

申請日期	90.2.7
案 號	90102639
類 別	C07D 471/64, A61K 31/495



(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	抗病毒氮雜吡啶衍生物
	英 文	ANTIVIRAL AZAINDOLE DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	1. 汪濤 TAO WANG 2. 歐文 B. 渥賴斯 OWEN B. WALLACE 3. 張鍾興 ZHONGXING ZHANG 4. 尼古拉斯 A. 米恩威 NICHOLAS A. MEANWELL 5. 約翰 A. 班德 JOHN A. BENDER
	國 籍	1. 3. 中國 2. 5. 美國 4. 英國
三、申請人	住、居所	1. 美國康乃狄克州米道市湯伯克路1312號 2. 美國印第安那州希翁市查斯圓環4341號 3. 美國康乃狄克州馬迪森市馬特里夏希道14號 4. 美國康乃狄克州東漢普頓市發里道15號 5. 美國康乃狄克州洛基丘市拉瑟普道1A號
	姓 名 (名稱)	美商必治妥美雅史谷比公司 BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州普林斯頓市勞倫斯維爾-普林斯頓路
三、申請人	代 表 人 姓 名	大魏 M. 摩爾斯 DAVID M. MORSE

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國

2000年02月22日 60/184,004 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 1 )

### 發明之背景

#### 發明之範疇

本發明係提供具有藥物及生物影響性之化合物、其醫藥組合物及使用方法。特定而言，本發明係關於具有獨特抗病毒活性之氮雜吡啶六氫吡啶二鹽胺衍生物。更特定而言，本發明係關於在治療HIV及AIDS上有用之化合物。

#### 背景技藝

HIV-1(人類免疫不全病毒-1)感染仍為今日主要醫藥問題，全世界估計有33.6百萬人感染此病。HIV及AIDS(先天免疫不全症候群)之病例數目快速攀升。在1999年，據報導有5.6百萬人新遭受感染，且有2.6百萬人死於AIDS。現有之治療HIV之藥物包括六種核苷反錄酶(RT)抑制劑[滋朵福汀(zidovudine)、迪達諾辛(didanosine)、斯塔福汀(stavudine)、拉美福汀(lamivudine)、札耳悉塔冰(zalcitabine)、阿巴卡維耳(abacavir)]、三種非核苷反錄酶抑制劑[涅維拉平(nevirapine)、迪拉維爾汀(delavirdine)及愛法維仁茲(efavirenz)]，及五種類肽蛋白酶抑制劑[沙奎納維爾(saquinavir)、印迪納維爾(indinavir)、理脫納維爾(ritonavir)、尼爾非納維爾(nelfinavir)、阿姆普雷納維爾(amprenavir)]。此等藥物如果只是單獨使用，各個只能暫時地抑制病毒複製。然而當合併使用時，此等藥物對病毒血症及疾病進行有深遠影響。事實上，AIDS病患死亡率之明顯降低最近已被歸因於合併治療廣泛應用之結果。然而，除了此等可觀之結果，仍有30至50%病患最後在合併藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 2 )

物治療上失敗。藥物效價不足、遵醫囑性不佳、組織穿透性有限及在某些細胞類型(例如多數核苷類似物無法在休止細胞中被磷酸化)中之藥物-專一性限制皆會導致對敏感性病毒之不完全壓制。再者,高複製速率及伴隨頻生突變之HIV-1快速換新,導致在低於最佳藥物濃度時抗藥性變種之出現及治療失敗(Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren et al (Ref. 6-14))。因此,需要有能呈現不同抗藥性模式及有利藥物動力性質及安全性之新穎抗HIV藥劑,以提供更多之治療選擇。

目前上市之HIV-1藥物主要為核苷反錄酶抑制劑或擬肽蛋白酶抑制劑。非核苷反錄酶抑制劑(NNRTIs)最近在HIV感染之治療上之重要性逐漸提昇(Pedersen & Pedersen, Ref. 15)。至少30種不同種類之NNRTI已在文獻中述及(De Clercq, Ref. 16),且有數種NNRTIs已在臨床實驗中被評估。二吡啶二氮雜萘酮(涅維拉平)、苯并嘔啡酮(愛法維仁茲)及貳(雜芳基)六氫吡啶衍生物(迪拉維爾汀)已被核准供臨床使用。然而,NNRTIs之開發及應用之主要障礙為抗藥病毒株在組織細胞培養及被治療個體中有快速出現之傾向,特別在進行單一治療時。因此,對於鑑定較不易發生抗性之NNRTIs有高度的興趣(Pedersen & Pedersen, Ref. 15)。

數種吡啶衍生物包括吡啶-3-酮、六氫吡啶吡啶、吡啶吡啶及5H-吡啶[3,2-b][1,5]苯并硫氮雜萘衍生物已被報導為HIV-1反錄酶抑制劑(Greenlee et al, Ref. 1; Williams et al,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 3 )

Ref. 2; Romero et al, Ref. 3; Font et al, Ref. 17; Romero et al, Ref. 18; Young et al, Ref. 19; Genin et al, Ref. 20; Silvestri et al, Ref. 21)。吲哚-2-羧醯胺也已經被報導為細胞附著及 HIV 感染之抑制劑 (Boschelli et al, US 5,424,329, Ref. 4)。最後，3-取代吲哚天然產物 (半可皆黴素 A 及 B、二去甲基星醯及異可皆黴素) 被揭示為 HIV-1 蛋白酶之抑制劑 (Fredenhagen et al, Ref. 22)。

先前已揭示結構上相關之氮雜吲哚醯胺衍生物 (Kato et al, Ref. 23; Levacher et al, Ref. 24; Mantovanini et al, Ref. 5(a); Cassidy et al, Ref. 5(b); Scherlock et al, Ref. 5(c))。然而，此等結構與本案請求專利者不同，其為氮雜吲哚單醯胺而非如本發明之不對稱氮雜吲哚六氫吡啶二醯胺衍生物，且其未提及此等化合物在治療病毒感染 (尤其是 HIV) 上之用途。此等參考文獻中無一揭示或暗示本發明之新穎化合物及其在抑制 HIV 感染上之用途。

### 參考文獻

#### 專利文件

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.
2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. European Patent 530907.
3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 / 01181.

## 五、發明說明 ( 4 )

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.
5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa).  
(b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.
6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989, 246,1155-1158.
7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (Supplement 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8),1049-1061.
10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5,129-142,.
11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.

## 五、發明說明 ( 5 )

13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* 1999, 10, 285-314.
16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borrás, F. Indoles and pyrazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.

## 五、發明說明 ( 6 )

20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5*H*-indolo[3,2-*b*][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.
22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-*b*] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
25. (a) Mahadevan, I; Rasmussen, M. Synthesis of pyrrolopyridines (Azaindoles). *J. Het. Chem.*, 1992, 29, 359-367. (b) Hands, D.; Bishop,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

B.; Cameron, M.; Edwards, J. S.; Cottrell, I. F.; Wright, S. H. B. A convenient method for the preparation of 5-, 6- and 7-azaindoles and their derivatives. *Synthesis*, **1996**, 877-882. (c) Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J. The Synthesis of 7-Alkoxyindoles. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 611-617.

26. Sakamoto, T; Kondo, Y; Iwashita, S; Yamanaka, H Condensed Heteroaromatic Ring Systems. XII. Synthesis of Indole Derivatives from Ethyl 2-Bromocarbanilates. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1823-1828

27. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalyindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 1206-1209.

28. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 100-106.

29. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, **1999**, 1, 91-93.

30. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-arylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.;

## 五、發明說明 ( 8 )

Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662. (e) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4740-4742.

31. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.

32. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.

33. (a) Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048. (b) Wozniak, M.; Grzegozek, M. Amination of 4-nitroquinoline with liquid methylamine/Potassium Permanganate *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1998, 837-840.

34. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents  $\alpha$  to the heteronitrogen atom of furo[2,3-*b*]-, -[3.2-*b*]-, -[2.3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic. Chem.*, 1997, 34, 901-907.

35. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 9 )

36. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-*b*]pyridine 7-oxide (1). *J. Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
37. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XXIII [1]. Synthesis and Reactions of Chloropyridine Derivatives of Furo[2,3-*b*]-, -[2,3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 925-929.
38. Hayashida, M.; Honda, H.; Hamana, M. Deoxygenative 2-Alkoxylation of Quinoline 1-Oxide. *Heterocycles* 1990, 31, 1325-1331.
39. Miura, Y.; Takaku, S.; Fujimura, Y.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-Fused quinolines from 3-Substituted Quinoline 1-Oxide. Part 1. *Heterocycles* 1992, 34, 1055-1063.
40. Solekhova, M.A.; Kurbatov, Yu. V. A New Reaction of Reductive Amination of Quinoline N-Oxide with 2-Aminopyridine. *Zh. Org. Khim.* 1996, 32, 956.
41. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
42. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-*b*]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
43. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P.

## 五、發明說明 ( 10 )

Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.

44. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.

45. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.

46. (a) Sakamoto, T.; Ohsawa, K. Palladium-catalyzed cyanation of aryl and heteroaryl iodides with copper(I) cyanide. *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1* 1999, 2323-2326. (b) Halley, F.; Sava, X. Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles. *Synth. Commun.* 1997, 27, 1199-1207. (c) Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y. The Synthesis of Benzofuroquinolines. X. Some Benzofuro[3,2-c]isoquinoline Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 1517-1519. (d) Funhoff, D. J. H.; Staab, H. A. Cyclo[d.e.d.e.e.d.e.d.e.e.]decaakisbenzene, a New Cycloarene. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 742.

47. Klimesova, V.; Otcenasek, M.; Waisser, K. Potential antifungal agents. Synthesis and activity of 2-alkylthiopyridine-4-carbothioamides. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 389-395.

48. Katritzky, A.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P. J. Synthesis and Reactivity of 2,6-Diamino-4-methyl-3-pyridinecarbonitrile. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 979-984.

49. (a) Miletin, M.; Hartl, J.; Machacek, M. Synthesis of Some Anides of 2-Alkyl-4-pyridinecarboxylic Acids and Their Photosynthesis-Inhibiting Activity. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1997, 62, 672-678. (b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XVII [1]. Cyanation, Chlorination and

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 11 )

Nitration of Furo[3,2-b]pyridine *N*-Oxide. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1051-1056. (c) El Hadri, A.; Leclerc, G. A Convenient Synthesis of cis-4-(Sulfomethyl)-piperidine-2-carboxylic Acid: NMR Assignment. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 631-635.

50. (a) Heitzler, F. R. Preparation of Non-Symmetrical 2,3-Bis-(2,2'-oligopyridyl)pyrazines via 1,2-Disubstituted Ethanones. *Synlett.* **1999**, 1203-1206. (b) Norrby, T.; Roerje, A.; Zhang, L.; Aakermark, B. Regioselective Functionalization of 2,2'-Bipyridine and Transformations into Unsymmetric Ligands for Coordination Chemistry. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 77-85.

51. (a) Sitsun'van; Borisova, E. Ya.; Golovkov, P. V.; Burdelev, O. T.; Guzenova, N. A.; Cherkashin, M. I.; Tolstikov, G. A. *Zh Org Khim* **1995**, *31*, 1169-1172. (b) Reich, S. H.; Melnick, M.; Pino, M. J.; Fuhry, M. A. M.; Trippe, A. J.; Appelt, K.; Davies, J. F. II; Wu, B.-W.; Musick, L. Structure-Based Design and Synthesis of Substituted 2-Butanols as Nonpeptidic Inhibitors of HIV Protease: Secondary Amide Series. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2781-2794. (c) Salfetnikova, Yu. N.; Vasil'ev, A. V.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* **1998**, *34*, 888-894.

52. (a) Oki, A. R.; Morgan, R. J. An Efficient Preparation of 4,4'-Dicarboxy-2,2'-bipyridine. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 4093-4097. (b) Garelli, N.; Vierling, P. Synthesis of New Amphiphilic Perfluoroalkylated Bipyridines. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3046-3051. (c) Koyama, J.; Ogura, T.; Tagahara, K. Diels-Alder Reaction of 1,2,3-Triazine with Aldehyde Enamine. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1595-1600.

53. (a) Yasuda, M.; Boger, D. L. Streptonigrin and Lavendacymin Partial Structures. Preparation of 7-Amino-2-(2'-pyridyl)quinoline-5,8-quinone-6'-carboxylic Acid: A Probe for the Minium, Potent Pharmacophore of the Naturally Occurring Antitumor-Antibiotics. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1253-1260. (b) Levine, R.; Sneed, J. K. The Relative Reactivities of the Isomeric Methyl Pyridinecarboxylate in the Acylation of Certain Ketones. The Synthesis of  $\beta$ -Diketones Containing Pyridine Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5614-5616. (c) Hoemann, M. Z.; Melikian-Badalian, A.; Kumarave, G.; Hauske, J. R. Solid-Phase

## 五、發明說明 ( 12 )

Synthesis of Substituted Quinoline and Isoquinoline Derivatives Using Heterocyclic N-oxide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4749-4752.

54. (a) Norman, M. H.; Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C. Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Carboxamides as Potential Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4692-4703. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. A Simple Preparation of Amides from Acids and Amines by Heating of Their Mixture. *Synth. Commun.* 1993, 23, 2761-2770. (c) Strekowski, L.; Gulevich, Y.; Baranowski, T.C.; Parker, A. N.; Kiselyov, A. S.; Lin, S.-Y.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D. Synthesis and Structure-DNA Binding Relationship Analysis of DNA Triple-Helix Specific Intercalators. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3980-3983. (d) Shi, G.; Takagishi, S.; Schlosser, M. Metalated Fluoropyridines and Fluoroquinolines as Reactive Intermediates: New Ways for Their Regioselective Generation. *Tetrahedron* 1994, 50, 1129-1134.

55. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.

56. Clark, G. J.; Deady, L.W. "Synthetic Uses of the Sequential Ring Positional Reactivity in Pyridin-3-ol and Derivatives" *Aust. J. Chem.* 1981, 34, 927-932.

57. Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. "Pyrrole chemistry. XXII. A "one-pot" synthesis of some 4-acylpyrrole-2-carboaldehydes from pyrrole" *Can. J. Chem.* 1980, 58, 2527-2530.

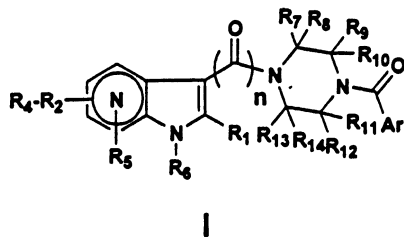
58. Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. "A General Synthetic Route for 1-Substituted 4-Oxygenated  $\beta$ -Carbolines (Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds 41)" *Tetrahedron*, 1997, 53(5), 1593-1606.

59. Marfat, A. ; and Robinson, R. P. ; "Azaoxindole Derivatives" *US. Patent* 5,811,432 1998.

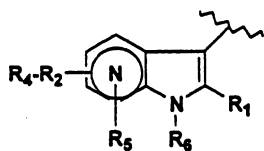
## 五、發明說明 ( 13 )

## 發明之概要

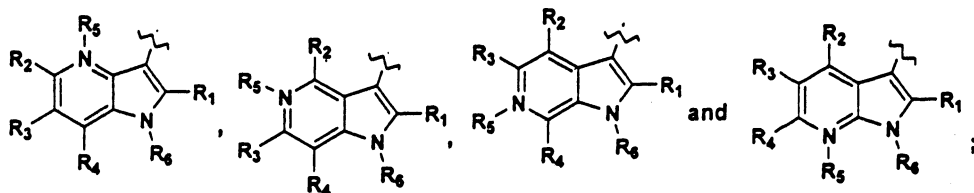
本發明包含式I之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其為有效之抗病毒劑，尤其是HIV抑制劑。



[其中



為選自下列各基組成之組群，



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 各獨立選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_4$ - $C_6$ 環烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、鹵素、CN、苯基、硝基、 $OC(O)R_{15}$ 、 $C(O)R_{15}$ 、 $C(O)OR_{16}$ 、 $C(O)NR_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $OR_{19}$ 、 $SR_{20}$ 及 $NR_{21}R_{22}$ 所組成之組群；

$R_{15}$ 獨立選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基及 $C_4$ - $C_6$ 環烯基所組成之組群；

$R_{16}$ 、 $R_{19}$ 及 $R_{20}$ 各獨立選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、被1至3個鹵素

## 五、發明說明 ( 14 )

原子取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{16}$ 、 $R_{19}$ 及 $R_{20}$ 連接之氧或硫連接之點；

$R_{17}$ 及 $R_{18}$ 各獨立選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 烯基之碳-碳雙鍵或該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{17}$ 及 $R_{18}$ 連接之氮連接之點；

$R_{21}$ 及 $R_{22}$ 各獨立選自H、OH、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 烯基、 $C_5-C_6$ 環烯基、 $C_3-C_6$ 炔基及 $C(O)R_{23}$ 所組成之組群；附帶條件為包含該 $C_3-C_6$ 烯基及 $C_4-C_6$ 環烯基之碳-碳雙鍵或該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{21}$ 及 $R_{22}$ 連接之氮連接之點；

$R_{23}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_2-C_6$ 炔基所組成之組群；

$R_5$ 為 $(O)_m$ ，其中m為0或1；

n為1或2；

$R_6$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_4-C_6$ 環烯基、 $C(O)R_{24}$ 、 $C(O)OR_{25}$ 、 $C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $C_3-C_6$ 烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 烯基之碳-碳雙鍵或該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_6$ 連接之氮連接之點；

$R_{24}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 15 )

$R_{25}$  選自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_4-C_6$  環烯基及  $C_3-C_6$  炔基所組成之組群；前提為構成該  $C_3-C_6$  炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與  $R_{25}$  連接之氧連接之點；

$R_{26}$  及  $R_{27}$  各獨立選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  烯基、 $C_5-C_6$  環烯基及  $C_3-C_6$  炔基所組成之組群；附帶條件為構成該  $C_3-C_6$  烯基及  $C_5-C_6$  環烯基之碳-碳雙鍵或該  $C_3-C_6$  炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與  $R_{26}$  及  $R_{27}$  連接之氮連接之點；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_4-C_6$  環烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $CR_{28}R_{29}OR_{30}$ 、 $C(O)R_{31}$ 、 $CR_{32}(OR_{33})OR_{34}$ 、 $CR_{35}NR_{36}R_{37}$ 、 $C(O)OR_{38}$ 、 $C(O)NR_{39}R_{40}$ 、 $CR_{41}R_{42}F$ 、 $CR_{43}F_2$  及  $CF_3$  所組成之組群；

$R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$  及  $R_{43}$  各獨立選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_4-C_6$  環烯基、 $C_2-C_6$  炔基及  $C(O)R_{44}$  所組成之組群；

$R_{33}$ 、 $R_{34}$  及  $R_{38}$  各獨立選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  烯基、 $C_4-C_6$  環烯基及  $C_3-C_6$  炔基所組成之組群；附帶條件為構成該  $C_3-C_6$  炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與  $R_{34}$  及  $R_{38}$  連接之氧連接之點；

$R_{36}$  及  $R_{37}$  各獨立選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  烯基、 $C_4-C_6$  環烯基及  $C_3-C_6$  炔基所組成之組群；附帶條件為構成該  $C_3-C_6$  炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與  $R_{36}$  及  $R_{37}$  連接之氮連接之點；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

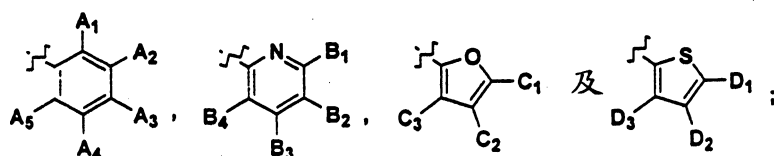
線

## 五、發明說明 ( 16 )

$R_{39}$ 及 $R_{40}$ 各獨立選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{39}$ 及 $R_{40}$ 連接之氮連接之點；

$R_{44}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_2-C_6$ 炔基所組成之組群；

Ar選自以下各基組成之組群，



$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 及 $D_3$ 各獨立選自H、CN、鹵素、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $OR_{45}$ 、 $NR_{46}$ 、 $R_{47}$ 、 $SR_{48}$ 、 $N_3$ 及 $CH(-N=N-)-CF_3$ 所組成之組群；

$R_{45}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基及 $C_3-C_6$ 炔基所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{45}$ 連接之氧連接之點；

$R_{46}$ 及 $R_{47}$ 各獨立選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 烯基、 $C_5-C_6$ 環烯基、 $C_3-C_6$ 炔基及 $C(O)R_{50}$ 所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_5-C_6$ 烯基及 $C_4-C_6$ 環烯基之碳-碳雙鍵或該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{46}$ 及 $R_{47}$ 連接之氮連接之點；

## 五、發明說明 ( 17 )

$R_{48}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_4-C_6$ 環烯基、 $C_3-C_6$ 炔基及 $C(O)R_{49}$ 所組成之組群；附帶條件為構成該 $C_3-C_6$ 炔基之碳-碳參鍵之碳原子非為與 $R_{45}$ 連接之硫連接之點；

$R_{49}$ 為 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_6$ 環烷基；及

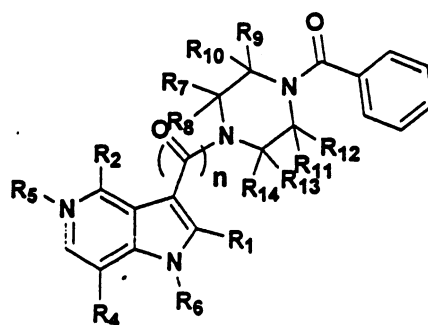
$R_{50}$ 選自H、 $C_1-C_6$ 烷基及 $C_3-C_6$ 環烷基所組成之組群。

較佳之式I之化合物或其醫藥上容許之鹽類為其中各代號具下列定義者： $R_2-R_4$ 各獨立為H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OiPr$ 、 $-OnPr$ 、鹵素、CN、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、Ph、 $SR_{20}$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

式I中 $R_7-R_{14}$ 中之一或二個各自獨立為甲基且其他取代基為氫之化合物亦較佳。

式I中 $A_1-A_5$ 、 $B_1-B_4$ 、 $C_1-C_3$ 、 $D_1-D_3$ 中之一為氫、鹵素或胺基且剩餘取代基為氫之化合物亦較佳。

下式之化合物亦較佳：



其中：

$R_2$ 為H、F、Cl、Br、OMe、CN或OH；

## 五、發明說明 ( 18 )

$R_4$  為  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_5-C_6$  環烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、Ph 或  $-C(O)CH_3$ ；

$n$  為 2；

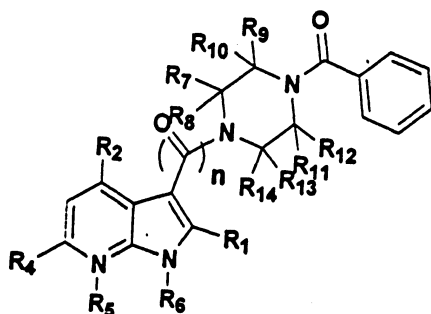
$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立為 H 或  $CH_3$ ，附帶條件為至多二個此等取代基可為甲基；

$R_1$  為氫；

$R_5$  未被取代；且

$R_6$  為氫或甲基。

本發明之最佳態樣為下式之化合物或其醫藥上容許之鹽類：



其中：

$R_2$  為 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OPr$ 、鹵素、CN、 $NO_2$  或  $NHOH$ ；

$R_4$  為 H、鹵素、 $-CN$  或羥基；

$R_7-R_{14}$  之一或二者為甲基以及其餘為氫；

$n$  為 2；



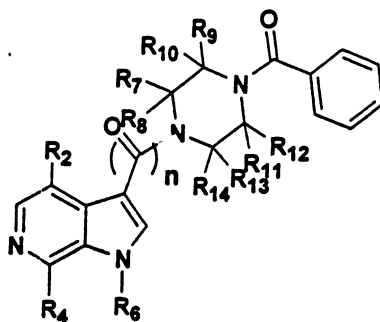
## 五、發明說明 ( 19 )

$R_1$  為氫；

$R_5$  為  $(O)_m$  (其中  $m$  為 0)；且

$R_6$  為氫、甲基或烯丙基。

本發明之另一最佳態樣為下式之化合物：



其中：

$R_2$  選自 H、F、Cl、Br、OMe、CN 及 OH 組成之組群；

$R_4$  選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_5-C_6$  環烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、苯基及  $-C(O)CH_3$  組成之組群；

$n$  為 2；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立為 H 或  $CH_3$ ，附帶條件為  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  等基之 0-2 者可為  $CH_3$ ，且  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  之其餘部份為 H；以及

$R_6$  為 H 或  $CH_3$ 。

本發明之另一最佳態樣為下式之化合物：

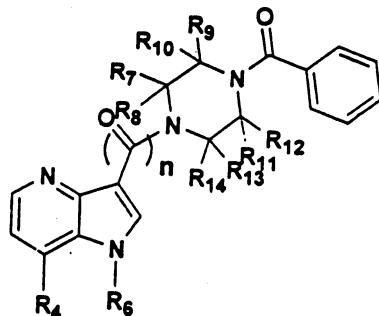
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )



其中：

$R_4$  選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_5-C_6$  環烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、苯基及  $-C(O)CH_3$  組成之組群；

$n$  為 2；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立為 H 或  $CH_3$ ，附帶條件為  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  等基之 0-2 者可為  $CH_3$ ，且  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  之其餘部份為 H；以及

$R_6$  為 H 或  $CH_3$ 。

由於本發明之化合物具有不對稱中心，因此可產生非對映異構物與對映異構物之混合物，本發明包括式 I 化合物之非對映異構物與對映異構物形式。

本發明之另一具體例為包含抗病毒有效量之式 I 化合物之醫藥組合物。

本發明之另一具體例為治療感染病毒(其中該病毒為 HIV)之哺乳類之方法，其包含以抗病毒有效量之式 I 化合物投與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 21 )

該哺乳類。

本發明之另一具體例為治療感染病毒(例如HIV)之哺乳類之方法，包含以抗病毒有效量之式I化合物與抗病毒有效量之選自(a)AIDS抗病毒劑、(b)抗感染劑、(c)免疫調節劑及(d)HIV入侵抑制劑組成組群中之AIDS治療劑，投與該哺乳類。

### 發明之詳細說明

式I之新穎氮雜吡啶六氫吡啶二鹽胺類似物之製備步驟及抗HIV-1活性摘要說明如下。以下為各種名詞之定義。

此處及申請專利範圍所使用之名詞「C<sub>1-6</sub>烷基」意指直鏈或分枝之烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基等。同樣地，「C<sub>1-6</sub>烯基」或「C<sub>1-6</sub>炔基」包括直鏈或分枝之基。

“鹵素”係指氯、溴、碘或氟。

此處所揭示化合物之生理上容許之鹽類及其原藥均在本發明之範圍內。此處及申請專利範圍所使用之名詞「藥學上容許之鹽」傾向於包括非毒性鹼加成鹽。適合之鹽類包括從有機酸或無機酸(例如但不限於鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、醋酸、酒石酸、乳酸、亞磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、山梨酸、烏頭酸、水楊酸、苯二甲酸等)衍生之鹽。此處所使用之名詞「藥學上容許之鹽」也傾向於包括酸性基(例如羧基)與平衡離子(例如銨、鹼金屬鹽(特別為鈉或鉀)、鹼土金屬鹽(特別為鈣或鎂))形成之鹽類，及與適合有機鹼例如低碳烷胺(甲胺、乙胺、環己

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 22 )

胺等)或取代之低碳烷胺(例如羥基取代之烷胺如二乙醇胺、三乙醇胺或參(羥甲基)胺基甲烷)，或例如六氫吡啶或嗎福啉之鹼所形成之鹽類。

本發明之方法中，「抗病毒有效量」意指本方法中各活性成分之總量，其足以顯示有意義之病患效益，例如以抑制HIV感染為特徵之急性疾病之治癒。當應用於單獨活性成分(單獨投與)時，本名詞係單獨指該成分。當應用於組合物時，無論其為併用、相繼或同時投與，本名詞係指達成治療效果之活性成分總量。此處及申請專利範圍所使用之名詞「治療」意指預防或改善與HIV感染有關之疾病。

本發明也關於化合物與一或多種用於AIDS治療藥劑之組合。舉例而言，本發明化合物無論於暴露之前及/或暴露之後，可與有效量之AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗(如以下表中所列)組合而被有效地投與。

抗病毒劑

<u>藥名</u>	<u>製造者</u>	<u>適應症</u>
097	赫司特/拜耳	HIV感染、AIDS，ARC (非核苷反錄酶(RT)抑制劑)
阿姆普雷尼維爾 (Amprenivir) 141 W94 GW141	葛蘭素衛爾康	HIV感染、AIDS， ARC(蛋白酶抑制劑)

## 五、發明說明 ( 23 )

阿巴卡維耳 (Abacavir) (1592U89) GW1592	葛蘭素衛爾康	HIV感染、AIDS 、ARC(RT抑制劑)
阿色曼南 (Acemannan)	卡靈頓實驗室 (俄明，TX)	ARC
阿西可洛維爾 (Acyclovir)	布洛士衛爾康	HIV感染、AIDS， ARC(與AZT合用)
AD-439	塔諾克斯生物系統	HIV感染、AIDS，ARC
AD-519	塔諾克斯生物系統	HIV感染、AIDS，ARC
阿迭霍維爾迪皮佛 希爾(Adefovir dipivoxil)	吉列德科學	HIV感染
AL-721	艾西根 (洛杉磯，CA)	ARC、PGL、HIV陽性、 AIDS
$\alpha$ -干擾素	葛蘭素衛爾康	卡波西肉瘤、HIV (與Retrovir合用)
袪黴素(Ansamycin) LM427	阿德里亞實驗室 (都柏林，OH) 額巴蒙特 (史丹佛，CT)	ARC
能中和pH-不安定性 $\alpha$ -先進生物治療概念 異常干擾素之抗體	(洛克維爾，MD)	AIDS，ARC
AR177	阿羅內克斯藥學	HIV感染、AIDS，ARC

