



發明專利說明書

(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：95123449

※ 申請日期：95.6.29

※ IPC 分類：

C07D 471/14

487/04

A61K 31/53

一、發明名稱：(中文/英文)

環狀苯胺基-吡啶并三吡嗪類

CYCLIC ANILINO - PYRIDINOTRIAZINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅芮塔/ROMBOUTS, FREDERIK JAN RITA

2. 羅喬恩/LOVE, CHRISTOPHER JOHN

3. 范艾倫/VAN EMELLEN, KRISTOF

4. 范安娜/VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA

5. 吳同飛/WU, TONGFEI

國 籍：(中文/英文)

1.及 3.-4.為比利時/BELGIUM

2.為英國/UNITED KINGDOM

5.為中國大陸/CHINA

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：

歐洲專利公約；西元 2005 年 06 月 30 日；05105927.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

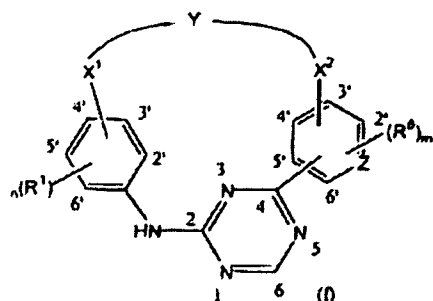
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明有關一種下式之化合物



其 N-氧化物形式、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

m 係表示 1，n 係表示 1，Z 係表示 N 或 C，尤其是 N；

10 -X¹-係表示 C₁-₄ 烷基，尤其是甲基；

-X²-係表示 -C₁-₄ 烷基-或 -C₁-₄ 烷基-NR⁷-，尤其丙基、-乙基
-NR⁷-或 -丙基-NR⁷-；

-Y-係表示 -NR²-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁴-、-Het¹-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁵-
或 -Het²-CO-NR⁶- 且其中 -NR²-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁴- 或
15 -Het¹-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁵-之 -C₁-₆ 烷基-鍵合基係視情況
經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、鹵基及苯基
之取代基所取代；

R¹ 係表示氫、氯、氟或溴；

R² 係表示 -C₁-₄ 烷基-，尤其是乙基或甲基；

20 -R⁷ 係表示氫；

R⁸ 係表示氫；

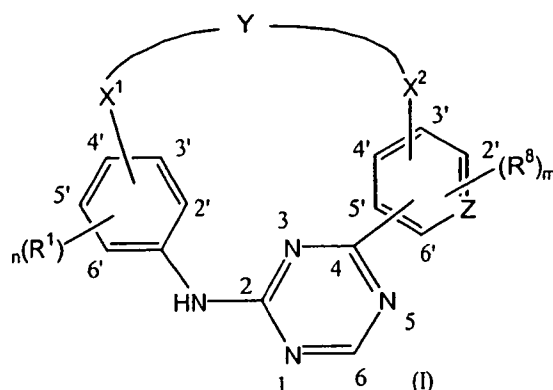
R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係表示氫；

Het¹ 係選自六氫吡咩基或六氫吡啶基，尤其是 -六氫吡咩
基；

Het² 係選自吡咯啉基或六氫吡啶基，尤其是吡咯啉基，其中該吡咯啉基係視情況經羰基所取代。

六、英文發明摘要：

5. The present invention concerns the compounds of formula



the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein

m represents 1, n represents 1, Z represents N or C, in particular N;

-X¹- represents C₁₋₄alkyl, in particular methyl;

-X²- represents -C₁₋₄alkyl- or -C₁₋₄alkyl-NR⁷-, in particular propyl, -ethyl-NR⁷- or -propyl-NR⁷-;

-Y- represents -NR²-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁵- or -Het²-CO-NR⁶- and wherein the -C₁₋₆alkyl- linker of -NR²-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁴- or -Het¹-C₁₋₆alkyl-CO-NR⁵- is optionally substituted with one or where possible two or more substituents selected from hydroxy, halo and phenyl;

R¹ represents hydrogen, chloro, fluoro or bromo;

R² represents -C₁₋₄alkyl-, in particular ethyl or methyl;

R⁷ represents hydrogen;

R⁸ represents hydrogen;

R⁴, R⁵ and R⁶ represent hydrogen;

Het¹ is selected from piperazinyl or piperidinyl, in particular -piperazinyl;

Het² selected from pyrrolidinyl or piperidinyl, in particular pyrrolidinyl wherein said pyrrolidinyl is optionally substituted with hydroxy.

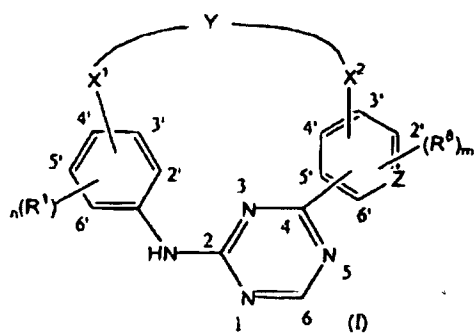
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關式(I)之苯胺基-(吡咯并)三吡啉衍生物巨環類，已發現其具有激酶抑制活性且可具有例如治療與細胞增殖有關之病症，包括癌症、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈硬化及再狹窄。尤其，發現本發明化合物具有 GSK3 抑制活性，因此可用於人類或動物體之治療方法中，例如製造用於預防或治療由前述 GSK-3 活性中介之疾病的藥劑。本發明亦有關製造該苯胺基-(吡啶并)三吡啉衍生物之方法、含彼之醫藥組成物及其於製造使用於預防或治療由 GSK-3 活性中介之疾病的藥劑之用途。

【先前技術】

肝糖合成酶激酶-3(GSK-3)係為絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，最先發現可使肝糖合成酶-哺乳類之肝糖合成調節酶-進行磷酸化且減能之數種激酶中之一(Embi. 等人，Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980))。存在兩種異型體(isoform)GSK-3 α 及 GSK-3 β 之 GSK-3 於體外將各式各樣之蛋白質磷酸化。

第 I 型糖尿病之特徵係因為胰臟中胰島素製造細胞破壞而缺少胰島素。第 II 型糖尿病之特徵係胰島素分泌及作用有缺陷。胰島素結合於其受體引發造成 GSK-3 之磷酸化及抑制之一連串事件，助長刺激由胰島素引發之肝糖及蛋白質合成。GSK-3 之抑制劑顯示模擬胰島素之作用(Coghlan 等人，Chem. Biol., 7, 793-803, (2000))，包括於體內降

低血糖濃度之能力 (Norman, Drug NewsPerspect., 14, 242-247 (2001))。此等最近之發現顯示 GSK-3 之抑制劑具有治療糖尿病之潛力。

阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 之特徵係為存在於異常過度磷酸化狀態之與微管有關的蛋白質 τ (Cohen and Frame, Nature Reviews:Molecular Cell Biology, 2, 769-776 (2001 年 10 月))。GSK-3 於體外將位於 τ 上之許多過度磷酸化部位磷酸化，防止其結合於微管，使可進行異常之軸絲裝配，而此可能係為阿茲海默氏症及其他神經病症中所觀察到之神經元退化的原因。

GSK-3 之抑制劑，諸如胰島素及鋰離子，顯示於神經元細胞中引發 τ 之部分脫磷酸化 (Cross 等人, J.Neurochem., 77, 94-102 (2001))。此等發現顯示 GSK-3 之抑制劑對於神經退化性病症諸如阿茲海默氏症之治療具有潛力。

毛髮生長係由 Wnt 訊息傳遞路徑所控制，尤其是 Wnt-3。皮膚之組織培養模型中， β -連接素 (catenin) 之不可降解突變的表現導致公認幹細胞種群大幅增加，其具有較大增殖潛力。此種群之幹細胞表現較高水平之非連環蛋白 (cadherin) 相關 β -連接素，此可能助長其有較高之增殖潛力。而且，於皮膚中過度表現截斷 β -連接素的基因轉殖小鼠進行重生毛囊發育，此過程一般認定僅發生於胚胎形成期間。已知 β -連接被 GSK-3 所磷酸化，因此 GSK-3 抑制劑之異位性應用可用於治療禿髮且於化療引發脫髮後恢復毛髮生長。

由 GSK-3 β 磷酸化所調節之其他蛋白質之一係為訊息傳遞蛋白 NF- κ B。研究來自 GSK-3 β 基因剔除小鼠之纖維母細胞顯示抑制 GSK-3 可經由 NF- κ B 活性之負向調節而用於治療發炎性病症或疾病。此等疾病包括自體免疫疾病及發炎性疾病，諸如過敏及氣喘、多發性硬化(MS)、類風濕性關節炎(RA)、動脈硬化、關節炎或發炎性腸疾(IBM)。

雖然 GSK-3 原來被認定為將肝糖合成酶磷酸化之脯胺酸-導向的絲胺酸/蘇胺酸激酶，但現在證實 GSK-3 於體外將數種蛋白質磷酸化，諸如 cAMP-依賴型蛋白質激酶之第 11 型次單元、磷酸酶-1 之 G-次單元、ATP-檸檬酸裂解酶、乙醯基輔酶 A 羧化酶、髓磷脂鹼性蛋白質、微管相關蛋白、神經絲蛋白及 N-CAM 細胞黏附分子、神經生長因子受體、c-Jun 轉譯因子、JunD 轉譯因子、c-Myb 轉譯因子、c-Myc 轉譯因子、L-Myc 轉譯因子、Tau 蛋白質及 β -連接素。可由 GSK-3 所磷酸化之蛋白質的此種多樣性意味著 GSK-3 涉及細胞中之數種新陳代謝及調節過程。

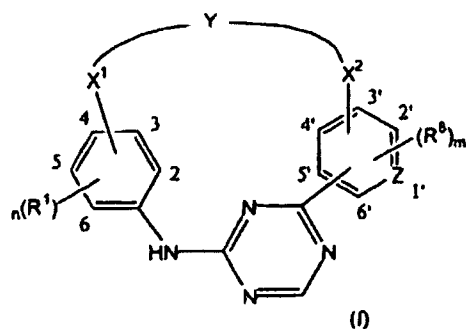
GSK-3 抑制劑因此可用於預防或治療經由 GSK-3 活性所中介之疾病，諸如雙相性情感障礙(尤其是躁鬱症)、糖尿病、阿茲海默氏症、白血球減少、FTDP-17 (與帕金森氏症有關之額顳葉癡呆)、皮質基底節變性、進行性上眼神經核麻痺症、多發性系統退化症、C 型尼曼-比克氏疾病(Niemann Pick's disease type C)、拳擊性癡呆、僅具纏結之癡呆、具纏結及鈣質沉澱之癡呆、Downs 症候群、萎縮性肌強直症、關島複合型帕金森癡呆、AIDS 相關性癡呆、腦炎後帕

金森氏症、具纏結之普里昂疾病(prion disease)、亞急性硬化腦炎、額葉退化(FLD)、嗜銀顆粒性疾病、亞急性硬化腦炎(SSPE)(中樞神經系統病毒感染之後期併發症)、發炎絨疾病、抑鬱、癌症、皮膚病症諸如禿髮、神經保護、精神分裂、疼痛(尤其是神經病變疼痛)。GSK3抑制劑亦可用於抑制精子活動力，因此可用為男性避孕劑。

尤其，本發明化合物可用於預防或治療阿茲海默氏症；糖尿病，尤其是第2型糖尿病(非胰島素依賴型糖尿病)；雙相性情感障礙；癌症；疼痛，尤其是神經病變疼痛；抑鬱；發炎性疾病，包括過敏及氣喘、MS、RA、動脈硬化、關節炎或IBD。本發明化合物特別可用於預防或治療糖尿病，尤其是第2型糖尿病(非胰島素依賴型糖尿病)；疼痛，尤其是神經病變疼痛；抑鬱；發炎性疾病，包括MS、RA或IBD。

【發明內容】

本發明有關一種式(I)之化合物



其 N-氧化物形式、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構

形式，其中

m 係表示 1 至 4 之整數；n 係表示 1 至 4 之整數；Z 係表示 N 或 C；

Y 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NR^9-C_{1-4}$ 烷基-、
 $-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-Het^{10}-$ 、 $-Het^{11}-CO-C_{1-6}$ 烷基-、 $-Het^{12}-C_{1-6}$
 烷基-、 $-CO-Het^{13}-C_{1-6}$ 烷基-、 $-CO-NR^{10}-C_{1-6}$ 烷基-、
 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 或 $-Het^2-CO-NR^6-$ ，其中
 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 或 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 之
 $-C_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或更
 多個選自羥基、甲氧基、胺基羰基、鹵基、苯基、吡
 啶基、甲基硫、硫醇、羥基苯基、氰基苯基、胺基及
 羥基羰基之取代基所取代；

X^1 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基 $-CO-$ 、
 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基 $-NR^3-$ ，其中該 C_{1-4} 烷基
 或 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵
 基取代基所取代；

X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基 $-CO-$ 、
 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基 $-NR^7-$ ，其中該 C_{1-4} 烷基
 或 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵
 基取代基所取代；

R^1 及 R^8 各係獨立地表示氫、 Het^{14} 、氰基、鹵基、羥基、 C_{1-6}
 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-羰基、
 單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷
 氧基或 R^1 係表示經一或若可能則為二或更多個選自羥

基或鹵基之取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^9 各係獨立地表示氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 Het^3 、 Het^4-C_{1-4} 烷基-、 Het^5-C_{1-4} 烷基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基或視情況經一或若可能則為二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^6 、 Het^7-C_{1-4} 烷基-、視情況經 Het^8-C_{1-4} 烷基胺基羰基所取代之 C_{2-4} 烯基羰基、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或視情況經一或若可能二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{10} 各獨立地表示氫或視情況經羥基、 Het^9 或 C_{1-4} 烷基氧基所取代之 C_{1-4} 烷基；

Het^1 及 Het^2 各獨立地表示選自吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑啉基或吡唑啉基之雜環，其中該 Het^1 及 Het^2 係視情況經胺基、羥基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或胺基-羰基-所取代；

Het^3 及 Het^6 各獨立地表示選自吡咯啉基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^3 及 Het^6 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-之取代基所取代；

Het^4 、 Het^7 及 Het^9 各獨立地表示選自嗎福啉基、吡咯啉

基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het⁴、Het⁷ 及 Het⁹ 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

5 Het⁵ 係表示選自嗎福啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het⁵ 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

10 Het¹⁰、Het¹¹ 及 Het¹³ 各獨立地表示選自吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、咪唑啶基或咪唑啶基之雜環，其中該 Het¹⁰、Het¹¹ 及 Het¹³ 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基-C₁₋₄ 烷基、胺基-羰基-或單-或二-(C₁₋₄ 烷基)胺基-所取代；

15 Het¹² 係表示選自吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、咪唑啶基或咪唑啶基之雜環，其中該 Het¹² 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基-C₁₋₄ 烷基；單-或二-(C₁₋₄ 烷基)胺基-或胺基-羰基-所取代；

20 Het¹⁴ 係表示選自嗎福啉基；吡咯啶基；六氫吡啶基；咪唑基；吡咯基；2,3,4-三氫雜吡咯基；1,2,3-三唑基；吡唑基；或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het¹⁴ 係視情況經一或可能二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所

取代；尤其 Het¹⁴ 係表示選自嗎福啉基；吡咯啉基；吡咯基；
 2, 3, 4-三氮雜吡咯基；六氫吡啶基或六氫吡啉基之雜環，
 其中該 Het¹⁴ 係視情況經一或可能二或更多個選自 C₁₋₄ 烷
 基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或
 5 多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；更佳 Het¹⁴ 係表示選自
 嗎福啉基；吡咯啉基；六氫吡啶基或六氫吡啉基之雜環，
 其中該 Het¹⁴ 係視情況經一或可能二或更多個選自 C₁₋₄ 烷
 基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或
 多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代。

10 使用於前文定義及下文時，

-鹵基係為氟、氯、溴及碘之總稱；

-C₁₋₄ 烷基係定義具有 1 至 4 個碳原子之直鏈及分支鏈飽
 和烴基，諸如例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、
 2-甲基丙基、2, 2-二甲基乙基及諸如此類者；

15 -C₁₋₆ 烷基係包括 C₁₋₅ 烷基及其具有 6 個碳原子之較高碳
 同系物，諸如例如己基、1, 2-二甲基丁基、2-甲基戊基及
 諸如此類者；

-C₂₋₄ 烯基定義含有一個雙鍵且具有 2 至 4 個碳原子之直
 鏈及分支鏈烴基，諸如例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基
 20 及諸如此類者；

-C₂₋₆ 炔基定義含有一個參鍵且具有 2 至 6 個碳原子之直
 鏈及分支鏈烴基，諸如例如乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、
 2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-己
 炔基及諸如此類者；

-C₃₋₆ 環烷基係為環丙基、環丁基、環戊基及環己基之總稱；

-C₁₋₄ 烷基氧基定義直鏈或分支鏈飽和烴基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及諸如此類者；

C₁₋₆ 烷基氧基係包括 C₁₋₄ 烷基氧基及較高碳之同系統，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及諸如此類者；

-多羥基-C₁₋₄ 烷基係為具有二、三或可能更多個羥基取代基之前文定義 C₁₋₄ 烷基的總稱，諸如例如三羥基甲基；

-多鹵基-C₁₋₄ 烷基係為具有二、三或可能更多個鹵基取代基之前文定義 C₁₋₄ 烷基，諸如例如三氟甲基；

前文定義及下文中所提及之雜環係包括其所有可能之異構形式，例如吡咯基亦包括 2H-吡咯基；三唑基包括 1, 2, 4-三唑基及 1, 3, 4-三唑基；嘮二唑基包括 1, 2, 3-嘮二唑基、1, 2, 4-嘮二唑基、1, 2, 5-嘮二唑基及 1, 3, 4-嘮二唑基；噻二唑基係包括 1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基及 1, 3, 4-噻二唑基；哌喃基係包括 2H-哌喃基及 4H-哌喃基。此外，前文定義及下文所提及之雜環可經由任何環碳或雜原子適當地連接於式(I)分子之其餘部分。因此，例如，當該雜環係為咪唑基時，其可為 1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基及 5-咪唑基；當其係為噻唑基時，其可為 2-噻唑基、4-噻唑基及 5-噻唑基。當其係為三唑基時，其可為 1, 2, 4-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-3-基、

1, 2, 4-三唑-5-基、1, 3, 4-三唑-1-基及 1, 3, 4-三唑-2-基；
當其係為苯并噁唑基時，其可為 2-苯并噁唑基、4-苯并噁
唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基及 7-苯并噁唑基。

