

發明專利說明書

200528450

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93/39212

※ 申請日期：93.12.16

※IPC 分類：C07B/A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 CXC-及 CC-趨化激素受體配位體之噻二唑

THIADIAZOLES AS CXC- AND CC- CHEMOKINE RECEPTOR

LIGANDS

C07D 417/12, 417/14, 285/10,

A61K 31/433, 31/5377,

31/496, 31/4523,

A61P 35/00, 29/00,

25/24, 25/04, 9/10,

17/06

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

2. 美商法瑪柯培亞藥品發展公司

PHARMA COPEIA DRUG DISCOVERY, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 理察 郭夏拉

GROCHALA, RICHARD

2. 布萊恩 M 波斯尼爾

POSNER, BRIAN M.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U.S.A.

2. 美國新澤西州克蘭貝瑞市東公園大道 3000 號

3000 EASTPARK BOULEVARD, CRANBURY, NEW JERSEY, 08512,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 普拉卡特 J 畢裘
BIJU, PURAKKATTLE J.
2. 亞瑟 G 泰維拉斯
TAVERAS, ARTHUR G.
3. 尤永安
YU, YOUNONG
4. 張瓊英
ZHENG, JUNYING
5. 丘正華
CHAO, JIANHUA
6. 辛希亞 J 亞基
AKI, CYNTHIA J.
7. 傑 芬
FINE, JAY
8. 丹尼爾 朗德
LUNDELL, DANIEL
9. 東尼 普利斯萊
PRIESTLEY, TONY
10. 安吉洛 里吉亞尼
REGGIANI, ANGELO
11. J 羅伯 米瑞特
MERRITT, J. ROBERT
12. 約翰 J 包德溫
BALDWIN, JOHN J.

國 籍：(中文/英文)

1. 印度 INDIA
2. 美國 U.S.A.

3. 中國大陸 P.R.C.
4. 中國大陸 P.R.C.
5. 中國大陸 P.R.C.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.
9. 美國 U.S.A.
10. 義大利 ITALY
11. 美國 U.S.A.
12. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 12 月 19 日；60/531,311

2. 美國；2003 年 12 月 22 日；60/531,713

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎經取代之噻二唑化合物，含有此等化合物之醫藥組合物，及此等化合物與配方在治療CXC與CC-趨化激素所媒介疾病上之用途。

【先前技術】

趨化激素為趨化性細胞活素，其係被極多種細胞釋出以吸引巨噬細胞、T-細胞、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、嗜中性白血球及內皮細胞至發炎與腫瘤生長位置。有兩種主要趨化激素種類，CXC-趨化激素與CC-趨化激素。此種類係依最初兩個半胱氨酸是被單一胺基酸分隔(CXC-趨化激素)或者係為相鄰(CC-趨化激素)而定。CXC-趨化激素包括但不限於間白血球活素-8(IL-8)、嗜中性白血球-活化蛋白質-1(NAP-1)、嗜中性白血球-活化蛋白質-2(NAP-2)、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG及PF4。CC趨化激素包括但不限於RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、單細胞趨化蛋白質-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3、CCL19、CCL21及嗜塔新素(eotaxin)。已知趨化激素族群之個別成員係被至少一種趨化激素受體結合，其中CXC-趨化激素係一般性地被受體之CXCR種類之成員結合，而CC-趨化激素係被受體之CCR種類之成員結合。例如，IL-8係被CXCR-1與CXCR-2受體結合。

由於CXC-趨化激素會促進嗜中性白血球之蓄積與活化作用，故此等趨化激素係與廣範圍急性與慢性炎症病症有關

聯，包括牛皮癬與風濕性關節炎。Baggiolini 等人，FEBS Lett. 307, 97 (1992)；Miller 等人，Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992)；Oppenheim 等人，Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991)；Seitz 等人，J. Clin. Invest. 87, 463 (1991)；Miller 等人，Am. Rev. Respir. Di. 146, 427 (1992)；Donnelly 等人，Lancet 341, 643 (1993)。

包括 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 及 ENA-78 之 ELRCXC 趨化激素 (Strieter 等人, 1995 JBC 270 第 27348-57 頁) 亦與腫瘤血管生成(新血管生長)之誘發有關聯。咸認所有此等趨化激素均藉由結合至 7 跨膜 G-蛋白質偶合之受體 CXCR2 (亦稱為 IL-8RB) 施加其作用，而 IL-8 亦結合 CXCR1 (亦稱為 IL-8RA)。因此，其血管生成活性係由於其結合並活化 CXCR2 所致，且可能是 CXCR1 對 IL-8，經表現在周圍血管中之血管內皮細胞(EC)之表面上。

許多不同類型之腫瘤已被証實會產生 ELRCXC 趨化激素，且其生產已與較強勢表現型(Inoue 等人, 2000 Clin Cancer Res 6 第 2104-2119 頁)及不良預後(Yoneda 等人, 1998 J nat Cancer Inst 90 第 447-454 頁)有關聯。趨化激素係為有效趨化性因子，且 ELRCXC 趨化激素已被証實會引致 EC 趨化性。因此，此等趨化激素可能引致內皮細胞之趨化性，朝向其在腫瘤中之生產位置。這在藉由腫瘤誘發血管生成上可能是一個重要步驟。CXCR2 之抑制劑或 CXCR2 與 CXCR1 之雙重抑制劑，將抑制 ELRCXC 趨化激素之血管生成活性，因此阻斷腫瘤之生長。此抗腫瘤活性已關於對 IL-8 (Arenberg 等人, 1996 J Clin Invest 97 第 2792-2802 頁)、ENA-78 (Arenberg 等人, 1998

J Clin Invest 102 第 465-72 頁) 及 GRO α (Haghnegahdar 等人, J. Leukoc Biology 2000 67 第 53-62 頁) 之抗體被証實。

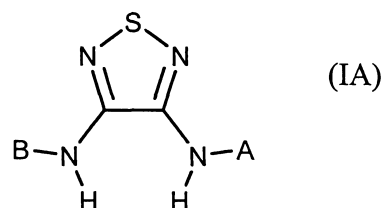
許多腫瘤細胞亦已被証實會表現 CXCR2，且因此腫瘤細胞當其分泌 ELRCXC 趨化激素時，亦可刺激其自有之生長。因此，伴隨著降低血管生成，CXCR2 之抑制劑可直接抑制腫瘤細胞之生長。

因此，CXC-趨化激素受體代表發展新穎消炎與抗腫瘤劑之有希望標的。

仍然需要能夠調制對於 CXC-趨化激素受體活性之化合物。例如，與增加 IL-8 生產(其係負責嗜中性白血球與 T-細胞子集進入發炎位置與生長腫瘤內之趨化性)有關聯之症狀，將得利於 IL-8 受體結合抑制劑之化合物。

【發明內容】

本發明係提供新穎式 IA 化合物：



及其藥學上可接受之鹽(例如鈉或鈣)，其中 A 與 B 係定義於下文。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療趨化激素所媒介疾病或症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為 1 種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療 CXCR1 及/或 CXCR2 所媒介疾病或症狀之方法，其包括對該病患投予

有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療CCR7所媒介疾病或症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療卡波西氏肉瘤、黑色素瘤、胃癌及非小細胞癌之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療黑色素瘤、胃癌及非小細胞癌之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種抗癌劑，選自包括：(a)微管影響劑，(b)抗贅瘤劑，(c)抗血管生成劑，或(d)VEGF受體激酶抑制劑，(e)抵抗VEGF受體之抗體，(f)干擾素，及g)輻射。式IA化合物可與抗癌劑同時或相繼投藥。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予至少一種(通常為1種)式IA化合物

或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種(通常為1種)抗贅瘤劑，選自包括：真西塔賓(gemcitabine)、培克里他索(paclitaxel)(Taxol[®])、5-氟尿嘧啶(5-FU)、環磷醯胺(Cytosan[®])、天莫洛醯胺(temozolomide)及長春新鹼。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，與微管影響劑例如培克里他索(paclitaxel)同時或相繼。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之(a)至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，同時或相繼與(b)至少一種(通常為1種)藥劑，選自包括：(1)抗贅瘤劑，(2)微管影響劑，及(3)抗血管生成劑。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中抑制血管生成之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療血管生成眼部疾病(例如眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型與角膜新血管生成作用之斑點變性)之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療趨化激素所媒介(例如 CXCR1 及 / 或 CXCR2 或 CCR7)疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自包括：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性

疼痛、慢性炎性疼痛及神經病原性疼痛)、急性發炎、慢性發炎、風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應(意即移植物抗宿主疾病)、同種移植排斥(例如急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥)、瘧疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏肉瘤有關聯病毒(意即卡波西氏肉瘤)、腦膜炎、膽囊纖維變性、早產、咳嗽、癢癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道高反應性(意即氣道反應過敏性)、枝氣管擴張、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎(意即閉塞性細枝氣管炎徵候簇)、慢性枝氣管炎、肺性心臟病、呼吸困

難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析(CAPD)有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、齒周膜炎、癌症、移植物再灌注損傷、早期移植排斥(例如急性同種移植排斥)、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、自身免疫耳聾(包括例如 Meniere 氏疾病)、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、大泡型類天疱瘡、慢性同種移植脈管病、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、肝硬化、肺性心臟病、冷凝球蛋白尿症、皮膚炎、糖尿病、藥物所引致之自身免疫性、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、Goodpasture 氏徵候簇、格雷武司氏病、Gullain-Barre 疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、贅垂物、自發性血小板紫斑病、間質性膀胱炎、幼年關節炎、Langerhan 氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、重症肌無力、脊髓發育不良徵候簇、心肌炎(包括病毒心肌炎)、肌炎、神經病(包括例如 IgA 神經病、膜質神經病及自發性神經病)、腎炎徵候簇、視神經炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、感染後自身

免疫性、原發性膽硬化、反應性關節炎、關節黏連脊椎炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、再灌注損傷、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象(譬如貧血)、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、葡萄膜炎、脈管炎徵候簇(例如巨細胞動脈炎、Behcet氏疾病及Wegener氏肉芽腫病)及白斑病，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療CXCR1及/或CXCR2所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自包括：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病源性疼痛)、急性發炎、慢性發炎、風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應(意即移植物抗宿主疾病)、同種移植排斥(例如急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥)、瘧疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏肉瘤有關聯病毒(意即卡波西氏肉瘤)、腦膜炎、膽囊纖維

變性、早產、咳嗽、瘙癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道高回應性(意即氣道反應過敏性)、支氣管擴張、細支氣管炎、閉塞性細支氣管炎、慢性支氣管炎、肺性心臟病、呼吸困難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析(CAPD)有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、齒周膜炎、癌症、移植植物再灌注損傷、早期移植排斥(例如急性同種移植排斥)，其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療CCR7所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀係選自包括：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病理性疼痛)、急性發炎、慢性發炎、急性同種移植排斥、急性呼

吸困難徵候簇、成人呼吸道疾病、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、阿耳滋海默氏疾病、血管生成眼部疾病、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、氣喘、動脈粥瘤硬化、異位性皮炎、自身免疫耳聾(包括例如 Meniere 氏疾病)、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎徵候簇、大泡型類天疱瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、癌症、大腦絕血、心臟絕血、慢性同種移植排斥、慢性同種移植脈管病、慢性枝氣管炎、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、慢性竇炎、肝硬化、CNS 脈管炎、COPD、肺性心臟病、克隆氏病、冷凝球蛋白尿症、晶體所引致之關節炎、延遲型過敏性反應、皮膚炎、糖尿病、糖尿病患者之視網膜病、藥物所引致之自身免疫性、呼吸困難、氣腫、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、絲球體性腎炎、Goodpasture 氏徵候簇、移植物對宿主疾病、格雷武司氏病、Gullain-Barre 疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、氧過多引致之發炎、血碳酸過多、高氣脹、贅垂物、缺氧、自發性血小板紫斑病、炎性腸疾病、間質性膀胱炎、組織間隙肺炎、幼年關節炎、Langerhan 氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、多發性硬化、重症肌無力、脊髓發育不良徵候簇、心肌炎(包括病毒心肌炎)、肌炎、神經病(包括例如 IgA 神經病、膜質神經病及自發性

神經病)、腎炎徵候簇、眼睛發炎、視神經炎、骨關節炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、多肌炎、感染後自身免疫性、肺纖維變性、原發性膽硬化、牛皮癬、瘙癢病、風濕性關節炎、反應性關節炎、關節黏連脊椎炎、牛皮癬關節炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、絕血損傷、再狹窄、肉狀瘤病、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象(譬如貧血)、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、血栓形成、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、脈管炎與脈管炎徵候簇(例如巨細胞動脈炎、Behcet氏疾病及Wegener氏肉芽腫病)及白斑病,其包括對該病患投予有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療趨化激素(例如CXC或CC趨化激素)所媒介疾病或症狀方法,其包括對該病患投予至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽,且併用至少一種(通常為1種)可用於治療趨化激素所媒介疾病之其他藥劑(例如藥物、藥劑或治療)。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療趨化激素所媒介疾病或症狀之方法,其包括對該病患投予至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽,且併用至少一種(通常為1種)其他藥劑(例如藥物、藥劑或治療劑),選自包括:

a) 改善疾病之抗風濕藥物;

- b) 非類固醇消炎藥物；
- c) COX-2 選擇性抑制劑；
- d) COX-1 抑制劑；
- e) 免疫抑制劑；
- f) 類固醇；
- g) 生物回應改變劑；及
- h) 其他可用於治療趨化激素所媒介疾病之消炎劑或治療劑。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療肺病(例如 COPD、氣喘或膽囊纖維變性)之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為1種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種(通常為1種)化合物，選自包括：類皮質糖、5-脂肪氧化酶抑制劑、 β -腎上腺素受體催動劑、蠅蕈鹼 M1 拮抗劑、蠅蕈鹼 M3 拮抗劑、蠅蕈鹼 M2 催動劑、NK3 拮抗劑、LTB4 拮抗劑、半胱胺醯基白三烯素拮抗劑、枝氣管擴張藥、PDE4 抑制劑、PDE 抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、MMP 抑制劑、磷脂酶 A2 抑制劑、磷脂酶 D 抑制劑、組織胺 H1 拮抗劑、組織胺 H3 拮抗劑、多巴胺催動劑、腺苷 A2 催動劑、NK1 與 NK2 拮抗劑、GABA-b 催動劑、感受傷害素催動劑、祛痰藥、黏多糖分解劑、解除充血劑、抗氧化劑、抗-IL-8 抗體、抗-IL-5 抗體、抗-IgE 抗體、抗-TNF 抗體、IL-10、黏連分子抑制劑及生長激素。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療多發性硬化之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通

常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括葛拉提拉莫(glatiramer)醋酸鹽、類皮質糖、胺甲喋呤、偶氮硫普林(azothioprine)、絲裂黃酮(mitoxantrone)、趨化激素抑制劑及CB2-選擇劑。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療多發性硬化之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括：胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)、硫酸沙吡(sulfasalazine)、 β -美塞松、 β -干擾素、葛拉提拉莫(glatiramer)醋酸鹽及潑尼松。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括COX-2抑制劑、COX抑制劑、免疫抑制劑(例如胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)及硫酸沙吡(sulfasalazine))、類固醇(例如 β -美塞松、可體松及地塞米松)、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、類皮質糖、趨化激素抑制劑、CB2-選擇性抑制劑及治療風濕性關節炎所需要之其他種類化合物。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療中風與絕血再灌注損傷之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之

至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括溶解血栓劑(例如腓激酶、TPA、阿帖普酶(alteplase))、破壞血小板劑(例如gpIIb/IIIa)、拮抗劑(例如亞伯西瑪伯(abciximab)與也弗替貝太(eftiifbatide))、抗凝血劑(例如肝素)及治療風濕性關節炎所需要之其他化合物。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療中風與絕血再灌注損傷之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括腓激酶、TPA、阿帖普酶(alteplase)、亞伯西瑪伯(abciximab)、也弗替貝太(eftiifbatide)及肝素。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療牛皮癬之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用至少一種化合物，選自包括免疫抑制劑(例如胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)與硫酸沙吡(sulfasalazine))、類固醇(例如 β -美塞松)及抗-TNF- α 化合物(例如衣托臬西伯(etanercept)與因弗利西馬(infliximab))。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療COPD之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為

一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療骨關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，及投予治療上有效量之至少一種藥劑，選自包括：NSAID、COXIB抑制劑、抗抑鬱劑及抗抽搐劑。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療急性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療急性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療慢性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種在需要治療之病患中治療神經病理性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含至少一種(例如 1-3 種，通常為 1 種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含至少一種(例如 1-3 種，通常為 1 種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽，及至少一種(例如 1-3 種，通常為 1 種)上文所揭示之其他藥劑、藥物、抗體及/或抑制劑，及藥學上可接受之載劑。

發明詳述

當任何變數在任何部份基團中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。而且，取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。

除非另有指明，否則下述定義係適用於整個本專利說明書與請求項。無論一術語係獨自使用或併用其他術語，此等定義均適用。例如，"烷基"之定義亦適用於"烷氧基"之"烷基"部份。

"有效量"係意謂治療上可接受之量(意即提供所要治療有效性之量)。

"至少一種"係意謂一或多種(例如 1-3、1-2 或 1 種)。

"Bu" 表示丁基。

"Bn" 表示苄基。

"組合物"包括一種以特定量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量組合所形成之任何產物。

"Et" 表示乙基。

"且併用"，當用以描述式IA化合物與其他藥劑在本發明治療方法中投藥時，係意謂式IA化合物與其他藥劑係相繼地或共同地以個別劑型投藥，或係共同地以相同劑型投藥。

"哺乳動物"包括人類，且較佳係意謂人類。

"病患"包括人類及其他哺乳動物，較佳為人類。

"Ph"，當使用於本文結構中時，係表示苯基。

"Pr"表示丙基。

"前體藥物"表示於活體內迅速地轉變成式IA化合物之化合物，例如經由在血液中水解。充分討論係提供於T. Higuchi與V. Stella, 前體藥物作為新穎傳輸系統, A.C.S. 論集系列第14卷中，及Edward B. Roche編著, 藥物設計中之生物可逆載劑, 美國醫藥協會與Pergamon出版社, 1987，此兩者均併於本文供參考。

"烷基"係意謂直鏈或分枝狀飽和烴鏈，具有1至20個碳原子，較佳為1至12個碳原子，更佳為1至6個碳原子。

"烷氧基"係意謂烷基-O-基團，其中烷基係如上文定義。烷氧基之非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基及正-丁氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"烯基"係意謂直鏈或分枝狀脂族烴基，具有至少一個碳-碳雙鍵，及2至20個碳原子，較佳為2至12個碳原子，且更佳為2至6個碳原子。烯基之非限制性實例包括：乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基及癸烯基。

"炔基"係意謂直鏈或分枝狀脂族烴基，具有至少一個碳-碳參鍵，及2至15個碳原子，較佳為2至12個碳原子，且更佳為2至4個碳原子。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正-戊炔基及癸炔基。

"芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，其中至少一個環為芳族，包含約6至約14個碳原子，且較佳為約6至約10個碳原子。適當芳基之非限制性實例包括：苯基、萘基、茚基、四氫萘基、氫茚基、蒽基及蒾基。

"芳烷基"係意謂如上文定義之芳基，經結合至如上文定義之烷基，其中烷基係結合至母體部份基團。適當芳烷基之非限制性實例包括苄基、苯乙基及萘基甲基。

"Bn"表示苄基。

"環烷基"係意謂飽和碳環族環，具有3至10(例如3至7)個碳原子，較佳為5至10個碳原子，且更佳為5至7個碳原子，並具有一至三個環。環烷基之非限制性實例包括：環丙基、環戊基、環己基、環庚基、正苈基及金鋼烷基。

"環烷基烷基"係意謂環烷基，經過烷基結合至母體部份基團。非限制性實例包括：環丙基甲基與環己基甲基。

"環烯基"係意謂非芳族單或多環狀環系統，包括3至10個碳原子，且較佳為5至10個碳原子，並具有至少一個碳-碳雙鍵。較佳環烯基環具有5至7個碳原子。環烷基之非限制性實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及正苈烯基。

"Et"表示乙基。

"鹵基"係意謂氟基、氯基、溴基或碘基。較佳為氟基、

氯基或溴基，而更佳為氟基與氯基。

"鹵素"係意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯或溴，而更佳為氟與氯。

"鹵烷基"係意謂如上文定義之烷基，其中在烷基上之一或多個氫原子係被上文所定義之鹵基置換。

"雜環基"或"雜環族"或"雜環烷基"係意謂非芳族飽和單環狀或多環狀環系統(意即飽和碳環或環系統)，包含3至10個環原子(例如3至7個環原子)，較佳為5至10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子係為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。沒有相鄰氧及/或硫原子存在於此環系統中。較佳雜環基具有5至6個環原子。在雜環基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。單環狀雜環基環之非限制性實例包括：六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啶基、1,3-二氧伍圓基、1,4-二氧陸圓基、四氫呋喃基、四氫硫苯基及四氫硫代哌喃基。

雜環族酸性官能基一詞係意欲包括譬如吡咯、咪唑、三唑、四唑等基團。

"雜芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，包含5至14個環原子，較佳為5至10個環原子，其中一或多個環原子係為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。較佳雜芳基含有5至6個環原子。雜芳基字根名稱前之字首氮、

氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜芳基之一個氮原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物。雜芳基之非限制性實例包括：吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噻唑基、異噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、噻吩基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異噻吩基、苯并氮吡啶基、1,2,4-三吡基及苯并噻唑基。

"雜芳烷基"係意謂如上文定義之雜芳基，經結合至如上文定義之烷基，其中對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

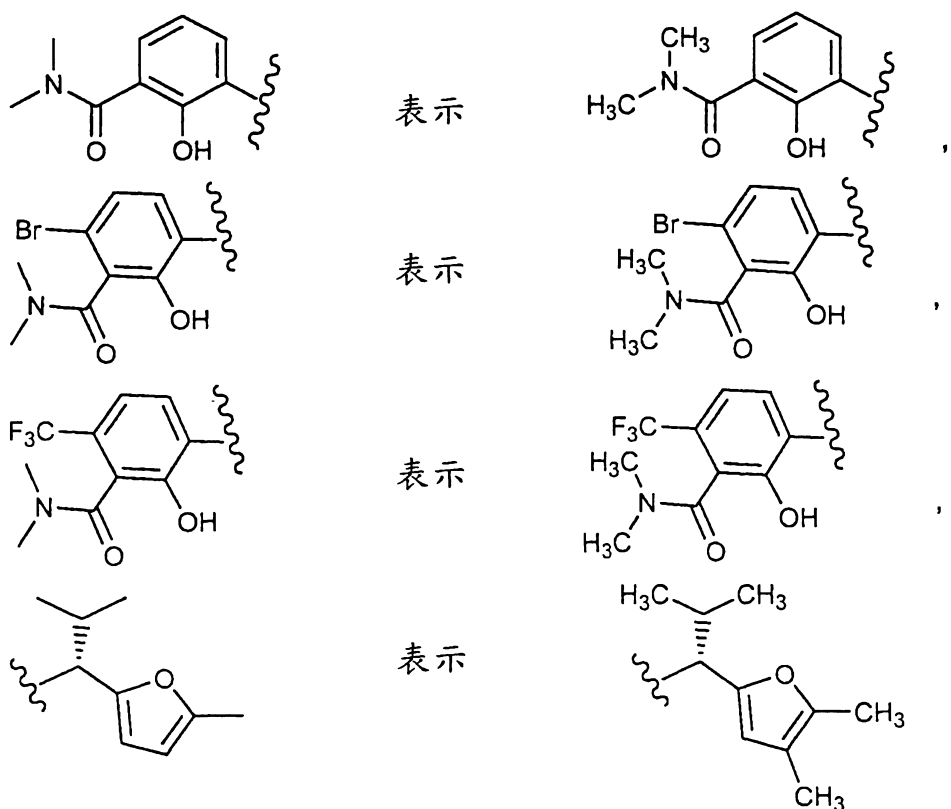
"溶劑合物"係意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理締合作用；此物理締合係涉及不同程度之離子與共價鍵結，包括氫鍵；在某些情況中，溶劑合物能夠隔離，例如當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時；"溶劑合物"涵蓋溶液相與可單離之溶劑合物兩者；適當溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物等；"水合物"為溶劑合物，其中溶劑分子為H₂O。

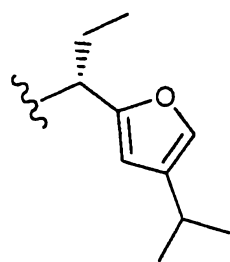
"醫藥組合物"一詞亦意欲涵蓋整體組合物與個別劑量單位兩者，其包含超過一種(例如兩種)醫藥活性劑，例如本發明化合物與另一種藥劑，選自本文中所述其他藥劑之清單，伴隨著任何藥學上不活性賦形劑。整體組合物與各個

別劑量單位可含有固定量之前述"超過一種醫藥活性劑"。整體組合物係為尚未被製成個別劑量單位之物質。說明性劑量單位係為口服劑量單位，譬如片劑、丸劑等。同樣地，本文所述藉由投予本發明醫藥組合物治療病患之方法，亦意欲涵蓋前述整體組合物與個別劑量單位之投藥。

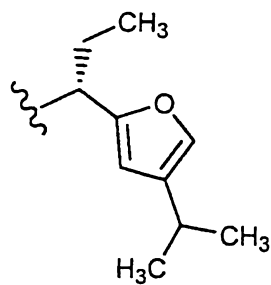
N-氧化物可在存在於R取代基中之三級氮上，或在雜芳基環取代基中之=N-上形成，且係被包含在式IA化合物中。

正如此項技藝中所習知，自特定原子畫出之鍵結，其中沒有部份基團被描繪在鍵結之末端，係表示經過該鍵結結合至該原子之甲基。例如：

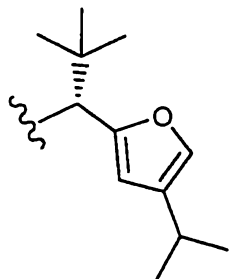




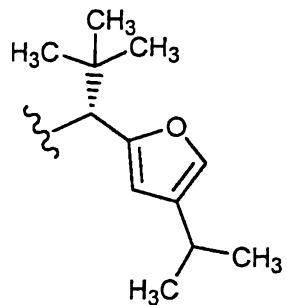
表示



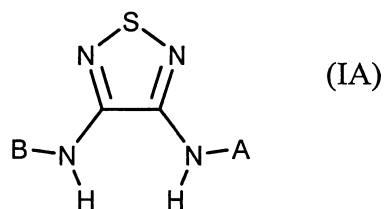
及



表示



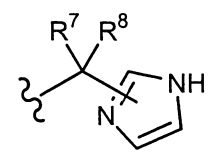
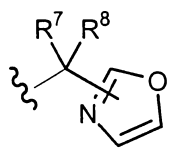
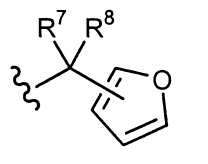
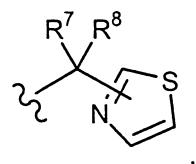
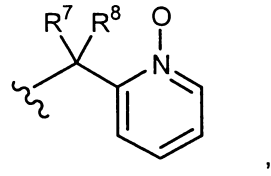
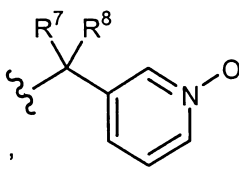
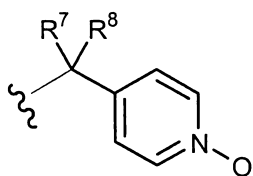
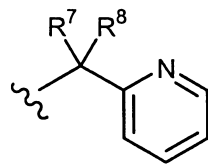
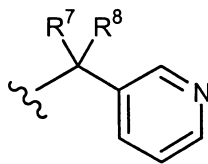
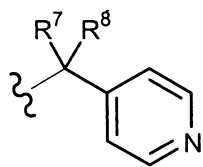
本發明化合物係以式 IA 表示：

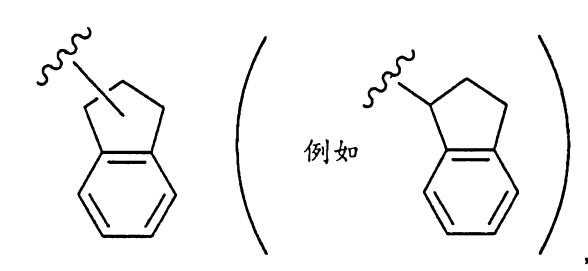
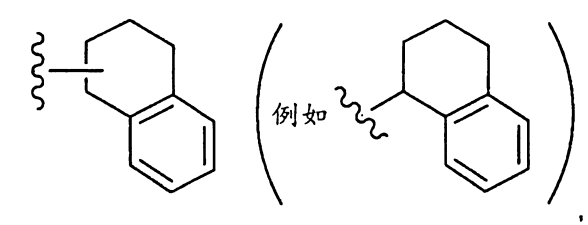
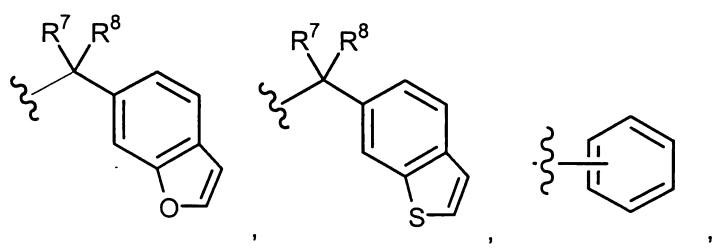
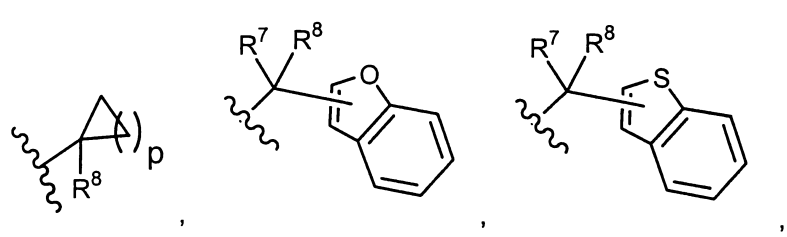
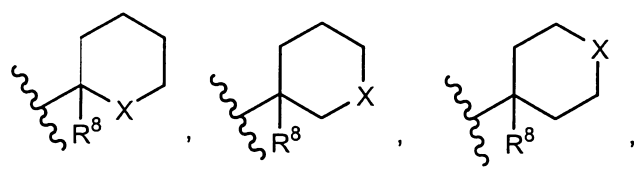
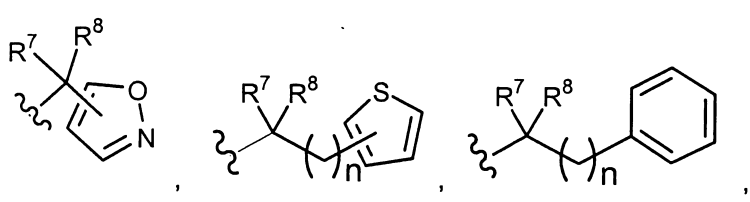
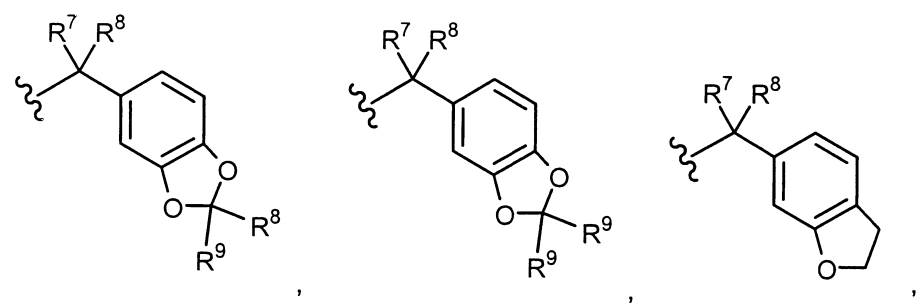


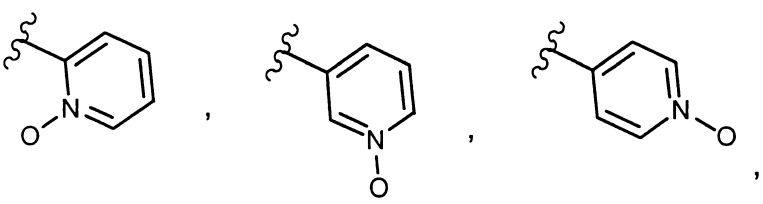
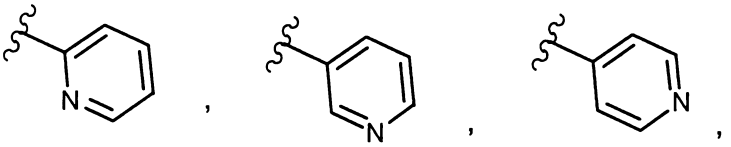
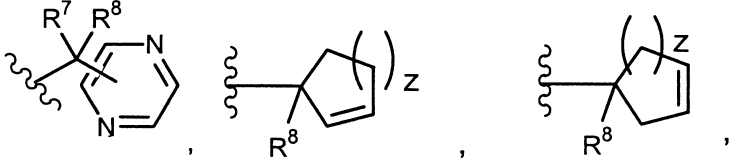
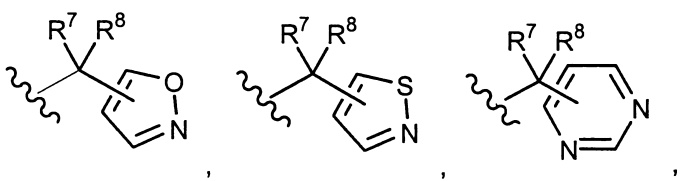
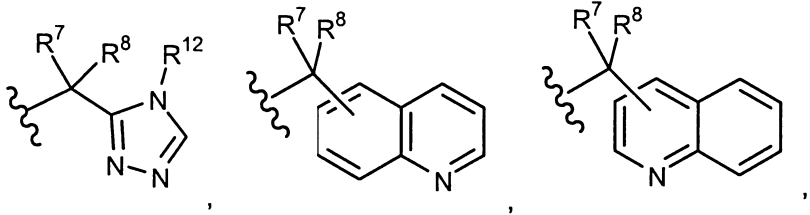
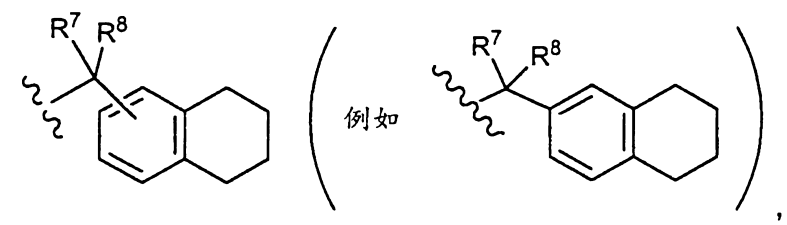
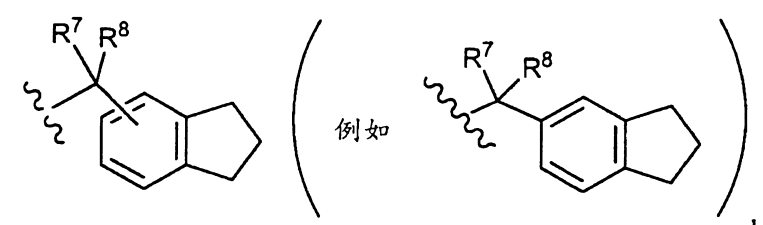
及其藥學上可接受之鹽(例如鈉或鈣鹽)，其中：

A係選自包括：

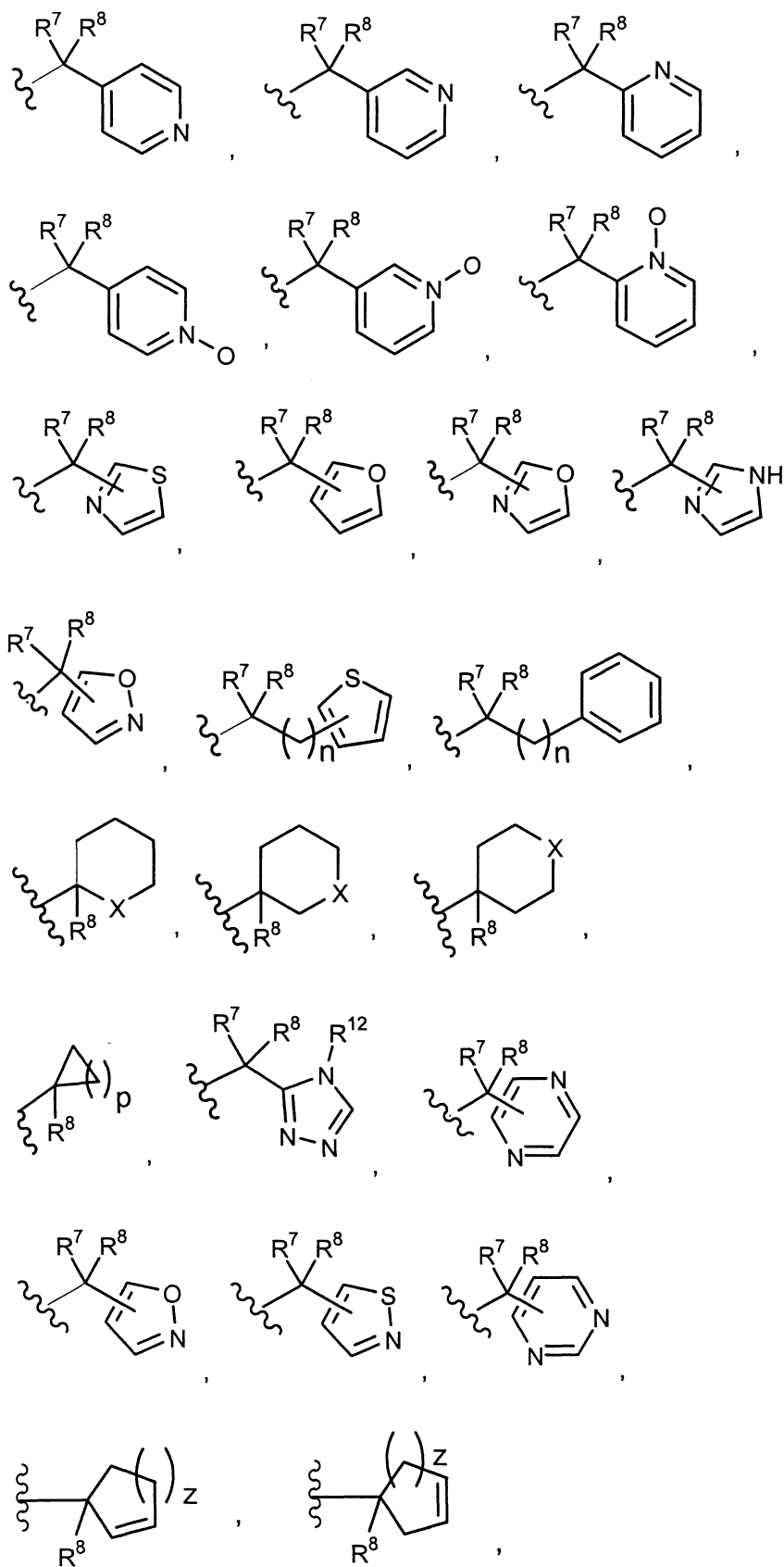
(1)

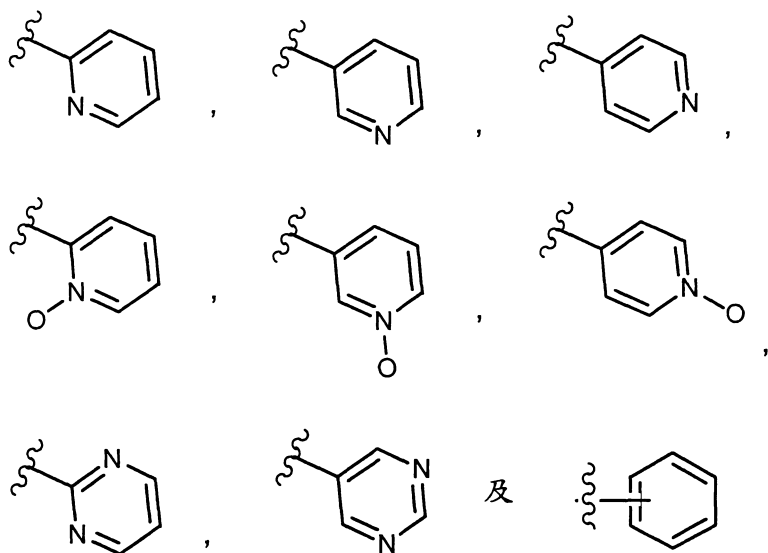






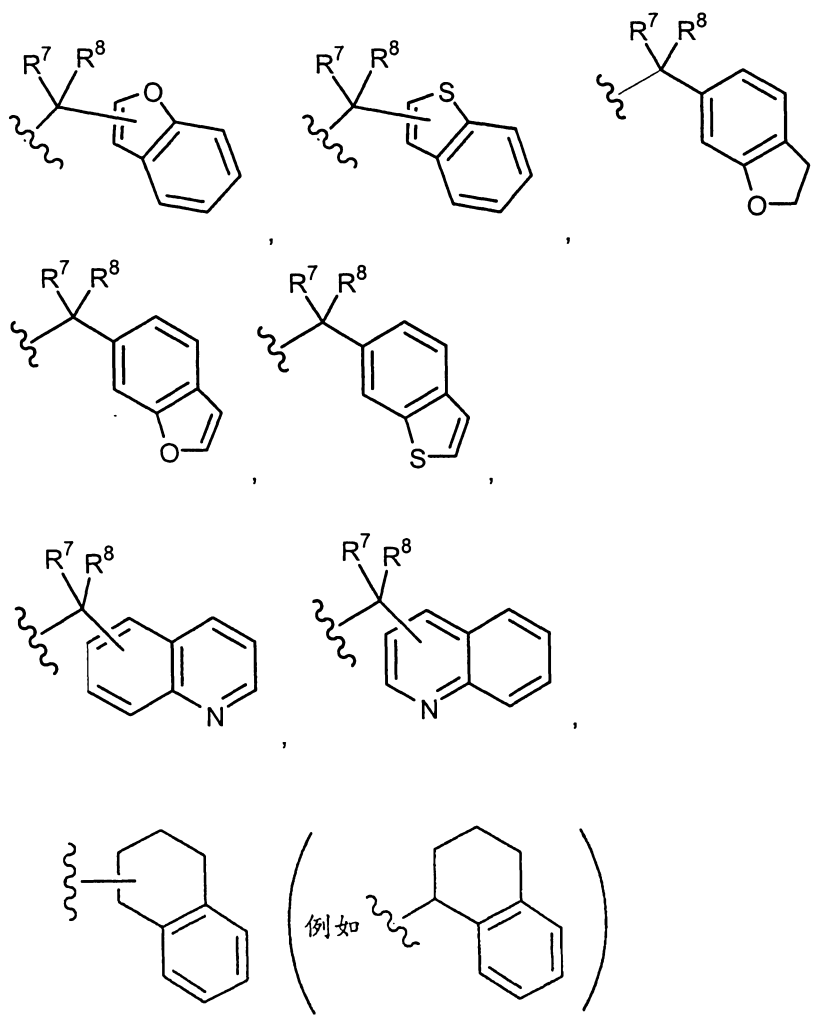
- 31 -

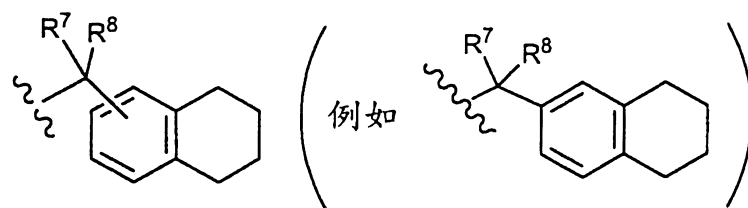
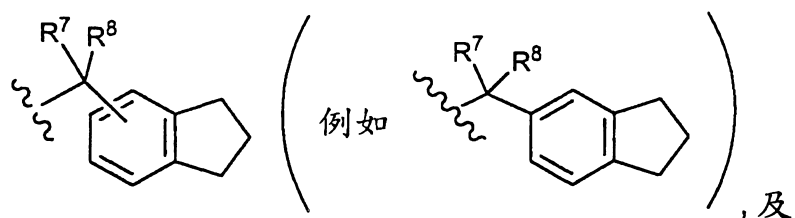
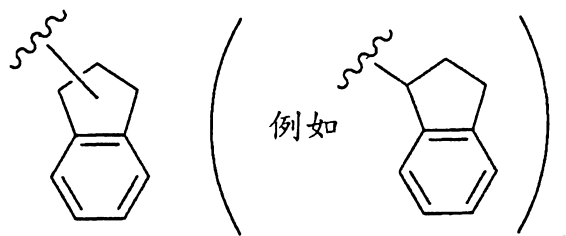




其中該A基團之上述環係被1至6個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；

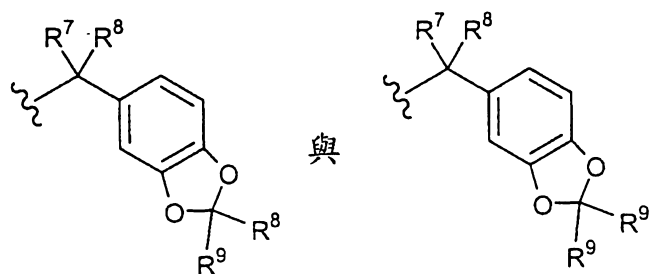
(3)





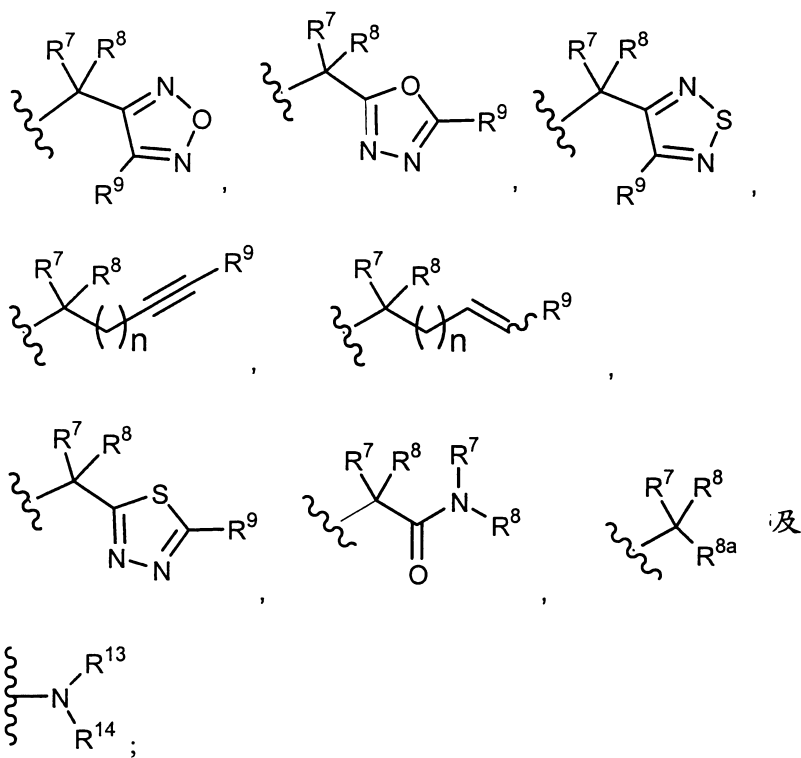
其中該A基團之上述環之一或兩者係被1至6個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；

(4)

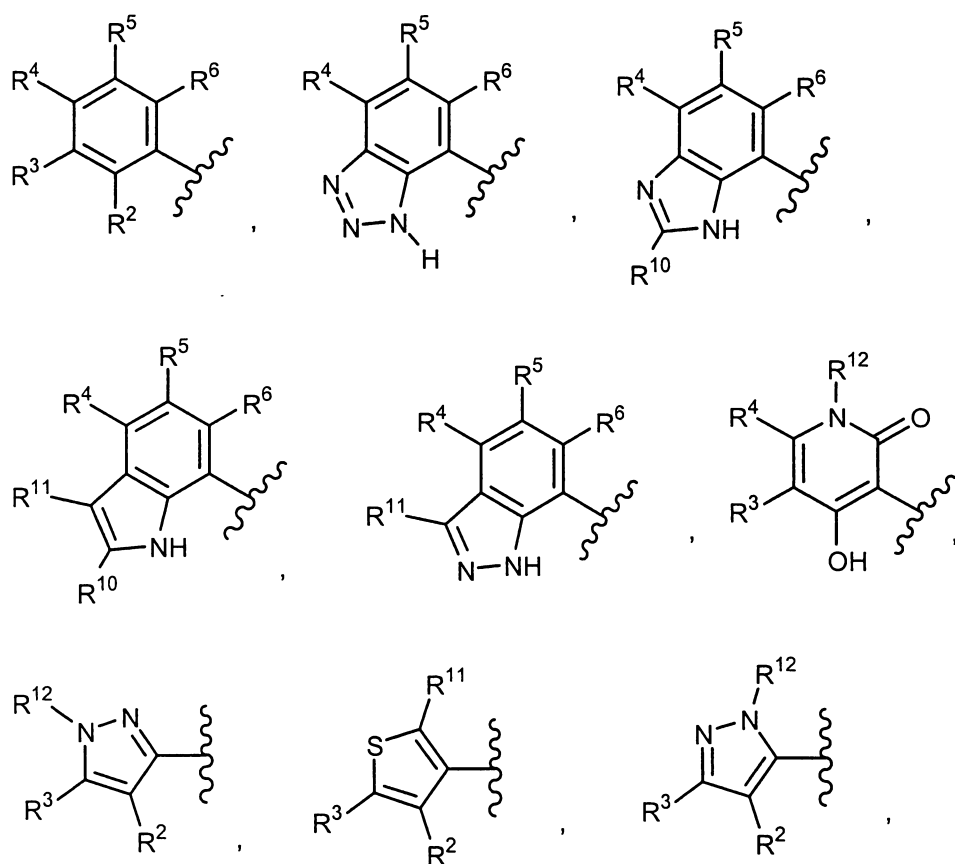


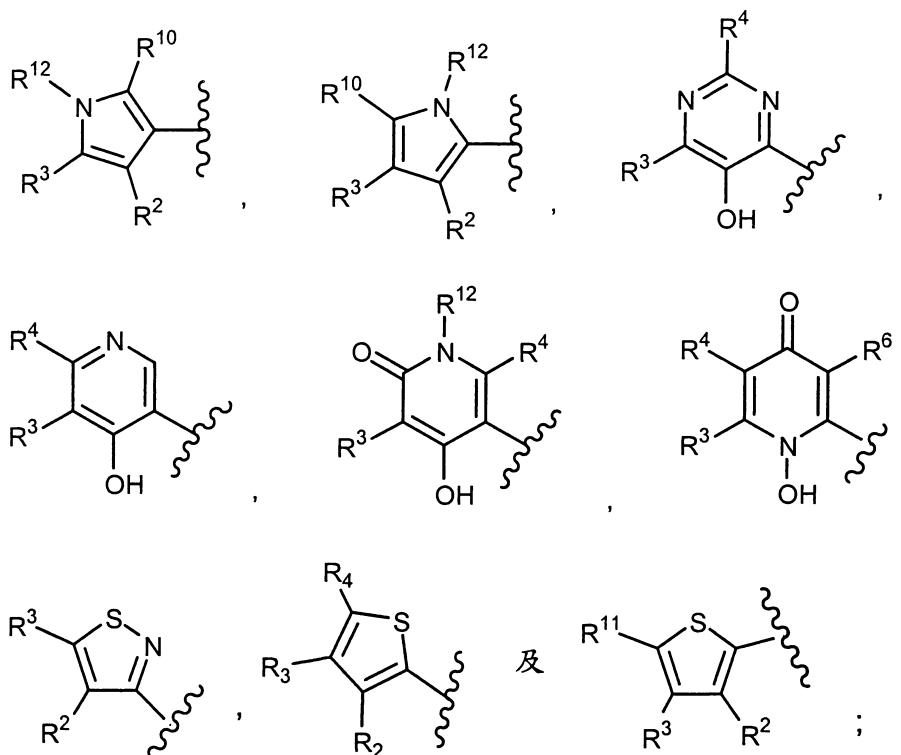
其中該A基團之上述苯環係被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；及

(5)



B係選自包括





n 為 0 至 6；

p 為 1 至 5；

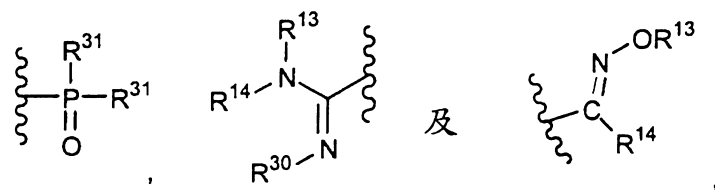
X 為 O、 NR^{18} 或 S；

Z 為 1 至 3；

R^2 係選自包括：氫、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NHOR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、未經取代之雜環族酸性官能基及經取代之雜環族酸性官能基；其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之雜環族酸性官能基上，各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；

各 R^3 與 R^4 係獨立選自包括：氫、氰基、鹵素、烷基，環烷基，被 1 至 4 個烷基取代（較佳為 C_1 至 C_6 烷基），其中各烷基係獨立經選擇，未經取代之環烷基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NHR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、

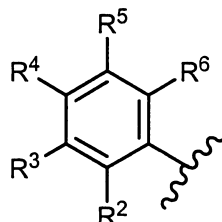
$-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、



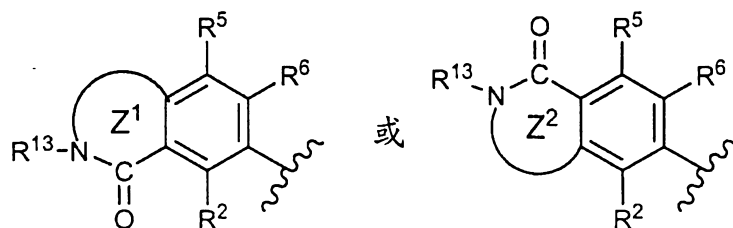
其中有1至6個取代基在該經取代之芳基上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；且

其中有1至6個取代基在該經取代之雜芳基上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；或

R^3 與 R^4 和苯基B取代基中彼等所結合之碳原子一起採用

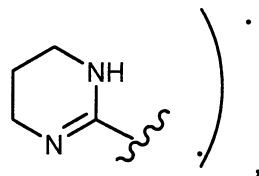


形成下式稠合環：

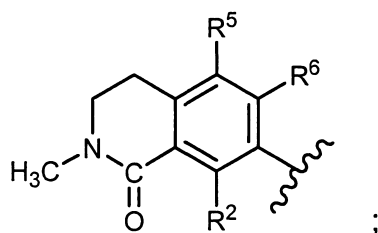


(較佳為 Z^1)，其中 Z^1 或 Z^2 為未經取代或經取代之飽和雜環(較佳為4至7員雜環)，該環 Z^1 或 Z^2 視情況含有一個其他雜原子，選自包括： O 、 S 及 NR^{18} ；其中有1至3個取代基在該環 Z^1 或 Z^2 上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為 H 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、鹵素及雜環烯基（意即雜環族基團，其具有至少一個且較佳為一個雙鍵在環中，例如



稠合環部份基團之實例包括但不限於：



各 R^5 與 R^6 為相同或不同，且獨立選自包括氫、鹵素、烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、氰基、未經取代或經取代之芳基及未經取代或經取代之雜芳基；其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之芳基上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；及其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之雜芳基上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；

各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括： H 、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、炔基、烯基及環烯基；且其中有一或多個（例如 1 至 6）個取代基在該經取代之

R^7 與 R^8 基團上，其中各取代基係獨立選自包括：

- a) 鹵素，
- b) $-\text{CF}_3$ ，
- c) $-\text{COR}^{13}$ ，
- d) $-\text{OR}^{13}$ ，
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- f) $-\text{NO}_2$ ，
- g) $-\text{CN}$ ，
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ，
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ ，其中各烷基係獨立經選擇，
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ ，其中各烷基係獨立經選擇，
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ ，其中各 R^{13} 係獨立經選擇，
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ，
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，及
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

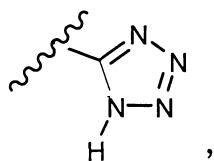
(氟烷基為被鹵素取代之烷基之一項非限制性實例)；

R^{8a} 係選自包括：氫、烷基、環烷基及環烷基烷基；

各 R^9 係獨立選自包括：

- a) $-\text{R}^{13}$ ，

- b) 鹵素，
- c) $-\text{CF}_3$ ，
- d) $-\text{COR}^{13}$ ，
- e) $-\text{OR}^{13}$ ，
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- g) $-\text{NO}_2$ ，
- h) $-\text{CN}$ ，
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ，
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ ，
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ，
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，
- o)



p) 被一或多個(例如一個)-OH基取代之烷基(例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ ，其中 q 為 1-6，通常為 1 至 2，且較佳為 1)，

q) 被一或多個(例如一個)- $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 取代之烷基(例如 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，其中 q 為 1-6，通常為 1 至 2，且較佳為 1)，
及

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ (例如 R^{13} 為 H，而 R^{14} 為烷基，譬如甲基)；

各 R^{10} 與 R^{11} 係獨立選自包括 R^{13} (例如氫與烷基(例如 C_1 至

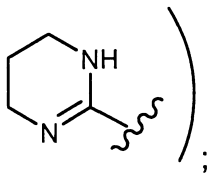
C_6 烷基，譬如甲基))、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NH SO_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 及氰基；

R^{12} 係選自包括：氫、 $-C(O)OR^{13}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基及未經取代或經取代之雜芳烷基；其中有1至6個取代基在經取代之 R^{12} 基團上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之氰基烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之氰環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、未經取代或經取代之雜環族、未經取代或經取代之氰烷基及未經取代或經取代之雜環烷基烷基(其中"雜環烷基"係意謂雜環族)；其中有1至6個取代基在該經取代之 R^{13} 與 R^{14} 基團上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氰烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、鹵素、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 及 $-SO_2R^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為H；且其條件是，對於經取代之氰基烷基與經取代之氰環烷基部份基團

而言，氰基(CN)所結合之碳原子，並未亦已對該碳原子結合一種取代基，選自包括： $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、鹵素及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ；或

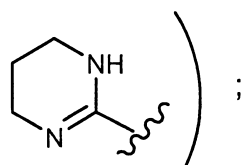
R^{13} 與 R^{14} 和其所連接之氮一起採用，在基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 與 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中，形成未經取代或經取代之飽和雜環(較佳為3至7員雜環)，該環視情況含有一個其他雜原子，選自包括： O 、 S 及 NR^{18} ；其中有1至3個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上(意即有1至3個取代基在當 R^{13} 與 R^{14} 基團和其所結合之氮一起採用時所形成之環上)，且各取代基係獨立選自包括： CN 、烷基、氰基烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、氟環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ (其條件是 R^{15} 不為 H)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、鹵素及雜環烯基(意即雜環族基團，其具有至少一個且較佳為一個雙鍵在環中，例如



且其條件是氰基(CN)所結合之碳原子，並未亦已對該碳原子結合一種取代基，選自包括：羥基、烷氧基、胺基、鹵素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ；

(或於另一項具體實施例中，(1)各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括： H 、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之

芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、未經取代或經取代之雜環族、未經取代或經取代之氟烷基及未經取代或經取代之雜環烷基烷基(其中"雜環烷基"係意謂雜環族); 其中有1至6個取代基在該經取代之 R^{13} 與 R^{14} 基團上, 且各取代基係獨立選自包括: 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 其條件是 R^{15} 不為H、鹵素及 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; 或(2) R^{13} 與 R^{14} 和其所連接之氮一起採用, 在基團 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 與 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 中, 形成未經取代或經取代之飽和雜環(較佳為3至7員雜環), 該環視情況含有一個其他雜原子, 選自包括: O、S及 NR^{18} ; 其中有1至3個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上(意即有1至3個取代基在當 R^{13} 與 R^{14} 基團和其所結合之氮一起採用時所形成之環上), 且各取代基係獨立選自包括: 烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$, 其條件是 R^{15} 不為H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、鹵素及雜環烯基(意即雜環族基團, 具有至少一個且較佳為一個雙鍵在環中, 例如



各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括: H、烷基、芳基、芳烷基、

環烷基及雜芳基；

R^{17} 係選自包括： $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 環烷基及 $-\text{SO}_2$ 雜芳基；

R^{18} 係選自包括：H、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})R^{19}$ 、 $-\text{SO}_2R^{19}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}R^{20}$ ；

各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自包括：烷基、芳基及雜芳基；

R^{30} 係選自包括：烷基、環烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2R^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為H；

各 R^{31} 係獨立選自包括：未經取代烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基及未經取代或經取代之環烷基；其中有1至6個取代基在該經取代之 R^{31} 基團上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、鹵素及 $-\text{CF}_3$ ；

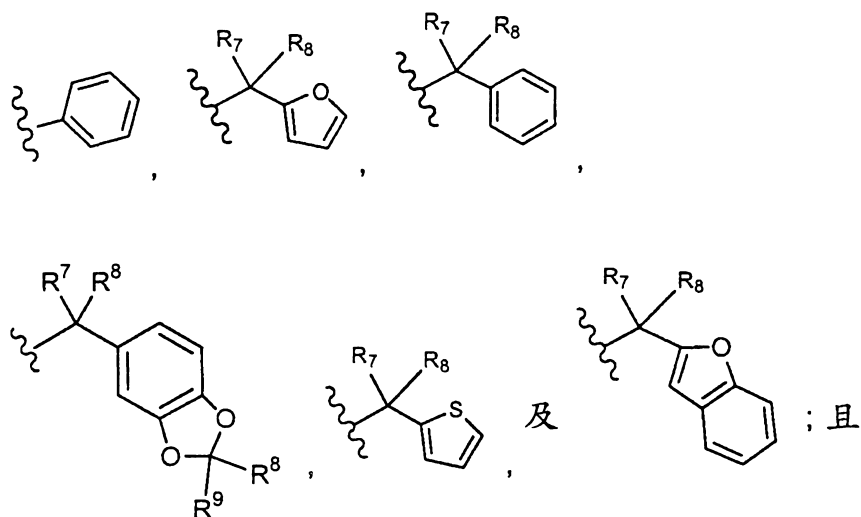
各 R^{40} 係獨立選自包括：H、烷基及環烷基；且
t為0、1或2。

對式IA化合物，當 R^3 為 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}R^{14}$ （例如 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ ），較佳為 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H與烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基）。實例包括但不限於(1) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 與(2) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同之烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基），例如相同烷基，例如 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

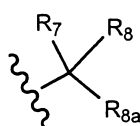
對式IA化合物，當 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 時， R^{13} 與 R^{14} 較佳係獨立選自包括：H與烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基）。實例包括但不限於 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ ，其中各 R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同之烷基，例如相同烷基，例如 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

對式 IA 化合物，取代基 A 較佳係選自包括：

(1) 未經取代或經取代：

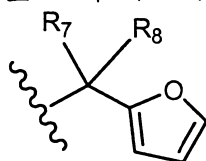


(2)



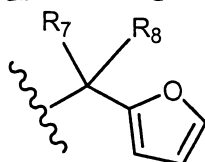
其中所有取代基均如關於式 IA 之定義。

對式 IA 化合物，取代基 A 最佳係為：



其中呋喃環為未經取代，或被 1 或 2 個烷基（例如 C_1 至 C_3 烷基）取代，其中各烷基係獨立經選擇， R^7 係選自包括： $-CF_3$ 、烷基（例如 C_1 至 C_4 烷基）及環烷基（例如環丙基），且 R^8 為 H。呋喃環更佳係經取代。

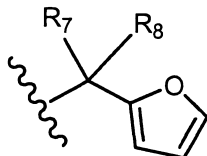
對式 IA 化合物，取代基 A 又更佳為：



其中呋喃環為未經取代，或被 1 或 2 個烷基取代，取代基獨

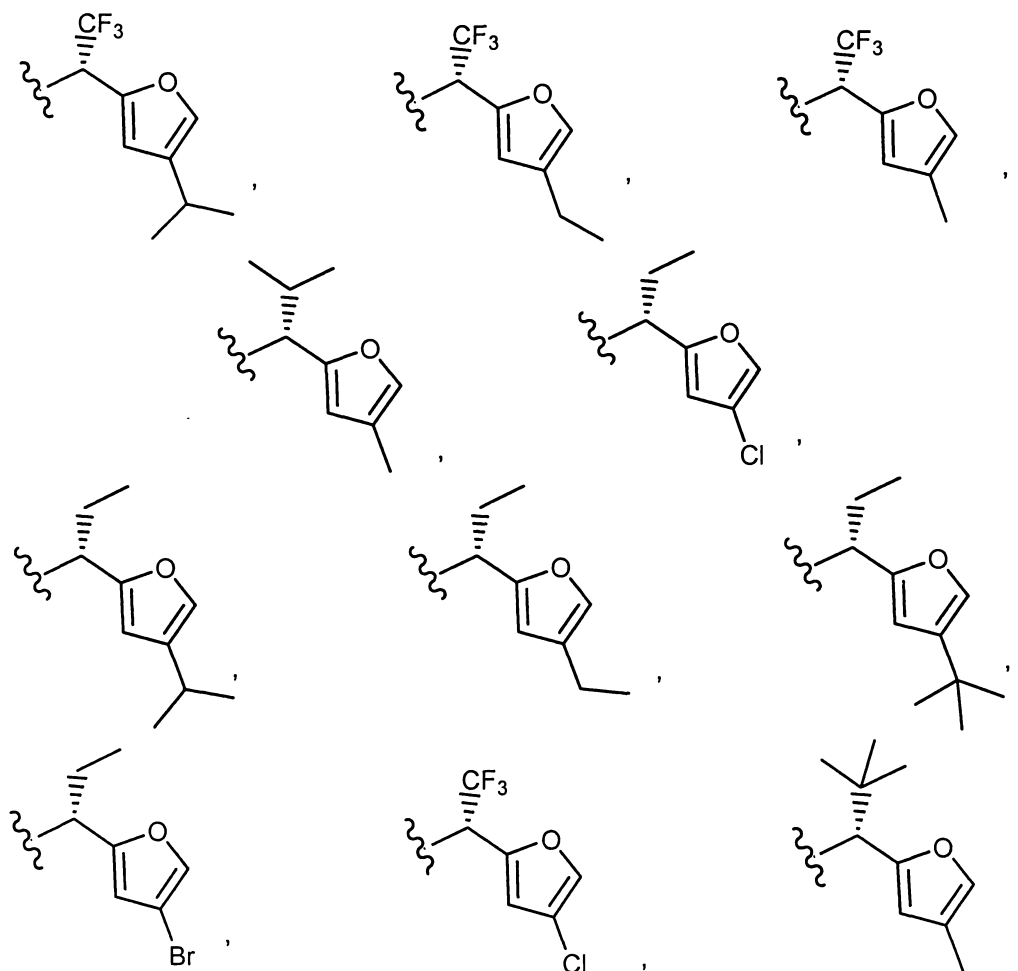
立選自包括甲基、乙基及異丙基， R^7 係選自包括： $-\text{CF}_3$ 、乙基、異丙基、第三-丁基及環丙基，且 R^8 為H。呋喃環又更佳係經取代。

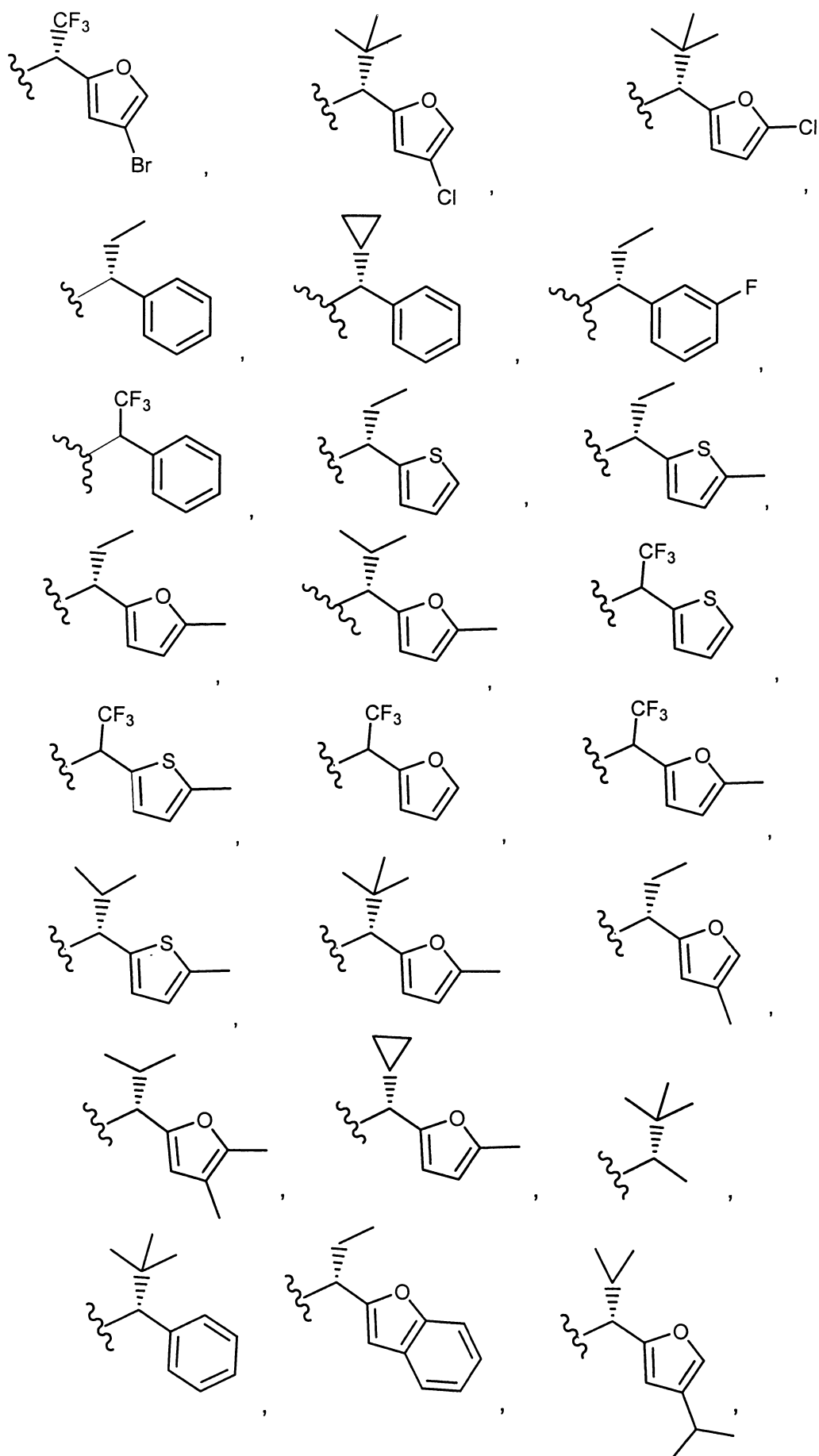
對式IA化合物，取代基A甚至又更佳為：

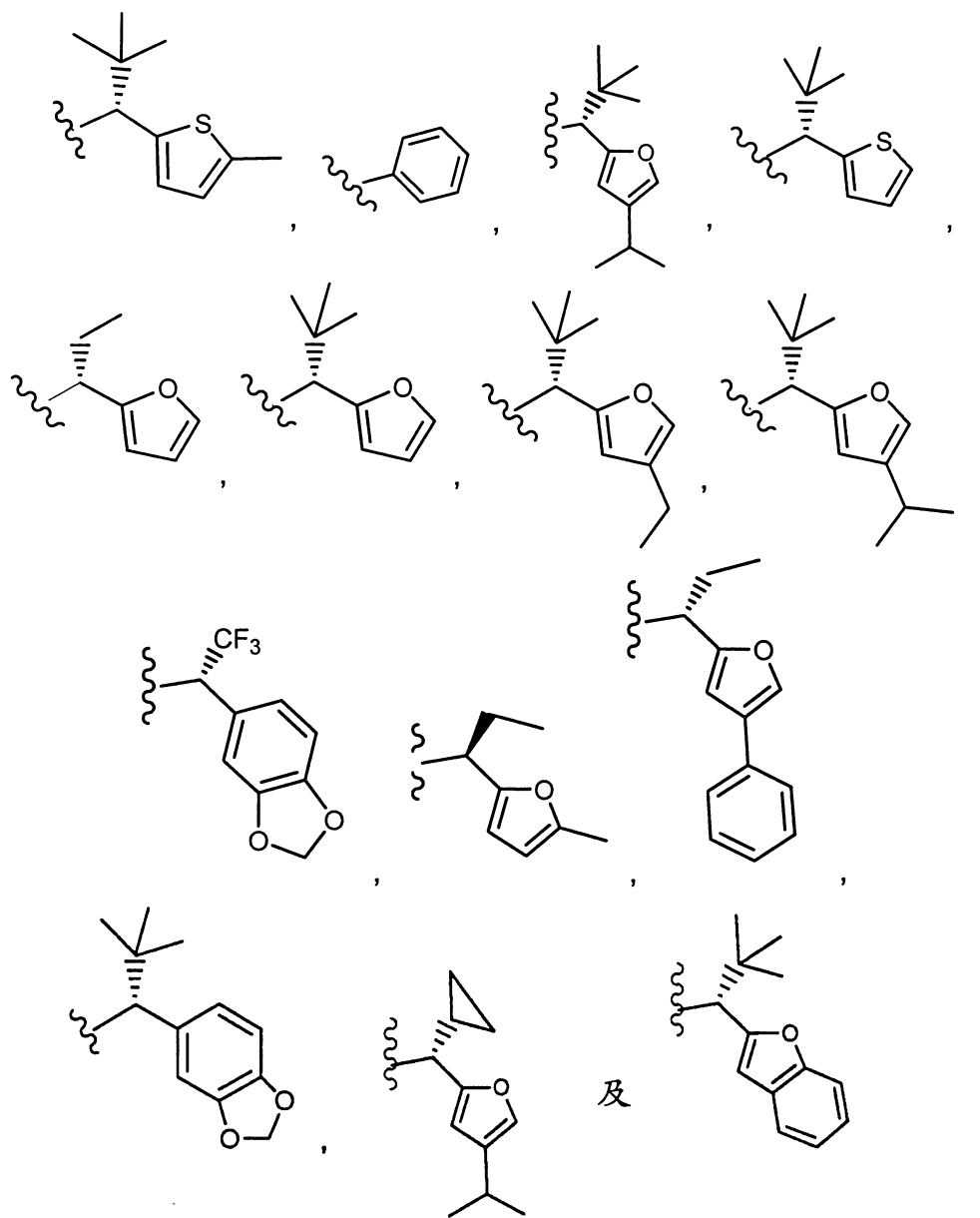


其中呋喃環係被1或2個烷基取代，取代基獨立選自包括甲基、乙基及異丙基， R^7 係選自包括：乙基、異丙基及第三-丁基，且 R^8 為H。

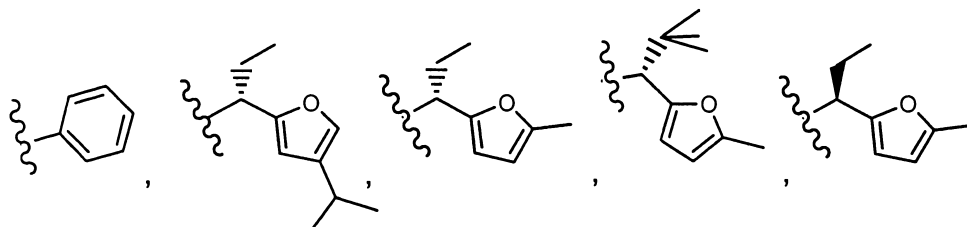
式IA中之取代基A之實例包括但不限於：

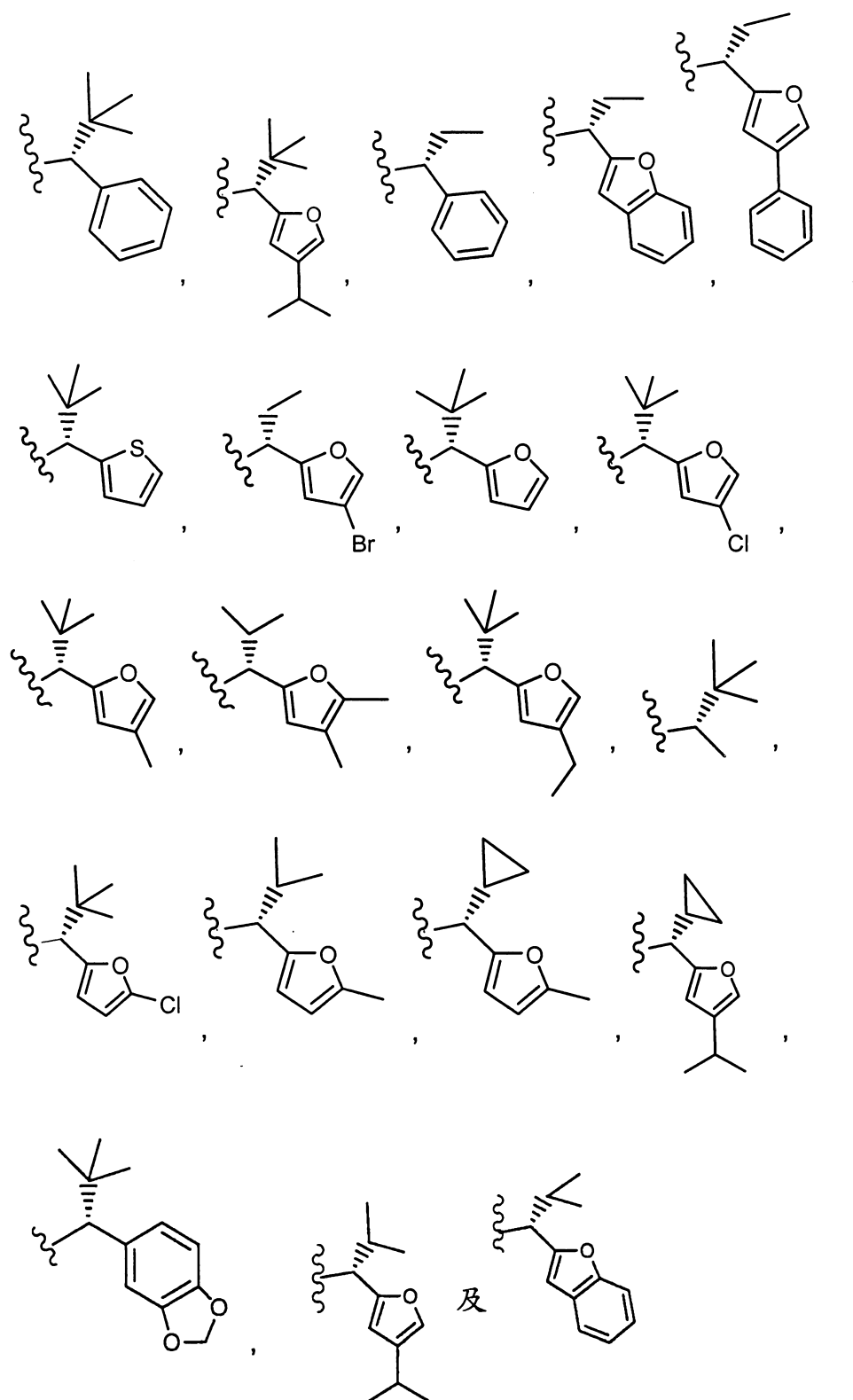




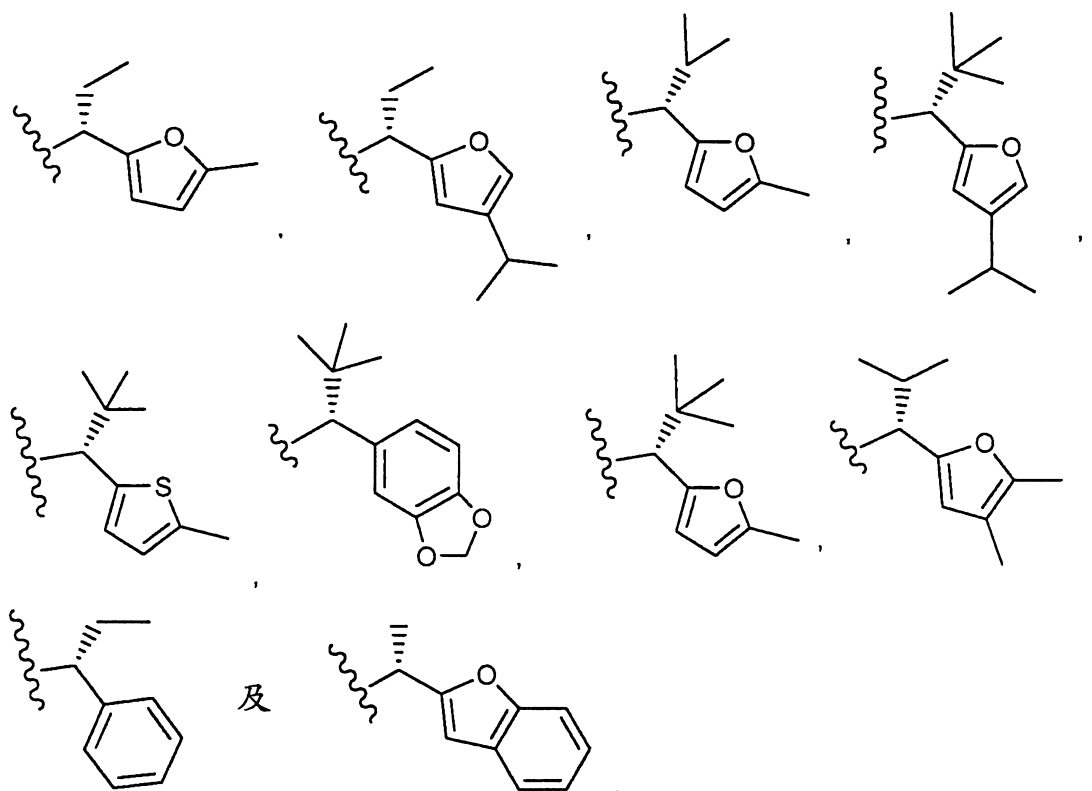


式 IA 中之取代基 A 最佳係選自包括：

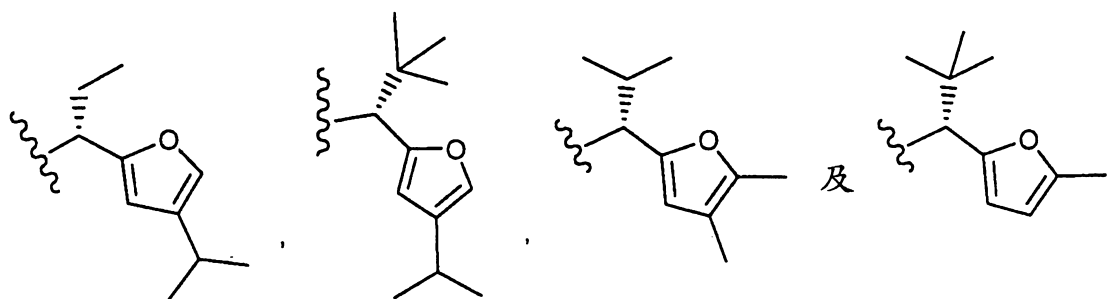




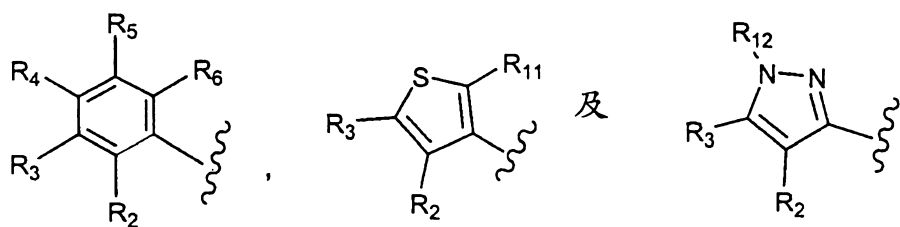
式IA中之取代基A更佳係選自包括：



式 IA 中之取代基 A 又更佳係選自包括：

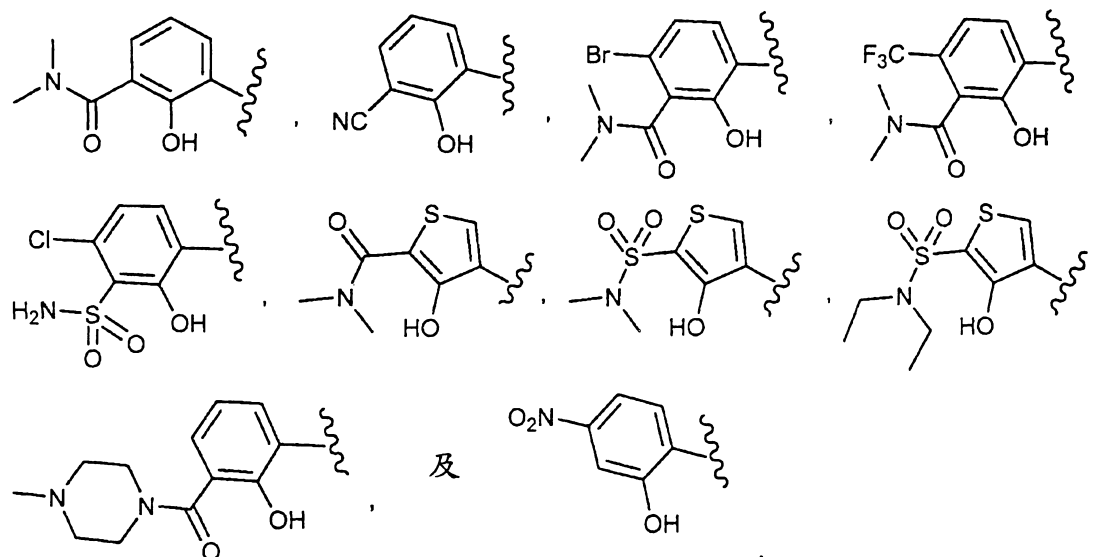


式 IA 中之取代基 B 較佳係選自包括：

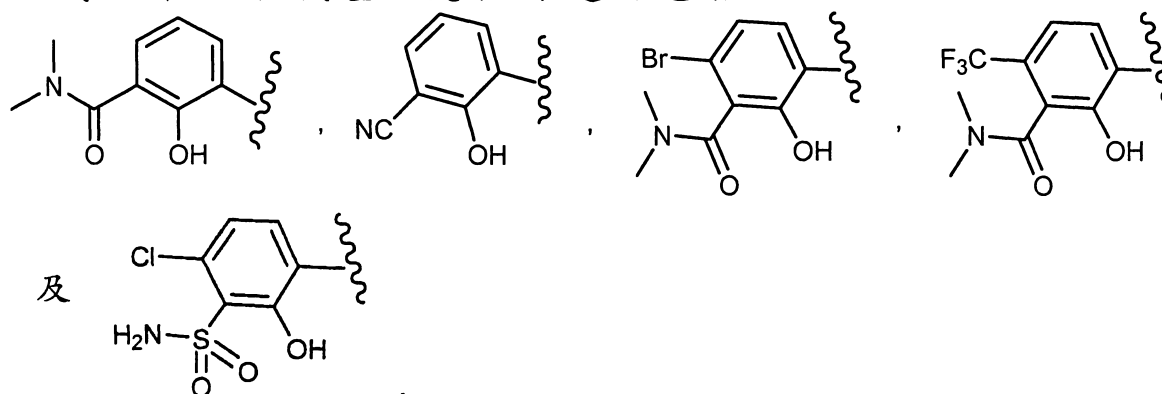


其中所有取代基均如關於式 IA 之定義。

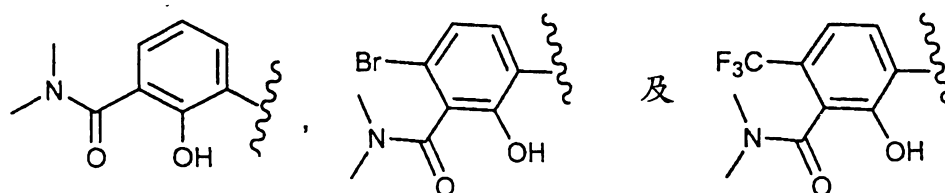
式 IA 中之取代基 B 最佳係選自包括：



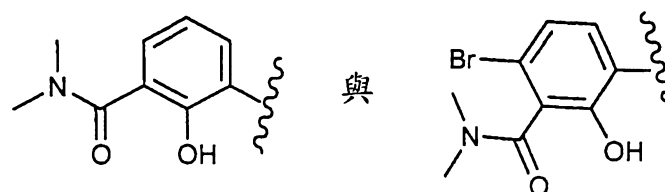
式IA中之取代基B更佳係選自包括：



式IA中之取代基B又更佳係選自包括：



式IA中之取代基B又再更佳係選自包括：



本發明之具體實施例係針對在需要治療之病患(例如哺乳動物，較佳為人類)中治療趨化激素所媒介疾病之方法，

其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(例如 1-3 種，而通常為一種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽。

趨化激素所媒介(例如 CXCR1 及 / 或 CXCR2 或 CCR7) 疾病或症狀之實例，包括但不限於：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病源性疼痛)、風濕性關節炎、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應(意即移植物抗宿主疾病)、同種移植排斥(例如急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥)、瘡疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏肉瘤有關聯病毒(意即卡波西氏肉瘤)、腦膜炎、膽囊纖維變性、早產、咳嗽、瘙癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS 脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS 腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生

成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道高反應性(意即氣道反應過敏性)、枝氣管擴張、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎、慢性枝氣管炎、肺性心臟病、呼吸困難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析(CAPD)有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、齒周膜炎、癌症、移植物再灌注損傷、早期移植排斥(例如急性同種移植排斥)、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、自身免疫耳聾(包括例如 Meniere 氏疾病)、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、大泡型類天疱瘡、慢性同種移植脈管病、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、肝硬化、肺性心臟病、冷凝球蛋白尿症、皮膚炎、糖尿病、藥物所引致之自身免疫性、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、Goodpasture 氏徵候簇、格雷武司氏病、Gullain-Barre 疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、贅垂物、自發性血小板紫斑病、間質性膀胱炎、幼年關節炎、Langerhan 氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、重症肌無力、

脊髓發育不良徵候簇、心肌炎(包括病毒心肌炎)、肌炎、神經病(包括例如IgA神經病、膜質神經病及自發性神經病)、腎炎徵候簇、視神經炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、感染後自身免疫性、原發性膽硬化、反應性關節炎、關節黏連脊椎炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、再灌注損傷、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象(例如貧血)、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、葡萄膜炎、脈管炎徵候簇(例如巨細胞動脈炎、Behcet氏疾病及Wegener氏肉芽腫病)及白斑病。

CXCR1及/或CXCR2所媒介疾病或症狀之實例，包括但不限於：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病源性疼痛)、急性發炎、慢性發炎、風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應(意即移植抗宿主疾病)、同種移植排斥(例如急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥)、瘧疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏

肉瘤有關聯病毒(意即卡波西氏肉瘤)、腦膜炎、膽囊纖維變性、早產、咳嗽、瘙癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道高回應性(意即氣道反應過敏性)、支氣管擴張、細支氣管炎、閉塞性細支氣管炎、慢性支氣管炎、肺性心臟病、呼吸困難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析(CAPD)有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、齒周膜炎、癌症、移植植物再灌注損傷、早期移植排斥(例如急性同種移植排斥)。

CCR7所媒介疾病或症狀之實例包括但不限於：疼痛(例如急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病理性疼痛)、急性發炎、慢性發炎、急性同種移植排斥、急性呼吸困難徵候簇、成人呼吸道疾病、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、阿耳滋海默氏

疾病、血管生成眼部疾病、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、氣喘、動脈粥瘤硬化、異位性皮炎、自身免疫耳聾(包括例如 Meniere 氏疾病)、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎徵候簇、大泡型類天疱瘡、灼傷治療(意即灼傷之處理)、癌症、大腦絕血、心臟絕血、慢性同種移植排斥、慢性同種移植脈管病、慢性枝氣管炎、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、慢性竇炎、肝硬化、CNS 脈管炎、COPD、肺性心臟病、克隆氏病、冷凝球蛋白尿症、晶體所引致之關節炎、延遲型過敏性反應、皮膚炎、糖尿病、糖尿病患者之視網膜病、藥物所引致之自身免疫性、呼吸困難、氣腫、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、絲球體性腎炎、Goodpasture 氏徵候簇、移植物對宿主疾病、格雷武司氏病、Gullain-Barre 疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、氧過多引致之發炎、血碳酸過多、高氣脹、贅垂物、缺氧、自發性血小板紫斑病、炎性腸疾病、間質性膀胱炎、組織間隙肺炎、幼年關節炎、Langerhan 氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、多發性硬化、重症肌無力、脊髓發育不良徵候簇、心肌炎(包括病毒心肌炎)、肌炎、神經病(包括例如 IgA 神經病、膜質神經病及自發性神經病)、腎炎徵候簇、眼睛發炎、視神經炎、骨關節炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、多

肌炎、感染後自身免疫性、肺纖維變性、原發性膽硬化、牛皮癬、瘙癢病、風濕性關節炎、反應性關節炎、關節黏連脊椎炎、牛皮癬關節炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、再灌注損傷、再狹窄、肉狀瘤病、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象(例如貧血)、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、血栓形成、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、脈管炎與脈管炎徵候簇(例如巨細胞動脈炎、Behcet氏疾病及Wegener氏肉芽腫病)及白斑病。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療如前文所述CXCR1及/或CXCR2所媒介疾病或症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之化合物，選自包括實例1-11, 19, 20, 24-28, 31及32之最後化合物，及其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療如前文所述CCR7所媒介疾病或症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之化合物，選自包括實例6、31及32之最後化合物，及其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。疼痛之實例包括但不限於與下列有關聯之疼痛：感覺異常、關節黏連脊椎炎、闌尾炎、自身免疫病症、

細菌感染、Behcet 氏徵候簇、破碎骨頭、枝氣管炎、灼傷、黏液囊炎、癌症(包括轉移性癌症)、念珠菌病、心血管症狀、意外傷痛、化學損傷、生產(例如分娩)、慢性區域性神經病、克隆氏病、結腸直腸癌、結締組織傷害、結合膜炎、COPD、降低之顱內壓力、牙科程序、皮炎、糖尿病、糖尿病患者之神經病、觸物感痛、月經困難、濕疹、氣腫、發熱、纖維肌痛、胃潰瘍、胃炎、巨細胞動脈炎、齒齦炎、痛風、痛風性關節炎、頭痛、由於腰部刺傷所造成之頭痛、包括偏頭痛之頭痛、單純疱疹病毒感染、HIV、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、痛覺過敏、過敏性、炎性腸疾病、增加之顱內壓力、刺激性腸徵候簇、絕血、幼年關節炎、腎石、腰部椎骨脫位，下背、上背及腰與臀症狀、腰部脊椎關節病、月經痛性痙攣、偏頭痛、少許傷害、多發性硬化、重症肌無力、心肌炎、肌肉勞傷、肌骨症狀、心肌絕血、腎炎徵候簇、神經根部撕除、神經炎、營養不足、眼部與角膜症狀、眼睛畏光、眼部疾病、骨關節炎、耳手術、外耳炎、中耳炎、節結性動脈外層炎、末梢神經病、幻想肢疼痛、多肌炎、疱疹後神經痛、手術後/外科恢復、胸廓切開術後、牛皮癬關節炎、肺纖維變性、肺水腫、神經根病、反應性關節炎、反射交感性失養症、視網膜炎、視網膜病、風濕熱、風濕性關節炎、肉狀瘤病、坐骨神經痛、硬皮病、鎌狀細胞貧血病、竇房結頭痛、竇炎、脊髓損傷、脊椎關節病、扭傷、中風、游泳者耳朵、腱炎、緊張頭痛、丘腦徵候簇、血栓形成、甲狀腺炎、毒素、外傷性損傷、三叉

神經痛、潰瘍性結腸炎、泌尿生殖器症狀、葡萄膜炎、陰道炎、血管疾病、脈管炎、病毒感染及/或傷口癒合。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，且對該病患投予治療上有效量之至少一種藥劑，選自包括：NSAID、COXIB抑制劑、抗抑鬱劑及抗抽搐劑。

可治療疼痛之實例係描述於上文。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，且對該病患投予治療上有效量之至少一種NSAID。可治療疼痛之實例係描述於上文。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，且對該病患投予治療上有效量之至少一種COXIB抑制劑。可治療疼痛之實例係描述於上文。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，且對該病患投予治療上有效量之至少一種抗抑鬱劑。可治療疼痛之實例係描述於上文。

於另一項具體實施例中，本發明係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，且對該病患投予治療上有效量之至少一種抗抽搐劑。可治療疼痛之實例係描述於上文。

一般而言，用以治療疼痛之本發明化合物係具有 CXCR2 拮抗活性。

NSAID 係為熟諳此藝者所習知，且可以其已知劑量與劑量服用法使用。NSAID 之實例包括但不限於：吡氧胺 (piroxicam)、酮基丙吩 (ketoprofen)、那丙新 (naproxen)、吲哚美薩辛 (indomethacin) 及異丁苯丙酸 (ibuprofen)。

COXIB 抑制劑係為熟諳此藝者所習知，且可以其已知劑量與劑量服用法使用。COXIB 抑制劑之實例包括但不限於：羅費庫西比 (rofecoxib) 與塞拉庫西比 (celecoxib)。

抗抑鬱劑係為熟諳此藝者所習知，且可以其已知劑量與劑量服用法使用。抗抑鬱劑之實例包括但不限於：阿米替林 (amitriptyline) 與諾三替林 (nortriptyline)。

抗抽搐劑係為熟諳此藝者所習知，且可以其已知劑量與劑量服用法使用。抗抽搐劑之實例包括但不限於：加巴潘亭 (gabapentin)、胺甲鹽氮草、普瑞加巴林 (pregabalin) 及拉莫催金 (lamotragine)。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療卡波西氏肉瘤、黑色素瘤、胃癌及非小細胞癌之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種（例如 1-3

種，通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患中治療黑色素瘤、胃癌及非小細胞癌之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種(例如1-3種，通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之另一項具體實施例係針對一種在需要治療之病患(例如哺乳動物，譬如人類)中治療癌症之方法，其包括對該病患同時或相繼投予治療上有效量之(a)至少一種(例如1-3種，而通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，與(b)至少一種(例如1、2或3種)抗癌劑，選自包括：
(1)微管影響劑，(2)抗贅瘤劑，(3)抗血管生成劑，(4)VEGF受體激酶抑制劑，(5)抵抗VEGF受體之抗體，(6)干擾素，及(7)輻射。

在針對癌症治療之本發明進一步具體實施例中，至少一種(例如1-3種，而通常為一種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽係併用至少一種(例如1或2種，或1種)抗贅瘤劑投藥，該抗贅瘤劑係選自包括：真西塔賓(gemcitabine)、培克他索(paclitaxel)(Taxol[®])、5-氟尿嘧啶(5-FU)、環磷醯胺(Cytosan[®])、天莫洛醯胺(temozolomide)、紅豆杉帖里(taxotere)及長春新鹼。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在需要治療之病患(例如哺乳動物，譬如人類)中治療癌症之方法，其包括同時或相繼投予有效量之(a)至少一種(例如1-3種，通常為1種)式IA化合物或其藥學上可接受之鹽，與(b)至少一

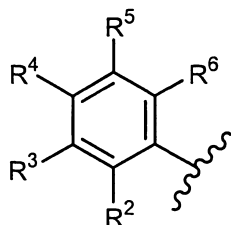
種(例如 1-3 種，通常為 1 種)微管影響劑(例如培克里他索(paclitaxel))。

在治療肺病(例如 COPD、氣喘或膽囊纖維變性)之方法中，至少一種(通常為 1 種)式 IA 化合物或其藥學上可接受之鹽，係併用至少一種化合物投藥，該化合物係選自包括：類皮質糖、5-脂肪氧化酶抑制劑、 β -腎上腺素受體催動劑、蠅蕈鹼 M1 拮抗劑、蠅蕈鹼 M3 拮抗劑、蠅蕈鹼 M2 催動劑、NK3 拮抗劑、LTB4 拮抗劑、半胱胺醯基白三烯素拮抗劑、枝氣管擴張藥、PDE4 抑制劑、PDE 抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、MMP 抑制劑、磷脂酶 A2 抑制劑、磷脂酶 D 抑制劑、組織胺 H1 拮抗劑、組織胺 H3 拮抗劑、多巴胺催動劑、腺苷 A2 催動劑、NK1 與 NK2 拮抗劑、GABA-b 催動劑、感受傷害素催動劑、祛痰藥、黏多糖分解劑、解除充血劑、抗氧化劑、抗-IL-8 抗體、抗-IL-5 抗體、抗-IgE 抗體、抗-TNF 抗體、IL-10、黏連分子抑制劑及生長激素。歸屬於此等種類之藥劑包括但不限於貝可美塞松(beclomethasone)、莫美塔松(mometasone)、西列松奈得(ciclesonide)、布蝶松化物、福路替卡松(fluticasone)、舒喘寧(albuterol)、沙美特醇(salmeterol)、弗莫特醇(formoterol)、羅拉他汀(loratadin)、迪羅拉塔定(desloratadine)、溴化提歐多平(tiotropium bromide)、MSI-溴化依普拉搓品(ipratropium bromide)、蒙帖路卡斯特(montelukast)、茶鹼、西若米拉斯特(Cilomilast)、洛弗拉斯特(Roflumilast)、可若莫林(cromolyn)、ZD-4407、塔尼坦特(talnetant)、LTB-019、瑞維多佩(revatropate)、普馬菲林(pumafentrine)、CP-955、Ar-C-89855、

BAY-19-8004、GW-328267、QAB-149、DNK-333、YM-40461 及 TH-9506 或其藥學上可接受之配方。

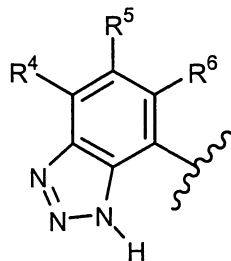
本發明新穎化合物之代表性具體實施例係描述於下文。此等具體實施例已被編號，以提供其參考之目的。

具體實施例編號 1 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



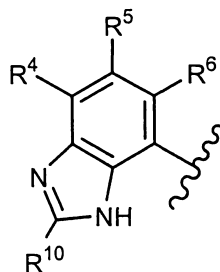
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 2 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



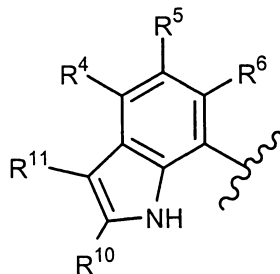
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 3 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



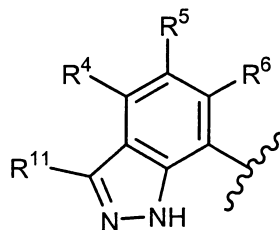
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 4 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



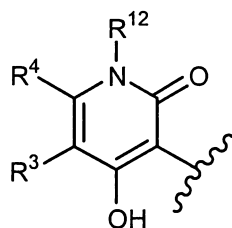
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 5 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



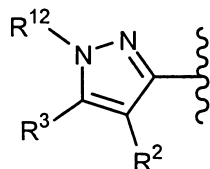
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 6 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



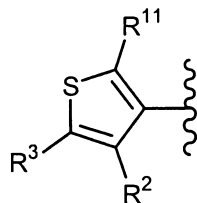
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 7 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



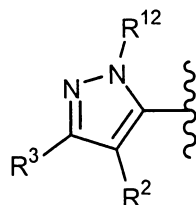
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 8 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



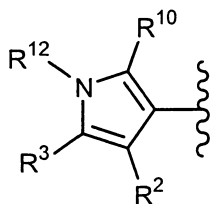
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 9 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



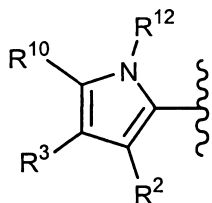
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 10 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



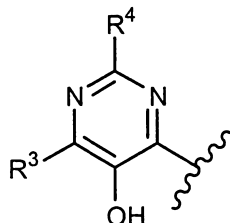
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 11 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



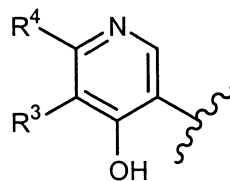
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 12 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



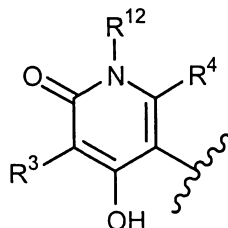
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 13 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



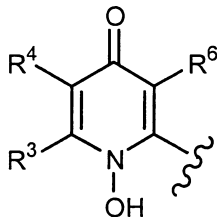
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 14 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



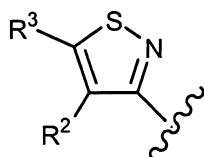
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 15 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



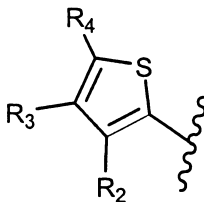
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 16 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



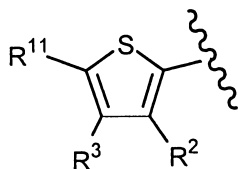
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 17 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

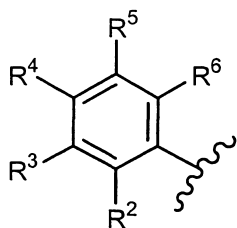
具體實施例編號 18 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



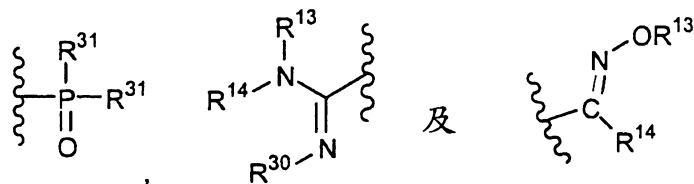
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 19 係針對式 IA 化合物，其中 B 係選自包括：

(1)

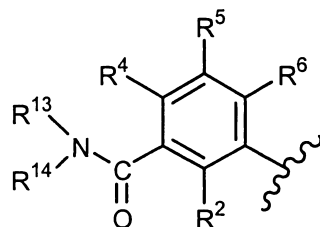


而對此B基團之 R^3 係選自包括： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，



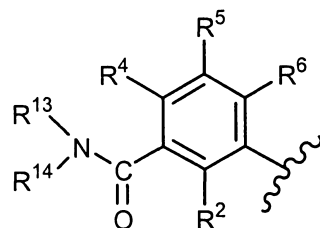
而所有其他取代基均如關於式IA之定義。

具體實施例編號20係針對式IA化合物，其中B為：



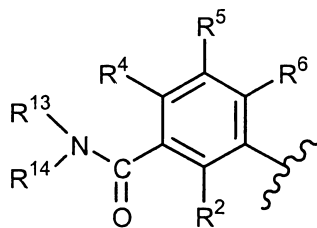
而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號21係針對式IA化合物，其中B為



R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括H與烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號22係針對式IA化合物，其中B為



其中：

(1) R^2 為 $-OH$ ，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義，

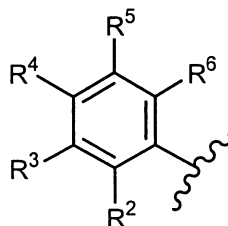
或

(2) R^2 為 $-OH$ ，且 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括： H 與烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基）或

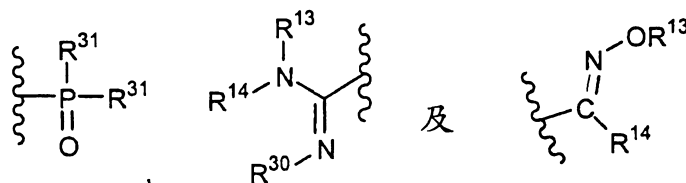
(3) R^2 為 $-OH$ ，且 R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同之烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基），例如相同烷基，例如甲基，及

(4) 而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 23 係針對式 IA 化合物，其中 B 為

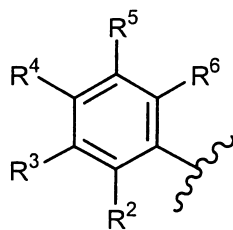


R^3 係選自包括：

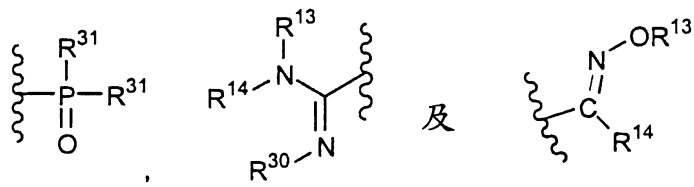


而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 24 係針對式 IA 化合物，其中 B 為

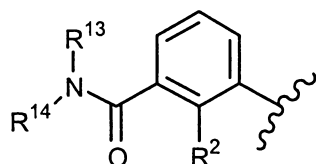


R^3 係選自包括：



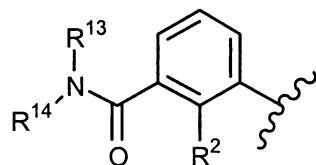
R^2 為 -OH，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 25 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



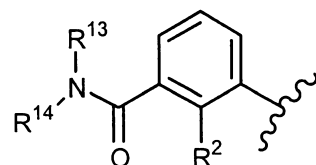
而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 26 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



R^2 為 -OH，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

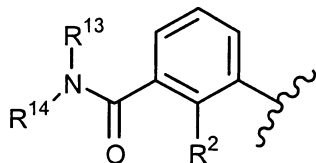
具體實施例編號 27 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



R^2 係如關於式 IA 化合物之定義， R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)，而所有其他取代基均如關於式 IA 化合物之定義。例如， R^{13} 與 R^{14} 為

相同或不同烷基。而且，例如 R^{13} 與 R^{14} 為相同烷基。而且，例如 R^{13} 與 R^{14} 為甲基。

具體實施例編號 28 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為：



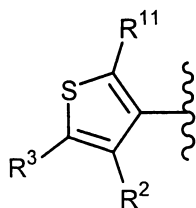
R^2 為 $-OH$ ， R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基），而所有其他取代基均如關於式 IA 化合物之定義。例如， R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同烷基。而且，例如 R^{13} 與 R^{14} 為相同烷基。而且，例如 R^{13} 與 R^{14} 為甲基。

具體實施例編號 29 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為如具體實施例編號 23 中所述者。 R^4 為 H， R^5 為 H， R^6 為 H，而所有其他取代基均如關於式 IA 化合物之定義。

具體實施例編號 30 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為如具體實施例編號 24 中所述者， R^4 為 H， R^5 為 H， R^6 為 H，而所有其他取代基均如關於式 IA 化合物之定義。

具體實施例編號 31 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 為如具體實施例編號 21、22、25 及 26 中所述者，惟 R^{13} 與 R^{14} 各為甲基，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

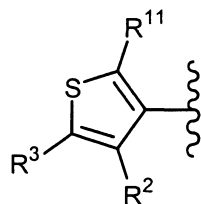
具體實施例編號 32 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



R^{11} 為 H 或甲基（較佳為 H），而所有其他取代基均如式 IA 中

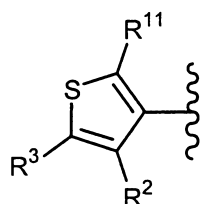
之定義。

具體實施例編號33係針對式IA化合物，其中B為：



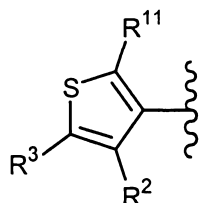
R²為-OH，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號34係針對式IA化合物，其中B為：



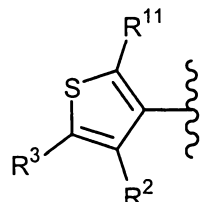
R³為-C(O)NR¹³R¹⁴，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號35係針對式IA化合物，其中B為：



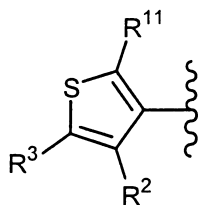
R³為-S(O)_tNR¹³R¹⁴(例如t為2)，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號36係針對式IA化合物，其中B為：



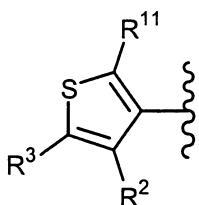
R²為-OH，R³為-C(O)NR¹³R¹⁴，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

本發明之具體實施例編號37係針對式IA化合物，其中B為：



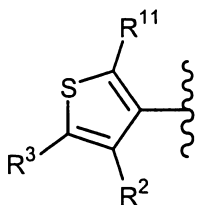
R² 為 -OH，且 R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 38 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



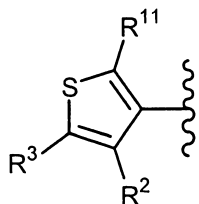
R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H 或甲基 (較佳為 H)，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 39 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



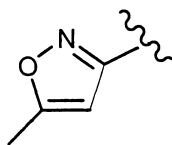
R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，R¹¹ 為 H 或甲基 (較佳為 H)，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 40 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：

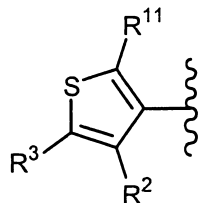


R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H 或甲基 (較佳為 H)，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係獨立選自包括：H、烷基 (例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)、未經取代之環烷基、經取代之環烷基、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基，而所有其他取代基

均如式 IA 中之定義。例如， R^{13} 或 R^{14} 之一為烷基(例如甲基)。經取代雜芳基之實例為

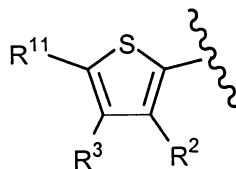


具體實施例編號 41 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



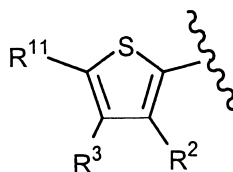
R^2 為 $-OH$ ， R^3 為 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (例如 t 為 2)， R^{11} 為 H 或甲基(較佳為 H)，且 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)、未經取代之環烷基及經取代之環烷基，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。例如， R^3 為 (1) $-SO_2NH_2$ 或 (2) $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)，例如相同烷基，例如 $-SO_2N(CH_3)_2$ 。

具體實施例編號 42 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



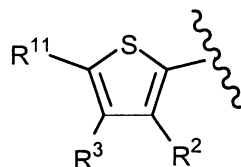
R^{11} 為 H，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 43 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



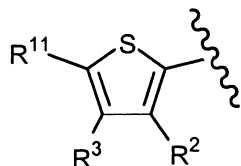
R^2 為 $-OH$ ，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號44係針對式IA化合物，其中B為：



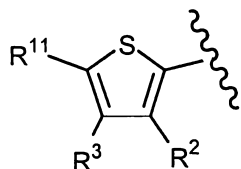
R³為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號45係針對式IA化合物，其中B為：



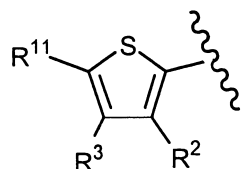
R³為 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (例如 t 為 2)，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號46係針對式IA化合物，其中B為：



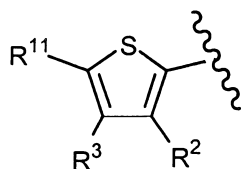
R²為 $-\text{OH}$ ，R³為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

本發明之具體實施例編號47係針對式IA化合物，其中B為：



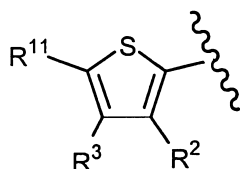
R²為 $-\text{OH}$ ，且 R³為 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (例如 t 為 2)，而所有其他取代基均如式IA中之定義。

具體實施例編號48係針對式IA化合物，其中B為：



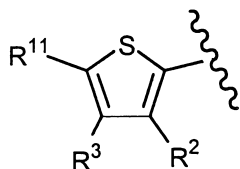
R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

具體實施例編號 49 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：

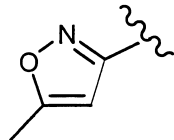


R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，R¹¹ 為 H，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。

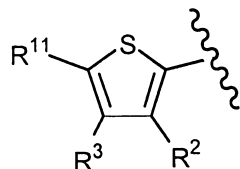
具體實施例編號 50 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係獨立選自包括：烷基、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基，而所有其他取代基均如式 IA 中之定義。例如，R¹³ 或 R¹⁴ 之一為烷基 (例如 甲基)。經取代雜芳基之實例為



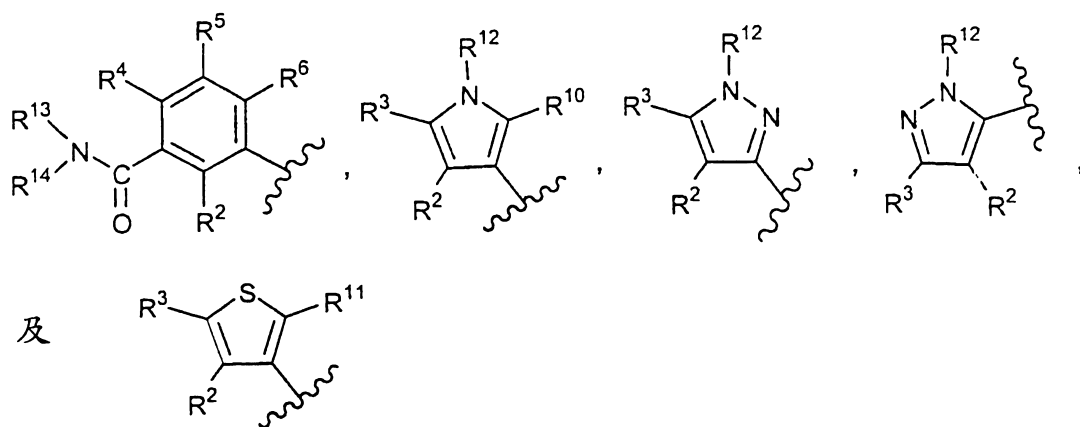
具體實施例編號 51 係針對式 IA 化合物，其中 B 為：



R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，R¹¹ 為 H，R¹³ 與 R¹⁴

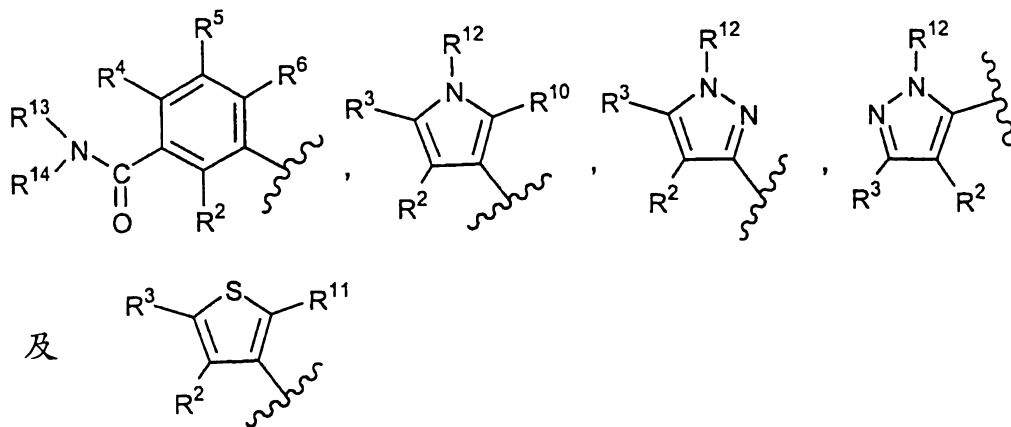
係獨立選自包括：H與烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)，而所有其他取代基均如式IA中之定義。例如， R^3 為(1)- SO_2NH_2 ，與(2)- $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，其中 R^{13} 與 R^{14} 為相同或不同烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基)，例如相同烷基，例如 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

具體實施例編號52係針對式IA化合物，其中取代基B係選自包括：



其中 R^2 至 R^6 及 R^{10} 至 R^{14} 均如上文關於式IA化合物之定義。

具體實施例編號53係針對式IA化合物，其中式中之取代基B係選自包括：



其中

R^2 係選自包括：H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

R^4 係選自包括： H 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、鹵素及 $-\text{CF}_3$ ；

R^5 係選自包括： H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及 氰基；

R^6 係選自包括： H 、烷基及 $-\text{CF}_3$ ；

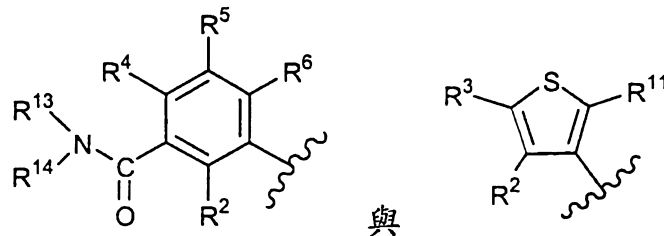
各 R^{10} 與 R^{11} 係獨立選自包括： R^{13} 、氫、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 及 氰基；

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括： H 、甲基、乙基及異丙基；
或

R^{13} 與 R^{14} 當和其在基團 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所連接之氮一起採用時，係形成未經取代或經取代之飽和雜環（較佳為 3 至 7 員環），視情況具有一個其他雜原子，選自包括： O 、 S 或 NR^{18} ；其中 R^{18} 係選自包括： H 、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；其中各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自包括：烷基、芳基及雜芳基；其中有 1 至 3 個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上（意即，當 R^{13} 與 R^{14} 和其所結合之氮一起採用時，取代基在所形成之環上），且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為 H 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及鹵素；且其中各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括： H 、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基。

具體實施例編號54係針對式IA化合物，其中式中之取代基B係選自包括：



其中：

R^2 係選自包括： H 、 OH 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

R^4 係選自包括： H 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R^5 係選自包括： H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基；且

R^6 係選自包括： H 、烷基及 $-\text{CF}_3$ ；

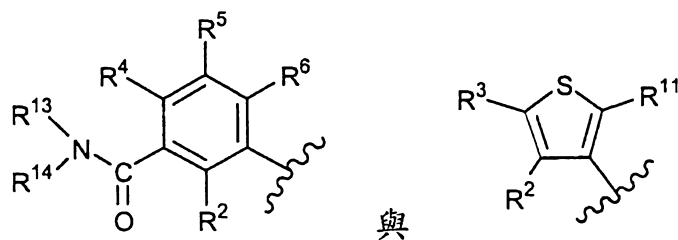
R^{11} 係選自包括： H 、鹵素及烷基；且

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括： H 、甲基、乙基及異丙基；或

R^{13} 與 R^{14} 當和其在基團 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所連接之氮一起採用時，係形成未經取代或經取代之飽和雜環(較佳為3至7員環)，視情況具有一個其他雜原子，選自 O 、 S 或 NR^{18} ，其中 R^{18} 係選自 H 、烷基、

芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，其中各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自烷基、芳基及雜芳基，其中有1至3個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上(意即，當 R^{13} 與 R^{14} 和其所結合之氮一起採用時，在所形成之環上)，且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及鹵素；且其中各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括：H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基。

具體實施例編號55係針對式IA化合物，其中取代基B係選自包括：



其中：

R^2 係選自包括：H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基及 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^4 係選自包括：H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

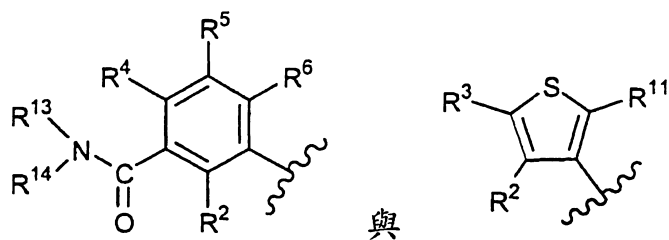
R^5 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基；且

R^6 係選自包括：H、烷基及 $-\text{CF}_3$ ；

R^{11} 係選自包括：H、鹵素及烷基；且

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、甲基及乙基。

具體實施例編號 56 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係選自包括：



其中：

R^2 為 -OH；

R^3 係選自包括：-SO₂NR¹³R¹⁴ 與 -CONR¹³R¹⁴；

R^4 係選自包括：H、-CH₃ 及 -CF₃；

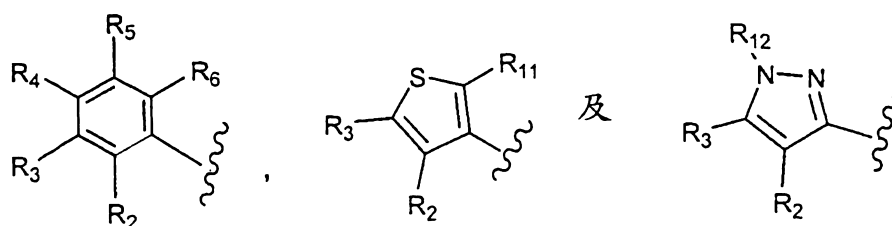
R^5 係選自包括：H 與 氰基；

R^6 係選自包括：H、-CH₃ 及 -CF₃；

R^{11} 為 H；且

R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與 甲基 (例如 -SO₂NR¹³R¹⁴， R^{13} 與 R^{14} 均為 H，或 R^{13} 與 R^{14} 均為 甲基，而且，例如，對於 -CONR¹³R¹⁴， R^{13} 與 R^{14} 均為 甲基)。

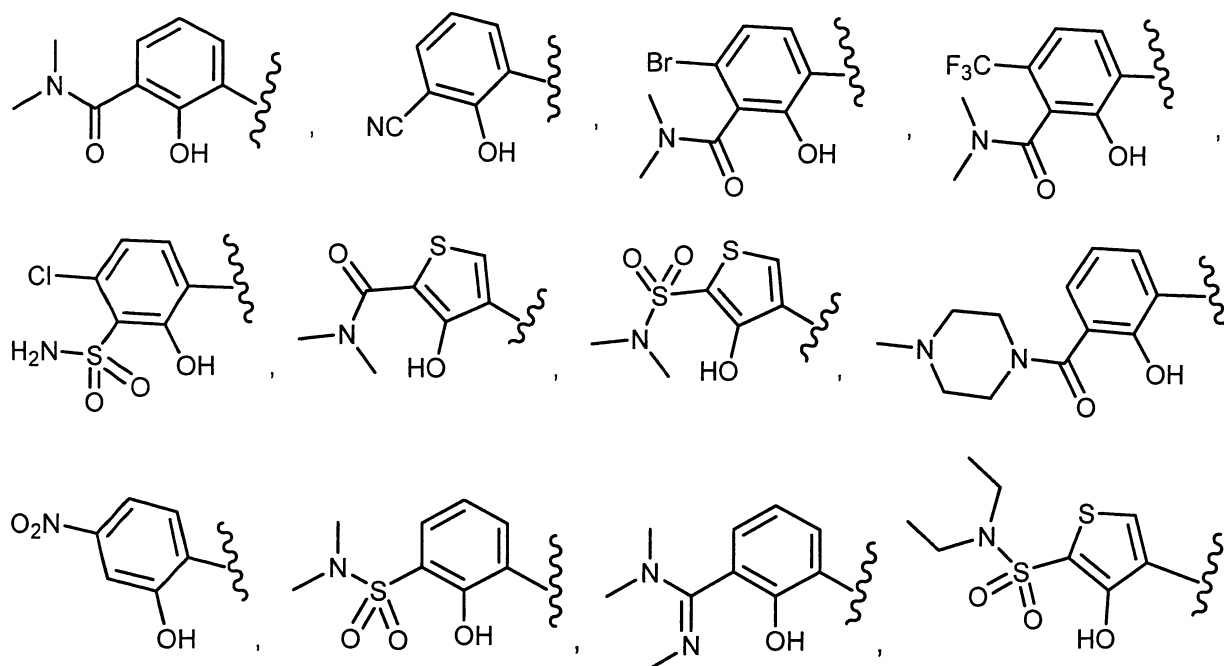
具體實施例編號 57 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係選自包括：



其中所有取代基均如關於式 IA 之定義。

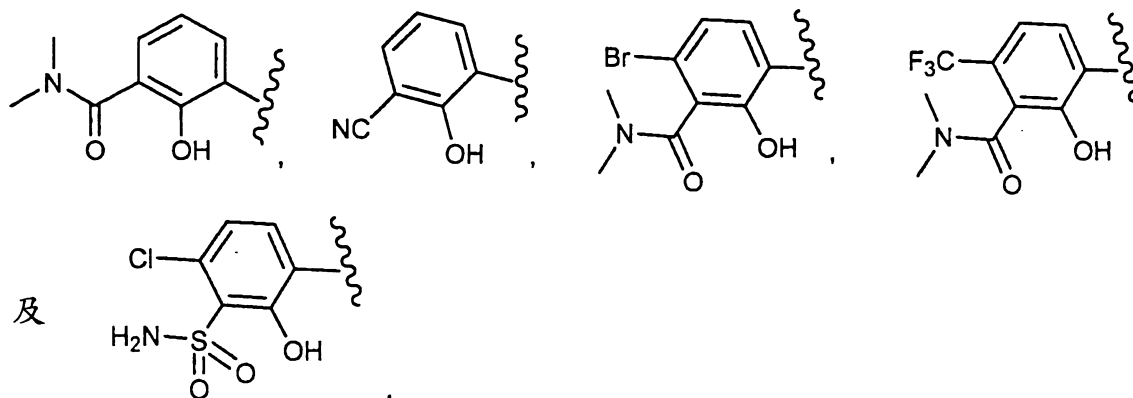
具體實施例編號 58 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係

選自包括：



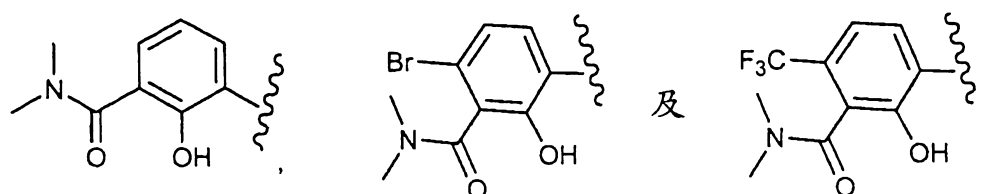
具體實施例編號 59 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係

選自包括：



具體實施例編號 60 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係

選自包括：

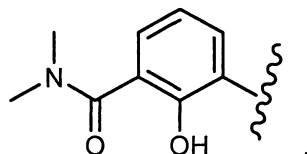


具體實施例編號 61 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 係

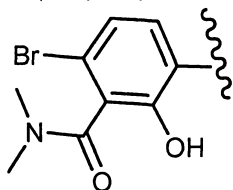
選自包括：



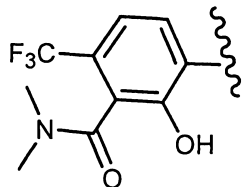
具體實施例編號 62 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 為：



具體實施例編號 63 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 為：



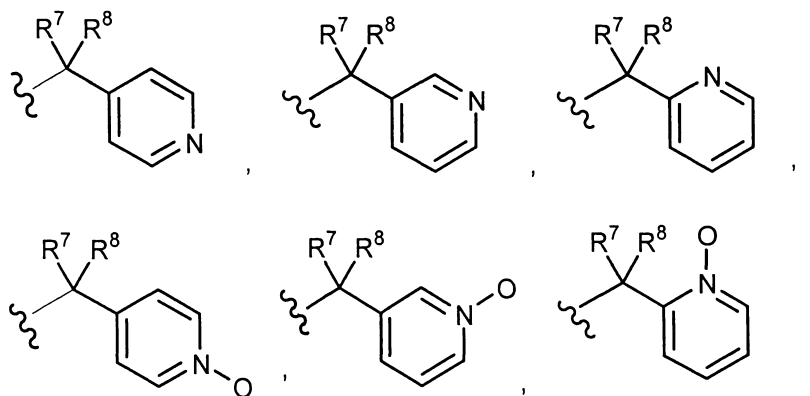
具體實施例編號 64 係針對式 IA 化合物，其中取代基 B 為：

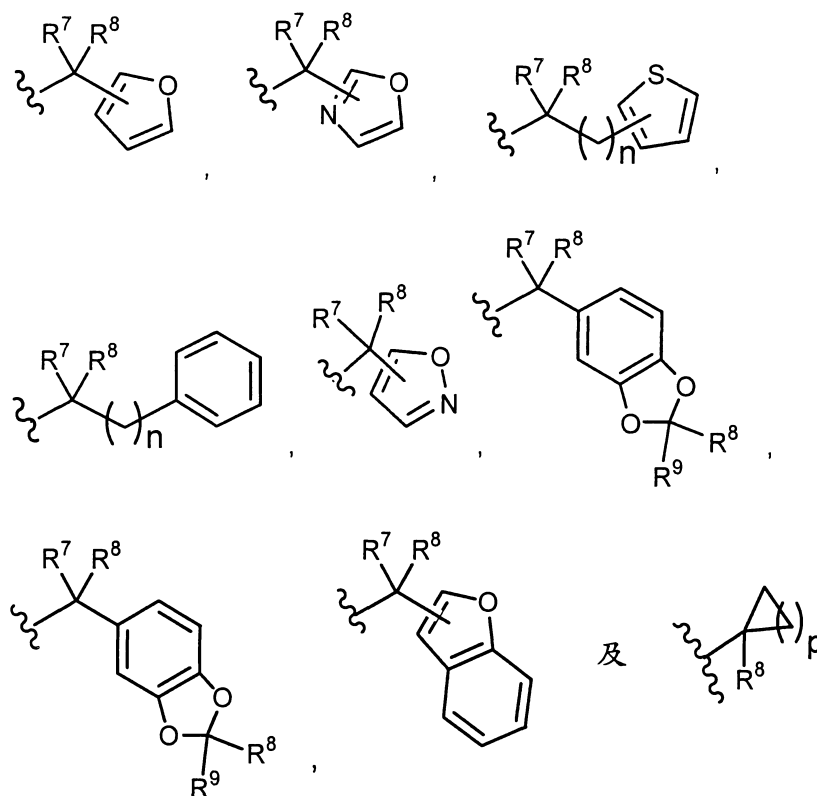


具體實施例編號 65 係針對式 IA 化合物，其中：

取代基 A 係選自包括：

(a)

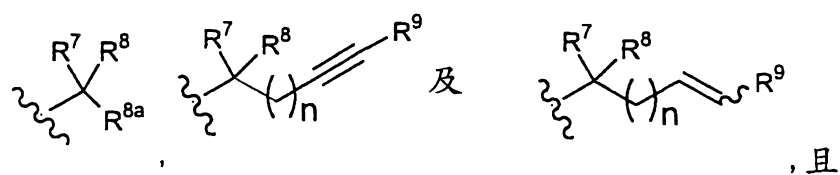




其中上述環為未經取代或經取代，如關於式 IA 所述：

與

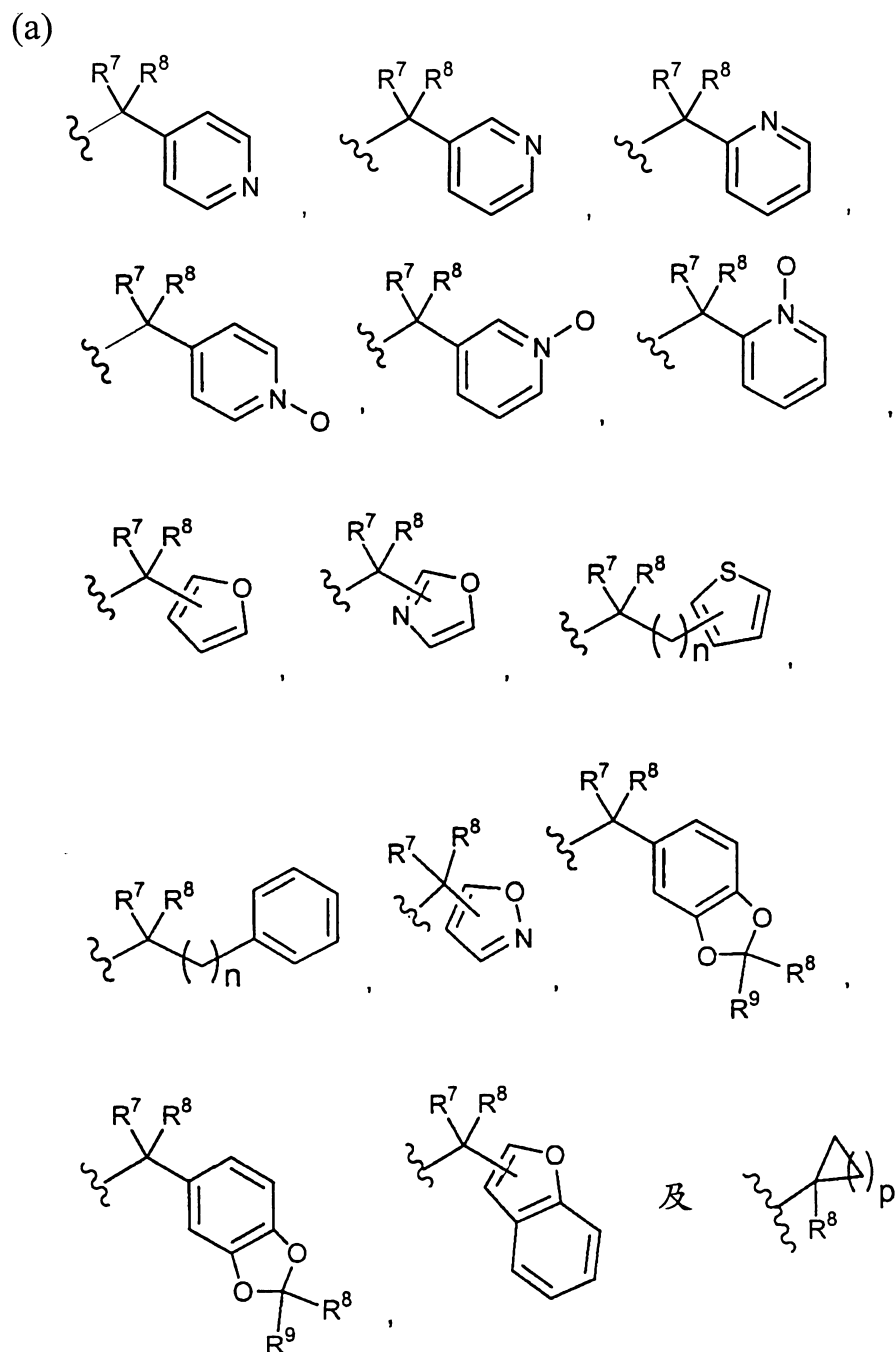
(b)



其中在 (a) 與 (b) 中：各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟烷基、炔基、烯基及環烯基，其中在該 R^7 與 R^8 取代之基團上之取代基係選自包括：a) 氰基，b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，e) $-\text{NO}_2$ ，f) $-\text{CF}_3$ ，g) $-\text{OR}^{13}$ ，

h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 及 k) 鹵素；且 R^8 與 R^9 均如式 IA 中之定義。

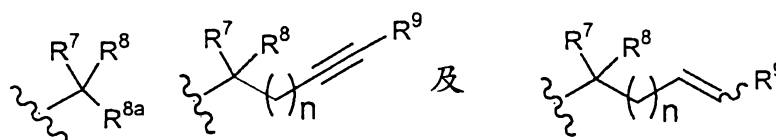
具體實施例編號 66 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係選自包括：



其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、

氰基、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括：H、烷基（例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基）、氟烷基（譬如 $-\text{CF}_3$ 與 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、環烷基（例如環丙基與環己基）及環烷基烷基（例如環丙基甲基）；且 R^9 係選自包括：H、鹵素、烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；與

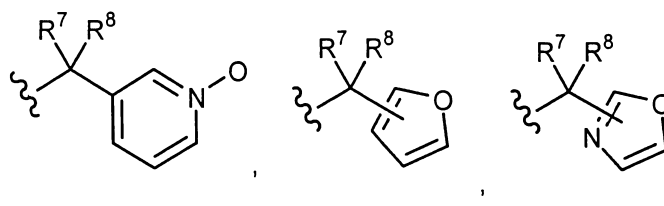
(b)

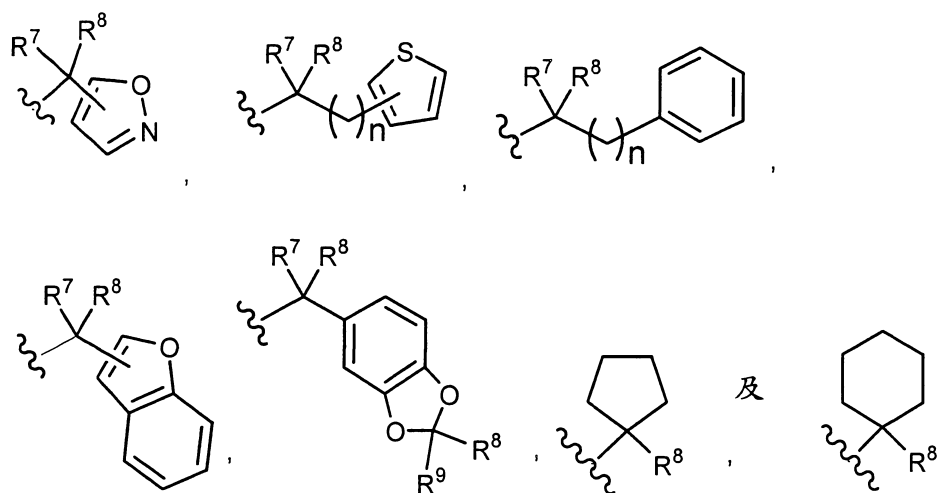


其中各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括：H、烷基（例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基）、氟烷基（譬如 $-\text{CF}_3$ 與 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、環烷基（例如環丙基與環己基）及環烷基烷基（例如環丙基甲基）；其中 R^{8a} 係如式 IA 中之定義，且其中 R^9 係選自包括：H、鹵素、烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括：H、烷基（例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基）、氟烷基（譬如 $-\text{CF}_3$ 與 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ）、環烷基（例如環丙基與環己基）及環烷基烷基（例如環丙基甲基）。

具體實施例編號 67 係針對新穎式 IA 化合物，其中取代基 A 係選自包括：

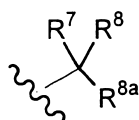
(a)





其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：H、F、Cl、Br、烷基、環烷基及-CF₃；R⁷係選自包括：H、氟烷基、烷基及環烷基；R⁸係選自包括：H、烷基、-CF₂CH₃及-CF₃；且R⁹係選自包括：H、F、Cl、Br、烷基或-CF₃；與

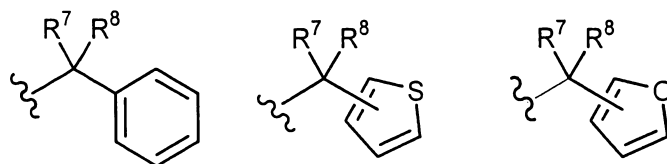
(b)

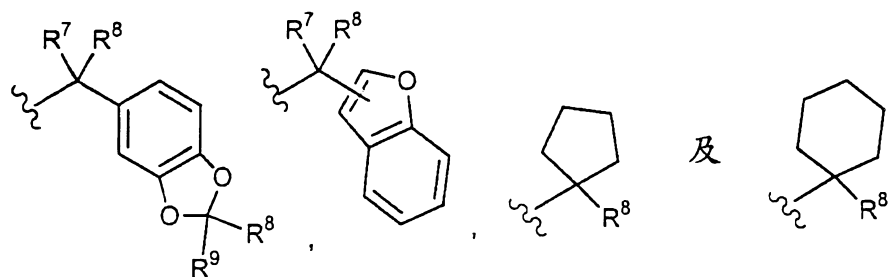


其中R⁷係選自包括：H、氟烷基、烷基及環烷基；R⁸係選自包括：H、烷基、-CF₂CH₃及-CF₃；且R^{8a}係如關於式IA之定義。

具體實施例編號68係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：

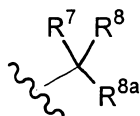
(a)





其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：H、F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ； R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；與

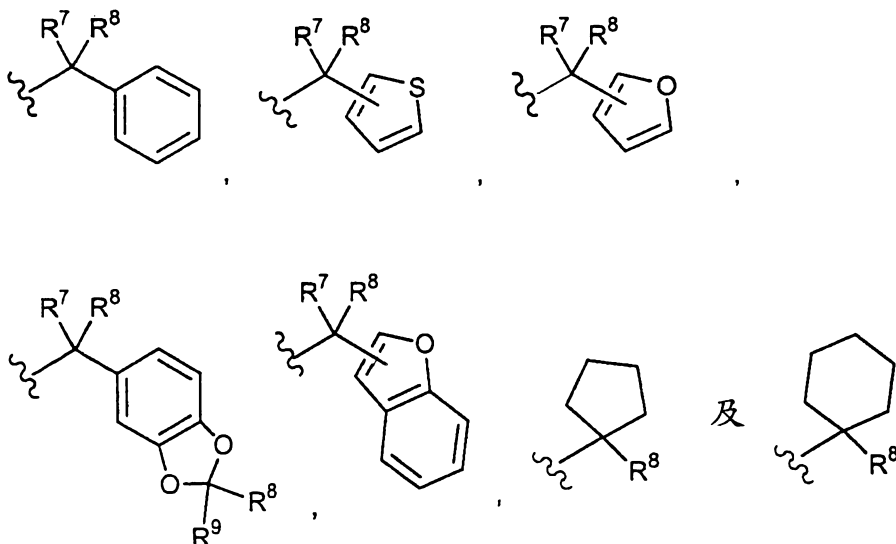
(b)



其中 R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；及 R^{8a} 係如關於式IA之定義。

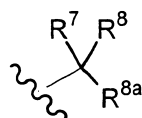
具體實施例編號69係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：

(a)



其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ； R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；與

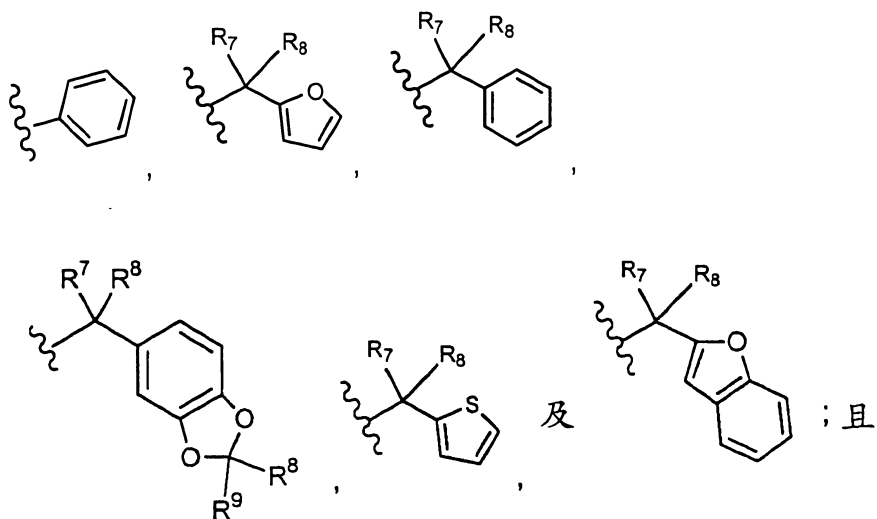
(b)



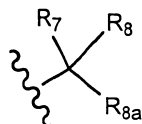
其中 R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；及 R^{8a} 係如關於式IA之定義；

具體實施例編號70係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：

(1) 未經取代或經取代：



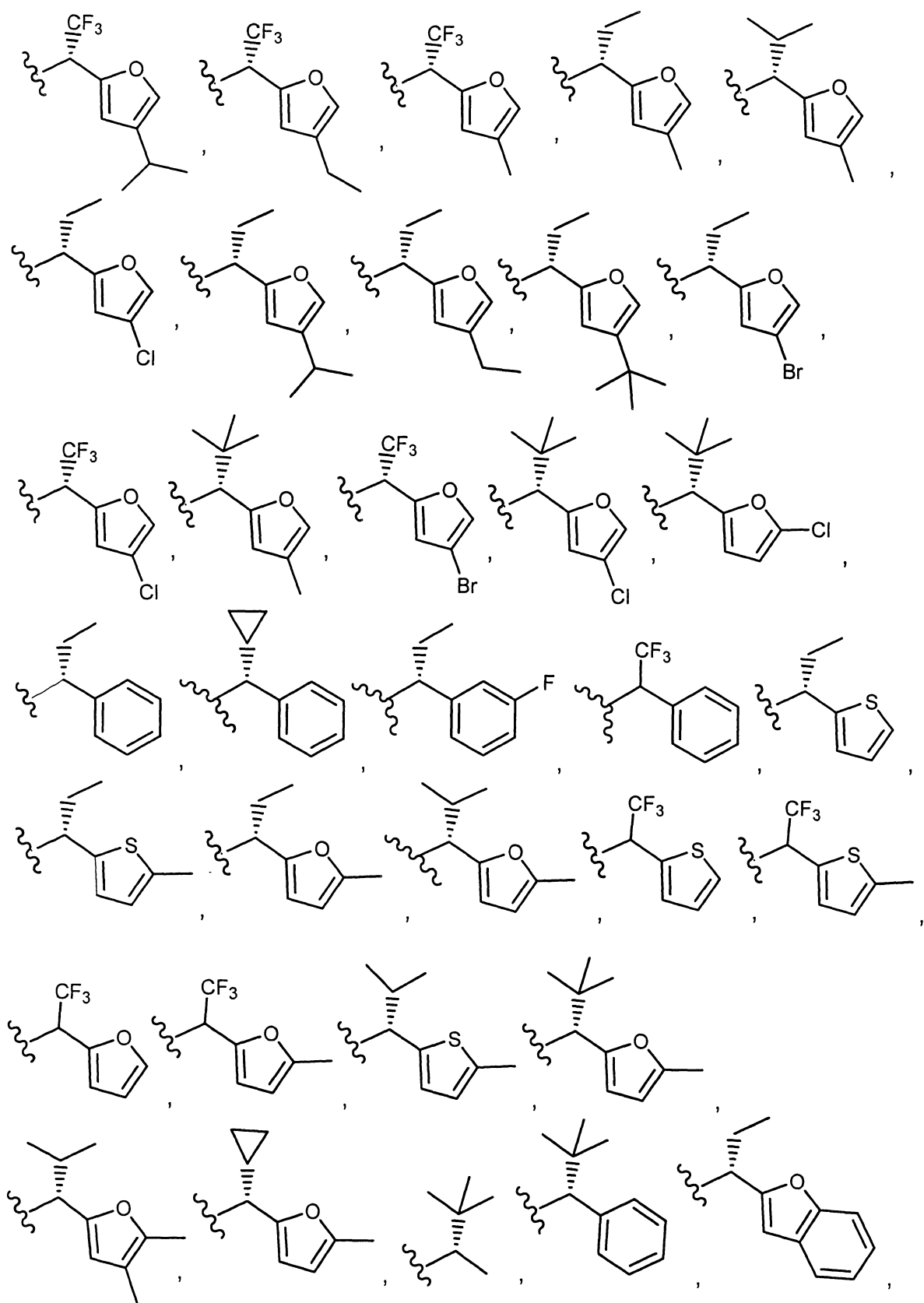
(2)

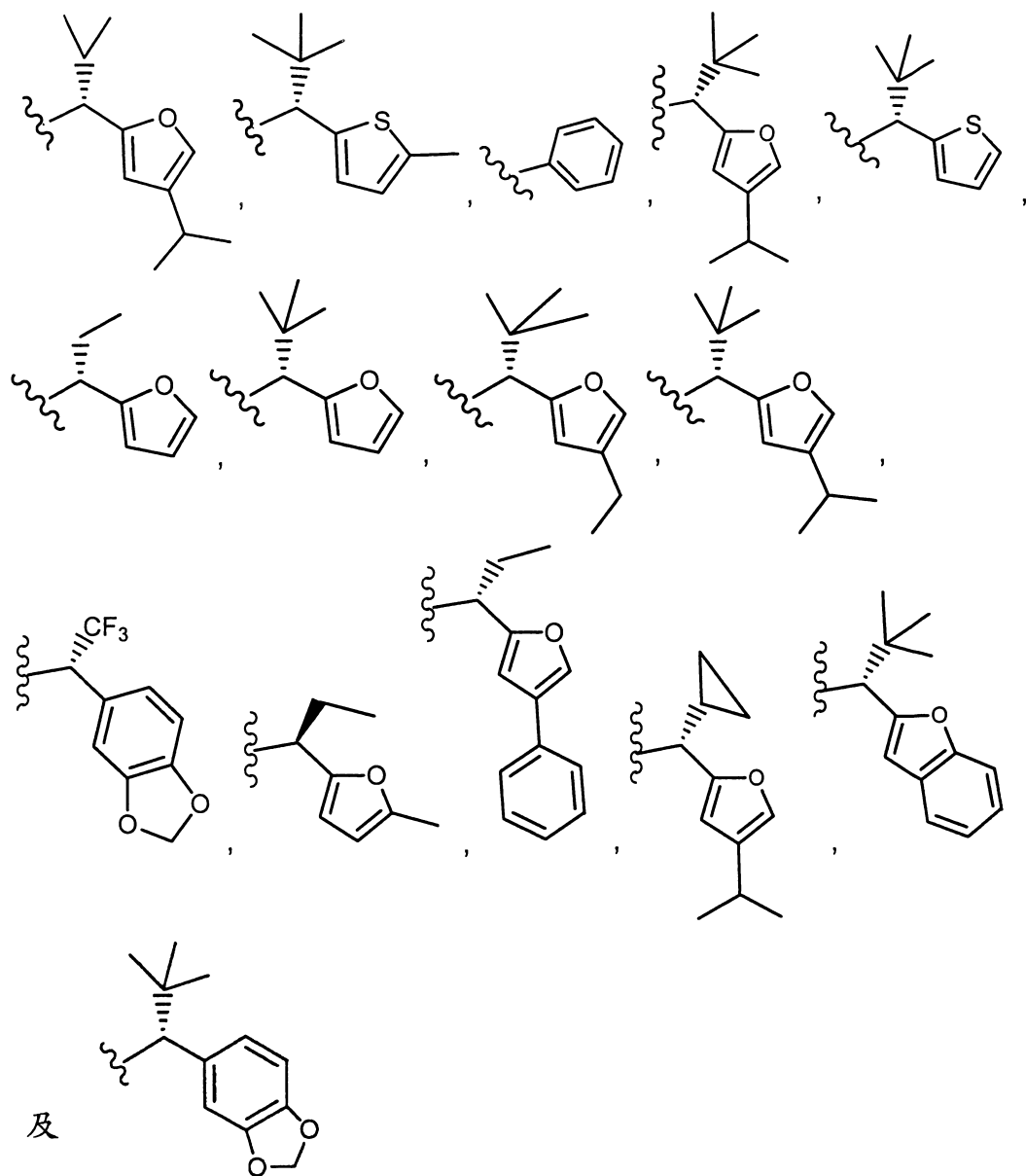


其中所有取代基均如關於式IA之定義。

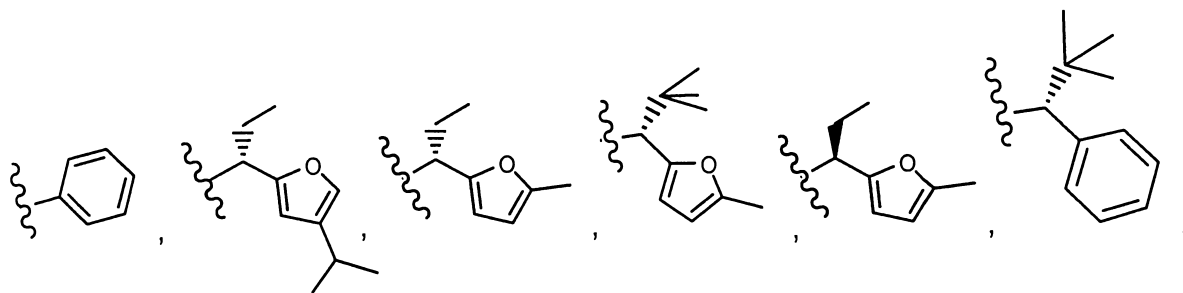
具體實施例編號71係針對式IA化合物，其中取代基A係

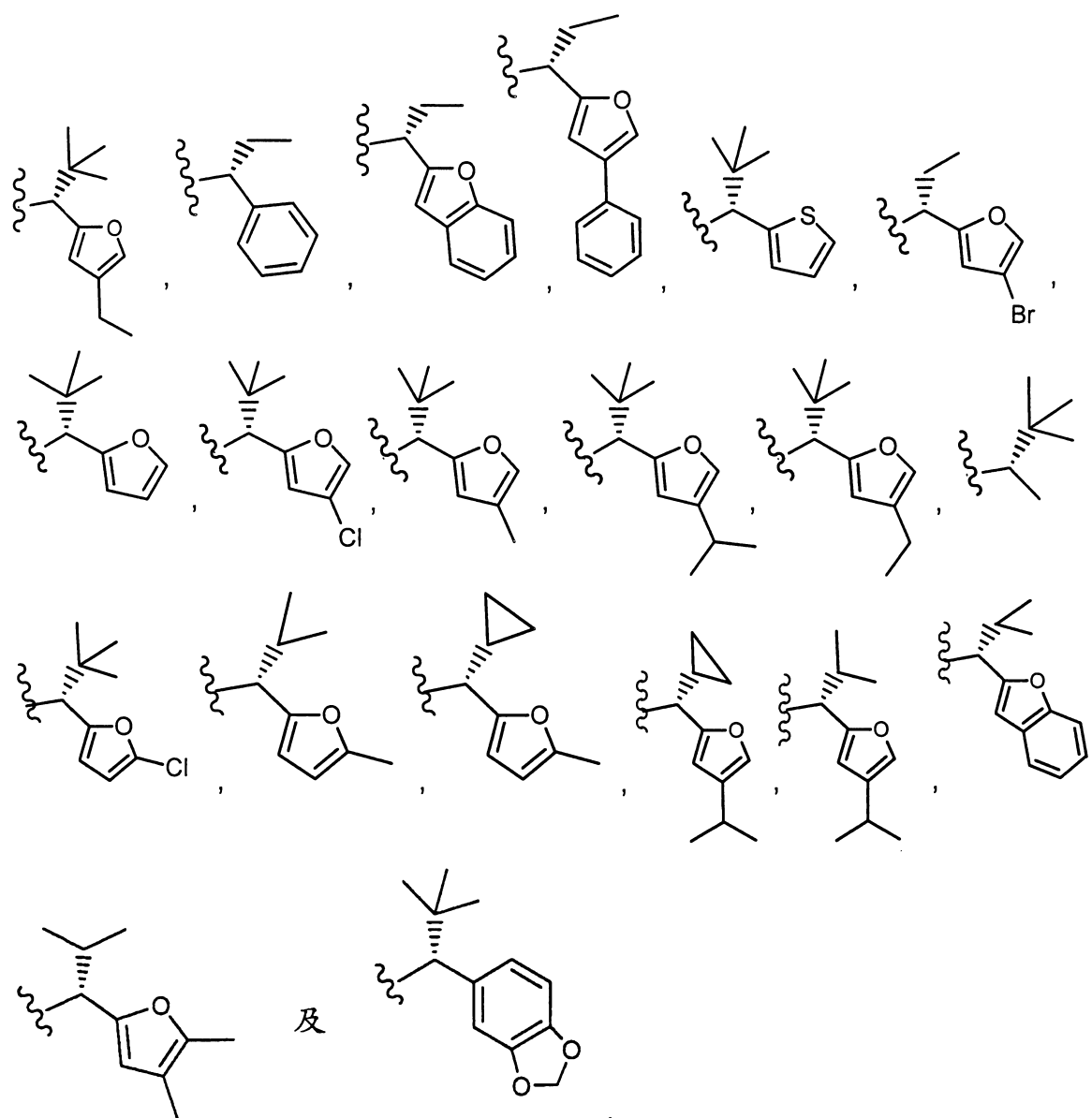
選自包括：



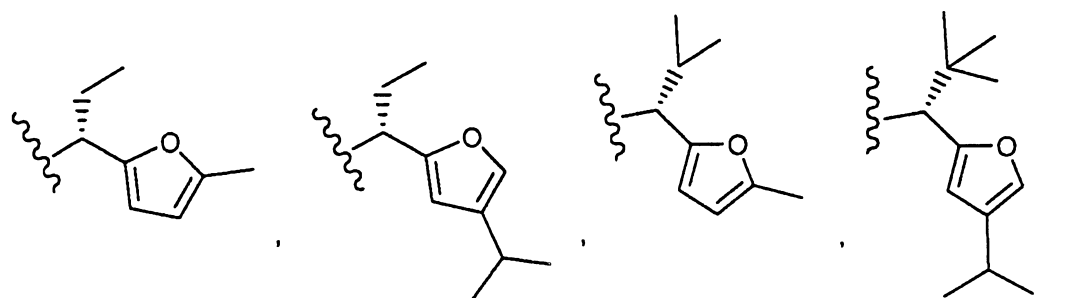


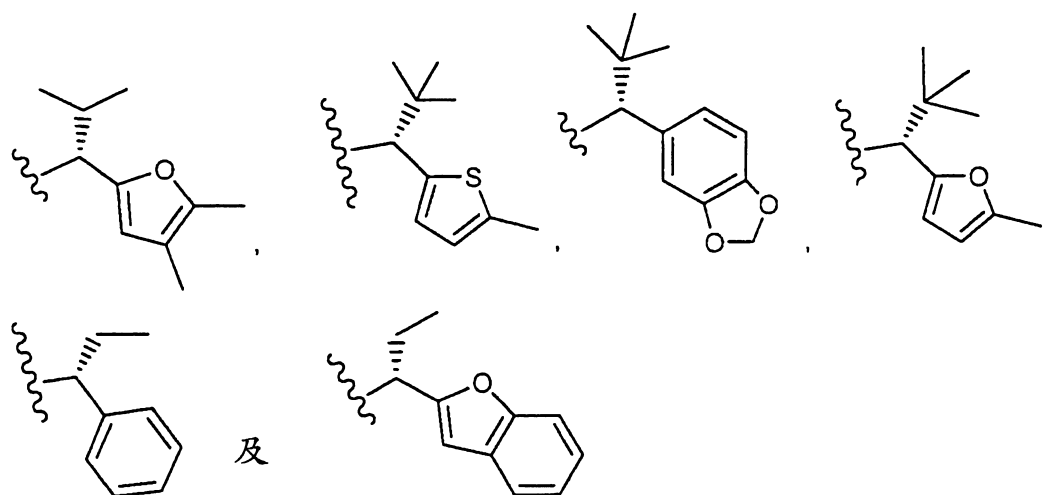
具體實施例編號 72 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係
選自包括：



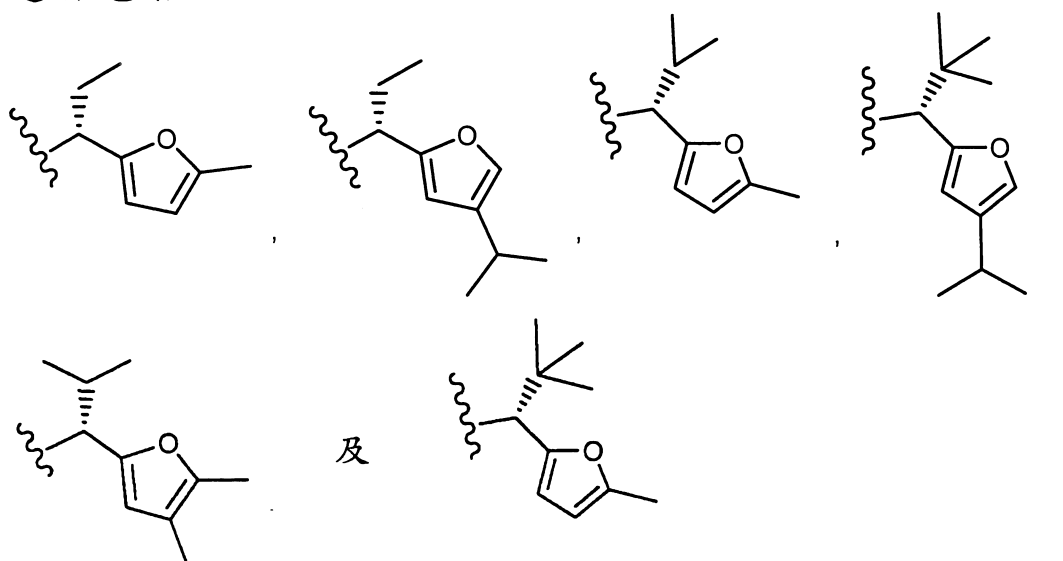


具體實施例編號 73 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係選自包括：

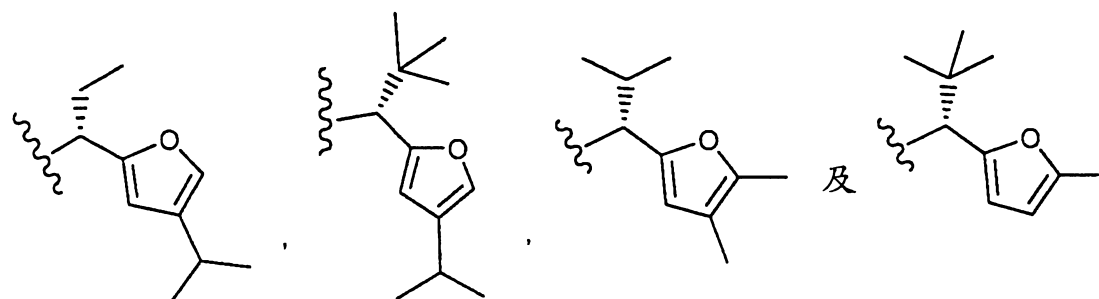




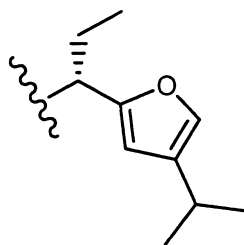
具體實施例編號74係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：



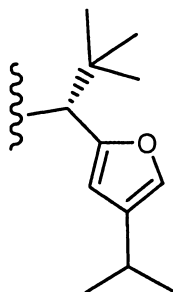
具體實施例編號75係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：



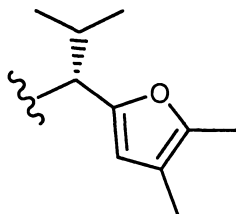
具體實施例編號76係針對式IA化合物，其中取代基A係為：



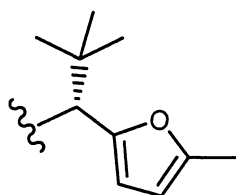
具體實施例編號 77 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係為：



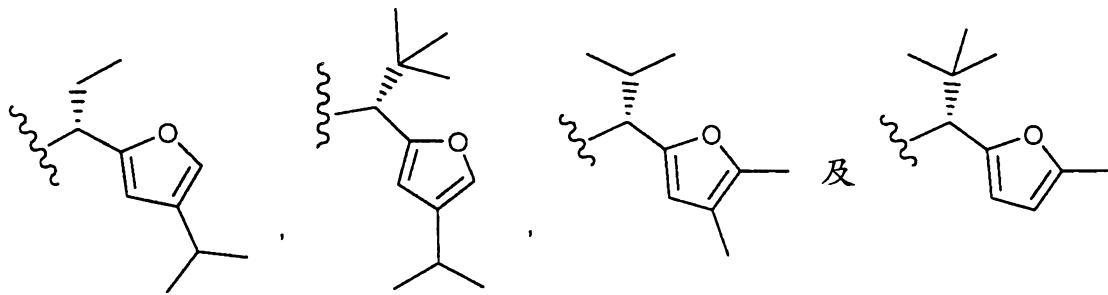
具體實施例編號 78 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係為：



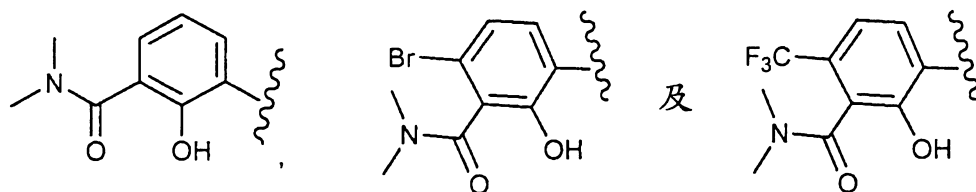
具體實施例編號 79 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係為：



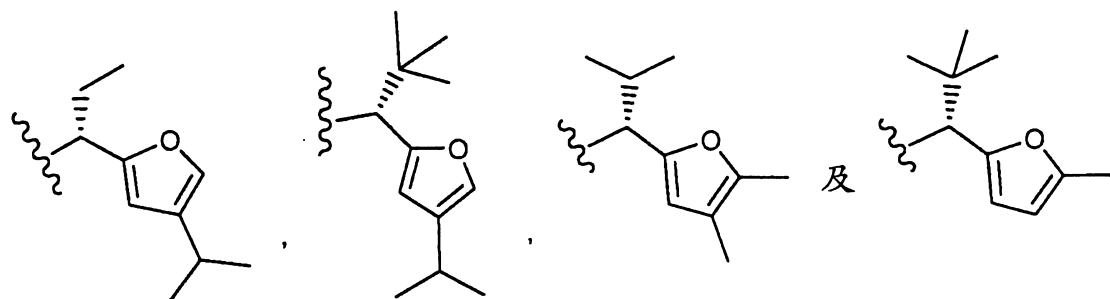
具體實施例編號 80 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係選自包括：