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 24 )

$\beta$ -氟-ddA	國立癌症研究所	AIDS 關連疾病
BMS-232623	必治妥-麥爾斯	HIV 感染、AIDS，ARC
(CGP-73547)	施貴寶/諾瓦提斯	(蛋白酶抑制劑)
BMS-234475	必治妥-麥爾斯	HIV 感染、AIDS，ARC
(CGP-61755)	施貴寶/諾瓦提斯	(蛋白酶抑制劑)
CI-1012	華納蘭茂	HIV-1 感染
喜多佛維爾	吉列德科學	CMV 視網膜炎、疱疹、
(Cidofovir)		乳頭瘤病毒
克德蘭硫酸鹽	AJI 藥學 USA	HIV 感染
(Curdlan Sulfate)		
巨細胞巨病毒	藥物免疫	CMV 視網膜炎
免疫球蛋白		
細胞敏素(Cytovene)	辛鐵可司	危及視覺之 CMV
干西可洛維爾		周圍 CMV 視網膜炎
(Ganciclovir)		
德拉維立汀	法瑪西亞-普強	HIV 感染、AIDS，
(Delaviridine)		ARC(RT 抑制劑)
葡萄糖聚糖硫酸鹽	上野精密化學工業	AIDS、ARC、HIV
	公司(大阪，日本)	陽性、無症狀
ddC	霍福曼-拉羅氏	HIV 感染、AIDS，ARC
二去氧胞苷		
ddI	必治妥-麥爾斯	HIV 感染、AIDS，ARC
二去氧肌苷	施貴寶	(與 AZT /d4T 合用)
DMP-450	AVID	HIV 感染、AIDS，ARC

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 25 )

	(劍丹，NJ)	(蛋白酶抑制劑)
愛法維仁茲	杜邦默克	HIV感染、AIDS，ARC
(Efavirenz)		(非核苷RT抑制劑)
(DMP266)		
(-)-6-氯-4-(S)-環丙乙炔		
基-4(S)-三氟-甲基-1,4-		
二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-		
2-酮，史脫克來恩		
EL10	艾蘭公司，PLC	HIV感染
	(蓋內斯維爾，GA)	
法姆西可洛維爾	史密斯克來恩	帶狀疱疹、單疱疹
(Famciclovir)		
FTC	艾茉莉大學	HIV感染、AIDS，ARC
		(反錄酶抑制劑)
GS 840	吉列德	HIV感染、AIDS，ARC
		(反錄酶抑制劑)
HBY097	赫司特馬力昂	HIV感染、AIDS，ARC
	羅素	(非核苷反錄酶抑制劑)
金絲桃素(Hypericin)	VIMRx藥學	HIV感染、AIDS，ARC
重組人類干擾素- $\beta$	三同生物科學	AIDS、卡波西肉瘤，
	(加州阿爾美達)	ARC
干擾素 $\alpha$ -n3	干擾素科學	ARC，AIDS
印迪納維爾	默克	HIV感染、AIDS、ARC，
(Indinavir)		無症狀HIV陽性，亦與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 26 )

ISIS 2922	ISIS 醫藥	AZT/ddI/ ddC 合用
KN1-272	國立癌症研究所	CMV 視網膜炎
拉美福汀，3TC	葛蘭素衛爾康	HIV 相關疾病
(Lamivudine, 3TC)		HIV 感染、AIDS、ARC
		(反錄酶抑制劑)；亦與
		AZT 合用
洛布卡維爾	必治妥-麥爾斯	CMV 感染
(Lobucavir)	施貴寶	
尼爾非納維爾	阿果龍藥學	HIV 感染、AIDS，ARC
(Nelfinavir)		(蛋白酶抑制劑)
涅維拉平	百齡佳	HIV 感染、AIDS，ARC
(Nevirapine)	英格翰	(RT 抑制劑)
諾瓦普林	諾瓦菲容實驗室公司	HIV 感染
(Novapren)	(阿可蘭，OH)	
肽 T	半島實驗室	AIDS
八肽系列	(貝爾蒙特，CA)	
膦甲酸三鈉	星藥	CMV 視網膜炎、HIV 感染
	產物公司	、其他 CMV 感染
PNU-140690	法瑪西亞-普強	HIV 感染、AIDS，ARC
		(蛋白酶抑制劑)
丙丁酚(Probucol)	維瑞克斯	HIV 感染、AIDS、
RBC-CD4	雪費爾德醫藥技術	HIV 感染、AIDS，ARC
	(休士頓，TX)	
里脫納維爾	阿波特	HIV 感染、AIDS，ARC

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 27 )

(Ritonavir)

沙奎納維爾

霍福曼-拉羅氏

(蛋白酶抑制劑)

HIV感染、AIDS、ARC

(Saquinavir)

斯塔福汀(Stavudine)；必治妥-麥爾斯

(蛋白酶抑制劑)

HIV感染、AIDS、ARC

d4T二去氫去氧胸苷

施貴寶

發拉錫可洛維爾

葛蘭素衛爾康

生殖器HSV &amp; CMV感染

(Valaciclovir)

三氮唑核苷(Ribavirin) 維拉鐵克/ICN

無症狀HIV陽性、LAS

(科斯大美沙，CA)

、ARC

VX-478

福爾鐵克斯

HIV感染、AIDS、ARC

札耳悉塔冰

霍福曼-拉羅氏

HIV感染、AIDS、ARC

(Zalcitabine)

滋朵福汀(Zidovudine) 葛蘭素衛爾康

(與AZT合用)

HIV感染、AIDS、ARC、  
卡波西肉瘤，與其他治療  
併用免疫調節劑藥名製造者適應症

AS-101

外耶斯-阿爾斯特

AIDS

卜洛匹利敏

法瑪西亞-普強

嚴重AIDS、AIDS

阿色曼南(Acemannan)

卡靈頓實驗室

，ARC

(俄明，TX)

CL246、738

美國氰胺

AIDS、卡波西肉瘤

立達實驗室

## 五、發明說明 ( 28 )

EL10	艾蘭公司，PLC (蓋內斯維爾，GA)	HIV感染
FP-21399	福基免疫藥學	封阻HIV與CD4+ 細胞融合
γ-干擾素	基因技術	ARC，與TNF(腫瘤壞 死因子)合用
顆粒性白血球巨噬 細胞群落刺激因子	基因研究所	AIDS
顆粒性白血球巨噬 細胞群落刺激因子	山多士	
顆粒性白血球巨噬 細胞群落刺激因子	赫司特-羅索	AIDS
顆粒性白血球巨噬 細胞群落刺激因子	伊繆涅克斯	
顆粒性白血球巨噬 細胞群落刺激因子	雪齡-普洛	AIDS(與AZT合用)
HIV核心粒子免疫 刺激劑	羅樂	血清反應陽性HIV
IL-2	瑟土司	AIDS(與AZT合用)
白細胞間素-2		
IL-2	霍福曼-拉羅氏	AIDS、ARC、HIV
白細胞間素-2	伊繆涅克斯	(與AZT合用)
IL-2	奇隆	AIDS，增加CD4細胞 數
白細胞間素-2		
免疫球蛋白	切機生物	兒科AIDS(與AZT合用)
靜脈內注射用(人類)	(柏克來，CA)	
IMREG-1	伊姆瑞格 (紐奧良，LA)	AIDS、卡波西肉瘤、 ARC、PGL

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 29 )

IMREG-2	伊姆瑞格 (紐奧良, LA)	AIDS、卡波西肉瘤、 ARC、PGL
免疫硫醇(Imuthiol)	默流克斯研究所	AIDS、ARC
二硫胺甲酸二乙酯		
$\alpha$ -2-干擾素	雪齡-普洛	卡波西肉瘤(與AZT合 用)、AIDS
甲硫胺酸-	TNI藥學	AIDS, ARC
恩凱法林	(芝加哥, IL)	
MTP-PE	汽巴嘉吉公司	卡波西肉瘤
胞壁醯基-三肽		
顆粒性白血球群落	阿姆根	AIDS(與AZT合用)
刺激因子		
雷姆因	免疫回訊公司	免疫治療
rCD4	基因技術	AIDS, ARC
重組可溶性人類CD4		
rCD4-IgG雜合體		AIDS, ARC
重組可溶性人類CD4	生物基因公司	AIDS, ARC
干擾素	霍福曼-拉羅氏	卡波西肉瘤、AIDS
$\alpha$ -2a		, ARC(與AZT合用)
SK&F106528	史密斯克來恩	HIV感染
可溶性T4		
胸腺片汀	免疫生物學研究中心	HIV感染
(Thymopentin)	(新澤西州阿南代爾)	
腫瘤壞死因子	基因技術公司	ARC(與腦z擾素合用)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 30 )

<u>抗 感 染 劑</u>		
<u>藥 名</u>	<u>製 造 者</u>	<u>適 應 症</u>
氯潔黴素 (Clindamycin)	法瑪西亞-普強	PCP
與伯胺架 (Primaquine)		
氟孔納唑 (Fluconazole)	輝瑞	隱球菌性腦膜炎 念珠菌病
制黴菌素(Nystatin) 錠劑	施貴寶公司	預防口腔念珠菌病
歐尼迪爾(Ornidyl)	默列爾陶氏	PCP
艾福洛尼辛 (Eflornithine)		
戊雙脒羧乙磺酸鹽 (IM&IV)	禮佛美德 (伊利諾州羅斯蒙特)	PCP治療
三甲氧苄二胺嘧啶 三甲氧苄二胺嘧啶 /磺胺		抗細菌 抗細菌
匹立垂克席姆 (Piritrexim)	布洛士衛爾康	PCP治療
戊雙脒羧乙磺酸鹽， 吸入用	費森氏公司	PCP預防療法
螺旋黴素	法台	隱球菌性腹瀉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 31 )

內孔唑(Intraconazole) 強生藥品公司	華納蘭茂	荚膜組織漿菌病、 隱球菌病性腦膜炎 PCP
-R51211		
三甲雷克斯酯 (Trimetrexate)	涅克斯星，瑟庫額斯	卡波西肉瘤
柔紅黴素	額守藥品公司	嚴重貧血(與AZT合用)
重組人類促紅素	瑟柔諾	AIDS相關性耗弱，惡 病質
重組人類生長荷爾蒙		治療與AIDS相關之厭 食
甲地羥孕酮醋酸鹽	必治妥-麥爾斯	AIDS有關之耗弱
	施貴寶	與AIDS有關之腹瀉及 吸收不良
睪固酮	阿爾札，史密斯克來恩	
總腸內營養劑	諾維奇伊頓藥物	

再者，此處本發明之化合物可使用於與包括三種以上之抗HIV藥物組合。四或甚至五種抗HIV藥物之組合正研究中，且本發明之化合物可望成為此組合中 useful 之成分。

再者，此處本發明之化合物可使用於與另外一類治療AIDS之藥劑(稱為HIV入侵抑制劑)組合。此等HIV入侵抑制劑之實例在DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999 及 DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194中有討論。

## 五、發明說明 ( 32 )

需了解本發明化合物與AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑、HIV入侵抑制劑或疫苗之組合並不限於列於上表中者，而係包括與任何在治療AIDS上有用之醫藥組合物之組合。

較佳之組合為使用本發明化合物與HIV蛋白酶抑制劑及/或非核苷反錄酶抑制劑同時或輪流治療。在此組合中第四種選擇性成分為核苷HIV反錄酶抑制劑，例如AZT、3TC、ddC或ddl。較佳之HIV蛋白酶抑制劑為印迪納維爾(indinavir)，其為N-(2R)-羥基-1-(S)-茛滿基-2(R)-苯甲基-4-(S)-羥基-5-(1-(4-(3-吡啶甲基)-2(S)-N'-(第三丁羧醯胺基)-六氫吡咩基)-戊醯胺乙醇化物之硫酸鹽，係根據美國專利5,413,999合成。印迪納維爾一般以800毫克之劑量一日投與三次。其他較佳蛋白酶抑制劑為尼爾非納維爾(nelfinavir)及理脫納維爾(ritonavir)。另一種較佳之HIV蛋白酶抑制劑為沙奎納維爾(saquinavir)，其以600或1200毫克之劑量一日投與三次。最後，一種新蛋白酶抑制劑BMS-232632正進行臨床試驗，也可望成為較佳之抑制劑。較佳之非核苷反錄酶抑制劑包括愛法維仁茲(efavirenz)。ddC、ddl及AZT之製備也於EPO 0,484,071中說明。此等組合對HIV感染之擴散及程度具有意想不到之效果。較佳之組合包括以下各項：(1)印迪納維爾與愛法維仁茲，及選擇性地併用AZT及/或3TC及/或ddl及/或ddC；(2)印迪納維爾與AZT及/或ddl及/或ddC及/或3TC之任一者，尤其印迪納維爾與AZT及3TC；(3)斯塔福汀(stavudine)及3TC及/或滋朵福汀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

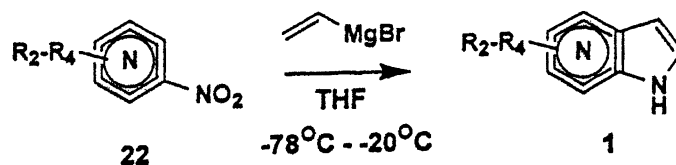
## 五、發明說明 ( 33 )

(zidovudine) ; (4) 滋朵福汀及拉美福汀 (lamivudine) 及 141W94 及 1592U89 ; (5) 滋朵福汀及拉美福汀。

於此組合中，本發明化合物與其他活性劑可分開或共同投與。再者，其中一項成分可在投與其他藥劑之前、同時或之後投與。

主體之氮雜吡啶例如 4-氮雜吡啶、5-氮雜吡啶、6-氮雜吡啶或 7-氮雜吡啶，係藉由文獻 (Mahadevan et al, Ref. 25(a) 或 Hands et al. Ref 25(b) 中所述之方法製備，或得自為商業來源 (7-氮雜吡啶來自阿爾得力其公司)。此文獻及類似文獻揭示經取代氮雜吡啶之一些例子。熟悉此技藝之化學家當知該通用方法可延用於氮雜吡啶，其在起始原料中可有不同之取代基。氮雜吡啶也經由圖式 1 及圖式 2 所述之途徑製備。

圖式 1

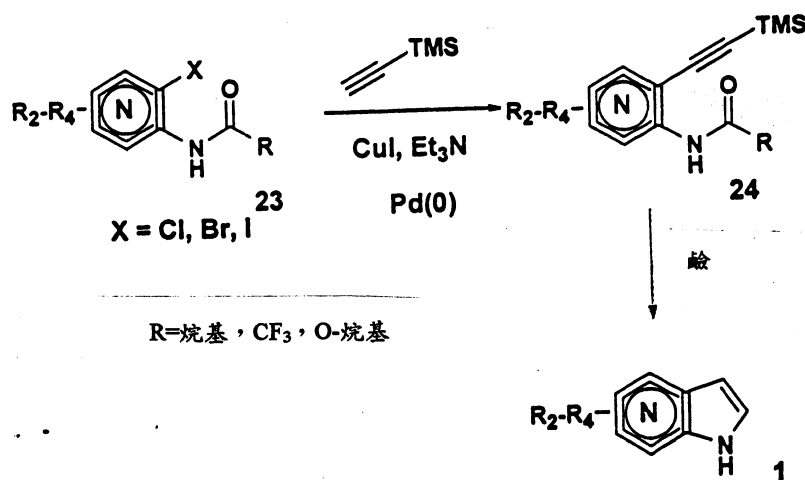


於圖式 1 中，將巴脫利 (Bartoli) 吡啶合成 (Dobson et al, Ref. 25(C)) 延用於製備經取代氮雜吡啶。將硝基吡啶 22 在  $-78^{\circ}\text{C}$  與過量之乙烯基鎂溴化物反應。溫熱至  $-20^{\circ}\text{C}$  後，此反應產生所需要之氮雜吡啶 1。一般而言，以此等溫度之範圍為最佳，然而在特殊實例中可予以改變，通常不高於  $20$

## 五、發明說明 ( 34 )

°C，但偶而更高以達到最佳之產率。該乙烯基鎂溴化物商業上以四氫呋喃溶液供應，或更佳地可使用此技藝中熟知之文獻步驟從乙烯基溴化物及鎂製備。乙烯基鎂溴化物也可使用於一些實例中。

圖式 2



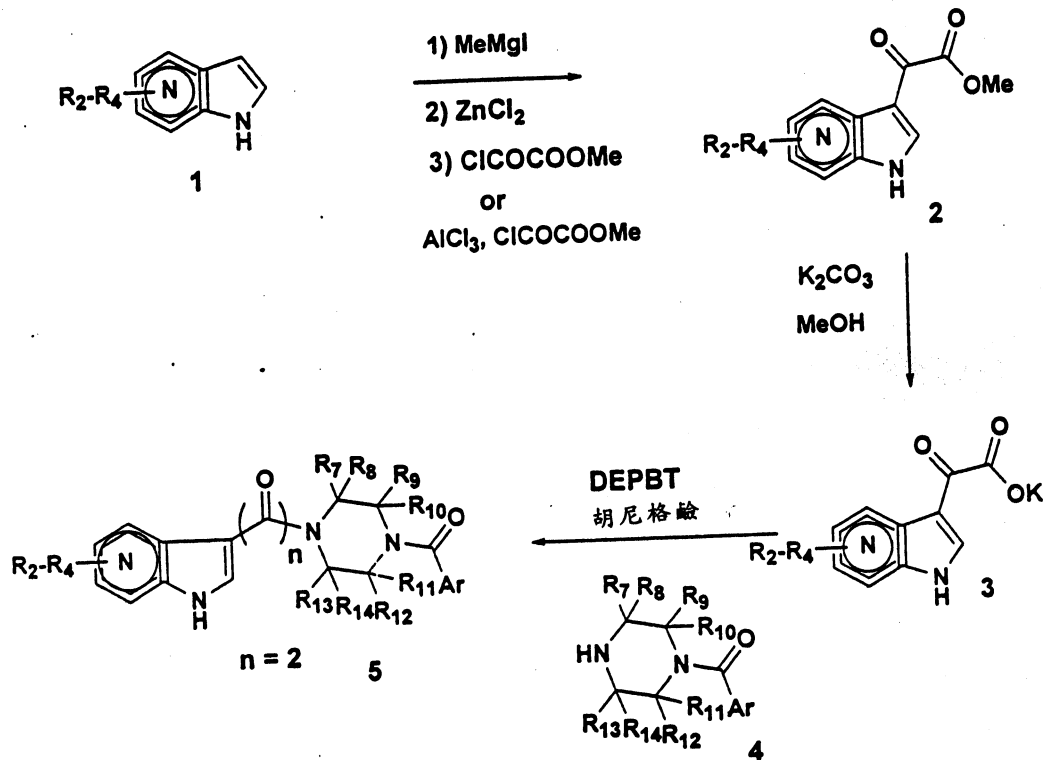
於圖式 2 中，使用 Pd(0) 觸媒將乙炔與鹵代吡啶 23 偶合以形成 24。繼而以鹼處理促成 24 之環化，產生氮雜吲哚 1 (Sakamoto et al, Ref. 26)。第二步之適當鹼包括甲氧化鈉或其他烷氧化鈉、鋰或鉀之鹼類。

製備式 1 之氮雜吲哚六氫吡吡二醯胺 5 之一般步驟如圖式 3 及圖式 4 所述。



## 五、發明說明 ( 35 )

圖式 3



將氮雜吲哚 1 與 MeMgI (甲基鎂碘化物) 及 ZnCl<sub>2</sub> (氯化鋅) 反應，繼而藉由添加 ClCOCOOMe (氯酮基醋酸甲酯) 產生氮雜吲哚乙醛酸甲酯 2 (Shadrina et al, Ref. 27)。另一方面，化合物 2 可藉由將氮雜吲哚 1 與過量之 ClCOCOOMe 於 AlCl<sub>3</sub> (氯化鋁) 存在下反應而製備 (Sycheva et al, Ref. 28)。甲基酯 2 水解產生鉀鹽 3，將其與單苄醯化六氫吡啶衍生物 4 於 DEPBT (3-(二乙氧磷醯氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮及 N,N-二異丙基乙胺 (通常被稱為胡尼格鹼) 存在下偶合，產生氮雜吲哚六氫吡啶二醯胺 5 (Li et al, Ref. 29)。該單苄醯化六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

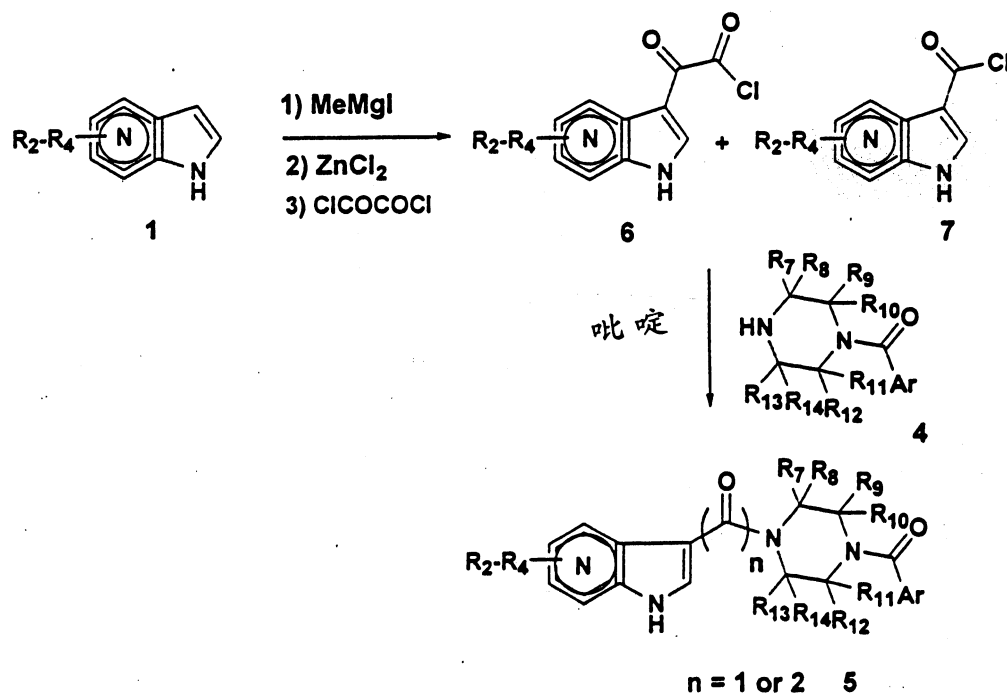
訂

線

## 五、發明說明 ( 36 )

衍生物 4 可根據如 Desai et al, Ref. 30(a), Adamczyk et al, Ref. 30(b), Rossen et al, Ref. 30(c) 及 Wang et al, 30(d) 及 30(e) 所建立之步驟而製備。

圖式 4



製備 5 之另一種方法包括將氮雜吲哚 1 (得自文獻記載之步驟或來自市售) 用 MeMgI 及  $ZnCl_2$  處理，繼而藉由添加於 THF (四氫呋喃) 或乙醚中之  $ClCOCOCICl$  (草酰氯)，得到期望之產物：乙醛酰氯 6 及乙酰氯 7 之混合物 (見圖式 4)。繼而將生成之乙醛酰氯 6 及乙酰氯 7 之混合物於鹼性條件下與單苄酰化六氫吡啶衍生物 4 偶合，得到產物 5，其為兩種化合物 ( $n=1$  及  $2$ ) 之混合物。

## 五、發明說明 ( 37 )

進一步官能基化氮雜吡啶環之通用途徑如圖式5所示。必須了解此處符號Rx係代表氮雜吡啶環上之其餘取代基R<sub>4</sub>-R<sub>2</sub>。如圖式5所描述，氮雜吡啶藉由於丙酮或DMF(二甲基甲醯胺)中用mCPBA(間氯過氧酸)氧化，可形成對應之N-氧化物衍生物8 (eq. 1, Harada et al, Ref. 31及Antonini et al, Ref. 32)。N-氧化物8可藉由使用已載於文件之試劑例如氯磷化磷(POCl<sub>3</sub>)(eq. 2, Schneller et al, Ref. 33(a))或三溴化磷(eq. 2, Wozniak et al, Ref. 33(b))，格里納德試劑RMgX (R=烷基，X=氯、溴或碘)(eq. 4, Shiotani et al, Ref. 34)，三甲矽烷基氰化物(TMSCN)(eq. 5, Minakata et al, Ref. 35)，Ac<sub>2</sub>O(eq. 6, Klemm et al, Ref. 36)，經由硫醇化鈉或其他硫醇化物之硫醇(eq. 7, Shiotani et al, Ref. 37)，經由如Ref. 37或(eq. 8, Hayashida et al, Ref. 38)所述之金屬烷氧化物之醇，以及胺(eq. 9，如Miura et al, Ref. 39所述於TsCl存在下及在氯仿/水中使用氯或胺；或如Solekhova et al, Ref. 40所述於相似條件下使用10%氫氧化鈉水溶液)，轉變為各種經取代氮雜吡啶衍生物。在此等條件下，(分別地)可將氯或溴原子、腈基、烷基、羥基、硫醇基、烷氧基及胺基導入吡啶環中。同樣地，四甲基銨氟化物(Me<sub>4</sub>NF)可將N-氧化物8轉變為氟代氮雜吡啶(eq. 3)。將OH基進一步標準地修改也可提供烷氧官能基(eq. 6)。

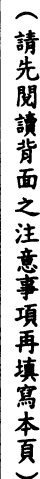
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

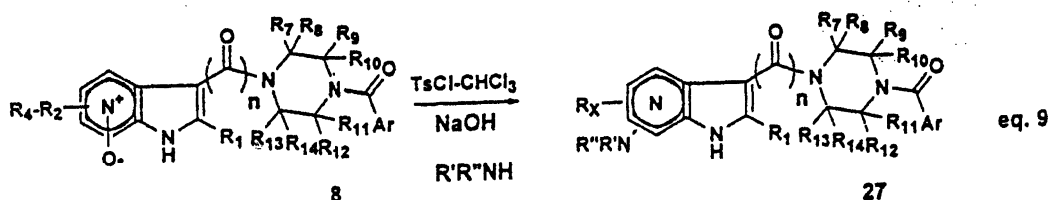
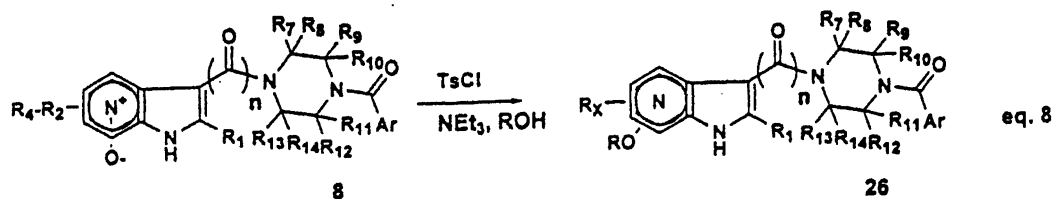
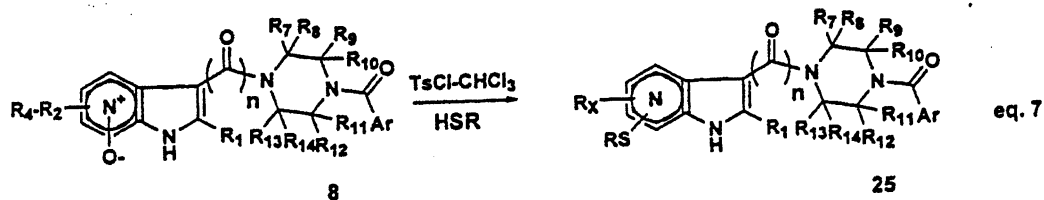
線