前文所提及之醫藥上可接受之加成鹽係包含式(I)化合
5 物可形成之治療活性無毒性酸加成鹽形式。後者可藉以該
適當之酸處理鹼形式而簡便地製得。適當之酸係包括例如
無機酸諸如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷
酸及諸如此類之酸；或有機酸，諸如例如乙酸、丙酸、羥
基乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀
10 酸(即丁二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石
酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環
己基胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸、雙羥基苯酸及諸
如此類之酸。

前文所提及之醫藥上可接受之加成鹽係包含式(I)化合
15 物可形成之治療活性無毒性鹼加成鹽形式。該等鹼加成鹽
形式之實例有例如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及與醫藥上可接受之
胺類(諸如例如氨、烷基胺類、苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、
海巴胺、胺基酸例如精胺酸、離胺酸)的鹽。

相反地，該等鹽形式可藉由適當之鹼或酸處理而轉化成
20 游離酸或鹼形式。

前文所使用之術語加成鹽亦包含式(I)化合物及其鹽可
形成之溶劑合物。該等溶劑合物係例如水合物、醇合物及
諸如此類者。

前文所使用之術語立體化學異構形式係定義式(I)化合

物可具有之可能不同異構形式及構型形式。除非另有提及或陳述，否則化合物之化學名稱係表示所有可能之立體化學及構型異構形式的混合物，該混合物含有該基本分子結構之所有非鏡像異構物、鏡像異構物及/或構像。式(I)化合物之所有立體化學異構形式之純物質形式或彼此摻合形式係包括於本發明範圍內。

某些式(I)化合物亦可為互變異構形式。該等形式雖未明確出示於前式但仍包括於本發明範圍內。

式(I)化合物之 N-氧化物形式係包含其中一或數個氮原子被氧化成所謂 N-氧化物的式(I)化合物。

本發明第一組化合物係為具有一或多項限制的式(I)化合物；

m 係表示 1 至 4 之整數；n 係表示 1 至 4 之整數；

Z 係表示 N 或 C；

Y 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 、 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 或 $-Het^2-CO-NR^6-$ ，其中 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 或 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 之 $-C_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、鹵基、苯基、吡啶基、甲基硫、硫醇、羥基苯基、胺基及羥基羰基之取代基所取代；

X^1 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基 $-NR^3-$ ，其中該 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵基取代基所取代；

X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷

基-NR⁷-，其中該 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₄ 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵基取代基所取代；

R¹ 及 R⁸ 各係獨立地表示氫、氰基、鹵基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-羰基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-磺醯基、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基或 R¹ 係表示經一或若可能則為二或更多個選自羥基或鹵基之取代基所取代的 C₁₋₆ 烷基；

R² 係表示氫、C₁₋₄ 烷基、Het³、Het⁴-C₁₋₄ 烷基-、Het⁵-C₁₋₄ 烷基羰基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-羰基或視情況經一或若可能則為二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R³ 及 R⁷ 各係獨立地表示氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁶、Het⁷-C₁₋₄ 烷基-、視情況經 Het⁸-C₁₋₄ 烷基胺基羰基所取代之 C₂₋₄ 烯基羰基、C₂₋₄ 烯基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或視情況經一或若可能二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基氧基之取代基所取代的苯基；

R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各獨立地表示氫或視情況經羥基、Het⁹ 或 C₁₋₄ 烷基氧基所取代之 C₁₋₄ 烷基；

Het¹ 及 Het² 各獨立地表示選自吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑啉基或吡唑啉基之雜環，其中該 Het¹ 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或胺基-羰基-所取代；

Het³、Het⁶及Het⁹各獨立地表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、
六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het³、Het⁶
及 Het⁹係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷
基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷
5 基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

Het⁴及Het⁷各獨立地表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫
吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het⁴及Het⁷係視
情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷
基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基
10 -C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；

Het⁵係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫
吡啶基之雜環，其中該雜環係視情況經一或可能之二
或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、
C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所
15 取代。

本發明第二組化合物係為具有一或多項以下限制之式

(I)化合物；

m 係表示 1；n 係表示 1；Z 係表示 N 或 C，尤其是 N；

Y 係表示 -NR²-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁴-、-C₁₋₄ 烷基-NR⁹-C₁₋₄ 烷基-、
20 -C₁₋₆ 烷基-CO-Het¹⁰-、-Het¹¹-CO-C₁₋₆ 烷基-、-Het¹²-C₁₋₆
烷基-、-CO-Het¹³-C₁₋₆ 烷基-、-CO-NR¹⁰-C₁₋₆ 烷基-、
-Het¹-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁵-或 -Het²-CO-NR⁶-，其中
-NR²-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁴-或 -Het¹-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁵-之
-C₁₋₆ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或更

多個選自羥基、甲氧基、胺基羰基、鹵基、氰基苯基及苯基之取代基所取代；

X^1 係表示直接鍵結、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基-或 C_{1-4} 烷基- NR^3 -；

- 5 X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基-CO-、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基- NR^7 -，其中該 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵基取代基所取代；

R^1 係表示氫、Het¹⁴ 或鹵基；

- 10 R^2 係表示氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 Het⁴- C_{1-4} 烷基-；

R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^8 係表示氫；

R^9 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；尤其 R^9 係表示氫、甲基、乙基或異丙基；尤其是氫、甲基或乙基；

- 15 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{10} 各獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

Het¹ 及 Het² 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啉基或六氫吡啉基，其中該 Het¹ 或 Het² 係視情況經羥基所取代；尤其 Het¹ 係表示吡咯啉基或六氫吡啉基且 Het² 係表示六氫吡啉基、六氫吡啉基或吡咯啉基，其中該吡咯啉基係視情況經羥基所取代；

20

Het⁴ 係表示經 C_{1-4} 烷基所取代之六氫吡啉基；

Het¹⁰、Het¹¹、Het¹² 及 Het¹³ 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啉基或六氫吡啉基，其中該 Het¹⁰、Het¹¹、Het¹² 及 Het¹³ 係視情況經羥基所取代；尤其 Het¹⁰、Het¹¹、Het¹²

及 Het^{13} 係表示六氫吡啶基；

Het^{14} 係表示嗎福啉基；吡咯啉基；吡咯基；1, 2, 3-三唑基；
2, 3, 4-三氮雜吡咯基；六氫吡啶基或六氫吡啶基，其
中該 Het^{14} 係視情況經 C_{1-4} 烷基所取代；尤其 Het^{14} 係
表示嗎福啉基；吡咯啉基；六氫吡啶基或六氫吡啶基；
特別是 Het^{14} 係表示嗎福啉基。

本發明第三組化合物係為其中具有一或多項以下限制
之式(I)化合物；

m 係表示 1； n 係表示 1； Z 係表示 N 或 C，尤其是 N；

10 Y 係表示 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NR}^5-$ 、
 $-\text{Het}^2-\text{CO}-\text{NR}^6-$ ，其中 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NR}^4-$ 或
 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NR}^5-$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況
經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、鹵基及苯基
之取代基所取代；

15 X^1 係表示 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基 $-\text{NR}^3-$ ；

X^2 係表示 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基 $-\text{NR}^7-$ ，
其中該 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多
個鹵基取代基所取代；

R^1 係表示氫或鹵基；

20 R^8 係表示氫；

R^2 係表示氫、 C_{1-4} 烷基或 $\text{Het}^4-\text{C}_{1-4}$ 烷基-；

R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

Het^1 及 Het^2 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡

吡基，其中該 Het^1 或 Het^2 係視情況經羥基所取代；

Het^4 係表示經 C_{1-4} 烷基所取代之六氫吡吡基。

本發明另一組化合物係為具有以下一或多項限制之式 (I) 化合物；

5 $-\text{X}^1-$ 表示 C_{1-4} 烷基，尤其是甲基；

$-\text{X}^2-$ 表示 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- NR^7- ，尤其是丙基、-乙基
 $-\text{NR}^7-$ 或-丙基- NR^7- ；

● Y 係表示 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^5-$ 或
 $-\text{Het}^2-\text{CO}-\text{NR}^6-$ ，其中 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^4-$ 或
 10 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^5-$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況
 經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、鹵基及苯基
 之取代基所取代；

R^1 係表示氫、氯、氟或溴；

R^2 係表示 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-，尤其是乙基或甲基；

15 R^7 係表示氫；

● R^8 係表示氫；

R^4 、 R^5 及 R^6 係表示氫；

Het^1 係選自六氫吡吡基或六氫吡啶基，尤其是-六氫吡吡基；

20 Het^2 係選聚合物吡咯啶基或六氫吡啶基，尤其是其中該吡
 咯啶基視情況經羥基所取代之吡咯啶基。

本發明另一組化合物係為其中具有一或多項以下限制
 之式 (I) 化合物；

m 係表示 1；n 係表示 1；Z 係表示 N 或 C，尤其是 N；

Y 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 、 $Het^{11}-CO-C_{1-6}$ 烷基-、
 $-CO-Het^{13}-C_{1-6}$ 烷基-、 $-CO-NR^{10}-C_{1-6}$ 烷基-、 $-Het^1-C_{1-6}$
 烷基 $-CO-NR^5-$ 或 $-Het^2-CO-NR^6-$ ，其中 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基
 $-CO-NR^4-$ 或 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 之 $-C_{1-6}$ 烷基-鍵合
 5 基係視情況經羥基所取代；

X^1 係表示 $-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基-或 C_{1-4} 烷基 $-NR^3-$ ；

X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基或 C_{1-4} 烷基 $-NR^7-$ ；

R^1 係表示氫或鹵基；

R^8 係表示氫或鹵基；

10 R^2 係表示氫、 C_{1-4} 烷基或 Het^4-C_{1-4} 烷基-；

R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{10} 各獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

Het^1 及 Het^2 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啉基或六氫吡
 啉基，其中該 Het^1 或 Het^2 係視情況經羥基所取代；

15 Het^4 係表示經 C_{1-4} 烷基所取代之六氫吡啉基；

Het^{11} 係表示六氫吡啉基或六氫吡啉基；尤其是六氫吡啉基；

Het^{13} 係表示六氫吡啉基或六氫吡啉基；尤其是六氫吡啉基。

本發明亦有一目的係提供具有一或多項以下限制之式

(I) 化合物：

20 m 係表示 1；n 係表示 1；Z 係表示 N 或 C；

Y 係表示 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NR^9-C_{1-4}$ 烷基-、 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^4-$ 、
 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^5-$ 或 $-Het^2-CO-NR^6-$ ，其中 $-Y-$ 中
 之 $-C_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或
 更多個選自羥基、鹵基及苯基之取代基所取代；

X^1 係表示 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基氧基-；尤其是乙基或乙氧基；

X^2 係表示 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基或 $-NR^7-C_{1-4}$ 烷基；尤其是丙基、 $-NR^7$ -乙基-或 NR^7 -丙基-；

R^1 係表示氫、氯、氟或溴；

5 R^2 係表示氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基；

R^4 係表示氫； R^5 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^6 係表示氫或 C_{1-4} 烷基； R^7 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^8 係表示氫、氯、氟或溴；

R^9 係表示氫或 C_{1-4} 烷基；

10 Het^1 係表示六氫吡咩基或六氫吡啶基；

Het^2 係表示吡咯啶基、六氫吡啶基或六氫吡咩基，其中該 Het^2 係視情況經羰基所取代。

本發明另一具體實施態樣中，式(I)化合物係選自由下列化合物所組成之群：

15 14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

● [19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-19-炔-16-酮；

(19Z)-19-氯-14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四

20 環[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 19, 21, 23-十烯-16-酮；

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮；

1, 8, 10, 12, 17, 22, 26, 32-八氮雜五環

[24. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十三碳

-3(33), 4, 6, 9(32), 10, 12, 14(31), 15, 17-九烯-23-酮 ;

1, 8, 10, 12, 17, 22, 25, 31-八氮雜五環

5 [23. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十二碳

-3(32), 4, 6, 9(31), 10, 12, 14(30), 15, 17-九烯-23-酮 ;

17-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-15-酮 ;

10 18-甲基-3, 5, 7, 15, 18, 23, 28-七氮雜四環

[20. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2(28), 3, 5, 8(27), 9, 11, 22, 24-九烯-16-酮 ;

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 20, 22, 27-八氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

15 -1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮 ;

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 21, 23, 28-八氮雜四環

[20. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2(28), 3, 5, 8(27), 9, 11, 22, 24-九烯-16-酮 ;

18-乙基-3, 5, 7, 15, 18, 23, 28-七氮雜四環

20 [20. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2(28), 3, 5, 8(27), 9, 11, 22, 24-九烯-16-酮 ;

5-氯-1, 8, 10, 12, 17, 22, 30-七氮雜五環

[22. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十一碳

-3(31), 4, 6, 9(30), 10, 12, 14(29), 15, 17-九烯-23-酮 ;

5-氯-1, 8, 10, 12, 17, 22, 25, 31-八氮雜五環

[23. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十二碳

-3(32), 4, 6, 9(31), 10, 12, 14(30), 15, 17-九烯-23-酮；

10-氯-14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

5 [19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮；

10-氯-14-乙基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

● [19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮；

10 22-氧雜-3, 5, 7, 14, 19, 31-六氮雜五環

[21. 2. 2. 2~14, 17~. 1~2, 6~. 1~8, 12~]三十一碳

-2, 4, 6(31), 8, 10, 12(30), 23, 25, 26-九烯-18-酮；

13-氧雜-3, 5, 7, 16, 21, 26-六氮雜五環

[18. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十六碳

15 -1(24), 2, 4, 6(26), 8, 10, 12(25), 20, 22-九烯-15-酮；

● 13-氧雜-3, 5, 7, 16, 19, 22, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-17-酮，19-
甲基-；

20 1, 5, 10, 12, 14, 21, 24, 30-八氮雜五環

[22. 2. 2. 1~4, 8~. 1~9, 13~. 1~15, 19]三十一碳

-4, 6, 8(31), 9, 11, 13(30), 15, 17, 19(29)-九烯-23-酮，21-
甲基-；

21-氧雜-1, 6, 11, 13, 15, 24, 30-七氮雜五環

[22.2.2.1~5, 9~. 1~10, 14~16, 20~]三十一碳

-5, 7, 9(31), 10, 12, 14(30), 16, 18, 20(29)-九烯-23-酮；

13, 9-亞甲基-19, 15-氮基-14H-吡啶并

[3, 2-g][1, 3, 5, 9, 12, 15]六氮雜環二十一碳-5(6H)-酮，

5 1, 2, 3, 4, 7, 8-六氮-7-(2-丙烯基)-；

1, 8, 10, 12, 22, 25, 31-七氮雜五環

[23.2.2.1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18]三十二碳

-3, 5, 7(32), 9, 11, 13(31), 14, 16, 18(30)-九烯-23-酮，17-
● 氟-；

10 3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-16-酮，
14-(1-甲基乙基)-；

3, 5, 7, 14, 17, 27-六氮雜四環[19.3.1.1~2, 6~. 1~8, 12~]

15 二十七碳-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯
● -15-酮，22-氟-17-甲基-；

3, 5, 7, 14, 17, 27-六氮雜四環[19.3.1.1~2, 6~. 1~8, 12~]

二十七碳-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯
-16-酮，10-氯-22-氟-15-(羥基甲基)-, (15S)-；

20 3, 5, 7, 14, 17, 21, 28-七氮雜四環

[20.3.1.1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2, 4, 6(28), 8, 10, 12(27), 22, 24-九烯-16-酮，
15-(苯基甲基)-, (15S)-；

11, 7-亞甲基-6, 2-氮基-1H-1, 3, 5, 15, 18-苯并五氮雜

環二十一碳-17(12H)-酮，13,14,15,16,18,19-六氫-16 甲基-，(16R)-；

3,5,7,14,17,23,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

5 -1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-九烯-16-酮；

1,8,10,12,16,22,25,31-八氮雜五環

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]三十二碳

-3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-九烯-23-酮；

3,5,7,14,17,23,27-七氮雜四環

10 [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-九烯-16-酮，

15-(羥基甲基)-，(15S)-；

3,5,7,14,18,21,26-七氮雜四環

[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十六碳

15 -1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-九烯-17-酮，14-甲基-；

3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-九烯-16-酮，

20 14,17-二甲基-；

3,5,7,14,18,24,29-七氮雜四環

[21.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十九碳

-1(27),2,4,6(29),8,10,12(28),23,25-九烯-17-酮，14-

甲基-(HCl-鹽)；

3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-16-酮，

15-(羥基甲基)-，(15S)-；

- 5 包括其 N-氧化物形式、醫藥上可接受之加成鹽及立體化學活性形式。

另一具體實施態樣中，式(I)化合物係選自下列化合物之三氟乙酸鹽：

18-乙基-3, 5, 7, 15, 18, 23, 28-七氮雜四環

- 10 [20. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2(28), 3, 5, 8(27), 9, 11, 22, 24-九烯-16-酮；

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 21, 23, 28-八氮雜四環

[20. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十八碳

-1(26), 2(28), 3, 5, 8(27), 9, 11, 22, 24-九烯-16-酮；

- 15 1, 8, 10, 12, 17, 22, 25, 31-八氮雜五環

[23. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十二碳

-3(32), 4, 6, 9(31), 10, 12, 14(30), 15, 17-九烯-23-酮；

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 20, 22, 27-八氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

- 20 -1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮；

14-甲基-3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2(27), 3, 5, 8(26), 9, 11, 21, 23-九烯-16-酮；

1, 8, 10, 12, 22, 25, 31-七氮雜五環

[23. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18]三十二碳

-3, 5, 7(32), 9, 11, 13(31), 14, 16, 18(30)-九烯-23-酮, 17-
氟-;

3, 5, 7, 14, 17, 22, 27-七氮雜四環

5 [19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-16-酮,
14-(1-甲基乙基)-;

3, 5, 7, 14, 17, 27-六氮雜四環[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]

二十七碳-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯

10 -15-酮, 22-氟-17-甲基-;

3, 5, 7, 14, 17, 27-六氮雜四環[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]

二十七碳-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯

-16-酮, 10-氯-22-氟-15-(羥基甲基)-, (15S)-;

3, 5, 7, 14, 17, 23, 27-七氮雜四環

15 [19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-16-酮;

1, 8, 10, 12, 16, 22, 25, 31-八氮雜五環

[23. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18~]三十二碳

-3, 5, 7(32), 9, 11, 13(31), 14, 16, 18(30)-九烯-23-酮;

