烷基胺基或二烷基胺基，例如甲基胺基或乙基胺基。在其他實施例中，R_{12}係雜環烷基或經取代之雜環烷基，例如氮雜環丁烷。

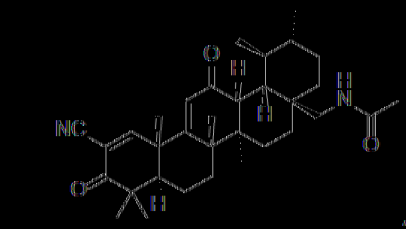
【0019】在一些實施例中，R_{11}係烷基或經取代之烷基。在其他實施例中，R_{11}係烷基，例如甲基。在一些實施例中，Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中m為0-6且X_1係共價鍵或-O-。在其他實施例中，Y與X_2合在一起且係-$(CH_2)_oC(O)$-，其中o為0-6。

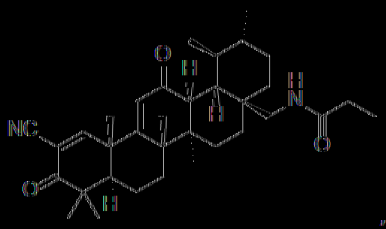
【0020】在一些實施例中，該化合物進一步定義為：

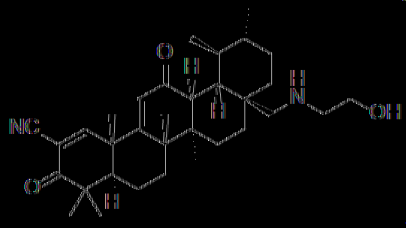


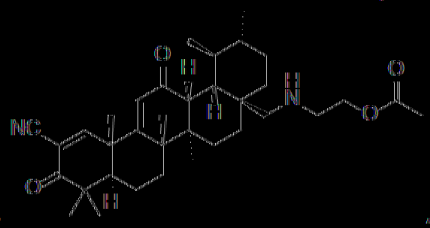


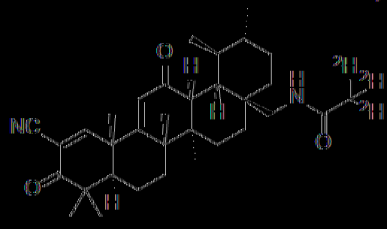


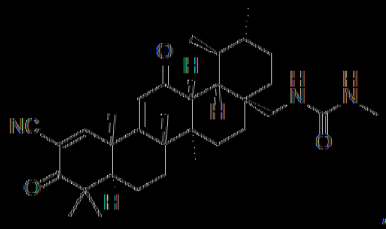


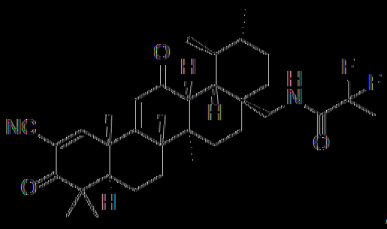


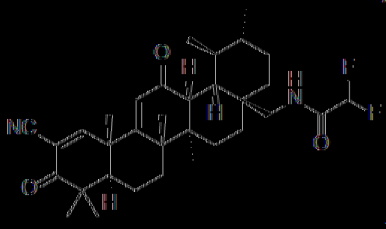


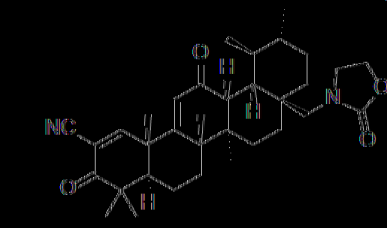


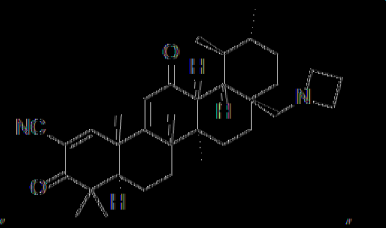


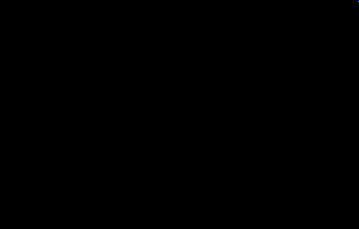


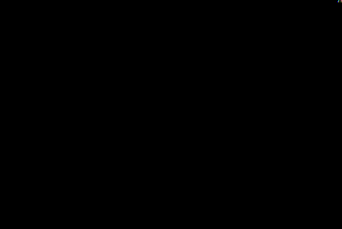


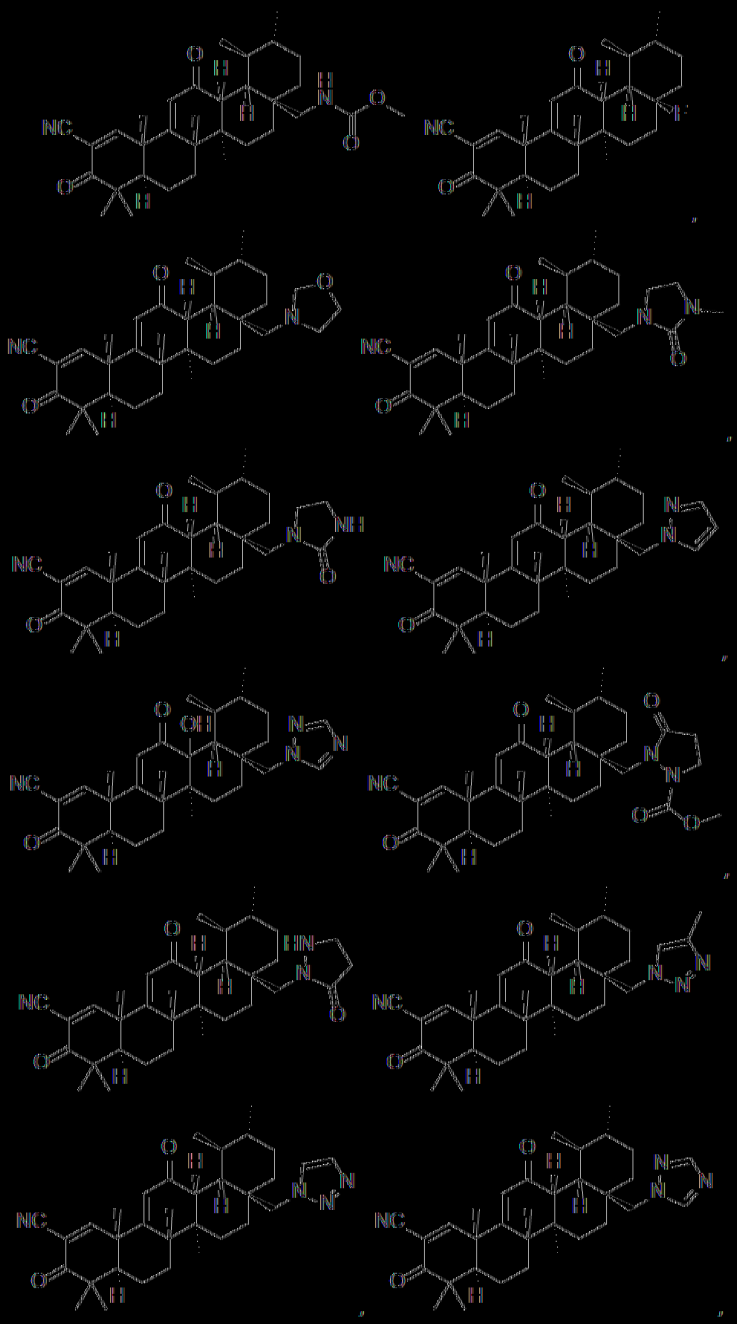


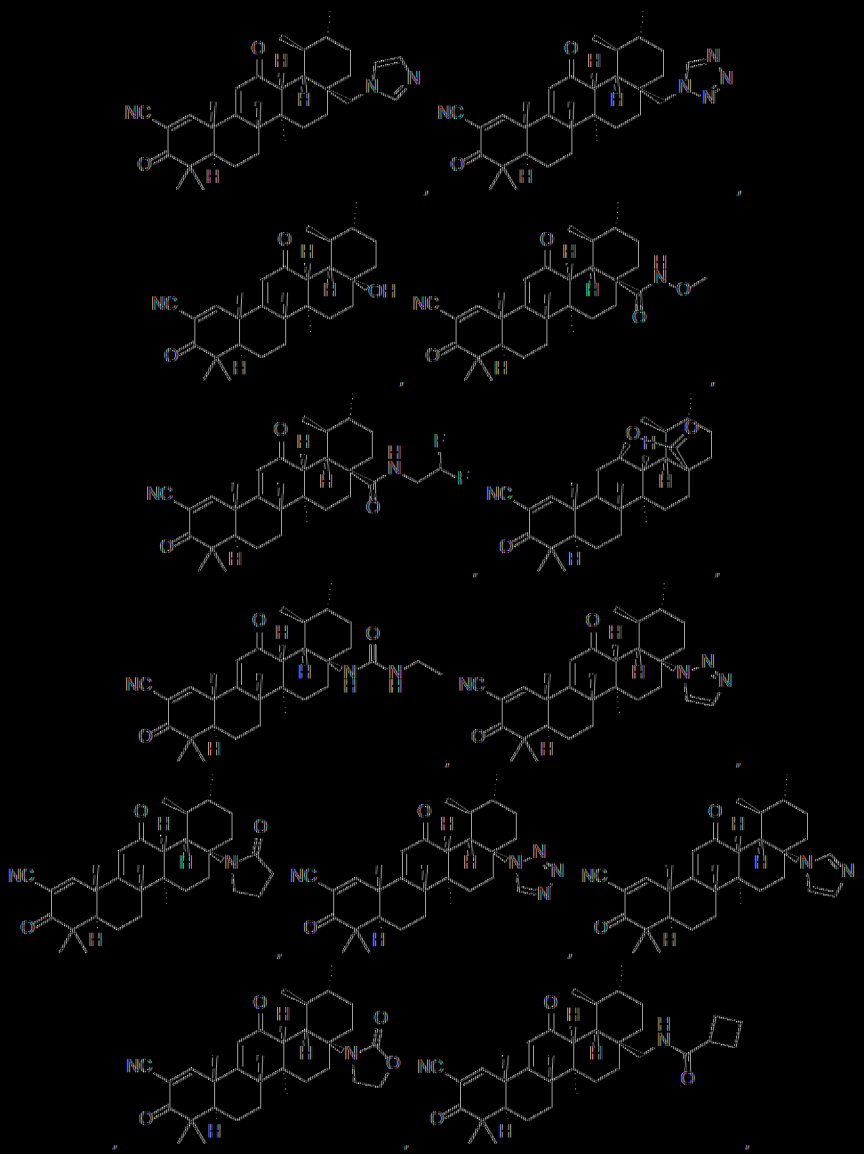


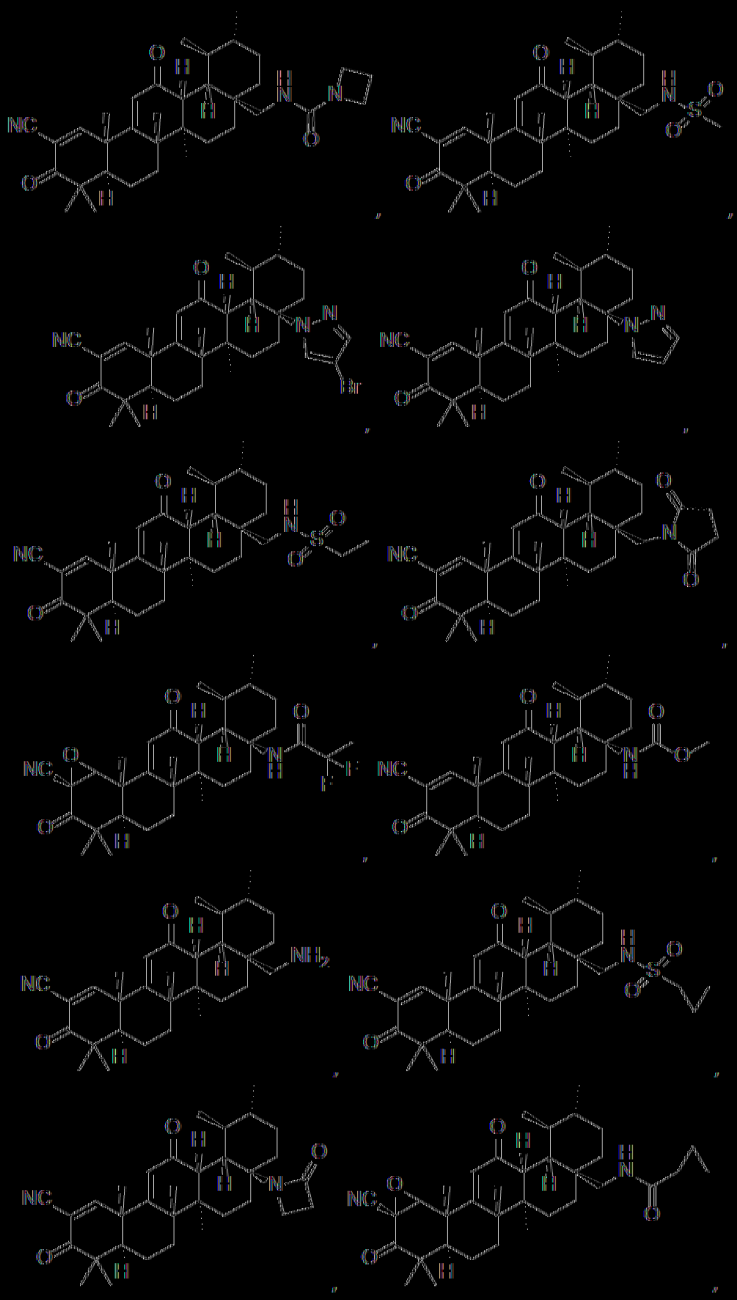


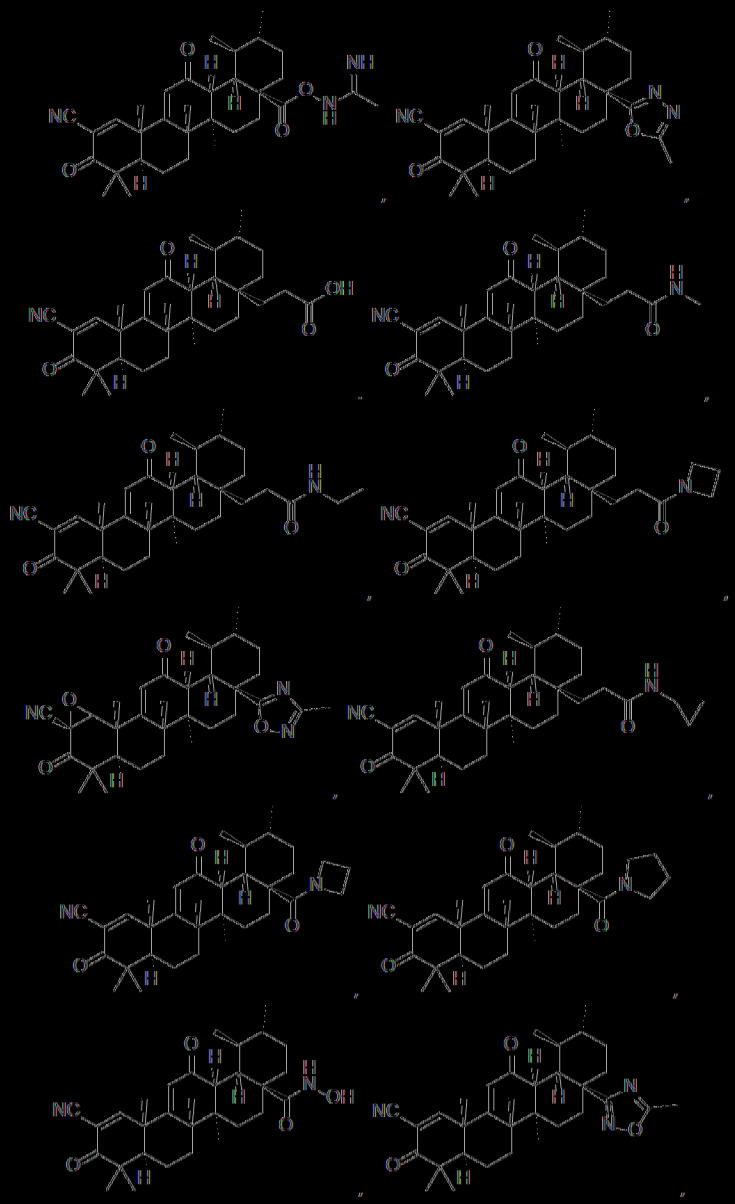


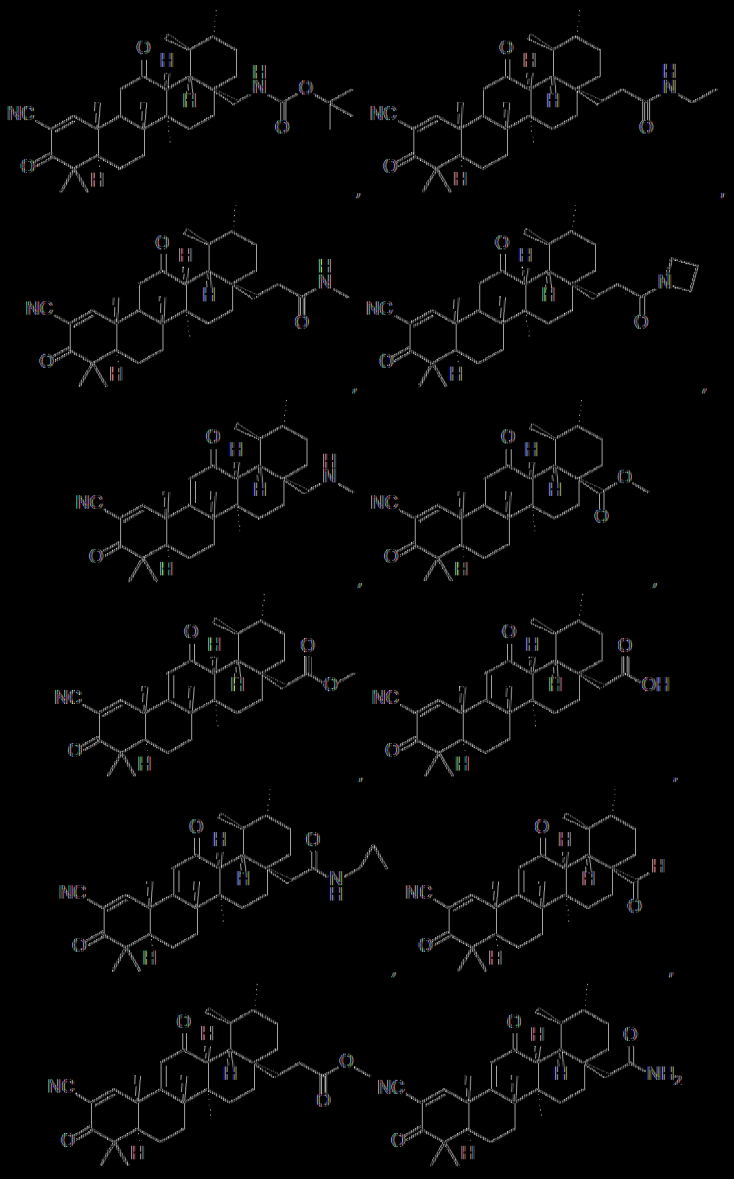


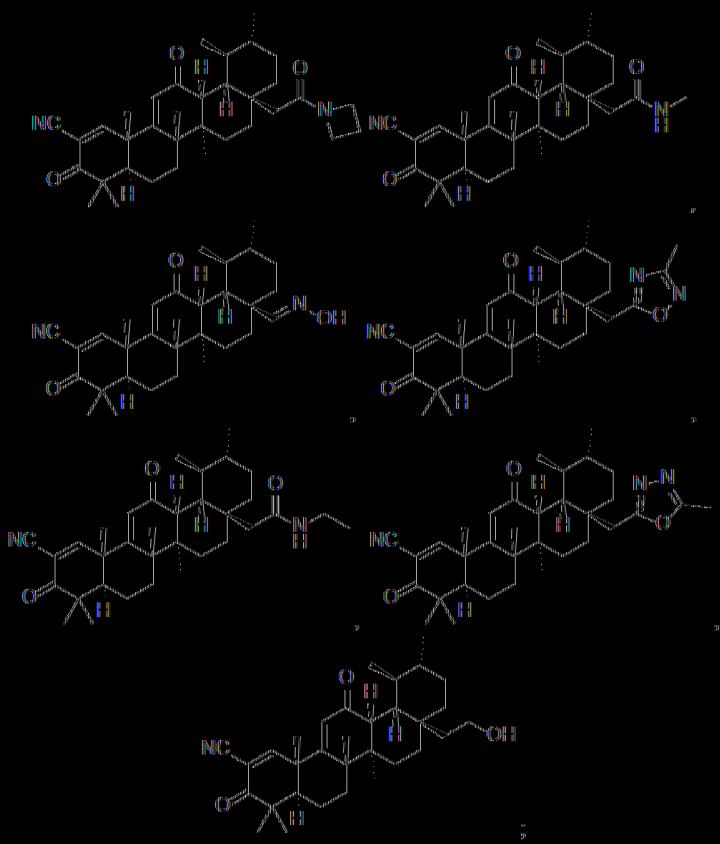












或其醫藥上可接受之鹽。

[0021] 在一典實施例中，該化合物進一步定義為：(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苉-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-環內基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苉-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苉-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(甲氧基甲基)-

1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(第三丁氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(羥基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((二甲基胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-胺基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-2,2-二氟丙醯胺；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙醯胺；(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(羥基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aR,6bS,11R,12S,12aR,12bS,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-十四氫-3H,9H-12b,8a-(環氧甲橋)苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基氮雜環丁-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；或

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-環丙基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-羥基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-氟-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-N-甲基乙醯胺；

1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-1,3-二甲基脲；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)胺

基甲酸第三丁基酯；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)乙醯胺；

1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-3-甲基脲；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-四唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基噁唑啶-3-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(噁唑啶-3-基甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(氮雜環丁-1-基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)乙醯胺-2,2,2-d3；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((5-側氧基吡唑啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟丙醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟-N-甲基乙醯胺；

乙酸 2-((((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)胺基)乙酯；

(3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-7a-(氮雜環丁-1-基甲基)-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫芘并[1,2-b]氧環丙烯-1a(2H)-甲腈；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)胺基甲酸甲基酯；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟-N-甲基丙醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-N-甲基乙醯胺-d3；

(4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-12b-羥基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

2-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸甲基酯；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(甲氧基亞胺基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-甲氧基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-(2,2-二氟乙基)-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aR,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,13R,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,16-二側氧基-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫-3H-13,8a-(環氧甲橋)苊-2-甲腈；

1-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-3-乙基脲；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-四唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(1H-咪唑-1-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基噁唑啶-3-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)環丁烷甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)甲

磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-吡唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)乙磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-氰基-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫苊并[1,2-b]氧環丙烯-7a(2H)-基)-2,2-二氟丙醯胺；

((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)胺基甲酸甲基酯；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(胺基甲基)-

4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)環丙烷磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基氮雜環丁-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-氰基-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫苊并[1,2-b]氧環丙烯-7a(2H)-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫苊-4a-羰基)氧基)乙脒；(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-乙基丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-7a-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,12-二側氧基-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫苊并[1,2-b]氧環丙烯-1a(2H)-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-環丙基丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(氮雜環丁烷-1-羰基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(吡咯啶-1-羰基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-羥基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫芘-4a(2H)-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫芘-4a(2H)-基)-N-乙基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫芘-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

(4aR,6aR,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bR)-8a-(3-(氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芘-2-甲腈；(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-

七甲基-8a-((甲基胺基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫苊-4a(2H)-甲酸甲基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙酸甲基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙酸；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-環丙基乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-甲醯基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸甲

基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基乙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸甲基酯；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苉-4a(2H)-基)-N-乙基內醯胺；或

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氮雜環丁-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苉-2-甲腈；

或其醫藥上可接受之鹽。

[0022] 在一典型實施例中，該化合物進一步定義為：



或

；

或其醫藥上可接受之鹽。

[0023] 在一典型實施例中，該化合物進一步定義為：

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苉-4a(2H)-基)丙酸甲基酯；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苉-4a(2H)-基)丙酸；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-N-乙基丙醯胺；或

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氮雜環丁-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0024】在另一態樣中，本發明提供包含以下之醫藥組合物：

(A) 本發明之化合物；及

(B) 賦形劑。

【0025】在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於以下投與：經口、脂肪內、動脈內、關節內、顱內、皮內、病灶內、肌內、鼻內、眼內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、直腸內、鞘內、氣管內、腫瘤內、臍內、陰道內、靜脈內、膀胱內、玻璃體內、經脂質體、局部(locally)、經黏膜、非經腸、經直腸、結膜下、皮下、舌下、體表局部(topically)、經頰、經皮、經陰道、於乳膏中、於脂質組合物中、經由導管、經由灌洗、經由連續輸注、經由輸注、經由吸入、經由注射、經由局部遞送或經由局部灌注。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在一實施例中，醫藥組合物經調配用於經由注射投與。在一些實施例

中，醫藥組合物經調配用於動脈內投與、肌內投與、腹膜內投與或靜脈內投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於體表局部投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於體表局部投與給皮膚或眼。在一些實施例中，將醫藥組合物調配為單位劑量。

【0026】在又一態樣中，本發明提供治療或預防有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含向患者投與醫藥有效量之本發明之化合物或組合物。在一些實施例中，患者係哺乳動物，例如人類。在一些實施例中，疾病或病症係與發炎及/或氧化壓力相關之病況。在一些實施例中，疾病或病症係癌症。在一些實施例中，疾病或病症係心血管疾病，例如動脈粥樣硬化。在一些實施例中，基本或病症係自體免疫疾病，例如克隆氏病(Crohn's disease)、類風濕性關節炎、狼瘡或牛皮癬。在一些實施例中，疾病或病症係神經退化疾病，例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症或杭丁頓氏症(Huntington's disease)。在一些實施例中，疾病或病症係慢性腎病、糖尿病、黏膜炎、發炎性腸病、皮膚炎、敗血症、缺血再灌注損傷(包括鐮狀細胞貧血症之併發症)、流行性感冒、骨關節炎、骨質疏鬆症、胰臟炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、特發性肺纖維化、多發性硬化、肌肉營養不良症、惡病質或移植物抗宿主病。在一些實施例中，疾病或病症係眼病，例如眼色素層炎、青光眼、黃斑退化或視網膜病變。在一些實施例中，疾病或病症係神經精神病，例如精神分裂症、抑鬱症、雙極性障礙、癲癇、創傷後壓力病症、注意力缺失症、自閉症或神經性厭食症。在一些實施例中，疾病或病症與粒線體功能障礙相關，例如弗裡德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)。在一些實施例中，疾病或病症係慢性疼

痛。在一些實施例中，疾病或病症係神經性疼痛。

【0027】在另一態樣中，本發明提供抑制一氧化氮產生之方法，其包含向有需要之患者投與足以在患者之一或多個細胞中抑制IFN-γ誘導之一氧化氮產生之量的本發明之化合物或組合物。

【0028】由下列詳細說明將明瞭本發明之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，當指示本發明之具體實施例時，詳細說明及具體實例僅以說明方式給出，此乃因彼等熟習此項技術者由該詳細說明可明瞭本發明之精神及範圍內之各種變化及修改。應注意，並非僅因將特定化合物歸於一個特定通式即意指其不可亦屬另一通式。

【實施方式】

【0029】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張於2021年1月18日提出申請之美國臨時申請案第63/199,694號之優先權之權益，該臨時申請案之全部內容以引用方式併入本文中。本文揭示具有抗氧化及/或抗發炎性質之新化合物及組合物、其製造方法及其使用方法，包括用於治療及/或預防疾病。

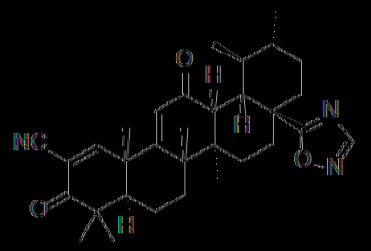
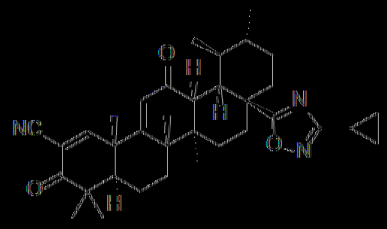
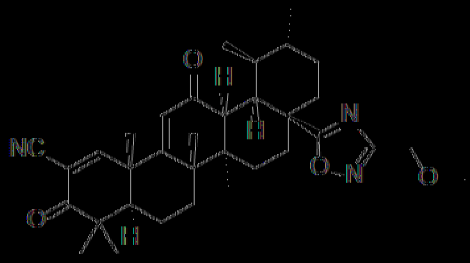
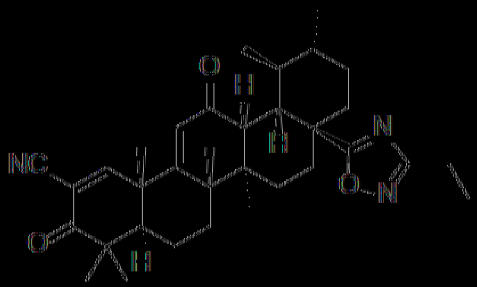
【0030】

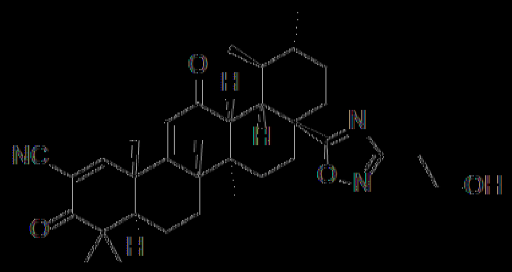
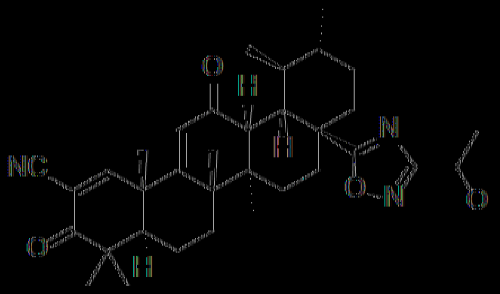
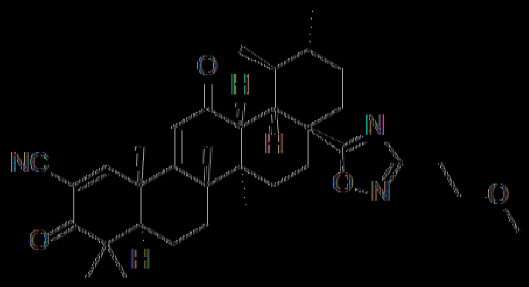
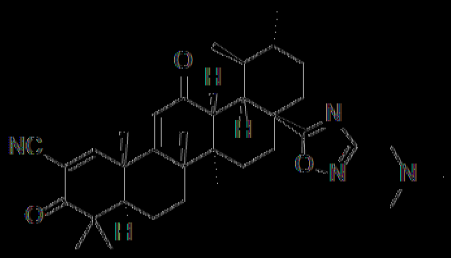
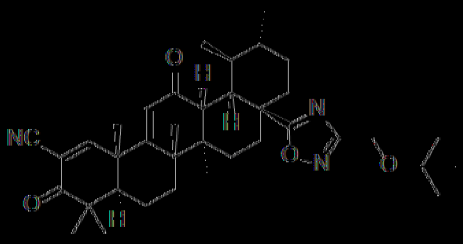
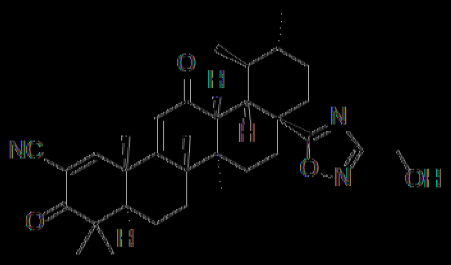
I. 本發明之化合物

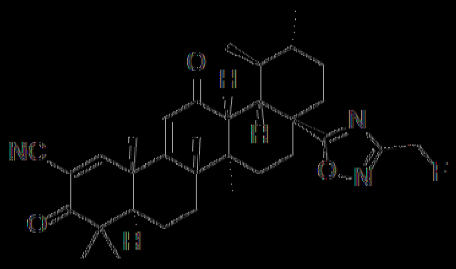
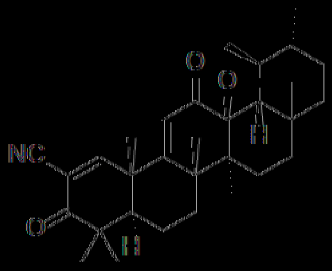
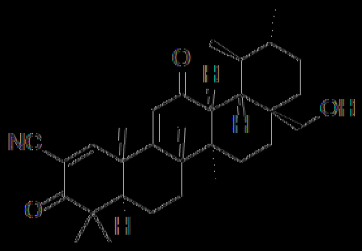
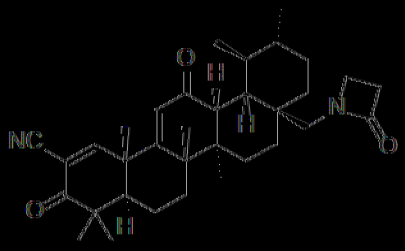
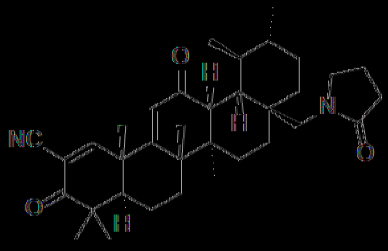
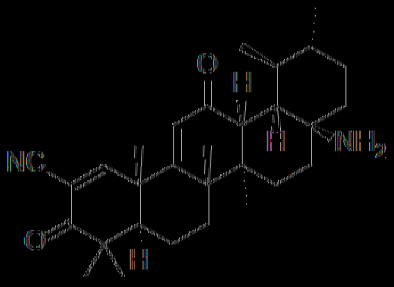
本發明之化合物(亦稱為「合成之三萜類衍生物」、「本發明之化合物」或「本文揭示之化合物」)示於(例如)上文發明內容部分、下表、實例部分及下文申請專利範圍中。其可使用實例部分中概述之合成方法來製得。該等方法可使用如由熟習此項技術者應用之有機化學之原則及技術進一步改良及最佳化。該等原則及技術教示於(例如) Smith, *March's*

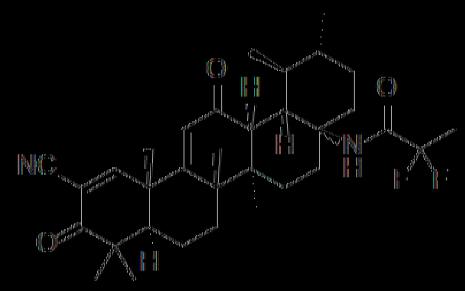
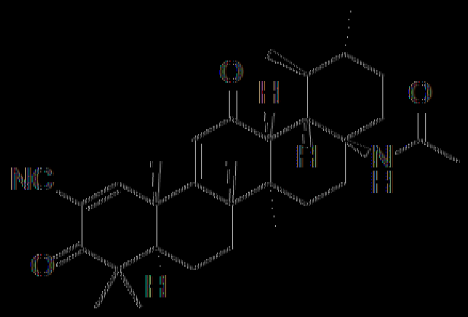
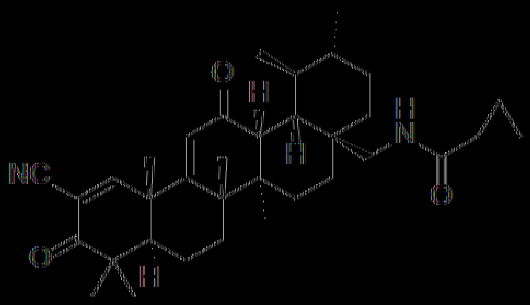
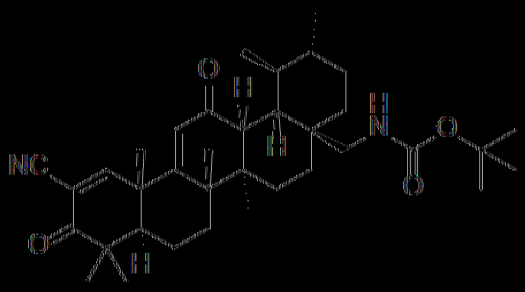
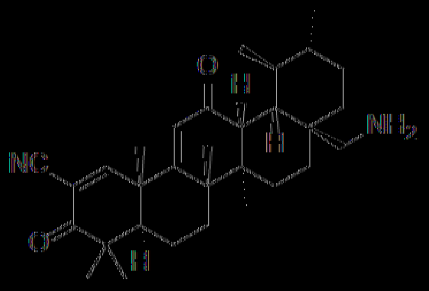
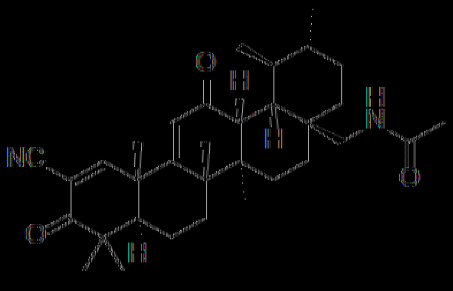
Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013)中，其以引用方式併入本文中。另外，合成方法可使用如由熟習此項技術者應用之原則及技術進一步修飾及最佳化用於間歇或連續地製備性、中試或大規模生產。該等原則及技術教示於(例如) Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012)中，其以引用方式併入本文中。

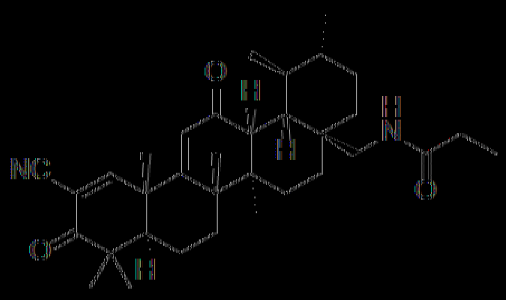
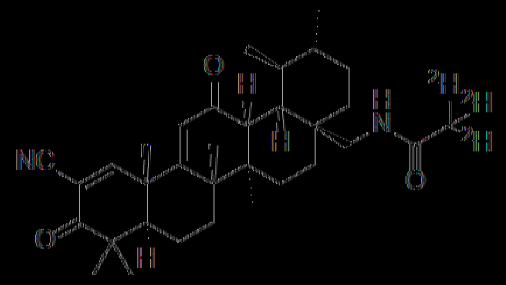
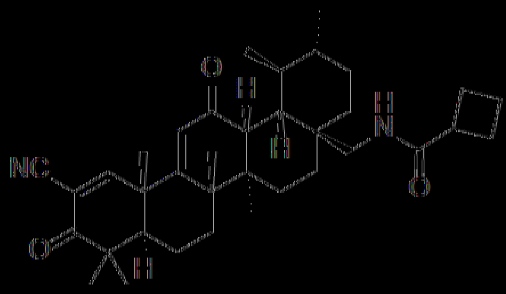
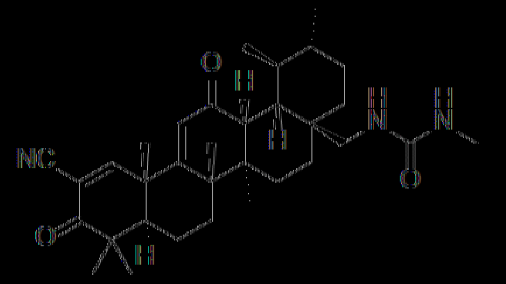
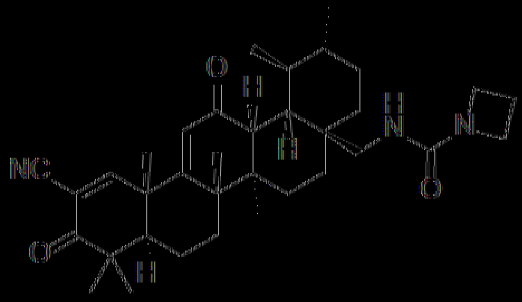
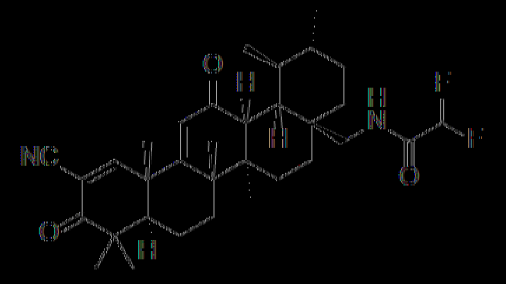
表1：本文提供之合成之熊果酸衍生物之實例

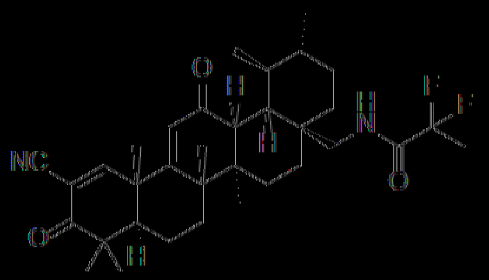
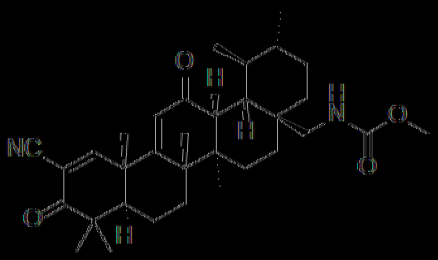
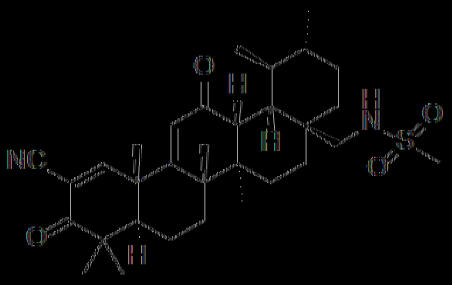
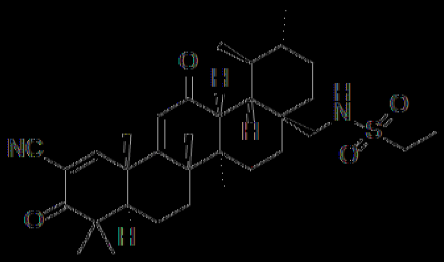
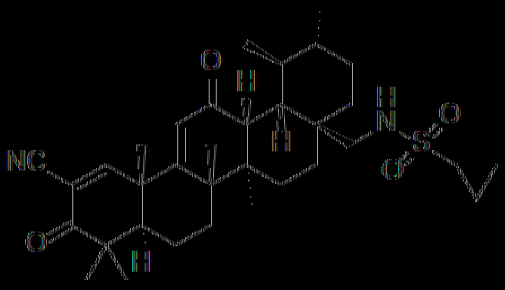
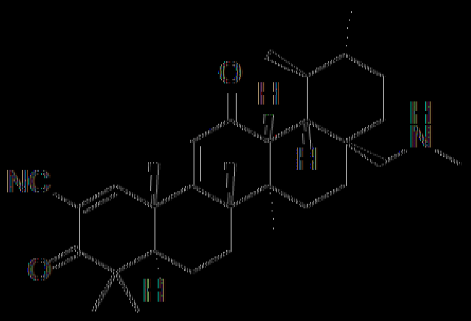
ID	結構式
T1	
T2	
T3	
T4	

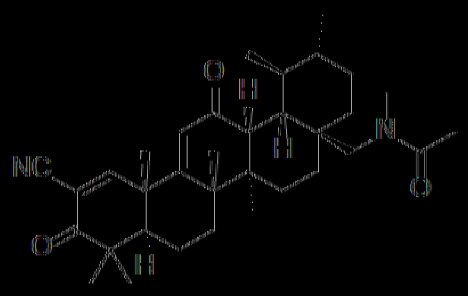
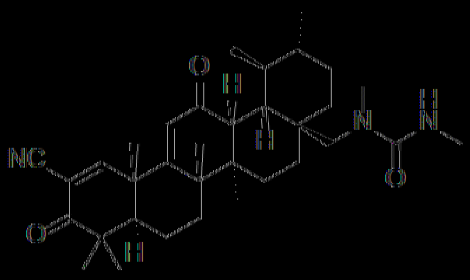
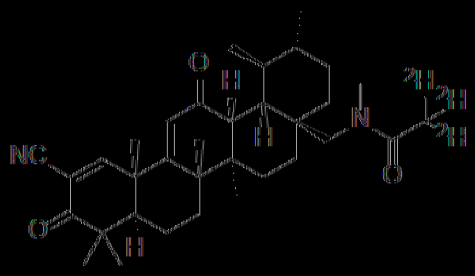
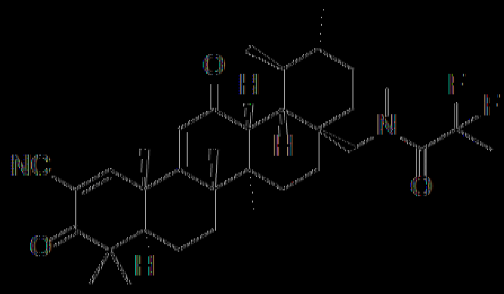
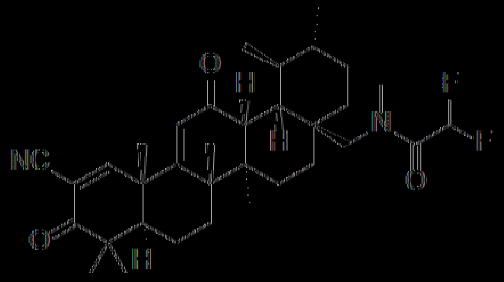
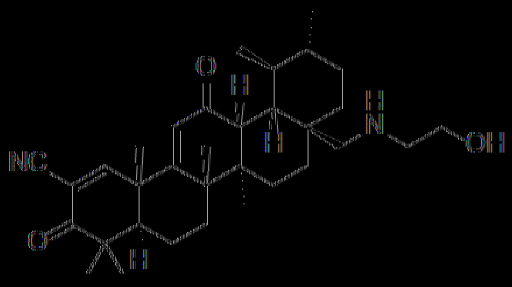
TS	
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	

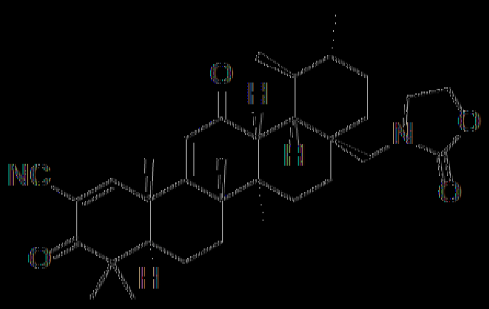
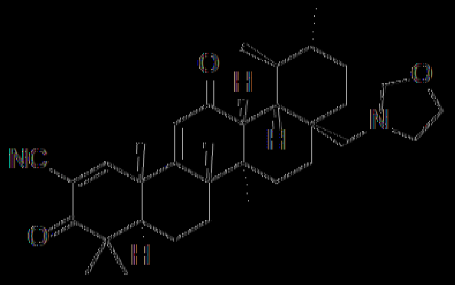
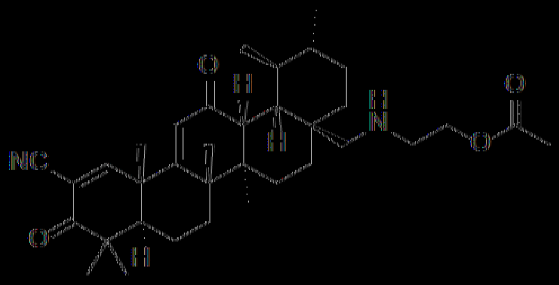
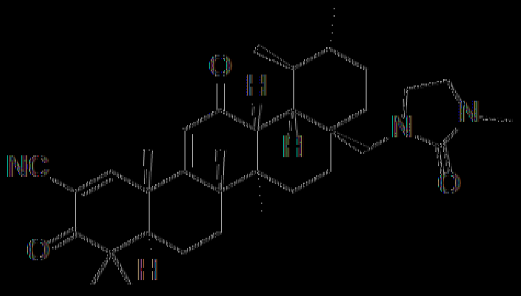
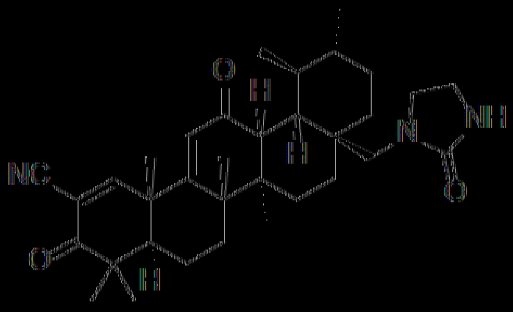
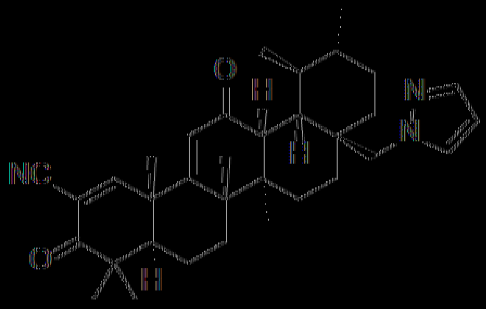
TT11	
TT12	
TT13	
TT14	
TT15	
TT16	

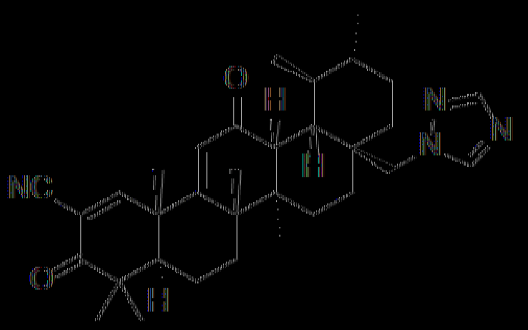
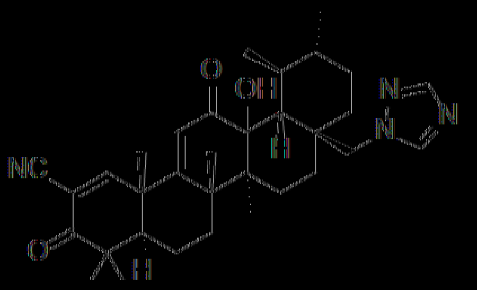
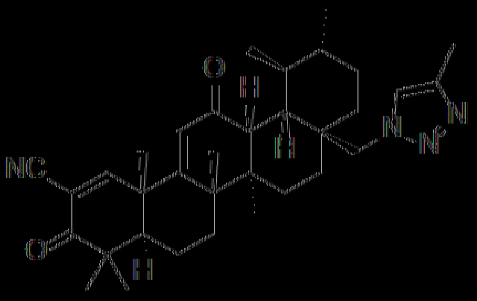
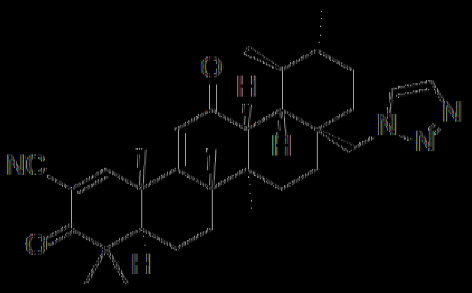
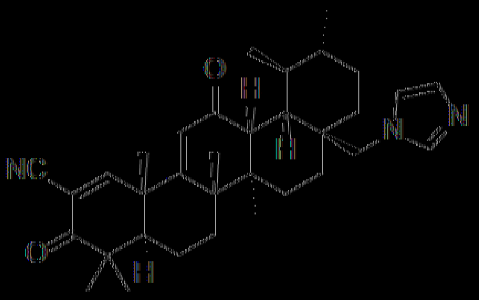
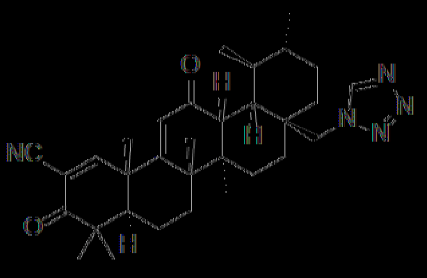
TT17	
TT18	
TT19	
TT20	
TT21	
TT22	

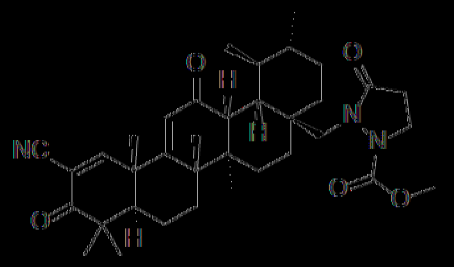
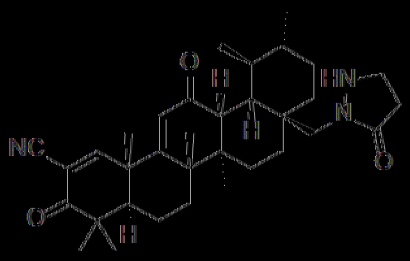
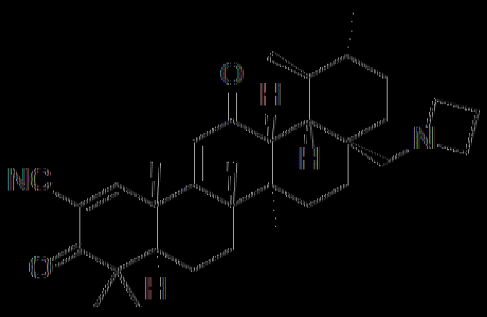
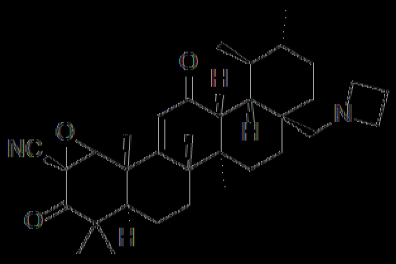
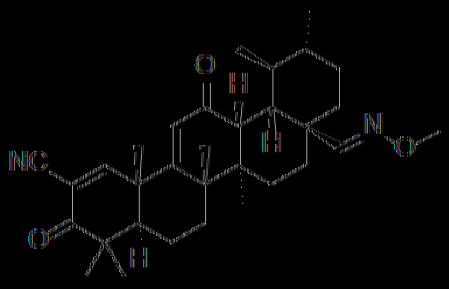
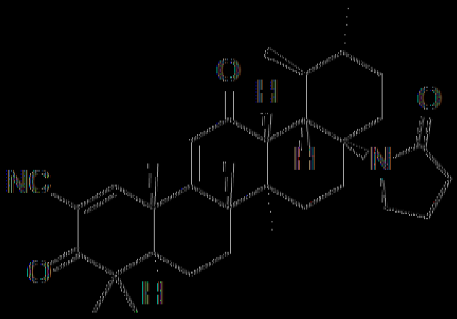
T23	
T24	
T25	
T26	
T27	
T28	

