



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I839649 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：110139343

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07J43/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/05/29

世界智慧財產權組織

PCT/CN2014/078820

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

美國

(72)發明人：柏特拉 加布利爾 馬丁奈茲 BOTELLA, GABRIEL MARTINEZ (ES)；哈里森
柏伊德 L HARRISON, BOYD L. (US)；羅比喬德 亞伯特 珍 ROBICHAUD,
ALBERT JEAN (US)；薩突羅 法藍西司科 G SALITURO, FRANCESCO G.
(US)；柏瑞西司 瑞僑德 湯瑪士 BERESIS, RICHARD THOMAS (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/056181A1

審查人員：張子威

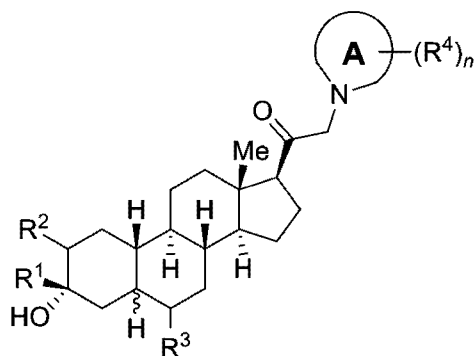
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：22 共 219 頁

(54)名稱

神經活性類固醇，其組合物及其用途

(57)摘要

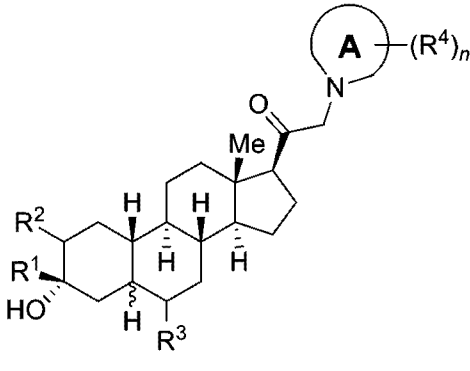
本文提供式(I)之 19-去甲 C3,3-二取代之類固醇：



(I)

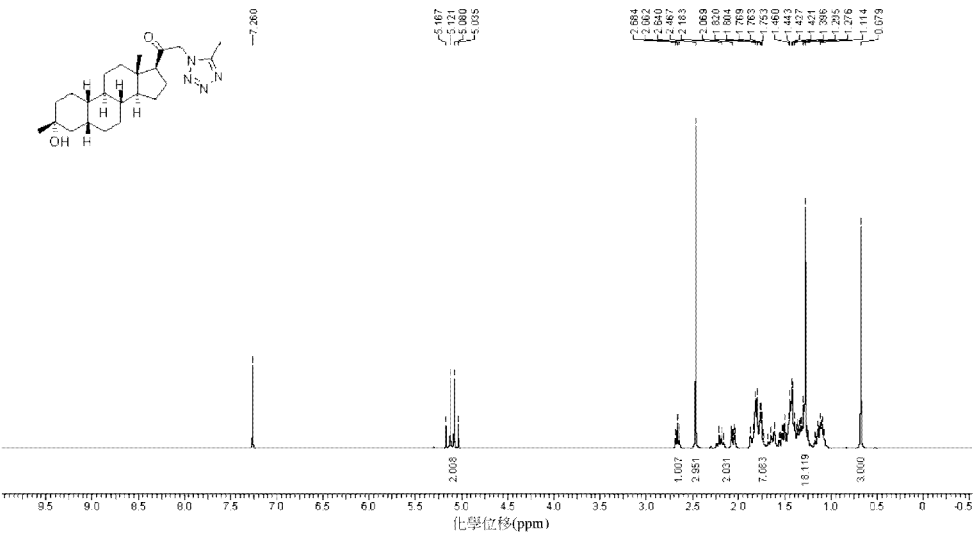
及其醫藥上可接受的鹽；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如本文所定義，且 A 係如本文所定義之含 3 或 4 個氮之雜芳基環系統。預期此等化合物可用於預防及治療各種 CNS-相關病狀，例如治療睡眠障礙、情感障礙、精神分裂症系列障礙、驚厥性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群及耳鳴。

Provided herein are 19-nor C3,3-disubstituted steroids of Formula (I):



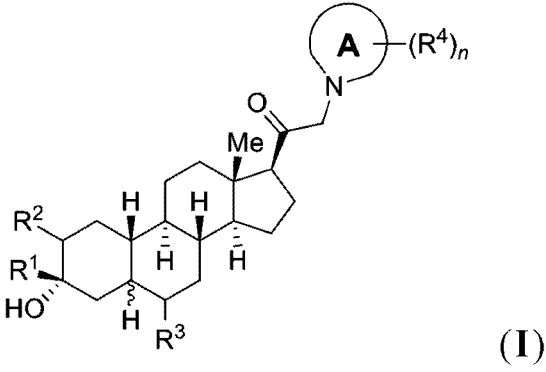
and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein R¹, R², R³, and R⁴ are as defined herein, and A is a heteroaryl ring system comprising 3 or 4 nitrogens as defined herein. Such compounds are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of CNS-related conditions, for example, treatment of sleep disorders, mood disorders, schizophrenia spectrum disorders, convulsive disorders, disorders of memory and/or cognition, movement disorders, personality disorders, autism spectrum disorders, pain, traumatic brain injury, vascular diseases, substance abuse disorders and/or withdrawal syndromes, and tinnitus.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I839649

【發明摘要】

【中文發明名稱】

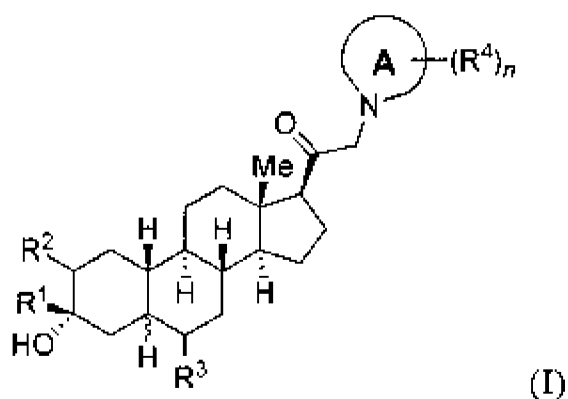
神經活性類固醇，其組合物及其用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES THEREOF

【中文】

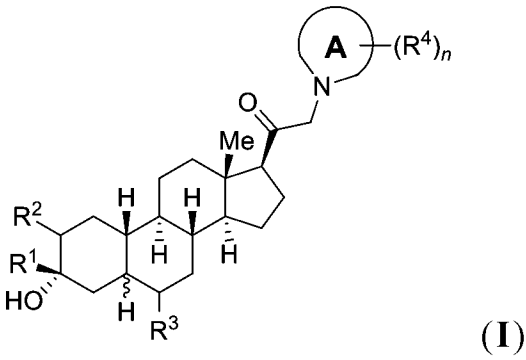
本文提供式(I)之19-去甲C3,3-二取代之類固醇：



及其醫藥上可接受的鹽；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如本文所定義，且A係如本文所定義之含3或4個氮之雜芳基環系統。預期此等化合物可用於預防及治療各種CNS-相關病狀，例如治療睡眠障礙、情感障礙、精神分裂症系列障礙、驚厥性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群及耳鳴。

【英文】

Provided herein are 19-nor C3,3-disubstituted steroids of Formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein R¹, R², R³, and R⁴ are as defined herein, and A is a heteroaryl ring system comprising 3 or 4 nitrogens as defined herein. Such compounds are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of CNS-related conditions, for example, treatment of sleep disorders, mood disorders, schizophrenia spectrum disorders, convulsive disorders, disorders of memory and/or cognition, movement disorders, personality disorders, autism spectrum disorders, pain, traumatic brain injury, vascular diseases, substance abuse disorders and/or withdrawal syndromes, and tinnitus.

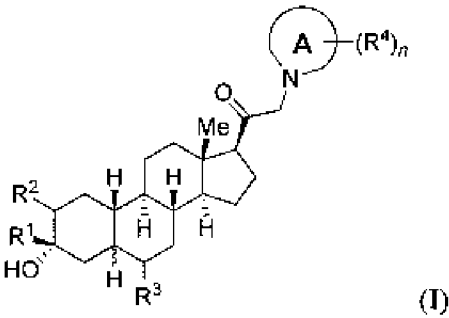
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇，其組合物及其用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES
THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

腦興奮性係定義為動物之喚醒水平，介於昏迷至驚厥之間之連續狀態，且係藉由各種神經遞質調節。一般而言，神經遞質負責調節離子跨神經元膜傳導。在休息時，神經元膜具有約-70 mV之電位(或膜電壓)，細胞內部相對於細胞外部帶負電。電位(電壓)係跨神經元半透膜之離子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機陰離子)平衡所造成。神經遞質係儲存在突觸前囊泡中，並在神經元動作電位之影響下釋放。當釋放至突觸裂隙中時，興奮化學遞質(諸如乙醯膽鹼)將導致膜去極化(電位自-70 mV變化至-50 mV)。此效應係由突觸後菸鹼受體介導，該等受體藉由乙醯膽鹼刺激，以增加對 Na^+ 離子之膜滲透性。膜電位下降刺激神經元興奮性，呈突觸後動作電位之形式。

在GABA受體複合物(GRC)之情形下，對腦興奮性之效應受到GABA(一種神經遞質)介導。GABA對總體腦興奮性具有深遠影響，因為腦中多達40%神經元使用GABA作為神經遞質。GABA藉由調節氯離子跨神經元膜傳導來調節個別神經元之興奮性。GABA與GRC上之其識別位點相互作用，以促進氯離子沿著GRC電化學梯度向下流至細胞中。細胞內此陰離子水平增加導致跨膜電位超極化，從而使神經

元對興奮性輸入較不易感(亦即，神經元興奮性下降)。換言之，神經元中氯離子濃度越高，腦興奮性(喚醒水平)越低。

有文獻能夠很好地證明，GRC負責介導焦慮、癲癇發作活性及鎮靜。因此，GABA及作用類似於GABA或有助於GABA效應之藥物(例如，治療上有效之巴比妥酸鹽及苯并二氮呋(BZ)，諸如Valium®)藉由與GRC上之特異性調節位點相互作用來產生治療效果。累積的證據現已表明，除苯并二氮呋及巴比妥酸鹽結合位點以外，GRC含有針對神經活性類固醇之獨特位點(Lan, N. C.等人，*Neurochem.Res.* 16:347-356 (1991))。

神經活性類固醇可內源性產生。最強效的內源性神經活性類固醇係3 α -羥基-5-還原之孕-20-酮及3 α -21-二羥基-5-還原之孕-20-酮，分別為激素類固醇孕酮及脫氧皮質酮之代謝物。此等類固醇代謝物改變腦興奮性之能力在1986年得到公認(Majewska, M. D.等人，*Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison, N. L.等人，*J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。

已證實，卵巢激素孕酮及其代謝物對腦興奮性具有深遠影響(Backstrom, T.等人，*Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985)；Pfaff, D.W及McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983)；Gyermek等人，*J Med Chem.* 11:117 (1968)；Lambert, J.等人，*Trends Pharmacol.Sci.*8:224-227 (1987))。孕酮及其代謝物之水平隨著月經週期階段而有所不同。已有文獻很好地證明，孕酮及其代謝物之水平在月經開始前下降。亦有文獻很好地證明，某些生理症狀在月經開始前每月復發。此等症狀(已與經前症候群(PMS)相關聯)包括壓力、焦慮及偏頭痛(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone*

Therapy，第2版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))。罹患PMS之個體每月復發在月經前出現並在月經後消失之症狀。

類似地，孕酮減少亦已暫時與女性癲癇患者(亦即月經性癲癇)之癲癇發作頻率增加相關(Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956))。已觀察到，與孕酮代謝物減少之更直接相關性(Rosciszewska等人，*J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51 (1986))。此外，就具有原發性全身癲癇小發作之個體而言，癲癇發作之暫時發生率已與經前症候群症狀之發生率相關(Backstrom, T.等人，*J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983))。已發現，類固醇脫氧皮質酮有效治療具有與月經週期相關之癲癇期之個體(Aird, R.B. 及 Gordan, G., *J. Amer.Med.Soc.*145:715-719 (1951))。

亦與低孕酮水平相關之症候群係產後抑鬱(PND)。分娩後，孕酮水平立即急劇下降，從而導致PND開始。PND之症狀範圍自輕度抑鬱至需要住院之精神病。PND亦與重度焦慮及易怒相關聯。PND相關聯抑鬱無法響應用經典抗抑鬱劑之治療，且經歷PND之女性之PMS發生率增加(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*，第2版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))。

總之，此等觀察結果暗示孕酮及脫氧皮質酮及更具體言之其代謝物在腦興奮性之穩態調節方面起到重要作用，其表現為與月經性癲癇、PMS及PND相關聯之癲癇發作活性或症狀增加。孕酮水平下降與與PMS、PND及月經性癲癇相關聯之症狀間之相關性(Backstrom, T.等人，*J. Psychosom.Obstet.Gynaecol.*2:8-20 (1983))；Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*，第2版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))已促進孕酮在其治療中之使用(Mattson等

人，「 Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy, 」 in *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984)，第 279 至 282 頁，及 Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*，第 2 版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))。然而，孕酮在治療上述候群時並不總是有效。例如，孕酮在治療 PMS 時並不存在劑量-反應關係(Maddocks 等人，*Obstet. Gynecol.* 154:573-581 (1986)；Dennerstein 等人，*Brit. Med J* 290:16-17 (1986))。

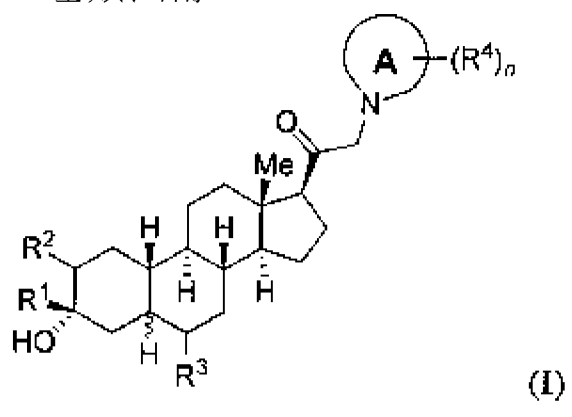
需要充當腦興奮性之調節劑以及用於預防及治療 CNS 相關疾病之製劑的新穎且改良神經活性類固醇。本文所述化合物、組合物及方法便是針對此目的。

【發明內容】

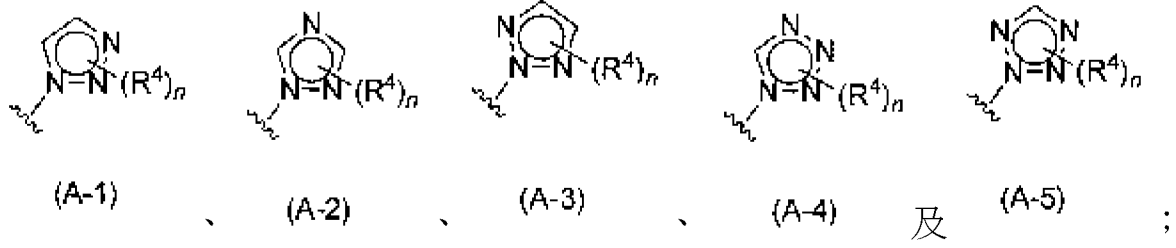
本發明部分係基於期望提供具有良好效力、藥代動力學(PK)性質、口服生物利用率、可調配性、穩定性、安全性、清除率及/或代謝性之(例如)與孕酮、脫氧皮質酮及其代謝物相關之新穎 19-去甲(亦即，C19 去甲基)化合物。如本文所述化合物之一關鍵特徵係在 C3 位置上之二取代(例如，其中一個取代基係 3 α 羥基部分)。本發明者預見，C-3 處之二取代將消除將羥基部分氧化成酮之可能性，防止進一步代謝，及減小二次消除路徑(諸如葡萄糖醛酸反應)之可能性。本發明者另外預見，C3 二取代之總體效果應為改良總體 PK 參數及減少潛在毒性及副作用，其可容許在某些實施例中經口及/或長期投與。如本文所述化合物之另一關鍵特徵係在 C19 位置(「19-去甲」)上存在氫而非甲基。本發明者預見，與其 C19-甲基對應物相比，19-去甲化合物將具有改良物理性質，諸如改良溶解度。本發明者預見，例如當

AB環系統係呈順式構型時，可進一步提高溶解度。

因此，在一態樣中，本文提供式(I)之19-去甲C3,3-二取代之C21-三唑及四唑類固醇：



及其醫藥上可接受的鹽；其中A係選自以下之群：



R¹ 係 C₁-C₆ 鹵代烷基 (CHF₂、CH₂F) 或 C₁-C₆ 烷基 (例如，CH₃、CH₂CH₃，雜烷基，例如，CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃)；R²及R³係獨立地選自H、鹵基(例如，F)、C₁-C₆烷基(例如，CH₃)或烷氧基(例如，OCH₃、OCH₂CH₃)；R⁴係鹵基(例如，Cl、F)、氰基、硝基、-S(O)_xR^a、-NR^bR^c、C₁-C₆烷基(例如，CH₃、CF₃)、C₁-C₆烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a或-C(O)NR^bR^c；R^a係H或C₁-C₆烷基；各R^b及R^c獨立地為H、-S(O)_xR^a、-C(O)R^a、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，或者R^b及R^c與其所附接之原子一起形成環；n係0至2之整數；且x係0至2之整數；其中當A係(A-1)或(A-2)時，則R¹係選自：-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CBr₃、-CHBr₂、-CH₂Br或C₁-C₆烷基；或者當A係(A-3)或(A-5)，R¹係-CH₃、-CH₂F、-CH₂OCH₃或-CHF₂，且n係0時，

則 R^2 及 R^3 中之至少一者不為H。

本文將式(I)類固醇、其亞類及其醫藥上可接受的鹽統稱為「本發明化合物」。

在另一態樣中，提供一種包含本發明化合物及醫藥上可接受的賦形劑之醫藥組合物。在某些實施例中，本發明化合物係以有效量提供於該醫藥組合物中。在某些實施例中，本發明化合物係以治療上有效量提供。在某些實施例中，本發明化合物係以預防上有效量提供。

在某些實施例中，如本文所述之本發明化合物充當GABA調節劑，(例如)從而以正向或負向方式影響GABA_A受體。作為中樞神經系統(CNS)之興奮性之調節劑，如藉由其調節GABA_A受體之能力所介導，預期此等化合物具有CNS活性。

因此，在另一態樣中，提供治療有此需要之個體之CNS相關病症之方法，其包括向該個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該CNS相關病症係選自由下列組成之群：睡眠障礙、情感障礙、精神分裂症系列障礙、驚厥性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群及耳鳴。在某些實施例中，該化合物係經口、經皮下、經靜脈內或經肌肉內投與。在某些實施例中，該化合物係長期投與。

熟習本項技術者通過考量隨後詳細描述、實例及申請專利範圍將知曉其他目的及優點。

定義

化學定義

下文更詳細地描述具體官能團及化學術語之定義。化學元素係

按照 *Handbook of Chemistry and Physics*，第75版內封面之元素週期表，CAS版確定，且具體官能團通常係如其中所述般定義。此外，有機化學之一般原理、及具體官能部分及反應性係描述於 Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*，第5版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*，第3版，Cambridge University Press, Cambridge, 1987中。

本文所述化合物可包括一或多個不對稱中心，且因此可以各種異構形式(例如，對映異構體及/或非對映異構體)存在。例如，本文所述化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體混合物形式，包括外消旋混合物及富含一或多種立體異構體之混合物。異構體可藉由熟習此項技術者所知之方法自混合物單離，該等方法包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及形成對掌性鹽並使之結晶；或者較佳異構體可藉由不對稱合成法製備。參見例如，Jacques 等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilén 等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilén, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁(E.L.Eliel編，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。此外，本發明涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體、及或者呈各種異構體之混合物之本文所述化合物。

當列出一個數值範圍時，希望涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例

如「C₁₋₆烷基」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆烷基。

以下術語意欲具有下文所出示之含義，且可用於理解本發明之敘述及預期範圍。當對包括化合物、包含此等化合物之醫藥組合物及使用此等化合物及組合物之方法之本發明加以描述時，除非另外說明，否則以下術語(若存在)具有以下含義。亦應理解，當在本文中描述時，由下文所定義之部分之任一者可經各種不同取代基取代，且各別定義意欲包括涵蓋在下文出示之範圍內之此等經取代之部分。除非另外說明，否則術語「經取代」係如下文出示般所定義。應進一步理解，當在本文中使用时，術語「基團」及「游離基」可交換使用。冠詞「一(a)」及「一(an)」在本文中係指一個或多於一個(即，至少一個)該冠詞之文法對象。舉例而言，「一類似物」意指一種類似物或多於一種類似物。

「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基游離基(「C₁₋₂₀烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C₁₋₁₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至10個碳原子(「C₁₋₁₀烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至9個碳原子(「C₁₋₉烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C₁₋₈烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C₁₋₇烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C₁₋₆烷基」，本文亦稱為「低碳數烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C₁₋₅烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C₁₋₄烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C₁₋₃烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至

2個碳原子(「C₁₋₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C₁烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆烷基」)。C₁₋₆烷基之實例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、異丙基(C₃)、正丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、異丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(C₅)、戊基(amy1) (C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁烷基(C₅)、第三戊基(C₅)及正己基(C₆)。烷基之其他實例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有指明，否則烷基之各實例視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基；例如，如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代之烷基」)。在某些實施例中，烷基係未經取代之C₁₋₁₀烷基(例如，-CH₃)。在某些實施例中，烷基係經取代之C₁₋₁₀烷基。常見烷基縮寫包括Me (-CH₃)、Et (-CH₂CH₃)、iPr (-CH(CH₃)₂)、nPr (-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)。

如本文所使用，「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」分別係指烷基、烯基及炔基之二價游離基。當針對特定「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」基團提供某一碳範圍或數值時，應理解，該範圍或數值係指直鏈碳二價鏈中碳之範圍或數值。「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」基團可經一或多個本文所述取代基取代或未經取代。

「伸烷基」係指其中移除兩個氫以提供二價游離基，且可經取代或未經取代之烷基。未經取代之伸烷基基團包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、伸戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、伸己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。經一或多個烷基(甲基)基團取代之伸烷基基團之實例包括(但不限於)經取代之亞甲基(-CH(CH₃)-)、-C(CH₃)₂-

)、經取代之伸乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、經取代之伸丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)等。

「烯基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳雙鍵)及視情況一或多個碳-碳三鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳三鍵)之直鏈或分支鏈烴基游離基(「C₂₋₂₀烯基」)。在某些實施例中，烯基不含任何三鍵。在一些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C₂₋₁₀烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至9個碳原子(「C₂₋₉烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C₂₋₈烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至7個碳原子(「C₂₋₇烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C₂₋₅烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C₂₋₄烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C₂₋₃烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C₂烯基」)。該等一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在2-丁烯基中)或在末端(諸如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基基團之實例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基基團之實例包括上述C₂₋₄烯基基團以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基之其他實例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有指明，否則烯基之各實例視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基；例如，如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代之烯基」)。在某些實施例中，烯基係未經取代之C₂₋₁₀

烯基。在某些實施例中，烯基係經取代之 C_{2-10} 烯基。

「伸烯基」係指其中移除兩個氫以提供二價游離基，且可經取代或未經取代之烯基。未經取代之二價伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)及伸丙烯基(例如， $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$)。(例如)經一或多個烷基(甲基)基團取代之經取代之伸烯基基團之實例包括(但不限於)經取代之伸乙基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$)、經取代之伸丙基(例如， $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$)等。

「炔基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳三鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳三鍵)及視情況一或多個碳-碳雙鍵(例如，1、2、3或4個碳-碳雙鍵)之直鏈或分支鏈烴基游離基(「 C_{2-20} 炔基」)。在某些實施例中，炔基不含任何雙鍵。在一些實施例中，炔基具有2至10個碳原子(「 C_{2-10} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至9個碳原子(「 C_{2-9} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「 C_{2-8} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至7個碳原子(「 C_{2-7} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「 C_{2-6} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「 C_{2-5} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「 C_{2-4} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「 C_{2-3} 炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「 C_2 炔基」)。該等一或多個碳-碳三鍵可在內部(諸如在2-丁炔基中)或在末端(諸如在1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基基團之實例包括(但不限於)乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。 C_{2-6} 炔基基團之實例包括上述 C_{2-4} 炔基基團以及戊炔基(C_5)、己炔

基(C₆)等。炔基之其他實例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有指明，否則炔基之各實例視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基；例如，如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代之炔基」)。在某些實施例中，炔基係未經取代之C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，炔基係經取代之C₂₋₁₀炔基。

「伸炔基」係指其中移除兩個氫以提供二價游離基，且可經取代或未經取代之直鏈炔基。二價伸炔基基團之實例包括(但不限於)經取代或未經取代之伸乙炔基、經取代或未經取代之伸丙炔基等。

如本文所使用，術語「雜烷基」係指另外在母鏈中包含1或多個(例如，1、2、3或4個)雜原子(例如，氧、硫、氮、硼、矽、磷)之如本文所定義之烷基，其中該等一或多個雜原子係插在母碳鏈內之相鄰碳原子之間及/或一或多個雜原子係插在碳原子與母分子之間，亦即在附接點之間。在某些實施例中，雜烷基係指具有1至10個碳原子及1、2、3或4個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₁₀烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至9個碳原子及1、2、3或4個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₉烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至8個碳原子及1、2、3或4個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₈烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至7個碳原子及1、2、3或4個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₇烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至6個碳原子及1、2或3個雜原子之基團(「雜C₁₋₆烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至5個碳原子及1或2個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₅烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至4個碳原子及1或2個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₄烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至3個碳原

子及1個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₃烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1至2個碳原子及1個雜原子之飽和基團(「雜C₁₋₂烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有1個碳原子及1個雜原子之飽和基團(「雜C₁烷基」)。在一些實施例中，雜烷基係具有2至6個碳原子及1或2個雜原子之飽和基團(「雜C₂₋₆烷基」)。除非另有指明，否則雜烷基之各實例係獨立地未經取代(「未經取代之雜烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜烷基」)。在某些實施例中，雜烷基係未經取代之雜C₁₋₁₀烷基。在某些實施例中，雜烷基係經取代之雜C₁₋₁₀烷基。

如本文所使用，術語「雜烯基」係指另外包含一或多個(例如，1、2、3或4個)雜原子(例如，氧、硫、氮、硼、矽、磷)之如本文所定義之烯基，其中該等一或多個雜原子係插在母碳鏈內之相鄰碳原子之間及/或一或多個雜原子係插在碳原子與母分子之間，亦即在附接點之間。在某些實施例中，雜烯基係指具有2至10個碳原子、至少一個雙鍵及1、2、3或4個雜原子之基團(「雜C₂₋₁₀烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至9個碳原子、至少一個雙鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₉烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至8個碳原子、至少一個雙鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₈烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至7個碳原子、至少一個雙鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₇烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1、2或3個雜原子(「雜C₂₋₆烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至5個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₅烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至4個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₄烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至

3個碳原子、至少一個雙鍵及1個雜原子(「雜C₂₋₃烯基」)。在一些實施例中，雜烯基具有2至6個碳原子、至少一個雙鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₆烯基」)。除非另有指明，否則雜烯基之各實例係獨立地未經取代(「未經取代之雜烯基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜烯基」)。在某些實施例中，雜烯基係未經取代之雜C₂₋₁₀烯基。在某些實施例中，雜烯基係經取代之雜C₂₋₁₀烯基。

如本文所使用，術語「雜炔基」係指另外包含一或多個(例如，1、2、3或4個)雜原子(例如，氧、硫、氮、硼、矽、磷)之如本文所定義之炔基，其中該等一或多個雜原子係插在母碳鏈內之相鄰碳原子之間及/或一或多個雜原子係插在碳原子與母分子之間，亦即在附接點之間。在某些實施例中，雜炔基係指具有2至10個碳原子、至少一個三鍵及1、2、3或4個雜原子之基團(「雜C₂₋₁₀炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至9個碳原子、至少一個三鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₉炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至8個碳原子、至少一個三鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₈炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至7個碳原子、至少一個三鍵及1、2、3或4個雜原子(「雜C₂₋₇炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至6個碳原子、至少一個三鍵及1、2或3個雜原子(「雜C₂₋₆炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至5個碳原子、至少一個三鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₅炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至4個碳原子、至少一個三鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₄炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至3個碳原子、至少一個三鍵及1個雜原子(「雜C₂₋₃炔基」)。在一些實施例中，雜炔基具有2至6個碳原子、至少一個三鍵及1或2個雜原子(「雜C₂₋₆炔基」)。除非另有指明，否則雜炔基之各實例係獨立地未

經取代(「未經取代之雜炔基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜炔基」)。在某些實施例中，雜炔基係未經取代之雜C₂₋₁₀炔基。在某些實施例中，雜炔基係經取代之雜C₂₋₁₀炔基。

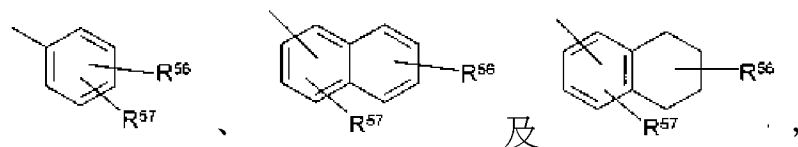
如本文所使用，「伸烷基」、「伸烯基」、「伸炔基」、「雜伸烷基」、「雜伸烯基」及「雜伸炔基」分別係指烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基之二價游離基。當針對特定「伸烷基」、「伸烯基」、「伸炔基」、「雜伸烷基」、「雜伸烯基」或「雜伸炔基」基團提供某一碳範圍或數值時，應理解，該範圍或數值係指直鏈碳二價鏈中碳之範圍或數值。「伸烷基」、「伸烯基」、「伸炔基」、「雜伸烷基」、「雜伸烯基」及「雜伸炔基」基團可經一或多個本文所述取代基取代或未經取代。

「芳基」係指芳族環系統中提供具有6至14個環碳原子及零個雜原子之單環或多環(例如，雙環或三環)4n+2芳族環系統(例如，在環陣列中具有6、10或14個共享 π 電子)之游離基(「C₆₋₁₄芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C₆芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C₁₀芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C₁₄芳基」；例如蒽基)。「芳基」亦包括其中如上所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合在一起之環系統，其中該游離基或附接點在該芳基環上，且在此等情形下，碳原子之數字繼續指定芳基環系統中碳原子之數字。典型芳基包括(但不限於)衍生自以下之基團：醋蒽烯、蒽烯、醋菲烯、蒽、薹、苯、蒽(chrysene)、薹、螢蒽、菲、并六苯、己芬、并環己二烯、不對稱引達省、對稱引達省、茛滿、茛、萘、并八苯、辛芬、氯甲橋萘(octalene)、間二蒽嵌四并苯(ovalene)、

戊-2,4-二烯、并五苯、并環戊二烯、五苯、茈、非那烯、菲、茈、七曜烯、茈、皮蔥、玉紅省、聯伸三苯及三蔡。特定芳基包括苯基、蔡基、茈基及四氫蔡基。除非另有指明，否則芳基之各實例係視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在某些實施例中，芳基係未經取代之 C_{6-14} 芳基。在某些實施例中，芳基係經取代之 C_{6-14} 芳基。

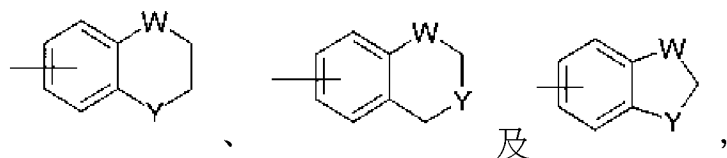
在某些實施例中，芳基經一或多個選自鹵基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵代烷基、氰基、羥基、 C_1-C_8 烷氧基及胺基之基團取代。

經取代之芳基之代表性實例包括以下：



其中 R^{56} 及 R^{57} 中之一者可為氫，且 R^{56} 及 R^{57} 中之至少一者各自獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵代烷基、4至10員雜環基、醯基(alkanoyl)、 C_1-C_8 烷氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}$ 、 $NR^{58}SO_2R^{59}$ 、COO烷基、COO芳基、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、S-烷基、SO烷基、 SO_2 烷基、S芳基、SO芳基、 SO_2 芳基；或 R^{56} 及 R^{57} 可連接形成5至8個原子，視情況包含一或多個選自N、O或S之群之雜原子之環狀環(飽和或不飽和)。 R^{60} 及 R^{61} 獨立地為氫、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_4 鹵代烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、5至10員雜芳基或經取代之5至10員雜芳基。

具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



其中各 W 係選自 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O 及 S；且各 Y 係選自羰基、 NR^{66} 、O 及 S；且 R^{66} 獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4 至 10 員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基。

「稠合芳基」係指其中有兩個環碳與第二芳基或雜芳基環或者碳環基或雜環基環共用之芳基。

「芳烷基」係如本文所定義之烷基及芳基之子集，且係指視情況經視情況經取代之芳基取代之烷基。

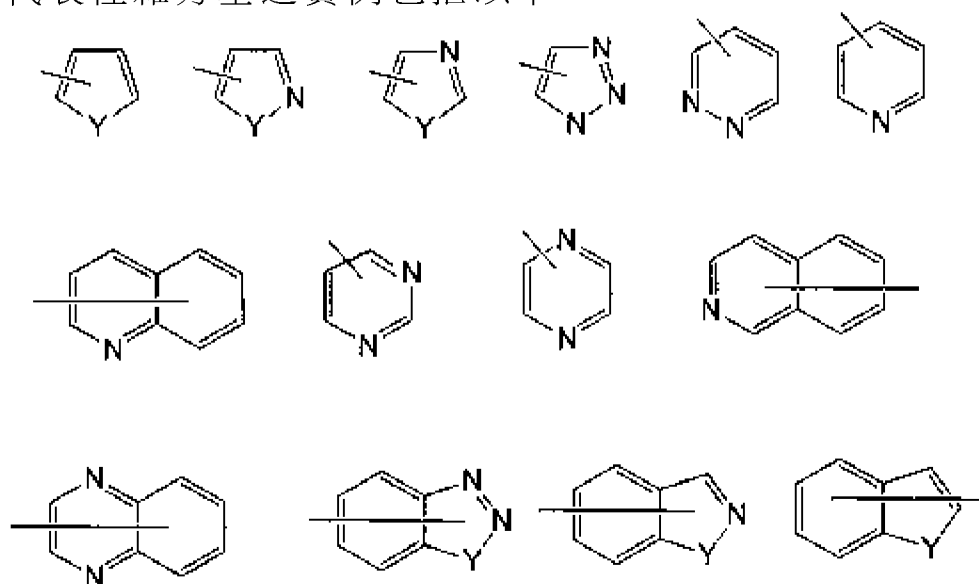
「雜芳基」係指芳族環系統中提供有環碳原子及 1 至 4 個環雜原子之 5 至 10 員單環或雙環 $4n+2$ 芳族環系統(例如，環陣列中具有 6 或 10 個共用 π 電子)之游離基，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5 至 10 員雜芳基」)。在包含一或多個氮原子之雜芳基中，附接點可係碳或氮原子，只要原子價允許即可。雜芳基雙環環系統可在一或兩個環中包含一或多個雜原子。「雜芳基」亦包括其中如上所定義之雜芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合在一起之環系統，其中該附接點在該雜芳基環上，且在此等情形下，環成員之數字繼續指定雜芳基環系統中環成員之數字。「雜芳基」亦包括其中如上所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合在一起之環系統，其中該附接點在該芳基或雜芳基環上，且在此等情形下，環成員之數字指定稠合(芳基/雜芳基)環系統中環成員之數字。其中一個環不含雜原子之雙環雜芳基(例如，吡啶基、喹啉基、呋喃基等)，附接點可在任一環上，亦即，任一帶有雜原子之環(例如，2-吡啶基)或不含雜原子之環(例如，5-吡啶基)。

在一些實施例中，雜芳基係芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子之5至8員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係芳族環系統中提供有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜芳基」)。在一些實施例中，5至6員雜芳基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜芳基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另有指明，否則雜芳基之各實例係視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基係未經取代之5至14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基係經取代之5至14員雜芳基。

含一個雜原子之示例性5員雜芳基包括(但不限於)吡咯基、呋喃基及噻吩基。含兩個雜原子之示例性5員雜芳基包括(但不限於)咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含三個雜原子之示例性5員雜芳基包括(但不限於)三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含四個雜原子之示例性5員雜芳基包括(但不限於)四唑基。含一個雜原子之示例性6員雜芳基包括(但不限於)吡啶基。含兩個雜原子之示例性6員雜芳基包括(但不限於)噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含三個或四個雜原子之示例性6員雜芳基分別包括(但不限於)三嗪基及四嗪基。含一個雜原子之示例性7員雜芳基包括(但不限於)氮呋基、氧呋

基及硫呋基。示例性5,6-雙環雜芳基包括(但不限於)吡啶基、異吡啶基、吡啶基、苯并三唑基、苯并噁吩基、異苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基及嘧啶基。示例性6,6-雙環雜芳基包括(但不限於)萘啶基、蝶啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

代表性雜芳基之實例包括以下：



其中各Y係選自羰基、N、NR⁶⁵、O及S；且R⁶⁵獨立地為氫、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基、4至10員雜環基、C₆-C₁₀芳基及5至10員雜芳基。

「雜芳烷基」係如本文所定義之烷基及雜芳基之子集，且係指視情況經視情況經取代之雜芳基取代之烷基。

「碳環基」或「碳環」係指非芳族環系統中具有3至10個環碳原子(「C₃₋₁₀碳環基」)及零個雜原子之非芳族環烴基游離基。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆碳環基」)。在一些實施例

中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C₅₋₁₀碳環基」)。示例性C₃₋₆碳環基包括(但不限於)環丙基(C₃)、環丙烯基(C₃)、環丁基(C₄)、環丁烯基(C₄)、環戊基(C₅)、環戊烯基(C₅)、環己基(C₆)、環己烯基(C₆)、環己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳環基包括(但不限於)上述C₃₋₆碳環基及環庚基(C₇)、環庚烯基(C₇)、環庚二烯基(C₇)、環庚三烯基(C₇)、環辛基(C₈)、環辛烯基(C₈)、雙環[2.2.1]庚烷基(C₇)、雙環[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳環基包括(但不限於)上述C₃₋₈碳環基及環壬基(C₉)、環壬烯基(C₉)、環癸基(C₁₀)、環癸烯基(C₁₀)、八氫-1*H*-茚基(C₉)、十氫萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如上述實例顯示，在某些實施例中，碳環基係單環(「單環碳環基」)或包含稠合、橋聯或螺環系統如雙環系統(「雙環碳環基」)，且可係飽和或可係部分不飽和。「碳環基」亦包括其中如上所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合在一起之環系統，其中附接點在該碳環基環上，且在此等情形下，碳之數字繼續指定碳環系統中碳之數字。除非另有指明，否則碳環基之各實例係視情況獨立地經取代，亦即未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在某些實施例中，碳環基係未經取代之C₃₋₁₀碳環基。在某些實施例中，碳環基係經取代之C₃₋₁₀碳環基。

在一些實施例中，碳環基係具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C₃₋₁₀環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C₃₋₈環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C₃₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C₅₋₆環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子

(「C₅₋₁₀環烷基」)。C₅₋₆環烷基之實例包括環戊基(C₅)及環己基(C₆)。C₃₋₆環烷基基團之實例包括上述C₅₋₆環烷基基團以及環丙基(C₃)及環丁基(C₄)。C₃₋₈環烷基基團之實例包括上述C₃₋₆環烷基基團以及環庚基(C₇)及環辛基(C₈)。除非另有指明，否則環烷基之各實例係獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之C₃₋₁₀環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之C₃₋₁₀環烷基。

「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3-至10-員非芳族環系統之游離基，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「3至10員雜環基」)。在包含一或多個氮原子之雜環基中，附接點可係碳或氮原子，只要原子價允許即可。雜環基可係單環(「單環雜環基」)或稠合、橋聯或螺環系統如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可係飽和或可係部分不飽和。雜環基雙環系統可在一或兩個環中包含一或多個雜原子。「雜環基」亦包括其中如上所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中附接點在碳環基或雜環基環上；或者其中如上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中附接點在雜環基環上，且在此等情形下，環成員之數字繼續指定雜環基環系統中環成員之數字。除非另有指明，否則雜環基之各實例係獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在某些實施例中，雜環基係未經取代之3至10員雜環基。在某些實施例中，雜環基係經取代之3至10員雜環基。

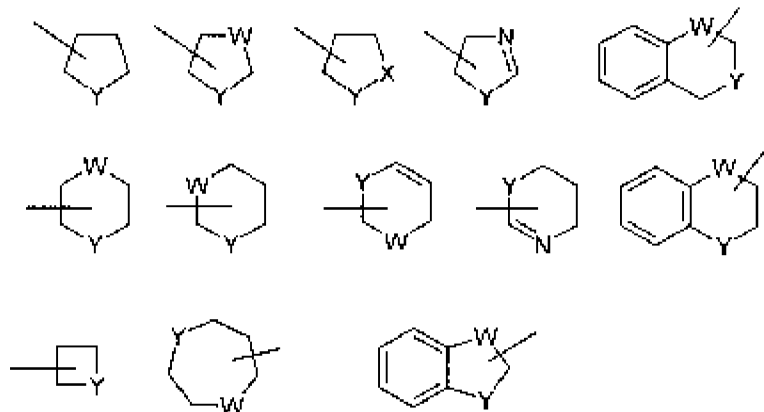
在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫、硼、

磷及矽(「5至10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至8員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜環基」)。在一些實施例中，5至6員雜環基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

含一個雜原子之示例性3員雜環基包括(但不限於)吡丙啶基、環氧乙烷基、環硫乙烷基(thiorenlyl)。含一個雜原子之示例性4員雜環基包括(但不限於)吡丁啶基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基(thietanyl)。含一個雜原子之示例性5員雜環基包括(但不限於)四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含兩個雜原子之示例性5員雜環基包括(但不限於)二氧戊環基、氧雜硫雜環戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫雜環戊基(disulfuranyl)及噁唑啶-2-酮。含三個雜原子之示例性5員雜環基包括(但不限於)三唑啶基、噁二唑啶基及噻二唑啶基。含一個雜原子之示例性6員雜環基包括(但不限於)哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及硫雜環己基(thianlyl)。含兩個雜原子之示例性6員雜環基包括(但不限於)哌嗪基、嗎啶基、二硫雜環己基、二氧雜環己基。含兩個雜原子之示例性6員雜環基包括(但不限於)三氮雜環己烷基。含一個雜原子之示例性7員雜環基包括(但不限於)氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含一個雜原子之示例性8員雜環基包括(但不限於)氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。稠合至C₆芳基環之示例性5員雜

環基(本文亦稱為5,6-雙環雜環環)包括(但不限於)吡啶基、異吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合至芳基環之示例性6員雜環基(本文亦稱為6,6-雙環雜環環)包括(但不限於)四氫喹啉基、四氫異喹啉基等。

雜環基之特定實例顯示在以下說明性實例中：



其中各W係選自 CR^{67} 、 $\text{C(R}^{67})_2$ 、 NR^{67} 、O及S；且各Y係選自 NR^{67} 、O及S；且 R^{67} 獨立地為氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至10員雜芳基。此等雜環基環可視情況經一或多個選自由下列組成之群之基團取代：醯基、醯胺基、醯氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基(胺甲醯基或醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基及-S(O)₂-芳基。取代基包括提供(例如)內醯胺及脲衍生物之羰基或硫羰基。

當用於描述化合物或化合物上存在之基團時，「雜」意指在該化合物或基團中之一或多個碳原子已經氮、氧或硫雜原子置換。雜可應用於上述羥基中之任一者，如烷基，例如雜烷基；環烷基，例如雜環

基；芳基，例如雜芳基；及環烯基，例如環雜烯基等，其等具有1至5，及特定言之1至3個雜原子。

「醯基(Acyl)」係指游離基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ，其中 R^{20} 係氫、如本文所定義之經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。

「醯基(Alkanoyl)」係其中 R^{20} 係非氫之基團之醯基。代表性醯基包括(但不限於)甲醯基 $(-\text{CHO})$ 、乙醯基 $(-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)$ 、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基 $(-\text{C}(=\text{O})\text{Ph})$ 、苄基羰基 $(-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t$ (5至10員雜芳基)、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環烷基)及 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t$ (4至10員雜環基)，其中 t 係0至4之整數。在某些實施例中， R^{21} 係經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基；或 C_3-C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳基烷基、5至10員雜芳基或雜芳基烷基，其中各者經未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷氧基或羥基取代。

「醯胺基」係指游離基 $-\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ ，其中 R^{22} 及 R^{23} 之各實例獨立地為氫、如本文所定義之經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基，或者 R^{22} 係胺基保護基。示例性「醯胺基」基團包括(但不限於)甲醯基胺基、乙醯基胺基、環己基羰基胺基、環己基甲基-羰基胺基、苯甲醯基胺基及苄基羰基胺基。特定示例性「醯胺基」基團係 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳

基)、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t$ (5至10員雜芳基)、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 環烷基)及 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t$ (4至10員雜環基), 其中 t 係0至4之整數, 且各 R^{24} 獨立地代表 H 或 C_1-C_8 烷基。在某些實施例中, R^{25} 係 H 、經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳基烷基、5至10員雜芳基或雜芳基烷基, 其中各者經未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷氧基或羥基取代; 且 R^{26} 係 H 、經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳基烷基、5至10員雜芳基或雜芳基烷基, 其中各者經未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷氧基或羥基取代; 只要 R^{25} 及 R^{26} 中之至少一者係非 H 。

「醯氧基」係指游離基 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$, 其中 R^{27} 係氫、如本文所定義之經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。代表性實例包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基及苄基羰基。在某些實施例中, R^{28} 係經鹵基或羥基取代之 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6-C_{10} 芳基、芳基烷基、5至10員雜芳基或雜芳基烷基, 其中各者經未經取代之 C_1-C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1-C_4 烷氧基、未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1-C_4 羥烷基或未經取代之 C_1-C_4 鹵代烷氧基或羥基取代。

「烷氧基」係指基團 $-\text{OR}^{29}$, 其中 R^{29} 係經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或

未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜芳基。特定烷氧基係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基係低碳數烷氧基，即具有1至6個碳原子。更特定烷氧基具有1至4個碳原子。

在某些實施例中， R^{29} 係具有1或多個選自由胺基、經取代之胺基、 C_6 - C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、鹵素、5至10員雜芳基、羥基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-及芳基-S(O)₂-組成之群之取代基之基團，例如1至5個取代基，及特定言之1至3個取代基，尤其1個取代基。示例性「經取代之烷氧基」基團包括(但不限於)-O-(CH₂)_t(C_6 - C_{10} 芳基)、-O-(CH₂)_t(5至10員雜芳基)、-O-(CH₂)_t(C_3 - C_{10} 環烷基)及-O-(CH₂)_t(4至10員雜環基)，其中t係0至4之整數，存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷氧基或羥基取代。

「經取代之烷氧基」之特定實例係-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂Ph、-OCH₂-環丙基、-OCH₂CH₂OH及-OCH₂CH₂NMe₂。

「胺基」係指游離基-NH₂。

「經取代之胺基」係指式-N(R^{38})₂之胺基，其中 R^{38} 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或者胺基保護基，其中 R^{38} 中之至少一者不為氫。在某些實施例中，各 R^{38} 獨立地選

自氫、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至10員雜芳基、4至10員雜環基或 C_3 - C_{10} 環烷基；或經鹵基或羥基取代之 C_1 - C_8 烷基；經鹵基或羥基取代之 C_3 - C_8 烯基；經鹵基或羥基取代之 C_3 - C_8 炔基，或 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜芳基})$ 、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 或 $-(CH_2)_t(4 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環基})$ ，其中 t 係0與8間之整數，其中各者經未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷氧基或羥基取代；或者兩個 R^{38} 基團連接形成伸烷基。

示例性「經取代之胺基」基團包括(但不限於) $-NR^{39}-C_1-C_8$ 烷基、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(5 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜芳基})$ 、 $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 及 $-NR^{39}-(CH_2)_t(4 \text{ 至 } 10 \text{ 員雜環基})$ ，其中 t 係0至4，例如1至2之整數，各 R^{39} 獨立地代表H或 C_1 - C_8 烷基；且存在之任何烷基本身可經鹵基、經取代或未經取代之胺基或羥基取代；且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷氧基或羥基取代。為避免疑義，術語「經取代之胺基」包括如下文所定義之烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基胺基、經取代之芳基胺基、二烷基胺基及經取代之二烷基胺基基團。經取代之胺基涵蓋經單取代之胺基及經二取代之胺基。

「疊氮基」係指游離基 $-N_3$ 。

「胺甲醯基」或「醯胺基」係指游離基 $-C(O)NH_2$ 。

「經取代之胺甲醯基」或「經取代之醯胺基」係指游離基 $-C(O)N(R^{62})_2$ ，其中各 R^{62} 獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經

取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或者胺基保護基，其中 R^{62} 中之至少一者不為氫。在某些實施例中， R^{62} 係選自H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、芳烷基、5至10員雜芳基及雜芳烷基；或經鹵基或羥基取代之 C_1 - C_8 烷基；或 C_3 - C_{10} 環烷基、4至10員雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、芳烷基、5至10員雜芳基或雜芳烷基，其中各者經未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、經未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷氧基或羥基取代；只要至少一個 R^{62} 係非H。

示例性「經取代之胺甲醯基」基團包括(但不限於)- $C(O)NR^{64}$ - C_1 - C_8 烷基、 $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (5至10員雜芳基)、 $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 環烷基)及 $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (4至10員雜環基)，其中t係0至4之整數，各 R^{64} 獨立地代表H或 C_1 - C_8 烷基，且存在之任何芳基、雜芳基、環烷基或雜環基本身可經未經取代之 C_1 - C_4 烷基、鹵基、未經取代之 C_1 - C_4 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷基、未經取代之 C_1 - C_4 羥烷基或未經取代之 C_1 - C_4 鹵代烷氧基或羥基取代。

「羧基」係指游離基- $C(O)OH$ 。

「氰基」係指游離基-CN。

「鹵基」或「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。在某些實施例中，鹵基係氟或氯。

「羥基」係指游離基-OH。

「硝基」係指游離基- NO_2 。

「環烷基烷基」係指其中烷基經環烷基取代之烷基游離基。典

型環烷基烷基包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、環辛基甲基、環丙基乙基、環丁基乙基、環戊基乙基、環己基乙基、環庚基乙基及環辛基乙基等。

「雜環基烷基」係指其中烷基經雜環基取代之烷基游離基。典型雜環基烷基包括(但不限於)吡咯啉基甲基、哌啉基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡咯啉基乙基、哌啉基乙基、哌嗪基乙基、嗎啉基乙基等。

「環烯基」係指具有3至10個碳原子，且具有單環或多個縮合環(包括稠合及橋聯環系統)，且具有至少一個及特定言之1或2個烯系不飽和位點之經取代或未經取代之碳環基。此等環烯基包括，舉例而言，單環結構，如環己烯基、環戊烯基、環丙烯基等。

「稠合環烯基」係指其中有兩個環碳原子與第二脂族或芳族環共用，且其烯系不飽和之位置賦予環烯基環芳香度之環烯基。

「伸乙基」係指經取代或未經取代之 $-(C-C)-$ 。

「乙烯基」係指經取代或未經取代之 $-(C=C)-$ 。

「乙炔基」係指 $-(C\equiv C)-$ 。

「含氮雜環基」基團意指含至少一個氮原子之4-至7-員非芳族環狀基團，包括(但不限於)嗎啉、哌啉(例如，2-哌啉基、3-哌啉基及4-哌啉基)、吡咯啉(例如2-吡咯啉基及3-吡咯啉基)、吡丁啉、吡咯啉酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-吡唑啉、吡唑啉、哌嗪及N-烷基哌嗪(諸如N-甲基哌嗪)。特定實例包括吡丁啉、哌啉酮及哌嗪酮。

「硫酮基」係指基團 $=S$ 。

如本文所定義之烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基係視情況經取代(例如，「經取代之」或「未經取代之」烷基、

「經取代之」或「未經取代之」烯基、「經取代之」或「未經取代之」炔基、「經取代之」或「未經取代之」碳環基、「經取代之」或「未經取代之」雜環基、「經取代之」或「未經取代之」芳基或「經取代之」或「未經取代之」雜芳基)。一般而言，術語「經取代」(無論前面是否有術語「視情況」)意指存在於基團(例如，碳或氮原子)上之至少一個氫經允許的取代基置換，例如取代後得到穩定化合物(例如，不會自發(諸如藉由重排、環化、消除或其他反應)進行轉化之化合物)之取代基。除非另有指明，否則「經取代之」基團在該基團之一或多個可取代位置上具有取代基，且當任何給定結構中超過一個位置經取代時，各位置上之取代基係相同或不同。預期術語「經取代」包括經有機化合物之所有允許取代基、本文所述導致形成穩定化合物之任一取代基取代。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有滿足雜原子之原子價並導致形成穩定部分之氫取代基及/或如本文所述任何適宜取代基。

示例性碳原子取代基包括(但不限於)鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ (例如， $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、-

$\text{SC(=O)SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC(=O)SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC(=O)OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC(=O)R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P(=O)(R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP(=O)(R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP(=O)(OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{N(R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP(=O)}_2\text{N(R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P(=O)(NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP(=O)(NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P(=O)(OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P(=O)(NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P(R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP(R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B(R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B(OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

或者碳原子上之兩個偕位 (geminal) 氫經基團 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN(R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C(=O)R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C(=O)OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 置換；

R^{aa} 之各實例獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或者兩個 R^{aa} 基團連接形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{bb} 之各實例獨立地選自氫、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(=O)R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=O)N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=NR}^{\text{cc}})\text{N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C(=S)N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C(=O)SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C(=S)SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P(=O)(R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P(=O)}_2\text{N(R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P(=O)(NR}^{\text{cc}})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或者兩個 R^{bb} 基團連接形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基

環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{cc} 之各實例獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全鹵烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至14員雜環基、 C_{6-14} 芳基及5至14員雜芳基，或者兩個 R^{cc} 基團連接形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{dd} 基團取代；

R^{dd} 之各實例獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(O)R^{ee}$ (例如 $-S(=O)R^{ee}$)、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{gg} 基團取代，或者兩個偕位 R^{dd} 取代基可連接形成 $=O$ 或 $=S$ ；

R^{ee} 之各實例獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、3至10員雜環基及3至10員雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經

0、1、2、3、4或5個 R^{gg} 基團取代；

R^{ff} 之各實例獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳環基、3至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基及5至10員雜芳基，或者兩個 R^{ff} 基團一起形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個 R^{gg} 基團取代；及

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

C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳環基、C₆₋₁₀芳基、3至10員雜環基、5至10員雜芳基；或者兩個偕位R^{gg}取代基可連接形成=O或=S；其中X⁻係抗衡離子。

「抗衡離子」或「陰性抗衡離子」係與陽離子性四級胺基締合以維持電中性之帶負電基團。示例性抗衡離子包括鹵離子(例如，F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、SO₄⁻²、磺酸根離子(例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)及羧酸根離子(例如，醋酸根(acetate)、乙酸根(ethanoate)、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

只要原子價允許，氮原子可經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級及四級氮原子。示例性氮原子取代基包括(但不限於)氫、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全鹵烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳環基、3至14員雜環基、C₆₋₁₄芳基及5至14員雜芳基，或者兩個附接至氮原子自R^{cc}基團一起形成3至14員雜環基或5至14員雜芳基環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3、4或5個R^{dd}基團取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及R^{dd}係如上文所定義。

詳細描述、實例及申請專利範圍中更詳細描述此等及其他示例性取代基。不希望本發明以任何方式受到上述示例性取代基清單之限

制。

其他定義

術語「醫藥上可接受的鹽」係指彼等在合理範圍的醫療判斷下，適用於與人及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激性、過敏性反應等，且符合合理之效益/風險比之鹽。醫藥上可接受的鹽係此項技術中所熟知。例如，Berge等人在 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19中詳細描述醫藥上可接受的鹽。本發明之醫藥上可接受的鹽包括彼等衍生自適宜無機及有機酸及鹼者。醫藥上可接受的無毒性酸加成鹽之實例係胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用其他用於此項技術中之方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥上可接受的鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月硅酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。衍生自適宜鹼之醫藥上可接受的鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽等。

適當時，其他醫藥上可接受的鹽包括使用抗衡離子(諸如鹵離子、氫氧根離子、羧酸根離子、硫酸根離子、磷酸根離子、硝酸根離子、低碳數烷基磺酸根離子及芳基磺酸根離子)形成之無毒銨鹽、四級銨鹽及胺陽離子。

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

疾病、病症及病狀在本文中可互換使用。

如本文所使用，且除非另有指明，否則術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」涵蓋在個體罹患特定疾病、病症或病狀時發生，會降低該疾病、病症或病狀之嚴重性、或者延遲或減緩該疾病、病症或病狀進程之動作(「治療性治療」)，且亦涵蓋個體在開始罹患該特定疾病、病症或病狀之前發生之動作(「預防性治療」)。

一般而言，化合物之「有效量」係指足以引起所需生物學反應之量。如一般技術者將瞭解，本發明化合物之有效量可根據以下因素而變化，諸如所需生物學終點、化合物之藥代動力學、所治療之疾病、投與模式以及個體之年齡、健康及狀態。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

如本文所使用，且除非另有指明，否則化合物之「治療上有效

量」係足以在治療疾病、病症或病狀時提供治療益處或者延緩或最大限度減小與該疾病、病症或病狀相關之一或多個症狀之量。化合物之治療上有效量意指治療劑單獨或與其他療法組合時會在治療疾病、病症或病狀時提供治療益處之量。術語「治療上有效量」可涵蓋改良總體療法、減少或避免疾病或病狀之症狀或病因、或改善另一治療劑之治療效果之量。

如本文所使用，且除非另有指明，否則化合物之「預防上有效量」係足以預防疾病、病症或病狀或者與該疾病、病症或病狀相關之一或多個症狀、或預防其復發之量。化合物之預防上有效量意指治療劑單獨或與其他製劑組合時會在預防疾病、病症或病狀時提供預防益處之量。術語「預防上有效量」可涵蓋改良總體預防效果或改善另一預防劑之預防效果之量。

【圖式簡單說明】

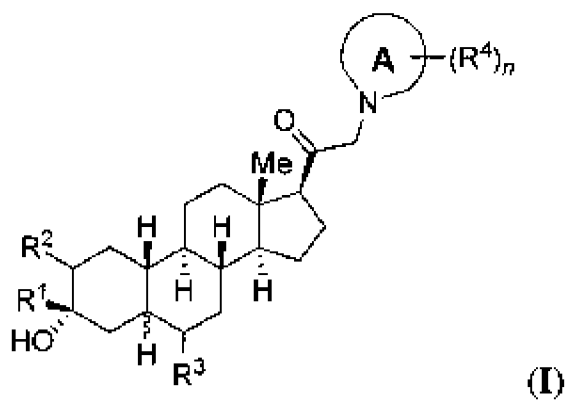
圖1、圖2、圖3、圖4、圖5、圖6、圖7、圖8、圖9、圖10、圖11、圖12、圖13、圖14、圖15、圖16、圖17、圖18、圖19、圖20、圖21及圖22分別描繪圖中所示化合物之代表性¹H NMR光譜。

【實施方式】

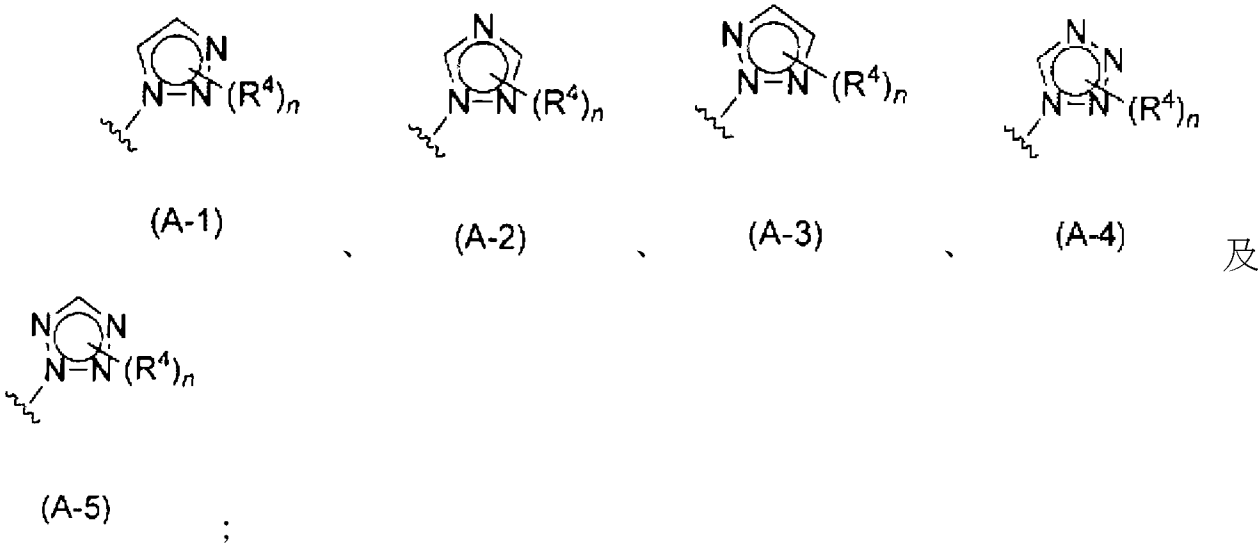
相關申請案

本申請案主張2014年5月29日申請之國際申請案第PCT/CN2014/078820號之優先權，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

如本文所述，本發明提供式(I)之19-去甲C3,3-二取代之C21-三唑及四唑神經活性類固醇：



或其醫藥上可接受的鹽；其中：A係選自由以下之群：



R^1 係 C_1 - C_6 鹵代烷基 (CHF_2 、 CH_2F) 或 C_1 - C_6 烷基 (例如， CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$)； R^2 及 R^3 獨立地選自 H、鹵基 (例如，F)、 C_1 - C_6 烷基 (例如， CH_3) 或烷氧基 (OCH_3 、 OCH_2CH_3)； R^4 係鹵基 (例如，Cl、F)、氰基、硝基、 $-S(O)_xR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 C_1 - C_6 烷基 (例如， CH_3 、 CF_3)、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ ； R^a 係 H 或 C_1 - C_6 烷基；各 R^b 及 R^c 獨立地為 H、 $-S(O)_xR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，或者 R^b 及 R^c 與其所附接之原子一起形成環 (例如， R^b 及 R^c 與其所附接之原子一起形成 4 至 8-員環，例如，雜環環，例如，嗎啉環、吡咯啉環、哌啉環)； n 係 0 至 2 之整數；且 x 係 0 至 2 之整數。

在一些實施例中，當 A 係 (A-1) 或 (A-2) 時，則 R^1 係選自： $-CHF_2$ 、

CH_2F 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 CH_2Cl 、 $-\text{CBr}_3$ 、 CHBr_2 、 CH_2Br 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；或者當A係(A-3)或(A-5)， R^1 係 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CHF}_2$ ，且 n 係0時，則 R^2 及 R^3 中之至少一者不為H。

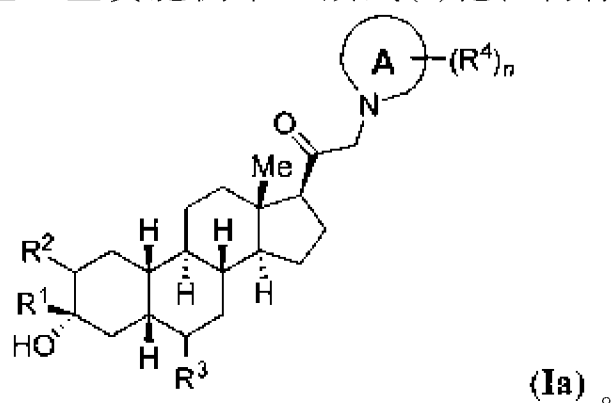
在一些實施例中，當A係(A-1)、(A-3)或(A-5)，且 n 係0時，則 R^2 及 R^3 中之至少一者不為H。

