

申請日期	91. 7. 24
案 號	91116480
類 別	發明專利

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	新神經肽Y Y5受體拮抗劑
	英 文	NEW NEUROPEPTIDE Y Y5 RECEPTOR ANTAGONISTS
二、發明 人	姓 名	1. 安德魯 W. 史丹佛 ANDREW W. STAMFORD 2. 葉 黃 YING HUANG 3. 國 昆 李 GUOQING LI
	國 籍	1. 澳洲 AUSTRALIA 2.-3. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
	住、居所	1. 美國新澤西州查森湯許市歐文陸克路27號 27 OVERLOOK ROAD, CHATHAM TOWNSHIP, NEW JERSEY, 07928, U.S.A. 2. 美國新澤西州東布魯斯唯克市艾唯特瑞斯路8號 8 IVY TERRACE, EAST BRUNSWICK, NEW JERSEY 08816, U.S.A. 3. 美國紐約州史塔島陽光大道第一公寓167號 167 SUNSET AVENUE, APARTMENT #1, STATEN ISLAND, NEW YORK, 10314, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國先靈大藥廠 SCHERING CORPORATION
	國 籍	美國 U. S. A.
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號 2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	詹姆斯·阿·尼爾森 JAMES R. NELSON

(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 2001年07月26日 60/308,433 ☒有☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

相關申請案之交叉參考

該申請案主張2001, 7, 26申請之美國先前申請案編號第60/308,433號之效益。

發明領域

本發明係關於治療肥胖及飲食失調用之神經肽Y Y5受體拮抗劑，含該化合物之醫藥組合物及使用該化合物治療之方法。

發明背景

神經肽Y (NPY)為廣泛的分布在中樞及周圍神經系統中之36胺基酸。NPY為胰之聚肽族，其亦包含態YY及胰之聚肽(Wahlestedt, C.,及Reis, D., Ann. Rev. Toxicol., 32, 309, 1993)。NPY藉由至少六種稱之為Y1, Y2, Y3, Y4, Y5及Y6之受體亞型之活化引發其生理作用(Gehlert, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 218, 7, 1998; Michel, M.等人, Pharmacol. Rev., 50, 143, 1998)。NPY對動物之中樞投藥造成對食物攝取急速之增加，且降低能量消耗(Stanley, B. and Leibowitz, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3940, 1985; Billington et al., Am J. Physiol., 260, R321, 1991)。此等作用相信可藉由使NPY Y5受體亞型至少部分活化。NPY Y5受體亞型之分離及特性化已經被提及(Gerald, C.等人, Nature, 1996, 382, 168; Gerald, C.等人. WO 96/16542)。另外，曾提出藉由對老鼠投藥Y-5使NPY Y5受體活化—選擇性促效[D-Trp³²]NPY，可刺激飼入且降低能量消耗(Gerald, C.等人, Nature, 1996, 382, 168; Hwa, J.等人, Am. J.

五、發明說明 (2)

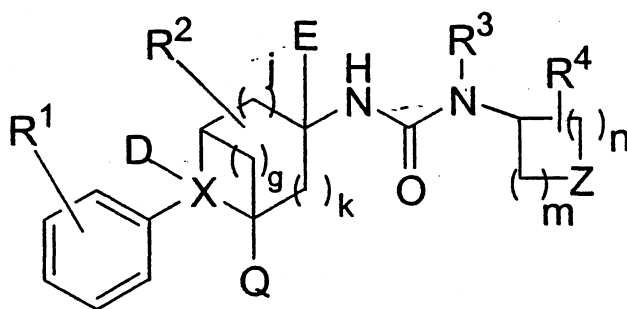
Physiol., 277 (46), R1428, 1999)。因此，阻止 NPY 與 NPY Y5 受體亞型結合之化合物應可用於治療肥胖、失調如飲食過量之不安、食慾不振之不安、及治療肥胖產生之疾病如第 II 類糖尿病、抗移導素、油脂過量及高血壓。

PCT 專利申請案 WO 00/27845 敘述一類化合物，其特徵為螺旋-吡啶，據稱可為選擇性神經肽 Y Y5 受體拮抗劑，且可用於治療肥胖及因肥胖產生之併發症。尿素衍生物顯示之治療活性敘述於美國專利第 4,623,662 號中(抗動脈粥樣硬化劑)及 4,405,644 號(脂質新陳代謝之治療)。

臨時申請案美國專利第 60/232,255 號敘述一類型經取代之尿素神經肽 Y Y5 受體結抗劑。

發明概要

本發明之一具體例係提供一種具有 NPY Y5 受體結抗活性之新穎尿素化合物。依本發明之具體例為以下列結構式表示之化合物或其醫藥接受性鹽或其溶劑化物



其中：

X 獨立為 N 或 C；

Z 獨立為 NR^8 或 CR^3R^9 ；

五、發明說明 (3)

D獨立為H、-OH、-烷基或經取代之-烷基，其條件為當X為N時，D及X-D鍵不存在；

E獨立為H、-烷基或經取代之-烷基，或D及E可獨立經過 $-(CH_2)_p$ -鍵合併在一起；

Q獨立為H、-烷基或經取代之-烷基，或D、X、Q及Q所附接之碳原子可結合形成3至7-員環；

g、j、k、m及n可為相同或不同，且係獨立的選擇；

g為0至3，且當g為0時，與 $(CH_2)_g$ 鍵結之碳則不再鍵結；

j及k獨立為0至3，使得j及k之合為0、1、2或3；

m及n獨立為0至3，使m及n之總合為1、2、3、4或5；

p為1至3；

R^1 為1至5個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自包含氫、羥基、鹵素、鹵烷基、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、CN、烷氧基、環烷氧基、烷基硫基、環烷基硫基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ （其中二 R^5 部位可為相同或不同）、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、芳基及雜芳基；

R^2 為1至6個相同或不同之取代基，各 R^2 係獨立選自包含氫、-烷基、經取代之-烷基、烷氧基及羥基、其條件為當X為N且 R^2 為羥基或烷氧基時， R^2 不直接附接於與X相鄰之碳上；

R^3 係獨立為氫、-烷基或經取代之-烷基；

R^4 為1至6個相同或不同之取代基，各 R^4 係獨立選自包含氫、-烷基、經取代之-烷基、烷氧基及羥基、其條件為當Z

五、發明說明 (4)

為 NR^8 且 R^4 為羥基或烷氧基時， R^4 不直接附接於與 NR^8 相鄰之碳上；

R^5 及 R^6 係獨立為氫、-烷基、經取代之-烷基或-環烷基；

R^7 獨立為-烷基、經取代之-烷基或-環烷基；

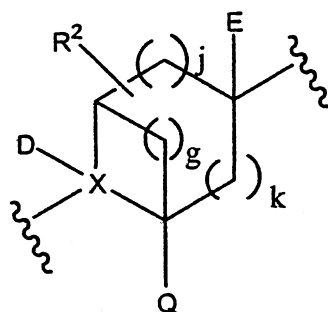
R^8 係獨立選自包含氫、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-烷基環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{11}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ；

R^9 係獨立為氫、-烷基、經取代之-烷基、羥基、烷氧基、 $-\text{NR}^5\text{R}^{11}$ 、芳基或雜芳基；或 R^3 及 R^9 可合併且與其所附接之碳一起形成具有3至7個環原子之碳環或雜碳環；

R^{10} 為-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-烷基環烷基、芳基或雜芳基；及

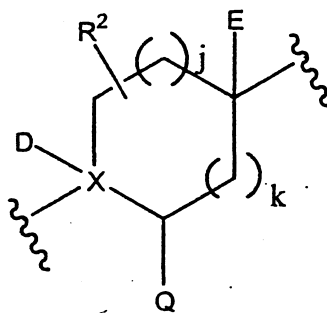
R^{11} 係獨立為氫、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、芳基或雜芳基。

上述"當 g 為0， $(\text{CH}_2)_g$ 連結之碳不再鍵結"意指當 g 為0時，則下式I顯示之結構成分：



變成：

五、發明說明 (5)



式I及式III之尿素為用於治療肥胖之高度選擇性、高親合力之NPY Y5受體結抗劑。

本發明亦針對治療新陳代謝失調如肥胖、飲食失調如攝取過度之醫藥組合物。本發明另一目的亦針對治療肥胖之醫藥組合物，該組合物包括肥胖治療量之式I或式III化合物，該化合物之醫藥接受性鹽或溶劑化物，及醫藥接受性載劑。

詳細敘述

本發明係關於以結構式I或式III表示之化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物，其中各部位均如上述。式I或式III之化合物可以以消旋混合物或對映體上純的化合物投藥。

本發明之較佳具體例為式I之化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物，其中：

R^1 為 1 至 5 個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自由 Cl、Br、I 或 F 所組成之群；

X 為 N；

D 為不存在且 X-D 鍵不存在；

E 為 H；

g 為 0；

五、發明說明 (6)

j 為 1 ;

k 為 1 ;

m 為 2 ;

n 為 2 ;

R^2 為 H ;

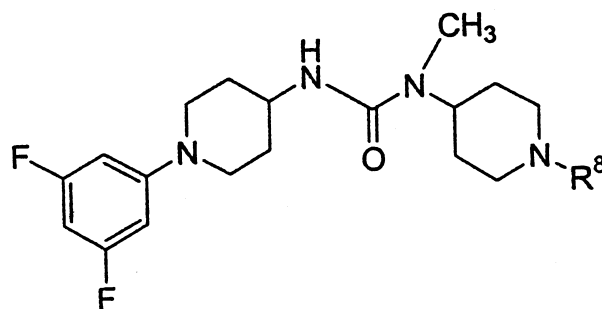
R^3 為 甲 基 ;

R^4 為 H ;

且

Z 為 NR^8 ，其中 R^8 係獨立選自由氫、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-烷基環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$ 及 $-C(O)OR^{10}$ 所組成之群；

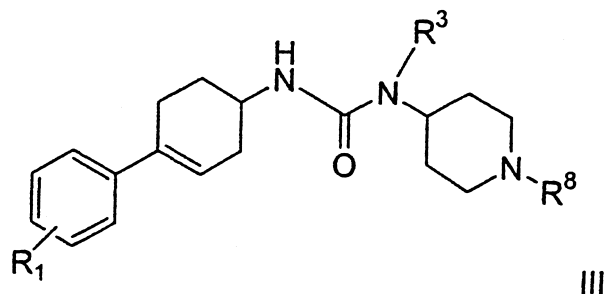
本發明較佳具體例為式 II 之化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物，其中：



R^8 係如表 1 中詳細敘述之定義。

本發明另一較佳具體例為式 III 之化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物，其中：

五、發明說明 (7)



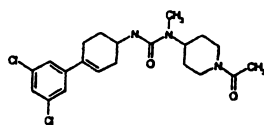
R^1 為 1 至 5 個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自由氫、羥基、鹵素、鹵烷基、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-CN、烷氧基、環烷氧基、烷基硫基、環烷基硫基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ (其中二 R^5 部位可為相同或不同)、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、芳基及雜芳基所組成之群；

R^3 係獨立為氫或-烷基，

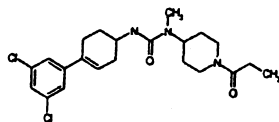
且

R^8 係獨立選自由氫、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-烷基環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$ 及 $-C(O)OR^{10}$ 所組成之群；

化合物之另一較佳群為選自由下列群之式 III 化合物或此化合物之醫藥接受性鹽或溶劑化物。

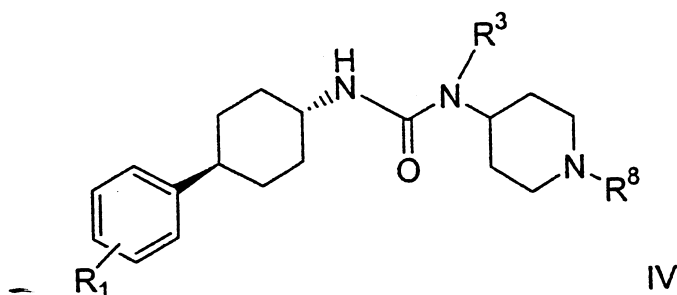


及



五、發明說明 (8)

本發明另一較佳具體例為式IV之化合物或其醫藥接受性鹽或其溶劑化物，其中



R^1 為 1 至 5 個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自由氫、羥基、鹵素、鹵烷基、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、CN、烷氧基、環烷氧基、烷基硫基、環烷基硫基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ (其中二 R^5 部位可為相同或不同)、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、芳基及雜芳基所組成之群；

R^3 係獨立為氫或-烷基；

且

R^8 係獨立選自包含氫、-烷基、經取代之-烷基、-環烷基、-烷基環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$ 及 $-C(O)OR^{10}$ 。

較佳化合物之組合為詳細敘述中之下表 2 及 3 中所列之較佳化合物。

除所列者外，本說明書及申請專利範圍中係使用下列定義。此等定義不管其單獨一詞使用或與其他名詞一起使用均同。因此"烷基"之定義係用於"烷基"以及"烷氧基"、"烷基胺基"等之"烷基"部分。

五、發明說明(9)

如上述及全部說明書中之應用，下列名詞(除非另有說明)之定義如下：

"病患"包含人類及其他哺乳動物。

"哺乳動物"意指人類及其他動物。

"烷基"意指脂系烴基，其可為直鏈或支鏈，且鏈中包括約1至約20個碳原子。較佳烷基之鏈包含約1至約12個碳原子。更好烷基之鏈包含約1至6個碳原子。分支意指直鏈烷基鏈上附接一或多個低級烷基，如甲基、乙基或丙基。"低級烷基"意指鏈中具有約1至約6個碳原子之烷基，其可為直鏈或支鏈。"經取代之烷基"一詞意指可經一或多個相同或不同之取代基取代之烷基，各取代基可獨立選自由鹵基、-烷基、芳基、-環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷基硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羰基及-C(O)O-烷基所組成之群。適當烷基之非限制用實例包含甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。

"烯基"意指包括至少一碳-碳雙鍵，且可為直鏈或分支，且鏈中包括約2至約15個碳原子之脂系烴基。較佳烯基之鏈中含約2至約12個碳原子；且更好鏈中含約2至約6個碳原子。分支意指直鏈烯基中附接一或多個低級烷基，如甲基、乙基或丙基。"低級烯基"意指鏈中具有約2至約6個碳原子之烯基，其可為直鏈或支鏈。"經取代之烯基"意指經一或多個相同或不同之取代基取代之烯基，各取代基可獨立選自由鹵基、烷基、芳基、-環烷基、氰基及烷氧基所組成之群。適當烯基之非限制實例包含乙烯基、丙烯基、正丁

五、發明說明 (10)

烯基及3-甲基丁-2-烯基。

"炔基"意指包括至少一碳-碳三鍵，且可為直鏈或支鏈，且鏈中包括約2至約15個碳原子之脂系烴基。較佳炔基支鏈中具有約2至約12個碳原子；且更好鏈中具有約2至約4個碳原子。分支意指一或多個低級烷基如甲基、乙基或丙基附接於直鏈炔基鏈上。"低級炔基"意指鏈中具有約2至約6個碳原子，且可為直鏈或支鏈之炔基。適當炔基之非限制實例包含乙炔基、丙炔基及2-丁炔基。"經取代之炔基"意指經一或多個相同或不同之取代基取代之炔基，各取代基係獨立選自由烷基、芳基及-環烷基所組成之群。

"芳基"意指包括約6至約14個碳原子，較好約6至約10個碳原子之芳系單環或多環系統。芳基可為未經取代，或環上以一或多個相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基、-OCF₃、-OCO烷基、-OCO芳基、-CF₃雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、-環烷基及雜環基所組成之群。適當芳基之非限制用實例包含苯基及萘基。"芳基"亦可以經由一或多個碳原子及一或多個氧原子，例如仲甲基二氧基、仲乙基二氧基等連結二芳系環上二相鄰碳取代。

五、發明說明(11)

"雜芳基"意指包括約5至約14個環原子，較好約5至約10個環原子之芳系單環或多環系統，其中環原子之一或多個除碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或其結合。較佳之雜芳基含約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況在其環上以一或多個相同或不同之取代基取代可用之氫取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹼基、芳鹼基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺鹼基、芳基磺鹼基、雜芳基磺鹼基、烷基亞磺鹼基、芳基亞磺鹼基、雜芳基亞磺鹼基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、-環烷基、環烯基及雜環基所組成之群。雜芳基根名稱前之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指至少含有氮、氧或硫原子當作環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化成相對應之N-氧化物。適當雜芳基之非限制實例包含吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻啶基、異噻啶基、異噻啶基、噻啶基、噻啶基、吡咯基、三唑基等。

"芳烷基"意指芳基-烷基-基，其中之芳基及烷基係如前述。較佳之芳烷基包括低級烷基。適當芳烷基之非限制實例包含苄基、2-苯乙基及萘基甲基。對母基團係經由烷基鍵結。

"烷基芳基"意指烷基-芳基-基，其中烷基及芳基均如前述。較佳之烷基芳基包括低級烷基。適當烷基芳基之非限

五、發明說明 (12)

制實例為甲苯基。對母基團係經由芳基鍵結。

"環烷基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子之非芳系單-或多環系統。較佳之環烷基環含約5至約7個環原子。環烷基可視情況在其環上以一或多個相同或不同之取代基取代環上之可用氫取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、鹼基、芳鹼基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺鹼基、芳基磺鹼基、雜芳基磺鹼基、烷基亞磺鹼基、芳基亞磺鹼基、雜芳基亞磺鹼基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、環烯基及雜環基所組成之群。適當單環環烷基之非限制實例包含環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當之多環環烷基之非限制實例包含1-萘烷基、原冰片烯基、金剛烷基等。

"鹵基"意指氟基、氯基、溴基或碘基。較好為氟基、氯基或溴基，且更好為氟基及氯基。

"鹵素"意指氟、氯、溴或碘。較佳者為氟、氯或溴，且更好為氟及氯。

"鹵烷基"意指如上述定義之烷基，且烷基中之一或多個氫原子以如上定義之鹵基取代。

"環烯基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子，且至少含一碳-碳雙鍵之非芳系單或多環系統。

五、發明說明(13)

較佳之環烯基環含約5至約7個環原子。環烯基可視情況在其環上以一或多個相同或不同之取代基取代環上之可用氫取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、環烯基及雜環基所組成之群。適當之單環環烯基之非限制實例包含環戊烯基、環己烯基、環庚烯基等。適當之多環環烯基之非限制實例為原冰片烯基。

"雜環基"意指包括約3至約10個環原子，較好約5至約10個環原子，且其中環系統中原子之一或多個為除碳以外之元素，例如氮、氧或硫(單獨或結合)之非芳系飽和單環或多環系統。環系統中沒有相鄰之氧及/或硫原子。較佳之雜環基含約5至約6個環原子。雜環基根名稱前之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指至少含有氮、氧或硫原子當作環原子。雜環基可視情況以一或多個相同或不同之取代基取代環上之可用氫於環上取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、

五、發明說明 (14)

芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、-環烷基、環烯基及雜環基所組成之群。雜環基之氮或硫原子可視情況氧化成相對應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當之單環雜環基環之非限制實例包含吡啶基、吡咯基、哌啶基、吡喃基、四氫噻吩基、嗎啉基等。

"芳烯基"意指芳基-烯基-基，其中之芳基及烯基係如前述。較佳之芳烯基含低級烯基。適當芳烯基之非限制實例包含2-苯乙烯基及2-萘乙烯基。對母基團係經烯基鍵結。

"雜芳烷基"意指雜芳基-烷基-基，其中之雜芳基及烷基均如前述。較佳之雜芳烷基含低級烷基。適當之芳烷基之非限制實例包含吡啶基甲基、2-(呋喃-3-基)乙基及噻啉-3-基甲基。對母基團係經烷基鍵結。

"雜芳烯基"意指雜芳基-烯基-基，其中之雜芳基及烯基均如前述。較佳之雜芳烯基含低級烷基。適當雜芳烯基之非限制實例包含2-(吡啶-3-基)乙烯基及2-(噻啉-3-基)乙烯基。對母基團係經烯基鍵結。

"羥基烷基"意指HO-烷基-基，其中烷基之定義如前。較佳之羥基烷基含低級烷基。適當羥基烷基之非限制實例包含羥基甲基及2-羥基乙基。

"醯基"意指H-C(O)-、烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-或環炔基-C(O)-基，其中各基均如前述。對母基團係經羰基鍵結。較佳之醯基

五、發明說明 (15)

含低級烷基。適當醯基之非限制實例包含甲醯基、乙醯基、丙醯基、2-甲基丙醯基及環己醯基。

"芳醯基"意指芳基-C(O)-基，其中之芳基係如前述。對母基團係經由羰基鍵結。適當基之非限制實例包含苄醯基及1-與2-萘醯基。

"烷氧基"意指烷基-O-基，其中之烷基係如前述。適當烷氧基之非限制實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基。烷基係經由醚氧連接於相鄰之基團。

"芳氧基"意指芳基-O-基，其中之芳基係如前述。適當芳氧基之非限制實例包含苯氧基及萘氧基。對母基團係經由醚氧鍵結。

"烷基硫基"意指烷基-S-基，其中之烷基係如前述。適當烷基硫基之非限制實例包含甲基硫基、乙基硫基、異丙基硫基及庚基硫基。對母基團係經由硫鍵結。

"芳基硫基"意指芳基-S-基，其中之芳基係如前述。適當之芳基硫基之非限制實例包含苯基硫基及萘基硫基。對母基團係經由硫鍵結。

"芳烷基硫基"意指芳烷基-S-基，其中之芳烷基係如前述。適當之芳烷基硫基之非限制實例為苄基硫基。對母基團係經由硫鍵結。

"烷氧基羰基"意指經由羰基與相鄰基團連結之先前定義之烷氧基。烷氧基羰基之非限制實例包含-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃等。

"芳氧基羰基"意指芳基-O-C(O)-基。芳氧基羰基之非限制

五、發明說明 (16)

實例包含苯氧基羰基及萘氧基羰基。對母基團係經羰基鍵結。

"芳烷氧基羰基"意指芳烷基-O-C(O)-基。適當之芳烷氧基羰基之非限制實例為苄氧基羰基。對母基團係經羰基鍵結。

"烷基磺醯基"意指烷基-S(O₂)-基。較佳之基為其中之烷基為低級烷基者。對母基團係經磺醯基鍵結。

"烷基亞磺醯基"意指烷基-S(O)-基。較佳之基為其中之烷基為低級烷基者。對母基團係經亞磺醯基鍵結。

"芳基磺醯基"意指芳基-S(O₂)-基。對母基團係經磺醯基鍵結。

"芳基亞磺醯基"意指芳基-S(O)-基。對母基團係經亞磺醯基鍵結。

"視情況取代"一詞意指視情況以特定之基、殘基或基團取代。

至於本文中所用之"組合物"一詞將包含包括特定量之特定成份之產物，以及直接或間接結合特定量之特定成份獲得之任何產物。

本發明化合物之溶劑化物亦包含於本發明中。

"溶劑化物"意指本發明化合物與一種或多種溶劑分子之物理結合。該物理結合包含不同程度之離子及共價鍵結合，包含氫鍵。特定例中，溶劑化物可分離，例如結晶固體之晶格中加入一種或多種溶劑分子時。"溶劑化物"包含溶劑相及可分離溶劑化物。溶劑化物之非限制實例包含乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為其中之溶劑分子為H₂O之

五、發明說明(17)

溶劑化物。

"有效量"或"治療有效之量"係指本發明化合物治療具有因Y Y5調節之疾病或症狀之哺乳動物(例如人類)有效，且因此產生所需之治療作用之量。

式I或式III之化合物形成之鹽亦包含於本發明之範圍中。本文中式I或式III化合物之參考經瞭解包含其鹽，除非另有說明。本文中所用之"鹽"代表與無機酸及/或有機酸形成之酸性鹽，以及與無機及/或有機鹼形成之鹼性鹽。另外，可形成含鹼性基團如(但不限)吡啶或咪唑，以及酸性基團如(但不限)羧酸、兩性離子("惰性鹽")之式I或式III化合物，且均包含於本文中所用之"鹽"中。較佳者為醫藥接受性(亦及非毒性、生理上可接受)鹽，但亦可使用其他鹽。式I或式III化合物之鹽可藉由例如使式I或式III之化合物與一定量之酸或鹼，如等量，在介質如鹽沉澱之介質中或在水性介質中反應，接著親脂化形成。

列舉之酸加成鹽含乙酸鹽、己二酸鹽、藻沅酸鹽、抗壞血酸鹽、門冬酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油基磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸

五、發明說明 (18)

鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(如本文中所述者)、酒石酸鹽、硫代氫酸鹽、甲苯磺酸鹽(亦已知為甲苯磺酸鹽)、十一烷酸鹽等。另外，一般認為適於由鹼性醫藥化合物形成之醫藥有用之鹽之酸亦敘述於例如 Berge 等人之醫藥科學期刊 (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson 等人中；醫藥化學實務 (1996), Academic Press, 紐約；及 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website) 中。此等揭示均在此提出供參考。

列舉之鹼性鹽包含銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺)如苄吡、二環己基胺、氫胺(與 N,N-雙(脫氫松香基)乙二胺)、N-甲基-D-葡胺、N-甲基-葡醯胺、第三丁基胺、及與胺基酸之鹽如精胺酸、絲胺酸等。鹼性含氮之基可為四級化劑，如低級烷基鹵化劑(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物，溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、十四烷基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴化物)及其他。