而取代基B係選自包括：



具體實施例編號81係針對式IA化合物，其中取代基A係選自包括：

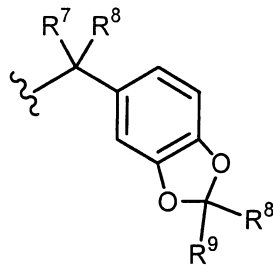


而取代基B係選自包括：



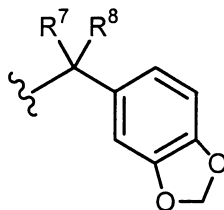
具體實施例編號82係針對新穎式IA化合物，其中B係如具體實施例編號1至64之任一項中所述者，而A係如具體實施例編號65至79之任一項中之定義。

具體實施例編號83係針對式IA化合物，其中B係如具體實施例編號1至64之任一項中所述者，且A係為：



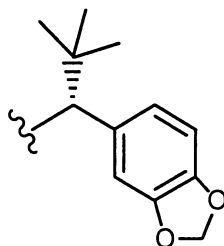
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 84 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係為：



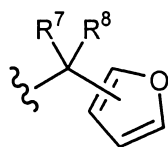
其中 R^7 為 H，且 R^8 為烷基(例如甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基)，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 85 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係為：



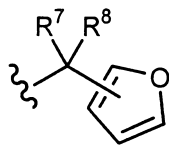
而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 86 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係為：



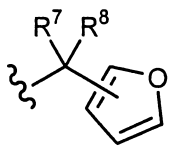
其中呋喃環係為未經取代，或如關於式 IA 在 A 之定義中所述經取代，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 87 係針對式 IA 化合物，其中 B 係被描述於具體實施例編號 1 至 64 之任一項中，且 A 係為



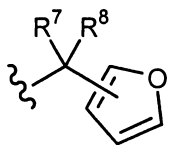
其中呋喃環係經取代，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 88 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係為



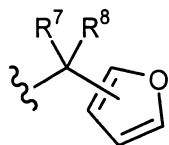
其中呋喃環係被至少一個(例如 1 至 3，或 1 至 2 個)烷基取代，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 89 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，A 係為



其中呋喃環係被一個烷基取代，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

具體實施例編號 90 係針對式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係為



其中呋喃環係被一個 C₁ 至 C₃ 烷基(例如 甲基或異丙基)取

代，而所有其他取代基均如關於式 IA 之定義。

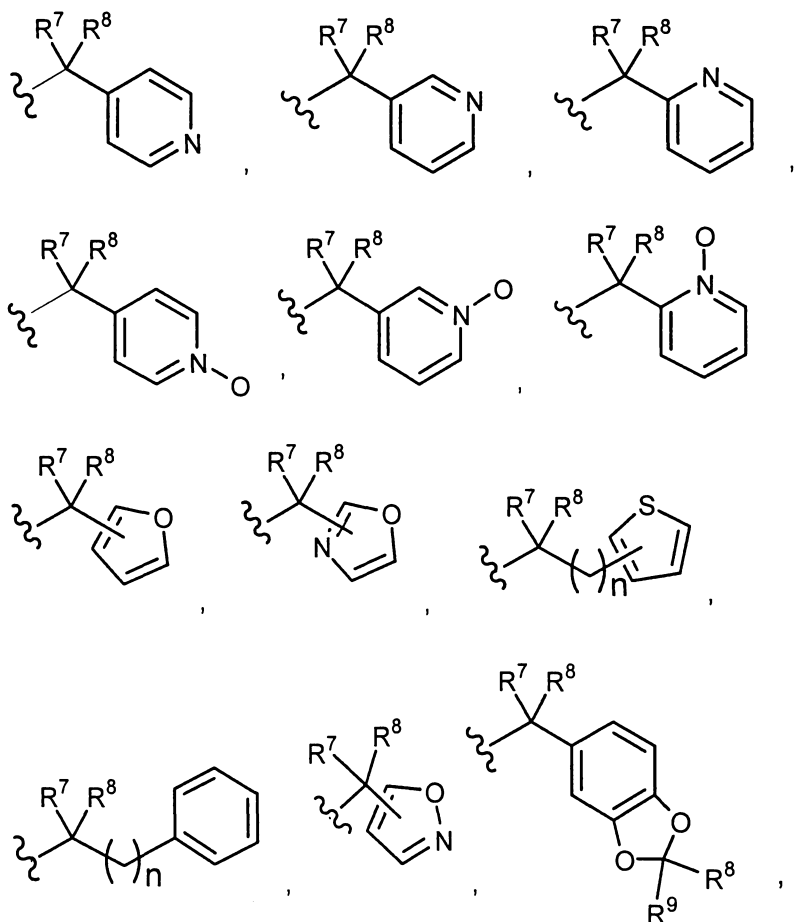
具體實施例編號 91 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係如具體實施例編號 86 至 90 之任一項中之定義，惟 R^7 與 R^8 為相同或不同，且各係選自包括：H 與烷基。

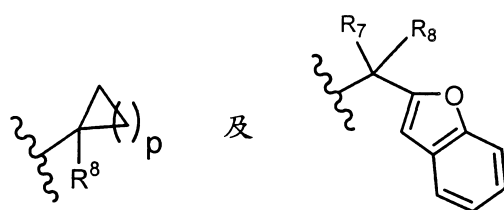
具體實施例編號 92 係針對新穎式 IA 化合物，其中 B 係如具體實施例編號 1 至 64 之任一項中所述者，且 A 係如具體實施例編號 86 至 90 之任一項中之定義，惟 R^7 為 H，且 R^8 為烷基 (例如乙基或第三-丁基)。

具體實施例編號 93 係針對式 IA 化合物，其中：

(1) 式 IA 中之取代基 A 係選自包括：

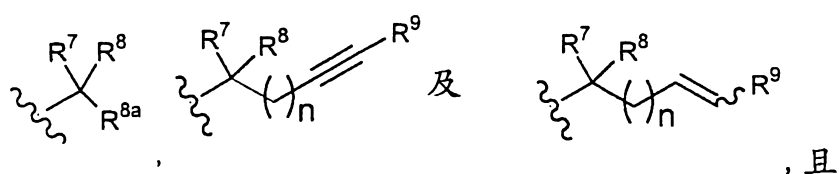
(a)





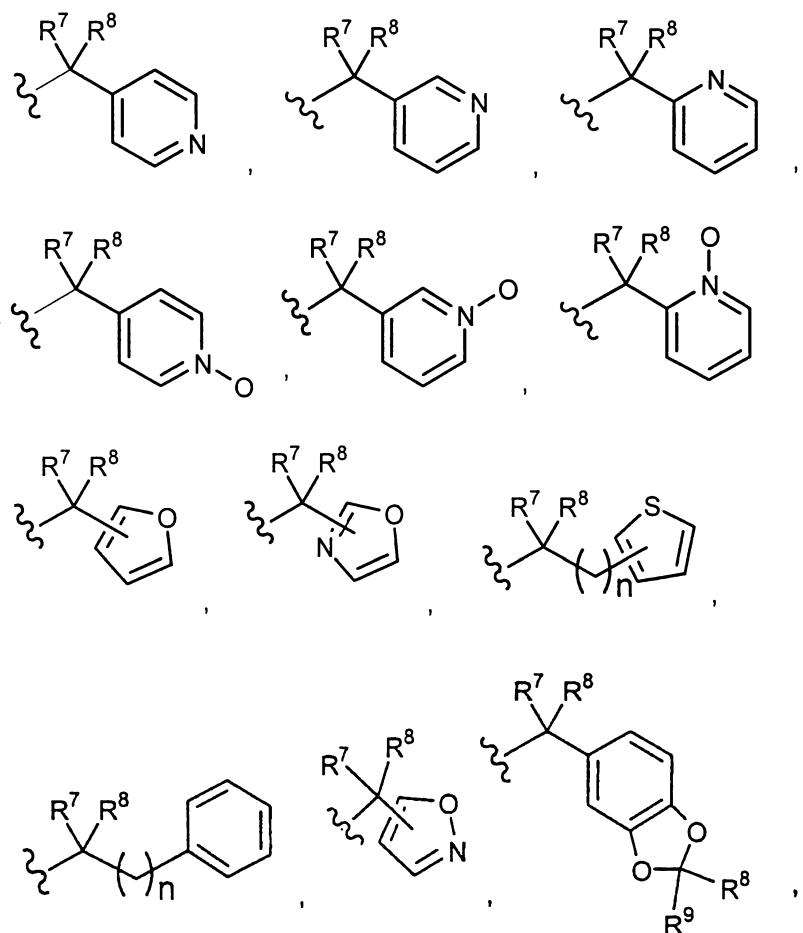
其中上述環係為未經取代或經取代，如關於式 IA 所述：
與

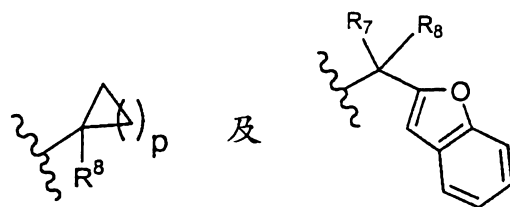
(b)



其中，在上述 (a) 與 (b) 中：各 R^7 與 R^8 係獨立選自包括：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟烷基、炔基、烯基及環烯基，其中在該 R^7 與 R^8 取代之基團上之取代基，係選自包括：a) 氰基，b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，e) $-\text{NO}_2$ ，f) $-\text{CF}_3$ ，g) $-\text{OR}^{13}$ ，h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，及 k) 鹵素；且 R^{8a} 與 R^9 均如式 IA 中之定義；與

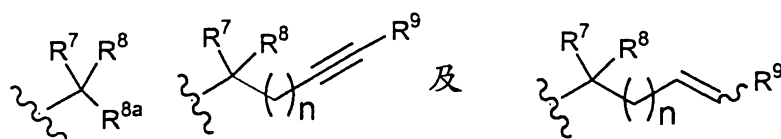
(2) 式 IA 中之取代基 B 係選自包括：





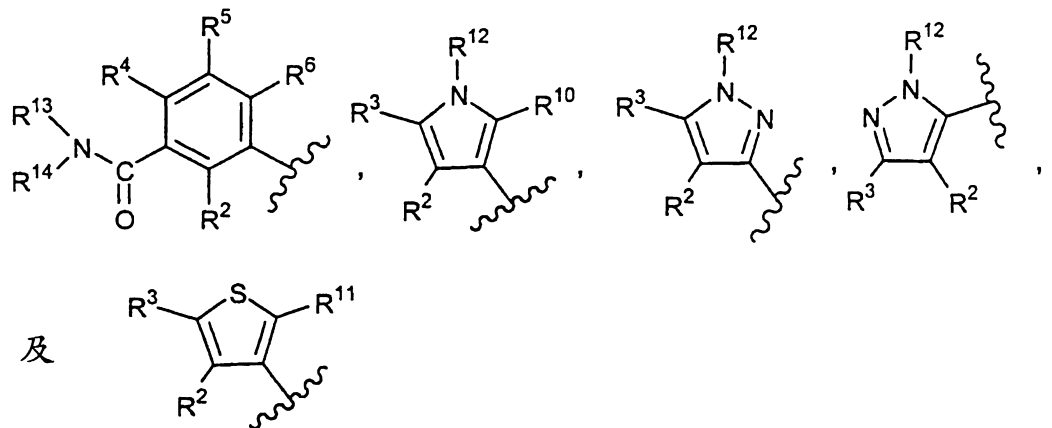
其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃及-NO₂；各R⁷與R⁸係獨立選自包括：H、烷基(例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基)、氟烷基(譬如-CF₃與-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基與環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；且R⁹係選自包括：H、鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃及-NO₂；與

(b)



其中各R⁷與R⁸係獨立選自包括：H、烷基(例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基)、氟烷基(譬如-CF₃與-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基與環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；其中R^{8a}係如式IA中之定義，且其中R⁹係選自包括：H、鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃及-NO₂；各R⁷與R⁸係獨立選自包括：H、烷基(例如甲基、乙基、第三-丁基及異丙基)、氟烷基(譬如-CF₃與-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基與環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；與

(2) 式IA中之取代基B係選自包括：



其中

R^2 係選自包括：H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$ 及 $-NHSO_2R^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 及 $-C(O)OR^{13}$ ；

R^4 係選自包括：H、 $-NO_2$ 、氰基、 $-CH_3$ 、鹵素及 $-CF_3$ ；

R^5 係選自包括：H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、鹵素及 氰基；

R^6 係選自包括：H、烷基及 $-CF_3$ ；

各 R^{10} 與 R^{11} 係獨立選自包括： R^{13} 、氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 及 氰基；

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、甲基、乙基及異丙基；

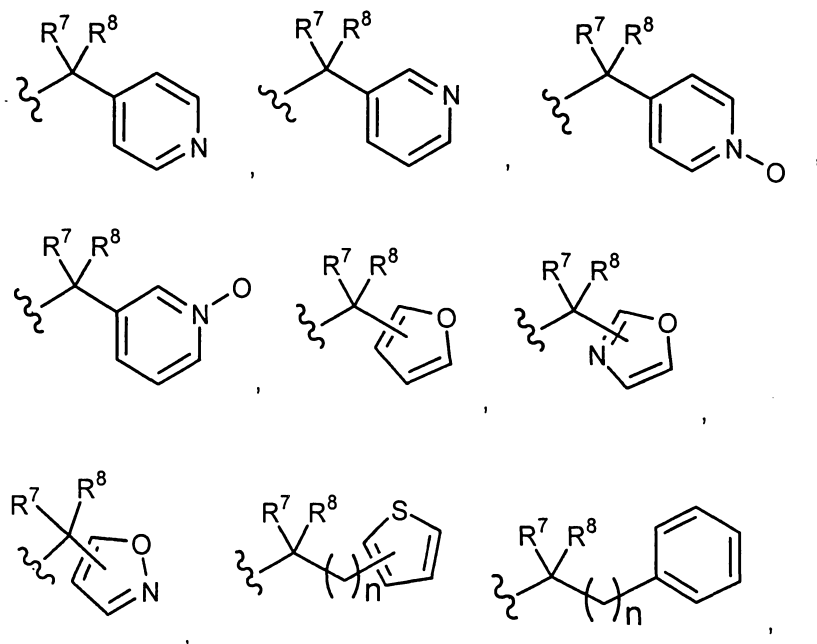
或

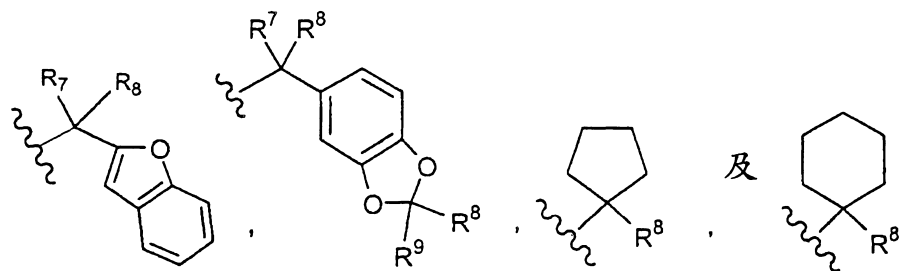
R^{13} 與 R^{14} 當和其在基團 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_tNR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 中所連接之氮一起採用時，係形成未經取代或經取代之飽和雜環（較佳為 3 至 7 員環），視情況具有一個其他雜原子，選自包括：O、S 或 NR^{18} ；

其中 R^{18} 係選自包括：H、烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 及 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ；其中各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自包括：烷基、芳基及雜芳基；其中有 1 至 3 個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上（意即，當 R^{13} 與 R^{14} 和其所結合之氮一起採用時，取代基在所形成之環上），且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 及鹵素；且其中各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括：H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基。

具體實施例編號 95 係針對式 IA 化合物，其中式 IA 中之取代基 A 又更佳係選自包括：

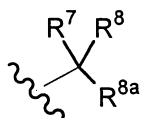
(a)





其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：H、F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ； R^7 係選自包括：H、氟烷基、烷基及環烷基； R^8 係選自包括：H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ；且 R^9 係選自包括：H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$ ；與

(b)

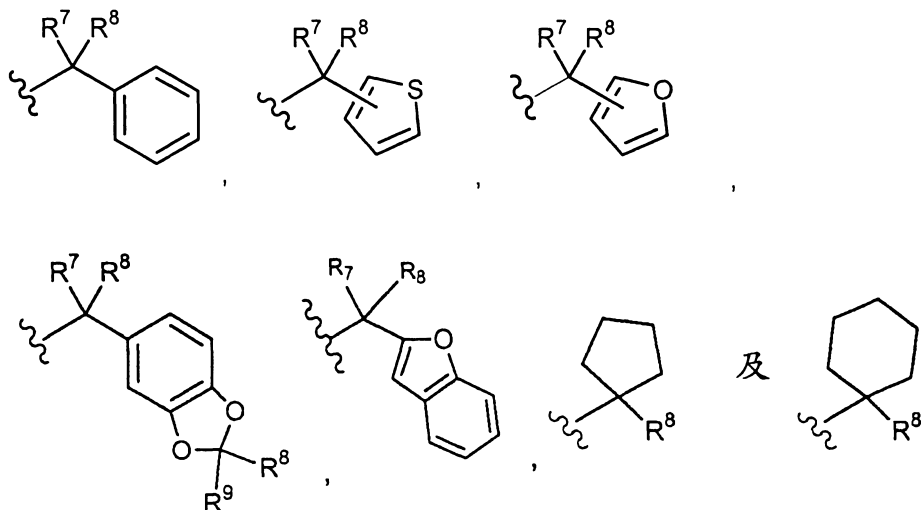


其中 R^7 係選自包括：H、氟烷基、烷基及環烷基； R^8 係選自包括：H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ；且 R^{8a} 係如關於式IA中之定義。

具體實施例編號96係針對式IA化合物，其中：

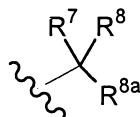
(1) 式IA中之取代基A係選自包括：

(a)



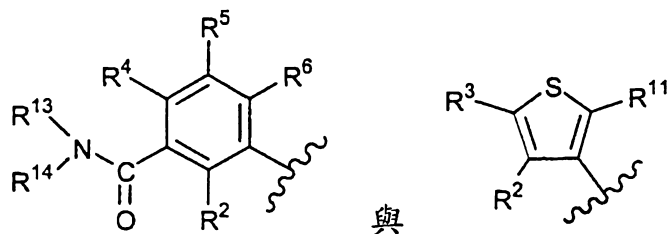
其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：H、F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ； R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；與

(b)



其中 R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；及 R^{8a} 係如關於式IA中之定義。

(2) 式IA中之取代基B係選自包括：



其中：

R^2 係選自包括：H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ ；

R^4 係選自包括：H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基(例如 $-\text{CH}_3$ 與乙基)、 $-\text{CF}_3$ 及鹵素；

R^5 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基；且

R^6 係選自包括：H、烷基及 $-\text{CF}_3$ ；

R^{11} 係選自包括：H、鹵素及烷基；且

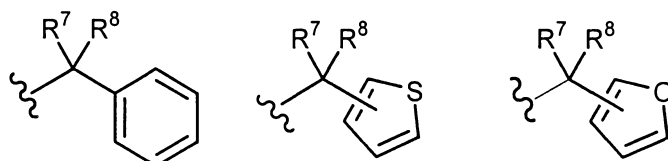
各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、甲基、乙基及異丙基；
或

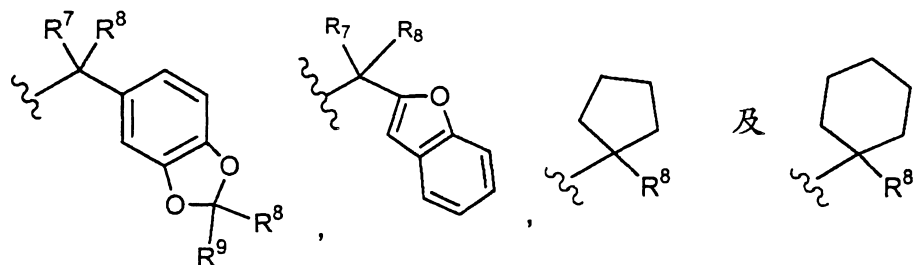
R^{13} 與 R^{14} 當和其在基團 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_tNR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 中所連接之氮一起採用時，係形成未經取代或經取代之飽和雜環(較佳為3至7員環)，視情況具有一個其他雜原子，選自 O、S 或 NR^{18} ，其中 R^{18} 係選自 H、烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 及 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ，其中各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自烷基、芳基及雜芳基，其中有1至3個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上(意即，當 R^{13} 與 R^{14} 和其所結合之氮一起採用時，在所形成之環上)，且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 及鹵素；且其中各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括：H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基。

具體實施例編號97係針對式IA化合物，其中：

(1) 式IA中之取代基A係選自包括：

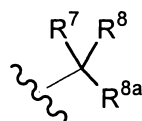
(a)





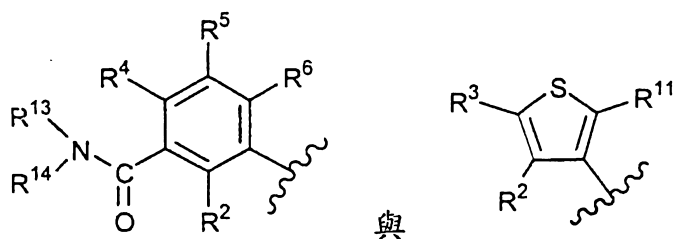
其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ； R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；與

(b)



其中 R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為H；及 R^{8a} 係如關於式IA之定義；

(2) 式IA中之取代基B係選自包括：



與

其中：

R^2 係選自包括：H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基及 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^4 係選自包括：H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、烷基(例如 $-\text{CH}_3$ 與乙基)、 $-\text{CF}_3$ 及鹵素；

R^5 係選自包括：H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、鹵素及氰基；且

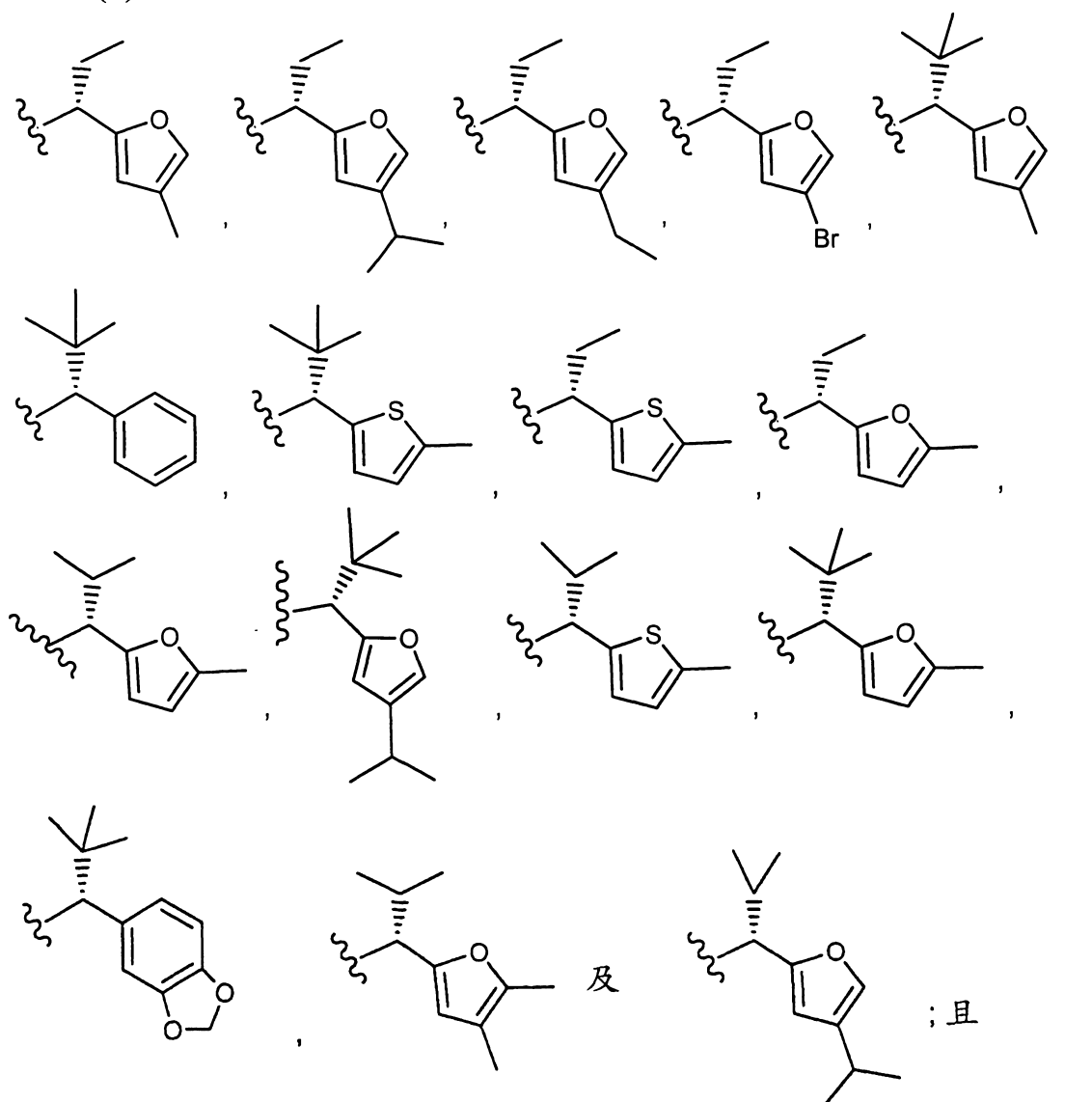
R^6 係選自包括：H、烷基及 $-CF_3$ ；

R^{11} 係選自包括：H、鹵素及烷基；且

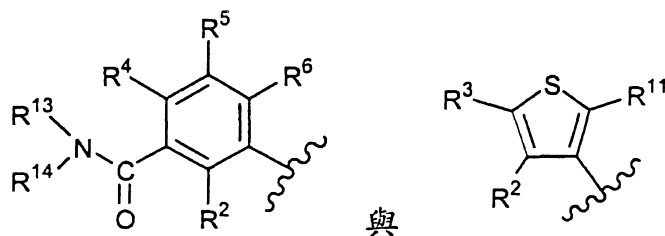
各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H與未經取代之烷基(例如甲基與乙基)。

具體實施例編號98係針對式IA化合物，其中：

(1) 式IA中之取代基A係選自包括：



(2) 式IA中之取代基B係選自包括：



其中：

R^2 為 $-OH$ ；

R^3 係選自包括： $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 與 $-CONR^{13}R^{14}$ ；

R^4 係選自包括： H 、 Br 、 $-CH_3$ 、乙基及 $-CF_3$ ；

R^5 係選自包括： H 與 氰基；

R^6 係選自包括： H 、 $-CH_3$ 及 $-CF_3$ ；

R^{11} 為 H ；且

R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與 甲基 (例如，對 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 與 R^{14} 均為 H ，或 R^{13} 與 R^{14} 均為 甲基，而且，例如，對 $-CONR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 與 R^{14} 均為 甲基)。

具體實施例編號 99 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係如具體實施例編號 70 中之定義，而取代基 B 係如具體實施例編號 57 中之定義。

具體實施例編號 100 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係如具體實施例編號 70 中之定義，而取代基 B 係如具體實施例編號 58 中之定義。

具體實施例編號 101 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係如具體實施例編號 70 中之定義，而取代基 B 係如具體實施例編號 59 中之定義。

具體實施例編號 102 係針對式 IA 化合物，其中取代基 A 係

如具體實施例編號71中之定義，而取代基B係如具體實施例編號57中之定義。

具體實施例編號103係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號71中之定義，而取代基B係如具體實施例編號58中之定義。

具體實施例編號104係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號71中之定義，而取代基B係如具體實施例編號59中之定義。

具體實施例編號105係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號72中之定義，而取代基B係如具體實施例編號57中之定義。

具體實施例編號106係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號72中之定義，而取代基B係如具體實施例編號58中之定義。

具體實施例編號107係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號72中之定義，而取代基B係如具體實施例編號59中之定義。

具體實施例編號108係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號73中之定義，而取代基B係如具體實施例編號57中之定義。

具體實施例編號109係針對式IA化合物，其中取代基A係如具體實施例編號73中之定義，而取代基B係如具體實施例編號58中之定義。

具體實施例編號110係針對式IA化合物，其中取代基A係

如具體實施例編號73中之定義，而取代基B係如具體實施例編號59中之定義。

具體實施例編號111係針對具體實施例編號1至110之任一項，其中式IA化合物為藥學上可接受之鹽。

具體實施例編號112係針對具體實施例編號1至110之任一項，其中式IA化合物為鈉鹽。

具體實施例編號113係針對具體實施例編號1至110之任一項，其中式IA化合物為鈣鹽。

具體實施例編號114係針對下文所述任一種本發明代表性化合物之藥學上可接受鹽。

具體實施例編號115係針對下文所述任一種代表性化合物之鈉鹽。

具體實施例編號116係針對下文所述任一種代表性化合物之鈣鹽。

具體實施例編號117係針對一種醫藥組合物，其包含至少一種(例如1至3種，通常為1種)如具體實施例編號1至116之任一項中所述之式IA化合物，且併用藥學上可接受之載劑(或稀釋劑)。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號118係針對一種治療本文中所述任一種疾病或症狀(意即趨化激素所媒介之疾病或症狀)之方法，其包括對需要此種治療之病患投予有效量(例如治療上有效量)之如具體實施例編號1至116之任一項中所述之式IA化合物。

具體實施例編號 119 係針對一種治療本文中所述任一種疾病或症狀(意即趨化激素所媒介之疾病或症狀)之方法，其包括對需要此種治療之病患投予有效量(例如治療上有效量)之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 120 係針對一種在需要治療之病患中治療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 121 係針對一種在需要治療之病患中治療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 122 係針對一種在需要治療之病患中治療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為 1 種)得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物，且併用至少一種化合物，選自包括 COX-2 抑制劑、COX 抑制劑、免疫抑制劑(例如胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)及硫酸沙吡(sulfasalazine))、類固醇(例如 β -美塞松、可體松及地塞米松)、PDE IV 抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP 抑制劑、類皮質糖、趨化激素抑制劑、CB2-選擇性抑制劑及治療風濕性關節炎所需要之其他種類化合物。當使用一種以上之具體實施例編號 1 至 116 之化合物時，各化合物係獨立選自該具體實施例編號。

具體實施例編號 123 係針對一種在需要治療之病患中治

療風濕性關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例117中所述之醫藥組合物，且併用至少一種化合物，選自包括COX-2抑制劑、COX抑制劑、免疫抑制劑(例如胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)及硫酸沙吡(sulfasalazine))、類固醇(例如 β -美塞松、可體松及地塞米松)、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、類皮質糖、趨化激素抑制劑、CB2-選擇性抑制劑及治療風濕性關節炎所需要之其他種類化合物。

具體實施例編號124係針對一種在需要治療之病患中治療COPD之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號1至116任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號125係針對一種在需要治療之病患中治療COPD之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例117中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號126係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號1至116任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號127係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例117中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 128 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物，並投予治療上有效量之至少一種藥劑，選自包括 NSAID、COXIB 抑制劑、抗抑鬱劑及抗抽搐劑。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 129 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例 117 中所述之醫藥組合物，並投予治療上有效量之至少一種藥劑，選自包括 NSAID、COXIB 抑制劑、抗抑鬱劑及抗抽搐劑。

具體實施例編號 130 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物，並投予治療上有效量之至少一種 NSAID。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 131 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例 117 中所述之醫藥組合物，並投予治療上有效量之至少一種 NSAID。

具體實施例編號 132 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少

一種(通常為一種)得自具體實施例編號1至116任一項之化合物，並投予治療上有效量之至少一種COXIB抑制劑。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號133係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例117中所述之醫藥組合物，並投予治療上有效量之至少一種COXIB抑制劑。

具體實施例編號134係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號1至116任一項之化合物，並投予治療上有效量之至少一種抗抑鬱劑。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號135係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例117中所述之醫藥組合物，並投予治療上有效量之至少一種抗抑鬱劑。

具體實施例編號136係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號1至116任一項之化合物，並投予治療上有效量之至少一種抗搐搦劑。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號 137 係針對一種在需要治療之病患中治療疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例 117 中所述之醫藥組合物，並投予治療上有效量之至少一種抗抽搐劑。

具體實施例編號 138 係針對一種以具體實施例編號 128-131 之任一項治療疼痛之方法，其中該 NSAID 係選自包括：吡氧胺 (piroxicam)、酮基丙吩 (ketoprofen)、那丙新 (naproxen)、吲哚美薩辛 (indomethacin) 及異丁苯丙酸 (ibuprofen)。

具體實施例編號 139 係針對一種以具體實施例編號 128, 129, 132 及 133 之任一項治療疼痛之方法，其中該 COXIB 抑制劑係選自包括：羅費庫西比 (rofecoxib) 與塞拉庫西比 (celecoxib)。

具體實施例編號 140 係針對一種以具體實施例編號 128、129、134 及 135 之任一項治療疼痛之方法，其中該抗抑鬱劑係選自包括：阿米替林 (amitriptyline) 與諾三替林 (nortriptyline)。

具體實施例編號 141 係針對一種以具體實施例編號 128、129、136 及 137 之任一項治療疼痛之方法，其中該抗抽搐劑係選自包括：加巴潘亭 (gabapentin)、胺甲醯氮草、普瑞加巴林 (pregabalin) 及拉莫催金 (lamotragine)。

具體實施例編號 142 係針對一種藉由具體實施例編號 126 至 141 之任一項所述治療疼痛之方法，其中經治療之疼痛係為與下列有關聯之疼痛：感覺異常、關節黏連脊椎炎、闌尾炎、自身免疫病症、細菌感染、Behcet 氏徵候簇、破碎骨頭、枝氣管炎、灼傷、黏液囊炎、癌症 (包括轉移性癌症)、念珠菌病、心血管症狀、意外傷痛、化學損傷、生產 (例如

分娩)、慢性區域性神經病、克隆氏病、結腸直腸癌、結締組織傷害、結合膜炎、COPD、降低之顱內壓力、牙科程序、皮炎、糖尿病、糖尿病患者之神經病、觸物感痛、月經困難、濕疹、氣腫、發熱、纖維肌痛、胃潰瘍、胃炎、巨細胞動脈炎、齒齦炎、痛風、痛風性關節炎、頭痛、由於腰部刺傷所造成之頭痛、包括偏頭痛之頭痛、單純疱疹病毒感染、HIV、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、痛覺過敏、過敏性、炎性腸疾病、增加之顱內壓力、刺激性腸徵候簇、絕血、幼年關節炎、腎石、腰部椎骨脫位，下背、上背及腰與臀症狀、腰部脊椎關節病、月經痛性痙攣、偏頭痛、少許傷害、多發性硬化、重症肌無力、心肌炎、肌肉勞傷、肌骨症狀、心肌絕血、腎炎徵候簇、神經根部撕除、神經炎、營養不足、眼部與角膜症狀、眼睛畏光、眼部疾病、骨關節炎、耳手術、外耳炎、中耳炎、節結性動脈外層炎、末梢神經病、幻想肢疼痛、多肌炎、疱疹後神經痛、手術後/外科恢復、胸廓切開術後、牛皮癬關節炎、肺纖維變性、肺水腫、神經根病、反應性關節炎、反射交感性失養症、視網膜炎、視網膜病、風濕熱、風濕性關節炎、肉狀瘤病、坐骨神經痛、硬皮病、鐮狀細胞貧血病、竇房結頭痛、竇炎、脊髓損傷、脊椎關節病、扭傷、中風、游泳者耳朵、腱炎、緊張頭痛、丘腦徵候簇、血栓形成、甲狀腺炎、毒素、外傷性損傷、三叉神經痛、潰瘍性結腸炎、泌尿生殖器症狀、葡萄膜炎、陰道炎、血管疾病、脈管炎、病毒感染及/或傷口癒合。

具體實施例編號 143 係針對一種在需要治療之病患中治療急性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 144 係針對一種在需要治療之病患中治療急性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 145 係針對一種在需要治療之病患中治療急性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 146 係針對一種在需要治療之病患中治療急性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 147 係針對一種在需要治療之病患中治療慢性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種（通常為一種）得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 148 係針對一種在需要治療之病患中治療慢性炎性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 149 係針對一種在需要治療之病患中治療神經病源性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)得自具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號 1 至 116。

具體實施例編號 150 係針對一種在需要治療之病患中治療神經病源性疼痛之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號 117 中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號 151 係針對一種如具體實施例編號 128 至 141 之任一項中所述治療疼痛之方法，其中該疼痛為急性疼痛。

具體實施例編號 152 係針對一種如具體實施例編號 128 至 141 之任一項中所述治療疼痛之方法，其中該疼痛為急性炎性疼痛。

具體實施例編號 153 係針對一種如具體實施例編號 128 至 141 之任一項中所述治療疼痛之方法，其中該疼痛為慢性炎性疼痛。

具體實施例編號 154 係針對一種如具體實施例編號 128 至 141 之任一項中所述治療疼痛之方法，其中該疼痛為神經病源性疼痛。

具體實施例編號 155 係針對一種在需要治療之病患中治療關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)具體實施例編號 1 至 116 任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包

括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號156係針對一種在需要治療之病患中治療關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號117中所述之醫藥組合物。

具體實施例編號157係針對一種在需要治療之病患中治療骨關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種(通常為一種)具體實施例編號1至116任一項之化合物。當使用一種以上之化合物時，各化合物係獨立選自包括具體實施例編號1至116。

具體實施例編號158係針對一種在需要治療之病患中治療骨關節炎之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之具體實施例編號117中所述之醫藥組合物。

代表性化合物包括實例1, 2-4, 6-35, 100-105, 107, 108, 110, 111, 112, 114-116, 118-132, 134-145, 148, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 300-389, 500-639, 700-787及900-987之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明之較佳化合物為實例1, 6, 8, 110, 111, 112, 114, 122, 120, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131, 139, 142, 144, 145, 300, 305, 306, 307, 313, 316, 317, 318, 323, 324, 327, 328, 329, 330, 334, 335, 338, 339, 340, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 362, 364, 370, 372, 373, 374, 381, 544, 545, 546, 548, 558, 559, 560, 561, 562, 572, 573, 587, 601, 616, 708, 718, 719, 721, 732, 754, 774, 784, 928, 930, 931, 939, 942, 941, 950, 952之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明之更佳化合物為實例1, 6, 8, 110, 111, 112, 114, 122, 120,

123, 124, 129, 130, 131, 142, 144, 145, 300, 305, 306, 307, 313, 316, 317, 318, 323, 324, 327, 328, 329, 334, 335, 338, 339, 340, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 362, 364, 370, 372, 373, 374, 381, 544, 545, 546, 548, 558, 559, 560, 561, 562, 572, 708, 718, 719, 721, 732, 754, 774, 784, 928, 930, 931, 939, 942, 941, 950, 952 之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明之最佳化合物為實例 1, 6, 8, 114, 120, 123, 129, 131, 300, 305, 306, 307, 316, 317, 318, 323, 327, 328, 329, 334, 359, 360, 361, 370, 372, 373, 374, 544, 545, 546, 548, 558, 559, 560, 561, 562, 928, 930, 931, 939, 942, 941, 950, 952 之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

本發明之某些化合物可以不同立體異構物形式存在(例如對掌異構物、非對映異構物及非向性異構物)。本發明係意欲涵蓋所有此種立體異構物，呈純形式及呈互混物兩者，包括外消旋混合物。異構物可使用習用方法製備。

本發明化合物之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)(包括化合物之鹽、溶劑合物及前體藥物，以及該前體藥物之鹽與溶劑合物)，譬如可由於不同取代基上之不對稱碳所致而存在者，包括對掌異構形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構物形式，係意欲涵蓋在本發明之範圍內。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可例如經混合成為外消旋物，或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由 IUPAC 1974 建議所定義之 S 或 R 組態。"鹽"、"溶劑合物"、"前體藥物"等術語之使用，係意欲同樣地適用於本發明化

合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物及前體藥物。

某些化合物在本性上為酸性，例如具有羧基或酚性羥基之化合物。此等化合物可形成藥學上可接受之鹽。此種鹽之實例可包括鈉、鉀、鈣、鋁、金及銀鹽。亦意欲涵蓋在內者為與藥學上可接受之胺類譬如氨、烷基胺類、羥烷基胺類、N-甲基葡萄糖胺等所形成之鹽。

某些鹼性化合物亦形成藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽。例如，吡啶氮原子可與強酸形成鹽，而具有鹼性取代基譬如胺基之化合物，亦與較弱酸形成鹽。供鹽形成之適當酸之實例，係為鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、柳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、甲烷磺酸及熟諳此藝者所習知之其他礦酸與羧酸類。此等鹽係經由使自由態鹼形式與足量所要之酸接觸，以習用方式產生鹽而製成。自由態鹼形式可經由以適當稀鹼水溶液，譬如NaOH、碳酸鉀、氨及碳酸氫鈉之稀水溶液，處理鹽而再生。自由態鹼形式與其個別鹽形式，在某些物理性質上稍有不同，譬如在極性溶劑中之溶解度，但對本發明之目的而言，酸與鹼鹽係在其他方面相當於其個別自由態鹼形式。

所有此種酸與鹼鹽係意欲成為在本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被視為相當於其相應化合物之自由態形式。

式IA化合物可以未溶劑化合及溶劑化合形式存在(或式

IA 化合物可視情況被轉化成溶劑合物)，包括水合形式。一般而言，具有藥學上可接受之溶劑(譬如水、乙醇等)之溶劑化合形式，對本發明之目的而言，係相當於未溶劑化合形式。

溶劑合物之製備係為一般已知。因此，例如 M. Caira 等人, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) 係描述抗真菌氟康唑 (fluconazole) 在醋酸乙酯中，以及自水，製備溶劑合物。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及其類似物之類似製備法，係由 E. C. van Tonder 等人, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), 論文 12 (2004)；與 A. L. Bingham 等人, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001) 描述。一種典型非限制性方法係涉及使本發明化合物在高於環境溫度下，溶解於所要量之所要溶劑(有機物或水或其混合物)中，並使溶液在足以形成結晶之速率下冷卻，然後藉標準方法分離。分析技術，例如 I.R. 光譜學，顯示溶劑(或水)以溶劑合物(或水合物)存在於結晶中。

本發明亦包括本發明新穎化合物之前體藥物。於本文中 使用之"前體藥物"一詞，表示在活體內迅速地轉變成母體化合物(意即式 IA 化合物)之化合物，例如經由在血液中水解。充分討論係提供於 T. Higuchi 與 V. Stella, 前體藥物作為新穎傳輸系統, A.C.S. 論集系列第 14 卷中，及在 Edward B. Roche 編著，藥物設計中之生物可逆載劑，美國醫藥協會與 Pergamon 出版社 1987 中，此兩者均併於本文供參考。

本發明亦包括呈單離與純式之本發明化合物。

本發明亦包括本發明化合物之多晶形式。式 IA 化合物，

及式IA化合物之鹽、溶劑合物及前體藥物之多晶形式，係欲被包含於本發明中。

對於從本發明所述之化合物製備醫藥組合物而言，惰性、藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約5至約95百分比之活性成份。適當固體載劑係為此項技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊，可作為適於口服投藥之固體劑型使用。藥學上可接受載劑之實例，及各種組合物之製法，可參閱A. Gennaro (編著), Remington: 製藥科學與實務，第20版(2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。可指出水或水-丙二醇溶液作為實例，供非經腸注射，或添加增甜劑與不透明劑，供口服溶液、懸浮液及乳化液用。液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體，例如氮。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久，被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

本發明化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基

質或儲器型之經皮貼藥中，如同此項技藝中習用於此項目的之方式。

化合物較佳係以口服方式投藥。

此醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被再分成適當大小之單位劑量，含有適當量之活性成份，例如達成所要目的之有效量。

活性化合物在單位劑量製劑中之量可以改變或調整，從約 0.01 毫克至約 1000 毫克，較佳為約 0.01 毫克至約 750 毫克，更佳為約 0.01 毫克至約 500 毫克，而最佳為約 0.01 毫克至約 250 毫克，根據特定應用而定。

所採用之實際劑量可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。測定對於特定狀況之適當劑量服法，係在此項技藝之技術範圍內。為方便起見，總劑量可被區分，並在一天期間分次投藥，按需要而定。

本發明化合物及 / 或其藥學上可接受鹽之投藥量與頻率，係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療病徵之嚴重性。對口服投藥之典型建議每日劑量服法，其範圍可涵蓋從約 0.04 毫克 / 天至約 4000 毫克 / 天，在二至四份分離劑量中。

可作為化學治療劑(抗贅瘤劑)使用之化合物種類，包括：烷基化劑、抗代謝物、天然產物及其衍生物、激素與類固醇(包括合成類似物)及合成物質。在此等種類中之化合物實例係示於下文。

烷基化劑(包括氮芥末類、次乙亞胺衍生物、烷基磺酸

鹽、亞硝基脲及三氮烯類): 尿嘧啶芥、氯甲川、環磷醯胺 (Cytoxan®)、依發斯醯胺 (Ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、雙溴丙基哌啶、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩 (Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈霉亞硝基素、氮烯咪胺及天莫洛醯胺 (Temozolomide)。

抗代謝物 (包括葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫氨酶抑制劑): 胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、戊托制菌素 (Pentostatin) 及真西塔賓 (Gemcitabine)。

天然產物及其衍生物 (包括長春花植物鹼、抗腫瘤抗生素、酵素、淋巴細胞活素及表鬼白脂素): 長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來霉素、達克汀霉素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、培克里他索 (paclitaxel) (培克里他索可以 Taxol® 市購而得，且更詳細地描述於下文標題為 "微管影響劑" 之分節中)、光神霉素、脫氧共-間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素 (尤其是 IFN- α)、衣托糖苷 (Etoposide) 及天尼苷 (Teniposide)。

激素與類固醇 (包括合成類似物): 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、睪酮、潑尼松、氟羥甲睪酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、睪丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、他摩西吩 (Tamoxifen)、甲基氫化潑尼松、甲基-睪酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氧乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能 (Aminoglutethimide)、雌氮芥 (Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (Leuprolide)、弗如醯胺 (Flutamide)、托里米吩

(Toremifene)、卓拉地斯(Zoladex)。

合成物質(包括無機錯合物, 譬如鉑配位錯合物): 順氯胺鉑、碳氯胺鉑、羥基脲、阿姆薩素(Amsacrine)、甲基苄肼、米托坦(Mitotane)、絲裂黃酮(Mitoxantrone)、左旋四咪唑及六甲三聚氰胺。

大部份此等化學治療劑之安全且有效投藥方法, 係為熟諳此藝者所已知。此外, 其投藥係描述於標準文獻中。例如, 許多化學治療劑之投藥係描述於"醫師桌上參考資料"(PDR)中, 例如醫師桌上參考資料第57版, 2003, Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742, USA; 其揭示內容係併於本文供其參考。

於本文中使用的微管影響劑係為會干擾細胞有絲分裂之化合物, 意即藉由影響微管形成及/或作用, 而具有抗有絲分裂作用。此種藥劑可為例如微管安定劑或會瓦解微管形成之藥劑。

可用於本發明之微管影響劑係為熟諳此藝者所習知, 且包括但不限於別秋水仙素(NSC 406042)、哈利軟骨素B(NSC 609395)、秋水仙素(NSC 757)、秋水仙素衍生物(例如NSC 33410)、多拉制菌素10(NSC 376128)、美坦生(maytansine)(NSC 153858)、利坐素(rhizoxin)(NSC 332598)、培克里他索(Taxol[®], NSC 125973)、Taxol[®]衍生物(例如衍生物, 例如NSC 608832)、硫基秋水仙素(NSC 361792)、三苯甲基半胱胺酸(NSC 83265)、長春花鹼硫酸鹽(NSC 49842)、長春新鹼硫酸鹽(NSC 67574)、艾波希酮(epothilone) A、艾波希酮及迪斯可得內酯(discodermolide)(參閱 Service, (1996) *Science*, 274: 2009)、雌氮芥

(estramustine)、諾可達唑(nocodazole)、MAP4等。此種藥劑之實例亦描述於科學與專利文獻中，參閱，例如 Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110: 3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57: 3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387: 268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8: 973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 29807-29812。

特佳藥劑為具有似培克里他索活性之化合物。其包括但不限於培克里他索與培克里他索衍生物(似培克里他索化合物)及類似物。培克里他索及其衍生物係為市購可得。此外，製造培克里他索與培克里他索衍生物及類似物之方法，係為熟諳此藝者所習知(參閱，例如美國專利：5,569,729；5,565,478；5,530,020；5,527,924；5,508,447；5,489,589；5,488,116；5,484,809；5,478,854；5,478,736；5,475,120；5,468,769；5,461,169；5,440,057；5,422,364；5,411,984；5,405,972；及5,296,506)。

更明確言之，於本文中使用的"培克里他索(paclitaxel)"一詞，係指可以Taxol[®]市購而得之藥物(NSC編號：125973)。Taxol[®]會抑制真核細胞複製，其方式是增強微管蛋白部份之聚合成為被安定化微管束，其不能夠重組成為有絲分裂之適當結構。在許多可採用之化學治療藥物中，培克里他索已產生重要性，此係由於其在臨床試驗上抵抗藥物反拗腫瘤之功效，包括卵巢與乳腺腫瘤(Hawkins (1992) *腫瘤學*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259)。

其他微管影響劑可使用此項技藝中已知之許多此種檢測

之一進行評估，例如半自動化檢測，其係度量培克里他索類似物之微管蛋白聚合活性，且併用細胞檢測以度量此等化合物阻斷細胞有絲分裂之可能性（參閱 Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41：37-47）。

一般而言，待測化合物之活性係經由使細胞與該化合物接觸而測得，並測定細胞循環是否被瓦解，特別是經過有絲分裂事件之抑制。此種抑制可藉由有絲分裂裝置之瓦解所媒介，例如正常紡錘體構造之瓦解。其中有絲分裂被中斷之細胞，其特徵可為經改變之形態學（例如微管緊密、增加染色體數目等）。

具有可能微管蛋白聚合活性之化合物，可於活體外篩檢。於一項較佳具體實施例中，化合物係經篩檢，針對經培養之 WR21 細胞（衍生自細胞系 69-2 wap-ras 老鼠），關於增生之抑制及/或經改變之細胞形態學，特別是微管緊密。然後，可使用帶有 WR21 腫瘤細胞之無毛老鼠，進行陽性測試化合物之活體內篩檢。關於此篩檢方法之詳細擬案，係由 Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2)：145-150 描述。

其他篩檢化合物關於所要活性之方法，係為熟諳此藝者所習知。典型上，此種檢測係涉及抑制微管組裝及/或分解之檢測。關於微管組裝之檢測係例如由 Gaskin 等人, (1974) *J. Molec. Biol.*, 89：737-758 描述。美國專利 5,569,720 亦提供具有似培克里他索活性化合物之活體外與活體內檢測。

上述微管影響劑之安全且有效投藥方法，係為熟諳此藝者所已知。此外，其投藥係描述於標準文獻中。例如，許

多化學治療劑之投藥係描述於"醫師桌上參考資料"(PDR)中，例如 1996 版(醫療經濟學公司, Montvale, NJ 07645-1742, USA); 其揭示內容係併於本文供其參考。

式 IA 化合物及化學治療劑及/或放射療法之投藥量與頻率，係根據負責臨床師(醫師)之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療疾病之嚴重性。式 IA 化合物之劑量服用法，可為口服投藥，從 10 毫克至 2000 毫克/天，較佳為 10 至 1000 毫克/天，更佳為 50 至 600 毫克/天，在二至四(較佳為二)份分離劑量中，以阻斷腫瘤生長。亦可使用間歇性療法(例如三週中之一週，或四週中之三週)。

化學治療劑及/或放射療法可根據此項技藝中所習知之治療擬案投藥。熟諳此藝者將顯而易見的是，化學治療劑及/或放射療法之投藥可以改變，依被治療疾病及化學治療劑及/或放射療法對於該疾病之已知作用而定。而且，根據熟練臨床家之知識，治療擬案(例如投藥之劑量與次數)可鑒於所投予治療劑(意即抗贅瘤劑或放射)對於病患所發現之作用，及鑒於疾病對於所投予治療劑所發現之回應而改變。

於本發明之方法中，式 IA 化合物係與化學治療劑及/或放射同時或相繼投予。因此，例如化學治療劑與式 IA 化合物，或放射與式 IA 化合物應同時或基本上同時投予是無必要的。同時或基本上同時投藥之優點係良好地在熟練臨床家之決定範圍內。

而且，一般而言，式IA化合物與化學治療劑並非必須在相同醫藥組合物中投藥，且由於不同物理與化學特徵，可能必須藉由不同途徑投藥。例如，式IA化合物可以經口方式投予，以產生且保持其良好血液含量，而化學治療劑可以靜脈內方式投藥。投藥模式及投藥適當性之決定，在可能之情況下，於相同醫藥組合物中，係良好地在熟練臨床家之知識範圍內。最初投藥可根據此項技藝中已知之已確立擬案施行，然後，以所發現之作用為基礎，投藥之劑量、投藥模式及次數，可由熟練臨床家修正。

式IA化合物與化學治療劑及/或放射之特定選擇，係依負責醫師之診斷及其判斷病患症狀以及適當治療擬案而定。

式IA化合物與化學治療劑及/或放射可共同地(例如同時、基本上同時或在相同治療擬案中)或相繼地投予，依增生疾病之性質，病患之症狀，及欲被搭配(意即在單一治療擬案中)式IA化合物投予之化學治療劑及/或放射之實際選擇而定。

若式IA化合物與化學治療劑及/或放射未同時或基本上同時投予，則式IA化合物與化學治療劑及/或放射之最初投藥順序，可能不重要。因此，式IA化合物可首先投藥，接著投予化學治療劑及/或放射；或化學治療劑及/或放射可首先投予，接著投予式IA化合物。此交替投藥可在單一治療擬案期間重複。投藥順序與各治療劑在治療擬案期間投藥重複次數之決定，係在評估被治療疾病與病患之症狀後，良好地在熟練醫師之知識範圍內。

例如，化學治療劑及/或放射可首先投予，尤其是若其係為細胞毒劑時，然後治療係以式IA化合物之投藥持續，在測定有利之情況下，係接著投予化學治療劑及/或放射等等，直到治療擬案完成為止。

因此，當治療進行時，根據經驗與知識，執行醫師可根據個別病患之需求修改各擬案，關於此治療之一種成份(治療劑--意即式IA化合物、化學治療劑或放射)之投藥。

負責臨床師，在判斷所投予之劑量下之治療是否有效時，將考慮病患之一般福利，以及較明確跡象，譬如疾病相關病徵之舒解、腫瘤生長之抑制、腫瘤之實際收縮或轉移之抑制。腫瘤之大小可藉由標準方法度量，譬如放射學研究，例如CAT或MRI掃描，且連續度量法可用以判斷腫瘤生長是否已被阻滯或甚至逆轉。疾病相關徵候譬如疼痛之舒解，及整體症狀上之改善，亦可用以幫助判斷治療之有效性。

生物學實例

本發明化合物可用於治療CXC-趨化激素所媒介之症狀與疾病。此利用性係明示於其抑制IL-8與GRO- α 趨化激素之能力上，如藉由下述活體外檢測所証實者。

受體結合檢測：

CXCR1 SPA 檢測

對96井板之各井，10微克hCXCR1-CHO過度表現細胞膜(Biosignal)與200微克/井WGA-SPA珠粒(Amersham)之100微升反應混合物，係在CXCR1檢測緩衝液(25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM

CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 125 mM NaCl, 0.1% BSA)(Sigma) 中製成。配位體 [125I]-IL-8 (NEN) 之 0.4 nM 儲備液係在 CXCR1 檢測緩衝液中製成。待測化合物之 20X 儲備溶液係在 DMSO (Sigma) 中製成。IL-8 (R&D) 之 6 X 儲備溶液係在 CXCR2 檢測緩衝液中製成。將上述溶液按下述添加至 96- 井檢測板 (PerkinElmer) 中：10 微升待測化合物或 DMSO、40 微升 CXCR1 檢測緩衝液或 IL-8 儲備液、100 微升反應混合物、50 微升配位體儲備液(最後 [配位體] = 0.1 nM)。將檢測板在板振盪器上振盪 5 分鐘，然後培養 8 小時，接著於 Microbeta Trilux 計數器 (PerkinElmer) 中測定化合物 / 井。總結合 -NSB (250 nM IL-8) 之抑制 %，係測定 IC₅₀ 值。

替代 CXCR1 SPA 檢測

使用得自 Biosignal Packard 之 CXCR1-表現細胞膜之提案

對各 50 微升反應物，係在 CXCR1 檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.8, 0.1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl)(Sigma) 中，製備具有比活性為 0.05 微微莫耳 / 毫克之 0.25 微克 / 微升 hCXCR1-CHO 過度表現細胞膜 (Biosignal Packard) 與 25 微克 / 微升 WGA-SPA 珠粒 (Perkin Elmer 生命科學) 之工作儲備液。將此混合物在冰上培養 30 分鐘，然後在 2500 rpm 下離心 5 分鐘。使珠粒與細胞膜再懸浮於 CXCR1 檢測緩衝液中，至與最初混合物中相同之濃度。配位體 [¹²⁵I]-IL-8 (Perkin Elmer 生命科學) 之 0.125 nM 儲備液係在 CXCR1 檢測緩衝液中製成。將待測化合物首先藉由半對數在 DMSO (Sigma) 中連續性地稀釋，然後在 CXCR1 檢測緩衝液中稀釋 20 倍。將上述溶液按下述添加

至 Corning NBS (非結合表面) 96-井檢測板中：20 微升待測化合物或 5% DMSO (最後 [DMSO] = 2%)、20 微升細胞膜及 SPA 珠粒混合物 (最後 [細胞膜] = 5 微克 / 反應物；最後 [SPA 珠粒] = 500 微克 / 反應物)、10 微升配位體儲備液 (最後 [125 I-IL-8] = 0.025 nM)。將檢測板培養 4 小時，然後在 Microbeta Trilux 計數器 (Perkin Elmer 生命科學) 中測定化合物 / 井。IC₅₀ 值係使用非線性回歸分析，在 GraphPad Prism 中定量。

替代 CXCR1 SPA 檢測

使用得自 Euroscreen 之 CXCR1-表現細胞膜之擬案

對各 50 微升反應物，係在 CXCR1 檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.8, 2.0 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 125 mM NaCl)(Sigma) 中，製備具有比活性為 3.47 微微莫耳 / 毫克之 0.025 微克 / 微升 hCXCR1-CHO 過度表現細胞膜 (Euroscreen) 與 5 微克 / 微升 WGA-SPA 珠粒 (Perkin Elmer 生命科學) 之工作儲備液。將此混合物在冰上培養 5 分鐘。配位體 [125 I]-IL-8 (Perkin Elmer 生命科學) 之 0.125 nM 儲備液係在 CXCR1 檢測緩衝液中製成。將待測化合物首先藉由半對數在 DMSO (Sigma) 中連續性地稀釋，然後在 CXCR1 檢測緩衝液中稀釋 13.3 倍。將上述溶液按下述添加至 Corning NBS (非結合表面) 96-井檢測板中：20 微升待測化合物或 7.5% DMSO (最後 [DMSO] = 3%)、20 微升細胞膜及 SPA 珠粒混合物 (最後 [細胞膜] = 0.5 微克 / 反應物；最後 [SPA 珠粒] = 100 微克 / 反應物)、10 微升配位體儲備液 (最後 [125 I-IL-8] = 0.025 nM)。將檢測板培養 4 小時，然後在 Microbeta Trilux 計數器 (Perkin Elmer 生命科學) 中測定化合物 / 井。IC₅₀ 值係使用非

線性回歸分析，在 GraphPad Prism 中定量。

關於 CXCR1 檢測，實例 1 至 35 化合物具有 K_i 在 91 nM 至 23,000 nM 之範圍內。實例 6 化合物具有 K_i 為 91 nM，而實例 1 化合物具有 K_i 為 808 nM。

CXCR2 SPA 檢測

對 96 井板之各井，4 微克 hCXCR2-CHO 過度表現細胞膜 (Biosignal) 與 200 微克 / 井 WGA-SPA 珠粒 (Amersham) 之 100 微升反應混合物，係在 CXCR2 檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2) 中製成。配位體 $[^{125}\text{I}]\text{-IL-8}$ (NEN) 之 0.4 nM 儲備液係在 CXCR2 檢測緩衝液中製成。待測化合物之 20X 儲備溶液係在 DMSO (Sigma) 中製成。GRO- α (R&D) 之 6 X 儲備溶液係在 CXCR2 檢測緩衝液中製成。將上述溶液按下述添加至 96-井檢測板 (PerkinElmer 或 Corning) 中：10 微升待測化合物或 DMSO、40 微升 CXCR2 檢測緩衝液或 GRO- α 儲備液、100 微升反應混合物、50 微升配位體儲備液 (最後 [配位體] = 0.1 nM)。當製成待測化合物在 DMSO 中之 40 X 儲備溶液時，則使用上述擬案，惟替代 5 微升待測化合物或 DMSO，並使用 45 微升 CXCR2 檢測緩衝液。於 Microbeta Trilux 計數器 (PerkinElmer) 中測定化合物 / 井之前，使檢測板在板振盪器上振盪 5 分鐘，然後培養 2-8 小時。測定總結合減去非專一性結合 (250 nM Gro- α 或 50 μM 拮抗劑) 之抑制%，並計算 IC_{50} 值。本發明化合物具有 $\text{IC}_{50} < 5 \mu\text{M}$ 。

替代 CXCR2 SPA 檢測

使用 CXCR2 50 微升檢測之擬案

對各 50 微升反應物，係在 CXCR2 檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 2.0 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2) (Sigma) 中，製備具有比活性為 0.4 微微莫耳 / 毫克之 0.031 微克 / 微升 hCXCR2-CHO 過度表現細胞膜 (Biosignal Packard) 與 2.5 微克 / 微升 WGA-SPA 珠粒 (Perkin Elmer 生命科學) 之工作儲備液。將此混合物在冰上培養 5 分鐘。配位體 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer 生命科學) 之 0.50 nM 儲備液係在 CXCR2 檢測緩衝液中製成。將待測化合物首先藉由半對數在 DMSO (Sigma) 中連續性地稀釋，然後在 CXCR2 檢測緩衝液中稀釋 13.3 倍。將上述溶液按下述添加至 Corning NBS (非結合表面) 96-井檢測板中：20 微升待測化合物或 7.5% DMSO (最後 [DMSO] = 3%)、20 微升細胞膜及 SPA 珠粒混合物 (最後 [細胞膜] = 0.625 微克 / 反應物；最後 [SPA 珠粒] = 50 微克 / 反應物)、10 微升配位體儲備液 (最後 [^{125}I]-IL-8] = 0.10 nM)。將檢測板培養 2 小時，然後在 Microbeta Trilux 計數器 (Perkin Elmer 生命科學) 中測定化合物 / 井。IC₅₀ 值係使用非線性回歸分析，在 GraphPad Prism 中定量。

替代 CXCR2 SPA 檢測

使用 CXCR2 200 微升檢測之提案

對各 200 微升反應物，係在 CXCR2 檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 2.0 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2) (Sigma) 中，製備具有比活性為 0.6 微微莫耳 / 毫克之 0.02 微克 / 微升 hCXCR2-CHO 過度表現細胞膜 (Biosignal Packard) 與 2 微克 / 微升 WGA-SPA 珠粒 (Perkin Elmer 生命科學) 之工作儲備液。將此混合物在冰上培養 5 分鐘。配位體 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer 生命科學) 之 0.40 nM

儲備液係在 CXCR2 檢測緩衝液中製成。將待測化合物首先藉由半對數在 DMSO (Sigma) 中連續性地稀釋，然後在 CXCR2 檢測緩衝液中稀釋 20 倍。將上述溶液按下述添加至 Corning NBS (非結合表面) 96-井檢測板中：50 微升待測化合物或 10% DMSO (最後 [DMSO] = 2.5%)、100 微升細胞膜及 SPA 珠粒混合物 (最後 [細胞膜] = 2 微克 / 反應物；最後 [SPA 珠粒] = 200 微克 / 反應物)、50 微升配位體儲備液 (最後 [125 I-IL-8] = 0.10 nM)。將檢測板培養 2 小時，然後在 Microbeta Trilux 計數器 (Perkin Elmer 生命科學) 中測定化合物 / 井。IC₅₀ 值係使用非線性回歸分析，在 GraphPad Prism 中定量。

關於 CXCR2 檢測，實例 1 至 35 之化合物具有 K_i 在 7.5 nM 至 1,900 nM 之範圍內，實例 6 化合物具有 K_i 為 14 nM，而實例 1 化合物具有 K_i 為 28 nM。

鈣螢光檢測 (FLIPR)

將以 hCXCR2 與 G_{α_i/q} 安定轉染之 HEK 293 細胞，在每井 10,000 個細胞下，覆蓋於聚-D-離胺酸黑色 / 透明板 (Becton Dickinson) 中，並於 5% CO₂，37°C 下，培養 48 小時。然後，將培養物與 4 mM fluo-4, AM (分子探測物) 在染料裝填緩衝劑 (1% FBS, HBSS w. Ca & Mg, 20 mM HEPES (Cellgro), 2.5 mM Probenicid (Sigma)) 中，培養 1 小時。將培養物以洗滌緩衝劑 (HBSS w Ca & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid (2.5 mM)) 洗滌三次，接著添加 100 微升 / 井洗滌緩衝劑。

在培養期間，將化合物在 0.4% DMSO (Sigma) 與洗滌緩衝劑中製成 4X 儲備液，並添加至其第一個添加板中之個別井

內。IL-8 或 GRO- α (R&D 系統) 濃度，係在洗滌緩衝劑+0.1% BSA 中製成 4X，並添加至其第二個添加板中之個別井內。

然後，將培養板與兩個添加板置於 FLIPR 照影系統中，以在添加化合物，接著是配位體時，測定鈣螢光上之變化。簡言之，係將 50 微升化合物溶液或 DMSO 溶液添加至個別井中，並藉由 FLIPR 度量鈣螢光上之變化，歷經 1 分鐘。在此儀器內培養 3 分鐘後，接著添加 50 微升配位體，並藉由 FLIPR 儀器度量鈣螢光上之變化，歷經 1 分鐘。測定各刺激曲線下之面積，並使用數值，以測定藉由化合物(催動劑)之刺激%，及對配位體(0.3 nM IL-8 或 GRO- α)之總鈣回應之抑制%，以提供待測化合物之 IC₅₀ 值。

對 293-CXCR2 之趨化性檢測

趨化性檢測係使用 Fluorblock 插入物 (Falcon)，對 293-CXCR2 細胞(過度表現人類 CXCR2 之 HEK-293 細胞)設立。目前所使用之標準擬案係如下述：

1. 於 37°C 下，將插入物以膠原 IV (2 微克/毫升)塗覆，歷經 2 小時。
2. 移除膠原，並使插入物風乾過夜。
3. 將細胞以 10 μ M 鈣黃綠素 AM (分子探測物)標識，歷經 2 小時。標識係在具有 2% FBS 之完全培養基中進行。
4. 化合物之稀釋液係在最少培養基 (0.1% BSA) 中製成，並置於插入物之內部，該插入物係置放在 24 井板之井內部。在井內者為最少培養基中 0.25 nM 濃度下之 IL-8。將細胞洗滌，並再懸浮於最少培養基中，及在每個插入物 50,000

個細胞之濃度下，置於插入物之內側。

5. 使板培養2小時，並移除插入物，及放置在新24井中。

螢光係在刺激=485 nM，且發射=530 nM下偵測。

細胞毒性檢測

對 CXCR2 化合物之細胞毒性檢測，係在 293-CXCR2 細胞上進行。在高濃度下，測試化合物濃度之毒性，以測定其是否可在結合與細胞為基礎之檢測中，用於進一步評估。擬案係如下述：

1. 將 293-CXCR2 細胞，於每井 5000 個細胞之濃度下，在完全培養基中，覆蓋過夜。
2. 化合物之稀釋液係在最少培養基 w/0.19% BSA 中製成。倒出完全培養基，並添加化合物之稀釋液。使板培養 4、24 及 48 小時。將細胞以 10 μ M 鈣黃綠素 AM 標識，歷經 15 分鐘，以測定細胞存活力。偵測方法係與上述相同。

軟性瓊脂檢測

將 10,000 個 SKMEL-5 細胞 / 井放置在具有化合物之不同稀釋液之 1.2% 瓊脂與完全培養基之混合物中。瓊脂之最後濃度為 0.6%。於 21 天後，以 MTT 溶液 (1 毫克 / 毫升，在 PBS 中) 使存活之細胞菌落染色。然後，將板掃描，以測定菌落數目與大小。IC₅₀ 係經由將總面積對化合物濃度比較而測得。

CCR7 細胞膜製劑

Ba/F3-CCR7 細胞膜係按先前所述製成 (Hipkin 等人, *J. Biol. Chem.*, 272, 1997, 13869-76)。藉由離心使細胞形成粒狀，在均化緩衝劑 (10 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 3 mM EGTA, pH 7.6) 與 1 μ M

PMSF 中，在冰上培養 30 分鐘。然後，使用具有 12 衝程之攪拌器型 RZR3 Polytron 均化器 (Caframo, Warton, Ont.)，在 900 RPM 下，以 Dounce 均化器使細胞溶解。在 500X 克下，藉由離心 5 分鐘，移除完整細胞與核。然後，在 100,000X 克下，藉離心 30 分鐘，使上層清液中之細胞膜粒化。接著，使細胞膜再懸浮於甘胺鹽甘胺酸緩衝劑 (20 mM 甘胺鹽甘胺酸, 1 mM MgCl_2 , 250 mM 蔗糖, pH 7.2) 中，分成數液份，迅速冷凍，並儲存於 -80°C 下。

CCR7 [^3S]GTP γS 交換檢測

鳥嘌呤核糖苷 5'-[$\gamma\text{-}^3\text{S}$]三磷酸 ([^3S]GTP γS 三乙基銨鹽；比活性 = 1250 Ci/毫莫耳；NEN Boston, MA) 之交換，係按先前所述 (Cox 等人, *Mol. Pharmacol.*, 59, 2001, 707-15)，使用閃爍親近檢測 (SPA) 度量。對各檢測點，係將 2 微克細胞膜在室溫下，以 200 微克麥牙凝集素塗覆之 SPA 珠粒 (WGA-SPA；Amersham, Arlington Heights, IL) 在 SPA 結合緩衝劑 (50 mM HEPES, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, pH 7.6) 中預培養 30 分鐘。將珠粒與細胞膜轉移至 96-井同型板 (Wallac, Gaithersburg, MD) 中，並以 10 μM 鳥嘌呤核糖苷 5'-二磷酸鹽 (GDP)，於 2 nM MIP-3 β 及 / 或化合物存在或不存在下，於室溫下培養 60 分鐘。在添加 0.1 nM [^3S]GTP γS 之後，持續培養另外 60 分鐘。使用 1450 Microbeta Trilux 計數器 (Wallac, Gaithersburg, MD) 度量細胞膜結合之 [^3S]GTP γS 。

實例 1 至 35 化合物具有 EC_{50} 在 22 nM 至 120 μM 之範圍內。實例 6 化合物具有 EC_{50} 為 22 nM，而實例 3 化合物具有 EC_{50} 為

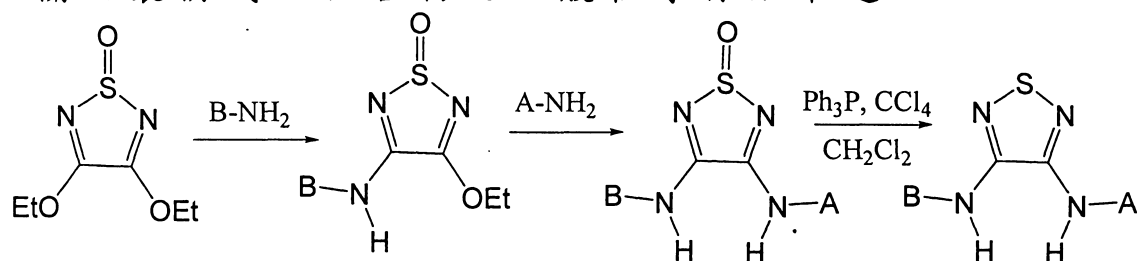
880 nM。

大白鼠角叉菜膠引致之熱痛覺過敏

雄性史泊格多利 (Sprague-Dawley) 大白鼠 (查理士河 (Charles River) 實驗室；150-200 克) 可被保持在正常罩殼與照明條件下，其中食物與水係無限制地供應。可測試每隻動物關於其對熱源之基線足掌縮回回應，其方式是將動物安置在足底測試單元 (Ugo Basile, Italy) 中，其中光源係在其足掌下方移動，並度量縮回時間。然後，可使動物經口服用本發明之化合物，接著趁在異戊喃 (isofurane) 麻醉下，可以足底內方式注射 100 微升鹽水中之 2-3 毫克 λ 角叉菜膠 (FMC 膠體)。三小時後，可再度量動物對熱源之縮回回應。亦可分析足底組織之髓過氧化酶含量，作為嗜中性白血球浸潤之替代品。

式 IA 化合物可藉由熟諳此藝者已知之方法，在下列反應圖式中，及在下文製備與實例中製成。

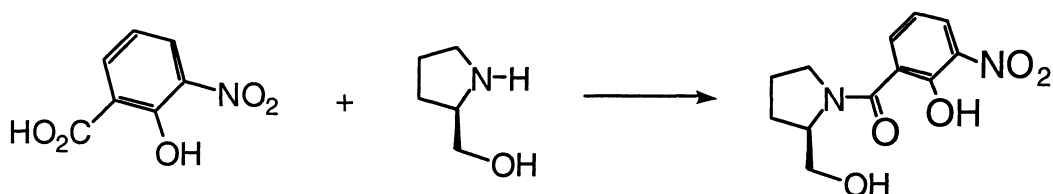
關於製備式 IA 化合物之一般程序係如下述：



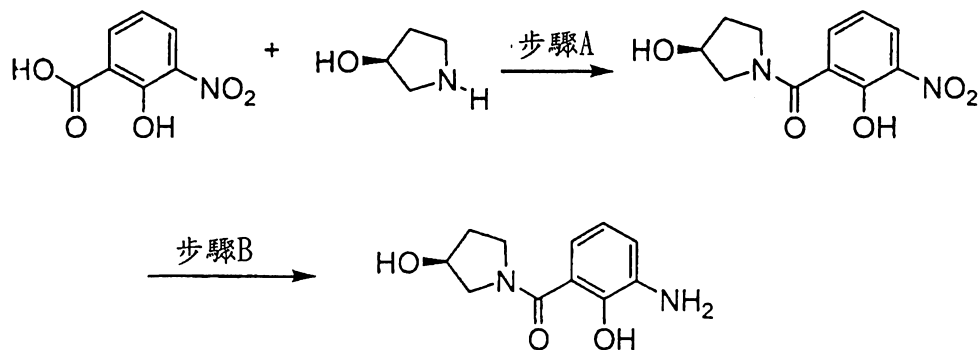
本發明化合物係以下述方式製備，使胺 (無論是 A-NH₂ 或 B-NH₂) 與根據文獻製成之已知二乙氧基噻二唑單氧化物縮合，獲得單乙氧基噻二唑氧化中間物。此中間物與市購可得或所製成胺 (無論是 A-NH₂ 或 B-NH₂) 之後續縮合，係提供所要之 3,4-二胺基單氧化中間物，使其以三苯膦與四氯化碳在二氯甲烷中還原，以產生最後噻二唑趨化激素拮抗劑。

【實施方式】

於本文中所揭示之本發明，係以下述製備與實例舉例，其不應被解釋為限制揭示內容之範圍。替代機制途徑與類似結構，對熟諳此藝者可為顯而易見的。

製備實例 1

將 3-硝基柳酸 (500 毫克，2.7 毫莫耳)、DCC (563 毫克) 及醋酸乙酯 (10 毫升) 合併，並攪拌 10 分鐘。添加 (R)-(-)-2-四氫吡咯甲醇 (0.27 毫升)，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌過夜。將固體過濾，並以 1N NaOH 洗滌濾液。使水相酸化，並以 EtOAc 萃取。使所形成之有機相以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。殘留物藉預備之板層析法純化 (矽膠，5% MeOH/ 以 AcOH 飽和之 CH_2Cl_2)，獲得產物 (338 毫克，46%， $\text{MH}^+ = 267$)。

製備實例 2步驟 A

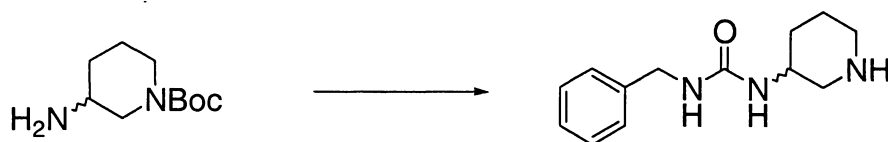
將 3-硝基柳酸 (9.2 克)、六氟磷酸溴基三吡咯啶基鎂

(PyBroP, 23 克) 及 N,N-二異丙基乙胺 (DIEA, 26 毫升), 在無水 CH_2Cl_2 (125 毫升) 中合併, 並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。添加 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中之 (R)-(+)-3-四氫吡咯醇 (8.7 克), 歷經 25 分鐘, 並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌過夜。以 1M NaOH (水溶液) 萃取混合物, 並拋棄有機相。使水相以 1M HCl (水溶液) 酸化, 以 EtOAc 萃取, 以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得粗產物 (7 克), 使用之而無需進一步純化。

步驟 B

於氬大氣下, 將得自上述步驟 A 之粗產物在 MeOH (100 毫升) 中, 與 10% Pd/C (0.7 克) 一起攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾, 於真空中濃縮濾液, 及使所形成之殘留物藉管柱層析純化 (矽膠, 10% MeOH/ 以 NH_4OH 飽和之 CH_2Cl_2), 而得產物 (2.5 克, 41%, $\text{MH}^+=223$)。

製備實例 2.1



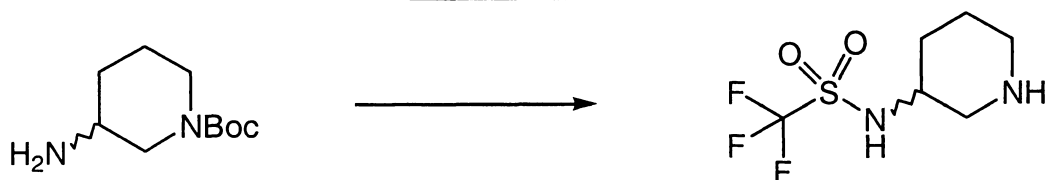
在已溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之 N-BOC-3-(胺基)六氫吡啶 (0.5 克) 內, 添加異氰酸苄酯 (3 毫莫耳)。於攪拌 2 小時後, 添加胺清除劑樹脂 (1.9 毫莫耳), 並將混合物攪拌過夜, 過濾, 將樹脂以 CH_2Cl_2 與甲醇逆洗滌, 及在真空中濃縮有機物質。將粗製物質在 4N HCl/ 二氧陸園 (40 毫升) 中攪拌 2.5 小時, 然後, 於真空中濃縮, 獲得標題化合物 (41%, $\text{MH}^+=369$)。

製備實例 2.2-2.6

按照製備實例 2.1 中所提出之程序，但使用下表中所示之異氰酸酯(或氯甲酸酯)，獲得胺類，並使用之而無需進一步純化。

製備實例	胺	異氰酸酯	胺
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

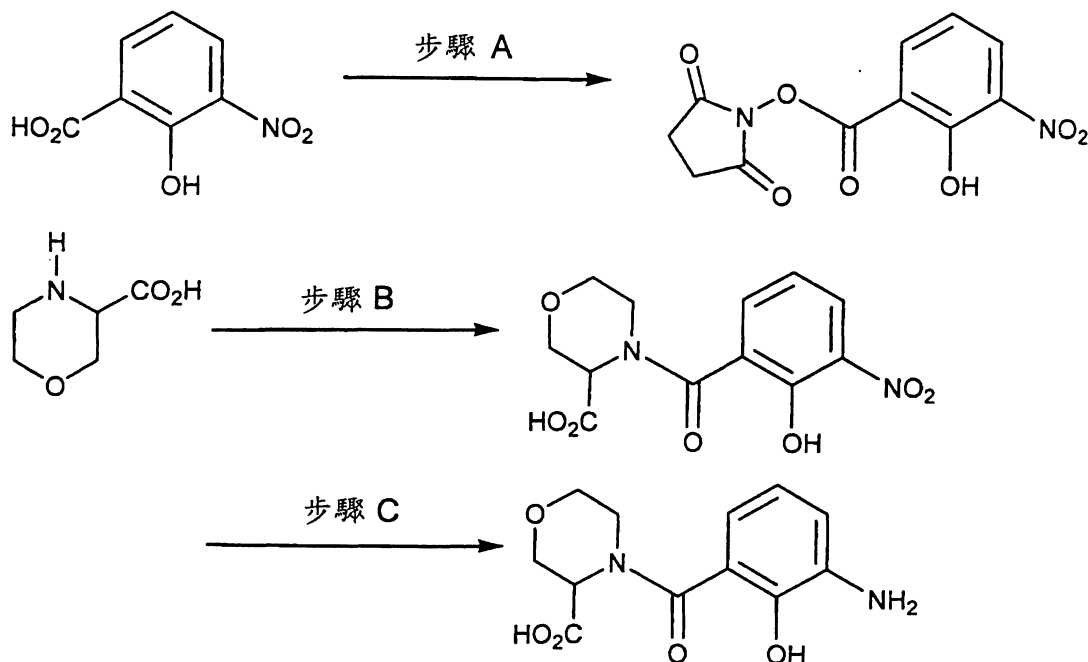
製備實例 2.7



在已溶於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中之 N-BOC-3-(胺基)六氫吡啶 (5 毫莫耳) 內，添加三氟甲烷磺酸酐 (5 毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。使混合物於真空中濃縮，以 CH_2Cl_2 (10 毫升) 稀釋，及以三氟醋酸 (10 毫升) 處理。於攪拌 2 小時後，使混合

物在真空中濃縮，而得標題化合物 (43%， $MH^+=233.1$)。

製備實例 2.8



步驟 A

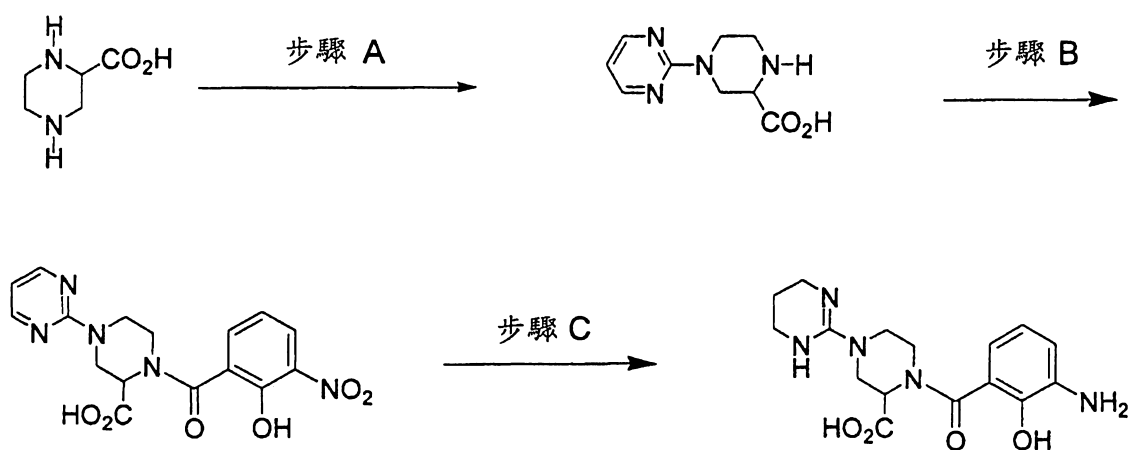
將 3-硝基柳酸 (5 毫莫耳) 與 N-羥基琥珀醯亞胺 (5 毫莫耳) 添加至 2% DMF/ CH_2Cl_2 溶液中，接著添加 DCC (5 毫莫耳)。於攪拌 2 小時後，將混合物過濾，並在真空中濃縮，及將殘留物直接使用於步驟 B 中。

步驟 B

使得自上述步驟 A 之產物懸浮於 DMF 中，並於其中添加 CH_2Cl_2 (10 毫升)/DMF (5 毫升) 中之嗎福啉基-2-羧酸 HCl (5 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (10 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜，過濾，以 1N NaOH (50 毫升) 鹼化，以 CH_2Cl_2 洗滌，以 5N HCl 酸化，及以 EtOAc 萃取。使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之化合物，將其直接使用於步驟 C 中 ($MH^+=296$)。

步驟 C

按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 B 之產物，獲得標題化合物 (23%， $MH^+=267$)。

製備實例 2.9步驟 A

將 2-六氫吡咩羧酸及 2-氯基-1,3-嘓啶與三乙胺及 MeOH 一起攪拌。於回流下攪拌過夜後，將混合物過濾，並在真空中濃縮，而得所要之化合物，將其直接使用於步驟 B 中 ($MH^+=209$)。

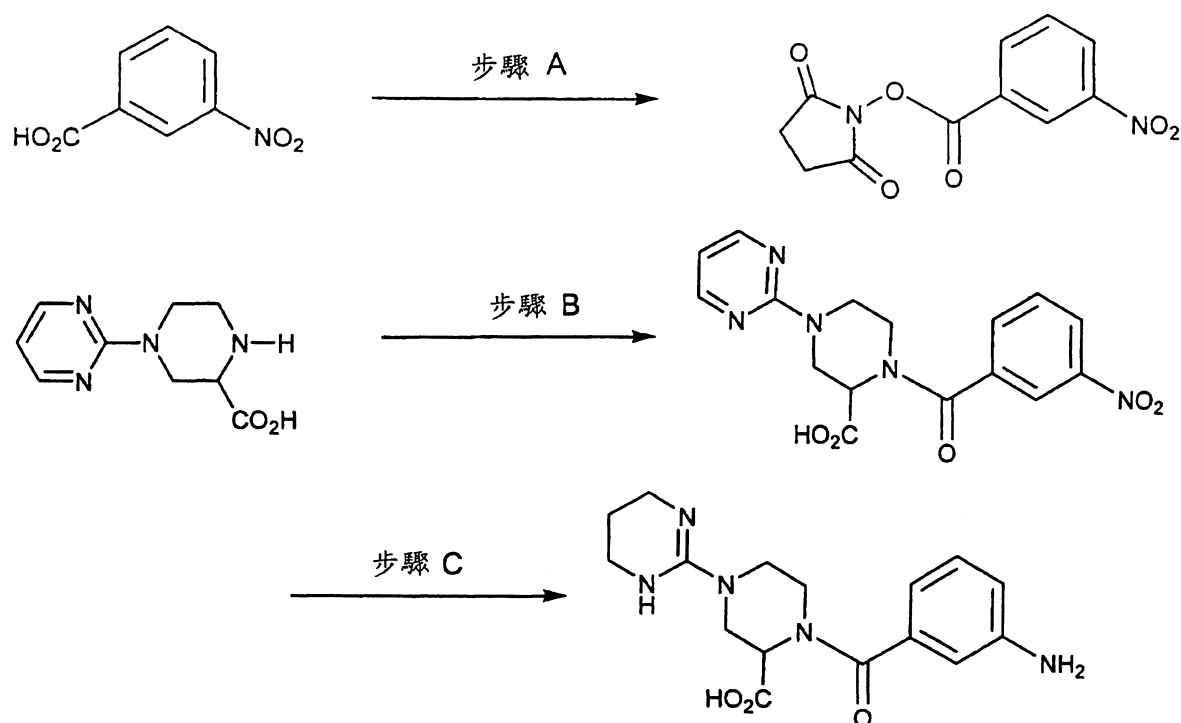
步驟 B

按照如製備實例 2.8 步驟 B 之類似程序，惟使用得自上述製備實例 2.9 步驟 A 之產物，獲得所要之化合物 (41%， $MH^+=374$)。

步驟 C

按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 B 之產物，獲得所要之化合物 (99%， $MH^+=344$)。

製備實例 2.10

步驟 A

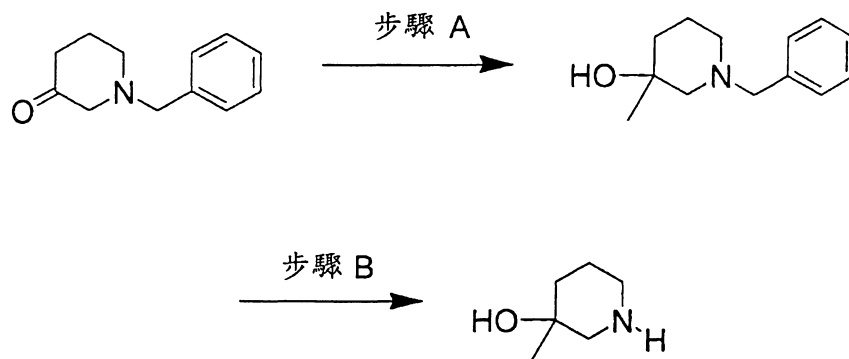
按照如製備實例 2.8 步驟 A 之類似程序，惟使用 3-硝基苯甲酸，獲得所要之化合物，並直接使用於步驟 B 中。

步驟 B

按照如製備實例 2.8 步驟 B 之類似程序，惟使用得自製備實例 2.9 步驟 A 與製備實例 2.10 步驟 A 之產物，獲得所要之化合物 (86%)。

步驟 C

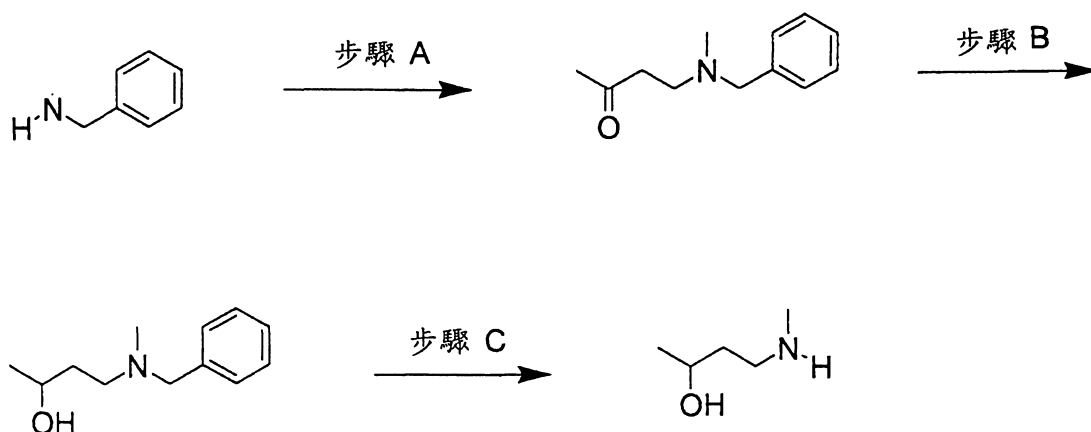
按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 B 之產物，獲得所要之化合物 (67%， $MH^+ = 331$)。

製備實例 2.11步驟 A

將 N-苄基六氫吡啶酮 (2 克, HCl 鹽, 水合物) 與 THF (20 毫升) 一起攪拌, 濃縮至乾涸, 及置於高真空中。於 THF (20 毫升) 中稀釋殘留物, 並經由注射器添加甲基鋰 (2.5 當量, 1.6N, 在 Et₂O 中)。於攪拌 3 小時後, 使混合物在真空中濃縮, 以水稀釋, 以 CH₂Cl₂ 萃取, 及以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。過濾, 並於真空中濃縮, 獲得所要之產物 (50%, MH⁺=205)。

步驟 B

按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序, 但使用得自上述步驟 A 之產物, 獲得標題化合物 (95%, MH⁺=116)。

製備實例 2.12步驟 A

在已溶於丙酮(50 毫升)中之 N-苄基-N-甲胺(20 毫莫耳)內，添加濃 HCl(20 毫莫耳)、聚甲醛(30 毫莫耳)及 2-丙醇(2 毫升)。於回流下攪拌過夜後，使混合物在真空中濃縮，以水稀釋，鹼化至 pH 14，及以醚萃取。使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之產物(98%)，將其直接使用於步驟 B 中。

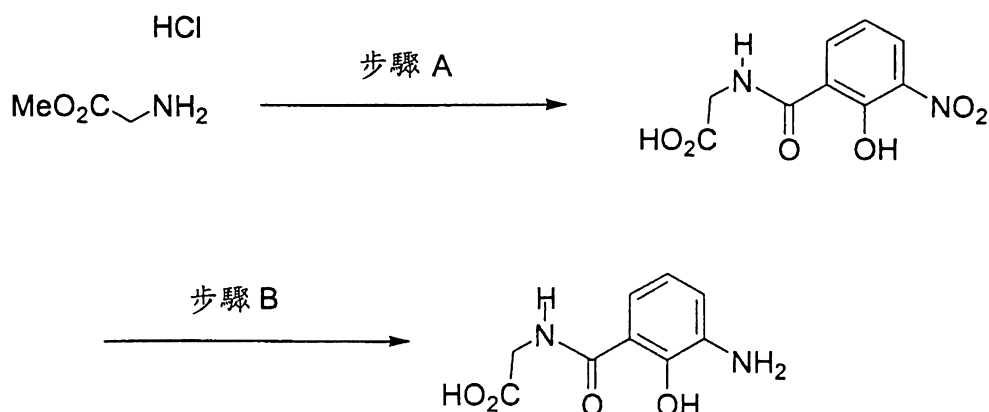
步驟 B

使得自上述步驟 A 之產物(500 毫克)溶於 MeOH(20 毫升)中，並在其中添加 NaBH₄(50 毫克)。於攪拌 10 分鐘後，使溶液在真空中濃縮，而得所要之化合物，將其直接使用於步驟 C 中，無需純化。

步驟 C

將得自上述步驟 B 之產物以 MeOH(20 毫升)稀釋，並於其中添加 AcOH(0.1 毫升)、催化量之 Pd/C(10%)，及將混合物在 H₂ 大氣(氣瓶)下攪拌過夜。過濾混合物，添加二氧陸園(1 毫升)中之 4N HCl，及使混合物於真空中濃縮，而得所要之化合物，其係直接使用，無需純化。

製備實例 2.13

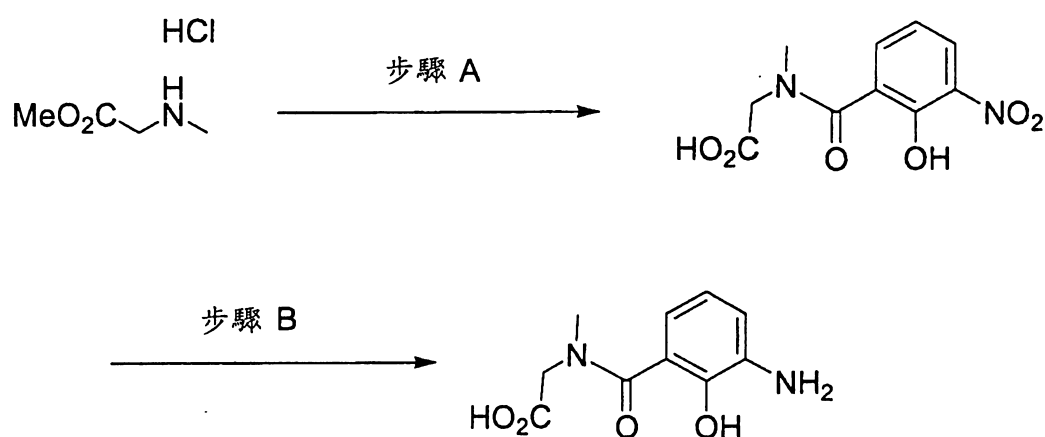


步驟 A

按照如製備實例 2 步驟 A 之類似程序，惟使用甘胺酸甲酯，獲得所要之酯。將混合物倒入 200 毫升 1N NaOH 中，然後，以二氯甲烷萃取。將 pH 值調整至 1，並添加 NaCl，直到飽和為止。數小時後，過濾所形成之沉澱物，並以冷水洗滌，而得所要之產物 (42%)。

步驟 B

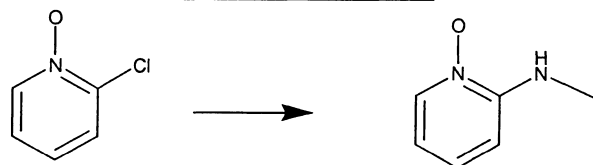
按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 A 之產物，獲得標題化合物 (95%)。

製備實例 2.14步驟 A

按照如製備實例 2.13 步驟 A 中之類似程序，惟使用 N-甲基甘胺酸甲酯，獲得所要之產物 (18%)。

步驟 B

按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 A 之產物，獲得標題化合物 (95%， $\text{MH}^+=225$)。

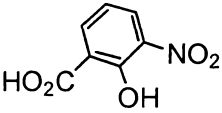
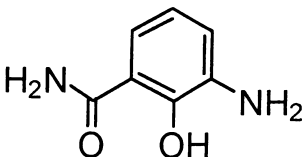
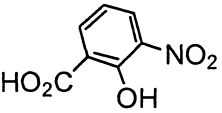
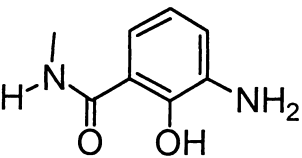
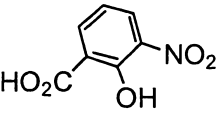
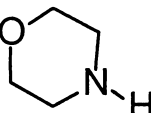
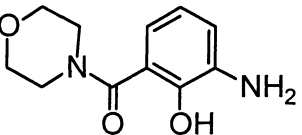
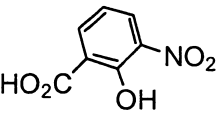
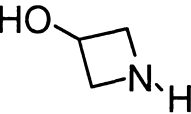
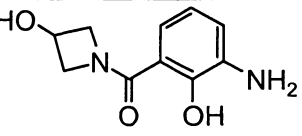
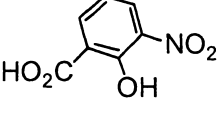
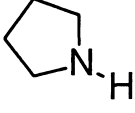
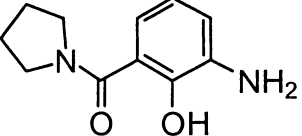
製備實例 2.16

將上述 N-氧化物 (2 克) 與 $\text{H}_2\text{NMe}/\text{H}_2\text{O}$ (15 立方公分) 合併，並加熱至 140°C 過夜。添加碳酸鉀 (1.3 克)，並於真空中濃縮混合物。以 EtOH 萃取，並於真空中濃縮濾液，獲得 1.56 克粗製胺 ($\text{MH}^+=125$)。

製備實例 3-10.50

按照製備實例 1-2 中所提出之程序，但使用下表中所示之羧酸、胺及偶合劑 [DCC (製備實例 1) 或 PyBrop (製備實例 2)]，獲得所指示之醯胺產物，並使用之而無需進一步純化。

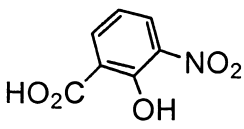
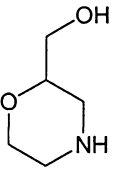
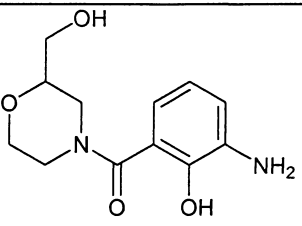
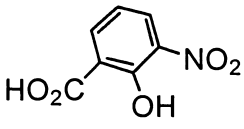
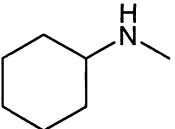
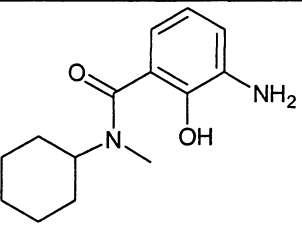
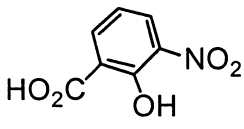
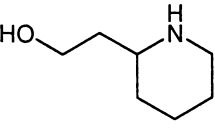
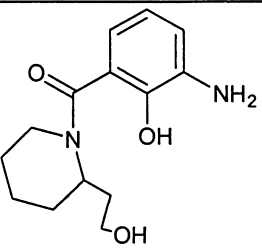
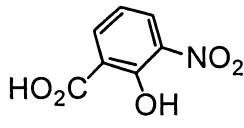
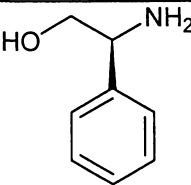
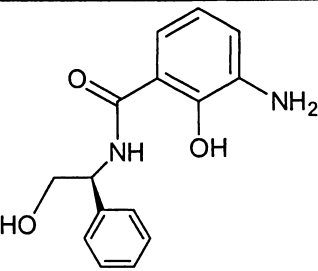
製備實例	羧酸	胺	產物 1. 偶合劑 2. %產率 3. MH^+
3			 1. PyBrop 2. 87, 86 3. 181
4			 1. PyBroP 2. 49 3. 209

5		NH_3	 1. PyBroP 2. 95 3. 153
6		$-\text{NH}_2$	 1. PyBroP 2. 83 3. 167
7			 1. PyBroP 2. 76 3. 223
8			 1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9			 1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207

10			
			1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1			
			1. PyBroP 2. 30,88 3. 193
10.2			
			1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3			
			1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4			
			1. PyBroP 2. 29 3. 209

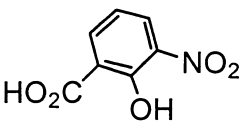
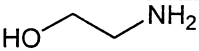
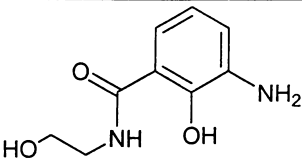
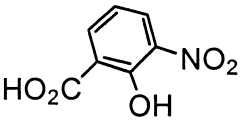
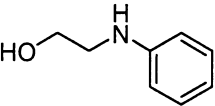
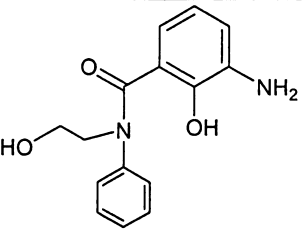
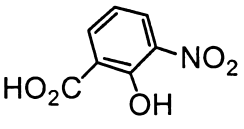
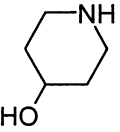
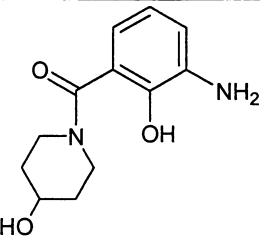
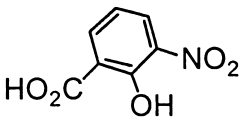
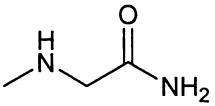
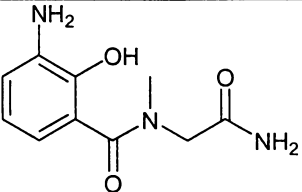
10.5			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 	<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 32,99 3. 367.9
10.7			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8			<ol style="list-style-type: none"> 1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 	<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1

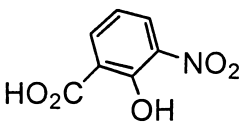
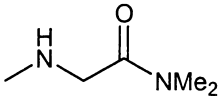
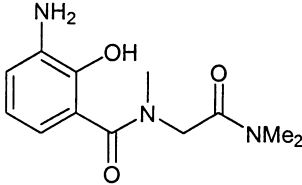
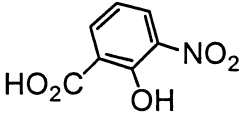
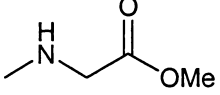
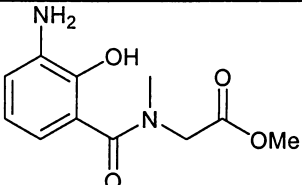
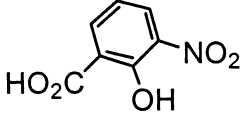
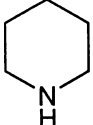
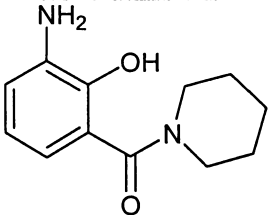
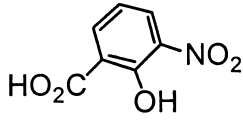
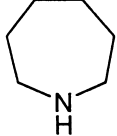
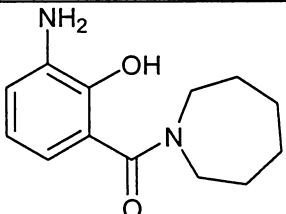
10.10		2.12 	
			1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10.13		2.4 	
			1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 	
			1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 	
			1. PyBroP 2. 41 3. 369.1
10.16		2.3 	
			1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 	
			1. PyBroP 2. 56 3. 308

10.18		12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9
10.19			 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20			 1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21			 1. PyBroP 2. 64,95 3. 273

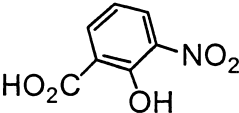
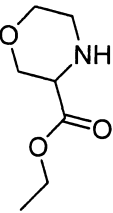
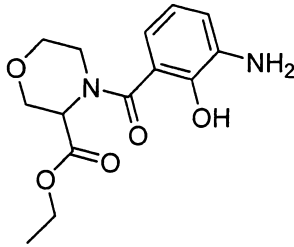
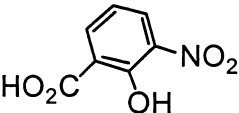
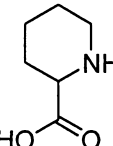
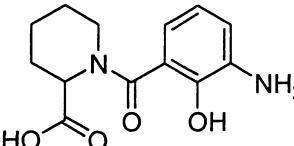
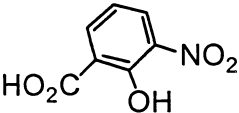
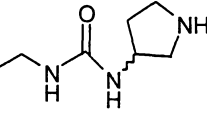
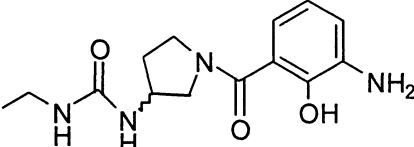
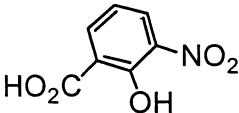
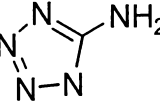
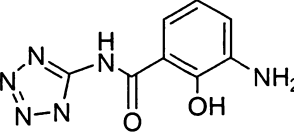
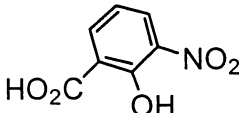

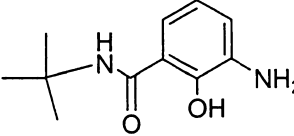
10.22			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 44,95 3. 281
10.24			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 41,95 3. 281.1
10.25			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 48,95 3. 257

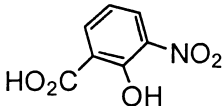
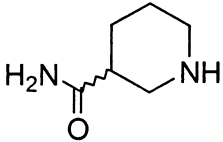
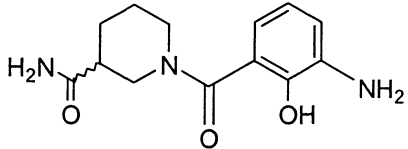
10.26			<ol style="list-style-type: none"> 1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 52,95 3. 237.1
10.29			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 31,95 3. 259.1
10.30			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 54,95 3. 250.9
10.31			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 64,95 3. 210.9

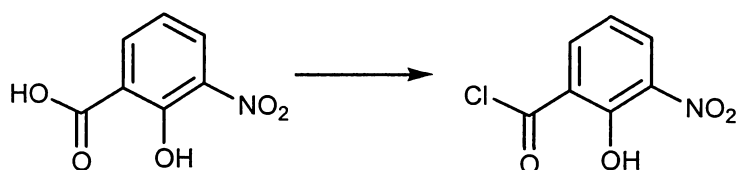
10.32			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 197
10.33			 1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34			 1. PyBroP 2. 51,95 3. 237.1
10.35			 1. PyBroP 2. 60,90 3. 224

10.36			 <ol style="list-style-type: none">1. PyBroP2. 65,993. 252
10.37			 <ol style="list-style-type: none">1. PyBroP2. 58,993. 239
10.38			 <ol style="list-style-type: none">1. PyBroP2. 35,993. 221.1
10.39			 <ol style="list-style-type: none">1. PyBroP2. 42,993. 235.2

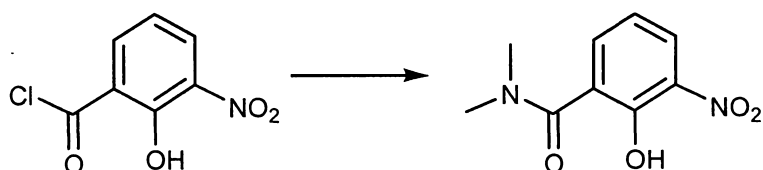
10.40			<ol style="list-style-type: none"> 1. DCC 2. 32,99 3. 293.1
10.41			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 45,99 3. 223.1
10.42			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 55,81 3. 251.1
10.43			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 68,66 3. 224.9
10.44			<ol style="list-style-type: none"> 1. PyBroP 2. 68,66 3. 241.1

10.45		12.3 	 1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46			 1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 	 1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48			 1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49			 1. DCC 2. 16,99 3. 209.0

10.50			 <ol style="list-style-type: none"> 1. DCC 2. 18,99 3. 264.0
-------	---	---	---

製備實例 10.55製備實例 3 之替代程序步驟 A

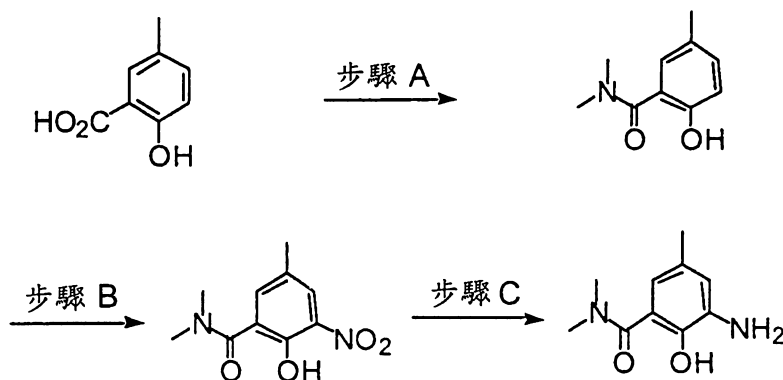
在已溶於二氯甲烷(150 毫升)中之硝基柳酸(3 克)內，於室溫下添加氯化草酰(4.3 毫升)與 DMF (0.01 當量)。於攪拌一天後，使混合物在真空中濃縮，而得半固體，將其直接使用於步驟 B 中。

步驟 B

於得自步驟 A 之物質中，其已在二氯甲烷(50 毫升)中稀釋並冷卻至 0°C，添加 THF 中之二甲胺(2N 溶液，24.6 毫升)與三乙胺(4 當量)。於室溫下攪拌 24 小時後，使混合物於真空中濃縮，以 1M 氫氧化鈉(30 毫升)稀釋，且半小時後，以二氯甲烷洗滌。使水相以 6M HCl(水溶液)酸化，以二氯甲烷萃取，並將有機相以水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物(3.2 克，93%)。

步驟 C

將得自上述步驟 B 之產物 (6 克)、10% Pd/C (0.6 克) 及 EtOH (80 毫升) 之混合物，於帕爾振盪器中，在氫 (40 psi) 及室溫下攪拌 2 天。經過矽藻土過濾，並於真空中濃縮，獲得標題產物 (5.1 克，99%， $MH^+ = 181$)。

製備實例 11步驟 A

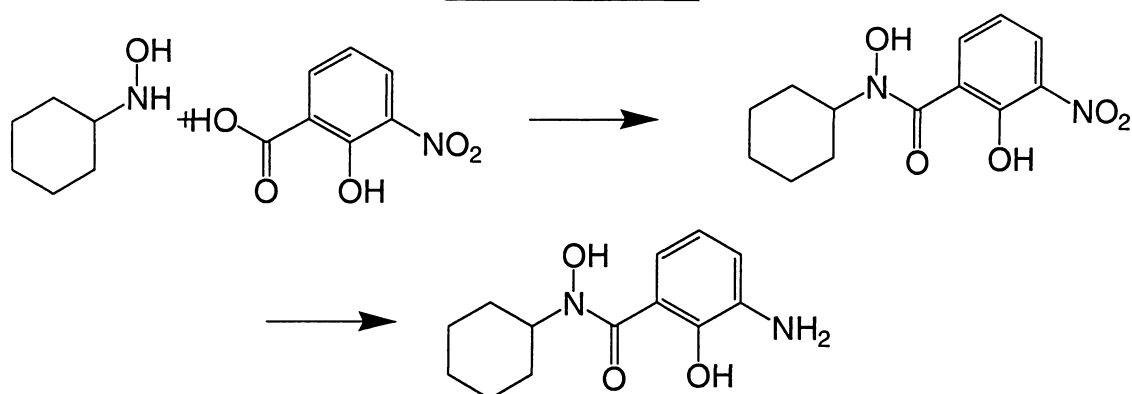
按照如製備實例 1 中之類似程序，惟使用二甲胺 (2M，在 THF 中，33 毫升) 與 5-甲基柳酸 (5 克)，製成所要之產物 (6.5 克)。

步驟 B

將 H_2SO_4 中之硝酸 (0.8 毫升)，添加至得自上述步驟 A 之產物 (3 克) 在 H_2SO_4 (25 毫升) 中之經冷卻 ($-20^\circ C$) 懸浮液內。將混合物以 50% NaOH (水溶液) 逐滴處理，以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物，為粗製固體 (2.1 克，44%， $MH^+ = 225$)。

步驟 C

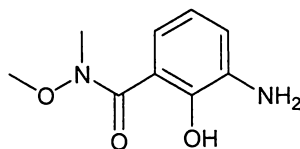
產物係以如步驟 B 製備實例 2 中所述之相同方式製成 (0.7 克，99%， $MH^+ = 195$)。

製備實例 11.1步驟 A

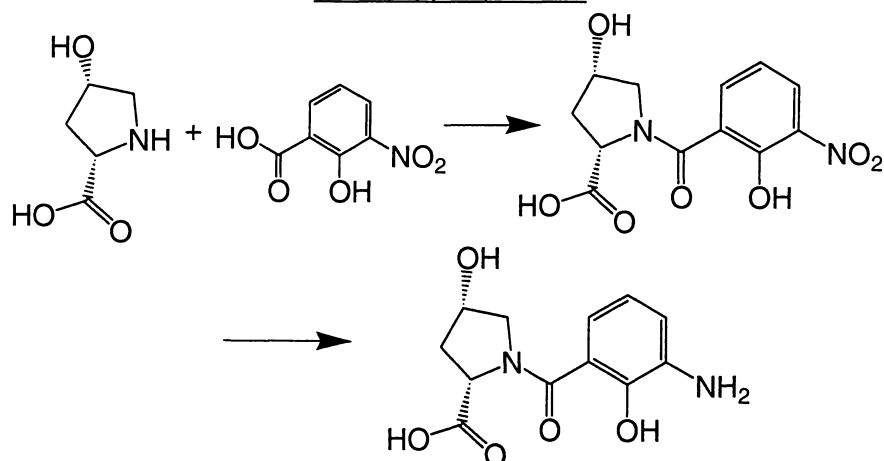
使用製備實例 2 步驟 A 中所提出之程序，使上述之胺與酸反應，產生所要之醯胺 (54%)。

步驟 B

使 Na₂S₂O₄ (1.22 克) 溶於水 (4 毫升) 中，接著添加 NH₃/H₂O (300 微升)。然後，將溶液添加至二氧陸圓 (4 毫升) 中之得自步驟 A 之產物 (200 毫克) 內，並攪拌 30 分鐘。使粗製物質經由急驟式管柱層析純化 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1)，而得 100 毫克產物 (56%，MH⁺=251)。

製備實例 11.2

按照製備實例 11.1 步驟 A 與 B 中所提出之程序，但使用 N-甲基甲氧基胺，獲得標題化合物 (86%，MH⁺=181)。

製備實例 11.10步驟 A

按照製備實例 1 中所提出之程序，但使用 N-羥基琥珀醯亞胺與 CH_2Cl_2 中之 2% DMF，獲得所要之醯胺 (33%， $\text{MH}^+ = 297$)。

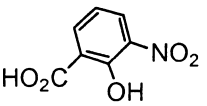
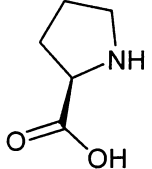
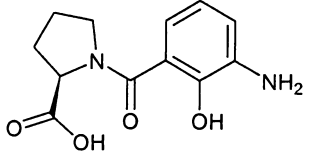
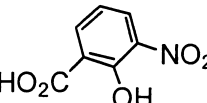
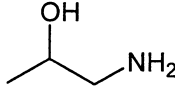
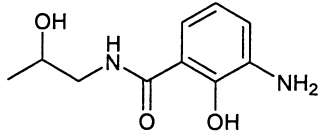
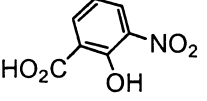
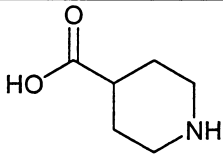
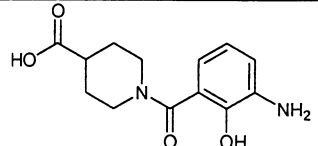
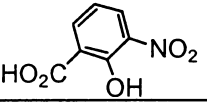
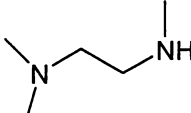
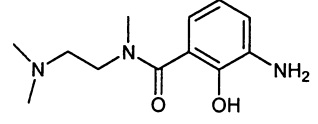
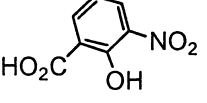
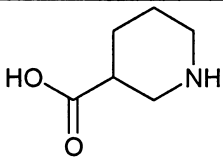
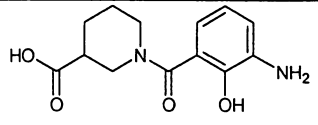
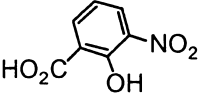
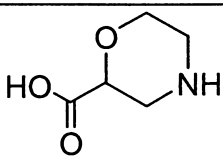
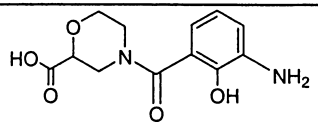
步驟 B

按照製備實例 2 步驟 B 中所提出之程序製成胺 (99%， $\text{MH}^+ = 267$)。

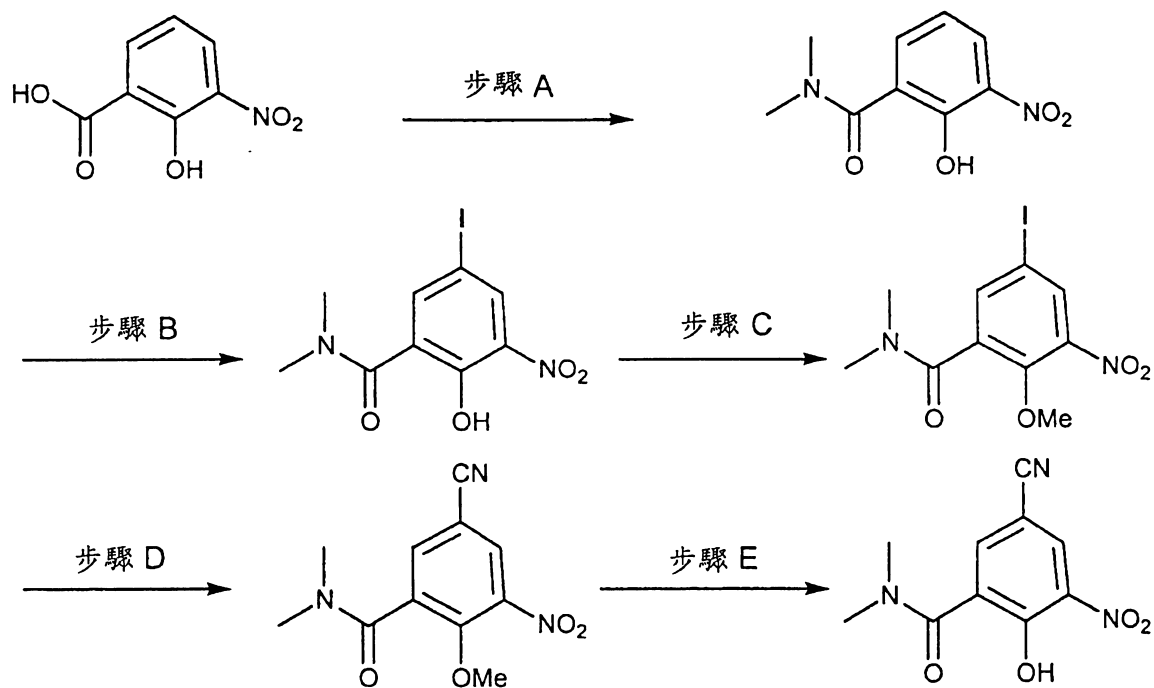
製備實例 11.11-11.18

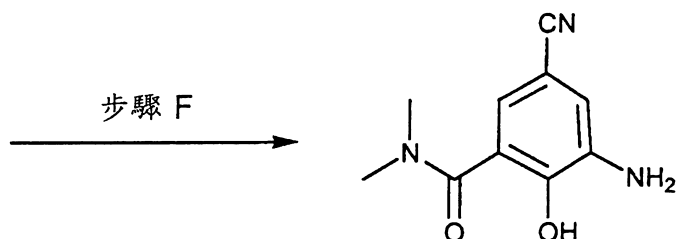
按照製備實例 11.11 中所提出之程序，但使用羧酸、胺及所指示之偶合劑 DCC，獲得所示之醯胺產物，並使用之而無需進一步純化。

製備實例	羧酸	胺	產物	1. %產率 2. MH^+
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2

11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238.1
11.17				1. 67,90 2. 265.1
11.18				1. 28,99 2. 267

製備實例 12



步驟 A

按照如製備實例2步驟A中所述之類似程序，惟使用二甲胺替代R-(+)-3-四氫吡咯醇，製成所要之產物。

步驟 B

將得自上述步驟A之產物(8克)與碘(9.7克)、硫酸銀(11.9克)、EtOH(200毫升)及水(20毫升)合併，並攪拌過夜。過濾，使濾液濃縮，再溶於CH₂Cl₂中，並以1M HCl(水溶液)洗滌，獲得有機溶液，使其以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得產物(7.3克，57%，MH⁺=337)。

步驟 C

將得自上述步驟B之產物(3.1克)與DMF(50毫升)及MeI(0.6毫升)合併。分次添加NaH(礦油中之60%，0.4克)，並將混合物攪拌過夜。於真空中濃縮，獲得殘留物，將其以CH₂Cl₂稀釋，以1M NaOH(水溶液)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。經過矽膠管柱純化(EtOAc/己烷，1:1)，獲得所要之化合物(1.3克，41%，MH⁺=351)。

步驟 D

將得自上述步驟C之產物(200毫克)、Zn(CN)₂(132毫克)、Pd(PPh₃)₄(130毫克)及DMF(5毫升)，於80°C下加熱48小時，然後，冷卻至室溫，並以EtOAc與2M NH₄OH稀釋。於充分

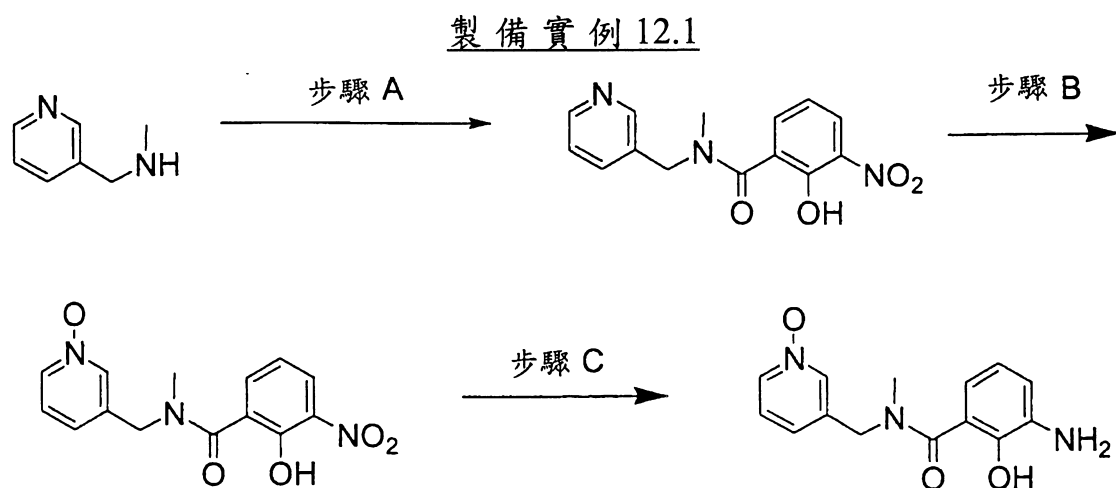
振盪後，使有機萃液以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，及藉由預備之板層析法純化(矽膠， EtOAc /己烷，1:1)，而得所要之化合物(62毫克，44%， $\text{MH}^+ = 250$)。

步驟 E

將 BBr_3 (1.3 毫升, 1M, 在 CH_2Cl_2 中) 添加至得自上述步驟 D 之產物 (160 毫克) 之 CH_2Cl_2 溶液 (5 毫升) 中, 並攪拌 30 分鐘。將混合物以水稀釋, 以 CH_2Cl_2 萃取, 以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得所要之化合物 (158 毫克, $\text{MH}^+ = 236$)。

步驟 F

將得自上述步驟E之產物(160毫克)、氧化鉑(83%，19毫克)及EtOH(20毫升)之混合物，於氫(25-40 psi)下攪拌1.5小時。經過矽藻土過濾，並於真空中濃縮，獲得產物(165毫克， $MH^+ = 206$)。



步驟 A

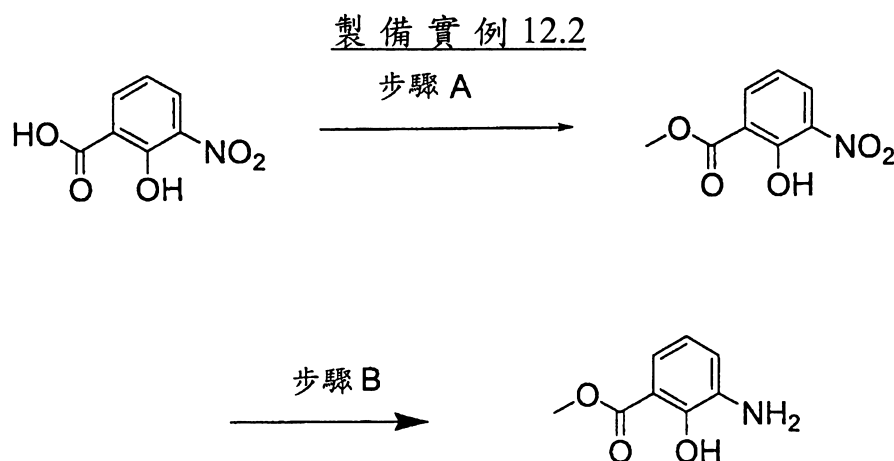
按照如製備實例2步驟A中之類似程序，惟使用3-(甲胺基
甲基)吡啶與3-硝基柳酸製成所要之化合物(41%)。

步驟 B

將得自上述步驟 A 之化合物 (0.3 克) 以氯仿 (15 毫升) 稀釋，並與 mCPBA (0.4 克) 一起攪拌 2 小時。藉管柱層析純化 (矽膠，10% MeOH/CH₂Cl₂)，獲得吡啶基 N-氧化物 (0.32 克，100%，MH⁺ = 303.9)。

步驟 C

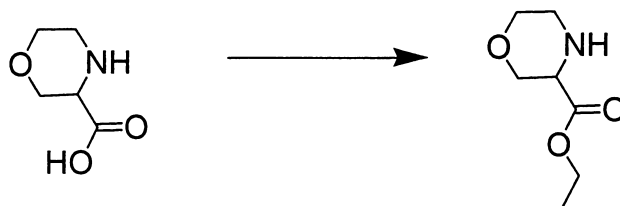
按照如製備實例 11.1 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 B 之產物，獲得所要之化合物 (15%，MH⁺ = 274)。

步驟 A

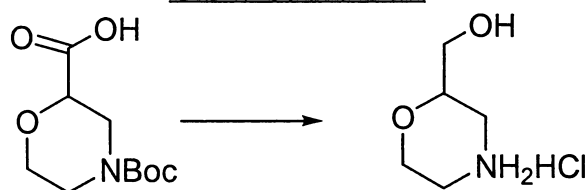
將 MeOH (100 毫升) 與濃 H₂SO₄ (1 毫升) 中之 3-硝基柳酸 (4 克)，於回流下攪拌過夜，在真空中濃縮，以 CH₂Cl₂ 稀釋，及以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。藉管柱層析純化 (矽膠，5% MeOH/CH₂Cl₂)，獲得甲酯 (2.8 克，65%)。

步驟 B

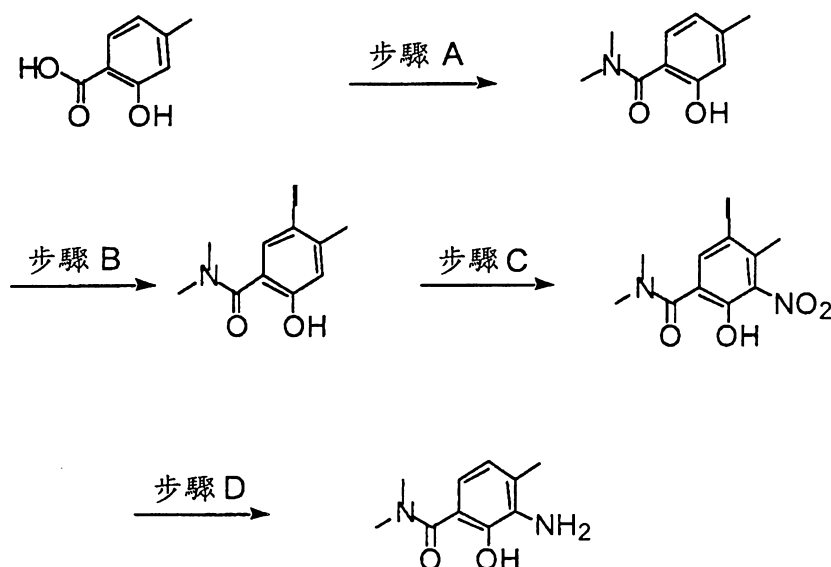
按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，但使用得自上述步驟 A 之產物，獲得所要之化合物 (95%，MH⁺ = 167.9)。

製備實例 12.3

於 EtOH (40 毫升) 中之嗎福啉-2-羧酸 (200 毫克) 內，在 0°C 下添加氯化乙酯 (3 毫升)，並將混合物於回流下攪拌過夜。於真空中濃縮，以 CH₂Cl₂ 稀釋，及以 NaHCO₃ (水溶液) 洗滌，獲得標題化合物 (99%，MH⁺=160.1)。

製備實例 12.4

於 THF (5 毫升) 中之 N-Boc 嗎福啉-2-羧酸 (2 克) 內，在 0°C 下添加硼烷-THF 複合物之溶液 (1N，10.38 毫升)，並將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，且於室溫下攪拌 2 小時。將水 (200 毫升) 添加至反應物中，並將混合物以 CH₂Cl₂ 萃取，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 490 毫克產物 (26%)。然後，將產物在 4N HCl/二氧陸園中攪拌，而得胺鹽。

製備實例 13步驟 A

按照如製備實例 1 中之類似程序，惟使用二甲胺 (2M，在 THF 中，50 毫升) 與 4-甲基柳酸 (15 克)，製成所要之化合物 (6.3 克，35%)。

步驟 B

將得自上述步驟 A 之產物 (1.5 克) 與碘 (2.1 克)、 NaHCO_3 (1.1 克)、EtOH (40 毫升) 及水 (10 毫升) 合併，並攪拌過夜。過濾，使濾液濃縮，再溶於 CH_2Cl_2 中，並以 1M HCl (水溶液) 洗滌，獲得有機溶液，使其以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式管柱層析純化 (矽膠，0.5-0.7% MeOH/ CH_2Cl_2)，獲得產物 (0.5 克，20%， $\text{MH}^+ = 306$)。

步驟 C

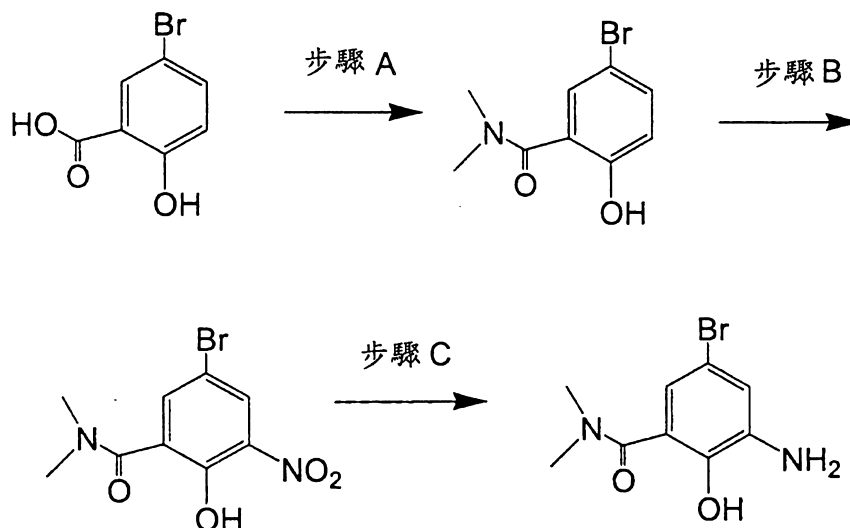
將 AcOH (10 毫升) 中之硝酸 (3.8 毫升) 添加至得自上述步驟 B 之產物 (0.8 克) 內，並將混合物攪拌 40 分鐘。將混合物以水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，

及在真空中濃縮，而得產物，為橘色固體 (0.8 克，92%， $MH^+ = 351$)。

步驟 D

將得自上述步驟 C 之產物 (800 毫克)、10% Pd/C (100 毫克) 及 EtOH/MeOH (40 毫升) 之混合物，於帕爾振盪器中，在氫 (45 psi) 下攪拌 1.5 小時。經過矽藻土過濾，並於真空中濃縮，在藉由預備之板層析法純化 (矽膠，10% MeOH/ 以 NH_4OH 飽和之 CH_2Cl_2) 後，獲得標題產物，而得產物 (92 毫克，22%， $MH^+ = 195$)。

製備實例 13.1



步驟 A

按照如製備實例 2 步驟 A 中之類似程序，惟使用二甲胺 (2M，在 THF 中，23 毫升) 與 5-溴基柳酸 (5 克)，製成所要之化合物 (4.2 克，75%， $MH^+ = 244$)。

步驟 B

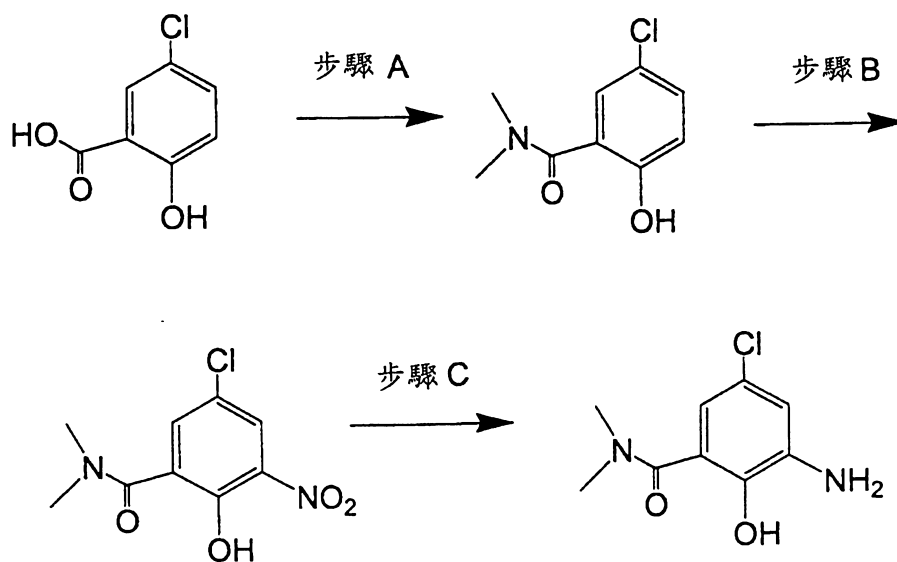
將 AcOH (100 毫升) 中之硝酸 (10 毫升) 添加至得自上述步驟 A 之產物 (2 克) 中，並將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物以

水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物，為黃色固體 (1.9 克，80%， $\text{MH}^+=289$)。

步驟 C

使得自上述步驟 B 之產物 (1.9 克) 部份溶於 EtOH (50 毫升) 中。添加 EtOH 中之濃 HCl (40 毫升中之 5 毫升)，接著添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.74 克)，並於室溫下攪拌過夜。使粗製反應物於真空中濃縮，以 CH_2Cl_2 ，稀釋並以 NaHCO_3 洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物，為固體 (185 毫克，9%， $\text{MH}^+=259$)。

製備實例 13.2



步驟 A

按照如製備實例 2 步驟 A 中之類似程序，惟使用二甲胺 (2M，在 THF 中，29 毫升) 與 5-氯基柳酸 (5 克)，製成所要之化合物 (4.5 克，78%， $\text{MH}^+=200$)。

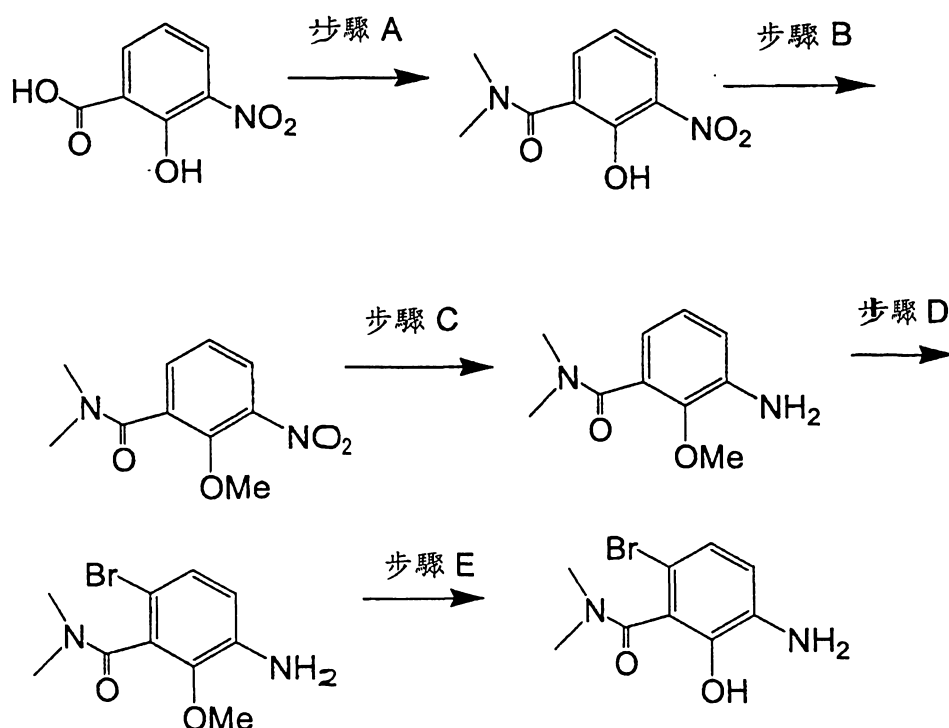
步驟 B

將 AcOH (100 毫升) 中之硝酸 (10 毫升)，添加至得自上述步驟 A 之產物 (2 克) 中，並將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物以水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物，為固體 (2.2 克，88%， $\text{MH}^+=245$)。

步驟 C

使得自上述步驟 B 之產物 (2.2 克) 部份溶於 EtOH (50 毫升) 中。添加 EtOH 中之濃 HCl (40 毫升中之 5 毫升)，接著添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.01 克)，並於室溫下攪拌過夜。使粗製反應物於真空中濃縮，以 CH_2Cl_2 稀釋，及以 NaOH 中和。經過矽藻土過濾全部乳化液，分離液層，並使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得固體 (540 毫克，22%， $\text{MH}^+=215$)。

製備實例 13.3



步驟 A

將無水 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中之 3-硝基柳酸 (10 克)、PyBrop (20.52 克) 及 DIEA (28 毫升) 合併，並於室溫下攪拌 10 分鐘。添加二甲胺 (2M，在 THF 中，55 毫升)，並將反應物攪拌度過週末。以 1N NaOH (水溶液) 萃取混合物，並拋棄有機相。使水相以 1N HCl (水溶液) 酸化，以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使油溶於醚中，並使固體破碎，在醚中研製，而得 4.45 克固體 (39%， $\text{MH}^+=211$)。

步驟 B

將得自步驟 A 之產物 (2.99 克)、 K_2CO_3 (9.82 克) 及碘甲烷 (8.84 毫升) 在丙酮中合併，並加熱至回流過夜。過濾反應物，並於真空中濃縮。使油溶於 CH_2Cl_2 中，並以 1N NaOH 洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 3.3 克油 (99%， $\text{MH}^+=225$)。

步驟 C

於大氣及 20 psi 下，將得自步驟 B 之粗產物 (3.3 克) 與 EtOH (50 毫升) 中之 10% Pd/C (350 毫克) 一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物，並使濾液於真空中濃縮，而得 2.34 克固體 (85%， $\text{MH}^+=195$)。

步驟 D

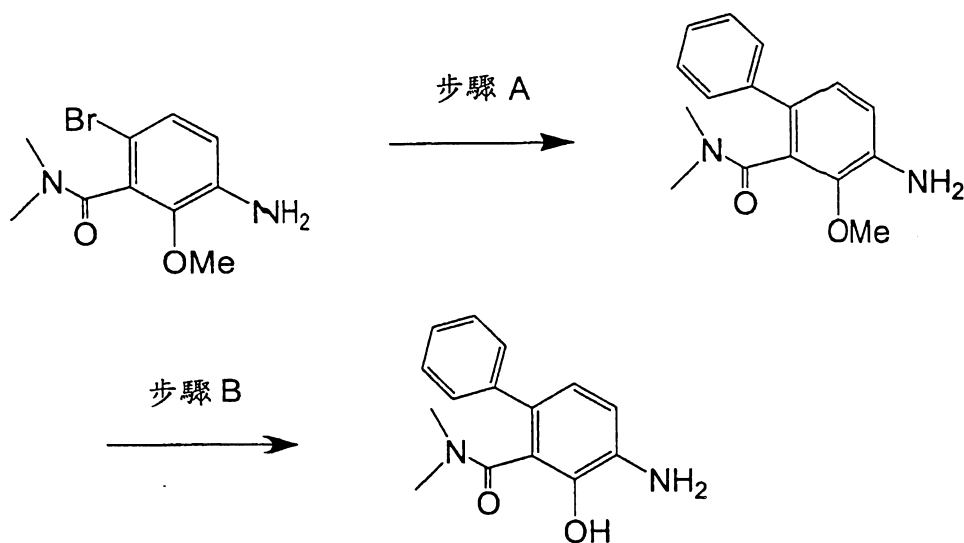
使得自步驟 C 之產物 (469 毫克) 溶於 AcOH (6 毫升) 中。將 AcOH (1.23 毫升) 中之 1.95M Br_2 逐滴添加至反應物中，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。於 0°C 下，將 50% NaOH 添加至反應物中，並將混合物以 CH_2Cl_2 萃取，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製混合物藉由預備之板

層析法純化(矽膠, 5% MeOH/CH₂Cl₂), 而得所要之產物(298 毫克, 23%, MH⁺=273)。

步驟 E

將 BBr₃ (2.14 毫升, 1M, 在 CH₂Cl₂ 中) 添加至得自上述步驟 D 之產物 (290 毫克) 之 CH₂Cl₂ 溶液 (8 毫升) 中, 並攪拌過夜。形成固體, 並過濾, 溶於 MeOH/CH₂Cl₂ 中, 及藉由預備之板層析法純化(矽膠, 5% MeOH/CH₂Cl₂), 而得所要之產物 (137 毫克, 49%, MH⁺=259)。

製備實例 13.4



步驟 A

於得自製備實例 13.3 步驟 D 之產物 (200 毫克) 中, 添加 THF/H₂O (4 毫升 / 1 毫升) 中之苯基二羥基硼烷 (98 毫克)、PdCl₂(PPh₃)₂ (51 毫克) 及 Na₂CO₃ (155 毫克)。將溶液於 80°C 下加熱過夜。將 EtOAc 添加至反應物中, 並以 1N NaOH 洗滌。使有機層以無水 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製混合物藉由預備之板層析法純化 (5% MeOH/CH₂Cl₂), 而

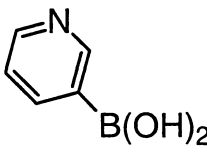
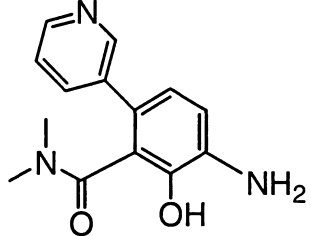
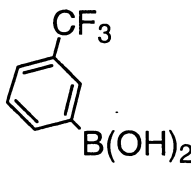
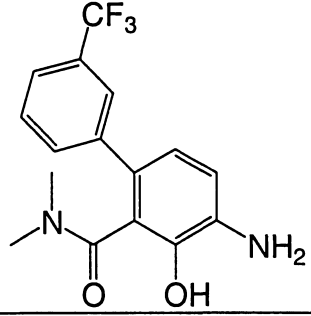
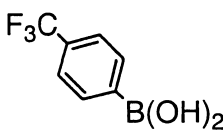
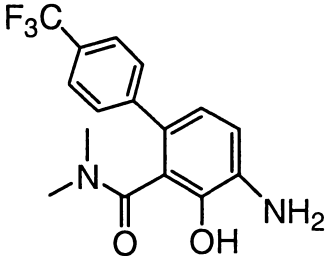
得 128 毫克油 (65% , $MH^+ = 271$) 。

步驟 B

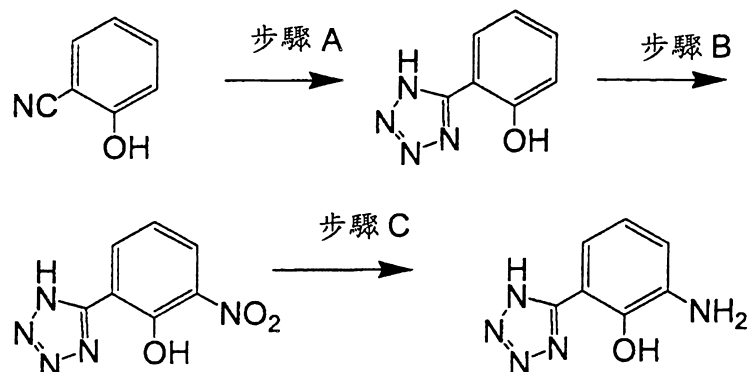
按照如製備實例 13.3 步驟 E 中之類似程序，並使用得自上述步驟 A 之產物，製成所要之化合物 (0.1 克，69% , $MH^+ = 257.1$) 。

製備實例 13.5-13.7

按照製備實例 13.4 中所提出之程序，但使用得自下表中所示之製備實例之二羥基硼烷，獲得胺產物。

製備 實例	二羥基硼烷	產物	1. 產率 (%) 2. MH^+
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

製備實例 13.8

步驟 A

將 2-氰基酚 (500 毫克)、疊氮化鈉 (819 毫克) 及三乙胺鹽酸鹽 (1.73 克) 在無水甲苯中合併，並加熱至 99°C 過夜。使反應物冷卻下來後，以 H_2O 萃取產物。使水層以濃 HCl 逐滴酸化，獲得沉澱物，將其過濾，而得產物 (597 毫克，87%， $\text{MH}^+=163$)。

步驟 B

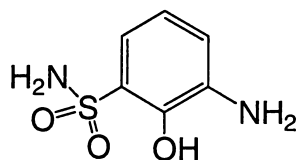
將 AcOH (5 毫升) 中之硝酸 (0.034 毫升)，添加至 AcOH 中之得自上述步驟 A 之產物 (100 毫克) 內，並將混合物攪拌 1 小時。將 CH_2Cl_2 與 H_2O 添加至反應物中。使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得油狀物。在醚中研製，獲得產物，為固體 (12 毫克，9%， $\text{MH}^+=208$)。

步驟 C

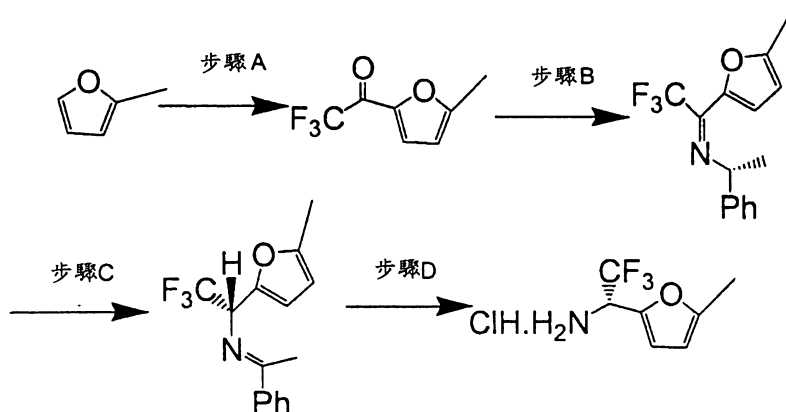
於氬大氣下，將得自步驟 C 之產物 (56 毫克) 與 EtOH/MeOH (15 毫升) 中之 10% Pd/C (20 毫克) 一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物，使濾液於真空中濃縮，而得 29 毫克固體 (62%， $\text{MH}^+=178$)。

製備實例 13.9

此胺係按照揭示於 WO 01/68570 中之程序製成，其揭示內容係併於本文供其參考。

製備實例 13.10

此胺係按照揭示於 WO 01/68570 中之程序製成，其揭示內容係併於本文供其參考。

製備實例 13.11步驟 A

按照製備實例 88.2 步驟 A 中所述之程序製成酮 (6.4 克，36%)。

步驟 B

於酮 (1 克) 與 2-R-甲基苄胺 (0.73 毫升) 在無水甲苯 (20 毫升) 中之溶液內，於室溫下，添加甲苯 (3 毫升) 中之 1N TiCl_4 ，歷經 1.5 小時。過濾沉澱物，並使濾液於真空中濃縮，及經由

急驟式管柱層析純化(己烷/EtOAc, 18/1), 而得 800 毫克產物 (71%)。

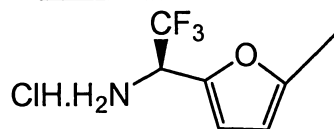
步驟 C

將得自上文之亞胺 (760 毫克) 與 DBU (800 微升) 一起攪拌 4 小時, 未使用溶劑。使粗製反應物於真空中濃縮, 並經由急驟式管柱層析純化(己烷/EtOAc, 8/1), 而得 600 毫克產物 (79%)。

步驟 D

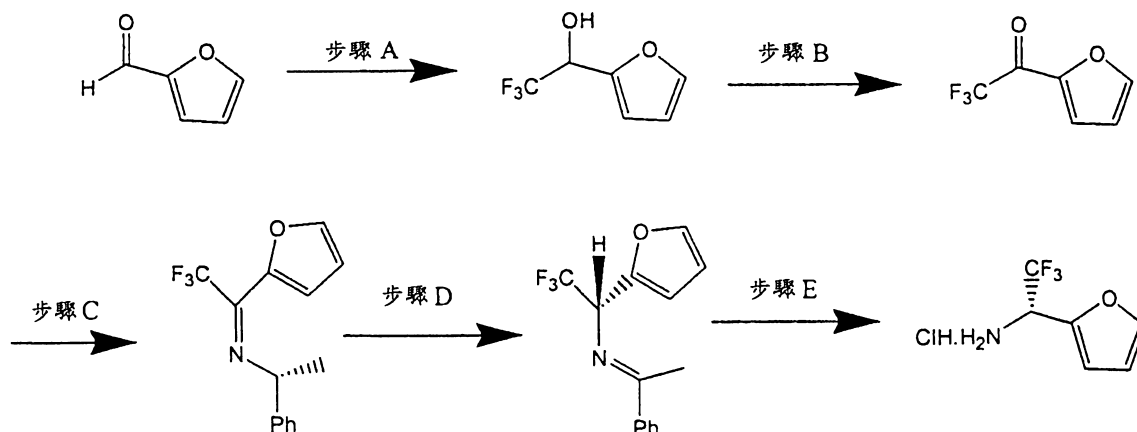
使得自步驟 C 之亞胺 (560 毫克) 溶於醚 (8 毫升) 中。添加 3N HCl (5 毫升), 並於室溫下攪拌過夜。分離醚層, 並於真空中濃縮, 而得 400 毫克胺鹽酸鹽產物 (93%)。

製備實例 13.12



標題化合物係如製備實例 13.11, 以類似方式製成, 但使用 2-S-甲基苄胺代替 2-R-甲基苄胺 (69%)。

製備實例 13.13



步驟 A

於室溫下，將 CsF (60 毫克) 添加至 呔喃醛 (1.3 毫升) 與 TMS-CF₃ (2.5 克) 之混合物中，並於室溫下攪拌 (24 小時)，及另外回流 12 小時。添加 3N HCl (40 毫升)，並於 4 小時後，將混合物以 醚萃取，以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得產物 (2.6 克，100%)。

步驟 B

於得自上文之醇 (2.6 克) 在 CH₂Cl₂ 中之溶液內，於室溫下分次添加 Dess-Martin 試劑 (10 克) 與 1 滴水。攪拌 3 小時後，於室溫下添加 10% Na₂S₂O₃ (60 毫升)，並於攪拌過夜後，將固體過濾，及以 CH₂Cl₂ 萃取濾液。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將 醚/己烷 (1:2; 30 毫升) 添加至殘留物中，過濾，及在真空中濃縮濾液，而得產物 (2 克，78%)。

步驟 C

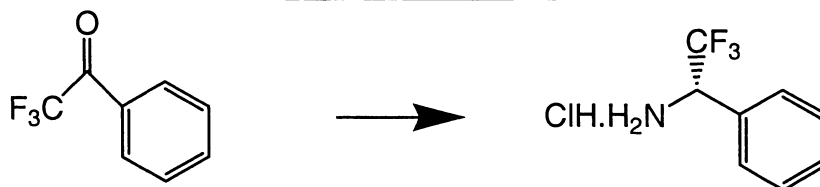
按照製備實例 13.11 步驟 B、C 及 D 中所述之程序，製成胺鹽。

製備實例 13.15-13.17

按照製備實例 13.13 中所提出之程序，但使用所製成或市購可得之醛類，獲得下表中之光學上純胺產物。

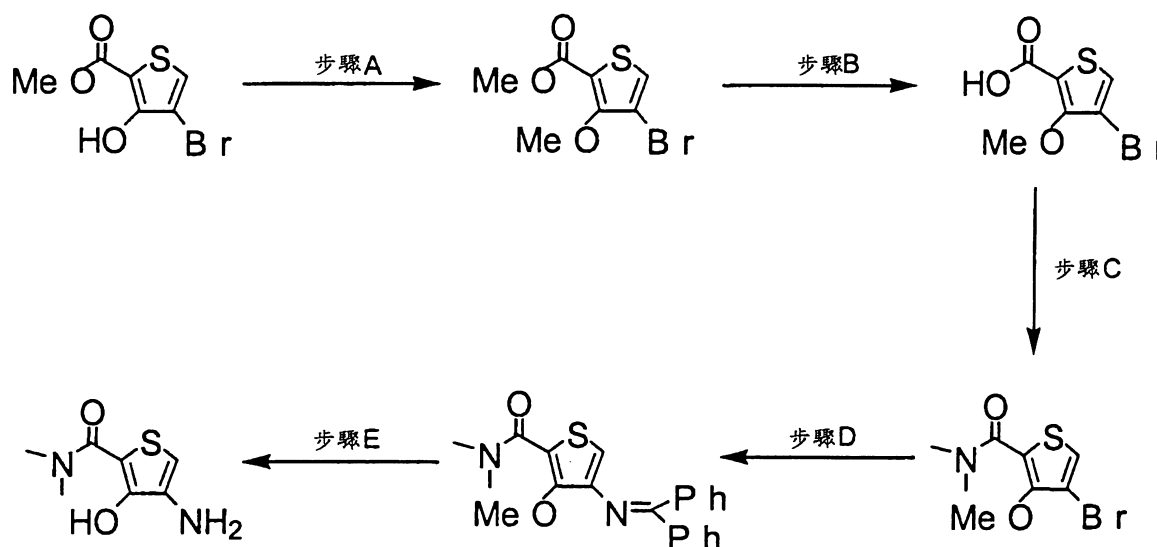
製備 實例	醛	胺	產物	產率 (%)
13.15	34.12 			20
13.16				31
13.17				66
13.17A	34.8 			38
13.17B				31

製備實例 13.18



標題化合物係根據製備實例 13.11 步驟 B、C 及 D 中所述之程序，製自三氟苯基酮 (68%)。

製備實例 13.19



步驟 A

使 3-羥基 -4-溴基 -2-噻吩羧酸甲酯 (10.0 克，42.2 毫莫耳) 溶於 250 毫升丙酮中。添加碳酸鉀 (30.0 克，217.4 毫莫耳)，接著添加碘甲烷溶液 (14.5 毫升，233.0 毫莫耳)。將混合物加熱至回流，並持續 6 小時。於冷卻至室溫後，過濾混合物，將固體物質以丙酮 (~200 毫升) 沖洗。使濾液與洗液於減壓下濃縮成固體，進一步在高真空中乾燥，產生 13.7 克 (100%) 3-甲氧基 -4-溴基 -2-噻吩羧酸甲酯 ($MH^+ = 251.0$)。

步驟 B

使得自步驟 A 之 3-甲氧基 -4-溴基 -2-噻吩羧酸甲酯 (13.7 克)，溶於 75 毫升 THF 中，並添加 1.0 M 氫氧化鈉水溶液 (65 毫升，65.0 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 24 小時。將 1.0 M 氯化氫水溶液逐滴添加至混合物中，直到 pH 大約 2 為止。以 CH_2Cl_2 (100 毫升 x 2，50 毫升) 萃取酸性混合物。將合併之有機萃液以鹽水 (40 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮成固體，為 10.0 克 (100%，歷經兩個步驟) 3-甲氧基 -4-溴基 -2-噻吩甲酸 ($MH^+ = 237.0$)。

步驟 C

在得自步驟B之3-甲氧基-4-溴基-2-噻吩甲酸(6.5克, 27.4毫莫耳)於140毫升 CH_2Cl_2 中之經攪拌溶液內, 添加六氟磷酸溴-三吡咯啉基磷(PyBrop, 12.8克, 27.5毫莫耳)、二甲胺在THF中之2.0 M溶液(34.5毫升, 69.0毫莫耳)及二異丙基乙胺(12.0毫升, 68.7毫莫耳)。3天後, 將混合物以100毫升 CH_2Cl_2 稀釋, 並以1.0 M氫氧化鈉水溶液(30毫升x3)與鹽水(30毫升)洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成油。使此粗製油產物藉急驟式管柱層析純化, 以 CH_2Cl_2 -己烷(1:1, v/v)溶離。移除溶劑, 獲得固體, 進一步於高真空中乾燥, 產生6.76克(93%) $\text{N,N}'$ -二甲基-3-甲氧基-4-溴基-2-噻吩甲醯胺($\text{MH}^+=265.0$, $\text{M}+2=266.1$)。

步驟 D

於烘箱乾燥過之三頸圓底燒瓶上裝配回流冷凝器, 相繼添加醋酸鈹(95毫克, 0.42毫莫耳)、(R)-BINAP(353毫克, 0.57毫莫耳)、碳酸鈹(9.2克, 28.33毫莫耳)及 $\text{N,N}'$ -二甲基-3-甲氧基-4-溴基-2-噻吩甲醯胺(3.74克, 14.2毫莫耳, 得自步驟C)。以氮沖洗固體混合物。將甲苯(95毫升)添加至固體混合物中, 接著添加二苯甲酮亞胺(3.6毫升, 21.5毫莫耳)。將混合物加熱至回流, 並持續10小時。添加5毫升甲苯中之第二批醋酸鈹(95毫克, 0.42毫莫耳)與(R)-BINAP(353毫克, 0.57毫莫耳)。持續回流14小時。添加第三批醋酸鈹(30毫克, 0.13毫莫耳)與(R)-BINAP(88毫克, 0.14毫莫耳), 並使反應在 110°C 下持續24小時。使混合物冷卻至室溫, 以醚(50毫升)稀釋,

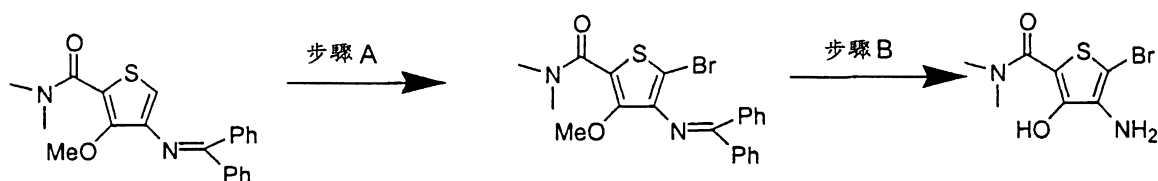
經過一層矽藻土過濾，以醚沖洗。使濾液與洗液於減壓下濃縮成油，使其藉急驟式管柱層析純化兩次，使用 CH_2Cl_2 與 CH_2Cl_2 -MeOH (200:1) 作為溶離劑。移除溶劑，獲得 4.1 克 (79%) 醯胺基-噻吩二苯基亞胺產物，為固體 ($\text{MH}^+ = 365.1$)。

步驟 E

於得自步驟 D 之噻吩亞胺 (5.09 克，13.97 毫莫耳) 在 140 毫升 CH_2Cl_2 中之經攪拌溶液內，於 -78°C 下逐滴添加三溴化硼在 CH_2Cl_2 中之 1.0 M 溶液。將混合物攪拌 3 小時，同時使冷卻浴之溫度從 -78°C 慢慢增加至 -15°C 。添加 100 毫升 H_2O ，將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，然後，分離兩液層。以 H_2O (30 毫升 x 2) 萃取有機層 (為 A)。將水層與含水萃液合併，以 CH_2Cl_2 (30 毫升) 洗滌，及使用飽和 NaHCO_3 水溶液將 pH 調整至 ~ 8 。以 CH_2Cl_2 (100 毫升 x 3) 萃取已中和之水溶液，將萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮成淡黃色固體，為 1.49 克 N,N'-二甲基-3-羥基-4-胺基-2-噻吩甲醯胺 (第一份收取產物)。將先前分離之有機層 A 與有機洗液合併，與 30 毫升 1.0 M HCl 水溶液一起攪拌 1 小時。分離兩液層，以 CH_2Cl_2 (30 毫升) 洗滌水層，並使用飽和 NaHCO_3 水溶液將 pH 調整至 ~ 8 ，且將已分離之有機層與有機洗液合併為有機層 B。以 CH_2Cl_2 (30 毫升 x 4) 萃取已中和之水溶液，將萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 0.48 克固體，為標題產物之第二份收取產物。將得自上文之有機層 B 以鹽水洗滌，並濃縮成油，將其藉預備之 TLC 分離 (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1)，而得 0.45 克固體，為標題產物之第三份收取

產物。產物 N,N'-二甲基-3-羥基-4-氨基-2-噻吩甲醯胺之總產率為 2.32 克 (89%)($MH^+ = 187.0$)。

製備實例 13.20



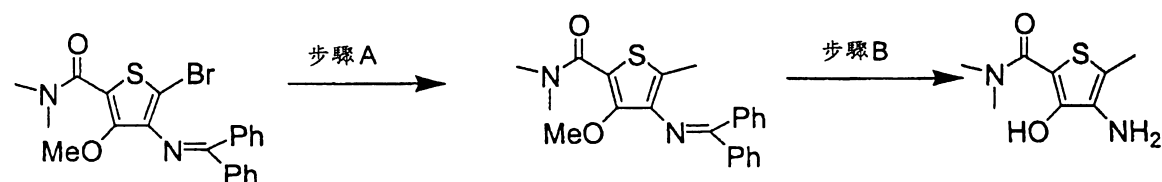
步驟 A

於 CH_2Cl_2 (55 毫升) 中之得自製備實例 13.19 步驟 D 中之產物 (1.56 克) 內，添加碳酸鉀 (1.8 克)，接著逐滴添加溴 (0.45 毫升)。於混合 5 小時後，將水 (100 毫升) 添加至反應物中，並分離液層。以 CH_2Cl_2 萃取水層，然後將其以鹽水、飽和碳酸氫鈉及鹽水再一次洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中濃縮。使殘留物經由急驟式管柱層析純化 (CH_2Cl_2)，產生 1.6 克產物 (83%)。

步驟 B

使得自上文之產物於製備實例 13.19 步驟 C 中所提出之程序中反應，而得胺。

製備實例 13.21



步驟 A

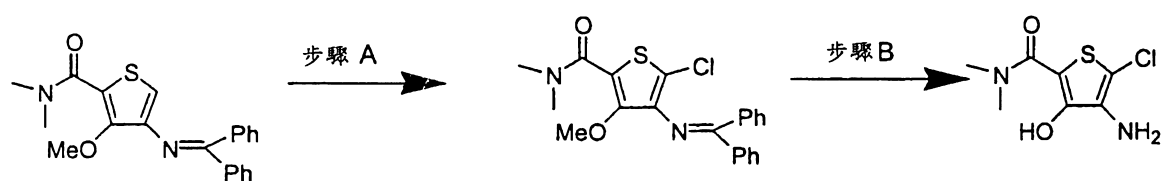
於 THF (7 毫升) 中之得自製備實例 13.20 步驟 A 之產物 (300 毫克) 內，於 $-78^\circ C$ 下添加 n-BuLi 溶液 (1.6M，在己烷中，0.54

毫升)。1小時後，逐滴添加碘甲烷(0.42毫升)。於-78℃下攪拌3小時後，使反應物溫熱至室溫過夜。將飽和氯化銨與水添加至反應物中，並以CH₂Cl₂萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉與鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物藉由預備之板層析法純化(CH₂Cl₂-MeOH=70:1至50:1)，而得產物(111毫克，43%)。

步驟 B

使得自上文之產物於製備實例 13.19 步驟 E 中所提出之程序中反應，而得胺。

製備實例 13.22



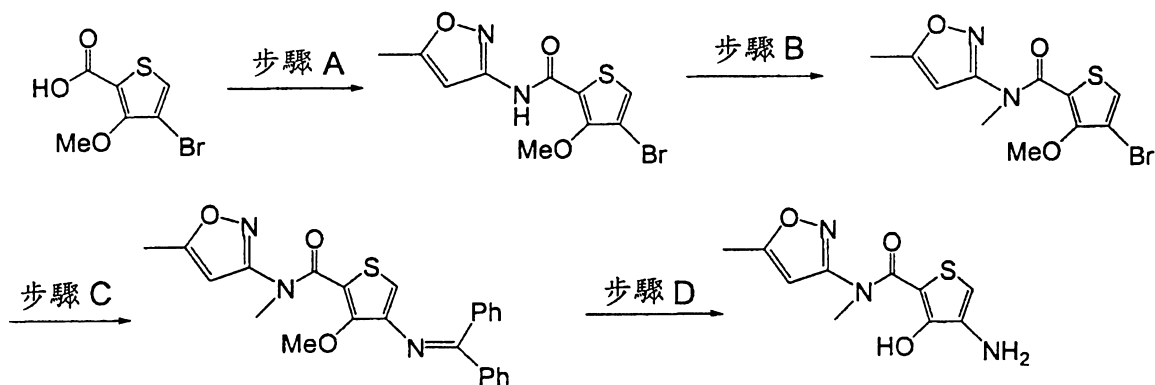
步驟 A

於CH₂Cl₂-吡啶(14毫升)中之得自製備實例 13.19 步驟 D 之產物(400毫克)內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(220毫克)。將混合物攪拌5小時，然後，以CH₂Cl₂稀釋，並以水、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，及在真空中濃縮。使粗產物經由預備之板層析法純化(CH₂Cl₂-MeOH=50:1)，而得180毫克產物(64%)。

步驟 B

使得自上文之產物(274毫克)於製備實例 13.19 步驟 E 中所提出之程序中反應，而得胺(89毫克，58%)。

製備實例 13.23

步驟 A

於得自製備實例 13.19 步驟 B 之酸 (630 毫克) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加氯化草醯 (235 微升)，接著添加催化量之 DMF (10 微升)。將混合物攪拌 1 小時，然後添加碳酸鉀 (1.8 克)，接著添加 3-胺基-5-甲基異噁唑 (443 毫克)。將反應物攪拌過夜，並以水 (25 毫升) 使反應淬滅。分離液層，並將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物藉由預備之板層析法純化 (CH_2Cl_2)，而得產物 (580 毫克，78%， $\text{MH}^+ = 317, 319$)。

步驟 B

使得自上述步驟之酸 (750 毫克) 按照製備實例 13.3 步驟 B 中所提出之程序反應，產生 625 毫克產物 (80%， $\text{MH}^+ = 331$)。