在一些實施例中，當A係(A-1)、(A-3)或(A-5)時，則 R^2 及 R^3 中之至少一者不為H。

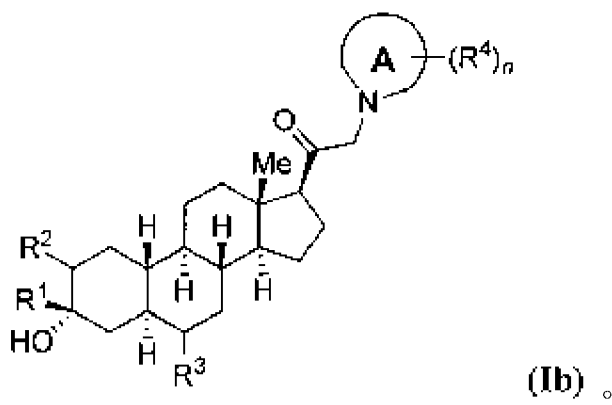
在一些實施例中，當A係(A-1)或(A-2)，且 n 係0時，則 R^1 係選自： $-\text{CHF}_2$ 、 CH_2F 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 CH_2Cl 、 $-\text{CBr}_3$ 、 CHBr_2 、 CH_2Br 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在一些實施例中， n 係0或1。在一些實施例中， n 係0。在一些實施例中， n 係1。

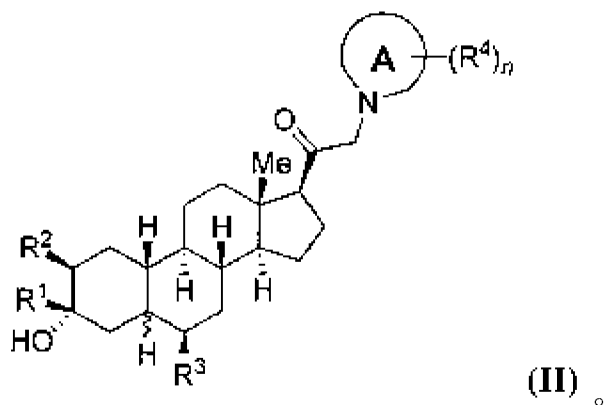
在一些實施例中，該式(I)化合物係選自式(Ia)化合物：



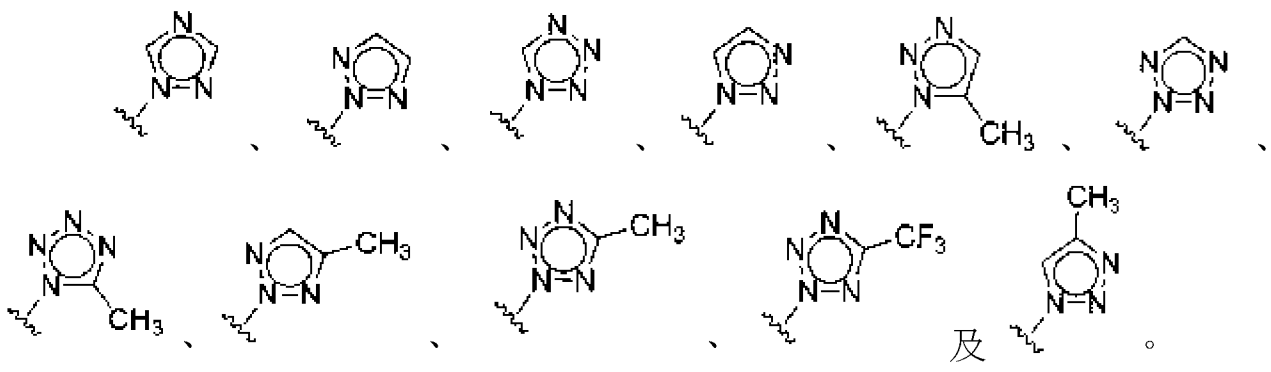
在一些實施例中，該式(I)化合物係選自式(Ib)化合物：



在一些實施例中，該式(I)化合物係選自式(II)化合物：



在一些實施例中， n 係1，且 R^4 係鹵基、氰基、 $-S(O)_xR^a$ 或 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^4 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中， R^4 為氰基。在一些實施例中， R^4 為 $-S(O)_2CH_3$ 。在一些實施例中，A係選自由以下之群：



在一些實施例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 。

在一些實施例中， R^2 及 R^3 為H。

在一些實施例中， n 係1，且 R^4 係鹵基、氰基、 $-S(O)_xR^a$ 或 C_1 - C_6 烷基

基。

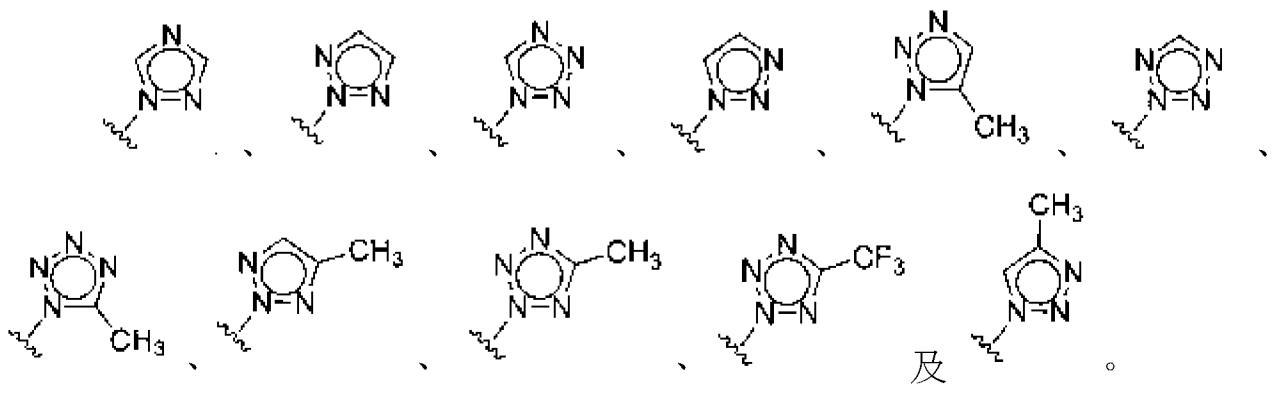
在一些實施例中， R^4 為 $-CH_3$ 。

在一些實施例中， R^4 為 $-C(O)OR^a$ 。在一些實施例中， R^a 為H。在一些實施例中， R^a 為 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中， R^a 為 $-CH_2CH_3$ 。

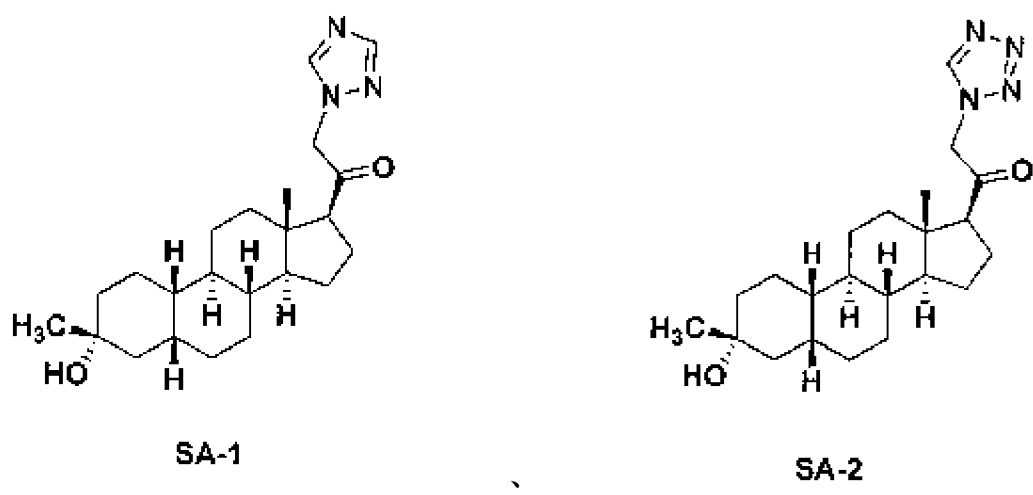
在一些實施例中， R^4 為 $-C(O)NR^bR^c$ 。在一些實施例中， R^b 及 R^c 為H。

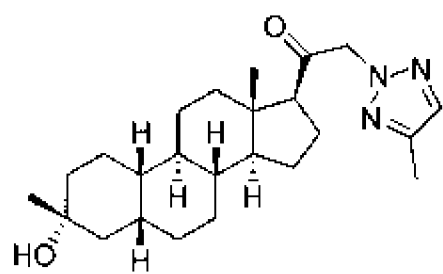
在一些實施例中， R^4 為氰基。在一些實施例中， R^4 為 $-S(O)_2CH_3$ 。

在一些實施例中，A係選自由以下之群：

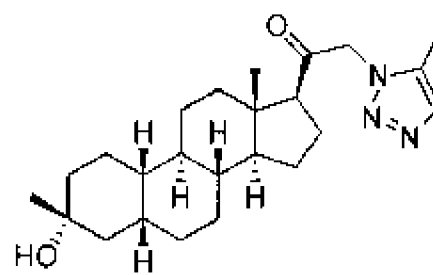


在一些實施例中，該化合物係選自由以下之群：

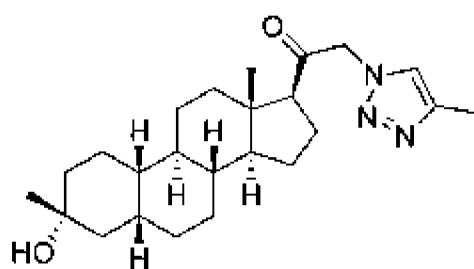




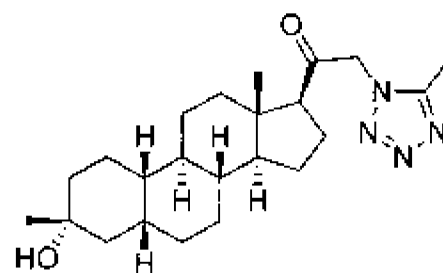
SA-3



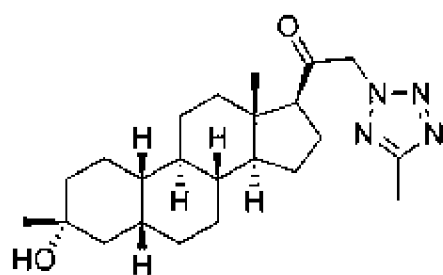
SA-4



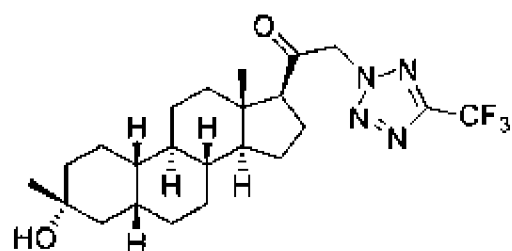
SA-5



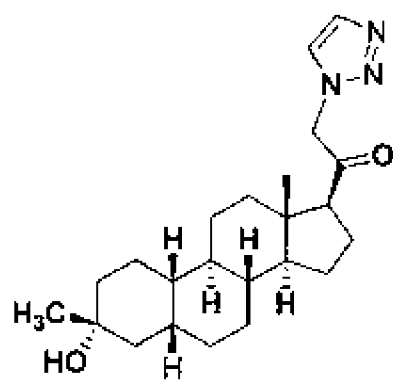
SA-6



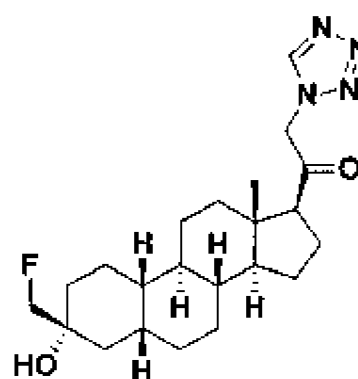
SA-7



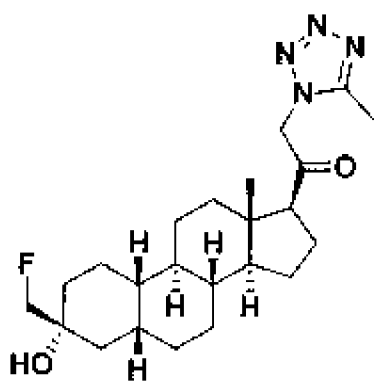
SA-8



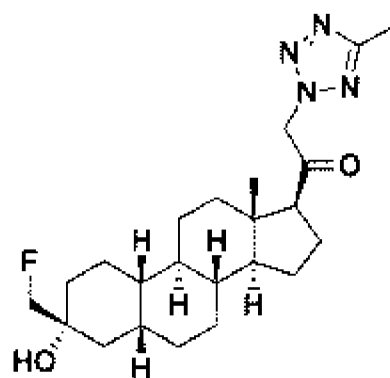
SA-9



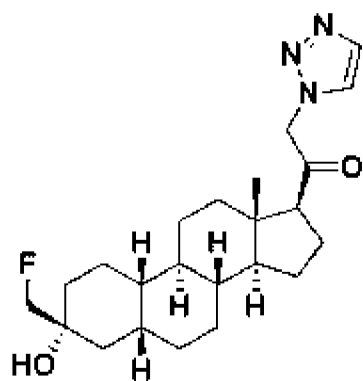
SF-1



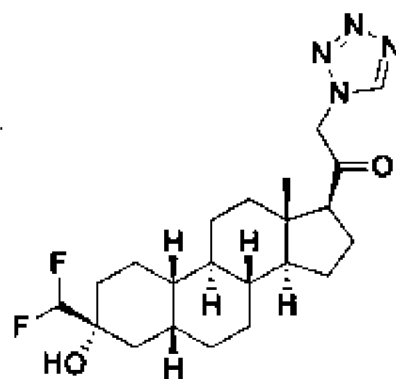
SF-2



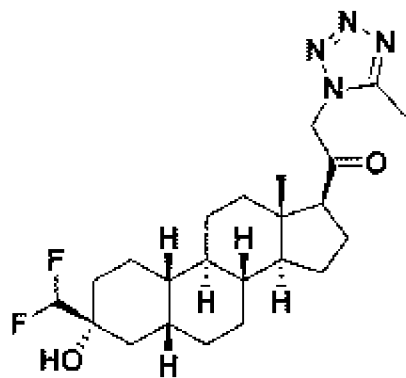
SF-3



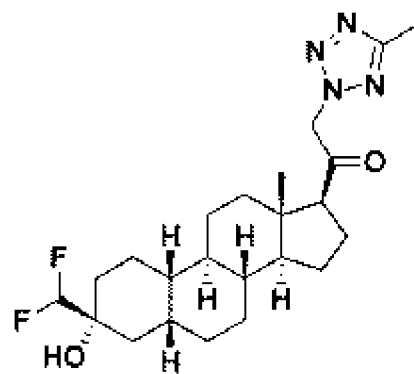
SF-4



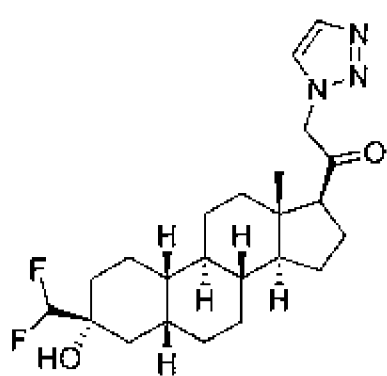
SG-1



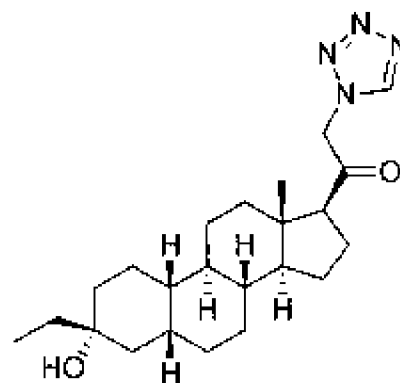
SG-3



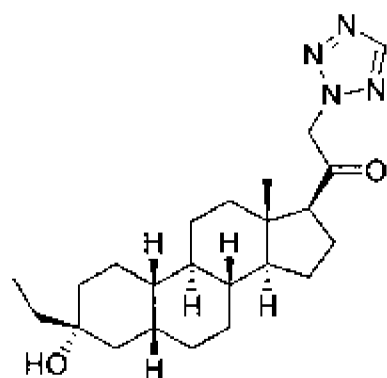
SG-4



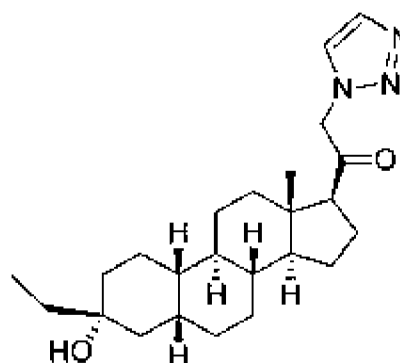
SG-5



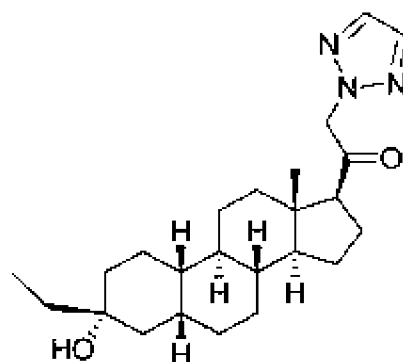
SE-1



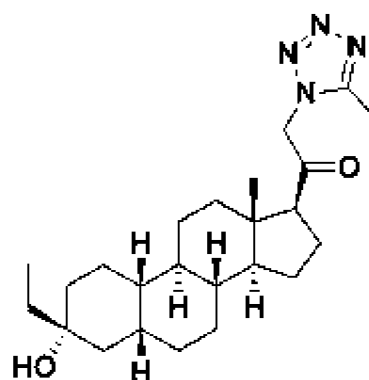
SE-2



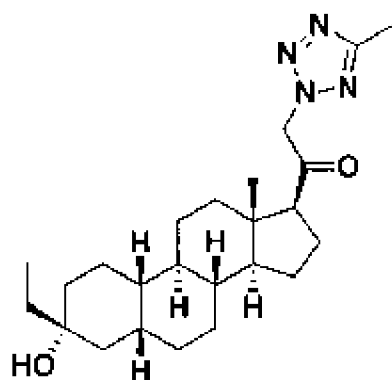
SE-3



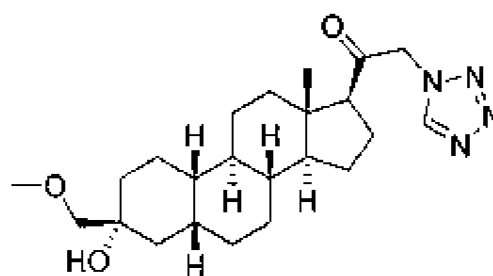
SE-4



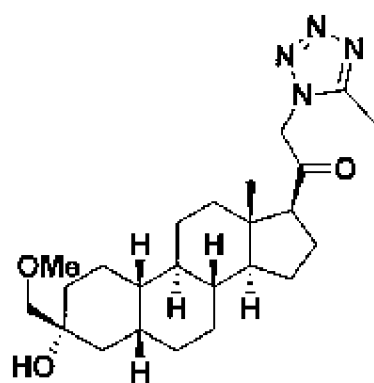
SE-5



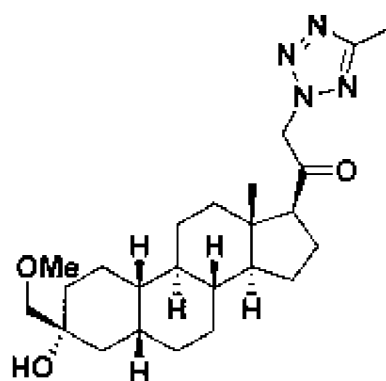
SE-6



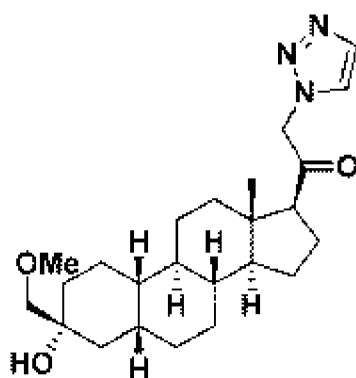
SM-1



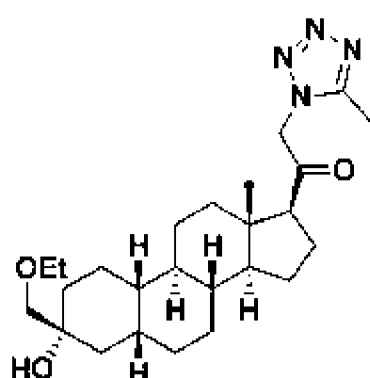
SM-3



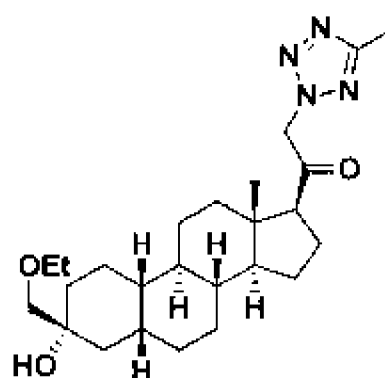
SM-4



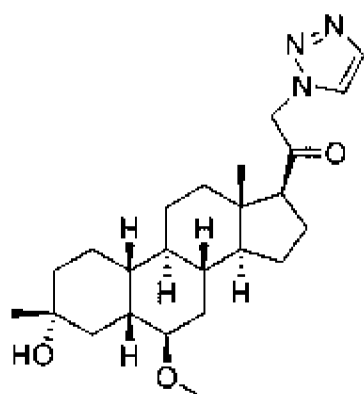
SM-5



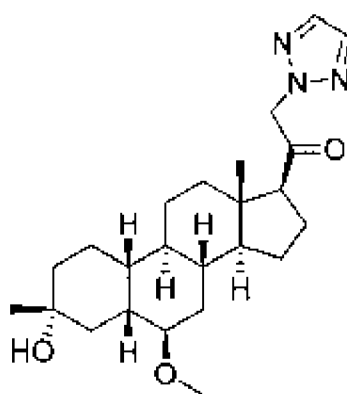
SO-1



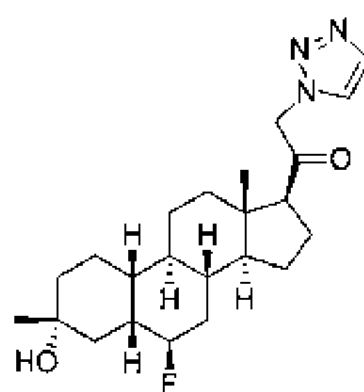
SO-2



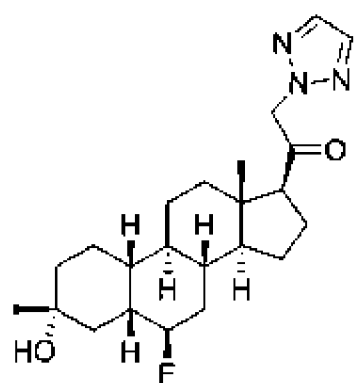
SL-1



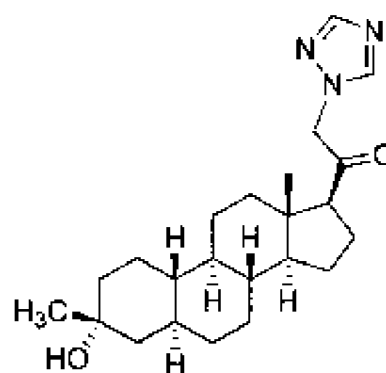
SL-2



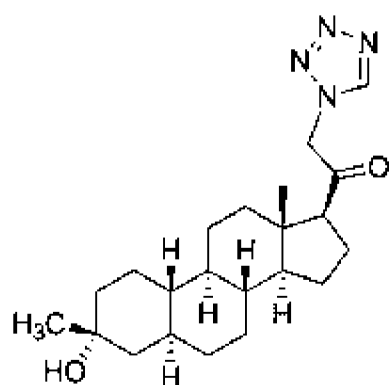
SH-1



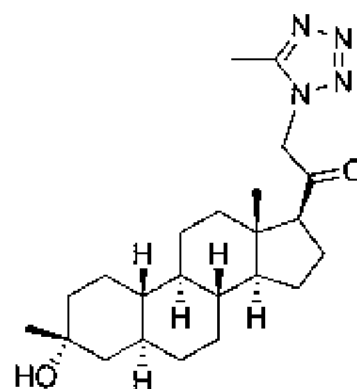
SH-2



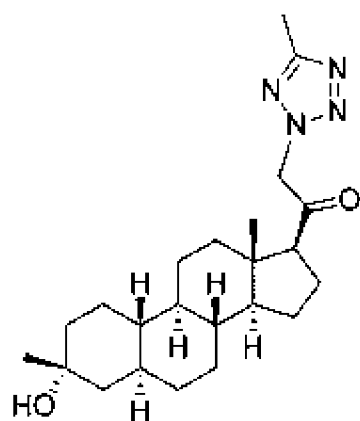
SB-1



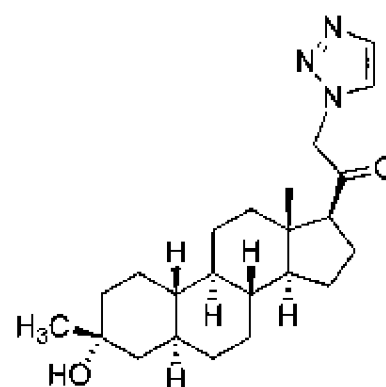
SB-2



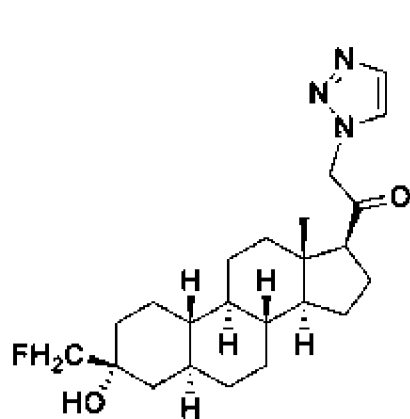
SB-4



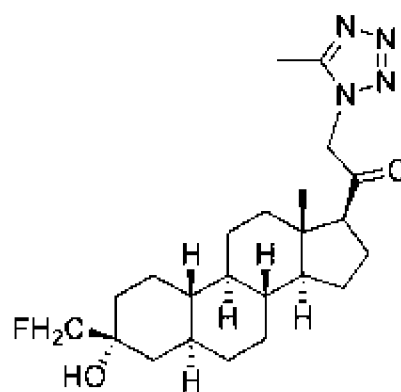
SB-5



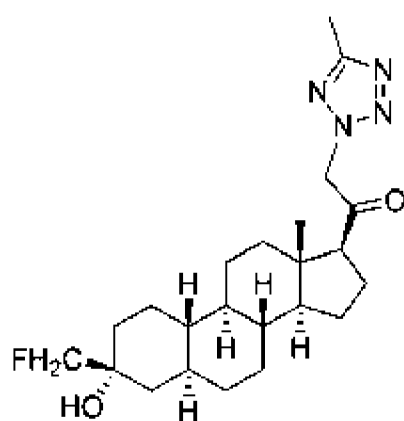
SB-6



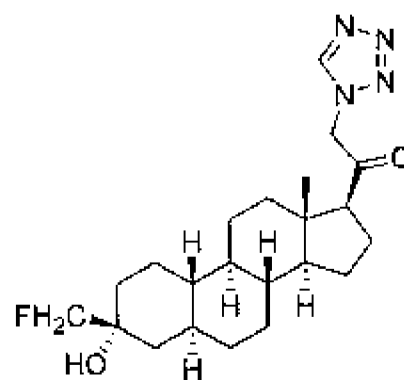
SD-1



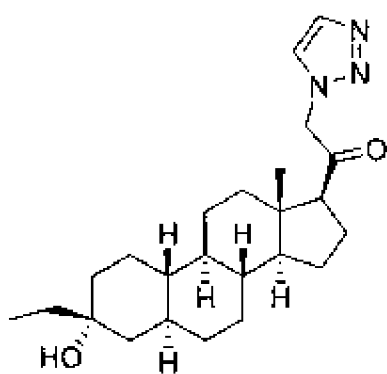
SD-2



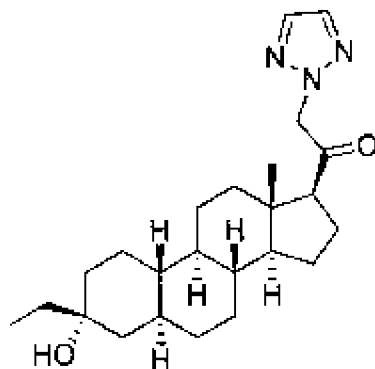
SD-3



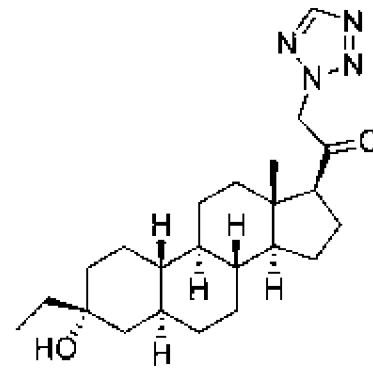
SD-4



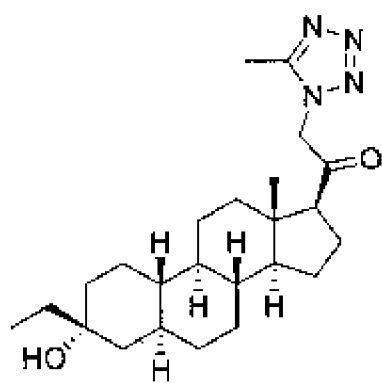
SP-1



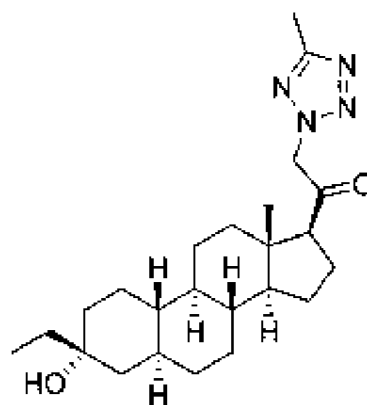
SP-2



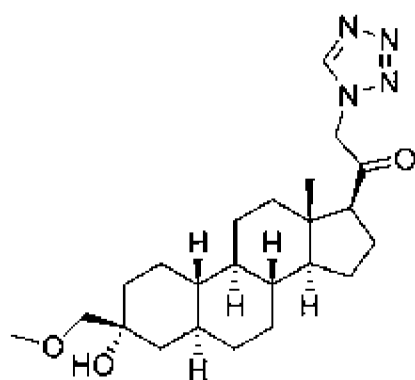
SP-3



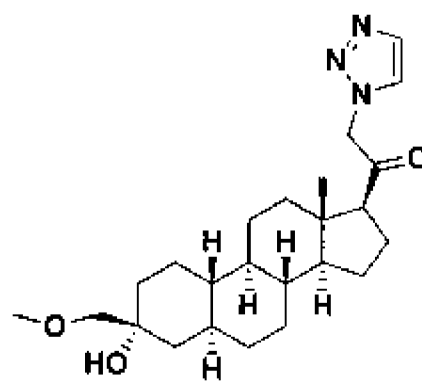
SP-4



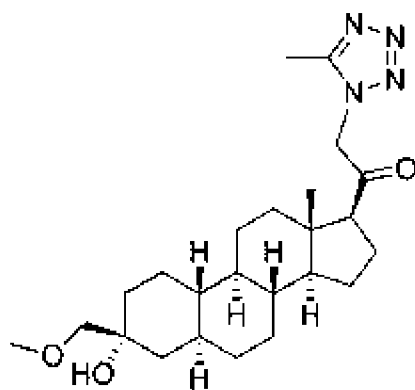
SP-5



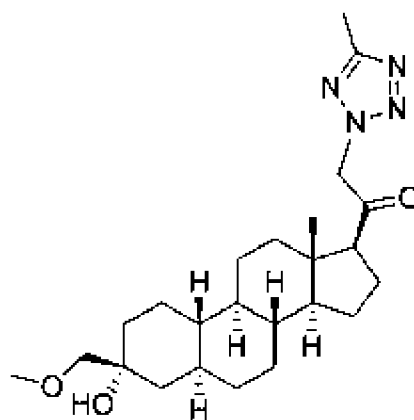
SI-1



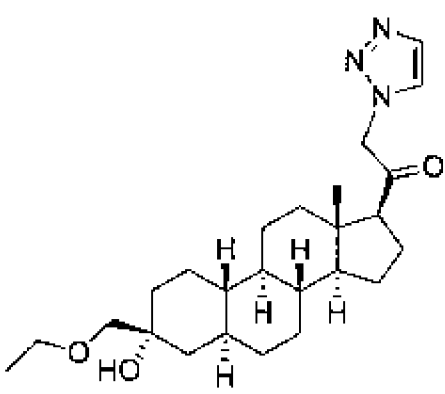
SI-2



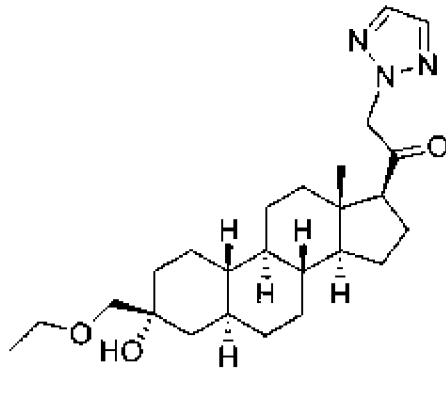
SI-3



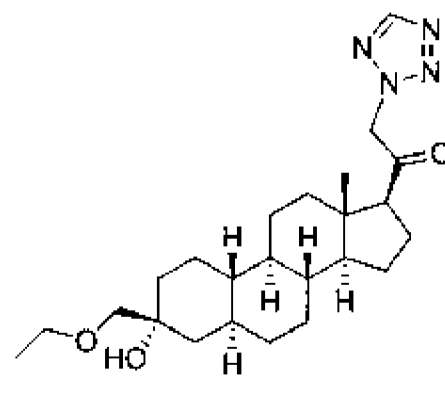
SI-4



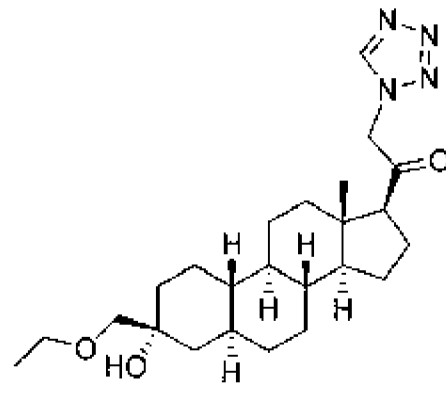
SQ-1



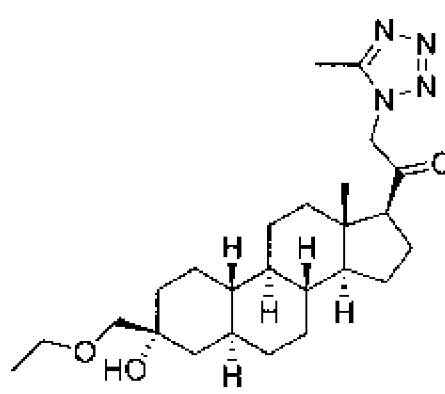
SQ-2



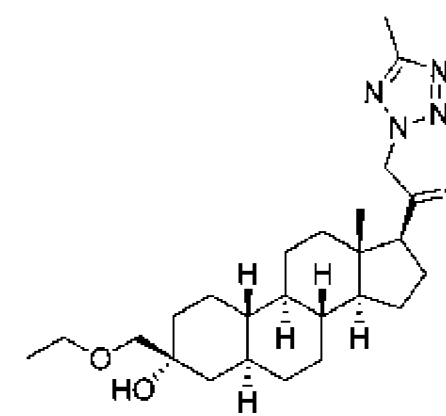
SQ-3



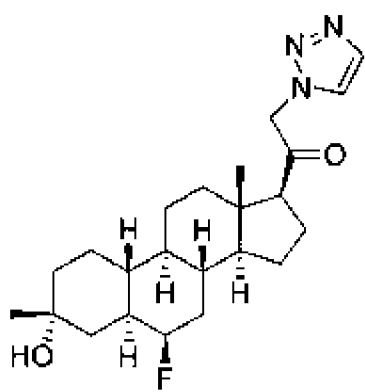
SQ-4



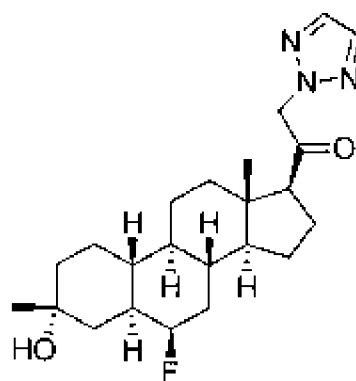
SQ-5



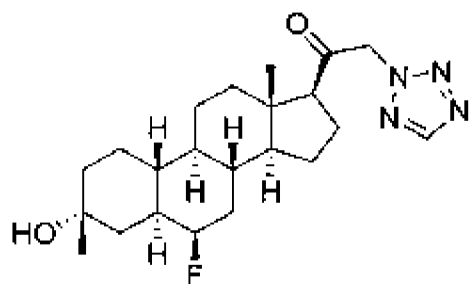
SQ-6



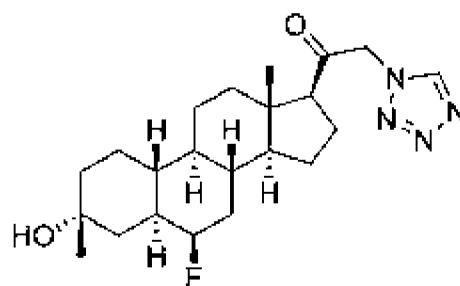
SV-1



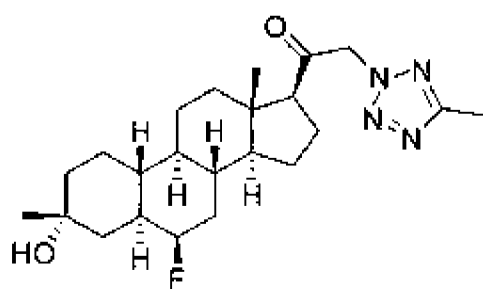
SV-2



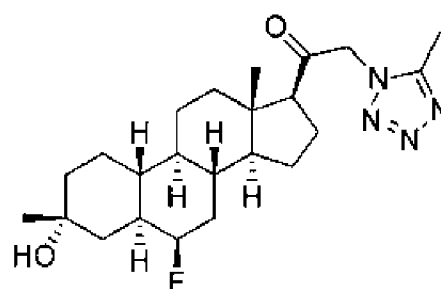
SV-3



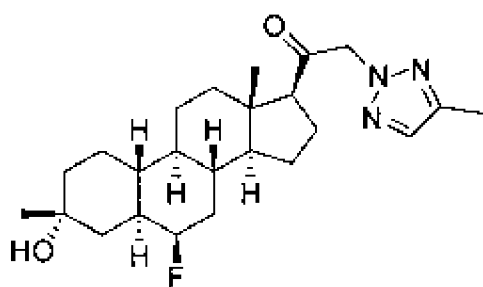
SV-4



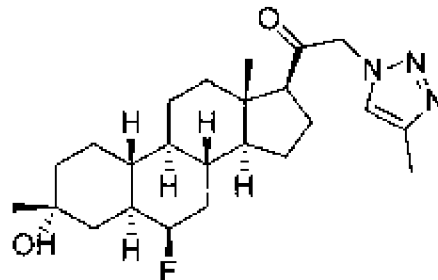
SV-5



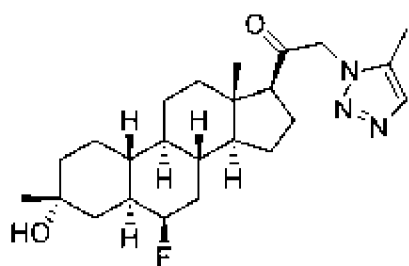
SV-6



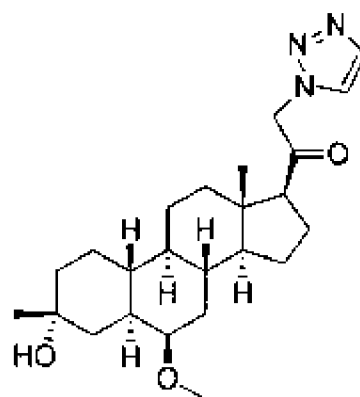
SV-7



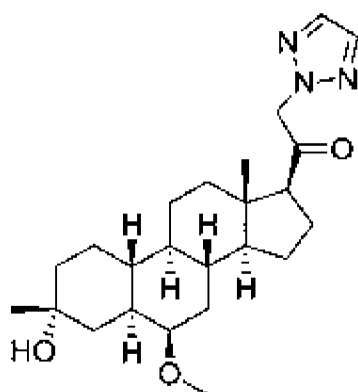
SV-8



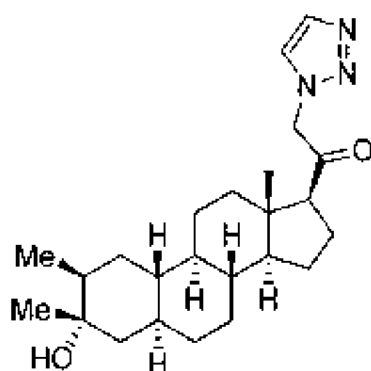
SV-9



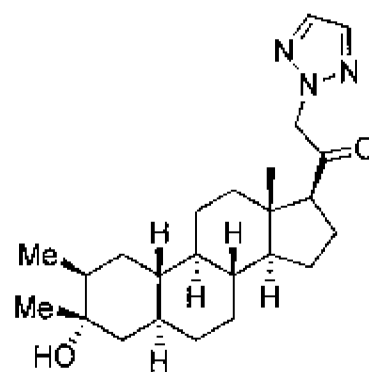
SW-1



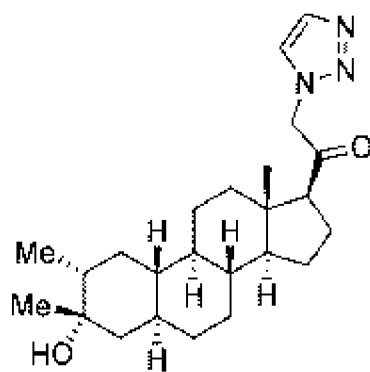
SW-2



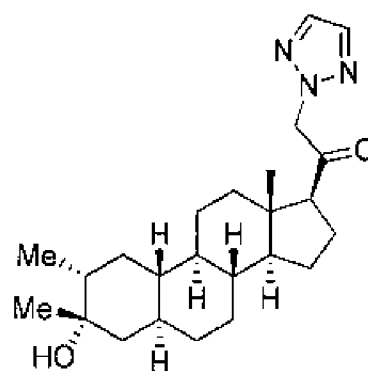
SZ-1



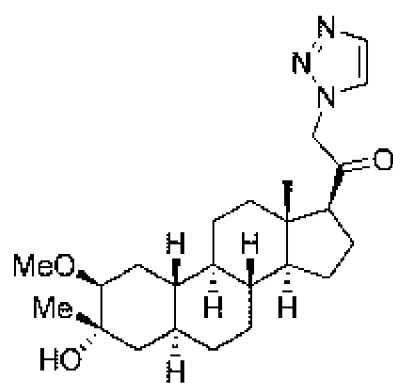
SZ-2



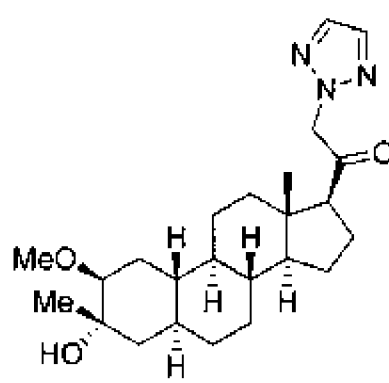
SN-1



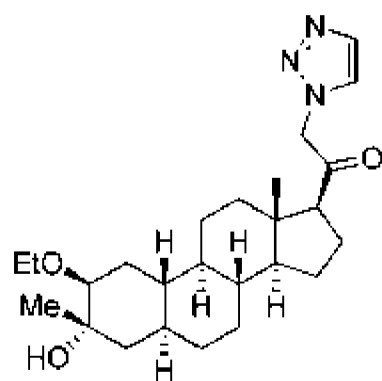
SN-2



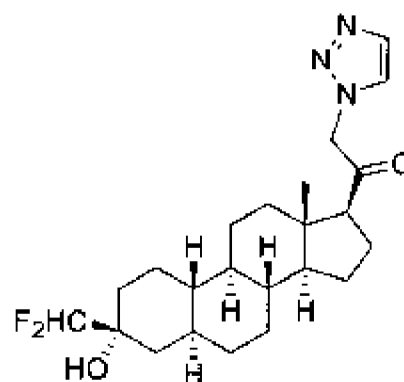
SU-1



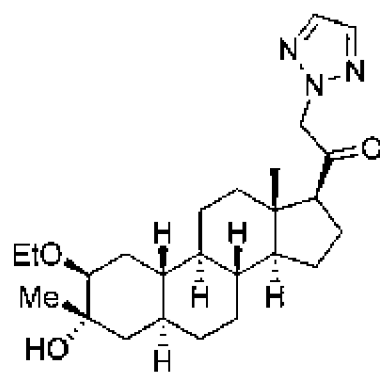
SU-2



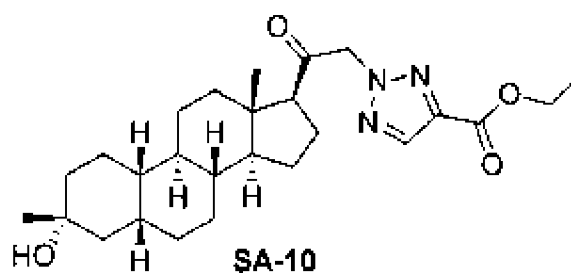
SY-1



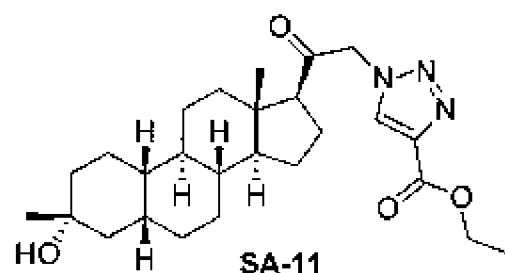
SS-1



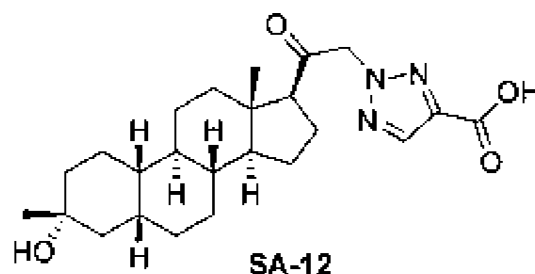
SY-2



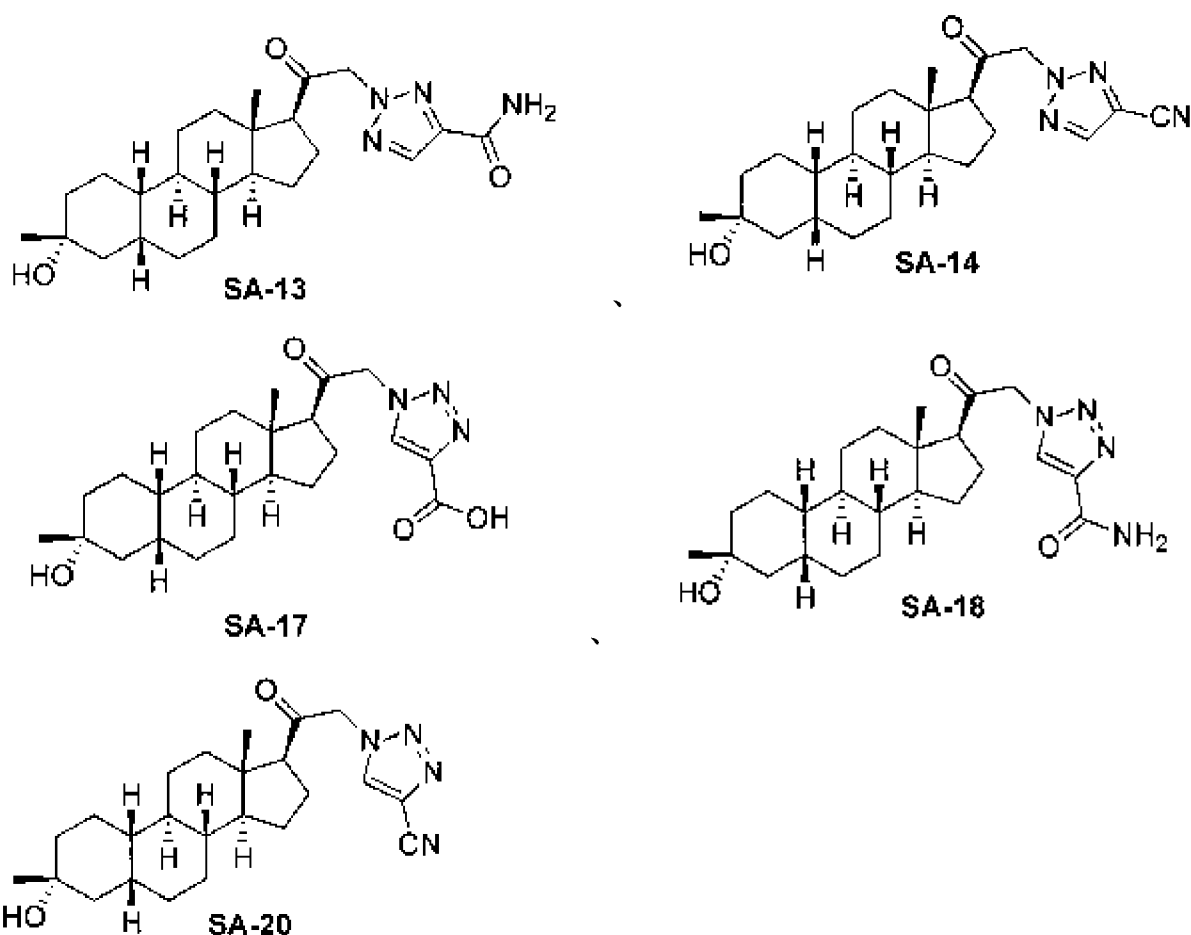
SA-10



SA-11



SA-12



及

在一態樣中，本文提供一種包含如本文所述化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的賦形劑之醫藥組合物。

在一態樣中，本發明提供一種治療有此需要之個體之CNS-相關病症之方法，其包括向該個體投與有效量之本文所述化合物(例如，式(I)化合物)或其醫藥上可接受的鹽。在一些實施例中，該CNS-相關病症係睡眠障礙、飲食障礙、情感障礙、精神分裂症系列障礙、驚厥性障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群或耳鳴。在一些實施例中，該CNS-相關病症係抑鬱(例如，產後抑鬱)。在一些實施例中，該CNS-相關病症係顫抖(例如，原發性顫抖)。在一些實施例中，該CNS-相關病症係飲食障礙(例如，神經性厭

食症、神經性貪食症、暴食症、惡病質)。

在一些實施例中，該化合物係經口、經皮下、經靜脈內或經肌肉內投與。在一些實施例中，該化合物係長期投與。

在一態樣中，本文提供一種在個體中引發鎮靜及/或麻醉之方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。

在一態樣中，本文提供一種治療個體之癲癇發作之方法，其包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。

在一態樣中，本文提供一種治療個體之癲癇症之方法，該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。

在一態樣中，本文提供一種治療個體之癲癇重積狀態(SE)之方法，該方法包括向該個體投與有效量之式(I)化合物。在一些實施例中，該癲癇重積狀態係驚厥性癲癇重積狀態(例如，早期癲癇重積狀態、確立(established)癲癇重積狀態、難治性癲癇重積狀態、超難治性癲癇重積狀態)或非驚厥性癲癇重積狀態(例如，全面性癲癇重積狀態、複雜部分性癲癇重積狀態)。

在一態樣中，本文提供一種治療有此需要之個體之病症(例如，如本文所述之病症，例如與GABA功能相關之病症)之方法，該方法包括向該個體投與治療上有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽、或一種式(I)化合物之醫藥組合物。

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供一種包含本發明化合物(亦稱為「活性成分」)及醫藥上可接受的賦形劑之醫藥組合物。在某些實施例中，該醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，該醫藥組合物包含治療上有效量之活性成分。在某些實施例中，該醫藥組合

物包含預防上有效量之活性成分。

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

通常，本文所提供之化合物係以有效量投與。實際上所投與之化合物之量一般係由醫師在考量相關情況下決定，相關情況包括待治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及類似者。

當用於防止CNS-病症發病時，本文所提供之化合物將在醫師之建議及監督下，以上述劑量水平投與給有發展該病狀之風險之患者。有發展特定病狀之風險之個體通常包括彼等具有該病狀之家族史者，或彼等已透過遺傳測試或篩選確認特別易於發展該病狀者。

本文所提供之醫藥組合物亦可長期投與(administered chronically)(「長期投與(chronic administration)」)。長期投與係指在長時間內投與化合物或其醫藥組合物，例如，在3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等內，或可無限期繼續投與，例如個體餘下的生命裡。在某些實施例中，長期投與旨在長時間內提供化合物在血液中之恆定濃度，例如在治療窗口內。

本發明醫藥組合物另外可使用各種給藥方法遞送。例如，在某些實施例中，該醫藥組合物可以大丸劑(bolus)提供，以將化合物在血液中之濃度提高至有效濃度。大丸劑劑量之佈置取決於人體全身所需活性成分之全身濃度，例如，肌肉內或皮下大丸劑劑量容許緩慢釋放活性成分，而直接遞送至靜脈之大丸劑(例如，透過IV滴注)容許更快

速地遞送，其可快速將在血液中之活性成分濃度提高至有效濃度。在其他實施例中，醫藥組合物可連續輸注(例如，藉由IV滴注)投與，以維持活性成分在個體體內之穩態濃度。此外，在其他實施例中，該醫藥組合物可首先以大丸劑劑量投與，隨後連續輸注。

用於經口投與之組合物可呈散裝液體溶液或懸浮液或者散裝粉末之形式。然而，更常見而言，該等組合物係以單位劑型提供以促進準確給藥。術語「單位劑型」係指適合作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單元，各單元含有經計算以產生所需療效之預定量之活性物質，及與其締合之合適醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預測量安瓿或注射器，或在固體組合物情況中之丸劑、錠劑、膠囊等。在此等組合物中，化合物通常係少數組分(約0.1至約50重量%或較佳約1至約40重量%)，餘下者係各種媒劑或賦形劑及助於形成所需劑型之加工助劑。

就經口投藥而言，代表性方案係一至五個及特別二至四個及通常三個口服劑量/天。使用此等投與模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg本文所提供之化合物，較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg及特別約1至約5 mg/kg。

通常選擇經皮劑量，以提供與使用注射劑量所達到類似比其更低之血液濃度，通常用量介於約0.01至約20重量%，較佳約0.1至約20重量%，較佳約0.1至約10重量%，及更佳約0.5至約15重量%之範圍內。

注射劑量濃度介於約0.1 mg/kg/小時至至少10 mg/kg/小時之範圍內，全部持續約1至約120小時，及特別24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更多之預載大丸劑，以達成足夠穩態濃度。預

期用於40至80 kg人類患者之最大總劑量不超過約2 g/天。

適合經口投與之液體形式可包括具有緩衝劑、懸浮及分散劑、著色劑、調味劑及類似者之合適水性或非水性媒劑。固體形式可包括(例如)以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏結劑，諸如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙香精。

可注射組合物一般係基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如上，在此等組合物中之活性化化合物一般係少數組分，經常為約0.05至10重量%，餘下者為可注射賦形劑及類似者。

一般將經皮組合物調配成含有活性成分之局部用軟膏或乳膏。當調配成軟膏時，活性成分一般將與石蠟或水可混溶性軟膏基質組合。或者，活性成分可與(例如)水包油乳膏基質一起調配成乳膏。此等經皮調配物係為此項技術中所熟知，且通常包括額外成分以增強活性成分或調配物之穩定性之真皮穿透。所有此等已知經皮調配物及成分均包括於本文所提供之範圍內。

本文所提供之化合物亦可藉由經皮裝置投與。因此，可利用貯存器或多孔膜型，或固體基質種類貼片完成經皮投與。

上述用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅係代表。其他材料及加工技術及類似者出示在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分中，其係以引用之方式併入本文中。

本發明化合物亦可以緩釋形式或自緩釋藥物遞送系統投與。代表性緩釋材料之描述可見於Remington's Pharmaceutical Sciences中。

本發明亦係關於本發明化合物之醫藥上可接受的調配物。在一實施例中，該調配物包含水。在一實施例中，該調配物包含環糊精衍生物。最常見環糊精係分別由6、7及8個 α -1,4-鍵聯之葡萄糖單元組成之 α -、 β -及 γ -環糊精，視情況在鍵聯糖部分上包含一或多個取代基，其包括(但不限於)甲基化、羥烷基化、醯化及磺烷基醚取代。在某些實施例中，環糊精係磺烷基醚 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，亦稱為Captisol®。參見例如U.S. 5,376,645。在某些實施例中，調配物包含六丙基- β -環糊精(例如，10至50%含於水中)。

本發明亦係關於本發明化合物之醫藥上可接受的酸加成鹽。可用於製備醫藥上可接受的鹽之酸係會形成無毒酸加成鹽者，亦即含醫藥上可接受的陰離子之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽等。

以下調配物實例說明可依照本發明製備之代表性醫藥組合物。然而，本發明並不限於以下醫藥組合物。

示例性調配物1-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成240至270 mg錠劑(每錠劑80至90 mg活性化合物)。

示例性調配物2-膠囊：本發明化合物可與澱粉稀釋劑以約1:1重量比混合成乾粉末。將該混合物填充成250 mg膠囊(每膠囊125 mg活性化合物)。

示例性調配物3-液體：本發明化合物(125 mg)可與蔗糖(1.75 g)及

黃原膠(4 mg)混合在一起及所得混合物可經摻合，通過10號U.S.網篩，及隨後與預製微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉(11:89，50 mg)水溶液混合在一起。用水稀釋苯甲酸鈉(10 mg)、調味劑及著色劑，並在攪拌下添加。隨後可添加足量水，以製成5 mL總體積。

示例性調配物4-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成450至900 mg錠劑(150至300 mg活性化合物)。

示例性調配物5-注射劑：可將本發明化合物溶解或懸浮於緩衝無菌鹽水可注射水性介質中，直至約5 mg/ml之濃度。

示例性調配物6-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成90至150 mg錠劑(每錠劑30至50 mg活性化合物)。

示例性調配物7-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成30至90 mg錠劑(每錠劑10至30 mg活性化合物)。

示例性調配物8-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成0.3至30 mg錠劑(每錠劑0.1至10 mg活性化合物)。

示例性調配物9-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成150至240 mg錠劑(每錠劑50至80 mg活性化合物)。

示例性調配物10-錠劑：本發明化合物可與乾明膠黏結劑以約1:2重量比混合成乾粉末。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。在壓錠機中，將該混合物製成270至450 mg錠劑(每錠劑90至150 mg活性化合物)。

使用及治療方法

大體如本文所述，本發明係關於可充當(例如)GABA調節劑之神經活性類固醇。在某些實施例中，設想此等該化合物可作用於治療本文所述病症(例如，顫抖(例如，原發性顫抖)；抑鬱(例如，產後抑鬱))之治療劑，其包括向該個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。在某些實施例中，該化合物係藉由靜脈內投與進行投與。

較早期研究(參見例如，Gee等人，*European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987))證實，某些3 α -羥基化類固醇作為GABA受體複合物(GRC)之調節劑之效力比其他已報導者高多個數量級(參見例如，Majewska等人，*Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison等人，*J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。Majewska等人及Harrison等人教示，3 α -羥基化-5-還原類固醇僅具有低得多的有效性。活體外及活體內實驗資料現已顯示，此等類固醇之高效力使其可治療上有效地經由GRC調節腦興奮性(參見例如，Gee等人，*European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987)；Wieland等人，*Psychopharmacology* 118(1):65-71 (1995))。

亦已製備各種合成類固醇作為神經活性類固醇。參見例如美國專利案5,232,917，其揭示可用於以治療上有益的方式治療壓力、焦慮、失眠、癲癇發作(seizure disorder)及可響應GRC活性劑之情感障礙(諸如抑鬱)之神經活性類固醇化合物。此外，先前已證實，此等類固醇於GRC上之獨特位點上相互作用，該位點不同於其他已知相互作用位點(例如，巴比妥酸鹽、苯并二氮呋及GABA)，其中先前已引起對壓力、焦慮、睡眠、情感障礙及癲癇發作之治療上有益效果(參見例如，Gee, K.W. 及 Yamamura, H.I., 「Benzodiazepines and

Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders,」, *Central Nervous System Disorders*, Horvell編, Marcel-Dekker, New York (1985), 第123至147頁; Lloyd, K.G.及 Morselli, P.L., 「Psychopharmacology of GABAergic Drugs, 」, *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y.Meltzer編, Raven Press, N.Y.(1987), 第183至195頁; 及Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987)。此等化合物之持續時間、效力及口服活性(連同其他投與形式)令人滿意。

如本文所述之本發明化合物可調節GABA功能, 且因此可充當用於治療及預防個體之CNS-相關病狀之神經活性類固醇。如本文所使用, 調節係指抑制或增強GABA受體功能。因此, 如本文所提供之化合物及醫藥組合物可作用於預防及/或治療包括人類及非人類哺乳動物在內之哺乳動物之CNS病狀之治療劑(therapeutics)。因此, 如早前所述, 本發明範圍內包括並延伸至所引述治療方法及用於此等方法之化合物, 以及此等化合物於製備用於此等方法之藥劑之用途。

與GABA調節相關之示例性CNS病狀包括(但不限於)睡眠障礙[例如, 失眠]、情感障礙[例如, 抑鬱、輕鬱症(例如, 輕度抑鬱)、雙極性情感疾患(例如, I及/或II)、焦慮症(例如, 廣泛性焦慮症(GAD)、社交焦慮症)、壓力、創傷後壓力症(PTSD)、強迫性障礙(compulsive disorder)(例如, 強迫症(obsessive compulsive disorder) (OCD))、精神分裂症系列障礙[例如, 精神分裂症、分裂情感障礙]、驚厥性障礙[例如, 癲癇(例如, 癲癇重積狀態(SE))、癲癇發作]、記憶及/或認知障礙[例如, 注意力障礙(例如, 注意力不足過動症(ADHD))、癡呆(例如, 阿茲海默氏(Alzheimer's)型癡呆、路易體(Lewis body)型癡呆、

血管型癡呆]、運動障礙[例如，亨丁頓氏(Huntington's)症、帕金森氏(Parkinson's)症]、人格障礙[例如，反社會人格障礙、強迫型人格障礙]、自閉症系列障礙(ASD) [例如，自閉症、單基因導致之自閉症(monogenetic causes of autism)，諸如突觸性病變(synaptopathy)，例如，雷特氏(Rett)症候群、X染色體脆折症、安格爾曼(Angelman)症候群]、疼痛[例如，神經性疼痛、損傷相關疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病[例如，中風、局部缺血、血管畸形]、物質濫用障礙及/或戒斷症候群[例如，對鴉片、可卡因及/或酒精上癮]及耳鳴。

