

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權美國 1998 年 12 月 17 日 60/112,591 ☒有 ☐無主張優先權美國 1999 年 8 月 16 日 60/149,073 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

未經控制之細胞增殖，係為癌症之標記。癌性腫瘤細胞對於直接或間接調節細胞分裂循環之基因，典型上具有某種形式之傷害。

環素依賴性激酶(CDK)為對於細胞循環控制具重要性之酶。參閱，例如 Coleman 等人，"環素依賴性激酶之化學抑制劑"，醫藥化學之年度報告，第 32 卷，1997，第 171-179 頁。此等酶係調節細胞循環不同相間之轉變，譬如從 G₁ 相進展至 S 相(活性 DNA 合成週期)，或從 G₂ 相進展至 M 相，其中係發生活性有絲分裂與細胞分裂。參閱，例如關於此項主題而出現在 Science，第 274 卷，1996 年 12 月 6 日，第 1643-1677 頁中之論文。

CDK 係由催化性 CDK 亞單位及調節性環素亞單位所組成。此環素亞單位為 CDK 活性之主要調節劑，其中各 CDK 係與環素之特定子集交互作用：例如，環素 A (CDK1, CDK2)。不同激酶 / 環素對，係經過細胞循環之特定階段調節其進展。參閱，例如 Coleman (如前文出處)。

於細胞循環控制系統上之迷亂，係與癌細胞之未經控制生長有關聯。參閱，例如 Kamb，"細胞循環調節劑與癌症"，遺傳學趨勢，第 11 卷，1995，第 136-140 頁；及 Coleman (如前文出處)。此外，在 CDK 之表現中或在基因編碼之 CDK 或其調節劑中之改變，已在許多腫瘤中發現。參閱，例如 Webster，"以細胞循環為標的之治療可能性"，Exp. Opin. Invest. Drugs，第 7 卷，第 865-887 頁 (1998)，及其中引述之參考資料。因此，有廣泛的文獻本文確認抑制 CDK 之化合物作為抗增殖治療劑之用途。參閱，例如頒予 Xiong 等人之美國專利 5,621,082；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (2)

EP 0 666 270 A2 ; WO 97/16447 ; 及在 Coleman (如前文出處) 中引述之參考資料，特別是參考資料編號 10。因此，一般期望確認 CDK 激酶活性之化學抑制劑。

特別期望確認可容易地合成且有效抑制一或多種 CDK 或 CDK / 環素複合物，以治療一或多種腫瘤類型之小分子化合物。

被斷言可經過酪胺酸激酶抑制作用以使用於調節異常細胞增殖之吡啶啉酮 (亦稱為氧化吡啶) 化合物，係揭示於 WO 96/40116, WO 98/07695, WO 95/01349, WO 96/32380, WO 96/22976, WO 96/16964 (酪胺酸激酶抑制劑)，及 WO 98/50356 (2-吡啶啉酮衍生物，作為蛋白質激酶活性之調節劑) 中。亦已描述氧化吡啶衍生物之各種其他治療用途：5,206,261 (大腦功能之改善)；WO 92/07830 (肽拮抗劑)；EP 580 502 A1 (抗氧化劑)。

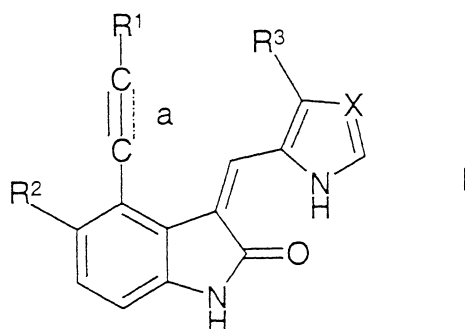
仍持續需要易於合成之小分子化合物，用於治療一或多種腫瘤類型，特別是經過 CDK 之調節。因此，本發明之一項目的係為提供此種化合物，及含有此種化合物之組合物。

本發明係針對新穎 4-烯基-與 4-炔基氧化吡啶，其會抑制環素依賴性激酶 (CDK)，特別是 CDK2。此等化合物及其藥學上可接受之鹽，以及該化合物之前體藥物，係為抗增殖劑，可用於治療或控制細胞增殖性病徵，特別是癌症。本發明亦針對含有此種化合物之醫藥組合物，及此等化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療及 / 或防止癌症。

五、發明說明 (3)

，特別是治療或控制固體腫瘤。本發明化合物特別可用於治療或控制乳房與結腸腫瘤。本發明亦針對可用於製備上述抗增殖劑之中間物。

本發明化合物係為具有下式之4-烯基-與4-炔基氧化吲哚：



及式I化合物之前體藥物與具醫藥活性之新陳代謝產物，以及前述化合物之藥學上可接受鹽，其中：

R^1 為氫、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、低碳烷基(視情況被一或多個 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、環烷基、雜環、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、鹵素及 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 取代)、環烷基(視情況被一或多個 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低碳烷基、雜環、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、鹵素及 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 取代)、雜環(視情況被一或多個 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低碳烷基、環烷基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、鹵素及 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 取代)；

R^2 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、全氟烷基、低碳烷基或被 $-\text{OR}^8$ 及/或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 取代之低碳烷基；

R^3 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、鹵素、 $-\text{CN}$ 、

五、發明說明 (4)

-NR⁶R⁷、全氟烷基、低碳烷基或被 -OR⁸及 / 或 -NR⁶R⁷取代之低碳烷基；

R⁴為氫、低碳烷基(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、環烷基、雜環、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)、環烷基(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、低碳烷基、雜環、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)或雜環(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、低碳烷基、環烷基、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)；

R⁵為氫、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、低碳烷基，或被一或多個 -OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-N(COR⁹)R¹⁰、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰及 -COOR⁹取代之低碳烷基；

R⁶與 R⁷各獨立為氫、-COR⁸、-COOR⁸、-CONR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁸R⁹、低碳烷基(視情況被一或多個 -OR⁵、-NR⁸R⁹、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁸R⁹取代)、環烷基(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、低碳烷基、雜環、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)、雜環(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、低碳烷基、環烷基、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)、芳基(視情況被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、低碳烷基、雜環、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)或雜芳基(視情況可被一或多個 -OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、低碳烷基、雜環、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸及 -SO₂NR⁸R⁹取代)；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (5)

R^6 與 R^7 各獨立為環烷基(視情況被一或多個 $-OR^5$ 、 $-COOR^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、低碳烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^8$ 及 $-SO_2NR^8R^9$ 取代)、雜環(視情況被一或多個 $-OR^5$ 、 $-COOR^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、低碳烷基、環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^8$ 及 $-SO_2NR^8R^9$ 取代)、芳基(視情況被一或多個 $-OR^5$ 、 $-COOR^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、低碳烷基、環烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^8$ 及 $-SO_2NR^8R^9$ 取代)或雜芳基(視情況可被一或多個 $-OR^5$ 、 $-COOR^8$ 、 $-COR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、低碳烷基、環烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^8$ 及 $-SO_2NR^8R^9$ 取代);或者, $-NR^6R^7$ 形成具有3至7個原子之環,該環視情況包含一或多個其他雜原子,且視情況被一或多個低碳烷基、 $-OR^5$ 、 $-COR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 及 $-NR^5R^9$ 取代;

R^8 為氫、低碳烷基(視情況被一或多個環烷基、雜環、芳基、雜芳基、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 及 $-N(COR^9)R^{10}$ 取代)、芳基(視情況被一或多個 $-OR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、低碳烷基、環烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^9$ 及 $-SO_2NR^{10}R^9$ 取代)、雜芳基(視情況被一或多個 $-OR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、低碳烷基、環烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^9$ 及 $-SO_2NR^{10}R^9$ 取代)、環烷基(視情況被一或多個 $-OR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、低碳烷基、雜環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^9$ 及 $-SO_2NR^{10}R^9$ 取代)或雜環(視情況被一或多個 $-OR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、低碳烷基、環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^9$ 及 $-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

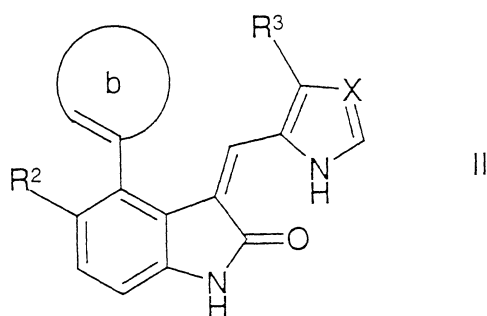
五、發明說明 (6)

SO₂NR¹⁰R⁹取代)；

R⁹與R¹⁰係獨立為氫或低碳烷基；

X為=N-、=C(R⁵)-或=C(COOR⁸)-；及a為一個選用鍵結。

本發明亦針對下式化合物：



其中R²、R³及X均具有如上文關於式I所提供之相同意義，及其中

b為環烷基(視情況被一或多個-OR⁵、-NR⁶R⁷、低碳烷基、雜環、-COR⁴、-COOR⁴、-CONR⁶R⁷、-CN、-NO₂、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁶R⁷及鹵素取代)；或

b為雜環(視情況被一或多個-OR⁵、-NR⁶R⁷、低碳烷基、環烷基、-COR⁴、-COOR⁴、-CONR⁶R⁷、-CN、-NO₂、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁶R⁷及鹵素取代)。

本發明係進一步針對醫藥組合物，其包含藥學上有效量之任何一或多種上述化合物，及藥學上可接受之載劑或賦形劑。

本發明亦針對一種治療固體腫瘤，特別是乳房或結腸腫瘤之方法，其方式是對需要此種治療之人類病患投予有效量之式I或II化合物、其鹽及/或前體藥物。

五、發明說明(7)

於本文中使用时，下述術語係具有下述定義。

"芳基"意謂具有5至10個原子且包含1或2個環之芳族基團。芳基之實例包括苯基與1-或2-萘基。

"環烷基"意謂含有3至8個原子之非芳族、部份或完全飽和之環狀脂族烴基。環烷基之實例包括環丙基、環戊基及環己基。

"有效量"意謂至少一種式I或式II化合物，或其藥學上可接受之鹽、前體藥物或新陳代謝產物，顯著地抑制人類腫瘤細胞，包括人類腫瘤細胞系之增殖及/或防止分化之量。

"鹵素"意謂氟、氯、溴或碘。

"雜芳基"為具有5至10個原子，1或2個環及含有一或多個雜原子之芳族基團。雜芳基之實例為2-、3-或4-吡啶基，四唑基，呋二唑基，吡嗪基，喹啉基，吡咯基及咪唑基。

"雜原子"意謂選自N、O及S之原子。

"雜環"意謂3-至10-員非芳族、部份或完全飽和之烴基，譬如四氫喹啉基，其含有一或兩個環，及至少一個雜原子。

"IC₅₀"係指抑制50%特定度量活性所需要之特定4-烯基或4-炔基氧化吡啶之濃度。IC₅₀可按特別是在下文實例130中所述進行度量。

"低碳烷基"表示直鏈或分枝狀飽和脂族烴基，具有1至6個，較佳為1至4個碳原子。典型低碳烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、2-丁基、戊基、己基等。

"藥學上可接受之鹽"係指習用酸加成鹽或鹼加成鹽，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (8)

係保持式I或式II化合物之生物有效性與性質，且製自適當無毒性有機或無機酸，或有機或無機鹼。酸加成鹽實例包括衍生自無機酸者，譬如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸，及衍生自有機酸者，譬如對-甲苯磺酸、柳酸、甲烷磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸等。鹼加成鹽之實例，包括衍生自銨、鉀、鈉及四級銨之氫氧化物者，例如氫氧化四甲基銨。

"藥學上可接受"，譬如藥學上可接受之載劑、賦形劑、前體藥物等，係意謂藥理學上可接受，且對於服用該特定化合物之病患實質上無毒性。

"具醫藥活性之新陳代謝產物"係意謂藥學上可接受且有效之式I或式II化合物之新陳代謝產物。

"前體藥物"係指一種化合物，其可在生理學條件下或藉溶劑分解而轉化成任何式I或式II化合物，或轉化成式I或式II化合物之藥學上可接受之鹽。前體藥物在投予病患時可以是不活性的，但於活體內轉化成活性式I或式II化合物。

"經取代"，例如在經取代之烷基中時，係意謂取代作用可發生在一或多個位置上，而除非另有指出，否則在各取代位置處之取代基，係獨立選自所指定之選擇。

在式I化合物之一個較佳具體實施例中， R^1 為 $-\text{COR}^4$ 、低碳烷基(視情況被一或多個 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、環烷基及雜環取代)、環烷基(視情況被一或多個 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、低碳烷基、雜環取代)或雜環(視情況被一或多個 $-\text{OR}^4$ 、-

五、發明說明 (9)

NR^6R^7 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、低碳烷基及環烷基取代)。

尤佳基團 R^1 為低碳烷基，被一或多個以下基團取代，羥基、羧基、低碳烷氧羰基、胺甲鹽基、胺基、低碳烷胺基、二低碳烷胺基、苯基-低碳烷胺基、低碳烷氧羰基胺基、羥基-低碳烷胺基、低碳烷鹽基胺基、胺甲鹽基氧基、低碳烷基胺甲鹽基氧基、脲基、嗎福啉基、六氫吡啶基、羥基四氫吡咯基、低碳烷基磺鹽基胺基及低碳烷基-苯磺鹽基胺基。其他尤佳基團 R^1 為羥基環烷基、羥基-四氫吡喃基、四氫吡咯基、羥基四氫吡咯基或羥基六氫吡啶基。

在式 I 化合物之另一個較佳具體實施例中， R^2 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、鹵素、全氟烷基、低碳烷基，或被 $-\text{OR}^8$ 及 / 或 NR^6R^7 取代之低碳烷基；

在式 I 化合物之另一個較佳具體實施例中， R^3 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、低碳烷基，或被 $-\text{OR}^8$ 及 / 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 取代之低碳烷基。

在式 I 化合物之另一個較佳具體實施例中， R^4 為氫、低碳烷基，或被 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{COR}^8$ 及 / 或 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 取代之低碳烷基。

在式 I 化合物之另一個較佳具體實施例中， R^5 為氫、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 或低碳烷基。

在式 I 化合物之另一個較佳具體實施例中， R^5 與 R^7 各獨立為氫、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、低碳烷基，或被 OR^5 及 / 或 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 取代之低碳烷基；或者， $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 形成具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (10)

有3至7個原子之環，該環視情況包含一或多個其他雜原子，且視情況被包括一或多個-OR⁵與-NR⁵R⁹之基團取代。

在式I化合物之另一個較佳具體實施例中，R⁸為氫、低碳烷基，或被芳基、雜芳基、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰及 / 或 -N(COR⁹)R¹⁰取代之低碳烷基。

在式I化合物之另一個較佳具體實施例中，X為=CR⁵-或=N-，及"a"為一個鍵結。

下列為較佳式I化合物之實例：

(Z)-1,3-二氫-4-(6-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(A),

(Z)-1,3-二氫-4-(5-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(B),

(Z)-1,3-二氫-4-(4-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(C),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(D),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(L),

(Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(M),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(N),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3,5-二甲基-3-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(O),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (11)

(R)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(P),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(Q),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(R),

(Z)-1,3-二氫-4-[3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(S),

(S)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(U),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(Y), 及

(Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(AA)。

下列為其他較佳式I化合物之實例：

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸甲酯(E),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(F),

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸(G),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(H),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-

五、發明說明 (12)

吡啶-4-基]-4-戊炔酸鈉鹽(I),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔醯胺(J),

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔醯胺(K),

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸二甲基酯(V), 及

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸(W)。

下列為其他較佳式I化合物之實例：

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(Z),

(Z)-5-胺基-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(BB),

(Z)-N-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙醯胺(CC), 及

(Z)-N-[2,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶羧醯胺(DD)。

下列為其他較佳式I化合物之實例：

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(EE),

(Z)-5-[5-胺基-2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(FF),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (13)

噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(GG), 及

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(HH)。

下列為其他較佳式I化合物之實例：

(Z)-4-(3-胺基-1-丙炔基)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(II),

(Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(JJ),

(Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-苯基甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(KK),

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺甲羧酸甲酯(LL),

(Z)-胺甲羧酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(MM), 及

(Z)-N-甲胺甲羧酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(NN)。

下列為其他較佳式I化合物之實例：

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(OO),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(PP),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(QQ),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (14)

唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RR),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(TT),

(Z)-1,3-二氫-4-[3-(N,N-二甲胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UU),

(Z)-4-[3-胺基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(VV),

(Z)-胺基甲酸 3-[2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-氟基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(WW),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(4-嗎福啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(XX),

(Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺基甲酸甲酯(YY),

(Z)-[3-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]脲(ZZ),

消旋-(Z)-2-(乙醯胺基)-5-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯(AAA),

(Z)-4-[3-(N,N-二乙胺基)-1-丙炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(BBB),

(Z)-4-[3-胺基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(CCC),

(Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]胺基甲酸甲酯(DDD),

N-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-(5-甲基-3H-咪唑-4-基-亞甲基)-2-酮基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-乙醯胺(EEE), 及

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(1-六氫吡啶基)-1-丙炔基-2H-吡啶-2-酮(FFF)。

下列為根據本發明之其他較佳化合物之實例：

3-[2,3-二氫-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯(GGG),

3-[2,3-二氫(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯(HHH),

1,3-二氫-4-(3-羥基-丙基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮(III),

1,3-二氫-4-(4-羥基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮(JJJ),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(KKK),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(LLL),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(MMM),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(NNN),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(OOO),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(PPP),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(QQQ),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RRR),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SSS),

(Z)-5-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(TTT),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(1-羥基-環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UUU),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(VVV),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(WWW),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(XXX),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(YYY),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫呋喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(ZZZ),

(Z)-1,3-二氫-4-[(4-羥基-四氫呋喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(AAAA),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(BBBB),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(CCCC),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(DDDD),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(EEEE),

(R)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(FFFF),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(GGGG),

(S)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(HHHH),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(III),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(JJJJ),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(KKKK),

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(LLLL),

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(MMMM),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(NNNN),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(OOOO),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(PPPP),

(Z)-4-[(3R,4R)-3-胺基-4-羥基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(QQQQ),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4S)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RRRR),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[4-羥基-3-甲胺基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SSSS),

(Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(TTTT),

(Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UUUU),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(VVVV),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-乙胺基-1-丙炔基)-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(WWWW),

(S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(XXXX),

(S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(YYYY),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(ZZZZ),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (19)

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (AAAAA),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3-乙胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (BBBBB),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (CCCCC),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-甲胺基-4-羥基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD),

(Z)-5-[[4-(3-乙胺基-丙-1-炔基)-5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (EEEE),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFFF),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (GGGGG),

(Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺 (HHHHH),

(Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲磺醯胺 (IIII),

(S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (JJJJ),

(S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (KKKKK),

(Z)-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)

基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLLL),

(R)-(Z)-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMMMM),

(Z)-1,3-二氫-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNNN),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (OOOOO),

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (PPPPP),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (QQQQQ),

(R)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (RRRRR),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (SSSSS), 及

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (TTTTT)。

於本文中所揭示及被上文諸式所涵蓋之化合物，可顯示互變異構現象或結構異構現象。本發明意欲涵蓋此等化合物之任何互變異構或結構異構形式，或此等形式之混合物，且不限於在上文畫出之化學式內所使用之任一種互變異構或結構異構形式。

根據本發明化合物之合成

本發明化合物可藉此項技藝中已知之方法製備。用以合

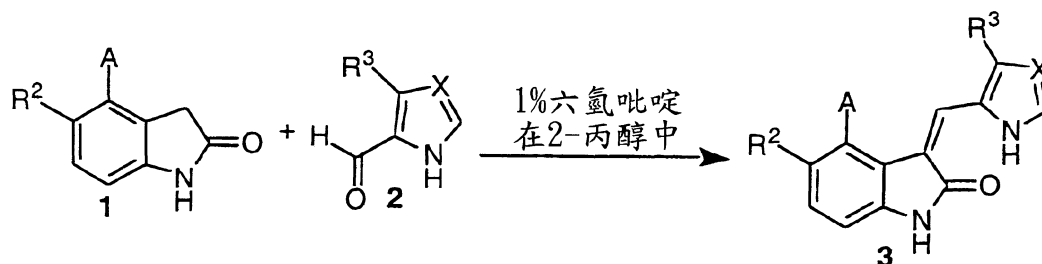
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (21)

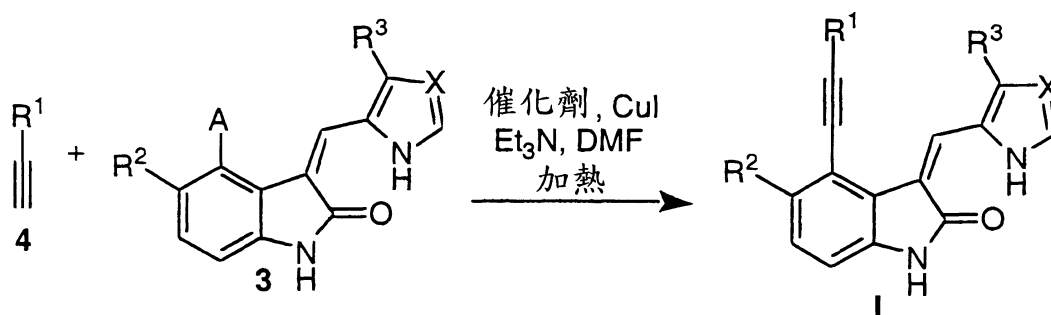
成此等化合物之適當方法，係提供於實例中。一般而言，此等化合物可根據下述合成圖式製備：

一般步驟 1



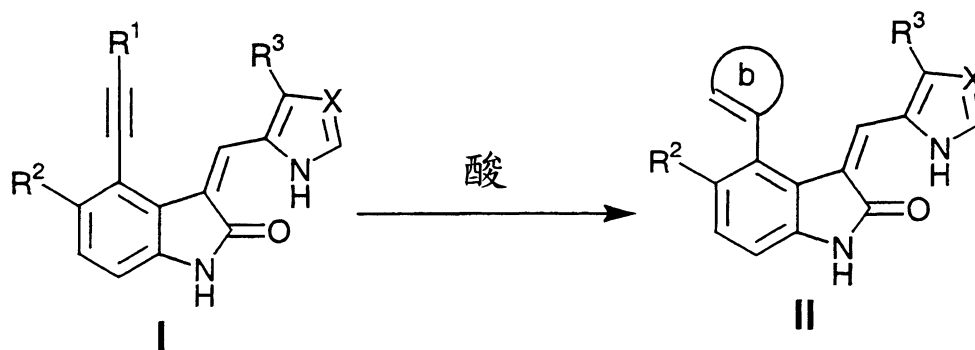
其中 A = Br 或 I, X = N 或 C

一般步驟 2



其中 A = Br 或 I, X = N 或 C

一般步驟 3



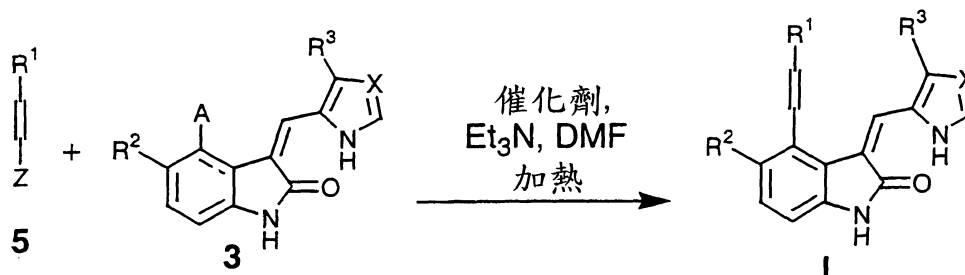
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

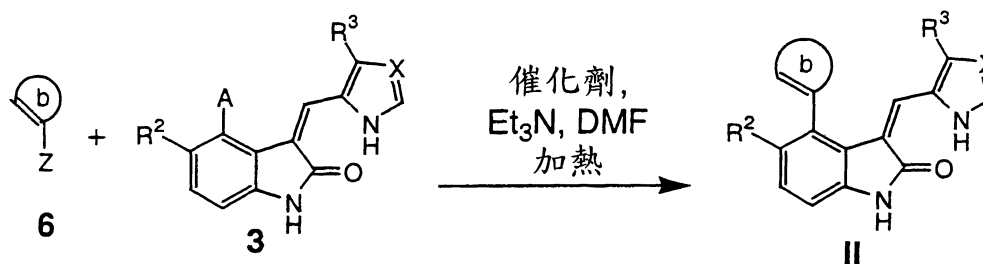
五、發明說明 (22)

一般步驟 4



其中 A = Br 或 I, X = N 或 C, Z = H, B(OR⁹)₂, 或 SnBu₃

一般步驟 4b



其中 A = Br 或 I, X = N 或 C, Z = H, B(OR⁹)₂, 或 SnBu₃

化合物 1, 2, 4, 5 及 6 可得自商業來源，或藉此項技藝中已知之方法合成。

組合物 / 配方

在一替代具體實施例中，本發明係針對醫藥組合物，其包含至少一種式 I 或式 II 化合物或其前體藥物，或式 I 或式 II 化合物或此種化合物之前體藥物之藥學上可接受之鹽。

此等醫藥組合物可以口服方式投藥，例如呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬或軟明膠膠囊、溶液、乳化液或懸浮液之形式。其亦可以直腸方式投藥，例如呈栓劑形式，或以非經腸方式投藥，例如呈注射溶液形式。

包含式 I 或式 II 化合物，此種化合物之前體藥物或其鹽之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (23)

本發明醫藥組合物，可以此項技藝中已知之方式製成，例如利用習用混合、包膠、溶解、粒化、乳化、捕獲、糖衣錠製造或凍乾方法。此等醫藥製劑可以治療上脘性之無機或有機載劑調配。乳糖，玉米澱粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其鹽，可作為片劑、塗層片劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之載劑使用。軟明膠膠囊之適當載劑，包括植物油、蠟類及脂肪。依活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況中，通常不需要載劑。用以製造溶液與糖漿之適當載劑為水、多元醇、蔗糖、轉化糖及葡萄糖。注射用之適當載劑為水、醇類、多元醇、甘油、植物油、磷脂及界面活性劑。栓劑之適當載劑為天然或硬化油類、蠟類、脂肪及半液體多元醇。

此等醫藥製劑亦可含有保存劑、促溶劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、矯味劑、用以改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、塗覆劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療上有價值之物質，包括式I或II以外之其他活性成份。

劑量

如上述，本發明之化合物可用於治療或控制細胞增殖性病症，特別是腫瘤學病症。此等化合物及含有該化合物之配方，特別可用於治療或控制固體腫瘤，例如乳房與結腸腫瘤。

治療上有效量之根據本發明化合物，係意謂有效防止、減輕或改善疾病徵候或延長被治療病患生存之化合物量。治療上有效量之測定，係在此項技藝之技術範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (24)

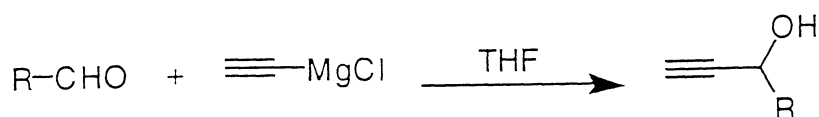
根據本發明化合物之治療上有效量或劑量，可在寬廣範圍內改變，且將於各特定情況中，對個別需求作調整。一般而言，在對體重約70公斤之成人進行口服或非經腸投藥之情況中，日服劑量約10毫克至約10,000毫克，較佳為約200毫克至約1,000毫克，應為適當的，惟當有需要時，此上限可以超過。此日服劑量可以單一劑量或在分離劑量中投藥，或對非經腸投藥而言，其可以連續灌注給予。

實例

本發明之化合物可根據已知技術合成，例如上文提供之一般圖式。下述實例係說明用以合成本發明化合物之較佳方法，及其配方。

實例1：一般合成步驟及起始物質

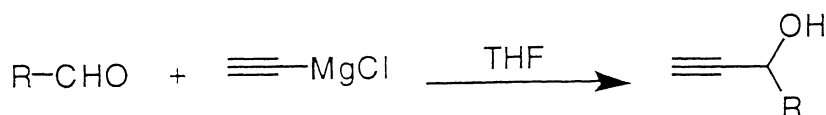
方法A：經由 **Grignard** 加成至醛類，製備 1-烷基-2-丙炔-1-醇



將適當醛(4.0毫莫耳)在30毫升無水四氫呋喃中之溶液，於氬氣下，以冰浴冷卻至0°C。逐滴添加氯化乙炔基鎂(5毫莫耳，在THF中之0.5M溶液)，並將此溶液在0°C或室溫下攪拌1至3小時。藉由添加在水中之飽和氯化銨溶液(15毫升)使反應淬滅，並在真空中蒸發四氫呋喃。然後以醋酸乙酯萃取(3 x 30毫升)殘留物，並將合併之有機萃液以硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮而產生所要之炔丙醇，將其使用於偶合反應中，無需進一步純化。

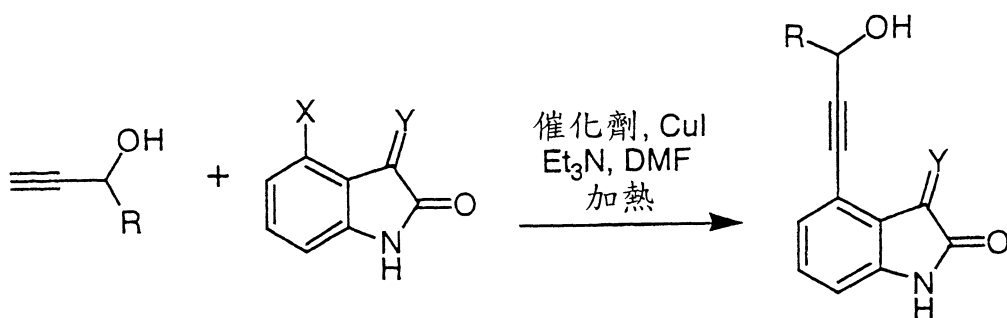
五、發明說明 (25)

方法 B：經由 Grignard 加成至醛類，製備 1-烷基-2-丙炔-1-醇



將適當醛(4.0 毫莫耳)在 30 毫升無水四氫呋喃中之溶液，於氫氣下，以冰浴冷卻至 0°C。逐滴添加氯化乙炔基鎂(10 毫莫耳，在 THF 中之 0.5 M 溶液)，並將此溶液在 0°C 或室溫下攪拌 1 至 3 小時。藉由添加在水中之飽和氯化銨溶液(15 毫升)使反應淬滅，並在真空中蒸發四氫呋喃。然後以醋酸乙酯萃取(3 x 30 毫升)殘留物，並將合併之有機萃液以硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮而產生所要之炔丙醇，將其使用於偶合反應中，無需進一步純化。

方法 C：經由鈀(0)-所媒介之偶合作用，製備 4-炔基氧化吲哚



(其中 X=I)

將適當 4-碘基氧化吲哚(4 毫莫耳)與適當炔烴(4.4 毫莫耳)在 3 毫升二甲基甲醯胺與 3 毫升三乙胺中之溶液，經由使氫氣起泡經過此溶液 15 分鐘，使其脫氣。此時，添加碘化銅(I)(16 毫克，0.1 毫莫耳)與鈀催化劑(0.04 毫莫耳)，並將此反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