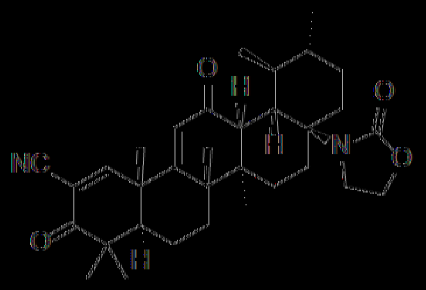
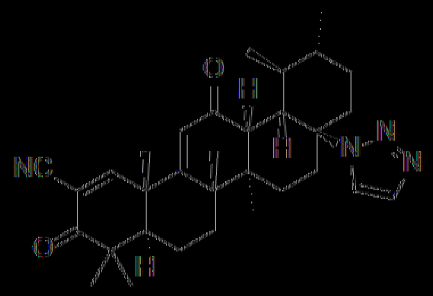
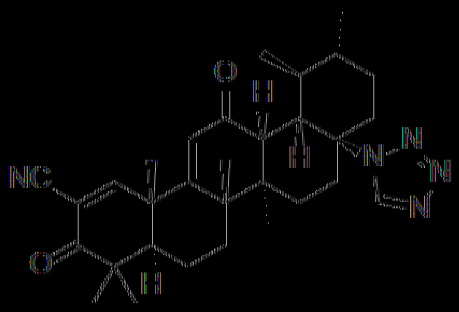
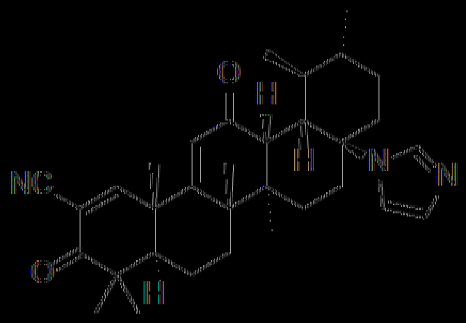
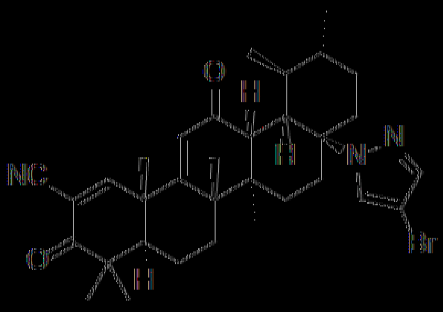
T29	
T30	
T31	
T32	
T33	
T34	

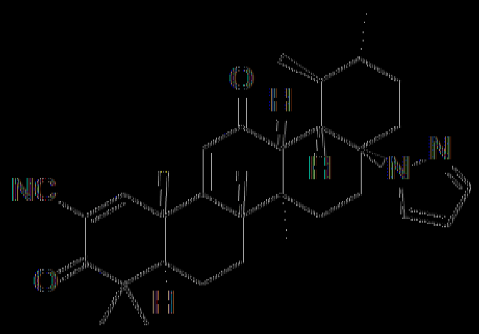
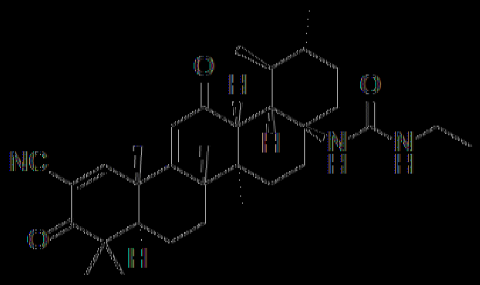
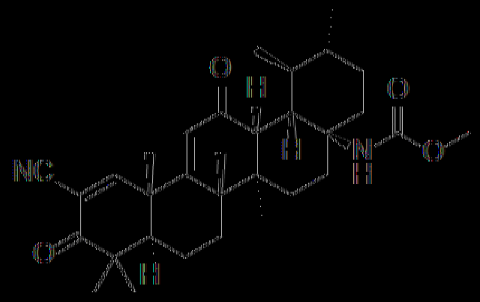
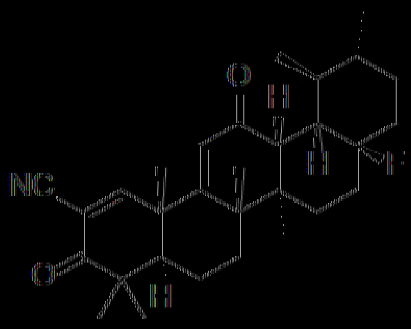
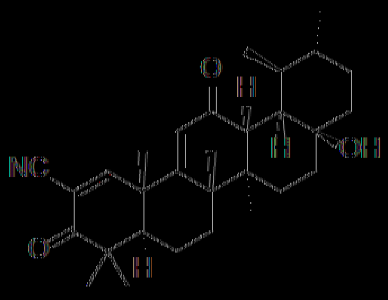
T35	
T36	
T37	
T38	
T39	
T40	

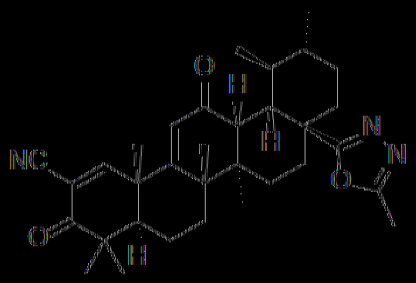
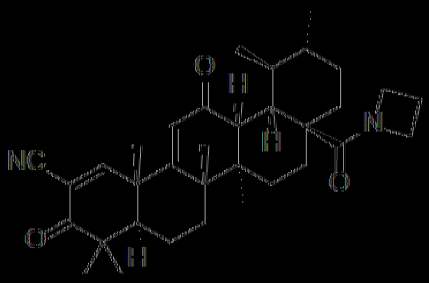
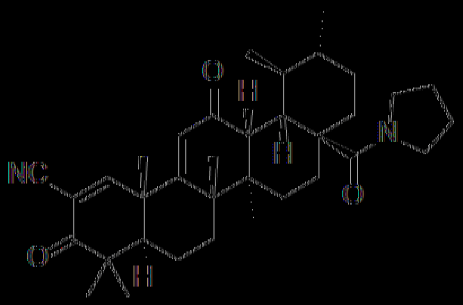
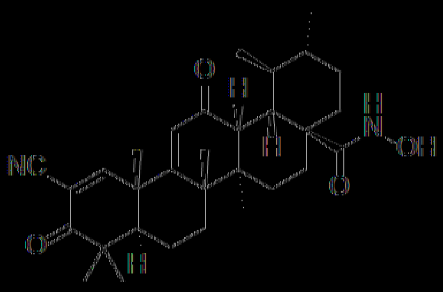
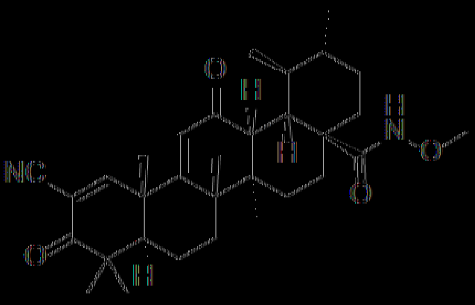
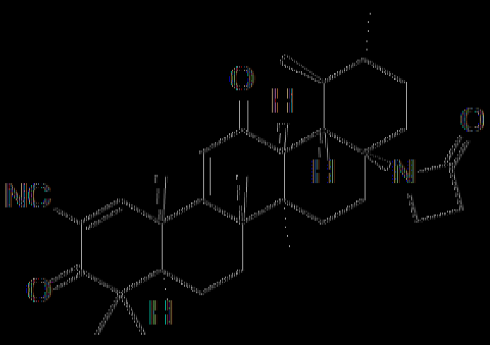
1141	
1142	
1143	
1144	
1145	
1146	

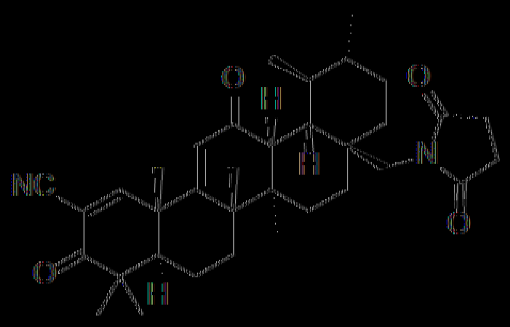
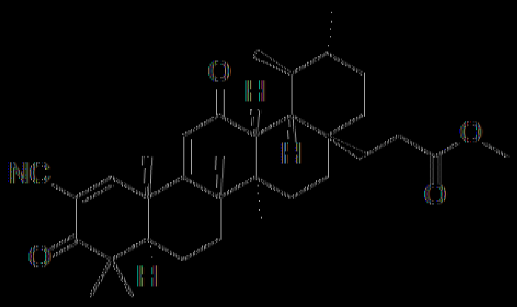
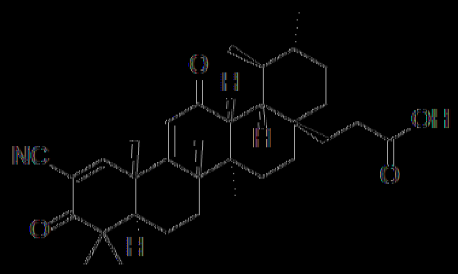
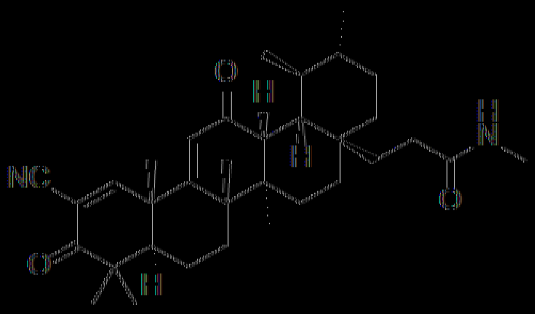
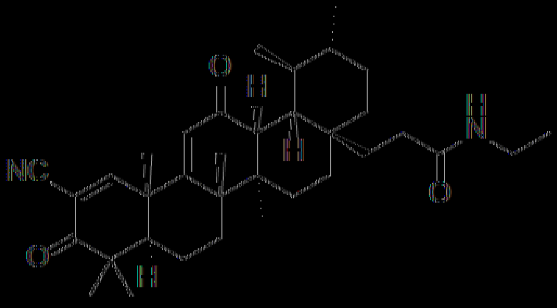
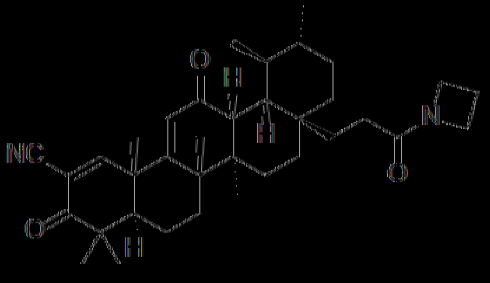
T47	
T48	
T49	
T50	
T51	
T52	

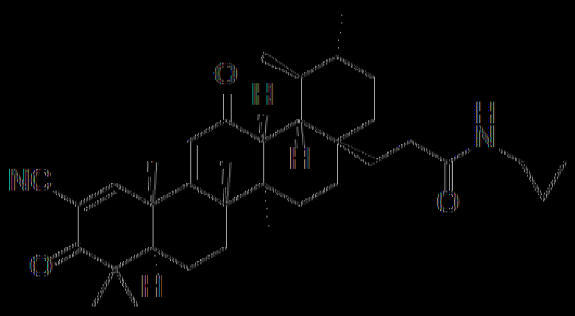
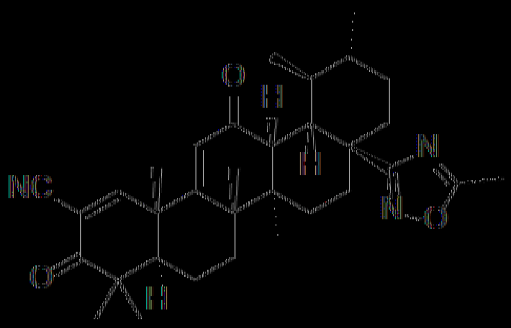
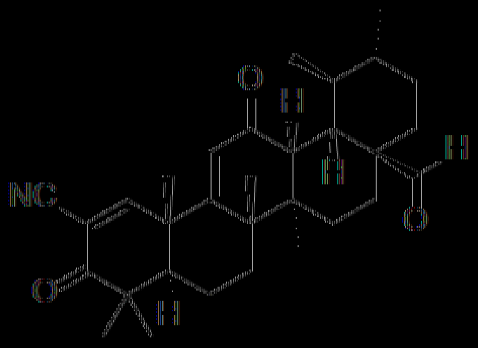
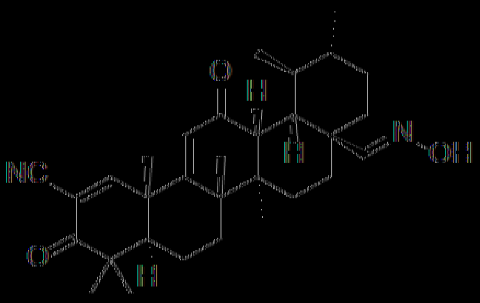
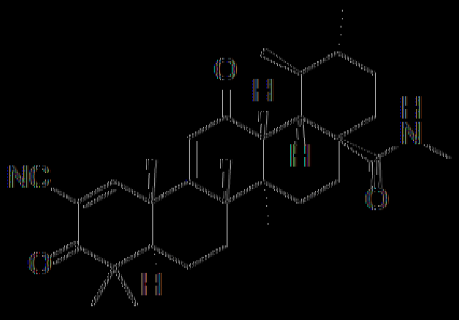
T53	
T54	
T55	
T56	
T57	
T58	

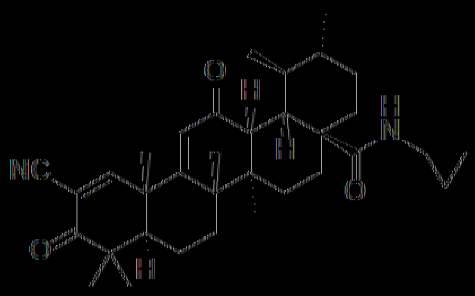
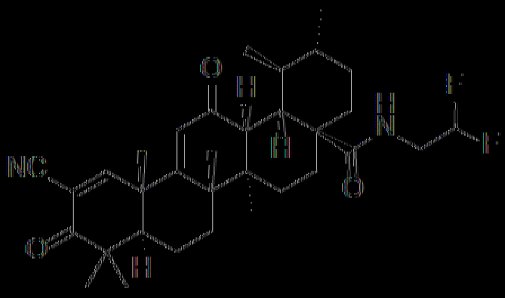
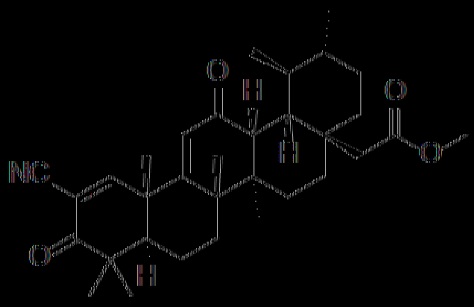
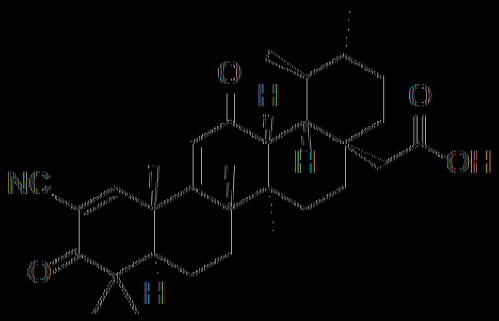
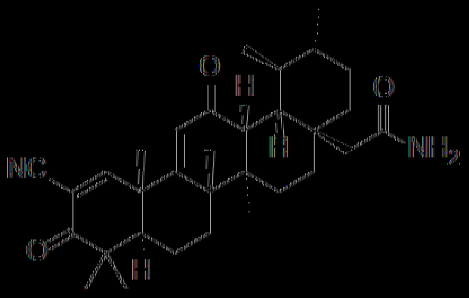
TF59	
TF60	
TF61	
TF62	
TF63	

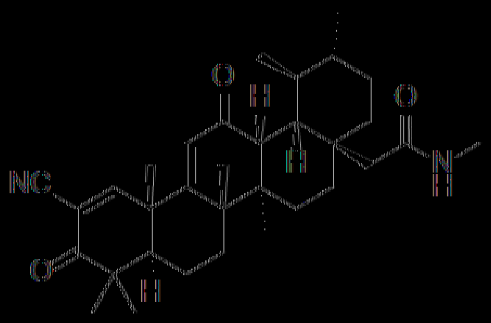
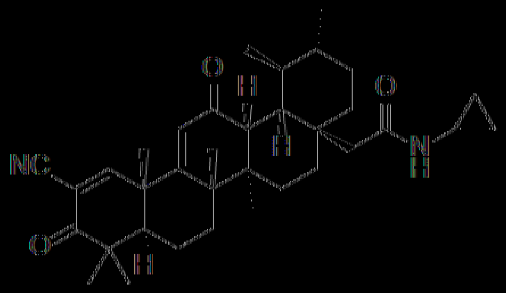
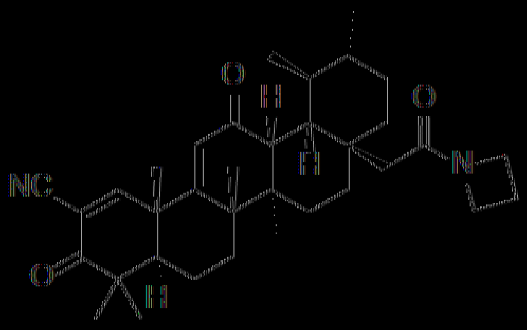
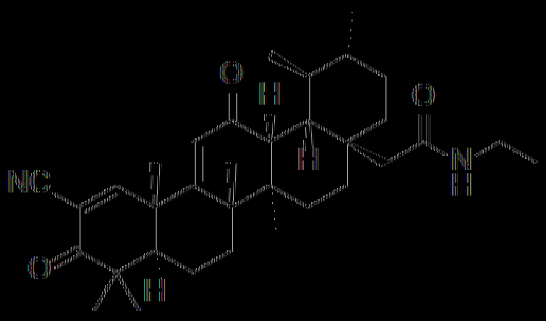
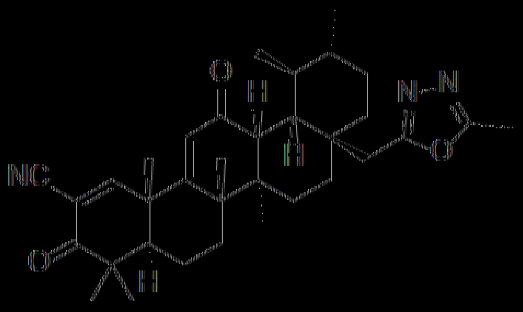
T64	
T65	
T66	
T67	
T68	

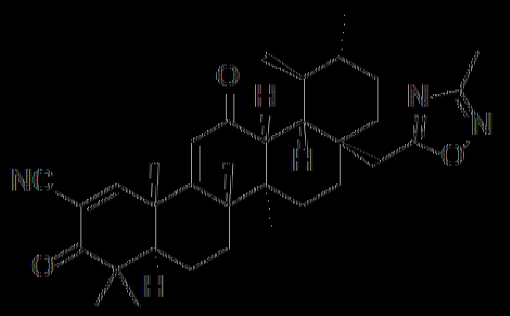
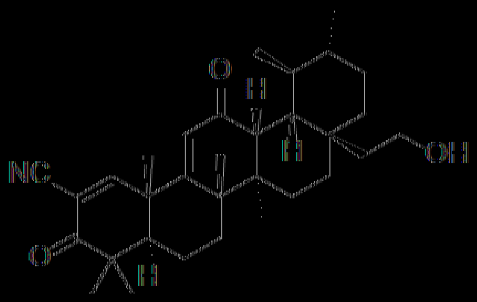
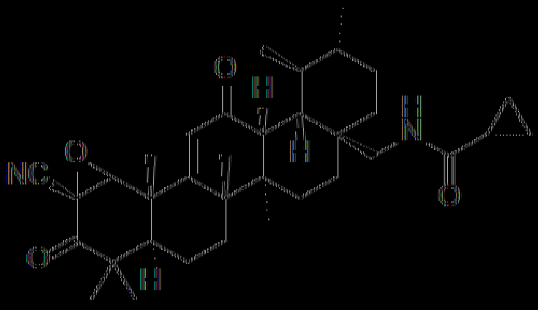
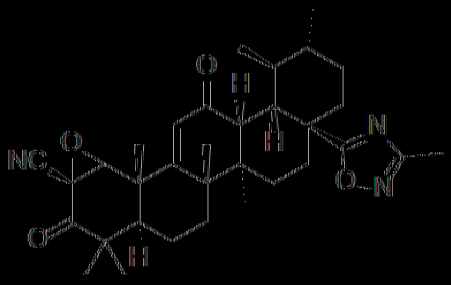
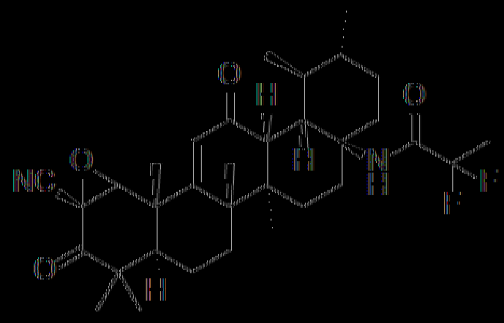
169	
170	
171	
172	
173	
174	

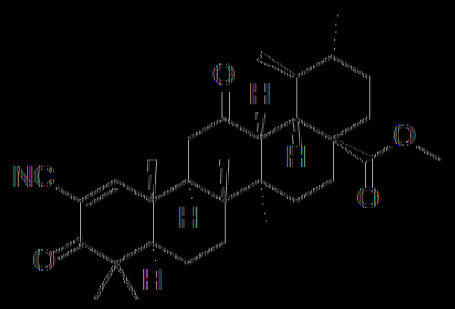
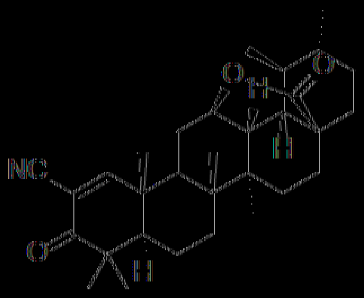
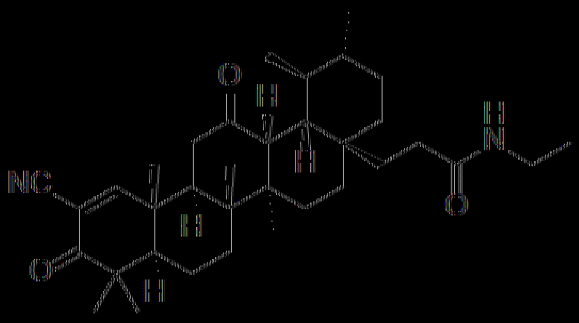
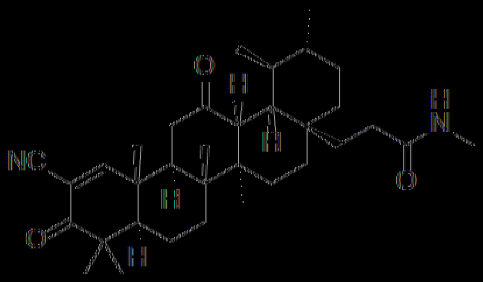
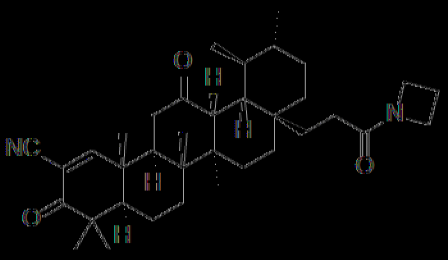
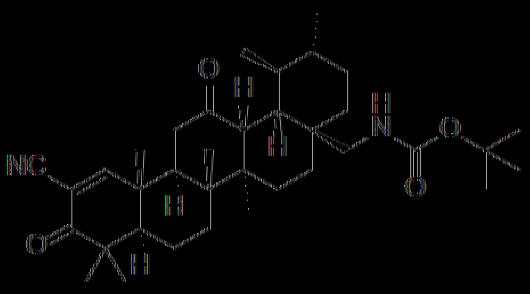
下#5	
下#6	
下#7	
下#8	
下#9	
下80	

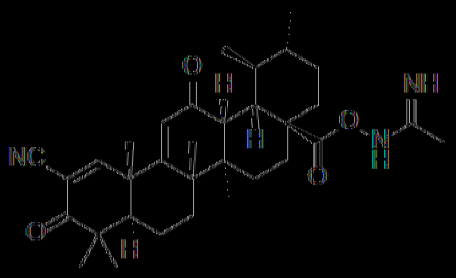
TB1	
TB2	
TB3	
TB4	
TB5	

T86	
T87	
T88	
T89	
T90	

TP91	
TP92	
TP93	
TP94	
TP95	

T96	
T97	
T98	
T99	
T100	

T101	
T102	
T103	
T104	
T105	
T106	

1107	

〔0031〕在一典實施例中，所有本發明之化合物皆可用於預防及治療本文或別處論述之一或多種疾病或病症。在一典實施例中，表徵或例示為中間體、代謝物及/或前藥之一或多種化合物亦可用於預防及治療一或多種疾病或病症。除非明確指明相反之情況，否則所有本發明之化合物皆被認為考慮用作活性醫藥成分(API)之「活性化合物」及「治療性化合物」。通常使用臨床試驗方案與監管程序(例如由食品藥品管理局(FDA)管理之復等)之組合來確定人類或獸醫用途之實際適合性。在美國，FDA藉由確保人類及獸用藥物、疫苗及其他生物產品及醫療器械之安全性、有效性、品質及安全來負責保護公眾健康。

〔0032〕在一典實施例中，本發明之化合物具有如下優點：其可比先前技術中已知之化合物更有效、毒性更低、作用時間更長、更強效、產生之副作用更少、更容易吸收、更代謝穩定、更親脂、更親水、具有更好之藥效學、及/或具有更好之藥物動力學特性(例如，更高之口服生物利用度及/或更低之清除率)，無論係用於本文所討論之適應症或其他用途。在一典實施例中，本發明之化合物具有如下優點：其具有優於先前技術化合物之有用之藥理學、物理及/或化學性質。

〔0033〕本發明之化合物可含有一或多個不對稱取代之碳、硫或磷原子，且可以光學活性或外消旋形式分離。因此，除非明確指出具體立體化學或異構體形式，否則意欲涵蓋化學式之所有對掌性、非鏡像異構、外消旋形式、差向異構形式及所有幾何異構形式。化合物可作為外消旋物及

外消旋混合物、單一鏡像異構物、非鏡像異構混合物及個別非鏡像異構物存在。在一些實施例中，獲得單一非鏡像異構物。本發明化合物之對掌性中心可具有S或R構形。在一些實施例中，本發明化合物可含有兩個或更多個具有界定之立體化學定向之原子。

【0034】用於表示本發明之化合物之化學式通常將僅顯示若干可能不太互變異構物中之一者。舉例而言，已知許多類型之酮基團與相應烯醇基團平衡存在。類似地，許多類型之亞胺基團與烯胺基團平衡存在。無論對於給定化合物繪示哪種互變異構物且無論哪種係最普遍的，皆意欲涵蓋給定化學式之所有互變異構物。

【0035】另外，構成本發明之化合物之原子意欲包括該等原子之所有同位素形式。如本文所用同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。根據一般實例且並不加以限制，氫之同位素包括氘及氚，且碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。

【0036】在一些實施例中，本發明之化合物用作前藥或可衍生化以用作前藥。由於已知前藥可增強醫藥劑之多種期望品質(*例如*，溶解性、生物利用度、製造等)，故本發明之一些方法中所採用之化合物(若需要)可以前藥形式遞送。因此，本發明考慮本發明之化合物之前藥以及遞送前藥之方法。本發明中所採用之化合物之前藥可藉由以修飾將在常規操作或活體內裂解為母體化合物之方式修飾化合物中存在之官能基來製備。因此，前藥包括(例如)本文所述化合物，其中羥基、胺基或羧基鍵結至在前藥投與患者時裂解以分別形成羥基、胺基或羧酸之任一基團。

【0037】在一些實施例中，本發明之化合物以鹽或非鹽形式存在。關於鹽形式，在一些實施例中，形成本文提供之化合物之任何鹽形式之一

部分的特定陰離子或陽離子並不關鍵，只要鹽整體上藥理學可接受即可。醫藥上可接受之鹽及其製備方法及用途之其他實例提供於*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002)中，其以引用方式併入本文中。

【0038】應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，該等化合物於該等溶劑中反應或自其沈澱或結晶。該等複合物稱作「溶劑合物」。在溶劑係水之情況下，複合物稱作「水合物」。亦應理解，許多有機化合物可以一種以上固體形式存在，包括結晶及非晶型。本文提供之化合物之所有固體形式、包括其任何溶劑合物皆在本發明之範圍內。

【0039】

II. 生物活性

實例3中之表2中顯示若干本發明化合物之IFNγ誘導之NO產生之抑制的分析結果。關於此分析之詳情提供於下文實例部分中。

【0040】

III. 與發炎及/或氧化壓力相關之疾病

發炎係提供對傳染性或寄生性生物體之抗性及受損組織之修復的生物過程。發炎通常特徵在於局部血管舒張、發紅、腫脹、及疼痛、白血球募集至感染或損傷部位、產生發炎性細胞介素(例如TNF-α及IL-1)及產生反應性氧或氮物質(例如過氧化氫、超氧化物及過氧亞硝酸鹽)。在發炎晚期，組織重塑、血管生成及瘢痕形成(纖維化)可作為傷口癒合過程之一部分發生。在正常情況下，發炎反應暫時經調控，且在感染或損傷已經足夠處理後，以特別引發之方式得以消退。然而，若調控機制失敗，則急性發炎可變得過度並危及生命。或者，發炎可變為慢性的且造成累積組織損壞

或全身性併發症。至少基於上文提供之證據，本發明之化合物可用於治療或預防發炎或與發炎相關之疾病。

【0041】許多嚴重且頑固性人類疾病涉及發炎過程失調，包括諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病等疾病，其在傳統上並不被視為發炎病況。在癌症之情形下，發炎過程與腫瘤形成、進展、轉移及療法抗性相關。長期視為脂質代謝病症之動脈粥樣硬化現理解為主要為發炎病況，其中活化巨噬細胞在動脈粥樣硬化斑塊之形成及最終破裂中起重要作用。亦顯示發炎性信號傳導途徑之活化在胰島素抗性之發展、以及與糖尿病性高血糖症相關之周邊組織損害中起作用。反應性氧物質及反應性氮物質(例如超氧化物、過氧化氫、一氧化氮及過氧亞硝酸鹽)之過量產生係發炎病況之標誌。已在多種疾病中報導失調過氧亞硝酸鹽產生之證據(Szabo等人, 2007；Schulz等人, 2008；Forstermann, 2006；Pall, 2007)。

【0042】自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化)涉及受侵襲組織之中發炎過程之不適當且慢性活化，其係由免疫系統中之自身對非自身識別及反應機制之功能障礙引起。在神經變性疾病(例如阿茲海默氏病及帕金森氏病)中，神經損害與小神經膠質之活化及升高量之促炎蛋白質(例如可誘導型一氧化氮合酶(iNOS))相關。慢性器官衰竭(例如腎衰竭、心臟衰竭、肝衰竭及慢性阻塞性肺病)與慢性氧化壓力及發炎之存在緊密相關，從而導致發生纖維化及最終喪失器官功能。血管內皮細胞(其襯於主要血管及次要血管內部)中之氧化壓力可導致內皮功能障礙且據信係全身性心血管疾病、糖尿病併發症、慢性腎病及其他形式之器官衰竭及多種其他老年性疾病(包括中樞神經系統及視網膜之變性疾病)之發展中之重要影響因子。

【0043】許多其他病症涉及受侵襲組織中之氧化壓力及發炎，包括發炎性腸病；發炎性皮膚疾病；與放射療法及化學療法有關之黏膜炎；眼病，例如葡萄膜炎、青光眼、黃斑變性及各種形式之視網膜病變；移植失敗及排斥；缺血-再灌注損傷；慢性疼痛；骨及關節變性病況，包括骨關節炎及骨質疏鬆；氣喘及囊性纖維化；癲癇病症；及神經精神病況，包括精神分裂症、抑鬱症、雙極性情感障礙、創傷後壓力障礙、注意力不足症、自閉症譜系障礙及進食障礙(例如神經性厭食症)。

【0044】據信發炎性信號傳導途徑之失調係肌肉萎縮疾病(包括肌營養不良及各種形式之惡病質)之病狀中之主要因子。

【0045】多種危及生命之急性病症亦涉及失調發炎性信號傳導，包括涉及胰臟、腎、肝或肺之急性器官衰竭、心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群、中風、敗血性休克、創傷、嚴重燒傷及過敏性反應。

【0046】感染病之許多併發症亦涉及發炎反應之失調。儘管發炎反應可殺死侵入病原體，但過量發炎反應亦可極具破壞性且在一些情形下可為受感染組織中損害之主要來源。此外，過度發炎反應可由於發炎細胞介素(例如TNF-α及IL-1)之過量生產導致全身性併發症。據信此係由嚴重流行性感冒、嚴重急性呼吸症候群及敗血症產生之死亡的因子。

【0047】iNOS或環氧合酶-2 (COX-2)之異常或過量表現涉及許多疾病過程之發病機制。舉例而言，可明瞭NO係強效誘變劑(Tamir及Tannebaum, 1996)，且一氧化氮亦可活化COX-2 (Salvemini等人, 1994)。此外，由致癌物氧化偶氮甲烷誘導之大鼠結腸腫瘤中之iNOS顯著增加(Takahashi等人, 1997)。已顯示齊墩果酸之一系列合成三萜類類似物係細胞發炎過程之強大之抑制劑，例如小鼠巨噬細胞中由可誘導型一氧化

氮合成酶(iNOS)及COX-2之IFN-γ的誘導。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)及Honda等人(2002)，其皆以引用方式併入本文中。

【0048】在一個態樣中，本文揭示之化合物之特徵在於其抑制因暴露於γ-干擾素誘導之巨噬細胞衍生之RAW 264.7細胞中一氧化氮之產生的能力。其特徵進一步在於其誘導抗氧化蛋白(例如NQO1)之表現及降低促發炎蛋白(例如COX-2及可誘導型一氧化氮合酶(iNOS))之表現的能力。該等性質與涉及氧化壓力及發炎過程失調之多種疾病及病症之治療有關，該等疾病及病症包括癌症、由局部或全身暴露於電離輻射引起之併發症、由放射療法或化學療法引起之黏膜炎、自體免疫疾病、心血管疾病(包括動脈粥樣硬化、缺血-再灌注損傷)、急性及慢性器官衰竭(包括腎衰竭及心臟衰竭)、呼吸性疾病、糖尿病及糖尿病併發症、嚴重過敏、移植物排斥、移植物抗宿主疾病、神經變性疾病、眼及視網膜疾病、急性及慢性疼痛、退化性骨病(包括骨關節炎及骨質疏鬆)、發炎性腸病、皮膚炎及其他皮膚疾病、敗血症、灼傷、癲癇病症及神經精神病症。

【0049】不限於理論，據信抗氧化/抗發炎Keap1/Nrf2/ARE途徑之活化涉及本文所揭示化合物之抗發炎及抗致癌性質二者。在一些實施例中，本發明之化合物可用於活化抗氧化/抗發炎Keap1/Nrf2/ARE途徑。在一些實施例中，本發明之化合物具有抗發炎及/或抗氧化性質。

【0050】在另一態樣中，本文揭示之化合物可用於治療具有由一或多種組織中之升高程度之氧化壓力引起之病況的個體。氧化壓力係由異常高或長期量之反應性氧物質(例如超氧化物、過氧化氫、一氧化氮及過氧亞硝酸鹽(藉由一氧化氮與超氧化物反應形成))產生。氧化壓力可藉由急性或慢性發炎完成。氧化壓力可由線粒體功能障礙、由免疫細胞(例如巨

噬細胞及嗜中性球)之活化、由急性暴露於外部試劑(例如電離輻射或細胞毒性化學療法試劑(*例如*，多柔比星(doxorubicin)))、由創傷或其他急性組織損傷、由缺血/再灌注、由差的循環或貧血、由局部或全身性缺氧症或高氧症、由升高含量之發炎性細胞介素及其他發炎相關蛋白質及/或由其他異常生理狀態(例如高血糖症或低血糖症)引起。

【0051】在許多該等病況之動物模型中，已顯示刺激可誘導型血紅素氧合酶(HO-1)(即Nrf2途徑之靶基因)之表現具有明顯治療效應，包括心肌梗塞、腎衰竭、移植失敗及排斥、中風、心血管疾病及自體免疫疾病之模型(*例如*，Sacerdoti等人，2005；Abraham及Kappas，2005；Bach，2006；Araujo等人，2003；Liu等人，2006；Ishikawa等人，2001；Kruger等人，2006；Satoh等人，2006；Zhou等人，2005；Morse及Choi，2005；Morse及Choi，2002)。此酶將游離血紅素分解成鐵、一氧化碳(CO)及膽綠素(其隨後轉化成有力抗氧化劑分子膽紅素)。在一些實施例中，本發明之化合物可用於刺激可誘導型血紅素加氧酶(HO-1)之表現。

【0052】在另一態樣中，本發明之化合物可用於預防或治療組織損害或器官衰竭(急性及慢性)，其係自由發炎加劇之氧化壓力引起。屬此類別之疾病之實例包括：心臟衰竭、肝衰竭、移植失敗及排斥、腎衰竭、胰臟炎、纖維化肺病(尤其囊性纖維化、COPD及特發性肺纖維化)、糖尿病(包括併發症)、動脈粥樣硬化、缺血-再灌注損傷、青光眼、中風、自體免疫疾病、自閉症、黃斑變性及肌營養不良。舉例而言，在自閉症之情形下，研究表明中樞神經系統中之增加氧化壓力可促使疾病發展(Chauhan及Chauhan，2006)。

【0053】證據亦將氧化壓力及發炎與中樞神經系統之許多其他病症

之發展及病狀聯繫起來，該等病症包括精神病症，例如精神病、重度抑鬱症及雙極性情感障礙；癲癇病症，例如癲癇；疼痛及感覺症候群，例如偏頭痛、神經性疼痛或耳鳴；及行為症候群，例如注意力不足症。參見(例如）Dickerson等人，2007；Hanson等人，2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz等人，2007；Dudhgaonkar等人，2006；Lee等人，2007；Morris等人，2002；Ruster等人，2005；McIver等人，2005；Sarchielli等人，2006；Kawakami等人，2006；Ross等人，2003，其所有皆以引用方式併入本文中。舉例而言，升高含量之發炎性細胞介素(包括TNF、干擾素-γ及IL-6)與嚴重精神疾病相關(Dickerson等人, 2007)。小神經膠質活化亦與嚴重精神疾病相聯繫。因此，下調發炎性細胞介素及抑制小神經膠質過度活化可有益於患有精神分裂症、重度抑鬱症、雙極性情感障礙、自閉症譜系障礙及其他神經精神病症之患者。

【0054】因此，在僅涉及氧化壓力或由發炎加劇之氧化壓力的病理學中，治療可包含向個體投與治療有效量之本發明之化合物，例如上文或整個說明書中所述之彼等。治療可在氧化壓力之可預測狀態之前預防性投與(*例如*，器官移植或向癌症患者投與放射療法)，或其可在涉及已確立氧化壓力及發炎之情形下治療性投與。

【0055】本文揭示之化合物通常可應用於發炎病況(例如敗血症、皮膚炎、自體免疫疾病及骨關節炎)之治療。在一態樣中，本發明之化合物可用於例如藉由誘導Nrf2及/或抑制NF-κB來治療發炎性疼痛及/或神經病性疼痛。

【0056】在一些實施例中，本文揭示之化合物亦可用於治療或預防疾病，例如癌症、發炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、多發性硬化、自閉

症、肌萎縮側索硬化、杭丁頓氏症、自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎、狼瘡、克隆氏病及牛皮癬)、發炎性腸病、據信發病機制涉及一氧化氮或前列腺素過量產生之所有其他疾病及涉及單獨氧化壓力或由發炎加劇之氧化壓力的病狀。

【0057】發炎之另一態樣係產生發炎性前列腺素，例如前列腺素E。該等分子促進血管舒張、血漿外滲、局部疼痛、溫度升高及其他發炎症狀。酶COX-2之可誘導型形式與其產生相關，且在發炎組織中發現高含量之COX-2。因此，COX-2之抑制可減輕發炎之許多症狀且多種重要抗發炎藥物(*例如*，布洛芬(ibuprofen)及塞來昔布(celecoxib))藉由抑制COX-2活性起作用。然而，最近研究已展現一類環戊烯酮前列腺素(cyPG) (例如15-去氧前列腺素J2，亦稱為PGJ2)在刺激發炎之協調消退中起作用(例如Rajakariar等人，2007)。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素之產生相關。因此，COX-2之抑制可干擾發炎之完全消退，從而潛在地促進在組織中持續存在活化免疫細胞且導致慢性「燜燃型」發炎。此效應可導致長時間段使用選擇性COX-2抑制劑之患者中之心血管疾病之發病率增加。

【0058】在一個態樣中，本文揭示之化合物可用於藉由選擇性活化調控氧化還原敏感性轉錄因子之活性之蛋白質上的調控性半胱胺酸殘基(RCR)控制細胞內之促炎細胞介素之產生。已顯示藉由cyPG活化RCR可引發促消退程式，其中強效地誘導抗氧化及細胞保護轉錄因子Nrf2之活性且阻抑促氧化及促炎轉錄因子NF-κB及STAT之活性。在一些實施例中，此增加抗氧化及還原性分子(NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS)之產生且減少氧化壓力及促氧化及促炎分子(iNOS、COX-2、TNF-α)之產生。在一些實施例中，本發明之化合物可藉由促進發炎消退及限制對宿主之過量組織

損害引起具有發炎性事件之細胞逆轉成非發炎性狀態。

【0059】

IV. 醫藥調配物及投與途徑

在另一態樣中，對於投與給需要該治療之患者，醫藥調配物(亦稱為醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥產品、醫學產品、醫藥、藥物或藥劑)包含治療有效量之用一或多種適於指示投與途徑之賦形劑及/或藥物載劑調配的本文揭示之化合物。在一些實施例中，本文揭示之化合物係以適於治療人類及/或家畜患者之方式調配。在一些實施例中，調配包含將本文揭示之一或多種化合物與一或多種以下賦形劑混合或組合：乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯樹膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇。在一些實施例中，例如，對於經口投與，醫藥調配物可經製錠或囊封。在一些實施例中，可將化合物溶於或漿化於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉及/或各種緩衝液中。在一些實施例中，醫藥調配物可經受醫藥操作，例如滅菌，及/或可含有藥物載劑及/或賦形劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、囊封劑，例如脂質、樹枝狀大分子、聚合物、蛋白質(例如白蛋白)、核酸及緩衝液。

【0060】醫藥調配物可藉由多種方法(*例如*，經口或藉由注射(*例如*，皮下、靜脈內及腹膜)投與。端視投與途徑而定，可將本文揭示之化合物塗覆於材料中以保護化合物免受酸及可使化合物滅活之其他自然條件之作用影響。為藉由除非經腸投與以外之途徑投與活性化合物，可需要用材料塗覆該化合物或共投與化合物與該材料以防止其失活。在一些實施例

中，活性化合物可於適當載劑(例如脂質體)或稀釋劑中投與給患者。醫藥上可接受之稀釋劑包括生理鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水包油包水型CGF乳液以及習用脂質體。

【0061】本文揭示之化合物亦可非經腸、經腹腔內、經脊柱內或經腦內投與。分散液可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油中製備。在一般儲存及使用條件下，該等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

【0062】適於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中水可溶性)或分散液及用於臨時製備可注射溶液或分散液之無菌粉末。載劑可為溶劑或分散液介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物及植物油。適當之流動性可藉由例如使用包衣(例如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需之粒徑及藉由使用表面活性劑來維持。藉由各種抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及諸如此類)可防止微生物之作用。在許多情形中，較佳應在組合物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，例如甘露醇及山梨醇。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0063】本文揭示之化合物可(例如)與惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一起經口投與。亦可將化合物及其他成分封裝入硬殼或軟殼明膠膠囊中、壓縮成錠劑或直接納入患者飲食中。對於經口治療投與，本文揭示之化合物可與賦形劑一起納入並以可攝取錠劑、口頰錠、糖錠劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、圓片劑及諸如此類之形式來使用。治療化合物在組合物及製劑中之百分數當然係可變的。治療化合物在該等醫藥調配物中之量應能獲得適宜劑量。

【0064】治療化合物亦可體表局部投與至皮膚、眼睛、耳或黏膜。治療化合物之體表局部投與可包括將化合物調配為體表局部溶液、洗劑、乳膏、軟膏劑、凝膠、發泡體、經皮貼劑或酊劑。當治療化合物經調配用於體表局部投與時，可將化合物與一或多種增加化合物穿過其所投與之組織之滲透性之試劑組合。在其他實施例中，考慮體表局部投與係投與至眼。該投與可應用於角膜、結膜或鞏膜之表面。不希望受限於任何理論，據信對眼表面之投與允許治療化合物到達眼之後部。眼體表局部投與可調配為溶液、懸浮液、軟膏劑、凝膠或乳液。最後，體表局部投與亦可包括對黏膜(例如口腔內部)之投與。該投與可直接至黏膜內之特定位置，例如牙齒、瘡或潰瘍。或者，若期望局部遞送至肺，則治療化合物可藉由吸入乾粉劑或氣溶膠調配物來投與。

【0065】在一些實施例中，將非經腸組合物調配成單位劑型對於方便投與及劑量一致性可為有利的。如本文所用劑量單位形式係指適於作為單位劑量供欲治療之患者使用的物理分散單元；各單元含有預定量之治療化合物，此預定量經計算與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。在一些實施例中，本發明之劑量單位形式之規格取決於且直接依賴於(例如)以下：(a)治療化合物之獨特特徵及欲達成之具體治療效應，及(b)業內調配此一治療化合物以治療患者之所選病況之固有限制條件。在一些實施例中，以足以治療患者中與病況相關之病況之治療有效劑量投與活性化合物。舉例而言，可在動物模型系統中評估化合物之效能，該動物模型系統可預測在治療人類或另一動物之疾病中之效能。

【0066】在一些實施例中，治療化合物之有效劑量範圍可自在動物研究中針對多種不同動物測定之有效劑量外推。在一些實施例中，以

mg/kg為單位之人類等效劑量(HED)可根據以下公式計算(例如，參見Reagan-Shaw等人，*FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008，其以引用方式併入本文中)：

$$HED\ (mg/kg) = 動物劑量(mg/kg) \times (動物K_m/人類K_m)$$

在換算中使用K_m因子會基於體表面積(BSA)而非僅基於體重得出HED值。人類及各種動物之K_m值係眾所周知的。舉例而言，平均60 kg之人類(BSA為1.6 m^2)之K_m為37，而20 kg之兒童(BSA為0.8 m^2)將具有25之K_m。一些相關動物模型之K_m亦係眾所周知的，包括：小鼠之K_m為3 (假定體重為0.02 kg，且BSA為0.007)；倉鼠之K_m為5 (假定體重為0.08 kg，且BSA 0.02)；大鼠之K_m為6 (假定體重為0.15 kg，且BSA為0.025)，且猴之K_m為12 (假定體重為3 kg，且BSA為0.24)。

【0067】治療組合物之精確量取決於執業醫師之判斷，並因人而異。儘管如此，計算之HED劑量提供一般指南。影響劑量之其他因素包括患者之身體及臨床狀態、投與途徑、預期治療目標以及特定治療調配物之功效、穩定性及毒性。

【0068】投與患者之本發明化合物或包含本發明化合物之組合物之實際劑量量可由身體及生理因素確定，例如所治療動物之類型、年齡、性別、體重、病況之嚴重程度、所治療疾病之類型、預先或同時治療性干預、個體之特發病及投與途徑。該等因素可由熟習此項技術者確定。負責投與之從業醫師通常將確定組合物中活性成分之濃度及個別患者體之適當劑量。倘若發生任一併發症，劑量可由個別醫師進行調整。

【0069】在一些實施例中，治療有效量通常自約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、約100 mg/kg至約500

mg/kg、約1 mg/kg至約250 mg/kg、約10 mg/kg至約150 mg/kg變化，每日以一或多個劑量投與，持續一天或若干天(端視投與模式之過程及上文所論述因素而定)。其他適宜劑量範圍包括1 mg至10,000 mg/天、100 mg至10,000 mg/天、500 mg至10,000 mg/天及500 mg至1,000 mg/天。在一些實施例中，該量小於10,000 mg/天，範圍為750 mg至9,000 mg/天。

【0070】在一些實施例中，醫藥調配物中活性化合物之量係約2重量%至約75重量%。在該等實施例中之一些中，該量係約25重量%至約60重量%。

【0071】考慮藥劑之單一及多個劑量。遞送多個劑量之期望時間間隔可由熟習此項技術者僅僅採用常規實驗即可確定。作為實例，患者可以約12小時間隔每日兩個劑量投與。在一些實施例中，藥劑係一天一次投與。

【0072】該(等)藥劑可以常規時程表投與。如本文所用，常規時程表係指預定之指定時間段。常規時程表可涵蓋長度相同或不同之時間段，只要預定時程表即可。舉例而言，常規時程表可涉及一天兩次、每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週一次、每月一次或數天或數週之間之任一設定數值來投與。或者，預定常規時間表可涉及以每日兩次計投與第一週，之後以每日計投與若干個月等。在其他實施例中，本發明提供可經口服用且其時刻取決或不取決於食物攝取之藥劑。因此，例如，藥劑可每早上及/或每晚上服用，與患者何時已進食或將進食無關。

【0073】

V. 組合療法

除用作單一療法以外，發現本發明化合物亦可用於組合療法中。有

效組合療法可利用單一組合物或包括兩種藥劑之藥理學調配物、或利用兩種不同的組合物或調配物同時投與來達成，其中一種組合物包括本發明化合物，且另一者包括第二藥劑。或者，療法可在另一藥劑治療之前或之後以數分鐘至數月範圍內之間隔進行。

【0074】該組合療法之非限制性實例包括本發明之一或多種化合物與另一抗發炎劑、化學治療劑、放射療法、抗抑鬱藥、抗精神病藥、抗痙攣劑、情緒穩定劑、抗感染劑、抗高血壓劑、降膽固醇劑或其他血脂調節劑、促進體重減輕之藥劑、抗血栓劑、治療或預防心血管事件(例如心肌梗塞或中風)之藥劑、抗糖尿病劑、用於減少移植排斥或移植物抗宿主病之藥劑、抗關節炎劑、止痛劑、抗氣喘劑或用於呼吸疾病之其他治療或用於治療或預防皮膚病症之藥劑的組合。本發明之化合物可與設計用於改良患者對癌症之免疫反應之藥劑(包括(但不限於)癌症疫苗)組合。參見Lu等人，(2011)，其以引用方式併入本文中。

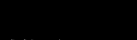
【0075】

VI. 定義

以下定義取代以引用方式併入本文中之任一參考文獻中之任一衝突定義。事實上某些術語經定義，然而不應視為指示未定義之任一術語係不確定的。相反，據信所用所有術語用於明確地闡述本發明，使得熟習此項技術者可瞭解本發明之範圍及實踐。

【0076】在化學基團之背景中使用時：「氫」意指-H；「羥基」意指-OH；「側氧基」意指=O；「羰基」意指-C(=O)-；「羧基」意指-C(=O)OH(亦寫為-COOH或-CO_2H)；「鹵基」獨立地意指-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意指-NH_2；「羥基胺基」意指-NHOH；「硝基」意指-NO_2；亞胺基意

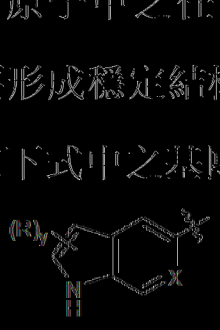
指「NH」；「氰基」意指「CN」；「異氰基」意指「N=C=O」；「疊氮基」意指「N_3」；在單價背景中，「磷酸酯」意指「$OP(O)(OH)_2$或其去質子化形式」；在二價背景中，「磷酸酯」意指「$OP(O)(OH)O$或其去質子化形式」；「氫硫基」意指「SH」；且「硫基」意指「S」；「硫代羰基」意指「C(=S)」；「磺醯基」意指「$S(O)_2$」；且「亞磺醯基」意指「S(O)」。