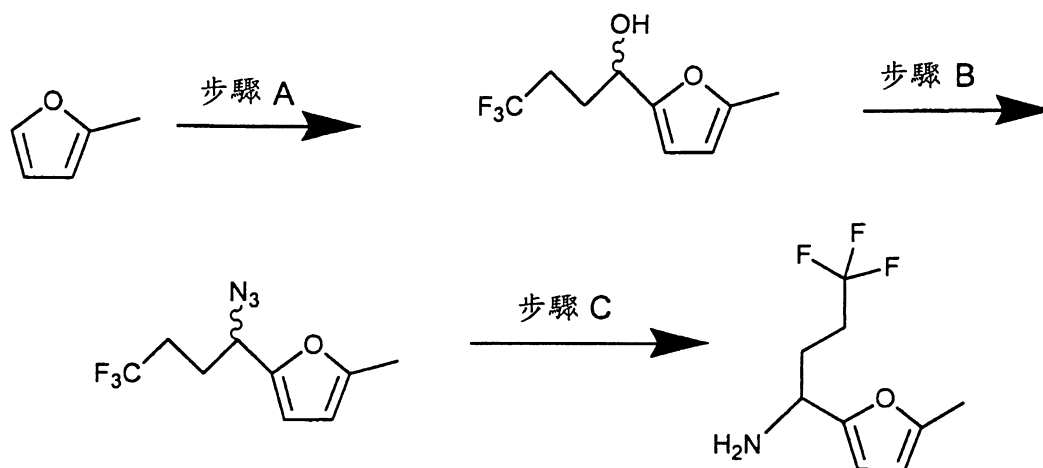
步驟 C

使得自上文之產物按照製備實例 13.19 步驟 D 中所提出之程序反應，產生 365 毫克產物 (53%)。

步驟 D

使得自上文之產物按照製備實例 13.19 步驟 E 中所提出之程序反應，而得胺產物 ($\text{MH}^+ = 254$)。

製備實例 13.25

步驟 A

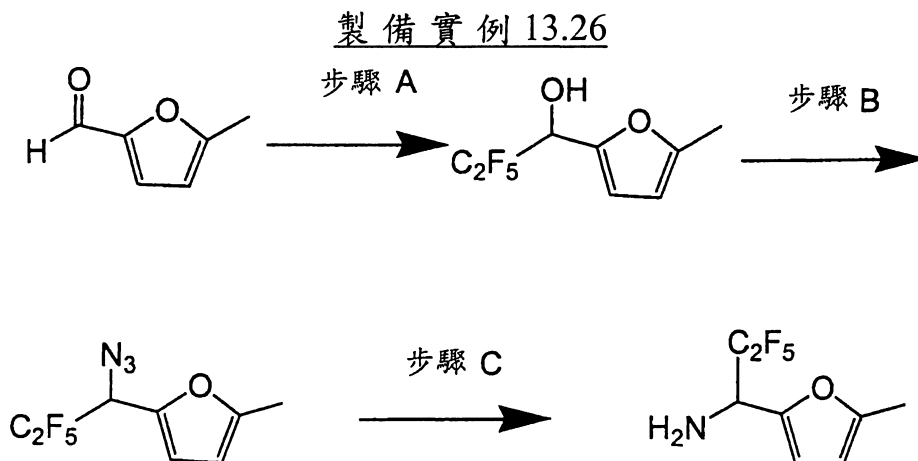
於 2-甲基呋喃 (1 克) 在醚 (30 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下添加 n-BuLi (5.32 毫升)。使反應物溫熱至室溫，然後，於 38°C 下回流 1 小時。使反應物冷卻降至 -78°C ，其中係以三氟丁醛使呋喃基鋰淬滅，並將其於室溫下攪拌過夜。添加飽和氯化銨，並以醚萃取。經由急驟式管柱層析純化，產生純產物 (2 克，80%)。

步驟 B

此疊氮化物係使用得自製備實例 75.75 步驟 B 之程序，並利用得自上文之醇 (1 克) 製成，及以粗製物繼續使用於下文步驟 C 中。

步驟 C

此胺係使用得自製備實例 75.75 步驟 C 之程序製成，產生 400 毫克油 (53%)。

步驟 A

使全氟碘化物 (3.6 毫升) 於 -78°C 下縮合。添加醚 (125 毫升)，接著添加甲基鋰-溴化鋰複合物 (1.5M，在醚中，18.4 毫升)。15 分鐘後，逐滴添加 5-甲基呋喃醛 (2.5 毫升) 在醚中之溶液。使反應物溫熱至 -45°C ，並將其攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨 (30 毫升) 與水 (30 毫升)，並將其於室溫下攪拌 1 小時。分離液層，並以 CH_2Cl_2 萃取水層。將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 5.86 克產物 (100%)。

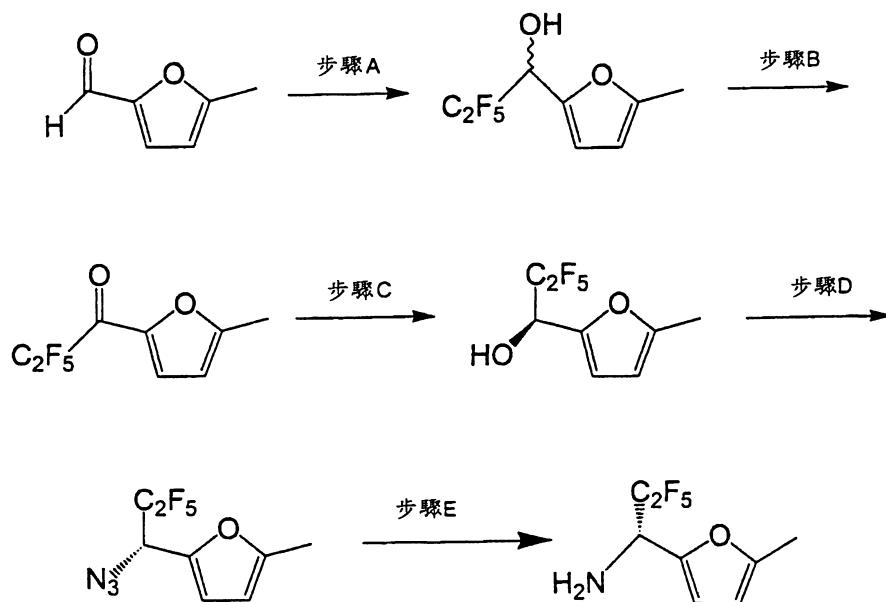
步驟 B

使用製備實例 75.75 步驟 B 中所提出之程序，使得自上文之醇反應，形成疊氮化物。

步驟 C

使用製備實例 75.75 步驟 C 中所提出之程序，使得自上文之疊氮化物反應，形成外消旋胺。

製備實例 13.27

步驟 A

按照製備實例 13.26 步驟 A 中所提出之程序製成醇(100%)。

步驟 B

於得自上述步驟 A 之醇(500 毫克)在 CH_2Cl_2 (20 毫升)中之溶液內，添加 N-甲基-嗎福啉單水合物(575 毫克)與催化量之過釐酸四丙基銨(76 毫克)。3 小時後，將混合物以己烷(10 毫升)稀釋，並經過矽膠墊過濾，以己烷： CH_2Cl_2 (200 毫升)沖洗。使濾液於真空中濃縮，而得 350 毫克產物(70.7%)。

步驟 C

使得自步驟 B 之酮(1.19 克)溶於 THF (9.5 毫升)中，並冷卻至 0°C 。將 S-甲基四氫呋唑硼溶液(1M，在甲苯中，1 毫升)，接著將硼烷與硫化二甲烷複合之溶液(9.5 毫升，2M，在 THF 中)添加至溶液中。將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，並於室溫下持續攪拌 5 小時。使混合物冷卻降至 0°C ，並將甲醇(15 毫升)逐滴添加至混合物中。30 分鐘後，使混合物於真空中

濃縮，而得油狀殘留物。

使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，並以 1N HCl 、水及鹽水洗滌。以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質經由急驟式管柱層析純化(己烷/ CH_2Cl_2 ，1:1)，而得1.14克油(67%)。

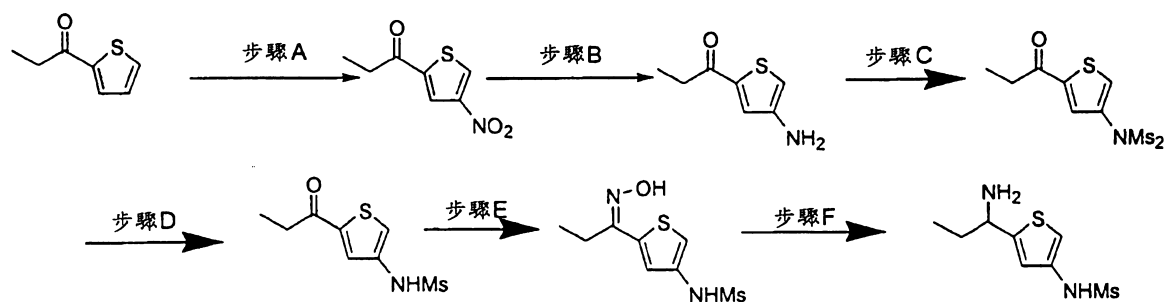
步驟 D

使用製備實例 75.75 步驟 B 中所提出之程序，使得自上文之醇(1.14 克)反應，形成疊氮化物。

步驟 E

於氬大氣下，將得自上文之疊氮化物(1.11 克)與 EtOH (40 毫升)中之 $10\% \text{Pd/C}$ (280 毫克)一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應物，使濾液於真空中濃縮，而得 700 毫克產物(70%)。

製備實例 13.28



Ms 表示甲磺酰基

步驟 A

於 1-(2-噻吩基)-1-丙酮(3 克)在醋酸酐(6 毫升)中之經攪拌溶液內，於 0°C 下逐滴添加發煙硝酸在醋酸中之溶液(2 毫升，在 10 毫升中)。30 分鐘後，使反應物溫熱至室溫，並將其攪拌 5 小時，於其中沉澱析出固體。將冰添加至反應物中，並過濾固體。使固體藉急驟式管柱層析純化(己烷

/CH₂Cl₂，3：1與2：1)，產生800毫克所要之產物(20%)。

步驟B

使用製備實例2步驟B中所提出之程序，使上述硝基-噻吩化合物(278毫克)還原，而得54毫克產物(23%)。

步驟C

將上述胺(395毫克)、TEA(1毫升)及氯化甲烷磺鹽(0.5毫升)，在CH₂Cl₂(35毫升)中合併，並於室溫下攪拌1小時。以飽和碳酸氫鈉(15毫升)使反應淬滅。將有機層以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得產物(854毫克，100%)。

步驟D

於THF(25毫升)中之上述產物(854毫克)內，逐滴添加氟化四丁基銨溶液(1M，在THF中，2.8毫升)。將混合物攪拌過夜，然後，以CH₂Cl₂(30毫升)稀釋，以氯化銨與鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物(2.36克，>100%)。

步驟E

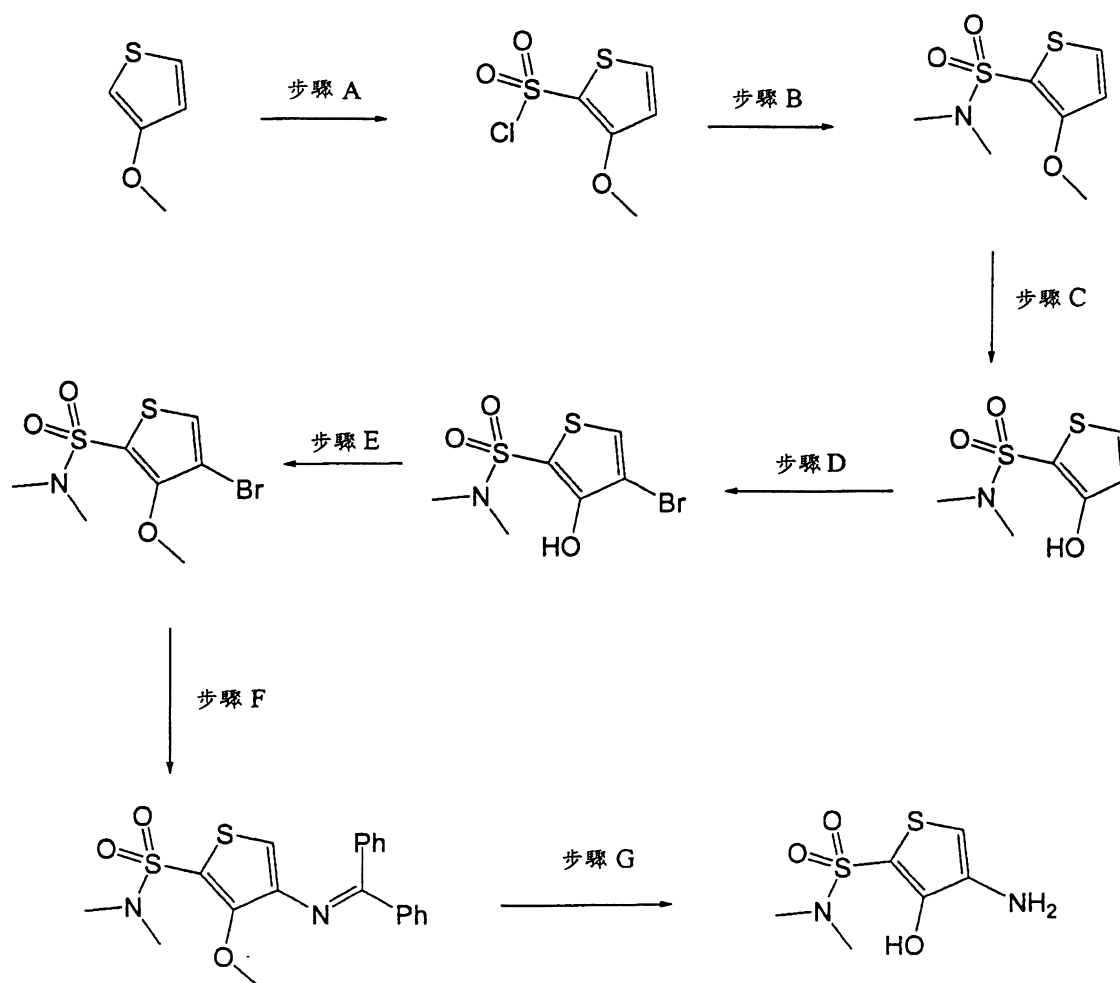
經由製備實例88.2步驟B中所提出之程序，使上述酮(2.36克)反應，產生547毫克產物(86.6%)。

步驟F

於二甲氧基乙烷(12毫升)中之得自步驟E之產物(310毫克)內，逐滴添加LAH溶液(1M，在醚中，3.8毫升)。將混合物加熱至回流過夜。使反應物冷卻至室溫，逐滴添加SiO₂以及水(1毫升)，及將其攪拌15分鐘。過濾混合物，並使濾

液於真空中濃縮。使粗產物藉由預備之板層析法純化 (MeOH/ CH₂Cl₂ , 15 : 1) , 而得胺產物 (40 毫克 , 14%) 。

製備實例 13.29



步驟 A

於 3-甲氧基噻吩 (3 克) 在二氯甲烷 (175 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下逐滴添加氯基磺酸 (8.5 毫升)。將混合物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，並於室溫下攪拌 1.5 小時。然後，將混合物小心傾倒至碎冰中，並以二氯甲烷萃取。將萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，經過 1 英吋矽膠墊過濾。使濾液於真空中濃縮，而得所要之化合物 (4.2 克)。

步驟 B

使得自上述步驟A之產物(4.5克)溶於二氯甲烷(140毫升)中，並添加三乙胺(8.8毫升)，接著添加THF(2M，21毫升)中之三乙胺。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物以鹽水與飽和重碳酸鹽(水溶液)洗滌，並以鹽水再一次洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，經過1英吋矽膠墊過濾。使濾液於真空中濃縮，而得所要之化合物(4.4克)。

步驟C

使得自上述步驟B之產物(4.3克)溶於二氯甲烷(125毫升)中，並在 -78°C 浴中冷卻。添加三溴化硼溶液(1.0 M，在二氯甲烷中，24.3毫升)。將混合物攪拌4小時，同時使溫度從 -78°C 慢慢增加至 10°C 。添加 H_2O ，分離兩液層，及以二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層與萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3.96克所要之羥基化合物。

步驟D

使得自上述步驟C之產物(3.96克)溶於125毫升二氯甲烷中，並添加碳酸鉀(6.6克)，接著為溴(2毫升)。將混合物於室溫下攪拌5小時，以100毫升 H_2O 使反應淬滅。使用0.5N氯化氫水溶液將含水混合物調整至 $\text{pH}\sim 5$ ，並以二氯甲烷萃取。將萃液以10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及經過矽藻土墊過濾。使濾液於真空中濃縮，而得4.2克所要之溴化合物。

步驟E

使得自步驟D之產物(4.2克)溶於100毫升丙酮中，並添加

碳酸鉀(10克)，接著為碘甲烷(9毫升)。將混合物加熱至回流，並持續加熱3.5小時。於冷卻至室溫後，使混合物經過矽藻土墊過濾。使濾液於真空中濃縮成深褐色殘留物，使其藉急驟式管柱層析純化，以二氯甲烷-己烷(1:1, v/v)分離，而得2.7克所要之產物。

步驟 F

按照類似製備實例 13.19 步驟 D 之程序，使得自步驟 E 之產物(2.7克)轉化成所要之亞胺化合物(3克)。

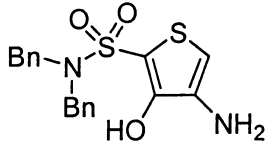
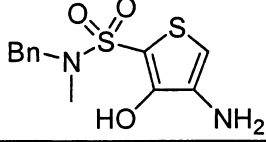
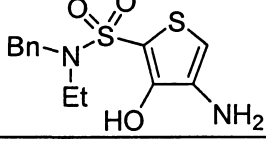
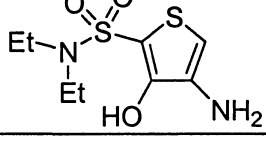
步驟 G

使得自步驟 F 之亞胺產物(3克)溶於80毫升二氯甲烷中，並在-78°C 浴中冷卻。逐滴添加三溴化硼溶液(1.0 M，在二氯甲烷中，9.2毫升)。將混合物從-78°C 至5°C 攪拌4.25小時。添加H₂O(50毫升)，並分離液層。以二氯甲烷萃取水層。合併有機層與萃液，以鹽水洗滌，及濃縮成油狀殘留物。使殘留物溶於80毫升甲醇中，與醋酸鈉(1.5克)及羥基胺鹽酸鹽(0.95克)在室溫下一起攪拌2小時。將混合物倒入氫氧化鈉(1.0 M 水溶液，50毫升)與醚(100毫升)之含水混合物中。分離兩液層。將水層以醚洗滌三次。將合併之醚洗液以H₂O再萃取一次。將水層合併，以二氯甲烷洗滌一次，使用3.0 M 與0.5 M 氯化氫水溶液調整至pH~6，及以二氯甲烷萃取。將有機萃液合併，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得1.2克所要之胺化合物。

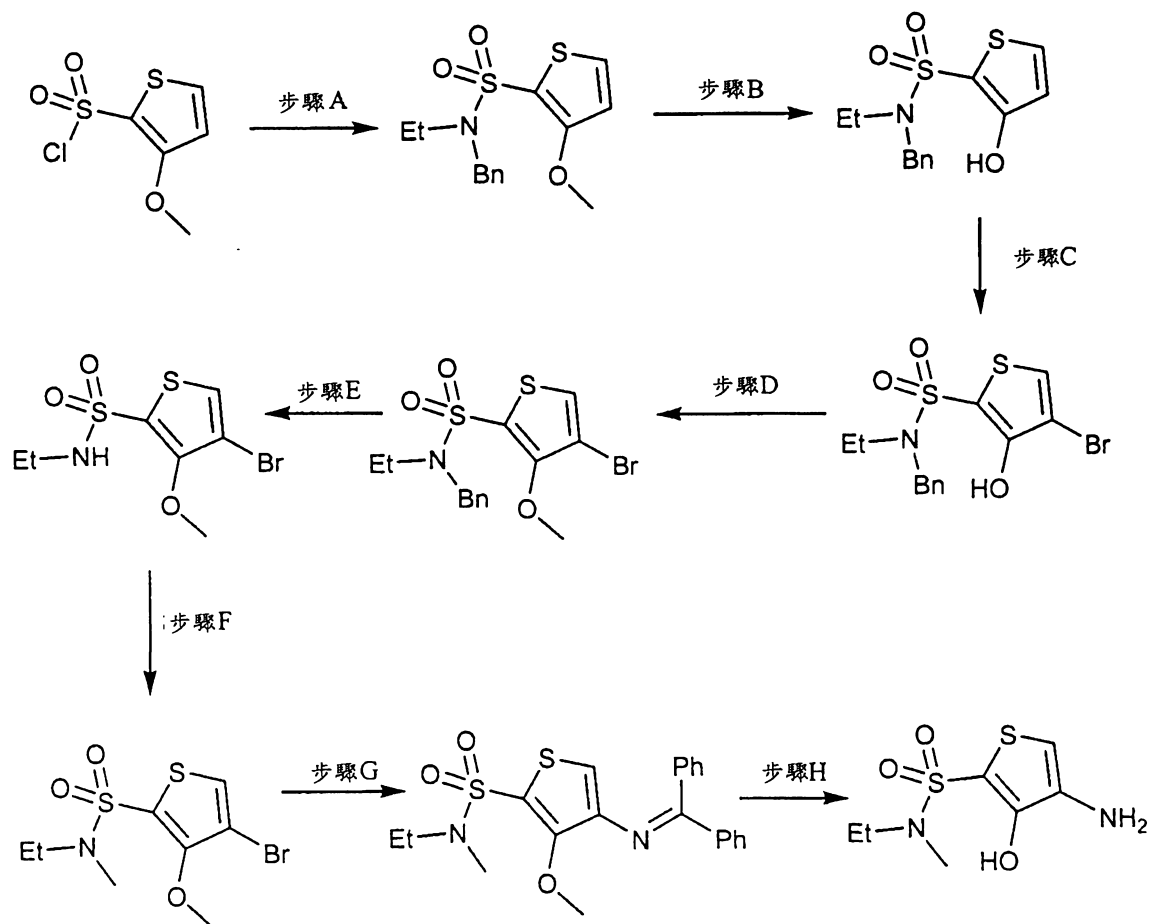
製備實例 13.30-13.32-A

按照實例 13.29 中所提出之程序，但使用市購可得之胺

類，獲得下表中之羥基-胺基-噻吩產物。

製備實例	胺	產物	產率(%) MH ⁺
13.30	(Bn) ₂ NH		10% 375.1
13.31	Me(Bn)NH		14% 299.0
13.32	Et(Bn)NH		22%
13.32A	(Et) ₂ NH		25%

製備實例 13.33



步驟 A

按照製備實例 13.29 步驟 B 中所提出之程序，使用乙基苄基-胺，使得自製備實例 13.29 之步驟 A 之產物 2-氯基磺醯基-3-甲氧基-噻吩(4.0 克，18.8 毫莫耳)，轉化成 3-甲氧基-2-乙基苄基磺醯基-噻吩(5.5 克，94%， $MH^+ = 312.1$)。

步驟 B

按照製備實例 13.29 步驟 C 中所提出之程序，使得自上述步驟 A 之產物(5.5 克，17.70 毫莫耳)去甲基化。以 4.55 克(87%， $MH^+ = 298.0$)獲得醇產物。

步驟 C

使用製備實例 13.29 步驟 D 中所提出之程序，使得自上述步驟 B 之產物(4.55 克，15.30 毫莫耳)溴化。以 4.85 克(84%)獲得其相應之溴化物。

步驟 D

使用製備實例 13.29 步驟 E 中所提出之程序，使得自上述步驟 C 之溴-醇(4.84 克，12.86 毫莫耳)甲基化。以 4.82 克(96%)獲得產物。

步驟 E

將得自上述步驟 D 之產物(4.82 克，12.36 毫莫耳)與濃硫酸(5 毫升)在室溫下一起攪拌 3 小時。將冰水(30 毫升)添加至混合物中，接著添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)。使用 1.0 M NaOH 水溶液將含水混合物調整至 pH ~6。分離液層。以 CH_2Cl_2 (50 毫升 x 3) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮成深褐色油，使其藉急驟式管柱層析純化，

以 CH_2Cl_2 - 己烷 (1:1, v/v) 溶離。移除溶劑，獲得 3.03 克 (82%) 經脫苄基化之產物 ($M^+ = 300.0$, $M+2 = 302.0$)。

步驟 F

使用製備實例 13.29 步驟 E 中所提出之程序，使得自步驟 E 之產物 (1.34 克，4.45 毫莫耳) 甲基化。以 1.36 克獲得所要之產物 (97%， $M^+ = 314.1$, $M+2 = 316.0$)。

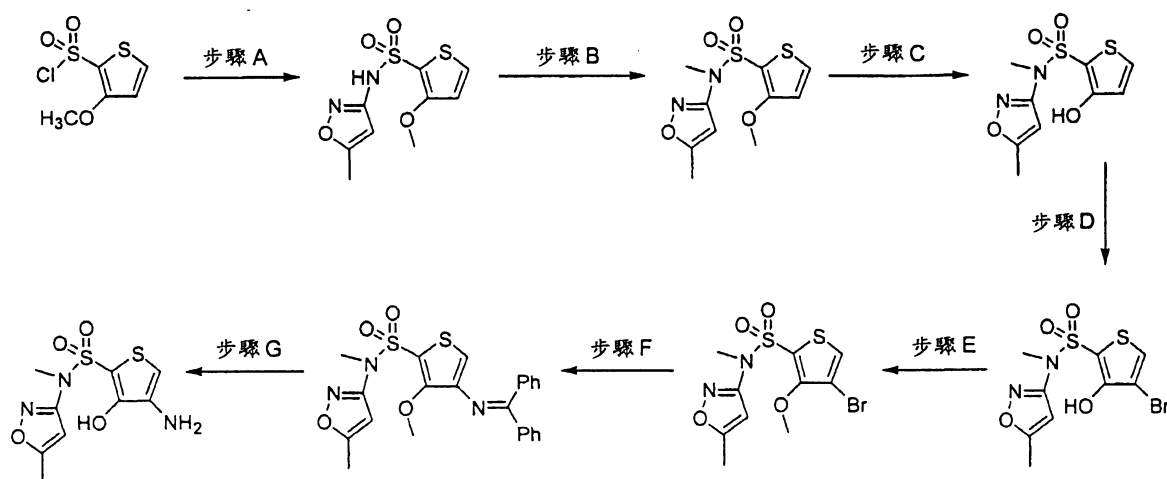
步驟 G

使用製備實例 13.29 步驟 F 中所提出之程序，使得自步驟 F 之產物 (1.36 克，4.33 毫莫耳) 轉化成亞胺產物 (1.06 克，55%， $MH^+ = 415.1$)。

步驟 H

使用製備實例 13.29 步驟 G 中所提出之程序，使得自步驟 G 之亞胺產物 (1.06 克，2.56 毫莫耳) 轉化成所要之羥基-胺基噻吩化合物 (0.26 克，43%)。

製備實例 13.34



步驟 A

使得自製備實例 13.29 之步驟 A 之產物 2-氯基磺醯基-3-甲

氧基-噻吩(3.8克, 17.87毫莫耳)溶於100毫升 CH_2Cl_2 與20毫升吡啶中。添加3-胺基-5-甲基-異噁唑(3.5克, 35.68毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌20小時, 以100毫升 CH_2Cl_2 稀釋, 及以0.5N HCl水溶液(50毫升 \times 2)、 H_2O (50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 並於真空中濃縮成褐色油。使此油溶於100毫升 CH_2Cl_2 中, 以0.5 M HCl水溶液(30毫升 \times 3)與鹽水再一次洗滌。以 Na_2SO_4 脫水乾燥後, 使有機溶液於真空中濃縮成黃色固體, 4.48克所要之產物(91%, $\text{MH}^+ = 275.0$)。

步驟 B

使得自上述步驟A之產物(4.48克, 16.33毫莫耳)溶於丙酮(100毫升)中, 添加碳酸鉀(5.63克, 40.80毫莫耳)與碘甲烷(10.1毫升, 163.84毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌1.5小時, 以100毫升己烷與50毫升 CH_2Cl_2 稀釋, 並經過1英吋矽膠墊過濾, 以 CH_2Cl_2 沖洗。使濾液於減壓下濃縮, 而得4.23克(90%, $\text{MH}^+ = 289.0$)所要之產物, 為淡黃色固體。

步驟 C

於氫化鈉(130毫克, 95%, 5.4毫莫耳)在8毫升N,N'-二甲基甲醯胺中之經攪拌懸浮液內, 於室溫下逐滴添加乙硫醇(0.45毫升, 6.0毫莫耳)。5分鐘後, 混合物變成透明溶液, 並添加至圓底燒瓶中之得自上述步驟B產物(0.45克, 1.56毫莫耳)在2毫升N,N'-二甲基甲醯胺中之經攪拌溶液內。以毛玻璃塞密封燒瓶, 並將混合物於90-95°C下加熱4小時。於冷卻至室溫後, 將混合物倒入20毫升1.0 M NaOH水溶液中, 進

一步以 20 毫升 H_2O 沖洗。將含水混合物以乙醚 (30 毫升 x 2) 洗滌，使用 0.5 M HCl 水溶液調整至 $\text{pH} \sim 5$ ，及以 CH_2Cl_2 (50 毫升 x 4) 萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮成暗黃色溶液。使此物質溶於 50 毫升醋酸乙酯中，以 H_2O (30 毫升 x 2) 與鹽水 (30 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 0.422 克醇產物 (99%， $\text{MH}^+ = 275.0$)。

步驟 D

使用製備實例 13.29 步驟 D 中所提出之程序，使得自上述步驟 C 之醇 (0.467 克，1.70 毫莫耳) 溴化，以 0.607 克 (100%) 獲得其相應之溴化物。

步驟 E

使用製備實例 13.29 步驟 E 中所提出之程序，使得自上述步驟 D 之溴化物 (0.607 克，1.72 毫莫耳) 甲基化，以 0.408 克獲得所要之產物 (65%， $\text{M}^+ = 367$, $\text{M}+2 = 369.1$)。

步驟 F

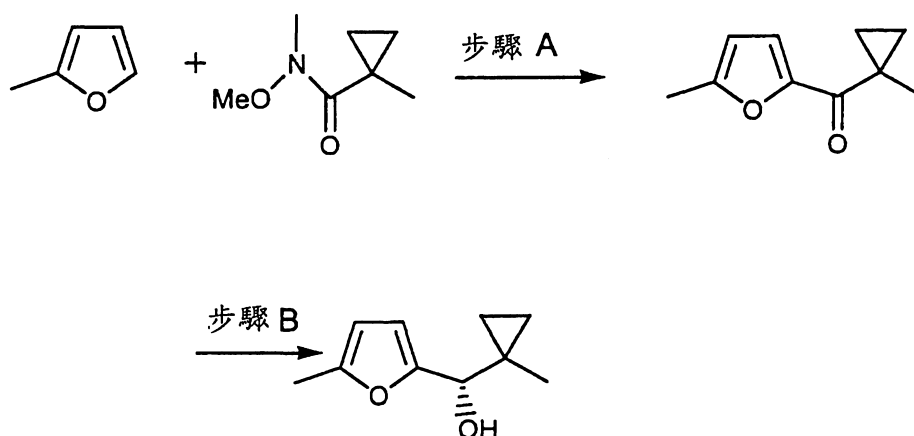
使用製備實例 13.29 步驟 F 中所提出之程序，使得自上述步驟 E 之產物 (0.405 克，1.103 毫莫耳) 轉化成亞胺化合物 (0.29 克，56%)。

步驟 G

使用上述步驟 C 中所提出之程序，使得自上述步驟 F 之亞胺產物 (0.29 克，0.61 毫莫耳) 去甲基化，而得其相應之醇，為暗黃色油，使其溶於 5 毫升甲醇中，並添加醋酸鈉 (0.12 克，1.46 毫莫耳) 與羥基胺鹽酸鹽 (0.075 克，1.08 毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 小時，並倒入 10 毫升 1.0 M

NaOH 水溶液中。使用 30 毫升 H_2O 作為沖洗液，並合併至水層中。將含水混合物以乙醚 (40 毫升 x 3) 洗滌，使用 1.0 M HCl 水溶液調整至 pH ~6，及以醋酸乙酯 (40 毫升 x 3) 萃取。將有機萃液以 H_2O (20 毫升 x 2)、鹽水 (20 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 0.112 克所要之羥基-胺基噻吩磺醯胺 (64%， $\text{MH}^+ = 290$)。

製備實例 13.35



步驟 A

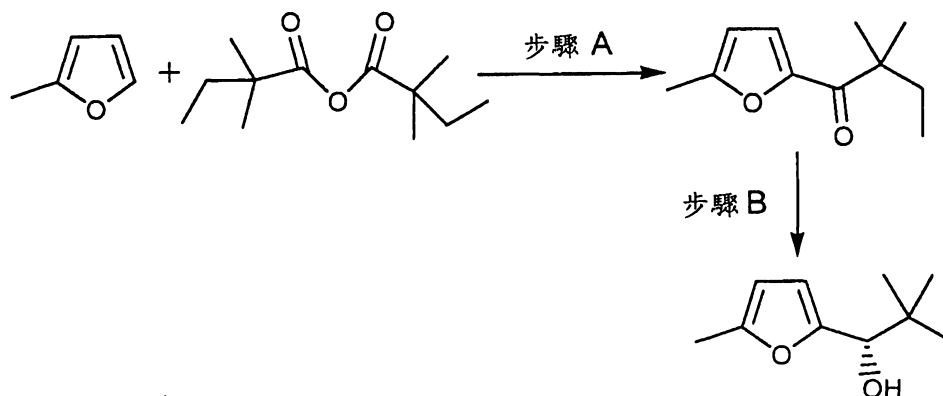
於 2-甲基呋喃 (1.72 克) 在醚中之溶液內，在 -78°C 下添加 BuLi (8.38 毫升)，並於室溫下攪拌半小時。使反應混合物再一次冷卻至 -78°C ，並以環丙基醯胺 1 使反應淬滅，且於 -78°C 下攪拌兩小時，及慢慢溫熱至室溫。將反應混合物於室溫下攪拌三小時，並藉由添加飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將混合物取至分液漏斗中，以水、鹽水洗滌，及以無水硫酸鈉脫水乾燥。過濾，並移除溶劑，獲得粗製酮，利用管柱層析使其純化，而得酮 3.0 克 (87%)，為淡黃色油。

步驟 B

於酮 (1.0 克) 在 THF (5.0 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添

加 R-甲基四氫呋唑硼 (1.2 毫升, 1M, 在甲苯中), 接著添加硼烷與硫化二甲烷複合之溶液 (1.85 毫升, 2M, 在 THF 中)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後, 於室溫下攪拌一小時。使反應混合物冷卻至 0°C, 並小心添加 MeOH。將混合物攪拌 20 分鐘, 並於減壓下濃縮。以醚萃取殘留物, 以水、1M HCl (10 毫升)、飽和碳酸氫鈉 (10.0 毫升)、水及鹽水洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及移除溶劑, 獲得粗製醇, 使其藉矽膠層析純化, 獲得純醇 0.91 克 (91%), 為黃色油。

製備實例 13.36

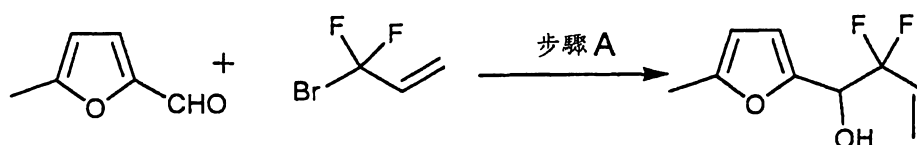


步驟 A

將 2-甲基呋喃 (1.0 克) 與酐 (2.6 克) 之等莫耳混合物, 與 SnCl_4 (0.05 毫升) 混合, 並於 100°C 下加熱 3 小時。使反應混合物冷卻後, 添加水 (10 毫升), 接著添加飽和碳酸鈉溶液, 直到變成鹼性為止。將反應混合物以醚萃取數次, 並將合併之醚層以水、鹽水洗滌, 及以無水硫酸鈉脫水乾燥。過濾, 並移除溶劑, 獲得粗製酮, 利用矽膠層析使其純化, 獲得酮 0.9 克 (43%), 為黃色油。

步驟 B

步驟 B 之醇係按照製備實例 13.35 步驟 B 中所提出之類似程序獲得。

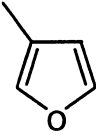
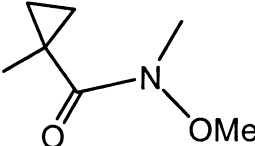
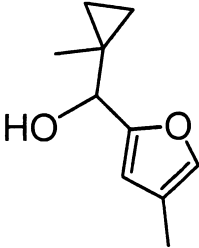
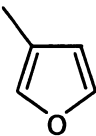
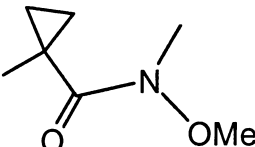
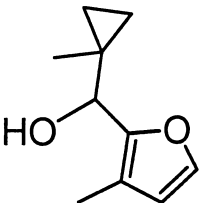
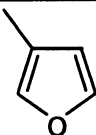
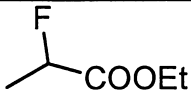
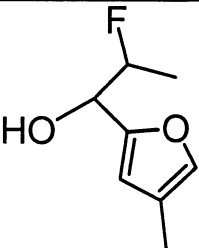
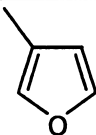
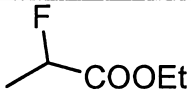
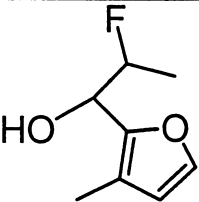
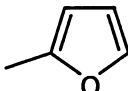
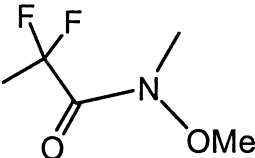
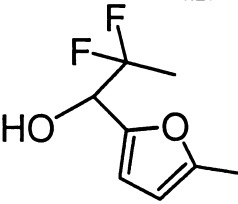
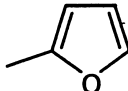
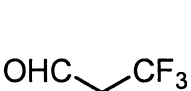
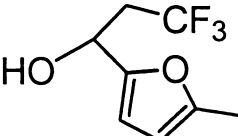
製備實例 13.37步驟 A

於 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0 克) 與 3-溴基-3,3-二氟丙烯 (2.24 克) 在 DMF (30 毫升) 中之溶液內，添加鈰粉末 (1.66 克) 與碘化鋰 (50.0 毫克)。將反應混合物攪拌過夜，以水稀釋，及以醚萃取。將醚層以水、鹽水洗滌，並藉矽膠層析純化，獲得純醇 2.8 克 (92%)。

製備實例 13.38-13.45

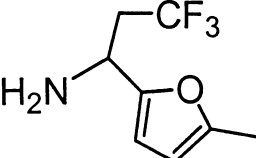
按照製備實例 13.25 與 13.35 中所提出之類似程序，並使用所指示之呋喃與親電子劑，製成下表中之下列醇類。

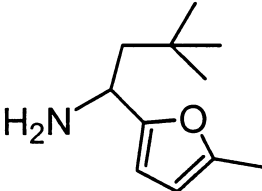
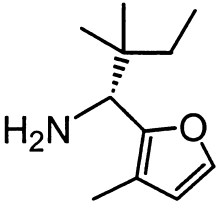
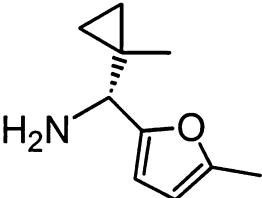
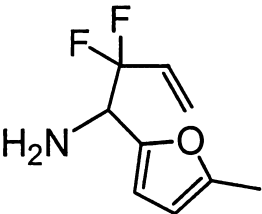
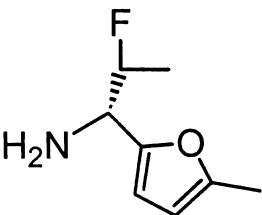
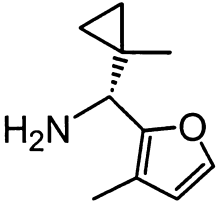
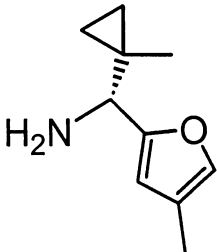
製備實例	呋喃	親電子劑	醇	產率
13.38				86%
13.39				69%

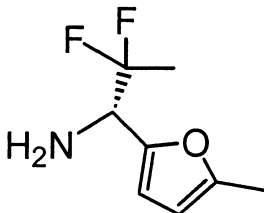
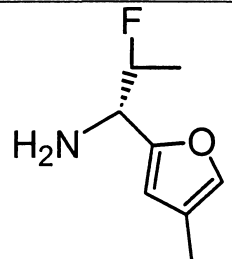
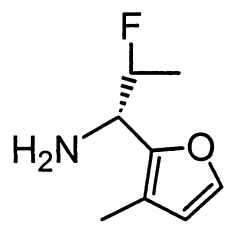
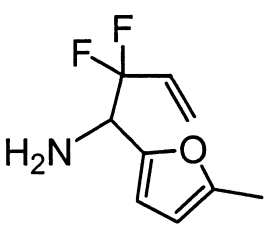
13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%
13.44				82%
13.45				89%

製備實例 13.50-13.61

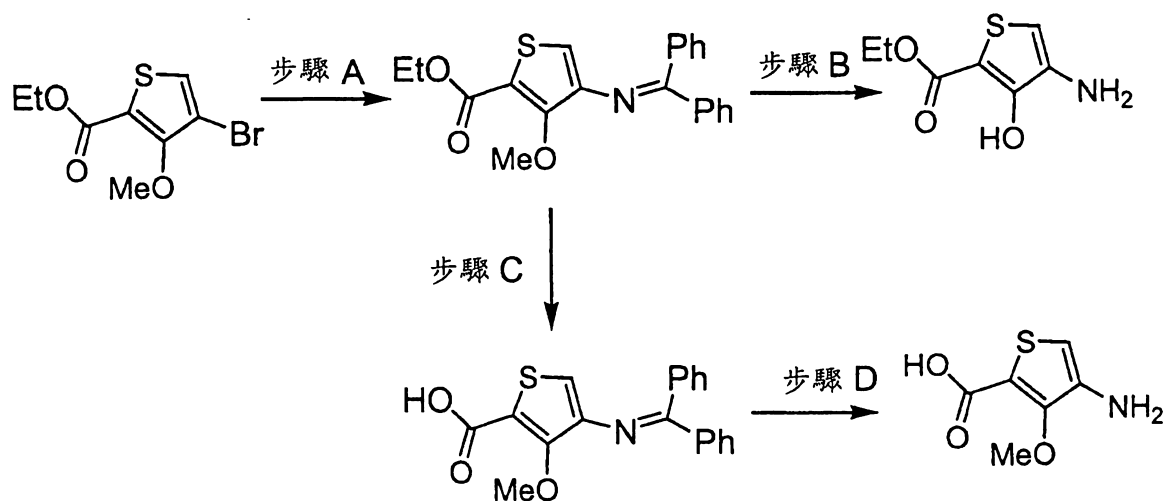
按照製備實例 13.25 中所提出之類似程序，並使用所指示之醇製成下表中之下列胺類。

製備 實例	醇	胺	% 產率
13.50	13.45		28%

13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%
13.53	13.35		81%
13.54	13.37		82%
13.55	13.39		45%
13.56	13.41		57%
13.57	13.40		58%

13.58	13.44		54%
13.59	13.42		53%
13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

製備實例 13.70



步驟 A

此亞胺係按照製備實例 13.19 中所提出之程序，自己知溴

基酯 (1.0 克) 製成，其為黃色固體，步驟 A，產生 1.1 克 (79%)。

步驟 B

使步驟 A 產物 (0.6 克) 按照製備實例 13.19 中所提出之程序反應，而得胺產物 0.19 克 (64%)。

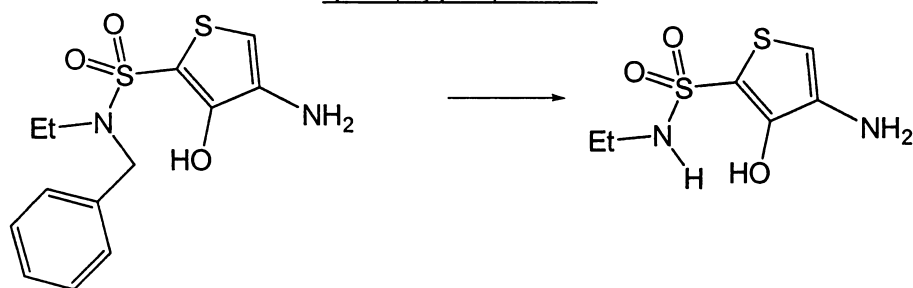
步驟 C

使步驟 B 產物 (1.0 克) 按照製備實例 13.19 中所提出之程序反應，而得酸，為黃色固體 0.9 克 (94%)。

步驟 D

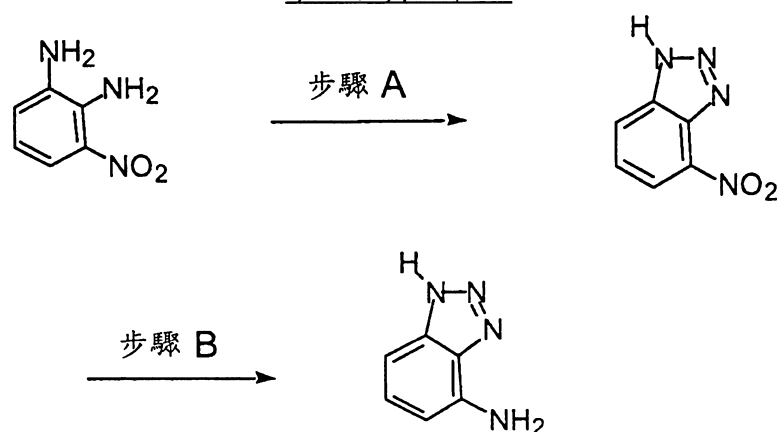
使步驟 C 產物 (0.35 克) 按照製備實例 13.19 中所提出之程序反應，而得胺基酸，為黃色固體 0.167 克 (93%)。

製備實例 13.71



按照製備實例 13.33 步驟 E 中所提出之類似程序，但使用得自製備實例 13.32 之產物，獲得標題化合物 (121 毫克，69% 產率， $MH^+ = 223.0$)。

製備實例 14

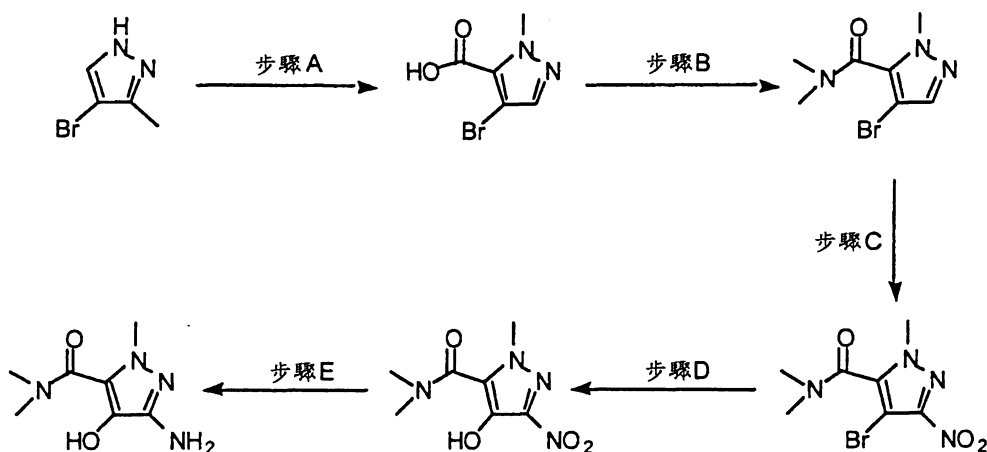


步驟 A

將 3-硝基 -1,2-苯二胺 (10 克)、亞硝酸鈉 (5.4 克) 及醋酸 (20 毫升) 於 60°C 下加熱過夜，然後，於真空中濃縮，以水稀釋，及以 EtOAc 萃取。產物係以固體自有機相沉澱 (5.7 克)，並直接使用於步驟 B 中。

步驟 B

於氫大氣下，將得自上述步驟 A 之產物 (2.8 克) 與 MeOH (75 毫升) 中之 10% Pd/C (0.3 克) 一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物，並使濾液於真空中濃縮，而得產物 (2.2 克， $MH^+ = 135$)。

製備實例 15步驟 A

N-甲基 -4-溴基吡啶 -3-羧酸係根據已知方法製成，參閱：Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanlov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; 及 Seraya, V. I. *Zh. Obs. Khim.*, (USSR 普通化學期刊) 1982, 52, 2592 (與其中引述之參考資料)，其揭示內容係併於本文供其參考。

步驟 B

於 N-甲基 -4-溴基吡啶 -3-羧酸 (2.0 克)，其可得自步驟 A，在 65 毫升無水 DMF 中之溶液內，於 25°C 下添加六氟磷酸溴基三吡咯啉基磷 (PyBrop，4.60 克)、二甲胺 (10 毫升，2.0 M，在 THF 中) 及二異丙基乙胺 (5.2 毫升)。將混合物攪拌 26 小時，並於減壓下濃縮成油狀殘留物。將此殘留物以 1.0 M NaOH 水溶液處理，並以醋酸乙酯 (50 毫升 x 4) 萃取。將有機萃液合併，以鹽水洗滌，及以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。移除溶劑，產生油，使其藉由預備之薄層層析純化，以 CH_2Cl_2 -MeOH (20: 1) 溶離，而得 1.09 克醯胺產物 (48%， $\text{MH}^+ = 232.0$)。

步驟 C

於得自步驟 B 之醯胺 (0.67 克) 在 8 毫升濃硫酸中之溶液內，於 0°C 下以小量分次添加硝酸鉀 (1.16 克)。移除冷卻浴，並將混合物於 110°C 下加熱 6 小時。於冷卻至 25°C 後，將混合物倒入 80 毫升 H_2O 中，並使用另外 20 毫升 H_2O 作為沖洗液。以 CH_2Cl_2 (100 毫升 x 4) 萃取含水混合物。將合併之萃液以鹽水 (50 毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得油，其係於靜置時固化。使粗產物藉急驟式管柱層析純化，以 CH_2Cl_2 -MeOH (1: 0、50: 1 及 40: 1) 溶離。移除溶劑，獲得 0.521 克 (65%) 產物，為固體 ($\text{MH}^+ = 277.1$)。

步驟 D

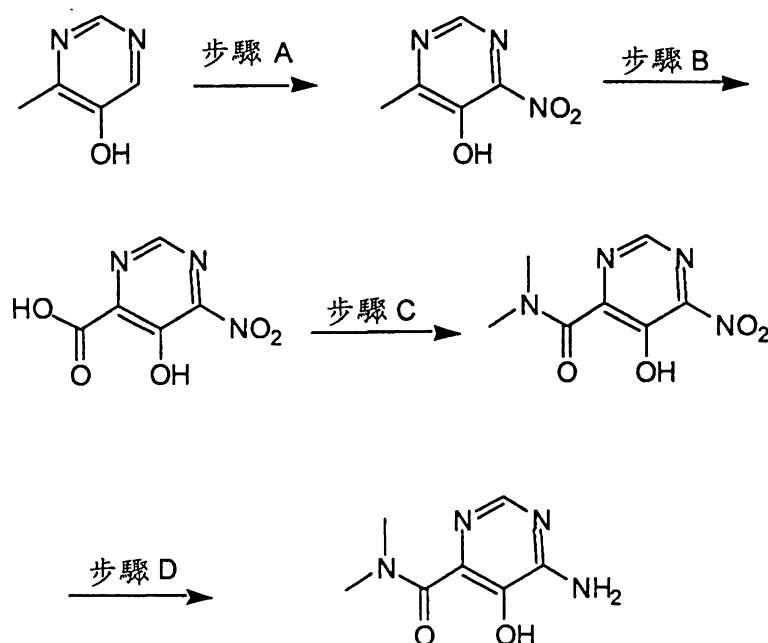
使得自步驟 C 之產物 (61 毫克) 溶於 3 毫升 THF 中。於此溶液中，在 -78°C 下沿著燒瓶內壁逐滴添加正-丁基鋰在己烷中

之 1.6 M 溶液。45 分鐘後，添加硼酸甲酯 (0.1 毫升) 在 THF (1.0 毫升) 中之溶液。1.5 小時後，將醋酸在 THF (0.25 毫升，1:10 v/v) 中之溶液添加至冷混合物中。持續攪拌 10 分鐘，並添加 30 重量% 過氧化氫水溶液 (0.1 毫升)。20 分鐘後，添加另一份過氧化氫水溶液 (0.05 毫升)。移除冷卻浴，並將混合物於 25°C 下攪拌 36 小時。將混合物倒入 30 毫升 H₂O 中，並以醋酸乙酯 (30 毫升 x 4) 萃取含水混合物。將萃液合併，以鹽水 (10 毫升)、5% NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並於減壓下濃縮成殘留物，然後，使其藉由預備之薄層層析純化，以 CH₂Cl₂-MeOH (20:1) 溶離，而得羥基化產物 (5 毫克，10%，MH⁺=215.3)。

步驟 E

經由在 10% 鈀 / 碳條件下，於乙醇中以 H₂ 處理步驟 E 之羥基化產物，吾人係獲得所要之羥基-胺基化合物。

製備實例 16



步驟 A

按照用於製備實例 13 步驟 C 中之類似程序，惟可使用已知化合物 4-甲基-嘧啶-5-醇製成產物。

步驟 B

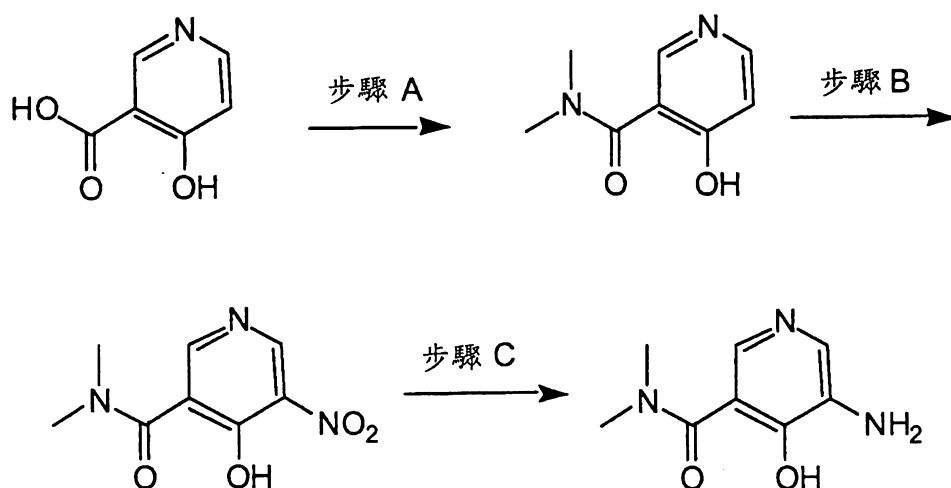
按照用於製備實例 15 步驟 A 中之類似氧化作用程序，惟可使用得自上述步驟 A 之化合物製成產物。

步驟 C

按照用於製備實例 11 步驟 A 中之類似程序，惟可使用得自上述步驟 B 之化合物製成產物。

步驟 D

按照用於製備實例 12 步驟 F 中之類似程序，惟可使用得自上述步驟 C 之化合物製成產物。

製備實例 17步驟 A

按照用於製備實例 11 步驟 A 中之類似程序，惟可使用已知 4-羥基菸鹼酸製成產物。

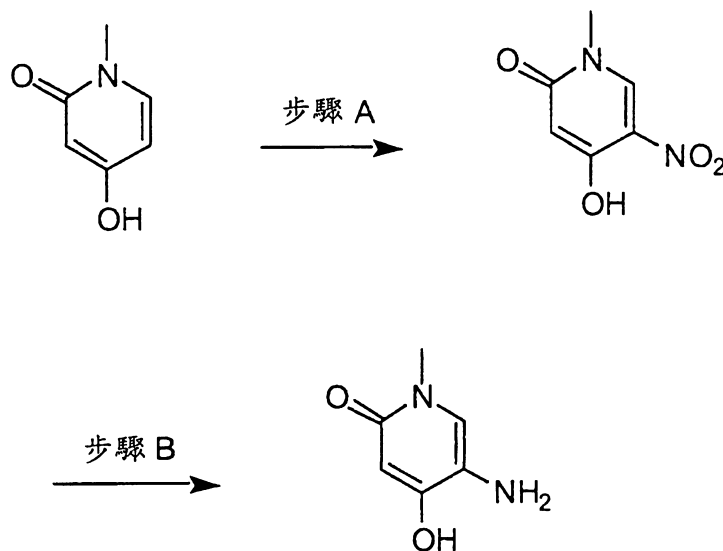
步驟 B

按照用於製備實例 13 步驟 C 中之類似程序，惟可使用得自上述步驟 A 之化合物製成產物。

步驟 C

按照用於製備實例 12 步驟 F 中之類似程序，惟可使用得自上述步驟 C 之化合物製成產物。

製備實例 18



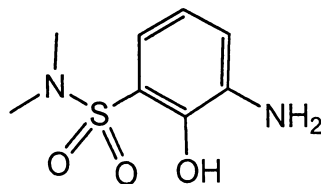
步驟 A

按照用於製備實例 13 步驟 C 中之類似程序，惟可使用得自上述步驟 A 之化合物製成產物。

步驟 B

於氫大氣 (1-4 大氣壓) 下，攪拌得自上述步驟 A 之化合物、適當 Pt 或 Pd 觸媒及 EtOH，可製成產物。

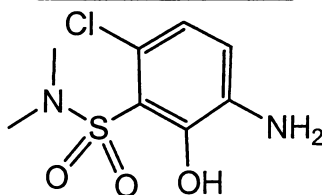
製備實例 19



此胺係按照 WO 01/68570 製成，其揭示內容係併於本文供

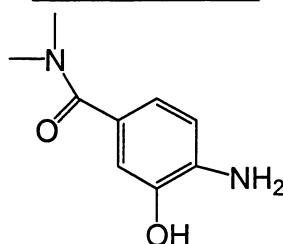
其參考。

製備實例 19.1



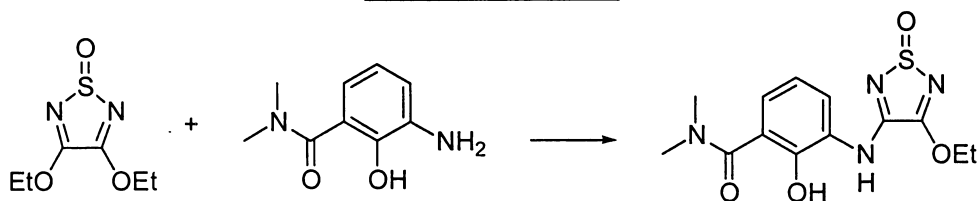
此胺係按照 WO 01/68570 製成，其揭示內容係併於本文供其參考。

製備實例 20



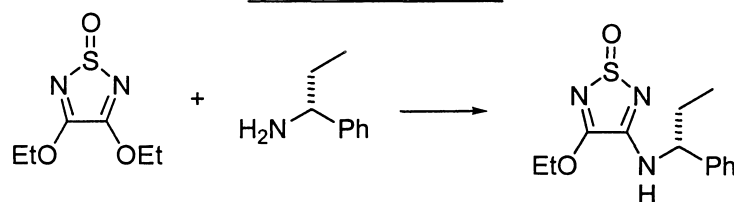
標題化合物係根據製備實例 1 中所提出之程序製成，但替代地使用 4-硝基柳酸 (57%， $MH^+ = 181$)。

製備實例 22.1



將 3,4-二乙氧基-1,2-5-噻二唑-1,1-氧化物 (226 毫克，1.4 毫莫耳)(根據已知方法製成，參閱：*J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 第 1375 頁，其揭示內容係併於本文供其參考)添加至甲醇(15 毫升)中之 3-胺基-2-羥基-N,N-二甲基苯甲醯胺(252 毫克，1.4 毫莫耳)內。將反應混合物攪拌過夜。所要之產物沉澱，並藉過濾回收。使母液濃縮至一半體積，獲得第二批沉澱產物。合併批料，獲得 293 毫克(65%產率)具有足夠純度之產物，將其使用於後續步驟中。 $MH^+ = 346.9$ 。

製備實例 22.2

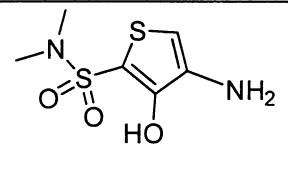
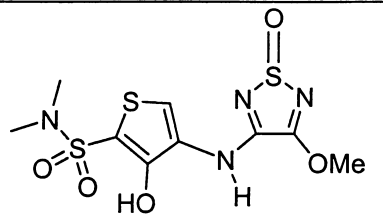
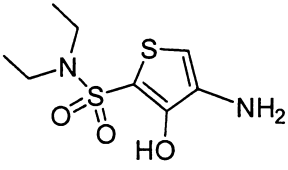
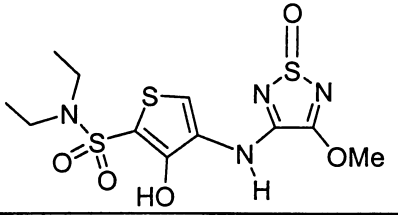


將 3,4-二乙氧基-1,2-5-噻二唑-1,1-氧化物 (226 毫克，1.4 毫莫耳)(根據已知方法製成，參閱：*J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 第 1375 頁，其揭示內容係併於本文供其參考) 添加至甲醇(15 毫升)中之 R-2-苯基丙胺(0.195 毫升，1.4 毫莫耳)內。將反應混合物攪拌過夜。蒸發溶劑，獲得足夠純度之非晶質固體(390 毫克，99%)，供使用於後續步驟中。 $MH^+ = 279.9$ 。

製備實例 22.3-22.7

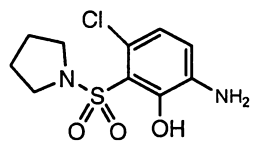
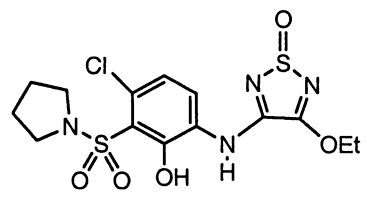
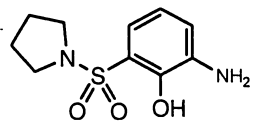
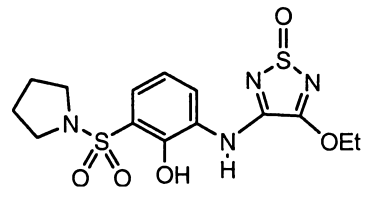
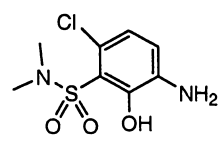
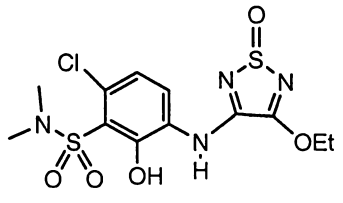
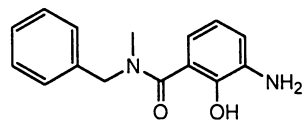
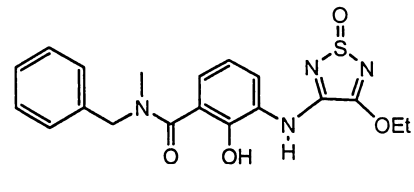
可按照製備實例 22.1 中所提出之類似程序，但使用下表中所示之市購可得(或所製成)胺，獲得下列噻二唑氧化中間物。

實例	胺	產物
22.3		
22.4		
22.5		

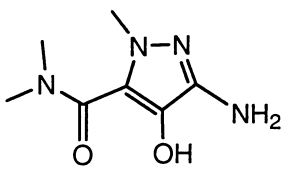
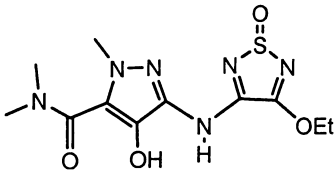
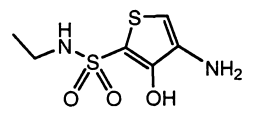
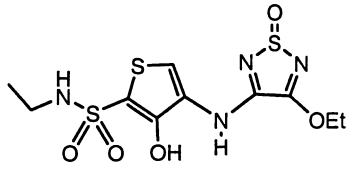
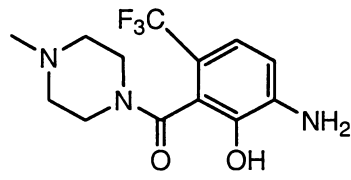
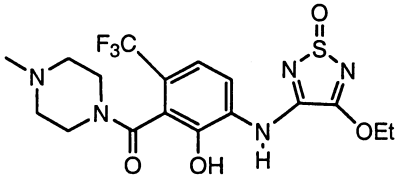
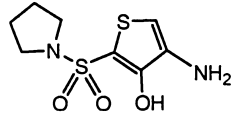
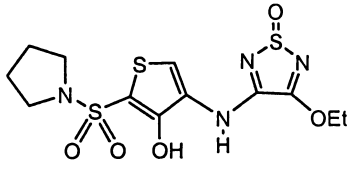
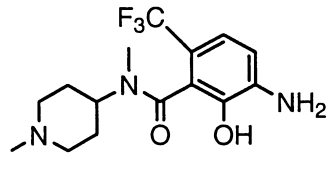
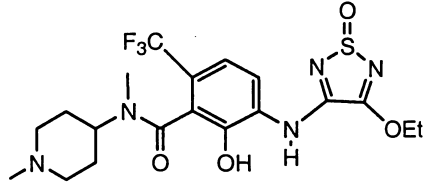
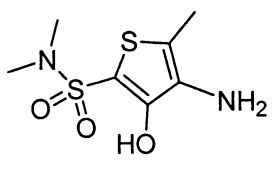
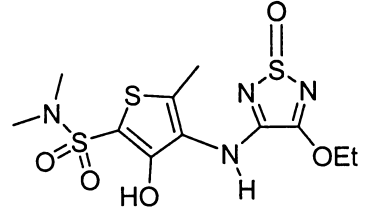
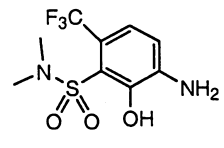
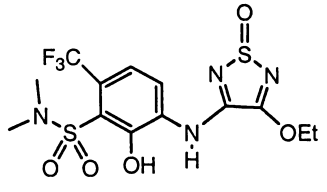
22.6		
22.7		

製備實例 22.8-22.38

可按照如製備實例 22.1 中所提出之類似程序，但使用下表所示之市購可得(或所製成)胺，獲得下列噻二唑氧化中間物。

實例	胺	產物
22.8		
22.9		
22.10		
22.16		

22.17		
22.19		
22.20		
22.21		
22.22		
22.23		
22.24		

22.25		
22.26		
22.27		
22.28		
22.29		
22.30		
22.31		

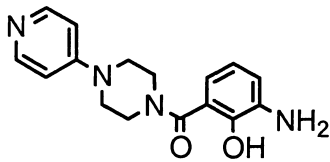
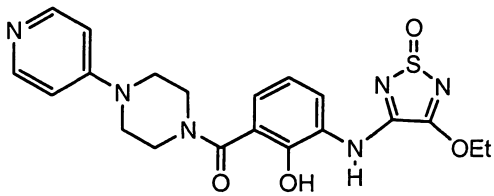
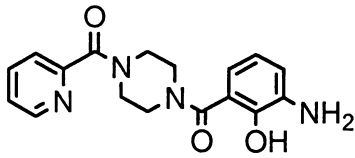
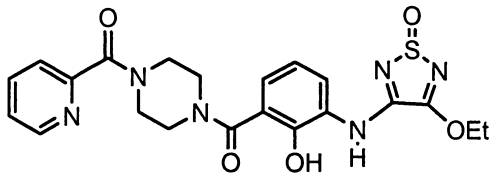
22.32		
22.34		
22.36		
22.37		
22.38		

製備實例 22.39-22.51

可按照製備實例 22.1 中所提出之類似程序，但使用下表
中所示之市購可得(或所製成)胺，獲得下列噻二唑氧化中
間物。

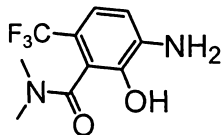
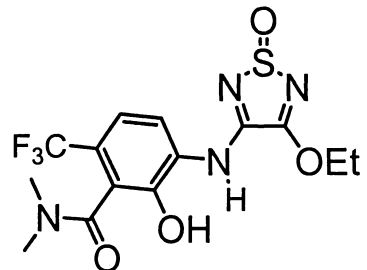
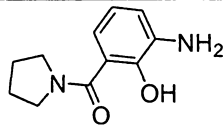
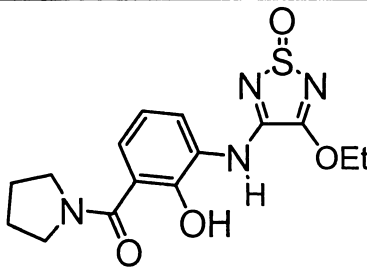
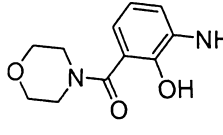
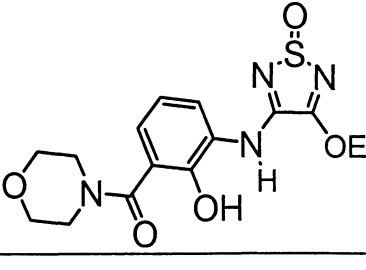
實例	胺	產物
22.39		
22.40		
22.41		
22.42		
22.43		

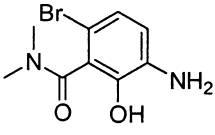
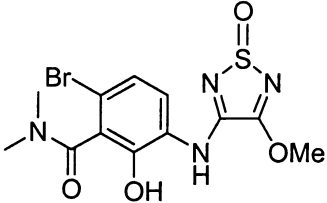
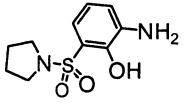
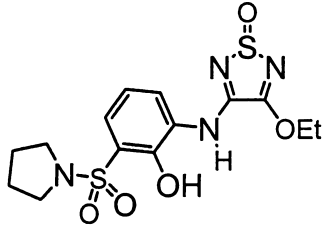
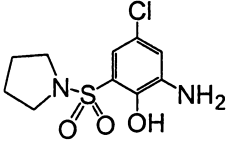
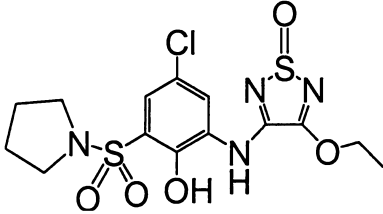
22.44		
22.45		
22.46		
22.47		
22.48		
22.49		

22.50		
22.51		

製備實例 23.1-23.10

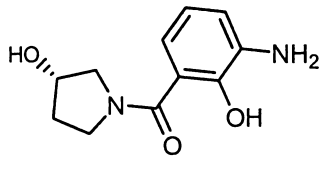
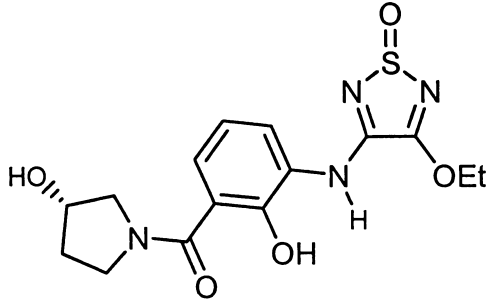
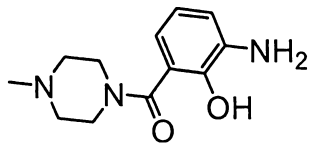
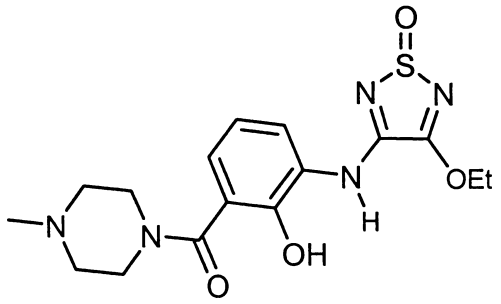
按照製備實例 22 中所提出之類似程序，但使用得自下表
 中所示製備實例之市購可得(或所製成)胺，獲得下列噁二
 唑氧化中間物。

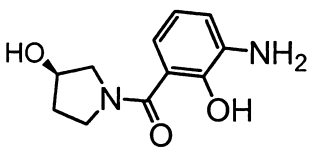
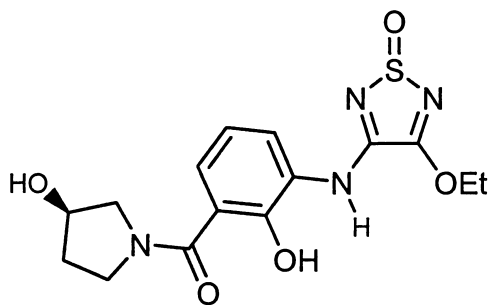
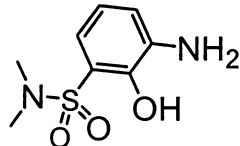
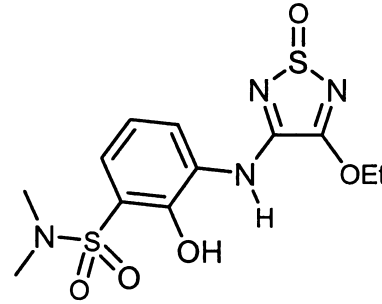
製備 實例	胺	產物	1. 產率 2. MH+
23.1			1. 99% 2. 379
23.2			以粗制物使用
23.3			以粗制物使用

23.8			1. 85% 2. 390.0
23.9			1. 25%
23.10			1. 83% 2. 277.1

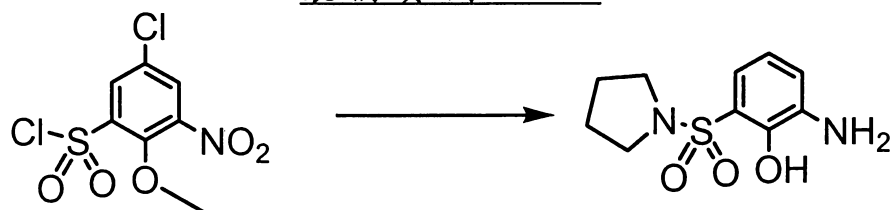
製備實例 23.4-23.2

可按照製備實例 22 中所提出之類似程序，但使用得自下表所示製備實例之市購可得(或所製成)胺，獲得下列噻二唑氧化中間物。

製備實例	胺	產物
23.4		
23.5		

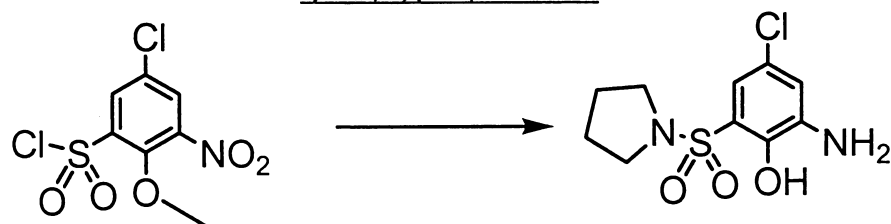
23.6		
23.7		

製備實例 23.10A



按照如用於製備實例 1302 步驟 A-C 中之類似程序，惟於步驟 A 中，使用四氫吡咯代替二乙胺，並於步驟 C 氫化作用中，使用 50 psi 氫壓力，獲得標題化合物 (80%，1.0 克， $MH^+ = 243.1$)。

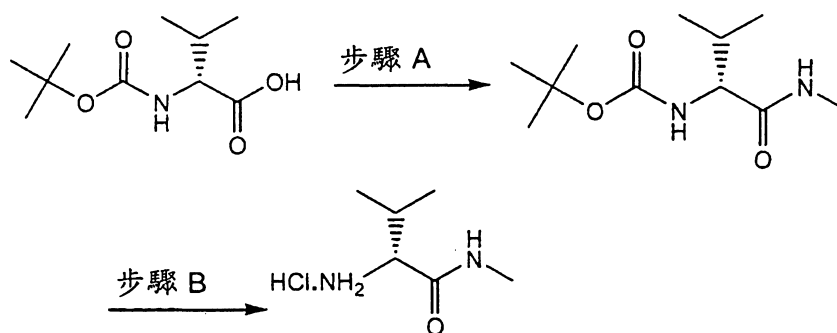
製備實例 23.10B



按照製備實例 23.10A 中所提出之相同程序，惟於步驟 C 氫化作用中，使用 30 psi 氫壓力，獲得標題化合物 (83%，1.2 克，

$MH^+ = 277.1$)。

製備實例 24



步驟 A

於 N-保護之胺基酸 (1.5 克，6.9 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 中之溶液內，於室溫下添加 DIPEA (3.6 毫升，20.7 毫莫耳) 與 PyBrop (3.4 克，6.9 毫莫耳)，接著添加 $MeNH_2$ (6.9 毫升，13.8 毫莫耳，2.0 M，在 CH_2Cl_2 中)。將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時 (直到 TLC 分析認為反應已完成為止)。將所形成之混合物以 10% 檸檬酸 (3 x 20 毫升)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 x 20 毫升) 及鹽水 (3 x 20 毫升) 相繼洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化，以 $CH_2Cl_2/MeOH$ (40:1) 溶離，獲得 1.0 克 (63% 產率) 固體。

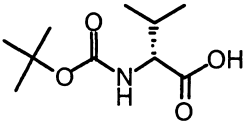
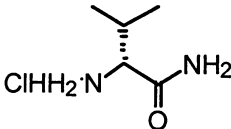
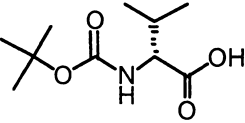
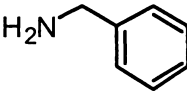
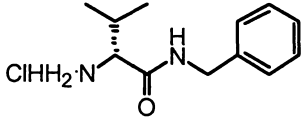
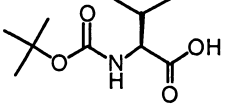
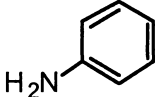
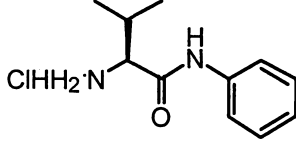
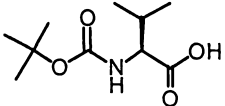
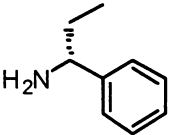
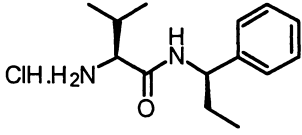
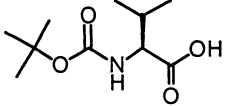
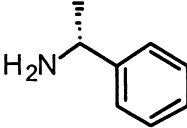
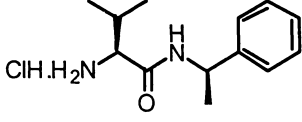
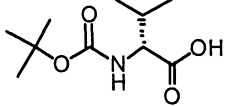
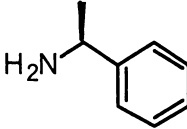
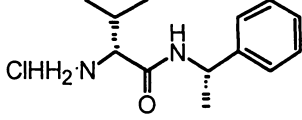
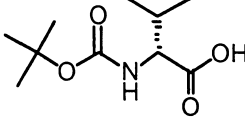
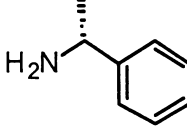
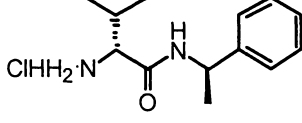
步驟 B

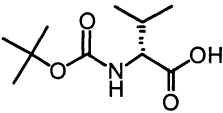
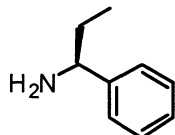
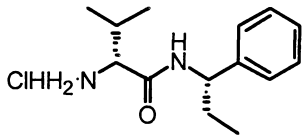
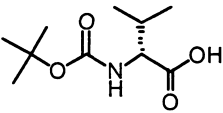
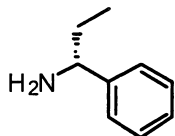
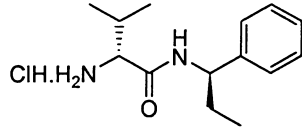
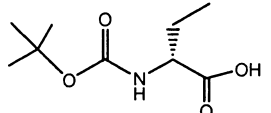
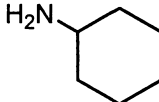
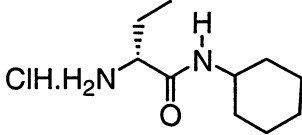
於裝有 N-保護醯胺 (1.0 克，4.35 毫莫耳) (得自步驟 A) 之圓底瓶中，添加 4N HCl/二氧陸園 (10 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物以 Et_2O (20 毫升) 稀釋，並於減壓下濃縮。將粗產物以 Et_2O (2 x 20 毫升) 處理，並於減壓下濃縮，獲得 0.72 克 (~100% 產率) 粗產物，為 HCl 鹽。採用此物質，

無需進一步純化或特徵鑒定。

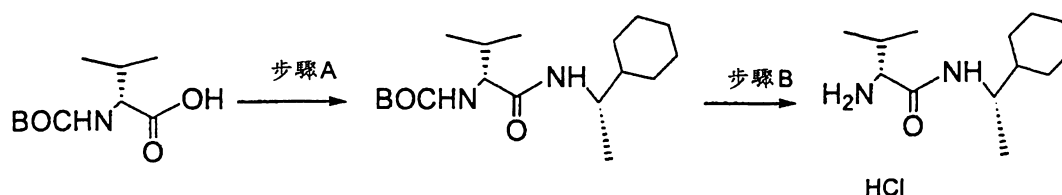
製備實例 25-33.1

按照製備實例 24 中所提出之程序，但使用下表中市購可得之 N-保護胺基酸與胺類，獲得胺鹽酸鹽產物。

製備實例	胺基酸	胺	產物	產率 (%)
25		NH ₃		70
26				71
27				66
28				65
29				90
30				68
31				68

32				97
33				97
33.1				20

製備實例 33.2



步驟 A

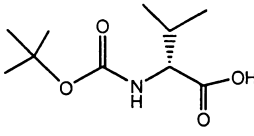
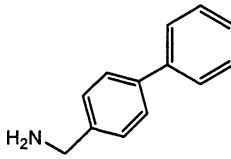
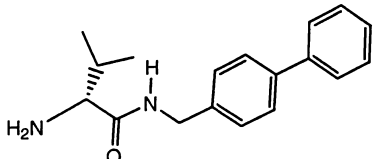
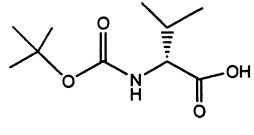
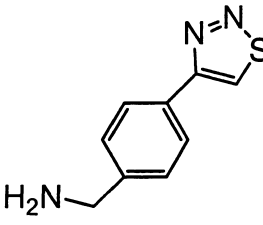
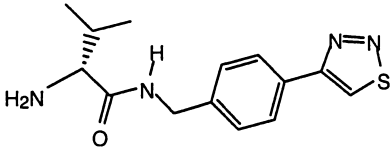
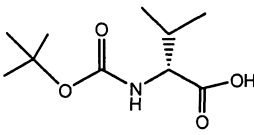
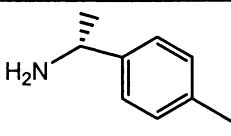
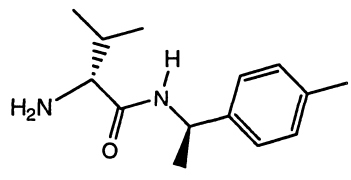
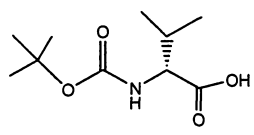
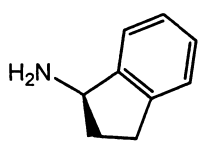
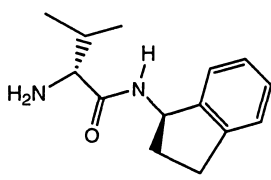
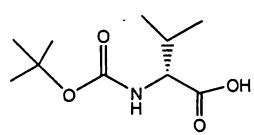
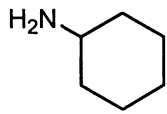
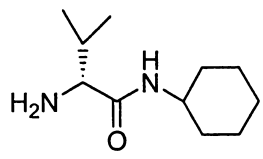
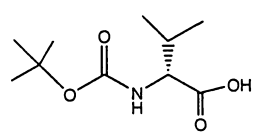
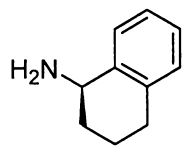
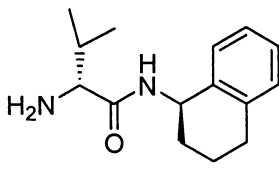
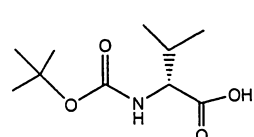
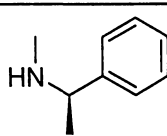
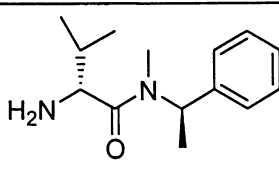
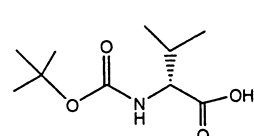
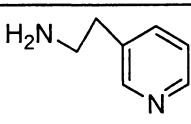
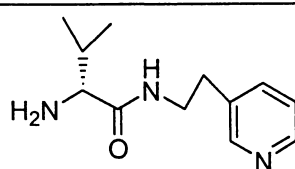
使 BOC-纈胺酸 (45 毫克) 與 PS-碳化二亞胺 (200 毫克) 懸浮於 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中。於添加 CH_2Cl_2 -胺溶液 (0.138N, 1 毫升) 後，使混合物振盪過夜。將溶液過濾，並以更多 CH_2Cl_2 洗滌樹脂，及在真空中濃縮濾液，獲得產物，將其直接繼續使用於步驟 B 中。

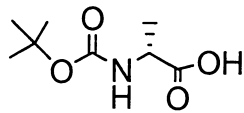
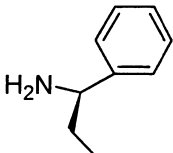
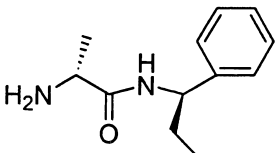
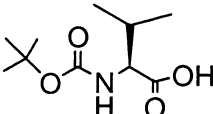
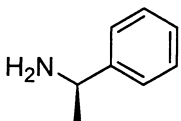
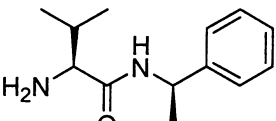
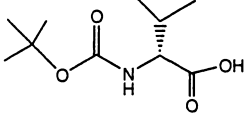
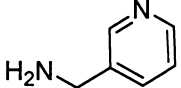
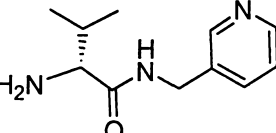
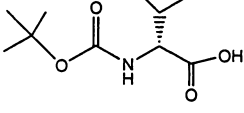
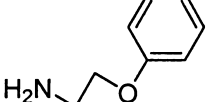
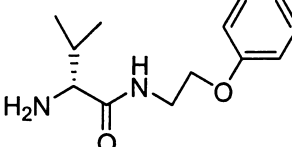
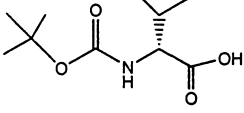
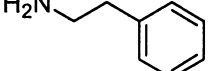
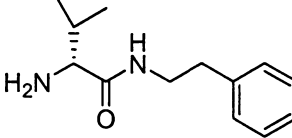
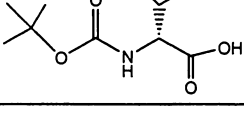
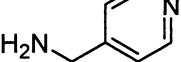
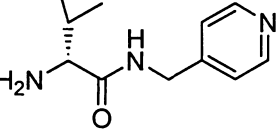
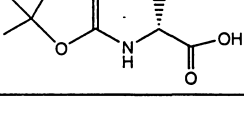
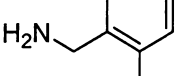
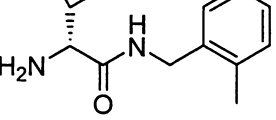
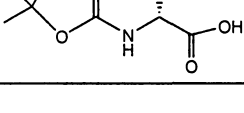
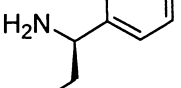
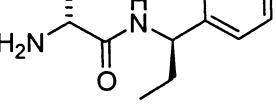
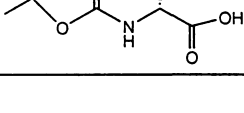
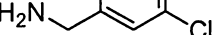
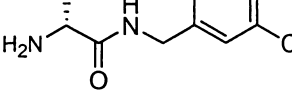
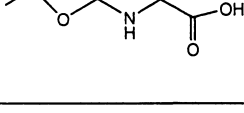
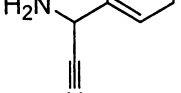
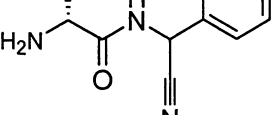
步驟 B

使得自步驟 A 之粗製物質溶於 4N HCl/ 二氧陸園 (2.5 毫升) 中，並攪拌 2 小時。使反應物於真空中濃縮，產生所要之胺鹽酸鹽，將其直接使用於下一步驟中。

製備實例 33.3-33.47

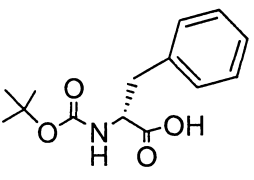
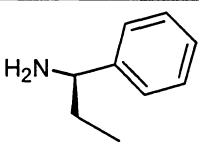
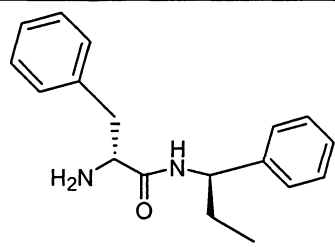
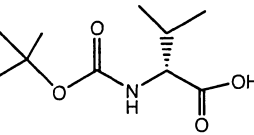
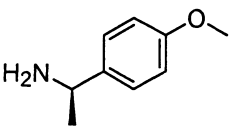
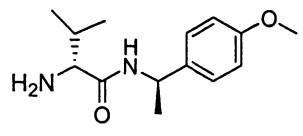
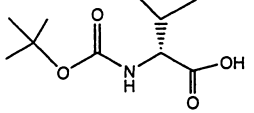
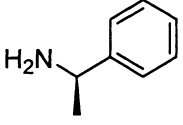
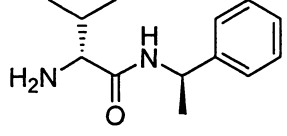
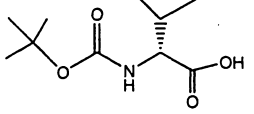
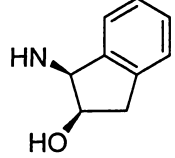
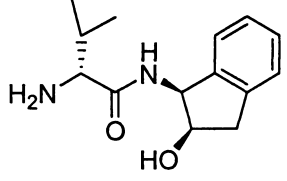
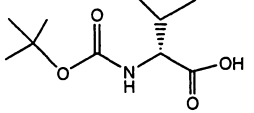
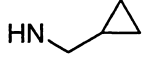
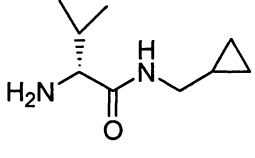
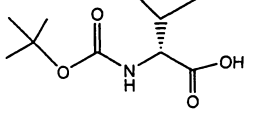
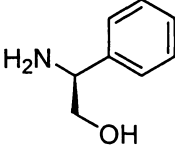
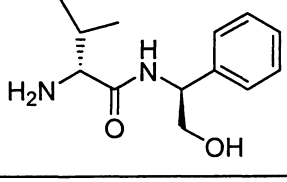
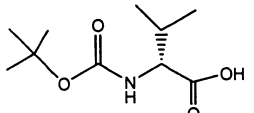
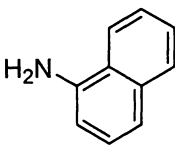
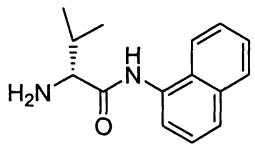
按照實例 33.2 中所提出之程序，但使用下表中市購可得之 N-保護胺基酸，獲得胺鹽酸鹽產物。

製備 實例	胺基酸	胺	產物
33.3			 HCl
33.4			 HCl
33.5			 HCl
33.6			 HCl
33.7			 HCl
33.8			 HCl
33.9			 HCl
33.10			 HCl

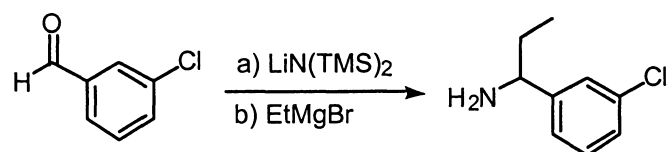
33.11			 HCl
33.12			 HCl
33.13			 HCl
33.14			 HCl
33.15			 HCl
33.16			 HCl
33.17			 HCl
33.18			 HCl
33.19			 HCl
33.20			 HCl

33.21			 HCl
33.22			 HCl
33.23			 HCl
33.24			 HCl
33.25			 HCl
33.26			 HCl
33.27			 HCl
33.28			 HCl
33.29			 HCl
33.30			 HCl

33.31			
33.32			
33.33			
33.34			
33.35			
33.36			
33.37			
33.38			
33.39			
33.40			

33.41			 HCl
33.42			 HCl
33.43			 HCl
33.44			 HCl
33.45			 HCl
33.46			 HCl
33.47			 HCl

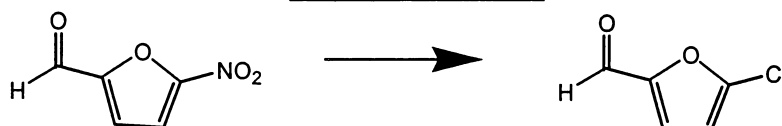
製備實例 34



於 3-氯苯甲醛 (2.0 克，14.2 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 LiN(TMS)₂ (17.0 毫升，1.0 M，在 THF 中)，並將所形成之溶液攪拌 20 分鐘。逐滴添加 EtMgBr (6.0 毫升，

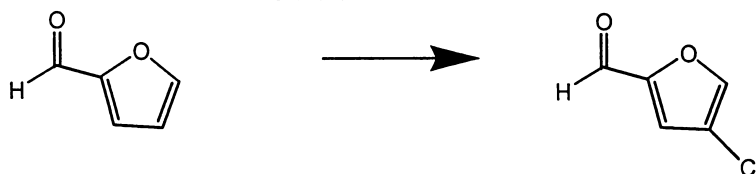
3.0 M，在 Et_2O 中)，並使混合物回流 24 小時。使混合物冷卻至室溫，倒入飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升) 中，然後，以 CH_2Cl_2 (3 x 50 體積) 萃取。合併有機層，於減壓下濃縮。將粗製殘留物與 3M HCl (25 毫升) 一起攪拌 30 分鐘，並以 CH_2Cl_2 (3 x 15 毫升) 萃取水層，及拋棄有機層。使水層冷卻至 0°C ，並以固體 NaOH 丸粒處理，直到 $\text{pH}=10$ 達成為止。以 CH_2Cl_2 (3 x 15 毫升) 萃取水層，並合併有機層。將有機層以鹽水 (1 x 25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮，獲得 1.6 克 (66% 產率) 粗製胺，為油狀物 ($\text{MH}^+ 170$)。此物質係被測定為 $>90\%$ 純度，並使用之而無需進一步純化。

製備實例 34.1



合併醛 (3.5 克) 與濃 HCl (20 毫升)，並於 40°C 下攪拌過夜。將反應混合物倒入冷水中，並以醚萃取，以飽和 NaHCO_3 與鹽水洗滌，以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1.76 克產物 (55%)。

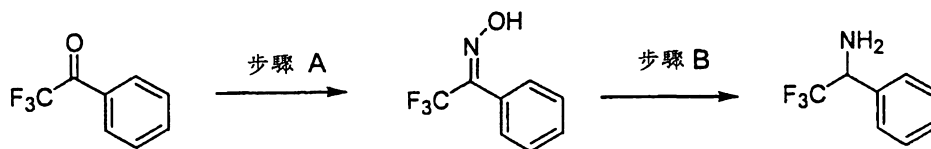
製備實例 34.2



於 10°C 下，使氯起泡進入 100 毫升 CH_2Cl_2 中。於此醛 (3.73 毫升) 中添加 50 毫升 CHCl_3 ，然後冷卻至 0°C 。分次添加 AlCl_3 ，接著添加氯溶液，並將其於室溫下攪拌過夜。將反應物倒入 150 毫升冰與 50 毫升 3N HCl 中，並攪拌 30 分鐘。將

有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物經由急驟式管柱層析純化(己烷/EtOAc 40/1)，產生 1.5 克純產物。

製備實例 34.3



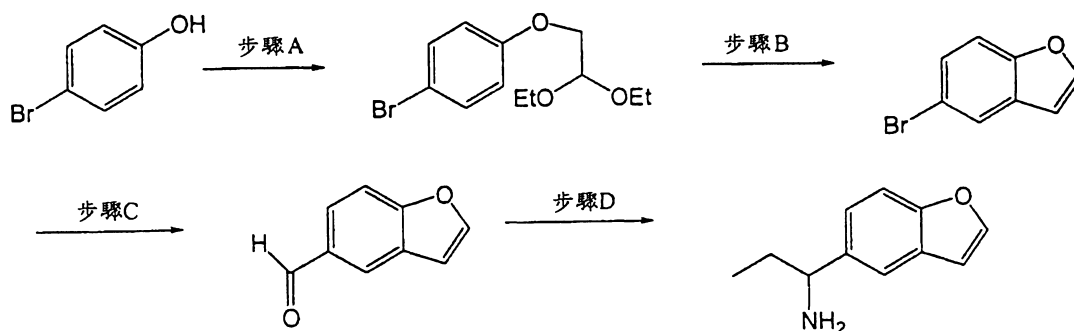
步驟 A

使此酮(3.25 克)按照製備實例 88.2 步驟 B 中所提出之程序反應，而得肟(3.5 克，99%)。

步驟 B

於氮大氣下，將得自步驟 A 之產物(1.2 克)與 EtOH (40 毫升)中之 AcOH (3 毫升)及 Pd/C (10%，300 毫克)一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物，並使濾液於真空中濃縮。使粗製物質溶於醚中，並以 2N NaOH 洗滌，以鹽水洗滌有機物，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得產物(960 毫克，86%)。

製備實例 34.4



步驟 A

於 NaH (1.45 克) 在 DMF (25 毫升) 中之懸浮液內，於氮大氣

及 0°C 下添加對-溴酚 (5 克)。於攪拌 20 分鐘後，添加 $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5.3 毫升)，並將反應物加熱至回流過夜。使溶液冷卻，並倒入冰水 (80 毫升) 中，及以醚萃取。將醚層以 1N NaOH 與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 8.4 克粗產物 (100%)。

步驟 B

於得自步驟 A 之產物 (8.4 克) 在苯 (50 毫升) 中之溶液內，添加多磷酸 (10 克)。將混合物於回流下加熱 4 小時。使反應冷卻至 0°C，並倒入冰水 (80 毫升) 中，及以醚萃取。將醚層以飽和碳酸氫鈉與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 4.9 克粗產物 (85%)。

步驟 C

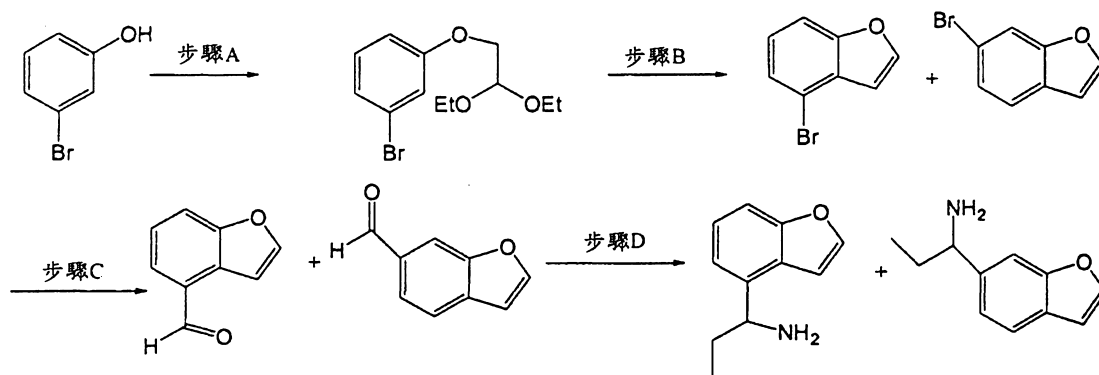
於得自步驟 B 之產物 (2 克) 在醚 (20 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下逐滴添加 t-BuLi。於攪拌 20 分鐘後，逐滴添加 DMF (950 毫克)，並將混合物於 -25°C 下攪拌 3 小時，然後，溫熱至室溫過夜。添加飽和氯化銨，並將溶液以醚萃取。將醚層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 980 毫克粗產物 (67%)。

步驟 D

於醛 (400 克) 在醚 (10 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M，在 THF 中，3.3 毫升)。將溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘，並逐滴添加 EtMgBr (3M，在 THF 中，1.83 毫升)。使反應物回流過夜，冷卻至 0°C，以飽和氯化銨使反應淬滅，及以醚萃取。將醚與 3N HCl (20 毫升) 一起攪拌，然後，使水層

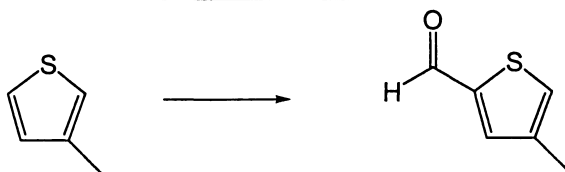
以 NaOH 丸粒鹼化，及以醚萃取。將醚層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 220 毫克產物 (46%)。

製備實例 34.5



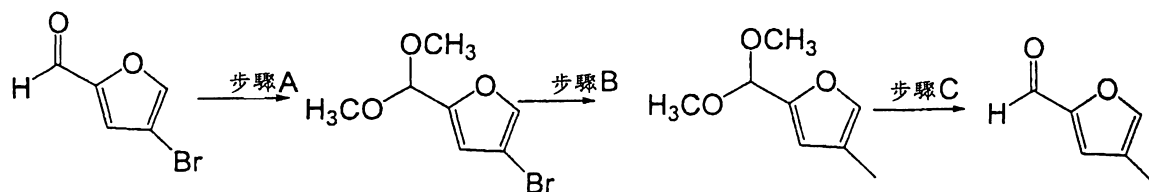
按照製備實例 34.4 步驟 A 至 D 中所提出之程序，但使用間-溴酚 (8 克)，形成兩種胺類，並藉由預備之板層析法分離 (63-65%， $\text{MH}^+ = 175$)。

製備實例 34.6



於 3-甲基-噻吩 (5 克) 在醚 (50 毫升) 中之溶液內，逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (1.6M，在己烷中，32 毫升)。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。然後，添加 DMF (5.1 毫升)，並攪拌過夜。將混合物倒入飽和氯化銨中，並以醚萃取。將醚層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物經由急驟式管柱層析純化 ($\text{EtOAc}/$ 己烷 20:1)，而得 5.27 克油 (84%)。

製備實例 34.7

步驟 A

於 4-溴基 -2-呋喃醛 (4 克) 在 MeOH (75 毫升) 中之溶液內，添加原甲酸三甲酯 (3.8 毫升)。將催化量之對-甲苯磺酸 (195 毫克) 與混合物加熱至回流，歷經 3.5 小時。使反應物冷卻下降，並添加碳酸鉀。經過矽膠墊過濾混合物。使濾液於真空中濃縮，溶於 CH_2Cl_2 中，及過濾。使濾液於真空中再一次濃縮，而得 4.03 克產物 (80%)。

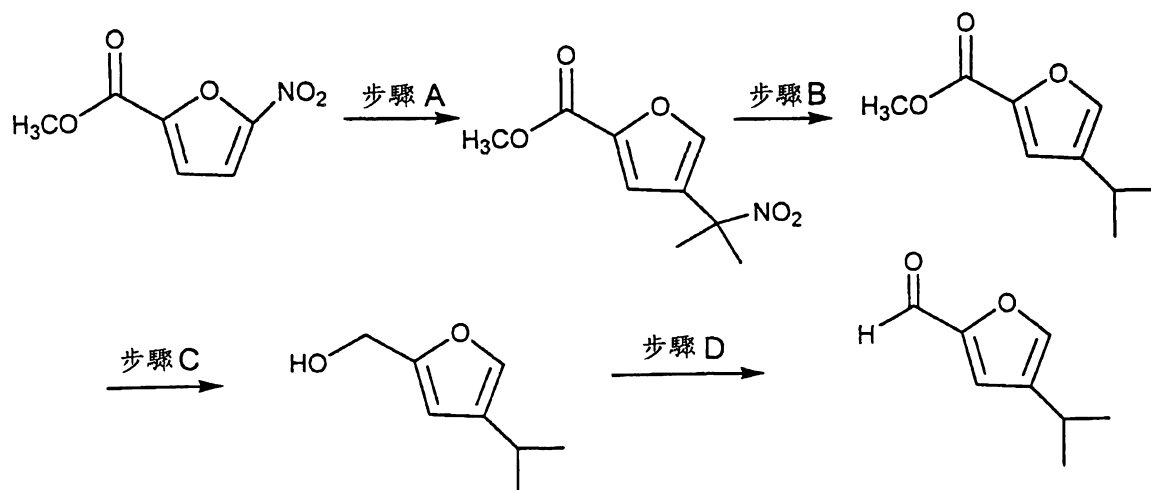
步驟 B

於得自步驟 A 之產物 (2.02 克) 在 THF (80 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下逐滴添加 n-BuLi 溶液 (2.5 M，在己烷中，4.4 毫升)，並攪拌 1.5 小時。添加碘甲烷溶液 (1.7 毫升)，並於 -60°C 下，將其攪拌 2.5 小時。移除冷卻浴，並添加飽和氯化銨，及將其攪拌 10 分鐘。分離液層，並將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得 1.34 克粗產物。

步驟 C

使得自步驟 B 之產物 (1.43 克) 溶於丙酮 (50 毫升) 中，並以催化量之對-甲苯磺酸 (80 毫克) 處理。將混合物加熱至回流，歷經 2 小時。使反應物冷卻下降，並添加固體碳酸鉀。經過矽膠墊過濾混合物，並使濾液於真空中濃縮，而得 1.246 克粗產物。

製備實例 34.8

步驟 A

於第三-丁醇鉀 (2.5 克) 在 HMPA (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加 2-硝基丙烷 (2 毫升)。5 分鐘後，將 5-硝基-2-呋喃甲酸甲酯 (3.2 克) 在 HMPA (8 毫升) 中之溶液，添加至混合物中，並攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取含水混合物。將 EtOAc 層以水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式管柱層析純化 (己烷/EtOAc，6:1)，產生 3.6 克產物 (90%)。

步驟 B

於得自步驟 A 之產物 (3.6 克) 在甲苯 (16 毫升) 中之溶液內，添加氫化三丁基錫 (5.4 毫升)，接著添加 AIBN (555 毫克)。將混合物加熱至 85°C ，歷經 3.5 小時。於冷卻後，將混合物藉急驟式管柱層析分離 (己烷/EtOAc，7:1)，獲得 2.06 克產物 (73%)。

步驟 C

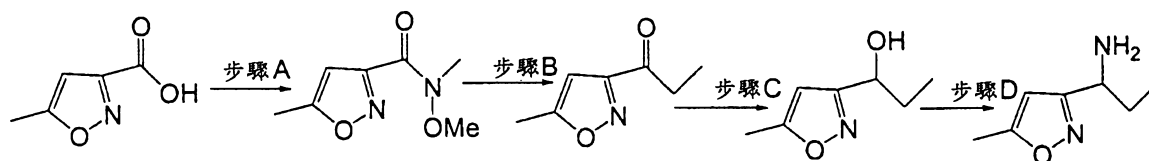
於得自步驟 B 之產物 (2.05 克) 在 THF (60 毫升) 中之溶液內，

於 0°C 下添加 LAH 溶液 (1M, 在醚中, 12.8 毫升)。將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加水與 1M NaOH, 直到沉澱物形成為止, 以 EtOAc 稀釋, 攪拌 30 分鐘, 然後, 經過矽藻土墊過濾。使有機濾液於真空中濃縮, 而得 1.56 克產物 (93%)。

步驟 D

於得自步驟 C 之產物 (2.15 克) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之溶液內, 添加 CH_2Cl_2 (45 毫升) 中之 Dess-Martin 氧化劑 (7.26 克), 並攪拌 30 分鐘。以醚 (200 毫升) 稀釋混合物。將有機層以 1N NaOH、水及鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得油與固體。以醚萃取此物質, 並過濾。一些固體自濾液結晶析出, 再一次過濾, 及使濾液於真空中濃縮, 而得 2.19 克產物。

製備實例 34.9



步驟 A

於羧酸 (5 克) 在 CH_2Cl_2 (400 毫升) 中之溶液內, 於 0°C 下添加 $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ (11.5 克)、DEC (15.1 克)、HOBt (5.3 克) 及 NMM (43 毫升), 並攪拌 14 小時。以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 稀釋混合物, 並將有機層以 10% HCl、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得 5.74 克粗產物 (85%)。

步驟 B

於碘化乙烷(0.56 毫升)在醚(5 毫升)中之溶液內，於 -78°C 下逐滴添加 t-BuLi 溶液(1.7M，在戊烷中，8.3 毫升)。使混合物溫熱至室溫，歷經 1 小時，並於 -78°C 下，轉移至裝有 THF(12 毫升)中之得自步驟 A 產物(1 克)之 100 毫升圓底瓶內。將混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時，並於 0°C 下再攪拌 2 小時。逐滴添加 1M HCl，接著添加 CH_2Cl_2 。分離液層，並將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得 620 毫克產物(76%)。

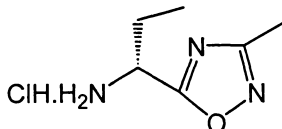
步驟 C

於得自步驟 B 之產物(620 毫克)在 THF/MeOH(10: 1)中之溶液內，於 0°C 下以一份添加 NaBH_4 (250 毫克)。將混合物於 0°C 下攪拌過夜，在真空中濃縮，並使粗製物質溶於 CH_2Cl_2 中，且以 1N NaOH 與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得 510 毫克產物。

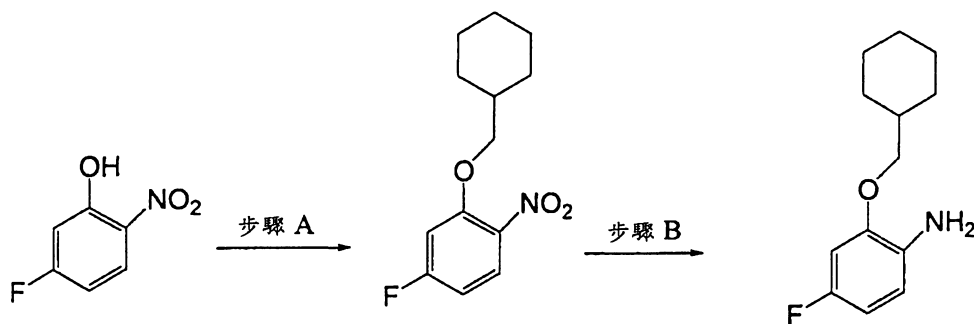
步驟 D

使上述物質於製備實例 75.75 步驟 B 及 C 中所提出之程序中反應，產生 170 毫克胺產物(28%)。

製備實例 34.10



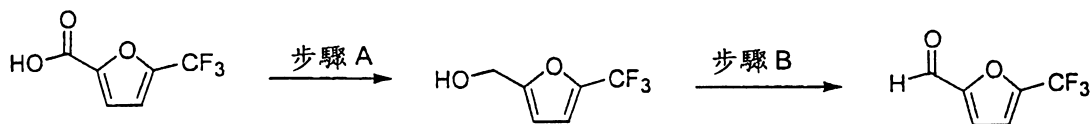
上述胺係以專利 WO 96/22997 第 56 頁中所提出程序之類似方式製成(其揭示內容係併於本文供其參考)，但於 DCC 偶合中，使用乙基甘胺酸代替苄基甘胺酸。

製備實例 34.11步驟 A

於 THF (50 毫升) 中之硝基化合物 (3.14 克) 與環己基甲醇 (1.14 克) 內，添加 PPH_3 (4.72 克)，並冷卻至 0°C 。逐滴添加氮二羧酸二異丙酯 (3.15 毫升)，並將其攪拌過夜。使反應物於真空中濃縮，並經由急驟式管柱層析純化 (己烷/EtOAc，30:1)，而得產物 (3.3 克)，將其直接繼續使用於下一步驟中。

步驟 B

於 EtOH (50 毫升) 中之得自步驟 A 之產物 (3.3 克) 內，於氫大氣，在 55 psi 下添加 10% Pd/C (1.7 克)，並將其攪拌過夜。使反應物經過矽藻土過濾，並於真空中濃縮，而得 3.2 克產物。

製備實例 34.12步驟 A

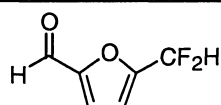
於 0°C 下，將酸 (2 克) 在醚 (20 毫升) 中之溶液，逐滴添加至 LiAlH_4 (350 毫克) 在醚 (15 毫升) 中之懸浮液內。使溶液回流 3 小時，並於室溫下攪拌過夜。添加 5% KOH，並將反應物過濾，以醚萃取，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，

而得產物 (1.46 克，79%， $MH^+=166$)。

步驟 B

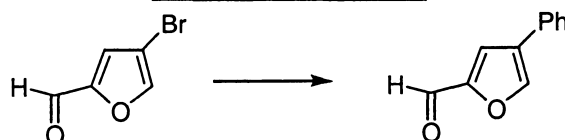
於得自上文之醇 (1.46 克) 在 CH_2Cl_2 中之溶液內，於室溫下分次添加 Dess-Martin 試劑 (5.6 克) 與一滴水，並將其於室溫下攪拌，度過週末。添加 10% $Na_2S_2O_3$ ，並攪拌 20 分鐘，以 CH_2Cl_2 萃取，以飽和碳酸氫鈉洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得 1.1 克產物 (76%)。

製備實例 34.13



上述化合物係根據 EP 0 555 153 A1 中所提出之程序製成 (其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 34.14

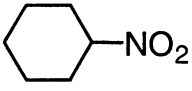
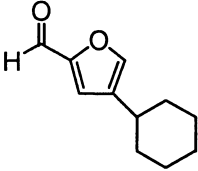


使得自上文之醛 (500 毫克) 按照製備實例 13.4 步驟 A 中所提出之程序反應，產生 372 毫克產物 (76%)。

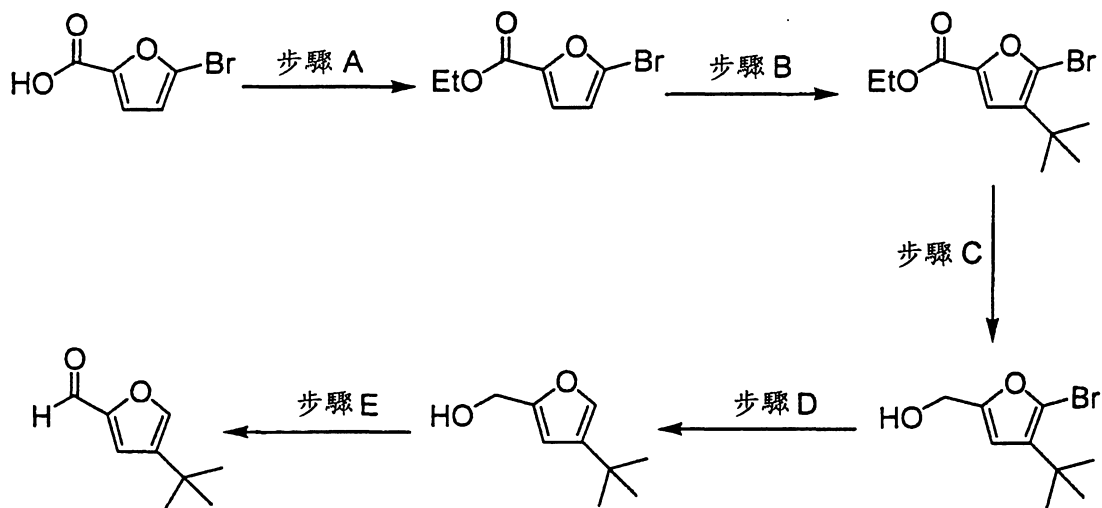
製備實例 34.15-34.16

按照製備實例 34.8 中所提出之程序，但使用下表中所示之硝基烷製成醛類。

製備實例	硝基烷	醛	產率 (%)
34.15			17

34.16			21
-------	---	--	----

製備實例 34.17



步驟 A

於 5-溴基 -2-呋喃 甲酸 (15.0 克，78.54 毫莫耳) 在 225 毫升 CH_2Cl_2 中之經攪拌懸浮液內，於室溫下添加氯化草醯，接著添加催化量之 N,N'-二甲基甲醯胺。1 小時後，添加乙醇 (20 毫升)，接著添加三乙胺 (22 毫升)。使反應持續 15 小時。使混合物於減壓下濃縮成殘留物，將其以過量之己烷與己烷- CH_2Cl_2 (3:1, v/v) 萃取。將萃液過濾，使濾液濃縮成黃色油，於高真空中乾燥，產生 17.2 克 (93%) 所要之酯。

步驟 B

使得自上述步驟 A 之酯產物 (17.2 克，73.18 毫莫耳) 轉化成 4-第三丁基 -5-溴 -呋喃 甲酸 2-乙酯 (7.9 克，37%)，使用文獻程序：*J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 473-478 (其揭示內容係併於本文供其參考)。

步驟 C

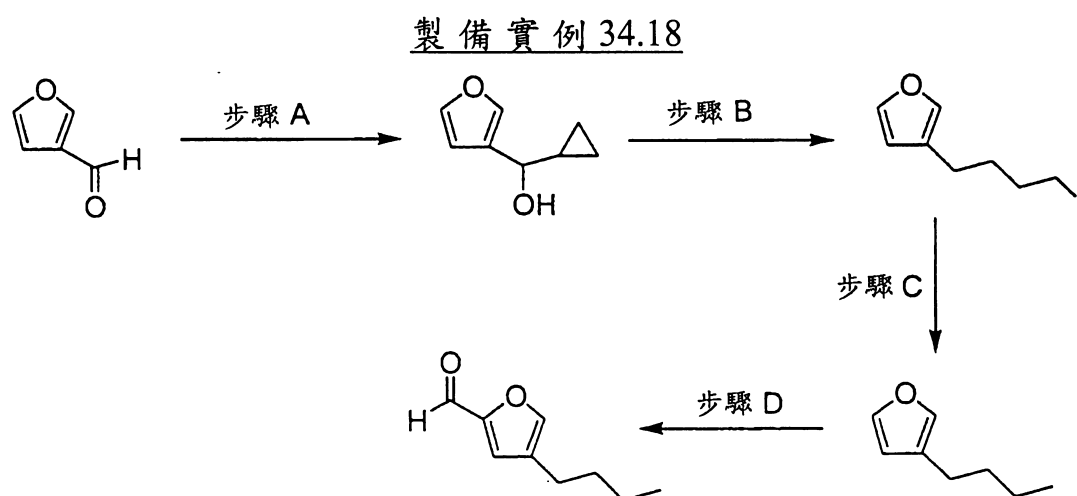
使用製備實例 34.8 步驟 C 中所提出之程序，使得自上述步驟 B 之酯產物 (7.9 克，27.13 毫耳) 還原成醇 (6.32 克)。

步驟 D

使得自上述步驟 C 之產物 (6.32 克) 溶於 140 毫升 THF 中，並在 -78°C 浴中冷卻。沿著燒瓶側壁逐滴添加正-丁基鋰在己烷中之 2.5 M 溶液 (22 毫升，55.0 毫耳)。15 分鐘後，添加 H_2O (~70 毫升)。移除冷卻浴，將混合物再攪拌 1 小時。添加鹽水 (50 毫升) 與 CH_2Cl_2 (300 毫升)，分離兩液層，以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 萃取水層，並使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 5.33 克 (粗製) 脫溴化產物，為紅褐色油。

步驟 E

使用製備實例 34.8 步驟 D 中所提出之程序，使得自上述步驟 D 之醇產物 (5.33 克) 氧化成其相應之醛 (3.06 克，74%，歷經三個步驟)。



步驟 A

於溴化環丙烷 (4.0 毫升，50 毫耳) 在 120 毫升醚中之經攪拌溶液內，於 -78°C 下，逐滴添加第三-丁基鋰在戊烷中之

1.7M 溶液 (44.5 毫升, 75.7 毫莫耳)。10 分鐘後, 移除冷卻浴, 持續攪拌 1.5 小時。使混合物於 -78°C 浴中再一次冷卻, 並添加 3-呋喃醛 (3.5 毫升, 41.9 毫莫耳)。使反應持續 1 小時, 並以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅。以 CH_2Cl_2 (100 毫升 \times 3) 萃取消水混合物。將有機萃液以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 5.3 克 (91%) 醇產物, 為黃色油。

步驟 B

將氯基三甲基矽烷 (27.2 毫升, 214.2 毫莫耳) 逐滴添加至碘化鈉 (32 克, 213.5 毫莫耳) 在 100 毫升乙腈中之經激烈攪拌懸浮液內。5 分鐘後, 逐滴添加得自上述步驟 A 之醇 (4.93 克, 35.68 毫莫耳) 在 100 毫升乙腈中之溶液。持續攪拌 5 分鐘。添加 H_2O (100 毫升), 分離液層, 並以醚 (100 毫升 \times 2) 萃取水層。將有機層合併, 以 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液與鹽水洗滌, 及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。蒸發溶劑, 獲得深褐色油, 使其經過 5 英吋矽膠管柱過濾, 以 CH_2Cl_2 -己烷 (1: 3.5, v/v) 溶離。移除溶劑, 獲得 4.22 克 (47%) 碘基產物, 為淡黃色油。

步驟 C

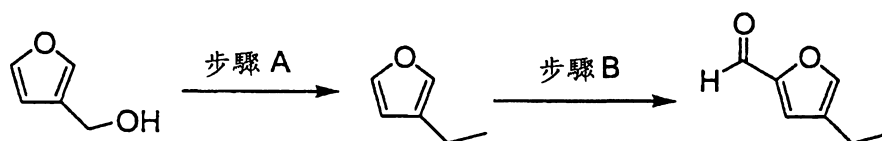
使得自上述步驟 B 之碘產物 (2.2 克, 8.8 毫莫耳) 溶於 60 毫升醚中, 並在 -78°C 浴中攪拌。逐滴添加第三-丁基鋰在戊烷中之 1.7M 溶液 (10.4 毫升, 17.7 毫莫耳)。20 分鐘後, 移除冷卻浴。使反應持續 2.5 小時, 並以 H_2O (20 毫升) 使反應淬滅。將含水混合物攪拌過夜, 並分離。以醚 (30 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及經過矽藻土墊過濾。移除溶劑, 獲得 1.10 克 (100%) 3-丁基呋喃,

為帶紅黃色油。

步驟 D

使得自上述步驟 C 之 3-丁基呋喃 (1.1 克, 8.8 毫莫耳) 溶於 60 毫升醚中, 並在 -78°C 浴中攪拌。沿著燒瓶側壁逐滴添加第三-丁基鋰在戊烷中之 1.7M 溶液 (6.0 毫升, 10.2 毫莫耳)。將混合物從 -78°C 至 0°C 攪拌 3 小時, 並於室溫下持續 1 小時。添加 N,N'-二甲基甲醯胺溶液 (1.1 毫升, 14.23 毫莫耳)。使反應持續過夜, 並以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅。分離兩液層, 以 CH_2Cl_2 (30 毫升 x 2) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮成油, 使其藉預備之 TLC 純化 (CH_2Cl_2 - 己烷 = 1 : 1.5, v/v), 而得 0.48 克 (36%) 醛 (被一部份 3-丁基-2-呋喃醛污染)。

製備實例 34.19



步驟 A

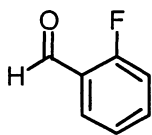
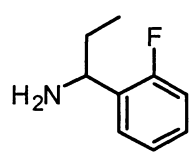
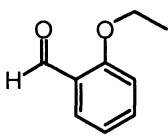
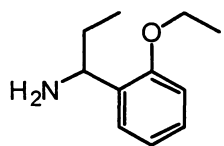
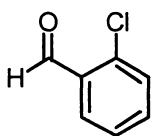
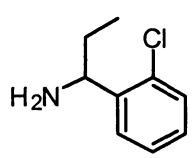
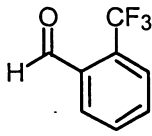
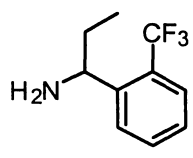
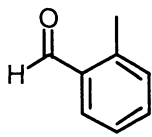
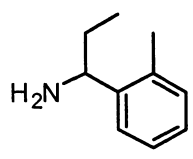
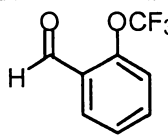
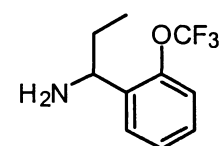
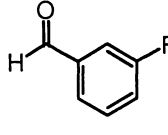
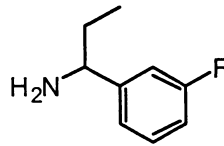
3-乙基呋喃係製自 3-羥甲基呋喃, 根據文獻程序: *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1106-1107 (其揭示內容係併於本文供其參考)。

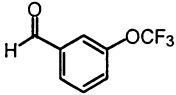
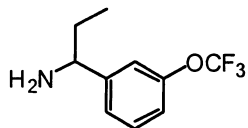
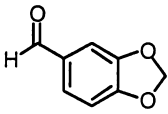
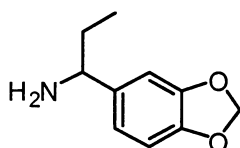
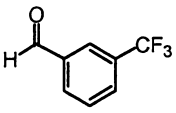
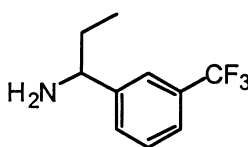
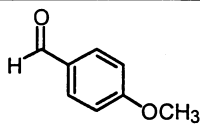
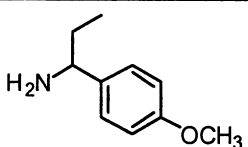
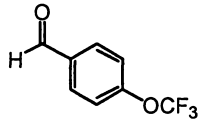
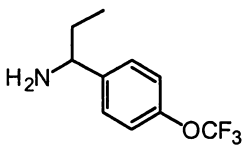
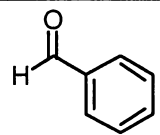
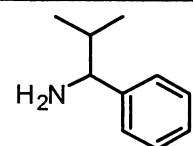
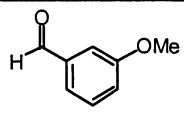
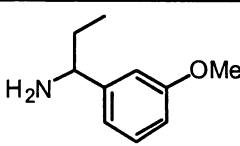
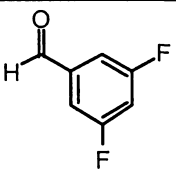
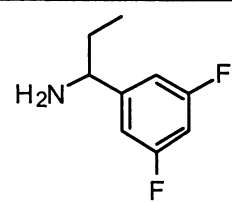
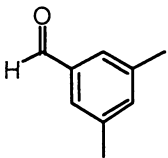
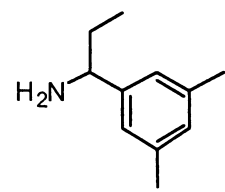
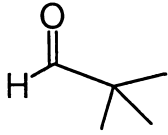
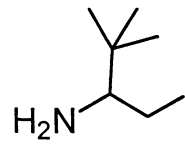
步驟 B

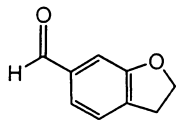
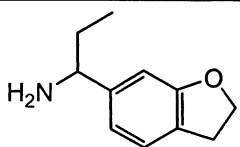
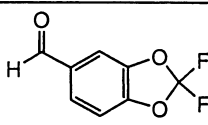
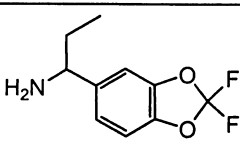
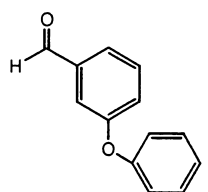
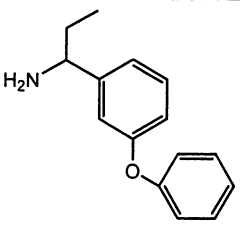
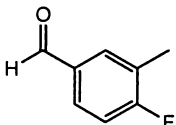
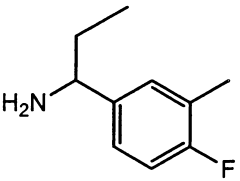
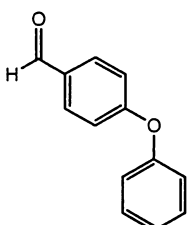
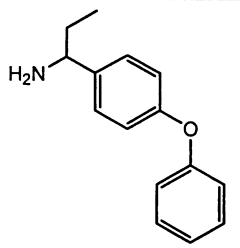
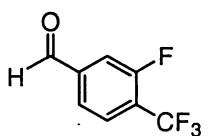
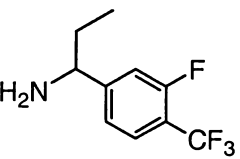
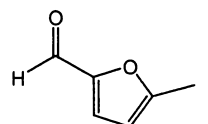

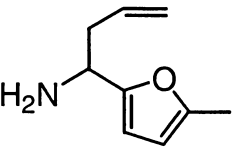
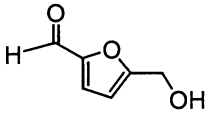
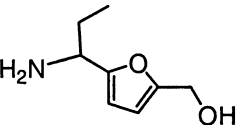
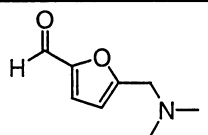
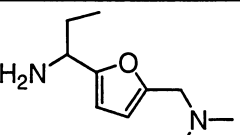
使用製備實例 34.32 步驟 D 中所提出之程序, 使得自上述步驟 A 之 3-乙基呋喃轉化成 4-乙基-2-呋喃醛。

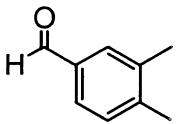
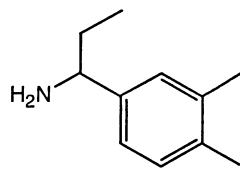
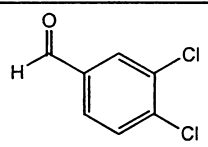
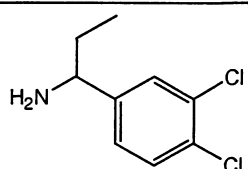
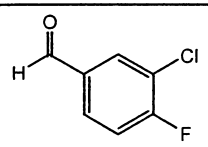
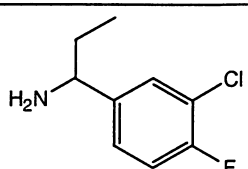
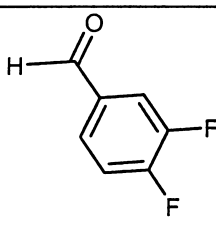
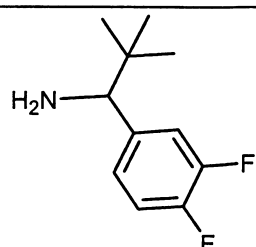
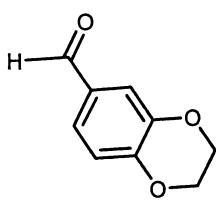
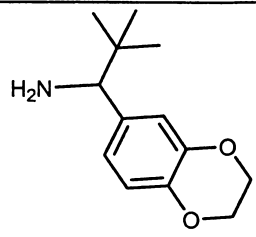
製備實例 35-51.21

按照製備實例 34 中所提出之程序，但使用下表中所示之市購可得醛類與 Grignard 試劑，獲得下文胺產物。

製備實例	醛	Grignard 試劑	胺	1. 產率 2. MH^+
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154

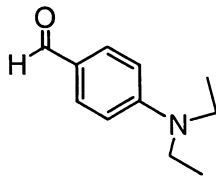
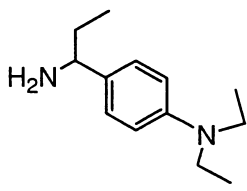
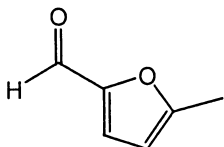
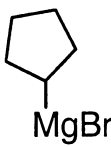
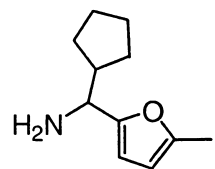
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 149
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 147
51		EtLi		1. 10% 2. 116

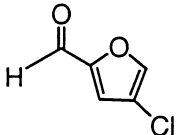
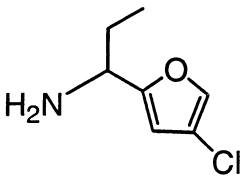
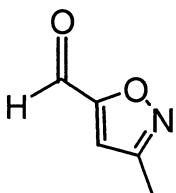
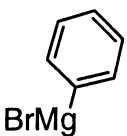
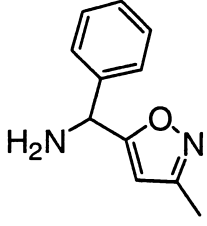
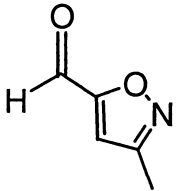

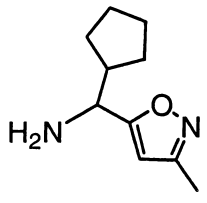
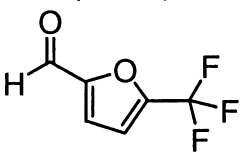
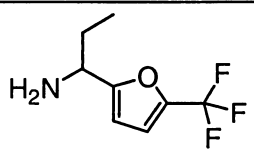
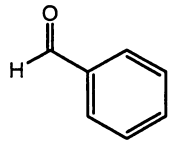
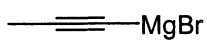
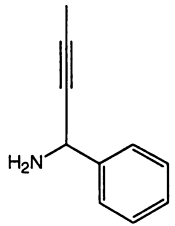
51.2		EtMgBr		1. 3 7% 2. 1 61
51.3		EtMgBr		1. 6 3% 2. 2 16
51.4		EtMgBr		1. 7 1% 2. 2 28
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ -H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1

51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188
51.21		t-BuLi		1. 7%
51.22		t-BuLi		1. 20% 2. 205 (M-NH ₂) ⁺

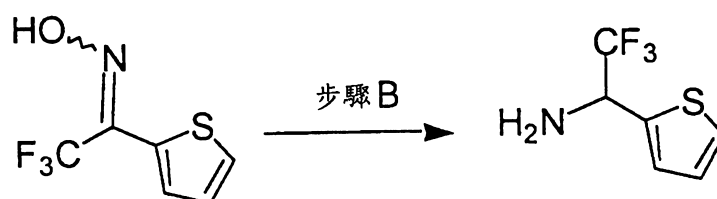
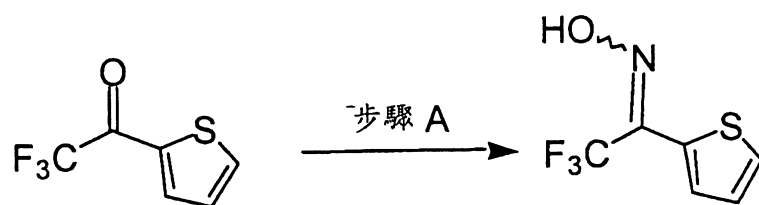
製備實例 51.25-51.31

按照實例 34 中所提出之程序，但使用下表中所示之市購可得醛類與 Grignard 試劑，獲得胺產物。

製備實例	醛	Grignard 試劑	胺	產率 (%)
51.25		EtMgBr		20
51.26		 MgBr		77

51.27	(34.2) 	EtMgBr		51
51.28	(78.1) 	 BrMg		56
51.29	(78.1) 	 MgBr		54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31		 MgBr		10

製備實例 52



步驟 A

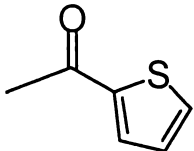
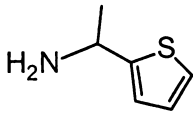
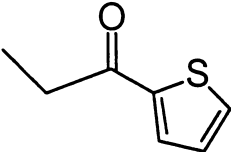
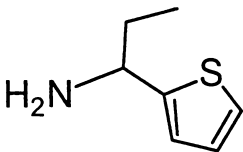
將 2-(三氟乙醯基)噻吩(2 毫升, 15.6 毫莫耳)、羥胺鹽酸鹽(2.2 克, 2 當量)、二異丙基乙胺(5.5 毫升, 2 當量)及 MeOH (50 毫升)之混合物, 於回流下攪拌 48-72 小時, 然後, 在真空中濃縮。將殘留物以 EtOAc 稀釋, 以 10% KH_2PO_4 洗滌, 及以 Na_2SO_4 (無水)脫水乾燥。過濾, 並濃縮, 獲得所要之肟(2.9 克, 96%), 將其直接使用於步驟 B 中, 無需進一步純化。

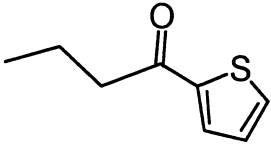
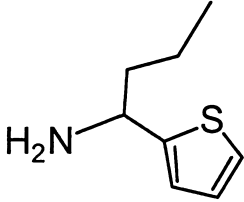
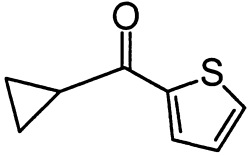
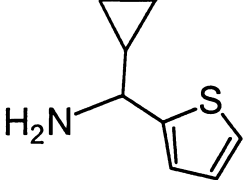
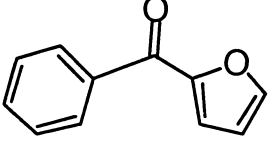
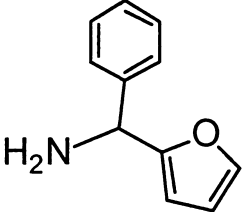
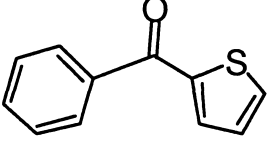
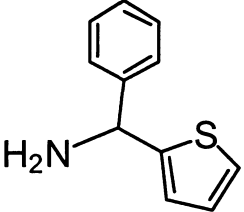
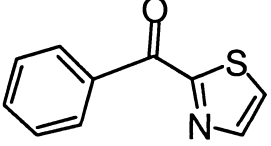
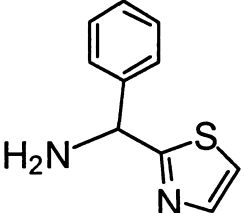
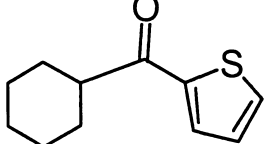
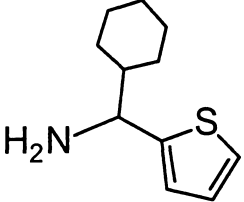
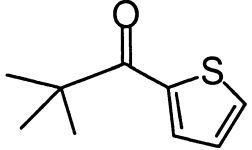
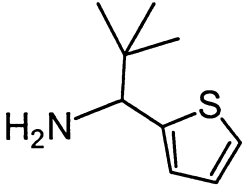
步驟 B

於得自上述步驟 A 之產物在 TFA (20 毫升)中之混合物內, 分次添加 Zn 粉末(3 克, 3 當量), 歷經 30 分鐘, 並在室溫下攪拌過夜。將固體過濾, 並使混合物於真空中減體積。添加 NaOH 水溶液 (2M), 並將混合物以 CH_2Cl_2 萃取數次。使有機相以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得所要之產物 (1.4 克, 50%)。

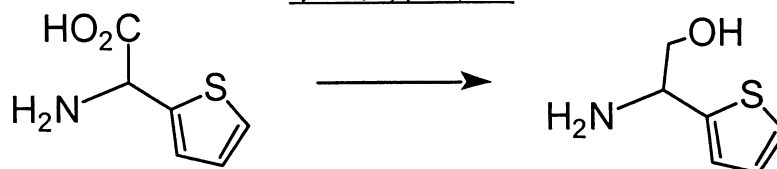
製備實例 53-61

按照製備實例 52 中所提出之程序, 但使用下表中所示之市購可得酮類, 獲得下列胺類。

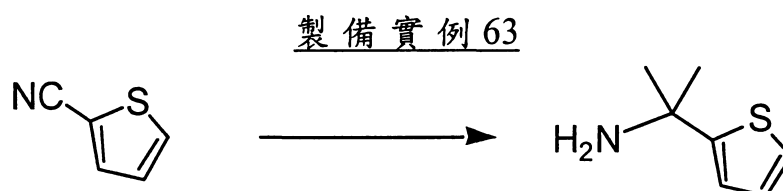
製備實例	酮	胺	1. 產率 (%) 2. MH^+
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142

55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154
57			1. 47 2. 174
58			1. 71 2. 190
59			1. 78 2. 191
60			1. 80 2. 190
61			1. 9 2. 156

製備實例 62

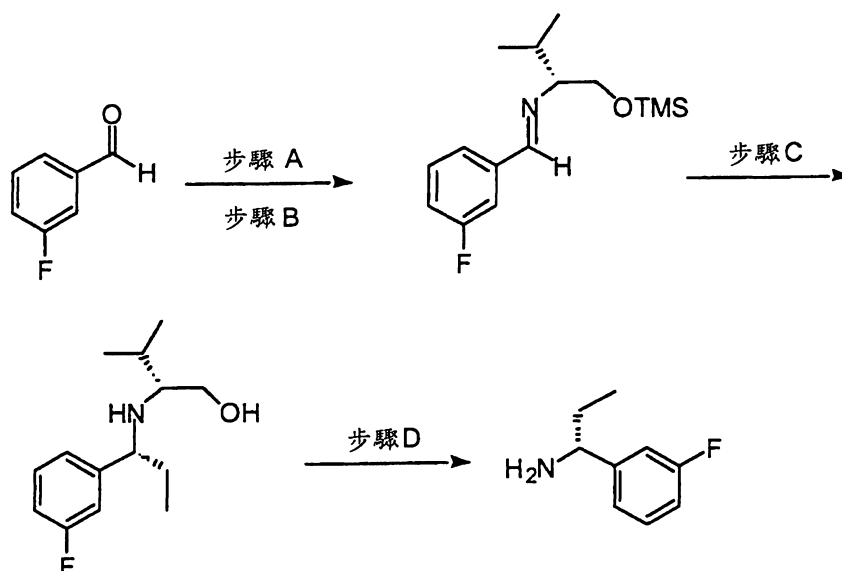


於 L- α -(2-噻吩基)甘胺酸 (0.5 克) 與 LiBH_4 (2M, 在 THF 中, 3.8 毫升) 在無水 THF (10 毫升) 中之經冷卻 ($0-5^\circ\text{C}$) 懸浮液內, 慢慢添加碘 (0.8 克) 之 THF (5 毫升) 溶液。於室溫下攪拌 15 分鐘後, 將混合物在回流下攪拌過夜。於冷卻至室溫後, 逐滴添加 MeOH, 直到氣體停止釋出為止, 及於 30 分鐘後, 蒸發混合物。將油狀殘留物在 20 毫升 KOH 中攪拌 4 小時, 以鹽水稀釋, 及以 EtOAc 萃取。使有機相以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得粗製混合物。藉急驟式管柱層析純化 (50% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 矽膠), 獲得產物 (0.3 克, 63%, $\text{MH}^+ = 144$)。



使 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 於 $140-150^\circ\text{C}$ 下乾燥 22 小時。於此固體中, 添加 THF (80 毫升, 無水), 並於攪拌 2 小時後, 使此懸浮液冷卻至 -78°C , 及在其中添加甲基鋰, 歷經 30 分鐘。再攪拌 30 分鐘後, 添加已溶於無水 THF (4.5 毫升) 中之 2-噻吩甲腈, 並於 -78°C 下, 將所形成之混合物再攪拌 4.5 小時。添加濃 NH_3 水溶液 (25 毫升), 並使混合物溫熱至室溫, 及經過矽藻土過濾。將濾液以二氯甲烷萃取, 以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得粗製混合物。藉急驟式管柱層析純化 (5% MeOH, CH_2Cl_2 , 矽膠), 獲得所要之產物 (1.2 克, 62%)。

製備實例 64

步驟 A

於(D)-纈胺酸(4.16克，40.3毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (60毫升)中之溶液內，在 0°C 下添加 MgSO_4 (20克)，接著逐滴添加3-氟基苯甲醛(5.0克，40.3毫莫耳)。將非均相溶液於 0°C 下攪拌2小時，並使其溫熱至室溫，及攪拌過夜(14小時)。過濾混合物，並以 CH_2Cl_2 (2 x 10毫升)洗滌乾燥劑。使濾液於減壓下濃縮，獲得8.4克(100%)油，將其採用於下一步驟中，無需進一步純化。

步驟 B

於得自步驟A之亞胺(8.4克，40.2毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (60毫升)中之溶液內，於室溫下添加 Et_3N (6.2毫升，44.5毫莫耳)，接著逐滴添加TMS(5.7毫升，44.5毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌6小時，此時將已形成之沉澱物濾出，並以 CH_2Cl_2 (2 x 10毫升)洗滌。使合併之濾液於減壓下濃縮，並溶於 Et_2O /己烷(1: 1/150毫升)中。濾出沉澱物，並使濾液於減壓下濃

縮，獲得 10.1 克 (89%) 經保護之亞胺，為油狀物。將此物質採用於下一步驟中，無需進一步純化。

步驟 C

於 EtI (4.0 克，25.6 毫莫耳) 在 Et₂O (40 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下添加 t-BuLi (30.1 毫升，51.2 毫莫耳，1.7M，在戊烷中)，並將混合物攪拌 10 分鐘。使混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時，及再冷卻至 -40°C。經由添液漏斗逐滴添加得自步驟 B 之亞胺 (6.0 克，21.4 毫莫耳) 在 Et₂O (30 毫升) 中之溶液，獲得鮮明橘色混合物。將反應將混合物於 -40°C 下攪拌 1.5 小時，然後，添加 3M HCl (50 毫升)，及使混合物溫熱至室溫。添加水 (50 毫升)，並分離液層。以 Et₂O (2 x 30 毫升) 萃取水層，並將有機層合併，及拋棄。使水層冷卻至 0°C，並以固體 NaOH 丸粒小心處理，直到 pH=12 達成為止。以 Et₂O (3 x 30 毫升) 萃取水層，並以鹽水 (1 x 30 毫升) 洗滌合併之液層。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在減壓下濃縮，獲得 4.8 克 (94% 產率) 胺，為油狀物。將此粗製物質採用於下一步驟中，無需進一步純化。

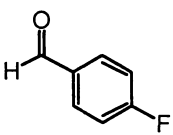
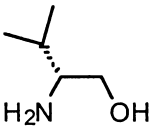
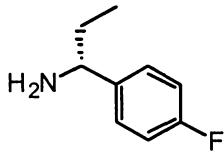
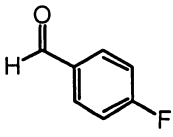
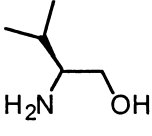
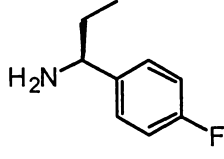
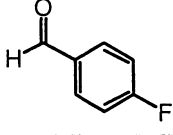
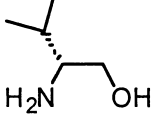

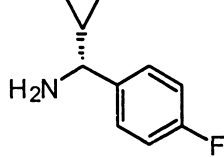
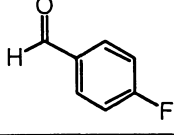
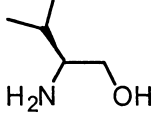

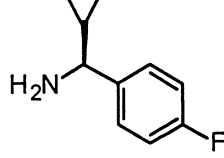
步驟 D

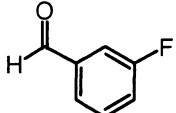
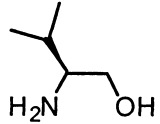
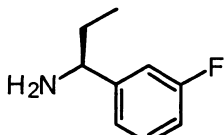
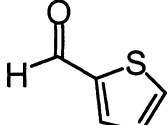
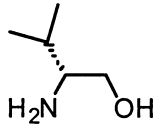
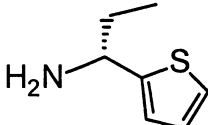
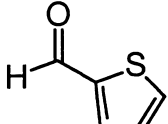
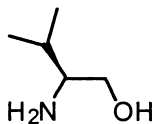
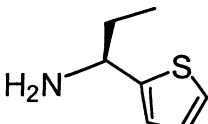
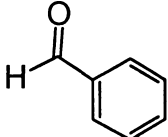
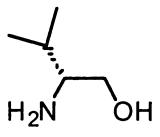
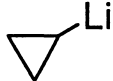
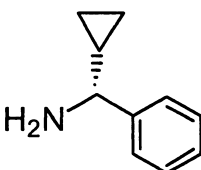
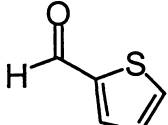
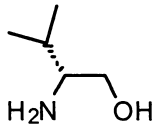
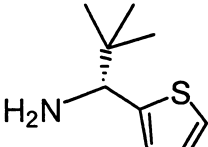
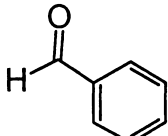
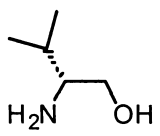
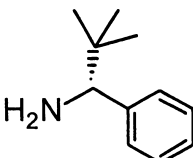
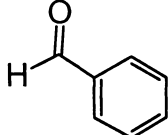
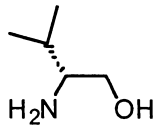
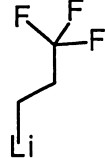
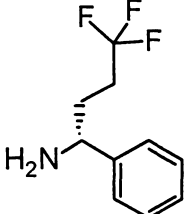
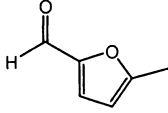
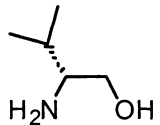
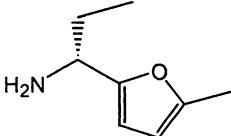
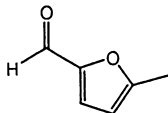
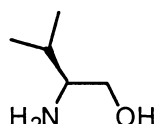
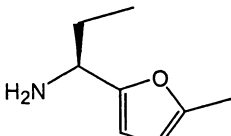
於得自步驟 C 之胺 (4.5 克，18.8 毫莫耳) 在 MeOH (80 毫升) 中之溶液內，於室溫下添加 MeNH₂ (25 毫升，在水中之 40%)，接著添加 H₅IO₆ (14.0 克，61.4 毫莫耳) 在 H₂O (25 毫升) 中之溶液。將非均相混合物攪拌 1.5 小時 (直到反應已完成為止，藉 TLC)，並濾出沉澱物。以水 (50 毫升) 稀釋所形成之濾液，並以 Et₂O (4 x 60 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層濃縮至

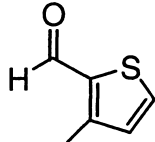
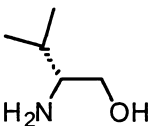
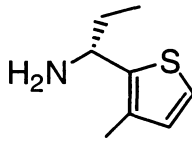
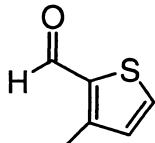
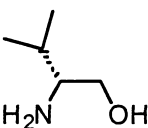
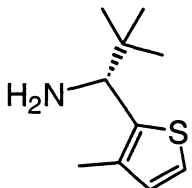
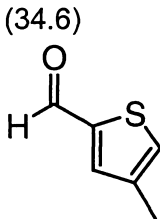
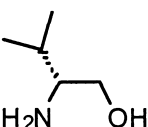
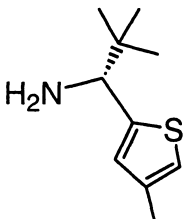
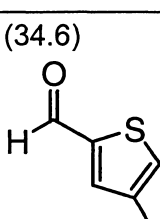
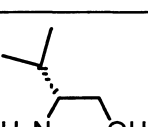
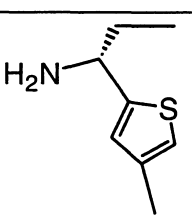
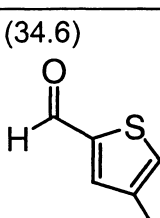
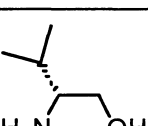
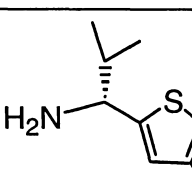
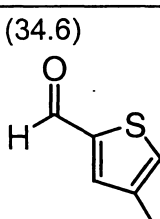
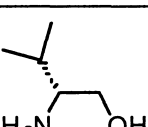
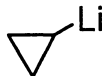
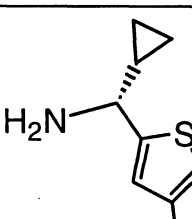
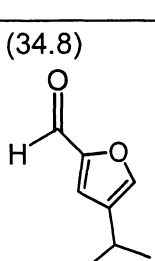
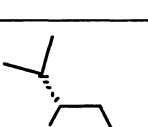
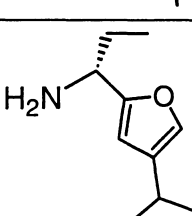
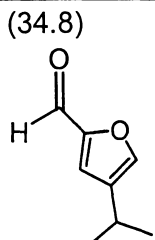
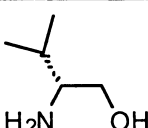
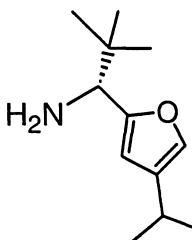
體積~30 毫升，此時添加 3M HCl (75 毫升)。將混合物攪拌過夜(12 小時，於室溫下)，然後，濃縮混合物，移除揮發性物質。以 Et₂O (3 x 40 毫升) 萃取水層，並拋棄有機層。使水層冷卻至 0°C，並以固體 NaOH 丸粒小心處理，直到 pH~12 達成為止。以 Et₂O (3 x 60 毫升) 萃取水層，並使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)。使有機層於減壓下濃縮，獲得 2.8 克 (97% 產率) 所要之胺，為油狀物 [MH⁺ 154]。此化合物係藉由 ¹H NMR 証實為 >85% 純度，並以粗製物使用於後續偶合步驟中。

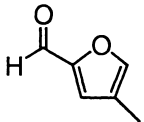
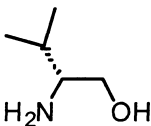
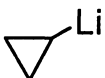
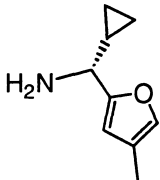
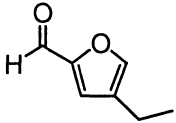
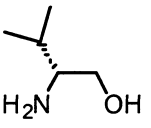
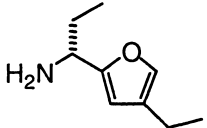
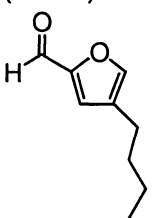
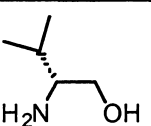
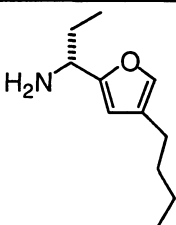
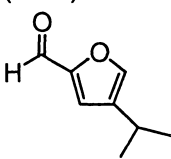
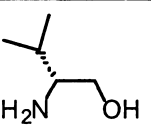
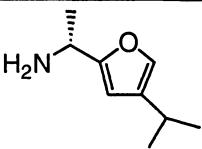
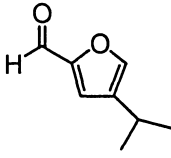
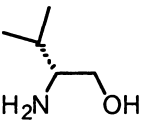
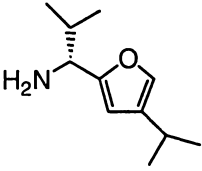
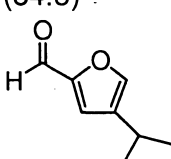
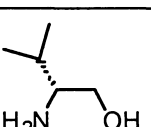
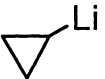
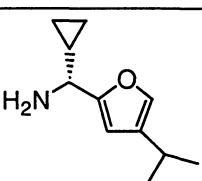
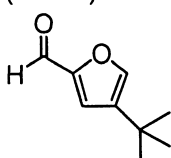
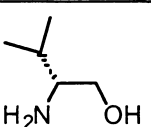
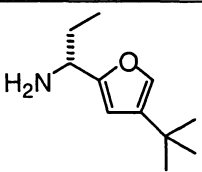
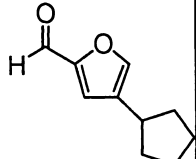
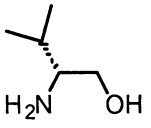
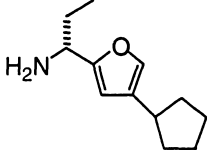
製備實例 65-75.10J

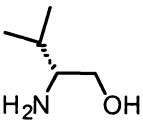
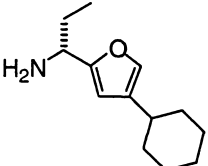
按照製備實例 64 中所提出之程序，但使用下表中所製成或市購可得之醛類、胺基醇類及有機鋰試劑，獲得下表中之光學上純胺產物。

製備實例	醛	胺基醇	有機鋰	產物	1. 產率 (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166

69			EtLi		1. 67 2. 154
70			EtLi		1. 42 2. 142
71			EtLi		1. 36 2. 142
72					1. 62 2. 148
73			t-BuLi		1. 27 2. 256
74			t-BuLi		1. 15 2. 164
75					1. 7 2. 204
75.1			EtLi		1. 65 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62 2. 123 [M-NH ₂] ⁺

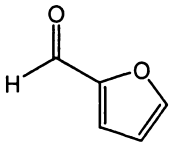
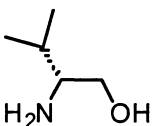
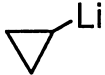
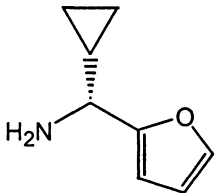
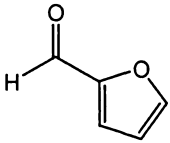
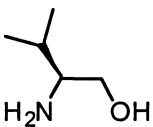
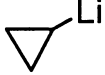
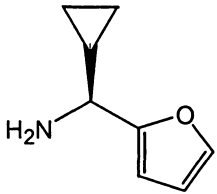
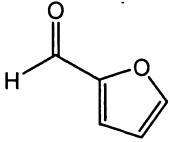
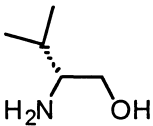
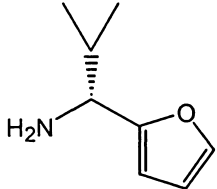
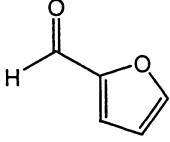
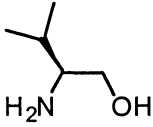
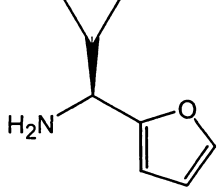
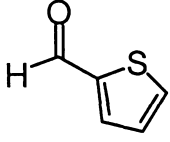
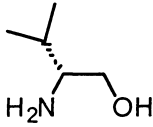
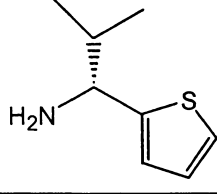
75.3			EtLi		1. 93 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			tBuLi		1. 50 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 3 0 2. 1 79 [M-NH ₂] ⁺

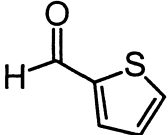
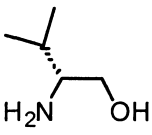
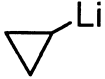
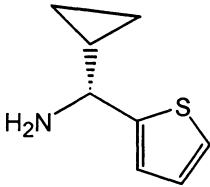
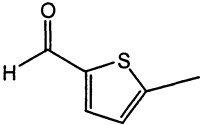
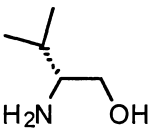
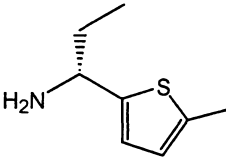
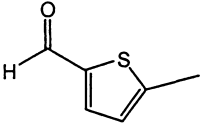
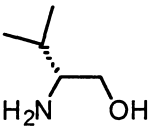
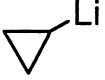
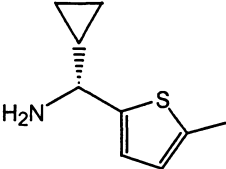
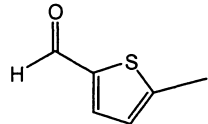
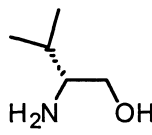
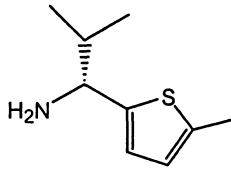
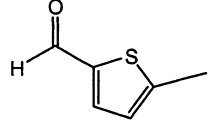
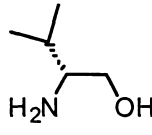
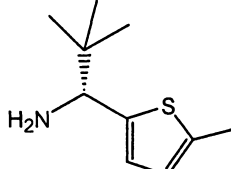
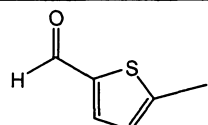
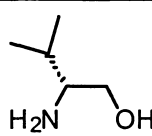
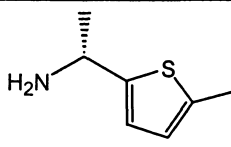
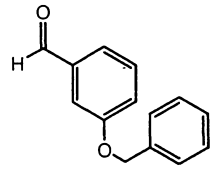
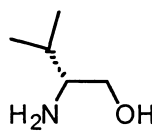
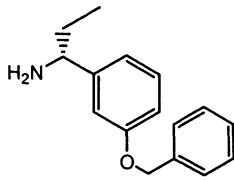
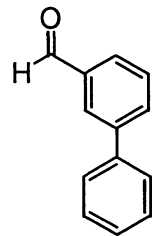
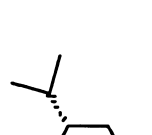
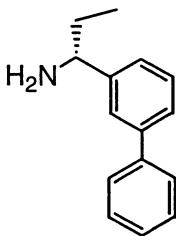
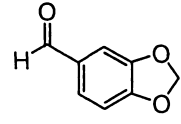
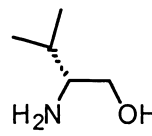
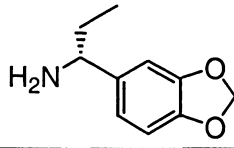
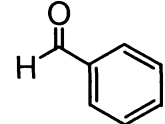
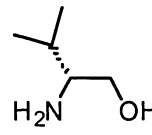
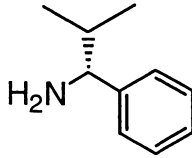
75.10A	(34.7) 				1. 61 2. 135 [M-NH ₂] ⁺
75.10B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 [M-NH ₂] ⁺
75.10E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10F	(34.8) 				1. 67 2. 163.0 [M-NH ₂] ⁺
75.10G	(34.17) 		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10H	(34.15) 		EtLi		1. 70 2. 194

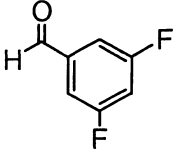
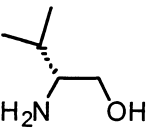
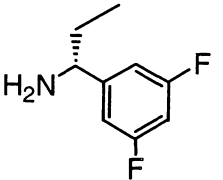
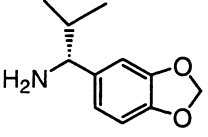
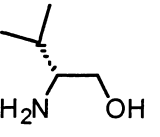
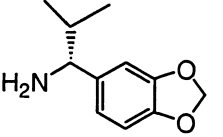
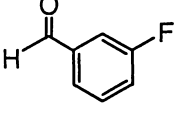
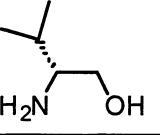
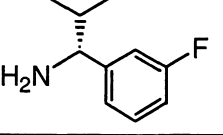
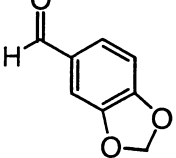
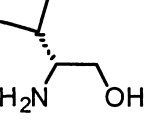

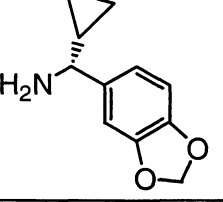
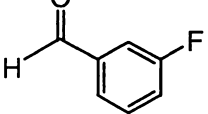
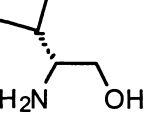

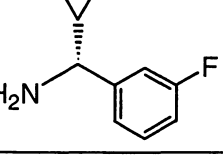
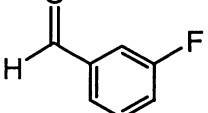
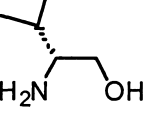
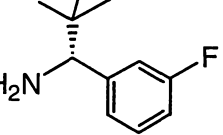
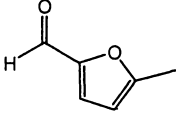
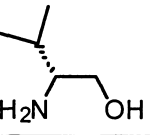
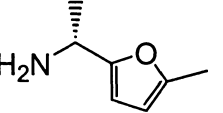
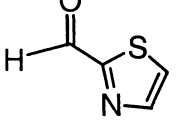
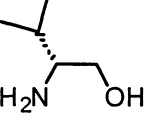
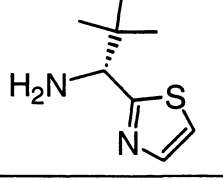
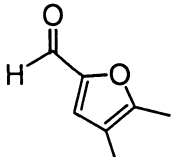
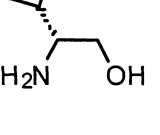
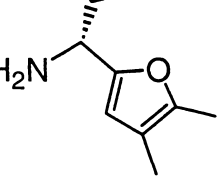
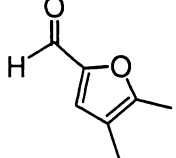
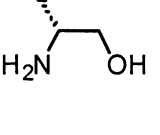
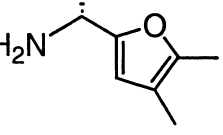
75.10J	(34.16)		EtLi		1. 54 2. 208
--------	---------	---	------	--	-----------------

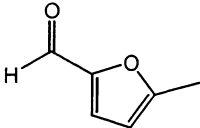
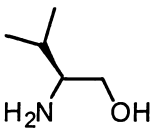
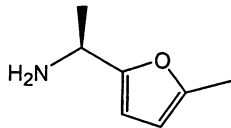
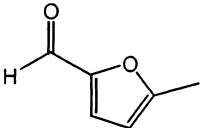
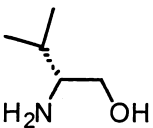
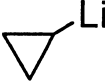
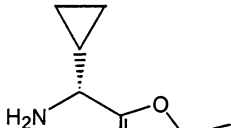
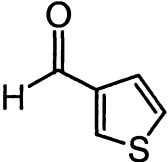
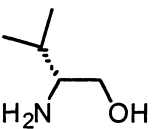
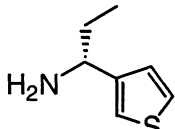
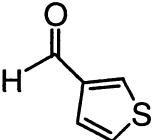
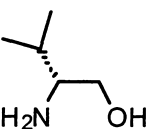
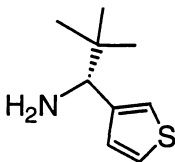
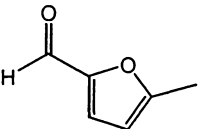
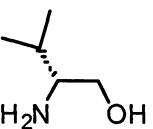
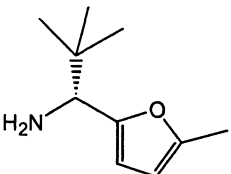
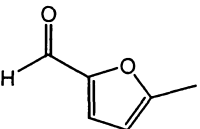
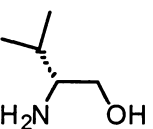
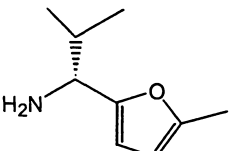
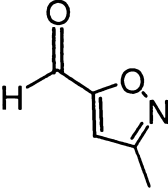
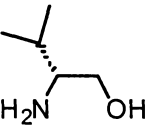
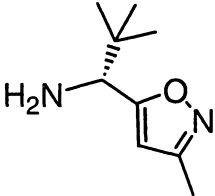
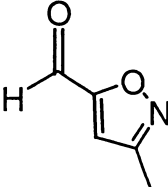
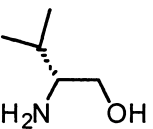
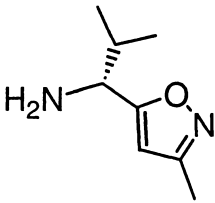
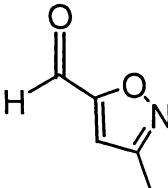
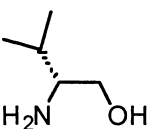
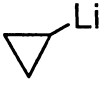
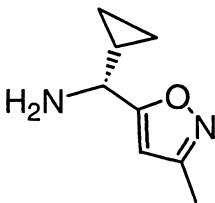
製備實例 75.11-75.59