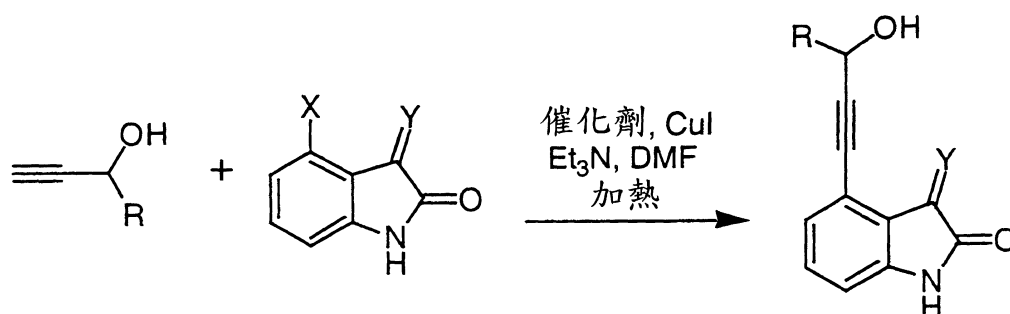
訂

線

五、發明說明 (26)

應於氫氣下，在 60 至 90°C 之間加熱 6 至 96 小時。於冷卻後，添加水 (20 毫升)，並濾出沉澱物及乾燥。經由急驟式管柱層析 (SiO_2 ，230-400 網目，以醋酸乙酯 / 己烷作為溶劑)，或使用逆相 HPLC (使用醚乙腈 / 水或乙腈 / 水 / 三氟醋酸作為溶劑)，使產物純化。

方法 D：經由鈀 (0)- 所媒介之偶合作用，製備 4- 炔基氧化吲哚



(其中 X=Br)

將適當 4- 溴基氧化吲哚 (4 毫莫耳) 與適當炔烴 (4.4 毫莫耳) 在 3 毫升二甲基甲醯胺與 3 毫升三乙胺中之溶液，經由使氫氣起泡經過此溶液 15 分鐘，使其脫氣。此時，添加碘化銅 (I) (16 毫克，0.1 毫莫耳) 與鈀催化劑 (0.04 毫莫耳)，並將此反應於氫氣下，在 60 至 90°C 之間加熱 6 至 96 小時。於冷卻後，添加水 (20 毫升)，並濾出沉澱物及乾燥。經由急驟式管柱層析 (SiO_2 ，230-400 網目，以醋酸乙酯 / 己烷作為溶劑)，或使用逆相 HPLC (使用醚乙腈 / 水或乙腈 / 水 / 三氟醋酸作為溶劑)，使產物純化。

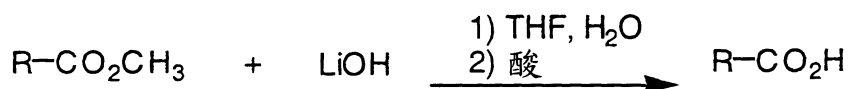
方法 E：自羧酸製備甲酯



五、發明說明 (27)

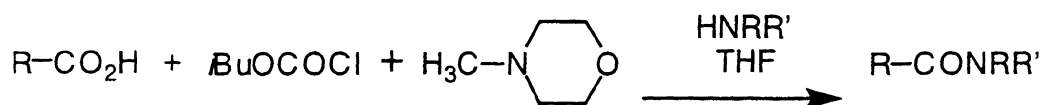
於適當羧酸(15.3毫莫耳)在乙醚(30毫升)中之溶液內，添加重氮甲烷溶液(20毫莫耳，0.47 M，在醚中)。將此反應於室溫下攪拌1小時，此時添加數滴醋酸。將此溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌(3 x 25 毫升)，並蒸發溶劑而產生所要之甲酯，將其使用而無需進一步純化。

方法 F：自甲酯製備羧酸



使適當甲酯(0.14毫莫耳)溶於2毫升四氫呋喃與2毫升水之混合物中。添加氫氧化鋰(2.8毫莫耳，20當量)，並將反應於室溫下攪拌1至24小時。蒸發四氫呋喃並添加10毫升水。水層以醋酸乙酯萃取(2 x 10 毫升)，然後以1 N 鹽酸，使水層酸化至 pH=2。水層以醋酸乙酯萃取(4 x 20 毫升)，並將合併之有機萃液以飽和氯化鈉溶液洗滌，然後以硫酸鎂乾燥。接著使醋酸乙酯蒸發，並使產物自乙醇再結晶。

方法 G：自羧酸製備羧醯胺



於氮氣下，使羧酸(5.1毫莫耳)溶於20毫升無水 THF 中，此時添加 N-甲基嗎福啉(7.6毫莫耳，0.84 毫升)，接著為氯甲酸異丁酯(7.6毫莫耳，0.99 毫升)。將此反應於室溫下攪拌30分鐘，然後使氮氣起泡通過反應混合物，歷經5分鐘，或添加適當胺。然後將反應於室溫下攪拌20分鐘至24小時，接著藉由添加水(10 毫升)使反應淬滅。然後使四氫呋喃蒸發，並將水層以醋酸乙酯萃取(3 x 30 毫升)，而得羧醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

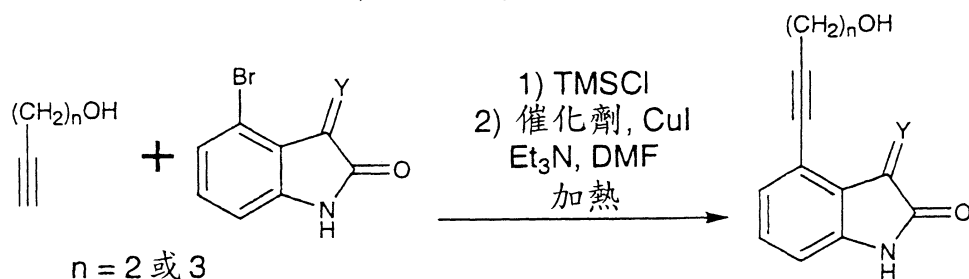
訂

線

五、發明說明 (28)

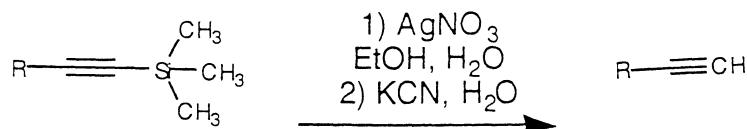
胺，為白色結晶性固體，使其進行偶合，無需進一步純化。

方法 I：(Z)-1,3-二氫-4-(4-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮與(Z)-1,3-二氫-4-(5-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮之製備



於適當炔醇(0.57毫莫耳)在N,N'-二甲基甲醯胺(20毫升)與三乙胺(10毫升)中之溶液內，在氫氣下，添加氯基三甲基矽烷(1.0毫莫耳)。將反應於室溫下攪拌1小時，於此段時間後，添加溴基氧化吡啶(0.38毫莫耳)，並經由使氫氣起泡經過此溶液15分鐘，使反應混合物脫氣。添加碘化銅(I)(0.038毫莫耳)與二氯雙(三苯膦)鉀(II)(0.019毫莫耳)，並將此反應於70°C下加熱12小時。然後添加鹽酸(1N，5毫升)，並將反應攪拌15分鐘。添加另外15毫升水，並濾出沉澱物及乾燥。經由急驟式管柱層析(SiO₂，230-400網目)，使用醋酸乙酯/己烷，使產物純化，而產生黃色粉末，使其自醋酸乙酯/己烷再結晶。

方法 K：三甲基矽烷基炔烴水解成炔烴



於適當三甲基矽烷基炔烴(4毫莫耳)在EtOH(80毫升)中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

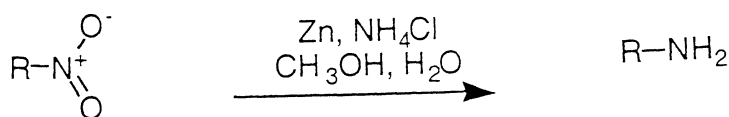
訂

線

五、發明說明 (29)

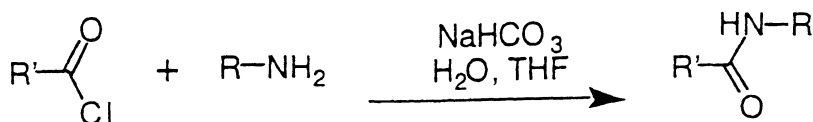
溶液內，若必要則於其中添加 THF 直到完全溶解為止，逐滴添加 AgNO_3 (1.46 克，8.59 毫莫耳) 在 EtOH (5 毫升) 與水 (15 毫升) 之溶液。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後以 KCN (2.71 克，41.6 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中之溶液處理。於再攪拌 20 分鐘後，將反應混合物以水 (100 毫升) 稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3 X 100 毫升)。使合併之 EtOAc 層乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下濃縮至乾燥，而得所要之產物。

方法 L：



於硝基化合物在 10% 水於甲醇中之溶液內，添加 Zn 粉與 NH_4Cl 。將混合物於回流下加熱 6 小時，然後經過 Celite® 過濾。使濾液在真空中濃縮。經由急驟式管柱層析 (SiO_2 ，230-400 網目，以醋酸乙酯 / 己烷作為溶劑) 或使用逆相 HPLC (使用醚乙腈 / 水或乙腈 / 水 / 三氟醋酸作為溶劑)，使產物純化。

方法 M：



於胺基化合物在 THF 與飽和 NaHCO_3 水溶液中之混合物內，逐滴添加氯化醯之 THF 溶液。將混合物在室溫下攪拌 1 至 10 天，然後以醋酸乙酯稀釋。分離液相，並將有機溶液以水洗滌，然後乾燥 (MgSO_4)。經由急驟式管柱層析 (SiO_2 ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

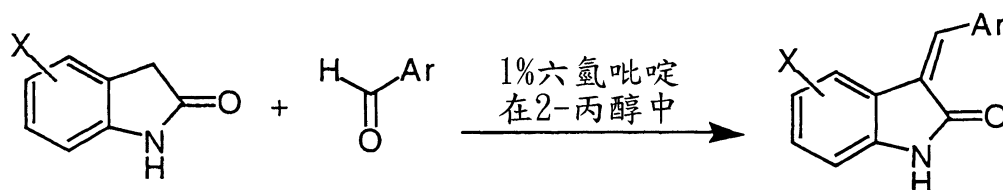
訂

線

五、發明說明 (30)

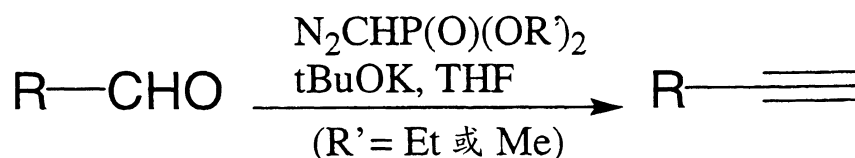
230-400 網目，以醋酸乙酯 / 己烷作為溶劑) 或使用逆相 HPLC (使用醚乙腈 / 水或乙腈 / 水 / 三氟醋酸作為溶劑)，使產物純化。

方法 N：經由與醛偶合，製備 3-芳基亞甲基取代之氧化吲哚



將適當氧化吲哚 (1 毫莫耳) 與過量醛 (1 至 2 毫莫耳) 在 2 毫升 1% 六氫吡啶於 2-丙醇中之溶液或懸浮液，在 60 至 90°C 之間加熱 1 至 24 小時。添加熱水 (2 毫升)。於冷卻時，將已結晶或沉澱之產物濾除，以 2-丙醇水溶液洗滌並乾燥。

方法 X：使醛轉化成炔煙之程序



於 -78°C 及氬氣下，在第三-丁醇鉀於 60 毫升 THF 中之漿液內，添加重氮基甲基膦酸二乙酯或重氮基甲基膦酸二甲酯。將欲被炔化之醛，以在小體積 THF 中之溶液，添加至此混合物中。將所形成之溶液攪拌 7 小時，然後倒入 Et₂O 與 H₂O 之混合物中。水層以 Et₂O 萃取，並將合併之有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。於矽膠管柱層析 (J. C. Gilbert 等人, J. Org. Chem. 1979, 44, 4997-4998 之程序) 後，獲得所要之炔煙產物。

重氮基甲基膦酸二乙酯，係根據 M. Regitz 等人, Liebigs Ann.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (31)

Chem. 1971, 748, 207-210 之程序製備。

重氮基甲基膦酸二甲酯，係根據 S. Ohira, Syn. Comm. 1989, 19, 561 之程序製備。

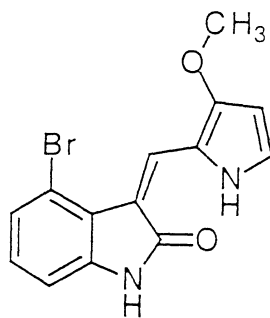
方法 Y：使 N-Boc 炔烴 N-烷基化之一般程序



於 N-Boc 炔烴在 THF 或 DMF 之溶液中，在 0°C 至室溫之間，添加 NaH，然後於激烈攪拌 2 至 60 分鐘後，於其中添加適當碘化烷。將混合物攪拌一小時至過夜，然後濃縮。接著，添加 CH₂Cl₂，並將所形成之漿液過濾。使濾液濃縮。或者，將反應混合物倒入氯化銨水溶液中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。在矽膠管柱層析後，分離所要之產物。

起始物質：

起始物質 1：(Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮



將 4-溴基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.47 毫莫耳) (參

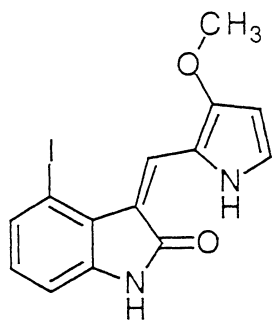
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (32)

閱 Kosuge 等人, Chem. Pharm. Bull. 33(4): 1414-1418 (1985)) 與過量 3-甲氧基-2-吡咯羧醛 (70.8 毫克, 0.57 毫莫耳)(參閱 Bellamy 等人, J. Chem. Research (S), 18-19 (1979) 與 Chem. Research (M) 0101-0116 (1979)) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (1 毫升) 中之混合物, 在 85°C 下加熱 2 小時。添加熱水 (1 毫升)。於冷卻時, 將已結晶之產物濾除, 以 2-丙醇水溶液洗滌, 並乾燥 (產量 0.13 克, 83%)。起始物質 2: (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮



將 1,3-二氫-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.51 克, 1.97 毫莫耳)(根據 T. Fukuyama 等人, J. Am. Chem. Soc. 118: 7426-7427 (1996) 製備) 與過量 3-甲氧基-2-吡咯羧醛 (0.30 克, 2.36 毫莫耳)(根據 F. Bellamy 等人, 如前文出處之方法製備) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (10 毫升) 中之混合物, 在 85°C 下加熱 4 小時。添加熱水 (10 毫升)。於冷卻時, 將已結晶之產物濾除, 以 2-丙醇水溶液洗滌並乾燥 (產量 0.46 克, 64%)。

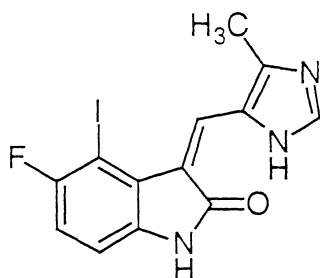
起始物質 3: (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

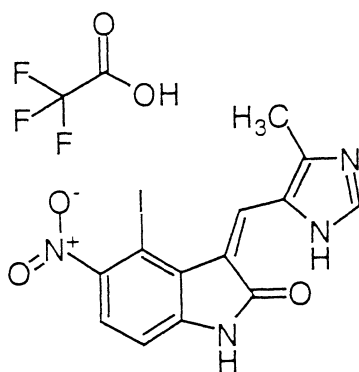
線

五、發明說明 (33)



將 1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吲哚-2-酮 (0.48 克，1.7 毫莫耳) (參閱下文實例 2A) 與過量 4-甲基-5-咪唑羧醛 (0.40 克，3.6 毫莫耳) (Aldrich) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (10 毫升) 中之混合物，於 90°C 下加熱 4 小時。添加熱水 (10 毫升)。於冷卻時，將已結晶之產物濾除，以 2-丙醇水溶液洗滌並乾燥。藉逆相層析，使用三氟醋酸-乙腈-水作為溶劑，使殘留物純化，而得產物，為三氟醋酸鹽 (產量 0.64 克，100%)。

起始物質 4：(Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮



將 1,3-二氫-4-碘基-5-硝基-2H-吲哚-2-酮 (0.41 克，1.35 毫莫耳) (參閱下文實例 2B) 與過量 4-甲基-5-咪唑羧醛 (0.18 克，1.62 毫莫耳) (Aldrich) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (10 毫升) 中之混合物，於 80°C 下加熱 4 小時。添加熱水 (10 毫升)。於冷卻時，將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

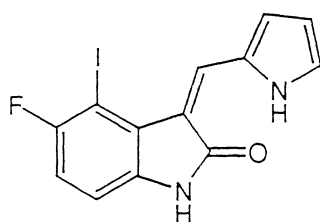
訂

線

五、發明說明 (34)

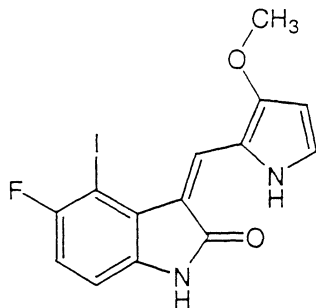
已結晶之產物濾除，以2-丙醇水溶液洗滌並乾燥。藉逆相層析，使用三氟醋酸-乙腈-水作為溶劑，使殘留物純化，而得產物，為三氟醋酸鹽(產量0.31克，58%)。

起始物質5：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮



將1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮(1.40克，5.05毫莫耳)(參閱下文實例2A)與過量2-吡咯羧醛(0.60克，6.3毫莫耳)(Aldrich)在1%六氫吡啶於2-丙醇(20毫升)中之混合物，於85°C下加熱2.25小時。添加熱水(20毫升)。於冷卻時，將已結晶之產物濾除，以2-丙醇水溶液洗滌並乾燥(產量1.50克，84%)。

起始物質6：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮



將1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮(0.96克，3.47毫莫耳)(參閱下文實例2A)與過量3-甲氧基-2-吡咯羧醛(0.52克，4.16毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

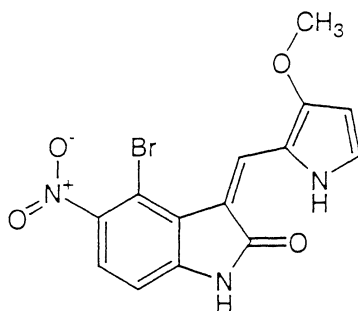
訂

線

五、發明說明 (35)

莫耳)(參閱 Bellamy 等人, J. Chem. Research (S), 18-19 (1979); J. Chem. Research (M), 0101-0116 (1979)) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (15 毫升) 中之混合物, 於 85°C 下加熱 3 小時。添加熱水 (15 毫升)。於冷卻時, 將已結晶之產物濾除, 以 2-丙醇水溶液洗滌並乾燥 (產量 1.24 克, 93%)。

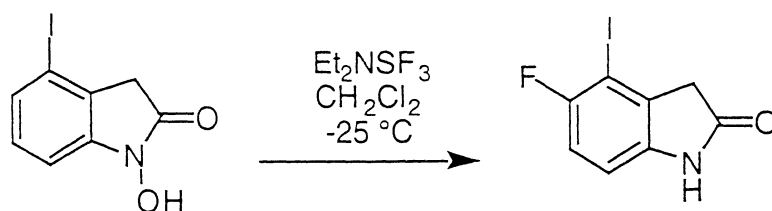
起始物質 7: (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮



將 4-溴基-1,3-二氫-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (0.113 克, 0.44 毫莫耳) (參閱下文實例 2C) 與過量 3-甲氧基-2-吡咯羧醛 (66.3 毫克, 0.53 毫莫耳) (參閱 Bellamy 等人, J. Chem. Research (S), 18-19 (1979); J. Chem. Research (M), 0101-0116 (1979)) 在 1% 六氫吡啶於 2-丙醇 (2 毫升) 中之混合物, 於 85°C 下加熱 3 小時。添加熱水 (2 毫升)。於冷卻時, 將已結晶之產物濾除, 以 2-丙醇水溶液洗滌並乾燥 (產量 0.136 克, 85%)。

實例 2:

A. 1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮之合成

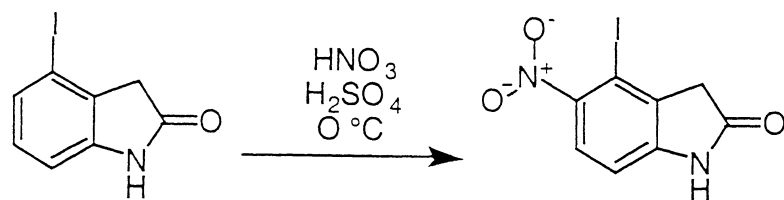


五、發明說明 (36)

於氬大氣下，使 1,3-二氫-1-羥基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (2.43 克，9 毫莫耳) (參閱下文) 在無水二氯甲烷 (500 毫升) 中之懸浮液，冷卻至 -25°C ，且磁攪拌。在使反應溫度不會上升高於 -25°C 之速率下 (約 15 分鐘)，逐滴添加三氟化 (二乙胺基) 硫 (DAST, 1.35 毫升) (Aldrich) 在無水二氯甲烷 (40 毫升) 中之溶液。於 -25°C 下，再攪拌 30 分鐘後，藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (180 毫升)，使反應淬滅，並使其溫熱至室溫。然後使混合物經過 Celite® (Fisher 科學) 過濾，並分離液層。水層以二氯甲烷 (2 X 300 毫升) 萃取。將二氯甲烷層以飽和氯化鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌，合併，乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮。殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化，使用醋酸乙酯-二氯甲烷 (1 : 7, V/V) 作為溶劑，而得 1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (產量 1.08 克，43%)。

1,3-二氫-1-羥基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮，係根據 A. S. Kende 等人，"1-羥基氧化吡啶之合成", Synth. Commun., 20(14) : 2133-2138 (1990) 之程序製備。

B. 1,3-二氫-4-碘基-5-硝基-2H-吡啶-2-酮之合成

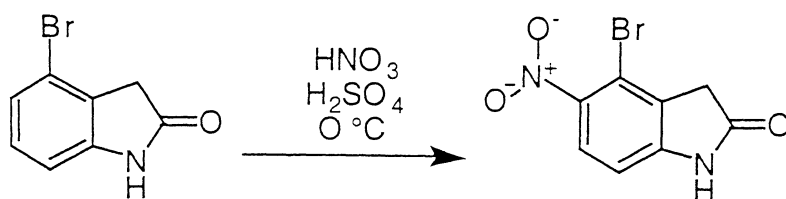


將濃硫酸 (0.73 毫升) 與濃硝酸 (0.14 毫升) 之混合物，慢慢添加至 1,3-二氫-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.5 克，1.93 毫莫耳) (參閱 T. Fukuyama, 如前文出處，及 Kende, 如前文出處) 在濃硫酸

五、發明說明 (37)

(6 毫升)中，於 -5°C 下之溶液內，並攪拌。將混合物於 -5°C 下，再攪拌 15 分鐘，然後倒入冰中。靜置 1 小時後，藉過濾收集固體，並以水洗滌，及在真空烘箱中乾燥，而得 1,3-二氫-4-溴基-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(產量 0.46 克，78%)。

C. 4-溴基-1,3-二氫-5-硝基-2H-吲哚-2-酮之合成



將濃硫酸(3.6 毫升)與濃硝酸(0.7 毫升)之混合物，慢慢添加至 4-溴基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮(2 克，9.48 毫莫耳)(參閱下文)在濃硫酸(20 毫升)中，於 -5°C 下之溶液內，並攪拌。將混合物於 -5°C 下再攪拌 1 小時，然後傾倒在冰中。靜置 1 小時後，藉過濾收集所形成之沉澱物，並以水洗滌，及在真空烘箱中乾燥而得 4-溴基-1,3-二氫-5-硝基-2H-吲哚-2-酮(產量 2.33 克，96%)。

4-溴基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮，係根據 T. Kosuge 等人，"6-溴基氧化吲哚之合成及一些反應"，Chem. Pharm. Bull, 33(4)：1414-1418 (1985) 之程序製備。

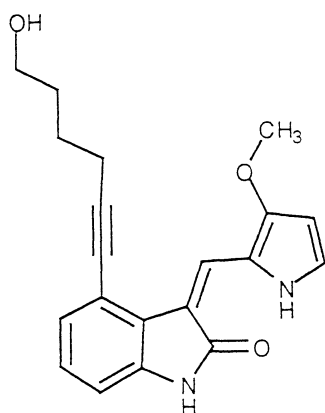
實例 3：(Z)-1,3-二氫-4-(6-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮(A)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

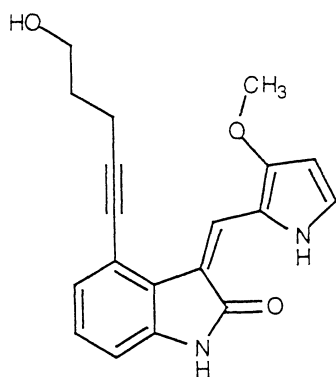
線

五、發明說明 (38)



使用上文一般方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (13 毫克) (Aldrich) 與 CuI (7 毫克) (Aldrich) 作為催化劑，在 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 5-己炔-1-醇 (56 毫克，0.57 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (110 毫克，0.38 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 14 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-4-(6-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮。

實例 4： (Z)-1,3-二氫-4-(5-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (B)



使用上文方法 I，於氫氣下，使 4-戊-1-醇 (40 毫克，0.57 毫莫耳) (Aldrich) 溶於 3 毫升 DMF 與 2 毫升三乙胺中，並於此溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

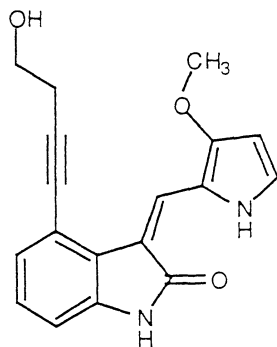
訂

線

五、發明說明 (39)

液中添加氯基三甲基矽烷(0.13 毫升，1 毫莫耳)(Aldrich)。將此反應於室溫下攪拌1小時，此時添加(Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(110 毫克，0.38 毫莫耳)(前文所述之起始物質1)，經由使氫氣起泡經過溶液，使此溶液脫氣15分鐘。添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (15 毫克)(Aldrich)與CuI(7 毫克)(Aldrich)，並將此反應於70°C下加熱14小時。然後將反應混合物倒入25毫升1N HCl中，及濾除黃色沉澱物。經由急驟式管柱層析，使產物純化，而得(Z)-1,3-二氫-4-(5-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮，為黃色粉末(產量55 毫克，45%)。

實例 5：(Z)-1,3-二氫-4-(4-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(C)



使用上文方法 I，使 3-丁炔-1-醇(40 毫克，0.57 毫莫耳)(Aldrich)，在氫氣下溶於3 毫升 DMF 與 2 毫升三乙胺中，並於此溶液中添加氯基三甲基矽烷(0.13 毫升，1 毫莫耳)。將此反應於室溫下攪拌1小時，此時添加(Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(110 毫克，0.38 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

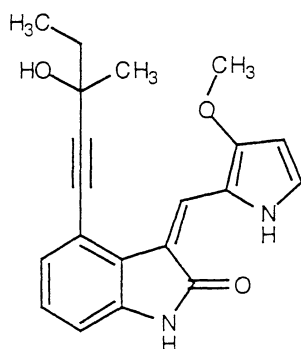
訂

線

五、發明說明 (40)

莫耳)(前文所述之起始物質 1)，並經由使氫氣起泡經過溶液，使此溶液脫氣 15 分鐘。添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (13 毫克) 與 CuI (7 毫克)，並將反應於 70°C 下加熱 14 小時。然後將反應混合物倒入 25 毫升 1N HCl 中，及濾出黃色沉澱物。經由急驟式管柱層析，使產物純化，獲得 (Z)-1,3-二氫-4-(4-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮，為黃色粉末(產量 35 毫克，30%)。

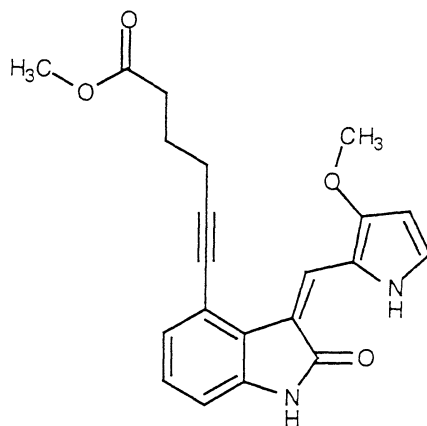
實例 6：消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (D)



使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (25 毫克) 與 CuI (12 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 3-甲基-1-戊-3-醇 (75 毫克，0.75 毫莫耳)(Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(前文所述之起始物質 1) (200 毫克，0.63 毫莫耳) 偶合 17 小時，而產生消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量 66 毫克，31%)。

五、發明說明 (41)

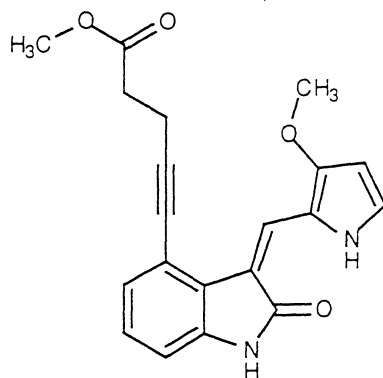
實例 7：(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡咯-4-基]-5-己炔酸甲酯(E)



使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 毫克) 與 CuI (15 毫克) 作為催化劑，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 5-己炔酸甲酯 (109 毫克，0.87 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (179 毫克，0.62 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 15 小時，而產生 (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡咯-4-基]-5-己炔酸甲酯 (產量 78 毫克，35%)。

起始物質 5-己炔酸甲酯，係根據上文方法 E，經由 5-己炔酸與重氮甲烷之反應而製成。

實例 8：(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡咯-4-基]-4-戊炔酸甲酯(F)

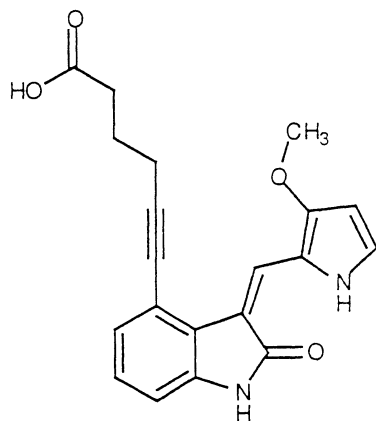


五、發明說明 (42)

使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 毫克) 與 CuI (15 毫克) 作為催化劑，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 4-戊炔酸甲酯 (163 毫克，1.45 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (300 毫克，1.03 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 14 小時，而產生 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (產量 120 毫克，33%)。

起始物質 4-戊炔酸甲酯，係根據上文方法 E，經由 4-戊炔酸與重氮甲烷之反應而製成。

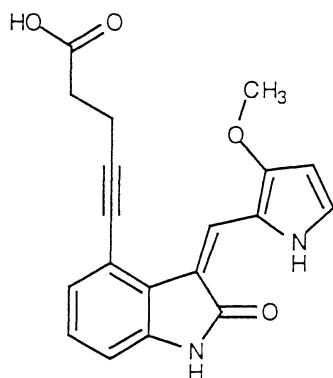
實例 9： (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸 (G)



