

發明專利說明書 200524924

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 93124420

※ 申請日期： 93.8.13

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

ATM抑制劑

ATM INHIBITORS

C07D 417/14, 417/04, 409/04, 409/14
A61K 31/5415, 31/496, 31/385
A61P 35/00, 31/12

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商榮譽醫藥學公司

KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED

代表人：(中文/英文)

R. A. 歐耶特

ONYETT, R. A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國劍橋市米爾頓路劍橋科學公園327號

327 CAMBRIDGE SCIENCE PARK, MILTON ROAD, CAMBRIDGE

CB4 0WG, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 格林姆 柯麥隆 摩瑞 史密斯

SMITH, GRAEME CAMERON MURRAY

2. 尼爾 莫利森 巴爾 馬丁

MARTIN, NIAL MORRISON BARR

3. 孝林 范 卡克勞夫特

COCKCROFT, XIAO-LING FAN

4. 伊安 提莫西 威廉 馬修

MATTHEWS, IAN TIMOTHY WILLIAMS

5. 凱斯 艾倫 曼匿兒

MENEAR, KEITH ALLAN

6. 羅倫 珍 馬丁 里勾流

RIGOREAU, LAURENT JEAN MARTIN

7. 馬克 傑弗力 荷莫森

HUMMERSON, MARC GEOFFREY

8. 羅傑 強恩 格利芬

GRIFFIN, ROGER JOHN

國 籍：(中文/英文)

1.-5.、7.-8.均英國 UNITED KINGDOM

6.法國 FRANCE

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年08月13日；60/494,776

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關作為ATM抑制劑之化合物、其用途與合成法。

【先前技術】

人類DNA不斷地受到主要來自氧化新陳代謝作用副產物之反應性氧中間物侵害，反應性氧物質可使單股DNA斷裂，若其中兩條之近似性極接近，則產生DNA雙股斷片(DSBs)。此外，當DNA複製又遇到受損之模板時，可誘發單股及雙股斷片，亦可因外因性製劑如：離子化放射線(IR)與某些抗癌藥(例如：博萊黴素(bleomycin)、抑特賽(etoposide)、喜樹鹼)而產生。DSBs亦在位置專一性V(D)J重組作用中形成中間物，此過程係形成功能性脊椎動物免疫系統之重要過程。若DNA DSBs未修復或未正確修復時，則誘發突變與/或染色體異常，進而造成細胞死亡。為了對抗DNA DSBs所造成之嚴重威脅，真核生物細胞已發展出數種機轉來媒介其修復作用。對DNA修復作用很重要之作法為減慢細胞增生作用，使細胞有時間修復損傷。檢測DNA DSBs及將此訊號傳給細胞循環機制之重要蛋白質為激酶ATM(毛細血管擴張性變異失調(ataxia telangiectasia mutated))(Durocher與Jackson(2001)之"作為DNA損傷感受器之DNA-PK、ATM與ATR：變異主題？(DNA-PK、ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme?)"*Curr Opin Cell Biol.*, 13:225-31,

Abraham(2001)之"透過 ATM與 ATR激酶訊號之細胞循環檢查點(Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases.)" *Genes Dev.*, 15; 2177-96)。

ATM為一種約350 kDa之多肽，係磷醯基肌醇(PI)3-激酶蛋白質家族之一員，因為推斷其羧基末端區有一激酶功能部位(Savitsky等人(1995)之單一毛細血管擴張性失調基因產物類似PI-3激酶(A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase) *Science*, 268:1749-53)。傳統之PI 3-激酶，如：PI 3-激酶本身，即涉及訊號轉導及與作為細胞內第二信使者之肌醇脂質之磷酸化反應(參見Toker與Cantley(1997)"透過磷酸肌醇-3-OH激酶之脂質產物轉導之訊號(Signalling through the lipid products of phosphoinositide-3-OH kinase)", *Nature*, 387: 673-6)。然而，ATM所帶之大多數序列與PI 3-激酶家族中包含如ATM之次族群類似，其涉及控制細胞循環與/或檢測及轉導DNA損傷訊號(Keith與Schreiber(1995)"PIK-相關激酶：DNA修復、重組與細胞循環檢查點(PIK-related kinases: DNA repair, recombination, and cell cycle checkpoints)", *Science*, 270; 50-1; Zakian(1995)"ATM-相關基因：它在人類基因功能上所傳遞之訊息(ATM-related genes: what do they tell us about functions of the human gene?)" *Cell*, 82; 685-7)。應注意目前仍無證據顯示這組PI 3-激酶家族次族群中有任何成員可以磷酸化脂質。然而，此家族中所有成員均具有絲胺酸/蘇胺酸激酶活性。ATM與涉及多種細胞

循環檢查點訊號途徑之重要蛋白質進行磷酸化反應，該途徑會因應DNA DSBs產生而啟動(見下文)。此等下游效應子蛋白質包括p53、Chk2、NBS1/nibrin、BRCA1與Rad17(Abraham, 2001)。

ATM為毛細血管擴張性失調(A-T)中突變基因產物(Savitsky等人(1995))。A-T為人類常染色體隱性病變，在族群中之發生機率為約十萬分之一。A-T之特徵為多種衰弱症狀，包括漸進式小腦變性、隱性皮膚毛細血管擴張、生長遲滯、免疫力缺乏、容易罹癌與某些提早老化之特徵(Lavin與Shiloh(1997)，"毛細血管擴張性失調之基因缺陷(The genetic defect in ataxia-telangiectasia)" *Annu. Rev. Immunol.*, 15:177-202; Shiloh(2001), "ATM與ATR：對DNA損傷之交叉細胞反應(ATM and ATR: networking cellular responses to DNA damage)", *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 11:71-7)。A-T之細胞特徵為高度之染色體不穩定性、抗放射線之DNA合成，及對離子化放射線(IR)與擬放射性藥物之過度敏感性。此外，A-T細胞在放射性誘發之G₁-S、S與G₂-M細胞循環檢查點出現缺陷，被認為可能因應DNA傷害而抑制細胞循環，以便在DNA複製或有絲分裂之前修復基因組(Lavin與Shiloh, 1997)。此點部份反映A-T細胞受到IR時，不足以或嚴重延緩誘發p53。事實上，p53所媒介之下游反應亦在A-T細胞曝露到IR後出現缺陷。因此，ATM作用在IR所誘發DNA損傷訊號途徑中p53之上游。A-T細胞受到離子化放射線後，亦會累積DNA雙股斷片

(dsbs)，此表示 dsb 修復作用出現缺陷。

已知 ATM 為細胞對 DNA DSBs 反應之重要調節劑。因此利用小分子抑制此激酶將可提高細胞對直接或間接誘發 DNA DSBs 之離子化放射線與化療劑之敏感性。因此 ATM 抑制劑可用為癌症放射療法與化療法之輔藥。目前已有報告之 ATM 抑制劑(咖啡因與沃它明(wortmannin)；Sarkaria 等人(1999)，"放射敏化劑對 ATM 與 ATR 激酶活性之抑制作用(Inhibition of ATM and ATR kinase activities by the radiosensitizing agent, caffeine)." *Cancer Res.*, 59:4375-82；Banin 等人(1998)"ATM 因應 DNA 損傷而加強 p53 之磷酸化作用(Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage)." *Science*, 281:1674-1677)的確會提高放射線敏感性，但仍未了解此機轉是否受到 ATM 抑制作用媒介，因為此等小分子在作為激酶抑制劑上極不具專一性。

ATM 因應離子化放射線所誘發 DNA 傷害之功能已展現組織專一性。例如：雖然衍生自無 Atm 小白鼠之纖維母細胞對放射線敏感，但無 Atm 神經元則因缺乏 IR 所誘發之細胞凋亡而可抗拒放射線(Herzog 等人，(1998)"發展中樞神經系統時之離子化放射線所誘發細胞死亡需要 Atm(Requirement for Atm in ionizing radiation-induced cell death in the developing central nervous system)". *Science*, 280: 1089-91)。因此，ATM 之抑制劑可能用為特定細胞物質中之放射保護劑。

ATM抑制劑亦已證實可用於治療反轉錄病毒所媒介之疾病。已證實某些條件下需要ATM功能來穩定反轉錄病毒DNA轉導作用(Daniel等人(2001)"沃它明(wortmannin)可加強整合酶所媒介殺死淋巴球及降低反轉錄病毒穩定轉導作用之效率(Wortmannin potentiates integrase-mediated killing of lymphocytes and reduces the efficiency of stable transduction by retroviruses)". *Mol. Cell Biol.*, 21: 1164-72)。因此，ATM抑制劑可用於阻斷反轉錄病毒DNA整合作用。

已知ATM在控制染色體端粒長度上扮演重要角色(Metcalfe等人(1996)"毛細血管擴張性失調加速端粒縮短(Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia)". *Nat Genet.*, 13: 350-3)。大多數正常細胞型態之端粒會在每次細胞分化時縮短。端粒過度縮短之細胞無法分化。因此，ATM之抑制劑即可用於限制癌細胞或癌前細胞之生長潛力而防止癌症發展。此外，ATM不會成為端粒酶本身之一部份(Metcalfe等人(1996))。因此，ATM抑制劑可能會與抗端粒酶藥物具有增效作用。

衍生自A-T患者或無ATM小白鼠之細胞在培養基中之生長比遺傳上相符合之含ATM細胞緩慢。因此，ATM抑制劑本身可能具有抑制生長/抗增生性質。因此，ATM抑制劑可用為治療癌症之細胞阻滯劑。

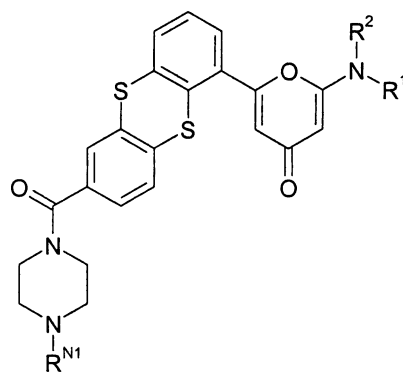
A-T患者會出現免疫缺陷，表示ATM係形成完整功能性免疫系統所必需。因此ATM抑制劑可用於調節免疫系統。

總而言之，ATM抑制劑有潛力可提高腫瘤細胞對離子化放射線或DNA DSB之敏感性，以誘發化療性，調控端粒長度控制機轉，阻斷反轉錄病毒整合，調控免疫系統及保護某些細胞型態免於DNA損傷所誘發之細胞凋亡。

有些本發明者曾說明許多種具有抑制ATM作用之化合物。其說明於國際專利申請案(PCT/GB03/001817，2003年4月29日申請)與美國專利申請案(10/426147，2003年4月29日申請)中。

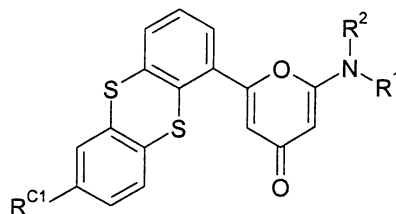
【發明內容】

本發明者現已在多種化合物中進一步發現可以抑制ATM之專一性化合物。因此，本發明第一方面提供一種式I化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：
 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及
 R^{N1} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基與醯胺基。

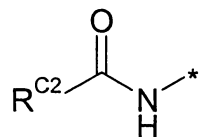
本發明第二方面提供一種式II化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

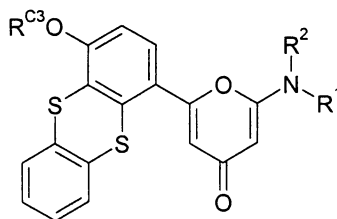
R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{C1} 為 $-NR^3R^4$ ，其中 R^3 與 R^4 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環，或 R^{C1} 如式IIa：



，其中 R^{C2} 係選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、酯基、醚基與胺基。

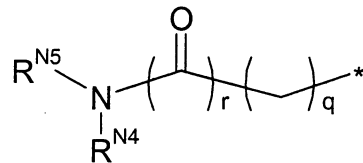
本發明第三方面提供一種式III化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

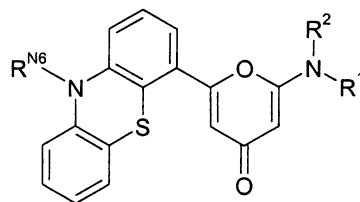
R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{C3} 如下式：



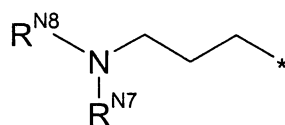
其中 r 為0或1，當 r 為0時， q 可為1或2，當 r 為1時， q 為1，及其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

本發明第四方面提供一種式IV化合物：



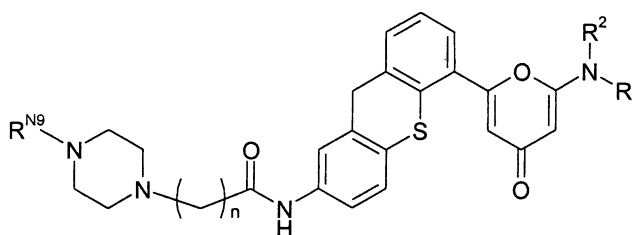
與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：
 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{N6} 如下式：



其中 R^{N7} 與 R^{N8} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

本發明第五方面提供一種式V化合物：



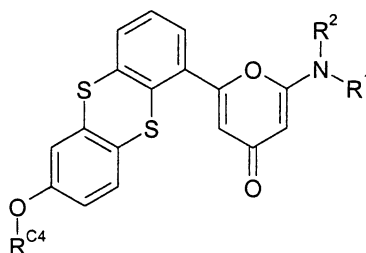
與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：
 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

n 為1或2；及

R^{N9} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹼基、酯基或鹼胺基；

但其限制條件為 R^{N9} 不為未經取代之甲基。

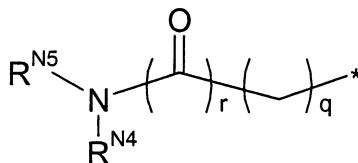
本發明第六方面提供一種式VI化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

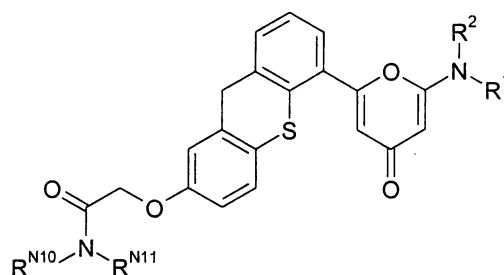
R^{C4} 如下式



其中 r 為0或1，當 r 為0時， q 可為1或2，當 r 為1時， q 為1，及

其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

本發明第七方面提供一種式VII化合物：



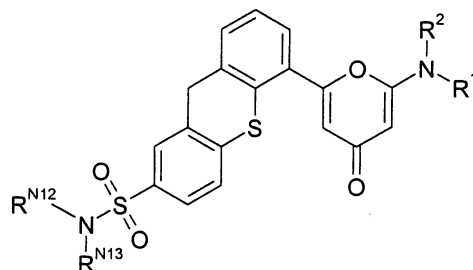
與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{N10} 與 R^{N11} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20}

芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

本發明第八方面提供一種式VIII化合物：

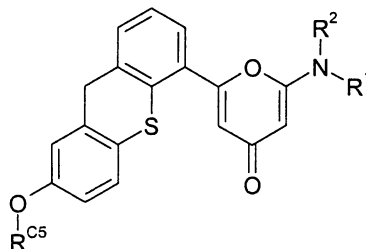


與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{N12} 與 R^{N13} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

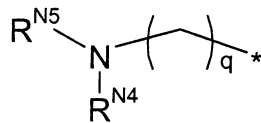
本發明第九方面提供一種式IX化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{C5} 如下式



其中 q 為 1 或 2，及

其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C₁₋₇ 烷基、可視需要經取代之 C₃₋₂₀ 雜環基與可視需要經取代之 C₅₋₂₀ 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有 4 至 8 個環原子之雜環。

本發明第十方面提供一種組合物，其包含第一至第九方面中任一項之化合物與其醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明第十一方面提供一種以第一至第九方面中任一項之化合物於醫療方法上之用途。

本發明第十二方面提供一種以第一至第九方面中任一項之化合物於製備醫藥，供抑制 ATM 活性上之用途。

本發明第十三方面提供一種以本發明第一至第九方面中一項所定義之化合物於製備醫藥，供用為癌症療法之輔藥或供加強腫瘤細胞接受離子化放射線或化療劑處理上之用途。

本發明第十四方面提供一種以本發明第一至第九方面中任一項所定義之化合物於製備醫藥，供治療反轉錄病毒所媒介疾病或可因抑制 ATM 而緩和疾病(包括後天免疫缺乏徵候群)上之用途。

本發明另一方面提供一種以如上述活性化合物用於治療

人類或動物體之方法，以醫藥組合物形式較佳。

本發明另一方面提供一種於活體外或活體內抑制ATM之方法，其包括由細胞與有效量如上述活性化合物接觸。

定義

C₁₋₇烷基：術語"C₁₋₇烷基"用於本文中意指自含1至7個碳原子之C₁₋₇烴化合物中脫除一個氫原子後所得之單價部份基團，其可為脂系或脂環系，或其組合，且其可為飽和、部份飽和或完全飽和。

飽和線性C₁₋₇烷基實例包括(但不限於)：甲基、乙基、正丙基、正丁基與正戊基(戊基)。

飽和分支C₁₋₇烷基實例包括(但不限於)：異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基與新戊基。

飽和脂環系C₁₋₇烷基實例(亦稱為"C₃₋₇環烷基")包括(但不限於)如：環丙基、環丁基、環戊基與環己基，及經取代之基團(例如：包含此等基團之基團)，如：甲基環丙基、二甲基環丙基、甲基環丁基、二甲基環丁基、甲基環戊基、二甲基環戊基、甲基環己基、二甲基環己基、環丙基甲基與環己基甲基。

具有一或多個碳-碳雙鍵之不飽和C₁₋₇烷基(亦稱為"C₂₋₇烯基")實例包括(但不限於)：乙烯基(-CH=CH₂)、2-丙烯基(烯丙基，-CH-CH=CH₂)、異丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)、丁烯基、戊烯基與己烯基。

具有一或多個碳-碳參鍵之不飽和C₁₋₇烷基(亦稱為"C₂₋₇炔基")實例包括(但不限於)：乙炔基與2-丙炔基(炔丙基)。

具有一或多個碳-碳雙鍵之不飽和脂環系(碳環系) C_{1-7} 烷基(亦稱為" C_{3-7} 環烯基")實例包括(但不限於): 未經取代之基團, 如: 環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、與環己烯基, 及經取代之基團(例如: 包含此等基團之基團), 如: 環丙烯基甲基與環己烯基甲基。

C_{3-20} 雜環基: 術語" C_{3-20} 雜環基"用於本文中意指自 C_{3-20} 雜環化合物之環原子上脫除一個氫原子後所得之單價部份基團, 該化合物具有一或兩或多個環(例如: 螺環、稠合環、橋連), 且具有3至20個環原子, 其中1至10個為環雜原子, 其中該環(群)中至少一個為雜環。較佳者, 各環具有3至7個環原子, 其中1至4個為環雜原子。" C_{3-20} "代表環原子, 不論碳原子或雜原子。

具有一個氮環原子之 C_{3-20} 雜環基包括(但不限於): 彼等衍生自: 吡啶、吡啶、吡咯啉(四氫吡咯)、吡咯啉(例如: 3-吡咯啉、2,5-二氫吡咯)、2H-吡咯或3H-吡咯(異吡咯、異噁唑)、六氫吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶與吡嗪。

具有一個氧環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於): 彼等衍生自環氧乙烷、氧雜環丁烷、氧茂烷(四氫呋喃)、氧雜戊環(二氫呋喃)、氧丙環(四氫吡喃)、二氫吡喃、吡喃(C_6)與氧雜庚烷。經取代之 C_{3-20} 雜環基實例包括環狀糖類, 例如: 呋喃糖與吡喃糖, 包括例如: 核糖、來蘇糖、木糖、半乳糖、蔗糖、果糖與阿拉伯糖。

具有一個硫環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於): 彼等衍生自環硫乙烷、硫雜環丁烷、硫醇烷(四氫噻吩)、

噻烷(四氫硫吡喃)與硫雜環庚烷。

具有兩個氧環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：彼等衍生自二噁茂烷、二噁烷與二噁呋。

具有兩個氮環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：彼等衍生自咪唑啉、吡唑啉(二唑啉)、咪唑啉、吡唑啉(二氫吡唑)與六氫吡啶。

具有一個氮環原子與一個氧環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：彼等衍生自四氫噁唑、二氫噁唑、四氫異噁唑、二氫異噁唑、嗎啉、四氫噁吡、二氫噁吡與噁吡。

具有一個氧環原子與一個硫環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：彼等衍生自氧硫戊環與氧硫雜苯烷(噻吩烷)。

具有一個氮環原子與一個硫環原子之 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：彼此衍生自噻唑啉、噻唑啉與硫嗎啉。

其他 C_{3-20} 雜環基實例包括(但不限於)：噁二吡與噁噻吡。

另帶有一或多個氧代基(=O)之雜環基實例包括(但不限於)：彼等衍生自：

C_5 雜環，如：呋喃酮、吡喃酮、吡咯啉酮、吡唑啉酮、咪唑啉酮、噻唑啉酮與異噻唑啉酮；

C_6 雜環，如：六氫吡啶酮、六氫吡啶二酮、六氫吡啶酮、六氫吡啶二酮、嗒吡啶酮與嘧啶酮(例如：胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)，與巴比妥酸；

稠合雜環，如：噁吡啶、嘌呤(例如：鳥嘌呤)、苯并

嘔唑啉酮、苯并吡喃酮(例如：香豆素)；

環狀酸酐(環中含 $-C(=O)-O-C(=O)-$)，包括(但不限於)：
馬來酸酐、琥珀酸酐與戊二酸酐；

環狀碳酸酯(環中含 $-O-C(=O)-O-$)，如：伸乙基碳酸酯與
1,2-伸丙基碳酸酯；

醯亞胺(環中含 $-C(=O)-NR-C(=O)-$)，包括(但不限於)：
琥珀醯亞胺、馬來醯亞胺、酞醯亞胺與戊二醯亞胺；

內酯(環狀酯，環中含 $-O-C(=O)-$)，包括(但不限於)：
 β -丙內酯、 γ -丁內酯、 δ -戊內酯(2-六氫吡啶酮)與 ϵ -己內
酯；

內醯胺(環狀醯胺，環中含 $-NR-C(=O)-$)，包括(但不限
於)： β -丙內醯胺、 γ -丁內醯胺(2-吡咯啶酮)、 δ -戊內醯胺
與 ϵ -己內醯胺；

環狀胺基甲酸酯(環中含 $-O-C(=O)-NR-$)，如：2-嘔唑啉
酮；

環狀脲(環中含 $-NR-C(=O)-NR-$)，如：2-咪唑啉酮與嘧
啶-2,4-二酮(例如：胸腺嘧啶、尿嘧啶)。

C_{5-20} 芳基：術語" C_{5-20} 芳基"用於本文中意指 C_{5-20} 芳香系
化合物之芳香環原子中脫除一個氫原子後所得單價部份基
團，該化合物具有一或多個環(例如：稠合環)，且具有5至
20個環原子，其中該(等)環中至少一個為芳香環。較佳
者，各環具有5至7個環原子。

環原子可均為碳原子，如："碳芳基"，此時該基團宜稱
為" C_{5-20} 碳芳基"。

不具有環雜原子之 C_{5-20} 芳基(亦即 C_{5-20} 碳芳基)實例包括(但不限於): 彼等衍生自苯(亦即苯基)(C_6)、萘(C_{10})、蒽(C_{14})、菲(C_{14})、蒽并萘(C_{18})與芘(C_{16})。

包含稠合環之芳基(其中一個不為芳香環)實例包括(但不限於): 彼等衍生自茛與芴之基團。

或者, 環原子可包括一或多個雜原子, 包括(但不限於): 氧、氮與硫, 如: "雜芳基"。此時, 該基團宜稱為" C_{5-20} 雜芳基", 其中" C_{5-20} "代表環原子, 不論碳原子或雜原子。較佳者, 各環具有5至7個環原子, 其中有0至4個為環雜原子。

C_{5-20} 雜芳基實例包括(但不限於): 衍生自下列之 C_5 雜芳基: 呋喃(氧雜環戊烯)、噻吩(硫雜環戊烯)、吡咯(唑)、咪唑(1,3-二唑)、吡唑(1,2-二唑)、三唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑與噁三唑; 與衍生自下列之 C_6 雜芳基: 異噁吡、吡啶(吡)、嗒吡(1,2-二吡)、嘧啶(1,3-二吡; 例如: 胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡吡(1,4-二吡)、三吡、四唑與噁二唑(呋咱)。

包含稠合環之 C_{5-20} 雜芳基實例包括(但不限於): 衍生自下列之 C_9 雜環基: 苯并呋喃、異苯并呋喃、吲哚、異吲哚、嘌呤(例如: 腺嘌呤, 鳥嘌呤)、苯并噻吩、苯并咪唑; 衍生自下列之 C_{10} 雜環基團: 喹啉、異喹啉、苯并二吡、吡啶并吡啶、喹噁啉; 衍生自下列之 C_{13} 雜環基團: 卟啉、二苯并噻吩、二苯并呋喃; 衍生自下列之 C_{14} 雜環基團: 吡啶、咕啉、苯酚氧硫雜環己二烯、吩吡、吩噁吡、

吩噻吡。

上述 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基，不論單獨或為另一取代基之一部份時，其本身可視需要經一或多個選自其本身及下文說明之其他取代基中之取代基取代。

鹵基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 與 $-I$ 。

羥基： $-OH$ 。

醚： $-OR$ ，其中 R 為醚取代基，例如： C_{1-7} 烷基(下文中亦稱為 C_{1-7} 烷氧基)、 C_{3-20} 雜環基(亦稱為 C_{3-20} 雜環氧基)或 C_{5-20} 芳基(亦稱為 C_{5-20} 芳氧基)，較佳為 C_{1-7} 烷基。

C_{1-7} 烷氧基： $-OR$ ，其中 R 為 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷氧基實例包括(但不限於)： $-OCH_3$ (甲氧基)、 $-OCH_2CH_3$ (乙氧基)與 $-OC(CH_3)_3$ (第三丁氧基)。

C_{1-2} 伸烷二氧基：術語" C_{1-2} 伸烷二氧基"用於本文中意指由具有1或2個碳原子之 C_{1-2} 烴二醇化合物中兩個不同醇基各脫除兩個氫原子所得之二價部份基團，亦即由 $CH_2(OH)_2$ 與 $HO-CH_2-CH_2-OH$ 形成 $-O-CH_2-O-$ 與 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 。此二價部份基團可為單原子或兩個相鄰原子之取代基。

氧代基(酮基， $-O-$)： $=O$ 。環狀化合物與/或具有氧代基($=O$)作為取代基之基團包括(但不限於)：碳環，如：環戊酮與環己酮；雜環，如：吡喃酮、吡咯啉酮、吡啶酮、吡啶啞酮、六氫吡啶酮、六氫吡啶二酮、六氫吡啶二酮與咪唑啉酮；環狀酸酐，包括(但不限於)：馬來酸酐與琥珀酸酐；環狀碳酸酯，如：伸丙基碳酸酯；鹽亞胺類，包括(但不限於)：琥珀鹽亞胺與馬來鹽亞胺；內酯(環狀酯，環

中含 $-O-C(=O)-$), 包括(但不限於): β -丙內酯、 γ -丁內酯、 δ -戊內酯與 ϵ -己內酯; 及內醯胺(環狀醯胺, 環中含 $-NH-C(=O)-$), 包括(但不限於): β -丙內醯胺、 γ -丁內醯胺(2-吡咯啉酮)、 δ -戊內醯胺與 ϵ -己內醯胺。

亞胺基(亞胺): $=NR$, 其中 R 為亞胺基取代基, 例如: 氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基或 C_{5-20} 芳基, 較佳為氫或 C_{1-7} 烷基。酯基實例包括(但不限於): $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=NEt$ 與 $=NPh$ 。