所有該酸性鹽及鹼性鹽均為本發明範圍中之醫藥接受性鹽，且所有酸及鹼鹽均視同等於本發明目的之相對應化合物之游離態。

式 I 或式 III 之化合物及其鹽與溶劑化物可以其互變體型式存在(例如醯胺或亞胺基醚)。所有該互變體型視均視同

五、發明說明 (19)

本發明之一部份。

本化合物(包含化合物之鹽及溶劑化物)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)，如因各種取代基上之非對稱碳而存在者，包含對映體形式(可在沒有非對稱碳下存在)、旋轉體形式、阿脫異構物(atropisomers)、非立體異構物形式均包含於本發明範圍中。本發明化合物之單獨立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可為預混合物，例如消旋體或其他或其他選用之立體異構物。本發明之對掌性中心可具有IUPAC 1974 Recommendations所定義之S或R結構。所用之"鹽"、"溶劑化物"等均可用於本發明化合物之對映體、立體異構物、旋轉體、互變體或旋體之鹽或溶劑化物。

當任一結構或式I或式III中發生超過一次之變體(例如芳基、雜環、 R_1 等)，則每一次產生之定義均與每一其他各次之定義無關。而且，取代基及/或變體之結合均在該結合可獲得安定化合物下方可接受。

針對具有至少一非對稱碳之本發明化合物，所有異構物包含非立體異構物、對映體及旋轉異構物均視同本發明之一部分。本發明包含純形式及預混合物態之d及l異構物，包含消旋混合物。異構物可使用一般技術，藉由使光學純的或光學上富含起始物質反應，或藉由使式I化合物或式III化合物之異構物分離製備。

式I或式III之化合物可以以非溶劑化物或溶劑化物之形式存在，包含水合之形式。通常，與醫藥接受性溶劑如水

五、發明說明 (20)

、乙醇等之溶劑化形式均等同於本發明之非溶劑化形式。

式I或式III之化合物可以與有機及無機酸形成醫藥接受性鹽。例如，吡啶基-氮原子可以與強酸形成鹽，且三級胺基可以與弱酸形成鹽。形成鹽適用之酸之實例為鹽酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、丁二酸、抗化血酸、馬來酸、甲烷磺酸及其他熟習本技藝者習知之無機與羧酸。鹽係藉由使游離鹼態與足量之所需之酸接觸，依一般方式製備鹽。游離鹼態可藉由以適當之鹼稀釋水溶液如氫氧化鈉、碳酸鉀、氨水或碳酸氫鈉水溶液處理鹽再生。游離鹼態與其個別鹽形式在特定之物理性質上稍不同，如極性溶劑中之溶解度、但針對本發明之目的，鹽係等於其個別之游離鹼態。

較佳化合物之另一群為下表2中所列者，及其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

表 2

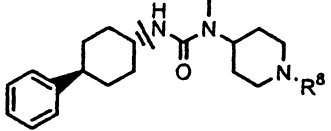
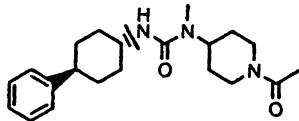
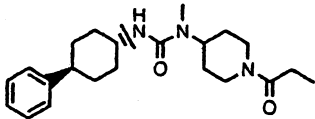
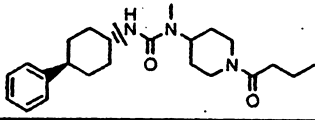
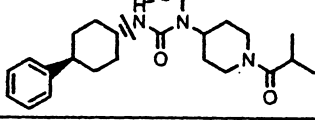
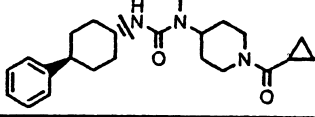
五、發明說明 (21)

實例	
2A	
2B	
2C	
2D	
2E	
2F	
2G	
2H	
2I	
2J	

五、發明說明 (22)

化合物之又另一較佳群為下表3中所列者，以及其醫藥接受性鹽及溶劑化物。

表 3

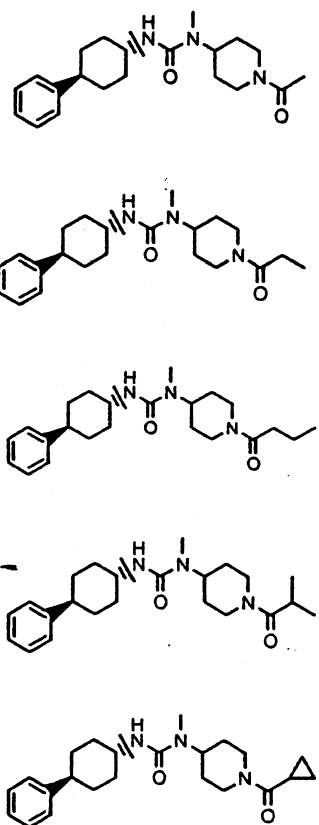
實 例	
3A	
3B	
3C	
3D	
3E	

裝
訂
線

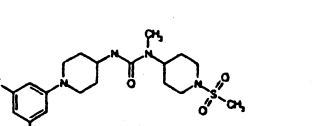
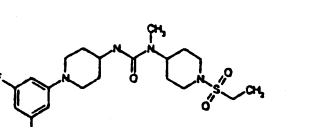
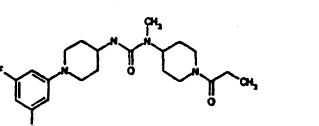
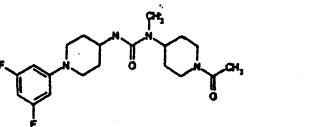
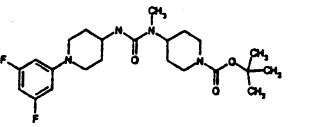
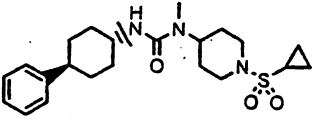
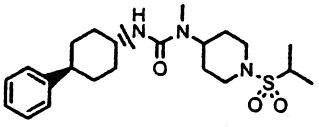
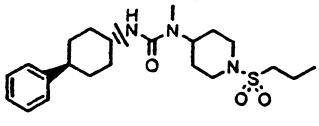
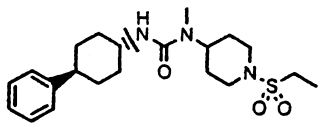
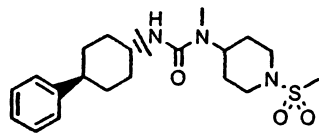
五、發明說明 (23)

3F	
3G	
3H	
3I	
3J	

又另一較佳化合物群包含下列群之化合物：

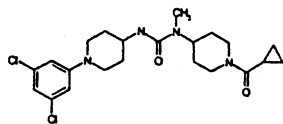
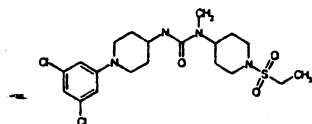
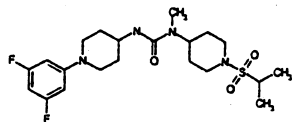
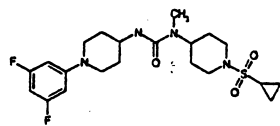
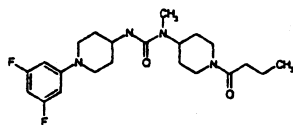
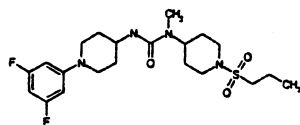
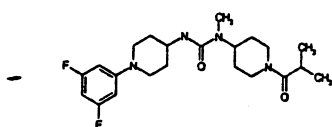
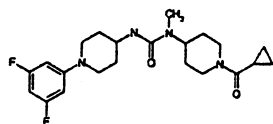
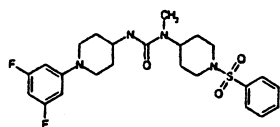


五、發明說明 (24)

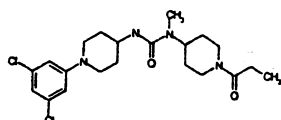
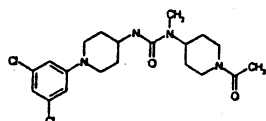
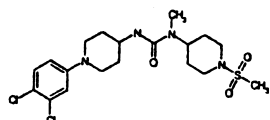
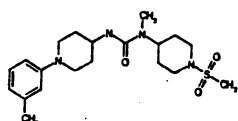
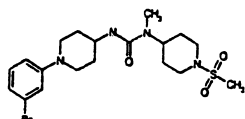
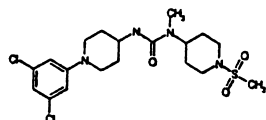
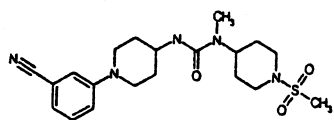
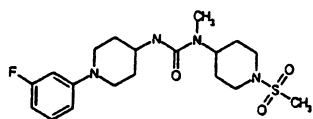
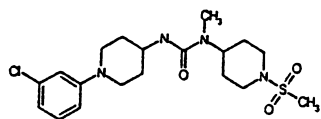
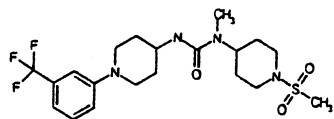


裝
訂
線

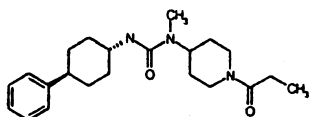
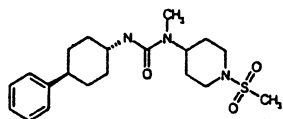
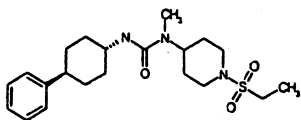
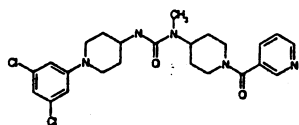
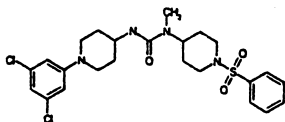
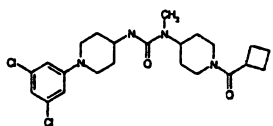
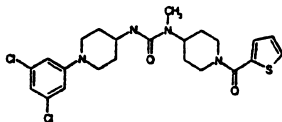
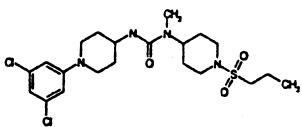
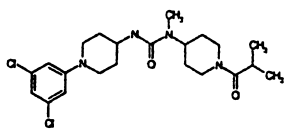
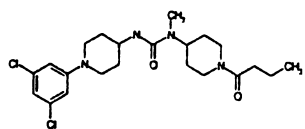
五、發明說明 (25)



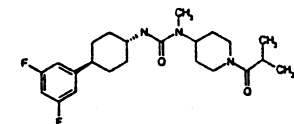
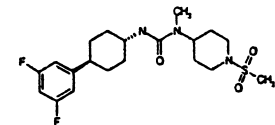
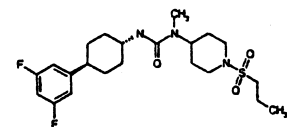
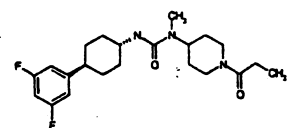
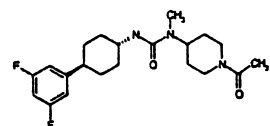
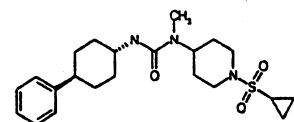
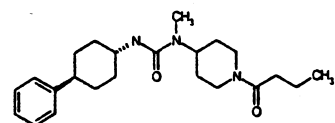
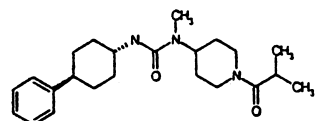
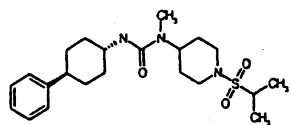
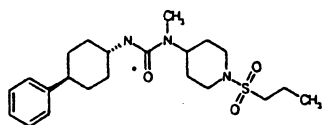
五、發明說明 (26)



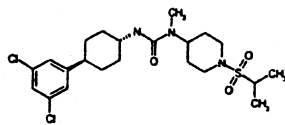
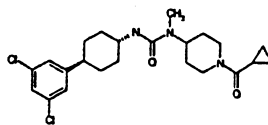
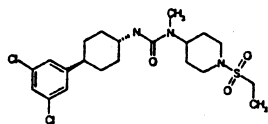
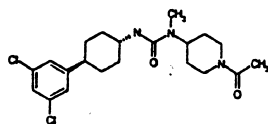
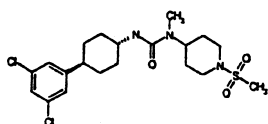
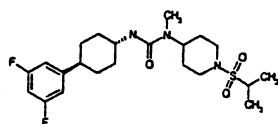
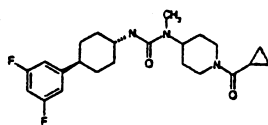
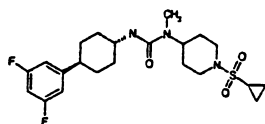
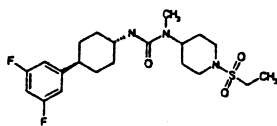
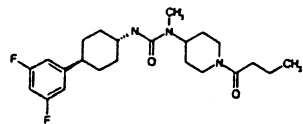
五、發明說明 (27)



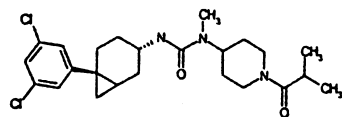
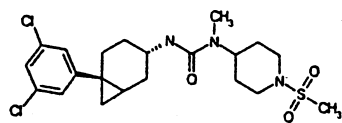
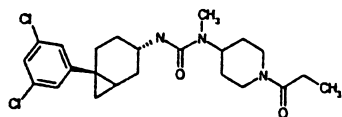
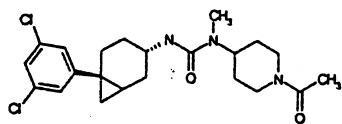
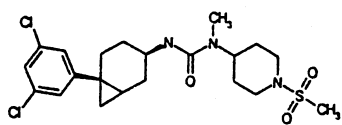
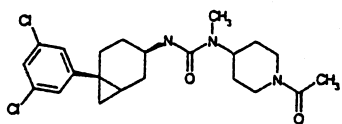
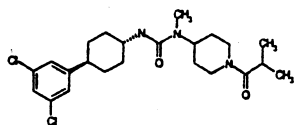
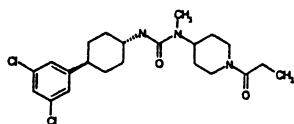
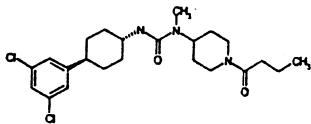
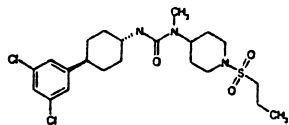
五、發明說明 (28)



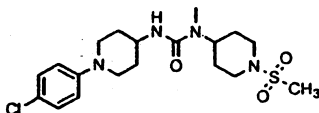
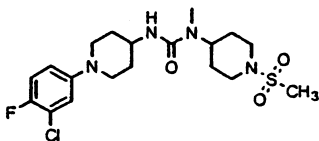
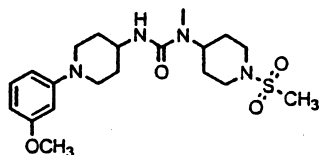
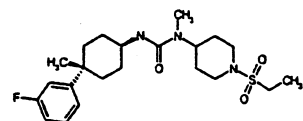
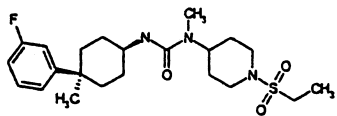
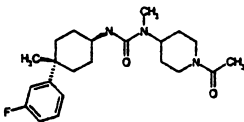
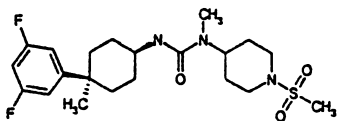
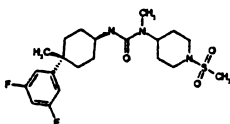
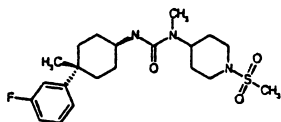
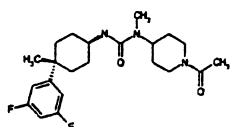
五、發明說明 (29)



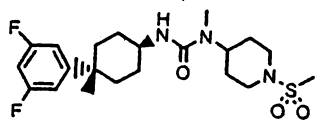
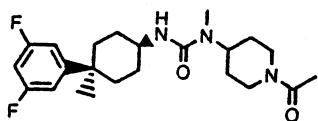
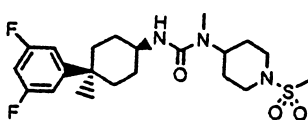
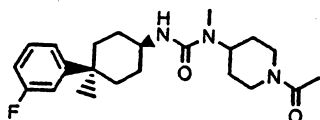
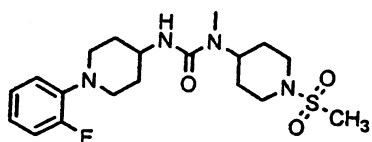
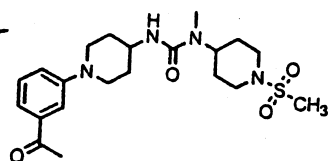
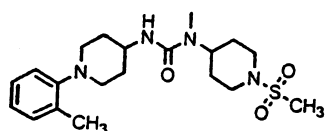
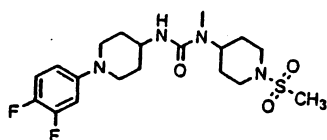
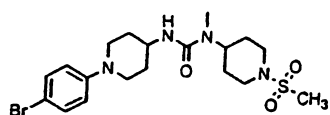
五、發明說明 (30)



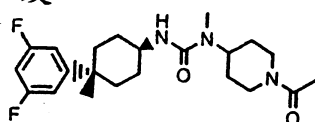
五、發明說明 (31)



五、發明說明 (32)



及



以及其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

五、發明說明 (33)

本發明另一目的為藉由對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III之化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽，治療具有神經肽Y Y5受體調節之疾病或症狀之哺乳動物(例如人類)。

本發明之劑量約為0.001至30毫克/公斤/日之式I或式III化合物。額外之劑量範圍約為0.001至3毫克/公斤/日之式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽。

本發明另一目的係針對治療肥胖之方法，包括依該治療之需要，對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽。

本發明另一目的係針對治療新陳代謝及飲食失調，如食慾過盛或食慾不振之方法，包括對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽。

本發明另一目的係針對治療血內脂過多之方法，包括對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽。

本發明另一目的係針對治療脂肪或油脂累積之方法，包括對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽。

本發明另一目的係針對治療第II類糖尿病之方法，包括對哺乳動物投藥治療有效量之式I或式III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽。

除本發明化合物對神經肽Y Y5受體亞型之"直接"作用外，其亦可治療因體重減輕獲得效益之疾病或症狀，如胰島

五、發明說明(34)

素抗性、減低糖之承受性、第II類糖尿病、高血壓、血內脂過多、心血管疾病、膽結石、某些癌症及睡眠窒息。

本發明亦針對醫藥組合物，該醫藥組合物包括一定量之式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽及醫藥接受性載劑。

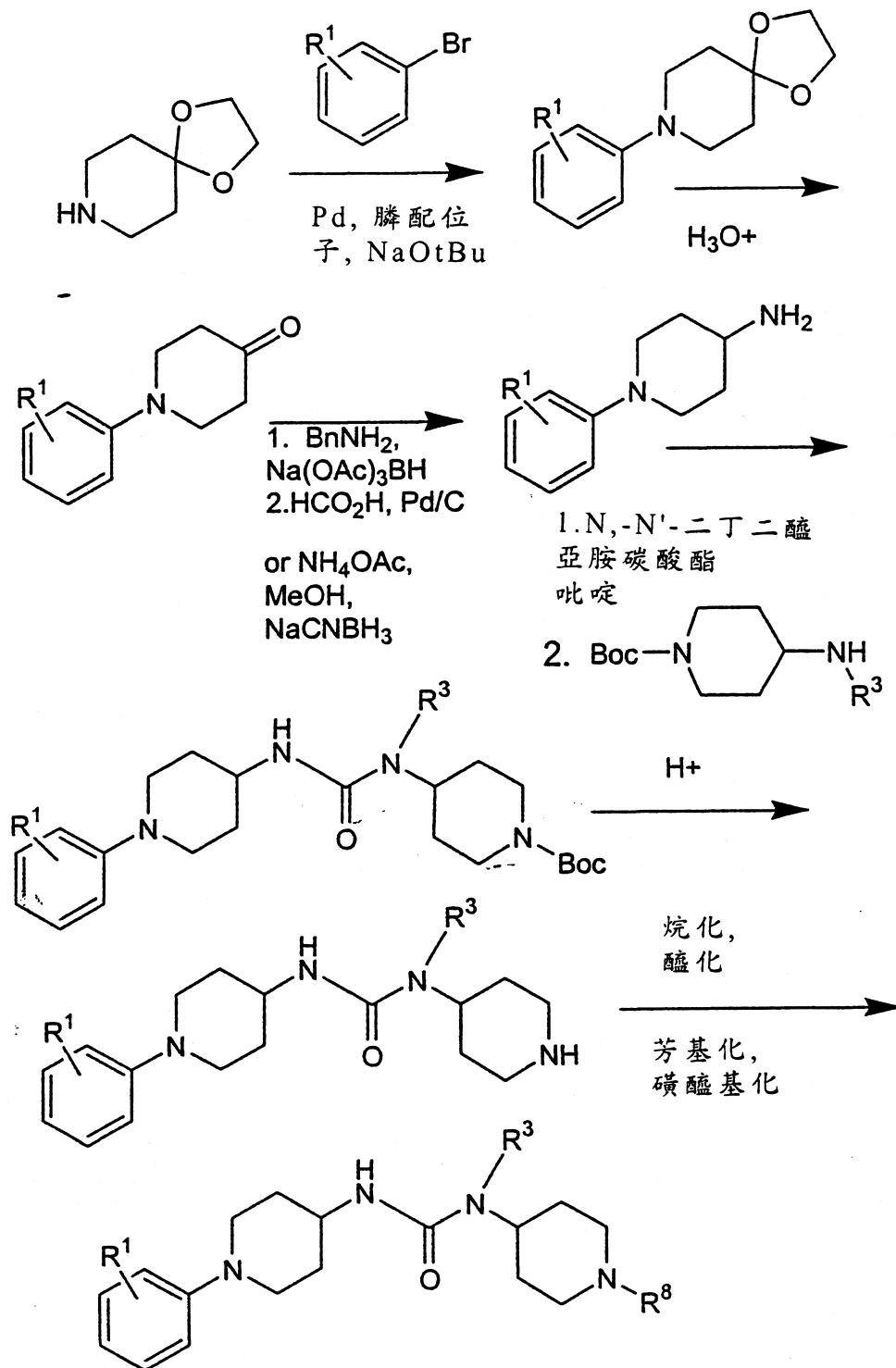
本發明亦針對治療肥胖之醫藥組合物，該組合物包括肥胖治療量之式I或式III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽或其醫藥接受性載劑。

式I或式III化合物可以熟習本技藝者已知之方法，使用下列反應圖、製備例及實例中所示之溶液相或固相合成製備。

其中X為N、D不存在，A不存在，E為H， R^2 為H， R^4 為H，j為1，k為1，m為2，n為2且Z為 NR^8 之式I化合物可以下列反應圖1製備：

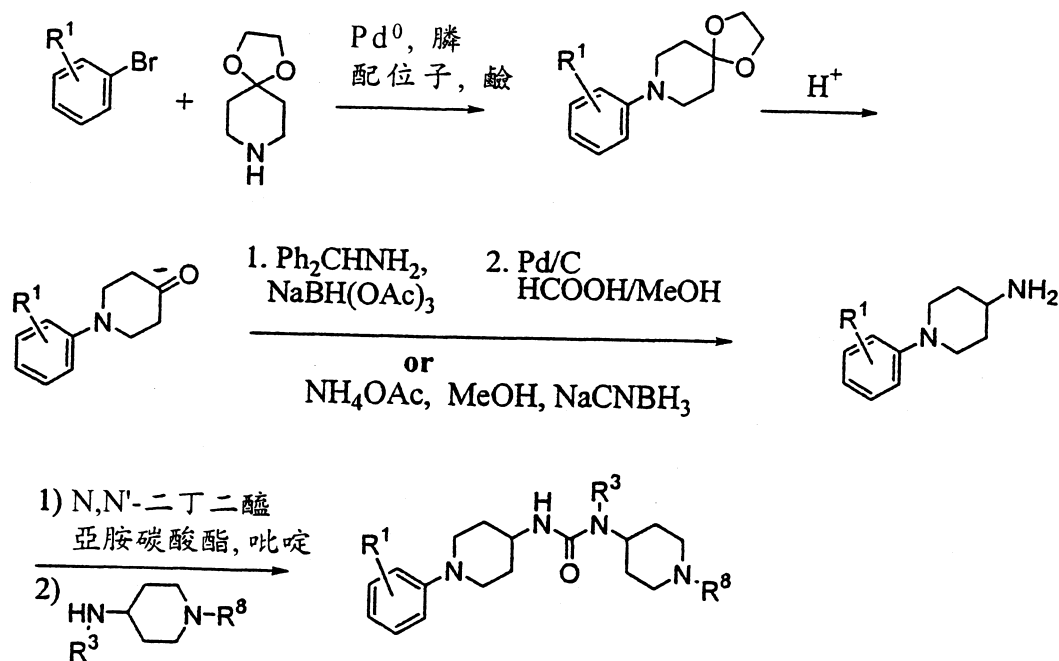
五、發明說明 (35)