使用上文方法 F，在 THF (3 毫升) 與水 (3 毫升) 中，以 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (92 毫克，2.19 毫莫耳)，使 (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸甲酯 (40 毫克，0.11 毫莫耳) (得自上文實例 7) 水解 22 小時，產生 (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸 (產量 31 毫克，81%)。

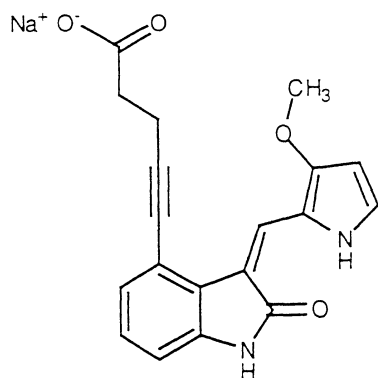
五、發明說明 (43)

實例 10：(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(H)



使用上文方法 F，在 THF (3 毫升) 與水 (3 毫升) 中，以 LiOH · H₂O (118 毫克，2.8 毫莫耳)，使 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (50 毫克，0.14 毫莫耳) (得自上文實例 8) 水解 22 小時 (產量 40 毫克，85%)。

實例 11：(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸鈉鹽(I)

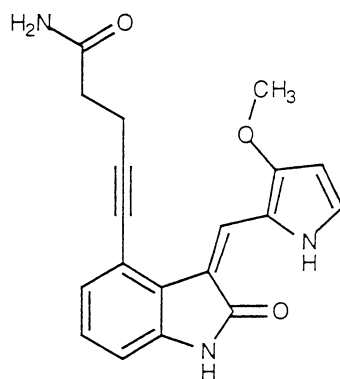


使 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-

五、發明說明 (44)

1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(100毫克, 3毫莫耳)(得自上文實例10)溶於四氫呋喃(1毫升)中, 並添加1N氫氧化鈉(3毫升)。使所形成之產物(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸鈉鹽, 經由逆相HPLC純化(乙腈-水, 歷經15分鐘)。

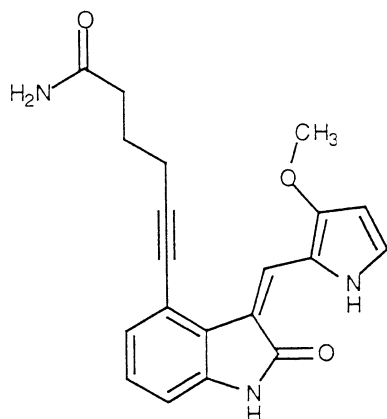
實例 12： (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔醯胺 (J)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (12 毫克) 與 CuI (6 毫克) 作為催化劑, 以 DMF (1 毫升) 與 Et_3N (1 毫升) 作為溶劑, 在 70°C 下, 使 4-戊炔醯胺 (49 毫克, 0.5 毫莫耳) (根據上文方法 G, 製自 4-戊炔酸) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 2) (120 毫克, 0.32 毫莫耳) 偶合 22 小時, 而產生 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔醯胺 (產量 45 毫克, 42%)。

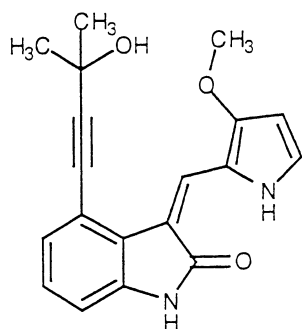
實例 13： (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔醯胺 (K)

五、發明說明 (45)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (12 毫克) 與 CuI (6 毫克) 作為催化劑，以 DMF (1 毫升) 與 Et_3N (1 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 5-己炔醯胺 (46 毫克，0.4 毫莫耳) (藉上文方法 G，製自 5-己炔酸) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (前文所述之起始物質 2) (113 毫克，0.31 毫莫耳) 偶合 22 小時，產生 (Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吲哚-4-基]-5-己炔醯胺 (產量 52 毫克，48%)。

實例 14： (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (L)

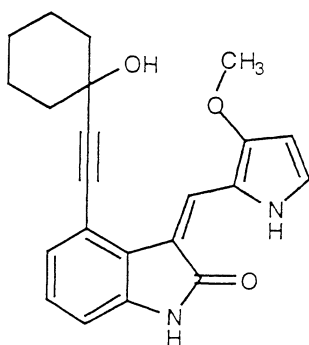


使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (30 毫克) 與 CuI (16 毫克)

五、發明說明 (⁴⁶)

作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et₃N (3 毫升) 作為溶劑，在 70 °C 下，使 3-甲基-1-丁炔-3-醇 (150 毫克，1.78 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (101 毫克，0.32 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 43 毫克，38%)。

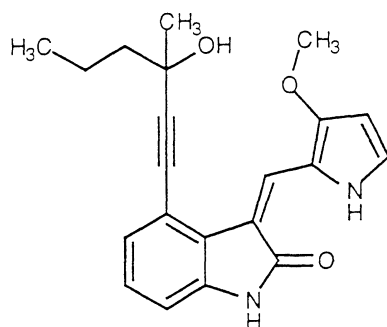
實例 15： (Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (M)



使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₂PdCl₂ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et₃N (2 毫升) 作為溶劑，在 70 °C 下，使 1-乙炔基-1-環己醇 (60 毫克，0.48 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (146 毫克，0.4 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 15 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 94 毫克，65%)。

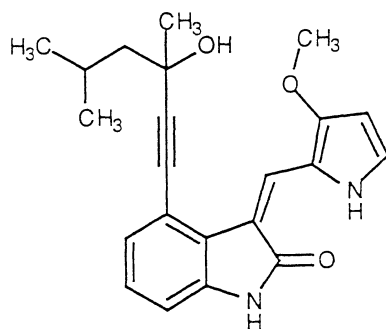
實例 16： 消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (N)

五、發明說明 (47)



使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (46 毫克) 與 CuI (22 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 3-甲基-1-己炔-3-醇 (98 毫克，0.87 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 1) (127 毫克，0.4 毫莫耳) 偶合 22 小時，產生消旋 -(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 92 毫克，66%)。

實例 17：消旋 -(Z)-1,3-二氫-4-(3,5-二甲基-3-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (O)

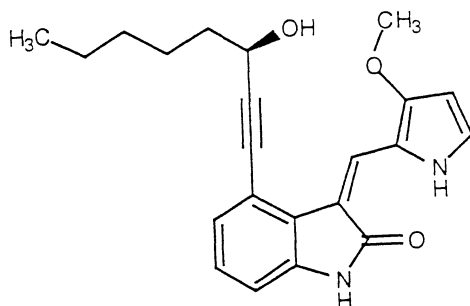


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 3,5-二甲基-1-己炔-3-醇 (61 毫克，0.48 毫莫耳) (Aldrich)

五、發明說明 (48)

與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(前文所述之起始物質 2)(146 毫克, 0.4 毫莫耳)偶合 15 小時, 而產生消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3,5-二甲基-3-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量 87 毫克, 60%)。

實例 18： (R)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (P)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑, 以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑, 在 70 °C 下, 使 (R)-(+)-1-辛炔-3-醇 (61 毫克, 0.48 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (146 毫克, 0.4 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 15 小時, 而產生 (R)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 91 毫克, 62%)。

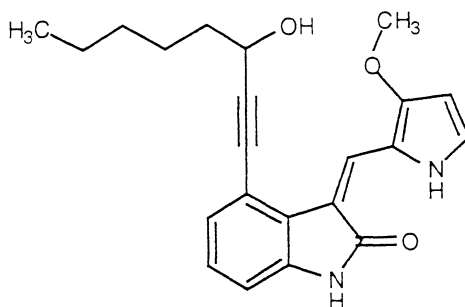
實例 19： 消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (Q)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

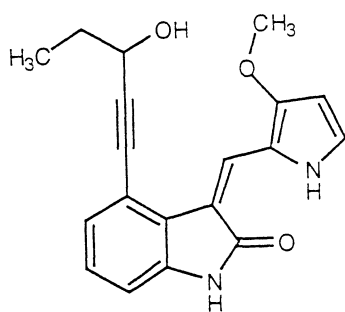
線

五、發明說明 (49)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使消旋 -1-辛炔-3-醇 (61 毫克，0.48 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (146 毫克，0.4 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 15 小時，而產生消旋 -(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (產量 88 毫克，60%)。

實例 20：消旋 -(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (R)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 1-戊-3-醇 (40 毫克，0.48 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

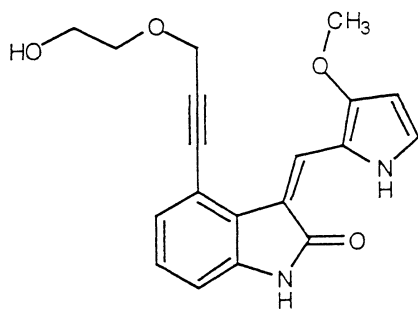
五、發明說明 (50)

-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(146 毫克，0.4 毫莫耳)(前文所述之起始物質 2)偶合 15 小時，而產生消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量 78 毫克，60%)。

實例 21：3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔

於 4 小時期間內，將鈉金屬(2.3 克，0.1 莫耳)添加至 60 毫升乙二醇中。然後，逐滴添加炔丙基溴(在甲苯中之 80% 溶液，11.1 毫升，0.1 莫耳)(Aldrich)，歷經 2.5 小時期間，同時保持反應溫度在 30-40°C 下。在添加完成時，將反應混合物加熱至 70-80°C 歷經 1.5 小時。然後使反應混合物冷卻，並將其加入 50 毫升水與 40 毫升乙醚中。分離液相，並以乙醚(4 x 15 毫升)萃取水層。使合併之有機萃液以硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮，而產生 3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔。

實例 22：(Z)-1,3-二氫-4-[3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(S)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70 °C 下，使 3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔 (53 毫克，0.53 毫莫耳)(得自

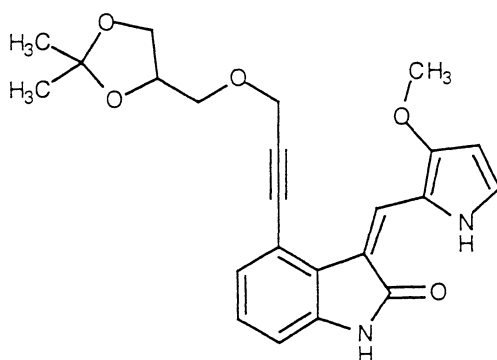
五、發明說明 (51)

上文實例 21) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (150 毫克, 0.41 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 18 小時, 而產生 (Z)-1,3-二氫-4-[3-(2-羥乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (產量 68 毫克, 49%)。

實例 23: 消旋-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)甲氧基]-1-丙炔

將氫化鈉 (1.32 克, 55 毫莫耳) 添加至 2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基-1-丙炔 (Aldrich) 在 THF (60 毫升) 中之溶液內, 並將所形成之混合物於回流下加熱 90 分鐘, 然後冷卻至 0°C。連續添加碘化四丁基銨 (370 毫克) 與炔丙基溴 (在甲苯中之 80% 溶液, 6.22 毫升, 50 毫莫耳) (Aldrich)。在室溫下攪拌 150 分鐘後, 添加 20 毫升水, 並在真空中蒸發 THF。然後以乙醚萃取 (4 x 50 毫升) 水層, 並將合併之有機層以硫酸鎂乾燥, 及在真空中濃縮, 而產生消旋-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)甲氧基]-1-丙炔。

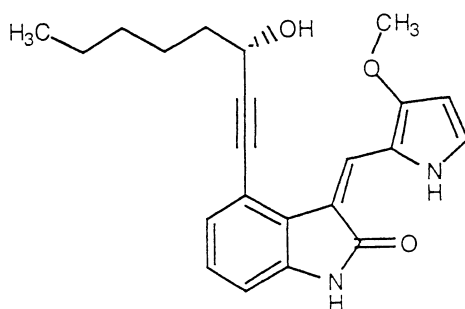
實例 24: 消旋-(Z)-4-[3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)甲氧基]-1-丙炔基]-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (T)



五、發明說明 (52)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)甲氧基]-1-丙炔 (90 毫克，0.53 毫莫耳)(得自上文實例 23) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 2) (150 毫克，0.41 毫莫耳) 偶合 18 小時，成為消旋-(Z)-4-[3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)甲氧基]-1-丙炔基]-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 97 毫克，58%)。

實例 25： (S)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (U)

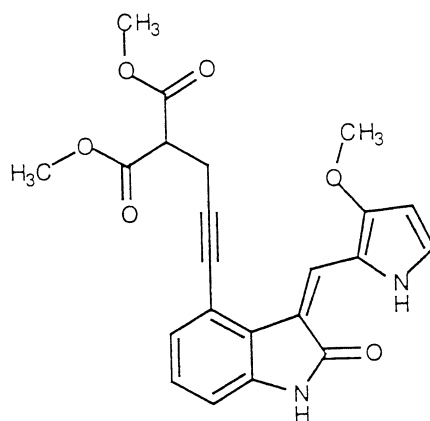


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使 (S)-(-)-1-辛炔-3-醇 (61 毫克，0.53 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (150 毫克，0.41 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 18 小時，而產生 (S)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 101 毫克，68%)。

實例 26： (Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-

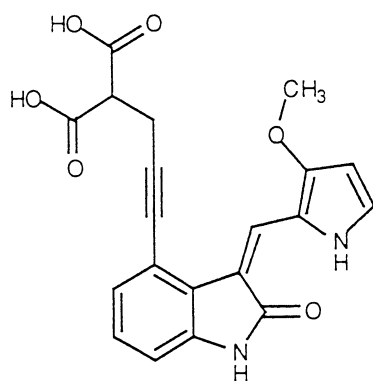
五、發明說明 (53)

酮基 -1H-吡啶 -4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸二甲酯 (V)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (2 毫升) 作為溶劑，在 70°C 下，使炔丙基丙二酸二甲酯 (83 毫克，0.49 毫莫耳) (Fluka) 與 (Z)-1,3-二氫 -4-碘基 -3-[(3-甲氧基 -1H-吡咯 -2-基) 亞甲基] -2H-吡啶 -2-酮 (150 毫克，0.41 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 18 小時，產生 (Z)-[3-[2,3-二氫 -3-[(3-甲氧基 -1H-吡咯 -2-基) 亞甲基] -2-酮基 -1H-吡啶 -4-基] -2-丙炔基] 丙烷二酸二甲酯 (產量 82 毫克，49%)。

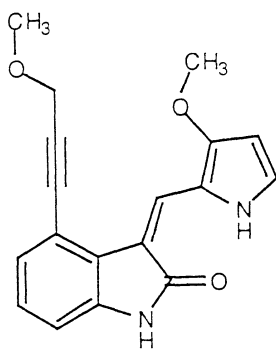
實例 27：(Z)-[3-[2,3-二氫 -3-[(3-甲氧基 -1H-吡咯 -2-基) 亞甲基] -2-酮基 -1H-吡啶 -4-基] -2-丙炔基] 丙烷二酸 (W)



五、發明說明 (54)

使用上文方法 F，在 THF (1 毫升) 與水 (1 毫升) 中，以 LiOH · H₂O (140 毫克，3.32 毫莫耳)，在室溫下，使 (Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡咯-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸二甲酯 (68 毫克，0.16 毫莫耳) (得自上文實例 26) 水解 20 小時，而產生 (Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡咯-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸 (產量 49 毫克，82%)。

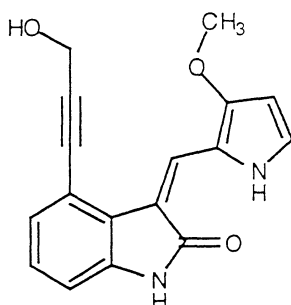
實例 28： (Z)-1,3-二氫-4-(3-甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (X)



使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₂PdCl₂ (20 毫克) 與 CuI (10 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et₃N (2 毫升) 作為溶劑，在 70 °C 下，使甲基炔丙基醚 (34 毫克，0.49 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (150 毫克，0.41 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-4-(3-甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (產量 69 毫克，55%)。

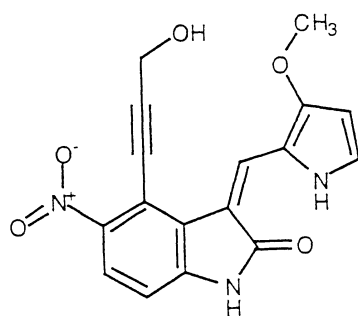
實例 29： (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (Y)

五、發明說明 (55)



使用上文方法 D，利用 DPPFPdCl₂ (12.8 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et₃N (3 毫升) 作為溶劑，在 85 °C 下，使炔丙醇 (43.9 毫克，0.78 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (100 毫克，0.31 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (產量 42 毫克，46%)。

實例 30： (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮 (Z)



使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₂PdCl₂ (27.4 毫克) 與 CuI (7.4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et₃N (3 毫升) 作為溶劑，在 85 °C 下，使炔丙醇 (0.11 克，1.95 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

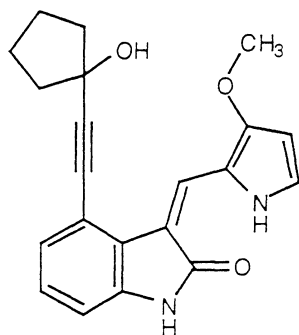
訂

線

五、發明說明 (56)

氮-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(0.32克, 0.78毫莫耳)(上文起始物質2)偶合18小時, 而產生(Z)-1,3-二氮-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(產量0.12克, 46%)。

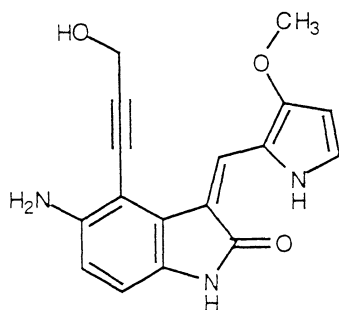
實例 31：(Z)-1,3-二氮-4-[(1-羥基環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(AA)



使用上文方法D, 利用DPPFPdCl₂(12.6毫克)與CuI(3毫克)作為催化劑, 以DMF(3毫升)與Et₃N(3毫升)作為溶劑, 在85°C下, 使1-乙炔基環戊醇(86.3毫克, 0.78毫莫耳)(Aldrich)與(Z)-4-溴基-1,3-二氮-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(0.1克, 0.31毫莫耳)(上文之起始物質1)偶合2天, 而產生(Z)-1,3-二氮-4-[(1-羥基環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量43毫克, 40%)。

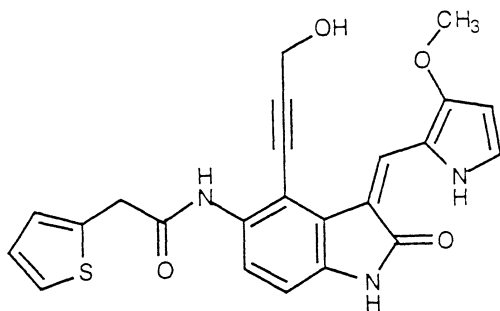
實例 32：(Z)-5-胺基-1,3-二氮-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(BB)

五、發明說明 (57)



使用上文方法 L，在 10% 水(於甲醇中)(10 毫升)中，以鋅(0.11 克，1.67 毫莫耳)及氯化銨(22.4 毫克，0.42 毫莫耳)，使 (Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮(63 毫克，0.19 毫莫耳)(得自上文實例 30)還原，並於回流下加熱 2 小時，而得 (Z)-5-胺基-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮(產量 18 毫克，40%)。

實例 33： (Z)-N-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-1H-吡咯-5-基]-2-噻吩乙醯胺(CC)

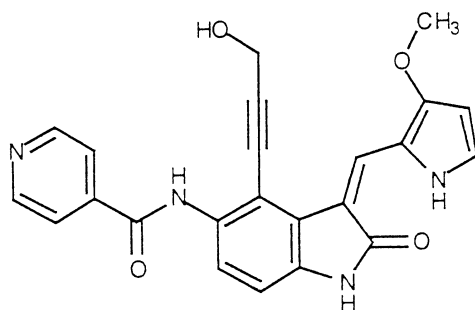


使用上文方法 M，以氯化 2-噻吩乙醯(21 毫克，0.13 毫莫耳)(Aldrich)，在 THF (2 毫升)中，於室溫下，使 (Z)-5-胺基-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮(20 毫克，0.065 毫莫耳)(得自上文實例 32)醯化 2

五、發明說明 (58)

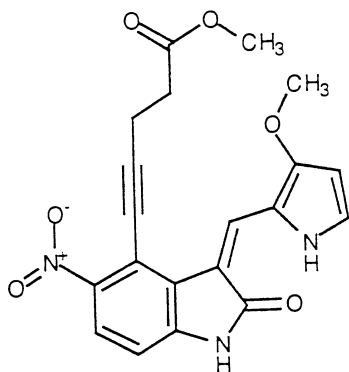
小時，而得 (Z)-N-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙醯胺 (產量 18.2 毫克，65%)。

實例 34： (Z)-N-[2,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶羧醯胺 (DD)



使用上文方法 M，以氯化異菸鹼 (23 毫克，0.13 毫莫耳) (Aldrich)，在 THF (2 毫升) 中，於室溫下，使 (Z)-5-胺基-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (20 毫克，0.065 毫莫耳) (得自上文實例 32) 醯化 10 天，而得 (Z)-N-[2,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶羧醯胺 (產量 10 毫克，37%)。

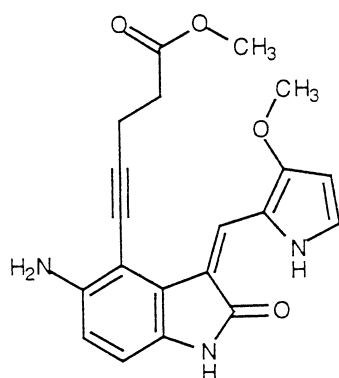
實例 35： (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (EE)



五、發明說明 (59)

使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (28.8 毫克) 與 CuI (7.8 毫克) 作為催化劑，以 DMF (8 毫升) 與 Et_3N (8 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4-戊炔酸甲酯 (0.18 克，1.65 毫莫耳) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 1) (0.3 克，0.82 毫莫耳) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (產量 0.23 克，72%)。

實例 36： (Z)-5-[5-胺基-2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (FF)

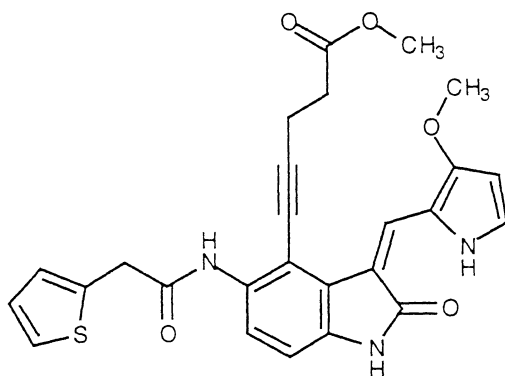


使用上文方法 L，以鋅 (0.33 克，5.1 毫莫耳) 及氯化銨 (67.1 毫克，1.25 毫莫耳)，在 10% 水 (於甲醇中) (20 毫升)，使 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (0.22 克，0.57 毫莫耳) (得自上文實例 35) 還原，並於回流下加熱 4 小時，而得 (Z)-5-[5-胺基-2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (產量 0.1 克，48%)。

實例 37： (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-

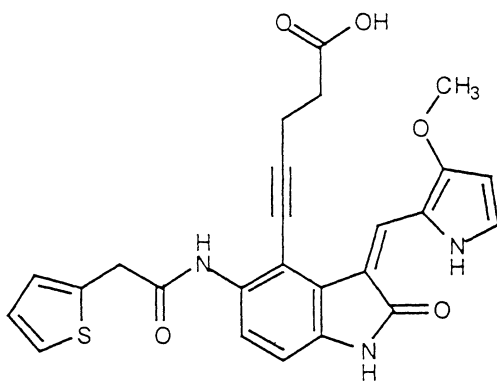
五、發明說明 (60)

酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (GG)



使用上文方法 M，以氯化 2-噻吩基乙醯 (72.7 毫克，0.45 毫莫耳)(Aldrich)，在 THF (8 毫升) 中，於室溫下，使 (Z)-5-[5-胺基-2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (82.7 毫克，0.23 毫莫耳)(得自上文實例 36) 醯化 18 小時，而得 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (產量 90 毫克，65%)。

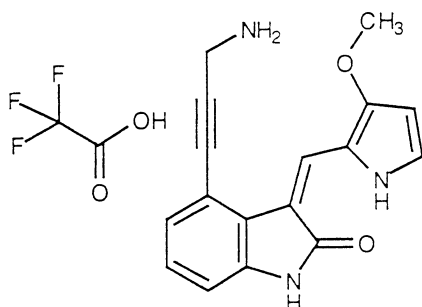
實例 38： (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 (HH)



五、發明說明 (61)

使用上文方法 F，以 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21 毫克，0.50 毫莫耳)，在 THF-水混合物 (5 毫升，V/V 2:1) 中，於室溫下，使 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (得自實例 37) (70 毫克，0.14 毫莫耳) 水解 3 天，而得 (Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸 (產量 56 毫克，82%)。

實例 39： (Z)-4-(3-胺基-1-丙炔基)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (II)

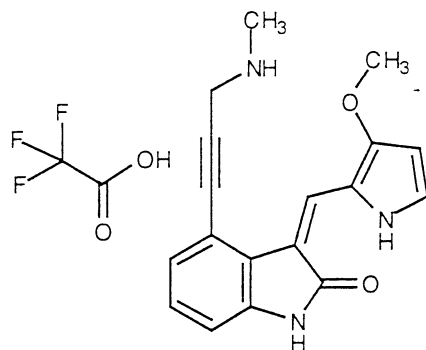


使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (2 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80 °C 下，使炔丙基胺 (34.5 毫克，0.63 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (0.1 克，0.31 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 20 小時，在逆相層析純化後，獲得 (Z)-4-(3-胺基-1-丙炔基)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (產量 14 毫克，15%)。

實例 40： (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-

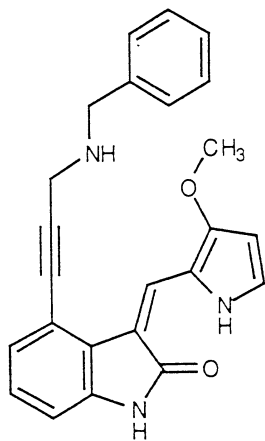
五、發明說明 (62)

(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡咯-2-酮三氟醋酸鹽(JJ)



使用上文方法 D，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (18 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (43.5 毫克，0.63 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (前文所述之起始物質 1) (0.1 克，0.31 毫莫耳) 偶合 3 天，於逆相層析純化後，獲得 (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡咯-2-酮三氟醋酸鹽 (產量 15 毫克，15%)。

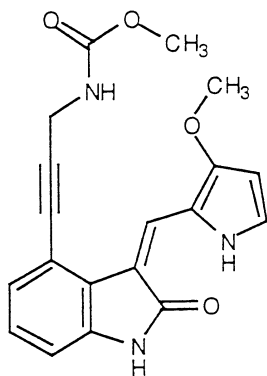
實例 41： (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-苯基甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡咯-2-酮 (KK)



五、發明說明 (63)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-苄基-3-丙炔基胺 (45 毫克，0.3 毫莫耳) (根據 B. Henke 等人, J. Org. Chem. 57: 7056-7066 (1992) 製備) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (0.11 克，0.3 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 6 小時，而得 (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-苄基甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 78 毫克，68%)。

實例 42： (Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺甲羧酸甲酯 (LL)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 2-丙炔基胺甲羧酸甲酯 (71.3 毫克，0.63 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (110 毫克，0.3 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 6 小時，而得 (Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺甲羧酸甲酯 (產量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

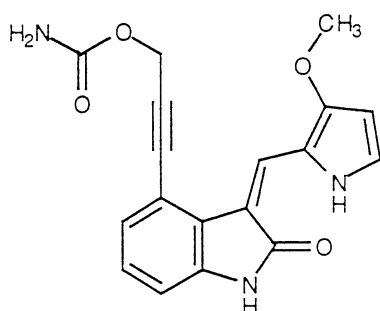
訂 · 線

五、發明說明 (64)

25 毫克，23%)。

2-丙炔基胺甲基酸甲酯，係經由炔丙基胺與氯甲酸甲酯，在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液中反應而製成。

實例 43：(Z)-胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (MM)

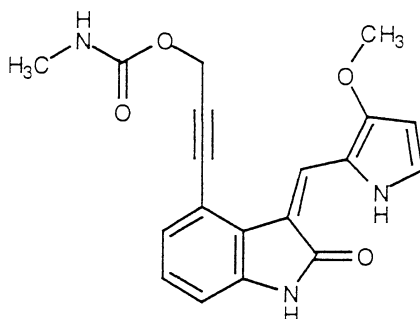


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使胺基甲酸炔丙酯 (62.4 毫克，0.63 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (110 克，0.3 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 6 小時，而得 (Z)-胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (產量 43 毫克，43%)。

起始物質胺基甲酸炔丙酯，係經由炔丙醇與氰酸鈉，在三氟醋酸與乙醚中，於室溫下反應 18 小時而製成。

實例 44：(Z)-N-甲基胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (NN)

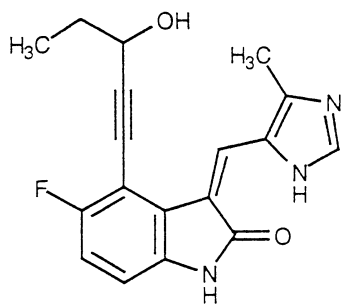
五、發明說明 (65)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (11 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-甲基氨基甲酸炔丙酯 (71.3 毫克，0.63 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (110 毫克，0.3 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 偶合 6 小時，而得 (Z)-N-甲基氨基甲酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯 (產量 32 毫克，29%)。

N-甲基氨基甲酸炔丙酯，係經由炔丙醇與異氰酸甲酯，在三氟醋酸與乙醚中，在室溫下反應 18 小時而製成。

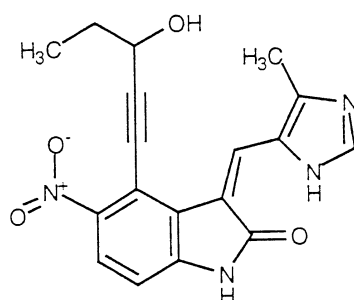
實例 45：消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OO)



五、發明說明 (66)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (9.5 毫克) 與 CuI (2.6 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 1-戊-3-醇 (28.5 毫克，0.34 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.135 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 6 小時，而得消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 17 毫克，39%)。

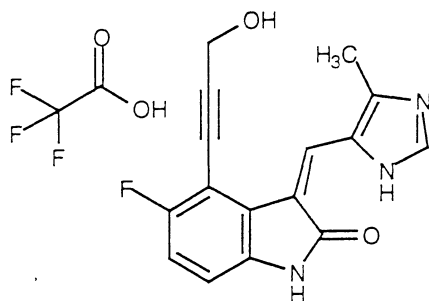
實例 46：消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (PP)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (17.5 毫克) 與 CuI (4.8 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 1-戊-3-醇 (52.6 毫克，0.63 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.25 毫莫耳) (前文所述之起始物質 4) 偶合 6 小時，而得消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮 (產量 12 毫克，14%)。