甲醯基(甲醛、羧基醯): $-C(=O)H$ 。

醯基(酮基): $-C(=O)R$, 其中 R 為醯基取代基, 例如: C_{1-7} 烷基(亦稱為 C_{1-7} 烷基醯基或 C_{1-7} 烷基醯基)、 C_{3-20} 雜環基(亦稱為 C_{3-20} 雜環基醯基)或 C_{5-20} 芳基亦稱為 C_{5-20} 芳基醯基), 較佳為 C_{1-7} 烷基。醯基實例包括(但不限於): $-C(=O)CH_3$ (乙醯基)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (丙醯基)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (丁醯基)與 $-C(=O)Ph$ (苯甲醯基、苯醯基)。

羧基(羧酸): $-COOH$ 。

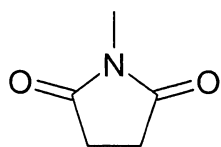
酯(羧酸酯、羧酸之酯、氧羰基): $-C(=O)OR$, 其中 R 為酯取代基, 例如: C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基, 或 C_{5-20} 芳基, 較佳為 C_{1-7} 烷基。酯基實例包括(但不限於): $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 與 $-C(=O)OPh$ 。

醯氧基(反酯): $-OC(=O)R$, 其中 R 為醯氧基取代基, 例如: C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基、 C_{5-20} 芳基, 較佳為 C_{1-7} 烷基。醯氧基實例包括(但不限於): $-OC(=O)CH_3$ (乙醯氧基)

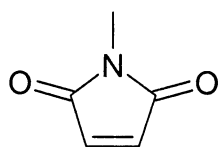
基)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 與 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

鹽胺基(胺基甲鹽基、胺甲鹽基、胺基羰基、羧鹽胺)： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 與 R^2 分別獨立為如上述胺基定義之胺基取代基。鹽胺基實例包括(但不限於)： $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ，及鹽胺基，其中 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成如下雜環結構，例如：六氫吡啶基羰基、嗎啉基羰基、硫代嗎啉基羰基與六氫吡嗪基羰基。

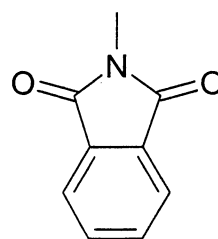
鹽基鹽胺基(鹽基胺基)： $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ ，其中 R^1 為鹽胺取代基，例如：氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為氫或 C_{1-7} 烷基，且 R^2 為鹽基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為氫或 C_{1-7} 烷基。鹽基鹽胺基實例包括(但不限於)： $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 與 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 R^1 與 R^2 可共同形成環結構，如，例如：琥珀鹽亞胺基、馬來鹽亞胺基與酞鹽亞胺基：



琥珀鹽亞胺基



馬來鹽亞胺基

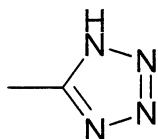


酞鹽亞胺基

硫鹽胺基(硫代胺甲鹽基)： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 與 R^2 分

別獨立為如胺基中定義之胺基取代基。醯胺基實例包括(但不限於)： $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 與 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

四唑基：具有4個氮原子與1個碳原子之5員芳香環環，



胺基： $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 與 R^2 分別獨立為胺基取代基，例如：氫、 C_{1-7} 烷基(亦稱為 C_{1-7} 烷基胺基或二- C_{1-7} 烷基胺基)、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為H或 C_{1-7} 烷基，或若為"環狀"胺基時， R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成具有4至8個環原子之雜環。胺基實例包括(但不限於)： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 與 $-\text{NHPh}$ 。環胺基實例包括(但不限於)：吡啶基、吡嗪基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基與硫嗎啉基。

亞胺基： $=\text{NR}$ ，其中R為亞胺基取代基，例如：氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為H或 C_{1-7} 烷基。

脒： $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$ ，其中各R為脒取代基，例如：氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為H或 C_{1-7} 烷基。脒基實例為 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 。

硝基： $-\text{NO}_2$ 。

亞硝基： $-\text{NO}$ 。

疊氮基： $-\text{N}_3$ 。

氰基(腈)： $-\text{CN}$ 。

異氰基： $-\text{NC}$ 。

氰醯基： $-\text{OCN}$ 。

異氰醯基： $-\text{NCO}$ 。

硫氰基(硫氰醯基)： $-\text{SCN}$ 。

異硫氰基(異硫氰醯基)： $-\text{NCS}$ 。

氫硫基(硫醇、巰基)： $-\text{SH}$ 。

硫醚基(硫化物)： $-\text{SR}$ ，其中R為硫醚取代基，例如： C_{1-7} 烷基(亦稱為 C_{1-7} 烷硫基)， C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷硫基包括(但不限於)： $-\text{SCH}_3$ 與 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

二硫醚： $-\text{SS-R}$ ，其中R為二硫醚取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基(本文中亦稱為 C_{1-7} 烷基二硫醚)。 C_{1-7} 烷基實例包括(但不限於)： $-\text{SSCH}_3$ 與 $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$ 。

磺(磺醯基)： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中R為磺取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。磺基實例包括(但不限於)： $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (甲基磺醯基、甲磺醯基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ (三氟甲磺醯基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$ (九氟甲磺醯基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ (三氟乙磺醯基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ (苯磺醯基)、4-甲基苯磺醯基(甲苯磺醯基)、4-溴苯磺醯基(溴苯磺醯基)與4-硝基苯基(硝基苯磺醯基)。

亞硫醯基(亞磺醯基，亞磺)： $-S(=O)R$ ，其中R為亞磺取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。亞硫醯基實例包括(但不限於)： $-S(=O)CH_3$ 與 $-S(=O)CH_2CH_3$ 。

磺醯氧基： $-OS(=O)_2R$ ，其中R為磺醯氧基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。磺醯氧基實例包括(但不限於)： $-OS(=O)_2CH_3$ 與 $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ 。

亞磺醯氧基： $-OS(=O)R$ ，其中R為亞磺醯氧基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。亞磺醯氧基實例包括(但不限於)： $-OS(=O)CH_3$ 與 $-OS(=O)CH_2CH_3$ 。

磺胺基： $-NR^1S(=O)_2OH$ ，其中 R^1 為如胺基定義之胺基取代基。磺胺基包括(但不限於)： $-NHS(=O)_2OH$ 與 $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ 。

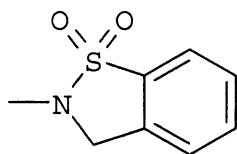
磺基胺基： $-NR^1S(=O)_2R$ ，其中 R^1 為如胺基定義之胺基取代基，且R為磺基胺基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。磺基胺基實例包括(但不限於)： $-NHS(=O)_2CH_3$ 與 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ 。

亞磺基胺基： $-NR^1S(=O)R$ ，其中 R^1 為如胺基定義之胺基取代基，R為亞磺基胺基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。亞磺基胺基實例包括(但不限於)： $-NHS(=O)CH_3$ 與 $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ 。

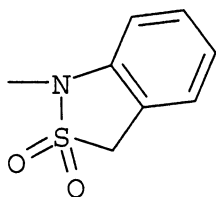
胺磺醯基： $-S(=O)NR^1R^2$ ，其中 R^1 與 R^2 分別獨立為如胺

基定義之胺基取代基。胺磺鹽基實例包括(但不限於)： $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 與 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPh}$ 。

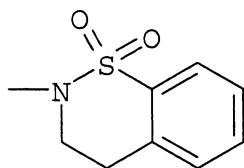
磺基胺基： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R^1 為如胺基定義之胺基取代基，且 R 為磺基胺基取代基，例如： C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 C_{1-7} 烷基。磺基胺基實例包括(但不限於)： $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 與 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。一組特別磺基胺基為彼等衍生自萘迫磺內鹽胺-此等基團中之 R^1 與 R 之一為 C_{5-20} 芳基，較佳為苯基， R^1 與 R 中另一個為連接 C_{5-20} 芳基之二價基，如：衍生自 C_{1-7} 烷基之二價基。此等基團實例包括(但不限於)：



2,3-二氫苯并[d]異噻唑-1,1-二氧化物-2-基



1,3-二氫苯并[c]異噻唑-2,2-二氧化物-1-基



3,4-二氫-2H-苯并[e][1,2]噻吡-1,1-二氧化物-2-基

亞胺基磷酸酯： $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ，其中 R^1 與 R^2 為亞胺基磷酸酯取代基，例如： $-\text{H}$ 、(可視需要經取代之) C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基或 C_{5-20} 芳基。亞胺基磷酸酯實例包括(但不限於)： $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 與 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

胺基磷酸酯： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ ，其中 R^1 與 R^2 為胺基磷酸酯取代基，例如： $-\text{H}$ 、(可視需要經取代之) C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 雜環基，或 C_{5-20} 芳基，較佳為 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} 烷基或 C_{5-20} 芳基。胺基磷酸酯實例包括(但不限於)： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 與 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 。

許多例子中，取代基本身可經取代。例如： C_{1-7} 烷氧基可經下列基團取代，例如： C_{1-7} 烷基(亦稱為 C_{1-7} 烷基- C_{1-7} 烷氧基)，例如：環己基甲氧基， C_{3-20} 雜環基(亦稱為 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷氧基)，例如：酞醯亞胺乙氧基，或 C_{5-20} 芳基(亦稱為 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷氧基)，例如：苯甲氧基。

包括之其他型式

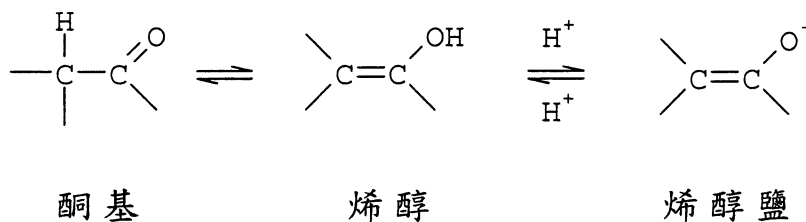
上文中包括此等取代基之習知離子性型、鹽型、溶合物與保護型。例如：羧酸($-\text{COOH}$)亦包括陰離子(羧酸根)型($-\text{COO}^-$)、其鹽或溶合物，及習知之保護型。同樣地，胺基包括保護型($-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$)、胺基之鹽或溶合物，例如：鹽酸鹽，及胺基之習知保護型。同樣地，羥基亦包括陰離子型($-\text{O}^-$)、其鹽或溶合物，及羥基之習知保護型。

異構物、鹽、溶合物、保護型與前藥

某些化合物可能呈一或多種特定之幾何、光學、對映異構性、非對映異構性、差向異構性、立體異構性、互變異構性、構型或變旋異構性型式，包括(但不限於)：順式-與反式型；E-與Z-型；c-、t-與r-型；內接-與外掛-型；R-、S-與不旋-型；D-與L-型；d-與l-型；(+)與(-)型；酮基-、烯醇-與烯醇鹽-型；同側-與反側-型；向斜-與背斜-型； α -與 β -型；軸向與水平向型；船型、椅型、扭曲型、套型與半椅型；與其組合，下文中統稱為"異構物"(或"異構型")。

應注意，除非下文中互變異構型有討論，否則本文所採用術語"異構物"特別排除結構(或組成)異構物(亦即原子間連接不同，而非僅原子空間位置相異之異構物)。例如：甲氧基- OCH_3 不會構成其結構異構物：羥甲基- CH_2OH 。同樣地，鄰氯苯基不會構成其結構異構物異構物：間氯苯基。然而，有一類包括結構性異構物之結構則屬於這類化合物(例如： C_{1-7} 烷基包括正丙基與異丙基；丁基包括正-、異-、第二-、與第三丁基；甲氧苯基包括鄰-、間-與對甲氧苯基)。

上述除外條件不涉及互變異構型，例如：酮基-、烯醇-與烯醇鹽-型，如，例如：下列成對之互變異構型：酮基/烯醇(如下示)、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺基醇、脛/脛，亞硝基/肱、硫酮/烯硫醇、N-亞硝基/羥基偶氮與硝基/酸-硝式。



應注意，術語"異構物"中明確包括具有一或多種同位素替代物之化合物。例如：H可呈任何同位素型，包括¹H、²H(D)與³H(T)；C可呈任何同位素型，包括¹²C、¹³C與¹⁴C；O可呈任何同位素型，包括¹⁶O與¹⁸O；等等。

除非另有說明，否則特定化合物包括所有此等異構型，包括其(完全或部份)消旋物與其他混合物。此等異構型之製法(例如：不對稱合成法)與分離法(例如：分段結晶法與層析法)係採用相關技藝已知或很容易採用本文所教示之方法，或已知方法，依已知方式進行。

除非另有說明，否則特定化合物亦包括其離子型、鹽、溶合物與保護型，例如：如下文所討論者。

可能適宜或需要製備、純化與/或操作活性化合物之相應鹽，例如：其醫藥上可接受之鹽。其醫藥上可接受之鹽實例說明於Berge等人1977，"醫藥上可接受之鹽類(Pharmaceutically Acceptable Salts)", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19。

例如：若化合物為陰離子性，或具有可呈陰離子之官能基(例如：-COOH可呈-COO⁻)時，則可與合適陽離子形成鹽。合適之無機陽離子實例包括(但不限於)：鹼金屬離子，如：Na⁺與K⁺，鹼土金屬陽離子，如：Ca²⁺與Mg²⁺，與其他陽離子，如：Al³⁺。合適有機陽離子實例包括(但不

限於)：銨離子(亦即 NH_4^+)與經取代之銨離子(例如： NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。有些合適之經取代之銨離子為彼等衍生自：乙胺、二乙胺、二環己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶、苯甲基胺、苯基苯甲基胺、膽鹼、甲基葡胺與三甲醇胺基甲烷，及胺基酸，如：離胺酸與精胺酸。常見之四級銨離子為 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

若化合物為陽離子性，或具有可呈陽離子之官能基時(例如： $-\text{NH}_2$ 可呈 $-\text{NH}_3^+$)，則可與合適陰離子形成鹽。合適無機陰離子實例包括(但不限於)：彼等衍生自下列無機酸者：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸與亞磷酸。合適有機陰離子實例包括(但不限於)：彼等衍生自下列有機酸者：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、棕櫚酸、乳酸、蘋果酸、雙羥荼酸、酒石酸、檸檬酸、葡糖酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、天冬胺酸、苯甲酸、肉桂酸、丙酮酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙烷二磺酸、草酸、泛酸、羥乙磺酸、戊酸、乳糖醛酸與葡糖酸。合適聚合性陰離子實例包括(但不限於)：彼等衍生自下列聚合酸者：單寧酸、羧甲基纖維素。

可能適宜或需要製備、純化與/或操作活性化合物之相應溶合物。術語"溶合物"用在本文中通常指溶質(例如：活性化合物、活性化合物之鹽)與溶劑形成之複合物。若溶

劑為水時，則溶合物稱為水合物，例如：單水合物、二水合物、三水合物，等等。

可能適宜或需要製備、純化與/或操作活性化合物之化學保護型。術語"化學保護型"用於本文中意指化合物中一或多個反應性官能基受保護，免於發生不需要之化學反應，亦即其係呈受保護或保護之基團形式(亦稱為受遮蔽或遮蔽基團或受封阻或封阻基團)。藉由保護反應性官能基，可進行涉及其他未受保護反應性官能基之反應，而不會影響受保護之基團；保護基可以脫除，通常在接續步驟中，在不會實質影響其餘分子下進行。參見例如：有機合成法之保護基(*Protective Groups in Organic Synthesis*)(T. Green與P. Wuts, Wiley, 1999)。

例如：羥基可呈醚(-OR)或酯(-OC(=O)R)保護，例如：呈第三丁基醚；苯甲基、二苯甲基(二苯基甲基)、或三苯甲基(三苯基甲基)醚；三甲基矽烷基或第三丁基二甲基矽烷基醚；或乙醯基酯(-OC(=O)CH₃，-OAc)。

例如：醛或酮基分別可呈縮醛或縮酮加以保護，其中羰基(>C=O)已與例如：一級醇反應，轉化成二醚(>C(OR)₂)。醛或酮基很容易使用大量過量水，於酸之存在下進行水解反應再生。

例如：胺基可加以保護，例如：呈醯胺或胺基甲酸酯，例如：呈甲基醯胺(-NHCO-CH₃)；苯甲基氧醯胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)；呈第三丁氧醯胺(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)；2-聯苯-2-丙氧醯胺

(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)，呈9-芴基甲氧基醯胺(-NH-Fmoc)，呈6-硝基戊基氧基醯胺(-NH-Nvoc)，呈2,2,2-三甲基矽烷基乙基氧基醯胺(-NH-Teoc)，呈2,2,2-三氯乙基氧基醯胺(-NH-Troc)，呈烯丙基氧基醯胺(-NH-Alloc)，呈2-(苯基磺基)乙基氧基醯胺(-NH-Psec)；或在合適例子中，呈N-氧化物(>NO•)。

例如：羧酸根可呈酯加以保護，例如：呈C₁₋₇烷基酯(例如：甲基酯；第三丁基酯)；C₁₋₇鹵烷基酯(例如：a C₁₋₇三鹵烷基酯)；三C₁₋₇烷基矽烷基-C₁₋₇烷基酯；或C₅₋₂₀芳基-C₁₋₇烷基酯(例如：苯甲基酯；硝基苯甲基酯)；或呈醯胺，例如：呈甲基醯胺。

例如：硫醇基可呈硫醚加以保護(-SR)，例如：呈苯甲基硫醚；乙醯胺基甲基醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

可能適宜或需要製備、純化與/或操作活性化合物之前藥型。術語"前藥"用於本文中意指當化合物代謝時(例如：於活體內)，會產生所需之活性化合物。典型地，前藥無活性，或其活性低於活性化合物，但可提供有利之操作、投藥或代謝性質。

例如：有些前藥為活性化合物之酯(例如：生理上可接受之對代謝不安定之酯)。代謝作用期間，可裂解酯基(-C(=O)OR)產生活性藥物。例如：若適當時，可在母化合物中任何其他反應性基團接受保護之前，先由母化合物中任何羧酸根(-C(=O)OH)進行酯化反應，形成此等酯類，若需要時，隨後脫除保護。此等可代謝之不安定酯類包括彼

等其中R為C₁₋₇烷基(例如：-Me、-Et)；C₁₋₇胺基烷基(例如：胺基乙基；2-(N,N-二乙基胺基)乙基；2-(4-嗎啉基)乙基)；與鹽氧基-C₁₋₇烷基(例如：鹽氧基甲基；鹽氧基乙基；例如：特戊鹽氧基甲基；乙鹽氧基甲基；1-乙鹽氧基乙基；1-(1-甲氧-1-甲基)乙基-羰基氧乙基；1-(苯甲鹽氧)乙基；異丙氧-羰基氧甲基；1-異丙氧-羰基氧乙基；環己基-羰基氧甲基；1-環己基-羰基氧乙基；環己基氧-羰基氧甲基；1-環己基氧-羰基氧乙基；(4-四氫吡喃基氧)羰基氧甲基；1-(4-四氫吡喃基氧)羰基氧乙基；(4-四氫吡喃基)羰基氧甲基；與1-(4-四氫吡喃基)羰基氧乙基)。

此外，有些前藥可經酵素處理，產生活性化合物，或化合物再進一步進行化學反應，產生活性化合物。例如：前藥可為糖衍生物或其他糖苷共軛物，或可為胺基酸酯衍生物。

其他較佳者

下列較佳者可能與本發明不同方面相異，可互相組合。

式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII與IX中，R¹與R²與其所附接之氮原子共同形成具有4至8個原子之雜環。其可形成如上述定義C₄₋₂₀雜環基之一部份(但至少含4個環原子)，其大多數包含至少一個氮環原子。較佳者，R¹與R²與其所附接之氮原子共同形成具有5、6或7個原子之雜環，更佳為6個環原子。

具有一個氮原子之單環包括吡啶、吡啶、吡咯啉(四氫吡咯)、吡咯啉(例如：3-吡咯啉、2,5-二氫吡咯)、2H-吡咯

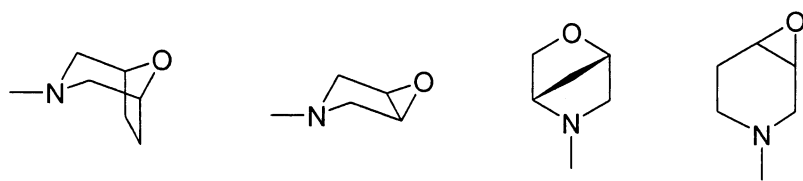
或3H-吡咯(異吡咯、異唑)、六氫吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶與吡呼；具有兩個氮原子者包括咪唑啉、吡唑啉(二唑啉)、咪唑啉、吡唑啉(二氫吡唑)與六氫吡啶；具有一個氮與一個氧者包括四氫呋唑、二氫呋唑、四氫異呋唑、二氫異呋唑、嗎啉、四氫呋啉、二氫呋啉與呋啉；具有一個氮與一個硫者包括噻唑啉、噻唑啉與硫嗎啉。

較佳環為彼等除了氮以外，尚包含一個雜原子者，特定言之較佳雜原子為氧與硫。較佳基團包括嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啉基。不另包含一雜原子之較佳基團包括吡咯啉基。

最佳基團為嗎啉基與硫嗎啉基。

如上述，此等雜環基團本身可經取代；較佳取代基為C₁₋₇烷基。當雜環基團為嗎啉基時，取代基為甲基或乙基較佳，更佳為甲基。單一甲基取代基位於2-位置最佳。

及上述單環基團，亦包括橋連或交聯。此等包含一氮與一氧原子之環實例為：



其分別稱為8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基與7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-3-基。

第一方面

較佳者， R^{N1} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基與酯基。

若 R^{N1} 為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，其較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基，更佳為可視需要經取代之 C_{1-2} 烷基。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、 C_{1-7} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)、醯基與醯胺基。

若 R^{N1} 為可視需要經取代之 C_{5-7} 芳基時，其較佳為可視需要經取代之碳芳基或雜芳基(含1或2個氮環原子)，更佳為可視需要經取代之苯基、吡啶基或嘧啶基。亦較佳為 C_{5-7} 芳基係未經取代。

若 R^{N1} 為醯基時，則醯基取代基較佳為 C_{1-7} 烷基(更佳為 C_{1-4} 烷基，例如：甲基)或 C_{5-7} 芳基(更佳為 C_{5-6} 芳基，例如：呋喃基、硫苯基、苯基、吡啶基)。

若 R^{N1} 為酯基時，酯取代基較佳為 C_{1-7} 烷基(更佳為 C_{1-4} 烷基，例如：甲基、第三丁基)。

特別佳 R^{N1} 基團包括(但不限於)：2-氟苯基與呋喃-2-基。

第二方面

R^{C1} 如式IIa較佳。

若 R^{C1} 為 $-NR^3R^4$ 時，則 R^3 與 R^4 較佳為選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，更佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。 R^3 與 R^4 中之一或二者為氫最佳。

R^{C2} 較佳為選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基與酯

基，更佳為選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基與可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基。

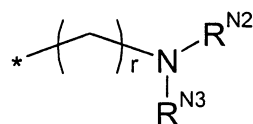
若 R^{C2} 為酯基時，則酯取代基較佳為 C_{1-7} 烷基(更佳為 C_{1-4} 烷基，例如：甲基)。

若 R^{C2} 為可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基時，其較佳為可視需要經取代之 C_{5-7} 雜環基，更佳為包含至少一個氮環原子(例如：4-六氫吡啶基)。

若 R^{C2} 為可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基時，則較佳為可視需要經取代之 C_{5-6} 芳基。更佳者，其係選自：可視需要經取代之苯基或包含1或2個選自：氮、氧與硫中雜原子之 C_{5-6} 雜芳基(例如：吡啶基、噻唑基、呋喃基、硫苯基、異噁唑基、1,2-二唑基)。

若 R^{C2} 為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，其較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基)。較佳之可視需要選用之取代基包括(但不限於)：胺基、硫醚、酯、 C_{5-20} 芳基、 C_{3-20} 雜環基、鹽氧基、醚與烷氧基。

一項具體實施例中， R^{C2} 如式IIb：



其中 r 為1至3(更佳為1或2)；及

R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷

基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

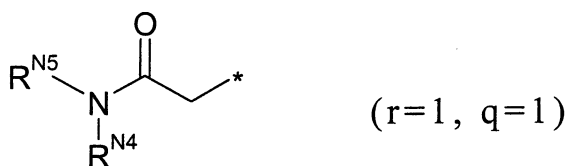
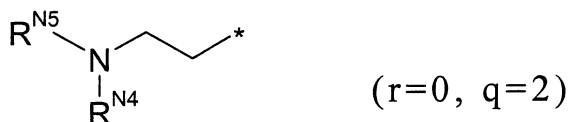
更佳為 R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

若 R^{N2} 與 R^{N3} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，則另一個為H較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、 NH_2 、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

若 R^{N2} 與 R^{N3} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環時，此環較佳為具有6或7個環原子，其更佳為選自：六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。當雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基或鹽胺基取代。此等可能之取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基(例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與鹽基更佳。

第三方面

R^{C3} 可如下式

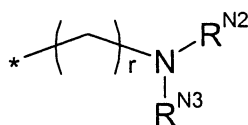


r=0 較佳。

更佳為 $\text{R}^{\text{N}4}$ 與 $\text{R}^{\text{N}5}$ 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有 4 至 8 個環原子之雜環。

若 $\text{R}^{\text{N}4}$ 與 $\text{R}^{\text{N}5}$ 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，則另一個為 H 較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、胺基、氰基、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

一項具體實施例中， $\text{R}^{\text{N}4}$ 與 $\text{R}^{\text{N}5}$ 中之一如式 IIb：



其如上述定義。

若 R^{N4} 與 R^{N5} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環時，此環較佳為具有6或7個環原子，更佳為選自：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。當雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基或鹽胺基取代。此等可能之取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與鹽基更佳。

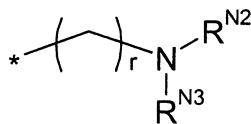
第四方面

R^{N7} 與 R^{N8} 較佳為分別獨立選自氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基與可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

更佳為 R^{N7} 與 R^{N8} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

若 R^{N7} 與 R^{N8} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，另一個為H較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、鹵基、胺基、 C_{4-7} 環烷基、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

一項具體實施例中， R^{N7} 與 R^{N8} 中之一如式 IIb：



其如上述定義。

若 R^{N7} 與 R^{N8} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環時，此環較佳為具有5至7個環原子，更佳為選自：吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。若雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基或醯胺基取代。此等可能取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基(例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與醯基更佳。若雜環不另包含其他氮環原子時，該環可再經一或多個取代基取代，例如(但不限於)： C_{1-7} 烷基、醯胺基、羥基與酯。

第五方面

R^{N9} 較佳為選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基；但其限制條件為 R^{N9} 不為未經取代之甲基。

若 R^{N9} 為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，其較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基，更佳為可視需要經取代之 C_{1-2} 烷基。該可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、 C_{1-7} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)、醯基與醯胺基。

若 R^{N9} 為可視需要經取代之 C_{5-7} 芳基時，其較佳為可視需

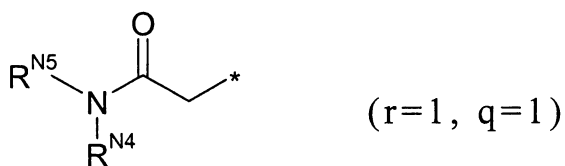
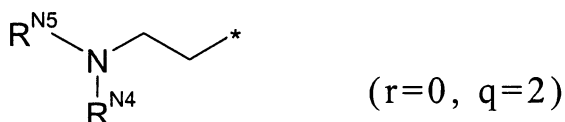
要經取代之碳芳基或雜芳基(含1或2個氮環原子)，更佳為可視需要經取代之苯基、吡啶基或嘧啶基。亦較佳為C₅₋₇芳基係未經取代。

若R^{N9}為鹽基時，則鹽基取代基較佳為C₁₋₇烷基(更佳為C₁₋₄烷基，例如：甲基)或C₅₋₇芳基(更佳為C₅₋₆芳基，例如：呋喃基、硫苯基、苯基、吡啶基)。

