



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I588143 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：098135070

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl. : C07D409/10 (2006.01)

C07D333/10 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/17 美國

61/106,231

2008/10/17 美國

61/106,260

2009/10/14 美國

12/578,934

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

比利時

田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA

CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：菲利爾 華特 FILLIERS, WALTER (BE)；布魯克 魯迪 BROECKX, RUDY

(BE)；奈斯特 派崔克 NIESTE, PATRICK (BE)；初田正典 HATSUDA,

MASANORI (JP)；吉永雅彥 YOSHINAGA, MASAHIKO (JP)；矢田光宏 YADA,

MITSUHIRO (JP)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

(56)參考文獻：

US 2005/0233988A1

US 2006/0189548A1

WO 2008/034859A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 148 頁

(54)名稱

可作為鈉依賴性葡萄糖轉運子 (SGLT) 抑制劑之化合物之製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF SGLT

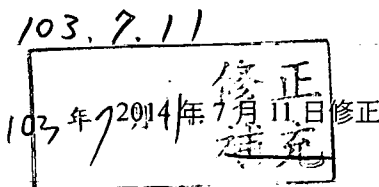
(57)摘要

本發明係針對會對存在於腸道或腎臟中的鈉依賴性葡萄糖轉運子(sodium-dependent glucose transporter,SGLT)具有抑制活性之化合物製備的新方法。

The present invention is directed to a novel process for the preparation of compounds having inhibitory activity against sodium-dependent glucose transporter (SGLT) being present in the intestine or kidney.

公告本

發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98135070

※申請日：98.10.16

※IPC 分類：

C07D 409/10, 333/10
A61K 31/381

一、發明名稱：(中文/英文)

可作為鈉依賴性葡萄糖轉運子(SGLT)抑制劑之化合物
之製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF COMPOUNDS
USEFUL AS INHIBITORS OF SGLT

二、中文發明摘要：

本發明係針對會對存在於腸道或腎臟中的鈉依賴性葡萄糖轉運子 (sodium-dependent glucose transporter, SGLT) 具有抑制活性之化合物製備的新方法。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to a novel process for the preparation of compounds having inhibitory activity against sodium-dependent glucose transporter (SGLT) being present in the intestine or kidney.

修正
補充
103年7月1日

2014年7月11日修正

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種新穎的製備化合物之方法，此化合物具有抑制腸或腎臟中之鈉依賴性葡萄糖轉運子(SGLT)的活性。

【先前技術】

膳食療法與運動療法為糖尿病之基本處理療法。當此等療法不足以控制患者之病症時，即需使用胰島素或口服抗糖尿病劑。目前，在使用之該等抗糖尿病劑包括雙胍類、磺醯脲類、胰島素敏化劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑。然而，此等抗糖尿病劑具有多種不同副作用。例如：雙胍類會引起乳酸酸中毒，磺醯脲類會引起嚴重低血糖，胰島素敏化劑會造成水腫，而心臟衰竭與 α -葡萄糖苷酶抑制劑則會造成腹部脹氣與下痢。在此等情形下，即需要研發出不會造成此等副作用之新穎糖尿病藥物。

近來，已有報告指出高血糖症在糖尿病發病與發展上的作用。此理論稱為葡萄糖毒性理論，即慢性高血糖症會降低胰島素分泌，並進而降低胰島素敏感性，血漿中葡萄糖濃度因此上升，使得糖尿病自行惡化[參見 Unger, R.H 等人 1985 年發表於 *Diabetologia* 第 28 卷，第 119-121 頁的『Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for the management of diabetes』一文；Rossetti, L. 等人 1990 年發表於 *Diabetes Care* 第

13 卷，第 610 頁的『Glucose Toxicity』一文]。因此，依據此理論，透過治療高血糖症阻斷上述自行惡化之循環，即可預防或治療糖尿病。

其中一種治療高血糖之方法為直接將過量葡萄糖排至尿中，以使血糖濃度能恢復正常。例如：藉由抑制出現在腎臟近曲小管中之鈉依賴性葡萄糖轉運，可抑制腎臟之葡萄糖再吸收作用，藉此促進葡萄糖排出至尿中，致使血糖濃度降低。事實上，已經證實，經由連續皮下注射具 SGLT 抑制活性之根皮苷(phlorizin)到糖尿病動物模型內時，可恢復正常血糖濃度，且血糖濃度可長期保持正常，使胰島素分泌性與胰島素抗性得以改善[Rossetti, L.等人 1987 年發表於 J. Clin. Invest.第 79 卷，第 1510-1515 頁的『Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue sensitivity to Insulin in Diabetic Rats』一文；Rossetti, L.等人 1987 年發表於 J. Clin. Invest.第 80 卷，第 1037-1044 頁的『Effect of Chronic Hyperglycemia on in Vivo Insulin Secretion in Partially Pancreatectomized Rats』一文；Kahn, B.B.等人 1991 年發表於 J. Clin. Invest.第 87 卷，第 561-570 頁的『Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression』一文]。

此外，長期以 SGLT 抑制劑治療糖尿病動物模型時，可改善該動物之胰島素分泌反應與胰島素敏感性，且不會造成腎臟任何副作用或血中電解質濃度不平

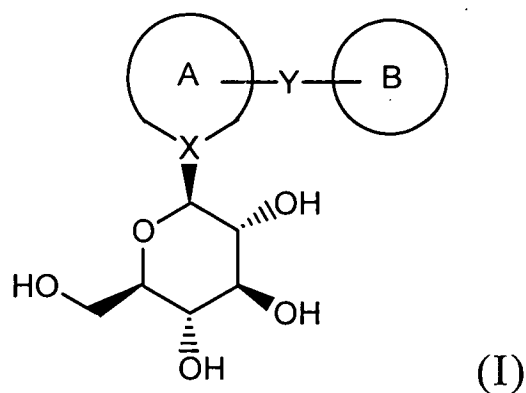


衡，因此可預防糖尿病性腎臟病變及糖尿病性神經病變之發作與發展[Tsujihara, K.等人 1999 年發表於 J. Med. Chem. 第 42 卷，第 5311-5324 頁的『Na⁺-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors as Antidiabetic Agents. 4. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Substituted on the B Ring』一文；Arakawa, K.等人 2001 年發表於 Br. J. Pharmacol. 第 132 卷，第 578-586 頁的『Improved diabetic syndrome in C57BL/Ks-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095』一文；Ueta, K. 等人 2005 年發表於 Life Sciences 第 76 卷，第 2655-2668 頁的『Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-kakizaki Rats』一文]。基於上述觀點，SGLT 抑制劑係藉由降低糖尿病患者血糖濃度而改善胰島素分泌與胰島素抗性，並進而預防糖尿病及糖尿病併發症之發作與發展。

Nomura, S.等人於 2005 年 10 月 20 日之美國專利申請案 US2005/0233988 中揭示一種 SGLT 抑制劑與其製備方法。

【發明內容】

本發明係關於一種式(I)化合物製備之方法，



其中 A 環與 B 環係選自以下其中之一：

(1) A 環為視需要被取代之未飽和單環雜環，且 B 環為視需要被取代之未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環或苯環；

(2) A 環為視需要被取代之苯環，且 B 環為視需要被取代之未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，其中，Y 連接至稠合雜雙環之雜環上；或

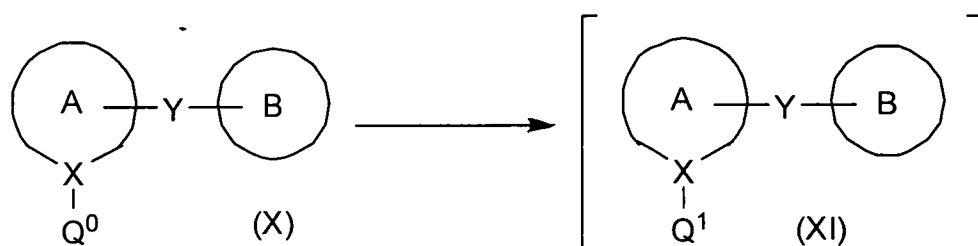
(3) A 環為視需要被取代之未飽和稠合雜雙環，其中之糖部分 X-(糖)與部分-Y-(環 B)皆在同一個稠合雜雙環中之雜環上，且 B 環為視需要被取代之未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環或苯環；

X 係碳原子；

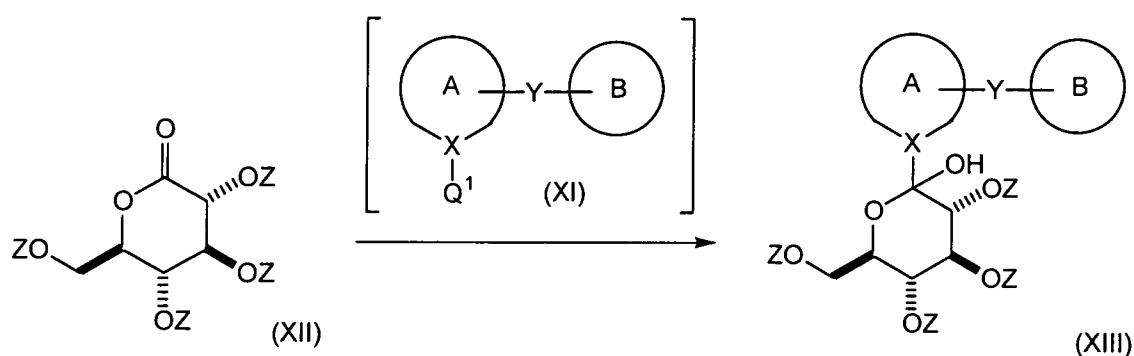
Y 係 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為 1 或 2；

A 環中，X 係一個未飽和鍵結之部分；或

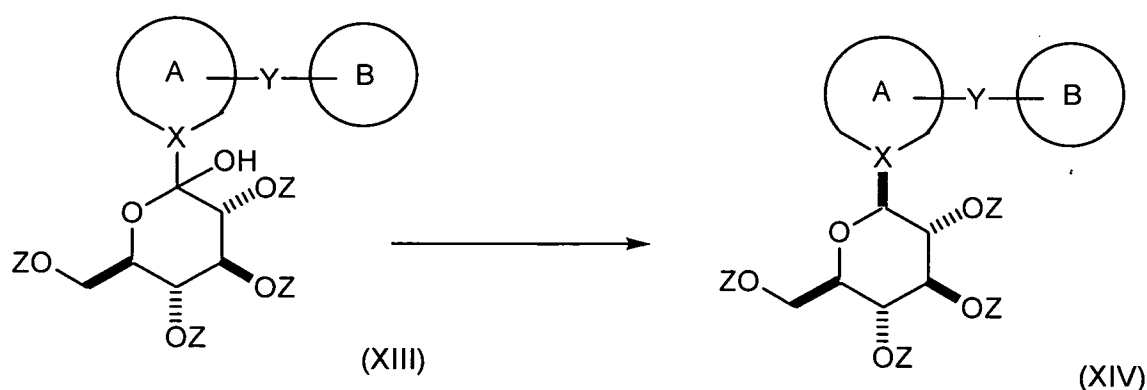
一個醫藥可接受之鹽或溶劑合物；該方法包含：



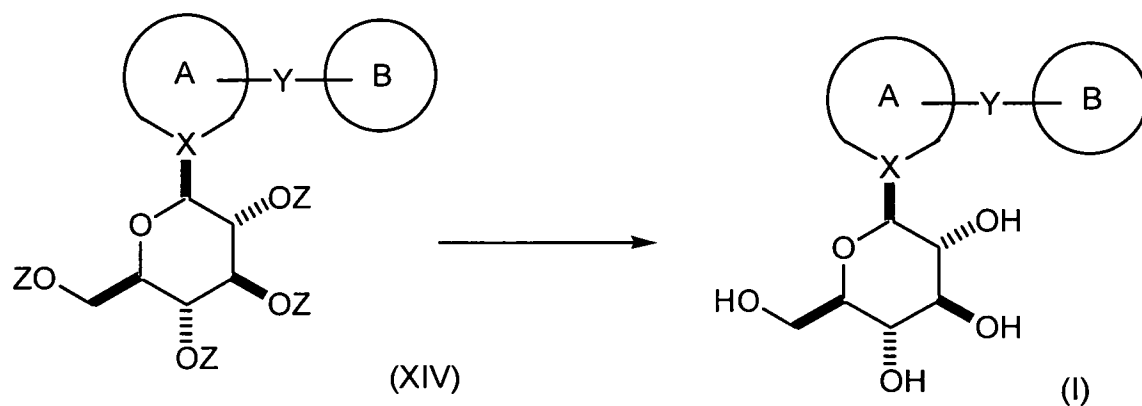
式 X 之化合物中之 Q^0 為溴或碘，將其與另一化合物反應，其為含氯化鋰之二(C_{1-4} 烷基)鎂複合物、含氯化鋰之 C_{1-4} 烷基氯化鎂複合物或含氯化鋰之 C_{1-4} 烷基溴化鎂複合物；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XI)之化合物，其中 Q^1 為氯化鎂或溴化鎂；



式(XI)之化合物與式(XII)之化合物反應，其中 Z 為氧保護基；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XIII)之化合物。

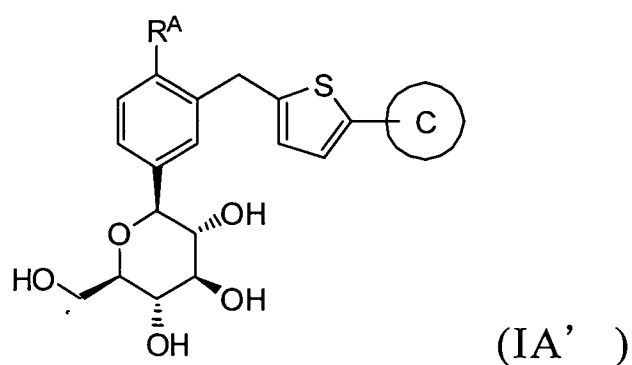


在矽烷試劑存在下，式(XIII)之化合物與一個路易士酸反應；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XIV)之化合物。



將式(XIV)之化合物的保護基去除，產生式(I)之化合物。

在一具體實施例中，本發明係關於一種製備式(IA')之化合物的新方法，

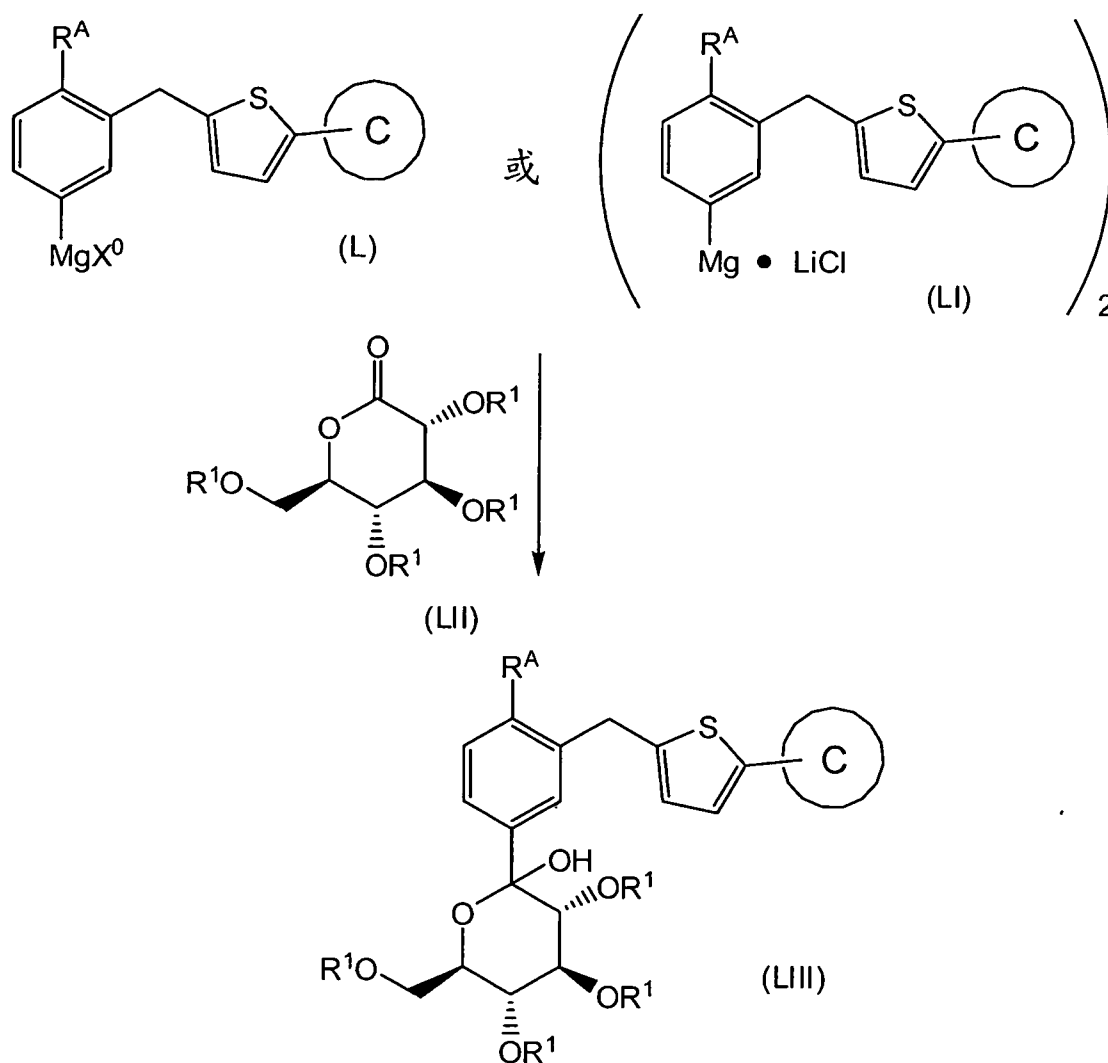


其中 R^A 係鹵素或低碳烷基；

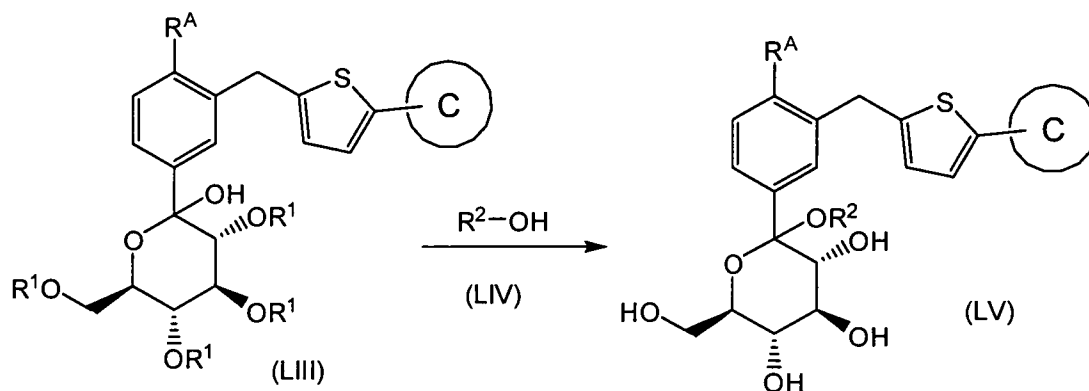
環 C 係苯基被 1-3 個取代基取代，該取代基係選自以下群組：鹵素、氰基、低碳烷基、鹵化低碳烷基、低碳烷氧基、鹵化低碳烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷胺、胺甲醯基與單或雙低碳烷基胺；或

雜環被 1-3 個取代基取代，該取代基係選自以下群組：鹵素、氰基、低碳烷基、鹵化低碳烷基、低碳烷氧基、鹵化低碳烷氧基、單或雙低碳烷胺、胺甲醯基與單或雙低碳烷基胺；與

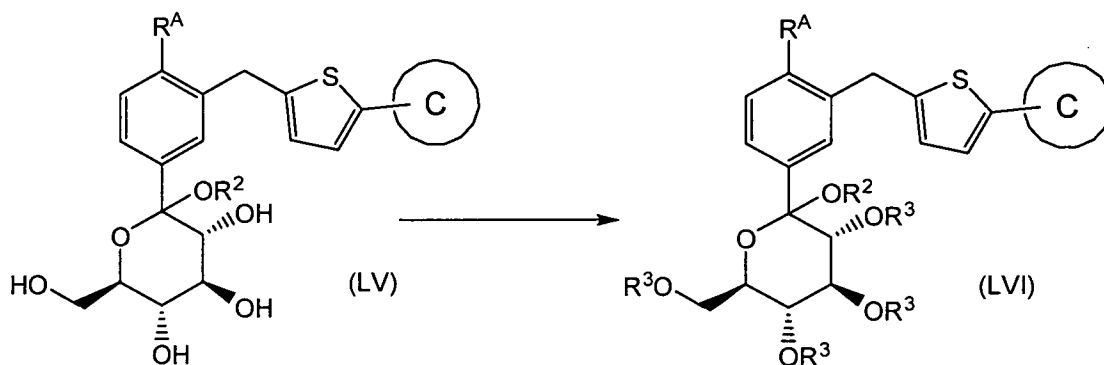
其醫藥可接受之鹽，該方法包含以下步驟：



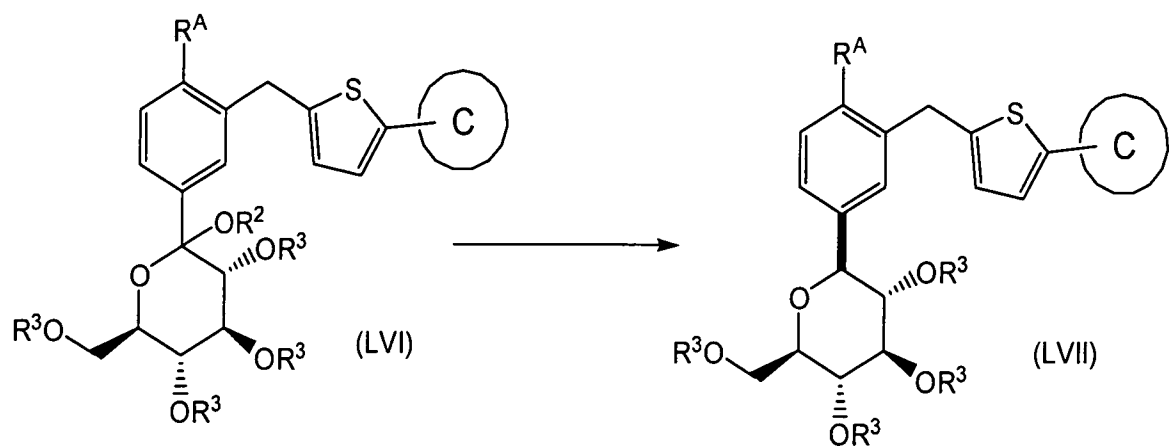
將式(L)之化合物或式(LI)之化合物與式(LII)之化合物反應，其中，式(L)之化合物中之 X^0 係選自以下群組：氯、溴、碘與 $Cl \cdot LiCl$ ，LII 之化合物中之 R^1 係三低碳烷基，反應產生式(LIII)之化合物。



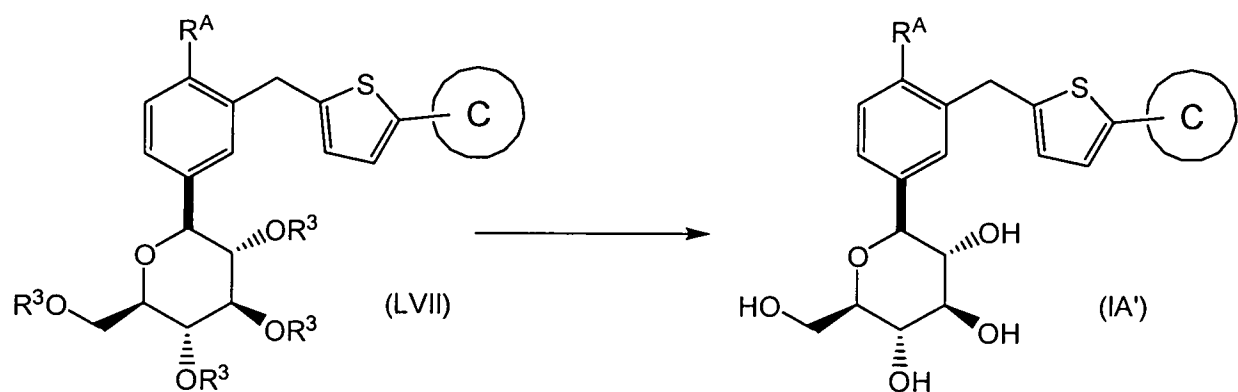
將式(LIII)之化合物與式(LIV)之醇類在酸性環境下反應，其中 R^2 係低碳烷基，反應產生式(LV)之化合物；



保護式(LV)之化合物中之羥基，以產生式(LVI)之化合物，其中 R^3 係羥基之保護基；

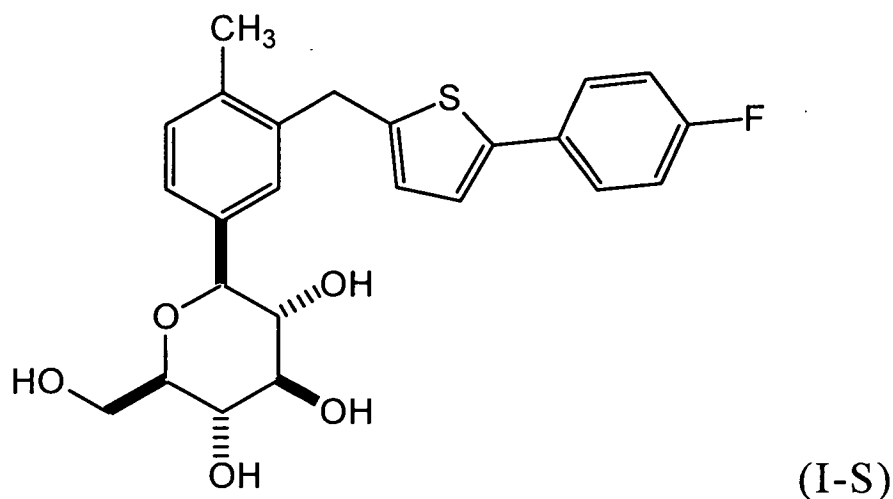


還原式(LVI)之化合物，產生式(LVII)之化合物；

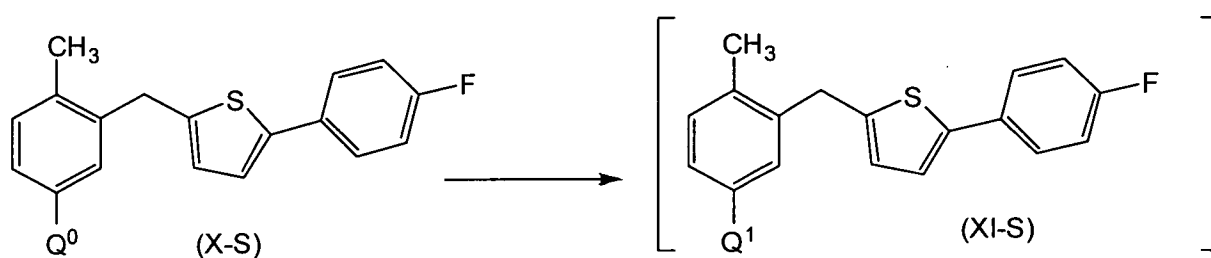


去除式(LVII)之化合物中羥基的保護基，產生式(IA')之化合物。

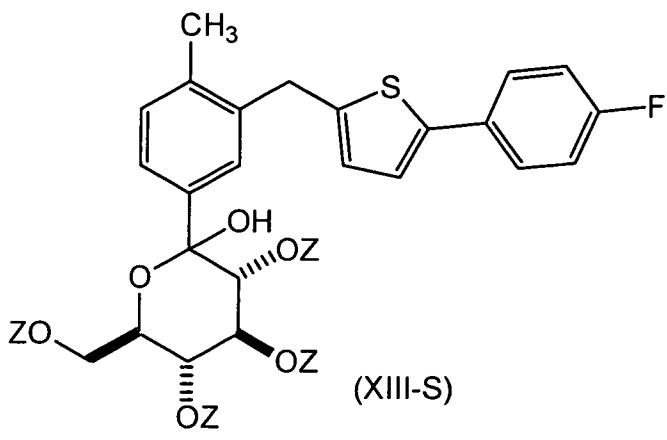
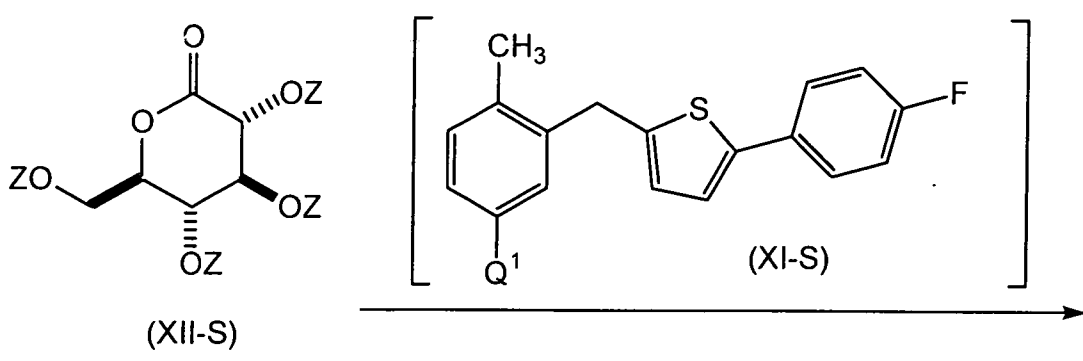
在一具體實施例中，本發明係關於製備式(I-S)之化合物與其溶劑合物的方法，



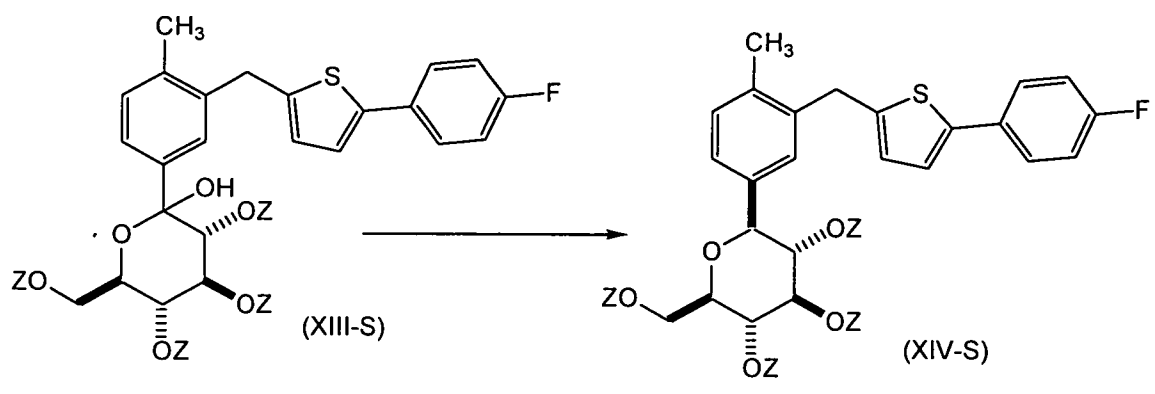
亦即已知的 1-(β -D-葡萄糖)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯)-2-噻吩基甲基]苯，包含以下步驟：



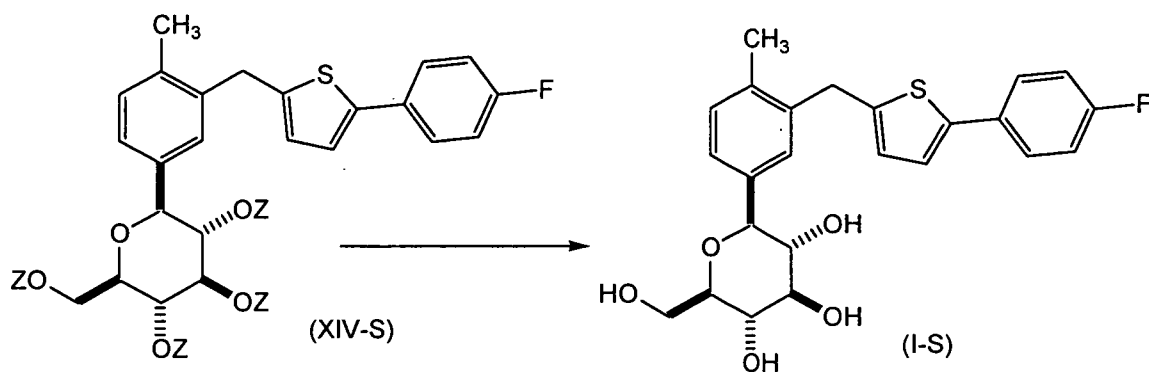
式(X-S)之化合物中之 Q^0 為溴或碘，將式(X-S)之化合物與另一化合物反應，其為含氯化鋰之二(C_{1-4} 烷基)鎂複合物、或氯化鋰之 C_{1-4} 烷基氯化鎂複合物或含氯化鋰之 C_{1-4} 烷基溴化鎂複合物；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XI-S)之化合物，其中 Q^1 為氯化鎂或溴化鎂；



將式(XI-S)之化合物與式(XII-S)之化合物反應，其中 Z 為氧保護基；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78℃ 之溫度範圍內，產生式(XIII-S)之化合物；