## 圖式 5



線

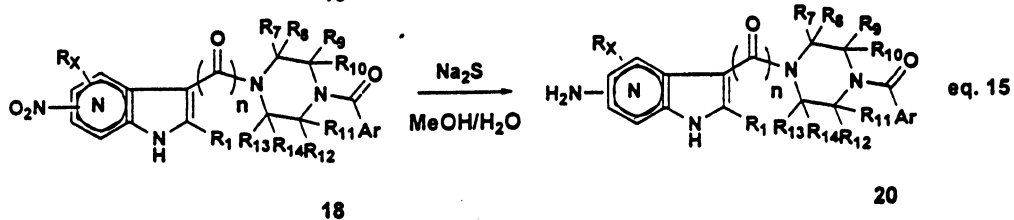
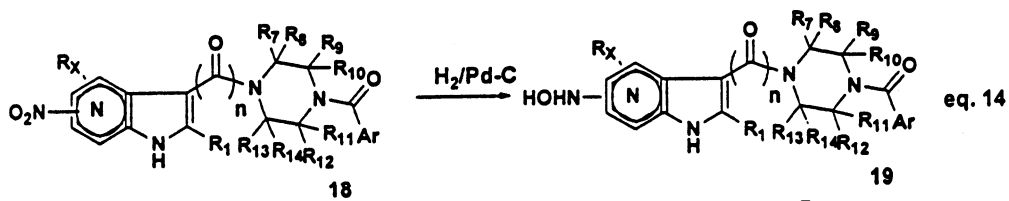
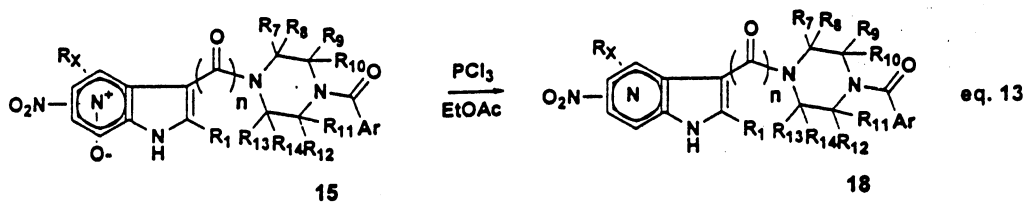
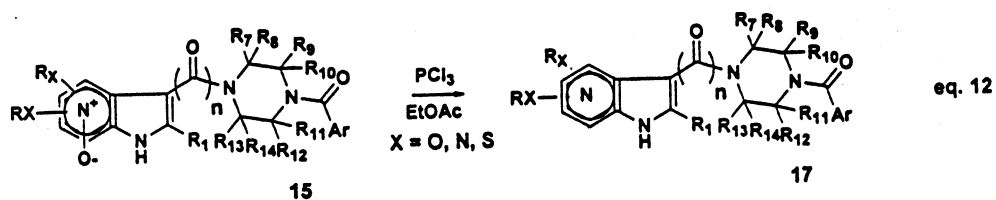
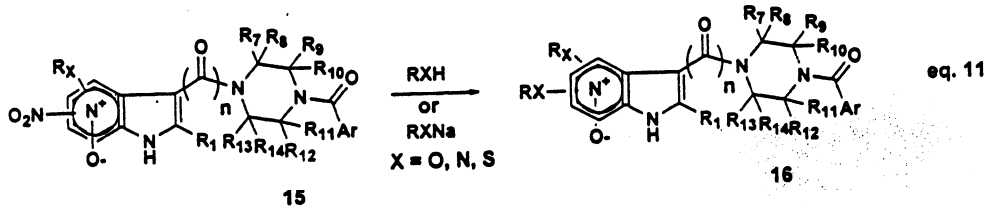
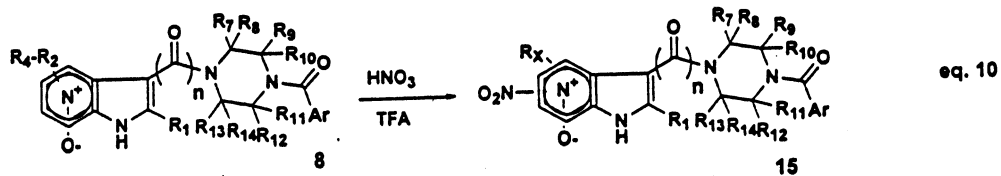
## 五、發明說明 ( 39 )



如圖式6所示(eq.10, Antonini et al, Ref.32), 將氮雜吡啶 N-氧化物硝化可將硝基導入氮雜吡啶環中。繼而可將該硝基以已充分確立之化學方式(eq.11, Regnouf De Vains et al, Ref.41(a), Miura et al, Ref.41(b), Profft et al, Ref.41(c))用各種親核劑(例如 OR、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>或 SR)取代。生成之 N-氧化物可順利地使用三氯化磷(PCl<sub>3</sub>) (eq.12, Antonini et al, Ref.32及 Nesi et al, Ref.42)或其他還原劑還原成對應之氮雜吡啶 17。同樣地, 使用三氯化磷(eq.13)可將經硝基取代之 N-氧化物 15 還原成氮雜吡啶 18。小心選擇不同之還原條件, 可將化合物 18 之硝基還原成羥胺(NHOH)(eq.14, Walser et al, Ref.43(a)及 Barker et al, Ref 43(b))或胺基(NH<sub>2</sub>)(eq.15, Nesi et al, Ref.42及 Ayyangar et al, Ref.44)。

## 五、發明說明 ( 40 )

圖式 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

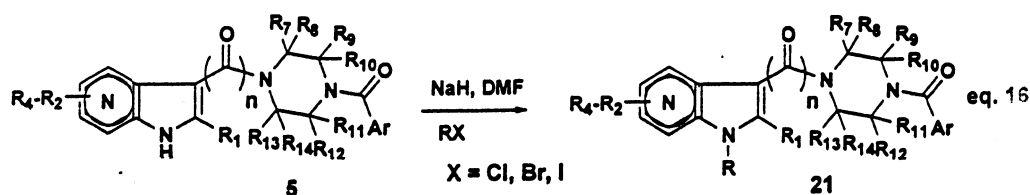
訂

線

## 五、發明說明 ( 41 )

根據文獻 (Mahadevan et al, Ref.45) 中所述之步驟，使用 NaH 為鹼，DMF 為溶劑，及烷基鹵化物或磺酸酯為烷化劑，可達到氮雜吡啶衍生物中位置 1 上氮原子之烷化 (eq. 16，圖式 7)。

圖式 7



鹵化物可使用已確立之步驟轉變為各種官能基，例如腈基 (eq. 17)、胺基 (eq. 18) 及 / 或烷氧基 (eq. 19) (圖式 8)。此等於 eq. 17 中所描述之轉變類型之實例被揭示於 Sakamoto et al (Ref.46(a))，其中使用氰化銅將鹵化物形成腈化物；Halley et al (Ref.46(b))，其中經由於 DMF 中之氰化銅 I 提供腈化物；Yamaguchi et al, (Ref.46(c))；Funhoff et al, (Ref.46(d))，其中使用於 NMP 中之 CuCN；以及 Shiotani et al (Ref.37)。通常從 CuCN 取代鹵素之反應需要加熱。現已發現在如 145°C 之溫度下加熱 18 小時為較佳，但此條件可以改變。溫度可提昇或降低多達 100°C，且反應時間可從低至 30 分鐘改變至長達 80 小時，此取決於反應溫度與原料。另一方式如 eq. 17，Klimesova et al 使用第一鹽胺先質 (其可來自另述之羧酸) 與氧氯化磷反應以產生腈化物，見 (Ref. 47) 及 Katritzky et al (Ref.48)。如 eq. 18 所示，鹵化物可被胺或氮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 42 )

取代。某些例子之條件被記載於 Shiotani et al, Ref.37 及 Katritzky et al, Ref.48。舉例而言，將鹵化物 9 於過量之一級胺或二級胺溶劑中在回流溫度(或介於 20°C 與 200°C 之間)加熱，將導致鹵化物形成胺類 27。在以氨或揮發性胺為例中，可利用如 Katritzky et al, Ref.48 所述之壓力反應器進行反應，藉此不會於加熱中損失揮發性胺。此反應可藉由 TLC 或液相層析法監視，且溫度可提高直到反應發生。當胺昂貴時可利用共溶劑如二氧陸圓或吡啶。另一種方法可利用 Hartwig(Yale)或 Buchwald(MIT)之改質鈀觸媒法，以在溫和條件下促進取代反應。如圖式 8 之 eq. 19 所示，可於用烷氧鹵化物取代 9 中之鹵素以產生醚類 26。典型地，此種轉變最好藉由於對應醇溶液中添加鈉產生烷醇化物而進行。另一方面，可使用強鹼如 NaH 或  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 。也可利用對應之鋰或鉀鹼或金屬。通常，相對於待取代之鹵化物使用過量之鹼。通常使用當量數 2 至 20 之烷醇化物，而以 10 為較佳。此反應係在回流或溫度介於 30°C 與 200°C 之間進行。典型地可使用 80°C。反應經 4 至 80 小時完成，通常經 12 至 48 小時完成。如同上述之 eq. 18，可監測反應進行。使用甲氧化鈉於甲醇中進行取代之典型條件如 Shiotani et al, Ref.37 所提供，用以做為實例 5a、5c 及 6 製備之一般步驟之參考。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

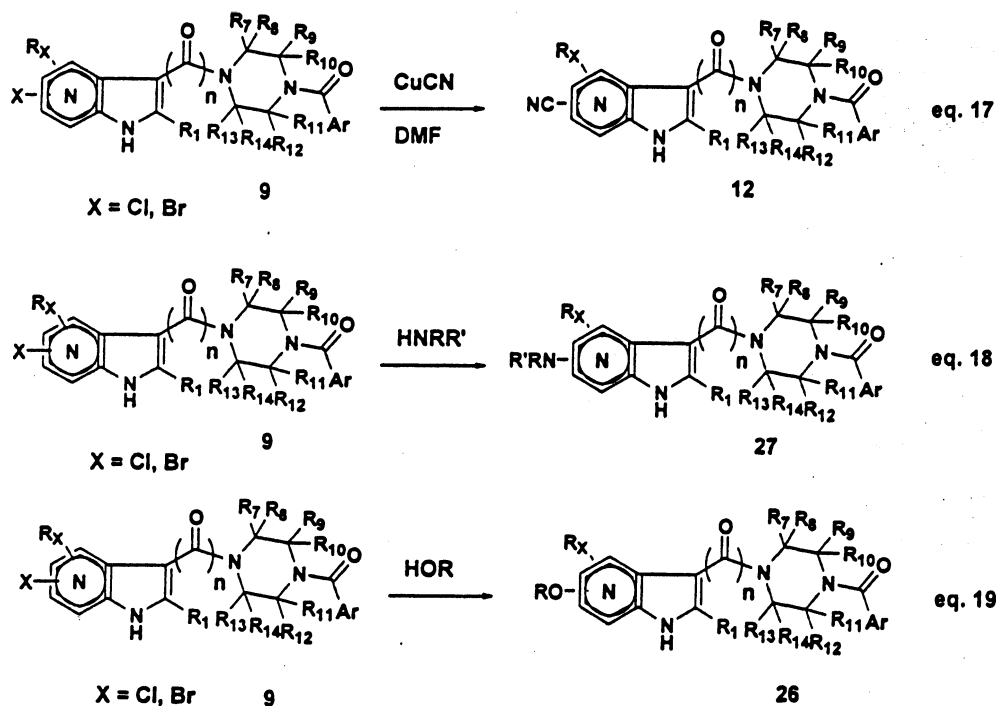
訂

線



## 五、發明說明 ( 43 )

圖式 8

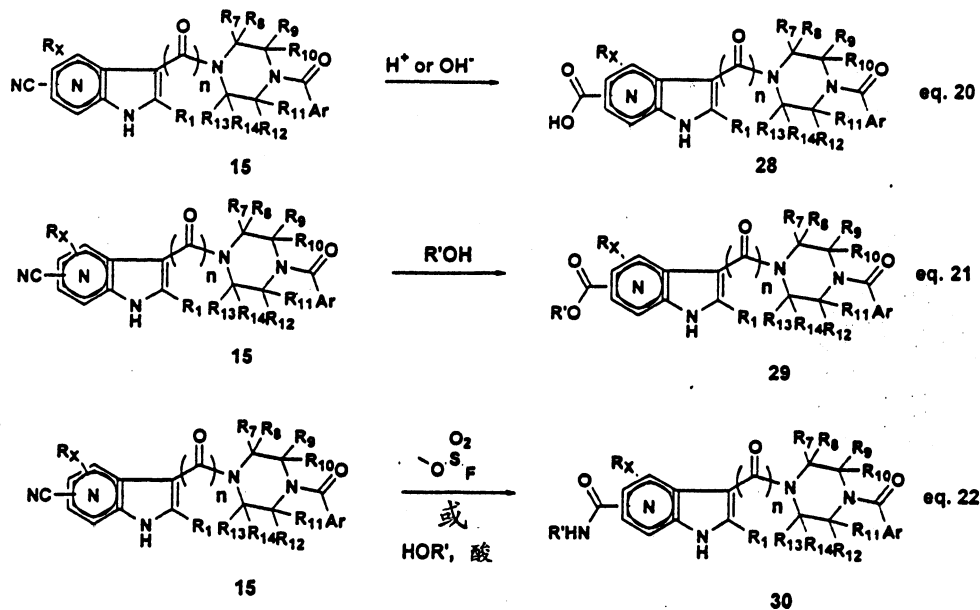


該腈基可被轉化為羧酸 28 [eq. 20, 使用在乙醇水溶液中之氫氧化鈉, 如 Miletin et al, Ref.49(a); 或使用於乙醇水溶液中之  $\text{KOH}$  如 Shiotani et al, Ref.49(b); 或使用  $6\text{N-HCl}$  如 EI Hadri et al, Ref.49(c)]。該腈基可被轉變為酯 29 (eq. 21, 使用於甲醇之水溶液中之甲氧化鈉, 如 Heirtzler et al, Ref.50(a)); 或如 Norrby 等人所教示, 使用  $\text{HCl}$  於甲醇中, Ref.50(b))。該腈基可被轉變為醯胺 30 [eq. 22, 使用硫酸如 Sitsun'Van et al, Ref.51(a) 所述; 或使用醋酸、第三丁醇、硫酸及乙腈如 Reich et al, Ref.51(b) 所述; 或使用

## 五、發明說明 ( 44 )

MeOS(O)<sub>2</sub>F 如 Salfetnikova et al, Ref.51(c)所述]。

圖式 9

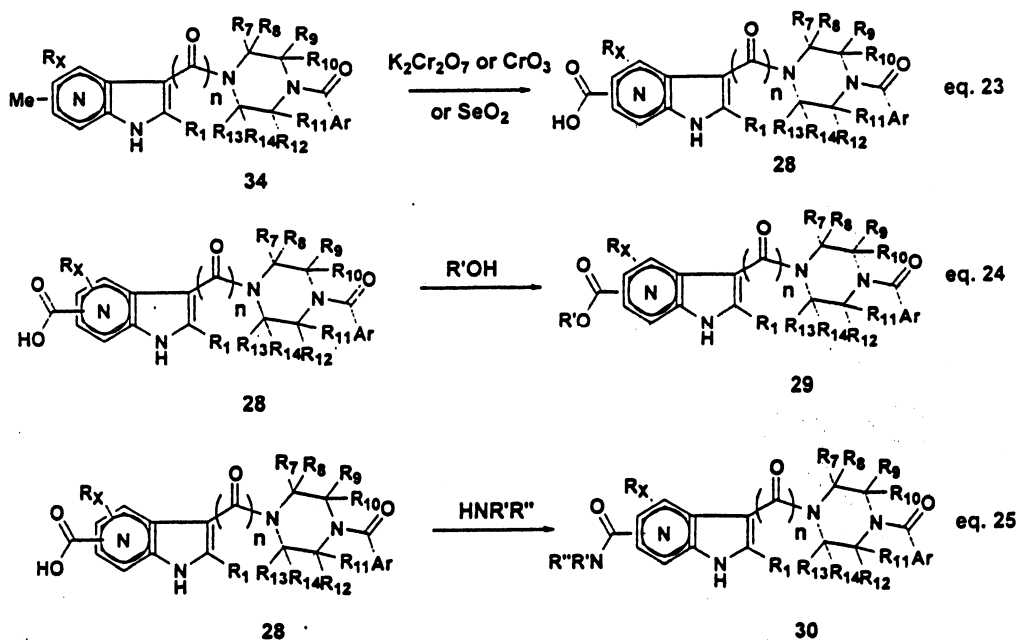


於圖式 10 中，吡啶環上之甲基也可藉使用 K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 於 98% 硫酸中被氧化為羧酸 28，如 (eq.23, Oki et al, Ref.52(a)) 所述；或使用三氧化鉻於濃硫酸中進行，如 Garelli et al, Ref.52(b) 所述；或使用二氧化硒於吡啶中進行，如 Koyama et al, Ref.52(c) 所述。該羧酸可藉使用 HCl 於 10% 甲醇中被轉變為酯 29，如 (eq.24, Yasuda et al, Ref.53(a)) 所述；或使用亞硫醯氯繼而用烷氧化鈉進行，如 Levine et al, Ref.53(b) 所述；或使用醇及 PyBOP 於 NMM、DMAP 及 DMF 中進行，如 Hoemann 53(c) 所述。該羧酸可藉使用 KOH 水溶

## 五、發明說明 ( 45 )

液，繼而用草醯氯中之苯以及最後用二氯甲烷中之三乙胺，而被轉變為醯胺30，如(eq.25, Norman et al, Ref.54(a))；或藉由將胺與酸加熱，如Jursic et al, 54(b)所述；或藉由N,N-羰基二咪唑將胺偶合至酸上，如Strekowski et al, 54(c)所述；或使用草醯氯於乙醚及胺中進行，如Shi et al, 54(d)所述。

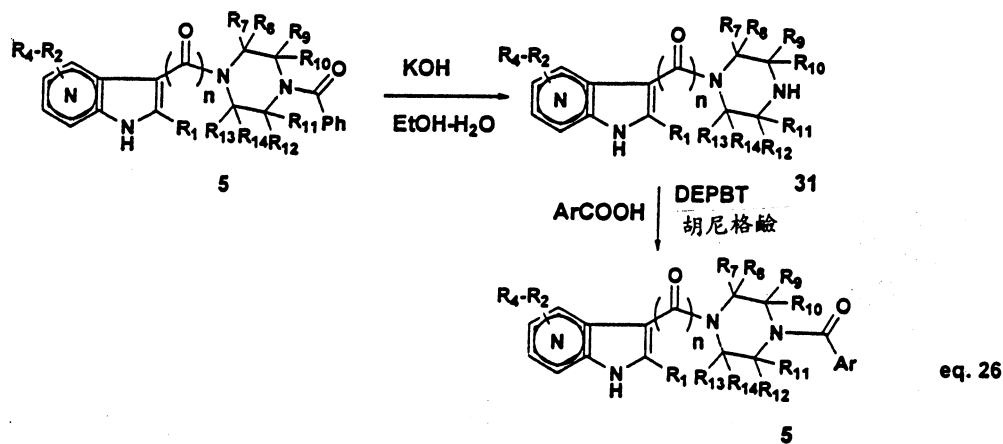
圖式10



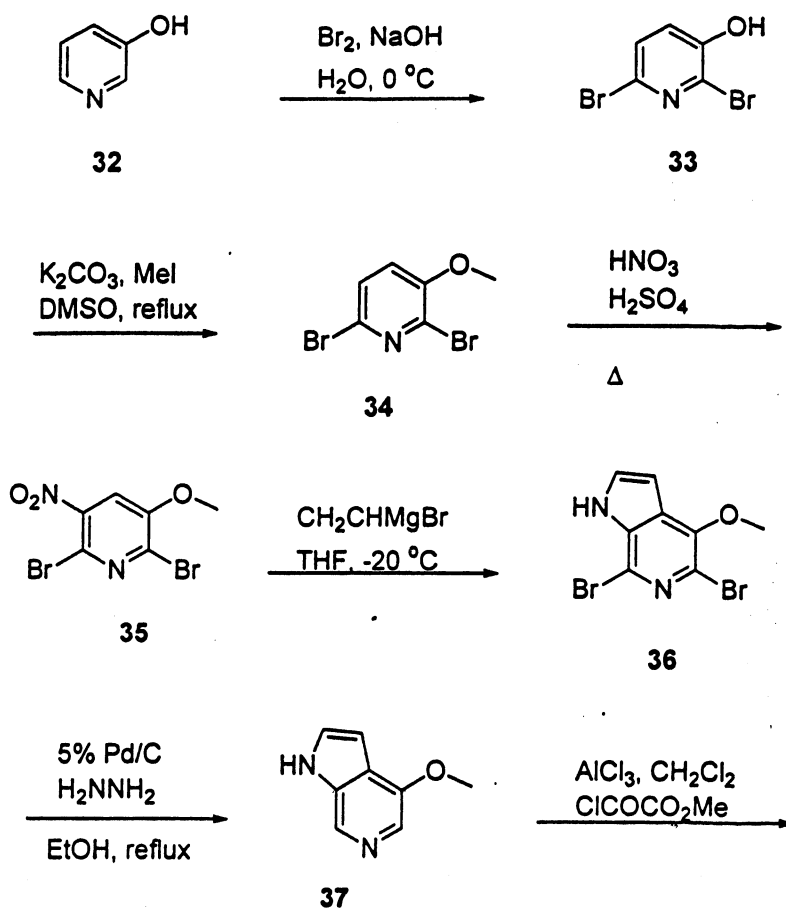
合成含有各種取代基Ar之化合物之另一方法如圖式11所示。二醯胺5之苄醯胺部分可被選擇性地水解，而得到中間物31。將胺31與其他羧酸於DEBPT及鹼存在下，以前述之偶合條件予以偶合，可產生其他新穎二醯胺5。

## 五、發明說明 ( 46 )

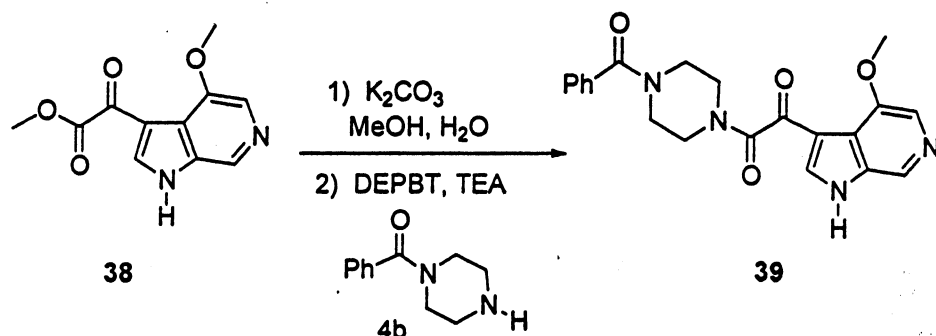
圖式 11



圖式 12



## 五、發明說明 ( 47 )



圖式12所示之化合物35之製備係從市售之32進行，如Clark, G. J., Ref.56所述。圖式1所示之巴脫利方法係用於製備4-甲氧基-6-氮雜吲哚36。使用轉移氫化將溴化物還原產生所期望之4-甲氧基吲哚37。化合物36也可使用t-Buli於-100至-78°C之低溫下經由選擇性溴化鋰交換，繼而用氯化銨停止反應，而被轉變為單溴化物之可分離混合物。圖式3所述之使用草酸氯甲酯在3-位醯化之另一方法，如所示被應用於37且產生中間物38。接著可進行流程圖12中之方法，以獲得化合物39。雖然圖式12之方法為製備化合物39及其他式I化合物之較佳途徑，但尚開發製備此等化合物之另一途徑，如圖式13所描述。吡咯40係經由Anderson, H.J., Ref.57所述方法製備；將酯40使用標準條件水解，例如用氫氧化鉀於乙醇中及在室溫進行約2小時直到完全，產生2-吡咯甲醛-4-酮基乙酸鉀。將此羧酸鹽、N-苄醯基六氮吡啶鹽酸鹽、3-(二乙氧磷醯氧基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮及三乙胺溶於DMF之溶液攪拌一日或直到完全，結晶後產生醯胺41。將醯胺/醛41在乙醇中攪拌1至60分鐘之短時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 48 )

間使成漿狀，冷卻至0℃(或-15與20℃之間)，繼而與甘胺酸甲酯鹽酸鹽、三乙胺(或用胡尼格鹼，2,6-二甲基吡啶或不用鹼)及氰硼氫化鈉攪拌，產生胺42。此轉變也可使用醛41、甘胺酸甲酯鹽酸鹽、及三乙鹽氧基硼氫化鈉於二氯甲烷、四氫呋喃或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇溶劑中而進行。另一方面，甘胺酸甲酯之游離鹼可在各個步驟中被取代，且可在添加硼氫化物還原劑之前於反應中使用脫水劑如分子篩。另一方面，此轉變可藉由先將吡咯之氮用苄鹽基(來自苄鹽氯及三級胺)或苄基部分(苄基溴化物、NaH或DBU於THF中)加以保護。需要時可分別使用水溶性鹼水解或氫化將保護基除去。將甲酯42用碳酸鉀於甲醇中水解，用HCl酸化後產生對應之羧酸。將該酸放置在含有五氧化磷(其係先預熱15至40分鐘之間)之無水甲磺酸中，並在約110℃(通常90至150℃)短暫加熱約15分鐘，通常少於1小時，然後倒在冰上。使用經修飾之史考頓-包曼(Schotten-Bauman)反應條件(二氯甲烷、碳酸鉀及苄鹽氯)該產物鹽化或苄鹽化，以提供酮43。將二甲氧基丙烷及無水對甲苯磺酸反應產生中間物烯醇醚，將其與氯醌反應，產生化合物39。另一方面，該烯醇醚可使用原乙酸三甲酯及磺酸觸媒而製備。氮雜吡啶例如39可藉由氧化成N-氧化物，接著與DEPC及TEA或氧氯化磷反應，繼而與CuCN於DMF中反應，而官能化成腈類，其為多用途中間體。使用相似基材條件將41轉化為43-45，其之反應細節如ref. 58(Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

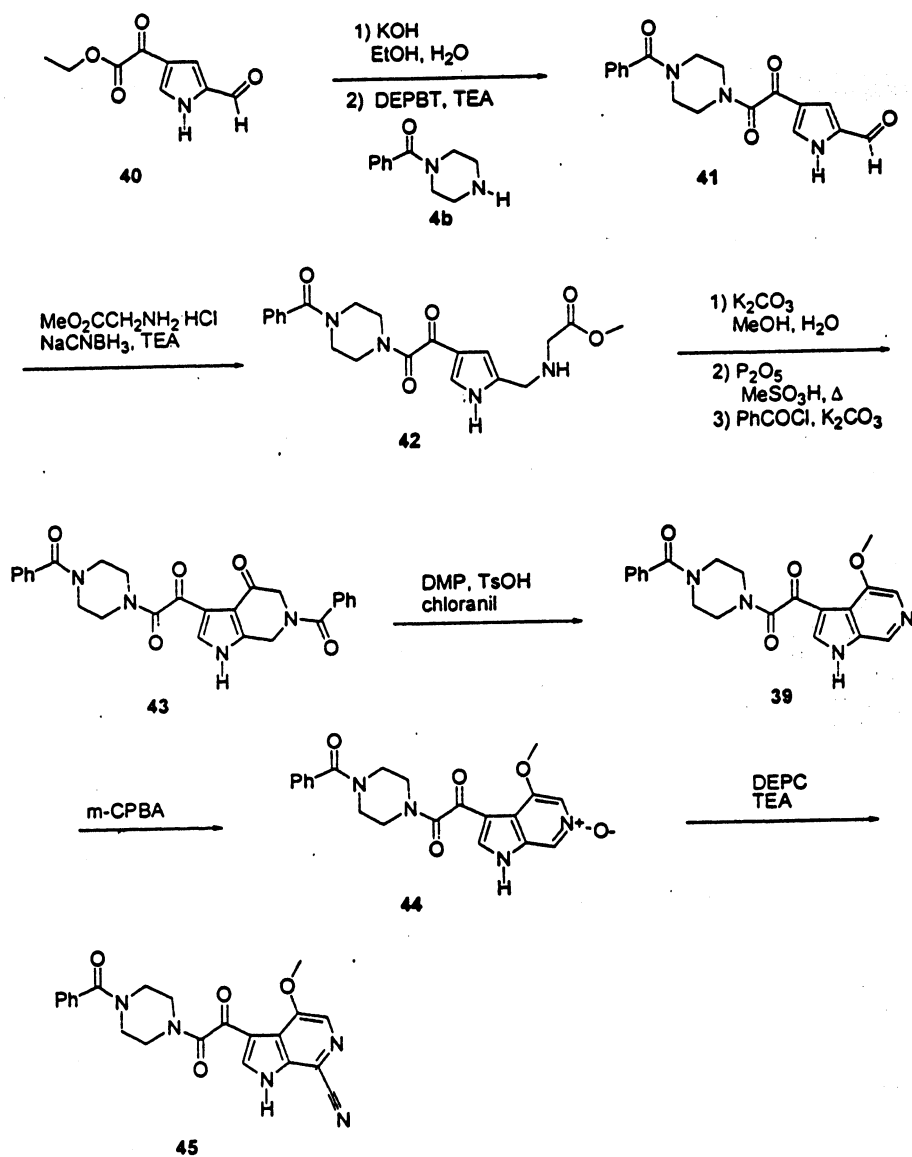
訂

象

## 五、發明說明 ( 49 )

Murakami, Y; Tetrahedron, 1997, 53(5), 1593-1606) 所述。在圖式 12 及 13 中，4b 顯然可被圖式 4 之式 4 所代表之任何物質取代。吡啶 37、39、44 及 45 顯然亦可使用本文圖式 5-11 (說明氮雜吡啶官能化之一般方法) 所述之合適化學方式加以製成。