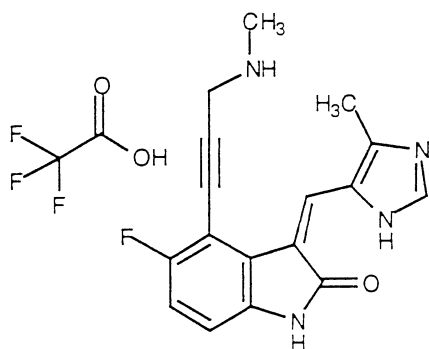
實例 47：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (QQ)

五、發明說明 (67)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (19 毫克) 與 CuI (5.2 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使炔丙醇 (38 毫克，0.68 毫莫耳) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.27 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 1 天，於逆相層析純化後，獲得 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (產量 37 毫克，46%)。

實例 48： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RR)



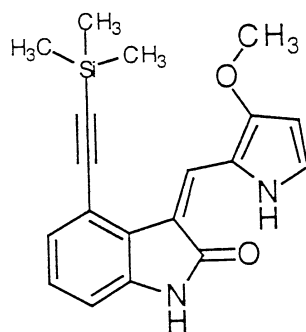
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15.6 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (23.3 毫克，0.34 毫莫耳) (Aldrich) 與

五、發明說明 (68)

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(50毫克, 0.135毫莫耳)(前文所述之起始物質3)偶合8小時, 而得(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量17毫克, 41%)。

實例 49: (Z)-1,3-二氫-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SS)

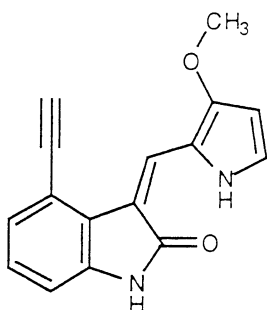
步驟 1: (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-(2-三甲基矽烷基-乙炔基)-2H-吡啶-2-酮



使用上文方法 D, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.23 克) 與 CuI (61 毫克) 作為催化劑, 以 DMF (15 毫升) 與 Et_3N (15 毫升) 作為溶劑, 在 80°C 下, 使三甲基矽烷基乙炔 (0.94 克, 9.63 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (2.05 克, 6.42 毫莫耳) (前文所述之起始物質 1) 偶合 2 天, 而得 (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-(2-三甲基矽烷基-乙炔基)-2H-吡啶-2-酮 (產量 1.3 克, 60%)。

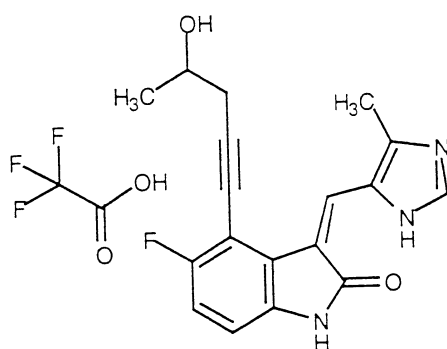
步驟 2: (Z)-1,3-二氫-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SS)

五、發明說明 (69)



使用上文方法 K，將 (Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-(2-三甲基矽烷基-乙炔基)-2H-吡啶-2-酮 (1.3 克，3.86 毫莫耳) (得自上文步驟 1) 在 EtOH (80 毫升) 中之溶液，以 AgNO_3 (1.46 克，8.59 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 與水 (15 毫升) 中，於室溫下處理 1 小時，接著以 KCN (2.71 克，41.6 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中處理，而得 (Z)-1,3-二氫-4-乙炔基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 1.02 克，100%)。

實例 50：消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (TT)

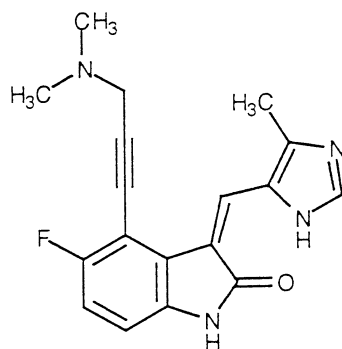


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (9.5 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80

五、發明說明 (70)

℃ 下，使 1-戊-4-醇 (28.5 毫克，0.34 毫莫耳)(Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3)(50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 8 小時，於逆相層析純化後，獲得消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽 (產量 26 毫克，59%)。

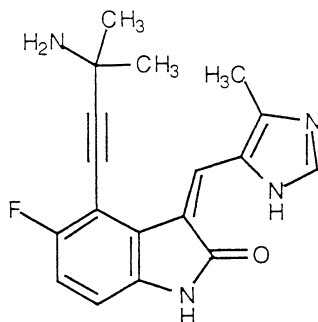
實例 51： (Z)-1,3-二氫-4-[3-(N,N-二甲胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UU)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80℃ 下，使 N,N-二甲基炔丙基胺 (422 毫克，0.51 毫莫耳)(Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (75 毫克，0.203 毫莫耳)(前文所述之起始物質 3) 偶合 6 小時，而得 (Z)-1,3-二氫-4-[3-(N,N-二甲胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 40 毫克，61%)。

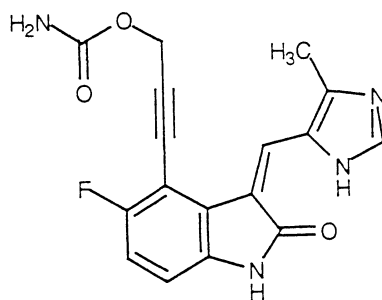
實例 52： (Z)-4-[3-胺基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (VV)

五、發明說明 (71)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80 °C 下，使 3-胺基-3-甲基-1-丁炔 (42.2 毫克，0.51 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (75 毫克，0.203 毫莫耳) 偶合 18 小時，而得 (Z)-4-[3-胺基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (產量 44 毫克，67%)。

實例 53： (Z)-胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-氟基-2-酮基-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基酯 (WW)

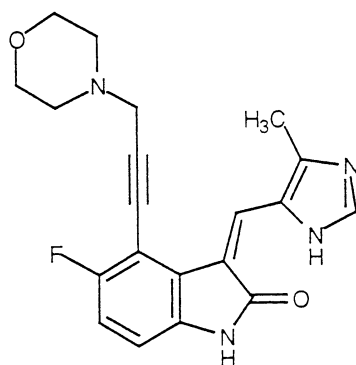


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80

五、發明說明 (72)

℃下，使胺基甲酸炔丙酯(50.3毫克，0.51毫莫耳)(參閱前文所述之實例43)與(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(前文所述之起始物質3)(75毫克，0.203毫莫耳)偶合1天，而得(Z)-胺基甲酸3-[2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-氟基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基酯(產量10毫克，15%)。

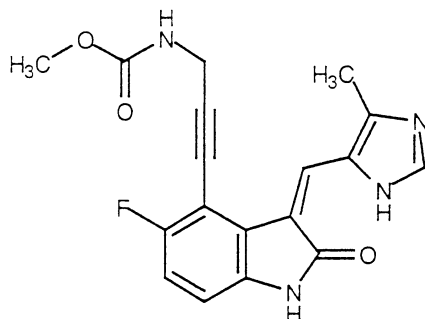
實例 54：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(4-嗎福啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(XX)



使用上文方法C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5毫克)與CuI(4毫克)作為催化劑，以DMF(3毫升)與 Et_3N (3毫升)作為溶劑，在80℃下，使3-(4-嗎福啉基)-1-丙炔(63.6毫克，0.51毫莫耳)(根據H. Kano等人, J. Med. Chem. 10: 411-418 (1967)製成)與(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(75毫克，0.203毫莫耳)(前文所述之起始物質3)偶合18小時，而得(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(4-嗎福啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(產量40毫克，54%)。

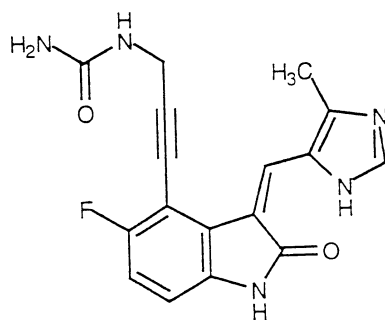
實例 55：(Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺基甲酸甲酯(YY)

五、發明說明 (73)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) (Aldrich) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 2-丙炔基胺甲酸甲酯 (57.5 毫克，0.51 毫莫耳) (參閱前文所述之實例 42) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (75 毫克，0.203 毫莫耳) 偶合 18 小時，而得 (Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基]胺甲酸甲酯 (產量 15 毫克，21%)。

實例 56： (Z)-[3-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吲哚-4-基]-2-丙炔基]脲 (ZZ)



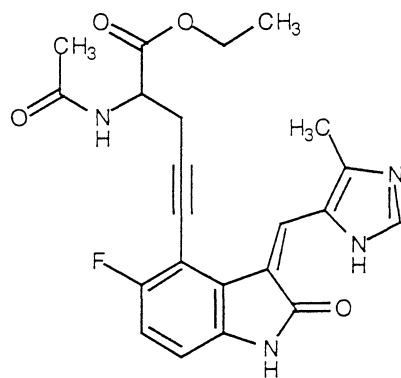
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80

五、發明說明 (74)

℃ 下，使 2-丙炔基脲 (50 毫克，0.51 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (75 毫克，0.203 毫莫耳) 偶合 18 小時，而得 (Z)-[3-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]脲 (產量 11 毫克，16%)。

起始物質 2-丙炔基脲，係經由炔丙基胺 (Aldrich) 與氰酸鈉，在濃鹽酸-水混合物 (3:2) 中，在室溫下反應 30 分鐘而製成。

實例 57：消旋 -(Z)-2-(乙醯胺基)-5-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯 (AAA)

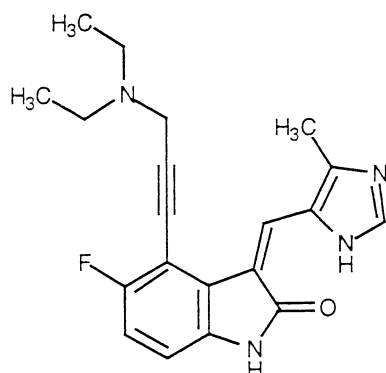


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.5 毫克) 與 CuI (4 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80℃ 下，使 2-(乙醯胺基)-4-戊炔酸乙酯 (92.6 毫克，0.51 毫莫耳) (Bachem) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (75 毫克，0.203 毫莫耳) 偶合 5 小時，而得消旋 -(Z)-2-(乙醯胺基)-5-[5-氟基-2,3-

五、發明說明 (75)

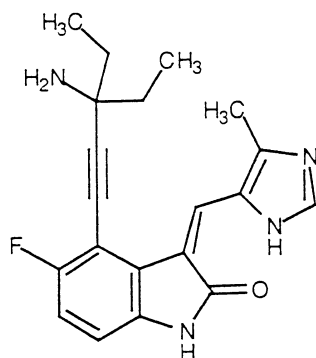
二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯(產量70毫克,81%)。

實例 58： (Z)-4-[3-(N,N-二乙胺基)-1-丙炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (BBB)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N,N-二乙基炔丙基胺 (38 毫克，0.34 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 18 小時，而得 (Z)-4-[3-(N,N-二乙胺基)-1-丙炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 20 毫克，42%)。

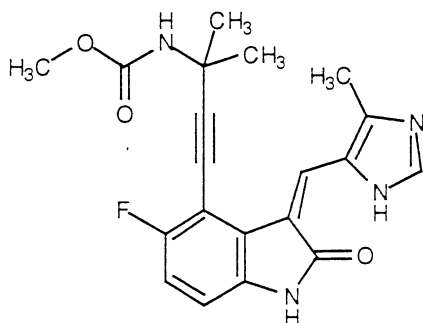
實例 59： (Z)-4-[3-胺基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (CCC)



五、發明說明 (76)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 3-胺基-3-乙基-1-戊炔 (37.6 毫克，0.34 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 6 小時，而得 (Z)-4-[3-胺基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 45 毫克，95%)。

實例 60： (Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]胺甲酸甲酯 (DDD)



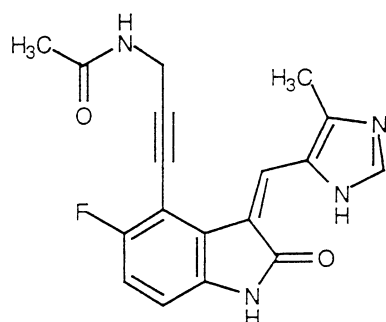
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 (1,1-二甲基-2-丙炔基)-胺甲酸甲酯 (47.7 毫克，0.34 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 5 小時，而得 (Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基

五、發明說明 (77)

-2-丙炔基]胺甲酸甲酯(產量40毫克，77%)。

起始之(1,1-二甲基-2-丙炔基)-胺甲酸甲酯，係經由3-胺基-3-甲基-1-丁炔(Aldrich)與氯甲酸甲酯(Aldrich)，在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液中反應而製成。

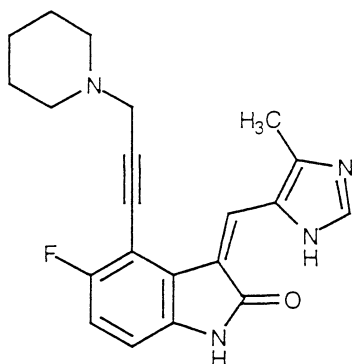
實例 61： N-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)-亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-乙醯胺(EEE)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-炔丙基乙醯胺 (32.8 毫克，0.34 毫莫耳) (經由炔丙基胺(Aldrich)與氯化乙醯及三乙胺，在二氯甲烷中，於 0°C 下反應 3 小時而製成) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 5 小時，而得 N-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-乙醯胺 (產量 35 毫克，77%)。

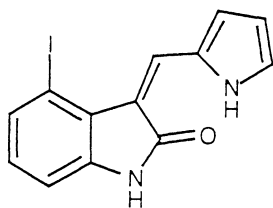
實例 62： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(1-六氫吡啶基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (FFF)

五、發明說明 (78)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 1-(2-丙炔基)-六氫吡啶 (41.3 毫克，0.34 毫莫耳) (根據 Kano 等人，如前文出處之方法製成) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (前文所述之起始物質 3) (50 毫克，0.135 毫莫耳) 偶合 5 小時，而得 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(1-六氫吡啶基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 15 毫克，31%)。

實例 63： (Z)-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫吡啶-2-酮

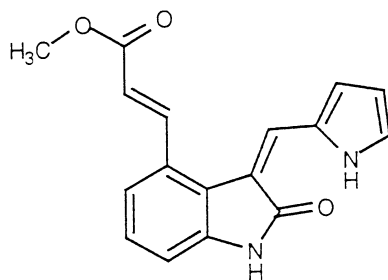


將 1,3-二氫-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (404.1 毫克，1.56 毫莫耳) (根據 T. Fukuyama 等人，如前文出處之方法製成) 與吡咯-2-羧醛 (163.2 毫克，1.72 毫莫耳) (Aldrich) 在 2-丙醇 (6.2 毫升) 中之混合物，以 2 滴六氫吡啶 (Aldrich) 處理。將反應混合物於回流下

五、發明說明 (79)

加熱 24 小時，然後使其冷卻至 23°C，此時將反應混合物過濾。將固體以冷蒸餾水洗滌數次，然後使其風乾而提供純 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮 (產量 341.8 毫克，65%)，為黃色固體，將其使用而無需進一步純化。

實例 64： 3-[2,3-二氫 (Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (GGG)



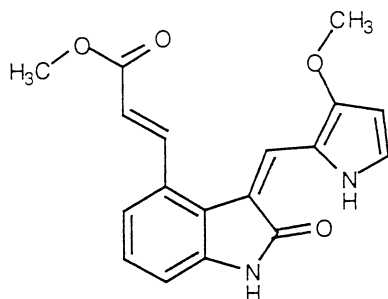
於 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮 (得自實例 63)(500 毫克，1.49 毫莫耳) 在 DMF (8 毫升) 與 TEA (3 毫升) 之經攪拌溶液內，添加丙烯酸甲酯 (0.26 毫升，2.98 毫莫耳) (Aldrich)、三-鄰-甲苯基膦 (361 毫克，1.19 毫莫耳) (Aldrich) 及 Pd(OAc)₂ (67 毫克，0.30 毫莫耳) (Aldrich)。將反應混合物在耐壓管中，於 85°C 下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉矽膠層析純化 (己烷：EtOAc = 5：1)，以提供 3-[2,3-二氫 (Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯，為黃色固體 (產量 363 毫克，83%)。

實例 65： 3-[2,3-二氫 (Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯 (HHH)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (80)



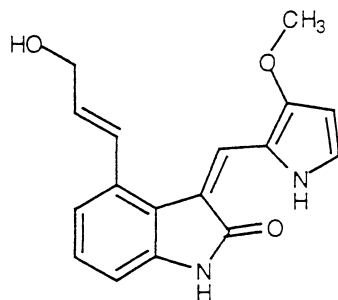
於 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮 (545 毫克, 1.49 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 在 DMF (8 毫升) 與 TEA (3 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加丙烯酸甲酯 (0.26 毫升, 2.98 毫莫耳) (Aldrich)、三-鄰-甲苯基膦 (361 毫克, 1.19 毫莫耳) (Aldrich) 及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 毫克, 0.30 毫莫耳) (Aldrich)。將反應混合物在 85°C 下, 於耐壓管中攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 並使殘留物藉矽膠層析純化 (己烷: $\text{EtOAc} = 5:1$), 以提供 3-[2,3-二氫 (Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吲哚-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯, 為黃色固體 (產量 371 毫克, 77%)。

實例 66: 3-羥基-1-丙烯基-二羥基硼烷

於炔丙醇 (0.584 毫升, 10 毫莫耳) (Aldrich) 在 THF (3 毫升) 中之經攪拌溶液內, 在室溫下逐滴添加兒茶酚硼烷 (20 毫升, 在 THF 中之 1.0 M 溶液, 20 毫莫耳) (Aldrich)。在已停止氣體釋出後, 將混合物於回流下加熱 5 小時, 並使其冷卻至室溫。在已冷卻之反應混合物中, 添加水 (10 毫升)。然後將混合物於 20°C 下攪拌 2 小時。蒸發溶劑, 並將水層以醚洗滌 (3×15 毫升)。將水凍乾, 並使用所形成之 3-羥基-1-丙烯基-二羥基硼烷, 無需進一步純化。

五、發明說明 (81)

實例 67： 1,3-二氫-4-(3-羥基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮 (III)



於 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) (前文所述之起始物質 2) 在二甲氧基乙烷 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 3-羥基-1-丙烯基-二羥基硼烷 (得自上文實例 66) (42 毫克，0.418 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈹 (0) (39 毫克，0.034 毫莫耳) (Aldrich) 及 2M Na₂CO₃ 在 H₂O 中之溶液 (0.34 毫升)。將反應混合物於耐壓管中，在 85°C 下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉矽膠層析純化 (己烷：EtOAc = 5：1)，提供 1,3-二氫-4-(3-羥基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮，為黃色固體 (產量 22 毫克，53%)。

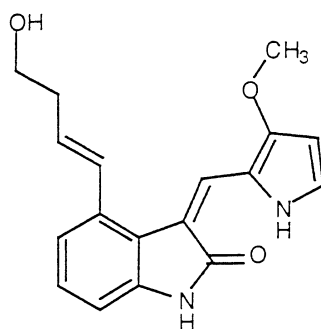
實例 68： 4-羥基-1-丁烯基-二羥基硼烷

於 3-丁炔-1-醇 (0.748 毫升，10 毫莫耳) (Aldrich) 在 THF (3 毫升) 中之經攪拌溶液內，在室溫下逐滴添加兒茶酚硼烷 (20 毫升，在 THF 中之 1.0 M 溶液，20 毫莫耳) (Aldrich)。在已停止氣體釋出後，將混合物於回流下加熱 5 小時，並使其冷卻至室溫。在已冷卻之反應混合物中，添加水 (10 毫升)。然後將

五、發明說明 (82)

混合物於 20°C 下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，並將水層以醚洗滌 (3 x 15 毫升)。將水凍乾，並使用所形成之 4-羥基-1-丁烯基-二羥基硼烷，而無需進一步純化。

實例 69： 1,3-二氫-4-(4-羥基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮 (JJJ)



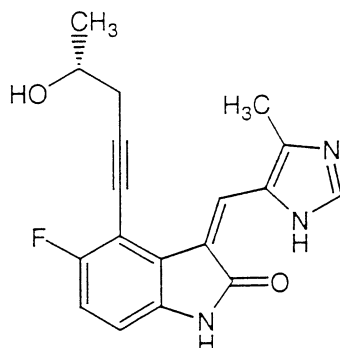
於 (Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) (起始物質 2) 在二甲氧基乙烷 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 4-羥基-1-丁烯基-二羥基硼烷 (48 毫克，0.418 毫莫耳) (得自上文實例 68)、肆(三苯膦)鈰 (0) (39 毫克，0.034 毫莫耳) (Aldrich) 及 2M Na₂CO₃ 在 H₂O 中之溶液 (0.34 毫升)。將反應混合物於耐壓管中，在 85°C 下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉矽膠層析純化 (己烷：EtOAc = 5：1)，提供 1,3-二氫-4-(4-羥基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮，為黃色固體 (產量 21 毫克，50%)。

實例 70： (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKK)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

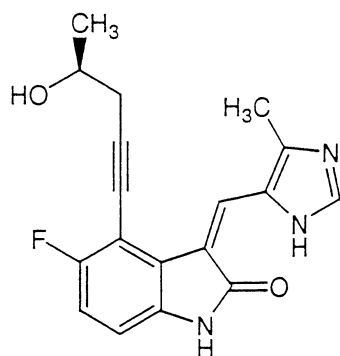
訂
線

五、發明說明 (83)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 毫克，0.03 毫莫耳) 與 CuI (6 毫克)，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-戊-4-炔-2-醇 (68 毫克，0.82 毫莫耳) (參閱下文實例 78) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.27 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 4 小時。於完成時，使反應混合物濃縮，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用純 CH_3CN ，然後是 THF 及最後為 MeOH 作為溶離溶劑。將所形成之 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮，以 Et_2O 研製，然後自過熱 EtOH 再結晶 (產量 18 毫克，20%)。

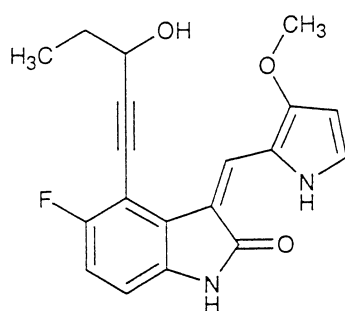
實例 71： (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (LLL)



五、發明說明 (84)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 毫克，0.03 毫莫耳) 與 CuI (6 毫克)，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-戊-4-炔-2-醇 (68 毫克，0.82 毫莫耳) (參閱下文實例 81) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.27 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 4 小時。於完成時，使反應混合物濃縮，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用純 CH_3CN ，然後是 THF 及最後為 MeOH 作為溶離溶劑。將所形成之 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮，以 Et_2O 研製，然後自過熱 EtOH 再結晶 (產量 57 毫克，65%)。

實例 72：消旋 -(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMM)

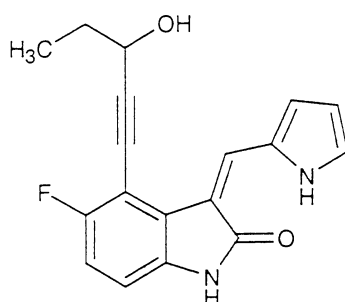


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 毫克) 與 CuI (5 毫克) 作為催化劑，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 1-戊-3-醇 (54.5 毫克，0.65 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.26 毫莫耳) (前文所述之起始物質 6) 偶合 18 小時，

五、發明說明 (85)

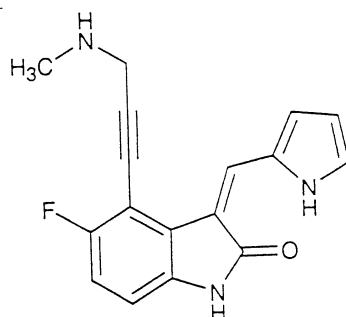
而產生消旋 -(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量 56 毫克, 64%)。

實例 73: 消旋 -(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNN)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 毫克) 與 CuI (5.3 毫克) 作為催化劑, 以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑, 在 85°C 下, 使 1-戊-3-醇 (58.9 毫克, 0.7 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克, 0.28 毫莫耳) (前文所述之起始物質 5) 偶合 10 小時, 而產生消旋 -(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 64 毫克, 70%)。

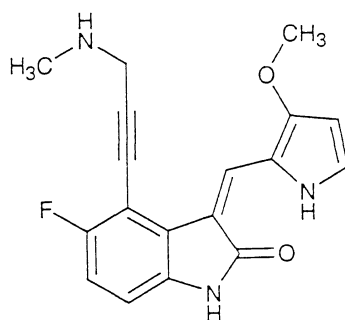
實例 74: (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (OOO)



五、發明說明 (86)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 毫克) 與 CuI (5.3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85 °C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (48.4 毫克，0.7 毫莫耳) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.28 毫莫耳) (前文所述之起始物質 5) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 10 毫克，12%)。

實例 75： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (PPP)

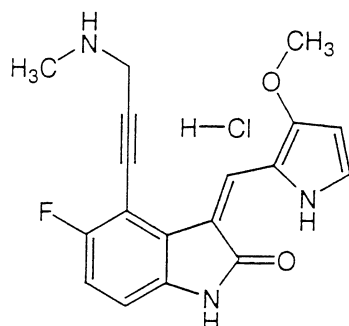


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (32 毫克) 與 CuI (5.3 毫克) 作為催化劑，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85 °C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (44.9 毫克，0.65 毫莫耳) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.26 毫莫耳) (前文所述之起始物質 6) 偶合 18 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 10 毫克，12%)。

實例 76： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲

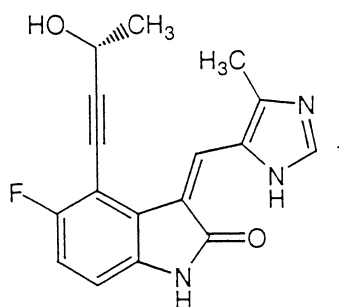
五、發明說明 (87)

氧基 -1H-吡咯 -2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(QQQ)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.1 毫克) 與 CuI (6.0 毫克) 作為催化劑，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (45 毫克，0.66 毫莫耳) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.26 毫莫耳) (前文所述之起始物質 6) 偶合 5 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (產量 30 毫克，32%)。於此自由態鹼，在甲醇 (2 毫升) 中，添加在二氧陸園中之 4N HCl (Aldrich) (0.02 毫升)。使混合物蒸發至乾燥，而得其鹽酸鹽。

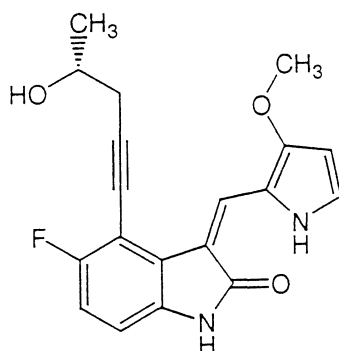
實例 77：(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRR)



五、發明說明 (88)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 毫克，0.03 毫莫耳) 與 CuI (2 毫克)，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-丁-3-炔-2-醇 (189 毫克，2.71 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.27 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 4 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，並以 Et_2O 研製後，獲得 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 40 毫克，47%)。

實例 78： (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (SSS)



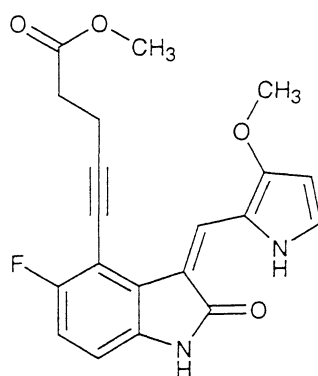
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克，0.01 毫莫耳) 與 CuI (2 毫克)，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-戊-4-炔-2-醇 (44 毫克，0.52 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 7 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O

五、發明說明 (89)

萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-70% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析，並以 Et_2O 研製後，獲得 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 20 毫克，45%)。

光學活性 (R)-戊-4-炔-2-醇，係根據 C. Dimitriadis, Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8, 2153 之程序製備。

實例 79： (Z)-5-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (TTT)

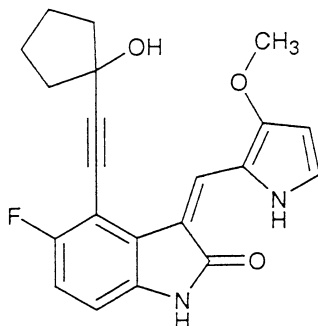


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31.2 毫克) 與 CuI (5.0 毫克) 作為催化劑，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 4-戊炔酸甲酯 (75.7 毫克，0.68 毫莫耳) (參閱前文所述之實例 8) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.26 毫莫耳) (前文所述之起始物質 6) 偶合 7 小時，而產生 (Z)-5-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯 (產量 86 毫克，90%)。

實例 80： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(1-羥基-環戊基)乙炔基]-3-[(3-

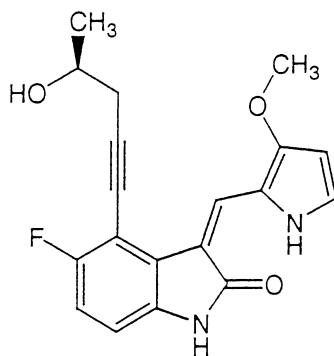
五、發明說明 (90)

甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UUU)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克) 與 CuI (2.5 毫克) 作為催化劑，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑，在 80°C 下，使 1-乙炔基-1-環戊醇 (35.8 毫克，0.33 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時，而產生 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(1-羥基-環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 32 毫克，67%)。

實例 81：(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(VVV)

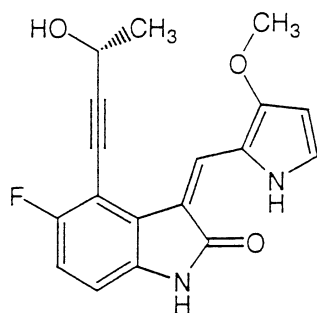


五、發明說明 (91)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克，0.01 毫莫耳) 與 CuI (2 毫克)，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-戊-4-炔-2-醇 (44 毫克，0.52 毫莫耳) (參閱下文) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 7 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-70% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠柱層析，並以 Et_2O 研製後，獲得 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 30 毫克，65%)。

光學活性 (S)-戊-4-炔-2-醇，係根據 C. Dimitriadis, Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8, 2153 之程序製備。

實例 82： (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (WWW)

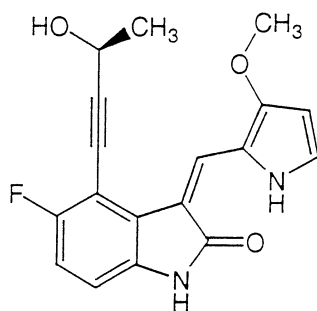


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克，0.01 毫莫耳) 與 CuI (2 毫克)，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-丁-3-炔-2-醇 (37 毫克，0.53 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]

五、發明說明 (92)