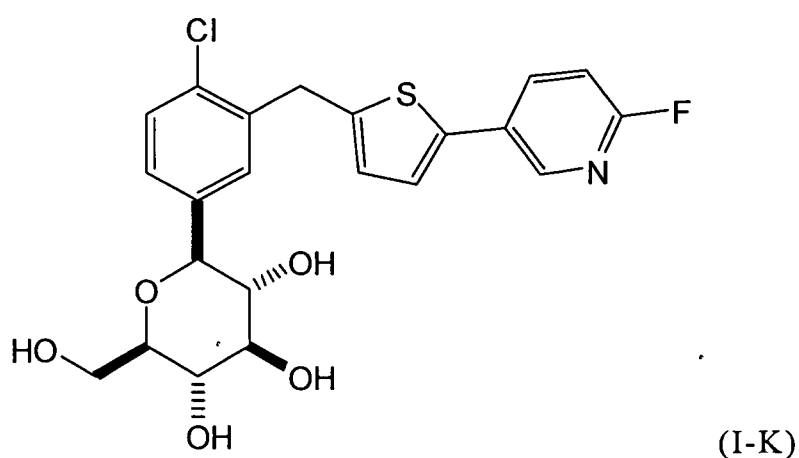


在矽烷試劑存在下，式(XIII-S)之化合物與一個路易士酸反應；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，反應溫度範圍約為 0°C 至回流溫度，產生式(XIV-S)之化合物。

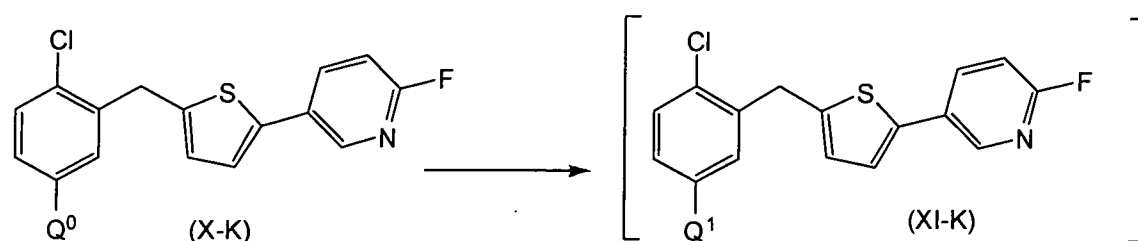


將式(XIV-S)之化合物之保護基去除，產生式(I-S)之化合物。

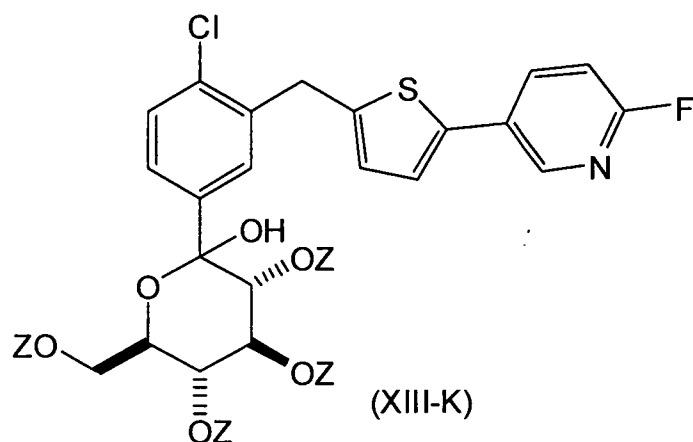
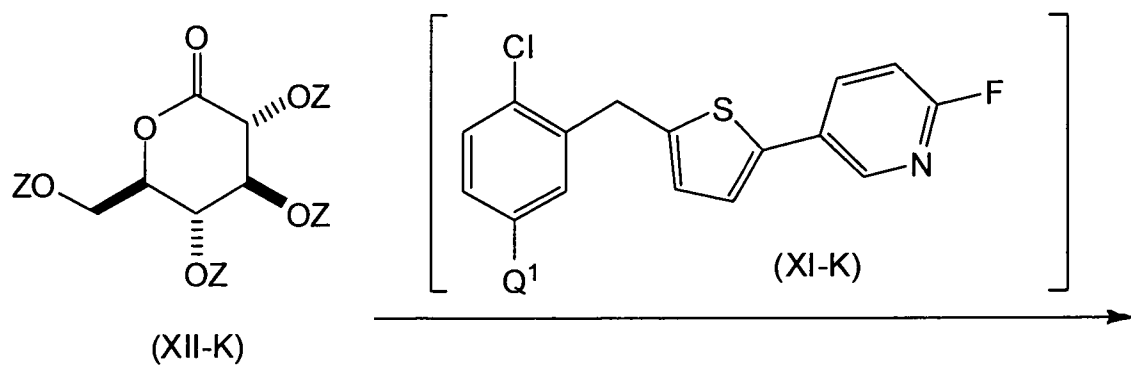
在另一具體實施例中，本發明係關於製備式(I-K)之化合物、其醫藥可接受



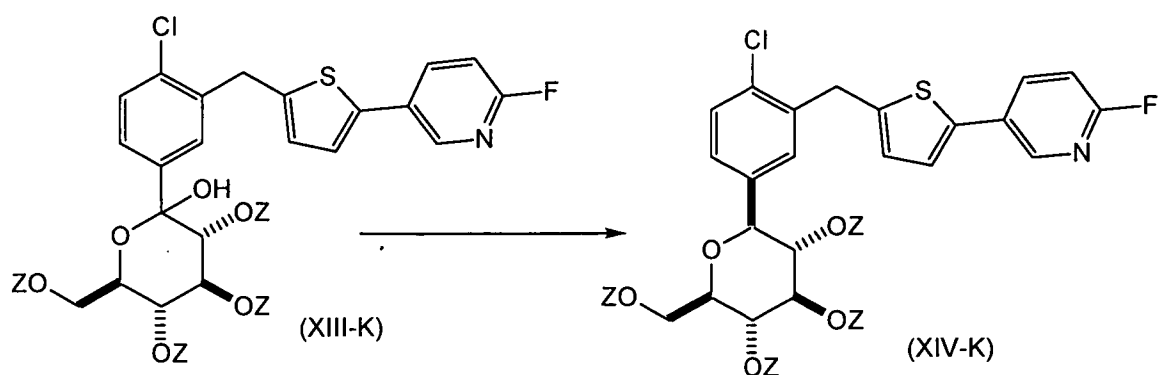
之鹽類或其溶劑合物的方法，亦即已知的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖)-4-氯-3-[5-(4-氯-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，包含以下步驟：



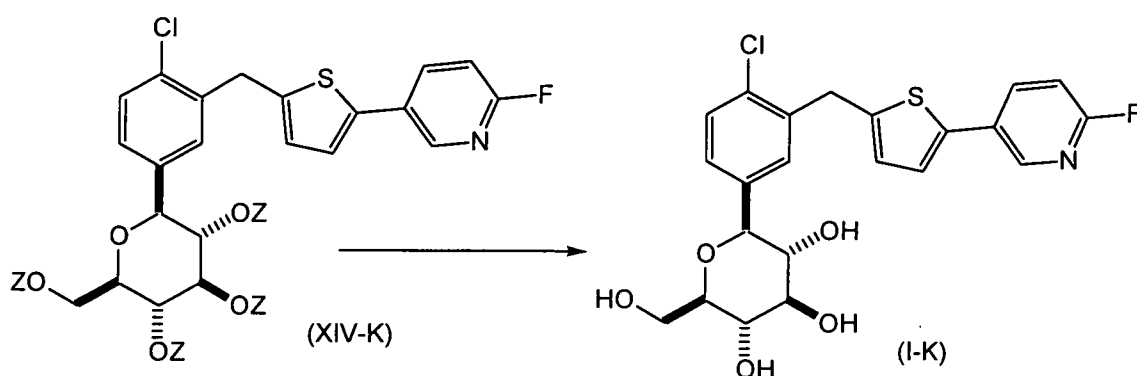
式(X-K)之化合物中之 Q^0 為溴或碘，將(X-K)與另一化合物反應，其為含氯化鋰之二(C_{1-4} 烷基)鎂複合物、或含氯化鋰之 C_{1-4} 烷基氯化鎂複合物或含氯化鋰之 C_{1-4} 烷基溴化鎂複合物；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XI-K)之化合物，其中 Q^1 為氯化鎂或溴化鎂；



將式(XI-K)之化合物與式(XII-K)之化合物反應，其中 Z 為氧保護基；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內，產生式(XIII-K)之化合物；



在矽烷試劑存在下，式(XIII-K)之化合物與一個路易士酸反應；該反應在有機溶劑或其混合液中進行，從約 0°C 到回流溫度之溫度範圍內，產生式 XIV-K 之化合物；



將式(XIV-K)之化合物的保護基去除，產生式(I-K)之化合物。

本發明更關於製備式(X-S)之化合物與式(X-K)之化合物的方法，更詳細之細節描述於以下之圖 4 與 5 中。

本發明更關於一個產物，其係以本發明中所述之任何方法所製成。

本發明之實例為一個醫藥組合物，其包含醫藥可接受之載體與以本發明之任何方法所製成之產物。本發明之另一實例為一個醫藥組合物，其由混合以本發明之任何方法所製成之產物與醫藥可接受之載體製成。本發明之另一實例為一種製造醫藥組合物之方法，包含混合以本發明之任何方法所製成之產物與醫藥可接受之載體。

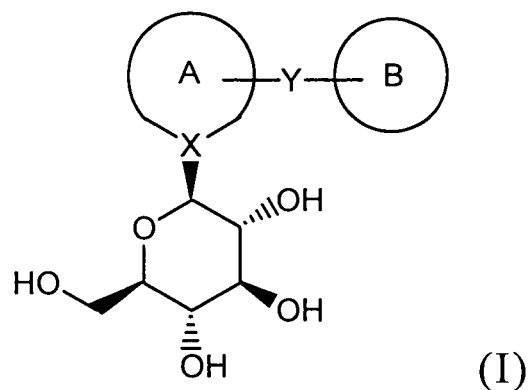
本發明之其他實例為利用 SGLT 調控來治療一種疾病之方法(包含治療或延緩糖尿病之發病與發展、糖尿

病性視網膜、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病、傷口癒合遲緩、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血脂肪酸上升、血中甘油上升、高脂血症、肥胖、高三酸甘油酯血症、X 症候群(Syndrome X)、糖尿病併發症、動脈粥狀硬化症或高血壓)，其包含：將上述任一種化合物或醫藥組合物之治療有效劑量投予需要此治療之對象。

本發明之進一步實例為治療第一型與第二型糖尿病，其包含：單獨將上述任一種化合物或醫藥組合物之治療有效劑量投予需要此治療之對象，或結合至少一種抗糖尿病劑、治療糖尿病併發症劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑、抗血小板劑、抗動脈粥狀硬化症劑與/或降血脂劑投藥。

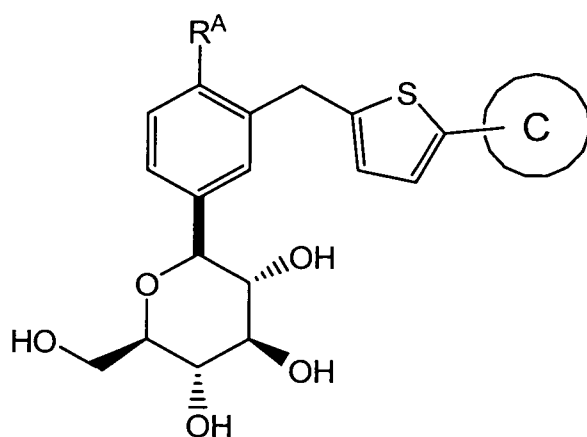
【實施方式】

本發明係關於式(I)化合物與醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之製法，



式中 X、Y、A 環與 B 環如文中定義，其於文中更詳述之。式(I)化合物顯示對哺乳動物小腸及腎臟中的鈉依賴型葡萄糖轉運子(SGLT)的抑制活性，且可用於治療糖尿病或糖尿病併發症如糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病、肥胖以及延遲性傷口癒合。於一具體實施例中，本發明係關於文中更詳述之式(I-S)化合物之製法。於另一具體實施例中，本發明係關於文中更詳述之式(I-K)之製法。

本發明另係關於式(IA')化合物及其醫藥上可接受鹽之製法



其中 R^A 及 C 環如文中定義。式(IA')化合物已知擁有對哺乳動物小腸及腎臟中的鈉依賴型葡萄糖轉運子(SGLT)的抑制活性，且顯示優異降低血糖作用。因此式(IA')化合物可用於治療或預防糖尿病或糖尿病併發症(如糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變及糖尿病腎病)，以及相關疾病如肥胖。

本發明進一步係關於式(X-S)化合物及式(X-K)化合物之製法，彼等化合物為式(I)化合物合成中適用之中間物，更特別為式(I-S)化合物及式(I-K)化合物合成中適用之中間物。

術語「鹵素」應包括氯、溴、氟及碘。當涉及式(I)化合物之取代基時，術語「鹵素原子」或「鹵」應指氯、溴及氟且較佳為氯及氟。

術語「烷基」表示具有 1 至 12 個碳原子的直鏈或支鏈的飽和單價碳氫鏈。較佳為具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，更佳為具有 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。其實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4, 4 二甲基戊基、辛基、2, 2, 4 -三甲基戊基、壬基、癸基及其各種支鏈異構體。此外，根據需要，烷基可以被 1 至 4 個列舉如下的取代基視需要及獨立取代。

術語「低碳烷基」表示具有 1 至 6 個碳原子直鏈或支鏈單價碳氫鏈。較佳「低碳烷基」表示具有 1 至 4 個碳原子直鏈或支鏈碳鏈。更佳「低碳烷基」表示具有 1 或 2 個碳原子直鏈碳鏈。「低碳烷基」之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基、異丁基、戊基、己基及其各種支鏈異構體。

術語「亞烷基團」或「亞烷基」表示具有 1 至 12 個碳原子的直鏈或支鏈的二價飽和碳氫鏈。更佳為具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈亞烷基，更佳為具有 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈亞烷基。其實例為亞甲基、亞乙基、亞丙基、三亞甲基等等。根據需要，亞烷基可以



如上所述的「烷基」的相同方式視需要取代。當上面所定義的亞烷基連接在苯環上不同的兩個碳原子上時，彼等與其連接的碳原子共同形成稠合的五、六或七員碳環，且可以視需要經一個或多個下面定義的取代基所取代。

術語「烯基」表示具有 2 至 12 個碳原子以及具有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈的單價碳氫鏈。較佳的烯基為具有 2 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烯基，且更佳的烯基為具有 2 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈烯基。其實例為乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4, 8, 12-十四烷三烯基等等。烯基可根據需要被 1 至 4 個如下所示的取代基視需要或獨立取代。

術語「亞烯基」表示具有 2 至 12 個碳原子以及具有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈的二價碳氫鏈。較佳為具有 2 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈亞烯基，且更佳為具有 2 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈亞烯基。其實例為亞乙烯基、亞丙烯基、亞丁二烯基等等。根據需要，亞烯基可視需要被 1 至 4 個如下所示的取代基任意取代。當前述所定義的亞烯基連接在苯環的兩個不同的碳原子上時，彼等與其所連接的碳原子共同形成稠合的五、六或七員碳環(例如，稠合苯環)，且可視需要被一個或多個如下所定義的取代基取代。

術語「炔基」表示具有至少一個三鍵的直鏈或支鏈的單價碳氫鏈。較佳的炔基為具有 2 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈炔基，且更佳為具有 2 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈炔基。其實例為 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基等等。根據需要，炔基可視需要被 1 至 4 個如下所述的取代基取代。

術語「環烷基」表示具有 3 至 12 個碳原子的單環或雙環的單價飽和碳氫環，較佳者為具有 3 至 7 個碳原子的單環飽和碳氫基。其實例為單環烷基及雙環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基等等。根據需要，這些基團可被 1 至 4 個如下所述的取代基任意取代。環烷基可視需要與飽和碳氫環或未飽和碳氫環縮合(該飽和碳氫環及未飽和碳氫環的環可任意含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)，且該縮合後飽和碳氫環及該縮合後未飽和碳氫環可被 1 至 4 個如下所示取代基視需要及獨立取代。

術語「環亞烷基」表示具有 3 至 12 個碳原子的單環或雙環的二價飽和碳氫環，且較佳為具有 3 至 6 個碳原子的單環飽和碳氫基。其實例為單環亞烷基及雙環亞烷基，例如環亞丙基、環亞丁基、環亞戊基、環亞己基等等。根據需要這些基團可被 1 至 4 個如下所述的取代基視需要及獨立取代。此外，環亞烷基可視需要與飽和碳氫環或未飽和碳氫環縮合(根據需要該飽和碳氫環及未飽和碳氫環的環內可視需要包含氧原子、氮原子、硫

原子、SO 或 SO₂)，且該縮合後飽和碳氫環及該未飽和碳氫環可被 1 至 4 個如下所示取代基視需要及獨立取代。

術語「環烯基」表示具有 4 至 12 個碳原子以及具有至少一個雙鍵的單環或雙環的單價未飽和碳氫環。較佳環烯基為具有 4 至 7 個碳原子的單環未飽和碳氫基。其實例為單環烯基如環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基等等。可根據需要這些基團被 1 至 4 個如下所示的取代基視需要及獨立取代。此外，環烯基可視需要與飽和碳氫環或未飽和碳氫環縮合(根據需要，該飽和碳氫環及未飽和碳氫環的環內可視需要包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)，且該縮合後飽和碳氫環及該未飽和碳氫環可被 1 至 4 個如下所示取代基視需要及及獨立取代。

術語「環炔基」表示具有 6 至 12 個碳原子以及具有至少一個三鍵的單環或雙環未飽和碳氫環。較佳環炔基為具有 6 至 8 個碳原子的單環未飽和碳氫基。其實例為單環炔基如環辛炔基、環癸炔基。根據需要這些基團可被 1 至 4 個如下所述的取代基視需要取代。此外，根據需要環炔基可與飽和碳氫環或未飽和碳氫環視需要及及獨立縮合(根據需要，該飽和碳氫環及未飽和碳氫環的環內可視需要包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)，且該縮合後飽和碳氫環或該未飽和碳氫環可被 1 至 4 個如下所示取代基視需要及獨立取代。

術語「芳基」表示具有 6 至 10 個碳原子的單環或雙環的單價芳香碳氫基。其實例為苯基、萘基(包括 1-

萘基及 2-萘基)。根據需要這些基團可被 1 至 4 個如下所述的取代基視需要及獨立取代。此外，芳基可與飽和碳氫環或未飽和碳氫環任意縮合(根據需要，該飽和碳氫環及未飽和碳氫環的環內可任意包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)，且該縮合後飽和碳氫環或該未飽和碳氫環可被 1 至 4 個如下所示取代基任意及獨立取代。

專有名詞「未飽和單環雜環」表示含有 1 至 4 個獨立選自氮原子、氧原子及硫原子的雜原子的未飽和單環碳氫環，且較佳為含有 1 至 4 個獨立選自氮原子、氧原子及硫原子的雜原子的 4 至 7 員飽和或未飽和碳氫環。其實例為吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、4, 5-二氫噁唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三唑、四唑等等。彼等中，吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、噁唑及噻唑係較佳者。「未飽和單環雜環」可根據需要被 1 至 4 個如下所示的取代基視需要及獨立取代。

術語「未飽和稠合雜雙環」表示飽和或未飽和碳氫環與上述未飽和單環雜環縮合所構成的碳氫環，其中該飽和碳氫環及該未飽和碳氫環的環內可根據需要包含氧原子、氮原子或硫原子。「未飽和稠合雜雙環」包括，例如，苯并噻吩、吲哚、四氫苯并噻吩、苯并呋喃、異喹啉、硫代噻吩、硫代吡啶、喹啉、吲哚啉、異吲哚啉、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、二氫異喹啉等等。另外，「雜環」也可能包括其氮氧化物或硫氧化物。

術語「雜環基」表示上述未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環的單價基，以及上述未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環的飽和型的單價基。根據需要雜環基可被 1 至 4 個如下所示的取代基視需要及獨立取代。

在本發明一具體實施例中，式(IA')化合物中的術語「雜環」係關於含 1 至 4 個獨立選自氮原子、氧原子及硫原子的雜原子之未飽和碳氫環的單價基，且較佳者係含 1 至 4 分別選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的 4 至 7 員飽和或未飽和碳氫鏈。「雜環基」之實例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、嘧唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、4,5-二氫噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、三唑基及四唑基。較佳「雜環基」之實例包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基及噻唑基。

術語「烷醯基」表示甲醯基以及由「烷基」與羰基結合所形成的基團。

術語「烷氧基」表示由「烷基」與氧原子結合所形成的基團。

術語「低碳烷氧基」表示上述低碳烷基連接至一氧原子。較佳低碳烷氧基指具有 1 至 4 個碳原子直鏈或支鏈烷氧基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基、異丁氧基、戊氧基、己氧基及其各種支鏈異構體。

上述各基團的取代基包括，例如，鹵素原子(例如氟、氯、溴)、硝基、氰基、氧基、羥基、巰基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、

環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯羰基、炔羰基、環烷羰基、環烯羰基、環炔羰基、芳羰基、雜環羰基、烷氧羰基、烯氧羰基、炔氧羰基、環烷氧羰基、環烯氧羰基、環炔氧羰基、芳氧羰基、雜環氧羰基、烷醯氧基、烯羰氧基、炔羰氧基、環烷羰氧基、環烯羰氧基、環炔羰氧基、芳羰氧基、雜環羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳硫基、雜環硫基、胺基、單或雙烷胺基、單或雙烷醯胺基、單或雙烷氧羰胺基、單或雙芳羰胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯胺基、芳亞磺醯胺基、芳磺醯胺基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、單或雙芳胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳磺醯基及雜環磺醯基。上述的各基團視需要可被這些取代基取代。

此外，術語如鹵烷基、鹵低碳烷基、鹵烷氧基、鹵低碳烷氧基或鹵苯基或鹵雜環基表示烷基、低碳烷基、烷氧基、低碳烷氧基、苯基或雜環基(以下指烷基等)分別被一個或多個鹵素原子取代。較佳者是烷基等被 1 至 7 個鹵素原子取代，且更佳者是烷基等被 1 至 5 個鹵素原子取代。同樣，術語如羥烷基、羥低碳烷基、羥烷氧基、羥低碳烷氧基及羥苯基表示烷基等被一個或多個以上的羥基取代。較佳者是烷基等被 1 至 4 個羥基取代，且更佳者是烷基等被 1 至 2 個羥基取代。此外，術語如

烷氧烷基、低碳烷氧烷基、烷氧低碳烷基、低碳烷氧低碳烷基、烷氧烷氧基、低碳烷氧烷氧基、烷氧低碳烷氧基、低碳烷氧低碳烷氧基、烷氧苯基、低碳烷氧苯基表示烷基等被一個或多個烷氧基取代。較佳者是烷基等被 1 至 4 個烷氧基取代，且更佳者是烷基等被 1 至 2 個烷氧基取代。

單獨使用或作為其他基團一部份的術語「芳烷基」及「芳烷氧基」是指具有芳基取代基的上述烷基及烷氧基。

除非另有限定，本說明書中用於化學式定義的術語個別「低碳」均表示具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈碳鏈。更佳者是指具有 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈碳鏈。

「前驅藥」表示酯或碳酸酯，是按照習用方法由式 I 化合物中一個或多個羥基與被烷基、烷氧基或芳基取代的醯化劑反應形成醋酸酯、三甲基乙酸酯、碳酸甲酯、苯甲酸酯等而形成。此外，前驅藥還包括酯或醯胺，也類似按照習用方法由 I 化合物中一個或多個羥基與 α -胺基酸或 β -胺基酸、在縮合劑下反應而形成。

式 I 化合物的醫藥上可接受鹽類包括，例如，含有鋰、鈉、鉀等鹼金屬的鹽類；含有鈣、鎂等鹼土金屬的鹽類；含有鋅或鋁的鹽類；含有胺、膽鹼、二乙醇胺、離胺酸、乙二胺、三級丁基胺、三級辛基胺、叁(羥甲基)胺基甲烷、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、脫氫松香胺等有機鹼的鹽類；含有氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸的鹽類；或含有甲酸、乙酸、丙酸、

乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸有機酸的鹽類；或含有天冬胺酸、谷胺酸等酸性胺基酸的鹽類。

本發明的化合物還包括立體異構體的混合物、或各自純的或基本上純的異構體。例如，本發明化合物中、含有任一種取代基的一碳原子處可任意具有一個或多個碳原子不對稱中心。因此，式 I 化合物可以以對映異構體或非對映異構體、或其混合物的形式存在。當本發明的化合物(I)含有雙鍵時，本化合物可以幾何異構體(順式化合物、反式化合物)的形式存在，而當本發明的化合物(I)含有不飽和鍵如羰基時，則本化合物可以互變異構物的形式存在，且本化合物還包括這些異構體或其混合物。呈外消旋混合物、對映異構體或非對映異構體形式的起始化合物可以用在製備本化合物的過程中。當本發明化合物為非對映異構體或對映異構體形式時，彼等可使用習用方法如色層分析法或分段結晶法進行分離。

此外，本發明化合物(I)包括分子內鹽類、水合物、溶劑合物其多晶型。

本發明視需要經取代的未飽和單環雜環之實例包括可視需要被 1 至 5 個選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和單環雜環，這些基團為鹵素原子、硝基、氰基、氧基、羥基、巰基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧

基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯羰基、炔羰基、環烷羰基、環烯羰基、環炔羰基、芳羰基、雜環羰基、烷氧羰基、烯氧羰基、炔氧羰基、環烷氧羰基、環烯氧羰基、環炔氧羰基、芳氧羰基、雜環氧羰基、烷醯氧基、烯羰氧基、炔羰氧基、環烷羰氧基、環烯羰氧基、環炔羰氧基、芳羰氧基、雜環羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳硫基、雜環硫基、胺基、單或雙烷胺基、單或雙烷醯胺基、單或雙烷氧羰胺基、單或雙芳羰胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯胺基、芳亞磺醯胺基、芳磺醯胺基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、單或雙芳胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳磺醯基及雜環磺醯基，其中各取代基可視需要再被這些取代基取代。

本發明視需要經取代的未飽和稠合雜雙環之實例包括可視需要被 1 至 5 個選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和稠合雜雙環，這些基團為鹵素原子、硝基、氰基、氧基、羥基、巰基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯羰基、炔羰基、環烷羰基、環烯羰基、環炔羰基、芳羰基、雜環羰基、烷氧羰基、烯氧羰基、炔氧羰基、環烷氧羰基、環烯氧羰基、環炔氧羰基、芳氧羰基、雜環氧

羰基、烷醯氧基、烯羰氧基、炔羰氧基、環烷羰氧基、環烯羰氧基、環炔羰氧基、芳羰氧基、雜環羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳硫基、雜環硫基、胺基、單或雙烷胺基、單或雙烷醯胺基、單或雙烷氧羰胺基、單或雙芳羰胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯胺基、芳亞磺醯胺基、芳磺醯胺基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、單或雙芳胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳磺醯基及雜環磺醯基，其中各取代基可視需要再被這些取代基取代。

本發明視需要經取代的苯環之實例包括可視需要被 1 至 5 個選自下列基團所構成的取代基所取代的苯環，這些基團為鹵素原子、硝基、氰基、羥基、巰基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基、甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯羰基、炔羰基、環烷羰基、環烯羰基、環炔羰基、芳羰基、雜環羰基、烷氧羰基、烯氧羰基、炔氧羰基、環烷氧羰基、環烯氧羰基、環炔氧羰基、芳氧羰基、雜環氧羰基、烷醯氧基、烯羰氧基、炔羰氧基、環烷羰氧基、環烯羰氧基、環炔羰氧基、芳羰氧基、雜環羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳硫基、雜環硫基、胺基、單或雙烷胺基、單或雙烷醯胺基、單或雙烷氧羰胺基、

單或雙芳羰胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯胺基、芳亞磺醯胺基、芳磺醯胺基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、單或雙芳胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳磺醯基、雜環磺醯基、烯碳氫基、亞烷氧基、亞烷二氧基及亞烯基，其中各取代基可視需要再被這些取代基取代。

此外，視需要經取代的苯環之實例包括被亞烯基取代的苯環，以便與其所連接的碳原子共同形成稠合碳環，還包括被亞烯基取代的苯環，以便與其所連接的碳原子共同形成稠合碳環。

視需要經取代的未飽和單環雜環之較佳實例包括可視需要被 1 至 3 個選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和單環雜環，這些基團為鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷醯胺基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、雜環基及氧基。

視需要經取代的未飽和稠合雜雙環之較佳實例包括可視需要被 1 至 3 個選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和稠合雜雙環，這些基團為鹵素原子、羥

基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷醯胺基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、雜環基及氧基。

視需要經取代的苯環之較佳實例包括可視需要被 1 至 3 個選自下列基團所構成的取代基所取代的苯環，這些基團為鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷醯胺基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、雜環基、烯烴基、亞烷氧基、亞烷二氧基及亞烯基。

於另一較佳的具體實施例中，該視需要經取代的未飽和單環雜環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和單環雜環，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、胺磺醯基、單或雙烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基及氧基；

該視需要經取代的未飽和稠合雜雙環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所構成的取代基所取代的未飽和稠合雜雙環，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、胺磺醯基、單或雙烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基及氧基；及

該視需要經取代的苯環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所構成的取代基所取代的苯環，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、胺磺醯基、單或雙烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基、烯烴基及亞烯基；

其中上述於未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環及苯環可再被 1 至 3 個分別選自下列基團所構成的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、單或雙烷胺基、羧基、烷氧羰基、苯基、亞烷氧基、亞烷二氧基、氧基、胺甲醯基、單或雙烷胺甲醯基。

於一較佳的具體實施例中，該視需要被取代的未飽和單環雜環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所

組成群組的取代基所取代的未飽和單環雜環，這些基團為鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、苯基、雜環基及側氧基；

該視需要被取代的未飽和稠合雜雙環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代的未飽和稠合雜雙環，這些基團為鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、苯基、雜環基及側氧基；及

該視需要被取代的苯環係可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代的苯環，這些基團為鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、烷氧羰胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、苯基、雜環基、亞烷基及亞烯基；

其中上述位於未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環及苯環上的取代基可再被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、單或雙烷基胺基、羧基、羥基、苯基、伸烷二氧基、伸烷氧基、烷氧羰基、胺甲醯基及單或雙烷基胺甲醯基。

於另一具體實施例中，

(1) A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔

基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基及側氧基；且

B 環係未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環或苯環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基、亞烷基及亞烯基；

(2) A 環係苯環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基、亞烷基及亞烯基；且

B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、

烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基、亞烷基及側氧基；或

(3) A 環係未飽和稠合雜雙環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基及側氧基；且

B 環係未飽和單環雜環、未飽和稠合雜雙環或苯環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單或雙烷基胺基、胺磺醯基、單或雙烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷磺醯胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、雜環基、亞烷基及側氧基；

其中上述位於 A 環與 B 環之各取代基可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、單或雙烷基胺基、羧基、羥基、

苯基、伸烷二氧基、伸烷氧基、烷氧羰基、胺甲鹽基及單或雙烷基胺甲鹽基。

於本發明之更佳具體實施例中，A 環與 B 環係

(1) A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或側氧基所取代；且 B 環係(a)苯環，其可視需要被下列取代基所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙碳烷基胺基所取代之雜環基；(b)未飽和單環雜環，其可視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；可被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之雜環基；或(c)未飽和稠合雜雙環，其可視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；可被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被選自由鹵素原子、氰

基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所組成群組所取代之雜環基；

(2) A 環係苯環，其可視需要被鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、苯基或低碳亞烯基取代；且 B 環係(a)未飽和單環雜環，其可視需要被下列取代基所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基或胺甲醯基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基或胺甲醯基所取代之雜環基；(b)未飽和稠合雜雙環，其可視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；可被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所組成群組所取代之雜環基；或

(3) A 環係未飽和稠合雜雙環，其可視需要被鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或側氧基所取代；且 B 環係(a)苯環，其可視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；可被鹵素原子、氰基、低

碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之雜環基；(b)未飽和單環雜環，其可視需要被下列取代基所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；視需要可被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之雜環基；或(c)未飽和稠合雜雙環，其可視需要被選自下列取代基所組成群組所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基；可被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所取代之苯基；及視需要被選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單或雙低碳烷基胺基所組成群組所取代之雜環基。

於另更佳具體實施例中，Y 係-CH₂-，且相對於 X 係位置 1，Y 連接至 A 環之位置 3，A 環係苯環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、苯基、低碳亞烯基；而 B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，

這些基團為低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、鹵低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰苯基、低碳烷苯基、鹵-低碳烷苯基、低碳烷氧苯基、鹵-低碳烷氧苯基、低碳伸烷二氧苯基、低碳伸烷氧苯基、單或雙低碳烷基胺苯基、胺甲醯苯基、單或雙低碳烷基胺甲醯苯基、雜環基、鹵雜環基、氰雜環基、低碳烷雜環基、低碳烷氧雜環基、單或雙低碳烷基胺雜環基、胺甲醯雜環基及單或雙低碳烷基胺甲醯基。

於另更佳具體實施例中，Y 係-CH₂-，且相對於 X 係位置 1，Y 連接至 A 環之位置 3，A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基及側氧基；而 B 環係苯環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰苯基、低碳烷苯基、鹵-低碳烷苯基、低碳烷氧苯基、雜環基、鹵雜環基、氰雜環基、低碳烷雜環基及低碳烷氧雜環基。

此外，於另一更佳具體實施例中，Y 係-CH₂-，且相對於 X 係位置 1，Y 連接至 A 環之位置 3，A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基及側氧基；而 B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、

鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰苯基、低碳烷苯基、鹵-低碳烷苯基、低碳烷氧苯基、鹵-低碳烷氧苯基、雜環基、鹵雜環基、氰雜環基、低碳烷雜環基及低碳烷氧雜環基。

於本發明另一較佳具體實施例中，X 係碳原子而 Y 係-CH₂-。

另外，於另一較佳具體實施例中，A 環與 B 環係

(1) A 環係苯環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯基及低碳亞烯基，而

B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基、視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基或胺甲醯基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基或胺甲醯基所取代之雜環基，及側氧基，

(2) A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被低碳烷氧基所取代之低碳

烷基、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及側氧基，而

B 環係苯環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基、視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基，及低碳亞烷基，