反應圖 1

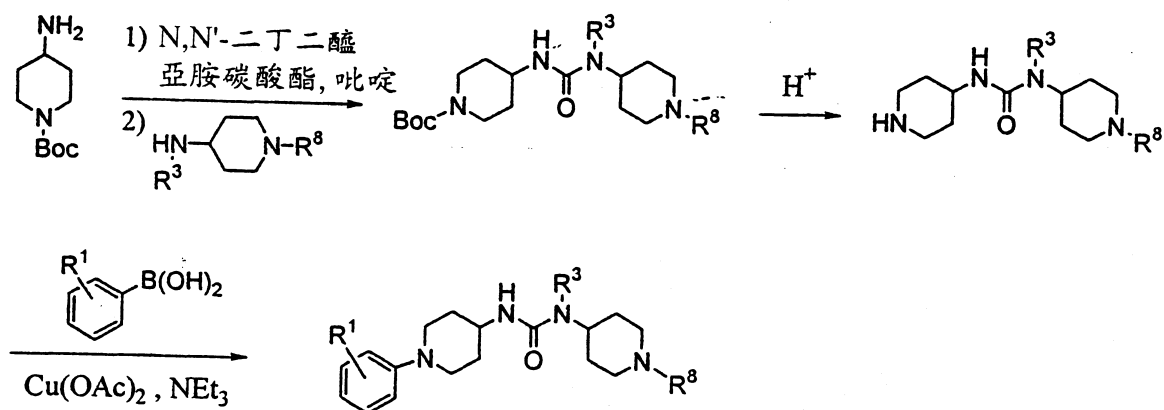


五、發明說明 (36)

反應圖 2



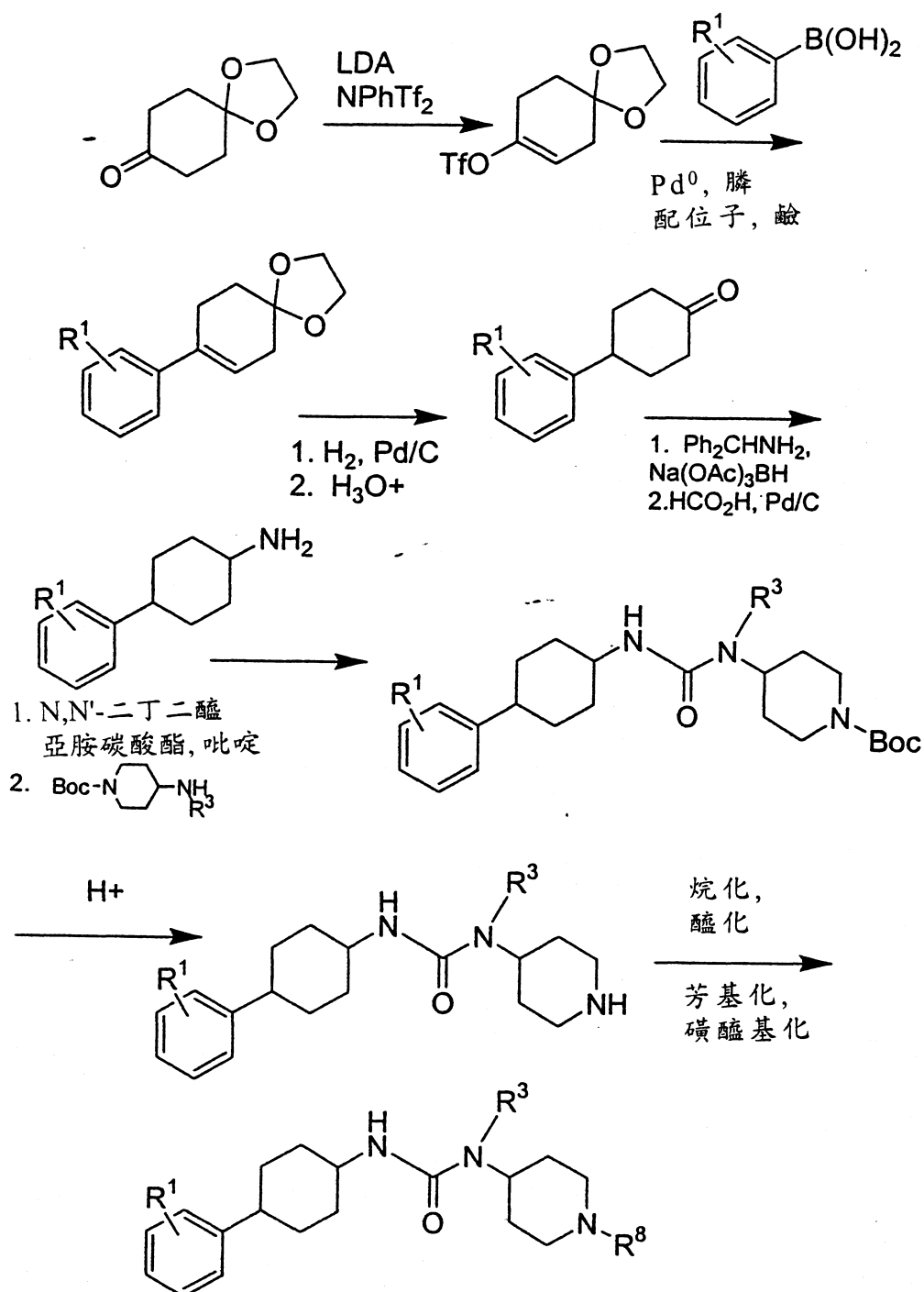
反應圖 3



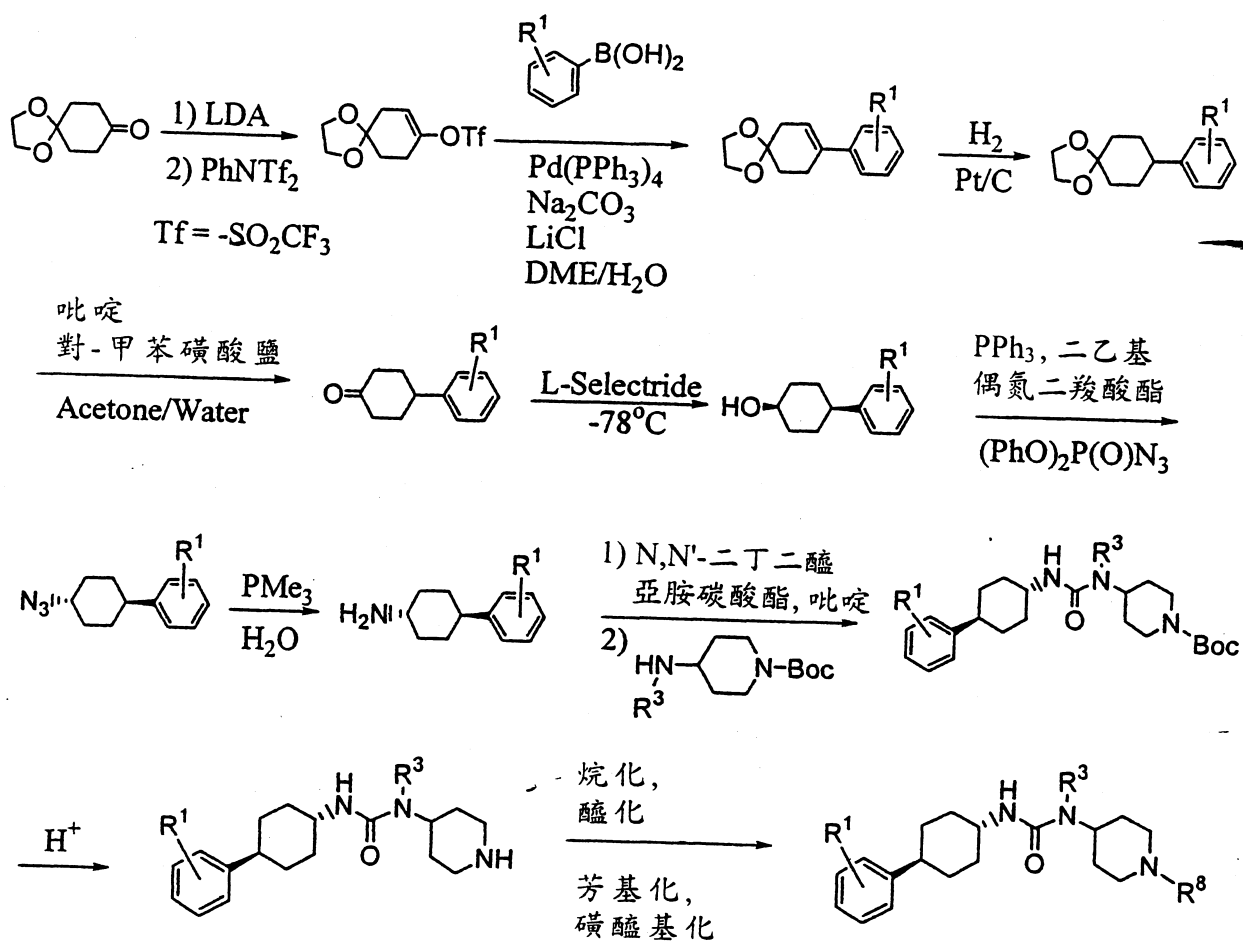
五、發明說明 (37)

其中 X 為 C、D 為 H，A 不存在，E 為 H， R^2 為 H， R^4 為 H，j 為 1，k 為 1，m 為 2，n 為 2 且 Z 為 NR^8 之式 I 化合物可以下列反應圖 4 製備：

反應圖 4

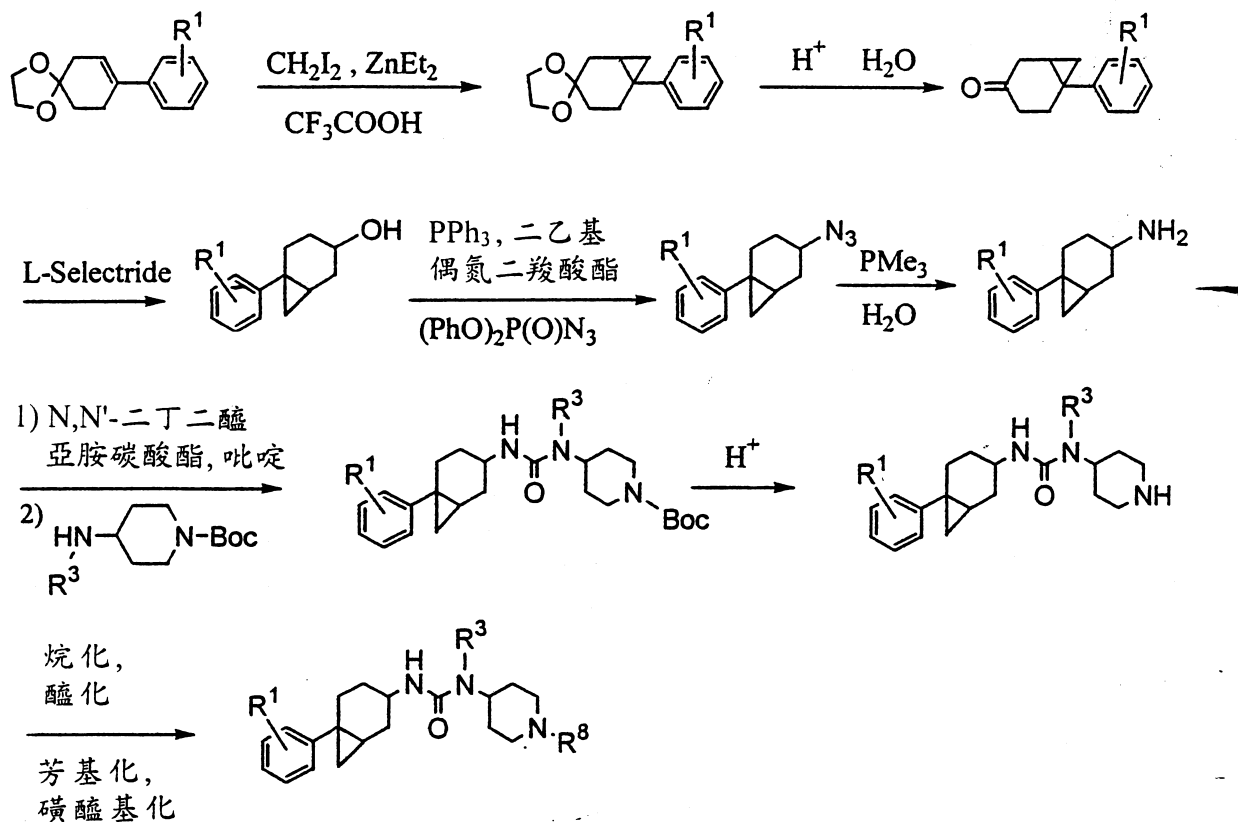


反應圖 5

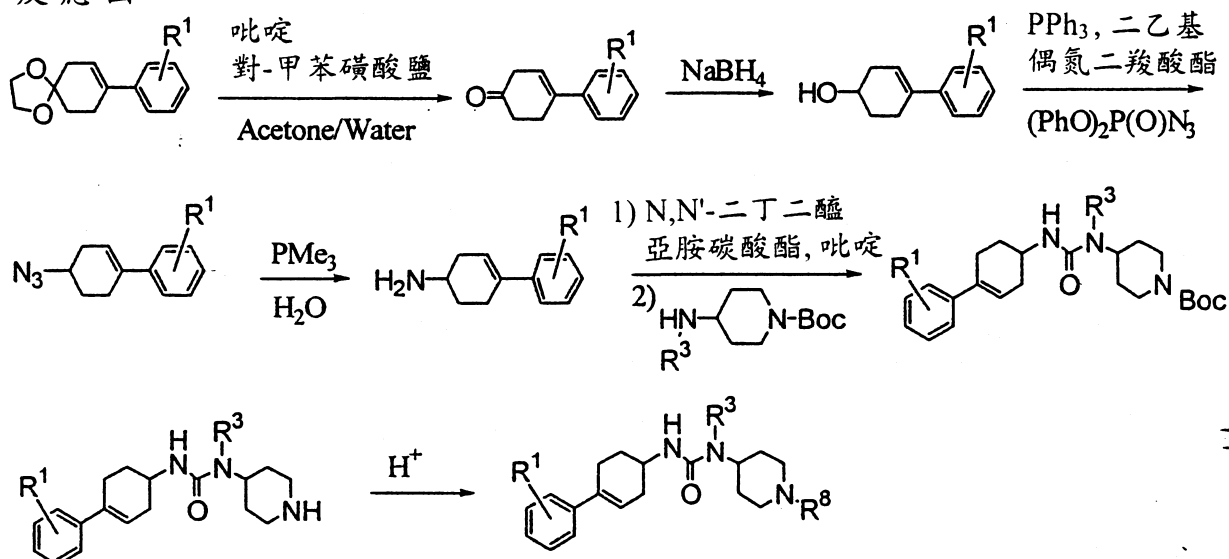


五、發明說明 (39)

反應圖 6

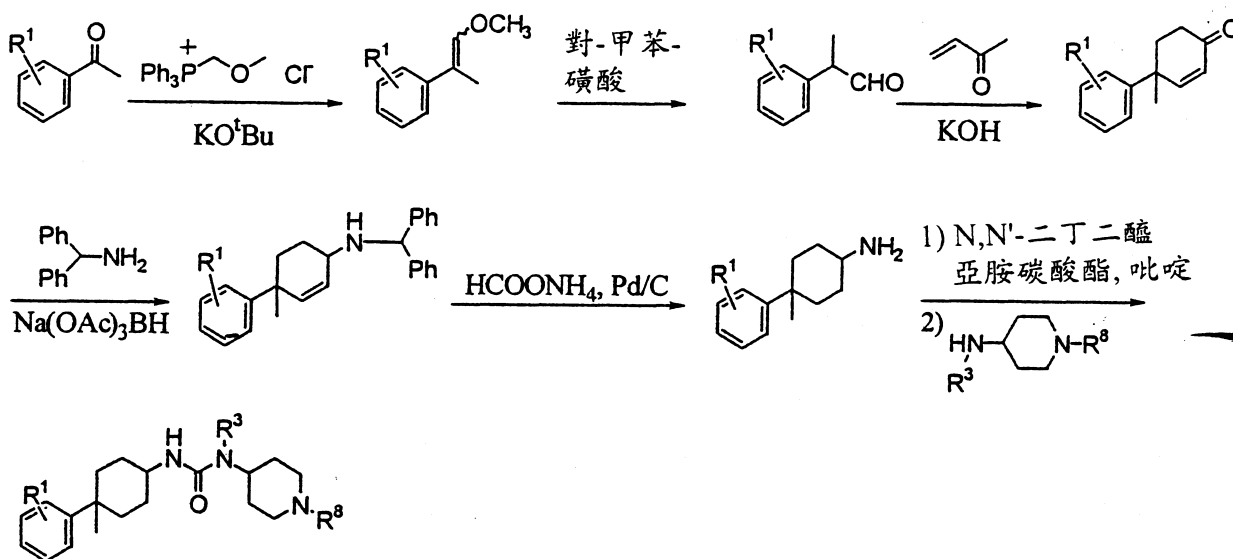


反應圖 7



五、發明說明 (40)

反應圖 8



式I化合物之結合系統亦可使用上述反應圖中所述之固相化學製備。

本發明範圍中之另一種結構路徑及類似之結構將為熟習本技藝者所瞭解。

起始物質係以製備例中所述之方法及/或諸方法製備。

式I或式III之化合物呈現Y Y5受體拮抗活性，其已經可以以治療新陳代謝失調如肥胖，飲食失調如攝取過度及糖尿病用之醫藥活性調整。

式I或式III之化合物在設計以證明Y Y5受體拮抗活性之試驗程序中扮演藥理上之活性。該化合物在醫藥治療劑量下為無毒。

cAMP分析

表現Y5受體亞型之HEK-293細胞係以具有10% FCS (ICN)

五、發明說明 (41)

、1%盤尼西林-鏈黴素及200微克/毫升Geneticin® (GibcoBRL #11811-031)之Dulbecco's改質之Eagles介質(Gico-BRL)維持在溼度5%之CO₂氣體中。分析前兩天，使用細胞分解溶液(1X；非酵素[Sigma #C-5914])自T-175組織培養瓶釋出細胞，且播放於96洞、平底組織培養板上，密度為每洞15,000至20,000細胞。約48小時後，以Hank's均衡之鹽溶液(HBSS)洗滌細胞單層，接著以約150微升/洞之含有1 mM 3-異丁基-1-甲基磺嘌呤([IBMX] Sigma #1-587)分析緩衝液(具有4 mM MgCl₂、10 mM HEPES、0.2% BSA [HH]之HBSS補充)，在具有或不具有拮抗化合物下於37°C下預培養。20分鐘後，移除1 mM IBMX-HH分析緩衝液(±拮抗化合物)，且以含1.5 μM (CHO細胞)或5 μM (HEK-293細胞)富可林(forskolin) (Sigma #F-6886)及各種濃度之NPY，在目標拮抗劑化合物之濃度存在或不存在下取代。10分鐘後，移除介質，且以75微升乙醇處理細胞單層。組織培養板在平台搖動器上攪拌15分鐘，隨後將板移到升溫浴中，蒸發乙醇。所有洞均乾燥後，將細胞殘留物再溶解於250微升FlashPlate®分析緩衝液中。各洞中之cAMP係使用[¹²⁵I]-cAMP FlashPlate®套件(NEN #SMP-001)且依據廠家提供之規則量化。數據以微莫爾cAMP/毫升或以對照之%表示。所有數據點均測定三次，且EC₅₀'s (nM)係使用非線性(sigmoidal)回歸方程式(GraphPad Prism™)計算。拮抗劑化合物之K_B係使用下式計算：

$$K_B = [B] / (1 - \{[A'] / [A]\})$$

五、發明說明(42)

其中

[A] 為不含拮抗劑之促效(NPY)之 EC_{50} ,

[A'] 為在拮抗劑存在下之促效(NPY)之 EC_{50} , 且

[B] 為拮抗劑之濃度。

NPY受體結合分析

人類 NPY Y5受體係表現於CHO細胞中。結合分析係在 50 mM HEPES、pH 7.2, 2.5 mM $CaCl_2$ 、1 mM $MgCl_2$ 及含 5-10 微克薄膜蛋白質及 0.1 nM ^{125}I -肽 YY之 0.1% BSA中進行, 全部體積為 200微升。非特定結合係在 1 μ M NPY中測定。反應混合物在室溫下培養 90分鐘, 接著經過預浸泡於 0.5% 聚乙烯亞胺之 Millipore MAFC 玻纖過濾器板過濾。過濾器以磷酸鹽緩衝之食鹽水洗滌, 且以 Packard TopCount 閃火計數器測量放射活性。

針對本發明之化合物, 發現其 NPY Y5受體結合活性(K_i 值)約為 0.2 nM至約 2,000 nM。本發明化合物之結合活性較好在約 0.2 nM至約 1,000 nM之間, 更好約 0.2至約 100 nM之間, 且最好約 0.2至約 10 nM。

本發明又另一目的為式 I或式 III化合物或該化合物之醫藥接受性鹽與下述其他化合物之結合物。

本發明之依該目的為治療肥胖之方法, 包括對哺乳動物(例如女人或男人)投藥

a. 一定量之第一種化合物, 該第一種化合物為式 I或式 III 化合物, 或該化合物之醫藥接受性鹽; 及

b. 一定量之第二種化合物, 該第二種化合物為抗肥胖及/

五、發明說明 (43)

或厭食劑，如 β_3 促效劑、甲狀腺病變劑、厭食劑或NPY拮抗劑，其中一定量之第一種及第二種化合物可獲得治療作用。

本發明亦針對醫藥結合組合物，該組合物包括：治療有效量之組合物，包括：

第一種化合物，該第一種化合物為式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽，

第二種化合物，該第二種化合物為抗肥胖及/或厭食劑，如 β_3 促效劑、甲狀腺病變劑、厭食劑或NPY拮抗劑；及/或視情況之醫藥用載劑、載劑或稀釋劑。

本發明另一目的為一種套件，包括：

a. 一定量之式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽，及第一種單位劑量形式中之醫藥接受性載劑、載劑或稀釋劑；

b. 一定量之抗肥胖及/或厭食劑，如 β_3 促效劑、甲狀腺病變劑、厭食劑或NPY拮抗劑；及第二種單位劑量形式中之醫藥接受性載劑、載劑或稀釋劑；及

c. 含該第一種及第二種劑量形式之裝置，其中第一種及第二種化合物之量可獲得治療作用。

上述結合方法、結合組合物及結合套件之較佳抗肥胖及/或厭食劑(單一或其任何結合)為：

苯基丙醇胺、麻黃素、擬麻黃素、芬特明(phentermine)、克列西特肯(cholecystokinin)-A (此後稱之為CCK-A)促效劑、單胺再攝取抑制劑(如西浦特胺(sibutramine))、仿交感

五、發明說明 (44)

神經作用劑、serotonergic劑(如第分浮胺(dexfenfluramine)或分浮胺(fenfluramine))、多巴胺促效劑(如溴克里汀(bromocriptine))、刺激黑色素之荷爾蒙受體促效劑或模擬劑、刺激黑色素之荷爾蒙類似物、毒麻酯醇受體拮抗劑、黑色素濃縮之荷爾蒙拮抗劑、OB蛋白質(此後稱之為"類浦汀(leptin)")、類浦汀(leptin)類似物、類浦汀(leptin)受體促效劑、加-雷明(galanin)拮抗劑或GI脂質抑制劑或降低劑(如歐里斯特(orlistat))。其他厭食劑包含包倍新(bombesin)拮抗劑、脫氫異雄酮或其類似物、糖皮質激素受體促效劑及拮抗劑、歐雷新(orexin)受體拮抗劑、喏羅克汀(urocortin)結合蛋白質拮抗劑、似高血糖因子肽-1之受體如Exendin及睫毛神經營養因子如Axokine。

本發明另一目的為治療糖尿病之方法，包括對哺乳動物(例如女人或男人)投藥

a. 一定量之第一種化合物，該第一種化合物為式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽；及

b. 一定量之第二種化合物，該第二種化合物為醛糖還原酶抑制劑、糖原磷醯酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包含口服之胰島素製劑)、胰島素模擬劑、美服明(metformin)、阿卡伯斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子如脫沓宗(troglitazone)、羅莎沓宗(rosaglitazone)、皮沓宗(pioglitazone)或GW-1929，磺醯基尿素、葛里怕代(glipazide)、葛里巴來(glyburide)或氯丙醯胺，其中第一種及第二種化合物之量

五、發明說明(45)

可獲得治療作用。

本發明亦針對醫藥結合組合物，包括：治療有效量之組合物，包括：

第一種化合物，該第一種化合物為式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽；及

第二種化合物，該第二種化合物為醛糖還原酶抑制劑、糖原磷醯酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包含口服之胰島素製劑)、胰島素模擬劑、美服明(metformin)、阿卡伯斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子如脫沓宗(troglitazone)、羅莎沓宗(rosaglitazone)、皮沓宗(pioglitazone)或GW-1929，磺醯基尿素、葛里怕代(glipazide)、葛里巴來(glyburide)或氯丙醯胺；及視情況之醫藥用載劑、載劑或稀釋劑。