-2H-吡啶-2-酮(50毫克, 0.13毫莫耳)(起始物質6)偶合6小時。於完成時, 將反應混合物以EtOAc稀釋, 並以H₂O萃取。有機層以Na₂SO₄乾燥及濃縮。以0-70% EtOAc在己烷中之梯度液, 進行矽膠管柱, 並以石油醚研製後, 獲得(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量21毫克, 48%)。

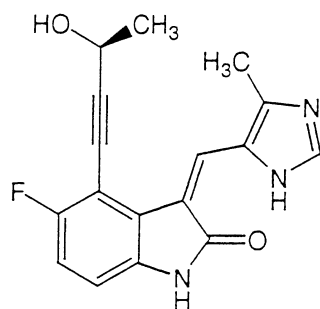
實例 83: (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(XXX)



使用上文方法C, 利用(Ph₃P)₄Pd(15毫克, 0.01毫莫耳)與CuI(2毫克), 以DMF(3毫升)與Et₃N(3毫升)之混合物作為溶劑, 在80°C下, 使(S)-丁-3-炔-2-醇(36毫克, 0.53毫莫耳)(Aldrich)與(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(50毫克, 0.13毫莫耳)(起始物質6)偶合5小時。於完成時, 將反應混合物以EtOAc稀釋, 並以H₂O萃取。有機層以Na₂SO₄乾燥及濃縮。以0-70% EtOAc在己烷中之梯度液, 進行矽膠管柱層析, 並以石油醚研製, 獲得(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量32毫克, 75%)。

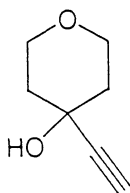
五、發明說明 (93)

實例 84： (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (YYY)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克，0.01 毫莫耳) 與 CuI (2 毫克)，以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-丁-3-炔-2-醇 (38 毫克，0.54 毫莫耳) (Aldrich) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) (前文所述之起始物質 3) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱，並以 Et_2O 研製後，獲得 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 21 毫克，50%)。

實例 85A： 4-乙炔基-四氫呋喃-4-醇

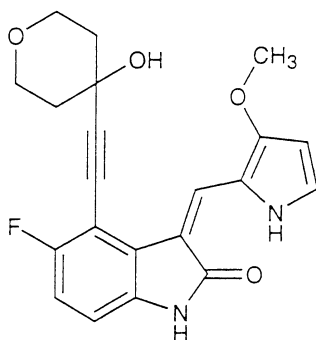


在以冰水浴冷卻下，將氯化乙炔基鎂在 THF 中之溶液

五、發明說明 (94)

(0.5 M, 120 毫升, 60 毫莫耳), 逐滴添加至四氫-4H-哌喃-4-酮 (4.96 克, 50 毫莫耳) (Aldrich) 在乙醚 (300 毫升) 中之溶液內, 歷經 15 分鐘。將混合物攪拌並冷卻 3 小時。然後, 添加氯化銨水溶液 (100 毫升, 15% W/V), 並將混合物以醚萃取 (2 X 200 毫升)。醚層以飽和氯化鈉水溶液洗滌 (200 毫升), 然後合併, 乾燥 (MgSO_4), 過濾及濃縮而得 4-乙炔基-四氫哌喃-4-醇, 為無色油, 其係於靜置時固化 (產量 6.01 克, 96.2%)。

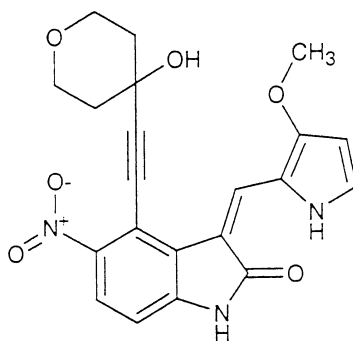
實例 85B: (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫哌喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZ)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克) 與 CuI (2.5 毫克) 作為催化劑, 以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑, 在 85 °C 下, 使 4-乙炔基-四氫哌喃-4-醇 (41.1 毫克, 0.33 毫莫耳) (實例 85A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克, 0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 7 小時, 而產生 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫哌喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 36 毫克, 75%)。

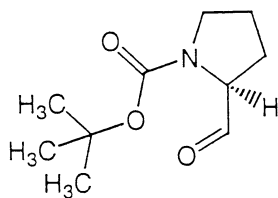
五、發明說明 (95)

實例 86：(Z)-1,3-二氫-4-[(4-羥基-四氫呋喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮(AAAA)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 毫克) 與 CuI (3.0 毫克) 作為催化劑，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4-乙炔基-四氫呋喃-4-醇 (43.3 毫克，0.34 毫莫耳) (實例 85A) 與 (Z)-1,3-二氫-4-溴基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) (起始物質 7) 偶合 18 小時，而得 (Z)-1,3-二氫-4-[(4-羥基-四氫呋喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡咯-2-酮 (產量 30 毫克，53%)。

實例 87A：(S)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯



(S)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯，係根據 M.G.B. Drew 等人, J. Chem. Soc. Perkin 1, **1998**, 1627 關於 CBZ-脯胺醇之氧化作用所述之條

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

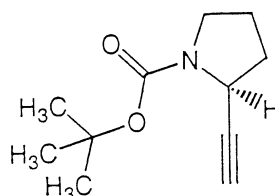
訂

線

五、發明說明 (96)

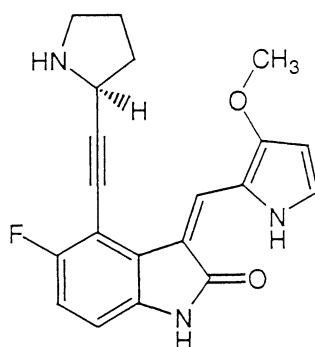
件，藉由 (S)-N-Boc 脯胺醇 (Fluka) 之 Swern 氧化作用製備。

實例 87B：(S)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯



(S)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯，係根據上文方法 X，以第三-丁醇鉀 (340 毫克，3.07 毫莫耳) 及重氮基甲基膦酸二乙酯 (550 毫克，3.07 毫莫耳) (亦根據方法 X 製成)，處理 (S)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯 (470 毫克，2.36 毫莫耳) (上文實例 87A) 而製成。以 10% Et₂O 在己烷中，進行矽膠管柱層析後，獲得產物 (產量 200 毫克，43%)。

實例 87C：(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (BBBB)



使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₄Pd (15 毫克，0.01 毫莫耳) 與催化量之 CuI，以 DMF (4 毫升) 與 Et₃N (4 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯 (100 毫克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

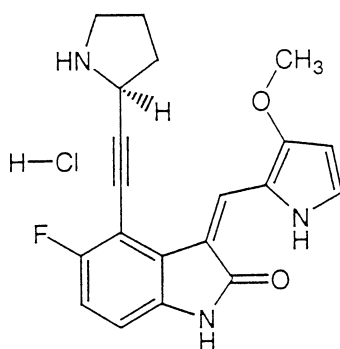
訂

線

五、發明說明 (97)

0.52 毫莫耳)(實例 87B)與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(50 毫克, 0.13 毫莫耳)(起始物質 6)偶合 4 小時。於完成時, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 並以 H₂O 萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮, 並使殘留物於矽膠管柱上, 使用 40-70% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使得自此項操作之中間物, 在 0°C 下, 直接溶於 50% 三氟醋酸在含有 0.2 毫升 H₂O 之 CH₂Cl₂ 中之 5 毫升溶液內, 並攪拌 2.5 小時。於完成時, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。以 0-90% MeOH 在 H₂O 中之梯度液, 進行逆相管柱層析, 以純 THF 進行矽膠管柱層析, 及使用過量己烷, 自 THF 析出後, 獲得 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(產量 8 毫克, 18%)。

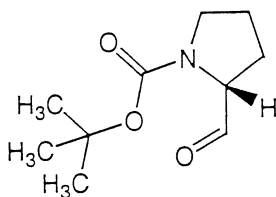
實例 88: (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(CCCC)



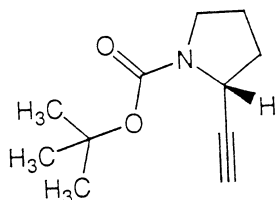
將 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(20 毫克, 0.06 毫莫耳

五、發明說明 (98)

(化合物 BBBB) 在二氧陸園 (2 毫升) 中之溶液，於激烈攪拌下，以 HCl 水溶液處理。於凍乾時，獲得其鹽酸鹽 (產量 20 毫克，86%)。

實例 89A：(R)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯

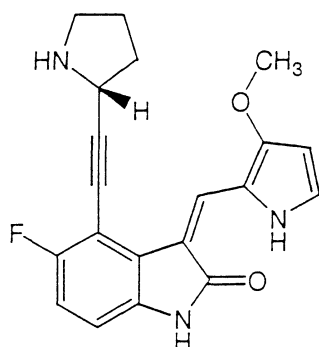
(R)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯，係使用 M.G.B. Drew 等人 (如前文出處) 所述關於 CBZ-脯胺醇氧化作用之程序，藉由 (R)-N-Boc 脯胺醇 (Fluka) 之 Swern 氧化作用製備。

實例 89B：(R)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯

(R)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯，係根據上文方法 X，以第三-丁醇鉀 (510 毫克，4.56 毫莫耳) 及重氮基甲基膦酸二乙酯 (820 毫克，4.56 毫莫耳) (亦根據方法 X 製成)，處理 (R)-N-Boc-2-甲醯基四氫吡咯 (700 毫克，3.51 毫莫耳) (實例 89A) 而製成。以 10% Et₂O 在己烷中，進行矽膠管柱層析後，獲得 (R)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯 (產量 150 毫克，25%)。

實例 89C：(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDD)

五、發明說明 (99)



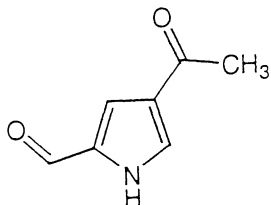
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克，0.01 毫莫耳) 與催化量之 CuI (2 毫克)，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯 (100 毫克，0.52 毫莫耳) (實例 89B) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (50 毫克，0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 6 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，並使殘留物於矽膠管柱上，使用 40-70% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使得自此項操作之中間物，在 0°C 下，直接溶於 50% 三氟醋酸在含有 0.3 毫升 H_2O 之 CH_2Cl_2 中之 5 毫升溶液內，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-90% MeOH 在 H_2O 中之梯度液，進行逆相管柱層析，以純 THF 進行矽膠管柱層析，及使用過量己烷，自 THF 析出後，獲得 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡咯-2-酮 (產量 14 毫克，31%)。

實例 90A：4-乙醯基-2-甲醯基吡咯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

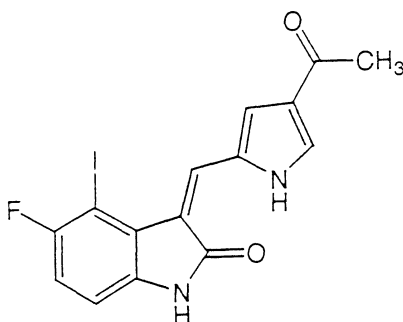
訂
線

五、發明說明 (100)



4-乙醯基-2-甲醯基吡咯，係根據 D. O. Cheng 等人，經取代吡啉之合成，Tetrahedron Letters, 1977, 1469-1472 之程序製成。

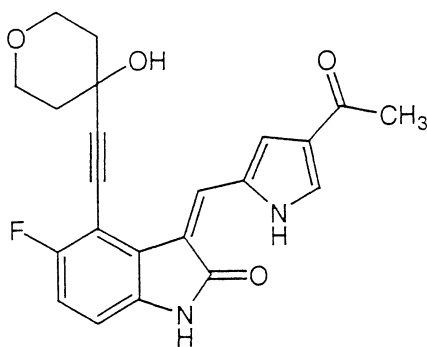
實例 90B： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟-4-碘基-2H-吡啶-2-酮



使 1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.77 克，2.8 毫莫耳) (參閱前文所述之實例 2A) 與 4-乙醯基-2-甲醯基吡咯 (0.42 克，3.06 毫莫耳) (上文實例 90A) 懸浮於 1% 六氫吡啶在 2-丙醇 (12 毫升) 與 THF (5 毫升) 中，並在 85°C 下加熱 2 小時。形成黃色沉澱物。於冷卻至室溫後，藉過濾收集產物，並以 2-丙醇水溶液洗滌，及在真空烘箱中乾燥，而產生 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (產量 0.89 克，80.8%)。

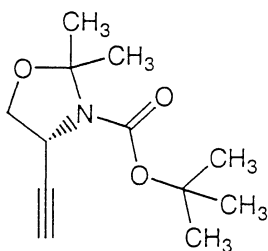
實例 90C： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟-4-[(4-羥基-四氫-吡喃-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (EEEE)

五、發明說明 (101)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (58.4 毫克) 與 CuI (9.6 毫克) 作為催化劑，以 DMF (15 毫升) 與 Et_3N (15 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4-乙炔基-四氫吡喃-4-醇 (0.16 克，1.26 毫莫耳) (實例 85A) 與 (Z)-3-[(4-乙氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.2 克，0.50 毫莫耳) (上文實例 90B) 偶合 18 小時 (產量 102 毫克，52%)。

實例 91A：(R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉

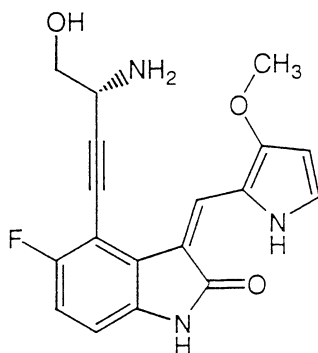


(R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉，係根據上文方法 X，以第三-丁醇鉀 (730 毫克，6.54 毫莫耳) 及重氮基甲基膦酸二乙基酯 (1.20 克，6.54 毫莫耳) (參閱前文所述之方法 X)，處理第三-丁基-(S)-4-甲氧基-2,2-二甲基-3-噁唑啉-羧酸鹽 (1.00 克，4.36 毫莫耳) (Aldrich) 而製成。使此反應慢慢地溫熱至室溫

五、發明說明 (102)

，並攪拌總共 12 小時。以 20% Et₂O 在己烷中，矽膠管柱層析後，獲得產物(產量 600 毫克，61%)。

實例 91B： (R)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FF)



使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₄Pd (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI，以 DMF (4 毫升) 與 Et₃N (4 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (141 毫克，0.62 毫莫耳) (上文實例 91A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 8.5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H₂O 萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，及以 0-50% THF 在己烷中之梯度液，使殘留物於矽膠管柱上層析。使由於此項操作所造成之中間物，在 0°C 下直接溶於 6 毫升 50% 三氟醋酸在 CH₂Cl₂ 中之溶液中，其中含有 0.6 毫升 H₂O，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (R)-(Z)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

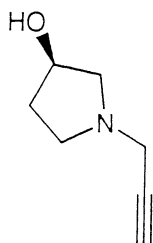
訂

線

五、發明說明 (103)

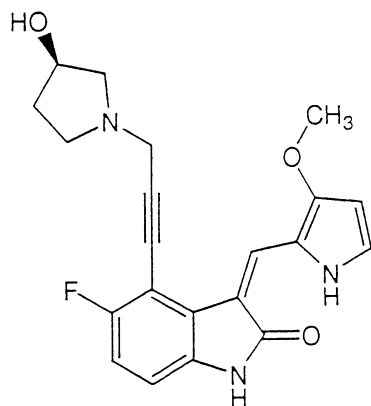
4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(產量10毫克, 14%)。

實例 92A : (R)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯



於 (R)-3-羥基-四氫吡咯 (2.00 克, 22.95 毫莫耳)(Aldrich) 與 Et_3N (9.00 克, 88.93 毫莫耳) 在 45 毫升 CH_2Cl_2 中, 在 0°C 下之溶液內, 以逐滴方式添加炔丙基溴 (3.00 克, 25.21 毫莫耳)。於添加完成時, 將反應混合物過濾, 並將濾液以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。在 Krugerhor 蒸餾之後, 獲得 (R)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯 (產量 700 毫克, 24%)。

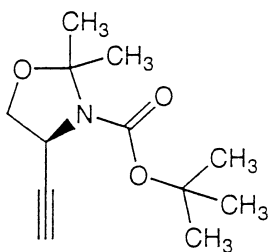
實例 92B : (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (GGGG)



五、發明說明 (104)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (18 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯 (60 毫克，0.48 毫莫耳) (實例 92A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (60 毫克，0.16 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 6 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 45 毫克，76%)。

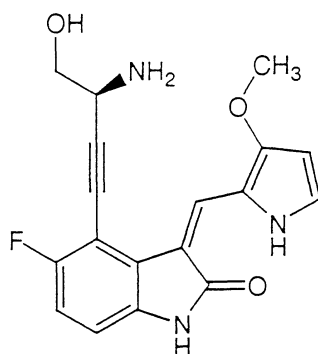
實例 93A：(S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉



(S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉，係根據上文方法 X，以第三-丁醇鉀 (730 毫克，6.54 毫莫耳) 及重氮基甲基膦酸二乙酯 (1.20 克，6.54 毫莫耳) (上文方法 X)，處理 (R)-4-甲醯基-2,2-二甲基-3-噁唑啉-羧酸第三丁酯 (1.00 克，4.36 毫莫耳) (Aldrich) 而製成。使反應慢慢地溫熱至室溫，並攪拌總共 12 小時。以 20% Et_2O 在己烷中，進行矽膠管柱層析後，獲得 (S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (產量 420 毫克，43%)。

五、發明說明 (105)

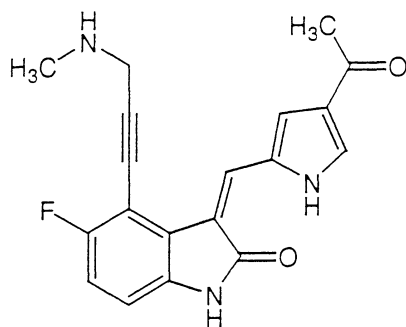
實例 93B：(S)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(HHHH)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (140 毫克，0.62 毫莫耳) (上文實例 93A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 6 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，及以 0-50% THF 在己烷中之梯度液，使殘留物在矽膠管柱上層析。在 0°C 下，使得自此項操作之中間物，直接溶於 5 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.5 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (S)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 22 毫克，31%)。

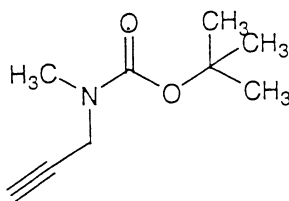
五、發明說明 (106)

實例 94： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (III)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.1 毫克) 與 CuI (6.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (6 毫升) 與 Et_3N (6 毫升) 作為溶劑，在 89°C 下，使 N-甲基炔丙基胺 (43.6 毫克，0.66 毫莫耳) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (100 毫克，0.25 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時，而產生 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 10 毫克，12%)。

實例 95A： N-Boc-N-甲基炔丙基胺

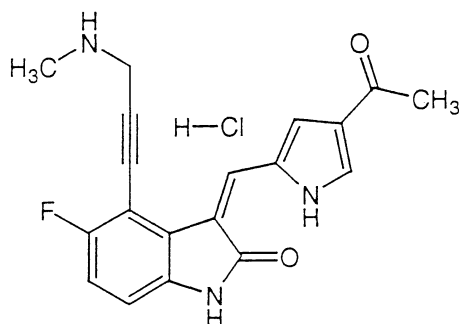


在室溫下，將二碳酸二-第三-丁酯 (2.27 克，10.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中，逐滴添加至 N-甲基炔丙基胺 (0.72 克，10.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中之溶液內，且磁攪拌。於 1 小時後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，並以 1N

五、發明說明 (107)

鹽酸水溶液(30毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(30毫升)洗滌。水層以二氯甲烷洗滌(50毫升)。將二氯甲烷溶液合併，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。殘留物藉急驟式層析(Biotage 40S, EtOAc-己烷 V/V 1:9作為溶劑)純化，而得 N-Boc-N-甲基炔丙基胺(產量 1.54 克，87.4%)。

實例 95B： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(JJJJ)

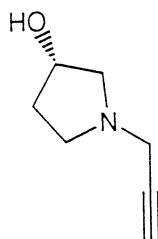


使用上文方法 C，利用 (Ph₃P)₄Pd (40 毫克) 與 CuI (8.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (6 毫升) 與 Et₃N (6 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-N-甲基炔丙基胺 (0.12 克，0.70 毫莫耳)(上文實例 95A) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.1 克，0.25 毫莫耳)(實例 90B) 偶合 5 小時。在所形成之化合物於 CH₂Cl₂ (5 毫升) 中，於 0°C 下，添加三氟醋酸 / CH₂Cl₂ 之 1:1 混合物 (5 毫升) 及 3 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。接著以濃 NH₄OH (5 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO₄ 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)，使產物純化。於自由態鹼在甲醇 (2 毫升) 中，添加二氧陸園中

五、發明說明 (108)

之 4N HCl (0.02 毫升)。使溶劑蒸發至乾燥，獲得其鹽酸鹽 (產量 30 毫克，32%)。

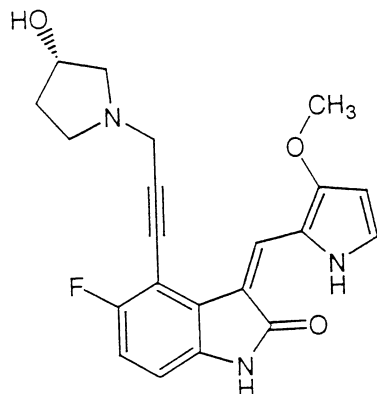
實例 96A：(S)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯



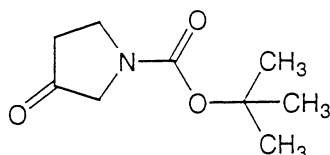
於 (R)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯 (200 毫克，1.59 毫莫耳) (參閱實例 92A)、苯甲酸 (230 毫克，1.91 毫莫耳) (Aldrich) 及三苯膦 (628 毫克，2.39 毫莫耳) (Aldrich) 在 25 毫升 THF 中之溶液內，在 0°C 下添加偶氮二羧酸二異丙酯 (485 毫克，2.39 毫莫耳) (Aldrich)。將混合物攪拌 1.25 小時，然後於 EtOAc 與飽和 Na₂CO₃ 水溶液之間作分液處理。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，並以 0-50% EtOAc 在己烷中之梯度液，使殘留物通過矽膠管柱。使所形成之中間物苯甲酸酯迅速地溶於 15 毫升 MeOH 中，並添加 K₂CO₃ (439 毫克，3.18 毫莫耳)。在攪拌 36 小時後，將反應混合物過濾及濃縮。以純 THF 進行矽膠管柱層析並以戊烷研製後，獲得 (S)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯 (產量 102 毫克，51%)。

實例 96B：(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (KKKK)

五、發明說明 (109)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (18 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-3-羥基-1-丙-2-炔基-四氫吡咯 (60 毫克，0.48 毫莫耳) (實例 96A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (60 毫克，0.16 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 6 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 42 毫克，71%)。

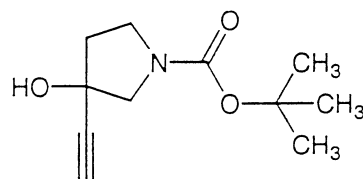
實例 97A：N-Boc-3-四氫吡咯酮

N-Boc-3-四氫吡咯酮，係根據 Y. Narukawa 等人，"2-烷基羧苄

五、發明說明 (110)

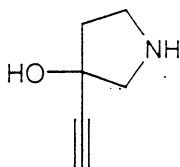
青霉素(carbapenem)之一般且有效之合成：臨床上可用之羧苄青霉素之脫硫卡巴類似物，經由鈀催化交叉偶合反應之合成", Tetrahedron, 1997, 53, 539-556 之程序製成。

實例 97B：消旋 -N-Boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯



將氯化乙炔基鎂 (0.5 M，在 THF 中，210 毫升，105 毫莫耳) 以 THF (100 毫升) 稀釋，並在冰水浴中冷卻。逐滴添加 N-Boc-3-四氫吡咯酮 (9.21 克，50 毫莫耳) (上文實例 97A) 在 THF (100 毫升) 中之溶液，並冷卻。將混合物攪拌 2 小時，然後添加氯化銨水溶液 (100 毫升，15% W/V)。接著將混合物以醚萃取 (2 X 400 毫升)。將醚層以飽和氯化鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌，合併，乾燥 (MgSO₄)，過濾及濃縮。將殘留物層析 (Biotage Flash 40S, EtOAc-己烷作為溶劑)，而得消旋 -N-Boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯，為淡黃色油，其係在靜置時結晶 (產量 10.13 克，96.4%)。

實例 97C：消旋 -3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯



使消旋 -N-Boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯 (2.02 克，9.56 毫莫

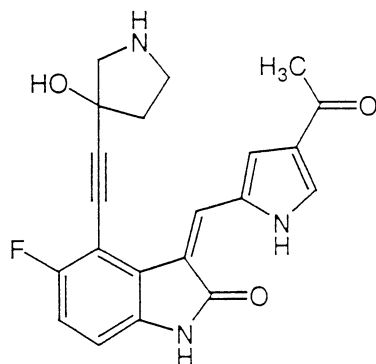
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (111)

耳)(上文實例 97B) 溶於 CH_3CN (20 毫升) 中。添加對-甲苯磺酸單水合物 (3.64 克, 19.12 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌。藉 TLC 追蹤反應, 直到不再發現起始物質為止。添加過量之固態碳酸鉀, 以移除酸及中和鹽。過濾此懸浮液, 並以二氯甲烷中之 10% 甲醇洗滌殘留物。將濾液與殘留物洗液合併及濃縮, 而得粗產物。然後, 使粗產物經過矽膠充填柱過濾, 並以三乙胺-甲醇-二氯甲烷混合物 (1: 3: 16, V/V/V) 溶離。使合併之溶離液濃縮, 並自甲醇-二氯甲烷-己烷結晶, 而得純消旋-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯, 為結晶柱 (0.24 克, 產率 22.6%)。

實例 97D: 消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (LLLL)

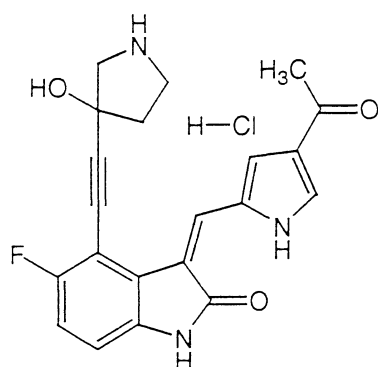


使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克) 與 CuI (3.0 毫克) 作為觸媒, 以 DMF (3 毫升) 與 Et_3N (3 毫升) 作為溶劑, 在 85°C 下, 使消旋-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯 (35.1 毫克, 0.32 毫莫耳)(實例 97C) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克, 0.13 毫莫耳)(參閱實例

五、發明說明 (¹¹²)

90B)偶合5小時(產量10毫克, 21%)。

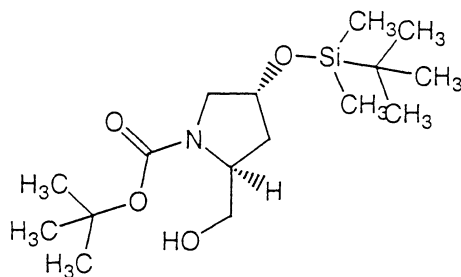
實例 98: 消旋 -(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (MMMM)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60 毫克) 與 CuI (13.5 毫克) 作為觸媒, 以 DMF (8 毫升) 與 Et_3N (8 毫升) 作為溶劑, 在 85°C 下, 使 N-Boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯 (0.2 克, 0.95 毫莫耳) (實例 97B) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.15 克, 0.38 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 8 小時。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中, 在 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水, 並將此混合物在 0°C 下攪拌 3 小時。以濃 NH_4OH (6 毫升) 使反應淬滅, 並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌, 並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中) 使產物純化。於自由態鹼在甲醇 (2 毫升) 中, 添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.04 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥, 獲得其鹽酸鹽 (產量 65.6 毫克, 41%)。

五、發明說明 (113)

實例 99A：(3R,5S)-N-Boc-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-5-羥亞甲基-四氫吡咯

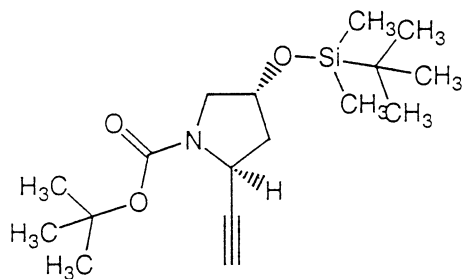


將反式-L-羥基-脯胺酸(2.00克，15.24毫莫耳)(Aldrich)與咪唑(2.20克，32.01毫莫耳)(Aldrich)在 CH_2Cl_2 (60毫升)中之溶液，以氯化第三-丁基甲基矽烷(4.60克，30.48毫莫耳)(Aldrich)處理。於攪拌過夜後，將混合物倒入鹽水中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。接著使殘留物直接溶於50毫升MeOH中，並將所形成之溶液於回流下加熱4.5小時，然後於室溫下再攪拌17小時。然後使溶劑在真空中蒸發，並使所形成之中間物在 0°C 下冷卻之60毫升THF中稀釋，及添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (15.30毫莫耳，1.92毫升)(Aldrich)與 BH_3 -DMS(22.90毫莫耳，2.30毫升)(Aldrich)。然後，將所形成之混合物於回流下加熱1.5小時，冷卻至室溫，以MeOH使反應淬滅，及濃縮。使殘留物於 CH_2Cl_2 與氫氧化銨之間作分液處理。於激烈攪拌4小時後，分離兩液層，並將水層以 CH_2Cl_2 萃取兩次以上，及將合併之有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。使殘留物直接溶於35毫升 CH_2Cl_2 中，然後在 0°C 下添加 Et_3N (3.08克，30.60毫莫耳)、催化量之DMAP(Fluka)及二碳酸二-第三丁酯(3.30克，15.30毫莫耳)(Fluka)。使反應慢慢溫

五、發明說明 (114)

熱至室溫，攪拌 2.5 小時，然後傾倒在 H_2O 中。分離水層，並以 CH_2Cl_2 萃取兩次以上，及將合併之有機層以 Na_2SO_4 乾燥與濃縮。以 0-50% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得 (3R,5S)-N-Boc-3-(第三-丁基甲基矽烷氧基)-5-羥亞甲基-四氫吡咯(產量 2.10 克，整體 42%)。

實例 99B： (3R,5S)-N-Boc-3-第三-丁基二甲基矽烷氧基-5-乙炔基-四氫吡咯



(3R,5S)-N-Boc-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-5-羥亞甲基-四氫吡咯 (1.30 克，3.92 毫莫耳)(上文實例 99A)，在小體積 CH_2Cl_2 中作成溶液，於氬氣下將其經由套管轉移至氯化草醯 (0.65 克，5.09 毫莫耳)(Aldrich)、DMSO (0.92 克，11.76 毫莫耳) 與 Et_3N (1.59 克，15.68 毫莫耳) 在 60 毫升 CH_2Cl_2 中，於 $-78^\circ C$ 下之溶液內。10 分鐘後，將混合物傾倒在 H_2O 中。將水層以 CH_2Cl_2 萃取兩次以上，並將合併之 CH_2Cl_2 層以 $NaHCO_3$ 之飽和水溶液萃取，以 Na_2SO_4 乾燥及在真空中蒸發。根據方法 X，將殘留物以第三-丁醇鉀 (660 毫克，5.88 毫莫耳) 與重氮基甲基膦酸二甲酯 (880 毫克，5.88 毫莫耳) 在 60 毫升 THF 中直接處理。使反應慢慢溫熱至室溫，並攪拌總共 17.5 小時。以 0-20% Et_2O 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，