(3) A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及側氧基，而

B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基，及側氧基；

(4) A 環係未飽和稠合雜雙環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及側氧基，而

B 環係苯環其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要被鹵素原子或低碳烷氧基取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基，及低碳亞烷基，或

(5) A 環係單環雜環，其可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被低碳烷氧基取代之低碳烷基、視需要被鹵素原子或低碳烷氧基取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及側氧基，而

B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要被鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵低碳烷基、低碳烷氧基或鹵低碳烷氧基所取代之苯基；視需

要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵低碳烷基、低碳烷氧基或鹵低碳烷氧基所取代之雜環基，及側氧基。

於本發明其他較佳具體實施例中，Y 相對於 X 係位置 1，連接至 A 環之位置 3，A 環係苯環，其可視需要被下列取代基所取代，這些取代基為鹵素原子、視需要被鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；而 B 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，各環可視需要被 1 至 3 個分別選自下列基團所組成群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子或苯基所取代之低碳烷基、低碳烷氧基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵低碳烷基或低碳烷氧基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基，及側氧基。

於本發明其他較佳具體實施例中，Y 相對於 X 係位置 1，連接至 A 環之位置 3，A 環係未飽和單環雜環，其可視需要被選自鹵素原子、低碳烷基及側氧基的取代基所取代；而 B 環係苯環，其可視需要被分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、視需要被鹵素原子或苯基所取代之低碳烷基、低碳烷氧基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之苯基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基，及低亞烷基。

未飽和單環雜環之較佳實例包括含 1 或 2 個分別選自氮原子、氧原子及硫原子的雜原子之五或六員未飽和雜環。詳言之，較佳為呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、三

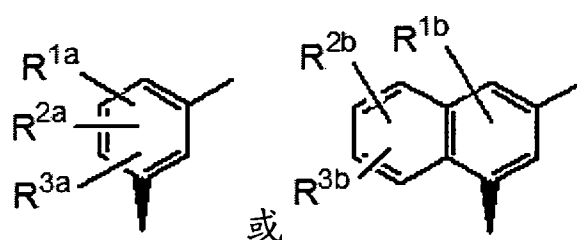
唑、四唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、二氫異噁唑、二氫吡啶及噻唑。較佳未飽和稠合雜雙環包括含 1 至 4 個分別選自氮原子、氧原子及硫原子的雜原子之九或十員未飽和稠合雜雙環。詳言之，較佳為吲哚啉、異吲哚啉、苯并噻唑、苯并噁唑、吲哚、吡唑、喹啉、異喹啉、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩并噻吩及二氫異喹啉。

於本發明更佳具體實施例中，A 環係苯環，其可視需要被分別選自下列基團所組成之群組的取代基所取代，這些基團為鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及苯基；而 B 環係選自噻吩、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩及苯并噻唑之雜環，其中該雜環可視需要被選自下列群組中的取代基所取代，這些取代基為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基、低低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、低低碳烷基、低低碳烷氧基、噻吩基、鹵噻吩基、吡啶基、鹵吡啶基及噻唑基。

於本發明更佳具體實施例中，Y 係-CH₂-，A 環係未飽和單環雜環或未飽和稠合雜雙環，其選自下列基團所組成的群組，這些基團為噻吩、二氫異喹啉、二氫異噁唑、三唑、吡唑、二氫嘧啶、二氫吲哚、吲哚、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉及異吲哚啉，其中雜環可視需要被選自由鹵素原子、低碳烷基及側氧基所組成之群組中的取代基所取代，而 B 環係苯環，其可視需要被選自由鹵素原子、低碳烷基、鹵低低碳烷基、低低碳烷氧基及鹵低低碳烷氧基組成之群組中的取代基所取代。

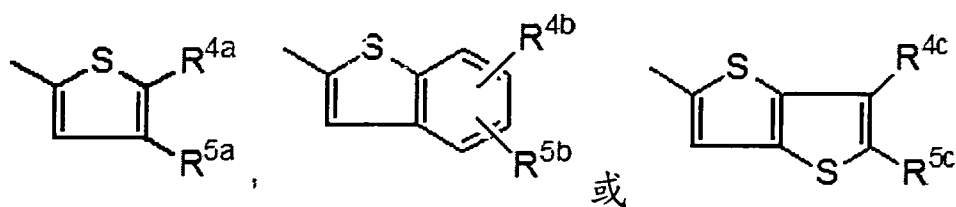
於本發明進一步較佳具體實施例中，A 環係苯環，其被鹵素原子或低碳烷基所取代；而 B 環係噻吩基，其被苯基或雜環基所取代，其中該苯基與雜環基被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及鹵-低碳烷氧基所組成的群組中之取代基所取代。

另外，就本發明另一觀點，式(I)化合物之較佳實例包括化合物其中 A 環係



其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 及 R^{3b} 各分別為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、苯基、苯烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯胺基、苯磺醯胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯基或苯磺醯基，及

B 環係



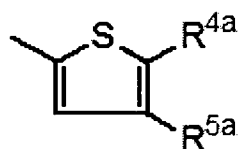
其中 R^{4a} 及 R^{5a} 各分別為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、苯烷基、烷氧烷氧基、羥烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、苯氧基、苯烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、羧基、烷氧羧基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯胺基、苯磺醯胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯基、苯磺醯基；視需要被鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、伸烷二氧基、伸烷氧基、單或雙烷基胺基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基所取代之雜環基；或 R^{4a} 及 R^{5a} 各在其末端彼此鍵結以形成亞烷基；而 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及 R^{5c} 各分別為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、苯烷基、烷氧烷氧基、羥烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環亞烷基甲基、環烯基、環烷氧基、苯氧基、苯烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷基胺基、烷醯胺基、羧基、烷氧羧基、胺甲醯基、單或雙烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯胺基、苯磺醯胺基、烷亞磺醯胺基、烷磺醯基、苯磺醯基；視需要被鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、亞甲二氧基、乙烯

氧基、單或雙烷基胺基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基所取代之雜環基。

更佳者為化合物，其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 及 R^{3b} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、低烷氧基、或苯基；

R^{4a} 及 R^{5a} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯-低碳烷基；視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲鹽基、單或雙低碳烷基胺甲鹽基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、低烷氧基、胺甲鹽基、單或雙低碳烷基胺甲鹽基所取代之雜環基；或 R^{4a} 及 R^{5a} 各在其末端彼此鍵結以形成低亞烷基；而 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及 R^{5c} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低烷氧基、或鹵-低烷氧基。

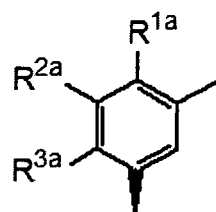
進一步較佳者係化合物，其中 B 環係



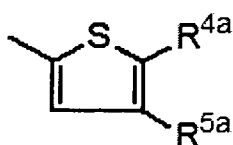
其中 R^{4a} 為視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低烷氧基、鹵-低烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲鹽基或單或雙低碳烷基胺甲鹽基所取代之苯基；或視需要被鹵素原

子、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、胺甲醯基、單或雙
低碳烷基胺甲醯基所取代之雜環基，且 R^{5a} 為氫原子，
或 R^{4a} 及 R^{5a} 各在其末端彼此鍵結以形成低碳亞烷基。

進一步更佳者係化合物，其中 A 環係



其中 R^{1a} 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，而
 R^{2a} 及 R^{3a} 為氫原子，且 B 環係

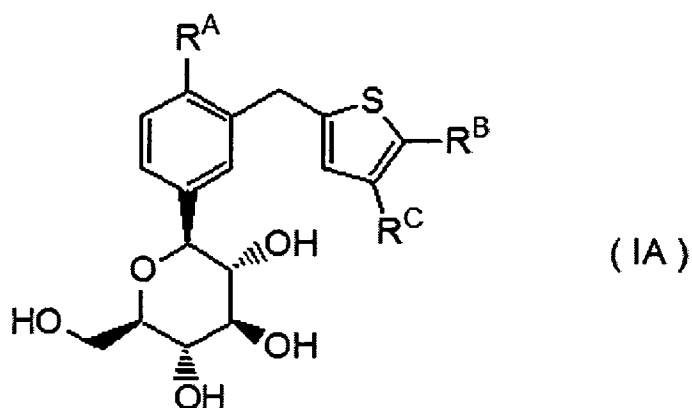


其中 R^{4a} 為視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、
鹵低碳烷基、低碳烷氧基、鹵低碳烷氧基、單或雙低碳
烷基胺基、胺甲醯基或單或雙低碳烷基胺甲醯基所取代
之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基、低碳
烷氧基、胺甲醯基、單或雙低碳烷基胺甲醯基所取代之
雜環基，且 R^{5a} 為氫原子，而 Y 係 $-CH_2-$ 。

於更佳具體實施例中， R^{4a} 為視需要被鹵素原子、
氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳

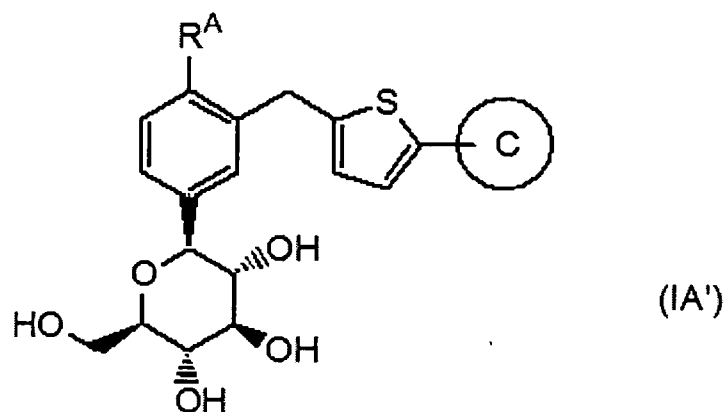
烷氧基所取代之苯基；或視需要被鹵素原子、氰基、低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基。

於本發明另佳具體實施例中，較佳化合物可以下式 (IA) 代表：



其中 R^A 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基；而 R^B 為視需要被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基或單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成的群組中之取代基所取代之苯基；或視需要被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成的群組中之取代基所取代之雜環基，且 R^C 為氫原子，或 R^B 及 R^C 一起成為稠合苯環，其可被鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代。

於較佳具體實施例中， R^A 為鹵素原子或低碳烷基； R^C 為氫原子；而 R^B 為被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵低碳烷基、低碳烷氧基、鹵低碳烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成的群組中之取代基所取代之苯基；或被 1 至 3 個分別選自由下列基團所組成之群組中的取代基所取代的雜環基，這些基團為鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基。該化合物之化學結構係以下式(IA')代表



其中 R^A 為鹵素原子或低碳烷基，C 環為苯基，其被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成的群組中之取代基取代；或為雜環基，其被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低

碳烷基胺基、胺甲鹽基及單或雙低碳烷基胺甲鹽基組成的群組中之取代基取代。

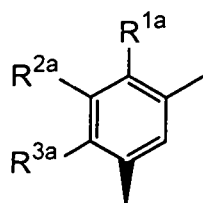
在一較佳的具體實施例中，C 環為苯基，其被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基及單或雙低碳烷基胺基所組成的群組中之取代基取代；或為雜環基，其可被 1 至 3 個選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及鹵-低碳烷氧基所組成的群組中之取代基取代。

而在其中，又一較佳之化合物為其 C 環為苯基且被鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基取代；或雜環基且被鹵素原子、氰基、低碳烷基或低碳烷氧基取代。

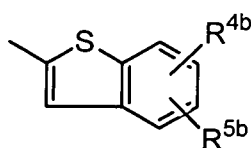
一較佳的雜環基包含一五或六員雜環基，包含 1 至 2 個分別選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成的群組之雜原子；或為一九或十員的雜環基，包含 1 至 4 個分別選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成的群組之雜原子。具體地說，噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、喹啉基、四唑基、噁唑基為較佳。

在一更佳的具體實施例中，C 環為苯基且被鹵素原子或氰基取代；或為吡啶基且被鹵素原子取代。

本發明中之另一較佳具體實施例中，一較佳的化合物為其 A 環是

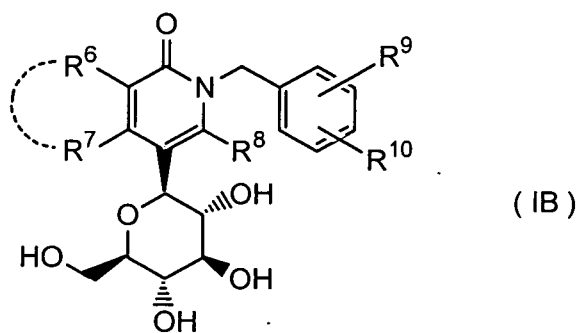


其中 R^{1a} 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，而 R^{2a} 及 R^{3a} 為氫原子；而 B 環係



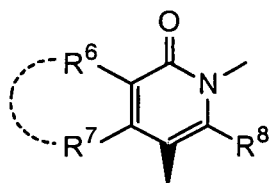
其中 R^{4b} 及 R^{5b} 為各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基。

本發明中的另一方面，一較佳的實例為化合物(I)，包含如下所示的化合物分子式(II)

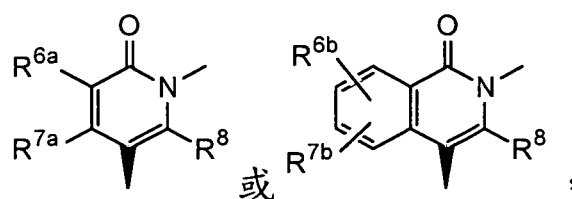


其中 R^8 , R^9 及 R^{10} 各分別為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基、環烯基、環烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氰基、硝

基、胺基、單或雙烷基胺基、烷羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲鹽基、單或雙烷基胺甲鹽基、烷鹽基、烷磺鹽基、芳磺鹽基、烷亞磺鹽基、烷磺鹽基或芳磺鹽基；且一基團如下式



為

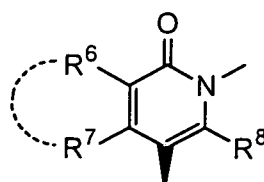


其中 R^{6a} 及 R^{7a} 各分別為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氰基、硝基、胺基、單或雙烷基胺基、烷羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲鹽基、單或雙烷基胺甲鹽基、烷氧基、烷磺鹽基、芳磺鹽基、烷亞磺鹽基、烷磺鹽基或芳磺鹽基，且 R^{6b} 及 R^{7b} 各分別為氫原子、鹵素原子、烷基、鹵烷基或烷氧基。

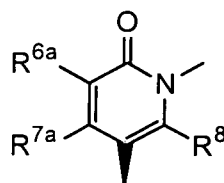
其中在分子式 IB 所代表的化合物內，較佳的化合物為 R^8 ， R^9 及 R^{10} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷

基、環烷基、羥-低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基-
低碳烷基、低碳烷氧基、環烷氧基、鹵-低碳烷氧基或
低碳烷氧基-低碳烷氧基，且

一基團如下式

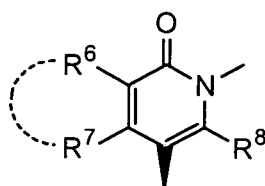


為

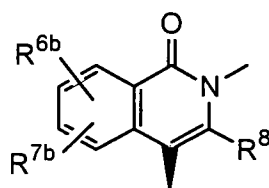


其中 R^{6a} , R^{7a} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷
基、環烷基、羥-低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基-
低碳烷基、低碳烷氧基、環烷氧基、鹵-低碳烷氧基或
低碳烷氧基-低碳烷氧基，或

一基團如下式

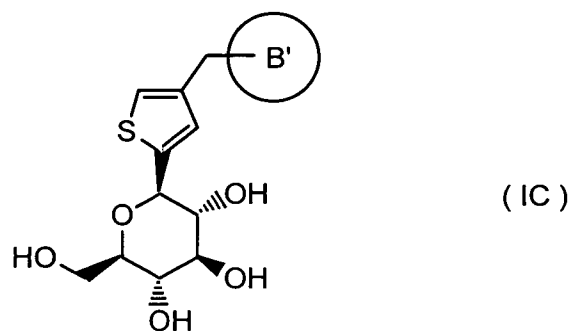


為



其中 R^{6b} 及 R^{7b} 各分別為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、或低碳烷氧基。

本發明的另一方面，化合物(I)的較佳實例包含如下所示的化合物分子式(IC)：



其中 B'環為視需要被取代的苯環、視需要被取代的未飽和單環雜環、或視需要被取代的未飽和稠合雜雙環。

較佳 B'環實例包含一苯環及一雜環，兩者皆可有一或多選自由下列取代基所組成的群組之取代基所取代，該取代基為鹵素原子；氰基；視需要被鹵素原子取代的低碳烷基；視需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基；低碳烷醯基；單或雙低碳烷基胺基；低碳烷氧羰基；胺甲醯基；單或雙低碳烷基胺甲醯基；視需要被選自由鹵素原子、氰基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷基、視

需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基、低碳烷醯基、單或雙低碳烷基胺基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基或單或雙低碳烷胺甲醯基所組成群組之取代基取代的苯基；視需要被選自由鹵素原子、氰基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基、低碳烷醯基、單或雙低碳烷基胺基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基或單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成群組之取代基取代的雜環基；一亞烷基；及一側氧基。

B'環較佳的實例包含有一苯環，其可被選自由選自由下列取代基所組成的群組之取代基所取代，該取代基為鹵素原子；氰基；視需要被鹵素原子取代的低碳烷基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基；單或雙低碳烷基胺基；視需要被鹵素原子、氰基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基所取代的苯基；視需要地受鹵素原子、氰基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷基、視需要被鹵素原子取代的低碳烷氧基所取代的雜環基。

本發明中較佳的化合物可選自下列的群組：

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-(6-乙苯[b]噻吩-2-基甲基)苯；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(5-噻唑基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-苯基-2-噻吩基-甲基]苯；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(3-二氟甲基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

及其醫藥上可接受之鹽類；及其前驅藥。

特別在本發明中較佳的化合物包含：

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(4-氟-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(3-氰基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥；

1-(β -D-葡萄糖呋喃糖)-4-氯-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其醫藥上可接受之鹽類，或其前驅藥。

於本說明書中，特別是在圖示及實施例中使用的簡寫詳述如下：

Ac	=	乙醯基
BF ₃ ·OEt ₂	=	三氟化硼-二乙基乙醚複合物
BF ₃ ·THF	=	三氟化硼及四氫呋喃複合物

t-Bu ₃ P•HBF ₄	=	三-(三級丁基)膦四氯硼酸加成物
DCE	=	二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DMAP	=	4-二甲基胺吡啶
DME	=	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
dppb	=	1,4-雙(二苯基膦)丁烷
dppe	=	1,2-雙(二苯基膦)乙烷
dppf	=	1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵
dppp	=	1,3-雙(二苯基膦)丙烷
Et	=	乙基
EtOAc	=	乙酸乙酯
Et ₃ SiH	=	三乙基矽烷
HPLC	=	高效液相層析
<i>i</i> -Pr ₃ SiH	=	三異丙基矽烷
Me	=	甲基
2-Me-THF	=	2-甲基四氫呋喃
Ms	=	甲磺醯基
MTBE	=	甲基三級丁基醚
Ni(COD) ₂	=	雙(1,5-環辛烷二烯)鎳(0)
NiCl ₂ (dppe)	=	1,2-雙(二苯基膦)乙烷二氯化鎳
NiCl ₂ (dppf)	=	1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯化鎳
NiCl ₂ (dppp)	=	1,3-雙(二苯基膦)丙烷二氯化鎳
Ni(OAc) ₂ /dppe	=	乙酸鎳及 1,2-雙(二苯基膦)乙烷
NMM	=	N-甲基嗎福林
Pd/C	=	鈀碳催化劑
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	=	雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)
Pd(OAc) ₂	=	乙酸鈀
Pd(OAc) ₂ /dppp	=	乙酸鈀及 1,3-雙(二苯基膦)丙烷複合物
Pd(OAc) ₂ /Et ₃ SiH	=	乙酸鈀及三乙基矽烷複合物
Pr	=	丙基
RaNi	=	雷氏鎳(鋁鎳合金)
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃
TMDSO	=	四甲基二矽氧烷
TMS	=	三甲基矽
TOF	=	轉化頻率(一小時中每莫耳的催化劑將反應物轉換為所需產品的莫耳數)

本文提到的，除非另有說明，術語「獨立型」係指該化合物存在的形式是獨立於任何固體混合物和其他

化合物、溶劑系統或生物環境內。於一具體實施例中，此發明係關於一分子式(I)之化合物的製備方法，其中分子式(I)的化合物即製造為獨立型。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(IA')之化合物的製備方法，其中分子式(IA')的化合物即製備為獨立型。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-S)之化合物的製備方法，其中分子式(I-S)的化合物即製備為獨立型。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-K)之化合物的製備方法，其中分子式(I-K)的化合物即製備為獨立型。

本文提到的，除非另有說明，術語「大致上純粹」係指於獨立出的化合物中，不純物質的莫耳百分比為低於約 5 莫耳百分比，較佳者為低於約 2 莫耳百分比，更佳者為低於約 0.5 莫耳百分比，而最佳者為低於約 0.1 莫耳百分比。

在一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I)之化合物的製備方法，其中分子式(I)之化合物為大致上純粹的。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(IA')之化合物的製備方法，其中分子式(IA')的化合物為大致上純粹的。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-S)之化合物的製備方法，其中分子式(I-S)的化合物為大致上純粹的。在另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-K)之化合物的製備方法，其中分子式(I-K)的化合物為大致上純粹的。

本文提到的，除非另有說明，當術語「大致上沒有相對應的鹽類型態」用於描述分子式(I)之化合物時，係

指分子式(I)之化合物其相對應的鹽類型態的莫耳百分比，在其所分離出的分子式(I)之基質中，係少於約 5 莫耳百分比，而較佳係少於約 2 莫耳百分比，更佳係少於約 0.5 莫耳百分比，最佳係少於 0.1 莫耳百分比。

於一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I)化合物的製備方法，其中分子式(I)化合物大致上沒有相對應的鹽類型態。於另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(IA')化合物的製備方法，其中分子式(IA')化合物大致上沒有相對應的鹽類型態。於另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-S)化合物的製備方法，其中分子式(I-S)化合物大致上沒有相對應的鹽類型態。於另一具體實施例中，本發明係關於一分子式(I-K)化合物的製備方法，其中分子式(I-K)化合物大致上沒有相對應的鹽類型態。

本文提到的，除非另有說明，術語「處理」、「治療」或同類名詞，係包含因治療一疾病、病狀或不適為目的而處理或照護一個體或一病患(較佳為哺乳類，更佳為人類)，且包含施予本發明中的化合物來防止症狀或併發症的發生、減輕症狀或併發症、或緩解疾病、症狀或不適。

本文提到的，除非另有說明，術語「預防」係包含(a)減低一或多個症狀的發生頻率；(b)減少一個或多個症狀的嚴重程度；(c)延遲或避免其他症狀的發生；及/或(d)延遲或避免不適或病狀的發生。

熟悉此技術領域者即可明瞭本發明係關於一種預防的方法，有需要的個體(例如需要預防的個體)可包含

任何的個體或病患(較佳為哺乳類，更佳為人類)，其遭受或展現至少一個需要被預防的不適、疾病或病狀症狀。除此之外，一個有需要的個體也可能為一個體(較佳為哺乳類，更佳為人類)其並未展現任何需要被預防的不適、疾病或病狀症狀，但其已被內科醫師、臨床醫師或其他醫療專業者視為處於發生不適、疾病或病狀的威脅下。例如，此個體可能經由其醫療史，包含但不限於家庭病史、易病體質、共存的不適或病狀(併發症)、基因檢測或其他類似方式所獲致之結論，而被視為處於發生不適、疾病或病狀的威脅下(因此需要預防或預防性的治療)。

本文提到的術語「個體」，係指一動物，較佳為一哺乳類，最佳為一人類，其為治療、觀察或實驗的受體。較佳的，此個體已遭受及/或展現至少一個需要被治療或預防的疾病或不適症狀。

本文提到的術語「治療上的有效劑量」，意指活性化合物或醫藥物質其可引發組織系統、動物或人體內的生理或藥用的反應，而受到研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所找尋的劑量，其包含可減緩所需治療疾病或不適的症狀。

本文提到的術語「組合物」，係意欲涵蓋一產品，其包含特定數量的指定成份，也包含任何產品其直接或間接來自於特定數量的指定成份之組合。

本發明中的分子式(I)化合物對於鈉依賴性葡萄糖轉運子，展現出優良的抑制效果，且有優異的降血糖效果。因此，本發明的化合物對於治療或延遲糖尿病、糖

尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病、傷口延遲癒合、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血液中的脂肪酸濃度提高、血液中的甘油濃度提高、高血脂、肥胖、高三酸甘油酯血症、X 症候群、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化或高血壓的進展或發病是有效的。本發明的化合物特別可適用於治療或預防糖尿病(第一型或第二型糖尿病等)、糖尿病併發症(如糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病)或肥胖，或適用於治療餐後高血糖症。

本發明的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類，可經由口服投藥或腸外投藥，且可以用合適的藥物製劑型式使用之。合適的口服投藥藥物製劑包括，例如，固體製劑如錠劑、顆粒劑、膠囊、粉劑等，或溶液製劑、懸浮製劑或乳液製劑等。合適的腸外投藥藥物製劑包括，例如，栓劑；使用注射用蒸餾水、生理食鹽水或葡萄糖水溶液的注射製劑及靜脈滴注製劑；或吸入製劑。

式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類的投藥劑量可依據投藥的途徑、患者的年齡、體重、病徵或疾病的種類及嚴重性而變化，通常選自約 0.1 至約 300 毫克/公斤/天或任何其中的數量或範圍，較佳係為約 0.1 至約 50 毫克/公斤/天或任何其中的數量或範圍，更佳係為約 0.1 至約 30 毫克/公斤/天或任何其中的數量或範圍。

式(I)化合物可以依據需要，與一種或一種以上的其他抗糖尿病藥劑、一種或一種以上用於治療糖尿病併發症劑的藥劑、及/或一種或一種以上用於治療其他疾病

的藥劑合併使用。本化合物及這些其他的藥物，可以用同樣的劑型投藥、分別口服劑型投藥，或注射投藥。

其他抗糖尿病的藥劑包括，例如，抗糖尿病劑與抗高血糖劑，包括胰島素、促胰島素分泌素、胰島素敏化劑或其他具有不同於 SGLT 抑制之作用機轉之抗糖尿病劑，較佳可使用這些其他抗糖尿病藥劑之 1、2、3 或 4 種。明確言之，此等藥劑之實例為雙胍類、磺醯脲類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、PPAR γ 促效劑(例如噻唑啉二酮化合物)、PPAR α/γ 雙重促效劑、二肽基肽酶 IV(DPP4)抑制劑、米格酸(mitiglinide)化合物及/或奈格林(nateglinide)化合物，以及胰島素、類升糖素肽-1(GLP-1)、PTP1B 抑制劑、肝醣磷酸化酶醣抑制劑、RXR 調節劑及/或葡萄糖 6-磷酸酯酶抑制劑。

用於治療其他疾病之藥劑之實例包括抗肥胖劑、抗高血壓劑、抗血小板劑、抗動脈粥樣硬化劑及/或降血脂劑。

式(I)的 SGLT 抑制劑可根據需要，與用於治療糖尿病併發症的藥劑合併使用，這些藥劑包括如 PKC 抑制劑及/或 ACE 抑制劑。

這些藥劑的劑量可依據患者的年齡、體重及病症，還有投藥的路徑、劑型等而變化之。

這些醫藥組合物可以以例如錠劑、膠囊、顆粒劑或粉劑的劑型經口投藥，或以注射的形式，或以鼻內、穿皮貼片等腸外的投藥型式，投藥至哺乳動物，包括人、猩猩、狗等。

即便未特別寫出，技術領域之人也能明瞭，反應的步驟是依照習知的技術，在適當的狀況下進行，以得到想要的產物。

技術領域之人也能加以明瞭，於此的說明書及申請專利範圍，其中的試劑或試劑的種類/型態(如鹼、溶劑等等)在製備過程於超過一個步驟中提及，這些獨立的試劑皆獨立於各個反應步驟，且可彼此相同或不同。舉例來說，製備過程的兩個步驟，提及試劑為有機及無機的鹼，第一步驟的有機或無機鹼可與第二步驟的有機或無機鹼相同或不同。除此之外，技術領域之人也能得知，本發明的反應步驟可在不同的溶劑或溶劑系統中進行，該反應步驟也可以在適當的溶劑或溶劑系統的混合物中進行。

實施例中適當的溶劑、鹼、反應溫度及其他反應條件以及物質將會提供於下面的詳述中。技術領域之人也了解下列的實例並非意圖也不應被解釋為以任何方式限制接下來發明所載的申請專利範圍。

為使描述更加的簡潔，於此，一些定量的表達以約 X 的量至約 Y 的量來描述。應了解的是，這些被描述的範圍，並非限制其上限及下限，而是包含了約從 X 至約 Y 的完整範圍，或任何其中的範圍。

為了提供一個更簡潔的描述，一些定量表達並無限制，而是使用術語「約」。應了解的是，無論術語「大約」是明確的使用與否，於此處，每一個定量的目的係指實際的給定值，也是指技術領域之人可合理推斷為基



礎之該給定值的近似值，包括由於該給定值的實驗及/或測量條件的近似值。

本文中所提及，除非另有說明，術語「氮保護基團」係指一基團，其可連結到一個氮原子上，用以保護該氮原子免於參與反應，且可在接下來的反應中，隨時被移除。合適的氮原子保護基團包含但不限於如 $-C(O)O-R$ 式的胺甲酸酯基團，其中 R 的實例為甲基、乙基、三級丁基、苯甲基、苯基乙基、 $CH_2=CH-CH_2-$ 等等；如 $-C(O)-R'$ 式的醯胺基，其中 R' 的實例為甲基、苯基、三氟甲基等等；如 $-SO_2-R''$ 式之 N-磺醯基衍生物，其中 R'' 的實例為甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8 -五甲基-6-基-、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等等。其他適當的氮保護基團可於教科書上所見，如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有機合成中的保護基團), John Wiley & Sons, 1991。

本文中所提及，除非另有說明，術語「氧保護基團」係指一基團，可連結於氧原子上，用以保護該氧原子免於參與反應，且可在接下來的反應中，隨時被移除。適當的氧原子保護基團包括但不限於乙醯基、苯甲醯基、三級丁基-二甲基矽基、三甲基矽基(TMS)、MOM、THP 等等。其他適當的氧保護基團可於教科書上所見，如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有機合成中的保護基團), John Wiley & Sons, 1991。

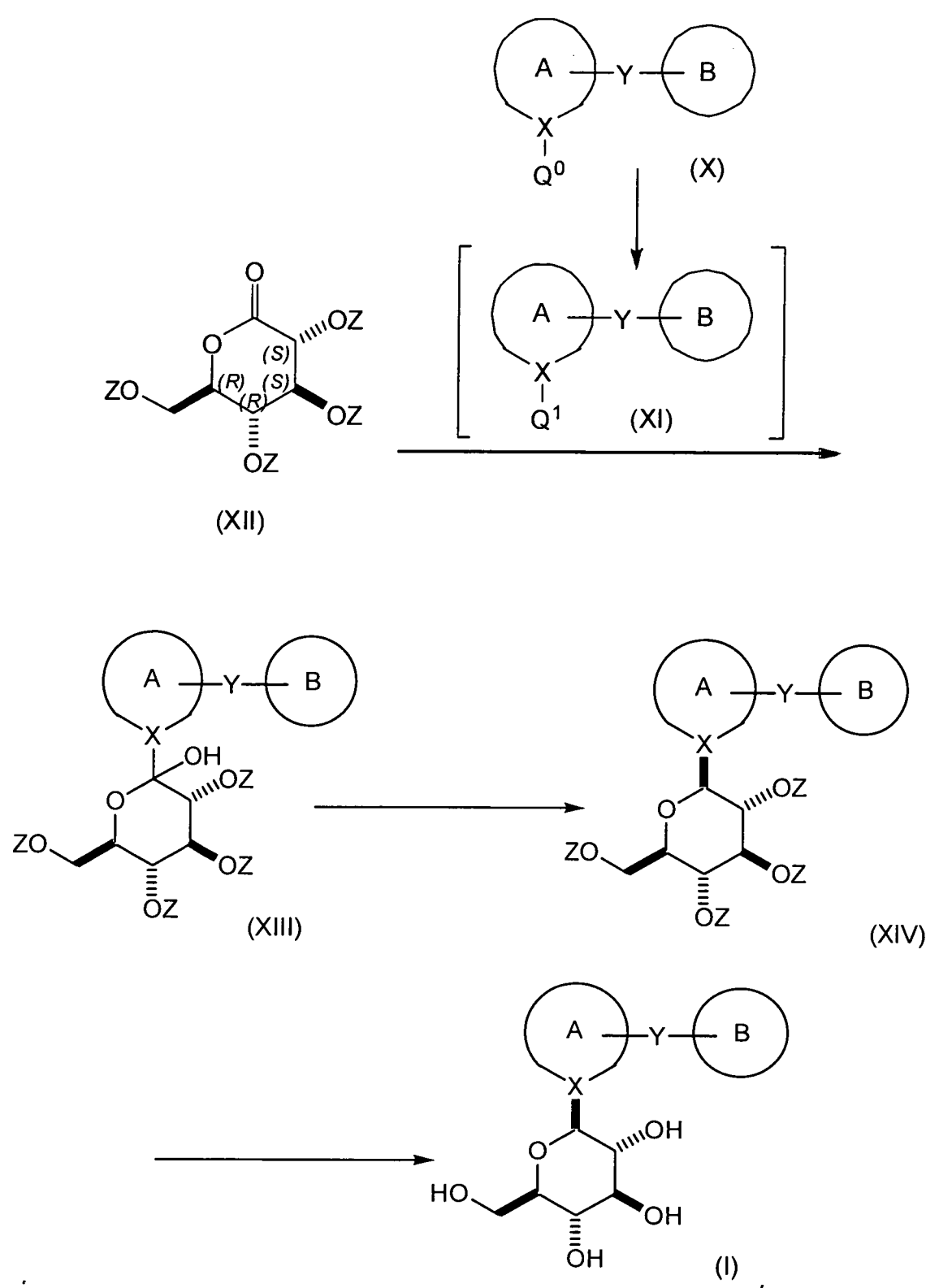
當進行本發明的步驟製備化合物時，會產生立體異構物的混合物，這些異構物可經由傳統方式分開，如製

