

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	2. 密西里
	姓名 (英文)	2. Fabrizio MICHELI
	國籍 (中英文)	2. 義大利 IT
	住居所 (中文)	2. 義大利威洛納市艾雷森路2號 (GlaxoSmithKline S.p.A., Via Alessandro Fleming 2, 37100 Verona, Italy)
	住居所 (英文)	2.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	3. 帕雷諾
	姓名 (英文)	3. Alessandra PASQUARELLO
	國籍 (中英文)	3. 義大利 IT
	住居所 (中文)	3. 義大利威洛納市艾雷森路2號 (GlaxoSmithKline S.p.A., Via Alessandro Fleming 2, 37100 Verona, Italy)
	住居所 (英文)	3.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	4. 史丹尼
	姓名 (英文)	4. Yves ST-DENIS
	國籍 (中英文)	4. 加拿大 CA
	住居所 (中文)	4. 義大利威洛納市艾雷森路2號 (GlaxoSmithKline S.p.A., Via Alessandro Fleming 2, 37100 Verona, Italy)
	住居所 (英文)	4.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	

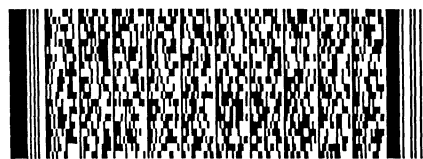


本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
英國 GB	2001/04/30	0110579.0	有
英國 GB	2001/07/17	0117423.4	有
英國 GB	2002/02/11	0203203.5	有
英國 GB	2001/04/30	0110566.7	有

有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無



## 五、發明說明 (1)

本發明係關於三環衍生物，關於其製備方法，關於含其之製藥組成物及關於其於治療上之用途。

第一個促皮質素釋放因子(CRF)係由羊之下視丘分離出來且以 41-胺基酸胜肽確認(凡兒等，科學 213：1394-1397，1981)。

CRF 被發現可在內分泌，神經及免疫系統功能上引起極大的變化。CRF 被認為是最大的基礎生理調節劑及促腎上腺皮質激素("ACTH")，本多芬(Bendorphin)，及其他普米藍可丁(propiomelanocortin)("POMC")-衍生之胜肽受壓力時由前腦下腺釋放的生理調節劑(凡兒等，科學 213：1394-1397，1981)。

除了其在刺激 ACTH 及 POMC 之生成的角色外，CRF 顯然為重要的中樞神經系統神經傳遞物且於整合個體對壓力的整體反應中扮演一重要角色。

將 CRF 直接給藥至腦部所激發出之於行為，生理，及內分泌上的反應乃相同於所觀察之動物於暴露在受壓環境時所表現者。

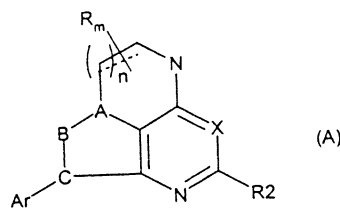
因此，臨床數據顯示 CRF 受體拮抗劑可用於治療表現在 CRF 過度分泌之神經精神疾病，且特別的，可代表新穎的抗憂鬱劑及抗焦慮藥。

第一個 CRF 受體拮抗劑為胜肽(參見，例如，瑞維等，美國專利案第 4,605,642 號；瑞維等，科學 224：889，1984)。惟這些胜肽建構 CRF 受體拮抗劑可減弱對於 CRF

## 五、發明說明 (2)

的藥理反應，胜肽 CRF 受體拮抗劑遭受包括缺乏安定性及限制口服活性之胜肽治療的一般缺點。更近來，已有小分子 CRF 受體拮抗劑之報導。

WO 00/27846 中揭示具下式(A)之 CRF 受體拮抗劑



但至少 A, B 及 C 中之一個為氮，A, B 及 C 非全部為氮且 A-B 或 B-C 為一雙鍵。A, B 及 C 可為氮或碳。

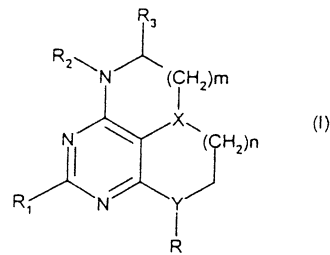
由於 CRF 之生理重要性，具有顯著 CRF 受體結合活性以及可拮抗 CRF 受體之生物-活性之小分子的研發仍為一渴望的目標。此等 CRF 受體拮抗劑可用於治療內分泌，精神及神經狀況或疾病，通常包括壓力有關的疾病。

雖然對於經由 CRF 受體拮抗劑之給藥而達到 CRF 之調節業有顯著的進步，此技藝中仍需要有效的小分子 CRF 受體拮抗劑。對於含此等 CRF 受體拮抗劑之製藥組成物，及其有關之治療用法，例如，壓力有關之疾病，仍有需要。本發明完全滿足這些需要，且提供其他有關的功效。

本發明特別係關於新穎的化合物，其為促皮質素釋放因子(CRF)受體之有效且特定之拮抗劑。

本發明係提供包括其立體異構物，前藥及製藥上可接受之鹽類或溶劑合物之式(I)化合物

## 五、發明說明 (3)



其中

R 為芳基或雜芳基，其中上述各 R 基團可被 1 至 4 個獨立選自包括下列之基團所取代：

鹵素，C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，鹵素 C1-C6 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基，鹵素 C1-C6 烷氧基，C1-C6 單或二烷基胺基，硝基，氰基及一  $R_4$  基團；

$R_1$  為氫，C1-C6 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基，鹵素 C1-C6 烷基，鹵素 C1-C6 烷氧基， $NH_2$ ，鹵素或氰基；

$R_2$  為氫或  $C(H)_n(R_5)_q(CH_2)_pZR_6$ ；

$R_3$  為氫，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基或  $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$ ；

$R_4$  為 C3-C7 環烷基，其可含有一個或多個雙鍵；芳基；或一 5-6 元雜環基；

其中上述每一個  $R_4$  可被一個或多個選自下列之基團所取代：鹵素，C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，鹵素 C1-C6 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基，鹵素 C1-C6 烷氧基，C1-C6 單或二烷基胺基，硝基，及氰基；

$R_5$  為氫，C2-C6 烯基，C2-C6 炔基或  $(CH_2)_pZR_6$ ；

$R_6$  為 C1-C6 烷基，其可被一個或多個選自下列之基團所取代：鹵素，鹵素 C1-C6 烷基，C2-C6 烯基，C2-C6

## 五、發明說明(4)

炔基，鹵素 C1-C6 烷氧基，C1-C6 烷氧基，C1-C6 單或二烷基胺基，硝基，氰基及 R<sub>4</sub> 基團；

Y 及 X 各自獨立為碳或氮；

m 及 n 各自獨立為 0 或 1；

p 為 0 或由 1 至 4 之整數；

q 為 1 或 2；

Z 為一鍵，O，NH 或 S。

本發明游離鹼胺基化合物之酸加成鹽類可藉由技藝所熟知之方法來製備，且可以由有機及無機酸形成。適當的有機酸包括順式丁烯二酸，羥基丁二酸，反式丁烯二酸，苯甲酸，抗壞血酸，琥珀酸，甲烷磺酸，對甲苯磺酸，醋酸，草酸，丙酸，酒石酸，水楊酸，檸檬酸，葡糖酸，乳酸，扁桃酸，肉桂酸，門冬胺酸，硬脂酸，棕櫚酸，乙醇酸，谷胺酸，及苯磺酸。適當的無機酸包括氫氯酸，氫溴酸，硫酸，磷酸，及硝基。因此，結構式(I)之”製藥上可接受的鹽”一詞係包括任何及所有的可接受鹽型式。

該溶劑合物可為，例如，水合物。

下文中，根據本發明之化合物所參照者包括式(I)化合物及與製藥上可接受的溶劑合物形成之製藥上可接受的酸加成鹽類。

此外，前藥亦包含在本發明之內容中。前藥為當此等前藥給藥至一患者時，可於生體內釋放結構式(I)化合物之任何共價結合載體。通常前藥係藉由一種裂解之方式修改

## 五、發明說明 (5)

官能基，其可藉例行操作或於生體內，而得到母化合物。前藥包括，例如，本發明之化合物，其中，羥基，胺或氫硫基係鍵接至任何基團，當給藥至患者時，其裂解形成羥基，胺或氫硫基。因此，前藥之代表性實例包括(但非侷限於)醇之醋酸酯，甲酸酯及苯甲酸酯之衍生物，結構式(I)化合物之氫硫基及胺官能基。再者，於羧酸(-COOH)之情形時，可使用酯類，例如，甲酯類，乙酯類等。

至於立體異構物，結構式(I)化合物具有對掌中心且可以外消旋物，外消旋混合物及各別對映體或非對映立體異構物生成。所有此等異構物型式，包括其混合物，均包含在本發明內。再者，一些結構式(I)化合物之結晶型式可以多晶型物存在，其亦包含在本發明內。

本文中所用之作為一基團或一基團之部分的 C1-C6 烷基一詞係指具有由 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支烷基；此等基團之例包括甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，戊基或己基。

C3-C7 環烷基一詞係指一具有 3 至 7 個碳原子之非芳族單環烴，例如，環丙基，環丁基，環戊基，環己基或環庚基；而不飽和環烷基包括環戊烯基及環己烯基等。

鹵素一詞係指氟，氯，溴或碘原子。

鹵素 C1-C6 烷基一詞係指具有一個或二個碳原子且於其中至少一個氫原子被鹵素取代之烷基，例如，三氟甲基等。

C2-C6 烯基一詞係指具有由 2 至 6 個碳原子之含有一

## 五、發明說明 (6)

個或多個雙鍵之直鏈或分支烴基，例如，乙烯基，2-丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基或3-己烯基等。

C1-C6 烷氧基一詞係指直鏈或分支烷氧基，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，丙-2-氧基，丁氧基，丁-2-氧基或甲基丙-2-氧基等。

鹵素 C1-C6 烷氧基一詞係具有至少一個鹵素之定義如前的 C1-C6 烷氧基，例如， $\text{OCHF}_2$ ，或  $\text{OCF}_3$ 。

C2-C6 炔基一詞係指具有由 2 至 6 個碳原子之含有一個或多個三鍵之直鏈或分支烴基，例如，乙炔基，丙炔基，1-丁炔基，1-戊炔基，3-甲基-1-丁炔基等。

$\text{C}_1\text{-C}_6$  單或二烷基胺基一詞代表一被一個或二個定義如前之  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基獨立取代之胺基。

芳基一詞係指芳族碳環部分，例如，苯基，聯苯基或萘基。

雜芳基一詞係指具有 5 至 10 元且具有至少一個選自氮，氧及硫之雜原子，且含有至少一個碳原子之芳族雜環基，其包括單-及雙環系統。

代表性雜芳基包括(但非侷限於)呋喃基，苯並呋喃基，硫代苯基，苯並硫代苯基，吡咯基，吲哚基，異吲哚基，氮雜吲哚基，吡啶基，喹啉基，異喹啉基，嘧啶基，異嘧啶基，苯並嘧啶基，吡唑基，咪唑基，苯並咪唑基，噻唑基，苯並噻唑基，異噻唑基，嗒吡基，嘍啶基，吡吡

## 五、發明說明(7)

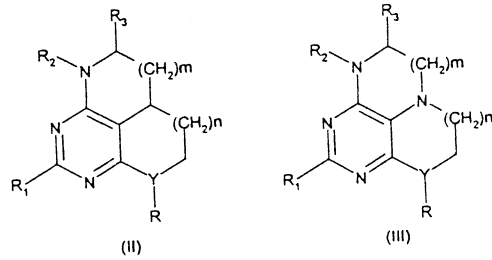
基，三吡基，吡啶基，吡嗪基，及噻唑基。

雜環基一詞係指一 5-至 7-元單環，或 7-至 14 元多環雜環基，其可為飽和，不飽和或芳族環，且其含有由 1 至 4 個獨立選自氮，氧及硫之雜原子，且其中該氮及硫雜原子可任意的被氧化，且該氮雜原子可任意的被季化，包括二環，其中任何上述雜環基係稠合為一苯環以及三環(及更高)雜環基。該雜環基可經由任何雜原子或碳原子連接。雜環基包括定義如前之雜芳基。因此，除了上述芳族雜芳基，雜環基亦包括(但非侷限於)嗎福啶基，吡咯啉酮基，吡咯啉基，六氫吡啶基，乙內醯脲基，戊內醯胺基，環氧乙烷基，嗎坦基(oxetanyl)，四氫呋喃基，四氫吡喃基，四氫吡啶基，四氫嘧啶基，四氫硫代苯基，四氫硫代吡喃基等。

根據上述定義，5-6 元雜環基一詞係指一單環雜環基，其可為飽和，不飽和或芳族環，且其含有由 1 至 4 個獨立選自氮，氧及硫之雜原子，且其中該氮及硫雜原子可任意的被氧化，且該氮雜原子可任意的被季化。該雜環基可經由任何雜原子或碳原子連接。因此，該詞包括(但非侷限於)嗎福啶基，吡咯啉酮基，吡咯啉基，六氫吡啶基，乙內醯脲基，戊內醯胺基，環氧乙烷基，嗎坦基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，四氫吡啶基，四氫嘧啶基，四氫硫代苯基，四氫硫代吡喃基等。

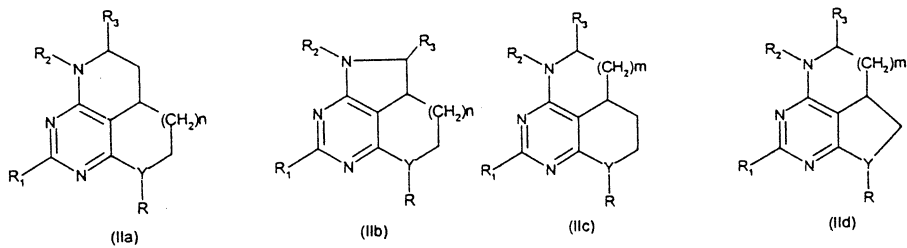
本發明之代表性化合物包括下列結構式(II)及(III)

## 五、發明說明 (8)

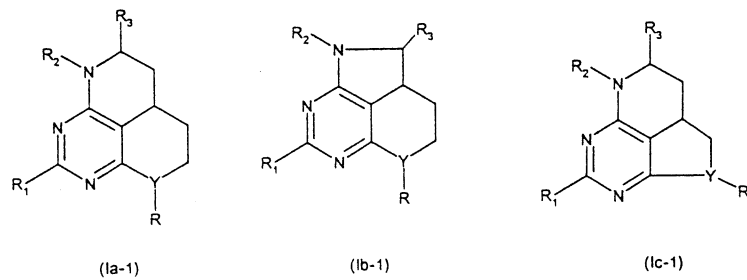


其中，X 分別相當於一碳及一氮原子。

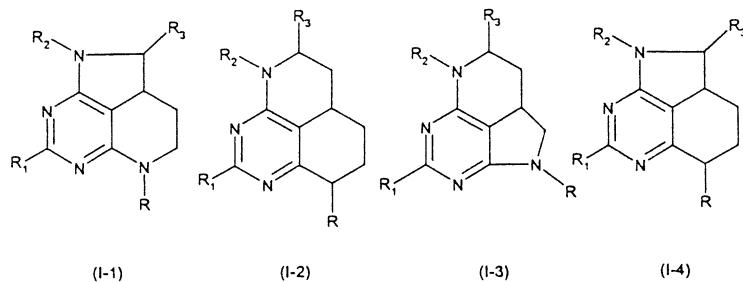
因此，當 X 相當於一碳原子時，本發明之代表性化合物包括下列結構式(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId)。



根據 X 之選擇，本發明之代表性化合物包括式(Ia-1)，(Ib-1)，(Ic-1)，但非侷限於此。



根據 X 及 Y 之選擇，本發明之代表性化合物包括下列式(I-1)，(I-2)，(I-3)及(I-4)化合物，但非侷限於此。



## 五、發明說明(9)

本發明更特別之具體例包括式(I)；(II)，(III)，(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId)；(Ia-1)，(Ib-1)，(Ic-1)；(I-1)，(I-2)，(I-3)，(I-4)化合物；但非侷限於此，其中：

- $R_2$  及  $R_3$  不同時為氫。

本發明又更特別之具體例包括式(I)；(II)，(III)，(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId)；(Ia-1)，(Ib-1)，(Ic-1)；(I-1)，(I-2)，(I-3)，(I-4)化合物；但非侷限於此，其中：

- $R_1$  為 C1-C3 烷基或鹵素 C1-C3 烷基，宜為甲基或三氟甲基。

本發明較佳之具體例包括式(I)；(II)，(III)，(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId)；(Ia-1)，(Ib-1)，(Ic-1)，(I-1)，(I-2)，(I-3)，(I-4)化合物；但非侷限於此，其中：

- $R_2$  及  $R_3$  不同時為氫；且
- $R_1$  為 C1-C3 烷基或鹵素 C1-C3 烷基，宜為甲基或三氟甲基。

本發明更佳之具體例包括式(I)；(II)，(III)，(IIa)，(IIb)，(IIc)，(IId)；(Ia-1)，(Ib-1)，(Ic-1)，(I-1)，(I-2)，(I-3)，(I-4)化合物；但非侷限於此，其中：

- $R_2$  及  $R_3$  不同時為氫；
- $R_1$  為 C1-C3 烷基或鹵素 C1-C3 烷基，宜為甲基或三氟甲基；
- R 為選自下列之芳基：2,4-二氯苯基，2-氯-4-甲基苯基，2-氯-4-三氟甲基，2-氯-4-甲氧基苯基，2,4,5-三

## 五、發明說明 (10)

甲基苯基，2,4-二甲基苯基，2-甲基-4-甲氧基苯基，2-甲基-4-氯苯基，2-甲基-4-三氟甲基，2,4-二甲氧基苯基，2-甲氧基-4-三氟甲基苯基，2-甲氧基-4-氯苯基，3-甲氧基-4-氯苯基，2,5-二甲氧基-4-氯苯基，2-甲氧基-4-異丙基苯基，2-甲氧基-4-三氟甲基苯基，2-甲氧基-4-異丙基苯基，2-甲氧基-4-甲基苯基，2-三氟甲基-4-氯苯基，2,4-三氟甲基苯基，2-三氟甲基-4-甲基苯基，2-三氟甲基-4-甲氧基苯基，2-溴-4-異丙基苯基，4-甲基-6-二甲基胺基吡啶-3-基，4-二甲基胺基-6-甲基-吡啶-3-基，6-二甲基胺基-吡啶-3-基及4-二甲基胺基-吡啶-3-基。

根據本發明之較佳的化合物為：

5-(2,4-二氯苯基)-1-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-1)；

5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-2)；

5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-3)；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-4)；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a(S),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯

## 五、發明說明 (11)

基]-1,2,2a(R),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(I-1-5)；

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氫雜苯醛烯(phenalene)(異構物 1)及 9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氫雜苯醛烯(異構物 2)(2-1-1)；

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-1)；

1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-2)；

1-(2,4-二氯苯基)-5-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-3)；

1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-4)；

1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-5)；

7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(3-1-6)；

## 五、發明說明 (12)

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-7)；

4-丁基-5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-8)；

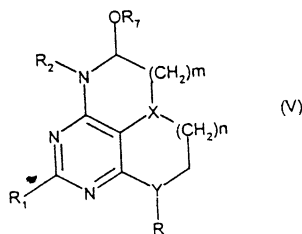
5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙氧基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-9)；

4,5-二丁基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-10)；

5-(2,4-二氯苯基)-1-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,6,8-三氮雜萘烯(4-1-1)。

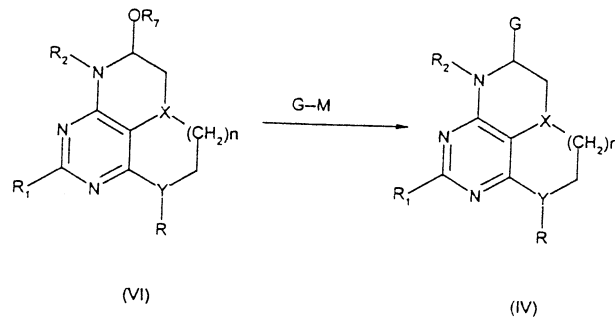
式(I)化合物，及其鹽類及溶劑合物可藉下文所列之一般方法製備。除非另有說明，於下列說明中，基團 R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub>，R<sub>6</sub>，X，Y，Z，m，n，p 及 q 具有前述定義如式(I)化合物之定義。

式(I)化合物，當 R<sub>3</sub> 不為氫且 m 為 1 時係相等於式(IV)化合物，其中，G 相當於 R<sub>3</sub> 之前述定義但不為氫，可藉由將式(V)化合物進行反應而製備，



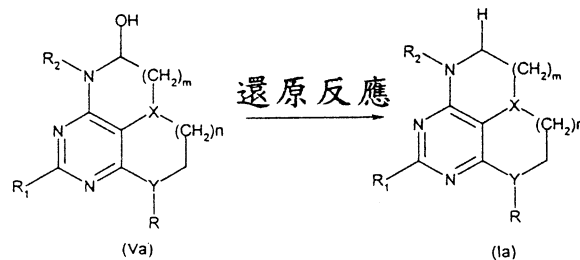
其中，R<sub>7</sub> 為 C1-C4 線形或分支烷基且 m 為 1，其相當於式(VI)化合物。然後式(I)化合物可與有機金屬化合物 GM 進行反應，

## 五、發明說明 (13)

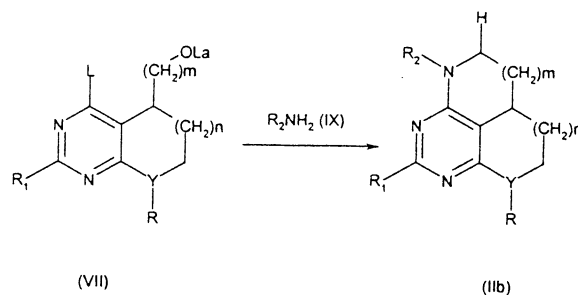


其中，M 為金屬，而得到式(IV)化合物，其任意的在一路易士酸例如三氟硼醚錯合物存在之下進行。此反應中適當的金屬包括鋰，銅或鎂。

式(I)化合物，當  $R_3$  為氫時係相等於式(Ia)化合物，可藉由將式(V)化合物，其中  $R_7$  為氫且相當於式(Va)化合物，於一有機酸(例如三氟醋酸)存在之下進行反應而製備。此反應之適用的還原劑為三烷基矽烷(例如，三乙基矽烷)。該反應宜在一對質子具惰性的溶劑，例如，二氯甲烷中進行。