特別佳R^{N9}基團包括(但不限於)：4-氟苯基、乙基與2-(2'-羥基-乙氧基)-乙基。

第六方面

R^{C4}可如下式



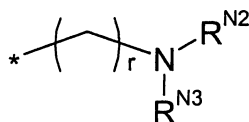
r=0較佳。

更佳為R^{N4}與R^{N5}分別獨立選自：氫、可視需要經取代之C₁₋₇烷基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

若R^{N4}與R^{N5}中之一為可視需要經取代之C₁₋₇烷基時，另

一個為H較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、鹵基、 C_{1-7} 烷氧基(例如：甲氧基)、硫醇、 C_{1-7} 硫醚(例如：-SMe)、胺基、酯(較佳為 C_{1-7} 烷基酯，例如：-C(=O)OMe)、氰基、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

一項具體實施例中， R^{N4} 與 R^{N5} 中之一如式IIb：



其如上述定義。

若 R^{N4} 與 R^{N5} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環時，此環較佳為具有6或7個環原子，更佳為選自：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。若雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基或醯胺基取代。此等可能取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基(例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與醯基更佳。

第七方面

較佳為 R^{N10} 與 R^{N11} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代

之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

若 R^{N10} 與 R^{N11} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，另一個為H較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、鹵基、氰基、 NH_2 、 C_{1-7} 烷氧基(例如：甲氧基)、 C_{1-7} 硫醚(例如： $-SMe$)、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

若 R^{N10} 與 R^{N11} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環時，此環較佳為具有6或7個環原子，更佳為選自：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶、嗎啉基與硫嗎啉基。此等基團可視需要經取代。例如：經可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或醯胺基取代。若雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基或醯胺基取代。此等可能取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基(例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與醯基更佳。

第八方面

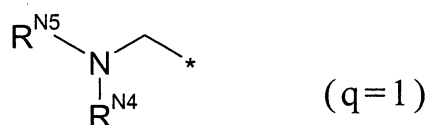
較佳為 R^{N12} 與 R^{N13} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

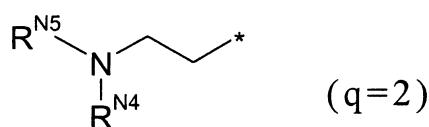
若 R^{N12} 與 R^{N13} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，另一個為 H 較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、鹵基、氰基、 NH_2 、 C_{1-7} 烷氧基(例如：甲氧基)、 C_{1-7} 硫醚(例如： $-SMe$)、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

若 R^{N12} 與 R^{N13} 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有 4 至 8 個環原子之雜環時，此環較佳為具有 6 或 7 個環原子，更佳為選自：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶、嗎啉基與硫嗎啉基。此等基團可視需要經取代，例如：經可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或鹽胺基取代。若雜環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶時，其他氮環原子可經例如：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基或鹽胺基取代。此等可能取代基中，以可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基(例如：甲基)、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基(例如：苯基)與鹽基更佳。

第九方面

R^{C5} 可如下式





q=2 較佳。

更佳為 $\text{R}^{\text{N}4}$ 與 $\text{R}^{\text{N}5}$ 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基。

若 $\text{R}^{\text{N}4}$ 與 $\text{R}^{\text{N}5}$ 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基時，另一個為 H 較佳。可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基較佳為可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基)。可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、胺基、氰基、 C_{3-20} 雜環基(更佳為 C_{5-7} 雜環基)與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

頭字語

為了方便，許多化學部份基團採用下列習知縮寫代表，包括(但不限於)：甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(nPr)、異丙基(iPr)、正丁基(nBu)、第三丁基(tBu)、正己基(nHex)、環己基(cHex)、苯基(Ph)、聯苯(biPh)、苯甲基(Bn)、萘基(naph)、甲氧基(MeO)、乙氧基(EtO)、苯甲醯基(Bz)、乙醯基(Ac)、1,3-雙(二苯基磷醯基)丙烷(dppf)。

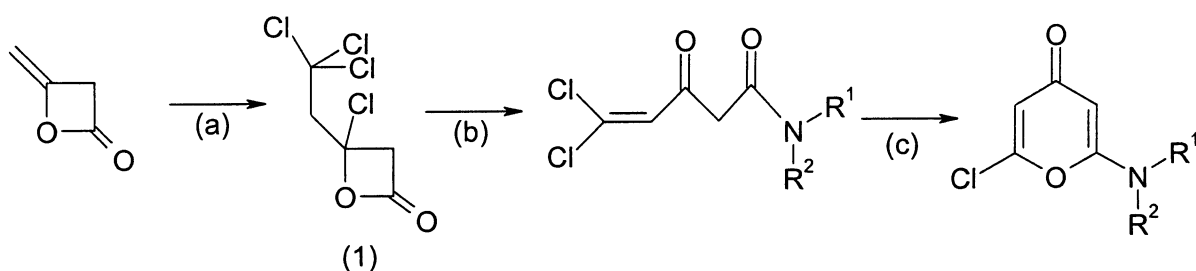
為了方便，許多化學化合物採用下列習知縮寫代表，包括(但不限於)：甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、異丙醇(i-PrOH)、甲基乙基酮(MEK)、醚或乙醚(Et_2O)、乙酸(AcOH)、二氯甲烷(DCM)、三氟乙酸(TFA)、二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃(THF)與二甲亞砜(DMSO)。

合成途徑

本發明化合物之合成法可由2-氯-6-氨基-吡喃-4-酮與適當芳基二羥硼酸或芳基二羥硼酸酯，採用鈰催化之偶合反應進行偶合，例如：鈴木偶合法(Suzuki coupling)。

2-氯-6-氨基-吡喃-4-酮之合成法

其合成法如下列途徑：



步驟(a)中，利用游離基加成法，在雙烯酮之碳-碳雙鍵中添加CCl₄，產生4-氯-4(2,2,2,-三氯-乙基)-氧雜環丁烷-2-酮(1)。合適引發劑包括過氧化物，如：BCHPO((雙-4-第三丁基環己基)過氧基二碳酸酯)。

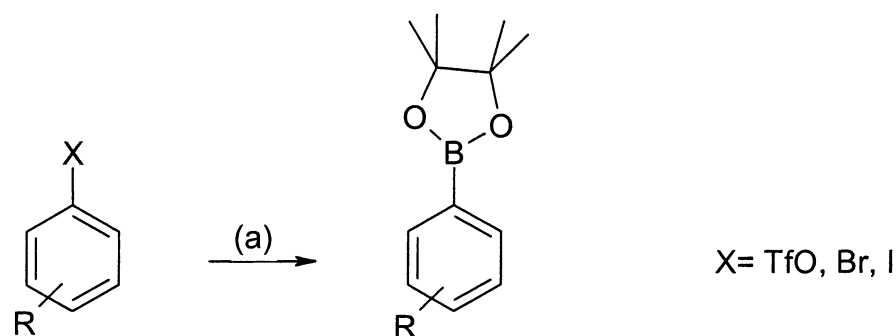
步驟(b)中，由胺R¹R²NH在羰基中心進行親核性反應，打開內酯環。所產生之氧陰離子即可置換α-碳上之氯原子，產生β-酮基-醯胺中間物。進一步脫除HCl，最後產生5,5-二氯-1-胺基-戊-4-烯-1,3-二酮。適合此步驟之條件包括無機鹼，如：碳酸氫鈉與溶劑，如：無水二氯甲烷。

步驟(c)中，由醯胺部份基團之氧置換其中一個5-氯基，使環封合，形成吡喃-4-酮環，該反應係採用路易士酸，如：過氯酸催化。

芳基二羥硼酸與芳基二羥硼酸酯

適當芳基二羥硼酸與芳基二羥硼酸酯之合成法可採用下列實例所述途徑之一進行。一般合成法步驟如下。

芳基二羥硼酸酯之合成法



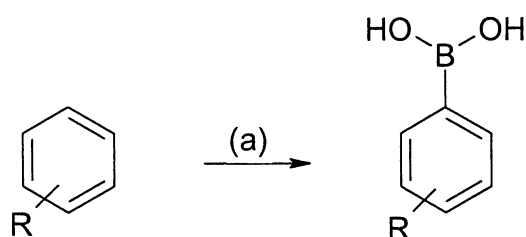
(a): PdCl_2dppf , 四甲基乙二醇二硼烷, KOAc

其中R為其餘基團。

芳基二羥硼酸酯之形成法為由適當芳基三氟甲磺酸酯或芳基鹵化物與四(烷氧基)二硼，例如：四甲基乙二醇二硼進行Pd(0)-催化之交叉偶合反應。合適條件包括使用觸媒，如： PdCl_2dppf 、額外配位體(如： dppf)、作為鹼之乙酸鉀，於溶劑，如：二噁烷、DMF或DMSO中進行。

此方法之實例可參見T Ishiyama等人 *Tet. Lett.*, vol. 38, no. 19, 3447-3450, 1997與A Giroux等人 *Tet. Lett.*, vol. 38, no. 22, 3841-3844, 1997。

芳基二羥硼酸之合成法



(a): $t\text{-BuLi}$, $(\text{EtO})_3\text{B}$

其中 R 為其餘基團

二羥硼酸之形成法可經由芳香環與第三丁基鋰進行鋰化反應後，所形成之陰離子再與烷基硼酸酯反應，如：三乙基硼酸酯，產生所需芳基二羥硼酸。

鈀催化之偶合法

芳基二羥硼酸或芳基二羥硼酸酯形成 2-氯-6-胺基-吡喃-4-酮之偶合法可採用一般條件進行，例如：鈀觸媒 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) 與鹼 (Na_2CO_3 、 $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ 、 tIOH 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 K_3PO_4)。

本發明化合物之用法

本發明提供一種活性化合物，明確言之，活性 2-芳基-6-胺基-吡喃-4-酮。

術語"活性"用於本文中意指化合物可抑制 ATM 活性，明確言之，包括本身具有活性之化合物(藥物)及此等化合物之前藥，該前藥本身之活性低或沒有活性。

下文實例中說明一種用於分析特定化合物之 ATM 抑制性之方法。

本發明進一步提供一種於細胞中抑制 ATM 之方法，其包括由該細胞與有效量活性化合物(較佳為其醫藥上可接受之組合物型式)接觸。此等方法可於活體外或活體內操作。

例如：可取細胞樣本(例如：來自腫瘤)於活體外生長，使活性化合物與該細胞併用具有已知治癒效果之藥劑接

觸，並觀察到該化合物加強彼等細胞治癒力之效果。

本發明進一步提供一種可抑制ATM活性之活性化合物，及抑制ATM活性之方法，其包括由細胞與有效量活性化合物，於活體外或於活體內接觸。

本發明進一步提供一種可用於治療人或動物體之方法中之活性化合物。此等方法包括對此等個體投與醫療有效量之活性化合物，以其醫藥上可接受之組合物型式較佳。

術語"治療"用於本文中意指治療病症，一般指處理與醫療，不論人類或動物均可(例如：獸醫學應用)，其中可達成某些所需醫療效果，例如：抑制病症發展，包括降低發展速度、遏止發展速度、減輕病症與治癒病症。亦包括預防性處理(亦即預防)。

術語"醫療有效量"用於本文中意指活性化合物，或包含活性化合物之物質、組合物或劑型之用量可有效產生某些所需醫療效果，同時具有合理之效益/危險比例。

術語"輔藥"用於本文中係有關以活性化合物併用已知醫療劑之用法。此等方式包括以細胞毒性藥物療程與/或離子化放射線用於治療不同癌症型態。特定言之，已知活性化合物可加強許多癌症化療處理之作用，包括(但不限於)：拓撲異構酶類毒藥與任何可誘發DNA雙股斷片之化療劑均可用於治療癌症。可與本發明化合物組合使用之本發明拓撲異構酶I抑制劑包括喜樹鹼化合物，例如：特普康(topotecan)(Hycamtin)、抑特康(irinotecan)(CPT11-Camptosar)、洛特康(rubitecan)與抑賽康(exatecan)。可與

本發明化合物組合使用之本發明雙重拓撲異構酶I與II抑制劑包括 benzophenainse、XR 11576/MLN 576與苯并吡啶并吡啶。可與本發明化合物組合使用之拓撲異構酶II抑制劑包括嵌插劑與DNA結合劑阿黴素(Doxorubicin)、道諾黴素(Danorubicin)與其他紅黴素、吡啶類(Amsacrine, m-AMSA)、強效米特松(plus Mitoxantrone)與AQ4。作為拓撲異構酶II抑制劑之非嵌插劑包括抑普賽(Etoposide)與丹普賽(Teniposide)(表鬼臼素)。

本發明者過去曾發現結構類似本發明之ATM抑制性化合物可在單步驟之以細胞為主之整合分析法中有效壓抑反轉錄病毒媒體轉導作用劑(稱為LUCIA)，且於低於微莫耳濃度下，在4天複製分析法中抑制HIV-1感染。此外，與Daniel等人所得ATM對反轉錄病毒整合作用之影響僅出現在缺乏DNA-PK之背景之結果相反，此效果可在功能性DNA-PK活性之存在下進行。

線性反轉錄病毒DNA與宿主細胞染色體DNA之初期線性連接係由病毒整合酶(IN)催化，結果在宿主細胞DNA中附接位置產生短交錯DNA股斷片(Brown, P.O.(1990)"反轉錄病毒DNA之整合作用(Integration of retroviral DNA)". *Curr Top Microbiol Immunol*, 157, 19-48)。此等有缺口之DNA中間物可被宿主細胞之DNA損傷位置感應到，被ATM途徑修復，以完成整合過程及進行生產性感染。本發明化合物可預防有缺口之DNA中間物經由ATM途徑修復，因此可阻止反轉錄病毒DNA完全整合成宿主基因組。

如上述，本發明提供一種以如第一至第九方面中任一項所定義之化合物於治療反轉錄病毒感染上之用途，及以此等化合物於製造醫藥，供治療反轉錄病毒感染上之用途。

本發明亦提供一種治療反轉錄病毒感染之方法，其包括對有需要之個體投與如第一至第九方面中任一項所定義之本發明化合物。

可如上述治療之反轉錄病毒所媒介疾病包括HIV感染與後天免疫缺乏徵候群(AIDS)與人類T-細胞白血病病毒(HTLV)感染與其相關疾病成人T-細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)與熱帶痙攣性輕截癱/HTLV-1相關骨髓病(TSP/HAM)。

本發明化合物可用於與其他反轉錄病毒療法組合，以壓抑病毒複製，例如：用於‘高活性抗-反轉錄病毒療法’或HAART處理法。

本發明提供一種醫藥組合物，其包含如上述化合物與一或多種其他抗-反轉錄病毒劑。

本發明亦提供一種組合物，其包含如第一至第九方面中任一項所定義之本發明化合物與一或多種供治療反轉錄病毒感染之其他抗-反轉錄病毒劑，及以此等組合物於製造醫藥，供治療反轉錄病毒感染上之用途。

可抑制反轉錄病毒複製之合適抗-反轉錄病毒劑為例如：反轉錄病毒蛋白酶抑制劑(PI)，如：希克菲(Sequinavir)、茆得菲(Indinavir)、利特菲(Ritonavir)與尼弗菲(Nelfinavir)，核苷反轉錄病毒反轉錄酶抑制劑，如：

3'-疊氮基-3'去氧胸苷(AZT；去弗啉(Zidovudine))、2',3'-二去氧胞嘧啶(ddC；賽克本(Zalcitabine))、2',3'-二去氧肌苷(ddI；達丹辛(Didanosine))與3TC；(拉弗啉(Lamivudine))與非核苷反轉錄病毒反轉錄酶抑制劑，如：尼菲平(Nevirapine)、迪菲啉(Delavirdine)與抑發靈(Efavirenz)。

投藥法

活性化合物或包含活性化合物之醫藥組合物可依任何合宜投藥途徑投給個體，不論全身/周邊投藥或投藥至需位置，包括(但不限於)：經口(例如：食入)；局部(包括，例如：穿皮式、經鼻內、眼內、頰內與舌下)；經肺部(例如：吸入或吹入療法，其係使用例如：氣霧器，例如：經由口或鼻投藥)；經直腸；陰道；非經腸式，例如：注射，包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、動脈內、心臟內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眼框內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蜘蛛膜下與胸骨內；植入儲積器，例如：皮下或肌內。

該個體可為真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、嚙齒類(例如：天竺鼠、倉鼠、大老鼠、小白鼠)、鼠科(例如：小白鼠)、犬科(例如：狗)、貓科(例如：貓)、馬科(例如：馬)、靈長類、猿類(例如：猴子或人猿)、猴類(例如：小猿、狒狒)、人猿類(例如：大猩猩、黑猩猩、猩猩(orang-utan)、長臂猿)或人類。

調配物

雖然活性化合物可以單獨投藥，但最好呈醫藥組合物投藥(例如：調配物)，其包含至少一種如上述定義活性化合物，與一或多種醫藥上可接受之載劑、輔藥、賦形劑、稀釋劑、填料、緩衝劑、安定劑、防腐劑、潤滑劑或習此相關技藝之人士習知之其他材料與可視需要選用之其他醫療劑或預防劑。

因此，本發明進一步提供一種如上述定義之醫藥組合物，與製造醫藥組合物之方法，其包括混合至少一種如上述定義之活性化合物，與一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑、緩衝劑、輔劑、安定劑或如上述之其他材料。

術語"醫藥上可接受"用於本文中意指在完整之醫學判斷下適用於與個體(例如：人類)接觸，不會有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，同時具有合理效益/危險比例之化合物、材料、組合物與/或劑型。各載劑、賦形劑，等等必須亦在與調配物中其他成分之相容性上係"可接受者"。

合適載劑、賦形劑，等等可參見標準醫藥教科書，例如：雷氏醫藥學(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第18版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990。

該調配物宜呈單位劑型，且可依藥學技藝上習知之任何方法製備。此等方法包括由活性化合物與構成一或多種附屬成分之載劑組合。通常，製備調配物時，由活性化合物與液體載劑或細碎固體載劑或兩者均勻密切混合，然後若需要時，使產物成型。

調配物可呈液體、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、糖漿、錠劑、口含錠、粒劑、粉劑、膠囊、扁囊片、丸劑、安瓶、栓劑、子宮托、油膏、凝膠、糊劑、乳霜、噴液、噴霧、泡沫劑、洗液、油類、大丸劑、舔劑或氣霧劑。

適合口服(例如：食入)之調配物可呈分離單位，如：分別包含預定量活性化合物之膠囊、扁囊片或錠劑；呈粉劑或粒劑；呈含於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或呈含油水性液體乳液或含水油性液體乳液；呈大丸劑；呈舔劑；或呈糊劑。

錠劑可依習知方法製備，例如：壓縮或模製，可視需要使用一或多種附屬成分。壓縮錠劑製法可由呈自由流動形式(如：粉末或顆粒)之活性化合物於合適機器中壓縮，可視需要混合一或多種結合劑(例如：吡咯啉酮、明膠、金合歡膠、山梨糖醇、黃耆膠、羥丙基甲基纖維素)；填料或稀釋劑(例如：乳糖、微晶纖維素、磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如：硬脂酸鎂、滑石、矽石)；崩解劑(例如：澱粉乙醇酸鈉、交聯吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素鈉)；界面活性劑或勻散劑或濕化劑(例如：月桂基硫酸酯鈉)；與防腐劑(例如：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、山梨酸)。模製錠劑製法可由粉狀化合物使用惰性液體稀釋劑濕化後形成之混合物於合適機器中模塑製成。錠劑可視需要包覆包衣或畫線，且可調配成緩釋或控制釋放活性化合物，其係利用例如：不同比例之羥丙基甲基纖維素，提供所需釋放圖形。錠劑可視需要包覆腸溶性包衣，以於部份

腸道中，而不在胃中釋放。

適合局部投藥之調配物(例如：穿皮式、經鼻內、眼內、頰內與舌下)可調配成油膏、乳霜、懸浮液、洗液、粉劑、溶液、糊劑、凝膠、噴液、氣霧劑或油類。或者，調配物可包括貼布或敷料，如：浸泡過活性化合物與可視需要選用之一或多種賦形劑或稀釋劑之繃帶或石膏膠帶。

適合於口中局部投藥之調配物包括口含錠，其中活性化合物含在調味物(通常使用蔗糖與金合歡膠或黃耆膠)中；糖錠，其中活性化合物含在惰性基質，如：明膠與甘油，或蔗糖與金合歡膠中；與漱口水，其中活性化合物含在合適液體載劑中。

適合眼睛局部投藥之調配物亦包括眼藥水，其中活性化合物溶解或懸浮於合適載劑中，尤指活性化合物之水性溶劑。

適合經鼻投藥之調配物中之載劑為固體，包括粒子大小為例如：約20至約500微米範圍內之粗粉末，其係以鼻吸方式投藥，亦即將容器靠近鼻部，經鼻道迅速吸入容器中粉末。若載劑為液體時，投藥用之合適調配物為例如：鼻噴液、鼻滴劑，或利用包含活性化合物之水性或油性溶液之霧化器產生之氣霧劑投藥。

適合吸入投藥之調配物包括彼等使用合適推進劑，如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體之加壓罐所產生之氣霧噴液。

適合經皮膚局部投藥之調配物包括油膏、乳霜與乳液、

當調配成油膏時，活性化合物可視需要使用鏈烷烴或與水相容之油膏基質。或者，活性化合物可使用含油水性乳霜基質，調配成乳霜。若需要時，乳霜基質之水相可包括例如：至少約30% w/w多元醇，亦即具有2或多個羥基之醇，如：丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油與聚乙二醇，與其混合物。局部用調配物需包括可加強皮膚或其他患部吸收或滲透活性化合物之化合物。此等皮膚滲透加強劑實例包括二甲亞砷與相關類似物。

當調配成局部用乳液時，油相中可視需要僅包含一種乳化劑(或稱為emulgent)，或其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪與油二者之混合物。較佳者，在親水性乳化劑中同時包含作為安定劑之親脂性乳化劑。亦較佳為同時包括油與脂肪。含或不含安定劑(群)之乳化劑(群)共同形成所謂之乳化蠟，蠟可與油及/或脂肪共同形成所謂之乳化油膏基質，其形成乳霜調配物之油性勻散相。

合適乳化劑與乳液安定劑包括Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂基醇、肉豆蔻基醇、甘油基單硬脂酸酯與月桂基硫酸酯鈉。調配物中合適油類或脂肪之選擇依所要達成之美容性質而定，因為活性化合物在醫藥用乳液調配物中常用之大多數油類中之溶解度可能極低。因此，乳霜最好應為不油膩、不染色且可洗淨之產品，其堅實度應適當，以避免自管子或其他容器中滲漏。可使用直鏈或分支鏈一元或二元烷基酯，如：二-異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟基酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕

櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己基酯或已知為Crodamol CAP分支鏈酯之混合物，以後三者為較佳酯類。依所需性質，其可單獨使用或組合使用。

或者，可使用高熔點脂質，如：白色軟性石蠟與/或液體石蠟或其他礦物油。

適合直腸投藥之調配物可使用合適基質(其包含例如：可可奶油或水楊酸酯)形成栓劑。

適合陰道投藥之調配物可呈子宮托、棉條、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫劑或噴液調配物，其中除了活性化合物外，適當時亦包含相關技藝已知之載劑。

適合非經腸式投藥之調配物(例如：注射，包括經皮膚、皮下、肌內、靜脈內與皮內)包括水性與非水性等張性、無熱原、無菌注射溶液，其中可包含抗氧化劑、緩衝劑、防腐劑、安定劑、制菌劑與可提供調配物呈現與計畫接受者之血液呈等張性之溶質；及水性與非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑與增稠劑，與微脂粒或其他設計用於使化合物針對血液成分或一或多種器官之微粒系統。適用於此等調配物之合適等張性媒劑包括氯化鈉注射液、林格氏溶液(Ringer's Solution)或乳酸化林格氏注射液。典型地，溶液中之活性化合物濃度為約1 ng/ml至約10 µg/ml，例如：約10 ng/ml至約1 µg/ml。調配物可呈單位劑量或多劑量密封容器，例如：安瓶與小瓶，且可保存在冷凍乾燥條件下，臨用前僅需添加無菌液體載劑，例如：注射用水。速成之注射溶液與懸浮液可由無菌粉末、粒劑與錠劑

製備。調配物可呈微脂粒或其他設計用於使化合物針對血液成分或一或多種器官之微粒系統型式。

劑量

咸了解，活性化合物與包含活性化合物之組合物之適當劑量會隨患者而異。最佳劑量之決定法通常涉及本發明治療法之醫療效益程度與任何危險或不良副作用之間之平衡。所選用劑量將依多種因素而定，包括(但不限於)：特定化合物之活性、化合物之投藥途徑、投藥時間、排泄速率、治療時間期、併用之其他藥物、化合物與/或材料，以及患者之年齡、性別、體重、條件、一般健康情形與過去之病史。化合物之投藥量與投藥途徑最終將依醫師之判斷，但該劑量通常在作用位置上達到之局部濃度應可達成所需效果，不會引起實質上有害或不良副作用。

於活體內之投藥法可在處理過程中採用單劑量、連續式或間歇式(例如：依適當間隔分成小劑量)。決定最有效投藥方式與劑量之方法係習此相關技藝之人士已知，且將隨療法所使用調配物、療法目的、所處理目標細胞及所處理個體而異。可依進行治療之醫師所選用之劑量與型態進行單次或多次投藥法。

通常，活性化合物之合適劑量在每公斤個體體重每天使用約100微克至約250毫克之範圍內。若活性化合物為鹽、酯、前藥，等等時，投藥量將以母化合物為基準計，因此所使用之實際劑量將依比例提高。

【實施方式】

實例

下列實例僅供說明本發明，並無意使本發明之範圍限制在本說明文中。

A)化學實例

一般實驗方法

薄層層析法係採用塗覆Merck矽膠60 F₂₅₄之玻璃板上進行。分析板利用UV燈(254 nm)目視觀察。用於急驟層析法之矽膠60(粒子大小40-63 μ)係由E.M.Merck供應。¹H NMR光譜係於300 MHz下，在Bruker DPX-300儀器上記錄。化學遷移係以四甲基矽烷為參考物。

樣本集合庫之純化法與鑑定法

樣本係於Gilson LC單元上純化。移動相A-0.1% TFA水溶液，移動相B-乙腈，流速6毫升/分鐘，梯度-典型地始自90% A/10% B，進行一分鐘，15分鐘後上升至97% B，保持2分鐘後，再回到初始條件。管柱：Jones層析法Genesis 4 μ C18 管柱，10 mm x 250 mm。所得波峰係依據254 nm下之UV檢測。

質譜係於Finnegan LCQ儀器上，以陽離子模式記錄。

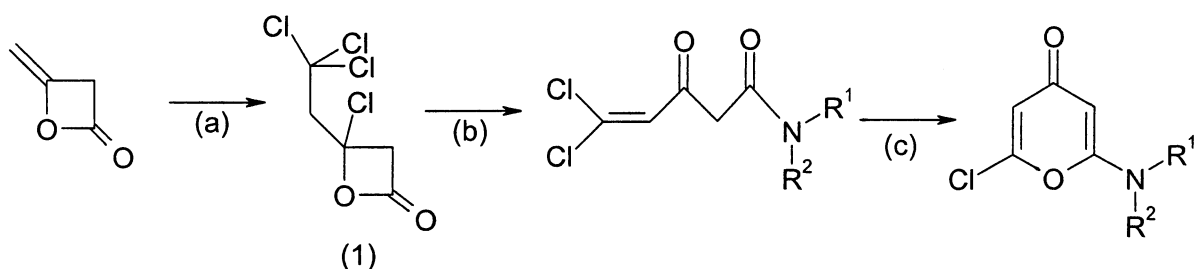
移動相A-0.1%甲酸水溶液，移動相B-乙腈，流速2毫升/分鐘，梯度-始自95% A/5% B，進行一分鐘，5分鐘後上升至98% B，保持3分鐘後，再回到初始條件。管柱-Phenomenex 5 μ Luna C18管柱，4.6 mm x 50 mm，於254 nm下進行UV檢測，PDA檢測掃描範圍210 至600 nm。