本發明另一目的為一種套件，包括：

a. 一定量之式I或式III化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽，及第一種單位劑量形式中之醫藥接受性載劑、載劑或稀釋劑；

b. 一定量之醛糖還原酶抑制劑、糖原磷醯酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包含口服之胰島素製劑)、胰島素模擬劑、美服明(metformin)、阿卡伯斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子如脫沓宗(troglitazone)、羅莎沓宗(rosaglitazone)、皮沓宗(pioglitazone)或GW-1929，磺醯基尿素、葛里怕代

五、發明說明 (46)

(glipazide)、葛里巴來(glyburide)或氯丙醯胺，及第二種單位劑量形式中之醫藥接受性載劑、載劑或稀釋劑；及

c. 含該第一種及第二種劑量形式之裝置，其中第一種及第二種化合物之量可獲得治療作用。

針對以本發明所述之化合物製備醫藥組合物，其中之惰性醫藥接受性載劑可為固體或液體。固態製劑包含粉末、錠劑、可分散粒劑、膠囊、藥囊及栓劑。粉末及錠劑可包括約5至約95%之活化成份。適當之固態載劑為技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、蔗糖或乳糖。錠劑、粉末、藥囊及膠囊均可用作適用於口服投藥之固體劑量形式。醫藥接受性載劑及各種組合物之製法見於賓州，Easton之Mack出版公司之A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th版，(1990)中。

液態製劑包含溶液、懸浮液及乳液。至於提及之實例為非腸胃注射用之水或水-丙二醇溶液，或針對口服溶液、懸浮液及乳液添加增甜劑及不透明劑。液態製劑亦可包含非腸胃投藥用之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包含溶液及粉末狀固體，其可與醫藥接受性載劑併用，如惰性壓縮氣體如氮氣。

亦包含者為可在使用前立即轉化成口服或非腸胃投藥用之液態製劑。該液態製劑包含溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可經皮輸送。經皮組合物可為乳霜、乳液、氣溶膠及/或乳液，且可包含於該目的之技藝中慣用之基質或儲存型經皮貼片中。

五、發明說明 (47)

本發明之化合物亦可皮下輸送。

較好，該化合物係經口服投藥。

較好，醫藥製劑為單位劑量形式。該形式中，該製劑分成含適量活性化合物，例如有效量之適當尺寸之單位劑量，以達到所需目的。

單位劑量製劑中活性化合物之量依其特殊之應用，可在約1毫克至約100毫克間改變或調整，較好約1毫克至約50毫克，更好約1毫克至約25毫克。

實際所用之劑量可依病患及治療嚴重性之需要調整。決定特殊狀況之適當劑量攝取為熟習本技藝者習知。為方便起見，可依需要一天中分成數份投藥。

本發明化合物及/或其醫藥接受性鹽之投藥量及頻率可依據主治醫師考量之判斷調整，如年齡、病患之症狀及實際狀況、以及欲治療之症狀之嚴重性而定。一般建議之口服投藥每日劑量攝取約1毫克/日至300毫克/日，較好1毫克/日至50毫克/日，且分成二至四次。

本文中之揭示係以下列製備例及實例說明，但並不用於限制本揭示之範圍。其他結構途徑及類似之結構均為熟習本技藝者所瞭解。

當列出NMR數據時， ^1H 光譜係由Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)，Varian Gemini-300 (300 MHz)或XL-400 (400 MHz)獲得，以附帶說明之Hertz中之 Me_4Si 之質子數之ppm、多重性及偶合常數紀錄。當呈現LC/MS數據時，係使用Applied Biosystems API-100質譜儀及Shimadzu SCL-10A LC管柱：

五、發明說明 (48)

Altech 白金 C18, 3 微米, 33mm x 7mm ID; 梯度流量: 0 min - 10% CH₃CN, 5 min - 95% CH₃CN, 7 min - 95% CH₃CN, 7.5 min - 10% CH₃CN, 9 min - 停止進行分析。獲得駐留時間及觀察之結合離子。

下列成份、溶劑及試劑均可以括號中之簡寫表示:

PTLC (製備用薄層層析);

N-苯基三氟甲烷磺醯胺 (NPhTf₂);

三氟甲烷磺醯基氧基 (TfO);

三乙醯氧基硼氫化鈉 (Na(OAc)₃BH);

第三丁氧基鈉 (NaOtBu);

二異丙基醯胺鋰 (LDA);

dppp [1,3-雙(二苯基膦基)丙烷];

THF (四氫呋喃);

DME (1,2-二甲氧基乙烷);

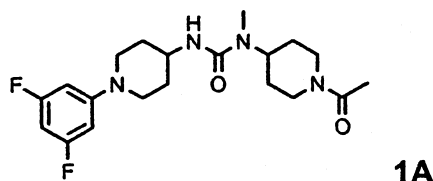
EtOAc (乙酸乙酯);

Et₃N (三乙胺);

MeOH (甲醇);

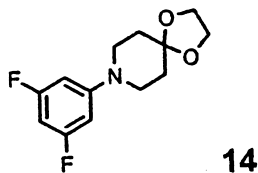
室溫 (r.t.);

及第三丁氧基羰基 (Boc)。

實驗細節實例 1A

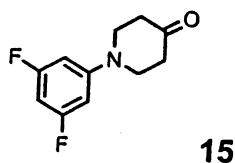
五、發明說明 (49)

步驟 1：14 之合成



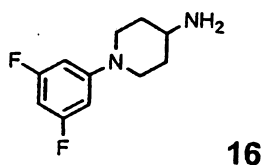
含 1-溴-3,5-二氟苯 (1.76 克, 9.14 毫莫耳)、1,4-二氧代氮雜螺 (4,5) 癸烷 (1.41 克, 9.8 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (0.096 克, 0.43 毫莫耳)、dppp (0.21 克, 0.50 毫莫耳) 之無水甲苯 (5 毫升) 溶液中添加 NaOtBu (2.04 克, 21.2 毫莫耳)。反應混合物以氮氣除氣, 接著密封且在 90°C 下加熱 16 小時。混合物以 CH₂Cl₂ (50 毫升) 稀釋且過濾。真空濃縮濾液, 殘留物以快速管柱層析 (己烷: EtOAc 100:0 → 95:5, v/v) 分離, 獲得 14 (2.0 克, 86%)。MS m/e 256 (M+H)⁺。

步驟 2：15 之合成



含 14 (0.1 克, 0.04 毫莫耳) 之 THF (4 毫升) 溶液中添加 5N HCl (4 毫升)。反應混合物在室溫攪拌 16 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物之 pH 調整為 10, 且以二氯甲烷 (2 × 15 毫升) 萃取。合併之有機層以食鹽水 (30 毫升) 洗滌, 經分離且以硫酸鎂脫水。濃縮之殘留物以 PTLC (己烷: 乙酸乙酯 4:1, v/v) 分離, 獲得 15 (0.065 克, 79%)。MS m/e 212 (M+H)⁺。

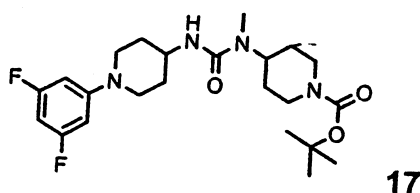
步驟 3：16 之合成



五、發明說明 (50)

含 15 (0.80 克, 3.8 毫莫耳)、苄基胺 (0.64 克, 6.0 毫莫耳) 之 DME (50 毫升) 溶液中添加 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1.6 克, 7.5 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時, 添加 1N 氫氧化鈉 (50 毫升) 及二氯甲烷 (50 毫升)。分離有機層, 以水 (50 毫升) 及食鹽水 (50 毫升) 洗滌, 接著以硫酸鎂脫水。濃縮之殘留物溶於甲醇 (100 毫升) 中。添加甲酸 (4.50 毫升, 119 毫莫耳) 及 10% Pd/C (1 克, 0.9 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 16 小時。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液且以二氯甲烷 (50 毫升) 及 1N 氫氧化鈉 (50 毫升) 稀釋。有機層以食鹽水 (50 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂脫水且真空濃縮, 獲得 16 (0.66 克, 82%)。MS m/e 213 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 4: 17 之合成

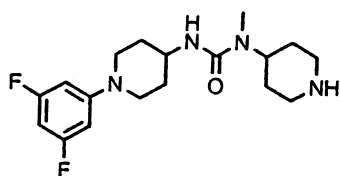


含 16 (0.21 克, 1.0 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 溶液中添加吡啶 (0.25 毫升, 3.0 毫莫耳)。混合物在冰水-浴中冷卻, 且在 0°C 下添加 N,N'-二丁二亞醯胺基碳酸酯 (0.28 克, 1.1 毫莫耳)。混合物在室溫下攪拌 3.5 小時, 接著在冰水-浴中冷卻, 且在 0°C 下添加 (含 WO 02/22492, 第 17 頁) 之程序製備之 1-第三丁氧基羰基-4-甲基胺基哌啶 (0.24 克, 1.1 毫莫耳) 之 THF (1 毫升) 溶液。反應混合物在室溫攪拌 16 小時。濃縮之殘留物以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋, 接著以 1N 氫氧化鈉 (50 毫升)

五、發明說明 (51)

、水(50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌。分離有機層且以碳酸鉀脫水。以PTLC (二氯甲烷：甲醇20：1，v/v)分離濃縮之殘留物，獲得17 (0.36克，80%)。MS m/e 453 (M+H)⁺。

步驟5：18之合成



18

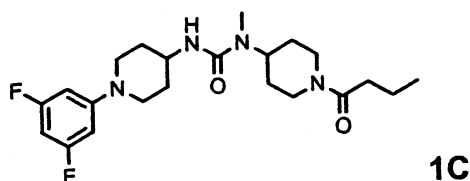
含17 (0.33克，0.73毫莫耳)之二氯甲烷(9毫升)溶液中添加三氟乙酸(1毫升)。反應混合物在室溫攪拌16小時。濃縮之殘留物以二氯甲烷(50毫升)稀釋，且以1N氫氧化鈉(50毫升)洗滌。分離有機層，且以硫酸鎂脫水。濃縮之殘留物以快速管柱層析(1：9甲醇/二氯甲烷→1：4，含2M氫之甲醇/二氯甲烷)分離，獲得18 (0.22克，86%)。MS m/e 353 (M+H)⁺。

步驟6

含18 (0.050克，0.14毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液中添加乙酸酐(0.030毫升，0.32毫莫耳)及Et₃N (0.20毫升，1.4毫莫耳)。使反應混合物在室溫攪拌16小時。添加PS-聚胺樹脂(100毫克)，且使混合物攪拌16小時。混合物經過濾且以4：1甲醇/二氯甲烷(50毫升)洗滌。濃縮濾液，殘留物以PTLC (二氯甲烷：甲醇20：1，v/v)分離，獲得1A (0.057克，94%)。

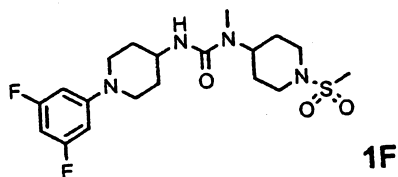
18與丙醯氯之反應係以與實例1B相同之程序進行。

五、發明說明 (52)

實例 1C：

在 0℃ 下，於含 18 (0.050 克，0.14 毫莫耳) 及 Et₃N (0.20 毫升，1.4 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中添加丁炔氯 (0.040 毫升，0.38 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 10 分鐘。濃縮之殘留物以 PTLC (二氯甲烷：甲醇 10：1，v/v) 分離，獲得 1C (0.058 克，91%)。

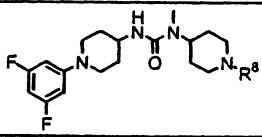
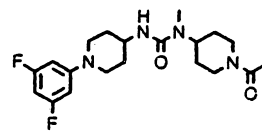
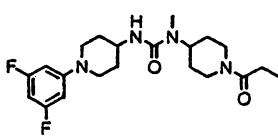
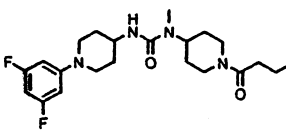
使用實例 1C 之程序及適當之酸性氯化物，製備實例 1D 及 1E。

實例 1F：

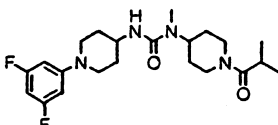
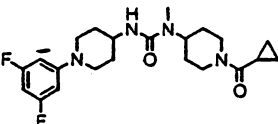
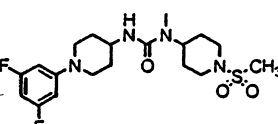
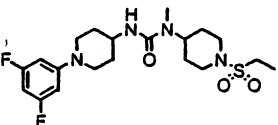
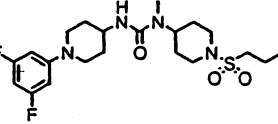
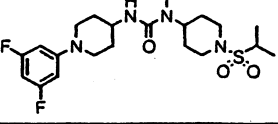
在 0℃ 下，於含 18 (0.050 克，0.14 毫莫耳) 及 Et₃N (0.20 毫升，1.4 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中添加甲烷磺酰氯 (0.040 毫升，0.52 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 10 分鐘。濃縮之殘留物以 PTLC (二氯甲烷：甲醇 10：1，v/v) 分離，獲得 1F (0.052 克，86%)。

使用相同程序，使 18 與適當之磺酰氯反應，獲得 1G、1H、1I、1J 及 1K。

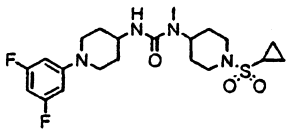
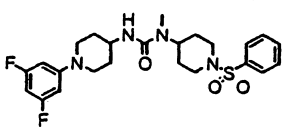
五、發明說明 (53)

實例		$^1\text{H NMR}$	MS (M+H) ⁺
1A		(CDCl ₃) δ 6.35 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 4H).	395
1B		(CDCl ₃) δ 6.36 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.34 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.6Hz, 3H).	409
1C		(CDCl ₃) δ 6.38 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.31 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 4H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H).	423

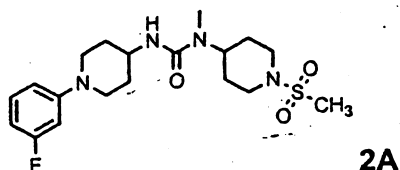
五、發明說明 (54)

1D		(CDCl ₃) δ 6.36 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.11 (d, J=7.2 Hz, 6H).	423
1E		(CDCl ₃) δ 6.34 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).	421
1F		(CDCl ₃) δ 6.37 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.50 (m, 2H).	431
1G		(CDCl ₃) δ 6.34 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3-2.8 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.6Hz, 3H).	445
1H		(CDCl ₃) δ 6.36 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.6Hz, 3H).	459
1I		(CDCl ₃) δ 6.35 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.04 (m, 2H),	459

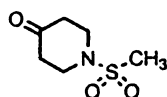
五、發明說明 (55)

		1.67 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.4Hz, 6H).	
1J		(CDCl ₃) δ 6.36 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).	457
1K		(CDCl ₃) δ 7.75 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.34 (m, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).	493

實例 2A



步驟 1. 1-甲基磺醯基-4-哌啶酮之合成

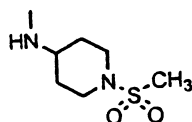


4-哌啶酮水合物鹽酸鹽(40.00克，0.260莫耳)及 THF (320 毫升)之攪拌溶液中添加 CH₃SO₂Cl (31.0 毫升，0.402 莫耳)及 15% 氫氧化鈉水溶液(156 毫升)，使反應混合物之溫度維持

五、發明說明 (56)

在 26-32°C。添加後，反應混合物在室溫攪拌 2 小時，且移到分離漏斗中。收集有機層，且以 THF (2×250 毫升) 萃取水層。合併之有機層以硫酸鈉脫水，過濾後，濃縮之殘留物以己烷洗滌，獲得產物 (46.0 克，100%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.59 (t, J=6.00 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (t, J=5.6 Hz, 4H)。

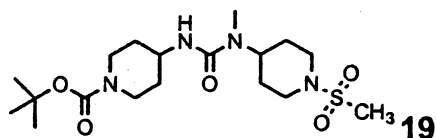
步驟 2. N-甲基-1-(甲基磺醯基)-4-哌啶胺之合成



將 1-甲基磺醯基-4-哌啶酮 (40.00 克，0.226 莫耳)、CH₃CN (240 毫升) 及 40% CH₃NH₂ (20.4 毫升，0.263 莫耳) 添加於圓底瓶中，且使混合物在室溫下攪拌 1 小時。將 NaBH(OAc)₃ (60.00 克，0.283 莫耳) 及 120 毫升 CH₃CN 添加於另一圓底瓶中。溶液在 -10°C 下攪拌，且經過滴加漏斗將第一種混合物 (由 1-甲基磺醯基-4-哌啶酮衍生) 緩慢添加於其中。添加後，使反應升溫至室溫，且攪拌隔夜。反應混合物濃縮至小體積，添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (282 毫升)。所得溶液以二氯甲烷 (3×500 毫升) 萃取，接著以甲苯萃取，直到萃取溶液中未留下產物為止。合併之有機層以硫酸鈉脫水。過濾後，真空濃縮溶液，獲得產物 (29.0 克，63%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.66 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。MS m/e 193 (M+H)⁺。

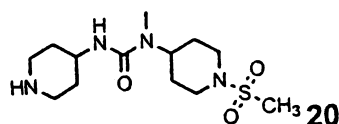
五、發明說明 (57)

步驟 3. 19 之合成



在冰-水浴中之含 4-胺基-N-Boc-哌啶(3.60克, 18.0毫莫耳)及吡啶(5.0毫升, 61毫莫耳)之 THF (70 毫升)溶液中添加 N,N'-二丁二亞鹽胺基碳酸酯(5.06克, 19.8毫莫耳)。使混合物在室溫下攪拌2小時, 且在冰-水浴中冷卻。添加 N-甲基-1-(甲基磺醯基)-4-哌啶胺(3.62克, 18.9毫莫耳), 且使混合物在室溫下攪拌16小時。混合物以二氯甲烷(300毫升)稀釋, 且依序以 1N 氫氧化鈉(200 毫升)、1N 鹽酸(100 毫升)、水及食鹽水洗滌。有機份經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以層析(CH₃OH: 二氯甲烷 2: 100)純化, 獲得 19 (4.80克, 64%)。MS m/e 419 (M+H)⁺。

步驟 4. 20 之合成



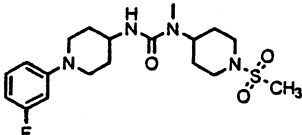
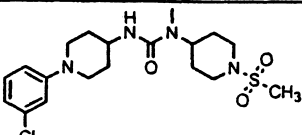
使 19 (4.80克, 11.5毫莫耳)及 4N 鹽酸/二噁烷(100 毫升)與 THF (100 毫升)之混合物在室溫下攪拌40小時。濃縮混合物, 殘留物以層析(CH₃OH: 二氯甲烷 1: 10 梯度至 2M 胺/CH₃OH: 二氯甲烷 1: 1)純化, 獲得 20 (1.90克, 52%)。MS m/e 319 (M+H)⁺。

五、發明說明 (58)

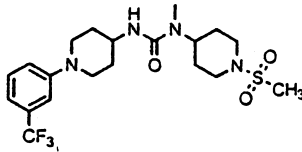
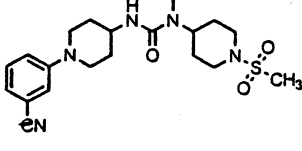
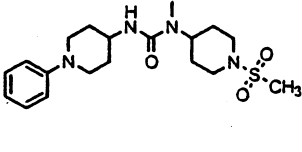
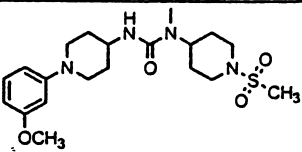
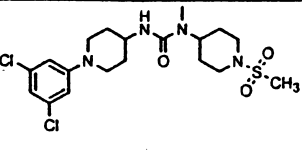
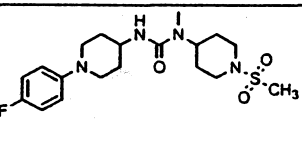
步驟 5.

使 20 (0.096 克, 0.30 毫莫耳)、3-氟苯基硼酸 (0.063 克, 0.45 毫莫耳)、乙酸銅 (II) (0.055 克, 0.30 毫莫耳) 及吡啶 (0.048 克, 0.61 毫莫耳) 於二氯甲烷 (2.5 毫升) 之混合物在室溫下攪拌 17 小時。混合物以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋, 且以水及碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機份經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 1:10) 純化, 獲得 2A (0.024 克, 19%)。

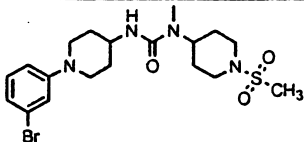
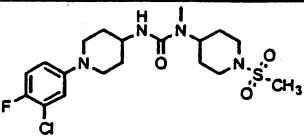
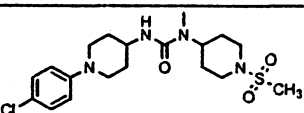
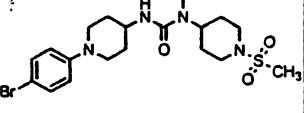
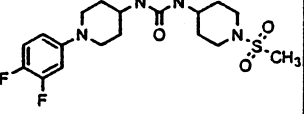
使用基本上相同之程序, 製備實例 2B 至 2R。

實例		^1H NMR	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
2A		(CDCl_3) δ 7.16 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.53 (m, 2H).	413
2B		(CDCl_3) δ 7.14 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.51	429

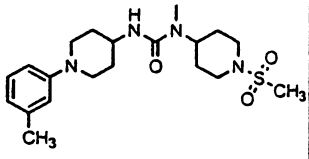
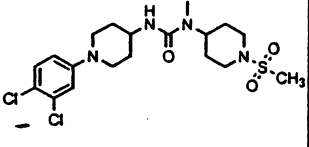
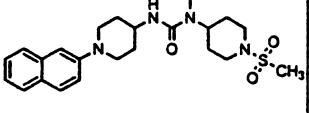
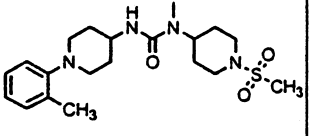
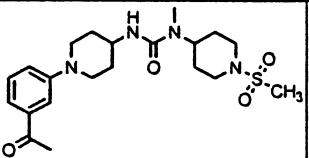
五、發明說明 (59)

		(m,2H).	
2C		(CDCl ₃) δ 7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.53 (m, 2H).	463
2D		(CDCl ₃) δ 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.52 (m, 2H).	420
2E		(CDCl ₃) δ 7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).	395
2F		(CDCl ₃) δ 7.15 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.54 (m, 2H).	425
2G		(CDCl ₃) δ 6.76 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (m, 2H).	463
2H		(CDCl ₃) δ 6.93 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.54 (m, 2H).	413

五、發明說明 (60)

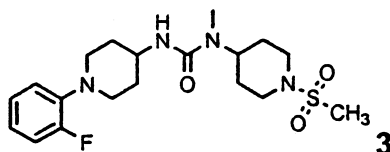
		(m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 2H).	
2I		(CDCl ₃) δ 7.09 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 2H).	473
2J		(CDCl ₃) δ 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.57 (m, 2H).	447
2K		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).	429
2L		(CDCl ₃) δ 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).	473
2M		(CDCl ₃) δ 7.02 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).	431

五、發明說明 (61)

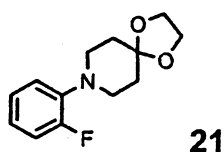
2N		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 6.74 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).	409
2O		(CDCl ₃) δ 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.56 (m, 2H).	463
2P		(CDCl ₃) δ 7.72 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).	445
2Q		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).	409
2R		(CDCl ₃) δ 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.62 (m, 2H).	437

五、發明說明 (62)

實例 3

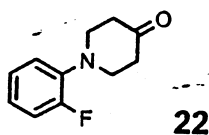


步驟 1. 21 之合成



使 2-溴氟苯 (3.04 克，17.4 毫莫耳)、1,4-二氧雜-8-氮雜螺 (4.5) 癸烷 (2.13 克，14.9 毫莫耳)、二苄叉丙銅鈹 (0.657 克，0.717 毫莫耳)、2,2'-雙(聯苯基膦基)-1,1'-聯苯 (0.678 克，1.09 毫莫耳) 及第三丁氧化鈉 (3.54 克，36.8 毫莫耳) 於甲苯 (20 毫升) 之混合物加熱至 95°C 16 小時。混合物以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋且過濾。蒸發濾液且以管柱層析 (二氯甲烷梯度至 CH₃OH：二氯甲烷 1：500) 純化，獲得 21 (3.27 克，93%)。MS m/e 238 (M+H)⁺。

步驟 2. 22 之合成

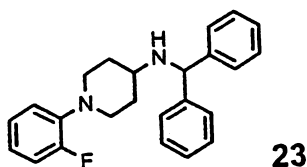


使 21 (3.27 克，13.8 毫莫耳) 於 THF (50 毫升) 及 5N 鹽酸水溶液 (50 毫升) 之混合物在室溫攪拌 16 小時，接著在 85°C 攪拌 4 小時。減壓移除揮發物，且將殘留物分配於二氯甲烷 (2 ×

五、發明說明 (63)

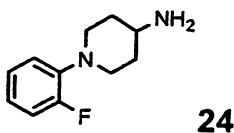
100毫升)及氫氧化銨水溶液(80毫升)中。合併之有機份經脫水(硫酸鎂)、蒸發且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯；己烷2:100)純化，獲得22 (1.54克，58%)。MS m/e 194 ($M+H$)⁺。