式(IIb)化合物，當  $R_3$  為氫時係相等於式(II)化合物，可藉由將式(VII)化合物根據下列一般圖示而製備。

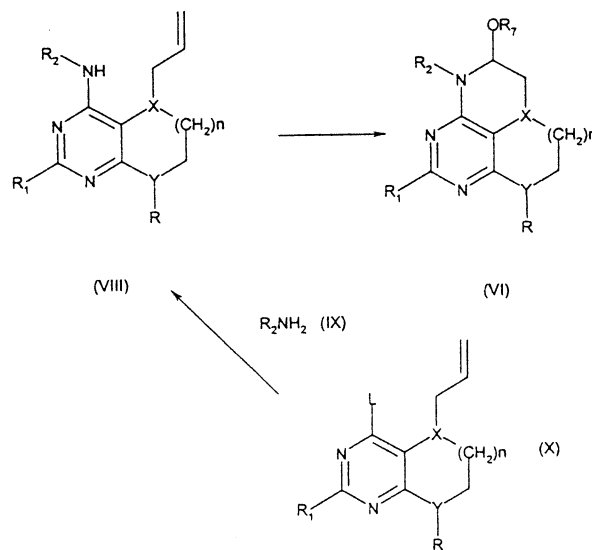


## 五、發明說明 (14)

其中，L 為一選自包含鹵素，宜為氯及磺酸(例如甲烷磺酸，三氟甲烷磺酸)之反應性殘基之釋離基且 La 代表一能夠使 OLa 成為一良好釋離基之適當的反應性基團(例如甲烷磺酸，三氟甲烷磺酸)。

該反應係藉由使用過量，宜為作為溶劑之胺  $R_2NH_2$ (IX) 加熱而發生。

式(VI)化合物可藉由將式(VIII)化合物之烯丙基於原處將羥基環化及轉化為烷氧基而氧化為相關之醛，其將於後文中詳細說明。



該氧化反應係與四氧化鐵在 N-甲基嗎福啉氧化物(NMO)存在之下進行，接著用高碘酸鈉處理。該反應可容易的在一水可溶混的有機溶劑，例如，丙酮，四氫呋喃中，任意的在水存在之下進行。

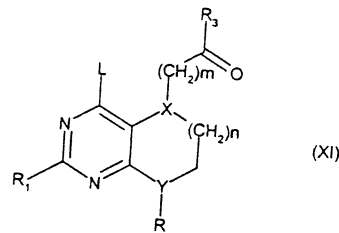
該由羥基成為 C1-C4 烷氧基之轉化反應可藉由將羥基

## 五、發明說明 (15)

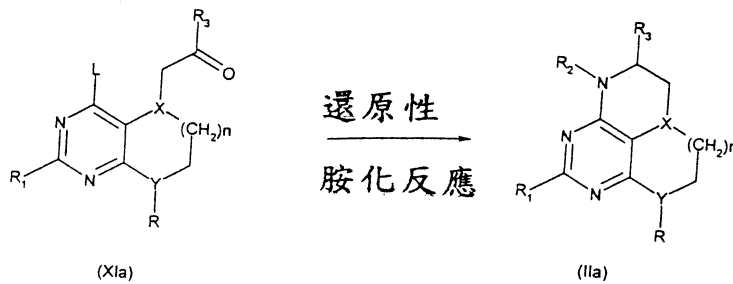
用 C1-C4 醇在一適當無機酸，例如，鹽酸存在之下處理而進行。

式(VIII)化合物可藉由將式(X)化合物用胺  $R_2NH_2$ (IX) 處理而製備。

於另一製法中，式(IIa)化合物可藉由將式(XI)化合物，



且當 m 為 1 時，其係相當於式(XIa)化合物，



與胺(IX)於一適當還原劑存在之下進行反應，接著於原處環化而製備。

此反應中適當的還原劑包括，例如，氫化物，例如，甲硼烷氫化物，或一金屬氫化物絡合物，如氫化鋁鋰，氫化硼，或一有機-金屬絡合物，例如，二甲硫硼烷，9-硼二環壬烷(9-BBN)，三乙基矽烷，三乙醯氧基氫硼化鈉，氫基氫硼化鈉。

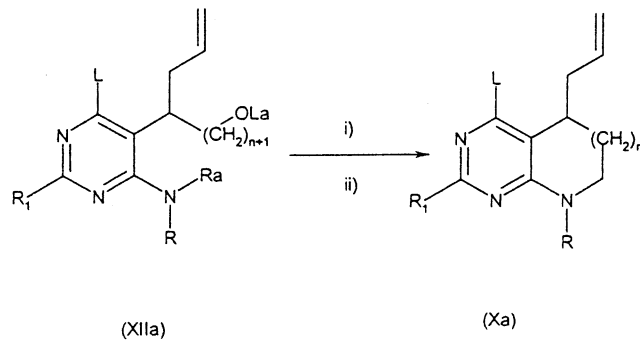
或者，硼烷可於原處藉由將氫硼化鈉於碘，無機酸(例如，硫酸)或有機酸，例如甲酸，三氟醋酸，醋酸或甲烷

## 五、發明說明 (16)

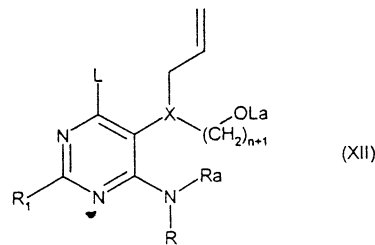
磺酸存在之下進行反應而製得。

此反應中適當的溶劑為於室溫至反應混合物之回流溫度範圍間之溫度的醇(例如甲醇)，醚(例如，四氫呋喃)，或鹵化烴(例如，二氯甲烷)或一醯胺(例如，N,N-二甲基甲醯胺)。

式(X)化合物，其中，Y 為氮且 X 為碳，係相等於式(Xa)化合物，可由式(XIIa)化合物，



其係相等於式(XII)化合物



其中 X 為碳，La 為一能使 OLa 成為良好釋離基團之適當的反應基，(例如甲烷磺酸鹽)且 Ra 係相當於氫或一適當的氮保護基，如果需要。

式(XIIa)化合物可進行下列反應：

i)任意的移除氮保護基 Ra；且

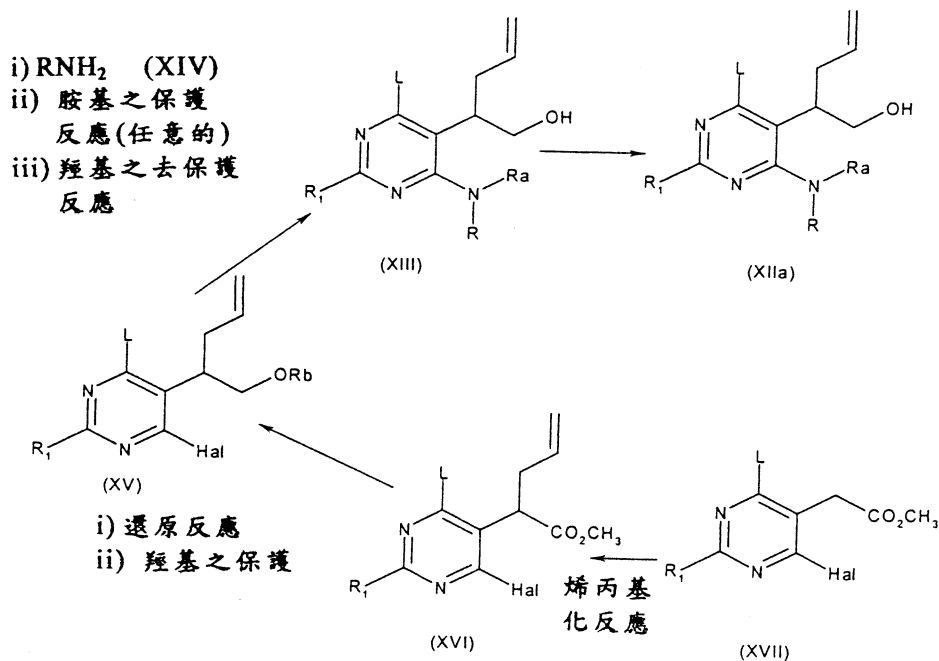
ii)在有機鹼，例如，第三胺，例如三乙胺存在之下環化。

這些反應宜在一對質子具惰性的溶劑，例如，醚(例

## 五、發明說明 (17)

如，四氫呋喃)，鹵素烴，例如，二氯甲烷或醯胺，例如，N,N-二甲基甲醯胺存在之下進行。

式(XII)化合物，其中，X為碳且n為0者係相等於式(XIIa)化合物，可藉由將適當的反應基La加到式(XIII)化合物上而製備，其中Hal，Ra，n係定義如前。



式(XIII)化合物可藉由將式(XV)化合物，其中，Rb為一適當的羥基保護基，與胺(XIV)進行反應，接著(如果需要)藉由保護氮基且移除羥基保護基而製備。

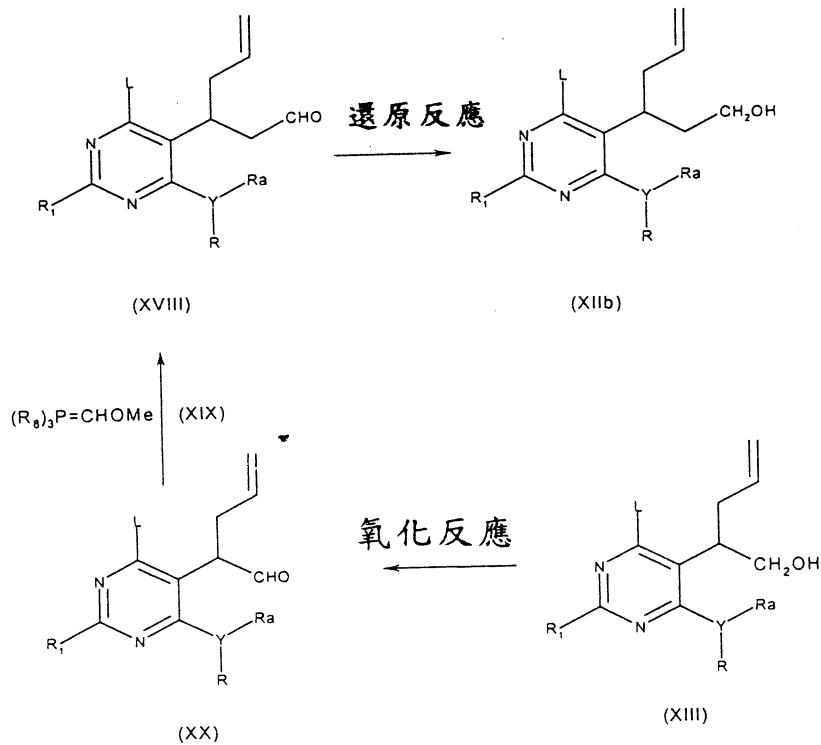
該與胺所進行之反應係適當的在一對質子具惰性的溶劑，例如，DMF(二甲基甲醯胺)中，在一強鹼(例如，氫化鈉)存在之下進行。

式(XV)化合物係藉由將式(XVI)之酯用一適當的還原劑，例如，二異丁基鋁氫化物予以還原，接著用一適當的羥基保護基將羥基保護而製備。

## 五、發明說明 (18)

式(XVI)化合物可藉由將式(XVII)化合物與烯丙基鹵(例如，烯丙基碘)進行反應而製備。該反應係在一有機鹼，例如，六甲基二矽胺烷鋰存在之下，於低溫及於一對質子具惰性的溶劑(例如四氫呋喃)中進行。

式(XII)化合物，其中 n 為 1 且 X 為碳者係相等於式(XIIb)化合物，可藉由將式(XVIII)化合物用一適當的還原劑，例如氫硼化鈉於一溶劑，例如一醇(例如，甲醇)中進行還原反應而製備。

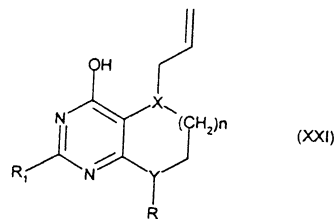


式(XVIII)化合物可藉由將式(XX)化合物與炔化磷(XIX)，其中， $R_8$  為一苯基衍生物，進行 Wittig 反應，接著與一酸(例如氫氯酸)進行水解反應而製備。該反應係在一對質子具惰性的溶劑，例如乙腈或一醚，例如四氫呋喃中進行。

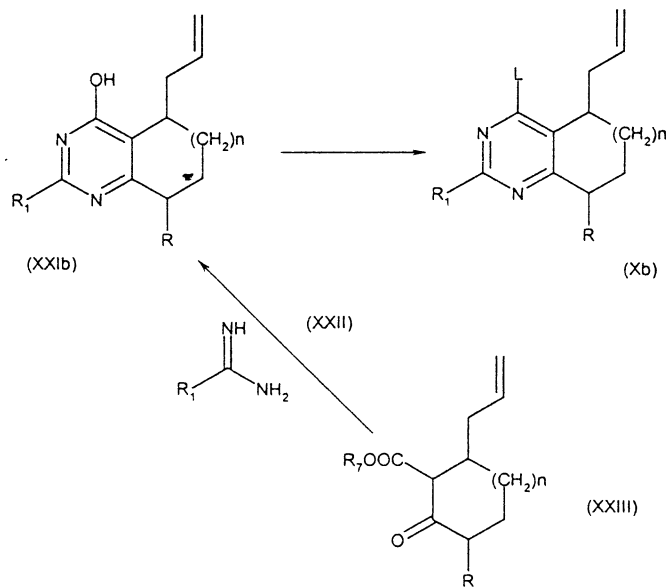
## 五、發明說明 (19)

式(XX)化合物亦可藉由將式(XIII)化合物進行氧化反應而製備。該氧化反應可藉由將羥基轉化為一醛基之已知習用方法進行。因此，例如，該反應可用 Swern 條件進行。

式(X)化合物，當 Y 為碳且 X 為碳時係相等於式(Xb)化合物，可藉由將式(XXI)化合物進行鹵化反應而製備，



其中，當 X 及 Y 均為碳時，係相等於式(XXIb)化合物。



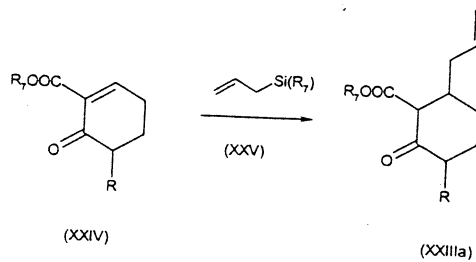
該鹵化反應可用已知於技藝之習用方法進行。因此，例如，該反應可藉由用  $\text{PO}(\text{Hal})_3$  處理而進行，其中，於鹵素中，以氯為較佳。

## 五、發明說明 (20)

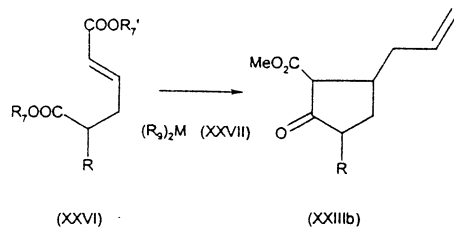
式(XXIb)化合物可藉由將式(XXIII)環己酮，其中， $R_7$  係定義如前，與乙脒啶之鹽(例如鹽酸鹽)進行反應而製備。

該反應係在 C1-C4 鹼性烷氧化物(例如，甲醇鈉)存在之下，於一溶劑，例如甲醇中進行。

式(XXIII)化合物，當  $n$  為 1 時相等於式(XXIIIa)化合物，可藉由將式(XXIV)化合物與一矽烷衍生物(XXV)，其中， $R_7$  係定義如前，進行反應而製備。該反應係在路易斯酸存在之下及於一對質子具惰性的溶劑中進行。



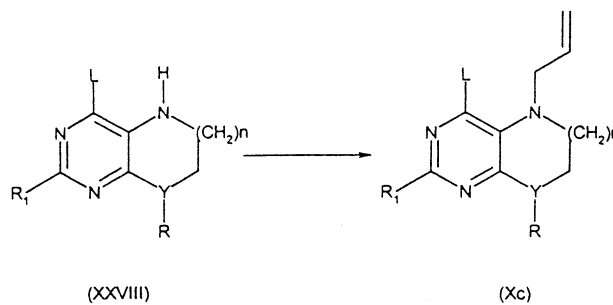
式(XXIII)化合物，當  $n$  為 0 時係相等於式(XXIIIb)化合物，可藉由將式(XXVI)化合物，其中  $R_7$  係定義如前且  $R_7'$  具有與  $R_7$  相同之定義但在不同時，



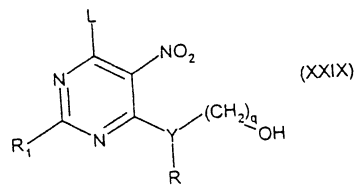
與一有機金屬化合物 $(R_9)_2M$ (XXVII)，其中  $R_9$  為烯丙基且  $M$  為一金屬，任意的在一路易士酸，例如，三氟硼醚錯合物，存在之下進行反應而製備。此反應中適當的金屬包括鋰，銅及鎂。

## 五、發明說明 (21)

式(X)化合物，當 X 為氮時係相等於式(Xc)化合物，可藉由將式(XXVIII)化合物與烯丙基鹵(例如，烯丙基溴)進行反應而製備。該反應係在一無機鹼，例如氫化鈉存在之下於低溫及於對質子具惰性的溶劑(例如，四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺)中進行。

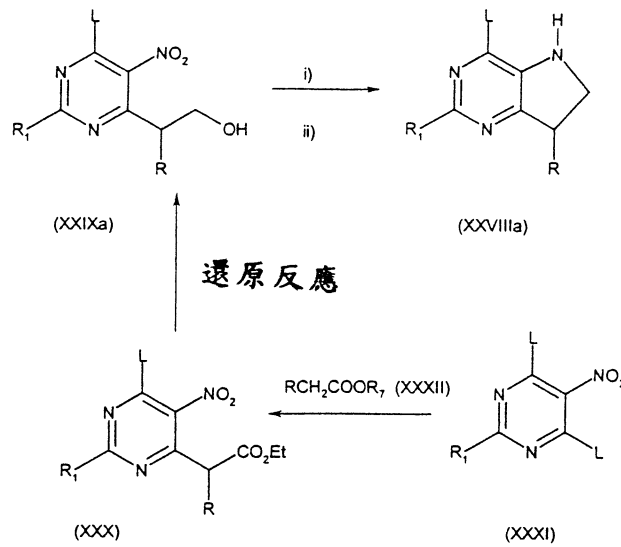


式(XXVIII)化合物，當 n 為 0 且 Y 為碳時係相等於式(XXVIIIa)化合物，可藉由將式(XXIX)化合物，其中 q 係定義如前，



式(XXIXa)化合物，當 q 為 1 且 Y 為碳時係相當於式(XXIX)化合物，進行下列反應而製備：

## 五、發明說明 (22)



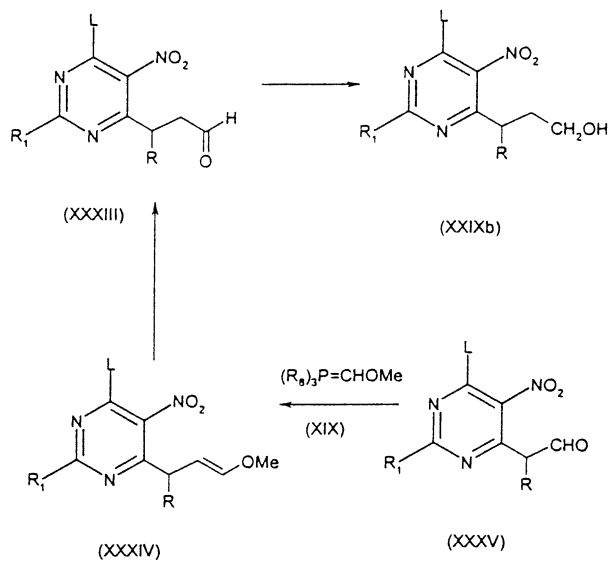
- i) 將羥基轉化為適當的釋離基，例如，甲烷磺酸鹽，  
 ii) 將硝基於  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  及一無機鹼，例如碳酸鉀存在之下藉由還原反應及於原處之環化反應而轉化為胺。

式(XXIXa)化合物，可藉由將一式(XXX)之酯化合物還原而製備。該還原反應可用氫硼化鈉於一對質子不具惰性的溶劑，例如，醇(例如，甲醇或乙醇)中且宜加熱至，例如  $40-100^\circ\text{C}$  而容易的進行。式(XXX)化合物可藉由將式(XXXI)化合物與一酯化合物(XXXII)進行反應而製備。

該反應係在一對質子具惰性的溶劑，例如，DMF 中及在一無機鹼(亦即氫化鈉)存在之下進行。

式(XXIX)化合物，當  $n$  為 2 且  $Y$  為碳時係相等於式(XXIXb)化合物，可藉由將式(XXXIII)化合物以習用的還原試劑將醛轉化為醇。因此，此反應之一適當的還原劑為氫硼化鈉。

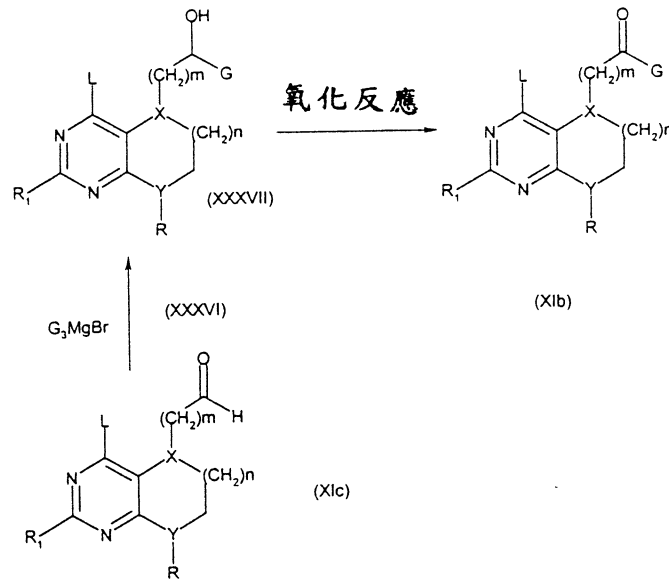
## 五、發明說明 (23)