[0077] 在化學式之上下文中，符號「—」意指單鍵，「=」意指雙鍵，且「≡」意指三鍵。符號「┈┈」代表可選鍵，其若存在係單鍵或雙鍵。符號「⋯」代表單鍵或雙鍵。因此，例如，式  涵蓋及  。且應理解，沒有一個此種環原子形成一個以上雙鍵之一部分。此外，應注意，共價鍵符號「—」當連接一個或兩個立體性原子時，並不指示任何較佳立體化學。相反，其涵蓋所有立體異構物以及其混合物。符號「  」當經繪製垂直地穿過鍵時(例如，「^{CH_3}」或甲基)，指示其團之連接點。應注意，通常使以此方式鑑別較大其團之連接點以幫助讀者明確地鑑別連接點。符號「  」意指其中連接至楔形粗端之其團「在頁面外部」之單鍵。符號「  」意指其中連接至楔形粗端之其團「在頁面內部」之單鍵。符號「  」意指其中關於雙鍵之幾何結構(例如，E或Z)未定義之單鍵。因此，預期兩種選擇以及其組合。此應用中所示結構之原子上的未定義化合價暗含地代表鍵結至該原子之氫原子。碳原子上之四點指示連接至碳之氫經定向在紙平面外部。

[0078] 當變量繪示為環系統上之「漂浮其團」時，例如下式中之其團「R」：



則該變量可置換連接至環原子中之任一者之任何氫原子，包括給示、暗含或明確定義之氫，只要形成穩定結構即可。當變量給示為稠合環系統上之「漂浮基團」時，例如下式中之基團「R」：



，

則除非另有說明，否則該變量可置換連接至任一稠合環之環原子中任一者之任一氫。可置換氫包括所給示氫(例如，在上式中連接至氮之氫)、暗含之氫(例如，在上式中未顯示但理解為應存在之氫)、明確定義之氫及其存在取決於環原子之身份的可選氫(例如，當X等於-CH-時，連接至基團X之氫)，只要形成穩定結構即可。在所給示實例中，R可定位於稠合環系統之5員或6員環上。在上式中，緊跟著括於括號中之「R」之下標字母「y」代表數值變量。除非另有說明，否則此變量可為0、1、2或大於2之任何整數，唯一受限於環或環系統中可置換氫原子之最大數目。

[0079] 對於化學基團及化合物類別，基團或類別中之碳原子之數目如下指示：「Cn」或「C=n」定義基團/類別中碳原子之精確數目(n)。「C≤n」定義可在基團/類別中之碳原子之最大數目(n)，其中所述基團/類別中之最小數目儘可能小。舉例而言，應理解，基團「烷基(C≤8)」、「烷二基(C≤8)」、「雜芳基(C≤8)」及「醯基(C≤8)」中之碳原子之最小數目係1，基團「烯基(C≤8)」、「炔基(C≤8)」及「雜環烷基(C≤8)」中之碳原子之最小數目係2，基團「環烷基(C≤8)」中之碳原子之最小數目係3，且基團「芳基(C≤8)」及「芳烷基(C≤8)」中之碳原子之最小數目係6。「Cn-n'」定義基團中碳原子的最小數目(n)及最大數目(n')。同樣地，「烷基(C2-10)」命名具有2至10個碳原子之彼等烷基。該等碳數指標可在其所修飾之化學基團或類別之前或

之後，且其可或可不不括於括號中，不表示含義之任何改變。因此，術語「C_{1-4}-烷基」、「C1-4-烷基」、「烷基$_{(C1-4)}$」及「烷基$_{(C\leq4)}$」皆係同義的。除下文所述之外，對每個碳原子進行計數，以確定該基團或化合物是否屬指定數目的碳原子。舉例而言，基團二己基胺基係二烷基胺基$_{(C12)}$之實例；然而，其並非二烷基胺基$_{(C6)}$之實例。同樣，苯基乙基係芳烷基$_{(C=8)}$之實例。當本文定義之化學基團或化合物類別中之任一者由術語「經取代」修飾時，對置換氫原子之部分中之任何碳原子不進行計數。因此，具有總共七個碳原子之甲氧基己基係經取代之烷基$_{(C1-6)}$之實例。則除非另有說明，否則申請專利範圍中列出之無碳原子限制闡述之任何化學基團或化合物類別具有小於或等於12之碳原子限值。

【0080】除非如下文闡述，否則當用於修飾化合物或化學基團時，術語「飽和」意指該化合物或化學基團無碳-碳雙鍵及碳-碳三鍵，。當該術語用於修飾原子時，其意味著該原子並非任何雙鍵或三鍵之一部分。在飽和基團之經取代型式之情形下，可存在一或多個碳氧雙鍵或碳氮雙鍵。且當此一鍵存在時，則不排除可作為酮-烯醇互變異構現象或亞胺/烯胺互變異構現象之一部分存在之碳-碳雙鍵。當術語「飽和」用於修飾物質之溶液時，其意味著該物質不能再溶解於該溶液中。

【0081】術語「脂肪族」表示如此修飾之化合物或化學基團係非環狀或環狀、但非芳香族化合物或基團。在脂肪族化合物/基團中，碳原子可一起接合成直鏈、具支鏈或非芳香族環(脂環族)。脂肪族化合物/基團可為飽和的(即由碳-碳單鍵接合) (烷烴/烷基)或不飽和的，其具有一或多個碳-碳雙鍵(烯烴/烯基)或具有一或多個碳-碳三鍵(炔烴/炔基)。

【0082】術語「芳香族」表示如此修飾之化合物或化學基團在完全

共軛之環狀π系統中具有含有4*n*+2個電子之原子的平面不飽和環。芳香族化合物或化學基團可給示為單一共振結構；然而，對一個共振結構之給示亦被認為係指任何其他共振結構。舉例而言：



亦被認為係指



。

[0083] 芳香族化合物亦可使用圓圈來給示以表示完全共軛環狀π系統中電子之離域性質，下面顯示其兩個非限制性實例：



及

。

[0084] 術語「烷基」係指具有碳原子作為連接點、直鏈或具支鏈非環結構及無除碳及氫以外之原子的單價飽和脂肪族基團。基團-CH_3 (Me)、-CH_2CH_3 (Et)、-$CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr或正丙基)、-$CH(CH_3)_2$ (*i*-Pr、^{i}Pr或異丙基)、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu)、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*第二丁基*)、-$CH_2CH(CH_3)_2$ (異丁基)、-$C(CH_3)_3$ (第三丁基(*tert*-butyl、*t*-butyl)、*t*-Bu或^{t}Bu)及-$CH_2C(CH_3)_3$ (*新戊基*)係烷基之非限制性實例。術語「烷二基」係指具有一或兩個飽和碳原子作為連接點、直鏈或具支鏈非環結構、無碳-碳雙鍵或三鍵且無除碳及氫以外之原子的二價飽和脂肪族基團。基團-CH_2-(亞甲基)、-CH_2CH_2-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-及-$CH_2CH_2CH_2$-係烷二基之非限制性實例。術語「亞烷基」係指二價基團=CRR'，其中R及R'獨立地係氫或烷基。亞烷基之非限制性實例包括：=CH_2、=$CH(CH_2CH_3)$及=$C(CH_3)_2$。「烷烴」係指具有式H-R之一類化合物，其中R係烷基，此術語係如上文所定義。

[0085] 術語「環烷基」係指具有碳原子作為連接點、無碳-碳雙鍵或三鍵且無除碳及氫以外之原子之單價飽和脂肪族基團，該碳原子形成一

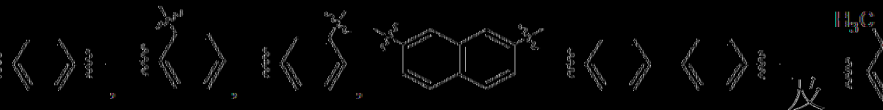
或多個非芳香族環結構之一部分。非限制性實例包括：-CH(CH_2)$_2$ (環丙基)、環丁基、環戊基或環己基(Cy)。如本文所用，該術語不排除存在與非芳香族環結構之碳原子連接之一或多個烷基(在碳數限制的允許下)。術語「環烷烴二基」係指具有兩個碳原子作為連接點、無碳-碳雙鍵或三鍵且無除碳及氫以外之原子之二價飽和脂肪族基團。基團  係環烷烴二基之非限制性實例。「環烷烴」係指具有式H-R之一類化合物，其中R係環烷基，此術語正如上文所定義。

【0086】術語「烯基」係指具有碳原子作為連接點、直鏈或具支鏈、無環結構、至少一個非芳香族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且無除碳及氫以外之原子的單價不飽和脂族基團。非限制性實例包括：-CH=CH_2(乙烯基)、-CH=$CHCH_3$、-CH=$CHCH_2CH_3$、-CH_2CH=CH_2(烯丙基)、-CH_2CH=$CHCH_3$及-CH=CHCH=CH_2。術語「烯二基」係指具有兩個碳原子作為連接點、直鏈或具支鏈非環結構、具有至少一個非芳香族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且無除碳及氫以外之原子的二價不飽和脂肪族基團。基團-CH=CH-、-CH=C(CH_3)CH_2-、-CH=$CHCH_2$-及-CH_2CH=$CHCH_2$-係烯二基之非限制性實例。應注意，儘管烯二基係脂肪族，但一旦在兩端連接，則不排除此基團形成芳香族結構之一部分。術語「烯烴(alkene或olefin)」係同義詞且係指具有式H-R之一類化合物，其中R係烯基，此術語正如上文所定義。類似地，術語「末端烯烴」及「α-烯烴」係同義詞且係指僅具有一個碳-碳雙鍵之烯烴，其中該鍵係分子末端之乙烯基之一部分。

【0087】術語「炔基」係指具有碳原子作為連接點、直鏈或具支鏈非環結構、至少一個碳-碳三鍵且無除碳及氫以外之原子的單價不飽和脂

族基團。如本文所用，術語炔基並不排除存在一或多個非芳香族碳-碳雙鍵。基團-C≡CH、-C≡CCH3及-CH2C≡CCH3係炔基之非限制性實例。「炔烴」係指具有式H-R之一類化合物，其中R係炔基。

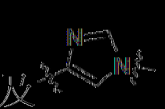
[0088] 術語「芳基」係指具有芳香族碳原子作為連接點之單價不飽和芳香族基團，該碳原子形成一或多個芳香族環結構之一部分，各自具有六個均為碳之環原子，且其中該基團不由除碳及氫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。未稠合之環以共價鍵連接。如本文所用，該術語並不排除存在一或多個連接至第一芳香族環或存在之任一其他芳香族環之烷基(在碳數限制的允許下)。芳基之非限制性實例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、-C6H4CH2CH3 (乙基苯基)、萘基以及衍生自聯苯(4-苯基苯基)之單價基團。術語「芳二基」係指具有兩個芳香族碳原子作為連接點之二價芳香族基團，該碳原子形成一或多個六員芳香族環結構之一部分，各自具有六個均為碳之環原子，且其中該二價基團不由除碳及氫以外之原子組成。如本文所用，術語芳二基並不排除存在一或多個連接至第一芳香族環或存在之任一其他芳香族環之烷基(在碳數限制的允許下)。若存在一個以上環，則環可經稠合或未經稠合。未稠合之環以共價鍵連接。芳二基之非限制性實例包括：



「芳烴」係指具有式H-R之一類化合物，其中R係芳基，此術語如上文所定義。苯及甲苯係芳烴之非限制性實例。

[0089] 術語「芳烷基」係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷二基及芳基各自以與上文所提供之定義一致之方式使用。非限制性實例係：苯基甲基(苄基、Bn)及2-苯基-乙基。

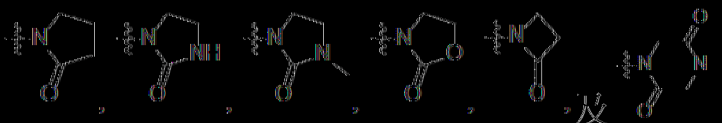
[0090] 術語「雜芳基」係指具有芳香族碳原子或氮原子作為連接點之單價芳香族基團，該碳原子或氮原子形成一或多個芳香族環結構之一部分，各自具有3至8個環原子，其中芳香族環結構之至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中雜芳基不由除碳、氫、芳香族氮、芳香族氧及芳香族硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環稠合；然而，術語雜芳基不排除存在一或多個連接至一或多個環原子之烷基或芳基(在碳數限制的允許下)。雜芳基之非限制性實例包括苯并噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、咪唑基(Im)、吲哚基、吲唑基、異噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、噁二唑基、苯基吡啶基、吡啶基(pyridinyl，pyridyl)、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。術語「*N*-雜芳基」係指具有氮原子作為連接點之雜芳基。「雜芳烴」係指具有式H-R之一類化合物，其中R係雜芳基。吡啶及喹啉係雜芳烴之非限制性實例。術語「雜芳二基」係指具有兩個芳香族碳原子、兩個芳香族氮原子或一個芳香族碳原子及一個芳香族氮原子作為兩個連接點之二價芳香族基團，該等原子形成一或多個芳香族環結構之一部分，各自具有3至8個環原子，其中芳香族環結構之至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中二價基團不由除碳、氫、芳香族氮、芳香族氧及芳香族硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環稠合；然而，術語雜芳二基不排除存在一或多個連接至一或多個環原子之烷基或芳基(在碳數限制的允許下)。雜芳二基之非限制性實例包括：


及  。

[0091] 術語「雜芳烷基」係指單價基團-烷二基-雜芳基，其中術語烷二基及雜芳基各自以與上文提供之定義一致之方式使用。非限制性實

例係：吡啶基甲基及2-吡啉基乙基。

[0092] 術語「雜環烷基」係指具有碳原子或氮原子作為連接點之單價非芳香族基團，該碳原子或氮原子形成一或多個非芳香族環結構之一部分，各自具有3至8個環原子，其中非芳香族環結構之至少一個環原子係氮、氧或硫，且其中雜環烷基不由除碳、氫、氮、氧及硫以外之原子組成。若存在一個以上環，則環稠合。如本文所用，該術語並不排除存在一或多個連接至一或多個環原子之烷基(在碳數限制的允許下)。同樣，該術語並不排除在環或環系統中存在一或多個雙鍵，前提條件係所得基團保持非芳香性。雜環烷基之非限制性實例包括氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、環氧乙烷基及氧雜環丁基。術語「*N*-雜環烷基」係指具有氮原子作為連接點之雜環烷基。*N*-雜環烷基之非限制性實例包括*N*-吡咯啶基及  。當術語「雜環烷基」與「經取代」修飾語一起使用時，一或多個氫原子在每一情況下獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$或-$S(O)_2NH_2$置換；及/或兩個或四個氫原子分別經一個或兩個側氧基置換。舉例而言，以下基團係經取代之雜環烷基(更具體地，經取代之*N*-雜環烷基)之非限制性實例：



[0093] 術語「醯基」係指基團-C(O)R，其中R係氫、烷基、環烷

基或芳基，彼等術語正如上文定義。基團-CHO、-C(O)CH_3 (乙醯基、Ac)、-C(O)CH_2CH_3、-C(O)$CH(CH_3)_2$、-C(O)$CH(CH_2)_2$、-C(O)C_6H_5及-C(O)$C_6H_4CH_3$係醯基之非限制性實例。「硫醯基」係以類似方式定義，只是基團-C(O)R之氧原子經硫原子置換，即-C(S)R。術語「醛」對應於連接至-CHO基團之烷基，如上文所定義。

【0094】術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R係烷基，此術語正如上文定義。非限制性實例包括：-OCH_3(甲氧基)、-OCH_2CH_3 (乙氧基)、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$ (異丙氧基)或-$OC(CH_3)_3$ (*第三丁氧基*)。術語「環烷氧基」、「烯基氧基」、「炔基氧基」、「芳基氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳基氧基」、「雜環烷氧基」及「醯氧基」當在無「經取代」修飾語之情況下使用時係指如-OR所定義之基團，其中R分別係環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜環烷基及醯基。術語「烷硫基」及「醯基硫基」係指基團-SR，其中R分別係烷基及醯基。術語「醇」對應於如上文所定義之烷烴，其中至少一個氫原子經羥基置換。術語「醚」對應於如上文所定義之烷烴，其中至少一個氫原子經烷氧基置換。

【0095】術語「烷基胺基」係指基團-NHR，其中R係烷基，此術語正如上文定義。非限制性實例包括：-$NHCH_3$及-$NHCH_2CH_3$。術語「環烷基胺基」當在無「經取代」修飾語之情況下使用時係指如-NHR定義之基團，其中R係環烷基。術語「二烷基胺基」係指基團-NRR′，其中R及R′可為相同或不同之烷基。二烷基胺基之非限制性實例包括：-$N(CH_3)_2$及-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$。術語「醯胺基」(醯基胺基)當在無「經取代」修飾語之情況下使用時係指基團-NHR，其中R係醯基，此術語正如上文所定義。醯胺基之非限制性實例係-$NHC(O)CH_3$。

【0096】術語「雜環烷基」例外，當化學基團與「經取代」修飾語一起使用時，基團之一或多個氫原子在每一情況下獨立地由-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$或-$S(O)_2NH_2$置換。舉例而言，以下基團係經取代之烷基之非限制性實例：-CH_2OH、-CH_2Cl、-CF_3、-CH_2CN、-$CH_2C(O)OH$、-$CH_2C(O)OCH_3$、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)CH_3$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC(O)CH_3$、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$及-CH_2CH_2Cl。術語「羥基烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一或多個氫原子經羥基(*即*-OH)基團取代，使得除碳、氫及氧以外不存在其他原子。基團-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CHOH$、-$CH_2CH(OH)CH_3$及-$CH(OH)CH_2OH$係羥基烷基之非限制性實例。術語「單羥基烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一氫原子經羥基(*即*-OH)基團置換，使得除碳、氫及氧以外不存在其他原子。基團-CH_2OH、-CH_2CH_2OH及-$CH_2CH(OH)CH_3$係單羥基烷基之非限制性實例。術語「氟烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一或多個氫原子經氟置換，使得除碳、氫及氟以外不存在其他原子。基團-CH_2F、-CHF_2及-CF_3係氟烷基之非限制性實例。術語「單氟烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一氫原子經氟置換，使得除碳、氫及一個氟以外不存在其他原子。基團-CH_2F、-CH_2CH_2F及-$CH_2CH(F)CH_3$係單氟烷基之非限制性實例。術語「胺基烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一或多個氫原子經胺基(*即*-NH_2)基團置換，使得除碳、氫及氮以外不存在其他原子。基團-CH_2NH_2、-$CH(NH_2)CH_3$、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH(NH_2)CH_3$及-

$CH(NH_2)CH_2NH_2$係胺基烷基之非限制性實例。術語「單胺基烷基」係經取代之烷基之亞組，其中一個氫原子經胺基(*即*-NH_2)基團置換，使得除碳、氫及一個氮以外不存在其他原子。基團-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$及-$CH_2CH(NH_2)CH_3$係單胺基烷基之非限制性實例。經取代之芳烷基之非限制性實例係：(3-氯苯基)-甲基及2-氯-2-苯基-乙-1-基。基團-$C(O)CH_2CF_3$、-CO_2H（羧基）、-CO_2CH_3（甲基羧基）、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(O)NH_2$（胺甲醯基)及-$CON(CH_3)_2$係經取代之醯基之非限制性實例。基團-$NHC(O)OCH_3$及-$NHC(O)NHCH_3$係經取代之醯胺基之非限制性實例。

【0097】當化學基團與「極性取代之」修飾語一起使用時，基團之一或多個氫原子在每一情況下獨立地由以下極性取代基中之一者置換：-OH、-F、-NH_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)OCH_3$、-$NHC(O)OCH_2CH_3$、-$NHC(O)NHCH_3$、-$NHC(O)NHCH_2CH_3$、-$S(O)_2OH$或-$S(O)_2NH_2$，前提條件係並非每個氫皆如此經置換。

【0098】當化學基團與「單極性取代之」修飾語一起使用時，基團之一個且僅一個氫原子由以下極性取代基中之一者置換：-OH、-F、-NH_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)OCH_3$、-$NHC(O)OCH_2CH_3$、-$NHC(O)NHCH_3$、-$NHC(O)NHCH_2CH_3$、-$S(O)_2OH$或-$S(O)_2NH_2$。單極性取代之烷基之非限制性實例包括-CH_2F、-CH_2CH_2F、-$CHFCH_3$、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_2OH$、-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$及-$CH(NH_2)CH_3$。

【0099】本文所用之一些縮寫如下：Ac指示乙醯基(-$C(O)CH_3$)；Boc係指*第三丁基*氧基羰基；COX-2，環加氧酶-2；cyPGs係指環戊烯酮

前列腺素；DBDMH係指1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲；DIBAL-H係二異丁基氫化鋁；DMAP係指4-二甲基胺基吡啶；DMF係二甲基甲醯胺；DMSO係二甲亞碸；EDC係指1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺；Et_2O，二乙醚；HO-1代表可誘導型血紅素加氧酶；IFNγ或IFN-γ代表干擾素-γ；IL-1β代表介白素-1β；iNOS代表可誘導型一氧化氮合酶；NCS係指*N*-氯琥珀醯亞胺；NMO係指*N*-甲基嗎啉N-氧化物；NO代表一氧化氮；Py代表吡啶；T3P係指丙基膦酸酐；TFA係三氟乙酸；THF係四氫呋喃；TNFα或TNF-α，腫瘤壞死因子-α；TPAP係過釕酸四丙基銨；Ts代表甲苯磺醯基；TsOH或*p*-TsOH係對甲苯磺酸。

【0100】在申請專利範圍及/或說明書中，詞語「一(a或an)」在與術語「包含」連用時可能意指「一個」，但亦與「一或多個」、「至少一個」及「一個或一個以上」之含義一致。

【0101】在整個本申請案中，術語「約」用於指示一值包括用於測定該數值之裝置、方法之固有誤差變化或各研究個體或患者之間存在之變化。

【0102】「活性成分」 (AI)或活性醫藥成分(API) (亦稱為活性化合物、活性物質、活性劑、醫藥劑、藥劑、生物活性分子或治療化合物)係醫藥中具有生物活性之成分。

【0103】術語「包含」、「具有」及「包括」係開放式連接動詞。該等動詞中之一或多者之任一形式或時態(例如「包含(comprises、comprising)」、「具有(has、having)」、「包括(includes及including)」)亦係開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任一方法並不限於僅具有彼等一或多個步驟且亦涵蓋其他未列舉步驟。

【0104】當術語「有效的」用於說明書及/或申請專利範圍中時，該術語意指充分完成期望、預計或預期結果。「有效量」、「治療有效量」或「醫藥有效量」在利用化合物治療患者或個體之背景中使用時意指在投與個體或患者時足以實現疾病之該治療或預防之化合物之量，如下文定義彼等術語。

【0105】「賦形劑」係與藥物、醫藥組合物、調配物或藥物遞送系統之活性成分一起調配之醫藥上可接受之物質。賦形劑可用於例如穩定組合物、使組合物增積(因此當用於此目的時通常稱為「增積劑」、「填充劑」或「稀釋劑」)、或賦予最終劑型中之活性成分之治療增強，例如促進藥物吸收、降低黏度或提高溶解度。賦形劑包括醫藥上可接受之抗黏附劑、黏合劑、包衣、顏料、崩解劑、矯味劑、助流劑、潤滑劑、防腐劑、吸附劑、甜味劑及媒劑。用作輸送活性成分之介質之主要賦形劑通常稱為媒劑。賦形劑亦可用於製造過程中，例如，以幫助處理活性物質，例如藉由促進粉末流動性或不黏特性，此外亦有助於活體外穩定性，例如在預計儲放壽命內防止變性或聚集。賦形劑之適合性通常根據投與途徑、劑型、活性成分以及其他因素變化。

【0106】術語「水合物」在用作化合物之修飾語時意指，化合物具有少於一個(*例如*，半水合物)、一個(*例如*，單水合物)或一個以上(*例如*，二水合物)與每一化合物分子(例如呈固體形式之化合物)締合之水分子。

【0107】本文所用術語「IC_{50}」係指係所得最大反應之50%之抑制劑量。此定量量度指示需要多少特定藥物或其他物質(抑制劑)來使給定生物、生物化學或化學過程(或過程之組分，即，酶、細胞、細胞受體或微生物)受到一半抑制。

【0108】第一化合物之「異構物」係其中每一分子含有與第一化合物相同之組成原子、但彼等原子之構形在三個維度中不同之單獨化合物。

【0109】本文所用術語「患者」或「個體」係指活的哺乳動物生物體，例如人類、猴子、牛、綿羊、山羊、狗、貓、小鼠、大鼠、豚鼠或其轉基因物種。在某些實施例中，患者或個體係靈長類動物。人類患者之非限制性實例係成人、青少年、嬰兒及胎兒。

【0110】如本文普遍所用，「醫藥上可接受」係指在合理的醫學診斷範圍內適用於與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理的效益/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0111】「醫藥上可接受之鹽」意指本文揭示之化合物之鹽，其如上文所定義在醫藥上可接受且具有期望藥理活性。該等鹽包括與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸例如1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂肪族單羧酸及二羧酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏康酸、鄰-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、草酸、對-氯苯磺酸、苯基取代之鏈烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、柳酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及諸如此類。醫藥上可接受之鹽亦包括當存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼

反應時可形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇(tromethamine)、*N*-甲基葡糖胺及諸如此類。應認識到，形成本發明任一鹽之一部分的特定陰離子或陽離子並不關鍵，只要該鹽作為整體係藥理學上可接受的即可。醫藥上可接受之鹽的額外實例及其製備方法以及用途呈現於*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及C. G. Wermuth編輯，Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

【0112】「醫藥上可接受之載劑」、「藥物載劑」或簡單地「載劑」係與參與攜帶、遞送及/或運輸化學劑之活性成分藥物一起調配之醫藥上可接受之物質。藥物載劑可用於改善藥物之遞送及有效性，包括例如用以調節藥物生物利用度、降低藥物代謝及/或降低藥物毒性之控制釋放技術。一些藥物載劑可提高藥物遞送至特定靶位點之有效性。載劑之實例包括：脂質體、微球(例如，由聚(乳酸-共-羥乙酸)製成)、白蛋白微球體、合成聚合物、奈米纖維、蛋白質-DNA複合物、蛋白質結合物、紅血球、病毒體及樹枝狀大分子。

【0113】「藥物」(亦稱為醫藥、醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥調配物、醫藥產品、醫學產品、醫藥、藥物、藥劑，或簡單地藥物、藥劑或製劑)係用於診斷、治癒、治療或預防疾病之組合物，其包含活性醫藥成分(API) (上文定義)且視情況包含一或多種非活性成分，其亦稱為賦形劑(上文定義)。

【0114】「預防(Prevention或preventing)」包括：(1) 抑制可處於疾病風險及/或易患疾病、但尚未經歷或展示疾病之任何或所有病狀或症狀

之個體或患者的疾病發作，及/或(2) 減緩可處於疾病風險及/或易患疾病、但尚未經歷或展示疾病之任何或所有病狀或症狀之個體或患者之疾病的病狀或症狀發作。

【0115】「前藥」意指可在活體內以代謝方式轉化成本發明之活性醫藥成分的化合物。前藥自身可具有或可不具有呈其前藥形式之活性。舉例而言，包含羥基之化合物可作為在活體內藉由水解轉化成羥基化合物之酯投與。可在活體內轉化成羥基化合物之適宜酯之非限制性實例包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、柳酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富馬酸酯、馬來酸酯、亞甲基-雙-β-羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙基磺酸酯、二-對-甲苯醯基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯及胺基酸之酯。同樣地，包含胺基團之化合物可作為在活體內藉由水解轉化成胺化合物之醯胺投與。

【0116】「立體異構物」或「光學異構物」係其中相同原子鍵結至相同的其他原子但彼等原子之構形在三個維度中不同之給定化合物之異構物。「鏡像異構物」係給定化合物彼此為鏡像之立體異構物，如同左手與右手一樣。「非鏡像異構物」係給定化合物不為鏡像異構物之立體異構物。對掌性分子含有對掌性中心，亦稱為立體中心或立體性中心，其係分子承載基團中使得任兩個基團之交換產生立體異構物之任一點，但未必係一個原子。在有機化合物中，對掌性中心通常係碳、磷或硫原子，但在有機及無機化合物中其他原子亦可能為立體中心。分子可具有多個立體中心，此使其產生許多立體異構物。在立體異構現象係由於四面體立體性中心(例如，四面體碳)之化合物中，假設可能之立體異構物總數將不超過

2^n，其中n係四面體立體中心之數量。具有對稱性之分子經常具有少於最大可能數量之立體異構物。鏡像異構物之50:50混合物稱為外消旋混合物。或者，鏡像異構物之混合物可係鏡像異構富集的，以使得一種鏡像異構物以大於50%之量存在。通常，可使用業內已知之技術拆分或分離鏡像異構物及/或非鏡像異構物。考慮對於尚未定義立體化學之任何立構中心或對掌性軸，該立構中心或對掌性軸可以其*R*形式、*S*形式或以*R*及*S*形式之混合物(包括外消旋及非外消旋混合物)形式存在。本文所用片語「實質上不含其他立體異構物」意指組合物含有≤ 15%、更佳≤ 10%、甚至更佳≤ 5%或最佳≤ 1%之另一立體異構物。

【0117】「治療(Treatment或treating)」包括(1) 抑制經歷或展示疾病之病狀或症狀之個體或患者之疾病(*例如*，阻止病狀及/或症狀進一步發展)，(2) 改善經歷或展示疾病之病狀或症狀之個體或患者之疾病(*例如*，逆轉病狀及/或症狀)，及/或(3) 實現正經歷或展示疾病之病狀或症狀之個體或患者之疾病或其症狀的任何可量測減輕。

【0118】術語「單位劑量」係指化合物或組合物之調配物，使得該調配物係以足以在單次投與中向患者提供單一治療有效劑量之活性成分之方式製備。可使用之該等單位劑量調配物包括但不限於單一丁基、膠囊或其他口服調配物，或具有可注射液體或其他可注射調配物之單一小瓶。

【0119】以上定義取代以引用方式併入本文中之任一參考文獻中之任一衝突定義。事實上某些術語經定義，然而不應視為指示未定義之任一術語係不確定的。相反，據信所用所有術語用於明確地闡述本發明，使得熟習此項技術者可瞭解本發明之範圍及實踐。

【0120】

VIII. 實例

實例1：實驗程序及表徵數據

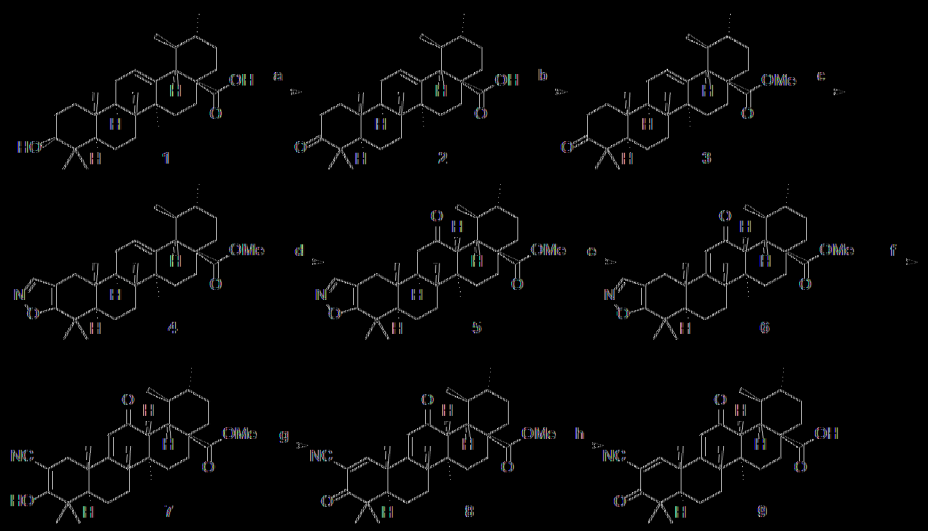
A。 一般資訊

除非另外陳述，否則市售試劑按原樣使用，且所有反應皆在氮氣氛下進行。所有溶劑皆為HPLC或ACS級。在*Varian Inova* 400光譜儀上以400 MHz (^{1}H NMR)之工作頻率記錄核磁共振(NMR)光譜。化學位移(δ)以相對於殘餘溶劑之ppm(對於^{1}H NMR，通常為氯仿δ 7.26 ppm)及以Hz為單位之偶合常數(J)給出。多重性製表如下：單峰為s，雙峰為d，三重峰為t，四重峰為q，且多重峰為m。在Agilent 6120質譜儀上記錄質譜。本發明之化合物可根據實例1中概述之方法以及熟習此項技術者已知之方法製備，包括在WO 2009/129546、WO 2012/125488及WO 2014/040056中揭示之彼等方法，該等文獻以引用方式併入本文中。

[0121]

B。 本發明之化合物之合成途徑

方案1

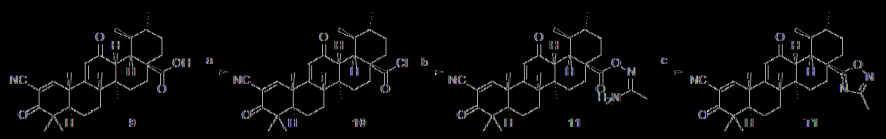


試劑及條件：a) 4-甲基嗎啉N-氧化物，TPAP，4 Å MS，CH_2Cl_2，rt，定量產率；b)$TMSCHN_2$之己烷溶液，甲苯，MeOH，0°C至rt，

72%；c) 1) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，0°C至rt；2) 6 M aq. HCl，EtOH，$NH_2OH{\cdot}HCl$，55°C，75%；d) 30% aq. H_2O_2，甲酸，rt，75%；e) $PyH^+Br_3^-$，MeCN，50°C，87%；f) NaOMe，MeOH，55°C，定量產率；g) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，60°C，86%；h) NaOAc，LiBr，DMAc，150°C，67%。

[0122]

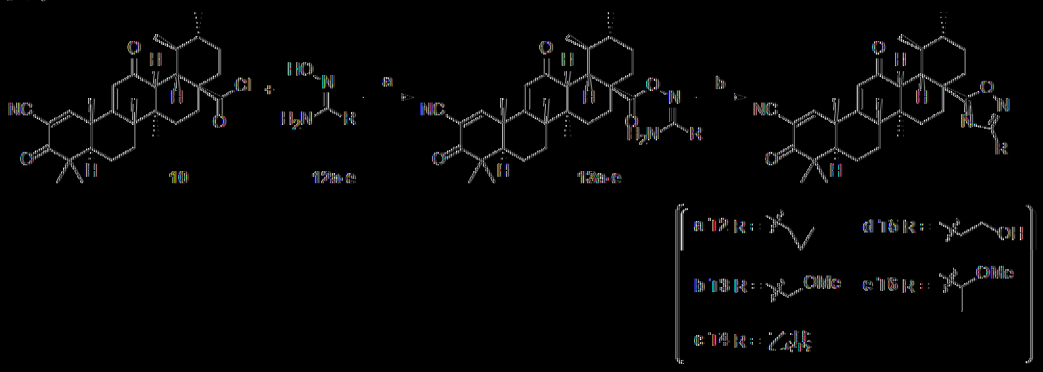
方案2



試劑及條件：a) 草醯氯，DMF，CH_2Cl_2，0°C至rt；b) N'-羥基乙脒，Et_3N，CH_2Cl_2，0°C至rt，42%；c) 四丁基氟化銨水溶液，THF，rt，41%。

[0123]

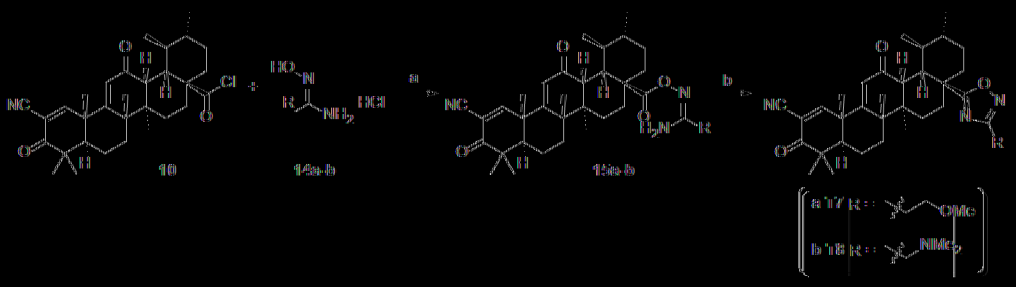
方案3



試劑及條件：a) Et_3N，CH_2Cl_2，0°C至rt，13a為60%；13b為72%；13c為91%；13d為62%；13e為61%；b) 四丁基氟化銨水溶液，THF，rt，T2為56%；T3為30%；T4為36%；T5為18%；T6為34%。

[0124]

方案4



試劑及條件：a) Et_3N，CH_2Cl_2，0°C至rt，15a為55%；15b為58%；b) 四丁基氟氧化銨水溶液，THF，rt，T7為52%；T8為23%。

|0125|

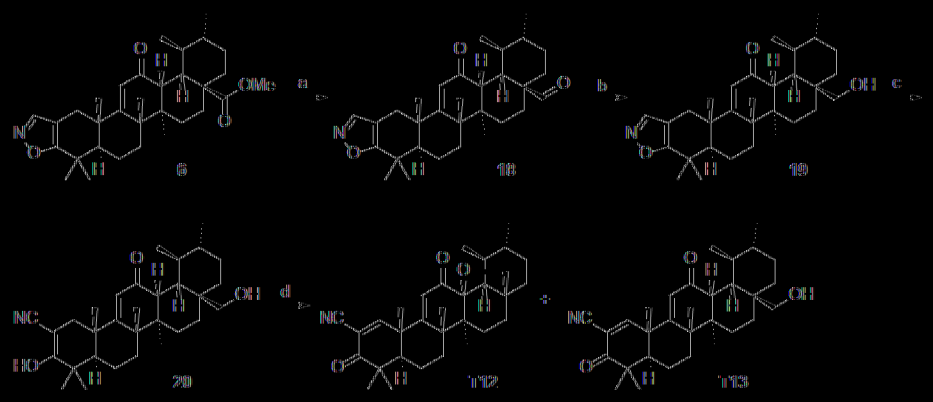
方案5



試劑及條件：a) Et_3N，CH_2Cl_2，0°C至rt，72%；b) 四丁基氟氧化銨溶液，MeOH，THF，rt，70%；c) CF_3CO_2H，CH_2Cl_2，0°C至rt，78%；d) 休尼格鹼(Hunig's base)，乙基二異丙胺三氟氟酸鹽，全氟-1-丁磺醯氟，MeCN，0°C，40%。

|0126|

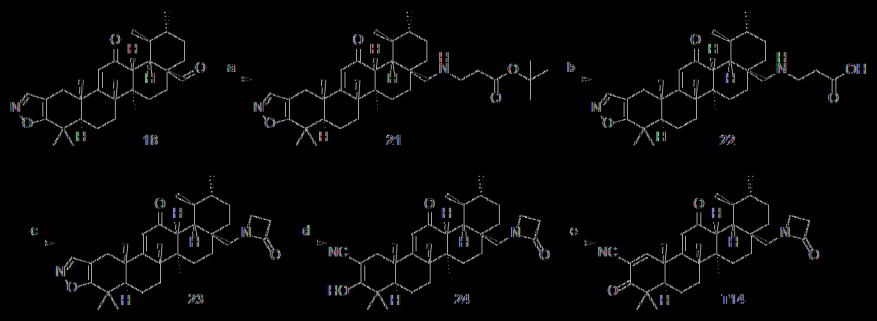
方案6



試劑及條件：a) 1) DIBAL-H，THF，0℃至rt；2) 4-甲基嗎啉N-氧化物，TPAP，4 Å MS，CH_2Cl_2，rt，48%；b) $NaBH_4$，EtOH，0℃，87%；c) NaOMe，MeOH，55℃，87%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，T12為23%；T13為27%。

[0127]

方案7



試劑及條件：a) 1) 3-胺基丙酸第三丁基酯鹽酸鹽，Et_3N，$NaBH(OAc)_3$，THF，rt；2) $NaBH_4$，MeOH，rt，63%；b) CF_3CO_2H，CH_2Cl_2，rt；c) $POCl_3$，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，來自21之38%；d) NaOMe，MeOH，55℃，94%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，56%。

[0128]

方案8

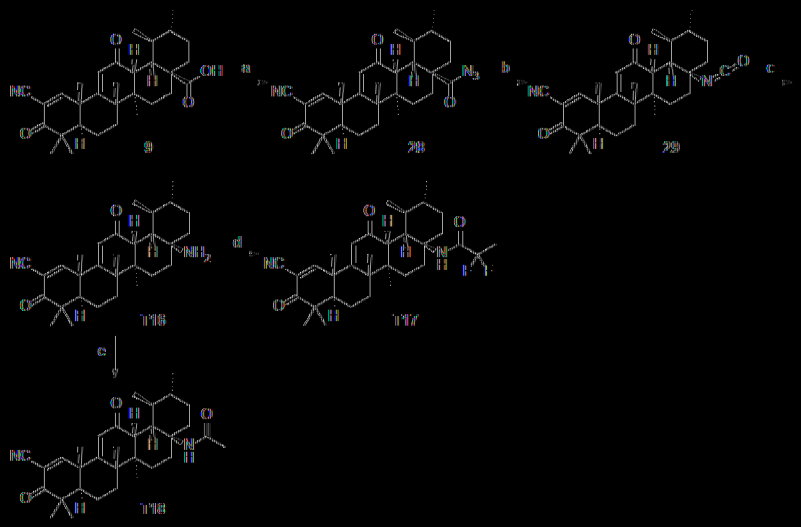


試劑及條件：a) 1) 4-胺基丁酸甲基酯鹽酸鹽，Et_3N，$NaBH(OAc)_3$，THF，rt；2) $NaBH_4$，MeOH，rt；b) 甲苯，140℃，來自

18之57%；c) NaOMe，MeOH，55℃，80%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，54%。

[0129]

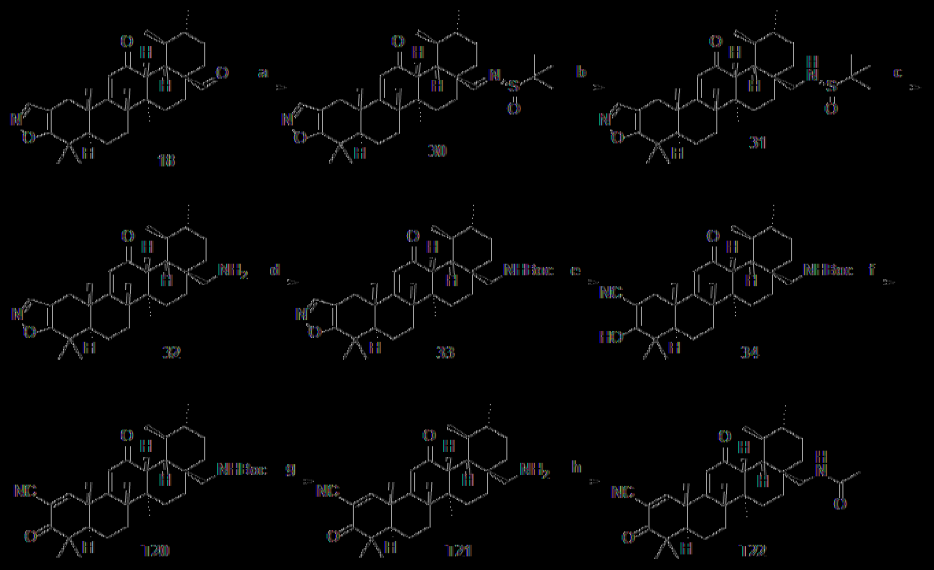
方案9



試劑及條件：a) 雙(氯磷酸)苯酯，Et_3N，甲苯，0℃至rt，87%；b) 甲苯，80℃；c) HCl，MeCN，rt，來自28之61%；d) 2,2-二氟丙酸，T3P，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，47%；e) AcCl，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，24%。

[0130]

方案10



試劑及條件：a) (*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，$MgSO_4$，$Ti(OEt)_4$，

THF，回流，92%；b) $NaBH_4$，MeOH，0°C，82%；c)6 M HCl之1,4-二噁烷溶液，0°C，75%；d) Boc_2O，$NaHCO_3$，THF，H_2O，rt，43%；e) NaOMe，MeOH，55°C，82%；f) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吐定，60°C，97%；g) TFA，CH_2Cl_2，0°C；$NaHCO_3$，EtOAc，H_2O，84%；h) Ac_2O，Et_3N，CH_2Cl_2，0°C，58%。

[0131]

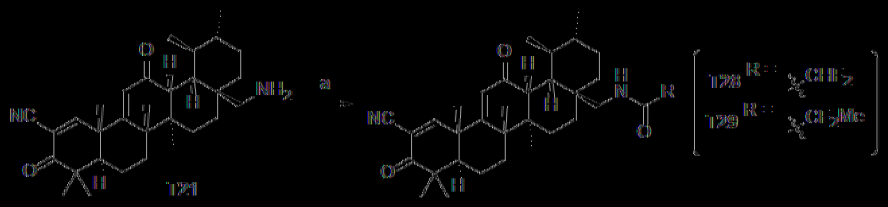
方案11



試劑及條件：a) RCOCl，Et_3N，CH_2Cl_2，0°C，T23為48%；T19為44%；T24為53%；T25為56%，T26為25%，T27為48%。

[0132]

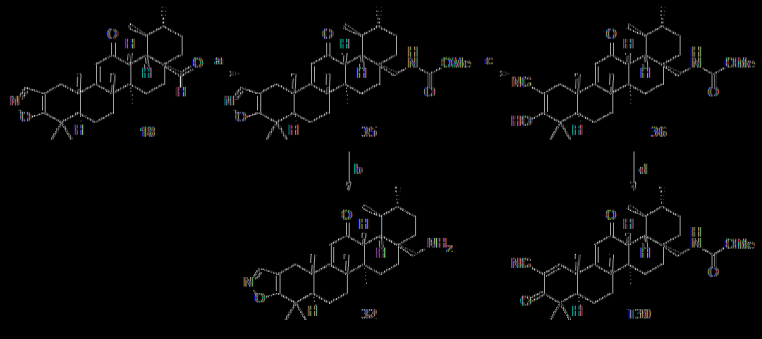
方案12



試劑及條件：a) RCOOH，T_3P，Et_3N，CH_2Cl_2，0°C，T28為33%，T29為48%。

[0133]

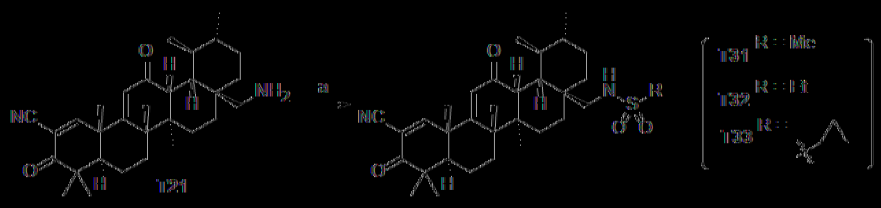
方案13



試劑及條件：a) 胺基甲酸甲基酯，第三丁基二甲基矽烷，TFA，100℃，71%；b) 12 M aq. HCl，乙酸，120℃，92%；c) NaOMe，MeOH，55℃，84%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，72%。

[0134]

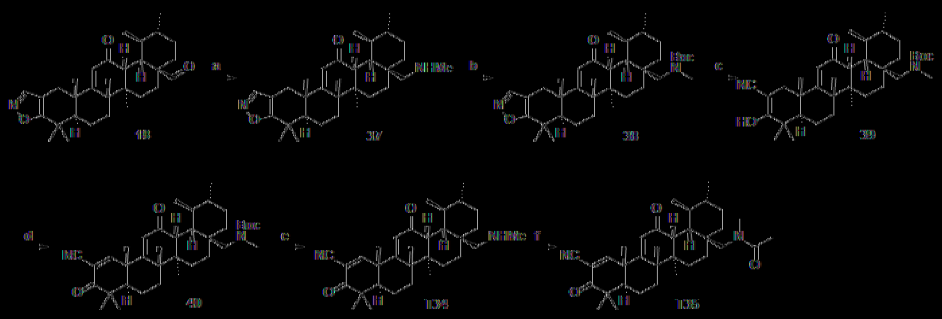
方案14



試劑及條件：a) RSO_2Cl，Et_3N，CH_2Cl_2，T31為52%；T32為46%；T33為20%。

[0135]

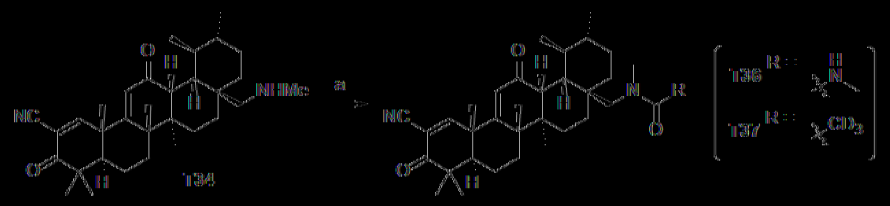
方案15



試劑及條件：a) 甲胺，THF，0℃至rt；AcOH，$NaBH_3CN$，MeOH，0℃至rt；b) Boc_2O，$NaHCO_3$，THF，H_2O，rt，來自18為64%；c) NaOMe，MeOH，55℃，67%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，56%；e) TFA，CH_2Cl_2，0℃，86%；f) Ac_2O，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，41%。

[0136]

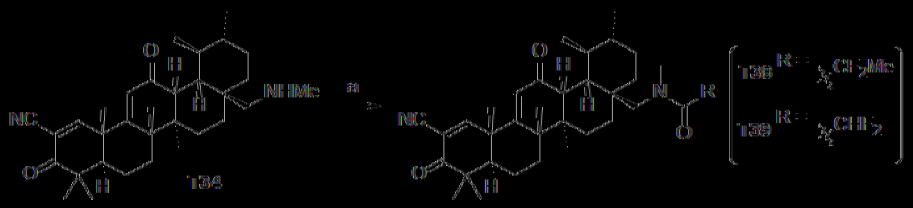
方案16



試劑及條件：a) RCOCl，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，T36為38%，T37為38%。

[0137]

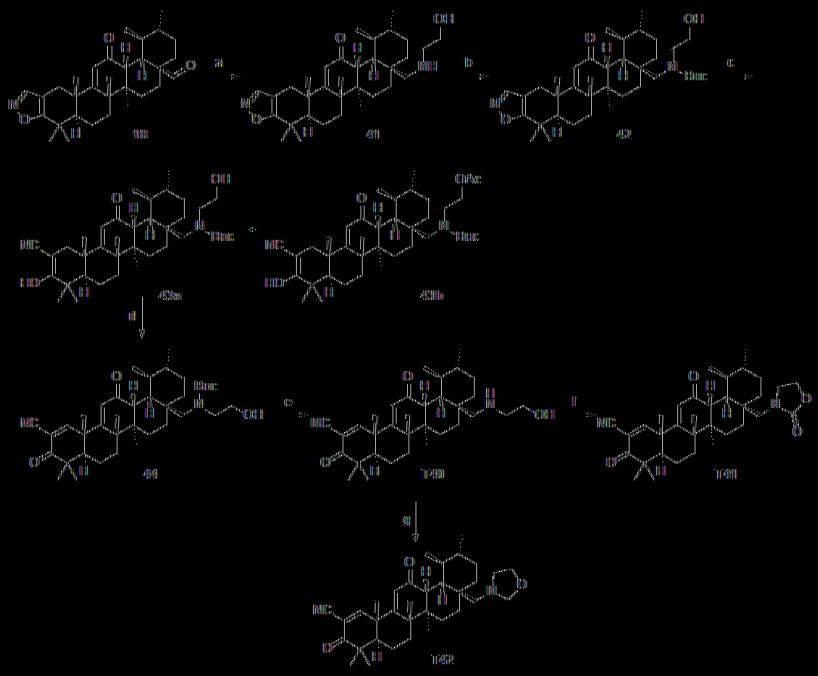
方案17



試劑及條件：a) RCOOH，T_3P，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃至100℃，T38為25%；T39為20%。

[0138]

方案18

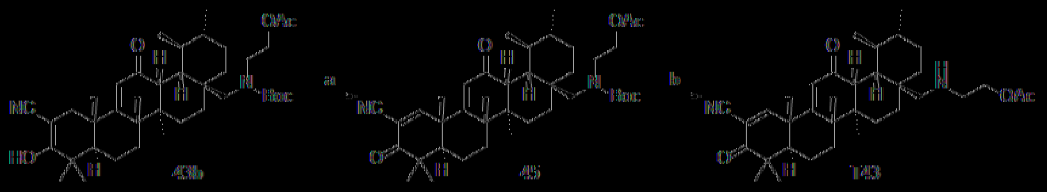


試劑及條件：a) 乙醇胺，AcOH，THF，rt；$NaBH_3CN$，MeOH，rt，91%；b) Boc_2O，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，81%；c) K_2CO_3，MeOH，rt，

43a為61%；43b為30%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，51%；e) TFA，CH_2Cl_2，rt，77%；f) CDI，CH_2Cl_2，rt，34%；g) $(HCHO)_n$，THF，75℃，8%。

[0139]