圖式 13



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

後

## 五、發明說明 ( 50 )

DEPBT=3-(二乙氧磷鹽氧基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮

DMP=2,2-二甲氧基丙烷

DEPC=氯基磷酸二乙酯

需注意2-氯-5-氯-3-硝基吡啶可藉由Ref.59 Marfat et al之實例5B中之方法製備。圖式1及3之化學反應提供對應於通式5且具有6-氮雜環以及 $R_2=F$ 、 $R_4=Cl$ 之衍生物。特定而言，2-氯-5-氯-3-硝基吡啶與3當量之乙烯基鎂溴化物反應，使用本文所述之典型條件，可得到高產率之4-氯-7-氯-6-氮雜吡啶。將此化合物添加於三氯化鋁溶於二氯甲烷之溶液，並於室溫下攪拌30分鐘，隨後加入草酸氯甲酯或氯乙酯，以提供酯類。用KOH在本文之標準步驟中水解，產生酸鹽，將其與六氮吡啶4(例如1-苄鹽基六氮吡啶)於DEPBT存在下，在此處所述之標準條件下反應，產生方才敘述之化合物5。具有苄鹽基六氮吡啶之化合物為N-(苄鹽基)-N'-[(4-氯-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氮吡啶，亦為化合物5av。5av中之7-氯部分可被本發明之方法利用，以提供 $R_4$ 按照申請專利範圍主項所述取代之期望衍生物。舉例而言，將5av於回流甲醇中暴露於甲氧化鈉，將產生化合物5ay，其中6-氮雜吡啶環含有4-氯-及7-甲氧取代基。另一方面，該4-氯-7-氯-6-氮雜吡啶可與甲氧化鈉反應，繼而通過上述程序，產生N-(苄鹽基)-N'-[(4-氯-7-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氮吡啶，5ay。該4-氯-7-氯-6-氮雜吡啶也可如eq.17所述與CuCN/DMF反應，產生7-氯基中間體，其可如圖式9之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 51 )

eq. 21所述被水解成酸(使用HCl於MeOH中及在室溫下進行12小時，繼而回流完成反應)。藉由在室溫或較低溫度下將於乙醚中之重氮甲烷加入該酸溶於重氮甲烷之攪拌溶液中，可將該酸順利地轉變成甲酯。此等為使用重氮甲烷之標準條件(按照來自阿爾德力其化學公司套組之指示，重氮甲烷易以溶於乙醚之溶液產生，商品名為Diazald®。該甲酯可如圖式4所示使用草醯氯經由醯化，繼而與六氫吡啶(例如苺醯基六氫吡啶)偶合，產生對應之4-氟-7-羧甲氧基-6-氮雜吡啶，將其加入甲胺水溶液中，產生5az，即N-(苺醯基)-N'-[(4-氟-7-(N-甲基-羧醯胺基)-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶。進行上文對4-氟-7-氮雜吡啶場合所述之同樣化學程序，並使用7-氟-4-氮雜吡啶及(R)-3-甲基-N-苺醯基六氫吡啶4a，可產生5abc[即(R)-N-(苺醯基)-3-甲基-N'-[(7-(N-甲氧基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基)-六氫吡啶]或5abd[即(R)-N-(苺醯基)-3-甲基-N'-[(7-(N-甲基-甲醯胺)-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基)-六氫吡啶]。起始之7-氟-4-氮雜吡啶為化合物11，且其製備如實驗部分之實例中所述。

必須釐清，除了化合物5a-5abd外，化合物8、11-30、39、44及45均為式I之化合物且在本發明之範圍內。

許多本發明化合物之六氫吡啶類似物製備之詳細說明，及進行本文所述通用反應之條件均被記載於2000年12月21日公開之PCT WO 00/76521中。

在上述取代氮雜吡啶環之一般途徑中，各個方法可被重

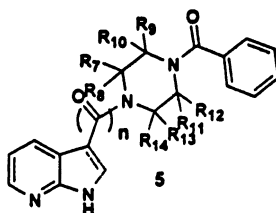
## 五、發明說明 ( 52 )

覆應用，以及允許將此等方法合用，以提供引進多個取代基之氮雜吲哚。此等方法之應用提供另外之式I之化合物。

### 抗病毒活性

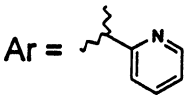
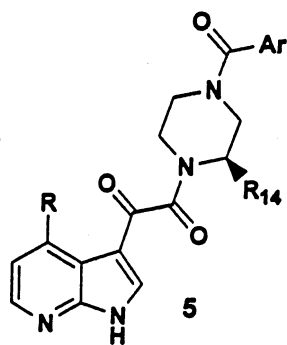
化合物之抗病毒活性可於被單輪感染性HIV-1報信病毒感染之HeLa CD4 CCR5細胞中，於存在濃度 $\leq 10 \mu\text{m}$ 之化合物下測定。病毒感染，在感染後3日藉由測量在被感染細胞中被整合之病毒DNA所表現之蟲螢光素酶量而予以定量(Chen et al, Ref.55)。各個化合物之抑制百分率係藉下法計算：於存在各種化合物下定量被感染細胞中蟲螢光素酶表現之程度，以無化合物存在下被感染細胞中觀測值之百分比表示，再從100中減去該測定值而得。在濃度為 $\leq 10 \mu\text{M}$ 時呈現抗病毒活性且未測得毒性之化合物如表1所示。

表 1

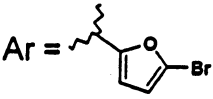


五、發明說明 ( 53 )

化合物編號 #	n	R <sub>7-14</sub>	於<10μM之平均抑制%
5a	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = (R)-Me	>99%
5b	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Et	90%
5c	1	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Et	80%
5d	2	R <sub>7-14</sub> = H	98%
5e	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Me	80%
5f	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = (S)-Me	80%
5g	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = Et	70%
5h	2	R <sub>7-12</sub> = H, R <sub>13</sub> = R <sub>14</sub> = Me	80%
5i	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-13</sub> = H, R <sub>9</sub> = R <sub>14</sub> = Me	89%



化合物編號 #	R	R <sub>14</sub>	於<10μM之平均抑制%
5j	H	H	90%
5k	H	(R)-Me	>99%



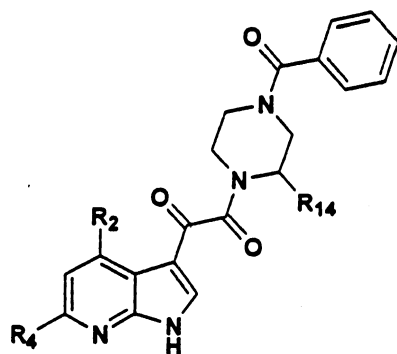
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線



## 五、發明說明 ( 55 )

化合物編號#	R <sub>2</sub>	於<10μM之平均抑制%
8a	H	90%
15a	NO <sub>2</sub>	70%
16a	OMe	>99%
16d	OEt	88%
16e	SPr	50%



化合物編號#	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>14</sub>	於<10μM之平均抑制%
9a	Cl	H	(R)-Me	>99%
9b	H	Cl	(R)-Me	>99%
10a	NO <sub>2</sub>	F	(R)-Me	>99%
11a	H(當R <sub>4</sub> =Me), Me(當R <sub>4</sub> =H),	Me(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =Me),	(R)-Me	99%
11b	H(當R <sub>4</sub> =Ph), Ph(當R <sub>4</sub> =H),	Ph(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =Ph),	(R)-Me	85%
11c	H(當R <sub>4</sub> =乙烯基), 乙烯基(當R <sub>4</sub> =H)	乙烯基(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =乙烯基),	(R)-Me	48%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

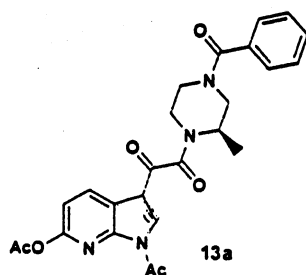
裝

訂

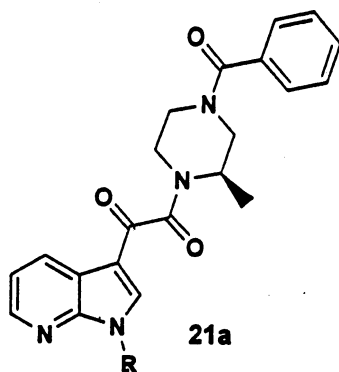
線

## 五、發明說明 ( 56 )

12a	H	CN	(R)-Me	>99%
14a	H	OH	(R)-Me	>99%
17a	OMe	H	(R)-Me	>99%
17d	OMe	H	(S)-Me	98%
17e	OMe	H	Me	94%
17b	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	(R)-Me	99%
17c	O- <i>i</i> -Pr	H	(R)-Me	>99%
18a	NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me	80%
19a	NHOH	H	(R)-Me	98%
20a	NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me	95%
17f	H	PrS	(R)-Me	>99%



化合物編號#	於<10μM之平均抑制%
13a	>99%



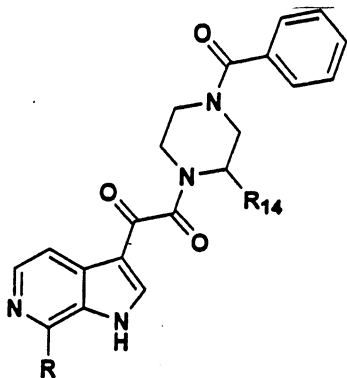
化合物編號#	R	於<10μM之平均抑制%
21a	Me	70%
21b	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	95%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

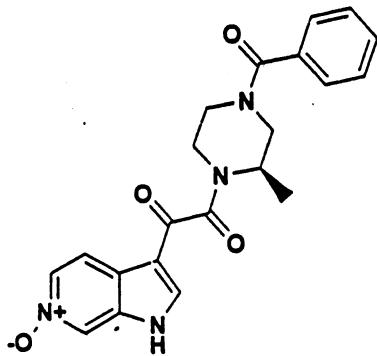
裝

訂

五、發明說明 ( 57 )



化合物編號 #	R	R <sub>14</sub>	於<10μM之平均抑制%
5p	H	H	40%
5r	H	(R)-Me	> 99%
5s	H	(S)-Me	56%
5q	H	Me	97%
5t	Cl	H	>99%
5u	Cl	(R)-Me	99%
5v	OMe	(R)-Me	>99%
27c	NMe <sub>2</sub>	(R)-Me	63%



化合物編號#	於<10μM之平均抑制%
8b	91%

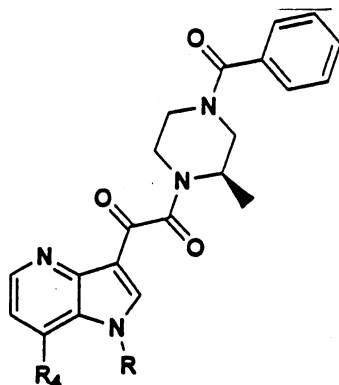
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 58 )



化合物編號 #	R <sub>4</sub>	R	於<10μM之平均抑制%
5w	H	H	98%
5x	Me	H	99%
5y	Cl	H	>99%
5z	OMe	Me	97%

實驗步驟生物學

於表1中及以下所述，均應用下列定義。

“μM”表示微莫耳濃度；

• “ml”或“mL”表示毫升；

• “μl”表示微升；

• “mg”表示毫克；

• “nM”表示毫微莫耳濃度；

• “a”係指抑制百分率數據，代表至少二複製實驗，每個實驗重複測定之平均值。

得到表1報告之結果所使用之原料及實驗步驟如以下所述。



## 五、發明說明 ( 59 )

### 細胞

- 病毒產生-將人類胚胎腎細胞系 293 於含有 10% 胎兒牛血清 (FBS, 錫格瑪公司, 聖路易, MO) 之杜白可氏修飾之伊格培養基 (生命技術公司, 蓋勒斯堡, MD) 中增殖。
- 病毒感染-將表現 HIV-1 受體 CD4 及 CCR5 之人類上皮細胞系, HeLa, 於含有 10% 牛胎血清 (FBS, 錫格瑪公司, 聖路易, MO) 並補充 0.2 mg/ml 吉涅提辛 (Geneticin) (馬利蘭州蓋勒斯堡之生命技術公司) 及 0.4 mg/ml 雷歐辛 (Zeocin) (加州卡爾斯巴德之因維特羅根公司) 之杜白可氏修飾之伊格培養基 (馬利蘭州蓋勒斯堡之生命技術公司) 中增殖。

病毒-單輪感染性報信病毒, 係用 HIV-1 外套 DNA 表現載體以及含有外套刪除突變及被插入之蟲螢光素酶報信基因 (以取代 HIV-1 nef 序列) 之原病毒 cDNA 共轉染人類胚胎腎 293 細胞而產生 (Chen et al, Ref.55)。轉染係按製造商 (馬利蘭州蓋勒斯堡之生命技術公司, MD) 所述使用 lipofectAMINE PLUS 試劑而進行。

### 實驗

1. 將化合物以  $<20 \mu M$  之濃度加至以每孔  $5 \times 10^4$  個細胞之密度接種於 96 孔平皿中內之 HeLa CD4 CCR5 細胞中, 每孔含有 100 微升杜白可氏修飾之伊格培養基 (內含 10% 牛胎血清)。
2. 繼而將 100 微升於杜白可氏修正之伊格培養基中之單輪感染性報信病毒以感染倍數 (MOI) 約 0.01, 加入接種之

## 五、發明說明 ( 60 )

細胞及化合物中，最後生成之體積為每孔200微升，且最後化合物濃度為 $<10\mu\text{M}$ 。

3. 在感染之後72小時收取樣本。
4. 病毒感染係藉使用蟲螢光素酶報信基因檢驗套組(印第安那州印第安那波里斯之羅氏分子生物公司)測量來自DNA之蟲螢光素酶表現而監測。除去被感染細胞上清液，並在每一孔中加入50微升之杜白可氏修飾之伊格培養基(不含酚)及50微升如製造者(印第安那州印第安那波里斯之羅氏分子生物公司)所述重配成溶液之蟲螢光素酶檢驗試劑。繼而使用Wallac顯微 $\beta$ 閃爍記數器測量發光而定量活性。
5. 各個化合物抑制百分率之計算如下，於各種化合物存在下定量被感染細胞中蟲螢光素酶表現之程度，並以在無化合物存在下被感染細胞中之測定值之百分比表示，再從100中減去此測定值。

### 外插求得在 $10\mu\text{M}$ 時之抑制百分率之方法

表1中之數據係使用上述之一般步驟及下列方法而得到，並非報告所有化合物均之數據，因為所有化合物之數據係藉由另一方法在表2中報導。各個化合物抑制百分率之計算，於各種化合物存在下定量被感染細胞中蟲螢光素酶表現之程度，並以在無化合物存在下被感染細胞中之測定值之百分比表示，再從100中減去此測定值。對於在濃度低於 $10\mu\text{M}$ 下測定之化合物而言，在 $10\mu\text{M}$ 之抑制百分率係藉由外插法，使用微軟Excel分布表軟體之XLfit曲線擬合特性而測

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 61 )

定。曲線係藉使用四參數邏輯模型 [XLfit 模型 205 :  $y=A+((B-A)/(1+(C/x)^D))$ ], 其中 A=最小值, B=最大值, C=斜率係數, 及 x 與 y 為已知值], 從 10 個數據點 (抑制 % 率在化合物之 10 種濃度測定) 所獲得。外插法係使用未鎖定之 A 及 B 參數而進行。

### 以 EC<sub>50</sub> 表示之生物數據

表 2 呈現根據其之 EC<sub>50</sub> 而分類之化合物之數據, 其提供另一種比較本發明化合物之抗病毒效價之方法。此等值係以下列方法計算。50% 抑制率之有效濃度 (E<sub>50</sub>) 係以微軟 Excel 之 XLfit 曲線擬合軟體計算。對各個化合物而言, 曲線係藉使用四參數邏輯模型 (模式 205), 從在 10 種濃度計算得之抑制百分率而產生。

### 表 2 以 EC<sub>50</sub> 表示之生物數據

具下列 EC <sub>50</sub> 之化合物	EC <sub>50</sub> ≤ 1 μM 但 < 5 μM 之化合物	EC <sub>50</sub> > 1 μM 之化合物
> 0.4 μM: 5ac. > 0.5 μM: 5m, 5p, 5s, 5ab, 5ad, 5ae, 16b, 16c, 16h,	5h, 11b, 18a,	5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5i, 5j, 5k, 5l, 5n, 5q, 5r, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 5ai, 5ak, 8a, 8b,
17f, 17g, 17h. > 5 μM: 5af, 5ag, 5ah, 8e, 11c, 16e, 17g,		9a, 9b, 10a, 11a, 12a, 13a, 15a, 16a, 16d, 17a, 17b, 17c, 17d, 17e, 19a, 20a, 21a, 21b, 27c, 39

## 五、發明說明 ( <sup>62</sup> )

\*此等化合物中有些係在濃度低於其EC<sub>50</sub>時測定，但顯示一些造成抑制性之能力，因此必須在較高濃度評估以測定精確之EC<sub>50</sub>。亦嘗試排除未顯示一些抑制潛力之化合物(EC<sub>50</sub>>100 μ M者)。

### 化學

所有液相層析法(LC)數據均用SPD-10AV UV-Vis檢測器記錄於島津LC-10AS液體層析儀，並使用供LC用之Micromass平台以電噴模式測定質譜(MS)數據。

### LC/MS方法(亦即化合物鑑定)

管柱A： YMC ODS-A S7 3.0×50 mm管柱

管柱B： PHX-LUNA C18 4.6×30 mm管柱

梯度： 100%溶劑A/0%溶劑B至0%溶劑A/100%溶劑B

梯度時間： 2分鐘

保持時間： 1分鐘

流動速率： 5毫升/分鐘

檢測器波長： 220毫微米

溶劑A： 10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1%三氟乙酸

溶劑B： 10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1%三氟乙酸

將藉由製備用HPLC純化之化合物稀釋於甲醇(1.2毫升)且使用下列方法在島津LC-10A自動製備用HPLC系統上純化。

### 製備用HPLC方法(亦即化合物純化)

純化方法：起始梯度(30%B，70%A)經20分鐘進行至最後梯度(100%B，0%A)，保持3分鐘(100%B，0%A)。

溶劑A： 10% MeOH /90% H<sub>2</sub>O/0.1%三氟乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 63 )

溶劑B： 10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH /0.1% 三氟乙酸

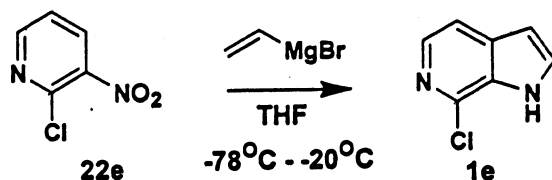
管柱： YMC C18 S5 20×100 mm管柱

檢測器波長： 220 毫微米

所選實例之典型步驟及特性鑑定

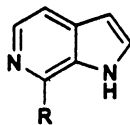
圖式1中化合物製備之典型步驟

1) 氮雜吲哚1之製備



氮雜吲哚之製備，方法A：7-氯-6-氮雜吲哚1e之製備：  
將2-氯-3-硝基吡啶22e(5.0公克)溶於無水THF(200毫升)。將此溶液冷卻至-78℃，添加過量之乙烯基鎂溴化物(1.0 M溶於THF，100毫升)。繼而將此反應物置於-20℃經8小時，然後用20% NH<sub>4</sub>Cl (150毫升)停止反應。將水相用EtOAc(3×150毫升)萃取。合併之有機層用MgSO<sub>4</sub>乾燥。過濾與濃縮之後，將粗製產物藉由矽凝膠管柱層析法純化，得到1.5公克之7-氯-6-氮雜吲哚1e，產率31%。

以下摘要說明具有下列結構之化合物1之特性鑑定：

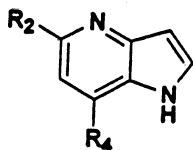


## 五、發明說明 ( 64 )

化合物 1e,  $R=Cl$ , 7-氯-6-氮雜吲哚:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.84 (d, 1H,  $J=7.95$  Hz), 7.76(m, 2H), 6.61 (d, 1H,  $J=5.54$  Hz)。  $C_7H_6ClN_2$ 之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 153.02; 實測值: 152.93。HPLC停留時間: 0.51分鐘(管柱 A)。

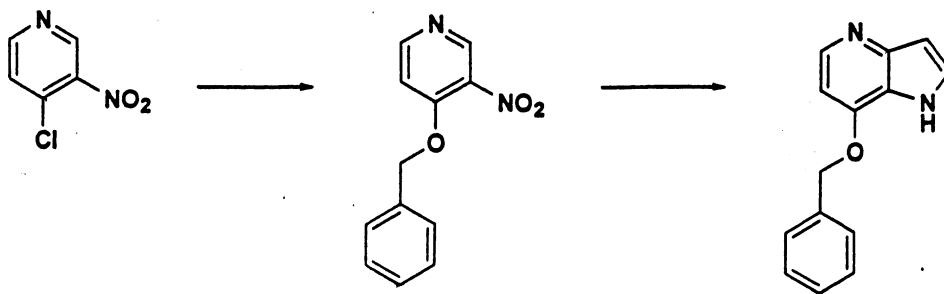
化合物 1f,  $R=OMe$ , 7-甲氧基-6-氮雜吲哚:  $C_8H_9N_2O$ 之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  計算值: 149.07; 實測值: 149.00。HPLC停留時間: 0.42分鐘(管柱 A)。

藉上述方法製備且具有下列結構之化合物 1 之特性鑑定:



化合物 1g,  $R_2=H$ ,  $R_4=Me$ , 7-甲基-4-氮雜吲哚:  $C_8H_9N_2$ 之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  計算值: 133.08; 實測值: 133.01。HPLC停留時間: 0.34分鐘(管柱 A)。

化合物 1ak,  $R_2=Cl$ ,  $R_4=Me$ , 5-氯-7-甲基-4-氮雜吲哚:  $C_8H_8ClN_2$ 之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 167.04; 實測值: 166.99。HPLC停留時間: 1.22分鐘(管柱 B)。



## 五、發明說明 ( 65 )

氮雜吲哚之製備，方法A：7-苄氧基-4-氮雜吲哚1j之製備：在苄醇(16.6公克)溶於200毫升DMF之溶液中緩慢添加NaH(4.8公克)。將此混合物在室溫攪拌2小時得到苄氧化鈉，將其轉移至4-氯-3-硝基吡啶鹽酸鹽22j(20公克)溶於DMF(100毫升)之溶液。將生成之混合物攪拌10小時，然後用水停止反應。於真空下除去DMF後，將粗製產物懸浮於水並用EtOAc(3×250毫升)萃取。將有機相用MgSO<sub>4</sub>乾燥並濃縮，得到殘餘物，將其再結晶純化，得到6.1公克之4-苄氧基-3-硝基吡啶22j。

化合物22j之特性鑑定：

4-苄氧基-3-硝基吡啶： $C_{12}H_{11}N_2O_3$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ 計算值：231.08；實測值：231.06。HPLC停留時間：1.46分鐘(管柱A)。

化合物1j，7-苄氧基-4-氮雜吲哚之製備：用以製備1e之巴脫利型(Bartoli-type)反應之一般步驟及條件如以下所述。

化合物1j之特性鑑定：

化合物1j，7-苄氧基-4-氮雜吲哚： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (b, 1H), 8.34 (d, 1H,  $J=5.35$  Hz), 7.40 (m, 6H), 6.72 (d, 1H,  $J=3.25$  Hz), 6.67 (d, 1H,  $J=5.45$  Hz), 5.35 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151.1, 147.9, 145.2, 135.8, 128.8, 128.6, 127.9, 126.3, 119.6, 103.9, 99.6, 70.2。 $C_{14}H_{13}N_2O$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：225.10；實測值：225.03。HPLC停留時間：1.11分鐘(管柱A)。

氮雜吲哚之製備，方法B之典型實例：7-氯-4-氮雜吲哚1i

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

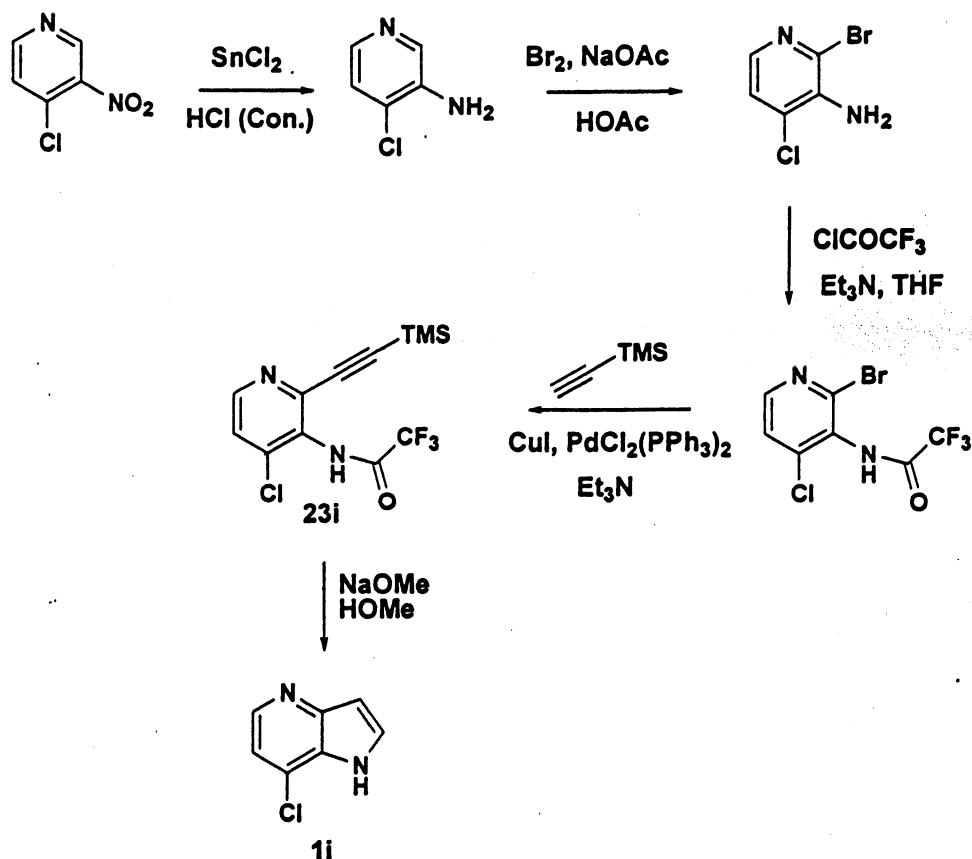
裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 66 )

之製備：



將過量之  $\text{SnCl}_2$  (25 公克) 小心地加入 4-氯-3-硝基吡啶鹽酸鹽 (5 公克) 溶於濃鹽酸之溶液中，且將此反應物攪拌 12 小時。減壓下濃縮，得到一混合物，將其用 2N  $\text{NaOH}$  中和至 pH 6-7。將水相用  $\text{EtOAc}$  (5 x 100 毫升) 萃取。合併有機相，用無水硫酸鎂乾燥，且於真空濃縮，得到粗製產物 (2.2 公克) 4-氯-3-硝基吡啶，其純度足以使用於進一步之反應。

將 7 公克前一步驟之粗製產物溶於 200 毫升之 TFA。繼而於



## 五、發明說明 ( 67 )

此混合溶液小心地添加10.7公克之NBS。8小時後，於減壓下除去溶劑。將殘餘物溶於2N NaOH(200毫升)，且水層用EtOAc(3×200毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鎂乾燥且濃縮，得到粗製產物，將其由己烷中再結晶，得到5公克之3-胺基-2-溴-4-氯吡啶。

3-胺基-2-溴-4-氯吡啶之特性鑑定： $C_5H_5BrClN_2$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ 計算值：206.93；實測值：206.86。HPLC停留時間：1.32分鐘(管柱B)。

在3-胺基-2-溴-4-氯吡啶溶於250毫升乙醚之溶液中於0℃添加8.4公克之三氟醋酸酐。10分鐘後添加5.3公克之 $Na_2CO_3$ ，並將此混合物於室溫攪拌10小時，然後用水(100毫升)停止反應。水相用EtOAc(3×150毫升)萃取。將合併之有機相用 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮，得到殘餘物，將其以矽凝膠管柱層析法純化，得到3.7公克之化合物23i。

化合物23i之特性鑑定：

2-溴-4-氯-3-三氟乙醯胺基吡啶： $C_7H_4BrClF_3N_2O$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：302.90；實測值：302.91。HPLC停留時間：1.48分鐘(管柱B)。

將化合物23i(0.9公克)、三甲基矽烷乙炔(0.49公克)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.1公克)及CuI(0.05公克)於 $Et_3N$ (1.5毫升)中之混合物於密封管中加熱至100℃經10小時。繼而於真空下除去溶劑。將殘餘物於水(10毫升)及EtOAc(10毫升)間分溶。水相用EtOAc(2×10毫升)萃取。將合併之有機層用 $MgSO_4$ 乾燥並於真空濃縮，得到粗製產物24i，將其進一步

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 68 )

反應而不純化。

化合物 24i 之特性鑑定：

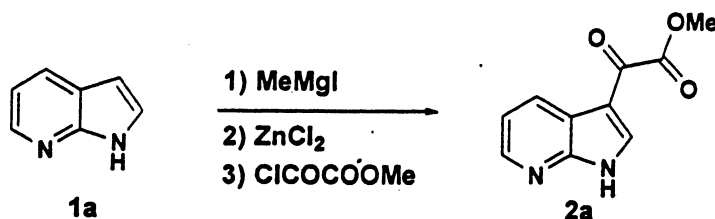
化合物 24i，4-氯-3-三氟乙醯胺基-2-(三甲基矽烷乙炔基)吡啶： $C_7H_4BrClF_3N_2O$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：321.04；實測值：320.99。HPLC停留時間：1.79分鐘(管柱B)。

將化合物 24i(0.28公克)及乙氧化鈉(0.30毫升)於20毫升乙醇之混合物於氮蒙氣下加熱回流10小時。於真空下除去溶劑後，將殘餘物使用島津自動製備用HPLC系統，得到化合物 1i(0.1公克)。

化合物 1i 之特性鑑定：

化合物 1i，7-氯-4-氮雜吲哚： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H,  $J = 6.20Hz$ ), 8.10 (d, 1H,  $J = 3.20 Hz$ ), 7.71 (d, 1H,  $J = 6.30 Hz$ ), 6.91(d, 1H,  $J = 3.25 Hz$ )。  $C_7H_6ClN_2$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：153.02；實測值：152.90。HPLC停留時間：0.45分鐘(管柱A)。

### 1) 氮雜吲哚-3-乙醛酸甲酯 2 之製備



氮雜吲哚之醯化，方法A：(7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯 2a 之製備：在7-氮雜吲哚 1a(20.0公克，0.169莫耳)溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