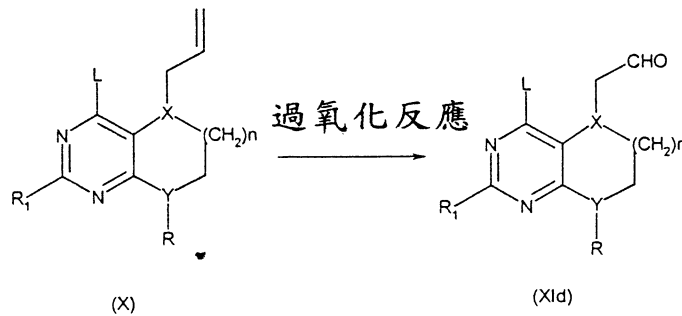
式(XXXIII)化合物可藉由將式(XXXIV)之烯醇醚水解而得到。該反應宜在一無機酸，例如，鹽酸存在之下進行。式(XXXIV)化合物可由(XXXV)藉由與炔化物(XIX)於一適當的有機鹼例如  $n-BuLi$  存在之下進行 Wittig 反應而得到。該反應係在一對質子具惰性的溶劑，例如，乙腈或一醚，例如，四氫呋喃中進行。當  $Y$  相當於碳時，式(XXXV)化合物可藉由將(XXIXa)化合物以用來將醇轉化為醛之已知習用方法氧化而製備。

式(XI)化合物，當  $R_3$  不為氫時係相等於式(XIb)化合物，可藉由將式(XI)化合物，其中  $R_3$  為氫(相等於式(XIc)化合物)，與有機金屬化合物  $GMgBr$ (XXXVI)進行反應，可得到化合物(XXXVII)，其可根據下列圖示氧化為酮化合物(XIb)。

## 五、發明說明 (24)



式(XIc)化合物，當  $m$  為 1 時係相等於式(XId)化合物，可藉由將式(X)化合物氧化而製備。



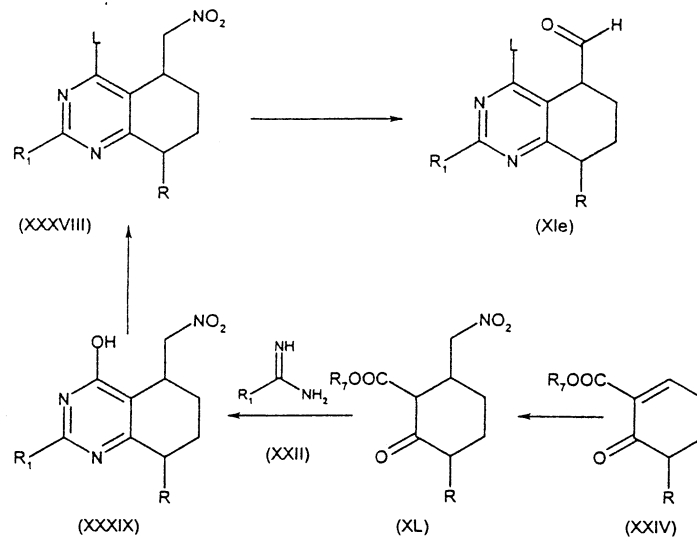
該氧化反應可方便的在臭氧存在之下於例如  $-78^\circ\text{C}$  之低溫時於一溶劑例如二氯甲烷中進行。

或者，該氧化反應可藉由與四氧化鐵於 N-甲基嗎福啉氧化物(NMO)存在之下反應接著用高碘酸鈉處理而進行。該反應係於一水可溶混之有機溶劑，例如丙酮或四氫呋喃中任意的於水存在之下方便的進行。

式(XIc)化合物，當 X 及 Y 為碳， $m$  為 0 且  $n$  為 1 時係相等於式(XIe)化合物，可藉由將式(XXXVIII)化合物用一無機鹼，例如氫氧化鉀於一溶劑，例如醇中處理，接著

## 五、發明說明 (25)

用高錳酸鉀進行反應而製備。該反應可適當的在水中進行。

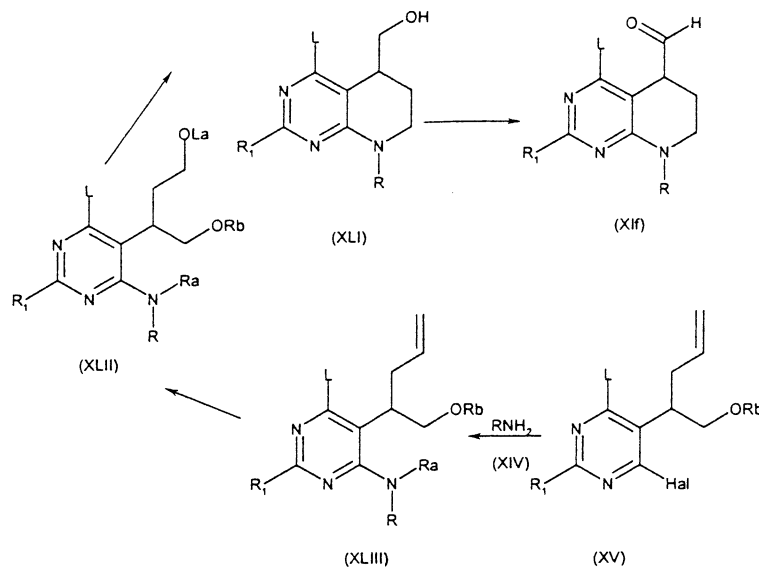


式(XXXVIII)化合物可藉由將式(XXXIX)化合物鹵化而製備。該鹵化反應可如前所述而進行。

式(XXXIX)化合物可藉由將式(XL)化合物與乙脒啶(XXII)之鹽(例如鹽酸鹽)用如前說明之條件進行反應而製備。式(XL)化合物可藉由將式(XXIV)化合物，其中  $R_7$  係定義如前，與硝基甲烷進行反應而製備。

式(XIc)化合物，當 X 為碳，m 為 0，n 為 1 且 Y 為氫時係相等於式(XIf)化合物，可藉由將式(XLI)化合物用將一羥基轉化為醛之已知習用氧化方法進行氧化反應而製備。

## 五、發明說明 (26)



式(XLI)化合物可藉由將式(XLII)化合物，其中  $La$  為一適當的釋離基，例如，甲烷磺酸鹽， $Ra$  及  $Rb$  係定義如前，進行下列反應而製備：

- i) 任意的移除氮保護基，
- ii) 環化反應及
- iii) 移除羥基保護基  $Rb$ 。

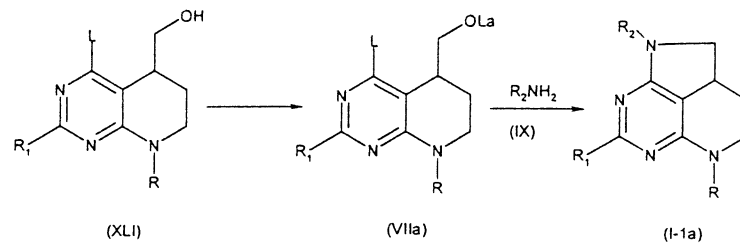
式(XLII)化合物可如前所討論者藉由將式(XLIII)化合物氧化，接著藉由還原成羥基且轉化為釋離基而製備。

該氧化反應可容易的在臭氧存在之下於例如  $-78^{\circ}C$  之低溫時於一溶劑例如二氯甲烷中進行。該還原反應係用氫硼化鈉作為還原劑而進行。

式(XLIII)化合物可由式(XV)化合物及胺(XIV)，接著保護氮基而得到。

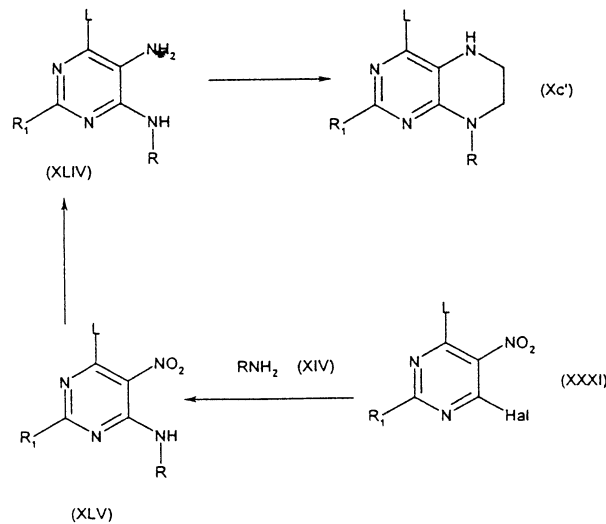
式(XLI)化合物可根據已知方法轉化為式(VIIa)化合物，其係相當於式(VII)化合物，其中  $X$  為碳， $Y$  為氮， $m$  及  $n$  為 1。

## 五、發明說明 (27)



根據前述圖示，式(VIIa)化合物可轉化為式(I-1a)化合物，其係相當於式(I-1)化合物，其中， $R_3$  為氫。

式(Xc)化合物，其中，X 及 Y 為氮且 n 為 1 者係相等於式(Xc')化合物，可藉由將式(XLIV)化合物與二溴甲烷於一有機或無機鹼存在之下進行反應而製備。該反應可適當的在一對質子具惰性的溶劑，例如，N,N-二甲基甲醯胺或乙腈中進行。



式(XLIV)化合物可藉由將式(XLV)化合物用鐵及一無機酸，例如，鹽酸處理而製備。式(XLV)化合物可藉由化合物(XXXI)及胺(XIV)之反應而製備。

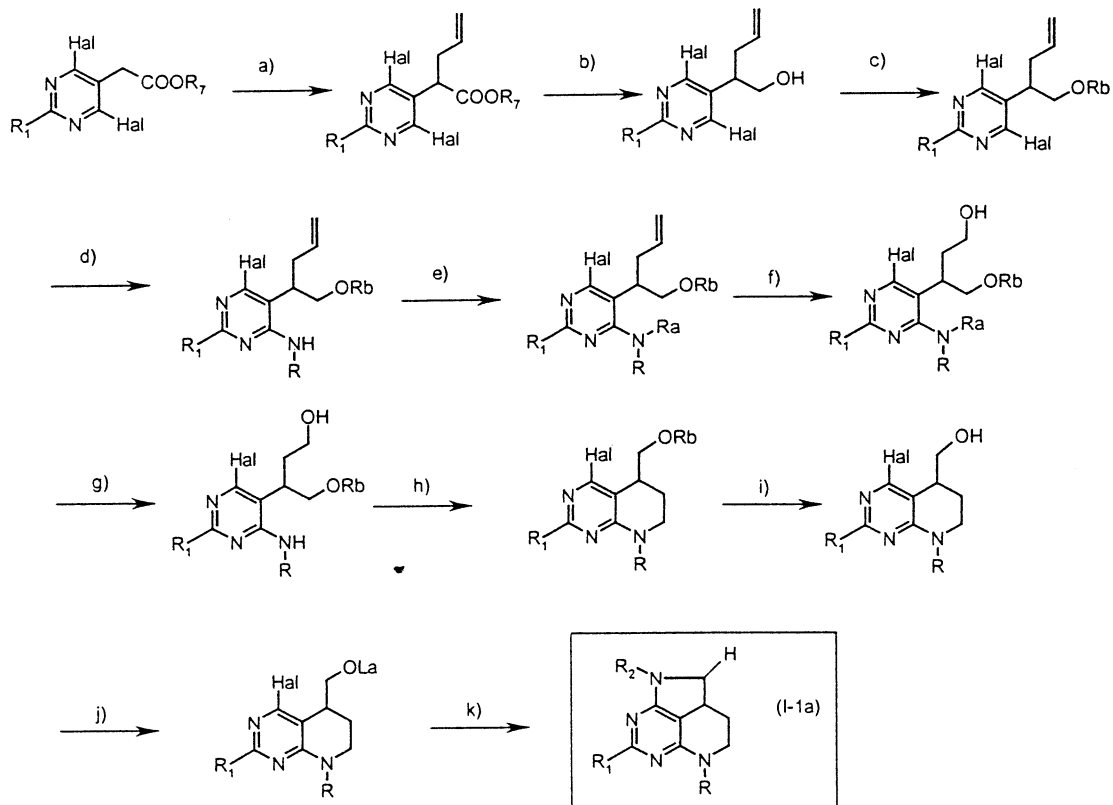
式(XVII)，(XXIV)，(XXVI)及(XXXI)化合物為已知之

## 五、發明說明 (28)

化合物或可藉由那些為已知化合物所說明之類似方法製備。

摘要言之，式(I-1a)化合物可根據下列圖示 1 製備：

圖示 1



其中，Hal，R， $R_1$ ， $R_7$ ， $R_2$ ， $L_a$ ，Ra 及 Rb 係定義如前且較佳者為  $R_7$  為甲基，Hal 為氯，Ra 為第三丁基羰基，Rb 為  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$  衍生物， $\text{OLa}$  為一甲烷磺醯基，且

步驟 a 為與烯丙基碘於  $0^\circ\text{C}$  時在鹼性條件下(例如， $\text{LiHMDS}$ )之烯丙基化反應；該起始物質可依 Wayne G.C. 等在 J. Prakt. Chem.，(2000)，

## 五、發明說明 (29)

342(5)，504-7 中說明之類似方法製備；

步驟 b 為一酯基與一適當的還原劑，例如，DIBAL-H 於尋常條件( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $0^\circ\text{C}$  至室溫)之還原反應；

步驟 c 為羥基之保護反應，宜與  $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$ ，於 DMF 中以 DMAP 作為催化劑( $0^\circ\text{C}$  至室溫)；

步驟 d 為如前所述之與胺  $\text{RNH}_2(\text{XIV})$  之反應；

步驟 e 為胺基用一適當保護基之保護反應，例如，用  $(\text{BOC})_2\text{O}$  於 DMAP 存在之下處理；

步驟 f 為 i) 與  $\text{OsO}_4$  於丙酮/水之氧化反應，然後 ii) 用  $\text{NaIO}_4$  於 THF/水中處理，及最後 iii) 與  $\text{NaBH}_4$  於一適當溶劑(例如 EtOH)中之還原反應；

步驟 g 為胺基保護基之去保護反應(例如  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )；

步驟 h 為分子內環化反應，例如，藉由羥基於鹼性條件下(亦即  $\text{Et}_3\text{N}$ )之甲烷磺醯化反應；

步驟 i 為羥基保護基之去保護反應(例如  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  於 DMF 於  $40^\circ\text{C}$ )；

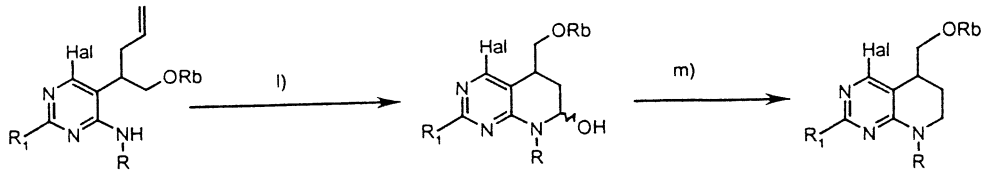
步驟 j 為羥基於一適當釋離基之轉化反應(例如甲烷磺醯化反應)；

步驟 k 為如前所述之與胺(IX)之反應。

或者，該合成法可根據下列圖示 2 之步驟變化(由一已經說明之中間體起始)

## 五、發明說明 (30)

圖示 2



其中，

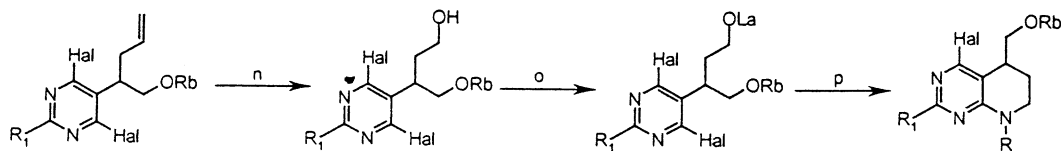
步驟 1 為前述步驟 f 之前兩個反應，且

步驟 m 為用  $\text{Et}_3\text{SiH}$  於  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  存在之下處理。

然後該合成法係如圖示 1 所說明者完成。

或者，該胺基之保護反應可根據圖示 2a 經由下列步驟順序而免除(由已經說明之中間體起始)

圖示 2a



其中，

步驟 n 相當於前述步驟 f)；

步驟 o 相當於前述步驟 j)；

步驟 p 為如前所述之與胺  $\text{RNH}_2$ (XIV) 之反應。

該合成法係如圖示 1 所說明者完成。

於本發明之另一具體例中，式(I-2)化合物，其中， $\text{R}_3$

## 五、發明說明 (32)

藉  $\text{TiCl}_4$  催化之烯丙基甲基矽烷；

步驟 f' 為如前所述之與脘啶(XXII)之反應；

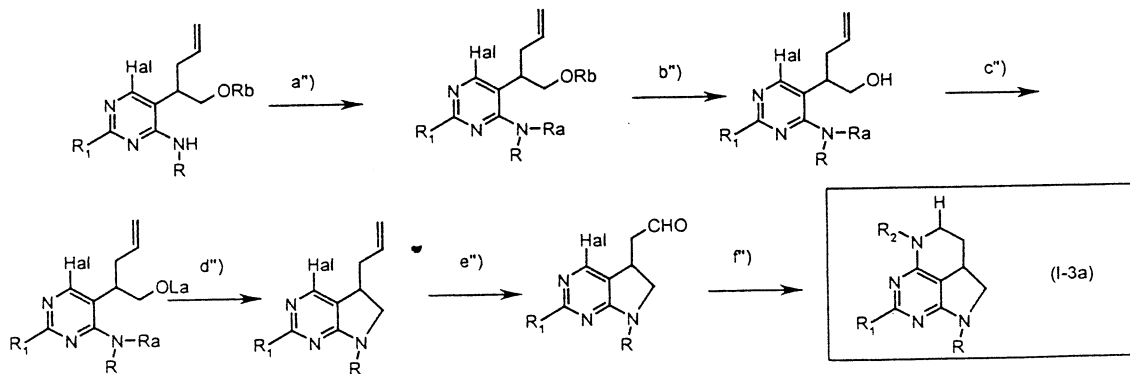
步驟 g' 為羥基之鹵化反應(例如藉由用  $\text{POCl}_3$  於回流中處理)；

步驟 h' 為雙鍵之氧化性裂解反應，例如，藉臭氧化反應；

步驟 i' 為於  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  中用胺(IX)之還原性胺化反應及隨即之分子內環化反應。

於本發明之另一具體例中，式(I-3)化合物，其中， $\text{R}_3$  為氫，係相等於式(I-3a)化合物，可根據圖示 4 製備

圖示 4



其中，

步驟 a'' 為胺基用一適當保護基之保護反應，例如，藉由用  $(\text{BOC})_2\text{O}$  於 DMAP 存在之下處理；

步驟 b'' 相當於前述步驟 i)；

步驟 c'' 為羥基於鹼性條件下之甲烷磺醯氯化反應(亦即  $\text{Et}_3\text{N}$ )；

## 五、發明說明 (33)

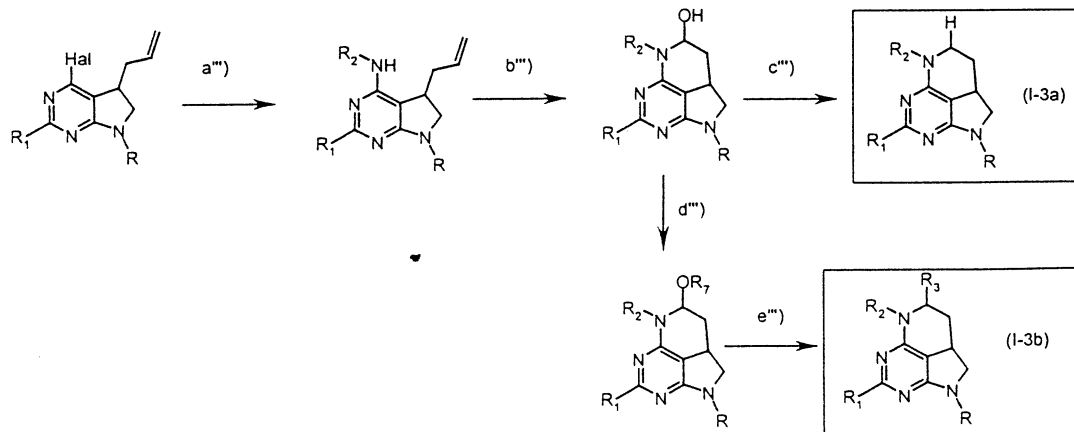
步驟 d'' 為胺基保護基之去保護反應，例如，藉由用 TFA 處理且然後隨即於鹼性條件下，例如， $\text{Et}_3\text{N}$ ，環化；

步驟 e'' 相當於前述步驟 h') 或相當於前述步驟 l)；

步驟 f'' 相當於前述步驟 i')。

於另一選擇例中，合成法之最後階段可如下進行且式 (I-3) 化合物，其中， $\text{R}_3$  不為氫係相等於式 (I-3b) 化合物，可根據圖示 5 製備

圖示 5



其中，

步驟 a''' 相當於前述步驟 k)；

步驟 b''' 相當於前述步驟 l)；

步驟 c''' 為還原反應，例如藉由用  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ，TFA 處理；