20 3, 5, 7, 14, 17, 23, 27-七氮雜四環

[19. 3. 1. 1~2, 6~. 1~8, 12~]二十七碳

-1(25), 2, 4, 6(27), 8, 10, 12(26), 21, 23-九烯-16-酮,

15-(羥基甲基)-, (15S)-; 或

1, 8, 10, 12, 17, 22, 26, 32-八氮雜五環

[24. 2. 2. 1~3, 7~. 1~9, 13~. 1~14, 18]三十三碳

-3(33), 4, 6, 9(32), 10, 12, 14(31), 15, 17-九烯-23-酮。

其他特別組別之化合物有：

-其中 $-X^1-$ 表示 C_{1-4} 烷基，尤其是甲基之式(I)化合物；

5 -其中 $-X^1-$ 表示 C_{1-4} 烷基氧基-，尤其是乙氧基或丙氧基之式(I)化合物；

-其中 $-X^2-$ 表示 C_{1-4} 烷基，尤其是丙基之式(I)化合物；

-其中 $-X^2-$ 表示 C_{1-4} 烷基氧基-，尤其是乙氧基或丙氧基之式(I)化合物；

10 -其中 $-X^2-$ 表示 C_{1-4} 烷基- NR^7- ，尤其是-乙基- NR^7- 及-丙基- NR^7- 之式(I)化合物；

-其中 Y 表示 C_{1-4} 烷基- NR^9-C_{1-4} 烷基-且 R^9 表示氫或乙基之式(I)化合物；

-其中 $-Y-$ 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基- $CO-NR^4-$ 之式(I)化合物，其中該 C_{1-6} 烷基鍵合基係視情況經一或可能二或更多個選自羥基、鹵基及苯基之取代基所取代；尤其是其中 $-Y-$ 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基- $CO-NR^4-$ 之式(I)化合物；其中 R^2 係表示氫、乙基、異丙基、2-丙烯基或甲基且其中 R^4 係表示氫或甲基；特別是其中 $-Y-$ 係表示 $-NR^2-C_{1-6}$ 烷基- $CO-NR^4-$ 之式(I)化合物； R^2 係表示氫、乙基或甲基且其中 R^4 係表示氫或甲基；

-其中 $-Y-$ 係表示 $-Het^1-C_{1-6}$ 烷基- $CO-NR^5-$ 之式(I)化合物， Het^1 係選自六氫吡咩基或六氫吡啶基； R^5 係表示氫或甲基且其中該 C_{1-6} 烷基鍵合基係視情況經一或可能二或更

多個選自羥基、鹵基及苯基之取代基所取代；尤其是 Y 表示 -六氫吡啶基-乙基-CO-NR⁵-；

-其中 -Y- 係表示 -Het²-CO-NR⁶- 之式 (I) 化合物，Het² 係選自吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基且 R⁶ 係選自氫或
5 甲基，尤其是 Het² 係表示吡咯啉基，其中該吡咯啉基係視情況經羥基所取代；

-其中 Het¹ 係表示六氫吡啶基或六氫吡啶基之式 (I) 化合物；

-其中 Het² 係表示六氫吡啶基、六氫吡啶基或六氫吡啶
10 基之式 (I) 化合物，其中該 Het² 係視情況經羥基所取代；

-其中 R¹ 係表示氫、氯、氟或溴之式 (I) 化合物。

-其中 R⁸ 係表示氫、氯、氟或溴之式 (I) 化合物。

-其中 R² 係表示氫、-C₁₋₄ 烷基-或 C₂₋₄ 烯基，尤其是氫、
乙基、甲基或 2-丙烯基或 R² 係表示氫或 -C₁₋₄ 烷基，尤其是
15 氫、乙基或甲基之式 (I) 化合物；

其中 -Y- 中之 -C₁₋₆ 烷基-鍵合基係視情況經一或可能之
二或更多個選自羥基及苯基之取代基所取代的式 (I) 化合物。

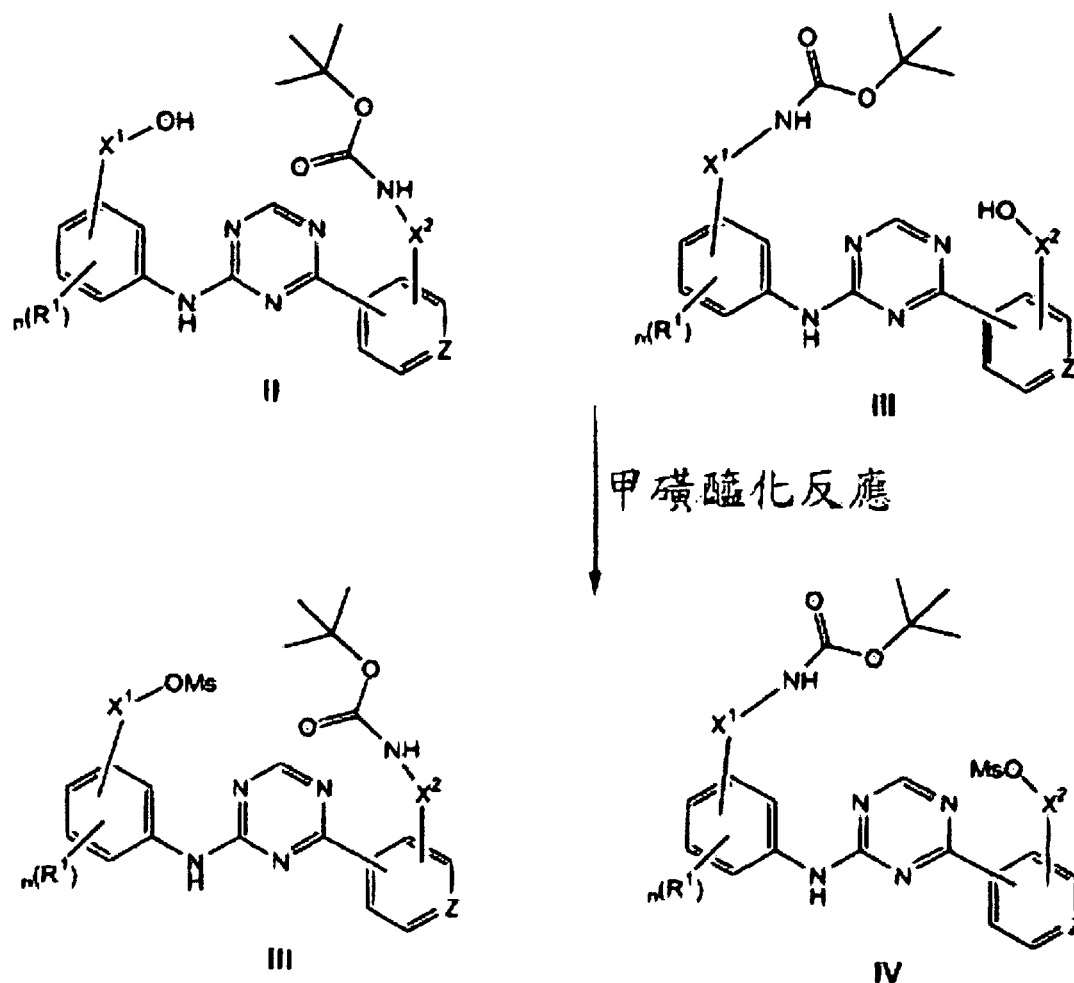
本發明另一具體實施態樣中，X¹ 取代基係位於式 (I) 結
20 構之位置 3，R¹ 取代基係表示氫或鹵基且位於位置 5，該三
吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 上且 X² 取代基係位於位
置 2' 上。再另一具體實施態樣中，就其中 Z 表示 C 之式 (I)
化合物而言，X¹ 取代基係位於位置 3，R¹ 取代基係表示氫或
鹵基且位於位置 5，該三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置

4' 上， X^2 取代基係位於位置 2' 上且 R^8 取代基係位於位置 1' 上。

本發明另一具體實施態樣中， X^1 取代基係位於式 (I) 結構之位置 3， R^1 取代基係表示氫或鹵基且位於位置 5，該三
5 吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 5' 上且 X^2 取代基係位於位置 3' 上。再另一具體實施態樣中，就其中 Z 表示 C 之式 (I) 化合物而言， X^1 取代基係位於位置 3， R^1 取代基係表示氫或
鹵基且位於位置 5，該三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置
5' 上， X^2 取代基係位於位置 3' 上且 R^8 取代基係位於位置 1'
10 上。

本發明化合物可藉由熟習有機化學技術者一般使用之
數種標準合成方法中之任一種製備且同時包括溶液相及固
相化學技術兩者。如下文實施例部分所詳述，本發明化合物
通常係以 3 步驟反應自苯胺-4-吡啶基三吡啶製備，該反應
15 係包含：

流程圖 1



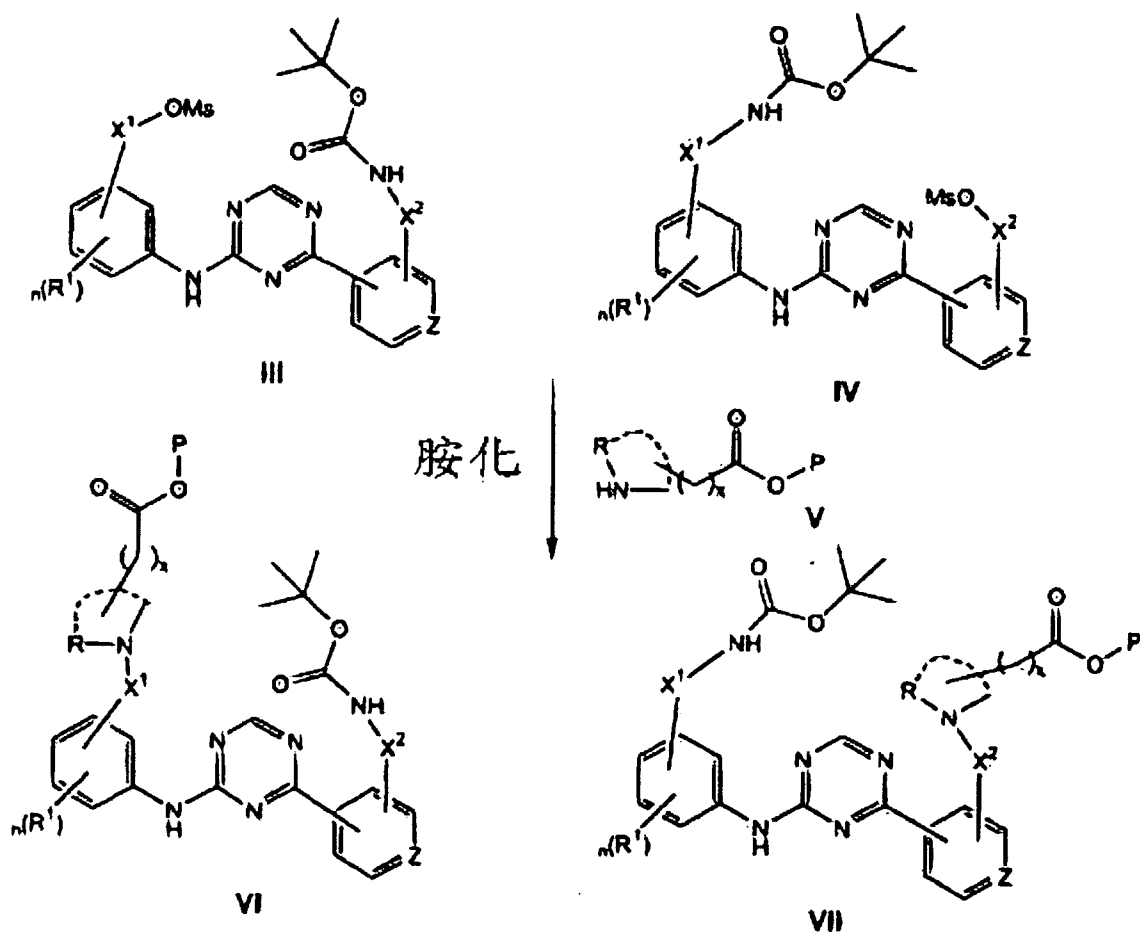
其中 Z、n、X¹、X² 及 R¹ 係如前述式 (I) 化合物所定義。

i) 在第一步驟中，藉由例如 MeSO₂Cl (MsCl) 甲磺醯化，將具有較佳脫離基之醇轉化成對應之式 IV 及 V 甲磺醯化物。此種甲磺醯化反應一般係於適當之反應惰性溶劑諸如例如 CH₃CN 或 DMF 中於鹼諸如吡啶或 N,N-二異丙基乙基胺 (DIPEA) 存在下，藉由於室溫下攪拌該反應混合物歷經 5 至 30 分鐘，尤其是 5 至 15 分鐘而進行。

ii) 所得之甲磺醯化物以適當之通式 (V) 胺基酸酯加以

胺化，產生通式 VI 或 VII 之中間物。此胺化反應一般係於反應惰性溶劑諸如例如 CH_3CN 或 DMF 中於鹼諸如二甲基胺或 N,N-二異丙基乙基胺 (DIPEA) 存在下，且於 50 至 70°C (一般 60 至 65°C) 範圍內之高溫下攪拌該反應混合物隔夜而進行。最後使用以聚合物承載之胺掃除劑 (諸如以聚合物承載之異氰酸酯 (PS-NCO) 或以聚合物承載之甲基胺紅酸酐 (PM-MIA)) 自該反應混合物移除；

流程圖 2



其中 n 、 Z 、 X^1 、 X^2 及 R^1 係如前述式 (I) 化合物所定義，

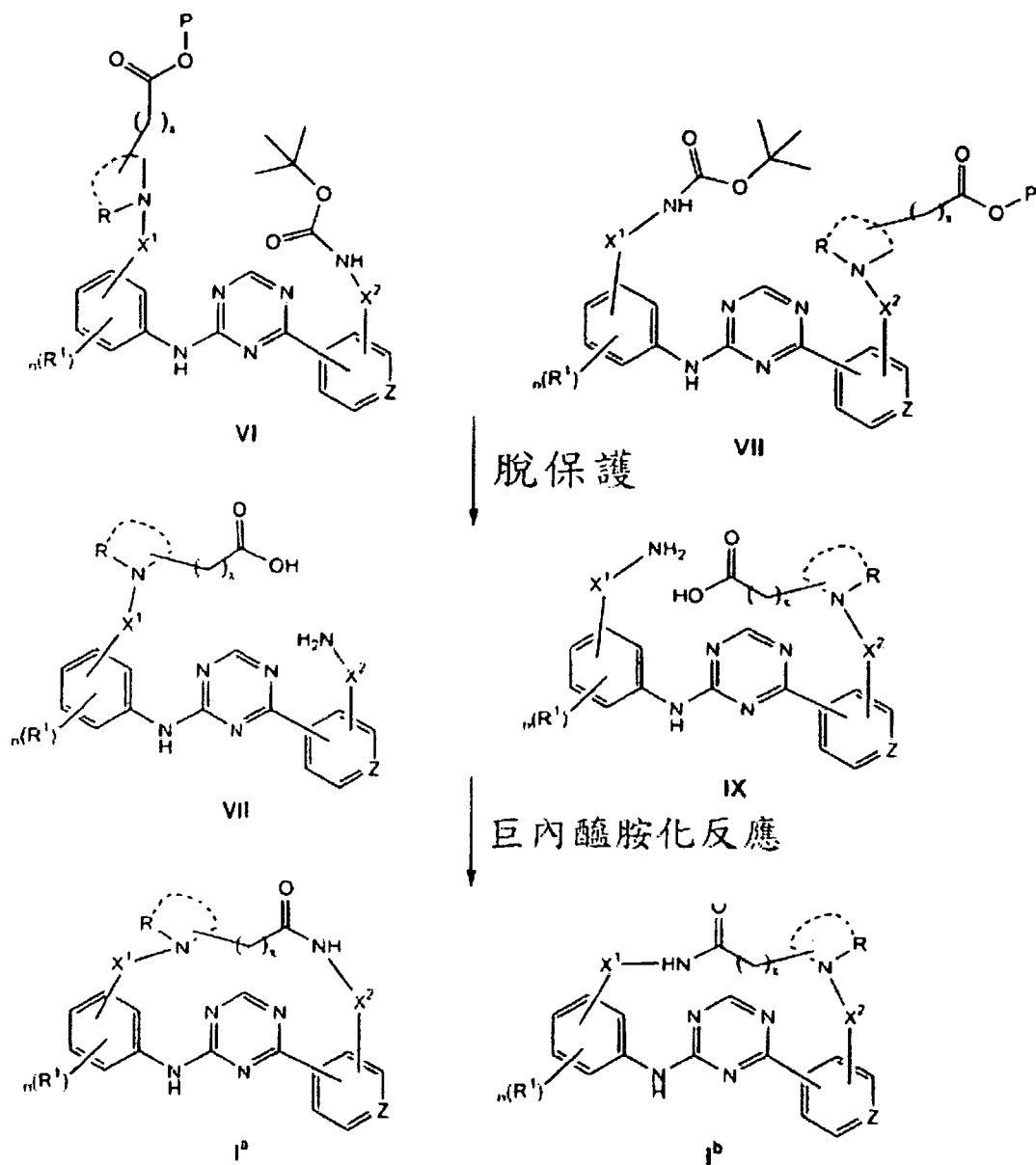
且其中 x 係表示 0、1、2 或 3； P 係表示保護基，諸如例如甲基羰基、第三丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷基； R 係表示如式(I)化合物所定義之 R^2 或與其所連接之氮原子一起形成式(I)化合物所定義之雜環 Het^1 或 Het^2 。

5 iii) 式 VII 或 VIII 之中間物脫保護且環閉合最終產生本發明化合物。該脫保護反應通常於技術界已知之條件例如於 TFA/DCM/TIS (49:49:2) 中，視情況使用三氟甲磺酸三
● 甲基甲矽烷基酯(TMSOTf)，例如 1M TMSOTf/1,5M 於 DCM 中之 2,6-二甲基吡啶，使用 TFA 進行。最終環閉合或巨內醯
10 胺化反應(macrolactamization)係使用技術界已知之條件，諸如例如緩緩添加開環前驅物於包含胜肽偶合劑 0-苯并唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎗-六氟-磷酸鹽(HBTU)之反應混合物中且於室溫攪拌該反應混合物至少 1 小時而進行。