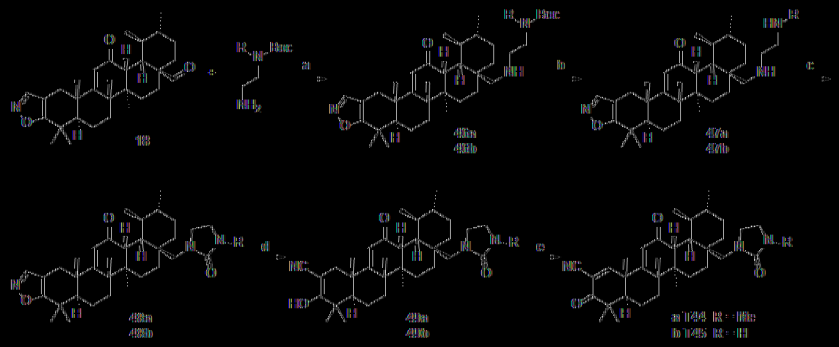
方案19



試劑及條件：a) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，71%；b) TFA，CH_2Cl_2，rt，90%。

[0140]

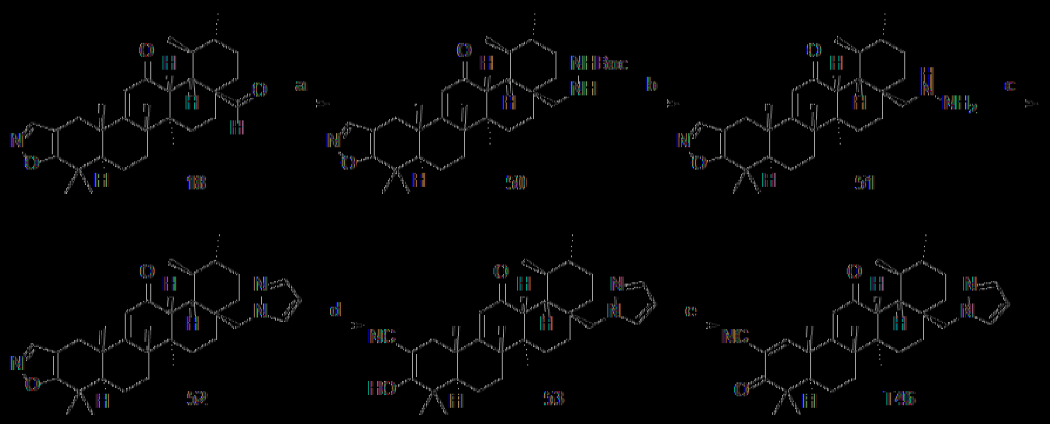
方案20



試劑及條件：a) AcOH，THF，rt；$NaBH_3CN$，MeOH，rt；b) TFA，CH_2Cl_2，rt；c) 光氣，CH_2Cl_2，rt，來自118之48a為42%；來自118之48b為14%；d) NaOMe，MeOH，55℃，49a為93%；49b為83%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，T44為25%；T45為10%。

[0141]

方案21



試劑及條件：a) 肼基甲酸第三丁酯，THF，70°C；AcOH，$NaBH_3CN$，MeOH，rt至60°C，定量產率；b) HCl之1,4-二噁烷溶液，THF，rt；c) 1,1,3,3-四甲氧基丙烷，12 M HCl，EtOH，70°C，來自150為56%；d) NaOMe，MeOH，55°C，42%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，39%。

[0142]

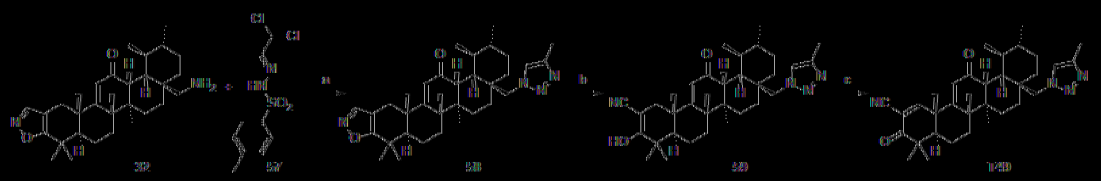
方案22



試劑及條件：a) 1,3,5-三噁烷，甲酸，rt，45%；b) K_2CO_3，MeOH，rt至45°C，53%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，62%；d) NaOMe，MeOH，55°C，10%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，30%。

[0143]

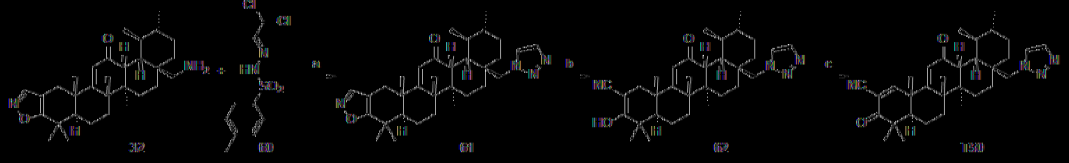
方案23



試劑及條件：a) DIPEA，EtOH，MeCN，0℃至rt，52%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，65%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，58%。

[0144]

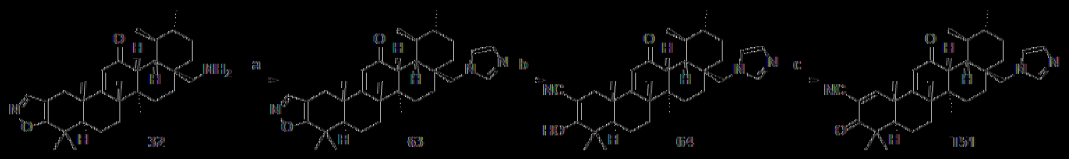
方案24



試劑及條件：a) DIPEA，EtOH，MeCN，0℃至rt，52%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，68%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，80%。

[0145]

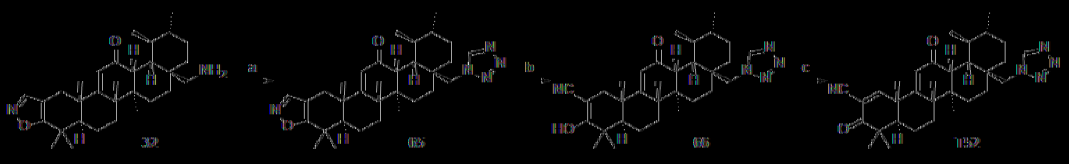
方案25



試劑及條件：a) $(HCHO)_n$，三聚乙二醛二水合物，$(NH_4)_2CO_3$，MeOH，rt，85%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，定量產率；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，21%。

[0146]

方案26



試劑及條件：a) 原甲酸三甲基酯，NaN_3，AcOH，rt-80℃，70%；b) NaOMe，MeOH，55℃，57%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，79%。

[0147]

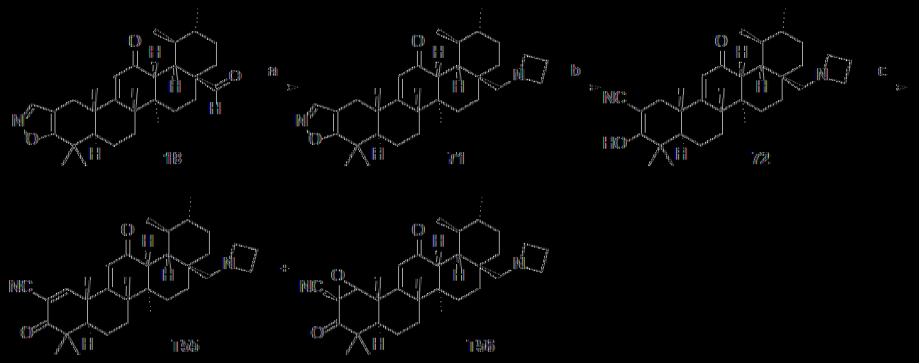
方案27



試劑及條件：a) 3-氯內醯氯，CH_2Cl_2，0℃至rt，94%；b) K_2CO_3，DMF，rt，68%；c) NaOMe，MeOH，55℃；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，70為50%，153為6%；e) TFA，CH_2Cl_2，rt，11%。

[0148]

方案28

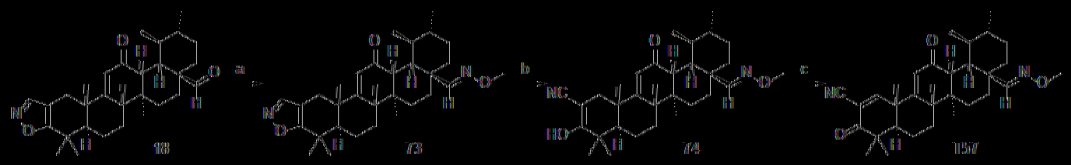


試劑及條件：a) 氫雜環丁烷，AcOH，THF，rt；$NaBH_3CN$，MeOH，rt，44%；b) NaOMe，MeOH，55℃，24%；c) DDQ，甲苯，

55℃，T55為12%，T56為7%。

[0149]

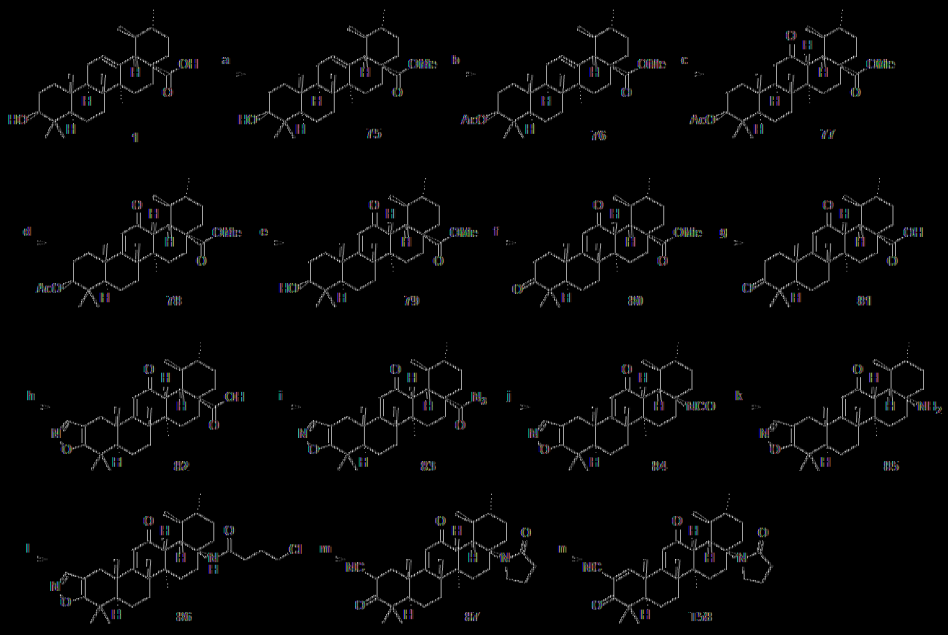
方案29



試劑及條件：a) $NH_2OMe{\cdot}HCl$，Et_3N，MeOH，THF，rt，定量產率；b) K_2CO_3，MeOH，rt，定量產率；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，61%。

[0150]

方案30



試劑及條件：a) MeI，K_2CO_3，DMF，rt；b) Ac_2O，100℃；c) H_2O_2，HCO_2H，CH_2Cl_2，rt，來自1為59%；d) 三溴化吡啶鎓，MeCN，50℃，定量產率；e) K_2CO_3，MeOH，rt；f) DMSO，EtOAc，T3P，Et_3N，rt，來自78為76%；g) LiBr，NaOAc，DMAc，150℃，74%；h) 1) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，rt；2)HCl水溶液，$NH_2OH{\cdot}HCl$，EtOH，

55℃，90%；i) DPPA，Et_3N，甲苯，0℃至rt；j) 甲苯，80℃；k) 12 N HCl水溶液，0℃或rt，來自82為71%；l) 4-氯丁醯氯，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，81%；m) NaH，DMF，0℃至rt，54%；n) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，10%。

[0151]

方案31



試劑及條件：a) 氯甲酸2-氯乙基酯，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，46%；b) *t*-BuOK，THF，0℃；c) K_2CO_3，MeOH，rt，來自88為48%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，72%。

[0152]

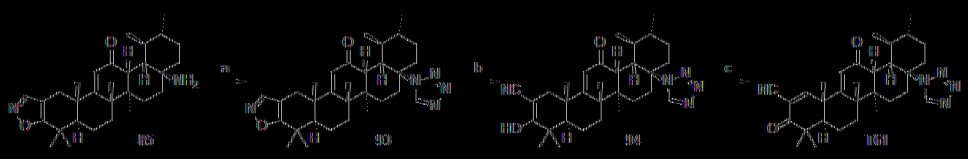
方案32



試劑及條件：a) DIPEA，EtOH，MeCN，0℃至rt，68%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，97%；c) DDQ，甲苯，$CHCl_3$，50℃，67%。

[0153]

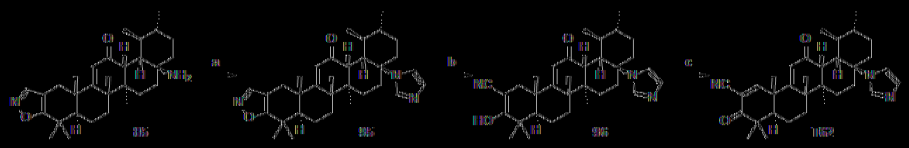
方案33



試劑及條件：a) NaN_3，原甲酸三甲基酯，乙酸，rt至80℃，38%；b) K_2CO_3，MeOH，rt至55℃，89%；c) DDQ，$CHCl_3$，50℃，62%。

[0154]

方案34



試劑及條件：a) 多聚甲醛，乙二醛（聚體）水合物，$(NH_4)_2CO_3$，MeOH，rt，42%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，34%；c) DDQ，$CHCl_3$，50℃，42%。

[0155]

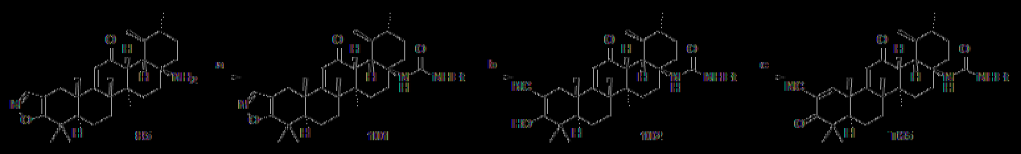
方案35



試劑及條件：a) 3-(三氟甲基)-1,2-噁唑-5-甲酸第三丁基酯，CH_2Cl_2，-78℃至rt，20%；b) HCl之1,4-二噁烷溶液，THF，rt至55℃；c)1,1,3,3-四甲氧基丙烷，12 M HCl，EtOH，70℃，來自I97為41%；d) K_2CO_3，MeOH，rt，37%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，I63為16%；I64為20%。

[0156]

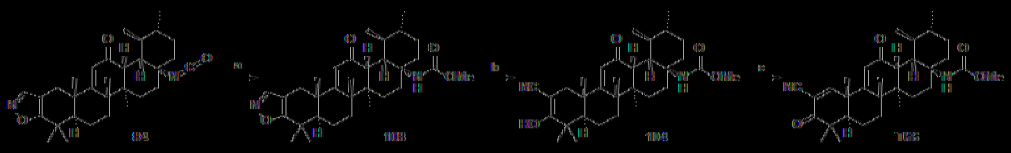
方案36



試劑及條件：a) 異氰酸乙基酯，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，87%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，38%；c) DDQ，甲苯，$CHCl_3$，50°C，19%。

[0157]

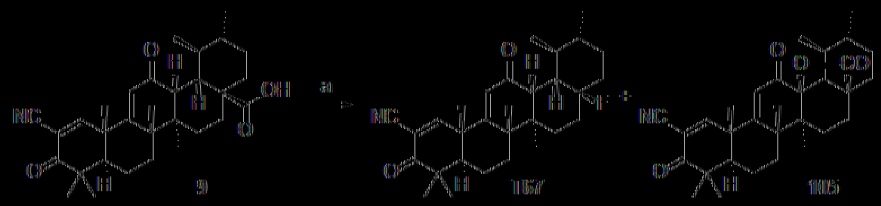
方案37



試劑及條件：a) NaOMe，MeOH，0°C至rt；b) K_2CO_3，MeOH，rt，來自129為65%；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，88%。

[0158]

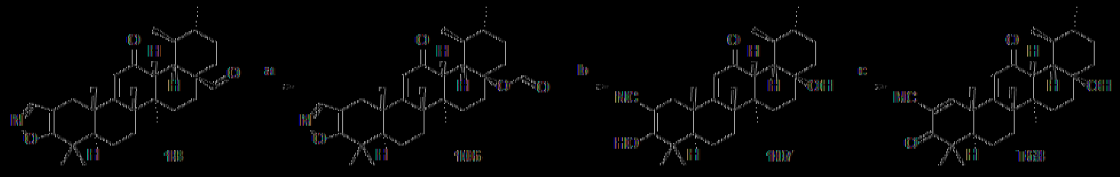
方案38



試劑及條件：a) XeF_2，CH_2Cl_2，rt，167為11%，105為36%。

[0159]

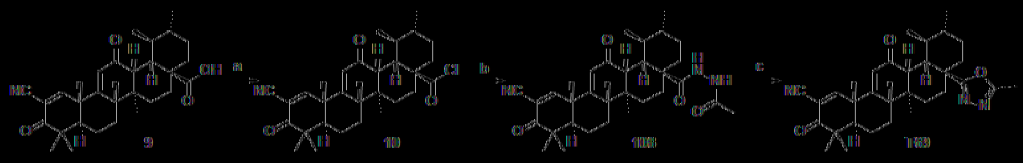
方案39



試劑及條件：a) 過乙酸，NaOAc，rt，79%；b) NaOMe，MeOH，55°C，69%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，79%。

|0160|

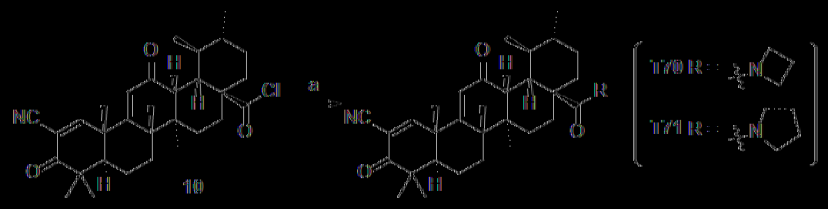
方案40



試劑及條件：a) 吡啶氣，DMF，CH_2Cl_2，0℃至rt；b) AcNHNH$_2$，2-甲基四氫呋喃，CH_2Cl_2，rt，來自19為31%；c) *p*-TsOH，甲苯，82%。

|0161|

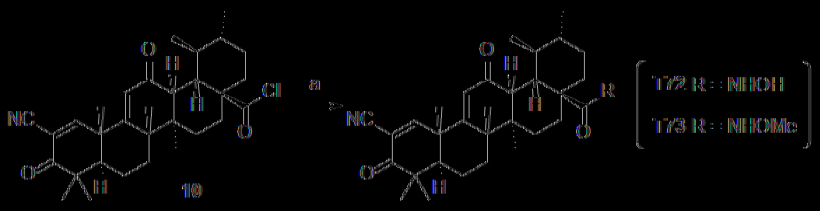
方案41



試劑及條件：a) RH，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃至rt，T/0為29%；T/1為82%。

|0162|

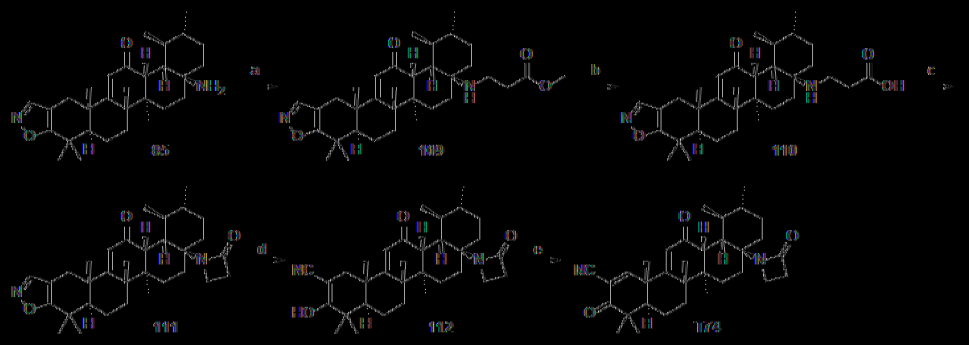
方案42



試劑及條件：a) RH·HCl，Et_3N，THF，水，rt，T/2為53%；T/3為58%。

|0163|

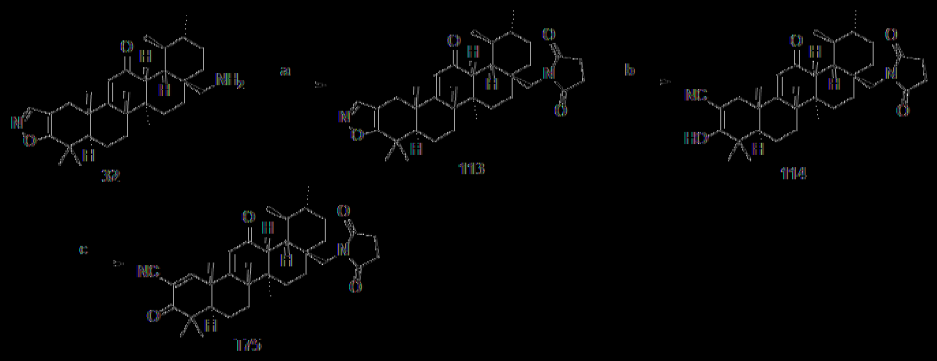
方案43



試劑及條件：a) 內烯酸甲基酯，Et_3N，MeOH，50°C，78%；b) HCl，1,4-二噁烷，水；c) $POCl_3$，Et_3N，CH_2Cl_2，rt，來自109為75%；d) K_2CO_3，MeOH，rt，49%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，60°C，32%。

[0164]

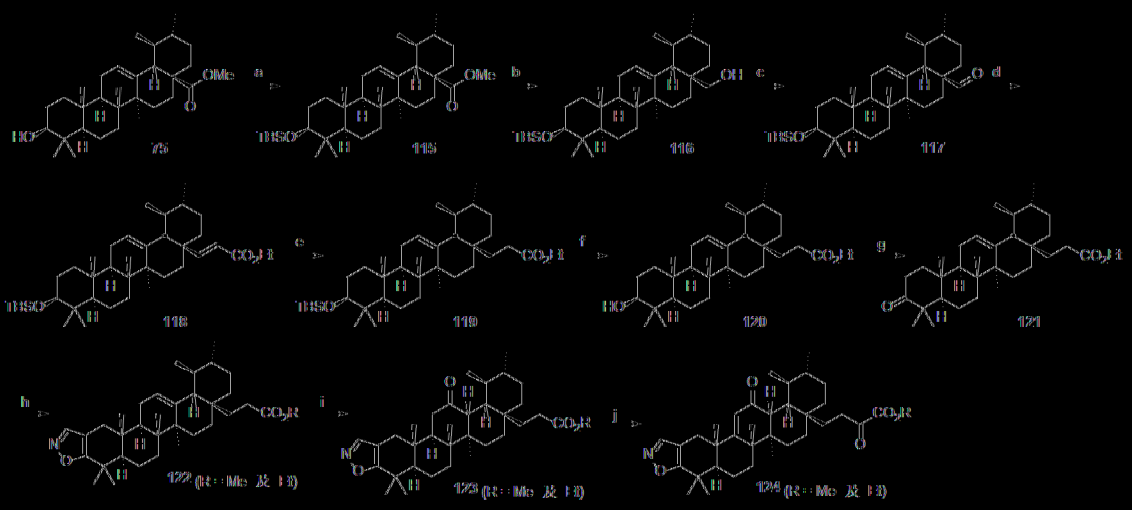
方案44



試劑及條件：a) 琥珀酸酐，DMAP，1,4-二噁烷，150°C，42%；b) K_2CO_3，MeOH，rt，50%，18%；c) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，60°C，93%。

[0165]

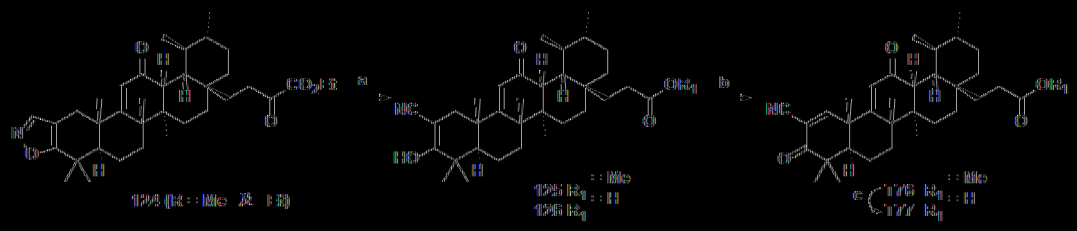
方案45



試劑及條件：a) TBSOTf，2,6-二甲基吡啶，MeCN，rt，79%；b) DIBAL-H，THF，甲苯，0°C至rt，定量產率；c) NMO，TPAP，4 Å MS，rt，66%；d) 膦乙酸三乙基酯，*t*-BuOK，THF，0°C至rt，89%；e) 氫，10% Pd/C，rt，定量產率；f) TBAF，THF，rt；g) 戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)，CH_2Cl_2，rt，來自119為69%；h) 1) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，0°C至rt；2) 6 M HCl水溶液，$NH_2OH \cdot HCl$，EtOH，55°C，85%；i) 臭氧，CH_2Cl_2，-78°C；Me_2S，rt，63%；j) 三溴化吡啶鎓，MeCN，50°C，70%。

|0166|

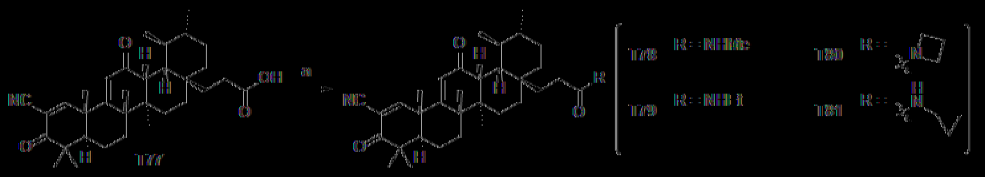
方案46



試劑及條件：a) NaOMe，MeOH，55°C；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C；來自124之T76為20%；來自124之T77為53%；c)HCl水溶液，MeCN，65°C，80%。

|0167|

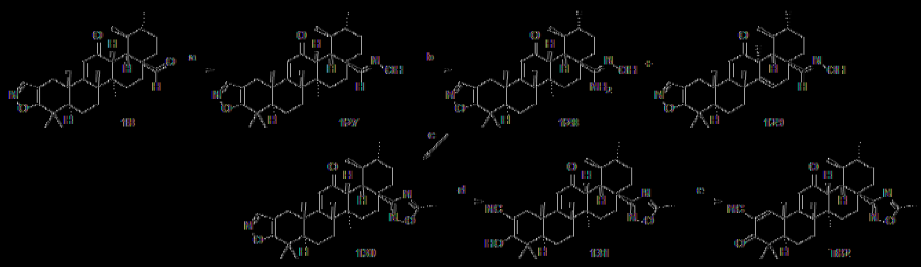
方案47



試劑及條件：a) RH，HATU，Et_3N，DMF，rt，T78為67%；T79為22%；T80為54%；T81為55%。

|(0168)|

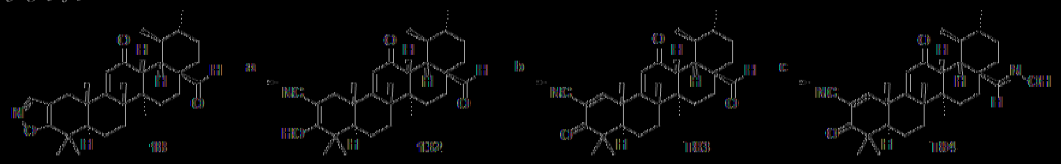
方案48



試劑及條件：a) $NH_2OH{\cdot}HCl$，NaOAc，EtOH，H_2O，rt；b) NCS，12 NHCl水溶液，MeCN，-10℃；NH_3之水溶液，-10℃至rt，來自118之128為8.5%；來自118之129為57%；c) Ac_2O，AcOH，rt至100℃，40%；d) K_2CO_3，MeOH，rt，52%；e) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，28%。

|(0169)|

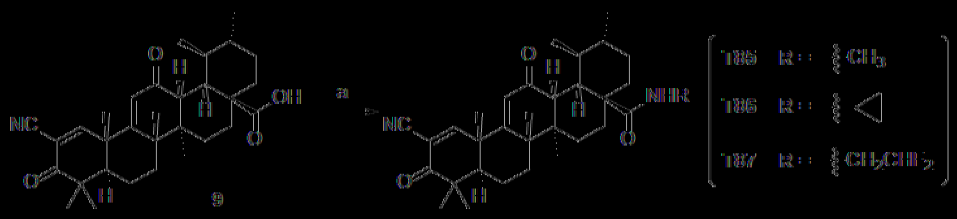
方案49



試劑及條件：a) K_2CO_3，MeOH，rt，70%；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，58%；c) $NH_2OH{\cdot}HCl$，NaOAc，EtOH，H_2O，rt，64%。

|(0170)|

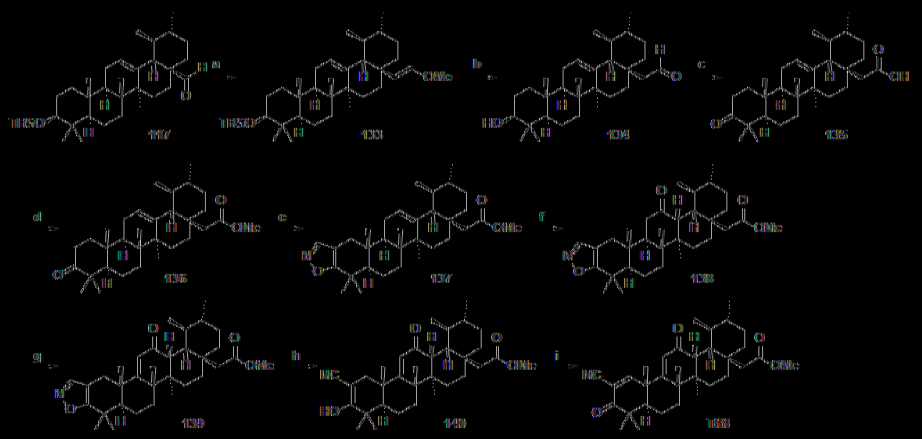
方案50



試劑及條件：a) RNH_2，Et_3N，HATU，DMF，rt，T85為75%；T86為76%；T87為91%。

[01771]

方案51



試劑及條件：a) 氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻，LiHMDS，THF，rt，定量產率；b) HCl/1,4-二噁烷，rt，90%；c) 瓊斯試劑(Jones regent)，丙酮，0°C至rt，65%；d) MeI，K_2CO_3，DMF，rt，90%；e) 1) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，0°C至rt；2)HCl水溶液，$NH_2OH·HCl$，EtOH，55°C；f) 臭氧，CH_2Cl_2，-78°C；Me_2S，rt；71%；g) 三溴化吡啶鎓，MeCN，50°C，67%；h) NaOMe，MeOH，55°C，80%；i) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0°C；吡啶，55°C，73%。

[01772]

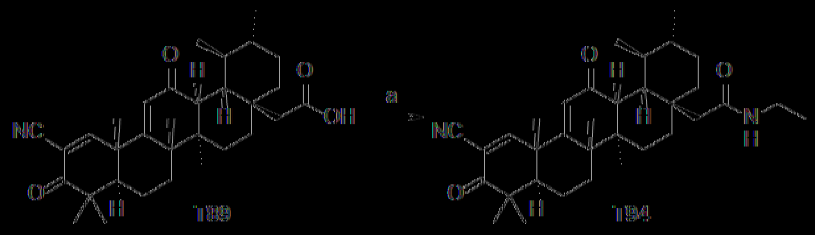
方案52



試劑及條件：a) NaOMe，MeOH，水，60℃，61%；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，79%；c) 草醯氯，CH_2Cl_2，0℃至rt，定出產率；d) RH，CH_2Cl_2，0℃，T90為54%；T91為53%；T92為44%；T93為55%。

[0173]

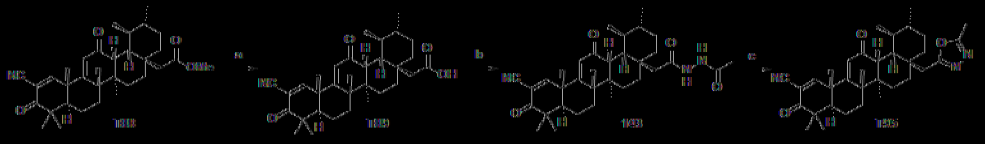
方案53



試劑及條件：a) Et_1NH_2，HATU，DIPEA，DMF，rt，41%

[0174]

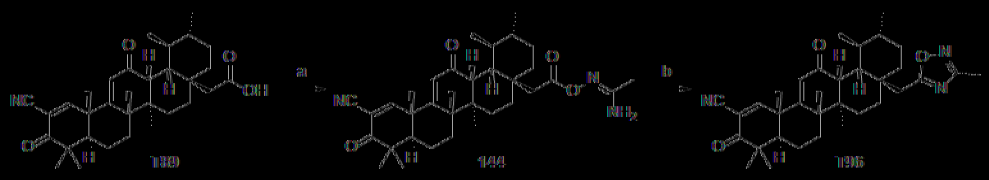
方案54



試劑及條件：a) 6 MHCl水溶液，DME，微波130℃，50%；b) 乙醯肼，Et_3N，DMAP，EDC·HCl，CH_2Cl_2，rt，50%；c) *p*-TsOH·H_2O，甲苯，回流，30%。

[0175]

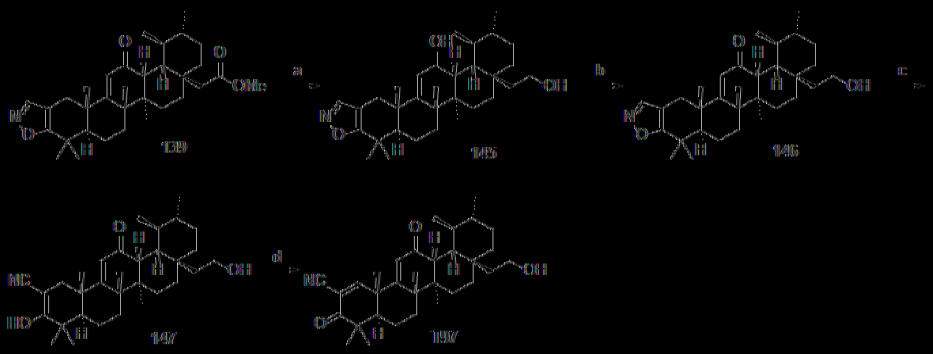
方案55



試劑及條件：a) N'-羥基乙脒，HATU，DIPEA，CH_2Cl_2，rt，90%；b) 甲苯，EtOAc，200℃，20%。

[0176]

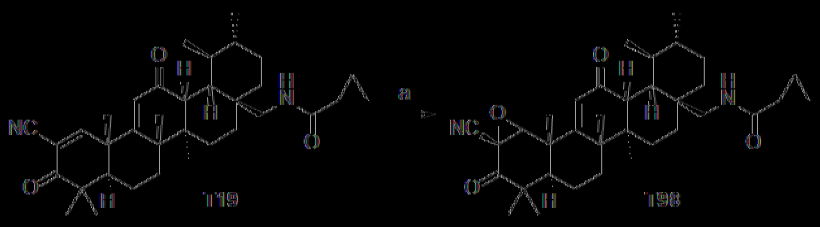
方案56



試劑及條件：a) DIBAL-H，THF，0℃至rt；b) NBS，DME，水，rt，來自139為70%；c) NaOMe，MeOH，55℃，88%；d) DDQ，THF，rt，21%。

[0177]

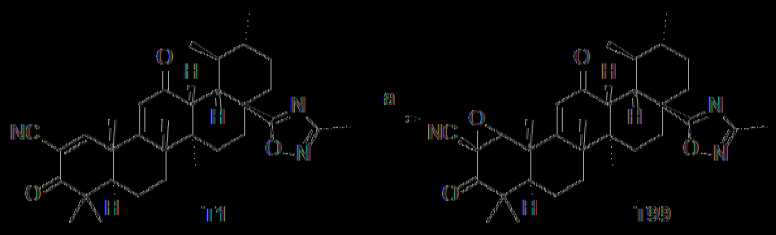
方案57



試劑及條件：a) 30% H_2O_2水溶液，MeCN，rt，59%。

[0178]

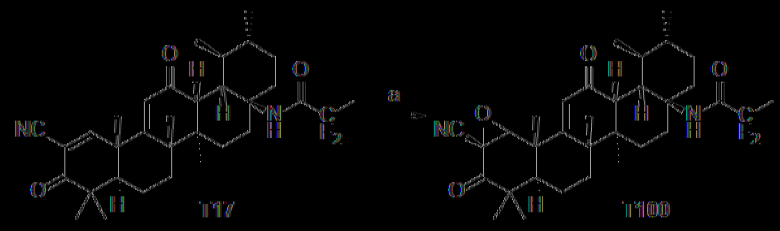
方案58



試劑及條件：a) 30%H_2O_2水溶液，MeCN，rt，79%。

[0179]

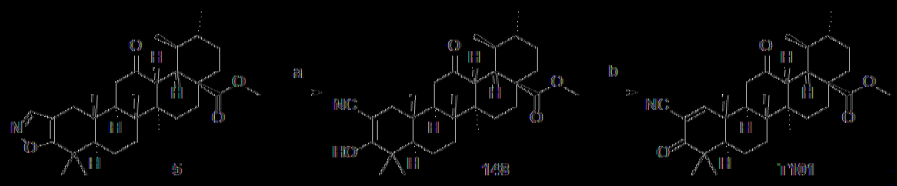
方案59



試劑及條件：a) 30%H_2O_2水溶液，MeCN，rt，52%。

[0180]

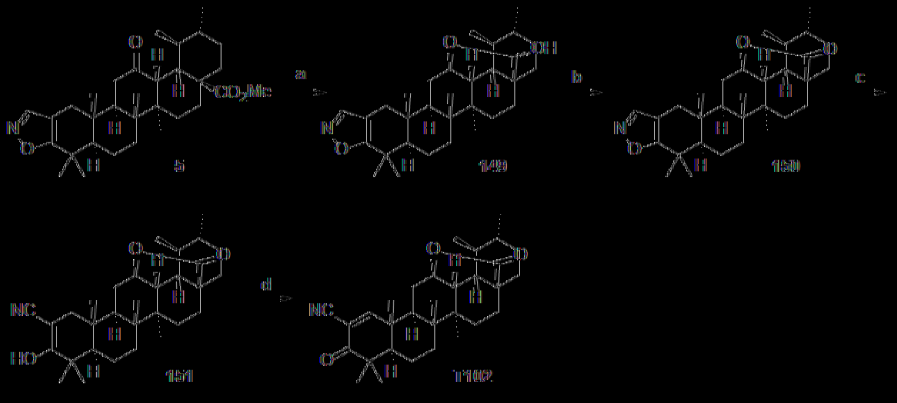
方案60



試劑及條件：a) NaOMe，MeOH，55℃；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，2個步驟為98%。

[0181]

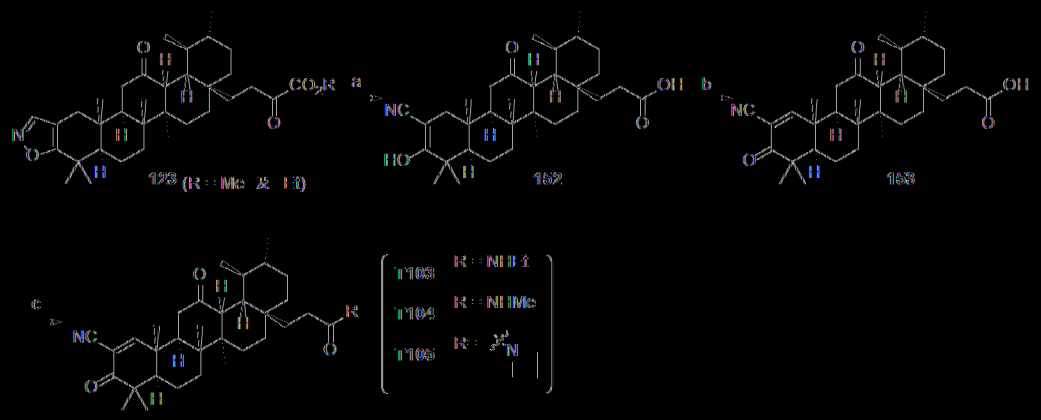
方案61



試劑及條件：a) DIBAL-H，甲苯，THF，0℃至rt，85%；b) 瓊斯試劑，丙酮，0℃，79%；c) K_2CO_3，MeOH，rt，44%；d) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃，88%。

[0182]

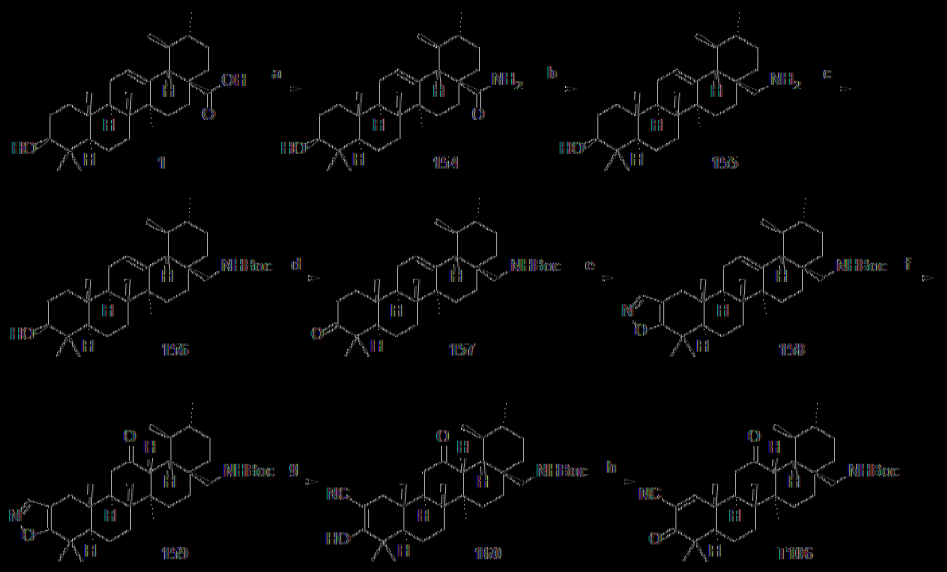
方案62



試劑及條件：a) NaOMe，MeOH，55℃，99%；b) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，55℃；75%；c) RH，HATU，Et_3N，DMF，rt，T103為56%；T104為62%；T105為66%。

[0183]

方案63



試劑及條件：a) HATU，Et_3N，氨之MeOH溶液，DMF，rt，定量

產率；b) $LiAH_4$，THF，回流，83%；c) Boc_2O，$NaHCO_3$，THF，水，rt，89%；d) DMSO，T3P，EtOAc，0℃；DIPEA，rt，97%；e) 1) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，0℃至rt；6 NHCl水溶液，$NH_2OH·HCl$，EtOH，55℃；2) Boc_2O，$NaHCO_3$，THF，水，rt，80%；f) 1) *m*-CPBA，CH_2Cl_2，rt；2) $MeSO_3H$，0℃，66%；h) NaOMe，MeOH，55℃；i) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，DMF，0℃；吡啶，60℃，來自**159**為79%。

【0184】

C. 表徵數據

化合物2：將熊果酸**1** (500 g, 1.09 mol)溶解於CH_2Cl_2 (6 L)中。添加4Å MS (1000 g)及4-甲基嗎啉N-氧化物(282 g, 2.41 mmol)。將混合物於室溫下在N_2下攪拌10 min。添加過釕酸四丙基銨(TPAP, 38.6 g, 110 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h且然後用10% Na_2SO_3水溶液(2 L)淬滅。用CH_2Cl_2 (2 × 2 L)萃取混合物。合併有機萃取物；用水(2 L)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾；且濃縮，以產生白色固體狀粗產物**2** (520 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 455 (M+1)。

【0185】**化合物3**：於0℃下向化合物**2** (520 g, ≤ 1.09 mol)於甲苯(2.1 L)及MeOH (0.7 L)中之混合物中緩慢添加(三甲基矽基)重氮甲烷(2.0 M於己烷中之溶液, 0.82 L, 1.64 mol)。將混合物於環境溫度下攪拌過夜；冷卻至0℃；用乙酸(1 L)淬滅；且於環境溫度下攪拌10 min。濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**3** (370 g, 72%產率)。

【0186】**化合物4**：於0℃下向化合物**3** (120 g, 0.256 mol)及甲酸乙

基酯(586 mL, 7.25 mol)中之混合物中添加甲醇鈉(30 wt.%於MeOH中之溶液, 768 mL, 3.84 mol)。將混合物於環境溫度下攪拌2 h。依序添加HCl水溶液(6 M, 640 mL, 3.84 mol)、EtOH (2.4 L)及羥胺鹽酸鹽(26.7 g, 0.384 mol)。將所得混合物於55℃下加熱4 h且然後濃縮。用水(1 L)稀釋殘餘物且用EtOAc (3 × 2 L)萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物；經無水Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用33%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**4** (95 g, 75%產率)。m/z = 494 (M+1)。

【0187】**化合物5**：於室溫下攪拌下向甲酸(1 L, 26.5 mol)中添加30%過氧化氫水溶液(205 mL, 2.01 mol)。於室溫下攪拌下將所得溶液添加至化合物**4** (90 g, 182 mmol)於甲酸(200 mL)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌過夜；冷卻至10℃；且用10%Na_2SO_3水溶液淬滅。用EtOAc (2 L)萃取混合物。用鹽水洗滌有機萃取物；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**5** (70 g, 75%產率)。m/z = 510 (M+1)。

【0188】**化合物6**：於室溫下向化合物**5** (70 g, 137 mmol)於乙腈(1.3 L)中之溶液中添加三溴化吡啶鎓(57 g, 178 mmol)。將反應混合物於50℃下攪拌3 h；冷卻；且用10%Na_2SO_3水溶液溶液淬滅。用CH_2Cl_2 (3 × 1 L)萃取混合物。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**6** (61 g, 87%產率)。m/z = 508 (M+1)。

【0189】**化合物7**：於室溫下向化合物**6** (3.01 g, 5.93 mmol)於MeOH (30 mL)中之攪拌混合物中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 2.03

mL, 8.89 mmol)。將混合物於55℃下加熱2 h；冷卻至0℃；且於0℃下傾倒至10% NaH_2PO_4水溶液(150 mL)中。將混合物於0℃下攪拌10 min；且然後過濾。用水(50 mL)洗滌濕餅；且然後溶解於EtOAc (100 mL)中。依序用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮，以產生淺粉色固體狀化合物**7** (3.14 g, 定量產率)。m/z = 508 (M+1)。

【0190】**化合物8**：將化合物**7** (3.14 g, ≤ 5.93 mmol)溶解於無水DMF (15 mL)中且冷卻至0℃。在N_2下添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(848 mg, 2.97 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌1 h，且然後用吡啶(1.92 mL, 23.7 mmol)處理。將混合物於60℃下攪拌4 h；冷卻至室溫；且傾倒至1 N HCl水溶液(100 mL)中。將混合物於室溫下攪拌10 min；且過濾。用水(2 × 20 mL)洗滌固體；且溶解於EtOAc (100 mL)中。依序用1 N HCl水溶液(50 mL)及水(50 mL)洗滌溶液。用EtOAc (50 mL)萃取合併之水性洗液，且用水(20 mL)洗滌。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**8** (2.58 g, 86%產率)。m/z = 506 (M+1)。

【0191】**化合物9**：於0℃下向化合物**8** (1.00 g, 1.98 mmol)及NaOAc (406 mg, 4.94 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中之攪拌混合物中添加LiBr (1.72 g, 19.8 mmol)。於150℃下加熱混合物，N_2鼓泡通過反應物達6 h；冷卻至0℃；且用1 N HCl水溶液(40 mL)處理。將混合物於室溫下攪拌10 min，且然後過濾。用水(3 × 20 mL)洗滌濕餅，且溶解於EtOAc (80 mL)中。用水(3 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌溶液。將有機萃

取物用$MgSO_4$乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生褐色固體狀化合物**9** (655 mg, 67%產率)。m/z = 492 (M+1)。

【0192】**化合物10**：於0℃下向化合物**9** (339 mg, 0.689 mmol)於CH_2Cl_2 (6.9 mL)中之溶液中依序添加草醯氯(0.175 mL, 2.00 mmol)及1滴DMF。將混合物於室溫下攪拌2小時且然後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(5 mL)中且濃縮。將該過程重複四次以去除殘餘草醯氯。在真空下乾燥殘餘物，以產生深褐色固體狀化合物**10**，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 446 (M-COCl)。

【0193】**化合物11**：於0℃下向化合物**10** (所有皆來自上文, 0.689 mmol)於CH_2Cl_2 (6.9 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.287 mL, 2.06 mmol)及N'-羥基乙脒(76.6 mg, 1.03 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜；且然後用水洗滌。用CH_2Cl_2萃取水性洗液。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃褐色固體狀化合物**11** (160 mg, 42%產率)。m/z = 548 (M+1)。

【0194】**化合物T1**：於室溫下向化合物**11** (130 mg, 0.237 mmol)於THF (7.1 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.510 mL, 0.782 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用EtOAc萃取水溶液。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃褐色固體狀化合物**T1** (51 mg, 41%產率)。m/z = 530 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18

(m, 1H), 2.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (td, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0195】**化合物13a**：於0℃下向化合物**10** (125 mg, 0.245 mmol)於CH_2Cl_2 (2.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.102 mL, 0.732 mmol)及化合物**12a** (38.2 mg, 0.382 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**13a** (85 mg, 60%產率)。m/z = 574 (M+1)。

【0196】**化合物T2**：於室溫下向化合物**13a** (55 mg, 0.096 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.10 mL, 0.15 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用EtOAc萃取水層。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。將殘餘物與自化合物**13a** (30 mg, 0.052 mmol)獲得之粗產物合併，且藉由管柱層析(矽膠，用0-50%EtOAc之己烷溶液溶析)純化，以產生白色固體狀化合物**T2** (46 mg, 56%產率)。m/z = 556 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.12 (dd, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.22 (td, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.09 -1.93 (m, 2H), 1.90-0.90 (m, 17H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0197】**化合物13b**：於0℃下向化合物**10** (120 mg, 0.235 mmol)於CH_2Cl_2 (2.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.098 mL, 0.70 mmol)及化合物**12b** (37 mg, 0.36 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**13b** (98 mg, 72%產率)。m/z = 578 (M+1)。

【0198】**化合物T3**：於室溫下向化合物**13b** (98 mg, 0.17 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.221 mL, 0.339 mmol)。在室溫下將混合物攪拌8 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用EtOAc萃取水層。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T3** (29 mg, 30%產率)。m/z = 560 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 3.8 Hz,1H), 2.28 (td, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0199】**化合物13c**：於0℃下向化合物**10** (100 mg, 0.196 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.082 mL, 0.59 mmol)及化合物**12c** (26 mg, 0.30 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶

析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**13c** (100 mg, 91%產率)。m/z = 562 (M+1)。

【0200】**化合物T4**：於室溫下向化合物**13c** (100 mg, 0.178 mmol)於THF (5.3 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.231 mL, 0.354 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T4** (35 mg, 36%產率)。m/z = 544 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 16H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0201】**化合物13d**：於0℃下向化合物**10** [自化合物**9** (365 mg)產生, ≤ 0.742 mmol]於CH_2Cl_2 (7.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.309 mL, 2.22 mmol)及化合物**12d** (116 mg, 1.11 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**13d** (265 mg, 62%產率)。m/z = 578 (M+1)。

【0202】**化合物T5**：於室溫下向化合物**13d** (265 mg, 0.459 mmol)於THF (13 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.893 mL, 1.37 mmol)。在室溫下將混合物攪拌4 h；用EtOAc稀釋；且用

水洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-90%EtOAc之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生黃色固體狀化合物**T5** (46 mg, 18%產率)。m/z = 560 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.96 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0203】**化合物13e**：於0℃下向化合物**10** (120 mg, 0.235 mmol)於CH_2Cl_2 (2.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.098 mL, 0.70 mmol)及化合物**12e** (41.6 mg, 0.352 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**13e** (85 mg, 61%產率)。m/z = 592 (M+1)。

【0204】**化合物T6**：於室溫下向化合物**13e** (85 mg, 0.14 mmol)於THF (4.3 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.186 mL, 0.285 mmol)。在室溫下將混合物攪拌4 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)對其再次純化，以

產生黃色固體狀化合物**T6** (兩種非鏡像異構物之約1:1混合物；28 mg, 34%產率)。m/z = 574 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 3.15-3.24 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.27 (td, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.98-1.20 (m, 16H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0205】**化合物15a**：於0℃下向化合物**10** (125 mg, 0.245 mmol)於CH_2Cl_2 (2.45 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.102 mL, 0.732 mmol)及化合物**14a** (59 mg, 0.38 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**15a** (80 mg, 55%產率)。m/z = 592 (M+1)。

【0206】**化合物T7**：於室溫下向化合物**15a** (80 mg, 0.14 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.175 mL, 0.268 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T7** (40 mg, 52%產率)。m/z = 574 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), δ 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.09 -1.99 (m, 1H), 1.90-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H),

1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0207】**化合物15b**：於0℃下向化合物**10** (120 mg, 0.235 mmol)於CH_2Cl_2 (2.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.098 mL, 0.70 mmol)及化合物**14b** (54 mg, 0.35 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h；且然後分配在CH_2Cl_2與水之間。分離水層且用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**15b** (80 mg, 58%產率)。m/z = 591 (M+1)。