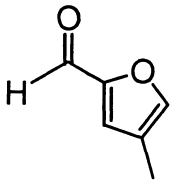
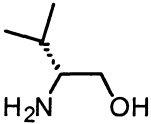
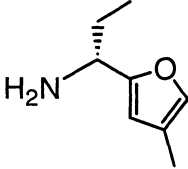
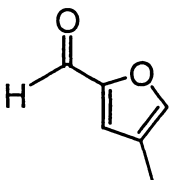
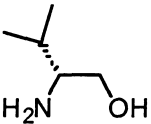
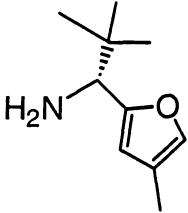
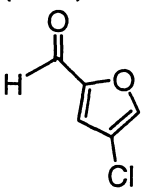
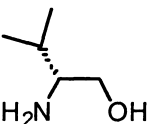
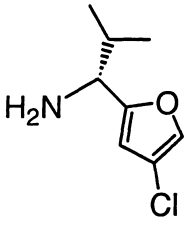
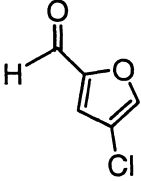
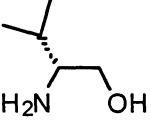
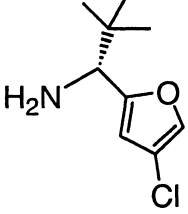
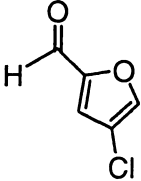
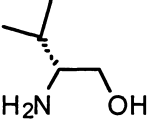
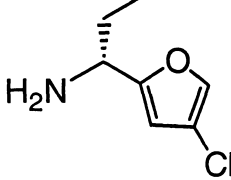
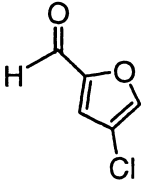
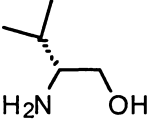
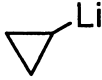
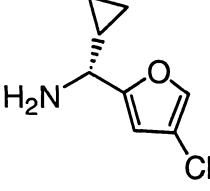
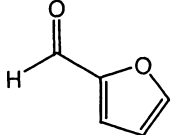
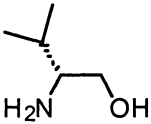
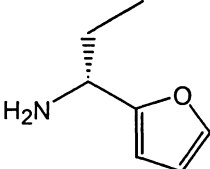
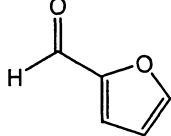
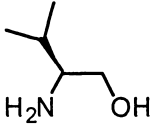
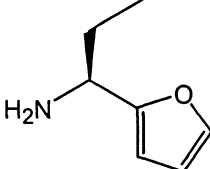
按照製備實例 64 中所提出之程序，但使用下表中所製成或市購可得之醛類、胺基醇類及有機鋰試劑，並將胺以粗製物繼續利用，獲得下表中之光學上純胺產物。

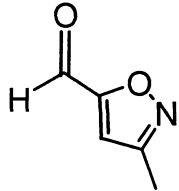
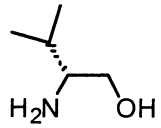
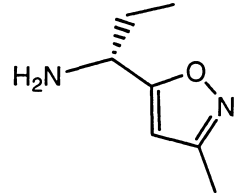
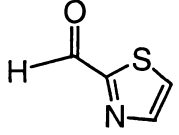
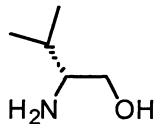
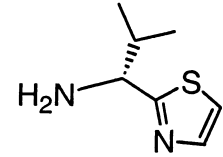
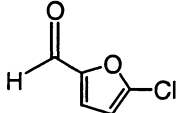
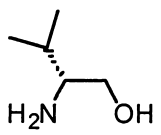
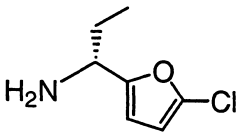
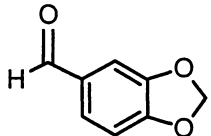
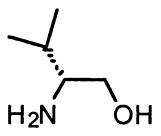
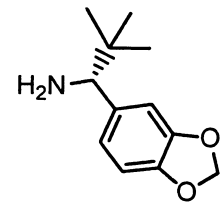
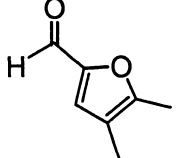
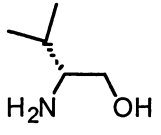
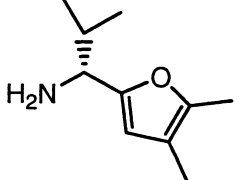
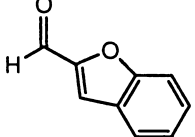
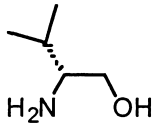
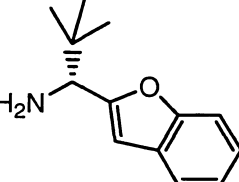
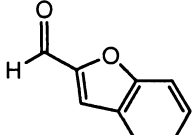
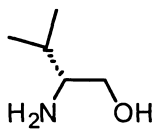
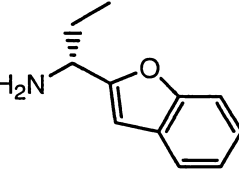
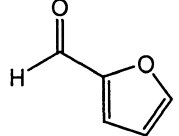
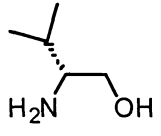
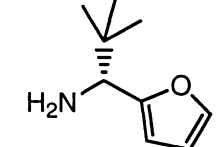
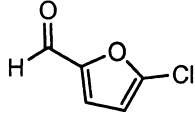
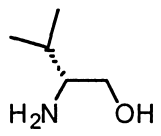
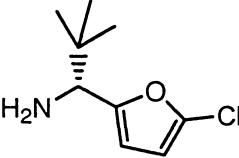
製備實例	醛	胺基醇	有機鋰	產物	產率 (%)
75.11					52
75.12					50
75.13			iPrLi		57
75.14			iPrLi		54
75.15			iPrLi		58

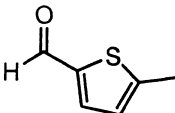
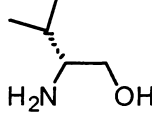
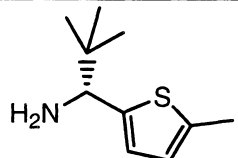
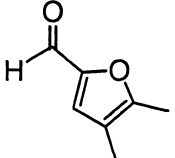
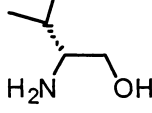
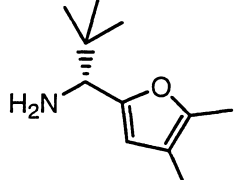
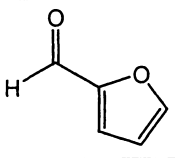
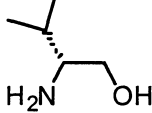
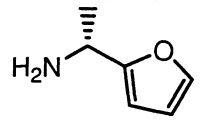
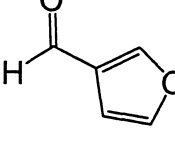
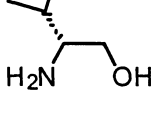
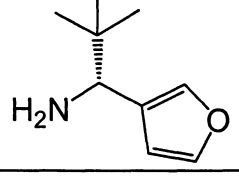
75.16					61
75.17			EtLi		72
75.18					68
75.19			iPrLi		77
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23
75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61

75.29			EtLi		90
75.30			iPrLi		62
75.31			iPrLi		43
75.32					50
75.33					50
75.34			tBuLi		51
75.35			MeLi		51
75.36			tBuLi		57
75.37			tBuLi		60
75.38			EtLi		73

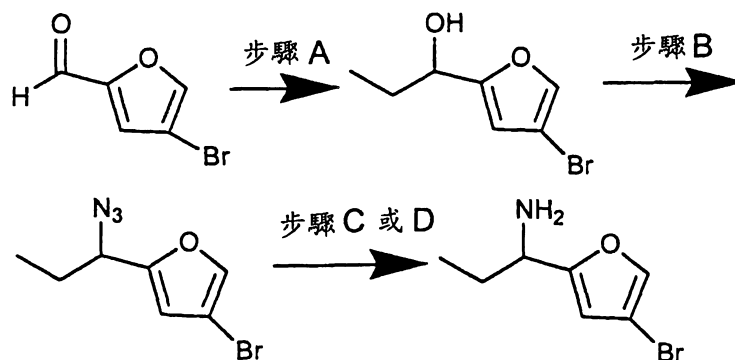
75.39			MeLi		48
75.41					52
75.42			EtLi		40
75.43			tBuLi		20
75.44			t-BuLi		79
75.45			iPrLi		55
75.46	(75.57) 		tBuLi		39
75.47	(75.57) 		iPrLi		55
75.48	(75.57) 				34

75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		tBuLi		25
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		tBuLi		30
75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2) 				38
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46

75.57	(75.57) 		EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59	(34.1) 		EtLi		70
75.60			t-BuLi		60
75.61			iPrLi		60
75.62			t-BuLi		57
75.63			EtLi		94
75.64			t-BuLi		46
75.65			t-BuLi		60

75.66			t-BuLi		15
75.67			t-BuLi		60
75.68			MeLi		60
75.69			t-BuLi		12

製備實例 75.75



步驟 A

於醛(2.5 克)在醚(50 毫升)中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 EtMgBr (4.56 毫升)。將非均相混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，然後，倒入飽和氯化銨(25 毫升)、冰及 CH₂Cl₂(30 毫升)之燒杯中。將兩相混合物攪拌 10 分鐘後，分離有機層，以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物(2.41 克，95%)。

步驟 B

於得自上述步驟A之醇(1克)在甲苯中之溶液內，於室溫下添加DPPA。使混合物冷卻至0°C，並添加DBU，及將其於室溫下攪拌12小時。分離液層，並將有機層以水、1N HCl洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉由預備之板層析法純化(己烷/EtOAc 20/1)，而得產物(840毫克，75%)。

步驟C

於得自上述步驟B之疊氮化物(730毫克)在THF(7毫升)中之溶液內，添加PPh₃(1克)。將非均相溶液攪拌12小時，此時，添加水(1.5毫升)。使混合物回流過夜，冷卻至室溫，及在真空中濃縮。將醚與1N HCl添加至殘留物中。使水層冷卻至0°C，以NaOH丸粒鹼化，及以醚萃取。使醚層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得產物(405毫克，62%)。

步驟D

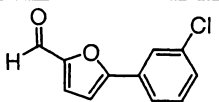
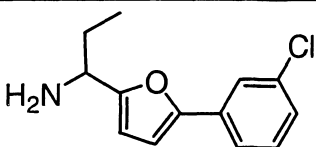
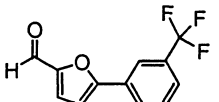
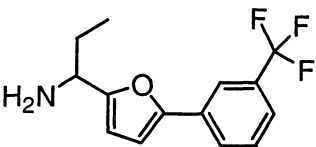
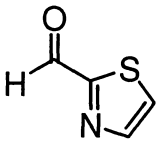
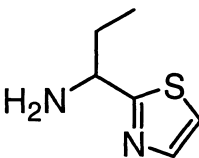
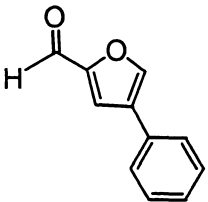
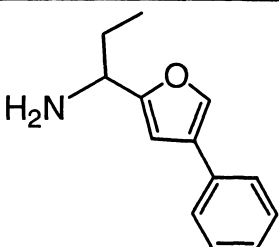
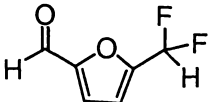
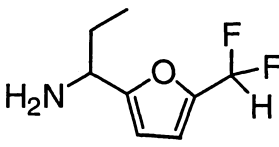
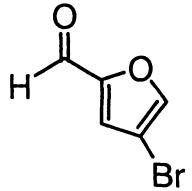
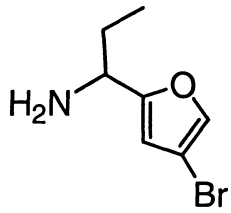
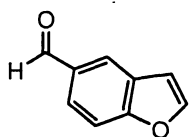
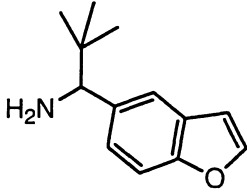
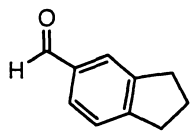
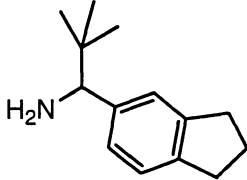
於疊氮化物在THF中之溶液內，於-10°C下分次添加LiAlH₄。將非均相溶液於室溫下攪拌1小時，然後，回流4小時。使溶液冷卻至0°C，並將水、2M NaOH及醚添加至反應物中。經過Celite[®]墊片過濾混合物。將濾液以3N HCl處理。使水層冷卻至0°C，以NaOH丸粒鹼化，及以醚萃取。使醚層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得產物。

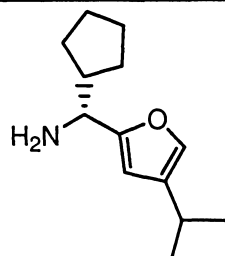
製備實例 75.76-75.90

按照製備實例 75.75 中所提出之類似程序，並使用所指示

之還原作用程序，獲得下列胺類。

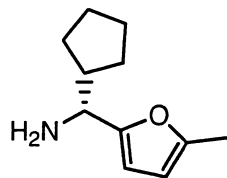
製備 實例	醛	還原步驟	產物	% 產率
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35
75.82		C		13
75.83		C		42
75.84		C		39

75.85		C		26
75.86		C		25
75.87		C		14
75.88	(34.14) 	C		49
75.89	(34.13) 	C		34
75.90		C		44
75.92		C		74
75.93		C		81

製備實例 75.200

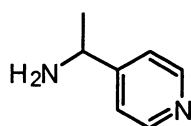
若吾人按照如製備實例 64 中之類似程序，但使用得自製備實例 1004A 之醛與環戊基鋰代替乙基鋰，則可製成標題醛。

製備實例 75.201



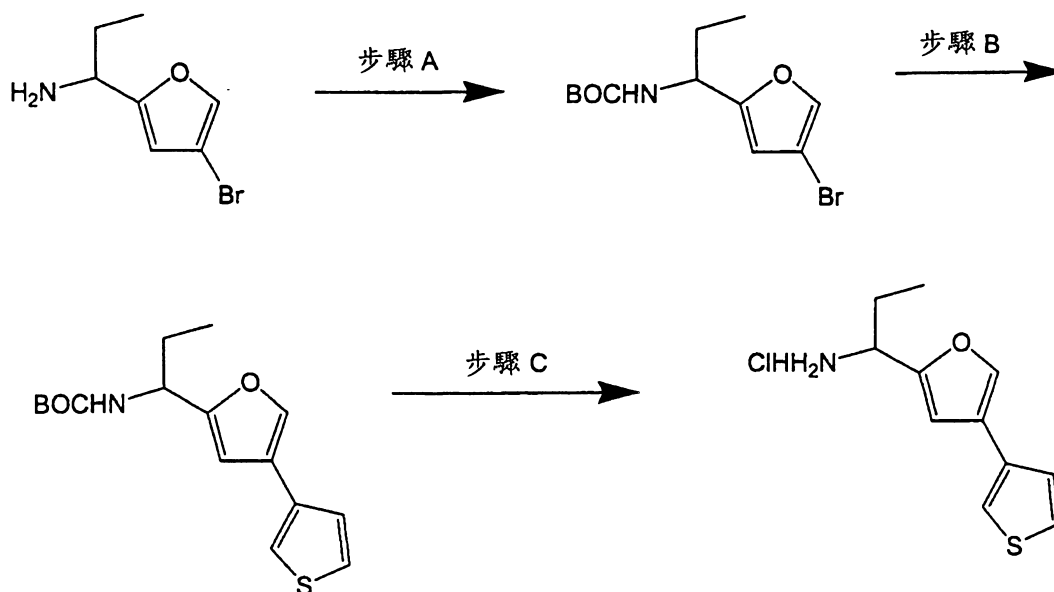
若吾人按照如製備實例 75.200 中之類似程序，但使用 5-甲基呋喃醛代替得自製備實例 1004A 之醛，則可製成標題醛。

製備實例 76



所要之化合物係根據先前在 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 76.1



步驟 A

於得自製備實例 75.90 之胺 (2.22 克) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中之

溶液內，於0°C下添加TEA(3.03毫升)，接著添加 BOC_2O (2.85克)。將非均相混合物於室溫下攪拌過夜。將10%檸檬酸添加至反應物中，並分離液層。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式管柱層析純化(己烷/EtOAc 10:1)，獲得2.7克油(81%)。

步驟B

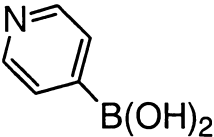
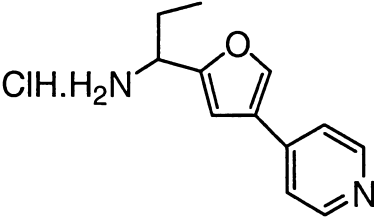
按照製備實例13.4步驟A之程序，但使用得自上述步驟A之產物(450毫克)與3-噻吩二羥基硼烷(284毫克)製成產物(325毫克，71%)。

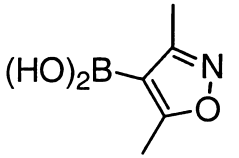
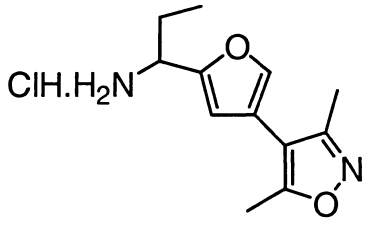
步驟C

於得自步驟B之產物(325克)中，添加二氧陸園中之4M HCl(1.31毫升)，並將其攪拌1小時。使反應物於真空中濃縮，並溶於 CH_2Cl_2 中，及再一次於真空中濃縮。將此程序重複5次，獲得半固體(89%)。

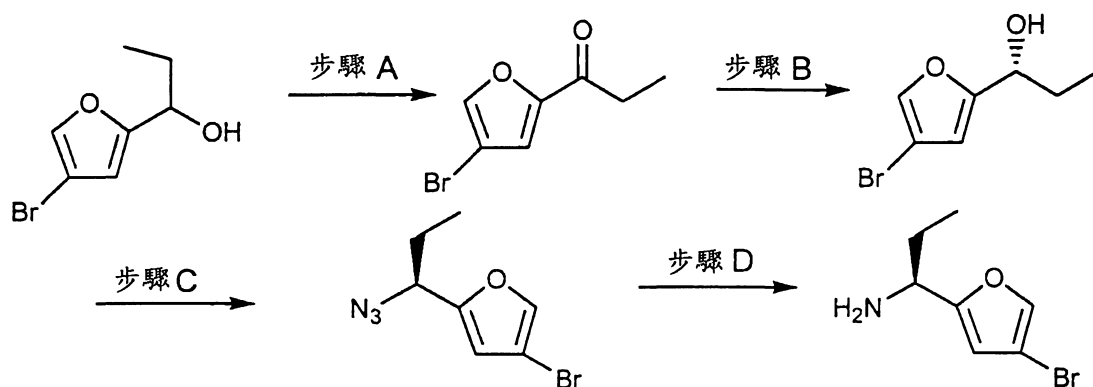
製備實例 76.2-76.3

按照製備實例76.1中所提出之程序，但使用市購可得二羥基硼烷製成所指示之胺類。

製備 實例	二羥基硼烷	產物	產率 (%)
76.2			70

76.3			35
------	---	--	----

製備實例 76.10



步驟 A

使得自製備實例 75.75 步驟 A 之產物 (2.5 克) 經由製備實例 13.11 步驟 B 反應，而得酮 (1.93 克，78%)。

步驟 B

於得自上述步驟 A 之酮 (500 毫克) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 S-2-甲基 -CBS-氧氮硼烷啉 (0.98 毫升)，接著添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.48 毫升)。將混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，並使其溫熱至室溫，及攪拌過夜。使混合物冷卻至 0°C，並以 MeOH (10 毫升) 處理。於攪拌 20 分鐘後，使反應物於真空中濃縮。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，並以 1M HCl、飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉由預備之板層析法純化 (己烷/EtOAc 4:1)，獲得 650 毫克油 (89%)。

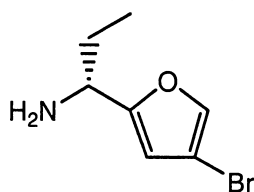
步驟 C

使得自上述步驟B之對掌性醇經由製備實例 75.75 步驟B反應，而得疊氮化物。

步驟D

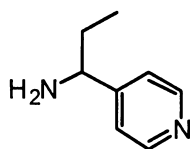
使得自上述步驟C之疊氮化物經由製備實例 75.75 步驟C反應，而得胺產物。

製備實例 76.11



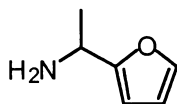
所要之化合物係按製備實例 76.10 中製成，但於步驟B中使用 R-2-甲基氧氮硼烷。

製備實例 77



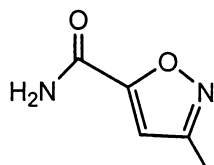
所要之化合物係根據先前在 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 78



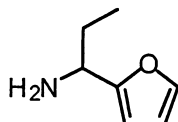
所要之化合物係根據先前在 *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 78.1



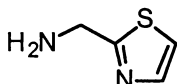
所要之化合物係根據先前在 *J. Organometallic Chem.* 1998, 567, 31-37 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 79



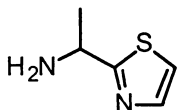
所要之化合物係根據先前在 *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 80



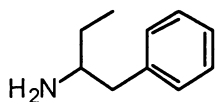
所要之化合物係根據先前在 (a) *Synthesis*, 1987, 998-1001 , (b) *Synthesis*, 1996, 641-646 , 及 (c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186 中所述之方法製成(各參考資料之揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 81

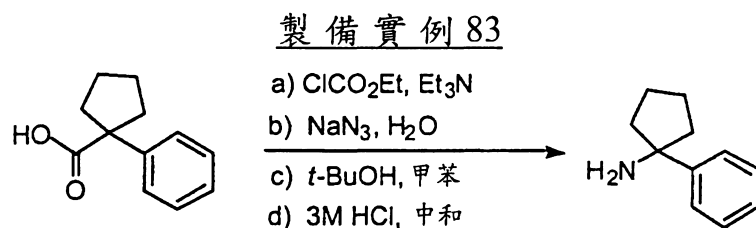


所要之化合物係根據先前在 (a) *Synthesis*, 1987, 998-1001 , (b) *Synthesis*, 1996, 641-646 , 及 (c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186 中所述之方法製成(各參考資料之揭示內容係併於本文供其參考)。

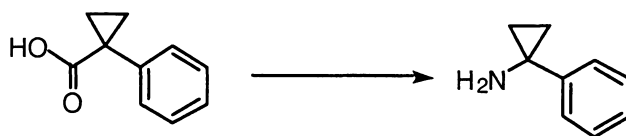
製備實例 82



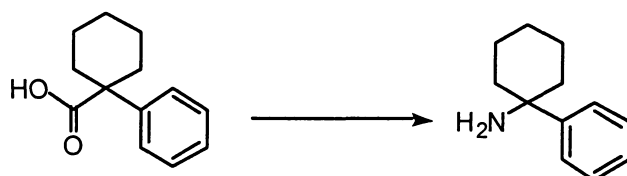
所要之化合物係根據先前在 *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2176-2186 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。



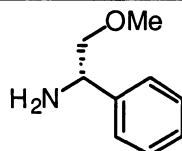
於羧酸(1.5 克, 7.89 毫莫耳)在 H_2O /丙酮(1: 10/ 總共 12 毫升)中之溶液內, 於 0°C 下添加 Et_3N (1.43 毫升, 10.3 毫莫耳), 接著添加氯甲酸乙酯(0.83 毫升, 8.68 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌 30 分鐘, 然後, 逐滴添加 NaN_3 (0.77 克, 11.8 毫莫耳)在 H_2O (2 毫升)中之溶液。將所形成之非均相混合物於 0°C 下攪拌 1 小時, 然後, 添加冷水(5 毫升)與 Et_2O (10 毫升)。分離液層, 並以 Et_2O (2 x 10 毫升)萃取水層。合併有機層, 添加甲苯(20 毫升), 並使有機層脫水乾燥(MgSO_4), 且於減壓下濃縮至體積 20 毫升, 添加 *t*-BuOH(5 毫升), 及使混合物回流 12 小時。使混合物於減壓下濃縮, 並使粗製殘留物溶於 3M HCl(30 毫升)中, 及在回流下加熱 12 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以 Et_2O (3 x 15 毫升)萃取。使水層冷卻至 0°C , 並添加固體 NaOH 丸粒, 直到 pH~12 達成為止。以 Et_2O (3 x 30 毫升)萃取水層, 並使合併之有機層脫水乾燥(MgSO_4), 及在減壓下濃縮, 獲得 0.78 克(61% 產率)油 [$\text{MH}^+ 162$]。使用此物質而無需進一步純化。

製備實例 84

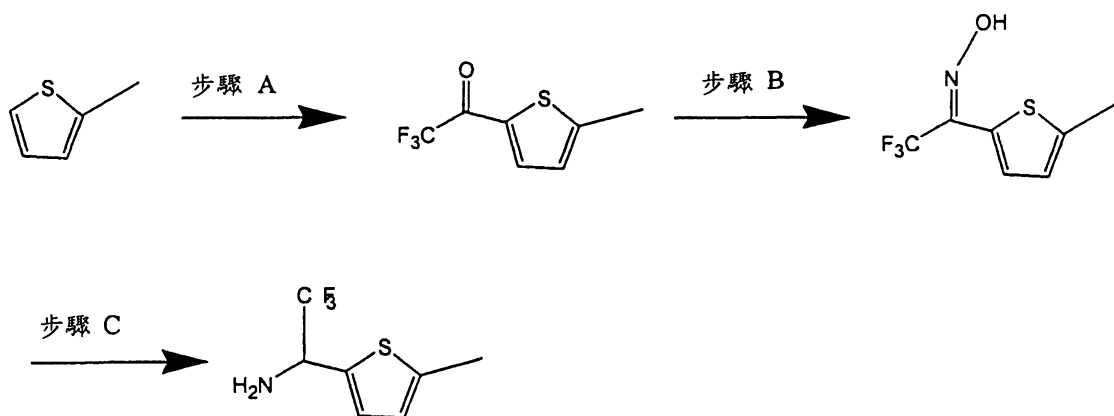
相應之環丙基類似物係根據製備實例 83 中所概述之程序製成。

製備實例 85

相應之環己基類似物係根據製備實例 83 中所概述之程序製成。

製備實例 86

所要之化合物係根據先前在 *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 892-898 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 88.2步驟 A

使 2-甲基噻吩 (3 克) 溶於 THF 中，並冷卻至 -40°C 。逐滴添

加正-丁基鋰 (2.5M, 在己烷中, 12.24 毫升), 並將其於 -40°C 下攪拌 30 分鐘。添加 $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (6.29 克), 並使其溫熱至 -25°C , 在其中添加三氟醋酸酐 (4.32 毫升)。於 -15°C 下攪拌反應物, 度過週末。以飽和氯化銨使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 4.59 克油 (78%)。

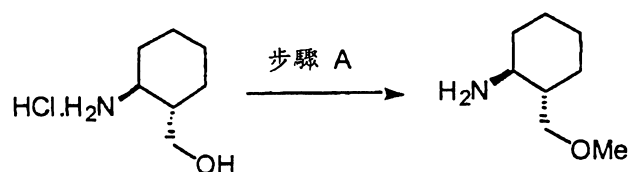
步驟 B

將得自步驟 A 之產物 (4.58 克)、羥胺鹽酸鹽 (3 克)、醋酸鈉 (4.4 克)、EtOH (75 毫升) 及 H_2O (7.5 毫升) 合併, 並加熱至 75°C 過夜。使反應物於真空中濃縮, 溶於 1N HCl 中, 以醚萃取, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 4.58 克產物 (93%, $\text{MH}^+=210$)。

步驟 C

使得自上述步驟 B 之產物 (4.5 克) 溶於 TFA (40 毫升) 中, 並冷卻至 0°C 。分次添加 Zn 粉末 (4.2 克), 並使反應物溫熱至室溫, 及攪拌過夜。使反應物於真空中濃縮, 溶於 1N NaOH 中, 以醚萃取, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 3.43 克產物 (80%)。

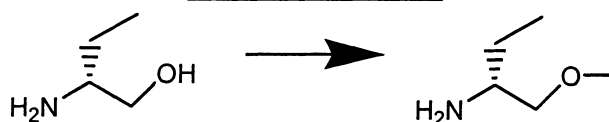
製備實例 89



於 KH (0.45 克, 11.3 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液內, 於室溫下分次添加胺鹽酸鹽 (0.85 克, 5.1 毫莫耳), 獲得非均

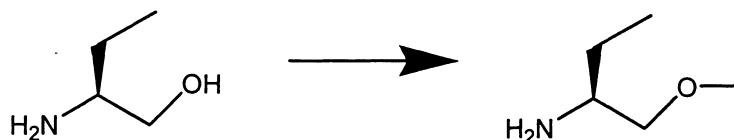
相反應混合物。使混合物靜置過夜(12小時)，並逐滴添加 MeI (0.32 毫升，5.1 毫莫耳)。將混合物攪拌6小時，然後，將混合物小心倒入冷鹽水(125 毫升)中，以 Et₂O (3 x 25 毫升) 萃取混合物，並合併有機層。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在減壓下濃縮，獲得粗產物，為油狀物。將此物質繼續使用於偶合步驟中，無需進一步純化或特徵鑒定。

製備實例 89.1



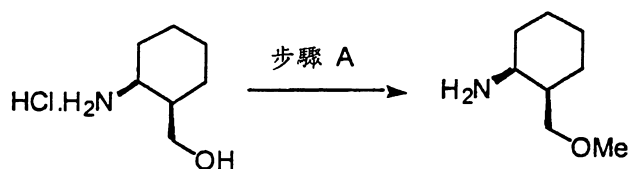
於 KH (1.1 克) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，於室溫下逐滴添加 (R)-2-胺基-1-丁醇 48 毫升)，獲得非均相混合物。使混合物靜置過夜(18 小時)，然後，逐滴添加 MeI (1.59 毫升)。將混合物攪拌4小時，接著添加鹽水。以醚萃取，以 K₂CO₃ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得 1.75 克油。

製備實例 89.2



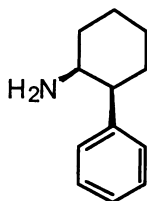
於 KH (1.1 克) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，於室溫下逐滴添加 (S)-2-胺基-1-丁醇 (48 毫升)，獲得非均相混合物。使混合物靜置過夜(18 小時)，然後，逐滴添加 MeI (1.59 毫升)。將混合物攪拌4小時，接著添加鹽水。以醚萃取，以 K₂CO₃ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得 1.75 克油。

製備實例 90



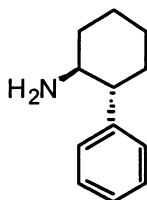
相應之順式類似物係以類似方式，利用製備實例 89 中所述之程序製成。亦使用此物質，而無需進一步純化。

製備實例 91



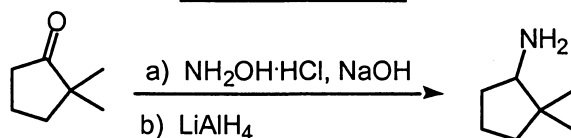
所要之化合物係根據先前在 *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4437-4444 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 92



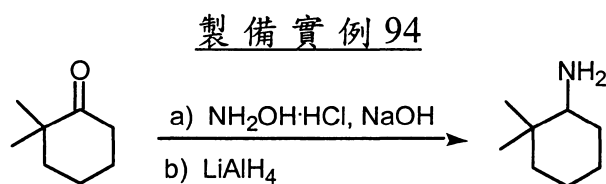
所要之化合物係根據先前在 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 11-16 中所述之方法製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 93

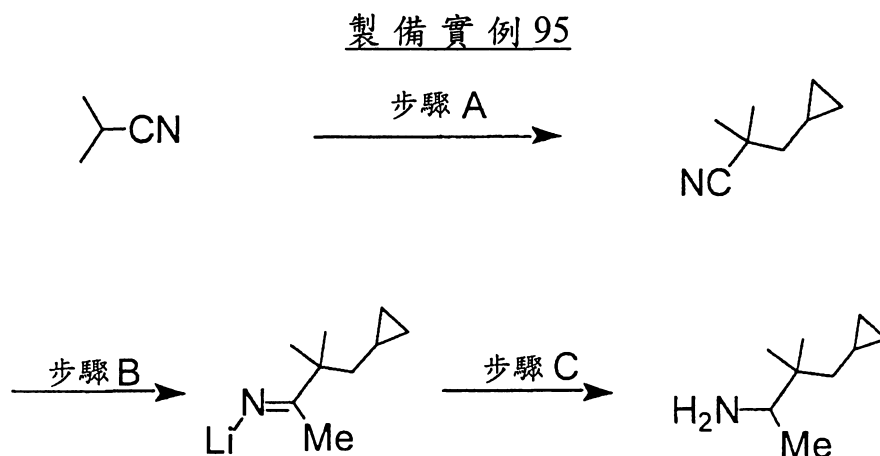


所要之胺係根據先前在 (a) *Synthesis*, **1987**, 998-1001，(b) *Synthesis*, **1996**, 641-646，及 (c) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186 中所述之標準方法，製自其相應之酮(各揭示內容係併於本文

供其參考)。



所要之胺係根據先前在 (a) *Synthesis*, **1987**, 998-1001 , (b) *Synthesis*, **1996**, 641-646 , 及 (c) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186 中所述之標準方法，製自其相應之酮(各揭示內容係併於本文供其參考)。



步驟 A

將六甲基二矽烷基疊氮化鋰(34 毫升，1M，在 THF 中)逐滴添加至異丁腈(2.8 毫升)之 -78°C THF (20 毫升)溶液中。於 40 分鐘後，添加環丙基-溴化甲烷(5 克)，並使混合物溫熱至 25 °C，並於此溫度下攪拌過夜。於冷卻至 0°C 後，添加 1M HCl (水溶液)，並將混合物以乙醚萃取，以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中，於 0°C 下濃縮，而得所要之產物(4.5 克)。

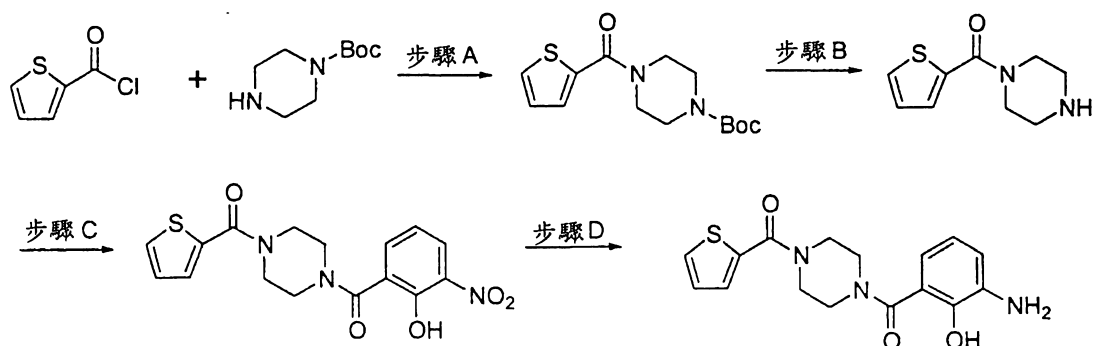
步驟 B

於0°C下，將甲基鋰(17毫升，1.4M，在Et₂O中)添加至Et₂O(無水)中之得自上述步驟A之產物(1.5克)內。將混合物於0-25°C下攪拌過夜，然後，以3M HCl(水溶液)稀釋，以CH₂Cl₂萃取，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，在真空中，於0°C下濃縮，及直接使用於步驟C中。

步驟C

於0°C下，將得自上述步驟B之產物添加至NaBH₄(1.4克)在異丙醇(50毫升)中之漿液內，然後，將混合物於回流下攪拌8小時，並於室溫下攪拌48小時。添加水，並將混合物攪拌30分鐘，然後，以乙醚萃取，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。以CH₂Cl₂稀釋殘留物，並以3M HCl萃取。拋棄有機相，並使水相以NaOH(水溶液)鹼化，及以CH₂Cl₂萃取。以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得所要之化合物(0.5克)。

製備實例 96



步驟A

使氯化2-噻吩甲鹽(2.0毫升，18.7毫莫耳)溶於100毫升二氯甲烷中。於添加二異丙基乙胺(4.1毫升，23.4毫莫耳)及Boc-六氫吡啶(3.66克，19.7毫莫耳)後，將混合物於室溫下攪拌4

小時。將所形成之混合物放入水(500毫升)中，並以3N HCl酸化至pH~1。以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥，造成足夠純產物，使用於下一步驟中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.60 (s, 9H), 3.29 (dd, 4H), 3.69 (dd, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

步驟 B

使得自步驟A之粗製物質溶於三氟醋酸/二氯甲烷(75毫升，4/1)中。於攪拌2小時後，將反應混合物放入1N氫氧化鈉(400毫升)中。以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥，造成足夠純產物，將其使用於步驟C中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.81 (dd, 4H), 3.63 (dd, 4H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

步驟 C

使得自步驟B之粗製物質(3.50克，17.8毫莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)中。於添加二異丙基乙胺(18.7毫升，107毫莫耳)、3-硝基柳酸(3.3克，18.0毫莫耳)及PyBrOP(10.4克，22.3毫莫耳)後，將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後，放入1N氫氧化鈉(200毫升)中。以二氯甲烷(2x200毫升)萃取，移除所有PyBrOP副產物。使水相以3N HCl酸化，並接著以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取。使合併之酸性萃取有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及最後藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=10/1)，產生所要之產物(2.31克，34%，歷經3個步驟)。

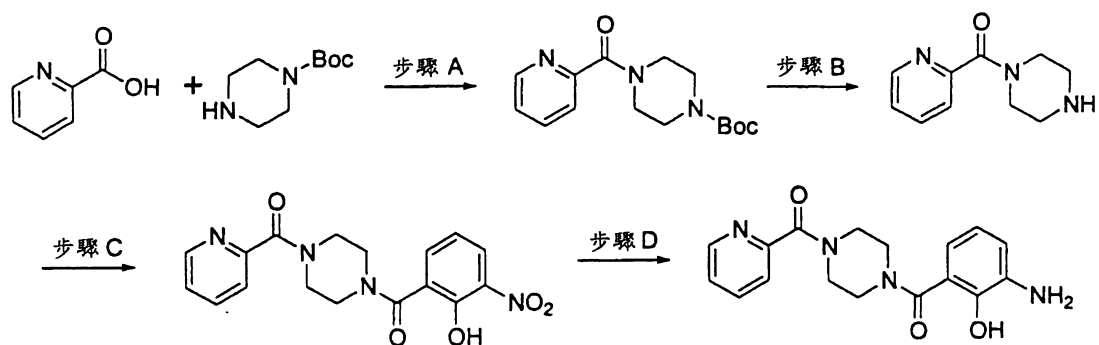
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.10-8.20 (m, 由於 E/Z-異構物所致之雙重信號, 6H), 10.82 (s, 1H).

步驟 D

使得自步驟 C 之硝基-化合物 (2.3 克, 6.4 毫莫耳) 溶於甲醇 (50 毫升) 中, 並在氫大氣下, 與 10% Pd/C 一起攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾, 並以甲醇充分洗滌。最後, 使濾液於真空中濃縮, 並藉管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 產生所要之產物 (1.78 克, 84%)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.90 (m, 8H), 7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H).

製備實例 97



步驟 A

使吡啶羧酸 (3.0 克, 24.3 毫莫耳) 懸浮於 SOCl_2 (15 毫升) 中。於添加二甲基甲醯胺 (5 滴) 後, 將反應混合物攪拌 4 小時。蒸發溶劑, 產生其相應之氯化醯, 為 HCl 鹽。未進行任何進一步純化, 使固體懸浮於 120 毫升二氯甲烷中。於添加二異丙基乙胺 (12.7 毫升, 73 毫莫耳) 與 Boc-六氫吡啶 (4.8 克, 25.5 毫莫耳) 後, 將反應物於室溫下攪拌過夜。將所形成之混合物放入水 (500 毫升) 中, 並以二氯甲烷 (2 x 100 毫升) 萃取。以

硫酸鈉脫水乾燥，造成足夠純產物，將其使用於步驟B中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.63 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H).

步驟B

使得自步驟A之粗製物質溶於三氟醋酸/二氯甲烷(75毫升，4/1)中。於攪拌2天後，將反應混合物放入1N氫氧化鈉(400毫升)中。以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥，造成足夠純產物，將其使用於步驟C中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.77 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 3.64 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

步驟C

使得自步驟B之粗製物質(1.35克，7.06毫莫耳)溶於二氯甲烷(50毫升)中。於添加二異丙基乙胺(3.7毫升，21.2毫莫耳)、3-硝基柳酸(1.36克，7.41毫莫耳)及PyBrOP(3.62克，7.77毫莫耳)後，將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後，放入1N氫氧化鈉(300毫升)中。以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取，移除任何PyBrOP產物。使水相以3N HCl酸化。以飽和碳酸鈉溶液調整pH至幾乎中性，使所要之化合物猛然自溶液析出。接著，以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取水相。使合併之中性萃液有機層以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及最後藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=20/1)，產生所要之產物(1.35克，16%，歷經3個步驟)。

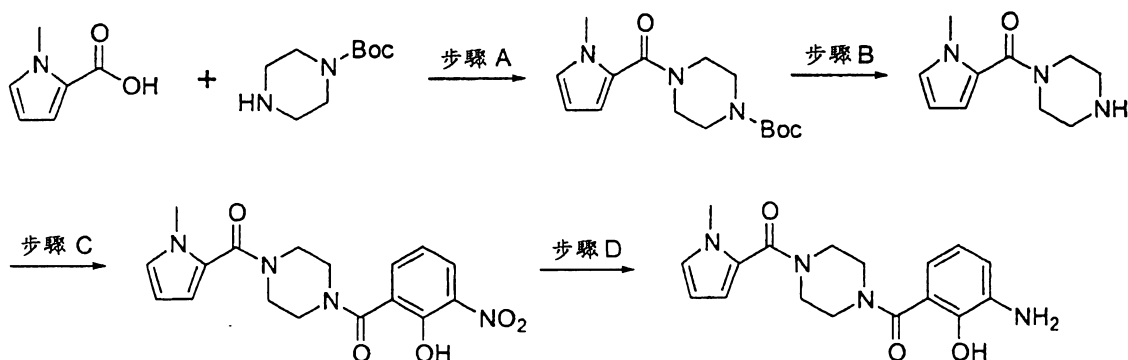
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.30-3.95 (m, 8H), 7.22 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

步驟 D

使得自步驟 C 之硝基-化合物 (1.35 克, 3.79 毫莫耳) 溶於甲醇 (60 毫升) 中, 並在氫大氣下, 與 10% Pd/C 一起攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾, 並以甲醇充分洗滌。最後, 使濾液於真空中濃縮, 並藉管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1), 產生所要之產物 (1.10 克, 89%)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.50-3.85 (m, 8H), 6.47 (dd, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H).

製備實例 98



步驟 A

使 1-甲基-2-吡咯甲酸 (2.5 克, 20.0 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (50 毫升) 中。於添加 PyBrOP (16.3 克, 35.0 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (14.0 毫升, 73.0 毫莫耳) 及 Boc-六氫吡啶 (5.5 克, 30.0 毫莫耳) 後, 將反應物於室溫下攪拌過夜, 然後, 放入 1N 氫氧化鈉 (200 毫升) 中。以二氯甲烷 (2 x 100 毫升) 萃取, 移除所有 PyBrOP 副產物。使水相以 3N HCl 酸化。以飽和碳酸鈉溶液調整 pH 至幾乎中性, 使所要之化合物沉澱。接著, 以二氯甲

烷(3 x 100 毫升)萃取水相。使合併之中性萃取有機相以硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑，造成足夠純產物，將其使用於步驟B中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 1.59 (s, 9H), 3.21 (dd, 4H), 3.61 (dd, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

步驟 B

使得自步驟A之粗製物質溶於三氟醋酸/二氯甲烷(75 毫升，4/1)中。於攪拌3小時後，將反應混合物放入1N氫氧化鈉(400 毫升)中。以二氯甲烷(3 x 100 毫升)萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥，造成足夠純產物，將其使用於步驟C中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 2.79 (dd, 4H), 3.62 (dd, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.11 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H).

步驟 C

使得自步驟B之粗製物質(3.15 克，16.3 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)中。於添加二異丙基乙胺(8.5 毫升，49.0 毫莫耳)、3-硝基柳酸(3.13 克，17.1 毫莫耳)及PyBrOP(9.11 克，19.6 毫莫耳)後，將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後，放入1N氫氧化鈉(400 毫升)中。以二氯甲烷(2 x 100 毫升)萃取，移除所有PyBrOP產物。然後，使水相以3N HCl小心酸化，直到溶液之顏色從橘色改變至黃色為止，且所要之化合物猛然自溶液析出。接著，以二氯甲烷(3 x 100 毫升)萃取水相。使合併之酸性萃取有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中濃縮，產生所要之產物。

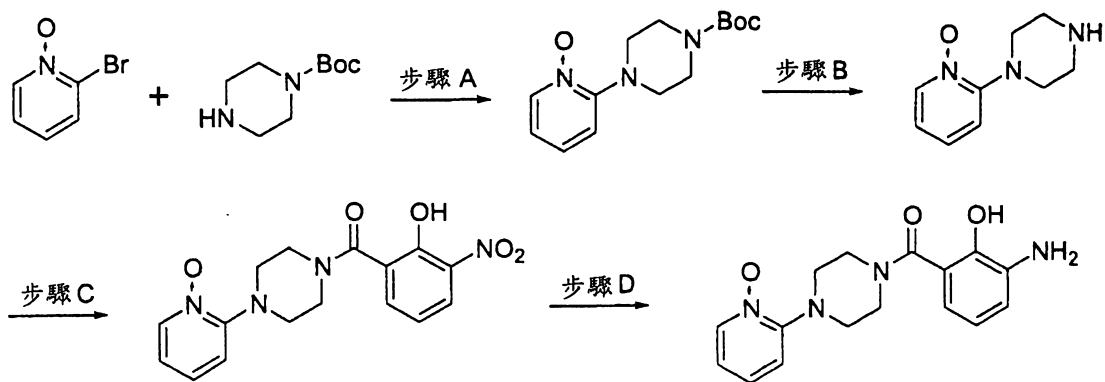
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.35-3.85 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.13 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.83 (s, 2H).

步驟 D

使得自步驟 C 之粗製硝基-化合物懸浮於甲醇 (60 毫升) 中，並在氬大氣下，與 10% Pd/C 一起攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾，並以甲醇充分洗滌。使濾液於真空中濃縮，並藉管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇=10/1)，產生所要之產物 (2.61 克，40%，4 個步驟)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.45-4.80 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 6.17 (dd, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.01 (d, 1H).

製備實例 99



步驟 A

將 2-溴基吡啶 N-氧化物鹽酸鹽 (1.13 克，5.37 毫莫耳) 與 Boc-六氫吡啶 (1.50 克，8.06 毫莫耳)，在吡啶 (10 毫升) 中加熱至 80 °C 過夜。將反應混合物放入水 (300 毫升) 中，然後，以二氯甲烷 (2 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及最後藉管柱層析純化 (二氯甲烷/甲醇=10/1)，

產生所要之產物(500 毫克，33%)。

^1H NMR (300MHz, d- CDCl_3) 1.60 (s, 9H), 3.46 (dd, 4H), 3.78 (dd, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

步驟 B

將已純化之產物(500 毫克，1.79 毫莫耳)與 4N HCl/ 二氧陸園(15 毫升)一起攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑，產生粗製胺(465 毫克)，為多重 HCl 鹽，將其使用於步驟 C 中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.38 (m, 4H), 4.81 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).

步驟 C

使得自步驟 B 之粗製物質(370 毫克，1.48 毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(20 毫升)中。於添加二異丙基乙胺(2.6 毫升，14.8 毫莫耳)、3-硝基柳酸(406 毫克，2.22 毫莫耳)及 PyBrOP (1.21 克，2.59 毫莫耳)後，將混合物於室溫下攪拌過夜，然後，放入 1N 氫氧化鈉(50 毫升)中。以二氯甲烷(2 x 50 毫升)萃取，移除所有 PyBrOP 產物。然後，使水相以 3N HCl 小心酸化(pH~4-5)，並以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取。使合併之酸性萃取有機層以硫酸鈉脫水乾燥，於真空中濃縮，及藉管柱層析純化(二氯甲烷/ 甲醇=10/1)，產生所要之產物(330 毫克，65%)。

LCMS 計算值：344.1, 實測值：(M+1)⁺ 345.1

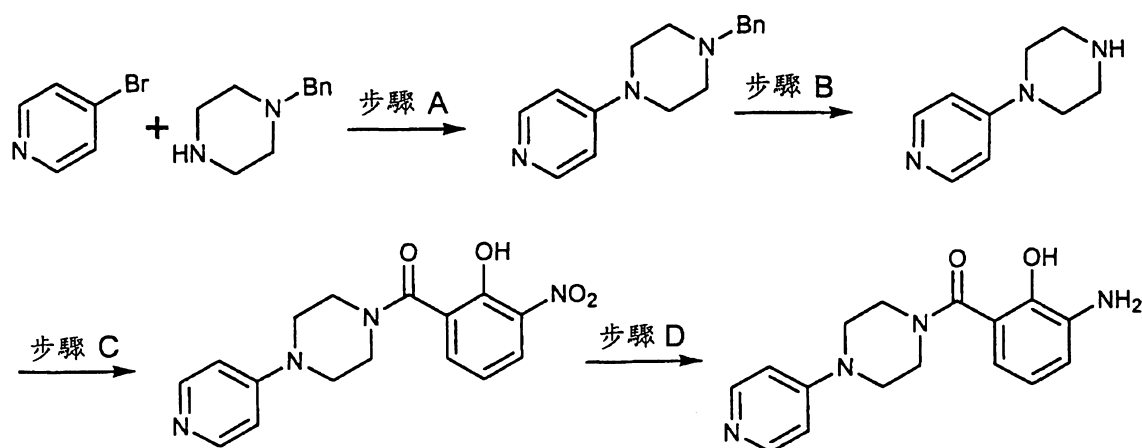
步驟 D

使亞硫酸氫鈉(1.05 克)溶於水(3.0 毫升)中，產生 1.5N 溶

液。添加二氧陸園(3.0 毫升)，接著，注入濃氫氧化銨(0.60 毫升，產生 1.0N 濃度)。於添加硝基-化合物(100 毫克，0.29 毫莫耳)後，將反應混合物攪拌 0.5 小時。接著，移除溶劑，並使殘留物懸浮於二氯甲烷/甲醇(10/1)中。經過矽藻土過濾，移除大部份鹽。最後，藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇=5/1)，產生所要之產物(68 毫克，75%)。

LCMS 計算值：314.14, 實測值：(M+1)⁺315.1

製備實例 100



步驟 A

使 4-溴基吡啶鹽酸鹽(3.0 克，15.4 毫莫耳)溶於水(15 毫升)中。於添加 N-苄基六氫吡啶(14.8 毫升，85.0 毫莫耳)與 500 毫克硫酸銅後，將反應混合物加熱至 140°C 過夜。將所形成之產物以醚(5x75 毫升)萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。最後，藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/NH₄OH=10/1/0.1)，產生所要之產物(2.16 克，55%)。

¹H NMR (300MHz, d-CDCl₃) 2.68 (dd, 4H), 3.45 (dd, 4H), 6.76 (d, 2H),

7.40 (m, 5H), 8.38 (d, 2H).

步驟 B

使得自步驟A之苄胺(2.16克，8.54毫莫耳)、甲酸銨(2.71克，43.0毫莫耳)及Pd(C)(10%，1.0克)，懸浮於甲醇(50毫升)中，並回流3小時。將鈀濾出，並濃縮濾液。將足夠純產物使用於步驟C中，未進行任何進一步純化。

^1H NMR (300MHz, d- CDCl_3) 2.48 (bs, 1H), 3.13 (dd, 4H), 3.41 (dd, 4H), 7.78 (d, 2H), 8.39 (d, 2H).

步驟C

使得自步驟B之粗製物質(1.15克，7.06毫莫耳)溶於二氯甲烷(50毫升)中。於添加二異丙基乙胺(4.7毫升，42.4毫莫耳)、3-硝基柳酸(1.94克，10.6毫莫耳)及PyBrOP(5.78克，12.3毫莫耳)後，將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後，放入1N氫氧化鈉(300毫升)中。以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取，移除所有PyBrOP產物。使水相以3N HCl小心酸化至pH~5-6，並以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取。使合併之中性萃取有機層以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及最後藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH = 10/1/0.1)，產生所要之產物(850毫克，37%，2個步驟)。

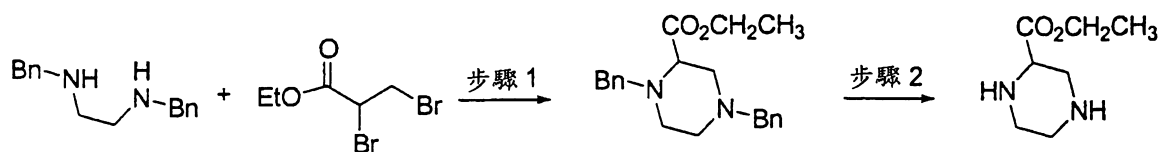
步驟D

使得自步驟C之硝基-化合物(850毫克，2.59毫莫耳)溶於甲醇(40毫升)中，並在氫大氣下，與10% Pd/C一起攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾，並以甲醇充分洗滌。最後，使濾液於真空中濃縮，並藉管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/ NH_4OH = 10/1/0.1)，產生所要之產物(650克，84%)。

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) 3.40-3.75 (bm, 8H), 6.49 (dd, 1H), 6.76 (m,

2H), 6.93 (d, 2H), 8.28 (d, 2H).

製備實例 101



步驟 1

將 N,N'-二苄基-乙烷-1,2-二胺 (20 毫升, 0.0813 莫耳)、三乙胺 (22.66 毫升, 0.1626 莫耳) 及 苯 (100 毫升), 在圓底燒瓶中合併。逐滴添加 2,3-二溴-丙酸乙酯 (11.82 毫升, 0.0813 莫耳) 在 苯 (50 毫升) 中之溶液。使溶液回流過夜, 並藉 TLC 監控 (20% 醋酸乙酯/己烷)。使反應物冷卻至室溫, 然後過濾, 並以 苯洗滌。使濾液濃縮, 然後, 藉管柱層析純化 (15% 醋酸乙酯/己烷)。分離產物, 為油狀物 (25.42 克, 0.0752 莫耳, 92%)。

MS: 計算值: 338.20, 實測值: 339.2

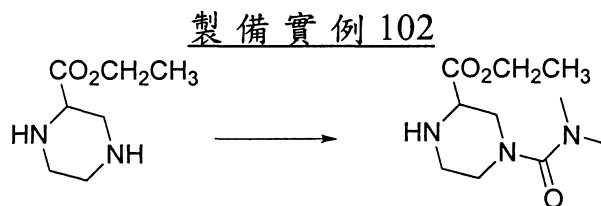
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.23 (t, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.27 (m, 10H).

步驟 2

於帕爾振盪容器中, 合併酯 (25.43 克, 0.075 莫耳) 與 甲醇 (125 毫升)。將此容器以氫滌氣, 並添加鈀觸媒 (5%, 在碳上, 2.5 克)。使系統於氫大氣下振盪過夜。TLC (20% 醋酸乙酯/己烷) 指示反應已完成。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 並以 甲醇洗滌。濃縮濾液, 產物係以固體分離出 (11.7 克, 0.074 莫耳, 98%)。

MS: 計算值: 158.11, 實測值: 159.2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H).



將六氫吡嘰-2-羧酸乙酯(3.11 克，0.0197 莫耳)、二異丙基乙胺(5.15 毫升，0.0296 莫耳)及二氯甲烷(200 毫升)在圓底燒瓶中合併。逐滴添加氯化N,N-二甲基胺甲鹽(1.81 毫升，0.0197 莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液，同時，於室溫下攪拌。將反應物攪拌一小時。於此段時間後，濃縮反應物，並繼續使用在下一步驟中，無需進一步純化(99%產率)。

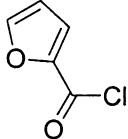
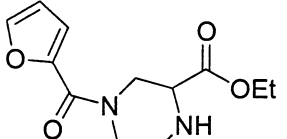
MS：計算值：229.14, 實測值：230.1

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (q, 2H).

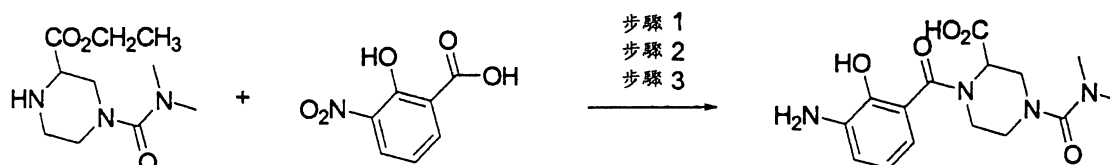
製備實例 103-104

按照關於製備實例 102 所述之程序，下表中所示之產物係使用所指示之市購可得氯化物與得自製備實例 101 之六氫吡嘰-2-羧酸乙酯製成。

實例	氯化物	產物	1.產率 (%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99 2. 237.1

104			1. 62 2. 253.1
-----	---	--	-------------------

製備實例 105



步驟 1

將 3-硝基柳酸 (3.61 克, 0.0197 克)、DCC (2.03 克, 0.0099 莫耳) 及醋酸乙酯 (130 毫升), 在圓底燒瓶中合併, 並攪拌 15 分鐘。添加 4-二甲基胺甲醯基-六氫吡啶-2-羧酸乙酯 (4.51 克, 0.0197 克), 並將反應物攪拌 72 小時。使反應混合物濃縮, 然後, 溶於二氯甲烷中。將有機相以 0.1N 氫氧化鈉洗滌一次。將水相以二氯甲烷逆萃取一次。使水相酸化, 並以醋酸乙酯洗滌三次。使水相濃縮, 並藉管柱層析純化 (5% 甲醇 / DCM)。

MS: 計算值: 394.15, 實測值: 395.0

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H), 2.86 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.24 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 10.86 (bs, 1H).

步驟 2

將 4-二甲基胺甲醯基-1-(2-羥基-3-硝基-苯甲醯基)-六氫吡啶-2-羧酸乙酯 (0.80 克, 0.002 莫耳) 與甲醇 (50 毫升), 在圓底燒瓶中合併。將系統以氫滌氣。於此溶液中, 添加 5% 鈀 / 碳 (~100 毫克)。將燒瓶以氫滌氣, 並攪拌過夜。使反應物經

過矽藻土墊過濾，並以甲醇洗滌。濃縮此物質，然後，藉管柱層析純化(6% 甲醇/DCM)。單離產物(0.74 克，0.002 莫耳，100%)。

MS：計算值：364.17, 實測值：365.1

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 2.85 (m, 8H), 3.18 (1H), 3.45 (m, 3H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (m, 3H)

步驟 3

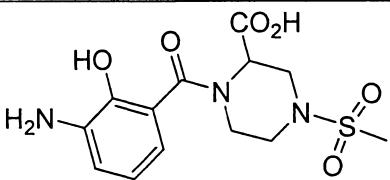
使 1-(3-胺基-2-羥基-苯甲醯基)-4-二甲基胺甲醯基-六氫吡啶-2-羧酸乙酯(0.74 克，0.002 莫耳)懸浮於二氧陸圜(10 毫升)與水(10 毫升)之溶液中。添加氫氧化鋰(0.26 克，0.0061 莫耳)，並將混合物攪拌兩小時。以 3N HCl 使溶液酸化至 pH=6，然後，以丁醇萃取。將萃液合併，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。

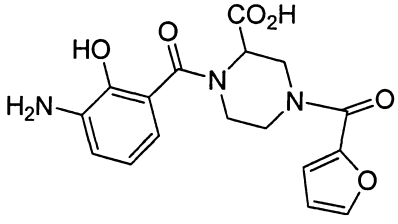
MS：計算值：336.14, 實測值：337.1

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) 2.86 (m, 7H), 3.23 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 1H).

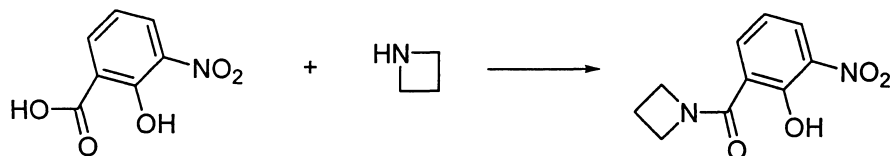
製備實例 106-107

按照關於實例 105 所述之程序，下表中所示之產物係使用得自所指示製備實例之胺與 3-硝基柳酸製成。

實例	苯胺	產物	1. 產率 (%) 2. (M+1) ⁺ 3. 註
106	103		1. 91 2. 未發現 3. 阮尼鎳係使用於步驟 2 中

107	104		1. 24 2. 360.0 3. 對於步驟1使用 DCM 中之 PyBrop/DIEA
-----	-----	--	--

製備實例 108

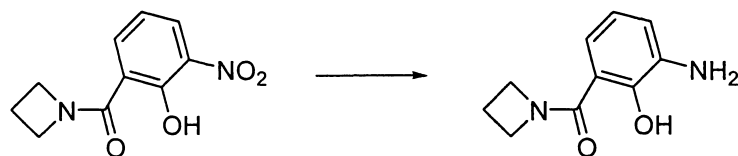


步驟 A

使 3-硝基柳酸 (1.0 克，5.5 毫莫耳) 溶於醋酸乙酯 (20 毫升) 中。添加 1,3-二環己基碳化二亞胺 (0.568 克，2.8 毫莫耳)，並將混合物攪拌大約 10 分鐘，及冷卻至 0°C。於此段期間內，沉澱物形成。添加一氮四環 (0.39 毫升，5.8 毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜，及使其溫熱至室溫。於此段時間後，使反應冷卻至 0°C，並過濾。將所收集之固體以經冷卻之醋酸乙酯洗滌。使濾液濃縮，並藉管柱層析純化 (80% EtOAc/ 己烷)，而得產物 (476 毫克，39.0%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.40 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (m, 1H) ppm.

步驟 B

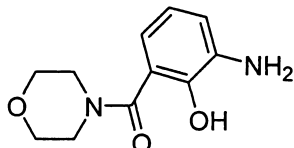


使得自製備實例 32 步驟 A 之硝基化合物 (0.48 克，2.1 毫莫耳) 溶於甲醇 (25 毫升) 中，並在氫大氣下，與 10% Pd/C 一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物，使濾液於真空中

濃縮，而得產物(344毫克，90%)。

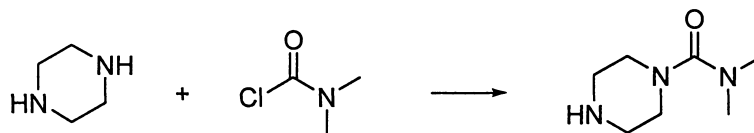
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.52 (m, 2H), 4.57 (bs, 4H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 12.71 (bs, 1H) ppm.

製備實例 109



如上文製備實例 108 中所述，以基本上相同方式獲得嗎福啉基-胺產物。

製備實例 110

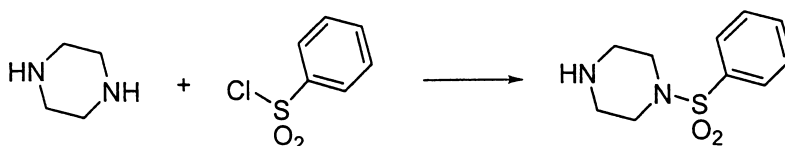


使六氫吡啶(4.9克，0.057莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)中。於室溫下，將氯化N,N'-二甲基胺甲鹽(1.0毫升，0.011莫耳)逐滴添加至溶液中。將反應物攪拌一小時。於此段時間後，添加1N氫氧化鉀(200毫升)。分離液層，並將水層以二氯甲烷萃取三次。合併有機離份，並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，並濃縮，提供產物，為油狀物，無需進一步純化(1.16克，13%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.95 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS：計算值：157.12, 實測值：158.1.

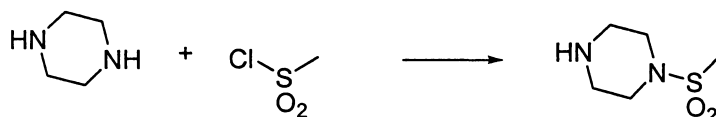
製備實例 111



使六氫吡啶 (4.9 克, 0.057 莫耳) 溶於 1N HCl (100 毫升) 中。於室溫下, 將氯化苯磺醯 (1.45 毫升, 0.011 莫耳) 在乙腈 (25 毫升) 中之溶液, 逐滴添加至此溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘。於此段時間後, 將反應物以醋酸乙酯萃取兩次。然後, 以 1N 氫氧化鉀使溶液呈鹼性, 並以二氯甲烷萃取三次。將二氯甲烷離份合併, 並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾, 並濃縮, 提供產物, 為固體, 無需進一步純化 (1.22 克, 9.4%)。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 2.94 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.76 (m, 2H).

MS: 計算值: 226.08, 實測值: 227.1.

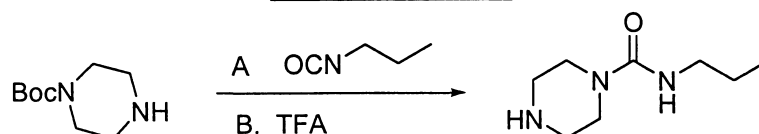
製備實例 112



使六氫吡啶 (4.9 克, 0.057 莫耳) 溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中。於室溫下, 將氯化甲烷磺醯 (0.85 毫升, 0.011 莫耳) 逐滴添加至此溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘。於此段時間後, 添加 1N 氫氧化鉀 (200 毫升)。分離液層, 並將水層以二氯甲烷萃取三次。合併有機離份, 並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾, 並濃縮, 提供產物, 為固體, 無需進一步純化 (1.07 克, 11%)。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.75 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

MS: 計算值: 164.06, 實測值: 165.1.

製備實例 113



步驟 A

使 Boc-六氫吡啶 (3.0 克, 0.0161 莫耳) 溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中。於室溫下, 將異氰酸丙酯 (1.51 毫升, 0.0161 莫耳) 添加至此溶液中。將反應物攪拌過夜。於此段時間後, 將反應物以 1N 氫氧化鉀 (200 毫升) 稀釋, 並以二氯甲烷萃取六次。合併有機離份, 並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾, 並濃縮, 提供產物, 為固體。

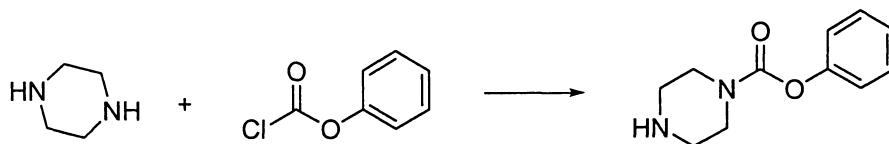
步驟 B

使上述步驟 A 之產物溶於 30% 三氟醋酸 / 二氯甲烷溶液中, 並攪拌過夜。於此段時間後, 將 1N 氫氧化鉀溶液 (200 毫升) 添加至反應物中。將水層以二氯甲烷萃取總共六次。合併有機離份, 並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾, 並濃縮, 提供產物 (1.37 克, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 0.92 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H).

MS: 計算值: 171.14, 實測值: 172.0.

製備實例 114



使六氫吡啶 (4.9 克, 0.0569 莫耳) 溶於 1N HCl (70 毫升) 中。於室溫下, 將氯甲酸苄酯 (1.43 毫升, 0.0114 莫耳) 在乙腈 (25 毫升) 中之溶液逐滴添加至此溶液中。將反應物攪拌 30 分鐘。於此段時間後, 將反應物以醋酸乙酯萃取兩次。然後, 以 1N 氫氧化鉀使溶液呈鹼性, 並以二氯甲烷萃取三次。將二氯甲烷離份合併, 並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾, 並濃縮,

提供產物，為固體，無需進一步純化(2.12 克，18%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.78 (s, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.11 (2H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 2H).

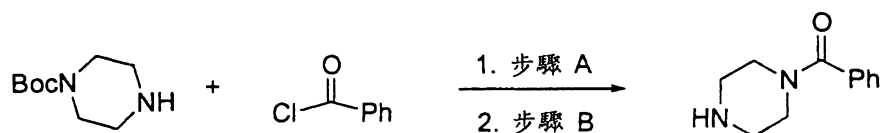
MS：計算值：206.24, 實測值：207.1.

製備實例 115-117

按照關於實例 112 所述之程序，下表中所示之產物係使用所指示之市購可得氯甲酸酯與六氫吡啶製成。

實例	氯甲酸酯	產物	1. 產率 (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
115			1. 54 2. 144.9
116			1. 17 2. 173.0
117			1. 69 2. 173.0

製備實例 118



步驟 A

使 Boc-六氫吡啶 (3.01 克，0.0161 莫耳) 溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中，伴隨著二異丙基乙胺 (5.61 毫升，0.0322 莫耳)。於室溫下，將氯化苯甲醯 (1.87 毫升，0.0161 莫耳) 逐滴添加至此溶液中。將反應物攪拌數小時。於此段時間後，濃縮反應物，並使產物藉管柱層析純化 (10% MeOH/DCM)。Boc-保護之

產物係以固體分離出(5.21 克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 3.45 (m, 8H), 7.41 (m, 5H).

MS: 計算值: 290.16, 實測值: 290.8.

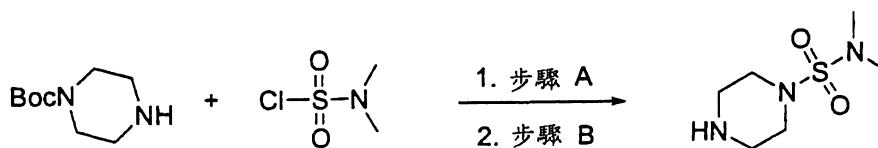
步驟 B

使得自上述步驟 A 之產物溶於 50% 三氟醋酸 / 二氯甲烷溶液中，並攪拌過夜。於此段時間後，將反應物以 1N 氫氧化鉀 (200 毫升) 稀釋，並分離有機層。然後，將水相以二氯甲烷萃取六次。合併有機離份，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾，並濃縮，提供產物 (2.93 克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.92 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 7.39 (s, 5H).

MS: 計算值: 190.11, 實測值: 191.1.

製備實例 119



步驟 A

使 Boc-六氫吡咩 (3.0 克, 0.0161 莫耳) 溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中，伴隨著二異丙基乙胺 (3.1 毫升, 0.0177 莫耳)。於室溫下，將氯化 N,N'-二甲基胺磺醯 (1.73 毫升, 0.0161 莫耳) 逐滴添加至此溶液中。將反應物攪拌數小時。於此段時間後，以水 (100 毫升) 稀釋反應物。分離液層，並將水層以二氯甲烷萃取六次。合併有機離份，並以硫酸鎂脫水乾燥。過濾，並濃縮，提供產物，為固體，無需進一步純化 (4.53 克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 1.47 (s, 9H), 2.84 (s, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.48

(m, 4H).

MS：計算值：293.14, 實測值：194.1 (M-Boc)⁺.

步驟 B

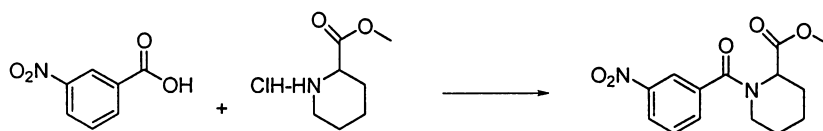
使得自上述步驟 A 之產物溶於 30% 三氟醋酸 / 二氯甲烷溶液中，並攪拌過夜。於此段時間後，以水稀釋反應物，並利用 1N 氫氧化鉀使水層呈稍微鹼性。將水層以二氯甲烷萃取總共七次。合併有機離份，並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，並濃縮，提供產物 (2.96 克)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2.03 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.92 (m, 4H), 3.23 (m, 4H).

MS：計算值：193.09, 實測值：194.1.

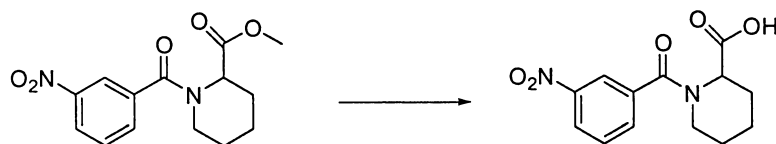
製備實例 120

步驟 A



按製備實例 105 步驟 1 中所述，以基本上相同方式，使用 3-硝基苯甲酸代替 3-硝基柳酸，製成甲酯產物。

步驟 B

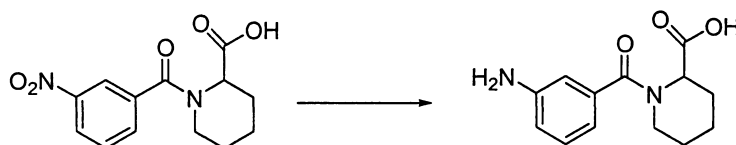


於室溫下，使得自上述步驟 A 之甲酯 (1.79 克，6.1 毫莫耳) 溶於二氧陸園 / 水 (20 毫升 / 15 毫升) 中。將氫氧化鋰 (0.258 克，6.2 毫莫耳) 添加至此溶液中。數小時後，添加更多氫氧化鋰 (0.128 克，3.0 毫莫耳)，並將反應物再攪拌一小時。

於此段時間後，使反應物濃縮，然後，溶於水中。將溶液以醚萃取兩次。接著，使水相酸化，並以醋酸乙酯萃取三次。然後，使有機離份以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使產物藉管柱層析單離(95% EtOAc/ 己烷，0.05% HOAc)，而得產物(1.66 克，98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.49 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 10.04 (bs, 1H, ppm).

步驟 C



使硝基化合物溶於過量甲醇(20 毫升)中，並藉由氫氣被覆。添加 5% 鈀/碳(觸媒)，並將氫氣瓶連接至燒瓶。將系統之大氣於真空下滌氣，並以氫置換。將此步驟重複總共三次。然後，將反應物於氫下攪拌過夜。於此段時間後，移除氣瓶，並使溶液經過矽藻土過濾，接著，以甲醇沖洗數次。使濾液濃縮，並於真空管線中乾燥，提供所要之苯胺產物(1.33 克，90%)。

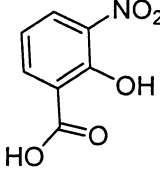
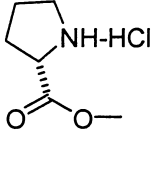
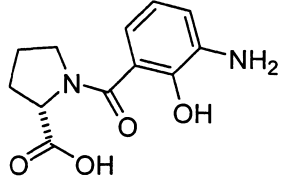
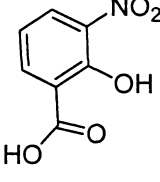
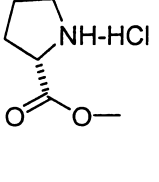
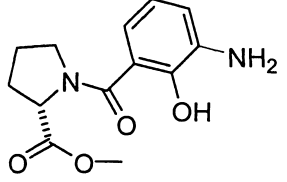
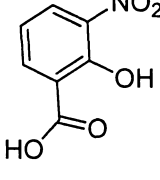
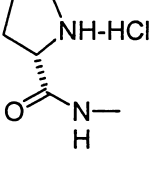
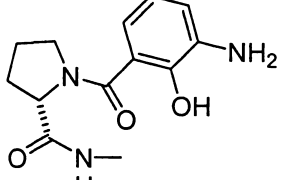
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.12 (bs, 2H), 6.75 (m, 2H), 7.12 (m, 1H) ppm.

質譜計算值：248, 實測值：249.1 ($\text{M}+1$)⁺

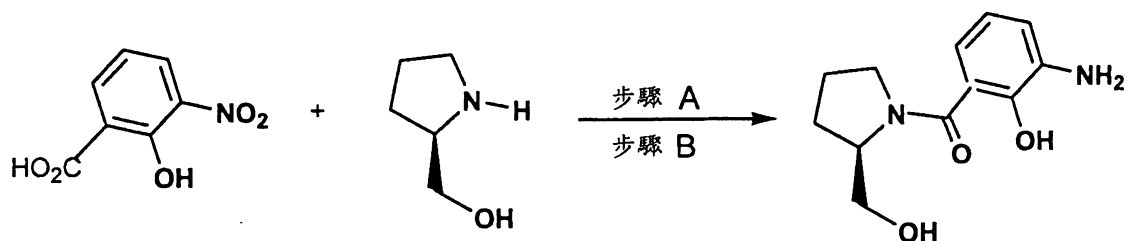
製備實例 121-123

按照製備實例 120 中所述之程序，但使用所指示之市購可

得胺與苯甲酸，獲得下表中之中間產物。

製備實例	羧酸	胺	產物	1. 產率 (%) 2. (M+1) ⁺ 3. 註
121				1. 21 2. 251.0
122				1. 21 2. 265.0 3. 略過步驟 B
123				1. 15 2. 264.0 3. 略過步驟 B

製備實例 124



步驟 A

將 3-硝基柳酸 (500 毫克，2.7 毫莫耳)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC) (563 毫克) 及醋酸乙酯 (10 毫升) 合併，並攪拌 10 分鐘。添加 (R)-(-)-2-四氫吡咯甲醇 (0.27 毫升)，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌過夜。將固體濾出，並使濾液無論是濃縮下降並直接純化，或是以 1N NaOH 洗滌。使水相酸化，並以 EtOAc 萃取。使所形成之有機相以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉由預備之板層析法純

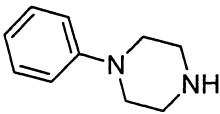
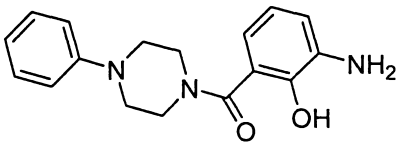
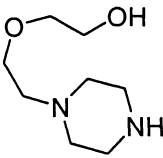
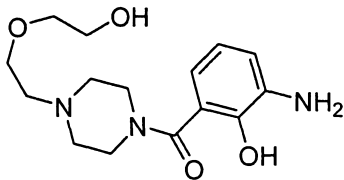
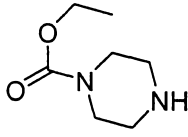
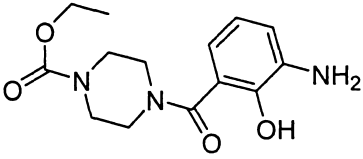
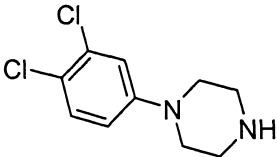
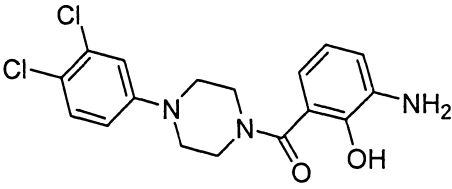
化(矽膠, 5% MeOH/ 以 AcOH 飽和之 CH_2Cl_2), 獲得所要之化合物(338 毫克, 46%, $\text{MH}^+ = 267$)。

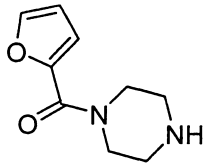
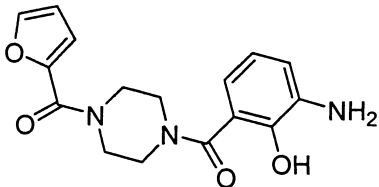
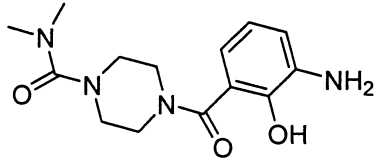
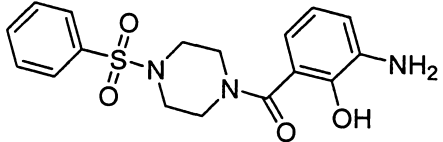
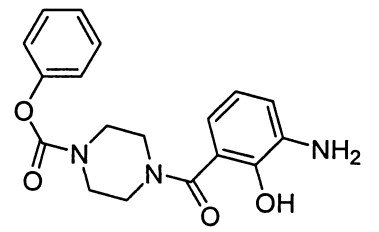
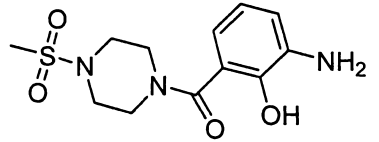
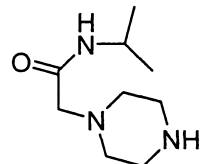
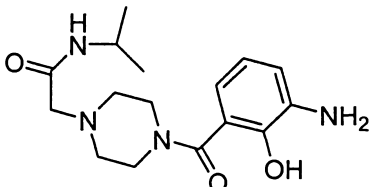
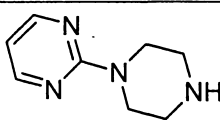
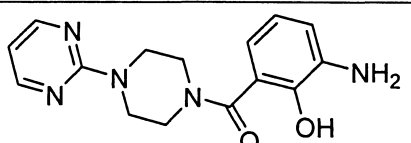
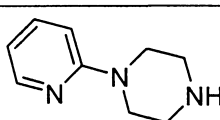
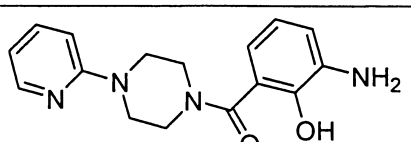
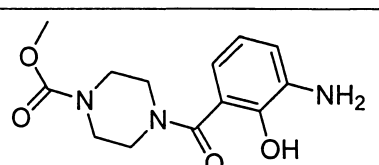
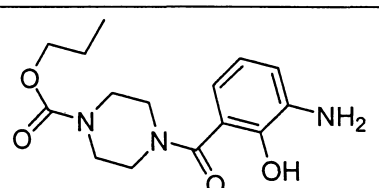
步驟 B

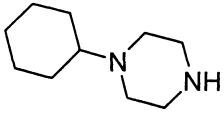
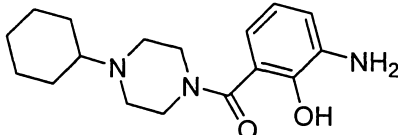
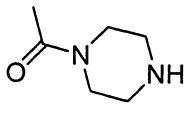
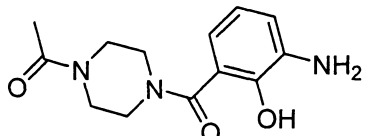
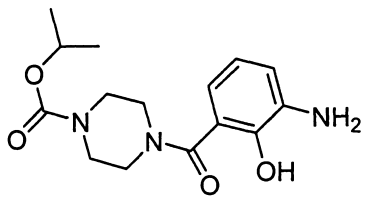
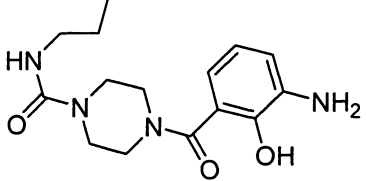
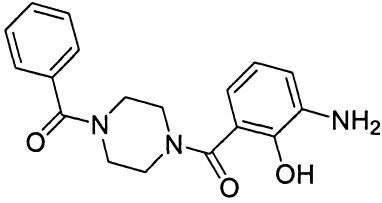
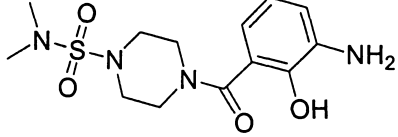
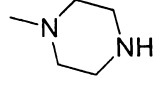
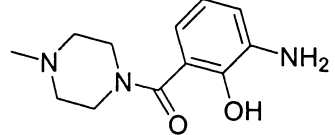
於氫大氣下, 將得自上述步驟 A 之產物與 10% Pd/C 一起攪拌過夜。經過矽藻土過濾反應混合物, 使濾液於真空中濃縮, 及使所形成之殘留物藉管柱層析純化(矽膠, 4% MeOH/ 以 NH_4OH 飽和之 CH_2Cl_2), 而得產物(129 毫克, 43%, $\text{MH}^+ = 237$)。

製備實例 125-145

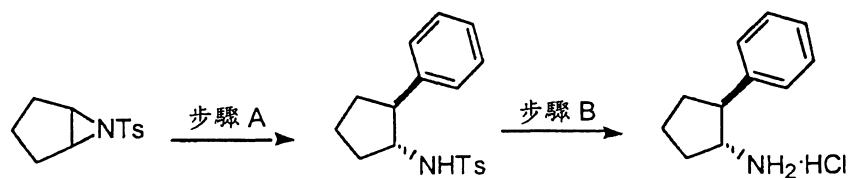
按照關於製備實例 124 所述之程序, 但使用所指示之市購可得胺或得自製備實例之胺, 及 3-硝基柳酸, 獲得下表中之產物。

製備實例	市購可得 / 得自製備實例之胺	產物	1. 產率 (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
125			1. 37 2. 298.1
126			1. 31 2. 310.1
127			1. 68 2. 294.1
128			1. 54 2. 365.9

129			1. 45 2. 316.1
130	110		1. 59 2. 293.1
131	111		1. 32 2. 362.0
132	114		1. 36 2. 342.0
133	112		1. 65 2. 300.0
134			1. 48 2. 321.1
135			1. 50 2. 300.1
136			1. 56 2. 299.2
137	115		1. 79 2. 280.1
138	116		1. 64 2. 307.1

139			1. 73 2. 304.2
140			1. 34 2. 264.0
141	117		1. 40 2. 307.1
142	113		1. 91 2. 307.1
143	118		1. 9.0 2. 326.0
144	119		1. 42 2. 329.0
145			1. 6.5 2. 236.1

製備實例 146



步驟 A

於甲苯磺醯基氮丙啶 (*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845, 其揭示內容係併於本文供其參考)(0.5 克, 2.1 毫莫耳)與 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (55 毫克, 0.21 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之溶液內, 於 0°C 下

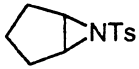
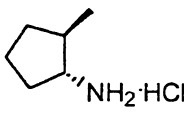
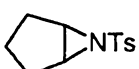
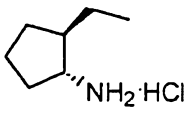
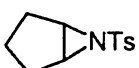
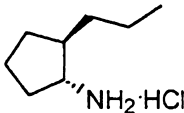
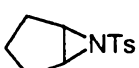
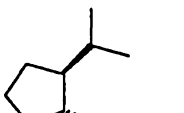
逐滴添加經 THF (8 毫升) 稀釋之 PhMgBr (3.5 毫升, 3.0 M, 在 THF 中), 歷經 20 分鐘。使所形成之溶液逐漸溫熱至室溫, 並攪拌 12 小時。添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 毫升), 並以 Et_2O (3 x 15 毫升) 萃取混合物。將有機層合併, 以鹽水 (1 x 10 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及在減壓下濃縮。使粗製殘留物藉預備之 TLC 純化, 以己烷/ EtOAc (4: 1) 溶離, 獲得 0.57 克 (86% 產率) 固體。將已純化之甲苯磺醯基胺直接採用於下一步驟中。

步驟 B

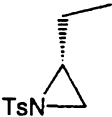
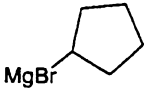
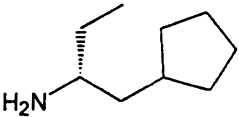
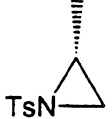
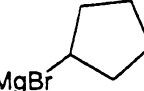
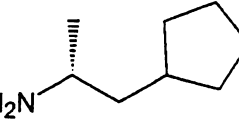
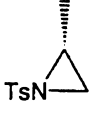
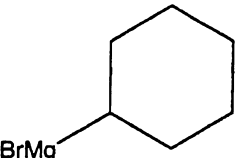
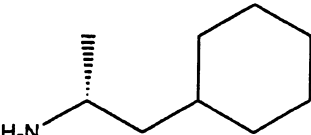

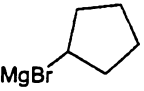
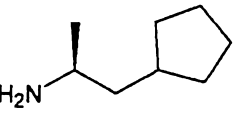
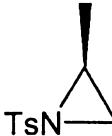
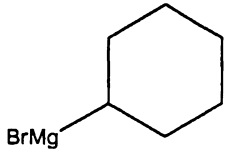
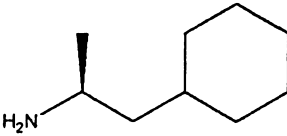
於甲苯磺醯基胺 (0.55 克, 1.75 毫莫耳) 在 NH_3 (20 毫升) 中之溶液內, 於 -78°C 下添加鈉 (0.40 克, 17.4 毫莫耳)。將所形成之溶液於 -78°C 下攪拌 2 小時, 此時, 將混合物以固體 NH_4Cl 處理, 並使其溫熱至室溫。一旦 NH_3 已沸騰, 立即使混合物於水 (10 毫升) 與 CH_2Cl_2 (10 毫升) 之間作分液處理。分離液層, 並將水層以 CH_2Cl_2 (2 x 10 毫升) 萃取。將有機層合併, 脫水乾燥 (NaSO_4), 及在減壓下濃縮至體積 ~20 毫升。添加二氧陸園中之 4N HCl (5 毫升), 並將混合物攪拌 5 分鐘。於減壓下濃縮混合物, 並使所形成之粗製殘留物自 $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 再結晶, 獲得 0.30 克 (87% 產率) 固體。

製備實例 147-156.10

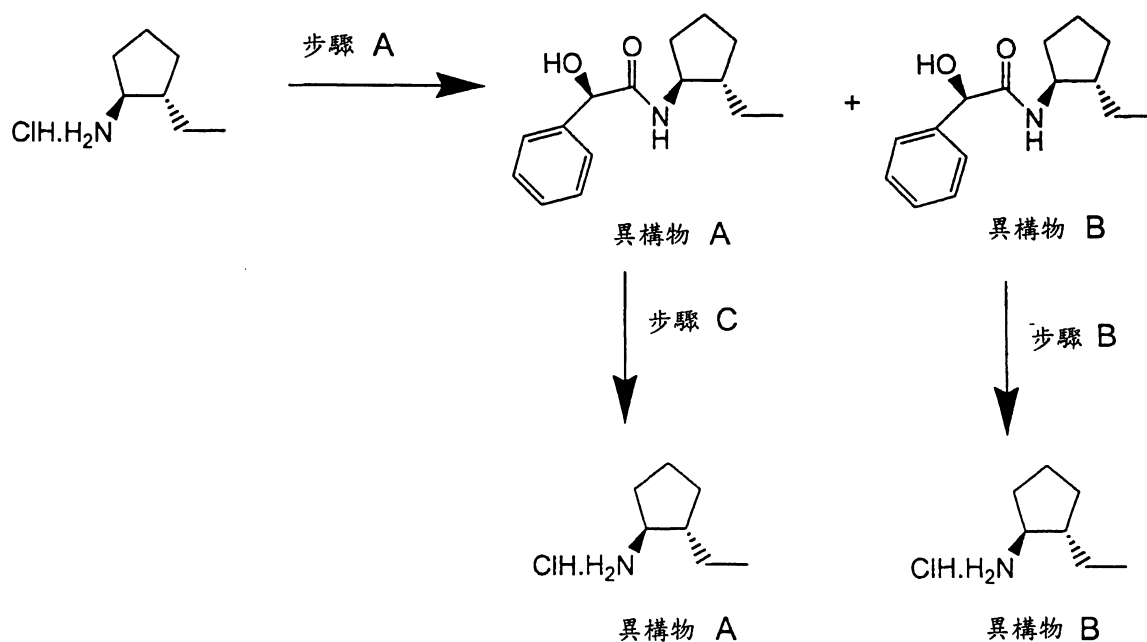
按照製備實例 146 中所提出之程序，但使用下表中所示之必要甲苯磺醯基氮丙啶與 Grignard 試劑，獲得下列外消旋胺鹽酸鹽產物。

製備實例	甲苯磺醯基氮丙啶	Grignard 試劑	胺鹽酸鹽	產率 (%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%

151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%
156.1				52
156.2				49
156.3				61
156.4				57
156.5				64

156.6				64
156.7				45
156.8				23
156.9				40
156.10				15

製備實例 156.11



步驟 A

於得自製備實例 148 之胺 (118 毫克) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之溶液內，添加三乙胺 (120 微升)、R-苯乙醇酸 (164 毫克)、DCC (213 毫克) 及 DMAP (8.8 毫克)，並將其攪拌 40 小時。將混合物

以 CH_2Cl_2 稀釋，並以飽和氯化銨洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉由預備之板層析法純化(己烷/EtOAc 4:1)，獲得兩種異構物(A，86毫克，45%)(B，90毫克，48%)。

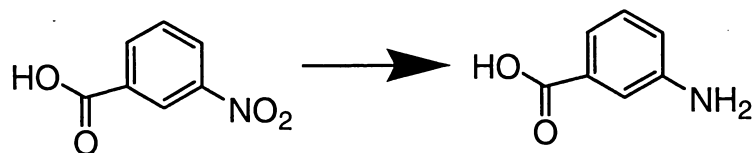
步驟 B

於二氧陸園(5毫升)中之得自上文之異構物 B(90毫克)內，添加 $6\text{M H}_2\text{SO}_4$ (5毫升)。將反應物加熱至 80°C ，度過週末。添加 2M NaOH ，以使反應物鹼化，並以醚萃取。將醚層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物於二氧陸園中之 4N HCl 內攪拌30分鐘，在真空中濃縮，及於 EtOH/醚中再結晶，獲得55毫克產物(98%)。

步驟 C

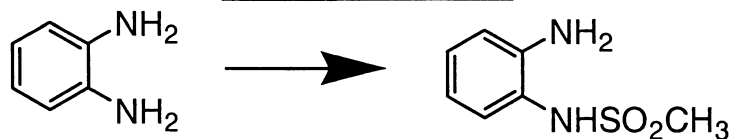
使異構物 A(86毫克)按照上述步驟 B 中提出之程序反應，而得胺鹽。

製備實例 156.12



使上文硝基化合物按照製備實例2步驟B還原。

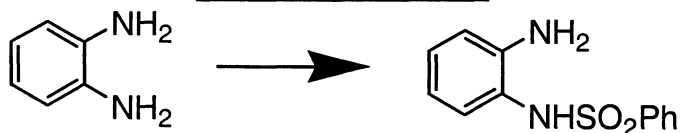
製備實例 156.13



於1,2-苯二胺(1.5克)在 CH_2Cl_2 (30毫升)中之溶液內，於 0°C 下添加 TEA(2.91毫升)，接著逐滴添加 MeSO_2Cl (1.07毫升)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加 1M HCl ，並分離

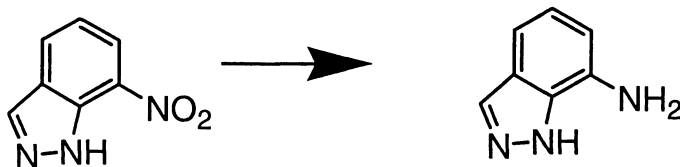
液層。將水層以固體 NaOH 調整至 pH=11，以 CH_2Cl_2 萃取。然後，利用 3N HCl 使已鹼化之水層中和，並以 CH_2Cl_2 萃取，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1.8 克產物 (71%)。

製備實例 156.14



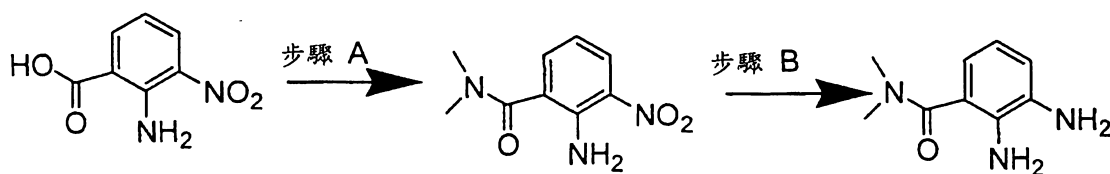
上述化合物係使用製備實例 156.13 中所提出之程序製成，但使用 PhSO_2Cl 。

製備實例 156.15



硝基化合物係按照如製備實例 2 步驟 B 中之類似程序還原。

製備實例 156.16



步驟 A

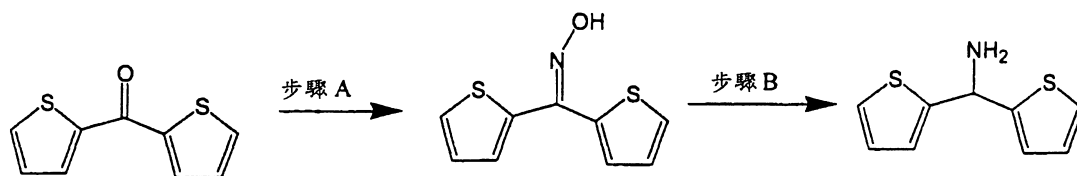
使上文已知酸 (410 毫克) (*J. Med. Chem.* 1996, 34, 4654，其揭示內容係併於本文供其參考) 按照製備實例 2 步驟 A 中所提出之程序反應，產生 380 毫克油 (80%)。

步驟 B

使得自上文之醯胺 (200 毫克) 按照製備實例 2 步驟 B 中所

提出之程序反應，產生 170 毫克油 (100%)。

製備實例 156.17

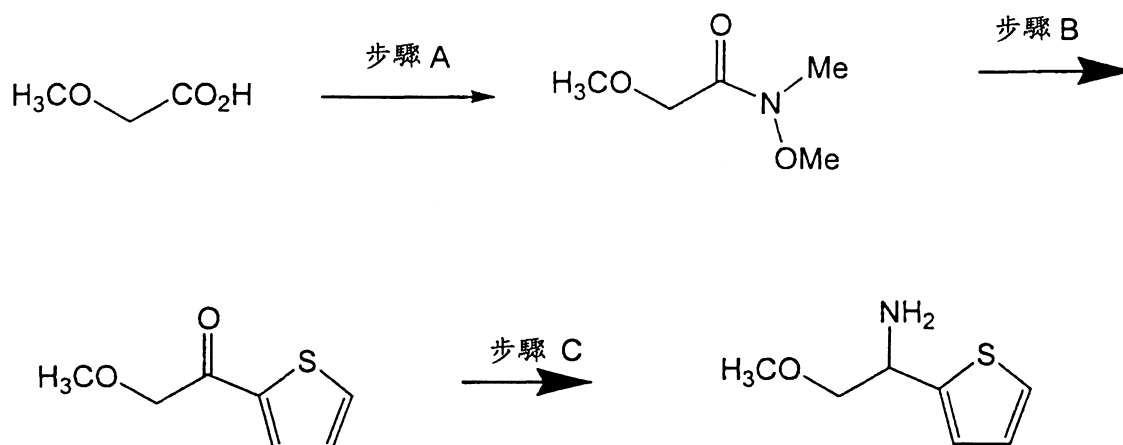


步驟 A

於酮 (500 毫克) 在 EtOH/ 水 (3 : 1, 4 毫升) 中之溶液內，於室溫下添加羥胺鹽酸鹽 (214 毫克)，接著添加 NaOH，獲得非均相混合物。反應並未完成，故添加另一當量之羥胺鹽酸鹽，並回流過夜。使反應物冷卻至 0°C，並以 3N HCl 處理，且以 CH₂Cl₂ 萃取，以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 500 毫克產物 (92%)。

步驟 B

於肟 (300 毫克) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下分次添加 LiAlH₄ (266 毫克)。將非均相溶液於室溫下攪拌 14 小時，然後，回流 8 小時。使溶液冷卻至 0°C，並將水、2M NaOH、水及醚添加至反應物中。經過 Celite® 墊片過濾混合物。將濾液以 3N HCl 處理。使水層冷卻至 0°C，以 NaOH 丸粒鹼化，及以醚萃取。使醚層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得產物 (143 毫克，69%)。

製備實例 156.18步驟 A

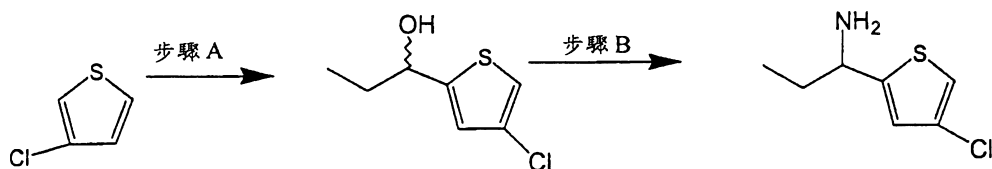
將在 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中且已於冰水浴中冷卻之甲氧基醋酸 (14 毫升)，以 DMF (0.9 毫升) 與氯化草醯 (21 毫升) 處理。於室溫下攪拌過夜後，使混合物於真空中濃縮，並再溶於 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中。添加 N-甲基-N-甲氧基胺 (20 克)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。過濾，並於真空中濃縮，獲得所要之醯胺 (21 克，89%)。

步驟 B

於上文醯胺 (260 毫克) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下添加 2-噻吩基鋰溶液 (1M，在 THF 中，2.15 毫升)。將溶液於 -78°C 下攪拌 2 小時，並溫熱至 -20°C ，再歷經 2 小時。以飽和氯化銨使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 250 毫克產物 (82%)。

步驟 C

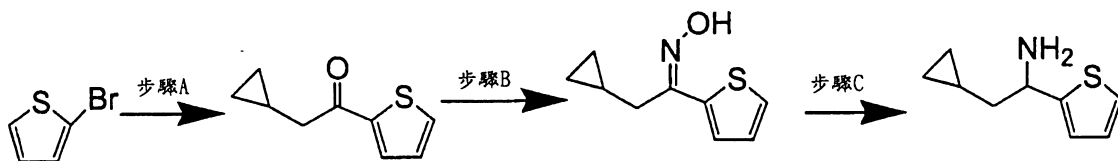
使得自上文之酮 (250 毫克) 經由製備實例 156.17 步驟 A 與 B 中所提出之程序反應，產生 176 毫克胺 (79%)。

製備實例 156.19步驟 A

於 3-氯基噻吩 (1.16 毫升) 在醚 (20 毫升) 中之溶液內，於 -10°C 下添加 n-BuLi (2.5 M，在己烷中，5 毫升)。將溶液於 -10°C 下攪拌 20 分鐘後，逐滴添加醚 (20 毫升) 中之丙醛 (0.82 毫升)，並使其慢慢溫熱至室溫。以飽和氯化銨使反應淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1.37 克產物 (62%)。

步驟 B

使得自上述步驟 A 之醇，經由製備實例 75.75 步驟 B 及 C 中所提出之程序反應，而得胺。

製備實例 156.20步驟 A

於鎂金屬 (360 毫克) 在 THF (15 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 THF (10 毫升) 中之 2-溴基噻吩 (1.45 毫升)，歷經 20 分鐘。使溶液溫熱至室溫，歷經 3 小時，再冷卻至 0°C ，此時，經由注射器逐滴添加環丙基乙腈 (1 克) 在醚 (30 毫升) 中之溶液，並使其溫熱至室溫，及攪拌過夜。添加 3M HCl，並以 CH_2Cl_2 洗滌。使水層以 NaOH 丸粒鹼化，並以醚萃取，

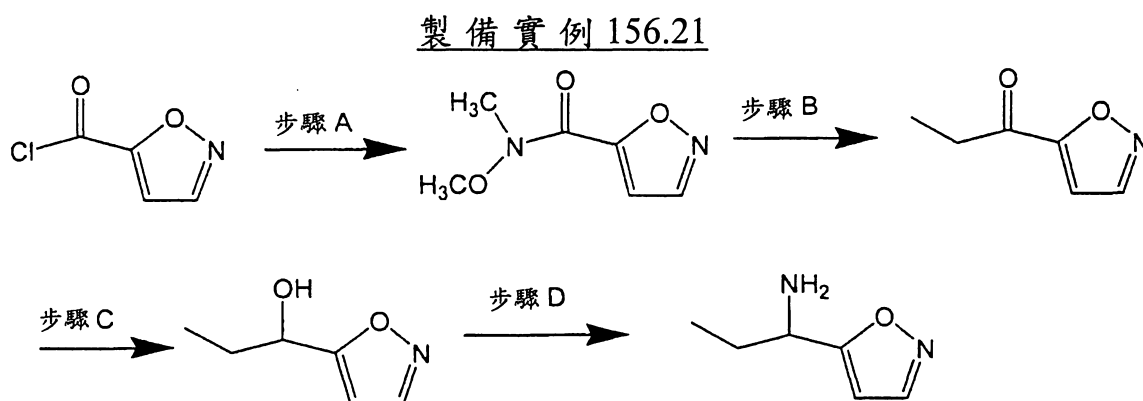
以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 625 毫克產物 (68%)。

步驟 B

使酮經由製備實例 156.17 步驟 A 中所提出之程序反應，而得肟。

步驟 C

使得自上文之肟經由製備實例 156.17 步驟 B 中所提出之程序反應，而得胺。



步驟 A

於 $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (780 毫克) 與氯化鎳 (1 克) 在 CH_2Cl_2 中之溶液內，於 0°C 下添加無水吡啶 (1.35 毫升)，獲得非均相混合物。使溶液溫熱至室溫，並攪拌過夜。將 1M HCl 添加至反應物中，並將有機層分離，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1 克產物 (85%)。

步驟 B

於 EtI (614 微升) 在醚 (5 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下逐滴添加 t-BuLi (1.7M，在戊烷中，9 毫升)。使混合物溫熱至室溫，歷經 1 小時，冷卻至 -78°C ，於其中添加 THF (4 毫升) 中之得

自步驟A之醯胺(1克)，並使其溫熱至0°C，歷經2小時。將1M HCl添加至反應物中，並以CH₂Cl₂萃取，以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得500毫克產物(63%)。

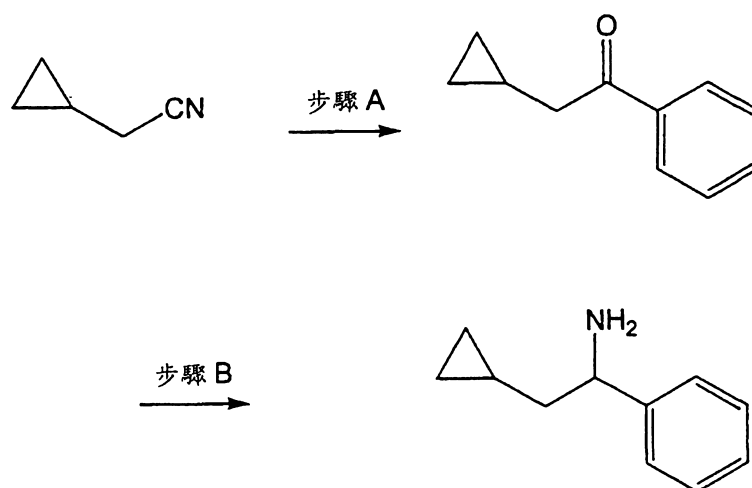
步驟C

於酮(800毫克)在THF/水(10:1, 20毫升)中之溶液內，於0°C下分次添加硼氫化鈉(363毫克)。將溶液於0°C下攪拌2小時。於真空中濃縮混合物，使殘留物溶於CH₂Cl₂中，以1N NaOH與鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得560毫克產物(69%)。

步驟D

使得自上文之醇經由製備實例 75.75 步驟B與C中所提出之程序反應，而得胺(176毫克，59%)。

製備實例 156.22



步驟A

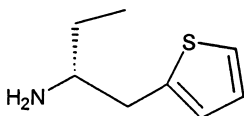
於0°C下，將Et₂O(50毫升)中之環丙基乙腈(12毫莫耳)以PhMgBr(14毫莫耳)處理，並將混合物在0°C下攪拌2小時，

然後，於室溫下攪拌過夜。添加鹽酸(3 M)，並於再攪拌12小時後，將混合物以 CH_2Cl_2 萃取，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之酮(1.34克，70%)。

步驟 B

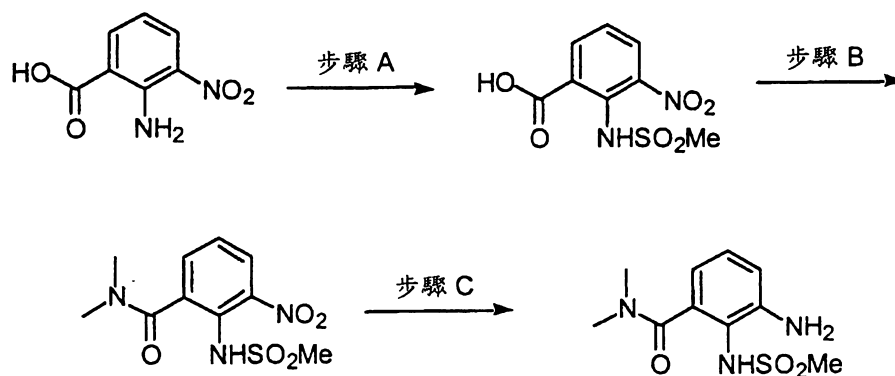
按照製備實例 156.20 步驟 B 與 C 中所提出之程序製成胺。

製備實例 156.23



上述之胺係使用 WO 98/11064 中所提出之程序製成(其揭示內容係併於本文供其參考)。

製備實例 157



步驟 A

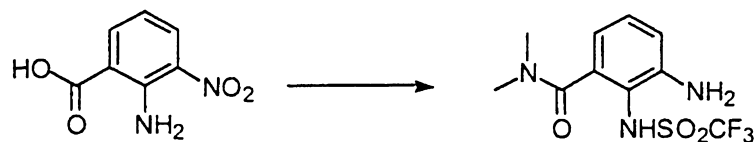
可藉由採用已知羧酸(*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4654-4666，其揭示內容係併於本文供其參考)，並使其接受製備實例 112 中所概述之條件，製成產物。

步驟 B

可按照用於製備實例 2 步驟 A 中之類似程序，惟使用二甲胺與得自上述步驟 A 之化合物，製成產物。

步驟 C

可按照用於製備實例 2 步驟 B 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之化合物，製成產物。

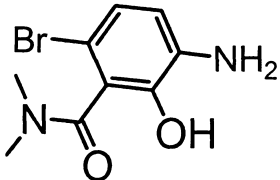
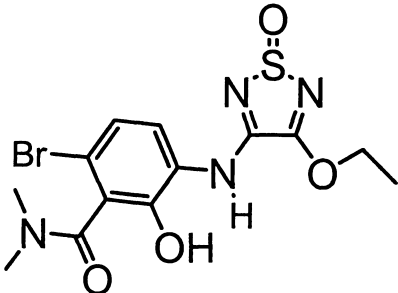
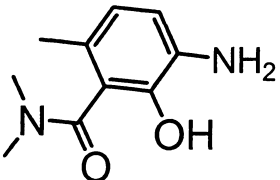
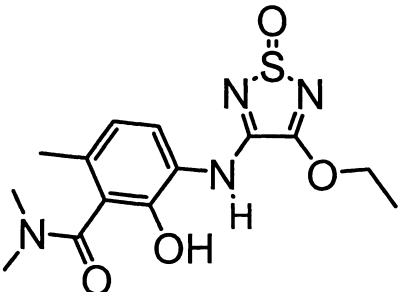
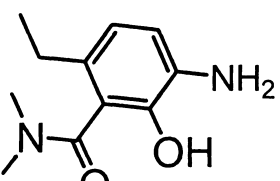
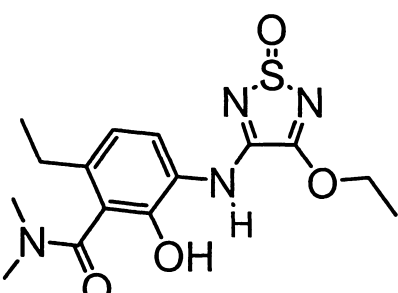
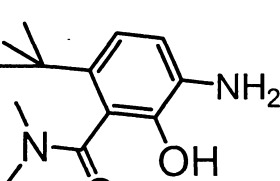
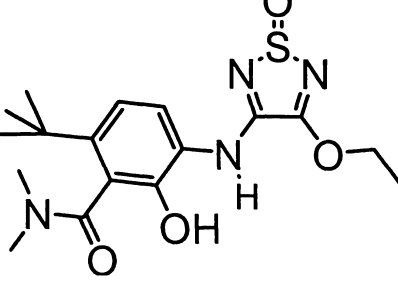
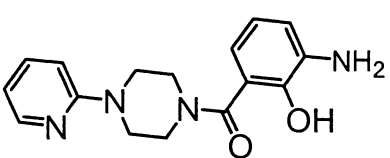
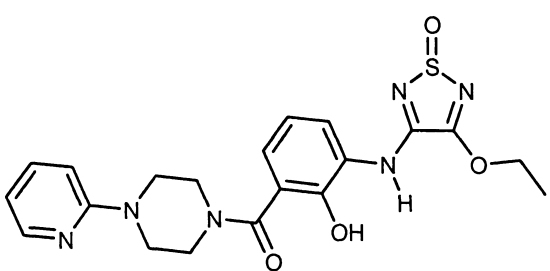
製備實例 158

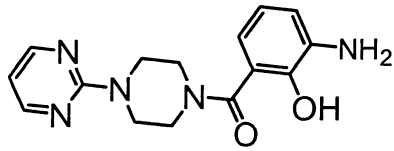
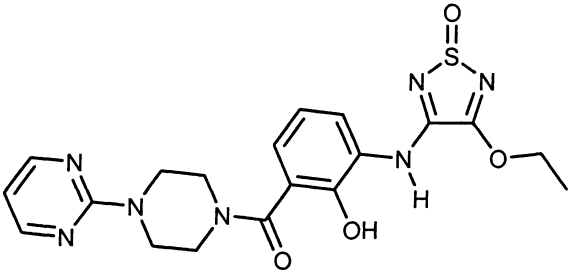
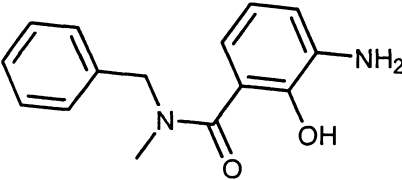
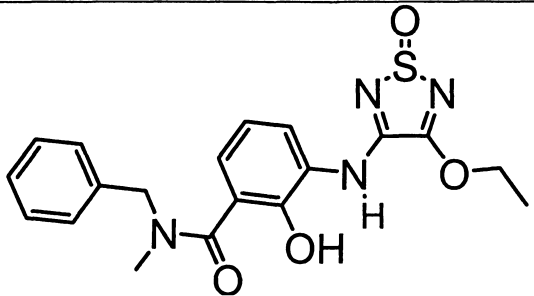
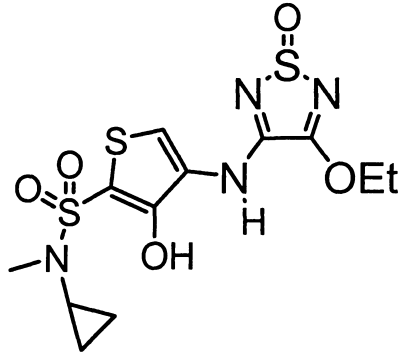
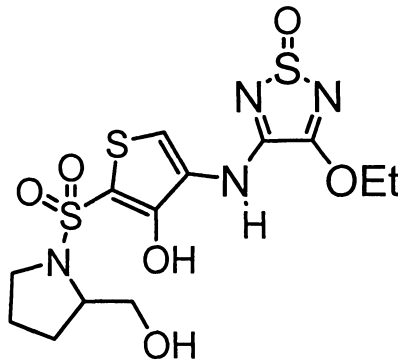
可按照用於製備實例 157 步驟 A-C 中之類似程序，惟在上述步驟 A 中使用氯化三氟甲基磺醯，製成產物。

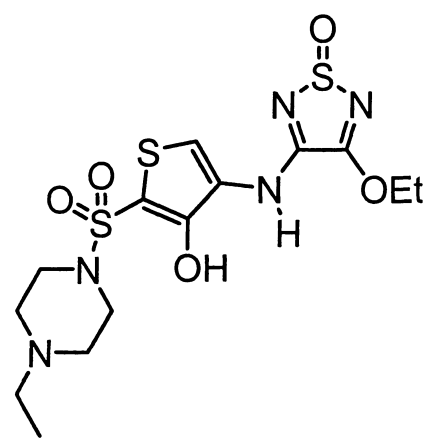
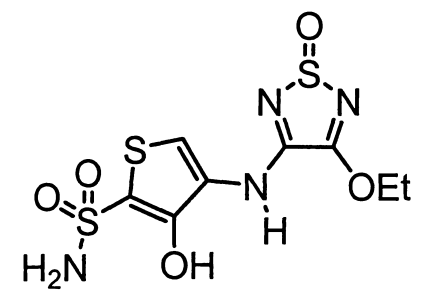
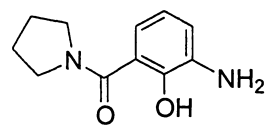
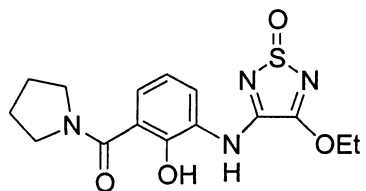
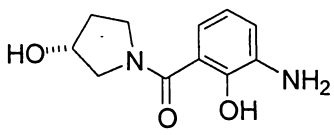
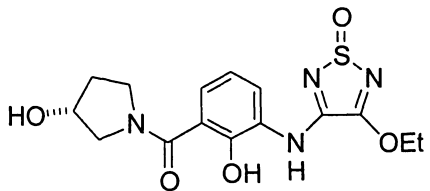
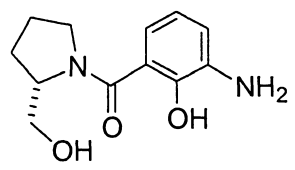
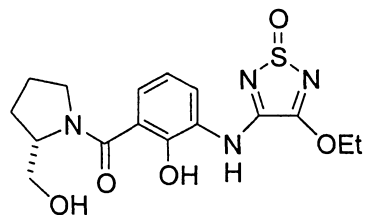
製備實例 160-457

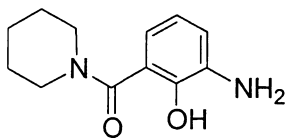
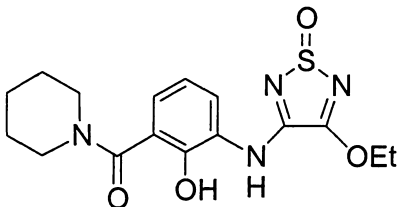
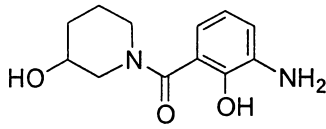
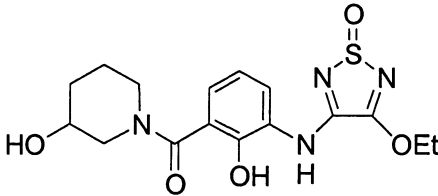
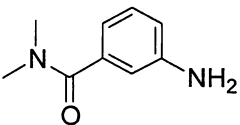
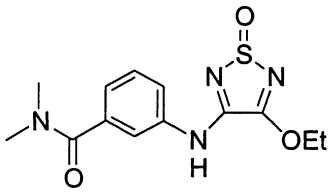
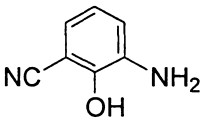
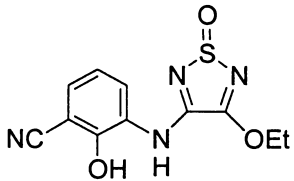
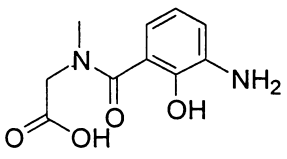
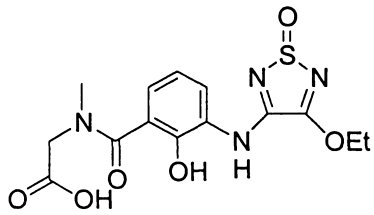
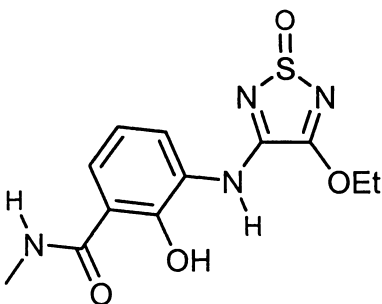
可按照如製備實例 22.1 中所提出之類似程序，但使用下表所示之市購可得(或所製成)胺，並使用 EtOH 代替 MeOH 作為溶劑，獲得下列噻二唑氧化中間物。

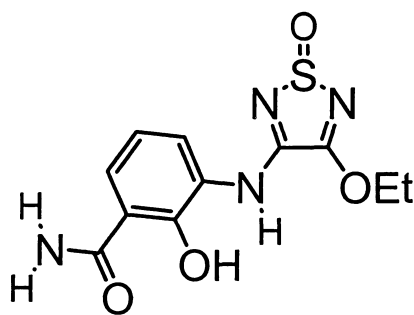
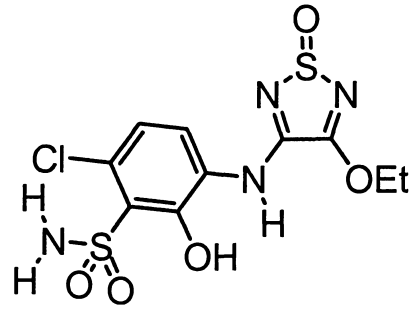
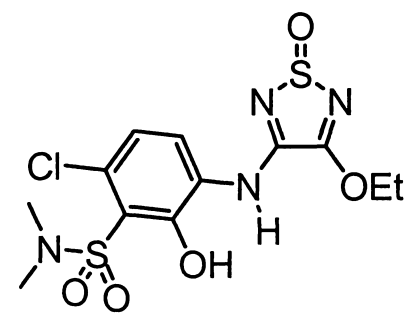
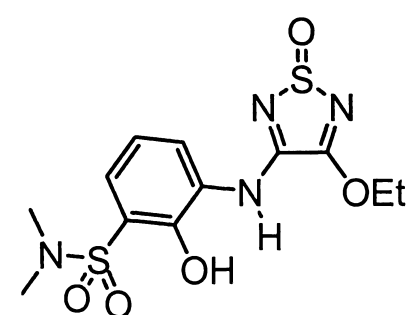
製備實例	胺或胺之製備實例	產物
160		
161		

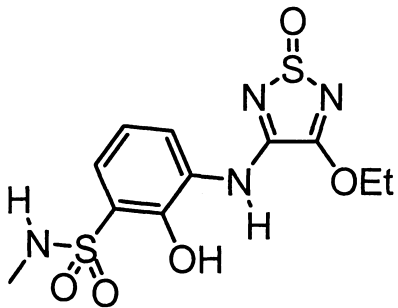
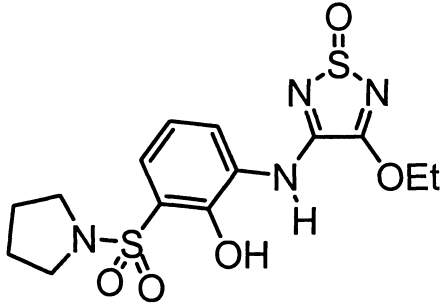
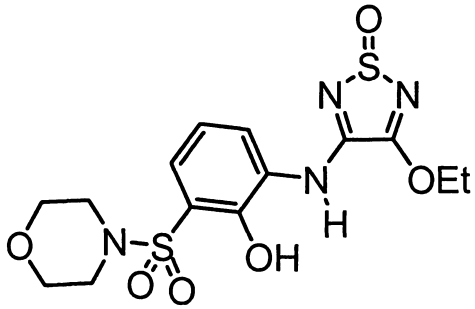
162	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(N)cc(Br)c1O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)Nc2cc(N)cc(Br)c2O)N1</chem>
163	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(N)cc(C)c1O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)Nc2cc(N)cc(C)c2O)N1</chem>
164	 <chem>CCc1cc(N)cc(CN(C)C(=O)c1O)c1</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)Nc2cc(N)cc(CC)c2O)N1</chem>
165	 <chem>CC(C)(C)c1cc(N)cc(CN(C)C(=O)c1O)c1</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)Nc2cc(N)cc(C(C)(C)C)c2O)N1</chem>
166	 <chem>c1ccc(N)cc(C(=O)N2CCCN(C2)c3ccccn3)c1O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S(=O)(=O)Nc2cc(N)cc(C(=O)N3CCCN(C3)c4ccccn4)c2O)N1</chem>

167	 <chem>Nc1ccccc1C(=O)N2CCCN(C2)c3ccncc3</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2ccccc2C(=O)N3CCCN(C3)c4ccncc4</chem>
168	 <chem>CN(Cc1ccccc1)C(=O)c2ccccc2N</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2ccccc2C(=O)N(C)Cc3ccccc3</chem>
250	1316A	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(S(=O)(=O)N(C)C3CC3)c(C)cc2C(=O)N(C)Cc4ccccc4</chem>
251	1317	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(S(=O)(=O)N3CCCC3CO)c(C)cc2C(=O)N(C)Cc4ccccc4</chem>

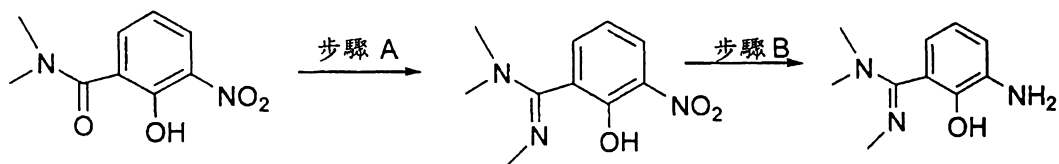
252	1318	
253	1205A	
350		
351		
352		

353	 <chem>Nc1cc(ccc1C(=O)N2CCCCC2)O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2C(=O)N3CCCCC3)O</chem>
354	 <chem>Nc1cc(ccc1C(=O)N2CCCC(O)C2)O</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2C(=O)N3CCCC(O)C3)O</chem>
355	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(N)cc1</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2ccc(NC(=O)N(C)C)cc2</chem>
356	 <chem>Nc1cc(ccc1O)C#N</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2O)C#N</chem>
357	 <chem>CN1CCCC(=O)N1C(=O)c2cc(ccc2O)N</chem>	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2C(=O)N3CCCC(=O)N3C)O</chem>
450	6	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2C(=O)N3CCCC(=O)N3C)O</chem>

451	5	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2C(=O)N)O</chem>
452	13.9	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(Cl)cc(S(=O)(=O)N)c2O</chem>
453	19.1	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(Cl)cc(S(=O)(=O)N(C)C)c2O</chem>
454	19	 <chem>CCOC1=CN=C(S1=O)Nc2cc(ccc2S(=O)(=O)N(C)C)O</chem>

455	1304B	
456	23.10A	
457	1304A	

製備實例 500.1



步驟 A

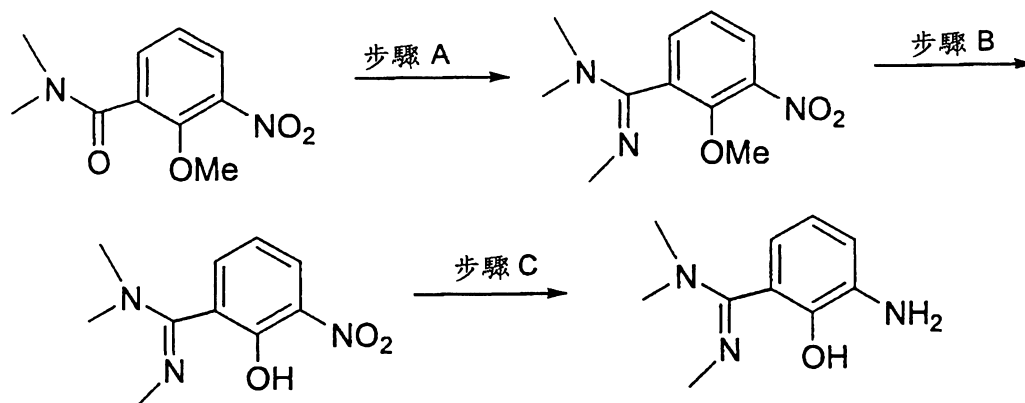
可按照 *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41 (11), 1677-1680 中之類似程序 (其揭示內容係併於本文供其參考), 利用得自製備實例 13.3 步驟 A 之硝基-醯胺, 製成脘結構。

步驟 B

利用得自步驟 A 之產物與製備實例 2 步驟 B 中所提出之

程序，吾人可獲得所要之胺-脒。

替代之製備實例 500.2



步驟 A

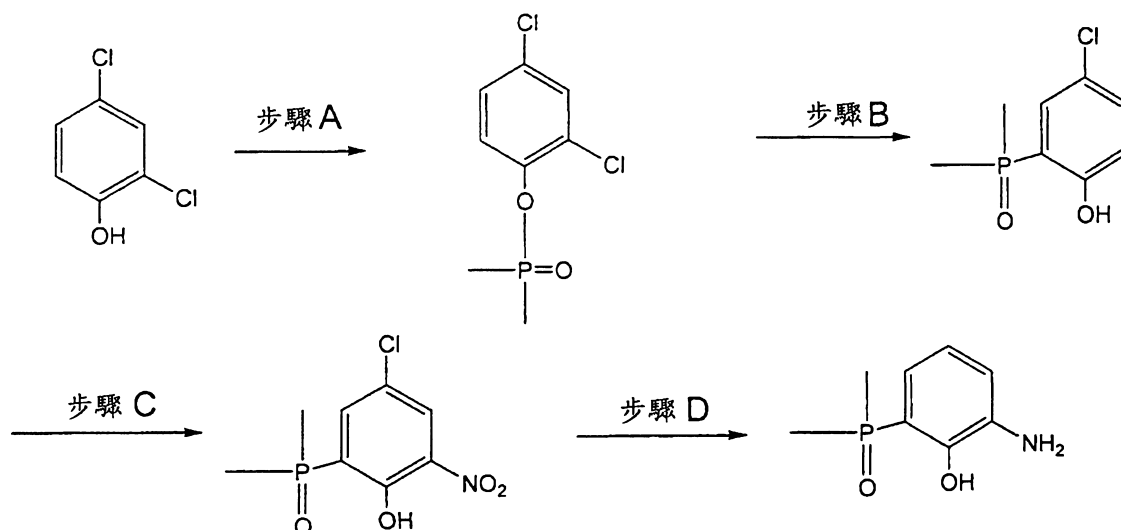
藉由將得自製備實例 13.3 步驟 B 之硝基-醯胺，根據此項技藝中已知之程序，以 POCl_3 ，並接著以 MeNH_2 處理，吾人係獲得所要之化合物。

步驟 B

藉由將得自步驟 A 之產物，根據製備實例 13.3 步驟 E 中所提出之程序處理，吾人可獲得所要之化合物。

步驟 C

利用得自步驟 B 之產物與製備實例 2 步驟 B 中所提出之程序，吾人係獲得所要之化合物。

製備實例 500.3步驟 A

藉由按照如 *Zh. Obshch. Khim.*, 27, **1957**, 754, 757 中所述之類似程序(其揭示內容係併於本文供其參考), 但替代地使用 2,4-二氯酚與二甲基氯化次磷醯, 吾人係獲得所要之化合物。

步驟 B

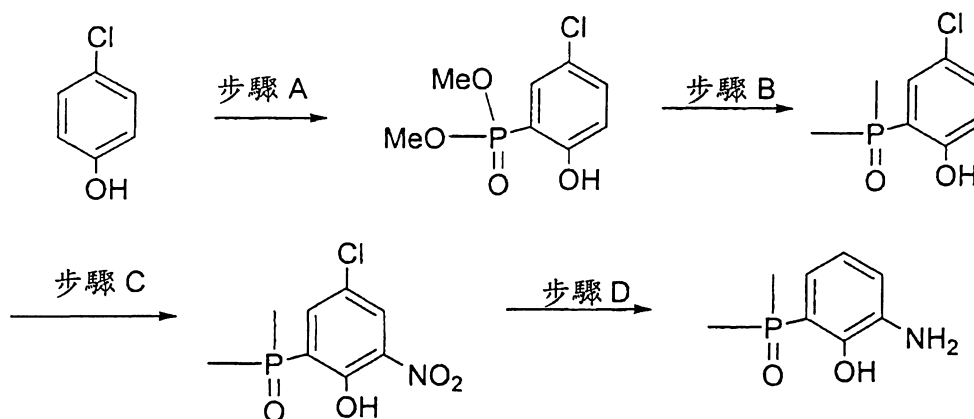
藉由按照如 *J. Organomet. Chem.*; 317, **1986**, 11-22 中所述之類似程序(其揭示內容係併於本文供其參考), 吾人係獲得所要之化合物。

步驟 C

藉由按照如 *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 6221 中所述之類似程序(其揭示內容係併於本文供其參考), 吾人係獲得所要之化合物。

步驟 D

藉由按照如 *J. Med. Chem.*, 27, **1984**, 654-659 中所述之類似程序(其揭示內容係併於本文供其參考), 吾人係獲得所要之化合物。

替代之製備實例 500.4步驟 A

藉由按照如 *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* ; EN ; 61, 12, 1991, 119-129 中所述之類似程序 (其揭示內容係併於本文供其參考), 但替代地使用 4-氯酚, 吾人係獲得所要之化合物。

步驟 B

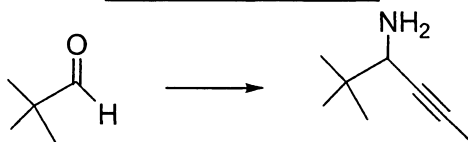
可利用如 *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* ; EN ; 61, 12, 1991, 119-129 中之類似程序 (其揭示內容係併於本文供其參考), 但替代地使用 MeMgBr, 製成所要之化合物。

步驟 C

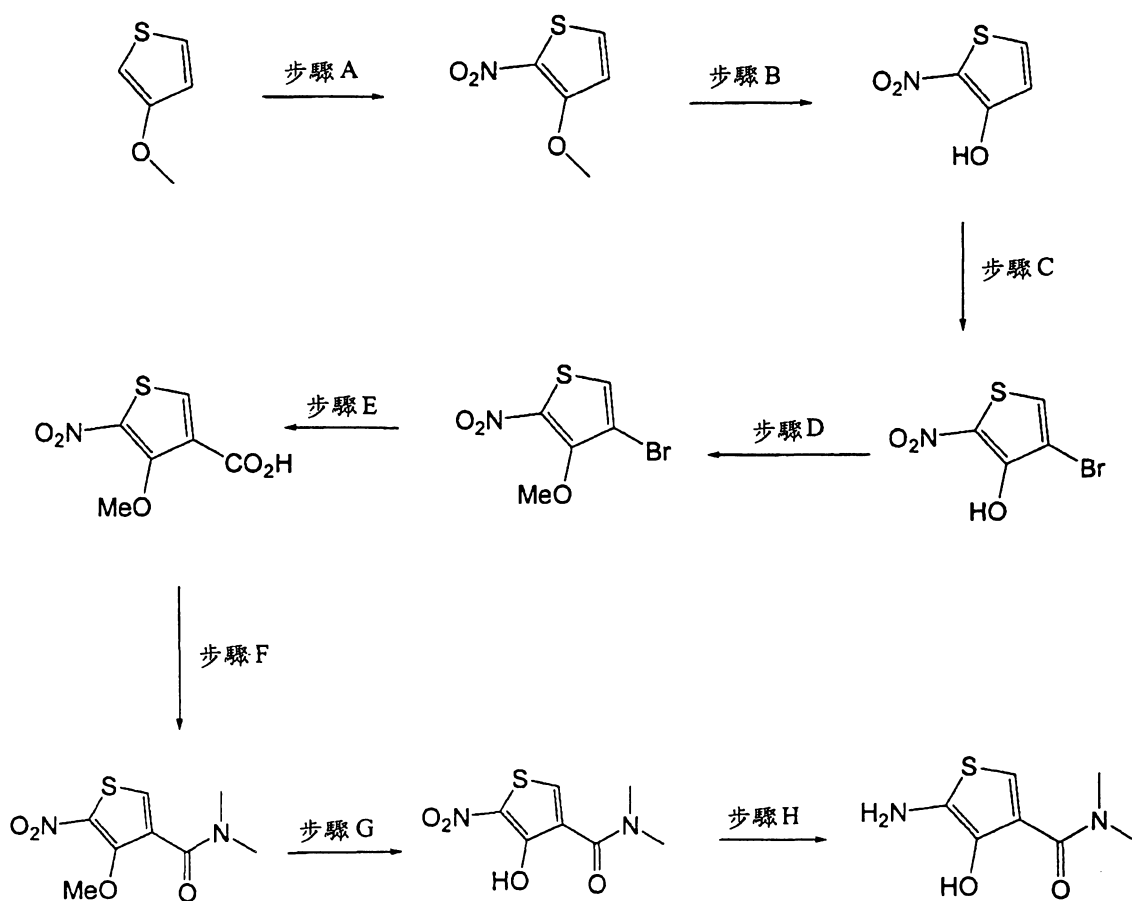
藉由按照如 *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1955, 6221 中所述之類似程序 (其揭示內容係併於本文供其參考), 吾人係獲得所要之化合物。

步驟 D

藉由按照如 *J. Med. Chem.*, 27, 1984, 654-659 中所述之類似程序 (其揭示內容係併於本文供其參考), 吾人係獲得所要之化合物。

製備實例 500.5

藉由按照如 *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2824-2828 中所提出之類似程序(其揭示內容係併於本文供其參考), 但使用 CH_3CCMgBr , 吾人可獲得所要之化合物。

製備實例 500.6步驟 A

藉由按照製備實例 13.1 步驟 B 中所提出之程序, 使用 3-甲氧基噻吩, 吾人可獲得所要之產物。

步驟 B

可利用得自步驟 A 之產物, 並按照製備實例 13.19 步驟 E

中所提出之程序，獲得所要之化合物。

步驟 C

利用得自步驟B之產物，並按照製備實例 13.29 步驟D中所提出之程序，吾人可獲得所要之化合物。

步驟 D

可利用得自步驟C之產物，並按照製備實例 13.3 步驟B中所提出之程序，獲得所要之化合物。

步驟 E

根據標準文獻程序，藉由將得自步驟D之產物，於 -78°C 下，以 $n\text{-BuLi}$ 在 THF 中處理，並以 CO_2 使所形成之陰離子淬滅，吾人可於含水酸之處理後，獲得所要之化合物。

步驟 F

利用得自步驟E之產物與製備實例 13.19 步驟C中所提出之程序，吾人可獲得所要之化合物。

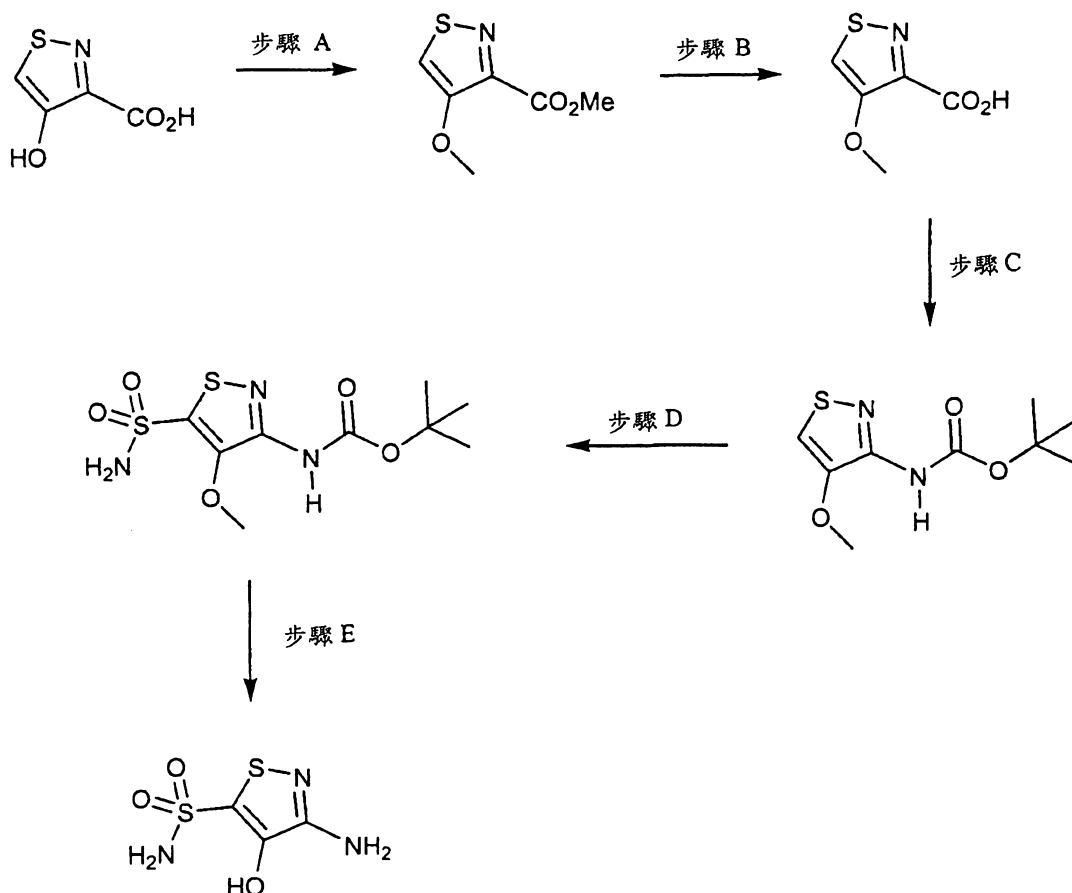
步驟 G

可利用得自步驟F之產物，並按照製備實例 13.19 步驟E中所提出之程序，獲得所要之化合物。

步驟 H

可利用得自步驟G之產物，並按照製備實例 2 步驟B中所提出之程序，獲得所要之化合物。

製備實例 500.7

步驟 A

若吾人利用類似製備實例 13.3 步驟 B 中所使用之程序，惟使用得自 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(9), 1996, 1043 (其揭示內容係併於本文供其參考) 之羧酸，則吾人係獲得所要之甲氧基化合物。

步驟 B

若吾人利用類似製備實例 13.19 步驟 B 中所使用之程序，惟使用得自上述步驟 A 之產物，則吾人係獲得所要之化合物。

步驟 C

若吾人利用類似 *Synth. Commun.* 1980, 10, 第 107 頁中所使用之

程序(其揭示內容係併於本文供其參考)，惟使用得自上述步驟B之產物與第三-丁醇，則吾人係獲得所要之化合物。

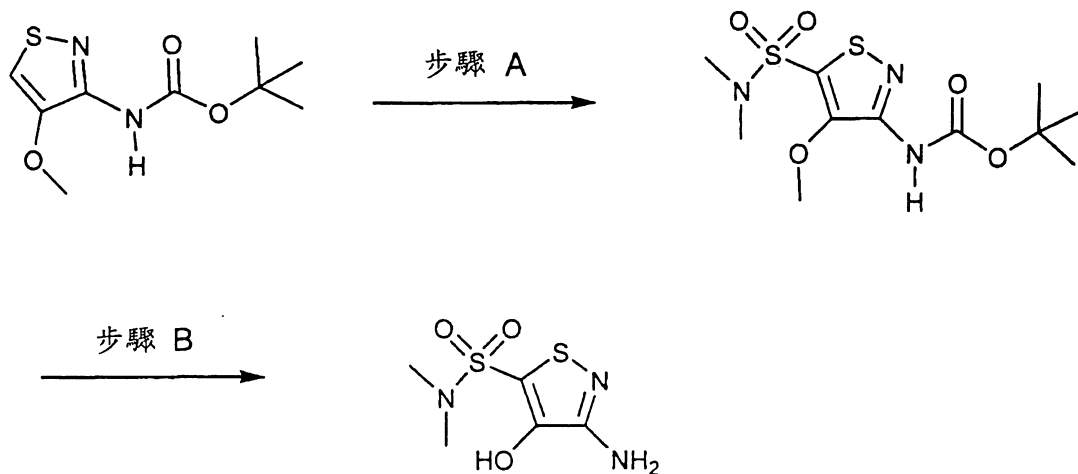
步驟D

若吾人利用類似 *Synthesis*, 1986, 1031 中所使用之程序(其揭示內容係併於本文供其參考)，惟使用得自上述步驟C之產物，則吾人係獲得所要之磺醯胺化合物。

步驟E

若吾人利用類似製備實例 13.19 步驟E中所使用之程序，惟使用得自上述步驟D之產物，則吾人係獲得所要之化合物。

製備實例 500.8



步驟A

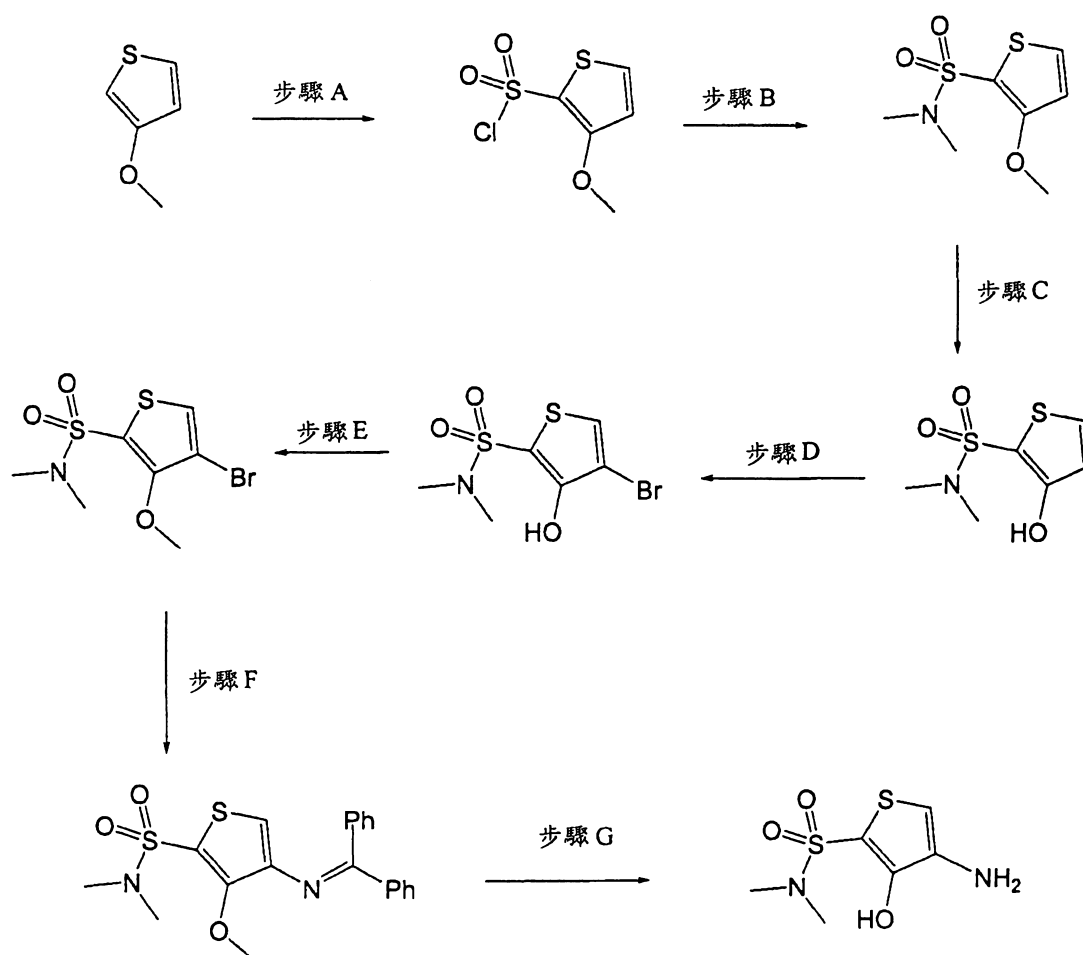
若吾人將得自實例 1125 之步驟C之產物以 BuLi (2.2 當量) 在 THF 中處理，接著，使反應混合物以氯化 N,N-二甲基胺磺醯 (1.1 當量) 淬滅，則吾人將獲得產物。

步驟B

若吾人使用上述步驟A之產物，並按照製備實例 500.7 之

步驟E，則吾人將獲得標題化合物。

製備實例 500.9



步驟 A

於 3-甲氧基噻吩 (3 克) 在二氯甲烷 (175 毫升) 中之溶液內，於 -78°C 下，逐滴添加氯基磺酸 (8.5 毫升)。將混合物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，並於室溫下攪拌 1.5 小時。然後，將混合物小心傾倒至碎冰中，並以二氯甲烷萃取。將萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，經過 1 英吋矽膠墊過濾。使濾液於真空中濃縮，而得所要之化合物 (4.2 克)。

步驟 B

使得自上述步驟 A 之產物 (4.5 克) 溶於二氯甲烷 (140 毫升)

中，並添加三乙胺(8.8毫升)，接著為THF中之二乙胺(2M，21毫升)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物以鹽水與飽和重碳酸鹽(水溶液)洗滌，並以鹽水再一次洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，經過1英吋矽膠墊過濾。使濾液於真空中濃縮，而得所要之化合物(4.4克)。

步驟C

使得自上述步驟B之產物(4.3克)溶於二氯甲烷(125毫升)中，並在-78°C浴中冷卻。添加三溴化硼溶液(1.0 M，在二氯甲烷中，24.3毫升)。將混合物攪拌4小時，同時使溫度從-78°C慢慢增加至10°C。添加H₂O，分離兩液層，及以二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層與萃液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3.96克所要之羥基化合物。

步驟D

使得自上述步驟C之產物(3.96克)溶於125毫升二氯甲烷中，並添加碳酸鉀(6.6克)，接著為溴(2毫升)。將混合物於室溫下攪拌5小時，以100毫升H₂O使反應淬滅。將含水混合物使用0.5N氯化氫水溶液調整至pH~5，並以二氯甲烷萃取。將萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及經過矽藻土墊過濾。使濾液於真空中濃縮，獲得4.2克所要之溴化合物。

步驟E

使得自步驟D之產物(4.2克)溶於100毫升丙酮中，並添加碳酸鉀(10克)，接著為碘甲烷(9毫升)。將混合物加熱至回

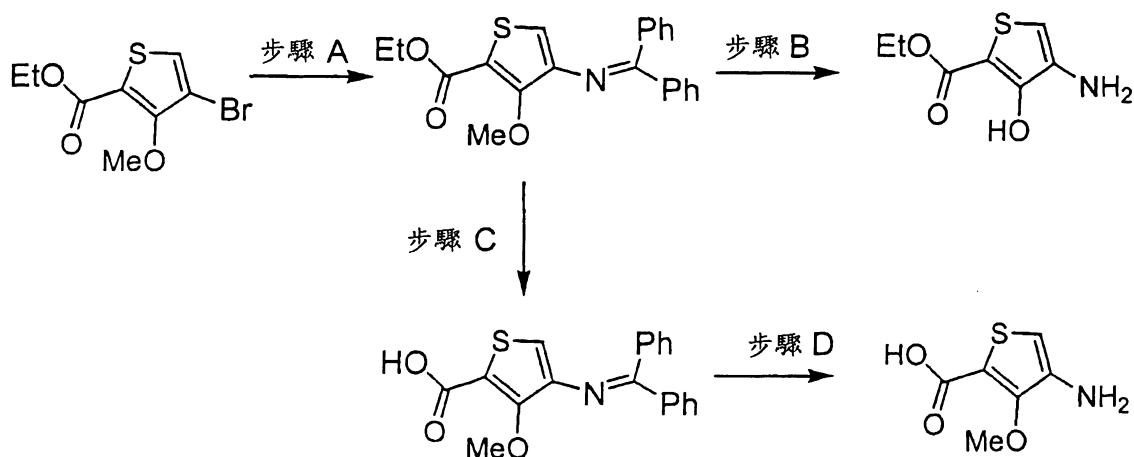
流，並持續 3.5 小時。於冷卻至室溫後，經過 Celite[®] 墊片過濾混合物。使濾液於真空中濃縮成深褐色殘留物，使其藉急驟式管柱層析純化，以二氯甲烷-己烷(1:1, v/v)溶離，而得 2.7 克所要之產物。

步驟 F

按照類似製備實例 13.19 步驟 D 之程序，使得自步驟 E 之產物(2.7 克)轉化成所要之亞胺化合物(3 克)。

步驟 G

使得自步驟 F 之亞胺產物(3 克)溶於 80 毫升二氯甲烷中，並在 -78°C 浴中冷卻。逐滴添加三溴化硼溶液(1.0 M，在二氯甲烷中，9.2 毫升)。將混合物從 -78°C 至 5°C 攪拌 4.25 小時。添加 H₂O (50 毫升)，並分離液層。以二氯甲烷萃取水層。將有機層與萃液合併，以鹽水洗滌，及濃縮成油狀殘留物。使殘留物溶於 80 毫升甲醇中，於室溫下，與醋酸鈉(1.5 克)及羥基胺鹽酸鹽(0.95 克)一起攪拌 2 小時。將混合物倒入氫氧化鈉(1.0 M 水溶液，50 毫升)與醚(100 毫升)之含水混合物中。分離兩液層。將水層以醚洗滌三次。將合併之醚洗液以 H₂O 再萃取一次。將水層合併，以二氯甲烷洗滌一次，使用 3.0 M 與 0.5 M 氯化氫水溶液調整至 pH~6，及以二氯甲烷萃取。將有機萃液合併，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 1.2 克所要之胺化合物。

製備實例 600步驟 A

按照製備實例 13.19 步驟 D 中所提出之程序，自已知溴基酯 (1.0 克) 製成亞胺，產生 1.1 克 (79%)，為黃色固體。

步驟 B

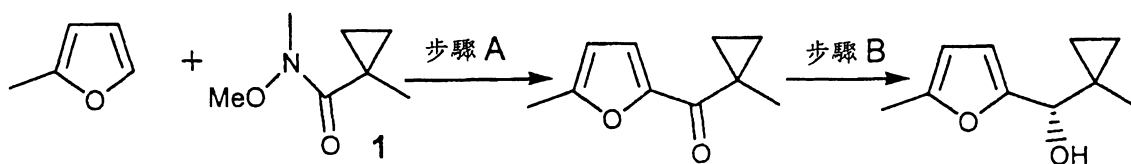
使步驟 A 之產物 (0.6 克) 按照製備實例 13.19 步驟 E 中所提出之程序反應，而得胺產物 0.19 克 (64%)。

步驟 C

使步驟 B 之產物 (1.0 克) 按照製備實例 13.19 步驟 B 中所提出之程序反應，而得酸，為黃色固體 0.9 克 (94%)。

步驟 D

使步驟 C 之產物 (0.35 克) 按照製備實例 13.19 步驟 E 中所提出之程序反應，而得胺基酸，為黃色固體 0.167 克 (93%)。

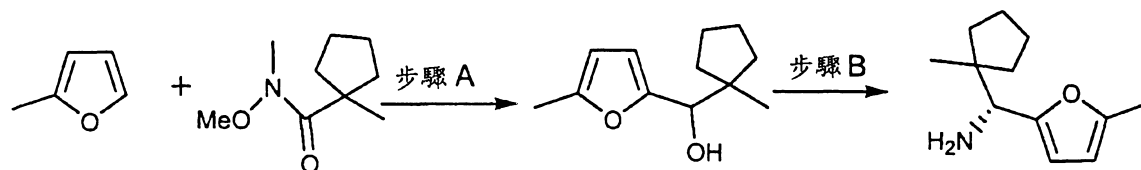
製備實例 601步驟 A

於 2-甲基呋喃 (1.72 克) 在醚中之溶液內，於 -78°C 下添加 BuLi (8.38 毫升)，並在室溫下攪拌半小時。使反應混合物再一次冷卻至 -78°C ，並以環丙基醯胺 1 使反應淬滅，且於 -78°C 下攪拌兩小時，及慢慢溫熱至室溫。將反應混合物於室溫下攪拌三小時，並藉由添加飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將混合物取至分液漏斗中，以水、鹽水洗滌，及以無水硫酸鈉脫水乾燥。過濾，並移除溶劑，獲得粗製酮，利用管柱層析使其純化，獲得酮 3.0 克 (87%)，為淡黃色油。

步驟 B

於得自上述步驟 A 之酮 (1.0 克) 在 THF (5.0 毫升) 中之溶液內，於 0°C 下逐滴添加 R-甲基四氫呋唑硼 (1.2 毫升，1M，在甲苯中)，接著添加硼烷與硫化二甲烷複合之溶液 (1.85 毫升，2M，在 THF 中)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後，於室溫下攪拌一小時。使反應混合物冷卻至 0°C ，並小心添加 MeOH。將混合物攪拌 20 分鐘，並於減壓下濃縮。將殘留物以醚萃取，以水、1M HCl (10 毫升)、飽和碳酸氫鈉 (10.0 毫升)、水及鹽水洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及移除溶劑，獲得粗製醇，使其藉矽膠層析純化，獲得純醇 0.91 克 (91%)，為黃色油。

製備實例 601.A



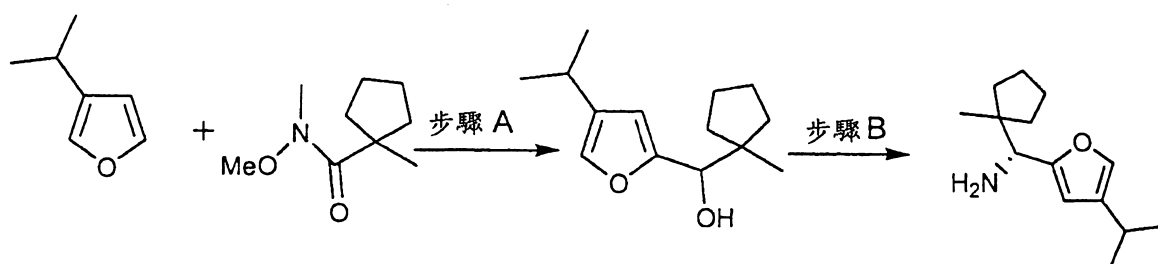
步驟 A

若吾人按照製備實例 601 中所提出之程序，但使用環戊基
醯胺代替環丙基醯胺(根據標準程序製成)，則吾人將獲得
所要之醇。

步驟 B

若吾人按照製備實例 13.25 中所提出之程序，但替代地使
用得自上述步驟 A 之醇，則吾人將獲得標題胺。

製備實例 601.B



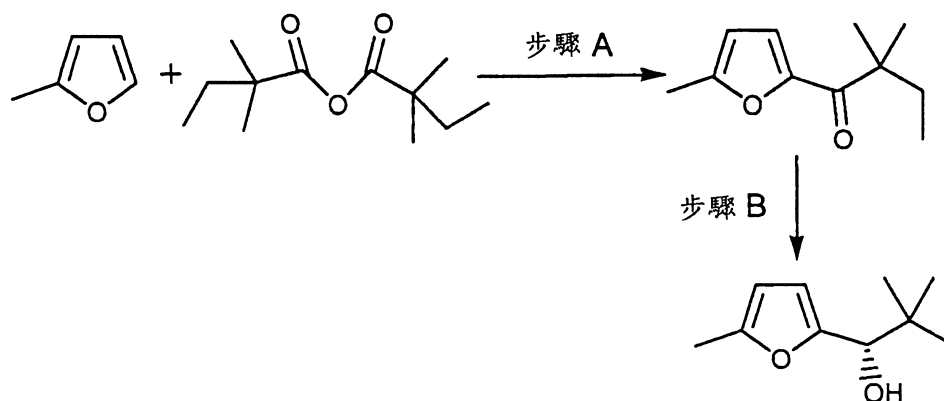
步驟 A

若吾人按照製備實例 601.A 中所提出之程序，但使用 4-異
丙基呋喃代替 5-甲基呋喃，則吾人將獲得所要之醇。

步驟 B

若吾人按照製備實例 13.25 中所提出之程序，但替代地使
用得自上述步驟 A 之醇，則吾人將獲得標題胺。

製備實例 602

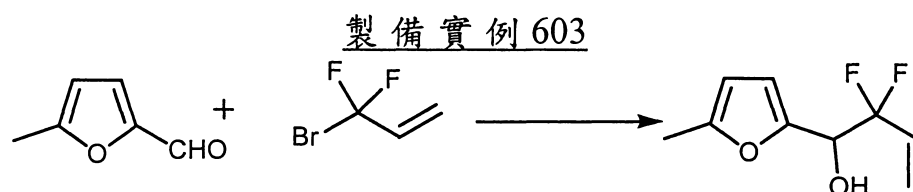


步驟 A

將 2-甲基呋喃 (1.0 克) 與 酐 (2.6 克) 之等莫耳混合物，與 SnCl_4 (0.05 毫升) 混合，並於 100°C 下加熱 3 小時。使反應混合物冷卻後，添加水 (10 毫升)，接著添加飽和碳酸鈉溶液，直到其變成鹼性為止。將反應混合物以醚萃取數次，並以水、鹽水洗滌合併之醚層，及以無水硫酸鈉脫水乾燥。過濾，並移除溶劑，獲得粗製酮，利用矽膠層析使其純化，獲得酮 0.9 克 (43%)，為黃色油。

步驟 B

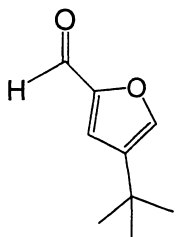
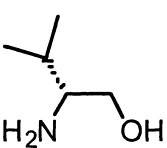
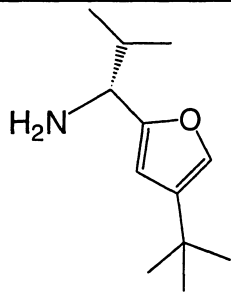
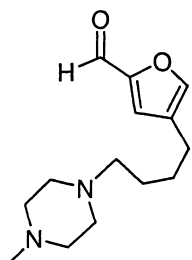
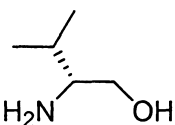
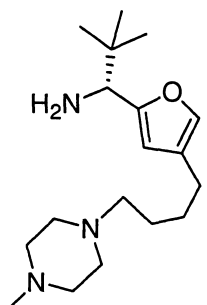
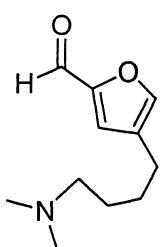
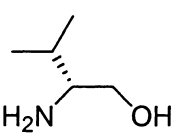
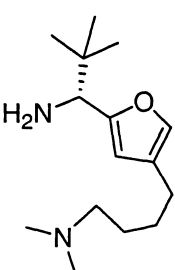
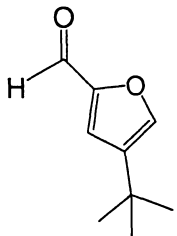
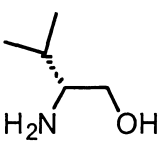
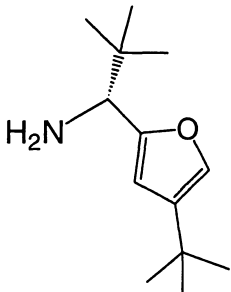
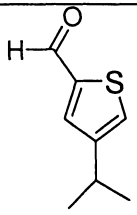
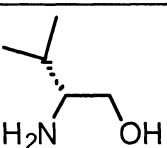
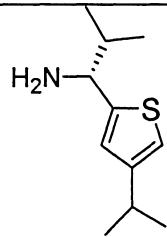
標題醇係按照製備實例 601 中所提出之類似程序獲得。

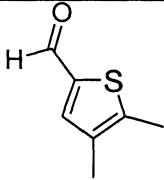
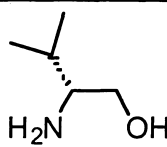
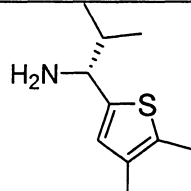


於 5-甲基呋喃 -2-醛 (1.0 克) 與 3-溴基 -3,3-二氟丙烯 (2.24 克) 在 DMF (30 毫升) 中之溶液內，添加鋇粉末 (1.66 克) 與碘化鋰 (50.0 毫克)。將反應混合物攪拌過夜，以水稀釋，及以醚萃取。將醚層以水、鹽水洗滌，並藉矽膠層析純化，獲得純醇 2.8 克 (92%)。

製備實例 603A-603F

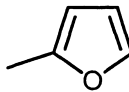
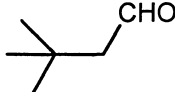
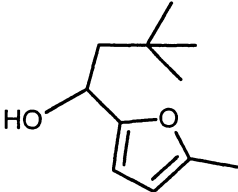
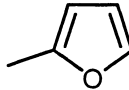
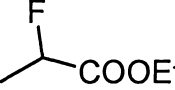
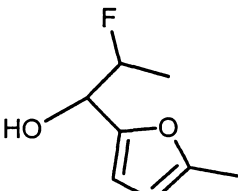
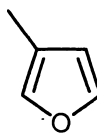
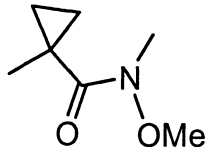
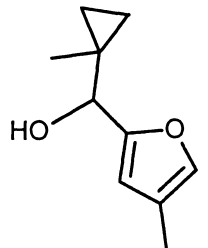
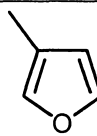
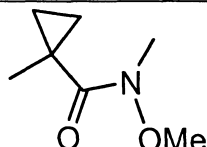
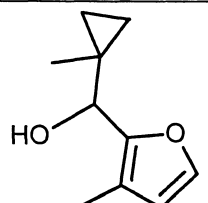
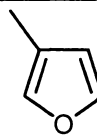
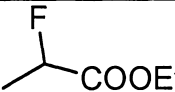
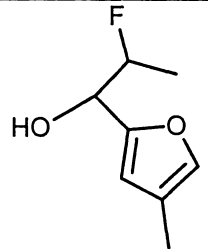
若吾人按照製備實例 64 之程序，使用下表中之醛類、胺基醇類及有機鋰，則獲得下表中之光學上純胺產物。

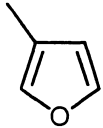
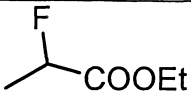
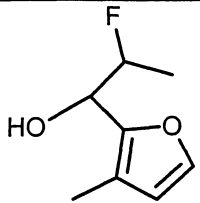
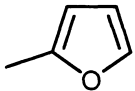
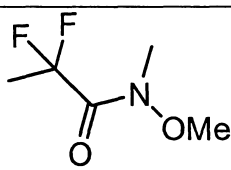
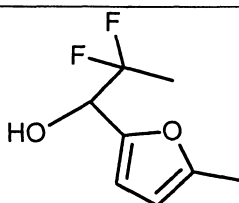
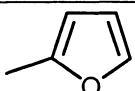
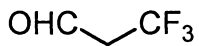
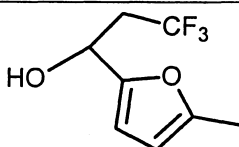
製備 實例	醛	胺基醇	有機鋰	產物
603A	 (參閱製備 實例 1004B)		iPrLi	
603B			tBuLi	
603C			tBuLi	
603D	 (參閱製備 實例 1004B)		tBuLi	
603E	 (參閱製備 實例 1002B)		iPrLi	

603F			iPrLi	
------	---	---	-------	---

製備實例 604-611

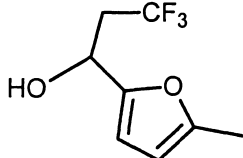
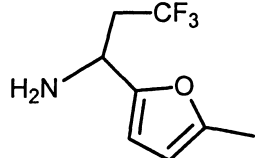
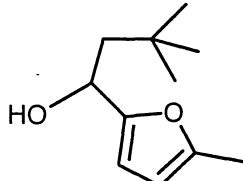
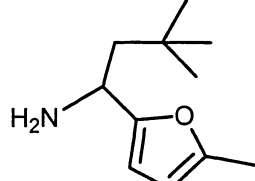
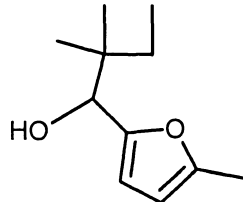
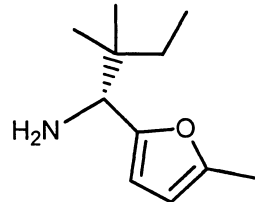
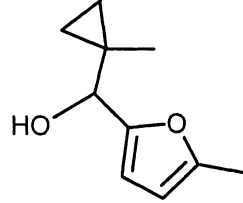
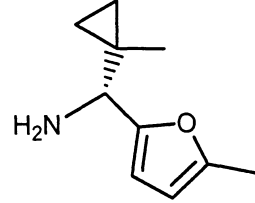
按照製備實例 13.25 或 601 中所提出之類似程序，製成下列醇類。

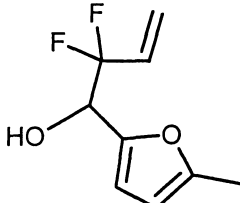
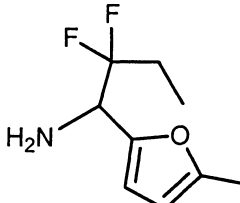
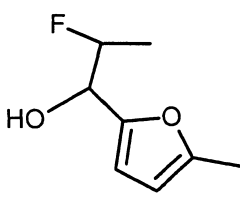
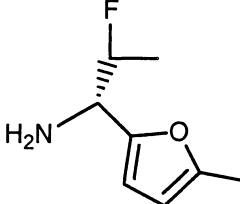
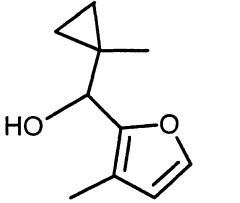
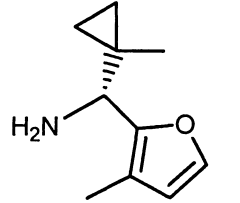
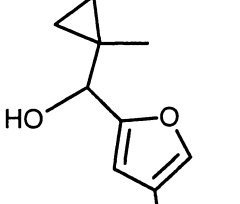
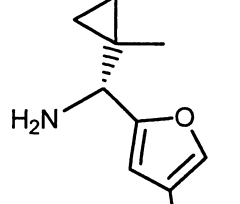
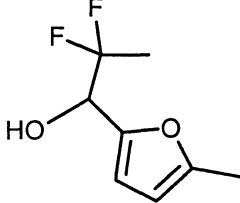
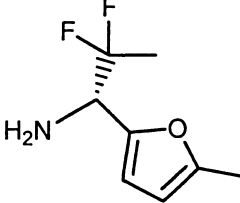
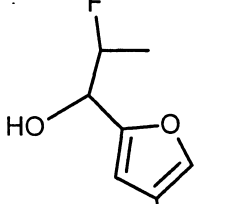
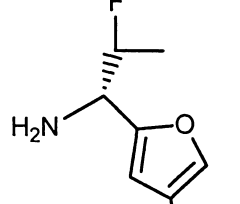
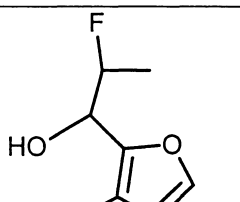
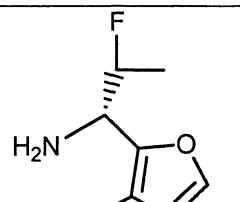
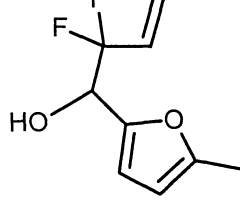
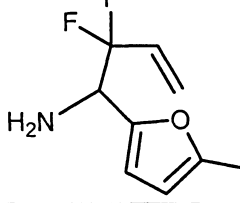
製備實例	呋喃	親電子劑	醇	產率
604				86%
605				69%
606				84%
607				82%
608				60%