步驟 d''' 為醚基之合成反應，例如，藉由用甲醇於

## 五、發明說明 (34)

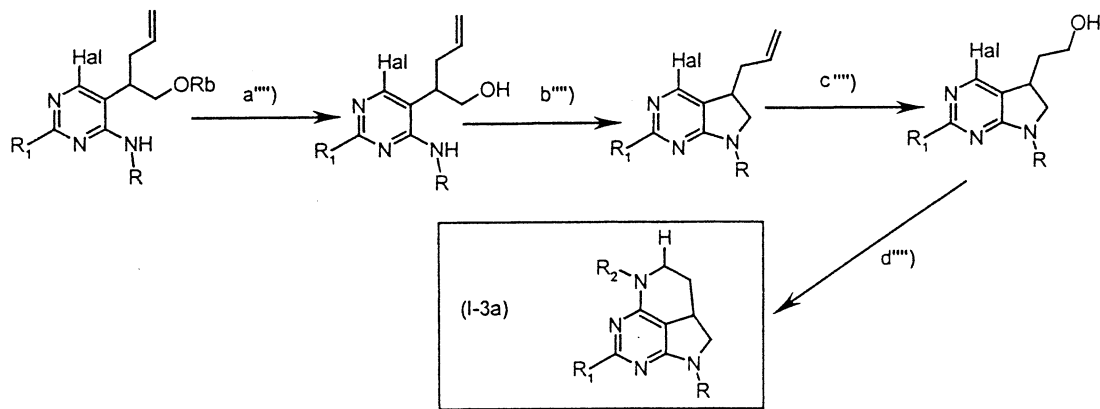
PTSA 存在之下處理；

步驟 e''' 為與一有機金屬化合物，例如， $R_3Cu$  於  $BF_3$

•  $Et_2O$  存在之下進行反應。

或者，當式(I-3a)化合物不需要保護胺基時，其可由已知之中間體起始而如下列圖示 6 舉例說明者製備：

圖示 6



其中，

步驟 a'''' 相當於前述步驟 i)；

步驟 b'''' 相當於前述步驟 j)，接著為於原處之分子內環化反應；

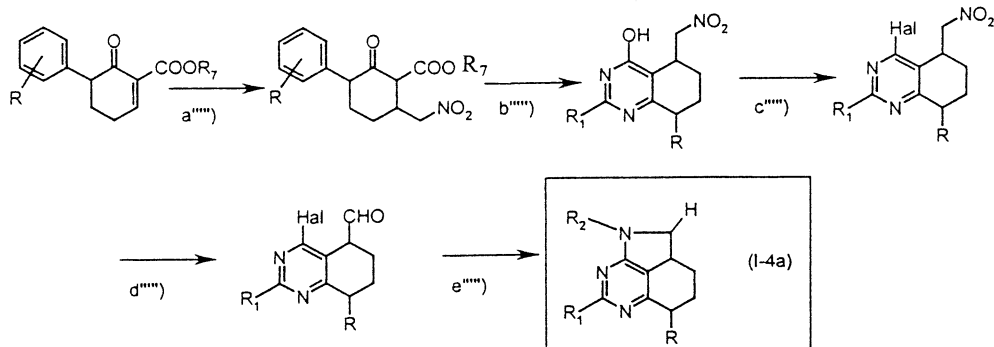
步驟 c'''' 相當於前述步驟 f)；

步驟 d'''' 相當於前述步驟 j) 及 k)。

於本發明之另一具體例中，式(I-4)化合物，其中， $R_3$  為氫，係相等於式(I-4a)化合物，可根據圖示 7 製備

## 五、發明說明 (35)

圖示 7



其中，

步驟 a'''' 為與硝基甲烷於尋常條件下之反應；

步驟 b'''' 為如前所述與脘啶(XXII)之反應；

步驟 c'''' 相當於前述步驟 g')；

步驟 d'''' 為醛基之合成反應，例如，藉由用 KOH 於甲醇中處理及隨即之藉  $\text{KMnO}_4$  之氧化反應；

步驟 e'''' 相當於前述步驟 i')。

適當的氮保護基之實例包括烷氧羰基，例如，第三丁氧羰基及芳基磺醯基，例如，苯基磺醯基。

於任何上述反應中，該氮基保護基可藉已知用來移除此等基團之之習用過程移除(例如，那些由 J F W 麥歐米 (Plenum Press, 1973)編輯之”於有機化學之保護基”，第 46-119 頁，中說明者)。因此，當 Ra 為烷氧羰基時，該基團可用例如三氟醋酸藉由酸水解而移除。

## 五、發明說明 (36)

適當的羥基保護基之實例包括三氫乙烷基矽烷基醚類，例如三甲基矽烷基或第三丁基二甲基矽烷基醚。

該羥基保護基可藉由熟知之標準過程移除(例如，那些由 J F W 麥歐米(Plenum Press, 1973)編輯之”於有機化學之保護基”，第 46-119 頁，中說明者)。例如，當 Rb 為一第三丁基二甲基矽烷基時，其可藉由用三乙胺三氫氟化物處理而移除。

製藥上可接受的鹽類亦可依習用方法由式(I)化合物之其他鹽類，包括其他製藥上可接受的鹽類，製備。

式(I)化合物可容易的與溶劑分子一起藉由結晶法或蒸發一適當溶劑之方法而單離出來得到相關的溶劑合物。

當需要一特定之式(I)化合物的鏡像異構物時，此可藉由例如利用習用方法解離式(I)化合物之相關鏡像異構混合物而得到。因此，該所要的鏡像異構物可由式(I)之消旋化合物藉由對掌性 HPLC 過程得到。

本發明之主旨亦包括同位素標記之化合物，其係相同於那些詳述於式(I)中及下列者，如非一個或多個原子被一個具有與一般自然界所發現之原子質量或原子質量數不同之原子質量或原子質量數的原子所代替之事實。可合併於本發明化合物之同位素的實例包括氫，碳，氮，氧，磷，氟，碘，及氯之同位素，例如， $^3\text{H}$ ， $^{11}\text{C}$ ， $^{14}\text{C}$ ， $^{18}\text{F}$ ， $^{123}\text{I}$  及  $^{125}\text{I}$ 。

含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物及該化合物之製藥上可接受的鹽類係涵蓋在本發明

## 五、發明說明 (37)

之範疇內。本發明經同位素標記之化合物，例如其中加有放射性同位素例如  $^3\text{H}$ ， $^{14}\text{C}$  者，有用於藥物及/或物質之組織分佈分析中。由於其易於製備及檢測活力，同位素，氬，亦即， $^3\text{H}$  及碳-14，亦即， $^{14}\text{C}$  特別適宜。 $^{11}\text{C}$  及  $^8\text{F}$  同位素特別有用於 PET(正電子發射斷層掃描術)中，且  $^{125}\text{I}$  特別有用於 SPECT(單質子發射電腦斷層掃描術)，所有的均有用於腦部影像。再者，用較重之同位素例如氬，亦即  $^2\text{H}$  取代時可因較大的代謝穩定性，例如於生體內提高之半生期或降低的劑量需要而得到特定之治療利益，且因此於一些情況下為較佳。通常，經同位素標記之式(I)化合物及本發明之下列者可藉由進行於圖示及下列實例中揭示之過程，將一未經同位素標記之試劑用立即可用之經同位素標記之試劑取代而製備。

本發明之 CRF 受體拮抗劑證明了於包括 CRF 1 及 CRF 2 受體之 CRF 受體位置的活性且可用來治療由 CRF 或 CRF 受體所傳介之狀況。

一化合物作為 CRF 受體拮抗劑時之效果可藉由多種分析方法測定。本發明之適當 CRF 拮抗劑可抑制特定之 CRF 結合至其受體並拮抗 CRF 所有關之活性。結構式(I)化合物可藉由一或多種為此目的之通常可接受的分析法來分析，其包括(但非侷限於)狄蘇萊等(神經科學期刊 7:88, 1987)及巴塔吉等(突觸 1:572, 1987)所揭示之分析法。

該 CRF 受體-結合分析法係藉由閃爍接近分析(SPA)之

## 五、發明說明 (39)

命，古柯鹼，迷幻劑，吸入物，鴉片，苯環己哌啶，鎮定劑，安眠藥，抗焦慮劑及其他物質所誘發的情緒疾病；憂鬱型態的精神分裂情感性疾病；及具有憂鬱心情之調節障礙。大憂鬱疾病亦可導因於包括但非侷限於心肌梗塞，糖尿病，流產(miscarriage)或流產(abortion)等之一般性內科症狀。

本發明之化合物可用作為麻醉藥。特別為用在外傷性疼痛之治療，例如，術後疼痛；外傷性撕脫疼痛，例如，臂神經叢；慢性疼痛，例如，關節痛，例如，發生於骨-，類風濕性關節炎或牛皮癬性關節炎；神經病性疼痛，例如，後疱疹性神經痛，三叉神經痛，節段性或肋間神經痛，纖維肌痛，灼痛，周邊神經病變，糖尿病神經病變，化療誘發之神經病變，AIDS 有關之神經病變，枕部神經痛，膝狀神經痛，舌咽神經痛，反射性交感神經營養不良，體模肢體痛，各種型式之頭痛，例如，偏頭痛，急性或慢性緊張性頭痛，顛下顎痛，上顎竇痛，叢聚性頭痛，牙痛，癌症痛，臟壁源起之痛，胃腸痛，神經受壓痛，運動傷害痛，經期痛，月經痛，，腦膜炎，蜘蛛膜炎，肌肉關節痛，下背痛，例如，脊髓狹窄；椎間盤脫出；坐骨神經痛；心絞痛；僵直性關節炎；痛風；灼傷；疤痕痛；癢；及視丘痛，例如，中風後視丘痛。

本發明化合物亦可用來治療食慾及進食之缺失且於如此情況下為，例如厭食症，神經性厭食症及暴食症。

## 五、發明說明 (40)

本發明化合物亦可用來治療睡眠障礙，包括睡眠不良，失眠，睡眠呼吸暫停，發作性睡病，及晝夜節律失調。

本發明化合物亦可用來治療或預防認知障礙。認知障礙包括癡呆，記憶缺失障礙及未經特別說明之認知障礙。

再者，本發明化合物亦可用作為不具有認知及/或記憶缺損之健康人類的記憶及認知促進劑。

本發明化合物亦可用來治療對於多種物質之耐受性及依賴性。例如，它們可用來治療對於尼古丁，酒精，咖啡因，苯環己哌啶(類苯環己哌啶化合物)之依賴性；或治療對於鴉片(例如，大麻，海洛因，嗎啡)或苯並二氫雜萘類之耐受性及依賴性；治療古柯鹼，鎮定藥劑，安非他命及安非他命有關藥物(例如，右旋安非他命，甲基安非他命)成癮或其合併症。

本發明之化合物亦可用作為抗發炎劑。特別是它們可用來治療於氣喘，流行性感冒，慢性氣管炎及類風濕性關節炎；於治療胃腸道的發炎疾病，例如局部性迴腸炎，潰瘍性大腸炎，腸道發炎疾病(IBD)及非類固醇抗發炎藥所導致之傷害；皮膚的發炎疾病，例如，疱疹及濕疹；膀胱的發炎疾病，例如，膀胱炎及尿失禁；及眼及牙發炎。

本發明之化合物亦有用於治療過敏疾病，特別為皮膚之過敏疾病，例如，蕁麻疹，及氣道之過敏性疾病，例如，鼻炎。

本發明之化合物亦有用於治療嘔吐，亦即，噁心，乾

## 五、發明說明 (41)

嘔及嘔吐。嘔吐包括急性嘔吐，延遲性嘔吐及預期性嘔吐。本發明之化合物可治療任何原因引起之嘔吐。例如，嘔吐可為由藥物，例如，癌症化學治療劑，例如，烷基化劑，如，環磷醯胺，雙氧乙基亞硝脲，羅氮芥及瘤可寧；細胞毒性抗生素，例如，放線菌素 D，阿黴素，絲裂黴素-C 及博來黴素；抗代謝製劑，例如，阿糖胞苷，胺基甲基葉酸及 5-氟尿嘧啶；長春花膺鹼，例如，鬼白乙叉甙，長春花鹼，長春新鹼；及其他者，例如，順鉑，甲嗪咪唑胺，鹽酸甲基吡啶及羥基脲；及其組合者；放射性嘔吐；放射性治療，例如胸部及腹部之放射性照射，例如，癌症之治療；毒藥；毒素，例如，由代謝性疾病或感染所引起的毒素，例如，胃炎，或細菌或病毒胃腸感染期間所釋放者；懷孕；前庭失調；例如，嘔吐，暈眩，昏沈及梅尼爾氏症；術後嘔吐；胃腸道阻塞；胃腸道蠕動力降低；內臟疼痛，例如，心肌梗塞；腹膜炎；偏頭痛；顱內壓增加；顱內壓降低(例如，高空病)；鴉片麻醉，例如，嗎啡；及胃-食道逆流疾病，酸消化不良，食物及飲料之過度沉溺，酸性胃，

本發明之化合物特別有用於治療胃腸道疾病，例如，腸躁症(IBS)；皮膚疾病，例如，牛皮癬，搔癢症及曬傷；血管痙攣性疾病，例如，心絞痛，血管性頭痛及雷諾氏疾病；大腦缺血，例如，伴隨著蜘蛛膜下出血之大腦血管痙攣；纖維化及膠原疾病，例如，硬皮症及嗜伊紅血球性片

## 五、發明說明 (42)

吸蟲病；有關於免疫促進或抑制之疾病，例如，紅斑性狼瘡及風濕性疾病，例如，纖維組織炎；及痛風。

本發明之化合物可用來治療伴隨著大腦中風，血栓栓塞中風，出血性中風，大腦缺血，大腦血管痙攣，低血糖，缺氧，無氧，分娩時缺氧之心臟停止的神經毒性傷害。

因此，本發明係提供式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽或溶劑合物以用於治療，特別用於人類醫藥。

本發明另一方面係提供式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽或溶劑合物於製備用來治療由 CRF 所傳介之狀況之醫藥品的用途。

另一方面，本發明係提供一種治療包括人類之哺乳類特別為治療由 CRF 所傳介之狀況的方法，其包括給藥以有效量之式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽或溶劑合物。

有關之治療乃欲包括預防以及減輕已完成的症狀係有價值的。

式(I)化合物可以粗化學品給藥但活性組成份宜以一製藥配劑存在。

因此，本發明亦提供一製藥組成物，其包括至少一種式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽且藉由任何方便的途徑調配以給藥。此等組成物宜為適於醫藥品使用之型式，特別為人類醫藥品，且可輕而易舉的於一習用方式中使用一或多種製藥上可接受的載體或賦形劑調配。

因此，式(I)化合物可調配成經口，頰，非經腸胃，局

## 五、發明說明 (43)

部(包括眼睛及鼻子)，長效或直腸給藥或為適於吸入或吹入(可經由口或鼻)給藥之型式。

於口服給藥時，該製藥組成物可以為，例如，藉由習用方法製備之含有製藥上可接受的賦形劑，例如，黏合劑(例如，預膠凝玉米澱粉，聚乙烯吡咯啶酮或羥基丙基甲基纖維素)；填充物(例如，乳糖，微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂，滑石或矽石)；崩散劑(例如，馬鈴薯澱粉，或甘醇酸鈉澱粉)；或潤溼劑(月桂基硫酸鈉)之錠劑或膠囊型式。該錠劑可藉熟知於技藝之方法包埋。口服給藥之液態製劑可以為，例如，溶液，糖漿或懸浮液之型式，或其可以為乾燥產物型式以供於使用之前與水或其他適當的載體組合。此等液態製劑可藉由習用方法與製藥上可接受的添加物，例如，懸浮劑(例如，山梨糖醇糖漿，纖維素衍生物或經氫化之食用脂)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性載體(例如，杏仁油，油性酯類，乙醇或經分級的植物油)；及防腐劑(例如，甲基或丙基-對羥基苯甲酸酯或山梨酸)一起製備。該製劑亦可含有緩衝鹽類，香味劑，染劑及適當的甜味劑。

口服給藥之製劑可經適當的調配而控制活性化合物之釋放。

於經頰給藥時，化合物可以為錠劑之型式或依習用方法調配。

本發明之化合物可調配以供藉由大丸劑注射或連續灌

## 五、發明說明 (44)

注非經腸胃給藥。注射用配劑可以為含有添加之防腐劑的單位劑量型式，例如，存於安瓿或於多劑量容器者。該組成物可以為於油性或水性載體中之懸浮液，溶液或乳濁液型式，且可含有調配劑，例如，懸浮劑，安定劑及/或分散劑。或者，該活性組成份可以為粉末型式以供於使用之前與一適當載體，例如，不含致熱原的無菌水組合。

本發明之化合物可調配成局部給藥之軟膏，乳液，凝膠，洗劑，陰道栓劑，氣溶膠或滴劑(例如，眼，耳或鼻滴劑)。軟膏及乳濁液可，例如與一水性或油性基質調配並添加適當的增稠劑及/或膠凝劑。給藥至眼睛之軟膏可依一無菌方式用無菌之成份製備。

洗劑可與一水性或油性基質調配且通常亦含有一或多種乳化劑，安定劑，分散劑，懸浮劑，增稠劑，或染劑。滴劑可與一水性或非水性基質調配亦包括一或多種分散劑，安定劑，助溶劑或懸浮劑。其亦可含有一防腐劑。

本發明之化合物亦可調配成直腸用組成物，例如，栓劑或保留灌腸，例如，含有習用栓劑基質，例如椰子油或其他甘油酯者。

本發明之化合物亦可調配成長效製劑。此等長效作用配劑可藉由植入給藥(例如，皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射而給藥。因此，例如，本發明之化合物可與適當的聚合性或疏水性物質(例如，於一可接受之油中的乳濁液)或離子交換樹脂一起調如，或為微溶性衍生物，例如，為一

## 五、發明說明 (45)

微溶性鹽。

於經鼻給藥時，本發明之化合物可調配成經由一適當計量或單位劑量裝置給藥之溶液，或者，調配成含有適當載體之粉末混合物以供用一適當輸送裝置給藥。

本發明之化合物所提議之劑量為每天由 1 至約 1000 毫克。其也許需要將劑量根據病患之年紀及狀況做例行的變化，且精確的劑量將由專責之醫師或獸醫師做最終裁量。該劑量亦會根據給藥途徑及所選定之特定化合物而定。

因此於非經腸胃給藥時，每日劑量乃典型的在每日 1 至約 100 毫克間，宜在 1 至 80 毫克間。於口服給藥時，每日劑量乃典型的在 1 至 300 毫克間，例如，在 1 至 100 毫克間。

### 實例

除非另有說明，於中間體及實例中：

熔點(m.p.)係於賈倫侃熔點儀器上測定且未經校正。所有的溫度係為 $^{\circ}\text{C}$ 。紅外線光譜係於 FT-IR 儀器上測定。質子磁共振( $^1\text{H-NMR}$ )光譜係於 400MHz 紀錄，化學位移係以 ppm 下游區(d)由  $\text{Me}_4\text{Si}$  紀錄而作為內部標準，且分別為單峰(s)，雙峰(d)，雙峰再雙峰(dd)，三峰(t)，四峰(q)，或多峰(m)。管柱色層分離法係於矽膠(默克公司，達木斯塔特市，德國)上進行。下列縮寫係使用於本文中： $\text{EtOAc}$ =醋酸乙酯， $\text{cHex}$ =環己烷， $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =二氯甲烷， $\text{Et}_2\text{O}$ =二乙

## 五、發明說明 (46)

醚，DMF=N,N-二甲基甲醯胺，DIPEA=N,N-二異丙基乙胺，MeOH=甲醇，Et<sub>3</sub>N=三乙胺，TFA=三氟醋酸，THF=四氫呋喃，DIBAL-H=二異丁基鋁氫化物，DMAP=二甲基胺基吡啶，LHMDS=六甲基二矽氮烷鋰；Tlc 係指於矽膠板上之薄層色層分離法，且乾燥係指一溶液於無水硫酸鈉上乾燥；r.t.(RT)係指室溫。

中間體 1(4,6-二氯-2-甲基-嘓啶-5-基)-醋酸甲酯

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，將鈉(1.74 克)逐份的加到無水 MeOH(60 毫升)中。於金屬鈉消耗之後，將乙脒啶鹽酸鹽(7.06 克)加入。攪拌 20 分鐘後，將沉澱的 NaCl 過濾出來。將一含有 2-乙氧羰基-琥珀酸二乙酯(6.04 克)於無水 MeOH(20 毫升)之溶液加到一自由乙脒溶液中並將混合物於室溫攪拌 2 天。將反應混合物於真空中濃縮至乾且然後將得到的黃色泡沫(8.69 克)與 POCl<sub>3</sub>(70 毫升)混合並於回流中加熱 3.5 小時。將產生的溶液冷卻至室溫並緩緩的倒至冰/水(600 毫升)及 NH<sub>4</sub>OH(50 毫升)中並劇烈攪拌。將產物用 EtOAc(3×50 毫升)及用 Et<sub>2</sub>O(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用 H<sub>2</sub>O(60 毫升)及鹽水(40 毫升)清洗，於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並於真空中濃縮。將粗油藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 9:1)予以純化得到一呈黃色固體之標的化合物(4.27 克)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.85(m, 1H), 5.15(dq, 1H), 5.11 (dq,

## 五、發明說明 (47)

1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H)。

MS (m/z) : 202[M]<sup>+</sup>, 2Cl ; 167 [MH-Cl]<sup>+</sup>, 1Cl。

中間體 22-(4,6-二氯-2-甲基-嘓啶-5-基)-戊-4-烯酸甲酯

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，將一含有 中間體 1 (1.33 克，5.68 毫莫耳) 於無水 THF (8 毫升) 之溶液於加入烯丙基溴 (0.99 毫升，2eq) 之前用鋰雙(三甲基矽烷基)醃胺 (1M 於己烷之溶液，11.5 毫升，2eq) 處理 15 分鐘。將混合物於室溫攪拌 4 小時且用水 (20 毫升) 驟冷。將產物用 EtOAc (2×15 毫升) 萃取並將有機相用 H<sub>2</sub>O (2×15 毫升) 及鹽水 (1×15 毫升) 清洗，於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥並於真空中濃縮。將粗產物藉快速色層分離法 (矽膠，EtOAc/cHex 1 : 9) 予以純化得到一呈白色固體之標的化合物 (673.8 毫克)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.77(m, 1H), 5.03(m, 2H), 4.43(dd, 1H), 3.76(s, 3H), 3.12(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.73(s, 3H)。

MS (m/z) : 374[M]<sup>+</sup>, 2Cl。

中間體 32-(4,6-二氯-2-甲基-嘓啶-5-基)-戊-4-烯-1-醇

於 -78°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有 中間體 2 (257 毫克) 於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.3 毫升) 之溶液中加入 DIBAL-H (1M 於己烷之溶液，5.6 毫升，6eq)。於添加完成後將反應混合物於 -78°C 攪拌 1 小時並於 0°C 攪拌 2 小時。將反應混合物倒至一於冰 (20 毫升) 之 0.5N HCl 之溶液中並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 毫升)