在另一態樣中，提供一種本發明化合物及另一種藥理活性劑之組合。本文所提供之化合物可作為唯一活性劑投與，或可與其他製劑組合投與。組合投與可藉由熟習此項技術者知曉之任何技術進行，包括例如分開、連續、同時及交替投與。

在另一態樣中，提供一種治療或預防易患或罹患與腦興奮性相關聯之病狀之個體的腦興奮性之方法，其包括向該個體投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中，提供一種治療或預防個體之顫抖之方法，其包括向有此治療需要之個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該顫抖係原發性顫抖。

在另一態樣中，提供一種治療或預防個體之情感障礙之方法，其包括向有此治療需要之個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該情感障礙係抑鬱。在某些實施例中，該情感障礙係產後抑鬱。

在另一態樣中，提供一種減輕或預防個體之PMS或PND之方法，

其包括向有此治療需要之個體投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中，提供一種治療或預防個體之壓力或焦慮之方法，其包括向有此治療需要之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在另一態樣中，提供一種改善或預防個體之失眠之方法，其包括向有此治療需要之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在另一態樣中，提供一種誘發睡眠及實質上維持見於正常睡眠中之REM睡眠水平之方法，其中大量反跳性失眠未受誘發，其包括投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中，提供一種認知增強或治療記憶障礙之方法，其係藉由向個體投與治療上有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該病症係阿茲海默氏症。在某些實施例中，該病症係雷特氏症候群。

在另一態樣中，提供一種治療注意力障礙之方法，其係藉由向個體投與治療上有效量之本發明化合物。在某些實施例中，該注意力障礙係ADHD。

在某些實施例中，向該個體長期投與該化合物。在某些實施例中，該化合物係經口、經皮下、經肌肉內或經靜脈內投與至該個體。

焦慮症

焦慮症係涵蓋若干種不同形式之異常及病態恐懼及焦慮之概括性術語。當前的精神病診斷標準認定眾多焦慮症。

廣泛性焦慮症係一種常見慢性疾病，其特徵為不針對任一對象或情境之長期焦慮。彼等罹患廣泛性焦慮症者經歷持續的非特異性恐懼及擔憂，並對日常事件變得過度擔心。廣泛性焦慮症係影響老年人之最常見焦慮症。

在**恐慌症**中，個體飽受短暫強烈恐懼及憂慮發作之困擾，通常特點係發抖、顫動、混亂、頭暈、噁心、呼吸困難。此等恐慌發作(APA定義為突然產生並在不到十分鐘內達到最大程度之恐懼或不適)可持續幾個小時，且可因壓力、恐懼或甚至運動而觸發；但具體原因並不總是明顯。除意外恐慌發作復發之外，恐慌症之診斷亦需要該等發作具有慢性結果：擔心發作的潛在併發症、對未來發作之持續性恐懼或與發作相關行為之顯著變化。因此，彼等罹患恐慌症者即使在特定恐慌發作期外亦經歷症狀。通常，罹患恐慌症者會注意到心跳的正常變化，導致其認為其心臟有問題，或其將又一次經歷恐慌發作。在一些情形下，在恐慌發作期間，身體機能出現意識提高(過度警覺)，其中將感知到的任何生理變化解讀為可能威脅生命的疾病(亦即，極端疑病症)。

強迫症係一種焦慮症，其主要特徵為反復困擾(obsession)(痛苦、持續性及打擾性思維或想像)及強迫(compulsion)(促使進行特定動作或儀式)。OCD思維模式可能與迷信有關，因其涉及相信現實中並不存在之因果關係。通常該過程完全不合邏輯；例如，強迫以某一模式行走可用來減輕即將發生的傷害之困擾。且在許多情形下，強迫完全無法解釋，僅僅係促使完成由緊張所觸發之儀式。在少數情形下，OCD患者可能僅經歷困擾，而無明顯強迫；更少得多的患者僅經歷強迫。

焦慮症之單一最大類別係**恐懼症**，其包括其中恐懼及焦慮係由特定刺激及情境所觸發之所有情形。患者通常從遭遇其害怕之對象預期可怕的後果，對象可以係自動物至地點至體液之任何東西。

創傷後壓力症或PTSD係由創傷經歷所導致之焦慮症。創傷後壓

力可由極端情境導致，諸如打鬥、強姦、劫持情境或甚至嚴重意外事故。其亦可由長期(long term)(長期(chronic))接觸壓力源所導致，例如經得起個別戰鬥但無法應付連續打鬥之士兵。常見症狀包括履歷現象、迴避行為及抑鬱。

飲食障礙

飲食障礙之特徵為擾亂飲食行為及體重調節，且與眾多不良生理、身體及社會後果相關聯。患有飲食障礙之個體開始可能僅僅吃更少量或更大量食物，但在某一時刻促使吃更少或更多，逐漸失去控制。飲食障礙之特徵可為十分痛苦或擔心體重或體型，或極力控制體重或食物攝入。飲食障礙包括神經性厭食症、神經性貪食症、暴食症、惡病質及其變體。

患有**神經性厭食症**之個體通常認為自身超重，即使在其重量不足之時亦然。患有神經性厭食症之個體可能變得癡迷於吃東西、食物及控制體重。患有神經性厭食症之個體通常反復稱體重、仔細分配食物及某些食物僅食用極少量。患有神經性厭食症之個體可能暴飲暴食，然後極度節食，過量運動、自己誘發嘔吐或亂用緩瀉劑、利尿劑或灌腸劑。症狀包括體重極低、嚴格限制飲食、不停地追求苗條及不願意維持正常或健康體重、極度害怕體重增加、身體形象扭曲及自尊心極度受到體重及體型感知之影響、或否認低體重之嚴重性、女孩及婦女月經缺失。其他症狀包括骨頭變薄、頭髮及指甲變脆、皮膚乾燥發黃、全身長絨毛、輕度貧血、肌肉消瘦、及虛弱、嚴重便秘、低血壓或呼吸及脈搏變慢、心臟結構及功能受損、腦損傷、多器官衰竭、身體內部溫度下降、嗜睡、遲滯及不孕症。

患有**神經性貪食症**之個體反復頻繁地食用非常大量食物及感到

對此等反復缺乏控制。此暴食後接著補償飲食過量之行為，諸如強行嘔吐、過量使用緩瀉劑或利尿劑、禁食、過量運動或此等行為之組合。

不同於神經性厭食症，患有神經性貪食症之人通常維持視為健康或正常體重的體重，而一些略微超重。但如同患有神經性厭食症之人，其通常害怕體重增加、極度想要減重及不滿意自己的身體大小及體型。通常，暴食行為係秘密完成，因為其常伴隨著厭惡或羞恥感。暴飲暴食及排空週期可以係一週幾次至一天多次地在任何地方發生。其他症狀包括喉嚨長期發炎及疼痛、頸部及下顎之唾液腺腫脹、牙釉質磨損、及由於接觸胃酸而導致牙齒敏感性增加及齲齒加劇、胃酸倒流症及其他胃腸道問題、由於濫用緩瀉劑導致腸道不適及刺激、由於排空流體導致嚴重脫水、電解質不平衡(其可導致心臟病發作或中風)。

患有**暴食症**之個體無法控制其飲食。不同於神經性貪食症，暴飲暴食後無補償行為，如排空、過量運動或禁食。患有暴食症之個體通常過重或肥胖。患有暴食症之肥胖個體發展心血管疾病及高血壓之風險較高。其亦經歷有關其暴飲暴食之內疚、羞恥及困苦，其可導致加劇暴飲暴食。

惡病質亦稱為「消瘦病症」，且係許多癌症患者經歷之飲食相關問題。患有惡病質之個體可繼續正常進食，但其身體可能拒絕利用其攝取之維生素及營養物，或其將喪失食慾並停止進食。當個體經歷喪失食慾並停止進食時，可視其患有神經性厭食症。

神經退化性疾病及病症

術語「神經退化性疾病」包括與逐漸喪失神經元結構或功能，

或神經元死亡相關聯之疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏症(包括輕度、中度或重度認知受損之相關聯症狀)；肌萎縮性側索硬化症(ALS)；缺氧及缺血性損傷；共濟失調及驚厥(包括用於治療及預防及預防由分裂情感障礙引起或由用於治療精神分裂症之藥物引起之癲癇發作)；良性健忘；腦水腫；小腦共濟失調，包括麥克勞德(McLeod)神經棘紅細胞增多症候群(MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷(例如，脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多發性梗塞性癡呆及老年癡呆；意識障礙；唐氏(Down)症候群；藥物誘發或藥物療法誘發之帕金森氏症(諸如神經阻滯劑誘發之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森氏症或遲延性運動障礙、神經阻滯劑惡性症候群或藥物療法誘發之姿勢性顫抖)；癲癇；X染色體脆折症；Gilles de la Tourette's症候群；頭部外傷；聽力障礙及喪失；亨丁頓氏症；雷諾克斯(Lennox)症候群；左旋多巴(levodopa)誘發之運動障礙；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及失動(僵硬)症候群(包括基底核鈣化症、皮質基底退化症、多系統萎縮症、帕金森氏症-ALS癡呆復合症、帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症及進展性核上麻痺)；肌痙攣及與肌痙攣或虛弱相關聯之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏症、神經棘紅細胞增多症、西登哈姆氏(Sydenham's)舞蹈症及症狀性舞蹈症)；運動障礙(包括抽動，諸如複雜抽動、簡單抽動及症狀性抽動)；肌陣攣(包括全面性肌陣攣及局部肌陣攣)、顫抖(諸如靜止性顫抖、姿勢性顫抖及意向顫抖)及肌張力障礙(包括軸向肌張力障礙、肌張力障礙性寫字痙攣、偏癱肌張力障礙、陣發性肌張力障礙及局部肌張力障礙(諸如臉痙攣、下頷肌張力障礙性及痙攣性發音障礙及斜頸))；神經損傷，包

括眼部損傷、視網膜病變或眼睛黃斑變性；腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、腦缺血、腦血管痙攣、低血糖、失憶、低氧症(hypoxia)、缺氧症(anoxia)、週產期窒息及心臟驟停後之神經毒性損傷；帕金森氏症；癲癇發作；癲癇重積狀態；中風；耳鳴；小管硬化症及病毒感染誘發之神經退化(例如，由後天性免疫不全症候群(AIDS)及腦病變引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、腦缺血、腦血管痙攣、低血糖、失憶、低氧症、缺氧症、週產期窒息及心臟驟停後之神經毒性損傷。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防神經退化性疾病之神經功能特性喪失。

癲癇症

癲癇症係一種特徵為經時反復癲癇發作之腦部病症。癲癇症之類型可包括(但不限於)全面性癲癇，例如兒童失神性癲癇、青少年陣攣性癲癇、清醒時癲癇大發作之癲癇、韋斯特(West)症候群、林-戈(Lennox-Gastaut)症候群；部分性症候群，例如顳葉癲癇、額葉癲癇、兒童良性局部癲癇。

癲癇重積狀態(SE)

癲癇重積狀態(SE)可包括(例如)驚厥性癲癇重積狀態，例如早期癲癇重積狀態、確立(established)癲癇重積狀態、難治性癲癇重積狀態、超難治性癲癇重積狀態；非驚厥性癲癇重積狀態，例如，全面性癲癇重積狀態、複雜部分性癲癇重積狀態；全面性週期性癲癇樣放電；及週期性一側癲癇樣放電。驚厥性癲癇重積狀態之特徵為存在驚厥性癲癇重積狀態發作，且可包括早期癲癇重積狀態、確立癲癇重積狀態、難治性癲癇重積狀態、超難治性癲癇重積狀態。用一線療法治

療早期癲癇重積狀態。確立癲癇重積狀態之特徵為儘管用一線療法治療且投與二線療法而癲癇重積狀態發作仍持續。難治性癲癇重積狀態之特徵為儘管用一線療法及二線療法治療且通常投與全身麻醉劑而癲癇重積狀態發作仍持續。超難治性癲癇重積狀態之特徵為儘管用一線療法、二線療法治療及全身麻醉劑24小時或更長時間而癲癇重積狀態發作仍持續。

非驚厥性癲癇重積狀態可包括(例如)局部非驚厥性癲癇重積狀態，例如複雜部分性非驚厥性癲癇重積狀態、簡單部分性非驚厥性癲癇重積狀態、隱秘非驚厥性癲癇重積狀態；全面性非驚厥性癲癇重積狀態，例如遲發型失神性非驚厥性癲癇重積狀態、非典型失神性非驚厥性癲癇重積狀態或典型失神性非驚厥性癲癇重積狀態。

本文所述組合物亦可在癲癇發作之前作為預防劑投與至患有CNS病症之個體，CNS病症係(例如)創傷性腦損傷、癲癇重積狀態，例如驚厥性癲癇重積狀態，例如早期癲癇重積狀態、確立癲癇重積狀態、難治性癲癇重積狀態、超難治性癲癇重積狀態；非驚厥性癲癇重積狀態，例如全面性癲癇重積狀態、複雜部分性癲癇重積狀態；全面性週期性癲癇樣放電；及週期性一側癲癇樣放電。

癲癇發作

癲癇發作係腦中出現電活動異常發作後出現之身體發現(physical finding)或行為變化。術語「癲癇發作」通常可與「驚厥」互換使用。驚厥時人的身體快速並不受控制地振動。在驚厥期間，人的肌肉反復收縮及放鬆。

基於行為及腦活動類型，將癲癇發作分成兩大類：全面性及部分性(亦稱為局部(local)或病灶(focal))。給癲癇發作類型分類有助於

醫生診斷患者是否患有癲癇。

全面性癲癇發作係由來自整個腦部之電脈衝所產生，而部分性癲癇發作(至少開始)係由腦部之相對較小部分之電脈衝所產生。腦中產生癲癇發作之部位有時稱為病竈(focus)。

有六類全面性癲癇發作。最常見及劇烈的，且因此最為人熟知的係全面性驚厥，亦稱為癲癇大發作(grand-mal seizure)。在此類癲癇發作中，患者失去意識且通常虛脫。失去意識後接著全身僵硬(稱為癲癇發作之「強直」階段)30至60秒，然後劇烈抽搐(「陣攣」階段)30至60秒，此後患者進入深度睡眠(「後發作」或癲癇發作後階段)。在癲癇大發作期間，可能出現損傷及意外事故，諸如咬舌及尿失禁。

失神性癲癇發作(Absence seizure)導致短時間失去意識(僅幾秒鐘)，症狀極少或無症狀。患者(最通常為兒童)通常中斷活動並發呆。此等癲癇發作突然開始及結束，且一天可出現若干次。患者通常無法意識到癲癇發作，除了其可意識到「時間流逝(losing time)」以外。

肌陣攣發作(Myoclonic seizure)包括偶發性抽搐，通常發生在身體兩側。患者有時將該等抽搐描述為短暫電擊。當劇烈時，此等癲癇發作可導致跌倒或無意識地扔物體。

陣攣發作(Clonic seizure)係同時牽涉到身體兩側之反復有節律抽搐。

強直發作(Tonic seizure)之特徵為肌肉僵硬。

失張性癲癇發作(Atonic seizure)包括突然及一般喪失肌肉張力，特別係手臂及腿，其通常導致摔倒。

本文所述癲癇發作(Seizure)可包括癲癇症發作(epileptic seizure)；急性重複癲癇發作；叢集癲癇發作(cluster seizure)；連續癲

癇發作；不間斷癲癇發作；長期癲癇發作；反復癲癇發作；癲癇重積狀態發作，例如難治性驚厥性癲癇重積狀態、非驚厥性癲癇重積狀態發作；難治性癲癇發作；肌陣攣發作；強直發作；強直-陣攣發作；簡單部分性癲癇發作；複雜部分性癲癇發作；繼發性全面性癲癇發作；非典型失神性癲癇發作；失神性癲癇發作；失張性癲癇發作；良性羅蘭多(Rolandic)癲癇發作；熱性癲癇發作；情緒性癲癇發作；局部癲癇發作；癡笑癲癇發作；全面性初始癲癇發作；嬰兒痙攣；傑克遜(Jacksonian)癲癇發作；大規模雙側肌陣攣發作；多竈性癲癇發作；新生初始癲癇發作；夜間癲癇發作；枕葉癲癇發作；創傷後癲癇發作；隱秘癲癇發作；西爾萬(Sylvan)癲癇發作；視覺反射性癲癇發作；或戒斷癲癇發作。

顫抖

顫抖係不自主，有時有節律的肌肉收縮及放鬆，其可牽涉到一或多個身體部位(例如，手、手臂、臉部、頭部、聲帶、軀幹、腿)之振動或扭轉。

小腦顫抖或**意向顫抖**係肢體在有目的運動後出現之緩慢廣泛顫抖。小腦顫抖係由小腦之病變或因(例如)腫瘤、中風、疾病(例如，多發性硬化症、遺傳性退化性病變)造成之小腦損傷所引起。

肌張力異常性顫抖出現在受到肌張力障礙影響之個體中，肌張力障礙係一種運動障礙，其中不隨意肌持續收縮導致扭轉及反復運動及/或疼痛及異常姿勢(posture)或姿態(position)。肌張力異常性顫抖可影響身體任何肌肉。肌張力異常性顫抖之發生無規律，且通常可藉由充分休息緩解。

原發性顫抖或**良性原發性顫抖**係最常見的顫抖類型。原發性顫

抖在一些人中可能係輕度及無進展，且可緩慢進展自身體一側開始，但在3年內影響兩側。最常受到影響的係手，但亦可涉及頭部、聲帶、舌頭、腿及軀幹。顫抖頻率可能隨著人的年齡而下降，但嚴重性可能加劇。強烈的情感、壓力、發燒、身體疲憊或低血糖可觸發顫抖及/或加劇其嚴重性。

直立性顫抖之特徵為站立後肌肉馬上有節律地快速(例如，大於12 Hz)收縮，其出現在腿及軀幹上。大腿及腿感到痙攣，且患者在被要求站在一個地方時可能出現不可控的顫抖。原發性顫抖患者可能出現直立性顫抖。

帕金森氏症顫抖係由於腦中控制運動之結構受到損傷所引起。帕金森氏症顫抖通常係帕金森氏症之前兆，且通常視作手之「滾丸」動作，其亦可影響下巴、嘴唇、腿及軀幹。帕金森氏症顫抖發作始於60歲以後。運動始於一枝或身體一側，且可進展至包括另一側。

生理性顫抖可發生在正常個體中，且不具有靈床顯著性。其可見於所有隨意肌群。生理性顫抖可由某些藥物、酒精戒斷、或醫學病狀(包括甲狀腺功能亢進及低血糖症)引起。顫抖之經典頻率為約10 Hz。

心因性顫抖或癔症性顫抖可在休息時或在體勢運動或動態運動期間發生。心因性顫抖患者可患有轉換障礙或另一精神性疾病。

紅核顫抖之特徵為緩慢粗大顫抖，其可出現在休息時、擺姿勢及有意為之。該顫抖與影響中腦之紅核之病狀(經典罕見中風)有關。

情感障礙

臨床抑鬱症亦稱為重性抑鬱、重度憂鬱症(MDD)、嚴重抑鬱症、單極型憂鬱症及復發性抑鬱症，且係指特徵為普遍持續性情緒低落，

伴隨著自尊性低下及對正常令人愉悅的活動喪失興趣及樂趣之精神障礙。一些患有臨床抑鬱症的人存在睡眠問題、體重減輕及通常感到激動及易受刺激。臨床抑鬱症影響個體感覺、思維及行為，且可導致各種情感及身體問題。患有臨床抑鬱症之個體可能存在開展日常活動的問題，且個體感到生活好像毫無價值。

產後抑鬱 (Postnatal depression)(PND) 亦稱為 **產後抑鬱 (postpartum depression)(PPD)**，且係指一種在分娩後影響女性之臨床抑鬱症。症狀可包括悲觀、疲倦、睡眠及飲食習慣改變、性慾減退、痛哭(crying episode)、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND係耐治性抑鬱症(例如，如本文所述之耐治性抑鬱症)。在一些實施例中，PND係難治性抑鬱症(例如，如本文所述之難治性抑鬱症)。

非典型抑鬱症(AD)之特徵為情緒反應性(mood reactivity)(例如，矛盾的快感缺乏)及積極性(positivity)、體重顯著增加或食慾增加。罹患AD之患者亦可能睡眠過量或患有嗜眠症(睡眠過度)、肢體沉重感及由於對感知的人際排斥高度敏感而造成明顯社交障礙。

病態抑鬱症之特徵為對大多數或所有活動喪失樂趣(快感缺乏)、對愉快刺激無反應、抑鬱情緒明顯多於悲傷或損失、體重過度減少或過度內疚。

重型精神病性抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱症係指重度抑鬱症，特定言之具有病態本質，其中個體經歷精神病症狀，諸如幻想及幻覺。

緊張性抑鬱症係指涉及到運動行為紊亂及其他症狀之重度抑鬱。個體可能變得沉默及僵化，且係不活動或出現無目的或怪異的舉止。

季節性情感障礙(SAD)係指一種季節性抑鬱症，其中個體之抑鬱發作模式具有季節性，在秋天或冬天開始。

情緒惡劣係指與單極型抑鬱症有關之病狀，其中相同的身體及認知問題明顯。其嚴重性較低，但易於持續更長時間(例如，至少2年)。

雙重抑鬱症係指持續至少2年，且夾雜著重度抑鬱期之相當抑鬱的情緒(情緒惡劣)。

抑鬱性人格障礙(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格障礙。

復發性短暫抑鬱(RBD)係指其中個體每月抑鬱發作約一次，每次持續2週或更少時間及通常少於2至3天之病狀。

輕度抑鬱症或輕度抑鬱係指至少2種症狀存在持續2週之抑鬱。

雙極症或躁鬱症引發極端情緒波動，包括情緒高漲(躁症或輕躁狂)及低落(抑鬱)。在躁症期間，個體感到或表現得異常開心、精力充沛或易怒。其通常作出未經深思熟慮的決定，很少考慮後果。對睡眠需求通常下降。在抑鬱期間，可能出現哭泣、與他人缺少眼神接觸及人生觀消極。在過去20年內，該病症患者中自殺風險較高，處在大於6%，而30至40%有自殘行為。其他心理健康問題(諸如焦慮症及物質濫用障礙)常與雙極症相關聯。

慢性醫學病狀引起之抑鬱症係指慢性醫學病狀(諸如癌症或慢性疼痛、化療、慢性壓力)所引起之抑鬱。

耐治性抑鬱係指其中個體已接受抑鬱治療，但症狀未改善之病狀。例如，抗抑鬱劑或心理諮詢(心理療法)並未減輕患有耐治性抑鬱之個體之抑鬱症狀。在一些情形下，患有耐治性抑鬱之個體之症狀有所改善，但恢復原狀。**難治性抑鬱症**出現在耐受標準藥物治療(包括

三環抗抑鬱藥、MAOI、SSRI、及雙重及三重攝取抑制劑及/或抗焦慮藥物)以及非藥物治療(物理療法、電驚厥療法、迷走神經刺激及/或經顱磁刺激)之抑鬱症患者中。

自殺傾向、自殺觀念、自殺行為係指個體實施自殺之傾向。自殺觀念關於自殺想法或異常關注自殺。自殺觀念範圍變化很大，例如從短暫想法至長期想法、詳細計畫、角色扮演、嘗試未遂。症狀包括談論自殺、獲取自殺裝置、退出社會接觸、專注於死亡、感覺陷在某一情境或對此感到無望、酒精或藥物使用增加、做出危險或自殘的事情、如同不再相見一般地與人告別。

抑鬱症症狀包括持續性焦慮或悲傷感、感到無助、無望、悲觀、無價值、精神不振、不寧、易怒、疲倦、對愉快的活動或愛好喪失興趣、缺少積極想法或計畫、睡眠過量、飲食過量、食慾不振、失眠、自殘、有自殺想法及自殺未遂。根據具體情形，症狀之存在、嚴重性、頻率及持續時間可因不同情形而有所不同。抑鬱症狀及其緩解可由內科醫師或心理學家(例如，藉由精神狀態檢查)確定。

麻醉/鎮靜

麻醉係由藥物所誘發，且伴隨著以下可逆轉狀態：失憶、痛覺缺失、失去反應、骨骼肌反射喪失、壓力反應下降或此等狀態全部同時出現。此等效應可由單獨提供正確效應組合之單一藥物獲得，或者偶爾用藥物組合(例如，安眠藥、鎮定劑、麻痺劑、鎮痛藥)，以得到極為特定的結果組合。麻醉容許患者進行外科手術及其他手術，而不會有否則其將體驗到之痛苦及疼痛。

鎮靜係藉由投與藥劑減少易怒或激動，通常係為了便於開展醫療手術或診斷程序。

鎮靜及痛覺缺失包括一連串意識狀態，範圍自最低程度鎮靜(消解焦慮(anxiolysis))至全身麻醉。

最低程度鎮靜亦稱為消解焦慮。最低程度鎮靜係藥物誘發的狀態，在此期間，患者對口頭命令反應正常。認知功能及協調性可能受損。通氣及心血管功能通常不受影響。

中度鎮靜/痛覺缺失(清醒鎮靜)係藥物誘發之意識抑制，在此期間，患者有目的地對口頭命令作出反應，單獨地或伴有輕微觸覺刺激。通常沒有必要進行干預來維持呼吸道通暢。自主呼吸通常足矣。心血管功能通常維持不變。

深度鎮靜/痛覺缺失係藥物誘發之意識抑制，在此期間，患者無法輕易喚醒，但在反復或疼痛刺激後有目的地作出反應(並非因疼痛刺激引起之退避反射)。獨立的通氣功能可能受損，且患者可能需要協助來維持呼吸道通暢。自主呼吸可能不夠。心血管功能通常維持不變。

全身麻醉係藥物誘發之意識喪失，在此期間，患者即使對疼痛刺激亦無法喚醒。維持獨立的通氣功能之能力通常受損，且通常需要協助來維持呼吸道通暢。由於自主呼吸受抑制或藥物誘發之神經肌肉功能抑制，所以可能需要正壓通氣。心血管功能可受損。

加護病房(ICU)中之鎮靜容許抑制患者之環境意識及降低其對外界刺激之反應。其可在照顧危重病人中起作用，其包括控制各種症狀，該症狀在不同患者間及個體之整個病程中會有所不同。急救加護中已使用深度鎮靜來協助氣管內導管耐受性及呼吸機同步，通常使用神經肌肉阻斷劑。

在一些實施例中，在ICU中誘發鎮靜(例如，長期鎮靜、連續鎮

靜)並維持長時間(例如，1天、2天、3天、5天、1週、2週、3週、1個月、2個月)。長期鎮靜劑可具有長作用持續時間。ICU中之鎮靜劑可具有短清除半衰期。

程序中鎮靜及痛覺缺失(亦稱為清醒鎮靜)係一種投與鎮靜劑或解離劑外加或不加鎮痛藥以誘發容許個體忍受不愉快程序之狀態同時維持心肺功能之技術。

實例

為可更充分理解本文所述發明，闡述以下實例。本申請案中所述合成及生物學實例旨在說明本文所提供之化合物、醫藥組合物及方法，而不應視為以任何方式限制其範圍。

材料及方法

本文所提供之化合物可利用以下基本方法及程序自容易獲得之起始材料製得。應瞭解，當給出典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，除非另外說明，否則亦可使用其他製程條件。最優反應條件可隨著所使用之特定反應物或溶劑而變化，但此等條件可由熟習此項技術者透過常規最優化確定。

此外，熟習此項技藝者將瞭解，可能需要習知保護基團以防止某些官能基發生非所需反應。選擇特定官能基之合適保護基團及用於保護及去保護之合適條件係為此技術所熟知。例如，許多保護基團及其等之引入及移除描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第二版，Wiley, New York, 1991、以及該文中所引述之參考文獻中。

本文所提供之化合物可藉由已知標準程序單離及純化。此等程

序包括(但不限於)再結晶、管柱層析、HPLC或超臨界流體層析(SFC)。提供以下具有關於本文所列代表性三唑及四唑之製法之細節的反應圖。本文所提供之化合物可由熟習有機合成技術者自己知或市售起始材料及試劑製備。可用於本文所提供之對映異構體/非對映異構體之分離/純化之示例性對掌性管柱包括(但不限於)CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ及CHIRALCEL® OK。

本文記錄之¹H-NMR(例如，針對中間物)可係化合物(例如本文所述化合物)之完整NMR光譜之部分代表。例如，記錄的¹H NMR可不包括約1至約2.5 ppm之 δ (ppm)間之區域。圖式中提供代表性實例之完整¹H-NMR光譜之複本。

製備型HPLC之示例性一般方法：管柱：Waters RBridge prep 10 μ m C18，19 × 250 mm。流動相：乙腈、水(NH₄HCO₃) (30 L水，24 g NH₄HCO₃，30 mL NH₃·H₂O)。流速：25 mL/min

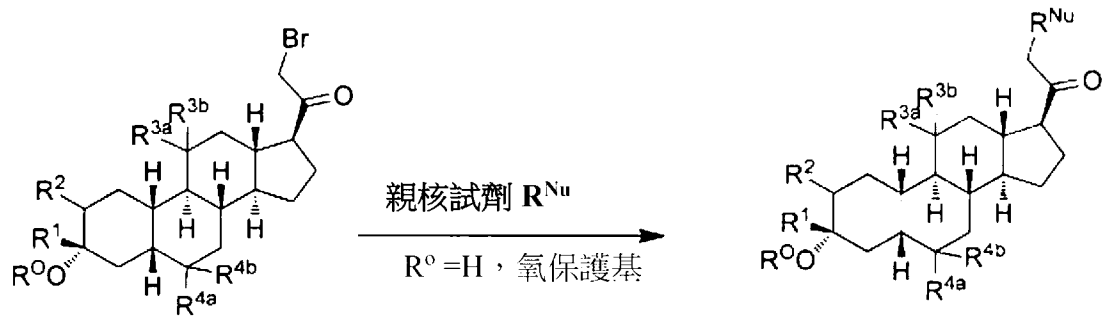
分析型HPLC之示例性一般方法：流動相：A：水(10 mM NH₄HCO₃)，B：乙腈，梯度：5%至95% B，在1.6或2 min內；流速：1.8或2 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6 × 50 mm，3.5 μ m在45°C下。

合成程序

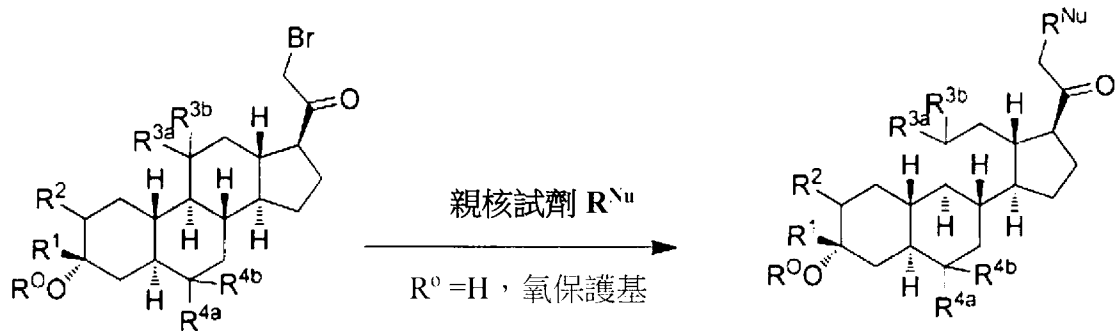
本發明化合物可按照此項技術中所述方法(Upasani等人，*J. Med.Chem.*1997，40:73-84；及Hogenkamp等人，*J. Med.Chem.*1997，40:61-72)及使用熟習此項技術者已知之適宜試劑、起始材料及純化方法製備。在一些實施例中，本文所述化合物可使用一般反應圖1至3中

所示方法製備，該等方法包括用親核試劑對19-去甲孕烷溴化物進行親核取代。在某些實施例中，親核試劑與19-去甲孕烷溴化物在存在 K_2CO_3 下於THF中反應。

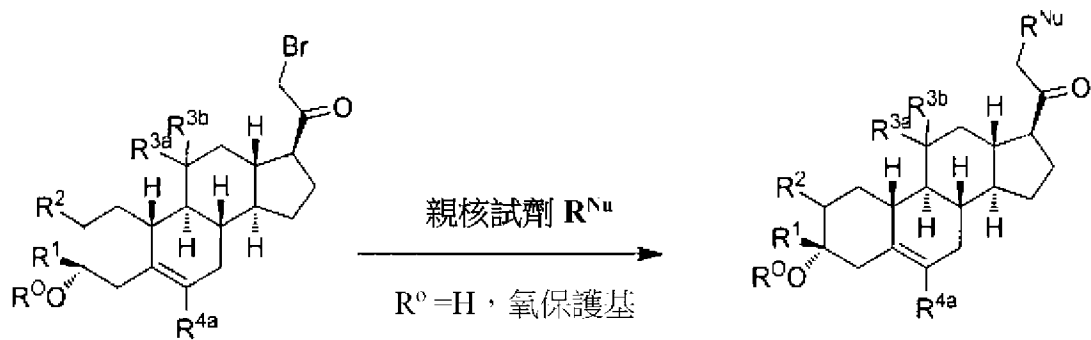
反應圖1



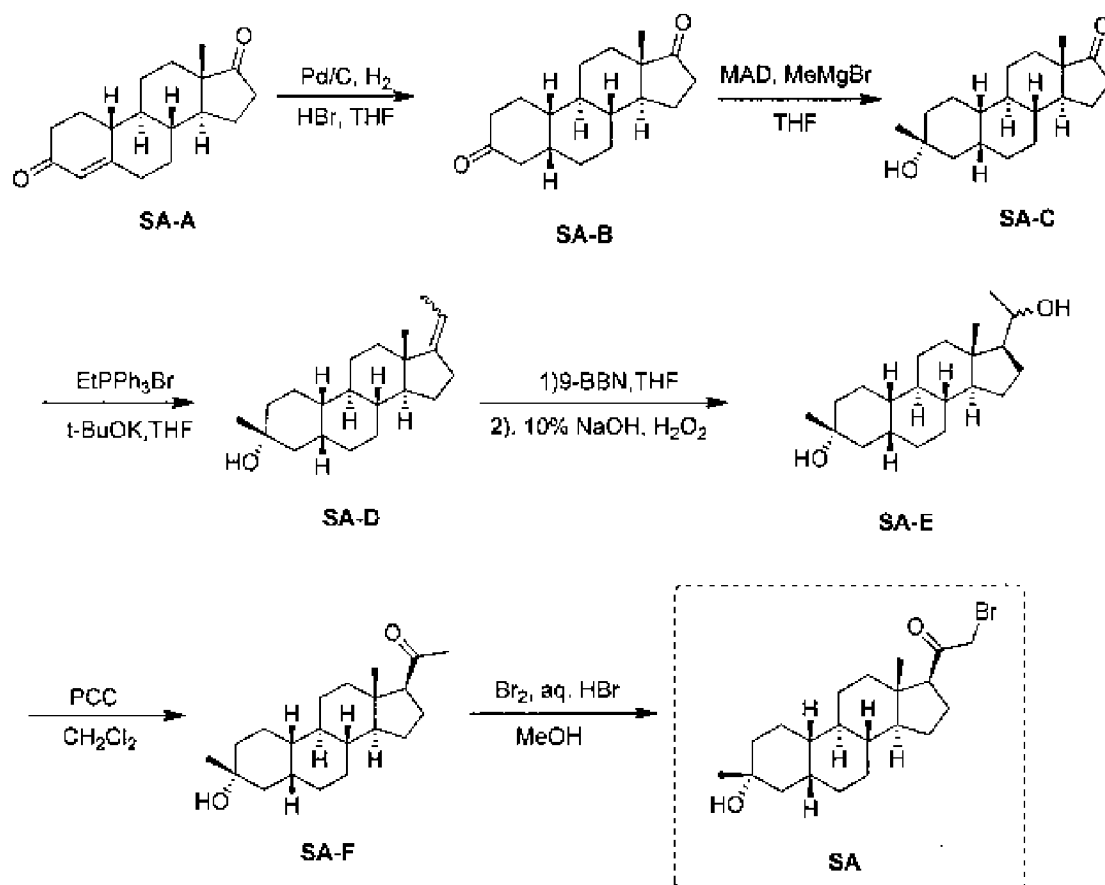
反應圖2



反應圖3



實例1.合成SA及SA中間物



合成化合物**SA-B**。用10 atm氫氣使含於四氫呋喃(300 mL)及濃氫溴酸(1.0 mL)中之化合物**SA-A** (50 g, 184 mmol)及鈀黑(2.5 g)氫化。在室溫下攪拌24小時後，使混合物濾過矽藻土墊，並在真空中濃縮濾液，得到粗製化合物。自丙酮再結晶得到呈白色粉末之化合物**SA-B** (42.0 g, 產率：83.4%)。¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 7H), 1.53-1.37 (m, 7H), 1.29-1.13 (m, 3H), 1.13-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H)。

合成化合物**SA-C**。在N₂及-78℃下，將**SA-B** (42.0 g, 153.06 mmol)含於600 mL無水甲苯之溶液逐滴添加至雙(2,6-二-第三丁基-4-甲基苯)氧化甲基鋁(MAD) (459.19 mmol, 3.0 eq, 新製備)溶液。添加完成後，在-78℃下攪拌反應混合物1小時。然後在N₂及-78℃下，緩慢向以上混合物逐滴添加3.0M MeMgBr (153.06 mL, 459.19 mmol)。

然後於此溫度下攪拌該反應混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)顯示反應完成。然後，在-78℃下緩慢地逐滴添加NH₄Cl飽和水溶液至以上混合物。添加完成後，過濾混合物，用EtOAc清洗濾餅，用水及鹽水清洗有機層，在無水Na₂SO₄上乾燥，過濾及濃縮，藉由急驟層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯20:1至3:1)上純化得到呈白色粉末之化合物**SA-C** (40.2 g，產率：90.4%)。¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 2.47-2.41 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 8H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.87 (s, 3H)。

合成化合物**SA-D**。在0℃下，向PPh₃EtBr (204.52 g，550.89 mmol)含於THF (500 mL)之溶液添加t-BuOK (61.82 g，550.89 mmol)含於THF (300 mL)之溶液。添加完成後，在60℃下攪拌反應混合物1小時，然後在60℃下逐滴添加溶解於THF (300 mL)中之**SA-C** (40.0 g，137.72 mmol)。將該反應混合物加熱至60℃，持續18小時。使該反應混合物冷卻至室溫並用飽和NH₄Cl驟冷，用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，乾燥並濃縮得到粗製產物，藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯50:1至10:1)純化，得到呈白色粉末之化合物**SA-D** (38.4 g，產率：92%)。¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ 5.17-5.06 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 5H), 0.87 (s, 3H)。

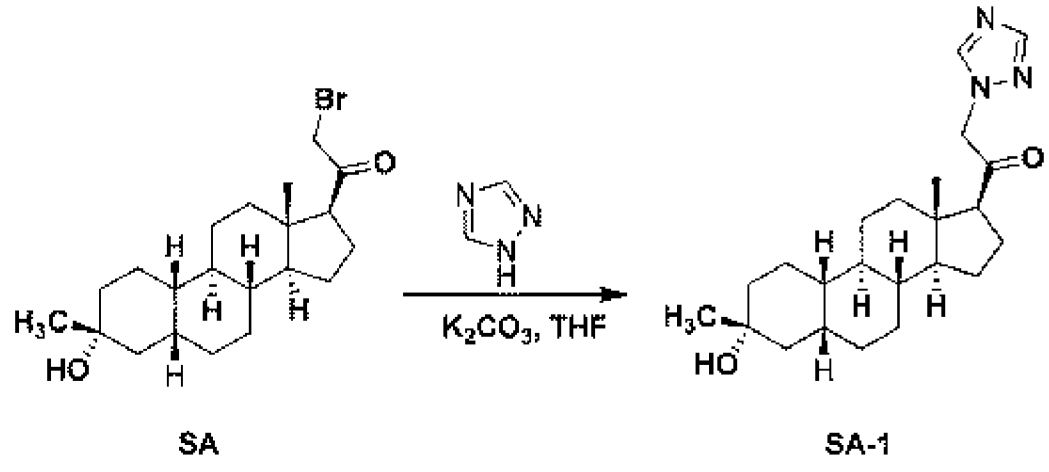
合成化合物**SA-E**。在冰浴下，向**SA-D** (38.0 g，125.62 mmol)含於無水THF (800 mL)之溶液逐滴添加BH₃·Me₂S溶液(126 mL，1.26 mol)。添加完成後，在室溫(14至20℃)下攪拌反應混合物3小時。TLC

(石油醚/乙酸乙酯=3:1)顯示反應完成。將混合物冷卻至0℃，並先後添加3.0M NaOH水溶液(400 mL)及30% H₂O₂水溶液(30%，300 mL)。在室溫(14至20℃)下攪拌反應混合物2 h，然後過濾，用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。用Na₂S₂O₃飽和水溶液、鹽水清洗合併的有機層，在Na₂SO₄上乾燥，並在真空中濃縮，得到呈無色油之粗製產物(43 g，粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SA-F。在0℃下，向SA-E (43.0 g，134.16 mmol)含於二氯甲烷(800 mL)之溶液逐份添加PCC (53.8 g，268.32 mmol)。然後在室溫(16至22℃)下攪拌反應混合物3小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯3:1)顯示反應完成，然後過濾反應混合物，用DCM清洗。用Na₂S₂O₃飽和水溶液、鹽水清洗有機相，在Na₂SO₄上乾燥，並在真空中濃縮，得到粗製產物。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯50:1至8:1)純化粗製產物，得到呈白色粉末之化合物SA-F (25.0 g，經兩步驟之產率：62.5%)。 ¹H NMR (SA-F)：(400 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.50 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 10H), 1.13-1.04 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

合成化合物SA。向SA-F (10 g，31.4 mmol)及HBr水溶液(5滴，48%含於水)含於200 mL MeOH之溶液逐滴添加溴(5.52 g，34.54 mmol)。在17℃下攪拌反應混合物1.5小時。用在0℃下之NaHCO₃飽和水溶液使所得溶液驟冷，並用EtOAc (150 mL × 2)萃取。乾燥合併的有機層並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上用(PE:EA=15:1至6:1)溶離純化殘餘物，得到呈灰白色固體之化合物SA (9.5 g，產率：76.14%)。 LC/MS：rt 5.4 min；m/z 379.0、381.1、396.1。

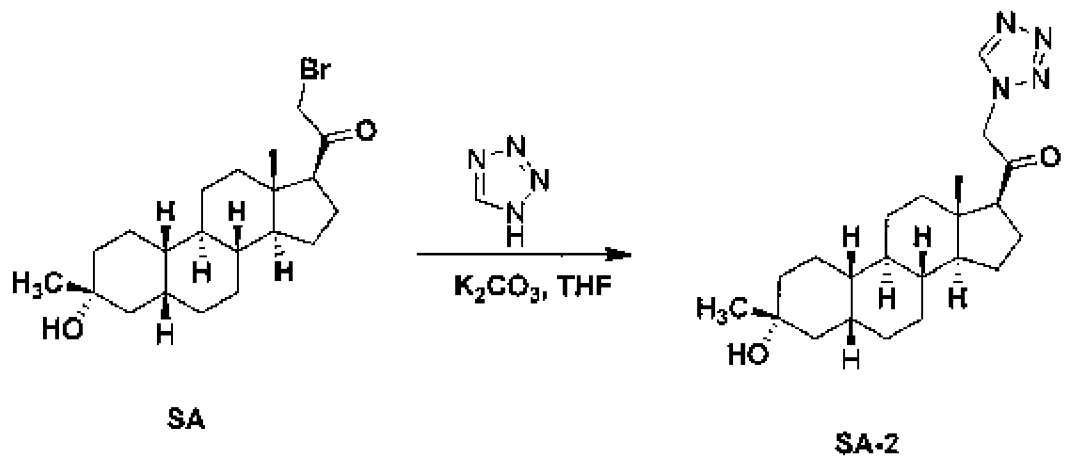
實例2.合成化合物SA-1。



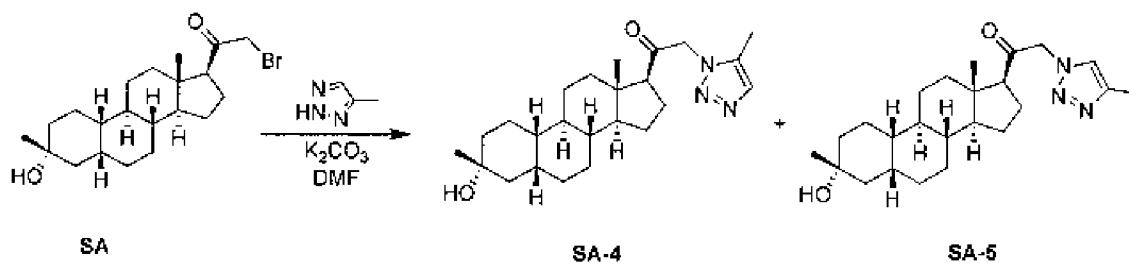
向K₂CO₃ (25 mg , 0.18 mmol)含於THF(5 mL)之懸浮液添加3H-1,2,4-三唑(32 mg , 0.46 mmol)及SA (36 mg , 0.09 mmol)。於rt下攪拌混合物24小時。將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(11 mg , 31.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27(AB,1H), 4.18(AB,1H) 2.65(1H, t), 1.27(s, CH₃), 0.67 (s, 3H)。

實例3.合成化合物SA-2。

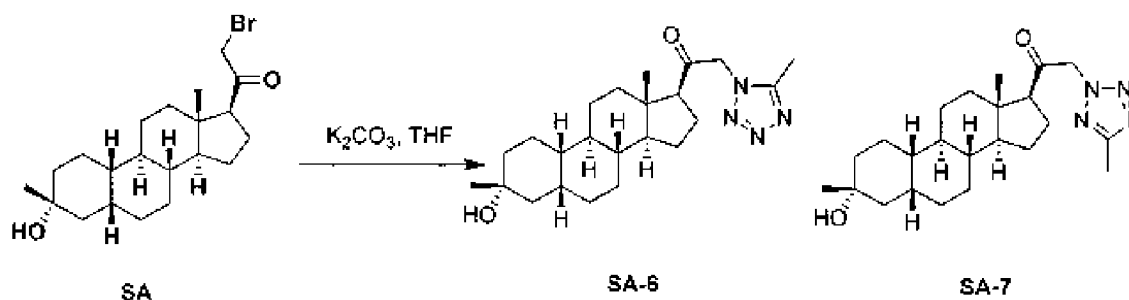


向K₂CO₃ (25 mg , 0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1H-四唑(16 mg , 0.23 mmol)及SA (70 mg , 0.09 mmol)。在rt下攪拌混合



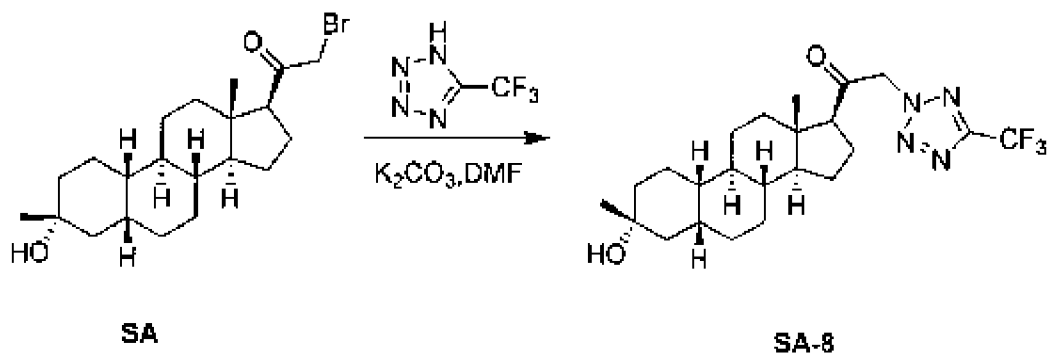
在室溫(13至17℃)及N₂下，向4-甲基-2H-1,2,3-三唑(836.4 mg，10.07 mmol)及K₂CO₃ (1.39 g，10.07 mmol)含於DMF (20 mL)之溶液添加化合物SA (2.0 g，5.03 mmol)。在室溫(13至17℃)下攪拌反應混合物4小時。TLC顯示反應完成。然後將反應混合物傾倒至水中，並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在無水Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠純化殘餘物，得到730 mg SA-4/SA-5混合物及副產物(500 mg，產率：25%)。藉由SFC純化分離混合物，得到呈灰白色固體之SA-4 (249.8 mg，產率：12.5%)及SA-5 (426.2 mg，產率：21.3%)。¹H NMR (SA-4)：(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 8H), 1.14-1.08 (m, 3H), 0.69 (s, 3H)。¹H NMR (SA-5)：(400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 15H), 1.15-1.06 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。

實例6.合成化合物SA-6及SA-7。



向化合物**SA** (120 mg, 0.29 mmol)含於THF (3 mL)之溶液添加K₂CO₃ (210 mg, 1.5 mmol)及5-甲基-2H-四唑(126 mg, 1.5 mmol)。當LCMS分析顯示反應將完成時，在室溫下攪拌所得溶液過夜。然後用EtOAc (20 mL)稀釋反應，並用鹽水(10 mL)清洗所得溶液，在Na₂SO₄上乾燥並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SA-6** (10 mg, 0.025 mmol, 產率=8%)、**SA-7** (8 mg, 0.020 mmol, 產率=7%)。**SA-6**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16-5.03 (m, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.46 (s, 3 H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 7H), 1.68-1.02 (m, 18H), 0.67 (s, 3 H)。**LC-MS**: rt=2.20 min; m/z=401.3 (M+H)⁺。**SA-7**: ¹H NMR:(400 MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.30 (m, 2H), 2.62 (t, 1H), 2.55 (s, 3 H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 7H), 1.50-1.02 (m, 18H), 0.70 (s, 3 H)。**LC-MS**: rt=2.30 min; m/z=401.2 (M+H)⁺。

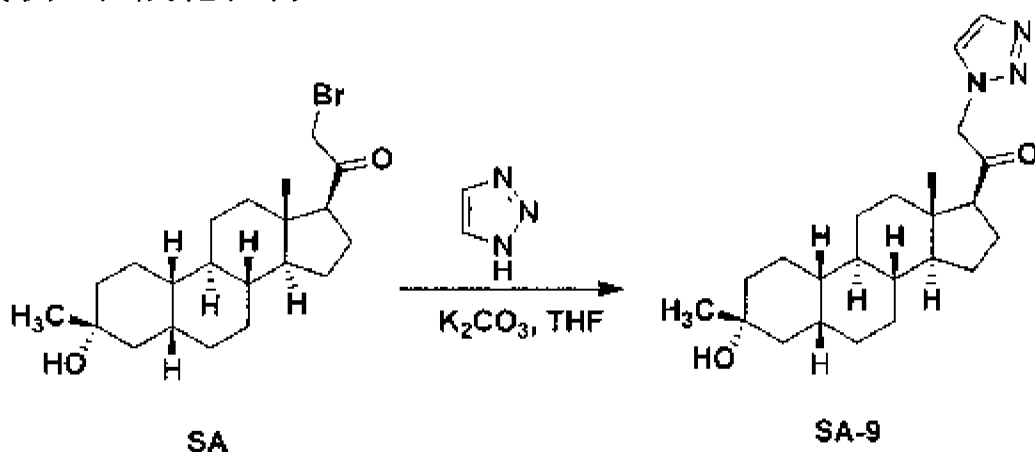
實例7.合成化合物SA-8。



在N₂及室溫(14至20℃)下，向化合物**SA** (150 mg, 0.377 mmol)及K₂CO₃ (104.3 mg, 0.755 mmol)含於無水DMF (10 mL)之溶液添加5-(三氟甲基)-1H-四唑(104.2 mg, 0.755 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物18小時。將反應混合物傾倒至水中，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水清洗有機層，在無水Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃

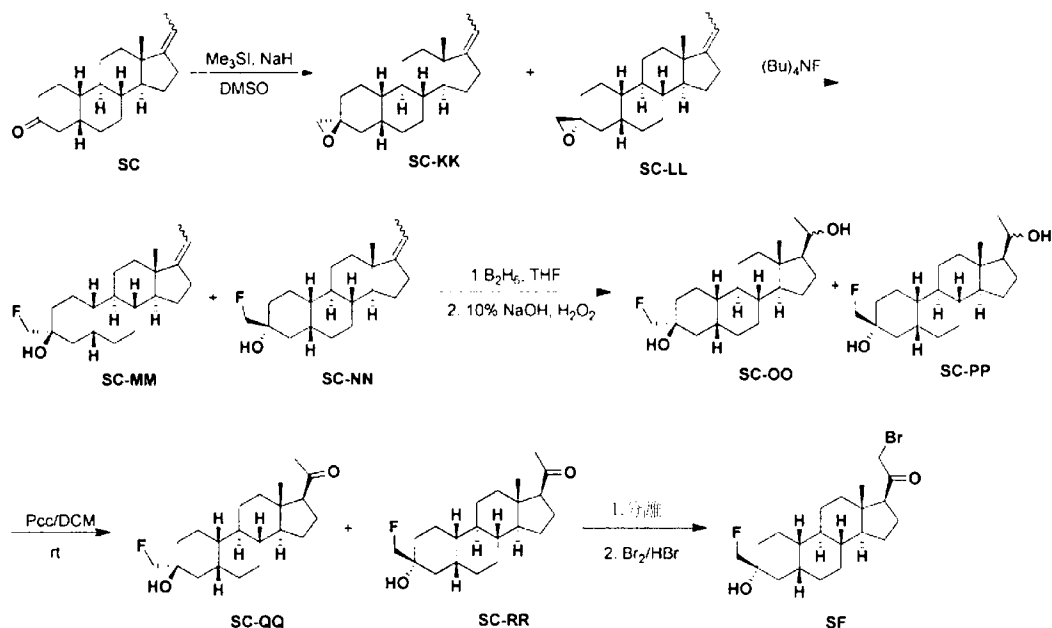
縮。藉由矽膠管柱(PE:EtOAc=10:1至1:1)純化殘餘物，得到呈白色粉末之**SA-8** (89.1 mg，產率：51.9%)。¹H NMR (**SA-8**): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.51 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 7H), 1.37-1.26 (m, 8H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.72 (s, 3H)。

實例8.合成化合物SA-9。



向K₂CO₃ (25 mg，0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加3H-1,2,4-三唑(16 mg，0.23 mmol)及**SA** (70 mg，0.09 mmol)。在rt下攪拌混合物15小時。將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物**SA-9**(15 mg，22%)。**SA-9**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27(AB,1H),5.14(AB,1H), 2.65(1H, t), 1.27(s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

實例9.合成SC-SS及SC-SS中間物



合成化合物**SC-KK**及**SC-LL**。向三甲基碘化氧鎂(sufoxonium)(43 g, 210 mmol)含於200 mL DMSO之攪拌溶液添加NaH(60%, 8.4 g, 210 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，逐滴添加化合物**SC** (30 g, 105 mmol)含於20 mL DMSO之懸浮液。2.5小時後，將反應混合物傾倒於冰冷水中，並用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。然後用鹽水(100 mL $\times$ 3)清洗合併的乙酸乙酯層，用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=20:1至15:1)純化殘餘物，得到化合物**SC-LL** (14.7 g, 49 mmol, 47%)。

合成化合物**SC-MM**及**SC-NN**。向反應物混合物**SA-KK**及**SA-LL** (3.0 g, 10.0 mmol, 1:1)之混合物添加無水 $(\text{Bu})_4\text{NF}$ ，然後將該混合物加熱至 100°C 過夜。將殘餘混合物傾倒至50 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2 $\times$ 50 mL)萃取。用鹽水溶液清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(石油醚/乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物混合物**SC-MM**及**SC-NN** (2.1 g, 6.5 mmol, 65%)。

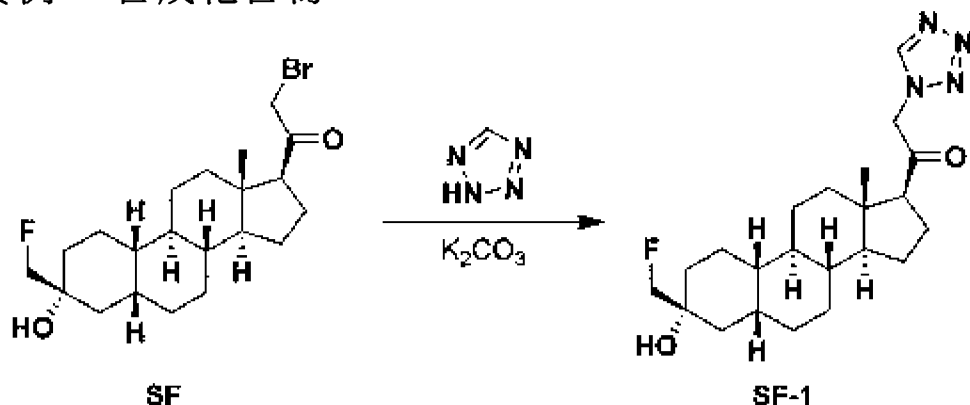
合成化合物**SC-OO**及**SC-PP**。向反應物混合物**SC-MM**及**SC-NN** (2.1 g, 6.5 mmol)含於無水THF (30 mL)之溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M, 13.0 mL, 13.0 mmol), 在25℃下攪拌該溶液過夜。然後藉由添加水(5 mL)使反應驟冷。先後添加2M NaOH溶液(20 mL)及30% H_2O_2 (20 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物, 並用鹽水(2×100 mL)清洗所得溶液, 在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物混合物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物**SC-QQ**及**SC-RR**。向粗製反應物混合物**SC-OO**及**SC-PP** (2.2 g, 6.5 mmol, 理論量)含於二氯甲烷(40 mL)之溶液逐份添加氯鉻酸吡錠(Pcc) (2.8 g, 13.0 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜。然後使該混合物濾過短矽膠墊, 並用二氯甲烷(3×50 mL)清洗矽膠。合併所有濾液, 並在真空中濃縮。藉由急驟層析(石油醚/乙酸乙酯=15:1)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之產物**SC-QQ** (910 mg, 2.7 mmol, 產率=41% (2步驟))及呈灰白色固體之產物**SC-RR** (850 mg, 2.5 mmol, 產率=39% (2步驟))。化合物**SC-QQ**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.17 (d, 2H), 2.53 (t, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.62 (s, 3H)。化合物**SC-RR**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.45 (AB $\times$ d, 1H), 4.39 (AB $\times$ d, 1H), 2.54 (t, 1H), 0.62 (s, 3H)。

合成化合物**SF**。向反應物**SC-RR** (100 mg, 0.301 mmol)含於甲醇(10 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(152 mg, 0.903 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物, 在硫酸鎂上乾燥並在真

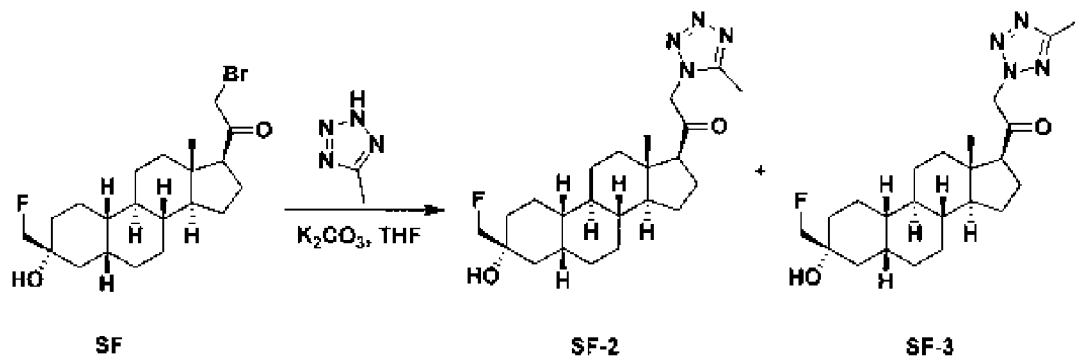
空中濃縮。粗製產物**SF**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

實例10.合成化合物**SF-1**。



向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加2H-四唑(28 mg, 0.4 mmol)及化合物**SF**(83 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時，然後將殘餘混合物傾倒至5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SF-1**(6 mg, 8%)。**SF-1**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.19 (AB, 1H), 4.48 (AB × d, 1H), 4.38 (AB × d, 1H), 2.68 (t, 1H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: rt = 2.10 min, m/z = 405.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

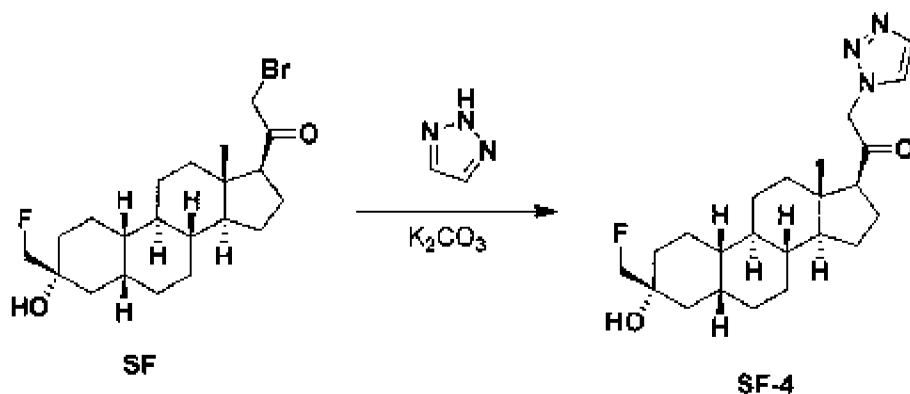
實例11.合成化合物**SF-2**及**SF-3**。



向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基-2H-四唑(33.6 mg, 0.4 mmol)及**SF** (85 mg, 0.2 mmol)，並在RT下攪

拌該混合物15小時。將殘餘混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SF-2**(22 mg, 26%)及呈灰白色固體之**SF-3**(38 mg, 45%)。**SF-2**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.48 (AB × d, 1H), 4.39 (AB × d, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-MS**: rt = 2.09 min, m/z = 419.3 [M+H]⁺。**SF-3**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (t, 2H), 4.48 (AB × d, 1H), 4.38 (AB × d, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 0.72 (s, 3H)。**LC-MS**: rt = 2.20 min, m/z = 419.1 [M+H]⁺。