609				65%
610				82%
611				89%

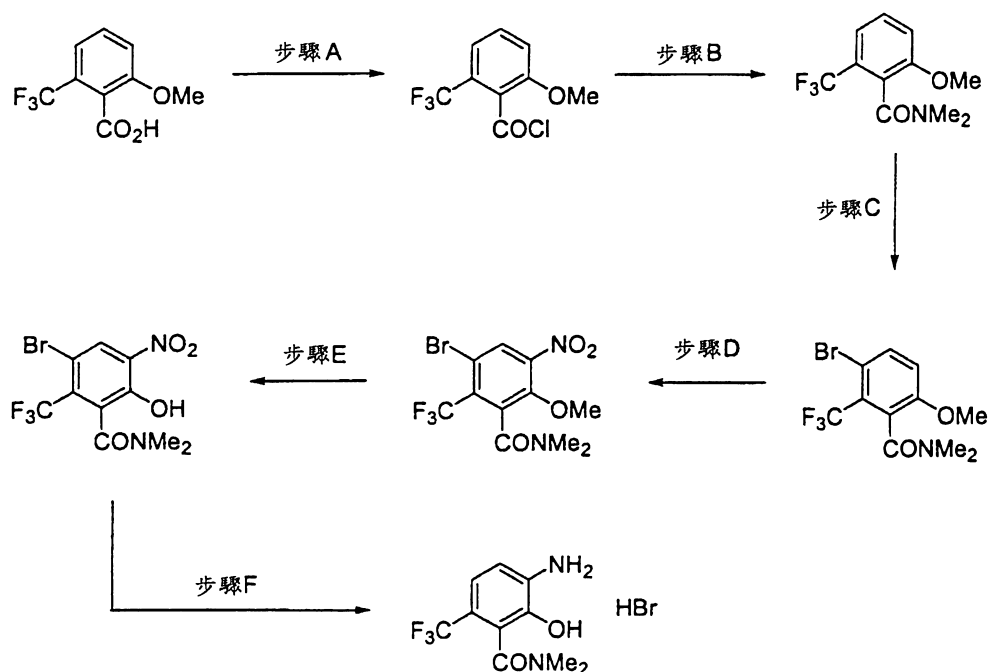
製備實例 620-631

按照類似製備實例 13.25 中所提出之程序，自相應之醇類製成下列胺類。

製備實例	醇	胺	% 產率
620			28
621			58
622			69
623			81

624			82
625			45
626			57
627			58
628			54
629			53
630			50
631			82%

製備實例 1001

步驟 A

將氯化草醯 (3 毫升，34.27 毫莫耳) 逐滴添加至 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲酸 (1.5 克，6.81 毫莫耳) (根據已知方法製成，參閱：EP0897904B1)、N,N-二甲基甲醯胺 (0.3 毫升) 及二氯甲烷 (40 毫升) 之混合物中，並於室溫下攪拌。將反應混合物攪拌過夜。蒸發溶劑與過量之氯化草醯，並於真空下乾燥，獲得氯化 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲醯，為固體，使用之而無需純化。

步驟 B

將得自上述步驟 A 之氯化 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲醯 (約 6.81 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之溶液，逐滴添加至 4-(二甲胺基)吡啶 (42 毫克，0.34 毫莫耳)、三乙胺 (2.8 毫升，20.09 毫莫耳) 及 2 M 二甲胺溶液，在四氫呋喃 (7 毫升，14 毫莫耳) 與二氯甲烷 (30 毫升) 中之混合物內，並於室溫下攪

拌。將反應混合物攪拌過夜。添加二氯甲烷與水之混合物。將有機相分離，以 1N HCl 溶液、水及飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(醋酸乙酯：己烷，3：1 v/v)，而得產物，為白色固體(1.24 克，74%，歷經兩個步驟)。

步驟 C

使得自上述步驟 B 之醯胺(1.8 克，7.28 毫莫耳)、四氯化碳(25 毫升)及鐵粉(305 毫克，5.46 毫莫耳)之混合物，冷卻至 0 °C。逐滴添加溴(0.94 毫升，18.34 毫莫耳)，並攪拌。於添加後，將混合物於室溫下攪拌 1 小時，並於 50°C 下攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋，及慢慢傾倒至冷 10% NaHSO₃ 溶液中。於室溫下攪拌 0.5 小時後，分離有機層，並濃縮，而得產物，為白色固體(2.26 克，95%)。

步驟 D

於 0°C 下，將濃硫酸(10 毫升)逐滴添加至裝有得自上述步驟 C 之溴化物(600 毫克，1.84 毫莫耳)之燒瓶中，並攪拌。然後，逐滴添加硝酸(0.2 毫升，4.76 毫莫耳)與濃硫酸(0.3 毫升)之混合物。於添加後，將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將混合物添加至冰水中，以 15% NaOH 溶液中中和至 pH 7，及以二氯甲烷萃取。使有機層濃縮，而得產物，為白色固體(621 毫克，91%)。熔點 92°C, m/e 371 (MH⁺)。●

步驟 E

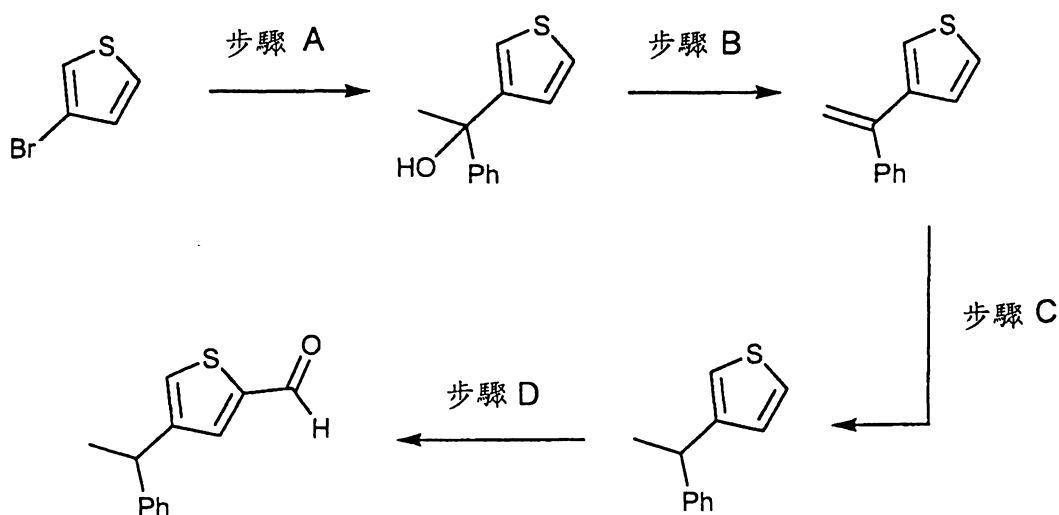
使得自上述步驟 D 之化合物(1.2 克，3.23 毫莫耳)在二氯甲烷(50 毫升)中之溶液，冷卻至 -75°C。逐滴添加二氯甲烷中

之 1M BBr₃ 溶液 (7.5 毫升, 7.5 毫莫耳), 並攪拌。將混合物於 -75°C 下攪拌 2 小時。將混合物添加至冰水中。於室溫下攪拌 0.5 小時後, 以二氯甲烷萃取混合物。濃縮有機物, 並使殘留物藉管柱層析純化 (二氯甲烷-甲醇, 9:1 v/v), 而得產物, 為黃色固體 (1.05 克, 91%)。m/e 357 (MH⁺)。

步驟 F

使得自上述步驟 E 之化合物 (1.08 克, 3.02 毫莫耳)、甲醇 (30 毫升) 及 10% Pd-C (250 毫克) 之混合物, 於 50 psi 及室溫下, 接受氫化作用, 歷經 6 小時。經過一層矽藻土過濾混合物。使濾液濃縮, 而得標題化合物, 為淡黃色固體 (930 毫克, 96%)。熔點 132°C, m/e 249。

製備實例 1002



步驟 A

於 3-溴基噻吩 (3.8 毫升) 之經冷卻 (-70°C) 含醚 (45 毫升, 無水) 溶液中, 逐滴添加 BuLi (30 毫升, 1.6M, 在己烷中), 並將混合物於 -70°C 下攪拌 20 分鐘。逐滴添加醚 (6 毫升) 中之苯乙酮 (4.6 毫升), 並於 -70°C 下攪拌。3 小時後, 使混合物溫熱

至室溫，並添加飽和 NH_4Cl (水溶液)，及以醚萃取混合物。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並於真空中濃縮，而得標題化合物，將其使用於步驟 B 中，無需進一步純化。

步驟 B

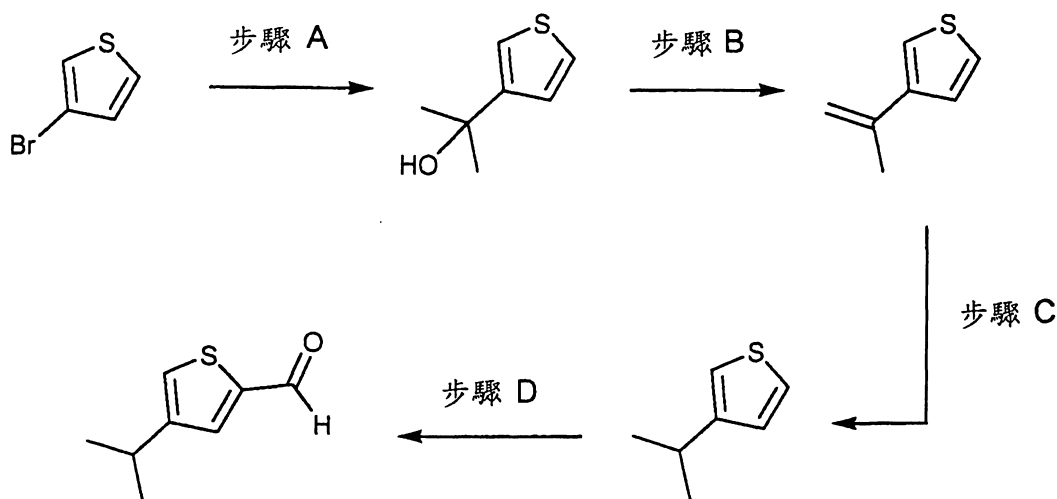
於 70°C 及減壓下，將得自上述步驟 A 之粗產物與草酸 (0.375 克) 一起攪拌 3 小時，然後，冷卻至室溫，並以醚萃取。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並於真空中濃縮，而得產物，為淡黃色液體 (5.7 克，78%，步驟 A-B)。

步驟 C

於經二氯甲烷稀釋 (30 毫升)，並含有三乙基矽烷 (6 毫升) 之得自上述步驟 B 產物 (4.2 克) 內，添加二氯甲烷 (7.5 毫升) 中之 TFA (3 毫升)。於室溫下攪拌 10 分鐘後，使混合物在真空中濃縮，而得產物，為無色液體 (4.61 克，80%)。

步驟 D

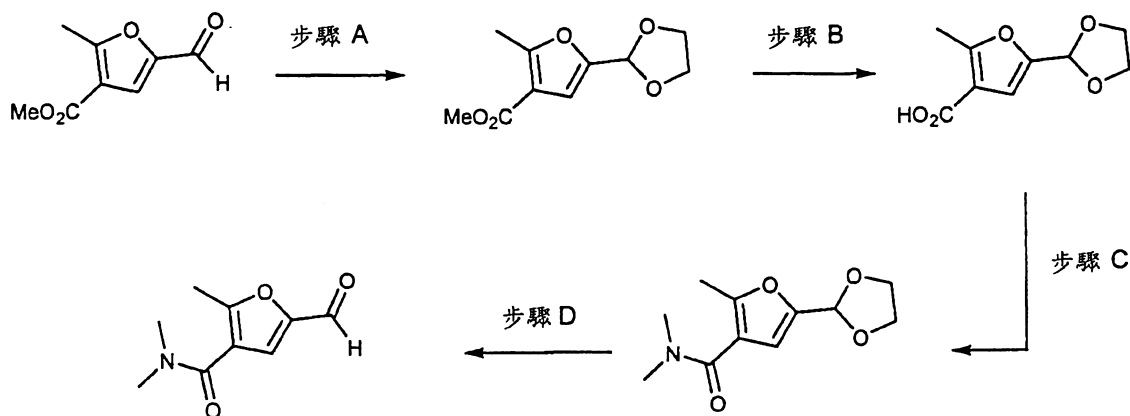
於得自上述步驟 C 之噻吩產物 (1.5 克) 之含醚 (3.5 毫升，無水) 溶液中，添加 BuLi (3.2 毫升，2.5 M)，並將混合物在回流下加熱 15 分鐘，冷卻至室溫，及逐滴添加醚 (3.5 毫升) 中之 DMF (0.8 毫升)。攪拌 30 分鐘後，添加飽和 NH_4Cl (水溶液)，並以醚萃取混合物。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並於真空中濃縮，而得標題化合物 (1.71 克，98%)。

製備實例 1002B步驟 A

按照製備實例 1002 步驟 A 中所述之程序，但使用丙酮代替苯乙酮，係獲得 2-噻吩-3-基-2-丙醇。

步驟 B、C、D

按照製備實例 1002 步驟 B 至 D 中所述之程序，使得自上述步驟 A 之產物轉化成標題 4-異丙基-2-噻吩-醛。

製備實例 1003步驟 A

將醛 (0.50 克) 與乙二醇 (1 毫升)、苯 (40 毫升) 及 pTSA 單水合物 (30 毫克) 合併，並於回流下攪拌 20 小時。冷卻至室溫，

添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 (水溶液)，分離有機相，於真空中濃縮，及藉矽膠層析純化 (EtOAc-己烷，1:4)，而得無色液體 (60 毫克)。

步驟 B

於 45°C 下，將得自上述步驟 A 之產物 (0.607 克) 與 1N NaOH (水溶液) 一起攪拌過夜，然後，於冷卻至室溫，以 3N HCl 酸化，及以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌，並於真空中濃縮，獲得固體 (5.0 克)。

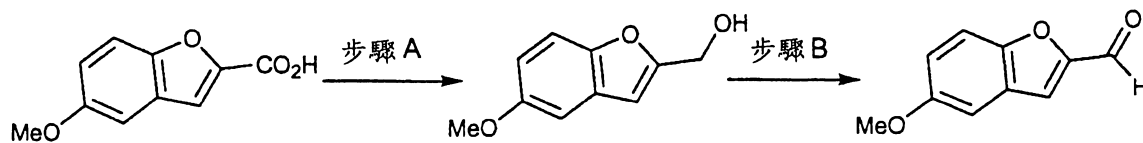
步驟 C

按照如用於製備實例 1 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物與 THF (2M) 中之二甲胺，獲得產物 (1.21 克粗製物)。

步驟 D

使得自上述步驟 C 之產物溶於 THF 中，並與 0.3N HCl (水溶液) 一起攪拌，及在室溫下攪拌 4 小時。於真空中濃縮，獲得淡黃色油 (1.1 克，67%)。

製備實例 1004



步驟 A

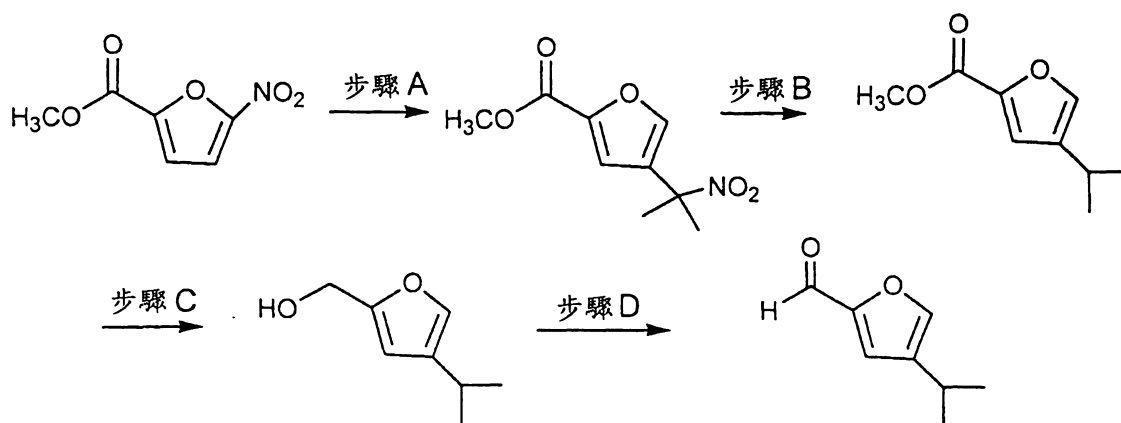
於甲氧基苯并呋喃-2-羧酸 (1 克) 之經冷卻 (-78°C) 溶液中，添加 DIBAL (30 毫升，1M，在 THF 中)。於攪拌 20 分鐘後，使混合物溫熱至室溫，並攪拌 4 小時，然後，倒入飽和 NH_4Cl

(水溶液)(35 毫升)中。於室溫下攪拌 20 分鐘後，添加 6M HCl (水溶液)，並以 EtOAc 萃取混合物，使有機相脫水乾燥，然後，在真空中濃縮。藉矽膠層析純化 (EtOAc- 己烷，3：7)，獲得醇，為固體 (0.4 克，97%)。

步驟 B

將得自上述步驟 A 之產物 (0.9 克)、EtOAc (50 毫升) 及 MnO_2 (5.2 克) 之混合物，於室溫下攪拌 22 小時，然後過濾，並於真空中濃縮。使固體再溶於 EtOAc (50 毫升) 中，添加 MnO_2 (5.2 克)，及將混合物再攪拌 4 小時。過濾，濃縮，及矽膠純化 (EtOAc- 己烷，1：3)，獲得標題化合物，為固體 (0.60 克，67%)。

製備實例 1004A



步驟 A

於第三-丁醇鉀 (2.5 克) 在 HMPA (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加 2-硝基丙烷 (2 毫升)。5 分鐘後，將 5-硝基-2-呋喃甲酸甲酯 (3.2 克) 在 HMPA (8 毫升) 之中溶液，添加至混合物中，並攪拌 16 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取含水混合物。將 EtOAc 層以水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式管柱層析純化 (己烷/EtOAc，

6: 1), 產生 3.6 克產物 (90%)。

步驟 B

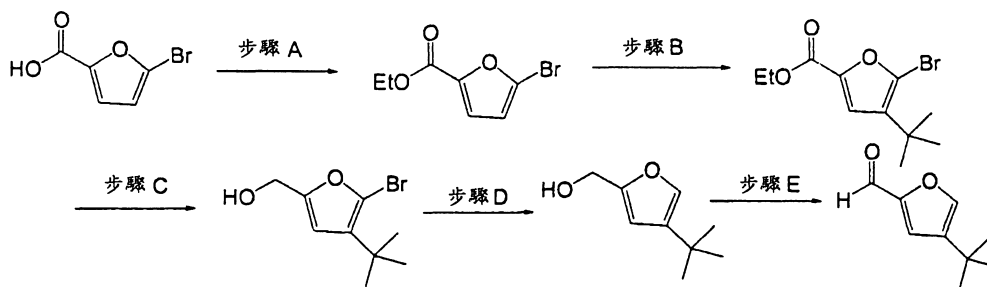
於得自步驟 A 之產物 (3.6 克) 在甲苯 (16 毫升) 中之溶液內, 添加氫化三丁基錫 (5.4 毫升), 接著添加 AIBN (555 毫克)。將混合物加熱至 85°C, 歷經 3.5 小時。於冷卻後, 將混合物藉急驟式管柱層析分離 (己烷/EtOAc, 7: 1), 獲得 2.06 克產物 (73%)。

步驟 C

於得自步驟 B 之產物 (2.05 克) 在 THF (60 毫升) 中之溶液內, 於 0°C 下添加 LAH 溶液 (1M, 在醚中, 12.8 毫升)。將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加水與 1M NaOH, 直到沉澱物形成為止, 以 EtOAc 稀釋, 攪拌 30 分鐘, 然後經過矽藻土墊過濾。使有機濾液於真空中濃縮, 而得 1.56 克產物 (93%)。

步驟 D

於得自步驟 C 之產物 (2.15 克) 在 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中之溶液內, 添加 CH₂Cl₂ (45 毫升) 中之 Dess-Martin 氧化劑 (7.26 克), 並攪拌 30 分鐘。以醚 (200 毫升) 稀釋混合物。將有機層以 1N NaOH、水及鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得油與固體。以醚萃取此物質, 並過濾。一些固體自濾液結晶析出, 再一次過濾, 並使濾液於真空中濃縮, 而得 2.19 克產物。

製備實例 1004B步驟 A

於 5-溴基 -2-呋喃 甲酸 (15 克) 在 CH_2Cl_2 (275 毫升) 中之懸浮液內，於室溫下添加氯化草醯 (6.9 毫升)，接著添加催化量之 $\text{N,N}'$ -二甲基甲醯胺 ((0.3 毫升)。將混合物攪拌 1 小時，此時，添加 EtOH (20 毫升) 與 TEA (22 毫升)，然後將其攪拌過夜。使混合物於真空中濃縮，並以己烷與己烷/ CH_2Cl_2 萃取。於真空中濃縮萃液，而得油 (17.2 克，93%)。

步驟 B

將得自步驟 A 之產物 (17.2 克)、三氯化鋁 (19.52 克) 及二硫化碳 (150 毫升)，在燒瓶中合併。逐滴添加溴化正-十八烷 (24.4 克) 在二硫化碳 (50 毫升) 中之溶液，歷經 45 分鐘。將反應物攪拌 2.5 小時，此時，添加 300 毫升碎冰與水。分離液層，並將有機層以飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式管柱層析純化 (己烷/ CH_2Cl_2 ，3:1)，產生 7.91 克產物 (37%)。

步驟 C

於 THF (140 毫升) 中之得自步驟 B 之產物 (7.9 克) 內，在 -10°C 下添加 LAH 溶液 (1M，在 THF 中，28.5 毫升)。將溶液於 15°C 下攪拌 2.5 小時。將水與 1M NaOH 小心添加至混合物中，

接著添加 EtOAc，並將其攪拌 1.5 小時。經過矽膠墊過濾反應物，並使濾液於真空中濃縮，而得 6.48 克粗產物 (100%)。

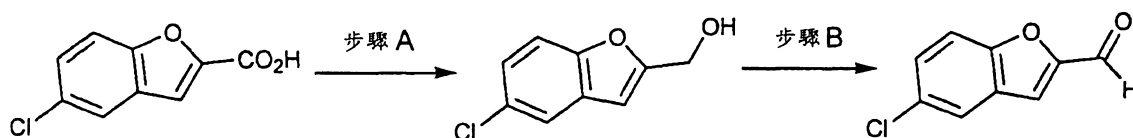
步驟 D

使得自步驟 C 之產物 (6.32 克) 溶於 THF (140 毫升) 中，並冷卻至 -78°C 。逐滴添加 t-BuLi 之溶液 (2.5 M，在己烷中，22 毫升)，並將其攪拌 15 分鐘。然後，添加過量之水 (70 毫升)，並將反應物再攪拌一小時。添加 CH_2Cl_2 (300 毫升) 與鹽水 (50 毫升)，並分離液層。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中濃縮，而得 5.33 克粗產物。

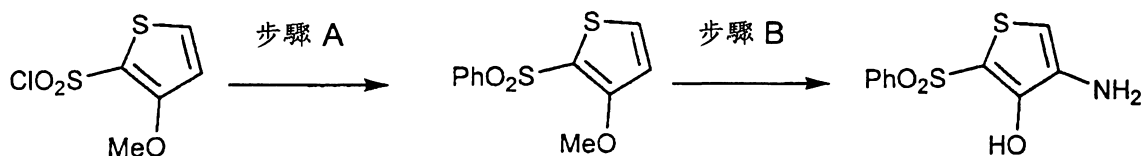
步驟 E

於得自步驟 D 之產物 (5.33 克) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之溶液內，添加 Dess-Martin 過碘烷在 CH_2Cl_2 中之溶液 (15 重量%，12.6 克)。將混合物攪拌 1.5 小時，然後，以醚 (400 毫升) 稀釋，並以 1N NaOH、水及鹽水洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並經過硫酸鎂/矽膠墊過濾。使濾液於真空中濃縮，並經由急驟式管柱層析純化 (己烷/EtOAc，50:1，25:1)，產生 3.06 克油 (74%)。

製備實例 1005



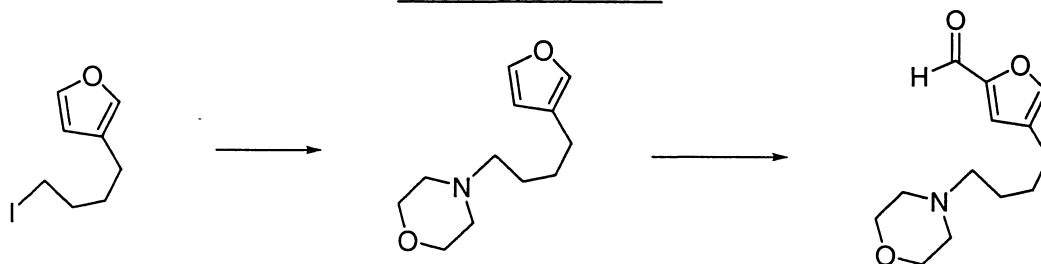
按照如製備實例 1004 中所述之類似程序，惟使用 5-氯基苯并呋喃-2-羧酸 (1.5 克)，獲得標題化合物 (固體，0.31 克，24%)。

製備實例 1006步驟 A

於 20°C 下，將得自製備實例 13.29 步驟 A 之氯化磺鹽 (1.5 克) 與 AlCl_3 及苯一起攪拌 15 分鐘。以 NaOH 處理，以 Et_2O 萃取，於真空中濃縮，及藉管柱層析純化 (矽膠，己烷- EtOAc ，5:2)，獲得苯基磺 (1.5 克，84%， $\text{MH}^+ = 255$)。

步驟 B

按照如用於製備實例 13.29 步驟 C-G 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 A 之磺，製成標題化合物 (0.04 克，27%， $\text{MH}^+ = 256$)。

製備實例 1030步驟 A

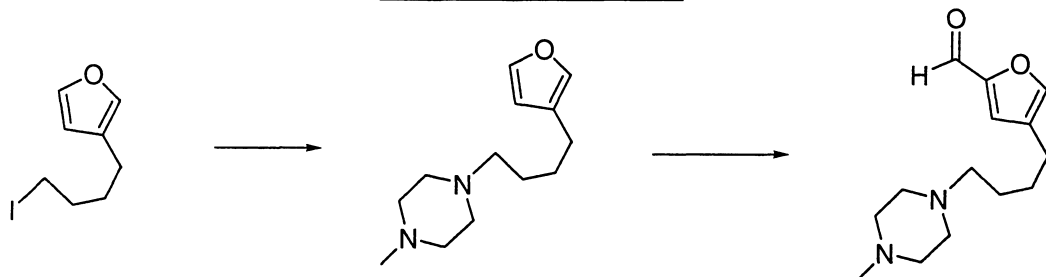
於室溫下，將製備實例 34.18 步驟 B 之產物 (2 克，8 毫莫耳) 與嗎福啉 (0.9 毫升，10.29 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (2.2 克，15.9 毫莫耳) 在 50 毫升丙酮中一起攪拌，獲得嗎福啉基丁基呋喃衍生物 (1.22 克，73%)。

步驟 B

按照如製備實例 34.18 步驟 D 中之類似程序，但使用得自

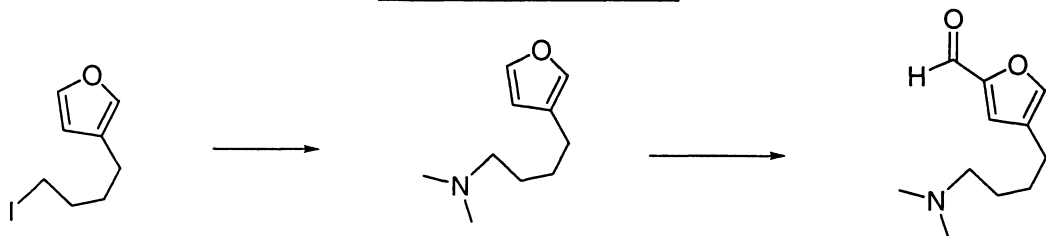
上述步驟A之產物(1.2克)，製成標題醛(0.9克，66%，1:0.7區域異構性混合物)。

製備實例 1030-A



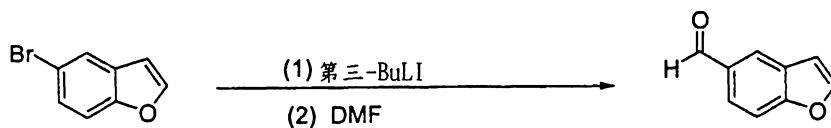
可按照如製備實例 1030 步驟 A-B 中之類似程序，但使用 N-甲基六氫吡啶代替嗎福啉，製成標題醛。

製備實例 1030-B



可按照如製備實例 1030 步驟 A-B 中之類似程序，但使用 N,N-二甲胺代替嗎福啉，製成標題醛。

製備實例 1031

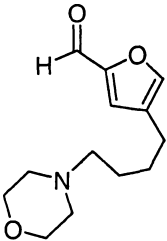
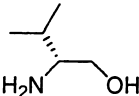
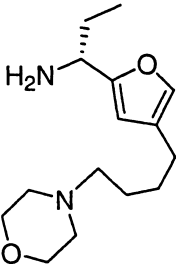
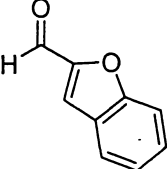
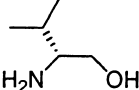
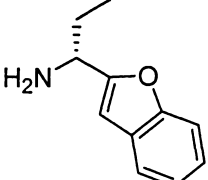
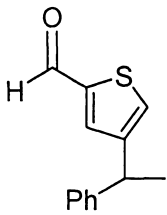
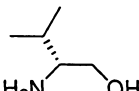
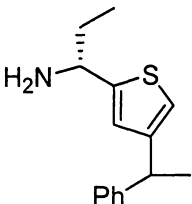
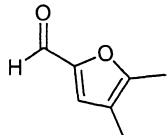
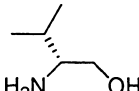
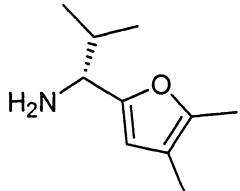


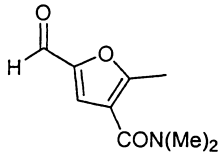
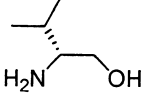
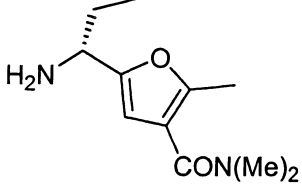
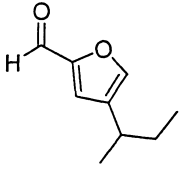
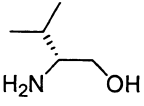
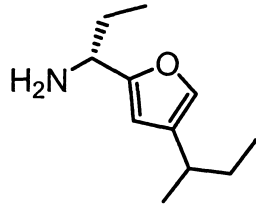
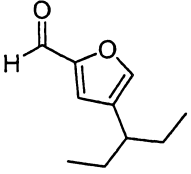
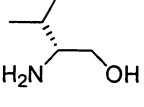
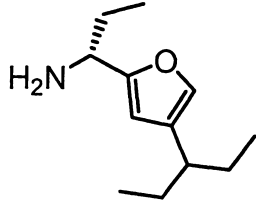
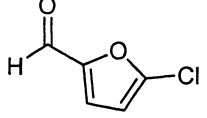
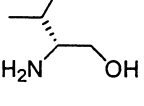
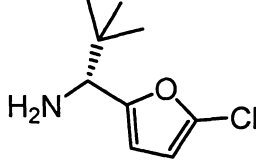
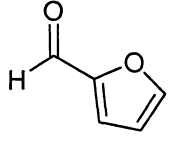
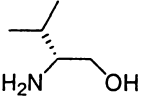
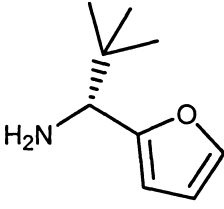
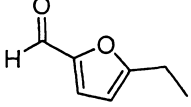
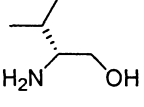
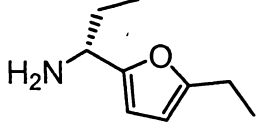
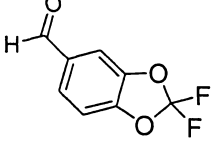
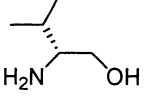
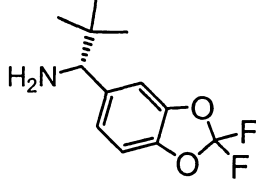
使 5-溴基苯并呋喃(950 毫克，4.82 毫莫耳)在無水醚(12 毫升)中之溶液，冷卻至 -78°C 。於氬氣下，逐滴添加戊烷中之 1.7 M 第三-BuLi 溶液(6 毫升，10.2 毫莫耳)。於添加後，將混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘，接著添加 DMF (0.8 毫升)與醚(1 毫升)之混合物。使混合物溫熱至室溫，並攪拌 0.5 小時。添加醋酸乙酯。將混合物傾倒至飽和氯化銨溶液中。分離

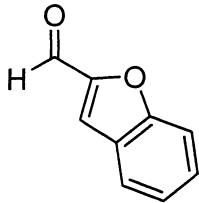
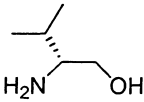
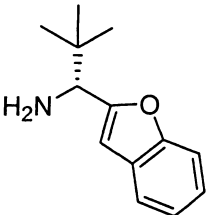
有機層，並濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(醋酸乙酯-己烷，1：5 v/v)，而得標題化合物，為淡黃色固體(490 毫克，70%)。

製備實例 1040-1054

按照製備實例 64 中所提出之程序，但使用下表中之市購可得(或所製成)醛、胺基醇類及有機鋰試劑，獲得下表中之光學上純胺產物。

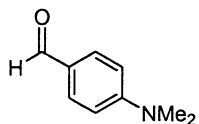
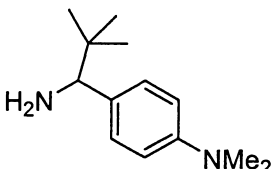
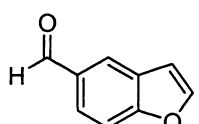
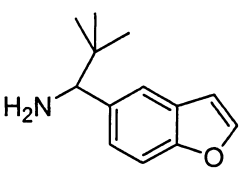
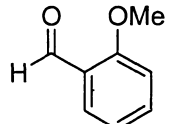
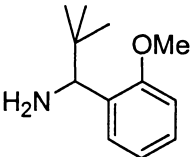
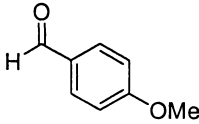
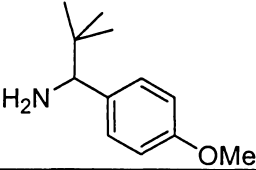
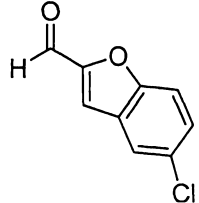
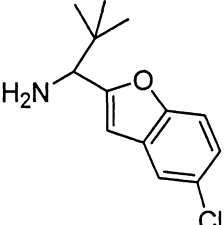
製備實例	醛	胺基醇	有機鋰	產物	1.產率 (%) 2. (M+1) ⁺
1040			EtLi		1. 24% 2. 267
1041			EtLi		1. 94% 2. 176 (m/e)
1042			EtLi		1. 67% 2. 229 (M-16)
1043			i-PrLi		1. 60% 2. 151 [M-16]

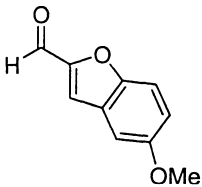
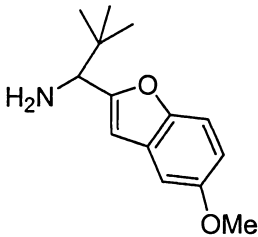
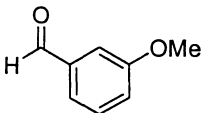
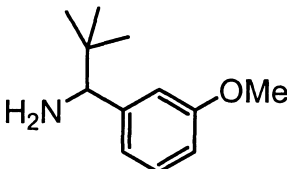
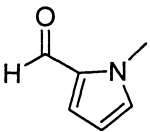
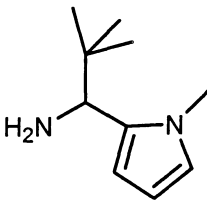
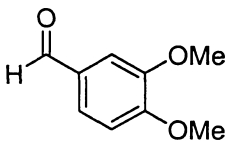
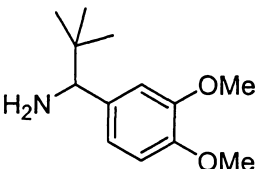
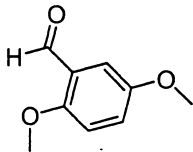
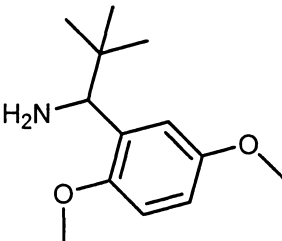
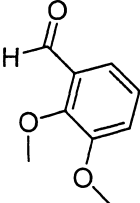
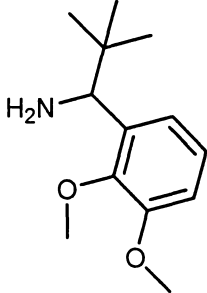
1044			EtLi		1. 74% 2. 194 (M-16)
1045			EtLi		1. 33% 2. 165 [M-NH2] ⁺
1046			EtLi		1. 31 2. 179 [M-NH2] ⁺
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188
1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 [M-NH2] ⁺
1051			t-BuLi		1. 17%

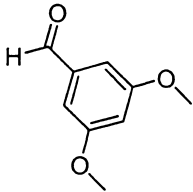
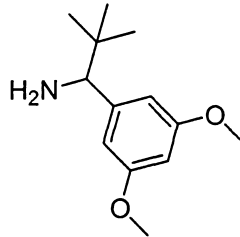
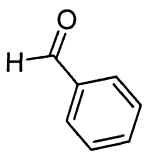
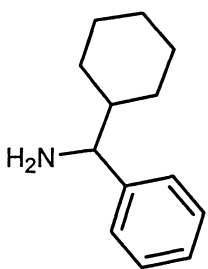
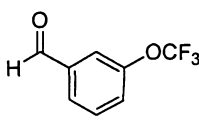
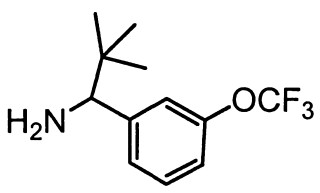
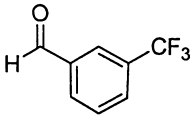
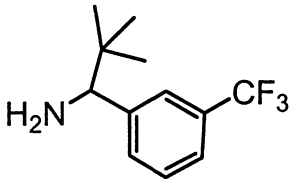
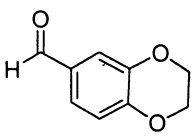
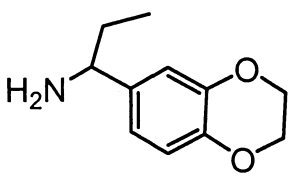
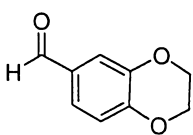
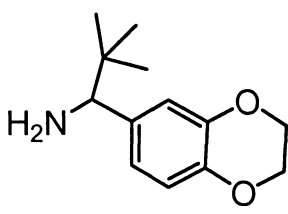
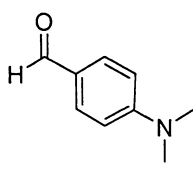
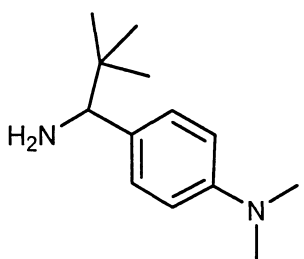
1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 (M-16)
------	---	---	--------	--	----------------------------

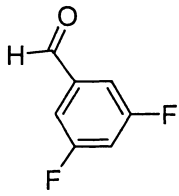
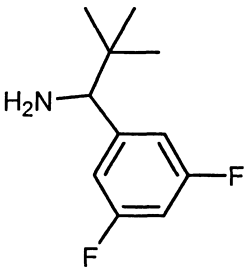
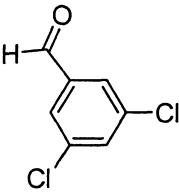
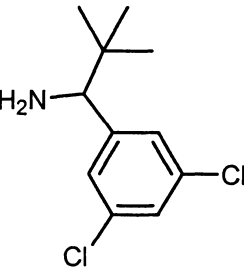
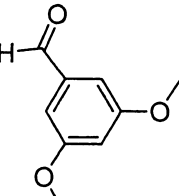
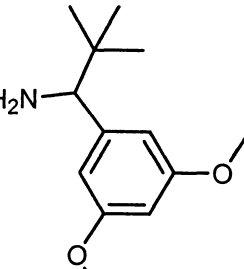
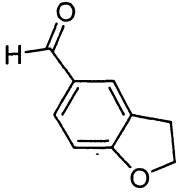
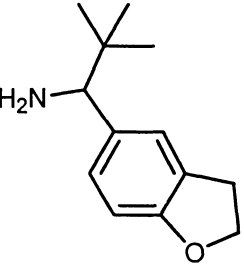
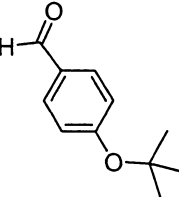
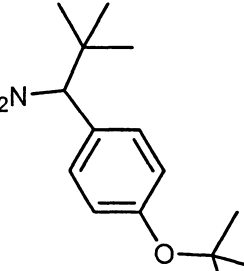
製備實例 1100-1126

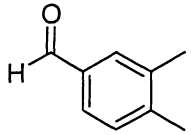
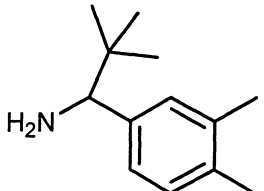
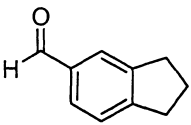
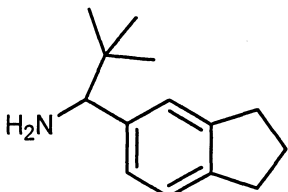
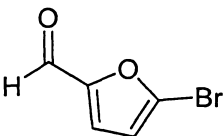
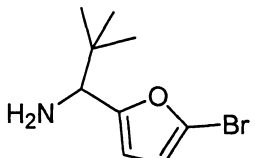
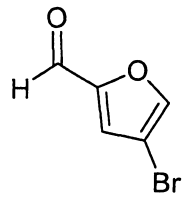
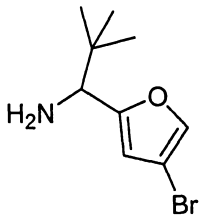
按照製備實例 34 中所提出之程序，但使用下表中所示之市購可得醛類與 Grignard/有機鋰試劑，獲得胺產物。

製備實例	醛	有機金屬試劑	產物	1.產率 (%) 2. (M+1) ⁺
1100		t-BuLi		1. 83% 2. 190 (M-16)
1101		t-BuLi		1. 46% 2. 204
1102		t-BuLi		1. 48% 2. 194
1103		t-BuLi		1. 51% 2. 194
1104		t-BuLi		1. 12% 2. 238

1105		t-BuLi		1. 39% 2. 234
1106		t-BuLi		1. 44% 2. 194 (m/e)
1107		t-BuLi		1. 57% 2. 150 (M-16)
1108		t-BuLi		1. 31% 2. 224
1109		t-BuLi		1. 11% 2. 224
1110		t-BuLi		1. 57% 2. 224

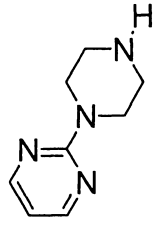
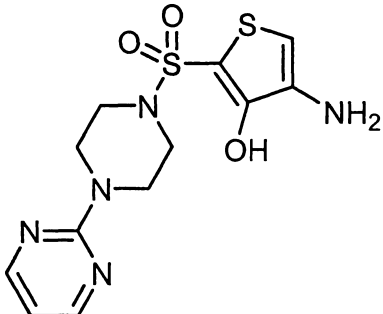
1111		t-BuLi		1. 21% 2. 224
1112		c-戊基-Li		1. 58% 2. 190
1113		t-BuLi		1. 20% 2. 248
1114		t-BuLi		1. 24% 2. 232
1115		EtLi		1. 32% 2. 177 (M-NH ₂)
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH ₂)
1117		t-BuLi		1. 50% 2. 190 (M-NH ₂)

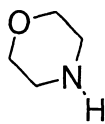
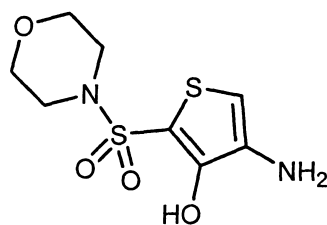
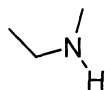
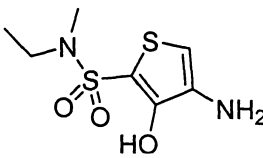
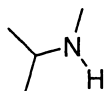
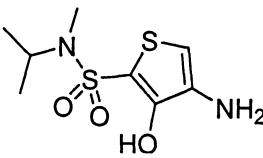
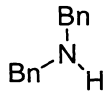
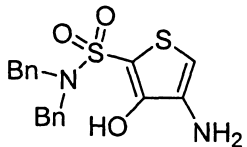
1118		t-BuLi		1. 29% 2. 200
1119		t-BuLi		1. 28% 2. 232
1120		t-BuLi		1. 76% 2. 224
1121		t-BuLi		1. 40% 2. 206
1122		t-BuLi		1. 38% 2. 236

1123		t-BuLi		1. 70% 2. 192
1124		t-BuLi		1. 81% 2. 204
1125		t-BuLi		33%
1126		t-BuLi		50%

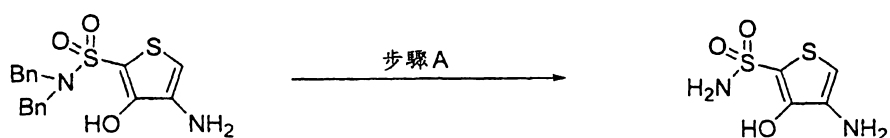
製備實例 1200A-1204A

按照製備實例 13.29 中所提出之程序，但使用市購可得之胺類，獲得下表中所示之羥胺基噻吩產物。

製備 實例	胺	產物	1.產率 (%) 2. (M+1) ⁺
1200A			1. 3% 2. 342

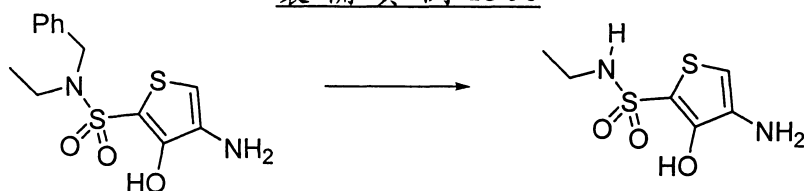
1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%
1204A			1. 15% 2. 375.1

製備實例 1205A

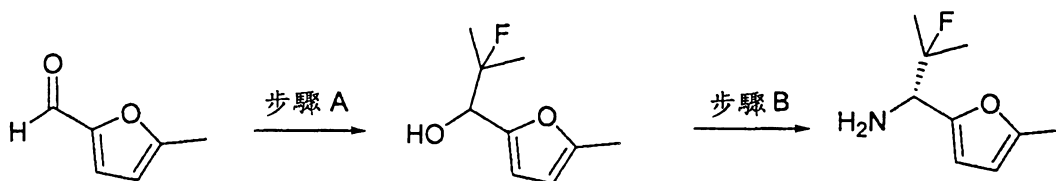


步驟 A

將可得自製備實例 1204A 之二苄基磺醯胺-噻吩-胺 (660 毫克, 1.76 毫莫耳), 於室溫下, 與 4 毫升濃硫酸一起攪拌 5 小時。添加冰水 (50 毫升)。使用 1.0 M NaOH 水溶液將含水混合物調整至 pH~5, 並以醋酸乙酯 (200 毫升 x 4) 萃取。將有機萃液以 H₂O 與鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 產生 237 毫克所要之磺醯胺胺 (69%, MH⁺=194.23, [M-NH₂]⁺=178)。

製備實例 1300

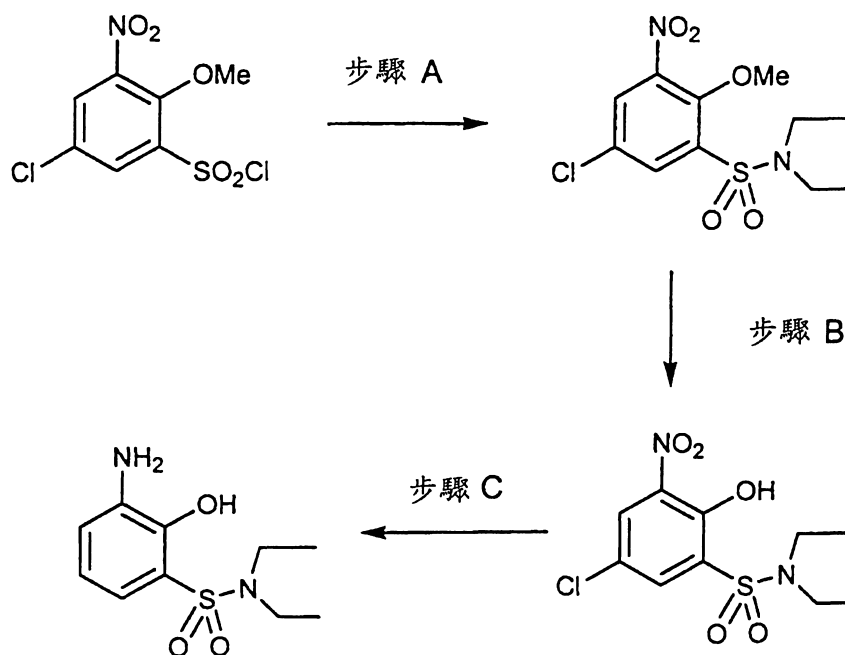
將得自製備實例 13.32 之標題化合物 (0.35 克)，以濃硫酸 (3 毫升) 處理 6 小時，然後，傾倒於冰上，並以 NaOH 將 pH 調整至 4。以 EtOAc 萃取，並使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，獲得標題化合物 (159 毫克，64%， $\text{MH}^+ = 223$)。

製備實例 1301步驟 A

按照製備實例 605 中所提出之程序，但使用市購可得之氟基異丙酯，獲得醇產物 (1.2 克，84%， $\text{M-OH} = 155$)。

步驟 B

按照製備實例 625 中所提出之程序，但使用得自上述步驟 A 之醇，獲得胺產物 (350 毫克，35%， $\text{M-NH}_2 = 155$)。

製備實例 1302步驟 A

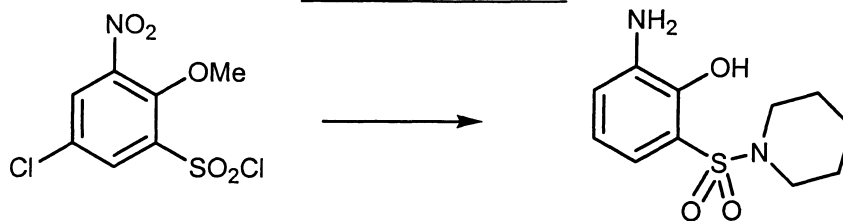
按照如用於製備實例 13.29 步驟 B 中之類似程序，惟使用市購可得之氯化芳基磺醯(0.15 克)與二乙胺(2.2 當量)，獲得二甲基磺醯胺(0.12 克，71%， $MH^+ = 323$)。

步驟 B

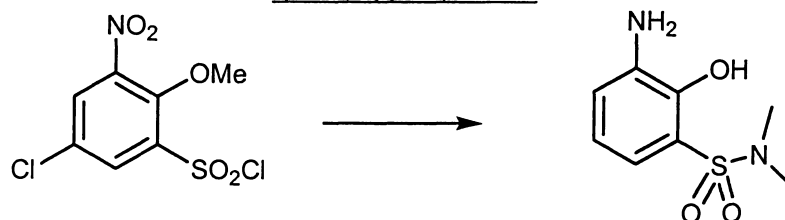
按照如用於製備實例 13.29 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 A 之產物(0.12 克)，獲得酚(0.112 克，98%)。

步驟 C

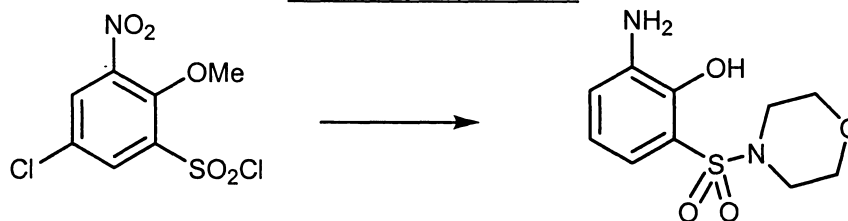
按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物(0.112 克)，獲得標題化合物(0.1 克，99%， $MH^+ = 245$)。

製備實例 1303

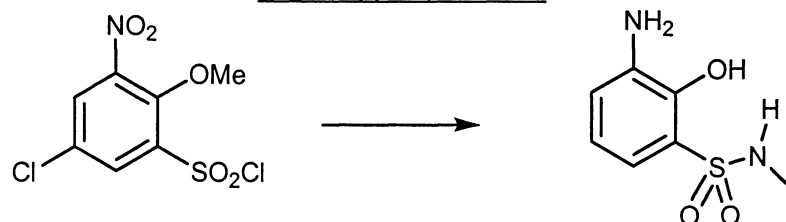
按照如用於製備實例 1302 步驟 A-C 中之類似程序，惟在步驟 A 中使用六氫吡啶(0.078 克)代替二乙胺，獲得標題化合物(0.070 克，35%， $MH^+ = 257$)。

製備實例 1304

按照如用於製備實例 1302 步驟 A-C 中之類似程序，惟在步驟 A 中使用二甲胺(2M，在 THF 中)代替二乙胺，獲得標題化合物(1.92 克，72%， $MH^+ = 217$)。

製備實例 1304A

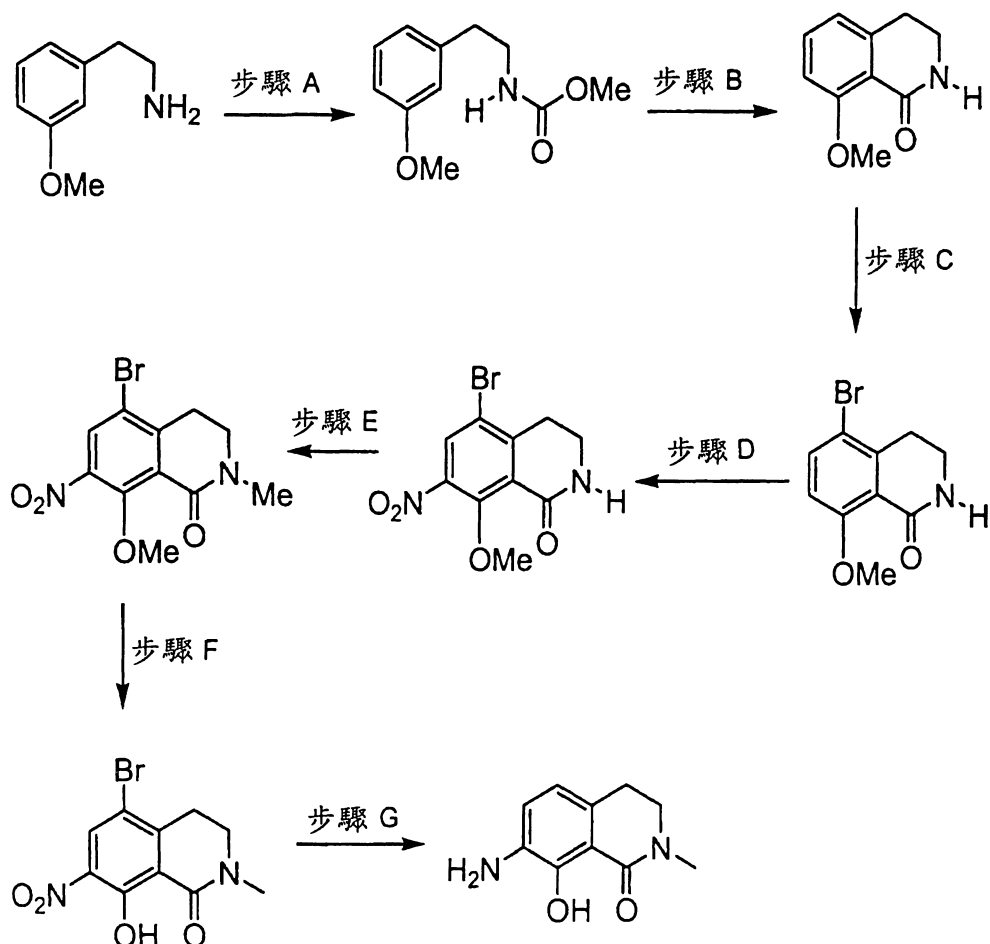
可按照如用於製備實例 1302 步驟 A-C 中之類似程序，惟在步驟 A 中使用嗎福啉代替二乙胺，獲得標題化合物。

製備實例 1304B

可按照如用於製備實例 1302 步驟 A-C 中之類似程序，惟在

步驟 A 中使用 N-甲胺代替二乙胺，獲得標題化合物。

製備實例 1305



步驟 A

按照如用於製備實例 1302 步驟 A 中之類似程序，惟使用所指示之苯乙胺 (4.99 克)，獲得產物 (5.96 克，86%， $MH^+ = 210$)。

步驟 B

於 150°C 下，將得自上述步驟 A 之化合物 (5.0 克) 添加至 30 克 PPA 中，並將所形成之混合物攪拌 20 分鐘，然後，傾倒在冰上，並以二氯甲烷萃取。使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，於真空中濃縮，及藉矽膠層析純化 ($\text{EtOAc} : \text{MeOH}$ ，95 : 5)，而得產物 (0.5 克，9%)。

步驟 C

按照如用於製備實例 13.3 步驟 D 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之化合物 (0.14 克)，獲得產物 (0.18 克，87%， $MH^+ = 256$)。

步驟 D

按照如用於製備實例 11 步驟 B 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 C 之化合物 (0.18 克)，獲得產物 (0.17 克)。

步驟 E

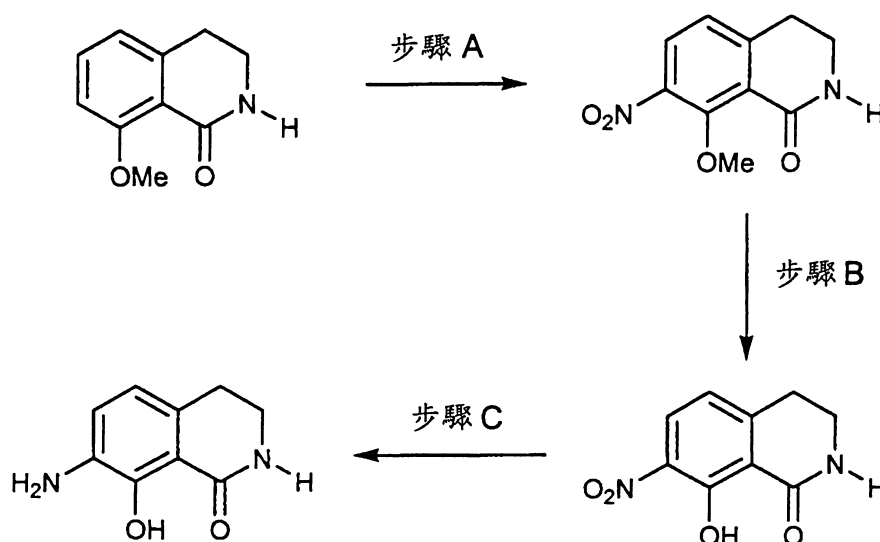
按照如用於製備實例 13.3 步驟 B 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 D 之化合物 (0.17 克)，獲得產物 (0.17 克，95%， $MH^+ = 315$)。

步驟 F

按照如用於製備實例 13.29 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 E 之產物 (0.17 克)，獲得硝基酚 (0.165 克，99%， $MH^+ = 303$)。

步驟 G

按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 F 之產物 (0.165 克)，獲得標題化合物 (0.128 克，86%， $MH^+ = 193$)。

製備實例 1306步驟 A

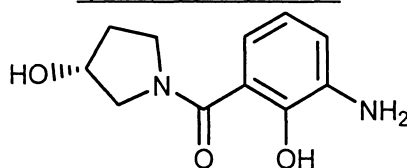
按照如用於製備實例 11 步驟 B 中之類似程序，惟使用內鹽胺 (0.179 克)，獲得標題化合物 (0.25 克，25%)。

步驟 B

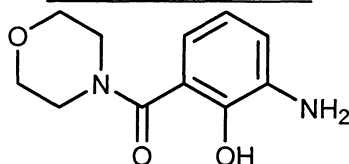
按照如用於製備實例 13.29 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 A 之產物 (0.055 克)，獲得酚 (0.045 克，99%)。

步驟 C

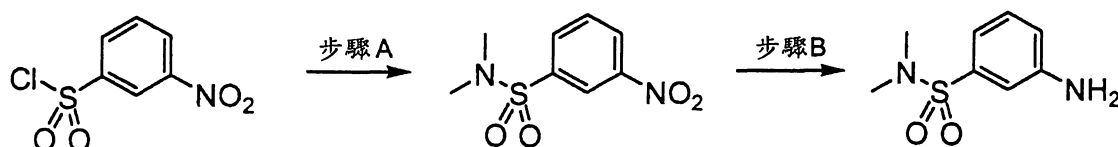
按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物 (0.045 克)，獲得標題化合物 (0.022 克，57%， $MH^+ = 179$)。

製備實例 1307

按照如用於製備實例 2 中之類似程序，惟使用 3(R)-羥基四氫吡咯 HCl (1.36 克)，獲得標題化合物 (2.25 克，89%)。

製備實例 1308

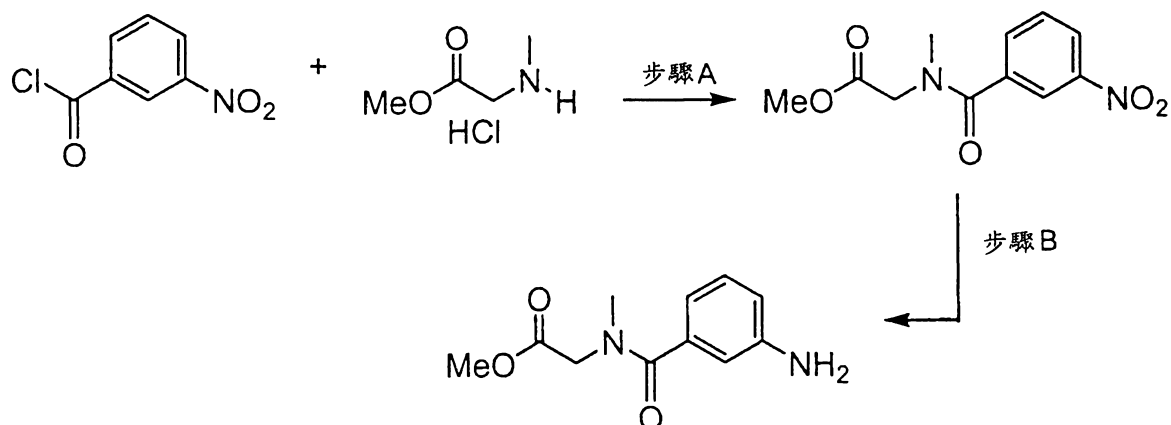
按照如用於製備實例 2 中之類似程序，惟使用嗎福啉，獲得標題化合物 (3.79 克)。

製備實例 1309步驟 A

按照如用於製備實例 13.29 步驟 B 中之類似程序，惟使用市購可得之氯化硝基苯基磺醯與二乙胺 (2.2 當量)，獲得二甲基磺醯胺 (90%， $MH^+ = 231$)。

步驟 B

按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物，獲得標題化合物 (45%， $MH^+ = 201$)。

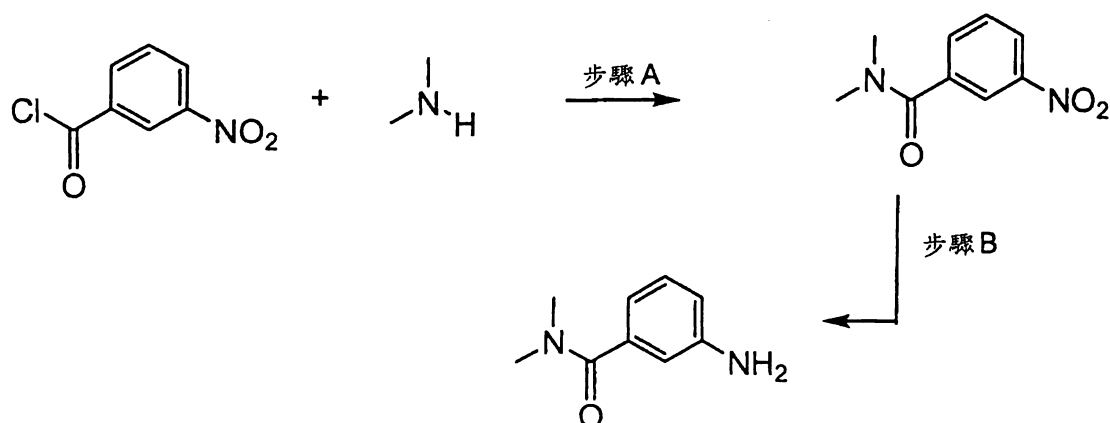
製備實例 1310步驟 A

按照如用於製備實例 13.29 步驟 B 中之類似程序，惟使用所指示之市購可得氯化硝基苯甲醯與市購可得胺，獲得苯甲醯胺 (13%， $MH^+ = 253$)。

步驟 B

按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物，獲得標題化合物 (94%， $MH^+ = 223$)。

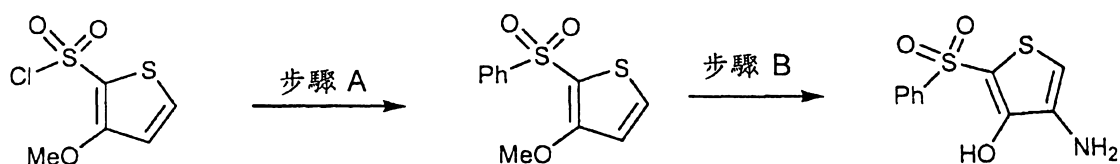
製備實例 1310A



步驟 A

可按照如用於製備實例 13.29 步驟 B 中之類似程序，惟使用市購可得之氯化硝基苯甲醯與二甲胺，獲得苯甲醯胺。

製備實例 1311



步驟 A

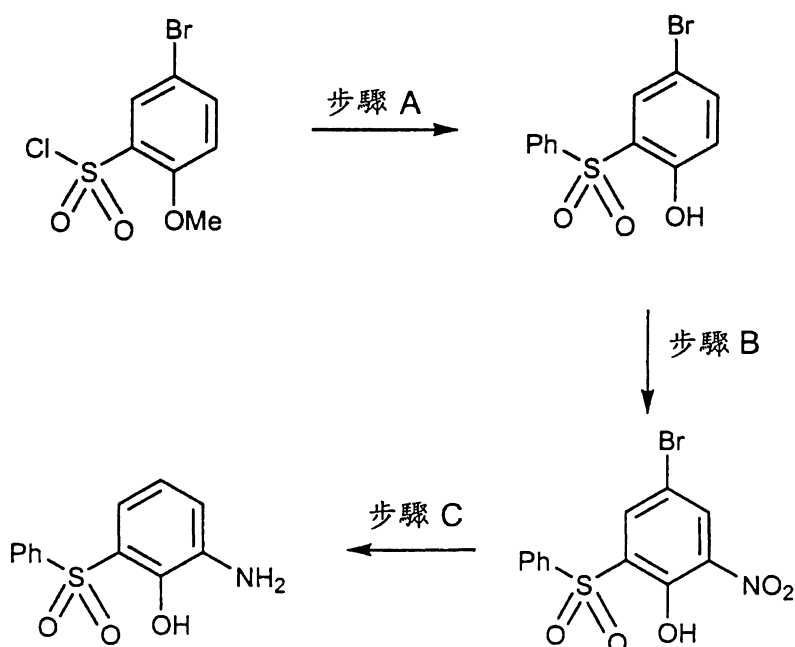
於氯化甲氧基噻吩磺醯 (1.5 克) 之苯 (20 毫升) 溶液中，在室溫下添加 $AlCl_3$ (2.0 克)。15 分鐘後，將混合物添加至 0.1N HCl (水溶液) 中，並攪拌，然後，以 Et_2O 萃取。將有機相以

鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，於真空中濃縮，及藉矽膠層析純化(己烷： EtOAc ，5:2)，獲得標題化合物(1.5克，84%)。

步驟 B

按照如用於製備實例 13.29 步驟 C-G 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 A 之產物，獲得標題化合物(3%， $\text{MH}^+ = 380$)。

製備實例 1312



步驟 A

按照如用於製備實例 1311 步驟 A 中之類似程序，惟使用市購可得之氯化磺醯，獲得二苯基磺(880毫克，80%)。

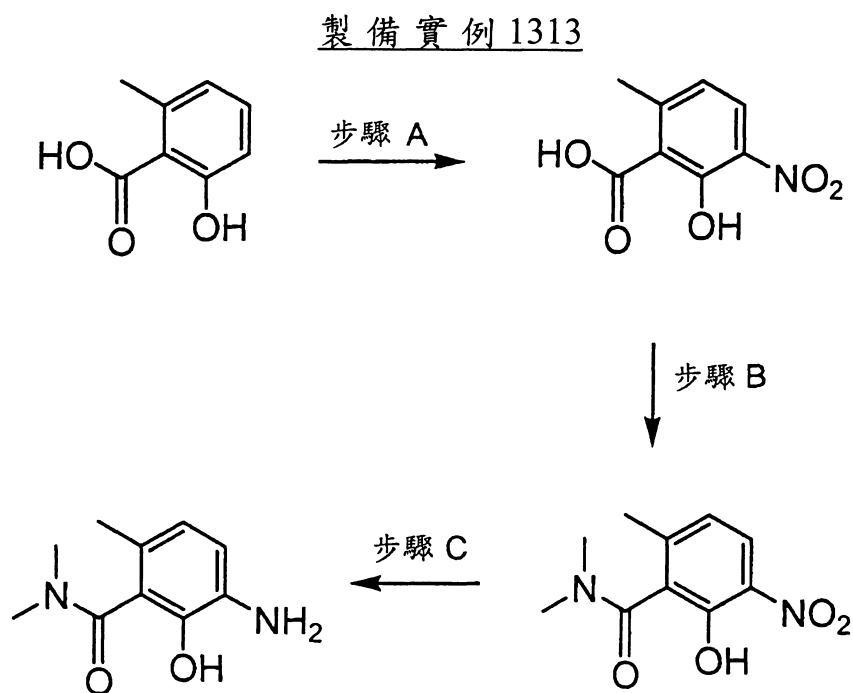
步驟 B

按照如用於製備實例 11 步驟 B 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 A 之產物，獲得標題化合物(0.90克，97%)。

步驟 C

按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物(0.16克)，獲得標題化合物(0.106克，

95%)。

步驟 A

按照如用於製備實例 1311 步驟 A 中之類似程序，惟使用市購可得之酚 (2 克)，獲得硝基酸 (~13 毫莫耳)。

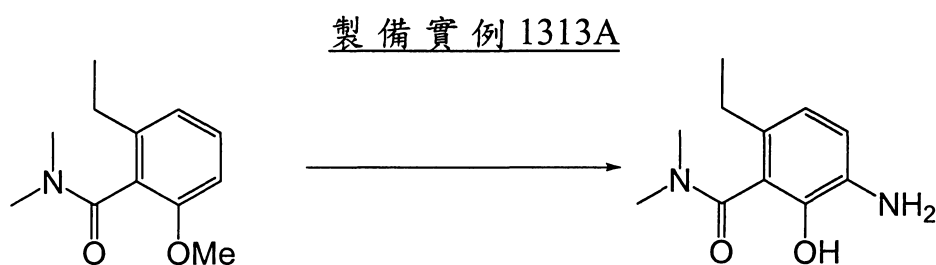
步驟 B

將氯化草醯 (3.5 毫升) 與兩滴 DMF，添加至已溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中而得自上述步驟 A 之產物 (~13 毫莫耳) 內。於室溫下攪拌過夜後，使混合物於真空中濃縮，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，冷卻至 0°C。添加 THF 中之二甲胺 (20 毫升，2N) 與 TEA (8 毫升)。攪拌 3 小時後，使混合物於真空中濃縮，添加 NaOH 水溶液 (1M)，及以二氯甲烷萃取混合物。使用 6N HCl (水溶液) 將水層之 pH 值調整至 pH=2，並以二氯甲烷萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥，於真空中濃縮，及使產物藉矽膠層析純化 (700 毫升二氯甲烷 / 20

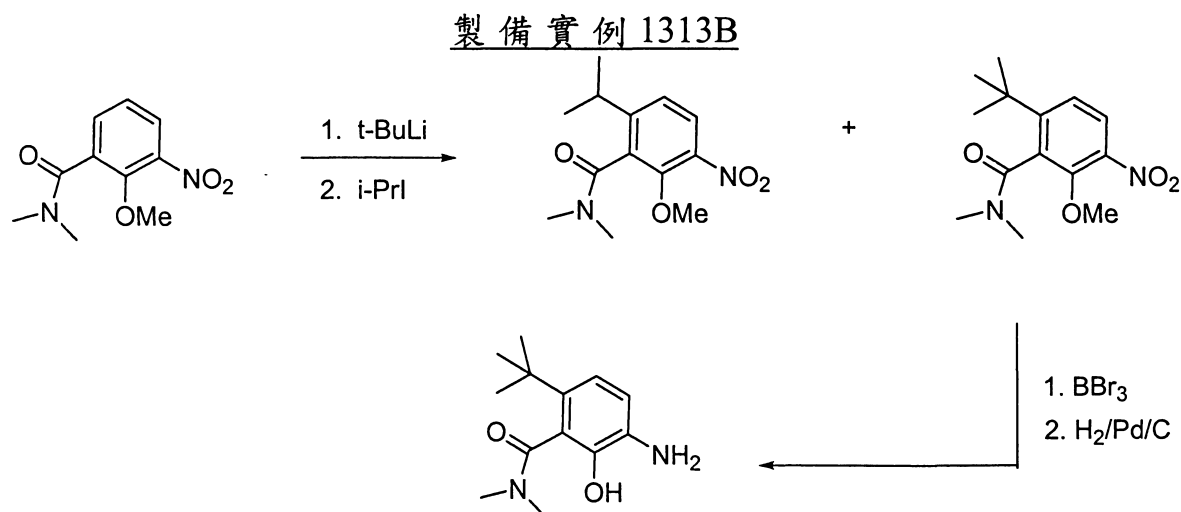
毫升 MeOH/1 毫升 AcOH)，而得標題化合物 (800 毫克，27%，歷經兩個步驟)。

步驟 C

按照如用於製備實例 10.55 步驟 C 中之類似程序，惟使用得自上述步驟 B 之產物 (780 毫克)，獲得標題化合物 (0.46 克，68%)。



藉由按照如用於製備實例 1001 步驟 C、D、E 及 F 中之類似程序，使用已知 2-乙基-6-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲醯胺 (WO 9105781，2.1 克)，獲得胺 (53%，1.1 克， $MH^+ = 209.1$)。



步驟 A

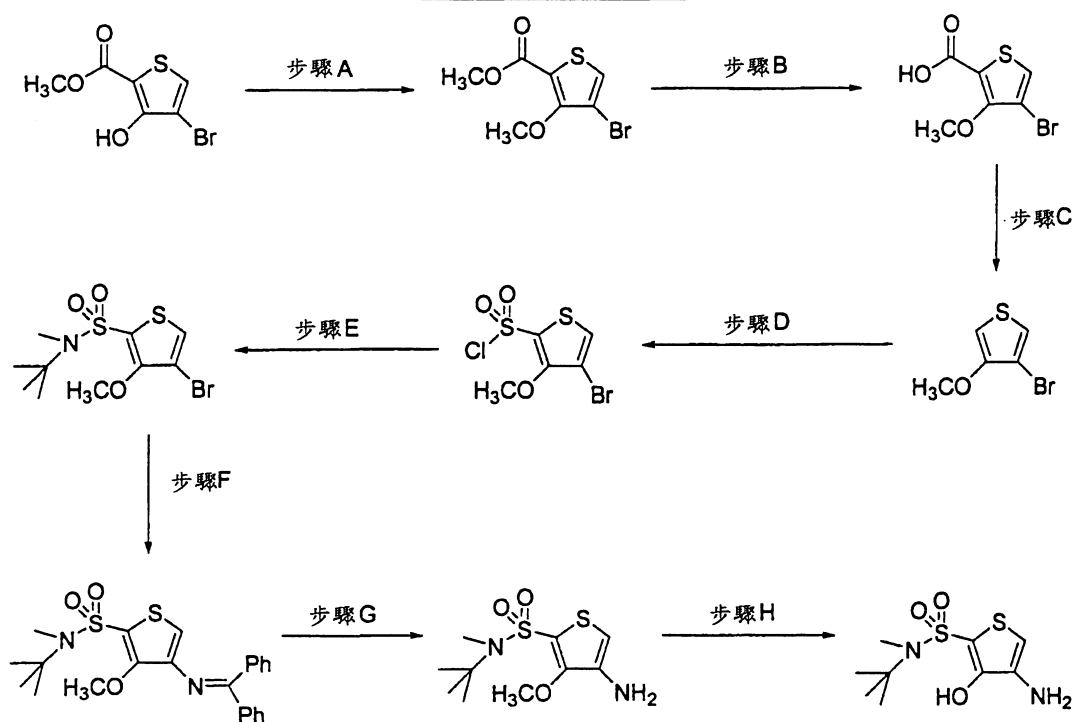
於氫氣下，使苯甲醯胺 (0.70 克，3.125 毫莫耳) 溶於無水醚 (10 毫升) 中，並冷卻至 -78°C 。添加第三-丁基鋰 (4.2 毫升，為戊烷中之 1.7M 溶液)。將混合物於 -78°C 下攪拌 1.5 小時。添

加 2-碘丙烷 (7.8 毫莫耳)，並使混合物溫熱至室溫，及再攪拌 16 小時。添加水，以使反應淬滅，並將混合物以水，然後，以 1N HCl 洗滌。使有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並濃縮。急驟式管柱層析 (10:1 己烷-EtOAc)，提供第三-丁基化合物 (33 毫克，4%， $\text{MH}^+ = 280.9$)。

步驟 B

使化合物 **1004** (1.2 克，3.23 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之溶液，冷卻至 -75°C 。逐滴添加二氯甲烷中之 1M BBr_3 溶液 (7.5 毫升，7.5 毫莫耳)，並攪拌。將混合物於 -75°C 下攪拌 2 小時。將混合物添加至冰水中。於室溫下攪拌 0.5 小時後，以二氯甲烷萃取混合物。濃縮有機物，並使殘留物藉管柱層析純化 (二氯甲烷-甲醇，9:1 v/v)，而得產物 **1005**，為黃色固體 (1.05 克，91%)。m/e 357 (MH^+), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

製備實例 1314

步驟 A

使 4-溴基-3-羥基-2-噻吩羧酸甲酯 (20 克, 84.36 毫莫耳) 溶於 400 毫升丙酮中。添加碳酸鉀 (58 克, 420.3 毫莫耳), 接著添加碘甲烷 (45 毫升, 424 毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下加熱 4.5 小時。於冷卻後, 將混合物經過薄矽藻土墊過濾, 以二氯甲烷沖洗。使濾液於真空中濃縮, 而得 22.5 克 4-溴基-3-甲氧基-2-噻吩羧酸甲酯 (粗製物, 100%, $MH^+ = 251.0$), 為深綠色固體。

步驟 B

使得自上述步驟 A 之產物 (22.5 克, 84.36 毫莫耳) 溶於 60 毫升四氫呋喃中, 並添加 125 毫升 1.0 M NaOH 水溶液。將混合物於室溫下攪拌 4 天, 然後, 以醚 (60 毫升 x 2) 洗滌, 使用 1.0 M HCl 水溶液酸化至 pH ~2。於酸化後, 固體沉澱析出, 並藉

過濾收集。使固體溶於二氯甲烷-醋酸乙酯(~4:1, v/v)中。將有機溶液以 H₂O 與鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並於真空中濃縮成淡黃色固體，進一步在高真空中乾燥，產生 17.95 克 4-溴基-3-甲氧基-2-噻吩甲酸 (90%，MH⁺ = 237.0)。

步驟 C

將可得自上述步驟 B 之羧酸 (3.26 克，13.75 毫莫耳)，以 30 毫升濃硫酸處理。將混合物密封於單頸圓底燒瓶中，並在 65°C 下加熱 4.5 小時。於冷卻至室溫後，將混合物倒入 200 毫升碎冰中，並以二氯甲烷 (100 毫升 x 3) 萃取。將有機萃液合併，以 H₂O (50 毫升 x 2)、飽和 NaHCO₃ (50 毫升 x 3) 及鹽水 (50 毫升) 連續洗滌。使有機溶液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並於真空中濃縮成深褐色油，使其藉急驟式管柱層析純化 (Biotage，SiO₂ 管柱)，使用己烷-二氯甲烷 (3:1, v/v) 作為溶離劑。移除溶劑，獲得 1.83 克 3-溴基-4-甲氧基噻吩 (69%)，為淡黃色油。

步驟 D

於上述步驟 C 中所製成之 3-溴基-4-甲氧基噻吩 (550 毫克，2.85 毫莫耳)，在 30 毫升二氯甲烷中之經攪拌溶液內，在 -78°C 下，沿著燒瓶內壁逐滴添加氯基磺酸 (0.48 毫升，7.21 毫莫耳)。將混合物於 -78°C 下攪拌 10 分鐘，於室溫下持續攪拌 1 小時，並經過 1 英吋矽膠墊過濾，以二氯甲烷沖洗。於真空中濃縮濾液，而得 270 毫克氯化 4-溴基-3-甲氧基-2-噻吩磺醯 (33%)，為淡黃色油。

步驟 E

於上述步驟 D 中所製成之氯化噻吩磺醯 (270 毫克，0.926

毫莫耳)，在 15 毫升二氯甲烷中之經攪拌溶液內，於室溫下添加三乙胺，接著添加 N-甲基-第三丁胺 (0.25 毫升，2.094 毫莫耳)。20 小時後，將混合物以 50 毫升二氯甲烷稀釋，並以 H_2O 及鹽水洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀殘留物，使其藉預備之 TLC 純化 (二氯甲烷作為溶離劑)，而得 73 毫克標題溴磺醯胺 (23%)，為幾乎無色油。

步驟 F

於單頸圓底燒瓶中，添加溴-磺醯胺 (73 毫克，0.2133 毫莫耳，得自上述步驟 E)、醋酸鈹 (5 毫克，0.0223 毫莫耳)、BINAP (0.03212 毫莫耳)、碳酸鈹 (139 毫克，0.4266 毫莫耳) 及二苯甲酮亞胺 (0.06 毫升，0.358 毫莫耳)。將混合物經由室內真空抽氣，並以氮再充填。添加 3 毫升無水甲苯。將混合物再一次抽氣，以氮再充填，及於回流下加熱 2.5 天。於冷卻至室溫後，添加二氯甲烷 (50 毫升)，使混合物經過 Celite® 墊片過濾，以二氯甲烷沖洗。過濾，於真空中濃縮，而得 205 毫克 (粗製物， $\text{MH}^+ = 443.1$) 所要之亞胺產物，為深褐色油，使用於下一步驟，無需純化。

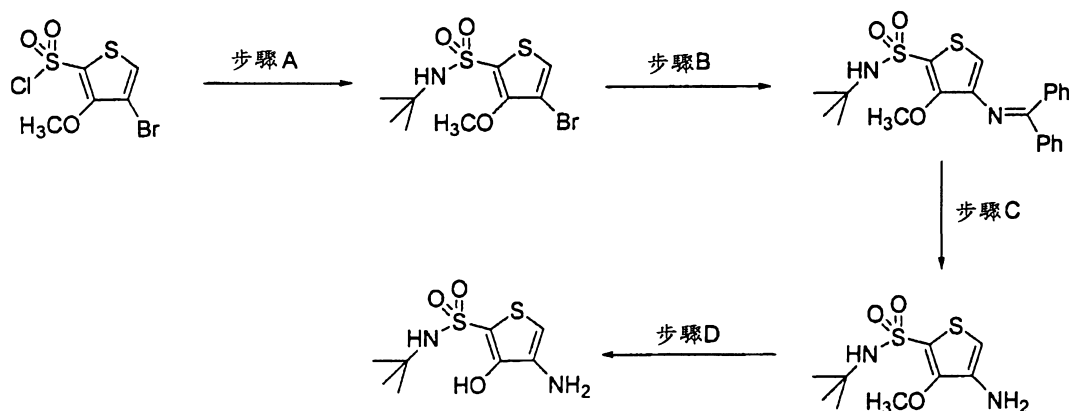
步驟 G

使得自上述步驟 F 之亞胺 (205 毫克，粗製物，0.2133 毫莫耳) 溶於 5 毫升甲醇中，並添加醋酸鈉 (81 毫克，0.9873 毫莫耳)，接著為羥胺鹽酸鹽 (68 毫克，0.98 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 6.5 小時，藉由添加 10 毫升 1.0 M NaOH 水溶液使反應淬滅。以二氯甲烷 (30 毫升 x 3) 萃取含水混合物。將萃液合併，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中濃

縮成暗黃色油，使其藉預備之TLC純化(二氯甲烷-甲醇=100:1, v/v)，而得34毫克(57%，歷經兩個步驟， $MH^+=279.0$)甲氧基-噻吩磺醯胺，為淡黃色油，於靜置時固化。

步驟H

於氫化鈉(60%，45毫克，1.13毫莫耳)在3毫升無水N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中之經攪拌懸浮液內，逐滴添加乙硫醇(0.1毫升，1.34毫莫耳)。10分鐘後，混合物轉變成透明溶液，將1毫升此溶液取至注射器中，並逐滴添加至甲氧基-噻吩磺醯胺在1毫升DMF中之經攪拌溶液內。將混合物加熱至高達95°C，並持續3.5小時。於冷卻後，將混合物倒入20毫升1.0 M NaOH水溶液中。以二氯甲烷(30毫升x3)洗滌含水混合物。將有機洗液合併，以1.0 M NaOH水溶液(15毫升)與H₂O(15毫升)再萃取。將水層與含水萃液合併，使用1.0 M HCl水溶液調整至pH~6，及以二氯甲烷(75毫升x3)萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及在真空中濃縮成暗黃色油。使此油溶於醋酸乙酯(50毫升)中，以H₂O(10毫升x2)與鹽水(10毫升)洗滌。使有機溶液脫水乾燥(Na₂SO₄)，並於真空中濃縮，而得36毫克(100%， $MH^+=265.0$)羥基-噻吩磺醯胺，為黃色油。

製備實例 1315步驟 A

按照製備實例 1314 步驟 E 中所述之程序，氯化 4-溴基-3-甲氧基-2-噻吩-磺醯 (190 毫克，0.65 毫莫耳，可得自製備實例 1314 步驟 D)，在以三乙胺 (0.28 毫升，2.0 毫莫耳) 與第三-丁基胺 (0.15 毫升，1.43 毫莫耳)，於 10 毫升二氯甲烷中處理時，係被轉化成標題第三-丁基磺醯胺 (56 毫克，26%， $MH^+ = 328.1$)。

步驟 B

利用製備實例 1314 之步驟 F 中所述之程序，使可得自上述步驟 A 之第三-丁基磺醯胺 (98 毫克，0.3 毫莫耳)，轉化成亞胺產物 (296 毫克，粗製， $MH^+ = 429.1$)。

步驟 C

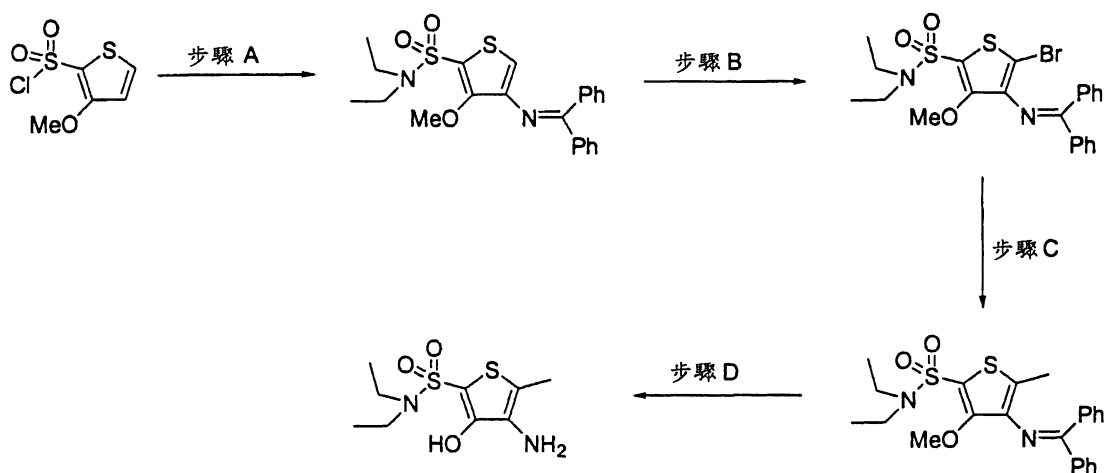
利用製備實例 1314 之步驟 G 中所述之程序，使亞胺產物 (296 毫克，粗製物，~0.3 毫莫耳) 轉變成所要之噻吩-胺 (23 毫克，30%，歷經兩個步驟， $MH^+ = 265.0$)。

步驟 D

若吾人應用製備實例 1314 之步驟 H 中所提出之程序，但使

用可得自上述步驟C之噻吩胺，則吾人係獲得標題羥基噻吩磺醯胺。

製備實例 1316



步驟 A

按照製備實例 13.29 步驟 B 至 F 中所提出之程序，但使用二乙胺，使氯化 3-甲氧基-2-噻吩磺醯(可得自製備實例 13.29 步驟 A)，轉化成標題二乙基磺醯胺基噻吩亞胺($MH^+ = 429.1$)。

步驟 B

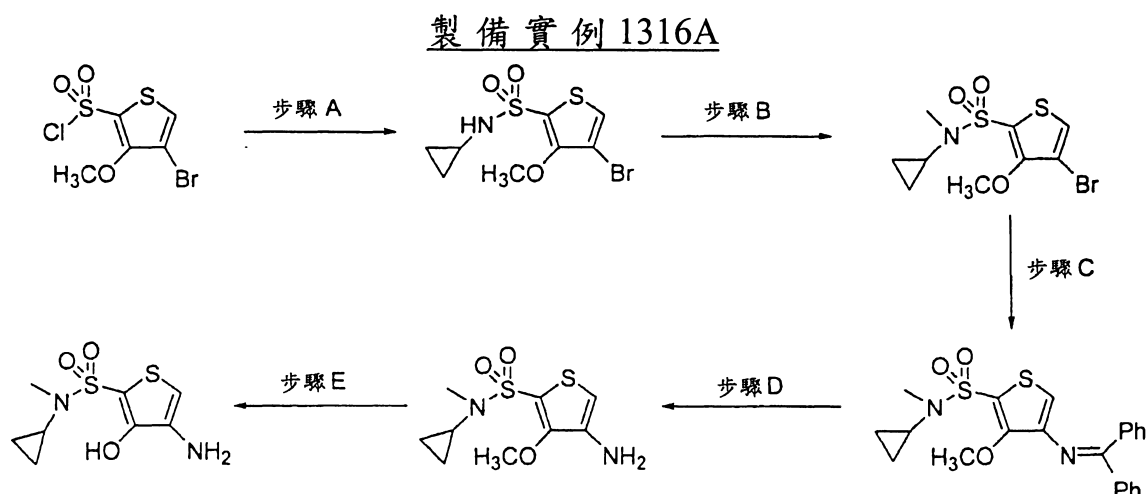
使可得自上述步驟 A 之噻吩-亞胺(1.5 克，3.5 毫莫耳)溶於 30 毫升 CH_2Cl_2 中，並添加碳酸鉀(1.2 克，8.70 毫莫耳)，接著逐滴添加溴(0.32 毫升，6.25 毫莫耳)。於攪拌 2 天後，添加 H_2O 。分離兩液層。以 CH_2Cl_2 (50 毫升 x 2) 萃取水層。將有機層合併，以 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(40 毫升 x 2)與鹽水(40 毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮成深褐色油。將此油藉預備之 TLC 分離(CH_2Cl_2 作為溶離劑)，而得 0.96 克(54%)所要之溴-亞胺，為鮮黃色油($M^+ = 507$, $M + 2 = 509$)。

步驟 C

使可得自上述步驟B之溴-亞胺(0.95克，1.87毫莫耳)溶於15毫升無水THF中，在 -78°C 浴中冷卻，並沿著燒瓶側壁，以正-丁基鋰在己烷中之2.5 M溶液(1.2毫升，3.0毫莫耳)逐滴處理。30分鐘後，逐滴添加碘甲烷(0.35毫升，5.62毫莫耳)。使反應持續5小時，於此段時間內，使冷卻浴慢慢溫熱至 0°C 。使混合物藉由 H_2O (25毫升)淬滅，並以 CH_2Cl_2 (50毫升x2)萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得0.93克(粗製物， $>100\%$)所要之甲基化亞胺，為暗黃色油($\text{MH}^+ = 443.1$)。

步驟D

利用製備實例13.29之步驟G中所述之程序，使在上述步驟C中所製成之粗製甲基-亞胺(0.93克)，轉化成甲基-羥基-胺(0.21克，41%， $\text{MH}^+ = 265.0$)。



步驟A

按照製備實例1314步驟E中所述之程序，但使用環丙基胺，自氯化4-溴基-3-甲氧基-2-噻吩-磺醯(可得自製備實例1314步驟D)製成標題環丙基-磺醯胺。

步驟 B

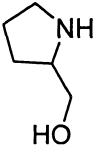
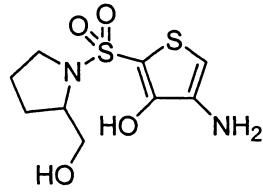
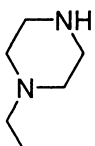
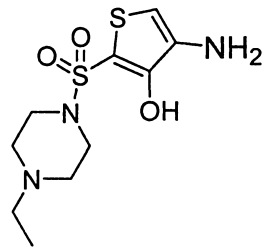
將可得自上述步驟 A 之環丙基-磺醯胺，以碳酸鉀與碘甲烷在回流之丙酮中處理，獲得 N-甲基-N-環丙基磺醯胺。

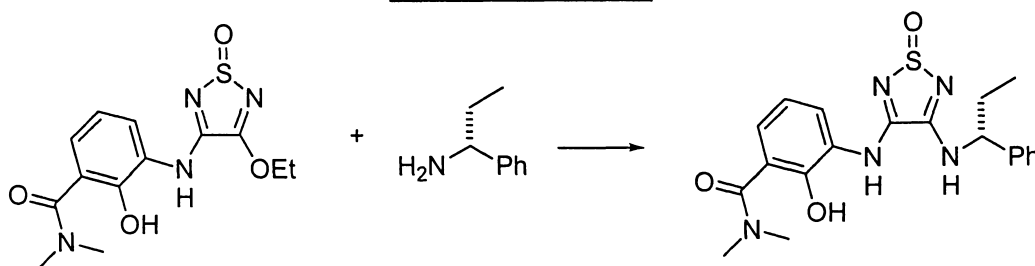
步驟 C、D、E

按照製備實例 1314 步驟 F 至 H 中所提出之程序，使得自上述步驟 B 之 N-甲基-N-環丙基磺醯胺，轉化成羥基-胺基-噻吩磺醯胺 ($MH^+ = 249.0$)。

製備實例 1317-1318

可按照製備實例 1314 中所提出之程序，但使用市購可得之胺類，製成下表中所示之羥胺基噻吩產物。

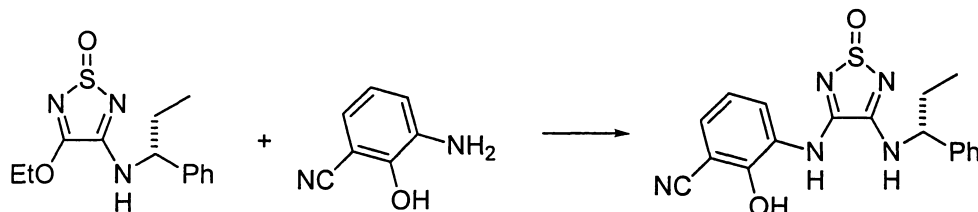
製備實例	胺	產物
1317		
1318		

製備實例 2000

將得自製備實例 22.1 之噻二唑氧化物 (55 毫克，0.17 毫莫耳)，在具有二異丙基乙胺 (100 微升) 之甲醇 (2 毫升) 中，添

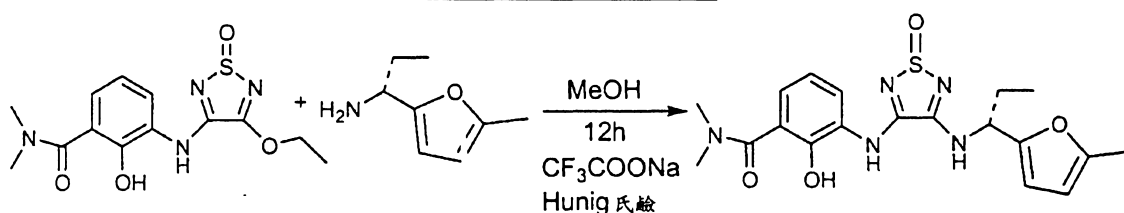
加至 R-2-苯基丙胺 (0.024 毫升, 0.17 毫莫耳) 內。將反應混合物於 100W 下微波 4 小時, 然後, 藉預備之 HPLC 純化。濃縮所要之溶離份, 獲得純產物 (12.4 毫克, 18%)。MH⁺=413.9.

製備實例 2001



將得自製備實例 22.2 之噻二唑氧化物 (56 毫克, 0.2 毫莫耳), 在具有二異丙基乙胺 (100 微升) 之甲醇 (2 毫升) 中, 添加至 2-氨基-6-氰基酚 (27 毫克, 0.2 毫莫耳) 內。將反應混合物於 100W 下微波 24 小時, 然後, 藉預備之 HPLC 純化。濃縮所要之溶離份, 獲得純產物 (11 毫克, 15%)。MH⁺=367.9.

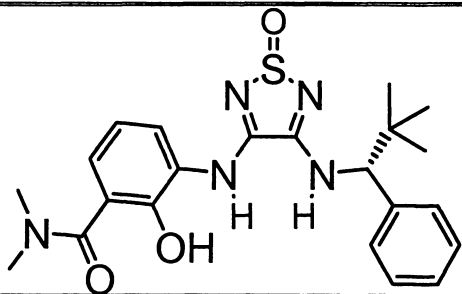
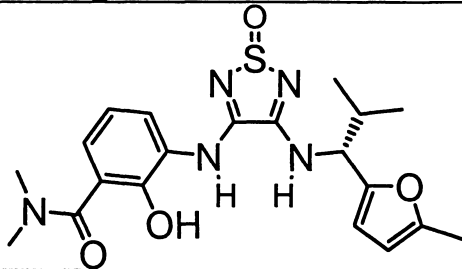
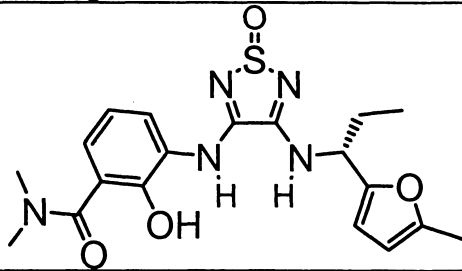
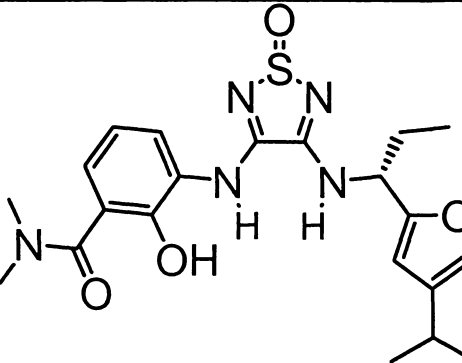
製備實例 2001A

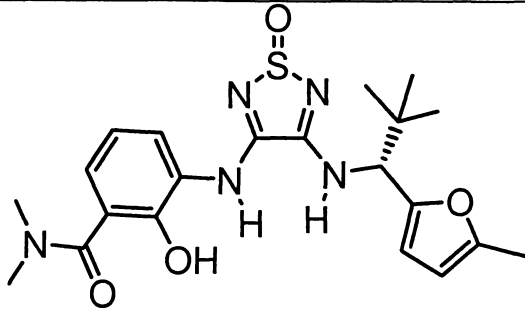
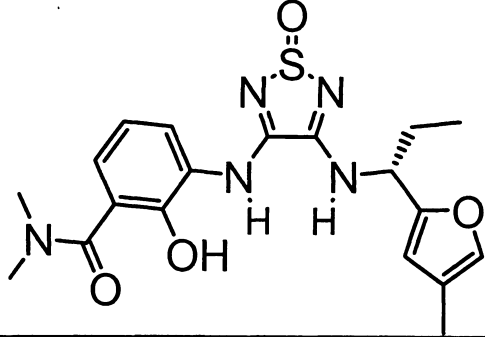
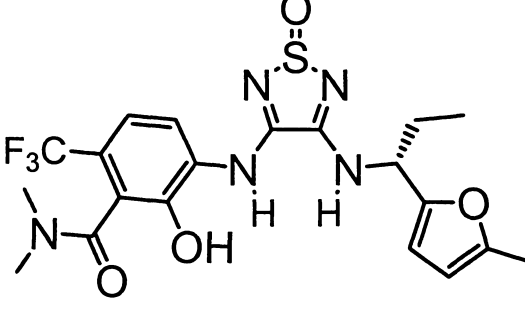
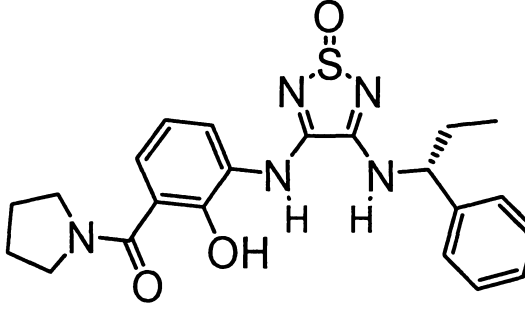
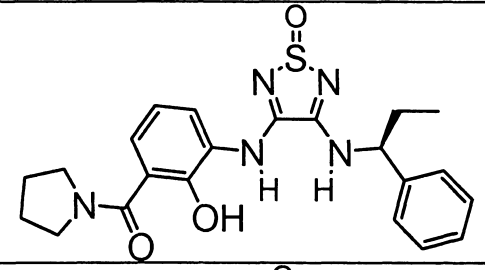
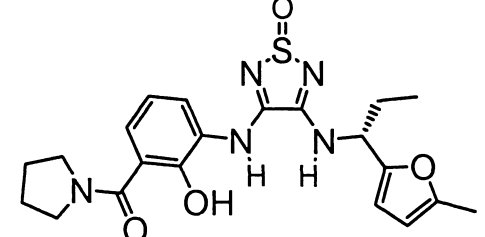


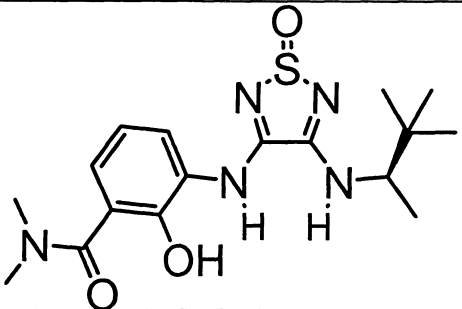
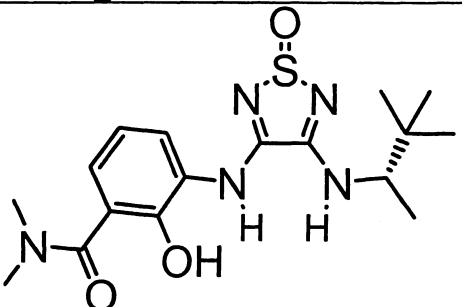
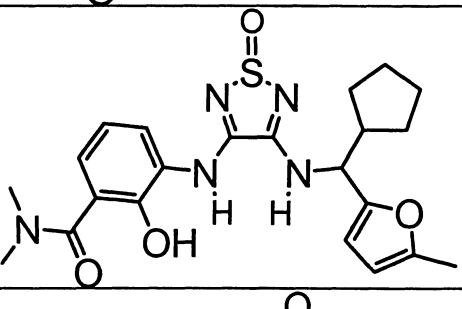
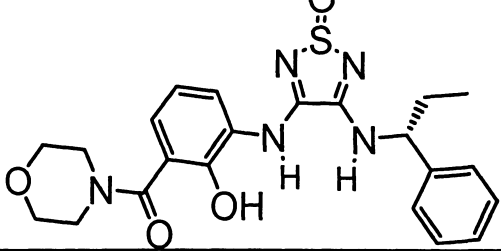
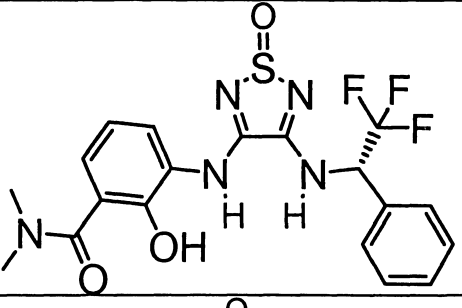
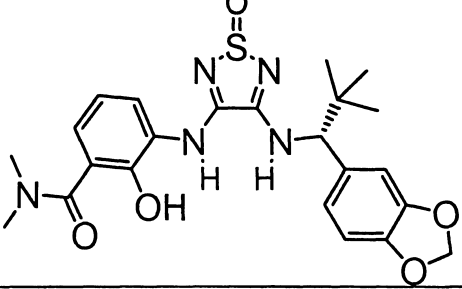
於得自製備實例 22.1 之噻二唑單氧化中間物 (100 毫克, 0.3086 毫莫耳) 與得自製備實例 75.1 之呋喃基胺 (43 毫克, 0.3086 毫莫耳), 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液內, 添加三氟醋酸鈉 (84 毫克, 0.6172 毫莫耳), 接著逐滴添加二異丙基乙胺 (80 毫克, 0.6172 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜, 於減壓下移除溶劑, 及使產物藉由預備之薄層層析純化, 使用二氯甲烷-甲醇 (20:1), 獲得化合物, 為白色固體。(產量: 98 毫克, 74%, 熔點 = 140°C)

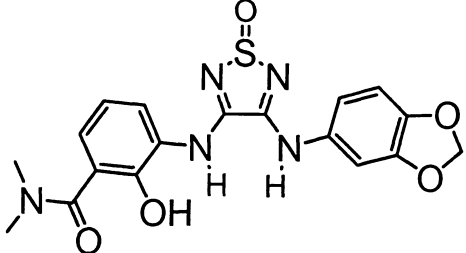
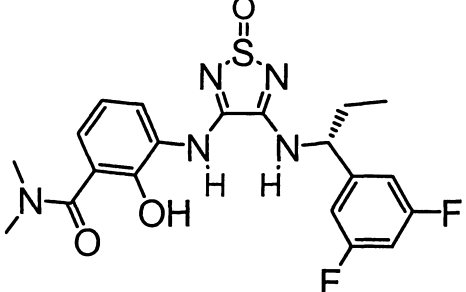
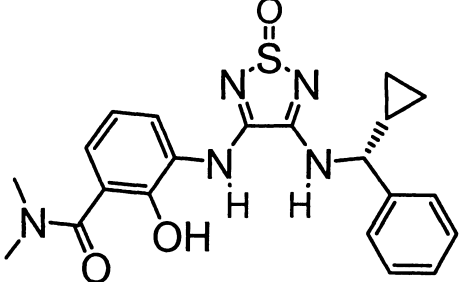
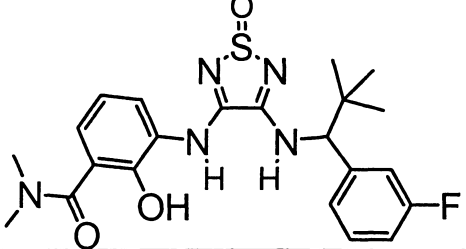
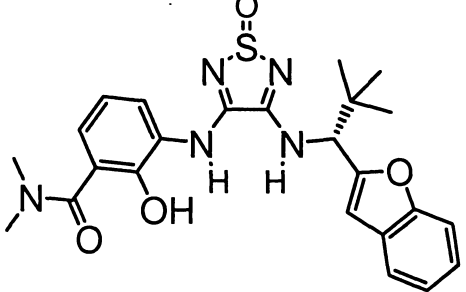
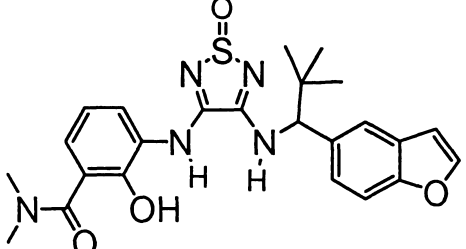
製備實例 2001.2-2001.55

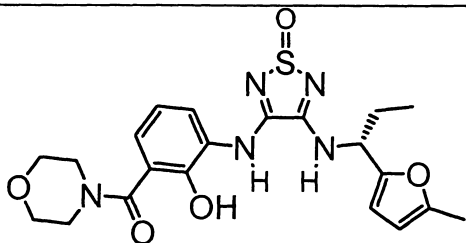
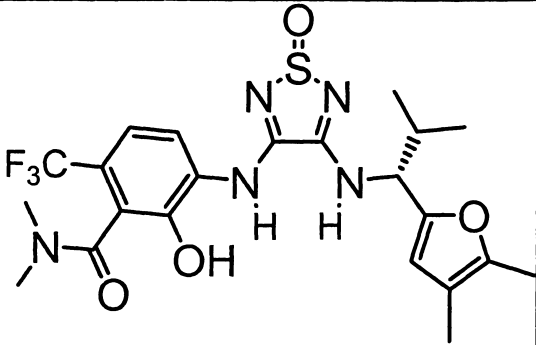
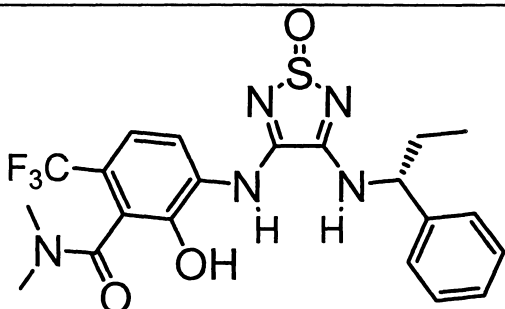
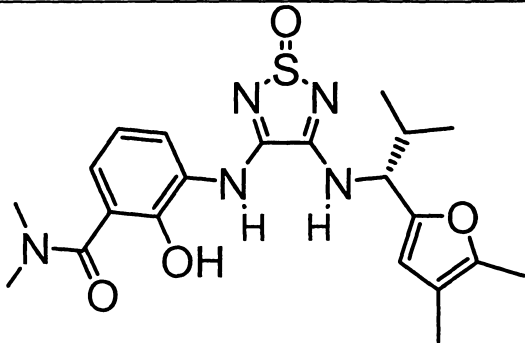
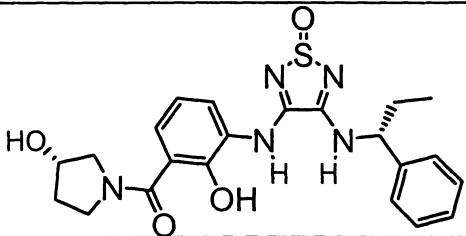
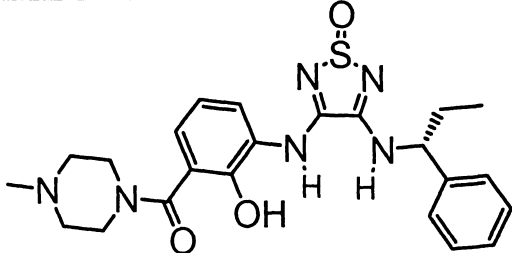
按照類似製備實例 2000 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之胺與噻二唑氧化中間物，製成下表中之噻二唑氧化產物。"Comm. Available" 表示"市購可得"。

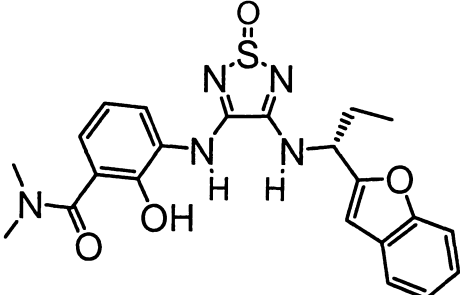
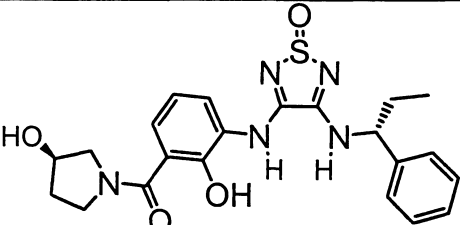
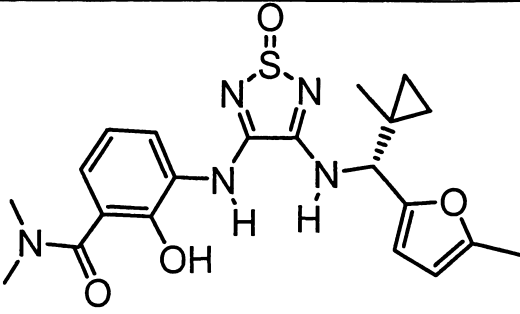
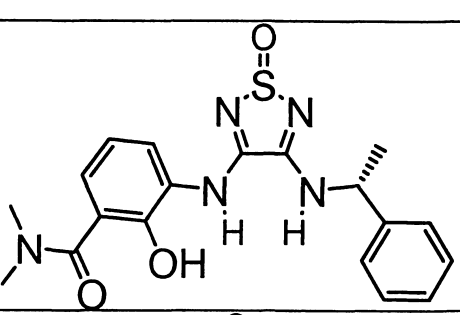
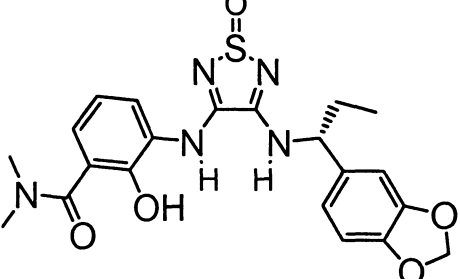
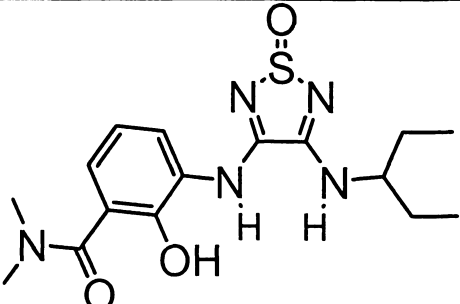
實例	噻二唑 氧化中間 物之製備 實例	胺之 製備 實例	產物	1. 產率 2. 熔點 (°C) 3. MH ⁺
2001.2	22.1	74		1. 15% 3. 442
2001.3	22.1	75.45		以粗製物 使用
2001.4	22.1	75.1		1. 62% 3. 417.9
2001.5	22.1	75.9		1. 9% 2. 110 3. 446

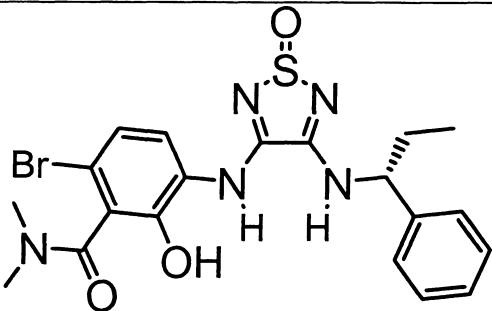
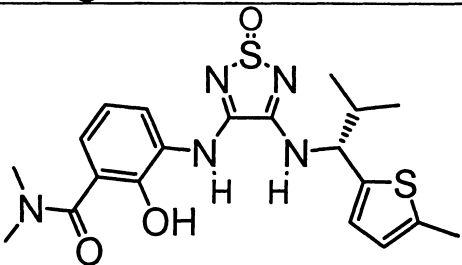
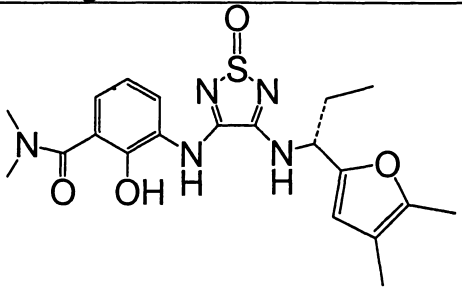
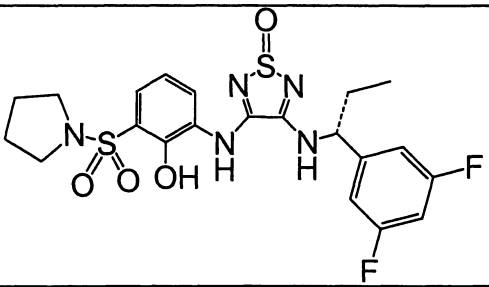
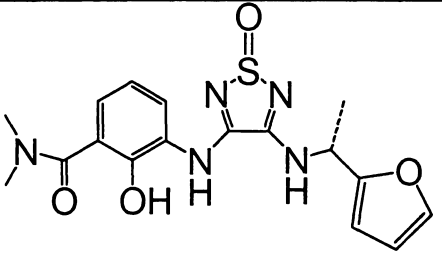
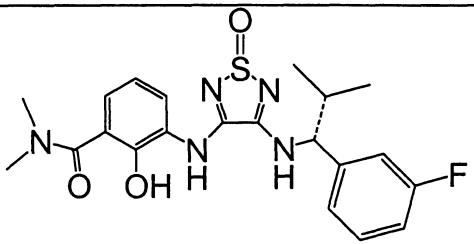
2001.6	22.1	75.44		1. 11% 3. 446
2001.7	22.1	75.49		1. 6% 2. 107 3. 418
2001.8	23.1	75.1		1. 32% 3. 486
2001.9	23.9	64.1		1. 32% 2. 156 3. 440
2001.10	23.9	64.2		以粗製物 使用
2001.11	23.9	75.1		以粗製物 使用

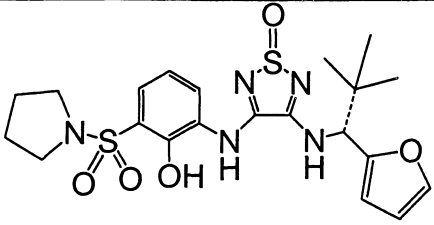
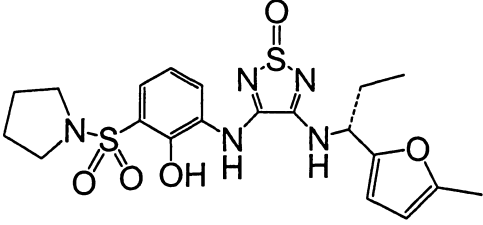
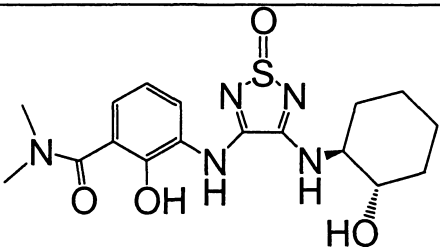
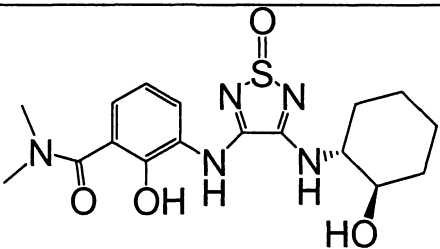
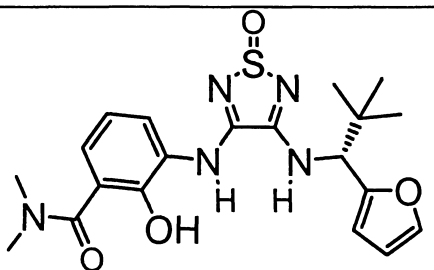
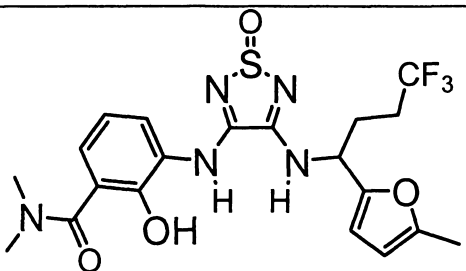
2001.12	22.1	64.4		1.50% 2. 171 3. 380
2001.13	22.1	64.3		1. 49% 2. 171 3. 380
2001.14	22.1	51.26		以粗製物 使用
2001.15	22.2	1308		1. 28% 3. 456.1
2001.16	22.1	13.18		以粗製物 使用
2001.17	22.1	75.60		以粗製物 使用

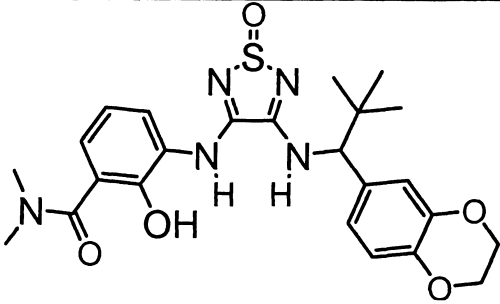
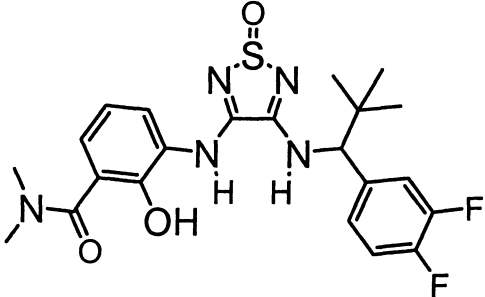
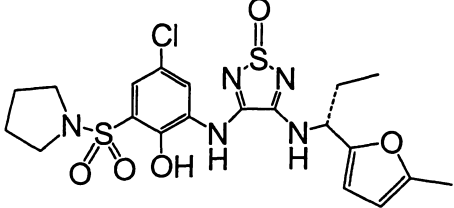
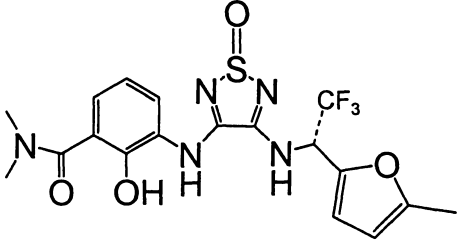
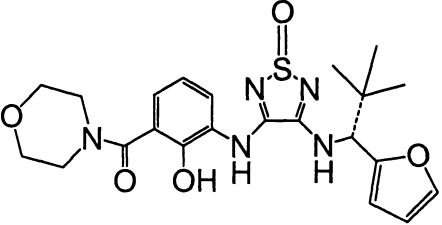
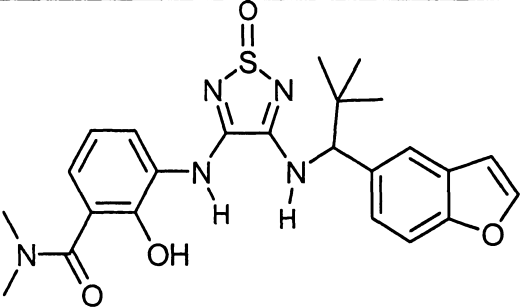
2001.18	22.1	64.5		以粗製物 使用
2001.19	22.1	75.29		以粗製物 使用
2001.20	22.1	72		以粗製物 使用
2001.21	22.1	75.34		以粗製物 使用
2001.22	22.1	75.62		以粗製物 使用
2001.23	22.1	75.92		1.25% 2. 102 3. 482

2001.24	23.3	75.1		1. 9% 2. 145 3. 460
2001.25	23.1	75.61		1. 24% 3. 514
2001.26	23.1	64.1		1. 42% 3. 482
2001.27	22.1	75.61		1. 37% 2. 172 3. 446
2001.28	22.2	2		1. 49% 3. 456
2001.29	22.2	145		1. 50% 2. 469

2001.30	22.1	75.63		1. 9% 3. 454
2001.31	22.2	1307		1. 60% 3. 456
2001.32	22.1	623		1. 31% 2. 60 3. 444
2001.33	22.1	64.12		1. 6% 3. 400
2001.34	22.1	75.27		1. 11% 3. 457.9
2001.35	22.1	64.6		1. 25% 3. 366

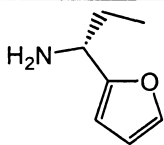
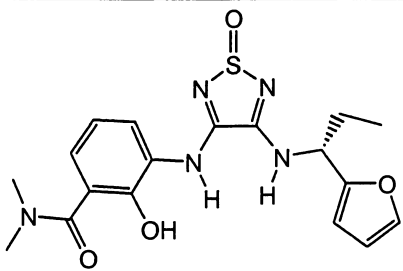
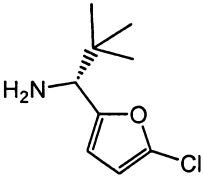
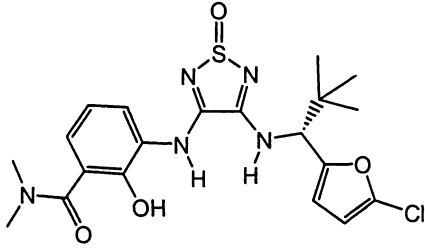
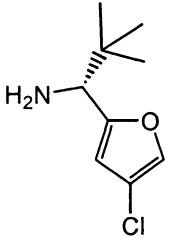
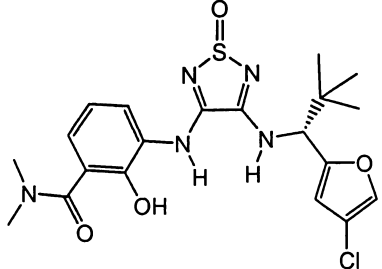
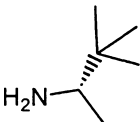
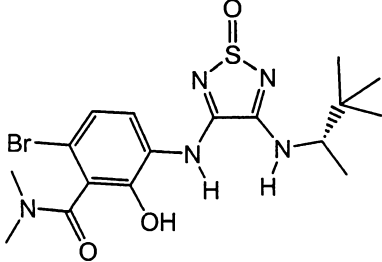
2001.36	23.8	64.1		1. 7% 3. 491.9
2001.39	22.1	75.19		以粗製物 使用
2001.40	22.1	75.38		1. 37% 2. 149 3. 432.1
2001.41	23.9	75.29		1. 71% 2. 90 3. 512.1
2001.42	22.1	75.68		1. 63 2. 152 3. 390.1
2001.43	22.1	75.31		1. 59% 2. 150 3. 446

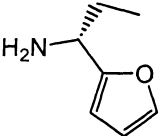
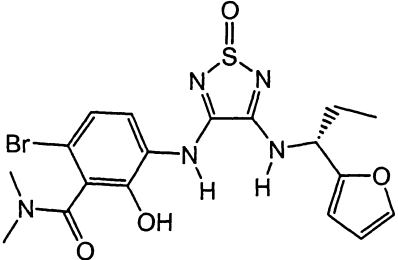
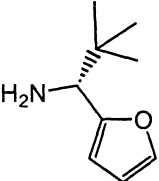
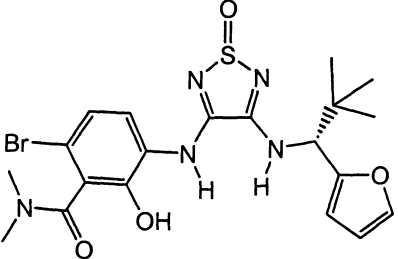
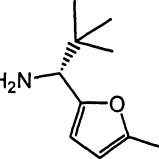
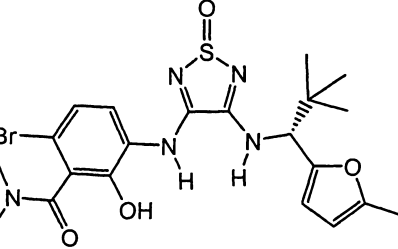
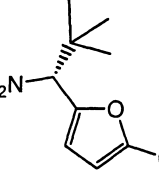
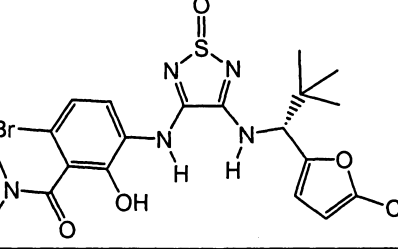
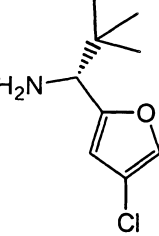
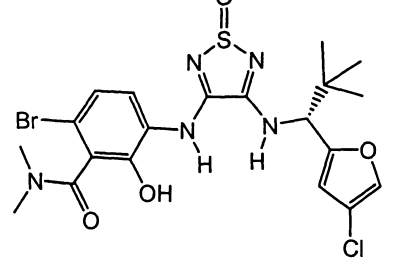
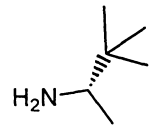
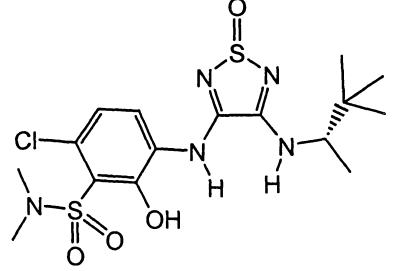
2001.44	23.9	75.64		1. 42% 2. 178 3. 494.1
2001.45	23.9	75.1		1. 48% 2. 182 3. 480.1
2001.46	22.1	市購 可得		1. 82% 2. 80 3. 394.1
2001.47	22.1	市購 可得		1. 87 2. 80 3. 394.1
2001.48	22.1	75.64		1. 32% 2. 149 3. 432.1
2001.49	22.1	13.25		1. 70% 2. 110 3. 486.1

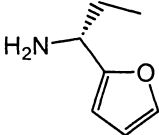
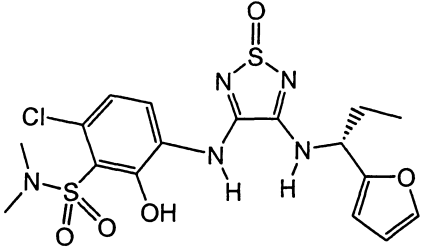
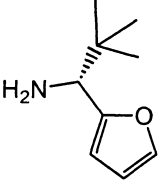
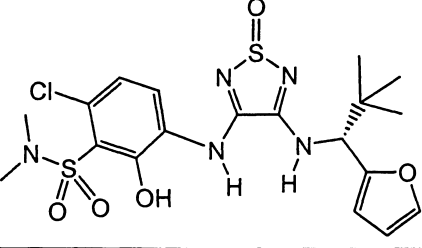
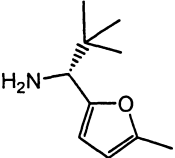
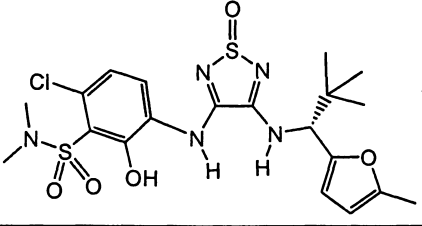
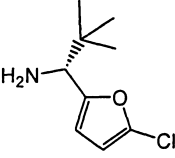
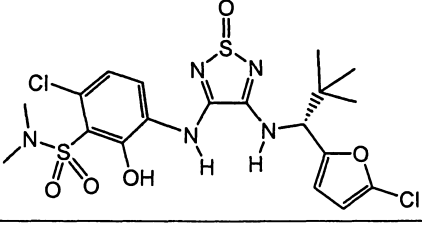
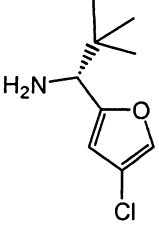
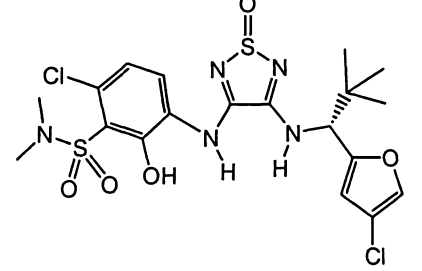
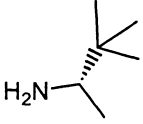
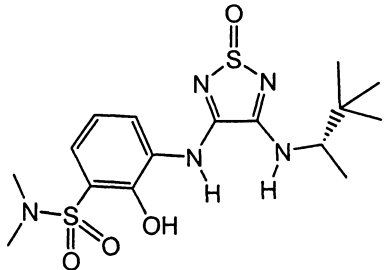
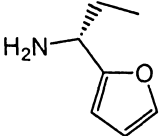
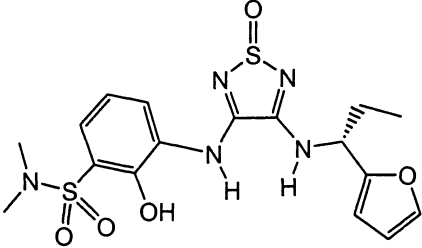
2001.50	22.1	51.22		1. 53% 2. 188 3. 500.1
2001.51	22.1	51.21		1. 10% 2. 120 3. 478.1
2001.52	23.10	75.1		以粗製物 使用
2001.53	22.1	13.11		以粗製物 使用
2001.54	23.3	75.64		以粗製物 使用
2001.55	22.1	75.92		1. 25% 2. 102 3. 482

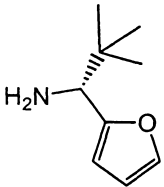
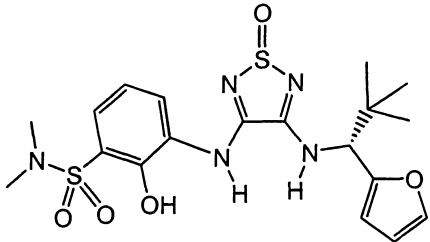
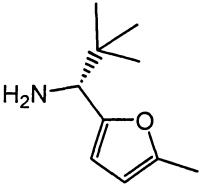
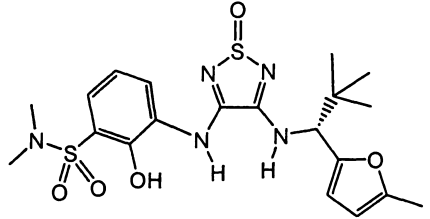
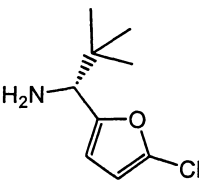
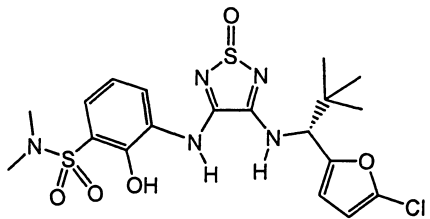
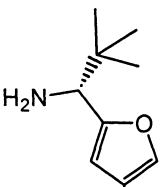
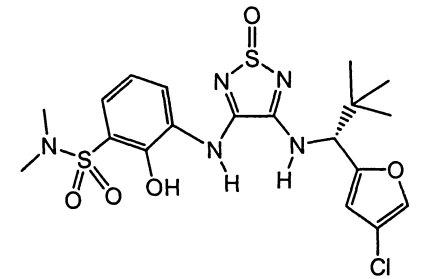
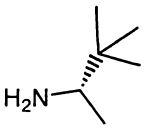
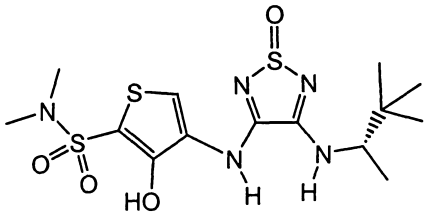
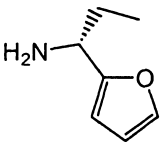
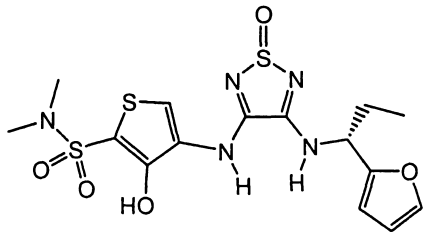
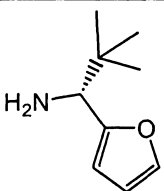
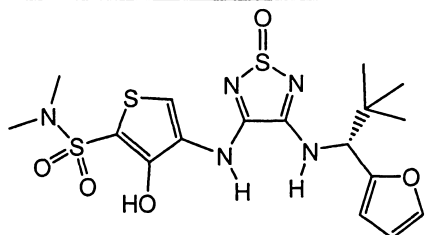
製備實例 2203-2245

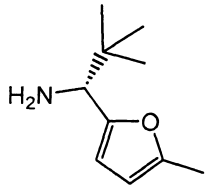
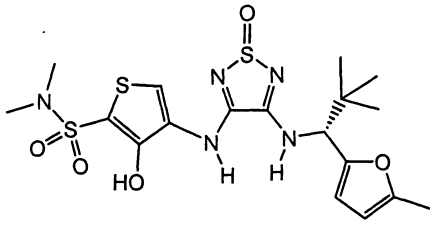
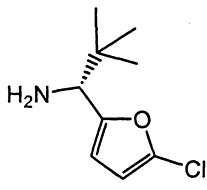
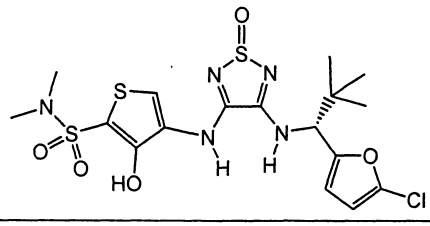
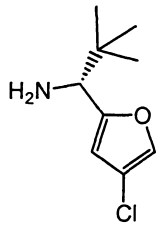
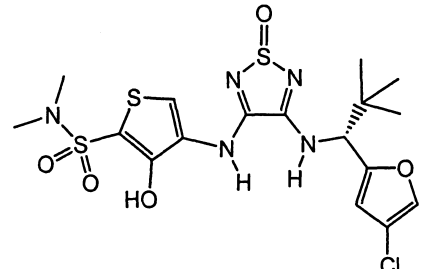
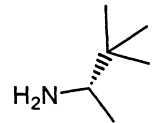
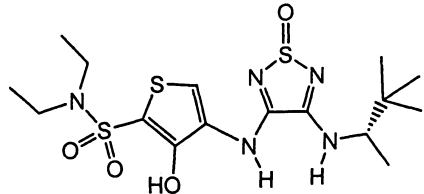
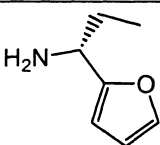
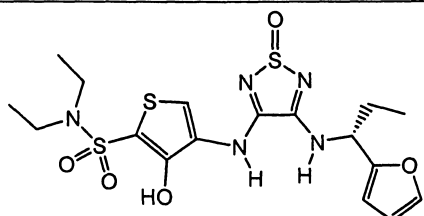
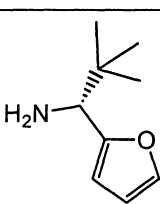
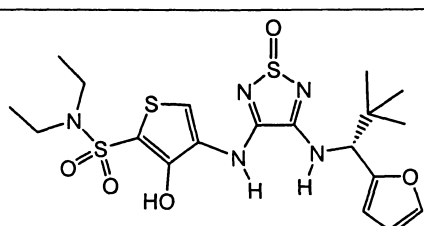
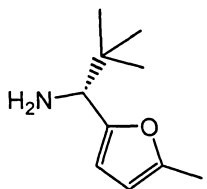
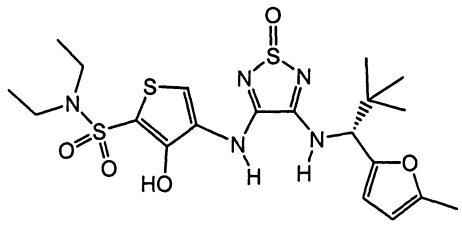
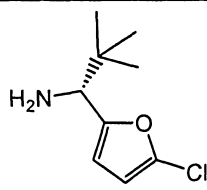
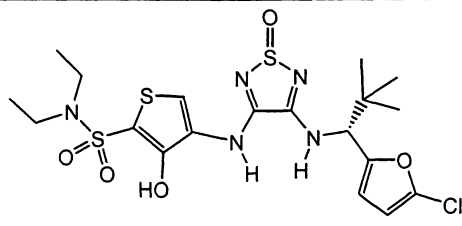
若吾人按照類似製備實例 2001A 中所提出之程序，但使用得自下表中所示之市購可得(或所製成)胺與製備實例之噻二唑氧化中間物，並將反應混合物於室溫下攪拌達到回流，則可獲得下表中之噻二唑氧化產物。

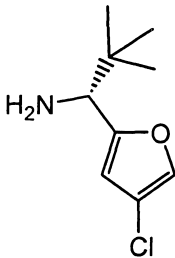
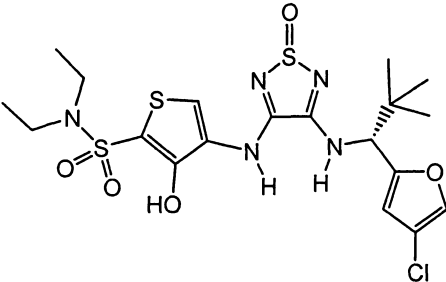
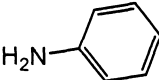
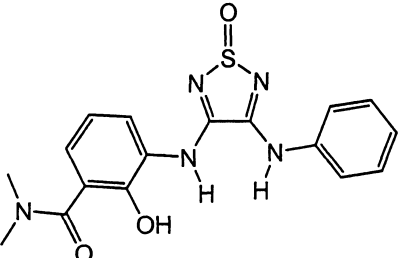
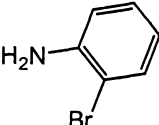
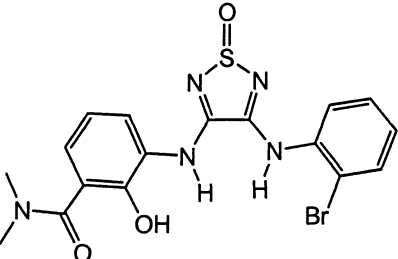
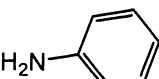
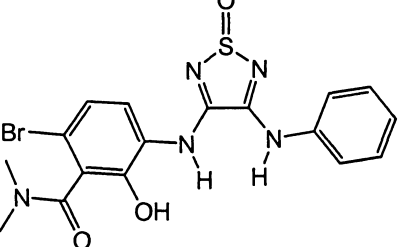
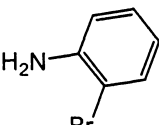
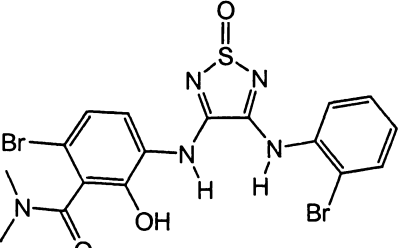
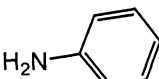
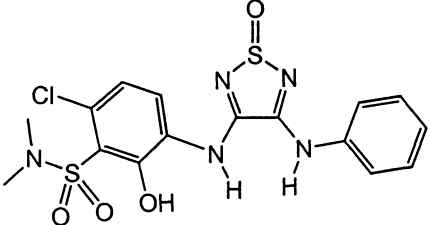
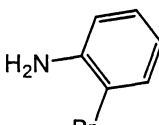
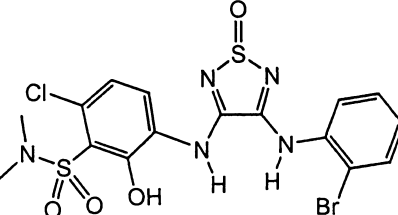
製備實例	噻二唑氧化中間物之製備實例	胺	產物
2203	22.1		
2206	22.1		
2207	22.1		
2208	22.3		

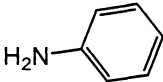
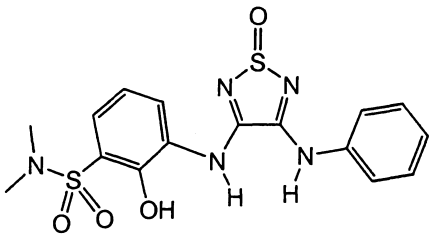

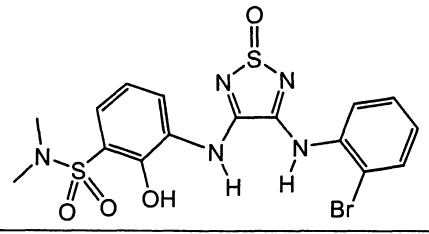
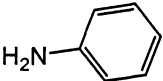
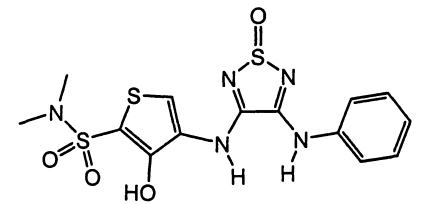

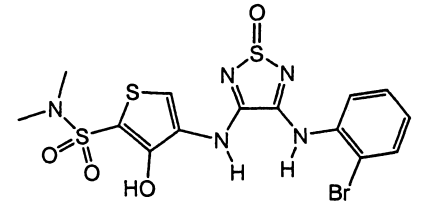
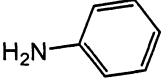
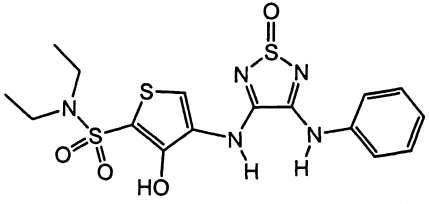
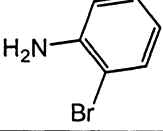
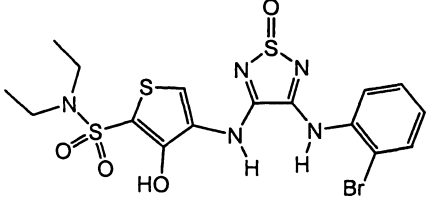
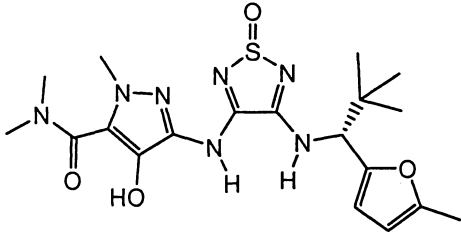
2209	22.3		
2210	22.3		
2211	22.3		
2212	22.3		
2213	22.3		
2214	22.4		

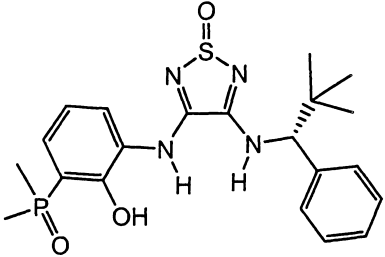
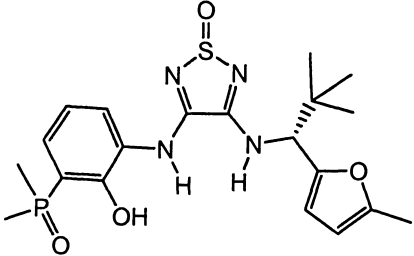
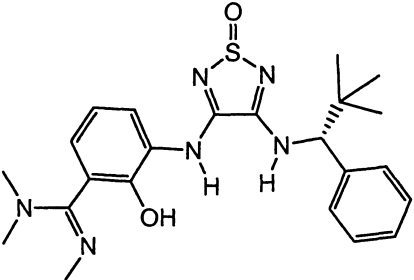
2215	22.4		
2216	22.4		
2217	22.4		
2218	22.4		
2219	22.4		
2220	22.5		
2221	22.5		

2222	22.5		
2223	22.5		
2224	22.5		
2225	22.5		
2226	22.6		
2227	22.6		
2228	22.6		

2229	22.6		
2230	22.6		
2231	22.6		
2232	22.7		
2233	22.7		
2234	22.7		
2235	22.7		
2236	22.7		

2237	22.7		
2238	22.1		
2239	22.1		
2240	22.3		
2241	22.3		
2242	22.4		
2243	22.4		

2244	22.5		
2245	22.5		
2246	22.6		
2247	22.6		
2248	22.7		
2249	22.7		
2250	22.25	75.44	

2251A	22.23	74	
2251B	22.23	75.44	
2251C	22.24	74	

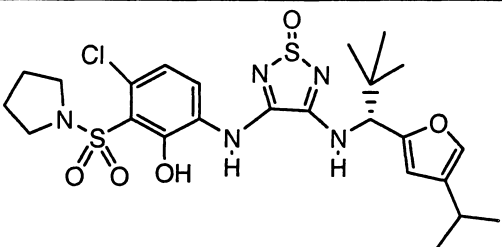
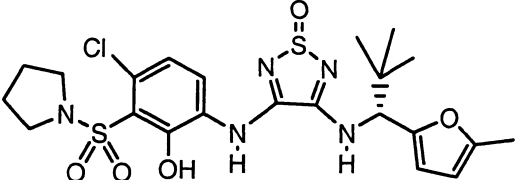
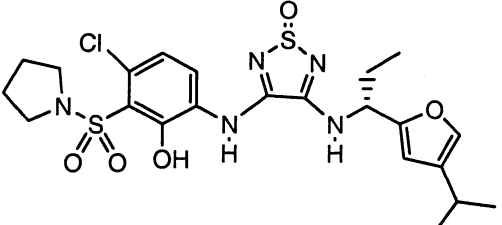
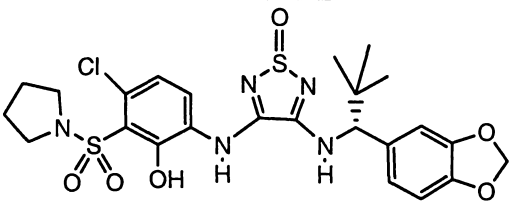
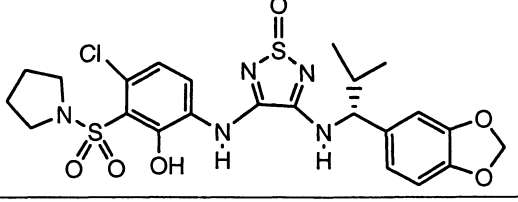
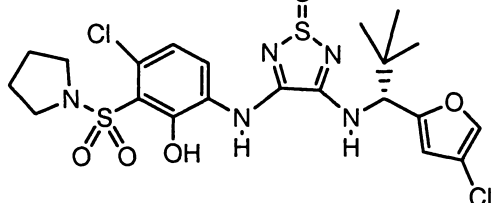
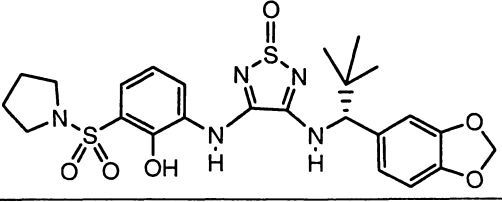
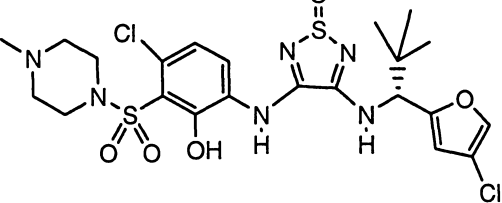
製備實例 2252-2373

若吾人按照類似製備實例 2201A 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之胺類(或下表中所示之市購可得胺類)，與得自下表中所示製備實例之噻二唑氧化中間物，並將反應混合物於室溫下攪拌達到回流，則可獲得下表中之噻二唑氧化產物。

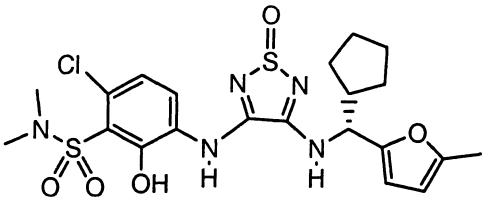
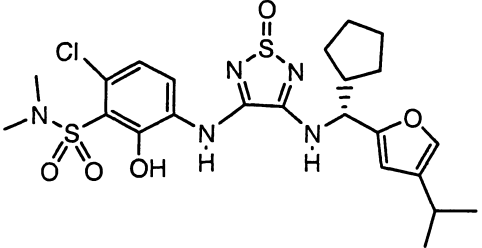
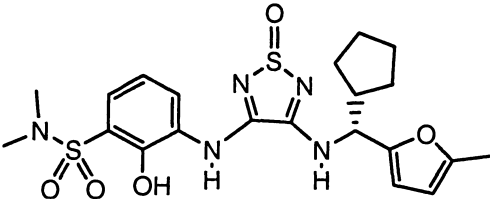
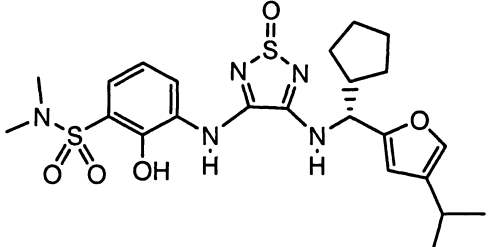
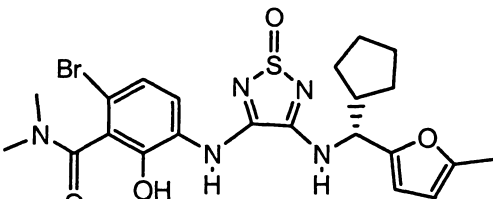
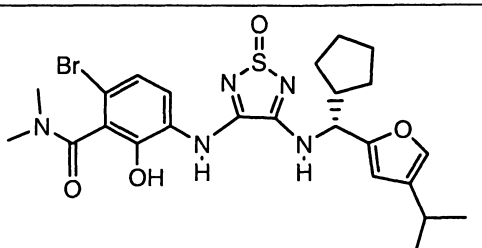
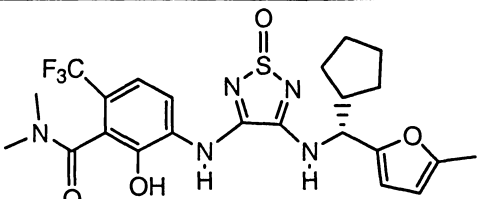
製備實例	製備實例 (噻二唑氧化中間物)	製備實例 (胺)	產物
2252	22.24	75.44	
2254	22.26	75.44	
2255	22.1	 (市購可得)	
2256	22.1	 (市購可得)	
2257	22.1	75.66	
2258	22.1	75.30	
2259	22.1	75.50	

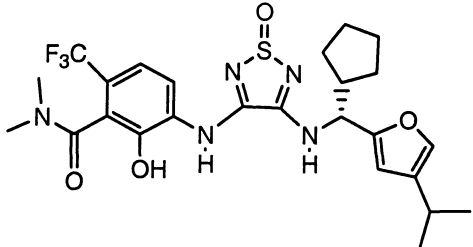
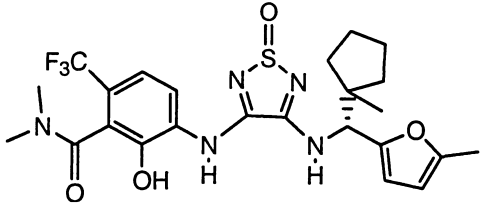
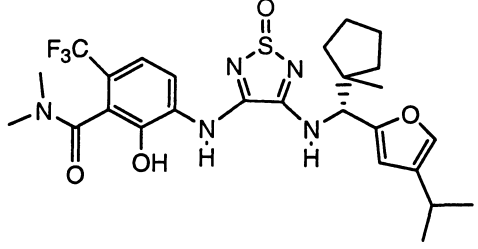
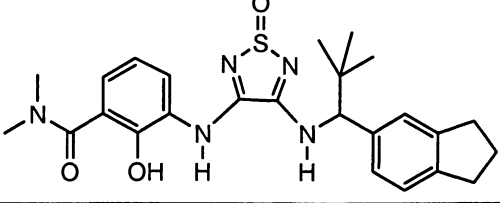
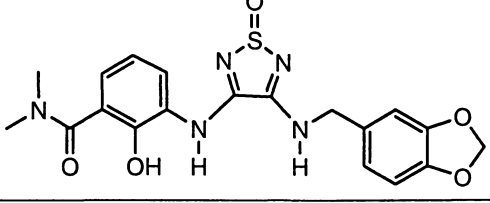
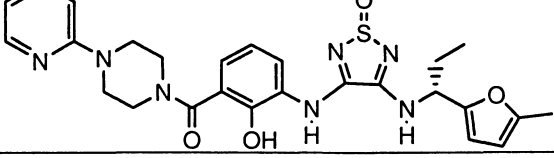
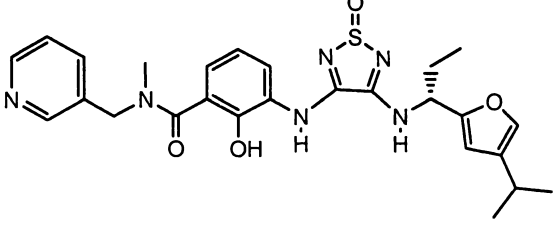
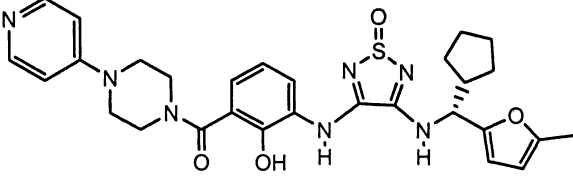
2260	22.1	603D	
2262	22.1	75.10	
2263	22.1	75.10E	
2264	22.29	75.44	
2265	22.39	603C	
2266	22.30	75.44	
2267	22.6	75.1	
2268	22.6	75.9	

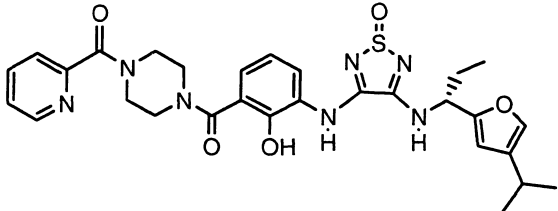
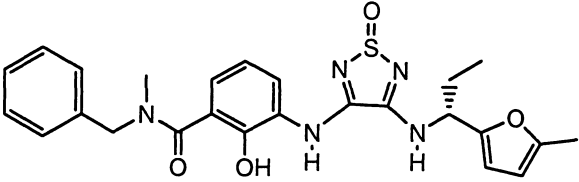
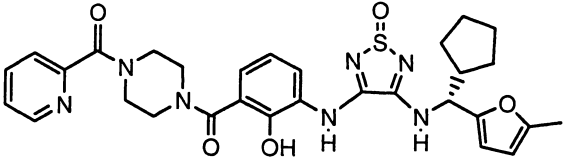
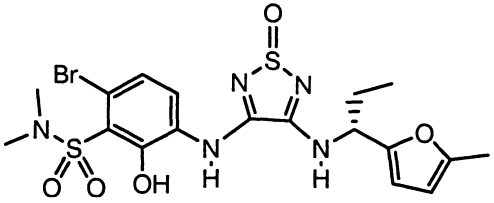
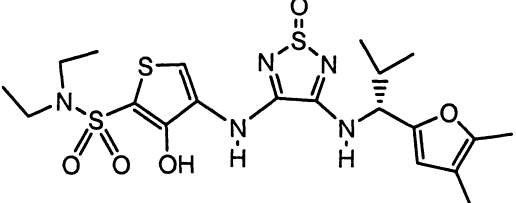
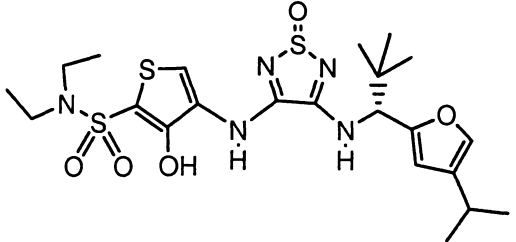
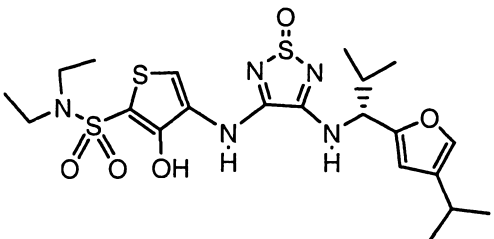
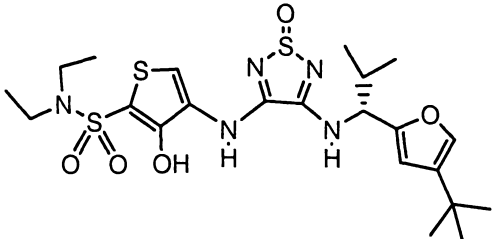
2269	22.39	75.44	
2270	22.6	75.61	
2271	23.9	75.44	
2272	22.27	75.44	
2273	22.28	75.10	
2274	22.28	75.61	
2275	22.31	75.44	
2276	22.32	75.61	

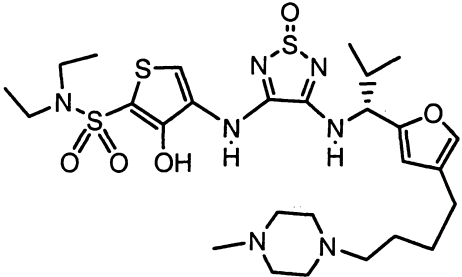
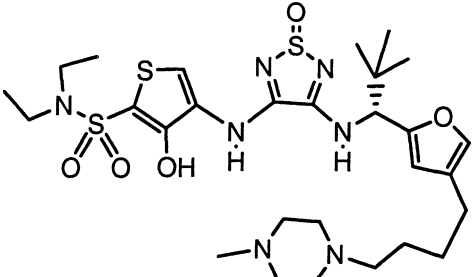
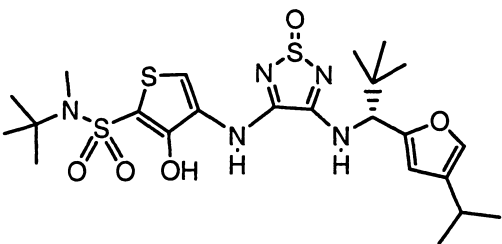
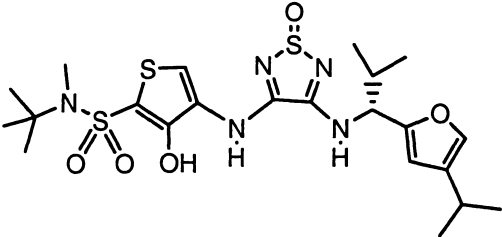
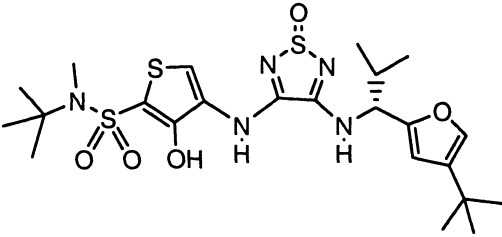
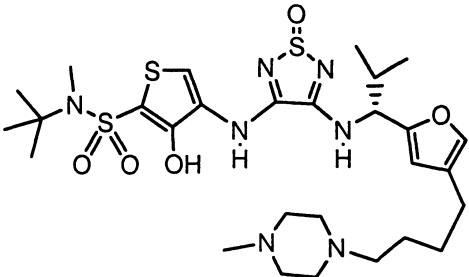
2277	22.32	75.10	
2278	22.32	75.44	
2279	22.32	75.9	
2280	22.32	75.60	
2281	22.32	75.30	
2282	22.32	75.52	
2283	22.47	75.60	
2284	22.34	75.52	

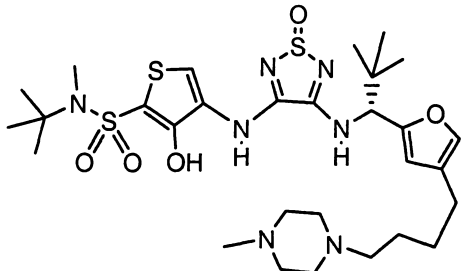
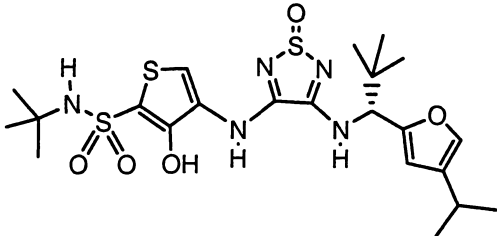
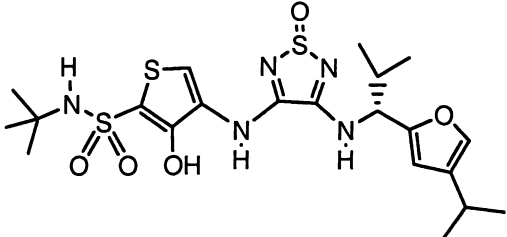
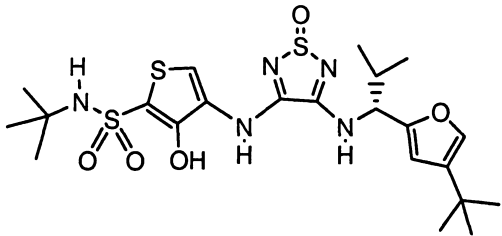
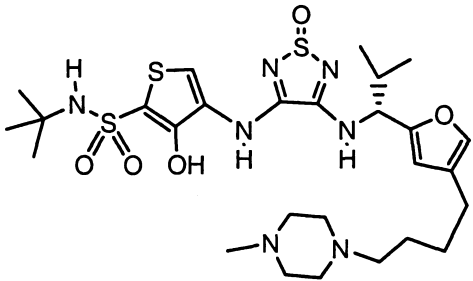
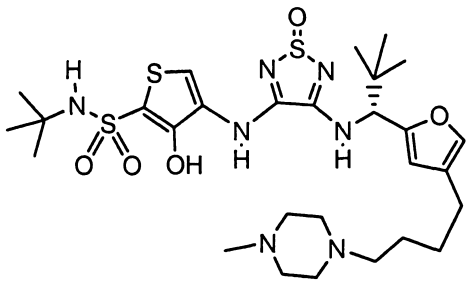
2285	22.48	75.44	
2286	22.1	75.67	
2287	22.36	75.44	
2289	22.41	75.44	
2291	22.32	75.201	
2292	22.32	75.200	
2293	22.47	75.201	
2294	22.47	75.200	