## 五、發明說明 (48)

萃取。將合併之有機萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮得到一呈無色油之標的化合物(200 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.76 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.01(m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.91(m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (t, 1H)。

MS (m/z) : 247 $[\text{M}]^+$ , 2Cl。

中間體 4

5-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-4,6-二氯-2-甲基-嘓啶

於  $0^\circ\text{C}$  之  $\text{N}_2$  中，於一含有中間體 3(200 毫克)於無水 DMF (12 毫升)之溶液中加入第三丁基-二甲基矽烷基氯(245 毫克，2eq)及咪唑(553 毫克，10eq)。將反應物於室溫攪拌 2 小時並加入更多的第三丁基二甲基矽烷基氯(61 毫克，0.5eq)。1 小時後，將飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (15 毫升)及 EtOAc(15 毫升)加入並將水相用額外的 EtOAc(2 $\times$ 15 毫升)萃取。將合併之萃出物用  $\text{H}_2\text{O}$ (10 毫升)萃取，於  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 19 : 1)予以純化得到一呈無色油之標的化合物(237 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.72(m, 1H), 5.10(d, 1H), 4.98(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.94(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.6-2.7(m, 2H), 0.82(s, 9H), 0.05(s, 3H), 0.01(s, 3H)。

MS (m/z) : 361 $[\text{M}]^+$ , 2Cl。

## 五、發明說明 (49)

中間體 5

{5-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-二氯苯基)胺

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，將一含有 2,4-二氯苯胺(192 毫克)於無水 THF(12 毫升)之溶液用氫化鈉(80% 於礦物油，393 毫克)處理 15 分鐘且然後將含於無水 THF(4 毫升)之中間體 4(434 毫克，1.19 毫莫耳)加入。將混合物加熱至回流 3 小時並用水(20 毫升)驟冷。將產物用 EtOAc(2×20 毫升)萃取，於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥並於真空中濃縮。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，EtOAc/cHex 9:1)予以純化得到一呈黃色油之標的化合物(419 毫克)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>), T=55°C : δ 8.35(bs, 1H), 8.13(bd, 2H), 7.42(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.03(m, 2H), 4.10(dd, 1H), 3.99(dd, 1H), 3.65(bm, 1H), 2.75(m, 2H), 2.47(s, 3H), 0.82(s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00(s, 3H)。

MS (m/z) : 486[MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

中間體 6

{5-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-二氯苯基)胺基甲酸第三丁酯

於 N<sub>2</sub> 中，於一含有 中間體 5(419 毫克)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17 毫升)之溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(376 毫克，2eq)及 DMAP(催化量)。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶液用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc(3×15 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並於真空中濃縮

## 五、發明說明 (50)

至乾。將粗產物進行快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9:1)得到一呈黃色固體之標的化合物(420 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  7.47(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.14(dd, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.03-4.89(m, 2H), 3.98-3.8(m, 2H), 3.43(b, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.56(bs, 3H), 1.41(s, 9H), 0.77(s, 9H), -0.02(s, 3H), -0.10(s, 3H)。

IR (潤滑油,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1716。

MS (m/z): 588[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 7

[6-氯-(5-[1-羥基甲基-丁-3-烯基]-2-甲基-嘓啶-4-基)-(2,4-二氯苯基)胺基甲酸第三丁酯

於  $\text{N}_2$  中, 於一含有中間體 6(50 毫克)於無水 DMF(1 毫升)之溶液中加入 TEA $\cdot$ 3HF(21 微升, 1.5eq)。將反應物於室溫攪拌 18 小時。將溶液用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc(3 $\times$ 15 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥, 過濾並於真空中濃縮至乾。將粗產物進行快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 8:2)得到一呈無色油之標的化合物(30 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $T=70^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  7.69(d, 1H), 7.43-7.33(m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.54 (1H, m), 3.71 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

MS (m/z): 472[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 8

甲烷磺酸 2-{4-[第三丁氧羰基-(2,4-二氯苯基)-胺基]-6-氯-

## 五、發明說明 (51)

2-甲基-嘓啖-5-基}-戊-4-烯基酯

於室溫之  $N_2$  中，於一含有中間體 7(130 毫克)於無水  $CH_2Cl_2$ (5.52 毫升)中加入  $Et_3N$ (192 微升，5eq)及  $CH_3SO_2Cl$ (43 微升，2eq)。將反應物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物用水(20 毫升)稀釋並用  $EtOAc$ (3×25 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠， $cHex/EtOAc$  8:2)予以純化得到一呈無色油之標的化合物(148 毫克)。

NMR( $^1H$ ,  $DMSO-D_6$ ,  $T = 70^\circ C$ ):  $\delta$  7.72(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.00(d, 1H), 4.92(d, 1H), 4.46(m, 2H), 3.51(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.65(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.50(m, 1H), 1.38(s, 9H)。

IR ( $cm^{-1}$ ): 1725, 1641, 1362

MS (m/z): 550[MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

中間體 9

5-烯丙基-4-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,3-d]嘓啖

於室溫時，將一含有中間體 8(120 毫克)於 TFA20% /  $CH_2Cl_2$ (7 毫升)之溶液攪拌 2 小時。為了移除 TFA，將反應混合物之溶劑於真空中蒸發並重複加入  $CH_2Cl_2$  並進行蒸發。然後將粗中間體溶解於無水 THF(5 毫升)中並加入  $Et_3N$ (284 微升，5eq)，於室溫攪拌 1 小時後，將水加入並將含水層用  $EtOAc$ (3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物

## 五、發明說明 (52)

於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮至乾。得到一呈無色油之標的化合物(124 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.49(dd, 1H), 7.30(d+s, 2H), 5.77(m, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 4.00(t, 1H), 3.77(m, 1H), 3.57(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.54(s, 3H)。

MS (m/z) : 354[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 10

[4-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基]-乙醛

於-78°C時，將一含有中間體 9(30 毫克)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 毫升)之溶液臭氧化( $5\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ )5 分鐘。當所有的起始物質消失時(根據 TLC 於 cHex/EtOAc 75/25)，將該反應混合物首先用氧且然後用氮沖洗 20 分鐘。於該冷卻的反應混合物中加入  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (25 微升，4eq)並將溫度予以回暖至室溫。將溶液於該溫度攪拌 18 小時。將溶劑於真空中移除並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 3:1)予以純化得到一呈無色油之標的化合物(8 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.87(s, 1H), 7.48(t, 1H), 7.30(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.90(m, 1H), 3.60(dd, 1H), 3.29(dd, 1H), 2.90(dd, 1H), 2.42(s, 3H)。

MS (m/z) : 356[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 11

5-[1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-4,6-二氯-2-甲基-嘧啶

## 五、發明說明 (53)

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有 中間體 3 (152 毫克) 於無水 DMF (4 毫升) 之溶液中加入 DMAP (3.8 毫克)，咪唑 (420 毫克) 及 Ph<sub>2</sub>tBuSiCl (0.32 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。於此溶液中加入 5 毫升飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl 並將該混合物用 Et<sub>2</sub>O (2×15 毫升) 萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次並於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗黃色油藉快速色層分離法 (矽膠，cHex/EtOAc 95 : 5) 予以純化得到一呈無色油之標的化合物 (270 毫克)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.65 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)。

MS (m/z) : 485 [MH]<sup>+</sup>, 2Cl。

中間體 12

{5-[1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-二氯苯基)-胺

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有 2,4-二氯苯胺 (80 毫克) 於無水 THF (1 毫升) 之溶液中加入 NaH (80% 於礦物油中，31 毫克) 並予以於室溫反應 30 分鐘。於此混合物冷卻回到 0°C 時加入一含有 中間體 11 (227 毫克，0.467 毫莫耳) 於無水 THF (2 毫升) 之溶液。將反應混合物於回流中攪拌 5 小時。然後將之用水 (20 毫升) 驟冷，並用 Et<sub>2</sub>O (4×20 毫升) 萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次並於

## 五、發明說明 (54)

無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗橙色油藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 95 : 5)予以純化得到一呈黃色油之標的化合物(131.6 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.2-7.7(廣域 d, 1H), 7.55(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.40-7.20(m, 9H), 5.70(m, 1H), 5.07(dd, 1H), 4.94(dd, 1H), 4.06(m, 2H), 3.70(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.50(m, 3H), 0.95 (s, 9H)。

MS (m/z) : 610[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 13

{5-[1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-二氯苯基)-胺基甲酸第三丁酯

於室溫之  $\text{N}_2$  中，於一含有中間體 12(128 毫克)於無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 毫升)之溶液中加入  $\text{Boc}_2\text{O}$ (61 毫克)及 DMAP(3 毫克)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。藉由添加新鮮的  $\text{Boc}_2\text{O}$ (58 毫克+46 毫克)及催化量之 DMAP，於 2 天後起始物質之轉化反應得到完成。然後將反應混合物用水稀釋並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x5 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗黃色油藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 9 : 1)予以純化得到一呈黃色油之標的化合物(138 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $70^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  7.67(d, 1H), 7.54-7.30(m, 5H+5H), 7.19(m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.87(d, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.94(m, 1H), 3.84 (bm, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.35(s, 9H), 0.90 (s, 9H)。

## 五、發明說明 (56)

於室溫之  $N_2$  中，於一含有中間體 14(57 毫克)於無水  $CH_2Cl_2$ (1 毫升)之溶液中加入  $Et_3N$ (55 微升)及  $MsCl$ (13 微升)。將反應混合物攪拌 5 小時，用水稀釋並用  $CH_2Cl_2$ (2×5 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次，並於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發得到一無色之粗標的化合物(60 毫克)。

NMR( $^1H$ , DMSO- $d_6$ , 70°C) :  $\delta$  7.65(d, 1H), 7.50-7.34(m, 5H+5H), 7.24(bd, 1H), 7.15(bd, 1H), 4.20-4.00(m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.35(s, 9H), 0.89 (s, 9H)。

IR (潤滑油,  $cm^{-1}$ ) : 1725。

MS (m/z) : 794[MH] $^+$ , 3Cl, 694 [MH-Boc+H] $^+$ 。

中間體 16

甲烷磺酸 4-[第三丁基二苯基矽烷氧基]-3-[4-氯-6-(2,4-二氯苯基-胺基) -2-甲基-嘓啶-5-基]-丁酯

於室溫之  $N_2$  中，於一含有中間體 15(58 毫克)於無水  $CH_2Cl_2$ (1 毫升)之溶液中加入 TFA(200 微升, 35eq)。將反應混合物攪拌 16 小時，然後於減壓下蒸發，用  $CH_2Cl_2$  稀釋數次並再次蒸發得到一呈黃色油之粗標的化合物(64 毫克)。

MS (m/z) : 694[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 17

5-(第三丁基二苯基矽烷氧基甲基)-4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[2,3-d]嘓啶

於 0°C 之  $N_2$  中，於一含有中間體 16(64 毫克)於無水

## 五、發明說明 (57)

THF(1 毫升)之溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$ (100 微升)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，然後用水稀釋並用  $\text{Et}_2\text{O}$ (2×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次，並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗油藉快速色層分離法(矽膠， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  95 : 5)予以純化得到一呈無色油之標的化合物(26.4 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.74-6.98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4.10-3.90, 3.76-3.55, 3.48-3.28 (m, 5H), 2.58-2.38 (m, 1H), 2.24, 2.22(s, 3H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.07 (s, 9H)。

MS (m/z) : 598[MH] $^+$ , 3Cl。

中間體 18

[4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基]-甲醇

於室溫之  $\text{N}_2$  中，於一含有中間體 17(22 毫克)於無水 DMF(2 毫升)之溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (20 微升)。將反應混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 4 小時，然後用水稀釋並用  $\text{Et}_2\text{O}$ (3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次，並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗油藉快速色層分離法(矽膠， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  2 : 1)予以純化得到一呈無色油之標的化合物(13 毫克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $90^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  7.66 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.66(m, 1H), 3.82 (bt, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 1H)。

MS (m/z) : 358[MH] $^+$ , 3Cl, 360。

## 五、發明說明 (58)

中間體 19

甲烷磺酸 4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並 [2,3-d]嘓啶-5-基甲酯

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有 中間體 18(13 毫克)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 毫升)之溶液中加入 Et<sub>3</sub>N(20.0 微升)及 MsCl(6.0 微升)。將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，然後用水稀釋並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次，並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到一呈無色油之粗標的化合物(14.7 毫克)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.50 (dd, 1H), 7.40-7.15 (m, 2H), 4.50-4.15 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.45-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 1H)。

MS (m/z) : 438[MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

中間體 20

5-碘-戊酸甲酯

於一含有 5-溴戊酸甲酯(14 克)於丙酮(63 毫升)之溶液中加入 NaI(11.5 克)並將該混合物回流 2 小時。然後將之冷卻至室溫並將沉澱過濾出來。將濾液蒸發並將乙醚加到殘質上。將產生的懸浮液過濾並將乙醚相用 5% 水性 NaHSO<sub>3</sub>(3×100 毫升)及用鹽水(1×100 毫升)清洗一次，並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到一呈黃色油之粗標的化合物(15.85 克)。

## 五、發明說明 (59)

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.68(s, 3H), 3.19(t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.86(m, 2H), 1.74(m, 2H)。

MS (m/z) : 242[M] $^+$ , 211[M-OMe] $^+$ , 115[M-I] $^+$ 。

中間體 212-(2,4-二氯苯基)-庚二酸二甲酯

於 $-78^\circ\text{C}$ 之  $\text{N}_2$  中，於一含有 2,4-二氯苯基醋酸甲酯(2克)於無水 THF(27 毫升)之溶液中將 1M 含於 THF(10.04 毫升)之 LHMDS 溶液逐滴加入並將該混合物於 $-78^\circ\text{C}$ 攪拌 30 分鐘。然後將乾淨的中間體 20(2.87 克, 1.3eq)於 $-78^\circ\text{C}$ 時逐滴加入並將滴液漏斗用無水 THF(2 毫升)清洗。然後將冷卻浴移除並將混合物於室溫攪拌 3.5 小時。將溶劑於減壓下移除。將殘質溶解於乙醚中，用水(3x30 毫升)及用鹽水(1x30 毫升)清洗，並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將該粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 9 : 1)予以純化得到一呈蒼黃色油之標的化合物(2.7 克)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.39(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)。

IR (膜片,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738。

MS (m/z) : 332[M] $^+$ , 300[M- $\text{CH}_3\text{OH}$ ] $^+$ , 159。

中間體 223-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-環己-1-烯羧酸甲酯

## 五、發明說明 (60)

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於劇烈攪拌時將鈉(0.7 克)逐份加至無水 MeOH(26 毫升)中。於金屬鈉消耗之後，將無水甲苯(100 毫升)加入並將 MeOH/甲苯混合物(36 毫升)藉由丁-斯達克裝置蒸餾出來。於添加一含有中間體 21(2.52 克)於無水甲苯(15 毫升)之溶液之前將混合物冷卻至室溫。將混合物回流 3.5 小時且然後於用 AcOH 酸化之前冷卻至室溫。將有機相用水清洗。將含水相用 EtOAc(2×20 毫升)萃取並將該合併之有機萃出物用水(2×20 毫升)，鹽水(2×20 毫升)清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將該粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 95 : 5)予以純化得到一標的化合物(無色油：1.8 克)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12.19(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08(d, 1H), 4.07(t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。

MS (m/z) : 300[M]<sup>+</sup>, 265, 233。

中間體 235-(2,4-二氯苯基)-6-酮基-環己-1-烯羧基甲酯

於 N<sub>2</sub> 中，將苯基硒基氯(2.44 克)置於一二頸燒瓶中並溶解於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(21 毫升)中。將該褐色溶液冷卻至 0°C 並將無水吡啶(0.9 毫升)加入以產生一黃色溶液，將之於 0°C 攪拌 30 分鐘。於 0°C 時將一含有中間體 22(1.5 克)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 毫升)之溶液逐滴加入並將該反應混合物於室溫攪拌 4.5 小時。然後將反應混合物轉移至一分液漏斗中

## 五、發明說明 (61)

並用 1M 之 HCl(2×10 毫升)及用水(3×10 毫升)清洗。然後將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層轉移至一燒瓶中並冷卻至 0°C。將水性 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30% w/w, 3 毫升)加入並將該混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，接著添加第二份之 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(3 毫升)。該反應混合物轉變為無色並形成一白色固體。於 0°C 20 分鐘後，將混合物用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>(2×10 毫升)及鹽水(1×10 毫升)清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到一呈蒼黃色油之標的化合物(1.45 克)，其於冷卻時成為固體。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11(d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70(m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H)。

IR (膜片, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1673。

MS (m/z) : 298[M]<sup>+</sup>, 263[M-Cl]<sup>+</sup>, 126。

中間體 245-烯丙基-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-醇

於 -78°C 時，於一含有中間體 23(690 毫克)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.5 毫升)之溶液中加入 TiCl<sub>4</sub>(0.255 毫升)。將產生的褐色溶液於 -78°C 攪拌 5 分鐘，之後將一含有烯丙基三甲基矽烷(0.440 毫升)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.5 毫升)之溶液加入。於 -78°C 攪拌 1.5 小時後，將反應物用水驟冷，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋並將混合物予以回暖至室溫。將含水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取並將該有機相用鹽水(1×10 毫升)清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到一呈蒼黃色

## 五、發明說明 (62)

油之烯丙基化之化合物(676 毫克)及非對映立體異構之烯醇酯及酮酯之混合物。

於 N<sub>2</sub> 中，將鈉(140 毫克，3eq)逐份的加至無水 MeOH(6 毫升)中。於金屬鈉消耗之後，將乙脒啶鹽酸鹽(600 毫克)加入。攪拌 10 分鐘後，將沉澱的 NaCl 過濾出來並用無水 MeOH(2 毫升)清洗。將一自由乙脒啶溶液加到粗烯丙基產物(676 克)中並將混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑蒸發並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 98 : 2→ 97 : 3)予以純化得到呈兩種非對映立體異構物之 3 : 1 混合物之標的化合物(538 毫克)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>)(反-異構物) : δ 11.82(bs, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>)(順-異構物) : δ 11.70(bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.23 (bt, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H)。

MS (m/z) : 348[M]<sup>+</sup>, 307 [M-烯丙基]<sup>+</sup>。

中間體 25

反-5-烯丙基-4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉(異構物 1)及順-5-烯丙基-4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉(異構物 2)

將中間體 24(538 毫克)溶解於 POCl<sub>3</sub>(5 毫升)中並將該

## 五、發明說明 (63)

混合物回流 2 小時。將  $\text{POCl}_3$  蒸發，將殘質溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中並用濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  處理。將兩相分離並將含水層用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 毫升) 萃取。將合併之有機萃出物用鹽水 (2×10 毫升) 清洗並於  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法 (矽膠， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  95 : 5) 予以純化得到呈無色油之標的化合物異構物 1 (262 毫克) 及標的化合物異構物 2 (94 毫克)。

異構物 1 :  $\text{NMR} (^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.44 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)。

$\text{MS} (m/z)$  : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

異構物 2 :  $\text{NMR} (^1\text{H}, \text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.36 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83 (bd, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H)。

$\text{MS} (m/z)$  : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體 26

[5-烯丙基-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基]-環丙基甲胺

將一含有 中間體 9 (160 毫克，0.451 毫莫耳) 於環丙基甲胺 (0.5 毫升) 之溶液於  $130^\circ\text{C}$  加熱 (螺絲帽管瓶) 4 小時。然後將該胺蒸發並將殘質藉快速色層分離法 (矽膠，梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  9 : 1 至 7 : 3) 予以純化得到呈無色油之

## 五、發明說明 (64)

標的化合物(162 毫克, 0.416 毫莫耳, 92%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24(dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.39 (bt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.60-0.27 (m, 4H)。

MS (m/z): 389[M+H] $^+$ (2Cl)。

中間體 27

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜-萘烯-4-醇

於一含有 中間體 26(160 毫克, 0.411 毫莫耳)於一丙酮及水(8 毫升)之 8:1 混合物的溶液中加入 N-甲基嗎福啉-N-氧化物(100 毫克, 2eq), 接著加入 4%  $\text{OsO}_4$ (0.260 毫升, 0.1eq)之水性溶液並將該反應混合物於室溫攪拌 3.5 小時。然後將溶液於減壓下濃縮, 並加入飽和水性  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ (50 毫升)。將含水相用 EtOAc(3 $\times$ 10 毫升)萃取並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗二醇溶解於 THF 及水(8 毫升)之 1:1 混合物中並加入  $\text{NaIO}_4$ (132 毫克, 1.5eq)。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將之用水稀釋並用 EtOAc(3 $\times$ 10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗一次並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 1:1)予以純化得到呈無色油之 標的化合物(111 毫克, 0.284 毫莫耳, 69%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.68 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.92 (d,

## 五、發明說明 (65)

1H), 5.17 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dt, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H)。

MS (m/z) : 391[M+H]<sup>+</sup>(2Cl)。

中間體 28

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲氧基-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜-蒞烯

將一含有 PTSA(1.5 毫克, 0.042eq)於無水 MeOH(1.5 毫升)之溶液加至乾淨的中間體 27(73 毫克, 0.187 毫莫耳)中並將產生的溶液於室溫攪拌 18 小時。然後將溶劑蒸發並將殘質溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 毫升)。然後將用水稀釋飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>(1:1, 10 毫升)而製備之溶液加入並將含水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水(1×10 毫升), 飽和水性 NaCl(1×10 毫升)清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。得到呈黃色油之標的化合物(68 毫克, 0.168 毫莫耳, 90%), 其未經進一步純化即使用於隨即之步驟中。

NMR(<sup>1</sup>H, 丙酮-d<sub>6</sub>) : δ 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.53 (dddd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (dt, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H)。

MS (m/z) : 405[M+H]<sup>+</sup>, 2Cl。

中間體 29

於一含有中間體 10(93 毫克, 0.261 毫莫耳)於一

## 五、發明說明 (66)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(3 毫升)之 2 : 1 混合物的溶液中加入 NaBH<sub>4</sub>(20 毫克, 2eq)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將反應物用水(10 毫升)驟冷並於減壓下濃縮。將含水相用 EtOAc(3×10 毫升)萃取並將該合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。得到呈白色固體之標的化合物(80 毫克, 0.223 毫莫耳, 85% ), 其未經進一步純化即使用於隨即之步驟中。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.54 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