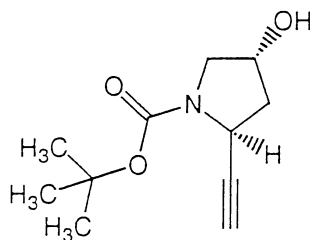
訂

線

五、發明說明 (115)

獲得 (3R,5S)-N-Boc-3-第三-丁基矽烷氧基-5-乙炔基-四氫吡咯 (產量 720 毫克，56%)。

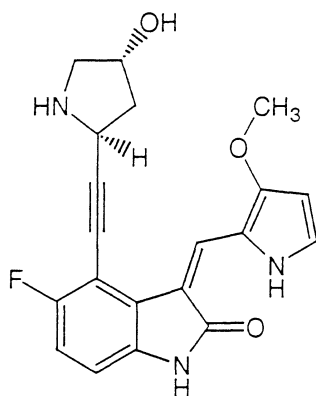
實例 99C：(3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯



使 (3R,5S)-N-Boc-3-第三-丁基矽烷氧基-5-乙炔基-四氫吡咯 (700 毫克，2.15 毫莫耳) (上文實例 99B) 溶於 THF (20 毫升) 與 H₂O (1 毫升) 之混合物中。在 0°C 下添加 TBAF (1M，在 THF 中) (Aldrich) (2.15 毫升，2.15 毫莫耳)，並使反應混合物慢慢溫熱至室溫。在室溫下 21 小時，及在 50°C 下 2 小時後，使混合物濃縮成小體積，以 EtOAc 稀釋，及以鹽水洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得 (3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯 (產量 390 毫克，81%)。

實例 99D：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (NNNN)

五、發明說明 (116)

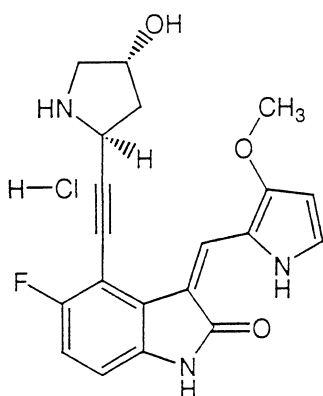


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (18 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯 (98 毫克，0.47 毫莫耳) (上文實例 99C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (60 毫克，0.16 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 6 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，及使殘留物於矽膠管柱上，使用 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液進行層析。使得自此項操作之中間物，在 0°C 下直接溶於 5 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.2 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 12 毫克，31%)。

實例 100：(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)

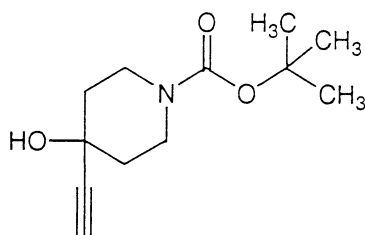
五、發明說明 (117)

)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽
酸鹽 (0000)



將 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (30 毫克, 0.06 毫莫耳) (上文實例 99D) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液, 在激烈攪拌下, 以 HCl 水溶液處理。使溶液凍乾, 並使用過量戊烷, 使殘留物自 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3 : 1) 之混合物沉澱 (產量 30 毫克, 91%)。

實例 101A : N-Boc-4-羥基-4-乙炔基-六氫吡啶

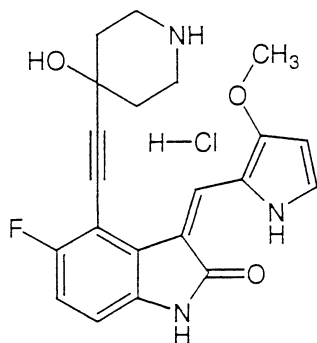


將氯化乙炔基鎂在 THF (100 毫升, 50 毫莫耳) 中之溶液, 以 THF (50 毫升) 稀釋, 並在冰水浴中冷卻。於 15 分鐘內逐滴添加 Boc-4-六氫吡啶酮 (5.06 克, 25.4 毫莫耳) (Aldrich) 在

五、發明說明 (118)

THF (50 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 3 小時，並冷卻。然後添加氯化銨水溶液 (100 毫升，15% W/V)，並將所形成之混合物以醚萃取 (2 X 200 毫升)。將醚層以飽和氯化鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌，然後合併，乾燥 (MgSO_4)，過濾及濃縮。殘留物藉層析純化 (Biotage 40M，醋酸乙酯 - 己烷 1 : 3 V/V 作為溶劑)，而得 N-Boc-4-羥基-4-乙炔基-六氫吡啶，為無色油，其係於靜置時固化 (產量 5.39 克，94.2%)。

實例 101B： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (PPPP)

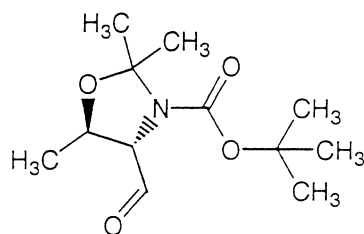


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (15 毫克) 與 CuI (3 毫克) 作為觸媒，以 DMF (4 毫升) 與 Et_3N (4 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-4-羥基-4-乙炔基-六氫吡啶 (74.3 毫克，0.33 毫莫耳) (上文實例 101A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (50 毫克，0.13 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中，於 0°C 下，添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1 : 1 混合物 (5 毫升)，及 2 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後，以濃

五、發明說明 (119)

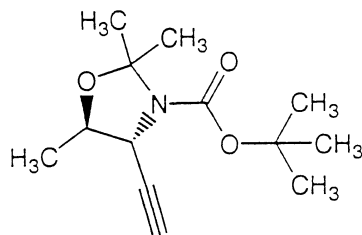
NH_4OH (5 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使產物純化。於自由態鹼在甲醇 (2 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.01 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得其鹽酸鹽 (產量 12 毫克，24%)。

實例 102A：(4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑啉-4-羧甲醛



(4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑啉-4-羧甲醛，係根據 P. Garner, 經差別保護之 β -羥基- α -胺基醛類之合成與組態安定性, J. Org. Chem. 1987, 52, 2361-2364 之程序製成。

實例 102B：(4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑啉

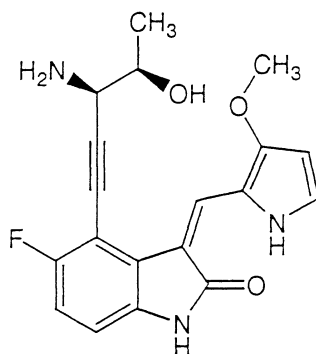


於 (4S,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-噁唑啉-4-羧甲醛 (1.52 克，5.43 毫莫耳) (上文實例 102A) 與 (1-重氮基-2-氧丙基) 膦酸二甲酯 (1.57 克，8.15 毫莫耳) 在無水 MeOH (30 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 K_2CO_3 。將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，並於室

五、發明說明 (120)

溫下攪拌 20 小時。在添加飽和 NH_4Cl 水溶液與 EtOAc 後，分離有機層，並將水層以 EtOAc 萃取 (3X)。將醋酸乙酯層合併，並以 MgSO_4 乾燥。將粗製物質藉急驟式管柱層析純化，以 EtOAc / 己烷 (1 : 6) 溶離，而得 (4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (產量 0.97 克，65%)。

實例 102C： (Z)-4-[(3R,4R)-3-胺基-4-羥基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (QQQQ)

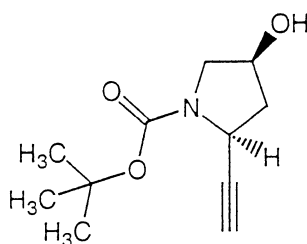


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 毫克) 與 CuI (6 毫克) 作為觸媒，以 DMF (6 毫升) 與 Et_3N (6 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 (4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (0.18 克，0.65 毫莫耳) (實例 102B) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (0.1 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 1 天。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，在 0°C 下添加三氟醋酸酸 / CH_2Cl_2 之 1 : 1 混合物 (6 毫升)，及 3 滴水，並將混合物於 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後以濃 NH_4OH (6 毫升)，使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使 (Z)-4-[(3R,4R)-3-胺基-4-羥基-1-戊炔基]-

五、發明說明 (121)

1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮純化(產量44毫克, 48%)。

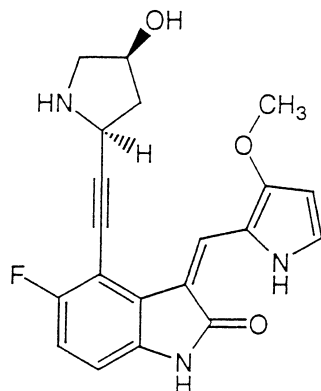
實例 103A： (3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羥基-四氫吡咯



在 0°C 下，於 (3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯 (200 毫克, 0.95 毫莫耳) (實例 99C)、苯甲酸 (138 毫克, 0.11 毫莫耳) 及三苯膦 (373 毫克, 1.42 毫莫耳) 在 15 毫升 THF 中之溶液內，添加偶氮二羧酸二異丙酯 (287 毫克, 1.42 毫莫耳)。使混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。然後，使反應混合物濃縮，並以 0-30% EtOAc 在己烷中之梯度液，使殘留物直接通過矽膠管柱。使中間物苯甲酸酯溶於 6 毫升 MeOH 中，然後添加 K₂CO₃ (260 毫克, 1.89 毫莫耳)。於過夜攪拌後，將混合物過濾及濃縮成殘留物，以 0-70% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得 (3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羥基-四氫吡咯 (產量 170 毫克, 85%)。

實例 103B： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4S)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (RRRR)

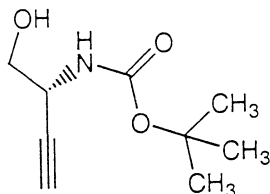
五、發明說明 (122)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (3S,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯 (132 毫克，0.62 毫莫耳) (上文實例 103A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5.5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及使殘留物於矽膠管柱上，以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液進行層析。使所形成之中間物在 0°C 下溶於 4 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.2 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-20% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4S)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 45 毫克，58%)。

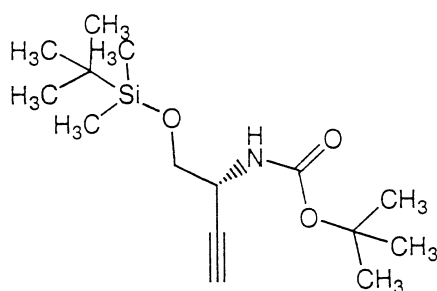
實例 104A： (R)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇

五、發明說明 (123)



將(R)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉(200毫克，0.89毫莫耳)(上文實例91A)在MeOH(10毫升)與水(1毫升)混合物中之溶液，以對-甲苯磺酸單水合物(16毫克，0.09毫莫耳)處理。於回流下攪拌過夜後，獲得起始物質與產物之熱力學混合物(約1:1)。使溶劑濃縮，並以0-60-100% EtOAc在己烷中之梯度液，經由矽膠管柱層析，使產物與起始物質分離。使已回收之起始物質接受上述程序，再經兩次，產生(R)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇(產量150毫克，91%)。

實例 104B：(R)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔

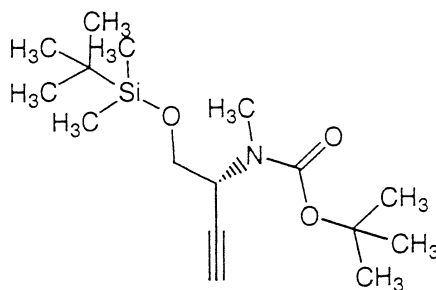


於(R)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇(150毫克，0.81毫莫耳)(實例104B)與咪唑(110毫克，1.62毫莫耳)(Aldrich)在CH₂Cl₂(10毫升)中之溶液內，在0°C下添加氯化第三-丁基二甲基矽烷(146毫克，0.97毫莫耳)(Fluka)。5分鐘後，將反應混合物倒入

五、發明說明 (124)

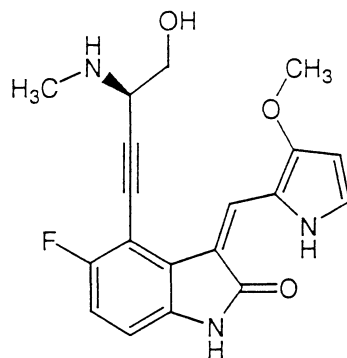
H₂O 中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。將 CH₂Cl₂ 層以 Na₂SO₄ 乾燥，及濃縮成殘留物，以 0-30% Et₂O 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得產物(產量 210 毫克，83%)。

實例 104C：(R)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔



根據上文方法 Y，合成 (R)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔，其方式是以 NaH (21 毫克，0.87 毫莫耳) 與 MeI (189 毫克，1.34 毫莫耳) 在 THF (12 毫升) 中，處理 (R)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔 (200 毫克，0.67 毫莫耳) (實例 104B)。以 0-10% EtOAc 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得產物(產量 200 毫克，95%)。

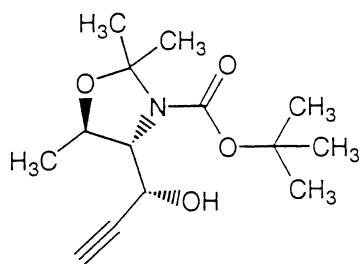
實例 104D：(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[4-羥基-3-甲胺基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮(SSSS)



五、發明說明 (125)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (R)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔 (130 毫克，0.42 毫莫耳) (實例 104C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及使殘留物於矽膠管柱上，以 40-100% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使得自此項操作之中間物，在 0°C 下直接溶於 10 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.5 毫升 H_2O ，並攪拌 2.5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[4-羥基-3-甲胺基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 28 毫克，38%)。

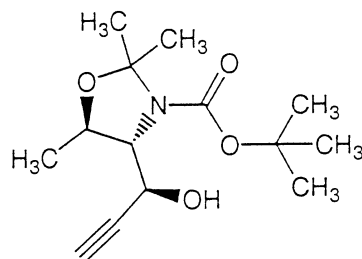
實例 105A： 4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯



與

五、發明說明 (126)

4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯



於氯化乙炔基鎂之溶液(130.8毫升，在THF中之0.5M溶液，65.4毫莫耳)中，添加(4R,5R)-N-boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基噁唑啉(3.0克，10.7毫莫耳)(實例102A)在THF(20毫升)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌4.5小時。以EtOH(11毫升)及飽和NH₄Cl水溶液(18.4毫升)使反應淬滅，並於室溫下攪拌過夜。將所形成之混合物以2N HCl水溶液(16毫升)酸化。水層以CH₂Cl₂萃取(3X)，並將合併之有機層以飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，及以MgSO₄乾燥。粗製物質藉急驟式管柱層析純化，以EtOAc/己烷(1:6)溶離，而得4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯(產量0.86克，26%)與4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯(產量1.7克，52%)。

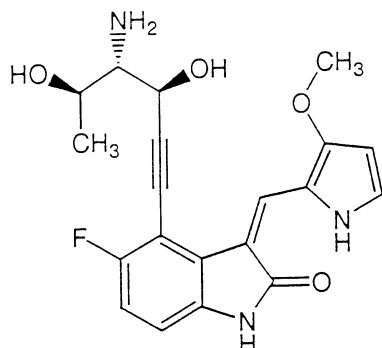
實例 105B： (Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (TTTT)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (127)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 毫克) (Aldrich) 與 CuI (6 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯 (0.2 克，0.65 毫莫耳) (上文實例 105A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (0.1 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 18 小時。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中，於 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (10 毫升) 及 5 滴水，並將混合物於 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後以濃 NH_4OH (10 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中) 使產物純化 (產量 30 毫克，30%)。

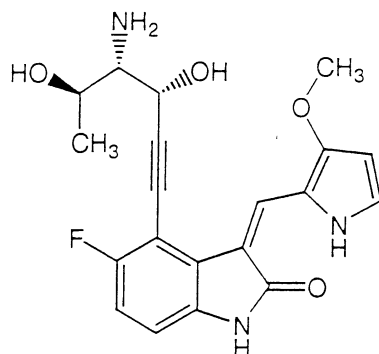
實例 106： (Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (UUUU)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

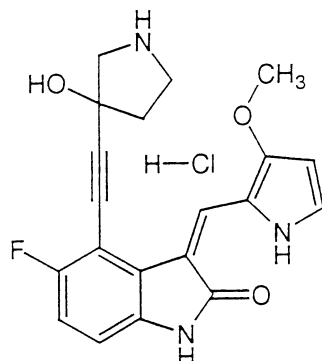
五、發明說明 (128)



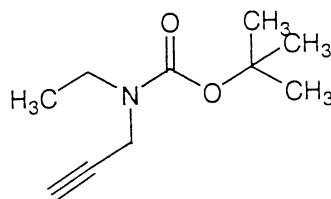
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30 毫克) 與 CuI (6 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯 (0.2 克，0.65 毫莫耳) (上文實例 105A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (0.1 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 18 小時。於上文化合物在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中，在 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (10 毫升) 及 5 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後，以濃 NH_4OH (10 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使產物純化 (產量 35 毫克，35%)。

實例 107：消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮鹽酸鹽 (VVVV)

五、發明說明 (129)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (31 毫克) 與 CuI (6.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使消旋 -N-boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯 (70.7 毫克，0.33 毫莫耳) (參閱實例 97B) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (0.10 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 1 天。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中，在 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1 : 1 混合物 (5 毫升) 及 2 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後以濃 NH_4OH (5 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使產物純化。於自由態鹼在甲醇 (3 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.03 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得其鹽酸鹽 (產量 54.5 毫克，55%)。

實例 108A：N-Boc-N-乙基炔丙基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

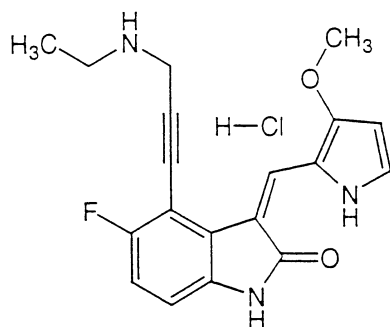
訂

線

五、發明說明 (130)

將二碳酸二-第三-丁酯(42.8克，196毫莫耳)在二氯甲烷(100毫升)中，於室溫下，逐滴添加至炔丙基胺(11.02克，200毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之溶液內，且磁攪拌。2小時後，將反應混合物以1N鹽酸水溶液(300毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(300毫升)洗滌。水層以二氯甲烷(300毫升)洗滌。將二氯甲烷溶液合併，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。殘留物藉急驟式層析純化(Biotage 40S，EtOAc-己烷 V/V 1:9 作為溶劑)，而得粗製 N-Boc-炔丙基胺(32.32克)。使粗製 N-Boc-炔丙基胺(3.1克，20毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺(20毫升)中，且磁攪拌，並在冰水浴中冷卻。以小量分次添加氫化鈉(0.61克，24毫莫耳)。在攪拌15分鐘後，添加碘化乙烷(3.74克，24毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌3小時，然後以醚稀釋，並以水及飽和鹽水萃取。將水層以醚逆洗，並將醚層合併，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。殘留物藉急驟式層析純化(Biotage 40M，醋酸乙酯-己烷作為溶劑)，而得 N-Boc-N-乙基炔丙基胺(產量3.19克，87%)。

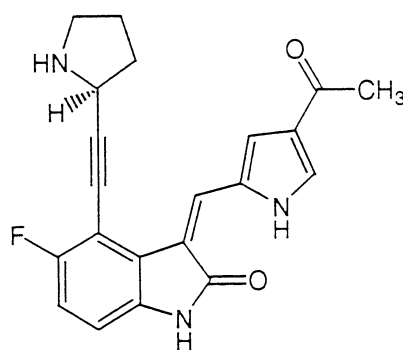
實例 108B： (Z)-1,3-二氫-4-(3-乙胺基-1-丙炔基)-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(WWWW)



五、發明說明 (131)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (40.0 毫克) 與 CuI (9.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-N-乙基炔丙基胺 (0.12 克，0.63 毫莫耳) (上文實例 108A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (0.1 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 1 天。於所形成之化合物在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，在 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。以濃 NH_4OH (6 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使產物純化。於自由態鹼在甲醇 (2 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.04 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得其鹽酸鹽 (產量 49 毫克，50%)。

實例 109： (S)-(Z)-3-[(4-乙炔基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡咯-2-酮 (XXXX)

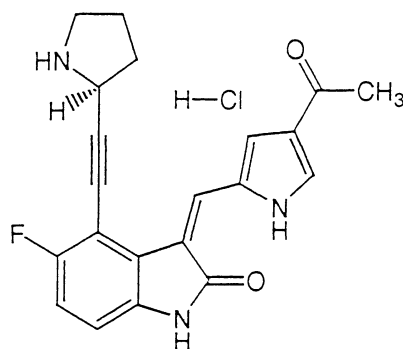


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (44 毫克，0.04 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯 (220 毫克，

五、發明說明 (132)

1.13 毫莫耳)(實例 87B) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (150 毫克, 0.38 毫莫耳)(實例 90B) 偶合 7 小時。於完成時, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 並以 H₂O 萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮及使殘留物於矽膠管柱上, 以 0-5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之梯度液層析。於 0°C 下, 使得自此程序之中間物溶於 6 毫升 50% 三氟醋酸在 CH₂Cl₂ 中之溶液內, 其中含有 0.3 毫升 H₂O, 並攪拌 2 小時。於完成時, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之梯度液, 進行矽膠管柱層析, 及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後, 獲得 (S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 56 毫克, 41%)。

實例 110: (S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (YYYY)

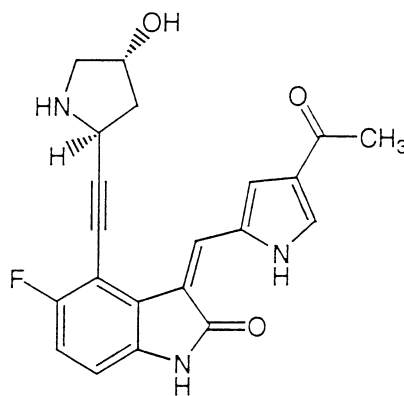


將 (S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (25 毫克, 0.07 毫莫耳)(上文實例 109) 在二氧陸園 (3 毫升) 中之溶液, 於激烈攪拌

五、發明說明 (133)

下，以 HCl 水溶液處理。在此溶液凍乾時，獲得 (S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (產量 24 毫克，76%)。

實例 111： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (ZZZ)

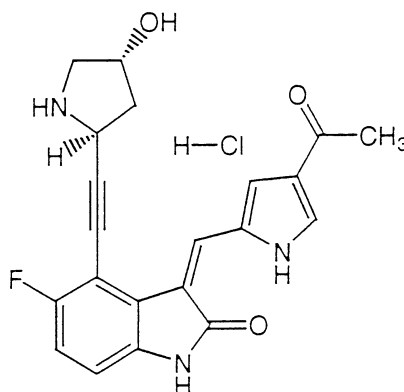


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (43 毫克，0.04 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯 (240 毫克，1.13 毫莫耳) (上文實例 99C) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (150 毫克，0.38 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及使殘留物於矽膠管柱上，以 0-100% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。在 0°C 下，使所形成之中間物溶於 6 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.4 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將溶液傾倒在氫氧化銨中，並以 EtOAc 與 DMF 之 5:1 (V/V) 混合物萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾

五、發明說明 (134)

燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及以 CH_2Cl_2 研製後，獲得 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 50 毫克，35%)。

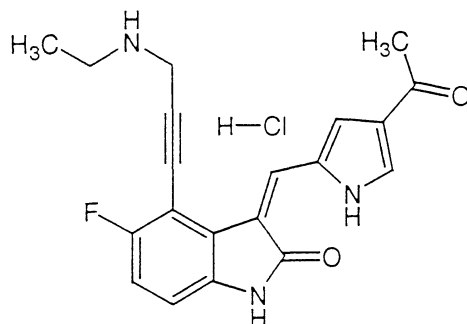
實例 112： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (AAAAA)



將 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮 (20 毫克，0.06 毫莫耳) (上文實例 111) 在 DMF / 二氧陸園 (個別為 2/7 毫升) 中之溶液，在激烈攪拌下，以 HCl 水溶液處理。於凍乾及以 THF 與戊烷處理後，獲得 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (產量 20 毫克，91%)。

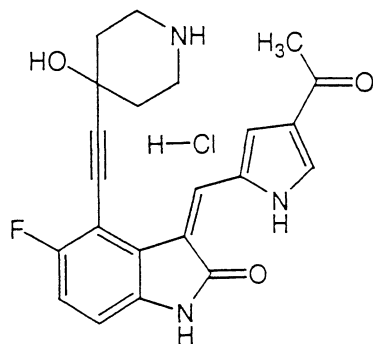
實例 113： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3-乙胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (BBBBB)

五、發明說明 (135)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (40.0 毫克) 與 CuI (9.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-N-乙基炔丙基胺 (0.12 克，0.63 毫莫耳) (上文實例 108A) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡咯-2-酮 (0.1 克，0.25 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 12 小時。在所形成之化合物於 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，於 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水，並將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。以濃 NH_4OH (6 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使產物純化。在自由態鹼於甲醇 (2 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.05 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得其鹽酸鹽 (產量 41 毫克，42%)。

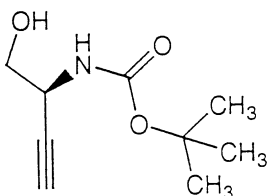
實例 114： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟-4-[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)乙炔基]-2H-吡咯-2-酮鹽酸鹽 (CCCCC)



五、發明說明 (136)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60 毫克) 與 CuI (13.5 毫克) 作為觸媒，以 DMF (8 毫升) 與 Et_3N (8 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-4-羥基-4-乙炔基-六氫吡啶 (0.21 克，0.95 毫莫耳) (上文實例 101A) 與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.15 克，0.38 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時。在 0°C 下，於所形成之化合物在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 3 小時。然後以濃 NH_4OH (6 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。將已沉澱之產物過濾，並以甲醇洗滌。在自由態鹼於甲醇 (2 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.04 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得所要之鹽酸鹽 (產量 57 毫克，36%)。

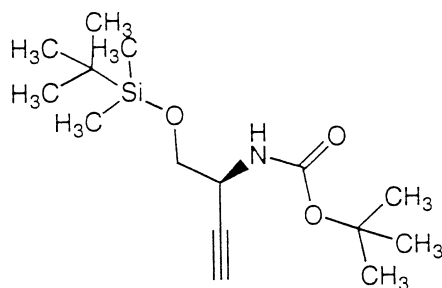
實例 115A：(S)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇



將 (S)-N-Boc-2,2-二甲基-4-乙炔基-噁唑啉 (200 毫克，0.89 毫莫耳) (上文實例 93A) 在 MeOH (25 毫升) 與水 (2 毫升) 之混合物中之溶液，根據上述實例 104A 之程序，以對-甲苯磺酸單水合物 (16 毫克，0.09 毫莫耳) 處理 (產量 120 毫克，73%)。

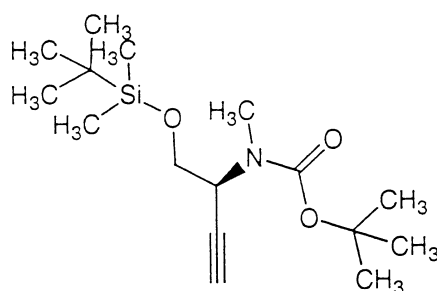
實例 115B：(S)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔

五、發明說明 (137)



(S)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔，係根據上述實例 104B 之程序，以咪唑 (110 毫克，1.29 毫莫耳) (Aldrich) 與氯化第三丁基二甲基矽烷 (120 毫克，0.77 毫莫耳) (Fluka) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中，處理 (S)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇 (120 毫克，0.65 毫莫耳) (上文實例 115A) 而製成 (產量 190 毫克，98%)。

實例 115C：(S)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔

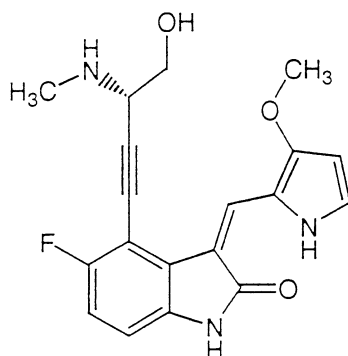


(S)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔，係根據上文方法 Y，以 NaH (18 毫克，0.76 毫莫耳) 與 MeI (180 毫克，1.27 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中，處理 (S)-N-Boc-2-胺基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔 (190 毫克，0.64 毫莫耳) (實例 115B)，合成而得。以 0-10% EtOAc 在己烷中

五、發明說明 (138)

之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得產物(產量190毫克，95%)。

實例 115D： (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-甲胺基-4-羥基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔 (190 毫克，0.61 毫莫耳) (上文實例 115C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5.5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及使殘留物於矽膠管柱上，以 40-100% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使所形成之中間物，在 0°C 下直接溶於 6 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.5 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

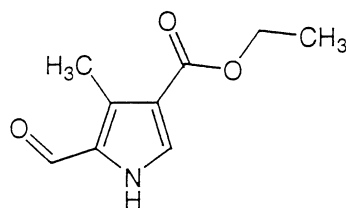
訂

線

五、發明說明 (139)

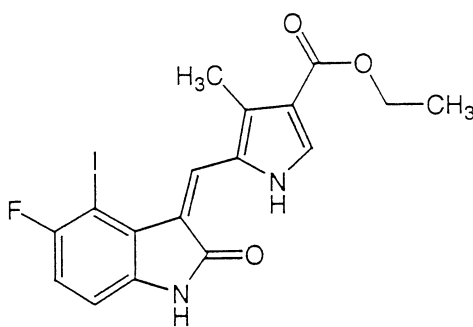
獲得 (S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-甲胺基-4-羥基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 32 毫克, 42%)。

實例 116A: 5-甲醯基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯



5-甲醯基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯, 係根據 J. B. Paine, III 等人, 供吡啶合成用之 5-未經取代 2-吡咯羧醛及氰基乙烯基保護基, J. Org. Chem. 1988, 53, 2787-2795 之程序製成。

實例 116B: (Z)-5-(5-氟基-4-碘基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

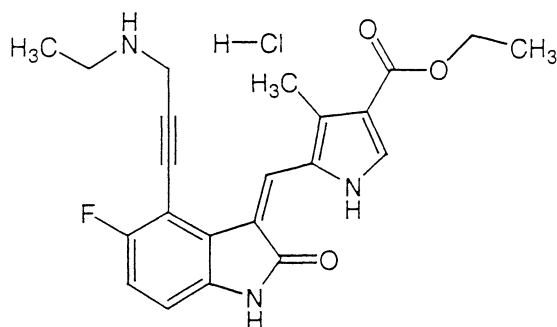


將 1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.5 克, 1.8 毫莫耳) (實例 2A) 與 5-甲醯基-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (0.39 克, 2.17 毫莫耳) (上文實例 116A) 在 1% 六氫吡啶 (於 2-丙醇中) (6 毫升) 中之懸浮液, 在 80°C 下加熱 3 小時。收集沉澱物, 並以水洗滌, 而得 (Z)-5-(5-氟基-4-碘基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基甲