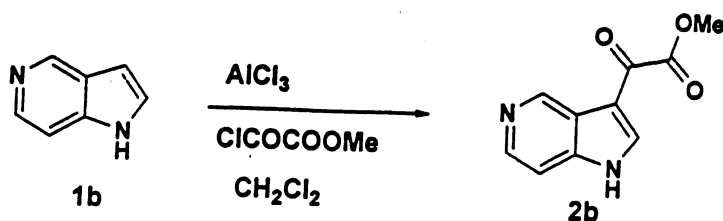
象

## 五、發明說明 ( 69 )

於無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1000毫升)之溶液中，於室溫添加62.1

毫升之 $\text{MeMgI}$ (3.0 M於 $\text{Et}_2\text{O}$ ，0.186莫耳)。將生成之混合物在室溫攪拌1小時後，添加 $\text{ZnCl}_2$ (27.7公克，0.203莫耳)。一小時後，將氯酮基乙酸甲酯(24.9公克，0.203莫耳)逐滴注入此混合物中。繼而將此反應物攪拌8小時，然後用甲醇停止反應。

當所有溶劑蒸發之後，將殘餘物於乙酸乙酯(500毫升)及水(300毫升)間分溶。水相用飽和碳酸鈉中和至pH 6-6.5並以 $\text{EtOAc}$ (3 × 500毫升)萃取。將有機相合併，以0.1 N之 $\text{HCl}$ (3 × 200毫升)清洗，用無水 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並於真空濃縮，得到粗製產物2a(14.3公克，41.5%)，其純度足以進一步反應。



氮雜吲哚之醯化，方法B：(5-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯2b之製備：將5-氮雜吲哚1b(0.5公克，4.2毫莫耳)加入 $\text{AlCl}_3$ (2.8公克，21.0毫莫耳)懸浮於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100毫升)之懸浮液中。於室溫繼續攪拌1小時後，逐滴加入氯酮基乙酸甲酯(2.5公克，21.0毫莫耳)。將此反應物攪拌8小時。小心地添加20毫升 $\text{MeOH}$ 以使反應停止後，於真空除去溶劑。將固體殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10:$

## 五、發明說明 ( 70 )

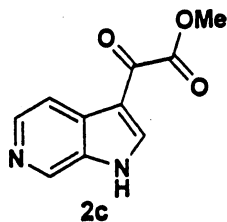
1) 純化，得到 0.6 公克 (70%) 之醃化產物 2b。

化合物 2 之特性鑑定：

化合物 2a：(7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H,  $J = 7.86$  Hz), 8.40 (d, 1H,  $J = 4.71$  Hz), 7.34 (dd, 1H,  $J = 7.86, 4.77$  Hz), 3.99 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  178.7, 163.3, 149.0, 145.1, 138.8, 129.7, 119.0, 118.0, 111.2, 52.7。  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$  之 MS  $m/z$ ：(M+H) $^+$ ，計算值：205.06；實測值：205.04。HPLC 停留時間：0.94 分鐘 (管柱 A)。

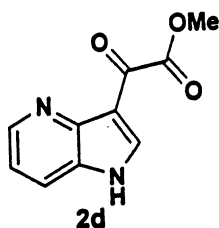


化合物 2b：(5-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 6.63$  Hz), 8.15 (d, 1H,  $J = 6.60$  Hz), 4.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  178.9, 163.0, 145.6, 144.2, 138.3, 135.0, 124.7, 116.3, 112.1, 53.8。  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$  之 MS  $m/z$ ：(M+H) $^+$ ，計算值：205.06；實測值：205.04。HPLC 停留時間：0.32 分鐘 (管柱 A)。

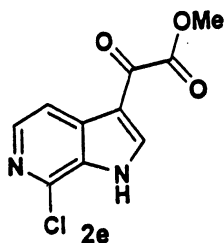


## 五、發明說明 ( 71 )

化合物 2c : (6- 氮雜吡啶 -3- 基) - 酮基乙酸甲酯 :  
 $C_{10}H_9N_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 205.06 ; 實測值 : 205.14 。 HPLC 停留時間 : 0.61 分鐘 (管柱 A) 。

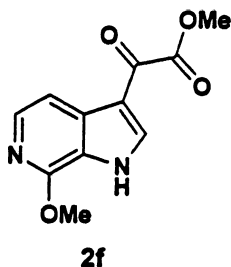


化合物 2d , (4- 氮雜吡啶 -3- 基) - 酮基乙酸甲酯 :  
 $C_{10}H_9N_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 205.06 ; 實測值 : 204.99 。 HPLC 停留時間 : 0.34 分鐘 (管柱 A) 。

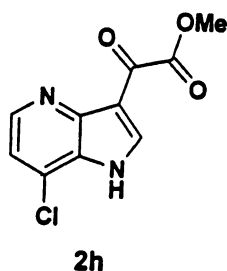


化合物 2e : (7- 氯 -6- 氮雜吡啶 -3- 基) - 酮基乙酸甲酯 :  
 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.17 (d, 1H,  $J$  = 5.35 Hz), 8.05 (d, 1H,  $J$  = 5.30 Hz), 3.91 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.4, 162.7, 141.3, 140.9, 134.6, 133.0, 130.1, 115.4, 113.0, 52.8 。  $C_{10}H_8ClN_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 239.02 ; 實測值 : 238.97 。 HPLC 停留時間 : 1.18 分鐘 (管柱 A) 。

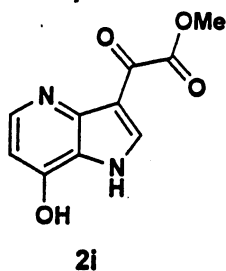
## 五、發明說明 ( 72 )



化合物 2f : (7-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸甲酯  
 :  $C_{11}H_{11}N_2O_4$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  計算值 : 235.07 ; 實測值  
 : 234.95 。 HPLC 停留時間 : 0.95 分鐘 (管柱 A) 。

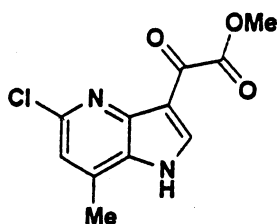


化合物 2h : (7-氯-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸甲酯 :  
 $C_{10}H_8ClN_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  計算值 : 239.02 ; 實測值  
 : 238.97 。 HPLC 停留時間 : 0.60 分鐘 (管柱 A) 。

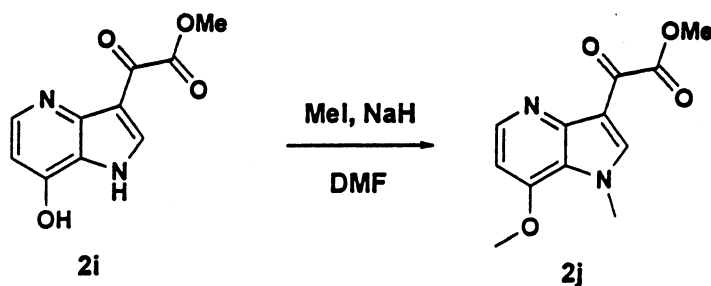


## 五、發明說明 ( 73 )

化合物 2i : (7-羥基-4-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯 :  
 $C_{10}H_9N_2O_4$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 221.06 ; 實測值 : 220.96 。 HPLC停留時間 : 0.76分鐘(管柱A)。



化合物 2ak : (5-氯-7-甲基-4-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯 :  $C_{11}H_{10}ClN_2O_3$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 253.04 ; 實測值 : 252.97 。 HPLC停留時間 : 1.48分鐘(管柱B)。



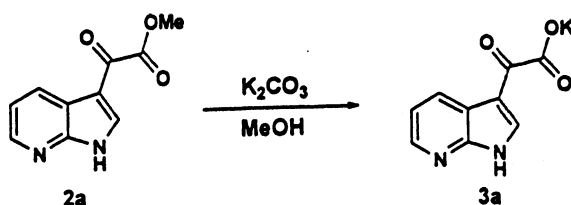
化合物 2j , (7-甲氧基-1-甲基-4-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯 : 在化合物 2i(27毫克)溶於10毫升無水DMF之溶液中添加4.4毫克之NaH。1小時後, 添加26毫克之MeI, 且將此混合物在室溫攪拌10小時。繼而於真空下除去DMF, 得到粗製產物 2j, 將其使用於進一步反應而不純化。

化合物 2j之特性鑑定 :

## 五、發明說明 ( 74 )

化合物 2j, (7-甲氧基-1-甲基-4-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸甲酯:  $C_{12}H_{13}N_2O_4$  之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 249.09; 實測值: 249.33。HPLC 停留時間: 0.91 分鐘 (管柱 A)。

### 2) 氮雜吲哚-3-乙醛酸鉀 3 之製備



(7-氮雜吲哚-3-基)酮基乙酸鉀 3a 之製備: 將化合物 2a (43 公克, 0.21 莫耳) 及  $K_2CO_3$  (66.9 公克, 0.41 莫耳) 溶於 MeOH (200 毫升) 及水 (200 毫升) 中。8 小時後, 將產物 3a 從溶液中沉澱出來。過濾後得到 43 公克為白色固體之化合物 3a, 產率 90.4%。

化合物 3 之特性鑑定:

化合物 3a, (7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙酸鉀:  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (d, 1H,  $J = 7.86$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J = 4.71$  Hz), 8.14 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H,  $J = 7.86, 4.71$  Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  189.4, 148.9, 143.6, 135.1, 129.3, 118.2, 117.5, 112.9。化合物 3a 之對應酸 (3a-K+H),  $C_9H_7N_2O_3$  之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 191.05; 實測值: 190.97。HPLC 停留時間: 0.48 分鐘 (管柱 A)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

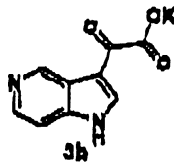
裝

訂

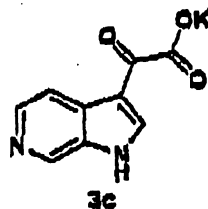
象



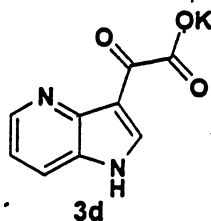
## 五、發明說明 ( 75 )



化合物 3 b , ( 5 - 氮雜吲哚 - 3 - 基 ) - 酮基乙酸鉀 : 化合物 3 b 之對應酸 ( 3 b - K + H ) --  $C_9H_7N_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 191.05 ; 實測值 : 191.02 。 HPLC 停留時間 : 0.13 分鐘 ( 管柱 A ) 。



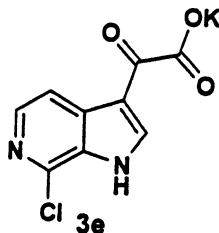
化合物 3 c , ( 6 - 氮雜吲哚 - 3 - 基 ) - 酮基乙酸鉀 : 化合物 3 c 對應酸 ( 3 c - K + H ) --  $C_9H_7N_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 191.05 ; 實測值 : 190.99 。 HPLC 停留時間 : 0.23 分鐘 ( 管柱 A ) 。



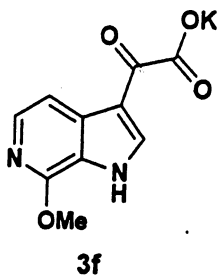
化合物 3 d , ( 4 - 氮雜吲哚 - 3 - 基 ) - 酮基乙酸鉀 : 化合物 3 d 之對應酸 ( 3 d - K + H ) --  $C_9H_7N_2O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計

## 五、發明說明 ( 76 )

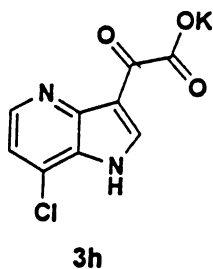
算值：191.05；實測值：190.87。HPLC停留時間：0.19分鐘(管柱A)。



化合物3e，(7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸鉀：化合物3e之對應酸(3e-K+H)<sup>+</sup>--C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：225.01；實測值：224.99。HPLC停留時間：0.93分鐘(管柱A)。

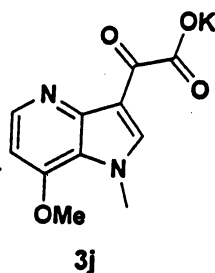


化合物3f，(7-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸鉀：化合物3f之對應酸(3f-K+H)<sup>+</sup>--C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：221.06；實測值：220.97。HPLC停留時間：0.45分鐘(管柱A)。

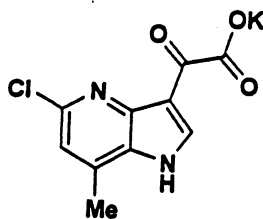


## 五、發明說明 ( 77 )

化合物 3h, (7-氯-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸鉀: 化合物 3h 對應酸 (3h-K+H)<sup>+</sup> -- C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值: 225.01; 實測值: 225.27。HPLC 停留時間: 0.33 分鐘(管柱 A)。



化合物 3j, (7-甲氧基-1-甲基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸鉀: 化合物 3j 之對應酸 (3j-K+H)<sup>+</sup> -- C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值: 235.07; 實測值: 235.01。HPLC 停留時間: 0.36 分鐘(管柱 A)。

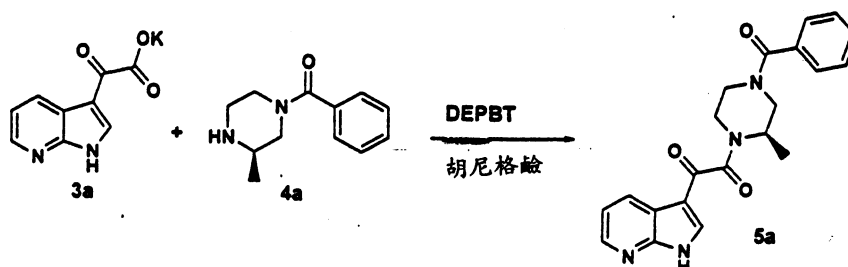


化合物 3ak, (5-氯-7-甲基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙酸鉀: 化合物 3ak 之對應酸 (3ak-K+H)<sup>+</sup> -- C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值: 239.02; 實測值: 238.94。HPLC 停留時間: 1.24 分鐘(管柱 B)。

1) 氮雜吡啶六氫吡啶二鹽胺 5 之製備

## 五、發明說明 ( 78 )

圖式3中化合物製備之典型步驟



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-氧乙醯基]-六氮吡啶 5a 之製備：將 7-氮雜吲哚-3-乙醛酸鉀 3a (25.4 公克，0.111 莫耳)、(R)-3-甲基-N-苄醯基六氮吡啶 4a (22.7 公克，0.111 莫耳)、3-(二乙氧磷醯氧基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮 (DEPBT) (33.3 公克，0.111 莫耳) 及胡尼格鹼 (28.6 公克，0.222 莫耳) 在 500 毫升之 DMF 中混合。將此混合物在室溫攪拌 8 小時。

經由減壓蒸發除去 DMF，並將殘餘物於乙酸乙酯 (2000 毫升) 及 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( $2 \times 400$  毫升) 間分溶。將水層用乙酸乙酯 ( $3 \times 300$  毫升) 萃取。有機層合併且用無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥。於真空濃縮，得到粗製產物，將其藉由矽凝膠管柱層析法純化，以 EtOAc/MeOH (50 : 1) 溶析，得到 33 公克之產物 5a，產率 81%。

圖式4中化合物製備之典型步驟

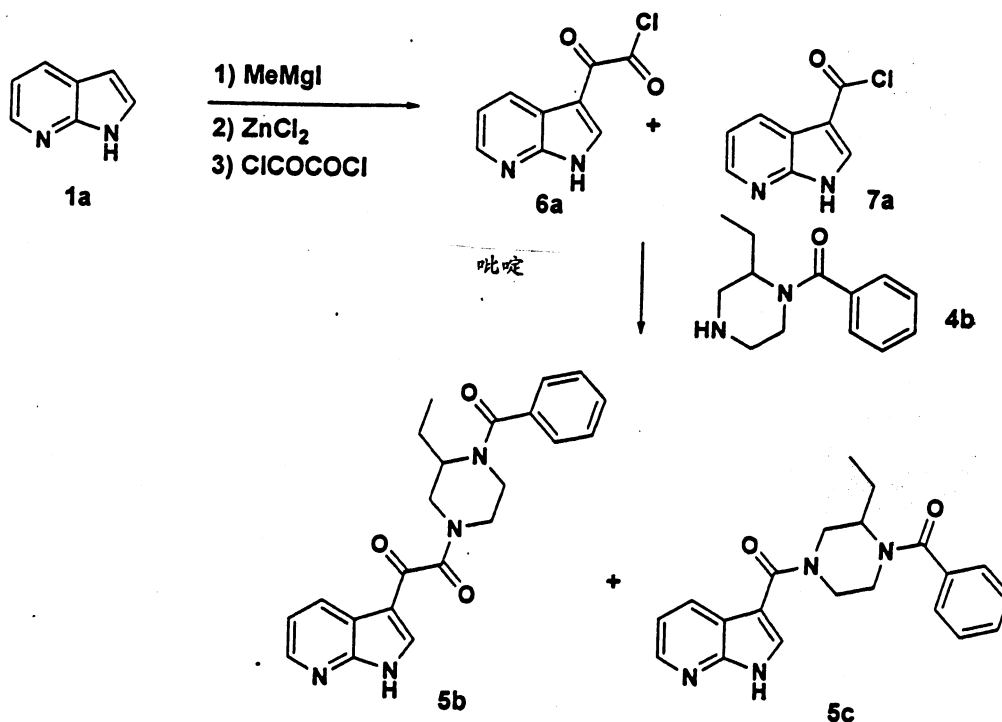
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 79 )



N-(苄基)-2-乙基-N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶5b及N-(苄基)-2-乙基-N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-羰基]-六氫吡啶5c之製備：在7-氮雜吲哚1a(1.0公克，8.5毫莫耳)溶於無水乙醚(20毫升)之溶液中，於室溫添加3.1毫升之MeMgI(3.0M，溶於Et<sub>2</sub>O，9.3毫莫耳)。將生成之混合物在室溫攪拌1小時後，添加ZnCl<sub>2</sub>(1M，溶於乙醚，10.2毫升，10.2毫莫耳)。一小時後，將草酸氯(10.7公克，85毫莫耳)小心地注入此混合物中。將此反應物攪拌8小時後，於真空除去溶劑及過量草酸氯，得到含有6a及7a混合物之殘餘物。

將殘餘物溶於無水CH<sub>3</sub>CN(8毫升)之後，相繼將單苄基化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

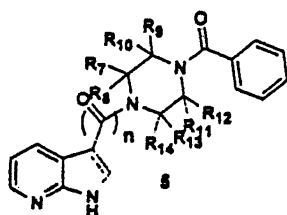
裝

訂

## 五、發明說明 ( 80 )

六氫吡啶 4b (0.25 公克, 1.15 毫莫耳) 及吡啶 (1 公克, 12.7 毫莫耳) 加入此溶液中。1 小時後, 除去溶劑並將殘餘物使用島津自動製備用 HPLC 系統純化, 得到化合物 5b (20 毫克, 0.6%) 及化合物 5c (16 毫克, 0.5%)。

具有下列次結構之化合物 5 之特性鑑定:



化合物 5a,  $n=2$ ,  $R_{7-13}=H$ ,  $R_{14}=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(7\text{-氮雜吲哚-3-基})\text{-酮基乙醯基}]\text{-六氫吡啶}$ :  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.57 (d, 1H,  $J=5.97$  Hz), 8.38 (d, 1H,  $J=4.20$  Hz), 8.27 (m, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.35 (t, 1H,  $J=5.13$  Hz), 4.75-2.87 (m, 7H), 1.31 (b, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  185.6, 172.0, 166.3, 148.9, 144.6, 137.0, 134.8, 130.2, 129.9, 128.4, 126.6, 118.6, 118.0, 112.2, 61.3, 50.3, 45.1, 35.5, 14.9, 13.7。  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 377.16; 實測值: 377.18。 HPLC 停留時間: 1.21 分鐘 (管柱 A)。

化合物 5ai,  $n=2$ ,  $R_{7-13}=H$ ,  $R_{14}=Me$ ,  $N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(7\text{-氮雜吲哚-3-基})\text{-酮基乙醯基}]\text{-六氫吡啶}$ :  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  之 MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 377.16; 實測

## 五、發明說明 ( 81 )

值：377.05。

化合物 5b， $n=2$ ， $R_{7-8}=R_{10-14}=H$ ， $R_9=Et$ ，N-(苄醯基)-2-乙基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 4.70-2.90 (m, 7H), 1.80-0.60 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  186.8, 174.2, 168.3, 149.6, 145.4, 138.8, 136.9, 132.6, 131.3, 130.0, 128.0, 120.2, 117.7, 114.1, 58.4, 52.2, 47.5, 44.8, 23.0, 10.9, 10.7。  
 $C_{22}H_{23}N_4O_3$ 之MS  $m/z$ ：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：391.18；實測值：391.22。HPLC停留時間：1.35分鐘(管柱A)。

化合物 5c， $n=1$ ， $R_{7-8}=R_{10-14}=H$ ， $R_9=Et$ ，N-(苄醯基)-2-乙基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-羰基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.33 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 4.74-2.90 (m, 7H), 1.78-0.75 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  168.0, 164.2, 162.8, 147.0, 142.8, 136.9, 133.1, 132.8, 131.3, 130.4, 130.0, 128.0, 118.4, 110.3, 57.0, 53.4, 46.7, 24.0, 10.7。  
 $C_{21}H_{23}N_4O_2$ 之MS  $m/z$ ：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：363.18；實測值：363.22。HPLC停留時間：1.14分鐘(管柱A)。

化合物 5d， $n=2$ ， $R_{7-14}=H$ ，N-(苄醯基)-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.29 (m, 1H), 3.97-3.31 (m, 8H)。  
 $C_{20}H_{19}N_4O_3$ 之MS  $m/z$ ：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：363.15；實測值：363.24。HPLC停留時

## 五、發明說明 ( 82 )

間：1.18分鐘(管柱A)。

化合物 5e,  $n=2$ ,  $R_{7-8}=R_{10-14}=H$ ,  $R_9=Me$ , N-(苄醯基)-2-甲基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 4.48-2.90 (m, 7H), 1.26 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.3, 171.4, 166.8, 164.0, 147.9, 143.6, 137.3, 135.3, 131.2, 129.8, 128.4, 126.2, 118.6, 112.4, 49.4, 45.9, 45.6, 45.1, 40.8, 40.4, 14.1。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值：377.16；實測值：377.21。HPLC停留時間：1.26分鐘(管柱A)。

化合物 5f,  $n=2$ ,  $R_{7-13}=H$ ,  $R_{14}=(S)-Me$ , (S)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.44 (m, 6H), 4.71-3.79 (m, 7H), 1.26 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.5, 171.9, 166.0, 158.4, 147.6, 143.5, 137.2, 134.8, 131.3, 129.8, 128.3, 126.6, 118.6, 112.4, 50.3, 45.1, 41.2, 40.3, 14.9, 13.7。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值：377.16；實測值：377.21。HPLC停留時間：1.25分鐘(管柱A)。

化合物 5g,  $n=2$ ,  $R_{7-13}=H$ ,  $R_{14}=Et$ , N-(苄醯基)-3-乙基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.65 (b, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 4.73-3.00 (m, 7H), 1.80-0.58 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  187.1, 173.0, 168.0, 149.2,



## 五、發明說明 ( 83 )

145.0, 138.8, 136.4, 133.0, 131.4, 129.9, 128.2, 120.2, 114.1, 57.5, 46.0, 43.0, 37.5, 23.0, 10.7。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 391.18 ; 實測值 : 391.20。HPLC停留時間 : 1.33分鐘(管柱A)。

化合物 5h, n=2, R<sub>7-12</sub>=H, R<sub>13</sub>=R<sub>14</sub>=Me, N-(苄醯基)-3,3-二甲基-N-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 391.18 ; 實測值 : 390.98。HPLC停留時間 : 1.22分鐘(管柱A)。

化合物 5i, n=2, R<sub>7-8</sub>=R<sub>10-13</sub>=H, R<sub>9</sub>=R<sub>14</sub>=Me, 反式-N-(苄醯基)-2,5-二甲基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.58 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J=15.7 Hz), 8.25 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 5.09-3.16 (m, 6H), 1.30 (m, 6H)。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 391.18 ; 實測值 : 391.11。HPLC停留時間 : 1.22分鐘(管柱A)。

化合物 5ab, n=2, R<sub>7-9</sub>=R<sub>10-13</sub>=H, R<sub>14</sub>=i-Pr, N-(苄醯基)-3-異丙基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 405.19 ; 實測值 : 405.22。HPLC停留時間 : 1.52分鐘(管柱A)。

化合物 5ac, n=2, R<sub>7-8</sub>=R<sub>10-14</sub>=H, R<sub>9</sub>=i-Pr, N-(苄醯基)-2-異丙基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 405.19 ; 實測值 : 405.25。HPLC停留時間 : 1.53分鐘(管柱A)。

化合物 5ad, n=1, R<sub>7-8</sub>=R<sub>10-14</sub>=H, R<sub>9</sub>=i-Pr, N-(苄醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

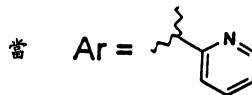
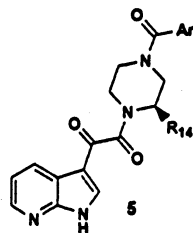
象

## 五、發明說明 ( 84 )

基)-2-異丙基-N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-羰基]-六氫吡啶：  
 $C_{22}H_{25}N_4O_2$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ ，計算值：377.20；實測值：  
 377.23。HPLC停留時間：1.34分鐘(管柱A)。

化合物 5ae， $n=2$ ， $R_{7-8}=R_{10-14}=H$ ， $R_9$ =戊基，反式-N-(  
 苄醯基)-2-戊基-N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-  
 六氫吡啶： $C_{25}H_{29}N_4O_3$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ ，計算值：  
 433.22；實測值：433.42。HPLC停留時間：1.74分鐘(管柱  
 A)。

具有下列次結構之化合物5之特性鑑定：

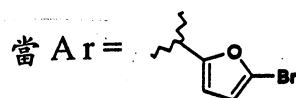


化合物 5j， $R_{14}=H$ ，N-(吡啶-2-基)-N'-[(7-氮雜吲哚-  
 3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500MHz,  
 $CD_3OD$ )  $\delta$  8.65-7.30 (m, 8H), 4.00-3.33 (m, 8H)。  $C_{19}H_{18}N_5O_3$ 之  
 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ ，計算值：364.14；實測值：364.08。  
 HPLC停留時間：0.97分鐘(管柱A)。

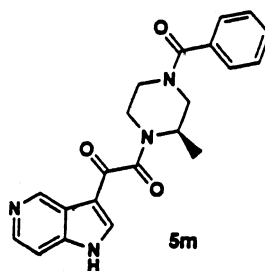
化合物 5k， $R_{14}=(R)-Me$ ，(R)-N-(吡啶-2-基)-3-甲基-  
 N'-[(7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR

## 五、發明說明 ( 85 )

(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.67-7.38 (m, 8H), 4.76-3.00 (m, 7H), 1.35 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  186.0, 168.9, 166.6, 152.9, 148.5, 144.0, 138.7, 137.8, 131.8, 125.6, 124.0, 119.0, 112.9, 51.3, 50.9, 50.7, 46.7, 46.2, 45.7, 42.6, 42.0, 41.8, 40.8, 36.6, 35.7, 15.5, 14.2。C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 378.16 ; 實測值 : 378.14。HPLC停留時間 : 1.02分鐘(管柱A)。



化合物 51, R<sub>14</sub>=(R)-Me, (R)-N-(5-溴-呋喃-2-基)-3-甲基-N'-[(7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.59 (d, 1H, J=9.4 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J=10.1 Hz), 7.06(s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.56-3.16 (m, 7H), 1.30 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  187.2, 167.8, 161.0, 150.1, 149.8, 145.8, 138.7, 132.1, 127.0, 120.5, 120.2, 119.8, 114.8, 113.9, 51.8, 47.0, 42.0, 37.0, 16.6, 15.4。C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 445.05 ; 實測值 : 445.18。HPLC停留時間 : 1.35分鐘(管柱A)。

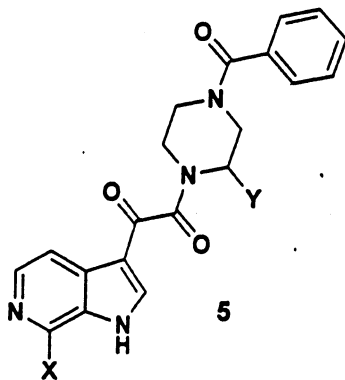


## 五、發明說明 ( 86 )

化合物 5m 之特性鑑定：

化合物 5m，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(5-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.62(b, 1H), 8.72(m, 1H), 8.61 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.16 (d, 1H, J=5.8 Hz), 7.51 (b, 6H), 4.90-3.10 (m, 7H), 1.35 (b, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>計算值：377.16；實測值：377.15。HPLC停留時間：0.89分鐘(管柱A)。

具有下列次結構之化合物 5 之特性鑑定：



化合物 5p，X=H，Y=H，N-(苄醯基)-N'-[(6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：363.15；實測值：363.09。HPLC停留時間：0.96分鐘(管柱A)。

化合物 5q，X=H，Y=Me，N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：377.16；實測值：377.11。HPLC停留時間：0.99分鐘(管柱A)。

## 五、發明說明 ( 87 )

化合物 5r,  $X=H$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(6\text{-氮雜吡啶-3-基})-\text{酮基乙醯基}]-6\text{-氮吡啶}$ :  $C_{21}H_{21}N_4O_3$ 之MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  計算值: 377.16; 實測值: 377.10。HPLC停留時間: 0.99分鐘(管柱A)。