MS (m/z) : 358[MH]<sup>+</sup>(3Cl)。

中間體 30

甲烷磺酸 2-[4-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,3-d]嘓啶-5-基]-乙酯

於室溫之 N<sub>2</sub> 中, 於一含有中間體 29(80 毫克, 0.223 毫莫耳)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 毫升)之溶液中加入三乙胺(155 微升, 5eq), 接著加入甲磺醯氯(35 微升, 2eq)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將之用水(10 毫升)驟冷並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10 毫升)萃取。將該合併之有機萃出物用鹽水清洗一次並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗化合物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 1 : 1)予以純化得到呈蒼黃色油之標的化合物(71 毫克, 0.163 毫莫耳, 73% )。

## 五、發明說明 (67)

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (m, 1H)。

MS (m/z) : 436[MH] $^+$ (3Cl)。

中間體 31

{5-[1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-丁-3-烯基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-胺

於 0°C 之  $\text{N}_2$  中，於一含有 2,4-雙(三氟甲基)苯胺(2.11 克，9.21 毫莫耳)於無水 DMF(45 毫升)中的溶液中加入 NaH80% /油(608 毫克，2.2eq)。於 30 分鐘後，將反應混合物回暖至室溫。於 30 分鐘後，將一含有中間體 11(4.46 克，9.21 毫莫耳)於無水 DMF(30 毫升)之溶液加入。將反應混合物置於室溫中 15 分鐘，然後於 0°C 冷卻並用水稀釋。將水相用 EtOAc(3x50 毫升)萃取並將合併之有機萃出物用水(50 毫升)，鹽水(50 毫升)清洗且然後於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 97 : 3)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(4.546 克，6.71 毫莫耳，73%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54-7.31 (m, 10H), 5.7 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

MS (m/z) : 678[MH] $^+$ 。

中間體 32

## 五、發明說明 (68)

5-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-醇

於室溫時，於一含有中間體 31(2 克，2.95 毫莫耳)於一丙酮/H<sub>2</sub>O(36 毫升)之 8:1 混合物中加入 N-甲基-嗎福啉-N-氧化物(716 毫克，2eq)及 OsO<sub>4</sub>4% /H<sub>2</sub>O(1.8 毫升，0.1eq)。於 3.5 小時後，將溶劑蒸發並將一飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液加入。將產物用 EtOAc(2×20 毫升)萃取並將合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將得到的油溶解於 THF/H<sub>2</sub>O(45 毫升)之 9:1 混合物中並將 NaIO<sub>4</sub>(947 毫克，1.5eq)加入。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。然後將之用水稀釋並將產物用 EtOAc(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到呈兩個非對映立體異構物之混合物之標的化合物(1.932 克，2.85 毫莫耳，96%)。

NMR(<sup>1</sup>H, 丙酮-D<sub>6</sub>):

異構物 1: δ 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 6.19(d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

異構物 2: δ 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 5.8-5.4 (m, 2H), 4-3.8 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3-2.8 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

MS (m/z): 680[MH]<sup>+</sup>。

中間體 335-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-

## 五、發明說明 (69)

三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶

於-78°C時，於一含有中間體 32(1.93 克，2.84 毫莫耳)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)之溶液中加入 Et<sub>3</sub>SiH(1.82 毫升，4eq)及 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(1.58 毫升，4.4eq)。將反應混合物於-78°C 攪拌 1 小時且然後回暖至室溫並攪拌 18 小時。然後將 NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液加入並將該產物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 95:5)予以純化得到呈白色固體之標的化合物(0.607 克，9.16 毫莫耳，32%)。

NMR(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98- 7.94 (d, 1H), 7.88-7.80 (dd, 1H), 7.7-7.58 , 7.44-7.32 (m, 10H), 7.35-7.14 (d, 1H), 3.98-3.94 (dd, 1H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.44-3.36, 3.38-3.3 (2m, 2H), 2.55-2.4 (m, 1H), 2.17-2.15 (s, 3H), 2.04-1.9 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)。

MS (m/z): 664[MH]<sup>+</sup>。

中間體 34{4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}-甲醇

於室溫之 N<sub>2</sub> 中，於一含有中間體 33(600 毫克，0.91 毫莫耳)於無水 DMF(15 毫升)之溶液中加入 Et<sub>3</sub>N·3HF(1.25 毫升，8.4eq)並將反應混合物於 40°C 加熱 6.5 小時。然後將之冷卻至室溫並用水稀釋。將產物用 Et<sub>2</sub>O(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾

## 五、發明說明 (70)

燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 6:4)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(337 毫克, 0.8 毫莫耳, 88%)。

NMR( $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.26-8.12 (m, 2H), 7.9-7.8 (d, 1H), 5.08-4.98 (t, 1H), 3.9-3.6 (2H), 3.7-3.3 (2H), 3.24-3.10 (1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 1H)。

MS (m/z): 426[MH] $^+$ 。

中間體 35

甲烷磺酸 4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基甲酯

於 0°C 之  $\text{N}_2$  中, 於一含有中間體 34(200 毫克, 0.47 毫莫耳)於無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 毫升)之溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.26 毫升, 4eq)及  $\text{MsCl}$ (73 微升, 2eq)。將反應混合物回暖至室溫並攪拌 18 小時。然後用水稀釋並將產物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾, 將溶劑蒸發並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 6:4)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(203 毫克, 0.4 毫莫耳, 86%)。

NMR( $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.3-8.14 (m, 2H), 7.95-7.8 (d+d, 1H), 4.56-4.20(2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H)。

MS (m/z): 504[MH] $^+$ 。

中間體 36

{4-氯-2-甲基-7-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯

## 五、發明說明 (71)

並[2,3-d]嘧啶-5-基}-乙醛

於室溫之  $N_2$  中，於一含有中間體 31(0.6 克，0.886 毫莫耳)於無水 DMF(15 毫升)之溶液中加入  $Et_3N \cdot 3HF$ (1.22 毫升，8.4eq)。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物用水稀釋並將產物用  $Et_2O$ (3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 8 : 2)予以純化得到醇中間體(346 毫克，89%)，將其溶解於無水  $CH_2Cl_2$ (15 毫升)中並冷卻至  $0^\circ C$ 。將  $Et_3N$ (0.44 毫升，4eq)及  $MsCl$ (0.122 毫升，2eq)加入，並將反應混合物回暖至室溫且攪拌 18 小時。將反應混合物用水稀釋並將產物用  $CH_2Cl_2$ (3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 8 : 2)予以純化得到一環狀吡咯啶中間體(276 毫克，83%)。將該中間體溶解於丙酮/ $H_2O$ (18 毫升)之 8 : 1 混合物中。並將 N-甲基-嗎福啉-N-氧化物(230 毫克，2eq)及  $OsO_4$ (403 微升，0.1eq)加入。將反應混合物於室溫攪拌 6 小時。將溶劑蒸發並將一飽和  $Na_2SO_3$  溶液加入。將產物用  $EtOAc$ (3×20 毫升)萃取並將合併之有機萃出物於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物溶解於 THF/ $H_2O$ (15 毫升)之 9 : 1 混合物中並將  $NaIO_4$ (210 毫克，1.5eq)加入。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時，然後將之用水稀釋並將產物

## 五、發明說明 (72)

用 EtOAc(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到呈澄清油之標的化合物 (250 毫克, 0.59 毫莫耳, 90%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H)。

MS (m/z): 424[MH]<sup>+</sup>。

中間體 37

甲烷磺酸 2-{4-氯-2-甲基-7-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基}-乙酯

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有中間體 36(250 毫克, 0.59 毫莫耳)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(15 毫升)之 9:1 混合物的溶液中加入 NaBH<sub>4</sub>(44 毫克, 2eq)。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。將濃 HCl 加入直到 pH=7。將反應混合物用水稀釋並將產物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用鹽水清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發得到一白色固體(醇中間體, 231 毫克, 0.54 毫莫耳, 93%)，將其溶解於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 毫升)中。將反應混合物冷卻至 0°C，然後將 Et<sub>3</sub>N(302 微升, 4eq)及 MsCl(85 微升, 2eq)加入。將反應混合物於室溫攪拌 18 小時，然後用水稀釋並將產物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×20 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 6:4)

## 五、發明說明 ( 73 )

予以純化得到呈澄清油之標的化合物(252 毫克，0.50 毫莫耳，93% )。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.05 (bs, 1H), 7.94 (bd, 1H), 7.53 (bd, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H)。

MS (m/z) : 504[MH] $^+$ 。

中間體 38 及 39

(S)-2-乙醯氧基-丙酸 4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘓啶-5(S)-基甲酯及(S)-2-乙醯氧基-丙酸 4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘓啶-5(R)-基甲酯

於 0°C 之  $\text{N}_2$  中，於一含有 中間體 34(320 毫克，0.753 毫莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 毫升)之溶液中加入 DMAP(230 毫克，2.5eq)， $\text{Et}_3\text{N}$ (0.73 毫升，7eq)及(S)-2-乙醯氧基丙醯氯(0.61 毫升，6.4eq)。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，回暖至室溫並用一飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液稀釋。將產物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x 30 毫升)萃取並將合併之有機萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 8 : 2)予以純化。將兩個非對映立體異構物藉由製備性對掌性 HPLC 予以分離：得到呈白色固體之 中間體 38(97 毫克，0.18 毫莫耳，d.e.=97% )及 中間體 39(89.7 毫克，0.17 毫莫耳，d.e.>99% )。

NMR( $^1\text{H}$ , 丙酮- $\text{d}_6$ ) :

## 五、發明說明 (74)

中間體 38 :  $\delta$  8.22-8.13 (m, 2H), 7.96-7.8 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 2H), 4.07-3.54 (m, 3H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d+d, 3H)。

中間體 39 :  $\delta$  8.22-8.14 (m, 2H), 7.96-7.81 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4.1-3.54 (m, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.3-2.0 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)。

MS (m/z) : 540[MH]<sup>+</sup>。

HPLC :

製備性 :

前管柱/防護管柱 :	Filter Rhodyne
管柱型式 :	Daicel CHIRALPAK AD
管柱長度[公分] :	25
內部直徑[毫米] :	2
注射體積[微升] :	500
流動相 :	正己烷-IPA 90/10 體積/體積
流速[毫升/分鐘] :	6.5
偵察器型式 :	DAD
波長[毫微米] :	225 , 292
<u>中間體 38</u> :	21.8 , 室溫(分鐘)
<u>中間體 39</u> :	26.5 , 室溫(分鐘)
<u>分析</u> :	
前管柱/防護管柱 :	Filter Rhodyne
管柱型式 :	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分] :	25

## 五、發明說明 (75)

內部直徑[毫米]：	4.6
顆粒尺寸[微米]：	5
管柱溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
自動採樣器溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
注射體積[微升]：	20
流動相：	正己烷/異丙醇 90/10 體積/體積
流速[毫升/分鐘]：	1.0
偵察器型式：	DAD
波長[毫微米]：	225
<u>中間體 38</u> ：	6.88，室溫(分鐘)
前管柱/防護管柱：	Filter Rhodyne
管柱型式：	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分]：	25
內部直徑[毫米]：	4.6
管柱溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
自動採樣器溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
流動相：	正己烷/2-丙醇 90/10 體積/體積
流速[毫升/分鐘]：	1.0
偵察器型式：	DAD
波長[毫微米]：	220-350
中間體 39：	8.29，室溫(分鐘)
<u>中間體 40</u>	
<u>{4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶</u>	

## 五、發明說明 (76)

並[2,3-d]嘧啶-5(S)-基}-甲醇

於 0°C 時，於一含有中間體 38(90 毫克，0.167 毫莫耳)於 THF/H<sub>2</sub>O(5 毫升)之 4:1 混合物之溶液中加入 LiOH(14 毫克，2eq)並將反應混合物攪拌 50 分鐘。然後將其用水稀釋並將產物用 Et<sub>2</sub>O(2×10 毫升)及用 EtOAc(1×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發且將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/AcOEt 6:4)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(65 毫克，0.15 毫莫耳，92% ，e.e.=97% )。

NMR(<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.3-8.1 (m, 2H), 7.88-7.81 (d+d, 1H), 5.00 (廣域, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 1H)。

MS (m/z) : 426[MH]<sup>+</sup>。

HPLC :分析 :

前管柱/防護管柱 :	Filter Rhodyne
管柱型式 :	Daicel CHIRALPAK AD
管柱長度[公分] :	25
內部直徑[毫米] :	0.46
管柱溫度[°C] :	室溫
自動採樣器溫度[°C] :	室溫
注射體積[微升] :	20
流動相 :	正己烷/IPA/EtOH

## 五、發明說明 (77)

步驟 1： 時間-可逆 A-可逆 B：95/3.5/1.5  
 流速[毫升/分鐘]： 1.0  
 偵察器型式： DAD  
 波長[毫微米]： 225  
 中間體 40： 10.28，室溫(分鐘)

中間體 41

甲烷磺酸 4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四  
 氫-吡啶並[2,3-d]嘓啶-5(S)-基甲酯

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有 中間體 40(62 毫克，0.145 毫莫耳)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 毫升)之溶液中加入 Et<sub>3</sub>N(80 微克，4eq)及 MsCl(23 微升，2eq)。將反應混合物帶至室溫，攪拌 1 小時且然後將其用水稀釋。將產物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 20 毫升)萃取並將合併之有機萃出物用鹽水清洗且於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 6：4)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(67 毫克，0.13 毫莫耳，92% ， e.e.=95%)。

NMR(<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 8.3-8.14 (m, 2H), 7.94-7.83 (d, 1H), 4.55-4.20 (2H), 3.94-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.25-1.94 (m, 2H)。

MS (m/z)：504[MH]<sup>+</sup>。

HPLC：

分析：

## 五、發明說明 (78)

前管柱/防護管柱：	Filter Rhodyne
管柱型式：	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分]：	25
內部直徑[毫米]：	4.6
顆粒尺寸[微米]：	5
管柱溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
自動採樣器溫度[ $^{\circ}\text{C}$ ]：	室溫
注射體積[微升]：	20
流動相：	正己烷/EtOH/IPA 73.5/1.5/25 體積/體積
流速[毫升/分鐘]：	1.0
偵察器型式：	DAD
波長[毫微米]：	225
<u>中間體 41</u> ：	6.52，室溫(分鐘)
<u>中間體 42</u>	
<u>{4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-5(R)-基}-甲醇</u>	

於  $0^{\circ}\text{C}$  時，於一含有中間體 39(83 毫克，0.154 毫莫耳) 於 THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (5 毫升)之 4:1 混合物之溶液中加入 LiOH(14 毫克，2eq)並將反應混合物攪拌 20 分鐘。然後用水稀釋並將產物用  $\text{Et}_2\text{O}$ ( $2 \times 10$  毫升)及用 EtOAc( $1 \times 10$  毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發且將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，

## 五、發明說明 (79)

cHex/EtOAc 7 : 3) 予以純化得到呈澄清油之標的化合物(61 毫克, 0.14 毫莫耳, 93% , e.e. > 99% )。

NMR(<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.26-8.12 (m, 2H), 7.9-7.8 (d, 1H), 5.08-4.98 (t, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.24-3.1 (m, 1H), 2.3(m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.00-1.8 (m, 1H)。

MS (m/z) : 426[MH]<sup>+</sup>。

HPLC :

分析 :

前管柱/防護管柱 :	Filter Rhodyne
管柱型式 :	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分] :	15
內部直徑[毫米] :	4.6
注射體積[微升] :	10
流動相 :	正己烷/乙醇/IPA
步驟 1 :	時間-可逆 A-可逆 B : 95/1.5/3.5 體積/體積
流速[毫升/分鐘] :	1.0
偵察器型式 :	DAD
波長[毫微米] :	225
<u>中間體 42</u> :	9.417 , 室溫(分鐘)
<u>中間體 43</u>	
<u>甲烷磺酸 4-氯-2-甲基-8-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8-四</u>	
<u>氫-吡啶並[2,3-d]嘧啶-5(R)-基甲酯</u>	

## 五、發明說明 (80)

於 0°C 之 N<sub>2</sub> 中，於一含有中間體 42(58 毫克，0.136 毫莫耳)於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 毫升)之溶液中加入 Et<sub>3</sub>N(76 毫升，4eq)及 MsCl(21 微升，2eq)。將反應混合物帶至室溫，攪拌 1 小時且然後用水稀釋。將產物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×20 毫升)萃取並將合併之有機萃出物用鹽水清洗且於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 7:3)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(57.6 毫克，0.11 毫莫耳，85% ，e.e. > 99%)。

NMR(<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.3-8.14 (m, 2H), 7.95-7.8 (d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H)。

MS (m/z) : 504[MH]<sup>+</sup>。

HPLC :

分析 :

前管柱/防護管柱 :	Filter Rhodyne
管柱型式 :	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分] :	25
內部直徑[毫米] :	4.6
顆粒尺寸[微米] :	3
注射體積[微升] :	10
流動相 :	正己烷/乙醇/IPA
步驟 1 :	時間 - 可逆 A- 可逆 B :

## 五、發明說明 (81)

75/1.5/23.5 體積/體積

流速[毫升/分鐘]: 1.0

偵察器型式: DAD

波長[毫微米]: 225

中間體 43: 4.703, 室溫(分鐘)中間體 443-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-6-硝基甲基-環己-1-烯羧酸甲酯

於一含有 中間體 23(26 毫克, 0.087 毫莫耳)於無水 Et<sub>2</sub>O/THF(0.5 毫升/0.1 毫升)之溶液中加入硝基甲烷(0.005 毫升, 1.1eq)及 Amberlyst A21(弱鹼性樹脂: 260 毫克)。將溶劑於室溫且不攪動時緩緩的蒸發。2.5 小時後, 將乾乾燥樹脂用 Et<sub>2</sub>O 稀釋並傾析。將之再次用 Et<sub>2</sub>O(7x)漂洗並將合併之有機餾份蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc, 9:1)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(25 毫克, 80%)。

NMR(<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.07 (bm, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.08 (bm, 1H), 1.85 (bm, 3H)。

MS (m/z): 359[MH]<sup>+</sup>(2Cl)。

中間體 458-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5-硝基甲基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-4-醇

於 N<sub>2</sub> 中, 將鈉(21 毫克, 3.1eq)逐份的加到無水

## 五、發明說明 (82)

MeOH(1.5 毫升)中。於金屬鈉消耗之後，將乙脒啶鹽酸鹽(96 毫克，3.3eq)加入。攪拌 10 分鐘後，將沉澱的 NaCl 過濾出來並用無水 MeOH(2 毫升)清洗。將一自由乙脒啶溶液添加到中間體 44(106 毫克，0.294 毫莫耳)中並將混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑蒸發並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，EtOAc/cHex 8:2)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(81 毫克，75%)。

MS (m/z) : 368[MH]<sup>+</sup>(2Cl)。

中間體 46

4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5-硝基甲基-5,6,7,8-四氫-喹啉

將一含有中間體 45(73 毫克，0.198 毫克)於 POCl<sub>3</sub>(2 毫升)之溶液於回流中加熱 2.5 小時。將 POCl<sub>3</sub> 蒸發並將殘質於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中提取。將有機相用濃 NH<sub>4</sub>OH 清洗，將各相分離並將含水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用飽和水性 NaCl 清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗標的化合物(68 毫克，89%)如此使用於下個步驟中。

MS (m/z) : 386 [MH]<sup>+</sup>(3Cl)。

中間體 47

4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氫-喹啉-5-醛

於 -10°C 之 N<sub>2</sub> 中，將一含有中間體 46(64 毫克，0.166 毫莫耳)於無水 MeOH(1 毫升)之經攪拌之溶液中逐滴加入

## 五、發明說明 (83)

甲醇之 KOH(0.1M, 2.3 毫升)。於 $-10^{\circ}\text{C}$ 攪拌 15 分鐘後，將一含有  $\text{KMnO}_4$ (18 毫克, 0.7eq)及  $\text{MgSO}_4$ (20 毫克, 1eq)於  $\text{H}_2\text{O}$ (2.5 毫升)之溶液逐滴加入(反應溫度維持在低於  $0^{\circ}\text{C}$ )。將反應混合物於  $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌 24 小時。然後將其於寅氏鹽上過濾，並將寅氏鹽餅用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  清洗。將溶劑蒸發並將含水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $3 \times 10$  毫升)萃取。將合併之有機萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，將固體過濾並將溶劑蒸發。將得到的粗油藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 8:2)予以純化。得到呈非對映立體異構物之 65:35 混合物之標的化合物(27 毫克, 46% , 澄清油)。

MS (m/z): 355[MH]<sup>+</sup>(3Cl)。

## 實例 1

## 結構式(I-1)之代表性化合物的合成法

5-(2,4-二氯苯基)-1-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(I-1-1)

將一含有中間體 19(14 毫克)於純 3-戊胺(60 微升)之溶液於  $120^{\circ}\text{C}$ 攪拌 8 小時。然後將反應混合物用水稀釋並用  $\text{Et}_2\text{O}$ ( $3 \times 10$  毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗一次，用鹽水清洗一次並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗蒼黃色油藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 8:2)予以純化得到一呈蒼黃色油之標的化合物(5.9 毫克)。

5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-

## 五、發明說明 (85)

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-(2,4-雙-三氟甲基苯基)-1,2,2a(S),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜芴烯

將中間體 41(60 毫克, 0.119 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(178 微升, 10eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 3 小時。將反應混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 95:5)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(19.4 毫克, 0.04 毫莫耳, 33% , e.e. = 95% )。

HPLC:分析

管柱型式:	CHIRALPAK OD
管柱長度[公分]:	25
內部直徑[毫米]:	4.6
管柱溫度[°C]:	35
注射體積[微升]:	10
流動相:	CO <sub>2</sub> /EtOH(0.15% Ipa)85/15
流速[毫升/分鐘]:	2.5
偵察器型式:	UV
波長[毫微米]:	225
管柱壓力[巴]:	150
標的化合物:	2.55, 室溫(分鐘)

<sup>1</sup>H-NMR 及 MS 數據係與下表 1 中所記錄之化合物 I-1-4 者相同。

## 五、發明說明 (86)

第二個鏡像異構物

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-(2,4-雙-三氟甲基苯基)-1,2,2a(R),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯

將中間體 43(55 毫克, 0.109 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(163 微升, 10eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 3 小時。將反應混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 95:5)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(25.7 毫克, 0.053 毫莫耳, 49% , e.e. >99%)。

HPLC:分析

管柱型式:	CHIRALPAK OD
管柱長度[公分]:	25
內部直徑[毫米]:	4.6
管柱溫度[°C]:	35
注射體積[微升]:	10
流動相:	CO <sub>2</sub> /EtOH(0.15% Ipa)85/15
流速[毫升/分鐘]:	2.5
偵察器型式:	UV
波長[毫微米]:	225
管柱壓力[巴]:	150
標的化合物:	2.12, 室溫(分鐘)

<sup>1</sup>H-NMR 及 MS 數據係與下表 1 中所記錄之化合物 I-1-4 者

## 五、發明說明 (88)

顆粒尺寸[微米]:	5
管柱溫度[°C]:	室溫
自動採樣器溫度[°C]:	室溫
注射體積[微升]:	20
流動相:	正己烷/第三丁醇 90/10 a/a
流速[毫升/分鐘]:	1
偵察器型式:	DAD
波長[毫微米]:	220-350
標的化合物:	10.2, 室溫(分鐘)

<sup>1</sup>H-NMR 及 MS 數據係與下表 1 中所記錄之化合物 I-1-5 者相同。

第二個鏡像異構物

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a, 8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯

將中間體 49(130 毫克, 0.298 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(0.342 毫升, 10eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)攪拌 18 小時。然後將之用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 毫升)稀釋並將溶劑蒸發。將產生的粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9.5:0.5)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(74 毫克, 59%, e.e.% = 90%)。

HPLC:分析

前管柱/防護管柱: Rheodyne filter

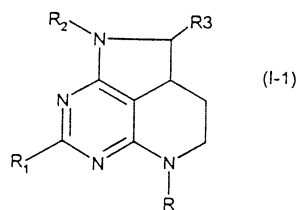
## 五、發明說明 (89)

管柱型式：	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分]：	25
內部直徑[毫米]：	4.6
顆粒尺寸[微米]：	5
管柱溫度[°C]：	室溫
自動採樣器溫度[°C]：	室溫
注射體積[微升]：	20
流動相：	正己烷/第三丁醇 90/10 a/a
流速[毫升/分鐘]：	1
偵察器型式：	DAD
波長[毫微米]：	220-350
標的化合物：	7.5，室溫(分鐘)，90%

<sup>1</sup>H-NMR 及 MS 數據係與下表 1 中所記錄之化合物 I-1-5 者相同。

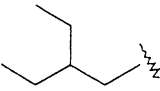
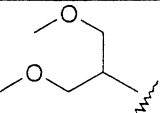
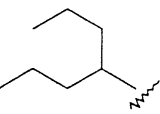
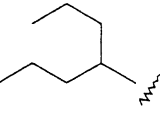
所有的分析數據係列於下表 1 中。

表 1



化合物號碼	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析數據
1-1-1	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): δ 7.46 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.63 (bm, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.82 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> , 2 Cl.