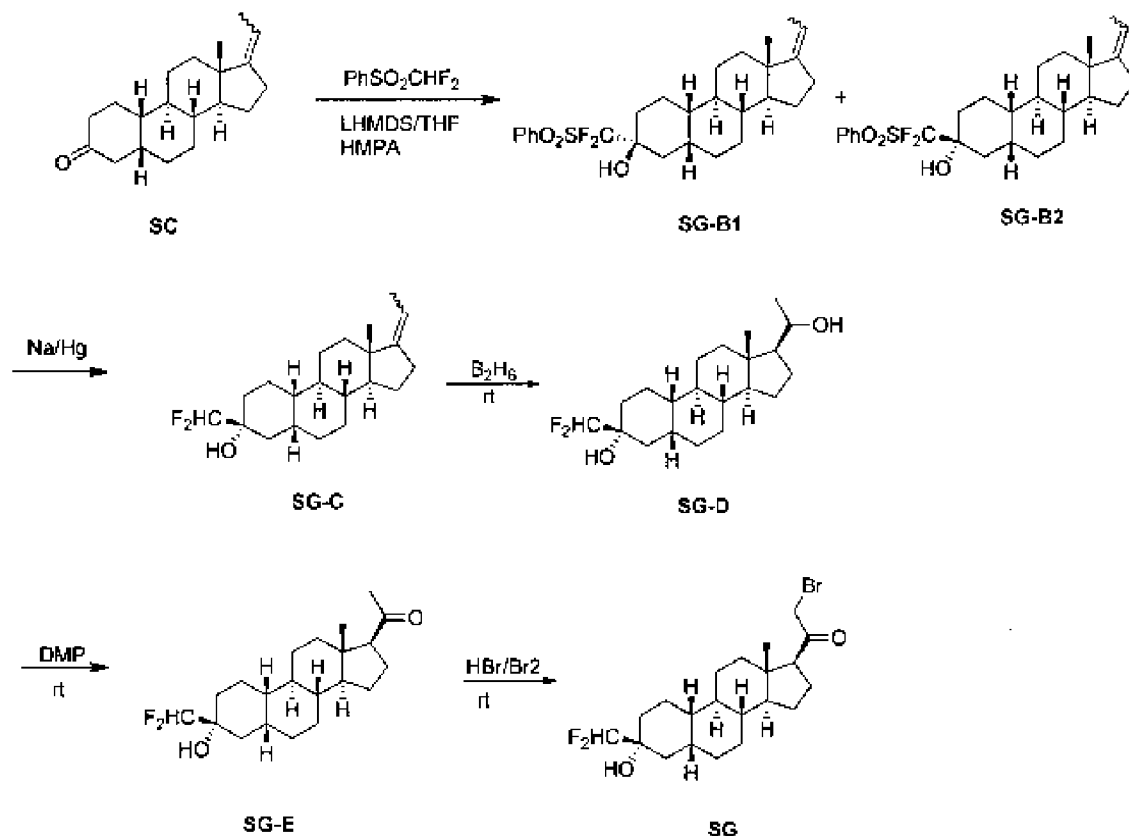
實例12.合成化合物**SF-4**。



向K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加2H-1,2,3-三唑(28 mg, 0.4 mmol)及化合物**SF**(85 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時，然後將殘餘混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SF-4**(12 mg, 15%)。化合物**SF-4**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB,

1H), 4.48 (AB × d, 1H), 4.38 (AB × d, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 0.68 (s, 3H) 。 **LC-MS** : rt = 2.05 min, m/z = 404.3 [M+H]⁺ 。

實例13.合成SG及SG中間物。



合成化合物**SG-B1**及**SG-B2**。在 -78°C 及 N_2 下，向化合物**SC** (800 mg, 2.79 mmol)及 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (540 mg, 2.79 mmol)含於THF (25 mL)及HMPA (0.5 mL)之溶液逐滴添加LHMDS (4 mL, 1M含於THF)。在 -78°C 下攪拌2小時後，用 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)使反應混合物驟冷，以容許溫至室溫然後用 Et_2O (20 mL × 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物，得到化合物**SG-B1**及**SG-B2**之混合物(700 mg)。藉由對掌性HPLC進一步純化混合物，得到化合物**SG-B1** (200 mg, t= 4.31 min)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.99-

7.97 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); 化合物**SG-B2** (260 mg, $t = 5.66$ min)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 8.00--7.98 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

合成化合物**SG-C**。在 -20°C 及 N_2 下，向化合物**SG-B2** (100 mg, 0.209 mmol)及無水 Na_2HPO_4 (100 mg)含於無水甲醇(5 mL)之溶液添加 Na/Hg 汞齊(500 mg)。在 -20°C 至 0°C 下攪拌1小時後，傾倒出甲醇溶液，並用 Et_2O (5×3 mL)清洗固體殘餘物。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物，得到化合物**SG-C**(36 mg, 0.106 mmol, 51%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

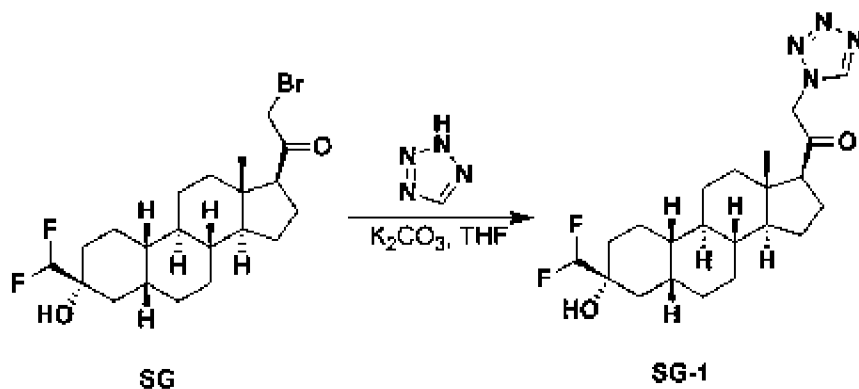
合成化合物**SG-D**。向化合物**SG-C** (150 mg, 0.443 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1.34 mL 1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH 水溶液(1 mL)及30% H_2O_2 水溶液(1.2 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SG-D** (210 mg)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物**SG-E**。向粗製化合物**SG-D** (210 mg)溶解於10 mL水飽和的二氯甲烷溶液(二氯甲烷已用幾毫升 H_2O 一起振盪，然後與水層分離)之溶液添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘酸鹽(380 mg, 0.896

mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3×10 mL)萃取反應混合物。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=5:1)上純化殘餘物，以得到呈灰白色固體之化合物**SG-E** (90 mg, 0.254 mmol, 57%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.01-5.73 (t, 1H), 2.55-2.54 (m), 2.12 (s), 0.62 (s, 3H)。

合成化合物SG。向化合物**SG-E** (80 mg, 0.226 mmol)含於MeOH (5 mL)之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(100 mg, 0.63 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SG** (95 mg)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

實例14.合成化合物SG-1及SG-2。

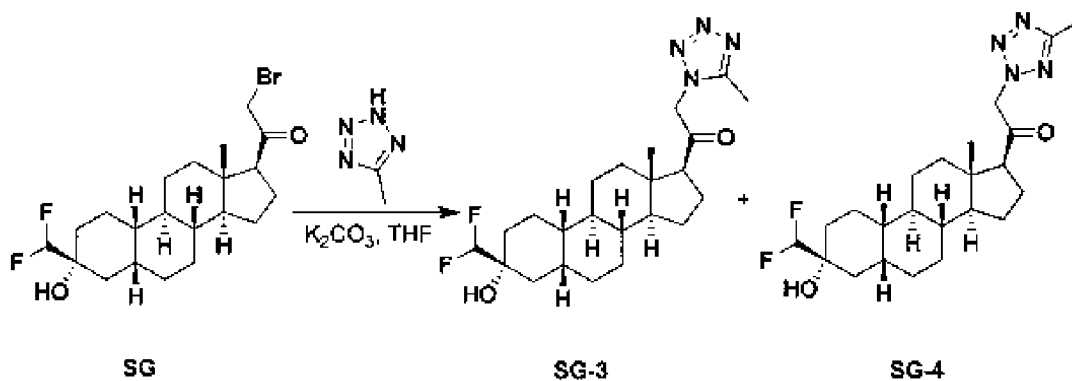


向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加2H-四唑(28 mg, 0.4 mmol)及10 (86 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時。將殘餘混合物傾倒至5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2×10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SG-1**(12

mg, 14.2%)及灰白色固體副產物(15 mg, 17.7%)。

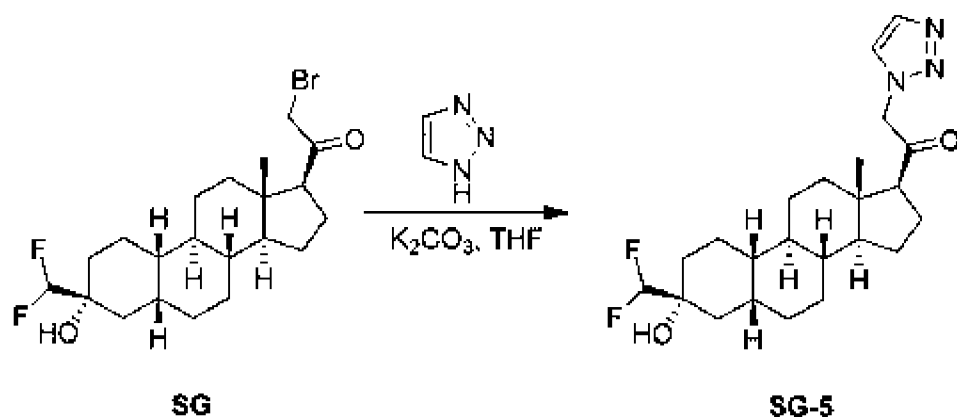
SG-1 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.32 (AB, 1H, $J=18.0\text{Hz}$), 5.19 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 2.26-2.20 (m), 2.09-2.05 (m), 0.68 (s, 3H)。**LC-MS** : $\text{rt} = 2.11$ min, $m/z = 423.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例15.合成化合物SG-3及SG-4。



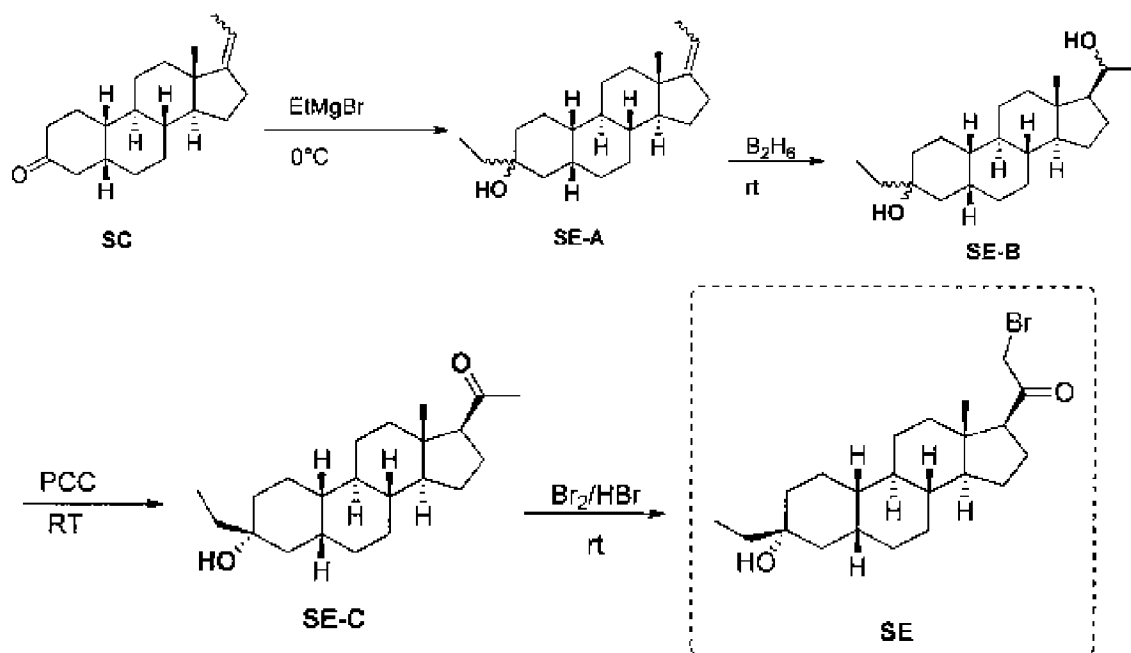
向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基-2H-四唑(28 mg, 0.4 mmol)及**SG** (86 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時。將殘餘混合物傾倒至5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2×10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SG-3**(15 mg, 17%)及呈灰白色固體之**SG-4**(30 mg, 34%)。**SG-3** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.87 (t, 1H), 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 1H) 2.09-2.07 (m, 1H), 0.69 (s, 3H)。**LC-MS**: $\text{rt} = 2.14$ min, $m/z = 437.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**SG-4** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.87 (t, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-MS** : $\text{rt} = 2.24$ min, $m/z = 437.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例16.合成化合物SG-5。



向 K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1H-1,2,3-三唑(50 mg, 0.72 mmol)及反應物(100 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，然後將反應物混合物傾倒至10 mL H_2O 中，並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。用鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到標題化合物**SG-5** (15.4 mg, 0.0365 mmol, 22%)。**SG-5**： ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.75(s,1H), 7.64(s,1H), 5.87(t, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.66 (t,1H), 0.69 (s, 3H)。

實例17.合成SE及SE中間物。



合成化合物**SE-A**。在0°C下，歷時30 min經由注射器泵向EtMgBr

(5 mmol, 1M含於THF)含於THF (20 mL)之溶液添加化合物**SC** (858 mg, 3 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液。在0°C下攪拌5小時後，使反應混合物升溫，並在室溫下攪拌過夜。用冰冷水使反應混合物驟冷，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 20:1至10:1)純化白色殘餘物，得到化合物**SE-A** (900 mg)。

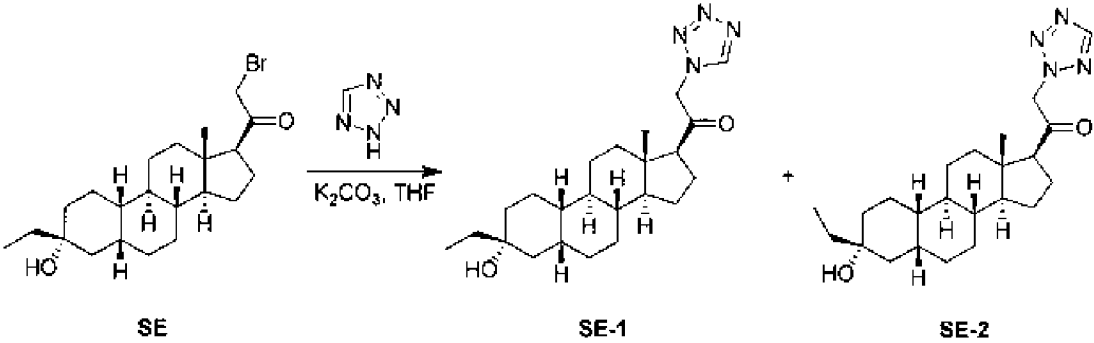
合成化合物SE-B。向化合物**SG-A** (200 mg, 0.66 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(2 mL 1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液(1 mL)及30% H₂O₂水溶液(1.2 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。用10% Na₂S₂O₃水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**SG-B** (260 mg, 粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SE-C。向化合物**SE-B** (260 mg, 粗物質)溶解於10 mL二氯甲烷之溶液添加PCC (449 mg)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取反應混合物。用10% NaCl水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=4:1至2:1)上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題**SE-C** (15 mg)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.49 (1H, t), 0.84(t, 3H), 0.59 (s, 3H)。

合成化合物SE。向化合物**SE-C** (30 mg, 0.09 mmol)含於MeOH (5 mL)之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(100 mg, 0.62 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯(15

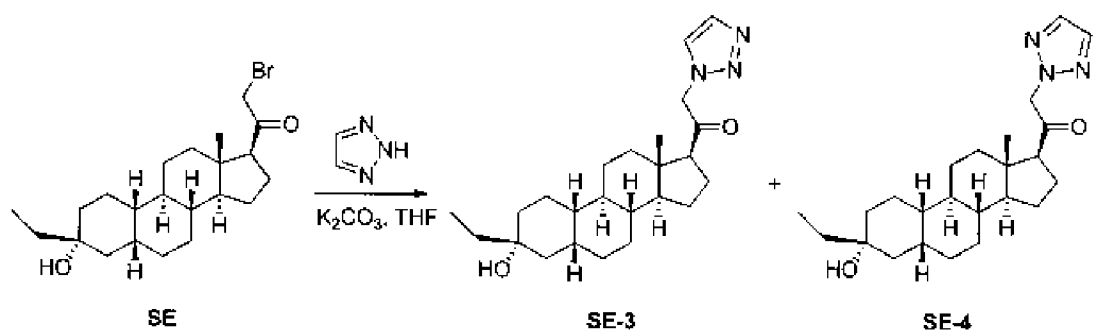
mL $\times$ 3)萃取。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**SE** (36 mg粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

實例18.合成化合物SE-1及SE-2。



向K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1H-四唑(40 mg, 0.46 mmol)及SM (100 mg, 0.243 mmol)。在rt下攪拌混合物15小時。將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物**SE-1**(9 mg, 9.2%)、**SE-2**(15 mg, 15.6%)。**SE-1**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.20 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: rt=2.27min, m/z = 383.4 (M⁺ -H₂O+ 1)。**SE-2**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC-MS: rt=2.36 min, m/z = 383.4 (M⁺-H₂O+ 1)。

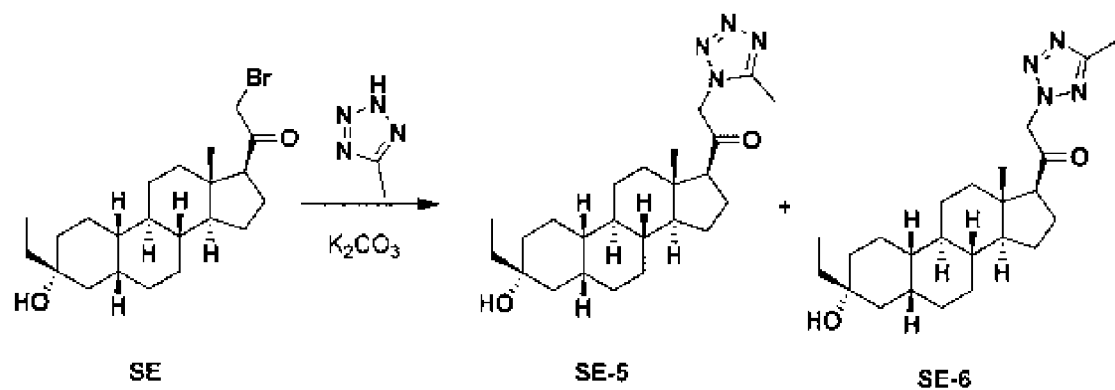
實例19.合成化合物SE-3及SE-4。



向 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加2H-1,2,3-三唑(36 mg, 0.52 mmol)及SE(100 mg, 0.25 mmol)。在rt下攪拌混合物24小時。然後將該反應混合物傾倒於5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2×10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物SE-3(9 mg, 9.3%)、SE-4(10 mg, 10.3%)。

SE-3 : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 2.67 (1H, t), 1.59 (2H, q), 0.90 (3H, t), 1.28 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。**LC-MS** : $rt=2.31$ min, $m/z = 400.4$ ($M^+ + 1$)。**SE-4** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.68 (s, 2H), 5.25 (AB, 1H), 5.21 (AB, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.59 (2H, q), 0.90 (3H, t), 0.71 (s, 3H)。**LC-MS** : $rt=2.42$ min, $m/z = 400.4$ ($M^+ + 1$)。

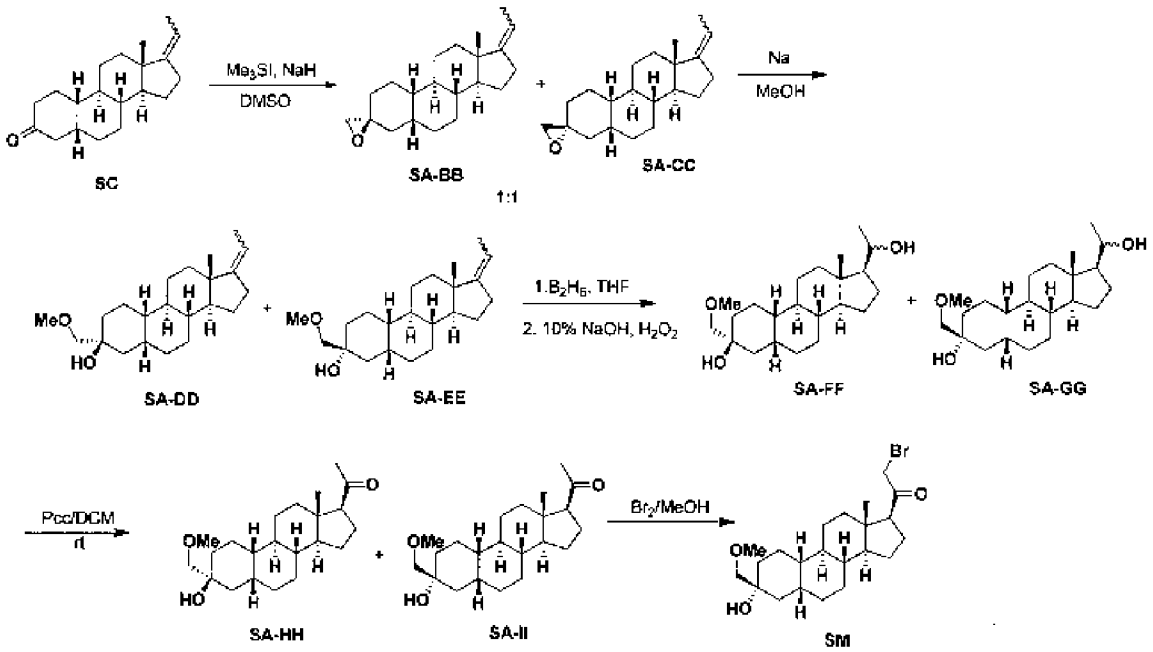
實例20.合成化合物SE-5及SE-6。



向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基

-2H-四唑(33.6 mg, 0.4 mmol)及化合物**SE**(82 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時，然後將殘餘混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SE-5**(11.1 mg, 13.5%)及呈灰白色固體之**SE-6**(30.6 mg, 37.2%)。**SE-5**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.13 (AB, 1H), 5.07 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-MS**：rt = 2.13 min, m/z = 415.1 [M+H]⁺。**SE-6**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-MS**：rt = 2.26 min, m/z = 415.3 [M+H]⁺。

實例21.合成SM及SM中間物。



合成化合物**SA-DD**及**SA-EE**。將化合物混合物**SA-BB**及**SA-CC**(5.0 g, 16.7 mmol)溶解於無水甲醇(250 mL)中，並添加金屬Na(1.2

g, 50.0 mmol), 並使溶液回流16小時。然後蒸發掉甲醇, 將殘餘物溶解於二氯甲烷中, 並用H₂O (3 × 50 mL)及鹽水(100 mL)清洗, 在MgSO₄上乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化粗製目標化合物, 並濃縮得到呈灰白色固體之產物混合物**SA-DD**及**SA-EE** (4.6 g, 83%)。

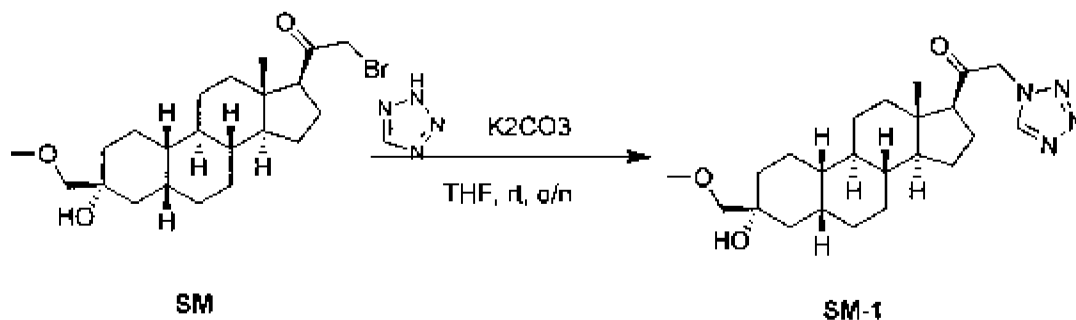
合成化合物 SA-FF 及 SA-GG。向反應物混合物**SA-DD**及**SA-EE**(4.6 g, 13.9 mmol)含於無水THF (30 mL)之溶液添加BH₃·THF (1.0M, 27.7 mL, 27.7 mmol), 在25℃下攪拌該溶液過夜, 然後藉由添加水(5 mL)使反應驟冷。先後添加2M NaOH溶液(30 mL)及30% H₂O₂ (30 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物, 並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液, 在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物混合物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物 SA-HH 及 SA-II。向粗製反應物混合物**SA-FF**及**SA-GG** (4.9 g, 13.9 mmol, 理論量)含於二氯甲烷(40 mL)之溶液逐份添加氯鉻酸吡錠(PCC) (6.0 g, 27.8 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜, 然後使該混合物濾過短矽膠墊, 並用二氯甲烷(3 × 50 mL)清洗矽膠。合併所有濾液, 並在真空中濃縮。藉由急驟層析(石油醚/乙酸乙酯=15:1)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之產物**SA-HH** (2.1 g, 6.03 mmol, 產率=43% (2步驟))及呈灰白色固體之產物**SA-II** (2.2 g, 6.32 mmol, 產率=45% (2步驟))。化合物**SA-HH**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 0.62 (s, 3H)。化合物**SA-II**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.42 (AB, 1H), 3.38 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H),

2.65 (s, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 0.61 (s, 3H)。

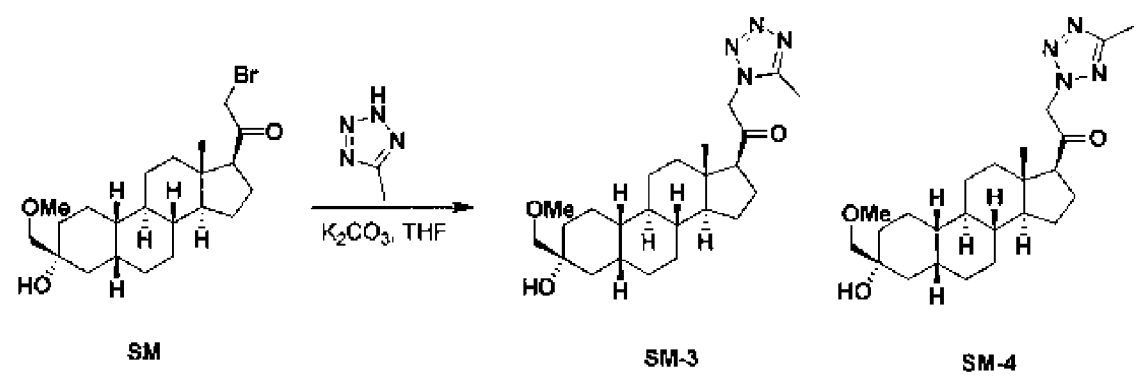
合成化合物SM。向反應物SA-II (100 mg, 0.301 mmol)含於甲醇 (10 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(152 mg, 0.903 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.51 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時，然後將混合物傾倒於冰水(50 mL)中，並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物SM無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

實例22.合成化合物SM-1。



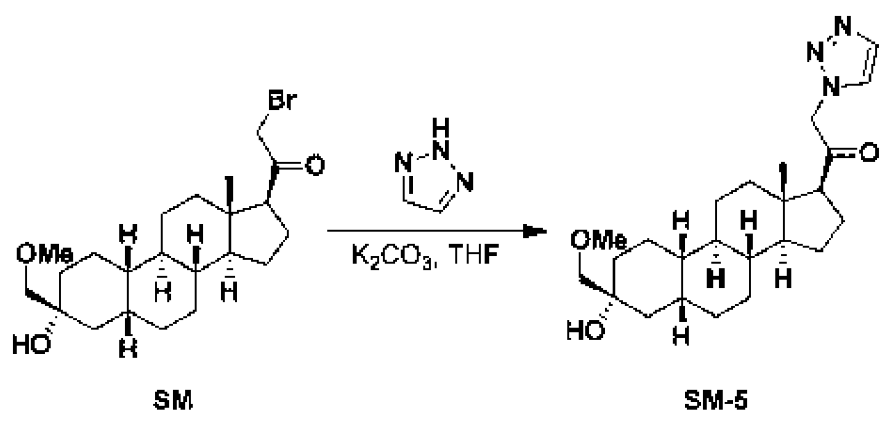
向化合物SM (120 mg, 0.28 mmol)含於THF (3 mL)之溶液添加K₂CO₃ (190 mg, 1.4 mmol)及1H-四唑(100 mg, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液過夜，然後用EtOAc (20 mL)稀釋反應。用鹽水(10 mL)清洗所得溶液，在Na₂SO₄上乾燥並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到SM-1 (12 mg, 10%)及灰白色固體副產物(14 mg, 12%)。SM-1: ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.19 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.66 (s, 1H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: rt=2.19 min; m/z=399.2 (M-18)⁺。

實例23.合成化合物SM-3及SM-4。



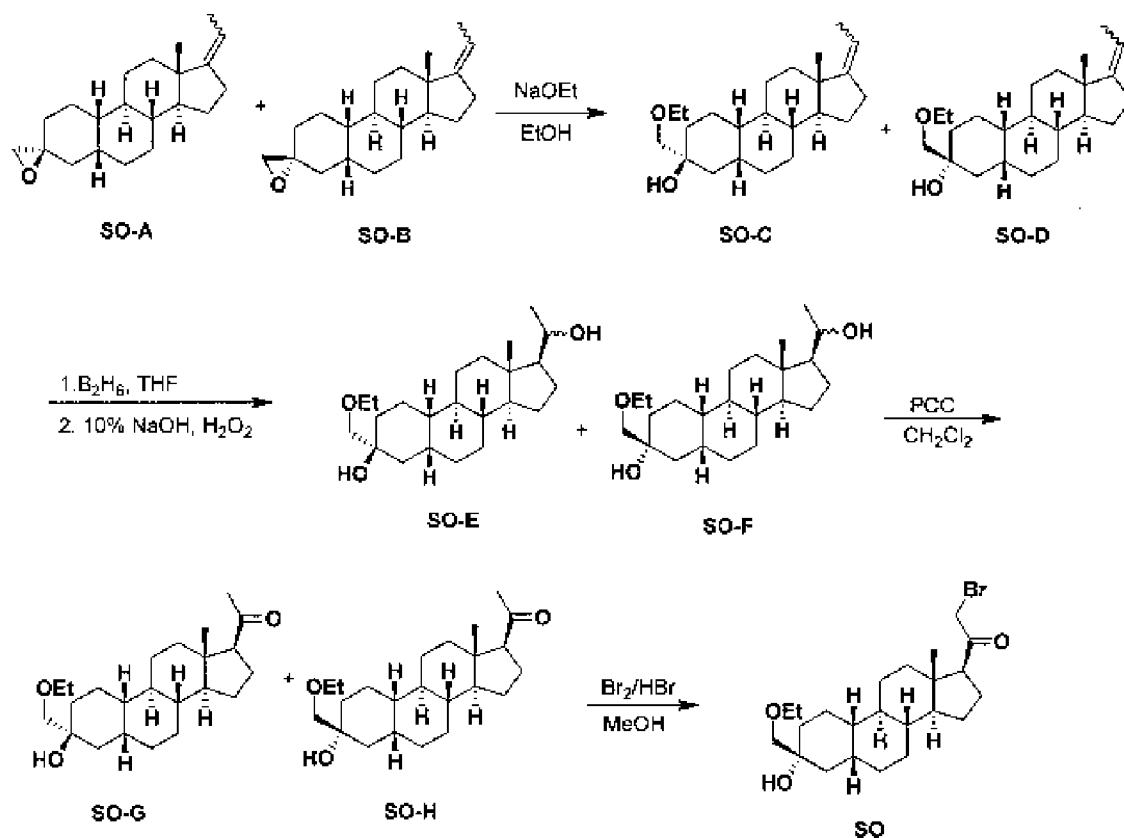
向K₂CO₃ (55 mg , 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基-2H-四唑(33.6 mg , 0.4 mmol)及10 (85 mg , 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時，然後傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SM-3**(8.6 mg , 10%)及灰白色固體(12 mg , 13.9%)。 **SM-3** : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。 **LC-MS** : rt = 2.14 min, m/z = 431.2 [M+H]⁺。 **SM-4** : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.38 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。 **LC-MS** : rt = 2.25 min, m/z = 431.2 [M+H]⁺。

實例24.合成化合物SM-5。



向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol) 含於 THF (5 mL) 之懸浮液添加 2H-1,2,3-三唑(28 mg, 0.4 mmol) 及化合物 **SM** (85 mg, 0.2 mmol)。在 RT 下攪拌混合物 15 小時，然後將殘餘混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之 **SM-5** (25 mg, 30%)。化合物 **SM-5** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS : rt = 2.14 min, m/z = 415.8 $[M+H]^+$ 。

實例 25. 合成 SO 及 SO 中間物。



合成化合物 **SO-C** 及 **SO-D**。將化合物混合物 **SO-A** 及 **SO-B** (5.0 g, 16.7 mmol) 溶解於無水乙醇 (250 mL) 中，添加 Na (1.2 g, 50.0

mmol)。使該溶液回流16小時。蒸發掉乙醇，並將殘餘物溶解於二氯甲烷中，並用H₂O (3 × 50 mL)及鹽水(100 mL)清洗，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化粗製目標化合物，並濃縮得到呈灰白色固體之產物混合物**SO-C**及**SO-D** (4.5 g, 78%)。

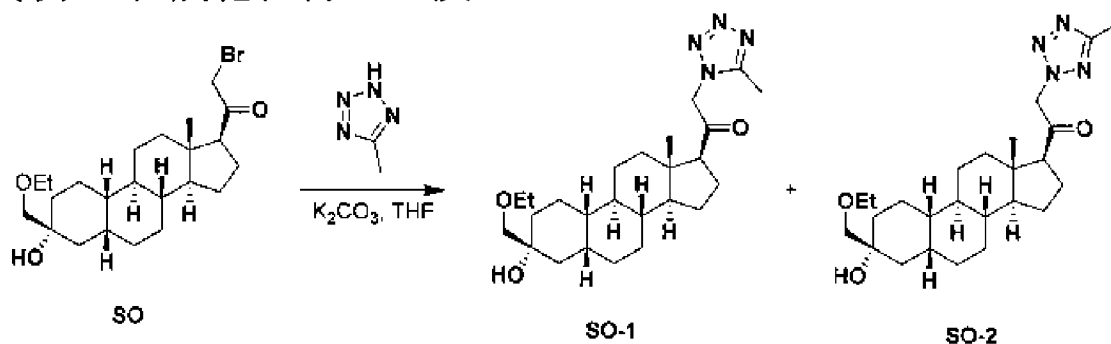
合成化合物SO-E及SO-F。向反應物混合物**SO-C**及**SO-D** (4.5 g, 13.0 mmol)含於無水THF (30 mL)之溶液添加BH₃·THF (1.0M, 27.7 mL, 27.7 mmol)，在25℃下攪拌該溶液過夜。然後藉由添加水(5 mL)使反應驟冷。先後添加2M NaOH溶液(30 mL)及30% H₂O₂ (30 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物混合物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SO-G及SO-H。向粗製反應物混合物**SO-E**及**SO-F** (4.5 g, 13.0 mmol, 理論量)含於二氯甲烷(40 mL)之溶液逐份添加氯鉻酸吡錠(PCC) (5.7 g, 26.0 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜。然後使該混合物濾過短矽膠墊，並用二氯甲烷(3 × 50 mL)清洗矽膠。合併所有濾液，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：：石油醚/乙酸乙酯=15:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SO-G**(2.0 g, 5.5 mmol, 產率=42% (2步驟))及呈灰白色固體之產物**SO-H**(1.8 g, 4.97 mmol, 產率=38% (2步驟))。**SO-H**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：3.53 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.16-2.12 (m), 2.11 (s), 2.02-1.98 (m), 1.2 (t, 3H), 0.61 (s, 3H)。

合成化合物SO。向反應物**SO-H** (100 mg, 0.301 mmol)含於甲醇(10 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(152 mg, 0.903 mmol)及溴(241

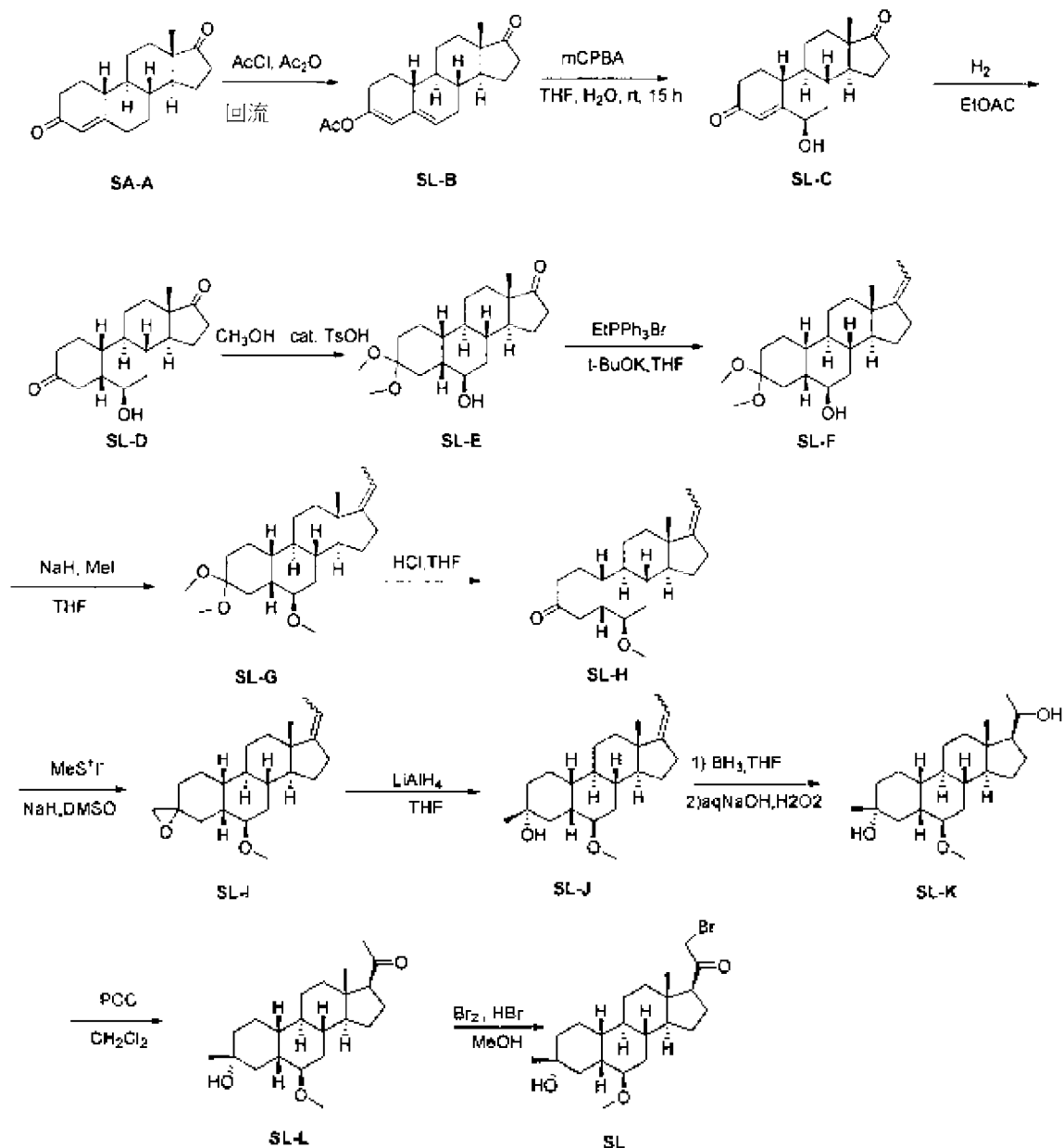
mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SO**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

實例26.合成化合物SO-1及SO-2。



向 K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基-2H-四唑(33.6 mg, 0.4 mmol)及**10** (85 mg, 0.2 mmol)。在RT下攪拌混合物15小時。將殘餘混合物傾倒至5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘混合物，得到呈灰白色固體之**SO-1**(9.6 mg, 10.8%)及呈灰白色固體之**SO-2**(17.5 mg, 19.7%)。**SO-1**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $\text{rt} = 2.24$ min, $m/z = 445.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**SO-2**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC-MS: $\text{rt} = 2.35$ min, $m/z = 427.3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 。

實例27.合成SL及SL中間物。



合成化合物SL-B。將SA-A (10 g, 36.7 mmol)添加至50 mL乙酐及50 mL乙酸酐。將反應混合物加熱至120℃，持續5小時，在真空中蒸發，得到呈灰白色固體之粗物質SL-B(10 g, 87%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4(2H, dd), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

合成化合物SL-C。在0℃下，向SL-B (10 g, 31.8 mmol)含於200 mL THF及20 mL H₂O之溶液添加mCPBA (11 g, 63.6 mmol)，在rt下攪

拌15小時，用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用100 mL飽和Na₂SO₃、100 mL飽和NaHCO₃及100 mL鹽水清洗，並在真空中蒸發，然後藉由層析(PE:EtOAc = 5:1)純化，得到呈灰白色固體之**SL-C**(2.2 g，24%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H)。

合成化合物SL-D。向**SL-C** (2 g，6.94 mmol)含於50 mL EtOAc之溶液添加200 mg Pd/C。在1 atm H₂中使反應混合物氫化15小時。在真空中蒸發反應混合物，然後藉由層析(PE:EtOAc = 1:2)純化，得到呈灰白色固體之**SL-D**(1 g，50%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.83 (s, 1H), 0.93 (s, 3H)。

合成化合物SL-E。向**SL-D** (1 g，3.4 mmol)含於100 mL MeOH之溶液添加50 mg TsOH，加熱至60℃，持續2小時。用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用100 mL飽和NaHCO₃、100 mL鹽水清洗，並在真空中蒸發，得到呈灰白色固體之**SL-E**(1 g，91%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ (ppm), 3.80 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

合成化合物SL-F。向溴化乙基三苯基鏷(10.67 g，28.84 mmol)含於30 mL THF之溶液添加KOt-Bu (3.23 g，28.80 mmol)。將反應加熱至60℃，持續1小時，然後將**SL-E** (3.23 g，9.6 mmol)添加至該混合物，在60℃下攪拌15小時。用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用鹽水清洗，並在真空中蒸發，然後藉由層析(PE:EtOAc = 3:1)純化，得到呈灰白色固體之**SL-F**(2.18 g，65%產率)。¹H NMR (400 MHz, d₆-丙酮), δ (ppm), 5.09-5.07 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

合成化合物**SL-G**。向**SL-F** (1 g, 2.9 mmol)含於50 mL THF之溶液添加NaH (2 g, 5.8 mmol), 在rt下攪拌1小時。然後向該混合物添加1 mL MeI, 在rt下攪拌過夜。用5 mL H₂O使反應混合物驟冷, 並用100 mL EtOAc萃取, 用鹽水清洗, 並在真空中蒸發, 然後藉由層析(PE:EtOAc = 10:1)純化, 得到呈灰白色固體之**SL-G**(577 mg, 55%產率)。¹H NMR (400 MHz, d₆-丙酮), δ (ppm), 4.96-4.93 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

合成化合物**SL-H**。向**SL-G** (1 g, 2.8 mmol)含於20 mL THF之溶液添加2 mL 2M HCl水溶液, 在rt下攪拌1小時。用5 mL H₂O使反應混合物驟冷, 並用100 mL EtOAc萃取, 用鹽水清洗, 並在真空中蒸發, 然後藉由層析(PE:EtOAc = 10:1)純化得到呈灰白色固體之**SL-H**(750 mg, 83%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.15-5.11 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 0.92 (s, 3H)。

合成化合物**SL-I**。向三甲基碘化銻(6.4 g, 31.5 mmol)含於10 mL DMSO之經攪拌溶液添加NaH (60%, 800 mg, 31.5 mmol)。在室溫下攪拌1小時後, 逐滴添加**SL-H** (1 g, 3.2 mmol)含於5 mL DMSO之懸浮液。15小時後, 將反應混合物傾倒於冰冷水中, 並用300 mL EtOAc萃取, 用100 mL鹽水清洗, 在真空中乾燥及蒸發, 然後藉由層析(PE:EtOAc = 10:1)純化, 得到呈灰白色固體之**SL-I**及其異構體(793 mg, 76%產率)。

合成化合物**SL-J**。向**SL-I**及其異構體(150 mg, 0.45 mmol)含於10 mL THF之溶液添加LiAlH₄ (50 mg, 1.35 mmol), 在rt下攪拌1小時。用5 mL H₂O使反應混合物驟冷, 並用100 mL EtOAc萃取, 用鹽水清洗, 並在真空中蒸發, 然後藉由層析(PE:EA = 3:1)純化, 得到呈

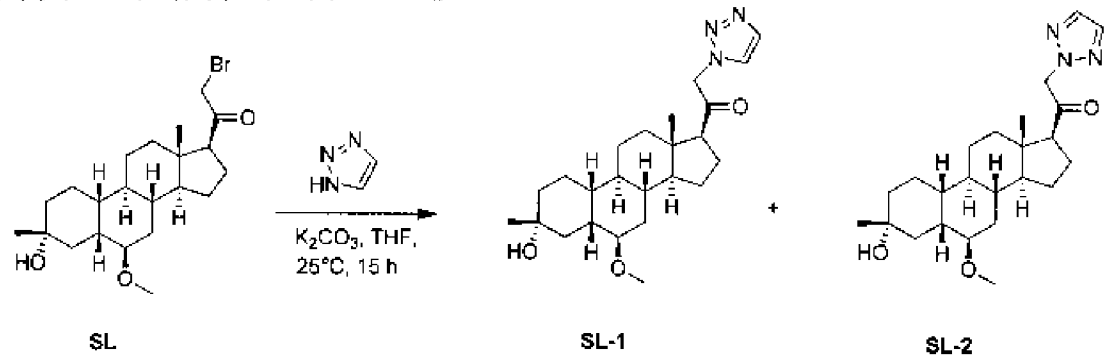
灰白色固體之**SL-J**(72 mg, 48%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.11-5.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

合成化合物SL-K。向**SL-J** (100 mg, 0.3 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1 mL; 1.0M溶液, 含於THF)。在室溫下攪拌1小時後, 使反應混合物在冰浴中冷卻, 然後先後用10% NaOH水溶液(1 mL)及30% H₂O₂水溶液(1 mL)緩慢驟冷。在室溫下攪拌一小時後, 用EtOAc(3 $\times$ 100 mL)萃取混合物。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層, 在MgSO₄上乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈灰白色固體之**SL-K** (100 mg, 91%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SL-L。向**SL-K**(100 mg, 0.29 mmol)含於20 mL DCM之溶液添加PCC (190 mg, 0.87 mmol), 在rt下攪拌2小時。用5 mL H₂O使反應混合物驟冷, 並用100 mL EtOAc萃取, 用鹽水清洗, 並在真空中蒸發, 然後藉由層析(PE:EtOAc = 3:1)純化, 得到呈灰白色固體之**SL-L**(55 mg, 55%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.5(1H,t,J=10Hz),2.1(s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.56 (s, 3H)。

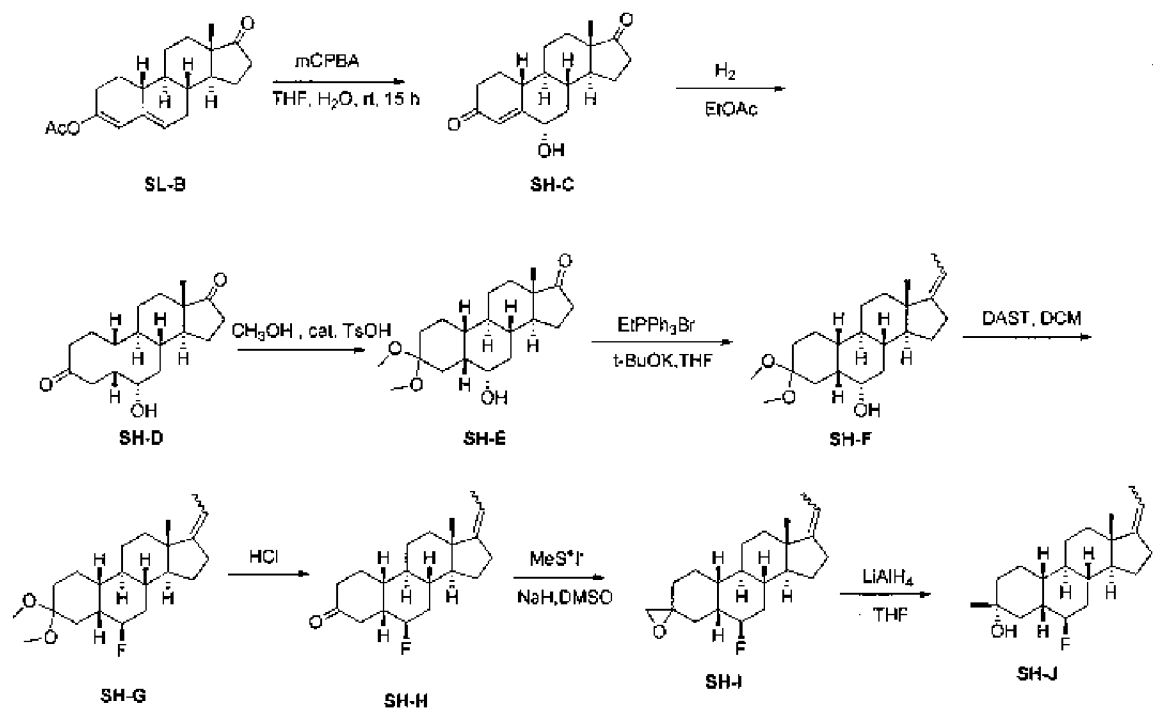
合成化合物SL。向**SL-L** (40 mg, 0.11 mmol)含於MeOH(5 mL)之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(150 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後, 將反應混合物傾倒於冰水中, 然後用EtOAc (10 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層, 在MgSO₄上乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈灰白色固體之粗製化合物**SL**(40 mg, 80%產率)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

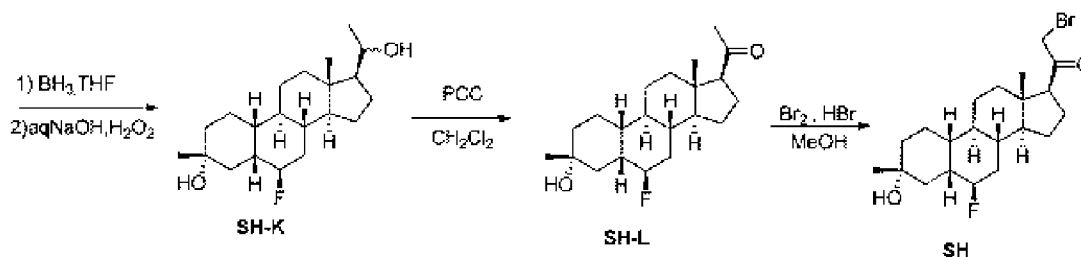
實例28.合成化合物SL-1及SL-2。



向SL (40 mg，0.09 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1H-1,2,3-三唑(30 mg，0.45 mmol)及K₂CO₃ (60 mg，0.45mmol)。在25℃下攪拌混合物15小時。藉由逆相製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體之SL-1(5 mg，13%產率)及呈灰白色固體之SL-2(5 mg，13%產率)。SL-1：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.25-5.13 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。SL-2：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.27-5.19 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

實例29.合成SH及SH中間物。





合成化合物**SH-C**。在 0°C 下，向化合物**SL-B** (10 g, 31.8 mmol) 含於 200 mL THF 及 20 mL H_2O 之溶液添加 **m-CPBA** (11 g, 63.6 mmol)。在 rt 下攪拌 15 小時後，用 500 mL EtOAc 稀釋反應混合物。用 300 mL 飽和 Na_2SO_3 、300 mL 飽和 NaHCO_3 及 300 mL 鹽水清洗所得溶液，並在真空中蒸發。藉由層析 ($\text{PE}:\text{EA} = 5:1$) 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SH-C** (1.1 g, 3.8 mmol, 12% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.25 (s, 1H), 4.27 (dd, 1H), 0.93 (s, 3H)。

合成化合物**SH-D**。向化合物**SH-C** (2 g, 6.94 mmol) 含於 50 mL EtOAc 之溶液添加 200 mg Pd/C 。在 1 atm H_2 中使反應混合物氫化 15 小時。在真空中蒸發反應混合物，然後藉由層析 ($\text{PE}:\text{EA} = 1:2$) 純化，得到呈灰白色固體之 **SH-D** (1.5 g, 5.2 mmol, 75% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 3.97 (td, 1H), 0.88 (s, 3H)。

合成化合物**SH-E**。向化合物**SH-D** (1 g, 3.4 mmol) 含於 100 mL MeOH 之溶液添加 50 mg TsOH。將該溶液加熱至 60°C ，持續 2 小時。然後用 500 mL EtOAc 稀釋反應混合物，用 100 mL 飽和 NaHCO_3 、100 mL 鹽水清洗，並在真空中蒸發，得到呈灰白色固體之 **SH-E** (1 g, 91% 產率)。

合成化合物**SH-F**。向溴化乙基三苯基鏷 (10.67 g, 28.84 mmol) 含於 30 mL THF 之溶液添加 KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol)。將該反應加熱至 60°C ，持續 1 小時，然後將化合物**SH-E** (3.23 g, 9.6 mmol) 添加

至該混合物。在60℃下加熱溶液，持續15小時。然後用500 mL EtOAc稀釋反應混合物。用100 mL鹽水清洗所得溶液，在真空中蒸發，然後藉由層析(PE:EA = 3:1)純化，得到呈灰白色固體之**SH-F**(2 g，5.74 mmol，62%產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD), δ (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.95 (s, 3H)。

合成化合物 SH-G。在-78℃下，向化合物**SH-F** (0.5 g，1.43 mmol)含於10 mL DCM之溶液添加DAST (0.5 ml，10 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物30 min，然後用5 mL飽和NaHCO₃驟冷，用50 ml DCM萃取，用100 ml鹽水清洗，在Na₂SO₄上乾燥，在真空中濃縮，並藉由層析(PE:EA = 30:1)純化，得到呈灰白色固體之**SH-G**(175 mg，0.5 mmol，35%產率)。

合成化合物 SH-H。向化合物**SH-G** (350 mg，1 mmol)含於20 mL THF之溶液添加2M HCl (2 mL)。在rt下攪拌溶液1小時，然後用100 mL EtOAc萃取反應混合物，用100 mL鹽水清洗並在真空中蒸發。然後藉由層析(PE:EA = 10:1)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之**SH-H**(210 mg，0.7 mmol，60%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 0.93 (s, 3H)。

合成化合物 SH-I。向三甲基碘化銻(3.2 g，16 mmol)含於10 mL DMSO之經攪拌懸浮液添加NaH (60%，400 mg，16 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，逐滴添加化合物**SH-H** (486 mg，1.6 mmol)含於5 mL DMSO之懸浮液。15小時後，將反應混合物傾倒至冰冷水中，並用300 mL EtOAc萃取。用100 mL鹽水清洗所得溶液，乾燥(NaSO₄)並在

真空中蒸發。然後藉由層析(PE:EA = 10:1)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之**SH-I**及其C-3異構體之混合物(290 mg，0.91 mmol，58%產率)。

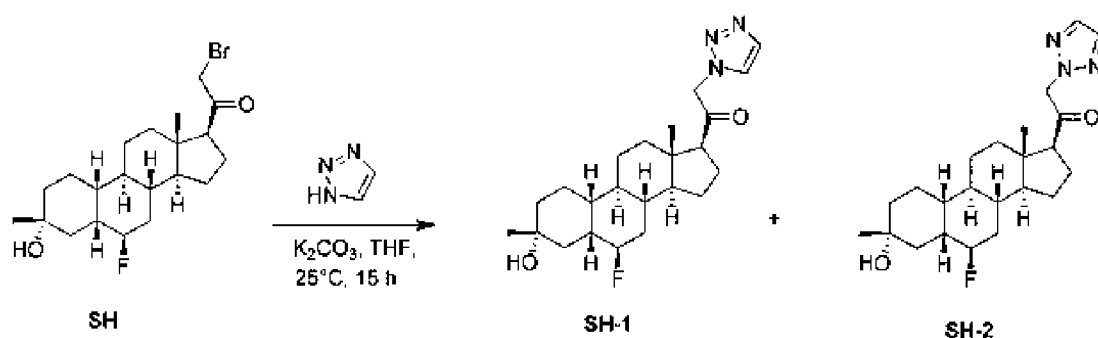
合成化合物SH-J。向**SH-I**及其C-3異構體(300 mg，0.94 mmol)含於10 ml THF之溶液添加LiAlH₄ (100 mg，2.7 mmol)。在rt下攪拌懸浮液1小時。然後用5 mL H₂O使反應混合物驟冷，並用100 mL EtOAc萃取。用鹽水清洗所得溶液，並在真空中蒸發。藉由層析(PE:EA = 3:1)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之**SH-J**(140 mg，48%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

合成化合物SH-K。向化合物**SH-J**(100 mg，0.3 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1 mL；1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液(1 mL)及30% H₂O₂水溶液(1 mL)緩慢驟冷。在室溫下攪拌一小時後，用EtOAc(3 × 100 mL)萃取混合物。然後用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體之粗物質**SH-K** (100 mg，91%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SH-L。向化合物**SH-K** (100 mg，0.29 mmol)含於20 mL DCLM之溶液添加PCC (190 mg，0.87 mmol)，並在rt下攪拌所得溶液2小時。然後使反應混合物濾過矽藻土墊，並在真空中蒸發濾液。然後藉由層析(PE:EA = 3:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SH-L**(53 mg，53%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4.71-4.57 (m, 1H), 2.54(1H, t), 2.15(s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

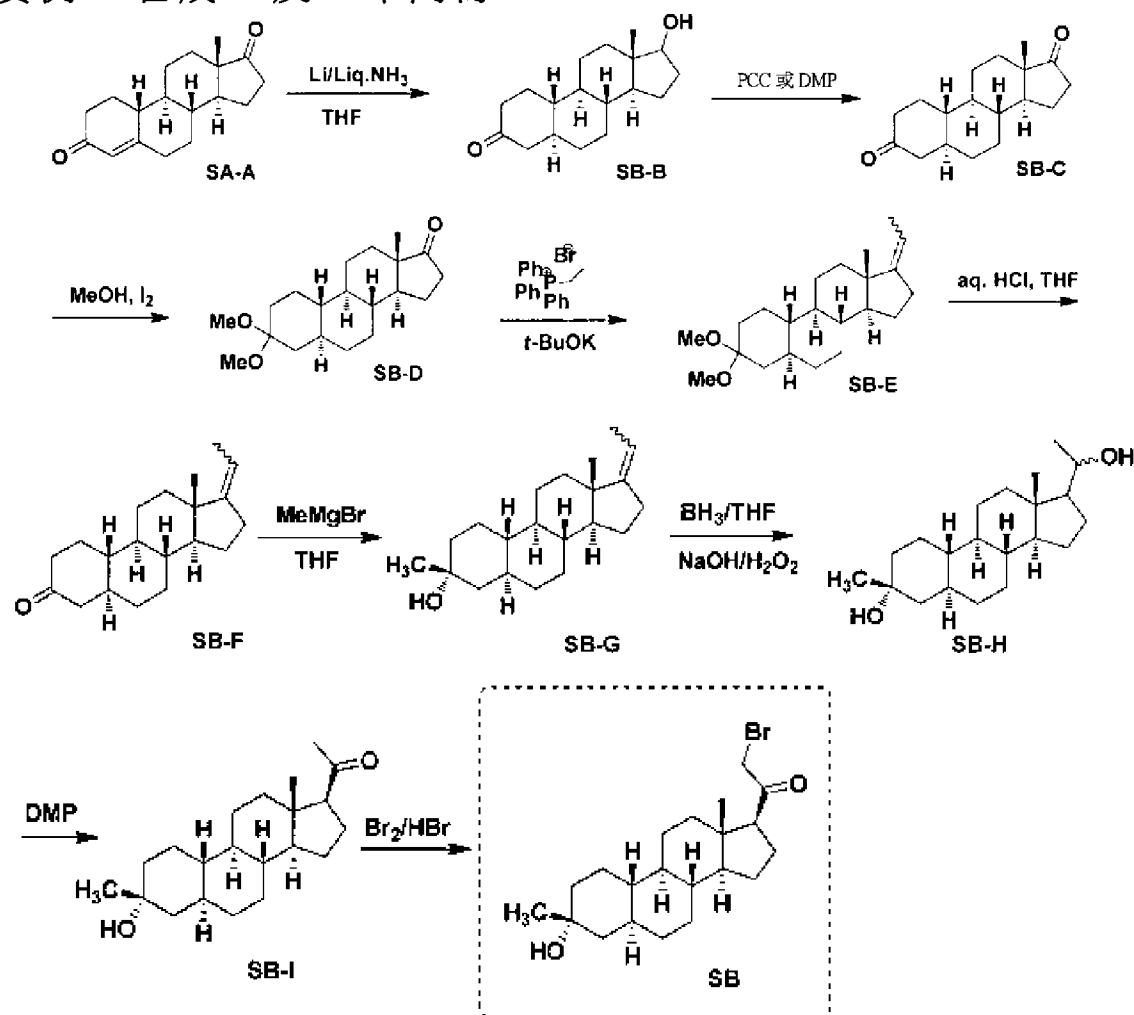
合成化合物SH。向化合物SH-L (40 mg, 0.11 mmol)含於MeOH(5 mL)之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(150 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體之粗製化合物SH(40 mg, 80%產率)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

實例30.合成化合物SH-1及SH-2。



向化合物SH (50 mg, 0.12 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加2H-1,2,3-三唑(120 mg, 1.8 mmol)及K₂CO₃ (200 mg, 1.2 mmol)。在25°C下攪拌混合物15小時。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取反應混合物。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物。藉由逆相製備型HPLC純化此粗製產物，得到呈灰白色固體之SH-1(12 mg, 0.03 mmol, 25%產率)及呈灰白色固體之SH-2(5.7 mg, 0.014mmol, 8.33%產率)。SH-1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29(1H,AB), 5.14(1H,AB), 4.73-4.59 (m, 1H), 2.68(1H,t), 1.30 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。SH-2: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.69 (s, 2H), 5.27(1H,AB), 5.23(1H,AB), 4.73-4.59 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 2.60(1H,t), 1.29 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

實例31.合成SB及SB中間物



合成化合物SB-B及SB-C。在-70℃下，將小片鋰(7.63 g，1.1 mol)添加至三頸燒瓶中之2.7 L濃氨水中。所有鋰溶解後，立即將藍色溶液溫至-50℃。逐滴添加19-去甲雄甾-4-烯-3,17-二酮SB-A (1.30 g，110 mmol)及*tert*-BuOH (8.14 g，110 mmol)含於800 ml無水四氫呋喃之溶液，並攪拌90 min，直至反應混合物變成淺黃色。添加氯化銨(70 g)，並使過量氨蒸發。用0.5N HCl (500 mL)及二氯甲烷(500 mL × 2)萃取殘餘物。用NaHCO₃飽和溶液清洗合併的有機層，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到SB-B及SB-C之混合物(21 g，70%)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。將SB-B及SB-C (21 g，76 mmol)含於50 mL無水二氯甲烷之溶液添加至氯鉻酸吡錠(PCC) (32.8

g, 152 mmol) 含於 450 mL 二氯甲烷之懸浮液。在室溫下攪拌 2 小時後，將 2N NaOH 溶液 (500 mL) 添加至深棕色反應混合物，並又攪拌 10 min。用二氯甲烷萃取所得溶液，用 2N HCl、鹽水清洗合併的有機層，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1 至 10:1) 上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物 **SB-C** (16.8 g, 80%)。 **SB-B** 之 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.65 (t, 1H, 1H), 0.77 (s, 3H)。 **SB-C** 之 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 0.88 (s, 3H)。

合成化合物 SB-D。向化合物 **SB-C** (16.8 g, 61.3 mmol) 含於甲醇 (250 mL) 之溶液添加碘 (1.54 g, 6.1 mmol)。在 60 °C 下攪拌 12 小時，在真空中移除溶劑。將粗製產物溶解於二氯甲烷 (200 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ (150 mL)、鹽水清洗，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在鹼性氧化鋁 (石油醚/乙酸乙酯 = 100:1) 上純化殘餘物，得到化合物 **SB-D** (14 g, 43.8 mmol, 71%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.18 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