化合物 5s,  $X=H$ ,  $Y=(S)-Me$ ,  $(S)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(6\text{-氮雜吡啶-3-基})-\text{酮基乙醯基}]-6\text{-氮吡啶}$ :  $C_{21}H_{21}N_4O_3$ 之MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 377.16; 實測值: 377.10。HPLC停留時間: 1.00分鐘(管柱A)。

化合物 5t,  $X=Cl$ ,  $Y=H$ ,  $N-(\text{苄醯基})-N'-[(7\text{-氯-6-氮雜吡啶-3-基})-\text{酮基乙醯基}]-6\text{-氮吡啶}$ :  $C_{20}H_{18}ClN_4O_3$ 之MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 397.11; 實測值: 397.26。HPLC停留時間: 1.60分鐘(管柱B)。

化合物 5u,  $X=Cl$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(7\text{-氯-6-氮雜吡啶-3-基})-\text{酮基乙醯基}]-6\text{-氮吡啶}$ :  $C_{21}H_{20}ClN_4O_3$ 之MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 411.12; 實測值: 411.16。HPLC停留時間: 1.43分鐘(管柱A)。

化合物 5v,  $X=OMe$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(7\text{-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基})-\text{酮基乙醯基}]-6\text{-氮吡啶}$ :  $C_{21}H_{20}ClN_4O_3$ 之MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 計算值: 407.17; 實測值: 407.13。HPLC停留時間: 1.31分鐘(管柱A)。

具有下列次結構之化合物5之特性鑑定:

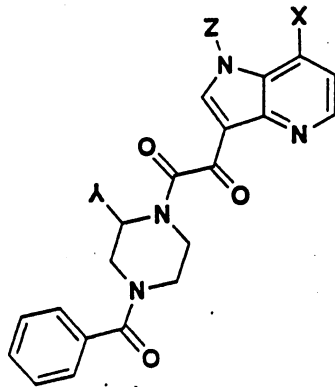
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 88 )



化合物 5w,  $X=H$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $Z=H$ , (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 :  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ , 計算值 : 377.16 ; 實測值 : 377.14。HPLC停留時間 : 0.96分鐘(管柱A)。

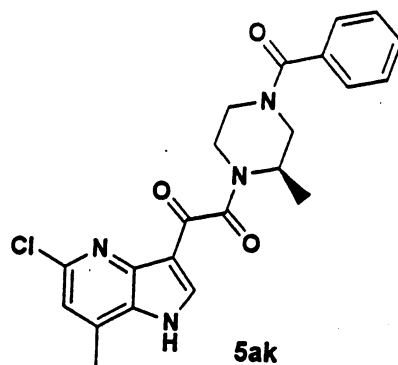
化合物 5x,  $X=CH_3$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $Z=H$ , (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-甲基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 :  $C_{21}H_{21}N_4O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  計算值 : 391.18 ; 實測值 : 391.15。HPLC停留時間 : 1.15分鐘(管柱A)。

化合物 5y,  $X=Cl$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $Z=H$ , (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-氯-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 :  $C_{21}H_{20}ClN_4O_3$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  計算值 : 411.12 ; 實測值 : 411.04。HPLC停留時間 : 1.10分鐘(管柱A)。

化合物 5z,  $X=OMe$ ,  $Y=(R)-Me$ ,  $Z=Me$ , (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-甲氧基-1-甲基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 :  $C_{23}H_{25}N_4O_4$  之 MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$

## 五、發明說明 ( 89 )

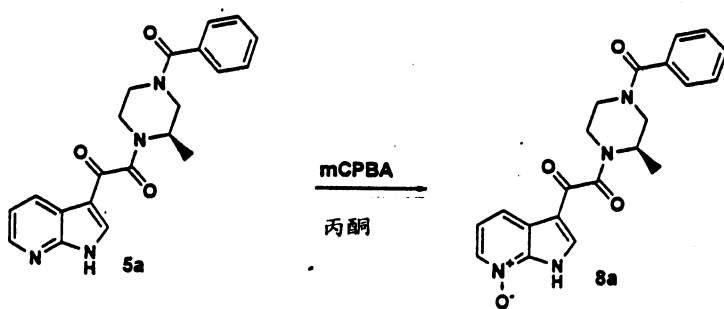
，計算值：421.19；實測值：421.05。HPLC停留時間：1.06分鐘(管柱A)。



化合物 5ak，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(5-氯-7-甲基-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：425.24；實測值：425.04。HPLC停留時間：1.72分鐘(管柱B)。

圖式5、6及7中化合物製備之典型步驟

1) N-氧化物之形成(公式1，圖式5)

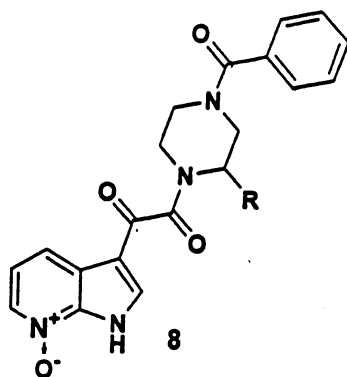


(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 8a之製備：將10公克之7-氮

## 五、發明說明 ( 90 )

雜吲哚六氮吡啶二鹽胺 5a (26.6 毫莫耳) 溶於 250 毫升之丙酮。繼而將 9.17 公克之 mCPBA (53.1 毫莫耳) 加入此溶液中。8 小時後，為白色固體之產物 8a 從溶液中沉澱，經由過濾收集。於真空下乾燥後，得到 9.5 公克之化合物 8a，產率 91%。無需進一步純化。

具有下列次結構之化合物 8 之特性鑑定：



化合物 8a，R=(R)-Me，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-氧乙醯基]-六氮吡啶：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, 1H, J=12.2 Hz), 8.26 (d, 1H, J=10.1 Hz), 8.00 (d, 1H, J=7.41 Hz), 7.41 (s, 5H), 7.29 (m, 1H), 4.57-2.80 (m, 7H), 1.19 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 186.2, 170.0, 165.0, 139.5, 136.9, 136.7, 135.5, 133.5, 129.7, 128.5, 126.9, 121.6, 119.9, 113.6, 49.4, 44.3, 15.9, 14.8。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：393.16；實測值：393.16。HPLC停留時間：1.05分鐘(管柱A)。

化合物 8e，R=H，N-(苄醯基)-N'-[(7-氧化物-7-氮雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象



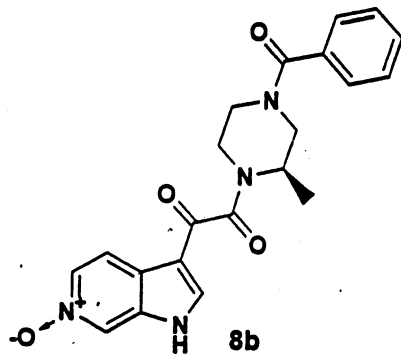
## 五、發明說明 ( 91 )

吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{20}H_{19}N_4O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：379.14；實測值：379.02。HPLC 停留時間：1.15分鐘(管柱A)。

化合物 8c， $R=(S)-Me$ ， $(S)-N-(\text{苄醯基})-3-甲基-N'-[(7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶$ ： $C_{21}H_{21}N_4O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：393.16；實測值：393.05。

化合物 8d， $R=Me$ ， $N-(\text{苄醯基})-3-甲基-N'-[(7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶$ ： $C_{21}H_{21}N_4O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：393.16；實測值：393.05。

化合物 8b 之特性鑑定：



化合物 8b， $(R)-N-(\text{苄醯基})-3-甲基-N'-[(6-氧化物-6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶$ ： $C_{21}H_{21}N_4O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：393.16；實測值：393.08。HPLC 停留時間：1.06分鐘(管柱A)。

2) 氯化(公式2，圖式5)

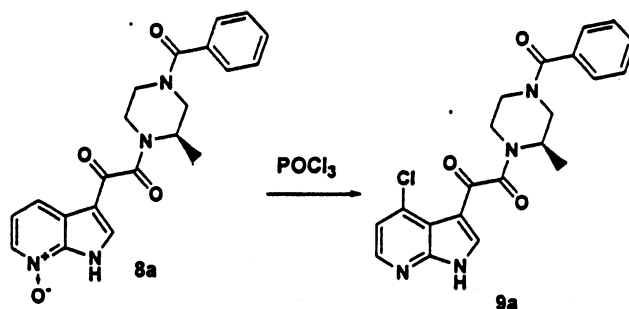
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 92 )



(R)-N-(苄基)-3-甲基-N'-[(4-氯-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙基]-六氮吡啉9a之製備：將55毫克之7-氮雜吲哚六氮吡啉二乙胺N-氧化物8a(0.14毫莫耳)溶於5毫升之POCl<sub>3</sub>。將此反應混合物在60℃加熱4小時。冷卻之後，將此混合物倒入冰冷之飽和碳酸氫鈉溶液中，且將水層用乙酸乙酯(3×50毫升)萃取。合併之有機層用無水MgSO<sub>4</sub>乾燥且於真空濃縮。將粗製產物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到化合物9a(15毫克，26%)。

化合物9a之特性鑑定：

化合物9a，(R)-N-(苄基)-3-甲基-N'-[(4-氯-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙基]-六氮吡啉：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.27 (b, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.43 (m, 6H), 5.00-2.80 (m, 7H), 1.23 (b, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：  
(M+H)<sup>+</sup>，計算值：411.12；實測值：411.09。HPLC停留時間：1.32分鐘(管柱A)。

3) N-氧化物之硝化(公式10，圖式6)

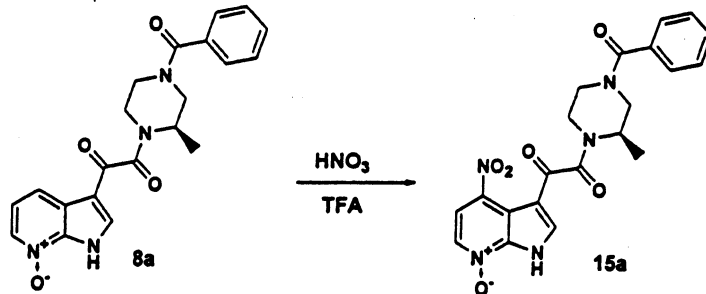
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

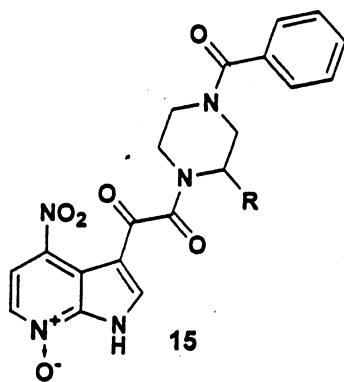
家

## 五、發明說明 ( 93 )



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶15a之製備：將N-氧化物8a(10.8公克，27.6毫莫耳)溶於200毫升之三氟乙酸及20毫升之發煙硝酸中。將此反應混合物攪拌8小時並用甲醇停止反應。過濾之後，將濾液於真空下濃縮，得到為褐色固體之粗製產物15a，將其進行下一步驟而不進一步純化。將少量粗製產物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到3毫克之化合物15a。

具有下列次結構之化合物15之特性鑑定：



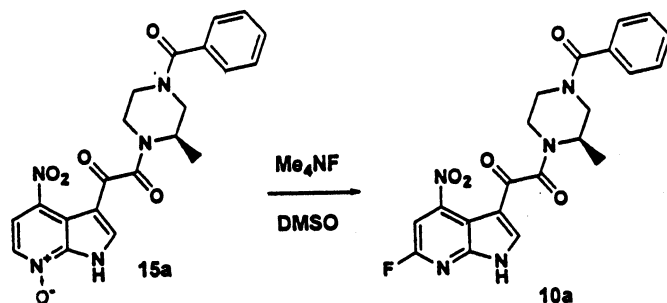
## 五、發明說明 ( 94 )

化合物 15a, R=(R)-Me, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $C_{21}H_{20}N_5O_6$ 之MS m/z:  $(M+H)^+$ , 計算值: 438.14; 實測值: 438.07。HPLC停留時間: 1.18分鐘(管柱A)。

化合物 15b, R=(S)-Me, (S)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $C_{21}H_{20}N_5O_6$ 之MS m/z:  $(M+H)^+$ , 計算值: 438.14; 實測值: 438.02。HPLC停留時間: 1.18分鐘(管柱A)。

化合物 15c, R=Me, N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $C_{21}H_{20}N_5O_6$ 之MS m/z:  $(M+H)^+$  計算值: 438.14; 實測值: 438.02。HPLC停留時間: 1.18分鐘(管柱A)。

## 4) 氟化(公式5, 圖式3)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-6-氟-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 10a之製備: 將20毫克之粗製4-硝基-7-氮雜吡啶六氫吡啶二醯胺N-氧化物 15a與過量之  $Me_4NF$  (300毫克) 溶於5毫升之  $DMSO-d_6$ 。將此反應混

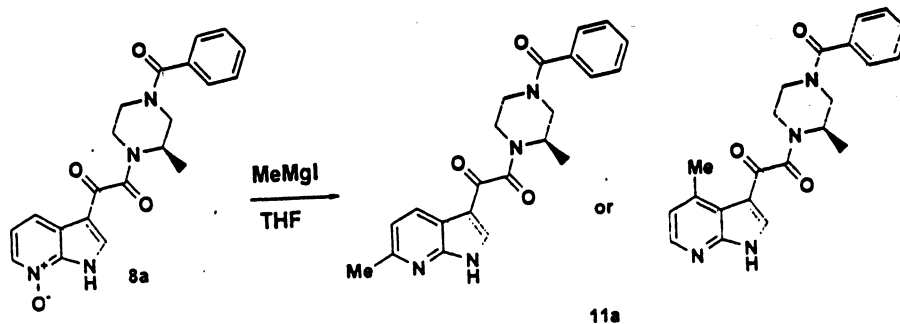
## 五、發明說明 ( 95 )

合物在100°C加熱8小時。冷卻之後，將DMSO-d<sub>6</sub>藉由吹氮氣除去。將殘餘物於乙酸乙酯(10毫升)與2N氫氧化鈉溶液(10毫升)間分溶。將水層用乙酸乙酯(2×10毫升)萃取。合併有機層且於真空濃縮，得到殘餘物，將其進一步使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到化合物10a(8.3毫克)。

化合物10a之特性鑑定：

化合物10a，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-6-氟-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, 1H, J = 8.24Hz), 7.47 (s, 6H), 4.80-3.00 (m, 7H), 1.29(b, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：440.14；實測值：440.14。HPLC停留時間：1.40分鐘(管柱B)。

5) 烷基化與芳基化(公式4，圖式5)

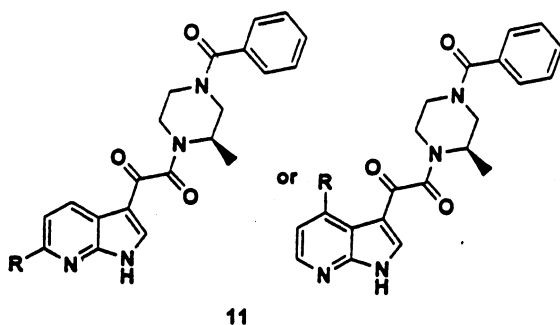


(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[((4或6)-甲基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶11a之製備：將過量之MeMgI(3M，溶於THF，0.21毫升，0.63毫莫耳)加至7-氮雜吡啶六氫吡啶二醯胺N-氧化物8a(25毫克，0.064毫莫耳

## 五、發明說明 ( 96 )

)之溶液中。將此反應混合物在室溫攪拌並用甲醇停止反應。將溶劑於真空下除去，殘餘物用甲醇稀釋並使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到化合物11a(6.7毫克，27%)。

具有下列次結構之化合物11之特性鑑定：



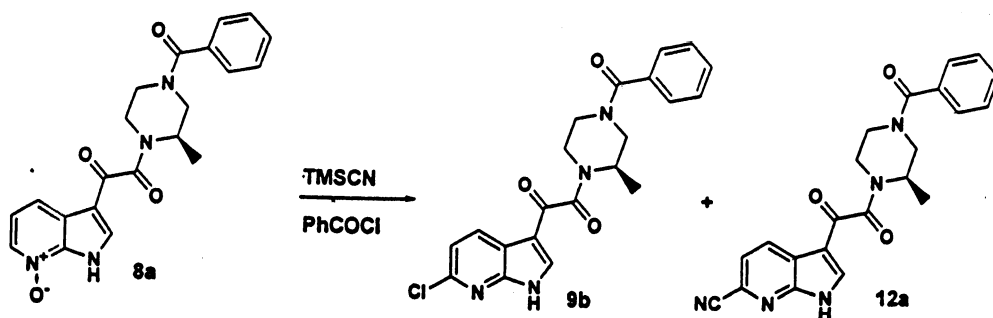
化合物11a，R=Me，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4或6)-甲基-7-氮雜吡啶-3-基]-酮基乙醯基]-六氫吡啶：  
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：391.18；實測值：391.17。HPLC停留時間：1.35分鐘(管柱B)。

化合物11b，R=Ph，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4或6)-苯基-7-氮雜吡啶-3-基]-酮基乙醯基]-六氫吡啶：  
C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：453.19；實測值：454.20。HPLC停留時間：1.46分鐘(管柱B)。

化合物11c，R=CH=CH<sub>2</sub>，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4或6)-乙烯基-7-氮雜吡啶-3-基]-酮基乙醯基]-六氫吡啶：  
C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>計算值：425.16；實測值：425.23。HPLC停留時間：1.12分鐘(管柱A)。

6) 腈基取代及氯化(公式5，圖式5)

## 五、發明說明 ( 97 )



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-氯-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啉 9b 及 (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-氰基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啉 12a 之製備：將 N-氧化物 8a (0.20 公克，0.51 毫莫耳) 懸浮於 20 毫升之無水 THF 中，於其中添加 TMSCN (0.3 公克，3.0 毫莫耳) 及 BzCl (0.28 公克，2.0 毫莫耳)。將此反應混合物在室溫攪拌 2 小時，繼而回流加熱 5 小時。冷卻之後，將此混合物倒入 100 毫升之飽和碳酸氫鈉溶液中，且將水層用乙酸乙酯 (3 × 50 毫升) 萃取。合併有機層且於真空濃縮，得到殘餘物，將其用甲醇稀釋且使用島津自動製備用 HPLC 系統純化，得到化合物 12a (42 毫克，20%) 及化合物 9b (23 毫克，11%)。

化合物 9b 及 12a 之特性鑑定：

化合物 9b，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-氯-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啉：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.39 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 5.00-2.80 (m, 7H), 1.19 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 185.8, 170.0,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

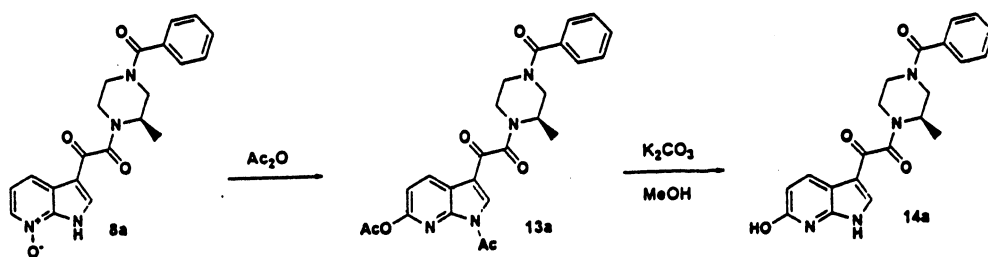
象

## 五、發明說明 ( 98 )

165.1, 147.9, 145.1, 137.4, 135.4, 132.2, 129.5, 128.3, 126.8, 118.6, 116.1, 111.8, 49.3, 47.2, 44.2, 15.6, 14.5。C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 411.12 ; 實測值 : 411.09。HPLC停留時間 : 1.43分鐘(管柱A)。

化合物12a, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-氟基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.80-2.80 (m, 7H), 1.22 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 185.7, 170.0, 164.8, 148.5, 140.9, 135.3, 130.3, 129.5, 128.3, 126.8, 126.2, 123.0, 120.4, 118.0, 111.8, 49.4, 47.3, 44.2, 15.6, 14.5。C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>計算值 : 402.16 ; 實測值 : 402.13。HPLC停留時間 : 1.29分鐘(管柱A)。

## 7) 羥化(公式6, 圖式5)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(1-乙醯基-6-乙醯氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶13a之製備 : 將20毫克之7-氮雜吲哚六氫吡啶二醯胺N-氧化物8a溶於5毫升之乙酸酐(Ac<sub>2</sub>O)。將此反應混合物在回流加熱8小時。冷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝



## 五、發明說明 ( 99 )

卻之後，將溶劑於真空除去，得到產物 13a，其純度足以進一步反應。

化合物 13a 之特性鑑定：

化合物 13a，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(1-乙醯基-6-乙醯氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (m, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.27 (d, 1H, J=8.34 Hz), 4.90-2.80 (m, 7H), 2.09 (s, 6H), 1.30 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 187.0, 170.8, 169.0, 168.6, 164.9, 155.3, 136.5, 134.7, 134.2, 133.2, 130.0, 129.8, 127.5, 118.9, 115.4, 113.8, 50.3, 45.4, 41.3, 36.3, 25.5, 20.5, 16.0, 14.8。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na 之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>，計算值：499.16；實測值：499.15。HPLC 停留時間：1.46 分鐘(管柱 B)。

(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-羥基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 14a 之製備：將粗製化合物 13a 與過量之 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 毫克) 於 MeOH 及水 (1 : 1) 中混合。將此反應混合物攪拌 8 小時。將 MeOH 於真空除去，且將水相用乙酸乙酯 (3 × 10 毫升) 萃取，並且合併有機層及濃縮。將粗製產物使用島津自動製備用 HPLC 系統純化，得到 1 毫克之化合物 14a (5%，從化合物 8a 計算)。

化合物 14a 之特性鑑定：

化合物 14a，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-羥基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 之 MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>，計算值：393.16；實測值：393.12。HPLC

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

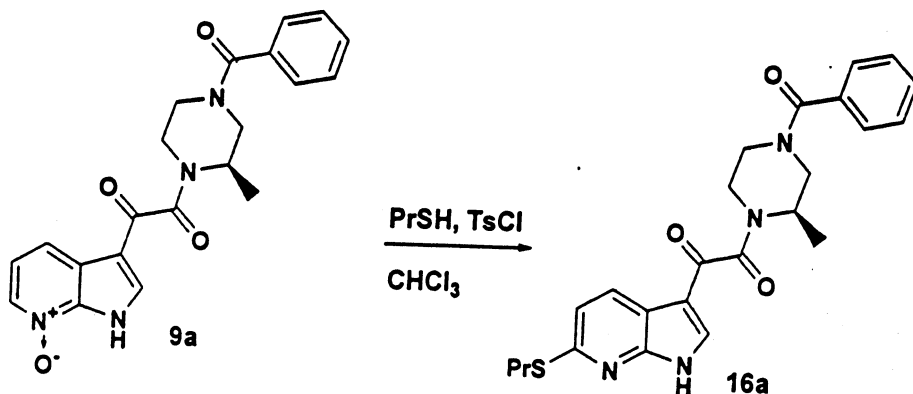
訂

象

## 五、發明說明 ( 100 )

停留時間：1.13分鐘(管柱A)。

## 8) 硫醇形成(公式7，圖式5)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-丙硫基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶17f之製備：於100毫克化合物9a溶於10毫升CHCl<sub>3</sub>之溶液中，添加TsCl(63毫克)，且將此溶液攪拌5分鐘。繼而，添加2毫升丙硫醇並將此反應混合物攪拌8小時。濃縮之後，將粗製產物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到1.4毫克之化合物17f。

化合物17f之特性鑑定：

化合物17f，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(6-丙硫基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S之MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：451.18；實測值：451.09。HPLC停留時間：1.45分鐘(管柱A)。

## 9) 硝基之取代(公式11，圖式6)

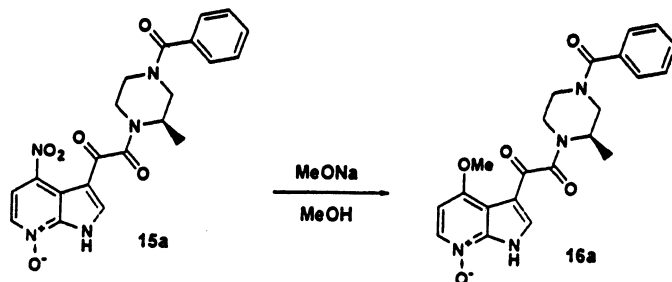
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

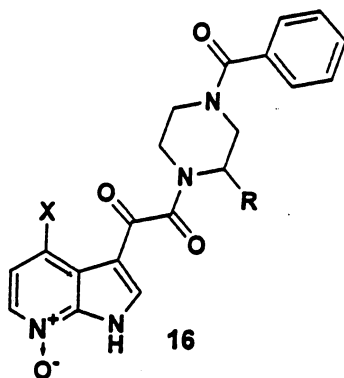
象

## 五、發明說明 ( 101 )



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氧化物-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶16a之製備：將100毫克從前一步驟得來之化合物15a溶於6毫升之0.5M MeONa/MeOH中。將此反應混合物回流8小時，將溶劑於真空除去，得到包括產物16a及其他無機鹽之混合物。將該混合物使用於下一步驟而不進一步純化。將少部分該粗製產物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到5毫克之化合物16a。

具有下列次結構之化合物16之特性鑑定：



化合物16a，X=OMe，R=(R)-Me，(R)-N-(苄醯基)-3-

## 五、發明說明 ( 102 )

甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{22}H_{23}N_4O_5$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：423.17；實測值：423.04。HPLC停留時間：0.97分鐘(管柱A)。

化合物 16f， $X=OMe$ ， $R=(S)-Me$ ， $(S)-N-(\text{苄醯基})-3-$ 甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{22}H_{23}N_4O_5$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：423.17；實測值：423.02。

化合物 16g， $X=OMe$ ， $R=Me$ ， $N-(\text{苄醯基})-3-$ 甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{22}H_{23}N_4O_5$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：423.17；實測值：423.03。

化合物 16b， $X=OCH_2CF_3$ ， $R=(R)-Me$ ， $(R)-N-(\text{苄醯基})-3-$ 甲基-N'-[(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.44 (b, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.50 (b, 5H), 7.14 (b, 1H), 4.90-3.10 (m, 9H), 1.30 (m, 3H)。  $C_{23}H_{22}F_3N_4O_5$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：491.15；實測值：491.16。HPLC停留時間：1.17分鐘(管柱A)。

化合物 16c， $X=OCH(CH_3)_2$ ， $R=(R)-Me$ ， $(R)-N-(\text{苄醯基})-3-$ 甲基-N'-[(4-(1-甲乙氧基)-7-氧化物-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.03-3.00 (m, 8H), 1.49-1.15 (m, 9H)。  $C_{24}H_{27}N_4O_5$ 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 103 )

MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  計算值 : 451.20 ; 實測值 : 451.21 。

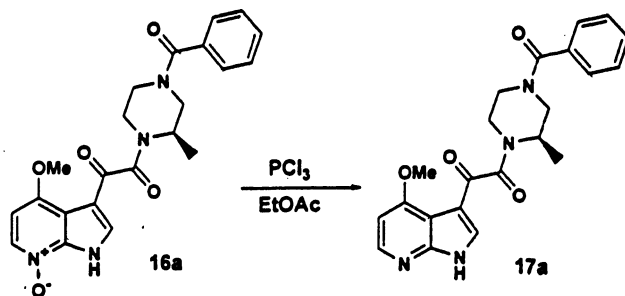
HPLC停留時間 : 1.14分鐘(管柱A)。

化合物 16d,  $X=OCH_2CH_3$ ,  $R=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(4\text{-乙氧基}-7\text{-氧化物}-7\text{-氮雜吡啶}-3\text{-基})\text{-酮基乙醯基}]\text{-六氮吡啶}$  :  $C_{23}H_{25}N_4O_5$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ , 計算值 : 437.18 ; 實測值 : 437.13 。 HPLC停留時間 : 1.08分鐘(管柱A)。

化合物 16e,  $X=SCH_2CH_2CH_3$ ,  $R=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(4\text{-丙硫基}-7\text{-氧化物}-7\text{-氮雜吡啶}-3\text{-基})\text{-酮基乙醯基}]\text{-六氮吡啶}$  :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.24 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.25(s, 1H), 4.90-3.00 (m, 9H), 1.81 (b, 2H), 1.30(m, 6H) 。  $C_{24}H_{27}N_4O_4S$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ 計算值 : 467.18 ; 實測值 : 467.14 。 HPLC停留時間 : 1.30分鐘(管柱A)。

化合物 16h,  $X=NHMe$ ,  $R=(R)-Me$ ,  $(R)-N-(\text{苄醯基})-3\text{-甲基}-N'-[(4\text{-甲胺基}-7\text{-氧化物}-7\text{-氮雜吡啶}-3\text{-基})\text{-酮基乙醯基}]\text{-六氮吡啶}$  :  $C_{22}H_{24}N_5O_4$ 之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$ , 計算值 : 422.18 ; 實測值 : 422.09 。 HPLC停留時間 : 1.19分鐘(管柱A)。

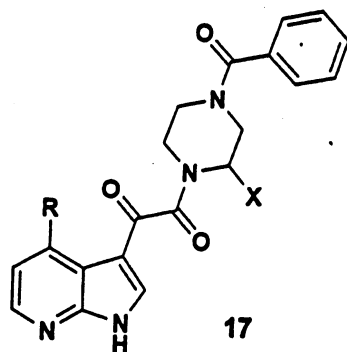
10) N-氧化物之還原(公式12, 圖式6)