## 五、發明說明 (90)

1-1-2	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 2H+1H), 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, 6H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-3	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): δ 7.43 (bs, 1H), 7.23 (bs, 2H), 4.30 (bm, 1H), 3.80 (bm, 1H), 3.59 (m, 5H), 3.40 (bm, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.24 (bm, 1H), 1.75 (bm, 1H). MS (m/z): 423 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-4	2,4-三氯 甲基苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.06-3.24 (bm, 5H), 2.23-2.2 (bm, 4H), 1.74-1.1 (bm, 10H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H). MS (m/z): 487[MH] <sup>+</sup> .
1-1-5	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.64 (bm, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.55-1.10 (m, 8H), 0.95 (t, 3H), 0.88 (t, 3H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> 2Cl.

## 實例 2

## 結構式(I-2)之代表性化合物的合成法

9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氮雜苯醛烯(phenalene)(異構物 1)及 9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氮雜苯醛烯(異構物 2)(2-1-1)

將中間體 25(異構物 1)溶解於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 毫升)中並用 O<sub>3</sub>(5 克/小時)於-78°C 處理 20 分鐘。將二甲硫(1 毫升)加入並將該混合物予以回暖至室溫並攪拌過夜。然後將反應混合物於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，將固體過濾並將溶劑蒸發。得到粗醛類(106 毫克)之兩種非對映立體異構物之 1:1 混合物且其未經進一步純化即使用。

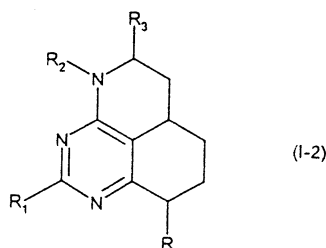
## 五、發明說明 (91)

於一含有如上所製備之醛(30 毫克)於無水 MeOH(1 毫升)之溶液中，加入 1-乙基丙胺(0.010 毫升)並將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。然後將一 NaBH<sub>3</sub>CN 於 THF(0.162 毫升)之 1M 溶液加入並將該混合物於室溫攪拌 65 小時。將另一份 NaBH<sub>3</sub>CN 於 THF(0.162 毫升)之 1M 溶液加入並將反應物於室溫攪拌 3 小時。將溶劑蒸發並將殘質於水及 EtOAc 之間分佈。將含水層用 EtOAc(4×10 毫升)萃取並將合併之有機萃出物用鹽水(2×10 毫升)清洗，於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將該粗產物藉快速色層分離法(矽膠，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 7:3)予以純化得到呈兩個非對映立體異構物之混合物的標的化合物(16 毫克)。

該兩個非對映立體異構物係藉製備性 TLC(1% NH<sub>4</sub>OH 於甲苯/EtOAc 95:5)予以純化而得到呈黃色油之異構物 1(5.4 毫克)及異構物 2(5.6 毫克)。

所有的分析數據係列於下表 2 中。

表 2



化合物號碼	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析數據
2-1-1	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	異構物 1 :NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.37 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (bd, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.79 (t, 3H). MS (m/z): 404 [M+H].
	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	異構物 2 :NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.03 (bs, 1H), 5.00-4.50 (broad, 1H), 3.40 (bd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (bs, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (bd, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.45 (dq, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.86 (t, 6H). MS (m/z): 404 [M+H] <sup>+</sup> .

## 五、發明說明 (92)

## 實例 3

## 結構式(I-3)之代表性化合物的合成法

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜茚烯(3-1-1)

於一含有中間體 10(20 毫克)於無水  $\text{CH}_3\text{OH}$ (1 毫升)之溶液中，加入(胺基甲基)環丙烷(5 微升，1eq)。將反應物於室溫攪拌 90 分鐘且然後將一  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  於  $\text{THF}$ (113 微升)之 1M 溶液加入。將該混合物於室溫再攪拌 18 小時並用  $\text{H}_2\text{O}$ (10 毫升)驟冷。將產物用  $\text{EtOAc}$ (2x15 毫升)萃取，將合併之萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮至乾。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9:1)予以純化得到無色油之標的化合物(5 毫克)。

1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜茚烯(3-1-2)

於一含有中間體 10(16 毫克)於無水  $\text{THF}$ (1 毫升)之溶液中，加入 2-甲氧基乙胺(4 微升)。將反應物於室溫攪拌 90 分鐘且然後將一  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  1.0M/ $\text{THF}$ (90 微升)加入。將該混合物於室溫再攪拌 18 小時並用  $\text{H}_2\text{O}$ (10 毫升)驟冷。將產物用  $\text{EtOAc}$ (2x15 毫升)萃取。將合併之萃出物於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真空中濃縮至乾。將粗產物溶解於無水  $\text{THF}$ (2 毫升)中並加入  $\text{TEA}$ (30 微升)。將反應混合物加熱至回流 10 小時並用水驟冷。將產物用  $\text{EtOAc}$ (2x10 毫升)萃取。將合併之萃出物於  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥，過濾並於真

## 五、發明說明 (93)

空中濃縮至乾。於製備性-TLC 純化(洗提 3 次: 1 : cHex 100 % , 2 : cHex/EtOAc 75 : 25 , 3 : cHex/EtOAc 50 : 50)之後得到 2 毫克(12% )淡棕色油之標的化合物。

1-(2,4-二氯苯基)-5-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜芴烯(3-1-3)

於一含有中間體 10(20 毫克)於無水 THF(1 毫升)之溶液中，加入 1-乙基丙胺(6.5 微升)。將反應混合物於室溫攪拌 90 分鐘且然後將一 NaBH<sub>3</sub>CN 1.0M/THF(112 微升)加入。將該混合物於室溫再攪拌 18 小時並用水(10 毫升)驟冷。將產物用 EtOAc(2×10 毫升)萃取。將合併之萃出物於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並於真空中濃縮至乾。將粗產物溶解於無水甲苯(2 毫升)中並加熱至回流 18 小時。將反應混合物用 H<sub>2</sub>O(10 毫升)稀釋並用 EtOAc(3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物於 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並於真空中濃縮至乾。於製備性-TLC 純化(cHex/EtOAc 75 : 25)之後得到呈無色油之標的化合物(1.6 毫克，7% )。

1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜芴烯(3-1-4)

於室溫之 N<sub>2</sub> 中，於一含有中間體 10(35.5 毫克)於無水 MeOH(2 毫升)之溶液中，加入 2-乙基丁胺(0.014 毫升)。將反應混合物於室溫攪拌 90 分鐘。然後於室溫將 NaBH<sub>3</sub>CN(於 THF 之 1N 溶液，0.2 毫升)加入並將該反應混合物加熱至 70°C 達 3 小時。然後將其冷卻至室溫並加

## 五、發明說明 (94)

入 H<sub>2</sub>O(5 毫升)。將有機溶劑於減壓下蒸發並將水性懸浮液用 EtOAc(3×5 毫升)萃取。將合併之有機層用飽和水性 NaCl(5 毫升)清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法 (矽膠, cHex 100% → cHex/EtOAc 95 : 5) 予以純化得到黃色固體之標的化合物 (0.018 克)。

1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-5)

將一含有中間體 30(20 毫克, 0.046 毫莫耳)於 4-胺基庚烷(100 微升)之溶液於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 6.5 小時, 且然後於室溫加熱 18 小時。將胺蒸發並將殘質直接藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9 : 1)予以純化得到呈澄清油之標的化合物(9 毫克, 0.021 毫莫耳, 47%)。

7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1-(2,4-雙三氯甲基苯基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-6)

將中間體 37(230 毫克, 0.457 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(0.68 毫升, 10eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 14 小時。將反應混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 95 : 5)予以純化得到呈白色固體之標的化合物(54 毫克, 0.11 毫莫耳, 24%)。

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-7)

於 -50°C 之 N<sub>2</sub> 中, 於一含有 CuBr•Me<sub>2</sub>S(48 毫克,

## 五、發明說明 (95)

5eq)於無水 Et<sub>2</sub>O(0.8 毫升)之懸浮液中將 PrMgBr1M/THF(0.188 毫莫耳, 4eq)於劇烈攪拌時逐滴加入。將暗黃色混合物於-50°C攪拌 45 分鐘且然後冷卻至-78°C。將 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O(0.024 毫升, 4eq)加入並將該反應混合物於-78°C攪拌 20 分鐘。將一含有中間體 28(19 毫克, 0.047 毫莫耳)於無水 THF(0.5 毫升)之溶液加入並將反應物溫度於 3 小時期間予以上升至室溫。於一 4 小時之總反應期間之後, 將一濃 NH<sub>4</sub>OH 及飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl(2 毫升)之 1:1 混合物加入並將混合物攪拌 15 分鐘。將水及 EtOAc 加入, 將各相分離並將含水層用 EtOAc(3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗並於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9:1)予以純化得到呈淡黃色油之標的化合物(3 毫克, 0.007 毫莫耳, 15%)。

4-丁基-5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(3-1-8)

於-50°C之 N<sub>2</sub> 中, 於一含有 CuBr•Me<sub>2</sub>S(72 毫克, 4.3eq)於無水 Et<sub>2</sub>O(1 毫升)之懸浮液中將正-BuLi1.6M/己烷(0.21 毫升, 4.15eq)於劇烈攪拌時逐滴加入。將暗褐色混合物於-50°C攪拌 40 分鐘, 且然後冷卻至-78°C並將 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O(0.043 毫升, 4.15eq)加入。於-78°C攪拌 15 分鐘之後, 將一含有中間體 28(33 毫克, 0.081 毫莫耳)於無水 THF(0.5 毫升)之溶液加入並將反應物溫度於

## 五、發明說明 (96)

3 小時期間予以上升至室溫。於一 3.5 小時之總反應期間之後，將一濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  及飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1 毫升)之 1:1 混合物加入並將混合物攪拌 15 分鐘。將水及  $\text{EtOAc}$  加入，將各相分離並將含水層用  $\text{EtOAc}$ (3×10 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用水清洗並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠， $\text{cHex/EtOAc}$  9:1)予以純化。得到呈淡黃色油之標的化合物(16 毫克，0.037 毫莫耳，46%)。亦單離出一小百分比之反式異構物 2。

5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙氧基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜芴烯(3-1-9)

於  $-60^\circ\text{C}$  之  $\text{N}_2$  中，於一含有  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (27 毫克，2eq)於無水  $\text{Et}_2\text{O}$ (0.2 毫升)之懸浮液中將丙基鎂溴化物(0.2 毫升，2eq；藉由加入  $\text{Mg}$ (27 毫克，1.1 毫莫耳)及丙基溴於無水  $\text{Et}_2\text{O}$ (1.5 毫升)，於室溫， $\text{N}_2$  中，達 1 小時)之溶液加入。將黃色多相反應混合物用額外的 0.2 毫升無水  $\text{Et}_2\text{O}$  稀釋並於  $-60^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘。然後將其冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  並將  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (17 微升，2eq)加入。於  $-78^\circ\text{C}$  達 10 分鐘之後，將一含有中間體 28(27 毫克，0.067 毫莫耳)於無水  $\text{THF}$ (0.4 毫升)之溶液加入並將反應混合物緩緩的回暖至室溫(4 小時)。將其用一濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ /飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  之 1:1 混合物稀釋並於室溫攪拌 10 分鐘。然後將含水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4×20 毫升)萃取並將合併之有機萃

## 五、發明說明 (97)

出物用  $H_2O$ (2×20 毫升)清洗並於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗化合物藉快速色層分離法(矽膠, 9:1-->7:3cHex/EtOAc)予以純化。得到呈澄清油之標的化合物(4 毫克, 0.009 毫莫耳, 14%)。

4,5-二丁基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜芴烯(3-1-10)

於  $-50^\circ C$  之  $N_2$  中, 於一含有  $CuBr \cdot Me_2S$ (65 毫克, 4.3eq) 於無水  $Et_2O$ (1 毫升) 之懸浮液中將一含有  $BuLi$ (0.184 毫升, 0.295 毫莫耳, 4eq) 之 1.6M 溶液於劇烈攪拌時逐滴加入。將暗褐色混合物於  $-50^\circ C$  及  $-40^\circ C$  之間攪拌 40 分鐘, 然後將其冷卻至  $-78^\circ C$  並將  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.037 毫升, 4eq) 加入。於  $-78^\circ C$  攪拌 15 分鐘之後, 將中間體 28(30 毫克, 0.074 毫莫耳) 溶解於無水 THF(0.5 毫升) 中並將反應溫度於 3 小時期間回暖至室溫。於 3.5 小時之總反應期間之後, 將一  $NH_4OH$  及飽和  $NH_4Cl$  溶液(1 毫升) 之 1:1 混合物加入並將混合物攪拌 15 分鐘。然後將水及 EtOAc 加入, 將各相分離並將含水層用 EtOAc(3×10 毫升) 萃取。將合併之有機萃出物用水清洗並於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(cHex/EtOAc 9:1) 予以純化。得到呈無色油之標的化合物(12 毫克, 0.028 毫莫耳, 37%)。

所有的分析數據係列於下表 3 中。

## 五、發明說明 (99)

					1.6-1.2 (m, 9H), 0.92 (m, 6H). MS ( <i>m/z</i> ): 487[MH] <sup>+</sup> .
3-1-7	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 0.95 (t, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H). MS ( <i>m/z</i> ): 417 [MH] <sup>+</sup> 2Cl.
3-1-8	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>			異構物 1 ( <i>syn</i> ): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42 (d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62(q, 1h), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.52 (m, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.30 (m, 1H). MS ( <i>m/z</i> ): 431 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).
	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>			異構物 2 ( <i>anti</i> ): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43 (d 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 7H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.55 (m, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.29 (m, 2H). MS ( <i>m/z</i> ): 431 [M+H] <sup>+</sup> 2Cl.
3-1-9	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, Acetone-d <sub>6</sub> ): δ 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (td, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.50-0.24 (m, 4H). MS ( <i>m/z</i> ): 433 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-10	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H), 0.95 (2t, 6H). MS ( <i>m/z</i> ): 433 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).

## 五、發明說明 (100)

## 實例 4

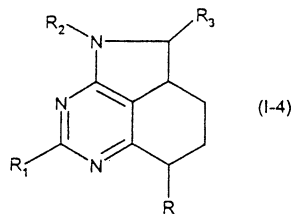
結構式(I-4)之代表性化合物的合成法

5-(2,4-二氯苯基)-1-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,6,8-三氮雜芴烯(4-1-1)

於室溫之  $N_2$  中，於一含有中間體 47(22 毫克，0.062 毫莫耳於無水 MeOH(1 毫升)之溶液中將 1-乙基丙胺(9 微升，1.25eq)加入並將反應混合物於室溫攪拌 1.25 小時。然後將  $NaBH_3CN$ 1.0M/THF(0.15 毫升，2.4eq)加入並將該反應混合物於室溫攪拌 2 小時，然後於  $-78^\circ C$  攪拌 4 天。將溶劑蒸發並將殘質於 EtOAc/ $H_2O$  之間分佈。將各相分離並將含水層用 EtOAc(3x5 毫升)萃取。將合併之有機萃出物用飽和水性 NaCl(1 x5 毫升)清洗並於無水  $Na_2SO_4$  上乾燥。將固體過濾並將溶劑蒸發。將粗產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc9:1→8:2)予以純化。得到呈澄清油之標的化合物(3 毫克，0.008 毫莫耳，12%)。

所有的分析數據係列於下表 4 中。

表 4



化合物號碼	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析數據
4-1-1	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	MS (m/z): 390 [MH] <sup>+</sup> (2 Cl).

## 五、發明說明 (101)

## 實例 5

## CRF 結合活性

CRF 結合親合力係於生體外藉由化合物之活性而分別用  $^{125}\text{I}$ -oCRF 及  $^{125}\text{I}$ -Sauvagine 來代替 CRF1 及 CRF2SPA，由重組體人類 CRF 受體表現在中國大鼠卵巢(CHO)細胞膜來測定。於細胞膜製備時，將來自群集 T-燒瓶之 CHO 細胞收集在含 SPA 緩衝液(HEPES/KOH 50mM，EDTA 2mM；MgCl<sub>2</sub> 10mM，pH 7.4)之 50 毫升離心試管中，用一 Polytron 均化並離心(50'000 克，於 4°C 5 分鐘：具 JA20 轉動子之貝克曼離心機)。將丸粒再如前懸浮，均質及離心。

該 SPA 實驗係藉由在 Optiplate 中每一孔洞中添加 100 微升試劑混合物至 1 微升化合物稀釋液(100% DMSO 溶液)而進行。該分析混合物係藉由混合 SPA 緩衝液，WGA SPA 珠粒(2.5 毫克/毫升)，BSA(1 毫克/毫升)及膜(CRF1 及 CRF2 分別為 50 及 5 微克蛋白質/毫升)及 50pM 放射性配合基。

將該板於室溫培育過夜(> 18 小時)並用 Packard Topcount 用 WGA-SPA<sup>125</sup>I 記數程序讀取。

## 實例 6

## CRF 功能性分析

本發明化合物係於一用於測定其抑制功效之功能性分析中說明特點。人類 CRF-CHO 細胞係用 CRF 來刺激且受

## 五、發明說明 (102)

體之活性化係藉由測量 cAMP 之累積而評估。

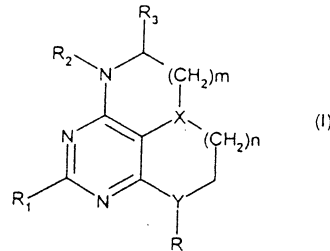
將來自聚集 T-燒瓶之 CHO 細胞用不含有 G418 之培養基再懸浮並分散於 96-孔洞板，25'000c/孔洞，100 微升/孔洞並培育過夜。於培育之後將培養基以在 37°C 加溫之 100 微升 cAMP IBMX 緩衝液(5mM KCl，5mM NaHCO<sub>3</sub>，154mM NaCl，5mM HEPES，2.3mM CaCl<sub>2</sub>，1mM MgCl<sub>2</sub>；1 克/升葡萄糖，pH 7.4 添加 1 毫克/毫升 BSA 及 1mM IBMX)及 1 微升拮抗劑稀釋液於乾淨 DMSO 中。於 37°C 之一不含有 CO<sub>2</sub> 之培育板中再培育 10 分鐘後將於乾淨 DMSO 之 1 微升激動劑加入。如前所述，將該板培育 10 分鐘且然後將 cAMP 細胞含量藉由使用 Amersham RPA 538 裝置而測定。

於本文中所引述之所有公開案，包括但非侷限於專利案及專利申請案，係合併於本文中作為參考，如同每個各別公開案特別且個別所澈底宣佈之合併於本文中作為參考。

應瞭解的是本發明涵蓋所有上述特別的以及較佳的部份。本發明所包括之說明部分及申請專利範圍部分可用作為任何隨後之申請案的前案基礎。此等隨後之申請案的申請專利範圍可導出本文中所說明之任何特點或該特點之組合。其可為產物，組成物，製法，或用途申請專利範圍之型式且可以下列申請專利範圍來舉例說明而非侷限於此。

## 四、中文發明摘要（發明之名稱：三環嘍啶類化合物）

本發明係關於包括其立體異構物，前藥及製藥上可接受之鹽類或溶劑合物之式(I)之三環嘍啶類化合物



其中

R 為芳基或雜芳基，其中上述各 R 基團可被 1 至 4 個獨立選自包括下列之基團所取代：

鹵素，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，鹵素 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，鹵素 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 單或二烷基胺基，硝基，氰基及一 R<sub>4</sub> 基團；