【0208】**化合物T8**：於室溫下向化合物**15b** (80 mg, 0.14 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨溶液(40 wt.%水溶液, 0.176 mL, 0.270 mmol)。在室溫下將混合物攪拌4 h；用EtOAc稀釋；且用水洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T8** (18 mg, 23%產率)。m/z = 573 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0209】**化合物17**：於0℃下向化合物**10** [自化合物**9** (111 mg)產生, ≤ 0.226 mmol]於CH_2Cl_2 (2.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.075 mL, 0.564 mmol)及化合物**16** (40 mg, 0.27 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3

h；用EtOAc (30 mL)稀釋；且用水(2 × 15 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**17** (101 mg, 72%產率)。m/z = 620 (M+1)。

【0210】化合物T9：於室溫下向化合物**17** (101 mg, 0.163 mmol)於THF (1.6 mL)中之溶液中添加四丁基氫氧化銨(於MeOH中之1.0 M溶液, 0.326 mL, 0.326 mmol)。將混合物於室溫下攪拌72 h；用EtOAc (30 mL)稀釋；且用水(2 × 15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。合併水性洗液，且用EtOAc (20 mL)萃取，將其用水(2 × 10 mL)洗滌。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T9** (69 mg, 70%產率)。m/z = 602 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0211】化合物T10：於0℃下向化合物**T9** (68 mg, 0.11 mmol)於CH_2Cl_2 (1.1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.44 mL, 5.6 mmol)。將混合物於室溫下攪拌4 h；且然後濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (2 × 10 mL)中且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化粗產物，以產生白色固體狀化合物**T10** (48 mg, 78%產率)。m/z = 546 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H),

2.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.33 -2.24 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0212】**化合物T11**：將化合物**T10** (47 mg, 0.086 mmol)溶解於乙腈(0.4 mL)中且冷卻至0℃。依序添加休尼格鹼(0.068 mL, 0.39 mmol)、乙基二異丙胺三氫氟酸鹽(24 mg, 0.13 mmol)於乙腈(0.2 mL)中之溶液及全氟-1-丁磺醯氟(52 mg, 0.17 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h；且然後用EtOAc (20 mL)稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之化合物產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-35%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生白色固體狀化合物**T11** (19 mg, 40%產率)。m/z = 548 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 46.4 Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.30 (td, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.98-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0213】**化合物18**：於0℃下向化合物**6** (60 g, 118 mmol)於THF (600 mL)中之溶液中緩慢添加DIBAL-H (於甲苯中之1.0 M溶液, 946 mL, 946 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌5 h。冷卻至0℃後，將反應物用丙酮(100 mL)淬滅；且然後小心地用水性Rochells鹽(200 mL)處理。使混合物升溫至室溫；攪拌30 min；且用CH_2Cl_2 (3 × 1 L)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(1 L)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾；且濃縮，以產生白色

固體狀粗產物(65 g)。將粗產品溶解於CH_2Cl_2 (1.2 L)中。添加4Å MS (130 g)及4-甲基嗎啉N-氧化物(30.5 g, 260 mmol)。在室溫下在N_2下將所得混合物攪拌10 min。添加過釕酸四丙基銨(TPAP, 4.1 g, 11.7 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h，且然後用10% Na_2SO_3水溶液(150 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (2 × 500 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用水(1 L)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**18** (27 g, 48%產率)。m/z = 478 (M+1)。

【0214】**化合物19**：於0℃下向化合物**18** (200 mg, 0.419 mmol)於EtOH (4 mL)中之混合物中添加硼氫化鈉(17 mg, 0.45 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h；用EtOAc (20 mL)稀釋；用1 N aq. HCl (10 mL)處理；且攪拌5 min。分離有機萃取物；用水(10 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**19** (174 mg, 87%產率)。m/z = 480 (M+1)。

【0215】**化合物20**：於室溫下向化合物**19** (95 mg, 0.20 mmol)於MeOH (2 mL)中之攪拌混合物中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 0.091 mL, 0.40 mmol)。將混合物於55℃下加熱2 h；冷卻至室溫；且用10% NaH_2PO_4水溶液(20 mL)處理。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**20** (83 mg, 87%產率)。m/z = 480 (M+1)。

【0216】**化合物T12及T13**：將化合物**20** (83 mg, 0.17 mmol)及1,3-

二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(25 mg, 0.087 mmol)稱重於燒瓶中且冷卻至0℃。添加無水DMF (0.85 mL)。將混合物於0℃下攪拌1 h，且然後用吡啶(0.056 mL, 0.69 mmol)處理。將反應物於60℃下攪拌4 h；冷卻至室溫；且用EtOAc (20 mL)稀釋。用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**T12** (19 mg, 23%產率)及部分純化之化合物**T13**，藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生化合物**T13** (22 mg, 27%產率)。化合物**T12**：淺黃色固體；m/z = 476 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.06-1.00 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。化合物**T13**：淺黃色固體；m/z = 478 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (td, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.85-1.05 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0217】**化合物21**：將THF (2 mL)中之3-胺基丙酸第三丁基酯鹽酸鹽(152 mg, 0.837 mmol)依序用Et_3N (0.12 mL, 0.84 mmol)及化合物**18** (200 mg, 0.419 mmol)於THF (2 mL)中之溶液處理。將反應物於室溫下攪拌2.5 h，且然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(27 mg, 0.13 mmol)。將反應物

再攪拌5 h。添加$NaBH_4$ (32 mg, 0.84 mmol)及MeOH (4 mL)。將混合物於室溫下攪拌15 min，且然後在冰浴中冷卻。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(25 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**21** (160 mg, 63%產率)。m/z = 607 (M+1)。

【0218】**化合物22**：於0℃下將CH_2Cl_2 (5 mL)中之化合物**21** (160 mg, 0.264 mmol)用三氟乙酸(2.5 mL)處理。將反應物於室溫下攪拌4 h。完成時，濃縮反應物。將殘餘物溶解於甲苯(3 × 20 mL)中且濃縮。在真空下乾燥殘餘物，以產生粗製化合物**22** (145 mg)，其未經純化即用於下一步驟。m/z = 551 (游離胺之M+1)。

【0219】**化合物23**：將化合物**22** (145 mg, 0.263 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (8 mL)中，且冷卻至0℃。依序添加Et_3N (110 μL, 0.790 mmol)及氯氧化磷(V) (32 μL, 0.34 mmol)。將混合物於0℃下攪拌20 min；用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅；且於環境溫度下攪拌5 min。用CH_2Cl_2 (2 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**23** (53 mg, 來自化合物**21**之產率為38%)。m/z = 533 (M+1)。

【0220】**化合物24**：於室溫下混合化合物**23** (53 mg, 0.099 mmol)與MeOH (2 mL)。於室溫下添加甲醇鈉(25 wt.%於MeOH中之溶液, 46 μL, 0.20 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2 h。冷卻至0℃後，添加10% NaH_2PO_4水溶液(20 mL)。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。將合併之有

機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，以產生化合物**24** (50 mg, 94%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 533 (M+1)。

【0221】**化合物T14**：將化合物**24** (50 mg, 0.094 mmol)溶解於DMF (2 mL)中且在N_2下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(13 mg, 0.047 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(30 μL, 0.38 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T14** (28 mg, 56%產率)。m/z = 531 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.47 -3.39 (m, 1H), 3.38 -3.30 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 2.04 -1.89 (m, 2H), 1.90-1.00 (m, 13H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0222】**化合物25**：向4-胺基丁酸甲基酯鹽酸鹽(129 mg, 0.837 mmol)於THF (2 mL)中之懸浮液中添加Et_3N (0.12 mL, 0.84 mmol)。將混合物於室溫下攪拌10 min後，於室溫下添加化合物**18** (200 mg, 0.42 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌2.5 h；用三乙醯氧基硼氫化鈉(355 mg, 1.67 mmol)處理；且於室溫下再攪拌5 h。依序添加MeOH (4 mL)及硼氫化鈉(38 mg, 0.96 mmol)，且將混合物於室溫下攪

拌15 min。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)。用EtOAc (3 × 30 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，以產生粗製化合物**25** (259 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 579 (M+1)。

【0223】**化合物26**：將甲苯(6 mL)中之化合物**25** (259 mg, ≤ 0.42 mmol)於140℃下加熱6 h，且然後濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**26** (140 mg, 來自化合物**18**之產率為57%)。m/z = 547 (M+1)。

【0224】**化合物27**：於室溫下將化合物**26** (477 mg, 0.872 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液用甲醇鈉(25 wt.%於MeOH中之溶液, 400 µL, 1.74 mmol)處理。將混合物於55℃下加熱2 h；冷卻至室溫；用10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)處理。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**27** (380 mg, 80%產率)。m/z = 547 (M+1)。

【0225】**化合物T15**：將DMF (3 mL)中之化合物**27** (50 mg, 0.091 mmol)冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(13 mg, 0.046 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(30 µL, 0.37 mmol)。將反應物在60℃下加熱4 h，且然後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋；且依序用1 N HCl水溶液(10 mL)、水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T15** (27 mg, 54%產率)。m/z = 545 (M+1)。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.58 (dt, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.10-1.00 (m, 17H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0226】**化合物28**：於0℃下向化合物**9** (290 mg, 0.590 mmol)於甲苯(6 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(1.64 mL, 11.8 mmol)。然後於0℃下緩慢添加疊氮磷酸二苯酯(1.27 mL, 5.90 mmol)。將混合物於0℃下攪拌2 h；升溫至室溫；且再攪拌18 h。將反應混合物直接加載至矽膠管柱上且藉由急速層析(用0-30% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化，以產生無色半固體狀化合物**28** (266 mg, 87%產率)。m/z = 517 (M+1)。

【0227】**化合物29**：將化合物**28** (266 mg, 0.515 mmol)於甲苯(4 mL)中之混合物於80℃下攪拌2.5 h，且然後濃縮，以產生白色固體狀化合物**29** (252 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 489 (M+1)。

【0228】**化合物T16**：於0℃下向化合物**29** (252 mg, 0.52 mmol)於MeCN (20 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(12 M, 1.29 mL, 15.5 mmol)。將混合物於0℃下攪拌2 h；升溫至室溫；且再攪拌16 h。將反應混合物用水(10 mL)稀釋且冷卻至0℃。添加NaOH (619 mg, 15.5 mmol)且將所得混合物攪拌5 min。濃縮混合物。用EtOAc (3 ×50 mL)萃取殘餘物。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T16** (146 mg, 61%產率)。m/z = 463 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.21-0.96 (m, 18H), 0.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0229】**化合物T17**：於室溫下向化合物**T16** (68 mg, 0.15 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加2,2-二氟丙酸(24 mg, 0.22 mmol)。然後於室溫下依序添加丙基膦酸酐(T3P, 50 wt.%於EtOAc中之溶液, 310 μL, 0.51 mmol)及三乙胺(100 μL, 0.73 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3 h；且然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。將混合物攪拌10 min，且然後用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T17** (38 mg, 47%產率)。m/z = 555 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 2.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (t, *J* = 19.3 Hz, 3H), 1.83-0.80 (m, 13H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0230】**化合物T18**：於0℃下向化合物**T16** (58 mg, 0.13 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中依序添加三乙胺(87 μL, 0.63 mmol)及乙醯氯(22 μL, 0.31 mmol)。將混合物於0℃下攪拌2 h.；且然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 10 mL)萃取所得混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0至40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T18** (15.5 mg, 24%產率)。m/z = 505 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.06 (m, 13H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0231】**化合物30**：將化合物**18** (15.0 g, 31.4 mmol)、(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.4 g, 94.2 mmol)、$MgSO_4$ (3.77 g, 30.6 mmol)及乙醇鈦(IV) (21.5 g, 94.2 mmol)於THF (300 mL)中之混合物於回流溫度下加熱2 h。冷卻後，將混合物用鹽水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用無水Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用石油醚中之16% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀產物**30** (16.7 g, 92%產率)。m/z = 581 (M+1)。

【0232】**化合物31**：於0℃下向化合物**30** (2.0 g, 3.4 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (525 mg, 13.8 mmol)於MeOH (20 mL)。將混合物於0℃下攪拌2 h，且然後用丙酮淬滅。去除溶劑。藉由管柱層析(矽膠，用石油醚中之50% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**31** (1.64 g, 82%產率)。m/z = 583 (M+1)。

【0233】**化合物32**：於0℃下將化合物**31** (6.7 g, 11.5 mmol)於HCl (6 M，於1,4-二噁烷中, 60 mL)中之溶液攪拌2 h。去除溶劑。藉由製備型反相HPLC (C18，用5-80%含0.1% HCl之水中之MeCN溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**32** HCl鹽(4.4 g, 75%產率)。m/z = 479 (M+1)。

【0234】**化合物33**：於室溫下向化合物**32** (402 mg, 0.840 mmol)於THF (9 mL)及水(3 mL)中之溶液中依序添加$NaHCO_3$ (212 mg, 2.52

mmol)及二碳酸二第三丁基酯(220 mg, 1.01 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)及水(20 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**33** (207 mg, 43%產率)。m/z = 579 (M+1)。

【0235】**化合物34**：於室溫下在氮氣下將MeOH (6 mL)中之化合物**33** (423 mg, 0.73 mmol)用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 334 μL, 1.46 mmol)處理。將混合物於55℃下加熱1.5 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)處理且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**34** (347 mg, 82%產率)。m/z = 523 (M-C_4H_7)。

【0236】**T20**：將化合物**34** (347 mg, 0.599 mmol)溶解於DMF (6 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(86 mg, 0.30 mmol)在小瓶中溶解於DMF (1 mL)中。將溶液逐滴添加至反應物中。使用DMF (1 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(145 μL, 1.80 mmol)。將混合物於60℃下加熱8 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**T20** (336 mg, 97%產率)。m/z = 521 (M-C_4H_7)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),

1.43 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-2.02 (m, 10H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0237】**T21**：於0℃下將CH_2Cl_2 (6 mL)中之化合物**T20** (336 mg, 0.58 mmol)用三氟乙酸(1.2 mL, 16 mmol)處理。將反應物於0℃下攪拌3 h。將反應物用EtOAc (30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)稀釋。分離各層且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 20 mL)及水(30 mL)洗滌有機層。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生白色固體狀粗製化合物**T21** (234 mg, 84%產率)。藉由藉由管柱層析[矽膠，用0-15% (1% Et_3N之MeOH 溶液)之CH_2Cl_2溶液溶析]純化粗產物(20 mg)獲得分析型樣品，以產生灰白色固體狀化合物**T21** (15 mg, 75%產率)。m/z = 477 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.06 (m,1H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09-1.88 (m, 14H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0238】**T22**：於0℃下向粗製化合物**T21** (44 mg, 0.092 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (26 μL, 0.19 mmol)及乙酸酐(13 μL, 0.14 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min。將反應物用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層且用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。合併水性洗液並用EtOAc (20 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物

T22 (28 mg, 58%產率)。m/z = 519 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (td, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-2.07 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0239】**T23**：於0℃下向粗製化合物**T21** (30 mg, < 0.064 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (26 μL, 0.18 mmol)及丙醯氯(6 μL, 0.069 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min。將反應物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T23** (16 mg, 48%產率)。m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 -1.84 (m, 13H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0240】**T19**：於0℃下向粗製化合物**T21** (88%純度, 31 mg, 0.057 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (24 μL, 0.17 mmol)及環丙烷羰醯氯(6 μL, 0.068 mmol)。將反應物於室溫下攪拌1 h，且然後用

飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)再次對其進一步純化，以產生灰白色固體狀化合物**T19** (14 mg, 44%產率)。m/z = 545 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.04 (td, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-1.61 (m, 10H), 0.99 -0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0241】**T24**：於0℃下向粗製化合物**T21** (40 mg, < 0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及d3-乙醯氯(7 μL, 0.092 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min。將反應物用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層且將有機萃取物用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T24** (23 mg, 53%產率)。m/z = 522 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93 (td, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s,

3H), 1.00-1.84 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0242】**T25**：於0℃下向粗製化合物**T21** (88%純度, 40 mg, 0.074 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (31 μL, 0.22 mmol)及環丁烷羰醯氯(10 μL, 0.089 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h，且然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T25** (23 mg, 56%產率)。m/z = 559 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.96-3.10 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-2.34 (m, 22H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0243】**T26**：於0℃下向粗製化合物**T21** (40 mg, < 0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及甲基胺基甲醯氯(10 mg, 0.11 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min。將反應物用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各層且用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T26** (11 mg, 25%產率)。m/z = 534 (M+1)；^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01-1.84 (m, 13H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0244】**T27**：於0℃下向粗製化合物**T21** (88%純度, 40 mg, 0.074 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (31 μL, 0.22 mmol)及氮雜環丁烷-1-羰醯氯(11 mg, 0.089 mmol)。將反應物於室溫下攪拌3 h。其後，添加額外量之氮雜環丁烷-1-羰醯氯(15 mg, 0.13 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T27** (20 mg, 48%產率)。m/z = 560 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.40 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-1.92 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0245】**T28**：於0℃下向粗製化合物**T21** (37 mg, < 0.078 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加2,2-二氟乙酸(11 mg, 0.12 mmol)、Et_3N (27 μL, 0.19 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, 50%，於EtOAc溶液中, 55

μL, 0.093 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min，且然後用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T28** (14 mg, 33%產率)。m/z = 555 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J =13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 -1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0246】**T29**：於0℃下向粗製化合物**T21** (37 mg, < 0.078 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加2,2-二氟丙酸(13 mg, 0.12 mmol)、Et_3N (27 μL, 0.19 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, ≥ 50 wt.%，於EtOAc溶液中, 55 μL, ≥ 0.093 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min，且然後用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T29** (21 mg, 48%產率)。m/z = 569 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.48 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H),

2.18 (m, 1H), 1.83 (t, J = 19.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01-2.08 (m, 15H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0247】**化合物35**：在20 mL微波小瓶中，合併化合物**18** (200 mg, 0.42 mmol)及胺基甲酸甲基酯(126 mg, 1.67 mmol)且溶解於乙腈(9 mL)中。於0℃下依序添加三氟乙酸(0.26 mL, 3.35 mmol)及第三丁基二甲基矽烷(0.56 mL, 3.35 mmol)。密封小瓶且於100℃下加熱2天。將反應物冷卻至室溫；用EtOAc (20 mL)稀釋；且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅。用水(2 × 20 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (30 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**35** (160 mg, 71%產率)。m/z = 537 (M+1)。

【0248】**化合物32**：在微波小瓶中，於室溫下添加HCl水溶液(12 M, 0.5 mL, 6 mmol)至含化合物**35** (100 mg, 0.186 mmol)之乙酸(1 mL)中。密封小瓶且於120℃下在Biotage微波合成器中加熱30 min。冷卻至室溫後，濃縮混合物。用EtOAc (20 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)洗滌混合物。用水(2 × 10 mL)洗滌有機萃取物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析[(矽膠，用0-20% MeOH之(1%Et_3N之CH_2Cl_2溶液)溶液溶析]純化殘餘物，以產生化合物**32** (91%純度, 90 mg, 92%產率)。m/z = 479 (M+1)。

【0249】**化合物36**：於室溫下在氮氣下用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 83 μL, 0.36 mmol)處理含在MeOH (4 mL)中之化合物**35** (97

mg, 0.18 mmol)。將混合物於55℃下加熱1.5 h，然後冷卻至0℃。用10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)處理混合物。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化粗製物，以產生化合物**36** (81 mg, 84%產率)。m/z = 537 (M+1)。

【0250】**T30**：將化合物**36** (81 mg, 0.15 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(22 mg, 0.075 mmol)在小瓶中溶解於DMF (0.5 mL)中。逐滴添加溶液。使用DMF (0.5 mL)沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(36 μL, 0.45 mmol)。將混合物於60℃下加熱8 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T30** (58 mg, 72%產率)。m/z = 535 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0251】**T31**：於0℃下向粗製化合物**T21** (40 mg, < 0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及甲磺醯氯(12 mg, 0.10 mmol)。將反應物於室溫下攪拌1 h，且然後用EtOAc (20 mL)稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)及水(2 × 10 mL)洗滌混合物。

用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T31** (24 mg, 52%產率)。m/z = 555 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04-1.98 (m, 15H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0252】**T32**：於0℃下向粗製化合物**T21** (40 mg, < 0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及乙烷磺醯氯(13 mg, 0.10 mmol)。將反應物於室溫下攪拌1 h，且然後用EtOAc (20 mL)稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)及水(2 × 10 mL)洗滌混合物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T32** (22 mg, 46%產率)。m/z = 569 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 3.01-3.11 (m, 3H), 2.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98 -1.69 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.60 (m, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0253】**T33**：於0℃下向粗製化合物**T21** (40 mg, < 0.084 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及環丙烷磺

醯氯(14 mg, 0.10 mmol)。將反應物於室溫下攪拌1 h。添加額外量之環丙烷磺醯氯(14 mg, 0.10 mmol)。攪拌過夜後，反應不完全。添加額外量之Et_3N (35 μL, 0.25 mmol)及環丙烷磺醯氯(14 mg, 0.10 mmol)。將反應物於室溫下再攪拌24 h。用EtOAc (20 mL)稀釋反應物。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)及水(2 × 10 mL)洗滌混合物。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T33** (9 mg, 20%產率)。m/z = 581 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.45 (tt, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.25 (dd, J= 11.4, 3.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.92-1.96 (m, 19H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0254】**化合物37**：於0℃下向化合物**18** (250 mg, 0.52 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加甲胺(2 M，於THF中, 3.9 mL, 7.8 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h，且然後冷卻至0℃。添加乙酸(0.45 mL, 7.85 mmol)。將反應物再攪拌5 min，且然後添加氰基硼氫化鈉(493 mg, 7.85 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液。將反應物於室溫下再攪拌2 h。添加EtOAc (20 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生粗製化合物**37** (338 mg)，其未經純化即用於下一步驟。m/z = 493 (M+1)。

【0255】**化合物38**：於室溫下向粗製化合物**37** (338 mg, ≤ 0.52 mmol)及$NaHCO_3$ (69 mg, 0.82 mmol)於THF (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加二碳酸二第三丁基酯(225 mg, 1.03 mmol)。將反應物於室溫下攪拌30 min。添加EtOAc (20 mL)及水(20 mL)。分離有機萃取物且用水(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**38** (196 mg, 來自**18**之產率為64%)。m/z = 537 ($M-C_4H_7$)。

【0256】**化合物39**：於室溫下在氮氣下將MeOH (9 mL)中之化合物**38** (874 mg, 1.47 mmol)用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 674 µL, 2.95 mmol)處理。將混合物於55℃下加熱1.5 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)處理且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用EtOAc之己烷溶液溶析)純化粗製物，以產生化合物**39** (584 mg, 67%產率)。m/z = 537 ($M-C_4H_7$)。

【0257】**化合物40**：將化合物**39** (584 mg, 0.98 mmol)溶解於DMF (8 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(141 mg, 0.49 mmol)在小瓶中溶解於DMF (1 mL)中。逐滴添加溶液。使用DMF (1 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(238 µL, 2.96 mmol)。將混合物於60℃下加熱8 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**40** (327 mg, 56%產率)。m/z = 535 ($M-C_4H_7$)。

【0258】**T34**：於0℃下用三氟乙酸(1.2 mL, 16 mmol)處理含在CH_2Cl_2 (6 mL)中之化合物**40** (327 mg, 0.55 mmol)。將反應物於0℃下攪拌3 h.且然後用EtOAc (30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)稀釋。分離有機萃取物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 20 mL)及H_2O (30 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生粗製黃色固體狀化合物**T34** (234 mg, 86%產率)。藉由管柱層析[矽膠，用0-15%(1% MeOH之Et_3N溶液)之CH_2Cl_2溶液溶析]純化粗產物(30 mg)三次獲得分析型樣品，以產生淺黃色固體狀化合物**T34** (20 mg, 67%產率)。m/z = 491 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.96 (m, 15H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 4H)。

【0259】**T35**：於0℃下向粗製化合物**T34** (40 mg, 0.082 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (26 μL, 0.18 mmol)及乙酸酐(13 μL, 0.14 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min，且然後用EtOAc (10 mL)及H_2O (10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T35** (18 mg, 41%產率)。m/z =533 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (td, J = 13.9, 4.9 Hz, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04-1.65 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0260】**T36**：於0℃下向粗製化合物**T34** (40 mg, ≤ 0.082 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (34 μL, 0.24 mmol)及甲基胺基甲醯氯(10 mg, 0.11 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min，且然後用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T36** (17 mg, 38%產率)。m/z = 548 (M+1)；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.37 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.90-3.01 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.14-2.31 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-1.91 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0261】**T37**：於0℃下向粗製化合物**T34** (62 mg, ≤ 0.13 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (53 μL, 0.38 mmol)及d3-乙醯氯(11 μL, 0.16 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min，且然後用EtOAc (10 mL)及水(10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用

EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T37** (26 mg, 38%產率)。m/z = 536 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 2H), 1.89 (td, J = 13.9, 4.9 Hz, 1H), 1.72-1.83 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03-1.67 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0262】**T38**：於0℃下向粗製化合物**T34** (40 mg, ≤ 0.082 mmol)及2,2-二氟丙酸(13 mg, 0.12 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (28 μL, 0.20 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, 50%，於EtOAc溶液中, 58 μL, 0.098 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min且然後於室溫下攪拌過夜。於0℃下添加額外量之2,2-二氟丙酸(13 mg, 0.12 mmol)、Et_3N (28 μL, 0.2 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, 50%，於EtOAc溶液中, 58 μL, 0.098 mmol)。將反應物於室溫下再攪拌2 h。然後將反應物於100℃下在Biotage微波合成器中加熱30 min，以驅使反應完全。冷卻至室溫後，將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T38** (12 mg, 25%產率)。m/z = 583

(M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.11-2.27 (m, 2H), 1.84 (t, J = 19.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04-1.98 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0263】**T39**：於0℃下向粗製化合物**T34** (40 mg, ≤ 0.082 mmol)及2,2-二氟乙酸(12 mg, 0.12 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中依序添加Et_3N (28 μL, 0.20 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, 50%，於EtOAc溶液中, 58 μL, 0.098 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min且然後於室溫下攪拌過夜。添加額外量之2,2-二氟乙酸(12 mg, 0.12 mmol)、Et_3N (28 μL, 0.20 mmol)及丙基膦酸酐(T3P, 50%，於EtOAc溶液中, 58 μL, 0.098 mmol)。將反應物於室溫下再攪拌2 h，且然後於100℃下在Biotage微波合成器中加熱30 min，以驅使反應完全。冷卻至室溫後，將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T39** (7 mg, 20%產率)。m/z = 569 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.14 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.93 (td, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H),

1.13 (s, 3H), 1.03-1.65 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0264】**化合物41**：於室溫下在氬氣氛下向化合物**18** (400 mg, 0.84 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加乙醇胺(253 μL, 4.19 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h，且然後於室溫下添加乙酸(240 μL, 4.19 mmol)。將所得混合物於室溫下再攪拌2h。於室溫下緩慢添加氰基硼氫化鈉(263 mg, 4.19 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下再攪拌16 h且然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。在減壓下濃縮混合物。用EtOAc (3×10 mL)萃取殘餘物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20% MeOH之EtOAc溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**41** (400 mg, 91%產率)。m/z = 523 (M+1)。

【0265】**化合物42**：於室溫下向化合物**41** (392 mg, 0.75 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中依序添加二碳酸二第三丁基酯(180 mg, 0.82 mmol)及Et_3N (209 μL, 1.50 mmol)。在室溫下將混合物攪拌16 h，且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生無色固體狀化合物**42** (378 mg, 81%產率)。m/z = 623 (M+1)。

【0266】**化合物43a及43b**：於室溫下向化合物**42** (378 mg, 0.61 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(168 mg, 1.21 mmol)。在室溫下將混合物攪拌19 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)及HCl水溶液(1 N, 10 mL)之混合物中，將其於室溫下攪拌20 min。分離水相並用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併有機萃取物，經Na_2SO_4

乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**43a** (230 mg, 61%產率)及白色固體狀化合物**43b** (120 mg, 30%產率)。**43a**： m/z = 623 (M+1)；**43b**： m/z = 665 (M+1)。

【0267】**化合物44**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**43a** (230 mg, 0.37 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(51 mg, 0.18 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。然後於0℃下添加吡啶(209 μL, 2.58 mmol)。將反應混合物於55℃下再攪拌4 h，且然後冷卻至室溫。將混合物傾倒至HCl水溶液(1 N, 10 mL)中。用(3×10 mL)萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**44** (124 mg, 54%產率)。m/z = 521 (M-$C_5H_7O_2$)。

【0268】**T40**：於室溫下向化合物**44** (124 mg, 0.20 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.77 mL, 9.99 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h，且然後於室溫下藉由緩慢添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-90% MeOH之CH_2Cl_2溶液溶析，添加0.5% Et_3N)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**T40** (80 mg, 77%產率)。m/z = 521 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (td, J = 13.2, 4.4 Hz,

1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.91-3.24 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0269】**T41**：於室溫下向化合物**T40** (65 mg, 0.12 mmol)於無水CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(20 mg, 0.12 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3 h，且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T41** (23 mg, 34%產率)。m/z = 547 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (td, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0270】**T42**：於室溫下在氬氣氛下向化合物**T40** (25 mg, 0.048 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(2.2 mg, 0.072 mmol)。密封反應燒瓶，且阿靜混合物加熱至75℃且於75℃下攪拌48 h。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)首先純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生白色固體狀化合物**T42** (1.98 mg, 8%產率)。m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.74 (ddd, J = 4.0, 10.0, 11.6 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.49 (ddd, J = 12.5, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H),

1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00-2.14 (m, 19H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0271】**化合物45**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**43b** (124 mg, 0.19 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(25.6 mg, 0.090)。將混合物於0℃下攪拌1 h，然後於0℃下添加吡啶(106 μL, 1.31 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌4.5 h，然後冷卻至室溫。將混合物用水(5 mL)稀釋且用EtOAc (3×5 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**45** (87.5 mg, 71%產率)。m/z = 607 (M-C_4H_7)

【0272】**T43**：於室溫下向化合物**45** (87.5 mg, 0.13 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.51 mL, 6.60 mmol)。將混合物於室溫下攪拌4 h，然後藉由緩慢添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-90% MeOH之CH_2Cl_2溶液溶析，添加0.5% Et_3N)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**T43** (67 mg, 90%產率)。m/z = 563 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.65 (td, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.85 (m, 13H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0273】**化合物46a**：於室溫下在氬氣氛下向化合物**18** (250 mg, 0.52 mmol)於THF (7.5 mL)中之溶液中添加N-Boc-N-甲基乙二胺(468 μL, 2.62 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3 h，且然後添加乙酸(150μL, 2.62 mmol)。將所得混合物於室溫下再攪拌5min，然後於室溫下逐滴添加呈MeOH (10 mL)中之溶液形式之氰基硼氫化鈉(164 mg, 2.62 mmol)。將反應混合物於室溫下再攪拌16 h，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。在減壓下濃縮混合物。用CH_2Cl_2 (2×10 mL)及EtOAc (2×10 mL)萃取殘餘物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-30%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**46a** (364 mg)。m/z = 636 (M+1)。

【0274】**化合物47a**：於室溫下向化合物**46a** (364 mg, ≤ 0.52 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL, 26.2 mmol)。將混合物於室溫下攪拌4 h，然後小心地用飽和$NaHCO_3$水溶液(15 mL)淬滅。分離兩個相，且CH_2Cl_2 (2×15 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**47a** (282 mg)。m/z = 536 (M+1)。

【0275】**化合物48a**：於室溫下向化合物**47a** (282 mg, 0.52 mmol)於無水CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐滴添加光氣溶液(20%，於甲苯中, 418 μL, 0.79 mmol)。將混合物於室溫下攪拌20 h，然後於室溫下添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(92 μL, 0.53 mmol)。在室溫下將反應混合物再攪拌3 h，且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**48a** (123 mg, 來自化合物**18**之產率為42%)。m/z = 562 (M+1)。

【0276】**化合物49a**：於室溫下向化合物**48a** (123 mg, 0.22 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 0.125 mL, 0.55 mmol)。將混合物於55℃下攪拌3.5 h，然後冷卻至室溫且用乙酸(5滴)淬滅。濃縮所得混合物，且將殘餘物分配在水(10 mL)與CH_2Cl_2 (10 mL)之間。用CH_2Cl_2 (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**49a** (114 mg, 93%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 562 (M+1)。

【0277】**T44**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**49a** (114 mg, 0.20 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(27.8 mg, 0.097 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，且然後添加吡啶(66 μL, 0.81 mmol)。將所得混合物加熱至55℃且於55℃下再攪拌3 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T44** (28 mg, 25%產率)。m/z = 560 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.21-3.35 (m, 3H), 3.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.26 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01-1.67 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0278】**化合物46b**：於室溫下在氬氣氛下向化合物**18** (300 mg, 0.63 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加N-Boc-乙二胺(497 μL, 3.14 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3 h，且然後添加乙酸(180 μL, 3.14 mmol)。將所得混合物於室溫下再攪拌5 min，然後於室溫下逐滴添加呈MeOH (10 mL)中之溶液形式之氰基硼氫化鈉(197 mg, 3.13 mmol)。將反應混合物於室溫下再攪拌16 h，且然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。在減壓下濃縮混合物。用EtOAc (3×10 mL)萃取殘餘物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-30%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**46b** (440 mg)。m/z = 622 (M+1)。

【0279】**化合物47b**：於室溫下向化合物**46b** (440 mg, ≤ 0.63 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.43 mL, 31.4 mmol)。將混合物於室溫下攪拌4 h，然後以緩慢添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。分離兩個相相，且用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**47b** (320 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 522 (M+1)。

【0280】**化合物48b**：於室溫下向化合物**47b** (320 mg, 0.61 mmol)於無水CH_2Cl_2 (8 mL)中之溶液中逐滴添加光氣溶液(20%，於甲苯中, 487 μL, 0.92 mmol)。將混合物於室溫下攪拌20 h且添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(107 μL, 0.61 mmol)。將反應混合物再攪拌3 h，且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**48b** (48 mg, 來自化合物**18**之產率為14%)。m/z = 548 (M+1)。

【0281】**化合物49b**：於室溫下向化合物**48b** (48 mg, 0.088 mmol)於MeOH (2 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 0.05 mL, 0.22 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2.5 h，然後冷卻至室溫且用乙酸(2滴)淬滅。濃縮所得混合物，且將殘餘物分配在水(10 mL)與CH_2Cl_2 (10 mL)之間。用CH_2Cl_2 (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**49b** (40 mg, 83%產率)。m/z = 548 (M+1)。

【0282】**T45**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**49b** (40 mg, 0.073 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(10 mg, 0.035 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後添加吡啶(24 μL, 0.29 mmol)。然後將所得混合物加熱至55℃且於55℃下再攪拌3.5 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T45** (4 mg, 10%產率)。m/z = 546 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (td, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.71-1.86 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.71 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0283】**化合物50**：於室溫下在氮氣氛下向化合物**18** (600 mg, 1.26

mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加肼基甲酸第三丁基酯(498 mg, 3.76 mmol)。將混合物加熱至70℃且於70℃下攪拌18 h，然後冷卻至室溫。添加乙酸(290 μL, 5.07 mmol)，之後緩慢添加呈MeOH (10 mL)中之溶液形式之氰基硼氫化鈉(319 mg, 5.07 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌6 h，然後於60℃下攪拌26 h。將反應混合物冷卻至室溫，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (20 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間。用鹽水(2×20 mL)洗滌有機相。用EtOAc (2×10 mL)萃取合併之水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**50** (780 mg, 定量產率)。m/z = 538 ($M-C_4H_7$)。

【0284】**化合物51**：於室溫下向化合物**50** (530 mg, ≤ 0.85 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加HCl (4 M，於1,4-二噁烷中, 2.58 mL, 10.3 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌2 h，然後於60℃下攪拌16 h。在真空下濃縮反應混合物，以產生灰白色半固體狀化合物**51** HCl鹽(680 mg)。m/z = 494 (M+1)。

【0285】**化合物52**：於室溫下向化合物**51** HCl鹽(350 mg, ≤ 0.44 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中依序添加1.1.3.3-四甲氧基丙烷(72 μL, 0.43 mmol)及HCl水溶液(12 M, 99 μL, 1.18 mmol)。將所得混合物加熱至70℃且於70℃下攪拌17 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (20 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**52** (131 mg,來自**50**之產率為56%)。

m/z = 530 (M+1)。

【0286】**化合物53**：於室溫下向化合物**52** (131 mg, 0.25 mmol)於MeOH (2 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 141 μL, 0.62 mmol)。將混合物於55℃下攪拌4 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在水(10 mL)與CH_2Cl_2 (10 mL)之間。用CH_2Cl_2 (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**53** (55 mg, 42%產率)。m/z = 530 (M+1)。

【0287】**T46**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**53** (55 mg, 0.10 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(14 mg, 0.050 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(34 μL, 0.42 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌20 h。將反應混合物冷卻至室溫；且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T46** (21.6 mg, 39%產率)。m/z = 528 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.93 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.00-1.69 (m, 9H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0288】**化合物54**：於室溫下向化合物**51** (174 mg, 0.35 mmol)於甲酸(5 mL)中之溶液中添加1,3,5-三嗪(160 mg, 1.97 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc (20 mL)稀釋，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×10 mL)洗滌。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**54** (83 mg, 45%產率)。m/z = 531 (M+1)。

【0289】**化合物55**：向化合物**54** (83 mg, 0.16 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(65 mg, 0.47 mmol)。將混合物於室溫下攪拌20 h，然後於45℃下攪拌4 h。在減壓下去除溶劑且將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與HCl水溶液(0.5 N, 10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**55** (44 mg, 53%產率)。m/z = 531 (M+1)。

【0290】**T47**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**55** (44 mg, 0.083 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(11 mg, 0.040 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加額外量之1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(2 mg, 0.007 mmol)，且將混合物再攪拌1.5 h。然後於0℃下添加吡啶(27 μL, 0.33 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌3.5 h；冷卻至室溫；且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經

Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T47** (27 mg, 62%產率)。m/z = 529 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.37 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (td, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99-1.71 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0291】**化合物56**：於室溫下向化合物**54** (52 mg, 0.098 mmol)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 56 μL, 0.24 mmol)。將混合物於55℃下攪拌4 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在水(10 mL)與CH_2Cl_2 (10 mL)之間。用CH_2Cl_2 (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**56** (8 mg, 10%產率)。m/z = 547 (M+1)。

【0292】**T48**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**56** (8.5 mg, 0.016 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(2.1 mg, 0.0075 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(5 μL, 0.062 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌5 h；冷卻至室溫；且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T48** (2.5 mg, 30%產率)。m/z = 545

(M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.85 (d, J = 13.8Hz, 1H), 2.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.73-2.03 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.94-1.64 (m, 9H), 0.82 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0293】**化合物58**：於0℃下向化合物**32** (91%純度, 39 mg, 0.074 mmol, 91%純度度)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(77 μL, 0.44 mmol)。將反應物攪拌10 min。添加化合物**57** (33 mg, 0.11 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌3 h，且然後在旋轉蒸發儀上濃縮。用EtOAc (30 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌混合物。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化粗製物，以產生化合物**58** (21 mg, 52%產率)。m/z = 545 (M+1)。

【0294】**化合物59**：於室溫下向化合物**58** (34 mg, 0.062 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (26 mg, 0.19 mmol)。將反應物於室溫下攪拌過夜，且然後用EtOAc (10 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2×20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**59** (22 mg, 65%產率)。m/z = 545 (M+1)。

【0295】**T49**：將化合物**59** (33 mg, 0.061 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(8.7 mg, 0.030 mmol)在小瓶中溶解於MF (0.5 mL)中。將該溶液添加至反應混合

物中。使用DMF (0.5 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(15 μL, 0.18 mmol)。將混合物於60℃下加熱8 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T49** (19 mg, 58%產率)。m/z = 543 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.65 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.94 (td, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.00-1.69 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0296】**化合物61**：於0℃下向化合物**32** (86%純度, 60 mg, 0.11 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.11 mL, 0.65 mmol)。將反應物攪拌10 min。添加化合物**60** (45 mg, 0.16 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌3 h，且然後在旋轉蒸發儀上濃縮。用EtOAc (30 mL)稀釋殘餘物。用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌混合物。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100% EtOAc之CH_2Cl_2溶液溶析)純化粗製物，以產生化合物**61** (30 mg, 52%產率)。m/z = 531 (M+1)。

【0297】**化合物62**：於室溫下向化合物**61** (60 mg, 0.11 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol)。將反應物於室溫下攪拌過夜，且然後用EtOAc (10 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)

稀釋。分離有機萃取物並用水(2×20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**62** (41 mg, 68%產率)。m/z = 531 (M+1)。

【0298】**T50**：將化合物**62** (41 mg, 0.077 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(11 mg, 0.039 mmol)在小瓶中溶解於DMF (0.5 mL)中。將該溶液添加至反應混合物中。使用DMF (0.5 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(19 μL, 0.23 mmol)。將混合物於60℃下加熱7 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T50** (32.8 mg, 80%產率)。m/z = 529 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.76 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.95 (td, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.01-1.69 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0299】**化合物63**：向多聚甲醛(41 mg, 1.38 mmol)、碳酸銨(64 mg, 0.66 mmol)及三聚體乙二醛二水合物(116 mg, 0.55 mmol)於MeOH (6 mL)中之混合物中添加化合物**32** (88%純度, 100 mg, 0.18 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜，且然後在旋轉蒸發儀上濃縮。將殘餘物分配在

EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。分離有機萃取物並用水(2×20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析[矽膠，用0-10%(1% MeOH之Et_3N溶液)之CH_2Cl_2溶液溶析]純化殘餘物兩次，以產生化合物**63** (83 mg, 85%產率)。m/z = 530 (M+1)。

【0300】**化合物64**：於室溫下向化合物**63** (83 mg, 0.16 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (65 mg, 0.47 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。將混合物分配在EtOAc (10 mL)與10% NaH_2PO_4水溶液(10 mL)之間。分離有機萃取物並用水(2×20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生化合物**64** (83 mg, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 530 (M+1)。

【0301】**T51**：將化合物**64** (83 mg, 0.16 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(22 mg, 0.078 mmol)在小瓶中溶解於DMF (0.5 mL)中。將該溶液添加至反應混合物中。使用DMF (0.5 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(38 μL, 0.47 mmol)。將混合物於60℃下加熱8 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析[矽膠，用0-10% (1% MeOH之Et_3N溶液)之CH_2Cl_2溶液溶析]純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生灰白色固體狀化合物**T51** (17 mg, 21%產率)。m/z = 528 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 7.42

(s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.04 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.80-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.99-1.74 (m, 9H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0302】**化合物65**：於室溫下向化合物**32** (88%純度, 54 mg, 0.099 mmol)於冰乙酸(2 mL)中之溶液中添加原甲酸三甲基酯(0.12 mL, 1.1 mmol)且將反應物攪拌20 min。添加疊氮化鈉(97 mg, 1.5 mmol)且將反應物於80℃下加熱2 h。冷卻至室溫後，添加EtOAc (20 mL)且將反應混合物用水(20 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**65** (37 mg, 70%產率)。m/z = 532 (M+1)。

【0303】**化合物66**：於室溫下在氮氣下用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 32 μL, 0.14 mmol)處理含在MeOH (1 mL)中之化合物**65** (37 mg, 0.070 mmol)。將混合物於55℃下加熱1.5 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)處理且用EtOAc (2×20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化粗製物，以產生化合物**66** (21 mg, 57%產率)。m/z = 532 (M+1)。

【0304】**T52**：將化合物**66** (21 mg, 0.039 mmol)溶解於DMF (2 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(5.6 mg,

0.020 mmol)在小瓶中溶解於DMF (0.5 mL)中。將該溶液添加至反應混合物中。使用DMF (0.5 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(10 μL, 0.12 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T52** (16.6 mg, 79%產率)。m/z = 530 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 11.3, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 2.15 (td, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 1.82-1.88 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.04-1.69 (m, 9H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0305】**化合物67**：於0℃下向化合物**50** (247 mg, 0.42 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加3-氯丙醯氯(79.4 μL, 0.83 mmol)。將混合物於0℃下攪拌30 min，然後於室溫下攪拌1.5 h。濃縮反應混合物，且將殘餘物分配在EtOAc (20 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**67** (268 mg, 94%產率)。m/z = 684 (M+1)。

【0306】**化合物68**：於室溫下向化合物**67** (268 mg, 0.39 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(271 mg, 1.96 mmol)。將混合物於室

溫下攪拌20 h，且然後分配在EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。將有機萃取物用水2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**68** (172 mg, 68%產率)。m/z = 648 (M+1)。

【0307】**化合物69a及69b**：於室溫下向化合物**68** (172 mg, 0.26 mmol)於MeOH (2 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 152 μL, 0.66 mmol)。將混合物於55℃下攪拌4 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生粉色固體狀化合物**69a**及**69b** (總共183 mg，比率為約6:1)之混合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。**69a**之m/z = 648 (M+1)且**69b**之m/z = 606 (M+1)。

【0308】**化合物70及T53**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**69a**及**69b** (183 mg, ≤ 0.26 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(36.4 mg,0.127 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(86 μL, 1.06 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌4 h；冷卻至室溫；且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2 ×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)首先純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**70** (86 mg, 來自化合物**68**產率為50%)及部分純化之化合物**T53** (16 mg)。藉由管柱層析(矽膠，用0-35%丙酮之己烷溶液溶析)再次純化化合物**T53**，以產生白色

固體狀化合物**T53** (9.3 mg, 來自化合物**68**之產率為6%)。化合物**70**： m/z = 646 (M+1)。化合物**T53**： m/z = 604 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.98-4.16 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.48-2.66 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98-1.85 (m, 13H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0309】**T54**：於0℃下向化合物**70** (86 mg, 0.13 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.31 mL, 4.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3 h，且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物. 藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)再次純化所得產物。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)第三次純化所得產物，以產生白色固體狀化合物**T54** (9.7 mg, 11%產率)。m/z = 546 (M+1)；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.58 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.40-2.66 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99-1.59 (m, 8H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0310】**化合物71**：於室溫下在氬氣氛下向化合物**18** (300 mg, 0.63 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷(212 μL, 3.14 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h，然後於室溫下添加乙酸(180 μL, 3.14 mmol)。將所得混合物於室溫下再攪拌1 h且然後逐滴添加呈MeOH (8

mL)中之溶液形式之氰基硼氫化鈉(197 mg, 3.14 mmol)。將反應混合物於室溫下再攪拌16 h，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅。在減壓下濃縮混合物。用EtOAc (3×10 mL)萃取殘餘物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20% MeOH之EtOAc溶液)溶析純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**71** (145 mg, 44%產率)。m/z = 519 (M+1)。

【0311】**化合物72**：於室溫下向化合物**71** (145 mg, 0.28 mmol)於MeOH (2 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 0.16 mL, 0.70 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2.5 h，然後冷卻至室溫且用乙酸(5滴)淬滅。濃縮所得混合物，且將殘餘物分配在水(10 mL)與CH_2Cl_2 (10 mL)之間。用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**72** (35 mg, 24%產率)。m/z = 519 (M+1)。

【0312】**T55及T56**：於室溫下向化合物**72** (35 mg, 0.067 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液中添加DDQ (15.1 mg, 0.067 mmol)。將混合物於55℃下攪拌1 h，然後冷卻至室溫且分配在EtOAc (10 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%丙酮之己烷溶液(含有0.5% Et_3N)溶析)首先純化殘餘物，然後藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之CH_2Cl_2溶液(含有0.5% Et_3N)溶析)再次純化且最後藉由管柱層析(Redi Sep胺管柱，用0-100%丙酮之己烷溶液、然後0-10%MeOH之CH_2Cl_2溶液溶析)純化，

以產生白色固體狀化合物**T55** (4.3 mg, 12%產率)及白色固體狀**T56** (2.5 mg, 7%產率)。**T55**：m/z = 517 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.14-3.34 (m, 4H), 2.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04-1.90 (m, 15H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。**T56**：m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.20 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.12-3.40 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.46 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12-1.92 (m, 14H), 0.87 (d, J = 6.1, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0313】**化合物73**：於室溫下向甲氧基胺鹽酸鹽(44 mg, 0.53 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加Et_3N (73 μL, 0.52 mmol)。將化合物**18** (50 mg, 0.10 mmol)在小瓶中溶解於THF (1 mL)中。將該溶液添加至反應混合物中。使用THF (1 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將反應物在室溫下攪拌4 h n，且然後用EtOAc (20 mL)及H_2O (10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2×20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生化合物**73** (62 mg, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 507 (M+1)。

【0314】**化合物74**：於室溫下向化合物**73** (100 mg, 0.197 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol)。將反應物於室溫下攪拌過夜，且然後用EtOAc (10 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)

稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生粗製化合物**74** (109 mg, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 507 (M+1)。

【0315】**T57**：將化合物**74** (109 mg, 0.215 mmol)溶解於DMF (5 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(31 mg, 0.11 mmol)在小瓶中溶解於DMF (1 mL)中。將該溶液添加至反應混合物中。使用DMF (1 mL)以沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(52 μL, 0.65 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h。冷卻至0℃後，將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(2 × 10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T57** (66 mg, 61%產率)。m/z = 505 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 8.04 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 11.5, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08-1.61 (m, 8H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0316】**化合物75**：在氮氣下向配備有攪拌棒之火焰乾燥之圓底中添加熊果酸**1** (250.0 g, 0.548 mol)、K_2CO_3 (151.0 g, 1.096 mol)及DMF (1.2 L)。在室溫下將反應混合物攪拌30 min。然後添加碘甲烷(51.3 mL, 0.822 mol)。將反應混合物攪拌16 h；傾倒至水(2 L)中；且於室溫下攪拌30 min。藉由過濾收集沈澱之固體；且用水(200 mL)及二乙醚(100 mL)

洗滌。在真空下乾燥濕餅，以產生粗製化合物**75** (270.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0317】**化合物76**：將粗製化合物**75** (270.0 g, ≤ 0.548 mol)於Ac_2O (1.5 L, 15.9 mol)中之溶液於100℃下攪拌5 h。向熱的反應混合物中添加AcOH (600 mL)及水(900 mL)，且然後將反應混合物冷卻至室溫。藉由過濾收集沈澱之固體；且用水(500 mL)及二乙醚(100 mL)洗滌。在真空下乾燥濕餅，以產生粗製化合物**76** (260.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0318】**化合物77**：於室溫下在攪拌下向甲酸(3 L)中添加過氧化氫水溶液(620 mL, 30 wt.%, 6.03 mol)。於室溫下在攪拌下將所得溶液添加至化合物**76** (260.0 g)於CH_2Cl_2 (3 L)中之溶液中。將混合物於室溫下攪拌48 h，且然後冷卻至10℃。用10%Na_2SO_3水溶液(3 L)淬滅反應。分離水相；且用CH_2Cl_2 (2 L)萃取。用鹽水(3 × 1 L)洗滌合併之有機萃取物；經無水Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**75** (170.0 g, 產率：來自化合物**1**為59%)。m/z = 529 (M+1)。

【0319】**化合物78**：於室溫下向化合物**77** (30.0 g, 56.7 mmol)於乙腈(600 mL)中之溶液中添加三溴化吡啶鎓(24.4 g, 76.6 mmol)。將反應混合物於50℃下攪拌3 h；冷卻至室溫；且用10%Na_2SO_3水溶液溶液(200 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (3 × 100 mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**78** (30 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 527 (M+1)。

【0320】**化合物79**：向粗製化合物**78** (30 g, ≤ 56.7 mmol)於MeOH (400 L)中之溶液中添加K_2CO_3 (40.6 g, 294.5 mmol)。於室溫下將混合物攪拌過夜。去除溶劑，且將殘餘物分配在EtOAc(200 mL)與水(300 mL)之間。用EtOAc (2 × 200 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮，以產生白色固體狀粗製化合物**79** (26.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 485 (M+1)。

【0321】**化合物80**：在氮氣下向配備有攪拌棒之火焰乾燥之圓底燒瓶中添加化合物**79** (26.0 g, 53.6 mmol)、DMSO (150 mL)及EtOAc (150 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌30 min。添加丙基膦酸酐(T3P, 50 wt.%，於EtOAc中, 68.2 g, 0.107 mol)及三乙胺(14.6 mL, 0.107 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物傾倒至水(500 mL)中且用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。用水(3 × 500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-30%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**80** (21 g, 來自化合物**78**之產率為76%)。m/z = 483 (M+1)。

【0322】**化合物81**：將化合物**80** (50 g, 103.6 mmol)及NaOAc (21.2 g, 258 mmol)稱重於3頸圓底燒瓶中。將混合物與二甲基乙醯胺(300 mL)混合。添加LiBr (81.0 g, 932 mmol)。將混合物在油浴(預加熱至150°C)中加熱，且氮鼓泡通過反應混合物以去除所形成之MeBr達16 h。於室溫下在水浴中冷卻混合物。添加HCl水溶液(1 M, 1.5 L)。在環境溫度下將混合物攪拌1 h。藉由過濾收集沈澱之白色固體。用水(150 mL)洗滌固體。將濕餅溶解於CH_2Cl_2 (500 mL)中。用(2 × 500 mL)洗滌混合物。將

有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，以產生白色固體狀化合物**81** (36 g, 74%產率)。m/z = 469 (M+1)。

【0323】**化合物82**：混合化合物**81** (20 g, 43 mmol)與甲酸乙基酯(100 mL, 1.24 mol)。將混合物冷卻至0℃。添加甲醇鈉(於MeOH中之5 M溶液, 128 mL, 0.64 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h，且然後冷卻至0℃。緩慢添加HCl (6 M水溶液, 約79 mL, 0.47 mol)以將pH調整至1-2。添加EtOH (400 mL)及羥胺鹽酸鹽(4.4 g, 63 mmol)。將反應混合物於55℃下攪拌3 h。去除EtOH。將殘餘物分配在CH_2Cl_2 (1 L)與水(1 L)之間。分離水相並用CH_2Cl_2 (2 × 500 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**82** (19 g, 90%產率)。m/z = 494 (M+1)。