步驟3. 23之合成



使22 (1.54克，8.00毫莫耳)、胺基二苯基甲烷(1.43克，7.48毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.57克，12.1毫莫耳)於二氯乙烷(20毫升)之混合物在室溫下攪拌16小時。混合物以二氯甲烷(80毫升)稀釋，且以1N氫氧化鈉(40毫升)洗滌。有機份經脫水(硫酸鎂)，蒸發且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷4:100)純化，獲得23 (2.41克，90%)。MS m/e 361 ($M+H$)⁺。

步驟4. 24之合成



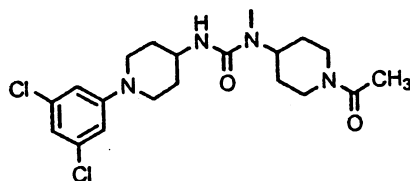
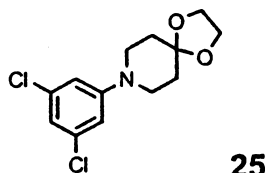
使23 (2.41克，6.70毫莫耳)、甲酸(4.4毫升)、10% Pd/C (1.12克)及CH₃OH (100毫升)之混合物攪拌3小時。混合物經矽藻土墊過濾，且蒸發濾液至乾。殘留物分配在二氯甲烷(100毫升)及氫氧化銨水溶液(50毫升)中。有機份經脫水(硫酸鎂)、蒸發且以管柱層析(二氯甲烷梯度至CH₃OH：二氯甲

五、發明說明 (64)

烷 1:4) 純化，獲得 24 (1.15 克，88%)。MS m/e 195 (M+H)⁺。

步驟 5

使 24 (0.087 克，0.45 毫莫耳)、N,N'-二丁二亞醯胺碳酸酯 (0.138 克，0.538 毫莫耳) 及吡啶 (0.199 克，2.52 毫莫耳) 於 THF (7 毫升) 中之混合物於冰-水浴中攪拌 30 分鐘，接著在室溫攪拌 3 小時。添加 N-甲基-1-(甲基磺醯基)-4-哌啶胺 (0.098 克，0.51 毫莫耳)，且使混合物在室溫攪拌 20 小時。減壓移除揮發物且將殘留物分配在氯化銨水溶液 (15 毫升) 及二氯甲烷 (40 毫升) 中。有機份經脫水 (硫酸鎂)、蒸發且以 PTLC (CH₃OH: 二氯甲烷 3:100) 純化，獲得 3 (0.051 克，27%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.02 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 6H)。MS m/e 413 (M+H)⁺。

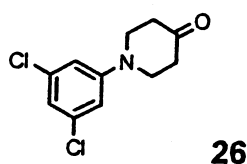
實例 4A步驟 1. 25 之合成**25**

使 1-溴-3,5-二氯苯 (7.43 克，32.9 毫莫耳)、1,4-二氧雜-8-氮雜螺 (4.5) 癸烷 (3.90 克，27.2 毫莫耳)、二苄叉丙銅鉍

五、發明說明 (65)

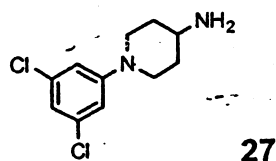
(0.591克, 0.645毫莫耳)、2,2'-雙(聯苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.598克, 0.960毫莫耳)及第三丁氧化鈉(4.33克, 45.0毫莫耳)於甲苯(30毫升)之混合物加熱至100°C 16小時。混合物以二氯甲烷(20毫升)稀釋且過濾。濃縮濾液且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷1:40)純化, 獲得25 (6.67克, 85%)。MS m/e 288 (M+H)⁺。

步驟2. 26之合成



使25 (6.67克, 23.2毫莫耳)於THF (20毫升)及5N鹽酸水溶液(100毫升)之混合物在室溫攪拌64小時。混合物以濃氫氧化銨鹼化, 且以二氯甲烷(3×200毫升)萃取。合併之有機份以食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鎂)且濃縮, 獲得26 (5.50克, 97%)。MS m/e 244 (M+H)⁺。

步驟3. 27之合成

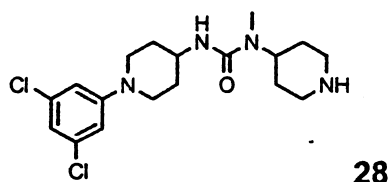


使26 (2.44克, 10.0毫莫耳)、乙酸銨(76克, 0.99毫莫耳)及氰基硼氫化鈉(0.500克, 7.96毫莫耳)於CH₃OH (200毫升)中之混合物在室溫下攪拌66小時。濃縮混合物且將殘留物分配在濃氫氧化銨(150毫升)及二氯甲烷(2×150毫升)中。合併之有機份以水(150毫升)及食鹽水(150毫升)洗滌, 經脫水

五、發明說明 (66)

(碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至2M胺/CH₃OH:二氯甲烷1:10)純化,獲得27(1.66克,68%)。MS m/e 245 (M+H)⁺。

步驟4. 28之合成



於冰-水浴中之含27(1.23克,5.02毫莫耳)及吡啶(3毫升)之THF(100毫升)溶液中添加N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯(1.54克,6.03毫莫耳)。混合物在室溫攪拌4小時,且在0°C下添加4-甲基氨基-1-Boc-哌啶(1.18克,5.51毫莫耳)之溶液。反應在室溫下攪拌16小時且濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(200毫升)中,以1N氫氧化鈉(150毫升)及食鹽水洗滌,經脫水(碳酸鉀)且濃縮。使粗物質及三氟乙酸(8毫升)於二氯甲烷(72毫升)中、室溫下攪拌21小時。濃縮混合物且分配在二氯甲烷(200毫升)及濃氫氧化銨(50毫升)中。有機份以碳酸氫鈉及食鹽水洗滌,經脫水(碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至2M胺/CH₃OH:二氯甲烷1:10)純化,獲得28(1.20克,62%)。MS m/e 385 (M+H)⁺。

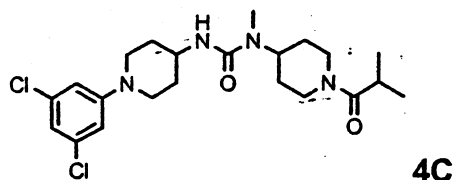
步驟5.

使28(0.077克,0.20毫莫耳)、乙酸酐(50微升,0.53毫莫耳)及三乙胺(200微升,1.42毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)中之混合物在室溫攪拌3小時。添加1N氫氧化鈉(2毫升),有

五、發明說明 (67)

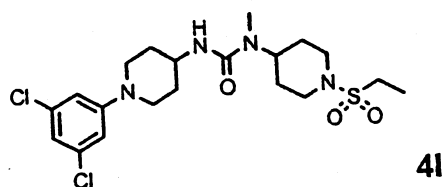
機份經脫水(硫酸鎂)，濃縮且以PTLC (CH₃OH：二氯甲烷1：10)純化，獲得4A (0.080克，94%)。

使用基本上相同之程序，製備4B。

實例 4C

使28 (0.077克，0.20毫莫耳)、異丁炔氯(45微升，0.43毫莫耳)及三乙胺(200微升，1.42毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)中之混合物於室溫下攪拌2小時。混合物以1N氫氧化鈉(2毫升)洗滌，經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以PTLC (CH₃OH：二氯甲烷1：10)純化，獲得4C (0.085克，93%)。

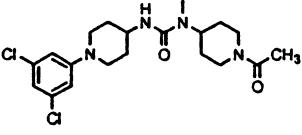
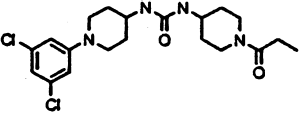
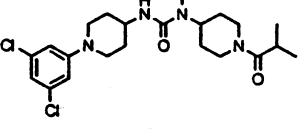
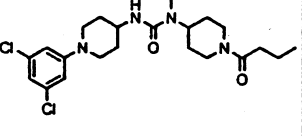
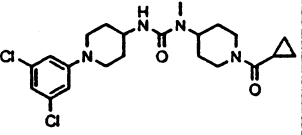
使用基本上相同之程序，製備4D、4E、4F、4G及4H。

實例 4I

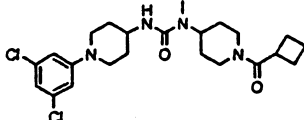
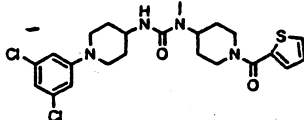
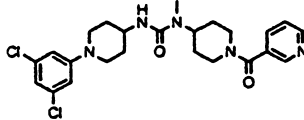
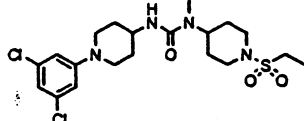
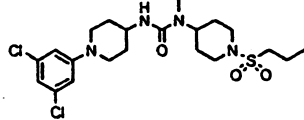
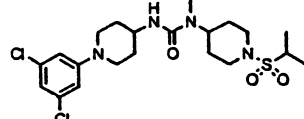
使28 (0.077克，0.20毫莫耳)、乙烷磺氯(45微升，0.47毫莫耳)及三乙胺(200微升，1.42毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)中之混合物於室溫下攪拌2小時。混合物以1N氫氧化鈉洗滌，經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以PTLC (CH₃OH：二氯甲烷1：10)純化，獲得4I (0.082克，86%)。

五、發明說明 (68)

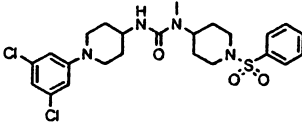
使用基本上相同之程序，製備4J、4K及4L。

實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
4A		(CDCl ₃) δ 6.77 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H).	427
4B		(CDCl ₃) δ 6.75 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.35 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.15 (t, J=7.4 Hz, 3H).	441
4C		(CDCl ₃) δ 6.75 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.12 (m, 6H).	455
4D		(CDCl ₃) δ 6.74 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.47 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H).	455
4E		(CDCl ₃) δ 6.75 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.06 (m,	453

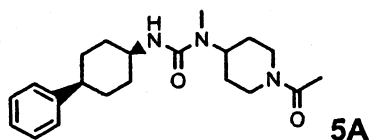
五、發明說明 (69)

		2H), 1.42-1.78 (m, 7H), 0.97 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).	
4F		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.83-3.05 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.74-2.20 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (m, 4H).	467
4G		(CDCl ₃) δ 7.46 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 4.55 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.37-1.78 (m, 6H).	495
4H		(CDCl ₃) δ 8.66 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.4-2.0 (m, 6H).	490
4I		(CDCl ₃) δ 6.74 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 2.95 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.4 Hz, 3H).	477
4J		(CDCl ₃) δ 6.74 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.8 Hz, 3H).	491
4K		(CDCl ₃) δ 6.74 (m, 3H), 4.39 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 2H),	491

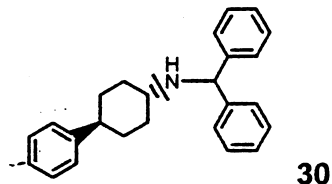
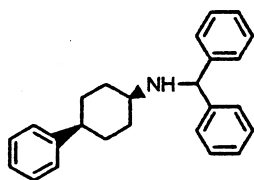
五、發明說明 (70)

		1.68 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 6H).	
4L		(CDCl ₃) δ 7.77 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 6.74 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.47 (m, 2H).	525

實例 5A：



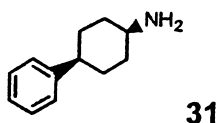
步驟 1. 29 及 30 之合成：



使 4-苯基環己酮 (1.7 克, 10 毫莫耳) 及 二苯甲基胺 (2.0 克, 11 毫莫耳) 於 DME (60 毫升) 之混合物在室溫攪拌 2 小時。接著添加 Na(OAc)₃BH (3.2 克, 15 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 2 天後, 添加 1N 氫氧化鈉 (100 毫升)。溶液以二氯甲烷 (3 × 100 毫升) 萃取。分離合併之有機層, 且以碳酸鉀脫水。濃縮之殘留物以快速管柱層析 (二氯甲烷: 己烷 1:9 → 100:0, v/v) 分離, 獲得 29 (2.13 克) 及 30 (0.68 克)。總產率為 82%。MS m/e 342 (M+H)⁺。

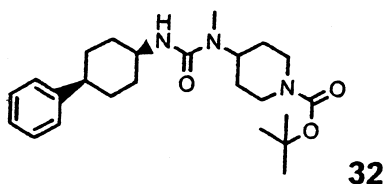
五、發明說明 (71)

步驟2. 31之合成：



含 29 (1.9 克，5.6 毫莫耳) 之甲醇 (100 毫升) 溶液中添加甲酸 (4.50 毫升，119 毫莫耳) 及 10% Pd/C (1.9 克，1.8 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。經矽藻土過濾且以 2M 氫 / 甲醇洗滌矽藻土。濃縮濾液再以二氯甲烷 (100 毫升) 稀釋，且以水 (50 毫升) 洗滌。水層以氫氧化銨溶液稀釋至 pH 11，再以二氯甲烷 (3 × 100 毫升) 萃取。分離合併之有機層，以硫酸鎂脫水且濃縮，獲得 31 (0.90 克，92%)。MS m/e 176 (M+H)⁺。

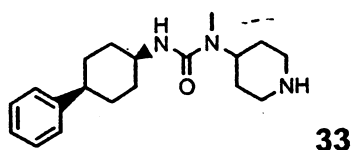
步驟3. 32之合成



含 31 (0.90 克，5.1 毫莫耳) 之 THF (80 毫升) 溶液中添加吡啶 (2.0 毫升，24 毫莫耳)。混合物在冰水-浴中冷卻，且在 0 °C 下添加 N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯 (1.45 克，5.66 毫莫耳)。混合物在室溫下攪拌 3.5 小時，且冷卻至 0 °C。添加 1-第三丁氧基羰基-4-甲基胺基哌啶 (1.15 克，5.37 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。濃縮混合物，獲得粗 32 (2.1 克，96%)。MS m/e 416 (M+H)⁺。

步驟4. 33之合成：

五、發明說明 (72)

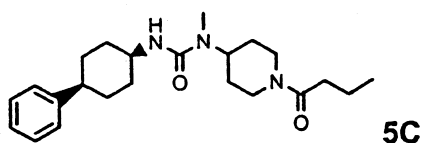


使含 32 (2.05 克, 4.94 毫莫耳) 之 4N 鹽酸 / 1,4-二噁烷 (100 毫升) 溶液在室溫下攪拌 5 小時。濃縮之殘留物以乙醚洗滌, 獲得 33 (1.83 克, 100%)。MS m/e 316 ($M+H$)⁺。

步驟 5.

在 0°C 下, 於含 33 (0.07 克, 0.2 毫莫耳) 及 Et₃N (0.20 毫升, 1.4 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中添加乙酸酐 (0.040 毫升, 0.43 毫莫耳), 且使反應混合物於 0°C 下再攪拌 1 小時。濃縮之殘留物以 PTLC (二氯甲烷: 甲醇 20:1, v/v) 分離, 獲得 5A (0.055 克, 77%)。

使用基本上相同程序, 製備 5B。

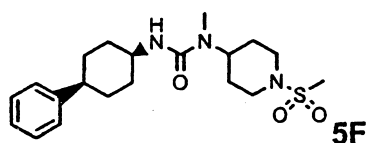
實例 5C:

含 33 (0.07 克, 0.2 毫莫耳) 及 Et₃N (0.20 毫升, 1.4 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液於 0°C 下添加丁炔氯 (0.040 毫升, 0.38 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 PS-參胺樹脂 (100 毫克), 再使混合物攪拌 2 小時, 接著過濾。濃縮濾液, 殘留物以 PTLC (二氯甲烷: 甲醇 20:1, v/v) 分離, 獲得 5C (0.055 克, 71%)。

五、發明說明 (73)

使用基本上相同之程序製備 5D 及 5E。

實例 5F：

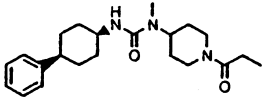
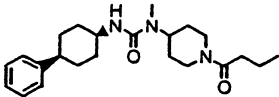
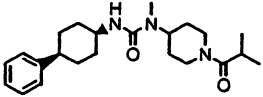
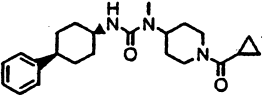
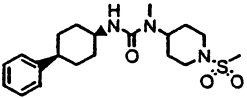
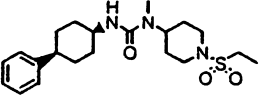
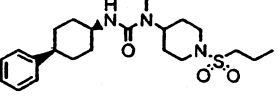


含 33 (0.07 克，0.2 毫莫耳) 及 Et_3N (0.20 毫升，1.4 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液於 0°C 下添加甲烷磺醯氯 (0.040 毫升，0.52 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加 PS-參胺 (100 毫克)，再使混合物攪拌 1 小時，經過濾且濃縮濾液，殘留物以 PTLC (二氯甲烷：甲醇 20：1，v/v) 分離，獲得 5F (0.046 克，59%)。

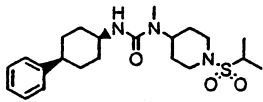
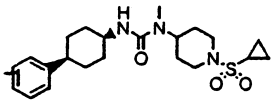
使用基本上相同之程序製備 5G、5H、5I 及 5J。

實例		^1H NMR	MS (M+H)
5A		(CDCl_3) δ 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.90-1.44 (m, 11H).	358

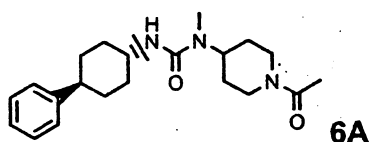
五、發明說明 (74)

5B		(CDCl ₃) δ 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.90-1.40 (m, 11H), 1.12 (m, 3H).	372
5C		(CDCl ₃) δ 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.95-1.40 (m, 13H), 0.96 (t, J=7.6Hz, 3H).	386
5D		(CDCl ₃) δ 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.98-1.40 (m, 11H), 1.11 (dd, J=6.8Hz, J=12Hz, 6H).	386
5E		(CDCl ₃) δ 7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.98-1.42 (m, 12H), 0.97 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).	384
5F		(CDCl ₃) δ 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.52 (m, 11H).	394
5G		(CDCl ₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 11H), 1.34 (t, J=7.6Hz, 3H).	408
5H		(CD ₃ OD) δ 6.93 (m, 4H), 6.82 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (m,	422

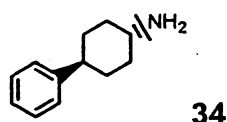
五、發明說明 (75)

		1H), 1.60-1.20 (m, 13H), 0.72 (t, J=7.2Hz, 3H).	
5I		(CD ₃ OD) δ 7.26 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 11H), 1.30 (d, J=7.2Hz, 6H).	422
5J		(CD ₃ OD) δ 7.29(m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 11H), 1.16 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).	420

實例 6A：



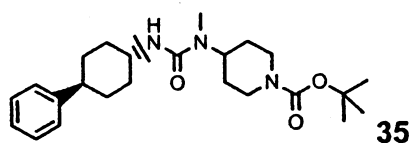
步驟 1. 34 之合成



使含 30 (2.0 克, 5.8 毫莫耳) 及 10% Pd/C (2.0 克) 於 4.4% 甲酸/甲醇 (100 毫升) 混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物經矽藻土墊過濾, 且以甲醇洗滌該墊。濃縮濾液, 殘留物以管柱層析 (二氯甲烷至 1:9 甲醇/二氯甲烷至 1:5 2M 胺: 甲醇/二氯甲烷之梯度) 純化, 獲得 34 (0.86 克, 84%)。MS m/e 176 (M+H)⁺。

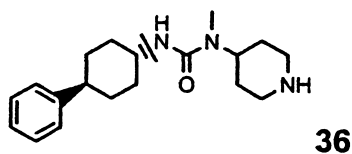
五、發明說明 (76)

步驟 2. 35 之合成



含 34 (0.86 克, 4.9 毫莫耳) 及吡啶 (2.0 毫升, 24 毫莫耳) 之 THF (60 毫升) 溶液中添加 N,N'-二丁二亞醯胺基碳酸酯 (1.38 克, 5.39 毫莫耳)。使混合物在室溫下攪拌 3 小時, 且在冰-水浴中冷卻。添加 1-第三丁氧基羰基-4-甲基胺基哌啶 (1.10 克, 5.14 毫莫耳), 且使混合物在室溫下攪拌 16 小時。使反應混合物蒸發至乾, 殘留物分配在二氯甲烷 (200 毫升) 及 1N 氫氧化鈉 (100 毫升) 中。有機層以水及食鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水且濃縮。粗產物以管柱層析 (二氯甲烷, 接著 2:98 甲醇/二氯甲烷) 純化, 獲得 35 (1.8 克, 88%)。MS m/e 416 (M+H)⁺。

步驟 3. 36 之合成



使含 35 (1.7 克, 4.1 毫莫耳) 之 4N 鹽酸 / 1,4 二噁烷 (150 毫升) 溶液在室溫下攪拌 3 小時。濃縮殘留物且分散於乙醚中, 獲得 36 (1.38 克, 95%)。MS m/e 316 (M+H)⁺。

步驟 4

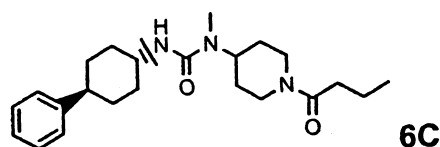
使含 36 (70 毫克, 0.22 毫莫耳)、乙酸酐 (40 微升, 0.43 毫莫耳) 及 Et₃N (200 微升, 1.43 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2.5 毫升) 溶

五、發明說明 (77)

液在室溫攪拌1小時。濃縮之殘留物以PTLC (20:1二氯甲烷/甲醇)純化，獲得6A (60毫克，76%)。

使用基本上相同之程序，製備實例6B。

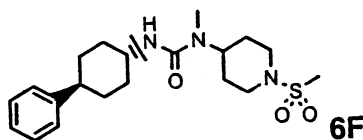
實例 6C：



在冰-水浴中，於含36 (70毫克，0.22毫莫耳)及Et₃N(200微升，1.43毫莫耳)之二氯甲烷(2.5毫升)溶液中添加丁炔氯(40微升，0.38毫莫耳)。混合物升溫至室溫，且攪拌1小時。添加PS-參胺樹脂(100毫克)，再使混合物攪拌2小時接著過濾。濃縮濾液，殘留物以PTLC (10:1二氯甲烷/甲醇)純化，獲得6C (60毫克，71%)。

使用基本上相同之程序，製備6D及6E。

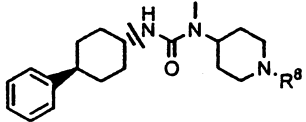
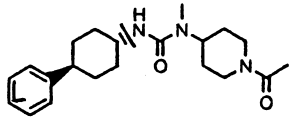
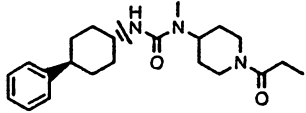
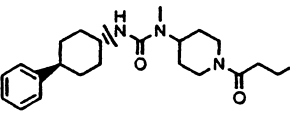
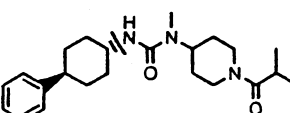
實例 6F：



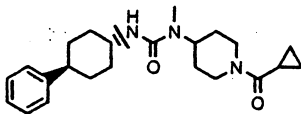
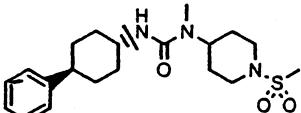
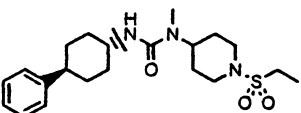
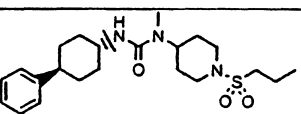
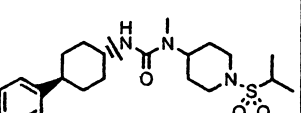
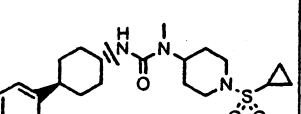
在冰-水浴中，於含36 (70毫克，0.22毫莫耳)及Et₃N (200微升，1.43毫莫耳)之二氯甲烷(2.5毫升)溶液中添加甲烷磺醯氯(40微升，0.52毫莫耳)。使混合物在室溫下攪拌1小時。添加PS-參胺(100毫克)，再使混合物攪拌2小時接著過濾。濃縮濾液，殘留物以PTLC (10:1二氯甲烷/甲醇)純化，獲得6F (35毫克，40%)。

五、發明說明 (78)

使用基本上相同之程序，製備 6G、6H、6I 及 6J。

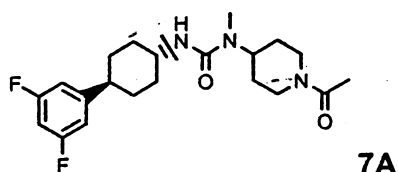
實例		¹ H NMR	MS (M+H)
6A		(CDCl ₃) δ 7.18-7.31 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.27 (m, 2H).	358
6B		(CDCl ₃) δ 7.16-7.29 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.13 (m, 3H).	372
6C		(CDCl ₃) δ 7.16-7.29 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 8H), 1.22 (m, 2H), 0.95 (m, 3H).	386
6D		(CDCl ₃) δ 7.17-7.26 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.10 (m, 6H).	386

五、發明說明 (79)

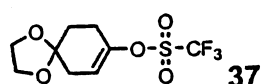
6E		(CDCl ₃) δ 7.18-7.27 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 7H), 1.24 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).	384
6F		(CDCl ₃) δ 7.18-7.28 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).	394
6G		(CDCl ₃) δ 7.18-7.28 (m, 5H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.2-1.4 (m, 5H).	408
6H		(CDCl ₃) δ 7.18-7.28 (m, 5H), 4.39 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.72	
		(m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 10H), 1.26 (m, 2H), 1.04 (m, 3H).	422
6I		(CDCl ₃) δ 7.19-7.28 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.26 (m, 2H).	422
6J		(CDCl ₃) δ 7.16-7.30 (m, 5H), 4.37 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).	420