五、發明說明 (140)

基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(產量0.67克, 85%)。

實例 116C：(Z)-5-[[4-(3-乙胺基-丙-1-炔基)-5-氟基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (EEEE)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (60.0 毫克) 與 CuI (13.5 毫克) 作為觸媒，以 DMF (8 毫升) 與 Et_3N (8 毫升) 作為溶劑，在 81°C 下，使 N-Boc-N-乙基炔丙基胺 (0.16 克，0.85 毫莫耳)(上文實例 108A) 與 5-(5-氟基-4-碘基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(上文實例 116B)(0.15 克，0.34 毫莫耳) 偶合 6 小時。在 0°C 下，於所形成之化合物在 CH_2Cl_2 (8 毫升)，添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (8 毫升) 及 4 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。以濃 NH_4OH (6 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。將已沉澱之產物過濾，並以甲醇洗滌。在自由態鹼於甲醇 (3 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.03 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，產生其鹽酸鹽(產量 50 毫克，33%)。

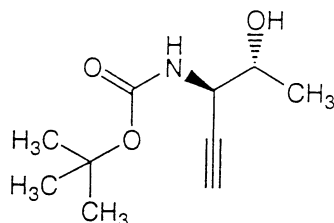
實例 117A：(2R,3R)-N-Boc-3-胺基-戊-4-炔-2-醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

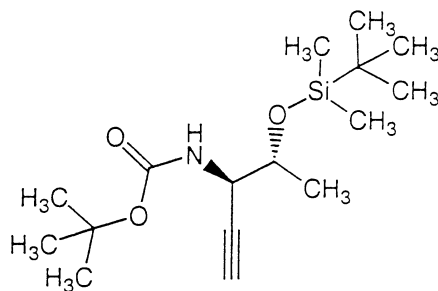
線

五、發明說明 (141)



將 (4R,5R)-N-Boc-4-乙炔基-2,2,5-三甲基-噁唑啉 (1.60 克，6.69 毫莫耳) (實例 102B) 與對-甲苯磺酸單水合物 (130 毫克，0.67 毫莫耳) 在 MeOH (70 毫升) 中之溶液，於回流下加熱。於攪拌過夜後，使溶劑濃縮，並使殘留物直接在矽膠管柱上，以 0-40% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。這獲得產物 (產量 1.10 克，83%)，以及回收起始物質 (220 毫克，14%)。

實例 117B： (2R,3R)-N-Boc-3-胺基-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔



(2R,3R)-N-Boc-3-胺基-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔，係以咪唑 (680 毫克，10.04 毫莫耳) 與氯化第三-丁基二甲基矽烷 (800 毫克，5.52 毫莫耳) 在 35 毫升 CH_2Cl_2 中，處理 (2R,3R)-N-Boc-3-胺基-戊-4-炔-2-醇 (1.10 克，5.02 毫莫耳) (上文實例 117A) 而製成。在室溫下攪拌 24 小時後，使混合物濃縮成殘留物，在以 0-20% EtOAc 於己烷中之梯度液，進行矽膠管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

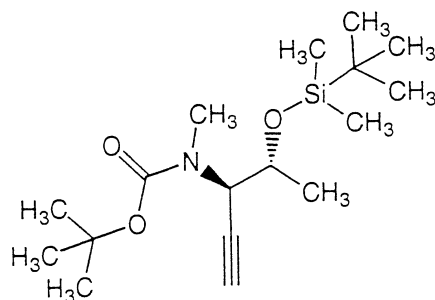
訂

線

五、發明說明 (142)

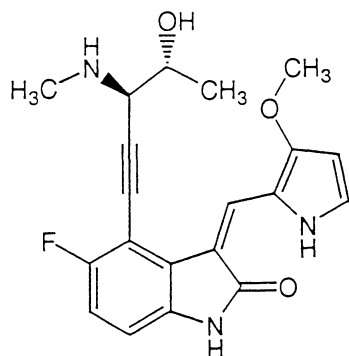
柱層析時，產生 (2R,3R)-N-Boc-3-胺基-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔 (產量 1.30 克，83%)。

實例 117C： (2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲胺基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔



(2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲胺基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔，係根據上文方法 Y 合成而得，其方式是以 NaH (36 毫克，1.52 毫莫耳) 與 MeI (360 毫克，2.54 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中，處理 (2R,3R)-N-Boc-3-胺基-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔 (400 毫克，1.27 毫莫耳) (實例 117B)。以 0-10% Et₂O 在己烷中之梯度液，進行矽膠管柱層析後，獲得產物 (產量 370 毫克，89%)。

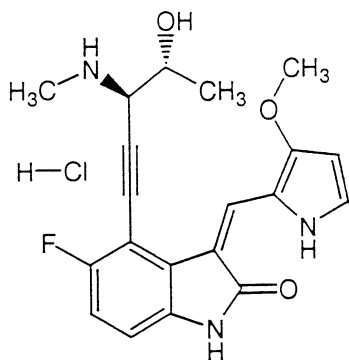
實例 117D： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFFF)



五、發明說明 (143)

使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (45 毫克，0.04 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲胺基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔 (370 毫克，1.13 毫莫耳) (上文實例 117C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (150 毫克，0.39 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，及使殘留物於矽膠管柱上，以 0-40% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使所形成之中間物，在 0°C 下溶於 5 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.5 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之梯度液，進行矽膠管柱層析，及使用過量戊烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (Z)-1,3-二氫-5-氟-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 53 毫克，37%)。

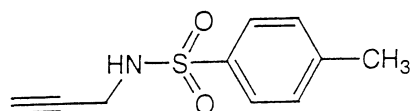
實例 118： (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (GGGGG)



五、發明說明 (144)

將 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (35 毫克, 0.07 毫莫耳) (實例 117C) 在二氧陸園 (5 毫升) 中之溶液, 於激烈攪拌下, 以 HCl 水溶液處理。凍乾及使用過量己烷, 自 MeOH/CH₂Cl₂ (1 : 3, V/V) 混合物沉澱析出時, 獲得 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (產量 32 毫克, 83%)。

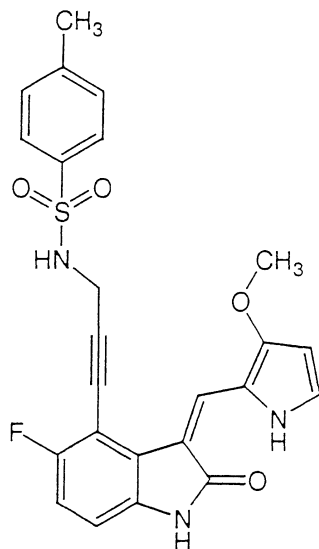
實例 119A : 4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺醯胺



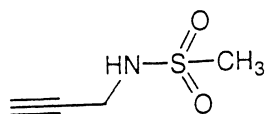
在炔丙基胺 (2.00 克, 36.29 毫莫耳) 與 Et₃N (7.30 克, 72.59 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ 中之溶液內, 於 0°C 下, 以小量分次添加氯化對-甲苯磺醯 (6.90 克, 36.29 毫莫耳) (J. T. Baker)。5 分鐘後, 將混合物過濾, 並使濾液濃縮成殘留物, 在直接塗敷於矽膠管柱上, 使用 0-40% EtOAc 在己烷中之梯度液時, 產生 4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺醯胺 (產量 7.30 克, 96%)。

實例 119B : (Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺 (HHHHH)

五、發明說明 (145)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24 毫克，0.02 毫莫耳) 與催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 4-甲基-N-(丙-2-炔基)-苯磺醯胺 (130 毫克，0.62 毫莫耳) (上文實例 119A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (80 毫克，0.21 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 40% EtOAc 在己烷中進行 HPLC 純化，及使用過量己烷自 THF 沉澱析出後，獲得 (Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺 (產量 42 毫克，44%)。

實例 120A：N-(丙-2-炔基)-甲烷磺醯胺

於炔丙基胺 (2.00 克，36.29 毫莫耳) 與 Et_3N (7.30 克，72.59 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

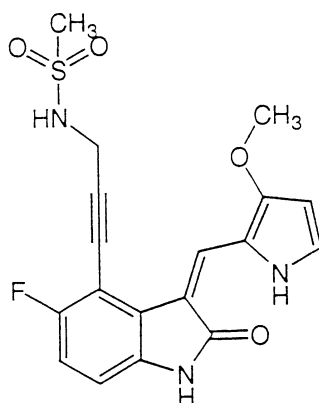
訂

線

五、發明說明 (146)

莫耳)在二氯甲烷中之溶液內，在0°C下，逐滴添加氯化甲烷磺醯(4.10克，36.29毫莫耳)。5分鐘後，將混合物過濾，並使濾液濃縮成殘留物，在直接塗敷於矽膠管柱上，使用0-70% EtOAc在己烷中之梯度液時，獲得N-(丙-2-炔基)-甲烷磺醯胺(產量2.00克，42%)。

實例 120B： (Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲烷磺醯胺 (IIII)

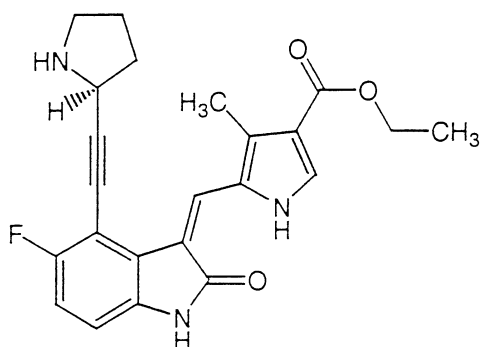


使用上文方法C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (24毫克，0.02毫莫耳)與催化量之 CuI ，以DMF (5毫升)與 Et_3N (5毫升)之混合物作為溶劑，在80°C下，使N-(丙-2-炔基)-甲烷磺醯胺(80毫克，0.62毫莫耳)與(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(80毫克，0.21毫莫耳)(起始物質6)偶合5小時。於完成時，將反應混合物以EtOAc稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以40% EtOAc在己烷中進行HPLC純化，及使用過量戊烷自THF沉澱析出後，獲得(Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-

五、發明說明 (147)

二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲烷磺醯胺(產量48毫克, 59%)。

實例 121： (S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(JJJJJ)

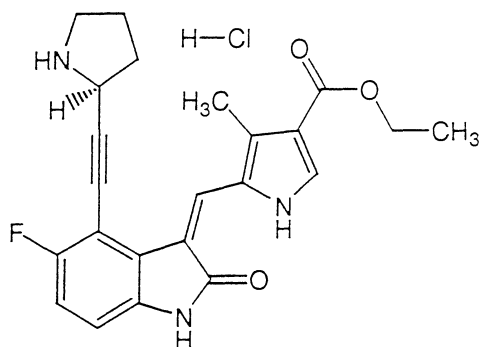


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (21 毫克，0.02 毫莫耳) 催化量之 CuI ，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 之混合物作為溶劑，在 80°C 下，使 (S)-N-Boc-2-乙炔基-四氫吡咯 (106 毫克，0.55 毫莫耳) (實例 87B) 與 (Z)-5-(5-氟基-4-碘基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (80 毫克，0.18 毫莫耳) (實例 116B) 偶合 5 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮及使殘留物於矽膠管柱上，以 0-40% EtOAc 在己烷中之梯度液層析。使所形成之中間物，在 0°C 下溶於 5 毫升 50% 三氟醋酸在 CH_2Cl_2 中之溶液內，其中含有 0.5 毫升 H_2O ，並攪拌 2 小時。於完成時，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以氫氧化銨萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。以 0-100% EtOAc 在己烷中-30% THF 在 EtOAc 中之梯度液，進行矽膠管柱層析

五、發明說明 (148)

，及使用過量己烷，自 THF 沉澱析出後，獲得 (S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(產量 21 毫克，28%)。

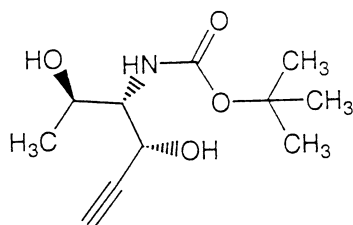
實例 122： (S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (KKKKK)



將 (S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(14 毫克，0.03 毫莫耳)(得自上文實例 121)在二氧陸園(10 毫升)中之溶液，於激烈攪拌下，以 HCl 水溶液處理。於凍乾時獲得 (S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽(產量 12 毫克，79%)。

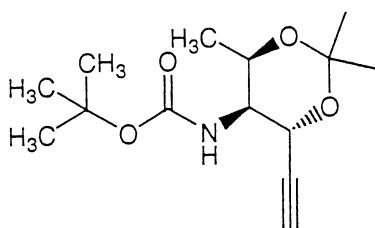
實例 123A： [2R-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲基酸第三-丁酯

五、發明說明 (149)



於 4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯 (1.02 克, 3.79 毫莫耳)(上文實例 105A) 在 MeOH (20 毫升) 中之溶液內, 藉由注射添加 BCl_3 (1.0 M, 在 CH_2Cl_2 中, 2.6 毫升, 2.6 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。藉由添加 AcOEt (150 毫升), 使反應淬滅, 及以 H_2O 、鹽水洗滌, 並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後, 獲得 [2R-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯, 為無色油, 將其使用於下一步驟, 無需進一步純化 (產量 0.85 克, 98.1%)。

實例 123B: (4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二氧陸園-5S-基)-胺甲羧酸第三-丁酯

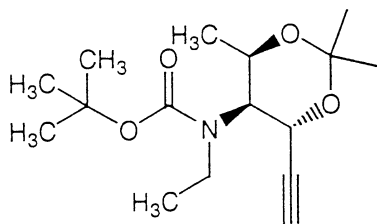


於 [2R-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯 (0.80 克, 3.5 毫莫耳)(上文實例 123A) 在丙酮 (20 毫升) 與 2,2-二甲氧基丙烷 (5 毫升)(Aldrich) 混合物中之溶液內, 添加樟腦磺酸 (50 毫克)(Aldrich)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時,

五、發明說明 (150)

藉由添加 AcOEt (150 毫升) 使反應淬滅，並以 H₂O、鹽水洗滌，及以 Na₂SO₄ 乾燥。於濃縮後，藉急驟式管柱層析使粗產物純化 (25% AcOEt，在己烷中)，而得 (4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二氧陸園-5S-基)-胺甲基酸第三-丁酯 (產量 0.52 克，55.3%) 與 4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯，為無色油 (產量 0.22 克，23.4%)。

實例 123C：乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二氧陸園-5-基)-胺甲基酸第三-丁酯



於 (4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二氧陸園-5S-基)-胺甲基酸第三丁酯 (0.50 克；1.86 毫莫耳) (實例 123C)，在 DMF (5 毫升) 中之溶液內，添加 NaH (95%，56.3 毫克，2.23 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘，接著添加 EtI (0.35 克，2.23 毫莫耳)。於室溫下攪拌 2 小時後，藉飽和 NH₄Cl 使反應淬滅。將有機層以 AcOEt (150 毫升) 萃取，並以 H₂O、鹽水洗滌，及以 Na₂SO₄ 乾燥。於濃縮後，獲得乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二氧陸園-5-基)-胺甲基酸第三丁酯，為無色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化 (產量 0.53 克，95.9%)。

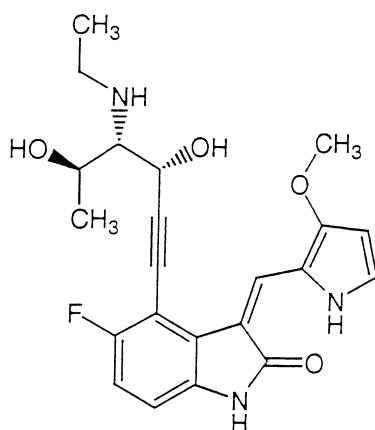
實例 123D：(Z)-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己

訂

線

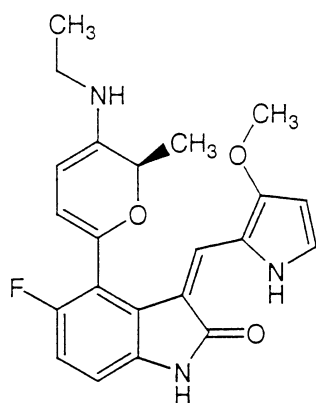
五、發明說明 (151)

炔基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮
(LLLLL)



與

實例 123E：(R)-(Z)-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-4-甲基)-4H-吡喃-2-基]-
5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基)]-2H-吡啶-2-酮
(MMMMM)

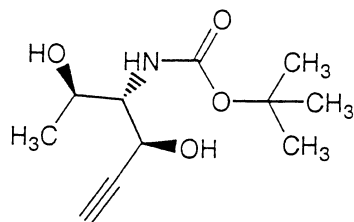


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23.1 毫克，8 莫耳%) 與 CuI (5 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使乙基-[(3R,4S,5R)-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二氧陸園-5-基]-胺甲基酸第三-丁酯 (148.5 毫克，0.50 毫莫耳)(

五、發明說明 (152)

上文實例 123C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (96 毫克, 0.25 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時, 而得偶合產物 (於急驟式管柱純化後, 137.2 毫克, 99.2%)。然後, 將此偶合產物 (125 毫克), 以 50% 三氟醋酸 / CH_2Cl_2 (5 毫升) 及 0.5 毫升水, 於室溫下處理 1 小時。使反應混合物濃縮至約 2 毫升, 並以 AcOEt (50 毫升) 稀釋, 然後以 2N NaOH 使反應淬滅。有機層以鹽水洗滌, 並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後, 將粗產物 (113.6 毫克) 以 AcOEt / 己烷研製, 並藉過濾收集沉澱物, 提供 (Z)-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (LLLLL), 為褐橘色固體 (產量 29.5 毫克, 31.6%)。然後, 經由急驟式管柱層析 (5%-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中) 使濾液純化, 而得 (R)-(Z)-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (MMMMM) (產量 33.6 毫克, 37.6%)。

實例 124A：[2S-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲羧酸
第三-丁酯

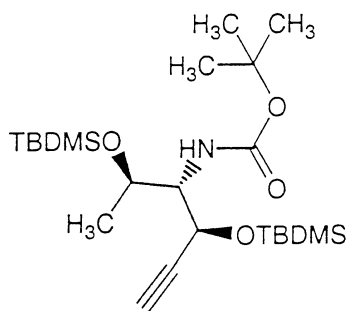


於 4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-
丁酯 (1.40 克, 5.20 毫莫耳)(上文實例 105A) 在 MeOH (30 毫升)

五、發明說明 (153)

中之溶液內，藉注射添加 BCl_3 (1.0 M，在 CH_2Cl_2 中，4.6 毫升，4.6 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。藉由添加 AcOEt (150 毫升) 使反應淬滅，並以 H_2O 、鹽水洗滌，及以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後，獲得 [2S-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三丁酯，為無色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化(產量 0.90 克，75.0%)。

實例 124B： [2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯



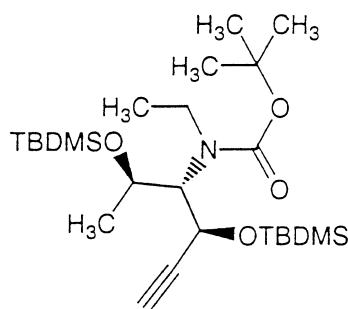
(TBDMS = 第三-丁基-二甲基-矽烷基)

於 [2S-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯 (0.90 克，3.9 毫莫耳)(上文實例 124A) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內，添加咪唑 (1.6 克，23.6 毫莫耳) 與氯化第三-丁基-二甲基-矽烷 (1.42 克，9.4 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。藉由添加冰水，使反應淬滅，並以 AcOEt (150 毫升) 萃取，以 H_2O 、鹽水洗滌，及以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後，粗產物藉急驟式管柱層析純化 (2.5% AcOEt 在己烷中)，而得 [2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯。

五、發明說明 (154)

矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯，為無色油(產量1.34克，78.8%)。

實例 124C： [2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-胺甲羧酸第三-丁酯

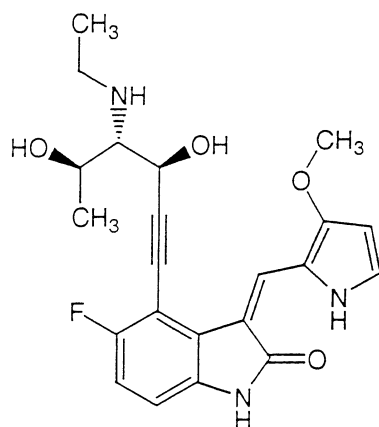


於[2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-胺甲羧酸第三-丁酯(0.39克，0.85毫莫耳)(上文實例124B)在DMF(3毫升)中之溶液內，添加NaH(95%，32.0毫克，1.28毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌15分鐘，接著添加EtI(0.26克，1.70毫莫耳)。於室溫下攪拌3.5小時後，藉飽和NH₄Cl使反應淬滅。有機層以AcOEt(150毫升)萃取，並以H₂O、鹽水洗滌，及以Na₂SO₄乾燥。於濃縮後，粗產物藉急驟式管柱層析純化(2.5% AcOEt在己烷中)，而得[2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-胺甲羧酸第三丁酯(0.2克，48.5%)，為無色油。

實例 124D： (Z)-1,3-二氫-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮

五、發明說明 (155)

(NNNNN)

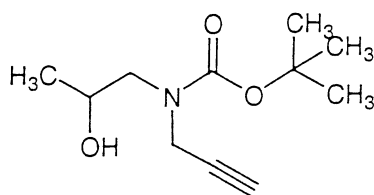


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (23 毫克，10 莫耳 %) 與 CuI (3 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5.5 毫升) 與 Et_3N (5.5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 [2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-胺甲氨酸第三-丁酯 (200 毫克，0.40 毫莫耳) (上文實例 124C) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (77 毫克，0.20 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時，而得偶合產物 (於急驟式管柱純化後，147 毫克，99.3%)。然後，將此偶合產物 (146 毫克) 以 50% 三氟醋酸 / CH_2Cl_2 (5 毫升) 於室溫下處理 1 小時。使反應混合物濃縮至約 2 毫升，並以 AcOEt (50 毫升) 稀釋，然後以飽和 NaHCO_3 使反應淬滅。有機層以鹽水洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後，接著使粗產物 (130 毫克) 溶於 1.6 毫升 THF 中。於此溶液中，添加 0.19 毫升 1M 氟化四丁基銨 / THF，並將反應混合物於室溫下攪拌 2.5 小時。反應混合物以 AcOEt 稀釋，以鹽

五、發明說明 (156)

水洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後，接著經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使粗產物純化，而得 (Z)-1,3-二氫-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (產量 17 毫克，22%)。

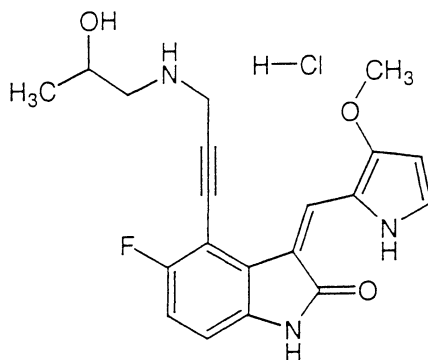
實例 125A：N-Boc-1-丙-2-炔基胺基-丙-2-醇



在室溫下，將環氧丙烷 (4.80 克，82 毫莫耳) (Aldrich) 添加至炔丙基胺 (9.06 克，164 毫莫耳) 於甲醇 (30 毫升) 中之溶液內。將混合物攪拌 16 小時，然後在減壓下濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷 (60 毫升) 中。於室溫下，逐滴添加二碳酸二-第三-丁酯 (16.16 克，74 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液，且磁攪拌。於 4 小時後，將混合物以醚 (200 毫升) 稀釋，並以 1N 鹽酸水溶液 (2 X 100 毫升)，及飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 萃取。水層以醚洗滌 (200 毫升)。將有機層合併，乾燥 (MgSO_4)，過濾及濃縮。殘留物藉急驟式層析純化 (Biotage 40M，醋酸乙酯-己烷 1:3, V/V 作為溶劑，25 毫升 / 溶離份)，而得純 N-Boc-1-丙-2-炔基胺基-丙-2-醇 (產量 5.25 克，30%)。

實例 125B：消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (00000)

五、發明說明 (157)



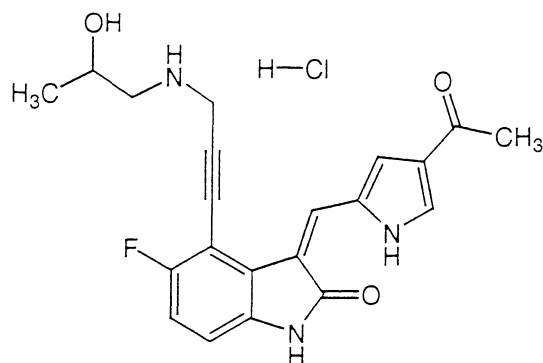
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.0 毫克) 與 CuI (5.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-1-丙-2-炔基胺基-丙-2-醇 (0.14 克，0.65 毫莫耳) (上文實例 125A) 與 (Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮 (0.1 克，0.26 毫莫耳) (起始物質 6) 偶合 5 小時。於所形成之化合物在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，在 0°C 下添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。然後，以濃 NH_4OH (6 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使所形成之產物純化。在自由態鹼於甲醇 (3 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.04 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡咯-2-酮鹽酸鹽 (產量 39 毫克，35%)。

實例 126：消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-2H-吡咯-2-酮鹽酸鹽 (PPPPP)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

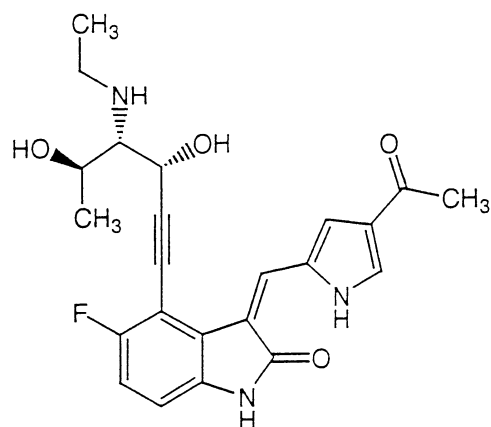
五、發明說明 (158)



使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (30.0 毫克) 與 CuI (5.0 毫克) 作為觸媒，以 DMF (5 毫升) 與 Et_3N (5 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 N-Boc-1-丙-2-炔基胺基-丙-2-醇 (0.13 克，0.63 毫莫耳) (上文實例 125A) 與 (Z)-3-[(4-乙硫基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (0.1 克，0.25 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時。於所形成之化合物在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中，在 0°C 下，添加三氟醋酸 / CH_2Cl_2 之 1:1 混合物 (6 毫升) 及 3 滴水，並將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。然後，以濃 NH_4OH (6 毫升)，使混合物淬滅，並以 EtOAc 稀釋。有機層以鹽水洗滌，並以 MgSO_4 乾燥。經由急驟式管柱層析 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，使所形成之產物純化。在自由態鹼於甲醇 (2 毫升) 中，添加 4N HCl 在二氧陸園 (0.06 毫升) 中。使溶劑蒸發至乾燥，獲得消旋-(Z)-3-[(4-乙硫基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (產量 39 毫克，35%)。

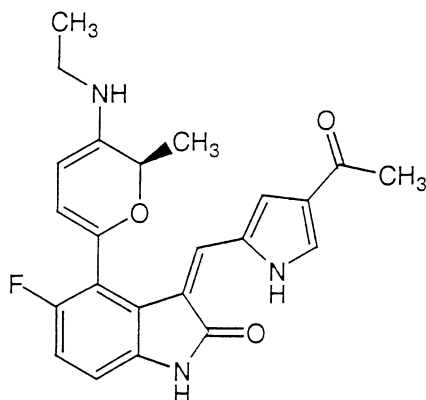
實例 127A： (Z)-3-[(4-乙硫基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (QQQQQ)

五、發明說明 (159)



與

實例 127B：(R)-(Z)-3-[(4-乙硫基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-吡喃-2-基]-5-氟基-2H-吲哚-2-酮(RRRRR)



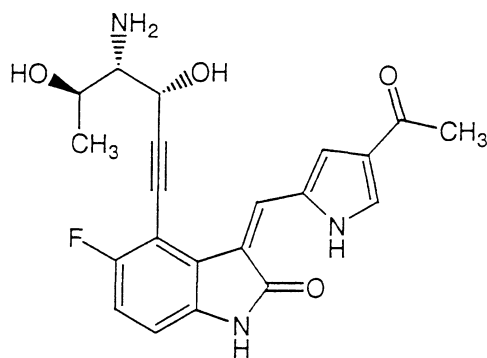
使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (28.7 毫克，8 莫耳%) 與 CuI (5 毫克) 作為觸媒，以 DMF (6 毫升) 與 Et_3N (6 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二氧陸園-5-基)-胺甲基酸第三-丁酯 (165 毫克，0.56 毫莫耳) (實例 123C) 與 (Z)-3-[(4-乙硫基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吲哚-2-酮 (122 毫克，0.31 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時，而得偶合產物 (急驟式管柱純化後，161.2 毫克，

五、發明說明 (160)

92.0%)。然後，將此偶合產物(150毫克)，以50%三氟醋酸 / CH_2Cl_2 (5毫升)及0.5毫升水，於室溫下處理1小時。使反應混合物濃縮至約2毫升，並以AcOEt (50毫升)稀釋，然後以2N NaOH使反應淬滅。有機層以鹽水洗滌，並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後，將粗產物(136.5毫克)以AcOEt / 己烷研製，藉過濾收集沉澱物，提供(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮(QQQQQ)，為褐橘色固體(產量63.0毫克，55.9%)。

然後，將上述濾液經由急驟式管柱層析(5%-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)純化，而得(R)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮(RRRRR)(產量36.5毫克，33.8%)。

實例 128： (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮(SSSSS)

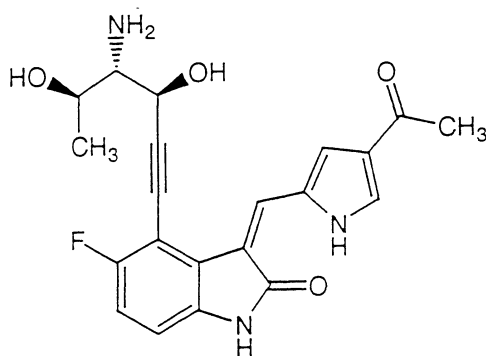


使用上文方法 C，利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (28.7 毫克，8 莫耳%) 與 CuI (3 毫克) 作為觸媒，以 DMF (6 毫升) 與 Et_3N (6 毫升) 作為溶劑，在 85°C 下，使 4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯 (151 毫克，0.56 毫莫耳)(上文實例 105A)

五、發明說明 (161)

與 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮 (122 毫克, 0.31 毫莫耳) (實例 90B) 偶合 5 小時, 於急驟式管柱純化後, 獲得偶合產物 (108 毫克, 65%)。然後, 將此偶合產物 (108 毫克) 以 50% 三氟醋酸 / CH_2Cl_2 (5 毫升) 及 0.5 毫升水, 於室溫下處理 1 小時。使反應混合物濃縮至約 2 毫升, 並以 AcOEt 稀釋 (50 毫升), 然後以 2N NaOH 使反應淬滅。有機層以鹽水洗滌, 並以 Na_2SO_4 乾燥。於濃縮後, 以急驟式管柱純化 (10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中), 使粗產物純化, 而得 (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮, 為黃色固體 (16.0 毫克, 20.2%)。