【0324】**化合物83**：於0℃下在氮氣下向化合物**82** (11 g, 22.3 mmol)及Et_3N (6.8 g, 66.9 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加二苯基磷醯基疊氮化物(9.2 g, 33.5 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3 h。將混合物用EtOAc (300 mL)稀釋且用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。將有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，以產生粗製化合物**83**。將化合物**83**溶解於甲苯(100 mL)中且於80℃下在氮氣下加熱3 h。濃縮反應混合物，以產生白色固體狀粗製化合物**84**。將化合物**84**溶解於乙腈(100 mL)中且冷卻至0℃。添加濃HCl (12 N水溶液, 41 mL, 0.49 mmol)。將混合物於環境溫度下攪拌3 h。藉由過濾收集沈澱之固體；用乙腈(20 mL)洗滌；且在真空下乾燥，以產生白色固體狀化合物**85** HCl鹽(8 g, 71%產率)。m/z = 465 (M+1)。

【0325】**化合物86**：於室溫下向化合物**85** HCl鹽(210 mg, 0.42 mmol)於CH_2Cl_2 (9 mL)中之溶液中添加Et_3N (0.63 mL, 4.52 mmol)。將反應物冷卻至0℃且添加4-氯丁醯氯(0.15 mL, 1.36 mmol)。將反應於室溫下運行2 h，且然後用EtOAc (20 mL)及HCl水溶液(1 M, 20 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**86** (210 mg, 82%產率)。m/z = 569 (M+1)。

【0326】**化合物87**：於0℃下向化合物**86** (65 mg, 0.11 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaH (於礦物油中之60%分散液(14 mg, 0.34 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h，且然後冷卻至0℃。用HCl水溶液(1 M, 10 mL)淬滅反應。然後添加EtOAc (20 mL)及水(20 mL)。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物與使用相同程序自化合物**86** (156 mg, 0.27 mmol)合成之另一批次合併，且藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化，以產生化合物**87** (112 mg, 54%產率)。m/z = 533 (M+1)。

【0327】**T58**：將化合物**87** (112 mg, 0.21 mmol)溶解於DMF (7 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(30 mg, 0.105 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(51 μL, 0.63 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h。冷卻至0℃後，將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋且添加10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機

萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物兩次，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)再次對其再純化，以產生灰白色固體狀化合物**T58** (13 mg, 9%產率)。m/z = 531 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.65 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05-2.02 (m, 16H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0328】**化合物88**：於室溫下向化合物**85** HCl鹽(210 mg, 0.42 mmol)於CH_2Cl_2 (9 mL)中之溶液中添加Et_3N (0.25 mL, 1.81 mmol)。將反應物冷卻至0℃且添加氯甲酸2-氯乙基酯(0.14 mL, 1.36 mmol)。將反應物於室溫下攪拌4 h。將混合物用EtOAc (20 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2× 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**88** (120 mg, 46%產率)。m/z = 571 (M+1)。

【0329】**化合物89**：於0℃下向化合物**88** (120 mg, 0.21 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加含在THF (2 mL)中之第三丁醇鉀(28 mg, 0.25 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min。將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋且用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅。分離有機萃取物且用水(2 × 10 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生化合物**89** (112 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 535 (M+1)。

【0330】**化合物90**：於室溫下向化合物**89** (112 mg, 0.21 mmol)於

MeOH (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol)。將反應物於室溫下攪拌過夜，且然後用EtOAc (20 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)稀釋。分離有機萃取物並用水(2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**90** (54 mg, 來自化合物**88**之產率為48%)。m/z = 535 (M+1)。

【0331】**T59**：將化合物**90** (54 mg, 0.10 mmol)溶解於DMF (4 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(14 mg, 0.050 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(24 μL, 0.30 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h。冷卻至0℃後，將反應物用EtOAc (20 mL)稀釋且添加10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)。分離有機萃取物並用水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T59** (39 mg, 72%產率)。m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.06 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.37 (bs, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-2.01 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0332】**化合物91**：於0℃下向化合物**85** HCl鹽(220 mg, 0.44 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(242 μL, 1.39 mmol)。將混合物於0℃下攪拌10 min，然後於0℃下逐滴添加呈MeCN (3

mL)及EtOH (1 mL)中之溶液形式之化合物**60** (260 mg, 0.92 mmol)。將所得混合物於0℃下攪拌1 h，然後於室溫下攪拌5 h。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**91** (163 mg, 68%產率)。m/z = 517 (M+1)。

【0333】**化合物92**：於室溫下向化合物**91** (163 mg, 0.32 mmol)於MeOH (10 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(131 mg, 0.95 mmol)。在室溫下將混合物攪拌20 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與HCl水溶液(0.2 N, 10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**92** (158 mg, 97%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 517 (M+1)。

【0334】**T60**：於室溫下向化合物**92** (158 mg, 0.31 mmol)於甲苯(3 mL)及氯仿(2 mL)中之溶液中添加DDQ (69.4 mg, 0.31 mmol)。將混合物於50℃下攪拌45 min，然後冷卻至室溫且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。分離水相並用EtOAc (2×20 mL)萃取。用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T60** (105 mg, 67%產率)。m/z = 515 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.36 (td, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.45 (m, 4H), 0.90 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0335】**化合物93**：於室溫下向化合物**85** (170 mg, 0.37 mmol)於AcOH (4 mL)中之溶液中依序添加原甲酸三甲基酯(370 μL, 3.4 mmol)及疊氮化鈉(298 mg, 4.58 mmol)。將所得混合物於80℃下攪拌1 h，然後於室溫下攪拌16 h。將反應混合物分配在EtOAc (20 mL)與H_2O (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**93** (73 mg, 38%產率)。m/z = 518 (M+1)。

【0336】**化合物94**：於室溫下向化合物**93** (73 mg, 0.14 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(58 mg, 0.42 mmol)。將混合物於室溫下攪拌18 h，然後於55℃下攪拌2 h。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**94** (65 mg, 89%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 448 (M-CHN_4)。

【0337】**T61**：於室溫下向化合物**94** (65 mg, 0.12 mmol)於氯仿(3 mL)中之溶液中添加DDQ (28 mg, 0.12 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1 h，然後冷卻至室溫。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)。分離水相並用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T61** (40 mg, 62%產率)。m/z = 446 (M-CHN_4)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.30 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.46-

2.54 (m, 2H), 2.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.24-1.52 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0338】**化合物95**：於室溫下向多聚甲醛(183 mg, 6.09 mmol)、碳酸銨(292 mg, 3.04 mmol)及乙二醛三聚體二水合物(548 mg, 2.61 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液中添加化合物**85** (202 mg, 0.44 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌3天，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (20 mL)與H_2O (20 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色半固體狀化合物**95** (94 mg, 42%產率)。m/z = 516 (M+1)。

【0339】**化合物96**：於室溫下向化合物**95** (94 mg, 0.18 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(76 mg, 0.55 mmol)。在室溫下將混合物攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**96** (32 mg, 34%產率)。m/z = 516 (M+1)。

【0340】**T62**：於室溫下向化合物**96** (32 mg, 0.062 mmol)於氯仿(3 mL)中之溶液中添加DDQ (18 mg, 0.062 mmol)。將混合物於50°C下攪拌45 min，然後冷卻至室溫。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)。分離水相並用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液

(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Redi Sep胺管柱，用0-100%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)首先純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠, 0-80%丙酮之CH_2Cl_2 溶液(含有0.5% Et_3N))對其再次純化，以產生白色固體狀化合物**T62** (14 mg, 42%產率)。m/z = 514 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.49 (m, 4H), 0.96 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 4H)。

【0341】**化合物97**：於-78℃下向化合物**85** HCl鹽(400 mg, 0.80 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加3-(三氯甲基)-1,2-奧氮丙啶-2-甲酸第三丁基酯(230 mg, 0.88 mmol)。將混合物於-78℃下攪拌5 h，然後緩慢升溫至室溫且於室溫下攪拌15 h。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(矽膠, 用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**97** (92 mg, 20%產率)。m/z = 580 (M+1)。

【0342】**化合物98**：於室溫下向化合物**97** (92 mg, 0.16 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加HCl (4 M，於1,4-二噁烷中, 0.60 mL, 2.4 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3 h，然後於55℃下攪拌40 h。在減壓下濃縮反應混合物，以產生深綠色固體狀化合物**98** HCl鹽(100 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0343】**化合物99**：於室溫下向化合物**98** HCl鹽(100 mg, ≤ 0.16 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中依序添加1.1.3.3-四甲氧基丙烷(29 μL,

0.18 mmol)及HCl水溶液(12 N, 40 μL, 0.48 mmol)。將所得混合物於70℃下攪拌4 h，且然後在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc (20 mL)稀釋，並用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)洗滌。分離水相並用EtOAc (10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生棕黃色半固體狀化合物**99** (41 mg, 來自**97**之產率為49%)。m/z = 516 (M+1)。

【0344】**化合物100**：於室溫下向化合物**99** (41 mg, 0.079 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(33 mg, 0.24 mmol)。在室溫下將混合物攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**100** (15 mg, 37%產率)。m/z = 516 (M+1)。

【0345】**T63及T64**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**100** (14 mg, 0.027 mmol)於DMF (0.3 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(3.7 mg, 0.013 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h，然後於0℃下添加吡啶(9 μL, 0.11 mmol)。在氬氣氛下將所得混合物於55℃下攪拌4 h，然後於40℃下攪拌16 h。將反應混合物冷卻至室溫且分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。分離水相並用EtOAc (10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T63** (2.6 mg, 16%產率)及白色固體狀化合物**T64** (2.8 mg, 20%產率)。**T63**： m/z = 592/594 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.22 (d, J = 11.3

Hz, 1H), 2.66 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.21-2.42 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.94 (m, 13H), 0.95 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。**T64**： m/z = 514 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.02 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 2.4, 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.26 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.31-2.38 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10-1.98 (m, 13H), 0.96 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

【0346】**化合物101**：於室溫下向化合物**85** HCl鹽(150 mg, 0.30 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中依序添加TEA (92 μL, 0.66 mmol)及異氰酸乙基酯(35 μL, 0.45 mmol)。在室溫下將混合物攪拌18 h，然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**101** (140 mg, 87%產率)。m/z = 536 (M+1)。

【0347】**化合物102**：於室溫下向化合物**101** (140 mg, 0.26 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(108 mg, 0.78 mmol)。在室溫下將混合物攪拌20 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與HCl水溶液(0.2 N, 10 mL)之間。用EtOAc (2 × 10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-65%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**102** (53 mg, 38%產率)。m/z = 536 (M+1)。

【0348】**T65**：於室溫下向化合物**102** (53 mg, 0.099 mmol)於甲苯

(2 mL)及氯仿(2 mL)中之溶液中添加DDQ (57 mg, 0.099 mmol)。將混合物於50℃下攪拌45 min，然後冷卻至室溫且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)首先純化殘餘物，然後藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)再次純化，以產生白色固體狀化合物**T65** (9.9 mg, 19%產率)。m/z = 534 (M+1)；8.08 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-1.94 (m, 13H), 0.90 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0349】**化合物103**：於0℃下向化合物**84** (167 mg, 0.34 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 389 µL, 1.70 mmol)。將混合物於0℃下攪拌2 h，然後於室溫下攪拌1 h。濃縮反應混合物，且將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用EtOAc (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生無色半固體狀化合物**103** (318 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 523 (M+1)。

【0350】**化合物104**：於室溫下向化合物**103** (318 mg, ≤ 0.34 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(141 mg, 1.02 mmol)。將混合物於室溫下攪拌20 h。添加額外量之碳酸鉀(70 mg, 0.50 mmol)。將反應混

合物再攪拌4 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。分離水相並用EtOAc (2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**104** (115 mg, 來自化合物**29**之產率為65%)。m/z = 523 (M+1)。

【0351】**T66**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**104** (115 mg, 0.22 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(30 mg, 0.11 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h，然後於0℃下添加吡啶(71 μL, 0.88 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌3.5 h，然後冷卻至室溫。將混合物分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。分離水相並用EtOAc (10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T66** (100 mg, 88%產率)。m/z = 446 (M-CH_3OCONH)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10-1.61 (m, 6H), 0.90 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0352】**T67**：於室溫下向化合物**9** (196.3 mg, 0.40 mmol)於CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加PTFE小瓶中之XeF_2 (81 mg, 0.48 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後在CH_2Cl_2 (10 mL)幫助下轉移至分液漏

斗。用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)洗滌混合物。分離水相並用CH_2Cl_2(2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-25%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**T67** (20.6 mg, 11%產率)及黃色固體狀化合物**105** (70 mg, 36%產率)。**T67**： m/z = 466 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.23 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-2.12 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。化合物**105**：m/z = 490 (M+1)。

【0353】**化合物106**：將化合物**18** (222 mg, 0.465 mmol)溶解於乙酸(2.3 mL)中。於室溫下依序添加NaOAc (76 mg, 0.93 mmol)及過乙酸(39 wt.%，於乙酸中, 158 μL, 0.929 mmol)。將混合物於室溫下在氮氣下攪拌16 h，且然後冷卻至0℃。添加10%Na_2SO_3水溶液(20 mL)。將混合物於環境溫度下攪拌20 min。藉由過濾收集沈澱之白色固體；且用水(30 mL)洗滌。將濕餅溶解於EtOAc (30 mL)中。用水(20 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀部分純化之化合物**106** (180 mg, 79%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 448 (M-OCHO)。

【0354】**化合物107**：於室溫下在氮氣下向部分純化之化合物**106** (178 mg, < 0.361 mmol)於MeOH (3.6 mL)中之混合物中添加甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 165 μL, 0.721 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2 h。冷卻至室溫後，將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(15 mL)及水(15 mL)

處理；且於室溫下攪拌10 min。藉由過濾收集沈澱之白色固體；且用水(30 mL)洗滌。將濕餅溶解於EtOAc (30 mL)中。用水(20 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**107** (116 mg, 69%產率)。m/z = 448 (M-OH)。

【0355】**T68**：將化合物**107** (116 mg, 0.25 mmol)溶解於DMF (0.7 mL)中。將混合物冷卻至約0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(36 mg, 0.13 mmol)於DMF (0.6 mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌2 h。添加吡啶(81 μL, 1.00 mmol)。將混合物於55℃下攪拌5-6 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (30 mL)稀釋；且依序用10%Na_2SO_3水溶液(15 mL)、1 N HCl水溶液(15 mL)及水(15 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T68** (91 mg, 79%產率)。m/z = 446 (M-OH)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98-1.67 (m, 8H), 0.89 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0356】**化合物10**：於0℃下在氮氣下向化合物**9** (100 mg, 0.203 mmol)於CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中依序添加草醯氯(53 μL, 0.61 mmol)及DMF (1滴)。在室溫下將混合物攪拌3 h，且然後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(2 × 10 mL)中且在減壓下濃縮，以產生褐色固體狀粗製化合物**10**，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0357】**化合物108**：將化合物**10** (所有皆來自最後步驟, ≤ 0.203

mmol)溶解於2-甲基四氫呋喃(2 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加乙醯肼(25 mg, 0.30 mmol)於CH_2Cl_2 (2.5 mL)中之懸浮液。將混合物於室溫下攪拌30 min。添加額外量之固體狀乙醯肼(50 mg, 0.60 mmol)。將混合物於室溫下攪拌15 h。將混合物用EtOAc (40 mL)稀釋且用水(3 × 15 mL)洗滌。將合併之水性洗液用EtOAc (20 mL)萃取，將其用水(3 × 10 mL)洗滌。用$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**108** (35 mg, 來自化合物**9**之產率為31%)。m/z = 548 (M+1)。

【0358】**T69**： 將化合物**108** (35 mg, 0.064 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液於回流溫度下加熱，且用Dean-Stark裝置去除水，持續1.5 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (30 mL)稀釋；且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T69** (27 mg, 82%產率)。m/z = 530 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.00 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19-2.35 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.82 (m, 11H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0359】**T70**：於0℃下在氮氣下向化合物**10** (63 mg, 0.125 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷(17 μL, 0.25 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h；且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。用水(3×10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽

膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**T70** (19 mg, 29%產率)。m/z = 531 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.31-4.72 (m, 2H), 3.80-4.20 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09-2.00 (m, 15H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0360】**T71**：於0℃下在氮氣下向化合物**10** (63 mg, 0.125 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中溶液中添加吡咯啶(21 μL, 0.26 mmol)。將混合物於室溫下攪拌30 min；且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。用水(3×10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**T71** (56 mg, 82%產率)。m/z = 545 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.55 (bs, 3H), 3.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-2.11 (m, 19H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0361】**T72**：於室溫下在氮氣下向化合物**10** (32 mg, 0.063 mmol)於THF (1 mL)及水(0.1 mL)中之混合物中依序添加Et_3N (26 μL, 0.19 mmol)及羥胺鹽酸鹽(8.7 mg, 0.13 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h；且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。用水(3×10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-85%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**T72** (17 mg, 53%產率)。m/z = 507 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (bs, 1H),

8.16 (s, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.69-1.92 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15-1.63 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0362】**T73**：於室溫下在氮氣下向化合物**10** (32 mg, 0.063 mmol)於THF (1 mL)及水(0.1 mL)中之混合物中依序添加Et_3N (26 μL, 0.19 mmol)及甲氧基胺鹽酸鹽(10 mg, 0.13 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h；且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。用水(3×10 mL)洗滌混合物。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**T73** (19 mg, 58%產率)。m/z = 521 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01-1.99 (m, 15 H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0363】**化合物109**：於室溫下向化合物**85** (100 mg, 0.21 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加Et_3N (36 μL, 0.26 mmol)及丙烯酸甲酯(78 μL, 0.86 mmol)。將反應物於50℃下加熱過夜。其後，添加額外量之Et_3N (36 μL, 0.26 mmol)及丙烯酸甲酯(78 μL, 0.86 mmol)。將反應物於50℃下攪拌3天。在旋轉蒸發儀上濃縮混合物。用EtOAc (20 mL)及10% NaH_2PO_4水溶液(10 mL)稀釋殘餘物。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙

酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**109** (93 mg, 78%產率)。m/z = 551 (M+1)。

【0364】**化合物110**：於室溫下向化合物**109** (93 mg, 0.17 mmol)中添加HCl (4 M於1,4-二噁烷中，2 mL, 8 mmol)及3滴水。將攪拌之反應於室溫下運行過夜。添加MeCN (1 mL)及HCl (6 M水溶液, 1 mL)，且將反應物於室溫下攪拌過夜。添加額外量之HCl (6 M水溶液, 2 mL)，且將反應物於室溫下攪拌過夜。化合物**109**完全消耗。將反應物冷卻至0℃。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)以將pH調整至6-7。用EtOAc (30 mL)萃取混合物。分離水相並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生粗製化合物**110** (91 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 537 (M+1)。

【0365】**化合物111**：於0℃下向化合物**110** (91 mg, 0.17 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加Et_3N (71 μL, 0.51 mmol)及氧氯化磷(24 μL, 0.25 mmol)。將反應物於室溫下攪拌3 h，且然後用EtOAc (20 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**111** (75 mg, 85%產率)。m/z = 519 (M+1)。

【0366】**化合物112**：於室溫下向化合物**111** (75 mg, 0.14 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol)。將反應物於室溫下運行過夜，且然後用EtOAc (20 mL)及10%NaH_2PO_4水溶液(10 mL)

稀釋。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮，以產生粗製化合物**112** (37 mg, 49%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 519 (M+1)。

【0367】**T74**：將化合物**112** (35 mg, 0.067 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(10 mg, 0.034 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(16 μL, 0.2 mmol)。將混合物於60℃下加熱9 h。冷卻至0℃後，將反應物用EtOAc (20 mL)及H_2O (20 mL)稀釋。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T74** (11 mg, 32%產率)。m/z = 517 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.04 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08-1.63 (m, 6H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0368】**化合物113**：合併化合物**32** HCl鹽(150 mg, 0.313 mmol)及琥珀酸酐(47 mg, 0.47 mmol)且溶解於1,4-二噁烷(3.5 mL)中。添加DMAP (17 mg, 0.14 mol)。將反應物於150℃下在Biotage微波合成器中加熱16h。冷卻至室溫後，用EtOAc (20 mL)萃取反應物且用H_2O (3 × 20 mL)洗滌。分離水相並用EtOAc (20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-

100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**113** (74 mg, 42%產率)。m/z = 561 (M+1)。

【0369】**化合物114**：於室溫下向化合物**113** (74 mg, 0.13 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (73 mg, 0.53 mmol). 將反應物於室溫下攪拌過夜，且然後用EtOAc (20 mL)稀釋並添加10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**114** (13 mg, 18%產率)。m/z = 561 (M+1)。

【0370】**T75**：將化合物**114** (13 mg, 0.023 mmol)溶解於DMF (3 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(3.3 mg, 0.012 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(5.6 μL, 0.070 mmol)。將混合物於60℃下加熱9 h。冷卻至0℃後，用EtOAc (20 mL)及H_2O (20 mL)稀釋反應物。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生灰白色固體狀化合物**T75** (12 mg, 93%產率)。m/z = 559 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.65 (m, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0371】**化合物115**：向化合物**75** (110 g, 0.234 mol)於MeCN (1.1 L)中之混合物中添加二甲基矽基三氟甲烷磺酸*第三丁基*酯(93 g, 0.35 mol)及2,6-二甲基吡啶(63 g, 0.59 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉由過濾收集沈澱之固體且在真空下乾燥，以產生白色固體狀化合物**115** (108 g, 79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.00 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.77 (td, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0372】**化合物116**：於0℃下在氮氣下向化合物**115** (30.0 g, 51.3 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M，於己烷中, 257 mL, 257 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min且然後於室溫下攪拌2 h。將反應物冷卻至0℃。小心地添加水(200 mL)。然後添加EtOAc (400 mL)及10%水性Roselle鹽(400 mL)。攪拌混合物直至分離各層。將有機萃取物用水(2×500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌；經無水Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮，以產生粗製化合物**116** (31.0 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.78 (td, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 1.67-1.41 (m, 9H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.29-1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.97-0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (m, 9H),

0.81 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0373】**化合物117**：向化合物**116** (93 g, 167 mmol)於CH_2Cl_2 (900 mL)中之混合物中添加NMO (42.97 g, 366.8 mmol)及4 Å分子篩(186 g)。將反應物於室溫下攪拌15 min。添加TPAP (5.86 g, 16.7 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h。經由矽藻土墊過濾混合物。用10%Na_2SO_3水溶液(300 mL)洗滌濾液。將有機萃取物用水(2×500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用5%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**117** (61 g, 66%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.81 (td, J = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 1.69-1.51 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 5H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.71-0.66 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0374】**化合物118**：於0℃下向第三丁醇鉀(60.6 g, 540.1 mmol)於THF (500 mL)中之混合物中添加膦乙酸三乙酯(121.2 g, 540.6 mmol)。將混合物於0℃下攪拌15 min且升溫至室溫。添加化合物**117** (20 g, 36 mmol)於THF (100 mL)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌4 h，且然後用水(200 mL)淬滅。用EtOAc (2×200 mL)萃取混合物。用水(2×500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌合併之有機萃取物；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。將殘餘物與使用相同程序自化合物**117** (20 g, 36 mmol)獲得之粗產物合併，且藉由管柱層析(矽膠，用5%EtOAc之己烷溶液溶析)純化，以產生白色固體狀化合物**118** (40 g, 89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d,

J = 16.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.54-1.30 (m, 9H), 1.29-1.18 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.02-0.87 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0375】**化合物119**：於室溫下在氫氣(氣球)下將化合物**118** (10 g, 16 mmol)、10%碳載鈀(1 g)於MeOH (200 mL)中之混合物攪拌過夜。藉由過濾去除觸媒。濃縮濾液，以產生白色固體狀粗製化合物**119** (10 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 2.29-2.05 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.73 (tt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.67-1.29 (m, 13H), 1.29-1.14 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.91 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0376】**化合物120**：於室溫下向TBAF之溶液(1 M，於THF中, 622 mL, 622 mmol)添加化合物**119** (39 g, 62 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4 h，且然後濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (500 mL)與鹽水(500 mL)之間。將有機萃取物用Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮，以產生白色固體狀粗製化合物**120** (33 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.22 (dd, J =

10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 4H), 1.80-1.48 (m, 8H), 1.47-1.29 (m, 6H), 1.28-1.14 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 1H)。

【0377】**化合物121**：向化合物**120** (33 g, < 62 mmol)於CH_2Cl_2 (800 mL)中之溶液中逐份添加戴斯-馬丁過碘烷(54.6 g, 128.7 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h。添加飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(600 mL)。用CH_2Cl_2 (3×500 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用水(2.0 L)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用石油醚中之10% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**121** (22 g, 來自化合物**119**之產率為69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 15.8, 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 16.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 5H), 1.69 (td, J = 13.7, 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.44-1.22 (m, 10H), 1.22-1.08 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 3H), 0.86 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.73 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

【0378】**化合物122**：於0℃下向化合物**121** (22.0 g, 43.1 mmol)於甲酸乙基酯(103 mL, 1.27 mol)中之混合物中添加甲醇鈉(於MeOH中之5 M溶液, 130 mL, 0.65 mol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h，且然後冷卻至0℃。緩慢添加HCl (6 N水溶液, 約108 mL, 0.65 mmol)以將pH調整至1-2。添加EtOH (400 mL)及羥胺鹽酸鹽(4.5 g, 65.0 mmol, 1.5 equiv.)。

將反應混合物於55℃下攪拌3 h。濃縮混合物。將殘餘物分配在CH_2Cl_2 (2 L)與水(200 mL)之間。分離水相並用CH_2Cl_2 (2 × 500 mL)萃取。用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物；用Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-10%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**122** (19.5 g, 85%產率)。化合物**122**係甲基酯與乙基酯之混合物。m/z = 522, 536 (M+1)。

【0379】**化合物123**：將化合物**122** (2.0 g, 3.7 mmol)於CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液冷卻至-78℃。使臭氧鼓泡通過反應混合物，直至化合物**122**消耗完(約15 min)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後添加二甲硫(1.86 g, 30 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，且然後濃縮。藉由矽膠管柱層析(矽膠，用石油醚中之20% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**123** (1.3 g, 63%產率)。化合物**123**係甲基酯與乙基酯之混合物。m/z = 538, 552 (M+1)。

【0380】**化合物124**：於室溫下向化合物**123** (9.0 g, 16.3 mmol)於CH_3CN (90 mL)中之溶液中添加三溴化吡啶鎓(6.8 g, 21.3 mmol)。將反應混合物於50℃下攪拌3 h；冷卻至室溫；且用10%Na_2SO_3水溶液(100 mL)淬滅。用CH_2Cl_2 (3×100 mL)萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥合併之有機萃取物；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**124** (6 g, 70%產率)。化合物**124**係甲基酯與乙基酯之混合物。m/z = 536, 550 (M+1)。

【0381】**化合物125及126**：於室溫下向化合物**124** (300 mg, 0.55 mmol)於MeOH (5 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 624 μL, 2.73 mmol)。將混合物在55℃下攪拌6 h，然後冷卻至室溫。在

減壓下濃縮混合物。將殘餘物分配在HCl水溶液(1 N, 10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生淺黃色固體狀化合物**125**及**126** (總共295 mg，比率為約6:1)之混合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。化合物**125**：m/z = 536 (M+1)；化合物**126:** m/z = 522 (M+1)。

【0382】**T76**及**T77**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**125**及**126** (295 mg, ≤ 0.55 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(76 mg, 0.27 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(178 μL, 2.3 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌4.5 h，然後冷卻至室溫。將混合物分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。分離水相並用EtOAc (2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T76** (60 mg,來自化合物**124**之產率為20%)及白色固體狀化合物**T77** (155 mg, 來自化合物**124**之產率為53%)。**T76**： m/z = 534 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.26 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.96 (td, *J* = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94-1.88 (m, 16H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。**T77**： m/z = 520 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 1.99 (td, J = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38

(s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98-1.92 (m, 16H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0383】**T77**：於室溫下向化合物**T76** (60 mg, 0.11 mmol)於MeCN (2 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(2 N, 0.11 mL, 0.22 mmol)。將混合物在65℃下攪拌16 h，然後冷卻至室溫。將混合物分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用鹽水(10 mL)洗滌有機相。用EtOAc (10 mL)萃取合併之水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀部分純化之化合物**T77** (40 mg, 80%產率)。m/z = 520 (M+1)。

【0384】化合物**T78**：於室溫下向化合物**T77** (40 mg, 0.077 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加甲胺(2 M，於THF中, 48 μL, 0.096 mmol)、Et_3N (32 μL, 0.23 mmol)及HATU (59 mg, 0.15 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液、然後0-60%丙酮之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T78** (27.5 mg, 67%產率)。m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (bs, 1H), 2.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.72-2.24 (m, 10H), 1.51 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-1.67 (m, 10H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0385】**T79**：於室溫下向部分純化之化合物**T77** (40 mg, < 0.077 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加乙胺(2 M，於THF中, 48 μL, 0.096 mmol)、Et_3N (32 μL, 0.23 mmol)及HATU (59 mg, 0.15 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 0-60%丙酮之己烷溶液)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T79** (9.3 mg, 22%產率)。m/z = 547 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.51 (bs, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99-2.19 (m, 23H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 4H)。

【0386】**T80**：於室溫下向化合物**T77** (37.5 mg, 0.072 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加氮雜環丁烷(4.9 μL, 0.072 mmol)、Et_3N (30 μL, 0.22 mmol)及HATU (55 mg, 0.14 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T80** (21.6 mg, 54%產率)。m/z = 559 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.15 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 1.73-2.06 (m, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98-1.61 (m, 10H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0387】**T81**：於室溫下向化合物**T77** (39 mg, 0.075 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加環丙胺(6.5 μL, 0.094 mmol)、Et_3N (31 μL, 0.23 mmol)及HATU (57 mg, 0.15 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 0-50%丙酮之CH_2Cl_2溶液)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠, 0-60%丙酮之己烷溶液)對其再次純化，以產生白色固體狀化合物**T81** (23 mg, 55%產率)。m/z = 559 (M+1)；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95-2.20 (m, 20H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.44 (m, 2H)。

【0388】**化合物127**：將化合物**18** (500 mg, 1.05 mmol)、羥胺鹽酸鹽(95 mg, 1.36 mmol)及NaOAc (155 mg, 1.36 mmol)於EtOH (20 mL)及水(1.25 mL)中之溶液於室溫下攪拌16 h。濃縮反應混合物且與甲苯(2×20 mL)共沸。將殘餘物分配在EtOAc (15 mL)與水(10 mL)之間。用水(10 mL)洗滌有機相。用EtOAc (10 mL)萃取合併之水相。將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生白色固體狀化合物**127** (530 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 493 (M+1)。

【0389】**化合物128及129**：於-10℃下向化合物**127** (530 mg, ≤ 1.05 mmol)於MeCN (5 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(12 N, 17.5 μL, 0.21 mmol)。然後於-10℃下逐滴添加呈MeCN (5 mL)中之溶液形式之NCS

(140 mg, 1.05 mmol)。將所得混合物於-10℃下攪拌45 min，然後於-10℃下添加氨(29 wt.%，於水中, 0.7 mL, 10.5 mmol)。將反應混合物於-10℃下攪拌4 h，緩慢升溫至室溫且於室溫下攪拌18 h。在減壓下濃縮反應混合物且分配在EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相且將合併之有機萃取物用水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**128** (45 mg, 來自化合物**18**之產率為8.5%)及白色固體狀化合物**129** (293 mg, 57%產率, 來自化合物**18**)。化合物**128**： m/z = 508 (M+1)；化合物**129**： m/z = 491 (M+1)。

【0390】**化合物130**：於室溫下向化合物**128** (42 mg, 0.083 mmol)於AcOH (1 mL)中之溶液中添加乙酸酐(12 μL, 0.12 mmol)。將混合物於室溫下攪拌60 min，然後加熱至100℃且於100℃下攪拌3 h。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(2×10 mL)中且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**130** (18 mg, 40%產率)。m/z = 532 (M+1)。

【0391】**化合物131**：於室溫下向化合物**130** (18 mg, 0.033 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(14 mg, 0.10 mmol)。在室溫下將混合物攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (5 mL)與水(5 mL)之間。用EtOAc (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**131** (9.2 mg, 52%產率)。m/z = 532 (M+1)。

【0392】**T82**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**131** (9.2 mg, 0.017

mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(2.4 mg, 0.0083 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(5.6 μL, 0.069 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌3.5 h，然後冷卻至室溫且分配在EtOAc (5 mL)與鹽水(5 mL)之間。用EtOAc (2×5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T82** (2.5 mg, 28%產率)。m/z = 530 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13-2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0393】**化合物132**：於室溫下向化合物**18** (150 mg, 0.31 mmol)於MeOH (5 mL)中之懸浮液中添加K_2CO_3 (130 mg, 0.94 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌18 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物分配在HCl水溶液(1 N, 10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (3×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**132** (105 mg, 70%產率)。m/z = 478 (M+1)。

【0394】**T83**：於0℃下在氮氣氛下向化合物**132** (105 mg, 0.22 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(30 mg, 0.11 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(71 μL, 0.98 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌4.5 h，然後冷卻至室溫。

將混合物分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T83** (61 mg, 58%產率)。m/z = 476 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00-1.94 (m, 15H), 0.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0395】**T84**：於室溫下將化合物**T83** (47 mg, 0.099 mmol)、羥胺鹽酸鹽(8.9 mg, 0.13 mmol)及NaOAc (15 mg, 0.18 mmol)在EtOH (2 mL)及水(0.1 mL)中混合。在室溫下將混合物攪拌3 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物與甲苯(20 mL)共沸，然後藉由管柱層析(矽膠，用0-40%丙酮之己烷溶液溶析)純化，以產生白色固體狀化合物**T84** (30.8 mg, 64%)。m/z = 491 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00-1.63 (m, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0396】**T85**：於室溫下向化合物**9** (25 mg, 0.051 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中依序添加甲胺(2 M，於THF中, 32 μL, 0.064 mmol)、Et_3N (21 μL, 0.15 mmol)及HATU (39 mg, 0.10 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(5 mL)與EtOAc (5 mL)之間。用EtOAc (5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4

乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T85** (19.4 mg, 75%產率)。m/z = 505 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00-1.98 (m, 15H), 0.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0397】**T86**：於室溫下向化合物**9** (25 mg, 0.051 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中依序添加環丙胺(4.4 μL, 0.064 mmol)、Et_3N (21 μL, 0.15 mmol)及HATU (39 mg, 0.10 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(5 mL)與EtOAc (5 mL)之間。用EtOAc (5 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T86** (20.5 mg, 76%產率)。m/z = 531 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09-1.91 (m, 14H), 0.87 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.71 (m, 2H), 0.59 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.49 (m, 1H), 0.38 (m, 1H)。

【0398】**T87**：於室溫下向化合物**9** (25 mg, 0.051 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中依序添加2,2-二氟乙胺(4.5 μL, 0.064 mmol)、Et_3N (21 μL, 0.15 mmol)及HATU (39 mg, 0.10 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(5 mL)與EtOAc (5 mL)之間。用EtOAc (5 mL)

萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T87** (27.3 mg, 97%產率)。m/z = 555 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.66 (s, 1H), 6.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.83 (tt, J = 4.1, 56.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11-1.96 (m, 15H), 1.09 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0399】**化合物133**：於0℃下在氮氣下向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(30.9 g, 90.1 mmol)於THF (200 mL)中之混合物中添加雙(三甲基矽基)胺基鋰(1 M，於THF中, 90.1 mL, 90.1 mmol)。將混合物於0℃下攪拌30 min且升溫至室溫.添加化合物**117** (10 g, 18.0 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌4 h。用水(200 mL)淬滅反應。將混合物用EtOAc (2 ×100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用H_2O (2 × 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用石油醚中之5% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀粗製化合物**133** (11 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.65-1.22 (m, 16H), 1.06 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.73-0.68 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

【0400】**化合物134**：將化合物**133** (12 g, 20.1 mmol)於HCl (於1,4-

二噁烷中之4 M溶液, 100 mL)中之溶液於室溫下攪拌16 h。濃縮混合物。將殘餘物用MTBE (100 mL)洗滌，以產生白色固體狀化合物**134** (8.2 g, 90%產率)。m/z = 455 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 14.7, 3.6 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.75-1.32 (m, 13H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (d, J = 5.9 HZ, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H)。

【0401】**化合物135**：於0℃下向化合物**134** (7.2 g, 15.8 mmol)於丙酮(70 mL)中之溶液中添加瓊斯試劑(2 M，於丙酮中, 17.4 mL, 34.8 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h，且冷卻至0℃。添加10%Na_2SO_3水溶液溶液(50 mL)。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**135** (4.8 g, 65%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.18-5.13 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 3H), 2.42 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 6H), 1.65-1.15 (m, 11H), 1.08 (s, 3H), 1.04-0.93 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

【0402】**化合物136**：在氮氣下向配備有攪拌棒之火焰乾燥之圓底燒瓶中添加化合物**135** (5.4 g, 11.5 mmol)、K_2CO_3 (3.2 g, 23.0 mol)及DMF (15 mL)。添加碘甲烷(2.5 g, 17.3 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌16

h。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且於室溫下攪拌30 min。藉由過濾收集沈澱之固體且在真空下乾燥，以產生白色固體狀化合物**136** (5.0 g, 90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.19 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.38 (ddd, J = 15.9, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.70-1.19 (m, 14H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.92 (br s, 3H), 0.81 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0403】**化合物137**：將化合物**136** (4.5 g, 9.3 mmol)與甲酸乙基酯(20.7 g, 279.6 mmol)混合且冷卻至0℃。添加甲醇鈉溶液(於MeOH中之5 M溶液, 28 mL, 140 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h，且冷卻至0℃。緩慢添加HCl (6 M水溶液, 23 mL, 138 mmol)以將pH調整至1-2。添加EtOH (20 mL)及羥胺鹽酸鹽(973 mg, 14.0 mmol)。將反應混合物於55℃下攪拌3 h。濃縮混合物。將殘餘物分配在CH_2Cl_2 (100 mL)與水(100 mL)之間。分離水相並用CH_2Cl_2 (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-10%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**137** (4.0 g, 85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 5.23 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14-1.89 (m, 6H), 1.74 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 1.70-1.34 (m, 10H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.93 (s, 6H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0404】**化合物138**：將化合物**137** (4.1 g, 8.07 mmol)於CH_2Cl_2 (20

mL)中之溶液冷卻至-78℃。使臭氧鼓泡通過反應混合物直至化合物**137**完全消耗(約15 min)。將反應物於室溫下攪拌過夜；用二甲硫(3.1 g, 50 mmol)淬滅；於室溫下再攪拌1 h；且然後濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用石油醚中之17% EtOAc溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**138** (3.0 g, 71%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H), 2.20-1.94 (m, 5H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.75-1.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.19-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0405】**化合物139**：於室溫下向化合物**138** (3.0 g, 5.73 mmol)於CH_3CN (30 mL)中之溶液中添加三溴化吡啶鎓(2.4 g, 7.45 mmol)。將反應混合物於50℃下攪拌3 h，且然後冷卻至室溫。添加10%Na_2SO_3水溶液溶液(30 mL)。用CH_2Cl_2 (3 × 50 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-20%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**139** (2 g, 67%產率)。m/z = 522 (M+1)。

【0406】**化合物140**：於室溫下在氮氣下向化合物**139** (5.0 g, 9.6 mmol)於MeOH (50 mL)中之混合物中添加甲醇鈉(30 wt.%，於MeOH中, 2.6 g, 14.4 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用MTBE (200 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(100 mL)處理。分離有機萃取物用並鹽水(200 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**140** (4.0 g, 80%產率)。m/z = 522 (M+1)。

【0407】**T88**：將化合物**140** (4.0 g, 7.7 mmol)溶解於DMF (40 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(1.2 g, 4.2 mmol)溶解於DMF (40 mL)中且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1.5 h。添加吡啶(1.8 g, 22.8 mmol)。將混合物在55℃下加熱3 h，且然後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc (400 mL)稀釋且依序用5%Na_2SO_3水溶液(200 mL)、1 N HCl水溶液(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-35%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T88** (2.9 g, 73%產率)。m/z = 520 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.97 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 1.91-1.71 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-1.60 (m, 8H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0408】**化合物141**：於室溫下在氮氣下向化合物**139** (500 mg, 0.958 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中依序添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 1.10 mL, 4.79 mmol)及水(1 mL)。將混合物於60℃下攪拌16 h，且然後冷卻至0℃。添加1 N HCl水溶液(50 mL)。將混合物攪拌5 min。藉由過濾收集沈澱之固體且用水(2×15 mL)洗滌。將濕餅溶解於EtOAc (40 mL)中且用水(20 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**141** (297 mg, 61%產率)。m/z = 508 (M+1)。

【0409】**T89**：於0℃下在氮氣下向化合物**141** (492 mg, 0.969 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(139 mg, 0.485 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌2 h。添加吡啶(314 μL, 3.88 mmol)。將混合物在60℃下攪拌5-6 h。將混合物冷卻至室溫。添加1 N HCl水溶液(50 mL)。將混合物於室溫下攪拌10 min。藉由過濾收集沈澱之固體且用水(3×15 mL)洗滌。將濕餅溶解於EtOAc (40 mL)中並用水(3×15 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生黃色固體狀化合物**T89** (387 mg, 79%產率)。m/z = 506 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.90 (m, 14H), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0410】**化合物142**：於0℃下在氮氣下向化合物**T89** (61 mg, 0.12 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加草醯氯(32 μL, 0.36 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3.5 h，且然後濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(2×3 mL)中且濃縮。在真空下乾燥殘餘物，以產生黃色固體狀粗製醯氯(63 mg, 定量產率)。

【0411】**T90**：於0℃下在氮氣下向化合物**142** (21 mg, 0.040 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中溶液中添加氨(7 M，於MeOH中, 14 μL, 0.10 mmol)。將混合物於0℃下攪拌15 min。添加1 N HCl水溶液(3 mL)。將混合物分配在CH_2Cl_2 (15 mL)與水(10 mL)之間。分離水層並用CH_2Cl_2

(2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T90** (11 mg, 54%產率)。m/z = 505 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0412】**T91**：於0℃下在氮氣下向化合物**142** (21 mg, 0.040 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中溶液中添加甲胺(2 M，於THF中, 50 μL, 0.10 mmol)。將混合物於0℃下攪拌15 min。添加1 N HCl水溶液(3 mL)。將混合物分配在CH_2Cl_2 (15 mL)與水(10 mL)之間。分離水層並用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T91** (11 mg, 53%產率)。m/z = 519 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.98 (td, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0413】**T92**：於0℃下在氮氣下向化合物**142** (22 mg, 0.042 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中溶液中添加環丙胺(8.6 μL, 0.12 mmol)。將混合物於

0℃下攪拌15 min，且然後濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生部分純化之產物，藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)對其再次純化，以產生白色固體狀化合物**T92** (10 mg, 44%產率)。m/z = 545 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.67 (dq, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-1.82 (m, 15H), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.52-0.43 (m, 2H)。

【0414】**T93**：於0℃下在氮氣下向化合物**142** (21 mg, 0.040 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中溶液中添加氮雜環丁烷(6.8 μL, 0.10 mmol)。將混合物於0℃下攪拌15 min。添加1 N HCl水溶液(3 mL)。將混合物分配在CH_2Cl_2 (15 mL)與水(10 mL)之間。分離水層並用CH_2Cl_2 (2×10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T93** (12 mg, 55%產率)。m/z = 545 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 2.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.96 (td, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.88 (m, 13H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

【0415】**T94**：於室溫下在氮氣下將化合物**T89** (120 mg, 0.237

mmol)、乙胺(2 M，於THF中, 0.18 mL, 0.36 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(92 mg, 0.71 mmol)及HATU (180 mg, 0.473 mmol)於CH_2Cl_2 (4 mL)中之混合物攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-10% MeOH之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T94** (60 mg, 47%產率)。m/z = 533 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 9H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27-1.13 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0416】**T89**：將化合物**T88** (200 mg, 0.385 mmol)於DME (12 mL)用HCl (6 M水溶液, 4 mL, 24 mmol)處理。將混合物於130℃下在Biotage微波合成器中加熱1.5 h，且然後冷卻至室溫。使用相同條件執行額外8次反應，整體使用化合物**T88** (1.8 g, 3.5 mmol)。合併來自九次反應之反應混合物；用EtOAc (200 mL)稀釋；且用鹽水(100 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液(含有0.5% AcOH)溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T89** (1.0 g, 50%產率)。m/z = 506 (M+1)。

【0417】**化合物143**：於室溫下在氮氣下將化合物**T89** (250 mg, 0.494 mmol)、乙醯肼(55 mg, 0.74 mmol)、Et_3N (100 mg, 0.988 mmol)及DMAP (111 mg, 0.909 mmol)於CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物攪拌30 min。於室溫下添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N′-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(189

mg, 0.988 mmol)。將混合物於室溫下攪拌15 h；且然後用EtOAc (100 mL)稀釋。將混合物用1 N HCl水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-10%MeOH之CH_2Cl_2溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**143** (140 mg, 50%產率)。m/z = 562.1 (M+1)。

【0418】**T95**：將甲苯(8 mL)中之化合物**143** (140 mg, 0.249 mmol)及對甲苯磺酸一水合物(26 mg, 0.14 mmol)於回流溫度下加熱，且用Dean-Stark裝置去除水，持續1 h。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (50 mL)稀釋；且用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥有機萃取物；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用20-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T95** (40 mg, 30%產率)。m/z = 544 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18-1.02 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0419】**化合物144**：將化合物**T89** (50 mg, 0.099 mmol)、HATU (75 mg, 0.20 mmol)及N'-羥基乙脒(15 mg, 0.20 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (4 mL)中。將反應物於室溫下攪拌10 min。添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(52 μL, 0.30 mmol)。將反應物再攪拌1 h，且然後冷卻至0°C。將混合物用EtOAc (10 mL)稀釋且用水(10 mL)洗滌。分離水相並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾；並

濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-80%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**144** (50 mg, 90%產率)。m/z = 562 (M+1)。

【0420】**T96**：在微波小瓶中，將化合物**144** (24 mg, 0.043 mmol)溶解於甲苯(1 mL)及EtOAc (0.1 mL)中。密封小瓶且於200℃下在Biotage微波合成器中加熱20 min。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生淺黃色固體狀化合物**T96** (4 mg, 20%產率)。m/z = 544 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.07 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0421】**化合物145**：於0℃下在氮氣下向化合物**139** (1.6 g, 3.07 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M，於己烷中, 24.6 mL, 24.6 mmol)。將反應物於0℃下攪拌30 min且然後於室溫下攪拌2 h。將反應物冷卻至0℃，添加H_2O (100 mL)，之後添加EtOAc (50 mL)及10%水性Roselle鹽(50 mL)。攪拌混合物直至分離各層。將有機萃取物用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，以產生粗製化合物**145** (1.6 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 496 (M+1)。

【0422】**化合物146**：向化合物**145** (1.6 g, < 3.07 mmol)於DME (30 mL)及水(3 mL)中之混合物中添加NBS (820 mg, 4.61 mmol)。將混合物在黑暗中攪拌30 min。添加2%Na_2SO_3水溶液(80 mL)以淬滅反應。將混

合物攪拌15 min；且用EtOAc (50 mL)萃取。將有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**146** (1.0 g, 來自化合物**139**之產率為70%)。m/z = 494 (M+1)。

【0423】**化合物147**：於室溫下在氮氣下向化合物**146** (1.0 g, 2.0 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中添加甲醇鈉(30 wt.%，於MeOH中, 548 mg, 3.04 mmol)。將混合物於55℃下攪拌2 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用MTBE (50 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(5 mL)處理。分離有機萃取物；用鹽水(50 mL)洗滌；經無水Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-70%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**147** (880 mg, 88%產率)。m/z = 494 (M+1)。

【0424】**T97**：於室溫下在氮氣下向化合物**147** (150 mg, 0.303 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加DDQ (90 mg, 0.40 mmol)。於室溫下攪拌2 h後，將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(20 mL)處理。分離有機萃取物並用鹽水(50 mL)洗滌；經Na_2SO_4乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T97** (40 mg, 27%產率)。m/z = 492 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 6H), 1.66-1.47 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (m, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0425】**T98**：於室溫下向化合物**T19** (38 mg, 0.070 mmol)於

MeCN (0.7 mL)中溶液中添加過氧化氫(30%水溶液, 21 μL, 0.20 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h。添加額外量之過氧化氫(30%水溶液, 100 μL, 0.98 mmol)。將混合物於室溫下再攪拌6 h，且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。將混合物用10%Na_2SO_3水溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T98** (23 mg, 59%產率)。m/z = 561 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6.20 (s, 1H), 5.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.77 (m, 13H), 0.96 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (m, 2H), 0.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0426】**T99**：於室溫下向化合物**T1** (11 mg, 0.021 mmol)於MeCN (0.5 mL)中溶液中添加過氧化氫(30%水溶液, 100 μL, 0.98 mmol)。將混合物於室溫下攪拌65 h，且然後用EtOAc (30 mL)稀釋。將混合物用10%Na_2SO_3水溶液(15 mL)及水(10 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T99** (9 mg, 79%產率)。m/z = 546 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17-1.89 (m, 12H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (d, J = 4.7 Hz, 6H),

0.95 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0427】**T100**：於0℃下向化合物**T17** (15 mg, 0.027 mmol)於MeCN (0.3 mL)中之溶液中添加過氧化氫(30%水溶液, 11 μL, 0.11 mmol)。將混合物於室溫下攪拌4 h。添加額外量之過氧化氫(30%水溶液, 5 μL, 0.05 mmol)。將混合物於室溫下再攪拌1 h。將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋；且依序用10%Na_2SO_3水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-50%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T100** (8 mg, 52%產率)。m/z = 571 (M+1)；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 19.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.80 (m, 11H), 0.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0428】**化合物148**：於室溫下在氮氣下將含在MeOH (20 mL)中之化合物**5** (1 g, 1.96 mmol)用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 0.9 mL, 3.9 mmol)處理。將混合物於55℃下加熱1.5 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)處理且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，以產生粗製化合物**148** (1 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 510 (M+1)。

【0429】**T101**：將化合物**148** (1 g, 1.96 mmol)溶解於DMF (20 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。逐滴添加含在DMF (4 mL)中之1,3-二溴-5,5-二

甲基乙內醯脲(280 mg, 0.98 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(476 μL, 5.88 mmol)。將混合物於60℃下加熱6 h。冷卻至0℃後，將反應物用EtOAc (30 mL)稀釋且添加10%NaH_2PO_4水溶液(30 mL)。分離有機萃取物並用H_2O (2 × 30 mL)洗滌。用EtOAc (30 mL)萃取水相。用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機萃取物，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-40%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生化合物**T101** (973 mg, 來自化合物**5**之產率為98%)。m/z = 508 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 15.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.9-1.75 (m, 13H), 0.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

【0430】**化合物149**：於0℃下在氮氣下向化合物**5** (116 mg, 0.228 mmol)於THF (1.2 mL)中溶液中添加DIBAL-H (於甲苯中之1.0 M溶液, 1.14 mL, 1.14 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h且然後於室溫下攪拌2 h。將混合物冷卻至0℃；且小心地依序用水(10 mL)及1 N HCl水溶液(15 mL)處理。用EtOAc (2×15 mL)萃取混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物；用$MgSO_4$乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**149** (94 mg, 85%產率)。m/z = 482 (M+1)。

【0431】**化合物150**：於0℃下在氮氣下向化合物**149** (67 mg, 0.14 mmol)於丙酮(6.7 mL)中溶液中添加瓊斯試劑(2.0 M，於丙酮中, 0.15 mL, 0.30 mmol)。將混合物於0℃下攪拌20 min。添加*i*-PrOH以淬滅反

應。濃縮混合物。將殘餘物分配在EtOAc (25 mL)與水(20 mL)之間。分離有機萃取物；用水(10 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**150** (53 mg, 79%產率)。m/z = 480 (M+1)。

【0432】**化合物151**：於室溫下在氮氣下將化合物**150** (72 mg, 0.15 mmol)及碳酸鉀(83 mg, 0.60 mmol)於MeOH (1.5 mL)中之混合物攪拌過夜。將混合物用10% NaH_2PO_4水溶液(10 mL)處理且用EtOAc (2×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(20 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-35%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**151** (32 mg, 44%產率)。m/z = 480 (M+1)。

【0433】**T102**：在氮氣下於溶液中化合物**151** (32 mg, 0.067 mmol)溶於DMF (0.5 mL)並冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(9.5 mg, 0.033 mmol)溶解於DMF (0.1 mL)中且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌2 h。添加吡啶(22 μL, 0.27 mmol)。將混合物於55℃下攪拌5-6 h。反應完全。將混合物冷卻至室溫；用EtOAc (30 mL)稀釋；且依序用10% Na_2SO_3水溶液(15 mL)、1 N HCl水溶液(15 mL)及水(15 mL)洗滌。將有機萃取物用$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T102** (28 mg, 88%產率)。m/z = 478 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (s, 1H), 4.71 (dt, J = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87-1.88 (m, 16H)。

【0434】**化合物152**：於室溫下向化合物**123** (300 mg, 0.54 mmol)於MeOH (5 mL)中之懸浮液中添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 622 μL, 2.72 mmol)。將混合物於55℃下攪拌6 h，然後冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物分配在HCl水溶液(1 N, 10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，以產生黃色固體狀化合物**152** (281 mg, 99%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 524 (M+1)。

【0435】**化合物153**：於0℃下在氬氣氛下向化合物**152** (281 mg, 0.54 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(74 mg, 0.26 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1.5 h，然後於0℃下添加吡啶(174 μL, 2.2 mmol)。將所得混合物於55℃下攪拌4.5 h，然後冷卻至室溫。將混合物分配在EtOAc (10 mL)與鹽水(10 mL)之間。用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**153** (210 mg, 75%產率)。m/z = 522 (M+1)。