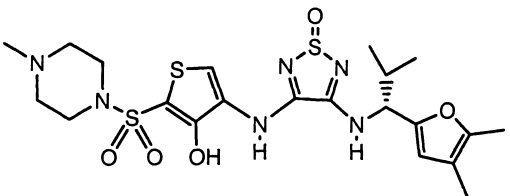
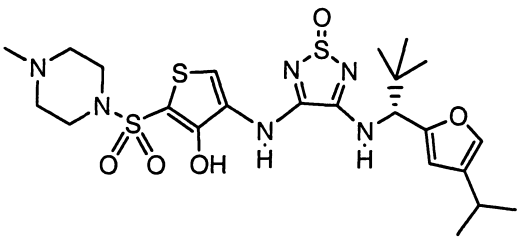
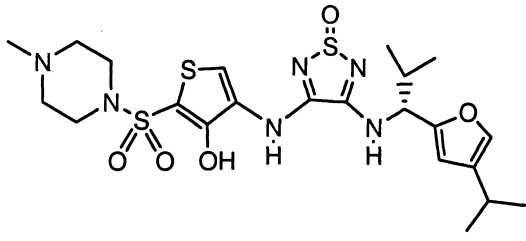
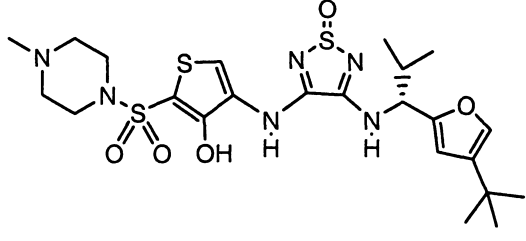
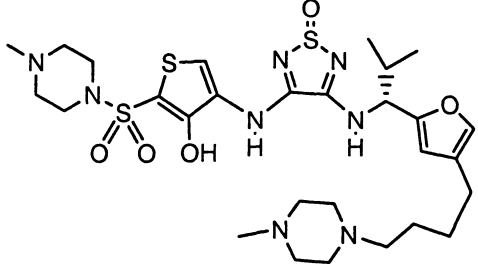
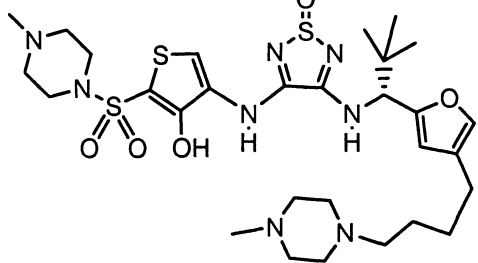
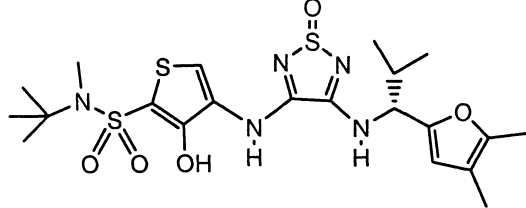
2295	22.4	75.201	
2296	22.4	75.200	
2297	22.45	75.201	
2298	22.45	75.200	
2299	22.46	75.201	
2300	22.46	75.200	
2301	22.39	75.201	

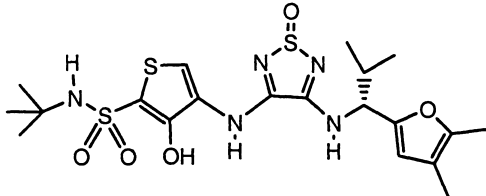
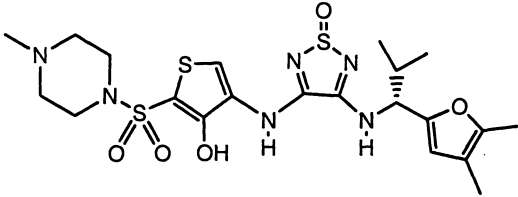
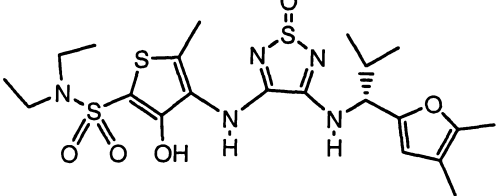
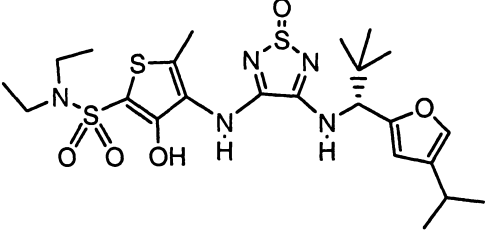
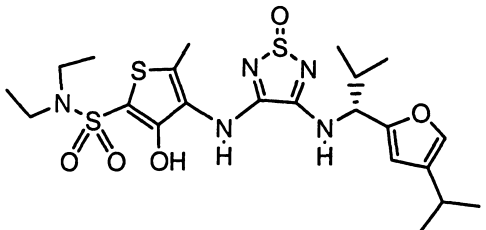
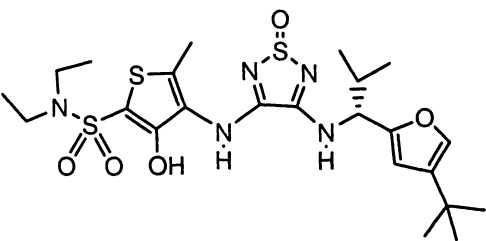
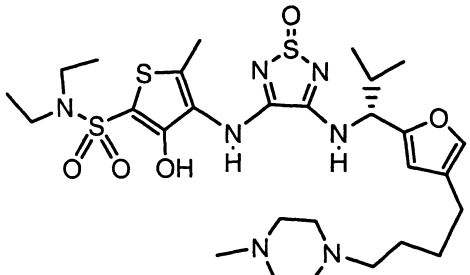
2302	22.39	75.200	
2303	22.39	601.A	
2304	22.39	601.B	
2305	22.1	75.93	
2306	22.1	64.11	
2307	22.48	75.1	
2308	22.37	75.9	
2309	22.50	51.26	

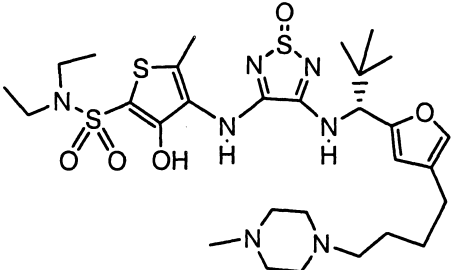
2310	22.51	75.9	
2311	22.16	75.1	
2312	22.51	51.26	
2313	22.38	75.1	
2314	22.7	75.61	
2315	22.7	75.10	
2316	22.7	75.10E	
2317	22.7	603A	

2318	22.7	603B	
2319	22.7	603C	
2320	22.19	75.10	
2321	22.19	75.10E	
2322	22.19	603A	
2323	22.19	603B	

2324	22.19	603C	
2325	22.20	75.10	
2326	22.20	75.10E	
2327	22.20	603A	
2328	22.20	603B	
2329	22.20	603C	

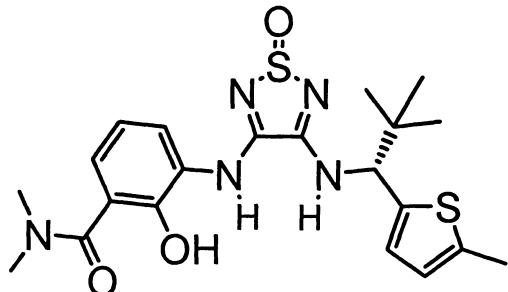
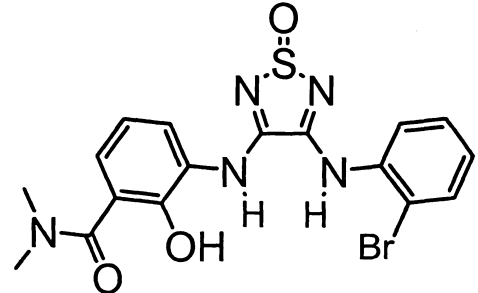
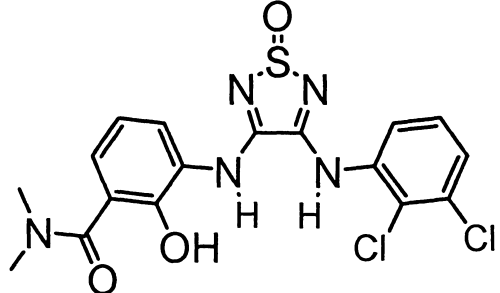
2330	22.21	75.10	
2331	22.21	75.10E	
2332	22.21	75.10E	
2333	22.21	603A	
2334	22.21	603B	
2335	22.21	603C	
2336	22.19	75.61	

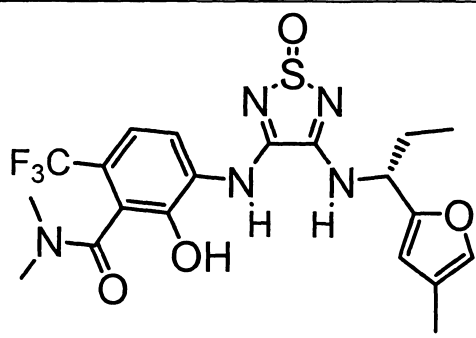
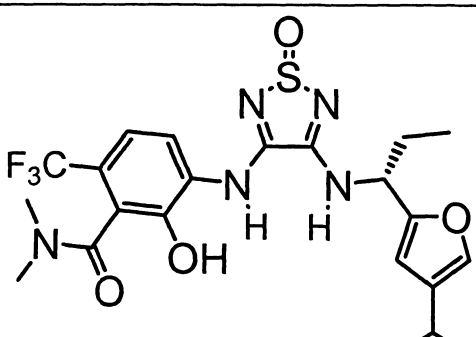
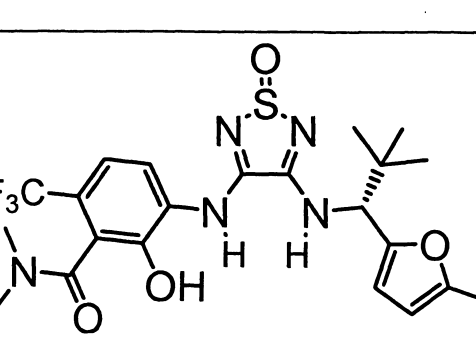
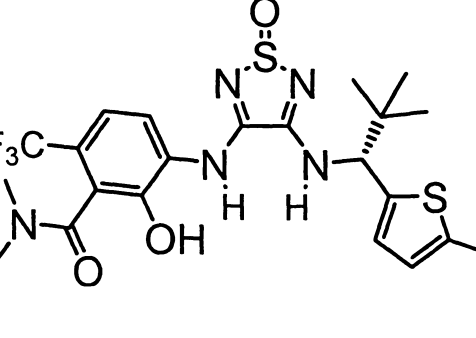
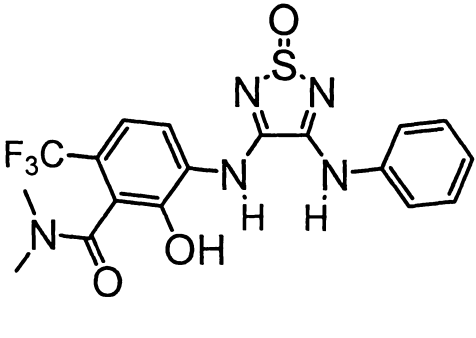
2337	22.20	75.61	
2338	22.21	75.61	
2339	22.22	75.61	
2340	22.22	75.10	
2341	22.22	75.10E	
2342	22.22	603A	
2343	22.22	603B	

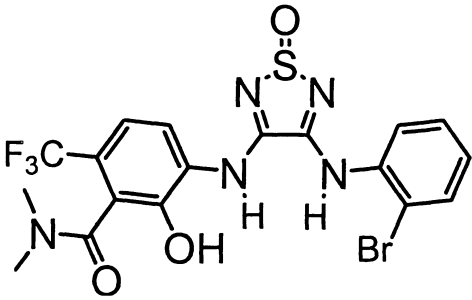
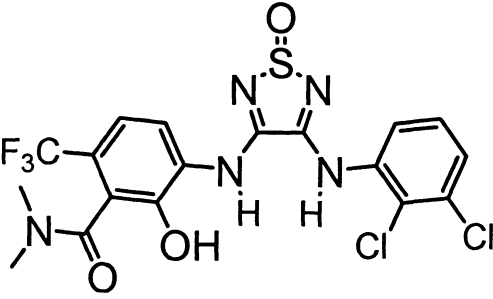
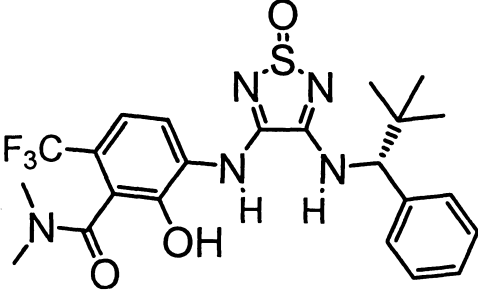
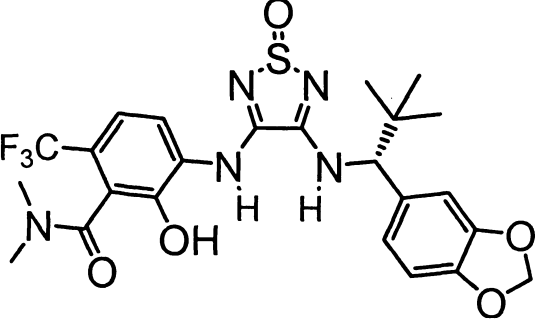
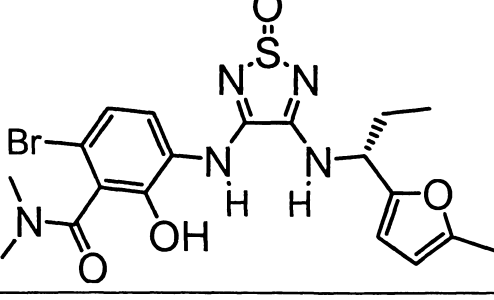
2344	22.22	603C	
------	-------	------	--

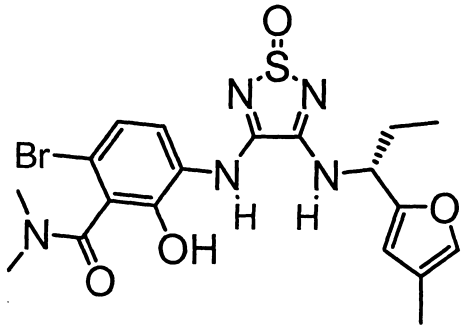
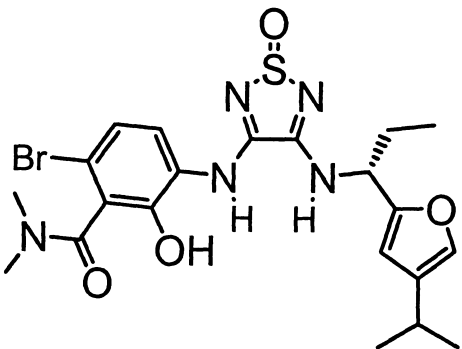
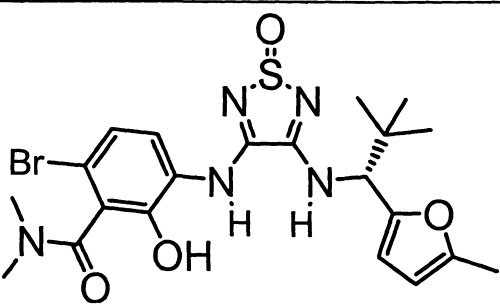
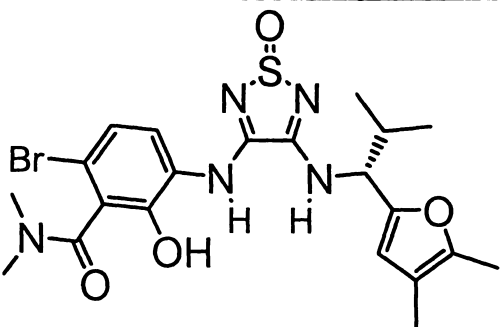
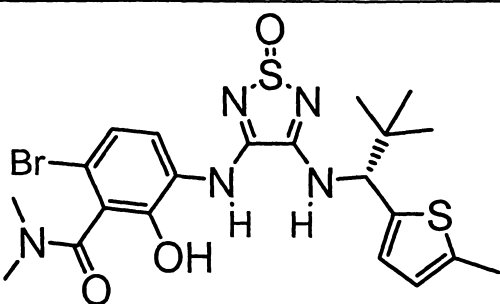
製備實例 2400-3087

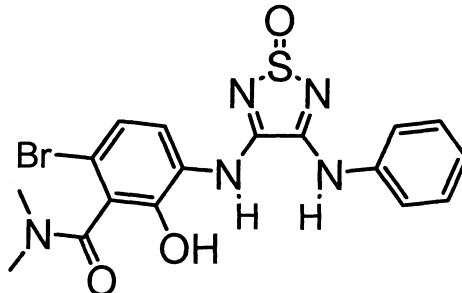
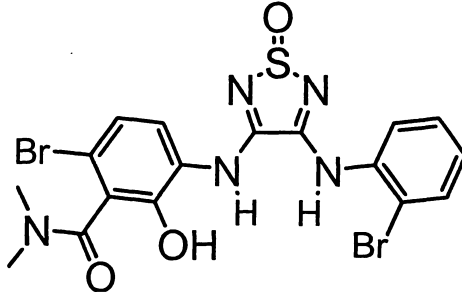
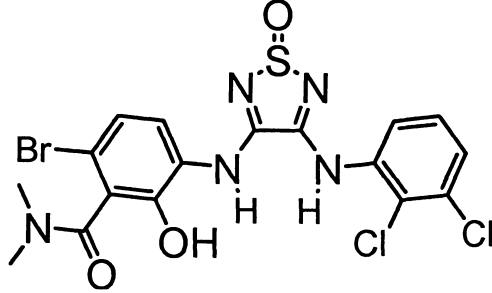
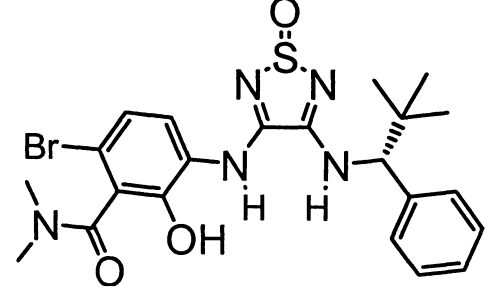
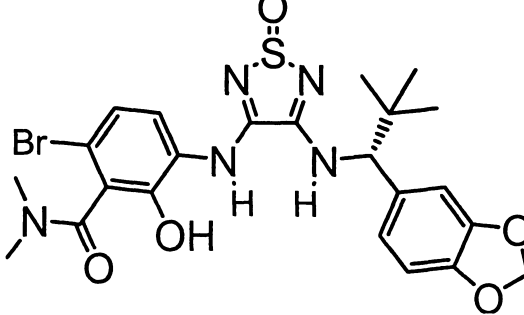
若吾人按照類似製備實例 2201A 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之胺類(或下表中所示之市購可得胺類)，與得自下表中所示製備實例之噻二唑氧化中間物，並將反應混合物於室溫下攪拌達到回流，則可獲得下表中之噻二唑氧化產物。

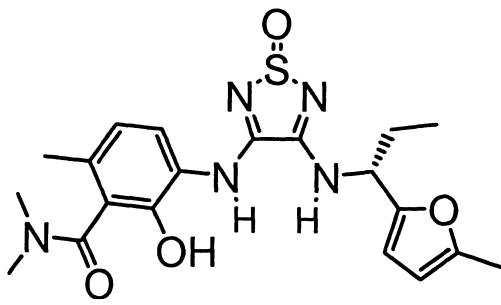
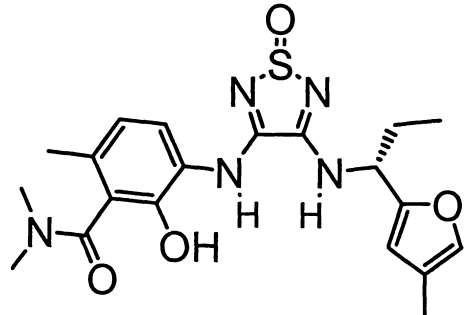
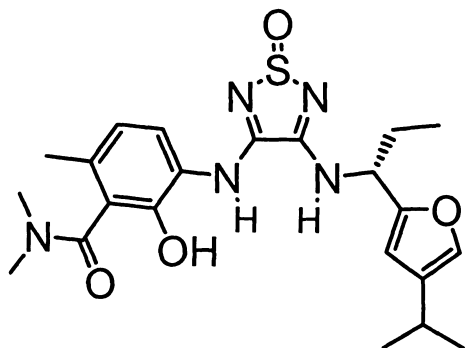
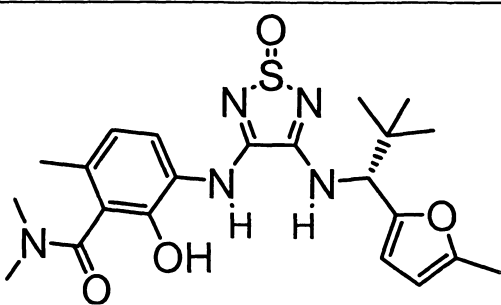
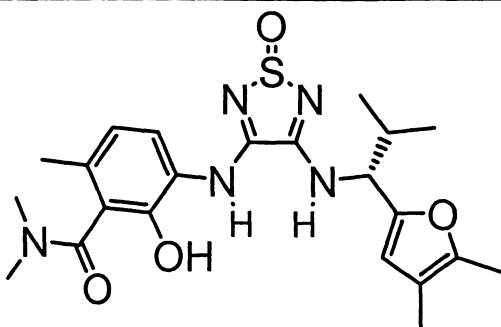
製備實例	製備實例	製備實例 (胺)	產物
2401	160	75.20	
2402	160	2-溴- -PhNH2	
2403	160	2,3- 二氯 -PhNH2	

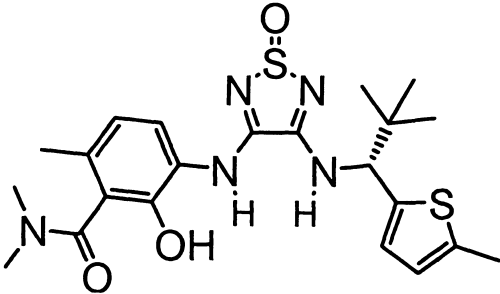
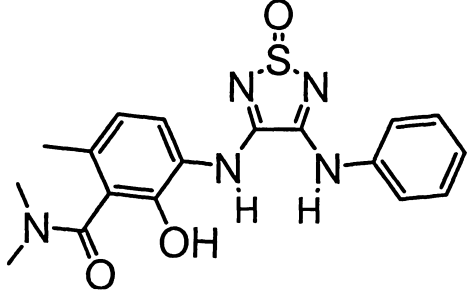
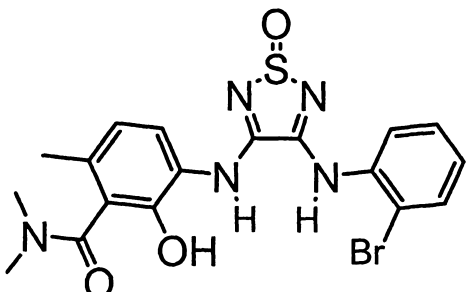
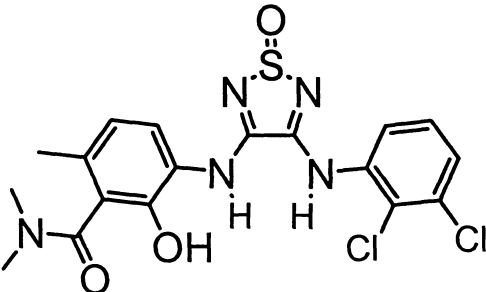
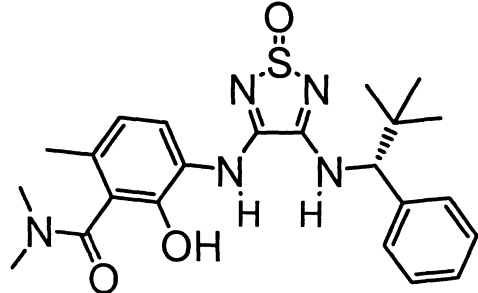
2404	161	75.49	
2405	161	75.9	
2406	161	75.44	
2408	161	75.20	
2409	161	PhNH2	

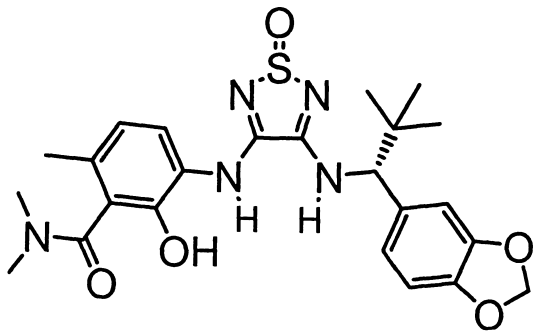
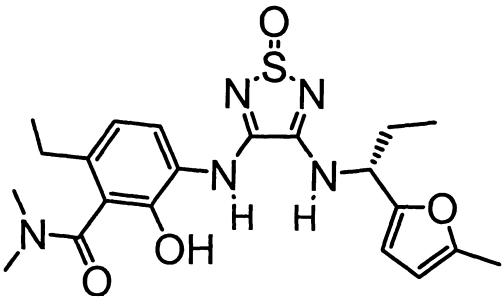
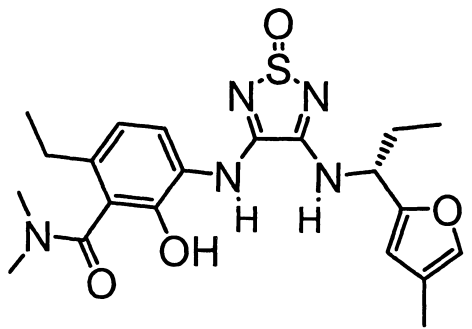
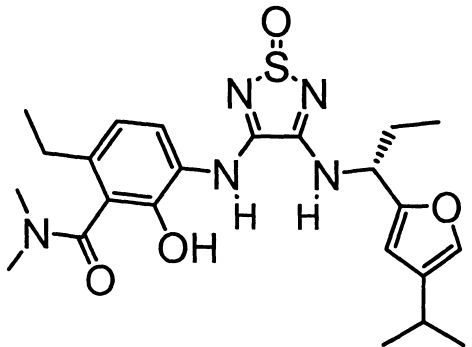
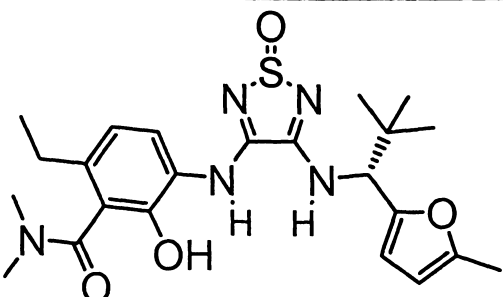
2410	161	2-溴 -PhNH ₂	
2411	161	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2412	161	74	
2413	161	75.60	
2414	162	75.61	

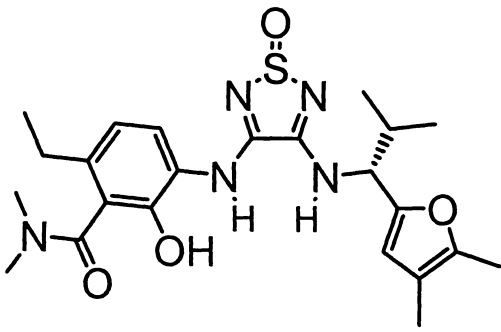
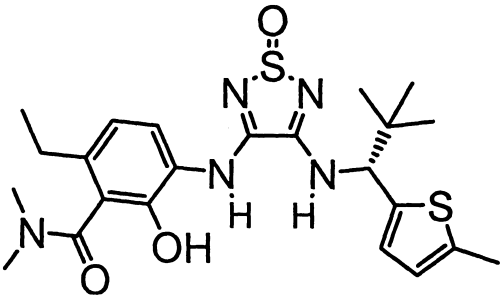
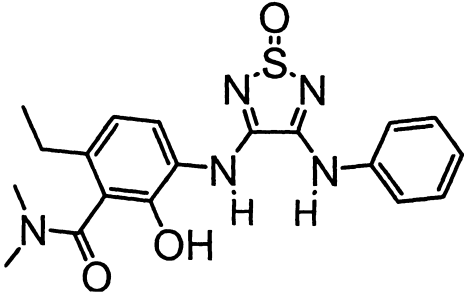
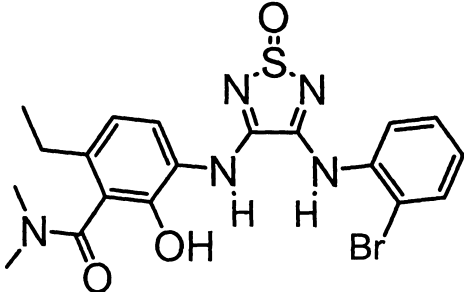
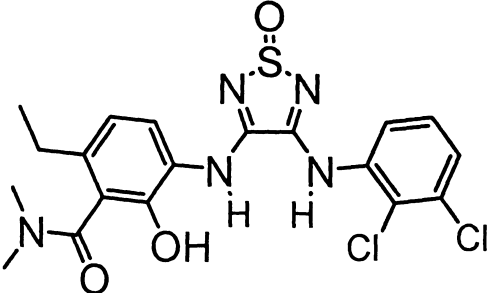
2415	162	75.49	
2416	162	75.9	
2417	162	75.44	
2418	162	75.61	
2419	162	75.20	

2420	162	PhNH ₂	
2421	162	2-溴-PhNH ₂	
2422	162	2,3-二氯-PhNH ₂	
2423	162	74	
2424	162	75.60	

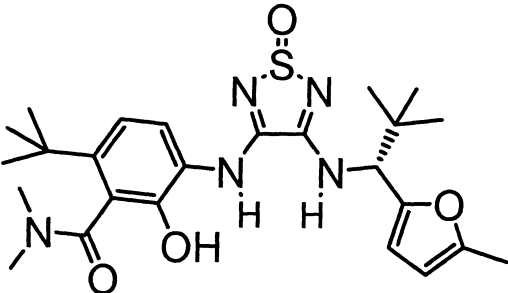
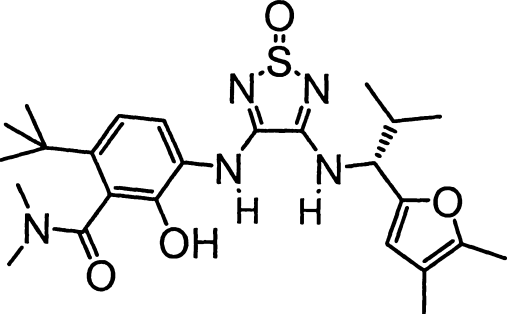
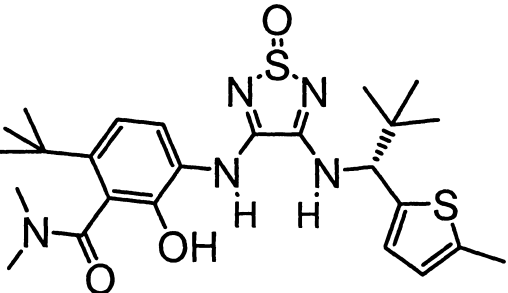
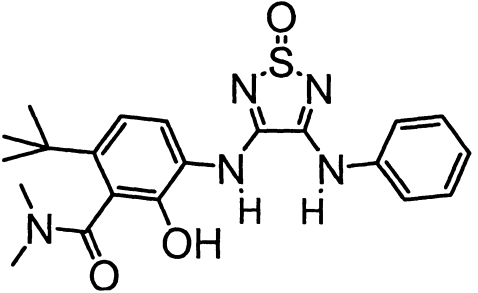
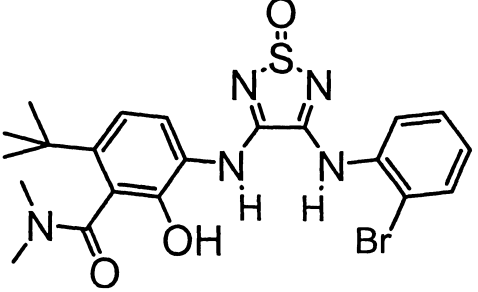
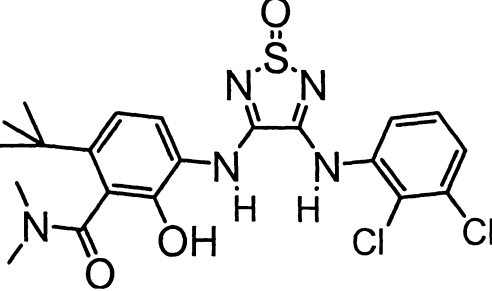
2425	163	75.1	
2426	163	75.49	
2427	163	75.9	
2428	163	75.44	
2429	163	75.61	

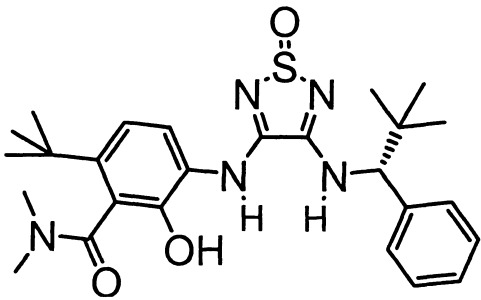
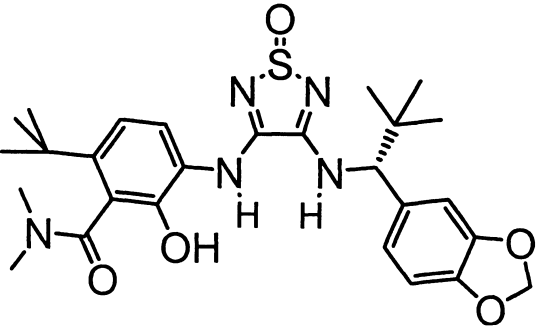
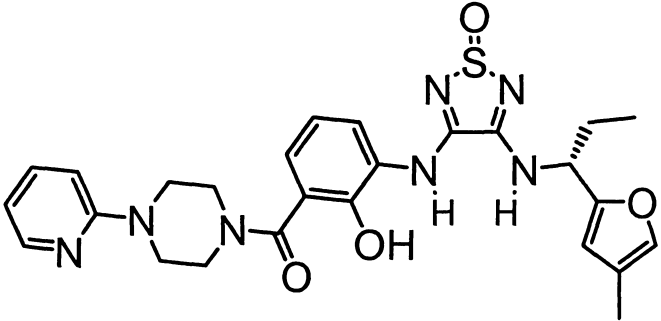
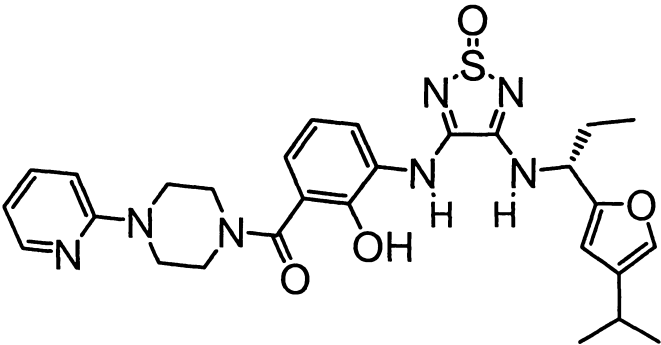
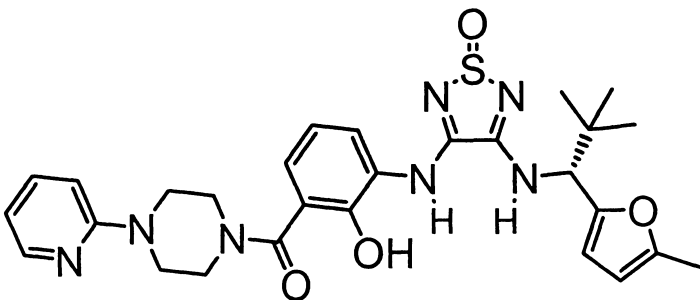
2430	163	75.20	
2431	163	PhNH ₂	
2432	163	2-溴- -PhNH ₂	
2433	163	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2434	163	74	

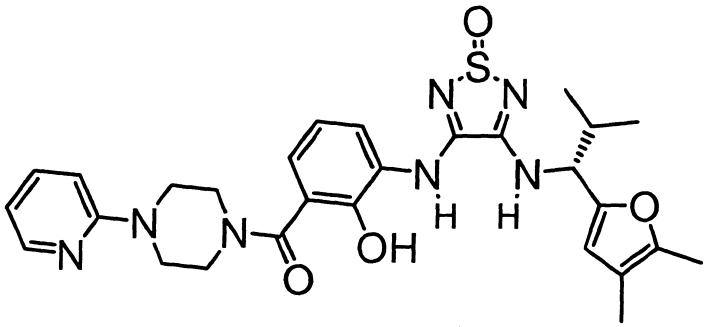
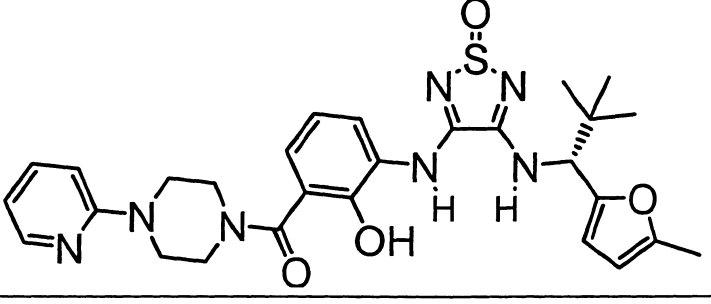
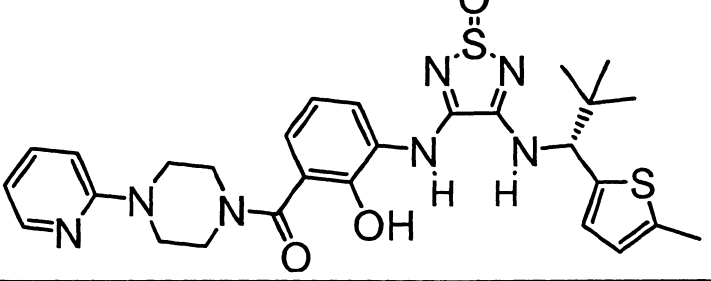
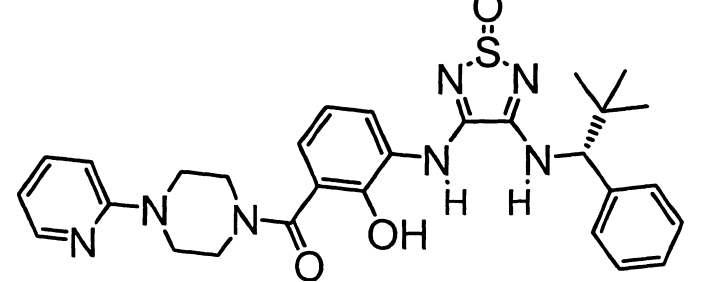
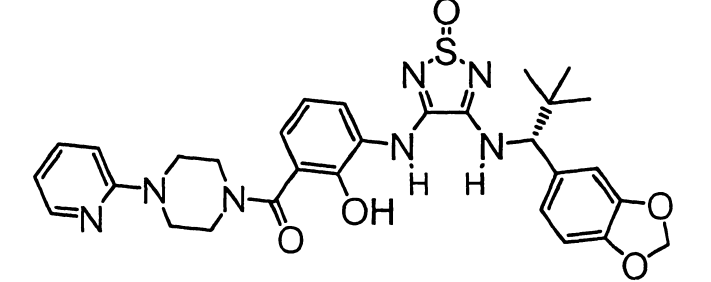
2435	163	75.60	
2436	164	75.1	
2437	164	75.49	
2438	164	75.9	
2439	164	75.44	

2440	164	75.61	
2441	164	75.20	
2442	164	PhNH2	
2443	164	2-溴- -PhNH2	
2444	164	2,3- 二氯 -PhNH2	

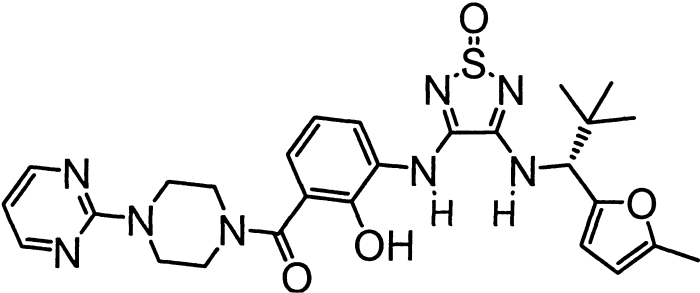
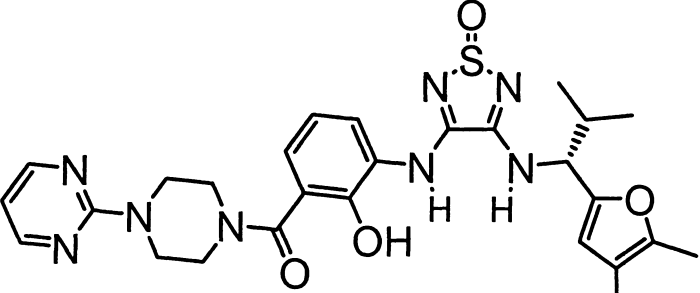
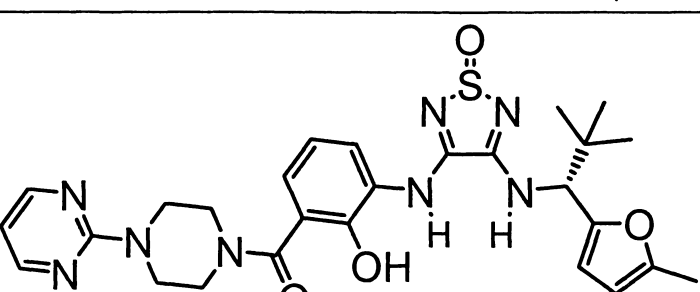
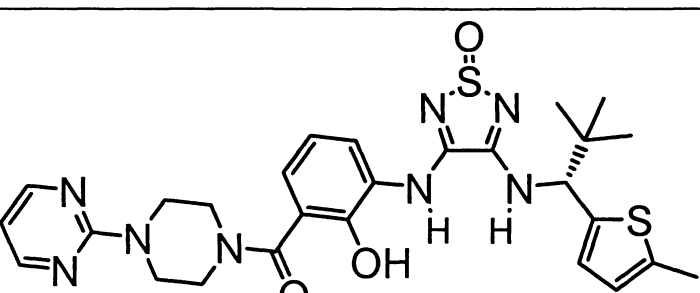
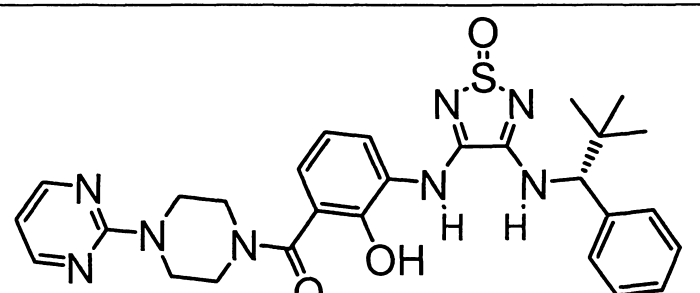
2445	164	74	
2446	164	75.60	
2447	165	75.1	
2448	165	75.49	
2449	165	75.9	

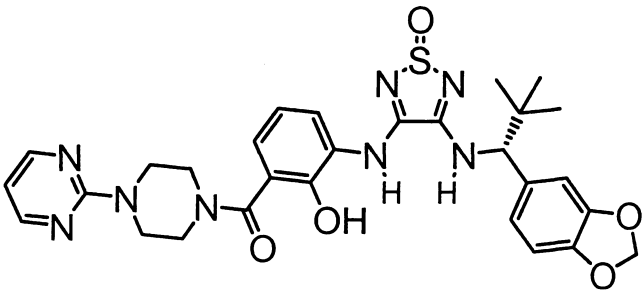
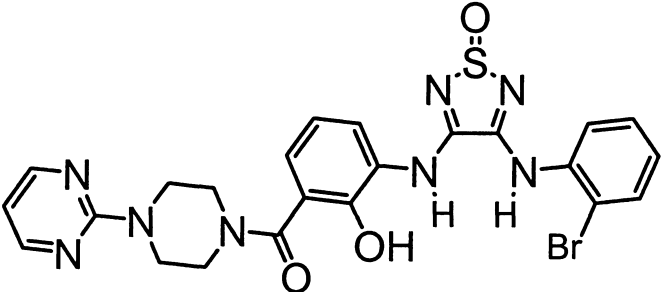
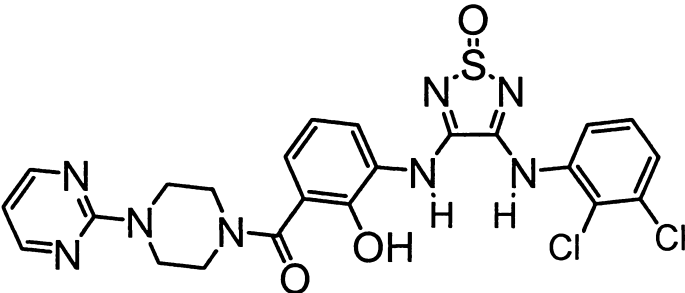
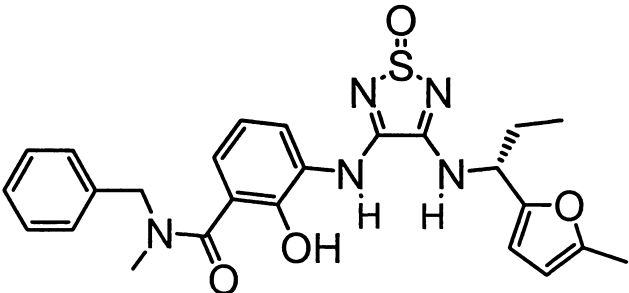
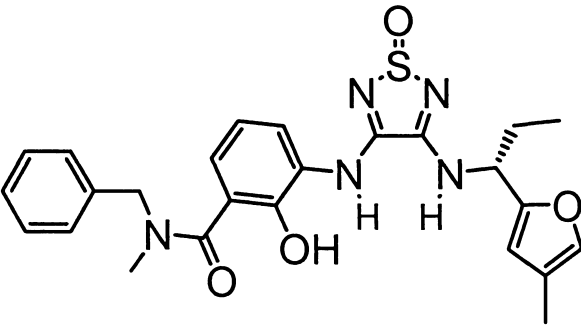
2450	165	75.44	
2451	165	75.61	
2452	165	75.20	
2453	165	PhNH ₂	
2454	165	2-溴-PhNH ₂	
2455	165	2,3-二氯-PhNH ₂	

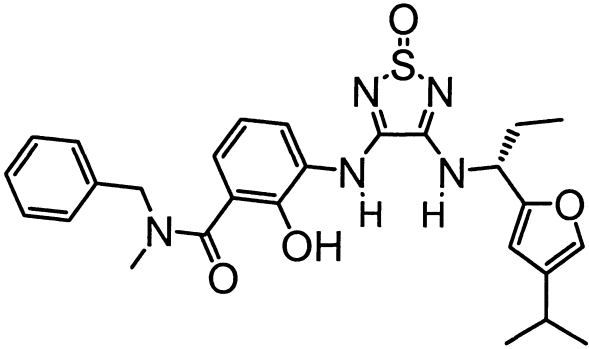
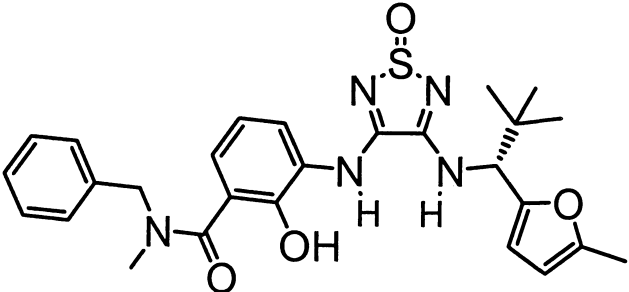
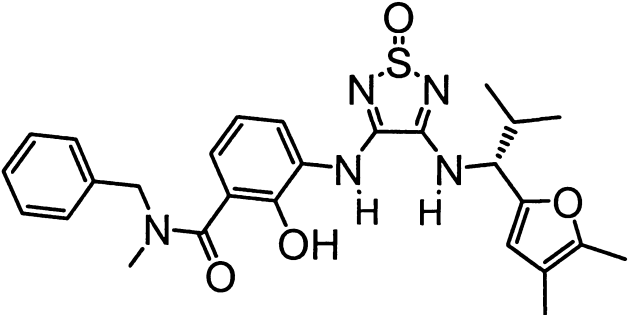
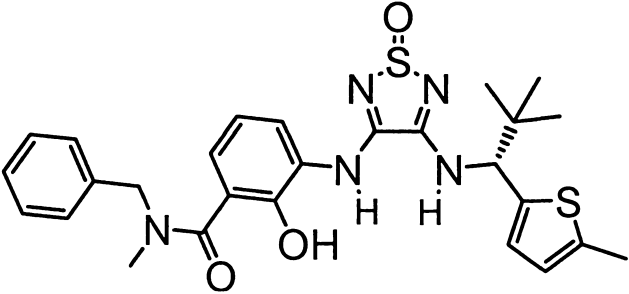
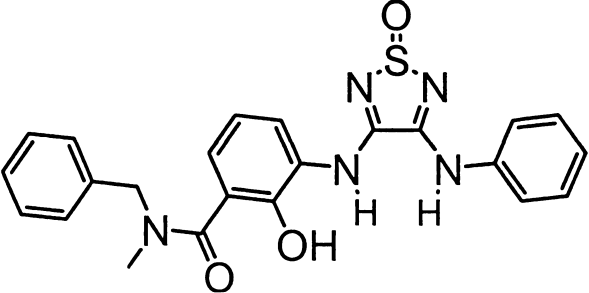
2456	165	74	
2457	165	75.60	
2458	166	75.49	
2459	166	75.9	
2460	166	75.44	

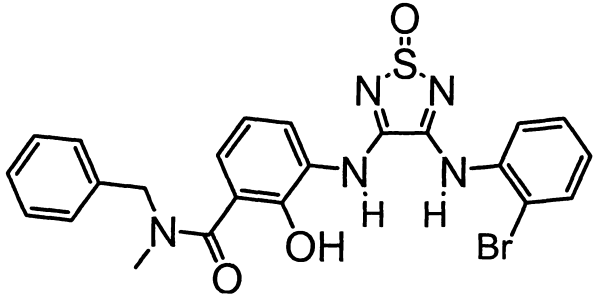
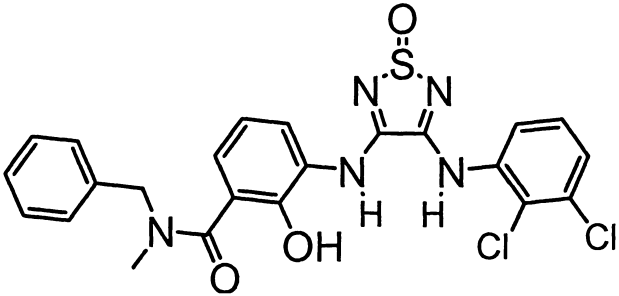
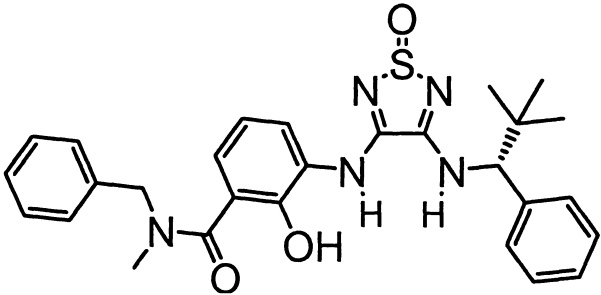
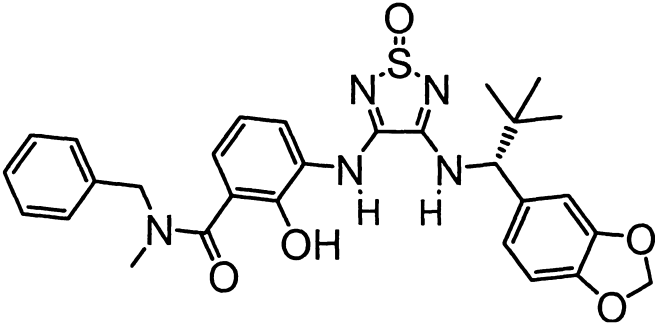
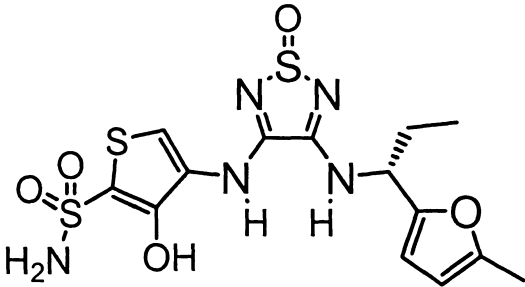
2461	166	75.61	
2462	166	75.44	
2463	166	75.20	
2464	166	74	
2465	166	75.60	

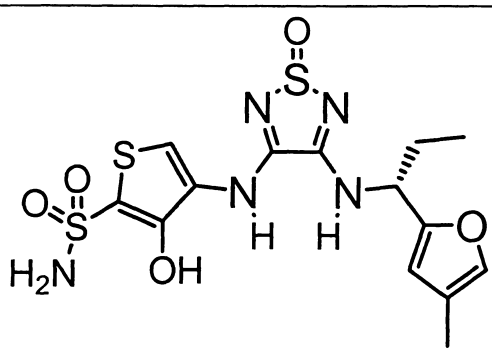
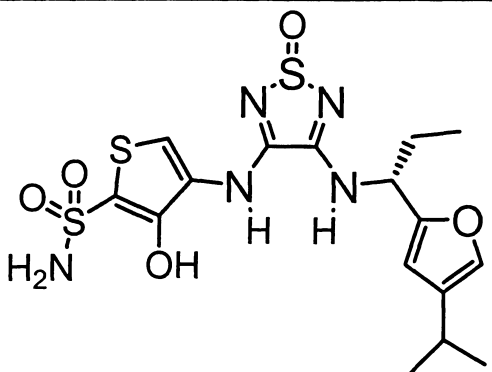
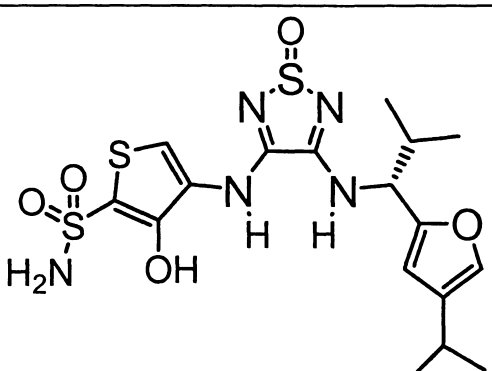
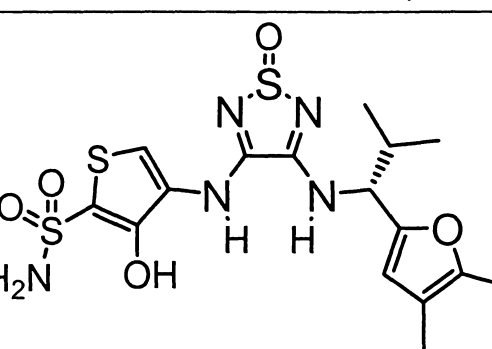
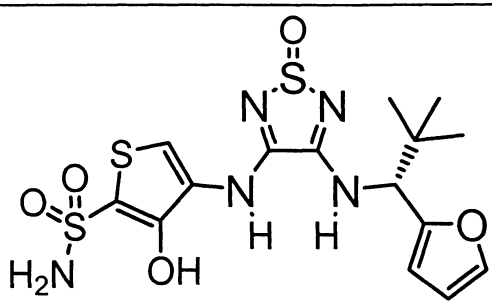
2466	166	2-溴 -PhNH ₂	
2467	166	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2468	167	75.1	
2469	167	75.49	
2470	167	75.9	

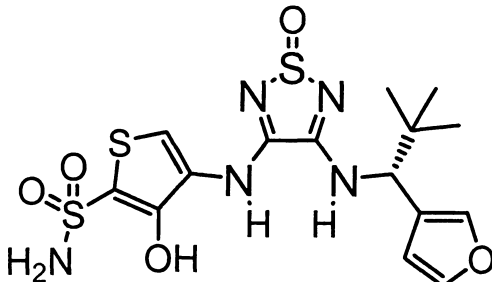
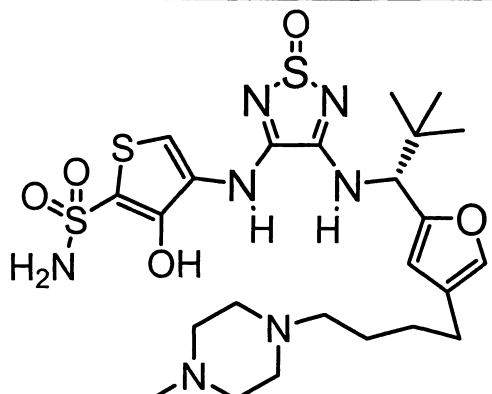
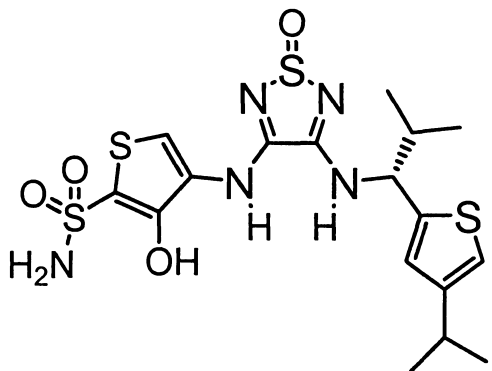
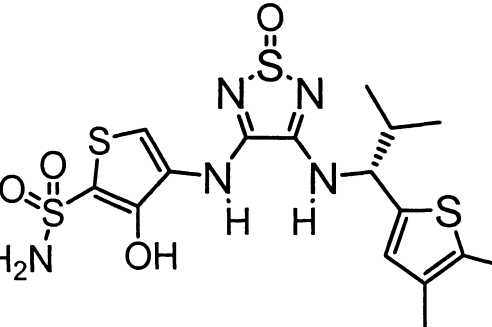
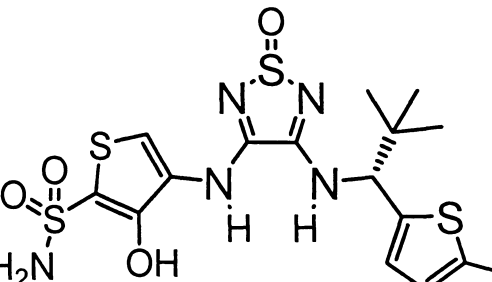
2471	167	75.44	
2472	167	75.61	
2473	167	75.44	
2474	167	75.20	
2475	167	74	

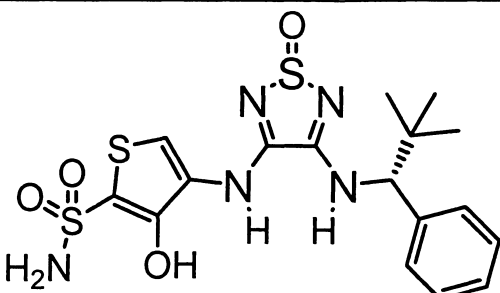
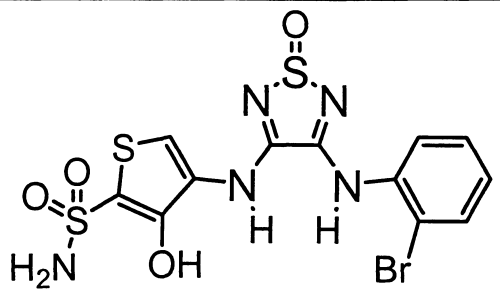
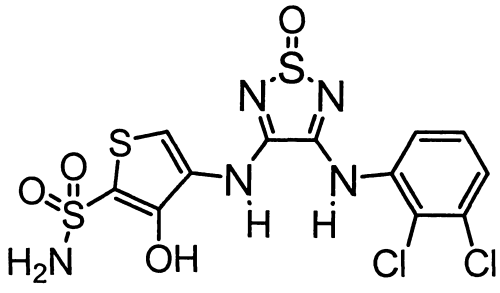
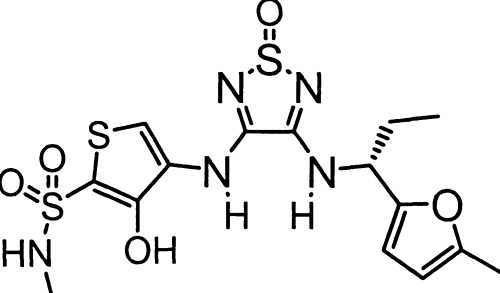
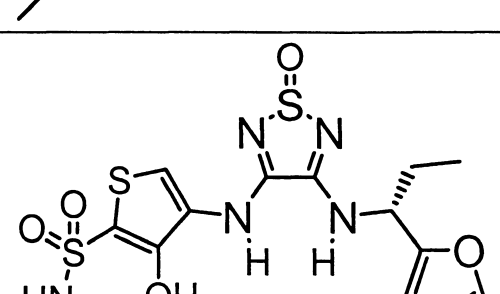
2476	167	75.60	
2477	167	2-溴 -PhNH2	
2478	167	2,3- 二氯 -PhNH2	
2479	168	75.1	
2480	168	75.49	

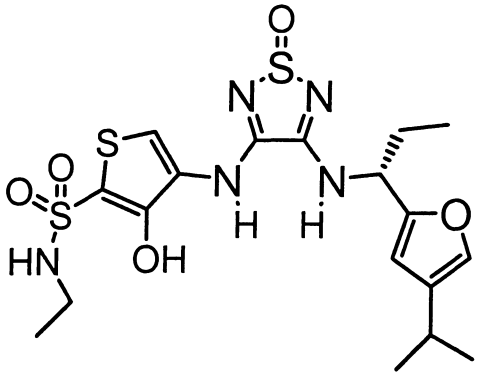
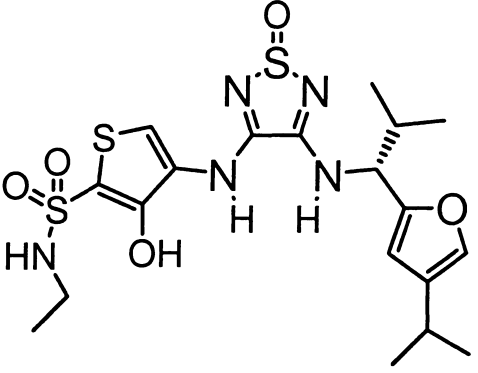
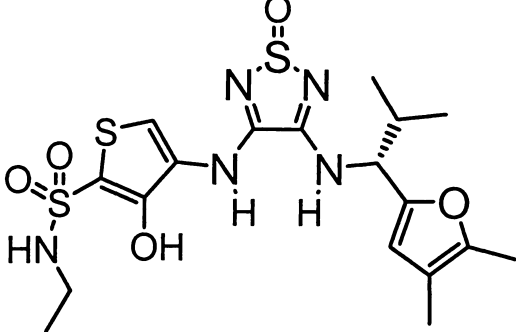
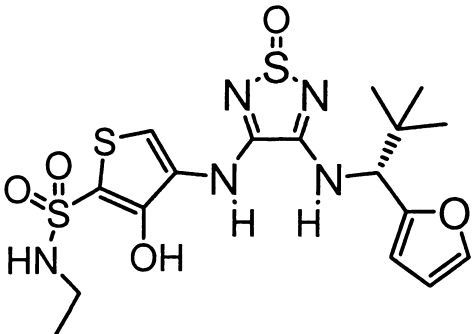
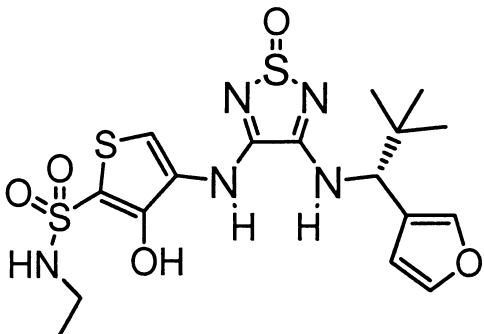
2481	168	75.9	
2482	168	75.44	
2483	168	75.61	
2484	168	75.20	
2485	168	PhNH2	

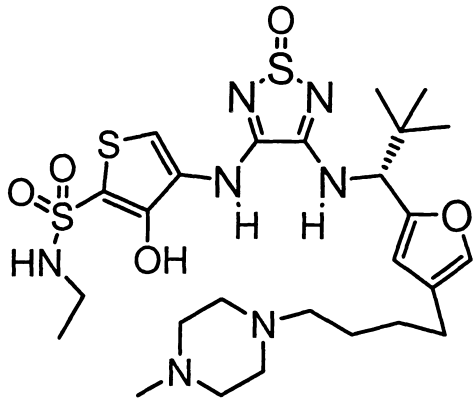
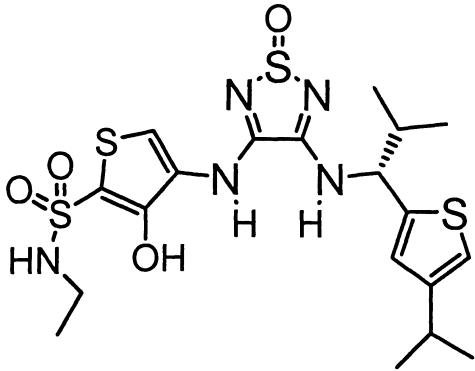
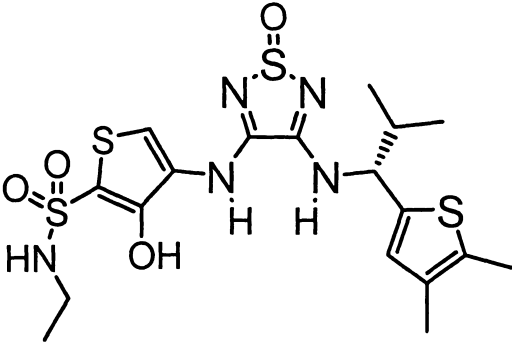
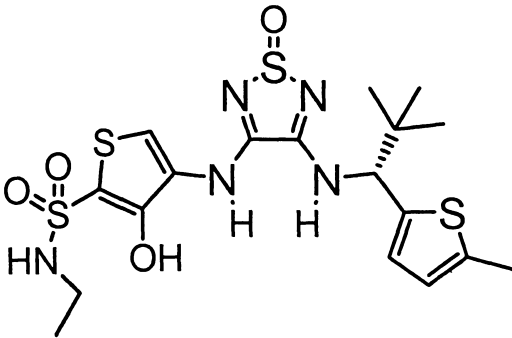
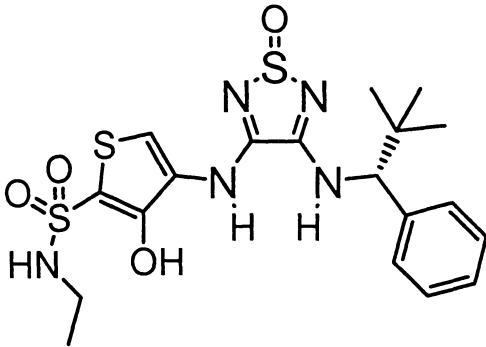
2486	168	2-溴- -PhNH ₂	
2487	168	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2488	168	74	
2489	168	75.60	
2600	253	75.1	

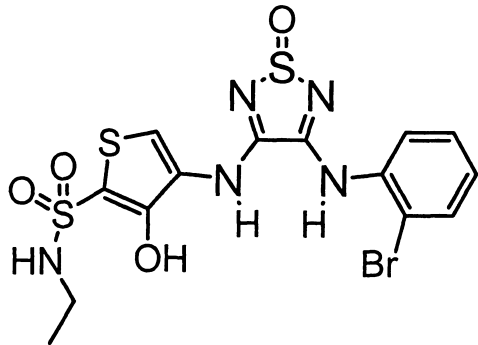
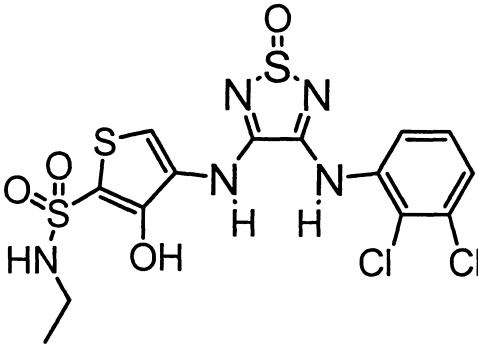
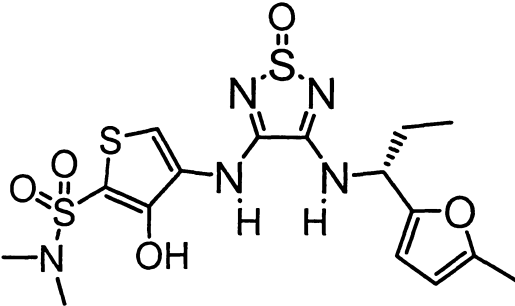
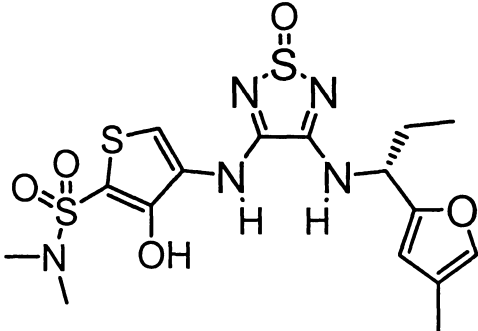
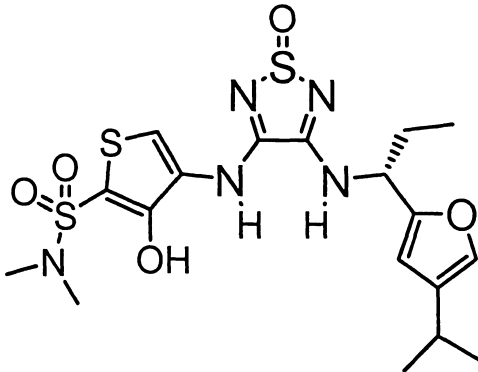
2601	253	75.49	
2602	253	75.9	
2603	253	75.10E	
2604	253	75.61	
2605	253	1048	

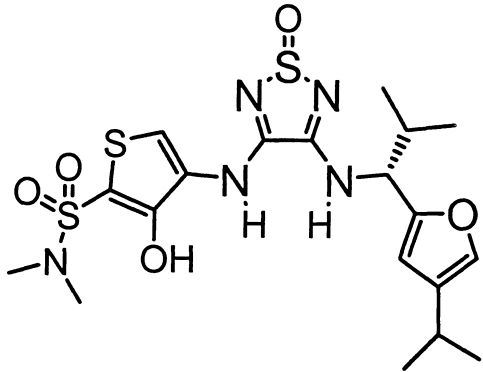
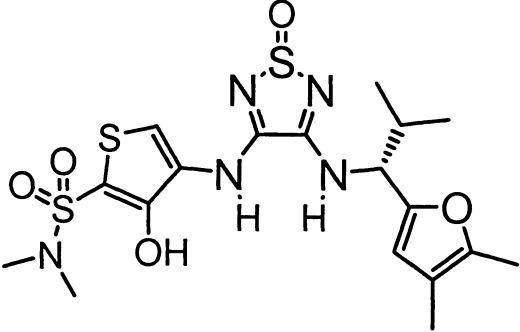
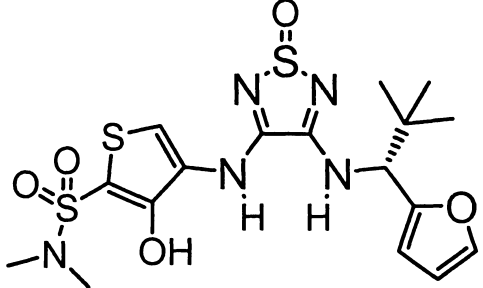
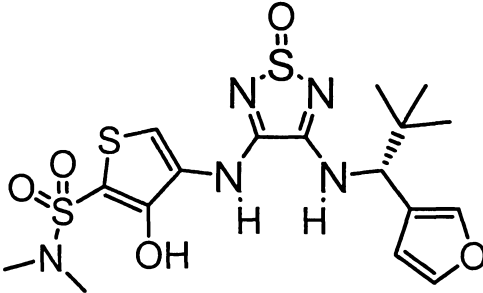
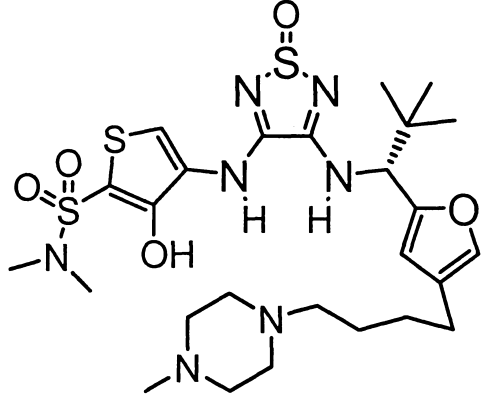
2606	253	75.69	
2607	253	603B	
2608	253	603E	
2609	253	603F	
2610	253	75.20	

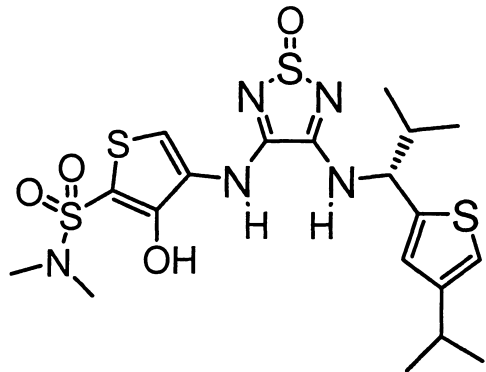
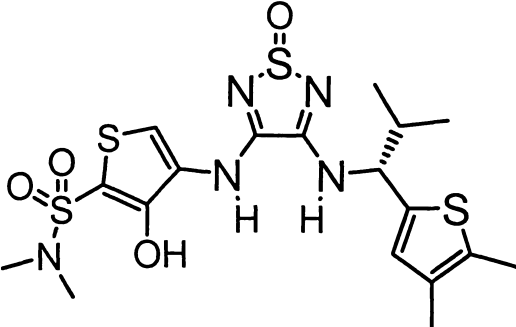
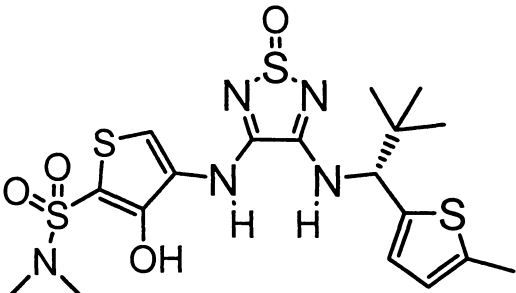
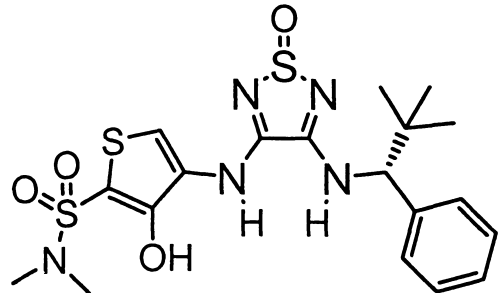
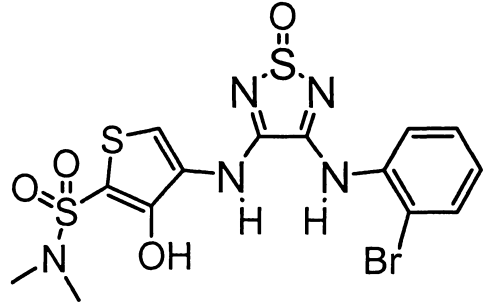
2611	253	74	
2612	253	2-溴- -PhNH ₂	
2613	253	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2614	22.26	75.1	
2615	22.26	75.49	

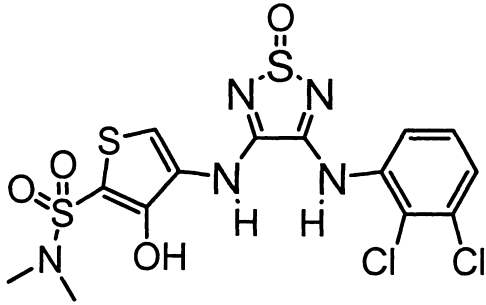
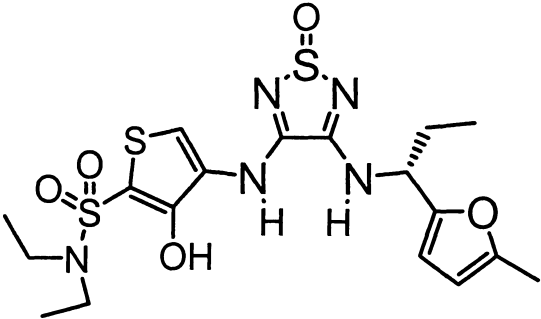
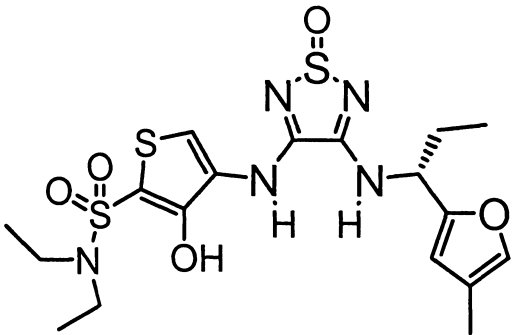
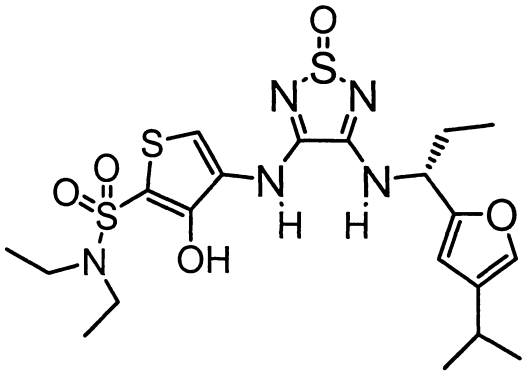
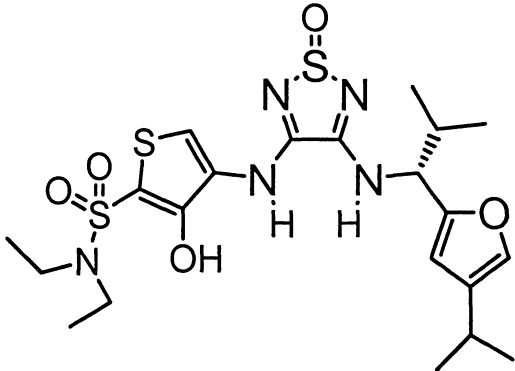
2616	22.26	75.9	
2617	22.26	75.10E	
2618	22.26	75.61	
2619	22.26	1048	
2620	22.26	75.69	

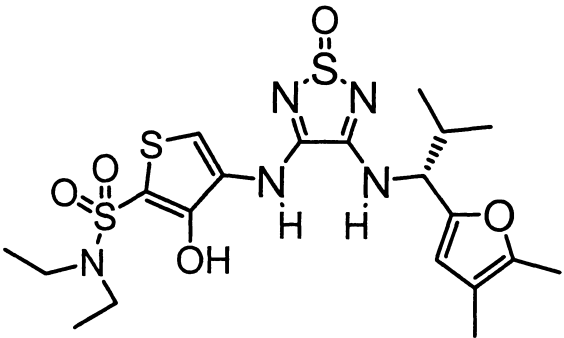
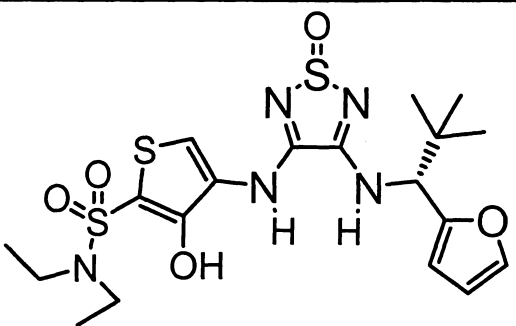
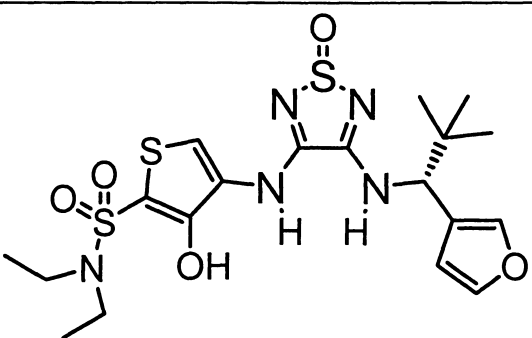
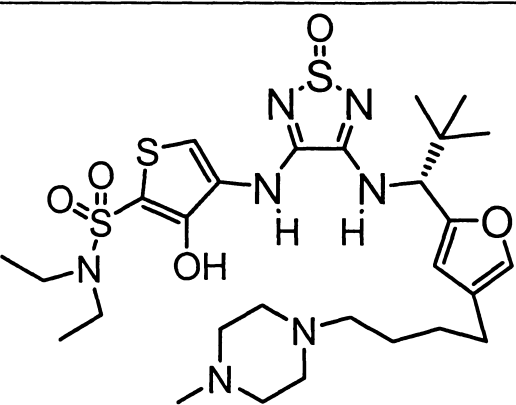
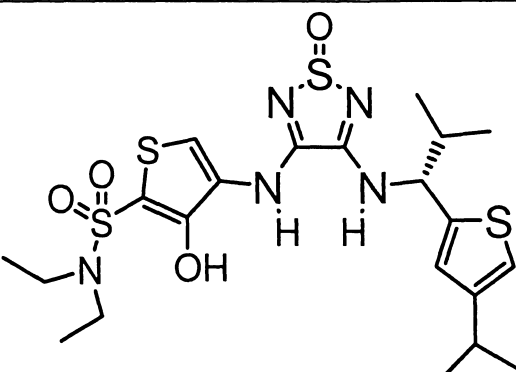
2621	22.26	603B	
2622	22.26	603E	
2623	22.26	603F	
2624	22.26	75.20	
2625	22.26	74	

2626	22.26	2-溴 -PhNH ₂	
2627	22.26	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2628	22.6	75.1	
2629	22.6	75.49	
2630	22.6	75.9	

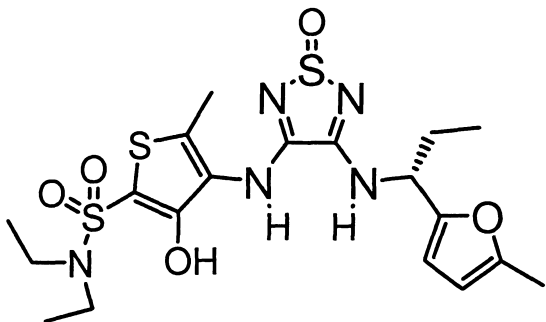
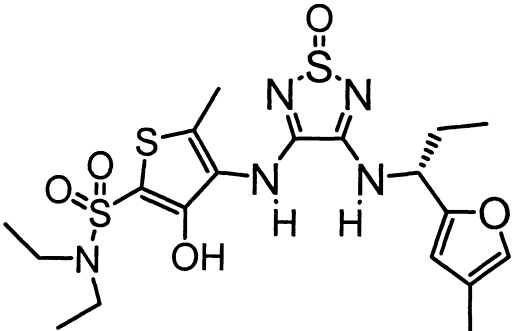
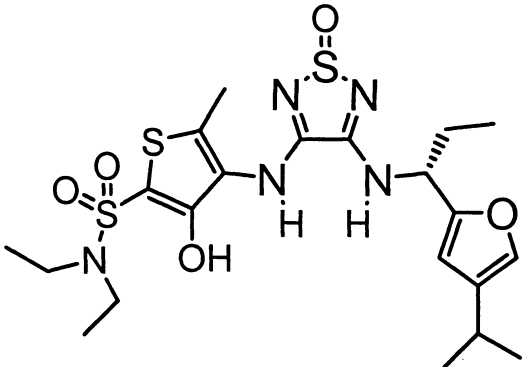
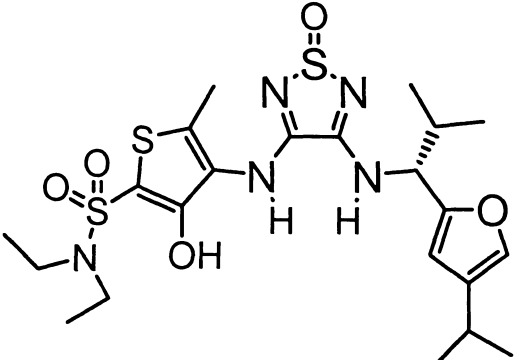
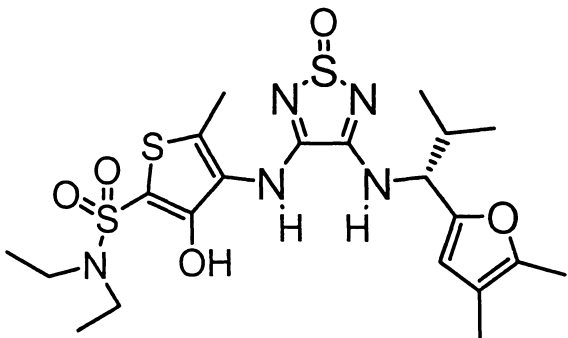
2631	22.6	75.10E	
2632	22.6	75.61	
2633	22.6	1048	
2634	22.6	75.69	
2635	22.6	603B	

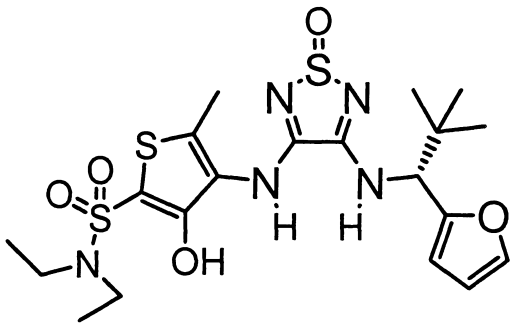
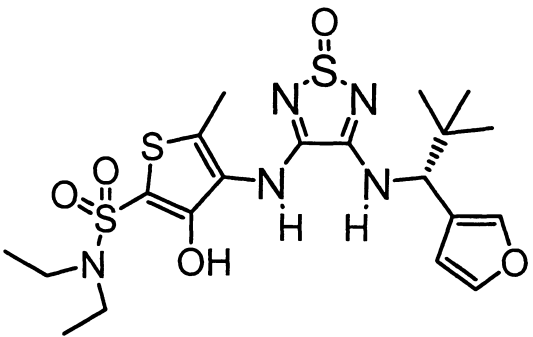
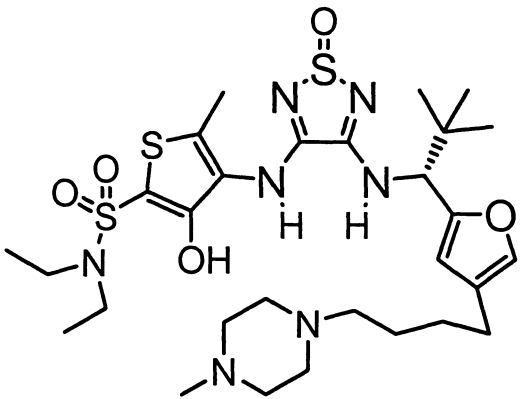
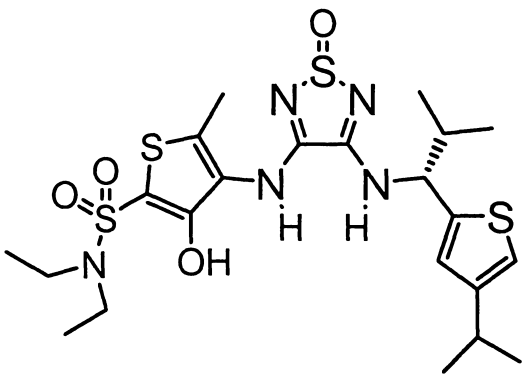
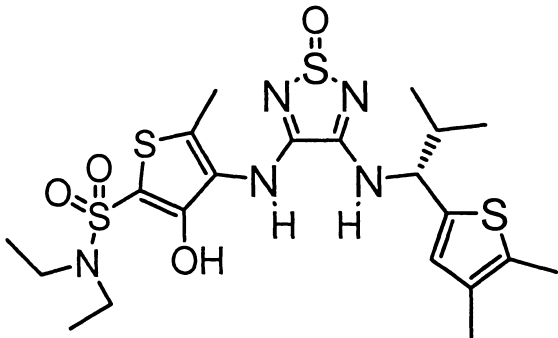
2636	22.6	603E	
2637	22.6	603F	
2638	22.6	75.20	
2639	22.6	74	
2640	22.6	2-溴 -PhNH2	

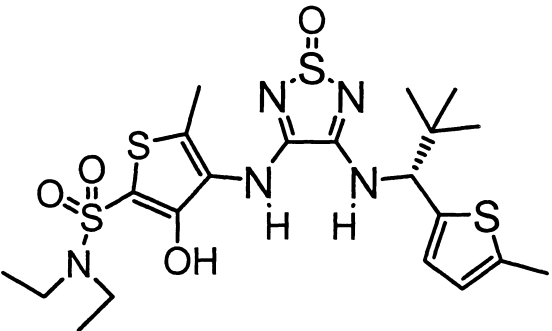
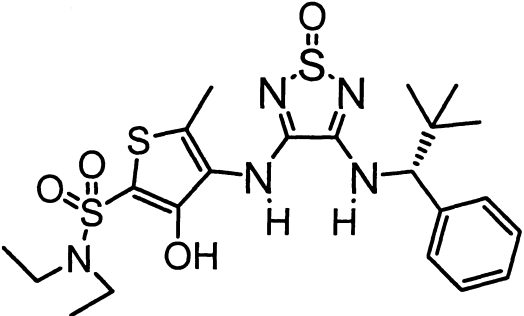
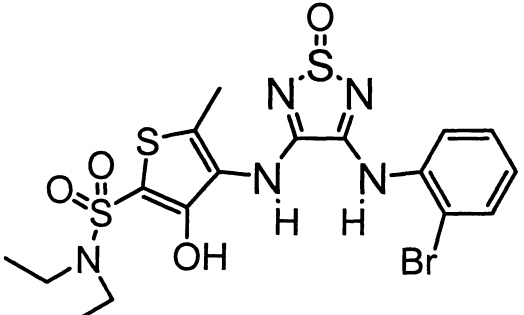
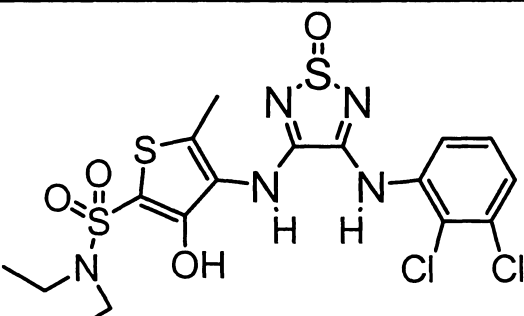
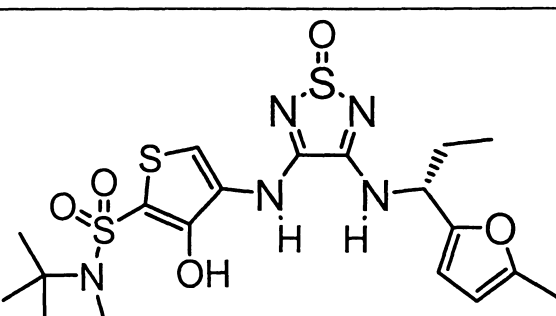
2641	22.6	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2642	22.7	75.1	
2643	22.7	75.49	
2644	22.7	75.9	
2645	22.7	75.10E	

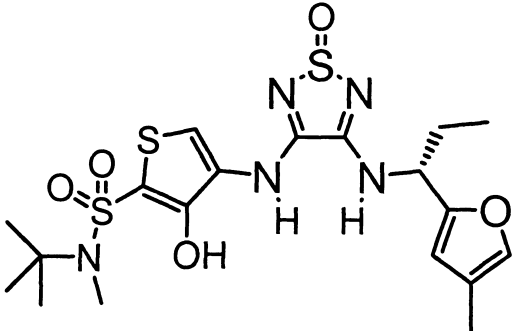
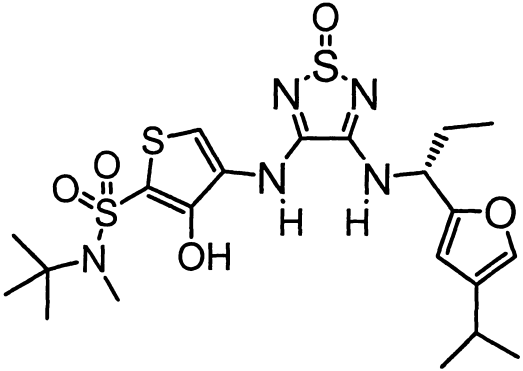
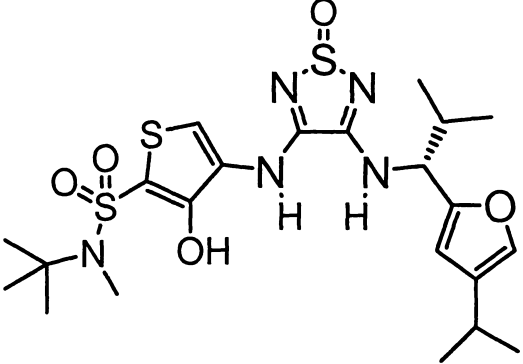
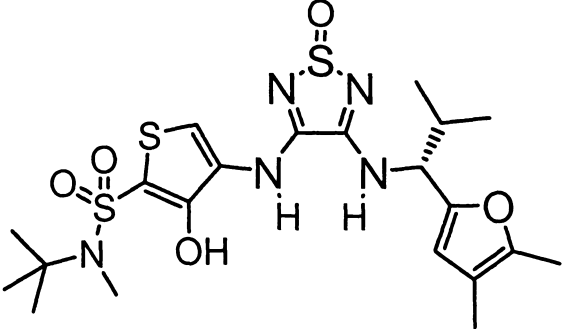
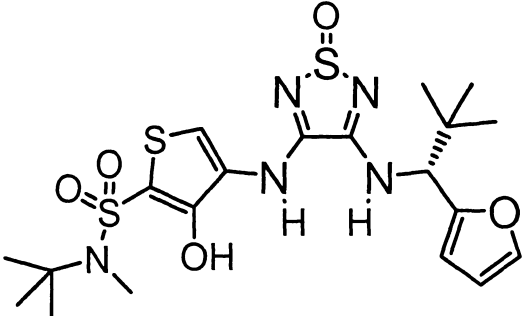
2646	22.7	75.61	
2647	22.7	1048	
2648	22.7	75.69	
2649	22.7	603B	
2650	22.7	603E	

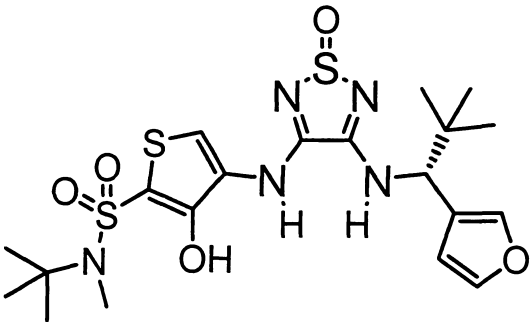
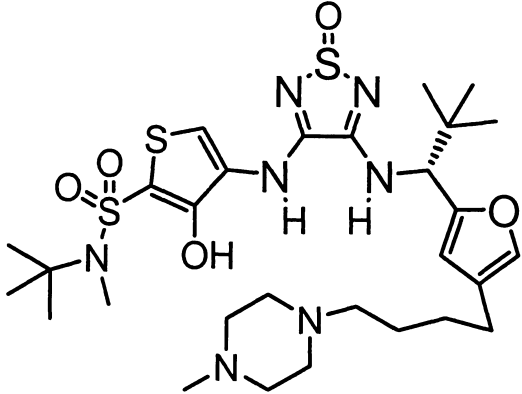
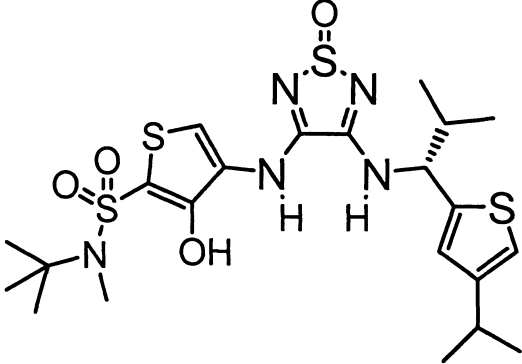
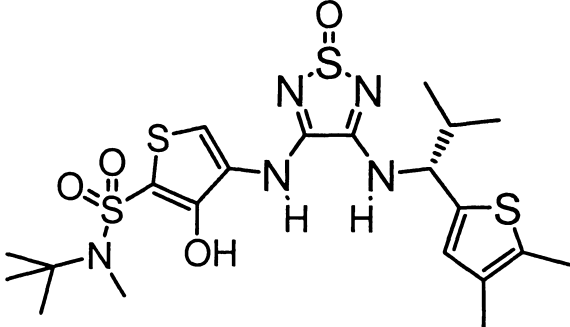
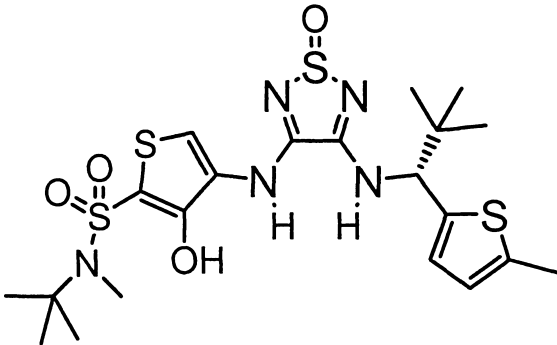
2651	22.7	603F	
2652	22.7	75.20	
2653	22.7	74	
2654	22.7	2-溴 -PhNH2	
2655	22.7	2,3- 二氯 -PhNH2	

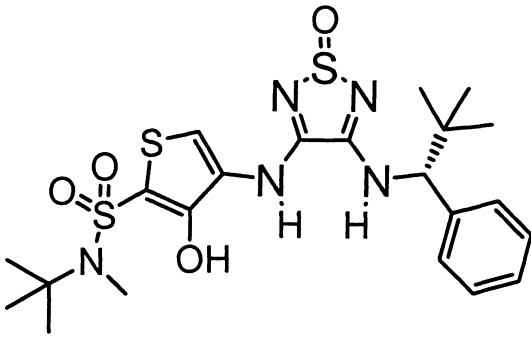
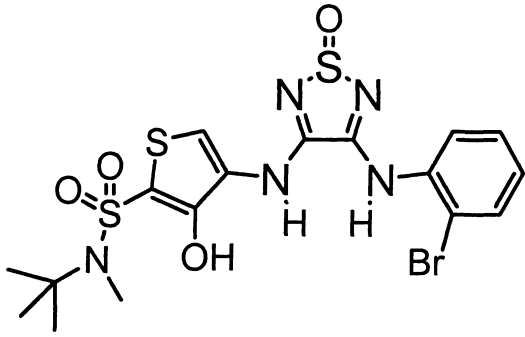
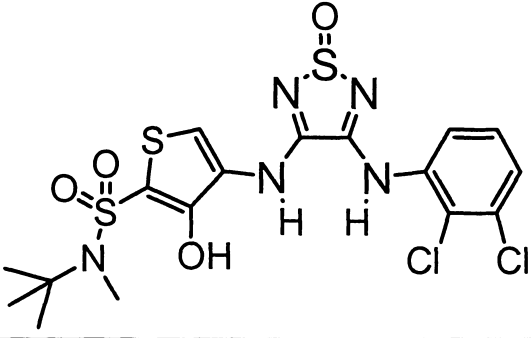
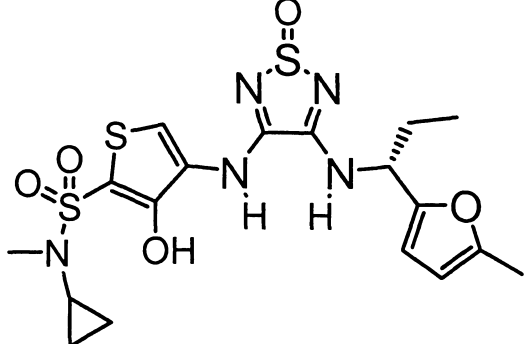
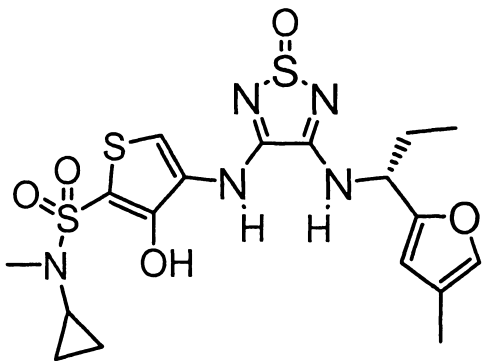
2656	22.22	75.1	
2657	22.22	75.49	
2658	22.22	75.9	
2659	22.22	75.10E	
2660	22.22	75.61	

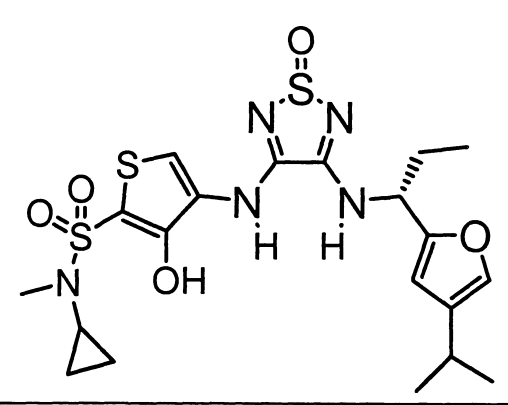
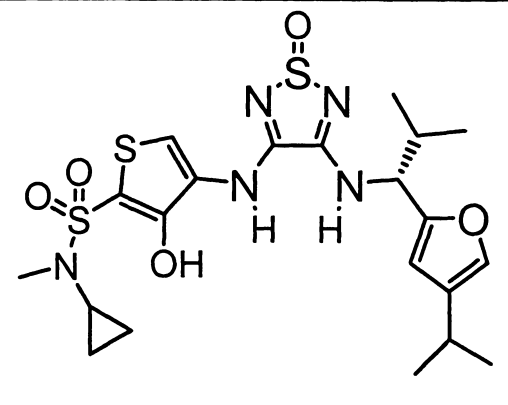
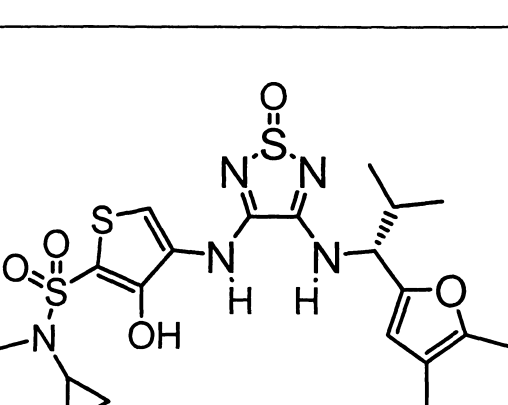
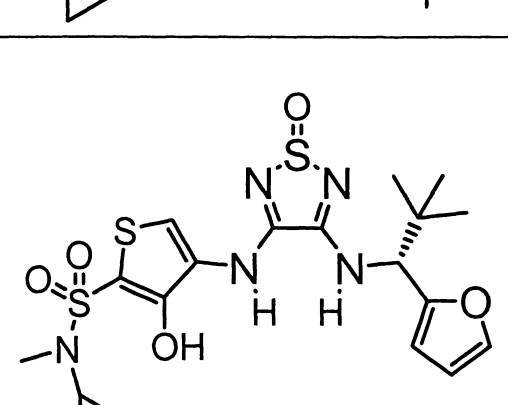
2661	22.22	1048	
2662	22.22	75.69	
2663	22.22	603B	
2664	22.22	603E	
2665	22.22	603F	

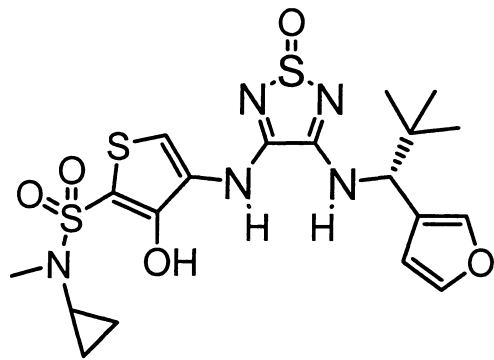
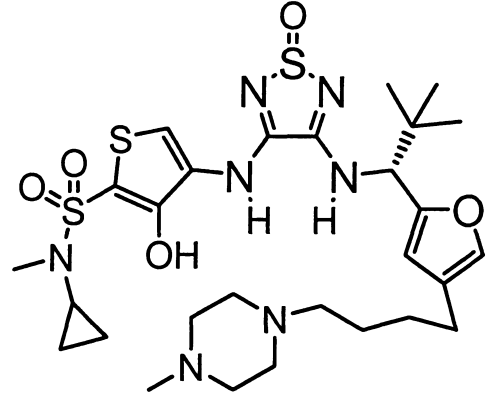
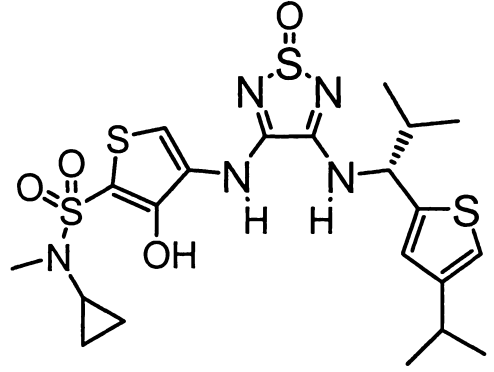
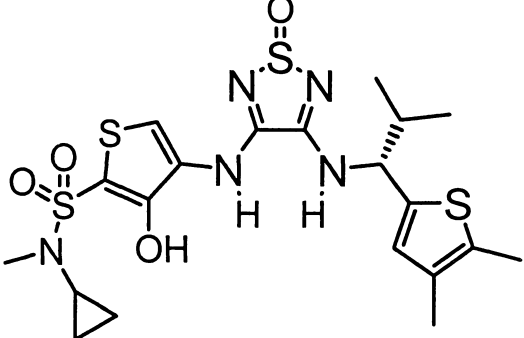
2666	22.22	75.20	
2667	22.22	74	
2668	22.22	2-溴 -PhNH ₂	
2669	22.22	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2670	22.19	75.1	

2671	22.19	75.49	
2672	22.19	75.9	
2673	22.19	75.10E	
2674	22.19	75.61	
2675	22.19	1048	

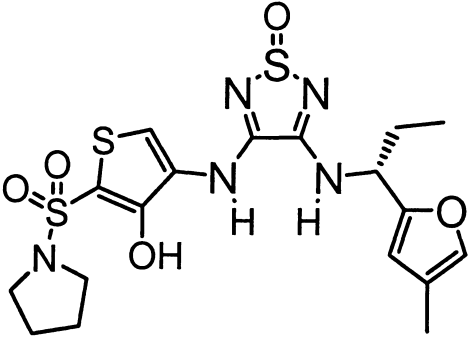
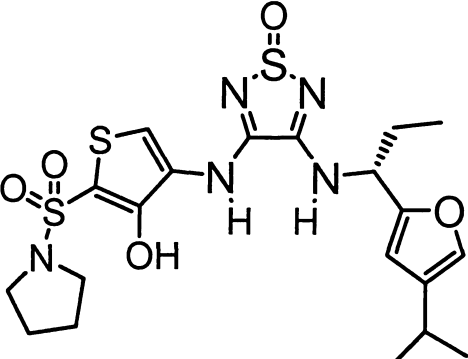
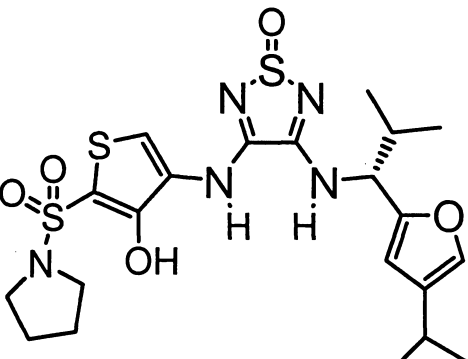
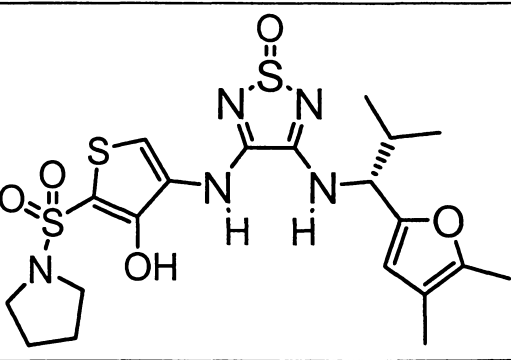
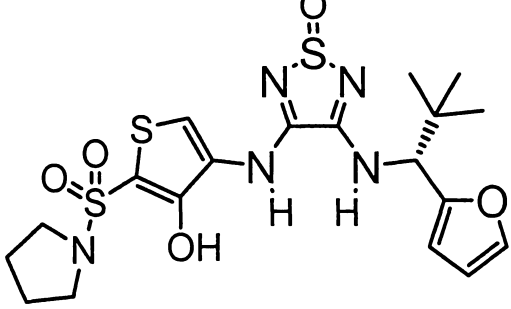
2676	22.19	75.69	
2677	22.19	603B	
2678	22.19	603E	
2679	22.19	603F	
2680	22.19	75.20	

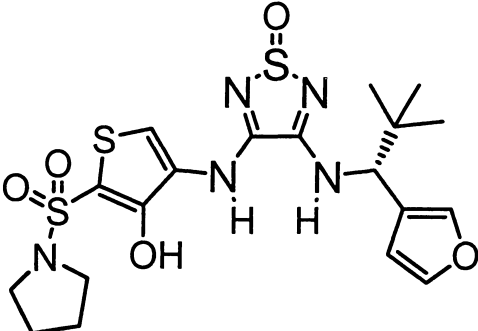
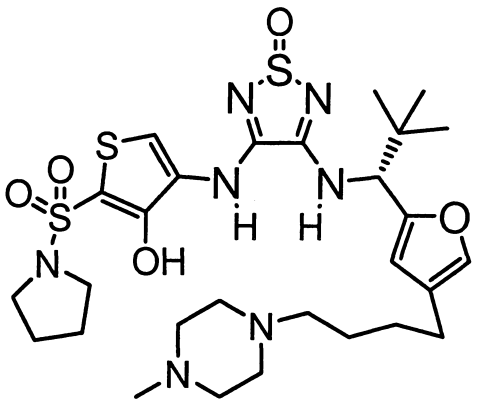
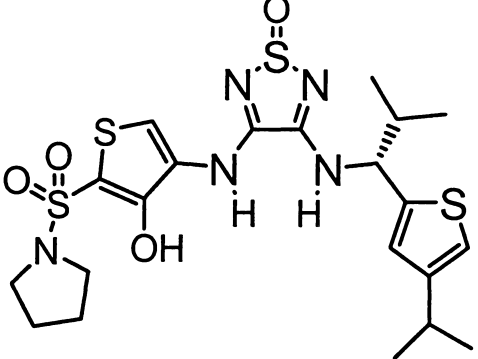
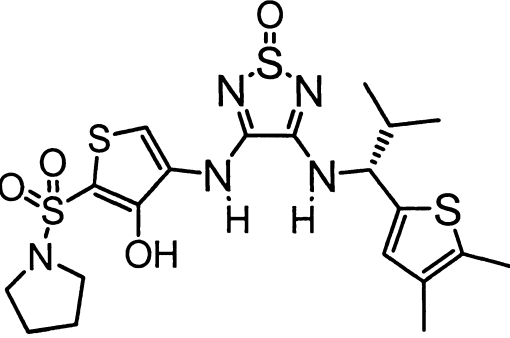
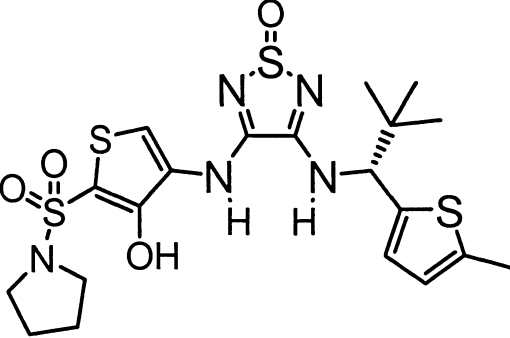
2681	22.19	74	
2682	22.19	2-溴- -PhNH ₂	
2683	22.19	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2684	250	75.1	
2685	250	75.49	

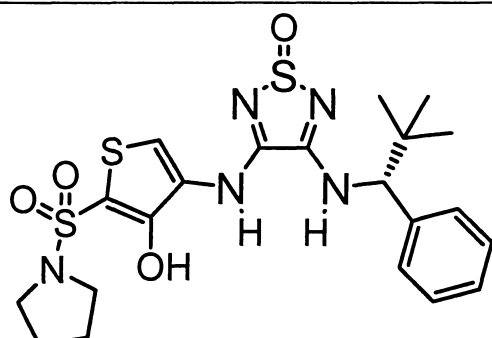
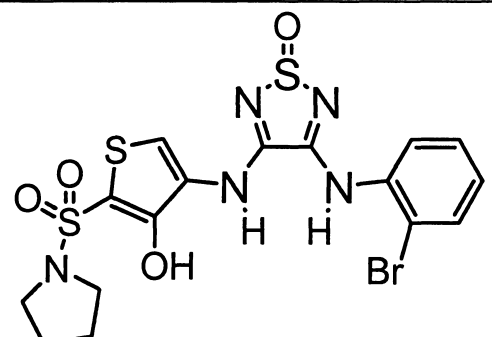
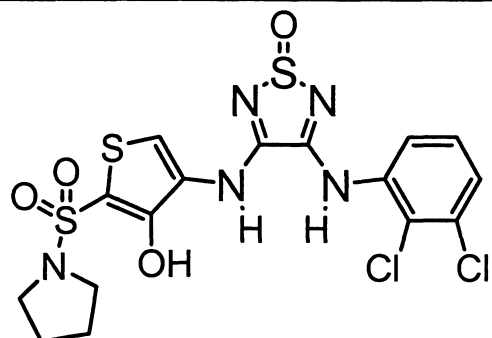
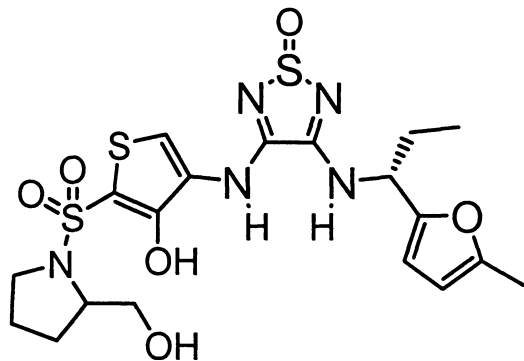
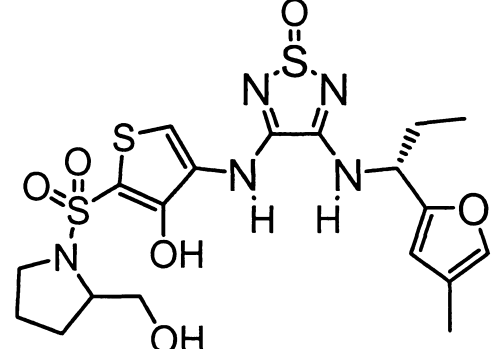
2686	250	75.9	
2687	250	75.10E	
2688	250	75.61	
2689	250	1048	

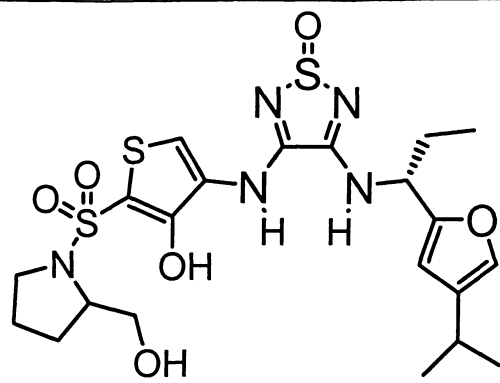
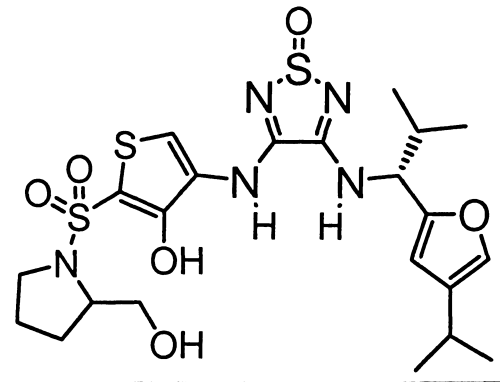
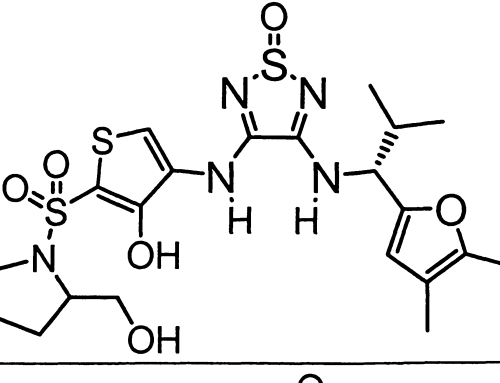
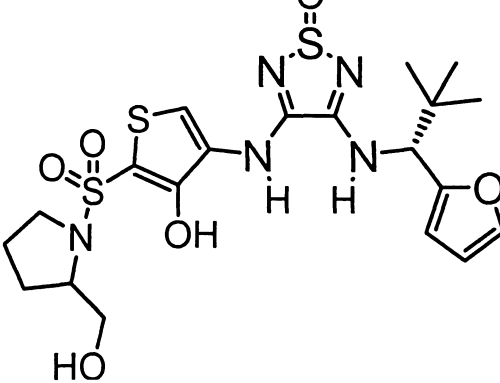
2690	250	75.69	
2691	250	603B	
2692	250	603E	
2693	250	603F	

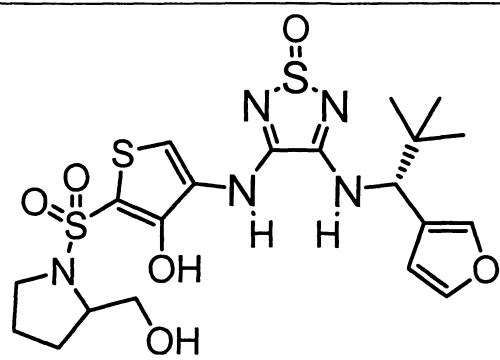
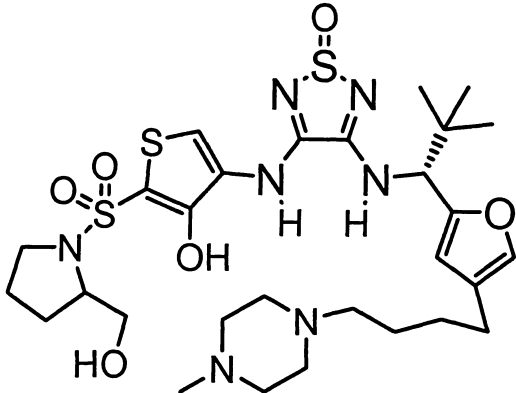
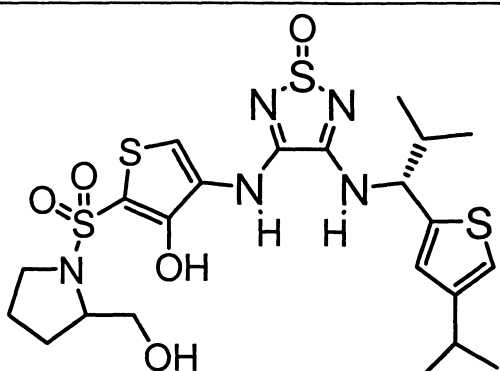
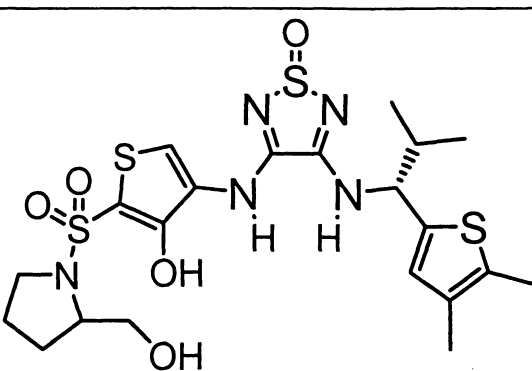
2694	250	75.20	
2695	250	74	
2696	250	2-溴 -PhNH ₂	
2697	250	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2698	22.28	75.1	

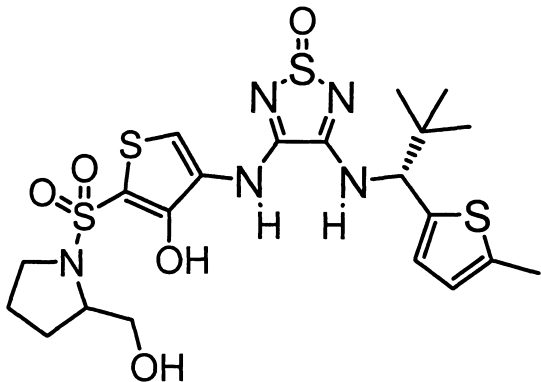
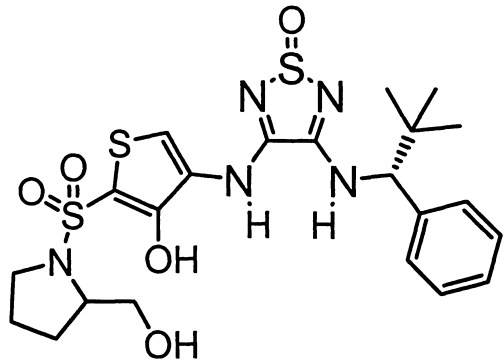
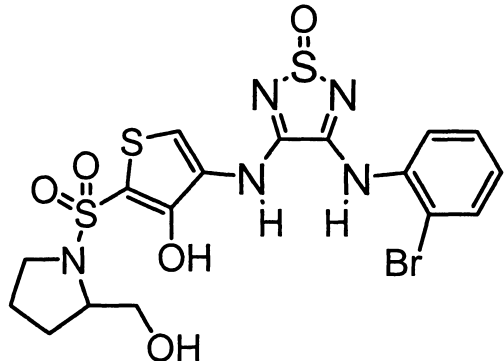
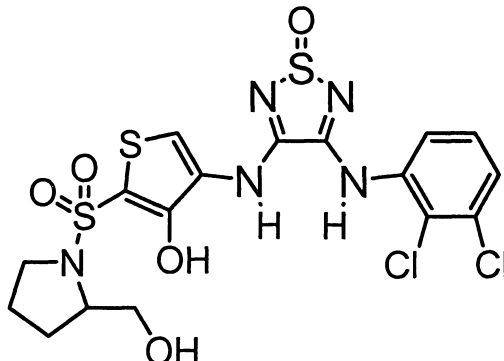
2699	22.28	75.49	
2700	22.28	75.9	
2701	22.28	75.10E	
2702	22.28	75.61	
2703	22.28	1048	

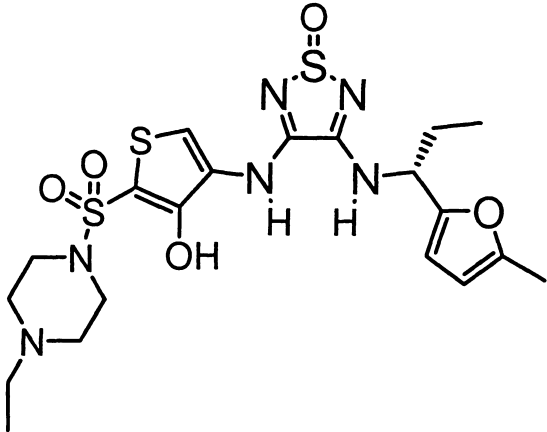
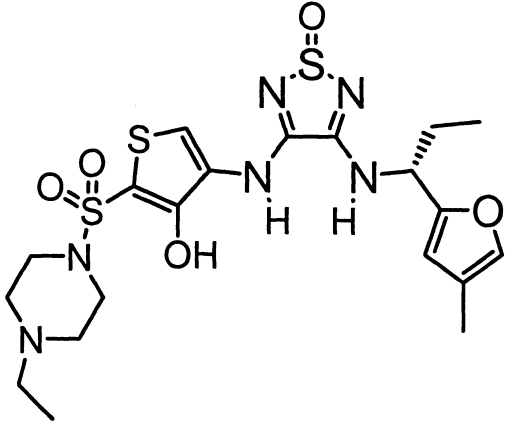
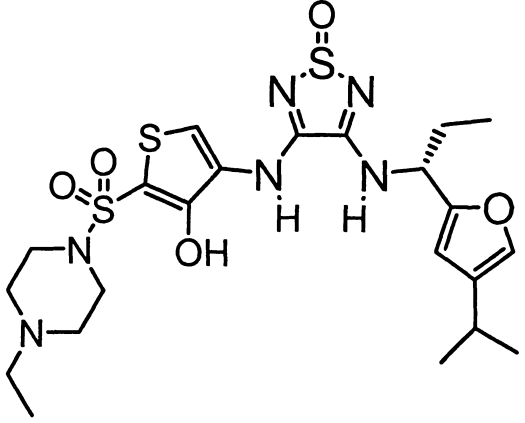
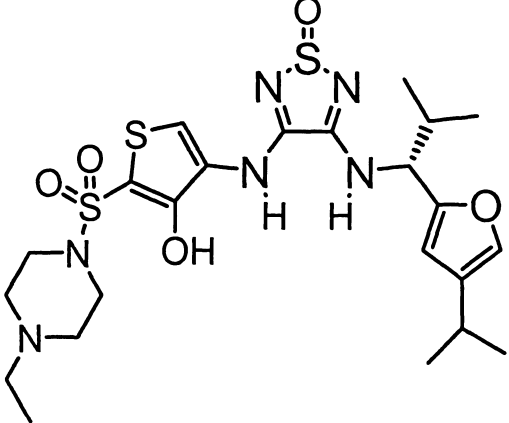
2704	22.28	75.69	
2705	22.28	603B	
2706	22.28	603E	
2707	22.28	603F	
2708	22.28	75.20	

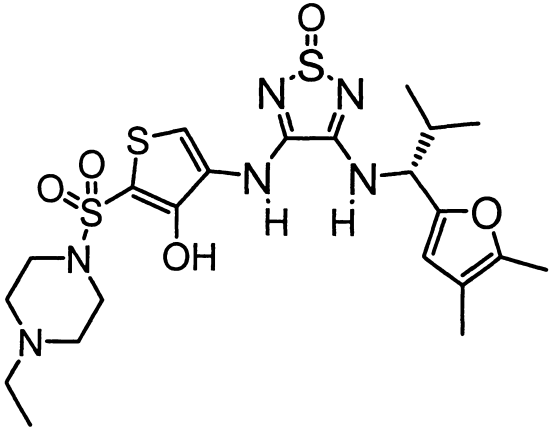
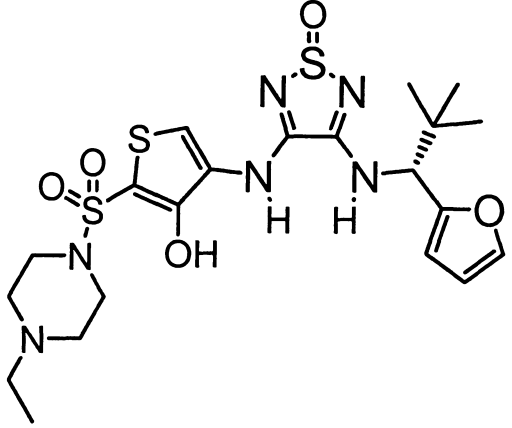
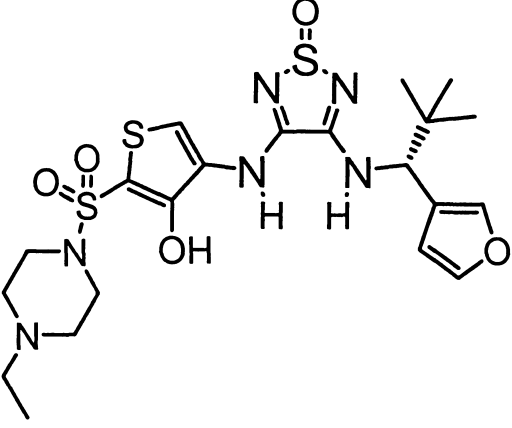
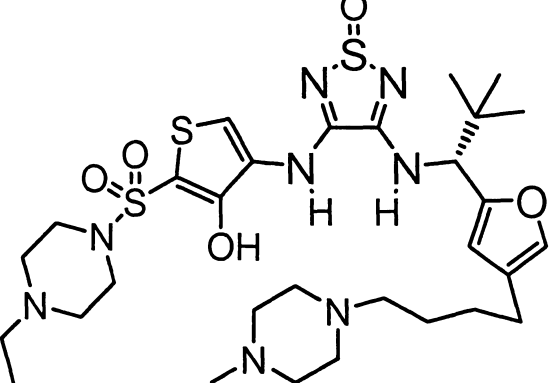
2709	22.28	74	
2710	22.28	2-溴 -PhNH ₂	
2711	22.28	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2712	251	75.1	
2713	251	75.49	

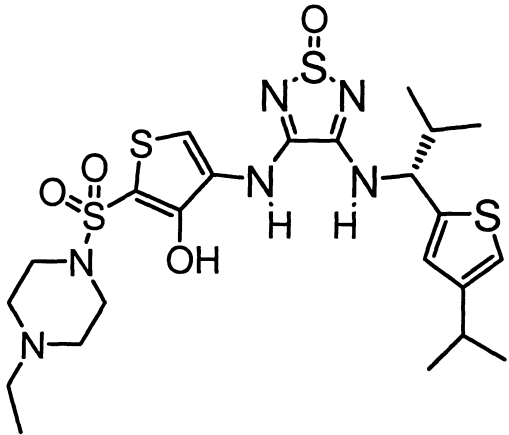
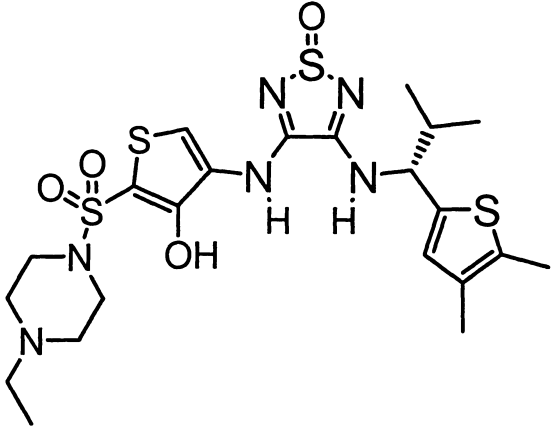
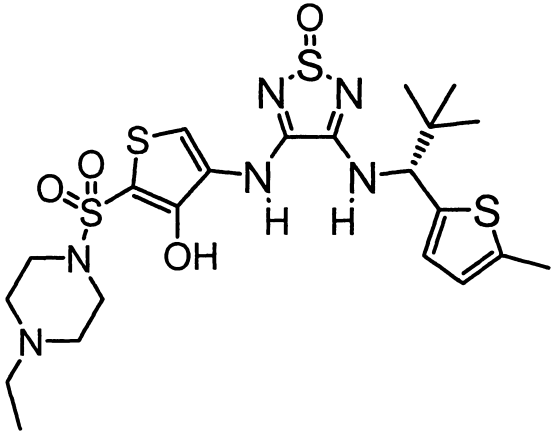
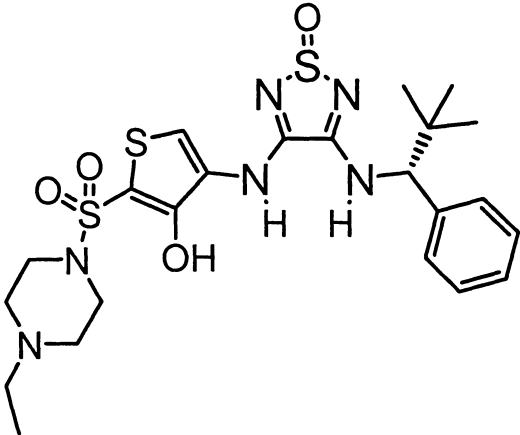
2713	251	75.9	
2715	251	75.10E	
2716	251	75.61	
2717	251	1048	

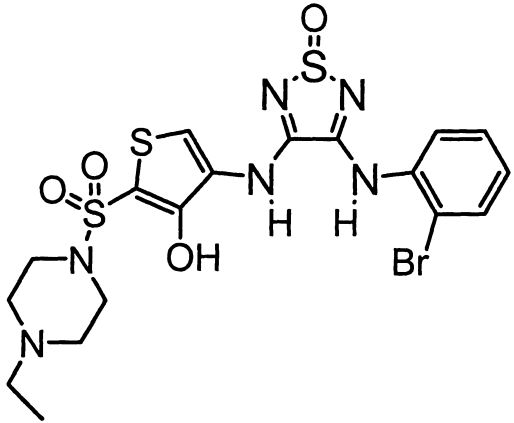
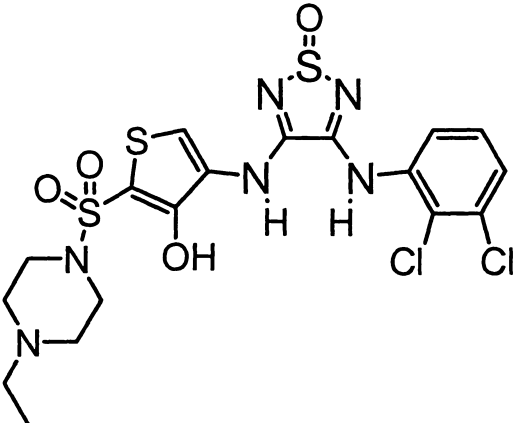
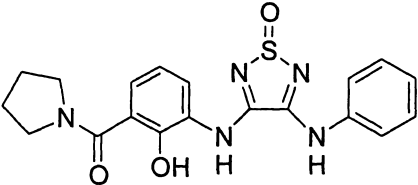
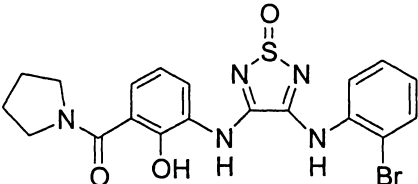
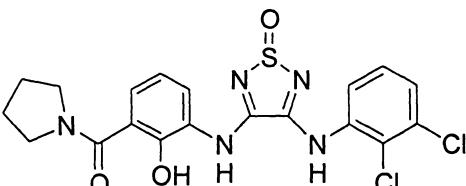
2718	251	75.69	
2719	251	603B	
2720	251	603E	
2721	251	603F	

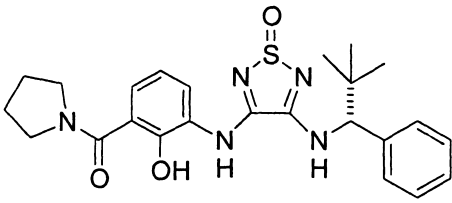
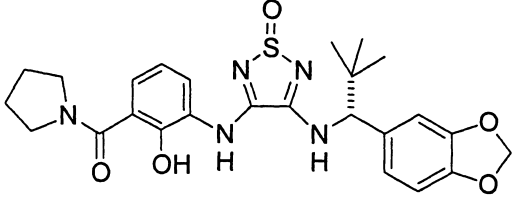
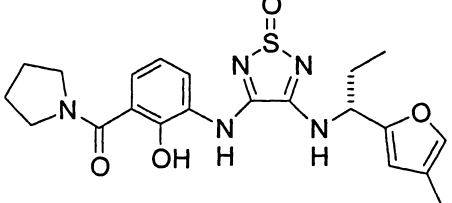
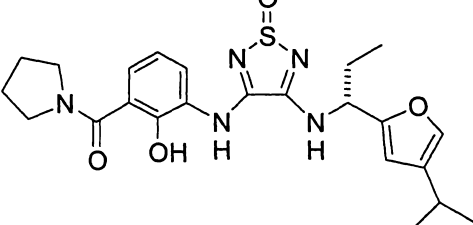
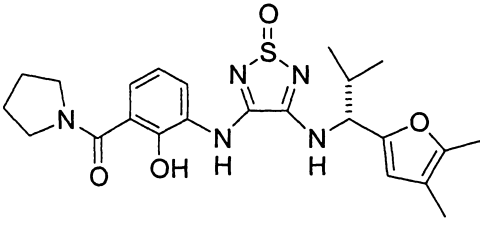
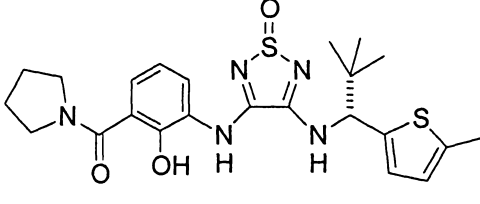
2722	251	75.20	
2723	251	74	
2724	251	2-溴 -PhNH ₂	
2725	251	2,3- 二氯 -PhNH ₂	

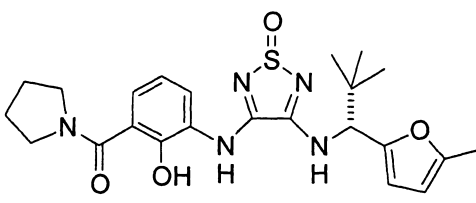
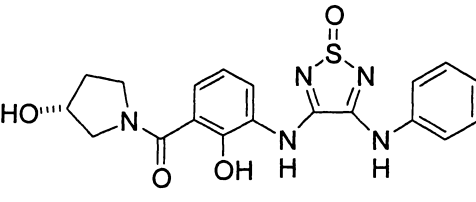
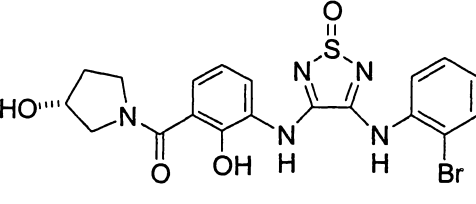
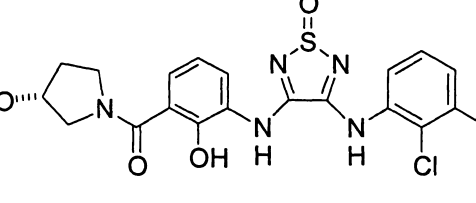
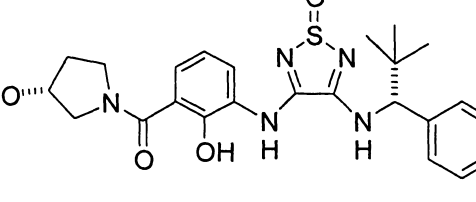
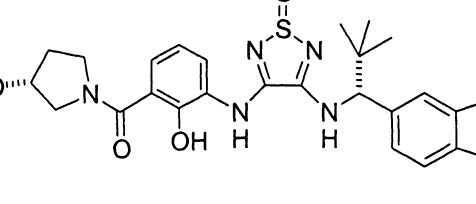
2726	252	75.1	
2727	252	75.49	
2728	252	75.9	
2729	252	75.10E	

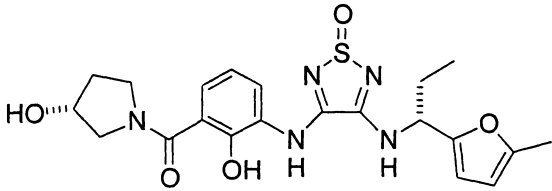
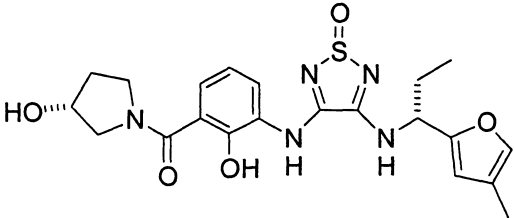
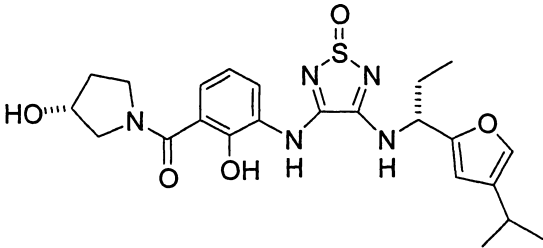
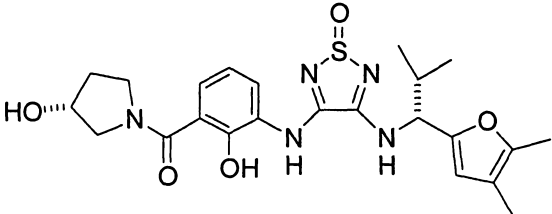
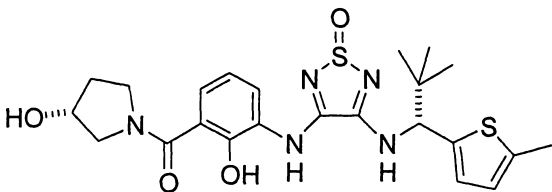
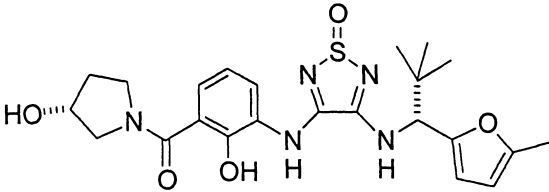
2730	252	75.61	
2731	252	1048	
2732	252	75.69	
2733	252	603B	

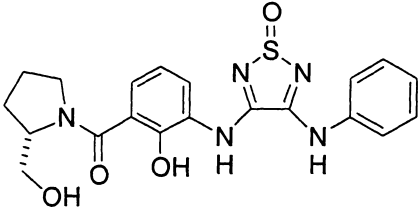
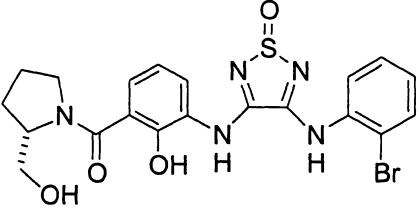
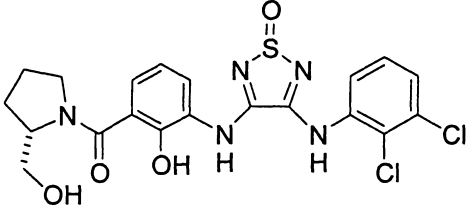
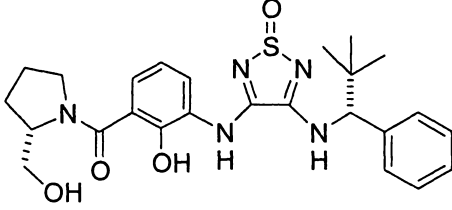
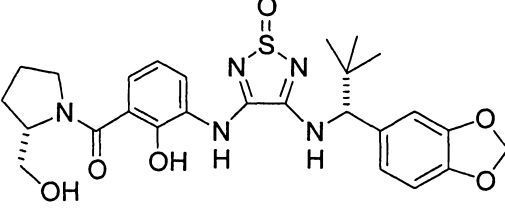
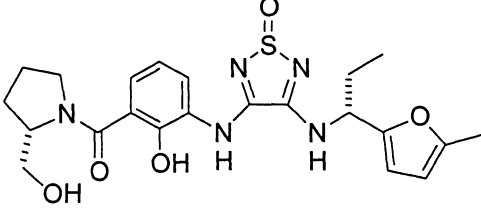
2734	252	603E	
2735	252	603F	
2736	252	75.20	
2737	252	74	

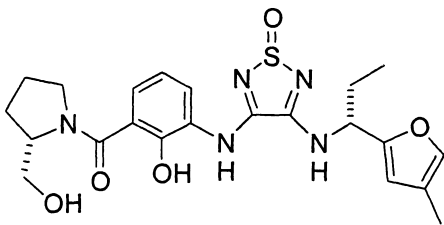
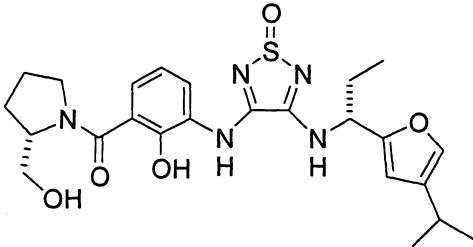
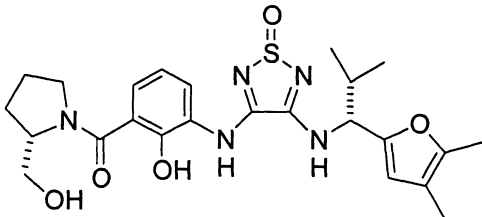
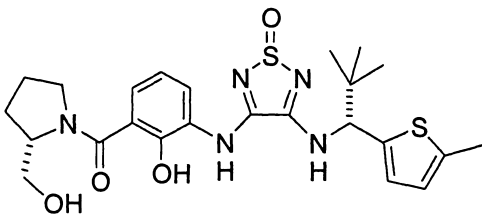
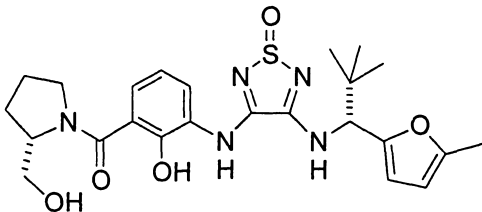
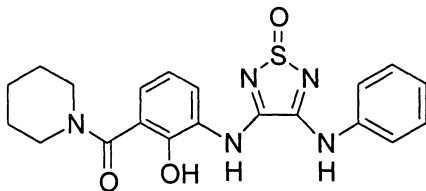
2738	252	2-溴 -PhNH ₂	
2739	252	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2800	350	PhNH ₂	
2801	350	2-溴 -PhNH ₂	
2802	350	2,3- 二氯 -PhNH ₂	

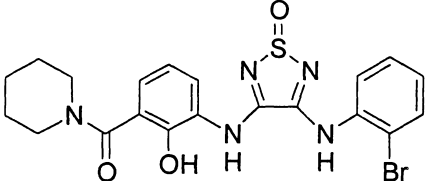
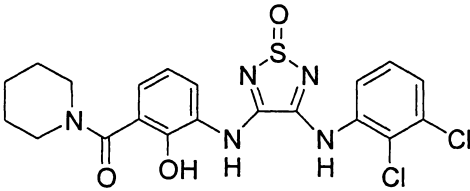
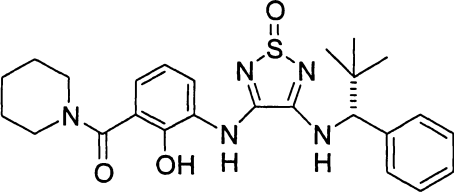
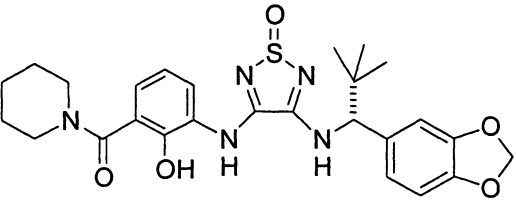
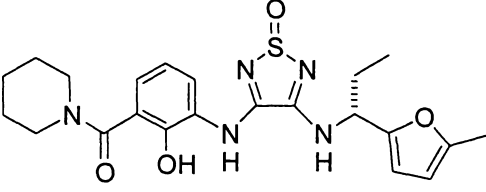
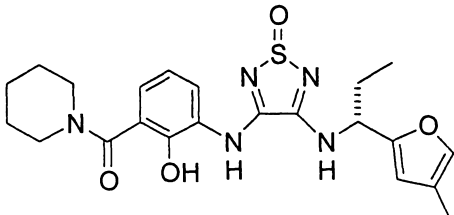
2803	350	74	
2804	350	75.60	
2806	350	75.49	
2807	350	75.9	
2808	350	75.61	
2809	350	75.20	

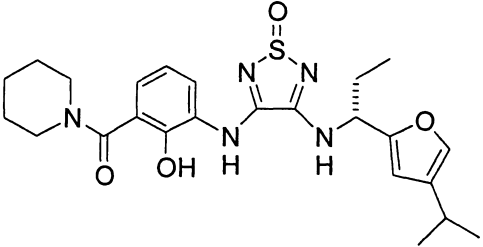
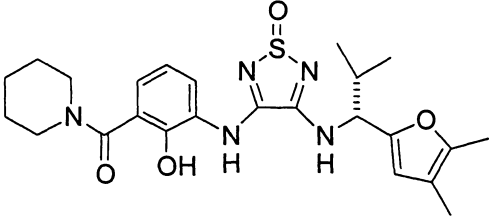
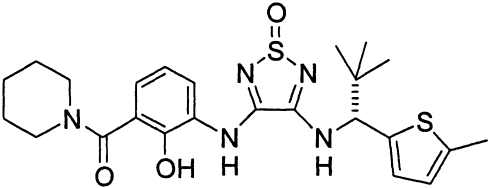
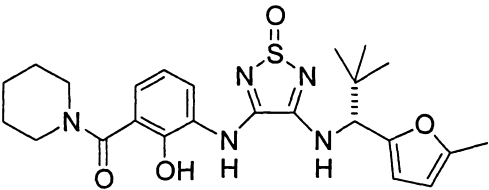
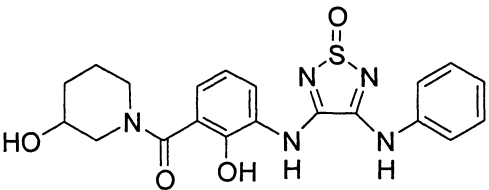
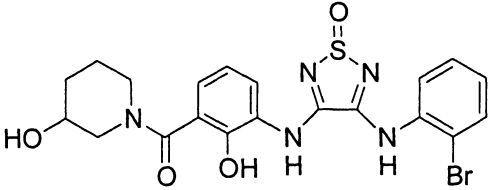
2810	350	75.44	
2811	351	PhNH ₂	
2812	351	2-溴-PhNH ₂	
2813	351	2,3-二氯-PhNH ₂	
2814	351	74	
2815	351	75.60	

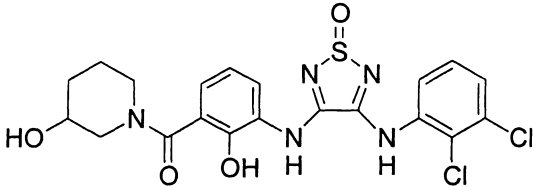
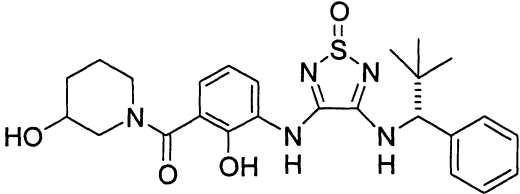
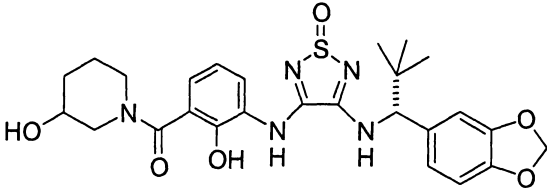
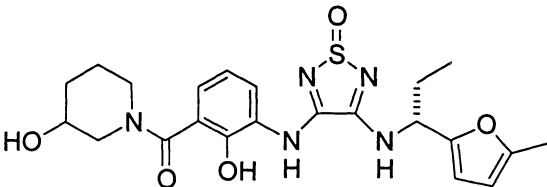
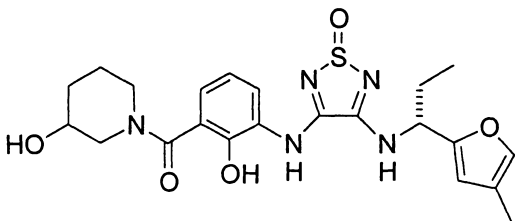
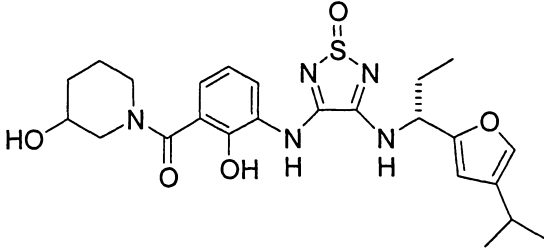
2816	351	75.1	
2817	351	75.49	
2818	351	75.9	
2819	351	75.61	
2820	351	75.20	
2821	351	75.44	

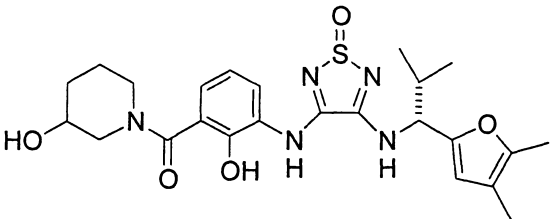
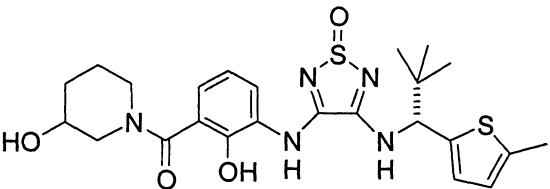
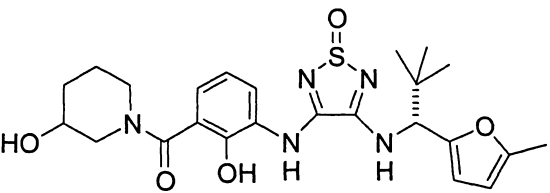
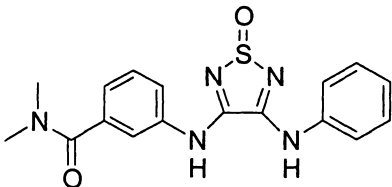
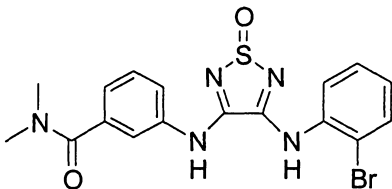
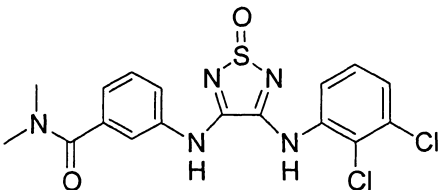
2822	352	PhNH ₂	
2823	352	2-溴- -PhNH ₂	
2824	352	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2825	352	74	
2826	352	75.60	
2827	352	75.1	

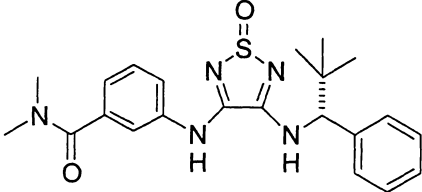
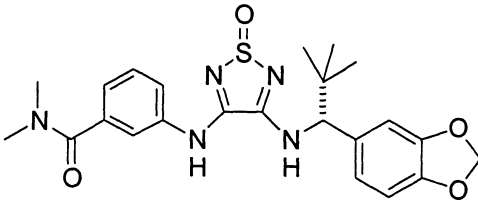
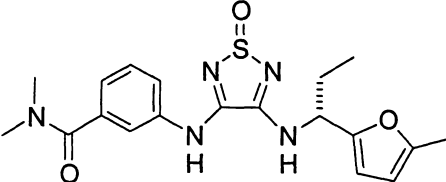
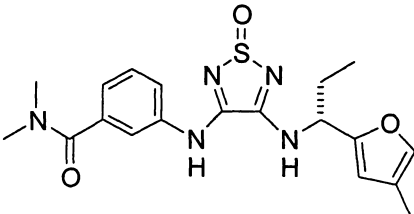
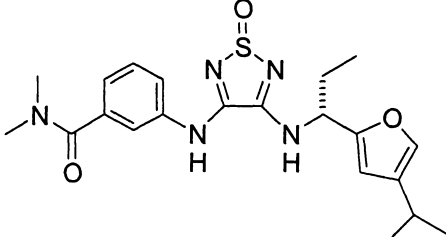
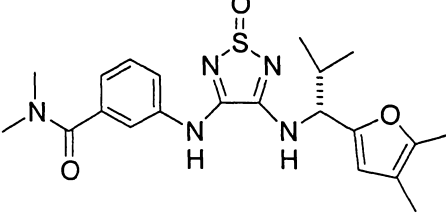
2828	352	75.49	
2829	352	75.9	
2830	352	75.61	
2831	352	75.20	
2832	352	75.44	
2833	353	PhNH2	

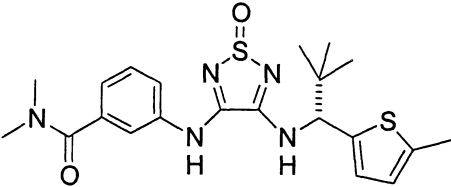
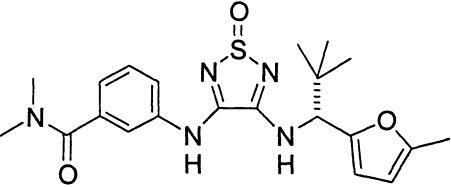
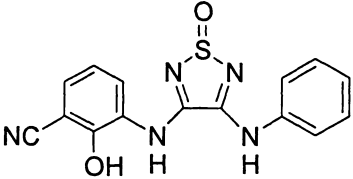
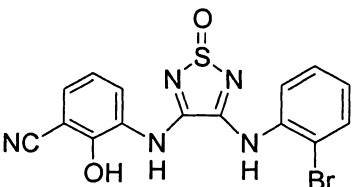
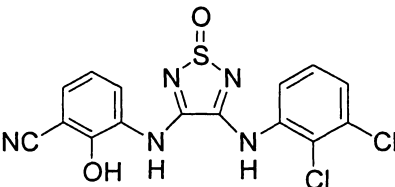
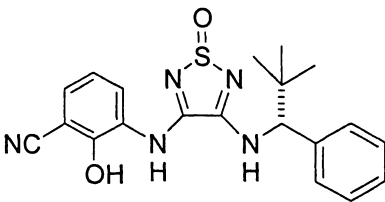
2834	353	2-溴- -PhNH ₂	
2835	353	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2836	353	74	
2837	353	75.60	
2838	353	75.1	
2839	353	75.49	

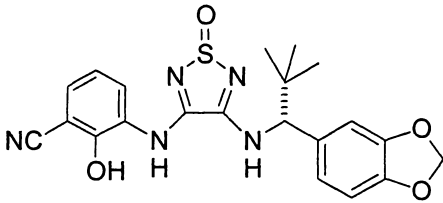
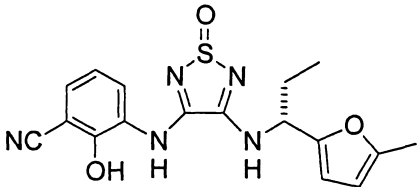
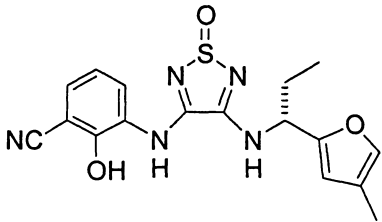
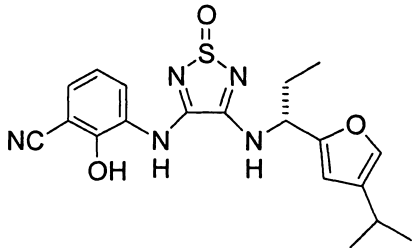
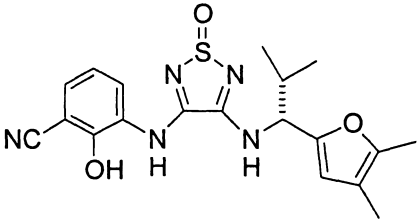
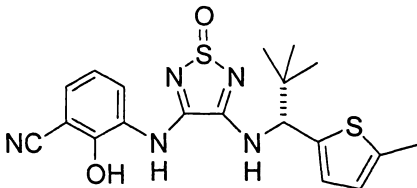
2840	353	75.9	
2841	353	75.61	
2842	353	75.20	
2843	353	75.44	
2844	354	PhNH ₂	
2845	354	2-溴- -PhNH ₂	

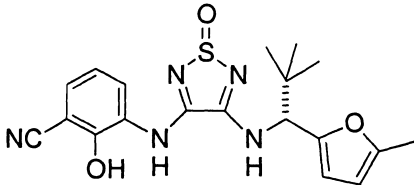
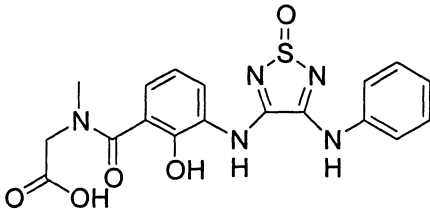
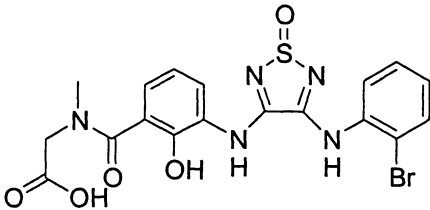
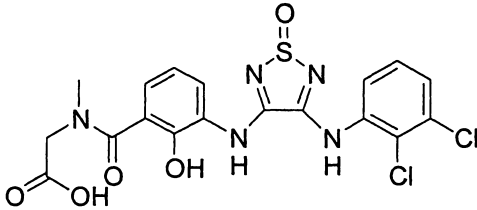
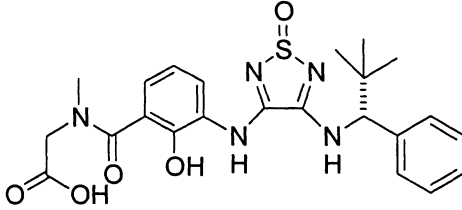
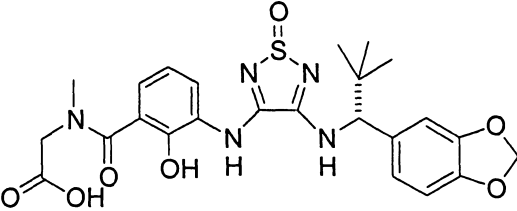
2846	354	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2847	354	74	
2848	354	75.60	
2849	354	75.1	
2850	354	75.49	
2851	354	75.9	

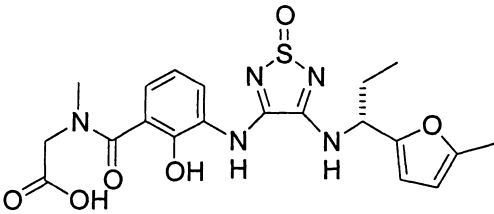
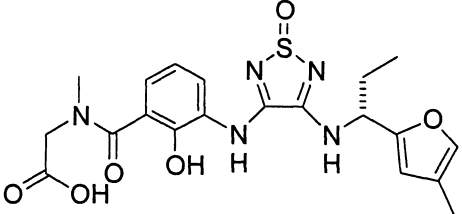
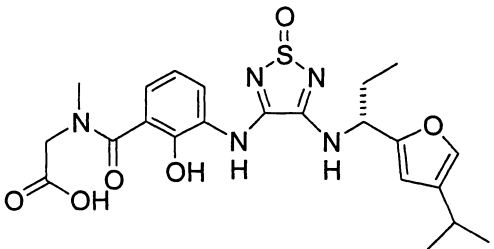
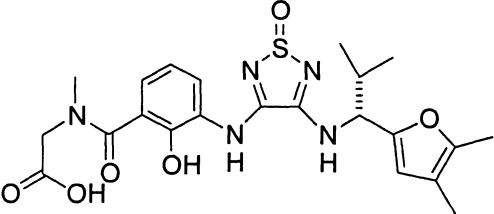
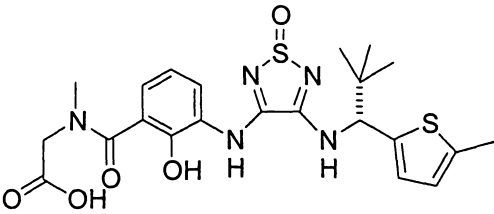
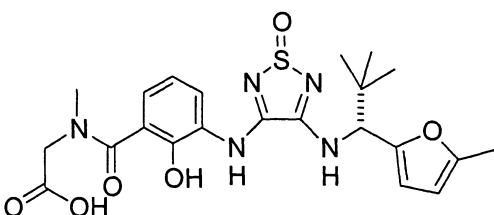
2852	354	75.61	
2853	354	75.20	
2854	354	75.44	
2855	355	PhNH ₂	
2856	355	2-溴- -PhNH ₂	
2857	355	2,3- 二氯 -PhNH ₂	

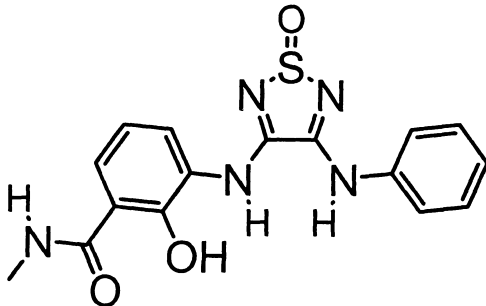
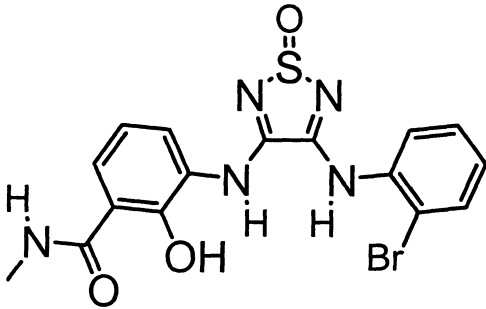
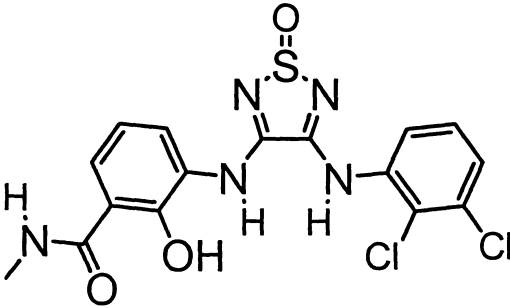
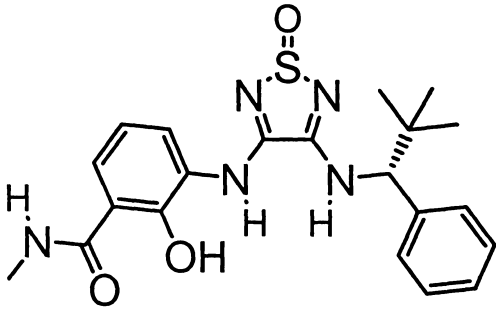
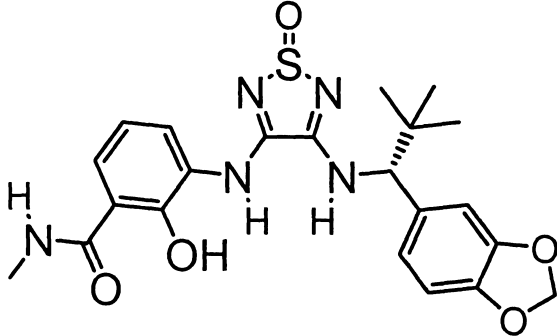
2858	355	75.44	
2859	355	75.60	
2860	355	75.1	
2861	355	75.49	
2862	355	75.9	
2863	355	75.61	

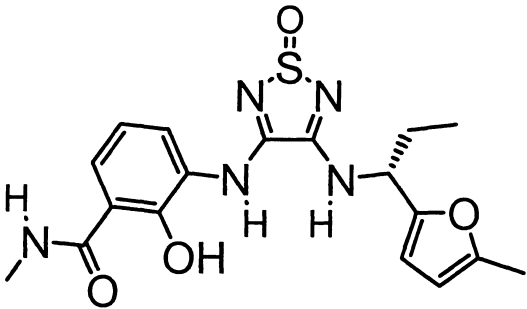
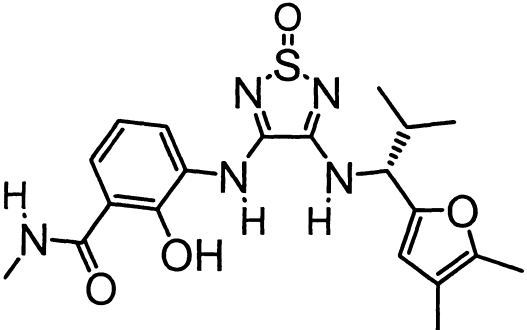
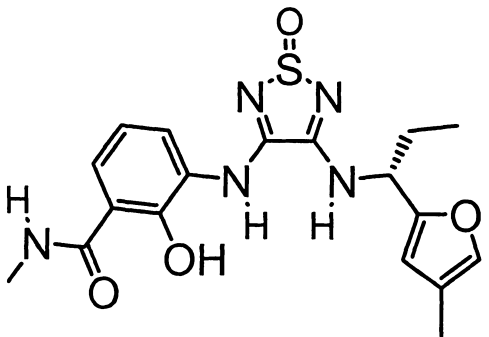
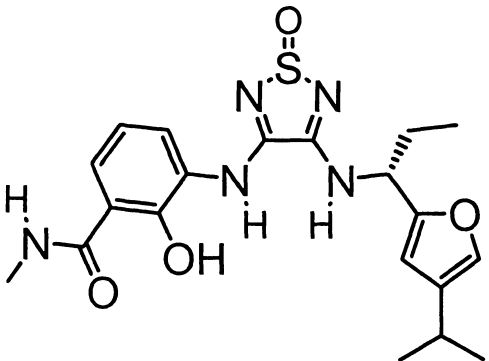
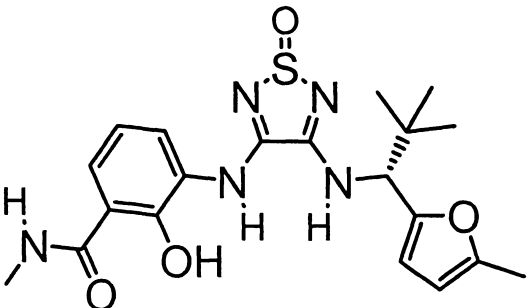
2864	355	75.20	
2865	355	75.44	
2866	356	PhNH2	
2867	356	2-溴- -PhNH2	
2868	356	2,3- 二氯 -PhNH2	
2869	356	74	