## 五、發明說明 (104)

(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶17a之製備：將48毫克粗製產物16a在室溫懸浮於30毫升之乙酸乙酯。添加1毫升之 $\text{PCl}_3$ ，且將此反應混合物攪拌8小時。將此混合物小心地倒入冰冷之2N氫氧化鈉溶液中。將有機層分離之後，水層用乙酸乙酯(6×80毫升)萃取。合併有機層，於真空濃縮，得到殘餘物，將其使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到38毫克之化合物17a。

具有下列次結構之化合物17之特性鑑定：



化合物17a，R=Ome，X=(R)-Me，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-氧乙醯基]-六氫吡啶： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d, 1H,  $J=5.7$  Hz), 8.21 (m, 1H), 7.47 (s, 5H), 6.90 (b, 1H,  $J=5.7$  Hz), 4.71-3.13 (m, 10H), 1.26 (b, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  185.3, 172.0, 167.2, 161.2, 150.7, 146.6, 135.5, 134.8, 129.9, 128.3, 126.7, 112.8, 106.9, 100.6, 54.9, 50.2, 48.1, 45.1, 14.5, 13.8。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ 之MS  $m/z$ ： $(\text{M}+\text{H})^+$ ，計算值：407.17；

## 五、發明說明 ( 105 )

實測值：407.19。HPLC停留時間：1.00分鐘(管柱A)。

化合物 17d，R=Ome，X=(S)-Me，(S)-N-(苄鹽基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氫吡啶：

$C_{22}H_{23}N_4O_4$ 之MS m/z： $(M+H)^+$ ，計算值：407.17；實測值：407.03。

化合物 17e，R=Ome，X=Me，N-(苄鹽基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氫吡啶：  
 $C_{22}H_{23}N_4O_4$ 之MS m/z： $(M+H)^+$ ，計算值：407.17；實測值：407.03。

化合物 17b，R=OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，X=(R)-Me，(R)-N-(苄鹽基)-3-甲基-N'-[(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.90-3.00 (m, 9H), 1.29 (b, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.7, 174.0, 168.3, 162.0, 151.0, 146.1, 138.5, 136.4, 131.4, 130.0, 128.2, 114.8, 109.5, 103.6, 67.2, 66.9, 52.0, 47.0, 16.4, 15.3。 $C_{23}H_{22}F_3N_4O_4$ 之MS m/z： $(M+H)^+$ ，計算值：475.16；實測值：475.23。HPLC停留時間：1.22分鐘(管柱A)。

化合物 17c，R=OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，X=(R)-Me，(R)-N-(苄鹽基)-3-甲基-N'-[(4-(1-甲基乙氧基)-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙鹽基]-六氫吡啶：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.42 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.20-3.00 (m, 8H), 1.51 (b, 6H), 1.22 (b, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,

## 五、發明說明 ( 106 )

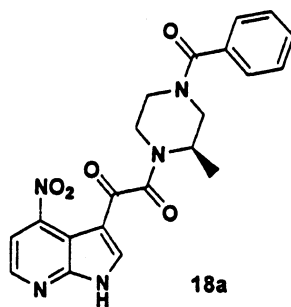
CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.4, 173.6, 167.9, 166.1, 145.3, 141.4, 138.2, 136.4, 131.5, 129.7, 128.2, 113.9, 111.4, 104.0, 75.5, 54.4, 53.7, 51.8, 46.9, 22.1, 16.4, 15.3。C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 435.20 ; 實測值 : 435.20。HPLC停留時間 : 1.15分鐘(管柱A)。

化合物 17m, R=OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X=(R)-Me, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-乙氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>計算值 : 421.19 ; 實測值 : 421.13。HPLC停留時間 : 1.13分鐘(管柱A)。

化合物 17g, R=SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X=(R)-Me, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-丙硫基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>計算值 : 451.18 ; 實測值 : 451.13。HPLC停留時間 : 1.50分鐘(管柱A)。

化合物 17h, R=NHMe, X=(R)-Me, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲胺基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 406.19 ; 實測值 : 406.03。HPLC停留時間 : 1.19分鐘(管柱A)。

化合物 18a之特性鑑定 :

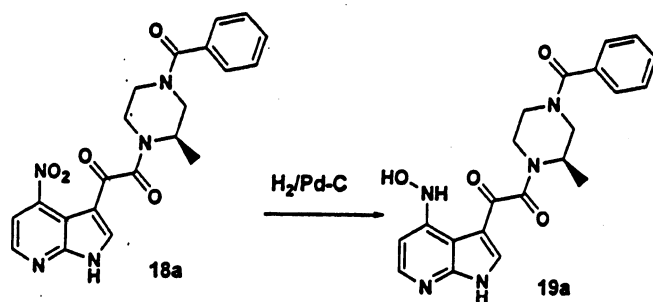




## 五、發明說明 ( 107 )

化合物 18a, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-硝基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 5H), 4.90-3.00 (m, 7H), 1.30 (b, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  184.1, 172.1, 165.6, 151.9, 149.6, 145.5, 139.4, 134.8, 129.7, 128.4, 126.7, 111.6, 111.2, 107.4, 53.7, 48.4, 45.9, 15.0, 13.7.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5$ 之MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 計算值: 422.15; 實測值: 422.09. HPLC停留時間: 1.49分鐘(管柱B)。

11) 硝基還原成羥胺基(公式14, 圖式6)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-羥胺基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 19a之製備: 將10毫克Pd(10%於活性碳上)在氫蒙氣下加入化合物18a(48毫克, 0.11毫莫耳)溶於甲醇(10毫升)之溶液中。將此反應混合物在室溫攪拌8小時。過濾之後, 將濾液於真空下濃縮, 得到殘餘物, 將其使用島津自動製備用HPLC系統純化, 得到化合物19a(7.9毫克, 17%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

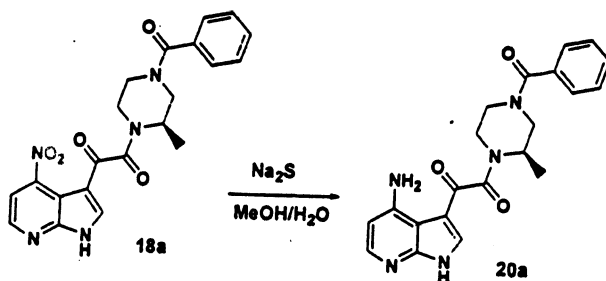
訂

## 五、發明說明 ( 108 )

化合物 19a 之特性鑑定：

化合物 19a，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-羥胺基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{21}H_{22}N_5O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：408.17；實測值：408.21。HPLC 停留時間：1.03分鐘(管柱A)。

12) 硝基還原成胺基(公式 15，圖式 6)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-胺基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 20a 之製備：將 114 毫克之  $Na_2S \cdot H_2O$  (1 毫莫耳) 加入化合物 18a (20 毫克，0.048 毫莫耳) 溶於甲醇 (5 毫升) 及水 (5 毫升) 之溶液中。將此反應混合物回流加熱 8 小時。冷卻之後，將反應混合物於真空下濃縮，得到殘餘物，將其使用島津自動製備用 HPLC 系統純化，得到 4 毫克之化合物 20a (21.3%)。

化合物 20a 之特性鑑定：

化合物 20a，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-胺基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.16 (m, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.47 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.90-3.00 (m, 7H), 1.30 (b, 3H)。  $C_{21}H_{22}N_5O_3$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

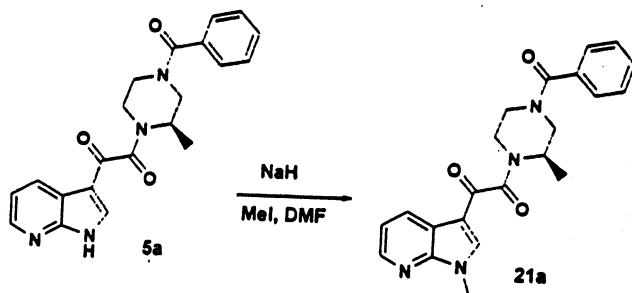
訂

## 五、發明說明 ( 109 )

之MS  $m/z$  :  $(M+H)^+$  , 計算值 : 392.17 ; 實測值 : 392.14

。HPLC停留時間 : 0.96分鐘(管柱A)。

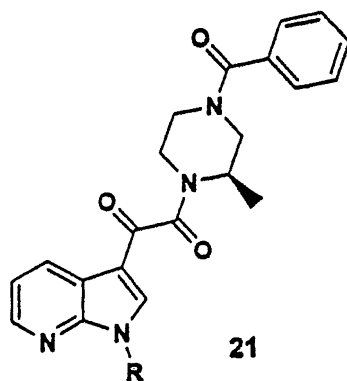
13) 位1氮原子之烷化(公式16, 圖式7)



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(1-甲基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氮吡啶 21a 之製備 : 將 NaH (2 毫克, 60% 純, 0.05 毫莫耳) 加入化合物 5a (10 毫克, 0.027 毫莫耳) 溶於 DMF 之溶液。30 分鐘後, 經由注射器將 MeI (5 毫克, 0.035 毫莫耳) 注入此混合物中。將此反應混合物在室溫攪拌 8 小時, 並以甲醇停止反應。將此混合物於乙酸乙酯 (2 毫升) 與水 (2 毫升) 間分溶。將水層用乙酸乙酯 (3 × 2 毫升) 萃取。合併有機層, 用無水硫酸鎂乾燥, 且於真空濃縮, 得到粗製產物, 將其進一步使用島津自動製備用 HPLC 系統純化, 得到化合物 21a (2.5 毫克, 24%)。

具有下列次結構之化合物 21 之特性鑑定 :

## 五、發明說明 ( 110 )

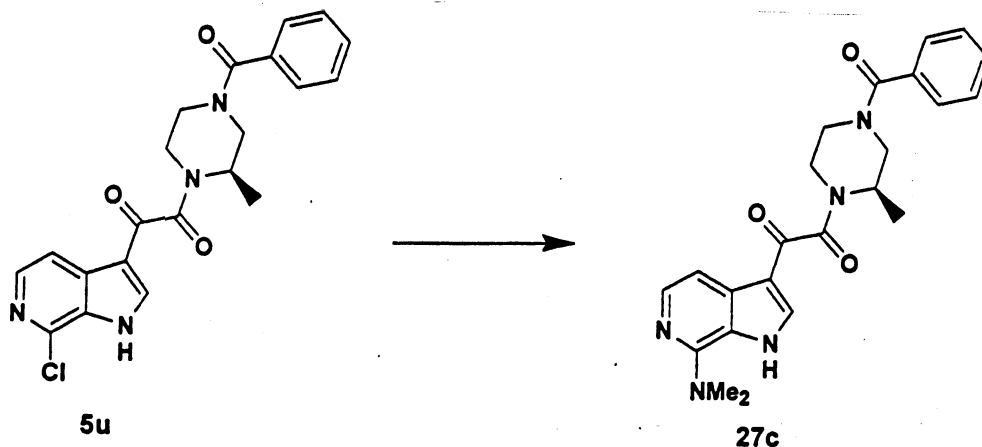


化合物 21a, R=Me, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(1-甲基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (b, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.47 (m, 6H), 4.90-3.00 (m, 7H), 3.96 (s, 3H), 1.28 (b, 3H)。  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$  之 MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{Na})^+$ , 計算值: 413.16; 實測值: 413.15。HPLC停留時間: 1.47分鐘(管柱B)。

化合物 21b, R= $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ , (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(1-烯丙基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.37 (m, 3H), 7.44 (m, 6H), 6.08 (m, 1H), 5.22-3.06 (m, 11H), 1.27 (m, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  184.2, 184.1, 170.8, 165.0, 146.7, 143.5, 137.9, 133.8, 131.4, 129.2, 128.8, 127.3, 125.6, 117.9, 117.4, 116.3, 110.3, 50.4, 49.7, 49.1, 45.7, 44.0, 41.0, 39.6, 34.8, 14.0, 12.8。  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$  之 MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 計算值: 417.19; 實測值: 417.11。HPLC停留時間: 1.43分鐘(管柱A)。

14) 從鹵化物而來之基轉移反應(公式18, 圖示8)

## 五、發明說明 ( 111 )

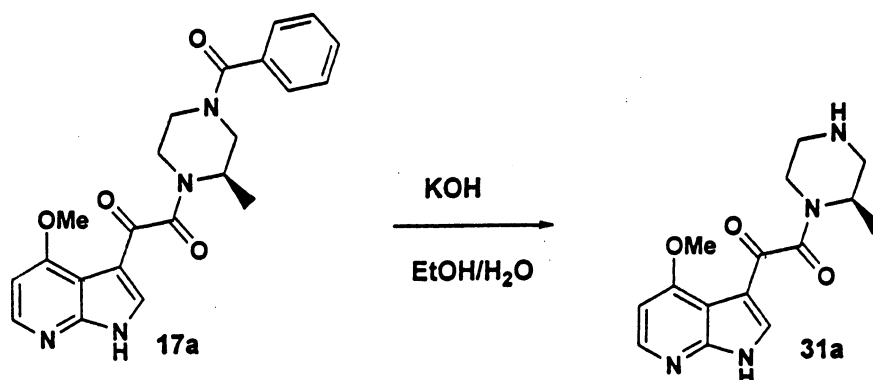


(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-二甲胺基-6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶27c之製備：將化合物5u(50毫克)與4毫升二甲胺(40%溶於水)之混合物在密封管中加熱至150°C歷18小時。繼而將溶劑於真空下除去，將殘餘物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到10毫克之化合物27c。

化合物27c之特性鑑定：

化合物27c，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-二甲胺基-6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $C_{23}H_{26}N_5O_3$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：420.20；實測值：420.16。HPLC停留時間：1.13分鐘(管柱A)。

15) 苄醯基部分之修改(公式26，圖示11)

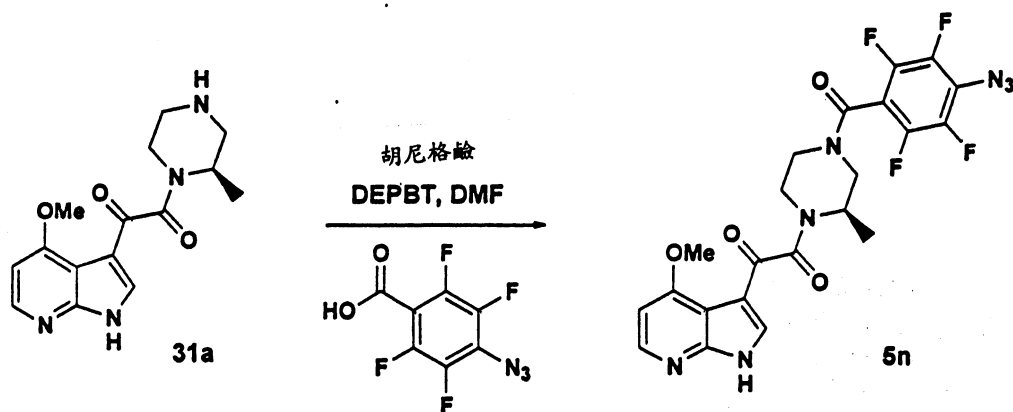


## 五、發明說明 ( 112 )

苳醯胺之水解，(R)-2-甲基-N-[(4-甲氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡咩 31a 之製備：將化合物 17a (0.9 公克) 與 KOH (2.0 公克) 在 EtOH (15 毫升) 與水 (15 毫升) 中混合。將此反應物回流 48 小時。將溶劑於真空下除去，所生成之殘餘物使用矽凝膠管柱層析法 (用 EtOAc/Et<sub>3</sub>N = 100 : 1 至 3 : 1 溶析) 純化，得到 0.6 公克之化合物 31a。

化合物 31a 之特性鑑定：

化合物 31a，(R)-2-甲基-N-[(4-甲氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡咩：C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 之 MS m/z：(M+H)<sup>+</sup>，計算值：303.15；實測值：303.09。HPLC 停留時間：0.29 分鐘 (管柱 A)。



二醯胺形成，(R)-N-(4-疊氮基-2,3,5,6-四氟苳醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡咩 5n 之製備：將胺 31a (0.15 公克)、4-疊氮基-2,3,5,6-四氟苳酸 (0.12 公克)、3-(二乙氧磷醯氧基)-

## 五、發明說明 ( 113 )

1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(DEPBT)(0.15公克)及胡尼格鹼(0.5毫升)於5毫升DMF中混合。將此混合物在室溫攪拌8小時。繼而將溶劑於真空下除去，將殘餘物使用島津自動製備用HPLC系統純化，得到10毫克之化合物5n。

化合物5n之特性鑑定：

化合物5n，(R)-N-(4-疊氮基-2,3,5,6-四氟苄基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶： $C_{22}H_{18}F_4N_7O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ ，計算值：520.14；實測值：520.05。HPLC停留時間：1.42分鐘(管柱A)。

化合物5af，Ar=4,5-二溴苄基，(R)-N-(3,5-二溴苄基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶： $C_{22}H_{21}Br_2N_4O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ 計算值：562.99；實測值：562.99。HPLC停留時間：1.54分鐘(管柱A)。

化合物5ag，Ar=4-[3-(三氟甲基)-3H-二氮雜環丙烯-3-基]苄基，(R)-N-[4-(3-(三氟甲基)-3H-二氮雜環丙烯-3-基)苄基]-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶： $C_{24}H_{22}F_3N_6O_4$ 之MS  $m/z$ ： $(M+H)^+$ 計算值：515.17；實測值：515.02。HPLC停留時間：1.55分鐘(管柱A)。

新公式：

## 五、發明說明 ( 116 )

6.69 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O之MS  $m/z$  : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 149.06 ; 實測值 : 148.99。HPLC停留時間 : 0.61分鐘(管柱A)。

化合物38之製備 : 將三氯化鋁(67毫克, 0.50毫莫耳)、加入4-甲氧基-6-氮雜吡啶(15毫克, 0.10毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)之溶液並在室溫攪拌30分鐘。添加氯草乙酸甲酯(0.020毫升, 0.21毫莫耳), 並將反應混合物攪拌一整夜。將反應以MeOH(0.20毫升)停止, 攪拌5小時且過濾(用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>沖洗)。將濾液用飽和NH<sub>4</sub>OAc水溶液(2×10毫升)及水(10毫升)清洗並濃縮, 得到為黃色固體之化合物38(5毫克)。

化合物38之特性鑑定 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>之MS  $m/z$  : (M+H)<sup>+</sup>計算值 : 235.06 ; 實測值 : 234.96。HPLC停留時間 : 0.63分鐘(管柱A)。

N-苄醯基-N'-[(2-甲醛-吡咯-4-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶41之製備 : 將2-吡咯甲醛-4-酮基乙酸乙酯40(17.0公克, 87.1毫莫耳)溶於25毫升KOH(3.56M, 溶於水中, 88.8毫莫耳)及EtOH(400毫升)之溶液攪拌2小時。將所形成之白色沉澱物藉過濾收集, 用EtOH(約30毫升)及Et<sub>2</sub>O(約30毫升)清洗, 並於高度真空乾燥, 得到15.9公克為白色固體之2-吡咯甲醛-4-酮基乙酸鉀, 將其直接使用而不進一步純化。將2-吡咯甲醛-4-酮基乙酸鉀(3.96公克, 19.3毫莫耳)、N-苄醯基六氫吡啶鹽酸鹽(4.54公克, 19.7毫莫耳)、3-(二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 117 )

乙氧磷醯氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(5.88公克, 19.7毫莫耳)及三乙胺(3.2毫升, 23毫莫耳)溶於DMF(50毫升)之溶液攪拌1日。將反應混合物濾入水(300毫升)中, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×200毫升)萃取, 且將合併之有機物在迴轉蒸發器上濃縮以除去CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。繼而將粗製產物(仍在DMF中)用水(200毫升)稀釋, 且放置48小時使再結晶。繼而濾集固體, 並於高度真空(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)乾燥, 得到為淺黃色固體之N-苄醯基-N'-[(2-甲醛-吡咯-4-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶41(3.3公克, 9.7毫莫耳, 經兩步驟之產率45%)。不需要進一步純化。

化合物41之特性鑑定: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.79 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 6H), 4.05-3.35 (m, 8H)。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>之MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 計算值: 340.12; 實測值: 340.11。HPLC停留時間: 1.04分鐘(管柱A)。

化合物42之製備: 將N-苄醯基-N'-[(2-甲醛-吡咯-4-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶41(3.3公克, 9.7毫莫耳)於EtOH(100毫升)中攪拌15分鐘以形成漿液, 冷卻至0℃, 繼而與甘胺酸甲酯鹽酸鹽(3.66公克, 29.2毫莫耳)、三乙胺(1.50毫升, 11毫莫耳)及氰硼氫化鈉(672毫克, 10.7毫莫耳)反應。讓反應混合物回暖至室溫, 攪拌24小時, 並加入冰(約400毫升)中。將溶液以EtOAc(3×300毫升)萃取, 合併之有機物用食鹽水(300毫升)清洗, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及減壓下濃縮。殘餘物藉由製備用薄層層析法(SiO<sub>2</sub>, 用9:1 EtOAc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 ( 118 )

/MeOH 溶析， $R_f=0.2$ ) 純化，得到為白色固體之化合物 42 (2.4 公克，5.8 毫莫耳，60%)。

化合物 42 之特性鑑定： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.33 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58-7.32 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 3.90- 3.35 (m, 8H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 2H)。  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$  之 MS  $m/z$  :  $(\text{M}+\text{H})^+$ ，計算值：413.17；實測值：413.17。 HPLC 停留時間：0.84 分鐘 (管柱 A)。

化合物 43 之製備：將甲酯 42 (485 毫克，1.17 毫莫耳) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (325 毫克，2.35 毫莫耳) 於甲醇 (6 毫升) 及水 (6 毫升) 中在室溫攪拌 3 小時。繼而將此反應混合物用濃鹽酸 (0.40 毫升) 停止反應，且於高度真空濃縮。將固體殘餘物部分 (200 毫克，0.37 毫莫耳) 加至  $\text{P}_2\text{O}_5$  (400 毫克，1.4 毫莫耳) 溶於甲磺酸 (4.0 公克，42 毫莫耳) 之攪拌溶液中 (其已經一起在  $110^\circ\text{C}$  攪拌 45 分鐘)，並在  $110^\circ\text{C}$  攪拌 15 分鐘。將反應混合物倒在碎冰 ( $\sim 20$  公克) 上，攪拌 1 小時，用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.0 公克，38 毫莫耳) 鹼化，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 稀釋，加入苺鹽氣 (1.0 毫升，8.5 毫莫耳) 並攪拌 1 小時。將反應混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  毫升) 萃取，將合併之有機物乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及於高度真空下濃縮。殘餘物藉由製備用薄層層析法 ( $\text{SiO}_2$ ，用 EtOAc 溶析， $R_f=0.5$ ) 純化，得到為灰白色固體之化合物 43 (101 毫克，0.21 毫莫耳，57%)。

化合物 43 之特性鑑定： $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$  之 MS  $m/z$  :  $(\text{M}+\text{H})^+$ ，計算值：485.17；實測值：485.07。 HPLC 停留時間：1.15 分鐘 (管柱 A)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

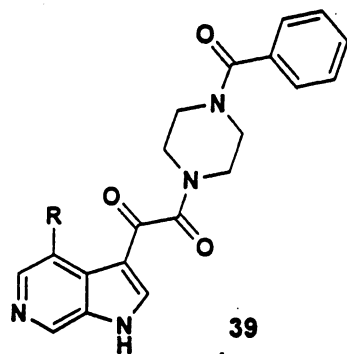
訂

象

## 五、發明說明 ( 119 )

化合物 39，R=OMe，N-(苄醯基)-N'-[(4-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶之製備：

在裝置迪安史塔克收集器之燒瓶中，將對甲苯磺酸水合物(55毫克，0.29毫莫耳)及苯(5毫升)加熱至回流歷1小時。將此溶液冷卻至室溫，並與2,2-二甲氧基丙烷(0.10毫升，0.81毫莫耳)及化合物43(46毫克，0.095毫莫耳)反應。將反應混合物攪拌1小時，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)稀釋，攪拌30分鐘，繼而用四氯苯醯(150毫克，0.61毫莫耳)氧化並攪拌一整夜。將反應混合物倒入5%氫氧化鈉水溶液(20毫升)並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×25毫升)萃取。將合併之有機物乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)及於減壓下濃縮。殘餘物進行製備用薄層層析(用Et<sub>2</sub>O溶析)，萃取基線物質並令其再進行製備用薄層層析(SiO<sub>2</sub>，用9:1 EtOAc/MeOH溶析，R<sub>f</sub>=0.15)，得到為白色固體之化合物39(3毫克，0.008毫莫耳，6%)。



化合物 39，R=OMe，N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶：

化合物 39 之特性鑑定：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.49 (s,

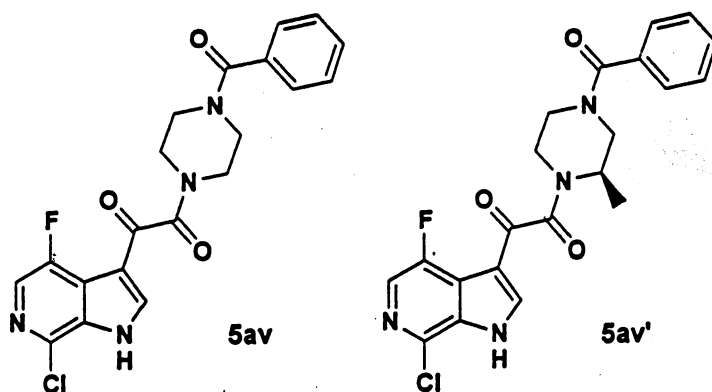
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

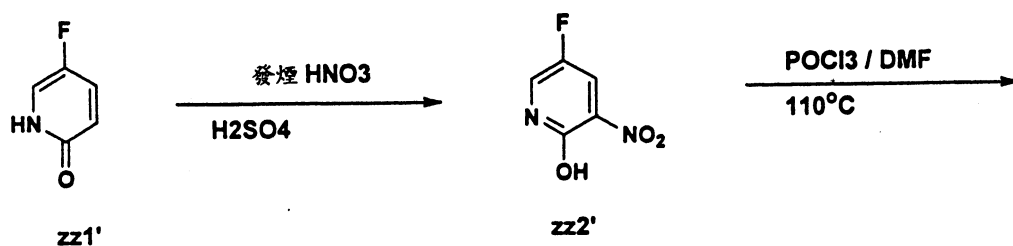
## 五、發明說明 ( 120 )

1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.42 (m, 8H)。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>之MS m/z : (M+H)<sup>+</sup>, 計算值 : 393.15 ; 實測值 : 393.13。HPLC停留時間 : 0.85分鐘(管柱A)。

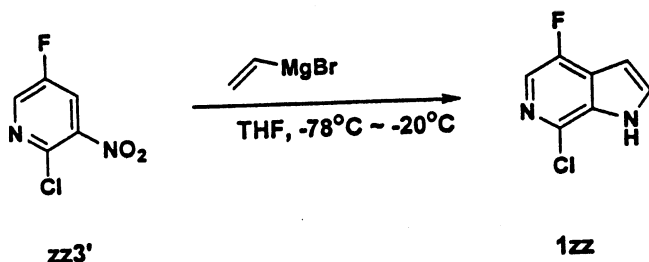


化合物 5av, N-(苄醯基)-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氮吡啶, 及 5av', (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙醯基]-六氮吡啶之製備。

需注意 2-氯-5-氟-3-硝基吡啶可藉由參考文獻 59, Marfat 等於實例 5B 中之方法製備。以下圖式提供可增強此途徑產率之一些詳細說明。圖式 1 中之巴脫利化學反應被用於製備氮雜吡啶 1zz, 其細節也如以下所示。



## 五、發明說明 ( 121 )



將化合物 zz1' (1.2 公克，0.01 莫耳) 在室溫溶於 2.7 毫升之硫酸。將預混合之發煙硝酸 (1 毫升) 及硫酸於 5-10°C 逐滴加入化合物 zz1' 之溶液中。將反應混合物加熱至 85°C 歷 1 小時，繼而冷卻至室溫並倒入冰 (20 公克) 中。濾集黃色固體產物 zz2'，用水清洗且於空氣中乾燥，得到 1.01 公克之化合物 zz2'。

將化合物 zz2' (500 毫克，3.16 毫莫耳) 在室溫溶於氧氯化磷 (1.7 毫升，18.9 毫莫耳) 及 DMF (Cat) 中。將此反應物熱至 110°C 歷 5 小時。於真空中除去過量之 POCl<sub>3</sub>。將殘餘物在矽凝膠上層析 (CHCl<sub>3</sub>，100%)，得到 176 毫克之產物 zz3'。

將化合物 zz3' (140 毫克，0.79 毫莫耳) 於氮氣下溶於 THF (5 毫升) 且冷卻至 -78°C。逐滴添加乙烯基鎂溴化物 (1.0 M，溶於乙醚，1.2 毫升)。添加完畢之後，將此反應混合物保持在 -20°C 約 15 小時。繼而將此反應混合物以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 停止反應，並以 EtOAc 萃取。將合併之有機層用食鹽水清洗，以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥、濃縮並層析，得到約 130 毫克之化合物 1zz。

圖式 3 中之化學反應提供對應於通式 5 且具有 6-氮雜環且 R<sub>2</sub>=F 及 R<sub>4</sub>=Cl 之衍生物。更特定而言，將 2-氯-5-氟-3-硝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

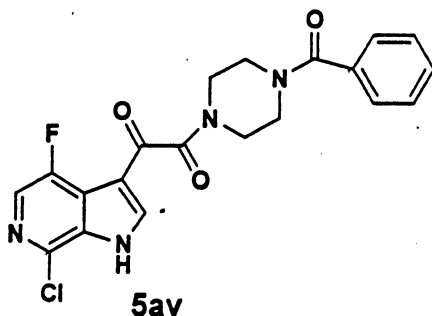
裝

訂

## 五、發明說明 ( 122 )

基吡啶與3當量之乙烯基鎂溴化物於本文所述典型條件下反應，以提供高產率之4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶。將此化合物加入三氯化鋁溶於二氯甲烷之溶液中，在室溫攪拌30分鐘後加入草酸氯甲酯或氯乙酯，得到酯類。於此處之標準步驟中，以KOH水解，得到酸鹽，將其與六氫吡啶4(例如1-苄基六氫吡啶)在DEPBT存在及本文所述之標準條件下反應，得到方才所述之化合物5。具有苄基六氫吡啶之化合物為N-(苄基)-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶，即化合物5av。具有(R)-1-苄基六氫吡啶之化合物為5av'，即(R)-N-(苄基)-3-甲基-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶。

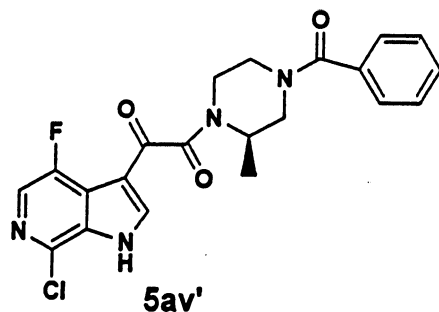
化合物5av -- N-(苄基)-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶及化合物5av'--(R)-N-(苄基)-3-甲基-N'-[(4-氟-7-氯-6-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶之特性鑑定：



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (bs, 5H), 3.80 ~ 3.50 (m, 8H).