其他化合物之質譜

非集合庫化合物與其中成員之質譜係於Micromass ZQ儀器上(單一四極，以電噴灑離子化模式操作)，採用Waters 600 HPLC Pump與2700自動取樣器記錄。

移動相A：0.1%甲酸之水溶液，移動相B：0.1%甲酸之乙腈溶液，流速：2.0毫升/分鐘，梯度：在3分鐘內由5%B至95%B，保持3分鐘。管柱：不定，但一定為C18 50 mm x 4.6 mm(目前使用Genesis C18 4 μ . Jones Chromatography)。PDA檢測：Waters 996，掃描範圍210-400 nm。

2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮之合成法(3)



4-氯-4-(2,2,2-三氯-乙基)-氧雜環丁烷-2-酮(1)

以120分鐘時間滴加含BCHPO(雙-4-第三丁基環己基)過氧二碳酸酯(11.8克)與雙烯酮(83.5毫升)之CCl₄(300毫升)溶液至CCl₄之回流溶液中，再攪拌1小時。所得淺黃色溶液冷卻，與DCM共沸。所得殘質與己烷(3x150毫升)攪拌10分鐘，經寅氏鹽墊傾析液相。過濾之液相合併，真空濃縮，產生1之淺黃色油狀物(125.0克，52.9%)。

5,5-二氯-1-嗎啉-4-基-戊-4-烯-1,3-二酮(2)

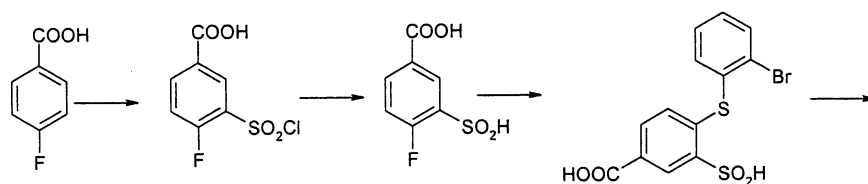
取兩份分開含1(62.5克，0.26毫莫耳)與嗎啉(24.0克，0.28毫莫耳)之DCM(120毫升)溶液同時加至含NaHCO₃(44.0

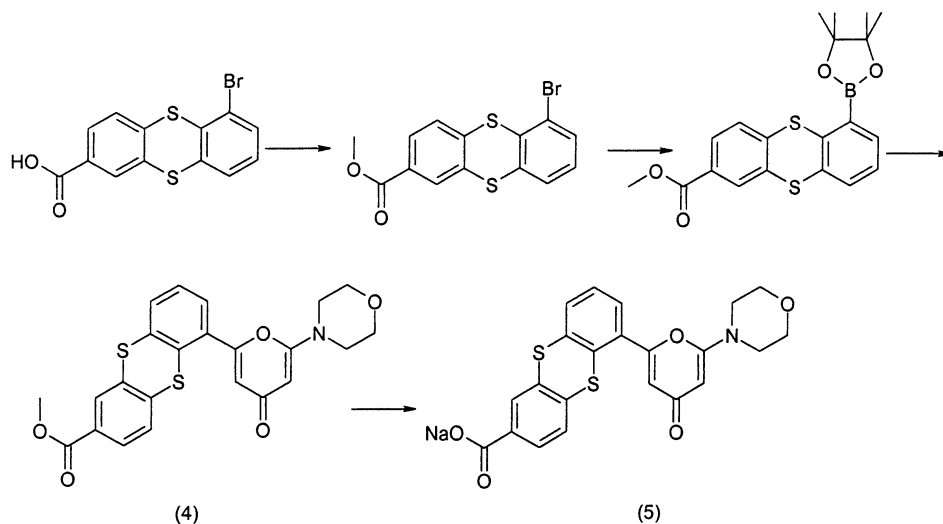
克，0.52莫耳)之無水DCM(300毫升)溶液中。反應攪拌保持在15°C下140分鐘。過濾反應，以DCM(3 x 100毫升)洗滌，合併之有機層真空濃縮成漿狀物，然後通過短矽膠填料，再經DCM(4 x 100毫升)洗滌。合併之有機層真空濃縮，懸浮於己烷(400毫升)中，攪拌1小時，過濾與乾燥，產生乳色固體。固體懸浮於TBME(100毫升)中，攪拌15分鐘，過濾，以TBME洗滌與乾燥，產生2之白色粉末(47.8克，72%)。m/z (LC-MS, ESP): 252 ($M^+ + 1$)。

2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(3)

在含2(11.3克，44.9毫莫耳)之二噁烷懸浮液中添加過氯酸(11.4毫升，0.14莫耳)，反應於90°C與氮蒙氣下加熱1小時。反應冷卻，以2 M NaOH(75毫升)中和，過濾。水層經DCM(4 x 30毫升)萃取，有機層合併，經MgSO₄脫水。有機層再經活性碳處理，經寅氏鹽過濾。取深黃色濾液真空蒸發，所得固體與己烷磨製(50毫升)，乾燥，產生3(7.3克，75%)之淺黃色粉末。m/z(LC-MS, ESP): 216($M^+ + 1$)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 3.3 (t, 4H), 3.65 (t, 4H), 5.4 (d, 1H), 6.25 (d, 1H)。

實例1：6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻萸-2-羧酸鹽胺衍生物





3-氯磺醯基-4-氟-苯甲酸

慢慢攪拌添加氯磺酸(100毫升, 1.5莫耳)至4-氟苯甲酸(43克, 0.307莫耳)中。此透明深黃色混合物加熱至150℃24小時。黃色溶液冷卻回室溫, 激烈攪拌倒至冰上。過濾白色沉澱, 壓乾。固體於真空乾燥器中, 經活性矽石乾燥一夜(54.65克, 75%)。Mp: 116-117℃; m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.03分鐘, (M⁻-1)= 237-239(比例1:3)。

4-氟-3-亞磺基-苯甲酸

於0℃下, 在激烈攪拌下慢慢添加亞硫酸鈉(130克, 1.034莫耳)至含3-氯磺醯基-4-氟-苯甲酸(49.39克, 0.207莫耳)之水(150毫升)溶液中。添加完畢後, 反應回溫至室溫1小時, 使用2 N氫氧化鈉溶液保持溶液之pH約pH 6-7。白色乳狀懸浮液過濾, 固體經2 N氫氧化鈉溶液(150毫升)與水(100毫升)依序洗滌。濾液於冰浴中冷卻, 添加濃HCl, 直到不再有沉澱形成為止(pH<1)。然後過濾白色沉澱, 壓乾, 靜置於真空乾燥器中, 經活性矽石乾燥一夜(27.92克, 66%)。m/z (LC-MS, ESP), RT=0.98分鐘, (M⁻-1)=

203。

4-(2-溴-苯基硫烷基)-3-亞磺基-苯甲酸

添加 2-溴苯硫醇 (25 克, 132 毫莫耳) 至含 4-氟-3-亞磺基-苯甲酸 (13.5 克, 66 毫莫耳) 與 NaOH 顆粒 (11 克, 264 毫莫耳) 之水 (30 毫升) 溶液中。黃色混合物脫氣 10 分鐘後, 加熱至 140°C 48 小時。反應冷卻至 0°C, 以濃 HCl 酸化至 pH 4-5 (pH 試紙)。過濾所形成之沉澱, 以己烷洗滌, 於真空乾燥器中, 經活性矽石乾燥一夜 (20.69 克, 84%)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 3.67 分鐘, (M^-1)= 373。

6-溴-噻萵-2-羧酸

慢慢添加 4-(2-溴-苯基硫烷基)-3-亞磺基-苯甲酸 (14 克, 38 毫莫耳) 至甲磺酸 (160 毫升) 攪拌溶液中。紫色溶液加熱至 60°C 3 小時。反應冷卻至室溫, 倒至冰 (300 毫升) 中, 此時有灰白色沉澱出現。濾出固體, 以水 (100 毫升) 洗滌後, 於真空乾燥器中, 經活性矽石乾燥 (9.48 克, 73%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 7.29 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.70 (1H, dd) 7.74 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.03 (1H, d)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.99 分鐘, (M^-1)= 339。

6-溴-噻萵-2-羧酸甲酯

在含 6-溴-噻萵-2-羧酸 (9 克, 28 毫莫耳) 之甲醇 (180 毫升) 溶液中慢慢添加濃 H₂SO₄ (5 毫升)。乳狀白色懸浮液加熱至 80°C, 直到所有固體均形成溶液為止 (2 小時)。懸浮液真空濃縮。加水 (100 毫升), 有機層經二氯甲烷 (3x70 毫升) 萃取, 經 MgSO₄ 脫水與真空蒸發, 產生黃色固體。(4.48 克,

45%)。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 3.94 (3H, s); 7.13 (1H, t), 7.44 (1H, dd), 7.54 (1H, dd) 7.61 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.13 (1H, d)。

6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-噻蒾-2-羧酸甲酯

取6-溴-噻蒾-2-羧酸甲酯(1克, 2.8毫莫耳)、雙(四甲基乙二鹽基)二硼(0.86克, 3.4毫莫耳)與乙酸鉀(0.12克, 0.14毫莫耳)於1,4-二噁烷(15毫升)中脫氣15分鐘。在黃色懸浮液中添加PdCl₂(dppf)(78毫克, 0.14毫莫耳)與dppf(0.83克, 8.5毫莫耳)。該深紅色混合物於氮蒙氣下加熱至90℃48小時。粗混合物經急驟層析法純化(二氯甲烷), 產生黏稠褐色油狀物(1.13 g), 未再進行任何純化即使用。

6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-羧酸甲酯(4)

取6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-噻蒾-2-羧酸甲酯(1.1克, 2.83毫莫耳)、2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(3)(0.73克, 3.4毫莫耳)與K₂CO₃(0.8克, 5.66毫莫耳)溶於無水1,4-二噁烷(7毫升)中。混合物脫氣15分鐘後, 添加Pd(PPh₃)₄(0.16克, 5莫耳%)。此深褐色混合物於氮蒙氣下加熱至90℃24小時。反應混合物真空濃縮, 加水(100毫升)。褐色固體過濾, 以水(1.23克, 96%)洗滌。m/z(LC-MS, ESP), RT= 4.49分鐘, (M⁺+1)= 454。

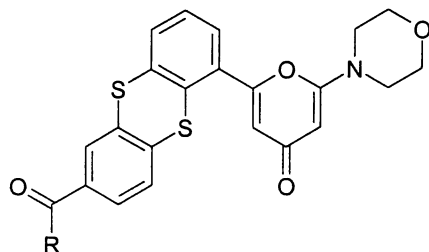
6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-羧酸鈉鹽(5)

取6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-羧酸甲酯(1.1克, 2.43毫莫耳)與NaOH顆粒(97毫克, 2.43毫莫耳)

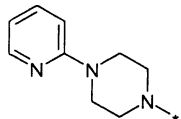
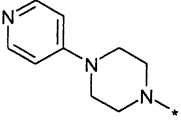
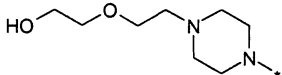
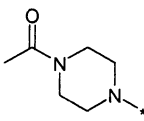
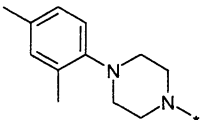
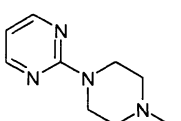
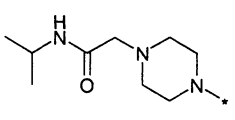
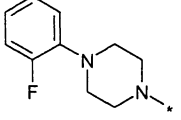
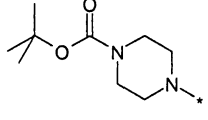
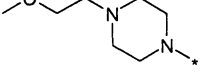
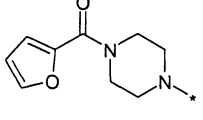
溶於甲醇(40毫升)中。褐色懸浮液於氮蒙氣下加熱至80℃24小時。真空排除溶劑，殘質與乙醚磨製。過濾收集產物之深褐色細粉末(1.11克，99%)。m/z (LC-MS, ESP), RT=3.90分鐘，(M⁺+1)=438。

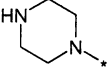
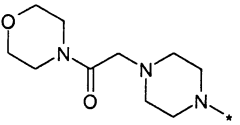
6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒽-2-羧酸鹽胺衍生物

取6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒽-2-羧酸鈉鹽(138)(20毫克，0.04毫莫耳)、HBTU(18毫克，0.05毫莫耳)、二異丙基乙胺(9微升，0.05毫莫耳)、適當胺(0.04毫莫耳)與無水二甲基乙醯胺(0.5毫升)。深褐色混合物於室溫下攪拌2小時後，經製備性HPLC純化，產生所需產物，如下所示：

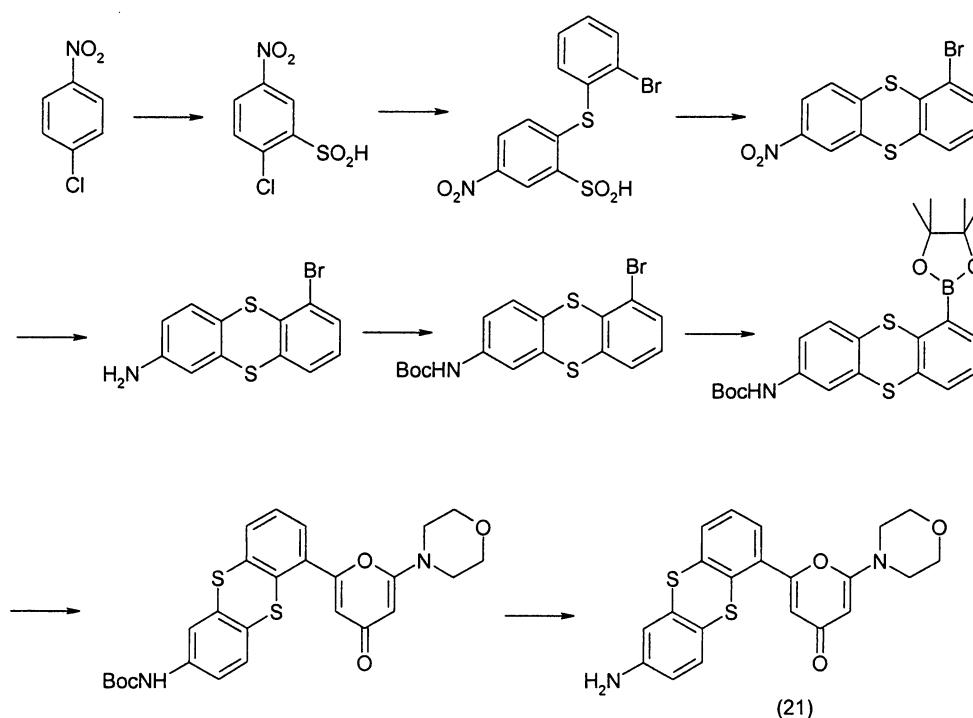


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
6		95	3.14	522
7		90	4.92	598

8		90	3.37	585
9		90	3.28	585
10		95	3.12	596
11		95	3.52	550
12		85	5.16	612
13		95	4.08	586
14		95	3.28	607
15		95	4.66	602
16		95	4.36	608
17		90	3.18	566
18		95	3.81	602

19		90	3.12	508
20		90	3.16	635

實例 2：2-(7-胺基-噻蒽-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮醯胺衍生物



2-氯-5-硝基-苯亞磺酸

取含 1-氯-4-硝基苯(476克，3.02 莫耳)之氯磺酸(1 升)溶液於 120℃ 下攪拌加熱 22 小時。反應冷卻至室溫，慢慢攪拌倒至冰上(10 升)。所得深褐色沉澱過濾，壓乾，於真空乾燥器中乾燥一夜，未再進行任何純化即使用(770 g)。所得 2-氯-5-硝基-苯磺醯氯懸浮於水中，冷卻至 0℃(冰浴)。分批添加亞硫酸鈉(1.9 公斤，15 莫耳)至攪拌溶液中(每次

添加100克，以此方式保持溫度在25°C以下)。添加後，使混合物回升室溫，攪拌1小時。此期間，在溶液中添加8 M 氫氧化鈉溶液(400毫升)，以保持溶液pH在7-8(Whattman pH試紙)。溶液加水(6升)稀釋，添加氫氧化鈉(8 M，0.5升)。所得混合物經熔結玻璃漏斗(3號)過濾。濾液冷卻至0°C(冰浴)，以濃HCl酸化至pH<1。褐色溶液轉呈綠色，出現銀綠色片狀沉澱。過濾固體，壓乾，於真空乾燥器中乾燥，產生標題化合物(213克，32%)。

2-(2-溴-苯基硫烷基)-5-硝基-苯亞磺酸

在含NaOH(80.18克，2.004莫耳)之水(600毫升音波處理及脫氣)溶液中添加2-溴硫苯酚(108.23毫升，1.002莫耳)與2-氯-5-硝基-苯亞磺酸(222.11克，1.002莫耳)。混合物攪拌，於125°C下加熱19小時。反應冷卻至0°C，經滴加漏斗滴加濃HCl，同時攪拌至pH<1為止。過濾所形成之沉澱，於乾燥器中乾燥一夜，未再進行任何純化即使用。(417.77 g)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 3.51分鐘，(M⁻-1)= 372-374, (1:1，溴同位素比例)。

1-溴-7-硝基-噻吩

取磨細之2-(2-溴-苯基硫烷基)-5-硝基-苯亞磺酸(208.5克，557毫莫耳)慢慢攪拌溶於磺酸(2升)中。攪拌混合物，於50°C下加熱17小時。溶液攪拌倒至冰(5升)中後，過濾收集固體。殘質懸浮於水(500毫升)中後，以濃氨鹼化至pH 8。然後過濾固體，懸浮於甲醇(1升)中，再過濾一次。固體隨後於真空乾燥器中乾燥，產生標題化合物(115克，

61%)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 5.53 分鐘 (未離子化)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 7.15 (1H, t), 7.45 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 8.31 (1H, d)。

6-溴-噻蔥-2-基胺

於 0°C (冰浴) 下，添加鋅粉 (144.1 克，2.2 莫耳) 至含 1-溴-7-硝基-噻蔥 (125 克，367.4 毫莫耳) 之冰醋酸 (500 毫升) 攪拌溶液中。1 小時後，離開冰浴，溶液於室溫下反應一夜。混合物經寅氏鹽墊過濾，以大量二氯甲烷洗滌，濾液真空蒸發。加水 (500 毫升) 至殘質中，添加濃銨水，調整 pH 至 pH 8。過濾所形成固體，於真空乾燥器中乾燥，產生標題化合物 (118.5 g)，未再進行任何純化即使用。m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.92, (M^++1) = 310-312 (1:1, 溴同位素比例)。

(6-溴-噻蔥-2-基)-胺甲酸第三丁基酯

添加二碳酸二-第三丁酯 (100 克，0.458 莫耳) 至含 6-溴-噻蔥-2-基胺 (118.51 克，0.382 莫耳) 之無水 THF (500 毫升) 溶液中。混合物於 50°C 下攪拌加熱一夜。真空排除溶劑，殘質於甲醇中磨製，產生標題化合物之淺褐色固體 (40.87 克，26%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 1.51 (9H, s); 6.50 (1H, bs); 7.08 (1H, t); 7.16 (1H, dd); 7.43 (2H, m); 7.51 (1H, dd); 7.71 (1H, d)。

[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蔥-2-基]-胺甲酸第三丁基酯

取含 (6-溴-噻蔥-2-基)-胺甲酸第三丁基酯 (7.48 克，18.24 毫莫耳)、雙(四甲基乙二膦基)二硼 (6.48 克，25.54 毫莫耳)

與乙酸鉀(6.27克, 63.84毫莫耳)之1,4-二噁烷(50毫升)。在黃色懸浮液中添加PdCl₂(dppf)(745毫克, 0.91毫莫耳)與dppf(506毫克, 0.91毫莫耳)。深紅色混合物於氮蒙氣下加熱至110℃ 24小時。粗混合物經急驟層析法純化(矽石, 二氯甲烷), 產生[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-噻蒾-2-基]-胺甲酸第三丁基酯之黏稠褐色油狀物, 未再進行任何純化即使用。

取[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-噻蒾-2-基]-胺甲酸第三丁基酯(8.34克, 18.24毫莫耳)、2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(3)(4.72克, 21.89毫莫耳)與磨過之K₂CO₃(5.04克, 36.48毫莫耳)溶於無水1,4-二噁烷(100毫升)中。混合物脫氣15分鐘後, 添加Pd(PPh₃)₄(1.02克, 0.91毫莫耳)。深褐色混合物於氮蒙氣下加熱至100℃ 24小時。反應混合物真空濃縮, 加水(100毫升)。褐色固體過濾, 以水洗滌, 於真空乾燥器中乾燥一夜, 未再進行任何純化即使用, 產生標題化合物(11.87克)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.61分鐘, (M⁺+1)= 511.2。

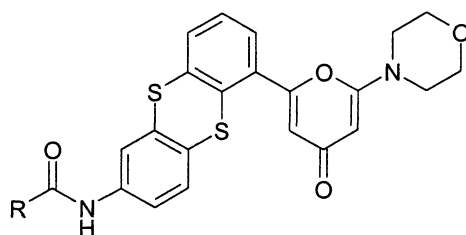
2-(7-胺基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)

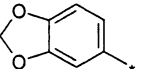
在含[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-基]-胺甲酸第三丁基酯(11.95克, 23.4毫莫耳)之二氯甲烷(150毫升)溶液中添加三氟乙酸(30毫升), 於室溫下攪拌一夜。溶劑真空乾燥, 產生黏稠深褐色液體。添加飽和碳酸氫鈉溶液(400毫升)至殘質中, 攪拌20分鐘。過濾褐色沉澱, 以水洗滌, 於真空乾燥器中乾燥一夜。固體經管柱層析法純

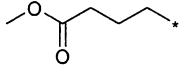
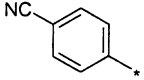
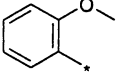
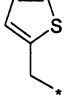
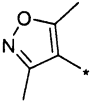
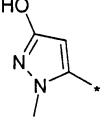
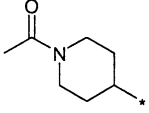
化(矽石, MeOH/二氯甲烷, 3: 97, $R_f=0.28$)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}}= 3.24$ (2H, bs); 3.46 (4H, bs); 3.81 (4H, bs); 6.33 (1H, s); 6.58 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.21 (1H, d); 7.30 (1H, t); 7.38 (1H, d); 7.63 (1H, d); m/z (LC-MS, ESP), $\text{RT}= 3.8$ 分鐘, $(\text{M}^++1)= 411$ 。

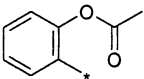
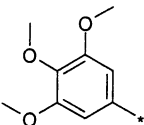
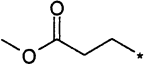
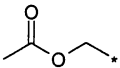
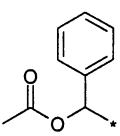
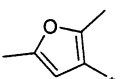
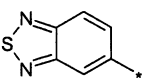
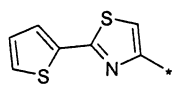
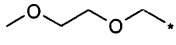
2-(7-胺基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮鹽胺衍生物

在小試管中添加2-(7-胺基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)(20毫克, 0.05毫莫耳)、無水二甲基乙醯胺(0.5毫升)、三乙胺(0.01毫升, 0.08毫莫耳)與所需鹽基氯(0.08毫莫耳), 攪拌一夜。反應經製備性HPLC純化, 產生所需產物, 如下示:



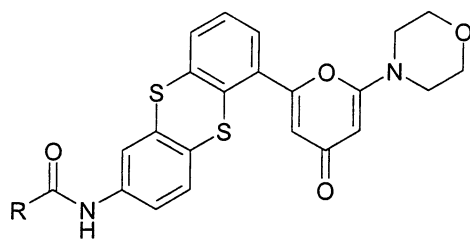
化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M^++1
22		95	3.73	453
23		95	3.91	483
24		95	4.08	479
25		95	4.45	559

26		95	4.03	539
27		95	4.44	540
28		95	3.82	516
29		95	4.18	505
30		95	3.77	516
31		95	4.73	545
32		95	4.42	521
33		95	4.33	535
34		95	4.31	493
35		95	4.19	534
36		95	3.93	497
37		95	4.18	535
38		90	3.68	564

39		95	4.28	573
40		95	4.43	605
41		95	3.96	525
42		95	3.88	511
43		95	4.42	587
44		95	4.67	533
45		910	4.62	573
46		95	5.16	604
47		95	4.03	506
48		95	4.00	527

2-(7-胺基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮生物素衍生物

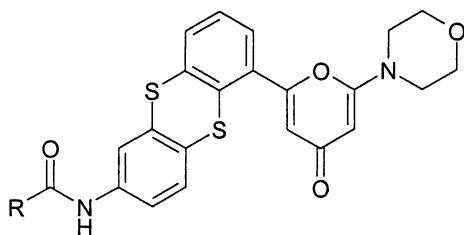
在小試管中添加2-(7-胺基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)(49毫克, 0.12毫莫耳)、HBTU(51毫克, 0.13毫莫耳)、二異丙基乙胺(26 μ , 0.15毫莫耳)、適當生物素衍生物(0.122毫莫耳)與無水二甲基乙醯胺(0.5毫升), 攪拌一夜。反應經製備性HPLC純化, 產生所需產物, 如下示:

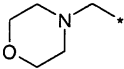
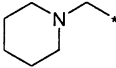
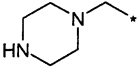
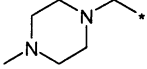
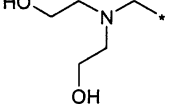
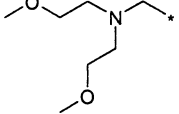
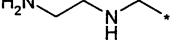
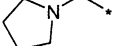
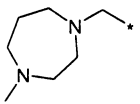
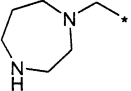
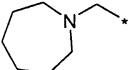


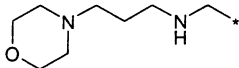
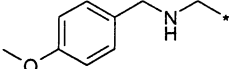
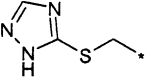
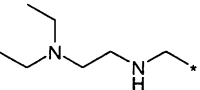
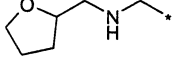
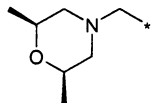
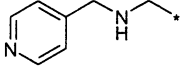
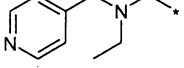
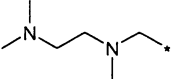
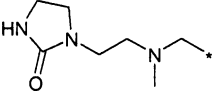
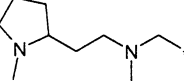
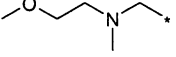
化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ ₁
49		85	3.73	637
50		90	3.68	750

2-氨基-N-[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻萸-2-基]-乙醯胺衍生物

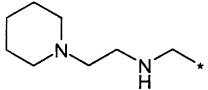
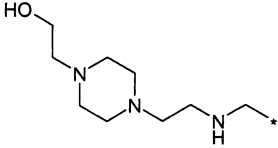
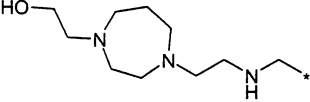
在小試管中添加2-(7-氨基-噻萸-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)(20毫克, 0.05毫莫耳)、無水二甲基乙醯胺(0.5毫升)、三乙胺(8微升, 0.06毫莫耳)與氯乙醯氯(4微升, 0.06毫莫耳), 攪拌一夜。添加適當胺或硫醇(20毫克或20微升), 於室溫下攪拌一夜。反應經製備性HPLC純化, 產生所需產物, 如下示:



化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
51		95	3.23	538
52		95	3.30	536
53		95	3.18	537
54		95	3.24	551
55		95	3.15	556
56		95	3.46	584
57		95	3.11	512
58		95	2.91	511
59		95	3.23	522
60		90	3.17	565
61		95	3.11	551
62		85	3.43	550