2870	356	75.60	
2871	356	75.1	
2872	356	75.49	
2873	356	75.60	
2874	356	75.61	
2875	356	75.20	

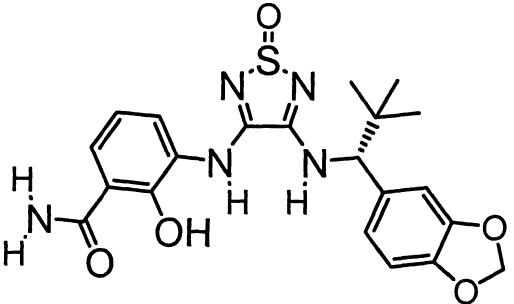
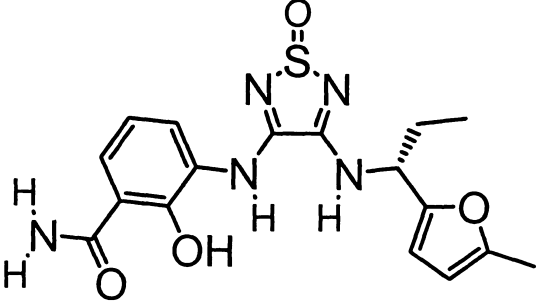
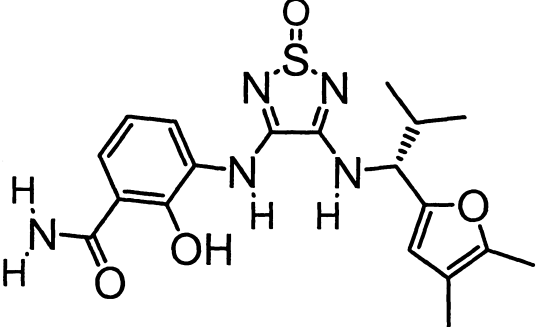
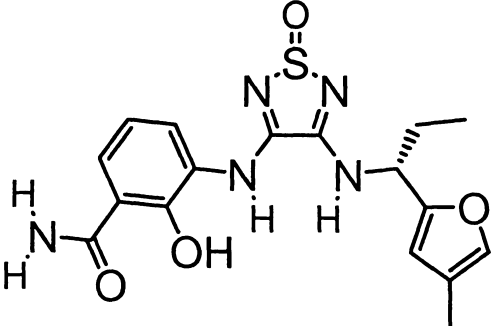
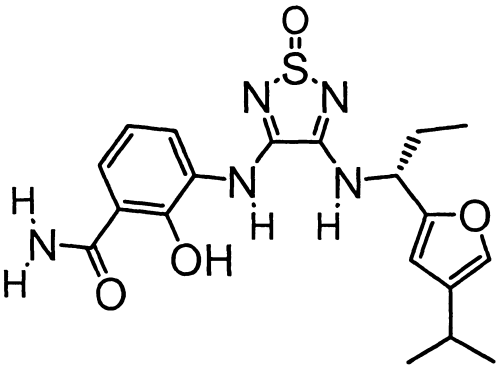
2876	356	75.44	
2877	356	PhNH ₂	
2878	356	2-溴 -PhNH ₂	
2879	356	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
2880	356	74	
2881	356	75.60	

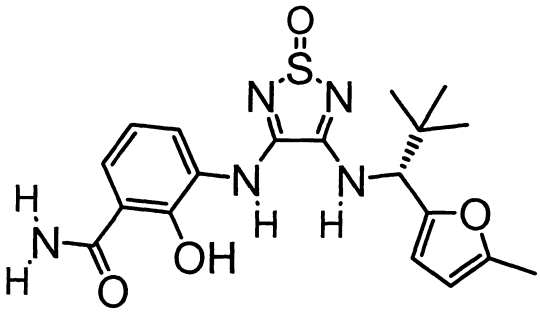
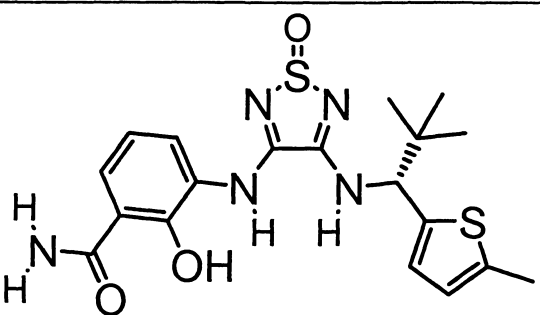
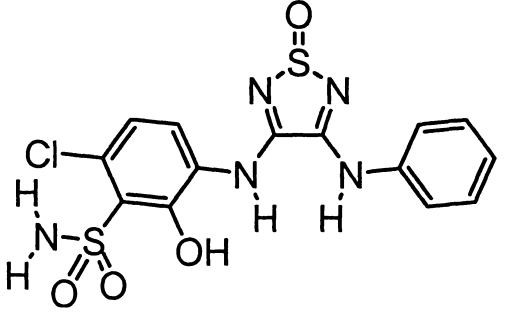
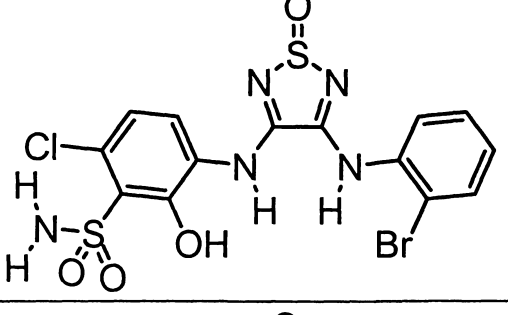
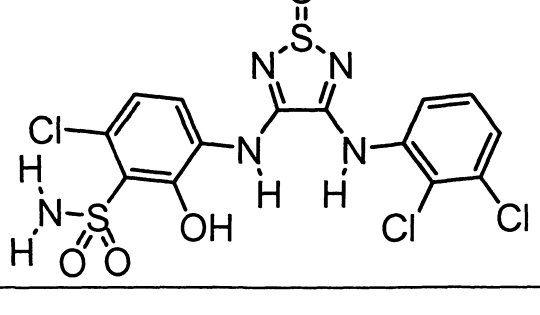
2882	356	75.1	
2883	356	75.49	
2884	356	75.9	
2885	356	75.61	
2886	356	75.20	
2887	356	75.44	

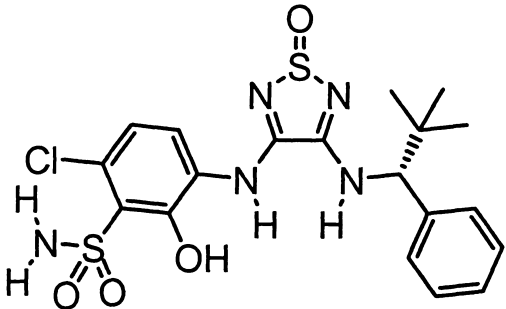
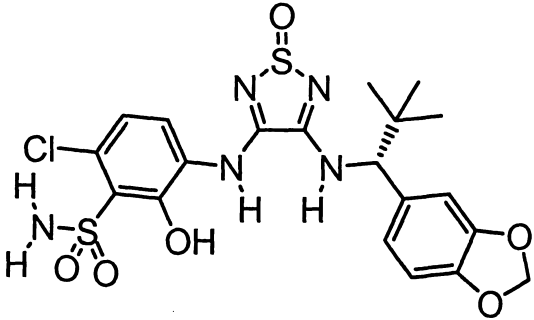
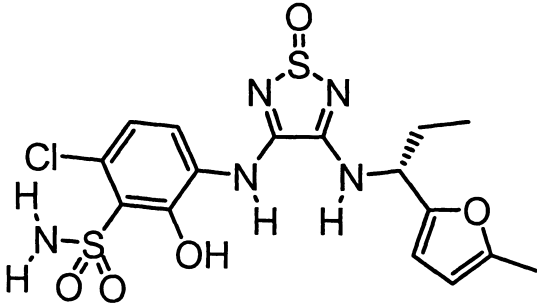
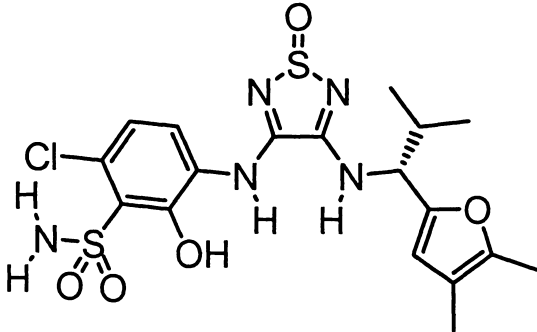
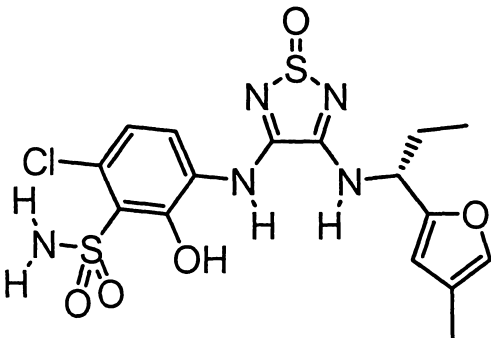
3000	450	PhNH ₂	
3001	450	2-溴 -PhNH ₂	
3002	450	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
3003	450	74	
3004	450	75.60	

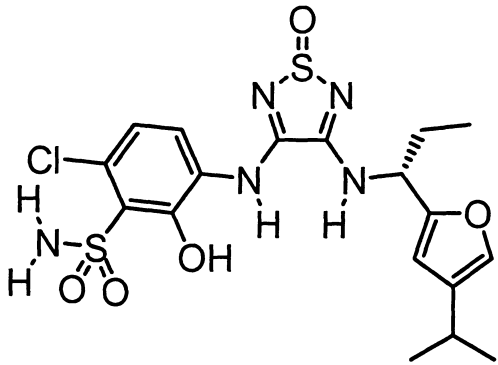
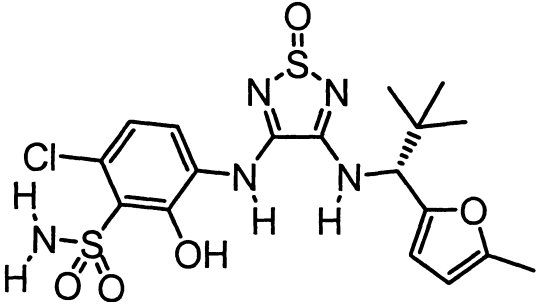
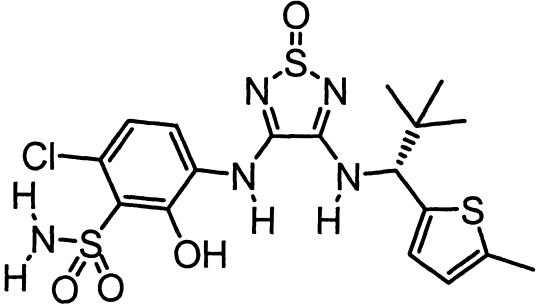
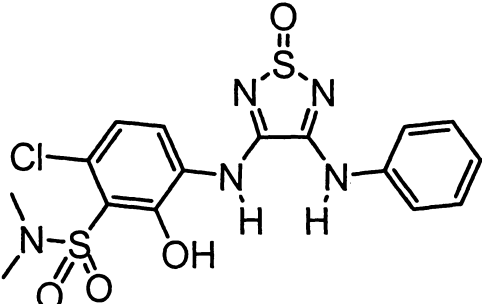
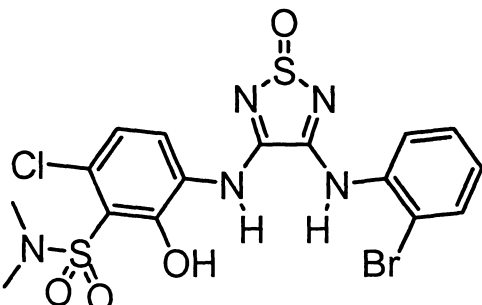
3005	450	75.1	
3006	450	75.61	
3007	450	75.49	
3008	450	75.9	
3009	450	75.44	

3010	450	75.20	
3011	451	PhNH ₂	
3012	451	2-溴 -PhNH ₂	
3013	451	2,3-二氯 -PhNH ₂	
3014	451	74	

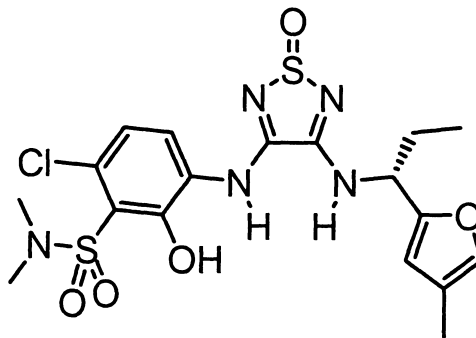
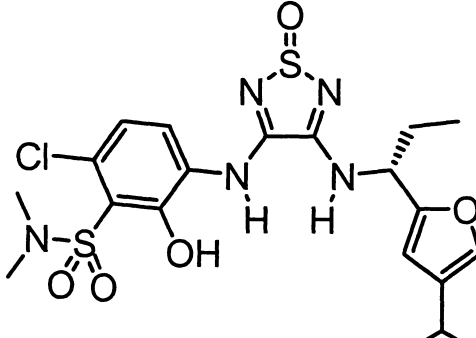
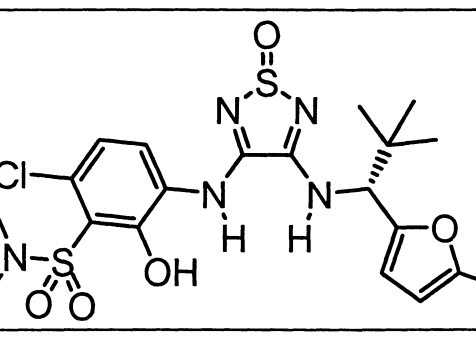
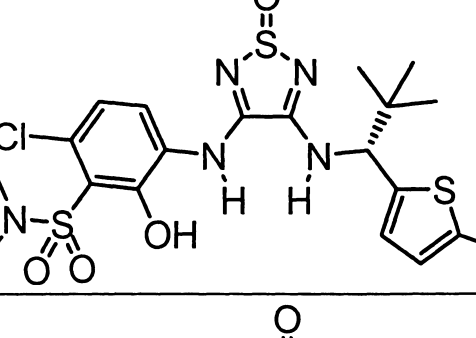
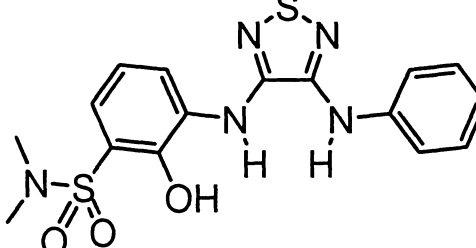
3015	451	75.60	
3016	451	75.1	
3017	451	75.61	
3018	451	75.49	
3019	451	75.9	

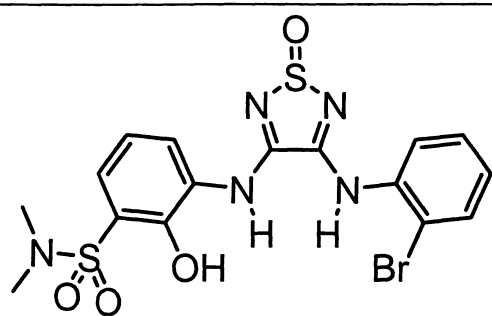
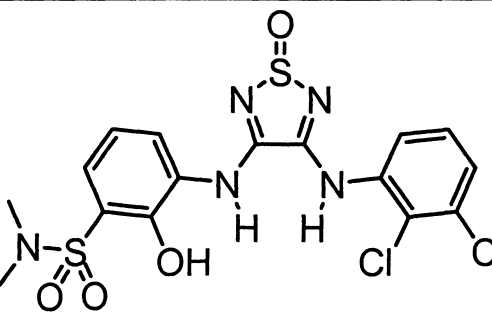
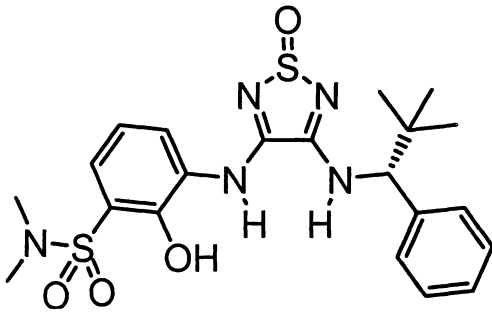
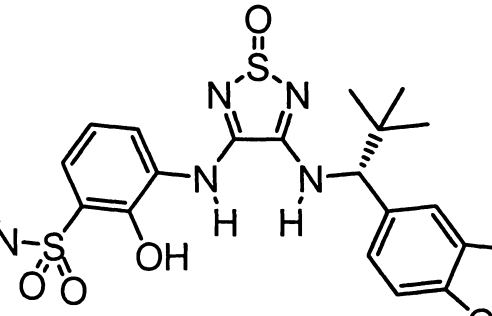
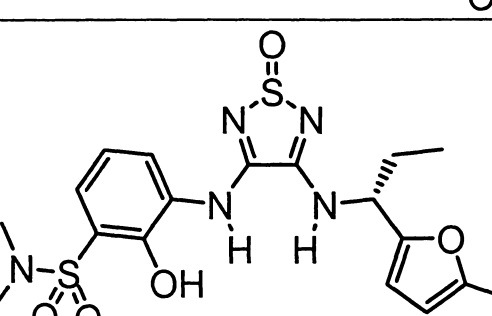
3020	451	75.44	
3021	451	75.20	
3022	452	PhNH ₂	
3023	452	2-溴-PhNH ₂	
3024	452	2,3-二氯-PhNH ₂	

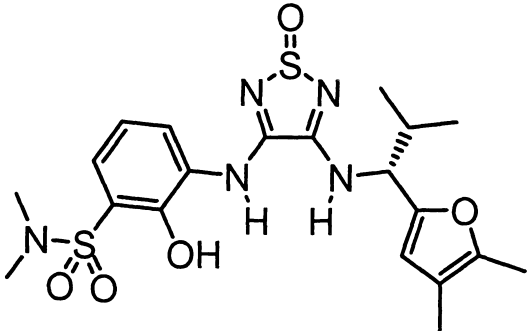
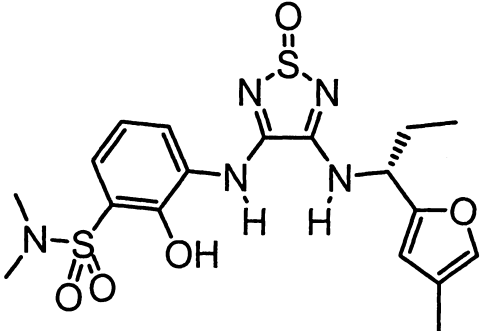
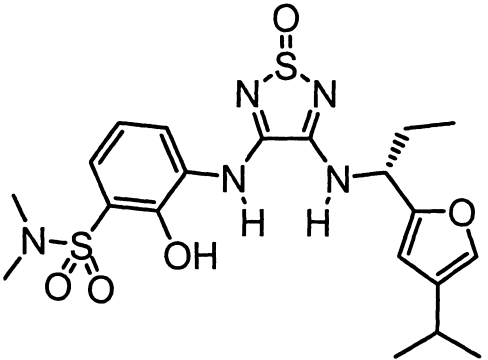
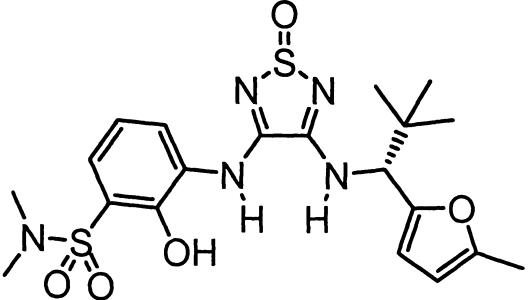
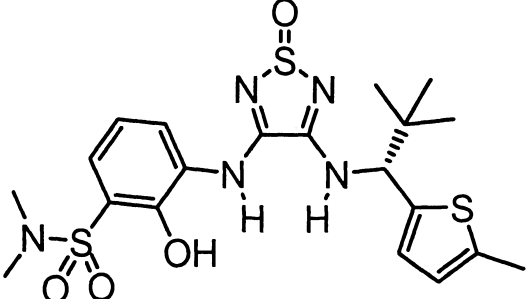
3025	452	74	
3026	452	75.60	
3027	452	75.1	
3028	452	75.61	
3029	452	75.49	

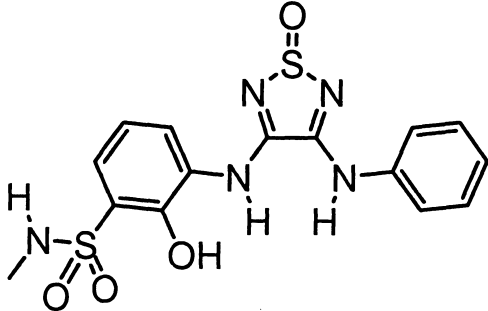
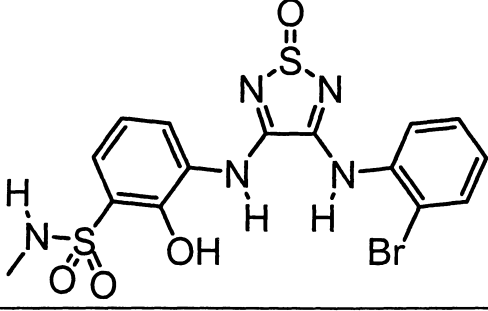
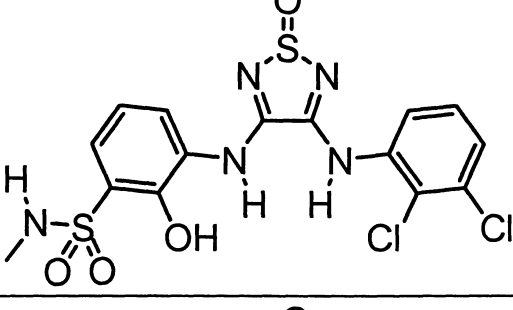
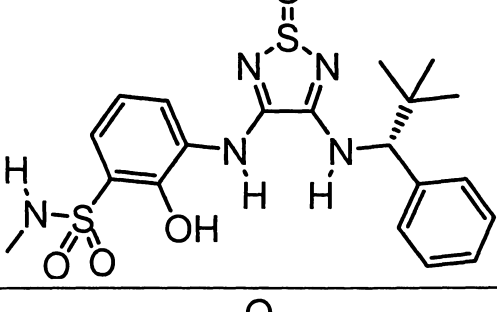
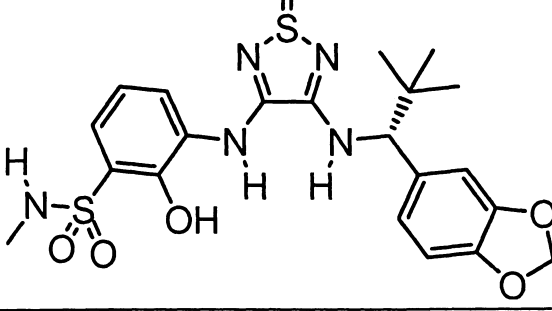
3030	452	75.9	
3031	452	75.44	
3032	452	75.20	
3033	453	PhNH2	
3034	453	2-溴- -PhNH2	

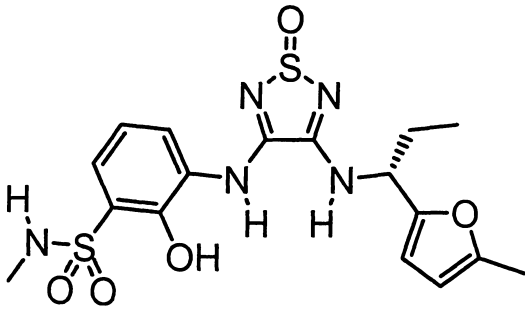
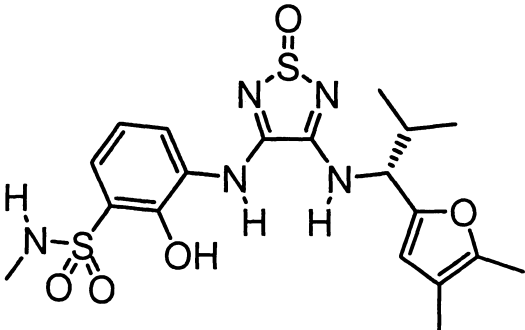
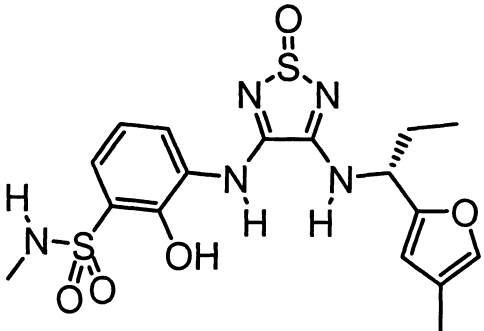
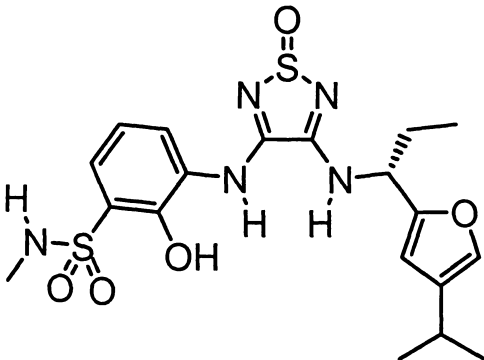
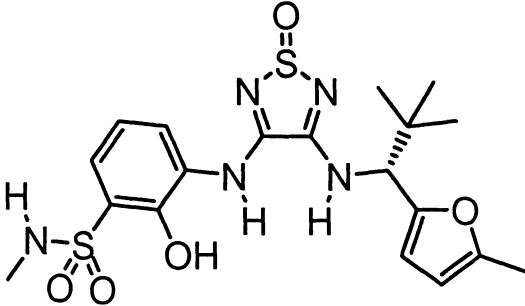
3035	453	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
3036	453	74	
3037	453	75.60	
3038	453	75.1	
3039	453	75.61	

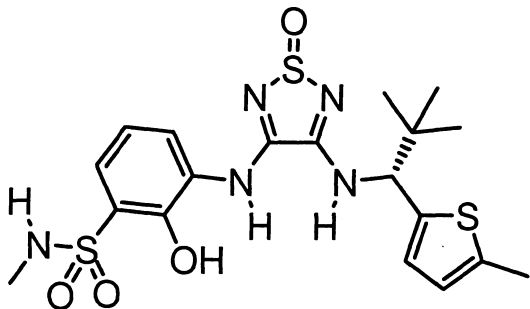
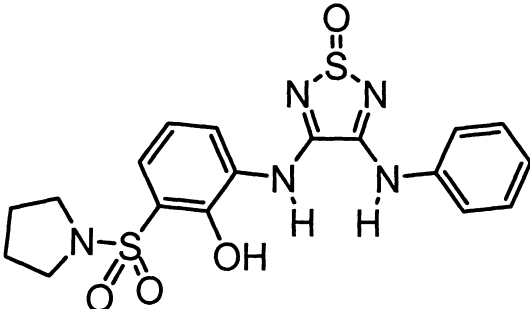
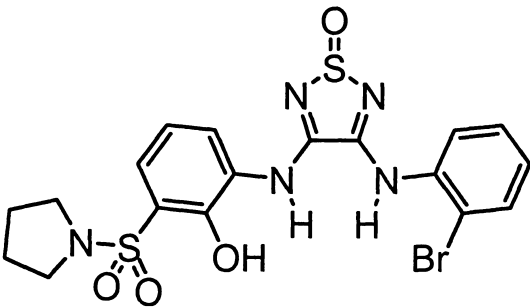
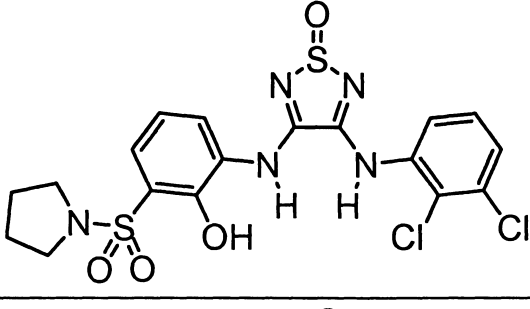
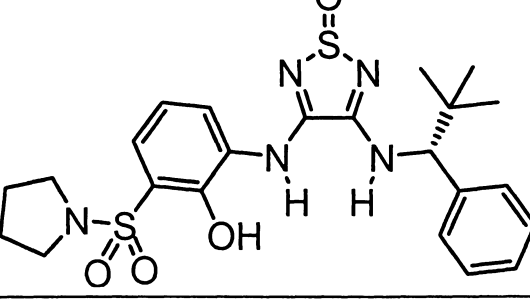
3040	453	75.49	
3041	453	75.9	
3042	453	75.44	
3043	453	75.20	
3044	454	PhNH2	

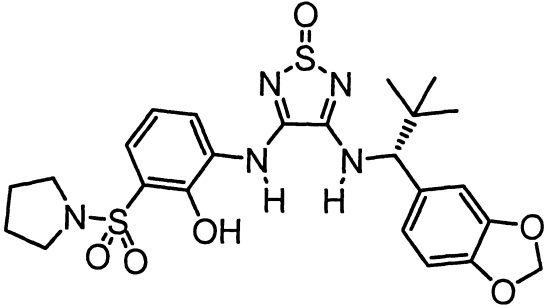
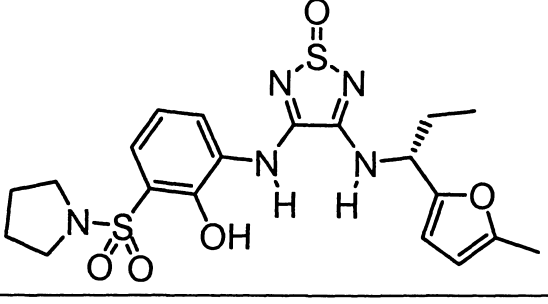
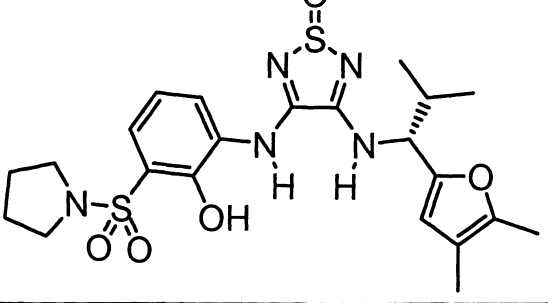
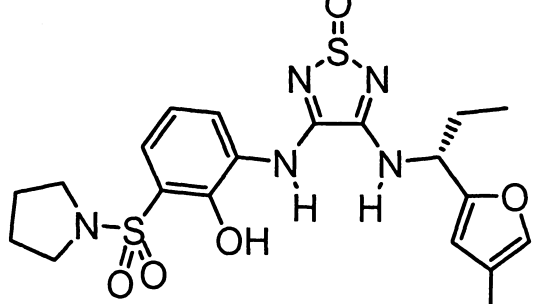
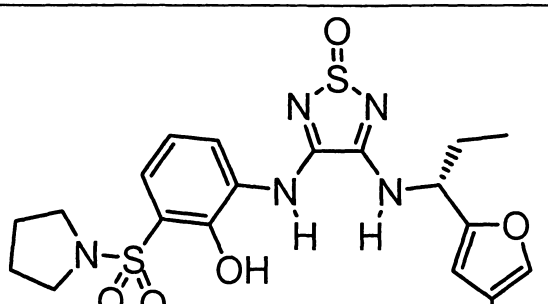
3045	454	2-溴 -PhNH ₂	
3046	454	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
3047	454	74	
3048	454	75.60	
3049	454	75.1	

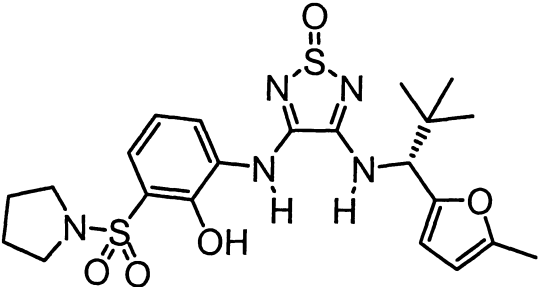
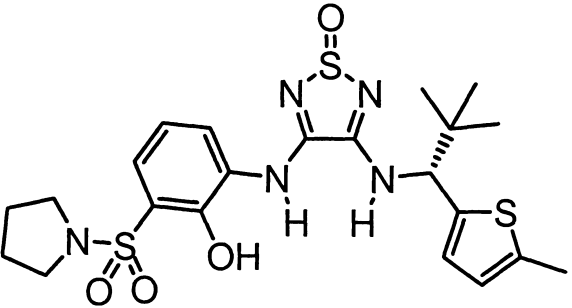
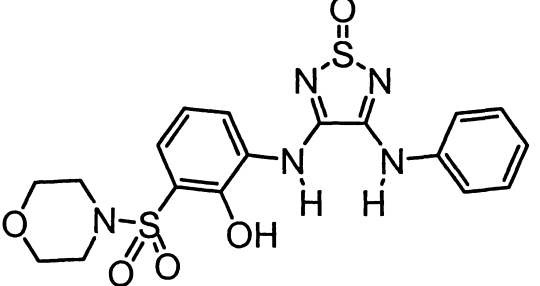
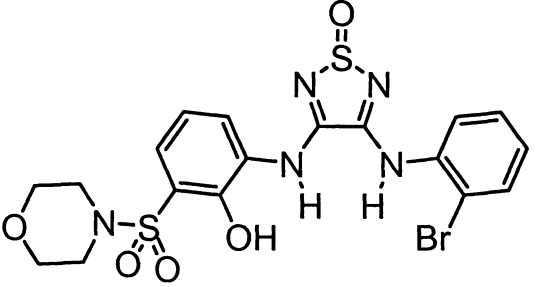
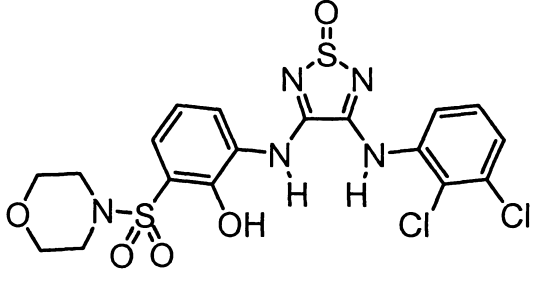
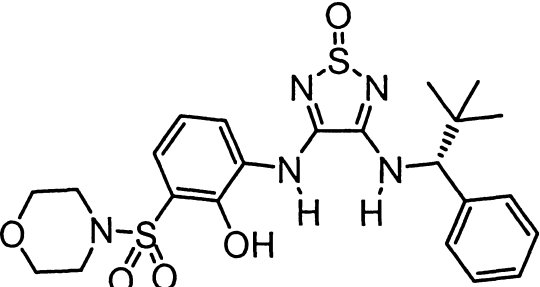
3050	454	75.61	
3051	454	75.49	
3052	454	75.9	
3053	454	75.44	
3054	454	75.20	

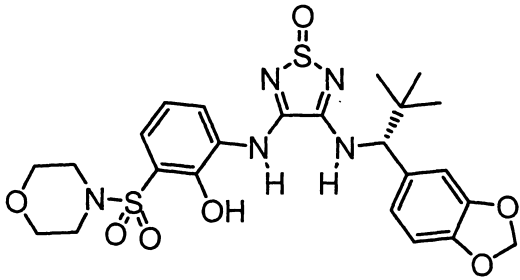
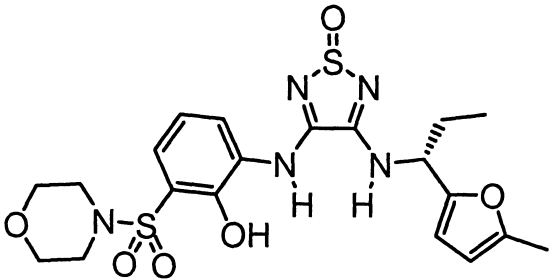
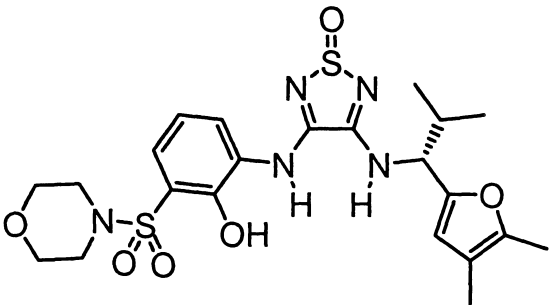
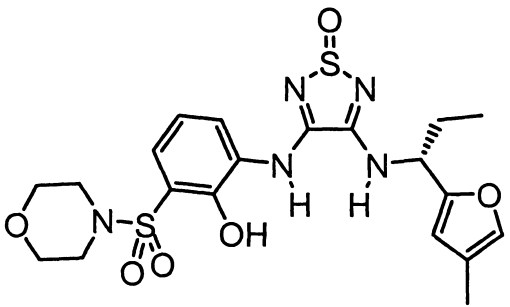
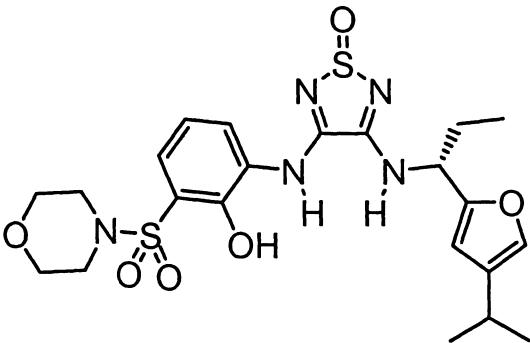
3055	455	PhNH ₂	
3056	455	2-溴- -PhNH ₂	
3057	455	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
3058	455	74	
3059	455	75.60	

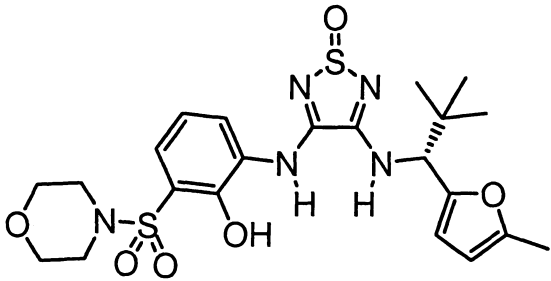
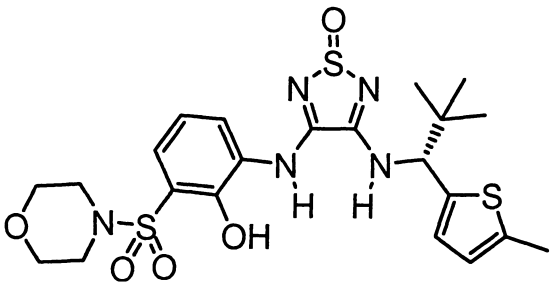
3060	455	75.1	
3061	455	75.61	
3062	455	75.49	
3063	455	75.9	
3064	455	75.44	

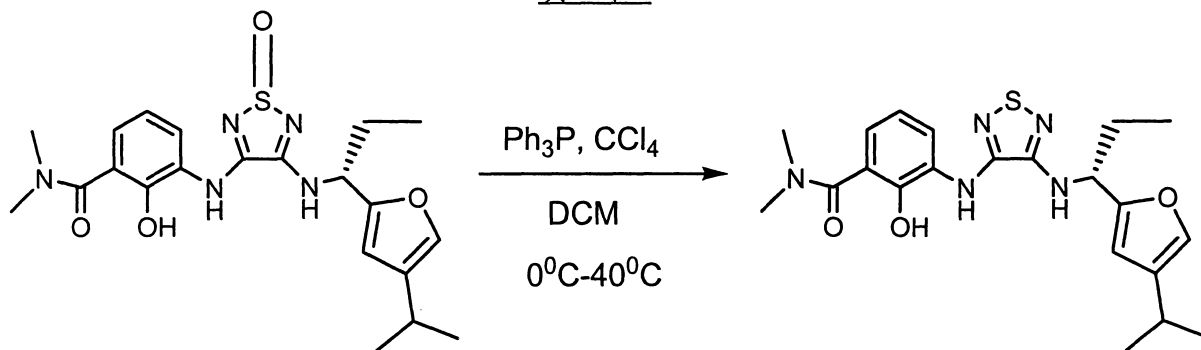
3065	455	75.20	
3066	456	PhNH ₂	
3067	456	2-溴 -PhNH ₂	
3068	456	2,3- 二氯 -PhNH ₂	
3069	456	74	

3070	456	75.60	
3071	456	75.1	
3072	456	75.61	
3073	456	75.49	
3074	456	75.9	

3075	456	75.44	
3076	456	75.20	
3077	457	PhNH2	
3078	457	2-溴- -PhNH2	
3079	457	2,3- 二氯 -PhNH2	
3080	457	74	

3081	457	75.60	
3082	457	75.1	
3083	457	75.61	
3084	457	75.49	
3085	457	75.9	

3086	457	75.44	
3087	457	75.20	

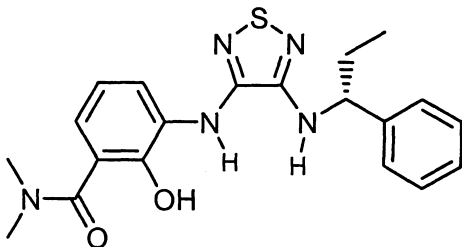
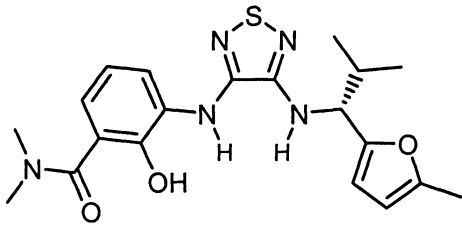
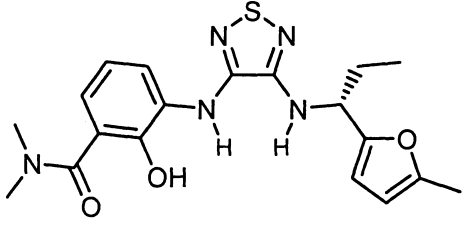
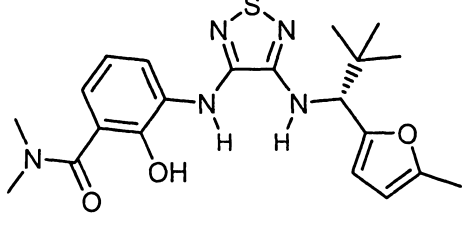
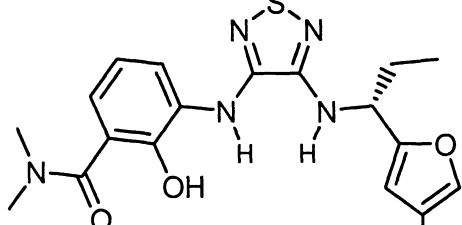
實例 1

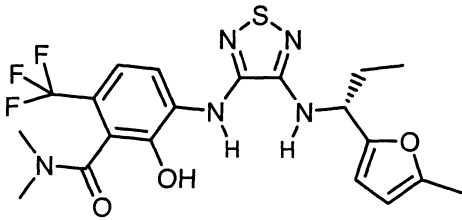
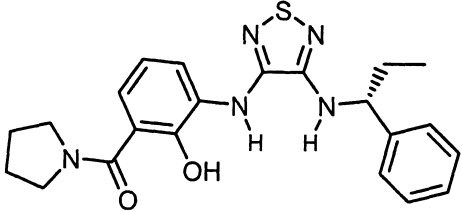
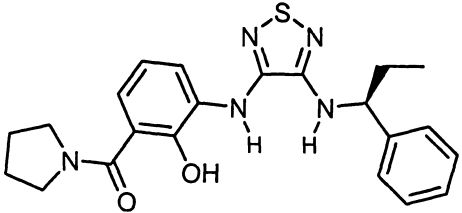
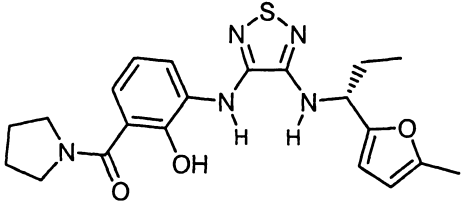
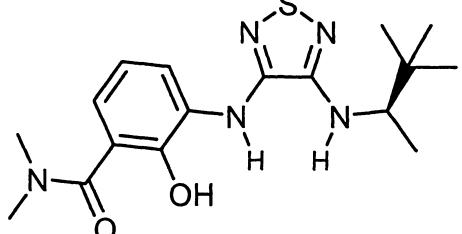
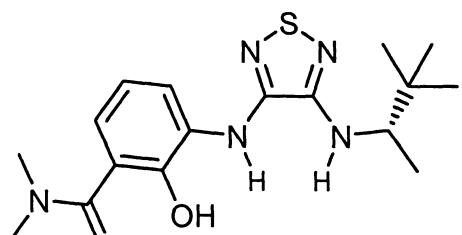
於得自製備實例 2001.5 之噻二唑-單氧化物 (15.0 毫克，0.0336 毫莫耳) 在無水二氯甲烷中之經攪拌溶液內，在 0°C 下添加三苯膦 (44 毫克，0.1681 毫莫耳)，接著逐滴添加四氯化碳 (1.0 毫升)。使反應混合物溫熱至 40-45°C，並攪拌 2-3 小時。使混合物冷卻至室溫，於減壓下移除溶劑，及使產物藉由預備之薄層層析純化，使用二氯甲烷-甲醇 (20: 1)，獲得標題化合物，為白色固體。(6 毫克，43%，熔點 = 65°C)。

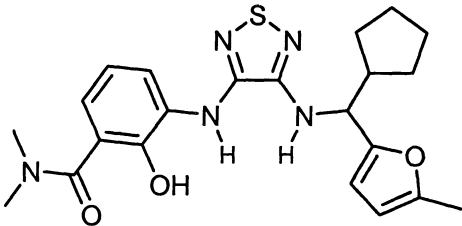
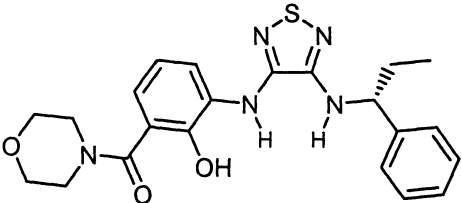
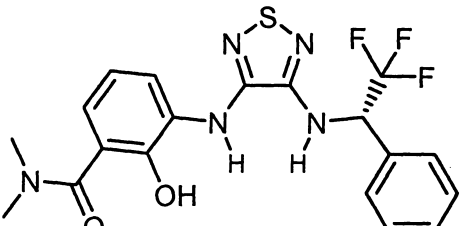
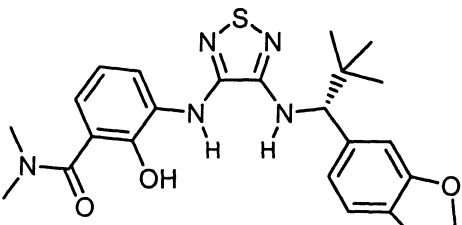
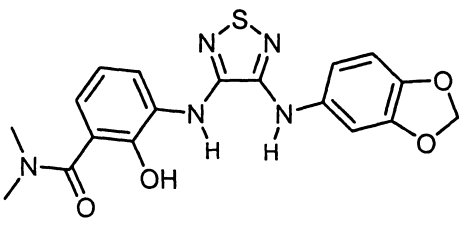
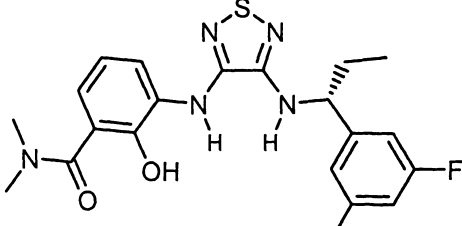
實例 2-4 及 6-35

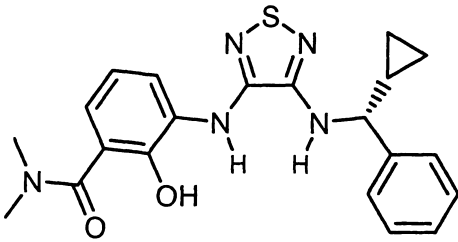
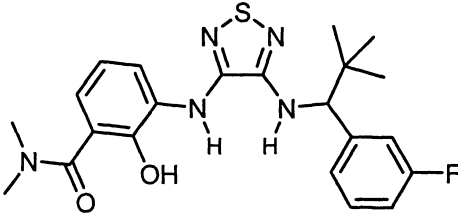
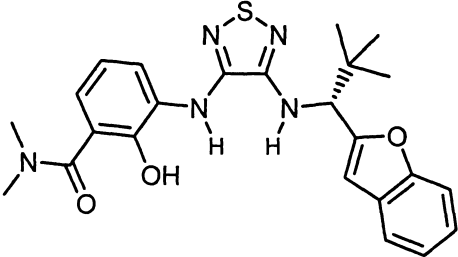
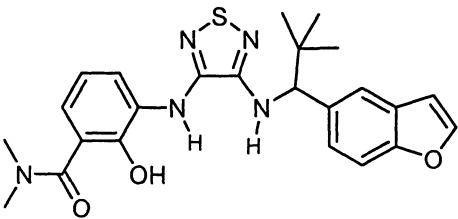
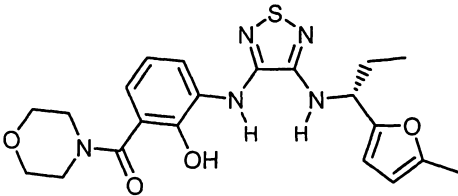
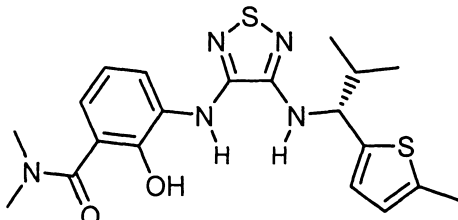
按照類似實例 1 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之噻二唑氧化中間物，製成下表中之噻二唑產

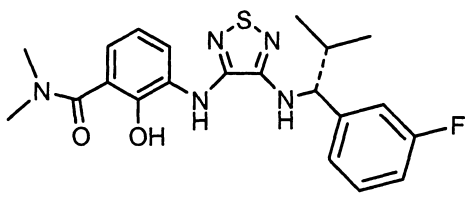
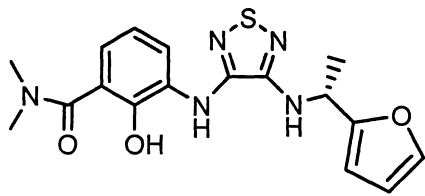
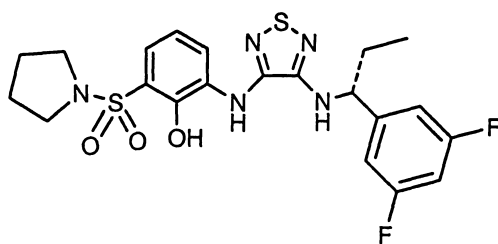
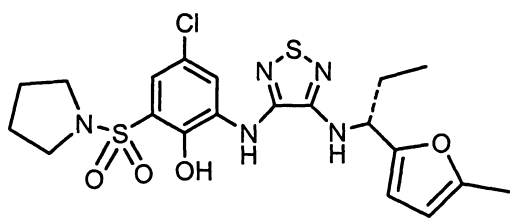
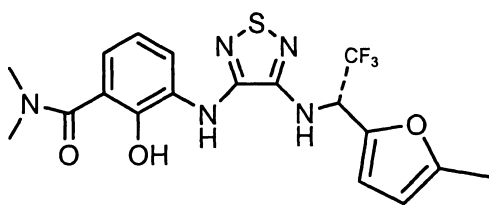
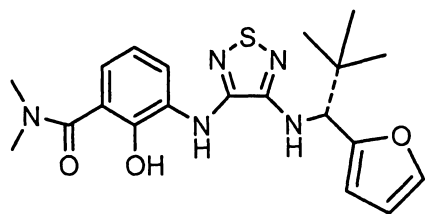
物。

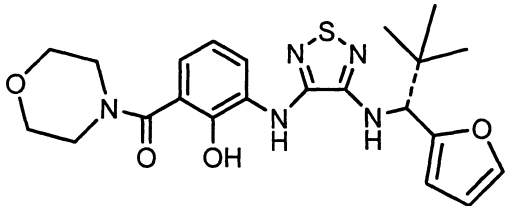
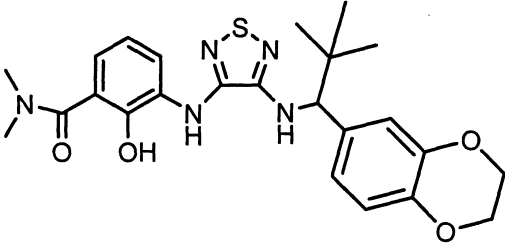
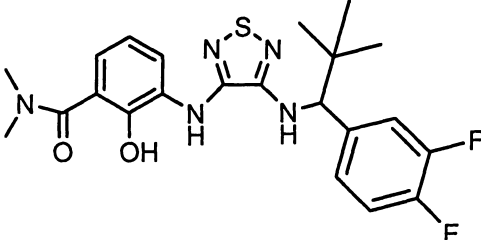
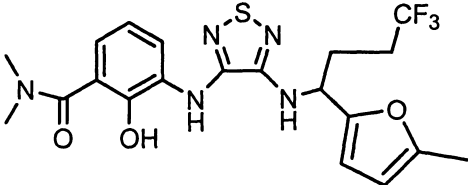
實例	噻二唑氧化 中間物之製 備實例	產物	1. 產率 2. 熔點 (°C) 3. MH ⁺
2	2000		1. 18% 2. 80 3. 398
3	2001.3		1. 30% 2. 72 3. 416
4	2001.4		1. 21% 2. 62 3. 402
6	2001.6		1. 9% 2. 60 3. 430
7	2001.7		1. 21% 2. 70 3. 402

8	2001.8		1. 13% 2. 3. 279 (M-191)
9	2001.9		1. 60% 2. 69 3. 424
10	2001.10		1. 57% 2. 69 3. 424
11	2001.11		1. 19% 2. 66 3. 428
12	2001.12		1. 59% 2. 86 3. 364
13	2001.13		1. 56% 2. 86 3. 364

14	2001.14		1. 23% 2. 69 3. 442
15	2001.15		1. 40% 2. 100 3. 440
16	2001.16		1. 8% 2. 78 3. 438
17	2001.17		1. 12% 2. 76 3. 470
18	2001.18		1. 8% 2. 92 3. 400
19	2001.19		1. 35% 2. 78 3. 434

20	2001.20		1. 46% 2. 86 3. 410
21	2001.21		1. 11% 2. 96 3. 444
22	2001.22		1. 19% 2. 93 3. 466
23	2001.23		1. 36% 2. 215 3. 466
24	2001.24		1. 42% 2. 73 3. 441
25	2001.39		1. 19% 2. 71 3. 432

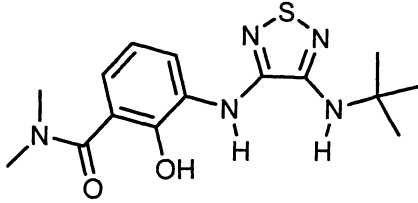
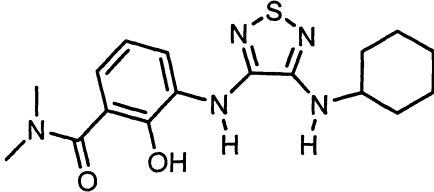
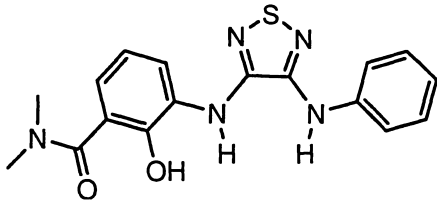
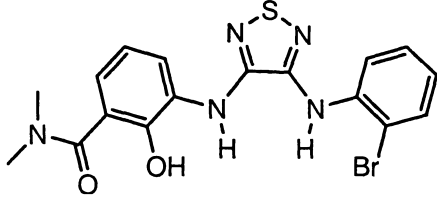
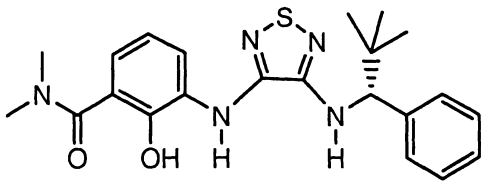
26	2001.43		1. 26% 2. 120 3. 430.1
27	2001.42		1. 27% 2. 66 3. 374.1
28	2001.41		1. 33% 2. 70 3. 496.1
29	2001.52		1. 3% 2. 119 3. 496.1
30	2001.53		1. 8% 2. 70 3. 442.1
31	2001.48		1. 10% 2. 74 3. 416.1

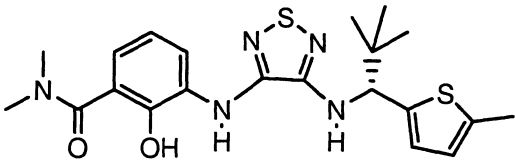
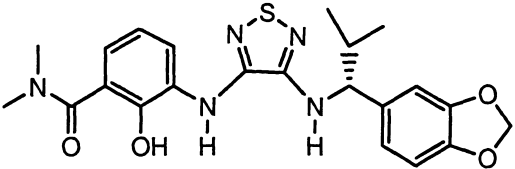
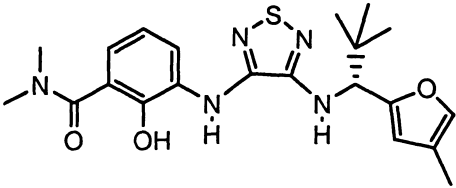
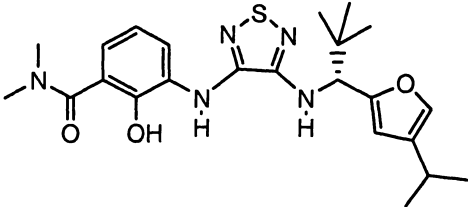
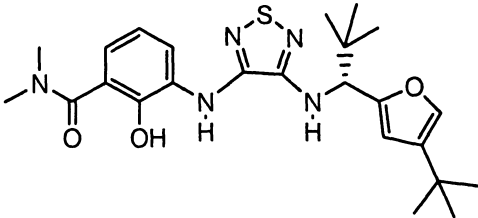
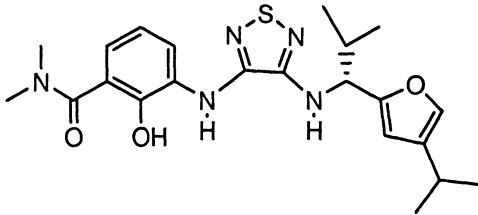
32	2001.54		1. 4% 2. 86 3. 458.1
33	2001.50		1. 52% 2. 123 3. 484.1
34	2001.51		1. 66% 2. 90 3. 462.1
35	2001.49		1. 71% 2. 65 3. 470.1

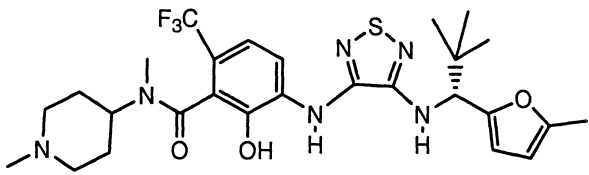
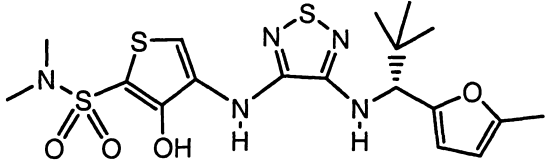
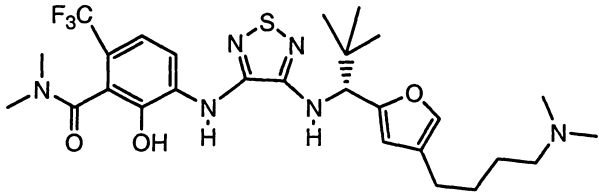
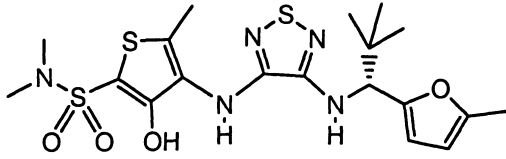
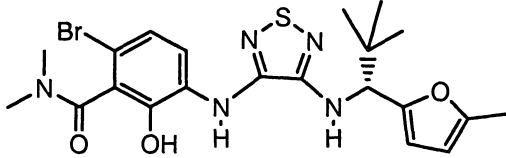
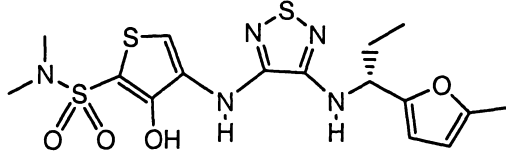
實例

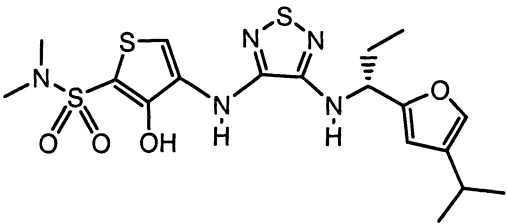
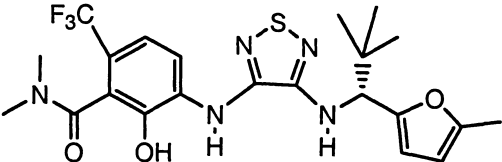
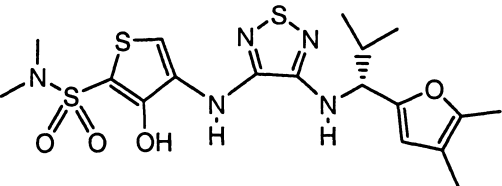
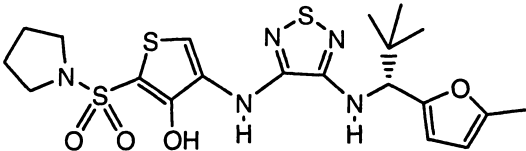
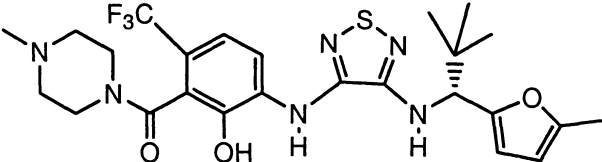
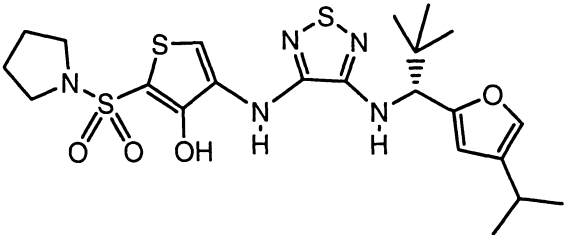
100-105, 107, 108, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 118-132, 134-145, 148, 180,
182, 183, 185, 186 及 188

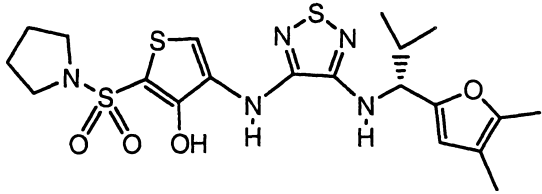
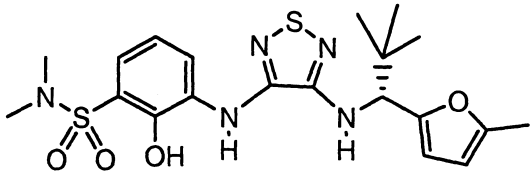
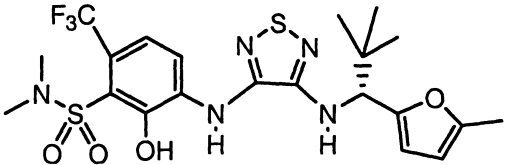
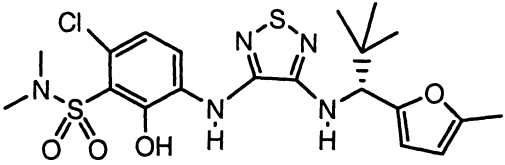
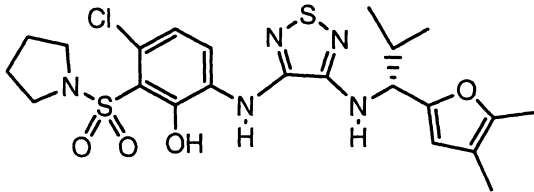
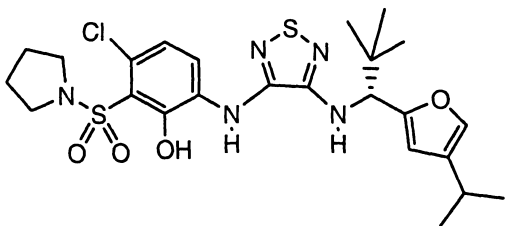
若吾人按照類似實例 1 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之噻二唑氧化中間物，則可獲得下表中之噻二唑產物。

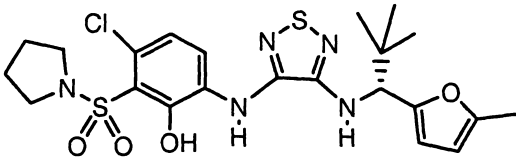
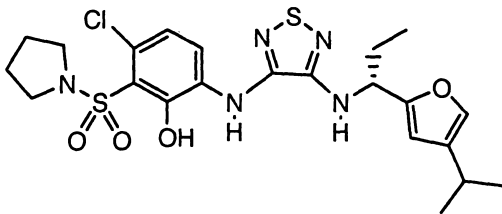
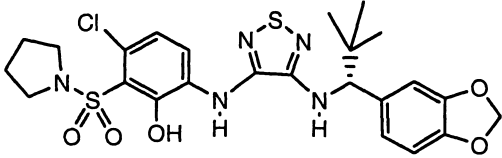
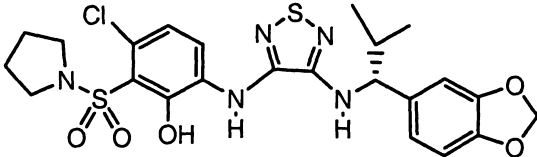
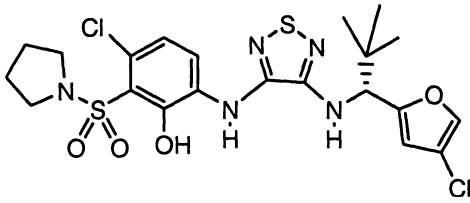
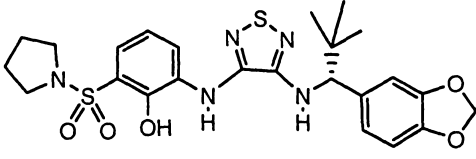
實例	噻二唑氧化 中間物之 製備實例	產物
100	2255	
101	2256	
103	2238	
104	2239	
105	2001.2	

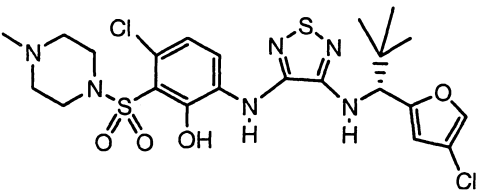
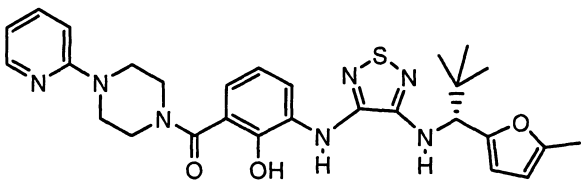
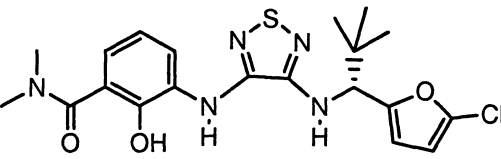
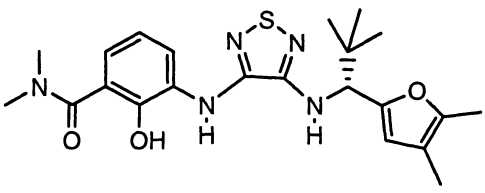
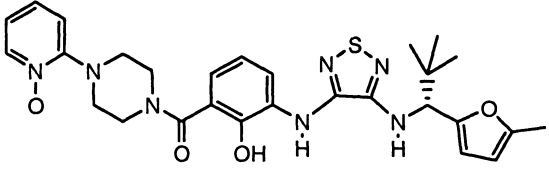
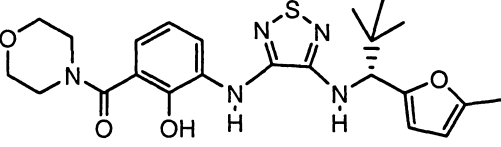
107	2257	
108	2258	
110	2259	
111	2262	
112	2260	
114	2263	

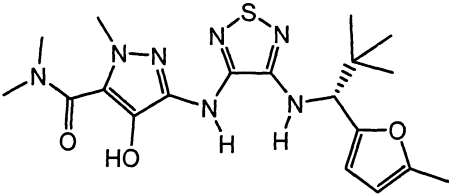
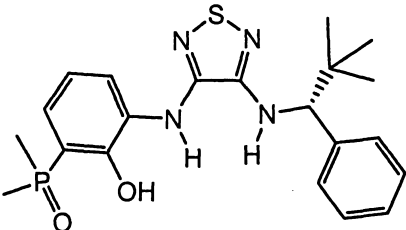
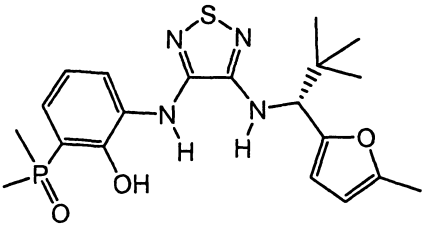
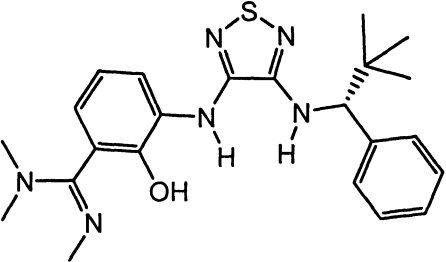
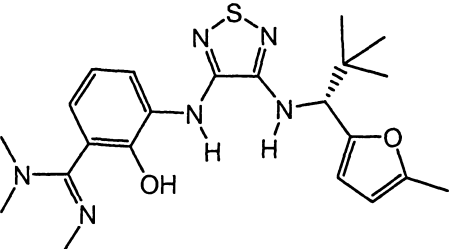
115	2264	
116	2229	
118	2265	
119	2266	
120	2211	
121	2267	

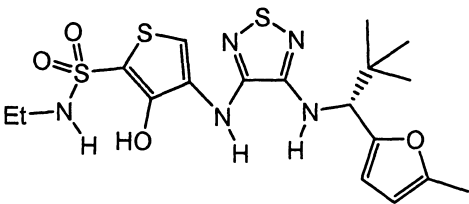
122	2268	
123	2269	
124	2270	
125	2271	
126	2272	
127	2273	

128	2274	
129	2223	
130	2275	
131	2217	
132	2276	
134	2277	

135	2278	
136	2279	
137	2280	
138	2281	
139	2282	
140	2283	

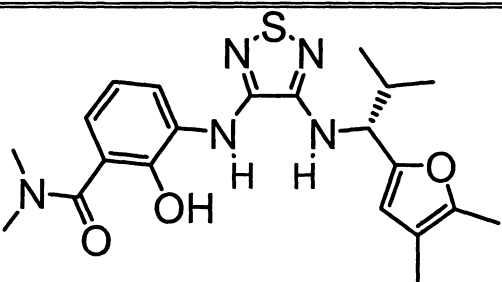
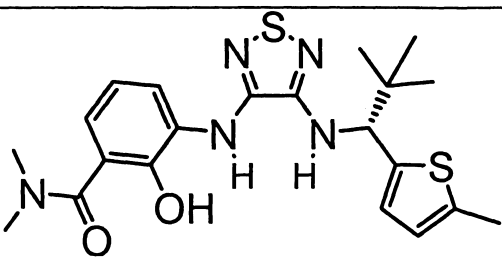
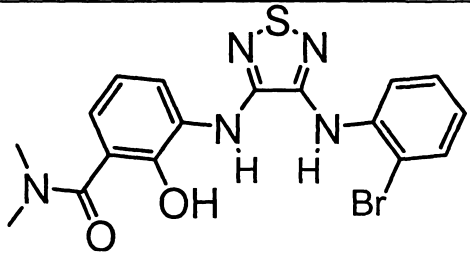
141	2284	
142	2285	
143	2206	
144	2286	
145	2287	
148	2289	

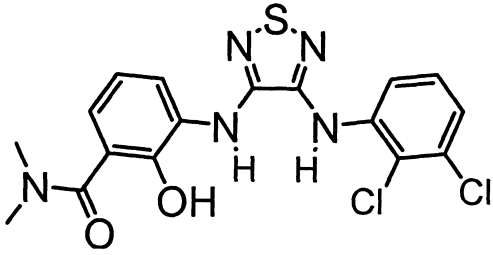
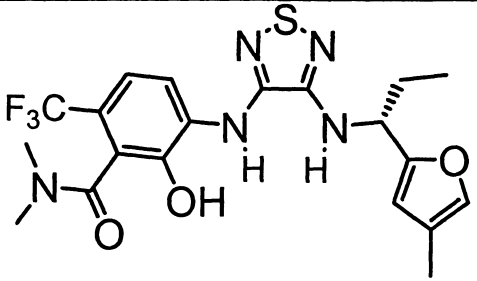
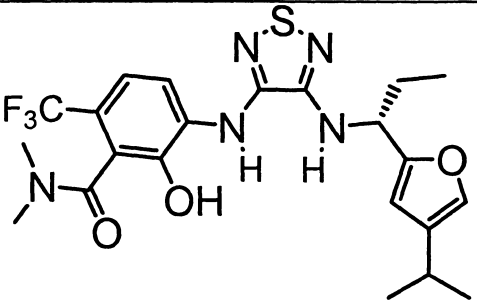
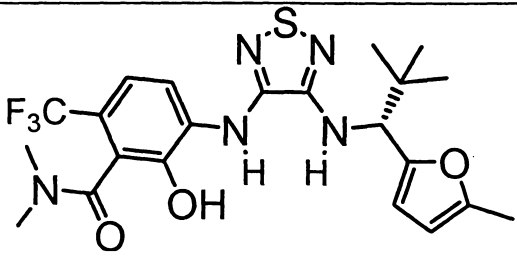
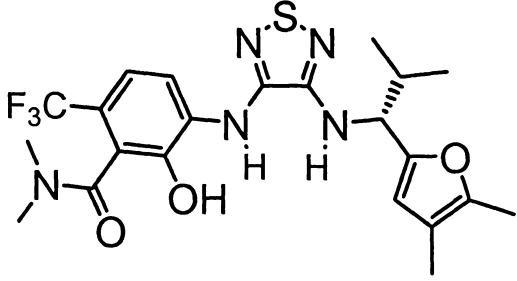
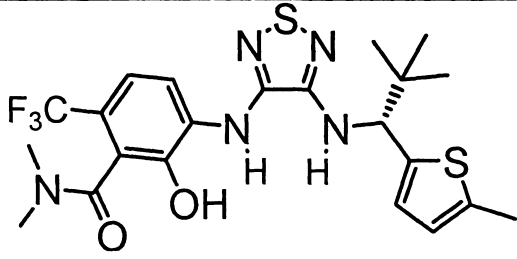
180	2250	
182	2251A	
183	2251B	
185	2251C	
186	2252	

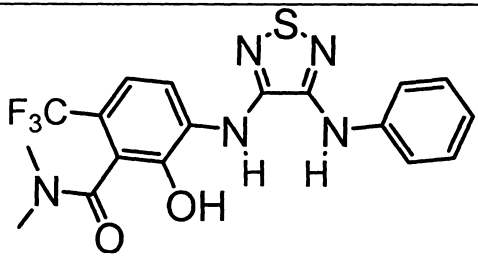
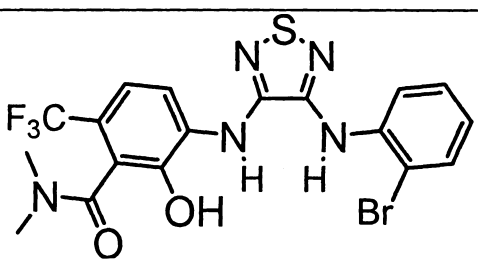
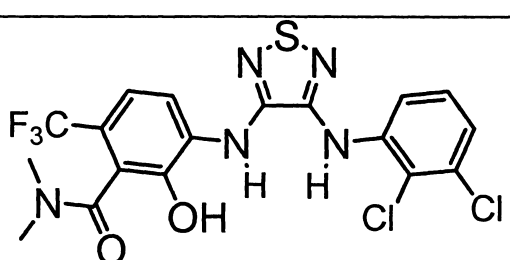
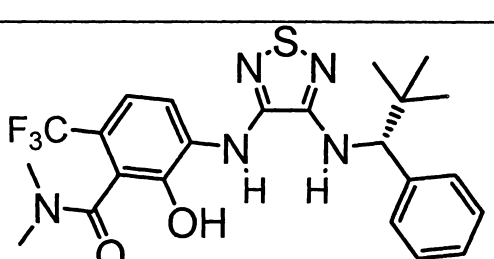
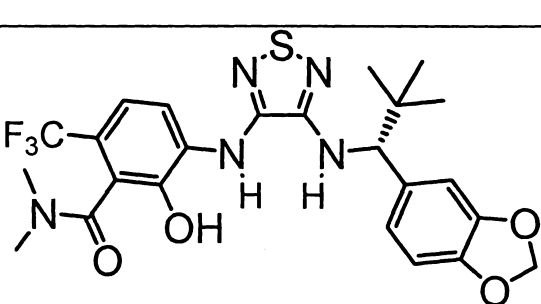
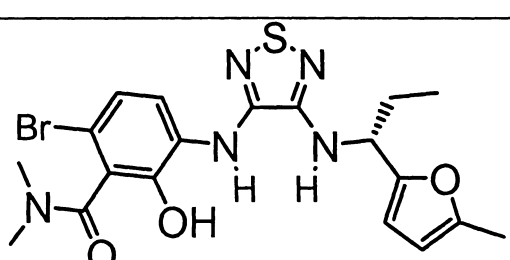
188	2254	
-----	------	--

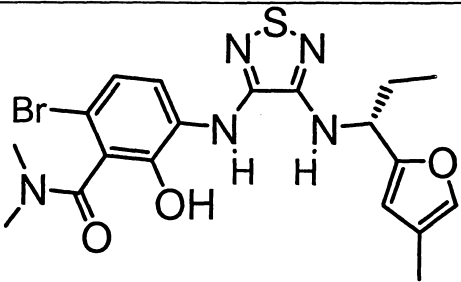
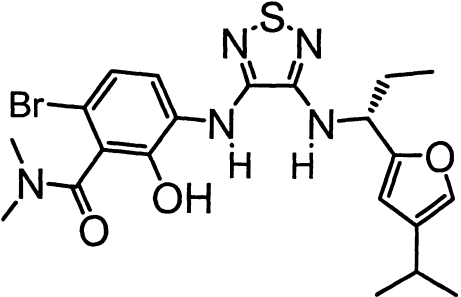
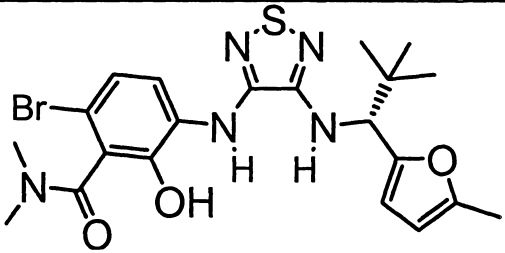
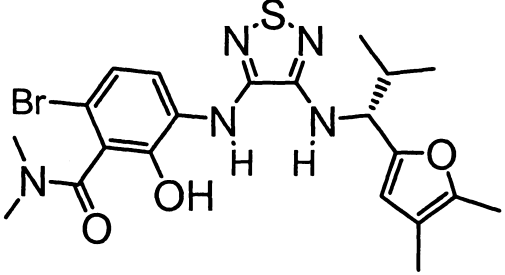
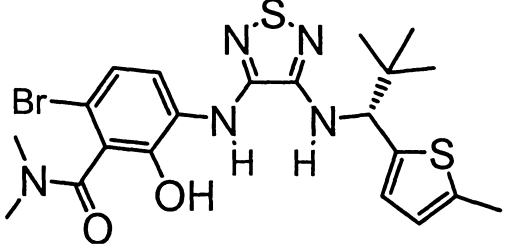
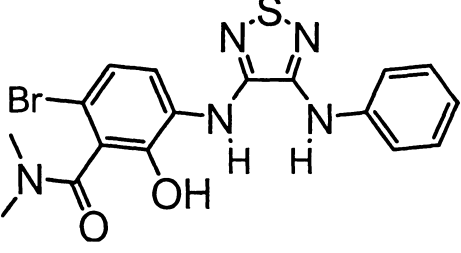
實例 300-389、500-639、700-787 及 900-987

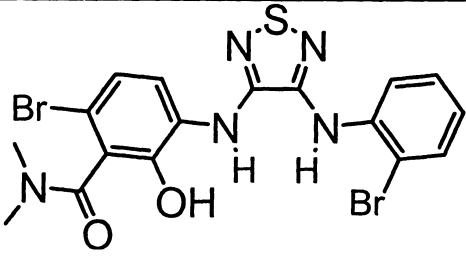
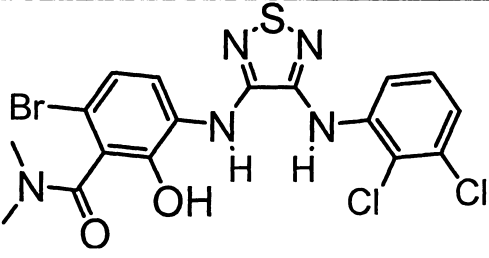
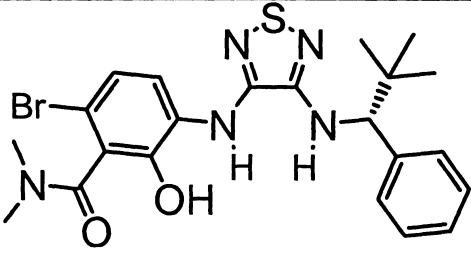
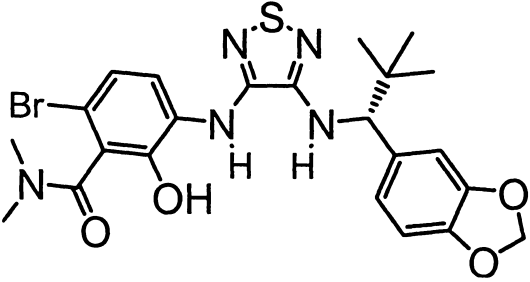
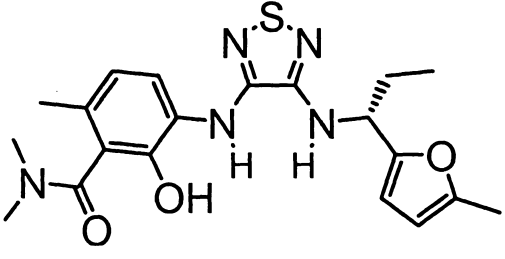
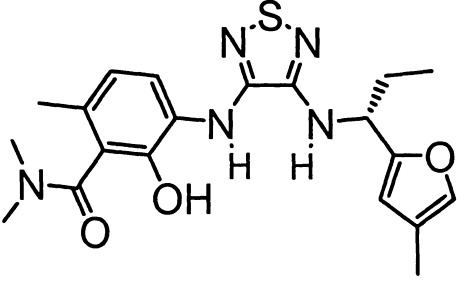
可按照類似實例 1 中所提出之程序，但使用得自下表中所示製備實例之噻二唑氧化中間物，製成下表中之噻二唑產物。

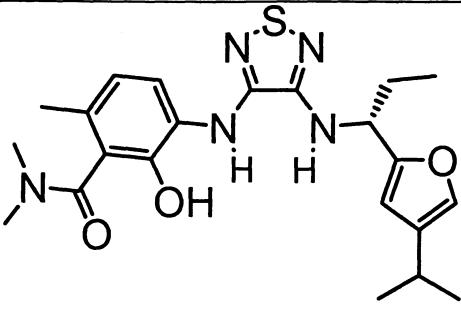
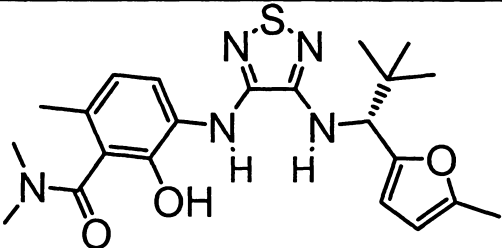
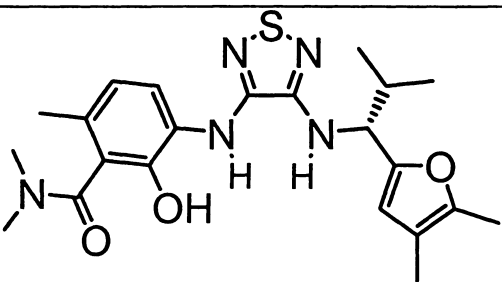
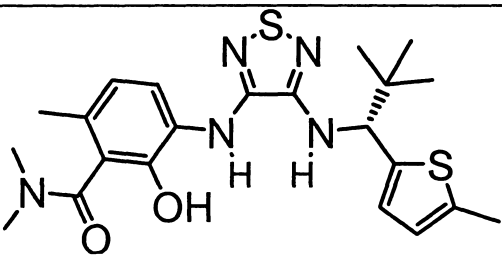
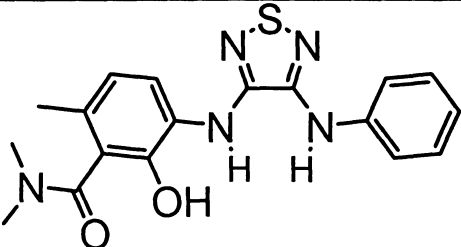
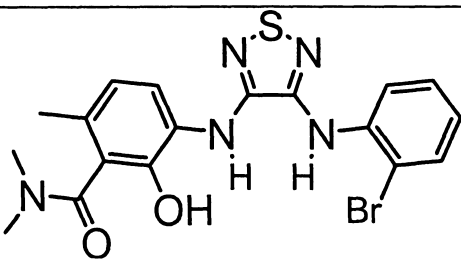
實例	單氧化物之製備	產物
300	2400	
301	2402	
302	2402	

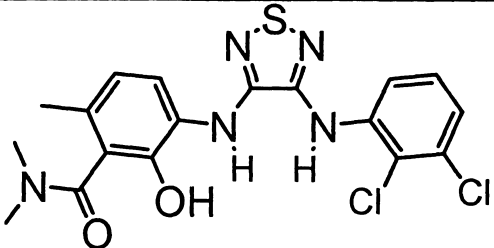
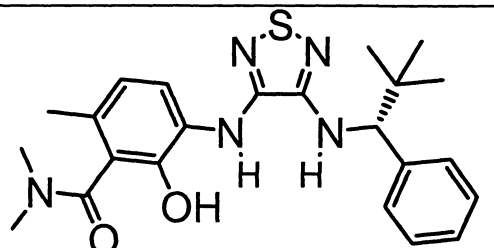
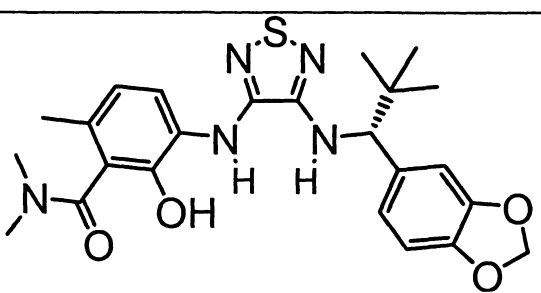
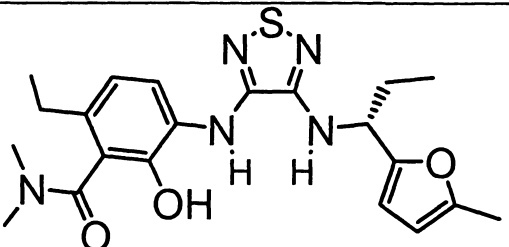
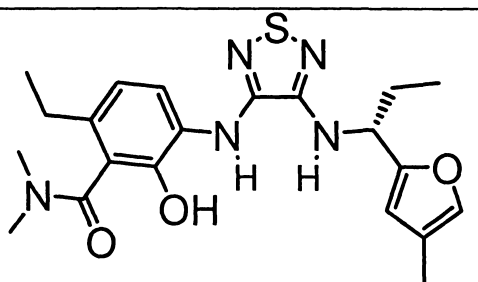
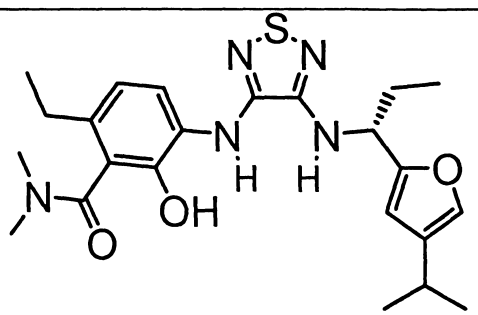
303	2403	
304	2404	
305	2405	
306	2406	
307	2001.25	
308	2408	

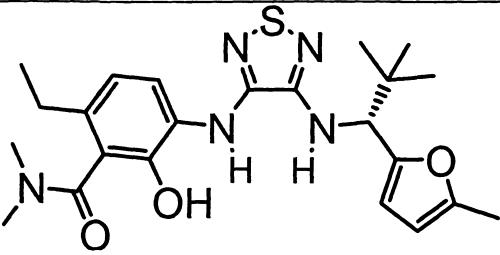
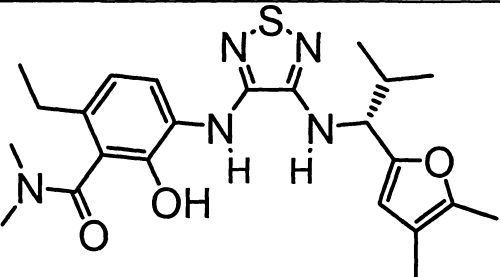
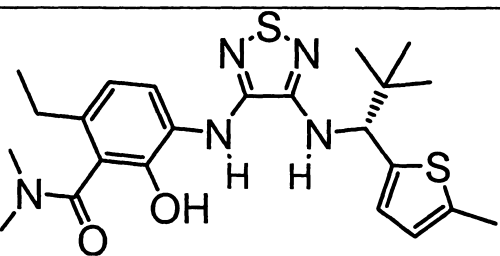
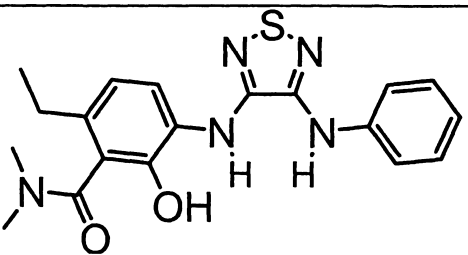
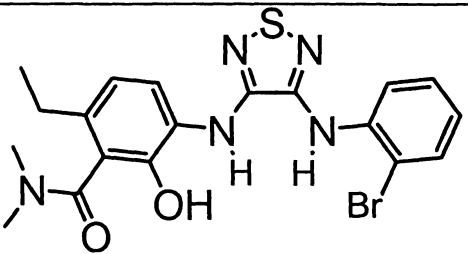
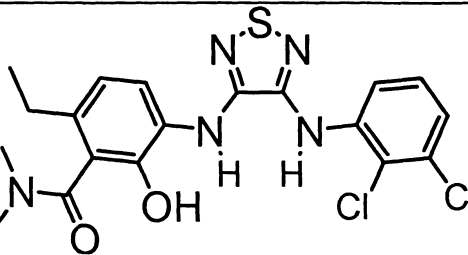
309	2409	
310	2410	
311	2411	
312	2412	
313	2413	
314	2414	

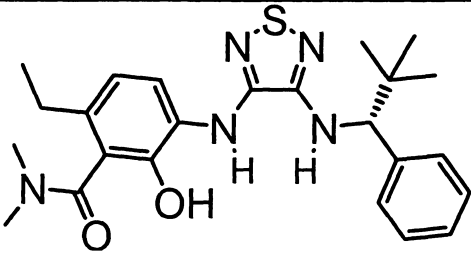
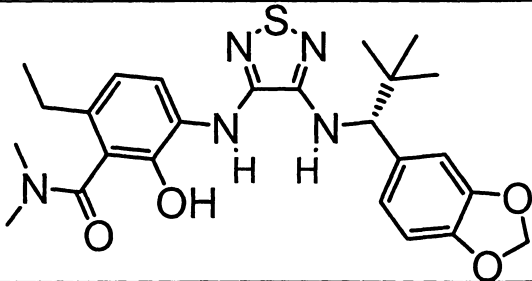
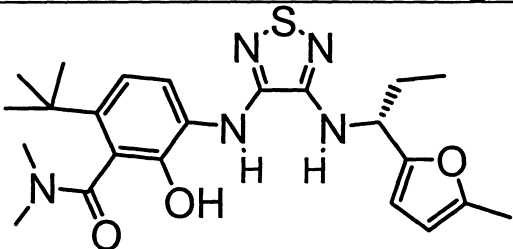
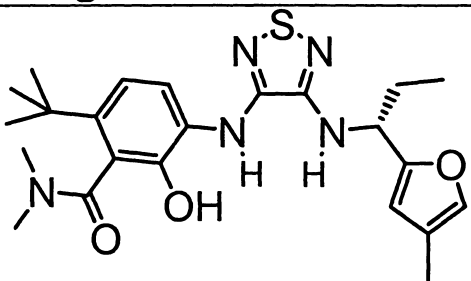
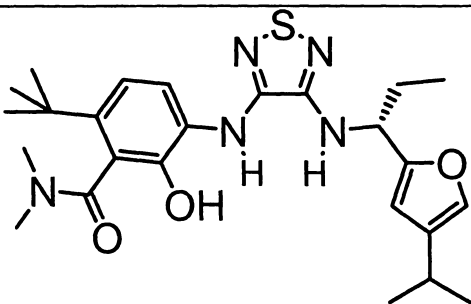
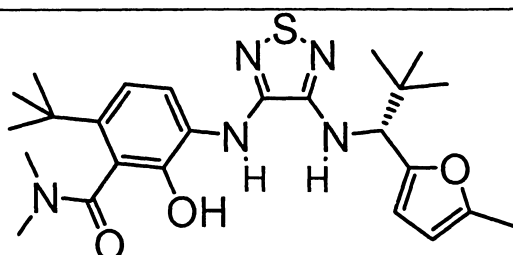
315	2415	
316	2416	
317	2417	
318	2418	
319	2419	
320	2420	

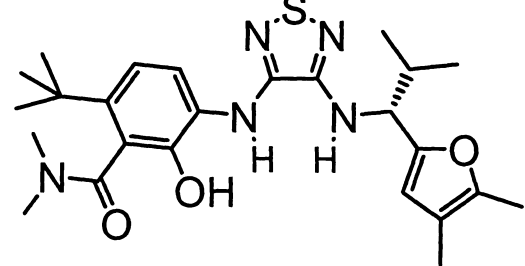
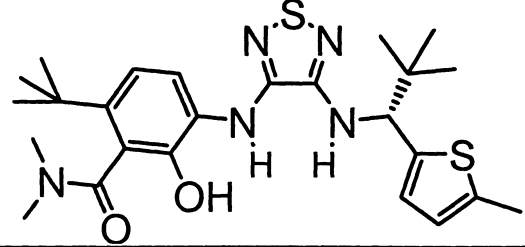
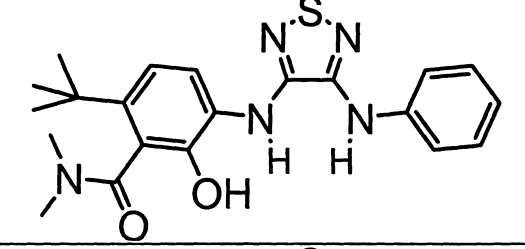
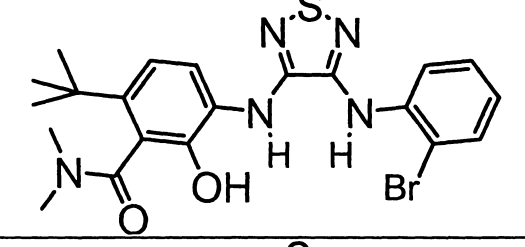
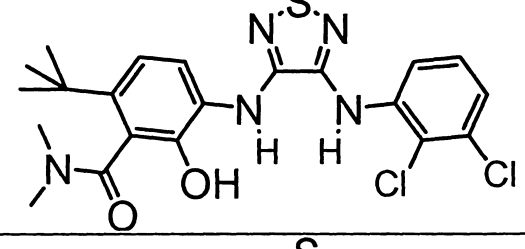
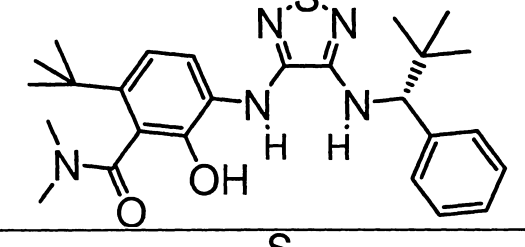
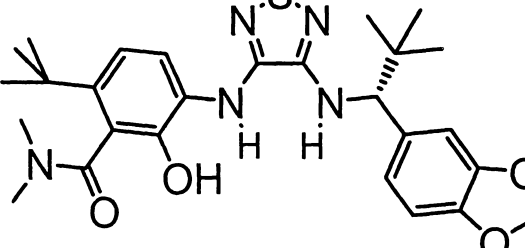
321	2421	
322	2422	
323	2423	
324	2424	
325	2425	
326	2426	

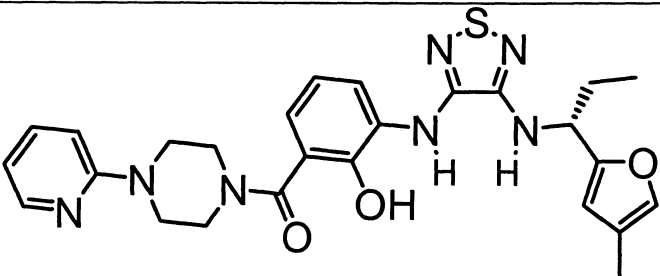
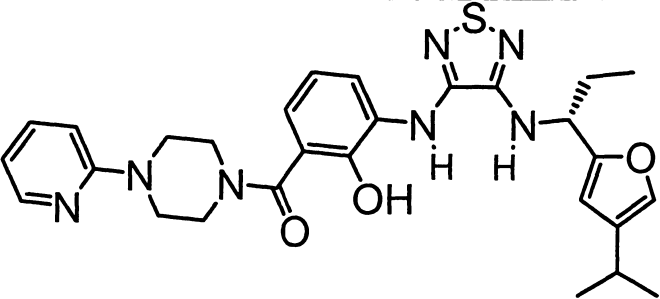
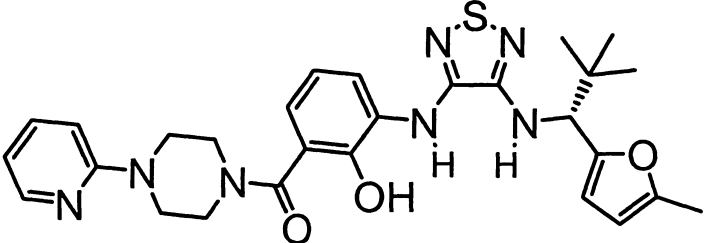
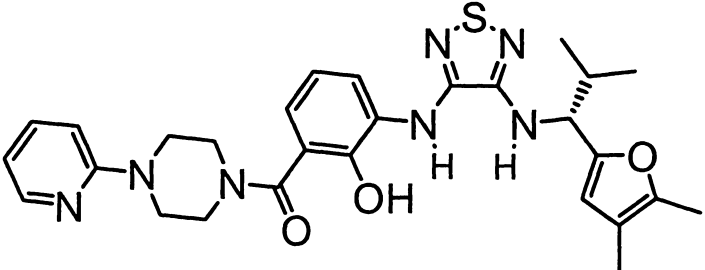
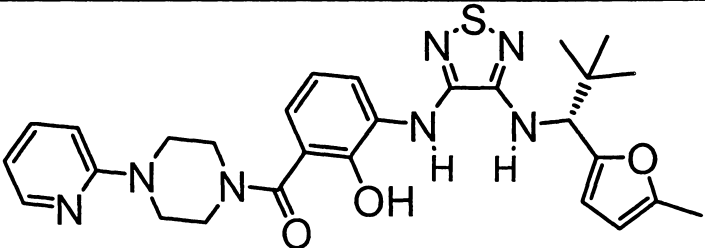
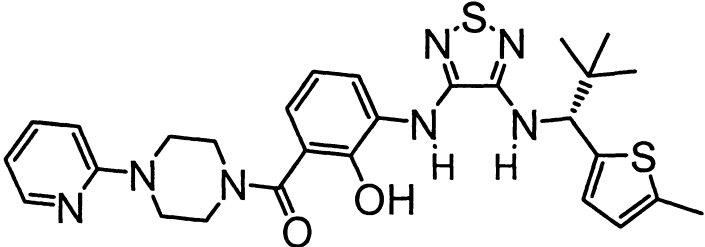
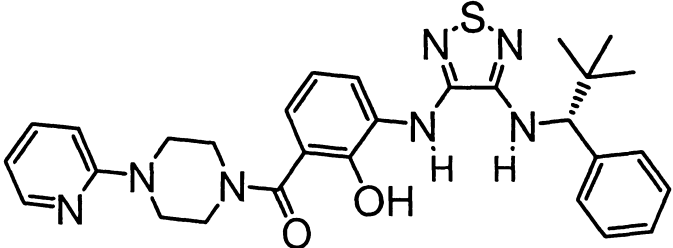
327	2427	
328	2428	
329	2429	
330	2430	
331	2431	
332	2432	

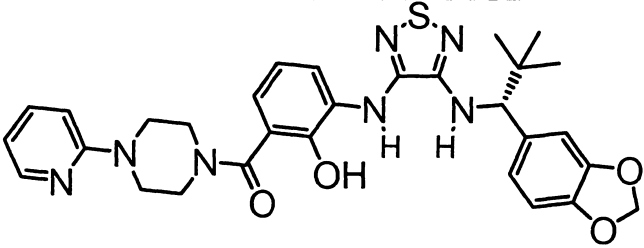
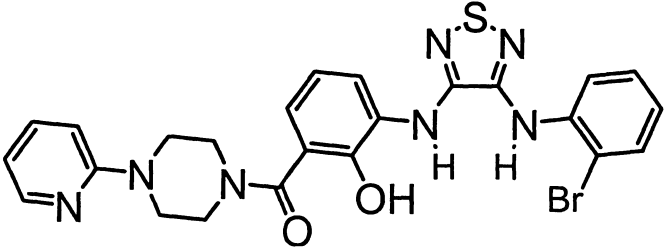
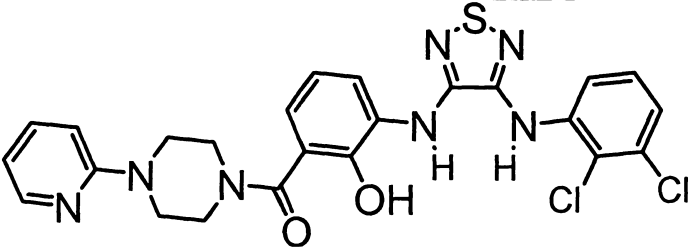
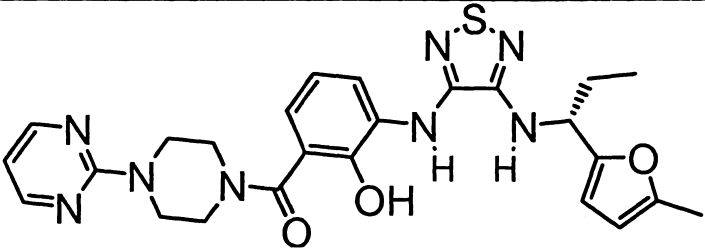
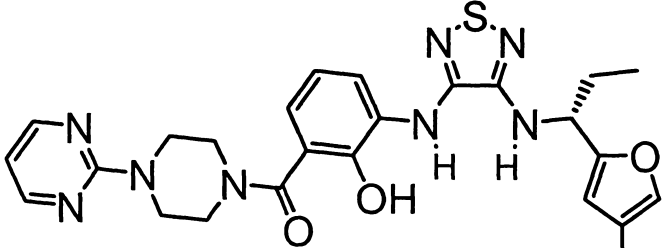
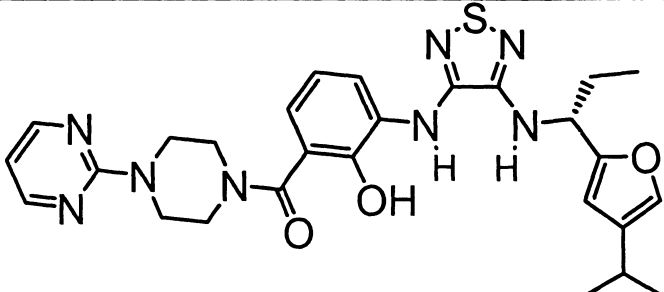
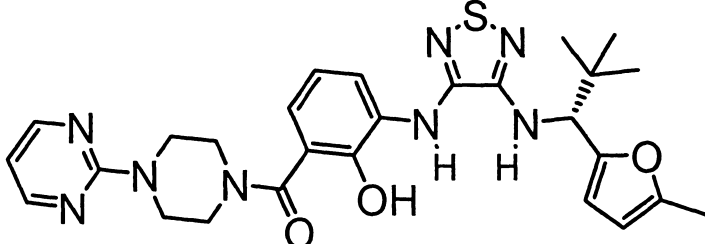
333	2433	
334	2434	
335	2435	
336	2436	
337	2437	
338	2438	

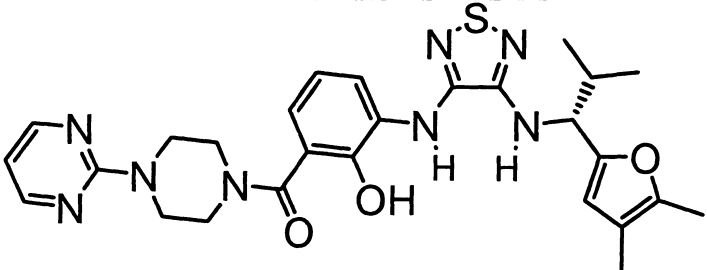
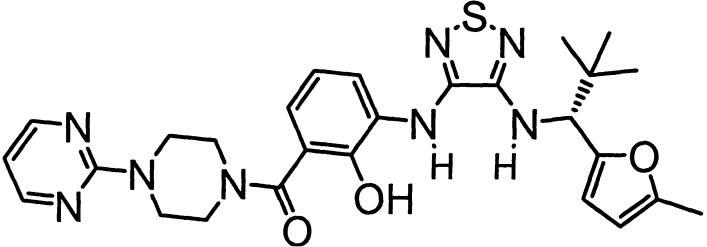
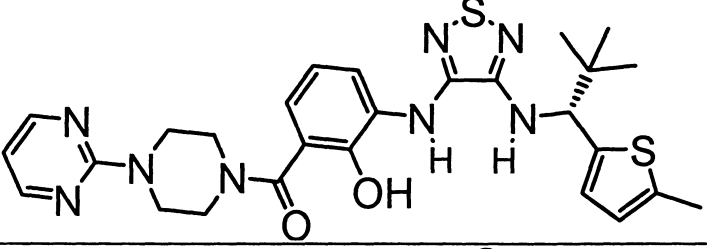
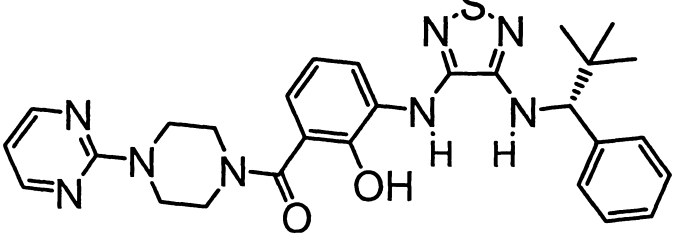
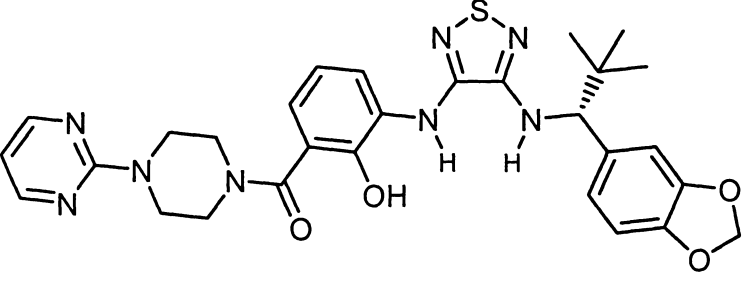
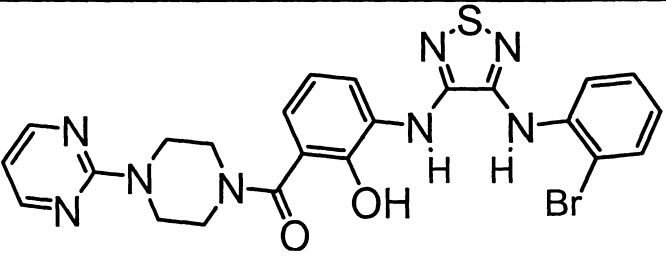
339	2439	
340	2440	
341	2441	
342	2442	
343	2443	
344	2444	

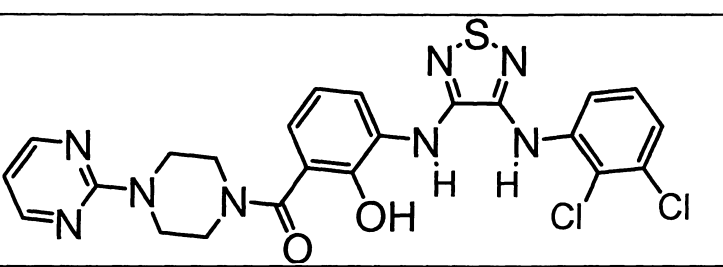
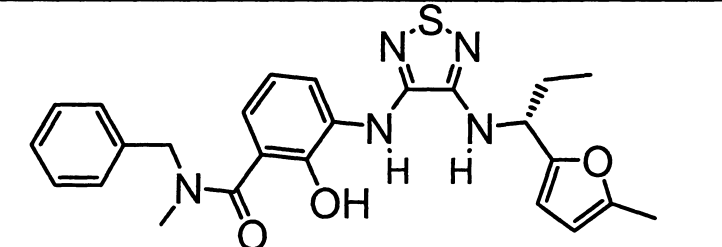
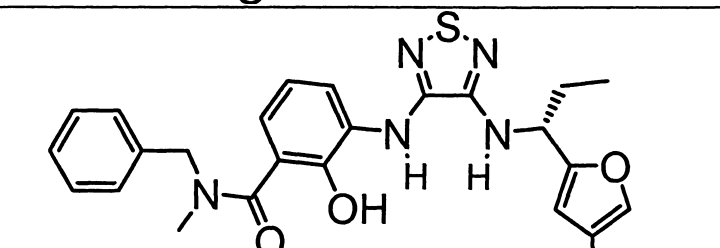
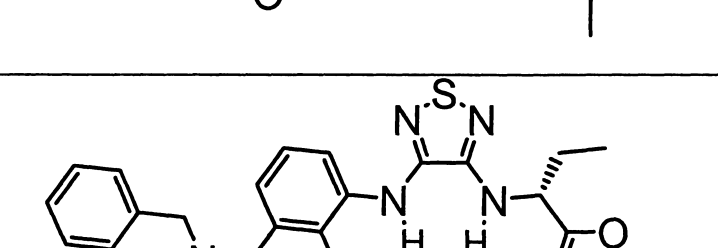
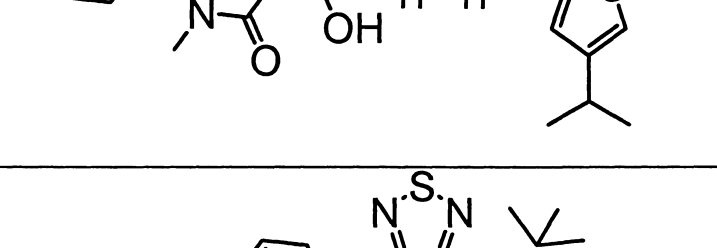
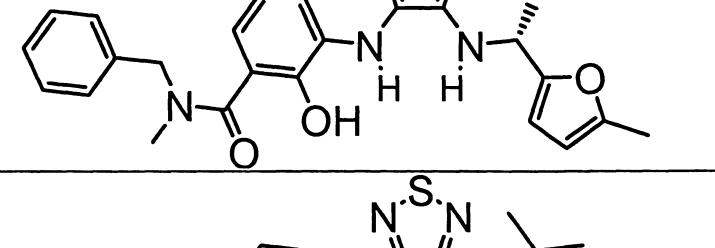
345	2445	
346	2446	
347	2447	
348	2448	
349	2449	
350	2450	

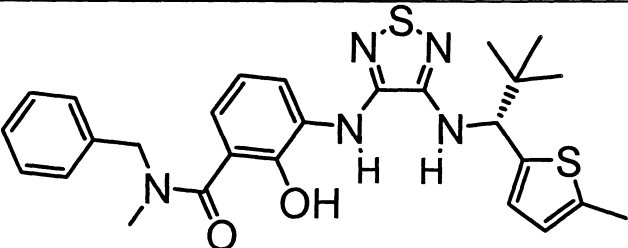
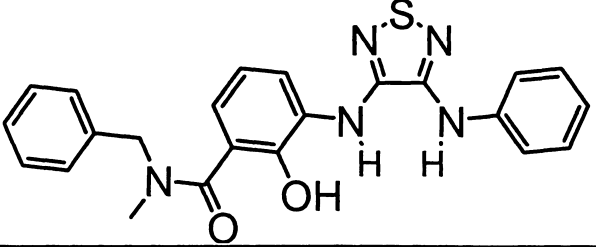
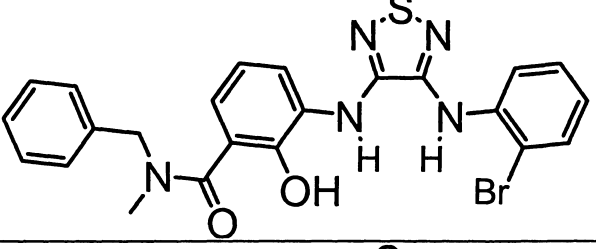
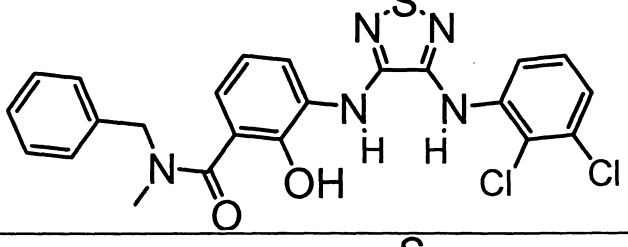
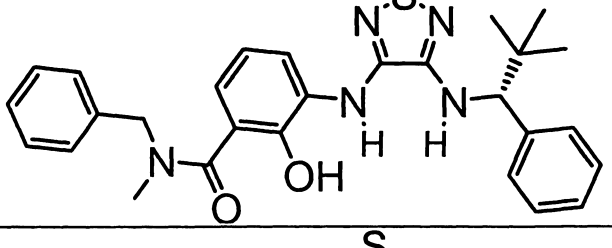
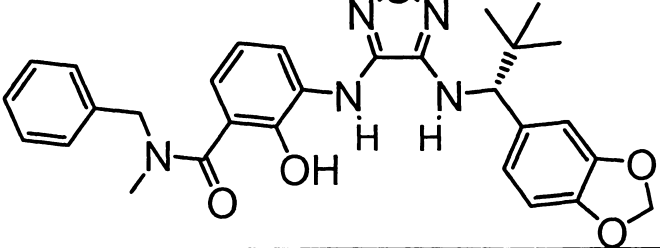
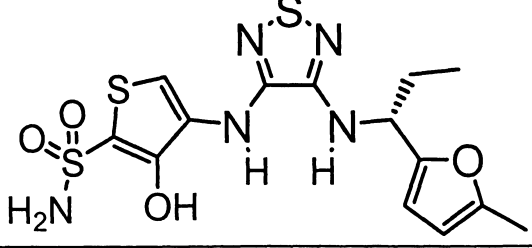
351	2451	
352	2452	
353	2453	
354	2454	
355	2455	
356	2456	
357	2457	

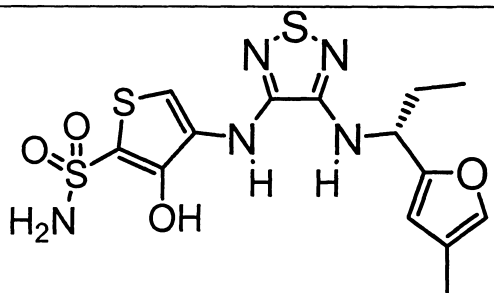
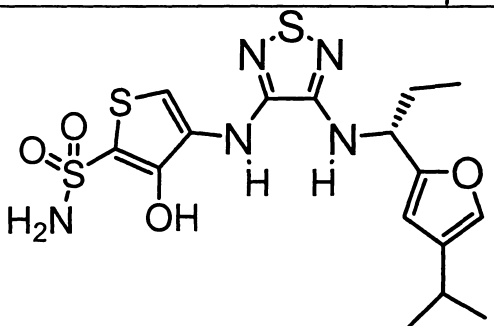
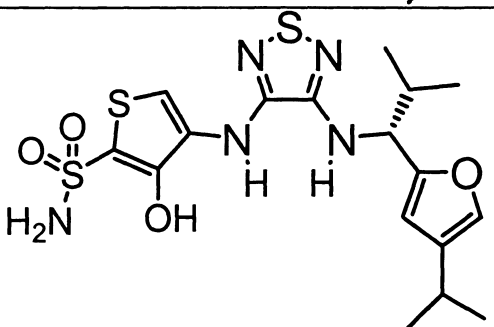
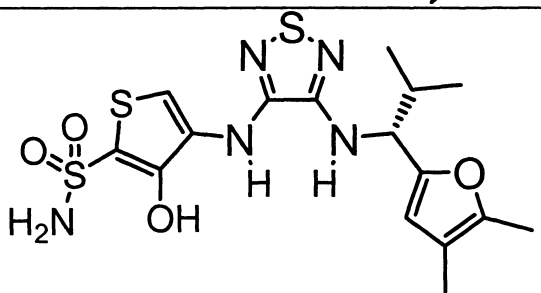
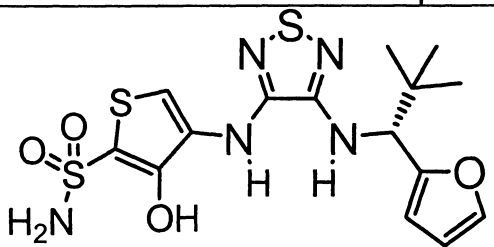
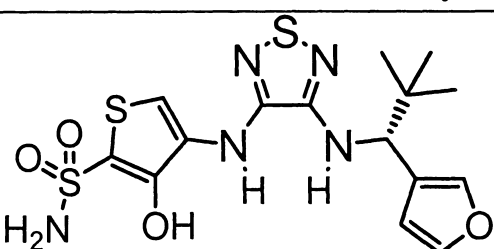
358	2458	
359	2459	
360	2460	
361	2461	
362	2462	
363	2463	
364	2464	

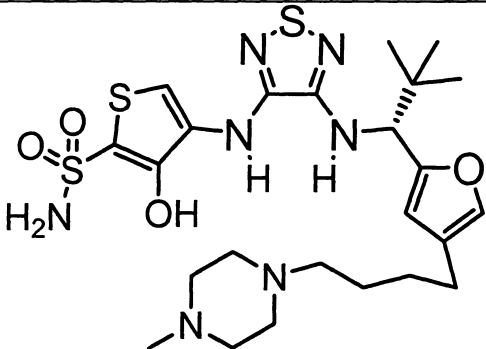
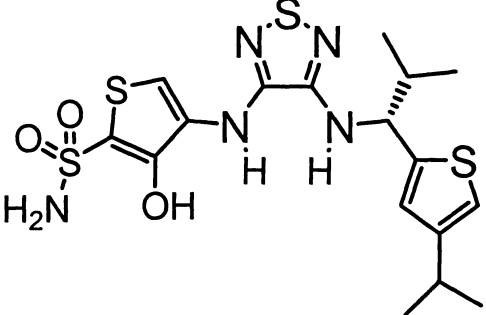
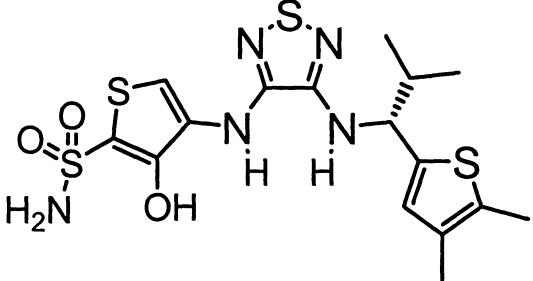
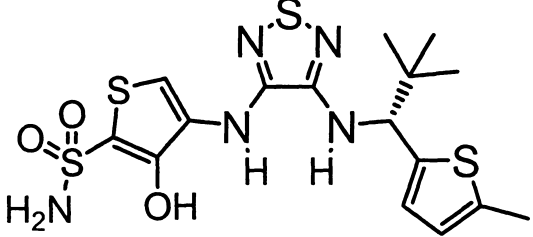
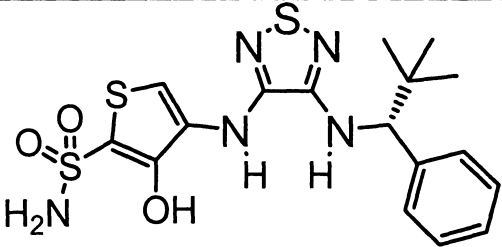
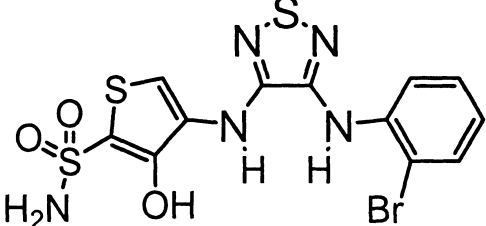
365	2465	
366	2466	
367	2467	
368	2468	
369	2469	
370	2470	
371	2471	

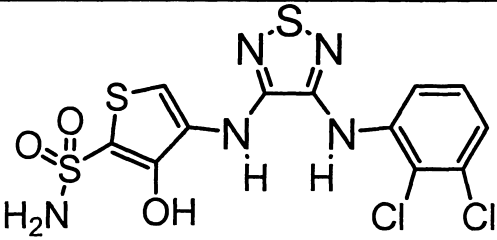
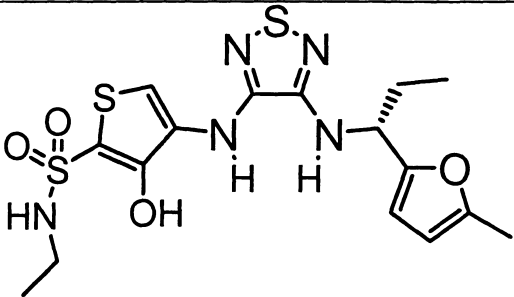
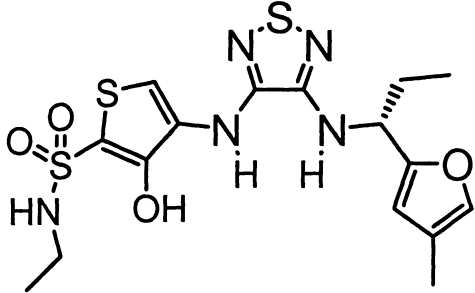
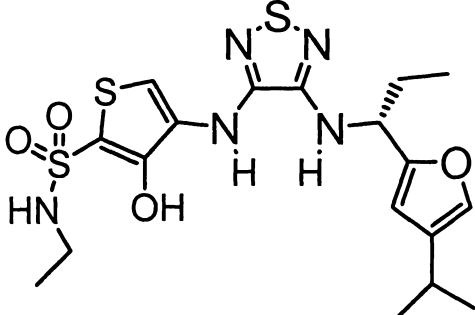
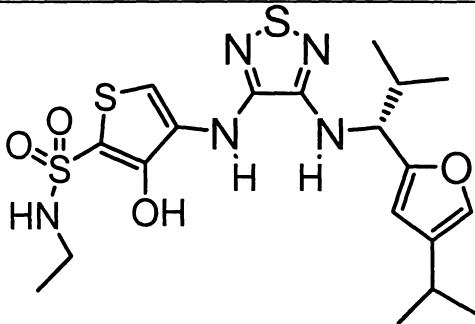
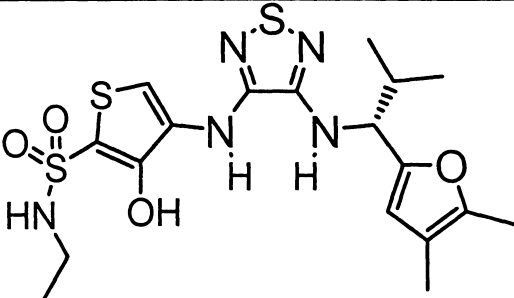
372	2472	
373	2473	
374	2474	
375	2475	
376	2476	
377	2477	

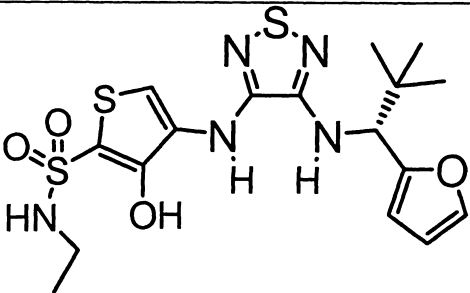
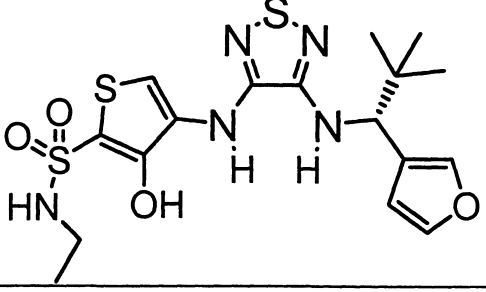
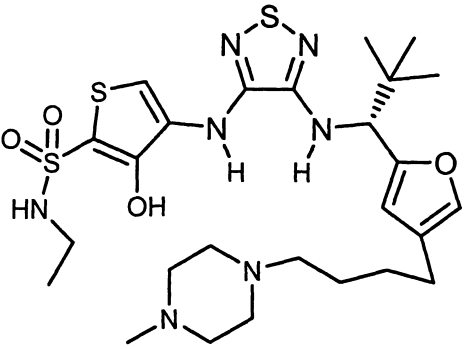
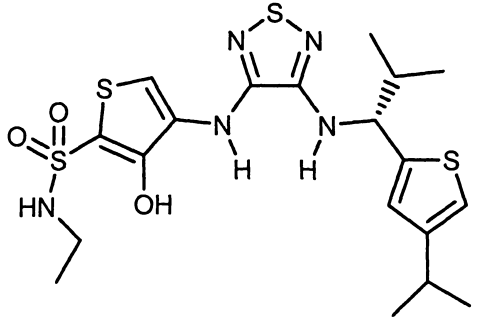
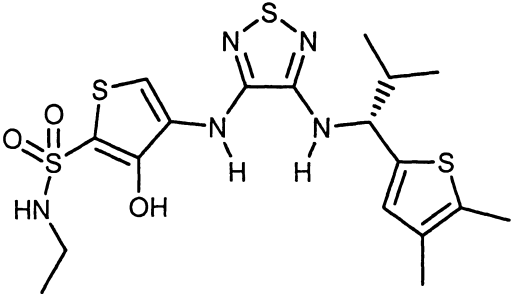
378	2478	
379	2479	
380	2480	
381	2481	
382	2482	
383	2483	

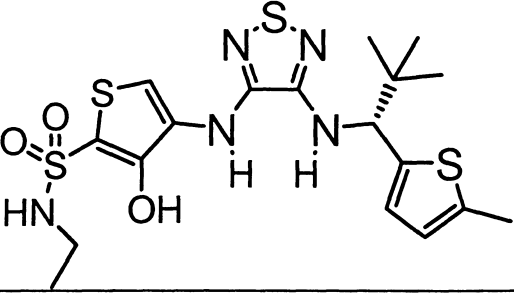
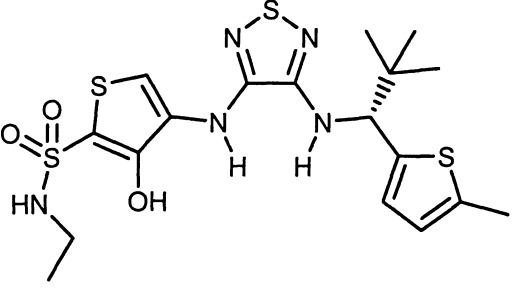
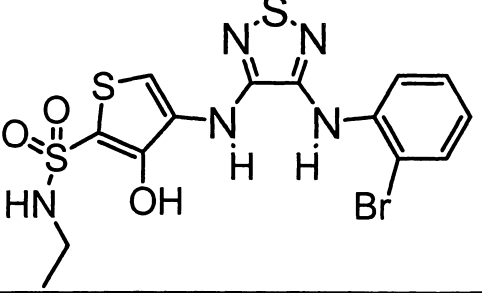
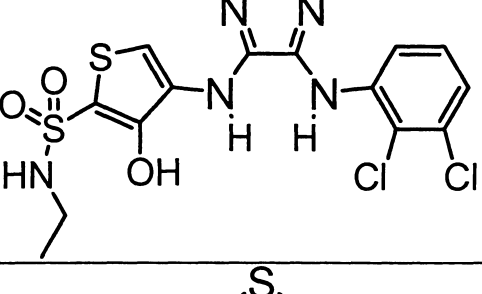
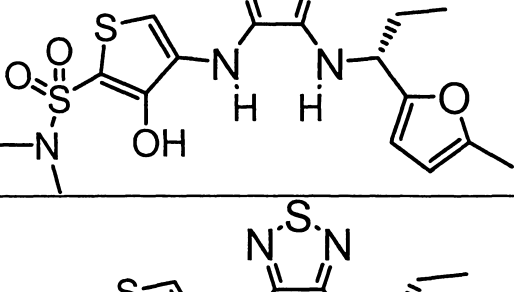
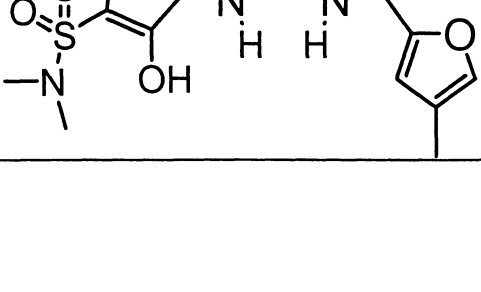
384	2484	
385	2485	
386	2486	
387	2487	
388	2488	
389	2489	
500	2600	

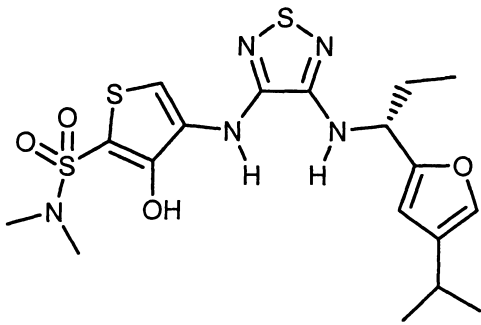
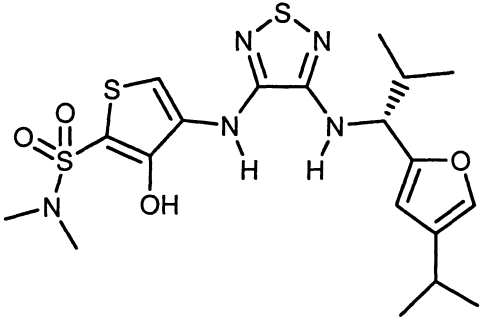
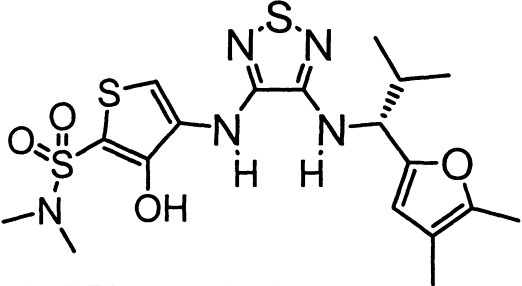
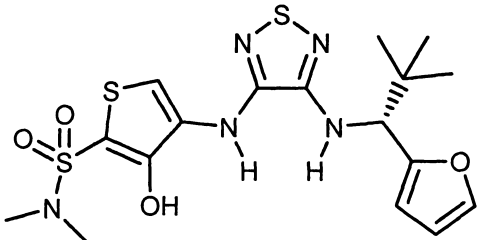
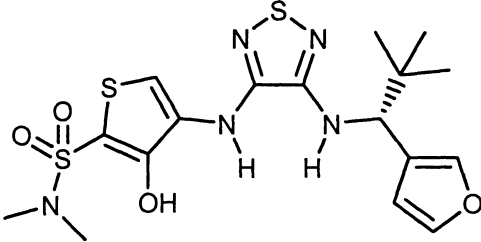
501	2601	
502	2602	
503	2603	
504	2604	
505	2605	
506	2606	

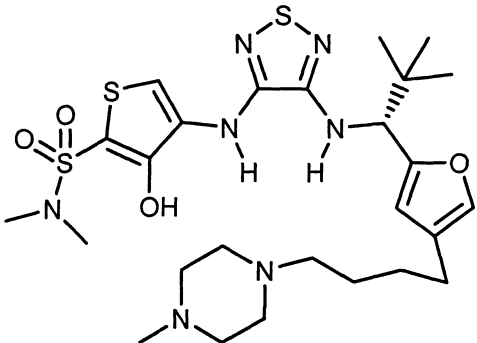
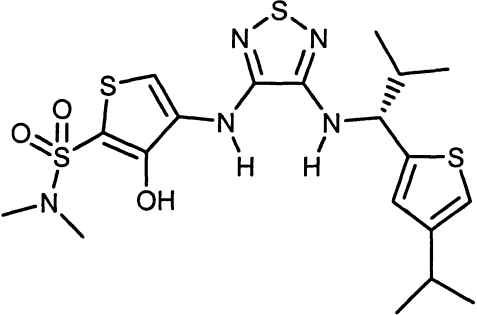
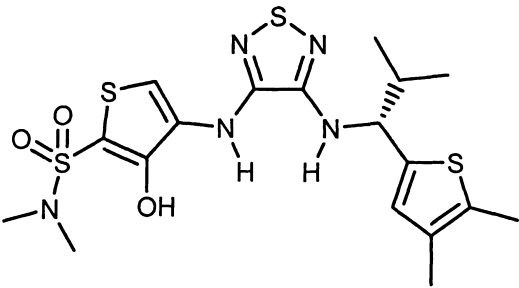
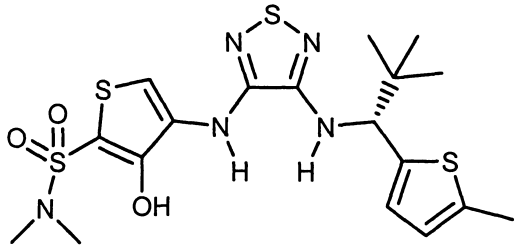
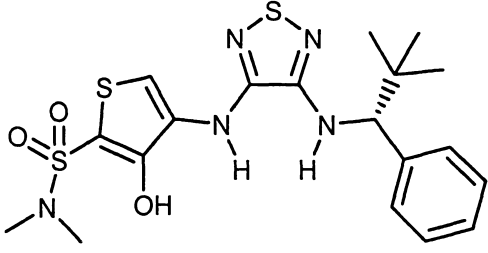
507	2607	
508	2608	
509	2609	
510	2610	
511	2611	
512	2612	

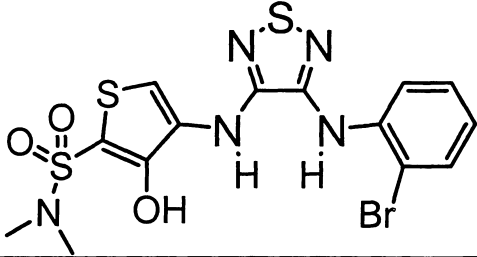
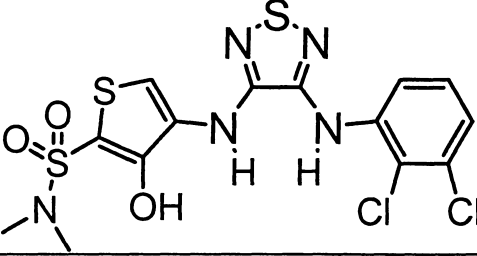
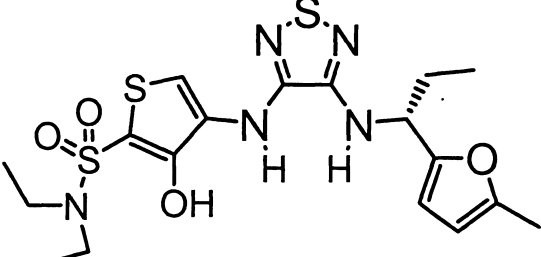
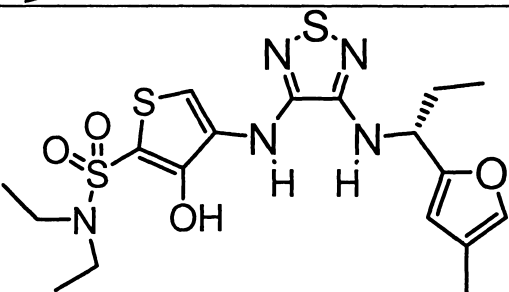
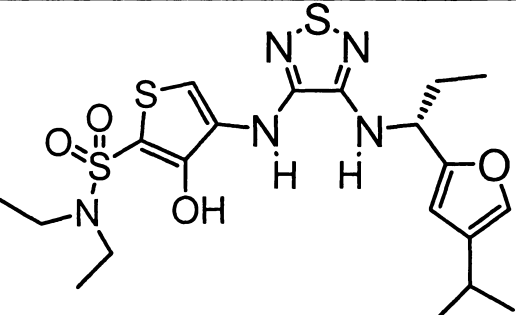
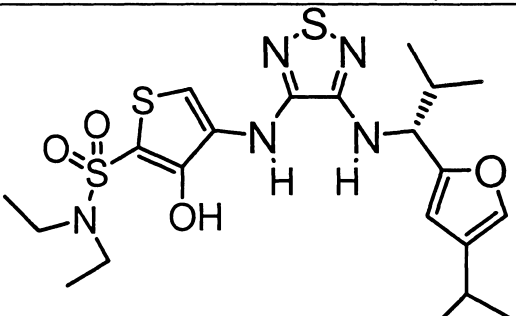
513	2613	
514	2614	
515	2615	
516	2616	
517	2617	
518	2618	

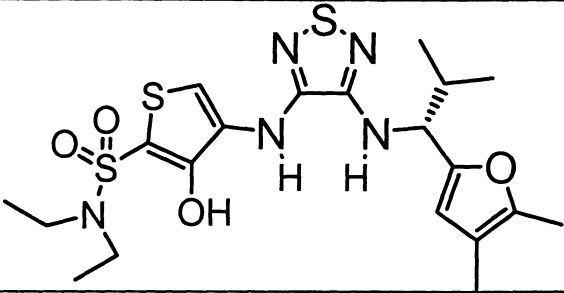
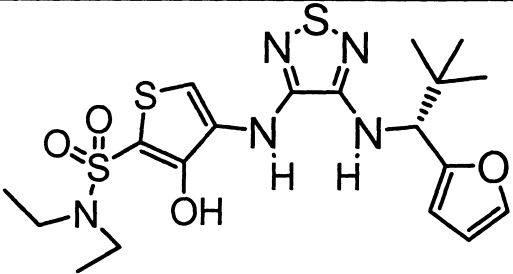
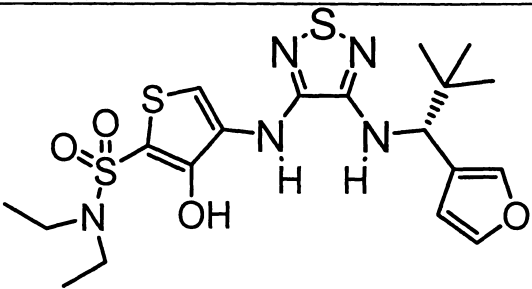
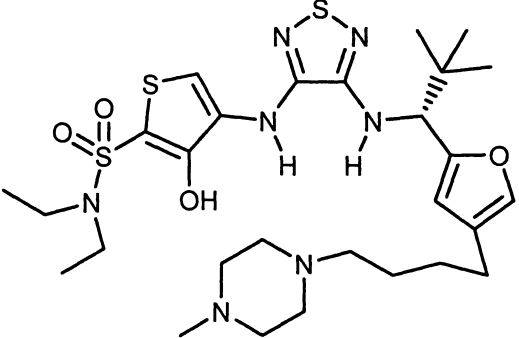
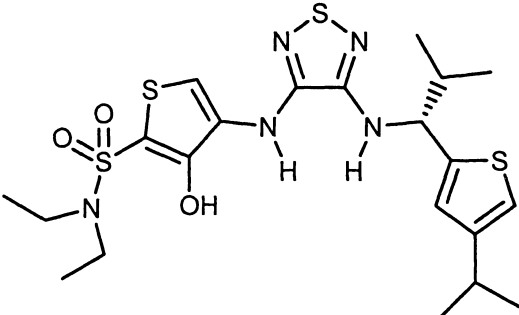
519	2619	
520	2620	
521	2621	
522	2622	
523	2623	

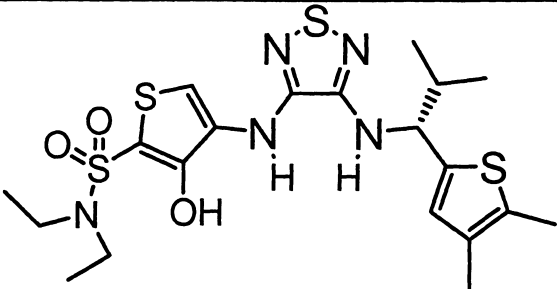
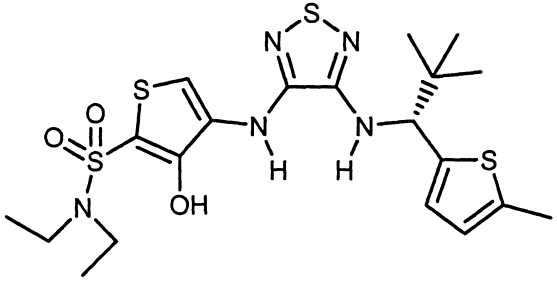
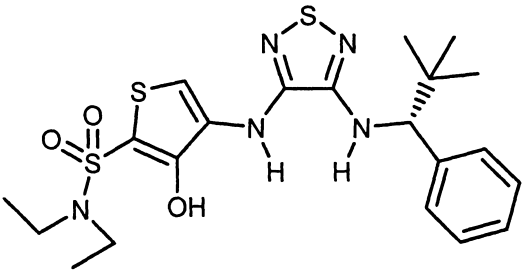
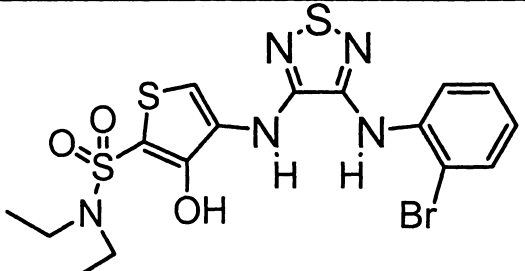
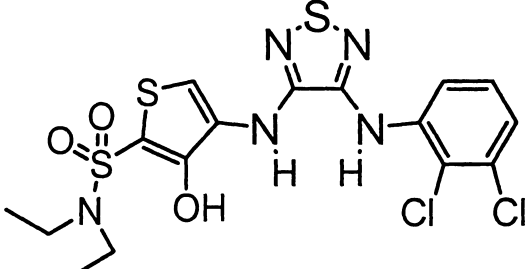
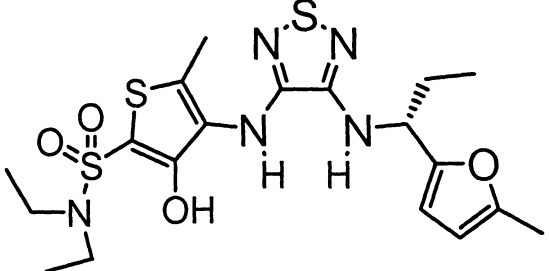
524	2624	
525	2625	
526	2626	
527	2627	
528	2628	
529	2629	

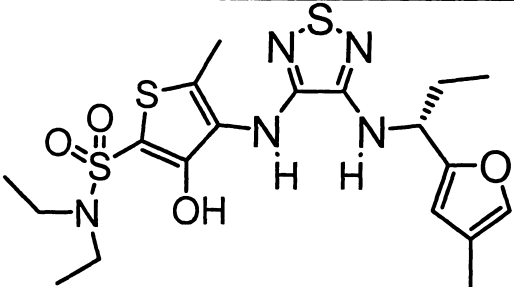
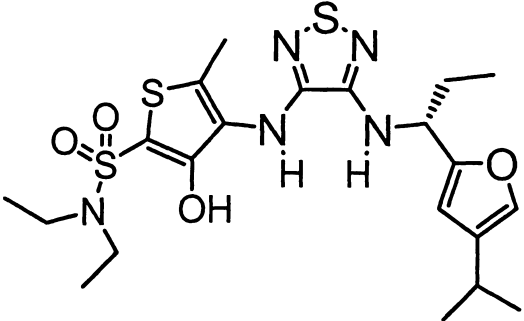
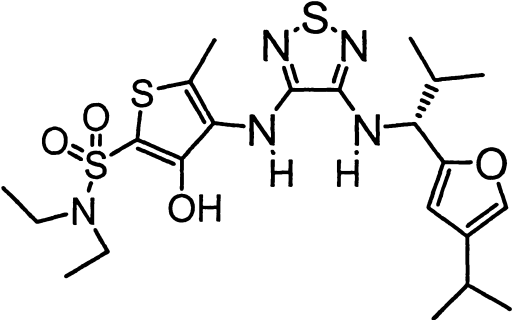
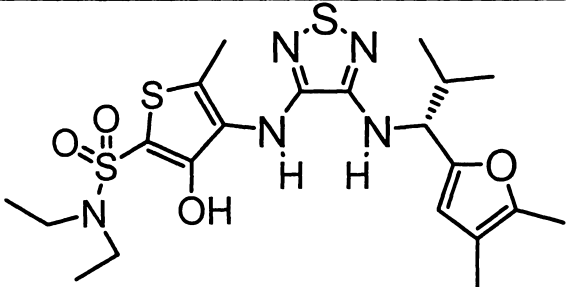
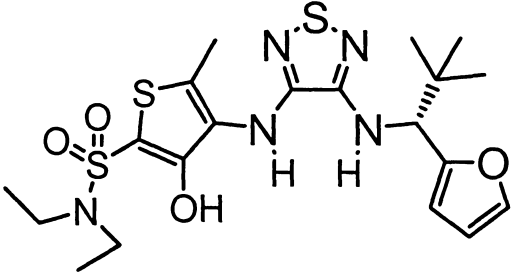
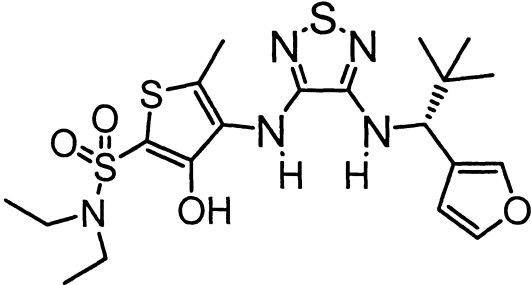
530	2630	
531	2631	
532	2632	
533	2633	
534	2634	

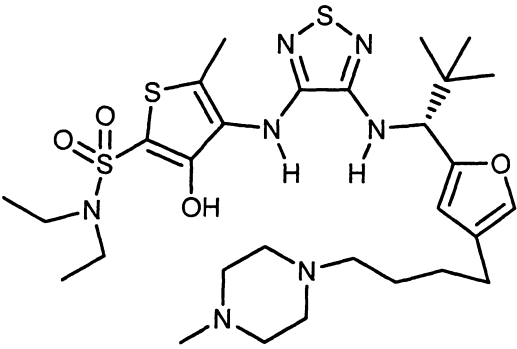
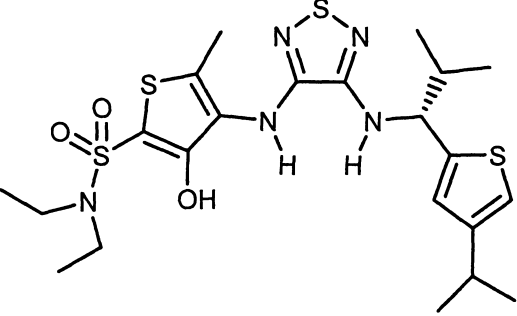
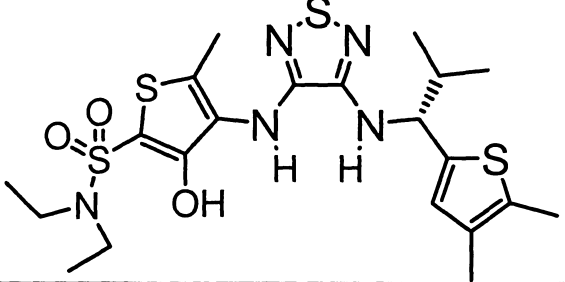
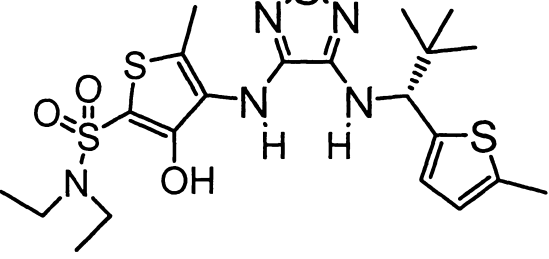
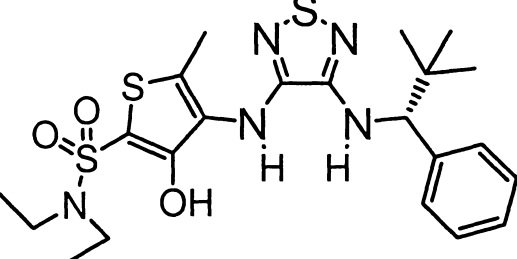
535	2635	
536	2636	
537	2637	
538	2638	
539	2639	

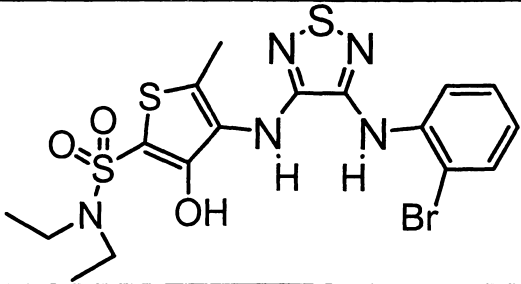
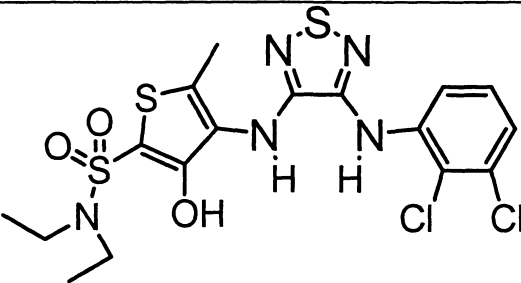
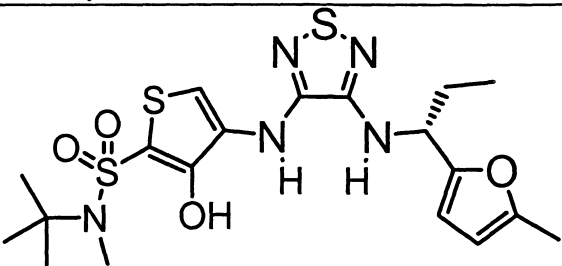
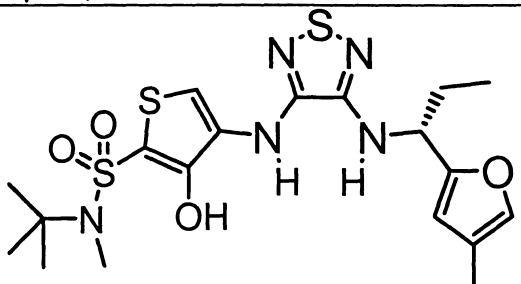
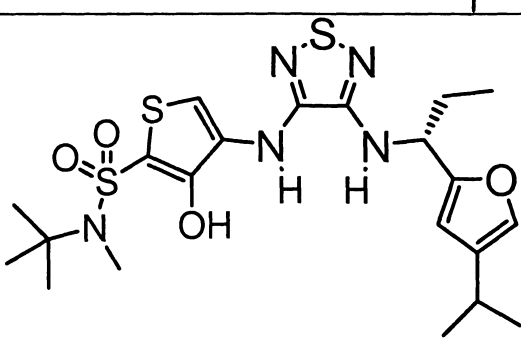
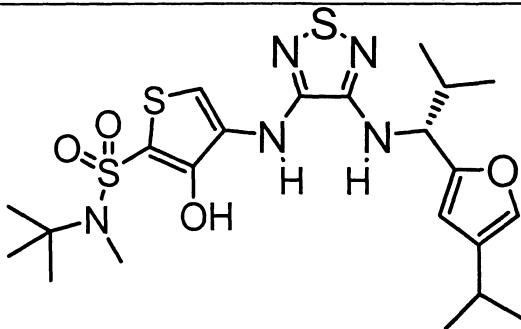
540	2640	
541	2641	
542	2642	
543	2643	
544	2644	
545	2645	

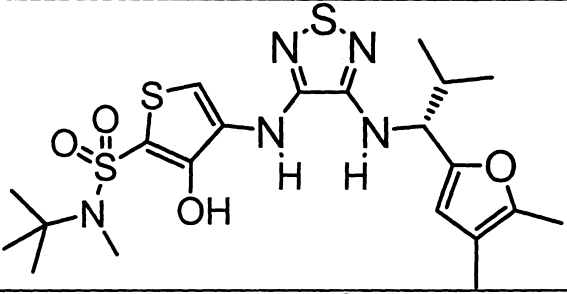
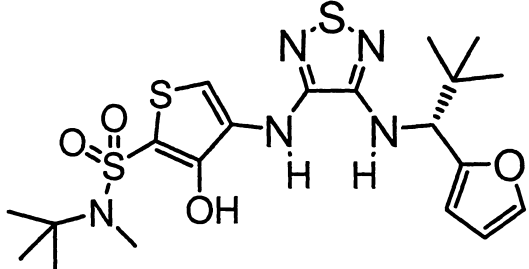
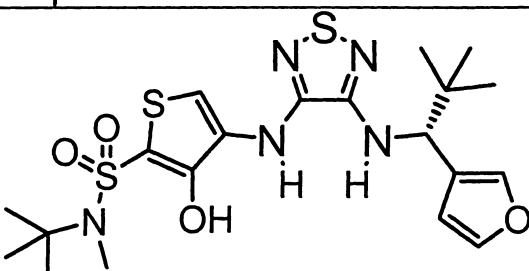
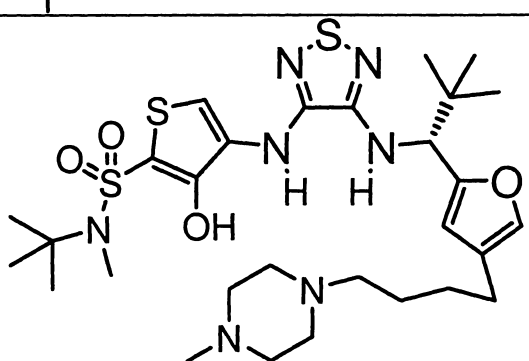
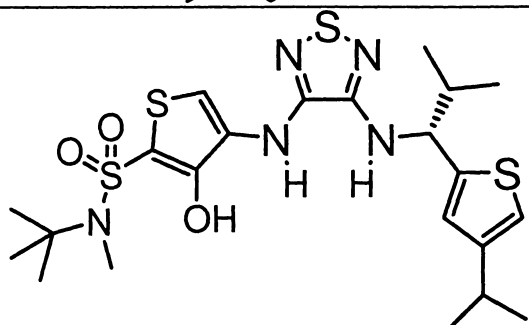
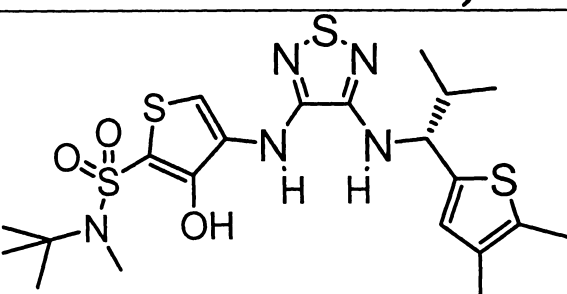
546	2646	
547	2647	
548	2648	
549	2649	
550	2650	

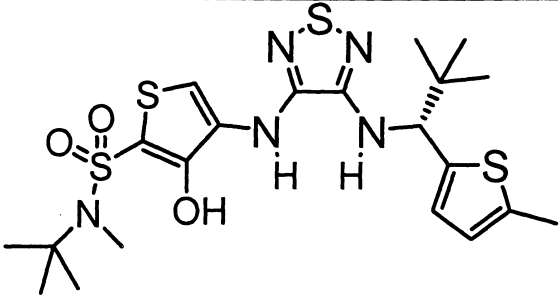
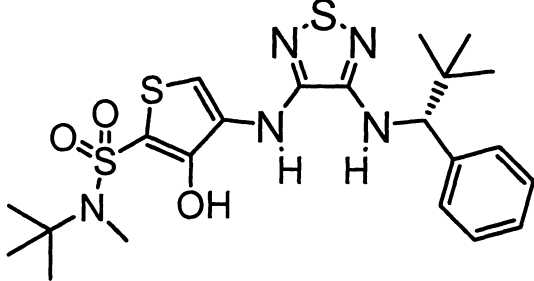
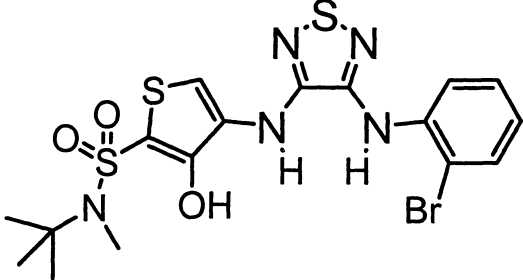
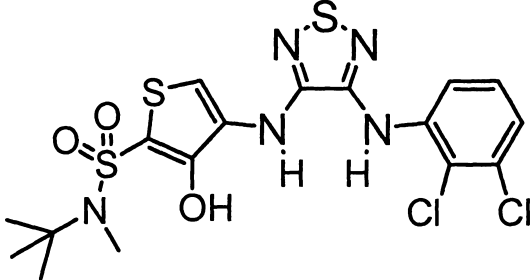
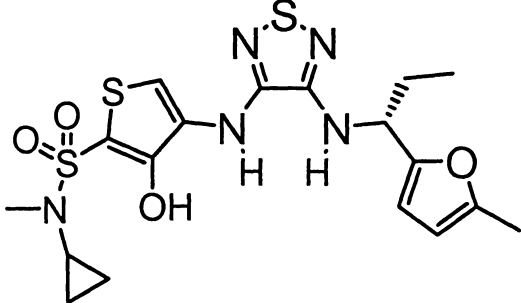
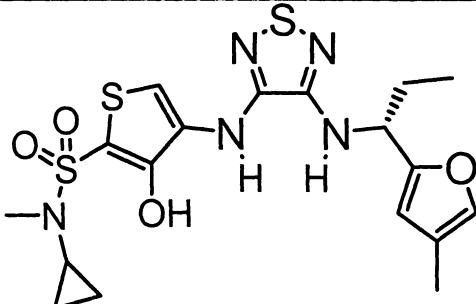
551	2651	
552	2652	
553	2653	
554	2654	
555	2655	
556	2656	

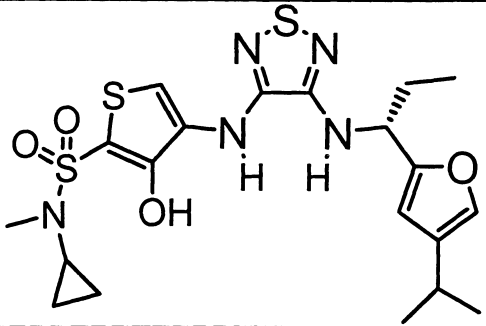
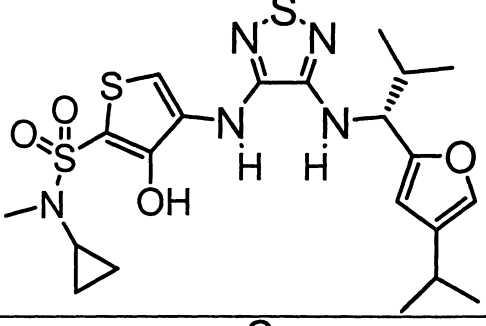
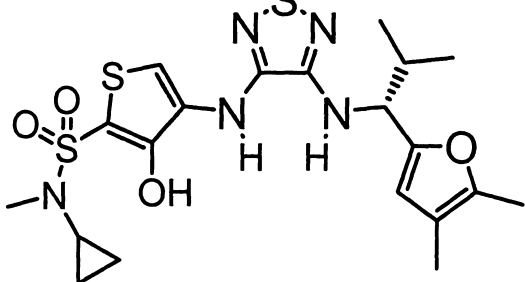
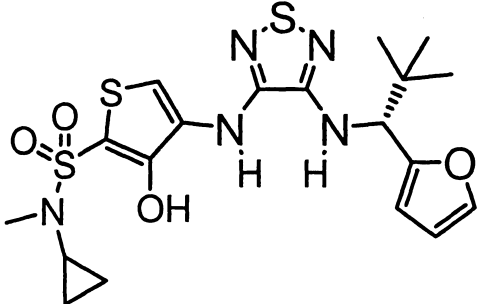
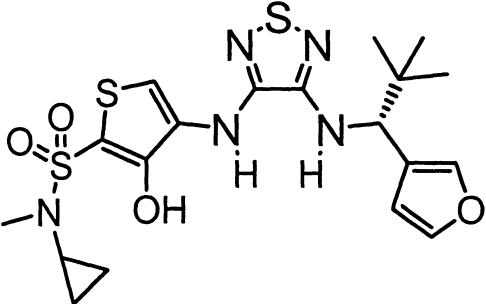
557	2657	
558	2658	
559	2659	
560	2660	
561	2661	
562	2662	

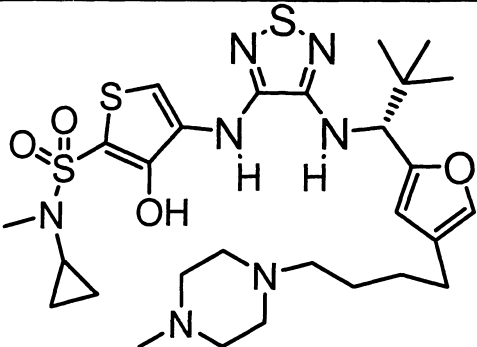
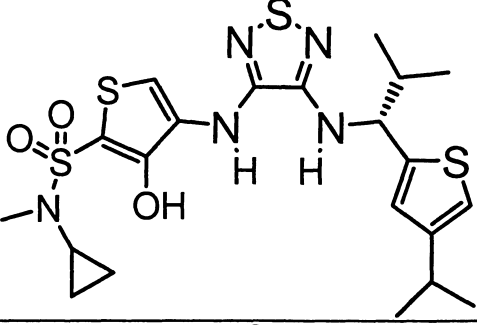
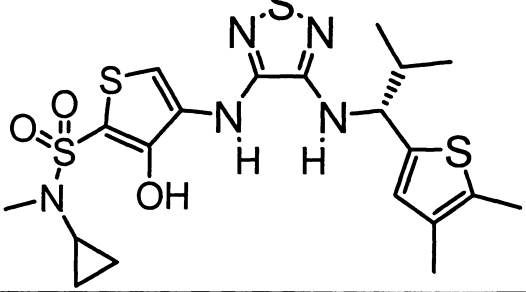
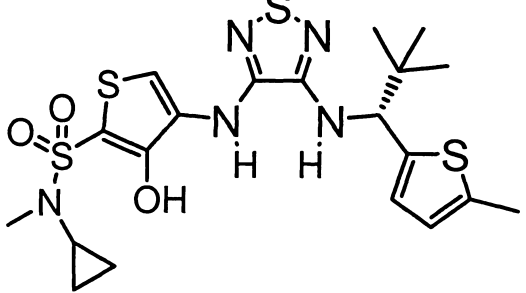
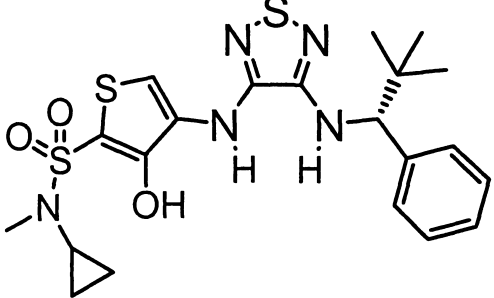
563	2663	
564	2664	
565	2665	
566	2666	
567	2667	

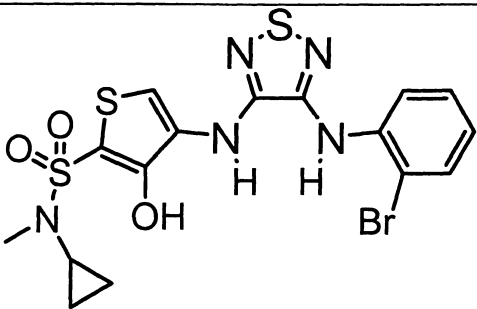
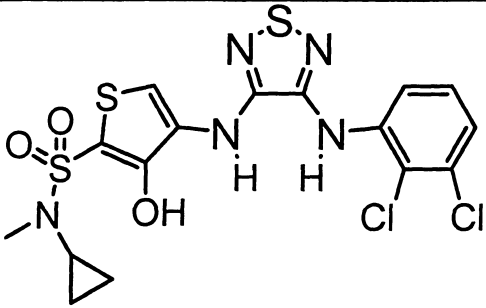
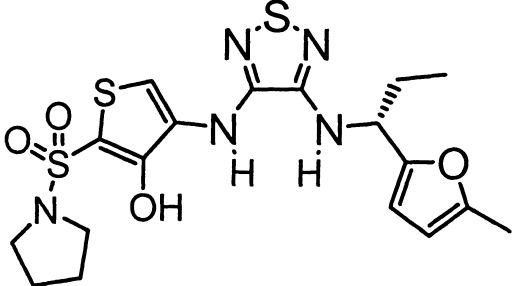
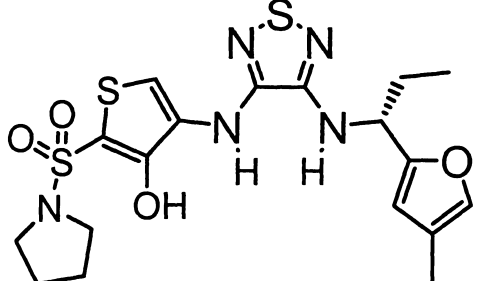
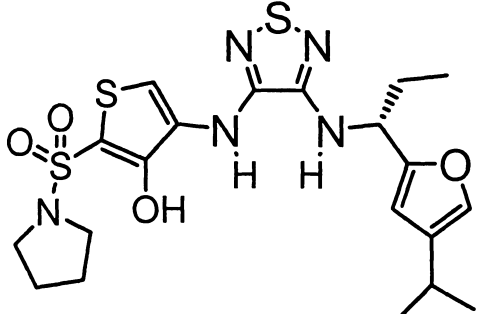
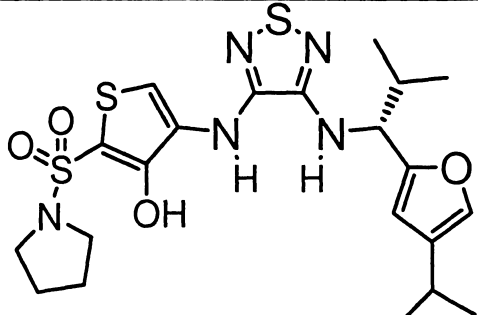
568	2668	
569	2669	
570	2670	
571	2671	
572	2672	
573	2673	