合成化合物 SB-E。在 0 °C 下，向 t-BuOK (7.36 g, 65.7 mmol) 含於 THF (100 mL) 之懸浮液緩慢添加溴化乙基三苯基鎂 (26 g, 70 mmol)。在 60 °C 下攪拌 3 小時後，添加化合物 **SB-D** (7 g, 21.9 mmol)，並在 60 °C 下又攪拌混合物 2 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於飽和氯化銨中，並用 EtOAc (2 × 500 mL) 萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物 **SB-E** (7.36 g, 100%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物 SB-F。用 1N HCl 水溶液將粗製化合物 **SB-E** (7.36 g, 21.9 mmol) 含於 THF (50 mL) 之溶液酸化至 pH = 3。在室溫下攪拌 12 小

時後，用乙酸乙酯(250 mL × 3)萃取反應混合物。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=30:1至20:1)純化殘餘物，得到化合物**SB-F**(4.8 g, 16.7 mmol, 就兩步驟而言為76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)。

合成化合物 SB-G。在 0 °C 下，歷時 30 min 經由注射器泵向 MeMgBr (28 mmol, 1M 含於 THF) 含於 THF (50 mL) 之溶液添加化合物 **SB-F** (4.8 g, 16.8 mmol) 含於無水 THF (10 mL) 之溶液。在 0 °C 下攪拌 5 小時後，使反應混合物回溫，並在室溫下攪拌過夜。用冰冷水使反應混合物驟冷，並用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1)純化白色殘餘物，得到化合物**SB-G**(2.5 g, 8.28 mmol, 49% ; R_f = 0.35, 石油醚/乙酸乙酯=10:1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.05-5.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

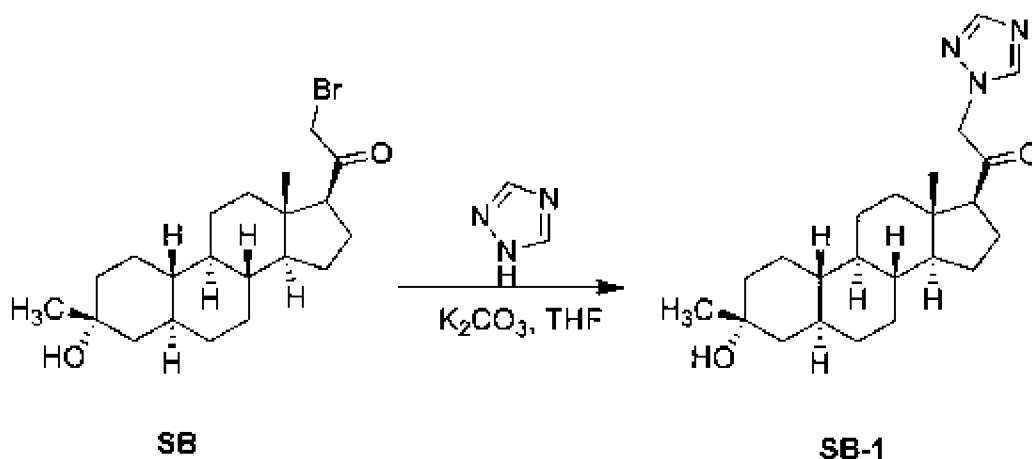
合成化合物 SB-H。向化合物**SB-G**(2 g, 6.62 mmol)含於無水 THF (50 mL) 之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(20 mL ; 1.0M 溶液，含於 THF)。在室溫下攪拌 1 小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用 10% NaOH 水溶液(10 mL)及 30% H₂O₂ 水溶液(12 mL)緩慢驟冷。在室溫下攪拌一小時後，用 EtOAc (3 × 100 mL) 萃取混合物。用 10% Na₂S₂O₃ 水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SB-H** (2 g, 100%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物 SB-I。向粗製化合物**SB-H** (2 g, 6.62 mmol) 溶解於 60 mL 濕二氯甲烷(二氯甲烷已用幾毫升 H₂O 一起振盪，然後與水層分離)

之溶液添加戴斯-馬丁高碘酸鹽(5.5 g, 13 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取反應混合物。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之化合物**SB-I** (1 g, 3.14 mmol, 就兩步驟而言為47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.56 (t, 1H), 2.11 (s and m, 4H), 2.0 (dt, 1H), 1.8 (dm, 2H), 1.54 (m, 6 H) 1.43 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.20 (m, 12H), 0.7 (m, 2H), 0.62 (s, 3H)。

合成化合物 SB。向化合物**SB-I** (600 mg, 1.89 mmol)含於MeOH(20 mL)之溶液先後添加5滴HBr(48%)及溴(302 mg, 1.89 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮得到粗製化合物**SB** (600 mg)。

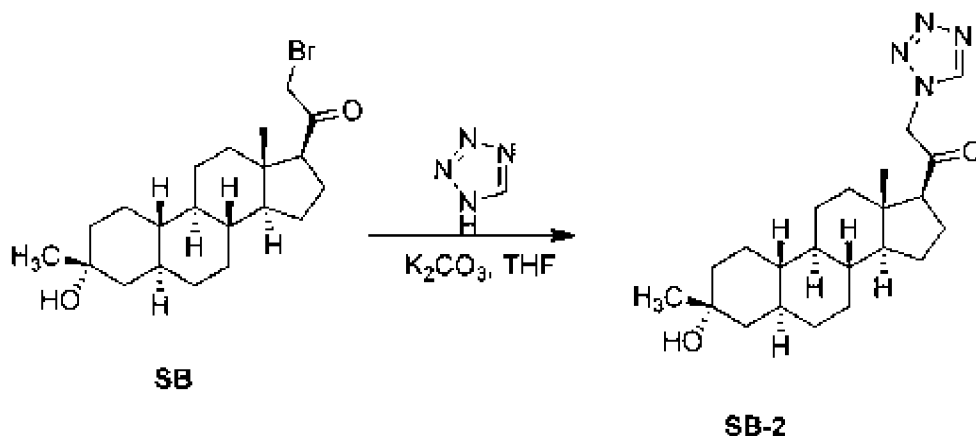
實例32.合成化合物SB-1。



向K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1,2,4-三唑(13 mg, 0.18 mmol)及化合物**SB**(36 mg, 0.09 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃

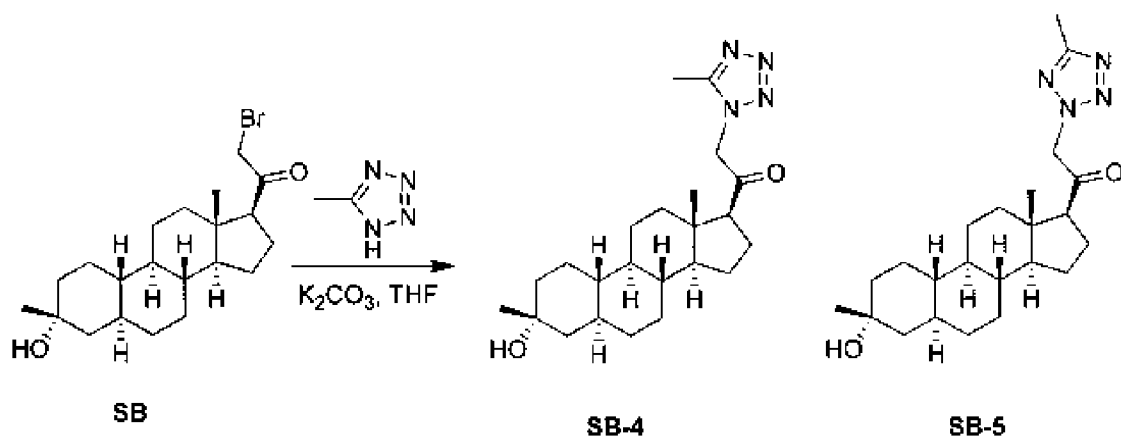
縮。藉由逆相製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體之標題化合物(15 mg，42%)。SB-1：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.93 (AB, J = 18.0 Hz, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH₃), 0.69 (s, 3H)。

實例33.合成化合物SB-2。



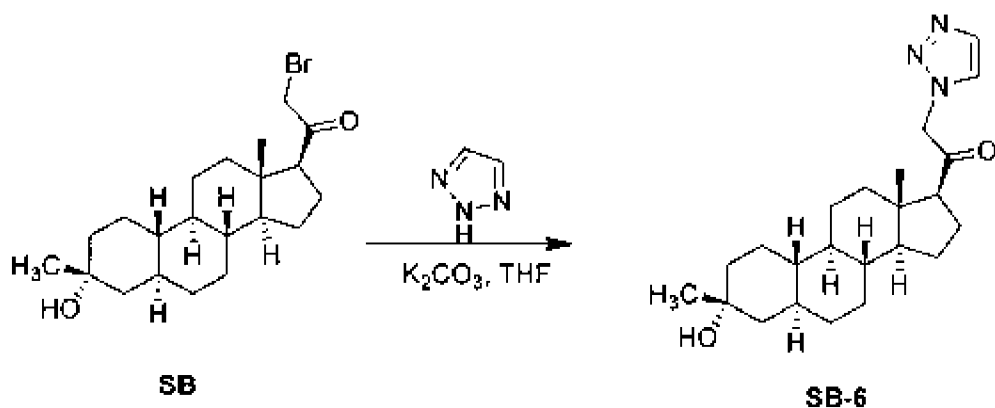
向K₂CO₃ (25 mg，0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加四唑(13 mg，0.18 mmol)及化合物SB(36 mg，0.09 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體之SB-2(7 mg，19%)及灰白色固體副產物(4 mg，11%)。SB-2：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 8.58 (s, 1H), 5.49 (AB, 1H), 5.44 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH₃), 0.72 (s, 3H)。

實例34.合成化合物SB-4及SB-5。



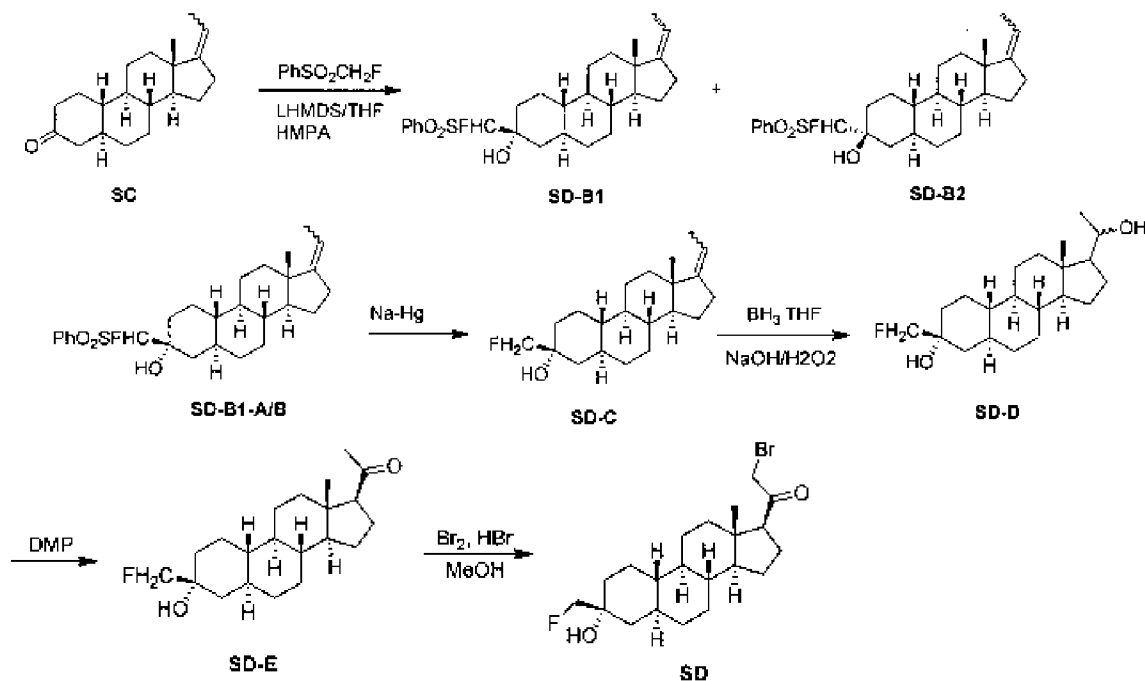
向 K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) 含於 THF (5 mL) 之懸浮液添加 5-甲基-1H-四唑 (42.0 mg, 0.50 mmol) 及化合物 **SB** (100 mg, 0.25 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水 (2×10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SB-4** (10.1 mg, 0.025 mmol, 10.1%) 及呈灰白色固體之 **SB-5** (21.3 mg, 0.053 mmol, 21.2%)。 **SB-4** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s, CH_3), 0.69 (s, 3H)。 **LCMS** : R_t = 2.19 min。 m/z = 401.3 $[M+H]^+$ 。 **SB-5** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.21 (s, CH_3), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** : R_t = 2.30 min。 m/z = 401.3 $[M+H]^+$ 。

實例 35. 合成化合物 **SB-6**。



向 K_2CO_3 (25 mg, 0.18 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1,2,3-1H-三唑(13 mg, 0.18 mmol)及化合物**SB**(36 mg, 0.09 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，將反應混合物傾倒至5 mL H_2O 中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體之**SB-6**(12 mg, 33%)。**SB-6**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.26 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

實例36.合成SD及SD中間物。



合成化合物**SD-B1**及**SD-B2**。在 -78°C 及 N_2 下，向化合物**SC** (1.3 g, 4.5 mmol)及 $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ (790 mg, 4.5 mmol)含於THF (25 mL)及HMPA (0.5 mL)之溶液逐滴添加LHMDs (5.5 mL, 1M含於THF)。在 -78°C 下攪拌2小時後，用 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)使反應混合物驟冷，以容許回溫至室溫，然後用 Et_2O (20 mL × 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析

(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物，得到化合物**SD-B1**及**SD-B2**之混合物(1.53 g)。藉由對掌性HPLC進一步純化混合物，得到化合物**SD-B1-A** (220 mg，t= 3.41 min)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.86-4.78 (d, 1H), 0.88 (s, 3H)；**SD-B1-B** (200 mg，t= 3.66 min)；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.87-4.77 (d, 1H), 0.88 (s, 3H)；**SD-B2-A** (235 mg，t= 4.9min)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.29-5.20 (d, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)；**SD-B2-B** (220 mg，t= 5.2 min)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.30-5.20 (d, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

合成化合物SD-C。在-20℃及N₂下，向化合物**SD-B1-A**(200 mg，0.434 mmol)及無水Na₂HPO₄ (100 mg)含於無水甲醇(15 mL)之溶液添加Na/Hg汞齊(400 mg)。在-20℃至0℃下攪拌1小時，傾倒出甲醇溶液，並用Et₂O (5 × 3 mL)清洗固體殘餘物。在真空下移除合併的有機相之溶劑，並添加20 mL鹽水，隨後用Et₂O萃取。用MgSO₄乾燥合併的醚相，並移除醚，得到粗製產物，其藉由矽膠層析(PE/EA=10/1)進一步純化，得到產物99 mg，69%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.21-4.11 (d, 2H), 0.88 (s, 3H)。

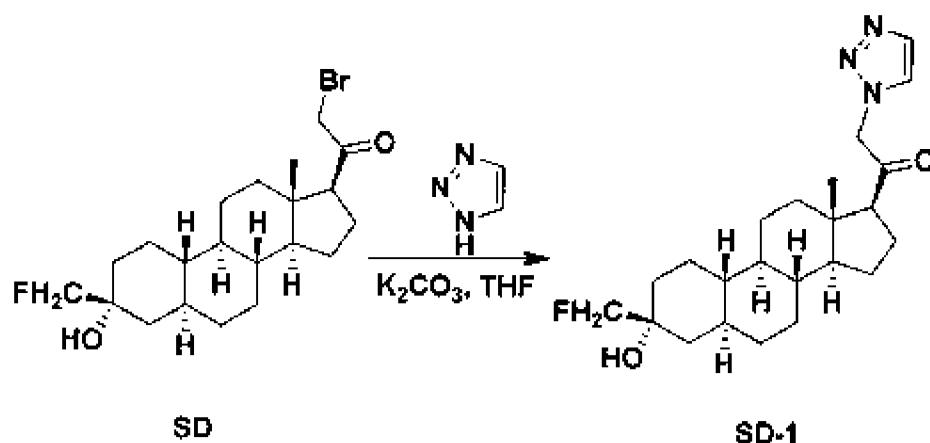
合成化合物SD-D。向化合物**SD-C** (95 mg，0.296 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1 mL 1.0 M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先

後用10% NaOH水溶液(1 mL)及30% H₂O₂水溶液(1.2 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。用10% Na₂S₂O₃水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮得到化合物SD-D (120 mg粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SD-E。向化合物SD-D (120 mg粗物質)溶解於10 mL 濕二氯甲烷(二氯甲烷已與幾毫升H₂O一起振盪，然後與水層分離)之溶液添加戴斯-馬丁高碘酸鹽(300 mg, 707 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取反應混合物。用10% Na₂S₂O₃水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=1:5)上純化殘餘物，以得到呈灰白色固體之化合物SD-E (70 mg, 就兩步驟而言為70%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4.21-4.11 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

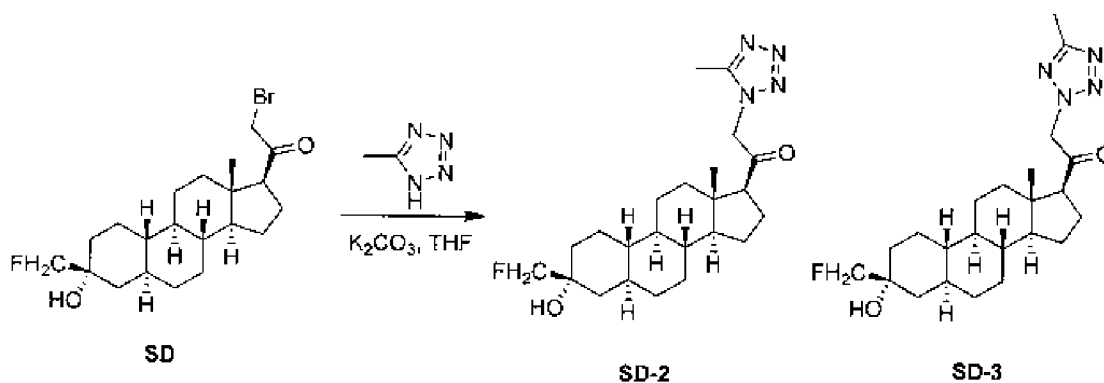
合成化合物SD。向反應物(200 mg, 0.594 mmol)含於甲醇(5 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(300 mg, 1.782 mmol)及溴(475 mg, 0.152 mL, 2.97 mmol)。在25℃下加熱該溶液2小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取所得固體。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

實例37.合成化合物SD-1。



向 K_2CO_3 (63 mg, 0.47 mmol) 含於 THF (10 mL) 之懸浮液添加 1,2,3-1H-三唑 (11.4 mg, 0.47 mmol) 及化合物 **SD** (100 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水 (2×10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SD-1** (28.7 mg, 29.5%) 及呈灰白色固體之 SGE-00921-01-A (22.8 mg, 23.4%)。 **SD-1** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H)。 **LCMS** : R_t = 2.18 min。 m/z = 404.2 $[M+H]^+$ 。

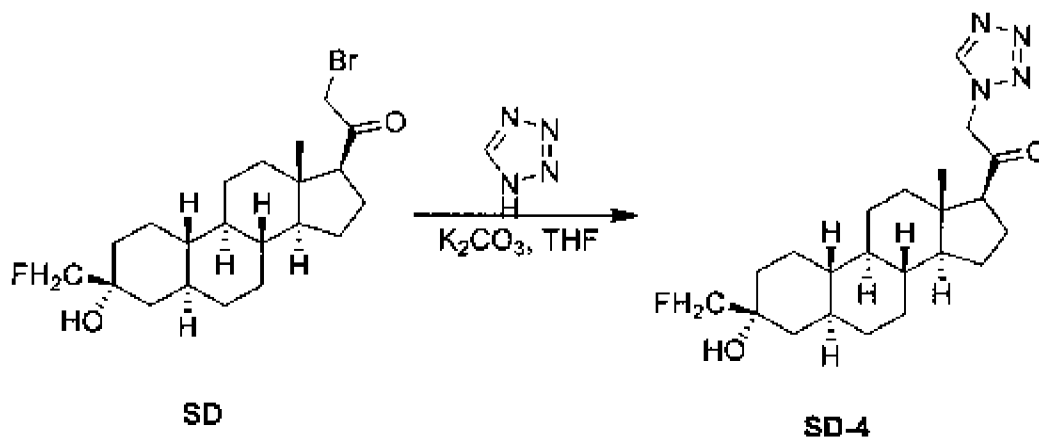
實例 38. 合成化合物 SD-2 及 SD-3。



向 K_2CO_3 (63 mg, 0.47 mmol) 含於 THF (10 mL) 之懸浮液添加 5-甲基-1H-四唑 (39.5 mg, 0.47 mmol) 及化合物 **SD** (100 mg, 0.24 mmol)。

在室溫下攪拌15小時後，將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水(2 × 10 mL)清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SD-2**(6.5 mg, 0.016 mmol, 6.7%)及呈灰白色固體之**SD-3**(25.8 mg, 0.062 mmol, 25.8%)。**SD-2**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.17 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.11 min。m/z = 419.3 [M+H]⁺。**SD-3**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS: Rt = 2.21 min。m/z = 419.3 [M+H]⁺。

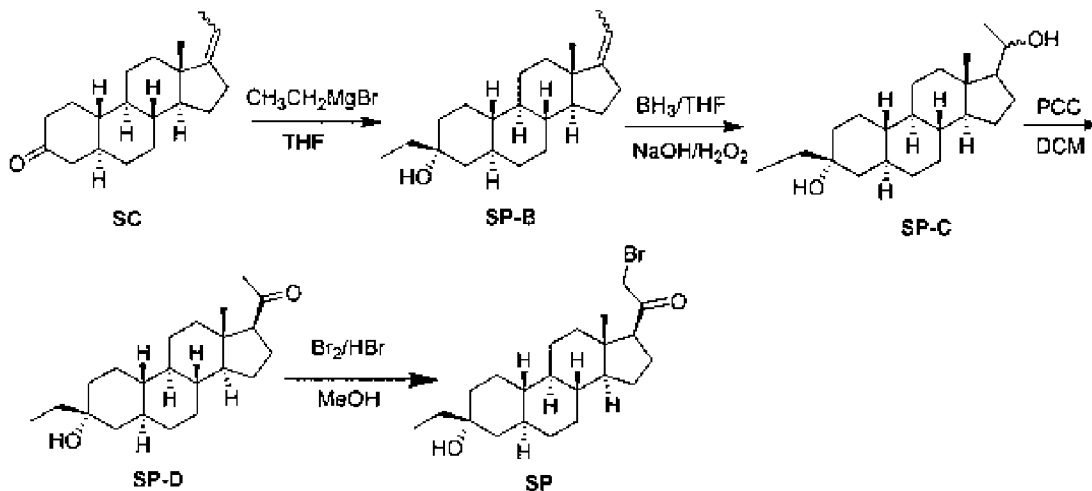
實例39.合成化合物SD-4及SD-5。



向粗製反應物11(100 mg, 0.241 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液先後添加(140 mg, 1.2 mmol)及碳酸鉀(85 mg, 1.2 mmol)。在60℃下加熱溶液2小時，然後將該溶液冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗製產物，得到產物**SD-4** (15 mg, 0.04 mmol, 產率=17%)及灰白色固體副產物(26 mg, 0.06 mmol, 產率=25%)。**SD-4**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.75

(1H, s), 5.32 (1H, AB, $J=18.5\text{Hz}$), 5.18 (1H, AB), 4.17 (2H, d), 2.68 (1H, t), 0.68 (3H, s)。LCMS: $\text{rt}=2.14\text{ min}$, $m/z=405\text{ [M+H]}^+$ 。

實例40.合成SP及SP中間物。



合成化合物**SP-B**。在 0°C 下，向反應物**SC** (4.4 g, 15.38 mmol)含於無水THF (50 mL)之溶液逐滴添加溴化乙基鎂(3M含於THF, 51.28 mL)。然後使溶液緩慢溫熱，並在環境溫度下攪拌15小時。添加 NH_4Cl 飽和溶液(20 mL)，以使反應驟冷，並用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{ mL}$)萃取所得溶液。用鹽水清洗萃取物，在 Na_2SO_4 上乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物混合物**SP-B** (3.15 g, 10.00 mmol, 64.8%)。

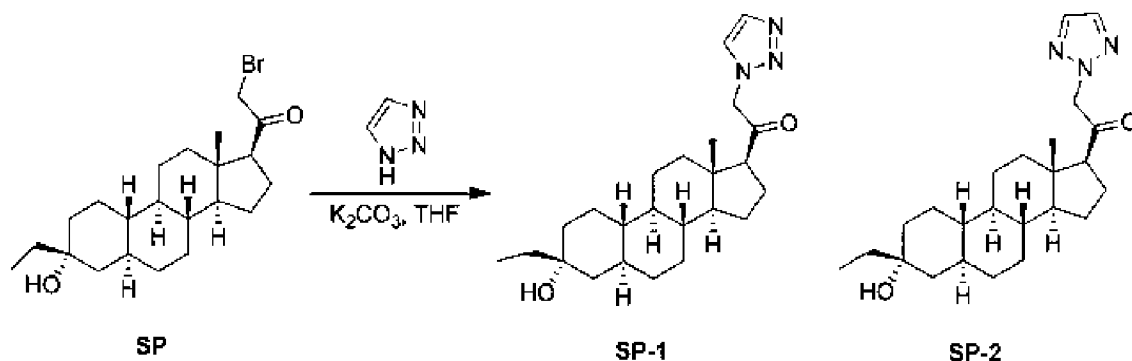
合成化合物**SP-C**。在室溫下，向反應物**SP-B** (500 mg, 1.58 mmol)含於無水THF (10 mL)之溶液添加 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0M, 7.23 mL, 7.23 mmol)，並在 25°C 下攪拌該溶液過夜。然後藉由添加水(5 mL)使反應驟冷，先後添加2M NaOH 溶液(10 mL)及30% H_2O_2 (10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水($2 \times 100\text{ mL}$)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SP-C**無需進一步純化即可直接用於下一步驟。

中。

合成化合物SP-D。向反應物**SP-C** (6.53 g, 19.67 mmol)含於無水DCM (100 mL)之於冰水冷卻浴中冷卻之溶液逐份添加氯鉻酸吡錠 (8.48 g, 39.34 mol)。在環境溫度下攪拌該混合物過夜。然後用DCM (50 mL)稀釋溶液並過濾。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機溶液，在Na₂SO₄上乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SP-D** (2.5 g, 7.53 mmol, 產率39%)。**SP-D**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.54 (1H, t), 2.11 (3H, s), 1.42-1.45 (2H, q), 0.91 (3H, t), 0.62 (3H, s)。

合成化合物SP。向反應物**SP-D**(80 mg, 0.24 mmol)含於甲醇(5 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(148 mg, 0.884 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時，然後將混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SP**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

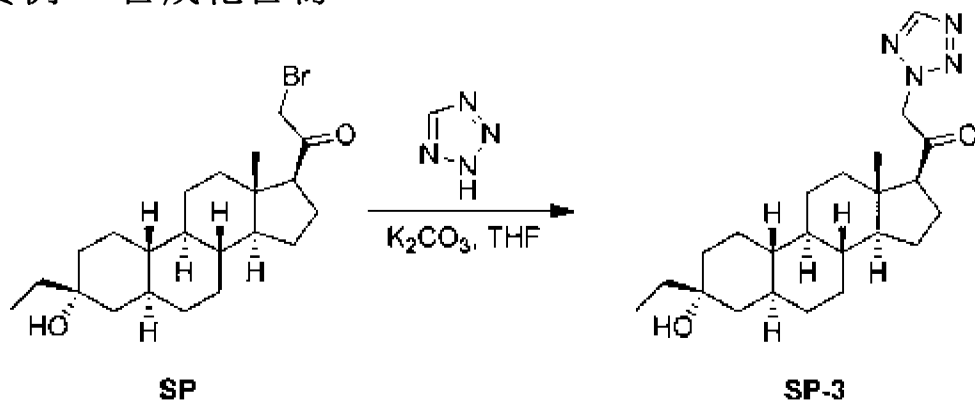
實例41.合成化合物SP-1及SP-2。



向粗製反應物**SP**(500 mg, 1.2 mmol)含於無水THF (10 mL)之溶液先後添加1,2,4-1H-三唑(500 mg, 6.0 mmol)及碳酸鉀(1.02 g, 6 mmol)。在60℃下加熱溶液2小時，然後將該溶液冷卻至室溫，並用

乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SP-1** (105 mg, 0.26 mmol, 產率=22%)及**SP-2** (62 mg, 0.15 mmol, 產率=13%)。**SP-1**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75(1H, s), 7.64(1H, s), 5.26(1H, AB), 5.14(1H, AB), 2.66(1H, t), 0.91 (3H, t), 0.68 (3H, s)。**LCMS**: $\text{rt}=2.35$ min, $m/z=400$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**SP-2**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68(2H, s), 5.25(1H, AB), 5.23(1H, AB), 2.59 (1H, t), 0.91 (3H, t), 0.70 (3H, s)。**LCMS**: $\text{rt}=2.49$ min, $m/z=400$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

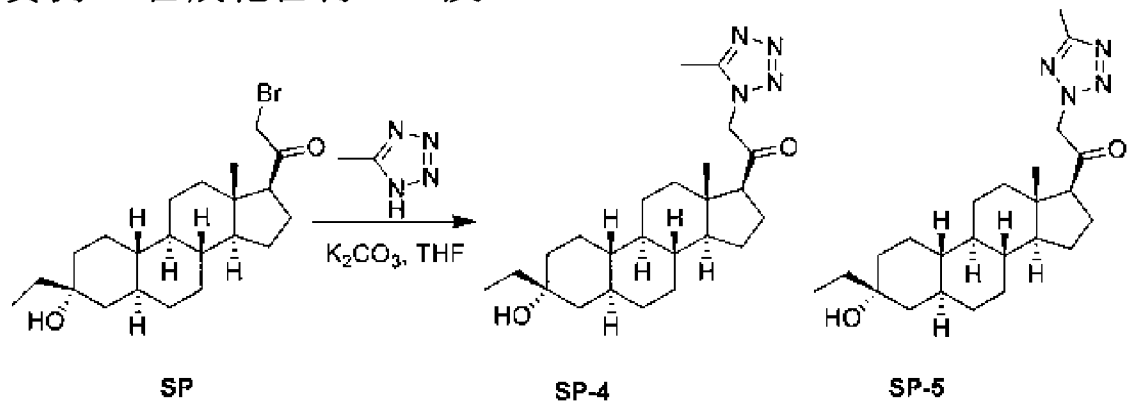
實例42.合成化合物**SP-3**。



向粗製反應物**SP** (247.5 mg, 0.603 mmol, 理論量)含於THF (5 mL)之溶液先後添加四唑(84 mg, 1.202 mmol)及碳酸鉀(166 mg, 1.202 mmol)，並在50℃下加熱該混合物2小時。然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之期望產物**SP-3** (14.4 mg, 0.0359 mmol, 產率=6.0%(2步驟))。由於吸收性極弱(214 nm, 254 nm)，製備型HPLC純化中未得到另一期望產物。**SP-3**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (1H, s), 5.46 (1H, AB), 5.45 (1H, AB), 2.65 (1H, t), 1.45 (2H, q), 0.91 (3H,

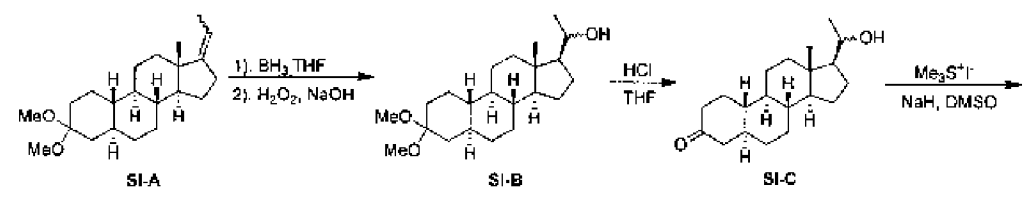
t), 0.73 (3H, s)。LCMS：rt=2.48 min， $m/z=401.1$ [M+H]⁺。

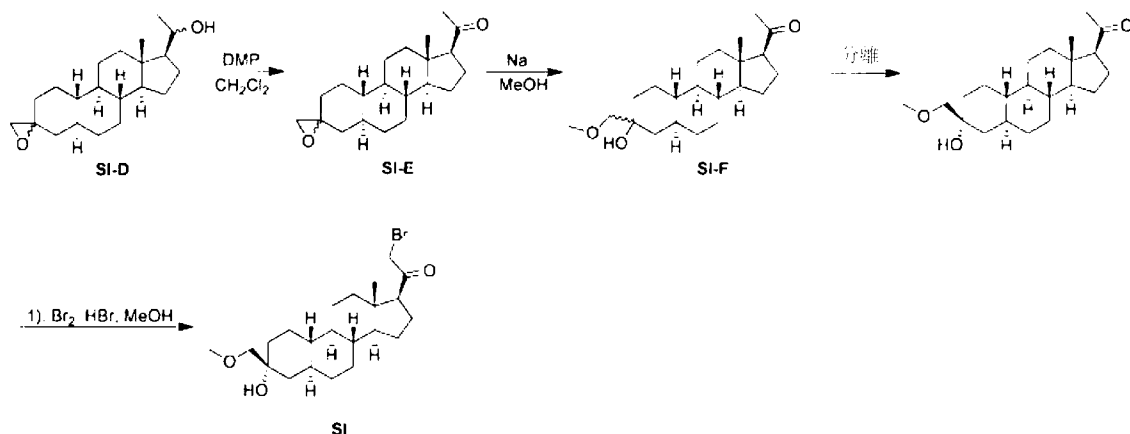
實例43.合成化合物SP-4及SP-5。



向K₂CO₃ (67 mg，0.50 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加5-甲基-1H-四唑(42.0 mg，0.50 mmol)及化合物SP(100 mg，0.24 mmol)。在室溫下攪拌15小時後，將反應混合物傾倒至5 mL H₂O中，並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。用鹽水(2 × 10 mL)清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之SP-4(15.2 mg，0.037 mmol，15.2%)及呈灰白色固體之SP-5(13.3 mg，0.032 mmol，13.3%)。SP-4：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.91(t, 1H), 0.69 (s, 3H)。LCMS：R_t = 2.30 min。m/z = 415.3 [M+H]⁺。SP-5：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.58 (s, 3H), 0.91(t, 1H), 0.72 (s, 3H)。LCMS：R_t = 2.38 min。m/z = 415.3 [M+H]⁺。

實例44.合成SI及SI中間物。





合成化合物SI-B。向化合物**SI-A** (5 g, 15 mmol)含於無水THF (20 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(30 mL 1.0M溶液，含於THF)，並在環境溫度下攪拌反應混合物1小時，然後緩慢添加10% NaOH水溶液(56 mL)。在冰中使混合物冷卻，並緩慢添加30% H₂O₂水溶液(67 mL)。在環境溫度下攪拌混合物1小時，然後用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的EtOAc萃取物，在MgSO₄上乾燥。過濾及移除溶劑，得到3.2 g用於下一步驟反應之粗製產物。

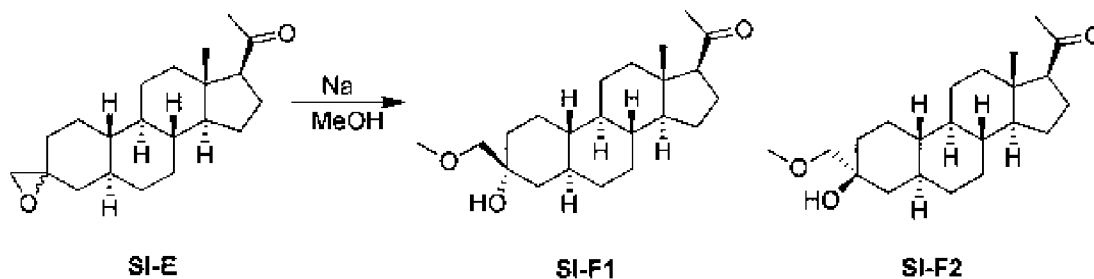
合成化合物SI-C。向化合物**SI-B** (3.2 g, 9 mmol)含於THF(40 mL)之溶液添加2M HCl (3 mL)。在RT下攪拌反應溶液12小時，然後在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化粗製目標化合物，得到2.2 g呈灰白色固體之產物，產率：81.40%。

合成化合物SI-D。向三甲基碘化銻(6.43 g, 31.5 mmol)含於100 mL DMSO之經攪拌溶液添加60重量% NaH (1.26 g, 31.5 mmol)。在室溫(15℃)下攪拌1小時後，逐滴添加化合物**SI-C**(2.2 g, 7.2 mmol)含於20 mL DMSO之溶液。2.5小時後，將反應混合物傾倒至冰冷水中，並用乙醚(100 mL × 3)萃取。然後用鹽水(100 mL × 3)清洗合併的醚

層，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮得到1.6 g用於下一步驟反應之粗製產物。

合成化合物SI-E。將化合物**SI-D** (1.6 g, 5 mmol)溶解於60 mL水飽和的CH₂Cl₂溶液中。(使用分液漏斗，CH₂Cl₂已與幾毫升H₂O一起振盪，然後與水層分離)。添加DMP(4.2 g, 10 mmol)，並強力攪拌所得反應混合物24小時。用DCM (100 mL)稀釋反應溶液，用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1)上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(1.2 g, 3.79 mmol, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.63 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

合成化合物SI-F1及SI-F2。

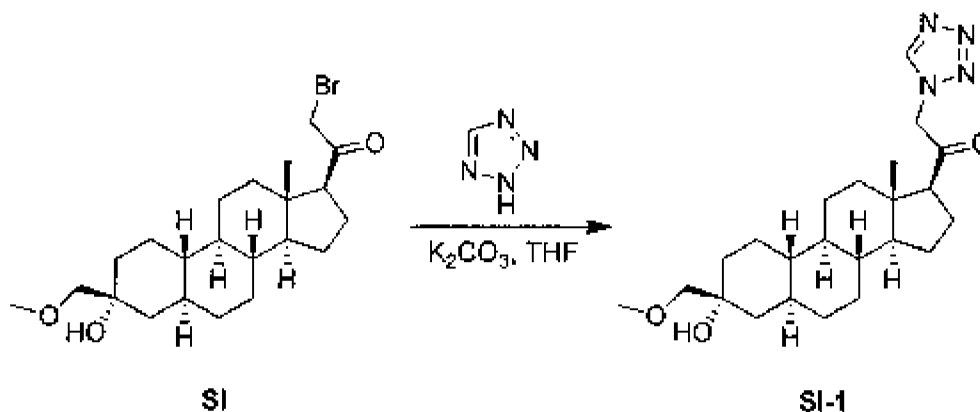


將**SI-E**(1.2 g, 3.8 mmol)溶解於無水甲醇(250 mL)中，並添加Na(262 mg, 11.4 mmol)。使溶液回流16小時。蒸發掉甲醇，並將殘餘物溶解於二氯甲烷中，並用H₂O (3 × 50 mL)及鹽水(100 mL)清洗，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化粗製目標化合物，得到呈灰白色固體之**SI-F1**(300 mg, 25%)、**SI-F2**(300 mg, 25%)。**SI-F1**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (t, 1H), 2.11(s, 3H), 0.61 (s, 3H).**SI-F2**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.39 (s,

5H), 3.37 (s, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

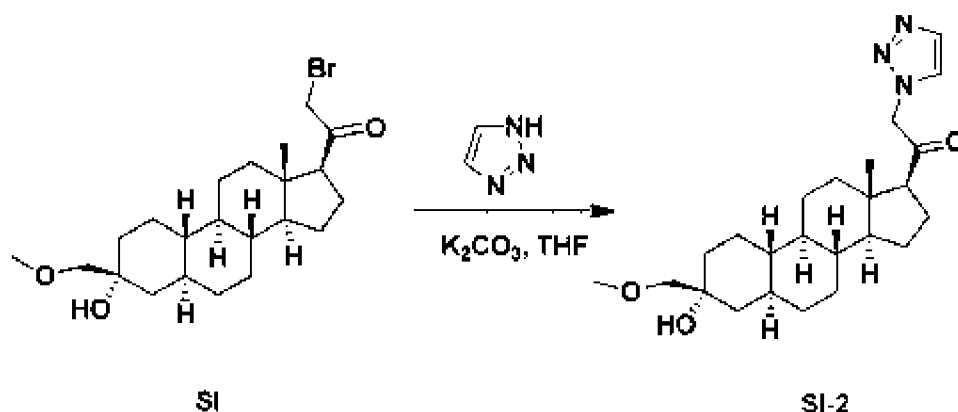
合成化合物SI。向SI-F1 (50 mg, 0.14 mmol)含於MeOH之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(6滴)。在rt下攪拌混合物1小時，並傾倒至冰水中。用EA (50 mL)萃取混合物，並在硫酸鈉上乾燥。過濾

實例45.合成SI-1。



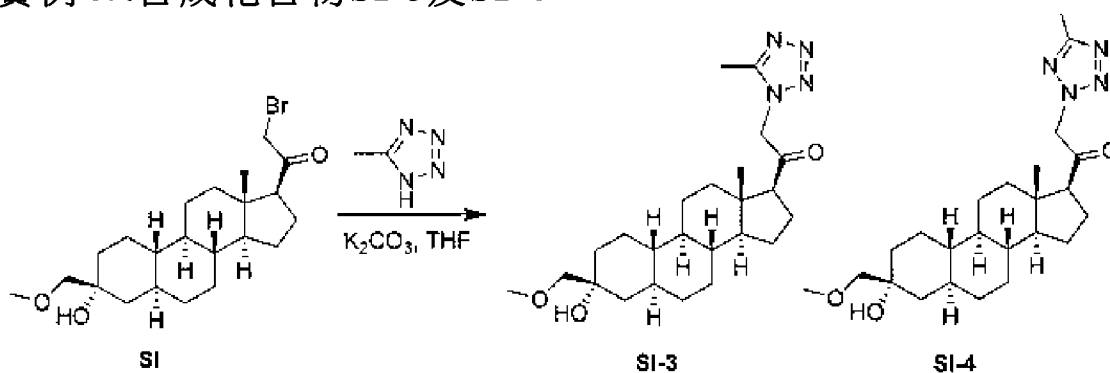
向粗製反應物(245.3 mg, 0.574 mmol, 理論量)含於THF (5 mL)之溶液先後添加四唑(201 mg, 2.87 mmol)及碳酸鉀(397 mg, 2.87 mmol)。在60℃下加熱該混合物過夜。然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該溶液。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到溶離份1及溶離份2。溶離份2係呈灰白色固體之純淨產物SI-1 (27.5 mg, 0.066 mmol, 兩步驟總產率=11.5%)。此外，藉由矽膠層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=1:4)純化溶離份1，得到灰白色固體副產物(8.2 mg, 0.0197 mmol, 兩步驟總產率=3.49%)。SI-1：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：8.75 (1H, s), 5.32 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 2.67 (1H, t), 0.68 (3H, s)。LC-MS: rt = 2.19 min, m/z = 417.3 [M+H]⁺。

實例46.合成化合物SI-2。



向 K_2CO_3 (248 mg, 1.8 mmol) 含於 THF (50 mL) 之懸浮液添加 1,2,3-1H-三唑 (130 mg, 1.8 mmol) 及化合物 **SI** (400 mg, 0.94 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 50 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化反應混合物，得到呈灰白色固體之 **SI-2** (80 mg, 20%)。 **SI-2**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H)。

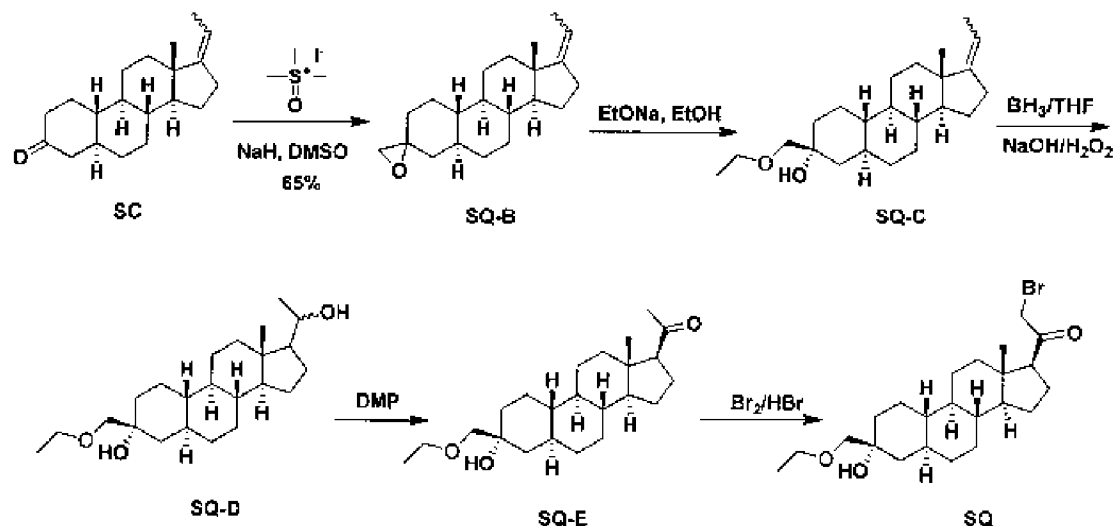
實例 47. 合成化合物 **SI-3** 及 **SI-4**。



向 K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) 含於 THF (5 mL) 之懸浮液添加 5-甲基-1H-四唑 (42.0 mg, 0.50 mmol) 及化合物 **SI** (100 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水 (2×10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘

物，得到呈灰白色固體之**SI-3**(12.6 mg, 0.029 mmol, 12.7%)及呈灰白色固體之**SI-4**(22.3 mg, 0.052 mmol, 22.5%)。**SI-3**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H)。**LC-MS** : **Rt** = 2.14 min。m/z = 431.3 [M+H]⁺。**SI-4**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。**LC-MS** : **Rt** = 2.25 min。m/z = 401.3 [M+H]⁺。

實例48.合成SQ及SQ中間物。



合成化合物**SQ-B**。向三甲基碘化銻 (8.1 g, 36.9 mmol)含於100 mL DMSO之經攪拌溶液添加NaH (60% ; 1.26 g, 31.5 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，逐滴添加化合物**SC** (2.2 g, 7.2 mmol)含於DMSO(20 mL)之懸浮液。又攪拌該混合物2.5小時，然後傾倒至冰冷水中，並用乙醚(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL × 3)清洗合併的醚層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製產物**SQ-B** (2.2 g)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物**SQ-C**。將化合物**SQ-B**(2.2 g, 7.3 mmol)溶解於無水

甲醇(250 mL)中，並添加Na(672 mg, 29.2 mmol)。使溶液攪拌回流6小時。蒸發掉甲醇，並將殘餘物溶解於二氯甲烷中，並用H₂O (3 × 50 mL)及鹽水(100 mL)清洗，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)純化粗製目標化合物，並濃縮得到呈灰白色固體之**SQ-C**(1.8 g, 82%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.03-5.01 (m, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.13 (s, 2H), 0.80 (s, 3H)。

合成化合物SQ-D。向化合物**SQ-C**(1.8 g, 5.2 mmol)含於無水THF (50 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(20 mL 1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液(10 mL)及30% H₂O₂水溶液(12 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SQ-D**(1.8 g, 100%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

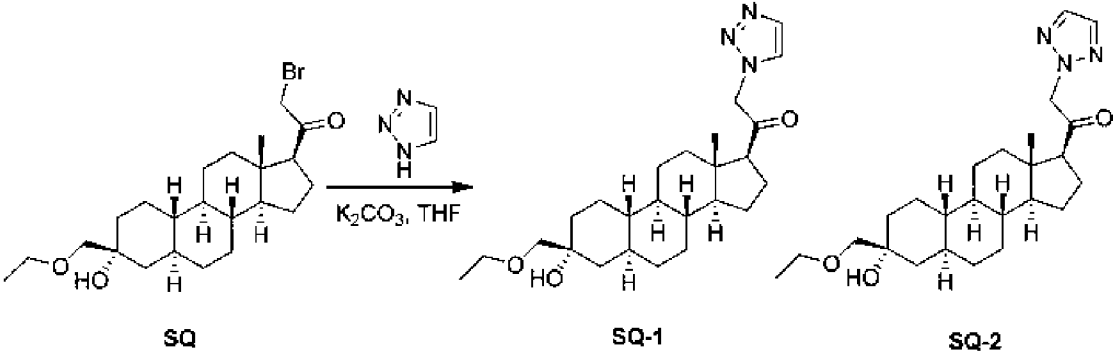
合成化合物SQ-E。向粗製化合物**SQ-D** (1.8 g, 5.2 mmol)溶解於60 mL水飽和的二氯甲烷溶液(二氯甲烷已與幾毫升H₂O一起振盪，然後與水層分離)之溶液添加戴斯-馬丁高碘酸鹽(4.4 g, 10.4 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取反應混合物。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SQ-E**(1 g, 2.8 mmol, 就兩步驟而言為56%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.52 (q, 2H), 3.21 (s, 2H),

2.54 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.61 (s, 3H) ◦ **LCMS** : **Rt** = 7.25 min ◦ **m/z** = 345.1 [M-17]⁺ ◦

合成化合物 **SQ**。向化合物 **SQ-E** (600 mg, 1.65 mmol) 含於 MeOH (20 mL) 之溶液先後添加 5 滴 HBr (48%) 及溴 (264 mg, 1.65 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。用鹽水 (200 mL) 清洗合併的有機層，在 MgSO₄ 上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物 **SQ** (600 mg, 100%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。**LCMS** : **Rt** = 7.25 min。m/z = 463.1 [M+Na]⁺。

實例49.合成化合物SQ-1及SQ-2。

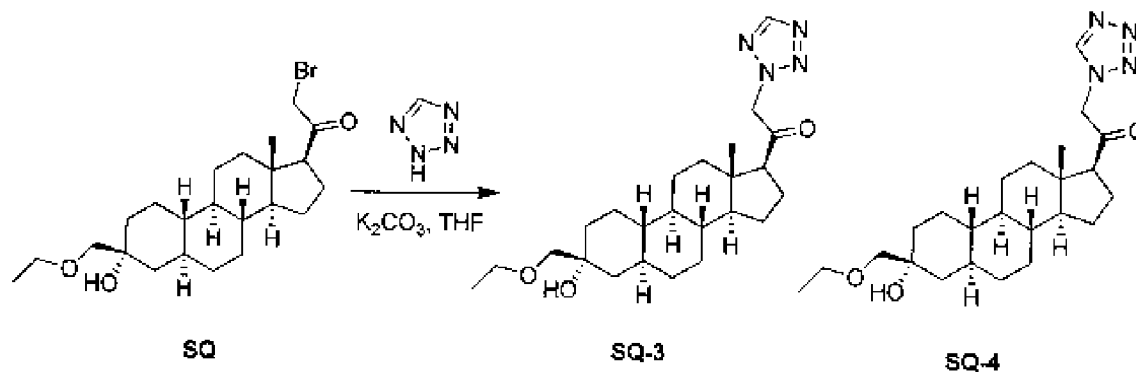


向 K_2CO_3 (188 mg, 1.36 mmol) 含於 THF (10 mL) 之懸浮液添加 1,2,3-1H-三唑 (94 mg, 1.36 mmol) 及化合物 **SQ** (300 mg, 0.68 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水 (2×10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SQ-1** (81 mg, 0.19 mmol, 27.9%) 及呈灰白色固體之 **SQ-2** (41 mg, 0.10 mmol, 14.7%)。 **SQ-1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s,

3H)。LCMS：Rt = 2.21 min。m/z = 430.3 [M+H]⁺。SQ-2：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：7.69 (s, 2H), 5.27 (AB, 1H), 5.22 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.60 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.71 (s, 3H)。

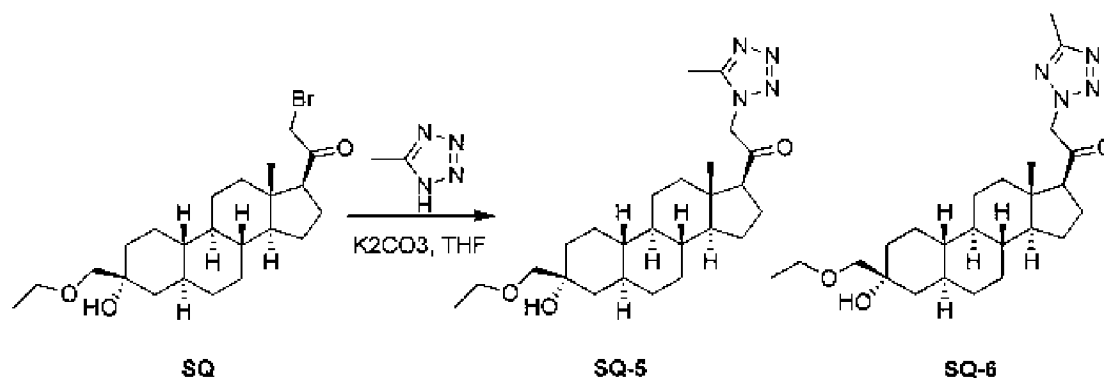
LCMS：Rt = 2.34 min。m/z = 430.3 [M+H]⁺。

實例50.合成化合物SQ-3及SQ-4。



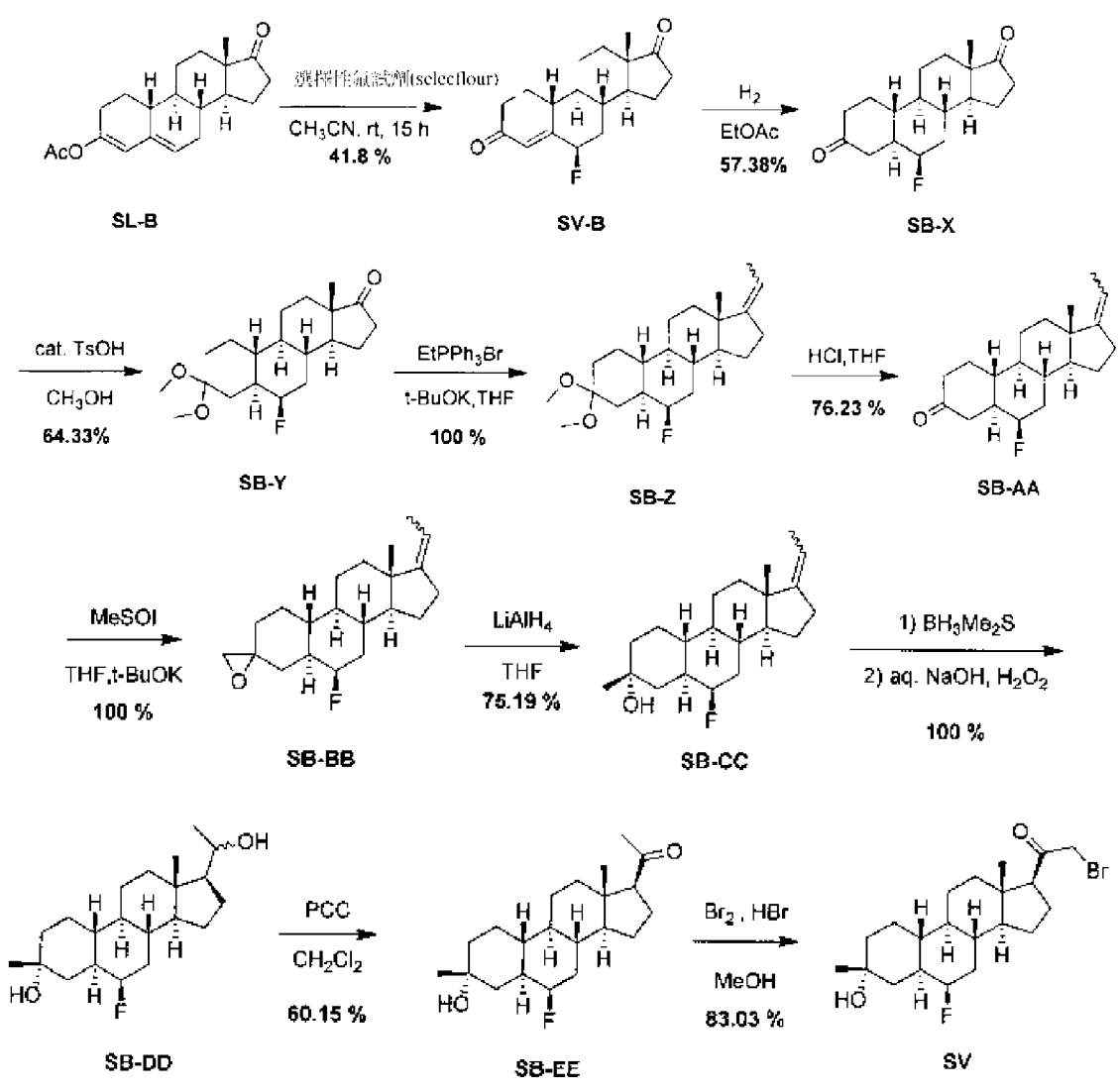
向 K₂CO₃ (94 mg, 0.68 mmol) 含於 THF (10 mL) 之懸浮液添加 1,2,3-1H-三唑 (48 mg, 0.68 mmol) 及化合物 SQ (150 mg, 0.34 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H₂O 中，並用 EtOAc (2 × 10 mL) 萃取。用鹽水 (2 × 10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 SQ-3 (20.9 mg, 0.049 mmol, 14.4%) 及呈灰白色固體之 SQ-4 (15.2 mg, 0.035 mmol, 10.3%)。SQ-3：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：8.57 (s, 1H), 5.46 (AB, 1H), 5.45 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。LCMS：Rt = 2.35 min。m/z = 431.4 [M+H]⁺。SQ-4：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, J = 18.0 Hz, 1H), 5.18 (AB, J = 18.1 Hz, 1H), 3.52 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS：Rt = 2.22 min。m/z = 431.4 [M+H]⁺。

實例51.合成化合物SQ-5及SQ-6。



向 K_2CO_3 (67 mg, 0.50 mmol) 含於 THF (5 mL) 之懸浮液添加 5-甲基-1H-四唑 (42.0 mg, 0.50 mmol) 及化合物 **SQ** (100 mg, 0.25 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2×10 mL) 萃取。用鹽水 (2×10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SQ-5** (8.5 mg, 0.019 mmol, 8.1%) 及呈灰白色固體之 **SQ-6** (14.8 mg, 0.034 mmol, 13.2%)。 **SQ-5**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.69 (s, 3H)。 **LCMS**: R_t = 2.26 min。 m/z = 445.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 **SQ-6**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.64 (t, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS**: R_t = 2.35 min。 m/z = 445.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 52. 合成 SV 及 SV 中間物。



合成化合物**SV-B**。在-4℃下，向**SL-B**(68 g，216.27 mmol)含於600 mL CH₃CN之溶液逐份添加選擇性氟試劑(selecteflour) (90.22 g，324.4 mmol)。在-4℃下攪拌所得反應混合物3小時。TLC顯示反應完成後，然後過濾混合物並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上用(石油醚/乙酸乙酯20:1-15:1-10:1-8:1-6:1-5:1)溶離，來純化產物，得到呈灰白色固體之**SV-B** (26.3 g，41.8%產率)。¹H NMR (**SV-B**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 2.55-2.26 (m, 6H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 5H), 0.98-0.78 (m, 6H)。

合成化合物**SB-X**。在20℃，在**SV-B** (27 g，92.98 mmol)含於

EtOAc (350 mL)之溶液，接著添加Pd/C(2.7 g，5 %)至該混合物中。在20℃及1 atm氫氣下攪拌該溶液10小時。LCMS顯示反應完成後，然後過濾混合物並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上用(石油醚/乙酸乙酯40:1-35:1-30:1-25:1-20:1-15:1-10:1-6:1)溶離來純化產物，得到呈灰白色固體之**SB-X** (15.6 g，56.38%)。¹H NMR (**SB-X**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=4.68-4.56 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.53-2.03 (m, 8H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.49-1.20 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H)。

合成化合物**SB-Y**。在23℃，在**SB-X** (47 g，160.75 mmol)含於MeOH (600 mL)之溶液，接著添加2.35 g TsOH至該混合物中。在60℃下攪拌該溶液1.5小時。TLC顯示反應完成後，然後過濾混合物並濃縮，得到呈灰白色固體之**SB-Y** (35 g，64.33 %)。¹H NMR (**SB-Y**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=4.74-4.57 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 6H), 1.77-1.15 (m, 11H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 1H)。

合成化合物**SB-Z**。向溴化乙基三苯基鏷(115.17 g，310.23 mmol)含於150 mL THF之溶液添加KOt-Bu (34.81 g，310.23 mmol)。將反應混合物加熱至60℃持續1小時，並將**SB-Y** (35 g，103.41 mmol)添加至該混合物，在60℃下再攪拌15小時。使反應混合物冷卻，並用1500 mL EtOAc萃取，用鹽水清洗，並濃縮得到呈灰白色固體之**SB-Z**(120 g，粗物質)。¹H NMR (**SB-Z**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=5.13-5.07 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.42-2.15 (m, 3H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 10H), 1.01-0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 1H)。

合成化合物**SB-AA**。向**SB-Z** (120 g, 粗物質)含於600 mL THF之溶液添加90 mL 2M HCl水溶液。在22℃下攪拌反應混合物1小時。TLC顯示反應完成後，然後用NaHCO₃水溶液使反應驟冷。用500 mL EtOAc萃取反應，用鹽水清洗，並在真空中蒸發。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯=150:1-125:1-100:1-80:1-60:1-50:1)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體之**SB-AA**(24 g, 76.23%產率)。¹H NMR (**SB-AA**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=5.13 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 1H), 2.44-2.07 (m, 8H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 8H), 1.36-1.08 (m, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.83-0.73 (m, 1H)。

合成化合物**SB-BB**。向**Me₃SOI** (78.07 g, 354.75 mmol)含於50 mL THF之溶液添加t-BuOK(39.81 g, 354.75 mmol)含於50 mL THF之溶液。在60℃下攪拌反應混合物1.5小時。然後在反應中添加**SB-AA**(24 g, 78.83 mmol)含於THF (300 mL)之溶液。在23℃下攪拌該反應2.5小時。TLC顯示反應完成後，然後用冰水使反應驟冷。用500 mL EtOAc萃取反應，用鹽水清洗，並在真空中蒸發，得到粗製產物**SB-BB**(50 g)。¹H NMR (**SB-BB**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=5.20-5.11 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.48-1.81 (m, 9H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.55-1.06 (m, 10H), 0.97-0.89 (m, 3H), 0.85-0.77 (m, 1H)。

合成化合物**SB-CC**。在0℃下，向**SB-BB** (50 g, 粗物質)含於300 mL THF之溶液添加LiAlH₄ (8.99 g, 236.49 mmol)。在23℃下攪拌反應混合物1.5小時。TLC顯示反應完成後，然後用水使反應驟冷。用1000 mL EtOAc萃取反應，用鹽水清洗，並在真空中蒸發。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯=100:1-80:1-60:1-50:1-40:1-30:1)純化所得殘餘物，

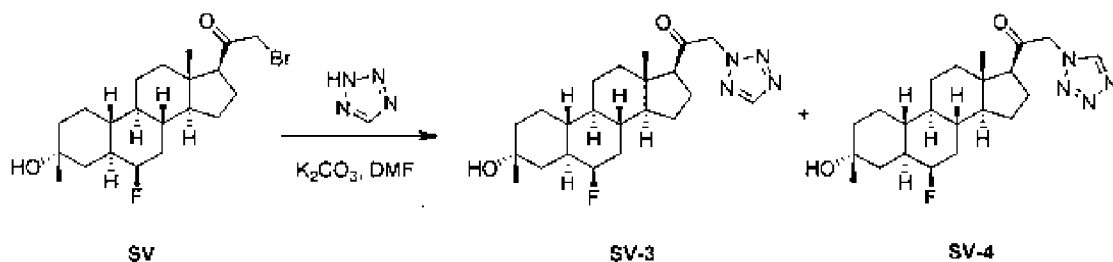
得到呈灰白色固體之**SB-CC**(19 g, 75.19%產率)。¹H NMR (**SB-CC**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5.17-5.07 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H)。