15

20

流程圖 3



其中 n 、 Z 、 X^1 、 X^2 及 R^1 係如前述式(I)化合物所定義，
且其中 x 係表示 0、1、2 或 3； P 係表示保護基，諸如例如
甲基羰基、第三丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲矽烷

基；R 係表示如式(I)化合物所定義之 R^2 或與其所連接之氮原子一起形成式(I)化合物所定義之雜環 Het^1 或 Het^2 。

本發明所使用之苯胺-三吡啶係針對以下化合物製備：

-其中 Z 係表示 N 且三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 及式(I)結構之位置 2' 的 X^2 取代基的化合物，得自前述 2-氯-4-(2-氯-4-吡啶基)-1,3,5-三吡啶[333737-06-7]及

-其中 Z 係表示 N 且三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 及式(I)結構之位置 2' 的 X^2 取代基的化合物，得自 4-(4-氯-[1,3,5]三吡啶-2-基)-吡啶-2-甲酸甲酯，而此係自如以下實施例 A18 所提供之市售 4-氯基-吡啶-2-甲酸甲酯製得及

-其中 Z 係表示 N 且三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 3' 及式(I)結構之位置 2' 的 X^2 取代基的化合物，得自前述 2-氯-4-(2-氯-吡啶-3-基)-1,3,5-三吡啶[333736-95-1]及

15 -其中 Z 係表示 N 且三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 5' 及式(I)結構之位置 3' 的 X^2 取代基的化合物，得自 2-(5-溴-吡啶-3-基)-4-氯-[1,3,5]三吡啶，而此係自如以下實施例 A26 所提供之市售 5-溴菸腈製得及

20 -其中 Z 係表示 C， X^2 係表示 C_{1-4} 烷基且三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 及式(I)結構之位置 2' 的 X^2 取代基的化合物，得自 2-氯-4-(2-溴苯基)-1,3,5-三吡啶或 2-(3-溴-4-氯-苯基)-4-氯-[1,3,5]三吡啶，而此係自個別如以下實施例 A9 或 A22 所提供之市售 3-溴苄腈或 3-溴-4-氯苄腈製得及

-其中 Z 係表示 C， X^2 係表示 C_{1-4} 烷基-NH-而 NH 直接鍵

結於三吡環且三吡環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 及式(I)結構之位置 2' 的 X^2 取代基的化合物，得自 2-氯-4-(3-硝基-苯基)-[1, 3, 5]-三吡，而此係自個別如以下實施例 A12 所提供之市售 1-氯基-3-硝基苯製得及

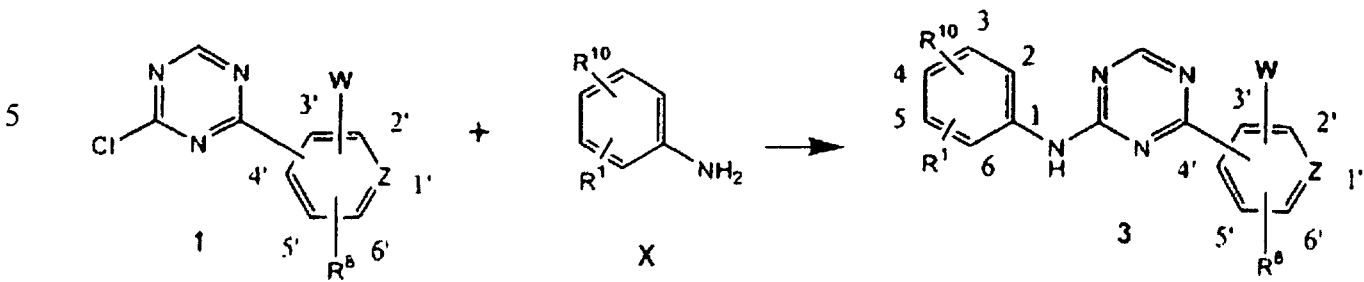
- 5 -其中 Z 係表示 C， X^2 係表示 C_{1-4} 烷基氧基-而 O 係直接鍵結於三吡環且三吡環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 及式(I)結構之位置 1' 的 X^2 取代基的化合物，得自 {2-[4-(4-氯-[1, 3, 5]三吡-2-基)-苯氧基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯，而此係自個別如以下實施例 A16 所提供之市售 4-羥基
10 苄腈製得及

藉著於技術界已知條件，例如於 2 當量 DIPEA 存在下於 $CHCl_3$ 中攪拌，將適當之通式(X)苯胺導至位於三吡上之高反應性氯，產生式(3)之苯胺基-芳基三吡

15

20

流程圖 4



10

中間物	R ¹⁰	三吡連 接位置	Z	W	R ¹	R ⁸
3a	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	H	H
3b	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	5-Cl	H
3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3e	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	H
3f	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-NO ₂	H	H
3g	3-CH ₂ OH	4'	C	1'-O(CH ₂) ₂ NHBoc	H	H
3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	2'-Cl	H	H
3i	3-O(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-CO ₂ Me	H	H
3j	3-CH ₂ OH	3'	N	2'-Cl	H	H
3k	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3m	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	5-Cl	1'-F
3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	H
3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	H

15

20

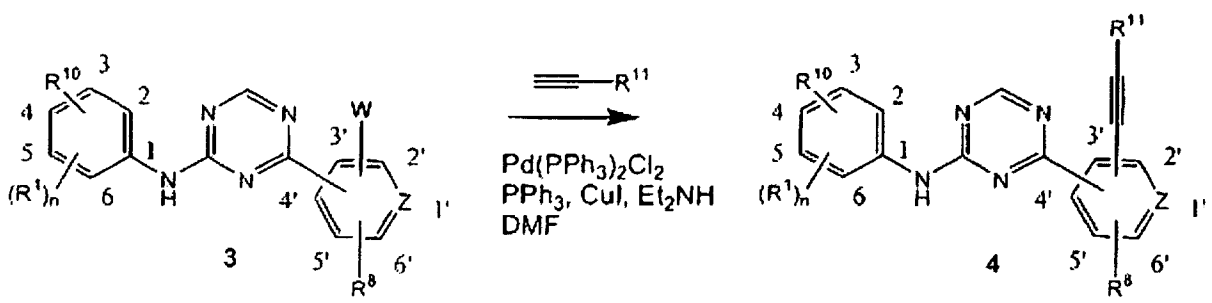
本發明所使用之 Boc 係對應於第三丁氧羰基-；本發明

所使用之 tBu 係對應於第三丁氧基。

就其中 W 係為鹵素之化合物 3 而言，使用 Sonogashira 反應以合成式 II 或 III 之中間物，其中 X₂ 係為 C₃₋₄ 烷基。該 Sonogashira 反應係為適當之炔基以鈀催化偶合於芳基-鹵化物產生式(4)之炔基芳烴類。此反應係於已知條件下進

行，諸如例如於 N₂ 氛圍下於 Pd(PPh₃)₂Cl₂、PPh₃、CuI 及 Et₂NH 存在下在 60°C 加熱炔基經 24 小時。

流程圖 5



所製得之特定中間物係列於下表 2 中。

表 2

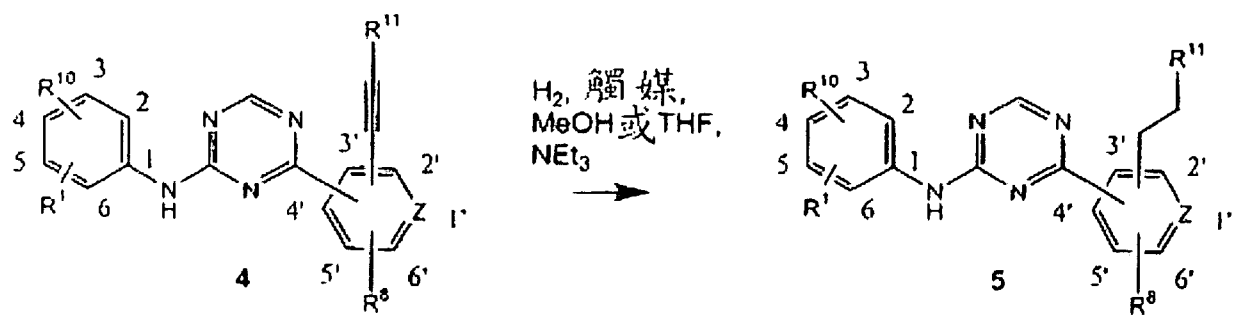
15

20

中間物	得自	R ¹⁰	三吡連 接位置	Z	R ¹	R ⁵	R ¹¹
4a	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4b	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
4c	3a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
4d	3b	3-CH ₂ OH	4'	N	5-Cl	H	CH ₂ NHBoc
4e	3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4f	3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	H	H	CH ₂ OH
4g	3e	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
4h	3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
4i	3k	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
4j	3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
4k	3m	3-CH ₂ OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH ₂ NHBoc
4l	3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	CH ₂ OH
4m	3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	CH ₂ NHBoc

就其中 X^2 進一步限制於 C_{3-4} 烷基之化合物而言，所得之通式(4)化合物係於技術界已知條件下還原，一般使用 10% Pd/C 或 5% Pt/C 作為觸媒，於鹼溶劑諸如 MeOH/ NEt_3 或 THF/ NEt_3 中氫解成通式(5)化合物。

流程圖 6



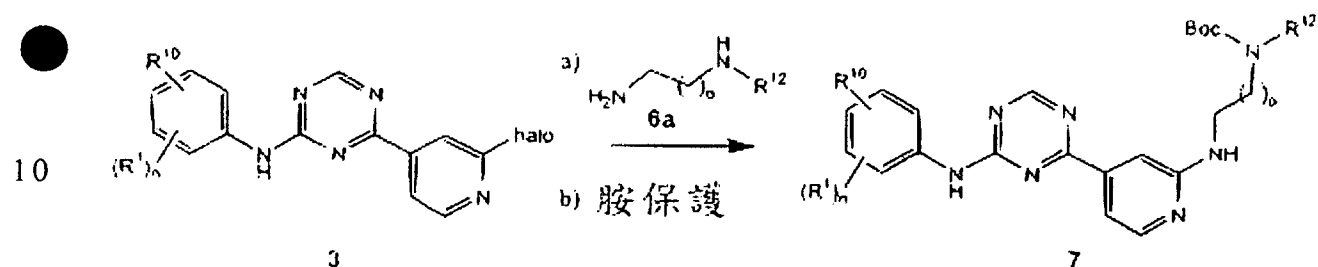
所製得之特定中間物係列於下表 3 中。

表 3

中間物	得自	R^{10}	三呔連 接位置	Z	R^1	R^2	R^{11}
4a	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	CH_2NHBoc
4b	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	$CH_2NMeBoc$
4c	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	$(CH_2)_2NHBoc$
4d	3b	3- CH_2OH	4'	N	5-Cl	H	CH_2NHBoc
4e	3c	3- CH_2NHBoc	4'	N	H	H	CH_2OH
4f	3d	3- $(CH_2)_2NHBoc$	4'	N	H	H	CH_2OH
4g	3e	3- CH_2OH	4'	C	H	H	CH_2NHBoc
4h	3h	3- OCH_2CO_2tBu	4'	N	H	H	CH_2NHBoc
4i	3k	3- CH_2OH	4'	C	H	1'-F	CH_2NHBoc
4j	3l	3- CH_2NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH_2OH
4k	3m	3- CH_2OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH_2NHBoc
4l	3n	2- CH_2NHBoc	4'	C	2'-Br	H	CH_2OH
4m	3o	3- CH_2OH	5'	N	3'-Br	H	CH_2NHBoc

其中三吡環連接於包含 Z 之環的位置 4' 且 X^2 係為位置 2' 之 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NR^7$ 的式 II 化合物之胺取代可例如於作為溶劑之適當胺(6a)中於回流條件下，諸如於 100 至 180°C 攪拌 2-氯吡啶基(3a)經 1 小時至隔夜而製得，更特定之反應條件係提供於以下實例中。

流程圖 7



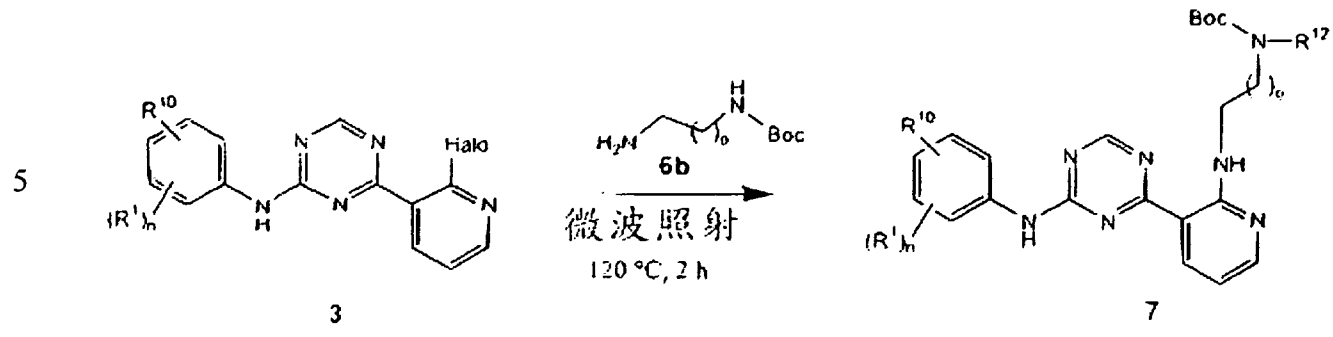
流程圖 7 · a) $R^{12}-HN(CH_2)_nCH_2NH_2$ (溶劑)，回流，隔夜($n=1$)或 160°C，1 小時($n=2$)

15 b) Boc_2O ，DCM/MeOH，4 小時

其中 n 為 0、1、2 或 3；其中 R^1 及 R^{10} 係如前述式(X)之中間物所定義，且其中 R^{12} 係對應於如前述式(I)化合物所定義之 R^4 、 R^5 或 R^6 。

20 相同地，其中三吡環係連接於包含 Z 之環的位置 3' 且 X^2 係為位置 2' 之 $-C_{1-4}$ 烷基 $-NR^7$ 的式 II 化合物可例如藉著於作為溶劑之適當胺(6b)中，於微波照射條件下，諸如於 100 至 140 °C 下，攪拌該 2-氯吡啶基(3k)經 1 至 3 小時至隔夜而製得，更特定之反應條件係提供於以下實例中。

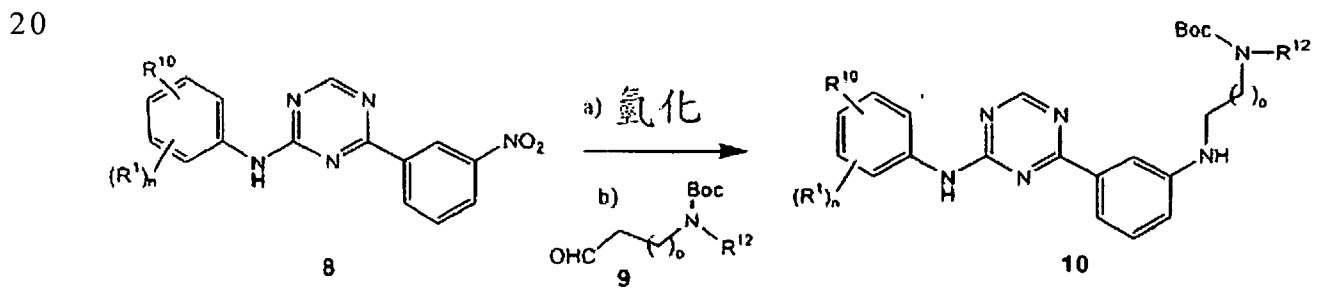
流程圖 8



● 流程圖 8。其中 o 係為 0、1、2 或 3；其中 R¹ 及 R¹⁰ 係如前述式 (X) 中間物所定義，且其中 R¹² 係對應於前述式 (I) 所定義之 R⁴、R⁵ 或 R⁶。

或就其中 Z 表示 C 且 X² 係 -C₁₋₄ 烷基 -NR⁷ 的式 (I) 化合物而言，苯胺-三吡啉衍生物 (10) 係於技術界已知條件下氫化之後自硝基-衍生物 (8) 製備，例如使用 10 Pd/C 或 5% Pt/C 作為觸媒於鹼溶劑諸如 MeOH/NEt₃ 或 THF/NEt₃ 中氫化，及使用適當之醛 (9) 於技術界已知之條件下，例如使用 NaBH₄ 及異丙醇鈦 (IV) 作為還原劑於作為溶劑之乙醇或 1,2-二氯乙烷中還原性烷基化。

流程圖 8



流程圖 8 · a) H_2 ，觸媒，MeOH 或 THF，NEt₃

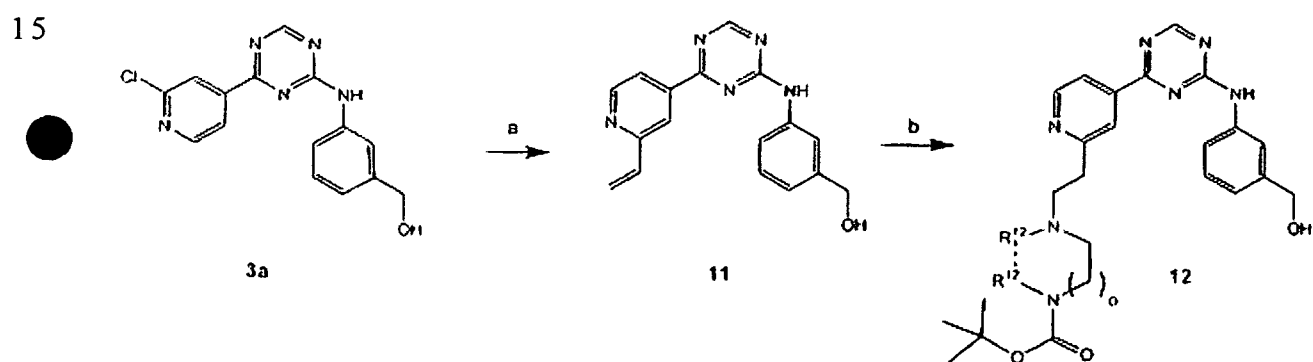
b) $NaBH_4$ ，異丙醇鈦(IV)/1,2-二氯乙烷 3.5 小時

其中 o 係為 0、1、2 或 3；其中 R^1 及 R^{10} 係如前述式(X)中
5 間物所定義，且其中 R^{12} 係對應於前述式(I)所定義之 R^4 、 R^5
或 R^6 。