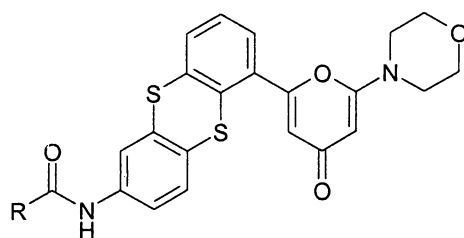
63		95	2.94	595
64		90	3.49	588
65		90	3.64	552
66		95	3.30	524
67		95	3.08	581
68		95	3.32	552
69		95	3.19	496
70		95	3.40	566
71		95	3.12	559
72		95	3.40	587
73		90	3.23	553
74		85	3.13	580
75		85	2.93	579
76		95	3.25	526

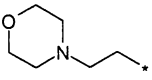
77		95	3.24	579
78		95	3.28	595
79		95	3.21	625
80		95	3.28	579
81		95	3.25	565
82		95	3.35	614
83		95	3.72	631
84		95	3.46	615
85		95	3.33	636
86		95	2.96	608
87		95	3.13	579

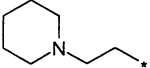
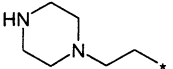
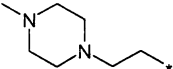
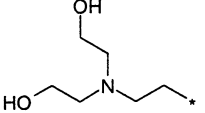
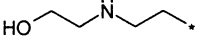
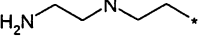
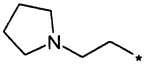
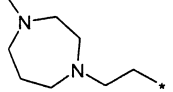
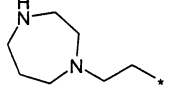
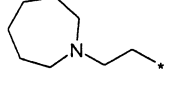
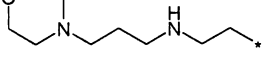
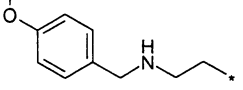
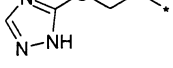
88		90	3.04	579
89		95	3.18	581
90		90	3.12	595

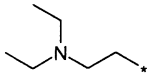
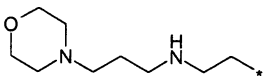
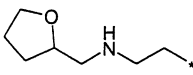
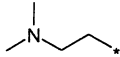
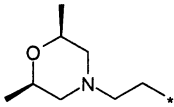
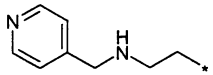
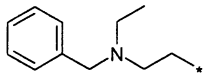
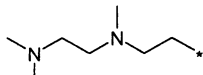
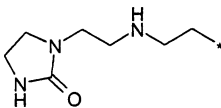
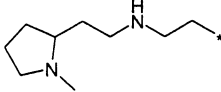
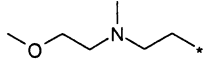
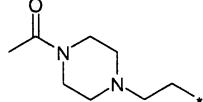
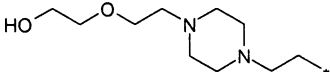
3-胺基-N-[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蔥-2-基]-丙醯胺衍生物

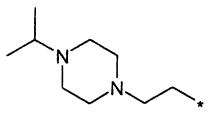
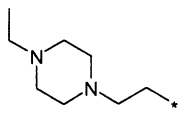
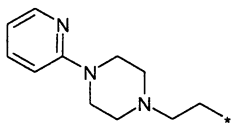
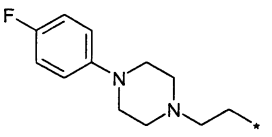
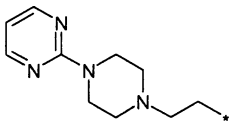
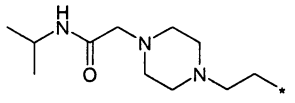
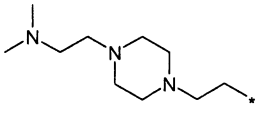
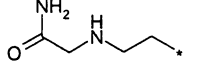
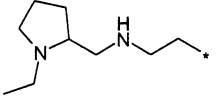
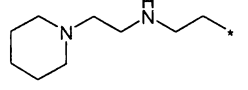
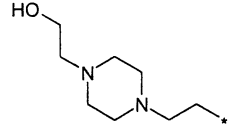
在小試管中添加2-(7-胺基-噻蔥-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)(20毫克，0.05毫莫耳)、無水二甲基乙醯胺(0.5毫升)、三乙胺(8微升，0.06毫莫耳)與3-溴丙醯氯(5微升，0.05毫莫耳)，攪拌一夜。添加適當胺或硫醇(20毫克或20微升，經添加三乙胺而排除鹽酸鹽)，於室溫下攪拌一夜。反應經製備性HPLC純化，產生所需產物，如下示：

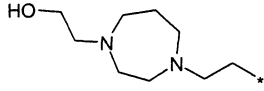


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
91		95	3.21	552

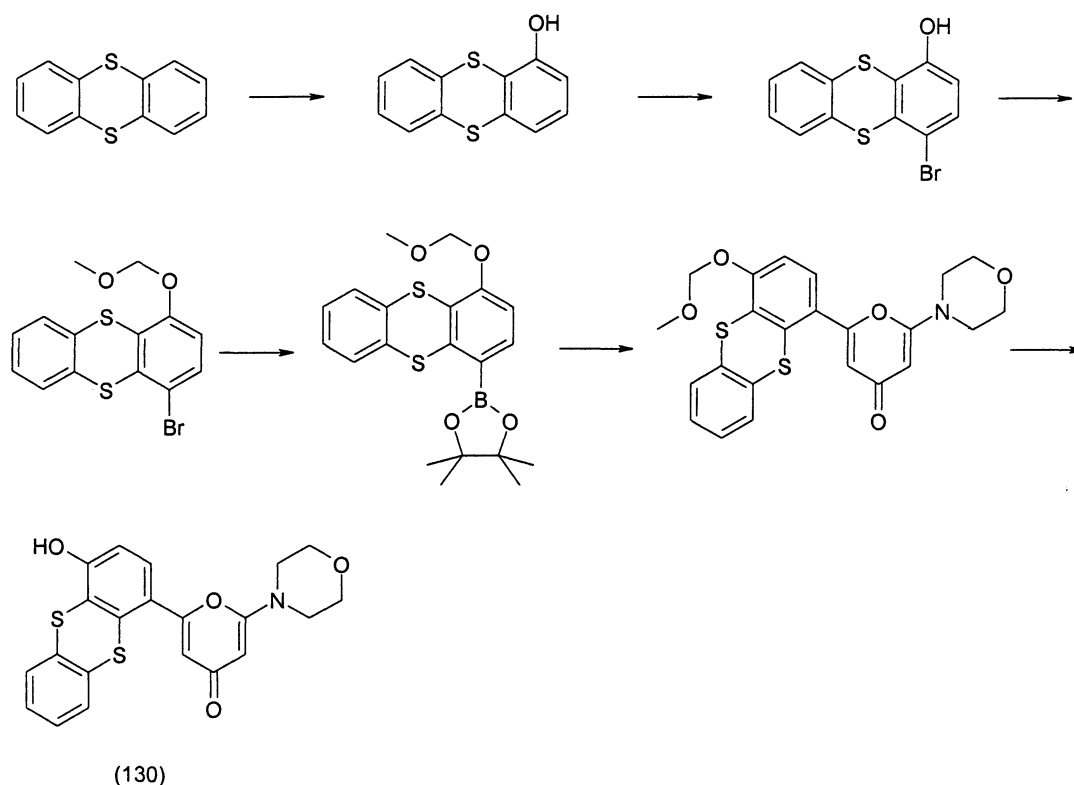
92		95	3.37	550
93		90	3.11	551
94		95	3.16	565
95		95	3.17	570
96		95	3.18	526
97		95	2.93	525
98		95	3.28	536
99		95	2.98	579
100		90	2.99	565
101		95	3.43	564
102		95	3.01	609
103		95	3.54	602
104		95	3.68	566

105		95	3.33	538
106		95	3.10	595
107		95	3.37	566
108		90	3.20	510
109		95	3.38	580
110		95	3.13	573
111		95	3.23	601
112		95	2.99	567
113		95	3.20	594
114		95	2.98	593
115		90	3.25	540
116		95	3.20	593
117		95	3.18	639

118		85	3.20	593
119		85	3.18	579
120		95	3.28	628
121		95	3.69	645
122		95	3.43	629
123		95	3.33	650
124		95	2.98	622
125		95	3.14	539
126		95	2.98	593
127		90	2.95	593
128		95	3.13	595

129		90	2.97	609
-----	---	----	------	-----

實例 3：2-(4-羥基-噻蒽-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮衍生物



噻蒽-1-醇

於氮蒙氣下，以 10 分鐘時間，在含噻蒽(10 克，46.23 毫莫耳)之無水 THF(200 毫升)冷卻(-78℃)溶液中添加 t-BuLi(1.7 M 戊烷溶液，40.81 毫升，69.34 毫莫耳)，使所得黃色溶液回升室溫，再激烈攪拌 16 小時。滴加 EtMgBr(3 M THF 溶液，23 毫升，69.34 毫莫耳)至冷卻(0℃)反應混合物中，再攪拌 45 分鐘後，在溶液中通入氧氣。2 小時後，滴加 1 M NaOH(100 毫升)中止反應，以 EtOAc(1x300 毫升)洗滌後，以 1 M HCl 水溶液酸化至 pH4。混合物經 EtOAc(3x100 毫升)萃取，脫水(MgSO₄)，過濾與真空濃

縮，產生琥珀色漿物，經急驟層析法純化(SiO_2)(10:1，乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(3.82克，36%)之黃色固體。 m/z (LC-MS, ESP): $\text{RT} = 4.62$ 分鐘， $(\text{M}^+ + 1) = 231$ 。

4-溴-噻蒾-1-醇

取噻蒾-1-醇(6.5克，27.98毫莫耳)溶於冰醋酸(100毫升)中，以30分鐘時間，在此溶液中滴加溴(17.1微升，13.99毫莫耳)。加水(200毫升)至此琥珀色溶液中，混合物經EtOAc(3x100毫升)萃取。合併之有機萃液經飽和碳酸氫鉀溶液(3x100毫升)洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾與真空濃縮，產生標題化合物(7.56克，87%)。 m/z (LC-MS, ESP): $\text{RT} = 4.92$ 分鐘， $(\text{M}^+ + 1) = 309$ 。

1-溴-4-甲氧基-噻蒾

以30分鐘時間，在含4-溴-噻蒾-1-醇(1.0克，3.21毫莫耳)之DMF(12毫升)冷卻(0°C)溶液中分批添加NaH(60%勻散在礦物油中，0.23克，9.63毫莫耳)，再於此溫度下攪拌30分鐘。添加氯甲基甲基醚(0.26克，3.241毫莫耳)，於室溫下攪拌反應2小時。加水至混合物中後，以EtOAc(3x50毫升)萃取。合併之有機萃液脫水(MgSO_4)，過濾與真空濃縮，產生柔和琥珀色液體。粗殘質經急驟層析法純化(SiO_2)(10:1，己烷/EtOAc)，產生標題化合物之柔和琥珀色油狀物，靜置時結晶(1.11克，97%)。 m/z (LC-MS, ESP): $\text{RT} = 5.55$ 分鐘， $(\text{M}^+ + 1) = 355$ 。

2-(4-甲氧基-噻蒾-1-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環

取 1-溴-4-甲氧甲氧基-噻蒾(2.06克, 5.80毫莫耳)溶於無水二噁烷(10毫升)中, 於氮蒙氣下, 在此溶液中添加雙(四甲基乙二醯基)二硼(1.75克, 6.96毫莫耳)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵(0.18克, 0.05毫莫耳)與乙酸鉀(1.7克, 17.40毫莫耳)。混合物脫氣10分鐘, 添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵-二氯鈹(II)二氯甲烷加合物(0.24克, 5%當量)。反應於氮蒙氣與90°C下加熱24小時。使深褐色反應混合物冷卻至室溫後, 加至於己烷中製備之厚矽石墊中, 以己烷: CH₂Cl₂-(2:1)溶離。取溶出液真空濃縮, 產生深褐色油狀物(2.33克, 100%), 未再進行純化即用於下一個轉形反應。RT = 5.63分鐘。

2-(4-甲氧甲氧基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮

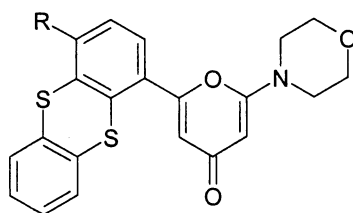
於氮蒙氣下, 取 2-(4-甲氧甲氧基-噻蒾-1-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環(6.23克, 17.14毫莫耳)、2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(3)(6.99克, 17.40毫莫耳)與碳酸鉀粉末(7.20克, 52.20毫莫耳)懸浮於無水二噁烷(60毫升)中。混合物脫氣15分鐘後, 添加肆(三苯基膦基)鈹(1.2克, 5%當量), 添加後後再脫氣15分鐘。反應於90°C下加熱24小時。加水(60毫升), 混合物經EtOAc(3x30毫升)萃取。有機萃液經MgSO₄脫水, 過濾與真空濃縮, 產生深黃色油狀物。粗殘質經急驟層析法純化(SiO₂)(9:1-EtOAc/MeOH)產生標題化合物(7.93克, 79%)之綠色粉末。m/z (LC-MS, ESP): RT = 4.39分鐘, (M⁺+1) = 456。

2-(4-羥基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(130)

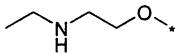
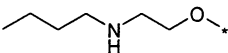
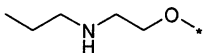
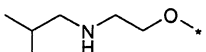
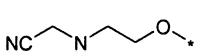
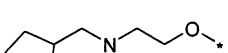
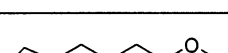
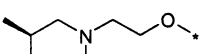
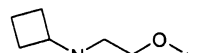
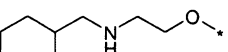
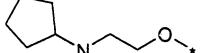
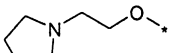
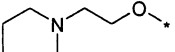
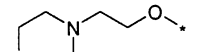
在含 2-(4-甲氧甲氧基-噻萵-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮 (1.1 克, 2.42 毫莫耳) 之丙酮 (50 毫升) 溶液中添加碘化鈉 (0.40 克, 2.66 毫莫耳) 與濃 HCl (3 毫升)。此深色懸浮液於室溫下攪拌 72 小時後, 小心添加 1 M 氫氧化鈉溶液至 pH 12 止。混合物經 EtOAc (2 x 50 毫升) 洗滌後, 以濃 HCl 酸化至 pH 1, 此時有褐色沉澱形成, 過濾 (0.90 克, 90%), 相當於標題化合物。m/z (LC-MS, ESP): RT= 4.39 分鐘, ($M^+ + 1$) = 456。

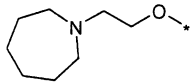
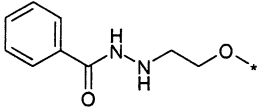
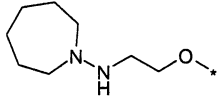
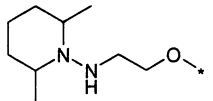
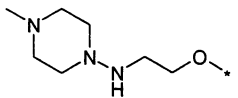
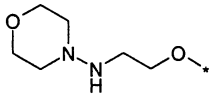
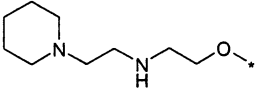
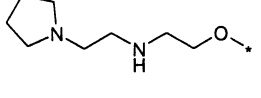
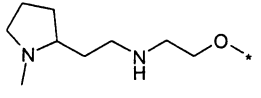
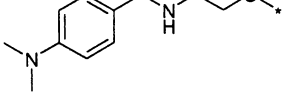
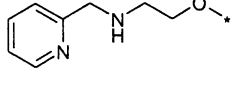
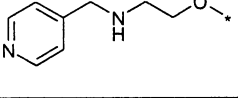
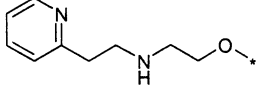
2-(4-羥基-噻萵-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮衍生物

在含 2-(4-羥基-噻萵-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮 (130) (25 毫克, 0.06 毫莫耳) 之無水二甲基甲醯胺 (0.66 毫升) 溶液中添加碳酸鉀粉末 (33 毫克, 0.24 毫莫耳) 與 1,2-二溴乙烷 (26 微升, 0.3 毫莫耳)。攪拌反應混合物 24 小時後, 添加適當胺或硫醇至溶液中, 於室溫下再攪拌 24 小時。粗混合物經製備性 HPLC 純化, 產生所需化合物, 如下示:



化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	$M^+ + 1$
131		95	3.13	470
132		95	3.20	484

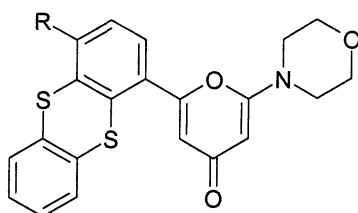
133		95	3.21	484
134		95	3.43	512
135		95	3.33	498
136		90	3.41	512
137		95	3.24	494
138		95	3.31	540
139		95	3.38	536
140		95	3.45	538
141		95	3.35	554
142		85	3.33	510
143		95	3.61	552
144		95	3.38	524
145		95	3.23	510
146		95	3.28	524
147		95	3.23	526

148		90	3.41	538
149		60	3.52	553
150		90	3.52	567
151		95	3.66	567
152		85	3.02	554
153		85	3.31	541
154		90	2.99	567
155		95	3.00	553
156		95	2.97	567
157		95	3.66	589
158		95	3.40	547
159		90	3.16	547
160		95	3.43	561

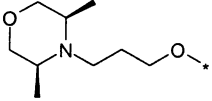
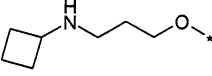
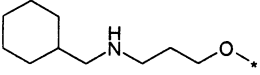
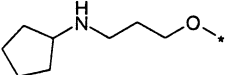
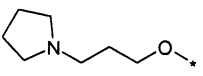
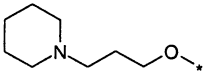
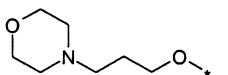
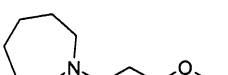
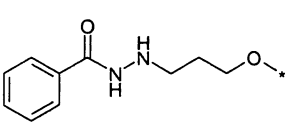
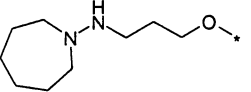
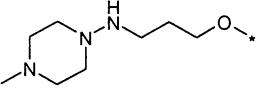
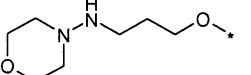
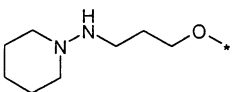


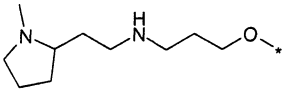
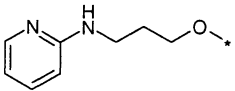
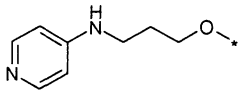
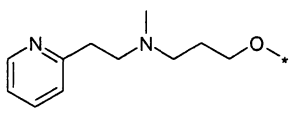
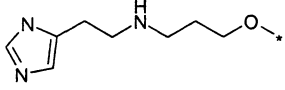
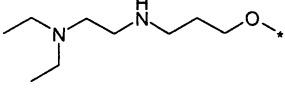
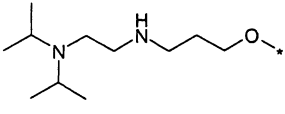
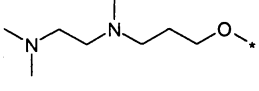
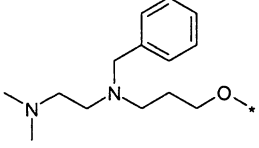
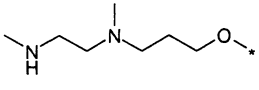
•

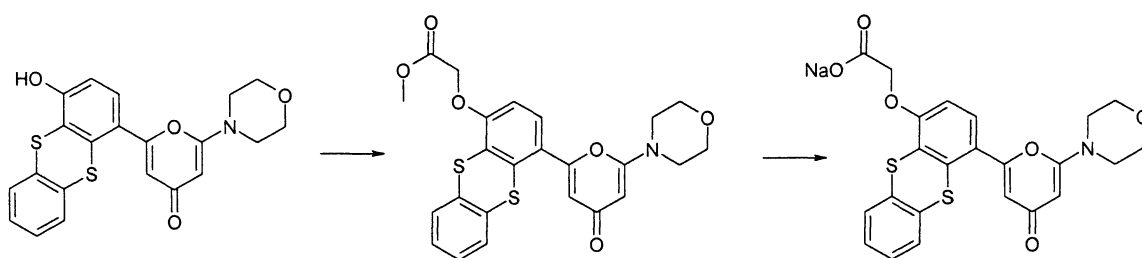
化合物經製備性HPLC純化，產生所需化合物，如下示：



化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
171		95	3.33	526
172		95	3.24	498
173		95	3.48	554
174		85	3.48	526
175		95	3.46	526
176		95	3.33	512
177		95	3.64	552
178		95	3.36	554
179		85	3.39	550
180		85	3.53	552

181		95	3.44	568
182		85	3.40	524
183		85	3.70	566
184		95	3.47	538
185		95	3.31	524
186		95	3.42	538
187		95	3.24	540
188		95	3.49	552
189		95	4.08	589
190		95	3.42	567
191		90	2.95	568
192		95	3.24	555
193		95	2.96	581

194		85	2.94	581
195		90	3.33	561
196		90	3.13	561
197		95	3.36	589
198		85	2.89	564
199		90	2.93	583
200		90	2.99	597
201		85	2.94	555
202		90	3.10	631
203		90	2.91	541



[4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-1-基氧]-乙酸甲酯

於惰性蒙氣下，在含2-(4-羥基-噻蒾-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(130)(1.20克，2.91毫莫耳)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液中添加碳酸鉀粉末(1.21克，8.75毫莫耳)與溴乙酸甲酯(0.55毫升，5.82毫莫耳)。提高反應溫度至60℃48小時後，冷卻至室溫，然後添加水(20毫升)。混合物經乙酸乙酯(3x30毫升)萃取。合併之有機相脫水(MgSO₄)，過濾與真空濃縮，產生標題化合物之灰白色固體(1.40克，99%)，經適當清洗，不需要再純化。m/z (LC-MS, ESP): RT = 4.48分鐘，(M⁺+1) = 484。

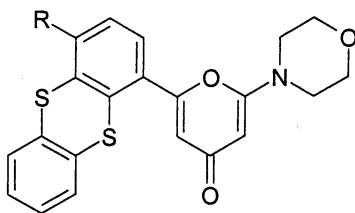
[4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-1-基氧]-乙酸鈉鹽

在含[4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-1-基氧]-乙酸甲酯(1.41克，2.91毫莫耳)之無水甲醇(10毫升)溶液中一次添加全量氫氧化鈉(120毫克，2.91毫莫耳)。溶液於室溫下攪拌24小時，此時真空排除溶劑，產生標題化合物之灰白色糊狀物(1.43克，98%)，不需再純化。m/z (LC-MS, ESP): RT = 3.79分鐘，(M⁻-23) = 468。

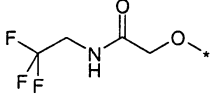
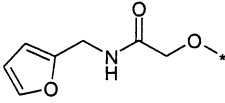
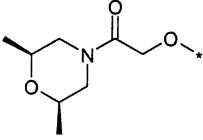
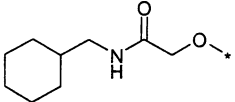
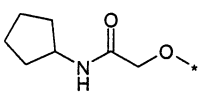
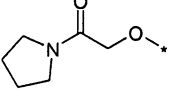
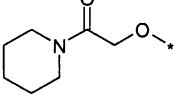
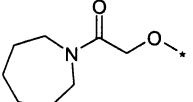
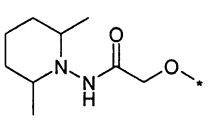
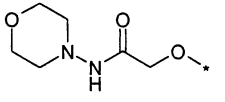
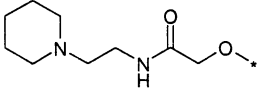
[4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-1-基氧]-乙酸衍生物

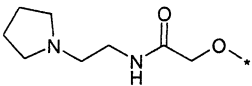
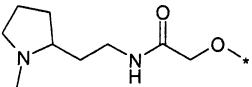
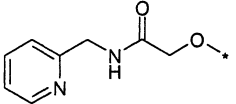
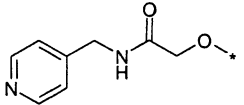
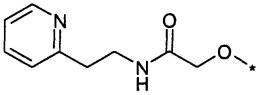
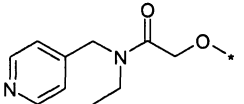
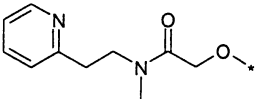
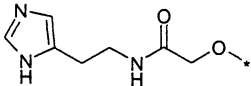
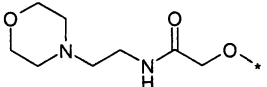
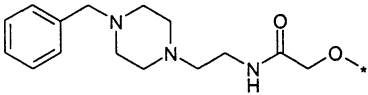
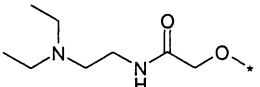
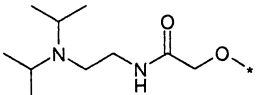
在含[4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-1-基氧]-乙酸鈉鹽(20毫克，0.04毫莫耳)之二甲基乙醯胺(1毫升)溶液中添加O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖

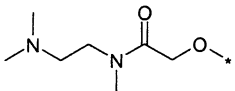
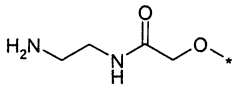
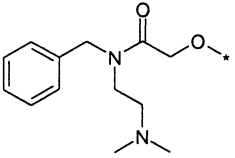
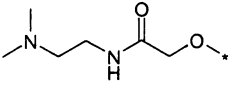
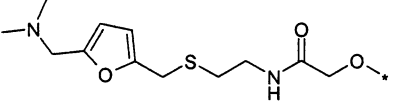
醛鎗六氟磷酸鹽(25毫克，0.07毫莫耳)後，添加N,N-二異丙基乙胺(16微升，0.09毫莫耳)。最後，添加適當胺或硫醇至溶液中，於室溫下攪拌24小時。粗混合物經製備性HPLC純化，產生所需化合物，如下示：



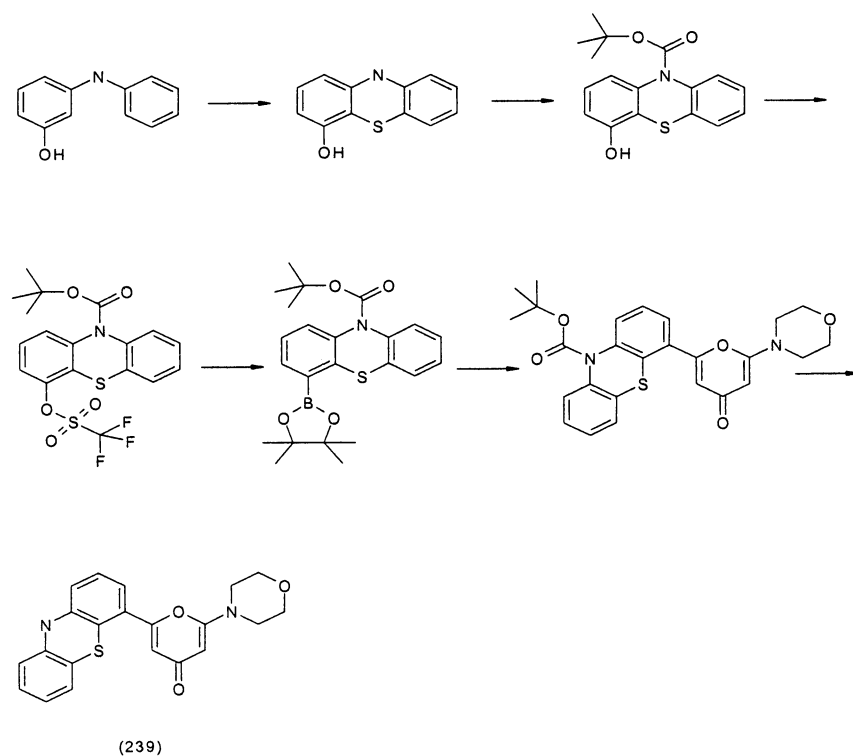
化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
204		95	4.23	526
205		90	3.98	498
206		90	4.33	554
207		90	4.15	526
208		90	4.32	526
209		95	4.11	512
210		85	3.98	552