合成化合物SB-DD。在0℃下，向**SB-CC** (19 g, 59.29 mmol)含於無水THF (500 mL)之溶液添加C₂H₉BS (59.29 mL; 10M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌2小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用3M NaOH水溶液(160 mL)及30% H₂O₂水溶液(100 mL)緩慢驟冷。在20℃下攪拌1.5小時後，過濾混合物，並用EtOAc(300 mL)萃取。用Na₂S₂O₃水溶液處理合併的有機層，萃取，乾燥並濃縮，得到粗物質**SB-DD**(21 g, 粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SB-EE。在0℃下，向**SB-DD** (21 g, 59.29 mmol)含於200 mL CH₂Cl₂之溶液添加PCC (25.56 g, 118.58 mmol)，在22℃下攪拌2小時。過濾反應混合物，並用20 mL CH₂Cl₂萃取，用NaHCO₃水溶液、Na₂S₂O₃水溶液、鹽水清洗，並在真空中蒸發。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯=15:1-10:1-6:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SB-EE**(12 g, 60.15%產率)。¹H NMR (**SB-EE**) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)=4.65-4.46 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 32H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 11H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

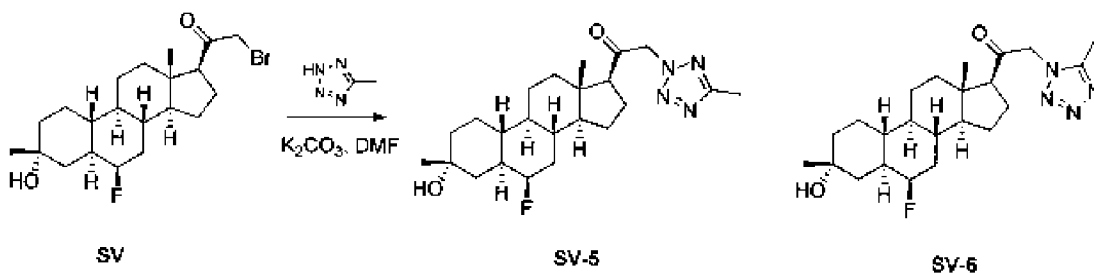
合成化合物SV。在0℃下，向**SB-EE**(12 g, 35.66 mmol)含於1500 mL MeOH之溶液添加HBr (5滴)及Br₂ (2.01 mL, 39.23 mmol)。在16℃

實例54.合成化合物SV-3及SV-4。



向**SV**(100 mg, 0.24 mmol)含於3 mL DMF之溶液添加2H-四唑(33.73 mg, 0.48 mmol)及K₂CO₃ (99.82 mg, 0.72 mmol)。在28℃下攪拌反應2小時。用水使所得溶液驟冷，並用EtOAc (50 mL)萃取。用鹽水(20 mL)清洗有機層，在Na₂SO₄上乾燥，並在真空中濃縮。藉由管柱層析在矽膠上用(PE/EA=12/1至2/1)溶離來純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SV-3** (16.1 mg, 產率：16.67%)及**SV-4** (28.3 mg, 產率：29.17%)。¹H NMR (**SV-3**):(400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1 H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.73-4.48 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.108(m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 7H), 1.55-1.11(m, 14H), 0.88-0.80 (m, 1H),0.77(s, 3H)。¹H NMR (**SV-4**):(400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1 H), 5.36-5.16 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.09-1.74 (m, 6H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.88-0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。

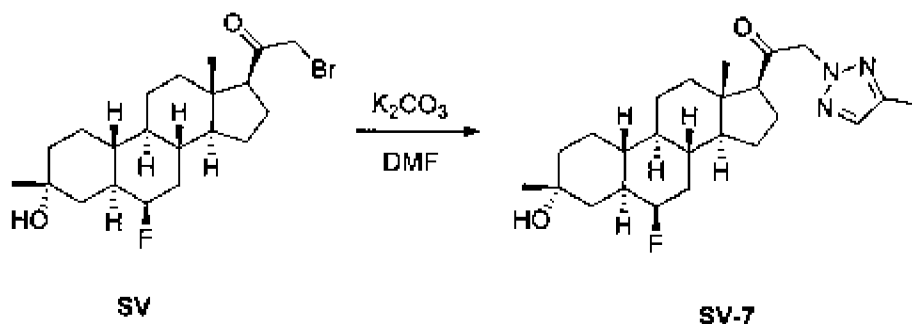
實例55.合成化合物SV-5及SV-6。



向**SV**(100 mg, 0.24 mmol)含於3 mL DMF之溶液添加5-甲基-2H-四唑(40.48 mg, 0.48 mmol)及K₂CO₃ (99.82 mg, 0.72 mmol)。在21℃

下攪拌該反應1小時。用水使所得溶液驟冷，並用EtOAc(50 mL)萃取。在真空中使有機層濃縮。藉由管柱層析在矽膠(PE/EtOAc = 8/1至1/1)上純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SV-5** (21.3 mg，產率：21.14%)及**SV-6** (27.1 mg，產率：26.89%)。¹H NMR (**SV-5**): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.43-5.31 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 8H), 1.46-1.20 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)。¹H NMR (**SV-6**): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.21-5.05 (m, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.57 (m, 9H), 1.45-1.14 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.73 (s, 3H)。

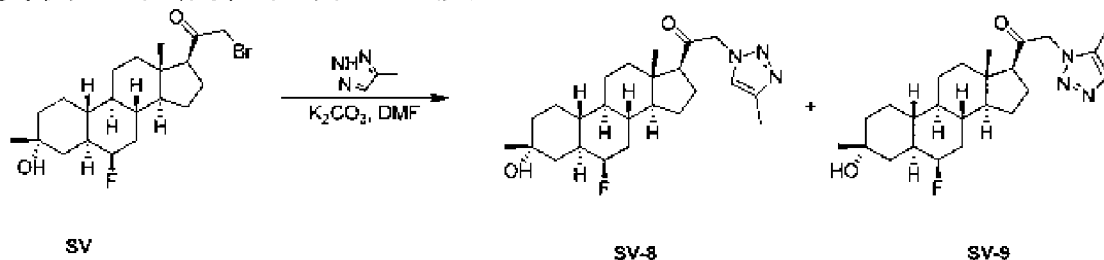
實例56.合成化合物SV-7。



向**SV**(100 mg，0.24 mmol)含於15 mL DMF之溶液添加4-甲基-2H-1,2,3-三唑(40.01 mg，0.48 mmol)及K₂CO₃(99.82 mg，0.72 mmol)。在28℃下攪拌反應2小時。用水使所得溶液驟冷，並用EtOAc(50 mL)萃取。用鹽水(20 mL)清洗有機層，在Na₂SO₄上乾燥，並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SV-7** (20.6 mg，產率：20.83%)。¹H NMR (**SV-7**): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1 H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H),

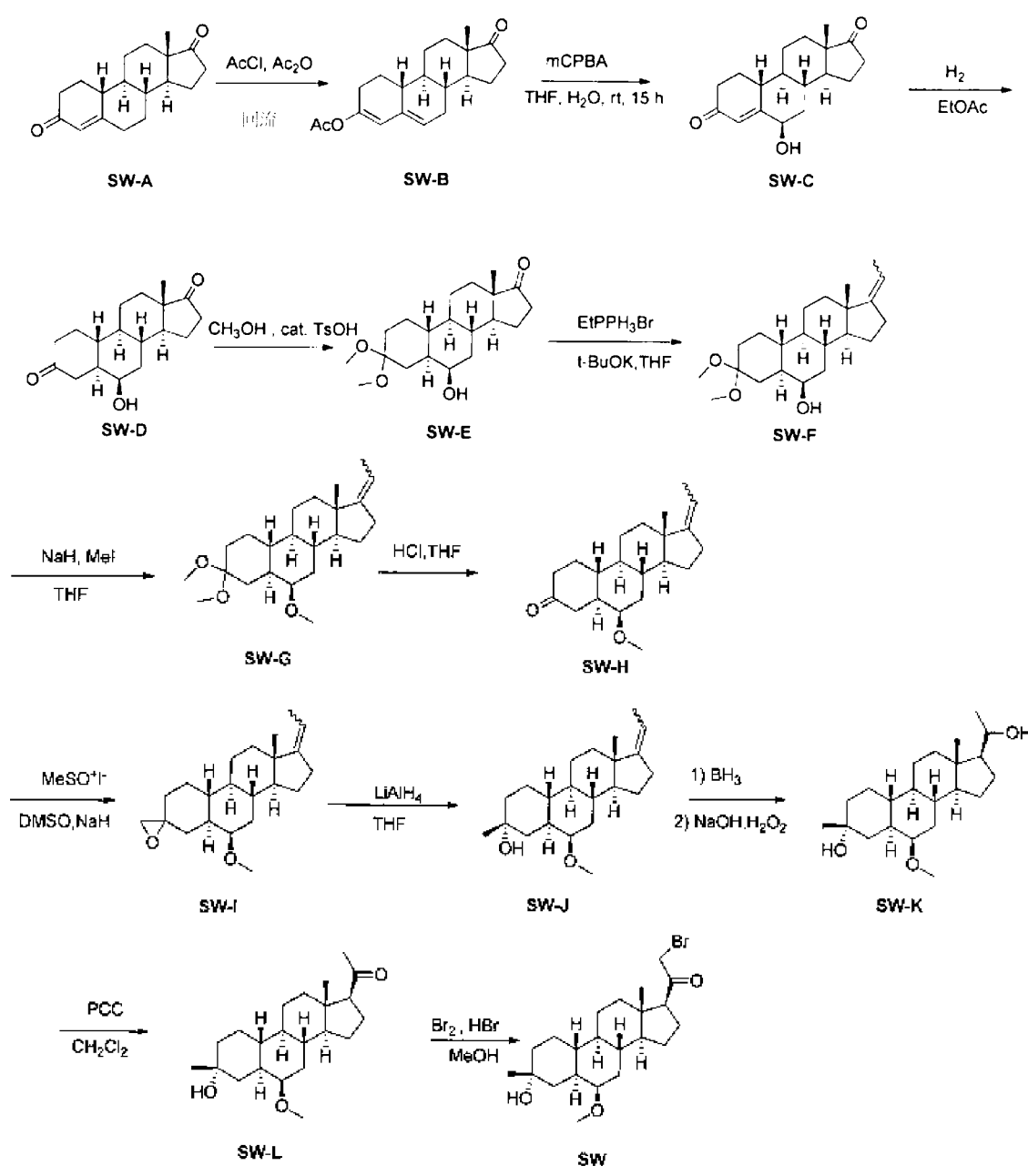
2.35 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.58 (m, 8H), 1.46-1.09 (m, 13H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.75 (s, 3H)。

實例57.合成化合物SV-8及SV-9。



向**SV**(200 mg, 0.48 mmol)含於10 mL DMF(5 mL)之溶液添加4-甲基-2H-1,2,3-三唑(80.02 mg, 0.96 mmol)及K₂CO₃ (199.63 mg, 1.44 mmol)。在17℃下攪拌反應混合物2小時。用水使所得溶液驟冷，並用EtOAc (50 mL)萃取。乾燥有機層並濃縮。藉由矽膠純化殘餘物，得到90 mg **SV-8/SV-9**混合物及副產物(60 mg)。藉由SFC純化來分離混合物，得到呈灰白色固體之**SV-8**(38.8 mg, 產率：29.84%)及**SV-9**(31.5 mg, 產率：23.3%)。¹H NMR (**SV-8**): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.347 (s, 1 H), 5.191-5.041 (q, *J*₁=17.6 HMz, *J*₂=42.4 HMz), 4.62-4.50 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 7H), 1.30-1.04 (m, 14H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。¹H NMR (**SV-9**): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.488 (s, 1 H), 5.08-5.07 (m, 2H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 7H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.56-1.20 (m, 14H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

實例58.合成SW及SW中間物。



合成化合物**SW-B**。將**SW-A** (10 g , 36.7 mmol)添加至50 mL乙酐氯及50 mL乙酸酐。將反應混合物加熱至120℃，持續5小時，在真空中蒸發得到呈灰白色固體之**SW-B**(10 g , 87%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4(dd,2H),2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

合成化合物**SW-C**。在0℃下，向**SW-B**(10 g , 31.8 mmol)含於200 mL THF及20 mL H₂O之溶液添加mCPBA(11 g , 63.6 mmol)，在rt下攪拌15小時，用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用100 mL飽和

Na₂SO₃、100 mL飽和NaHCO₃及100 mL鹽水清洗，並在真空中蒸發，然後藉由層析(PE:EtOAc = 5:1)純化，得到呈灰白色固體之**SW-C**(2.2 g，24%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H)。

合成化合物SW-D。向**SW-C** (2 g，6.94 mmol)含於50 mL EtOAc之溶液添加200 mg Pd/C。在1 atm H₂中使反應混合物氫化15小時。然後在真空中蒸發反應混合物，並藉由層析(PE:EtOAc = 1:2)純化，得到呈灰白色固體之**SW-D**(0.5 g，25%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.84 (s, 1H), 2.62 (1H, t), 0.95 (s, 3H)。

合成化合物SW-E。向**SW-D** (1 g，3.4 mmol)含於100 mL MeOH之溶液添加50 mg TsOH，加熱至60℃，持續2小時。用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用100 mL飽和NaHCO₃、100 mL鹽水清洗，並在真空中蒸發，得到呈灰白色固體之**SW-E**(1 g，91%產率)。

合成化合物SW-F。向溴化乙基三苯基鏷(10.67 g，28.84 mmol)含於30 mL THF之溶液添加KOt-Bu (3.23 g，28.80 mmol)。將反應加熱至60℃，持續1小時。添加**SW-E** (3.23 g，9.6 mmol)，並在60℃下攪拌所得混合物15小時。然後用500 mL EtOAc萃取反應混合物，用鹽水清洗並在真空中蒸發。藉由層析(PE:EtOAc = 3:1)純化所得粗製殘餘物，得到呈灰白色固體之**SW-J**(2.17 g，64%產率)。

合成化合物SW-G。向**SW-F** (1 g，2.9 mmol)含於50 mL THF之溶液添加NaH (2 g，5.8 mmol)，並在rt下攪拌所得混合物1小時。然後向該混合物添加1 mL MeI，然後在rt下攪拌過夜。用5 mL H₂O使反應混合物驟冷，並用100 mL EtOAc萃取，用鹽水清洗，並在真空中蒸發。藉由層析(PE:EtOAc = 10:1)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體

之**SW-G**(587 mg, 59%產率)。

合成化合物SW-H。向**SW-G** (1 g, 2.8 mmol)含於20 mL THF之溶液添加2M HCl水溶液(2 mL)，並在rt下攪拌所得反應混合物1小時。然後用5 mL H₂O使反應混合物驟冷，並用100 mL EtOAc萃取，用鹽水清洗並在真空中蒸發。藉由層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SW-H**(745 mg, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.05-5.03 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.6(1H,t),0.87 (s, 3H)。

合成化合物SW-I。向三甲基碘化氧鎢(3.6 g, 16.5 mol)含於5 mL THF之經攪拌溶液添加第三丁醇鉀(1.90 g, 16.5 mol)。在60℃下攪拌1.5小時後，逐滴添加**SW-H**(1 g, 3.3 mmol)含於10 mL THF之懸浮液。又3小時後，將反應混合物傾倒至冰冷水中，並用EtOAc (100 mL × 3)萃取，用鹽水(100 mL × 3)清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中蒸發，得到呈灰白色固體之**SW-I**(800 mg, 73%產率)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SW-J。向**SW-I** (150 mg, 0.45 mmol)含於10 mL THF之溶液添加LiAlH₄ (50 mg, 1.35 mmol)，在rt下攪拌所得反應混合物1小時。然後用5 mL H₂O使反應混合物驟冷，並用100 mL EtOAc萃取，用鹽水清洗並在真空中蒸發。藉由層析(PE:EA = 3:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之**SW-J**(108 mg, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

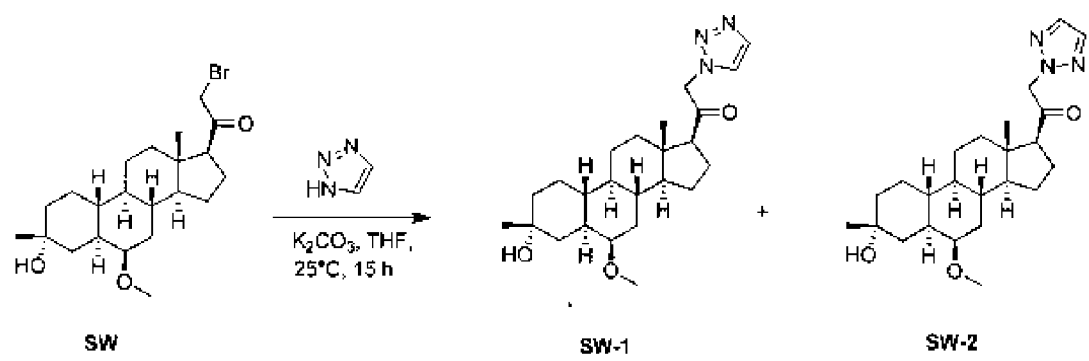
合成化合物SW-K。向**SW-J**(100 mg, 0.3 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1 mL; 1.0M溶液，含於THF)。

在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液(1 mL)及30% H₂O₂水溶液(1 mL)緩慢驟冷。在室溫下攪拌一小時後，用EtOAc(3 × 100 mL)萃取混合物。用10% Na₂S₂O₃水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體之**SW-K** (90 mg, 81%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SW-L。向**SW-K** (100 mg, 0.29 mmol)含於20 mL DCM之溶液添加PCC (190 mg, 0.87 mmol)，在rt下攪拌2小時。用5 ml H₂O使反應混合物驟冷，並用100 mL EtOAc萃取，用鹽水清洗，並在真空中蒸發，然後藉由層析(PE:EtOAc = 3:1)純化，得到呈灰白色固體之**SW-L**(52 mg, 51%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

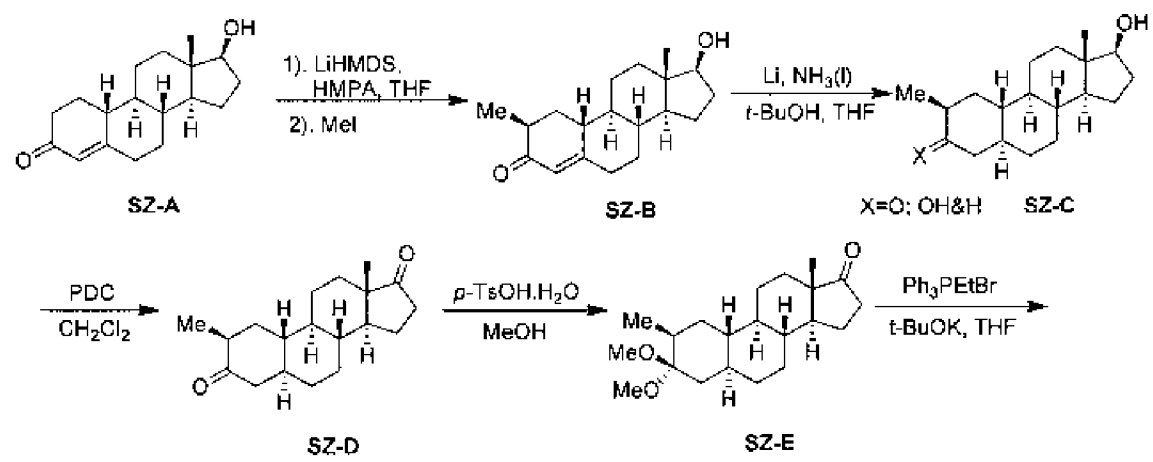
合成化合物SW。向**SW-L** (40 mg, 0.11 mmol)含於MeOH(5 mL)之溶液先後添加2滴HBr (48%)及溴(150 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機層，在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到呈灰白色固體之粗製化合物**SW**(40 mg, 80%產率)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

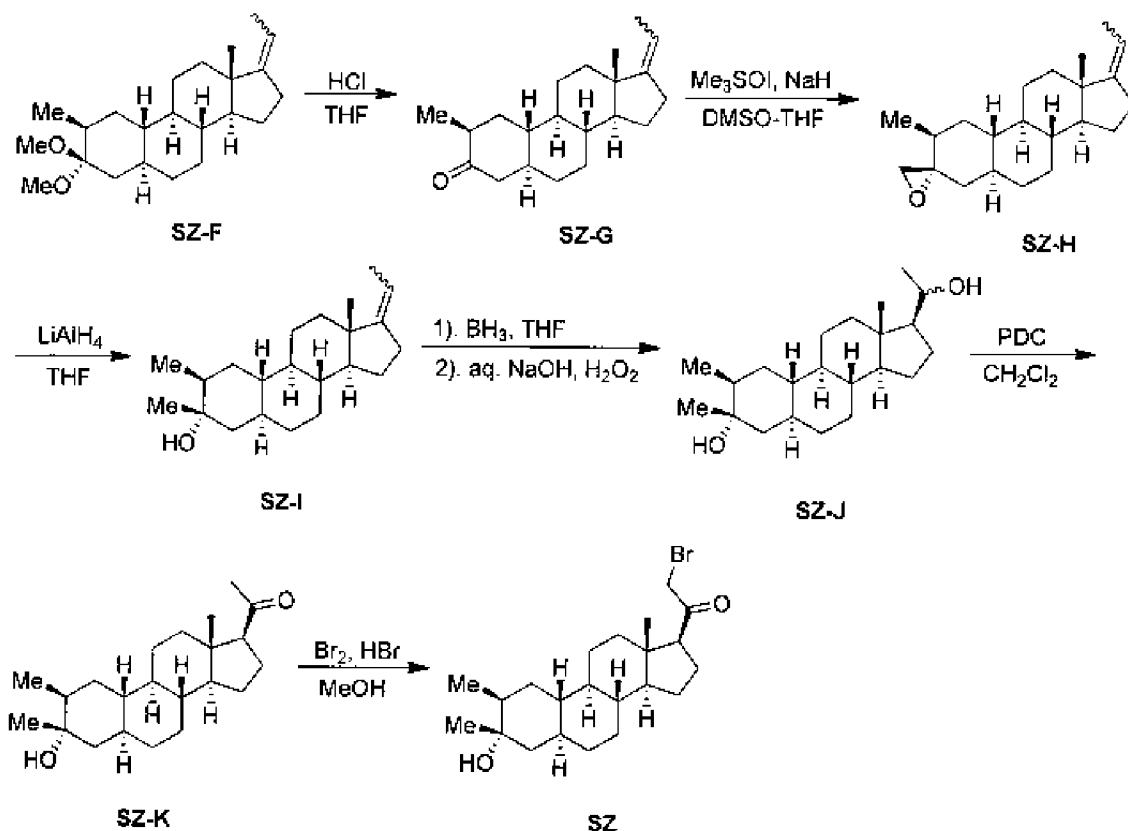
實例59.合成化合物SW-1及SW-2。



向**SW**(40 mg , 0.09 mmol)含於THF (5 mL)之懸浮液添加1H-1,2,3-三唑(30 mg , 0.45 mmol)及K₂CO₃ (60 mg , 0.45 mmol)。在25℃下攪拌混合物15小時。然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋溶液，並用鹽水(100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鈉上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化反應混合物，得到呈灰白色固體之**SW-1**(10 mg , 26%產率)及呈灰白色固體之**SW-2**(8 mg , 20%產率)。**SW-1**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27-5.24 (1H,AB),5.17-5.13 (1H,AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H),2.7(1H,t) , 1.23 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。**SW-2**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.28-5.25 (1H,AB), 5.23-5.20 (1H,AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.6(1H,t), 1.24 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

實例60.合成SZ及SZ中間物。





合成化合物**SZ-B**。在 -78°C 下，向化合物**SZ-A** (500 mg, 1.82 mmol)含於THF (18 mL)之溶液添加LiHMDS (1.0M, 含於THF溶液, 4.00 mL, 4.00 mmol)。在 -78°C 下攪拌該溶液30分鐘。然後添加HMPA (0.69 mL, 4.00 mmol)。在 -78°C 下又攪拌該溶液30分鐘。然後添加碘甲烷(0.34 mL, 5.46 mmol)。在 -78°C 下又攪拌該溶液2小時，並溫至室溫，並攪拌1小時。藉由添加水(2 mL)使反應驟冷。在真空中移除大部分THF溶劑。然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物，並用鹽水(2×100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈稠油之粗製產物**SZ-B** (350 mg, 67%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。**SZ-B**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。

合成化合物**SZ-C**。在 -78°C 下，向液態氨(100 mL)添加鋰(687 mg, 99.0 mmol)。該液體變成深藍色。然後將反應物**SZ-B** (950 mg,

3.30 mmol)含於*t*-BuOH (244 mg, 3.30 mmol)及THF (20 mL)之溶液添加至Li-氨溶液。在-78℃下攪拌該混合物4小時。然後添加NH₄Cl固體(7 g)，以使反應驟冷。該混合物自深藍色變成白色。使該混合物溫至室溫，並在通風櫥中蒸發氨過夜。向殘餘物添加水(100 mL)。藉由濃HCl將混合物酸化至pH 6至7。然後添加乙酸乙酯(100 mL)。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)進一步萃取分離的水層。用鹽水(200 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SZ-C**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SZ-D。向粗製化合物**SZ-C** (980 mg, 3.40 mmol)含於二氯甲烷(60 mL)之溶液添加重鉻酸吡錠(PDC) (2.56 g, 6.80 mmol)。在室溫下攪拌該混合物過夜。使溶液濾過短矽藻土墊。用CH₂Cl₂ (3 × 50 mL)清洗矽藻土。在真空中濃縮合併的CH₂Cl₂溶液。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/EtOAc=5:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SZ-D** (680 mg, 69%)。**SZ-D**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

合成化合物SZ-E。向化合物**SZ-D**(3.24 g, 11.24 mmol)含於無水甲醇(100 mL)之溶液添加對甲苯磺酸單水合物(193 mg, 1.12 mmol)。在70℃加熱該溶液3小時。藉由添加飽和Na₂CO₃溶液(10 mL)使反應驟冷。在真空中移除大部分甲醇溶劑。然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。用飽和Na₂CO₃溶液(2 × 100 mL)清洗所得溶液。用乙酸乙酯(50 mL)萃取合併的水層。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/EtOAc=15:1，添加0.1% NEt₃)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SZ-E**(1.76 g, 47%)。此外，亦回收起始化合物**SZ-E** (1.34 g)。基於回

收起始材料之產率為93%。**SZ-E**： ^1H NMR (500 MHz, d6-丙酮) $\delta(\text{ppm})$ ：3.080 (3H, s), 3.076 (3H, s), 2.37 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 0.91 (3H, d), 0.85 (3H, s)。

合成化合物SZ-F。向溴化乙基三苯基鏷(6.67 g, 17.96 mmol)含於無水THF (25 mL)之懸浮液添加t-BuOK (2.01 g, 17.96 mmol)。溶液顏色變成紅色，然後在70℃下加熱2小時。然後一次性添加化合物**SZ-E** (2.00 g, 5.99 mmol)。在70℃加熱該溶液過夜。藉由添加水(10 mL)使反應驟冷。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SZ-F**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SZ-G：向含於THF (50 mL)之粗製產物**SZ-F** (2.25 g, 6.50 mmol, 理論量)添加4M HCl (2 mL)。在環境溫度下攪拌該溶液1小時。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，並用飽和 Na_2CO_3 溶液(2 × 100 mL)清洗所得溶液。用EtOAc(100 mL)萃取合併的水層。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/EtOAc=20:1)純化殘餘物，得到1.78 g 期望產物**SZ-G** (5.94 mmol, 91%產率)。**SZ-G**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ ：5.13 (1H, qt), 1.66 (3H, dt), 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

合成化合物SZ-H。向三甲基碘化氧鎢(6.53 g, 29.70 mmol)含於無水DMSO(30 mL)之溶液添加氫化鈉(60重量%，1.19 mg, 29.70 mmol)。在25℃下攪拌該混合物1小時。然後添加粗製化合物**SZ-G** (2.05 g, 受一些 PPh_3 污染, 理論量, 1.78 g, 5.94 mmol)含於無水THF (10 mL)之溶液。在25℃下攪拌該混合物過夜。藉由添加水(5 mL)使

反應驟冷。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，並先後用水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SZ-H**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SZ-I：向粗製反應物**SZ-H** (理論量，1.21 g，3.85 mmol)含於無水THF (30 mL)之溶液逐份添加氫化鋰鋁(731 mg，19.25 mmol)。在25℃下攪拌該懸浮液1小時。然後藉由先後添加EtOAc (5 mL)及水(5 mL)使反應驟冷。過濾灰白色固體，並用EtOAc (5×100 mL)充分清洗。用鹽水(200 mL)清洗合併的濾液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/EtOAc=15:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SZ-I** (560 mg，1.78 mmol，2步驟總產率30%)。**SZ-I**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)：5.11 (1H, qt), 2.05 (1H, s), 1.56 (3H, s), 1.17 (3H, s), 0.91(3H, d), 0.88 (3H, s)。

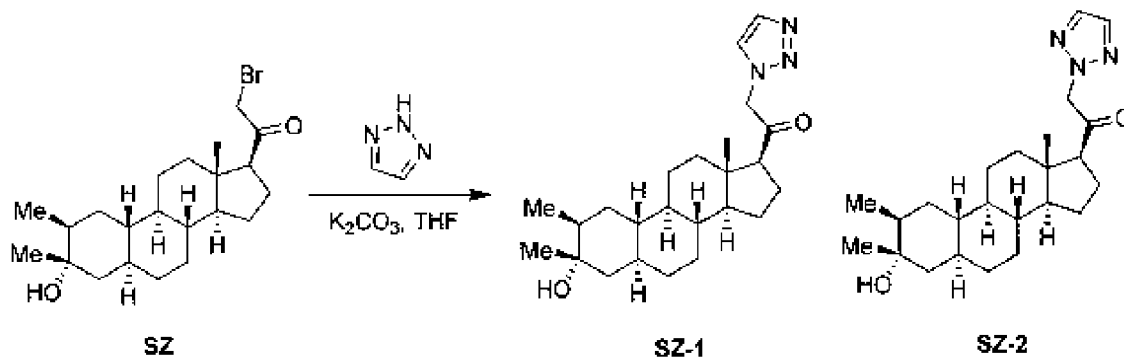
合成化合物SZ-J。向反應物**SZ-I** (320 mg，1.013 mmol)含於無水THF (20 mL)之溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M，5.07 mL，5.065 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜，然後藉由添加水(4 mL)使反應驟冷。先後添加2M NaOH水溶液(8 mL)及30% H_2O_2 (8 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用EtOAc(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2×100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SZ-J**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SZ-K。向粗製化合物**SZ-J** (320 mg，1.013 mmol)含於二氯甲烷(30 mL)之溶液逐份添加重鉻酸吡錠(PDC) (1.14 mg，3.039 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜。然後使該混合物濾過短矽膠墊，並用二氯甲烷(3×50 mL)清洗矽膠。合併所有濾液，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/EtOAc=6:1)純化殘餘物，得

到呈灰白色固體之產物**SZ-K** (140 mg, 0.422 mmol, 產率42%, 2步驟)。 **SZ-K**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.54 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.99 (1H, td), 1.82-1.86 (1H, m), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.61 (3H, s)。 **SZ-K**: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 209.79, 71.09, 63.94, 55.87, 47.94, 47.78, 46.97, 44.35, 41.16, 40.20, 39.04, 37.93, 34.48, 33.13, 31.55, 30.91, 28.45, 25.80, 24.20, 22.73, 15.15, 13.43。

合成化合物**SZ**。向化合物**SZ-K**(100 mg, 0.301 mmol)含於甲醇(10 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(152 mg, 0.903 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液2小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SZ**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

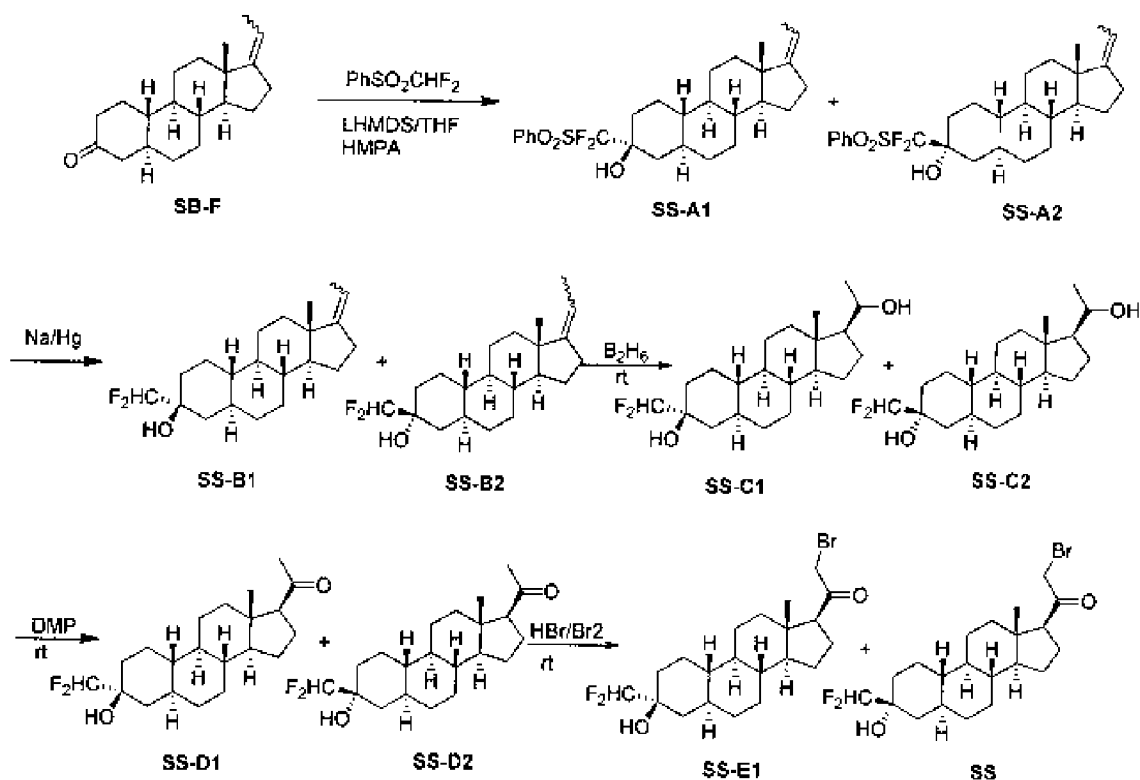
實例61.合成化合物**SZ-1**及**SZ-2**。



向粗製化合物**SZ**(80 mg, 0.195 mmol)含於無水THF (6 mL)之溶液先後添加1,2,3-三唑(40.4 mg, 0.585 mmol)及碳酸鉀(80.9 mg, 0.585 mmol)。在50℃加熱該溶液過夜。然後用EtOAc(100 mL)稀釋該溶液。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中

濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SZ-1** (15 mg, 19%)及產物**SZ-2**(6 mg, 7.7%)。 **SZ-1** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.28 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.68 (3H, s)。 **SZ-2** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.69 (2H, s), 5.25 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.60 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.71 (3H, s)。

實例62.合成SS及SS中間物。



合成化合物**SS-A1**及**SS-A2**。在 -78°C 及 N_2 下，向化合物**SB-F**(800 mg, 2.79 mmol)及 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (540 mg, 2.79 mmol)含於THF (25 mL)及HMPA (0.5 mL)之溶液逐滴添加LHMDs (4 mL, 1M含於THF)。在 -78°C 下攪拌2小時後，用 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)使反應混合物驟冷，以容許溫至室溫，然後用 Et_2O (20 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物，得到化合物**SS-A1**及**SS-A2**之混合

物(650 mg)。藉由對掌性HPLC進一步純化混合物，得到化合物**SS-A1** (250 mg， $t = 3.29$ min)及**SS-A2** (230 mg， $t = 3.89$ min)。

合成化合物SS-B2。在 -20°C 及 N_2 下，向化合物**SS-A2** (230 mg，0.489 mmol)及無水 Na_2HPO_4 (150 mg)含於無水甲醇(5 mL)之溶液添加 Na/Hg 汞齊(700 mg)。在 -20°C 至 0°C 下攪拌1小時，傾倒出甲醇溶液，並用 Et_2O (5×3 mL)清洗固體殘餘物。在真空下移除合併的有機相，並添加20 mL鹽水，隨後用 Et_2O 萃取。用 MgSO_4 乾燥合併的醚相，過濾並濃縮。藉由矽膠層析($\text{PE/EA} = 10/1$)純化粗製產物，得到化合物**SS-B2** (120 mg，73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 0.92(s, 3H)。

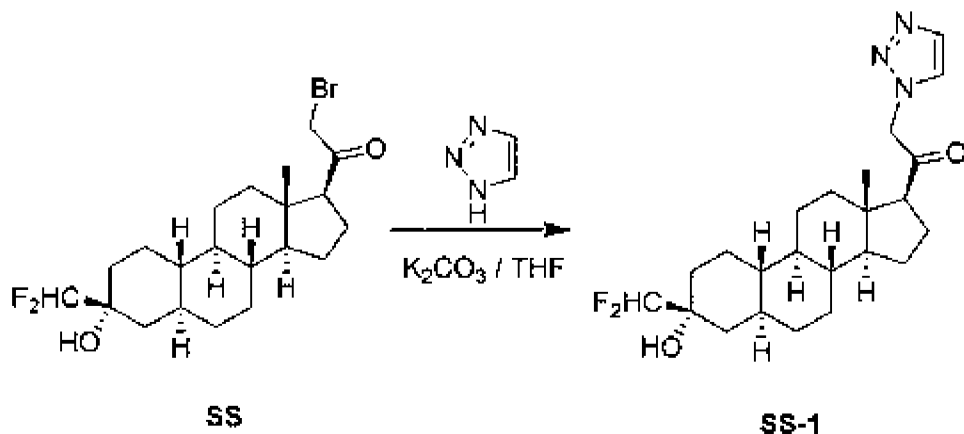
合成化合物SS-C2。向化合物**SS-B2**(120 mg，0.355 mmol)含於無水THF (5 mL)之溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物(1.20 mL；1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH 水溶液(1 mL)及30% H_2O_2 水溶液(1.2 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮得到化合物**SS-C2**(180 mg粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SS-D2。向化合物**SS-C2** (180 mg粗物質)含於10 mL濕二氯甲烷(二氯甲烷已與幾毫升 H_2O 一起振盪，然後與水層分離)之溶液添加戴斯-馬丁高碘酸鹽(380 mg，0.896 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，用二氯甲烷(3×10 mL)萃取反應混合物。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮。藉由層析在矽膠(石油醚/乙酸乙酯=1:5)上純化殘餘物，得到

呈灰白色固體之化合物 **SS-D2** (70 mg, 就兩步驟而言為 55.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.90-5.61 (t, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

合成化合物 SS。向化合物 **SS-D2** (50 mg, 0.14 mmol) 含於 MeOH (5 mL) 之溶液先後添加 2 滴 HBr (48%) 及溴 (100 mg, 0.62 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物傾倒於冰水中，然後用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取。用鹽水 (20 mL) 清洗合併的有機層，在 MgSO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得到化合物 **SS** (72 mg, 粗物質)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

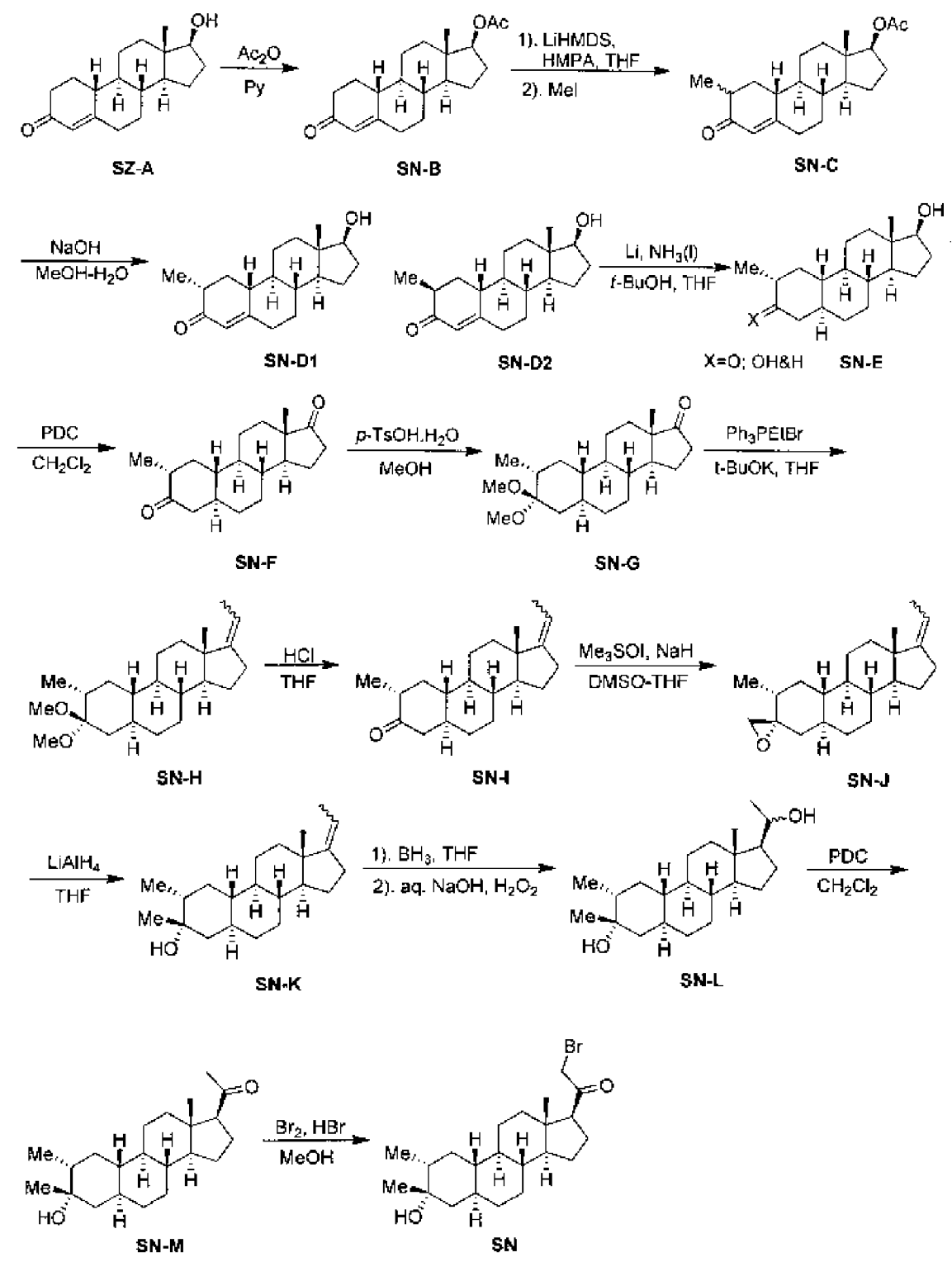
實例 63. 合成化合物 SS-1。



向 K_2CO_3 (126 mg, 0.92 mmol) 含於 THF (10 mL) 之懸浮液添加 1,2,3-1H-三唑 (22.4 mg, 0.92 mmol) 及化合物 **SS** (200 mg, 0.46 mmol)。在室溫下攪拌 15 小時後，將反應混合物傾倒至 5 mL H_2O 中，並用 EtOAc (2 $\times$ 10 mL) 萃取。用鹽水 (2 $\times$ 10 mL) 清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈灰白色固體之 **SS-1** (53.8 mg, 0.13 mmol, 27.7%)。
SS-1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 5.25 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 2.65 (t, 1H), 0.69 (s, 3H)。

LCMS : Rt = 2.01 min . m/z = 422.3 [M+H]⁺ .

實例64.合成SN及SN中間物。



合成化合物SN-B。向反應物SN-A (10.0 g , 36.44 mmol)含於吡啶 (30 mL)之溶液添加乙酸酐 (5.0 mL , 52.89 mmol)。在60℃下攪拌該混合物過夜。然後將該溶液傾倒至冰水(200 mL)中。過濾白色沉澱

物，並溶解於乙酸乙酯(300 mL)中。用飽和 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 溶液(2×200 mL)清洗所得溶液，以移除殘餘吡啶。用鹽水(200 mL)進一步清洗有機層，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物 **SN-B** (11.125 g, 35.16 mmol, 產率=96%)。 **SN-B**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.83 (1H, s), 4.62 (1H, dd), 2.05 (3H, s), 0.86 (3H, s)。

合成化合物 **SN-C**。在 -78°C 下，向反應物 **SN-B** (4.68 g, 14.79 mmol) 含於 THF (150 mL) 之溶液添加 LiHMDS (1.0M, 含於 THF 溶液, 17.74 mL, 17.74 mmol)。在 -78°C 下攪拌該溶液 30 分鐘。然後添加 HMPA (3.09 mL, 17.74 mmol)。在 -78°C 下又攪拌該溶液 30 分鐘。然後添加碘甲烷 (2.76 mL, 44.37 mmol)。在 -78°C 下又攪拌該溶液 2 小時，並溫至室溫，並攪拌 1 小時。藉由添加水 (10 mL) 使反應驟冷。在真空中移除大部分 THF 溶劑。然後用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋殘餘物，並用鹽水 (2×200 mL) 清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈稠油之粗製產物 **SN-C** (4.50 g, 13.62 mmol, 產率=92%)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。 **SN-C**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.75 (1H, s), 4.62 (1H, t), 2.05 (3H, s), 1.10 (3H, d), 0.86 (3H, s)。

合成化合物 **SN-D1** 及 **SN-D2**。向粗製反應物 **SN-C** (11.62 g, 35.16 mmol, 理論量) 含於甲醇 (100 mL) 及水 (20 mL) 之溶液添加氫氧化鈉 (2.81 g, 70.32 mmol)。在 60°C 加熱該溶液 1 小時。然後在真空中移除大部分甲醇溶劑。藉由 2M HCl 將殘餘溶液酸化至 pH 5 至 6。以乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取水層。用鹽水 (200 mL) 清洗合併的有機萃取物，

在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=5:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之純淨產物 **SN-D1** (2.354 g, 8.162 mmol, 產率=23%) 及純淨產物 **SN-D2** (5.306 g, 18.40 mmol, 產率=50%)。 **SN-D1** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.81 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。 **SN-D2** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s)。

合成化合物 SN-E。在 -78°C 下，向液態氨(200 mL)添加鋰(1.80 g, 260 mmol)。然後該液體變成深藍色。然後將反應物 **SN-D1** (3.0 g, 10.40 mmol) 含於 $t\text{-BuOH}$ (1.0 mL, 10.40 mmol) 及 THF (100 mL) 之溶液添加至 Li-氨溶液。在 -78°C 下攪拌該混合物 4 小時。然後添加 NH_4Cl 固體(20 g)，以使反應驟冷。該混合物自深藍色變成白色。使該混合物溫至室溫，並在通風櫥中蒸發氨過夜。向殘餘物添加水(300 mL)。藉由濃 HCl 將混合物酸化至 pH 6 至 7。添加乙酸乙酯(300 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)進一步萃取分離的水層。用鹽水(300 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物 **SN-E** 無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物 SN-F。向粗製反應物 **SN-E** (1.749 g, 6.022 mmol) 含於二氯甲烷(60 mL)之溶液添加重鉻酸吡錠(PDC) (3.398 g, 9.033 mmol)。在室溫下攪拌該混合物過夜。使溶液濾過短矽藻土墊。用 CH_2Cl_2 (3×50 mL) 清洗矽藻土。在真空中濃縮合併的 CH_2Cl_2 溶液。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=5:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物 **SN-F** (1.298 g, 4.50 mmol, 產率=75%)。 **SN-F** : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

合成化合物SN-G。向反應物**SN-F**(1.948 g, 6.754 mmol)含於無水甲醇(50 mL)之溶液添加對甲苯磺酸單水合物(128 mg, 0.6754 mmol)。在70℃加熱該溶液3小時。藉由添加飽和Na₂CO₃溶液(10 mL)使反應驟冷。在真空中移除大部分甲醇溶劑。然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。用飽和Na₂CO₃溶液(2 × 100 mL)清洗所得溶液。用乙酸乙酯(50 mL)萃取合併的水層。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=10:1，添加0.1% NEt₃)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SN-G**(652 mg, 1.949 mmol, 產率=29%)。此外，亦回收起始材料(1.338 g)。所以，基於所回收起始材料之產率為92%。**SN-G**：¹H NMR (500 MHz, d6-丙酮) δ(ppm)：3.079 (3H, s), 3.075 (3H, s), 2.38 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 0.91 (3H, d, J=7.2 Hz), 0.85 (3H, s)。

合成化合物SN-H。向溴化乙基三苯基磷(8.795 g, 23.69 mmol)含於無水THF (20 mL)之溶液添加t-BuOK (2.658 g, 23.69 mmol)。然後溶液變成微紅色，並在70℃下加熱2小時。一次性添加反應物**SN-G**(1.642 g, 4.909 mmol)。在70℃下加熱該溶液過夜。藉由添加水(10 mL)使反應驟冷。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SN-H**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SN-I：向含於THF (30 mL)之粗製產物**SN-H**(1.702 g, 4.909 mmol, 理論量)添加2M HCl (3 mL)。在環境溫度下攪拌該溶液1小時。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，並用飽和Na₂CO₃溶液(2 × 100 mL)清洗所得溶液。用乙酸乙酯(100 mL)萃取合併的水層。用鹽水(100 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃

縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=100:3)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之粗製產物**SN-I** (1.746 g)，其受一些未分離之 PPh_3 之污染。藉由 ^1H NMR光譜積分判斷，期望產物對 PPh_3 之比為3:1，所以期望產物**SN-I**之量係1.354 g (4.506 mmol)，產率為92%。**SN-I**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)：5.13 (1H, qt), 1.66 (3H, dt), 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s)。

合成化合物SN-J。向三甲基碘化氧鎢(5.213 g，23.69 mmol)含於無水DMSO(30 mL)之溶液添加氫化鈉(60重量%，948 mg，23.69 mmol)。在25℃下攪拌該混合物1小時。然後添加粗製反應物(1.746 g，受一些殘餘 PPh_3 污染，理論量，1.354 g，4.506 mmol)含於無水THF (10 mL)之溶液。在25℃下攪拌該混合物過夜。藉由添加水(5 mL)使反應驟冷。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，並先後用水(2 × 100 mL)及鹽水(100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SN-J**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SN-K：向粗製反應物**SN-J**(理論量，1.417 g，4.506 mmol)含於無水THF (30 mL)之溶液逐份添加氫化鋰鋁(342 mg，9.012 mmol)。在25℃下攪拌該懸浮液1小時。然後藉由先後添加乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)使反應驟冷。過濾灰白色固體，並用乙酸乙酯(5 × 100 mL)充分清洗。用鹽水(200 mL)清洗合併的濾液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SN-K**(458 mg，1.447 mmol，2步驟總產率=32%)。

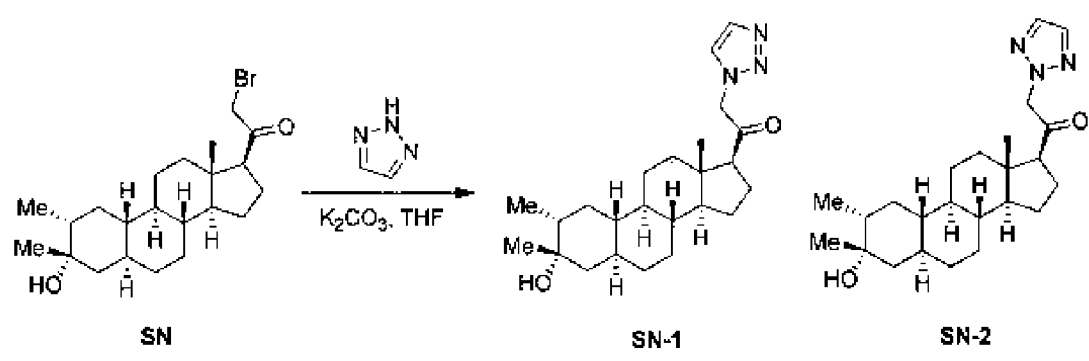
合成化合物SN-L。向反應物**SN-K** (458 mg，1.447 mmol)含於無水THF (15 mL)之溶液添加 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0M，7.23 mL，7.23 mmol)。

在25℃下攪拌該溶液過夜。然後藉由添加水(5 mL)使反應驟冷。先後添加2M NaOH溶液(10 mL)及30% H₂O₂ (10 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SN-M。向粗製反應物**SN-L**(484 mg, 1.447 mmol, 理論量)含於二氯甲烷(40 mL)之溶液逐份添加重鉻酸吡錠(PDC) (1633 mg, 4.341 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜。然後使該混合物濾過短矽膠墊，並用二氯甲烷(3 × 50 mL)清洗矽膠。合併所有濾液，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚/乙酸乙酯=8:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SN-M**(305 mg, 0.917 mmol, 產率=63%(2步驟))。**SN-L**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：2.54 (1H, t 0, 2.12-2.19 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.99 (1H, td), 1.80-1.86 (1H, m), 1.17 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.61 (3H, s)。**SN-M**：¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：209.75, 71.09, 63.96, 55.89, 47.96, 47.80, 47.00, 44.35, 41.19, 40.22, 39.05, 37.95, 34.49, 33.14, 31.54, 30.92, 28.46, 25.82, 24.22, 22.76, 15.14, 13.45。

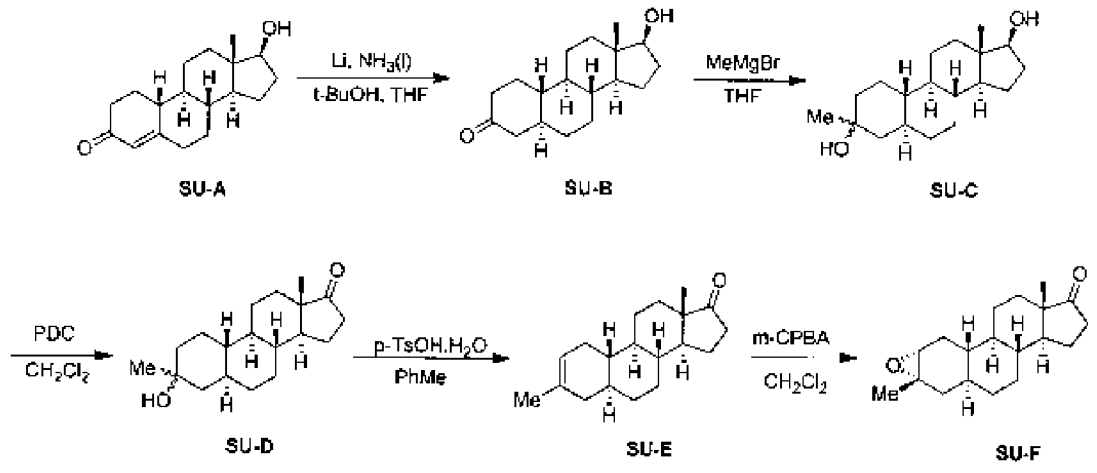
合成化合物SN。向反應物**SN-M**(100 mg, 0.301 mmol)含於甲醇(10 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(152 mg, 0.903 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SN**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

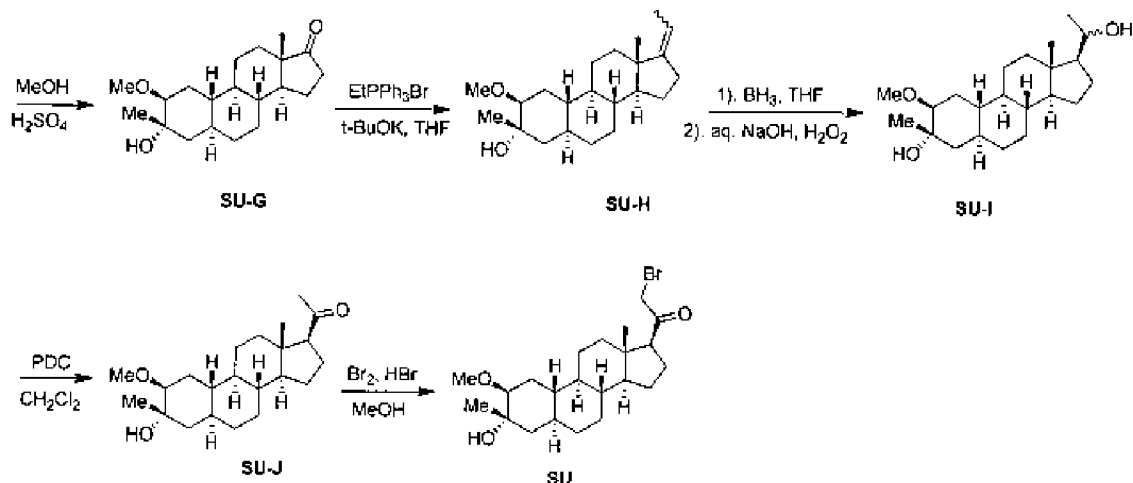
實例65.合成化合物SN-1及SN-2。



向粗製反應物**SN**(124 mg , 0.301 mmol)含於無水THF (6 mL)之溶液先後添加1,2,3-三唑(31 mg , 0.45 mmol)及碳酸鉀(62 mg , 0.45 mmol)。在50℃下加熱該溶液過夜。然後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋該溶液。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SN-1** (21 mg , 0.0526 mmol , 產率=17%)及產物**SN-2**(16 mg , 0.0400 mmol , 產率=13%)。 **SN-1** : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.20 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 2.21 (1H, dd), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.68 (3H, s) 。 **SN-2** : ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.69 (2H, s), 5.27 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.60 (1H, t), 2.20 (1H, dd), 1.17 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.71 (3H, s) 。

實例66.合成SU及SU中間物。





合成化合物**SU-B**。在 -78°C 下，向 NH_3 （液態，2.0 L）添加鋰（7.0 g，1 mol）。該液體變成深藍色後，逐滴添加化合物**SU-A**（27.0 g，100 mmol）含於 $t\text{-BuOH}$ （7.4 g，100 mmol）及 THF （20 mL）之溶液。在 -78°C 下攪拌該混合物4小時。然後添加 NH_4Cl 固體（50 g），以使反應驟冷。該混合物自深藍色變成白色。使該混合物溫至室溫，並蒸發氨過夜。將殘餘物溶解於0.5N HCl 水溶液（50 mL）中，並用二氯甲烷（200 mL $\times$ 3）萃取。用飽和 NaHCO_3 （200 mL）及鹽水（200 mL）清洗合併的有機層，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析（ $\text{PE}/\text{EtOAc}=4:1$ ）純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SU-B**（18.98 g，68.7%）。**SU-B**： ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ (ppm)：3.66 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.83-1.81 (2H, m), 1.50 (1H, s), 0.77 (3H, s)。

合成化合物**SU-C**。在 0°C 下，將19.0 g化合物**SU-B**（68.84 mmol）樣本溶解於50 mL THF 中。然後在30 min內逐滴添加70 mL含於 THF 之 MeMgBr （3M）。使反應在 0°C 下保持8小時。用冰冷水使反應混合物驟冷，並用 EtOAc （200 mL $\times$ 3）萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析（ $\text{PE}/\text{EtOAc}=5:1$ ）純化白

色殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SU-C**(19.0 g，94%)。**SU-C**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

合成化合物SU-D。向化合物**SU-C**(19.0 g，65.07 mmol)含於二氯甲烷(100 mL)之溶液添加重鉻酸吡錠(PDC) (48.9 g，130.14 mmol)。在室溫下攪拌該混合物過夜。使溶液濾過短矽藻土墊。用CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)清洗矽藻土。在真空中濃縮合併的CH₂Cl₂溶液。藉由急驟層析(溶離液：PE/EtOAc =5:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SU-D** (10.0 g，53%)。**SU-D**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

合成化合物SU-E：向化合物**SU-D** (5.0 g，17.2 mmol)含於無水甲苯(100 mL)之溶液添加矽膠上之對甲苯磺酸(80 g)，在45℃下攪拌混合物1小時。藉由用PE/EtOAc (10/1)溶離，移除矽膠之不可溶副產物。該粗製產物**SU-E** (3.20 g，11.75 mmol)無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SU-F：向化合物**SU-E** (3.20 g，11.75 mmol)含於10 mL無水二氯甲烷之溶液添加mCPBA (4.04 g，23.50mmol)，並在室溫下攪拌該反應混合物過夜。然後用CH₂Cl₂萃取反應混合物，用NaHCO₃ (100 mL)及鹽水清洗合併的有機層兩次，在Na₂SO₄上乾燥並濃縮。該粗製產物**SU-F**無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SU-G。向化合物**SU-F** (11.75 mmol)含於甲醇之溶液添加H₂SO₄ (0.5 mL)，並在室溫下攪拌反應混合物2小時。然後用CH₂Cl₂(200 mL × 3)萃取反應溶液，用NaHCO₃ (100 mL)及鹽水清洗合併的有機層，在Na₂SO₄上乾燥並濃縮。藉由層析(PE/EtOAc = 10:1)純

化殘餘物，得到呈灰白色固體之化合物**SU-G**(3.30 g，10.30 mmol，就兩步驟而言產率=87%)。

合成化合物SU-H。向溴化乙基三苯基磷(11.52 g，31.0 mmol)含於無水THF (20 mL)之溶液添加t-BuOK (3.48 g，31.0 mmol)。該溶液變成微紅色，並在70℃下加熱3小時。然後一次性添加化合物**SU-G**(3.30 g，10.30 mmol)。在70℃下加熱反應溶液過夜，然後藉由添加水(10 mL)驟冷。用EtOAc(200 mL)稀釋混合物，並用鹽水(2 × 100 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。該粗製產物**SU-H**(1.90 g)無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

合成化合物SU-I。向化合物**SU-H**(1.90 g，5.72 mmol)含於無水THF(20 mL)之溶液添加BH₃-THF(18 mL 1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液(12 mL)及30% H₂O₂(20 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用EA(100 mL× 3)萃取。用10% Na₂S₂O₃水溶液(50 mL)、鹽水清洗合併的有機層，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SU-I**(1.86 g，5.31 mmol)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

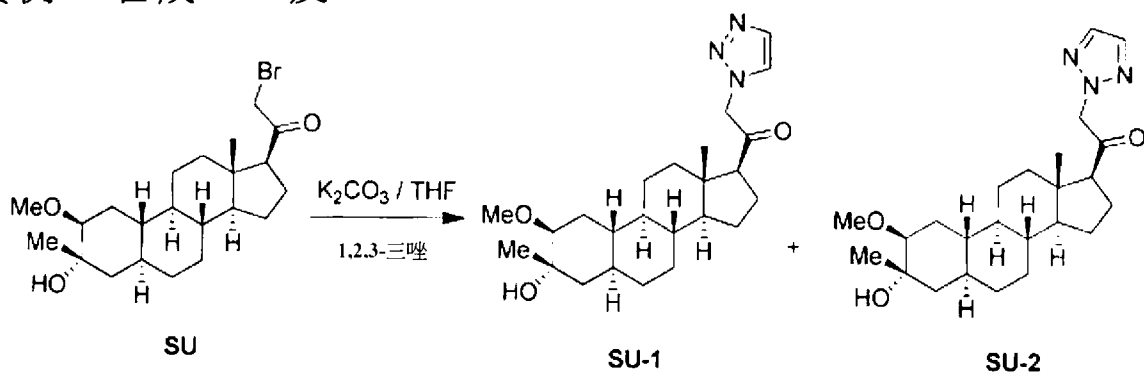
合成化合物SU-J。向粗製化合物**SU-I**(1.86 g，5.31 mmol)含於二氯甲烷(50 mL)之溶液逐份添加重鉻酸吡錠(PDC) (3.98 g，10.62 mmol)。在25℃下攪拌該溶液過夜。然後使該混合物濾過短矽膠墊，並用二氯甲烷(3 × 50 mL)清洗。合併所有濾液，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：PE/EtOAc =10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SU-J** (1.20 g，3.45 mmol，65%)。