備型層析法。這些化合物可能製備為消旋型式，或以鏡像特異性合成法或解析法製備出獨立的鏡像異構物。這些化合物，舉例而言，可透過標準的方法而被解析為其成分的鏡像異構物，例如以鹽類形成加上光學性的活性酸的非對映對的形成，如(-)-二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對-甲苯甲醯基-L酒石酸後，接著結晶分化並再生游離鹼。這些化合物也可以形成非對映體酯或醯胺，接下來以層析法分離並移除光學輔助體的方式來解析。或者，此等化合物也可利用對掌性高效液相層析管柱來解析。

在以本發明的製備化合物的任一過程中，可能需要及/或期望的保護所關注之任何分子的敏感或具反應性的基團。這是可以利用傳統的保護基團來達成，如 *Protective Groups in Organic Chemistry* (有機化學中的保護基團), ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有機合成中的保護基團), John Wiley & Sons, 1991 中所述。而這些保護基團可依技術領域中所知的方法，在隨後方便的階段中移除。

技術領域之人，可明瞭於此敘述的過程中，式(I)化合物的反應性取代基如羥基、側氧基、羧基等等，最好可被保護，並隨後以已知的技術，於合成過程中適合的階段去保護。

本發明係關於製備式(I)化合物的方法，概述如下略圖 1：



略圖 1

相對應地，式(X)之適當取代的化合物，其中 Q⁰ 為
溴或碘，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合

物，與二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰的複合物反應，如二(二級丁基)鎂與氯化鋰等等；或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物，或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物；其中 C_{1-4} 烷基較佳為異丙基或二級丁基，更佳為二級丁基，為已知的化合物或以已知的方式製備的化合物；其中二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物，較佳的量為約 1.0 至 1.5 莫耳當量的範圍(相對於式(X)化合物的莫耳數)，或任何其中的範圍，更佳者，為約 1.2 莫耳當量；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷等等，較佳者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度則於環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳溫度為約 2°C 至約 5°C 的範圍；以產生相對應的式(XI)化合物，其中 Q^1 為相對應的氯化鎂或溴化鎂。

式(XI)化合物與適當地取代的式(XII)化合物反應，其中 Z 為適當選擇的氧保護基團，例如 Z 可選自由乙醯基、苯甲基、苯甲醯基、三甲基乙醯基及異丁醯基組成的群組，較佳之 Z 為乙醯基；為已知的化合物或由已知的方法製備的化合物；

其中式(XII)化合物較佳的量為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍，更佳者為約 1.0 至約 1.3 莫耳當量的範圍，或其中的任何範圍；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚、1,4-二噁烷等等，較佳

者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度則為約環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳為約 -35°C ；以產生相對應的式(XIII)化合物。

較佳地，式(XI)化合物加入式(XII)化合物於有機溶劑或其混合物中的混合物，以產生式(XIII)的化合物。

式(XIII)化合物與適當選擇的路易士酸反應，如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、氯化鋁、氯化鋅、氯化鐵等等，較佳者為 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 或氯化鋁，更佳者為氯化鋁；其中路易士酸的量為約0.5至約10.0莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約0.5至約2.5莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約0.8莫耳當量；

於適當選擇的矽烷試劑存在下，例如三異丙基矽烷、三乙基矽烷、四甲基二矽氧烷等等，較佳者為三乙基矽烷或四甲基二矽氧烷，更佳者為四甲基二矽氧烷；其中矽烷試劑的量為約1.0至約10.0莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約1.0至約6.0莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約1.0莫耳當量；其中，在本發明的具體實施例中，氯化鋁對四甲基二矽氧烷的比例為約1:1.25；

係於有機溶劑或其混合物中如二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、甲苯等等，或該等有機溶劑的混合物，較佳者為乙腈；較佳的溫度範圍為約 0°C 至約回流溫度，或任何其中的範圍，更佳為約 45°C ，以產生相對應的式(XIV)化合物。

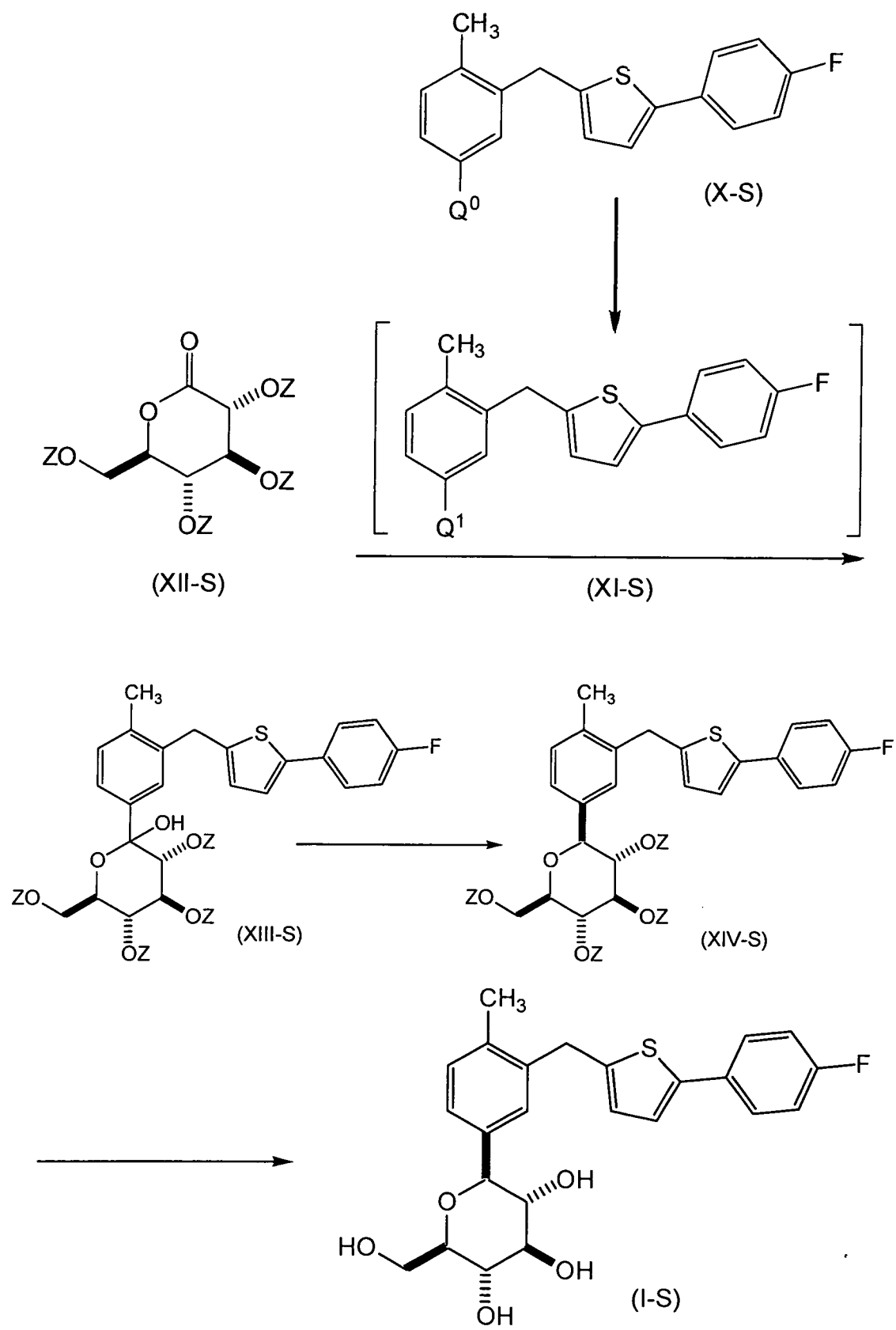
式(XIV)化合物較佳可為泥狀或溶解於溶劑中，更佳者為泥狀；再經過濾後，更佳為在提升的溫度中過濾，以除去雜質及/或副產物。

式(XIV)化合物可經由已知的方法去保護。舉例來說，式(XIV)化合物可與適當選擇的鹼如氫氧化鋰、氫氧化鈉、甲醇鈉等等反應，較佳者為甲醇鈉；其中鹼的量為約 0.1 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約 0.5 至約 1.5 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約 1.0 莫耳等量；係於有機溶劑或其混合物中，如甲醇、乙醇、四氫呋喃等等，較佳為甲醇；較佳係於約環境溫度中反應，以產生相對應的式(I)化合物。

一技術領域之人可加以了解依據特異的保護基團，Z，在去保護的階段可使用之其他藥劑，其包含但不限於鈀/碳、氫氧化鈀、氯化鈀、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ 及雷氏鎳(RaNi)。技術領域之人可了解這些試劑可以採用不同的溶劑系統及/或其他酸或鹼的組合來使用。

式(I)化合物最好可依照已知的方法分離及/或再結晶。

在具體實施例中，本發明係關於製備式(I-S)化合物的方法，概述如下略圖 2：



略圖 2

相對應地，式(X-S)之適當取代的化合物，其中 Q^0 為溴或碘，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，與二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰的複合物反應，如二(二級丁基)鎂與氯化鋰等等；或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物，或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物；其中 C_{1-4} 烷基較佳為異丙基或二級丁基，更佳為二級丁基，為已知的化合物或以已知的方式製備的化合物；其中二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物，較佳的量為約 1.0 至 1.5 莫耳當量的範圍(相對於式(X-S)化合物的莫耳數)，或任何其中的範圍，更佳者，為約 1.2 莫耳當量；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚、1,4-二噁烷等等，較佳者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度則為約環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳溫度為約 2°C 至約 5°C 的範圍；以產生相對應的式(XI-S)化合物，其中 Q^1 為相對應的氯化鎂或溴化鎂。

式(XI-S)化合物與適當地取代的式(XII-S)化合物反應，其中 Z 為適當選擇的氧保護基團，例如 Z 可選自由乙醯基、苯甲基、苯甲醯基、三甲基乙醯基及異丁醯基組成的群組，較佳之 Z 為乙醯基；為已知的化合物或由已知的方法製備的化合物；

其中式(XII-S)化合物較佳的量為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍，更佳者為約 1.0 至約 1.3 莫耳當量的範圍，或其中的任何範圍；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚、1,4-二噁烷等等，較佳者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度為約環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳為約 -35°C ；以產生相對應的式(XIII-S)化合物。

較佳地，式(XI-S)化合物加入式(XII-S)化合物於有機溶劑或其混合物的混合物中，以產生式(XIII-S)化合物。

式(XIII-S)化合物與適當選擇的路易士酸反應，如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、氯化鋁、氯化鋅、氯化鐵等等，較佳者為 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 或氯化鋁，更佳者為氯化鋁；其中路易士酸的量為約0.5至約10.0莫耳當量範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約0.5至約2.5莫耳當量範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約0.8莫耳當量；

於適當選擇的矽烷試劑存在下，例如三異丙基矽烷、三乙基矽烷、四甲基二矽氧烷等等，較佳者為三乙基矽烷或四甲基二矽氧烷，更佳者為四甲基二矽氧烷；其中矽烷試劑的量為約1.0至約10.0莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約1.0至約6.0莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約1.0莫耳當量；其中，在本發明的具體實施例中，氯化鋁對四甲基二矽氧烷的比例為約1:1.25；

係於有機溶劑或其混合物中如二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、甲苯等等，或該等有機溶劑的混合物，較佳者為乙腈；較佳的溫度範圍為約 0°C 至約回流溫度，或

任何其中的範圍，更佳溫度為約 45°C ，以產生相對應的式(XIV-S)化合物。

式(XIV-S)化合物較佳可為泥狀或溶解於溶劑中，更佳者為泥狀；再經過濾後，更佳為在提升的溫度中過濾，以除去雜質及/或副產物。

式(XIV-S)化合物可經由已知的方法去保護。舉例來說，式(XIV)化合物可與適當選擇的鹼如氫氧化鋰、氫氧化鈉、甲醇鈉等等反應，較佳者為甲醇鈉；其中鹼的量為約 0.1 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約 0.5 至約 1.5 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約 1.0 莫耳等量；係於有機溶劑或其混合物中，如甲醇、乙醇、四氫呋喃等等，其中較佳為甲醇；較佳係於約環境溫度中反應，以產生相對應的式(I-S)化合物。

一技術領域之人可加以了解依據特異的保護基團，Z，在去保護的階段可使用之其他藥劑，其包含但不限於鈰/碳、氫氧化鈰、氯化鈰、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ 及雷氏鎳。技術領域之人可了解這些試劑可以採用不同的溶劑系統及/或其他酸或鹼的組合來使用。

式(I-S)的化合物最好可依照已知的方法分離及/或再結晶。

在具體實施例中，本發明係關於式(I-S)化合物的再結晶方法，其包含：

步驟 A：將式(I-S)的化合物溶解於有機溶劑中，如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲醇、乙醇等，較佳者為乙酸乙酯；然後視需要過濾所得的混合物；

步驟 B：將步驟 A 的混合物加熱至溫度範圍約 25℃ 至約 45℃，較佳的溫度範圍約 30℃ 至約 35℃；接著視需要過濾所得的混合物；

步驟 C：將步驟 B 製備的混合物加水，其中較佳的加水量範圍為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍(相對應步驟 A 式(I-S)化合物的莫耳數)，較佳者，加水量約為 1.5 莫耳當量；

步驟 D：加入抗溶劑如庚烷等等，較佳為庚烷，至步驟 C 製備的混合物(其中抗溶劑的加入會引發沉澱)；其中抗溶劑的添加量最好足以達到最終體積：有機溶劑(視步驟 A 所選)：抗溶劑的體積比從約 1:至約 1:5，較佳者，抗溶劑量足以達到最終體積：體積比為約 1:2，以產生式(I-S)化合物沉澱，而沉澱物較佳以過濾方式分離，較佳再加以使用已知方式乾燥。

於本發明之具體實施例中，步驟 C 製備的混合物可加以利用先前製備的期望的多型性式(I-S)化合物結晶體來結晶。

於本發明中之另一具體實施例係關於另一替代的式(I-S)化合物的再結晶方法，其包含：

步驟 A：將式(I-S)的化合物溶解於有機溶劑中，如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲醇、乙醇等，較佳者為乙酸異丙酯；然後視需要過濾所得的混合物；

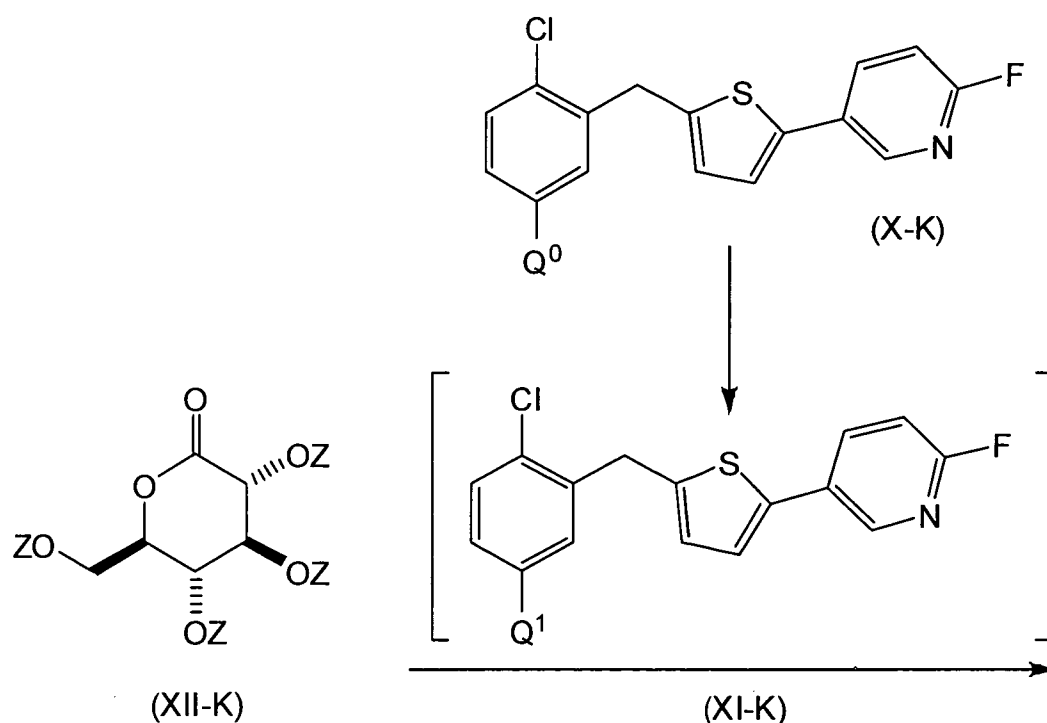
步驟 B：將步驟 A 製備的混合物加水，其中較佳的加水量範圍為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍(相對應步驟 A 式(I-S)化合物的莫耳數)，更佳者，加水量為約 1.5 莫耳當量；

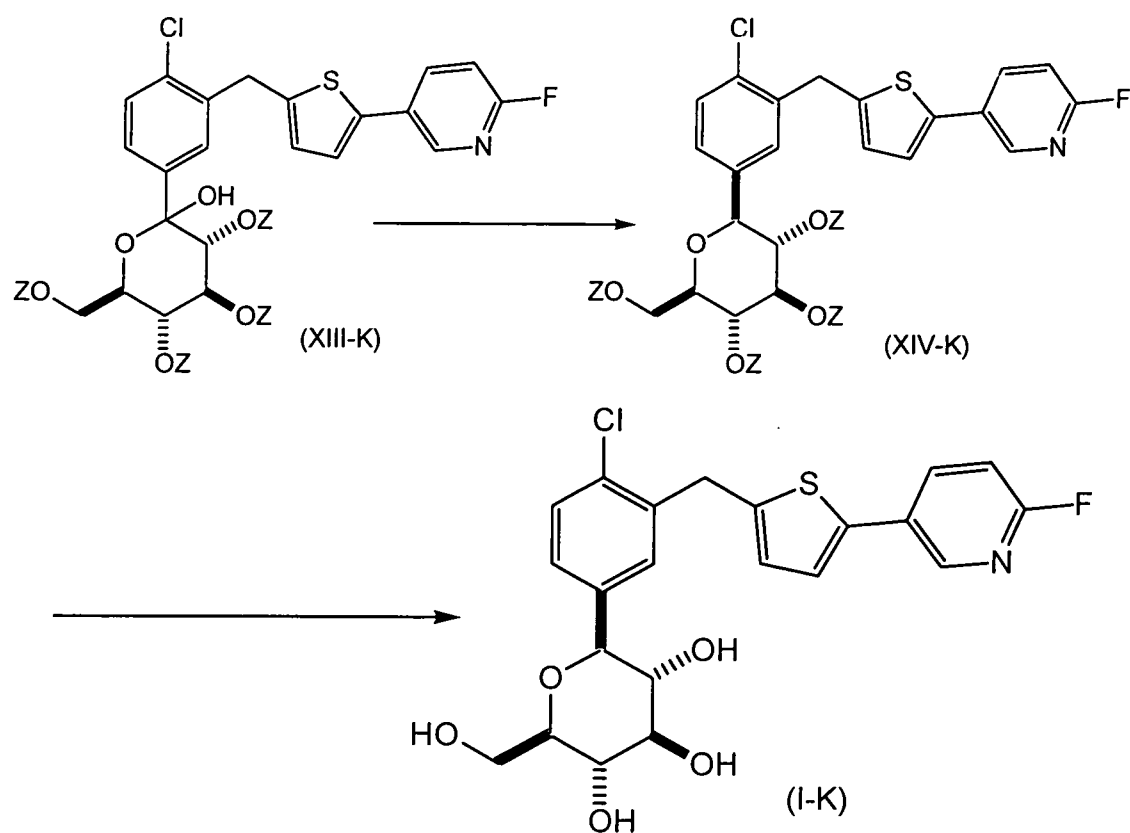
步驟 C：將步驟 B 的混合物加熱至溫度範圍約 40 °C 至約 65 °C，較佳的溫度範圍約 60 °C 至約 65 °C；接著視需要過濾所得的混合物；

步驟 D：將步驟 C 製備的混合物冷卻，以產生式 (I-S) 化合物的沉澱；其沉澱最好以過濾方式分離，較佳者再加以使用已知方式乾燥。

於本發明之具體實施例中，步驟 C 製備的混合物可加以利用先前製備的期望的多型性式 (I-S) 化合物結晶體來結晶。

於本發明之另一具體實施例，係關於製備式 (I-K) 化合物的方法，概述如下略圖 3：





略圖 3

相對應地，式(X-K)之適當取代的化合物，其中 Q^0 為溴或碘，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，與二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰複合物反應，如二(二級丁基)鎂與氯化鋰等等；或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物，或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物；其中 C_{1-4} 烷基較佳為異丙基或二級丁基，更佳為二級丁基，為已知的化合物或以已知的方式製備的化合物；其中二(C_{1-4} 烷基)鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基氯化鎂與氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基溴化鎂與氯化鋰的複合物，較佳的量為約 1.0 至約 1.5 莫耳當量的範圍(相對於式(X)化合物的莫耳數)，或任何其中的範圍，更佳者，為約 1.2 莫耳當量；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚、1,4-二噁烷等等，較佳者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度則為約環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳溫度為約 2°C 至約 5°C ；以產生相對應的式(XI-K)化合物，其中 Q^1 為相對應的氯化鎂或溴化鎂。

式(XI-K)化合物與適當地取代的式(XII)化合物反應，其中 Z 為適當選擇的氧保護基團，例如 Z 可選自由乙醯基、苯甲基、苯甲醯基、三甲基乙醯基及異丁醯基組成的群組，較佳之 Z 為乙醯基；為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物；

其中式(XII-K)化合物較佳的量為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍，更佳者為約 1.0 至約 1.3 莫耳當量的範圍，或其中的任何範圍；

係於有機溶劑或其混合物中，如甲苯、四氫呋喃、己烷、戊烷、甲基三級丁基醚、1,4-二噁烷等等，較佳者為四氫呋喃與甲苯的混合物；溫度則為約環境溫度至約 -78°C 的範圍，或任何其中的範圍，較佳溫度為約 -35°C ；以產生相對的如式(XIII-K)化合物。

較佳地，式(XI-K)化合物加入式(XII-K)化合物於有機溶劑或其混合物的混合物中，以產生式(XIII-K)化合物。

式(XIII-K)化合物與適當選擇的路易士酸反應，如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、氯化鋁、氯化鋅、氯化鐵等等，較佳者為 $\text{BF}_3 \cdot \text{TH}$ 或氯化鋁，更佳者為氯化鋁；其中路易士酸的量為約 0.5 至約 10.0 莫耳當量的範圍，或任何



其中的範圍；更佳者為約 0.5 至約 2.5 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約 0.8 莫耳當量；

適當選擇的矽烷試劑存在下，例如三異丙基矽烷、三乙基矽烷、四甲基二矽氧烷等等，較佳者為三乙基矽烷或四甲基二矽氧烷，更佳者為四甲基二矽氧烷；其中矽烷試劑的量為約 1.0 至約 10.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約 1.0 至約 6.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約 1.0 莫耳當量；其中，在本發明的具體實施例中，氯化鋁對四甲基二矽氧烷的比例為約 1：1.25；

係於有機溶劑或其混合物中如二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、甲苯等等，或該等有機溶劑的混合物，較佳者為乙腈；較佳的溫度範圍為約 0°C 至約回流溫度，或任何其中的範圍，更佳溫度為約 45°C，以產生相對應的式(XIV-K)化合物。

式(XIV-K)化合物較佳可為泥狀或溶解於溶劑中，更佳者為泥狀；再經過濾後，更佳為在提升的溫度中過濾，以除去雜質及/或副產物。

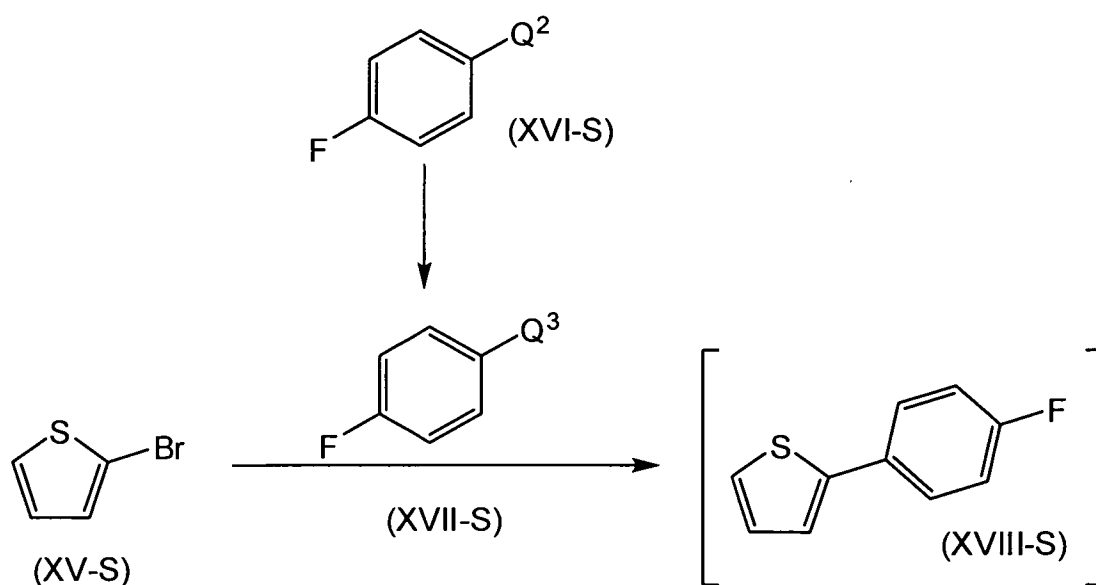
式(XIV-K)化合物可經由已知的方法去保護。舉例來說，式(XIV)化合物可與適當選擇的鹼如氫氧化鋰、氫氧化鈉、甲醇鈉等等反應，較佳者為甲醇鈉；其中鹼的量為約 0.1 至約 2.0 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；更佳者為約 0.5 至約 1.5 莫耳當量的範圍，或任何其中的範圍；最佳者為約 1.0 莫耳當量；係於有機溶劑或其混合物中，如甲醇、乙醇、四氫呋喃等等，較佳

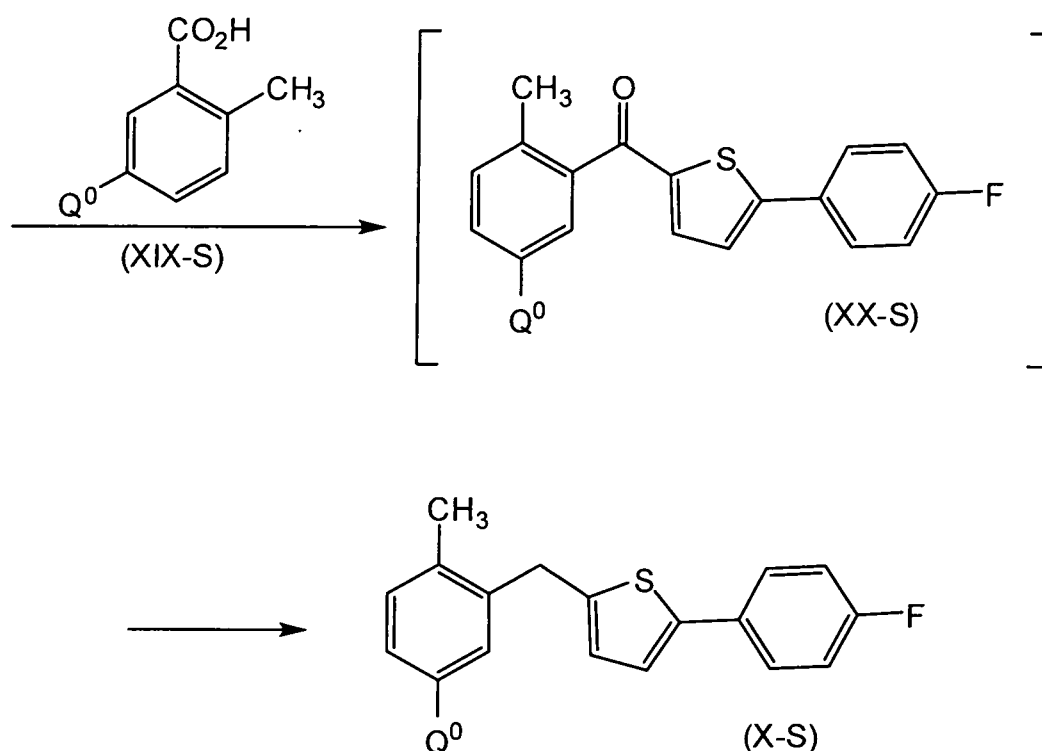
為甲醇；較佳係於約環境溫度中反應，以產生相對應的式(I-K)化合物。

一技術領域之人可加以了解依據特異的保護基團，Z，在去保護的階段可使用之其他藥劑，其包含但不限於鈀/碳、氫氧化鈀、氯化鈀、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ 及雷氏鎳。技術領域之人可了解這些試劑可以採用不同的溶劑系統和/或其他酸或鹼的組合來使用。

式(I-K)化合物最好可依照已知的方法分離及/或再結晶。

於本發明之另一具體實施例，係關於製備式(X-S)化合物的方法，更詳細概述如下略圖 4：





略圖 4

相對應地，式(XV-S)化合物，也稱為 2-溴噻吩，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，與式(XVII-S)化合物反應，其中 Q^3 為 $-B(OH)_2$ ，為已知的化合物或以已知的方式製備的化合物，在鈴木偶合反應的條件下，產生相對應的式(XVIII-S)化合物，也稱為 2-(4-氟苯基)噻吩。更具體而言，式(XV-S)化合物與式(XVII-S)的化合物反應，其中 Q^3 為 $-B(OH)_2$ ；其中式(XVII-S)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳者，為約 0.9 至約 1.1 莫耳 2 當量的範圍；

存在有適當選擇的鈀催化劑如四(三苯基膦基)鈀 ($Pd(PPh_3)_4$)、乙酸鈀、($PdCl_2(PPh_3)_2$)等等；存在有適當選擇的鹼，如碳酸鈉、磷酸鉀等等；適當選擇的有機溶

劑如 1,2-二甲氧基乙烷(DME)等等；較佳的溫度範圍約 60°C 至約 85°C，以產生相對應的式(XVIII-S)化合物。

另外，式(XVI-S)化合物，其中 Q^2 為溴、氯、碘等等，較佳為溴；與適當選擇的鎂試劑如鎂、異丙基氯化鎂、異丙基氯化鎂·氯化鋰、二級丁基氯化鎂·鋰、二(二級丁基)鎂、三(正丁基)鎂·鋰等等；在一適當選擇的有機溶劑中，如四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、丁醚、乙醚等等，以產生相應的格氏(Grignard)衍生物，式(XVII-S)化合物，其中 Q^3 為對應的格氏衍生物，具體而言，為相對應的溴化鎂、氯化鎂、碘化鎂或相對應的氯化鋰加成物(溴化鎂·氯化鋰、氯化鎂·氯化鋰、碘化鎂·氯化鋰)。

式(XVII-S)化合物接著與式(XV-S)化合物反應，也就是 2-溴噻吩，為已知的化合物或以已知的方式製備的化合物，其中式(XVII-S)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳者，為約 0.9 至約 1.2 莫耳當量的範圍；

存在有適當選擇的鎳或鈀催化劑，如氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)乙烷)($NiCl_2(dppe)$)、氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)丙烷)($NiCl_2(dppp)$)、氯化鎳(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)($NiCl_2(dppf)$)、乙酸鎳/1,3-雙(二苯基膦)乙烷($Ni(OAc)_2(dppe)$)、乙酸鈀/1,3-雙(二苯基膦)丙烷($Pd(OAc)_2(dppp)$)等等；於適當選擇的有機溶劑中如 2-甲基-四氫呋喃、四氫呋喃、丁醚、乙醚等等；溫度則為約 0°C 至約 60°C 的範圍，以產生相對應的式(XVIII-S)化合物，也稱為 2-(4-氟苯基)噻吩。較佳地，式(XVIII-S)化合物並未分離出。

本發明的具體實施例中，式(XVII-S)的 Q^3 為溴化鎂、氯化鎂、碘化鎂或相對應的氯化鋰加成物(具體而言為溴化鎂·氯化鋰、氯化鎂·氯化鋰、碘化鎂·氯化鋰)，與式(XV-S)的化合物 2-溴噻吩反應，其中式(XVII-S)化合物的量為約 0.8 至約 3.0 莫耳當量的範圍，較佳者，為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍；更佳者，為約 1.05 至約 1.2 莫耳當量的範圍；

存在有適當選擇的鎳或鈀催化劑如乙酸鈀、三甲基乙酸鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、雙(乙腈)二氯鈀(II)、雙(三苯基膦)二氯鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦積)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷複合物、三(二亞苯基丙酮)二鈀(0)-氯仿加成物、氯化鈀(II)、二氯化鎳(1,2-(二苯基膦)乙烷)、二氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)丙烷)、二氯化鎳(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)、乙酸鎳/1,3-雙(二苯基膦)乙烷、氯化鎳雙(三苯基膦基)、鎳(1,10-啡啉)、氯化鎳(1,10-啡啉)及雙(1,5-環辛烷二烯)鎳($Ni(COD)_2$)，其中乙酸鈀較佳的量為約 0.0001 莫耳百分比至約 10 莫耳百分比(相對於式(XV-S)化合物的量)的範圍，更佳量為約 0.001 莫耳百分比至約 1 莫耳百分比的範圍，更佳量為約 0.01 莫耳百分比至約 0.1 莫耳百分比的範圍；