流程圖 8 所製得之特定中間物係提供於以下實施例 A14 及
A15 中。

其中 X^2 限制於 C_2 烷基之式 II 化合物係藉著 3a 進行 Stille
10 反應成化合物 11，之後以適當之胺進行 Michael 型加成，例
如單-Boc 保護之二胺，以形成 12，如流程圖 9 所示且例示於
以下 A19 中。

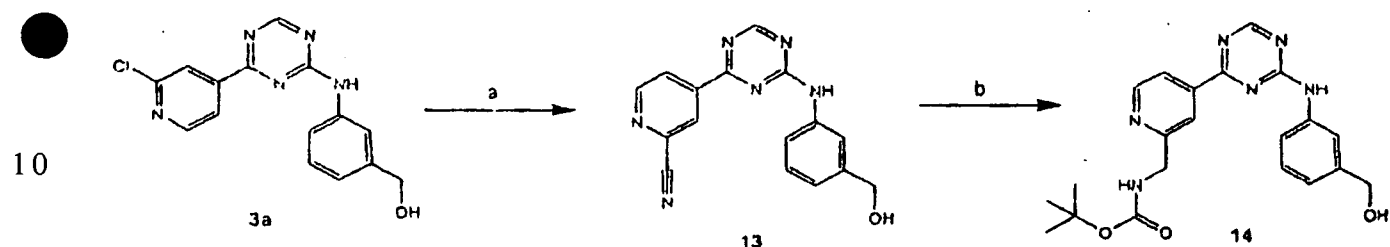
流程圖 9



流程圖 9 · a) $(n-Bu)_3SnCH=CH_2$ ， $Pd(PPh_3)_4$ ， PPh_3 ，DMF，80
°C，48 小時，b) N-Boc 保護之二胺(熔體)，70 至 100°C；其
中兩 R^{12} 皆係獨立對應於 R^4 、 R^5 或 R^6 ，可能互連係如前述式(I)
化合物所定義之 R^{12} 為甲基且 $o=1, 2$ 時。

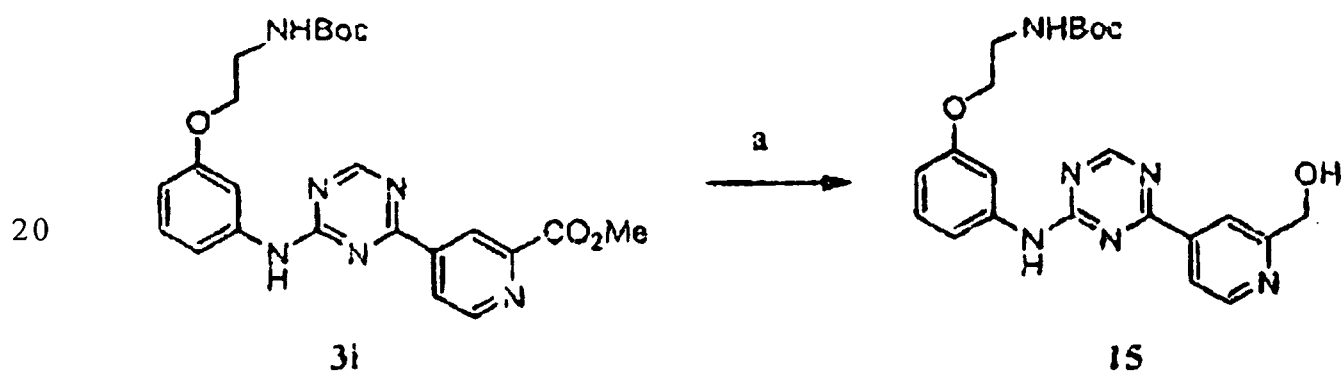
其中 X^2 限制於亞甲基之式 II 化合物係經由化合物 3a 於技術界已知條件下氫化而製備，諸如於 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、dppf、Zn 及 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 存在下加熱側 80°C ，之後於技術界已知條件下還原成腓，諸如於 Raney 鎳觸媒存在下氫化，之後以 Boc 基團保護產生 14，如流程圖 10 所示且例示於以下 A30。

流程圖 10



其中 X^2 限制於亞甲基之式 III 化合物係經由化合物 3i 還原成對應之醇 15 而製備，如流程圖 11 所示且例示於以下 A18。

流程圖 11



若需要或期望，則可依任何順序進行以下其他步驟中之任或多個步驟：

(i) 移除任何殘留之保護基(等)；

(ii) 將式(I)化合物或其經保護形式轉化成另一個式(I)化合物或其經保護形式；

(iii) 將式(I)化合物或其經保護形式轉化成式(I)化合物或其經保護形式之 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物；

(iv) 將式(I)化合物或其經保護形式之 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物轉化成式(I)化合物或其經保護形式；

(v) 將式(I)化合物或其經保護形式之 N-氧化物、鹽、四級胺或溶劑合物轉化成另一種式(I)化合物或其經保護形式之 N-氧化物、醫藥上可接受之加成鹽、四級胺或溶劑合物；

(vi) 當所製得之式(I)化合物係為(R)及(S)鏡像異構物之混合物時，離析該混合物以製得所需之鏡像異構物。

式(I)化合物、其 N-氧化物、加成鹽、四級胺及立體化學異構形式可使用技術界已知方法轉化成另一種本發明化合物。

熟習此技術者應瞭解在前述方法中，中間化合物之官能基可能需藉保護基加以封端。

需加以保護之官能基係包括羥基、胺基及羧酸。適用於羥基之保護基係包括三烷基甲矽烷基(例如第三丁基二甲基甲矽烷基、第三丁基二苯基甲矽烷基或三甲基甲矽烷基)、苄基及四氫吡喃基。適用於胺基之保護基係包括第三丁氧羰基或苄氧羰基。適用於羧酸之保護基係包括 C₍₁₋₆₎烷基或苄基酯。

官能基之保護及脫保護可於反應步驟之前或之後進行。官

能基之使用係完全描述於

‘Protective Groups in Organic Synthesis’ 3rd edition,
T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1999)。

此外，式(I)化合物中之 N-原子可藉技術界已知之方法使
5 用 $\text{CH}_3\text{-I}$ 於適當之溶劑(諸如例如 2-丙酮、四氫呋喃或二甲基
甲醯胺)中甲基化。

式(I)化合物亦可依技術界已知之官能基轉化方法彼此轉
化，下文提及某些實例。

式(I)化合物亦可依技術界已知將三價氮轉化成其 N-氧化
10 物形式之方法轉化成對應之 N-氧化物形式。該 N-氧化反應通
常可藉著式(I)之起始物質與 3-苯基-2-(苯基磺醯基)氧雜氮
雜環丁烷或與適當之有機或無機過氧化物反應而進行。適當之
無機過氧化物係包含例如過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化
物，例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當之有機過氧化物可包含過
15 氧酸，諸如例如苯過甲酸或經鹵基取代之苯過甲酸，例如 3-
氯苯過甲酸，過氧烷酸，例如過氧乙酸，烷基過氧化氫，例如
第三丁基過氧化氫。適當之溶劑有例如水、低碳烷醇例如乙醇
及諸如此類者、烴類例如甲苯、酮類例如 2-丁酮、鹵化烴類
例如二氯甲烷及該等溶劑之混合物。

20 本發明某些式(I)化合物及某些中間物可含有不對稱之碳
原子。純立體化學異構形式之該等化合物及該等中間物可藉技
術界已知之方法製得。例如，非鏡像異構物可藉物理方法諸如
選擇性結晶或層析技術例如逆流式分布、液體層析及諸如此類
方法分離。可藉著先以適當之離析劑(諸如例如對掌性酸)將消

5



10

a) 式(X)之中間物



n 係表示 1 至 4 之整數；

20

R¹⁰ 係表示氫、氰基、鹵基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 烷基-

或經一或可能二或更多個選自羥基及 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 之殘基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{13} 及 R^{14} 各獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-4} 烷基-。

5 尤其是具有以下一或多項限制之式(X)中間物：

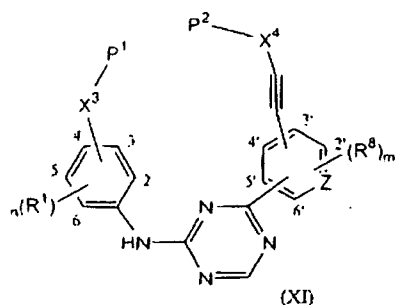
i) n 係表示 1；

ii) R^1 係表示氫或鹵基，尤其是氫或氯；

iii) R^{10} 係表示經一或可能二或更多個選自羥基及 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 之殘基所取代的 C_{1-6} 烷基；

10 iv) R^{13} 及 R^{14} 各獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-4} 烷基-。

b) 式(XI)之中間物



20 其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中

n 係表示 1 至 4 之整數； m 係表示 1 至 4 之整數；

Z 係表示 N 或 C；

P_1 及 P_2 各獨立地表示羥基、鹵基、羥基羰基-、鹵基羰基-、 C_{1-6} 烷氧羰基-或 C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-4} 烷基-；

X^3 係表示 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基- NR^{20} ；

X^4 係表示 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基- NR^{21} ；

R^1 及 R^8 各係獨立地表示氫、氰基、鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-羰基、單-或二
5 (C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基或 R^1 係表示經一或若可能則為二或更多個選自羥基或鹵基之取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 及 R^{21} 各係獨立地表示氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{20} 、 $Het^{21}-C_{1-4}$ 烷基-(視情況經 $Het^{22}-C_{1-4}$ 烷基胺基羰基-所取代)、 C_{1-4} 烷
10 氧 C_{1-4} 烷基-或視情況經一或可能之二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基所取代的苯基；

Het^{20} 係表示選自吡咯啉基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{20} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代；

15 Het^{21} 係表示選自吡咯啉基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{21} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代；

Het^{22} 係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{22} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6}
20 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代。

本發明另一具體實施態樣提供具有以下一或多項限制之式(XI)之中間物：

n 係表示 1； m 係表示 1； Z 係表示 N 或 C，尤其是 N；

P_1 及 P_2 各獨立地表示羥基、 C_{1-6} 烷氧羰基-或 C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-4} 烷基-；

X^3 係表示 $-C_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基- NR^{20} ；

X^4 係表示 $-C_{1-4}$ 烷基-或 C_{1-4} 烷基- NR^{21} ；

5 R^1 係表示氫、多鹵基 C_{1-4} 烷基或鹵基；尤其是氫、三氟甲基、氟、氯或碘；

R^8 係表示氫、多鹵基 C_{1-4} 烷基或鹵基；尤其是氫；

R^{20} 及 R^{21} 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基。

其他組特定中間物有：

10 -其中 Z 係表 N 之式(XI)中間物

-其中 X^3 係表示甲基、乙基- NR^{20} 或甲基- NR^{20} 之式(XI)中間物；

-其中 X^4 係表示甲基、乙基- NR^{21} 或甲基- NR^{21} 之式(XI)中間物；

15 -其中 P^1 表示羥基、 C_{1-6} 烷氧羰基-或 C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-4} 烷基-，尤其是羥基、第三丁氧羰基、第三丁氧羰基-甲基之式(XI)中間物；

-其中 P^2 表示羥基、 C_{1-6} 烷氧羰基-或 C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-4} 烷基-，尤其是羥基、第三丁氧羰基、第三丁氧羰基-甲基之
20 式(XI)中間物；

-其中 R^{20} 係表示氫或甲基之式(XI)中間物；

-其中 R^{21} 係表示氫或甲基之式(XI)中間物；

-其中 R^1 係表示氫、氯、氟或溴之式(XI)中間物；

-其中 R^8 係表示氫之式(XI)中間物。

特別重要的是式(XI)化合物，其中 X^3 取代基係位於位置 3， R^1 取代基係表示氫或鹵基且位於位置 5，三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 且炔基係位於式(XI)中間物之位置 2'。就其中 Z 係表示 C 之式(XI)中間物而言， R^8 取代基係位於位 1'， X^3 取代基係位於位置 3， R^1 取代基表示氫或鹵基且位於位置 5，三吡啶環係連接於包含 Z 之環的位置 4' 且炔基係位於式(XI)中間物之位置 2'。

發現式(XI)中間物具有 GSK-3 抑制效果，因此提供作為藥劑之用途，尤其是用於預防或治療前述經 GSK-3 活性所中介之疾病。

本發明亦有一目的係提供式(X)、(XI)中間物於合成巨環激酶抑制劑諸如式(I)化合物的用途。

如下文實驗部分所述，本發明化合物之激酶抑制效果及 GSK-3 抑制劑效果已於體外於使用適當之胜肽受質及經放射線標記之 ATP 的磷酸化檢測中得到證實，如下文實施例 C1&C3 中所詳述。除酶檢測外，本發明化合物之細胞活性係於基於 GSK-3 於肝細胞中使肝糖合成酶減活的能力之檢測中得到證實。此檢測中-以下實施例 C2-本發明化合物顯示增加 C14-D 葡萄糖併入 Chang 細胞之肝糖中。

是故，本發明提供使用於治療之式(I)化合物、式(VI)中間物及其醫藥上可接受之 N-氧化物、加成鹽、四級胺及立體化學異構形式。尤其是用於治療或預防由絲胺酸/酪胺酸激酶中介之疾病。該式(I)化合物、式(VI)中間物及其醫藥上可接受之 N-氧化物、加成鹽、四級胺及立體化學異構

形式以下可稱為本發明化合物。

特別可使用本發明化合物之病症係為前述細胞增殖性病
症、糖尿病併發症、阿茲海默氏症、自體免疫疾病及發
炎性疾病，包括過敏及氣喘、多發性硬化(MS)、類風濕性
關節炎(RA)、動脈硬化、關節炎或發炎性腸疾(IBM)。

就本發明化合物之用途而言，提供一種治療以下疾病之
方法，該疾病係細胞增殖性病、糖尿病併發症、阿茲海
默氏症、自體免疫疾病及發炎性疾病，包括過敏及氣喘、
多發性硬化(MS)、類風濕性關節炎(RA)、動脈硬化、關節
炎或發炎性腸疾(IBM)，該方法係包含於需該治療之動物
(例如哺乳類，包括人類)身上投予治療有效量之本發明化
合物。

該方法包含於動物(包括人類)身上全身性或局部地投
予有效量之本發明化合物。熟習此技術者應瞭解本發明激
酶抑制劑之治療有效量係為足以引發激酶抑制效果之量，
此量特別係視治療配方中之化合物濃度及患者狀況而定。
通常，以作為供治療細胞增殖性病諸如動脈硬化、再狹
窄及癌症使用之療劑投藥的激酶抑制劑之量係由指定醫師
視情況決定。

通常，適當之劑量係為使治療部位之激酶抑制劑濃度介於
0.5 nM 至 200 μ M 範圍內，更常為 5 nM 至 10 μ M。為得到此等
濃度，需治療之患者係投予 0.01 毫克/公斤至 500 毫克/公斤
體重，尤其是 10 毫克/公斤至 250 毫克/公斤體重。如前文所
述，前述量可視情況而改變。此等治療方法中，本發明化合物

較佳係於投藥之前調配。如下文所述，藉已知方法使用眾所周知且可輕易取得之成份製備適當之醫藥配方。

另一態樣中，本發明提供本發明化合物於製造供治療任一種前述細胞增殖性病症或適應症使用之藥劑的用途。

5 本發明化合物-亦稱為活性成份-達到療效所需之量當然係視特定化合物、投藥路徑、患者年齡及狀況及待治療之病症或疾病而定。適當之日劑量係為 0.01 毫克/公斤至 500 毫克公斤體重，尤其是 10 毫克/公斤至 250 毫克/公斤體重。治療方法亦可包括以每日給予一至四次之方案投予活性成份。

10 雖然活性成份可單獨投藥，但較佳係為醫藥組成物形式。是故，本發明另外提供包含本發明化合物與醫藥上可接受之載體或稀釋劑之醫藥組成物。該載體或稀釋劑在與組成物之其他成份相容及不傷害受藥者之意義上須為「可接受」。

15 本發明醫藥組成物可藉製藥界熟知之任何方法製備，例如使用諸如 Gennaro 等人，Remington's Pharmaceutical Sciences (第 18 版，Mack Publishing Company, 1990, 尤其是參看第 8 份：Pharmaceutical preparations and their Manufacture)所述之方法。治療有效量之作為活性成份的鹼形式或加成鹽形式特定化合物係與醫藥上可接受之載體結合成
20 緊密之摻合物，其可視投藥所需之製劑形式採取各種形式。期望此等醫藥組成物係為適於(較佳為)以下投藥方式使用之單元劑型：全身投藥(諸如經口、經皮或非經腸投藥)；或局部投藥諸如吸入、鼻噴劑、眼滴劑或經乳霜、凝膠、洗髮精或諸如此類者。例如，製備經口劑型組成物時，可採用任何一般醫藥

介質，諸如例如若為經口液體製劑諸如懸浮液、糖漿、酏劑及溶液時為水、二醇、油、醇及諸如此類者；或若為粉末、丸劑、膠囊及錠劑則為固體載體諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及諸如此類者。因為投藥簡易性，錠劑及膠囊顯示最佳經口劑量單元形式，此情況下顯然採用固體醫藥載體。非經腸組成物之載體通常包含無菌水，至少大部分是，唯亦包括其他成份，例如幫助溶解。可製備例如注射溶液，其中載體包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射懸浮液，此情況下可採用適當之液體載體、懸浮劑及諸如此類者。適於經皮投藥之組成物中，載體視情況包含滲透增進劑及/或適當之潤濕劑，視情況結合以較低比例之具有任何性質的適當添加劑，該添加劑不對皮膚造成任何明顯之傷害。該等添加劑可幫助投藥於皮膚且/或有助於製備所需之組成物。此等組成物可依各種方式投藥，例如經皮貼布、點塗劑或軟膏。

特佳係將前述醫藥組成物調配成易於投藥且劑量均一之劑量單元形式。本發明說明書及申請專利範圍所使用之劑量單元形式係表示適於作為單元劑量之物理上不連續單元，每個單元含有經計算以與所需之醫藥載體結合產生所需療效的預定量之活性成份。該等劑量單元形式的實例有錠劑(包括刻痕錠或塗錠)、膠囊、丸劑、粉包、糯米紙囊劑、注射溶液或懸浮液、茶匙、湯匙及諸如此類者及其分隔之多劑型。