SU-J：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：3.33 (3H, s), 3.04

(1H, s), 2.53 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.26 (3H, s), 0.62 (3H, s)

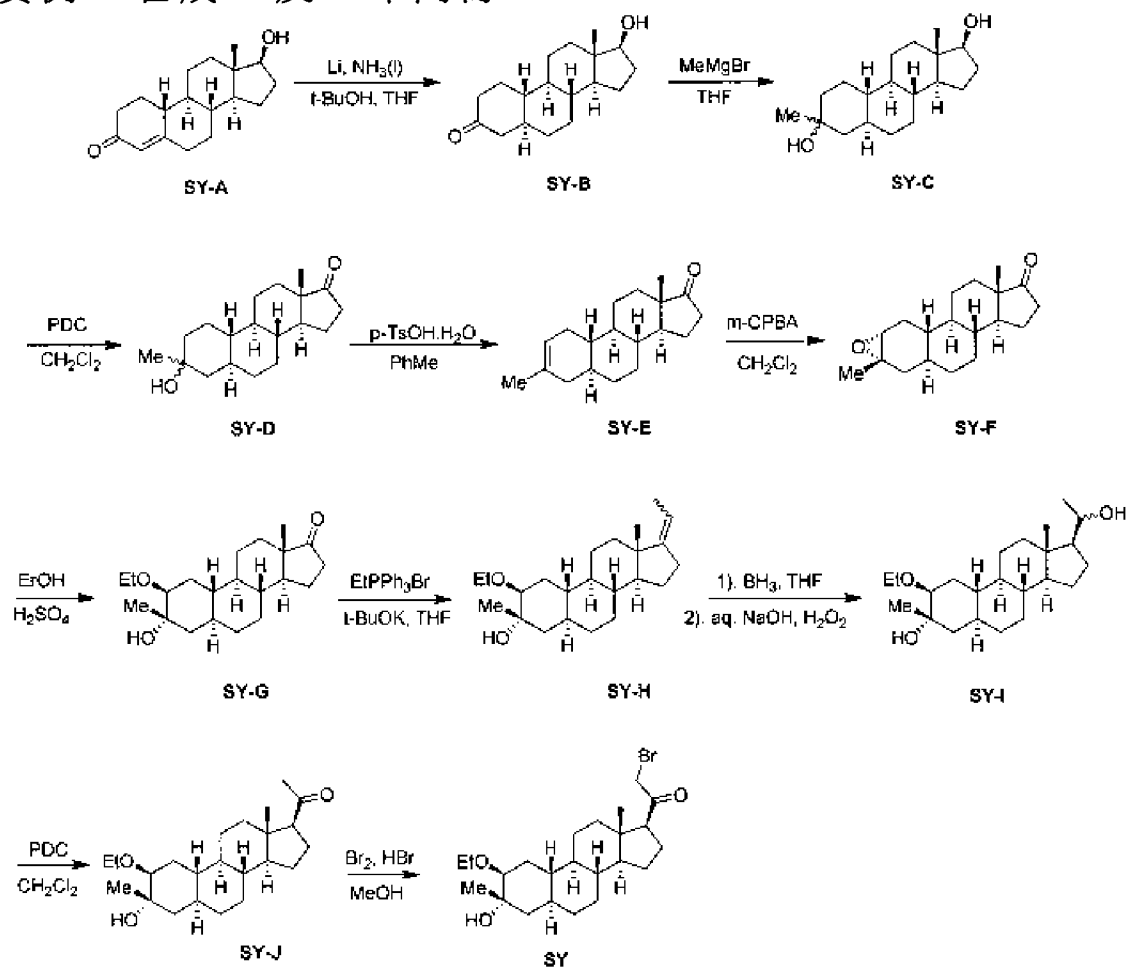
合成化合物**SU**。向反應物**SU-J**(100 mg, 0.287 mmol)含於甲醇(10 mL)之溶液先後添加48% HBr(152 mg, 0.903 mmol)及溴(0.08 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時。然後將該混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(50 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SU**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

實例67.合成SU-1及SU-2。



向粗製化合物**SU**(100 mg, 0.243 mmol)含於無水THF (6 mL)之溶液先後添加1,2,3-三唑(34 mg, 0.50 mmol)及碳酸鉀(70 mg, 0.50 mmol)。在50℃下加熱該溶液過夜。然後用EtOAc(100 mL)稀釋該溶液。用鹽水(2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SU-1** (35 mg, 0.084 mmol, 產率=34%)及產物**SU-2**(20 mg, 0.048 mmol, 產率=20%)。 **SU-1**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 3.34 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.65 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.68 (3H, s)。 **SU-2**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.22 (1H, AB), 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.59 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

實例68.合成SY及SY中間物。



合成化合物**SY-B**。在 -78°C 下，向 NH_3 （液態，2.0 L）添加鋰（7.0 g，1 mol）。該液體變成深藍色後，逐滴添加反應物**SY-A**（27.0 g，100 mmol）含於t-BuOH（7.4 g，100 mmol）及THF（20 mL）之溶液。在 -78°C 下攪拌混合物4小時後，然後添加 NH_4Cl 固體（50 g）使反應驟冷。然後該混合物自深藍色變成白色。使該混合物溫至室溫，並在通風櫥中蒸發氨過夜。將殘餘物溶解於0.5N HCl （50 mL）中，並用二氯甲烷（200 mL $\times$ 3）萃取。用飽和 NaHCO_3 （200 mL）及鹽水（200 mL）清洗合併的有機層，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析（PE/EA=4:1）純化粗製產物，得到呈灰白色固體之產物**SY-B**（18.98 g，68.76 mmol，產率=68.7%）。**SY-B**： ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ (ppm)：3.66 (1H, t), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.83-1.81 (2H, m),

1.50 (1H, s), 0.77 (3H, s)。

合成化合物SY-C。在0℃下，將19.0 g化合物**SY-B** (68.84 mmol)溶解於50 mL THF中。然後歷時30分鐘逐滴添加70 mL含於THF之MeMgBr(3M)，然後使反應在0℃下保持8小時。用冰冷水使反應混合物驟冷，並用EA(200 mL × 3)萃取。用鹽水清洗合併的有機層，在硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(PE/EA=5:1)純化白色殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SY-C**(19.0 g，65.07 mmol，產率=94%)。**SY-C**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

合成化合物SY-D。在室溫下，向反應物**SY-C** (19.0 g，65.07 mmol)含於二氯甲烷(100 mL)之溶液添加重鉻酸吡錠(PDC) (48.9 g，130.14 mmol)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。使溶液濾過短矽藻土墊。用CH₂Cl₂ (3 × 100 mL)清洗矽藻土。在真空中濃縮合併的CH₂Cl₂溶液。藉由急驟層析(溶離液：PE/EA =5:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SY-D**(10.0 g，34.48 mmol，產率=53%)。**SY-D**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

合成化合物SY-E：向化合物**SY-D** (5.0 g，17.2 mmol)含於無水甲苯(100 mL)之溶液快速添加矽膠上之對甲苯磺酸(80 g)，在45℃下攪拌混合物1小時。藉由用(PE/EA =30:1)溶離自矽膠移除產物。該粗製產物**SY-E** (3.20 g，11.75 mmol)無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SY-F：向**SY-E** (3.20 g，11.75 mmol)含於10 mL無水二氯甲烷之溶液添加mCPBA (4.04 g，23.50 mmol)，並在室溫下攪拌

該反應混合物過夜。然後用 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)萃取溶液，並用 NaHCO_3 (100 mL)及鹽水清洗合併的有機層兩次，在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮。該粗製產物**SY-F**無需進一步純化即可用於下一步驟中。

合成化合物SY-G。向化合物**SY-F** (900 mg, 3.12 mmol)含於乙醇 (50 mL)之溶液添加濃 H_2SO_4 (0.5 mL)，並在室溫下攪拌反應混合物2小時。TLC指示完成轉化時，立即用 CH_2Cl_2 (200 mL × 3)萃取溶液，用 NaHCO_3 (100 mL)及鹽水清洗合併的有機層，在 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮。藉由層析(PE/EA=10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之化合物**SY-G** (600 mg, 1.80 mmol，就兩步驟而言產率=57.6%)。

合成化合物SY-H。向溴化乙基三苯基鏷 (1.99 g, 5.96 mmol)含於無水THF (10 mL)之溶液添加t-BuOK (500 mg, 4.48 mmol)。該溶液變成微紅色，並在70°C下加熱3小時。然後一次性添加反應物**SY-G** (600 mg, 1.79 mmol)。在70°C下加熱該溶液過夜。藉由添加水 (5 mL)使反應驟冷。用乙酸乙酯 (100 mL)稀釋混合物，並用鹽水 (2 × 50 mL)清洗所得溶液，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SY-H** (1.55 g, 4.48 mmol, 75.2%)。

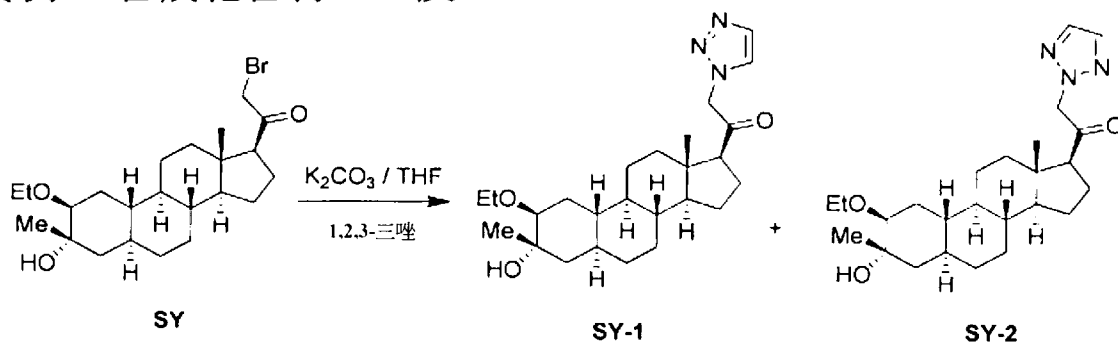
合成化合物SY-I。向化合物**SY-H** (1.20 g, 3.47 mmol)含於無水THF (20 mL)之溶液添加 BH_3 -THF (18 mL 1.0M溶液，含於THF)。在室溫下攪拌1小時後，使反應混合物在冰浴中冷卻，然後先後用10% NaOH水溶液 (10 mL)及30% H_2O_2 (15 mL)緩慢驟冷。使混合物在室溫下攪拌1小時，然後用EA (100 mL × 3)萃取。用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL)、鹽水清洗合併的有機層，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮，得到粗製化合物**SY-I** (1.12 g)。該粗製產物無需進一步純化即可用於下一

步驟中。

合成化合物SY-J。在室溫下，向粗製反應物**SY-I**(1.12 g, 3.08 mmol)含於二氯甲烷(50 mL)之溶液逐份添加重鉻酸吡錠(PDC) (3.32 g, 6.16 mmol)。在25℃下攪拌溶液過夜，然後使該混合物瀘過短矽膠墊，並用二氯甲烷(3 × 50 mL)清洗矽膠。合併所有瀘液，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(溶離液：PE/EA =10:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之產物**SY-J**(0.95 g, 2.62 mmol, 產率=85.1%)。**SY-J**：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm)：3.59 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.14 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.62 (3H, s)。

合成化合物**SY**。向反應物**SY-J**(80 mg, 0.221 mmol)含於甲醇(5 mL)之溶液先後添加48%氫溴酸(148 mg, 0.884 mmol)及溴(241 mg, 0.077 mL, 1.505 mmol)。在25℃下加熱該溶液1.5小時，然後將混合物傾倒至冷水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取所得固體。用鹽水(20 mL)清洗合併的有機萃取物，在硫酸鎂上乾燥並在真空中濃縮。粗製產物**SY**無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

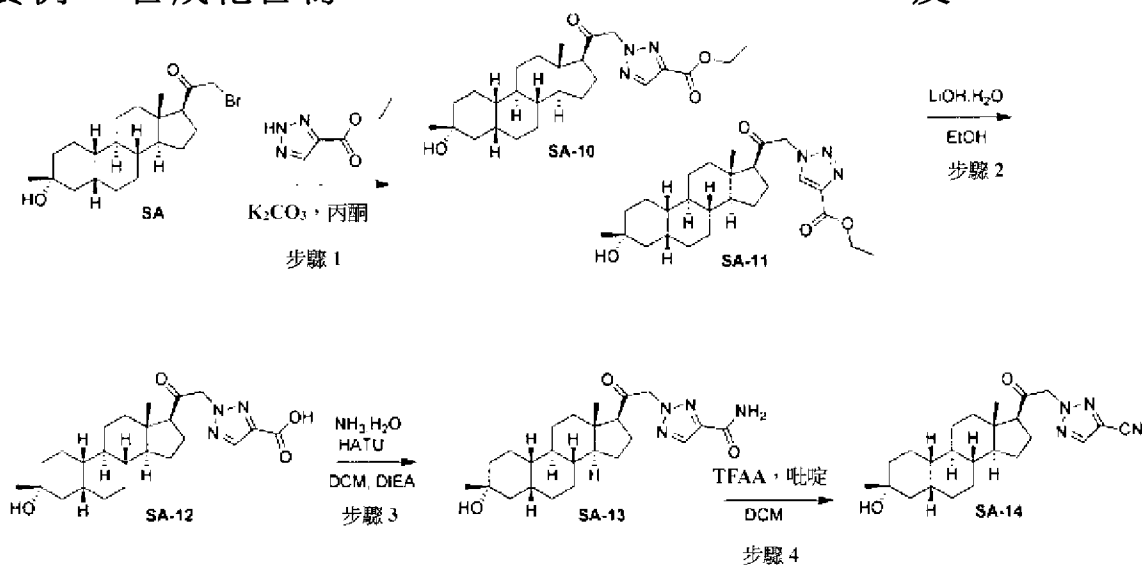
實例69.合成化合物SY-1及SY-2。



向化合物**SY**(110 mg，粗物質)含於無水THF (5 mL)之溶液添加碳酸鉀(100 mg)及0.3 mL 1H-1,2,3-三唑。在50℃下攪拌反應混合物兩天，然後用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)清洗合併的EtOAc

萃取物，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物**SY-1** (23 mg，產率=21%)及**SY-2** (9 mg，產率=8%)。**SY-1**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)：7.77 (1H, s), 7.66 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.13 (1H, AB), 3.61-3.57 (1H, m), 3.38-3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.64 (1H), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.68 (3H, s)。**SY-2**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm)：7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.61-3.57 (1H, m), 3.38-3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.59 (1H, t), 2.08-1.97 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.72 (3H, s)。

實例70.合成化合物SA-10、SA-11、SA-12、SA-13及SA-14。



步驟1.在 25°C 下，向SA(4.3 g，10.8 mmol)含於丙酮(50 mL)之溶液添加 K_2CO_3 (2.98 g，21.6 mmol)及2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯(2.28 g，16.2 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物12小時。TLC顯示起始物質消失。藉由水(30 mL)使反應驟冷，然後用EA (30 mL $\times$ 2)萃取。用飽和鹽水(50 mL)清洗合併的有機相，在無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(100至200網目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=3/1至EA)純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-10** (2.6 g，純度：95%，產

率：50%，54 mg供遞送用)及呈淺黃色固體之**SA-11** (1.5 g，純度：95%，產率：28.7%，21 mg供遞送用)。**SA-10**：¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400MHz δ 8.11 (s, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.91-1.60 (m, 7H), 1.50-1.23 (m, 18H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.71 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 1.081 min，在2 min內層析，30-90AB，純度98.95%，MS ESI，C₂₆H₃₉N₃O₄ [M-H₂O+H]⁺計算值440，實測值440。**SA-11**：¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400MHz δ 8.17 (s, 1H), 5.33-5.12 (m, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 10H), 1.37-1.21 (m, 8H), 1.18-1.02 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 1.000 min，在2 min內層析，30-90AB，純度96.6%，MS ESI，C₂₆H₃₉N₃O₄ [M-H₂O+H]⁺計算值440，實測值440。

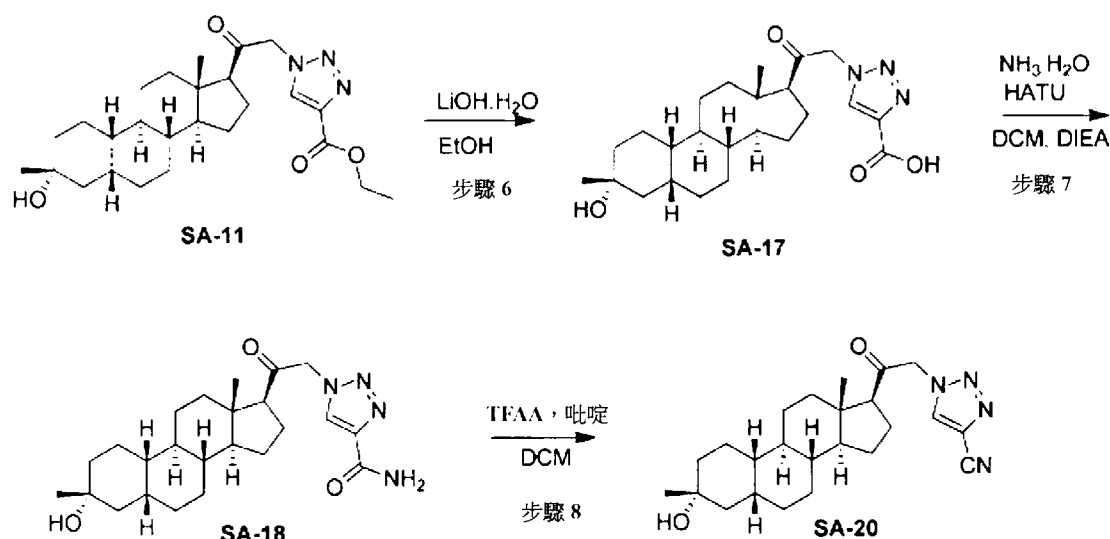
步驟2.在25℃下，向**SA-10**(300 mg，655 μmol)含於EtOH (8 mL)之溶液添加LiOH·H₂O(137 mg，3.27 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。將反應傾倒至水(20 mL)中，並用HCl(2M)酸化至pH 3至4，用EA (50 mL × 2)萃取。在真空中使合併的有機層濃縮。藉由製備型HPLC(0.05% HCl-ACN)純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-12** (90 mg，純度：100%，產率：32%，28 mg供遞送用)及副產物(13 mg，純度：100%，產率：4.62%)。**SA-12**：¹H NMR DMSO Bruker_P_400MHz δ 8.24 (s, 1H), 5.76-5.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 8H), 1.49-1.23 (m, 10H), 1.16-1.04 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。LCMS *R*_t = 0.913 min，在2 min內層析，30-90AB，純度96.6%，MS ESI，C₂₄H₃₅N₃O₄

[M+Na]⁺計算值452，實測值452。

步驟3.在25℃下，向**SA-12**(300 mg，698 μmol)含於DCM(15 mL)之溶液添加HATU (395 mg，1.04 mmol)、DIEA (224 mg，1.74 mmol)。在25℃下攪拌該混合物15 min。向該溶液添加氨水(0.3 mL，26%含於水)。在25℃下攪拌混合物30 min。LCMS顯示反應完成。使該混合物濃縮。藉由製備型HPLC(0.05% HCl-ACN)純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-13**(120 mg，純度：100%，產率：40.1%)。**SA-13**：¹H NMR DMSO Bruker_A_400MHz δ 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.63-5.33 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.78-0.94 (m, 25H), 0.60 (s, 3H)。LCMS R_t = 0.878 min，在2 min內層析，30-90AB，純度100%，MS ESI，C₂₄H₃₆N₄O₃ [M-H₂O+H]⁺ 計算值411，實測值411。

步驟4.在25℃下，向**SA-13**(82 mg，191 μmol)含於DCM(4 mL)之溶液添加TFAA (120 mg，573 μmol)、吡啶(60.3 mg，764 μmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。濃縮混合物，並藉由製備型HPLC (0.1% TFA-ACN)純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-14**(35 mg，純度：98.8%，產率：44%)。**SA-14**：¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400MHz δ 8.04-8.00 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.58-1.06 (m, 11H), 0.71 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.313 min，在2 min內層析，30-90AB，純度98.8%，MS ESI，C₂₄H₃₄N₄O₂ [M-H₂O+H]計算值393，實測值393。

實例71.合成化合物**SA-17**、**SA-18**及**SA-20**。



步驟6.在25℃下，向**SA-11**(200 mg，437 μ mol)含於EtOH (5 mL)之溶液添加LiOH·H₂O(91.4 mg，2.18 mmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。將反應傾倒至水(20 mL)中，並用HCl(2M)酸化至pH 3至4，用EA (50 mL $\times$ 2)萃取。在真空中使合併的有機層濃縮。藉由製備型HPLC(0.05% HCl-ACN)純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-17** (86 mg，純度：100%，產率：45.9%，26 mg供遞送用)及副產物(12 mg，純度：100%，產率：6.41%)。**SA-17**：¹H NMR DMSO Bruker_N_400MHz δ 8.58 (s, 1H), 5.62-5.33 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 2.81 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.54-1.20 (m, 10H), 1.19-0.97 (m, 8H), 0.61 (s, 3H)。LCMS R_t = 0.867 min，在2 min內層析，30-90AB，純度100%，MS ESI，C₂₄H₃₅N₃O₄ [M-H₂O+H]計算值412，實測值412。

步驟7.在25℃下，向**SA-17**(200 mg，465 μ mol)含於DCM(10 mL)之溶液添加HATU(264 mg，697 μ mol)、DIEA (149 mg，1.16 mmol)。在25℃下攪拌該混合物15 min。向該溶液添加甲胺水合物(0.2 mL，26%含於水)。在25℃下攪拌混合物30 min。LCMS顯示反應完成。使該混合物濃縮。藉由製備型HPLC(0.05% HCl-ACN)純化殘餘物，得到

呈白色固體之**SA-18**(55 mg，純度：99.5%，產率：27.4%，10 mg供遞送用)。**SA-18**：¹H NMR DMSO Bruker_A_400MHz δ 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.59-5.31 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.78-0.96 (m, 23H), 0.59 (s, 3H)。LCMS R_t = 0.877 min，在2 min內層析，30-90AB，純度100%，MS ESI，C₂₄H₃₆N₄O₃ [M-H₂O+H]⁺計算值411，實測值411。

步驟8.在25℃下，向**SA-18**(45 mg，105 μmol)含於DCM(4 mL)之溶液添加TFAA (66.1 mg，315 μmol)、吡啶(33.1 mg，420 μmol)。在25℃下攪拌混合物16小時。LCMS顯示反應完成。濃縮混合物，並藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體之**SA-20** (6.5 mg，純度：98.89%，產率：14.8%)。**SA-20**：¹H NMR CDCl₃ Bruker_P_400MHz δ 8.13 (s, 1H), 5.37-5.13 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.60-1.23 (m, 9H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.263 min，在2 min內層析，30-90AB，純度98.89%，MS ESI，C₂₄H₃₄N₄O₂ [M-H₂O+H]⁺計算值393，實測值393。

分析方法

可使用各種分析評估本文所提供之化合物；下文描述分析之實例。

*TBPS*結合之類固醇抑制

已描述使用大鼠腦皮層膜在5 μM GABA存在下之[³⁵S]-第三丁基雙環硫代磷酸酯(TBPS)結合分析(Gee等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **241**, 346-353；Hawkinson等人，*Mol. Pharmacol.* 1994, **46**, 977-985；Lewin, A.H等人，*Mol. Pharmacol.* 1989, **35**, 189-194)。

簡言之，二氧化碳麻醉之Sprague-Dawley大鼠(200至250 g)去頭後，快速移除皮層。使用玻璃/鐵氟龍均質器在10體積冰冷0.32 M蔗糖中使皮層均質化，並在4℃下以1500 × g離心10 min。在4℃下，以10,000 × g對所得上清液離心20 min，得到P2團塊。再次將P2團塊懸浮於200 mM NaCl/50 mM Na-K磷酸鹽pH 7.4緩衝液中，並在4℃下以10,000 × g離心10 min。重複此清洗程序兩次，並再次將該等團塊懸浮於10體積緩衝液中。在5 μM GABA存在下，將膜懸浮液之等分式樣(100 μL)與3 nM [³⁵S]-TBPS及測試藥物溶解於二甲基亞砷(DMSO)(最終0.5%)之5 μL等分式樣培育在一起。該培育過程用緩衝液將最終體積定為1.0 mL。在2 μM未標記TBPS存在下測定非特異性結合，且範圍為15至25%。在室溫下培育90 min後，藉由濾過玻璃纖維過濾器(Schleicher and Schuell No. 32)，使用細胞收集器(Brandel)終止分析，並用冰冷緩衝液沖洗三次。藉由液體閃爍光譜測定法測量過濾器之結合放射活性。利用棱柱(Prism)(GraphPad)對各藥物針對各濃度取平均之全部數據進行非線性曲線擬合。若藉助F-檢驗，平方和明顯較低，則將數據擬合至部分抑制模型而非完全抑制模型。類似地，若藉助F-檢驗，平方和明顯較低，則將數據擬合至雙組分抑制模型而非單組分抑制模型。用全部數據所用之相同模型測定個別實驗之測試化合物產生特異性結合之50%抑制之濃度(IC₅₀)及最大程度抑制(I_{max})，然後計算個別實驗之平均值±SEM。苦毒素充當此等研究之陽性對照，因為已證實其可強效地抑制TBPS結合。

篩選或可篩選各種化合物，以測定其作為活體外[³⁵S]-TBPS結合之調節劑之潛力。按照或可按照上述程序進行此等分析。

重組型 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 及 $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA_A受體之膜片鉗電生理學

利用細胞電生理學來測定吾人GABA_A受體調節劑在異種細胞系統中之藥理性質。測試各化合物在次最大促效劑劑量(GABA EC₂₀ = 2 μ M)下影響GABA介導之電流之能力。經由脂質體轉染(Lipofectamine)法使LTK細胞穩定地轉染GABA受體之 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 子單元，並使CHO細胞瞬時轉染 $\alpha_4\beta_3\delta$ 子單元。細胞以約50至80%之匯合度傳代，然後接種至含2 ml完全培養基而無抗生素或抗黴菌劑之35 mm無菌培養皿上。對匯合細胞群進行電耦合(Pritchett等人，Science, 1988, **242**, 1306-1308.)。因為遠端細胞之反應不足以進行電壓鉗制，且由於不確定耦合程度(Verdoorn等人，Neuron 1990, **4**, 919-928.)，以可記錄單個細胞之密度培養細胞(與其他細胞無可見連接)。

利用PatchMaster軟體，以HEKA EPC-10放大器或者藉由使用高通量QPatch平台(Sophion)測量全細胞電流。所有實驗之電鍍槽液包含(以mM計)：NaCl 137 mM、KCl 4 mM、CaCl₂ 1.8 mM、MgCl₂ 1 mM、HEPES 10 mM、D-葡萄糖10 mM、pH (NaOH) 7.4。在一些情形下，亦添加0.005%聚氧乙烯蓖麻油(cremophor)。細胞內(吸管)溶液包含：KCl 130 mM、MgCl₂ 1 mM、Mg-ATP 5mM、HEPES 10 mM、EGTA 5mM，pH 7.2。在實驗期間，將細胞及溶液保持在室溫(19℃至30℃)下。就手動膜片鉗記錄而言，將細胞培養皿置於顯微鏡之培養皿固持器上，並用電鍍槽液連續灌注(1 ml/min)。在膜片電極與細胞間形成千兆歐姆(Gigaohm)密封後(吸管電阻(pipette resistance)範圍：2.5 M Ω 至6.0 M Ω ；密封電阻範圍：>1 G Ω)，跨吸管端之細胞膜破裂，確保電進入細胞內部(全細胞膜片組態)。就使用QPatch系統之實驗而言，細胞作為懸浮液轉移至QPatch系統之電鍍槽液中，並自動進行全細胞記錄。

細胞在 -80 mV 之保持電位下進行電壓鉗制。就分析測試物而言，在用漸增濃度之測試物連續預培育後，以 2 μ M GABA 刺激 GABA 受體。預培育持續時間為 30 s，且 GABA 刺激持續時間為 2 s。將測試物溶解於 DMSO 中，以形成原液 (10 mM)。在電鍍槽液中，將測試物稀釋至 0.01、0.1、1 及 10 μ M。在各細胞上測試所有濃度之測試物。將相對增效百分比定義為在測試物存在下響應 GABA 之峰值振幅 EC₂₀ 除以單獨響應 GABA 之峰值振幅 EC₂₀，乘以 100。

大鼠喪失翻正反射

根據以下程序獲得雄性 Sprague Dawley 大鼠之血漿藥物動力學及定性鎮靜作用評估。藉由靜脈內大丸劑劑量 (60 秒)，經由足背側靜脈，以含於適宜媒劑中之介於 5 至 15 mg/kg 間之劑量對大鼠給藥。為評估鎮靜作用，用手輕輕將大鼠限制在側臥位，以進行劑量投與。若在劑量投與期間觀察到肌肉張力下降，則逐漸減少限制。若動物無法回到直立位置，則記錄開始喪失翻正反射 (LRR) 時之時間。在給藥期間未出現 LRR 之情形下，以 5 分鐘間隔評估動物，此後使之以背仰臥放置。在 30 秒間隔內連續兩次緩慢或不完全翻正滿足喪失翻正反射之資格。開始 LRR 後，以相同方式每隔 5 分鐘評估動物。恢復翻正反射定義為大鼠在以背仰臥狀態放置時在 20 秒內使自身完全翻正的能力。將 LRR 之持續時間定義為 LRR 與恢復翻正反射間之時間間隔。

急性 PTZ 法

在戊四唑誘發之癲癇發作分析中，類似於 Giardina & Gasior (2009) *Curr Protoc Pharmacol*，第 5 章中所述方法評估測試化合物在小鼠中之抗驚厥效果。以五隻一組將雄性 CD-1 小鼠圈養在受控條件 (溫度 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C 及 12:12 光暗循環，在 8:00 am 時開燈)，且水及食物可無

限制獲得。圈養小鼠1週，然後測試行為，此時其等重25至35 g。就皮下投與而言，將戊四唑(PTZ，Sigma)溶解於0.9%無菌鹽水中，濃度為12 mg/mL。調配並經由口強飼法或腹膜內注射在預定時間點(通常為30或60分鐘)投與測試化合物，然後注射PTZ。所有溶液均為新製，並以10 ml/kg體重之量使用。

在投與化合物至少30 min前使小鼠適應測試室環境。將小鼠隨機分成至少四個測試組(媒劑及至少三個劑量之測試化合物)，每組10隻小鼠。投與化合物後，觀察小鼠在預定時間點(30或60分鐘)之定性鎮靜作用評估。在藥物預處理時間後，給小鼠s.c.注射PTZ (120 mg/kg)。PTZ注射後，立即將小鼠個別置於觀察室(25 × 15 × 15 cm)中，並啟動三路計時器。連續觀察各小鼠30 min，並由對處理盲目之觀察者記錄以下行為：1)持續3秒之陣攣性驚厥且隨後無翻正反射之延時，2)強直性驚厥延時，特徵為所有四肢僵硬伸展，與身體呈超過90度角，3)死亡延時，4)陣攣性及強直性驚厥之次數。數據以平均值 ± S.E.M呈現，並利用單因子方差分析及鄧恩(Dunnett's)或邦費羅尼(Bonferroni's)事後檢驗檢測媒劑與劑量組間之延時及次數的顯著差異。p值<0.05視為統計上顯著。

表1.示例性化合物之TBPS結合。

化合物結構	³⁵ S-TBPS放射性配體置換(IC ₅₀)
SB-1	C
SA-1	C
SA-2	B
SB-2	C
SL-1	D
SL-2	D
SV-1	C

SV-2	B
SW-1	D
SW-2	D
SZ-1	B
SZ-2	B
SN-1	B
SN-2	A
SU-1	C
SU-2	B
SA-3	A
SH-1	D
SH-2	D
SY-1	C
SY-2	C
SE-3	C
SE-4	B
SI-1	C
SF-1	C
SD-4	D
SA-6	A
SA-7	A
SQ-1	D
SP-1	D
SP-2	C
SM-1	C
SP-4	D
SO-2	D
SE-5	D
SE-6	D
SQ-5	D
SA-9	A
SB-6	B
SI-2	C
SD-1	D
SS-1	C
SF-4	C
SG-5	C
SM-5	C

就表1而言，「A」指示1 nM至50 nM之IC₅₀，「B」指示IC₅₀>50

nM至100 nM，「C」指示IC₅₀> 100 nM至500 nM，且「D」指示IC₅₀> 500 nM。

表2. 示例性化合物在GABA_A-R下之電生理學評估。

名稱	Ltk中之GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) Qpatch， 10 μ M下之效能 %	CHO中之GABA ($\alpha 4\beta 3\delta$)手動膜片， 10 μ M下之效能 %
SB-1	D	C
SA-1	B	D
SA-2	C	B
SB-2	B	B
SL-1	A	D
SL-2	A	D
SV-1	B	B
SV-2	B	B
SW-1	B	D
SZ-1	B	D
SZ-2	B	B
SN-1	B	D
SN-2	B	B
SU-1	B	D
SU-2	B	C
SA-3	B	C
SY-1	B	D
SY-2	B	C
SE-3	B	D
SE-4	B	C
SI-1	B	C
SF-1	B	D
SD-4	B	D
SA-6	B	C
SA-7	C	C

SE-1	B	D
SE-2	C	D
SQ-2	B	D
SP-2	B	D
SM-1	B	D
SQ-3	C	D
SP-3	B	D
SQ-4	B	D
SG-1	B	B
SA-4	C	C
SA-5	C	D
SB-4	B	C
SB-5	B	C
SD-2	B	D
SD-3	B	D
SI-3	B	C
SI-4	B	B
SG-3	B	D
SG-4	B	D
SV-3	B	C
SV-4	B	B
SM-3	C	D
SP-5	B	D
SQ-6	B	D
SF-2	B	C
SF-3	B	B
SV-5	B	B
SV-6	B	B
SA-8	B	D
SP-4	A	D
SO-1	B	D
SV-7	B	D
SE-6	A	D

SV-9	B	D
SV-8	C	D
SH-2	B	D
SM-4	C	D
SA-9	B	C
SB-6	B	B
SI-2	B	C
SG-5	C	C
SM-5	C	D
SF-4	B	D
SA-13*	B	C
SA-20*	B	D

就表2而言，GABA_A受體α1β2γ2及α4β3δ之效能%：「A」10至100，「B」>100至500，「C」>500；D表示數據無法獲得或尚未測定。

*在聚氧乙烯蓖麻油中

表3.喪失翻正反射(大鼠IV，5 mpk)

化合物	大鼠LRR之持續時間
SV-2	B
SA-3	B
SE-4	A
SA-7	B
SB-5	B
SV-5	B
SF-3	A
SV-3	A
SI-4	B

A ≤20 min；B > 20 min

LRR：喪失翻正反射

表4.將抗驚厥劑之最小有效劑量定義為顯著減少PTZ-處理小鼠之強直發作延時之最低劑量。

化合物	抗驚厥效果劑量
SA-2	B (PO)
SB-2	C (IP)
SV-1	B (PO)
SV-2	A (PO)
SI-1	B (PO)
SA-6	B (PO)
SA-7	A (PO)
SB-5	A (PO)
SI-3	A (PO)
SI-4	A (PO)
SV-4	B (PO)
SF-3	A (PO)
SV-5	A (PO)
SA-9	B (IP)
SB-6	B (IP)
SI-2	B (PO)

A ≤1 mpk；B >1至3 mpk；C > 3 mpk；PO-經口投與；IP-腹膜內注射。

其他實施例

在申請專利範圍中，除非有相反指示或從上下文明顯可知，否

則諸如「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」之冠詞可意指一或超過一。除非有相反指示或從上下文明顯可知，否則若一個、超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與之相關，則一或多個群組成員間包括「或」之技術方案或說明視為令人滿意。本發明包括其中正好一個群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與之相關之實施例。本發明包括其中超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與之相關之實施例。

此外，本發明涵蓋其中將一或多個所列技術方案之一或多個限值、元素、項目及描述性術語引入至另一技術方案之所有變體、組合及排列。例如，獨立於另一技術方案之任何技術方案均可經修改以包括可見於獨立於相同基本技術方案之任何其他技術方案中之一或多個限值。當要素係以清單(例如，馬庫西群組格式)呈現時，亦揭示該等要素之各子群組，且該群組可移除任何要素。一般而言，應理解，當將本發明或本發明之態樣稱為包括特定要素及/或特徵時，本發明之某些實施例或本發明之態樣係由(或大體上由)此等要素及/或特徵組成。為簡明起見，本文尚未明確以此等文字(*in haec verba*)列出彼等實施例。亦應注意，希望術語「包括」及「包含」具有開放含義，且允許包括其他要素或步驟。當給出範圍時，包括端點在內。此外，除非有相反指示或從上下文及一般技術者之理解明顯可知，否則在本發明之不同實施例中，表示為範圍之值可包括所述範圍內之任何具體值或子範圍，除非上下文另有明確規定，否則至該範圍之下限單位之十分之一。

本申請案提及各種授權專利案、公開專利申請案、期刊論文及其他公開案，其等全部以引用的方式併入本文中。若併入的任何參考

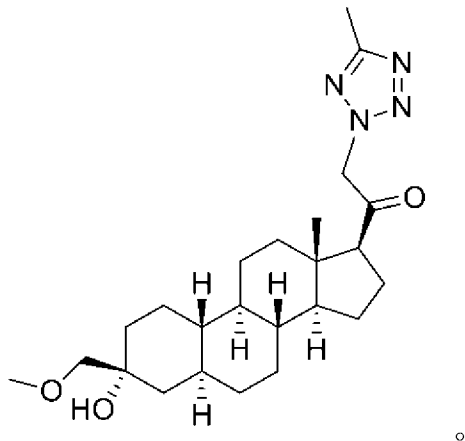
文獻與本說明書間存在衝突，則應以本說明書為準。此外，本發明之落於先前技術內之任何特定實施例可明確地排除在申請專利範圍之一者或多者之外。因為相信一般技術者知道此等實施例，所以即使文中並未明確排除，亦可排除其等。無論是否與存在先前技術有關，任何技術方案均可出於任何原因排除本發明之任何特定實施例。

熟習此項技術者應瞭解或能夠確定，僅使用一般實驗法，文中所述之特定實施例的許多等效物。不希望本文所述實施例之範圍受到以上說明之限制，而是由隨附申請專利範圍給出。一般技術者將瞭解，可在不脫離如以下申請專利範圍中所定義之本發明精神或範圍下對此說明進行各種變化及修改。

【發明申請專利範圍】

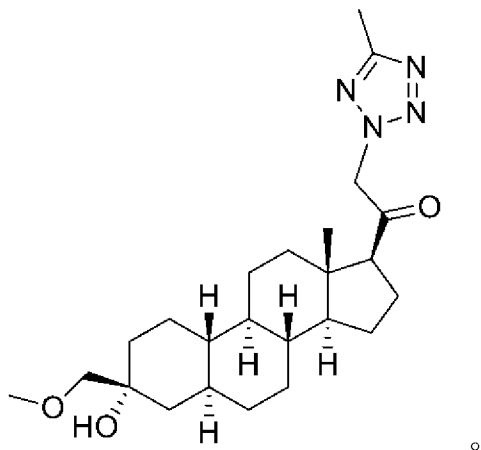
【請求項1】

一種具有下式之化合物：



【請求項2】

一種具有下式之化合物之醫藥上可接受的鹽：



【請求項3】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或如請求項2之醫藥上可接受的鹽及醫藥可接受的賦形劑。

【請求項4】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療CNS-相關病症之醫藥品，其中該CNS-相關病症係睡眠障礙、飲食障礙、情感障礙、精

神分裂症系列障礙、驚厥障礙、記憶及/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症系列障礙、疼痛、創傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙及/或戒斷症候群或耳鳴。

【請求項5】

如請求項4之用途，其中該CNS-相關病症係抑鬱。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該抑鬱係產後抑鬱。

【請求項7】

如請求項4之用途，其中該CNS-相關病症係顫抖。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該顫抖係原發性顫抖。

【請求項9】

如請求項4之用途，其中該CNS-相關病症係飲食障礙。

【請求項10】

如請求項4之用途，其中該藥物係用於經口投藥。

【請求項11】

如請求項4之用途，其中該CNS-相關病症係林-戈(Lennox-Gastaut)症候群或小管硬化症。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該CNS-相關病症係林-戈(Lennox-Gastaut)症候群。

【請求項13】

如請求項11之用途，其中該CNS-相關病症係小管硬化症。

【請求項14】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備在個體中治療帕金森氏症之醫藥品。

【請求項15】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備在個體中誘發鎮靜及/或麻醉之醫藥品。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該藥物經皮下、經靜脈內或經肌肉內投與。

【請求項17】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之癲癇發作之醫藥品。

【請求項18】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之癲癇症之醫藥品。

【請求項19】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之癲癇重積狀態(SE)之醫藥品。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該癲癇重積狀態係驚厥性癲癇重積狀

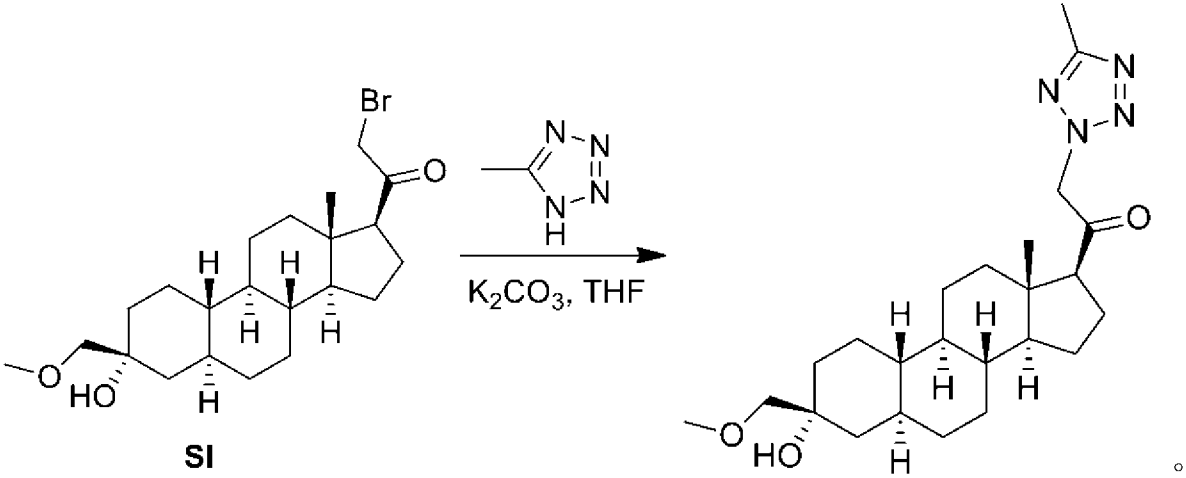
態或非驚厥性癲癇重積狀態。

【請求項21】

一種如請求項1之化合物、如請求項2之醫藥上可接受的鹽或如請求項3之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療與GABA功能相關之病症的醫藥品。