可視需要的加入適當選擇的配位基，如三甲基膦、三苯基膦、三環己基膦、三(鄰甲苯基)膦、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(XPhos)、2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯，2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯、丁基二-(1-金剛烷基)膦、2-(二-三級丁

基磷基)聯苯、2-(二環己基磷基)聯苯、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基磷基)二茂鐵基]乙基二環己基磷、1,2-雙(二苯基磷基)苯(dppbenzene)、2,2'-雙(二苯基磷基))-1,1'-聯萘(BINAP)、雙(2-二苯基磷基苯基)醚(DPEphos)、4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基呔啶(Xantphos)、1,1'-雙(二苯基磷)丁烷(dppb)、1,3-雙(二苯基磷)乙烷(dppe)、1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵(dppf)、1,3-雙(二苯基磷)丙烷(dppp)或 $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ ，較佳者為 1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵、1,3-雙(二苯基磷)丙烷、 $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ 、Xantphos、三環己基磷或 XPhos，更佳者為 1,3-雙(二苯基磷)丙烷或 XPhos；其中配位基的較佳的量為約 0.0001 莫耳百分比至約 10 莫耳百分比的範圍(相對於式(XV-S)化合物的量)，更佳的量為約 0.001 莫耳百分比至約 1 莫耳百分比的範圍，更佳的量為約 0.01 莫耳百分比至約 0.1 莫耳百分比的範圍；

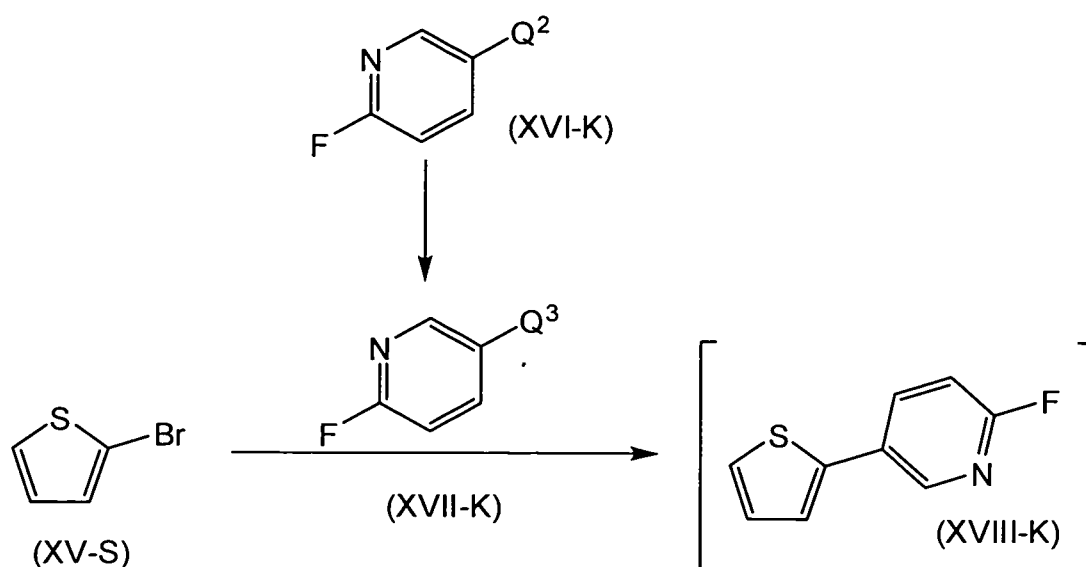
於適當選擇的溶劑中，如四氫呔喃、二甲氧基乙烷、乙醚、異丙醚、環戊基甲基醚、三級丁基甲基醚、二噁烷、二甲苯、甲苯；以較低，環境溫度，或高溫作用，較佳的溫度範圍約 -20°C 至約 150°C ，更佳的度範圍約 30°C 至約 80°C ，更佳的度範圍約 40°C 至約 60°C ，以產生相對應的式(XVIII-S)化合物。

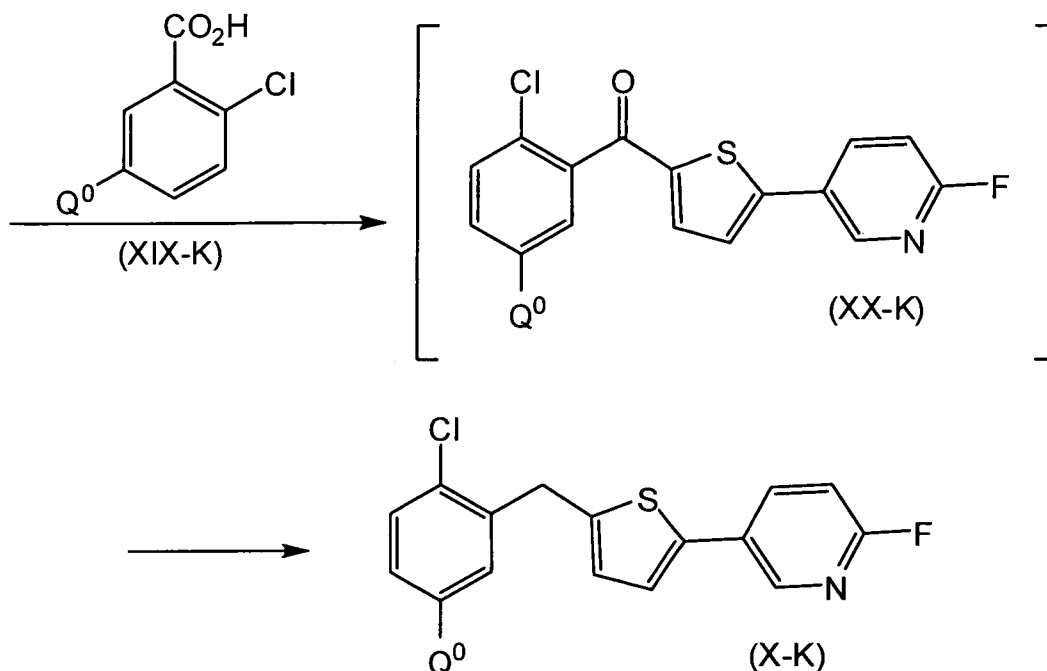
較佳地，式(XVII-S)化合物是緩慢的加入，舉例來說，式(XVII-S)化合物、催化劑及配位基之混合物於適當選擇的溶劑中，其轉化頻率(TOF)低於 12000，較佳者低於 2000。

式(XVIII-S)化合物與式(XIX-S)化合物反應，其中 Q^0 為溴或碘，較佳者為碘，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，其中式(XVIII-S)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳為約 0.9 至約 1.1 莫耳當量的範圍；於適當選擇的溶劑中，如二氯甲烷、氯仿等等，以產生相對應的式(XX-S)化合物。較佳的，式(XX-S)的化合物並未分離出。

式(XX-S)化合物與適當選擇的還原劑反應，如三乙基矽烷(Et_3SiH)、四甲基二矽氧烷、硼氫化鈉等等；存在有路易斯酸如 $BF_3 \cdot OEt_2$ 、 $BF_3 \cdot THF$ 、氯化鋁、氯化鋅、氯化鐵等等；於適當選擇的溶劑中如二氯甲烷、氯仿、乙腈等等，或其混合物，以產生相對應的式(X-S)化合物。

於本發明的另一具體實施例中，係關於製備式(X-K)化合物的方法，更詳細概述如下略圖 5：





略圖 5

相對應地，式(XV-S)化合物，也稱為 2-溴噻吩，為已知化合物或以已知的方法製備的化合物，與式(XVII-S)的化合物作用，其中 Q^3 為 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，在鈴木偶合反應的條件下，已產生相對應的式(XVIII-K)化合物，也稱為 2-(4-氟苯基)噻吩。更具體而言，式(XV-S)化合物與式(XVII-K)化合物反應，其中 Q^3 為 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；其中式(XVII-K)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳者，為約 0.9 至約 1.1 莫耳當量的範圍；

存在有適當選擇的鈀催化劑則可為四(三苯基膦基)鈀、乙酸鈀、雙(三苯基膦基)氯化鈀等等；存在有適當選擇的鹼，如碳酸鈉、磷酸鉀等等；於適當選擇的有機溶劑中如 1,2-二甲氧基乙烷等等；較佳的溫度範圍為約 60°C 至約 85°C ，已產生相對應的式(XVIII-K)化合物。

另外，式(XVI-K)化合物，其中 Q^2 為溴、氯、碘等等，較佳為溴；與適當選擇的鎂試劑如鎂、異丙基氯化鎂、異丙基氯化鎂·氯化鋰、二級丁基氯化鎂·鋰、二(二級丁基)鎂、三(正丁基)鎂·鋰等等，在適當選擇的有機溶劑中，如四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、丁醚、乙醚等等，可產生相應的格氏衍生物，式(XVII-S)化合物，其中 Q^3 為對應的格氏衍生物，具體而言，為相對應的溴化鎂、氯化鎂、碘化鎂或相對應的氯化鋰加成物(溴化鎂·氯化鋰、氯化鎂·氯化鋰、碘化鎂·氯化鋰)。

式(XVII-K)化合物接著與式(XV-S)化合物反應，也就是 2-溴噻吩，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，其中式(XVII-K)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳者，為約 0.9 至約 1.2 莫耳當量的範圍；

存在有適當選擇的鎳或鈮催化劑，如氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)乙烷)、氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)丙烷)、氯化鎳(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)、乙酸鎳/1,3-雙(二苯基膦)乙烷、乙酸鈮/1,3-雙(二苯基膦)丙烷等等；於適當選擇的有機溶劑中如 2-甲基-四氫呋喃、四氫呋喃、丁醚、乙醚等等；溫度為約 0°C 至約 60°C 的範圍，以產生相對應的式(XVIII-K)化合物，也稱為 2-氟-5-(噻吩-2-基)吡啶。較佳地，式(XVIII-K)的化合物並未分離出。

本發明的具體實施例中，式(XVII-K)化合物的 Q^3 為溴化鎂、氯化鎂、碘化鎂或相對應的氯化鋰加成物(具體而言為溴化鎂·氯化鋰、氯化鎂·氯化鋰、碘化鎂·氯化鋰)，與式(XV-K)化合物，也稱為 2-溴噻吩，進行反應，

其中式(XVII-K)的化合物的量為約 0.8 至約 3.0 莫耳當量的範圍，較佳者，為約 1.0 至約 2.0 莫耳當量的範圍；更佳者，為約 1.05 至約 1.2 莫耳當量的範圍；

存有適當選擇的鈮或鎳催化劑如乙酸鈮、三甲基乙酸鈮(II)、四(三苯基膦)鈮(0)、雙(乙腈)二氯鈮(II)、雙(三苯基膦)二氯鈮(II)、二濾雙(三苯基膦)鈮(II)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)與二氯甲烷複合物、三(二亞苯基丙酮)二鈮(0)-氯仿加成物、氯化鈮(II)、氯化鎳(1,2-(二苯基膦)乙烷)、氯化鎳(1,3-雙(二苯基膦)丙烷)、氯化鎳(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)、乙酸鎳/1,3-雙(二苯基膦)乙烷、氯化鎳雙(三苯基膦基)、鎳(1,10-啡啉)、氯化鎳(1,10-啡啉)及雙(1,5-環辛烷二烯)鎳，其中乙酸鈮較佳的量為約 0.0001 莫耳百分比至約 10 莫耳百分比(相對於式(XV-K)化合物的量)的範圍，更佳的量為約 0.001 莫耳百分比至約 1 莫耳百分比的範圍，更佳的量為約 0.01 莫耳百分比至約 0.1 莫耳百分比的範圍；

可視需要的加入適當選擇的配位基，如三甲基膦、三苯基膦、三環己基膦、三(鄰甲苯基)膦、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(XPhos)、2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯，2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯、丁基-二-1-金剛烷基膦、2-(二-三級丁基膦基)聯苯、2-(二環己基膦基)聯苯、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂鐵基]乙基二環己基膦、1,2-雙(二苯基膦基)苯(dppbenzene)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、雙(2-二苯基膦基苯基)醚

(DPEphos)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(Xantphos)、1,1'-雙(二苯基膦)丁烷、1,3-雙(二苯基膦)乙烷、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵、1,3-雙(二苯基膦)丙烷或 $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ ，較佳者為 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵、1,3-雙(二苯基膦)丙烷、 $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ 、Xantphos、三環己基膦或 XPhos，更佳者為 1,3-雙(二苯基膦)丙烷或 XPhos；其中配位基的較佳的量為約 0.0001 莫耳百分比至約 10 莫耳百分比的範圍(相對於式(XV-S)化合物的量)，更佳量為約 0.001 莫耳百分比至約 1 莫耳百分比的範圍，更佳量為約 0.01 莫耳百分比至約 0.1 莫耳百分比的範圍；

於適當選擇的溶劑中，如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚、異丙醚、環戊基甲基醚、三級丁基甲基醚、二噁烷、二甲苯、甲苯；以較低，環境溫度，或高溫作用，較佳的溫度範圍約 -20°C 至約 150°C ，更佳的溫度範圍約 30°C 至約 80°C ，更佳的溫度範圍約 40°C 至約 60°C ，以產生相對應的式(XVIII-K)化合物。

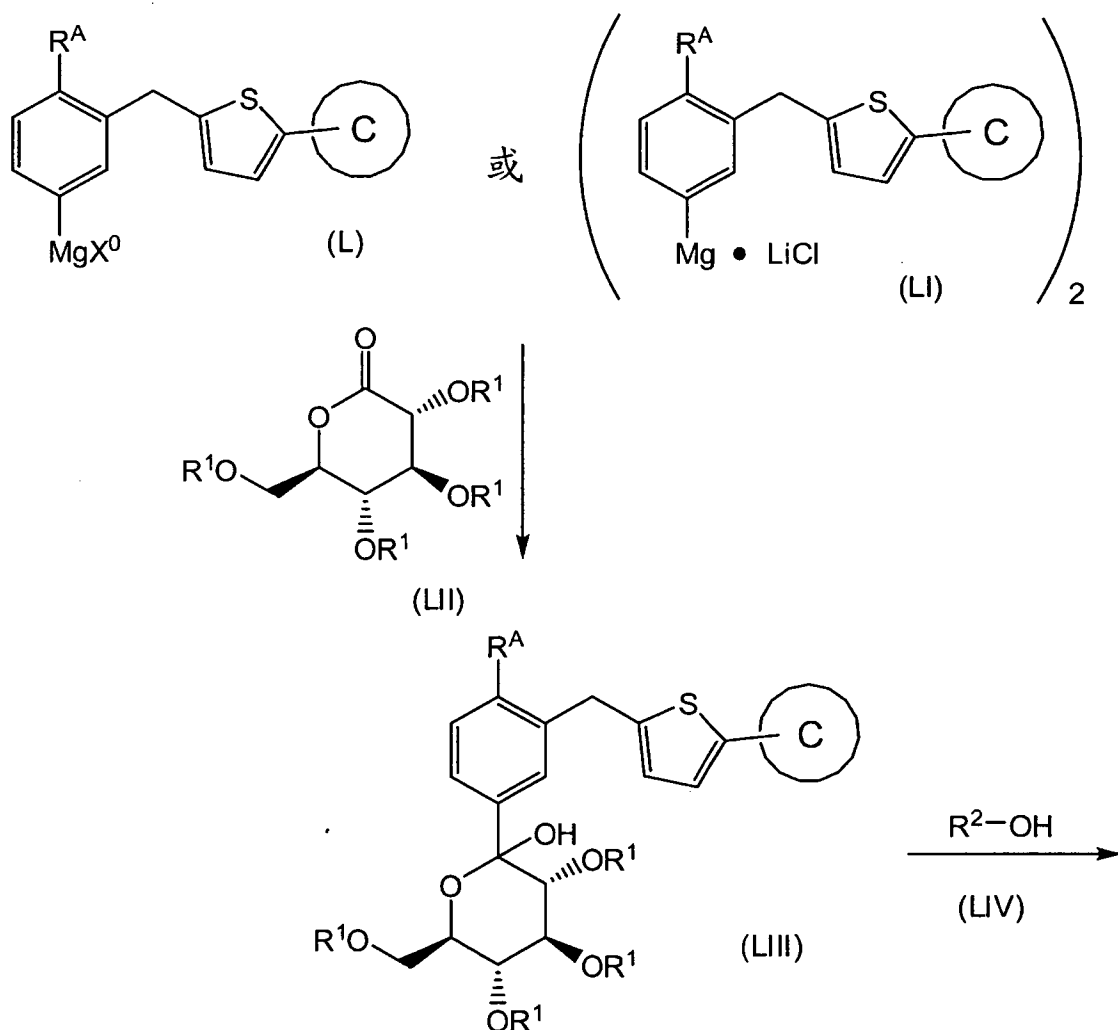
較佳地，式(XVII-K)化合物是緩慢的加入，舉例來說，式(XV-K)化合物、催化劑及配位基於適當選擇的溶劑中之混合物，其轉化頻率(TOF)低於 12000，較佳者低於 2000。

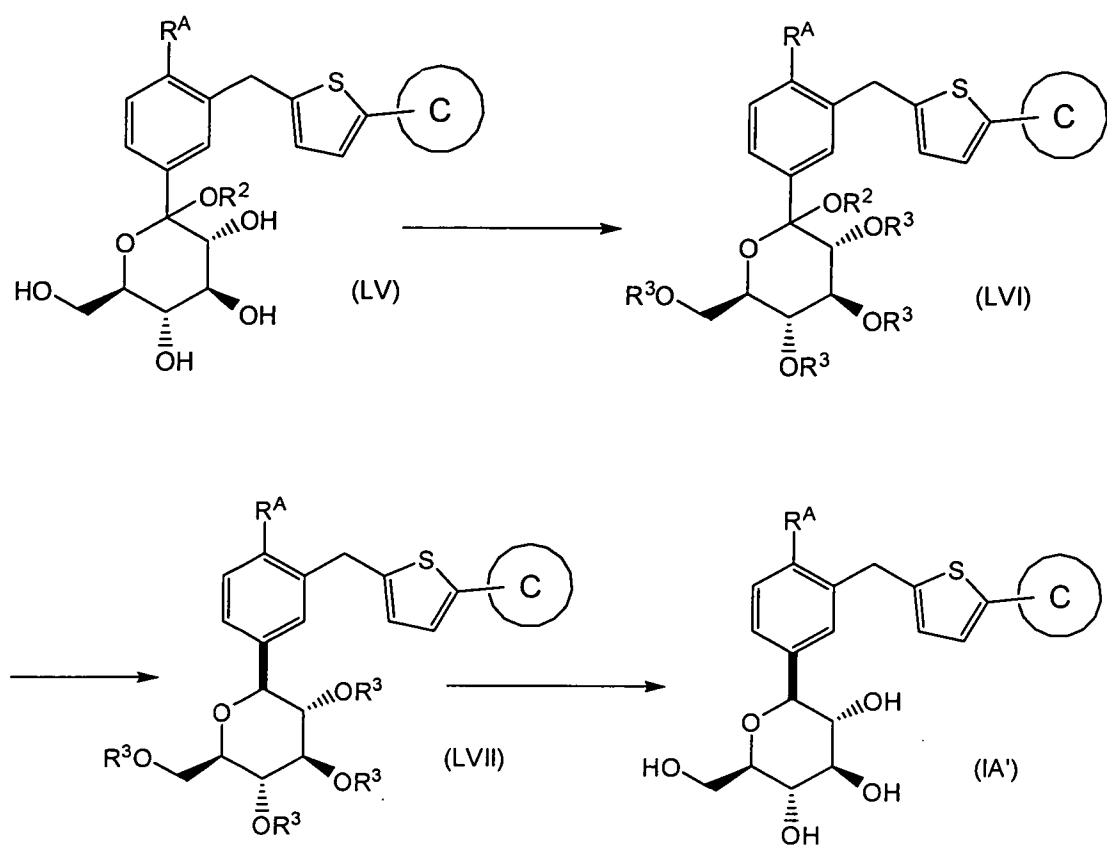
式(XVIII-K)化合物與式(XIX-K)化合物 z03u/4 ，其中 Q^0 為溴或碘，較佳者為碘，為已知的化合物或以已知的方法製備的化合物，其中式(XVIII-K)化合物較佳的量為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量的範圍，更佳量為約 0.9 至約 1.1 莫耳當量的範圍；於適當選擇的溶劑中，如二

氯甲烷、氯仿等等，以產生相對應的式(XX-K)化合物。
較佳的，式(XX-K)化合物並未分離出。

式(XX-K)化合物與適當選擇的還原劑反應，如三乙基矽烷、四甲基二矽氧烷、硼氫化鈉等等；存在有路易斯酸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、氯化鋁、氯化鋅、氯化鐵等等；於適當選擇的溶劑中如二氯甲烷、氯仿、乙腈等等，或其混合物；以產生相對應的式(X-K)化合物。

本發明另關於製備式(IA')化合物的方法，概述如下
略圖 6：





略圖 6

相對應地，式(L)之適當取代的化合物，其中 X⁰ 為選自由氯、溴、碘與氯·氯化鋰所組成的群組，較佳為氯·氯化鋰，為已知化合物或以已知的方法製備的化合物，或式(LI)之適當取代的化合物，為已知化合物或以已知的方法製備的化合物，與式(LII)之適當取代的化合物反應，其中 R¹ 為三低碳甲基矽基，如三甲基矽基、三乙基矽基等等，較佳者，各 R¹ 皆相同且為三甲基矽基；於適當選擇的溶劑(並不影響反應)中，如醚類(如乙醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷等等)、烴(如正戊烷、正己烷、環-己烷、正庚烷、正辛烷等等)、芳香族烴(如苯、甲苯等等)或其混合物，以產生相對應的式(LIII)化合物。一技術領域之人可加以明瞭此反應可於環境溫度或

低於環境溫度中進行；然而此反應並不需要於極低溫下進行。舉例來說，此反應可於反應溫度範圍為約 -40°C 至約 20°C ，較佳的為約 -20°C 至約 10°C 的範圍進行。

式(LIII)化合物與式(LIV)之經適當取代的醇如低碳烷基醇，並不影響反應，如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇等等，其中 R^2 為相對應的低碳烷基，較佳者， R^2 為甲基、乙基或異丙基；存在有適當選擇的酸，例如無機酸如鹽酸、硝酸、硫酸等等，或有機酸如對甲苯磺酸、甲磺酸、與三氟乙酸等等；不摻雜溶劑或適當選擇的溶劑(其不影響反應)中，如烴(如正戊烷、正己烷、環-己烷、正庚烷、正辛烷等等)、芳香族烴(如苯、甲苯等等)、醚類(如乙醚、四氫呋喃等等)、鹵化烴(如二氯甲烷、四氯化碳等等)、酯類(如乙酸乙酯、乙酸甲酯等等)、酮類(如丙酮、2-丁酮等等)、乙腈，或這些溶劑的混合物，以產生相對應的式(LV)化合物。

一技術領域之人可加以明瞭此反應可於低溫、環境溫度或高溫中進行，較佳地，反應溫度範圍為約 -20°C 至約 40°C ，較佳的為約 -20°C 至約 10°C 的範圍。

於本發明之具體實施例中，式(LIV)醇類為甲醇或乙醇，而酸類為有機酸，如對甲苯磺酸、甲磺酸或三氟乙酸。而於本發明另一具體實施例中，式(LIV)醇類使用做為溶劑，因此不需摻雜溶劑。

式(LV)化合物以已知的方法保護，以產生相對應的式(LVI)化合物，其中各 R^3 為適當選擇的氧保護基團，較佳的，各 R^3 皆相同且為乙醯基。此保護可以技術領域之人習知的方法進行。保護基團及其使用的一般敘述

可參照如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有機合成中的保護基團), John Wiley & Sons, 1991 的敘述。此保護反應可於低溫、環境溫度或高溫中進行。較佳地，此反應係於反應溫度範圍為約 -10°C 至約 100°C ，較佳的為約 5°C 至約 35°C 的範圍進行。

較佳地，氧保護基團係選自傳統使用的氧保護基團。氧保護基團適當的實例包含烷醯基(如乙醯機等等)、芳基烷基(如苯甲基、甲苯、茴香基等等)、烷基矽基(如三甲基矽基、三級丁基二甲基矽基、三乙基矽基等等)。除此之外，氧保護基團可與鄰近的羥基形成縮醛或矽基縮醛。這些保護基團的實例包含亞烷基，如異亞丙基、二級-亞丁基、苯亞甲基、或二烷基亞矽基如二-三級丁基亞矽基。

式(LVI)化合物在不摻雜溶劑或在適當選擇的溶劑中，以已知的方法還原，以產生相對應的式(LVII)化合物。一技術領域之人可加以明瞭此反應可於低溫、環境溫度或高溫中進行。較佳地，反應溫度範圍為約 -40°C 至約 40°C ，較佳的為約 0°C 至約 25°C 的範圍，以產生相對應的式(LVII)化合物。

舉例來說，式(LVI)化合物可與適當選擇的矽烷試劑反應，如三低碳烷基矽烷(如三乙基矽烷，三異丙基矽烷等等)或聚烷基矽烷(如聚(甲基羥基矽氧烷)等等)；存在一適當選擇的酸，如適當選擇的路易士酸(如三氟化硼-乙醚複合物、氯化鋁、四氯化鈦等等)，或適當選擇的有機酸(如三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸等

等)；於適當選擇的溶劑中，如乙腈、二氯甲烷、乙腈與二氯甲烷的混合物等。

另外，式(LVI)化合物可經由適當選擇的硼烷試劑還原，如硼烷複合物(如硼烷·四氫呋喃、吡啶·硼烷、硼烷二甲基硫醚、三級丁基胺·硼烷、硼烷·嗎啉等等)，或適當選擇的硼氫化物(如硼氫化鈉、三乙醯硼氫化鈉等等)；存在適當選擇的酸，如適當選擇的路易士酸(如三氟化硼-乙醚複合物、氯化鋁、四氯化鈦等等)，或適當選擇的有機酸(如三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸等等)；可不摻雜溶劑或在適當選擇的溶劑中如醚類，如乙醚、四氫呋喃等等。

此外，式(LVI)化合物可於催化還原條件下還原，使用適當選擇的鈀催化劑，如碳-鈀、氫氧化鈀等等；於氫環境或存有適當選擇的還原劑(如甲酸銨、甲酸等等)中；於適當選擇的溶劑中如羧酸(如乙酸等)、醇類(如甲醇和乙醇等)、或酯類(如乙酸乙酯等等)。

較佳地，式(LVI)化合物與適當選擇的矽烷試劑反應而還原，較佳者為三乙基矽烷；存在適當選擇的酸，較佳者為路易士酸，較佳為三氟化硼乙醚；於適當選擇的溶劑中，較佳為乙腈。

化學式(LVI)的化合物以已知的方式去保護，以產生具相對應結構式(IA')的化合物。更具體的說，結構式(LVI)的化合物可用還原、水解、酸處理、或氟化物處理反應來去除氧保護基團。該發明所屬技術領域中具有習用知識者，可明瞭此反應可於較低溫、室溫或較高溫



中進行，較佳地，去保護反應溫度範圍介於約 -20°C 至約 150°C ，較佳的範圍約 20°C 至約 50°C 。

在一實施例中，結構式(LVI)的化合物與適當選擇的鹼，於一適當選擇的溶劑中進行去保護反應，其中適當選擇的鹼包括，例如鹼金屬氫氧化物（如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鋰及其他類似物）或鹼金屬醇鹽（例如甲醇鈉、乙醇鈉及其他類似物）；適當選擇的溶劑包括，例如醚類（例如四氫呋喃、二噁烷及其他類似物）、醇類（如甲醇、乙醇及其他類似物）、水或這些溶劑的混合物。

在另一實例中，結構式(LVI)的化合物與適當選擇的酸，於一適當選擇的溶劑中，進行去保護反應，適當選擇的酸包括，例如鹽酸，對甲苯磺酸，甲磺酸，三氟乙酸及其他類似物；適當選擇的溶劑包括，例如醇類，如甲醇，乙醇及其他類似物。

在另一實例中，結構式(LVI)的化合物與適當選擇的氟化物試劑，於一適當選擇的溶劑中，進行去保護反應，適當選擇的氟化物試劑包括，例如氟化氫，氟化氫吡啶，氟化四丁基胺及其他類似物；適當選擇的溶劑包括，例如醋酸、醇類，例如甲醇或乙醇、乙腈、或醚類，例如四氫呋喃。

於本發明中的一具體實施例，化學式(LVI)之化合物的 R^3 保護基團各均為苯甲基。其中化學式(LVI)之化合物的保護基團各均為苯甲基時，化學式(LVI)之化合物的去保護，可藉由(a)與適當選擇的金屬催化劑（如碳化鈮、氫氧化鈮、氧化鈮、碳化銻及其他類似物），於

一氫氣環境，與於一適當選擇的溶劑中(如醋酸甲醇，乙醇，乙酸乙酯及其他類似物)進行催化還原反應；(b)於一適當選擇的溶劑中(如乙腈，二氯甲烷等)，與適當選擇的脫烷劑(如三溴化硼，三氯化硼，三氯化硼·二甲基硫複合物，或三甲基碘矽烷及其他類似物)進行反應；或(c)於適當選擇的溶劑(如二氯甲烷及其他類似物)及存在適當選擇的路易士酸(如三氯化硼乙醚複合物)之反應條件，與適當選擇的低碳烷基硫醇(如乙硫醇)反應。

於本發明之一具體實施例中，為 R^1 為三甲基矽基， R^2 為甲基，乙基，異丙基，而 R^3 為乙醯基。

化學式(L)之化合物為已知的化合物，或以已知的方法製備的化合物。一實例中，結構式(L)的化合物之製備參見下列圖 7。

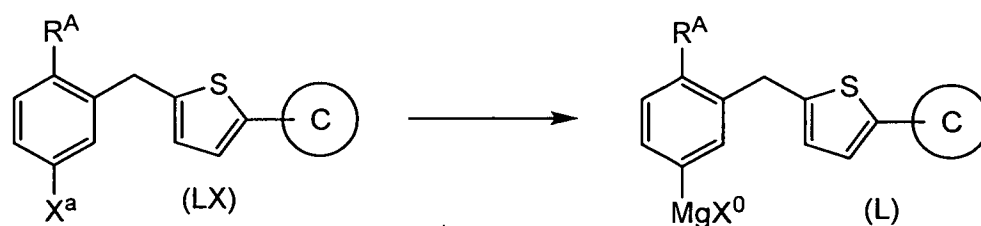


圖 7

於是，一，化學式(LX)之適當取代化合物，其中 X^a 為溴或碘，係為已知或據已知的方法所製備之化合物，和經適當選定之烷基鹵化鎂反應，或和選定之適當烷基氯化鎂/氯化鋰試劑反應，在適當選定之溶劑(不會干擾反應)中反應，以得到具對應結構式(L)之化合物。上述適當選定之烷基鹵化鎂包括，例如烷基氯化

鎂，例如甲基氯化鎂、異丙基氯化鎂、二級-丁基氯化鎂及其類似物；烷基溴化鎂，例甲基溴化鎂、異丙基溴化鎂、二級-丁基溴化鎂及其類似物；或烷基碘化鎂，例如甲基碘化鎂、異丙基碘化鎂、二級-丁基碘化鎂及其類似物；選定之適當烷基氯化鎂/氯化鋰試劑包括，例如異烷基氯化鎂/氯化鋰，二級-丁基氯化鎂/氯化鋰等，其中該異丙基氯化鎂/氯化鋰係用於製備化學式(L)之化合物，其中 X^0 是氯·氯化鋰。該異丙基氯化鎂/氯化鋰之較佳用量為約 0.95 至約 1.6 莫耳當量，更佳範圍為約 1.05 至約 1.10 莫耳當量。選定之適當溶劑（不會干擾反應），包括例如，適當選擇之醚類，如四氫呋喃、乙醚及其類似物。

熟悉該技術領域的人明瞭，化學式(LX)的化合物可在室溫下或較低、較高的溫度反應以產生化學式(L)的化合物。該反應進行較佳的溫度範圍為約 -20°C 至約 40°C 左右，更佳的範圍為約 -10°C 至約 10°C 。

化學式(LI)的化合物為已知或據已知的方法所製之化合物。在實施例中，該化學式(LI)化合物之製備參見下列圖 8。

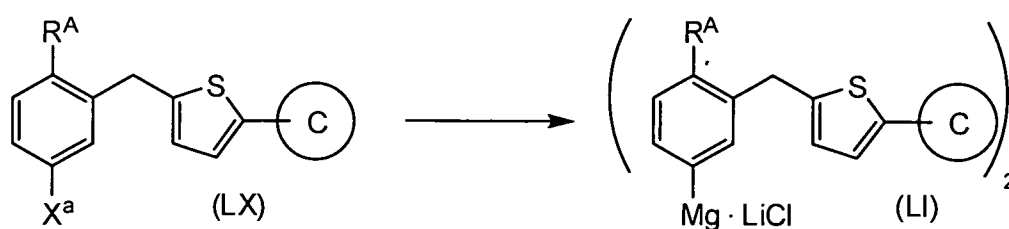


圖 8

於是，一化學式(LX)之適當取代化合物，其中 X^a 為溴和碘，為已知或據已知的方法所製備之化合物，係和選定之適當二烷基鎂/氯化鋰，例如二(異丙基)氯化鎂/氯化鋰，二(二級-丁基)氯化鎂/氯化鋰，及其類似物，於選定之適當溶劑中反應。