【實施方式】

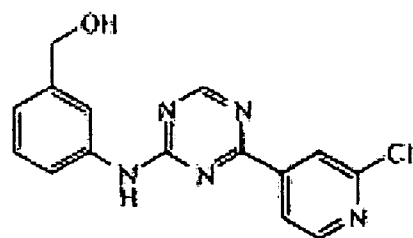
實驗部分

下文中術語「P」係表示產物，「MP-NCO」係表示粗孔異氰酸酯樹脂，「DIPEA」係表示 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺，「DMF」係表示 N,N-二甲基甲醯胺，「CH₂Cl₂」係表示二氯甲烷，
 5 「CH₃CN」係表示乙腈，「TIS」係表示三(1-甲基乙基)矽烷，「TFA」係表示三氟乙酸，「Et₃N」係表示三乙基胺，「EtOAc」係表示乙酸乙酯，「HBTU」係表示六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎢(1-)-3-氧化物，「MeOH」係表示甲醇，
 10 「MgSO₄」係表示硫酸鎂，「DIPE」係表示二異丙基醚，「NaBH₄」係表示四氫硼酸鈉(-1)，「Cs₂CO₃」係表示碳酸銨，「NaOCH₃」係表示甲醇鈉鹽，「H₂N-CN」係表示甲二亞胺，「CaCl₂」係表示氯化鈣，「Pd(OAc)₂」係表示乙酸鈀(2+)鹽，「NaHCO₃」係表示碳酸單鈉鹽，「Na₂CO₃」係表示碳酸二鈉鹽，「NaCl」係表示氯化鈉。

A. 中間物之製備

實施例 1

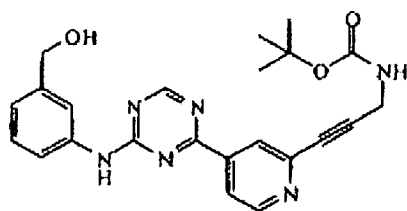
a) 中間物 1 之製備



2-氯-4-(2-氯-4-吡啶基)-1,3,5-三吡(0.02 莫耳)及 3-胺

基-苯甲醇(0.02 莫耳)於三氯甲烷(100 毫升)中之溶液於室溫下攪拌。添加 DIPEA (0.04 莫耳)，形成之反應混合物於 60°C 攪拌 5 小時(形成黃色沉澱)。添加 DIPEA (100 毫升)且反應混合物於室溫攪拌一小時。濾出沉澱物，以 DIPEA 洗滌，之後以己烷洗滌，隨後乾燥(真空，65°C)，產生 4.77 克(76%；熔點：157.4-159.6°C)之中間物 1。

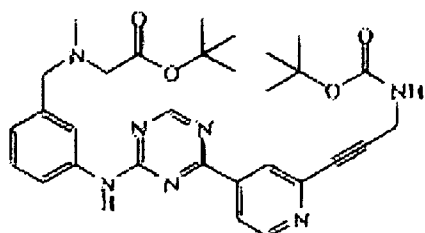
b) 中間物 2 之製備



中間物 1 (0.001 莫耳)、2-丙炔基胺基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(0.0011 莫耳)、N-乙基乙胺(1.5 毫升)、二氯雙(三苯基磷)鈹(0.00005 莫耳)、碘化銅(I) (0.00005 莫耳)及三苯基磷(0.0002 莫耳)於試管中之混合物中添加 DMF (10 毫升)。N₂ 氣體冒泡通經該混合物歷經 5 分鐘。將試管密封且混合物於 60°C 於 N₂ 氛圍下攪拌 24 小時。冷卻時，添加水及 CH₂Cl₂。分離有機層，乾燥並濃縮。殘留物於矽膠上以短管柱層析純化(分離劑：CH₂Cl₂/MeOH 100/0 至 95/5)。收集產物溶離份，蒸發溶劑。殘留物自 CH₃CN/MeOH 結晶。濾出沉澱物並乾燥，產生 0.3554 克(82%；熔點：154.4-156.2°C)之中間物 2。

c) 中間物 3 之製備

5



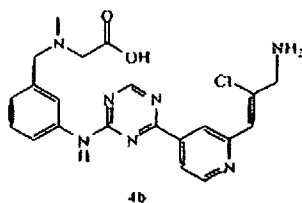
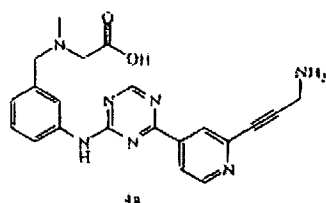
10

15

中間物 2 (0.00075 莫耳)於無水 CH_3CN (10 毫升)中之攪拌懸浮液中添加甲磺醯氯(0.0009 莫耳)及 DIPEA (0.0045 莫耳)。添加額外量之甲磺醯氯(0.0002 莫耳)以完成甲磺醯化。5 分鐘後，添加 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(0.0015 莫耳)且混合物於 65°C 攪拌 3.5 小時。添加 1-乙基-4-(異氰酸根基甲基)苯、含乙基苯之聚合物(0.0015 莫耳)及二氯甲烷(10 毫升)，反應混合物於室溫迴盪 5 小時。過濾混合物，過濾殘留物以 CH_2Cl_2 洗滌，隨之以 MeOH 洗滌，之後再次以 CH_2Cl_2 洗滌。蒸發濾液溶劑，產生中間物 3 (不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

d)中間物 4a 及 4b 之製備

20

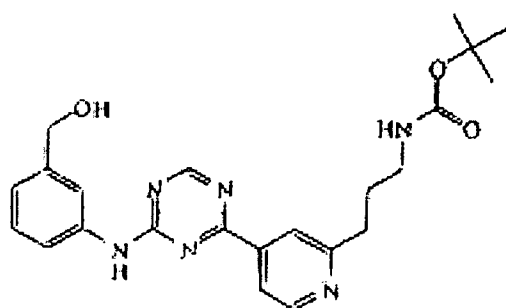


中間物 3 (0.00075 莫耳)於 TFA/ CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2) (15 毫升)中之混合物溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑，產生中間物 4

之 TFA 鹽 ($\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$) (最大產量；LCMS 4a:70%，4b:30%；不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

實施例 2

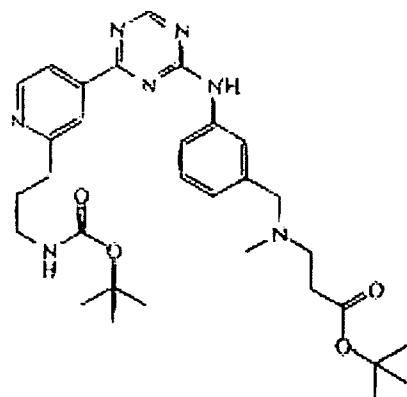
a) 中間物 5 之製備



10

中間物 2 (0.0092 莫耳) 及 Et_3N (2 毫升) 於 MeOH (150 毫升) 中之混合物於噻吩溶液 (0.5 毫升) 存在下以作為觸媒之 Pd/C (10%) (1 克) 氫化隔夜。吸收 H_2 (2 當量) 之後，濾出觸媒且蒸發濾液。殘留物再溶解於 CH_2Cl_2 中並經矽膠過濾 (溶離劑：
15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0，隨後 94/6)。收集所需產物且蒸發溶劑，產生 3.7406 克 (93%，黃色；熔點：161.5–162.3°C) 中間物 5。

b) 中間物 6 之製備



20

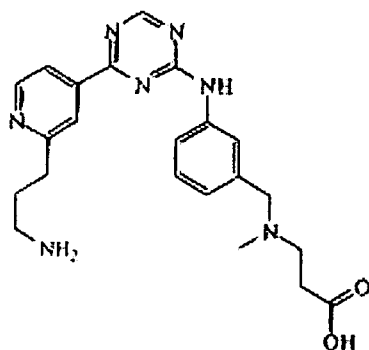
中間物 5 (0.00025 莫耳)於無水 CH_3CN (5 毫升)中之攪拌溶液中添加 DIPEA(6 當量)。之後，添加甲磺醯氯(1.2 當量)。5 至 15 分鐘後，添加 N-甲基- β -丙胺酸，1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(1:1)(3 當量)，形成之溶液於 65°C 攪拌隔夜。之後，將混合物冷卻至室溫且添加 CH_2Cl_2 (5 毫升)，之後為 MP-NCO (4 當量)。迴盪隔夜時，濾出樹脂，以 CH_2Cl_2 (5 毫升)、MeOH (5 毫升)且再次以 CH_2Cl_2 (5 毫升)洗滌。之後，濃縮該混合物，產生粗製之中間物 6(不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

10 同法使用 1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯二鹽酸鹽自中間物 80 製備中間物 6a。

同法使用 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽自中間物 112 製備中間物 6b。

15 同法使用 N-甲基- β -丙胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽自中間物 114 製備中間物 6c。

c)中間物 7 之製備



中間物 6 溶解於 TFA/ CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2)(5 毫升)中且於

室溫下迴盪 5 小時。之後，蒸發溶劑，產生中間物 7 (TFA 鹽，不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

同法自中間物 6a 製備中間物 7a。

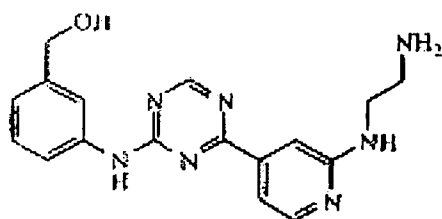
同法自中間物 6b 製備中間物 7b。

5 同法自中間物 6c 製備中間物 7c。

實施例 3

a) 中間物 8 之製備

10

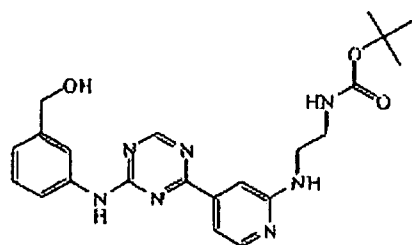


中間物 1 (0.0075 莫耳) 溶解於 1,2-乙二胺 (100 毫升) 中。

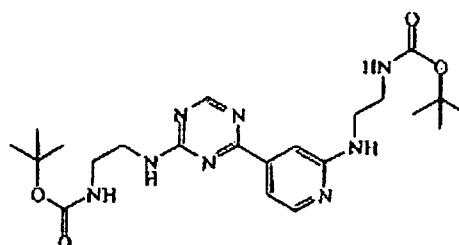
15 溶液於回流 (117-118°C) 下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將二甲苯添加於殘留物，之後共同蒸發兩次，產生中間物 8，其於原來狀態使用於後續反應步驟。

b) 中間物 9 及 10 之製備

20



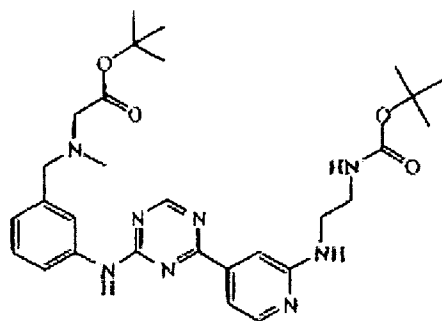
中間物 9



中間物 10

粗製中間物 8 (0.0075 莫耳) 溶解於 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中。添加二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯(0.01125 莫耳)且反應混合物於室溫攪拌。添加 MeOH (100 毫升) 以完全溶解。反應混合物於室溫下攪拌一小時。添加更多二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯(0.01125 莫耳)且反應混合物於室溫攪拌經一個週末。添加 7N NH_3/MeOH (100 毫升)。蒸發溶劑。殘留物於玻璃濾器上以矽膠墊純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 至 0/100)。收集所需之溶離份且蒸發溶劑。殘留物進一步以逆相高效液相層析純化(乙酸銨-緩衝劑)，產生 0.62 克中間物 9 (19%，熔點 $>315^\circ\text{C}$ (分解)) 及 0.49 克中間物 10 (14%，熔點： $184.6-184.8^\circ\text{C}$)。

c) 中間物 11 之製備

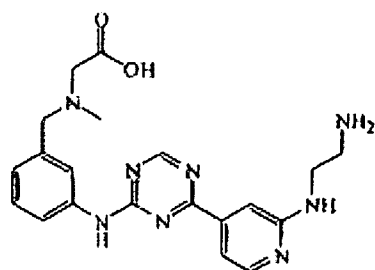


中間物 9 (0.000125 莫耳) 於 DMF (5 毫升) 中之攪拌溶液中添加 DIPEA (6 當量)。之後，添加甲磺醯氯 (1.2 當量)。5 至 15 分鐘後，添加 N-甲基甘胺酸，1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽 (3 當量)，形成之溶液於 65°C 攪拌隔夜。之後，將混合物冷卻至室溫且添加 MP-NCO (6 當量)。迴盪隔夜時，濾出樹脂，以 DMF (4x5 毫升) 洗滌。之後，濃縮該混合物，產生粗製之中間物

11(不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

d)中間物 12 之製備

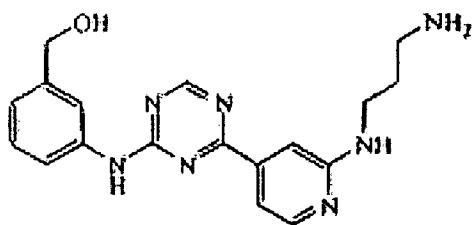
5



10 中間物 11(粗製化合物)溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2)(5 毫升)中且於 40°C 下迴盪 1 小時。之後，蒸發溶劑，產生粗製中間物 12(TFA 鹽，不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

實施例 A4

15 a)中間物 13 之製備

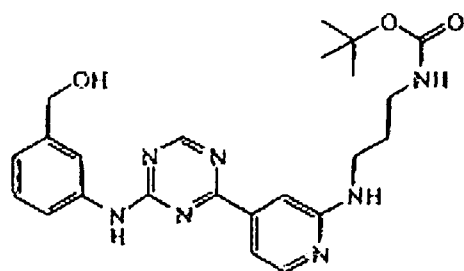


20

中間物 1 (0.00768 莫耳)溶解於 1,2-丙二胺(100 毫升)中。溶液於 160°C 下攪拌 2 小時，之後冷卻至室溫。蒸發溶劑。將二甲苯添加於殘留物，之後再共同蒸發，產生中間物 13，其於原來狀態使用於後續反應步驟。

b) 中間物 14 之製備

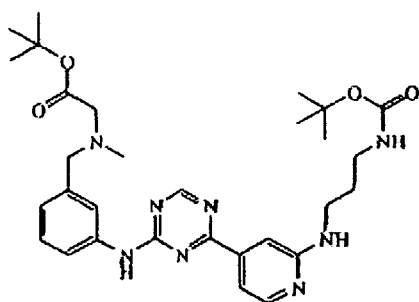
5



二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯(0.023 莫耳)添加於中間物
13 (0.00768 莫耳), 溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100 毫升/100 毫升)
10 中。反應混合物於室溫攪拌 3 小時。添加更多二碳酸雙(1,1-
二甲基乙基)酯(0.023 莫耳)且反應混合物於室溫攪拌一小
時。濾出沉澱物。濾液於玻璃濾器上以矽膠墊純化(溶離劑:
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 至 0/100)。收集所需之溶離份且蒸發溶
劑。殘留物進一步以逆相高效液相層析純化(乙酸銨-緩衝
15 劑)。產物自溶離物之水性成份沉澱。濾出沉澱物, 以蒸餾水
洗滌並乾燥, 產生 0.58 克中間物 14 (17%, 熔點 $183.5-184.5$
● $^{\circ}\text{C}$ (分解))及 0.49 克中間物 10 (14%, 熔點: $183.5-184.5^{\circ}\text{C}$)。

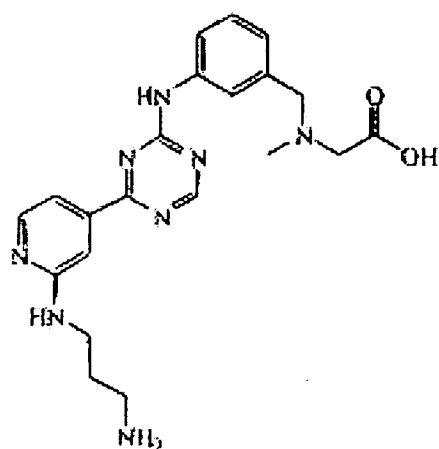
c) 中間物 15 之製備

20



中間物 14(0.000125 莫耳)於 DMF (5 毫升)中之攪拌溶液中
添加 DIPEA(6 當量)。之後，添加甲磺醯氯(1.2 當量)。5 至
15 分鐘後，添加 N-甲基甘胺酸，1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(3
當量)，形成之溶液於 65°C 攪拌隔夜。之後，將混合物冷卻至
室溫且添加 MP-NCO (6 當量)。迴盪隔夜時，濾出樹脂，以 DMF
(4x5 毫升)洗滌。之後，濃縮該混合物，產生粗製之中間物
15(不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

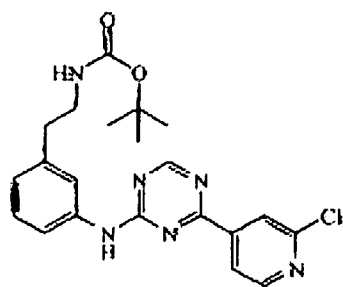
d) 中間物 16 之製備



中間物 11(粗製化合物)溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS
(49/49/2)(5 毫升)中且於 40°C 下迴盪 1 小時。之後，蒸發溶
劑，產生粗製中間物 16(TFA 鹽，不進一步純化直接使用於後
續反應步驟)。