【0436】**T103**：於室溫下向化合物**153** (38 mg, 0.073 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加乙胺(46 μL, 0.092 mmol)、Et_3N (31 μL, 0.22 mmol)及HATU (56 mg, 0.15 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液、然後0-

60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T103** (22 mg, 56%產率)。m/z = 549 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 1H), 6.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.19-2.36 (m, 3H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86-1.91 (m, 17H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0437】**T104**：於室溫下向化合物**153** (38 mg, 0.073 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加甲胺(2 M，於THF中, 46 μL, 0.092 mmol)、Et_3N (30 μL, 0.22 mmol)及HATU (55 mg, 0.15 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-100%EtOAc之己烷溶液、然後0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T104** (24 mg, 62%產率)。m/z = 535 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.05 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20-2.54 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H),1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87-1.91 (m, 17H), 0.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0438】**T105**：於室溫下向化合物**153** (42 mg, 0.080 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中依序添加氮雜環丁烷(5.4 μL, 0.080 mmol)、Et_3N (34 μL, 0.24 mmol)及HATU (61 mg, 0.16 mmol)。將混合物於室溫下攪拌16 h，然後分配在鹽水(10 mL)與EtOAc (10 mL)之間。用EtOAc (10 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用鹽水(2×5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過

濾，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 0-60%丙酮之己烷溶液)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T105** (29.8 mg, 66%產率)。m/z = 561 (M+1)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.27-2.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89-2.14 (m, 19H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

【0439】**化合物154**：於室溫下在氮氣下向化合物**1** (4.02 g, 8.80 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物中依序添加HATU (4.02 g, 10.6 mmol)及Et_3N (2.45 mL, 17.6 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h。於室溫下添加氨(7 M，於MeOH中, 1.9 mL, 13.3 mmol)。將混合物於室溫下攪拌6 h。添加額外量之氨(7 M，於MeOH中, 0.5 mL, 3.5 mmol)。將混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物用水(50 mL)稀釋且於室溫下攪拌30 min。藉由過濾收集沈澱之固體；用水(3×50 mL)洗滌；且與CH_2Cl_2 (200 mL)及水(100 mL)一起攪拌。分離水相並用CH_2Cl_2 (100 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(50 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾；並濃縮。將產物與甲苯(50 mL)混合；濃縮；且在真空下乾燥，以產生白色固體狀化合物**154** (4.01 g, 定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 456 (M+1)。

【0440】**化合物155**：將化合物**154** (4.01 g, 8.80 mmol)溶解於THF (74 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。添加$LiAH_4$ (2 M，於THF中, 13.2 mL, 26.4 mmol)。將混合物於室溫下攪拌10 min且然後於回流溫度下加熱5 h。將混合物冷卻至0℃。小心地添加水(74 mL)。然後添加3 NHCl水溶液

(70 mL)。在環境溫度下將混合物攪拌14 h。藉由過濾收集沈澱之白色固體。濃縮濾液以去除THF。沈澱額外量之固體，藉由過濾收集。將固體與飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)、10%水溶液性Na_2CO_3 (50 mL)及CH_2Cl_2 (300 mL)混合。分離有機層；用CH_2Cl_2 (2×150 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(100 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮，以產生白色固體狀粗製化合物**155** (3.24 g, 83%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 442 (M+1)。

【0441】**化合物156**：將化合物**155** (2.20 g, 4.98 mmol)溶解於THF (50 mL)中。於室溫下依序添加水(10 mL)、二碳酸二第三丁基酯(1.36 g, 6.23 mmol)及$NaHCO_3$ (502 mg, 5.98 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌4 h。將混合物與使用相同程序自化合物**156** (1.04 g, 2.35 mmol)獲得之反應混合物合併，且然後濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (50 mL)與水(30 mL)之間。分離水相並用CH_2Cl_2 (2×50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(30 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮，以產生白色固體狀化合物**157** (3.51 g, 89%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 468 (M-C_4H_9O)。

【0442】**化合物157**：將化合物**156** (3.583 g, 6.612 mmol)溶解於EtOAc (30 mL)中。於室溫下添加DMSO (3.30 mL, 46.5 mmol)。將混合物冷卻至0℃。添加丙基膦酸酐(T3P, 50 wt.%，於EtOAc中, 5.904 mL, 9.919 mmol)。將混合物於0℃下攪拌3.5 h。添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.73 mL, 9.92 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)。將混合物於室溫下攪拌10 min。用EtOAc (2×50 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)及水(50 mL)洗

滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮，以產生白色固體狀化合物**157** (3.45 g, 97%產率)。m/z = 484 (M-C_4H_7)。

【0443】**化合物158**：將化合物**157** (3.43 g, 6.35 mmol)溶解於甲酸乙基酯(15.4 mL, 191 mmol)中且冷卻至0℃。添加甲醇鈉(25 wt.%，於MeOH中, 14.5 mL, 63.5 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2 h，且然後冷卻至0℃。添加6 NHCl水溶液(11.6 mL, 69.6 mmol)以調整pH ~1。依序添加EtOH (34 mL)、水(3.4 mL)及羥胺鹽酸鹽(883 mg, 12.7 mmol)。將混合物在55℃下加熱4 h，且然後冷卻至室溫。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)。濃縮混合物。用EtOAc (3×50 mL)萃取殘餘物。將合併之有機萃取物用水(50 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮，以產生部分Boc去保護之化合物**158**。將粗產物溶解於THF (32 mL)及水(6 mL)中。添加$NaHCO_3$ (534 mg, 6.35 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(1.39 g, 6.35 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h，且然後濃縮。將殘餘物分配在EtOAc (50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)之間。用EtOAc (50 mL)萃取水相。將合併之有機萃取物用水(30 mL)洗滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-30%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**158** (2.872 g, 80%產率)。m/z = 565 (M+1)。

【0444】**化合物159**：於室溫下向化合物**158** (2.912 g, 5.155 mmol)於CH_2Cl_2 (52 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(≤ 77%, 5.199 g, ≤ 23.20 mmol)。將混合物於室溫下攪拌40 h，且然後冷卻至0℃。添加10% Na_2SO_3水溶液(100 mL)。將混合物於環境溫度下攪拌10 min。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)。用CH_2Cl_2 (2×50 mL)及EtOAc (50 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)及水(50 mL)洗

滌；用$MgSO_4$乾燥；過濾且濃縮。

【0445】將粗產物溶解於CH_2Cl_2 (52 mL)中且冷卻至0℃。添加甲磺酸(100 μL, 1.54 mmol)。將混合物於0℃下攪拌1 h。將混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)處理；攪拌5 min；且用CH_2Cl_2 (2×50 mL)及EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機萃取物用水(50 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-30%EtOAc之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**159** (2.02 g, 66%產率)。m/z = 525 (M-C_4H_7)。

【0446】**化合物160**：於室溫下在氮氣下將含在MeOH (6 mL)中之化合物**159** (200 mg, 0.344 mmol)用甲醇鈉溶液(25 wt.%，於MeOH中, 157 μL, 0.69 mmol)處理。將混合物於55℃下加熱1.5 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)處理且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌；用Na_2SO_4乾燥；過濾且濃縮，以產生粗製化合物**160** (200 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。m/z = 525 (M-C_4H_7)。

【0447】**T106**：將化合物**160** (200 mg, 0.344 mmol)溶解於DMF (6 mL)中且在氮氣下冷卻至0℃。將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(49 mg, 0.17 mmol)在小瓶中溶解於DMF (1 mL)中。將溶液逐滴添加至反應混合物中。使用DMF (1 mL)沖洗小瓶且添加至反應混合物中。將混合物於0℃下攪拌1 h。添加吡啶(84 μL, 1.03 mmol)。將混合物於60℃下加熱4 h，且然後冷卻至0℃。將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且依序用10%NaH_2PO_4水溶液(20 mL)及水(2 × 10 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL)萃取合併之水性洗液。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物；用Na_2SO_4乾燥；

過濾；並濃縮。藉由管柱層析(矽膠，用0-60%丙酮之己烷溶液溶析)純化殘餘物，以產生白色固體狀化合物**T106** (158 mg, 來自**159**之產率為79%)。m/z = 523 (M-C_4H_7)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 5.54 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.9, 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.33-2.53 (m, 3H), 2.21 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90-1.70 (m, 12H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0448】

實例2：生物數據

組織培養： RAW 264.7 (一種小鼠巨噬細胞系)係自美國模式培養物保藏所(Manassas VA)獲得，並在補充有10%熱滅活胎牛血清及1%青黴素-鏈黴素之Roswell Park Memorial Institute培養基1640 (RPMI 1640)中維持於對數生長期。將細胞培養並維持在37°C、5% CO_2下加濕培育器中。每2-4天繼代培養細胞。所有細胞培養物供應皆係來自Life Technologies (Grand Island, NY)及VWR (Radnor, PA)。

【0449】*一氧化氮抑制分析*. 在實驗處理提前1天，使用補充有0.5%胎牛血清及1%青黴素-鏈黴素之RPMI 1640將RAW 264.7細胞以30,000個細胞/孔之濃度平鋪至Falcon-96孔透明底板(Corning, NY)上，每孔總體積為200 μL。第二天，用自1000倍原液連續稀釋之化合物預處理細胞。所有化合物皆通常以10 mM原液溶解於二甲亞碸(DMSO)中。隨後在DMSO及RPMI 1640中稀釋化合物。每孔接收0.1% DMSO之最終濃度。將細胞預處理2小時，並在37°C下培育，之後用每孔20 ng/mL之干擾素γ (R&D

Systems, Minneapolis, MN)處理24小時。第二天，在RPMI 1640中將亞硝酸鹽標準物自100 μM連續稀釋至1.6 μM。其後，將50 μL細胞培養上清液自每個孔轉移至新Falcon-96孔透明底板中。使用Promega之Griess檢測套組#G2930 (Madison, WI)量測亞硝酸鹽作為一氧化氮之代用品物，其包括向轉移之細胞培養上清液及標準品物之每個孔中添加50 μL提供之磺胺溶液，之後在室溫下培育10分鐘。接下來，將50 μL提供之N-1-萘基乙二胺二鹽酸鹽(NED)溶液添加至磺胺反應物中，並在室溫下在黑暗中培育10分鐘。其後，使用乙醇蒸氣去除氣泡，並使用波長設為525 nm之Spectramax M2e讀板儀量測吸光度。使用來自Roche (Basel, Switzerland)之WST-1細胞增殖試劑評價存活率。取出培養基進行一氧化氮抑制分析後，向細胞之每個孔中添加15 μL WST-1試劑。在定軌振盪器上短暫混合板，並將細胞在37℃下培育30-90分鐘。使用波長設定為440 nm及700 nm之Spectramax M2e讀板儀量測吸光度。

【0450】對於化合物抑制干擾素γ引起之一氧化氮釋放增加之能力，使用線性回歸擬合自亞硝酸鹽標準物推斷出每個孔中產生之亞硝酸鹽之絕對量。然後將所有值正規化至DMSO-干擾素γ處理之孔，並繪製為一氧化氮百分比。使用Excel及/或GraphPad Prism (San Diego, CA)計算IC_{50}值。數據示於表2中。

【0451】***對螢光素酶報導基因活化之效應.*** Nrf2係與其靶基因之啟動子區中之抗氧化反應元件(ARE)序列結合的轉錄因子。AREc32報導基因細胞系(源自人類乳癌MCF7細胞)係自CXR Bioscience Limited (Dundee, UK)獲得且在補充有10% FBS、1%青黴素/鏈黴素及0.8 mg/ml建那黴素(Geneticin) (G418)之DMEM (低葡萄糖)中培養。在大鼠*GSTA2* ARE序列

之8個拷貝(5'-GTGACAAAGCA-3')之轉錄控制下，用螢光素酶報導基因穩定轉染該細胞系(Wang等人，2006)。該報導基因質體之螢火蟲螢光素酶之表現受Nrf2與該等ARE序列之結合之控制。ARE依賴性螢光素酶活性之量測允許定量評價Nrf2誘導。AREc32細胞系先前已用於表徵不同Nrf2活化劑之研究中(Dinkova-Kostova及Wang, 2011；Roubalová等人，2016；Roubalová等人，2017；Wu等人，2012)。

【0452】在AREc32報導基因細胞系中評價本文揭示之若干化合物對螢光素酶報導基因活化之效應(參見表10及表11)。該細胞系源自人類乳癌MCF-7細胞，並在來自大鼠*Gsta2*基因(一種Nrf2靶基因)之八個拷貝之抗氧化反應元件之轉錄控制下用螢光素酶報導基因穩定地轉染(Frilling等人，1990)。將AREc32細胞以20,000個細胞/孔置於200 μL培養基中之黑色96孔板中。平鋪後24小時，用濃度範圍為0.03 nM至1000 nM之媒劑(DMSO)或測試化合物處理細胞19小時。取出培養基，並向每個孔中添加100 μL One-Glo螢光素酶分析試劑及培養基之1:1混合物。在室溫下培育5 min後，在PHERAstar讀板儀上量測發光信號。使用Excel及GraphPad Prism軟體測定EC_{2X}值。測定用每一濃度之化合物處理之細胞之發光信號相對於用媒劑處理之細胞之倍數增加，並產生了劑量-反應曲線。使用非線性回歸分析擬合劑量-反應曲線，並用於外推EC_{2X}值。EC_{2X}值定義為將發光信號增加為媒劑處理之樣品中之位準之2倍以上所需之測試化合物之濃度。

表2：一氧化氮抑制及AREc32 EC2X數據

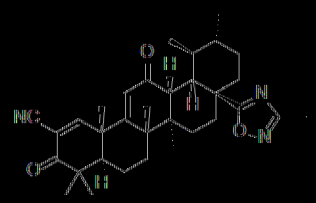
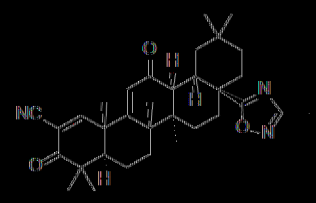
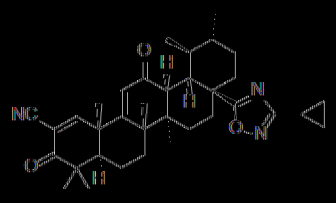
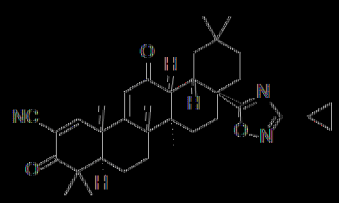
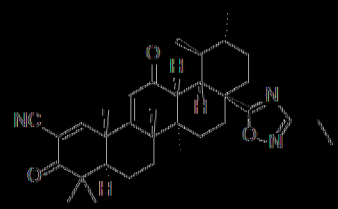
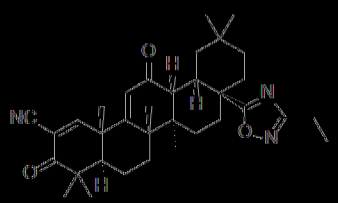
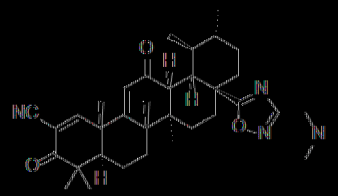
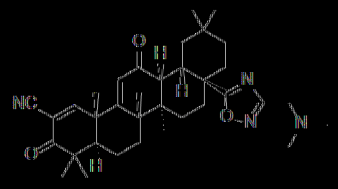
化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值 ± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值 ± SD)
T1	3.76 ± 1.35	8.44 ± 1.56
T2	21.3 ±7.41	35 ± 2.34
T3	5.1 ± 1.02	6.16 ± 1.02
T4	14.8 ± 2.92	19.9 ± 0.216
T5	1.81 ± 0.331	2.4 ± 0.749
T6	7.66 ± 1.52	11.8 ± 1.91
T7	3.65 ± 1.87	6.16 ± 0.697
T8	3.33 ± 0.676	3.72 ± 0.971
T9	11.3 ±2.37	19.3 ± 4.47
T10	2.08 ± 0.14	2.4 ± 0.313
T11	4.33 ± 1.45	8.74 ± 2.61
T12	6.75 ± 2.19	9.2 ± 2.73
T13	1.86 ± 0.322	4.95 ± 0.632
T14	2.44 ± 1.2	3.91 ± 0.523
T15	4.19 ± 2.4	5.21 ± 1.111
T16	15 ± 3.65	20.5 ± 6.03
T17	15 ± 5.79	22.9 ± 2.63
T18	23 ± 4.61	27.3 ± 5.84
T19	2.33 ± 1.47	2.27 ±0.518
T20	12.9 ± 4.57	21.5 ± 4.55
T21	26 ± 7.64	14.7 ± 1.27
T22	3.58 ±2.16	2.99 ± 1.62
T23	3.07 ±1.43	1.89 ± 0.912
T24	2.87 ±1.67	1.49 ± 0.312
T25	5.11 ± 1.69	2.88 ±0.126
T26	5.12 ± 2.22	2.23 ±0.293

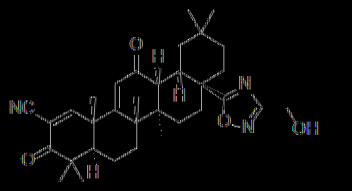
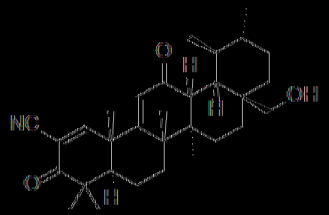
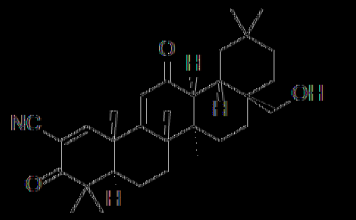
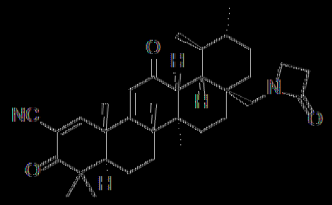
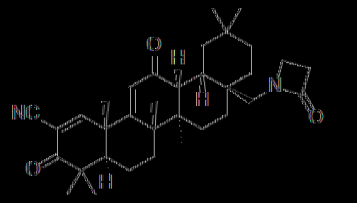
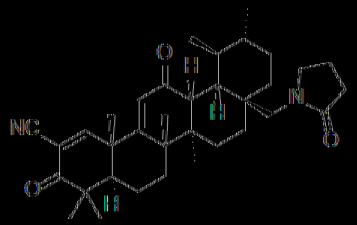
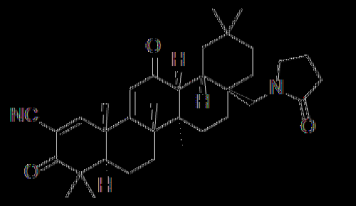
化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值 ± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值 ± SD)
T27	4.03 ± 1.66	1.62 ± 0.215
T28	3.64 ± 1.69	4.33 ± 1.62
T29	4.21 ± 1.75	3.88 ± 1.19
T30	5.12 ± 1.21	3.29 ± 0.613
T31	7.7 ± 3.12	4.36 ± 0.808
T32	5.34 ± 1.15	4.16 ±1.3
T33	6.84 ±1.59	6.93 ± 1
T35	5.57 ± 2	5.05 ± 1.1
T36	5.08 ± 1.51	5.21 ± 1.17
T37	5.76 ± 1.38	6.04 ± 2.15
T38	39.2 ± 4.22	34.5 ± 7.58
T39	10.4 ± 2.59	9.58 ±2.31
T40	25.8 ±9.34	16.1 ± 1.47
T41	5.41 ± 2.52	4.73 ± 2.12
T42	38.2 ± 9.99	26.3 ±5.97
T43	15.9 ± 6.95	10.1 ± 1.06
T44	5.53 ±1.8	5.73 ±1.79
T45	8.79 ± 2.72	6.14 ± 1.47
T46	32.6 ± 2.22	24.1 ± 6.68
T47	8.19 ± 2	7.08 ± 1.2
T48	13.8 ± 1.54	7.18 ± 1.2
T49	11.5 ± 2.57	7.97 ± 0.73
T50	9.81 ± 2.79	8.26 ± 1.39
T51	17.4 ± 2.48	15.3 ± 3.62
T52	8.99 ±1.84	8.74 ± 0.51
T53	2.79 ±0.589	1.74 ± 0.466
T54	6.42 ± 1.07	4.92 ± 1.14
T55	14.6 ± 2.98	14.4 ± 1.33

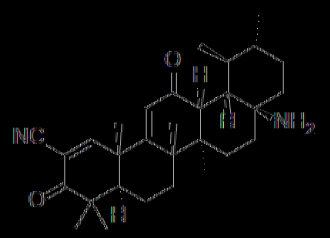
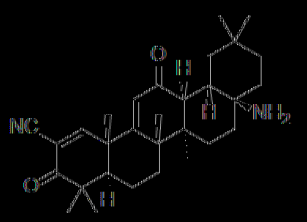
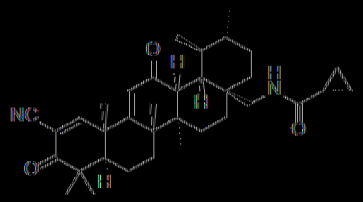
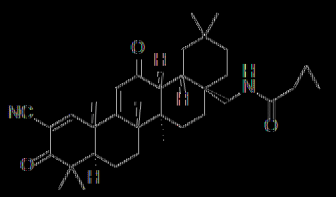
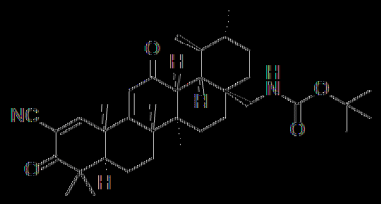
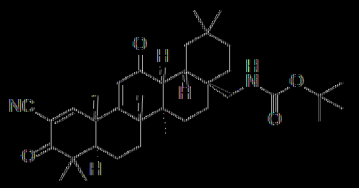
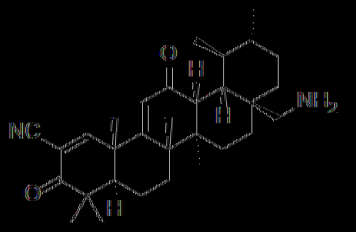
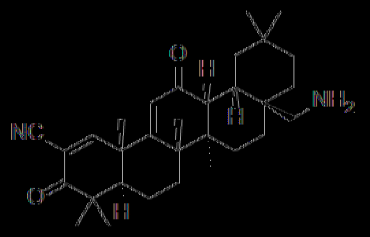
化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值 ± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值 ± SD)
T56	90.6 ± 40.6	38.6 ± 7.07
T57	20.1 ± 6.01	34.1 ± 4.98
T58	26 ± 8.78	33.6 ± 3.29
T59	16 ± 5.37	15.4 ± 1.18
T60	18.2 ± 6.18	8.89 ± 1.13
T61	12.5 ± 7.3	7.53 ± 2.25
T62	23.4 ± 5.44	19.7 ± 2.04
T63	58.4 ± 9.1	76 ± 9.63
T64	35.8 ± 6.1	64 ± 7.6
T65	25.5 ± 4.13	12.9 ± 2.04
T66	11 ± 3.03	9.91 ± 0.255
T67	12.2 ± 3.48	11.5 ± 1.56
T68	7.24 ± 0.774	7.56 ± 0.773
T69	16.9 ± 5.04	8.08 ±1.98
T70	19.6 ± 6.1	21.6 ± 1.31
T71	19.7 ± 1.81	29.3 ±8.05
T72	36.1 ± 13.8	17.2 ± 7
T73	23.1 ± 6.59	7.93 ± 0.823
T74	21 ± 7.61	20 ± 2.01
T75	3.23 ± 0.65	2.47 ± 0.643
T76	14.8 ± 2.78	8.7 ±0.628
T77	8.75 ± 4.81	3.16 ± 1.11
T78	2.43 ± 0.947	2.33 ± 0.782
T79	4.5 ± 1.84	4.32 ± 0.501
T80	2.76 ± 1.02	3.72 ± 0.139
T81	2.31 ± 0.545	3.1 ± 1.53
T82	5.58 ± 0.323	10 ± 3.02
T83	4.43 ± 2.68	2.37 ± 0.332

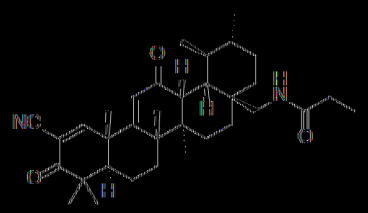
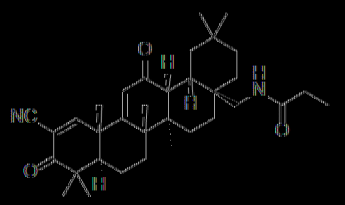
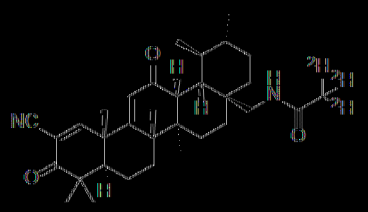
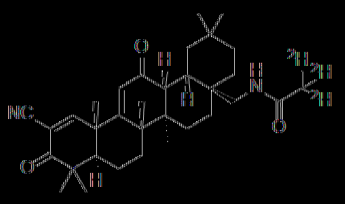
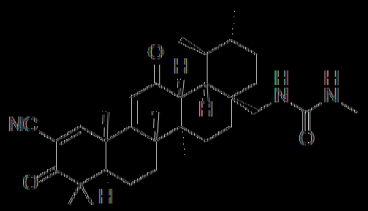
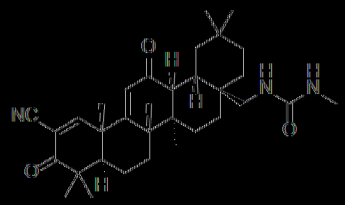
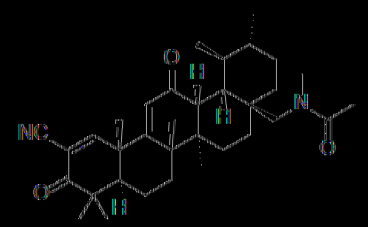
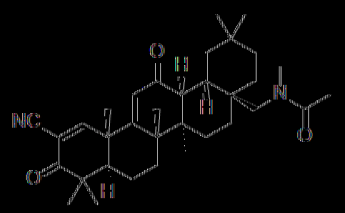
化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值 ± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值 ± SD)
T84	7.91 ± 2.32	9.29 ± 1.52
T85	26.8 ± 4.66	19 ± 3.55
T86	28.5 ± 6.51	24.8 ± 6.44
T87	26.1 ± 7.62	23.6 ± 0.913
T88	12.9 ± 5.09	10.7 ± 3.16
T89	14.6 ± 2.24	3.62 ± 1.73
T90	8.74 ± 2.77	3.71 ± 0.985
T91	4.69 ± 1.87	2.96 ± 0.77
T92	5.97 ±2.71	4.33 ± 0.746
T93	5.69 ± 1.93	4.24 ± 0.662
T96	13.3 ± 3.7	10.6 ± 0.722
T98	15.2 ± 4.31	6.85 ± 0.512
T99	14.8 ± 4.69	10.4 ± 0.794
T100	60.6 ± 0.932	29.4 ± 3.69
T101	102 ± 14.6	142 ± 28.8
T102	108 ± 19.1	338 ± 10.7
T103	22.1 ± 4.22	43.1 ± 10.4
T104	19.1 ± 4.89	29.5 ± 2.52
T105	52.4 ± 13.8	103 ± 36.9
T106	57.4 ± 15.7	265 ± 21
T107	17.7 ± 6.91	12.9 ± 1.45

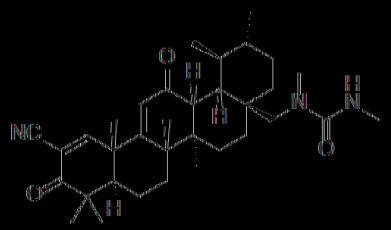
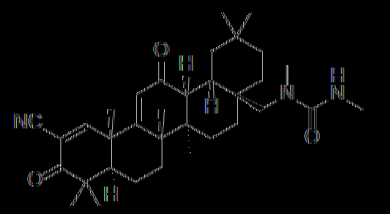
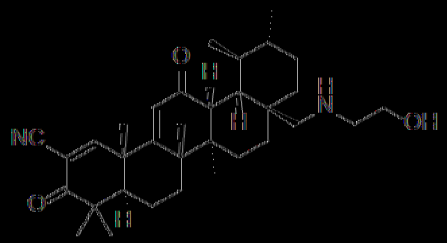
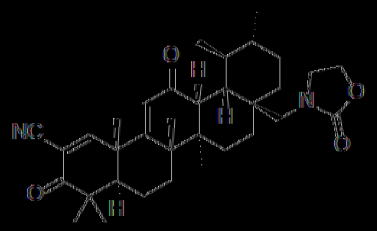
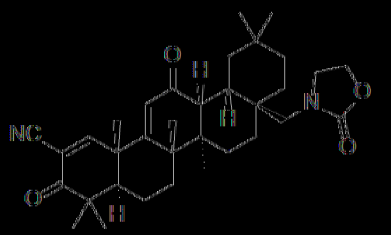
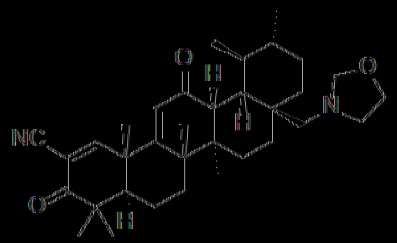
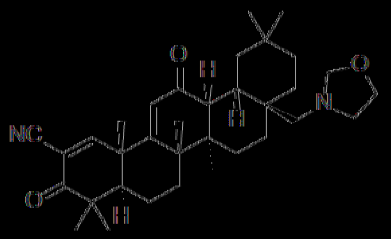
表2：熊果酸衍生物及其齊墩果酸衍生物類似物之一氧化氮抑制及AREc32 EC2X數據

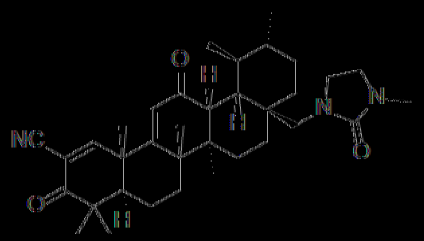
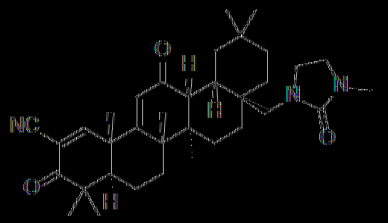
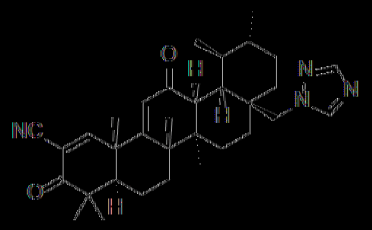
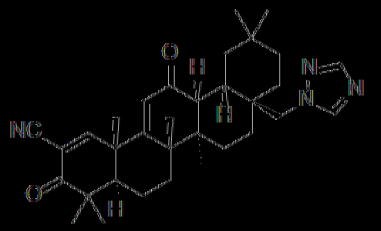
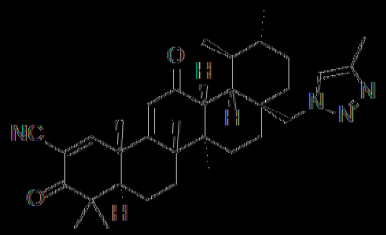
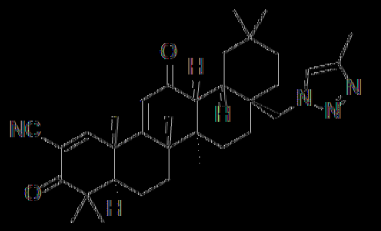
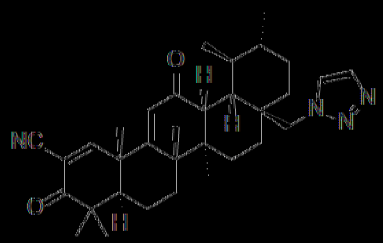
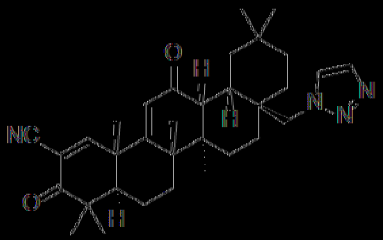
化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T1		3.76±1.35	8.44±1.56	CC1		1.9	8.3
T2		21.3±7.41	35±2.34	CC2		4.03	43.7
T4		14.8±2.92	19.9±0.216	CC4		5.3	21.4
T8		3.33±0.676	3.72±0.971	CC8		3.3	3.72

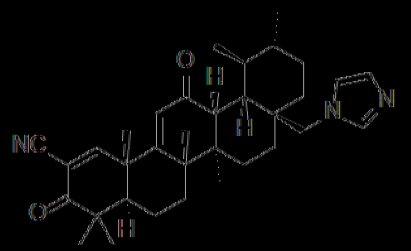
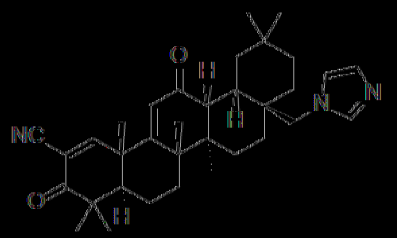
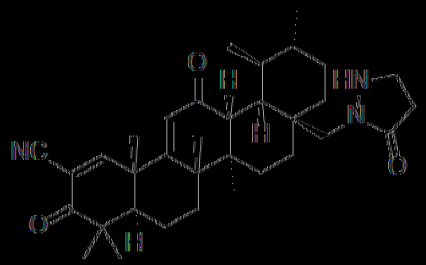
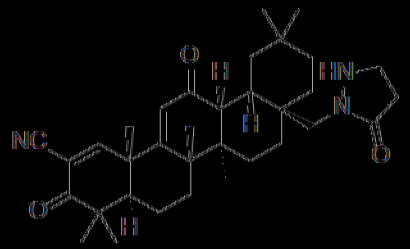
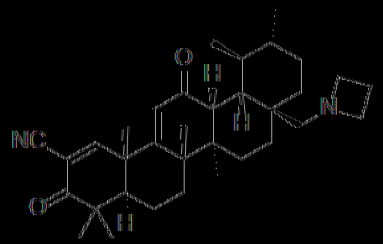
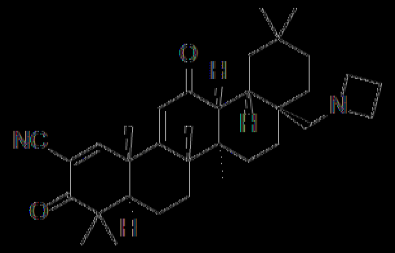
化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T10		2.08±0.14	2.4±0.313	CC10		2.1	3.39
T13		1.86±0.322	4.95±0.632	CC13		0.5	8.82
T14		2.44±1.2	3.91±0.523	CC14		1.1	5.24
T15		4.19±2.4	5.21±1.11	CC15		1.1	6.66

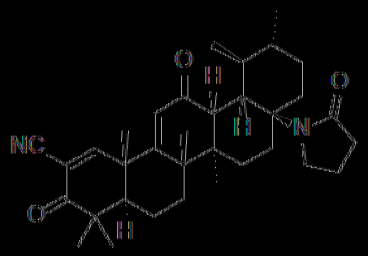
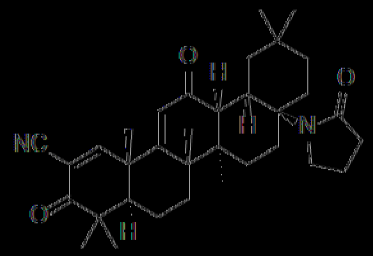
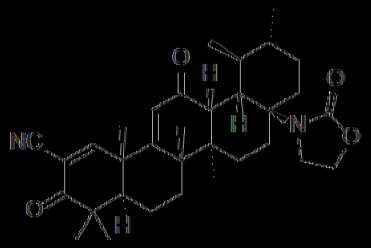
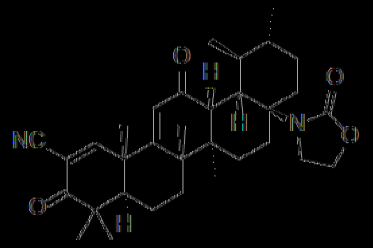
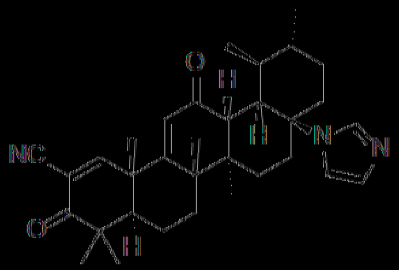
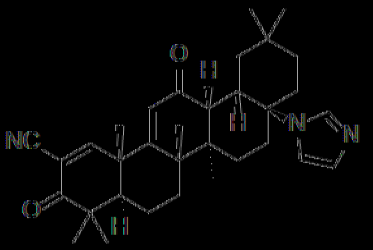
化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T16		15±3.65	20.5±6.03	CC16		3.5	27.7
T19		2.33±1.47	2.27±0.518	CC19		0.5	3.22
T20		12.9±4.57	21.5±4.55	CC20		5.0	21.1
T21		26±7.64	14.7±1.27	CC21		3.2	15.8

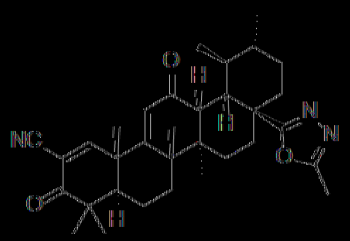
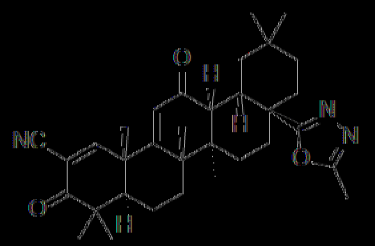
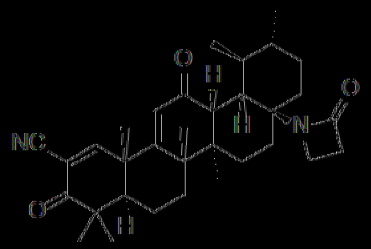
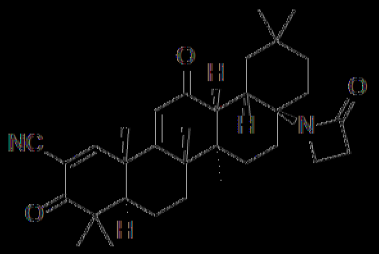
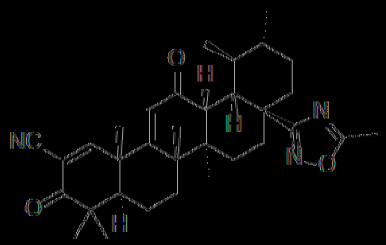
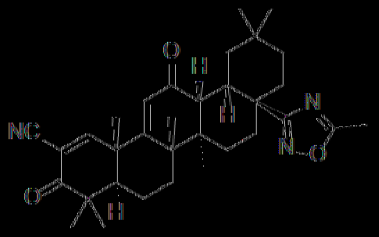
化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	產敘果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T23		3.07±1.43	1.89±0.912	CC23		0.4	2.37
T24		2.87±1.67	1.49±0.312	CC24		0.5	2.96
T26		5.12±2.22	2.23±0.293	CC26		0.5	2.15
T35		5.57±2	5.05±1.1	CC35		0.8	6.81

化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T36		5.08±1.51	5.21±1.17	CC36		0.7	7.23
T40		25.8±9.34	16.1±1.47	CC40		7.5	21.8
T41		5.41±2.52	4.73±2.12	CC41		1.7	5.12
T42		38.2±9.99	26.3±5.97	CC42		17.3	122

化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T44		5.53±1.8	5.73±1.79	CC44		1.2	6.07
T47		8.19±2.	7.08±1.2.	CC47		1.2.	10.7
T49		11.5±2.57	7.97±0.73	CC49		2.5	13.8
T50		9.81±2.79	8.26±1.39	CC50		1.1	9.57

化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T51		17.4±2.48	15.3±3.62	CC51		3.9	18
T54		6.42±1.07	4.92±1.14	CC54		8.6	11.7
T55		14.6±2.98	14.4±1.33	CC55		2.5	22.

化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T58		26±8.78	33.6±3.29	CC58		3.6	37.9
T59		16±5.37	15.4±1.18	CC59		2.2	23.6
T62		23.4±5.44	19.7±2.04	CC62		3.2	26.8

化合物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)	齊敦果酸類似物ID	結構	Avg NO IC50 (nM)	Avg ARE EC 2X (nM)
T69		16.9±5.04	8.08±1.98	CC69		2.2	9.81
T74		21±7.61	20±2.01	CC74		4.3	36.1
T82		5.58±0.323	10±3.02	CC82		3.8	22.1

化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值± SD)
T1	3.76 ± 1.35	8.44 ± 1.56
T2	21.3 ±7.41	35 ± 2.34
T3	5.1 ± 1.02	6.16 ± 1.02
T4	14.8 ± 2.92	19.9 ± 0.216
T5	1.81 ± 0.331	2.4 ± 0.749
T6	7.66 ± 1.52	11.8 ± 1.91
T7	3.65 ± 1.87	6.16 ± 0.697
T8	3.33 ± 0.676	3.72 ± 0.971
T9	11.3 ±2.37	19.3 ± 4.47
T10	2.08 ± 0.14	2.4 ± 0.313
T11	4.33 ± 1.45	8.74 ± 2.61
T12	6.75 ± 2.19	9.2 ± 2.73
T13	1.86 ± 0.322	4.95 ± 0.632
T14	2.44 ± 1.2	3.91 ± 0.523
T15	4.19 ± 2.4	5.21 ± 1.111
T16	15 ± 3.65	20.5 ± 6.03
T17	15 ± 5.79	22.9 ± 2.63
T18	23 ± 4.61	27.3 ± 5.84
T19	2.33 ± 1.47	2.27 ±0.518
T20	12.9 ± 4.57	21.5 ± 4.55
T21	26 ± 7.64	14.7 ± 1.27
T22	3.58 ±2.16	2.99 ± 1.62
T23	3.07 ±1.43	1.89 ± 0.912
T24	2.87 ±1.67	1.49 ± 0.312
T25	5.11 ± 1.69	2.88 ±0.126
T26	5.12 ± 2.22	2.23 ±0.293
T27	4.03 ± 1.66	1.62 ± 0.215
T28	3.64 ± 1.69	4.33 ± 1.62

化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值± SD)
T29	4.21 ± 1.75	3.88 ± 1.19
T30	5.12 ± 1.21	3.29 ± 0.613
T31	7.7 ± 3.12	4.36 ± 0.808
T32	5.34 ± 1.15	4.16 ±1.3
T33	6.84 ±1.59	6.93 ± 1
T35	5.57 ± 2	5.05 ± 1.1
T36	5.08 ± 1.51	5.21 ± 1.17
T37	5.76 ± 1.38	6.04 ± 2.15
T38	39.2 ± 4.22	34.5 ± 7.58
T39	10.4 ± 2.59	9.58 ±2.31
T40	25.8 ±9.34	16.1 ± 1.47
T41	5.41 ± 2.52	4.73 ± 2.12
T42	38.2 ± 9.99	26.3 ±5.97
T43	15.9 ± 6.95	10.1 ± 1.06
T44	5.53 ±1.8	5.73 ±1.79
T45	8.79 ± 2.72	6.14 ± 1.47
T46	32.6 ± 2.22	24.1 ± 6.68
T47	8.19 ± 2	7.08 ± 1.2
T48	13.8 ± 1.54	7.18 ± 1.2
T49	11.5 ± 2.57	7.97 ± 0.73
T50	9.81 ± 2.79	8.26 ± 1.39
T51	17.4 ± 2.48	15.3 ± 3.62
T52	8.99 ±1.84	8.74 ± 0.51
T53	2.79 ±0.589	1.74 ± 0.466
T54	6.42 ± 1.07	4.92 ± 1.14
T55	14.6 ± 2.98	14.4 ± 1.33
T56	90.6 ± 40.6	38.6 ± 7.07
T57	20.1 ± 6.01	34.1 ± 4.98

化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值± SD)
T58	26 ± 8.78	33.6 ± 3.29
T59	16 ± 5.37	15.4 ± 1.18
T60	18.2 ± 6.18	8.89 ± 1.13
T61	12.5 ± 7.3	7.53 ± 2.25
T62	23.4 ± 5.44	19.7 ± 2.04
T63	58.4 ± 9.1	76 ± 9.63
T64	35.8 ± 6.1	64 ± 7.6
T65	25.5 ± 4.13	12.9 ± 2.04
T66	11 ± 3.03	9.91 ± 0.255
T67	12.2 ± 3.48	11.5 ± 1.56
T68	7.24 ± 0.774	7.56 ± 0.773
T69	16.9 ± 5.04	8.08 ±1.98
T70	19.6 ± 6.1	21.6 ± 1.31
T71	19.7 ± 1.81	29.3 ±8.05
T72	36.1 ± 13.8	17.2 ± 7
T73	23.1 ± 6.59	7.93 ± 0.823
T74	21 ± 7.61	20 ± 2.01
T75	3.23 ± 0.65	2.47 ± 0.643
T76	14.8 ± 2.78	8.7 ±0.628
T77	8.75 ± 4.81	3.16 ± 1.11
T78	2.43 ± 0.947	2.33 ± 0.782
T79	4.5 ± 1.84	4.32 ± 0.501
T80	2.76 ± 1.02	3.72 ± 0.139
T81	2.31 ± 0.545	3.1 ± 1.53
T82	5.58 ± 0.323	10 ± 3.02
T83	4.43 ± 2.68	2.37 ± 0.332
T84	7.91 ± 2.32	9.29 ± 1.52
T85	26.8 ± 4.66	19 ± 3.55

化合物ID	NO IC_{50} (nM) (平均值± SD)	AREc32 EC2X (nM) (平均值± SD)
T86	28.5 ± 6.51	24.8 ± 6.44
T87	26.1 ± 7.62	23.6 ± 0.913
T88	12.9 ± 5.09	10.7 ± 3.16
T89	14.6 ± 2.24	3.62 ± 1.73
T90	8.74 ± 2.77	3.71 ± 0.985
T91	4.69 ± 1.87	2.96 ± 0.77
T92	5.97 ±2.71	4.33 ± 0.746
T93	5.69 ± 1.93	4.24 ± 0.662
T96	13.3 ± 3.7	10.6 ± 0.722
T98	15.2 ± 4.31	6.85 ± 0.512
T99	14.8 ± 4.69	10.4 ± 0.794
T100	60.6 ± 0.932	29.4 ± 3.69
T101	102 ± 14.6	142 ± 28.8
T102	108 ± 19.1	338 ± 10.7
T103	22.1 ± 4.22	43.1 ± 10.4
T104	19.1 ± 4.89	29.5 ± 2.52
T105	52.4 ± 13.8	103 ± 36.9
T106	57.4 ± 15.7	265 ± 21
T107	17.7 ± 6.91	12.9 ± 1.45

* * * * * * * * * * * * * * * * *

【0453】根據本發明，本文中所揭示及所主張之所有化合物、調配物及方法皆可在無需過度實驗之情形下進行及執行。儘管已經根據較佳實施例闡述本發明之化合物、調配物及方法，但對於熟習此項技術者顯而易見的是，在不脫離本發明之概念、精神及範圍的情況下，可對化合物、調配物及方法以及本文所述方法之步驟或步驟順序進行改變。更具體，顯而易見的是，化學及生理上相關之某些藥劑可替代本文所述之藥劑，同時將

獲得相同或類似的結果。對彼等熟習此項技術者顯而易見之所有該等類似替代物及修改皆視為在由隨附申請專利範圍所界定之本發明之精神、範圍及概念內。

【0454】

參考文獻

下列參考文獻明確地以引用方式併入本文中，從而提供例示性程序或其他補充本文所闡述者之細節。

US 7,915,402

US 7,943,778

US 8,071,632

US 8,124,799

US 8,129,429

US 8,338,618

US 8,993,640

US 9,512,094

US 9,701,709

US 9,889,143

WO 2009/129546 WO 2012/125488 WO 2014/040056

Abraham及Kappas, *Free Radical Biol. Med.,* 39:1-25, 2005。

Ahmad等人, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008。

Ahmad等人, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006。

Anderson, *Practical Process Research & Development -A Guide for Organic Chemists*, 第2版, Academic Press, New York, 2012。

Araujo等人, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003。

Bach, *Hum. Immunol.,* 67(6):430-432, 2006。

Chauhan及Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006。

Dickerson 等 人 , *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry,* 2007年3月6日。

Dinkova-Kostova等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005。

Dinkova-Kostova及Wang. *Chem. Biol. Interact.*, 192(1-2):101-106, 2011。

Dudhgaonkar等人, *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006。

Favaloro等人, *J. Med. Chem.*, 45:4801-4805, 2002。

Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006。

Fu等人, *Org. Biomol. Chem.*, 12(28):5192-5200, 2014。

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl及Wermuth編輯, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002。

Hanson等人, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005。

Honda等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 16(24):6306-6309, 2006。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 8(19):2711-2714, 1998。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999。

Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a。

Honda等人, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-4391, 2003。

Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b。

Honda等人, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-1778, 2011。

Hong等人, 2012。

Ishikawa等人, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001。

Kawakami等人, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006。

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse,* 8(2):117-126, 2007。

Kruger等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006。

Lee等人, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007。

Lencz等人, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007。

Liby等人, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005。

Liby等人, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b。

Liby等人, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a。

Liu等人, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006。

Lu等人, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011。

McIver等人, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005。

Morris等人, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002。

Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005。

Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002。

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007。

Pergola等人, 2011。

Place等人, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003。

Rajakariar等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84,

2007。

Reagan-Shaw等人, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008

Reisman等人, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-454, 2014。

Ross等人, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003。

Ross等人, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003。

Roubalová等人, *Chem. Bio. Interact.*, 260:58-66, 2016。

Roubalová等人, *Fitoterapia*, 119:115-120, 2017。

Ruster等人, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005。

Sacerdoti等人, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005。

Salvemini等人, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994。

Sarchielli等人, *Cephalalgia,* 26(9):1071-1079 , 2006。

Satoh等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006。

Schulz等人, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008。

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第7版, Wiley, 2013。

Suh等人, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998。

Suh等人, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999。

Szabo等人, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007。

Takahashi等人, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997。

Tamir 及 Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996。

Wang等人, *Cancer Res.*, 66:10983-10994, 2006。

Wu等人, *PloS One*, 7(10):e44686, 2012。

Xie T等人, *J Biol Chem.*, 270(12):6894-6900, 1995。

Zhou等人, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005。

【序列表】

<110> 美商瑞塔醫藥有限責任公司(REATA PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 合成之熊果酸衍生物及其使用方法

<130> REAT.P0119WO

<140> TW 111102086
<141> 2022-01-18

<150> US 63/199,694
<151> 2021-01-18

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列

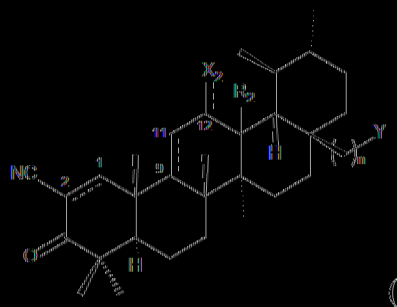
<220>
<223> 合成之引子

<400> 1
gtgacaaagc a 11

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種下式之化合物，



(I-A)，

其中：

原子1與原子2之間之鍵係單鍵、雙鍵或環氧化雙鍵；

原子9與原子11之間之鍵係單鍵或雙鍵；

原子12與X_2之間之鍵係單鍵或雙鍵；

n為0-6；

R_2係氫或羥基；或R_2與如下文定義之Y合在一起；且

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基(C<12)、烯基(C<12)、炔基(C<12)、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)、醯胺基(C<12)、醯氧基(C<12)、環烷基(C<12)、雜環烷基(C<12)、芳基(C<12)、雜芳基(C<12)、芳烷基(C<12)、雜芳烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；

-芳基(C<12)-R_3、經取代之-芳基(C<12)-R_3、-雜芳基(C<12)-R_3或經取代之-雜芳基(C<12)-R_3，其中：

R_3係烷基(C≤12)、環烷基(C≤12)、雜環烷基(C≤12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷基(C≤12)-R_4或經取代之-烷基(C≤12)-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

$-C(O)R_7$，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

$-CO_2R_{10}$，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經

取代型式；或

-CH=NOR$_{11}$，其中：

R$_{11}$係氫、烷基$_{(C<12)}$或經取代之烷基$_{(C<12)}$；或

Y與R$_2$合在一起且係-(CH$_2$)$_m$X$_1$-，其中：

m為0-6；且

X$_1$係-O-；或

Y與X$_2$合在一起且係-(CH$_2$)$_o$C(O)-，其中：

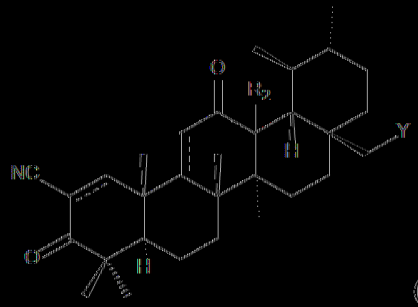
o為0-6；且

X$_2$係-O-；

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項2]

如請求項1之化合物，其中該化合物進一步定義為：



(II)，

其中：

原子1與原子2之間之鍵係單鍵、雙鍵或環氧化雙鍵；

原子9與原子11之間之鍵係單鍵或雙鍵；

n為0-6；

R$_2$係氫或羥基；或R$_2$與如下文定義之Y合在一起；且

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C<12)}$、烯基$_{(C<12)}$、炔基$_{(C<12)}$、烷基胺基$_{(C<12)}$、二烷基胺基