LC/MS: (ES+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  = 415, RT = 1.247.

## 五、發明說明 ( 123 )



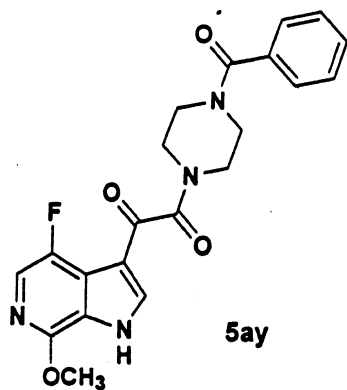
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.42 (s, 1/2H), 8.37 (s, 1/2H), 8.03 (s, 1H), 7.71 ~ 7.45 (m, 5H), 4.72 ~ 3.05 (m, 7H), 1.45 ~ 1.28 (m, 3H).  
LC/MS: (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 429, RT = 1.297.

LC/MS 管柱：YMC ODS-A C18 S7 3.0 × 50 毫米。開始 %B=0，最後 %B=100，梯度時間=2 分鐘，流速=5 毫升/分鐘。波長=220 毫微米。

溶劑 A=10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA。

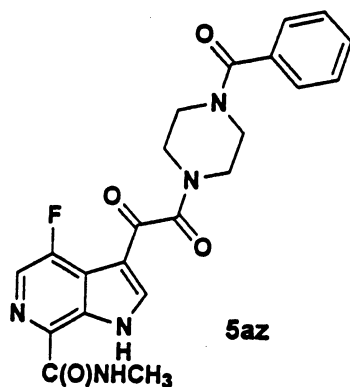
溶劑 B=90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA。

相似地，可製造化合物 5ay、5az、5abc 及 5 abd：

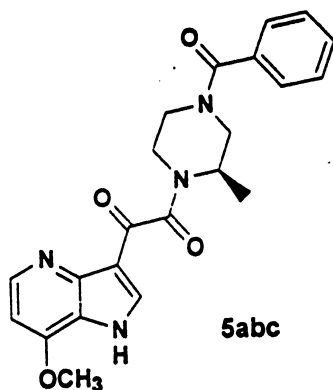


## 五、發明說明 ( 124 )

5ay, N-(苄醯基)-N'-[(4-氟-7-甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶



5az, N-(苄醯基)-N'-[(4-氟-7-(N-甲基-羧醯胺基)-6-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶



5abc, (R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(7-甲氧基-4-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶

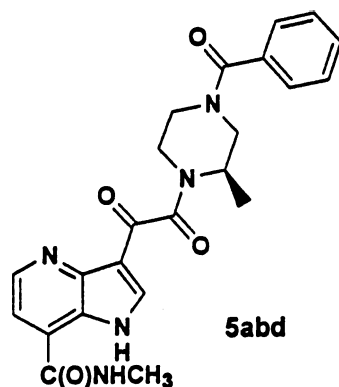
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 125 )



5abd, (R)-N-(苄基)-3-甲基-N'-[(7-(N-甲基-羧基)-4-氮雜吡啶-3-基)-酮基乙基]-六氫吡啶

本發明之化合物可以以含有一般非毒性藥學上允許之載體、佐劑及載劑之劑量單位配方，經口投與、經非腸道投與(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸腔內注射)、吸入性噴霧、或經直腸投與。

因此，根據本發明可進一步提供治療病毒性感染，例如HIV感染及AIDS之治療方法及醫藥組合物。該治療包括對需要此等治療之病患投與包含醫藥用載體及治療有效量本發明化合物之醫藥組合物。

該醫藥組合物可為經口投與之懸浮劑或錠劑、噴鼻劑、滅菌注射劑(例如可注射之滅菌水性或油性懸浮劑)，或栓劑之形式。

當以懸浮劑型做為經口投與時，此等組合物係根據醫藥配方技藝中已熟知之技術製備，可含有此技藝中已知之調整容積之微晶性纖維素、做為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、做為黏度增強劑之甲基纖維素、甜味劑/芳香劑等。做為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明 ( 126 )

立即釋放錠劑，此等組合物可含有此技藝中已知之微晶性纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及乳糖，及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩散劑、稀釋劑及潤滑劑。

根據已知之技藝可調配可注射之溶液劑或懸浮劑，其使用適合之醫藥上可接受之稀釋劑或溶劑，例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等張氯化鈉溶液、或適合之分散劑、濕潤劑及懸浮劑，例如滅菌之無刺激性固定油包括合成之單或二甘油酯，及脂肪酸(包括油酸)。

本發明之化合物可以1至100毫克/公斤體重之劑量範圍分成數劑經口投與至人類。較佳之劑量範圍為1至10毫克/公斤體重，分成數劑投與。另一較佳之劑量範圍為1至20毫克/公斤體重，分成數劑投與。然而必須了解，對特殊病患而言，特定之劑量程度及投與藥劑頻率可以改變，且取決於各種因素，包括所使用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時間長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排出率、藥物組合、特別狀況之嚴重性、及宿主進行之治療等。

### 縮寫或其他名稱

TFA	三氟乙酸
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
THF	四氫呋喃
MeOH	甲醇
Ether(乙醚)	乙醚
DMSO	二甲基亞砷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

永

## 五、發明說明 ( 127 )

EtOAc	乙酸乙酯
Ac	乙酰基
Bz	苄基
Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
Py	吡啶基
胡尼格鹼	N,N-二異丙基乙胺
DEPBT	3-(二乙氧磷酰氧基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮
DEPC	氰基磷酸二乙酯
DMP	2,2-二甲氧基丙烷
mCPBA	間-氯過苯酸
氮雜吡啶	1H-吡咯并吡啶
4-氮雜吡啶	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
5-氮雜吡啶	1H-吡咯并[3,2-c]吡啶
6-氮雜吡啶	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶
7-氮雜吡啶	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱： 抗病毒氮雜吡啶衍生物

）

本發明係關於一系列呈現HIV-1抑制活性之化學物質。

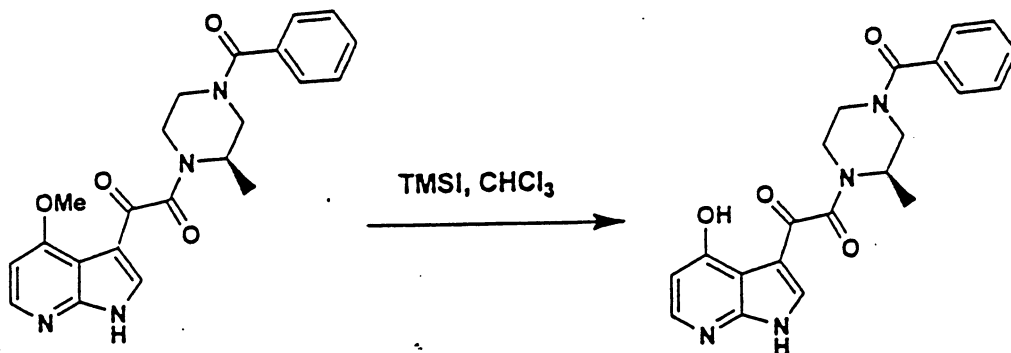
英文發明摘要（發明之名稱： ANTIVIRAL AZAINDOLE DERIVATIVES

）

The present invention is directed to a series of chemical entities that express HIV-1 inhibitory activities.

五、發明說明 ( 114 )

修正  
補充 本91年10月22日



(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-羥基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶 5ah 之製備：將粗製化合物 17a(100 毫克)與過量之 TMSI(0.25 毫升)在  $\text{CHCl}_3$  中混合。將此反應混合物攪拌 6 日。將溶劑於真空下除去，粗製產物使用島津自動製備用 HPLC 系統純化，得到 4.4 毫克之化合物 5ah。

化合物 5ah 之特性鑑定：

化合物 5ah，(R)-N-(苄醯基)-3-甲基-N'-[(4-羥基-7-氮雜吲哚-3-基)-酮基乙醯基]-六氫吡啶： $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$  之 MS  $m/z$ ： $(\text{M}+\text{H})^+$ ，計算值：393.16；實測值：393.11。HPLC 停留時間：1.46 分鐘(管柱 B)。

化合物 39 合成所使用之另外步驟

5,7-二溴-4-甲氧基-6-氮雜吲哚 36 之製備：將乙烯基鎂溴化物(0.85M，溶於 THF，97.7 毫升，83.0 毫莫耳)以 30 分鐘時間，在  $-75^\circ\text{C}$  加入 2,6-二溴-3-甲氧基-5-硝基吡啶(7.4 公克，23.7 毫莫耳)溶於 THF(160 毫升)之攪拌溶液中。將此溶液在  $-75^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，在  $-20^\circ\text{C}$  攪拌一整夜，再冷

## 五、發明說明 ( 115 )

卻至  $-75^{\circ}\text{C}$ ，並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (約100毫升) 水溶液停止反應。讓此反應混合物回暖至室溫，用食鹽水 (約100毫升) 清洗，並以  $\text{Et}_2\text{O}$  (150毫升) 及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  毫升) 萃取。將合併之有機層乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾及濃縮。殘餘物使用急驟管柱層析法 ( $\text{SiO}_2$ ，用3:1 己烷/ $\text{EtOAc}$  溶析) 純化，得到為淡黃色固體之5,7-二溴-4-甲氧基-6-氮雜吡啶36 (1.10公克，3.60毫莫耳，15%)。

化合物36之特性鑑定： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 (brs, 1 H), 7.41 (dd,  $J=3.1, 2.8$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=3.1, 2.2$  Hz, 1H), 4.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 146.6, 133.7, 128.8, 127.5, 120.2, 115.6, 101.9, 60.7。  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$  之 MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$ ，計算值：304.88；實測值：304.88。HPLC 停留時間：1.31分鐘 (管柱A)。

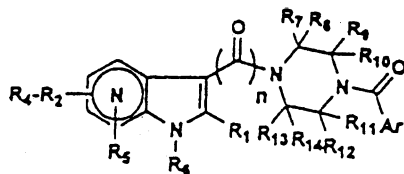
4-甲氧基-6-氮雜吡啶37之製備：將5,7-二溴-4-甲氧基-6-氮雜吡啶36 (680毫克，2.22毫莫耳)、5%  $\text{Pd/C}$  (350毫克，0.17毫莫耳) 及胼 (2.5毫升，80毫莫耳) 溶於  $\text{EtOH}$  中之溶液回流加熱1小時。讓此反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，並將濾液濃縮。添加  $\text{NH}_4\text{OH}$  (11% 於水中，45毫升) 水溶液於殘餘物中，並將溶液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  毫升) 萃取。將合併之有機層乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、過濾及濃縮，得到為橙色固體之4-甲氧基-6-氮雜吡啶37 (290毫克，1.95毫莫耳，88%)。

化合物37之特性鑑定： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.61 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H),

# 六、申請專利範圍

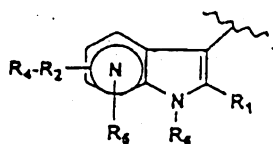
修正  
補充 96年2月2日

1. 一種如式I所示之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，

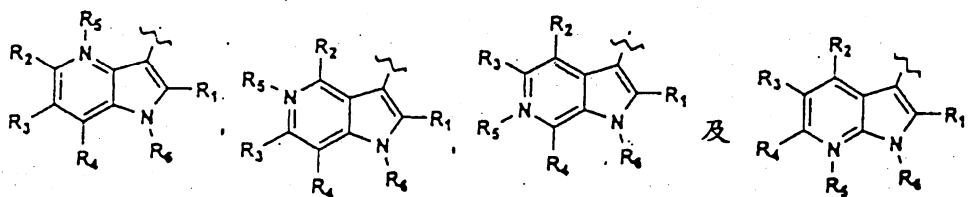


I

[其中



為選自下列各基組成之組群，



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 各獨立選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、鹵素、硝基、 $OC(O)R_{15}$ 、 $C(O)R_{15}$ 、 $C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $OR_{19}$ 、 $SR_{20}$ 及 $NR_{21}R_{22}$ 所組成之組群；

$R_{15}$ 獨立選自H及 $C_1$ - $C_6$ 烷基所組成之組群；

$R_{19}$ 及 $R_{20}$ 各獨立選自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基及被1至3個鹵素原子取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基所組成之組群；

$R_{17}$ 及 $R_{18}$ 各獨立選自H及 $C_1$ - $C_6$ 烷基所組成之組群；

$R_{21}$ 及 $R_{22}$ 為H；

$R_5$ 為 $(O)_m$ ，其中m為0或1；

n為1或2；

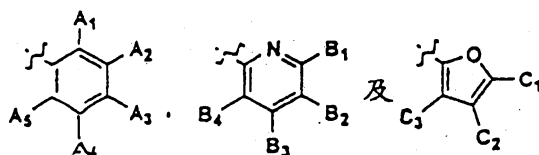
## 六、申請專利範圍

$R_6$  選自 H、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C(O)R_{24}$  及  $C_3$ - $C_6$  烯基所組成之組群；附帶條件為構成該  $C_3$ - $C_6$  烯基之碳-碳雙鍵非為與  $R_6$  連接之氮連接之點；

$R_{24}$  選自 H 及  $C_1$ - $C_6$  烷基所組成之組群；

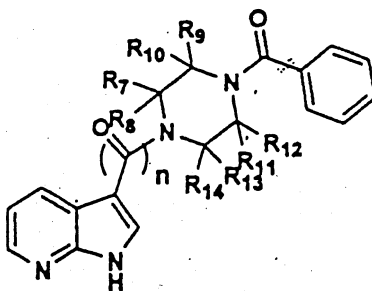
$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立選自 H 及  $C_1$ - $C_6$  烷基所組成之組群；

Ar 選自以下各基組成之組群，



$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$  及  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$  各獨立選自 H、鹵素及  $N_3$  所組成之組群。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物 5a、5b、5c、5d、5e、5f、5g、5h、5i 及 5ai 所組成之組群：

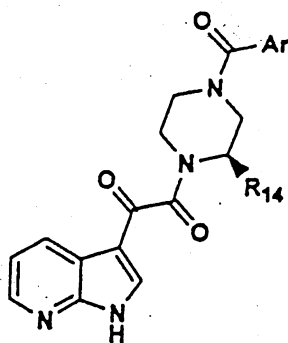




## 六、申請專利範圍

化合物#	n	R
5a	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = (R)\text{-Me}$
5b	2	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et$
5c	1	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et$
5d	2	$R_{7-14} = H$
5e	2	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Me$
5f	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = (S)\text{-Me}$
5g	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = Et$
5h	2	$R_{7-12} = H, R_{13} = R_{14} = Me$
5i	2	$R_{7-8} = R_{10-13} = H, R_9 = R_{14} = Me$
5ai	2	$R_{7-8} = R_{9-13} = H, R_{14} = Me$

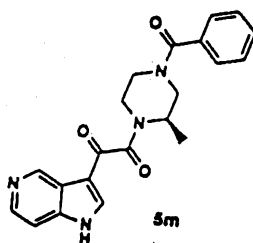
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物5j、5k及5l所組成之組群：



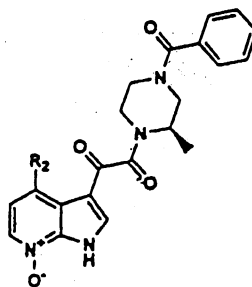
化合物#	$R_{14}$	Ar
5j	H	
5k	(R)-Me	
5l	(R)-Me	

## 六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其具有下述式5m：



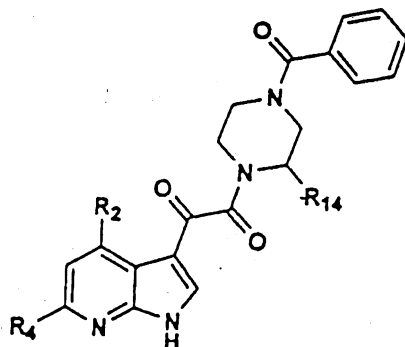
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物8a、15a、16a、16d及16e所組成之組群：



化合物 #	R <sub>2</sub>
8a	H
15a	NO <sub>2</sub>
16a	OMe
16d	OEt
16e	SPr

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物9a、9b、10a、11a、11b、11c、12a、14a、17a-17f、18a、19a及20a所組成之組群：

## 六、申請專利範圍



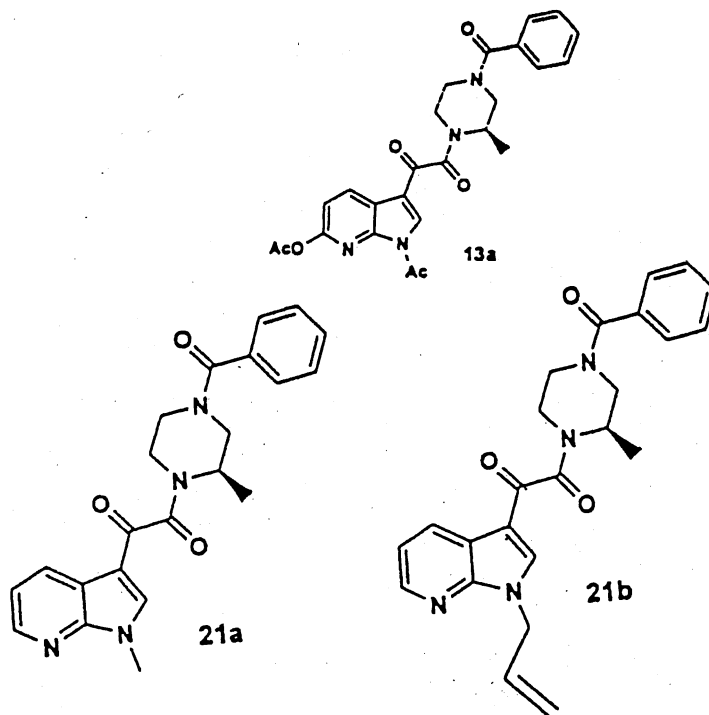
化合物 #	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>14</sub>
9a	Cl	H	(R)-Me
9b	H	Cl	(R)-Me
10a	NO <sub>2</sub>	F	(R)-Me
11a	H(當R <sub>4</sub> =Me), Me(當R <sub>4</sub> =H),	Me(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =Me),	(R)-Me
11b	H(當R <sub>4</sub> =Ph), Ph(當R <sub>4</sub> =H),	Ph(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =Me),	(R)-Me
11c	H(當R <sub>4</sub> =乙烯基), 乙烯基(當R <sub>4</sub> =H),	乙烯基(當R <sub>2</sub> =H), H(當R <sub>2</sub> =乙烯基),	(R)-Me
12a	H	CN	(R)-Me
14a	H	OH	(R)-Me
17a	OMe	H	(R)-Me
17d	OMe	H	(S)-Me
17e	OMe	H	Me
17b	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	(R)-Me
17c	O- <i>i</i> -Pr	H	(R)-Me
17f	H	PrS	(R)-Me
18a	NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me
19a	NHOH	H	(R)-Me
20a	NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中R<sub>2</sub>為-OMe、R<sub>4</sub>為H且R<sub>14</sub>為(R)-甲基。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽

## 六、申請專利範圍

類，其係選自下述化合物13a、21a及21b所組成之組群：

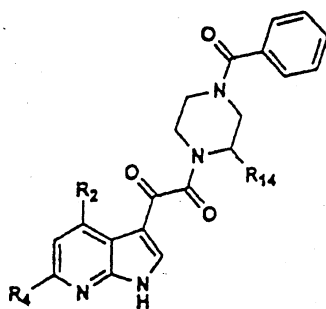


9. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 各獨立選自H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OiPr$ 、 $-OnPr$ 、鹵素、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $SR_{20}$ 及 $N(CH_3)_2$ 所組成之組群。
10. 如申請專利範圍第9項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中 $n$ 為2； $R_1$ 選自H及 $C_1-C_6$ 烷基所組成之組群；以及 $R_5$ 為 $(O)_m$ （其中 $m$ 為0）。
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 各自獨立為H或 $CH_3$ ，附帶條件為 $R_7-R_{14}$ 組群中之一或二者為 $CH_3$ ，以及 $R_7-R_{14}$ 組群中之其餘者為H。
12. 如申請專利範圍第11項之化合物，或其醫藥上容許之鹽

## 六、申請專利範圍

類，其中  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$  及  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$  等基中之一係選自氫、鹵素及胺基所組成之組群，以及  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$  及  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$  等基中之其餘者為氫。

13. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，且具有下式：



其中：

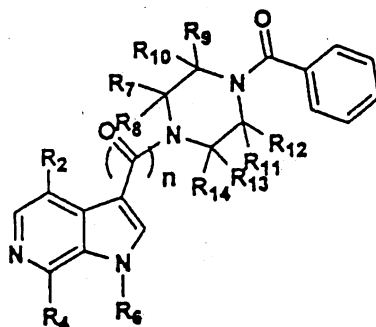
$R_2$  選自 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OPr$ 、鹵素、 $NO_2$  或  $NHOH$  及組成之組群；

$R_4$  選自 H、鹵素及羥基所組成之組群；且

$R_{14}$  為  $CH_3$  或 H。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中  $R_4$  選自 OH、鹵素、 $-OCOCH_3$  及  $C_1$ - $C_6$  烷基所組成之組群。
15. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其具有下述化合物：

## 六、申請專利範圍



其中：

$R_2$  選自 H、F、Cl、Br、OMe 及 OH 所組成之組群；

$R_4$  選自 H、 $C_1$ - $C_6$  烷基、Cl、OMe、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$  及  $-C(O)CH_3$  所組成之組群；

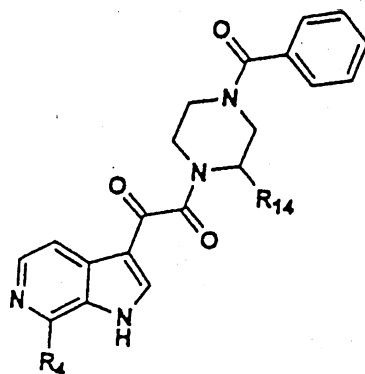
$n$  為 2；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立為 H 或  $CH_3$ ，  
附帶條件為  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  等基中之  
0-2 個可為  $CH_3$ ，以及  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$   
等基中之其餘者為 H；以及

$R_6$  為 H 或  $CH_3$ 。

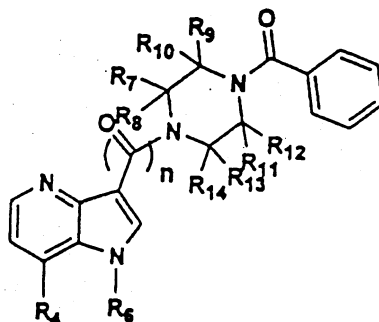
16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物 5p；5r、5s、5q、5t、5u、5v 及 27c 所組成之組群：

## 六、申請專利範圍



化合物#	R <sub>4</sub>	R <sub>14</sub>
5p	H	H
5r	H	(R)-Me
5s	H	(S)-Me
5q	H	Me
5t	Cl	H
5u	Cl	(R)-Me
5v	OMe	(R)-Me
27c	NMe <sub>2</sub>	(R)-Me

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，且具有下式：



其中：

R<sub>4</sub> 選自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、Cl、OMe、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHMe、C(O)NHEt 及 -C(O)CH<sub>3</sub> 組成之組群；

n 為 2；

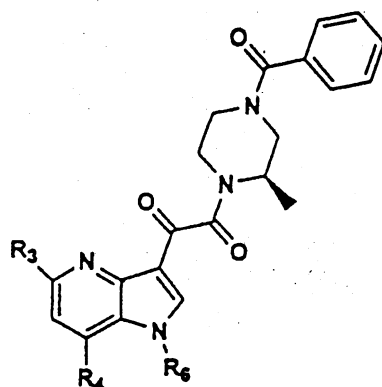
R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 及 R<sub>14</sub> 各獨立為 H 或 CH<sub>3</sub>

## 六、申請專利範圍

，附帶條件為 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 中之0-2基可為 $CH_3$ ，以及 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 之其餘基為H；以及

$R_6$ 為H或 $CH_3$ 。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其係選自下述化合物5w、5x、5y、5z及5ak所組成之組群：



化合物 #	$R_3$	$R_4$	$R_6$
5w	H	H	H
5x	H	Me	H
5y	H	Cl	H
5z	H	OMe	Me
5ak	Cl	Me	H

19. 如申請專利範圍第15項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中 $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 為H；以及 $R_2$ 為-OMe。

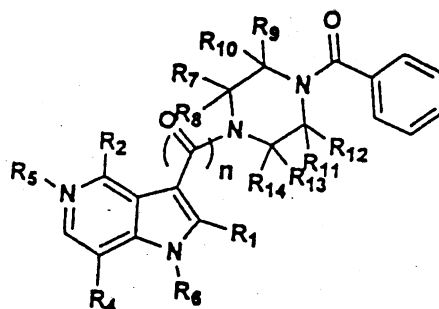
20. 如申請專利範圍第15項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及



## 六、申請專利範圍

$R_{14}$  為 H。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，且具有下式：



其中：

$R_2$  為 H、F、Cl、Br、OMe 或 OH；

$R_4$  為  $C_1-C_6$  烷基、Cl、OMe、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$  或  $-C(O)CH_3$ ；

$n$  為 2；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{14}$  各獨立為 H 或  $CH_3$ ，  
附帶條件為此等取代基中至多有二者可為甲基；

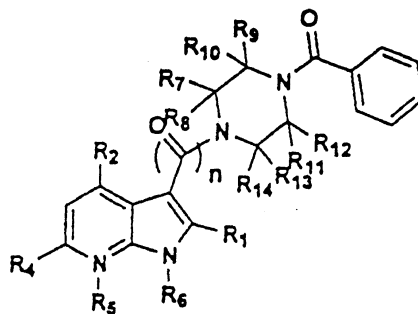
$R_1$  為 H；

$R_5$  未被取代；且

$R_6$  為氫或甲基。

22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，且具有下式：

## 六、申請專利範圍



其中：

$R_2$  為 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OPr$ 、鹵素、 $NO_2$  或  $NHOH$ ；

$R_4$  為 H、鹵素或羥基；

$R_7$ - $R_{14}$  中之一或二基為甲基以及其餘基為氫；

$n$  為 2；

$R_1$  為氫；

$R_5$  為  $(O)_m$ ，其中  $m$  為 0；且

$R_6$  為氫、甲基或烯丙基。

23. 一種用於治療 HIV 感染或 AIDS 之醫藥組合物，其中包含抗病毒有效量之申請專利範圍第 1-22 項之任一項之式 I 化合物，包括其醫藥上容許之鹽類。

24. 一種治療感染病毒之哺乳類之醫藥組合物，其包含抗病毒有效量之如申請專利範圍第 1-22 項任何一項之式 I 化合物，包括其藥學上容許之鹽類。

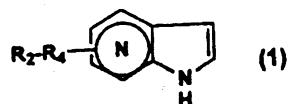
25. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組合物，其中該病毒為 HIV。

26. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，或其醫藥上容許之鹽類，其中  $R_6$ ， $R_7$ ， $R_8$ ， $R_9$ ， $R_{10}$ ， $R_{11}$ ， $R_{12}$ ， $R_{13}$  及

## 六、申請專利範圍

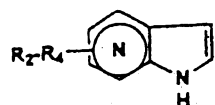
$R_{14}$  為 H； $R_2$  及  $R_4$  為 OMe。

27. 一種如式 1 所示之化合物，

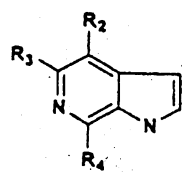
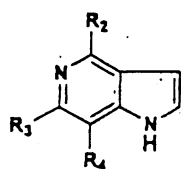
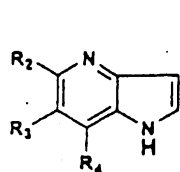


其中：

$R_2-R_4$  如申請專利範圍第 26 項所定義；且



係選自由下列所組成之組群：



及