實施例 A5

a) 中間物 17 之製備

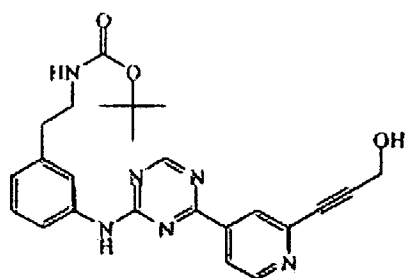


5

2-氯-4-(2-氯-4-吡啶基)-1,3,5-三吡(0.01 莫耳)及
[2-(3-氨基苯基)乙基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(0.01 莫
耳)於三氯甲烷(30 毫升)中之溶液於室溫下攪拌。添加 DIPEA
10 (0.02 莫耳)，形成之反應混合物於 60°C 攪拌隔夜。添加 DIPEA
(90 毫升)且反應混合物於室溫攪拌 2.5 小時。濾出沉澱物，
以己烷洗滌，隨後乾燥(真空，65°C)，產生 4.46 克(100%；熔
點：144.1-147.0°C)之中間物 17。

b) 中間物 18 之製備

15

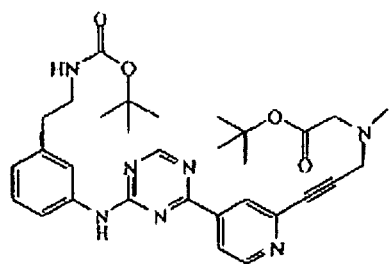


20

中間物 17 (0.0095 莫耳)、N-乙基乙胺(15 毫升)、二氯雙
(三苯基膦)鉀(0.00048 莫耳)、碘化銅(I) (0.00048 莫耳)及

三苯基膦(0.00190 莫耳)於 DMF(100 毫升)中之混合物於室溫攪拌。 N_2 氣體冒泡通經該混合物歷經 10 分鐘。添加 2-丙炔-1-醇(0.01425 莫耳)且混合物於 60°C 於 N_2 氛圍下攪拌 20 小時。冷卻時，添加水(10 毫升)。蒸發溶劑，殘留物再溶解於 CH_2Cl_2 。溶液以矽膠純化(溶離劑： CH_2Cl_2 之後為 EtOAc)。收集所需之產物溶離份，蒸發溶劑。殘留物溶解於 CH_3CN 且保持於 0°C 隔夜，產生棕色結晶之沉澱。濾出沉澱物並乾燥，產生 2.64 克(62%；熔點： $155.5\text{--}158.0^\circ\text{C}$)之中間物 18。

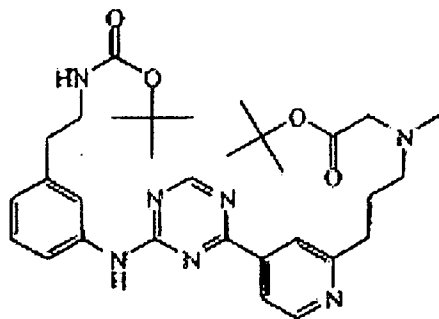
c) 中間物 19 之製備



中間物 18(0.00025 莫耳)溶解於 DMF (10 毫升)中。添加 DIPEA(0.0015 莫耳)。於攪拌下添加甲磺醯氯(0.000375 莫耳)。添加 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(0.00075 莫耳)，反應混合物於 65°C 攪拌 4.5 小時。之後，將混合物冷卻至室溫且添加 MP-NCO (6 當量)。迴盪隔夜時，濾出樹脂，以 DMF (4x5 毫升)洗滌。蒸發溶劑時，得到粗製中間物 19(LCMS：93% P)(不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

d) 中間物 20 之製備

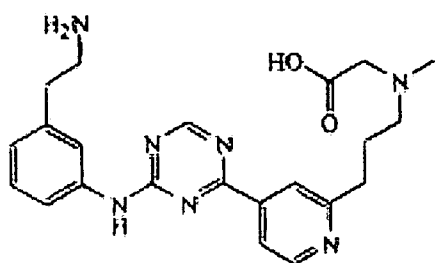
5



● 中間物 19 (0.00025 莫耳) 於 DMF (適量) 中之混合物於室
溫(大氣壓)下以 Raney 鎳(適量)作為觸媒氫化 4 小時。吸收
10 H₂ (2 當量) 之後，濾出觸媒，蒸發濾液，產生粗製中間物 20 (不
進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

e) 中間物 21 之製備

15

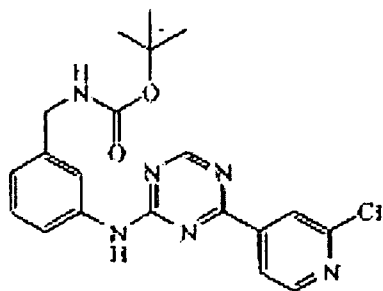


20 中間物 20 (0.00025 莫耳) 於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10
毫升) 中之溶液於 45°C 下攪拌 45 分鐘。蒸發溶劑，殘留物再
溶解於 DMF 中，產生粗製中間物 21 (TFA 鹽，不進一步純化直
接使用於後續反應步驟)。

實施例 A6

a) 中間物 22 之製備

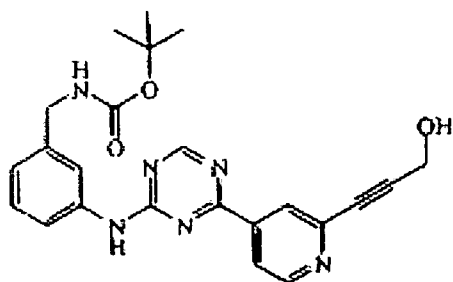
5



2-氯-4-(2-氯-4-吡啶基)-1,3,5-三吡(0.01 莫耳)及[(3-
 10 胺基苯基)甲基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(0.01 莫耳)及
 DIPEA (0.02 莫耳)於三氯甲烷(40 毫升)中之溶液於 60°C 下攪
 拌。添加額外 DIPEA (120 毫升)，形成之反應混合物於室溫攪
 拌 75 分鐘。濾出沉澱物，以 DIPEA 洗滌，隨後以己烷洗滌，
 之後乾燥(真空，65°C)，產生 4.05 克(98%；黃色結晶；熔點：
 15 144.0-145.6°C)之中間物 22。

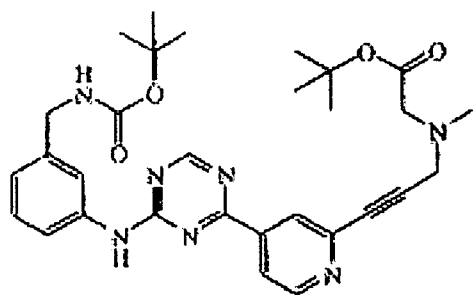
b) 中間物 23 之製備

20



中間物 22 (0.0095 莫耳)、2-丙炔-1-醇(0.01425 莫耳)、
 N-乙基乙胺(1.468 毫升)、二氯雙(三苯基膦)鉀(0.00048 莫
 耳)、碘化銅(I) (0.00048 莫耳)及三苯基膦(0.00190 莫耳)
 於 DMF(100 毫升)中之混合物於室溫攪拌。N₂ 氣體冒泡通經該
 5 混合物歷經 15 分鐘。反應混合物於 60°C (氮氛圍)下攪拌 24
 小時。添加更多 2-丙炔-1-醇(0.01425 莫耳)及二氯雙(三苯膦)
 鉀(0.000048 莫耳)。添加額外 N-乙基乙胺(15 毫升)且反應混
 合物於 60°C 攪拌隔夜。冷卻時，添加水(15 毫升)。蒸發溶劑，
 殘留物以矽膠純化(溶離劑：CH₂Cl₂/MeOH 梯度自 100/0 至
 10 95/5)，之後再於矽膠墊上純化(溶離劑：CH₂Cl₂/(7N NH₃/MeOH)
 98/2)。收集所需之產物溶離份，蒸發溶劑。殘留物自 MeOH 結
 晶，過濾並乾燥，產生 2.22 克(54%；熔點：129.1-130.5°C)
 之中間物 23。

c) 中間物 24 之製備

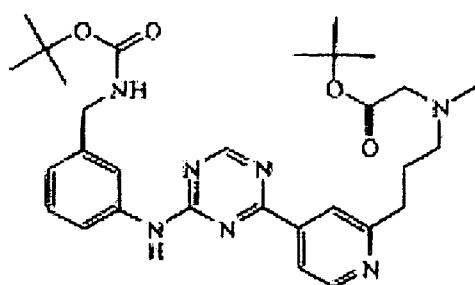


中間物 23(0.00025 莫耳)溶解於 DMF (10 毫升)中。添加甲
 磺醯氯(0.000375 莫耳)。混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於攪拌

下添加 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽 (0.000750 莫耳)。添加 DIPEA (0.0015 莫耳) 且反應混合物於 65°C 攪拌 22 小時。得到所需產物。添加 1-乙烯基-4-(異氰酸根基甲基)苯、含乙烯基苯之聚合物 (0.001 莫耳)，混合物於室溫迴盪 24 小時。濾出樹脂，以 DMF (20 毫升) 洗滌，含有粗盼中間物 24 之濾液於原來狀態下使用於後續反應步驟。

同法使用 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽製備中間物 24a。

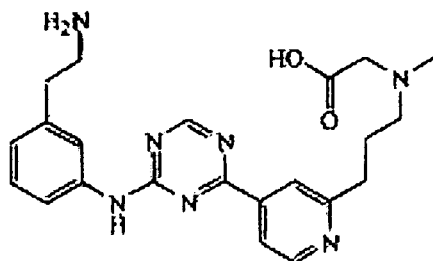
d) 中間物 25 之製備



中間物 24 (0.00025 莫耳) 於 DMF (40 毫升) 中之混合物以 Pd/C (10%) (0.1 克) 作為觸媒氫化隔夜。吸收 H₂ (2 當量) 之後，濾出觸媒，蒸發濾液，產生粗製中間物 25 (不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

同法自中間物 24a 製備中間物 25a。

e) 中間物 26 之製備



5

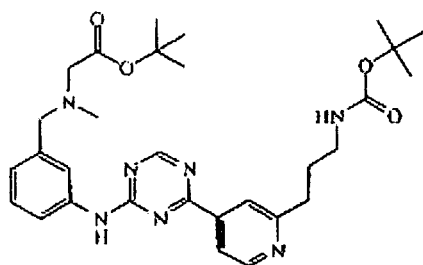
中間物 20(0.00025 莫耳)於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2)(10 毫升)中之溶液於室溫下攪拌 60 分鐘，之後於 50°C 攪拌 1 小時。蒸發溶劑，產生粗製中間物 26 (TFA 鹽，不進一步純化直接使用於後續反應步驟)。

同法自中間物 25a 製備 26a。

實施例 A7

a) 中間物 27 之製備

15



20

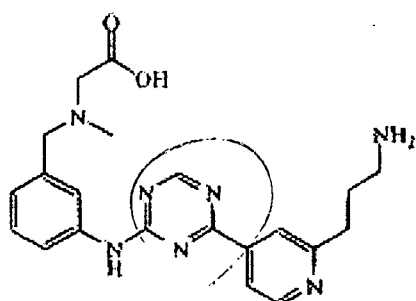
中間物 5(0.00229 莫耳)溶解於 DMF (20 毫升)。添加 DIPEA(0.01374 莫耳)，之後，添加甲磺醯氯(0.00275 莫耳)。混合物於室溫攪拌 5 分鐘，添加 N-甲基甘胺酸，1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(0.00458 莫耳)，反應混合物於 65°C 攪拌隔夜。

混合物冷卻至室溫。添加 MP-NCO (0.00458 莫耳)，混合物於室溫迴盪過週末。濾出樹脂，以 DMF (4x5 毫升)洗滌，蒸發濾液溶劑，產生中間物 27。

b) 中間物 28 之製備

5

10



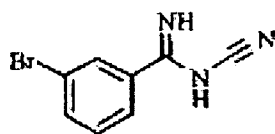
15

中間物 27(0.00229 莫耳)於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2)(20 毫升)中之溶液且於 40°C 下迴盪 60 分鐘。之後，添加更多 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2)(10 毫升)，反應混合物在 40°C 迴盪另一小時。蒸發溶劑，產生粗製中間物 28 之 TFA 鹽(於原來狀態下使用於後續反應步驟)。

實施例 A9

a) 中間物 31 之製備

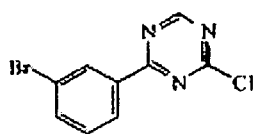
20



甲醇鈉(0.30 克, 0.0055 莫耳)添加於 1-溴-3-氰基苯(10.00 克, 0.055 莫耳)於甲醇(55 毫升)中之溶液中, 形成之混合物於室溫攪拌 4 小時。之後添加胺基氰(3.46 克, 0.082 莫耳), 混合物於室溫攪拌隔夜。之後添加二氯甲烷(200 毫升), 形成之溶液以鹽水(3x200 毫升)洗滌。以 MgSO_4 乾燥, 過濾並蒸發溶劑產生 10.62 克中間物 31 (白色固體, 產率: 86%)。

b) 中間物 32 之製備

10



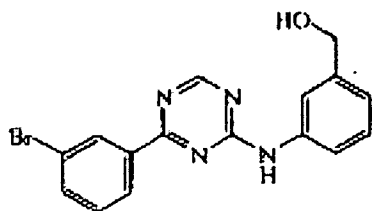
15

20

中間物 31 (2.63 克, 0.012 莫耳)於 CH_3CN (25 毫升)中之溶液中緩緩添加 2.25 克(0.018 莫耳)氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨。於室溫攪拌 5 分鐘後, 混合物變均勻, 在 30 分鐘後出現沉澱物。反應另外攪拌一小時, 之後藉添加飽和碳酸氫鈉水溶液而中止反應。水相以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取, 結合之有機層以 MgSO_4 乾燥。過濾並蒸發溶劑產生 2.98 克中間物 32 (黃色固體, 產率: 94%), 其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

實施例 A10

a) 中間物 33 之製備

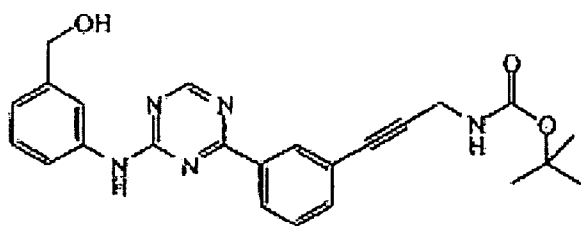


5

3-胺基苺基醇(0.27 克, 0.0022 莫耳)添加於中間物 32 (0.49 克, 0.0018 莫耳)於 1,4-二噁烷(9 毫升)中之溶液。之後添加 DIPEA (0.24 克, 0.0018 莫耳)且混合物於室溫攪拌 3 小時。之後, 添加 20 毫升 CH_2Cl_2 及 20 毫升水, 水相以 CH_2Cl_2 (2x20 毫升)萃取。結合之有機層以 MgSO_4 乾燥。過濾並蒸發溶劑產生 0.53 克中間物 33 (白色固體, 產率: 82%), 其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

b) 中間物 34 之製備

15



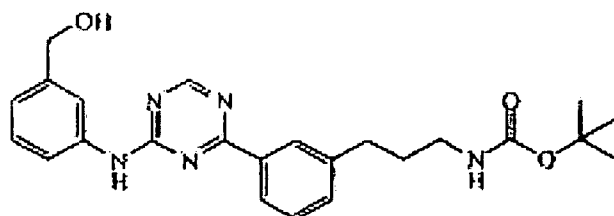
20

中間物 33 (2.32 克, 0.0065 莫耳)、2-丙炔基胺基甲酸 1,1-二甲基乙基酯[92136-39-5](2.52 克, 0.016 莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈹(0.456 克, 0.0006 莫耳)、碘化銅(I) (0.124 克,

0.0006 莫耳)及三苯基膦(0.681 克, 0.0026 莫耳)溶解於 DMF (80 毫升)中。 N_2 氣體冒泡通經該混合物歷經 10 分鐘, 之後添加 N-乙基乙胺(10.2 毫升, 0.097 莫耳)。反應隨後於 60°C 於 N_2 氛圍下攪拌 18 小時。冷卻至室溫後, 添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)且有機層以 3x20 毫升鹽水洗滌並以 MgSO_4 乾燥。蒸發溶劑, 殘留物藉快速層析純化, 使用 $\text{CH}_3\text{Cl}_2/\text{MeOH}(9:1)$ 作為溶離劑。蒸發結合之產物溶離份產生 2.24 克中間物 34 (黃色固體, 80%)。

實施例 A11

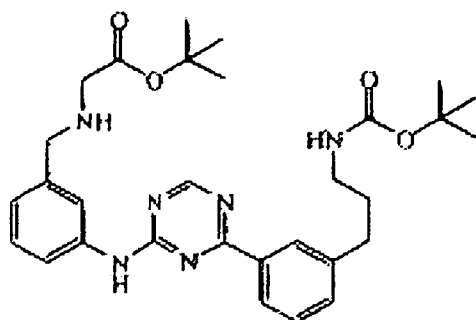
a) 中間物 35 之製備



中間物 34(5.44 克, 0.013 莫耳)及 Et_3N (2.5 毫升, 0.018 莫耳)於 MeOH (190 毫升)中之混合物以作為觸媒之 10% Pd/C (0.544 克)氫化(1 大氣壓 H_2)歷經 15 小時。吸收 H_2 (2 當量)之後, 以鈣礦石過濾反應且濃縮濾液。以共異丙醚濕磨後過濾得到中間物 35(淡黃色固體, 5.00 克, 產率: 91%)。

b) 中間物 36 之製備

5



10

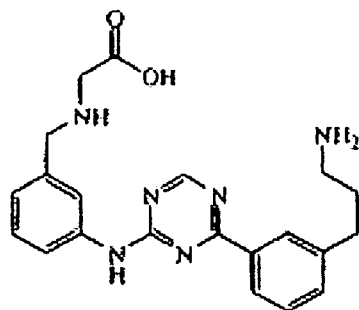
15

中間物 35 (1.85 克, 0.00425 莫耳) 及 DIPEA (4.33 毫升, 0.0255 莫耳) 於 DMF (80 毫升) 中之溶液中添加 0.493 毫升 (0.00638 莫耳) 甲磺醯氯。此混合物攪拌 30 分鐘。之後, 將 5 毫升 (0.00025 莫耳) 此溶液添加於胺基酸酯-此情況為甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽 (0.00125 莫耳), 形成之混合物於 65 °C 攪拌隔夜。之後, 混合物冷卻至室溫且添加 4-甲醯基苯氧聚苯乙烯樹脂 (1.00 克, 0.0021 莫耳)。迴盪經週末時, 濾出樹脂且以 MeOH 及 MeOH/CH₂Cl₂ 交替洗滌 (每份 5 毫升)。蒸發溶劑產生中間物 36, 其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

同法使用 2-胺基-3-第三丁氧-丙酸第三丁酯鹽酸鹽製備中間物 36a。

c) 中間物 37 之製備

20

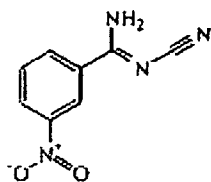


中間物 36 (粗製化合物) 溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 毫升) 且於室溫迴盪隔夜。之後蒸發溶劑，產生中間物 37 (TFA 鹽)，其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