實例 129: (Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (TTTTT)



使用上文方法 C, 利用 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (28.7 毫克, 8 毫莫耳%) 與 CuI (3 毫克) 作為觸媒, 以 DMF (6 毫升) 與 Et_3N (6 毫升) 作為溶劑, 在 85°C 下, 使 4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯 (151 毫克, 0.56 毫莫耳) (上文實例 105A) 與

五、發明說明（ 162）

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮(122毫克, 0.31毫莫耳)(實例90B)偶合5小時, 於急驟式管柱純化後, 獲得偶合產物(136毫克, 80.0%)。然後, 將此偶合產物(135毫克)以50%三氟醋酸/CH₂Cl₂(5毫升)及0.5毫升水, 於室溫下處理1小時。使反應混合物濃縮至約2毫升, 並以AcOEt稀釋(50毫升), 然後以2N NaOH使反應淬滅。有機層以鹽水洗滌, 並以Na₂SO₄乾燥。於濃縮後, 將粗產物(136.5毫克)以AcOEt/己烷研製, 並藉過濾收集沉澱物, 而得(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮, 為黃色固體(產量88.0毫克, 88.0%)。

實例 130：抗增殖活性

本發明化合物之抗增殖活性, 係証實於下文。此等作用顯示本發明之化合物可用於治療癌症, 特別是固體腫瘤, 譬如乳房與結腸腫瘤。

CDK2 閃光板分析

為測定CDK2活性之抑制作用, 將已純化之重組視網膜胚細胞瘤(Rb)蛋白質塗覆於96井閃光板(New England Nuclear, Boston, MA)上。Rb為被CDK2磷酸化作用之天然受質(Herwig與Strauss Eurr. J. Biochem., 第246卷(1997)第581-601頁, 及其中之參考資料)。重組活性人類環素E/CDK2複合物, 係部份純化自昆蟲細胞之萃取物。將活性環素E/CDK2, 伴隨著³³P-ATP及待測化合物之稀釋液, 添加至Rb-塗覆之閃光板。將板在室溫下培養25分鐘, 且振盪, 然後洗滌, 及在Topcount閃

五、發明說明 (168)

實例 132：膠囊配方

項目	成份	毫克 / 膠囊				
1	化合物 1*	5	25	100	250	500
2	無水乳糖	159	123	148	--	--
3	玉米澱粉	25	35	40	35	70
4	滑石	10	15	10	12	24
5	硬脂酸鎂	1	2	2	3	6
	全部填充物重量	200	200	300	300	600

* 化合物 1 表示本發明之化合物。

製造程序：

1. 將項目 1、2 及 3 在適當混合器中混合 15 分鐘。
2. 添加項目 4 & 5，並混合 3 分鐘。
3. 填入適當膠囊中。

實例 133：注射溶液 / 乳化液製備

項目	成份	毫克 / 毫升
1	化合物 1*	1 毫克
2	PEG 400	10-50 毫克
3	卵磷脂	20-50 毫克
4	大豆油	1-5 毫克
5	甘油	8-12 毫克
6	水	足量至 1 毫升

* 化合物 1 表示本發明之化合物

製造程序：

1. 使項目 1 溶於項目 2 中。
2. 將項目 3、4 及 5 添加至項目 6 中，並混合直到分散為止，然後均化。
3. 將得自步驟 1 之溶液，添加至得自步驟 2 之混合物中，並均化直到分散液半透明為止。

五、發明說明 (169)

4. 經過 0.2 微米濾器進行無菌過濾，並充填至小玻瓶中。

實例 134：注射溶液 / 乳化液製備

項目	成份	毫克 / 毫升
1	化合物 1*	1 毫克
2	糖呔喃醛	10-50 毫克
3	卵磷脂	20-50 毫克
4	大豆油	1-5 毫克
5	甘油	8-12 毫克
6	水	足量至 1 毫升

* 化合物 1 表示本發明之化合物。

製造程序：

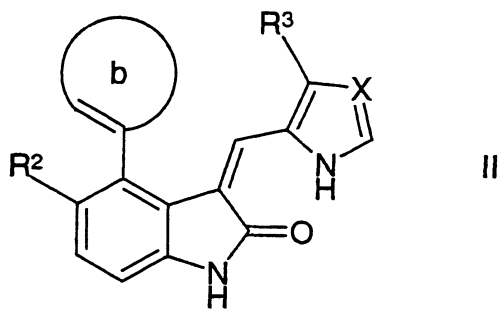
1. 使項目 1 溶於項目 2 中。
2. 將項目 3、4 及 5 添加至項目 6 中，並混合直到分散為止，然後均化。
3. 將得自步驟 1 之溶液，添加至得自步驟 2 之混合物中，並均化直到分散液半透明為止。
4. 經過 0.2 微米濾器進行無菌過濾，並填入小玻瓶中。

雖然本發明已參考特定及較佳具體實施例加以說明，但熟諳此藝者將明瞭可經過本發明之例行實驗與實作，施行變型與修正。因此，本發明並不意欲受限於前述說明，而是由隨文所附之申請專利範圍及其等效事項所界定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

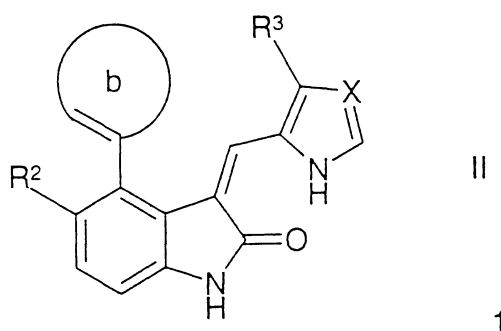
訂
線

四、中文發明摘要（發明之名稱：_____）



及其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 , R^2 , R^3 , a, b 及 X 均如本文中之定義，其係抑制環素依賴性激酶 (CDK)，特別是 CDK2，且可在治療或控制細胞增殖性病徵上，特別是乳房與結腸腫瘤上，作為抗增殖劑使用。

英文發明摘要（發明之名稱：_____）



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , a, b, and X are as defined herein inhibit cyclin-dependent kinases (CDKs), in particular CDK2 and are useful as anti-proliferative agents in the treatment or control of cell proliferative disorders, in particular breast and colon tumors.

公告本

91年11月13日

申請日期	88.12.16
案 號	88/22068
類 別	C ₇ D ⁴⁰³ / ₆ , A61k ³¹ / ₄₀

A4
C4

550262

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(91年11月)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	具有對環素依賴性激酶(CDKs)抑制活性之4-烯基(及炔基)氧化吲哚及含彼等之醫藥組合物
	英 文	4-ALKENYL (AND ALKYNYL) OXINDOLES HAVING INHIBITORY ACTIVITY TO CYCLIN-DEPENDENT KINASES (CDKs) AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME
二、發明人	姓 名	1. 陳意 2. 溫蒂麗 考貝特 3. 亞玻托洛斯 德麥泰齊斯 4. 劉金江 5. 金強 路克 6. 佩吉 E. 麥哈尼 7. 史帝芬 葛瑞高利 米斯契克
	國 籍	1. 4. 均中國 2. 5. 6. 7. 均美國 3. 希臘
	住、居所	1. 美國新澤西州納特利市考提吉園2號 2. 美國新澤西州蘭朵夫市脊林街36號 3. 美國新澤西州北布朗斯威克市北橡樹大道1010號 4. 美國新澤西州衛倫市海蒙特街50號 5. 美國新澤西州北坎威爾市長青街66號 6. 美國新澤西州蒙克萊爾市芭園街828號1A棟 7. 美國新澤西州克利夫頓市格洛夫街565號F13棟
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	1. 菲杜林·克勞士納 2. 羅蘭·包爾

五、發明說明 (163)

修正
補充 2.9/11/13

燦計數器(Packard 儀器公司，Downers Grove, IL)中計數。待測化合物之稀釋液，於每次分析中係重複測試。Rb 磷醯化之抑制作用百分比，係為 CDK2 活性抑制作用之一項度量，其係根據下式測定：

$$100 \times \left[\frac{1 - \text{待測化合物} - \text{非專一性}}{\text{全部} - \text{非專一性}} \right]$$

其中"待測化合物"係指重複測試之每分鐘平均計數，"非專一性"係指當未添加環素E/CDK2時之每分鐘平均計數，及"全部"係指當未添加化合物時之每分鐘平均計數。

前述活體外實驗之結果，係在下表IA與IB中提出。

於表IA中之各化合物，具有IC₅₀低於4.0 μM。

表 IA

化合物	CDK2 IC ₅₀ (μM)
A(實例3)	<4.0
B(實例4)	<4.0
C(實例5)	<4.0
D(實例6)	<4.0
E(實例7)	<4.0
F(實例8)	<4.0
G(實例9)	<4.0
H(實例10)	<4.0
I(實例11)	<4.0
J(實例12)	<4.0
K(實例13)	<4.0
L(實例14)	<4.0
M(實例15)	<4.0
N(實例16)	<4.0
O(實例17)	<4.0
Q(實例18)	<4.0

五、發明說明 (164)

修正
補充 81年11月3日

表 IA(續)

R(實例19)	<4.0
實例 21	<4.0
U(實例25)	<4.0
V(實例26)	<4.0
W(實例27)	<4.0
X(實例28)	<4.0
Y(實例29)	<4.0
AA(實例31)	<4.0
BB(實例32)	<4.0
DD(實例34)	<4.0
FF(實例36)	<4.0
HH(實例38)	<4.0
II(實例39)	<4.0
JJ(實例40)	<4.0
KK(實例41)	<4.0
LL(實例42)	<4.0
MM(實例43)	<4.0
NN(實例44)	<4.0
OO(實例45)	<4.0
PP(實例46)	<4.0
QQ(實例47)	<4.0
RR(實例48)	<4.0
TT(實例50)	<4.0
UU(實例51)	<4.0
VV(實例52)	<4.0
WW(實例53)	<4.0
XX(實例54)	<4.0
ZZ(實例56)	<4.0
AAA(實例57)	<4.0
BBB(實例58)	<4.0

五、發明說明 (165)

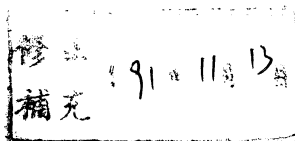


表 IB

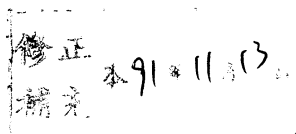
化 合 物	抑 制 作 用 %	CDK2 濃 度 (μ M)
Z(實例30)	>90	≤ 1.0
EE(實例35)	>60	≤ 1.0
YY(實例55)	>90	≤ 1.0

以細胞為基礎之分析

雌激素受體陰性上皮乳房癌細胞系(MDA-MB-435)係購自美國類型細胞培養物收集處(ATCC; Rockville, MD)，並在ATCC建議之培養基中生長。為分析待測化合物對於此等細胞生長之作用，將細胞以每井2000個細胞覆蓋在96-井組織培養板上，並在37°C下以5% CO₂培養過夜。隔天，使待測化合物溶於100%二甲亞砜(DMSO)中，而得10 mM儲備溶液。將每一種化合物以無菌培養基稀釋至1 mM，其量足以產生最後濃度為120 μ M。然後，將化合物在培養基中，以1.2% DMSO連續性地稀釋。將已稀釋化合物最後體積之四分之一，轉移至96井板。待測化合物係重複分析。將DMSO加入"對照細胞"列中，以致DMSO於各井中之最後濃度為0.3%。其中未添加細胞之井，係充作"空白試驗"。其中未添加抑制劑之井，係充作"無抑制劑對照組"。使此等板返回培養器，並於添加待測化合物5天後，按下述進行分析。

將溴化(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑(噻唑基藍; MTT)添加至各井中，而得最後濃度為1毫克/毫升。然後，將此等板在37°C下培養3小時。在吸出含MTT培養基之前，使此等板在1000 rpm下離心5分鐘。然後，移除含MTT培養基，並將100微升100%乙醇加入各井中，以使所形成

五、發明說明 (166)



之福嗎簡(formazan)新陳代謝產物溶解。為確保完全溶解，將此等板在室溫下振盪15分鐘。在微滴定板讀取器(分子動態學公司)中，於570毫微米之波長下，使用650毫微米參考物，讀取吸光度。抑制作用百分比，係經由從所有井之吸光率減去空白試驗(無細胞)井之吸光率，然後自1.00中減去各重複試驗之平均吸光率除以對照組平均值所得之值，計算而得。抑制濃度(IC₅₀)係由濃度對抑制作用百分比之對數圖之線性回歸測得。

結腸癌細胞系SW 480亦得自ATCC，且根據上文提供之相同擬案進行測試，惟進行下列修正：在每井1000個細胞下，將細胞系SW 480覆蓋於其上，並於添加待測化合物4天後進行分析。

前述活體外試驗之結果，係敘述於下表II與III中。

表II

在細胞系MDA-MB435*中之抗增殖活性

化 合 物	MDA-MB435
	IC ₅₀ (μM)
OO(實例45)	<3.5
PP(實例46)	<3.5
QQ(實例47)	<3.5
RR(實例48)	<3.5
TT(實例50)	<3.5
UU(實例51)	<3.5
VV(實例52)	<3.5
WW(實例53)	<3.5
XX(實例54)	<3.5
YY(實例55)	<3.5
AAA(實例57)	<3.5
BBB(實例58)	<3.5

五、發明說明 (167)

修正
91.11.13

* 大部份數據係反映一次實驗之結果。在重複實驗之情況中，上文數據係為個別實驗結果之平均。

表 III

在細胞系 SW 480 中之抗增殖活性

	SW480
化合物	IC ₅₀ (μM)
OO(實例45)	<1.0
PP(實例46)	<1.0
RR(實例48)	<1.0
CCC(實例59)	<1.0

實例 131：片劑配方

項目	成份	毫克 / 片劑					
1	化合物 1*	5	25	100	250	500	750
2	無水乳糖	103	83	35	19	38	57
3	交聯羧甲基纖維素鈉	6	6	8	16	32	48
4	波威酮 K30	5	5	6	12	24	36
5	硬脂酸鎂	1	1	1	3	6	9
	總重量	120	120	150	300	600	900

* 化合物 1 表示本發明之化合物。

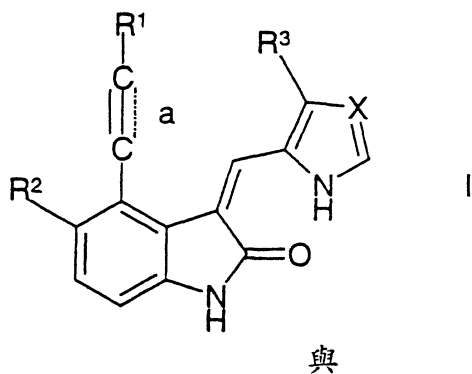
製造程序：

1. 將項目 1、2 及 3 在適當混合器中混合 15 分鐘。
2. 將得自步驟 1 之粉末混合物，以 20% 波威酮 K30 溶液(項目 4)進行造粒。
3. 使得自步驟 2 之顆粒，在 50°C 下乾燥。
4. 使得自步驟 3 之顆粒，通過適當研磨設備。
5. 將項目 5 添加至步驟 4 經研磨之顆粒中，並混合 3 分鐘。
6. 將得自步驟 5 之顆粒，在適當壓機上壓縮。

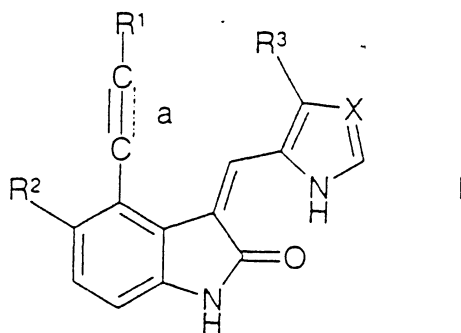
四、中文發明摘要 (發明之名稱：具有對環素依賴性激酶(CDKs)抑制活性之4-烯基(及炔基)氧化吲哚及含彼等之醫藥組合物)

修正
補充
本 91 年 11 月 13 日

具有下式之新穎4-烯基-與4-炔基氧化吲哚



英文發明摘要 (發明之名稱：4-ALKENYL (AND ALKYNYL) OXINDOLES HAVING INHIBITORY ACTIVITY TO CYCLIN-DEPENDENT KINASES (CDKs) AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME)



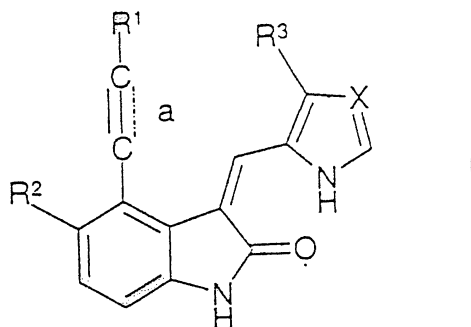
and

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本92年4月21日

1. 一種式 I 化合物：



及其藥學上可接受鹽，其中：

R^1 為氫、 $-\text{COOR}^4$ 、 (C_{1-6}) 烷基（視情況被一或多個 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4基、嗎啉基、哌啶基、羥基四氫吡咯基及 $-\text{COOR}^4$ 取代）、 (C_{3-8}) 環烷基（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）、吡咯啶基（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）、四氫哌喃（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）、6H-2-哌喃基（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）或哌啶基（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）；

R^2 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、鹵素或 $-\text{NO}_2$ ；

R^3 為氫、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{COR}^4$ 或 $-\text{COOR}^4$ ；

R^4 為氫或 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為氫、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 (C_{1-6}) 烷基，或被 $-\text{OR}^9$ 取代之 (C_{1-6}) 烷基；

R^6 與 R^7 各獨立為氫、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 (C_{1-6}) 烷基（視情況被 $-\text{OR}^5$ 取代）；

R^8 為氫、 (C_{1-6}) 烷基（視情況被一或多個噻吩基、吡啶基、苯基或萘基取代）、苯基或萘基（視情況被一或多個 (C_{1-6}) 烷基取代）；

R^9 與 R^{10} 係獨立為氫或 (C_{1-6}) 烷基；

六、申請專利範圍

X 為 $=C(R^5)-$ ；及

a 為一個視情況之鍵結。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 為 (C_{1-6}) 烷基 (視情況被一或多個 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-COOR^4$ 及 2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4基、嗎啉基、哌啶基、羥基四氫吡咯基取代)、 (C_{3-8}) 環烷基 (視情況被 $-OR^5$ 取代) 或吡咯啶基 (視情況被 $-OR^5$ 取代)、四氫哌喃 (視情況被 $-OR^5$ 取代)、6H-2-哌喃基 (視情況被 $-OR^5$ 取代) 或哌啶基 (視情況被 $-OR^5$ 取代)；及

R^3 為氫， $-OR^4$ 或 (C_{1-6}) 烷基。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中

R^4 為氫或 (C_{1-6}) 烷基；

R^5 為氫、 $-COR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 或 (C_{1-6}) 烷基；

R^6 與 R^7 各獨立為氫、 $-COR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 (C_{1-6}) 烷基，或被 OR^5 取代之 (C_{1-6}) 烷基；

R^8 為氫、 (C_{1-6}) 烷基，或被苯基或萘基取代之 (C_{1-6}) 烷基。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^2 為氟基或 $-NO_2$ 。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^1 為 (C_{1-6}) 烷基，被一或多個以下基團取代，羥基、羧基、 (C_{1-6}) 烷氧羰基、胺基、 (C_{1-6}) 烷胺基、二 (C_{1-6}) 烷胺基、 (C_{1-6}) 烷氧羰基胺基、羥基- (C_{1-6}) 烷胺基、 (C_{1-6}) 烷鹽基胺基、胺甲鹽基氧基、 (C_{1-6}) 烷基胺甲鹽基氧基、脲基、嗎福啉基、六

六、申請專利範圍

氮吡啶基、羥基四氫吡咯基、(C₁₋₆)烷基磺醯基胺基及(C₁₋₆)烷基-苯磺醯胺基，或其中R¹為羥基(C₃₋₈)環烷基、羥基-四氫吡喃基、四氫吡咯基、羥基四氫吡咯基或羥基六氫吡啶基。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中係存在以"a"表示之點線鍵結。

7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-1,3-二氫-4-(6-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(A),

(Z)-1,3-二氫-4-(5-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(B),

(Z)-1,3-二氫-4-(4-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(C),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(D),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(L),

(Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環己基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(M),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-3-甲基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(N),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3,5-二甲基-3-羥基-1-己炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(O),

(R)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-

六、申請專利範圍

2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(P),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(Q),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(R),

(Z)-1,3-二氫-4-[(2-羥乙氧基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(S),

(S)-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-辛炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(U),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(Y),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-甲氧基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(X)及

(Z)-1,3-二氫-4-[(1-羥基環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(AA)。

8. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸甲酯(E),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(F),

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔酸(G),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(H),

六、申請專利範圍

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸鈉鹽(I),

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔醯胺(J),

(Z)-6-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-5-己炔醯胺(K),

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸二甲酯(V), 及

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]丙烷二酸(W)。

9. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(Z),

(Z)-5-胺基-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(BB),

(Z)-N-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-1H-吡啶-5-基]-2-噻吩乙醯胺(CC), 及

(Z)-N-[2,3-二氫-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-5-基]-4-吡啶羧醯胺(DD)。

10. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(EE),

(Z)-5-[5-胺基-2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(FF),

六、申請專利範圍

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(GG),
及

(Z)-5-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-5-[(2-噻吩基乙醯基)胺基]-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸(HH)。

11. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-4-(3-胺基-1-丙炔基)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(II),

(Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(JJ),

(Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[3-(N-苯基甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(KK),

(Z)-[3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺甲基酸甲酯(LL),

(Z)-胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(MM), 及

(Z)-N-甲基胺甲基酸 3-[2,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(NN)。

12. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(OO),

消旋-(Z)-1,3-二氫-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(PP),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丙炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪

六、申請專利範圍

唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(QQ),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RR),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮三氟醋酸鹽(TT),

(Z)-1,3-二氫-4-[3-(N,N-二甲胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UU),

(Z)-4-[3-胺基-3-甲基-1-丁炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(VV),

(Z)-胺基甲酸3-[2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-氟基-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔酯(WW),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(4-嗎福啉基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(XX),

(Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]胺基甲酸甲酯(YY),

(Z)-[3-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-2-丙炔基]脲(ZZ),

消旋-(Z)-2-(乙醯胺基)-5-[5-氟基-2,3-二氫-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸乙酯(AAA),

(Z)-4-[3-(N,N-二乙胺基)-1-丙炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(BBB),

(Z)-4-[3-胺基-3-乙基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(CCC),

(Z)-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2-

六、申請專利範圍

酮基-1H-吡啶-4-基]-1,1-二甲基-2-丙炔基]胺甲羧酸甲酯(DDD),

N-[3-[2,3-二氫-5-氟基-3-(5-甲基-3H-咪唑-4-基-亞甲基)-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-乙醯胺(EEE), 及

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-4-[3-(1,6-二氫吡啶基)-1-丙炔基-2H-吡啶-2-酮(FFF)。

13. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中以"a"表示之點線鍵結係不存在。

14. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其係為

3-[2,3-二氫-(Z)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯(GGG),

3-[2,3-二氫-(Z)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-(E)-2-丙烯酸甲酯(HHH),

1,3-二氫-4-(3-羥基-丙烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮(III), 及

1,3-二氫-4-(4-羥基-丁-1-烯基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-吡啶-2-酮(JJJ)。

15. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(KKK),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(LLL),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(MMM),

六、申請專利範圍

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-戊炔基)-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(NNN),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(OOO),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(PPP),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(QQQ),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RRR),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SSS), 及

(Z)-5-[2,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-1H-吡啶-4-基]-4-戊炔酸甲酯(TTT)。

16. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(1-羥基-環戊基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UUU),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(4-羥基-1-戊炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(VVV),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(WWW),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(XXX),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-(3-羥基-1-丁炔基)-3-[(4-甲基-1H-

六、申請專利範圍

咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(YYY),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(ZZZ), 及

(Z)-1,3-二氫-4-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(AAAA)。

17. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(BBBB),

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(CCCC),

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(DDDD),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(EEEE), 及

(R)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(FFFF)。

18. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(GGGG),

(S)-(Z)-4-(3-胺基-4-羥基-1-丁炔基)-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(HHHH),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮(III),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-

六、申請專利範圍

[3-(N-甲胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(JJJJ), 及

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-1-基)-1-丙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(KKKK)。

19. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(LLLL),

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(MMMM),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(NNNN), 及

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(OOOO)。

20. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(PPPP),

(Z)-4-[(3R,4R)-3-胺基-4-羥基-1-戊炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(QQQQ), 及

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4S)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)-乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(RRRR)。

21. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(R)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[4-羥基-3-甲胺基-1-丁炔基]-3-[(3-

六、申請專利範圍

甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(SSSS),

(Z)-4-[(3S,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(TTTT),

(Z)-4-[(3R,4S,5R)-4-胺基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮(UUUU),

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3-羥基-四氫吡咯-3-基)乙炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(VVVV),

(Z)-1,3-二氫-4-(3-乙胺基-1-丙炔基)-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(WWWW),

(S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(XXXX),

(S)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(YYYY),
及

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮(ZZZZ)。

22. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-[(2S,4R)-(4-羥基-四氫吡咯-2-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(AAAAA),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(3-乙胺基)-1-丙炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽(BBBBB),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-

六、申請專利範圍

[(4-羥基-六氫吡啶-4-基)乙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (CCCCC), 及

(S)-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-甲胺基-4-羥基-1-丁炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (DDDDD)。

23. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(Z)-5-[[4-(3-乙胺基-丙-1-炔基)-5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (EEEE),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (FFFF),

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[(3R,4R)-4-羥基-3-甲胺基-1-戊炔基]-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽 (GGGG),

(Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺 (HHHH),

(Z)-N-[3-[5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-4-基]-丙-2-炔基]-甲烷磺醯胺 (IIII), 及

(S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (JJJJ)。

24. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

(S)-(Z)-5-[[5-氟基-2-酮基-4-[(四氫吡咯-2-基)乙炔基]-1,2-二氫-亞吡啶-3-基]甲基]-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯鹽酸鹽 (KKKK),

(Z)-1,3-二氫-4-[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-

六、申請專利範圍

氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮
(LLLLL),

(Z)-1,3-二氫-4-[(3S,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-
氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮
(NNNNN)。

25. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係為

消旋-(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-
3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽
(OOOOO),

消旋-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟
基-4-[3-(2-羥基-丙胺基)-1-丙炔基]-2H-吡啶-2-酮鹽酸鹽
(PPPPP),

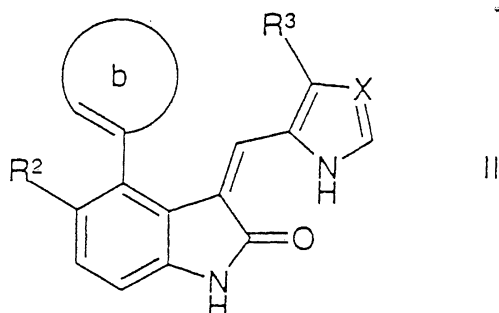
(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-
[(3R,4S,5R)-3,5-二羥基-4-乙胺基-1-己炔基]-5-氟基-2H-吡啶-2-
酮(QQQQQ),

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3R,4S,5R)-4-胺
基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮
(SSSSS), 及

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-[(3S,4S,5R)-4-胺
基-3,5-二羥基-1-己炔基]-1,3-二氫-5-氟基-2H-吡啶-2-酮
(TTTTT)。

26. 一種具有式II之化合物

六、申請專利範圍



其中

b 為 1,3-二氫-4-[(5-乙基胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]，

且其中 R²、R³ 及 X 具有如申請專利範圍第 1 項中關於式 I 所示之相同意義。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其係為

(R)-(Z)-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吡啶-2-酮 (MMMMM),

(R)-(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-4-[(5-乙胺基-6-甲基)-6H-哌喃-2-基]-5-氟基-2H-吡啶-2-酮 (RRRRR)。

28. 一種化合物，其係為

(Z)-3-[(4-乙醯基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮，

消旋-N-Boc-3-羥基-3-乙炔基-四氫吡咯，

(3R,5S)-N-Boc-3-羥基-5-乙炔基-四氫吡咯，

N-Boc-4-羥基-4-乙炔基-六氫吡啶，

(4R,5R)-N-Boc-2,2,5-三甲基-4-乙炔基-噁唑啉，

(3S,5S)-N-Boc-5-乙炔基-3-羥基-四氫吡咯，

六、申請專利範圍

(R)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔,

(R)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔,

4R-(1R-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯,

4R-(1S-羥基-丙-2-炔基)-2,2,5R-三甲基-噁唑啉-3-羧酸第三-丁酯,

N-Boc-N-乙基炔丙基胺,

(S)-N-Boc-2-胺基-丁-3-炔-1-醇,

(S)-N-Boc-2-胺基-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔,

(S)-2-(N-Boc-N-甲胺基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-丁-3-炔,

(Z)-5-(5-氟基-4-碘基-2-酮基-1,2-二氫亞吡啶-3-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯,

(2R,3R)-N-Boc-3-胺基-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔,

(2R,3R)-3-(N-Boc-N-甲胺基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-戊-4-炔,

[2R-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲基酸第三-丁酯,

(4R-乙炔基-2,2,6R-三甲基-[1,3]二氧陸園-5S-基)-胺甲基酸第三-丁酯,

六、申請專利範圍

乙基-(4R,5S,6R-4-乙炔基-2,2,6-三甲基-[1,3]-二氧陸園-5-基)-胺甲基酸第三-丁酯,

[2S-羥基-1S-(1R-羥基-乙基)-丁-3-炔基]-胺甲基酸第三-丁酯,

[2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-胺甲基酸第三-丁酯,

[2S-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1S-[1R-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-丁-3-炔基]-乙基-胺甲基酸第三-丁酯,

N-Boc-1-丙-2-炔基胺基-丙-2-醇,

(Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(4-甲基-1H-咪唑-5-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-4-溴基-1,3-二氫-5-氟基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-2H-吲哚-2-酮,

(Z)-4-溴基-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吲哚-2-酮,

六、申請專利範圍

(Z)-1,3-二氫-4-碘基-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

1,3-二氫-5-氟基-4-碘基-2H-吡啶-2-酮,

1,3-二氫-4-碘基-5-硝基-2H-吡啶-2-酮,

4-溴基-1,3-二氫-5-硝基-2H-吡啶-2-酮, 及

(Z)-1,3-二氫-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-4-(2-三甲基矽烷基-乙炔基)-2H-吡啶-2-酮。

29. 一種具有對環素依類性激酶抑制活性之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之式I化合物或根據申請專利範圍第26項之式II化合物作為活性成份，及藥學上可接受之載劑或賦形劑。
30. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物或根據申請專利範圍第26項之式II化合物，其係用於作為具有對環素依類性激酶抑制活性之藥劑。
31. 根據申請專利範圍第1項之式I或根據申請專利範圍第26項之式II化合物，或其藥學上可接受之鹽，其係用於製造含彼等化合物之藥劑以治療或控制細胞增殖病症，特別是乳房或結腸腫瘤。