574	2674	
575	2675	
576	2676	
577	2677	
578	2678	
579	2679	

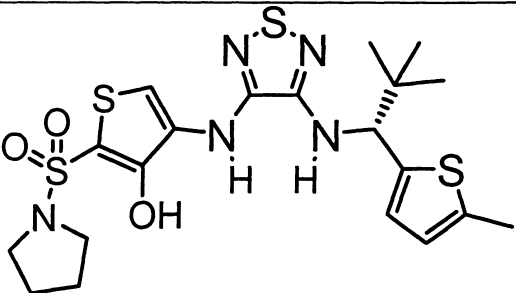
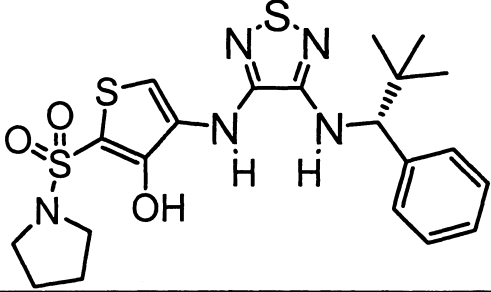
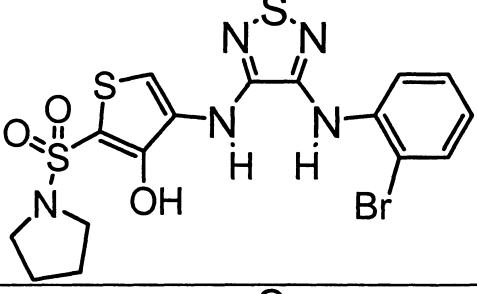
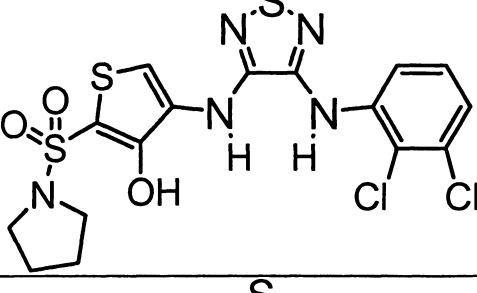
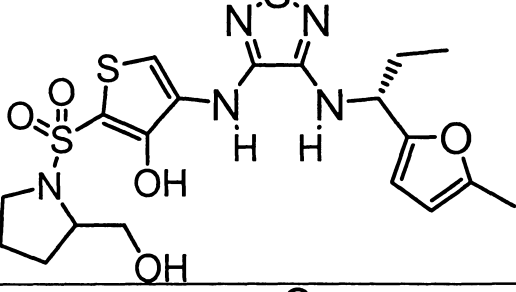
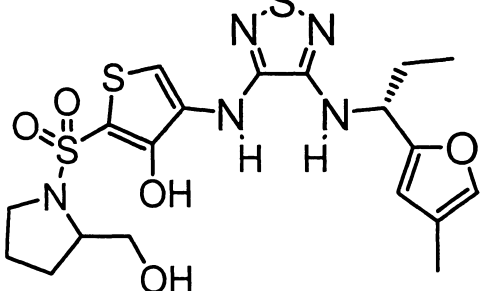
580	2680	
581	2681	
582	2682	
583	2683	
584	2684	
585	2685	

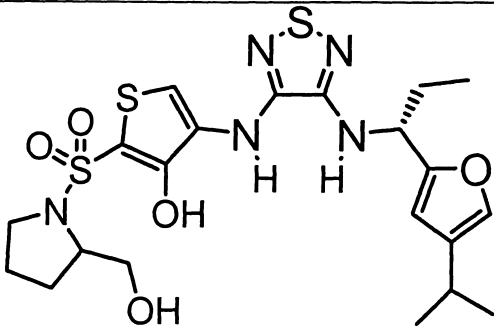
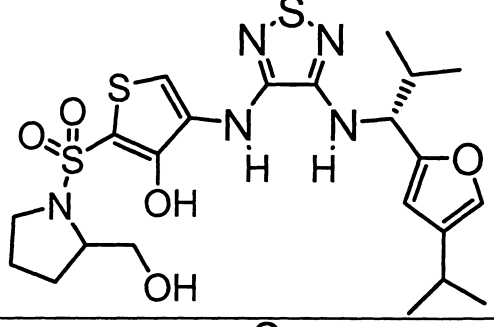
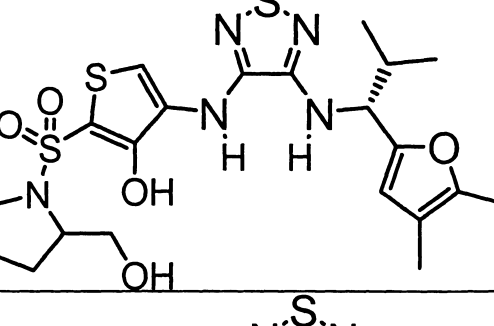
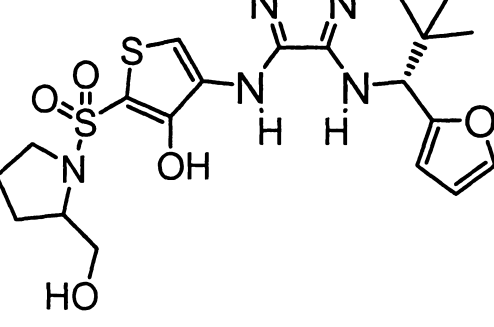
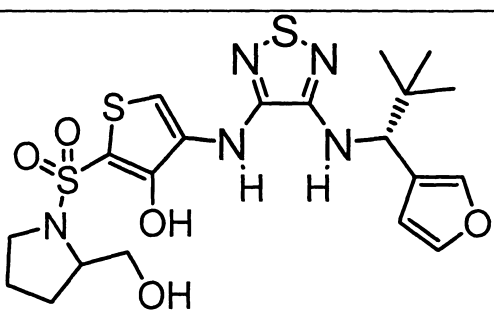
586	2686	
587	2687	
588	2688	
589	2689	
590	2690	

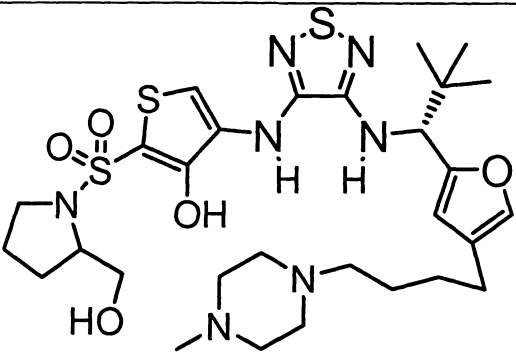
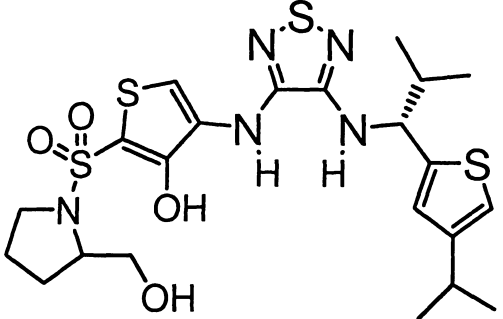
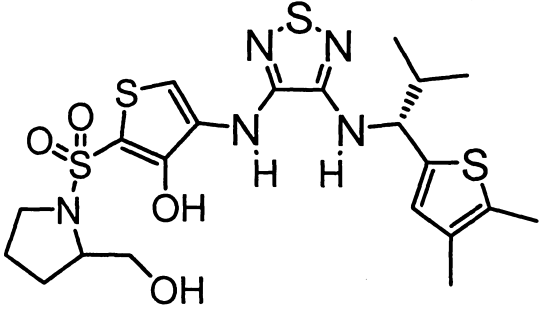
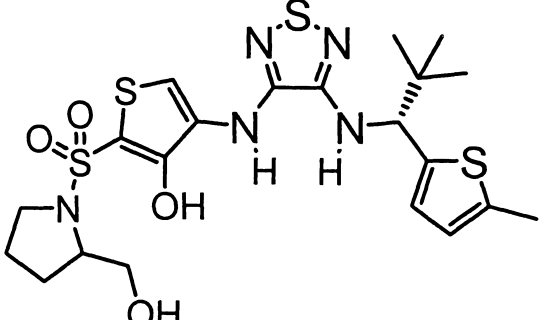
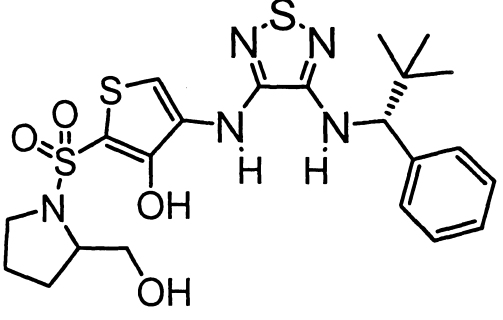
591	2691	
592	2692	
593	2693	
594	2694	
595	2695	

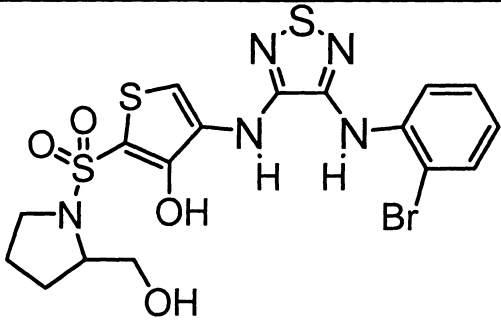
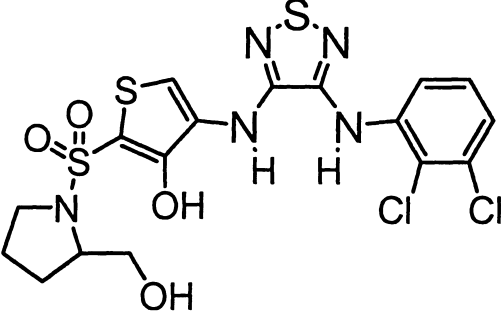
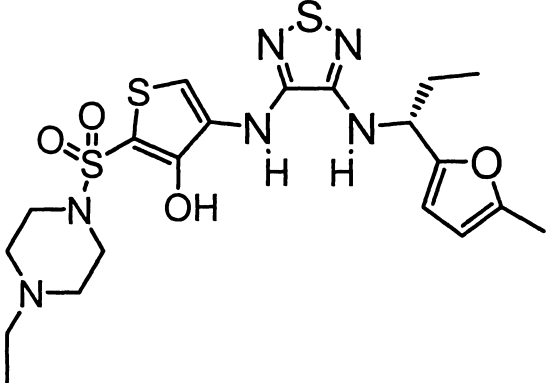
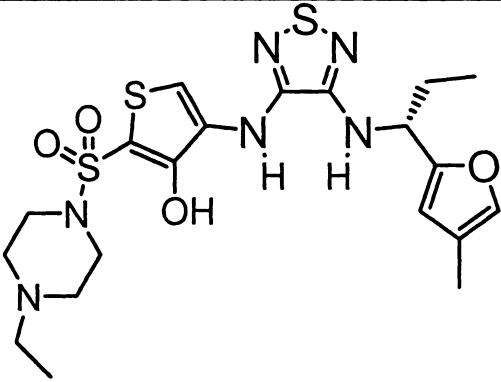
596	2696	
597	2697	
598	2698	
599	2699	
600	2700	
601	2701	

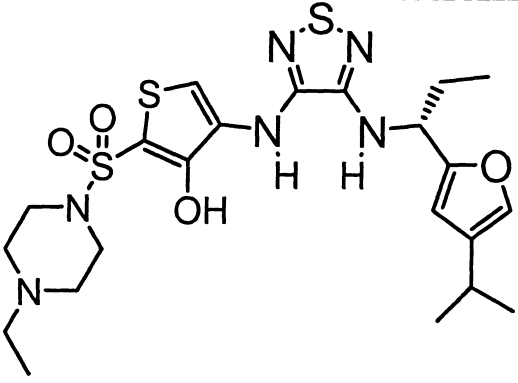
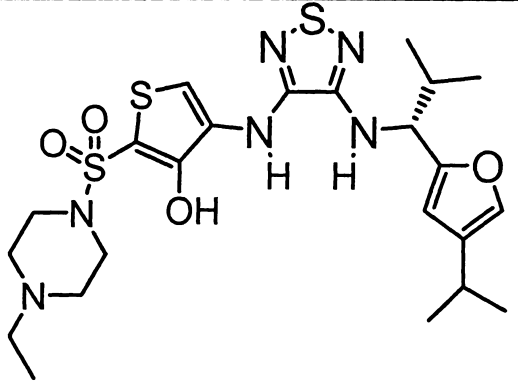
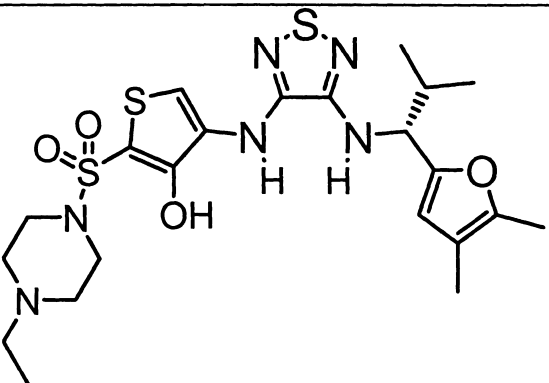
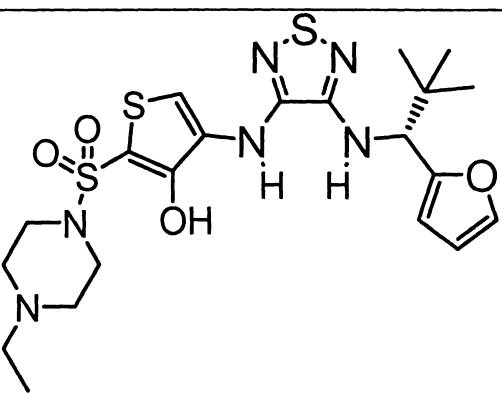
602	2702	
603	2703	
604	2704	
605	2705	
606	2706	
607	2707	

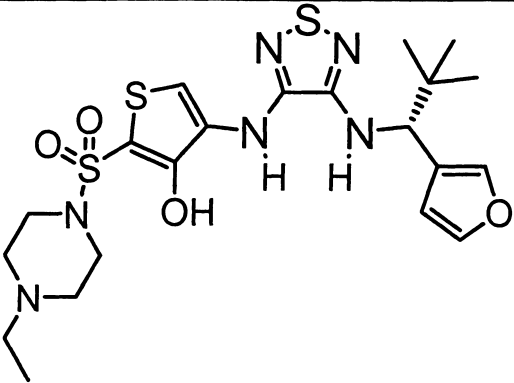
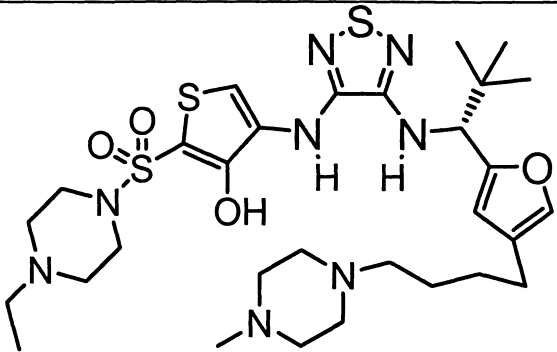
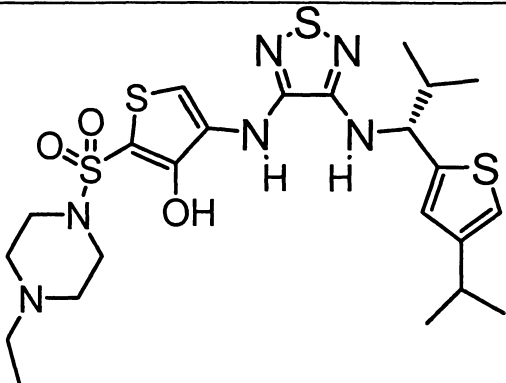
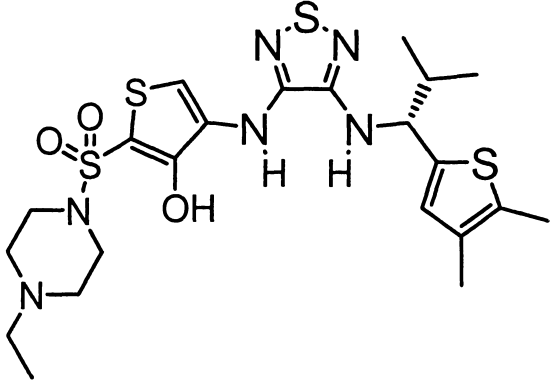
608	2708	
609	2709	
610	2710	
611	2711	
612	2712	
613	2713	

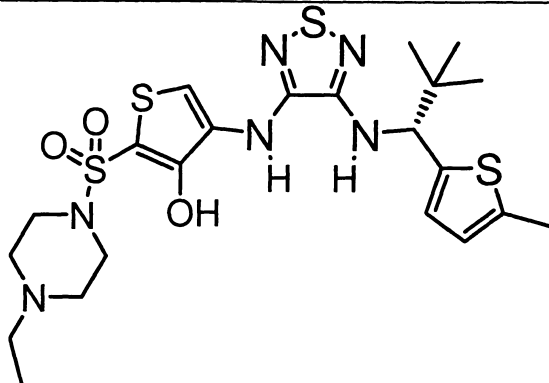
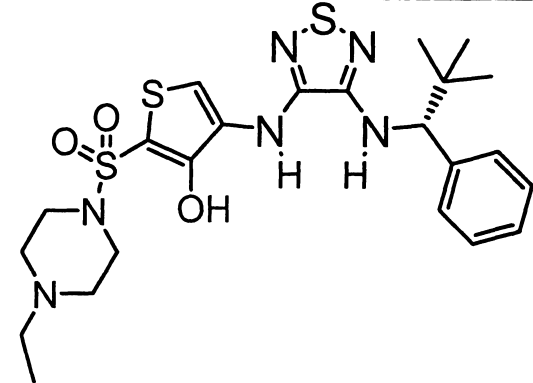
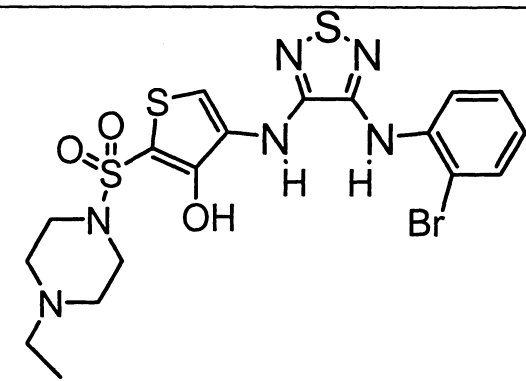
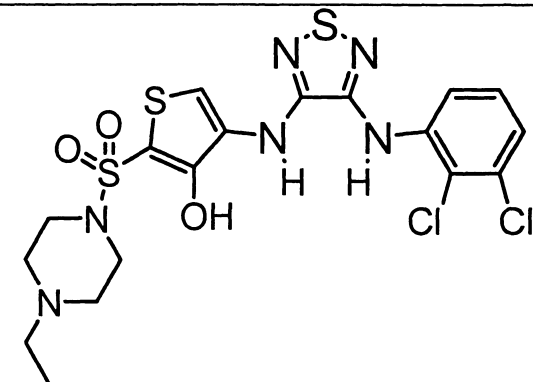
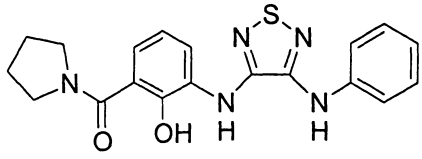
614	2713	
615	2715	
616	2716	
617	2717	
618	2718	

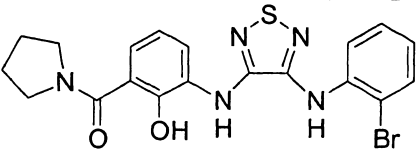
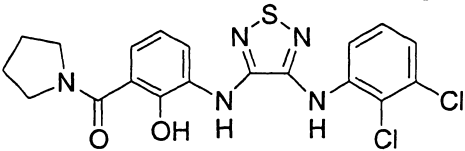
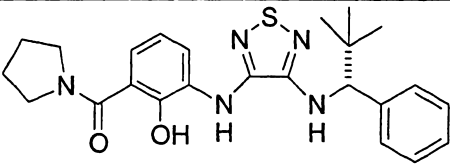
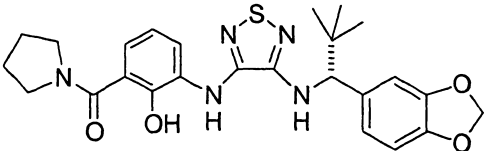
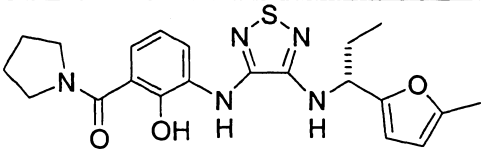
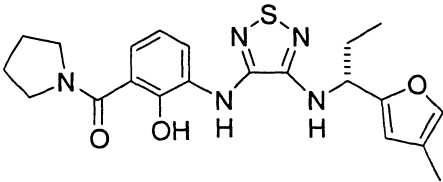
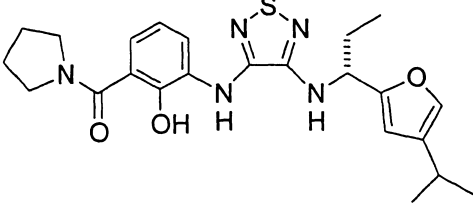
619	2719	
620	2720	
621	2721	
622	2722	
623	2723	

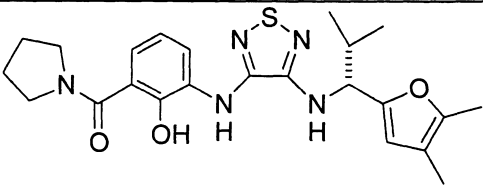
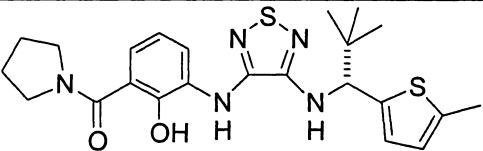
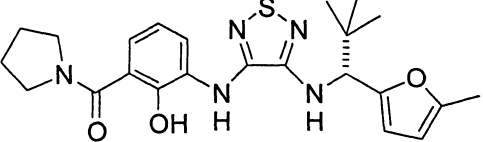
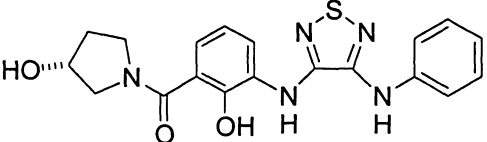
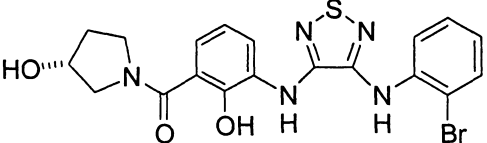
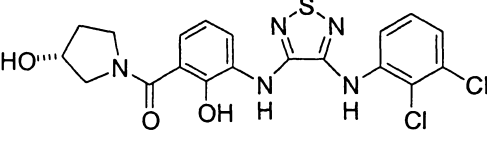
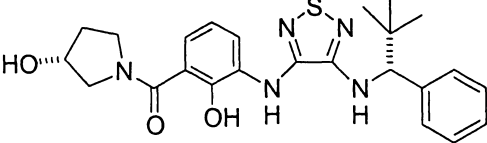
624	2724	
625	2725	
626	2726	
627	2727	

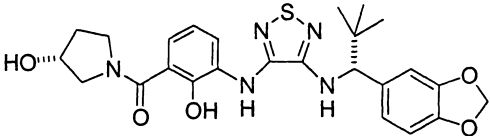
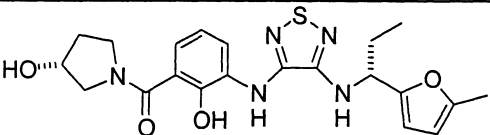
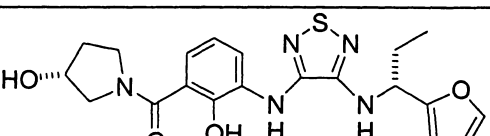
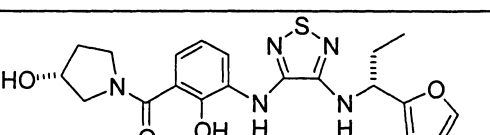
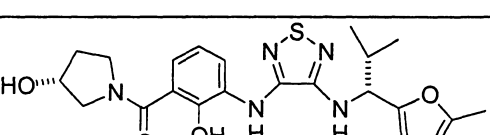
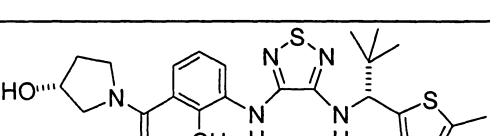
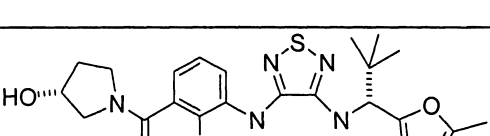
628	2728	
629	2729	
630	2730	
631	2731	

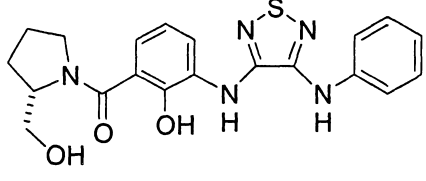
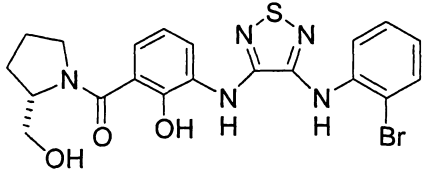
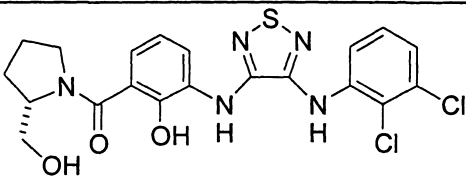
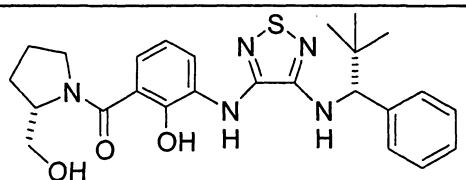
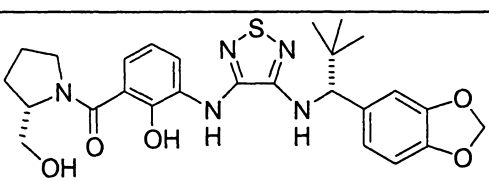
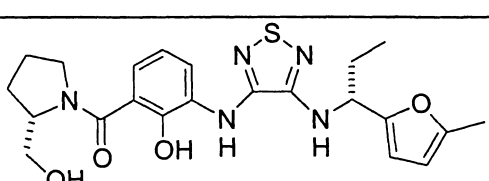
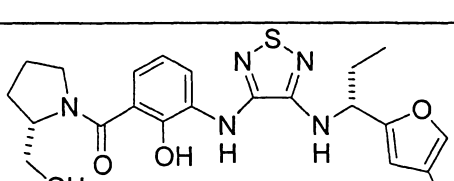
632	2732	
633	2733	
634	2734	
635	2735	

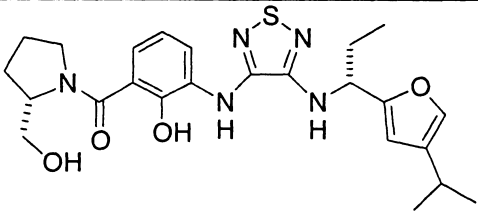
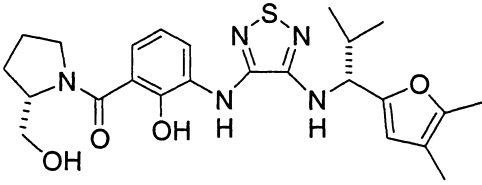
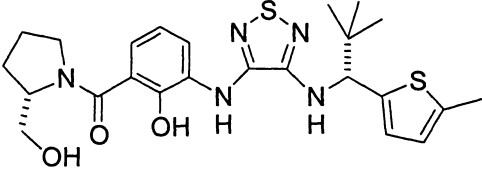
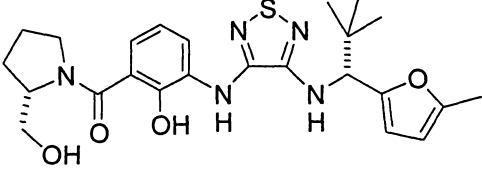
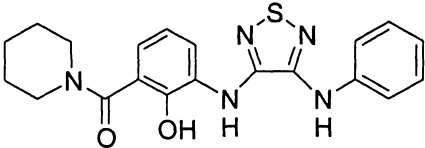
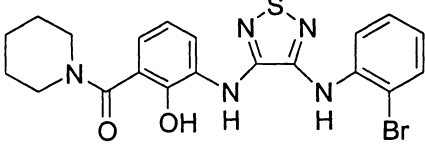
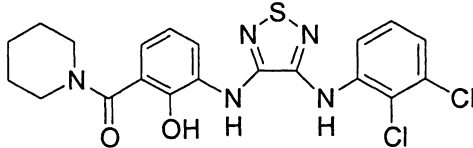
636	2736	
637	2737	
638	2738	
639	2739	
700	2800	

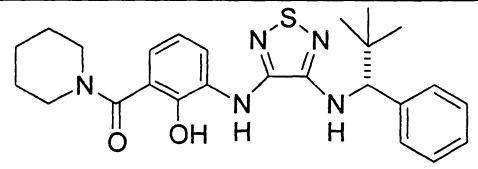
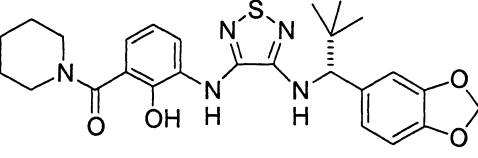
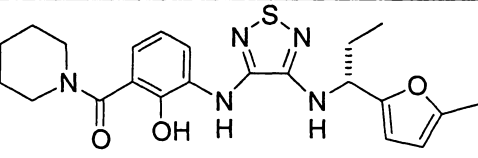
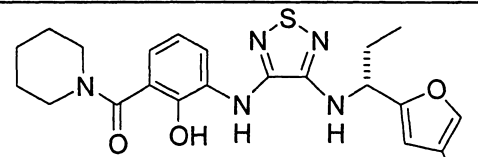
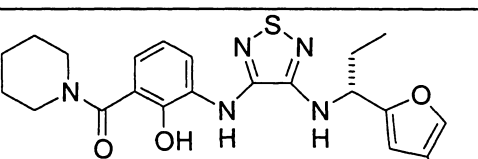
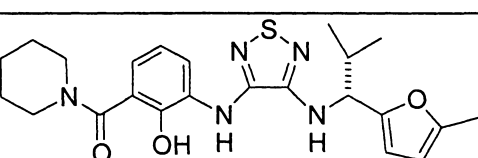
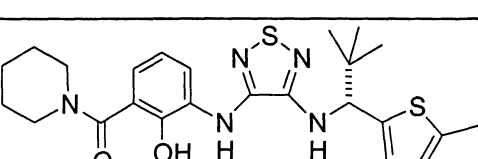
701	2801	
702	2802	
703	2803	
704	2804	
705	2805	
706	2806	
707	2807	

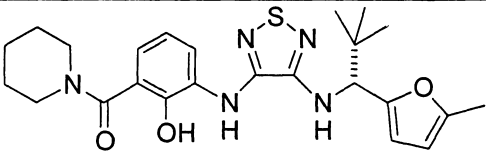
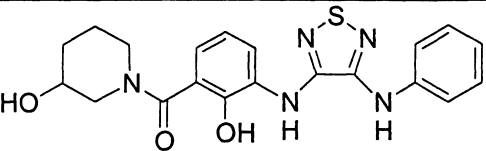
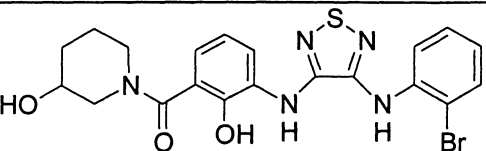
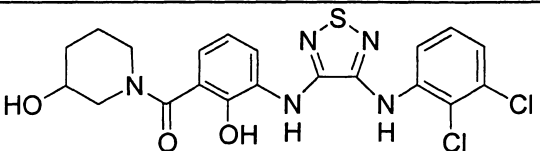
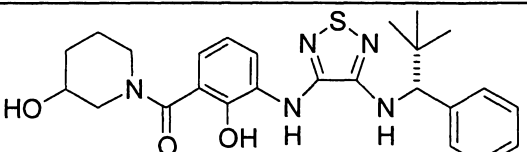
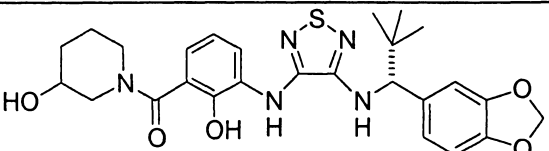
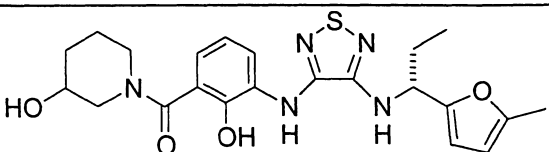
708	2808	
709	2809	
710	2810	
711	2811	
712	2812	
713	2813	
714	2814	

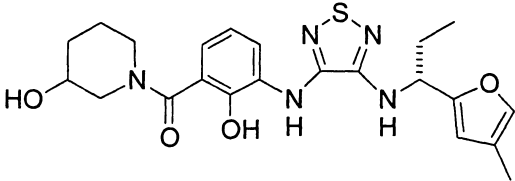
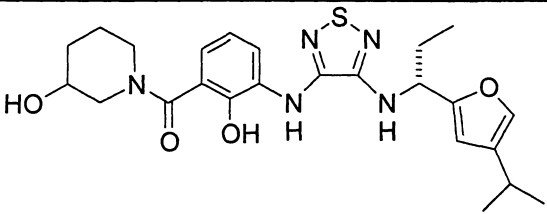
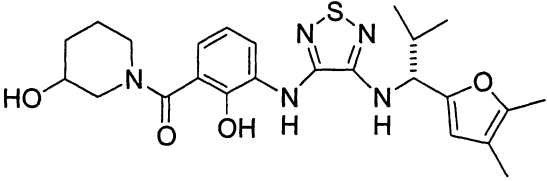
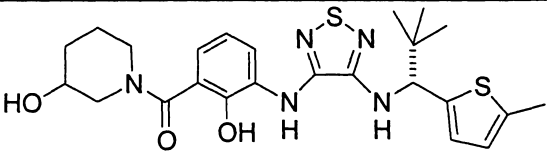
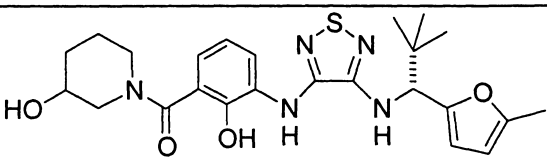
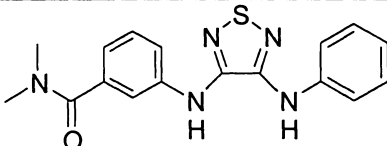
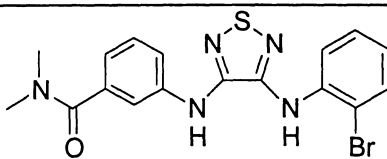
715	2815	
716	2816	
717	2817	
718	2818	
719	2819	
720	2820	
721	2821	

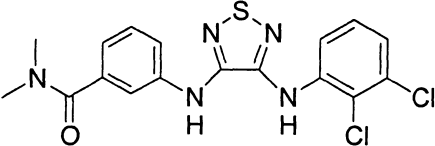
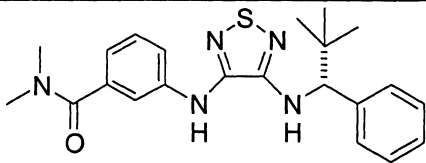
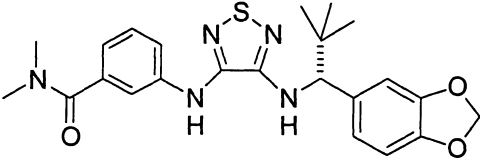
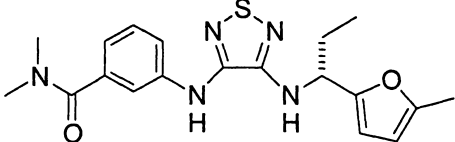
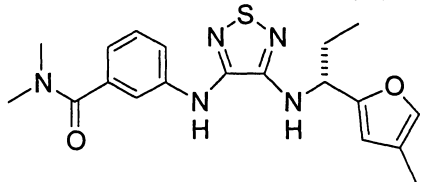
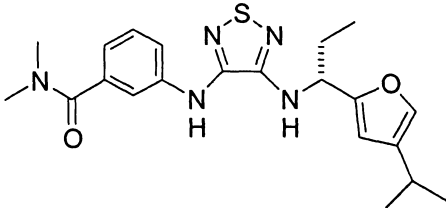
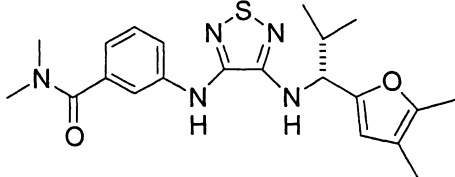
722	2822	
723	2823	
724	2824	
725	2825	
726	2826	
727	2827	
728	2828	

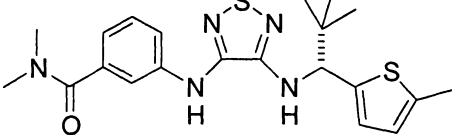
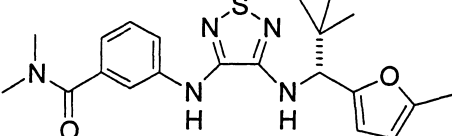
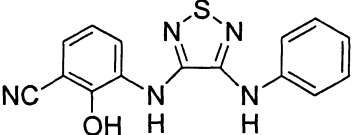
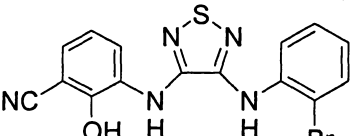
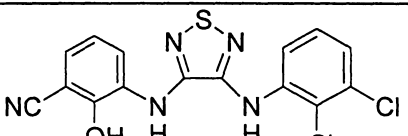
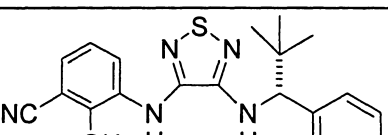
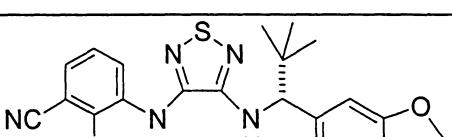
729	2829	
730	2830	
731	2831	
732	2832	
733	2833	
734	2834	
735	2835	

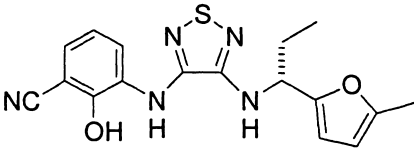
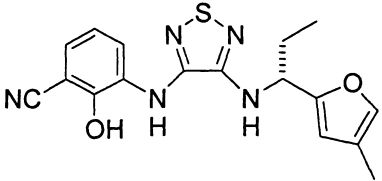
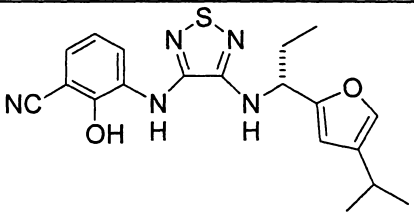
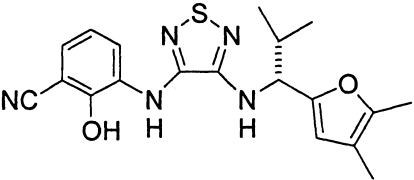
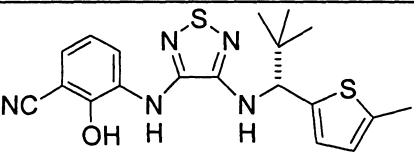
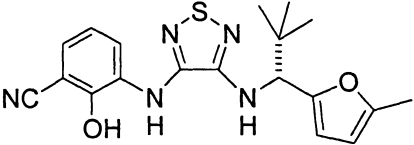
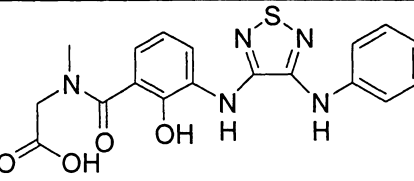
736	2836	
737	2837	
738	2838	
739	2839	
740	2840	
741	2841	
742	2842	

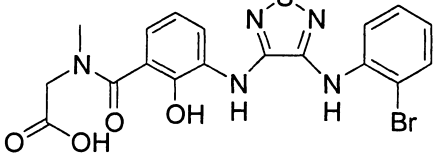
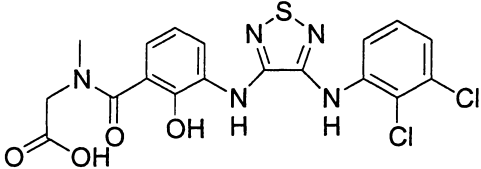
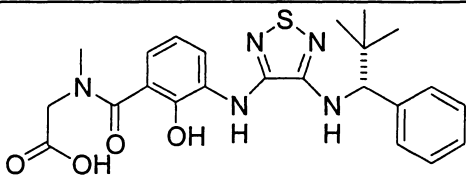
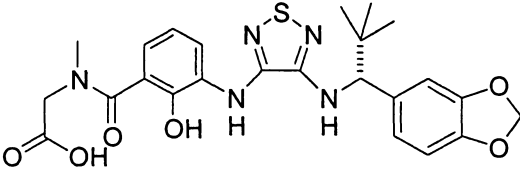
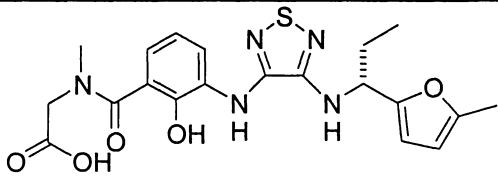
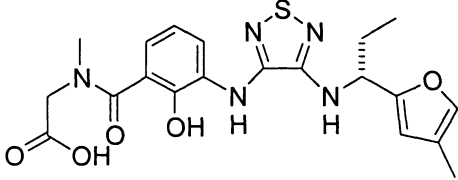
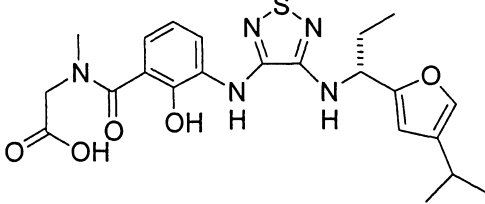
743	2843	
744	2844	
745	2845	
746	2846	
747	2847	
748	2848	
749	2849	

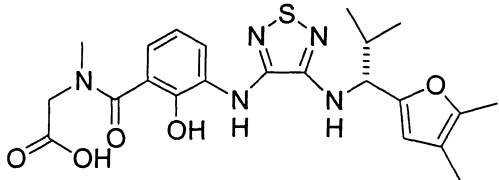
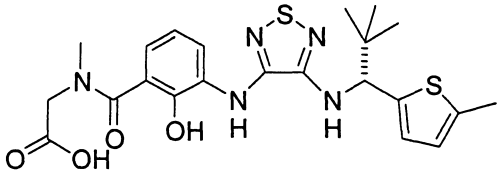
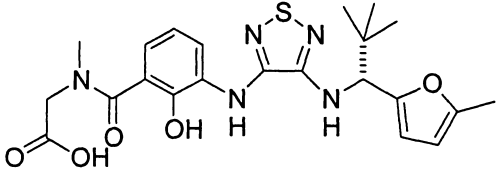
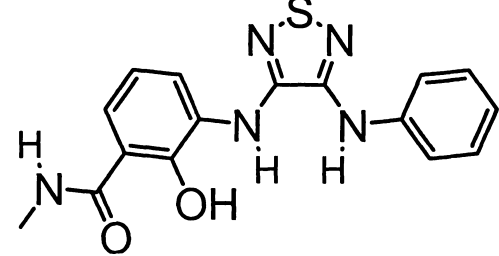
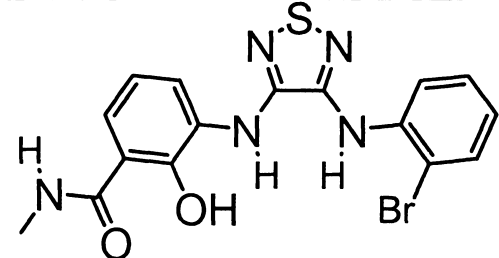
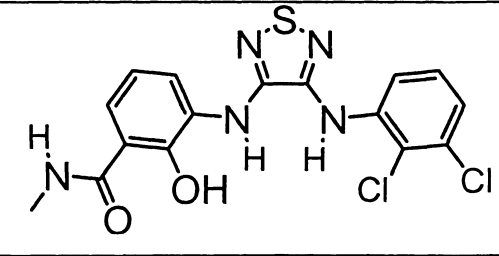
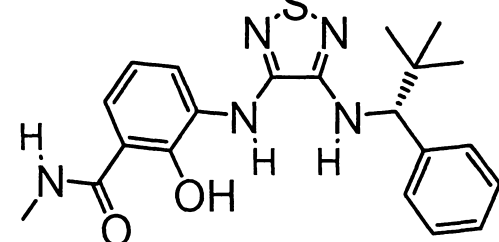
750	2850	
751	2851	
752	2852	
753	2853	
754	2854	
755	2855	
756	2856	

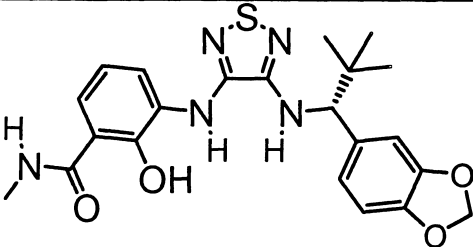
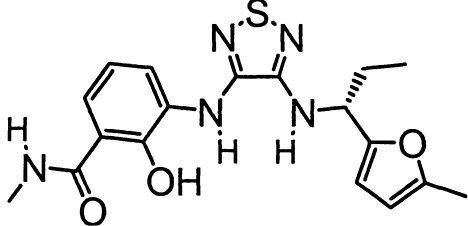
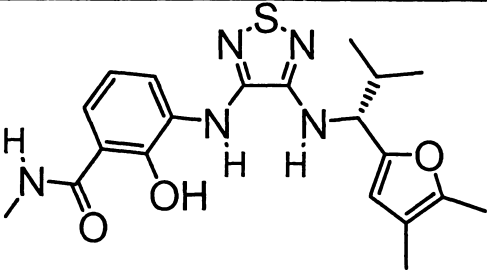
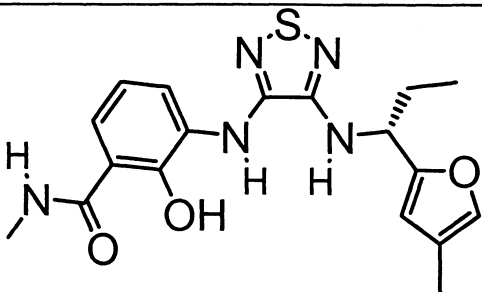
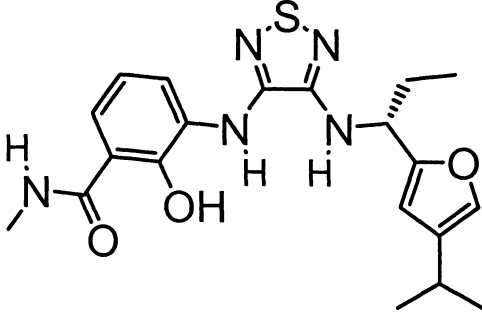
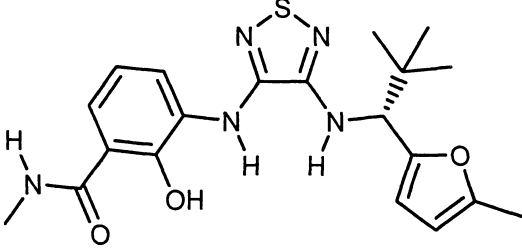
757	2857	
758	2858	
759	2859	
760	2860	
761	2861	
762	2862	
763	2863	

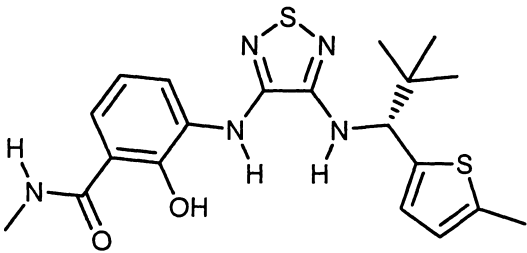
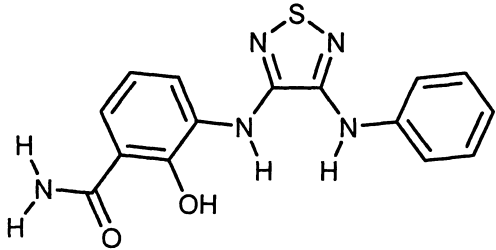
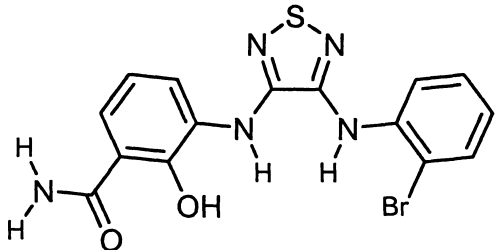
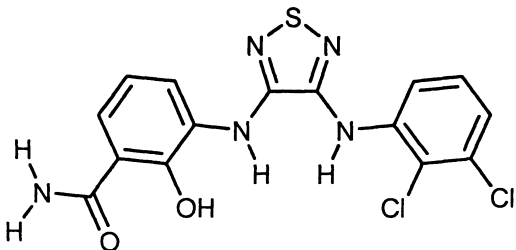
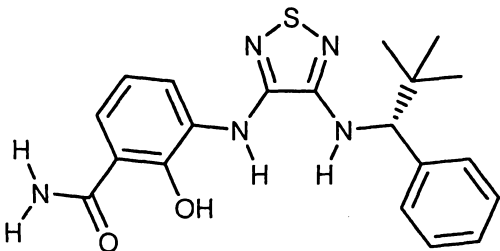
764	2864	
765	2865	
766	2866	
767	2867	
768	2868	
769	2869	
770	2870	

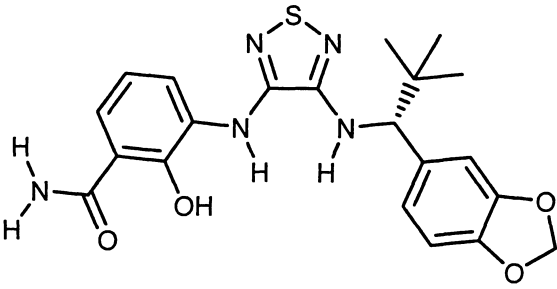
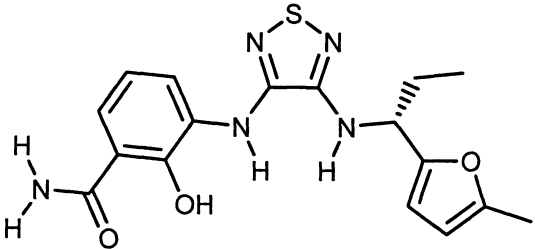
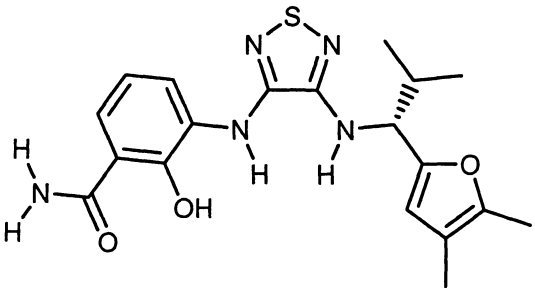
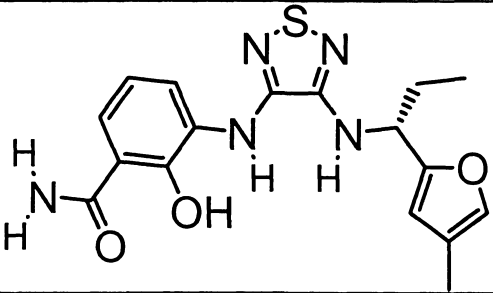
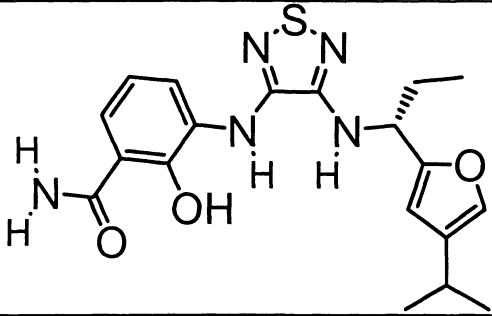
771	2871	
772	2872	
773	2873	
774	2874	
775	2875	
776	2876	
777	2877	

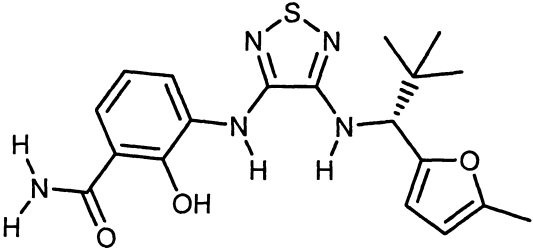
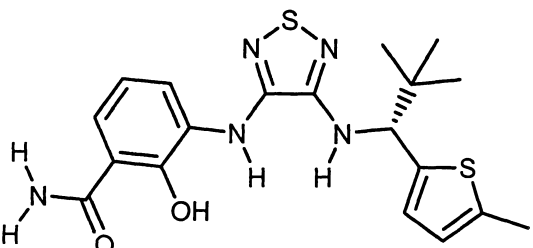
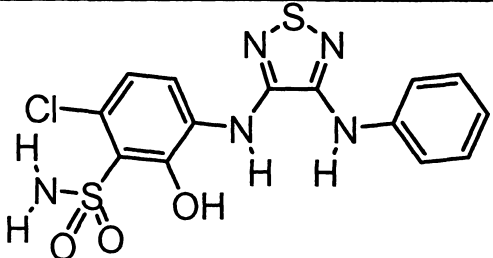
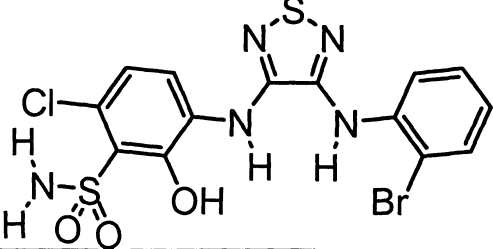
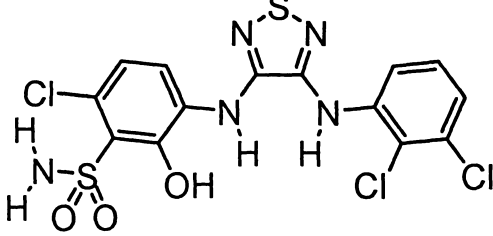
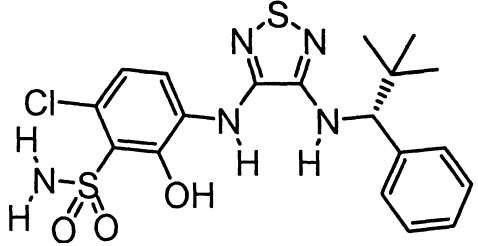
778	2878	
779	2879	
780	2880	
781	2881	
782	2882	
783	2883	
784	2884	

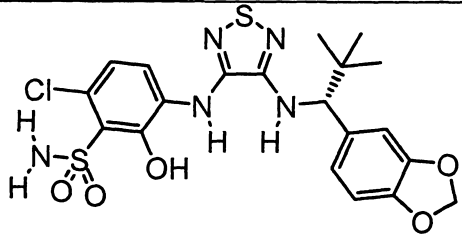
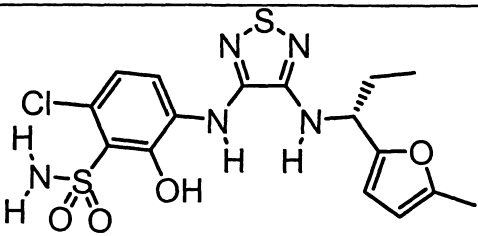
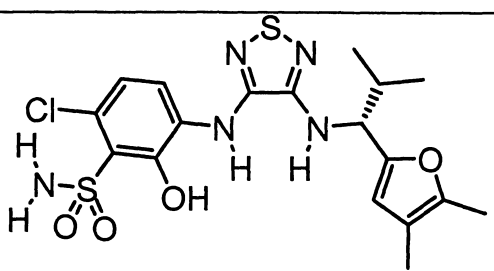
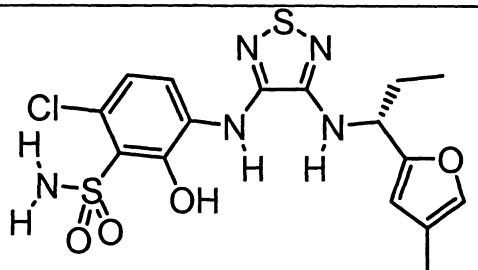
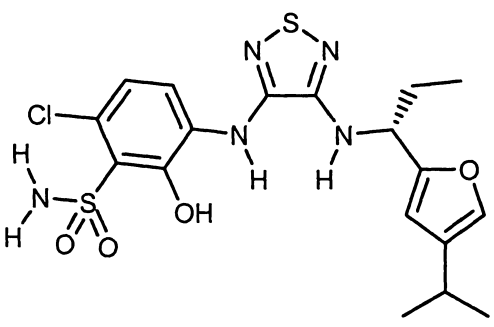
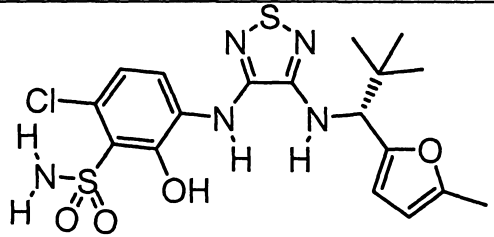
785	2885	
786	2886	
787	2887	
900	3000	
901	3001	
902	3002	
903	3003	

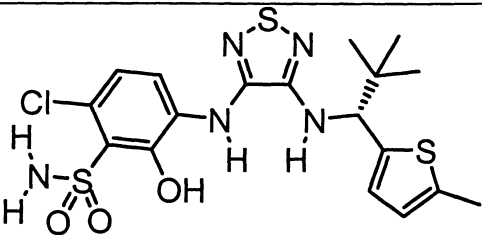
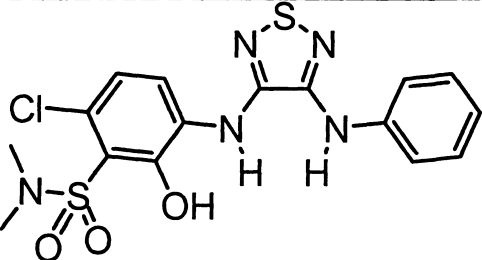
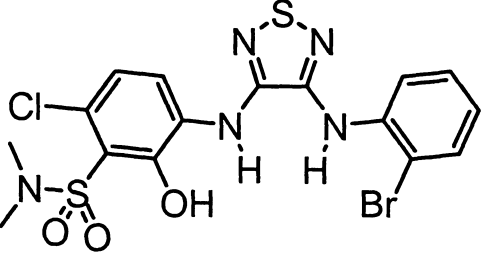
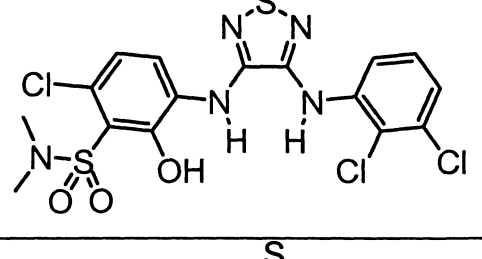
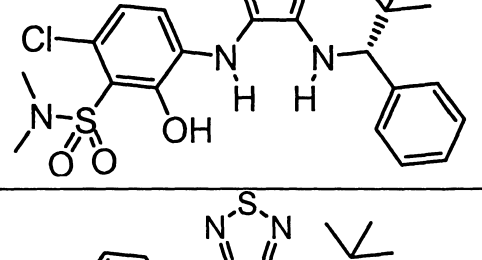
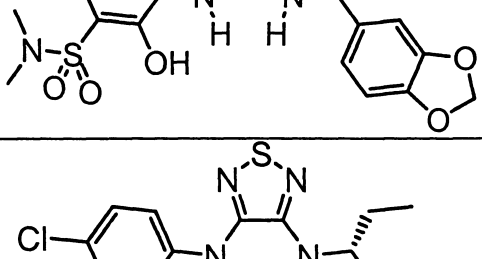
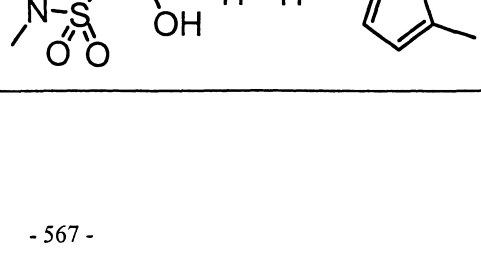
904	3004	
905	3005	
906	3006	
907	3007	
908	3008	
909	3009	

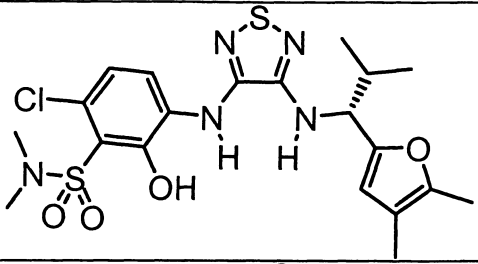
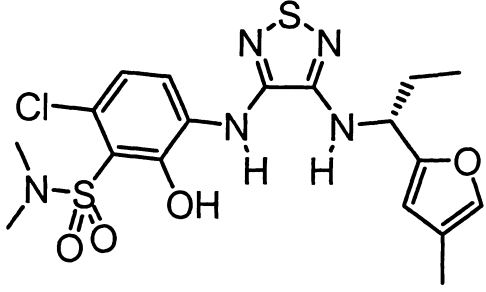
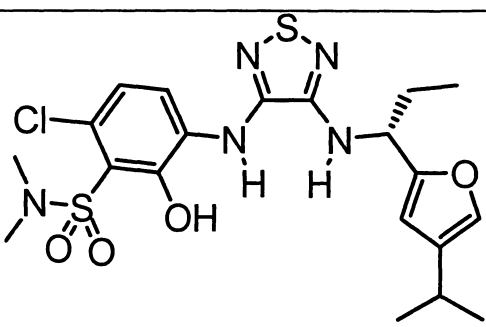
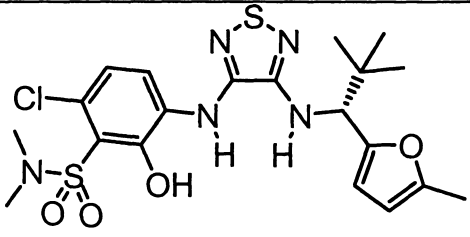
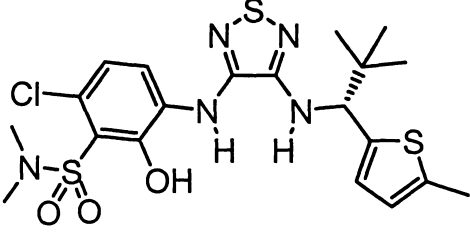
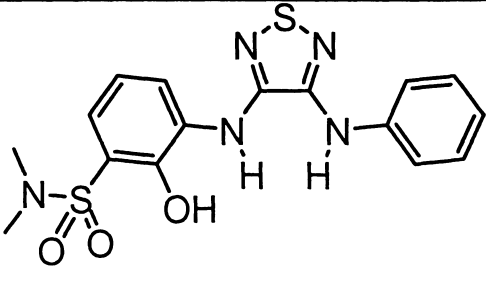
910	3010	
911	3011	
912	3012	
913	3013	
914	3014	

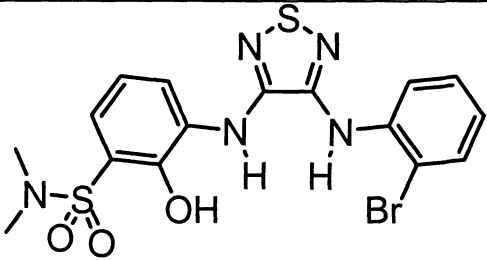
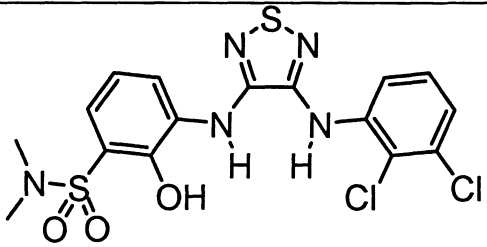
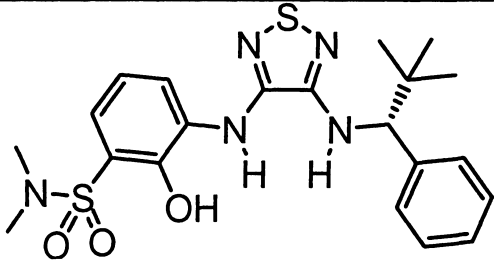
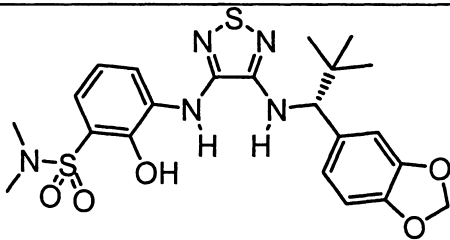
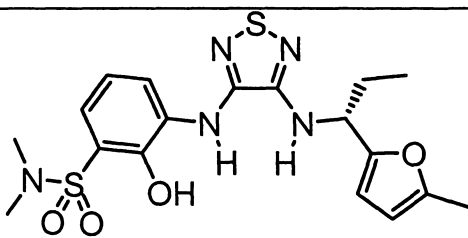
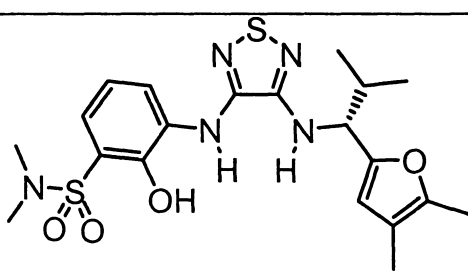
915	3015	
916	3016	
917	3017	
918	3018	
919	3019	

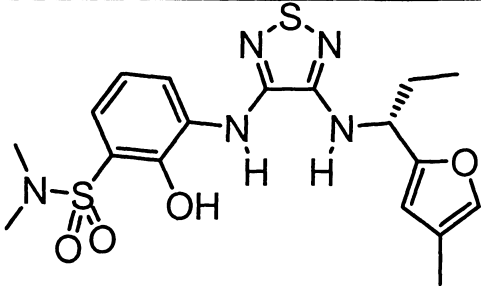
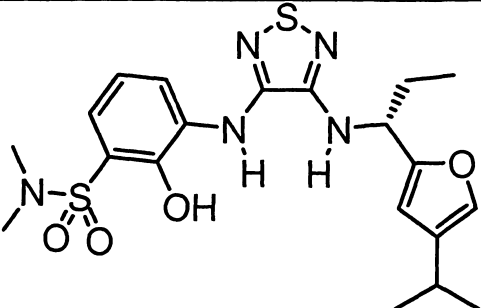
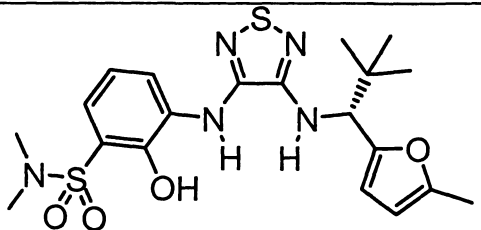
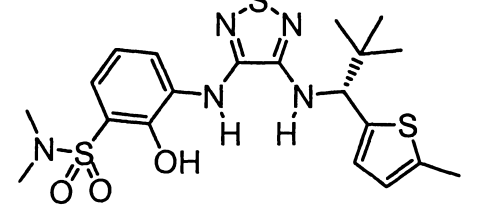
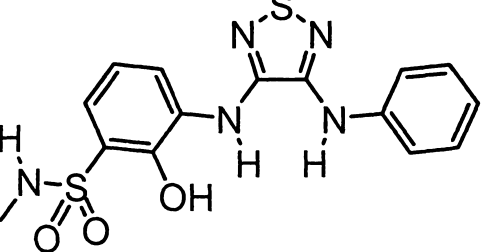
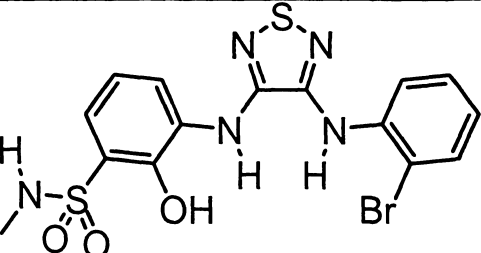
920	3020	
921	3021	
922	3022	
923	3023	
924	3024	
925	3025	

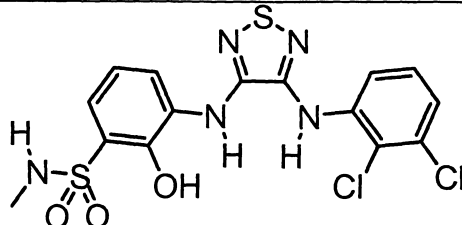
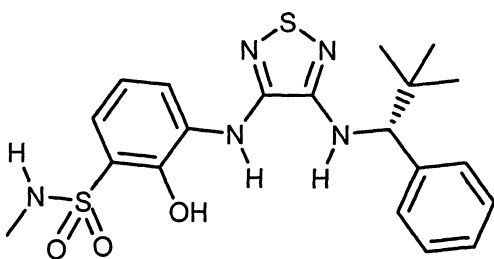
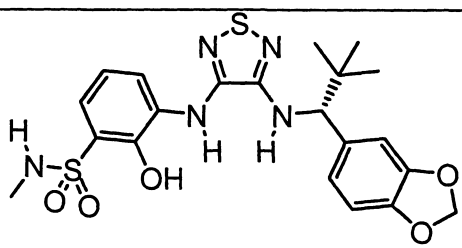
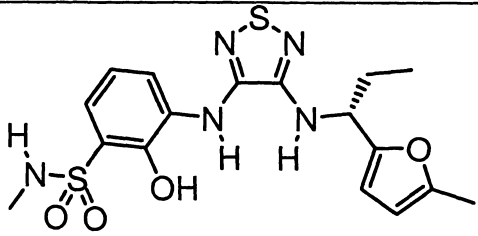
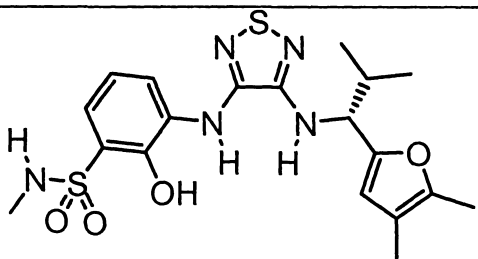
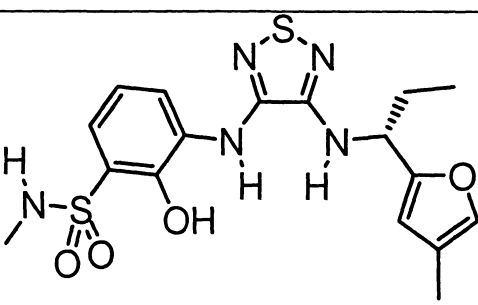
926	3026	
927	3027	
928	3028	
929	3029	
930	3030	
931	3031	

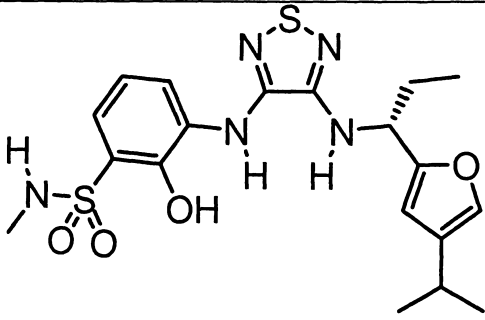
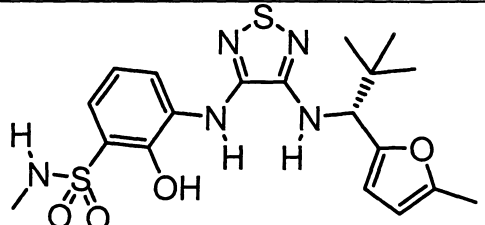
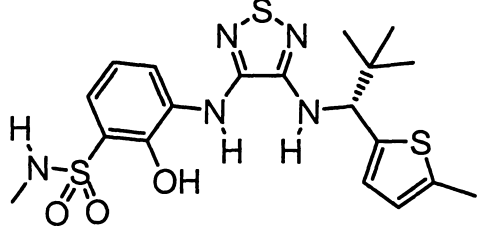
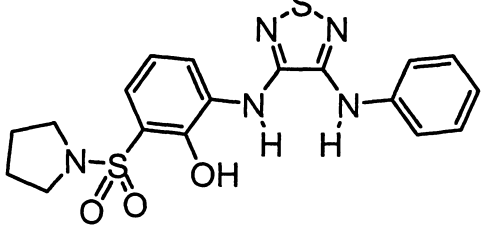
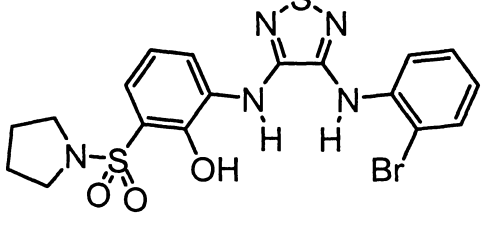
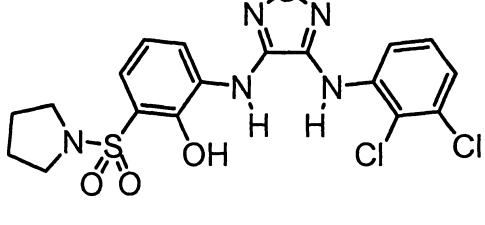
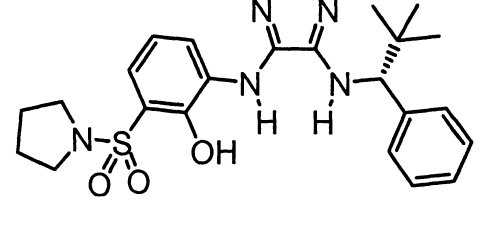
932	3032	
933	3033	
934	3034	
935	3035	
936	3036	
937	3037	
938	3038	

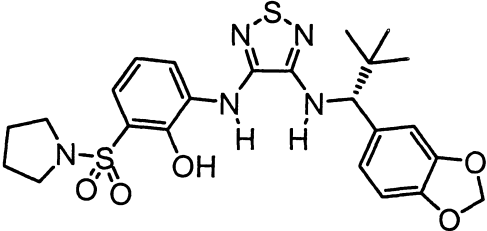
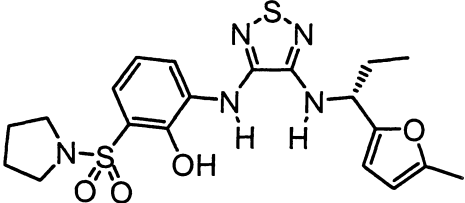
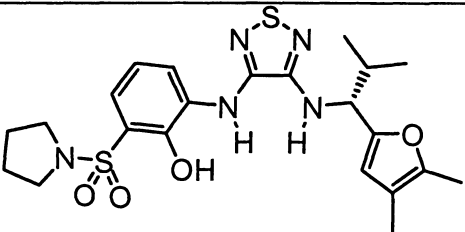
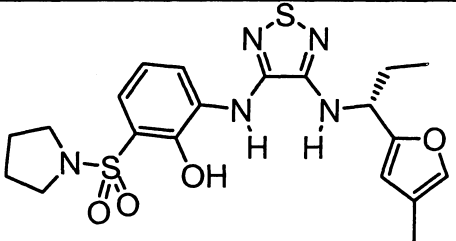
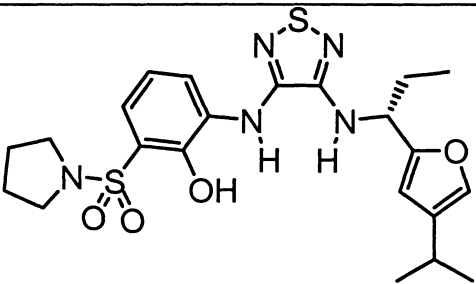
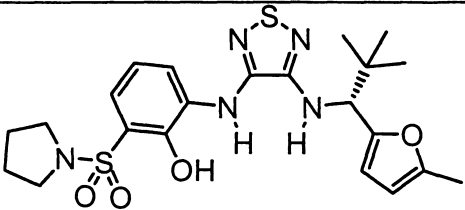
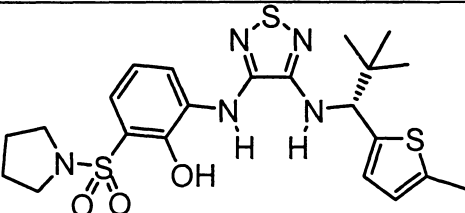
939	3039	
940	3040	
941	3041	
942	3042	
943	3043	
944	3044	

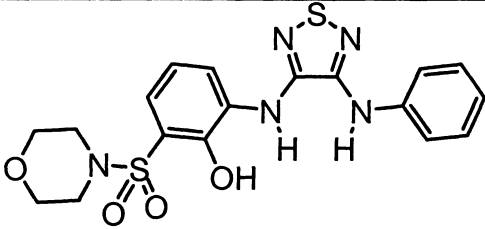
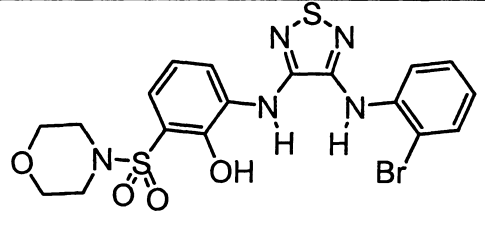
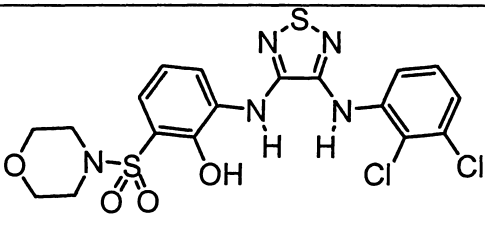
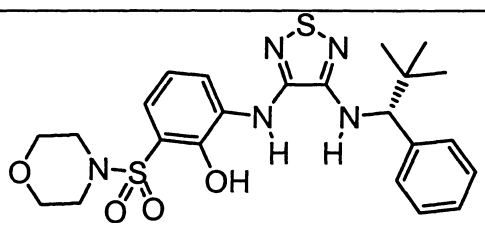
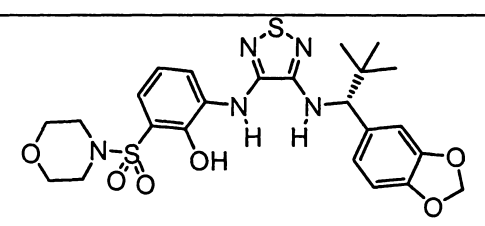
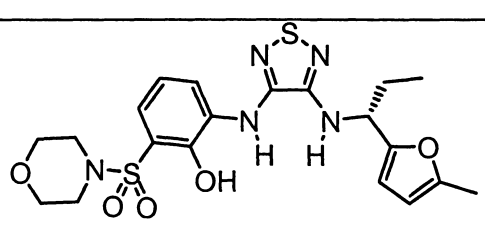
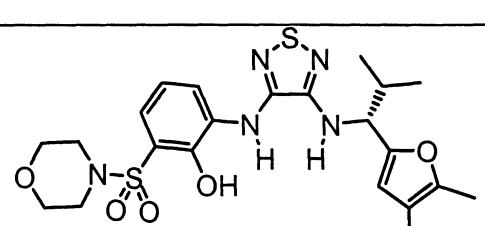
945	3045	
946	3046	
947	3047	
948	3048	
949	3049	
950	3050	

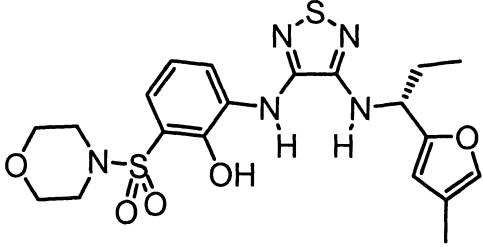
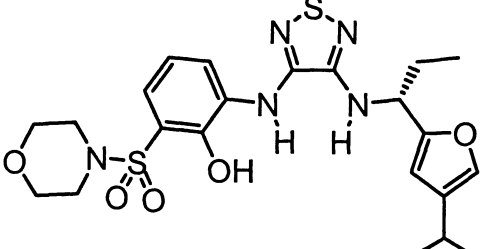
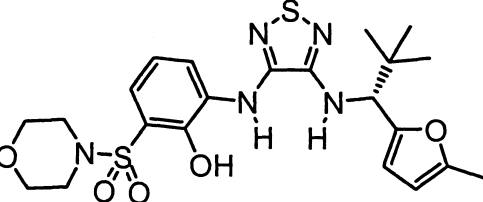
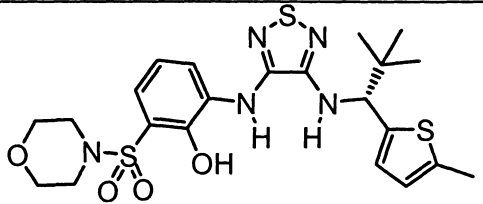
951	3051	
952	3052	
953	3053	
954	3054	
955	3055	
956	3056	

957	3057	
958	3058	
959	3059	
960	3060	
961	3061	
962	3062	

963	3063	
964	3064	
965	3065	
966	3066	
967	3067	
968	3068	
969	3069	

970	3070	
971	3071	
972	3072	
973	3073	
974	3074	
975	3075	
976	3076	

977	3077	
978	3078	
979	3079	
980	3080	
981	3081	
982	3082	
983	3083	

984	3084	
985	3085	
986	3086	
987	3087	

改變疾病用之抗風濕藥物之實例包括，例如，胺甲喋呤、硫酸沙吡 (sulfasalazine)、列弗諾麥得 (leflunomide)、針對 $\text{TNF } \alpha$ 之藥劑 (例如因弗利西馬 (infliximab)、恩塔臬西伯 (etanercept) 及阿達利母馬 (adalimumab))、針對 IL-1 之藥劑 (例如安那金拉 (anakinra))、針對 B 細胞之藥劑 (例如利圖西馬伯 (rituximab))、針對 T 細胞之藥劑 (例如阿列發謝特 (alefacept)、也發利祖馬 (efalizumab) 及 CTLA4-Ig)、 $\text{TNF } \alpha$ 轉化酶抑制劑、間白血球活素-1 轉化酶抑制劑及 p38 激酶抑制劑。

於本文中使用的 "用於治療風濕性關節炎所需要之其他種類化合物" 一詞，除非另有指明，否則係意謂：選自包括

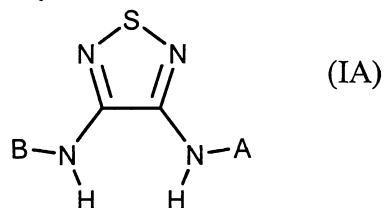
以下之化合物：針對IL-1之藥劑(例如安那金拉(anakinra))；針對B細胞之藥劑(例如利圖西馬伯(rituximab))；針對T細胞之藥劑(例如阿列發謝特(alefacept)、也發利祖馬(efalizumab)及CTLA4-Ig)、TNF α 轉化酶抑制劑、間白血球活素-1轉化酶抑制劑及p38激酶抑制劑。

絞痛係為CXCR2所媒介而可以本發明之CXCR2拮抗劑化合物治療之疾病。因此，本發明之另一項具體實施例係針對在需要此種治療之病患中，處理絞痛之方法，包括對該病患投予治療上有效量之式IA化合物(CXCR2拮抗劑化合物)。

雖然本發明已搭配上文所提出之特殊具體實施例加以描述，但許多其替代方式、修正及變異，將為一般熟諳此項技藝者所明瞭。所有此種替代方式、修正及變異係意欲落在本發明之精神與範圍內。

五、中文發明摘要：

所揭示者為新穎下式化合物：

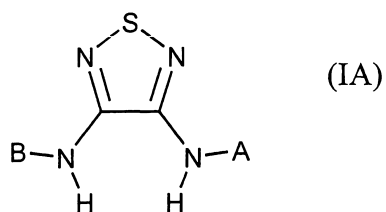


及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。包含取代基A之基團之實例包括雜芳基、芳基、雜環烷基、環烷基、芳基、炔基、烯基、胺基烷基、烷基或胺基。包含取代基B之基團之實例包括芳基與雜芳基。亦揭示者為使用式IA化合物治療趨化激素所媒介疾病之方法，該疾病譬如癌症、血管生成、血管生成眼部疾病、肺病、多發性硬化、風濕性關節炎、骨關節炎、中風與絕血再灌注損傷、疼痛(例如急性疼痛、急性與慢性炎性疼痛及神經病源性疼痛)。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

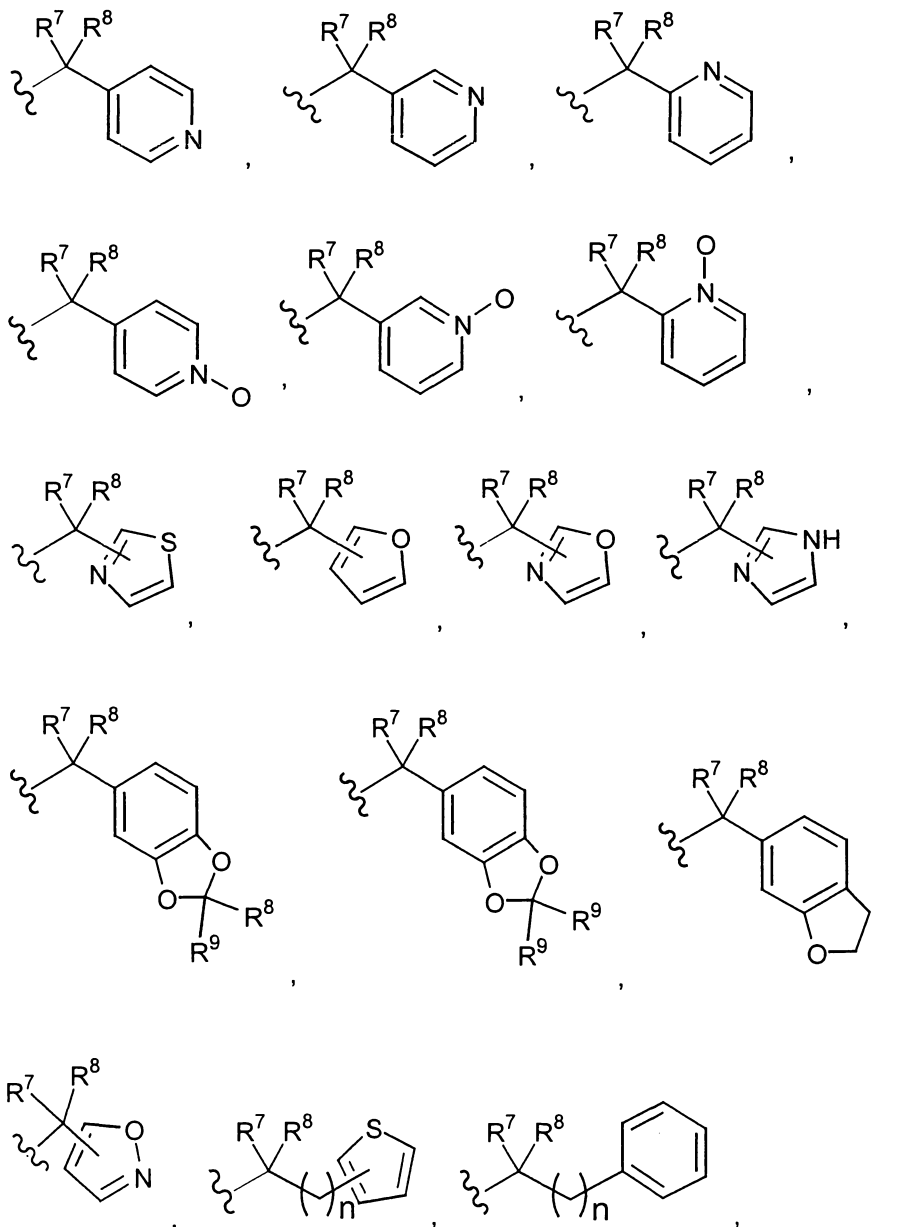
1. 一種下式化合物：

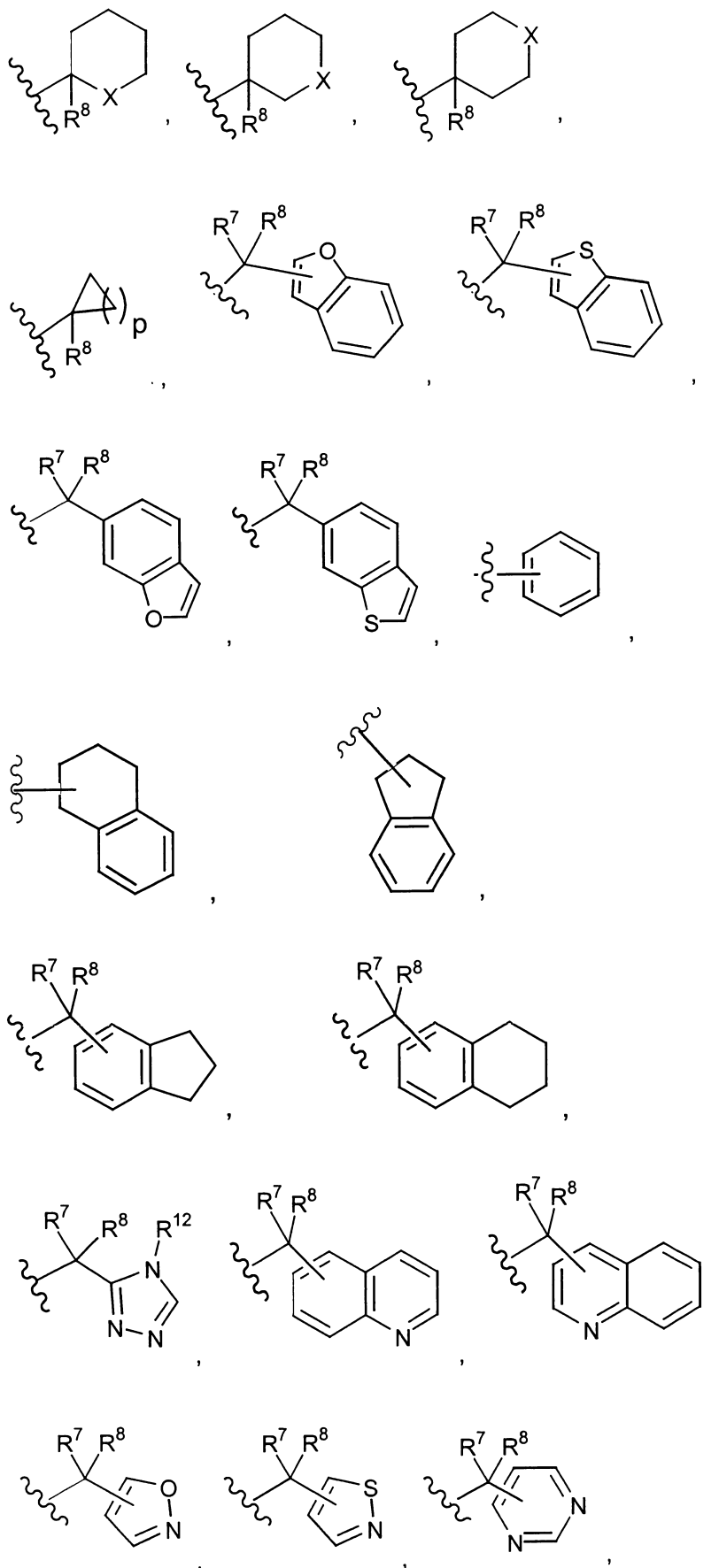


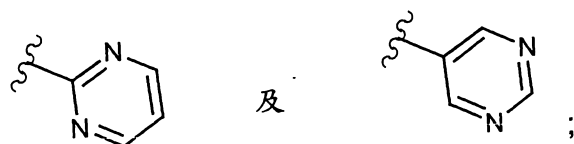
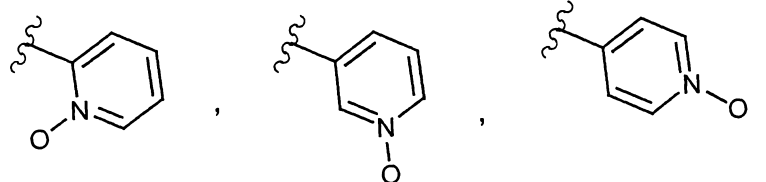
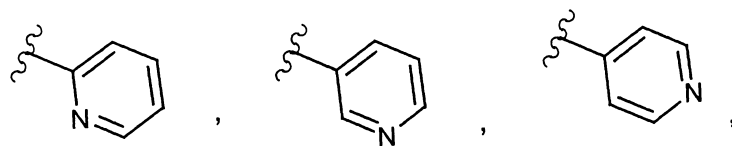
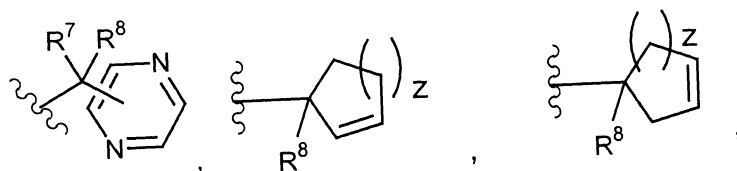
及其藥學上可接受之鹽，其中：

A係選自包括：

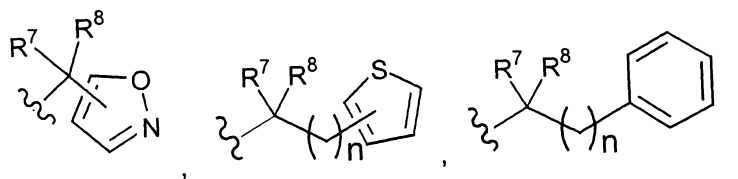
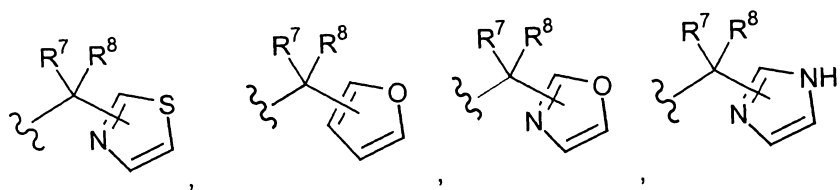
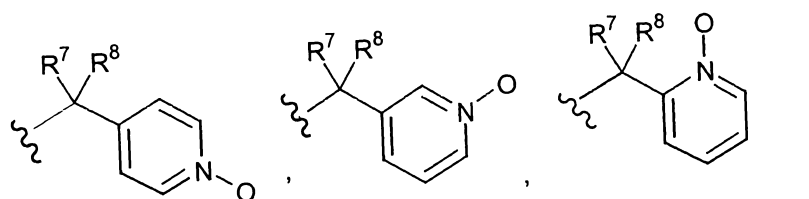
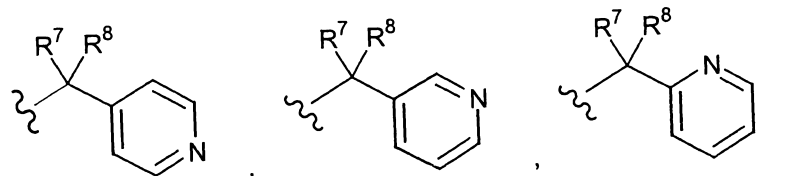
(1)

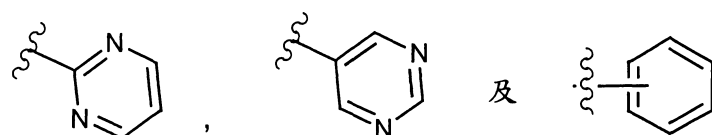
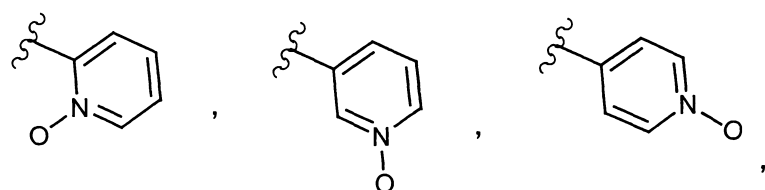
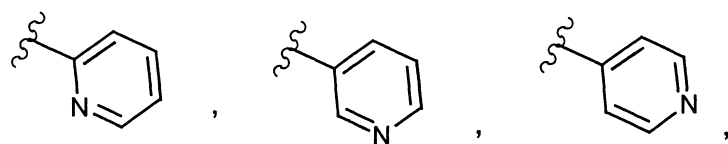
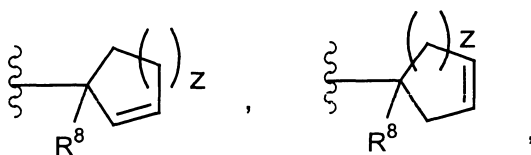
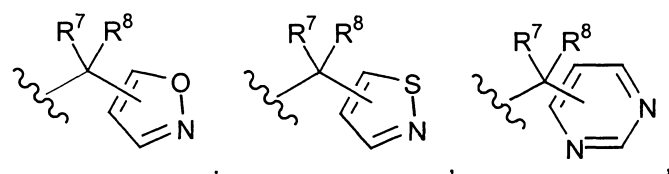
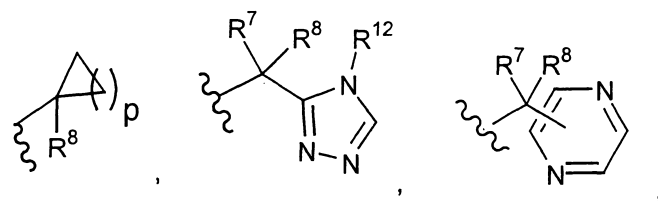
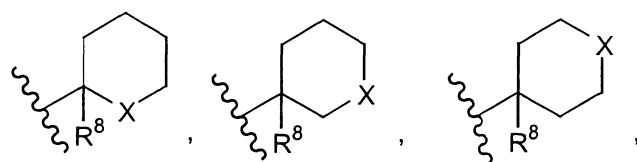






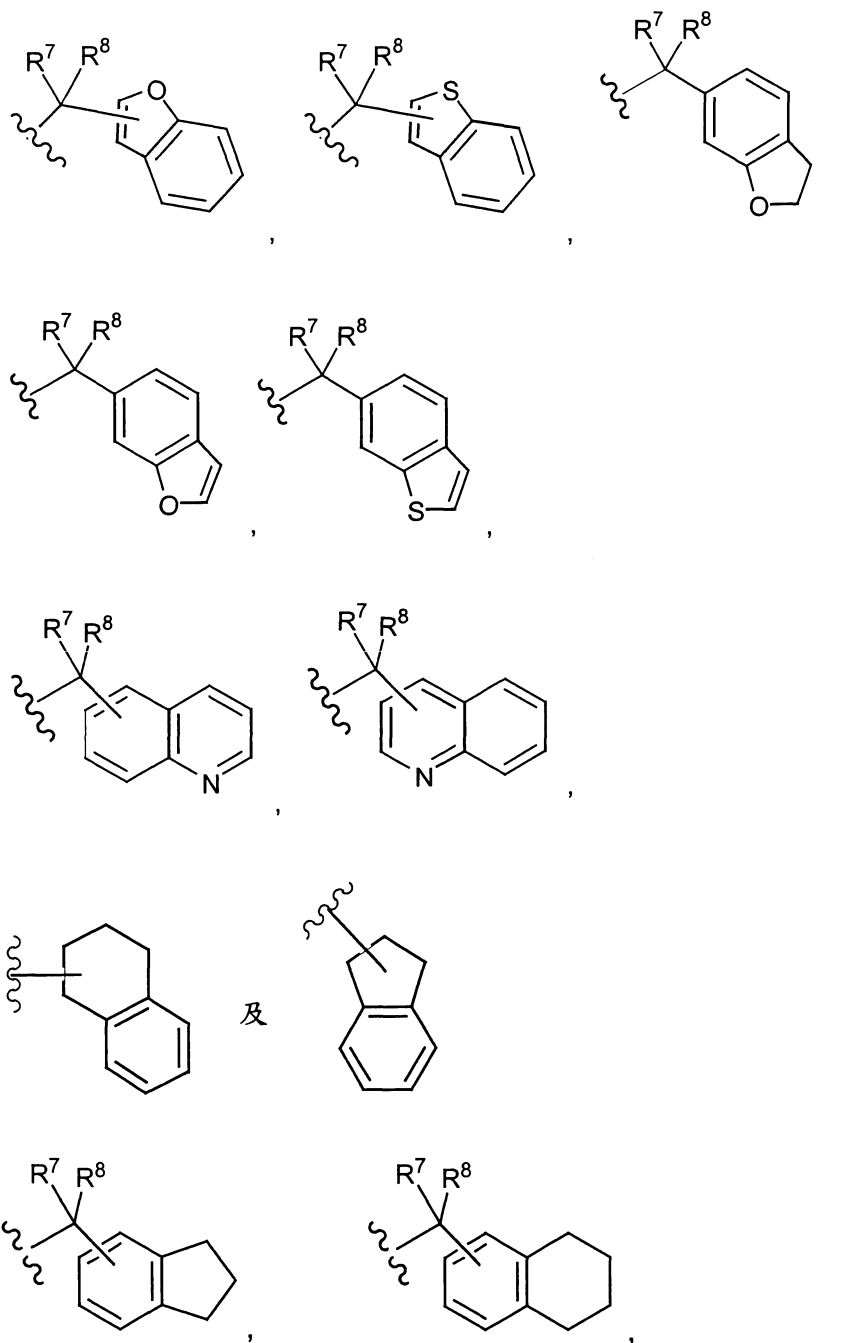
(2)





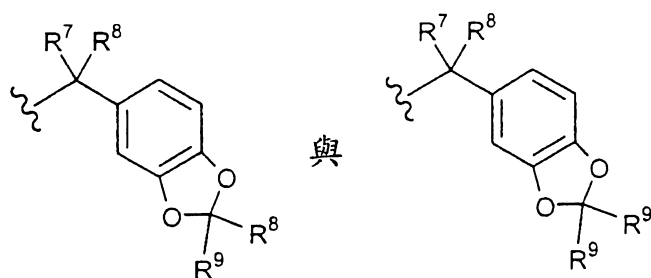
其中該A基團之上述環係被1至6個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；

(3)



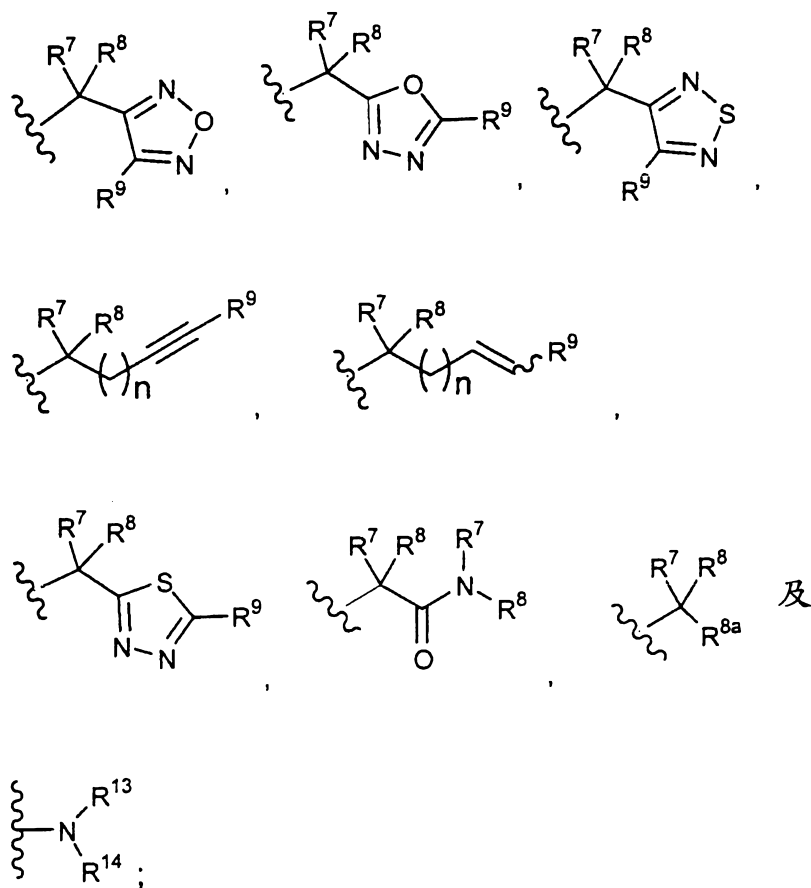
其中該A基團之上述環之一或兩個係被1至6個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；

(4)

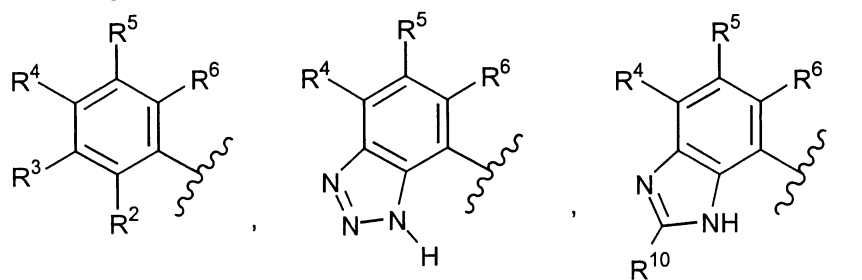


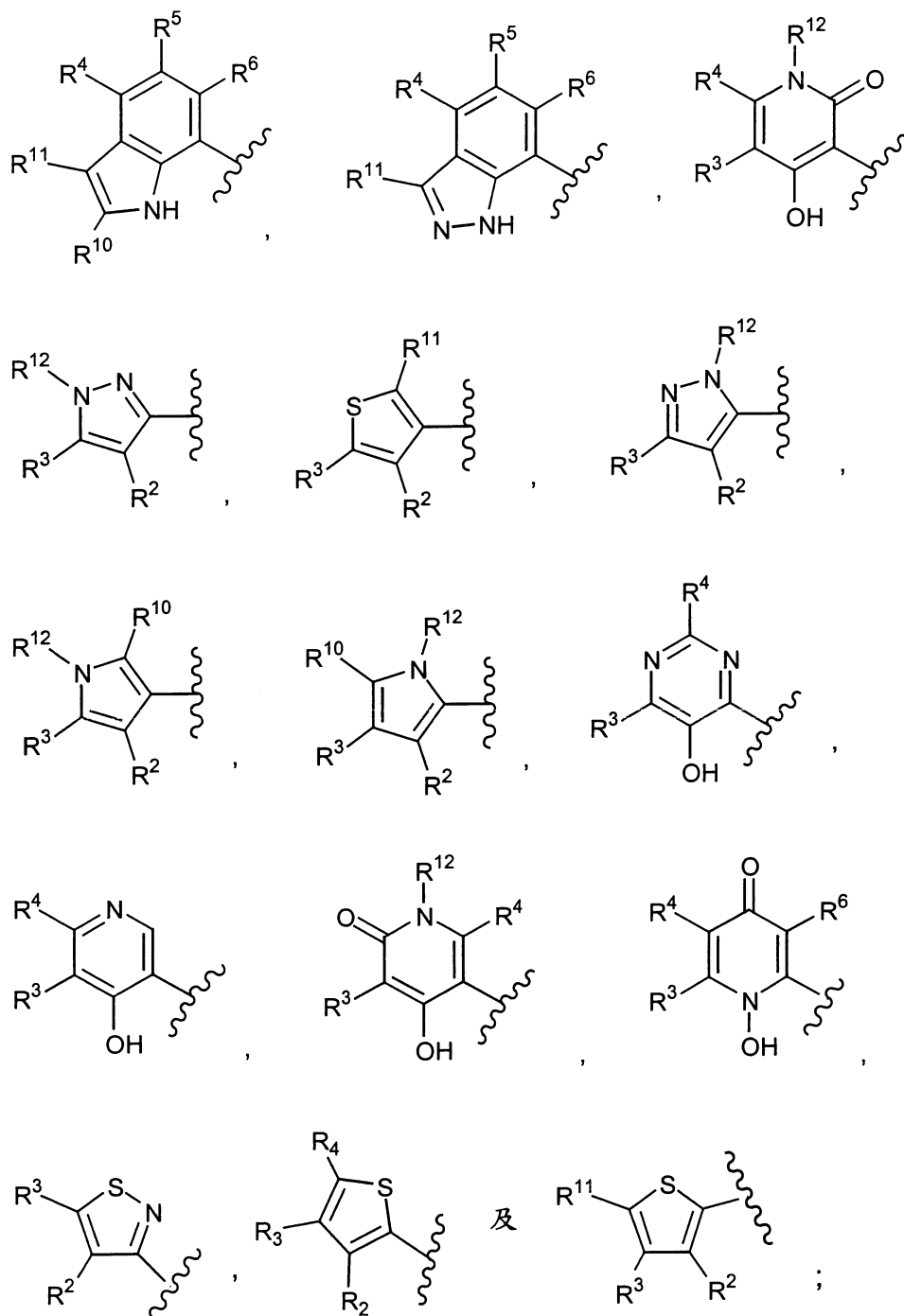
其中該A基團之上述苯環係被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自包括： R^9 基團；及

(5)



B係選自包括





n 為 0 至 6；

p 為 1 至 5；

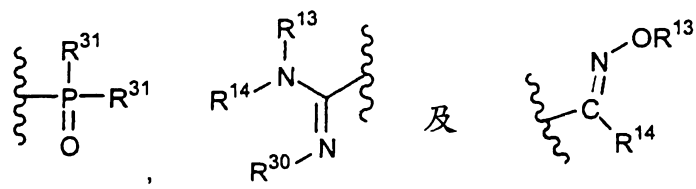
X 為 O、 NR^{18} 或 S；

Z 為 1 至 3；

R^2 係選自包括：氫、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、

-NHC(O)R¹³、-NHSO₂NR¹³R¹⁴、-NHSO₂R¹³、-NR¹³R¹⁴、
-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)NHR¹³、-C(O)NR¹³OH、-S(O₂)OH、
-OC(O)R¹³、未經取代之雜環族酸性官能基與經取代之雜環
族酸性官能基；其中有1至6個取代基在該經取代之雜環
族酸性官能基上，各取代基係獨立選自包括：R⁹基團；

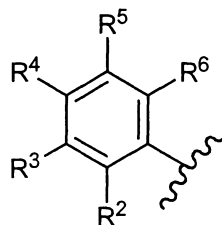
各R³與R⁴係獨立選自包括：氫、氰基、鹵素、烷基、烷
氧基，被1至4個烷基取代之環烷基，其中各烷基係獨立
經選擇，未經取代之環烷基、被1至4個烷基取代之環烷
基-OH、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NHR¹⁷、
-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴
、-SO_(t)R¹³、-C(O)NR¹³OR¹⁴、未經取代或經取代之芳基、
未經取代或經取代之雜芳基、



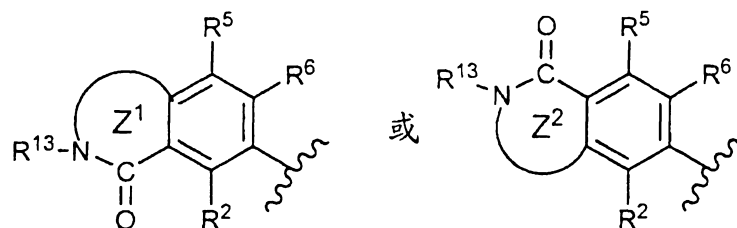
其中有1至6個取代基在該經取代之芳基上，且各取代基
係獨立選自包括：R⁹基團；且

其中有1至6個取代基在該經取代之雜芳基上，且各取代
基係獨立選自包括：R⁹基團；或

R³與R⁴和彼等在苯基B取代基中所結合之碳原子一起
採用



係形成下式稠合環：



其中 Z¹ 或 Z² 係為未經取代或經取代之飽和雜環 (較佳為 4 至 7 員雜環)，該環 Z¹ 或 Z² 視情況含有一個其他雜原子，選自包括：O、S 及 NR¹⁸；其中有 1 至 3 個取代基在該環 Z¹ 或 Z² 上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹⁶、-SO_tNR¹⁵R¹⁶、-C(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵，其條件是 R¹⁵ 不為 H、-NHC(O)NR¹⁵R¹⁶、-NHC(O)OR¹⁵、鹵素及雜環烯基；

各 R⁵ 與 R⁶ 為相同或不同，且獨立選自包括氫、鹵素、烷基、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_(t)NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³OR¹⁴、氰基、未經取代或經取代之芳基及未經取代或經取代之雜芳基；

其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之芳基上，且各取代基係獨立選自包括：R⁹ 基團；且

其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之雜芳基上，且各取代基係獨立選自包括：R⁹ 基團；

各 R⁷ 與 R⁸ 係獨立選自包括：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳

基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、炔基、烯基及環烯基；且其中有一或多個取代基在該經取代之 R^7 與 R^8 基團上，其中各取代基係獨立選自包括：

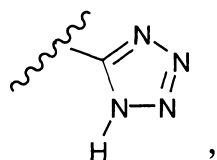
- a) 鹵素，
- b) $-\text{CF}_3$ ，
- c) $-\text{COR}^{13}$ ，
- d) $-\text{OR}^{13}$ ，
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- f) $-\text{NO}_2$ ，
- g) $-\text{CN}$ ，
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ，
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ ，其中各烷基係獨立經選擇，
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ ，其中各烷基係獨立經選擇，
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ ，其中各 R^{13} 係獨立經選擇，
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ，
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- R) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，及
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

(氟烷基為被鹵素取代之烷基之一項非限制性實例)；

R^{8a} 係選自包括：氫、烷基、環烷基及環烷基烷基；

各 R^9 係獨立選自包括：

- a) $-R^{13}$,
- b) 鹵素 ,
- c) $-CF_3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$,
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2R^{13}$,
- l) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- k) $-NR^{13}COR^{14}$,
- l) $-CONR^{13}R^{14}$,
- m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,
- n) $-CO_2R^{13}$,
- o)



- p) 被一或多個 $-OH$ 基取代之烷基 ,
- q) 被一或多個 $-NR^{13}R^{14}$ 取代之烷基 , 及
- r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$;

各 R^{10} 與 R^{11} 係獨立選自包括 R^{13} 、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

$-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(\text{t})}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及氰基；

R^{12} 係選自包括：氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基及未經取代或經取代之雜芳烷基；其中有1至6個取代基在經取代之 R^{12} 基團上，且各取代基係獨立選自包括： R^9 基團；

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之氰基烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之氰環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、未經取代或經取代之雜環族、未經取代或經取代之氰烷基及未經取代或經取代之雜環烷基烷基(其中"雜環烷基"係意謂雜環族)；其中有1至6個取代基在該經取代之 R^{13} 與 R^{14} 基團上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氰烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、鹵素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為H；且其條件是，對於經取代之氰基烷基與經取代之氰環烷基部份基團

而言，氟基所結合之碳原子，並未亦已對該碳原子結合一種取代基，選自包括： $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$ 、鹵素及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ；或

R^{13} 與 R^{14} 和其在基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 與 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 中所連接之氮一起採用，係形成未經取代或經取代之飽和雜環，該環視情況含有一個其他雜原子，選自包括： O 、 S 及 NR^{18} ；其中有1至3個取代基在經取代之環狀 R^{13} 與 R^{14} 基團上，且各取代基係獨立選自包括： CN 、烷基、氟基烷基、芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、烷氧烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、氟環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ （其條件是 R^{15} 不為 H ）、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、鹵素及雜環烯基；且其條件是氟基所結合之碳原子，並未亦已對該碳原子結合一種取代基，選自包括：羥基、烷氧基、胺基、鹵素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ；

各 R^{15} 與 R^{16} 係獨立選自包括： H 、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基；

R^{17} 係選自包括： $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 環烷基及 $-\text{SO}_2$ 雜芳基；

R^{18} 係選自包括： H 、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；

各 R^{19} 與 R^{20} 係獨立選自包括：烷基、芳基及雜芳基；

R^{30} 係選自包括：烷基、環烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件是 R^{15} 不為 H ；

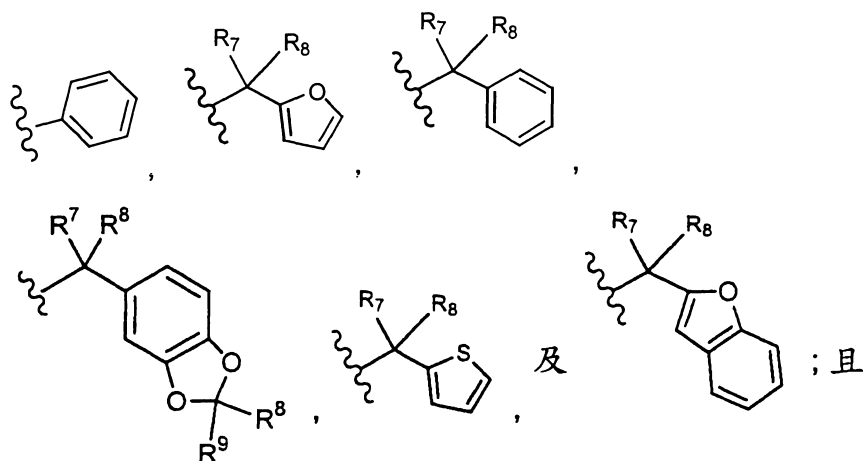
各 R^{31} 係獨立選自包括：未經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基及未經取代或經取代之環烷基；其中有 1 至 6 個取代基在該經取代之 R^{31} 基團上，且各取代基係獨立選自包括：烷基、鹵素及 $-CF_3$ ；

各 R^{40} 係獨立選自包括：H、烷基及環烷基；且

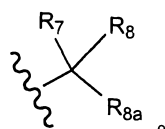
t 為 0、1 或 2。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 A 係選自包括：

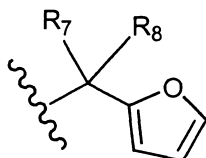
(1) 未經取代或經取代：



(2)

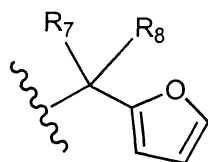


3. 如請求項 1 之化合物，其中取代基 A 為：



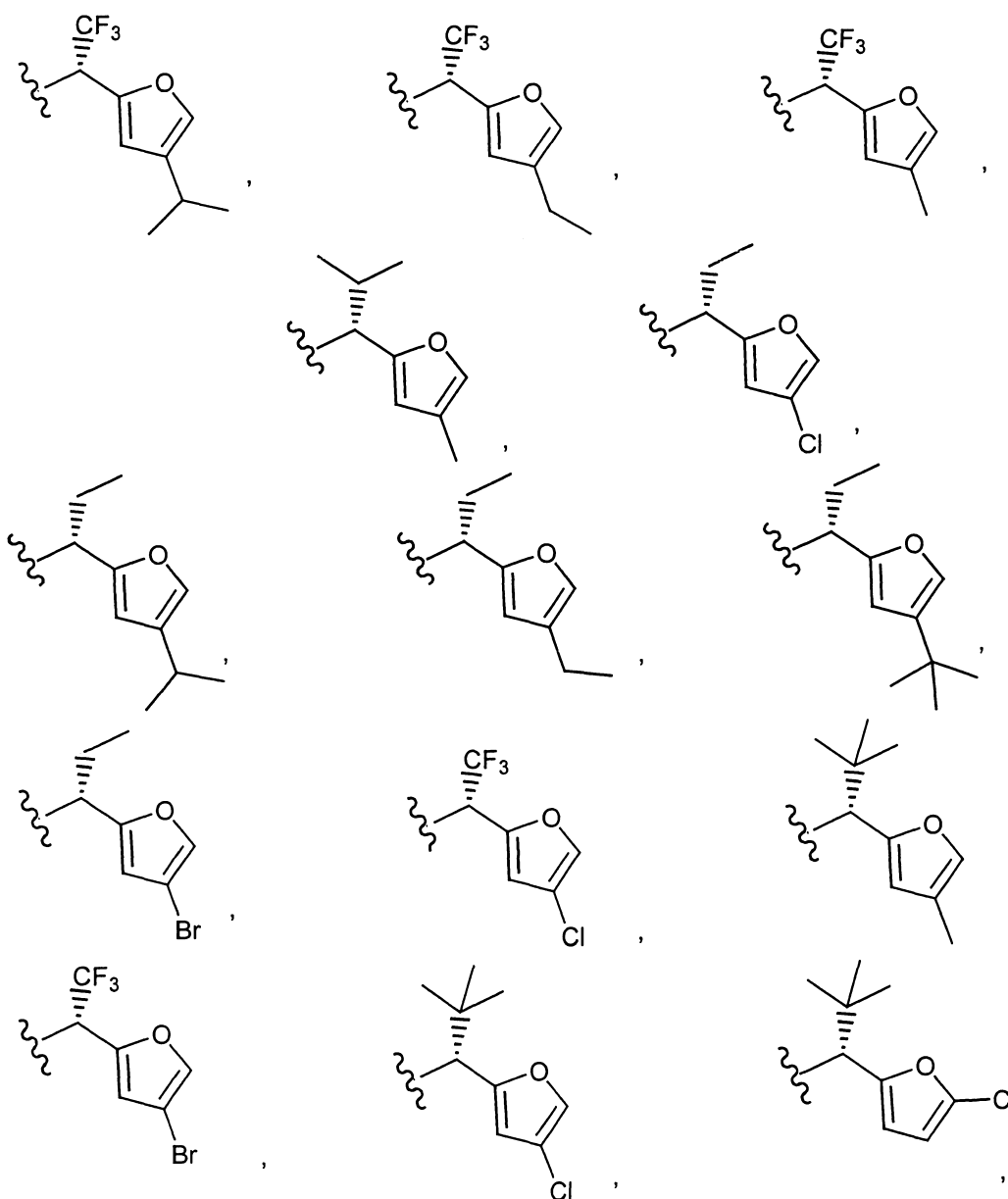
其中呋喃環為未經取代，或被 1 或 2 個烷基取代，其中各烷基係獨立經選擇， R^7 係選自包括： $-CF_3$ 、烷基及環烷基，且 R^8 為 H。

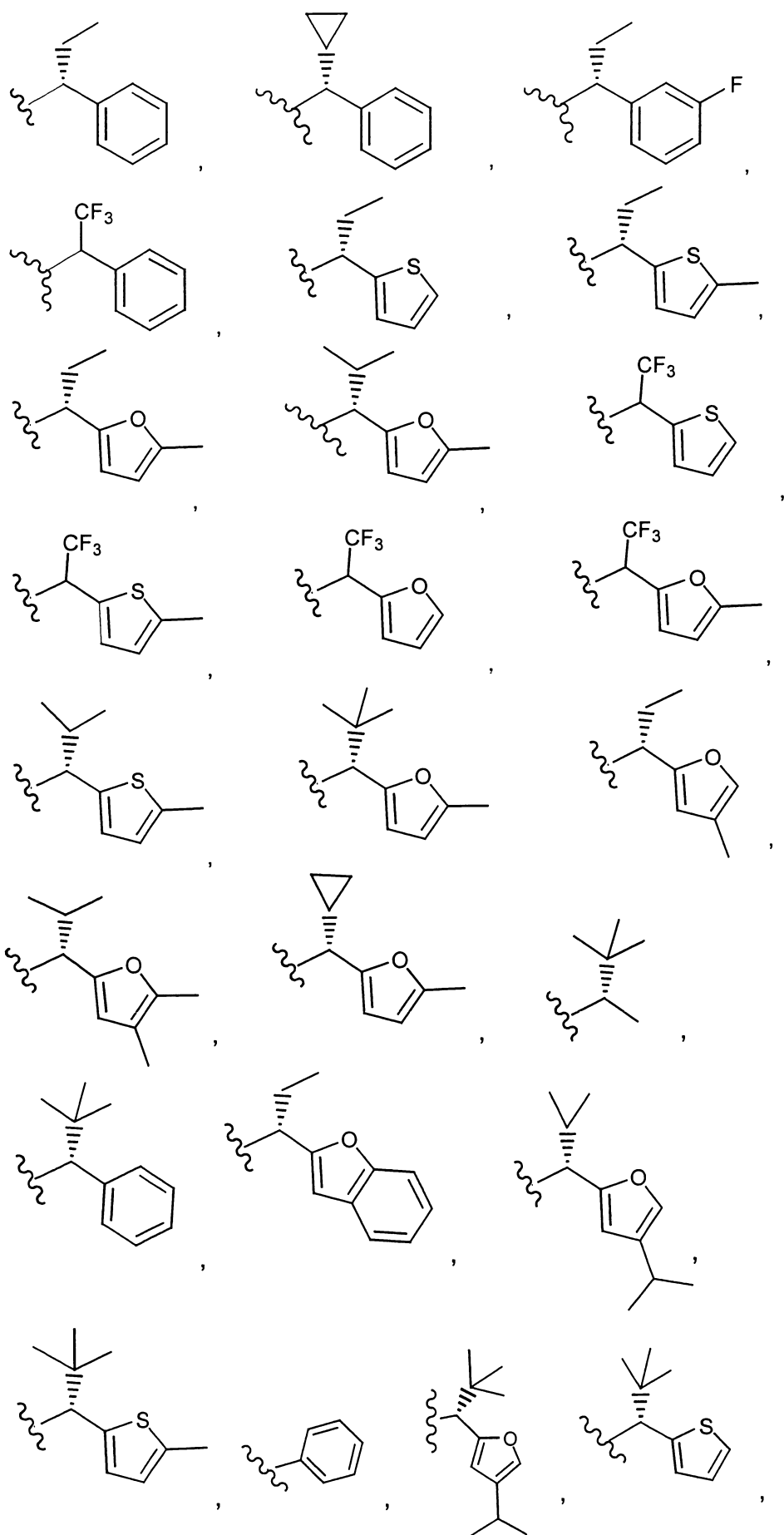
4. 如請求項 1 之化合物，其中取代基 A 為：

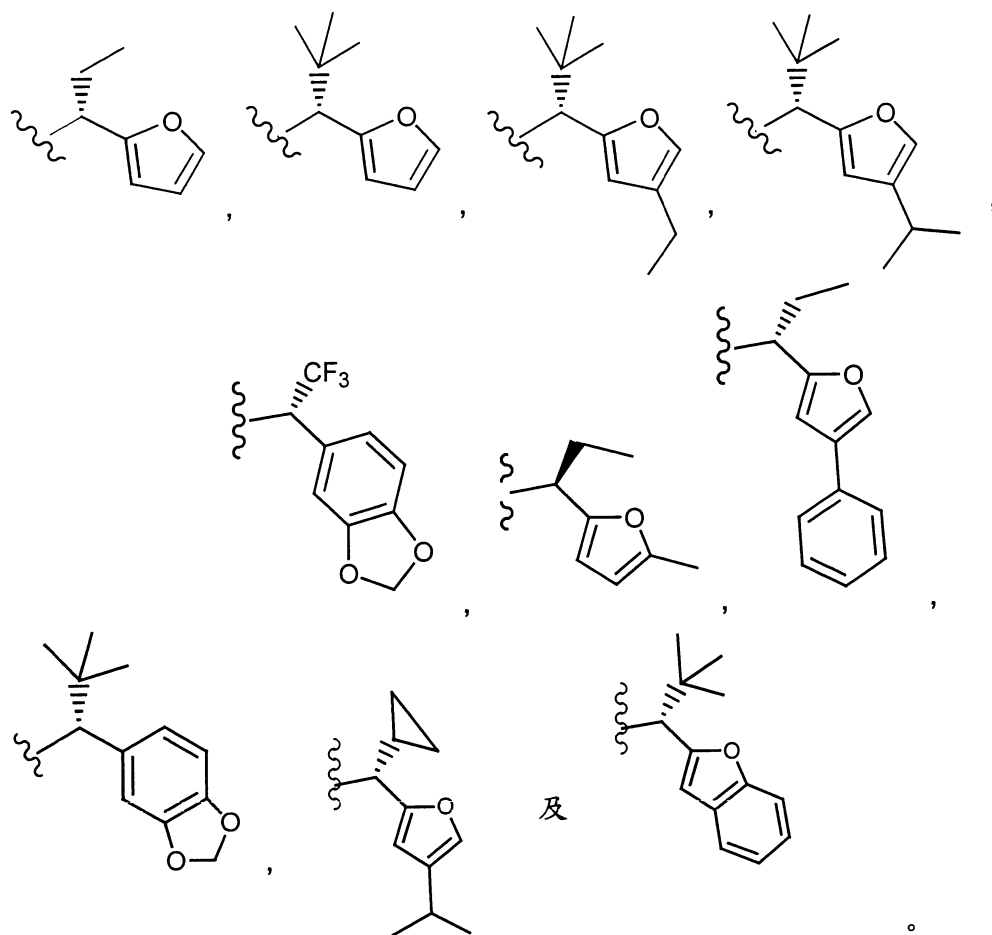


其中呋喃環係被1或2個獨立選自包括甲基、乙基及異丙基之烷基取代， R^7 係選自包括：乙基、異丙基及第三-丁基，且 R^8 為H。

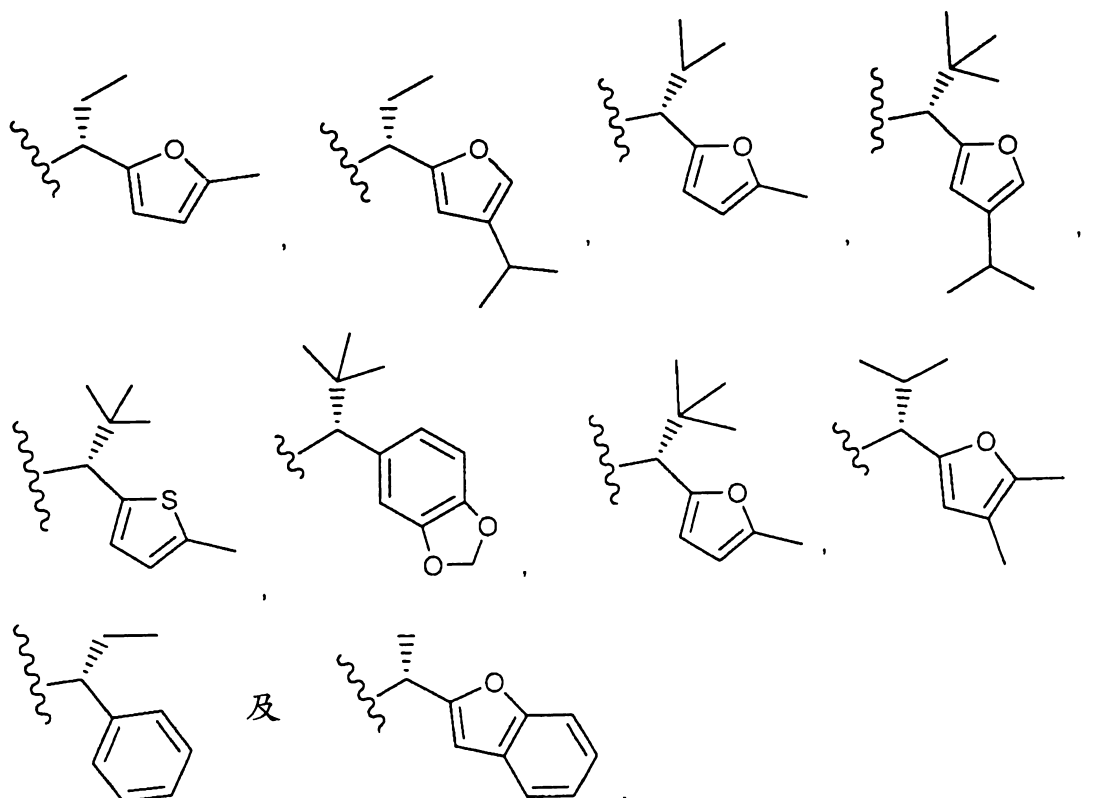
5. 如請求項1之化合物，其中A係選自包括：



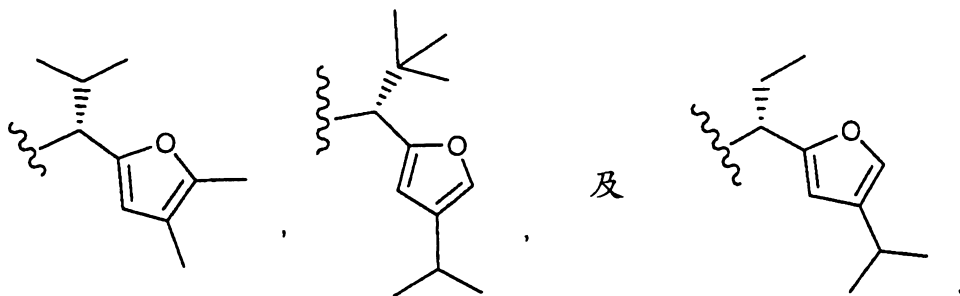




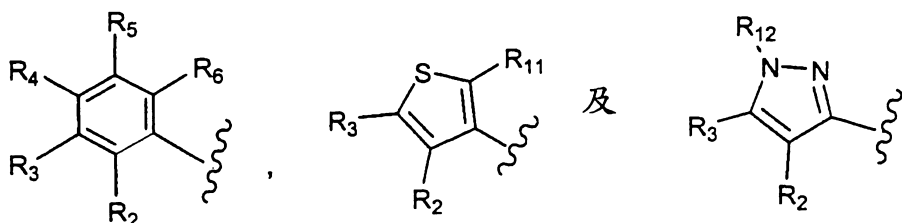
6. 如請求項1之化合物，其中A係選自包括：



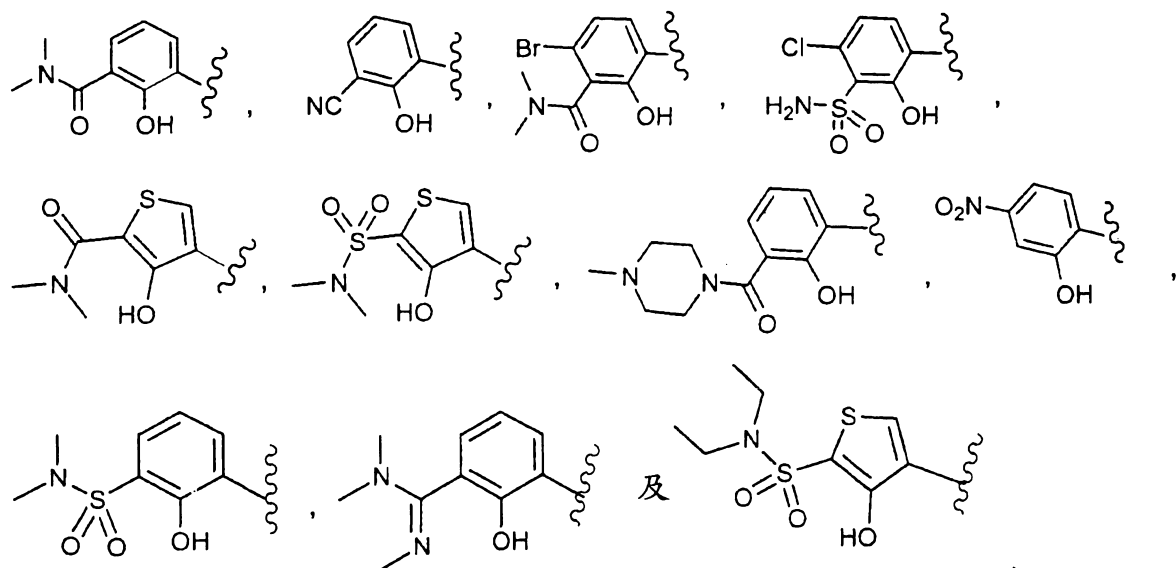
7. 如請求項1之化合物，其中取代基A係選自包括：



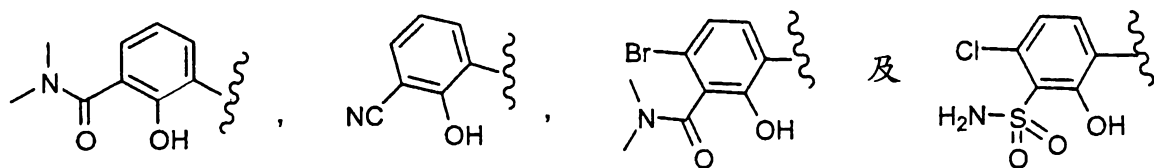
8. 如請求項1之化合物，其中B係選自包括：



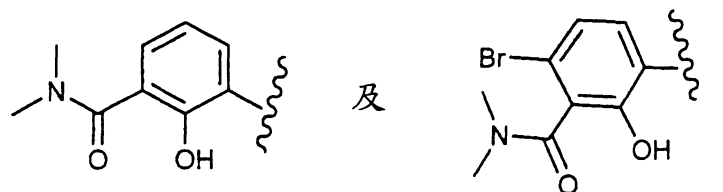
9. 如請求項1之化合物，其中B係選自包括：



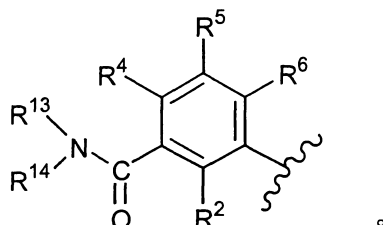
10. 如請求項1之化合物，其中B係選自包括：



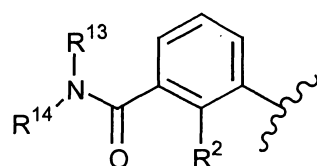
11. 如請求項1之化合物，其中B係選自包括：



12. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為

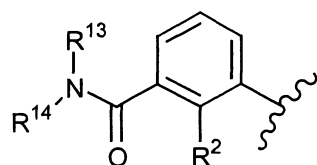


13. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



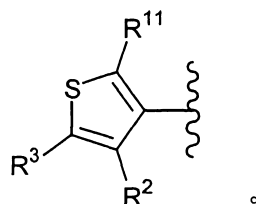
其中 R^2 為 -OH。

14. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



其中 R^2 為 -OH，且 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與烷基。

15. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為



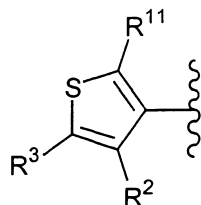
16. 如請求項 15 之化合物，其中 R^{11} 為 H。

17. 如請求項 16 之化合物，其中 R^2 為 -OH。

18. 如請求項 17 之化合物，其中 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 。

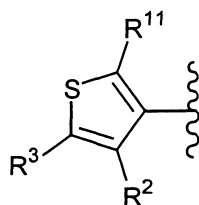
19. 如請求項 17 之化合物，其中 R^3 為 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 。

20. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



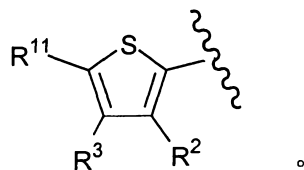
其中 R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H 或 甲基，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係獨立選自包括：H、烷基、未經取代之環烷基、經取代之環烷基、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基。

21. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



其中 R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H 或 甲基，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係獨立選自包括 H、烷基、未經取代之環烷基及經取代之環烷基。

22. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



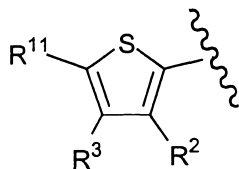
23. 如請求項 22 之化合物，其中 R¹¹ 為 H。

24. 如請求項 23 之化合物，其中 R² 為 -OH。

25. 如請求項 24 之化合物，其中 R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴。

26. 如請求項 24 之化合物，其中 R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴。

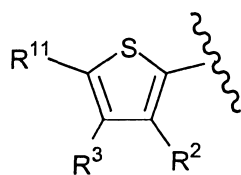
27. 如請求項 1 之化合物，其中 B 為：



其中 R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係

獨立選自包括：H、烷基、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基。

28. 如請求項1之化合物，其中B為：

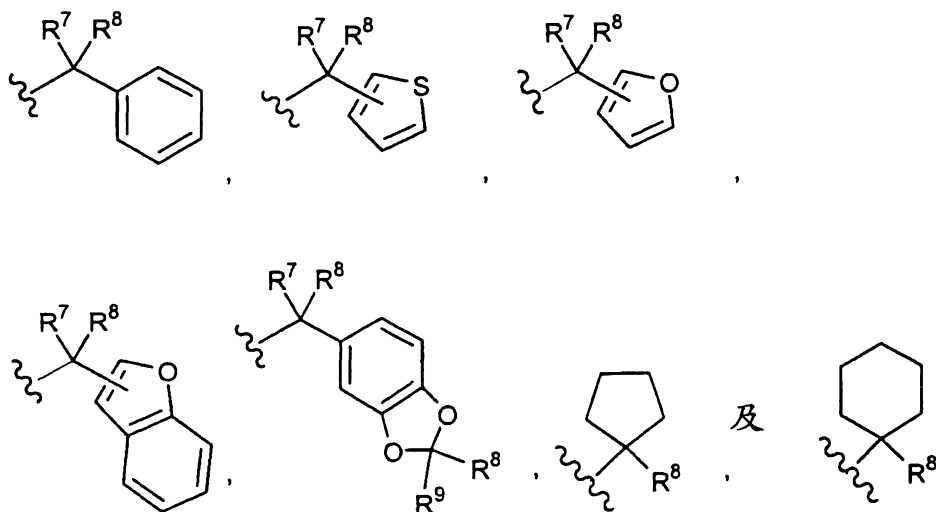


其中 R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴，R¹¹ 為 H，且 R¹³ 與 R¹⁴ 係獨立選自包括 H 與烷基。

29. 如請求項1之化合物，其中：

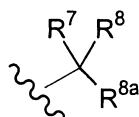
(1) 式 IA 中之取代基 A 係選自包括：

(a)



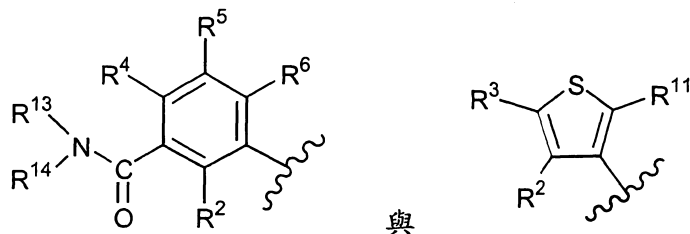
其中上述環係為未經取代，或上述環係被1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括：F、Cl、Br、烷基、環烷基及 -CF₃；R⁷ 係選自包括：H、-CF₃、-CF₂CH₃、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R⁸ 為 H；與

(b)



其中 R^7 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三-丁基；且 R^8 為 H；及 R^{8a} 係如請求項 1 中之定義；

(2) 式 IA 中之取代基 B 係選自包括：



其中：

R^2 係選自包括：H、OH、 $-\text{NHC(O)}R^{13}$ 及 $-\text{NHSO}_2R^{13}$ ；

R^3 係選自包括： $-\text{C(O)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氟基及 $-\text{SO}_2R^{13}$ ；

R^4 係選自包括：H、 $-\text{NO}_2$ 、氟基、烷基、鹵素及 $-\text{CF}_3$ ；

R^5 係選自包括：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氟基；

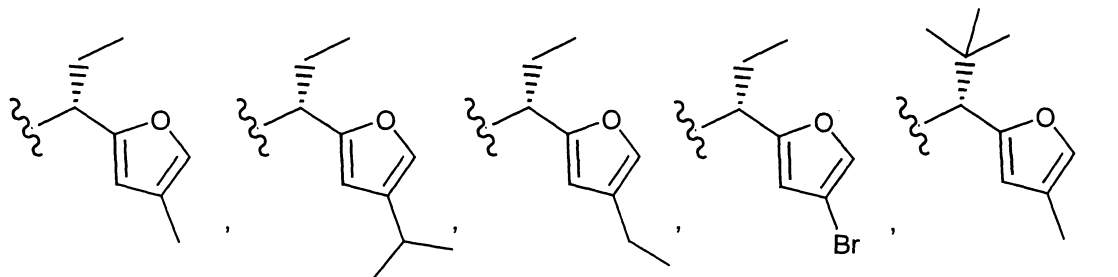
R^6 係選自包括：H、烷基及 $-\text{CF}_3$ ；

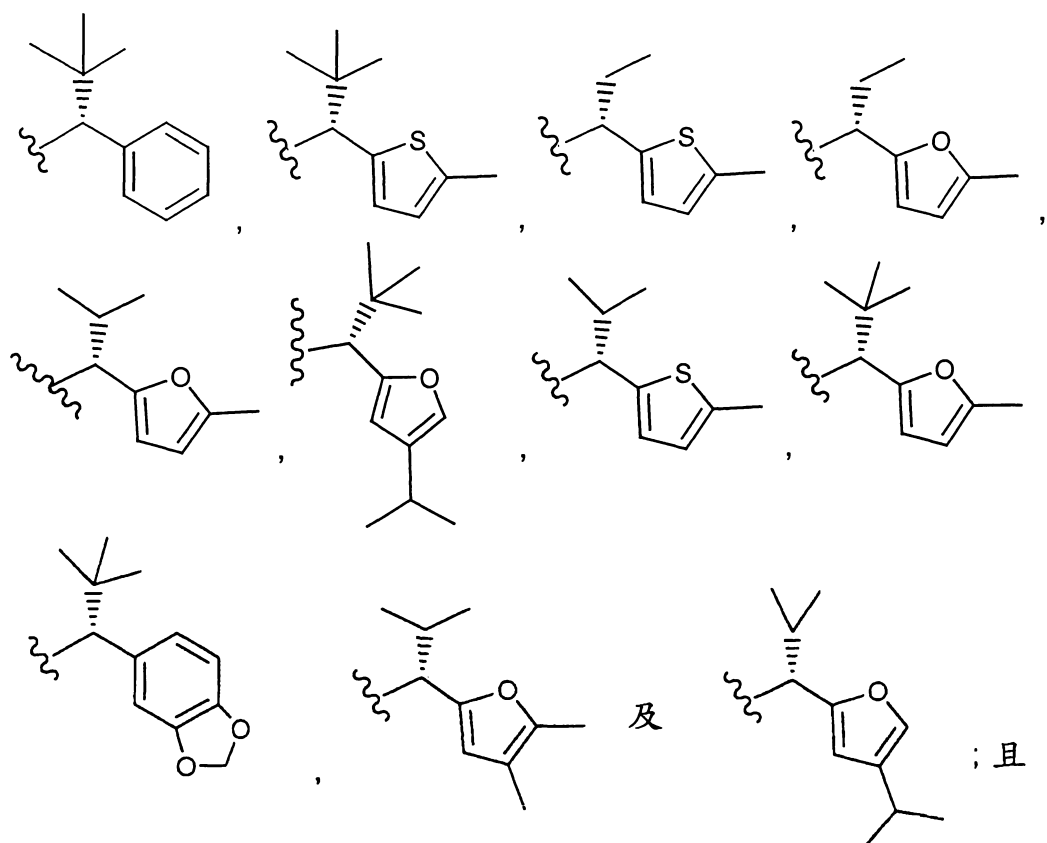
R^{11} 係選自包括：H、鹵素及烷基；且

各 R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括：H、未經取代之烷基。

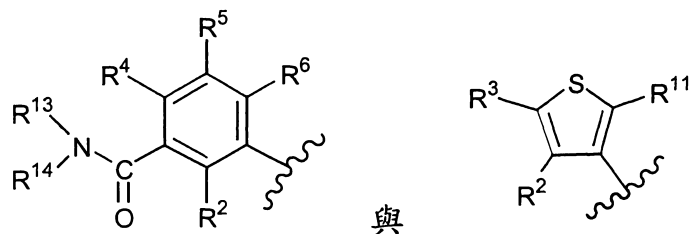
30. 如請求項 1 之化合物，其中：

(1) 式 IA 中之取代基 A 係選自包括：





(2) 式 IA 中之取代基 B 係選自包括：



其中：

R^2 為 $-OH$ ；

R^3 係選自包括： $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 與 $-CONR^{13}R^{14}$ ；

R^4 係選自包括： H 、 Br 、 $-CH_3$ 、乙基及 $-CF_3$ ；

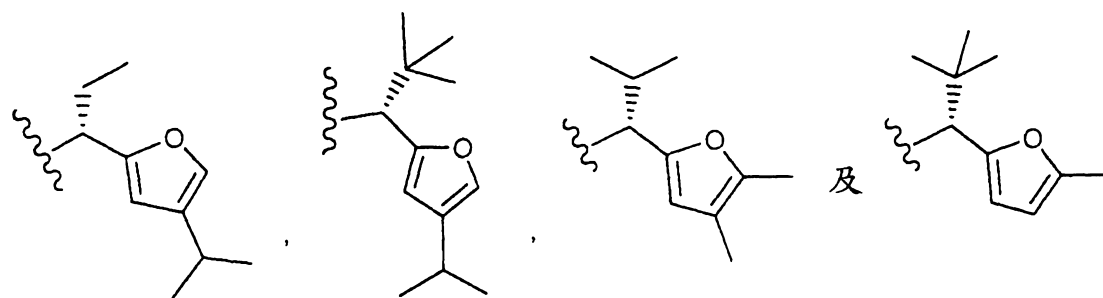
R^5 係選自包括： H 與 氰基；

R^6 係選自包括： H 、 $-CH_3$ 及 $-CF_3$ ；

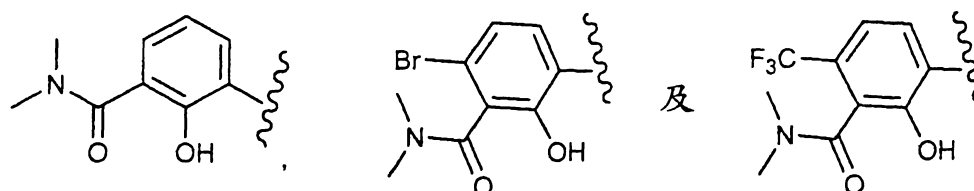
R^{11} 為 H ；且

R^{13} 與 R^{14} 係獨立選自包括 H 與 甲基。

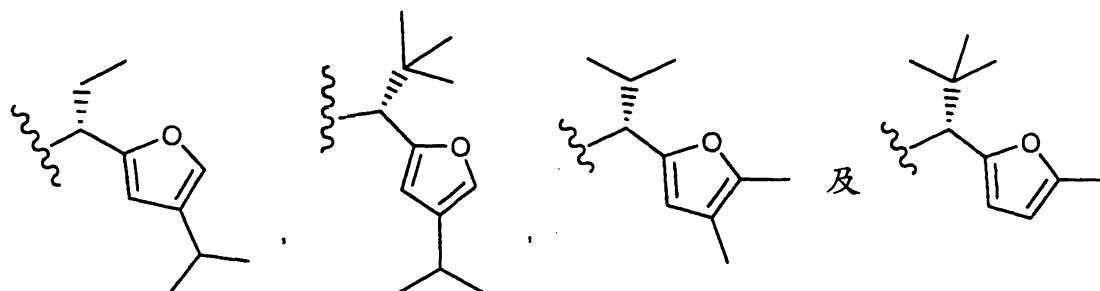
31. 如請求項 1 之化合物，其中取代基 A 係選自包括：



而取代基B係選自包括：



32. 如請求項1之化合物，其中取代基A係選自包括：



而取代基B係選自包括：



33. 一種如請求項1至32中任一項之化合物之藥學上可接受鹽。

34. 一種如請求項1至32中任一項之化合物之鈉鹽。

35. 一種如請求項1至32中任一項之化合物之鈣鹽。

36. 如請求項1之化合物，其係選自包括實例1, 2-4, 6-35, 100-105, 107, 108, 110, 111, 112, 114-116, 118-132, 134-145, 148, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 300-389, 500-639, 700-787及900-987之最後化合物，及其

藥學上可接受之鹽。

37. 如請求項1之化合物，其係選自包括實例1, 6, 8, 110, 111, 112, 114, 122, 120, 123, 124, 129, 130, 131, 142, 144, 145, 300, 305, 306, 307, 313, 316, 317, 318, 323, 324, 327, 328, 329, 334, 335, 338, 339, 340, 349, 350, 351, 359, 360, 361, 362, 364, 370, 372, 373, 374, 381, 544, 545, 546, 548, 558, 559, 560, 561, 562, 572, 708, 718, 719, 721, 732, 754, 774, 784, 928, 930, 931, 939, 942, 941, 950, 952之最後化合物，及其藥學上可接受之鹽。
38. 如請求項1之化合物，其係選自包括實例1, 6, 8, 114, 120, 123, 129, 131, 300, 305, 306, 307, 316, 317, 318, 323, 327, 328, 329, 334, 359, 360, 361, 370, 372, 373, 374, 544, 545, 546, 548, 558, 559, 560, 561, 562, 928, 930, 931, 939, 942, 941, 950, 952之最後化合物，及其藥學上可接受之鹽。
39. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例1之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。
40. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例6之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。
41. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例8之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。
42. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例120之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。
43. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例131之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。
44. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例545之最後化合

物，或其藥學上可接受之鹽。

45. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例561之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

46. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例928之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

47. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例930之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

48. 如請求項1之化合物，其中該化合物為實例931之最後化合物，或其藥學上可接受之鹽。

49. 如請求項1至32及36至48中任一項之化合物，其係呈經單離且純形式。

50. 如請求項33之藥學上可接受鹽，其係呈經單離且純形式。

51. 如請求項34之鈉鹽，其係呈經單離且純形式。

52. 如請求項35之鈣鹽，其係呈經單離且純形式。

53. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至32及36至48中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，且併用藥學上可接受之載劑。

54. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至32及36至48中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，與至少一種用於治療趨化激素所媒介疾病之其他藥劑、藥物、抗體及/或抑制劑，且併用藥學上可接受之載劑。

55. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係治療趨化激素所媒介之疾病。

56. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症。
57. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種抗癌劑，選自包括：(a)微管影響劑，(b)抗贅瘤劑，(c)抗血管生成劑，或(d)VEGF受體激酶抑制劑，(e)抵抗VEGF受體之抗體，(f)干擾素，及g)放射，以治療癌症。
58. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種抗贅瘤劑，選自包括：真西塔賓(gemcitabine)、培克裡他索(paclitaxel)、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、天莫洛醯胺(temozolomide)及長春新鹼，以治療癌症。
59. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，供同時或相繼與微管影響劑用於治療癌症。
60. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，供同時或相繼與(b)至少一種藥劑選自包括：(1)抗贅瘤劑，(2)微管影響劑，及(3)抗血管生成劑，用於治療癌症。
61. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制血管生成。
62. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物

或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療血管生成眼部疾病。

63. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療選自包括以下之疾病或症狀：疼痛、急性發炎、慢性發炎、風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應、同種移植排斥、瘧疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏肉瘤有關聯病毒、腦膜炎、膽囊纖維變性、早產、咳嗽、瘙癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道

高回應性、枝氣管擴張、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎、慢性枝氣管炎、肺性心臟病、呼吸困難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析 (CAPD) 有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療、齒周膜炎、癌症、移植物再灌注損傷、早期移植排斥、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、自身免疫耳聾、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、大泡型類天疱瘡、慢性同種移植脈管病、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、肝硬化、肺性心臟病、冷凝球蛋白尿症、皮肌炎、糖尿病、藥物所引致之自身免疫性、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、Goodpasture 氏徵候簇、格雷武司氏病、Gullain-Barre 疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、贅垂物、自發性血小板紫斑病、間質性膀胱炎、幼年關節炎、Langerhan 氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、重症肌無力、脊髓發育不良徵候簇、心肌炎、肌炎、神經病、腎炎徵候簇、視神經炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、感染後自身免疫性、原發性膽硬化、反應性關節炎、

關節黏連脊椎炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、再灌注損傷、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、葡萄膜炎、脈管炎徵候簇及白斑病。

64. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療趨化激素所媒介之疾病或症狀，且併用至少一種可用於治療趨化激素所媒介疾病之其他藥劑。

65. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種其他藥劑，選自包括：

- a) 改善疾病之抗風濕藥物；
- b) 非類固醇消炎藥物；
- c) COX-2選擇性抑制劑；
- d) COX-1抑制劑；
- e) 免疫抑制劑；
- f) 類固醇；
- g) 生物回應改變劑；及
- h) 可用於治療趨化激素所媒介疾病之其他消炎劑或治療劑，

以治療趨化激素所媒介之疾病或症狀。

66. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至

少一種化合物，選自包括：類皮質糖、5-脂肪氧化酶抑制劑、 β -2腎上腺素受體催動劑、蠅蕈鹼M1拮抗劑、蠅蕈鹼M3拮抗劑、蠅蕈鹼M2催動劑、NK3拮抗劑、LTB4拮抗劑、半胱胺鹽基白三烯素拮抗劑、枝氣管擴張藥、PDE4抑制劑、PDE抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、MMP抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、磷脂酶D抑制劑、組織胺H1拮抗劑、組織胺H3拮抗劑、多巴胺催動劑、腺苷A2催動劑、NK1與NK2拮抗劑、GABA-b催動劑、感受傷害素催動劑、祛痰藥、黏多糖分解劑、解除充血劑、抗氧化劑、抗-IL-8抗體、抗-IL-5抗體、抗-IgE抗體、抗-TNF抗體、IL-10、黏連分子抑制劑及生長激素，以治療肺病。

67. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括葛拉提拉莫(glatiramer)醋酸鹽、類皮質糖、胺甲喋呤、偶氮硫普林(azothioprine)、絲裂黃酮(mitoxantrone)

、趨化激素抑制劑及CB2-選擇劑，以治療多發性硬化。

68. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括：胺甲喋呤、環孢素、列弗尼醯胺(leflunimide)

、硫酸沙吡(sulfasalazine)、 β -美塞松、 β -干擾素、葛拉提拉莫(glatiramer)醋酸鹽及潑尼松，以治療多發性硬化。

69. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物

或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療風濕性關節炎。

70. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括COX-2抑制劑、COX抑制劑、免疫抑制劑、類固醇、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、類皮質糖、趨化激素抑制劑、CB2-選擇性抑制劑及用於治療風濕性關節炎所需要之其他種類化合物，以治療風濕性關節炎。

71. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括溶解血栓劑、破壞血小板劑、拮抗劑、抗凝血劑及用於治療風濕性關節炎所需要之其他化合物，以治療風濕性關節炎。

72. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括胰激酶、TPA、阿帖普酶(alteplase)、亞伯西瑪伯(abciximab)、也弗替貝太(eftiibatide)及肝素，以治療中風與心臟再灌注損傷。

73. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種化合物，選自包括免疫抑制劑、類固醇及抗-TNF- α 化合物，以治療牛皮癬。

74. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化

合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療 COPD。

75. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療疼痛。

76. 如請求項 75 之用途，其中該疼痛係與下列有關聯：感覺異常、關節黏連脊椎炎、闌尾炎、自身免疫病症、細菌感染、Behcet 氏徵候簇、破碎骨頭、枝氣管炎、灼傷、黏液囊炎、癌症(包括轉移性癌症)、念珠菌病、心血管症狀、意外傷痛、化學損傷、生產、慢性區域性神經病、克隆氏病、結腸直腸癌、結締組織傷害、結合膜炎、COPD、降低之顱內壓力、牙科程序、皮炎、糖尿病、糖尿病患者之神經病、觸物感痛、月經困難、濕疹、氣腫、發熱、纖維肌痛、胃潰瘍、胃炎、巨細胞動脈炎、齒齦炎、痛風、痛風性關節炎、頭痛、由於腰部刺傷所造成之頭痛、包括偏頭痛之頭痛、單純疱疹病毒感染、HIV、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、痛覺過敏、過敏性、炎性腸疾病、增加之顱內壓力、刺激性腸徵候簇、絕血、幼年關節炎、腎石、腰部椎骨脫位，下背、上背及腰與臀症狀，腰部脊椎關節病、月經痛性痙攣、偏頭痛、少許傷害、多發性硬化、重症肌無力、心肌炎、肌肉勞傷、肌骨症狀、心肌絕血、腎炎徵候簇、神經根部撕除、神經炎、營養不足、眼部與角膜症狀、眼睛畏光、眼部疾病、骨關節炎、耳手術、外耳炎、中耳炎、節結性動脈外層炎、末梢神經病、幻想肢疼痛、多肌炎、疱疹後

神經痛、手術後/外科恢復、胸廓切開術後、牛皮癬關節炎、肺纖維變性、肺水腫、神經根病、反應性關節炎、反射交感性失養症、視網膜炎、視網膜病、風濕熱、風濕性關節炎、肉狀瘤病、坐骨神經痛、硬皮病、鎌狀細胞貧血病、竇房結頭痛、竇炎、脊髓損傷、脊椎關節病、扭傷、中風、游泳者耳朵、腱炎、緊張頭痛、丘腦徵候簇、血栓形成、甲狀腺炎、毒素、外傷性損傷、三叉神經痛、潰瘍性結腸炎、泌尿生殖器症狀、葡萄膜炎、陰道炎、血管疾病、脈管炎、病毒感染及/或傷口癒合。

77. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種藥劑，選自包括：NSAID、COXIB抑制劑、抗抑鬱劑及抗抽搐劑，以治療疼痛。
78. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種NSAID，以治療疼痛。
79. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種COXIB抑制劑，以治療疼痛。
80. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併用至少一種抗抑鬱劑，以治療疼痛。
81. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，其係併

用至少一種抗抽搐劑，以治療疼痛。

82. 如請求項 78 之用途，其中該 NSAID 係選自包括：吡氧胺 (piroxicam)、酮基丙吩 (ketoprofen)、那丙新 (naproxen)、吲哚美薩辛 (indomethacin) 及異丁苯丙酸 (ibuprofen)。
83. 如請求項 79 之用途，其中該 COXIB 抑制劑係選自包括：羅費庫西比 (rofecoxib) 與塞拉庫西比 (celecoxib)。
84. 如請求項 80 之用途，其中該抗抑鬱劑係選自包括：阿米替林 (amitriptyline) 與諾三替林 (nortriptyline)。
85. 如請求項 81 之用途，其中該抗抽搐劑係選自包括：加巴潘亭 (gabapentin)、胺甲醯氮草、普瑞加巴林 (pregabalin) 及拉莫催金 (lamotragine)。
86. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療急性疼痛。
87. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療急性炎性疼痛。
88. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療慢性炎性疼痛。
89. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療神經病原性疼痛。
90. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化

合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療關節炎。

91.一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療骨關節炎。

92.如請求項63之用途，其中該

(a) 同種移植排斥係選自包括急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥，

(b) 早期移植排斥係為急性同種移植排斥，

(c) 自身免疫耳聾係為Meniere氏疾病，

(d) 心肌炎係為病毒心肌炎，

(e) 神經病係選自包括IgA神經病、膜質神經病及自發性神經病，

(f) 自身免疫疾病係為貧血，

(g) 脈管炎徵候簇係選自包括巨細胞動脈炎、Behcet氏疾病及Wegener氏肉芽腫病，及

(h) 疼痛係選自包括：急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病源性疼痛。

93.一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療CXCR1及/或CXCR2所媒介之疾病或症狀，選自包括：疼痛、急性發炎、慢性發炎、風濕性關節炎、牛皮癬、異位性皮炎、氣喘、COPD、成人呼吸道疾病、關節炎、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、

內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、中風、絕血再灌注損傷、腎再灌注損傷、絲球體性腎炎、血栓形成、阿耳滋海默氏疾病、移植對宿主反應、同種移植排斥、瘧疾、急性呼吸困難徵候簇、延遲型過敏性反應、動脈粥瘤硬化、大腦絕血、心臟絕血、骨關節炎、多發性硬化、再狹窄、血管生成、骨質疏鬆症、齒齦炎、呼吸道病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、HIV、卡波西氏肉瘤有關聯病毒、腦膜炎、膽囊纖維變性、早產、咳嗽、瘙癢病、多器官機能障礙、外傷、勞傷、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、疱疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷性腦部傷害、CNS腫瘤、蜘蛛膜下出血、手術後外傷、組織間隙肺炎、過敏性、晶體引致之關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性酒精中毒肝炎、壞死性小腸結腸炎、慢性竇炎、血管生成眼部疾病、眼睛發炎、早產之視網膜病、糖尿病患者之視網膜病、具有較佳潮濕型之斑點變性、角膜新血管生成作用、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食管炎、舌炎、氣流阻塞、氣道高反應性、支氣管擴張、細支氣管炎、閉塞性細支氣管炎、慢性支氣管炎、肺性心臟病、呼吸困難、氣腫、血碳酸過多、高氣脹、血氧過少、氧過多引致之發炎、缺氧、手術肺臟體積減少、肺纖維變性、肺高血壓、右心室肥大、與連續轉移性腹膜滲析(CAPD)有關聯之腹膜炎、粒性細胞艾利希氏病、肉狀瘤病、小氣道疾病、通氣灌注失調、哮喘、感冒、痛風、酒精性肝病、狼瘡、灼傷治療、齒周膜炎、癌症、移植物再灌注損傷及早

期移植排斥。

94. 一種如請求項1至32及36至48中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療CCR7所媒介之疾病或症狀，選自包括：疼痛、急性發炎、慢性發炎、急性同種移植排斥、急性呼吸困難徵候簇、成人呼吸道疾病、氣道反應過敏性、過敏性接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎、簇狀禿髮、阿耳滋海默氏疾病、血管生成眼部疾病、抗磷脂徵候簇、再生障礙性貧血、氣喘、動脈粥瘤硬化、異位性皮炎、自身免疫耳聾、自身免疫溶血徵候簇、自身免疫肝炎、自身免疫神經病、自身免疫卵巢衰竭、自身免疫睪丸炎、自身免疫血小板減少症、細枝氣管炎、閉塞性細枝氣管炎徵候簇、大泡型類天疱瘡、灼傷治療、癌症、大腦絕血、心臟絕血、慢性同種移植排斥、慢性同種移植脈管病、慢性枝氣管炎、慢性炎性髓鞘脫失多神經病、慢性竇炎、肝硬化、CNS脈管炎、COPD、肺性心臟病、克隆氏病、冷凝球蛋白尿症、晶體所引致之關節炎、延遲型過敏性反應、皮膚炎、糖尿病、糖尿病患者之視網膜病、藥物所引致之自身免疫性、呼吸困難、氣腫、後天大泡性表皮鬆懈、子宮內膜組織異位形成、纖維變性疾病、胃炎、絲球體性腎炎、Goodpasture氏徵候簇、移植物對宿主疾病、格雷武司氏病、Gullain-Barre疾病、橋本氏病、肝炎有關聯之自身免疫性、HIV-相關自身免疫徵候簇與血液學病症、氧過多引致之發炎、血碳酸過多、高氣脹、贅垂物、缺氧、自發性血小板紫斑病、炎

性腸疾病、間質性膀胱炎、組織間隙肺炎、幼年關節炎、Langerhan氏細胞組織細胞症、扁平苔蘚、金屬引致之自身免疫性、多發性硬化、重症肌無力、脊髓發育不良徵候簇、心肌炎(包括病毒心肌炎)、肌炎、神經病、腎炎徵候簇、眼睛發炎、視神經炎、骨關節炎、胰腺炎、陣發性夜間血球蛋白尿症、天疱瘡、多肌痛、多肌炎、感染後自身免疫性、肺纖維變性、原發性膽硬化、牛皮癬、瘙癢病、風濕性關節炎、反應性關節炎、關節黏連脊椎炎、牛皮癬關節炎、雷諾氏現象、賴透氏徵候簇、再灌注損傷、再狹窄、肉狀瘤病、鞏膜炎、硬皮病、自身免疫疾病之續發性血液學表象、聚矽氧植入物有關聯之自身免疫疾病、Sjogren氏徵候簇、系統紅斑狼瘡、血小板減少症、血栓形成、橫向脊髓炎、管狀組織間隙腎炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、脈管炎與脈管炎徵候簇及白斑病。

95. 如請求項 93 之用途，其中該：

- (a) 同種移植排斥係選自包括急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥，
- (b) 早期移植排斥係為急性同種移植排斥，
- (c) 自身免疫耳聾係為 Meniere 氏疾病，
- (d) 心肌炎係為病毒心肌炎，
- (e) 神經病係選自包括 IgA 神經病、膜質神經病及自發性神經病，
- (f) 自身免疫疾病係為貧血，
- (g) 脈管炎徵候簇係選自包括巨細胞動脈炎、Behcet

氏疾病及 Wegener 氏肉芽腫病，及

(h) 疼痛係選自包括：急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病原性疼痛。

96. 如請求項 94 之用途，其中該

(a) 同種移植排斥係選自包括急性同種移植排斥與慢性同種移植排斥，

(b) 早期移植排斥係為急性同種移植排斥，

(c) 自身免疫耳聾係為 Meniere 氏疾病，

(d) 心肌炎係為病毒心肌炎，

(e) 神經病係選自包括 IgA 神經病、膜質神經病及自發性神經病，

(f) 自身免疫疾病係為貧血，

(g) 脈管炎徵候簇係選自包括巨細胞動脈炎、Behcet 氏疾病及 Wegener 氏肉芽腫病，及

(h) 疼痛係選自包括：急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛及神經病原性疼痛。

97. 一種如請求項 1 至 32 及 36 至 48 中任一項之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療絞痛。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