五、發明說明 (80)

實例 7A

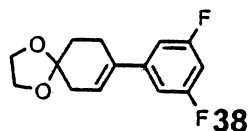


步驟 1. 37 之合成



在無水冰-丙酮浴中之含二異丙基胺(3.75克, 37.1毫莫耳)之THF (20毫升)溶液中添加含2.5 M丁基鋰之己烷(14.4毫升)。混合物攪拌10分鐘, 且添加含1,4-二氧雜-螺[4,5]癸烷-8-酮(5.00克, 32.0毫莫耳)之THF (25毫升)溶液。1小時後, 添加含N-苯基三氟甲烷磺醯胺(11.5克, 32.3毫莫耳)之THF (25毫升), 且使混合物留在冰-水浴中。使反應緩慢升溫至室溫, 且攪拌16小時。減壓移除揮發物, 殘留物以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷9: 1000)純化, 獲得37 (6.86克, 74%)。¹H-NMR (CDCl₃) 5.66 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

步驟 2. 38 之合成

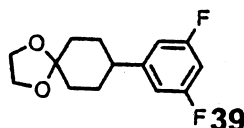


使含37 (4.33克, 15.0毫莫耳)、3,5-二氟苯基硼酸(3.63克, 23.0毫莫耳)、氯化鋰(2.60克, 61.3毫莫耳)、碳酸鈉(6.44

五、發明說明 (81)

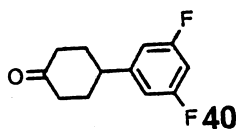
克，60.8毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(1.30克，1.13毫莫耳)於DME (50毫升)及水(27毫升)之混合物在氮氣下回流5小時。使混合物冷卻至室溫，且分配在二氯甲烷(300毫升)及2N碳酸鈉(200毫升)中。水層以二氯甲烷(200毫升)萃取，合併之有機份經脫水、濃縮且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷1：40)純化，獲得38 (2.90克，90%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.87 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

步驟3. 39之合成



使含38 (0.692克，2.75毫莫耳)及10% Pd/C (0.100克)於CH₃OH (30毫升)中之混合物在1 atm氮氣中攪拌4小時。混合物經過濾且濃縮，獲得39 (0.650克，93%)。MS m/e 255 (M+H)⁺。

步驟4. 40之合成

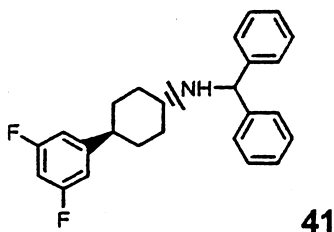


使含39 (3.50克，13.8毫莫耳)之THF (60毫升)及5N鹽酸(60毫升)溶液回流4小時。減壓移除揮發物，且將殘留物分配在二氯甲烷及碳酸鈉中。有機份經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷1：10)純化，獲

五、發明說明 (82)

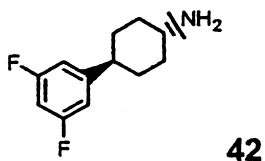
得 40 (2.00 克, 66%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.78 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

步驟 5. 41 之合成



使溶於二氯乙烷(100毫升)中之 40 (2.00 克, 9.52 毫莫耳)、二苯基甲基胺(2.09 克, 11.4 毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.40 克, 11.3 毫莫耳)混合物攪拌 16 小時。混合物以二氯甲烷(100 毫升)稀釋, 且以 1N 氫氧化鈉(100 毫升)洗滌。使有機份通過矽藻土墊, 經濃縮且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1: 50)純化, 獲得 41 (0.660 克, 18%)。MS m/e 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟 6. 42 之合成

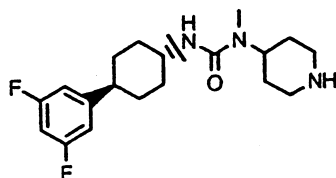


溶於 CH_3OH (30 毫升)中之 41 (0.640 克, 1.70 毫莫耳)、甲酸銨(1.90 克, 30.1 毫莫耳)及 10% Pd/C (0.130 克)混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物經矽藻土墊過濾且濃縮。殘留物分配在二氯甲烷(150 毫升)及濃氫氧化銨(50 毫升)中。有機份經脫水(碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$: 二氯甲烷 1: 10)純化, 獲得 42 (0.250 克, 70%)

五、發明說明 (83)

。 MS m/e 212 (M+H)⁺。

步驟 7. 43 之合成



43

在冰-水浴中之含 42 (0.250 克，1.18 毫莫耳) 及吡啶 (1.0 毫升，12 毫莫耳) 之溶液中添加 N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯 (0.362 克，1.42 毫莫耳)。使混合物在室溫攪拌 2.5 小時，且在冰-水浴中冷卻。添加 4-甲基氨基-1-Boc-哌啶 (0.278 克，1.30 毫莫耳) 之溶液，且使混合物在室溫下攪拌 16 小時。減壓移除揮發物，且將殘留物分配在二甲氧甲烷 (100 毫升) 及 1N 氫氧化鈉 (50 毫升) 中。有機份以 1N 鹽酸、食鹽水洗滌，經脫水 (碳酸鉀) 且濃縮。將所得固體溶於二氯甲烷 (25 毫升) 及 4N 鹽酸 / 二噁烷 (25 毫升) 中，且使溶液在室溫下攪拌 2.5 小時。混合物經濃縮且將殘留物分配在二氯甲烷 (150 毫升) 及濃氫氧化銨 (50 毫升) 中。有機份經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析 (二氯甲烷梯度至 2M NH₃/CH₃OH：二氯甲烷 1：10) 純化，獲得 43 (0.43 克，96%)。MS m/e 352 (M+H)⁺。

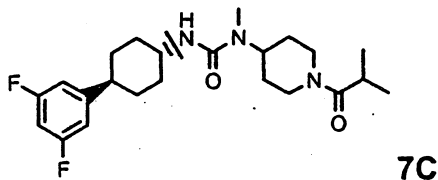
步驟 8

使含 43 (0.058 克，0.15 毫莫耳)、乙酸酐 (40 微升，0.42 毫莫耳) 及三乙胺 (200 微升，1.42 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液在室溫下攪拌 2 小時。添加 1N 氫氧化鈉 (2 毫升)，有機份以食鹽水洗滌，經脫水 (硫酸鎂)、濃縮且以 PTLC (CH₃OH：二氯甲烷 1：20) 純化，獲得 7A (0.036 克，61%)。

五、發明說明 (84)

使用基本上相同之程序製備 7B。

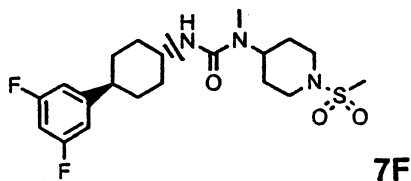
實例 7C



使含 43 (0.058 克，0.15 毫莫耳)、異丁炔氯 (40 微升，0.38 毫莫耳) 及三乙胺 (200 微升，1.42 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。混合物以二氯甲烷 (5 毫升) 稀釋，且以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 洗滌。有機份經脫水 (硫酸鎂)、濃縮且以 PTLC (CH₃OH：二氯甲烷 1：20) 純化，獲得 7C (0.041 克，65%)。

使用基本上相同之程序製備 7D 及 7E。

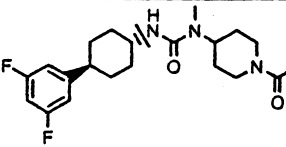
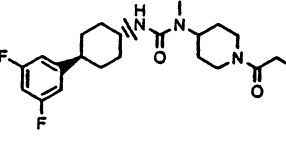
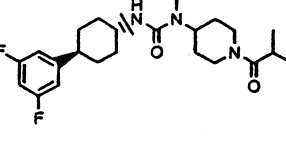
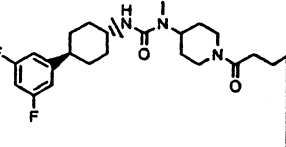
實例 7F



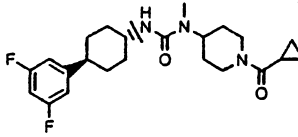
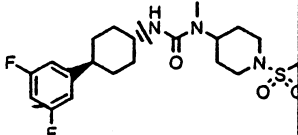
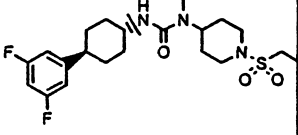
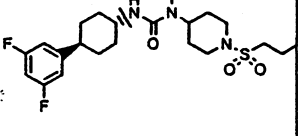
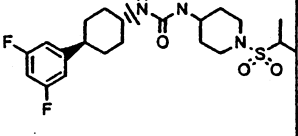
使含 43 (0.058 克，0.15 毫莫耳)、甲烷磺酰氯 (40 微升，0.52 毫莫耳) 及三乙胺 (200 微升，1.42 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。混合物以二氯甲烷 (5 毫升) 稀釋且以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 洗滌。有機份經脫水 (硫酸鎂)、濃縮且以 PTLC (CH₃OH：二氯甲烷 1：20) 純化，獲得 7F (0.030 克，47%)。

五、發明說明 (85)

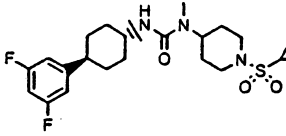
使用基本上相同之程序，製備 7G、7H、7I 及 7J。

實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
7A		(CDCl ₃) δ 6.71 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.25 (m, 2H).	394
7B		(CDCl ₃) δ 6.71 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.27 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.8 Hz, 3H).	408
7C		(CDCl ₃) δ 6.71 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (m, 6H).	422
7D		(CDCl ₃) δ 6.71 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 8H), 1.27 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3H).	422

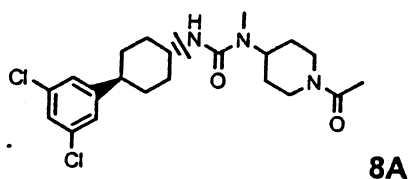
五、發明說明 (86)

7E		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 7H), 1.27 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).	420
7F		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).	430
7G		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 (m, 2H).	444
7H		(CDCl ₃) δ 6.71 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.2 Hz, 3H).	458
7I		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.33 (d, J=7.6 Hz, 6H), 1.25 (m, 2H).	458

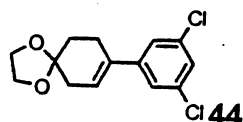
五、發明說明 (87)

7J		(CDCl ₃) δ 6.72 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).	456
----	---	---	-----

實例 8A



步驟 1. 44 之合成

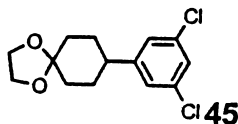


使溶於 DME (75 毫升) 及水 (50 毫升) 中之 37 (6.42 克, 22.3 毫莫耳)、3,5-二氯苯基硼酸 (12.8 克, 33.5 毫莫耳)、氯化鋰 (4.02 克, 94.8 毫莫耳)、碳酸鈉 (11.7 克, 110 毫莫耳) 及肆 (三苯基膦) 鈰 (2.01 克, 1.74 毫莫耳) 之混合物在氮氣中回流 22 小時。使混合物冷卻至室溫, 以二氯甲烷 (200 毫升) 稀釋, 且以 1N 氫氧化鈉 (250 毫升) 洗滌。水性份以二氯甲烷 (2 × 150 毫升) 萃取, 合併之有機份經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1:20) 純化, 獲得 44 (3.60 克, 57%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.25 (m, 2H), 7.21 (m,

五、發明說明 (88)

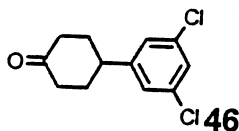
1H), 6.02 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

步驟 2. 45 之合成



使溶於乙醇中之 44 (3.57 克, 12.5 毫莫耳) 及 10% Pt/C (0.357 克) 在 1 atm 氫氣中攪拌 3 小時。混合物經過濾、濃縮且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1:100) 純化, 獲得 45 (1.70 克, 47%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 2.51 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 8H)。

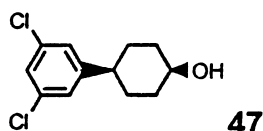
步驟 3. 46 之合成



使溶於丙酮 (45 毫升) 及水 (5 毫升) 中之 45 (1.54 克, 5.36 毫莫耳) 及 嘧啶對-甲苯磺酸酯 (0.337 克, 1.34 毫莫耳) 之混合物回流 24 小時。混合物經濃縮, 且將殘留物分配於二氯甲烷 (150 毫升) 及水 (100 毫升) 中。有機份以 1N 鹽酸 (20 毫升)、1N 氫氧化鈉 (20 毫升)、食鹽水 (50 毫升) 洗滌, 經脫水 (碳酸鉀) 且濃縮, 獲得 46 (1.30 克, 95%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

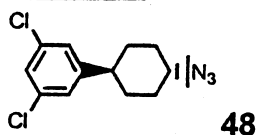
步驟 4. 47 之合成

五、發明說明 (89)



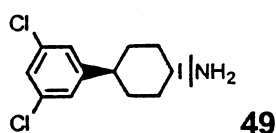
使含 46 (1.20 克, 4.93 毫莫耳) 及 1.0M L-selectride (5.5 毫升) 之 THF (15 毫升) 溶液在無水冰-丙酮浴中攪拌 2 小時, 接著在室溫下攪拌 16 小時。反應以數滴水, 接著以 1N 氫氧化鈉 (10 毫升) 及 H_2O_2 水溶液 (10 毫升) 終止。混合物以飽和碳酸鈉 (150 毫升) 稀釋, 且以乙醚 (3×50 毫升) 萃取。合併之有機份經脫水 (硫酸鈉)、濃縮且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 4.5:100) 純化, 獲得 47 (0.764 克, 63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)。

步驟 5. 48 之合成



在冰-水浴中之含 47 (0.764 克, 3.11 毫莫耳) 及三苯基膦 (0.863 克, 3.29 毫莫耳) 之 THF (10 毫升) 溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.649 克, 3.72 毫莫耳) 及二苯基膦疊氮化物 (0.978 克, 3.55 毫莫耳)。使混合物緩慢升溫至室溫。且攪拌 16 小時。減壓移除揮發物, 殘留物以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 0.75:100) 純化, 獲得 48 (0.626 克, 75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.48 (m, 4H)。

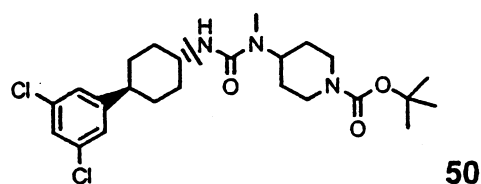
步驟 6. 49 之合成



五、發明說明 (90)

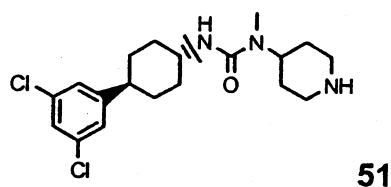
在冰-水浴中，以含1.0M三甲基膦之甲苯(4.6毫升)處理含48 (0.626克，2.32毫莫耳)之乙酸乙酯(10毫升)與水(0.2毫升)之混合物。使混合物升溫至室溫，且攪拌16小時。使混合物蒸發至乾，且以管柱層析(二氯甲烷梯度至7M NH₃/CH₃OH：二氯甲烷6：1000)純化，獲得49(0.417克，74%)。MS m/e 244 (M+H)⁺。

步驟 7. 50之合成



在冰-水浴中，於含49 (0.417克，1.71毫莫耳)及吡啶(0.492克，6.22毫莫耳)之THF (30毫升)溶液中添加N,N'-二丁二醯亞胺基碳酸酯(0.493克，1.93毫莫耳)。使混合物攪拌30分鐘，且添加更多吡啶(0.4毫升，4.9毫莫耳)。接著使混合物在室溫攪拌3小時。添加含4-甲基氨基-1-Boc-哌啶(0.456克，2.13毫莫耳)之THF (10毫升)溶液，且使混合物在室溫攪拌16小時。減壓移除揮發物，且將殘留物分配在二氯甲烷(65毫升)及1N氫氧化鈉(50毫升)中。有機份依序以1N鹽酸(30毫升)及水(30毫升)洗滌，經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至CH₃OH：二氯甲烷0.75：100)純化，獲得50 (0.618克，75%)。MS m/e 484(M+H)⁺。

步驟 8. 51之合成

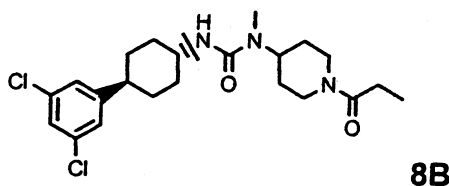


五、發明說明 (91)

含 50 (0.618 克, 1.28 毫莫耳) 之 4N 鹽酸/二噁烷 (15 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。減壓移除揮發物, 殘留物分配在二氯甲烷 (2×40 毫升) 及濃氫氧化銨 (40 毫升) 中。有機份經脫水 (硫酸鎂) 且濃縮, 獲得 51 (0.446 克, 91%)。MS m/e 384 ($M+H$)⁺。

步驟 9.

使含 5L (0.049 克, 0.13 毫莫耳)、乙酸酐 (0.015 克, 0.15 毫莫耳) 及三乙胺 (0.035 克, 0.35 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫攪拌 16 小時。溶液以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋, 且以 1N 氫氧化鈉 (25 毫升) 及 1N 鹽酸 (25 毫升) 洗滌。有機份經脫水 (硫酸鎂)、濃縮且以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 1:20) 純化, 獲得 8A (0.049 克, 89%)。

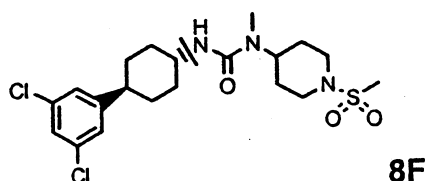
實例 8B

使含 51 (0.035 克, 0.090 毫莫耳)、丙醯氯 (0.010 克, 0.11 毫莫耳) 及三乙胺 (0.020 克, 0.20 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2.5 毫升) 溶液在室溫攪拌 16 小時。混合物以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 7:100) 純化, 獲得 8B (0.034 克, 86%)。

使用實質上相同之程序製備 8C、8D 及 8E。

五、發明說明 (92)

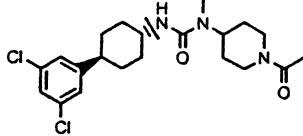
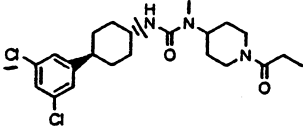
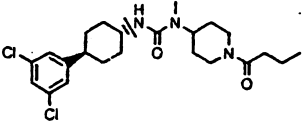
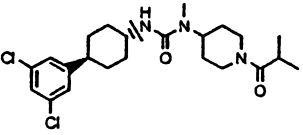
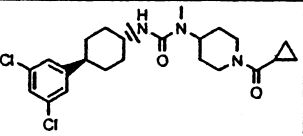
實例 8F



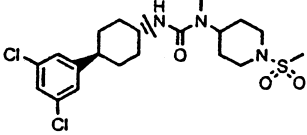
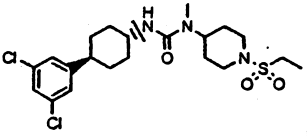
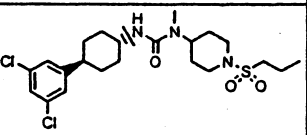
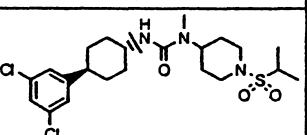
使含 51 (0.048 克, 0.13 毫莫耳)、甲烷磺醯氯 (0.015 克, 0.13 毫莫耳) 及三乙胺 (0.033 克, 0.33 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫攪拌 64 小時。溶液以二氯甲烷 (40 毫升) 稀釋, 且以 1N 氫氧化鈉 (20 毫升) 洗滌。有機份經脫水 (硫酸鎂) 且以以 PTLC (CH₃OH : 二氯甲烷 1 : 20) 純化, 獲得 8F (0.053 克, 91%)。

使用實質上相同之程序製備 8G、8H 及 8I。

五、發明說明 (93)

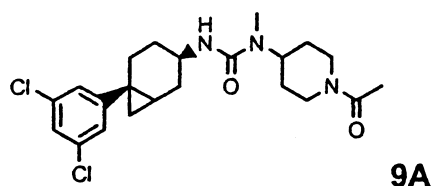
實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
8A		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.26 (m, 2H).	426
8B		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.6 Hz, 3H).	440
8C		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 8H), 1.26 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H).	454
8D		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.12 (m, 6H).	454
8E		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.16	452

五、發明說明 (94)

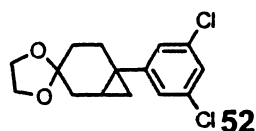
		(m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 7H), 1.26 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).	
8F		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).	462
8G		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.95 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H).	476
8H		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3H).	490
8I		(CDCl ₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.27 (m, 2H).	490

五、發明說明 (95)

實例 9A

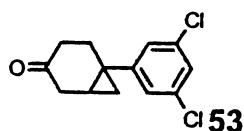


步驟 1. 52 之合成



在冰-水浴中，於溶於二氯甲烷(8毫升)中之含 1M ZnEt_2 之己烷(7.3毫升)溶液中滴加含 TFA (0.842克，7.38毫莫耳)之二氯甲烷(6毫升)。攪拌 20 分鐘後，添加含 CH_2Cl_2 (2.08克，7.78毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)溶液。在 20 分鐘後，加含 44 (1.01克，3.53毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)，且使反應在室溫攪拌 40 小時。使混合物在冰-水浴中冷卻，且以 CH_3OH (5毫升)終止反應，以 1N 氫氧化鈉(60毫升)洗滌、經脫水(硫酸鎂)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷 1：200)純化，獲得 52 (0.608克，57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.78 (m, 1H)。

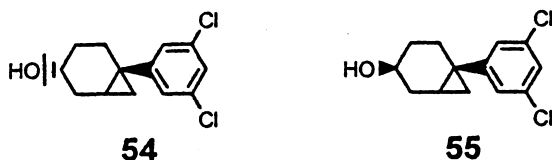
步驟 2. 53 之合成



五、發明說明 (96)

使溶於 1 : 1 TFA-二氯甲烷(10毫升)中之 52 (0.606克, 2.03毫莫耳)及水(1毫升)之混合物在室溫下攪拌2小時。減壓移除揮發物, 殘留物分配在乙酸乙酯(50毫升)及飽和碳酸鈉(40毫升)中。有機份經脫水(硫酸鎂)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1 : 50)純化, 獲得 53 (0.460克, 89%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.88 (m, 1H)。

步驟 3. 54及55之合成



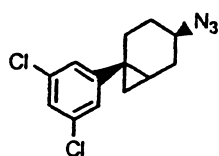
使含 53 (0.460克, 1.80毫莫耳)及 1M L-selectride (2.0毫升)之 THF (7.5毫升)溶液在無水冰-丙酮浴中攪拌2小時, 接著在室溫攪拌3小時。添加更多的 1M L-selectride (0.6毫升), 且使溶液在室溫攪拌16小時。反應以數滴水、1N氫氧化鈉(5毫升)及 H₂O₂水溶液(5毫升)終止反應。混合物以飽和碳酸鈉(80毫升)稀釋, 且以乙醚(2×25毫升)萃取。合併之有機份經脫水(硫酸鎂)且以 PTLC (CH₃OH : 二氯甲烷 1 : 100)純化, 獲得 54 (0.210克, 45%)及 55 (0.216克, 47%)。

54 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.78 (m, 1H)。

五、發明說明 (97)

55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.58 (m, 1H)。

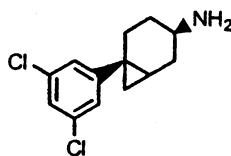
步驟4. 56之合成



56

在冰-水浴中，於含 54 (0.209 克，0.813 毫莫耳) 及三苯基膦 (0.226 克，0.862 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.222 克，1.27 毫莫耳) 及二苯基膦疊氮化物 (0.293 克，1.06 毫莫耳)。移開冰-水浴且使混合物在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物，殘留物以 PTLC (乙酸乙酯：己烷 1：20) 純化，獲得 56 (0.113 克，49%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.59 (m, 1H)。

步驟5. 57之合成



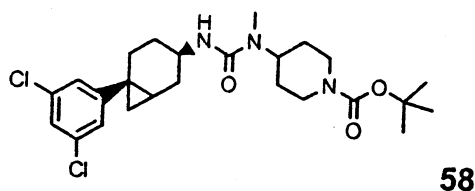
57

使溶於乙酸乙酯 (5 毫升) 及水 (50 微升) 中之 56 (0.112 克，0.397 毫莫耳) 及含 1M 三苯基膦之甲苯 (0.8 毫升) 混合物在室溫攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾，且以 PTLC (7M NH_3 / CH_3OH ：二氯甲烷 1：50) 純化，獲得 57 (0.093 克，92%)。

五、發明說明 (98)

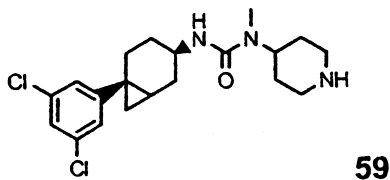
MS m/e 256 (M+H)⁺。

步驟 6. 58 之合成



在冰-水浴中之含 57 (0.093 克，0.364 毫莫耳) 及 N,N'-二丁二鹽亞胺碳酸酯 (0.120 克，0.469 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 混合物中添加吡啶 (0.190 克，2.40 毫莫耳)。混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，接著在室溫攪拌 3 小時。添加含 4-甲基胺基-1-Boc-哌啶 (0.098 克，0.458 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 溶液，且使混合物在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物，殘留物分配在二氯甲烷 (40 毫升) 及 1N 氫氧化鈉 (30 毫升) 中。有機份經脫水 (硫酸鎂) 且以 PTLC (CH₃OH : 二氯甲烷 1 : 33) 純化，獲得 58 (0.169 克，94%)。MS m/e 496 (M+H)⁺。

步驟 7. 59 之合成



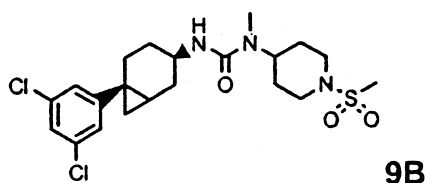
在冰-水浴中，使含 58 (0.169 克，0.341 毫莫耳) 之 1 : 1 TFA-二氯甲烷 (10 毫升) 溶液攪拌 30 分鐘，接著在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物，且將殘留物分配在二氯甲烷 (50 毫升) 及濃氫氧化銨 (25 毫升) 中。有機份經脫水 (硫酸鎂) 且

五、發明說明 (99)

蒸發，獲得 59 (0.114 克，84%)。MS m/e 396 (M+H)⁺。

步驟 8.