熟悉該領域的技術人員皆明瞭，以上述方法製備之化學式(L)的化合物及化學式(LI)的化合物，可不經純化直接使用。

化學式(LX)的化合物為已知或據已知的方法所製之化合物。在實施例中，該化學式(LX)化合物之製備參見下列圖 9。

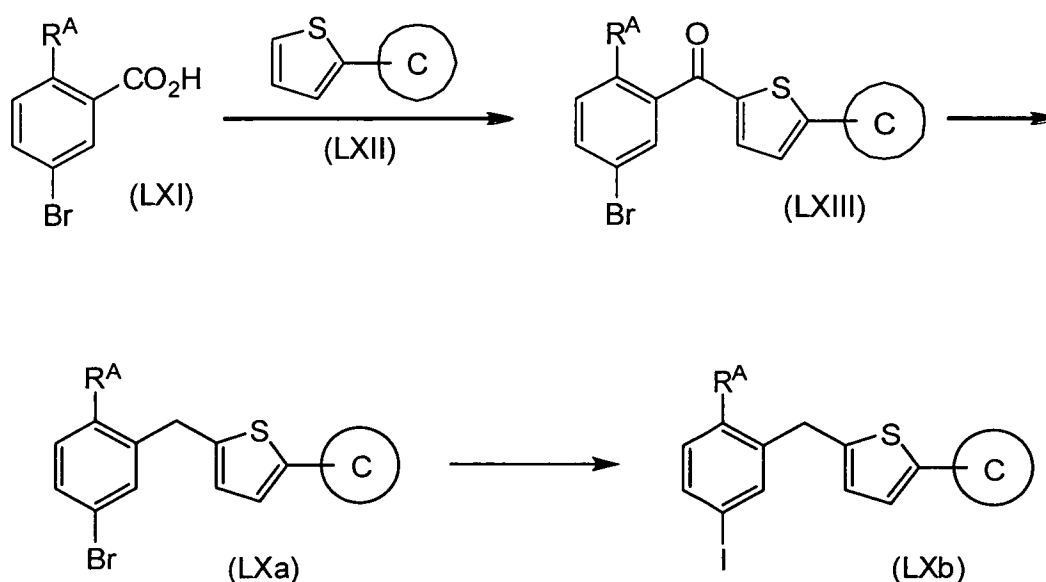


圖 9

於是，一化學式(LXI)的適當取代替代物，為已知或據已知的方法所製之化合物，係和化學式(LXII)之適

當取代化合物反應,在醯化反應條件下,產生相對應,化學式(LXIII)之化合物。

在一實施例中,化學式(LXI)之化合物係和選定之適當鹵化劑反應,例如亞硫醯氯、草醯氯及其類似物。可選擇性使用其用量足以催化反應之適當活化劑(如二甲基甲醯胺及其類似物),溶於或不溶於選定之適當溶劑,例如選定之適當鹵化烴如二氯甲烷、氯苯、四氯化碳及其類似物。在室溫下或較低、較高的溫度反應,例如,溫度範圍從約 0°C 至約 50°C 左右;和化學式(LXIII)之化合物進行反應。

在另一實施例中,化學式(LXI)之化合物係和化學式(LXII)之適當取代化合物反應,其為根據眾知之夫[里德耳]-夸[夫特](Friedel-Crafts)醯化方法,在具有選定之適當路易斯酸,於選定之適當溶劑中,在室溫下、較低或較高的溫度之條件下,進行反應。選定之適當路易斯酸包含,例如氯化鋁、四氯化鈦、氯化鐵及其類似物。選定之適當溶劑包含,例如碳氫化合物(例如正戊烷、正己烷、環己烷(c-hexane)、正庚烷,及其類似物),醚(如乙醚、四氫呋喃,及其類似物),鹵化烴(如二氯甲烷、四氯化碳,及其類似物),酯(如醋酸乙酯、醋酸甲酯,及其類似物)或前述溶劑之混合物;較佳溫度範圍從約 0°C 至 50°C 左右。

化學式(LXIII)之化合物係被選定之適當還原劑還原,根據已知方法,得到相應之化學式(LXa)之化合物。

化學式(LXIII)之化合物可以選定之適當矽烷還原劑,於具有選定之適當酸,與選定之適當溶劑之條件

下，進行還原。矽烷還原劑包括，例如 3-低級烷基矽烷（如三乙基矽烷、三異丙基矽烷，及其類似物）或聚矽烷（如聚甲基氫矽氧雜環己烷及其類似物）。選定之適當酸包括，例如選定之適當路易士酸（如三氟化硼乙醚複合物、氯化鋁、四氯化鈦，及其類似物），或選定之適當有機酸（如三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸，及其類似物）；在選定之適當溶劑，例如乙腈、二氯甲烷、乙腈和二氯甲烷的混合物，及其類似物。

另外，化學式(LXIII)之化合物係與適當選定之硼烷還原劑，於具有選定之適當酸，溶於或不溶於選定之適當溶劑之條件下，進行還原。適當選定之硼烷還原劑，包含，例如選定之適當硼複合物（如硼烷四氫呋喃，吡啶硼烷，硼烷二甲硫，和第三丁胺－硼烷，硼烷－嗎福林，及其類似物）或選定之適當硼氫化物（如氫硼化鈉，三乙醯氧氫硼化鈉，及其類似物）；選定之適當酸包含，例如選定之適當路易士酸（如三氟化硼乙醚複合物、氯化鋁、四氯化鈦，及其類似物），或選定之適當有機酸（如三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲磺酸，及其類似物）；適當的溶劑包含，例如醚類，例如乙醚、四氫呋喃，及其類似物。

另外，該化學式(LXIII)之化合物可使用選定之適當鈀催化劑，在一氫氣環境中或存在選定之適當還原劑，於選定合適的溶劑中，以催化還原反應條件進行還原。選定之適當鈀催化劑包括，例如鈀碳、氫氧化鈀，及其類似物；選定之適當還原劑包括，例如甲酸氫、甲酸，及其類似物；選定合適的溶劑包括，例如羧酸（如乙酸）



及其類似物，醇類（如甲醇、乙醇，及其類似物），或酯（如醋酸乙酯，及其類似物）。

化學式 (LXa) 的化合物，可進一步選擇性的與選定之適當碘化劑反應，於具有其用量足以催化反應之碘銅(I)化物，在選定之適當溶劑中，於室溫下或較高的溫度之條件下反應，以得到化學式(LXb)的化合物。適當碘取代劑包含，例如鹼金屬碘化物如碘化鈉、碘化鉀，及其類似物，選定之適當溶劑包含，例如鹵化烴，如二氯甲烷、氯苯、四氯化碳，及其類似物；溫度範圍從約 50°C 至約 150°C 左右。(參考文獻請見：Klapars, A 等，芳基鹵化物中的銅催化鹵素交換：一種芳族芬克爾斯坦反應, J. Am. Chem. Soc. (2002) 124 (50) pp.14844 - 14845)。

化學式 (LXII) 之化合物為已知或據已知方法所製備之化合物。在一實施例中，該化學式(LXII)之化合物之製備參見下列圖 10。

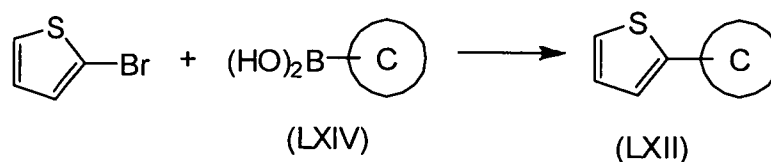


圖 10

因此，一已知化合物 2-溴噻吩，係和化學式(LXIV)之適當取代化合物反應，於具選定之適當鈀催化劑，選定之適當鹼，可選擇性加入適合之配位基，選擇性加入適當添加劑，在選定之適當溶劑中，以室溫或在高溫之

反應條件，反應得到相應化學式 (LXII) 之化合物。該化學式 (LXIV) 之適當取代化合物為已知或據已知的方法製備之化合物。該選定之適當鈀催化劑包括，例如四 (三苯基膦) 鈀 (0)、醋酸鈀 (II)、雙 (乙腈) 二氯鈀 (II)、二氯雙 (三苯基膦) 鈀 (II)、[1,1'-雙 (二苯基膦) 二茂鐵] 二氯鈀 (II) 和二氯甲烷的複合物、三 (二乙醯桂皮酮) 二鈀 (0) - 氯仿混合物、氯鈀 (II)，及其類似物；該選定之適當鹼包括，例如鹼金屬碳酸鹽 (如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉，及其類似物)，鹼金屬磷酸鹽 (如磷酸三鉀、磷酸鈉、磷酸氫鈉，及其類似物)，有機鹼 (如 N,N-二異丙基乙胺，及其類似物) 或鹼金屬氟化物 (如氟化銫、氟化鉀，及其類似物)；該適合之配基包括，例如三環己膦、三 (鄰甲苯基) 膦，及其類似物；該適當添加劑包括，例如碘銅 (I) 化物及其類似物。選定之適當溶劑包括，例如芳烴 (如苯、甲苯，及其類似物)，醚類 (如四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷、1,4-二噁烷，及其類似物)，醯胺 (如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、N-甲基吡咯啉酮，及其類似物)，酒精 (如甲醇、乙醇、異丙醇，及其類似物)，水，或混合上述溶劑。反應溫度範圍為約 25°C 至約 150°C，較佳的溫度範圍從約 80°C 至約 150°C。

該發明所屬技術領域中具有習用知識者，皆明瞭，附加的起始化合物及/或試劑可由購買，或經由該技術領域具有習用知識者熟知之習用方法製備。

本發明更包含醫藥組合物，包含根據本發明所述任何步驟，及醫藥上可接受的載體反應生成之化合物。醫

藥組合物包含本發明所述作為活性成份之一或更多化合物，該醫藥組合物製備方法，係將該一個或一個以上的化合物和藥物載體充分的混合，以一般藥劑配製技術製備。該載體可有多種形式，取決於所需的投藥途徑（如口服，非口服）。因此對於液體口服製劑，如懸浮劑、酏劑、溶液、適合的載體及合適添加劑，為包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑及其類似物；對於固體口服製劑，如粉末、膠囊、片劑、適合的載體及合適添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、粘合劑、崩解劑及其類似物。固體口服製劑可包覆物質，例如糖衣或易於腸吸收之物質，以調控藥物被吸收之主要場所。例如屬非口服投藥時，該載體習用會包含滅菌水，和其他可增加溶解度或持久性之成分。可注射之懸浮劑或溶液，可由水性載體和合適之添加物製備。

欲製備本發明之醫藥組合物，於本發明作為活性成分之一種或多種化合物，以一般藥劑配製技術，和藥物載體充分摻合，該載體可有多種形式，取決於所需的投藥途徑，如口服或非口服，例如皮下注射。在製備口服劑型之組合物時，可使用任何習用醫藥媒介。製備液體口服製劑如懸浮劑、酏劑、溶液、適合的載體及合適添加劑包括水、乙二醇、油類、酒精、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物；製備口服固體製劑，如粉、膠囊、錠、凝膠和片劑、適合的載體及合適添加劑，包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、粘合劑、崩解劑及其類似物。片劑和膠囊因為投藥容易，因此屬於最有效益的

口服單位劑型，此時顯然會採用固體藥物載體。如需要，錠劑可按標準技術包覆糖衣或易腸吸收物質。對於非口服的載體習用包括滅菌水並加入其他成分，以幫助溶解或保存。也可製備注射懸浮液，任一均需利用適當的液體載體、懸浮劑及其類似物。該醫藥組合物，每劑量單位，例如片劑、膠囊、粉劑、注射劑量、一茶匙量及其類似，包含一定量活性成分，用以輸送上述之有效劑量。該醫藥組合物，每單位劑量單位，例如片劑、膠囊、粉劑、注射劑、栓劑量、一茶匙量及其類似，包含約 0.01 至約 1000 毫克或上述範圍內之任何數量或範圍，或投藥劑量為約 0.01 至約 300 毫克/公斤/日，或上述範圍內之任何數量或範圍，較佳為約 0.1 至 50 毫克/公斤/日，或上述範圍內之任何數量或範圍。該劑量依病人需求而有不同，視待治療之病況之嚴重性和使用的化合物而定。可每日定時投藥或週期後投藥。

該組合物較佳的單位劑型為片劑、丸劑、膠囊、粉末、顆粒劑、無菌注射溶液或懸浮液、計量氣霧劑或液體噴劑、滴劑、安瓿、自動注射裝置或栓劑；經由口注射，鼻，舌下或直腸投藥，或由吸入或吹入投藥。另外，該組合物有每週一次或每月一次的投藥劑型，如活性化合物的不溶性鹽，例如癸酸鹽，可用以提供肌內注射用之儲積製劑。為製備固體組合物如片劑，主要活性成分係和醫藥載體混合；該醫藥載體為，例如一般片劑成分，如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸氫鈣或樹膠，以及其他醫藥稀釋劑如水，形成含有本發明化合物，或其醫藥上可接受鹽



類的均勻混合物之固體預調配組成物。當稱此等預調配組成物為均勻時，係指活性成分均勻地分散於整個組合物中，使該組合物可輕易被細分為等效劑型，如片劑、丸劑及膠囊。該固體預調配組成物可再被細分含有 0.1 至 500 毫克本發明活性成分的上述單位劑型。該新穎組合物之錠劑或丸劑可經塗佈或摻合，以得到以提供產生長時間作用之劑型。例如該錠劑或丸劑可以包含一內部劑型和外部劑型組成，後者係以外殼形式包裹前者。兩個劑型部分可由腸溶層分離，避免藥物在胃部崩解，並可使內部劑型完整地進入十二指腸，或於進入前遲延釋出。該腸溶層或塗層可使用各種材料，前述材料包括若干聚合酸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素。

可摻入本發明新穎組成物之液體形式，以經口或藉注射投藥，上述液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及含由食用油(諸如棉將油、芝麻油、椰子油或花生油)之經調味乳液，及酞劑及類似醫藥佐藥。適用於水性懸浮液之適當分散劑或懸浮劑包括合成及天然樹膠，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、藻酸鹽、聚葡萄糖、羧甲纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯-吡咯啉酮或明膠。

本發明之治療方法另可使用包含任一本發明所定義化合物，及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物進行。該醫藥組成物可包含約 0.01 毫克至約 1000 毫克的化合物，或上述範圍內之任何數量或範圍；較佳為約 10 至 500 毫克，或上述範圍內之任何數量或範圍，且可製成適於所選擇之投藥模式的任何形式。該載體包括必要且

屬惰性醫藥賦形劑，包括但不限於粘結劑、懸浮劑、潤滑劑、香料、甜味劑、防腐劑、染料及塗料。適合口服投藥之該組合物包括固體形式，如丸劑、片劑、錠、膠囊（各包括速釋型、分時釋藥型及持續釋藥型調配物）、顆粒、粉和液態形式，如溶液、糖漿、酏劑、乳劑及懸浮劑。可用於非經口投藥之形式包括滅菌溶液、乳劑及懸浮液。

本發明之化合物較佳投藥方法為每天一劑，或日劑量以分次方式，每日投藥二、三或四次。此外，本發明之化合物可經由局部利用適當之鼻內佐藥，以鼻內形式或經由一般技術者所熟知之通過皮膚貼劑投藥。以經皮輸送系統形式投藥時，劑量投送當然係屬連續投藥，而非屬間歇方式為之。

例如，對於口服投藥形式的錠劑或膠囊，活性藥物成分可和口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載體結合，例如乙醇、甘油、水及其類似物。此外，當需要或必要時，亦可於混合物加入適當的粘合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑。適當之粘合劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖，例如葡萄糖和 β -乳糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠，例如阿拉伯膠、黃蓍膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、黃原膠及其類似物。

可採用在經適當調味之懸浮劑或分散劑（諸如合成及天然樹膠，例如黃蓍膠、阿拉伯膠、甲基纖維素及諸如此類者）中之液體形式。就非口服投藥而言，為採用



無菌懸浮液及溶液。當採靜脈內投藥時，為採用習用含有適當防腐劑的等張製劑。

製備本發明之醫藥組合物，係根據習用藥物配製技術，將作為活性成分之該根據本發明步驟製備之化合物，與醫藥載體充分摻合。該載體可有多種形式，取決於所需的投藥途徑(例如口服或非口服)，適當之醫藥上可接受載體為該技術領域所習知。醫藥上可接受載體的描述，可參考由美國醫藥協會和英國醫藥協會出版之醫藥輔劑手冊(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)。

關於醫藥組合物劑型調配方法，已記載於許多出版品中，例如醫藥上劑型：片劑(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)，第二版，修改和補充，1-3 卷，主編利伯曼等人(Lieberman et al)；醫藥上劑型：非口服治療(Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications)，1-2 卷，主編安飛士等(Avis et al)；和醫藥上劑型：分散系統，卷 1-2，主編利伯曼等人(Lieberman et al)；馬塞爾德克爾公司出版。

本發明化合物可以任何前述組成方式，與根據該技術領域公認之投藥方式，用以治療如本文中所述之疾病。

最佳投藥劑量可由熟習該領域之技藝人士迅捷加以決定，並且將隨使用的特定化合物、投藥模式、製劑強度以及病情進展而改變。除此之外，與正在接受治療的特定患者相關的因素，包括患者年齡、體重、飲食及投藥時間，皆會造成劑量調整的需要。

熟習該領域之技藝人士將能認知到，使用適當的、已知的和普遍接受的細胞和/或動物模型的體內和體外試驗，均可預見受測試化合物有預防或治療特定疾病的能力。

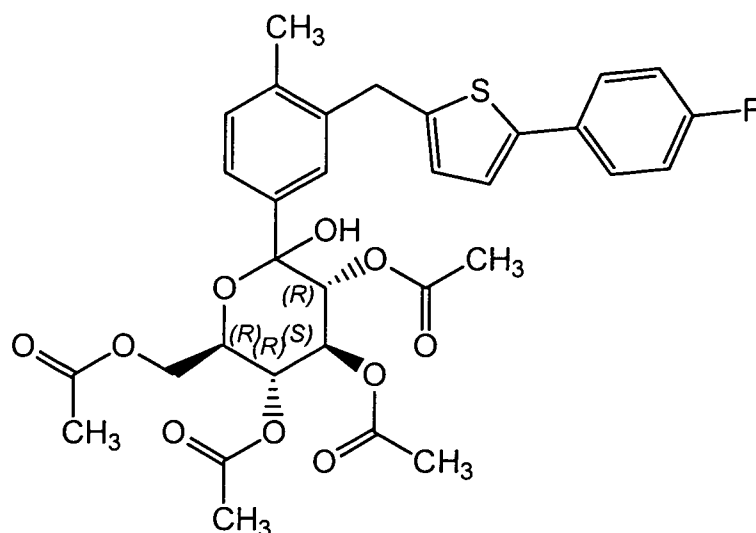
熟習該領域之技藝人士亦能進一步認知，在健康患者和/或那些患有特定疾病的患者中的人體臨床試驗，包括人體首次使用，劑量範圍探索和療效試驗等，可根據在臨床和醫學領域中習知方法完成。

下列提出的實施例為幫助理解本發明，並非意圖而且也不應被解釋為以任何方式限制其後申請專利範圍中所闡述之本發明。

在下列實施例中，部份合成產物被列為已被分離為殘餘物。該領域中的一般技藝人士可明瞭，使用術語『殘餘物』不限制已被分離產物的物理狀態，例如，可能包括固體、油狀物、泡沫狀物、膠狀物及漿狀物及其他類似物。除非另有說明，在實施例 1 到 6 中所製備的產物其特性和/或純度均由高效液相層析法(HPLC)測定。

實施例 1：

3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6-羥-四氫-吡喃-2(R)-乙酸甲酯



步驟 A：格式試劑的製備

在環境溫度下將 2-(4-氟-苯)-5-(5-碘-2-甲-苄)-噻吩 (122.48 克，0.3 莫耳) 於甲苯 (0.75 升/莫耳) 中攪拌，隨後冷卻至 -10°C 。然後在氬氣環境下， -5°C 至 -7°C ，約 45 分鐘的時間裡，通過添加漏斗加入二級丁基氯化鎂·氯化鋰 ($\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$) (約 15%，溶劑為四氫呋喃 (THF)；269.70 克，0.36 莫耳) 至所產生的混合物中，並於 -5°C 至 0°C 下攪拌產生的黑綠色溶液 1 小時。

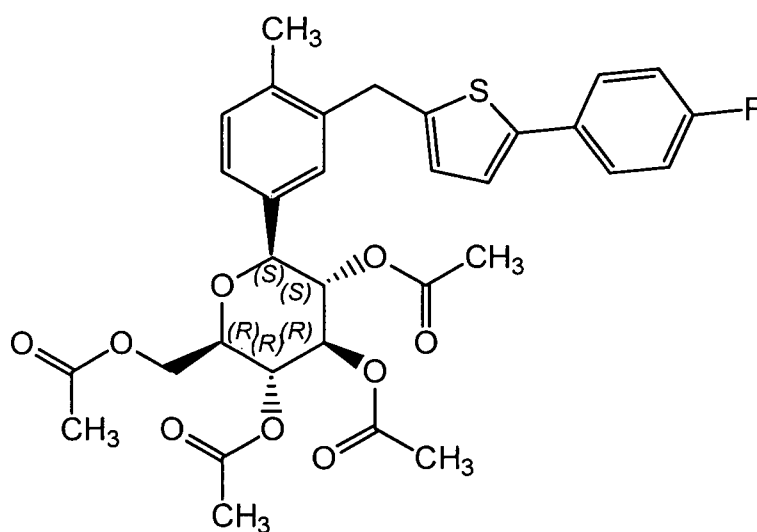
步驟 B：

以四氫呋喃 (0.25 升/莫耳) 稀釋 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-氧-四氫-吡喃-2(R)-乙酸甲酯 (約 50% 於甲苯中，0.39 莫耳) 並將產生的混合物冷卻至 -35°C 。在氬氣下，以低於約 -35°C ，約 1 小時的時間裡，通過注射器/添加漏斗加入在上述步驟 A 中所製備的溶液至該混合物中。於 -35°C 中攪拌 15 分鐘後，在約 5 分鐘的時間裡加入醋-γ-合物促酸 (23 毫升) 和水 (225 毫升) 的混合物。

隨後待產生的混合物升溫至 25°C。將產生的雙相混合層分離，並用水(100 毫升)洗滌上層的有機層兩次。隨後藉由蒸餾趕出溶劑，使有機層濃縮以產出殘餘物。將乙腈(420 毫升)加入殘餘物，並將產生的混合物以甲基環己烷(300 毫升)洗滌。所產生的混合物中包含兩個快速產生分離現象的有機層。含有標題化合物的乙腈溶液，沒有再經進一步純化或分離標題化合物，即在下個步驟中被使用。

實施例 2：

3(R),4(R),5(S)-三乙醯氧-6(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-四氫-哌喃-2(R)-乙酸甲酯

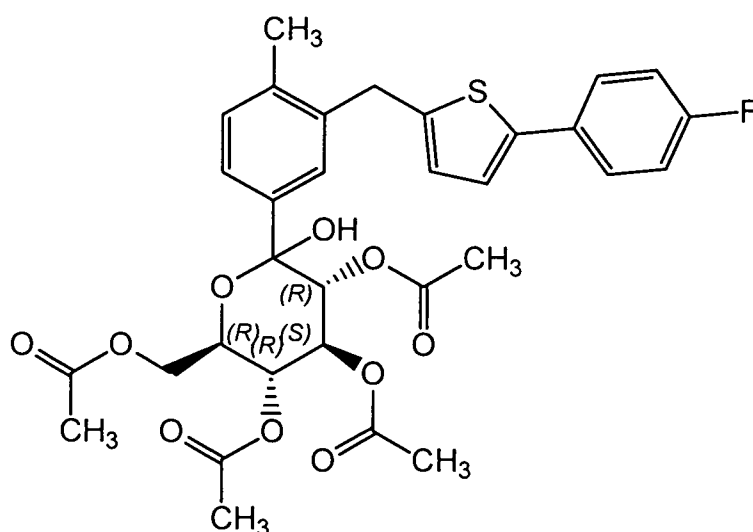


加入三乙基矽烷(87.2 克，0.75 莫耳)至含有 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲基]-4-甲-苯}-6-羥-四氫-哌喃-2(R)-乙酸甲酯(如上述實施例 1 中所製備，0.30 莫耳)的乙腈溶液中，並將所產

生的褐色溶液冷卻至 2°C。在約 30 分鐘的時間裡，通過注射器加入三氟化硼合乙醚(46.84 克，0.33 莫耳)，並將產生的混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。在約 20 分鐘的時間裡通過添加漏斗加入 10%(重量/重量)之碳酸鈉(Na_2CO_3)水溶液(330 毫升)至所產生的混合物中。隨後將產生的混合物以約 45°C 加熱直至可觀察到完全溶解。將產生的三層混合層分離，使中間有機層冷卻至環境溫度，並攪拌 16 小時，於該期間內可觀察到結晶出現。隨後將所產生的混合物在冰浴中冷卻至 2°C，並再攪拌 4 小時。過濾沈澱物，用甲醇(75 毫升)洗滌一次後，再用甲醇(30 毫升)洗滌第二次。將產生的近白色沈澱物在真空中以 50°C 烘乾，以產出標題化合物。

實施例 3：

3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6-羥-四氫-吡喃-2(R)-乙酸甲酯



步驟 A：格式試劑的製備

在環境溫度下將 2-(4-氟-苯)-5-(5-碘-2-甲-苄)-噻吩 (204.14 克, 0.5 莫耳) 於甲苯 (0.3 升/莫耳) 中調合成漿狀，隨後將產生的混合物冷卻至 2°C。於 2 到 5°C 下，約 1 小時的時間裡通過添加漏斗加入二級丁基氯化鎂·氯化鋰 (約 15%，溶劑為四氫呋喃；1.2 莫耳/莫耳-純實驗室級試劑 (pure LR))，並將產生的黑褐色溶液於 2°C 下攪拌 2 小時。

步驟 B：

以四氫呋喃 (0.2 升/莫耳) 稀釋 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-氧-四氫-吡喃-2(R)-乙酸甲酯 (約 50% 於甲苯中，0.65 莫耳) 並將產生的混合物冷卻至 -40°C。隨後在 -35°C 到 -40°C 下，約 1/2 小時的時間裡通過注射器加入在上述步驟 A 中所製備的混合物。隨後將所產生的混合物冷卻至 -40°C 並且攪拌 30 分鐘。隨後在 -40°C，10 分鐘的時間裡，加入一 γ 合物鹽酸 (59.8 毫升) 和水 (100 毫升) 的混合物。在 15 分鐘的時間裡加熱所產生的混合物至 20°C，然後進一步用水 (150 毫升) 稀釋。將產生的雙相混合物分離，並將甲苯 (100 毫升) 加入至有機層。之後用水 (250 毫升) 洗滌有機層。在最小壓力 50 毫巴，70°C 下，使各層分離，且有機層在真空減壓濃縮機 (rotavap) 上濃縮，以產出作為殘餘物的標題化合物 (其未再進一步純化，即使用於下個合成步驟中)。

將該製備化合物的樣品溶解於氘化氯仿中，並紀錄 ¹H 及 ¹³C 的核磁共振光譜。使用裝備有布魯克 (Brucker)



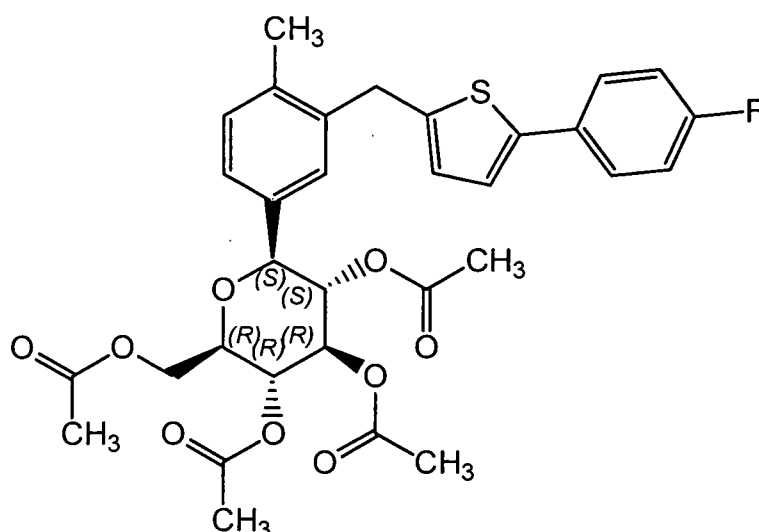
5 毫米(mm)寬頻觀察(broadband observe, BBO) 400 兆赫(MHz) Z 梯度高分辨率探針，並運行 TOPSPIN 2.0 軟體的布魯克亞凡司(Bruker AVANCE) 400 兆赫(MHz)核磁共振光譜儀(NMR spectrometer)，收集 1 維質子及碳譜。

^1H NMR (400 兆赫，氯仿-*d*) ppm 1.82 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.13 (br. s., 1 H) 4.11 (d, $J=3.02$ Hz, 2 H) 4.19 (dd, $J=12.34, 2.52$ Hz, 1 H) 4.31 (dd, $J=12.34, 4.28$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.43 (m, 1 H) 5.08 (d, $J=9.82$ Hz, 1 H) 5.27 (t, $J=9.82$ Hz, 1 H) 5.59 (t, $J=9.82$ Hz, 1 H) 6.59 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 3 H) 7.18 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J=7.81, 2.01$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.48 (m, 2 H)

^{13}C NMR (101 兆赫，氯仿-*d*) 69 ppm 19.23 (s, 1 C) 20.35 (s, 1 C) 20.59 (s, 1 C) 20.61 (s, 1 C) 20.73 (s, 1 C) 34.11 (s, 1 C) 62.24 (s, 1 C) 68.64 (s, 1 C) 68.80 (s, 1 C) 71.60 (s, 1 C) 73.59 (s, 1 C) 97.11 (s, 1 C) 115.70 (d, $J=22.01$ Hz, 2 C) 122.65 (s, 1 C) 124.12 (s, 1 C) 125.90 (s, 1 C) 126.73 (s, 1 C) 127.06 (d, $J=8.07$ Hz, 2 C) 130.66 (s, 1 C) 130.72 (s, 1 C) 137.68 (s, 1 C) 137.80 (s, 1 C) 138.08 (s, 1 C) 141.62 (s, 1 C) 142.95 (s, 1 C) 162.08 (d, $J=246.49$ Hz, 1 C) 168.96 (s, 1 C) 169.61 (s, 1 C) 170.16 (s, 1 C) 170.82 (s, 1 C)

實施例 4：

3(R),4(R),5(S)-三乙醯氧-6(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-四氫-哌喃-2(R)-乙酸甲酯



加入三乙基矽烷(132.27 克，1.14 莫耳)至含有 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6-羥-四氫-呋喃-2(R)-乙酸甲酯(如上述實施例 3 中所製備，0.455 莫耳)的乙腈溶液中，並將所產生的溶液在 22°C 下攪拌。在約 3 分鐘的時間裡通過添加漏斗加入三氟化硼-四氫呋喃複合物(76.39 克，0.55 莫耳)，以產出均質的深褐色混合物。接著將混合物加熱至 40°C，在 40°C 下強烈攪拌 2.5 小時，然後冷卻至 20°C。在約 15 分鐘的時間裡將甲醇(910 毫升)加入至所產生的混合物中，並將該混合物於 20°C 下攪拌 0.5 小時。將氫氧化銨水溶液(31.8 毫升)加入至所產生的混合物中(於不高於 20°C 條件，使達到酸鹼值 7.2)，然後在 20°C 下攪拌 16 小時。將產生的沈澱物過濾，用甲醇(3X114 毫升)洗滌，並在真空中以 60°C 烘乾，以產出固體的標題化合物。

將該製備化合物的樣品溶解於氘化二甲基亞砜 (deuterated DMSO) 中並紀錄 ^1H 及 ^{13}C 的核磁共振光譜。使用裝備有布魯克 5 毫米 (mm) 寬頻觀察 (broadband observe, BBO) 雙碳原子 / 質子 (carbon/proton dual, CPDUL) $^1\text{H}/2\text{H}$ - ^{13}C Z-梯度高分辨率探針並運行 XWIN-NMR 3.5.6 軟體的布魯克亞凡司 (Bruker AVANCE) 400 兆赫 (MHz) 核磁共振光譜儀，收集 1 維質子及碳譜。

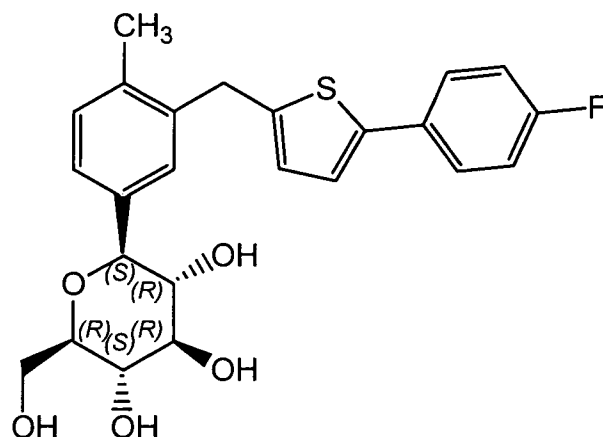
^1H NMR (600 兆赫二甲基亞砜- d_6) ppm 1.72 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 4.04 - 4.09 (m, 2 H) 4.10 - 4.16 (m, 3 H) 4.65 (d, $J=9.82$ Hz, 1 H) 4.98 (t, $J=9.63$ Hz, 1 H) 5.06 (t, $J=9.63$ Hz, 1 H) 5.36 (t, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=3.40$ Hz, 1 H) 7.17 (s, 3 H) 7.20 (t, $J=8.69$ Hz, 2 H) 7.29 (d, $J=3.78$ Hz, 1 H) 7.58 (dd, $J=8.50, 5.48$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (151 兆赫, 二甲基亞砜- d_6) ppm 18.81 (s, 1 C) 20.12 (s, 1 C) 20.30 (s, 1 C) 20.42 (s, 1 C) 20.52 (s, 1 C) 33.14 (s, 1 C) 62.34 (s, 1 C) 68.48 (s, 1 C) 72.37 (s, 1 C) 73.44 (s, 1 C) 74.54 (s, 1 C) 77.90 (s, 1 C) 115.91 (d, $J=20.86$ Hz, 2 C) 123.42 (s, 1 C) 125.37 (s, 1 C) 126.41 (s, 1 C) 126.89 (d, $J=8.78$ Hz, 2 C) 128.40 (s, 1 C) 130.29 (s, 1 C) 130.48 (d, $J=3.29$ Hz, 1 C) 134.76 (s, 1 C) 136.21 (s, 1 C) 137.97 (s, 1 C) 140.36 (s, 1 C) 143.32 (s, 1 C) 161.39 (d, $J=244.80$ Hz, 1 C) 168.42 (s, 1 C) 169.40 (s, 1 C) 169.62 (s, 1 C) 170.08 (s, 1 C)