$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基；

-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經

取代之烷基磺醯基(C<12)、環烷基磺醯基(C<12)、經取代之環烷基磺醯基(C<12)，

-CO_2R_{10}，其中：

R_{10}係氫、烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-$C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基(C<12)、二烷基胺基(C<12)、環烷基胺基(C<12)、雜環烷基(C<12)或該等基團中之任一者之經取代型式；

-CH=NOR$_{11}$，其中：

R_{11}係氫、烷基(C<12)或經取代之烷基(C<12)；或

Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

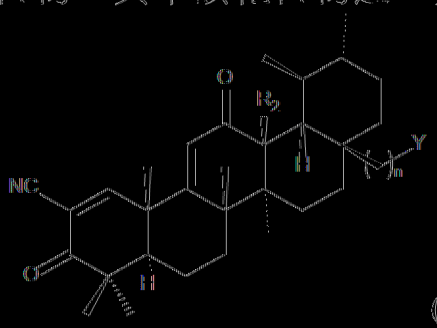
m為0-6；且

X_1係-O-；

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項3]

如請求項1或2之化合物，其中該化合物進一步定義為：



(III)，

其中：

n為0-6；

R_2係氫或羥基；或R_2與如下文定義之Y合在一起；且

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-$C(O)R_5$，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_7$，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基；

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C<12)}$或經取代之烷基$_{(C<12)}$；且

R_9係醯基$_{(C<12)}$、經取代之醯基$_{(C<12)}$、烷基磺醯基$_{(C<12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C<12)}$、環烷基磺醯基$_{(C<12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C<12)}$，

-CO_2R_{10}，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C<12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-$C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C<12)}$、二烷基胺基$_{(C<12)}$、環烷基胺基$_{(C<12)}$、雜環烷基$_{(C<12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

-$CH=NOR_{11}$，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C<12)}$或經取代之烷基$_{(C<12)}$；或

Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

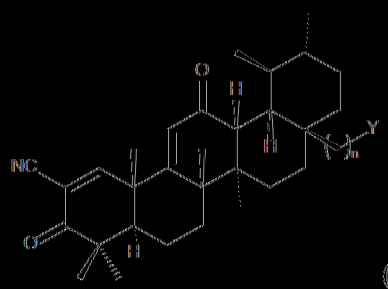
m為0-6；且

X_1係-O-；

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項4]

如請求項2或3之化合物，其中該化合物進一步定義為：



(III)，

其中：

n為0-6；

Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-C(O)R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-C(O)R_7，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或-NHOR_{13}，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基；

-NR_8R_9，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，

$-CO_2R_{10}$，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

$-CH=NOR_{11}$，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其中原子1與原子2之間之鍵係雙鍵或環氧化雙鍵。

【請求項6】

如請求項1、2或5之化合物，其中原子1與原子2之間之鍵係雙鍵。

【請求項7】

如請求項1、2或5之化合物，其中原子1與原子2之間之鍵係環氧化雙鍵。

【請求項8】

如請求項1或2之化合物，其中原子9與原子11之間之鍵係單鍵。

【請求項9】

如請求項1或2之化合物，其中原子9與原子11之間之鍵係雙鍵。

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中X_2係側氧基。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中n為0、1或2。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中n為0。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中n為1。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中n為2。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中Y係氫、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、醯氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、經取代之-芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3、-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任

一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$C(O)-R_5或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_5，其中：

R_5係羥基或胺基；或

烷氧基$_{(C\leq12)}$、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷氧基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中Y係胺基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、醯胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3或經取代之-雜芳二基$_{(C\leq12)}$-R_3，其中：

R_3係烷基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基$_{(C\leq12)}$；或

-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4，其中：

R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷氧基$_{(C\leq12)}$。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係胺基。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項19】

如請求項1至16及18中任一項之化合物，其中Y係經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項20】

如請求項1至16、18、及19中任一項之化合物，其中Y係羥基甲基。

【請求項21】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係醯胺基$_{(C\leq12)}$或經取代之醯胺基$_{(C\leq12)}$。

【請求項22】

如請求項1至16、及21中任一項之化合物，其中Y係醯胺基$_{(C\leq12)}$。

【請求項23】

如請求項1至16、21、及22中任一項之化合物，其中Y係乙醯胺基。

【請求項24】

如請求項1至16、及21中任一項之化合物，其中Y係經取代之醯胺基$_{(C\leq12)}$。

【請求項25】

如請求項1至16、21、及24中任一項之化合物，其中Y係2,2-二氟丙醯胺基。

【請求項26】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係雜環烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之雜環烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項27】

如請求項1至16、及26中任一項之化合物，其中Y係經取代之雜環烷

基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項28】

如請求項1至16、26、及27中任一項之化合物，其中Y選自以下之群：2-側氧基噁唑啶-3-基、3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基、2-側氧基咪唑啶-1-基、5-側氧基吡唑啶-1-基、2,5-二側氧基吡咯啶-1-基、2-側氧基氮雜環丁-1-基或2-側氧基吡咯啶-1-基。

【請求項29】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係雜芳基$_{(C\leq 12)}$或經取代之雜芳基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項30】

如請求項1至16、及29中任一項之化合物，其中Y係雜芳基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項31】

如請求項1至16、29、及30中任一項之化合物，其中Y係3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基。

【請求項32】

如請求項1至16、及29中任一項之化合物，其中Y係經取代之雜芳基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項33】

如請求項1至16、29、及32中任一項之化合物，其中Y係3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(2-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(羥基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-((二甲基胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基或3-

(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基。

[請求項34]

如請求項1至16中任一項之化合物，其中Y係雜芳基(C<12)-R3或經取代之雜芳基(C<12)-R3。

[請求項35]

如請求項1至16、及34中任一項之化合物，其中Y係雜芳基(C<12)-R3。

[請求項36]

如請求項1至16、34、及35中任一項之化合物，其中Y係下式之基團：



。

[請求項37]

如請求項1至16、及34-36中任一項之化合物，其中R3係烷基(C<12)或經取代之烷基(C<12)。

[請求項38]

如請求項1至16、及37中任一項之化合物，其中R3係烷基(C<12)。

[請求項39]

如請求項1至16、37、及38中任一項之化合物，其中R3係甲基或乙基。

[請求項40]

如請求項1至16、及37中任一項之化合物，其中R3係經取代之烷基(C<12)。

【請求項41】

如請求項1至16、37、及40中任一項之化合物，其中R_3係2-甲氧基乙基、甲氧基甲基、2-羥基乙基、羥基甲基、(二甲基胺基)甲基、1-甲氧基乙基或氟甲基。

【請求項42】

如請求項1至16、37、及40中任一項之化合物，其中R_3係極性取代之烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項43】

如請求項1至16、37、40、及42中任一項之化合物，其中R_3係單極性取代之烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項44】

如請求項1至16、37、40、42、及43中任一項之化合物，其中R_3係單胺基烷基$_{(C\leq 12)}$、單氟烷基$_{(C\leq 12)}$或單羥基烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項45】

如請求項1至16、37、40、及42至44中任一項之化合物，其中R_3係單氟烷基$_{(C\leq 12)}$或單羥基烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項46】

如請求項1至16、37、40、及42至45中任一項之化合物，其中R_3係單羥基烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項47】

如請求項1至16、37、40、及42至46中任一項之化合物，其中R_3係2-羥基乙基或羥基甲基。

【請求項48】

如請求項1至16、37、40、及42至45中任一項之化合物，其中R_3係單氟烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項49】

如請求項1至16、37、40、45、及48中任一項之化合物，其中R_3係氟甲基。

【請求項50】

如請求項1至16、及34至36中任一項之化合物，其中R_3係環烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項51】

如請求項1至16、34至36、及50中任一項之化合物，其中R_3係環烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項52】

如請求項1至16、34至36、50、及51中任一項之化合物，其中R_3係環丙基。

【請求項53】

如請求項1至16、及34至36中任一項之化合物，其中R_3係-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4或經取代之-烷二基$_{(C\leq12)}$-R_4。

【請求項54】

如請求項1至16、34至36、及53中任一項之化合物，其中R_3係-甲二基-R_4。

【請求項55】

如請求項1至16、34至36、53、及54中任一項之化合物，其中R_4係烷氧基$_{(C\leq12)}$。

【請求項56】

如請求項1至16、34至36、及53至55中任一項之化合物，其中R_4係第三丁氧基。

【請求項57】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中Y係：

$-C(O)R_7$，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基；

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$，或

$-CO_2R_{10}$，其中：

R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$、-NHC(NH)-烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；

$-CH=NOR_{11}$，其中：

R_{11}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項58】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中Y係：

$-C(O)R_7$，其中：

R_7係氫、雜環烷基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$或經取代之環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、$-NHC(NH)-$烷基$_{(C\leq12)}$或$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基。

【請求項59】

如請求項1至14、57、及58中任一項之化合物，其中R_7係環烷基胺基$_{(C\leq12)}$。

【請求項60】

如請求項1至14、及57至59中任一項之化合物，其中R_7係環丙基胺基。

【請求項61】

如請求項1至14、57、及58中任一項之化合物，其中R_7係雜環烷基。

【請求項62】

如請求項1至14、57、58、及61中任一項之化合物，其中R_7係氮雜環丁烷或吡咯啶。

【請求項63】

如請求項1至14、57、及58中任一項之化合物，其中R_7係$-NHOR_{13}$，其中：

R_{13}係氫、烷基或經取代之烷基。

【請求項64】

如請求項1至14、57、及58、及63中任一項之化合物，其中R_{13}係

氫。

【請求項65】

如請求項1至14、57、及58、及63中任一項之化合物，其中R_{13}係烷基。

【請求項66】

如請求項1至14、57、及58、及63中任一項之化合物，其中R_{13}係甲基。

【請求項67】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中Y係：

$-NR_8R_9$，其中：

R_8係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$；且

R_9係醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、經取代之環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$；或$-CO_2R_{10}$，其中R_{10}係氫、烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式；或

$-C(O)R_{12}$，其中：

R_{12}係氫、胺基、烷基胺基$_{(C\leq12)}$、二烷基胺基$_{(C\leq12)}$、環烷基胺基$_{(C\leq12)}$、雜環烷基$_{(C\leq12)}$或該等基團中之任一者之經取代型式。

【請求項68】

如請求項1至14、57、及67中任一項之化合物，其中R_8係烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項69】

如請求項1至14、57、67、及68中任一項之化合物，其中R_8係烷基

$(C\leq12)$。

【請求項70】

如請求項1至14、57、及67至69中任一項之化合物，其中R_8係甲基。

【請求項71】

如請求項1至14、57、及67至70中任一項之化合物，其中R_9係醯基$(C\leq12)$或經取代之醯基$(C\leq12)$。

【請求項72】

如請求項1至14、57、及67至71中任一項之化合物，其中R_9係醯基$(C\leq12)$。

【請求項73】

如請求項1至14、57、及67至72中任一項之化合物，其中R_9係乙醯基。

【請求項74】

如請求項1至14、57、及67至71中任一項之化合物，其中R_9係經取代之醯基$(C\leq12)$。

【請求項75】

如請求項1至14、57、67至71、及74中任一項之化合物，其中R_9係甲基胺基羰基、二氟乙醯基或二氟甲基乙醯基。

【請求項76】

如請求項1至14、57、及67中任一項之化合物，其中R_9係烷基磺醯基$(C\leq12)$、經取代之烷基磺醯基$(C\leq12)$、環烷基磺醯基$(C\leq12)$或經取代之環烷基磺醯基。

【請求項77】

如請求項1至14、57、67、及76中任一項之化合物，其中R_9係烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$。

【請求項78】

如請求項1至14、57、67、76、及77中任一項之化合物，其中R_9係甲基磺醯基或乙基磺醯基。

【請求項79】

如請求項1至14、57、67、及76中任一項之化合物，其中R_9係環烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$。

【請求項80】

如請求項1至14、57、67、及79中任一項之化合物，其中R_9係環丙基磺醯基$_{(C\leq12)}$。

【請求項81】

如請求項1至14、57、及67至70中任一項之化合物，其中R_{10}係烷基$_{(C\leq12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項82】

如請求項1至14、57、67至70、及81中任一項之化合物，其中R_{10}係烷基$_{(C\leq12)}$。

【請求項83】

如請求項1至14、57、67至70、81、及82中任一項之化合物，其中R_{10}係第三丁基。

【請求項84】

如請求項1至14、57、及67中任一項之化合物，其中R_8係氫。

【請求項85】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中R_{12}係氫。

【請求項86】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中R_{12}係胺基。

【請求項87】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中R_{12}係烷基胺基$_{(C\leq 12)}$或二烷基胺基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項88】

如請求項1至14、57、及87中任一項之化合物，其中R_{12}係甲基胺基或乙基胺基。

【請求項89】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中R_{12}係雜環烷基$_{(C\leq 12)}$或經取代之雜環烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項90】

如請求項1至14、57、及89中任一項之化合物，其中R_{12}係氮雜環丁烷。

【請求項91】

如請求項1至14、及57中任一項之化合物，其中R_{11}係烷基$_{(C\leq 12)}$或經取代之烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項92】

如請求項91之化合物，其中R_{11}係烷基$_{(C\leq 12)}$。

【請求項93】

如請求項92之化合物，其中R_{11}係甲基。

【請求項94】

如請求項1至3、及5至14中任一項之化合物，其中Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

m為0-6；且

X_1係共價鍵或-O-。

【請求項95】

如請求項94之化合物，其中Y與R_2合在一起且係-$(CH_2)_mX_1$-，其中：

m為0-6；且

X_1係-O-。

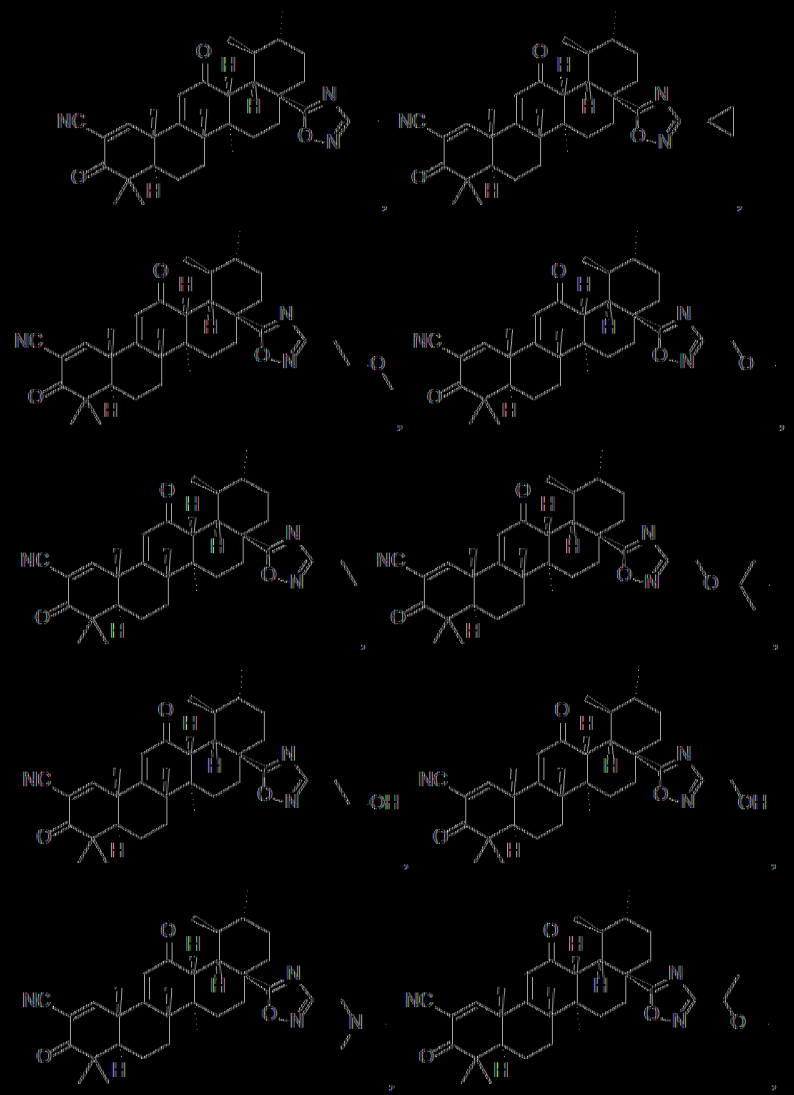
【請求項96】

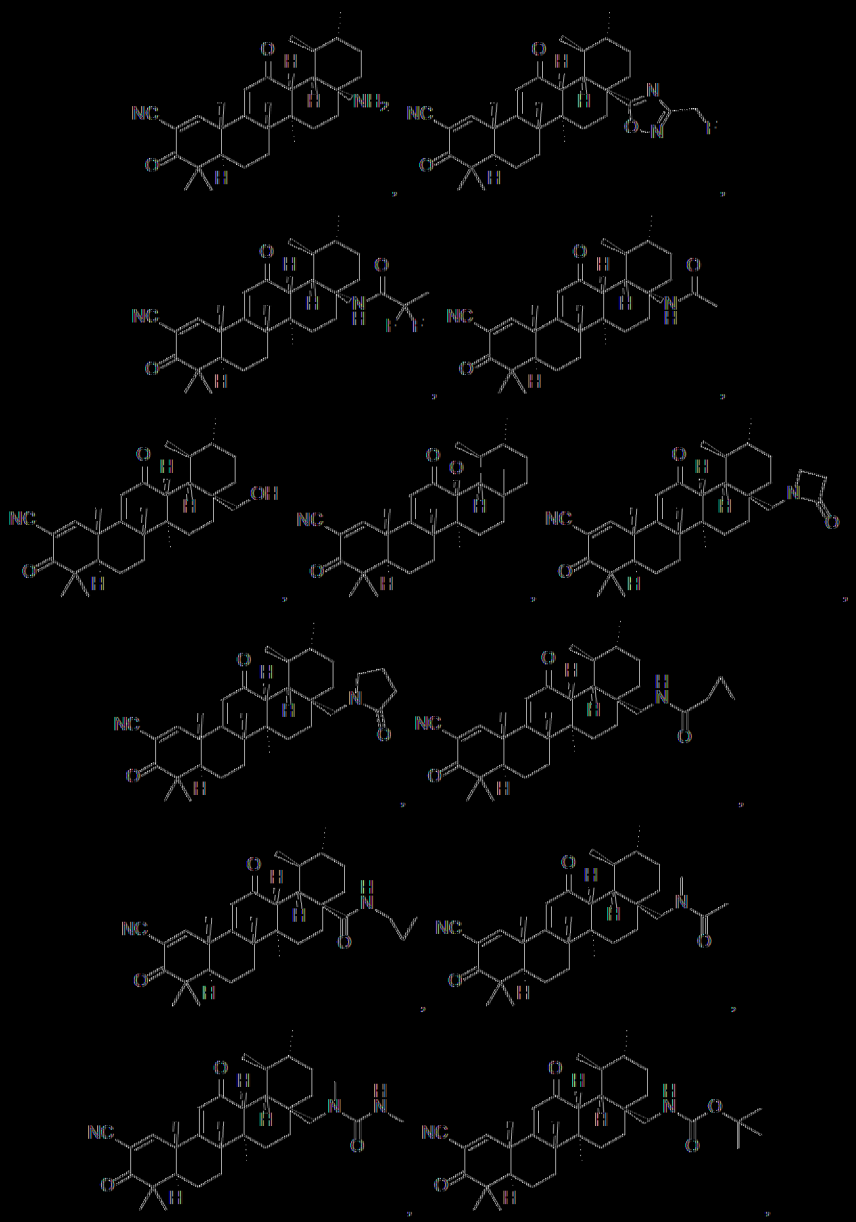
如請求項1之化合物，其中Y與X_2合在一起且係-$(CH_2)_oC(O)$-，其中：

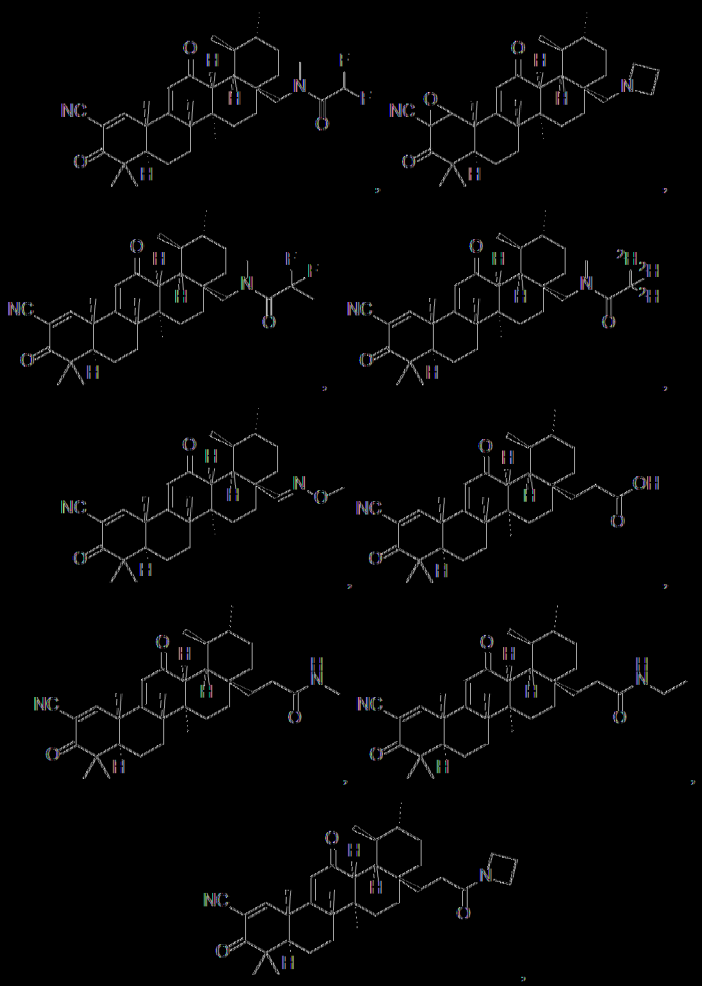
o係0-6。

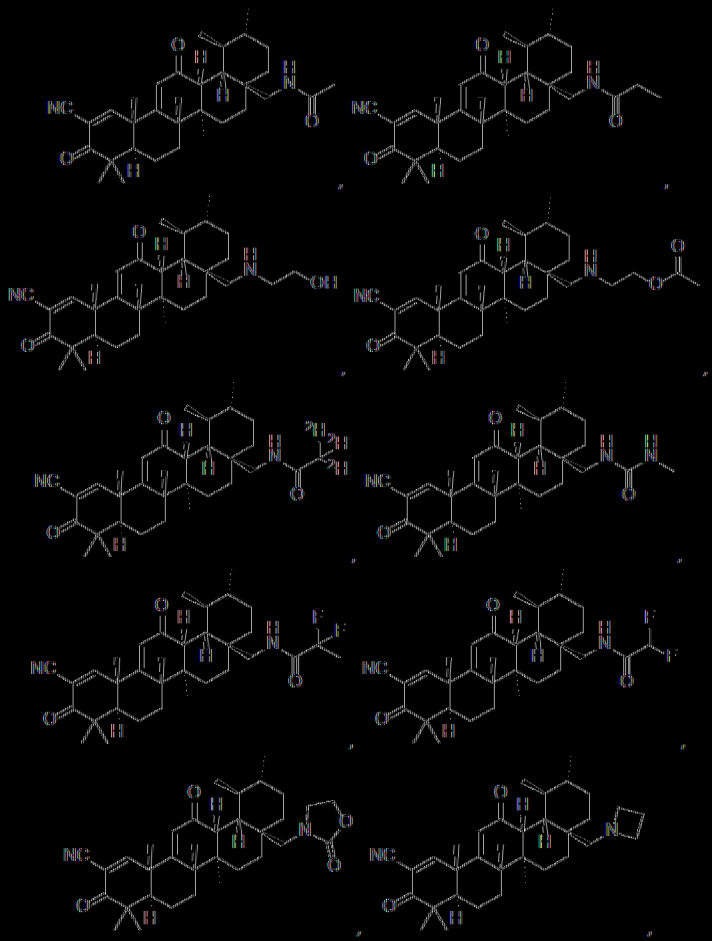
【請求項97】

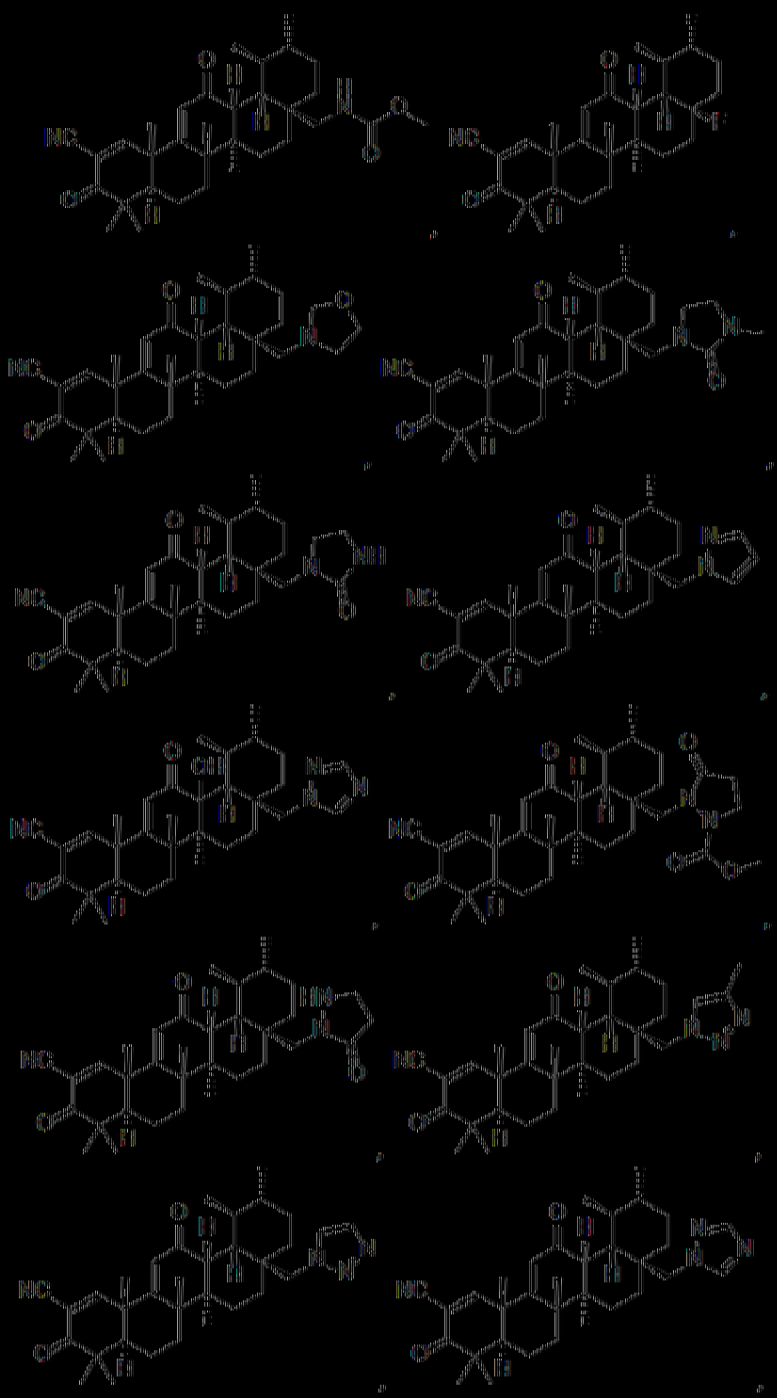
如請求項1至99中任一項之化合物，其中該化合物進一步定義為：

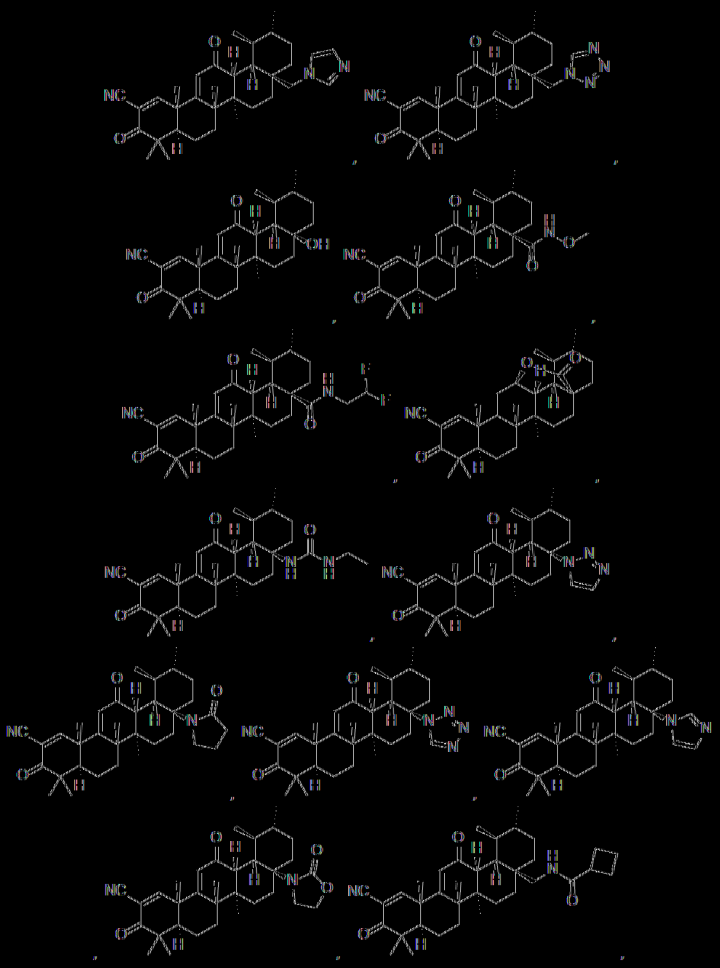




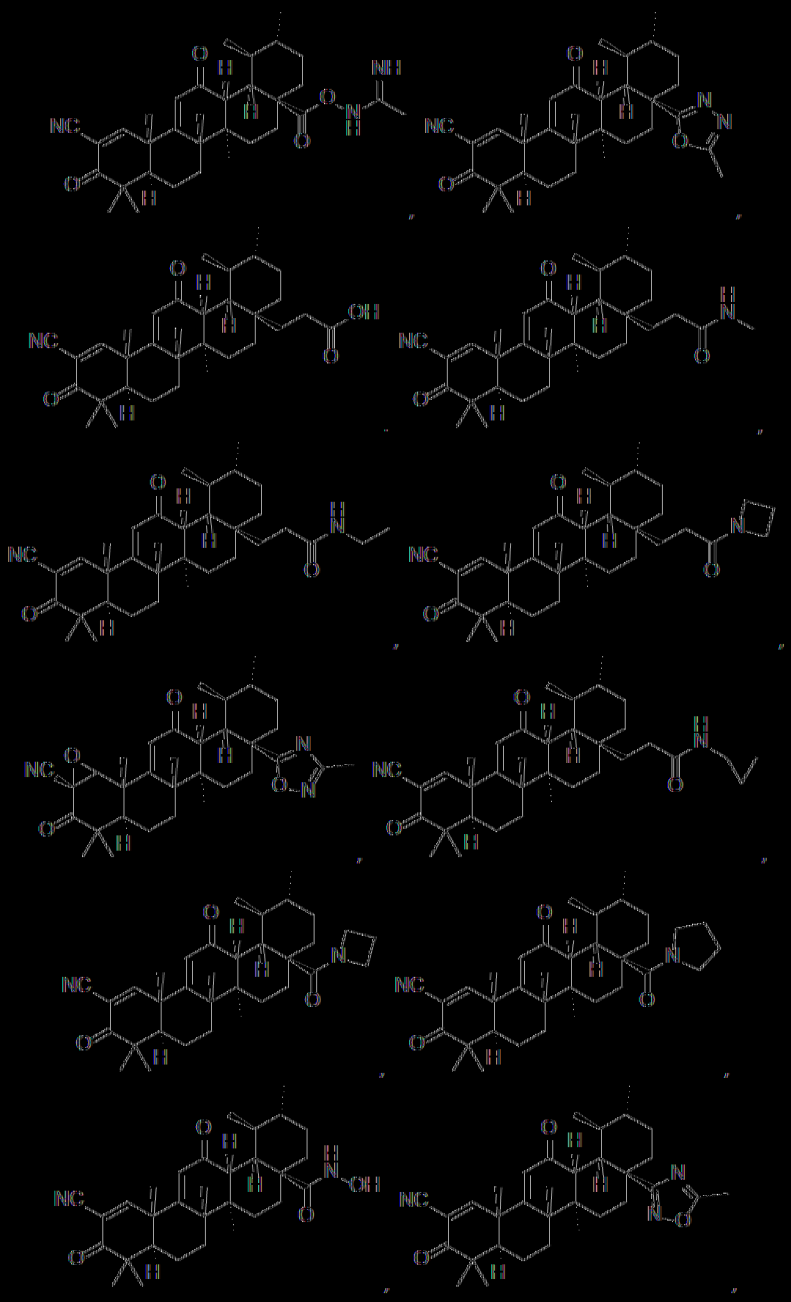


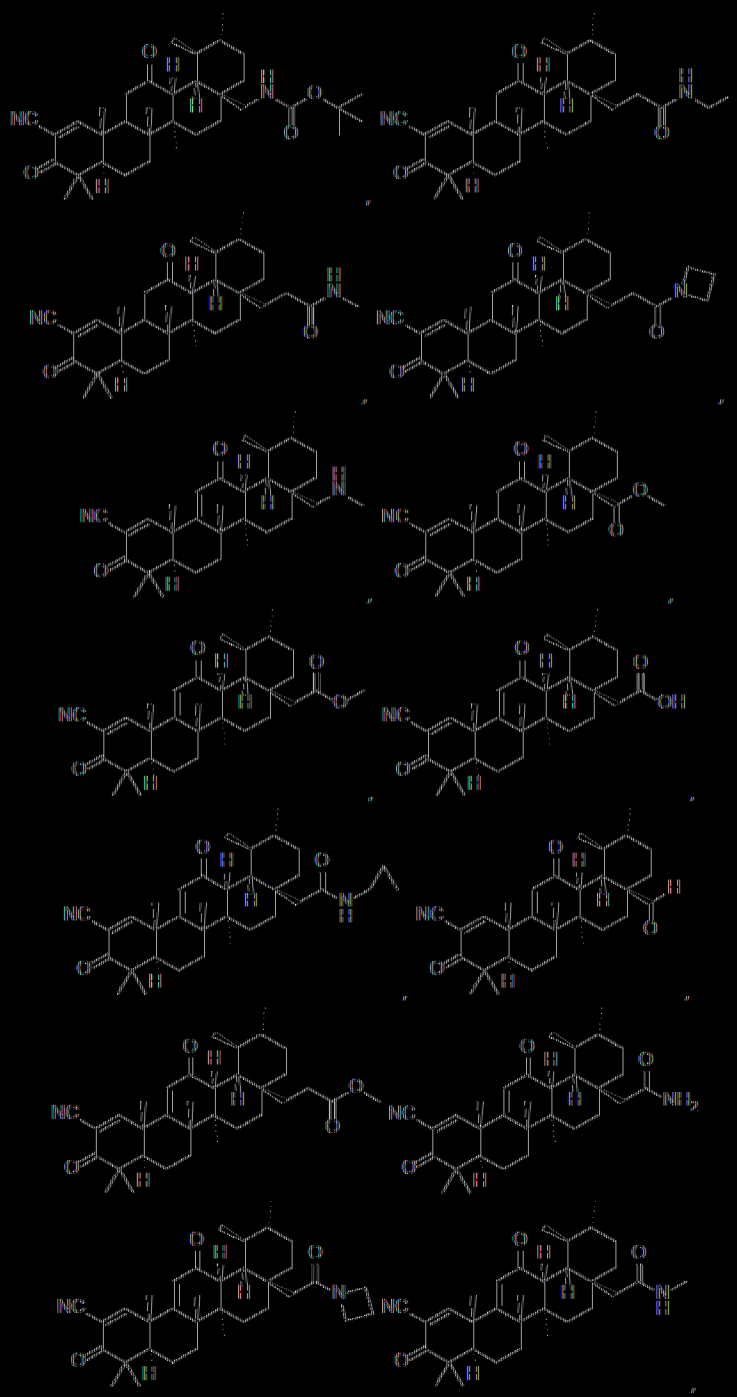


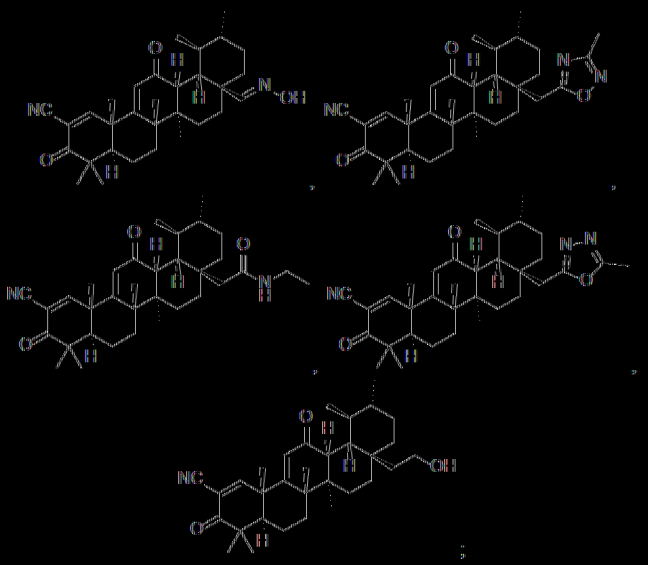








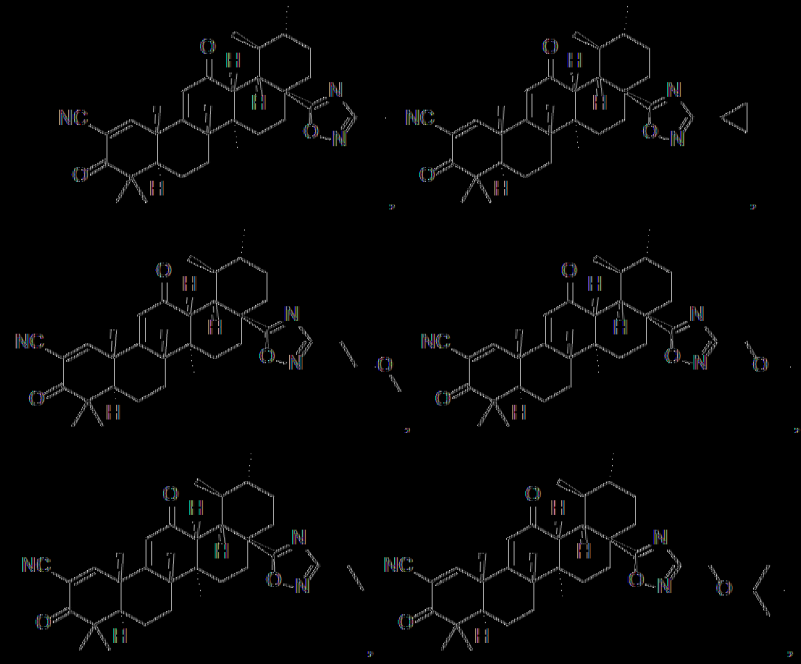


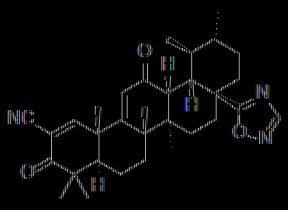
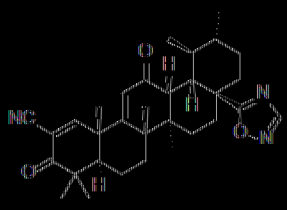
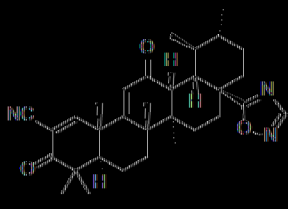
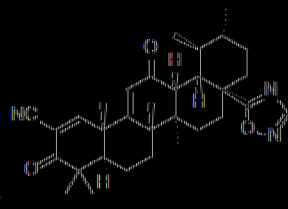
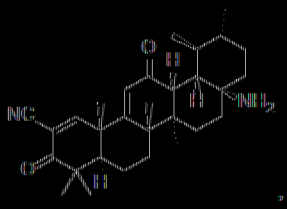
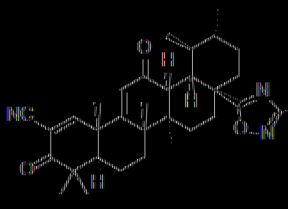
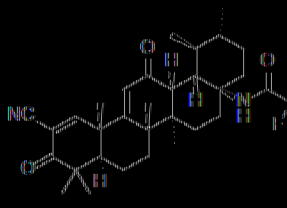
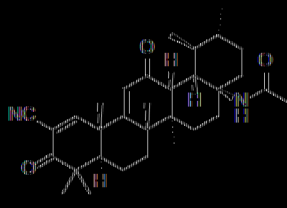
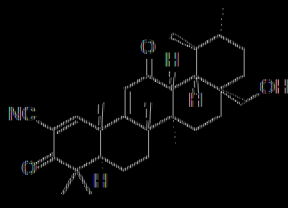
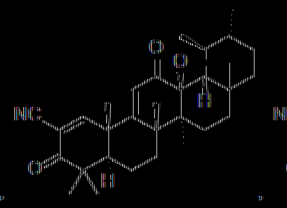
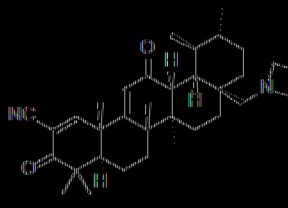
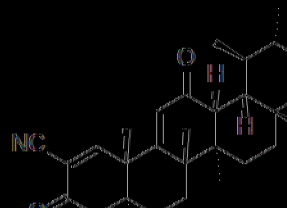
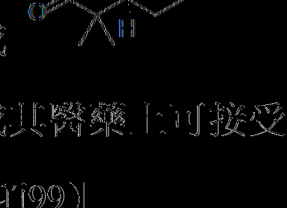


或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項98]

如請求項100之化合物，其中該化合物進一步定義為：

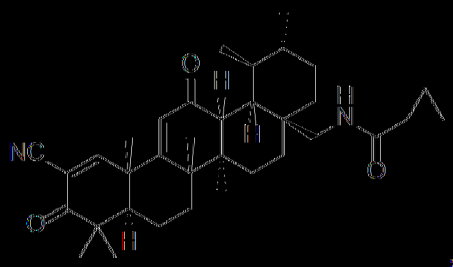
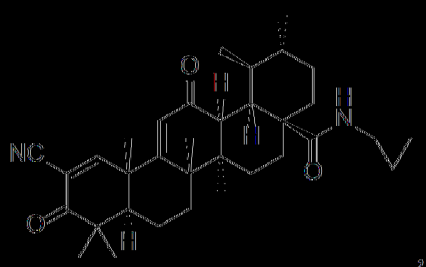
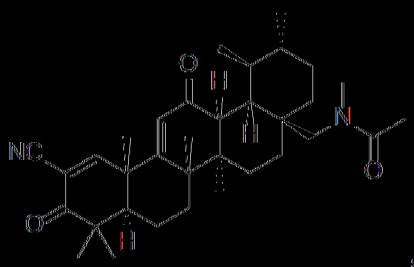
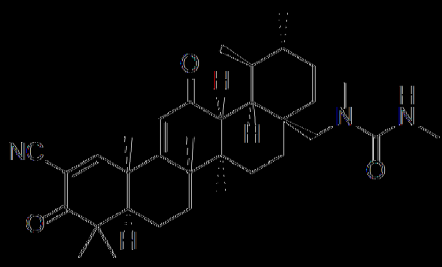
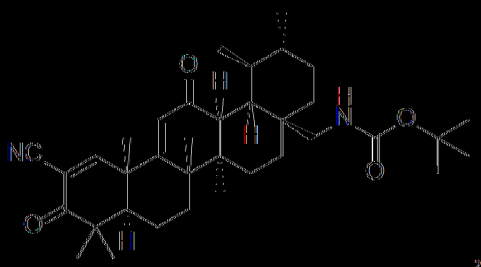
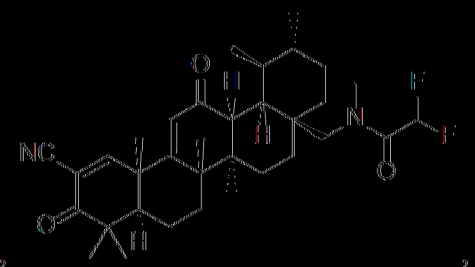
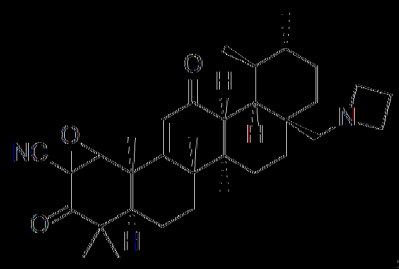
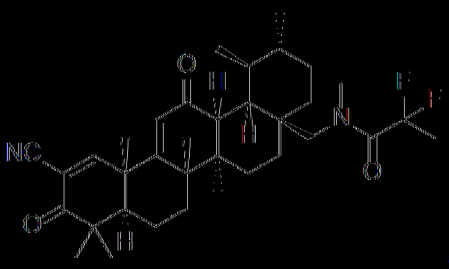
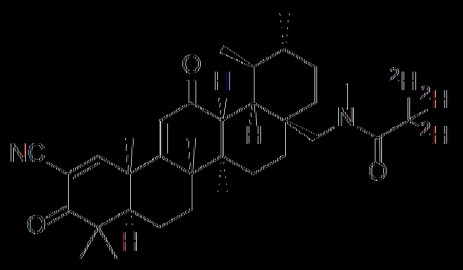
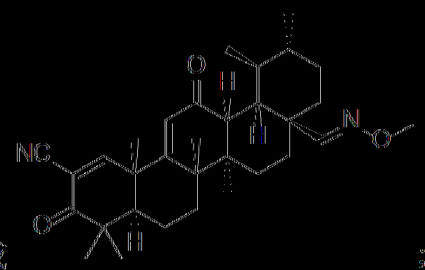



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項99]

如請求項100之化合物，其中該化合物進一步定義為：


,

,

,

,

,

,

,

,,

,或

;

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項100]

如請求項1至99中任一項之化合物，其中該化合物進一步定義為：

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苉-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(第三丁氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(羥基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((二甲基胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-胺基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-2,2-二氟丙醯胺；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(羥基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aR,6bS,11R,12S,12aR,12bS,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-十四氫-3H,9H-

12b,8a-(環氧甲橋)芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基氮雜環丁-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；或

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-環丙基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-羥基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-氟-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-N-

甲基乙醯胺；

1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-1,3-二甲基脲；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)乙醯胺；

1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-3-甲基脲；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-四唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基噁唑啶-3-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(((2-羥基乙基)胺基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(噁唑啶-3-基甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(氮雜環丁-1-基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)乙醯胺-2,2,2-d3；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((5-側氧基吡唑啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟丙醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基咪唑啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟-N-甲基乙醯胺；

乙酸2-((((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)胺基)乙酯；

(3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-7a-(氮雜環丁-1-基甲基)-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫芘并[1,2-b]氧環丙烯-1a(2H)-甲腈；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)胺基甲酸甲基酯；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)-2,2-二氟-N-甲基丙醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-N-甲基乙醯胺-d3；

(4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-12b-羥基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

2-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸甲基酯；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(甲氧基亞胺基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-甲氧基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-(2,2-二氟乙基)-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aR,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,13R,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,16-二側氧基-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫-3H-13,8a-

(環氧甲橋)芘-2-甲腈；

1-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-3-乙基脲；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-四唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(1H-咪唑-1-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基噁唑啶-3-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)環

丁烷甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)甲磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(1H-吡唑-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)甲基)乙磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

N-((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-氰基-

3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫芘并[1,2-b]氧環丙烯-7a(2H)-基)-2,2-二氟丙醯胺；

((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)胺基甲酸甲基酯；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(胺基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)甲基)環丙烷磺醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(2-側氧基氮雜環丁-1-基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-(((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-氰基-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-2,12-二側氧基-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫芘并[1,2-b]氧環丙烯-7a(2H)-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-八氫芘-4a-羰基)氧基)乙腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)丙酸；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-N-乙基丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-3,3,5a,5b,10,11,13b-七甲基-7a-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,12-二側氧基-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-十八氫芘并[1,2-b]氧環丙烯-1a(2H)-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苝-4a(2H)-基)-N-環丙基丙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(氮雜環丁烷-1-羰基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苝-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-(吡咯啶-1-羰基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苝-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N-羥基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苝-4a(2H)-甲醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苝-2-甲腈；

(((1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫苝-4a(2H)-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫苝-4a(2H)-基)-

N-乙基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

(4aR,6aR,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bR)-8a-(3-(氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((甲基胺基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-十八氫苊-4a(2H)-甲酸甲基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙酸甲基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙酸；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-環丙基乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-甲醯基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸甲基酯；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基乙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-

1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸甲基酯；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)丙酸；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-甲基丙醯胺；

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-基)-N-乙基丙醯胺；或

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氮雜環丁-1-基)-3-側氧基丙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項101】

如請求項103之化合物，其中該化合物進一步定義為：

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫苊-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(第三丁氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-羥基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(羥基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((二甲基胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-甲氧基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-胺基-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-2,2-二氟丙醯胺；

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)乙醯胺；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(羥基甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基氮雜環丁-1-基)甲基)-

3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；或

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-8a-((2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(羥基亞胺基)甲基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-1,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫芘-4a(2H)-基)-N-乙基乙醯胺；

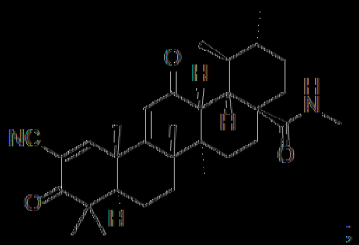
(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-8a-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈；

(4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-羥基乙基)-4,4,6a,6b,11,12,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芘-2-甲腈

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項102】

一種下式之化合物，



；

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項103]

如請求項102之化合物，其中該化合物進一步定義為：(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-N,1,2,6a,6b,9,9,12a-八甲基-10,14-二側氧基-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十六氫苊-4a(2H)-甲醯胺

或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項104]

一種醫藥組合物，其包含：

(A) 如請求項1至108中任一項之化合物；及

(B) 賦形劑。

[請求項105]

如請求項109之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於以下投與：經口、脂肪內、動脈內、關節內、顱內、皮內、病灶內、肌內、鼻內、眼內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、直腸內、鞘內、氣管內、腫瘤內、臍內、陰道內、靜脈內、膀胱內、玻璃體內、經脂質體、局部(locally)、經黏膜、非經腸、經直腸、結膜下、皮下、舌下、體表局部(topically)、經頰、經皮、經陰道、於乳膏中、於脂質組合物中、經由導管、經由灌洗、經由連續輸注、經由輸注、經由吸入、經由注射、經由局部遞送或經由局部灌注。

【請求項106】

如請求項105之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於經口投與。

【請求項107】

如請求項105之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於經由注射投與。

【請求項108】

如請求項107之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於動脈內投與、肌內投與、腹膜內投與或靜脈內投與。

【請求項109】

如請求項105之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於體表局部投與。

【請求項110】

如請求項109之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於體表局部投與給皮膚或眼。

【請求項111】

如請求項104至110中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物調配為單位劑量。

【請求項112】

一種治療或預防有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含向該患者投與醫藥有效量之如請求項1至111中任一項之化合物或組合物。

【請求項113】

如請求項112之方法，其中該患者係哺乳動物。

【請求項114】

如請求項113之方法，其中該患者係人類。

【請求項115】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係與發炎及/或氧化壓力相關之病況。

【請求項116】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係癌症。

【請求項117】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係心血管疾病。

【請求項118】

如請求項117之方法，其中該心血管疾病係動脈粥樣硬化。

【請求項119】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係自體免疫疾病。

【請求項120】

如請求項119之方法，其中該自體免疫疾病係克隆氏病(Crohn's disease)、類風濕性關節炎、狼瘡或牛皮癬。

【請求項121】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係神經退化疾病。

【請求項122】

如請求項121之方法，其中該神經退化疾病係阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症或杭丁頓氏症(Huntington's disease)。

【請求項123】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係慢性腎病、糖尿病、黏膜炎、發炎性腸病、皮膚炎、敗血症、缺血-再灌注損傷(包括鐮狀細胞貧血症之併發症)、流行性感冒、骨關節炎、骨質疏鬆症、胰臟炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、特發性肺纖維化、多發性硬化、肌肉營養不良症、惡病質或移植物抗宿主疾病。

【請求項124】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係眼病。

【請求項125】

如請求項124之方法，其中該眼病係眼色素層炎、青光眼、黃斑退化或視網膜病變。

【請求項126】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症係神經精神病。

【請求項127】

如請求項126之方法，其中該神經精神疾病或病症係精神分裂症、抑鬱症、雙極性障礙、癲癇、創傷後壓力病症、注意力缺失症、自閉症或神經性厭食症。

【請求項128】

如請求項112之方法，其中該疾病或病症與粒線體功能障礙相關。

【請求項129】

如請求項128之方法，其中與粒線體功能障礙相關之該疾病或病症係弗裡德賴希共濟失調(Friedreich’s ataxia)。

【請求項130】

如請求項129之方法，其中該疾病或病症係慢性疼痛。

【請求項131】

如請求項131之方法，其中該疾病或病症係神經病性疼痛。

【請求項132】

一種抑制一氧化氮產生之方法，其包含向有需要之患者投與足以在該患者之一或多個細胞中引起抑制IFN-γ誘導產生一氧化氮之量的如請求項1至111之化合物或組合物。