R<sub>1</sub> 為氫，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，鹵素 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，鹵素 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，NH<sub>2</sub>，鹵素或氰基；

R<sub>2</sub> 為氫或 C(H)<sub>n</sub>(R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>；

R<sub>3</sub> 為氫，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基或 [CH(R<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>]<sub>m</sub>ZR<sub>6</sub>；

R<sub>4</sub> 為 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基，其可含有一個或多個雙鍵；芳基；或一 5-6 元雜環基；

其中上述每一個 R<sub>4</sub> 可被一個或多個選自下列之基團所取代：鹵素，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，鹵素 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

## 四、中文發明摘要（發明之名稱：三環嘧啶類化合物）

烷基， $C_2-C_6$  烯基， $C_2-C_6$  炔基，鹵素  $C_1-C_6$  烷氧基， $C_1-C_6$  單或二烷基胺基，硝基，及氰基；

$R_5$  為氫， $C_2-C_6$  烯基， $C_2-C_6$  炔基或  $(CH_2)_pZR_6$ ；

$R_6$  為  $C_1-C_6$  烷基，其可被一個或多個選自下列之基團所取代：鹵素，鹵素  $C_1-C_6$  烷基， $C_2-C_6$  烯基， $C_2-C_6$  炔基，鹵素  $C_1-C_6$  烷氧基， $C_1-C_6$  烷氧基， $C_1-C_6$  單或二烷基胺基，硝基，氰基及  $R_4$  基團；

Y 及 X 各自獨立為碳或氮；

m 及 n 各自獨立為 0 或 1；

p 為 0 或由 1 至 4 之整數；

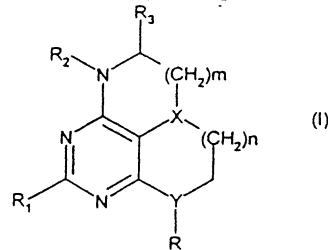
q 為 1 或 2；

Z 為一鍵，O，NH 或 S；

關於其製備方法，關於含其之製藥組成物及關於其於治療藉由促皮質素釋放因子(CRF)所傳介之症狀的用途。

## 四、英文發明摘要 (發明之名稱: Tricyclic pyrimidines compound)

The present invention relates to tricyclic pyrimidines compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



wherein

- R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents indendently selected from the group consisting of:  
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;
- R<sub>1</sub> is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH<sub>2</sub>, halogen or cyano;
- R<sub>2</sub> is hydrogen or C(H)<sub>n</sub>(R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;
- R<sub>3</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [CH(R<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>]<sub>m</sub>ZR<sub>6</sub>;
- R<sub>4</sub> is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle;  
wherein each of the above groups R<sub>4</sub> may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mon a or dialkylamino, nitro, and cyano;
- R<sub>5</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;
- R<sub>6</sub> is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;
- Y and X are independently carbon or nitrogen;
- m and n are independently 0 or 1;
- p is 0 or an integer from 1 to 4;
- q is 1 or 2;
- Z is a bond, O, NH or S;

to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

申請日期: 91. 4. 30  
申請案號: 91108900

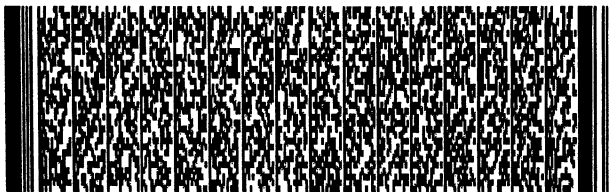
IPC分類  
A61K 31/4353, 31/437

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

070 49/66, 491/6, 487/66  
A61P 29/00

一、發明名稱	中文	三環嘧啶類化合物
	英文	Tricyclic pyrimidines compound
二、發明人 (共4人)	姓名 (中文)	1. 法畢歐
	姓名 (英文)	1. Romano DI FABIO
	國籍 (中英文)	1. 義大利 IT
	住居所 (中文)	1. 義大利威洛納市艾雷森路2號 (GlaxoSmithKline S. p. A., Via Alessandro Fleming 2, 37100 Verona, Italy)
	住居所 (英文)	1.
三、申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Glaxo Group Limited
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, UK) (本地地址與前向貴局申請者不同)
	住居所 (營業所) (英文)	1.
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. David Roberts

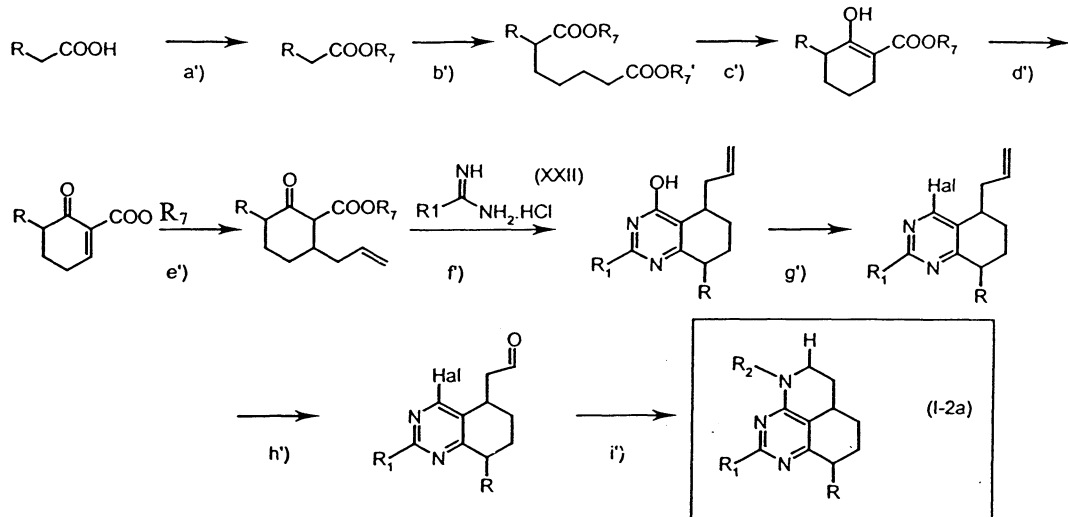


## 五、發明說明 (

 修正  
 93. 9. 17 補充

為氫係相等於式(I-2a)化合物，可根據圖示 3 製備

圖示 3



其中，Hal，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>7</sub>，R<sub>b</sub> 係定義如前，且較佳者為 R<sub>7</sub> 為甲基，Hal 為氯，R<sub>b</sub> 為 t-BuPh<sub>2</sub>Si 衍生物，OLa 為甲烷磺醯基，且

步驟 a' 為於尋常條件下(例如 R<sub>7</sub>OH，酸催化劑，回流)之酯化反應；

步驟 b' 為與適當烷基化劑(例如，5-碘戊酸甲酯於 LiHMDS)之烷基化反應；

步驟 c' 為於鹼性條件下之分子內環化反應(亦即 MeONa，回流之甲苯)；

步驟 d' 為苯基硒化反應，接著為與 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 之氧化反應且隨即為消除反應；

步驟 e' 為用一適當矽烷之 1,4-羰基加成反應，例如

修正  
93. 9. 17 補充

## 五、發明說明 (38)

均質技術來進行。該配合基係結合至表現 CRF 受體之重組體膜製劑，其繼而結合至小麥胚凝集素包埋之 SPA 珠粒上。於實驗部分將會揭示詳細的實驗。

關於 CRF 受體結合之親合力，本發明之 CRF 受體拮抗劑具有一小於 10 微莫耳之  $K_i$  值。於本發明之較佳具體例中，CRF 受體拮抗劑之  $K_i$  值小於 10 微莫耳。

於一較佳之具體例中， $K_i$  值係小於 1 微莫耳且更佳者為小於 0.1 微莫耳。如於下文中所詳列者，本發明之代表性化合物之  $K_i$  值係藉實例 5 中敘述之方法分析。

具有小於 1 微莫耳之  $K_i$  值的較佳化合物為化合物號碼 3-1-3 及 3-1-10 者。具有小於 0.1 微莫耳之  $K_i$  值的較佳化合物為化合物號碼 1-1-1，1-1-4，1-1-5，2-1-1，3-1-5，及 3-1-6 者。

本發明化合物有用於中樞神經系統之涉及 CRF 受體之疾病的治療。特別是用於大憂鬱疾病之治療或預防，包括雙極性憂鬱，單極性憂鬱，伴隨或不伴隨精神病症狀之單獨或反復大憂鬱發作，緊張性特徵，憂鬱特徵，非典型之特徵或產後發作，焦慮症之治療及恐慌疾病之治療。包含在大憂鬱疾病一詞中之其他情緒疾病包括伴隨有早期或晚期發作以及伴隨或不伴隨非典型特徵之心情惡性劣障礙，神經性憂鬱，後外傷性之壓力疾病及社會恐懼症；伴隨有早期或晚期發作，伴隨有憂鬱情緒之阿爾莫茲海氏型之癡獸，伴隨有憂鬱情緒之血管性癡獸；藉由酒精，安非他

年	月	日	修正
93	9	17	補充

## 五、發明說明 (55)

IR (潤滑油,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732。

MS (m/z): 710 $[\text{MH}]^+$ , 3Cl, 732 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 610 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 。

中間體 14

{5-[1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-3-羥基丙基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-4-基}-(2,4-二氯苯基)-胺基甲酸第三丁酯

於  $-78^\circ\text{C}$  時，將一含有 中間體 13 (108 毫克) 於 3 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (9:1) 之溶液冷卻。將  $\text{O}_3$  於用磁力攪拌時以氣泡加入溶液中。然後將  $\text{NaBH}_4$  (23.1 毫克) 於低溫之  $\text{N}_2$  氣壓下加入。將反應混合物於室溫攪拌 3 小時。然後將之用水驟冷並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 毫升) 萃取。將合併之有機萃出物用飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  清洗一次並於無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥。將固體過濾，將溶劑蒸發並將該粗黃色油藉快速色層分離法 (矽膠,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9:1) 予以純化得到一呈無色油之標的化合物 (59 毫克)。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$   $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  7.65(d, 1H), 7.48-7.34(m, 5H+5H), 7.28(d, 1H), 7.12(bd, 1H), 5.51(m, 1H), 4.18 (t, 1H), 4.02(bt, 1H), 3.82(bm, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29(bm, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.84(bm, 1H), 1.35(s, 9H), 0.89 (s, 9H)。

IR (膜片,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1733。

MS (m/z): 714 $[\text{MH}]^+$ , 3Cl, 736 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 3Cl, 678 $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$ , 2Cl, 614  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 。

中間體 15

甲烷磺酸 3-{4-[第三丁氧羰基-(2,4-二氯苯基)-胺基]-6-氯-2-甲基-嘓啶-5-基}-4-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-丁酯

年	月	日	修正
93	9	17	補充

## 五、發明說明 (84)

八氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-2)

將一含有中間體 19(10.0 毫克)於純 2-乙基-正丁胺(100 微升)之溶液於 120°C 之密封管中攪拌 7 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並直接藉快速色層分離法(矽膠, 甲苯/EtOAc 95:5)予以純化得到一呈蒼黃色油之標的化合物(1.9 毫克)。

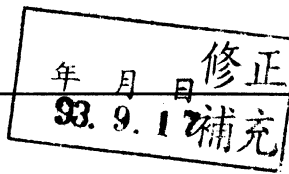
5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-3)

將一含有中間體 19(16.5 毫克)於純 2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙胺(52.6 毫克)之溶液於 150°C(螺絲帽管瓶)攪拌 4 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並直接藉快速色層分離法(矽膠, 甲苯/EtOAc 6:4)予以純化得到一呈蒼黃色油之標的化合物(4.2 毫克)。

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-(2,4-雙-三氟甲基苯基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯(I-1-4)

將中間體 35(135 毫克, 0.27 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(0.5 毫升, 12eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 3 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋。將溶劑蒸發並將粗產物藉快速色層分離法(矽膠, cHex/EtOAc 9:1)予以純化得到一呈黃色固體之標的化合物(29.4 毫克, 0.06 毫莫耳, 23%)。

鏡像異構物之解析第一個鏡像異構物



## 五、發明說明 (87)

相同。

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯(I-1-5)

將一含有中間體 19(20 毫克，0.046 毫莫耳)於 4-胺基庚烷(100 微升)之溶液於 130°C(螺絲帽管瓶)加熱 18 小時。將胺蒸發並將殘質直接藉快速色層分離法(矽膠，甲苯/EtOAc 9:1→8:2)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(7 毫克，0.017 毫莫耳，36%)。

鏡像異構物之解析第一個鏡像異構物

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯

將中間體 48(120 毫克，0.276 毫莫耳)及 4-胺基庚烷(0.412 毫升，10eq)於 130°C(螺絲帽管瓶)攪拌 18 小時。然後將之用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 毫升)稀釋並將溶劑蒸發。將產生的產物藉快速色層分離法(矽膠，cHex/EtOAc 9.5:0.5)予以純化得到一呈澄清油之標的化合物(62 毫克，53%，e.e.>99%)。

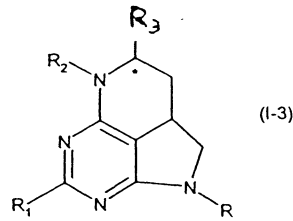
HPLC:分析

前管柱/防護管柱：	Rheodyne filter
管柱型式：	CHIRALPAK AD
管柱長度[公分]：	25
內部直徑[毫米]：	4.6

修正 年 月 日
93. 9. 17 補充

## 五、發明說明 (98)

表 3



化合物 號碼	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析數據
3-1-1	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.7 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.29 (m, 1H). MS (m/z): 375 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-2	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-3	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-4	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.56-7.30 (m, 3H), 4.25 (t, 1H), 3.68-3.40 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 0.95 (m, 8H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-5	2,4-二 氯苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.15 (m, 9H), 0.90 (m, 6H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-6	2,4-三氯 甲基苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (m, 1H),

## 六、申請專利範圍

專利申請案第 91108900 號

ROC Patent Appln.No.91108900

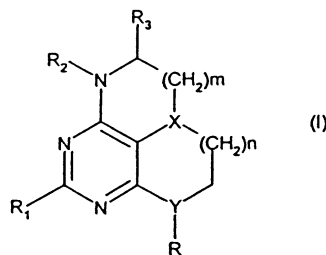
修正後無劃線之申請專利範圍中文本- 附件(二)

Amended Claims in Chinese - Encl. (II)

(民國 93 年 9 月 17 日送呈)

(Submitted on September 17, 2004)

1. 一種式(I)化合物，包括其立體異構物，前藥及製藥上可接受之鹽類或溶劑合物



其中

R 為苯基，其可被 1 至 4 個獨立選自鹵素及鹵素 C1-C3 烷基之基團所取代；

R<sub>1</sub> 為 C1-C3 烷基；

R<sub>2</sub> 為 C(H)<sub>n</sub>(R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>；

R<sub>3</sub> 為 [CH(R<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>]<sub>m</sub>ZR<sub>6</sub>；

R<sub>5</sub> 為氫；

R<sub>6</sub> 為 C1-C3 烷基；

Y 為碳或氮；

X 為碳；

m 及 n 各自獨立為 0 或 1；

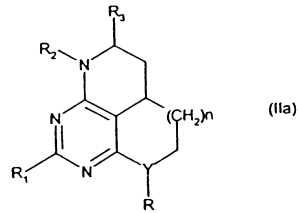
p 為 0 或由 1 至 4 之整數；

q 為 1 或 2；

Z 為一鍵或 O。

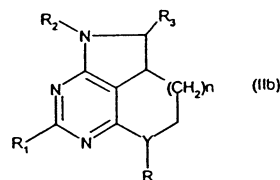
## 六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第 1 項之具式(IIa)的化合物，



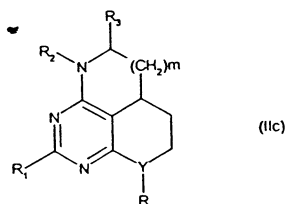
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，n 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之具式(IIb)的化合物，



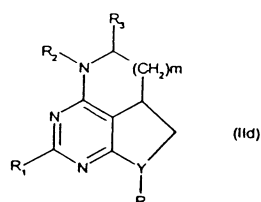
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，n 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之具式(IIc)的化合物，



其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，m 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

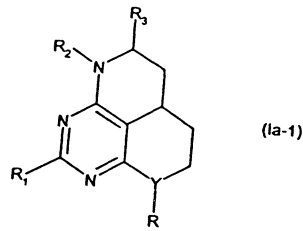
5. 如申請專利範圍第 1 項之具式(II d)的化合物，



## 六、申請專利範圍

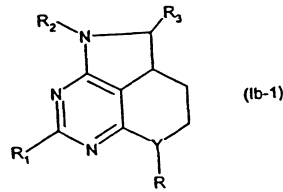
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，m 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

6. 如申請專利範圍第 4 項之具式(Ia-1)的化合物，



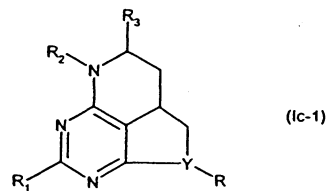
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

7. 如申請專利範圍第 4 項之具式(Ib-1)的化合物，



其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

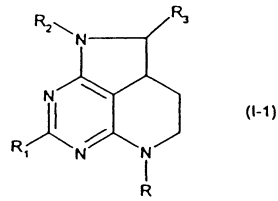
8. 如申請專利範圍第 5 項之具式(Ic-1)的化合物，



其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> 及 Y 係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

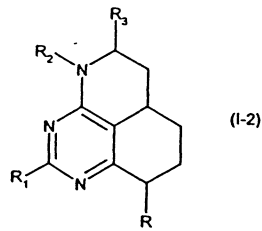
9. 如申請專利範圍第 7 項之具式(I-1)的化合物，

## 六、申請專利範圍



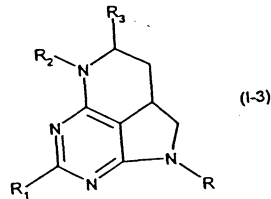
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

10. 如申請專利範圍第 6 項之具式(I-2)的化合物，



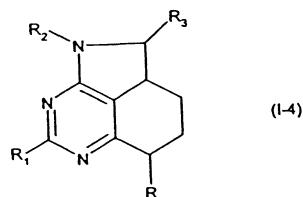
其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

11. 如申請專利範圍第 5 項之具式(I-3)的化合物，



其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>係定義如申請專利範圍第 1 項中者。

12. 如申請專利範圍第 7 項之具式(I-4)的化合物，



其中，R，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>係定義如申請專利範圍第 1 項中

## 六、申請專利範圍

者。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R_2$  及  $R_3$  不同時為氫。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，R 為選自下列之芳基：2,4-二氯苯基，2-氯-4-三氟甲基苯基，2-三氟甲基-4-氯苯基及 2,4-三氟甲基苯基。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包含下列者：

5-(2,4-二氯苯基)-1-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a(S),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

7-甲基-1-(1-丙基丁基)-5-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a(R),3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-

## 六、申請專利範圍

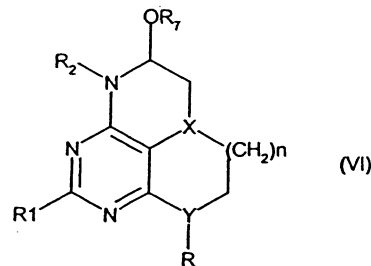
- (S),3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 5-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1-(1-丙基丁基)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-八氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氫雜苯醛烯(phenalene)(異構物 1)及 9-(2,4-二氯苯基)-4-(1-乙基丙基)-2-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1,3,4-三氫雜苯醛烯(異構物 2)；  
 5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 1-(2,4-二氯苯基)-5-(1-乙基丙基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-乙基丁基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 7-甲基-5-(1-丙基丁基)-1-[4-(1,1,2-三氟乙基)-2-三氟甲基苯基]-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；  
 4-丁基-5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氫雜萘烯；

## 六、申請專利範圍

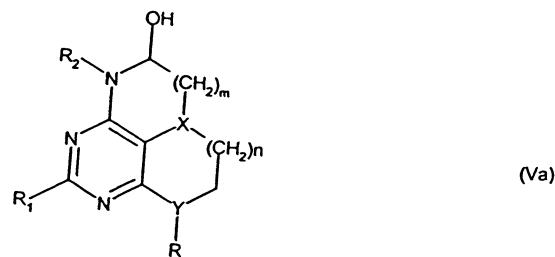
5-環丙基甲基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-4-丙氧基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯；及

4,5-二丁基-1-(2,4-二氯苯基)-7-甲基-1,2,2a,3,4,5-六氫-1,5,6,8-四氮雜萘烯。

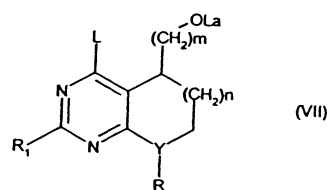
16. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其中， $R_3$  不為氫且  $m$  為 1，其包括將式(VI)化合物，其中， $R_7$  為 C1-C4 線形或分支烷基，



與有機金屬化合物 GM 進行反應，其中，G 為定義如申請專利範圍第 1 項中之  $[CH(R_5)(CH_2)_p]_m ZR_6$ ，且 M 為一金屬；一種製備式(I)化合物之方式，其中  $R_3$  為氫，其包括將式(Va)化合物還原之反應，



或一種製備式(I)化合物之方式，其中 X 為碳，其包括將式(VII)化合物與胺  $R_2NH_2$ (IX)加熱之反應，



## 六、申請專利範圍

其中，

L 為一選自包含鹵素，及磺酸之反應性殘基的釋離基，且

La 代表一能夠使 OLa 成為一良好釋離基之適當的反應性基團。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療由 CRF(促皮質素釋放因子)所傳介之狀況。
18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療憂鬱及焦慮。
19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療 IBS(腸躁症)及 IBD(腸道發炎疾病)。
20. 一種治療由 CRF 所傳介之狀況的醫藥組成物，其包括一有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物為活性成分及一或多種生理上可接受之載體或賦形劑。
21. 一種治療憂鬱及焦慮的醫藥組成物，其包括一有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物為活性成分及一或多種生理上可接受之載體或賦形劑。
22. 一種治療 IBS(腸躁症)及 IBD(腸道發炎疾病)的醫藥組成物，其包括一有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物為活性成分及一或多種生理上可接受之載體或賦形劑。