熔點為 161.8°C 。

實施例 5：

2(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6(R)-羥甲-四氫-哌喃-3(R),4(R),5(S)-三醇

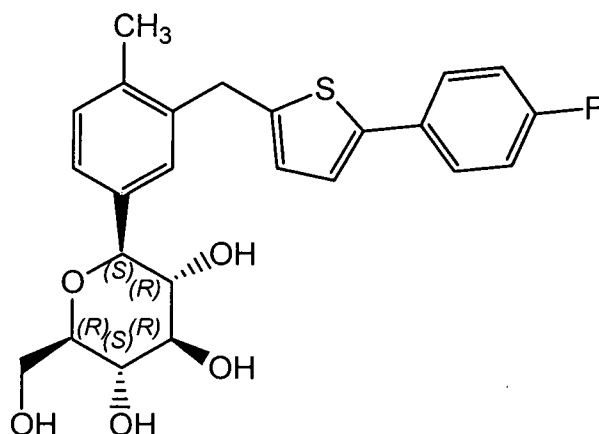


將甲醇(244.80 毫升，3 升/莫耳-純實驗室級試劑 (pure LR))、甲醇鈉(15.31 毫升，81.60 毫莫耳)及 3(R),4(R),5(S)-三乙醯氧-6(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-四氫-哌喃-2(R)-乙酸甲酯(如上述實施例 4 中所製備，49.99 克，81.60 毫莫耳)加入至三頸圓底燒瓶中，並將產生的濃稠均質混合物在 20 到 25°C 下攪拌 1 小時。接著將所產生的混合物加熱至回流溫度，蒸餾出約 82 毫升的溶劑，然後在 30 分鐘的時間裡冷卻至 2°C。加入醋酸(4.68 毫升，81.60m 莫耳)至所產生的混合物中。接著在約 15 分鐘的時間裡一邊冷卻一邊加入水(114 毫升)後，將所產生的混合物加熱至 22°C。將事先準備好的材料(300 毫克)種入所產生的混合物中，然後在 22°C 下攪拌 19 小時。在 2.5 小時的時間裡加入更多的水(49 毫升)(達到甲醇：水的比率為 50：50)，將

所產生的混合物在 15 分鐘的時間裡冷卻至 0°C，然後在 0°C 下攪拌 2 小時。將產生的懸浮液過濾，以甲醇：水為 50：50 的混合物（全部 20 毫升）洗滌固體，然後在真空中以 50°C 烘乾 18 小時，以產出固體的標題化合物。

實施例 6：

2(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6(R)-羥甲-四氫-嘓喃-3(R),4(R),5(S)-三醇的再結晶



將 2(S)-{3-[5-(4-氟苯基)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6(R)-羥甲-四氫-嘓喃-3(R),4(R),5(S)-三醇(25.0 克，55.15 毫莫耳)、乙酸異丙酯(又稱為 1-甲基乙基酯乙酸；110 毫升)及水(1.25 毫升，69.39 毫莫耳)加入至三頸圓底燒瓶中，並將產生的混合物加熱至 65°C。然後加入活性碳(1 NORIT A SUPRA[®]，0.5 克)至所產生的混合物中並在 60-65°C 下攪拌該混合物 15 分鐘。將活性碳過濾掉，然後用乙酸異丙酯(15 毫升)洗滌。將濾液冷卻至 50°C，種入事先準備好的材料(0.25 克)，然後在 50°C 下攪

拌 4 小時。接著將所產生的混合物在 12 小時的時間裡冷卻至 0°C，然後在 0°C 下攪拌 2 小時。將產生的懸浮液過濾，用乙酸異丙酯洗滌固體，然後在真空中以 50 °C 烘乾，以產出固體的標題化合物。

將該製備化合物的樣品溶解於氘化二甲基亞砜 (deuterated DMSO) 中並紀錄 ^1H 及 ^{13}C 的核磁共振光譜。使用的是裝備有布魯克 5 毫米(mm)雙碳原子/質子 (carbon/proton dual, CPDUL) $^1\text{H}/2\text{H}-^{13}\text{C}$ Z-梯度高分辨率探針並運行 XWIN-NMR 3.5.6 軟體的布魯克亞凡司 (Brucker AVANCE) 600 兆赫(MHz)核磁共振光譜儀。

^1H NMR (600 兆赫，二甲基亞砜- d_6) ppm 2.27 (s, 3 H) 3.14 - 3.17 (m, 1 H) 3.17 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.24 (m, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.68 - 3.73 (m, 1 H) 3.97 (d, $J=9.44$ Hz, 1 H) 4.07 - 4.17 (m, 2 H) 4.44 (t, $J=6.04$ Hz, 1 H) 4.73 (d, $J=5.67$ Hz, 1 H) 4.93 (d, $J=4.91$ Hz, 2 H) 6.80 (d, $J=3.78$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H) 7.15 (dd, $J=7.55, 1.51$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=8.69$ Hz, 2 H) 7.23 (d, $J=1.13$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=3.40$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 2 H)

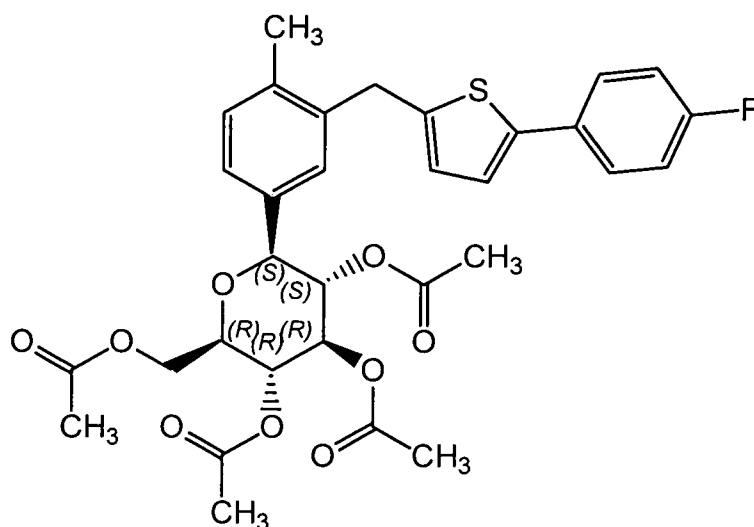
^{13}C NMR (151 兆赫，二甲基亞砜- d_6) ppm 18.81 (s, 1 C) 33.44 (s, 1 C) 61.43 (s, 1 C) 70.42 (s, 1 C) 74.67 (s, 1 C) 78.48 (s, 1 C) 81.21 (s, 1 C) 81.32 (s, 1 C) 115.88 (d, $J=21.96$ Hz, 2 C) 123.39 (s, 1 C) 126.25 (s, 1 C) 126.36 (s, 1 C) 126.95 (d, $J=7.68$ Hz, 2 C) 129.06 (s, 1 C) 129.65 (s, 1 C) 130.52 (d, $J=3.29$ Hz, 1 C) 134.93 (s, 1 C) 137.36 (s,



1 C) 138.24 (s, 1 C) 140.22 (s, 1 C) 143.63 (s, 1 C) 161.37 (d, $J=243.70$ Hz, 1 C)

實施例 7：

3(R),4(R),5(S)-三乙醯氧-6(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-四氫-呋喃-2(R)-乙酸甲酯

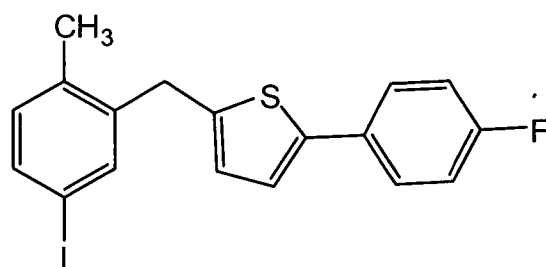


在氮氣環境下，將乙腈(112.50 毫升，88.12 克)冷卻至 2°C。加入一份三氯化鋁(13.33 克)並攪拌所產生的混合物 15 分鐘，冷卻至 15°C。在 15°C 下，加入一份四甲二矽氧烷(22.13 毫升，16379 克)並攪拌所產生的混合物 15 分鐘。在約 3 小時的時間裡，15°C 下，加入 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6-{3-[5-(4-氟苯基)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-6-羥-四氫-呋喃-2(R)-乙酸甲酯(1.0 當量 146.46 毫升(毫升) (145.26 克, 54.10% (重量/重量)於乙腈中))至所產生的混合物中。加入之後，將所產生的混合物於 15°C 下攪拌 15 分鐘，然後在約 30 分鐘的時間

裡加熱至 45°C。在約 15 分鐘的時間裡將 4-甲-2-戊酮 (32.92 毫升, 26.29 克) 加入至所產生的混合物中, 然後使其加熱至 50°C, 並在 50°C 下攪拌 1 小時。隨後通過添加漏斗加入氯化銨水溶液, 並將所產生的混合物在約 15 分鐘的時間裡加熱至 65°C, 然後在 65°C 下攪拌 15 分鐘。將產生的分層分離, 並使在有機層及水層之間的無色層保持與上層有機層在一起。以氯化銨(3.21 克)溶於水(20.00 毫升)中形成的水溶液在 65°C 下洗滌有機層, 並將產生的三層分離。將有機層在約 15 分鐘的時間裡加熱至 65°C, 約 15 分鐘的時間裡冷卻至 55°C, 然後種入 3(R),4(S),5(R)-三乙醯氧-6(S)-{3-[5-(4-氟-苯)-噻吩-2-甲]-4-甲-苯}-四氫-吡喃-2(R)-乙酸甲酯(1.15 克)。將所產生的混合物於 55°C 下攪拌 6 小時, 在約 15 小時的時間裡冷卻至 1°C, 然後在 1°C 下攪拌 5 小時。將所產生的沈澱物過濾, 用甲醇(2X46.88 毫升)洗滌, 然後在真空中以 60°C 烘乾以產出固體的標題化合物。

實施例 8：

2-(4-氟-苯)-5-(5-碘-2-甲-苄)噻吩



下列的反應均在氫氣環境下進行。

步驟 A：4-氟-溴化苯鎂

將 2-甲四氫呋喃(80 毫升, 0.1 升/莫耳)加入鎂(19.44 克, 0.8 莫耳)中並將所產生的混合物緩慢攪拌。將 1-溴-4-氟苯(142.8 克, 0.816 莫耳)溶解於 2-甲四氫呋喃(200 毫升, 0.25 升/莫耳)中並將該溶液的 25 毫升加入至鎂混合物中。將所產生的混合物加熱至約 43°C, 並在約 40 分鐘的時間裡加入剩餘的 1-溴-4-氟苯溶液, 同時保持混合物在回流溫度。使用 2-甲四氫呋喃(40 毫升)沖洗用來添加 1-溴-4-氟苯的添加漏斗後, 也一並將沖洗液加入。將產生的混合物於 90°C 下攪拌 1 小時, 然後冷卻至 20°C 以產出含有 4-氟-溴化苯鎂的棕綠色溶液。

步驟 B：2-(4-氟苯)噻吩

將 2-溴噻吩(130.4 克, 0.8 莫耳)溶解於 2-甲四氫呋喃(240 毫升, 0.3 升/莫耳)中並將所產生的混合物冷卻至 2°C。在不高於 30°C, 約 40 分鐘的時間裡, 加入如上述步驟 A 中所製備的 4-氟-溴化苯鎂溶液, 然後再加入 1,2-雙(二甲基膦基)乙烷氯化鎳($\text{NiCl}_2(\text{dppe})$) (2.11 克, 4.0 毫莫耳)以產出暗紅色溶液。接著在 22°C 下攪拌該溶液 1.5 小時。然後將溶於水(240 毫升, 0.3 升/莫耳)中的醋酸(91.7 毫升, 1.6 莫耳)溶液加入並強烈攪拌所產生的混合物 15 分鐘。將產生的分層分離, 用水(80 毫升, 0.1 升/莫耳)洗滌有機層, 然後在真空中以 75°C 濃縮以產出棕色油狀的 2-(4-氟苯)噻吩。

步驟 C：2-(4-氟苯)-5-(5-碘-2-甲基)噻吩

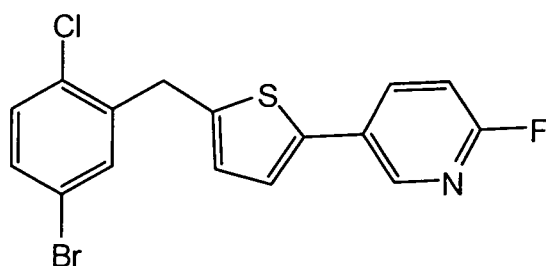
將二氯甲烷(DCM)(350 毫升, 1 升/莫耳)加入至 91.7 克的 5-碘-2-甲基苯甲酸(91.7 克, 0.35 莫耳)並將所產生的均質混合物於 22°C 下攪拌。然後通過添加漏斗加入亞硫醯氯(42.5 克, 0.35 莫耳)至所產生的混合物中。將所產生的混合物緩慢加熱至回流溫度(在這段時間內混合物變成無色溶液且觀察到氣體釋放), 然後攪拌 1 小時後冷卻至 2°C。將氯化鋁顆粒(56.0 克, 0.42 莫耳)加入所產生的混合物中, 然後於 2°C 下將其攪拌 15 分鐘。接著通過添加漏斗在 10 分鐘的時間裡加入溶於二氯甲烷(0.5 升/莫耳)中的 2-(4-氟苯)噻吩(0.35 莫耳, 89.7%重量/重量)溶液, 在添加過程中, 讓溫度上升至 20°C。將所產生的混合物於 20°C 下攪拌 2 小時, 然後冷卻至 2°C。加入更多的氯化鋁顆粒(107.3 克, 0.805 莫耳)並將所產生的混合物攪拌 15 分鐘。在不高於 20°C, 20 分鐘的時間裡, 通過添加漏斗加入乙腈(210 毫升, 0.6 升/莫耳)。然後在 5 分鐘的時間裡通過添加漏斗加入四甲基二矽氧烷(131.6 克, 0.98 莫耳)。將所產生的混合物緩慢加熱至回流溫度(42°C), 保持回流 3 小時, 使其冷卻至 22°C 然後攪拌 16 小時。在不高於 35°C, 30 分鐘的時間裡加入水(420 毫升, 1.2 升/莫耳)並強烈攪拌所產生的混合物 15 分鐘。將產生的分層分離, 用水(70 毫升, 0.2 升/莫耳)洗滌有機層, 然後在真空中以 50°C 濃縮以產出屬殘餘物的標題化合物。

將該殘餘物(62.0 克, 0.1 莫耳(理論上))懸浮於乙酸乙酯(40 毫升)及異丙醇(50 毫升)的混合物中。在所產生

的混合物中加入活性碳(1.2 克),並加熱所產生的混合物以進行回流,然後在回流下攪拌 15 分鐘。使用助濾劑以加溫過濾方式,過濾所產生的混合物,將過濾器用乙酸乙酯(10 毫升)洗滌並將濾液與洗液合併後,在 16 小時的時間裡冷卻至 2°C,並在這段時間內觀察到自發結晶。將沈澱物過濾,用異丙醇(50 毫升)洗滌並在真空中以 60°C 烘乾以產出固體的 2-(4-氟苯)-5-(5-碘-2-甲苄)噻吩。

實施例 9：

5-(5-(5-溴-2-氯苄)噻吩-2-基)-2-氟吡啶



步驟 A：(6-氟吡啶-3-)溴化鎂

在氮氣環境下,將 5-溴-2-氟吡啶(8.8 克, 50 毫莫耳)溶解於乾的四氫呋喃(50 毫升)。然後在室溫下,約 30 分鐘的時間裡加入二級丁基氯化鎂·氯化鋰(15%, 溶劑為四氫呋喃, 1.5 當量)至所產生的混合物中,並在室溫下將所產生的混合物攪拌 2 小時。

步驟 B：2-氟-5-(噻吩-2-基)吡啶

在氮氣環境下，將 1,2-雙(二甲基膦基)乙烷氯化鎳($(\text{NiCl}_2(\text{dppe}))$) (0.02 當量，0.60 克)及四氫呋喃(50 毫升)加入一個單獨的反應容器中。加入 2-溴噻吩(8.1 克，4.81 毫升，50 毫莫耳，1 當量)並將產生的溶液攪拌 2 分鐘。於 0°C 下，約 30 分鐘的時間裡，加入上述步驟 A 中所製備的混合物，然後邊攪拌，邊使其回溫至室溫。接著加入乙醚至所產生的混合物中，然後將其冷卻至 0°C 並以 1 當量濃度(N)氯化氫處理。將所產生的混合物用乙醚(3X)萃取，分離分層，用硫酸鎂乾燥有機層，然後過濾並蒸發濾液以產出為液體殘餘物的 2-氟-5-(噻吩-2-基)吡啶。

步驟 C：(5-溴-2-氯-苯)(5-(6-氟吡啶-3-基)噻吩-2-基)甲酮

在氮氣環境下，將 5-溴-2-氯苯甲酸(5.26 克，22.3 毫莫耳)加入至二氯甲烷(30 毫升)及 1 滴二甲基甲醯胺(DMF)的混合物中。在所產生的混合物中加入草醯氯(4.26 克，2.93 毫升，33.5 毫莫耳，1.5 當量)，然後攪拌 2 小時。將所產生的混合物蒸發掉水分以成為殘餘物。將二氯甲烷(30 毫升)加入殘餘物中並將該混合物蒸發掉水分。重複兩次這種二氯甲烷的添加。滴加溶於二氯甲烷(40 毫升)的氯化鋁(AlCl_3)(3.6 克，1.2 當量)至所產生的殘餘物中並將所產生的混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著用水使反應驟冷，對分離產生的分層，用二氯甲烷萃取水層。將合併的有機餾分用碳酸鉀(K_2CO_3)



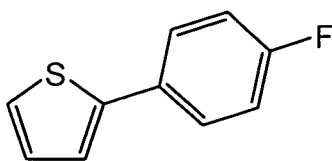
洗滌，然後以硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發以產出為殘餘物的(5-溴-2-氯苯基)(5-(6-氟吡啶-3-基)噻吩-2-基)甲酮。

步驟 D：5-(5-(5-溴-2-氯苯)噻吩-2-基)-2-氟吡啶

在氮氣環境下，將(5-溴-2-氯苯)(5-(6-氟吡啶-3-基)噻吩-2-基)甲酮(1.96 克，4.9 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(12.5 毫升)。在所產生的混合物中加入乙腈(12.5 毫升)及三乙基矽烷(Et_3SiH)(2.29 毫升，14.3 毫莫耳，2.9 當量)，形成黃色的懸浮液。將該懸浮液冷卻至 0°C ，然後以滴加三氟化硼-乙醚複合物($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)(13.8 毫莫耳，1.75 毫升，2.8 當量)方式處理。使所產生的混合物隔夜回溫至室溫。加入飽和碳酸鈉(Na_2CO_3)(6 毫升)，以氯仿萃取所產生的混合物，分離所產生的各相，用硫酸鎂乾燥有機層並蒸發掉水分以產出殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯中，然後用甲醇處理以形成沈澱物，過濾沈澱物以產出固體的 5-(5-(5-溴-2-氯苯基)噻吩-2-基)-2-氟吡啶。

實施例 10：

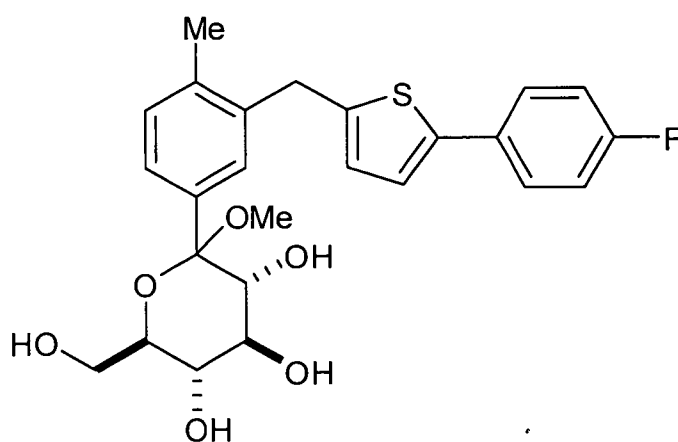
2-(4-氟苯)噻吩



將溶於 1, 2-二甲氧乙烷(2 L)的 2-溴噻吩(233.0 克, 1.43 莫耳)、4-氟苯硼酸(200.0 克, 1.43 莫耳)、雙(三苯基膦)二氯化鈾(10.0 克, 14.2 毫莫耳)及碳酸鈉(Na_2CO_3)水溶液(454.5 克, 4.3 莫耳溶於 1.5 L 的水)的溶液於 75 到 80°C 下(內部溫度)攪拌 2 小時。將所產生的混合物冷卻至室溫然後攪拌一整夜後, 將固體分離並丟棄。用水(2 x 500 毫升)洗滌液體。用乙醚(2 x 500 毫升)萃取合併之水層。接著將合併之有機層用氯化鈉乾燥, 以燒瓶蒸餾使其濃縮並純化, 以產出白色固體的標題化合物。

實施例 11

(3R,4S,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟-苯)噻吩-2-基)甲)-4-甲
苯)-6-(羥甲)-2-甲氧四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



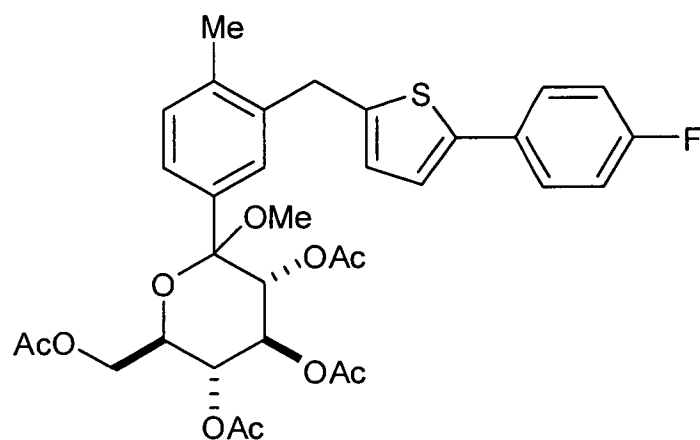
在 0 到 5°C 的氮氣環境下, 將溶於四氫呋喃(重量百分比百分之 14.5(wt%), 76.4 克)的 *i*-丙基氯化鎂/氯化鋰溶液滴加加入溶於無水四氫呋喃(200 毫升)中的 2-(5-碘

-2-甲苄)-5-(4-氟-苯)噻吩(40.0 克)溶液中。在相同溫度下攪拌該混合物 1 小時，然後在 0 到 5°C 下將該混合物滴加加入溶於無水四氫呋喃(80 毫升)的 2,3,4,6-四-O-(三甲矽基)-D-葡萄糖呋喃-1,5-內酯(54.9 克；參考美國專利號第 6,515,117 號)溶液中。將反應混合物攪拌 2 小時並，在冷卻條件下，使用溶於甲醇(400 毫升)的甲磺酸(11.3 克)溶液使之驟冷。在完全加入後，在冷卻下攪拌該混合物 2 小時，然後使其回溫至室溫並攪拌 4 小時。以冷卻方式，使以碳酸鈉(4.12 克)溶於水(400 毫升)所形成之溶液內混合物驟冷。讓該混合物回溫至室溫，接著將正庚烷加入至該混合物中。進行相分離後，用乙酸乙酯和甲苯萃取水層。以 5%的碳酸氫鈉(NaHCO_3)水溶液洗滌合併的有機層後，用無水硫酸鎂乾燥，過濾以得到溶於乙酸乙酯和甲苯中的甲基 1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩]甲基}-4-甲基苯基)-D-呋喃葡萄糖苷溶液(以高效液相層析法檢測出試驗產率為 80%；管柱：對稱碳 18(C18) 4.6 mm x 150 mm；移動相：相 A，在水中的 0.1%三氟醋酸(TFA)；相 B，在乙腈(CH_3CN)中的 0.1%三氟醋酸(TFA))。

質量掃描範圍(大氣壓化學法) (m/z (APCI)), 443 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$)。

實施例 12

(3R, 4S, 5R, 6R)-6-(乙醯氧甲)-2-(3-((5-(4-氟苯)噻吩-2-基)甲)-4-甲苄)-2-甲氧四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基三乙酸酯



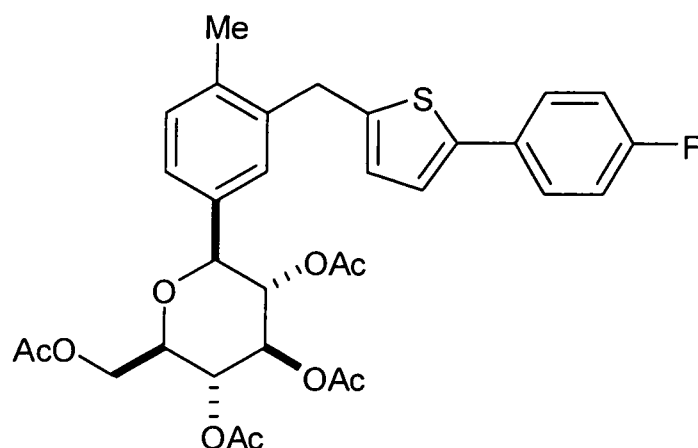
在室溫下將 N-甲基嗎福林(11.9 克)及 4-二甲氨基吡啶(217 毫克)加入溶於甲苯和乙酸乙酯中經攪拌的甲基 1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩]甲}-4-甲基)-D-呋喃葡萄糖苷(淨重 10.54 克)溶液。將該溶液冷卻至 0°C 並在低於 15°C 下滴加加入乙酐(52.7 毫升)。使該反應混合物回溫至室溫並攪拌 15 小時。用含 28% 氨(NH₃)水溶液(約 31.6 毫升)冷卻反應並同時保持酸鹼值範圍在 6 到 7 之間。加入水至該混合物中並分離。用水及鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中濃縮濾液以得出黃色油狀的甲基 2,3,4,6-四-O-乙醯基-1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩]甲基}-4-甲基苯基)-D-呋喃葡萄糖苷(17.59 克)。

質量掃描範圍(大氣壓化學法) (m/z (APCI)) 660 ($M^+ + NH_4$)。

實施例 13

(2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙醯氧甲)-6-(3-((5-(4-氟苯)噻吩-2-基)甲)-4-甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基三乙酸酯



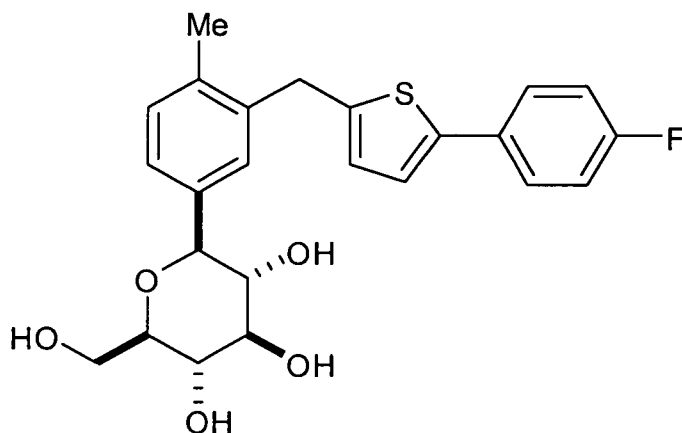


在室溫下將三乙基矽烷(7.74 克)加入經攪拌，溶於乙腈(114 毫升)中的之上述化合物(淨重 14.25 克)溶液內。將該溶液冷卻至 0°C 並在 10 分鐘的時間裡滴加加入三氟化硼合乙醚(9.45 克)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 4 小時。以冷卻方式，使以 10%碳酸鉀(K_2CO_3)溶於(156.8 毫升)水形成之水溶液內混合物驟冷。使該混合物回溫至室溫並攪拌 15 分鐘。分離後，加入水及乙酸乙酯至有機層。用鹽水洗滌有機層並過濾。將濾液於真空中濃縮。將所產生的殘餘物懸浮於乙醇中並進行蒸發(重複兩次)。將乙醇加入至該殘餘物中並將所產生的混合物於 50°C 下攪拌 30 分鐘，然後放置在冰浴上冷卻。過濾沈澱物並用乙醇清洗兩次，然後將其烘乾以得到白色結晶狀的 (1S)-2,3,4,6-四-O-乙醯-1,5-去水-1-(3-{[5-(4-氟苯)-2-噻吩]甲}-4-甲苯)-D-葡萄糖醇(11.12 克)。

質量掃描範圍(大氣壓化學法) (m/z (APCI)) 630 ($M^+ + NH_4$)；熔點為 160 到 170°C。

實施例 14

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯)噻吩-2-)甲)-4-甲
 苯)-6-(羥甲)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇



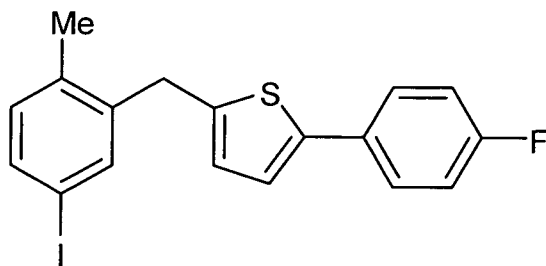
在室溫下將 (1S)-2,3,4,6-四-O-乙醯-1,5-去水-1-(3-{[5-(4-氟苯)-2-噻吩]甲}-4-甲苯)-D-葡萄糖醇(5 克)溶解於甲醇(35 毫升)及四氫呋喃(25 毫升)中。在 20 到 24°C 下，30 分鐘的時間裡，將溶於水中的氫氧化鋰水合物(192 毫克)溶液滴加加入至該混合物中。在室溫下攪拌該混合物 19 小時後，於真空中蒸發掉溶劑。將殘餘物以乙酸乙酯(50 毫升)及水(25 毫升)進行分配，攪拌 15 分鐘，然後分離各層。用水洗滌有機層。以硫酸鈉(Na₂SO₄)乾燥有機層，使用具活性炭預塗層之過濾器過濾並蒸發掉水分。在 40°C 下將產生的殘餘物溶解於乙酸乙酯(11.1 毫升)中，在同樣溫度下將水(241 毫升)加入該混合物中。在 40°C 下將正庚烷(5.6 毫升)加入至該混合物中，然後在同樣溫度下在該混合物中種入微量的 (1S)-1,5-去水-1-(3-{[5-(4-氟苯)-2-噻吩]甲}-4-甲苯)-D-

葡萄糖醇。於 35°C 下攪拌 1 小時後，緩慢加入正庚烷(2.6 毫升)至該混合物中。將所產生的混合物冷卻。將沈澱物過濾並以乙酸乙酯/正庚烷洗滌，然後將其烘乾以得到白色結晶狀的(1*S*)-1,5-去水-1-(3-{[5-(4-氟苯)-2-噻吩]甲}-4-甲苯基)-D-葡萄糖醇(2.93 克)半水合物。

質量掃描範圍(大氣壓化學法) (m/z (APCI)) 462 ($M^+ + NH_4$)；熔點為 106 到 107°C。

實施例 15

2-(4-氟苯)-5-(5-碘-2-甲苯)噻吩



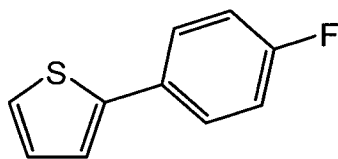
在室溫下，氮氣環境中，將 2-(5-溴-2-甲苯)-5-(4-氟苯)噻吩(100 克) (參考 Nomura S.等人，國際專利申請(PCT)公開號為 WO 2005/012326 A1，公開於 2005 年 2 月 10 日) 溶解於甲苯(300 毫升)。在室溫下將碘化鈉(83 克)、碘化銅(I) (2.64 克)、*N,N'*-乙二胺(2.94 毫升)及二甘二甲醚(50 毫升)加入至該混合物中。將反應混合物加熱至回流溫度並攪拌 36 小時。在 40°C 下加入乙酸乙酯(300 毫升)至該混合物中並用具活性炭預塗層過濾器過濾該混合物。將濾液用含 5% 氨(NH_3)水溶液(100 毫

升)洗滌兩次。用水(100 毫升)洗滌有機層並進行蒸發。在回流溫度下將產生的殘餘物懸浮於甲醇(426 毫升)中 75 分鐘。將所產生的漿狀物冷卻至 25°C 並攪拌 1 小時。過濾沈澱物並以甲醇洗滌，然後在真空中以 50°C 烘乾以得到白色結晶狀的 2-(5-碘-2-甲苄)-5-(4-氟苯)噻吩(94.9 克)。

質量掃描範圍(大氣壓化學法) (m/z (APCI))，409($M^+ + H$)；熔點為 109 到 110°C； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)；7.54 (d, $^4J_{HH} = 1.8$ Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.92 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $^3J_{HH} = 3.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

實施例 16：

2-(4-氟苯)噻吩



在 50°C 下，氮氣環境中，將醋酸鈀($Pd(OAc)_2$)(13.8 毫克，0.06 毫莫耳)及 1,3-雙(二苯基膦)丙烷(25.3 毫克，0.06 毫莫耳)加入至溶於乾四氫呋喃(220 毫升)的經攪拌 2-溴噻吩(100 克，613.3 莫耳)溶液中。5 分鐘後，在 6 小時的時間裡加入溶於四氫呋喃(613 毫升)中 1.05 M 的 4-氟溴化苯鎂(TOF = 1750)。在 60°C 下將所產生的混合物攪拌 1 小時，接著將其冷卻至 30°C 並於冰浴中緩慢