211		95	4.20	554
212		95	4.17	550
213		95	4.16	552
214		95	4.77	568
215		90	4.43	524
216		95	4.02	566
217		95	4.29	538
218		85	4.38	524
219		85	4.23	538
220		85	3.83	540
221		90	3.35	552

222		95	3.30	569
223		90	3.31	585
224		95	3.64	589
225		95	3.33	567
226		95	3.41	568
227		90	3.49	555
228		90	3.46	581
229		95	3.27	581
230		95	3.28	561
231		95	3.51	561
232		95	3.33	589
233		95	3.43	564

234		95	3.34	583
235		95	3.21	597
236		990	3.63	555
237		95	3.25	631
238		95	3.57	541

實例 4：2-嗎咻-4-基-6-(10H-吩噻吡-4-基)-吡喃-4-酮烷基衍生物



10H-吩噻吡-4-醇

在含3-苯基胺基-酚(5克, 26.99毫莫耳)之1,2-二氯苯(50毫升)溶液中一次添加全量S₈硫(1.82克, 56.76毫莫耳), 及於10分鐘內分3份添加碘(0.1克, 0.39毫莫耳)。在反應瓶上加裝回流冷凝器, 於氮蒙氣下加熱至185℃。混合物於此溫度下攪拌4小時後, 使之冷卻至室溫。反應混合物過濾排除黑色沉澱, 濾液經Et₂O(100毫升)稀釋, 以水(2x100毫升)洗滌。分離有機層, 排除揮發性溶劑, 產生深綠色油狀物, 經急驟管柱層析法純化(SiO₂)(己烷, 然後8:1-己烷: EtOAc), 產生淺黃色固體(2.38克, 40.96%) m/z (LC-MS, ESP) 216 [M+H]⁺, RT = 4.12分鐘。

4-羥基-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯

在含10H-吩噻吡-4-醇(0.77克, 3.58毫莫耳)之無水吡啶(10毫升)溶液中, 一次添加全量二碳酸二-第三丁基酯(3.12克, 14.31毫莫耳)。溶液加熱至80℃, 於氮蒙氣下攪拌60分鐘後, 使之冷卻至室溫, 以水(20毫升)處理, 以EtOAc(2x30毫升)萃取。有機層經水(20毫升)洗滌, 使用MgSO₄脫水, 過濾與真空濃縮, 產生琥珀色油狀物。粗殘質經MeOH(15毫升)與NaOH固體(0.65克, 16.25毫莫耳)處理。混合物加熱至80℃60分鐘後, 冷卻至室溫, 以1 M HCl溶液中和至pH 7。所得懸浮液過濾與乾燥, 產生標題化合物之米色固體(1.13克, 100%), 未再純化即使用。m/z (LC-MS, ESP): 315 [M-H]⁻, RT = 4.72分鐘。

4-三氟甲烷磺醯基氧-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯

以10分鐘時間，滴加三氟甲烷磺酸酐(2.95毫升，17.09毫莫耳)至含4-羥基-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯(3.60克，11.41毫莫耳)之吡啶(40毫升)冷卻(0℃)攪拌溶液中。反應混合物於0℃下攪拌1小時後，加水(80毫升)。混合物使用EtOAc(2x60毫升)萃取。有機萃液經MgSO₄脫水，過濾與真空濃縮，產生深褐色油狀物。粗殘質經急驟層析法純化(SiO₂)(4:1-己烷：EtOAc)，產生黃色油狀物(5.02克，98.24%) m/z (LC-MS, ESP): 348 [M+H-BOC]⁺, RT = 5.61分鐘。

4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯

在含4-三氟甲烷磺酸鹽基氧-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯(3.0克，6.7毫莫耳)之無水二噁烷(10毫升)攪拌溶液中添加雙(四甲基乙二鹽基)二硼(2.05克，8.06毫莫耳)與乙酸鉀(1.96克，20.01毫莫耳)。反應脫氣(因波處理20分鐘後，經N₂飽和)，然後添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物(0.27克，0.33毫莫耳)。反應混合物再脫氣20分鐘後，在反應瓶上加裝回流冷凝器，加熱至90℃，激烈攪拌72小時。使深褐色反應混合物冷卻至室溫後，加至於己烷中製備之厚矽石墊中，以己烷：CH₂Cl₂-(2:1)溶離。溶出液真空濃縮，產生深褐色油狀物(2.85克，100%)，未再純化即用於下一個轉形反應。m/z (LC-MS, ESP): 326 [M+H-BOC]⁺, RT = 5.86分鐘。

4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-吩噻吡-10-羧酸第三

丁基酯

添加碳酸鉀粉末(2.03克, 14.68毫莫耳)與2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(3)(1.44克, 6.70毫莫耳)至含4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯(2.85克, 6.70毫莫耳)之無水二噁烷(20毫升)攪拌溶液中, 混合物徹底脫氣(音波處理20分鐘後, 經N₂飽和)。一次添加全量肆(三苯基膦基)鈹, 混合物再脫氣一次(音波處理20分鐘後, 經N₂飽和), 連接回流冷凝器, 於氮蒙氣下加熱混合物至100℃20小時。加水(30毫升), 以EtOAc(3x30毫升)萃取混合物。有機萃液經MgSO₄脫水, 過濾與真空濃縮, 產生深褐色結晶固體(3.21克, 100%), 未再純化即使用。m/z (LC-MS, ESP): 479 [M+H]⁺, RT = 4.55分鐘。

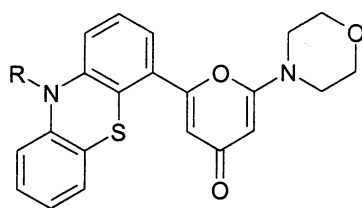
2-嗎啉-4-基-6-(10H-吩噻吡-4-基)-吡喃-4-酮(239)

在含4-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-吩噻吡-10-羧酸第三丁基酯(3.65克, 7.63毫莫耳)之CH₂Cl₂(30毫升)攪拌溶液中一次添加全量三氟乙酸。於室溫下攪拌混合物20小時, 此時反應真空濃縮, 產生濃稠漿物, 滴加飽和NaHCO₃(40毫升)進行鹼化。此深綠色混合物於室溫下攪拌18小時。混合物過濾, 保留濾液, 以水洗滌, 乾燥, 產生標題化合物之深綠色固體(2.89克, 3個步驟共83.74%) m/z (LC-MS, ESP): 479 [M+H]⁺, RT = 4.05分鐘。

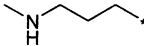
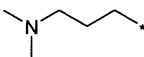
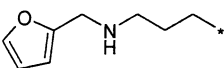
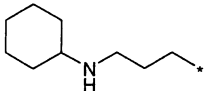
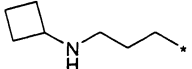
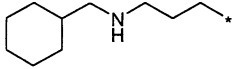
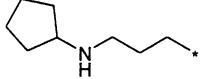
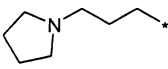
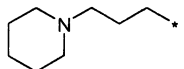
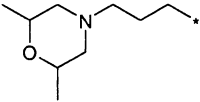
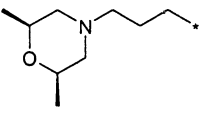
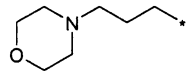
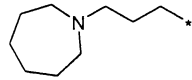
2-嗎啉-4-基-6-(10H-吩噻吡-4-基)-吡喃-4-酮烷基衍生物

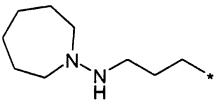
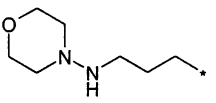
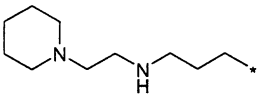
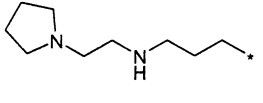
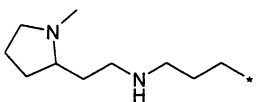
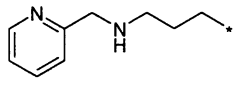
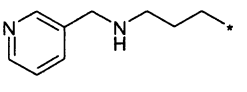
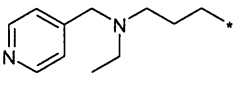
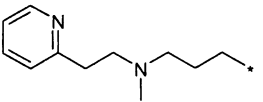
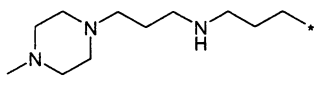
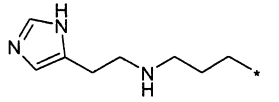
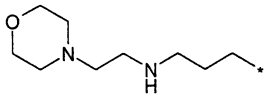
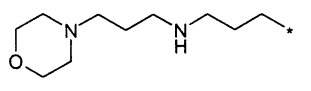
在含2-嗎啉-4-基-6-(10H-吩噻吡-4-基)-吡喃-4-酮(239)(20毫克, 0.05毫莫耳)之二甲基甲醯胺(0.5毫升)冷卻

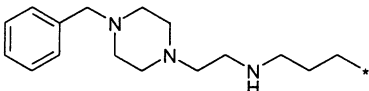
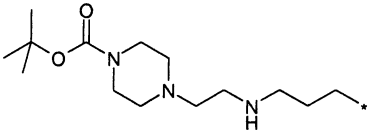
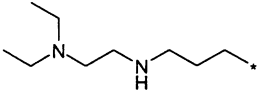
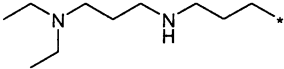
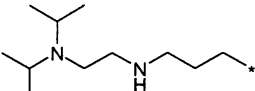
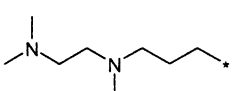
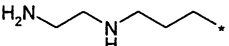
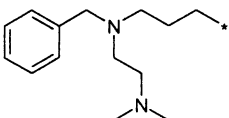
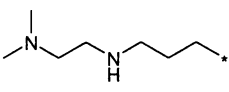
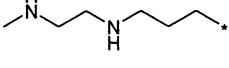
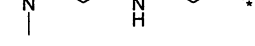
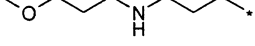
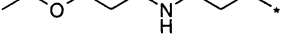
(0℃)溶液中添加氫化鈉(60%礦物油中，6毫克，0.15毫莫耳)。所得褐色溶液攪拌1小時，此時一次添加全量1-溴-3-氯丙烷(6.6微升，0.06毫莫耳)，於室溫下攪拌1小時。添加適當胺。加熱反應混合物至60℃48小時後，經製備性HPLC純化，產生所需產物，如下示：

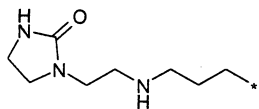
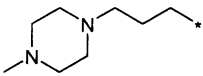
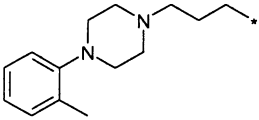
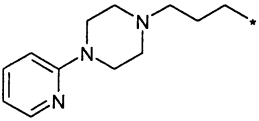
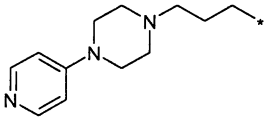
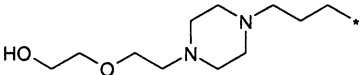
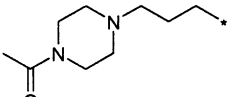
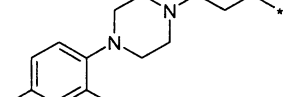
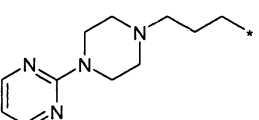
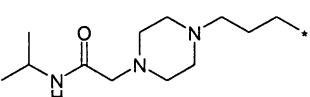
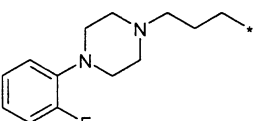


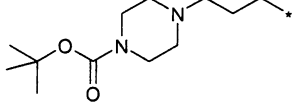
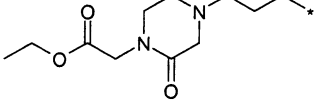
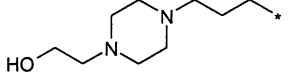
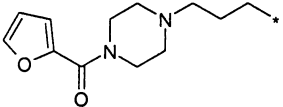
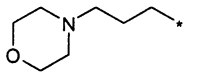
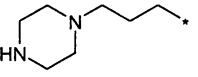
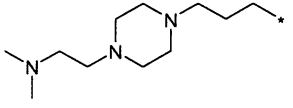
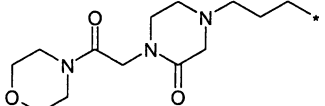
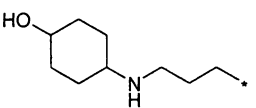
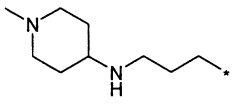
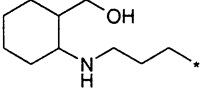
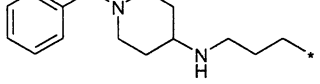
化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
240		85	3.29	521
241		95	3.18	465
242		90	3.32	493
243		85	3.27	479
244		95	3.26	493
245		85	3.38	493
246		95	3.23	479
247		85	3.53	519

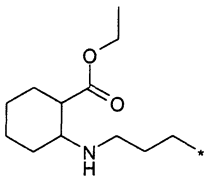
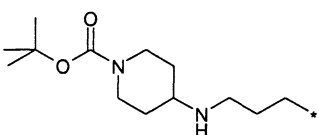
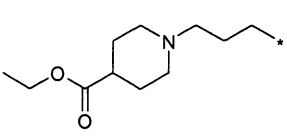
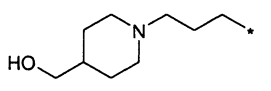
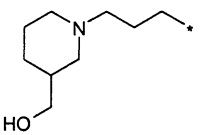
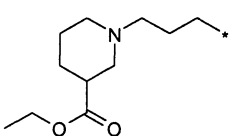
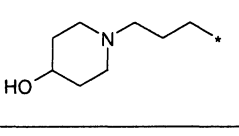
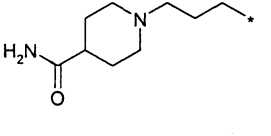
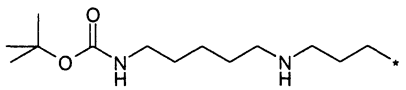
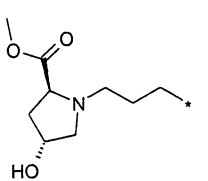
248		85	3.14	451
249		95	3.18	465
250		90	3.31	517
251		95	3.45	519
252		90	3.29	491
253		95	3.56	533
254		95	3.37	505
255		95	3.23	491
256		95	3.28	505
257		95	3.3	535
258		95	3.33	535
259		95	3.2	507
260		95	3.38	519

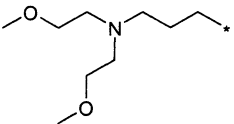
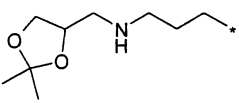
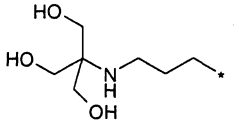
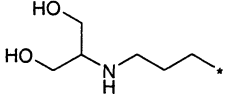
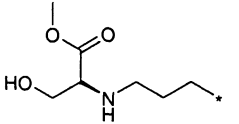
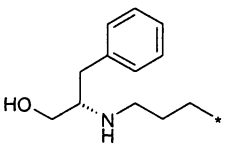
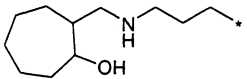
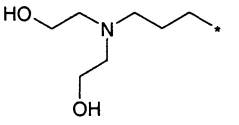
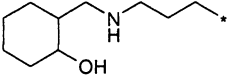
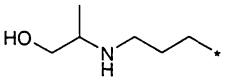
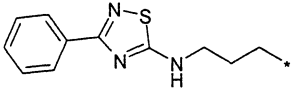
261		85	3.34	534
262		95	3.17	552
263		85	2.95	548
264		95	2.98	534
265		95	2.95	548
266		85	3.33	528
267		90	3.13	528
268		90	3.18	556
269		85	3.33	556
270		95	2.93	577
271		95	2.93	531
272		95	3.07	550
273		95	2.93	569

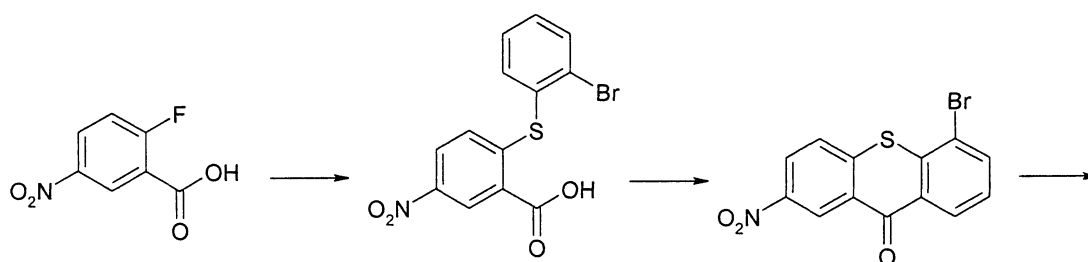
274		90	3.08	639
275		85	3.47	649
276		90	2.93	536
277		95	2.94	550
278		95	2.98	564
279		95	2.95	522
280		95	2.91	480
281		85	3.76	598
282		95	2.93	508
283		95	2.93	508
284		90	2.92	522
285		95	3.28	509
286		95	3.38	523

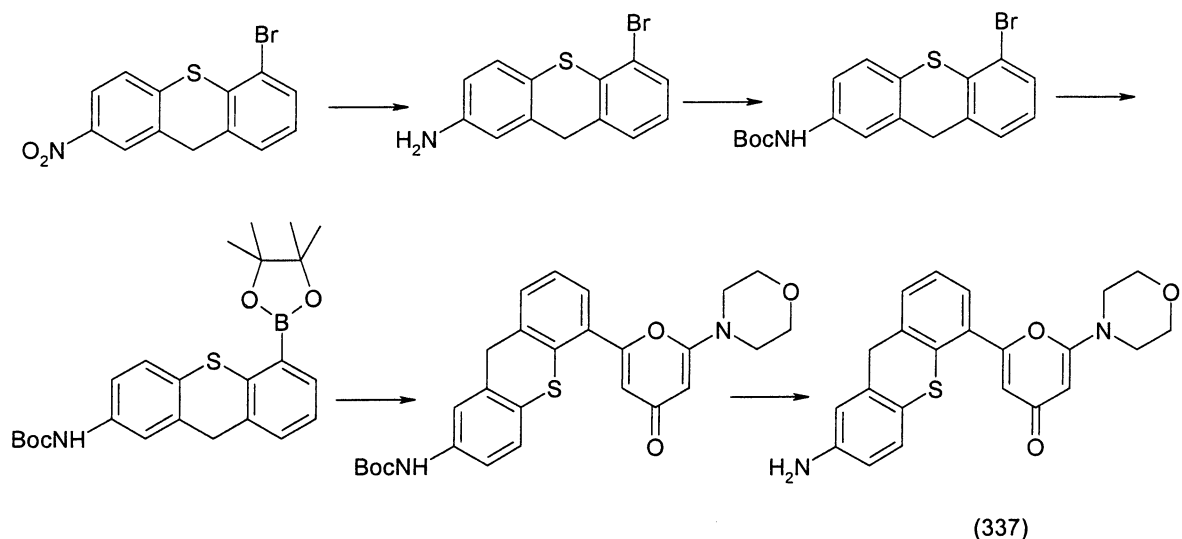
287		90	3.16	549
288		95	3.1	520
289		50	3.71	596
290		95	3.24	583
291		85	2.95	583
292		85	3.07	594
293		85	3.15	548
294		85	3.8	610
295		95	3.36	584
296		95	3.31	605
297		95	3.61	600

298		95	3.53	606
299		95	3.66	606
300		95	3.14	550
301		95	3.22	564
302		95	3.32	600
303		95	3.06	506
304		95	2.98	577
305		95	3.19	633
306		95	3.18	535
307		95	2.93	534
308		90	3.41	549
309		90	3.23	510

310		95	3.55	591
311		95	3.63	620
312		95	3.46	577
313		95	3.21	535
314		95	3.22	535
315		85	3.43	577
316		85	3.14	521
317		85	3.14	548
318		85	3.63	622
319		85	3.26	565

320		90	3.36	553
321		85	3.11	551
322		95	3.1	541
323		95	3.12	511
324		95	3.2	539
325		95	3.46	571
326		95	3.45	563
327		95	3.13	525
328		95	3.38	549
329		95	3.18	495
330		90	4.74	597





2-(2-溴-苯基硫烷基)-5-硝基-苯甲酸

添加 2-溴苯硫醇 (7.2 毫升, 85.9 毫莫耳) 至含 KOH (9.6 克, 172 毫莫耳) 之水 (50 毫升) 溶液中, 脫氣 15 分鐘。添加 2-氟-5-硝基苯甲酸 (15.9 克, 85.9 毫莫耳) 至反應混合物中, 於氮蒙氣下回流一夜。反應冷卻至室溫, 經濃 HCl 酸化 (pH 1)。過濾所形成沉澱, 於真空烘箱 (50°C) 中乾燥一夜, 產生標題化合物粗產物之淺黃色固體 (30 克, 99%)。產物未再純化即使用。m/z (LC-MS, ESP), RT = 4.51 分鐘, (M⁻1) = 352-354, (1:1, 溴同位素比例)。

5-溴-2-硝基-硫雜蒽-9-酮

取 2-(2-溴-苯基硫烷基)-5-硝基-苯甲酸 (34 克, 96 毫莫耳) 懸浮於甲磺酸 (400 毫升) 中, 於 150°C 下加熱。在激烈攪拌下, 將粗混合物慢慢倒至冰上, 過濾所形成之沉澱。固體懸浮於水 (50 毫升) 中, 以濃氨水溶液調至 pH 7-8 中止反應, 過濾。黃色/石灰色固體於 50°C 下真空乾燥, 產生標題化合物粗產物, 未再進行任何純化即使用 (23.09 克,

72%)。

5-溴-2-硝基-9H-硫雜蒽

於氮蒙氣下，在含5-溴-2-硝基-硫雜蒽-9-酮(23.03克，68.5毫莫耳)之無水四氫呋喃(100毫升)冷卻(0℃)懸浮液中滴加甲硼烷-THF複合物(151毫升，1.0 M THF溶液)。使混合物攪拌一夜回升室溫。反應混合物冷卻(0℃)，以丙酮中止過量甲硼烷之反應。真空蒸發溶劑，殘質於飽和碳酸氫鈉(100毫升)中磨製。過濾固體，以水洗滌，於真空乾燥器中乾燥一夜，產生標題化合物(22.07克，100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 4.02 (2H, s), 7.17 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d)。

5-溴-9H-硫雜蒽-2-基胺

於0℃(冰浴)下，添加鋅粉(34.87克，533毫莫耳)至含5-溴-2-硝基-9H-硫雜蒽(28.64克，88.9毫莫耳)之冰醋酸(300毫升)攪拌溶液中。1小時後，離開冰浴，溶液於室溫下反應一夜。混合物經寅氏鹽墊過濾，以大量二氯甲烷洗滌，濾液真空蒸發。加水(800毫升)至殘質中，添加濃氨水(100毫升)調至pH 8。過濾所形成之固體，於真空乾燥器中乾燥，產生標題化合物(26.64 g)，未再進行任何純化即使用。 m/z (LC-MS, ESP), RT = 4.53 分鐘， (M^++1) = 294-292，(1:1，溴同位素比例)。

(5-溴-9H-硫雜蒽-2-基)-胺甲酸第三丁基酯

添加二碳酸二-第三丁酯(22克，99毫莫耳)至含5-溴-9H-

硫雜蔥-2-基胺(19.28克, 66毫莫耳)之無水THF(150毫升)溶液中。混合物於50°C下攪拌加熱一夜。真空排除溶劑, 殘質於水中磨製, 產生褐色固體, 經管柱層析法純化(矽石, 二氯甲烷), 產生標題化合物之絮狀白色固體(18.28克, 71%)。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 1.55 (9H, s), 3.88 (2H, s), 6.45 (1H, bs), 7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.58 (1H, bs)。

[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蔥-2-基]-胺甲酸第三丁基酯

取含(5-溴-9H-硫雜蔥-2-基)-胺甲酸第三丁基酯(1克, 2.55毫莫耳)、雙(四甲基乙二膦基)二硼(0.78克, 3.06毫莫耳)與乙酸鉀(0.75克, 7.65毫莫耳)之無水1,4-二噁烷(6毫升)。在黃色懸浮液中添加PdCl₂(dppf)(0.10克, 0.13毫莫耳)與dppf(7毫克, 0.13毫莫耳)。此深紅色混合物於氮蒙氣下加熱至110°C 24小時。粗混合物經急驟層析法純化(矽石, 二氯甲烷), 產生[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-9H-硫雜蔥-2-基]-胺甲酸第三丁基酯之黏稠褐色油狀物, 未再進行任何純化即使用(1.12 g)。

取[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-9H-硫雜蔥-2-基]-胺甲酸第三丁基酯(1.12 g)、2-氯-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(0.66克, 3.06毫莫耳)與研磨過之K₂CO₃(0.71克, 5.10毫莫耳)溶於無水1,4-二噁烷(5毫升)中。混合物脫氣15分鐘, 添加Pd(PPh₃)₄(0.15克, 0.13毫莫耳)。深褐色混合物於氮蒙氣下加熱至100°C 24小時。反應混合物真空濃

縮，加水(50毫升)。褐色固體過濾，以水洗滌，於真空乾燥器中乾燥一夜，未再進行任何純化即使用(1.51克)。m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.47分鐘， $(M^++1)= 493$ 。

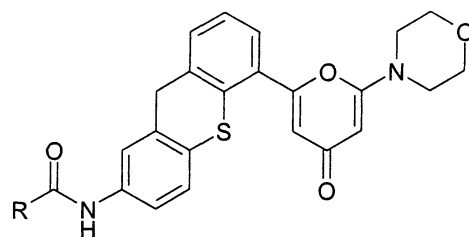
2-(7-胺基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(337)

在含[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基]-胺甲酸第三丁基酯(19)(1.08克，2.19毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液中添加三氟乙酸(2毫升)，於室溫下攪拌一夜。真空排除溶劑，留下黏稠深褐色液體。添加飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)至殘質中，攪拌20分鐘。過濾褐色沉澱，以水洗滌，於真空烘箱中乾燥一夜(0.77克，90%)。

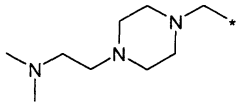
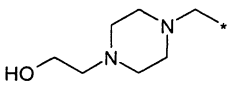
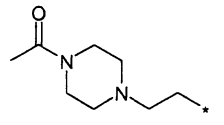
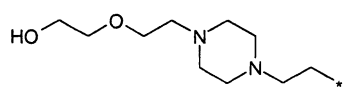
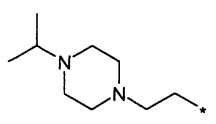
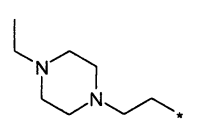
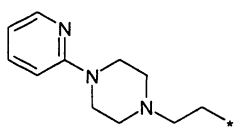
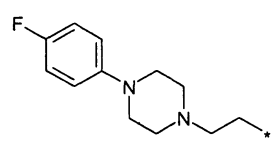
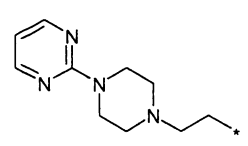
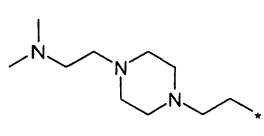
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta_{\text{H}}= 3.40$ (4H, t), 3.70 (4H, t), 3.77 (2H, s), 5.23 (2H, bs), 5.50 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.44 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.47-7.59 (2H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT= 3.51分鐘s, $(M^++1)= 392$ 。