使含 59 (0.027 克，0.069 毫莫耳)、乙酸酐 (0.0088 克，0.086 毫莫耳) 及三乙胺 (0.013 克，0.13 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾，且以 PTLC (CH₃OH：二氯甲烷 1：20) 純化，獲得 9A (0.029 克，97%)。

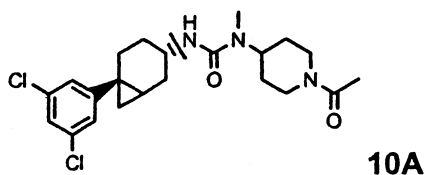
實例 9B

使含 59 (0.033 克，0.082 毫莫耳)、甲烷磺醯氯 (0.011 克，0.096 毫莫耳) 及三乙胺 (0.020 克，0.20 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾，且以 PTLC (CH₃OH：二氯甲烷 1：20) 純化，獲得 9B (0.037 克，95%)。

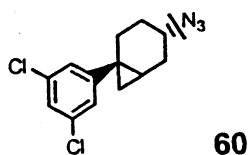
實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
9A		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (m, 6H), 1.2-1.9 (m, 8H), 1.04 (m, 1H), 0.71 (m, 1H).	438
9B		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.74 (m, 5H), 1.43 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.71 (m, 1H).	474

五、發明說明 (100)

實例 10A

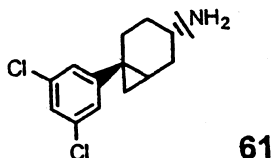


步驟 1. 60 之合成



在冰-水浴中之含 55 (0.216 克, 0.842 毫莫耳) 及三苯基膦 (0.246 克, 0.938 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.200 克, 1.15 毫莫耳) 及二苯基膦鹽疊氮化物 (0.268 克, 0.974 毫莫耳)。移開冰-水浴且使混合物在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物, 殘留物以 PTLC (乙酸乙酯: 己烷 1: 20) 純化, 獲得 60 (0.142 克, 60%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.17 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.77 (m, 1H)。

步驟 2. 61 之合成

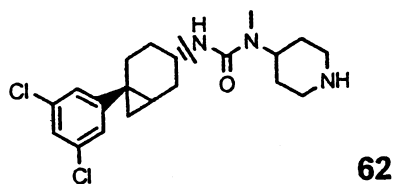


使溶於乙酸乙酯 (5 毫升) 及水 (100 微升) 中之 60 (0.142 克, 0.504 毫莫耳) 及含 1M 三苯基膦之甲苯 (1.0 毫升) 混合物在室

五、發明說明 (101)

溫攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾，且以 PTLC (7M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$: 二氯甲烷 1 : 33) 純化，獲得 61 (0.102 克，79%)。
 • MS m/e 256 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

步驟 3. 62 之合成



在冰-水浴中之含 61 (0.102 克，0.398 毫莫耳) 及 N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯 (0.134 克，0.524 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 混合物中添加吡啶 (0.280 克，3.54 毫莫耳)。混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，接著在室溫攪拌 3 小時。添加含 4-甲基胺基-1-Boc-哌啶 (0.120 克，0.561 毫莫耳) 之 THF (4 毫升) 溶液，且使混合物在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物，殘留物分配在二氯甲烷 (50 毫升) 及 0.5N 鹽酸 (30 毫升) 中。以機份以 1N 氫氧化鈉 (30 毫升) 洗滌、經脫水 (硫酸鎂) 且濃縮。所得之固體置於 4N 鹽酸 / 二噁烷 (5 毫升) 中，且在室溫攪拌 16 小時。減壓移除揮發物且將殘留物分配在乙酸乙酯 (2 × 40 毫升) 及濃氫氧化銨 (35 毫升) 中。有機份經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以 PTLC (2.3M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$: 二氯甲烷 3 : 17) 純化，獲得 62 (0.089 克，56%)。¹H-NMR (CD_3OD) δ 7.21 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.79 (m, 1H)。

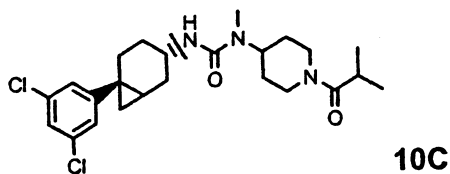
步驟 4.

五、發明說明 (102)

使含 62 (0.022 克, 0.055 毫莫耳)、乙酸酐 (0.0069 克, 0.067 毫莫耳) 及三乙胺 (0.012 克, 0.12 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾, 且以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 1:20) 純化, 獲得 10A (0.024 克, 98%)。

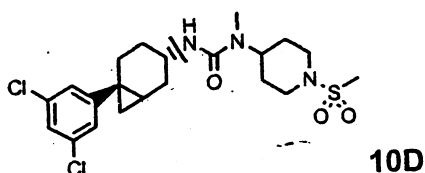
使用實質上相同程序製備 10B。

實例 10C



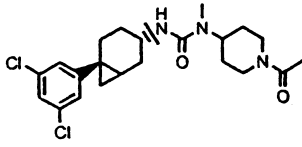
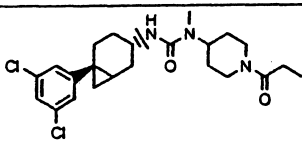
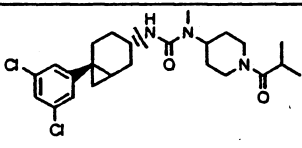
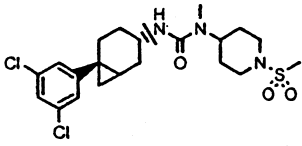
使含 62 (0.026 克, 0.068 毫莫耳)、異丁炔氯 (0.0075 克, 0.070 毫莫耳) 及三乙胺 (0.012 克, 0.12 毫莫耳) 之二氯甲烷 (3 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾, 且以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 1:20) 純化, 獲得 10C (0.029 克, 90%)。

實例 10D



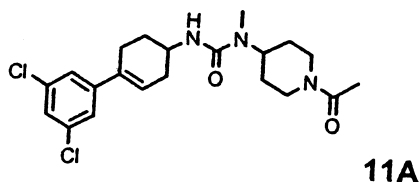
使含 62 (0.022 克, 0.056 毫莫耳)、甲烷磺醯氯 (0.0087 克, 0.075 毫莫耳) 及三乙胺 (0.011 克, 0.11 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。使混合物蒸發至乾, 且以 PTLC (CH_3OH : 二氯甲烷 1:20) 純化, 獲得 10D (0.027 克, 100%)。

五、發明說明 (103)

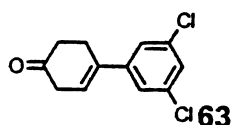
實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
10A		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.70 (m, 1H).	438
10B		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.70 (m, 1H).	452
10C		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.4-1.9 (m, 5H), 1.29 (m, 2H), 1.12 (m, 7H), 0.98 (m, 1H), 0.71 (m, 1H).	466
10D		(CDCl ₃) δ 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 1.29 (m, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 0.71 (m, 1H).	474

五、發明說明 (104)

實例 11A

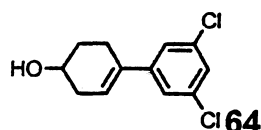


步驟 1. 63 之合成



使含 44 (2.85 克, 10.0 毫莫耳) 及吡啶對-甲苯磺酸鹽 (0.628 克, 2.50 毫莫耳) 之丙酮 (90 毫升) 及水 (10 毫升) 溶液回流 20 小時。濃縮混合物且將殘留物分配在二氯甲烷 (200 毫升) 及水 (100 毫升) 中。有機份以 1N 鹽酸 (30 毫升)、1N 氫氧化鈉 (30 毫升)、食鹽水 (50 毫升) 洗滌, 經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 3: 100) 純化, 獲得 63 (1.82 克, 76%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.27 (m, 3H), 6.15 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.64 (m, 2H)。

步驟 2. 64 之合成

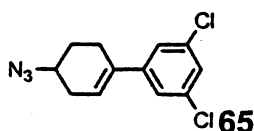


使溶於甲醇 (50 毫升) 中之 63 (1.20 克, 4.98 毫莫耳) 及硼氫化鈉 (0.230 克, 6.08 毫莫耳) 混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。添加水 (2.5 毫升) 且使混合物攪拌 30 分鐘。濃縮混合物且將殘

五、發明說明 (105)

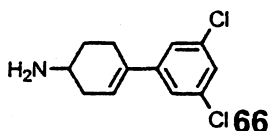
留物分配在二氯甲烷(150毫升)及水(100毫升)中。有機份經脫水(碳酸鉀)且濃縮，獲得64 (1.15克，95%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

步驟3. 65之合成



在冰-水浴中之含64 (1.00克，4.12毫莫耳)及三苯基膦 (1.13克，4.30毫莫耳)之THF (12毫升)溶液中添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.857克，4.92毫莫耳)及二苯基膦鹽疊氮化物 (1.30克，4.72毫莫耳)。移開冰-水浴且使混合物在室溫攪拌16小時。減壓移除揮發物，且將殘留物置於二氯甲烷 (100毫升)中，以水及飽和碳酸氫鈉洗滌，經脫水(碳酸鉀)且以管柱層析(己烷)純化，獲得65 (0.272克，25%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 3H), 6.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)。

步驟4. 66之合成

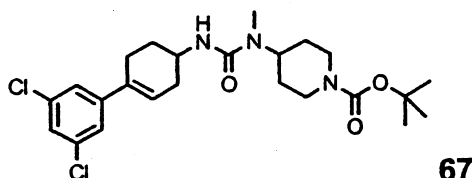


使溶於乙酸乙酯(5毫升)及水(100微升)中之65 (0.300克，1.12毫莫耳)及含1M三甲基膦之甲苯(2.24毫升)混合物在室

五、發明說明 (106)

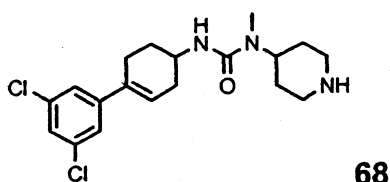
溫下攪拌16小時。使混合物蒸發至乾，且以管柱層析(2M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ ：二氯甲烷1：20)純化，獲得66 (0.266克，98%)。MS m/e 242 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟5. 67之合成



在冰-水浴中之含66 (0.266克，1.10毫莫耳)及N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯(0.338克，1.32毫莫耳)之THF (20毫升)混合物中添加吡啶(0.70毫升，8.6毫莫耳)。混合物在0°C攪拌30分鐘，接著在室溫攪拌2小時。添加含4-甲基胺基-1-Boc-哌啶(0.259克，1.21毫莫耳)之THF (5毫升)溶液，且使混合物在室溫攪拌16小時。減壓移除揮發物，殘留物分配在二氯甲烷(100毫升)及1N氫氧化鈉(50毫升)中。有機份以食鹽水洗滌，經脫水(碳酸鉀)濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至甲醇：二氯甲烷1：50)純化，獲得67 (0.520克，98%)。¹H-NMR (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步驟6. 68之合成



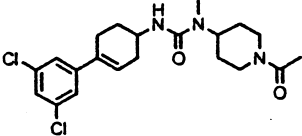
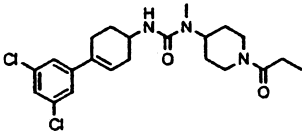
五、發明說明 (107)

使含 67 (0.420 克, 0.871 毫莫耳) 之 4N 鹽酸 / 二噁烷 (10 毫升) 及二氯甲烷 (10 毫升) 溶液在室溫攪拌 2 小時。濃縮混合物獲得 68 (0.360 克, 99%)。¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.52 (m, 3H), 1.6-2.3 (m, 7H)。

步驟 7.

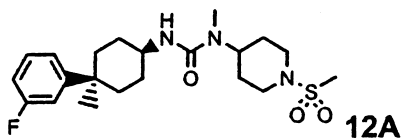
使含 68 (0.050 克, 0.12 毫莫耳)、乙酸酐 (40 微升, 0.42 毫莫耳) 及三乙胺 (200 微升, 1.42 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液在室溫下攪拌 4 小時。使混合物蒸發至乾, 且以 PTLC (CH₃OH: 二氯甲烷 1:10) 純化, 獲得 11A (0.038 克, 75%)。

使用實質上相同之程序製備 11B。

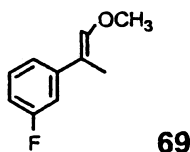
實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
11A		(CDCl ₃) δ 7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.4-2.65 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.52 (m, 2H).	424
11B		(CDCl ₃) δ 7.23 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.65 (m, 4H), 2.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H).	438

五、發明說明 (108)

實例 12A

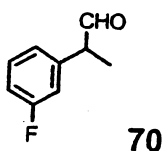


步驟 1. 69 之合成



在冰-水浴中之含甲氧基伸甲基三苯基磷氯化物(16.4克，47.8毫莫耳)之 THF (30毫升)懸浮液中添加溶於第三丁醇(40毫升)中之第三丁氧基化鉀(6.72克，60.0毫莫耳)。混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。添加 3'-氟二苯甲酮(5.00克，36.2毫莫耳)，且使混合物在室溫攪拌 3 小時。反應以水(100毫升)稀釋，且以乙醚(2×100毫升)萃取。有機份以食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以管柱層析(己烷)純化，獲得 69 (4.80克，80%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.2-7.5 (m, 2H), 7.08 (m, 0.5H), 6.99 (m, 0.5H), 6.86 (m, 1H), 6.46 (m, 0.5H), 6.16 (m, 0.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.71 (s, 1.5H), 1.97 (m, 1.5H), 1.91 (m, 1.5H)。

步驟 2. 70 之合成

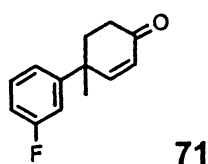


使含 69 (4.80克，28.9毫莫耳)及對-甲苯磺酸(0.338克，1.78毫莫耳)之二噁烷(90毫升)及水(18毫升)之溶液回流 20

五、發明說明 (109)

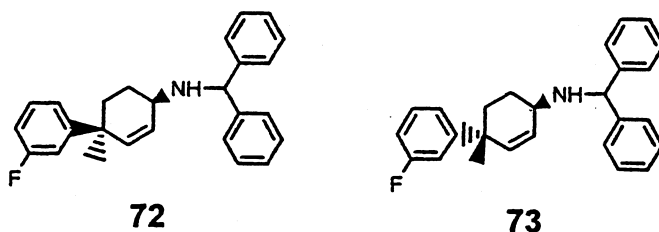
小時。混合物以水(100毫升)稀釋，且以乙醚(2×200毫升)萃取。合併之有機份以食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鎂)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷1：100)純化，獲得70(1.90克，43%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.68 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.45 (d, J=7.6 Hz, 3H)。

步驟3. 71之合成



在冰-水浴中之含70(1.90克，12.5毫莫耳)之乙醇(120毫升)及乙醚(60毫升)溶液中添加氫氧化鉀(0.21克，3.7毫莫耳)及甲基乙烯基酮(1.31克，18.7毫莫耳)。接著使混合物升溫至室溫，且攪拌16小時。混合物以5%檸檬酸中和，經濃縮且分配在二氯甲烷(2×150毫升)及碳酸氫鈉水溶液中。合併之有機份以食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鎂)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷1：20)純化，獲得71(2.00克，78%)。MS m/e 205 (M+H)⁺。

步驟4. 72及73之合成



使71(1.02克，5.00毫莫耳)、胺基二苯基甲烷(1.10克，6.00毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.56克，12.1毫莫耳)之混合物於二氯乙烷(150毫升)中、室溫下攪拌48小時。混合

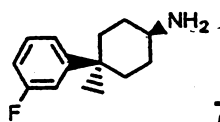
五、發明說明 (110)

物以二氯甲烷(150毫升)稀釋，且以濃氫氧化銨(100毫升)洗滌。有機份以食鹽水洗滌，經脫水(碳酸鉀)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯：己烷1：200)純化，獲得72 (0.960克，52%)及73 (0.320克，18%)。

72 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (m, 3H), 7.0-7.35 (m, 10H), 6.86 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.11 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (m, 1H)。

73 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42 (m, 3H), 7.15-7.35 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.4-2.0 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (m, 1H)。

步驟5. 74之合成



使72 (0.660克，1.78毫莫耳)、甲酸銨(1.90克，30.2毫莫耳)及10% Pd/C (0.120克)之混合物在 CH_3OH (50毫升)中、室溫下攪拌2天。混合物經過濾且濃縮。殘留物置於二氯甲烷(150毫升)中，且以濃氫氧化銨(20毫升)、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌。有機份經脫水(碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析(二氯甲烷梯度至2M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ ：二氯甲烷1：20)純化，獲得74 (0.400克，100%)。MS m/e 208 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟6.

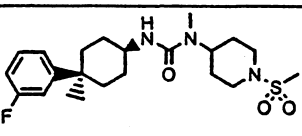
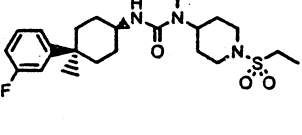
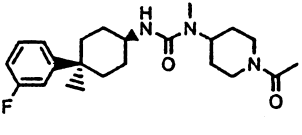
含74 (0.041克，0.20毫莫耳)及吡啶(200微升，2.45毫莫耳)之THF (5毫升)冰-冷溶液中添加N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯(0.072克，0.28毫莫耳)。混合物在室溫攪拌6小時，在0 $^\circ\text{C}$ 下添加N-甲基-1-(甲基磺醯基)-4-哌啶胺(0.042克，0.22毫莫耳)，且使混合物在室溫攪拌16小時。混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋，且依序以1N氫氧化鈉(20毫升)、1N鹽酸

五、發明說明 (111)

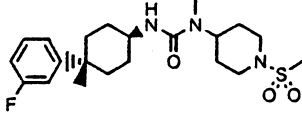
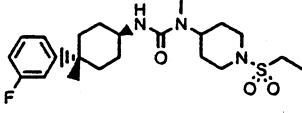
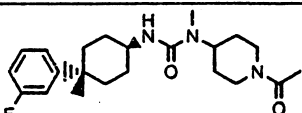
(20毫升)、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌。有機份經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以PTLC (CH₃OH:二氯甲烷1:20)純化,獲得12A (0.045克, 53%)。

使用實質上相同之程序, 自74製備12B及12C。

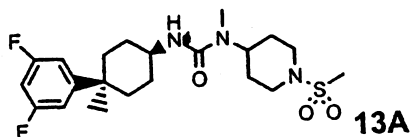
使用實質上相同之程序, 自73製備12D、12E及12F。

實例		¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
12A		(CDCl ₃) δ 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 2H).	426
12B		(CDCl ₃) δ 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.94 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.34 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 2H).	440
12C		(CDCl ₃) δ 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 2H).	390

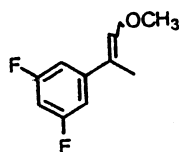
五、發明說明 (112)

12D		(CDCl ₃) δ 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.4-2.0 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (m, 1H).	426
12E		(CDCl ₃) δ 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).	440
12F		(CDCl ₃) δ 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.68 (m, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.26 (s, 3H).	390

實例 13A



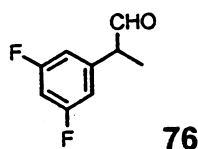
步驟 1. 75 之合成



五、發明說明 (113)

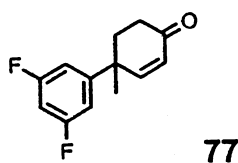
在含甲氧基仲甲基三苯基磷氯化物(13.2克, 38.4毫莫耳)之THF (30毫升)冰-冷卻懸浮液中添加溶於第三丁醇(40毫升)中之第三丁氧基鉀(5.38克, 48.0毫莫耳)。混合物在0°C下攪拌1.5小時。添加3',5'-二氟二苯甲酮(5.00克, 32.0毫莫耳), 且使混合物在室溫攪拌16小時。反應以水(100毫升)稀釋, 且以乙醚(2×200毫升)萃取。有機份以食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鈉)、濃縮且以管柱層析(己烷)純化, 獲得75 (4.80克, 68%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.17 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.49 (m, 0.5H), 6.20 (m, 0.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 1.93 (m, 1.5H), 1.88 (m, 1.5H)。

步驟2. 76之合成



使含75 (4.80克, 26.1毫莫耳)及對-甲苯磺酸(0.338克, 1.78毫莫耳)之二噁烷(90毫升)及水(18毫升)之溶液回流20小時。混合物以水(100毫升)稀釋, 且以乙醚(2×200毫升)萃取。合併之有機份以食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鈉)且以管柱層析(己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷1:100)純化, 獲得76 (1.80克, 41%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.66 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.74 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

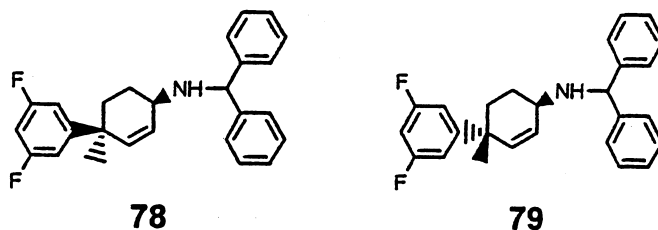
步驟3. 77之合成



五、發明說明 (114)

在冰-水浴中之含 76 (1.80 克, 10.6 毫莫耳) 之乙醇 (120 毫升) 及乙醚 (60 毫升) 溶液中添加氫氧化鉀 (0.178 克, 3.17 毫莫耳) 及甲基乙烯基酮 (1.11 克, 15.8 毫莫耳)。接著使混合物升溫至室溫, 且攪拌 16 小時。混合物以 5% 檸檬酸中和, 經濃縮且分配在二氯甲烷 (2×150 毫升) 及碳酸氫鈉水溶液中。合併之有機份以食鹽水洗滌, 經脫水 (硫酸鈉) 且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1:20) 純化, 獲得 77 (1.50 克, 64%)。MS m/e 223 ($M+H$)⁺。

步驟 4. 78 及 79 之合成



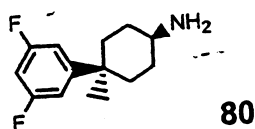
使 77 (1.50 克, 6.76 毫莫耳)、胺基二苯基甲烷 (1.49 克, 8.11 毫莫耳) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.46 克, 16.4 毫莫耳) 之混合物於二氯乙烷 (150 毫升) 中、室溫下攪拌 18 小時。混合物以二氯甲烷 (150 毫升) 稀釋, 且以濃氫氧化銨 (100 毫升) 洗滌。有機份經脫水 (碳酸鉀) 且以管柱層析 (己烷梯度至乙酸乙酯: 己烷 1:33) 純化, 獲得 78 (0.440 克, 16%) 及 79 (0.322 克, 12%)。

78 ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (m, 2H)。

五、發明說明 (115)

79 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (m, 4H), 7.32 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。

步驟 5. 80 之合成



使 78 (0.440 克, 1.13 毫莫耳)、甲酸銨 (1.30 克, 20.7 毫莫耳) 及 10% Pd/C (0.090 克) 之混合物在 CH_3OH (30 毫升) 中、室溫下攪拌 16 小時。混合物經過濾且濃縮。殘留物置於二氯甲烷 (100 毫升) 中, 且以濃氫氧化銨 (20 毫升) 洗滌、經脫水 (碳酸鉀)、濃縮且以管柱層析 (二氯甲烷梯度至 2M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$: 二氯甲烷 1:20) 純化, 獲得 80 (0.200 克, 79%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.87 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (m, 4H)。

步驟 6

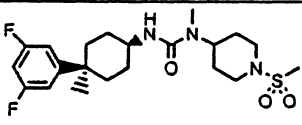
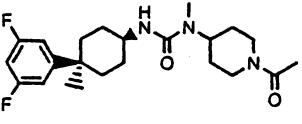
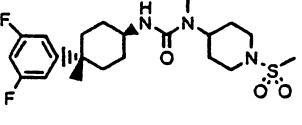
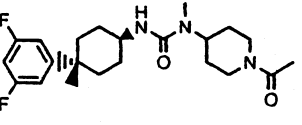
含 80 (0.045 克, 0.20 毫莫耳) 及吡啶 (20 微升, 2.45 毫莫耳) 之 THF (5 毫升) 冰-冷溶液中添加 N,N'-二丁二醯亞胺碳酸酯 (0.072 克, 0.28 毫莫耳)。混合物在室溫攪拌 4 小時, 在 0°C 下添加 N-甲基-1-(甲基磺醯基)-4-哌啶胺 (0.042 克, 0.22 毫莫耳), 且使混合物在室溫攪拌 16 小時。混合物以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋, 且依序以 1N 氫氧化鈉 (20 毫升)、1N 鹽酸 (20

五、發明說明 (116)

毫升)、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌。有機份經脫水(硫酸鎂)、濃縮且以 PTLC (CH_3OH :二氯甲烷 1:20)純化,獲得 13A (0.005克, 6%)。

使用基本上相同之程序, 由 80 製備 13B。

使用基本上相同之程序, 由 79 製備 13C 及 13D。

實例		^1H NMR	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
13A		(CDCl_3) δ 6.87 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (m, 2H).	444
13B		(CDCl_3) δ 6.85 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (m, 2H).	408
13C		(CDCl_3) δ 6.87 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).	444
13D		(CDCl_3) δ 6.87 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 10H), 1.25 (s, 3H).	408

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新神經肽Y Y5受體拮抗劑)

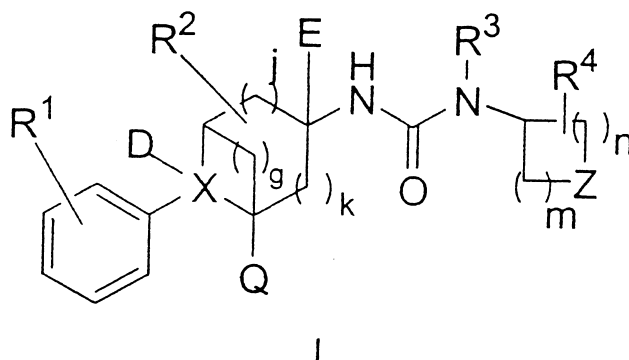
本發明係揭示一種NPY Y5之新穎受體拮抗劑之化合物，以及製備該化合物之方法。本發明另一具體例係揭示一種包括NPY Y5受體拮抗劑之醫藥組合物以及使用該組合物治療肥胖、新陳代謝疾病、飲食失調如暴飲暴食及糖尿病之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： NEW NEUROPEPTIDE Y Y5 RECEPTOR ANTAGONISTS)

The present invention discloses compounds which, are novel receptor antagonists for NPY Y5 as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such NPY Y5 receptor antagonists as well as methods of using them to treat obesity, metabolic disorders, eating disorders such as hyperphagia, and diabetes.