107年7月1日修正
補充

倒入 2M 的氯化氫水溶液中(600 毫升)。加入二氯甲烷(300 毫升)並分離所產生的混合物，並使用鹽水(200 毫升)洗滌。加入硫酸鎂(20 克)及活性碳(10 克)並攪拌所產生的混合物。接著將該混合物過濾，並將濾液濃縮以得到為殘餘物的標題化合物，該產物不再進一步純化，直接使用。

實施例 17：

口服固體劑型 - 假想實施例

作為一個口服組成物的特殊具體實施例，將如上述實施例 5 或實施例 6 中所製備的化合物 100 毫克與足量，經精細切分之乳糖配製成總量為 580 到 590 毫克，以填滿尺寸為 O 的硬膠囊。

雖然前述的說明書內容教導了本發明的原則，並提供用以說明的實施例，應理解到本發明的實施涵蓋之通常的變化、調整及/或修飾，係包含於下列申請專利範圍及其均等範圍內。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

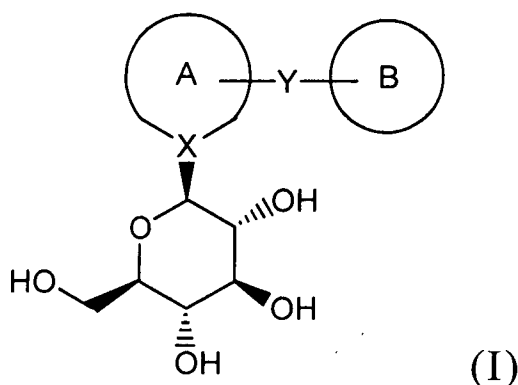
專利申請案第 98135070 號
 ROC Patent Application No. 98135070
 修正後無劃線之申請專利範圍中文本- 附件(三)
 Amended Claims in Chinese - Encl. (III)
 (民國 104 年 07 月 14 日送呈)
 (Submitted on July 14, 2015)

2015 年 7 月 14 日修正

修正
 補充
 104 年 7 月 14 日

七、申請專利範圍：

1. 一種製備化學式(I) 化合物的方法，



其中

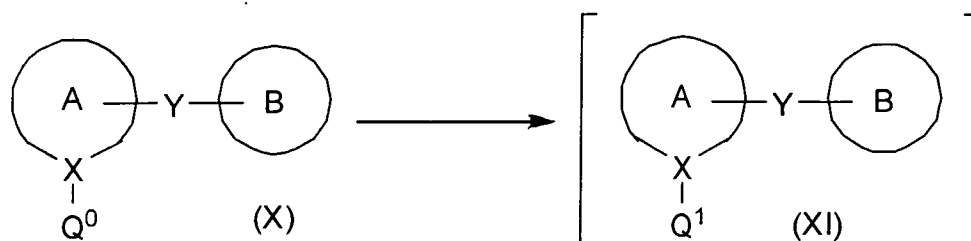
X 係碳原子；

A 環係選自由 4-甲基苯基及 4-氯苯基所組成之群組；

Y 係 $-\text{CH}_2-$ 並且連接在 A 環之 3 位置上；及

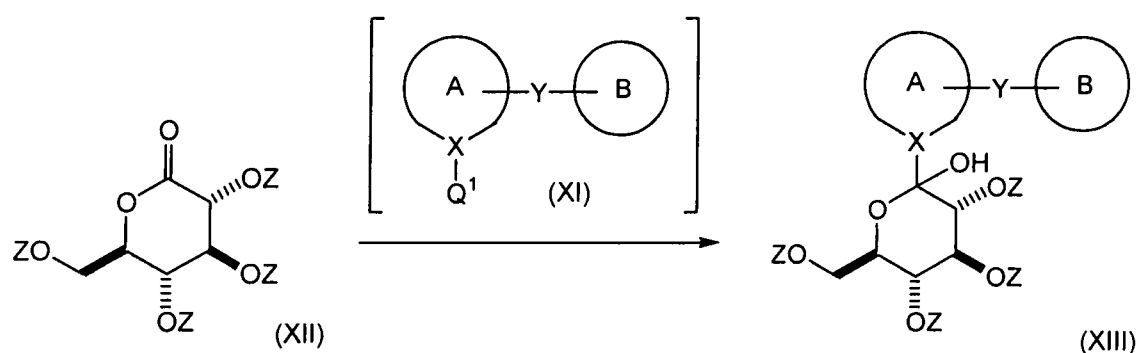
B 環係選自由 2-(5-(4-氯苯基)-噻吩基)及 2-(5-(6-氯吡啶-3-基)-噻吩基)所組成之群組；

或其製藥上可接受之鹽類；其包含

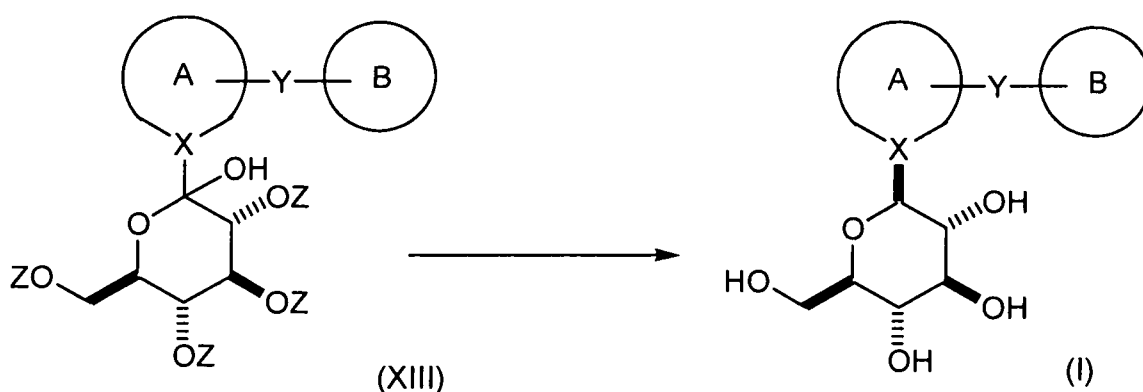


將其中 Q^0 為溴基或碘基的化學式(X)化合物與雙(C_{1-4} 烷基)鎂及氯化鋰的複合物或 C_{1-4} 烷基氯化鎂及氯化鋰的複合

物或 C_{1-4} 烷基溴化鎂及氯化鋰的複合物進行反應；在有機溶劑或其混合物中；溫度範圍從約環境溫度到約 -78°C ；以產出對應的化學式(XI)化合物，其中 Q^1 係對應的 MgCl 或 MgBr ；

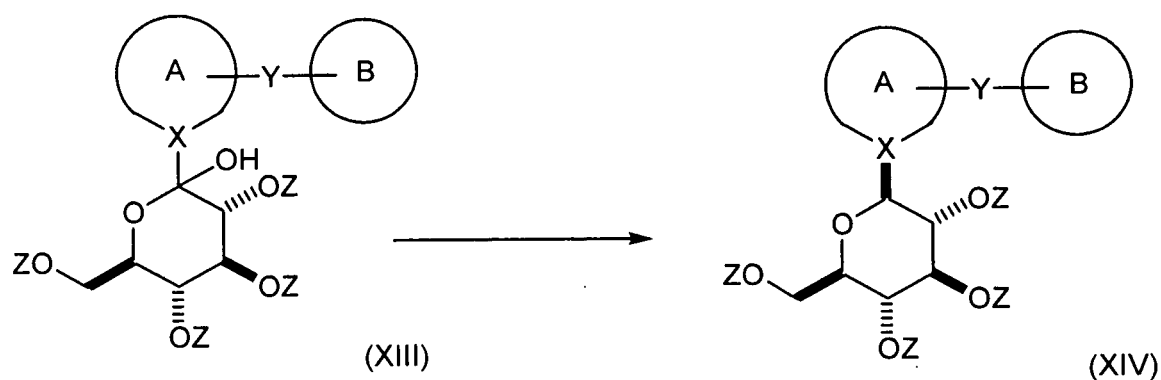


將化學式(XI)化合物與化學式(XII)化合物進行反應，其中 Z 為氧保護基，係選自由乙醯基及三甲基乙醯基所組成之群組；在有機溶劑或其混合物中；從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內；以產出對應的化學式(XIII)化合物；

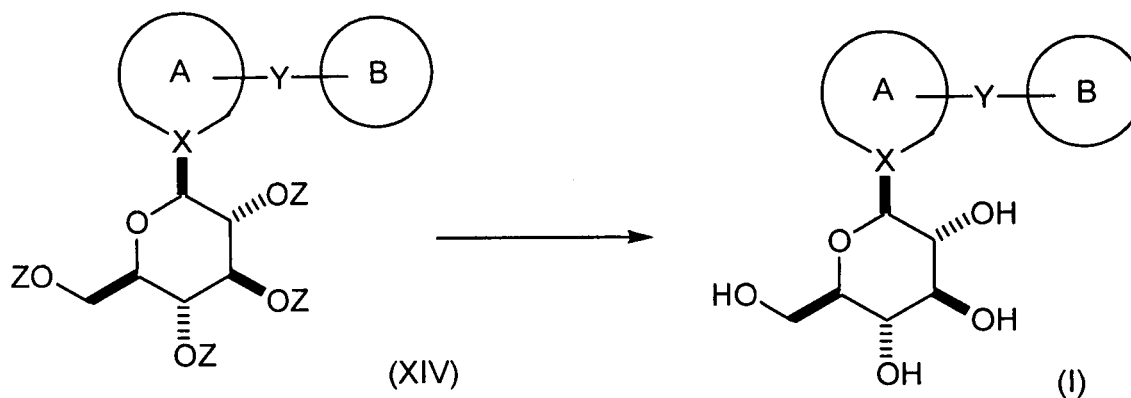


將化學式(XIII)化合物進行反應，以產出對應的化學式(I)化合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含



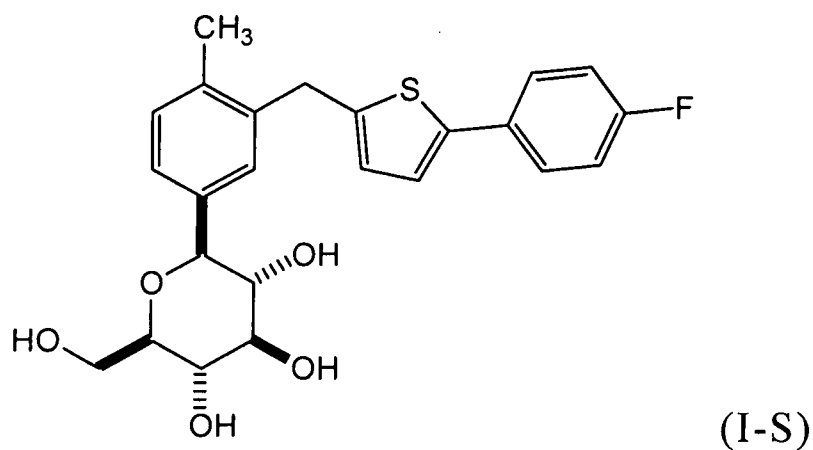
將化學式(XIII)化合物與路易士酸進行反應；在三烷基矽烷的存在下；在有機溶劑或其混合物中；從約 0°C 到約回流之溫度範圍內；以產出對應的化學式(XIV)化合物；



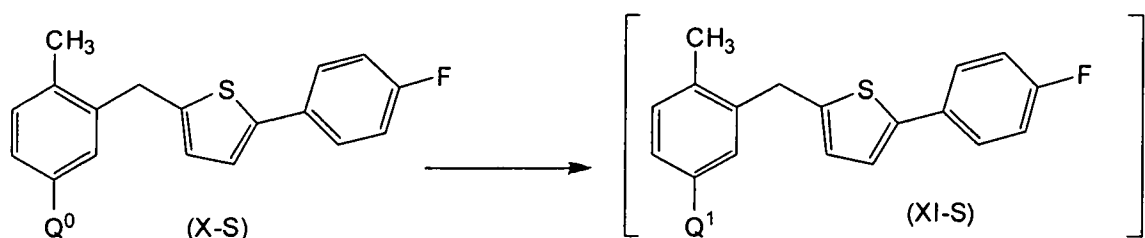
去保護化學式(XIV)化合物；以產出對應的化學式(I)化合物。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中化學式(X)化合物與雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物發生反應；其中雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物係雙(二級丁基)鎂及氯化鋰的複合物；以產出對應的化學式(XI)化合物，其中 Q¹ 係 MgCl。

4. 一種製備化學式(I-S) 化合物或其半水合物的方法，

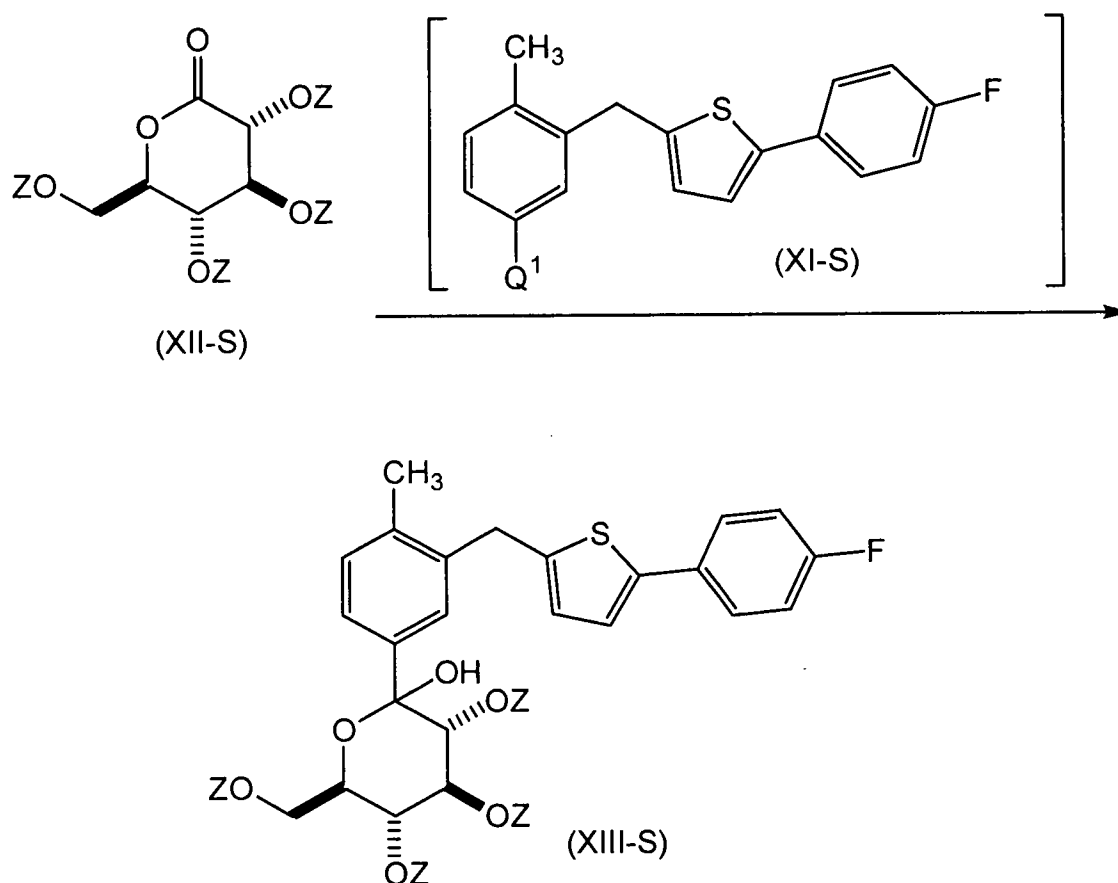


其包含

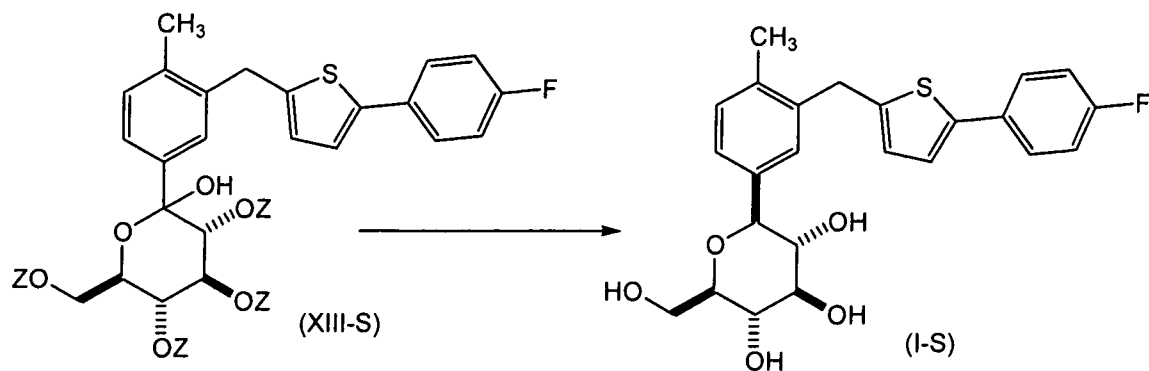


將其中 Q⁰ 為溴基或碘基的化學式(X-S)化合物與雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物或 C₁₋₄ 烷基氯化鎂及氯化鋰的複合物或 C₁₋₄ 烷基溴化鎂及氯化鋰的複合物進行反應；在有

機溶劑或其混合物中；從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內；以產出對應的化學式(XI-S)化合物，其中 Q^1 係對應的 MgCl 或 MgBr ；

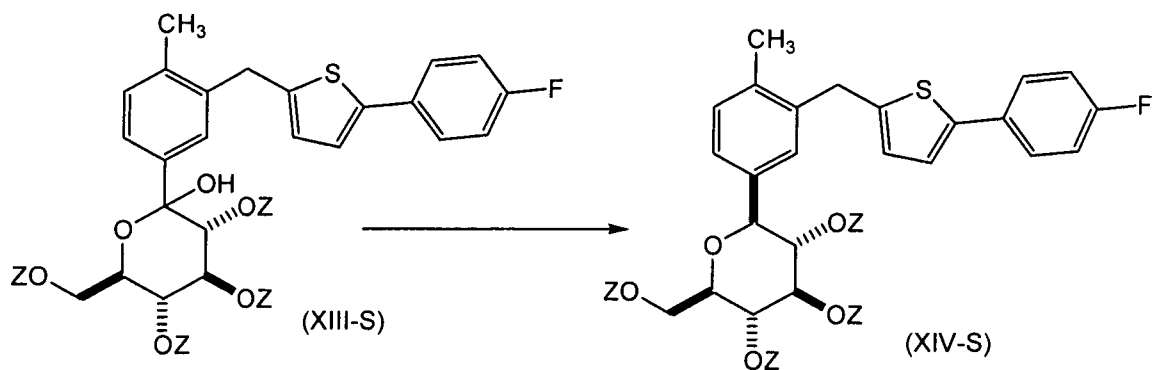


將化學式(XI-S)化合物與化學式(XII-S)化合物進行反應，其中 Z 為氧保護基，係選自由乙醯基及三甲基乙醯基所組成之群組；在有機溶劑或其混合物中；從約環境溫度到約 -78°C 之溫度範圍內；以產出對應的化學式(XIII-S)化合物；

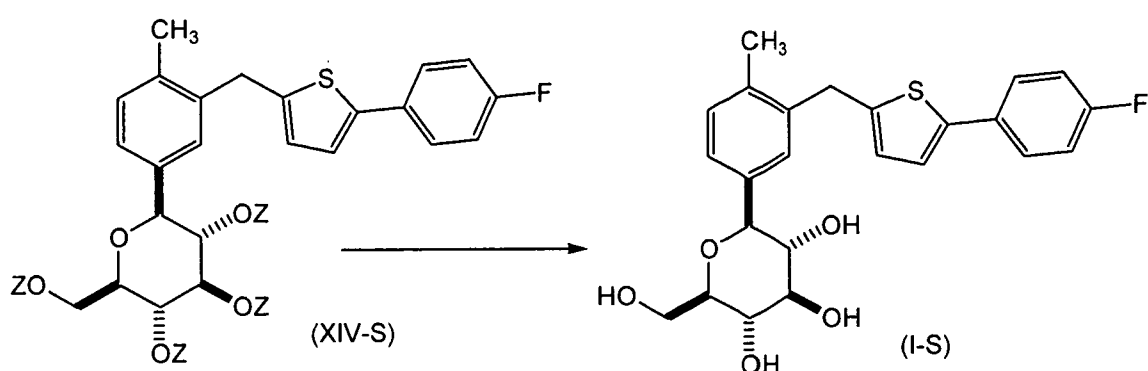


將化學式(XIII-S)化合物進行反應，以產出對應的化學式(I-S)化合物。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其進一步包含



將化學式(XIII-S)化合物與路易斯酸進行反應；在矽烷試劑的存在下；在有機溶劑或其混合物中；從約 0°C 到約回流之溫度範圍內；以產出對應的化學式(XIV-S)化合物；



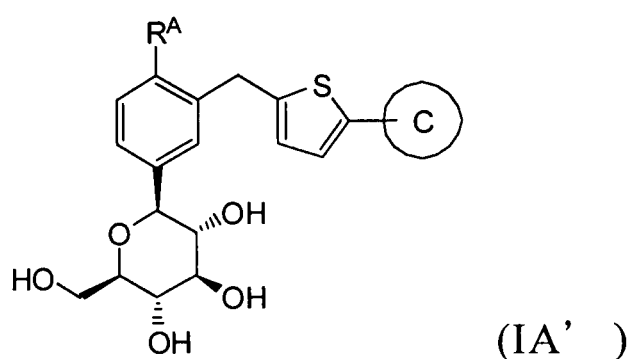
去保護化學式(XIV-S)化合物；以產出對應的化學式(I-S)化合物。

6. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物或 C₁₋₄ 烷基氯化鎂及氯化鋰的複合物或 C₁₋₄ 烷基溴化鎂及氯化鋰的複合物存在量的範圍為約 1.0 到約 1.5 莫耳當量。
7. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中化學式(X-S)化合物與雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物發生反應；其中雙(C₁₋₄ 烷基)鎂及氯化鋰的複合物係雙(二級丁基)鎂及氯化鋰的複合物；以產出對應的化學式(XI-S)化合物，其中 Q¹ 係 MgCl。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中雙(二級丁基)鎂及氯化鋰的複合物其存在量的範圍為約 1.0 到約 1.5 莫耳當量。

9. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中 Z 係乙醯基。
10. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中化學式(XII-S)化合物存在量的範圍為約 1.0 到約 2.0 莫耳當量。
11. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中當化學式(XI-S)化合物與化學式(XII-S)化合物發生反應時，化學式(XI-S)化合物係被加入至溶於有機溶劑或其混合物的化學式(XII-S)化合物混合物中。
12. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中路易士酸係選自由 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、氯化鋁、氯化鋅及氯化鐵所組成之群組；且其中矽烷係選自由三乙基矽烷、三異丙基矽烷及四甲基二矽氧烷所組成之群組。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中路易士酸係氯化鋁且其中該氯化鋁存在量的範圍為約 0.5 到約 2.5 莫耳當量。
14. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中矽烷試劑係四甲基二矽氧烷；其中該四甲基二矽氧烷存在量的範圍為約 1.0 到約 2.5 莫耳當量。

15. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中路易士酸係氯化鋁；其中矽烷試劑係四甲基二矽氧烷；且其中氯化鋁與四甲基二矽氧烷的莫耳比為約 1：1.25。

16. 一種製備化學式(IA') 化合物的方法，



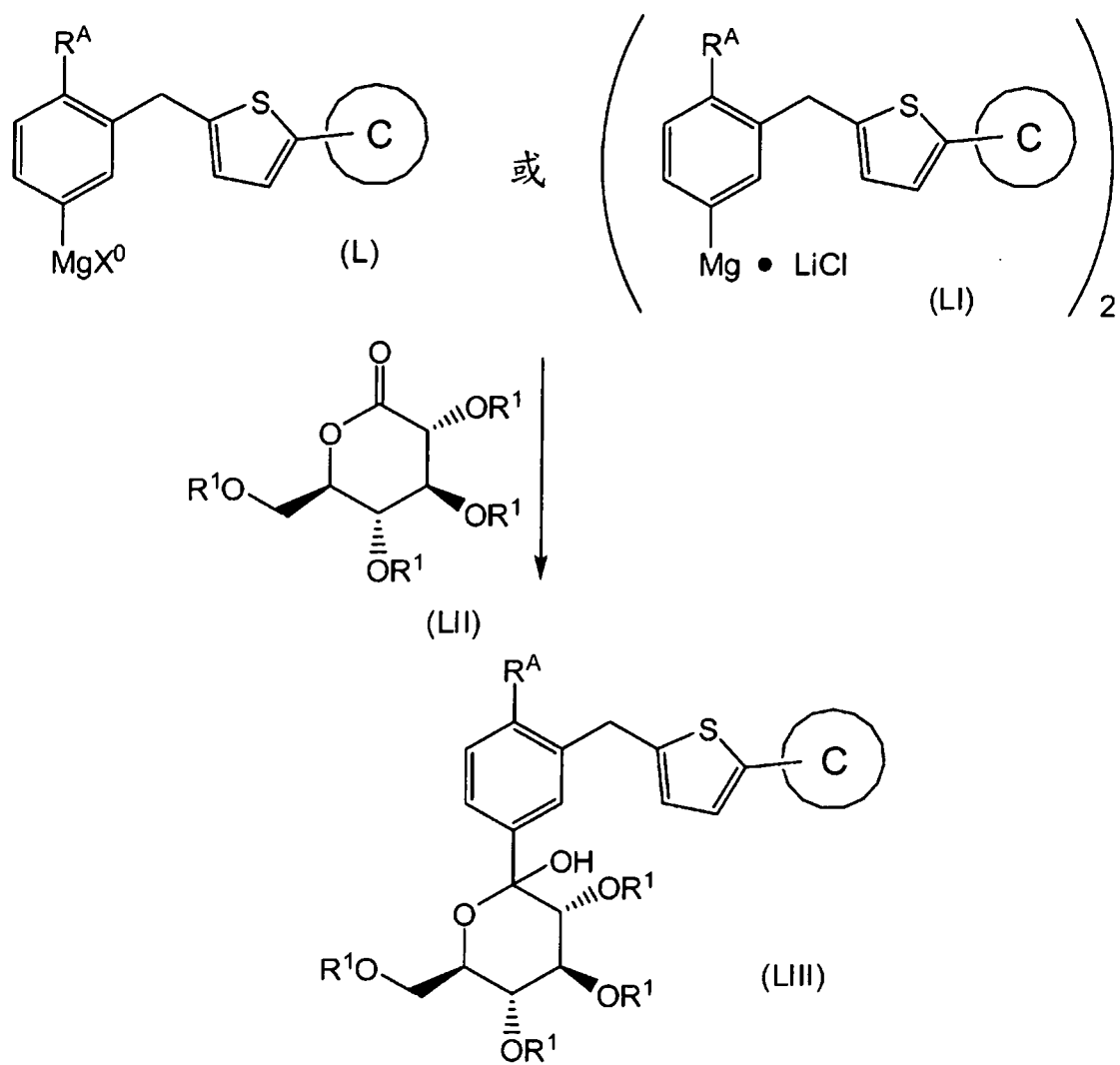
其中

R^A 係鹵素或低碳烷基；

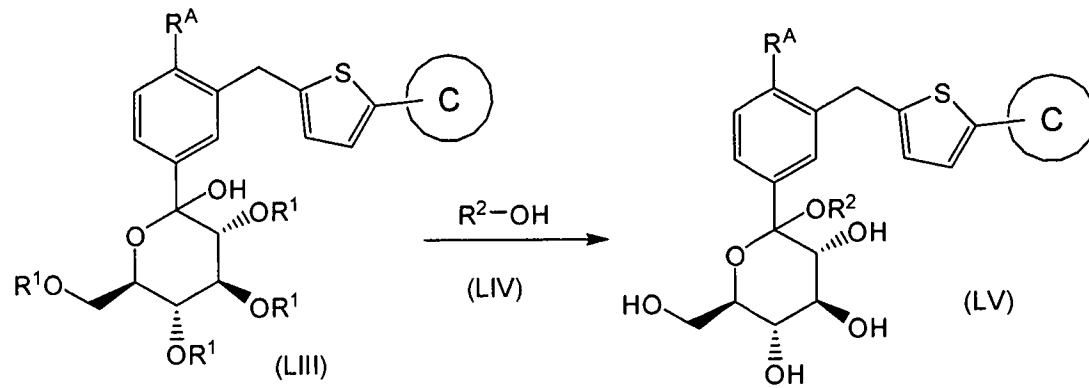
C 環係由 1 到 3 個選自由鹵素、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、乙烯氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成群組之取代基取代之苯基；

或由 1 到 3 個選自由鹵素、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單或雙低碳烷基胺基、胺甲醯基及單或雙低碳烷基胺甲醯基所組成群組之取代基取代之雜環基；

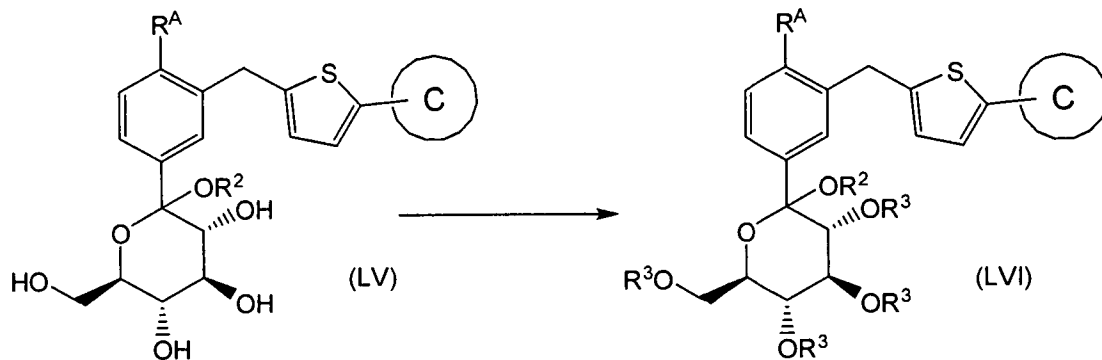
或其製藥上可接受之鹽類；其包含步驟：



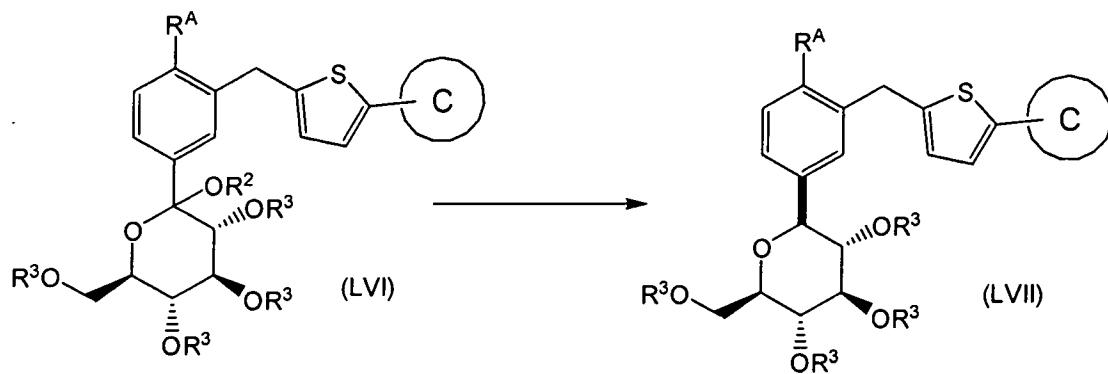
將其中 X^0 為選自由 Cl、Br、I 及 $Cl \bullet LiCl$ 所組成之群組之化學式(L)化合物或化學式(LI)化合物與化學式(LII)化合物進行反應，其中 R^1 係三低碳烷基矽烷；以產出對應的化學式(LIII)化合物；



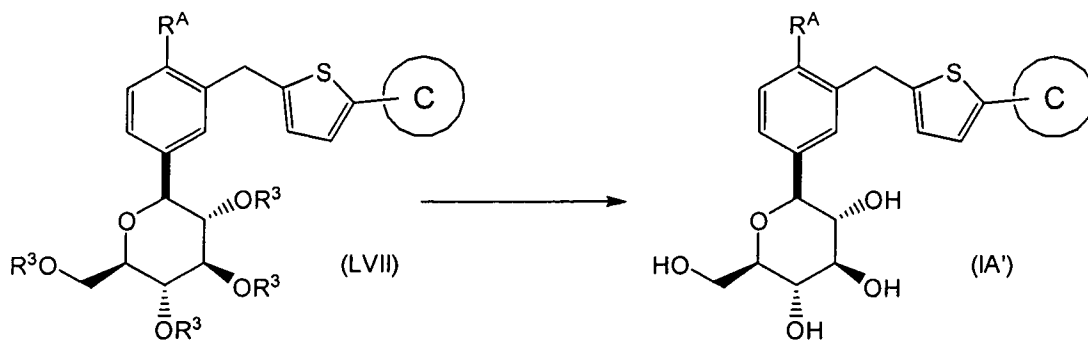
將化學式(LIII)化合物與化學式(LIV)之醇進行反應，其中 R² 係低碳烷基；在酸的存在下；以產出對應的化學式(LV)化合物；



保護化學式(LV)化合物上的羥基；以產出對應的化學式(LVI)化合物；其中每個 R³ 係氧保護基，其係乙醯基；



還原化學式(LVI)化合物；以產出對應的化學式(LVII)化合物；



移除化學式(LVII)化合物上的氧保護基；以產出對應的化學式(IA')化合物。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 R^1 係三甲基矽烷基、 R^2 係甲基或乙基且 R^3 係乙醯基。
18. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中化學式(LIV)之醇係甲醇或乙醇且其中酸係有機酸。

19. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中化學式(LVI)化合物係在酸的存在下藉由與矽烷試劑發生反應而還原。
20. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中矽烷試劑係三低碳烷基矽烷且其中酸係路易士酸。