2-(7-胺基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮N-醯胺衍生物

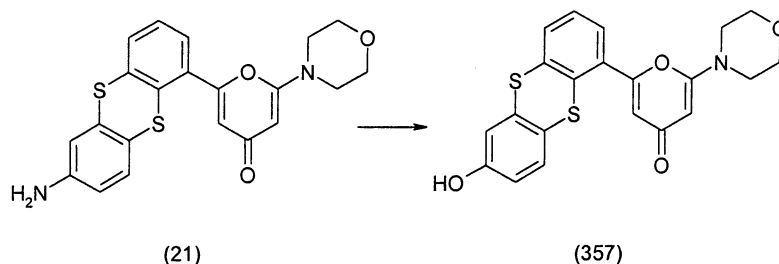
在小試管中添加2-(7-胺基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(337)(20毫克，0.05毫莫耳)、無水二甲基乙醯胺(0.5毫升)、三乙胺(8微升，0.06毫莫耳)與氯乙醯氯(4微升，0.06毫莫耳)，並攪拌一夜。添加適當胺或硫醇(20毫克或20微升)，於室溫下攪拌一夜。反應經製備性HPLC純化，產生所需產物，如下示：



化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
338		95	3.15	561
339		95	3.20	577
340		90	3.40	607
341		90	3.23	561
342		95	3.18	547
343		95	3.23	596
344		95	3.69	613
345		90	3.37	597
346		85	3.24	618

347		90	2.91	590
348		90	3.13	563
349		85	3.12	575
350		85	3.03	577
351		90	3.17	575
352		90	3.58	561
353		90	3.29	610
354		85	3.23	627
355		90	2.94	611
356		90	2.94	604

實例 6：2(-(7-羥基-噻莖-1-基)-6-嗎啉-4-基吡喃-4-酮醚與
乙醯胺衍生物之合成法



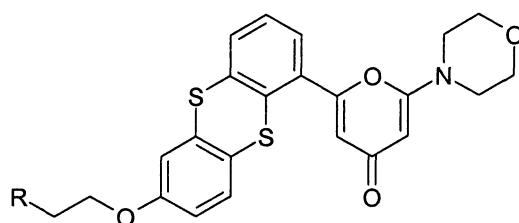
2-(7-羥基-噻蔥-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(357)

在含 2-(7-胺基-噻蔥-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(21)(575毫克，1.4毫莫耳)之乙醇(5毫升)懸浮液中添加四氫硼酸(54重量%之醚溶液，3毫升，1.68毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌10分鐘後，冷卻至0°C。滴加亞硝酸丁酯(220微升，2.8毫莫耳)，攪拌混合物30分鐘後，添加乙醚(40毫升)，有沉澱形成。過濾收集固體，以冷乙醚(30毫升)洗滌後，加至含硝酸銅三水合物(210克，870毫莫耳)與氧化亞銅(190毫克，1.31毫莫耳)之水(300毫升)溶液中。反應攪拌12小時後，過濾。濾液經水洗滌，於乾燥器中乾燥，未再純化即使用，產生標題化合物(0.58克，100%)。

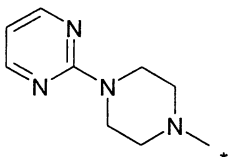
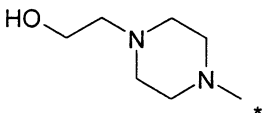
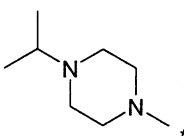
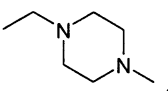
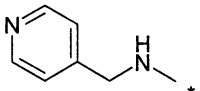
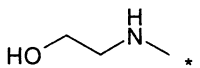
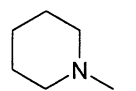
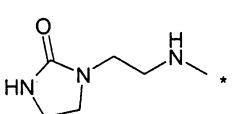
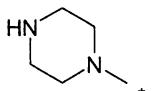
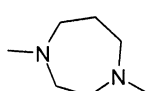
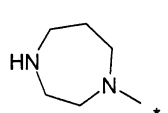
NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 10.08 (1H, bs); 7.76 (1H, dd); 7.60 (1H, dd); 7.46 (1H, dd); 7.35 (1H, dd); 7.02 (1H, d); 6.74 (1H, dd); 6.24 (1H, d); 5.55 (1H, d); 3.69 (H, m), 3.36 (4H, m); m/z (LC-MS, ESP), RT = 3.83 分鐘，(M⁺+1) = 412。

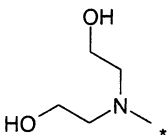
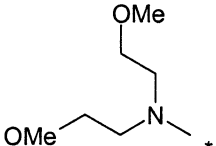
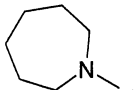
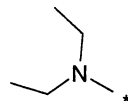
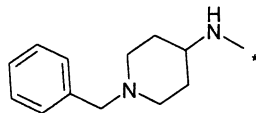
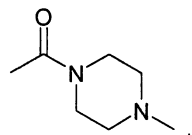
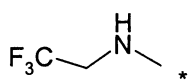
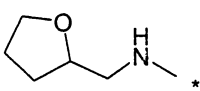
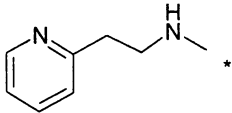
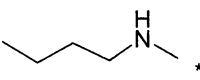
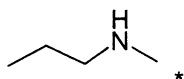
2-[7-(2-溴-乙氧基)-噻蔥-1-基]-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮醚衍生物

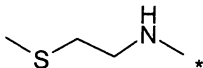
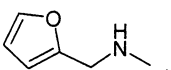
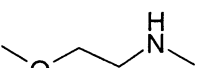
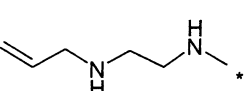
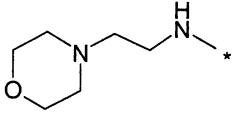
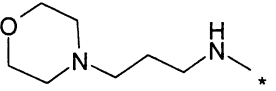
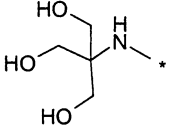
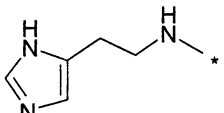
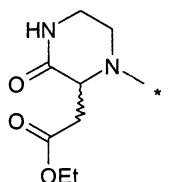
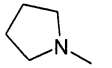
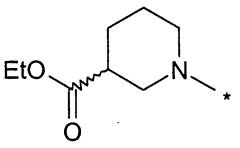
在含 2-(7- 羥基 -噻蒽-1- 基)-6- 嗎 啉 -4- 基 -吡 喃 -4- 酮 (357)(20 毫 克 , 0.049 毫 莫 耳)之 無 水 DMF(1 毫 升)溶 液 中 添 加 碳 酸 鉀 粉 末 (20 毫 克 , 0.147 毫 莫 耳)與 二 溴 乙 烷 (0.019 毫 升 , 0.23 毫 莫 耳)。 混 合 物 於 60℃ 下 攪 拌 16 小 時 後 , 添 加 二 異 丙 基 乙 胺 (0.29 毫 莫 耳)與 適 當 胺 (0.29 毫 莫 耳)。 攪 拌 反 應 保 持 在 60℃ 下 24 小 時 後 , 粗 混 合 物 經 製 備 性 HPLC 純 化 , 產 生 所 需 化 合 物 , 如 下 示 :

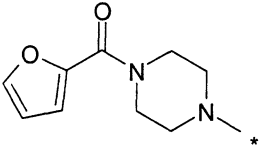
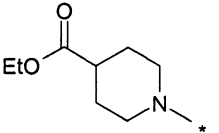
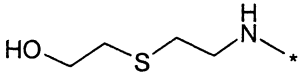
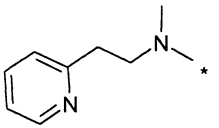
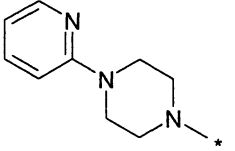
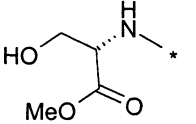
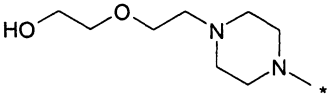
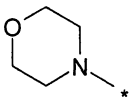


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
358		85	3.19	566
359		90	3.61	553
360		90	3.55	582
361		90	3.36	538

362		85	3.61	602
363		90	3.36	568
364		90	3.45	566
365		90	3.42	552
366		90	3.31	546
367		95	3.31	499
368		95	3.55	523
369		95	3.38	567
370		85	3.31	524
371		85	3.16	552
372		90	3.08	538

373	 <chem>CCNCCO</chem>	95	3.36	543
374	 <chem>CN(C)CCOC</chem>	95	3.62	571
375	 <chem>CN1CCCCC1</chem>	90	3.64	537
376	 <chem>CCN(CC)CC</chem>	95	3.56	511
377	 <chem>CN1CCCN1Cc2ccccc2</chem>	95	3.14	628
378	 <chem>CN1CCCN1CC(=O)C</chem>	95	3.29	566
379	 <chem>CN(C)CC(F)(F)F</chem>	85	4.36	537
380	 <chem>CN(C)CC1OCCC1</chem>	85	3.47	539
381	 <chem>CN(C)CC1=CC=CC=N1</chem>	95	3.48	560
382	 <chem>CN(C)CCC</chem>	90	3.60	511
383	 <chem>CN(C)CCCC</chem>	90	3.46	497

384		85	3.51	529
385		85	3.53	535
386		95	3.42	513
387		95	3.48	495
388		90	3.21	568
389		90	3.04	582
390		95	3.28	559
391		90	3.03	549
392		95	3.96	624
393		90	3.44	509
394		95	3.66	595

395		95	3.51	618
396		95	3.65	595
397		85	3.36	559
398		90	3.56	574
399		95	3.46	601
400		85	3.38	557
402		90	3.34	612
403		95		525

[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻吩-2-基氧]-乙酸甲酯

在含 2-(7-羥基-噻吩-1-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮 (357)(20 毫克, 0.049 毫莫耳) 之無水 DMF 懸浮液中添加碳酸鉀粉末 (20 毫克, 0.145), 然後添加溴乙酸甲酯 (0.01 毫

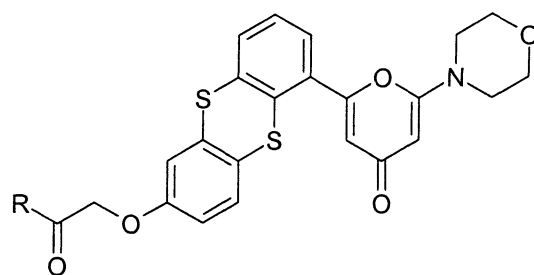
升，0.106毫莫耳)。混合物加溫至60℃，攪拌保持此溫度2小時。反應冷卻，倒至水(5毫升)中，以乙酸乙酯(3*5毫升)萃取，以水(2*5毫升)洗滌。合併之有機相脫水(MgSO₄)，過濾，真空濃縮，產生黃色固體(22毫克，94%)，相當於標題化合物，未再進行任何純化即使用。
m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.13分鐘，(M⁺+1)= 484。

[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-基氧]-乙酸鈉鹽

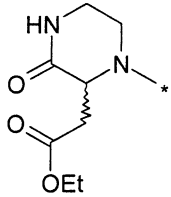
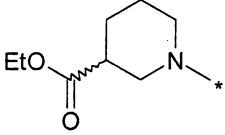
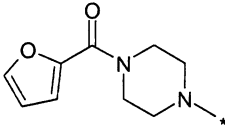
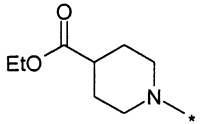
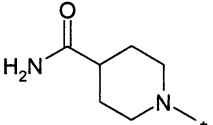
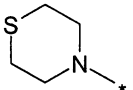
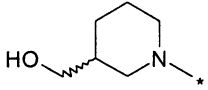
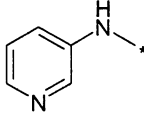
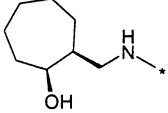
在含[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-基氧]-乙酸甲酯(22毫克，0.045毫莫耳)之甲醇(2毫升)溶液中添加氫氧化鈉固體(2毫克，0.045毫莫耳)。激烈攪拌混合物，並加熱至60℃1小時。之後，混合物真空濃縮至乾，產生標題化合物(22.4毫克，100%)，未再進行任何純化即使用。

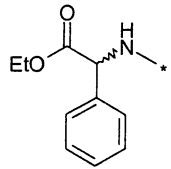
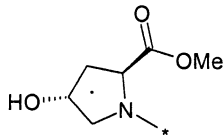
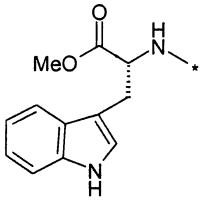
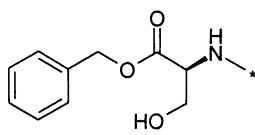
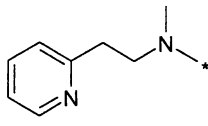
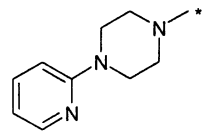
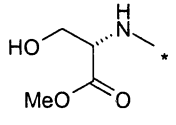
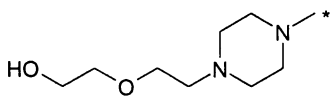
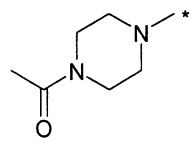
2-[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-基氧]-乙醯胺衍生物

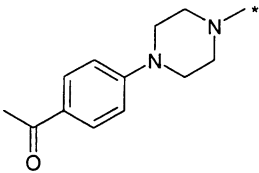
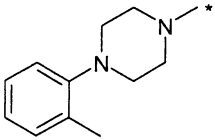
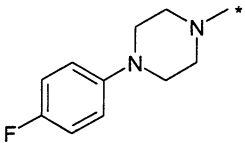
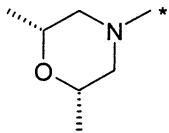
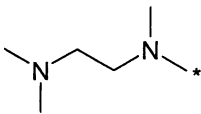
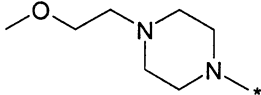
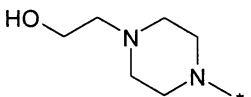
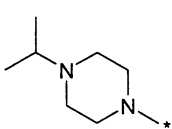
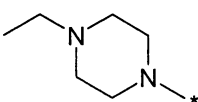
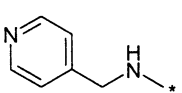
在含[6-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-噻蒾-2-基氧]-乙酸鈉鹽(22.4毫克，0.045毫莫耳)之無水DMF(1毫升)溶液中添加HBTU(25.9毫克，0.068毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.1毫升)與適當胺(0.137毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌72小時後，粗混合物經製備性HPLC純化，產生所需化合物，如下示：

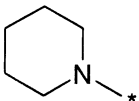
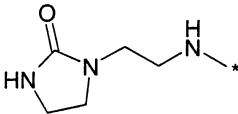
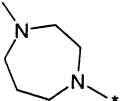
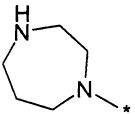
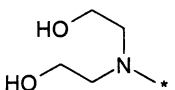
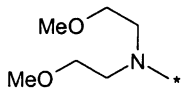
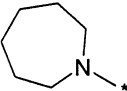
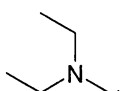
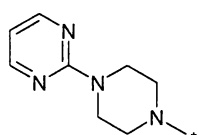
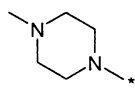


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
404		85	3.75	602
405		95	4.29	523
406		95	4.48	583
407		95	4.41	525
408		90	3.33	596
409		95	3.88	508
410		95	3.50	573
411		85	3.46	543

412	 <chem>CCOC(=O)C1CCNC(=O)N1</chem>	95	3.76	638
413	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)</chem>	95	4.39	609
414	 <chem>c1ccoc1C2CCN(C2)</chem>	95	3.97	632
415	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)</chem>	95	4.39	609
416	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)</chem>	95	3.57	580
417	 <chem>C1CCN(C1)S</chem>	95	4.24	555
418	 <chem>OC1CCN(C1)</chem>	95	3.81	567
419	 <chem>NC1=CC=CC=N1</chem>	85	3.63	546
420	 <chem>NC1CCCCC1O</chem>	95	4.25	595

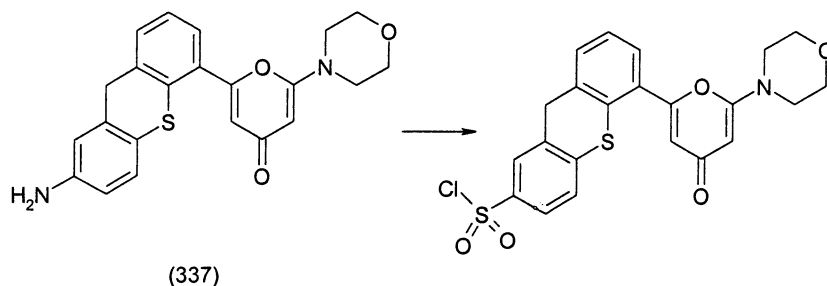
421		90	4.76	631
422		95	3.67	597
423		95	4.54	670
424		95	4.24	647
425		95	3.45	588
426		90	3.52	615
427		95	3.70	571
428		95	3.28	626
429		95	3.64	580

430		90	4.38	655
431		95	5.05	628
432		90	4.71	632
433		95	4.24	567
434		90	3.36	554
435		90	3.41	596
436		95	3.32	582
437		95	3.41	580
438		95	3.35	566
439		85	3.44	560

440		95	4.46	537
441		90	3.61	581
442		95	3.35	566
443		90	3.34	552
444		90	3.52	557
445		90	4.17	585
446		95	4.56	551
447		95	4.34	525
448		95	3.91	497
449		90	4.27	616
450		90	3.34	552

實例 7：5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蔥-

2-磺酸鹽胺衍生物，2-[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基氧]-乙鹽胺衍生物與2-[7-(2-胺基-乙氧基)-9H-硫雜蒽-4-基]-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮衍生物



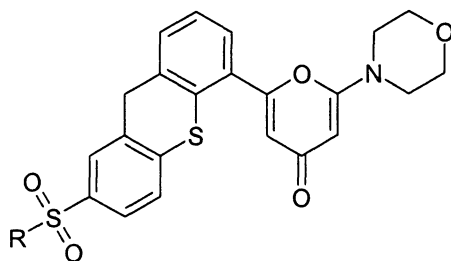
5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-磺醯氯
 添加四氟硼酸(以54重量%乙醚溶液供應，5.5毫升，39.92毫莫耳)至含2-(7-胺基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(337)(1.03克，2.61毫莫耳)懸浮於乙醇(10毫升)之混合物中。反應於室溫下攪拌10分鐘後，冷卻至0℃，添加亞硝酸丁酯(600微升，5.1毫莫耳)。於室溫下攪拌反應1小時後，倒至乙醚(80毫升)中，過濾收集沉澱。所收集之固體經冷醚(60毫升)洗滌後，加至二氧化硫之乙酸飽和溶液中*。於室溫下攪拌混合物2小時，此時以CH₂Cl₂(3x30毫升)萃取。合併之二氯甲烷萃液經水(1x20 m)洗滌，以MgSO₄脫水，過濾與真空濃縮，產生標題化合物，未再純化即使用(1.19克，100%)，m/z (LC-MS, ESP), RT= 4.46分鐘，(M⁺+1)= 478。

*酸性SO₂溶液製法係由SO₂氣體通過激烈攪拌之乙酸溶液(100毫升)，直到10克氣體均溶解為止。溶液經含氯化銅(II)(4克)之水(10毫升)懸浮液處理。混合物攪拌與過濾，

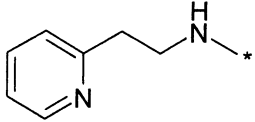
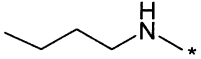
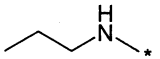
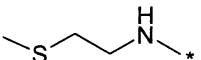
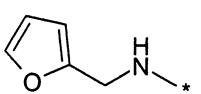
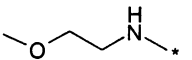
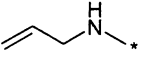
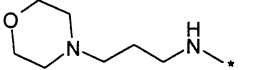
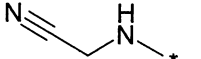
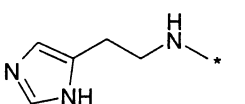
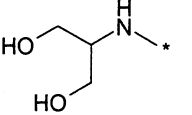
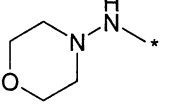
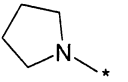
產生翠綠色溶液，未再進行任何純化即使用。

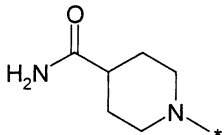
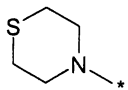
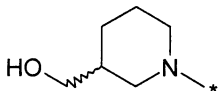
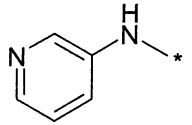
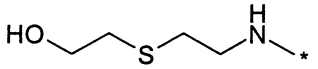
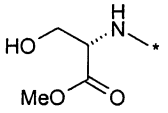
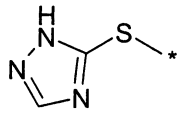
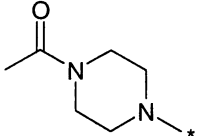
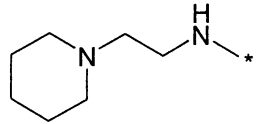
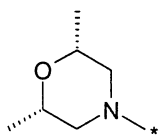
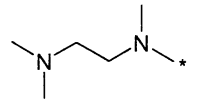
5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-磺酸鹽
胺衍生物

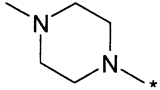
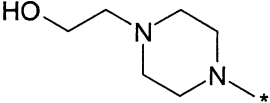
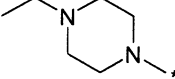
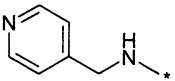
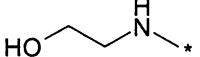
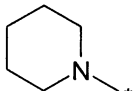
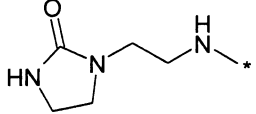
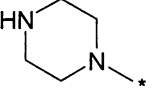
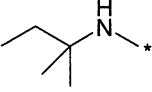
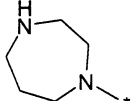
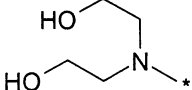
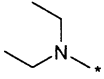
取5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-磺
醯氯(20毫克，0.02毫莫耳)於DMF(1毫升)中稀釋，在此溶
液中添加適當胺(0.04毫莫耳)與二異丙基乙胺(80微升，
0.46毫莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物24小時後，粗混合
物經製備性HPLC純化，產生所需化合物，如下示：

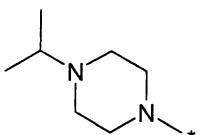
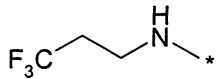


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
452		95	3.13	527
453		95	3.32	568
454		90	4.17	539
455		95	3.95	541

456		95	3.35	561
457		100	4.14	513
458		95	4.20	499
459		90	4.13	531
460		100	4.14	537
461		100	3.83	515
462		95	4.03	497
463		95	3.29	584
464		95	3.86	496
465		95	3.27	551
466		90	3.38	531
467		90	3.78	542
468		95	4.30	511

469		95	3.69	568
470		90	4.38	543
471		100	3.98	555
472		95	3.68	534
473		90	3.73	561
474		85	3.65	559
475		85	3.81	541
476		95	3.78	568
477		90	3.35	568
478		90	4.44	555
479		90	3.33	542

480		90	3.32	540
481		95	3.32	570
482		90	3.38	554
483		90	3.33	548
484		95	3.55	501
485		85	4.62	525
486		95	3.50	569
487		85	3.33	526
488		85	4.49	527
489		90	3.34	540
490		85	3.56	545
491		90	4.53	513

492		90	3.34	568
493		95	4.29	553

[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基氧]-乙酸甲酯

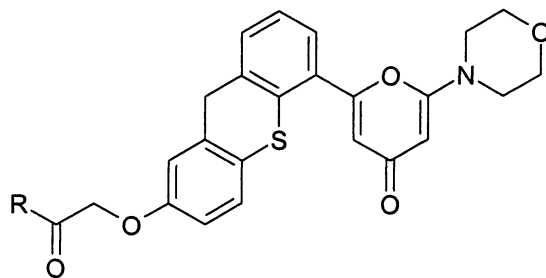
在含 2-(7-胺基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮 (1.01 克, 2.56 毫莫耳) 之無水 DMF (25 毫升) 溶液中添加碳酸鉀粉末 (716 毫克, 5.18 毫莫耳), 然後添加溴乙酸甲酯 (400 微升, 4.1 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應 100 小時, 此時滴加水 (75 毫升) 中止反應。混合物經 EtOAc (3x30 毫升) 萃取。有機萃液合併, 經 MgSO_4 脫水, 過濾與真空濃縮, 產生標題化合物之褐色油狀物, 未再純化即使用 (1.02 克, 85.7%), m/z (LC-MS, ESP), $\text{RT} = 4.05$ 分鐘, $(\text{M}^+ + 1) = 466$ 。

[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基氧]-乙酸鈉鹽

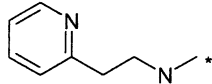
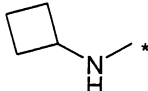
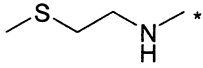
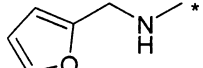
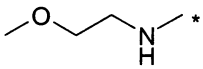
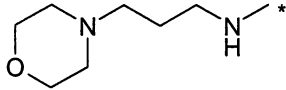
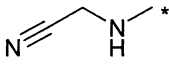
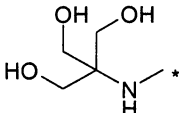
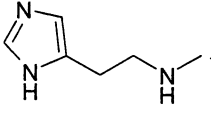
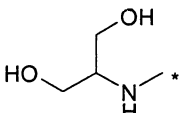
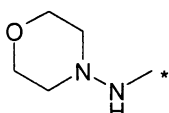
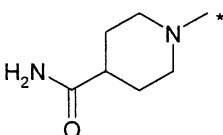
在含 [5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基氧]-乙酸甲酯 (1.02 克, 2.18 毫莫耳) 之 THF (25 毫升) 溶液中添加 NaOH 水溶液 (2.4 毫升, 2.4 毫莫耳, 1 M 溶液)。混合物於 40°C 下攪拌 2 小時, 此時冷卻至室溫, 真空濃縮, 產生褐色油狀物。殘質與甲苯 (3x10 毫升) 共沸, 產生標題化合物之深褐色細粉, 未再純化即使用 (1.03 克, 100%), m/z (LC-MS, ESP), $\text{RT} = 3.72$ 分鐘, $(\text{M}^+ + 1) - \text{Na}^+ = 452$ 。

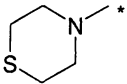
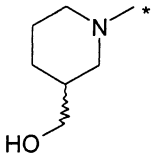
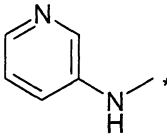
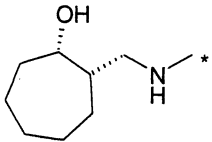
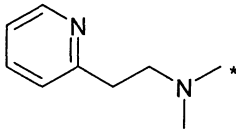
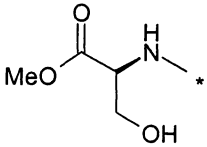
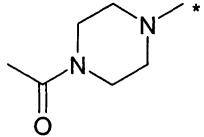
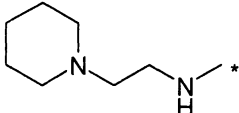
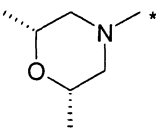
2-[5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基
氧]-乙醯胺衍生物