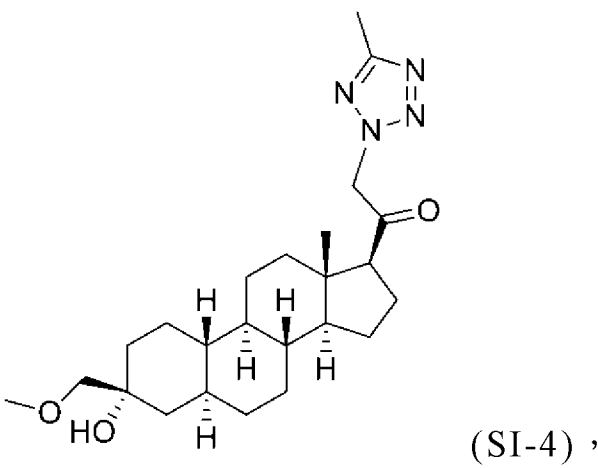
【請求項22】

一種製備如請求項1之化合物之方法，包含將5-甲基-1H-四唑與化合物SI在於THF中之K₂CO₃懸浮液中反應：



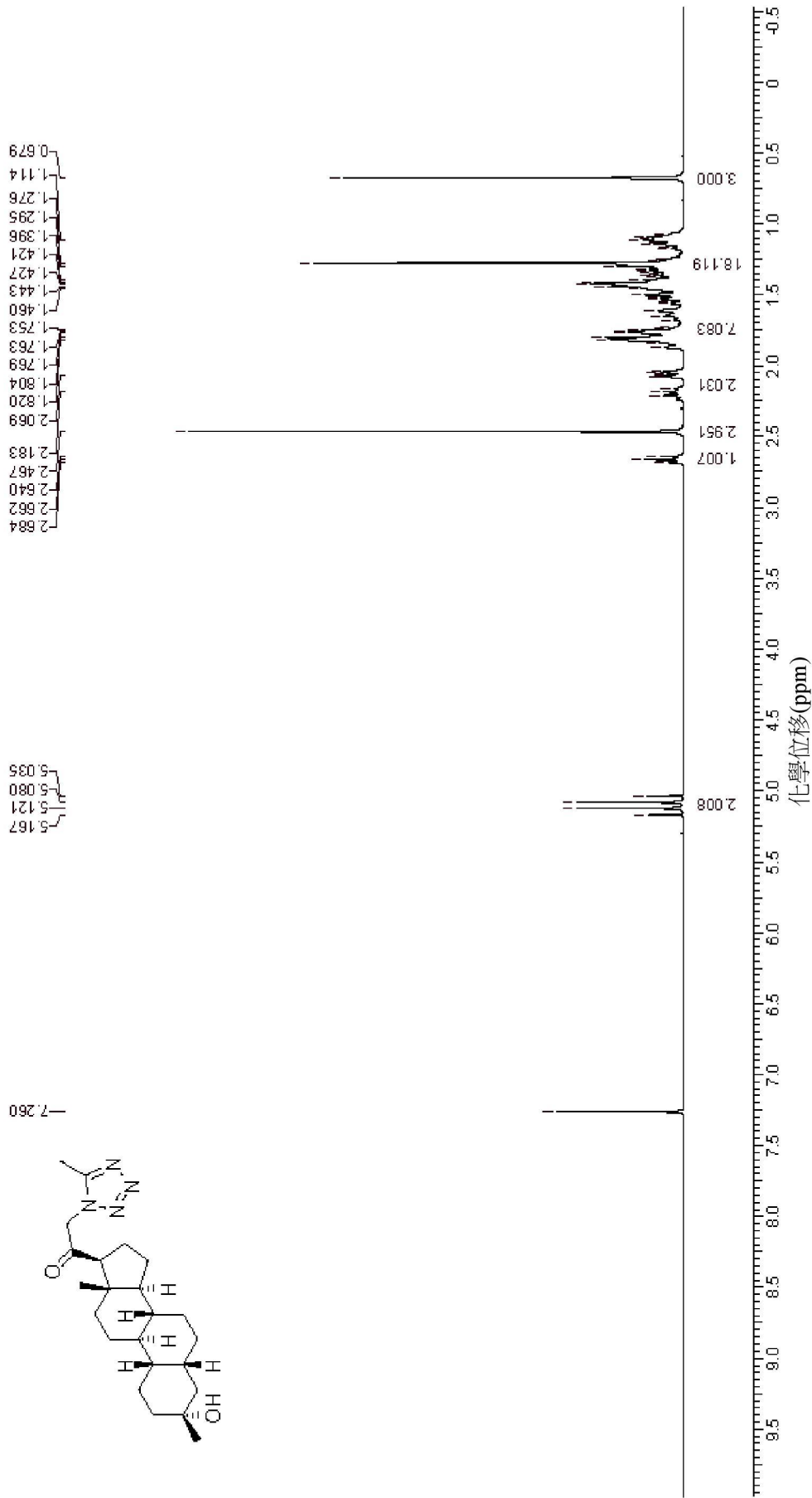
【請求項23】

一種組合物，其包含式(SI-4)化合物：

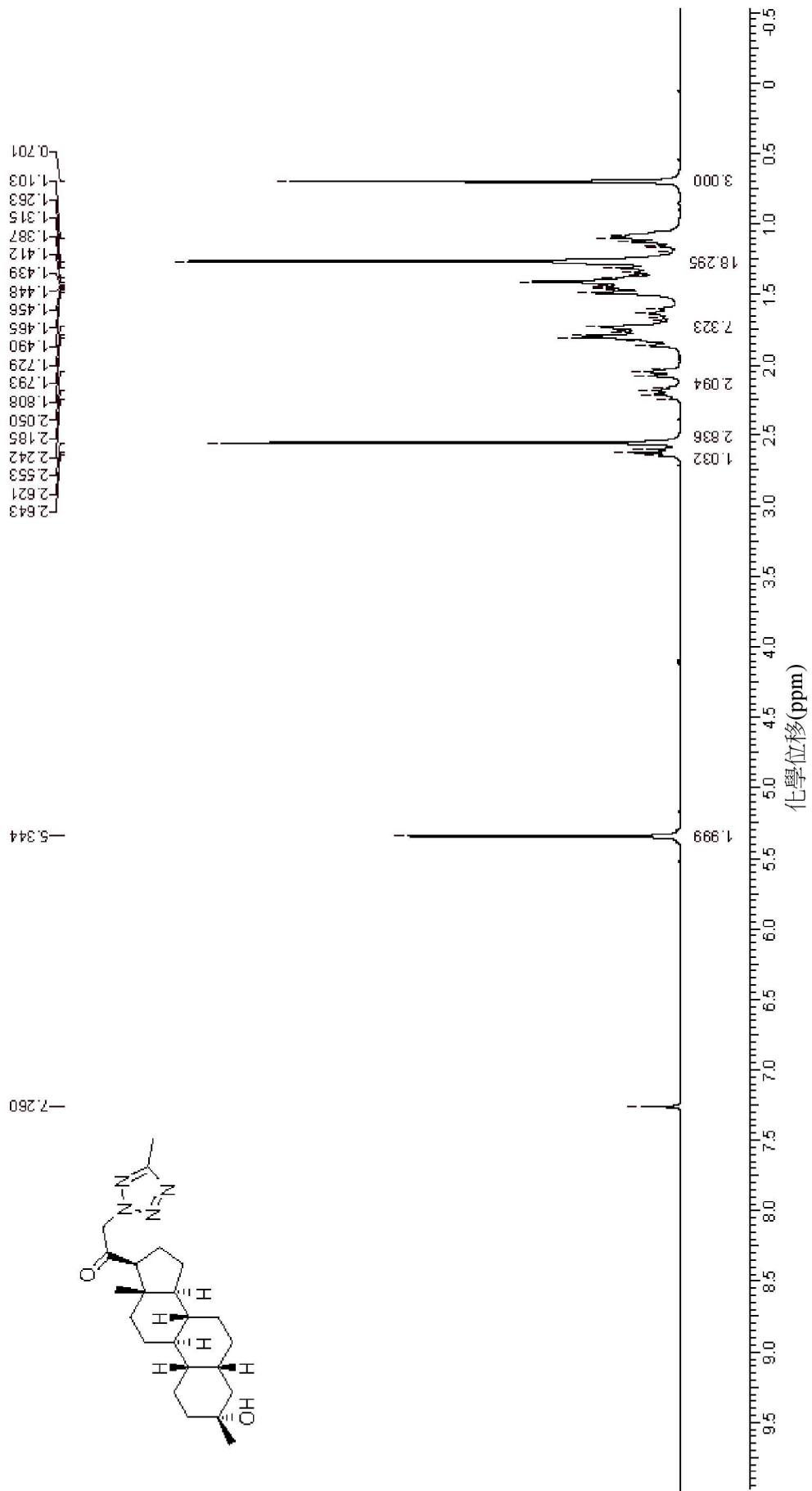


其中該組合物實質上不含式(SI-4)化合物的其他異構體。

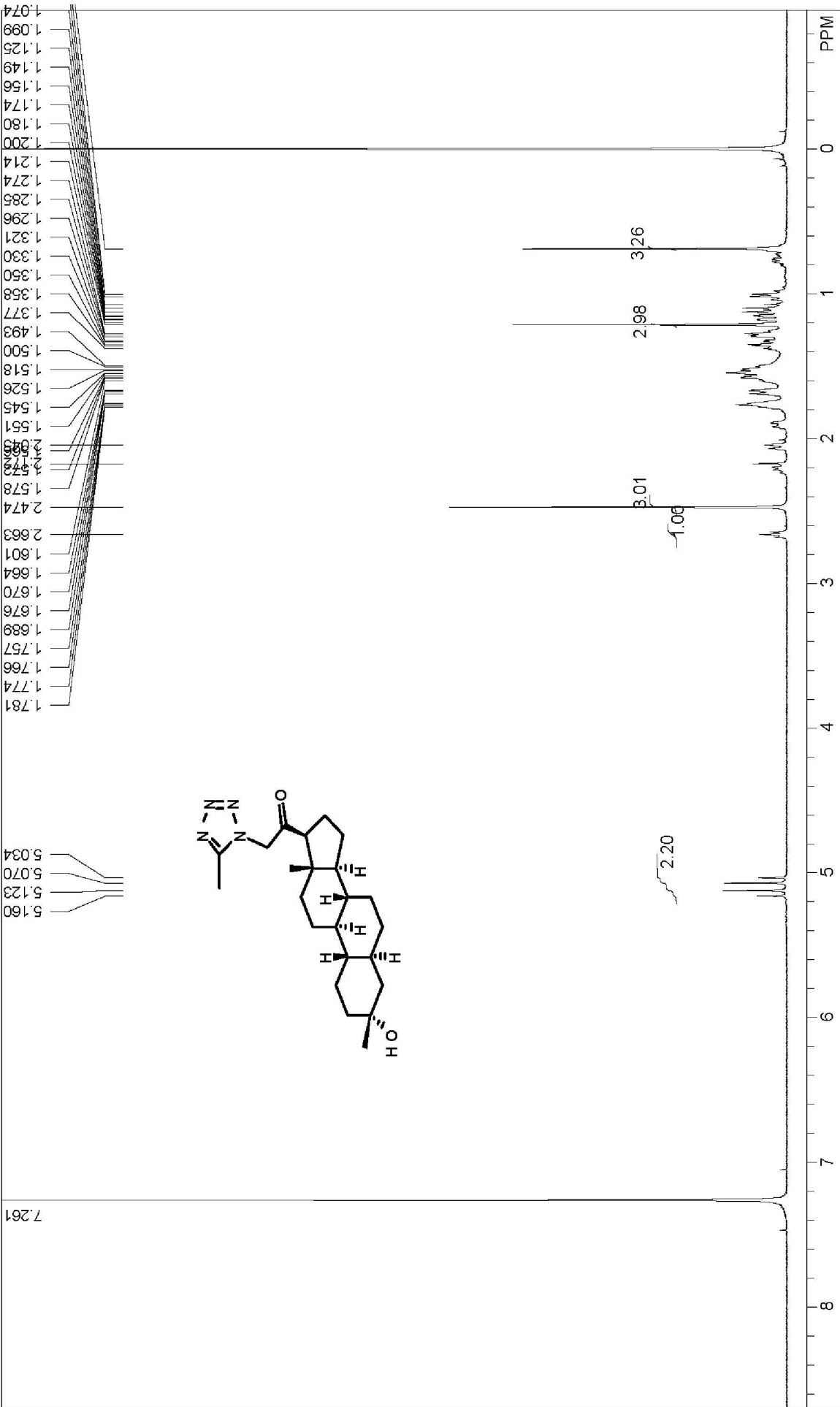
【發明圖式】



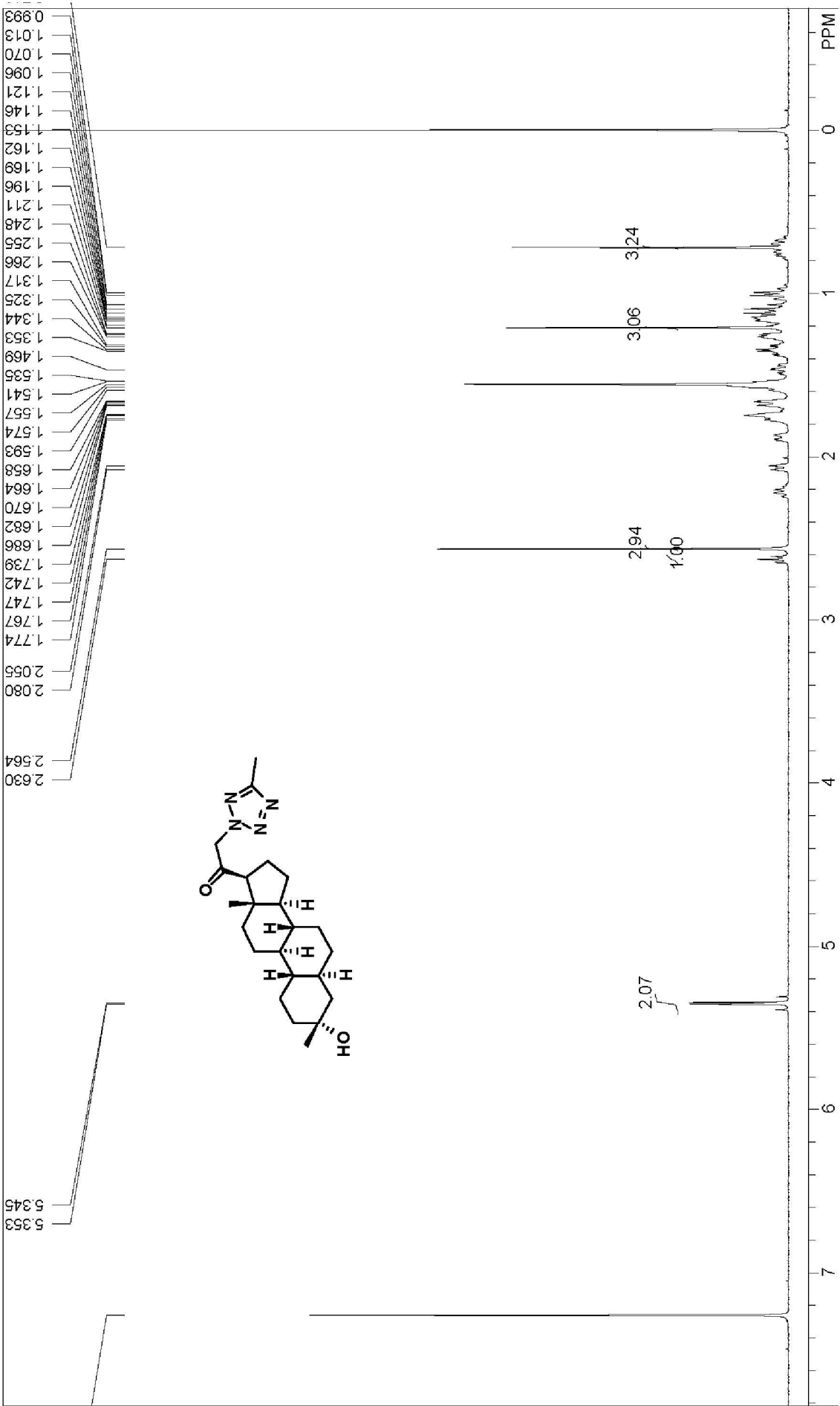
【圖1】



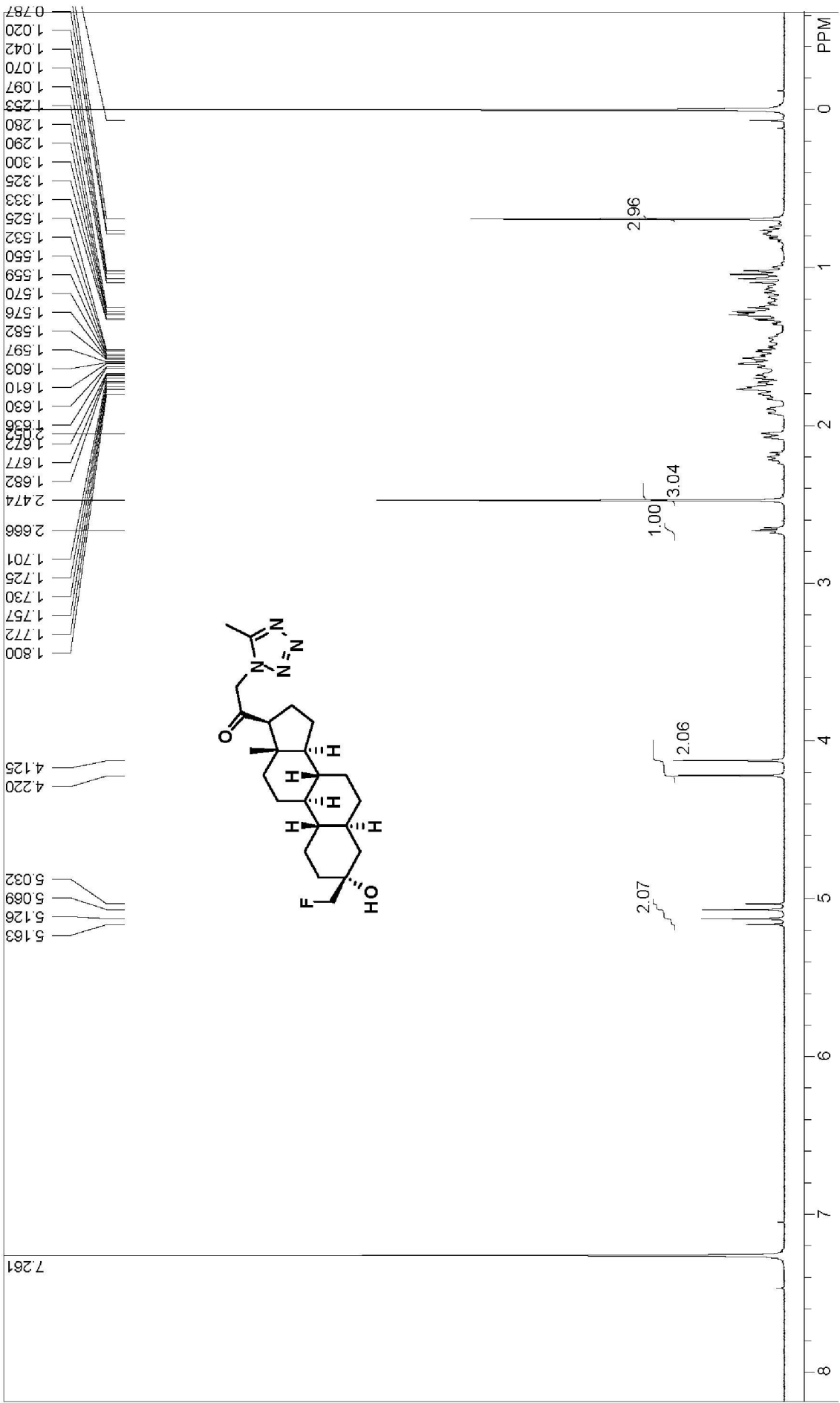
【圖2】



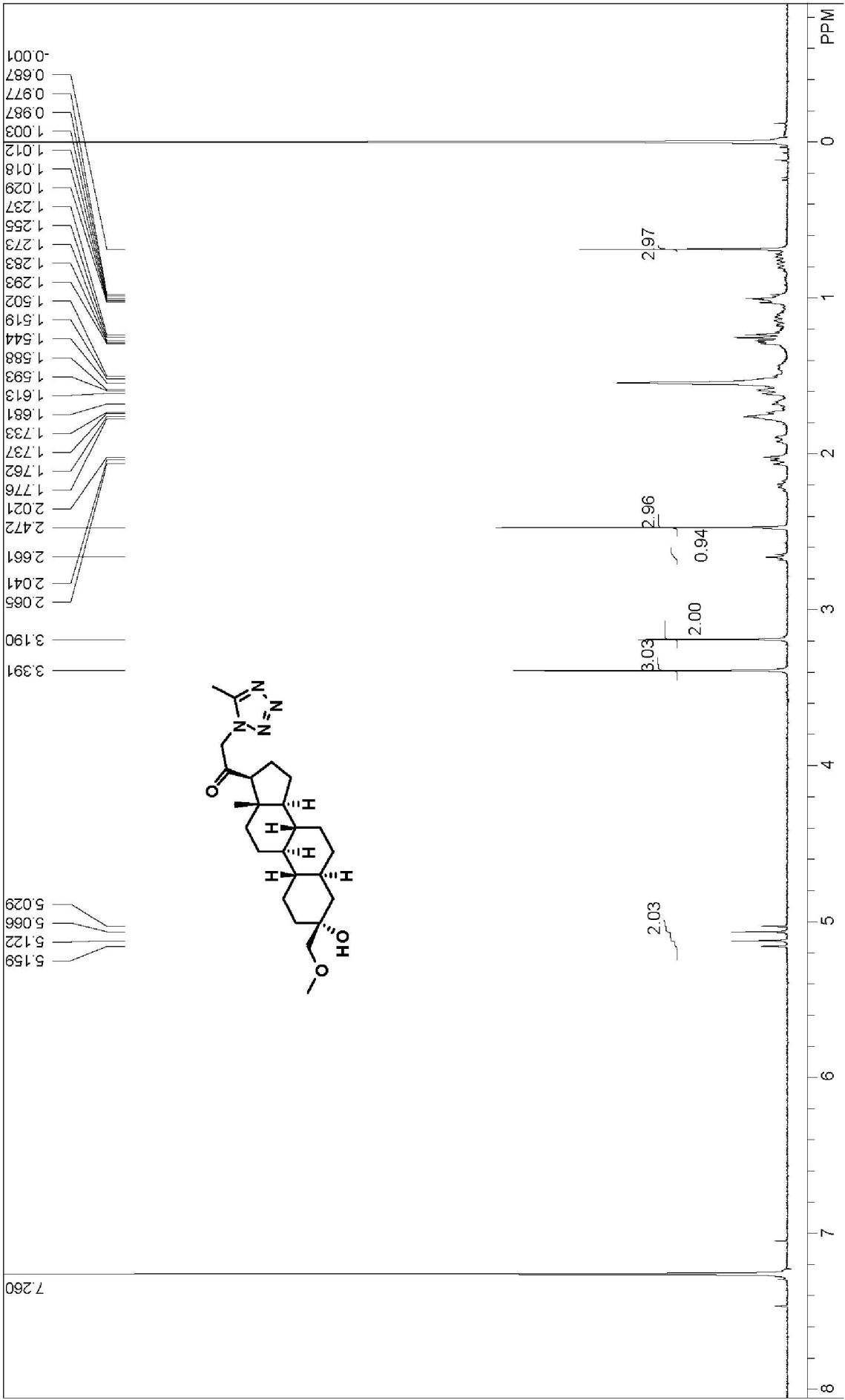
【圖3】



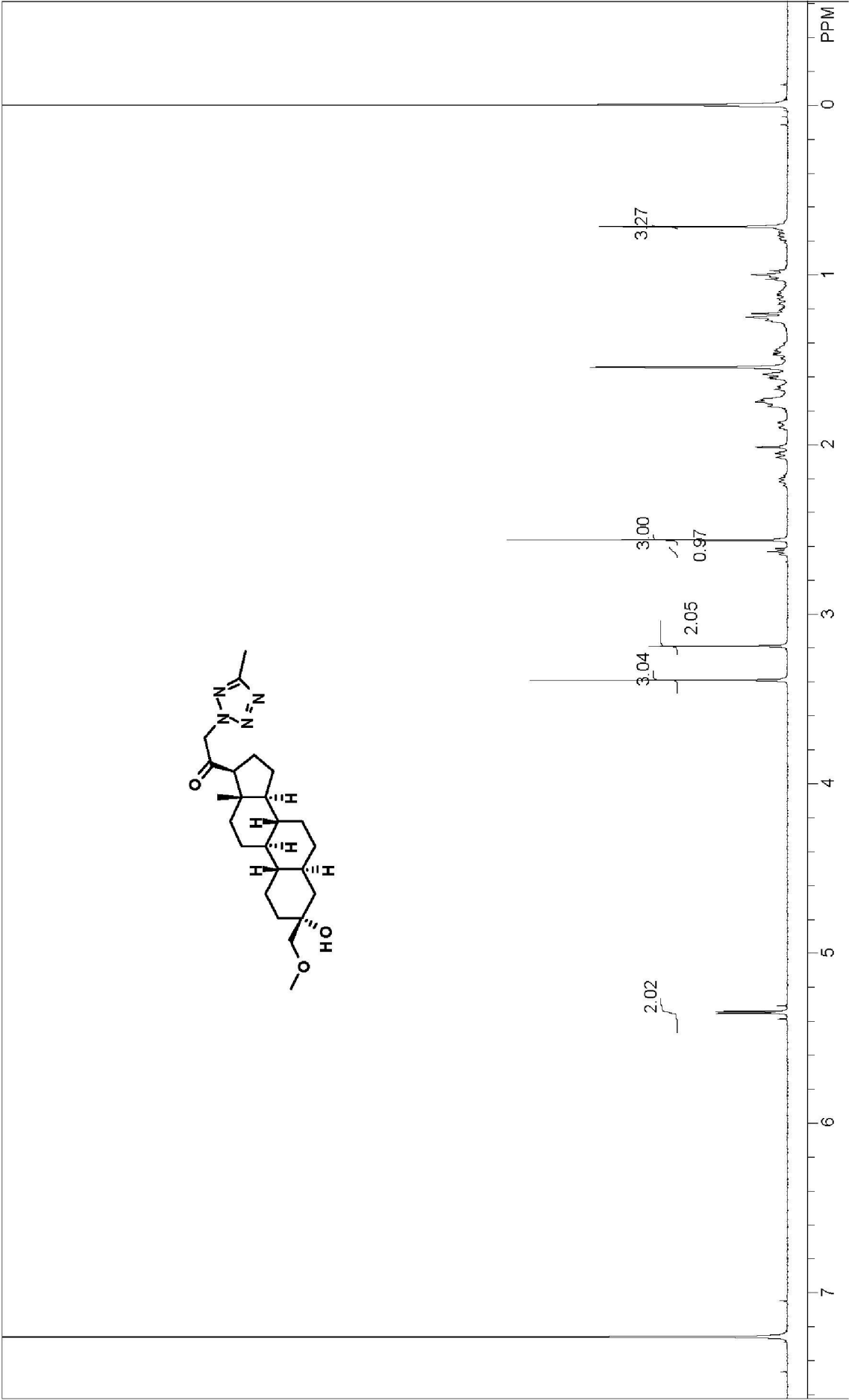
【圖4】



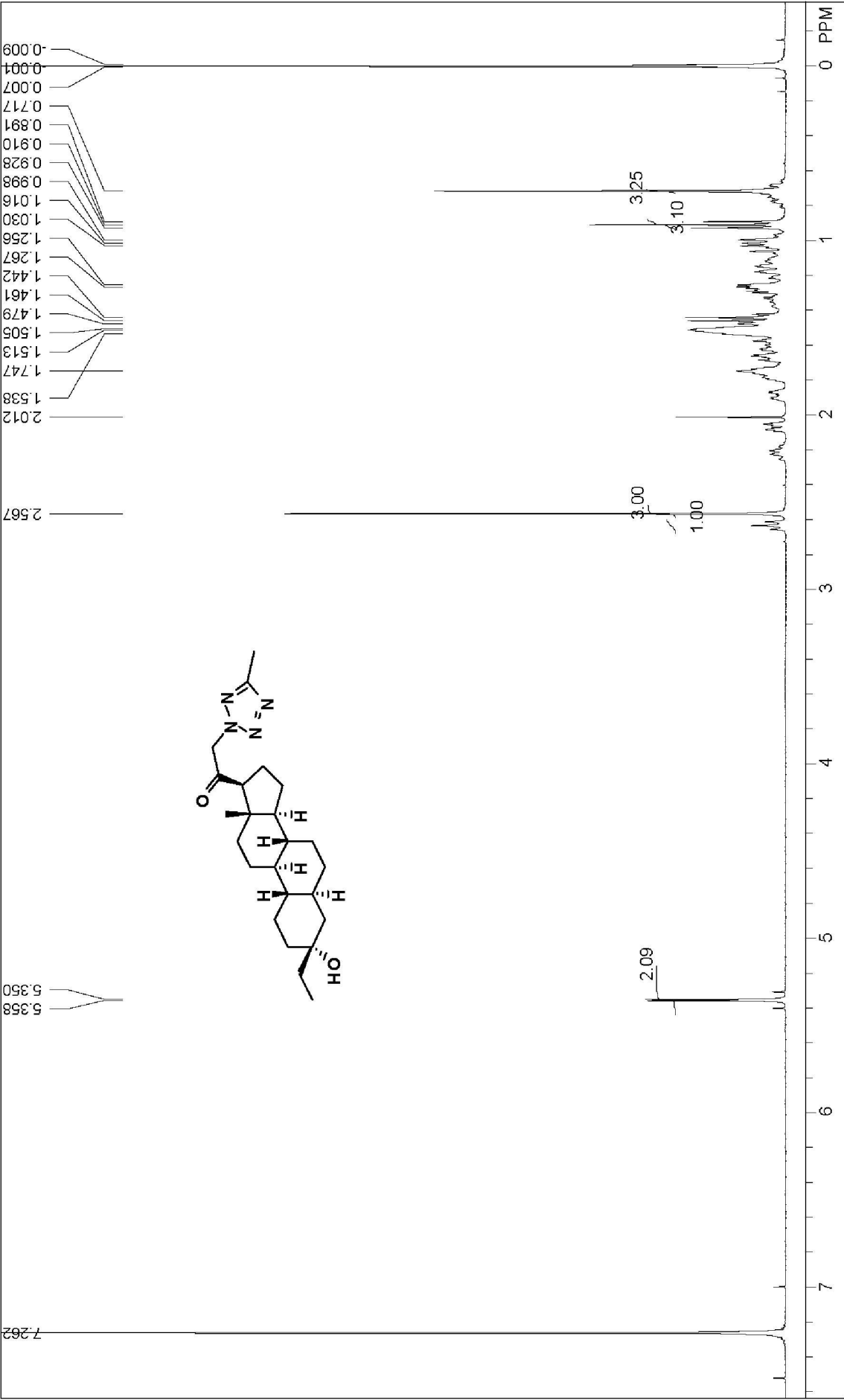
【圖5】



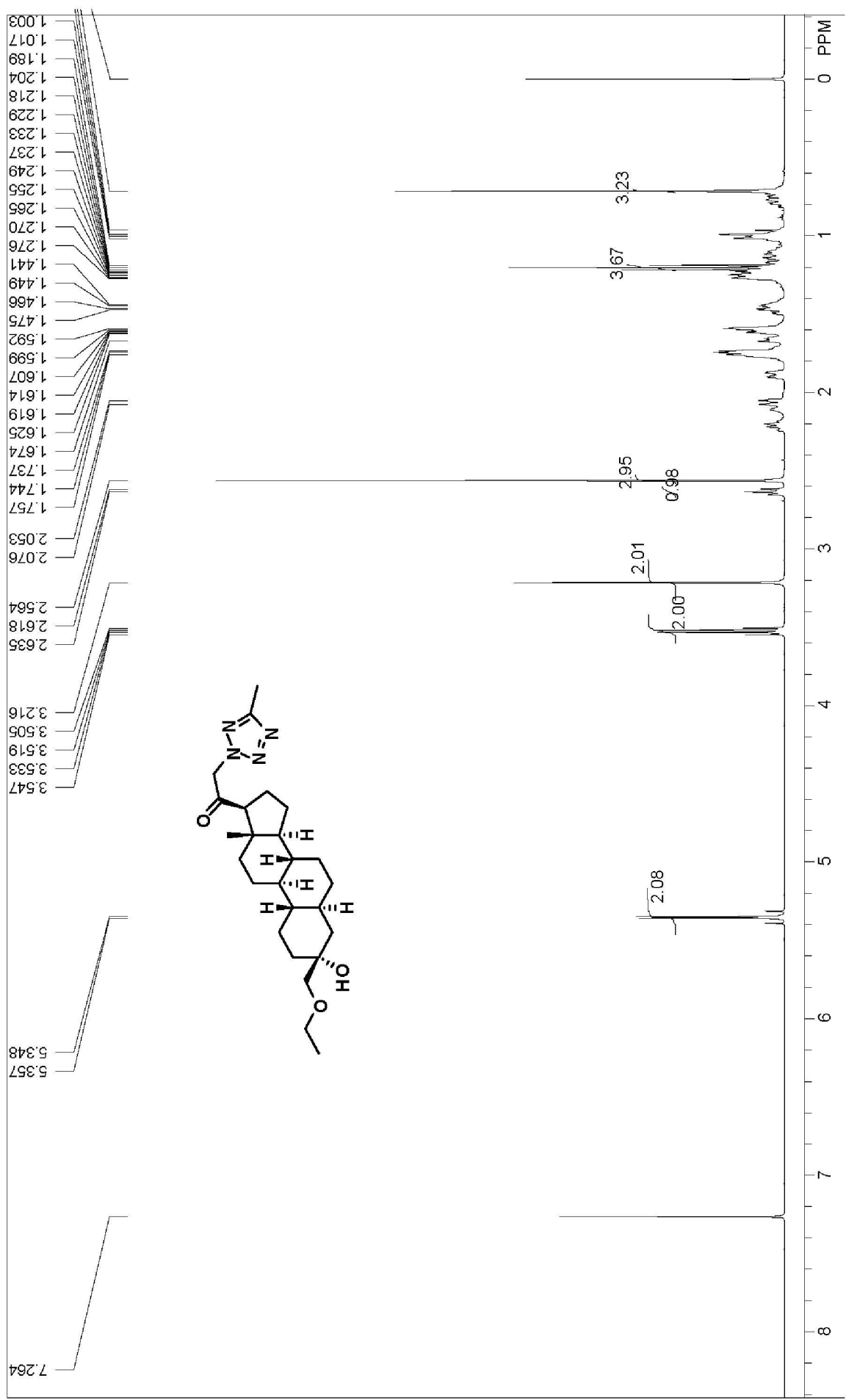
【圖6】



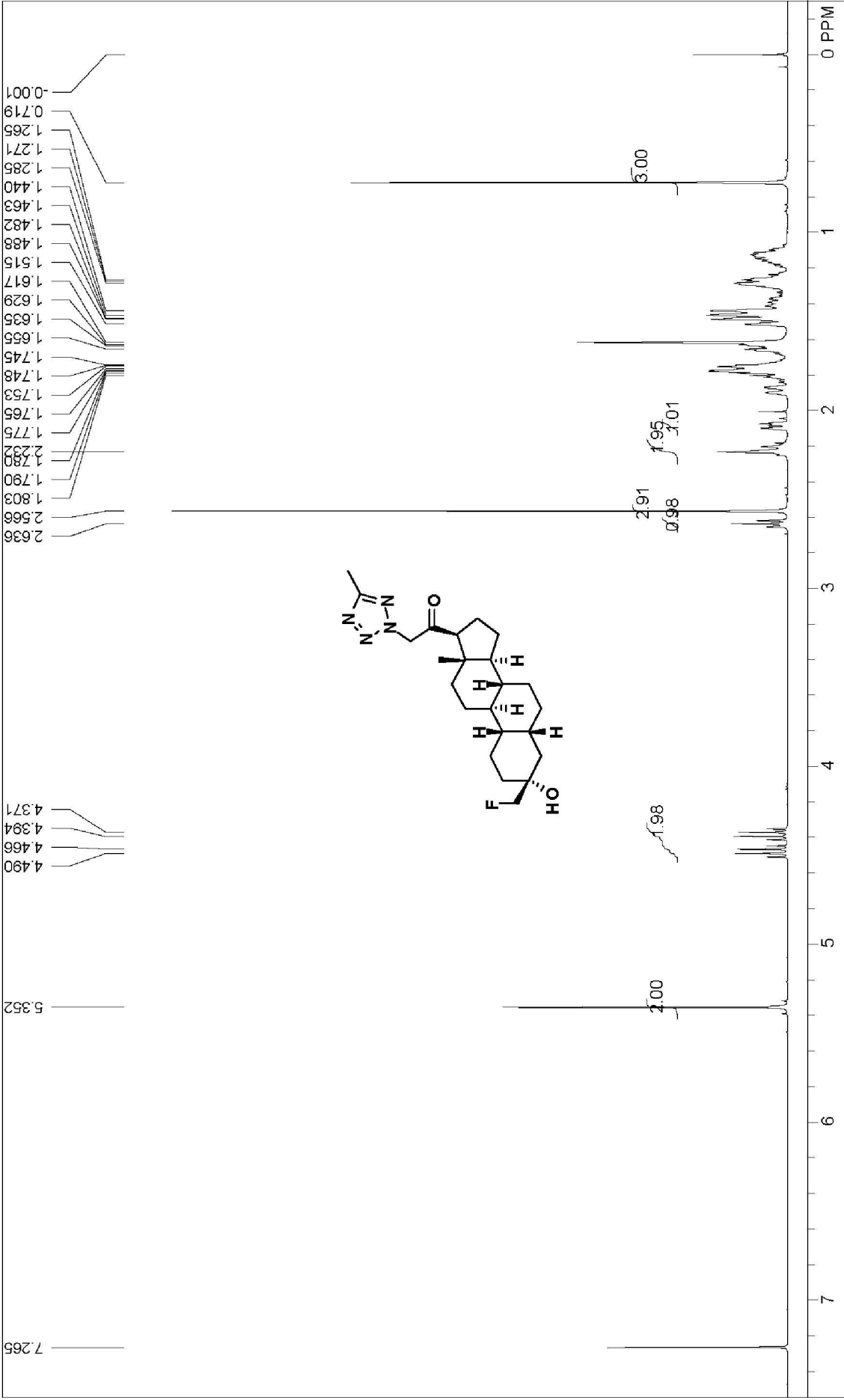
【圖7】



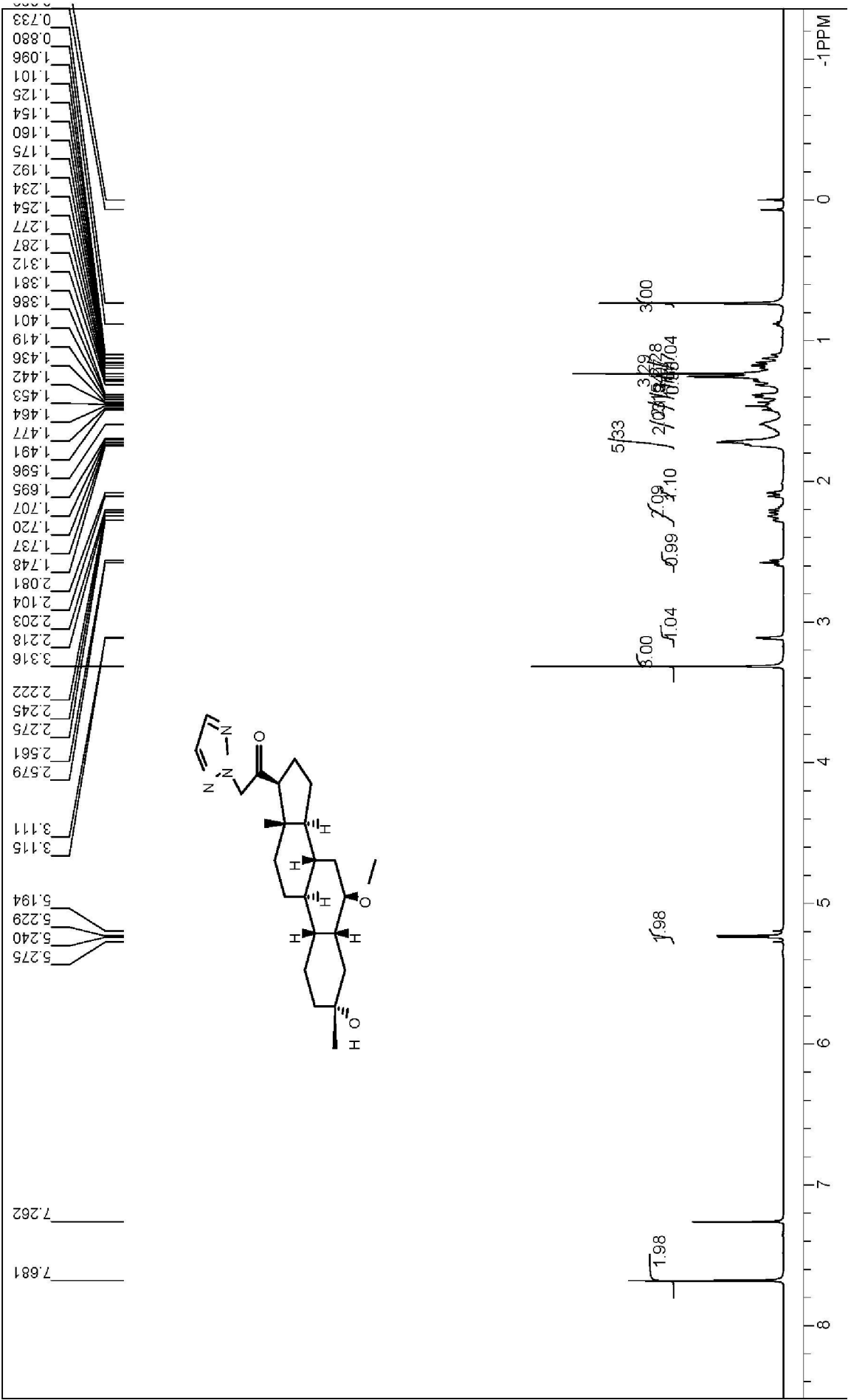
【圖8】



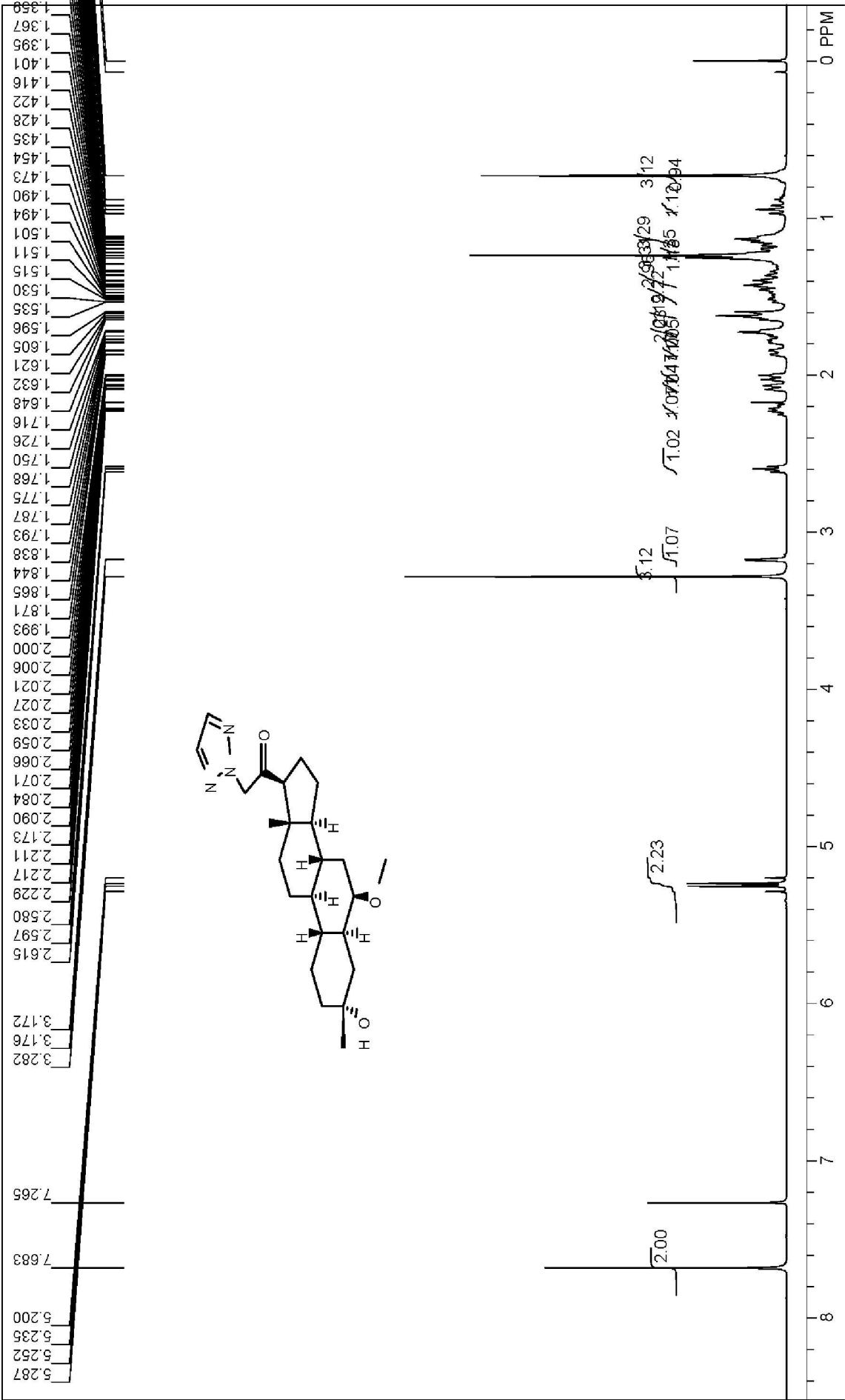
【圖9】



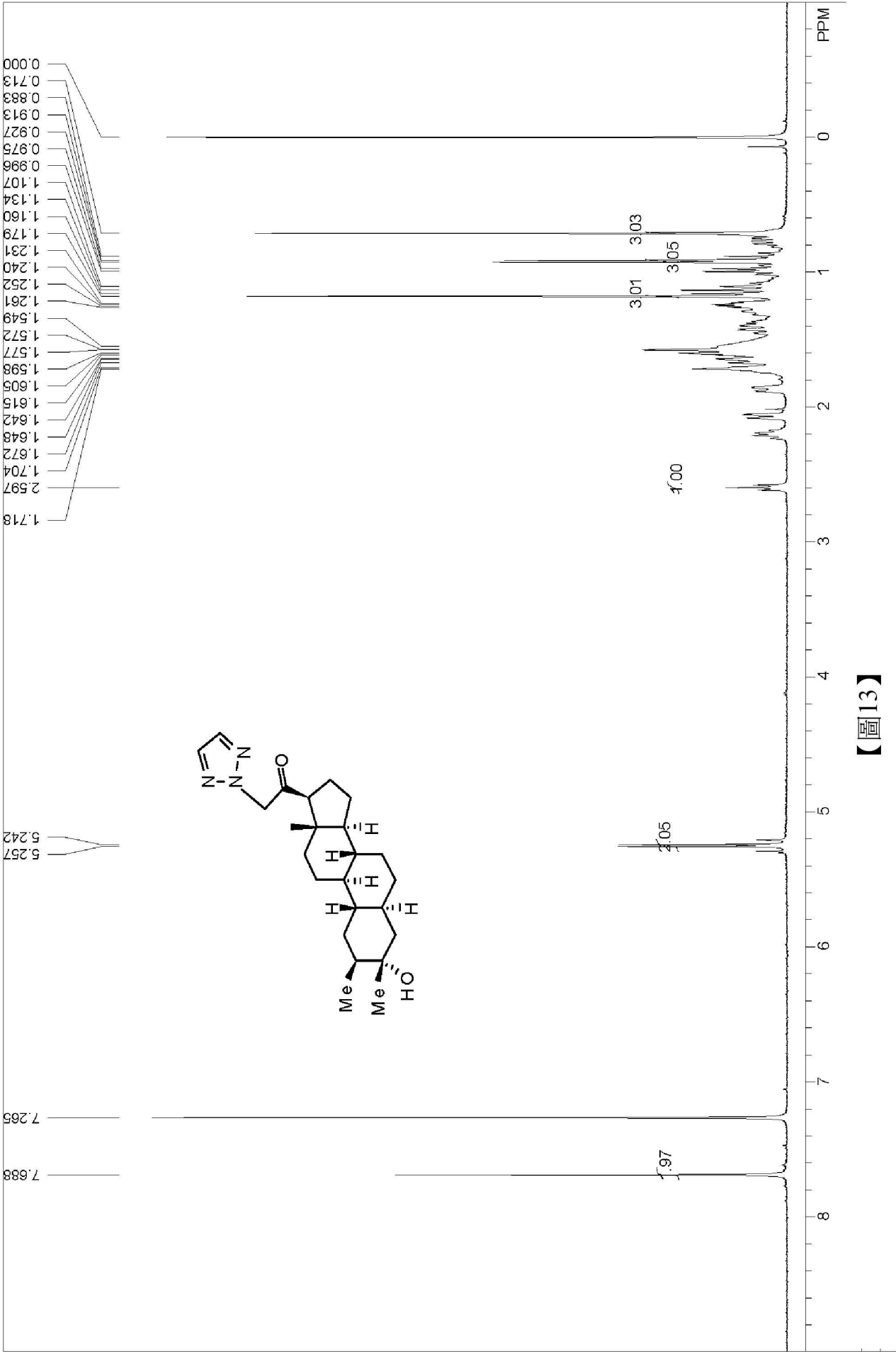
【圖10】



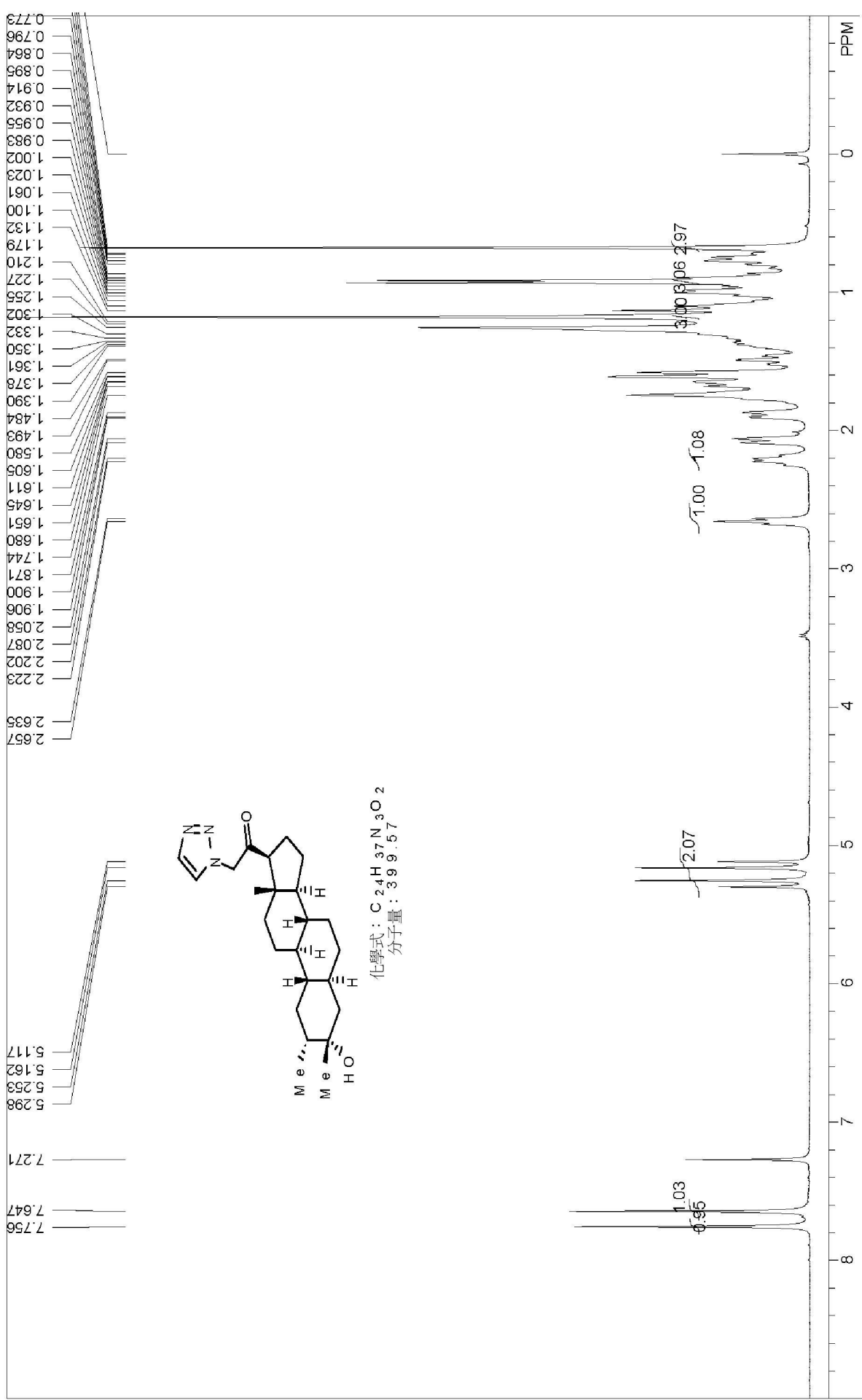
【圖11】



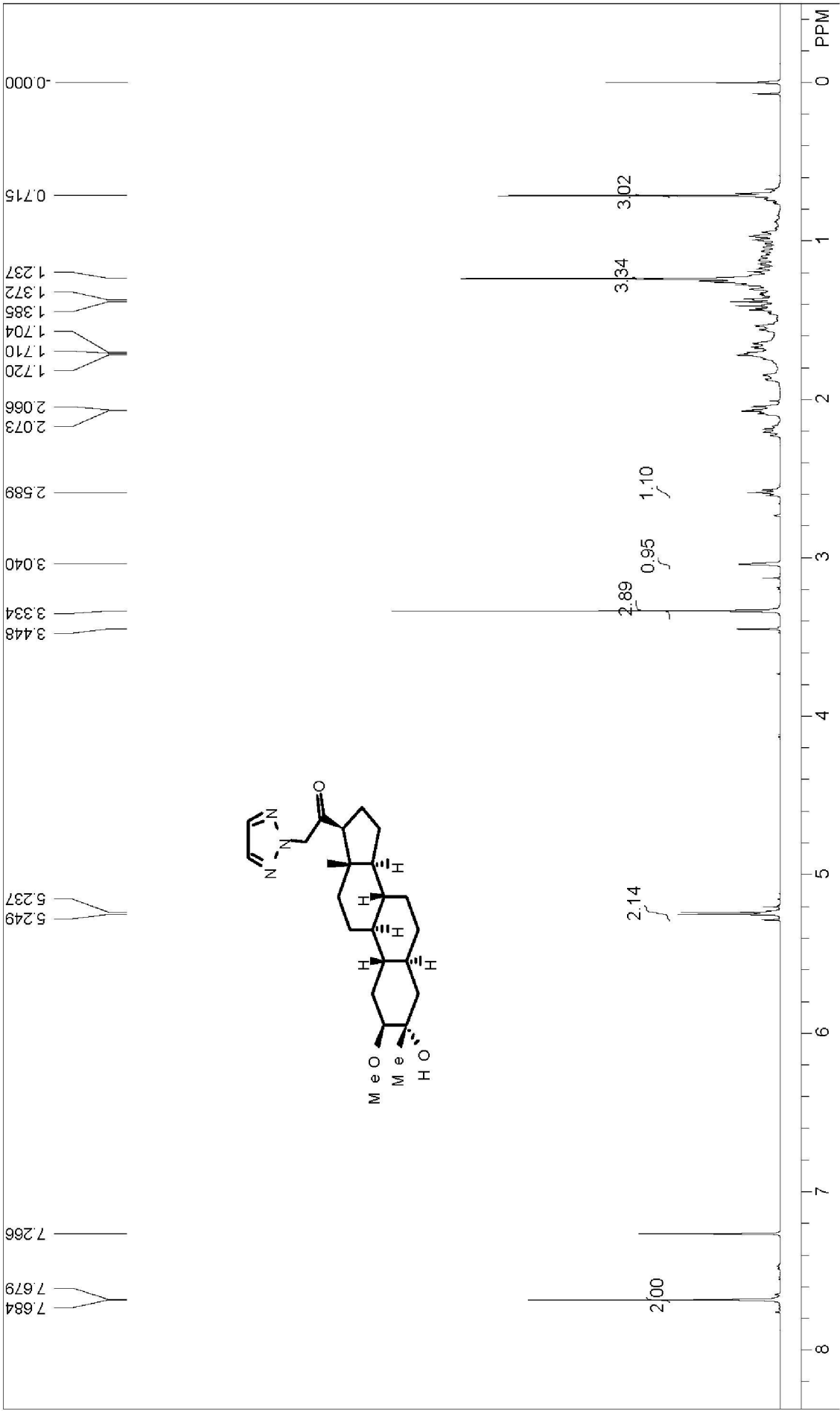
【圖12】



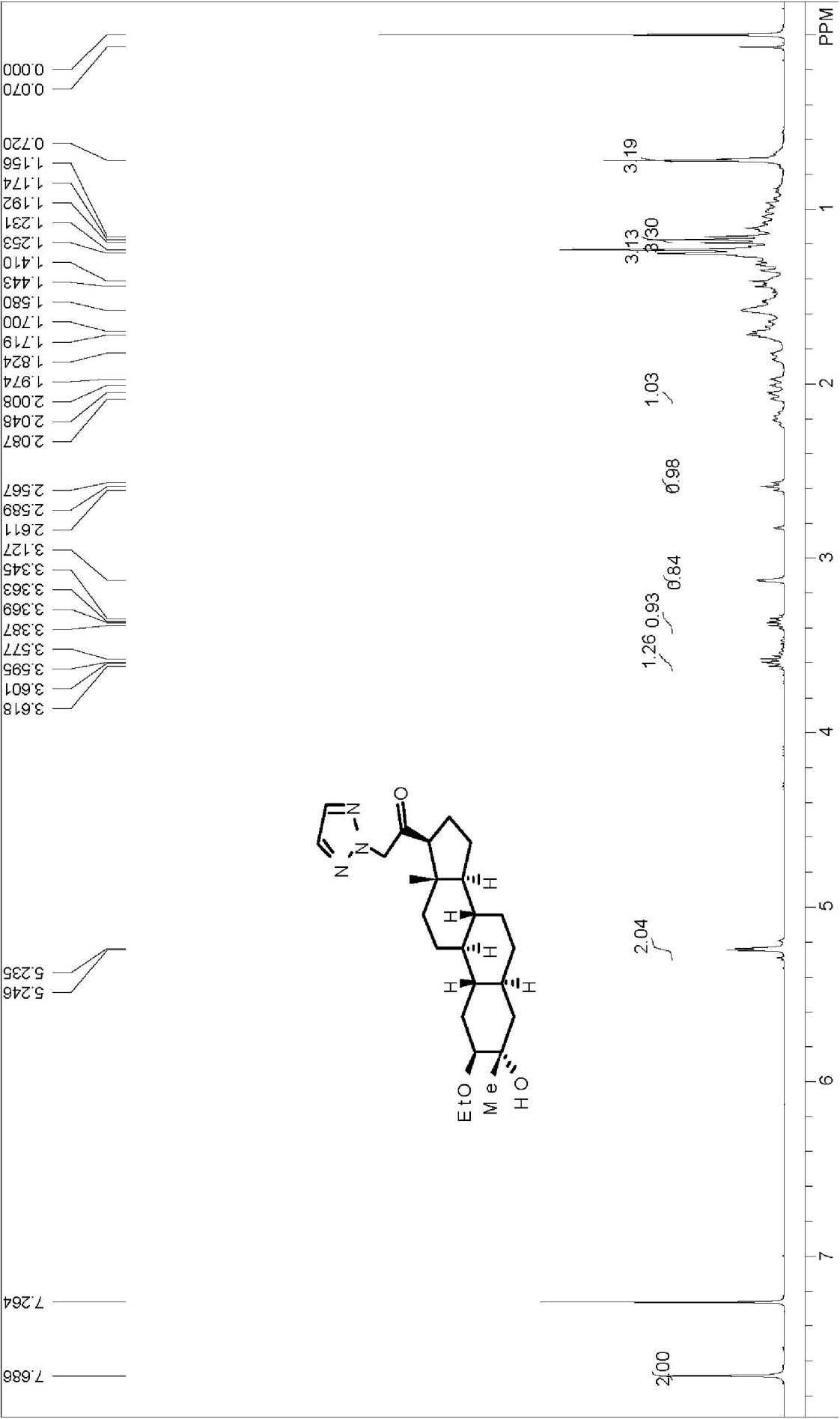
【圖13】



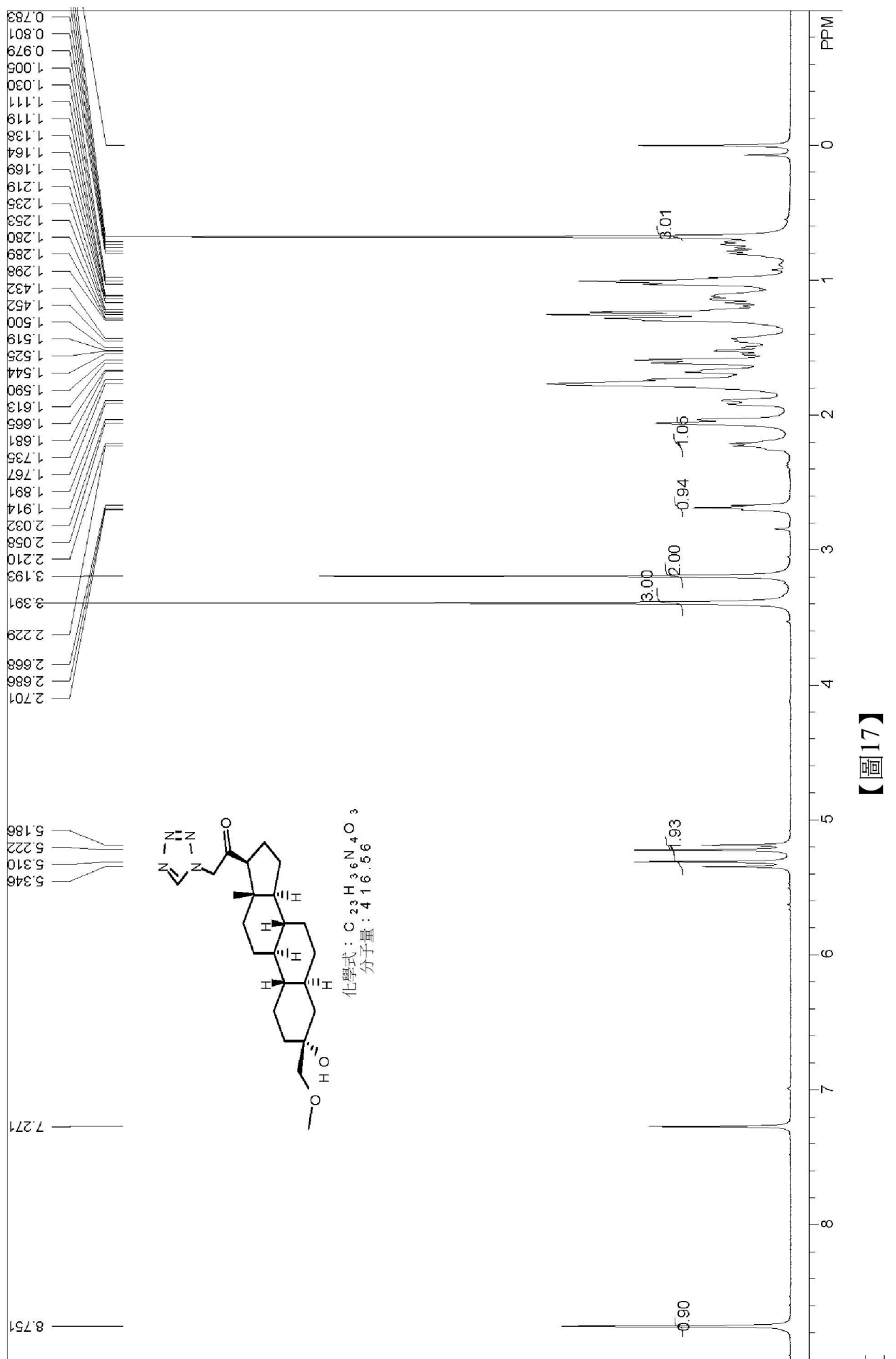
【圖14】



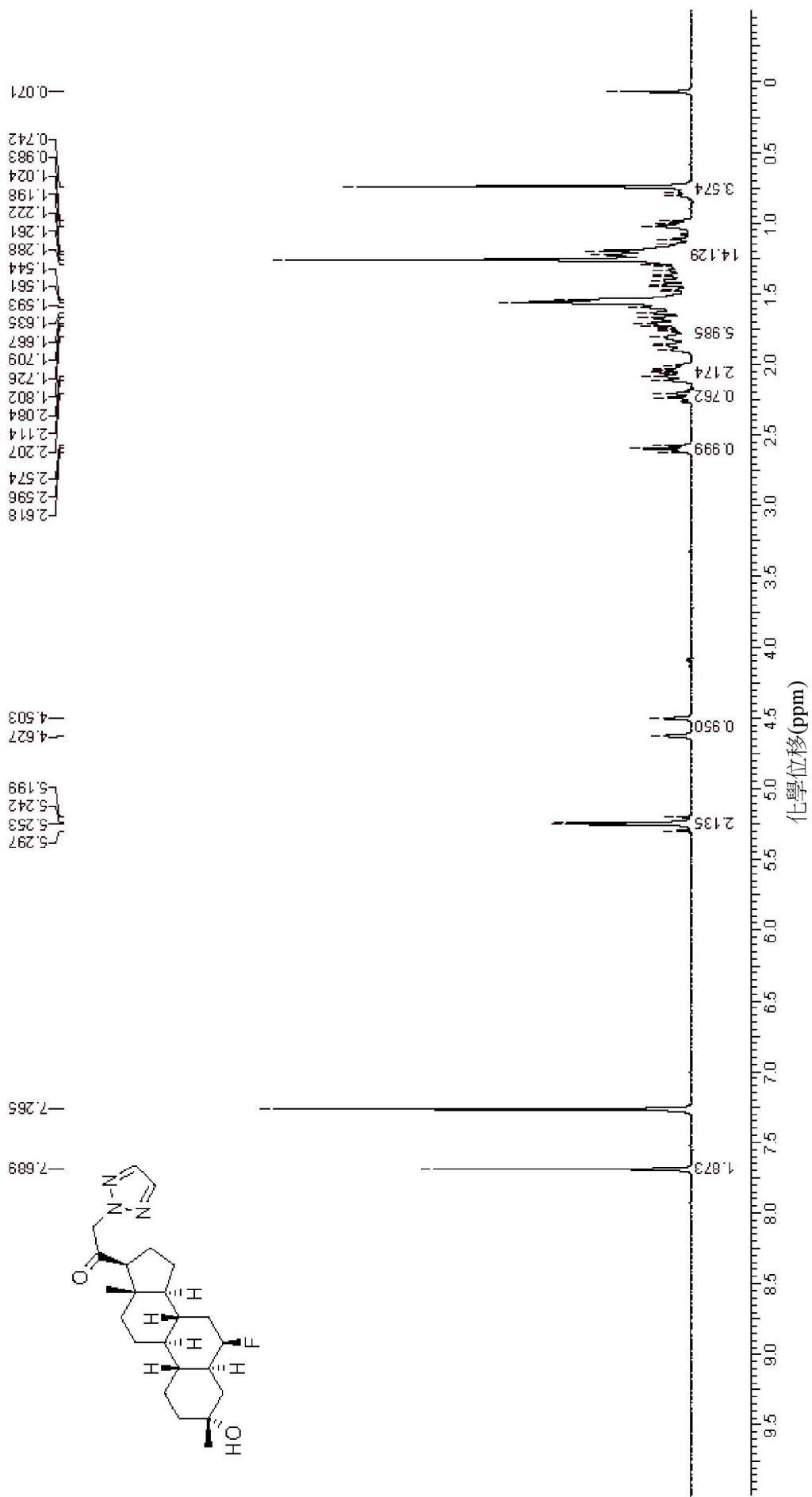
【圖15】



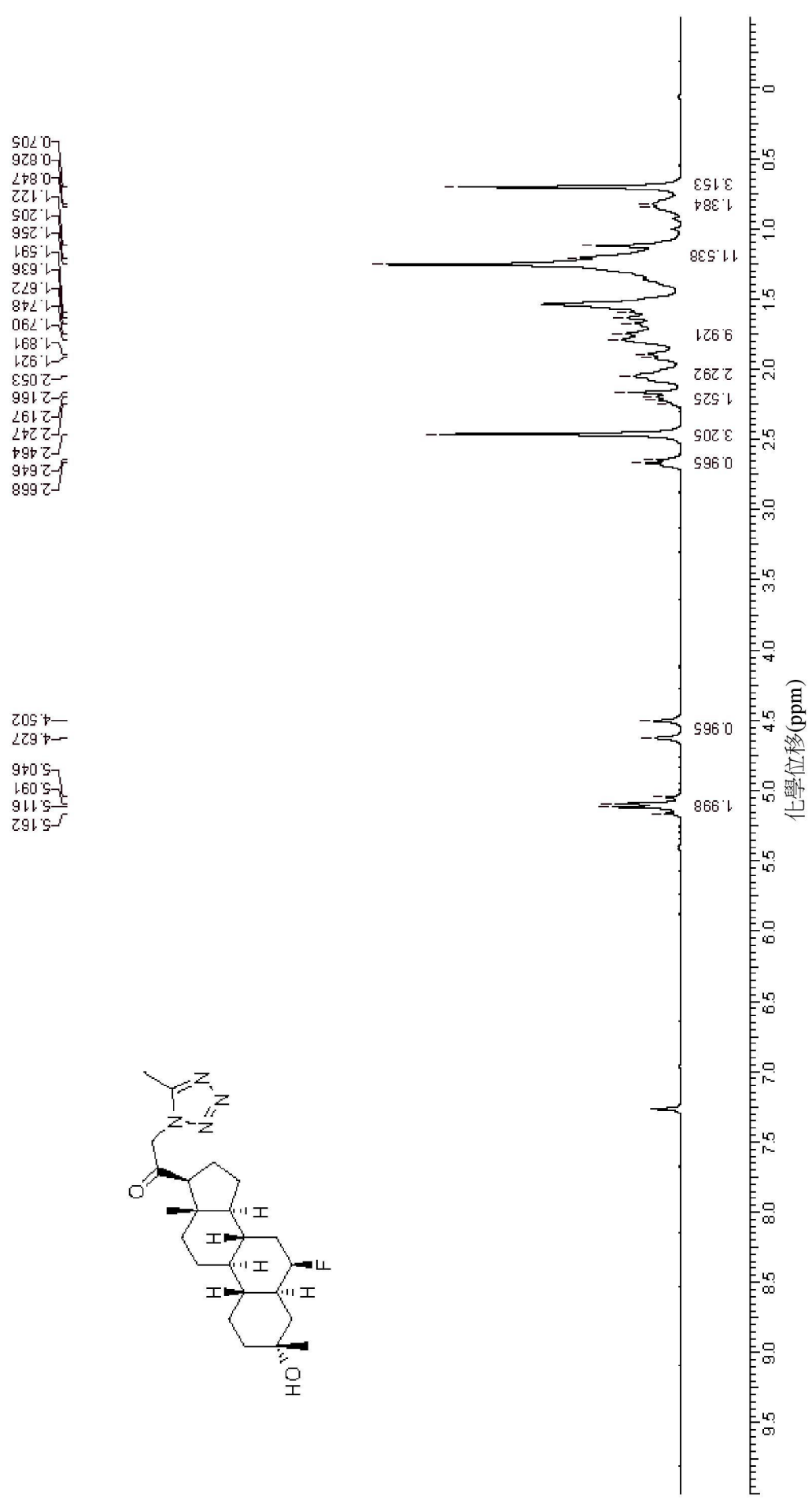
【圖16】



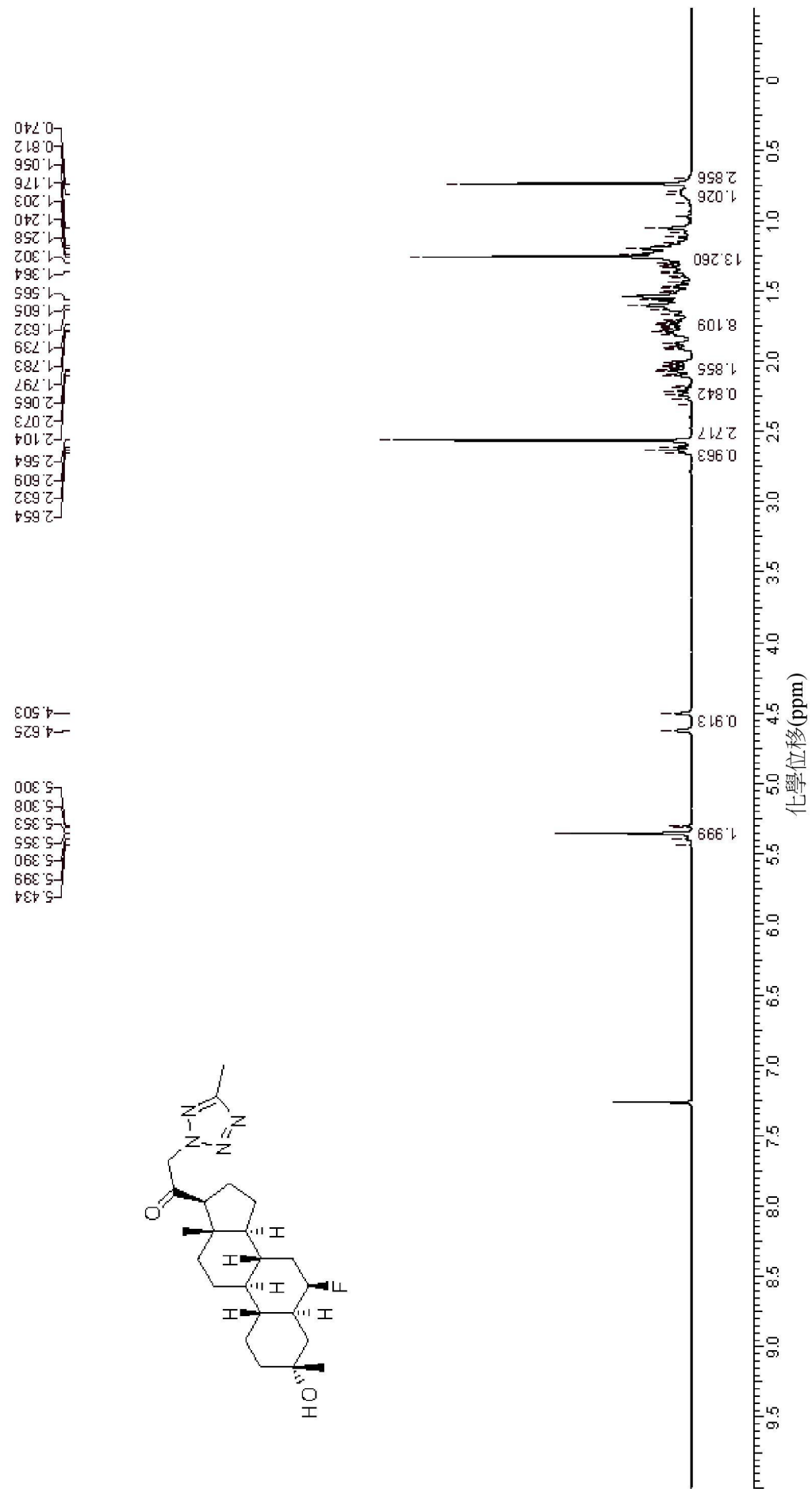
【圖17】



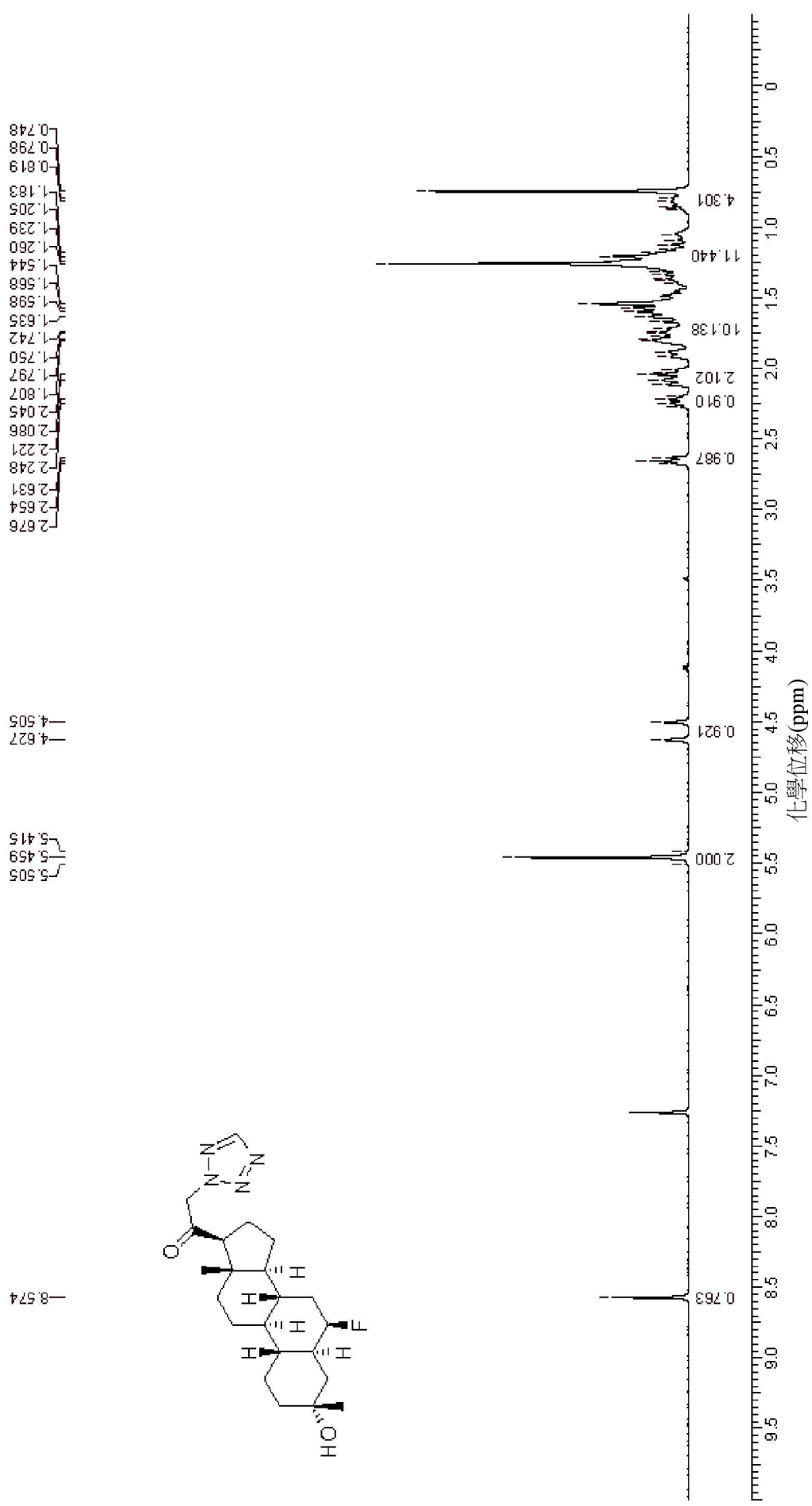
【圖18】



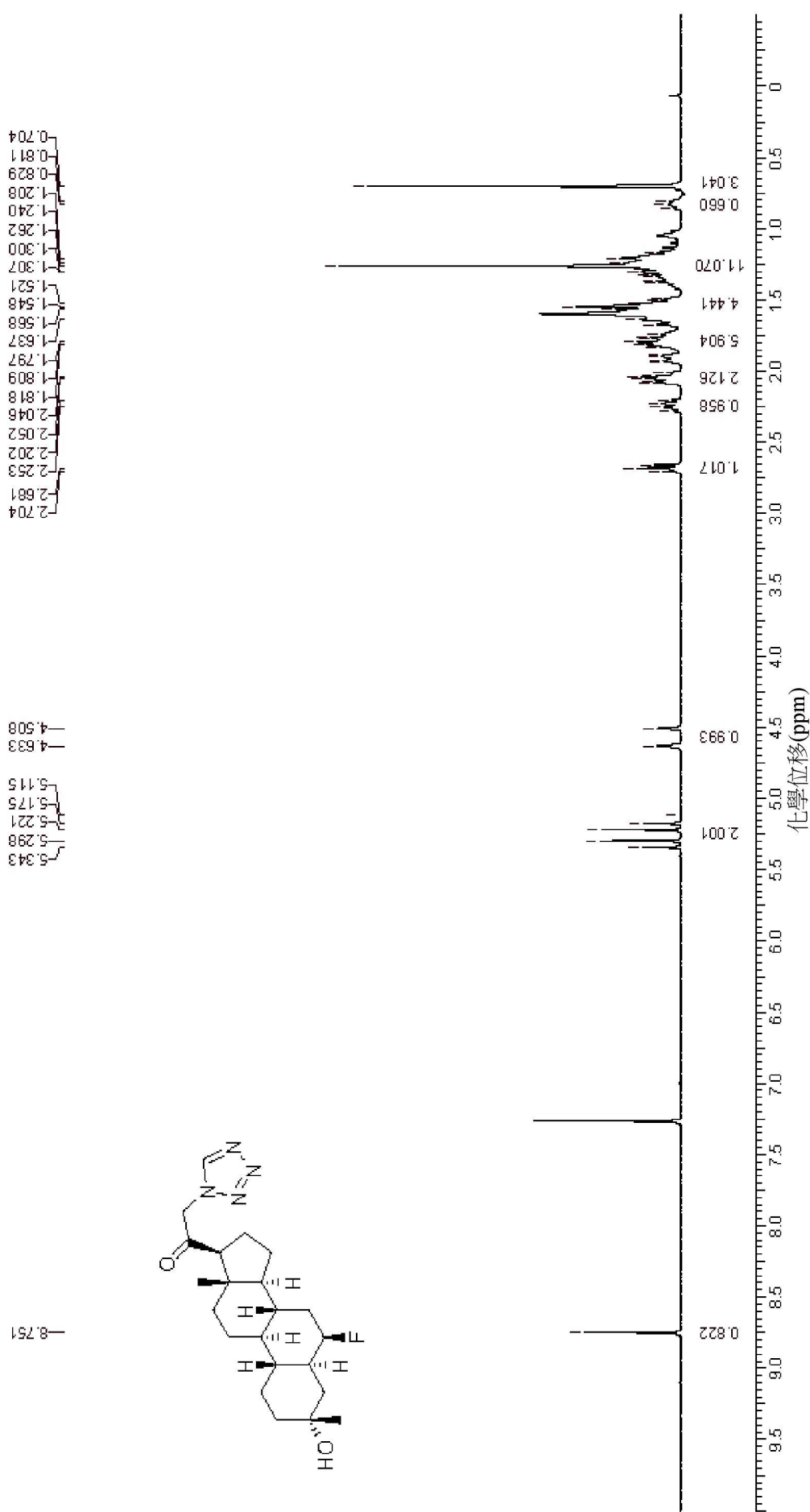
【圖19】



【圖20】



【圖21】



【圖22】