六、申請專利範圍

1. 一種以下列結構式表示之化合物



或其醫藥接受性鹽，

其中：

X為N或C；

Z 為 NR^8 ;

D為H或C₁₋₆烷基，其條件為當X為N時，D及X-D鍵不存在；

E 為 H ；

Q為H或D、X、Q及Q所附接之碳原子可結合形成3員環；

g 為 0 ；

j 為 1 ;

k 為 1 ;

m 為 2 ；

n 為 2 ；

R¹為1至2個相同或不同之取代基，各R¹係獨立選自由
氫、鹵素、CF₃、C₁₋₆烷基、CN、C₁₋₆烷氧基、及

六、申請專利範圍

$C(O)C_{1-6}$ 烷基所組成之群、或 R^1 與其所連接之苯基形成萘基；

R^2 為 H；

R^3 為氫、或 C_{1-6} 烷基；

R^4 為 H；

R^8 係 $-SO_2R^{10}$ 或 $-C(O)R^{11}$ ；

R^{10} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或苯基；及

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或包括 5 至 6 個環原子之芳系單環系統，其中一或多個環原子為氮或硫(單獨或其組合)之非碳元素。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥接受性鹽，其中

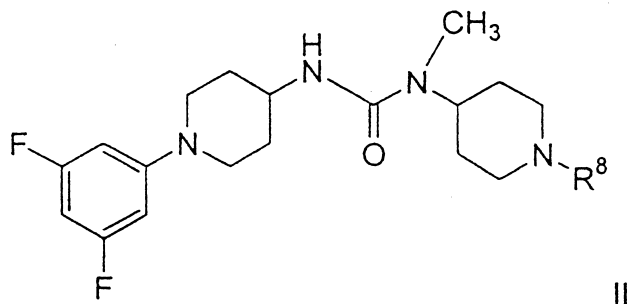
R^1 係獨立選自由 Cl、Br、I 或 F 所組成之群；

X 為 N；

D 為不存在且 X-D 鍵不存在；且

R^3 為甲基。

3. 一種以下列結構式表示之化合物

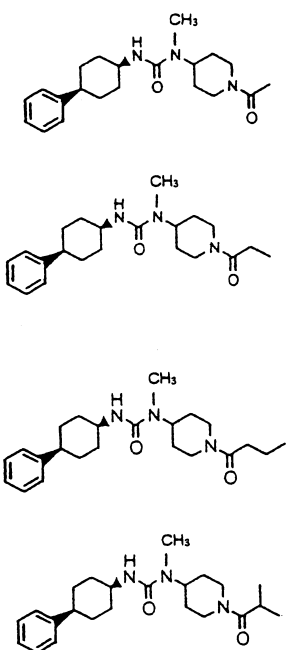


或其醫藥接受性鹽，其中 R^8 係如下表中之定義：

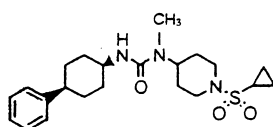
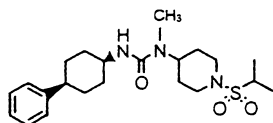
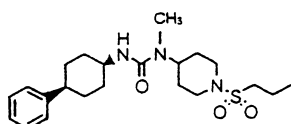
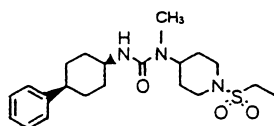
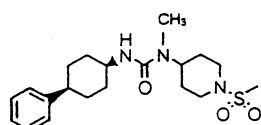
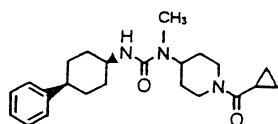
六、申請專利範圍

R^8
$-\text{COCH}_3$
$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CO}-\triangle$
$-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$
$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$
$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{SO}_2-\triangle$
$-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
$-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$-\text{SO}_2\text{Ph}$

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自由下列所組成之群：



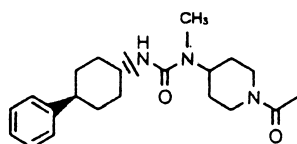
六、申請專利範圍



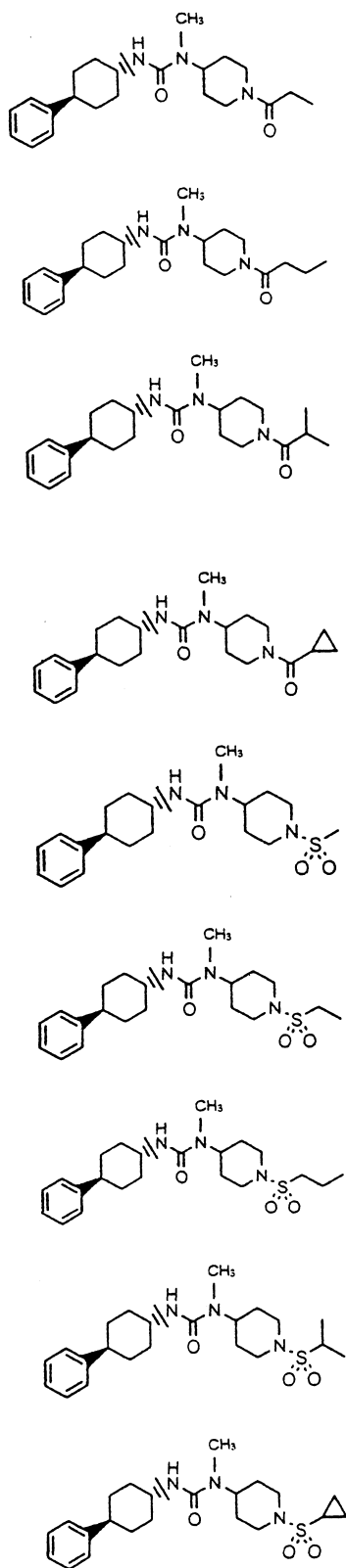
及

或該化合物之醫藥接受性鹽。

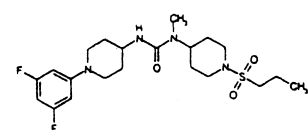
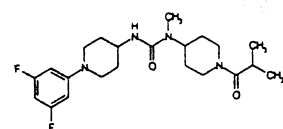
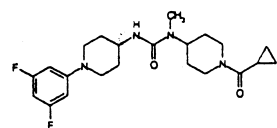
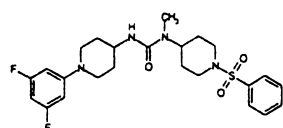
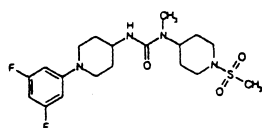
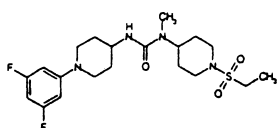
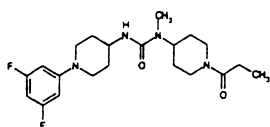
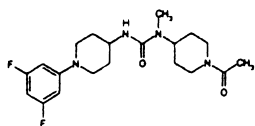
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自由下列所組成之群：



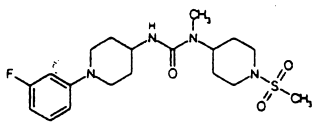
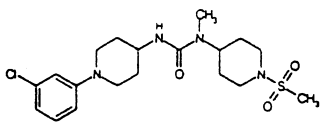
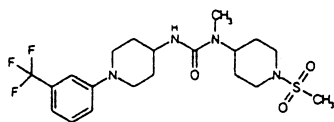
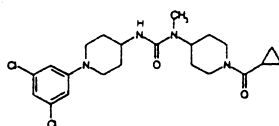
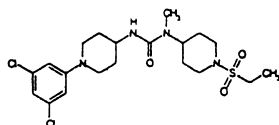
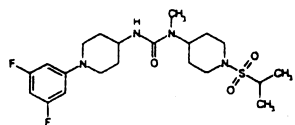
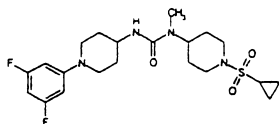
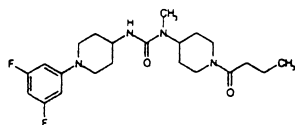
六、申請專利範圍



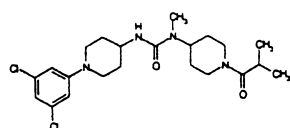
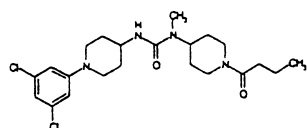
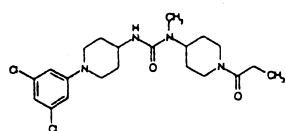
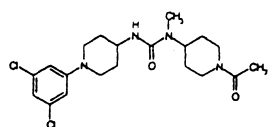
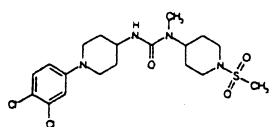
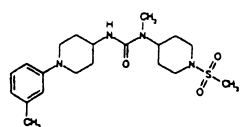
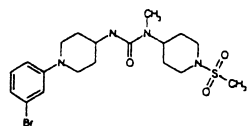
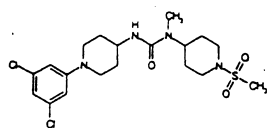
六、申請專利範圍



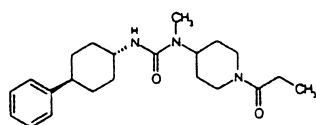
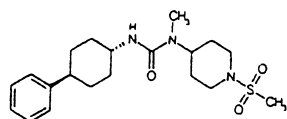
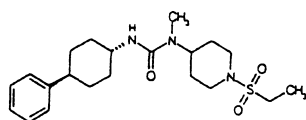
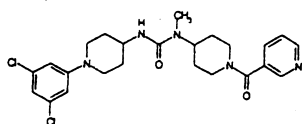
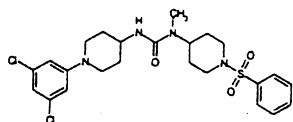
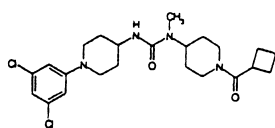
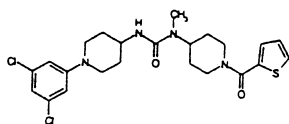
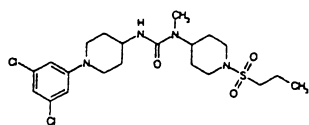
六、申請專利範圍



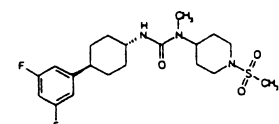
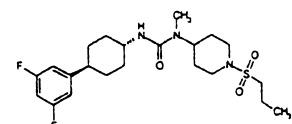
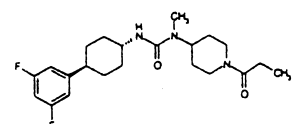
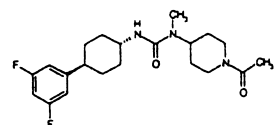
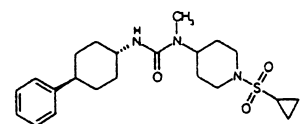
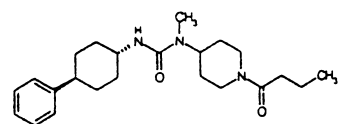
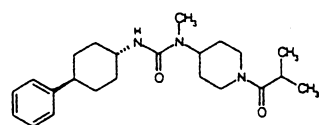
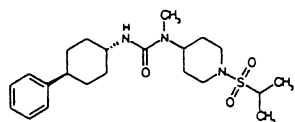
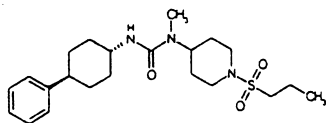
六、申請專利範圍



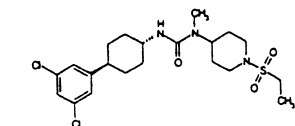
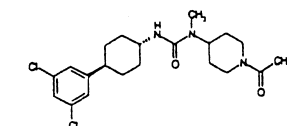
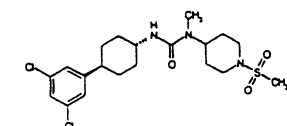
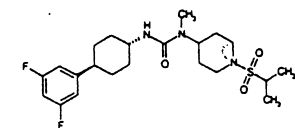
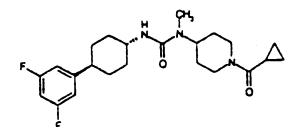
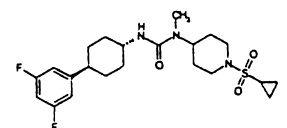
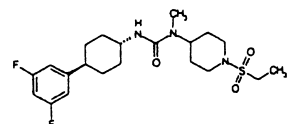
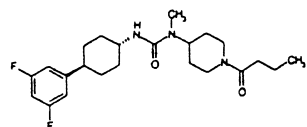
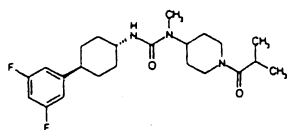
六、申請專利範圍



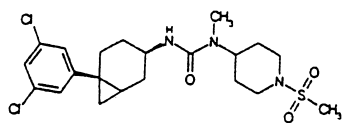
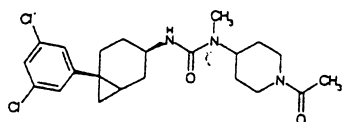
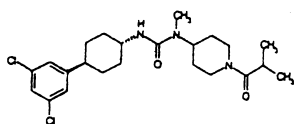
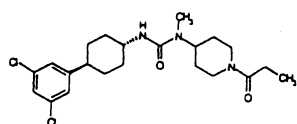
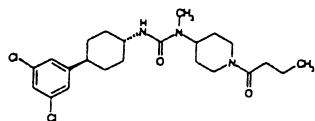
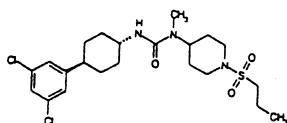
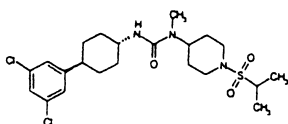
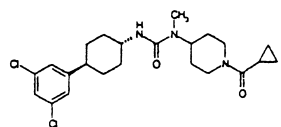
六、申請專利範圍



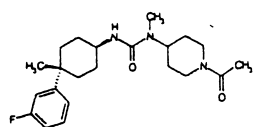
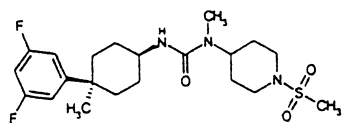
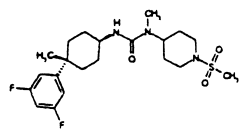
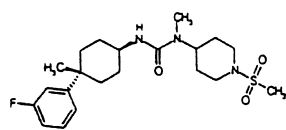
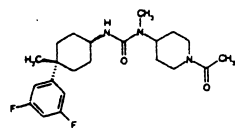
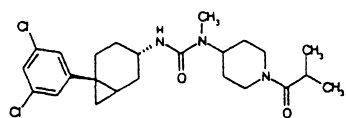
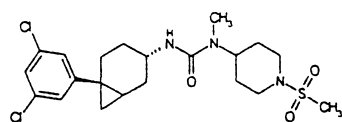
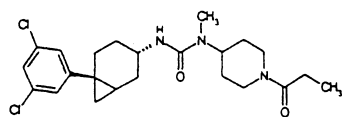
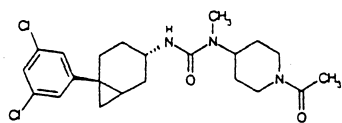
六、申請專利範圍



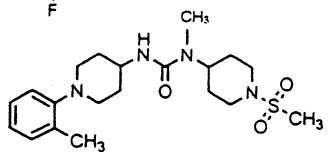
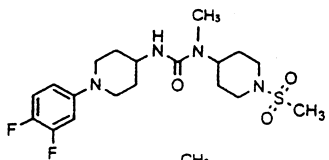
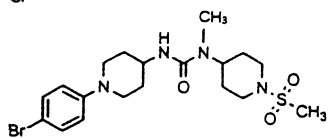
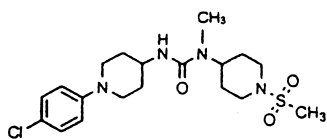
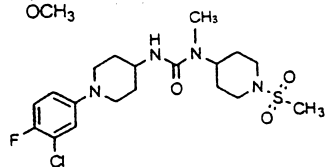
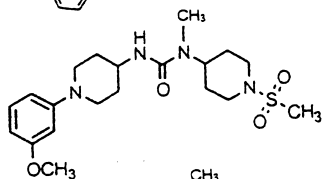
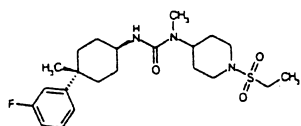
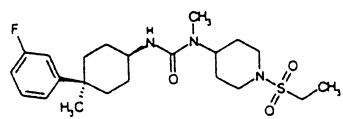
六、申請專利範圍



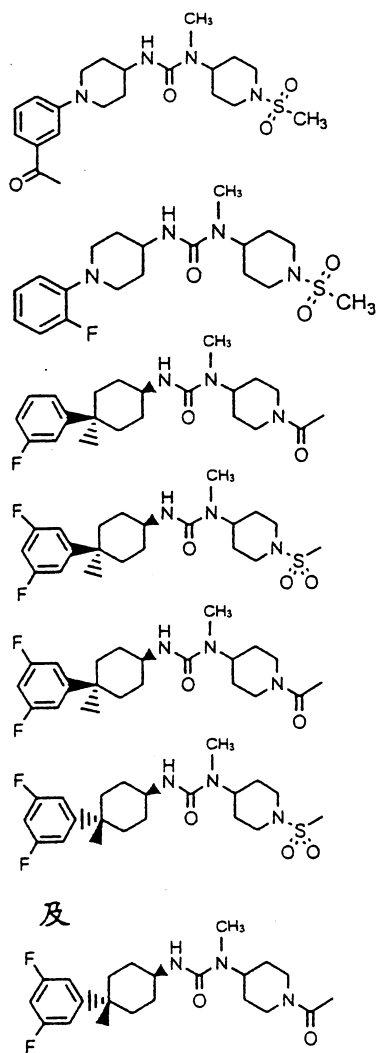
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

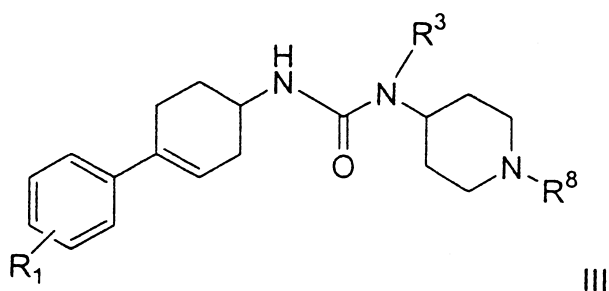


六、申請專利範圍



或該化合物之醫藥接受性鹽。

6. 一種以下列結構式表示之化合物



六、申請專利範圍

或其醫藥接受性鹽，其中

R^1 為 1 至 2 個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自由
氫、鹵素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 CN 、 C_{1-6} 烷氧基、及
 $C(O)C_{1-6}$ 烷基所組成之群、或 R^1 與其所連接之苯基形
成萘基；

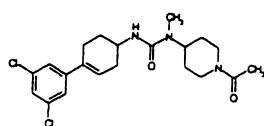
R^3 係氫或 C_{1-6} 烷基；

R^8 係 $-SO_2R^{10}$ 或 $-C(O)R^{11}$ ；

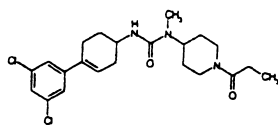
R^{10} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或苯基；及

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或包括 5 至 6 個環原子
之芳系單環系統，其中一或多個環原子為氮或硫(單獨
或其組合)之非碳元素。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其係選自由下列所組
成之群：

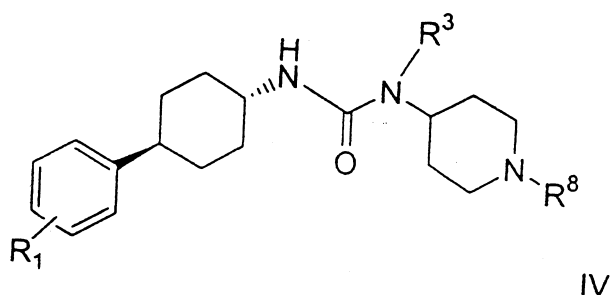


及



或該化合物之醫藥接受性鹽。

8. 一種以下列結構式表示之化合物



六、申請專利範圍

或其醫藥接受性鹽，其中

R^1 為 1 至 2 個相同或不同之取代基，各 R^1 係獨立選自由
氫、鹵素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 CN 、 C_{1-6} 烷氧基、及
 $C(O)C_{1-6}$ 烷基所組成之群、或 R^1 與其所連接之苯基形
成萘基；

R^3 係獨立為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^8 係 $-SO_2R^{10}$ 、或 $-C(O)R^{11}$ ；

R^{10} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或苯基；及

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、或包括 5 至 6 個環原子
之芳系單環系統，其中一或多個環原子為氮或硫(單獨
或其組合)之非碳元素。

9. 一種作為神經肽 Y Y5 受體拮抗劑之醫藥組合物，包括
治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物以及醫藥
接受性載劑。
10. 一種用於治療新陳代謝失調、飲食失調或糖尿病之醫
藥組合物，包括有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合
物，或其醫藥接受性鹽。
11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其係用於治療
新陳代謝失調或飲食失調。
12. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中該新陳代
謝失調為肥胖。

六、申請專利範圍

13. 如申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中該飲食失調為飲食過量。
14. 一種用於治療肥胖相關之失調之醫藥組合物，包括治療有效量之如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥接受性鹽。
15. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該肥胖相關之失調為第II類糖尿病、胰島素抗性、血內脂過量及高血壓。
16. 一種用於治療肥胖之醫藥組合物，包括治療有效量之組合物，該組合物包括：
 第一種化合物，該第一種化合物為如申請專利範圍第1項之化合物或該化合物之醫藥接受性鹽；
 第二種化合物，該第二種化合物係抗肥胖及/或厭食劑如 β_3 促效劑、甲狀腺營養劑、厭食劑或NPY拮抗劑；及其醫藥接受性載劑。
17. 一種用於治療新陳代謝或飲食失調之醫藥組合物，其包括
 一定量之第一種化合物，該第一種化合物為如申請專利範圍第1項之化合物，或該化合物之醫藥接受性鹽；
 一定量之第二種化合物，該第二種化合物為抗肥胖及/或厭食劑，如 β_3 促效劑、甲狀腺營養劑、厭食劑或NPY拮抗劑；
 其中該定量之第一種及第二種化合物可獲得治療作用。
18. 一種用於治療糖尿病之醫藥組合物，包括治療有效量

六、申請專利範圍

之組合物，包括：

第一種化合物，該第一種化合物為如申請專利範圍第1項之組合物，或該化合物之醫藥接受性鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為醛糖還原酶抑制劑、糖原磷醯酶抑制劑、山梨糖醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、胰島素(包含口服之胰島素製劑)、胰島素模擬劑、美服明(metformin)、阿卡伯斯(acarbose)、PPAR- γ 配位子如脫沓宗(troglitazone)、羅莎沓宗(rosaglitazone)、皮沓宗(pioglitazone)或GW-1929，磺醯基尿素、葛里怕代(glipazide)、葛里巴來(glyburide)或氯丙醯胺；及

其醫藥接受性載劑。