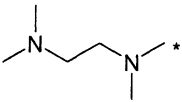
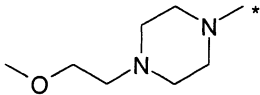
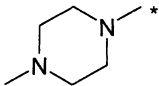
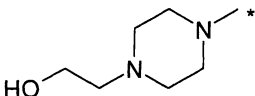
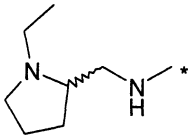
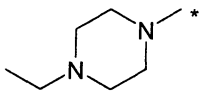
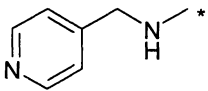
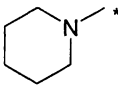
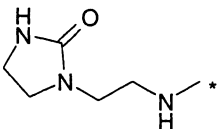
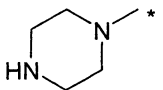
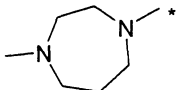
取 [5-(6-嗎啉-4-基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-硫雜蒽-2-基
氧]-乙酸鈉鹽 (20 毫克, 0.04 毫莫耳) 於無水 DMF (0.5 毫
升) 中稀釋。在此溶液中添加 HBTU (33 毫克, 0.09 毫莫
耳)、二異丙基乙胺 (74 微升, 0.2 毫莫耳) 與適當胺 (0.08 毫
莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物 24 小時後, 粗混合物經
製備性 HPLC 純化, 產生所需化合物, 如下示:

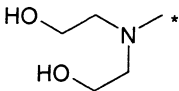
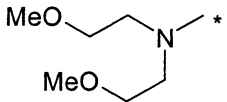
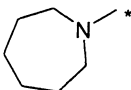
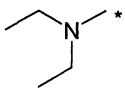


化合物	R	純度 (%)	滯留時間 (分鐘)	M ⁺ +1
494		95	3.72	521
495		85	3.28	562
496		85	4.17	533
497		85	3.83	535

498		90	3.33	556
499		90	4.17	505
500		95	4.05	525
501		95	4.06	531
502		95	3.75	509
503		90	3.28	578
504		95	3.81	490
505		85	3.42	555
506		85	3.27	545
507		85	3.38	525
508		85	3.58	536
509		90	3.50	562

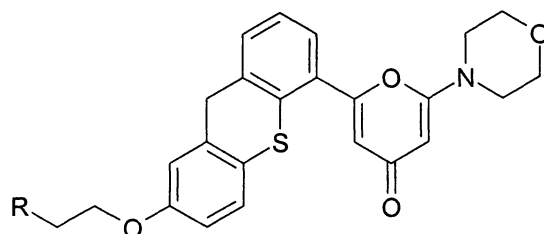
510		90	4.13	537
511		85	3.68	549
512		85	3.55	528
513		90	4.13	577
514		95	3.38	570
515		95	3.64	553
516		95	3.55	562
517		90	3.35	562
518		95	4.08	549

519		90	3.24	536
520		90	3.29	578
521		95	3.23	534
522		90	3.21	564
523		85	3.34	562
524		90	3.23	548
525		85	3.30	542
526		90	4.22	519
527		85	3.46	563
528		95	3.23	520
529		95	3.26	548

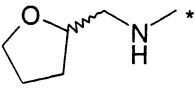
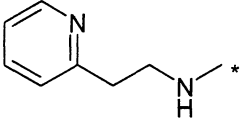
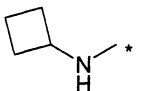
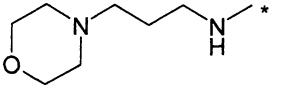
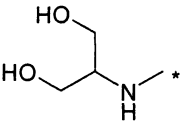
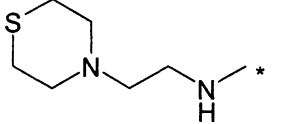
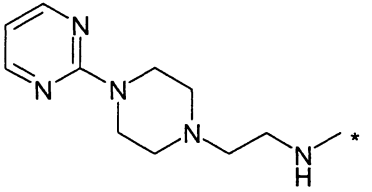
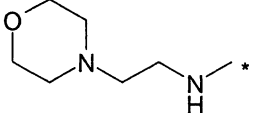
530		85	3.39	539
531		85	3.99	567
532		95	4.37	533
533		95	4.13	507

2-[7-(2-胺基-乙氧基)-9H-硫雜蒽-4-基]-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮衍生物

於0℃下，在含2-(7-羥基-9H-硫雜蒽-4-基)-6-嗎啉-4-基-吡喃-4-酮(20毫克，0.05毫莫耳)之DMA(1毫升)溶液中添加NaH (60%礦物油勻散液，6毫克，0.15毫莫耳)。混合物於0℃下攪拌30分鐘後，添加1,2-二溴乙烷(19毫克，0.1毫莫耳)。使混合物回升室溫，再攪拌12小時，然後添加適當胺。再攪拌反應24小時，粗混合物經製備性HPLC純化，產生所需化合物，如下示：



化合物	R	純度 (%)	滯留時間(分鐘)	M ⁺ +1
-----	---	-----------	----------	-------------------

534		90	3.38	521
535		90	3.44	542
536		95	3.45	491
537		95	3.45	479
538		90	3.04	564
539		95	3.24	511
540		95	3.49	523
541		85	3.72	584
542		90	3.33	507

B) 生物實例

材料與方法

活體外抑制ATM之分析法

為了分析化合物於活體外對抗ATM之抑制作用，採用下

列分析法決定 IC_{50} 值。

採用針對人類 ATM 蛋白質 C-末端約 500 個胺基酸殘基產生之兔子多株抗血清，使 ATM 蛋白質自 HeLa 細胞核萃物中免疫沉澱。免疫沉澱法係依據 Banin, S. 等人 (1998) 說明之方法進行。添加 10 微升含免疫沉澱之 ATM 之緩衝液 C (50 mM Hepes, pH 7.4、6 mM $MgCl_2$ 、150 mM NaCl、0.1 mM 原鈳酸鈉、4 mM $MnCl_2$ 、0.1 mM 二硫蘇糖醇、10% 甘油) 至 V 型底 96 孔聚丙烯板中 32.5 微升含 1 微克 ATM 受質 GSTp53N66 之緩衝液 C 中。GSTp53N66 受質為與穀胱甘肽 S-轉化酶稠合之人類野生型 p53 之胺基末端 66 個胺基酸殘基。ATM 磷酸化絲胺酸殘基 15 上之 p53 (Banin, S. 等人 (1998))。然後添加不同濃度之抑制劑。所有化合物均於 DMSO 中稀釋，產生之最終分析濃度在 100 μ M 與 0.1 nM 之間，DMSO 之最終濃度為 1%。於 37°C 下培養 10 分鐘後，添加 5 微升 500 μ M Na-ATP 開始反應。於 37°C 下振盪 1 小時後，添加 150 微升磷酸鹽緩衝之生理食鹽水 (PBS) 至反應中，分析板於 1500 rpm 下離心 10 分鐘。然後取 5 微升反應移至 96 孔不透明白色板中，其中包含 45 微升 PBS，使 GSTp53N66 受質可與分析板凹孔結合。分析板加蓋，於室溫下振盪培養 1 小時後，棄置內容物。添加 PBS 洗滌凹孔 2 次後，添加含 3% (w/v) 牛血清白蛋白 (BSA) 之 PBS 溶液。分析板於室溫下振盪培養 1 小時後，棄置內容物。以 PBS 洗滌 2 次。在凹孔中添加 50 微升含一級磷酸絲胺酸-15 抗體 (Cell Signaling Technology, #9284L) 之 3% BSA/PBS 溶液之

1:10,000稀釋液，以檢測p53之絲胺酸殘基15上因ATM激酶所誘發之磷酸化反應。於室溫下振盪培養1小時後，以PBS洗滌凹孔4次後，添加與抗兔子HRP共軛之二級抗體(Pierce, 31462)，於室溫下振盪1小時。以PBS洗滌凹孔4次後，添加化學發光試劑(NEN Renaissance, NEL105)。分析板振盪短時間，蓋上透明板密封，移到TopCount NXT上，計算化學發光度。每次反應在一秒計數時間記錄每秒計數。

各化合物之酵素活性係採用下列公式計算：

$$\text{抑制}\% = 100 - \left[\frac{(\text{未知物之cpm} - \text{陰性反應cpm平均值}) \times 100}{(\text{陽性反應cpm平均值} - \text{陰性反應cpm平均值})} \right]$$

結果

活體外ATM分析法

採用上述方法分析化合物之ATM抑制活性。下文中之結果以IC₅₀值表示(抑制50%酵素活性時之濃度)。於一系列濃度範圍內決定此數值，通常在100 μM至0.1 nM之間。採用此等IC₅₀值作為相對值來判別已提高之化合物效力。

下列化合物之IC₅₀值低於200 nM：

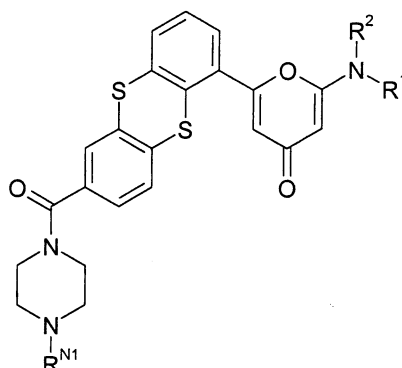
6、8、9、11、13-19、21-129、148、153、164、170、172、181、182、200、240-257、259-262、264、266、267、270-272、274、277、280-292、294-307、311、312、315、321、322、324、326-331、333、336、338-356、359、361、366、367、378、379、381-383、395、398、399、403、405、407、409-411、414、416-419、

424、426、427、430、433-442、444-446、450、454、
455、457-459、462、465-466、468-469、471-476、478、
480、482、484、485、488-490、493、494、496-497、
499-501、504-507、509-513、515、516、518、520-526、
528、532-533、537、540-542。

除了上述化合物外，下列化合物之 IC_{50} 值低於 $10\ \mu M$ ：
7、10、12、20、131-147、149-152、154-163、165-169、
171、173-180、183-199、201-238、256、258、263、
265、268、269、273、275、276、278、279、293、308-
310、313、314、316-320、322、323、325、332、334、
335、358、362、363、365、368、370-375、377、380、
384-392、400-402、406、408、412、413、415、421-
423、425、428、429、431-432、443、447-449、452、
453、456、460、461、463、464、470、477、481、483、
486、487、491、492、495、498、502、503、514、517、
519、527、529-531、534-536、538。

五、中文發明摘要：

一種式I化合物：

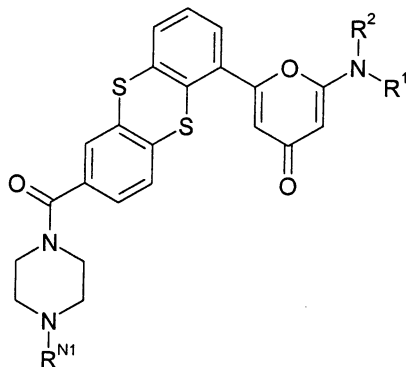


與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：
 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環； R^{N1} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基與醯胺基，與其作為醫藥之用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{N1} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基與醯胺基。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^{N1} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基與酯基。

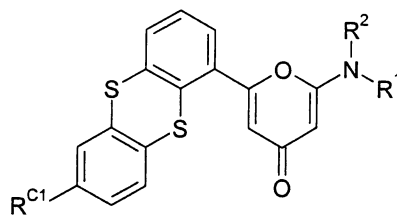
3. 如請求項2之化合物，其中 R^{N1} 為可視需要經取代之 C_{1-2} 烷基，其中可視需要選用之取代基較佳為選自：羥基、 C_{1-7} 烷氧基醯基與醯胺基。

4. 如請求項2之化合物，其中 R^{N1} 為可視需要經取代之 C_{5-7} 芳基。

5. 如請求項4之化合物，其中 R^{N1} 為可視需要經取代之苯

基、吡啶基或嘧啶基。

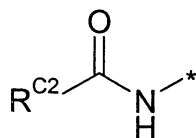
6. 如請求項2之化合物，其中 R^{N1} 為醯基，其中醯基取代基為 C_{1-7} 烷基或 C_{5-7} 芳基。
7. 如請求項2之化合物，其中 R^{N1} 為酯基，其中酯取代基為 C_{1-7} 烷基。
8. 一種式II化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

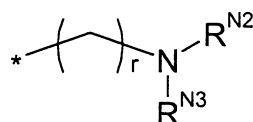
R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{C1} 為 $-NR^3R^4$ ，其中 R^3 與 R^4 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環，或 R^{C1} 如式IIa：



，其中 R^{C2} 係選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、酯基、醚基與胺基。

9. 如請求項8之化合物，其中 R^{C1} 為 $-NR^3R^4$ ， R^3 與 R^4 選自：
H與可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基。
10. 如請求項8之化合物，其中 R^{C1} 如式IIa。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^{C2} 係選自：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基與酯基。
12. 如請求項11之化合物，其中 R^{C2} 為酯基，酯取代基為 C_{1-7} 烷基。
13. 如請求項11之化合物，其中 R^{C2} 為包含至少一個氮環原子之可視需要經取代之 C_{5-7} 雜環基。
14. 如請求項11之化合物，其中 R^{C2} 為可視需要經取代之 C_{5-6} 芳基。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^{C2} 係選自：可視需要經取代之苯基與包含1或2個選自：氮、氧與硫之雜原子之 C_{5-6} 雜芳基。
16. 如請求項11之化合物，其中 R^{C2} 為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，其中可視需要選用之取代基選自：胺基、硫醚、酯、 C_{5-20} 芳基、 C_{3-20} 雜環基、鹼氧基、醚與烷氧基。
17. 如請求項11之化合物，其中 R^{C2} 如式IIb：



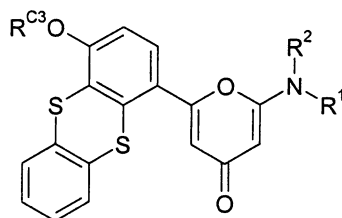
其中 r 為1至3；及

R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷

基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

18. 如請求項17之化合物，其中 R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

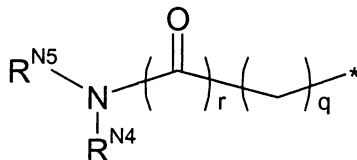
19. 一種式III化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{C3} 如下式



其中 r 為0或1，當 r 為0時， q 可為1或2，當 r 為1時， q 為1，及

其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代

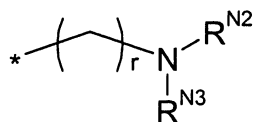
之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

20. 如請求項19之化合物，其中 $r=0$ 。

21. 如請求項19或20之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

22. 如請求項21之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，另一個為H較佳，該可視需要選用之取代基選自：羥基、胺基、氰基、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基(更佳為 C_{5-7} 芳基)。

23. 如請求項19或20之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 中之一如式 IIb：

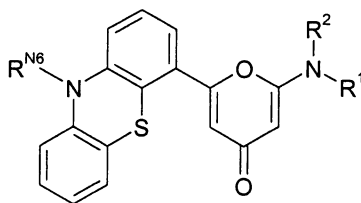


其中 r 為1至3；及

R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

24. 如請求項23之化合物，其中 R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

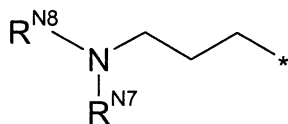
25. 如請求項19或20之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 與其所附接之氮原子共同形成選自下列之環：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。
26. 如請求項25之化合物，其中該環為六氫吡啶或高碳六氫吡啶，其他氮環原子經選自下列之基團取代：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基或鹽胺基。
27. 一種式IV化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

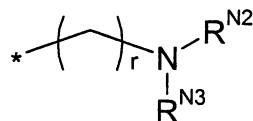
R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

R^{N6} 如下式



其中 R^{N7} 與 R^{N8} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

28. 如請求項27之化合物，其中 R^{N7} 與 R^{N8} 選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基與可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。
29. 如請求項28之化合物，其中 R^{N7} 與 R^{N8} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，另一個為H，該可視需要選用之取代基選自：羥基、鹵基、胺基、 C_{4-7} 環烷基、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基。
30. 如請求項27之化合物，其中 R^{N7} 與 R^{N8} 中之一如式IIb：

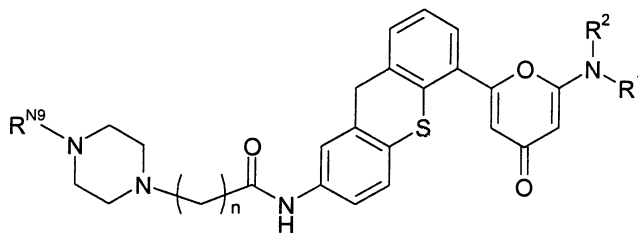


其中 r 為1至3；及

- R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。
31. 如請求項30之化合物，其中 R^{N2} 與 R^{N3} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。
32. 如請求項28之化合物，其中 R^{N7} 與 R^{N8} 與其所附接之氮原子共同形成選自下列之環：吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶與嗎啉基。
33. 如請求項32之化合物，其中該環為六氫吡啶或高碳六氫

吡咩，其他氮環原子經選自下列之基團取代：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基與醯胺基。

34. 一種式V化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；

n 為1或2；及

R^{N9} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基或醯胺基；

但其限制條件為 R^{N9} 不為未經取代之甲基。

35. 如請求項34之化合物，其中 R^{N9} 係選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、或醯基，但其限制條件為 R^{N9} 不為未經取代之甲基。

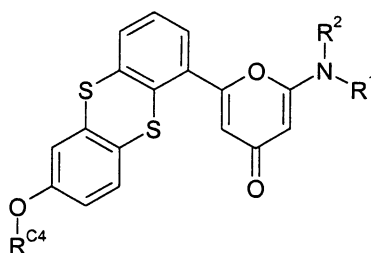
36. 如請求項35之化合物，其中 R^{N9} 為可視需要經取代之 C_{1-2} 烷基，其中可視需要選用之取代基選自：羥基、 C_{1-7} 烷

氧基、醯基與醯胺基。

37. 如請求項35之化合物，其中 R^{N9} 為可視需要經取代之苯基、吡啶基或嘧啶基。

38. 如請求項35之化合物，其中 R^{N9} 為醯基，其中醯基取代基為 C_{1-7} 烷基或 C_{5-7} 芳基。

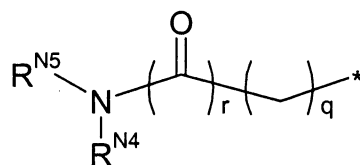
39. 一種式VI化合物：



與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{C4} 如下式



其中 r 為0或1，當 r 為0時， q 可為1或2，當 r 為1時， q 為1，及

其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代

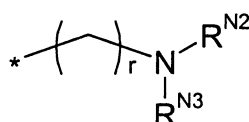
之C₅₋₂₀芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

40. 如請求項39之化合物，其中r=0。

41. 如請求項39或40之化合物，其中R^{N4}與R^{N5}分別獨立選自：氫、可視需要經取代之C₁₋₇烷基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

42. 如請求項41之化合物，其中R^{N4}與R^{N5}中之一為可視需要經取代之C₁₋₇烷基，另一個為H較佳，該可視需要選用之取代基選自：羥基、鹵基、C₁₋₇烷氧基、硫醇、C₁₋₇硫醚、胺基、酯、氰基、C₃₋₂₀雜環基與C₅₋₂₀芳基。

43. 如請求項39或40之化合物，其中R^{N4}與R^{N5}中之一如式IIb：

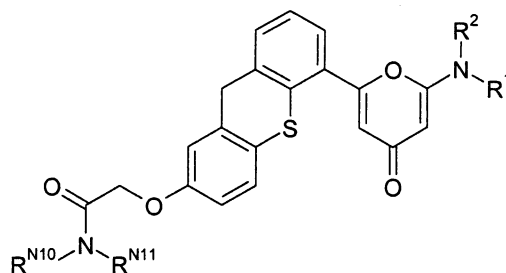


其中r為1至3；及

R^{N2}與R^{N3}分別獨立選自：氫、可視需要經取代之C₁₋₇烷基、可視需要經取代之C₃₋₂₀雜環基與可視需要經取代之C₅₋₂₀芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

44. 如請求項43之化合物，其中R^{N2}與R^{N3}分別獨立選自：氫、可視需要經取代之C₁₋₇烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

45. 如請求項44之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 與其所附接之氮原子共同形成選自下列之環：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡嘧、高碳六氫吡嘧與嗎啉基。
46. 如請求項45之化合物，其中該環為六氫吡嘧或高碳六氫吡嘧，其他氮環原子經選自下列之基團取代：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基與鹽胺基。
47. 一種式VII化合物：



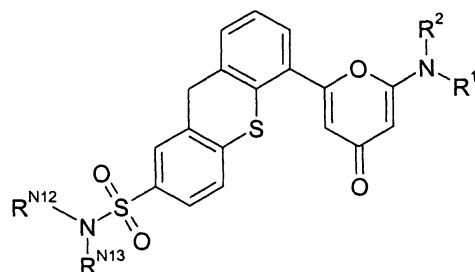
與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{N10} 與 R^{N11} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

48. 如請求項47之化合物，其中 R^{N10} 與 R^{N11} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

49. 如請求項48之化合物，其中 R^{N10} 與 R^{N11} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，另一個為H，該可視需要選用之取代基選自：羥基、鹵基、氰基、 NH_2 、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 硫醚、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基。
50. 如請求項48之化合物，其中 R^{N10} 與 R^{N11} 與其所附接之氮原子共同形成選自下列之環：六氫吡啶、高碳六氫吡啶、六氫吡嗪、高碳六氫吡嗪、嗎啉基與硫嗎啉基。
51. 如請求項50之化合物，其中該環為六氫吡嗪或高碳六氫吡嗪，其他氮環原子經選自下列之基團取代：可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、鹽基、酯基與鹽胺基。
52. 一種式VIII化合物：



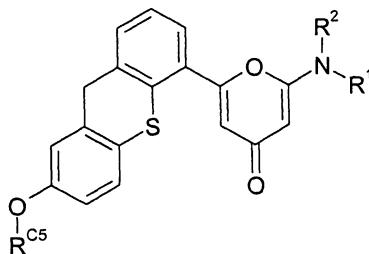
與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環；及

R^{N12} 與 R^{N13} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經

取代之具有4至8個環原子之雜環。

53. 如請求項52之化合物，其中 R^{N12} 與 R^{N13} 分別獨立選自：
氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基或與其所附接之氮原子
共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。
54. 如請求項52之化合物，其中 R^{N12} 與 R^{N13} 中之一為可視需
要經取代之 C_{1-7} 烷基，另一個為H，該可視需要選用之取
代基選自：羥基、鹵基、氰基、 NH_2 、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7}
硫醚、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基。
55. 如請求項52之化合物，其中 R^{N12} 與 R^{N13} 與其所附接之氮
原子共同形成選自下列之環：六氫吡啶、高碳六氫吡
啶、六氫吡啶、高碳六氫吡啶、嗎啉基與硫嗎啉基。
56. 如請求項55之化合物，其中該環為六氫吡啶或高碳六氫
吡啶，其他氮環原子經選自下列之基團取代：可視需要
經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基、可
視需要經取代之 C_{5-20} 芳基、醯基、酯基或醯胺基。
57. 一種式IX化合物：

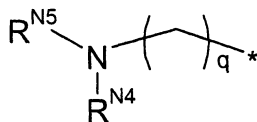


與其異構物、鹽類、溶合物、化學保護型及前藥，其
中：

R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之

具有4至8個環原子之雜環；及

R^{C5} 如下式



其中 q 為1或2，與

其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基、可視需要經取代之 C_{3-20} 雜環基與可視需要經取代之 C_{5-20} 芳基，或與其所附接之氮原子共同形成可視需要經取代之具有4至8個環原子之雜環。

58. 如請求項57之化合物，其中 $q=2$ 。

59. 如請求項57或58之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 分別獨立選自：氫、可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基。

60. 如請求項59之化合物，其中 R^{N4} 與 R^{N5} 中之一為可視需要經取代之 C_{1-7} 烷基，另一個為H，該可視需要選用之取代基選自：羥基、胺基、氰基、 C_{3-20} 雜環基與 C_{5-20} 芳基。

61. 如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物，其中 R^1 與 R^2 與其所附接之氮原子共同形成選自：嗎啉基與硫嗎啉基之環。

62. 一種組合物，其包含如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物，與其醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

63. 如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物，其係用於醫療方法。

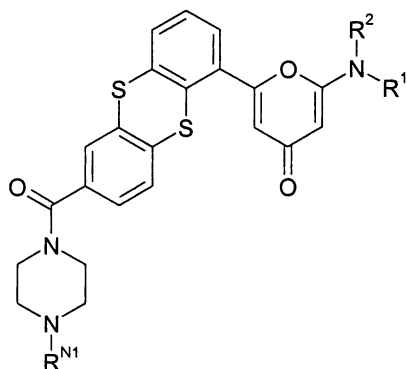
64. 一種以如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物於製造供治療可因抑制ATM而減輕之疾病用之藥劑之用途。
65. 一種以如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物於製造供作為癌症療法中輔藥用之藥劑之用途。
66. 一種以如請求項1、8、19、27、34、39、47、52與57中任一項之化合物於製造供治療反轉錄病毒所媒介疾病用之藥劑之用途。

七、指定代表圖：

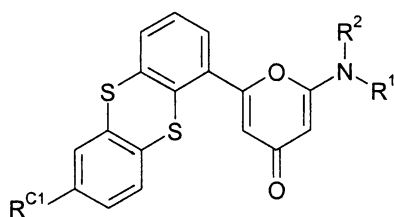
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

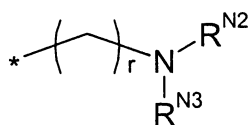
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



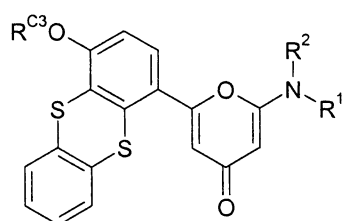
I



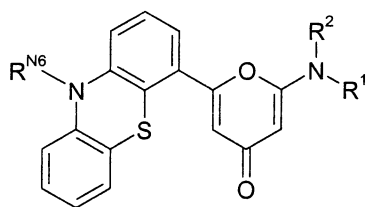
II



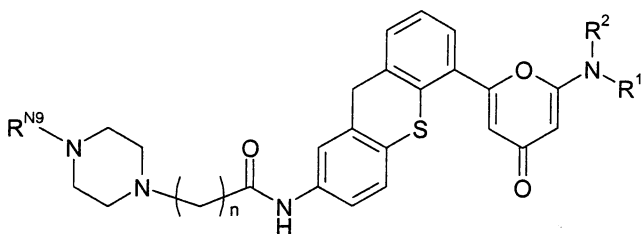
IIb



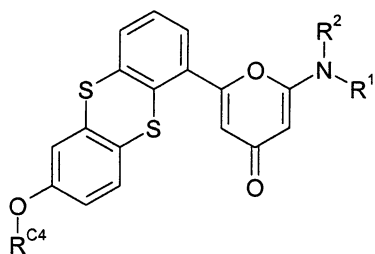
III



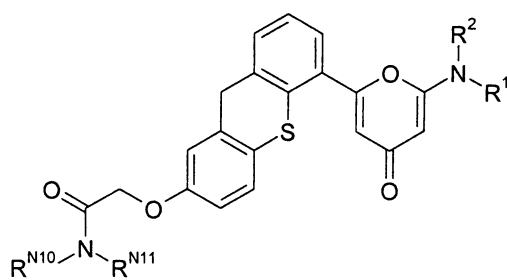
IV



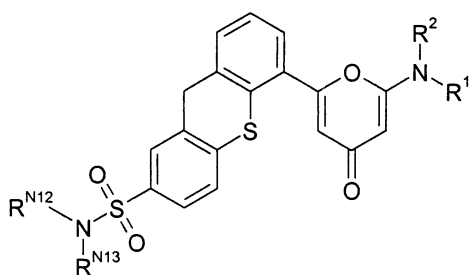
V



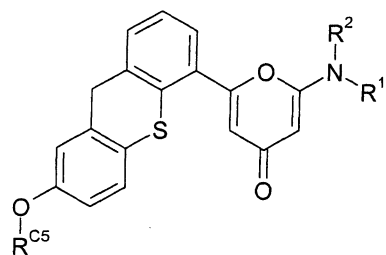
VI



VII



VIII



IX