同法自中間物 36a 製備中間物 37a。

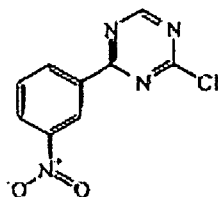
實施例 A12

b) 中間物 38 之製備



甲醇鈉 (0.35 克，0.0064 莫耳) 添加於 1-氰基-3-硝基苯 (9.48 克，0.064 莫耳) 於甲醇 (64 毫升) 中之溶液中，形成之混合物於室溫攪拌 4 小時。之後添加胺基氰 (4.00 克，0.096 莫耳)，混合物於室溫攪拌隔夜。之後添加二乙基醚 (200 毫升)。濾出形成之沉澱物，以乙醚洗滌並乾燥，產生 11.53 克中間物 38 (白色固體，產率：95%)。

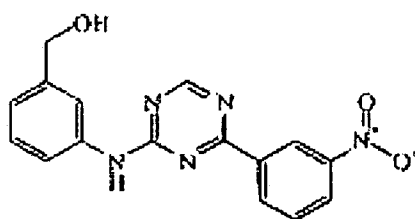
b) 中間物 39 之製備



中間物 38 (11.53 克, 0.061 莫耳) 於 CH_3CN (120 毫升) 中之溶液中緩緩添加 11.60 克 (0.091 莫耳) 氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨。於室溫攪拌 5 分鐘後, 混合物變均勻, 在 30 分鐘後出現沉澱物。反應另外攪拌一小時, 之後藉添加飽和碳酸氫鈉水溶液而中止反應。水相以二氯甲烷 (3x50 毫升) 萃取, 結合之有機層以 MgSO_4 乾燥。過濾並蒸發溶劑產生 12.60 克中間物 39 (淡黃色固體, 產率: 88%)。

實施例 A13

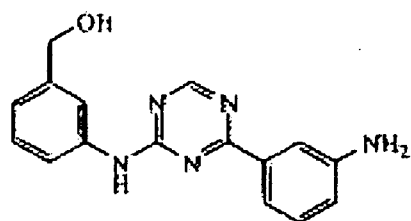
a) 中間物 40 之製備



3-胺基苄基醇 (1.19 克, 0.0096 莫耳) 添加於中間物 39 (1.90 克, 0.0080 莫耳) 於 1,4-二噁烷 (40 毫升) 中之溶液。之後添加 DIPEA (1.05 克, 0.0081 莫耳) 且混合物於室溫攪拌 5 小時。之後, 將混合物倒入冰-水中, 形成之沉澱物以水 (50 毫升) 洗滌, 之後以冷二乙醚 (50 毫升) 洗滌。於真空中乾燥產生 2.36 克中間物 40 (淡黃色固體, 產率: 89%)。

b) 中間物 41 之製備

5



10

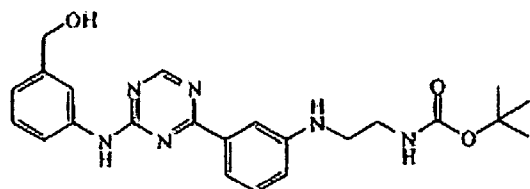
中間物 40(4.52 克，0.014 莫耳)於 MeOH (190 毫升)中之懸浮液中添加 Et₃N (1.9 毫升，0.014 莫耳)。形成之混合物以作為觸媒之 10% Pd/C (0.45 克)氫化(1 大氣壓 H₂)歷經 48 小時。吸收 H₂ (3 當量)之後，添加 100 毫升 1,4-二噁烷/MeOH (4:1)且形成之溶液以鈣礦石床過濾。蒸發溶劑產生中間物 41 之淡黃色固體(3.07 克，產率：75%)。

15

實施例 A14

a) 中間物 42 之製備

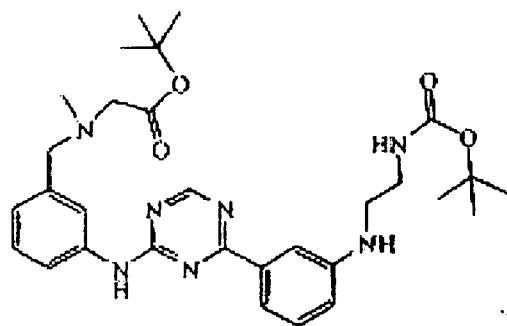
20



中間物 41 (5.00 克，0.017 莫耳)、(2-酮基乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.26 克，0.020 莫耳)及異丙醇鈦(IV) (7.26 克，

0.026 莫耳)於 1,2-二氯乙烷(250 毫升)中之混合物於室溫攪拌 3.5 小時。添加乙酸(3.07 克, 0.051 莫耳), 之後添加 7.95 克(0.0375 莫耳)三乙醯氧硼氫化鈉, 形成之混合物於室溫攪拌 15 小時。之後反應以飽和碳酸鉀水溶液中止。分離有機層, 5 水相以 CHCl_3 (3x50 毫升)萃取。結合之有機層以鹽水(250 毫升)洗滌且以 MgSO_4 乾燥。移除溶劑後, 使用快速層析進行純化(溶離劑: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 梯度 99:0:1 至 98:1:1)。蒸發結合之產物溶離份, 產生粗製中間物 42, 其以二異丙醚濕磨。過濾並乾燥形成之固體, 產生 3.00 克中間物 42 (淡黃色固體, 10 產率: 40%)。

b) 中間物 43 之製備

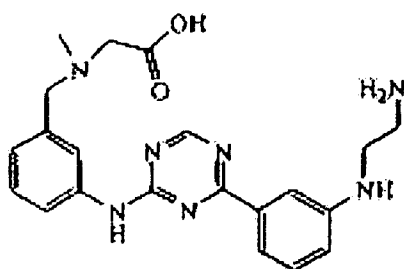


中間物 42 (0.982 克, 0.00225 莫耳)及 DIPEA (2.30 毫升, 0.0135 莫耳)於 DMF (42 毫升)中之溶液中添加 0.209 毫升 (0.00270 莫耳)甲磺醯氯。此混合物攪拌 30 分鐘。之後, 將 5 毫升(0.00025 莫耳)此溶液添加於胺基酸酯-此情況為 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(0.00075 莫耳), 形成之混合物於 65°C 攪拌隔夜。之後, 混合物冷卻至室溫且添加 MP-NCO (6 當量)。迴盪經週末時, 濾出樹脂且以 DMF 洗滌(2x5 毫升)。

蒸發溶劑產生中間物 43，其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

同法使用 2-胺基-3-苯基-丙酸第三丁酯鹽酸鹽製備中間物 43a。

5 c) 中間物 44 之製備

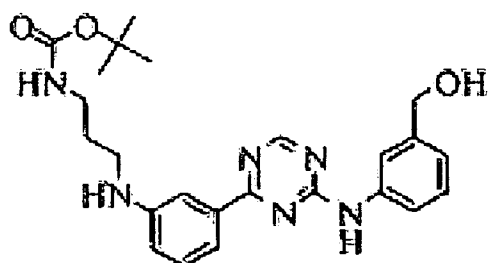


中間物 43 (粗製化合物) 溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 毫升) 且於室溫迴盪隔夜。之後蒸發溶劑，產生中間物 44 之 TFA 鹽，其於原來狀態下使用於後續反應步驟。

15 同法自中間物 43a 製備中間物 44a。

● 實施例 A15

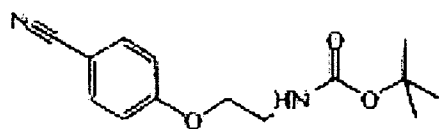
a) 中間物 45 之製備



中間物 41 (1.60 克, 0.0055 莫耳)、(3-酮基丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.38 克, 0.014 莫耳)及異丙醇鈦(IV) (3.21 克, 0.011 莫耳)於 1,2-二氯乙烷(82 毫升)中之混合物於室溫攪拌 3.5 小時。添加乙酸(1.15 克, 0.019 莫耳), 之後添加 3.14 克(0.015 莫耳)三乙醯氧硼氫化鈉, 形成之混合物於室溫攪拌 15 小時。之後反應以飽和碳酸鉀水溶液中止。形成之乳液濾出沉澱物。分離濾液之有機層, 濾渣以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ (3x50 毫升)萃取。結合之有機層以鹽水(250 毫升)洗滌且以 MgSO_4 乾燥。移除溶劑後, 使用快速層析進行純化(溶離劑: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 梯度 99:0:1 至 98.8:0.2:1)。蒸發結合之產物溶離份, 產生粗製中間物 45, 其以二異丙醚濕磨。過濾並乾燥形成之固體, 產生 0.67 克中間物 45 (黃色固體, 產率: 27%)。

實施例 A16

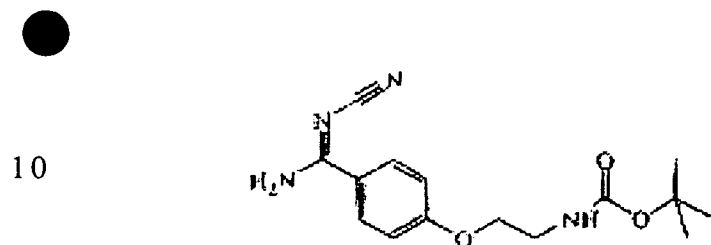
a) 中間物 46 之製備



Cs_2CO_3 (0.250 莫耳)添加於 4-羥基苄腈(0.125 莫耳)於 DMF (380 毫升)中之溶液中, 於室溫下攪拌。混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加胺基甲酸(2-溴乙基)-1,1-二甲基乙基酯(0.187 莫

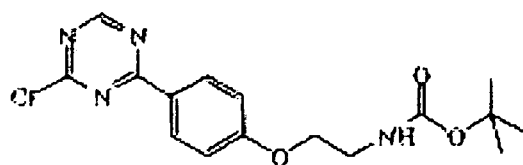
耳)且反應混合物於室溫攪拌隔夜。濾出沉澱物，以 EtOAc 洗滌，之後添加 EtOAc 與鹽水之混合物。分層。有機相以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。殘留物於矽膠快速層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 10/1 至 6/1)。收集產物溶離份且
5 蒸發溶劑，產生 23.44 克(產率 73%；白色固體)之中間物 46。

b)中間物 47 之製備



NaOCH₃ (0.0553 莫耳)添加於中間物 46 (0.0276 莫耳)於
15 MeOH (83 毫升)中之溶液中。混合物於室溫攪拌 2 小時。一次
添加胺基氰(0.0553 莫耳)。反應混合物於室溫攪拌 48 小時。
於 7 日期間，每日添加額外之 NaOCH₃ (1 當量)及額外之胺基
氰(6 當量)。濾出形成之沉澱物，以甲醇及二乙醚洗滌。蒸發
溶劑。殘留物於矽膠上快速層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc
20 30/10 經 20/10 至 10/10)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。殘留
物於室溫於真空中乾燥，產生 2.8 克(產率 33%；白色固體)之
中間物 47。

c)中間物 48 之製備

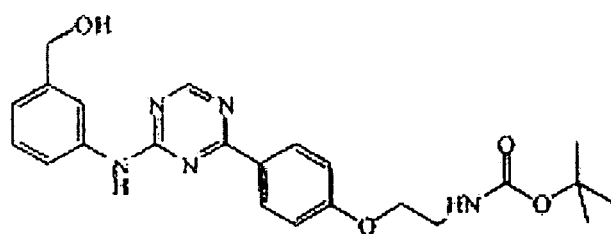


5

中間物 47 (0.0092 莫耳)溶解於 CH_3CN (20 毫升)。添加氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨(0.0138 莫耳)，反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時。反應藉添加水而中止。添加 CH_2Cl_2 ，分層，水相以 CH_2Cl_2 萃取。結合有機層，以鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，
 10 過濾並蒸發溶劑。殘留物於真空中在室溫下乾燥，產生 1.5 克中間物 48 (黃色固體，不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

d) 中間物 49 之製備

15



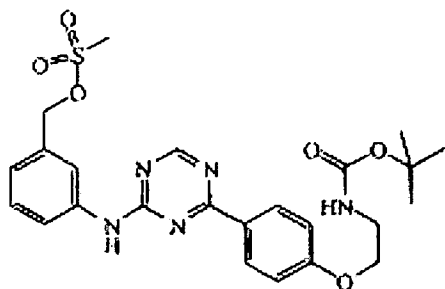
20

中間物 48 (0.0043 莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(20 毫升)中。添加 3-胺基-苯甲醇(0.0051 莫耳)。添加 DIPEA (0.0086 莫耳)且反應混合物於室溫攪拌 15 小時。添加 CH_2Cl_2 (20 毫升)及鹽水(20 毫升)。分離有機相，之後以鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。殘留物於矽膠上以管柱層析純化(溶離劑：

己烷/EtOAc 3/1 至 1/1)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。殘留物於室溫於真空中乾燥，產生 1.5 克(產率 38%)之中間物 49。

e)中間物 50 之製備

5



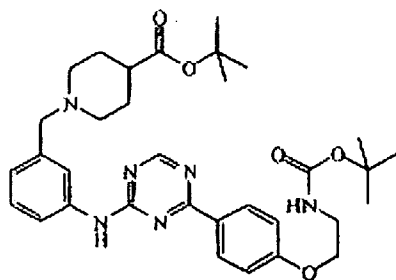
10

DIPEA (2.7 毫升)添加於中間物 49 (0.00265 莫耳)於 DMF (50 毫升)中之攪拌溶液。添加甲磺醯氯(0.349 毫升)且反應混合物於室溫攪拌一小時。添加更多甲磺醯氯(0.103 毫升)且反應混合物溫度攪拌一小時，產生含有中間物 50 之粗製反應溶液，其不進一步純化而使用於後續反應步驟中。

15

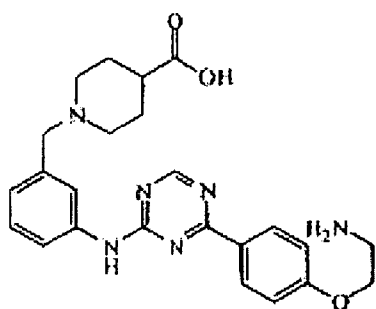
f)中間物 51 之製備

20



4-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯(0.0005 莫耳)添加於中間物 50 於 DMF (50 毫升)及 DIPEA (2.7 毫升)中之一部分粗製反應溶液，反應混合物於 70°C 攪拌隔夜。添加粗孔異氰酸苄酯掃除劑(0.00075 莫耳)，混合物於室溫攪拌隔夜。濾出樹脂，以甲醇洗滌，之後以 MeOH/CH₂Cl₂/ 1/10 洗滌，蒸發濾液之溶劑，產生中間物 51，其於原來狀態使用於後續步驟。

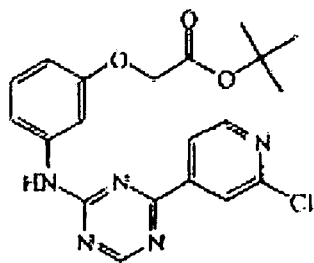
g) 中間物 52 之製備



粗製中間物 51 (最多 0.000250 莫耳)置入 TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 毫升)中。混合物於室溫迴盪 5 小時。蒸發溶劑，產生粗製中間物 52 (TFA 鹽，不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

實施例 A17

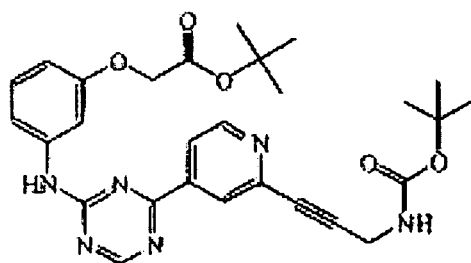
a) 中間物 53 之製備



5

● 2-氯-4-(2-氯-4-吡啶基)-1,3,5-三嘧啶(0.05 莫耳)、乙酸
(3-胺基苯氧基)-1,1-二甲基乙基酯(0.05 莫耳)、DIPEA (0.2
10 莫耳)於 CHCl₃ (500 毫升)中之混合物於 60°C 攪拌 4 小時。反
應混合物以 H₂O 洗滌兩次(250 毫升；蒸餾水)。將分離之有機
層乾燥(Na₂SO₄)且蒸發濾液溶劑。殘留物自 CH₃CN/H₂O 再結晶，
產生 15.30 克(74%；熔點：121.5°C 至 122.7°C；NMR 確定結構)
之中間物 53。

15 b)中間物 54 之製備

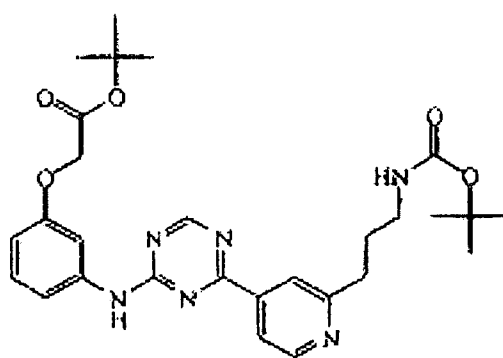


20

中間物 53 (0.005 莫耳)、胺基甲酸 2-丙炔基-1,1-二甲基

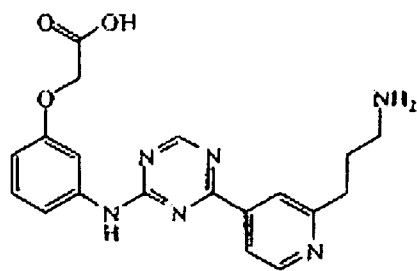
乙基酯(0.006 莫耳)、二乙基乙胺(0.075 莫耳)、二氯雙(三苯基磷)鈀(0.00025 莫耳)、碘化銅(I)(0.00025 莫耳)及三苯基磷(0.001 莫耳)溶解於 DMF (50 毫升)中，N₂ 氣體冒泡通經該混合物歷經 5 分鐘。反應混合物於 60°C (氮氛圍)下攪拌 16 小時。添加 H₂O(10 毫升)於反應混合物並蒸發溶劑。殘留物於矽膠上藉快速層析純化(溶離劑：CH₂Cl₂/MeOH 自 100/0 至 90/10)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。殘留物自 DIPE 再結晶，產生 1.8034 克中間物 54 (68%；熔點：161.2°C 至 162.5°C)。

c) 中間物 55 之製備



中間物 54 (0.0028 莫耳)於 DMF (50 毫升)中之混合物以 Raney 鎳(催化量)作為觸媒進行氫化。20 小時吸收 H₂ (2 當量；140 毫升)之後，濾出觸媒。蒸發濾液之溶劑。殘留物自 DIPE 再結晶產生 1.3161 克(88%；熔點：146.5°C 至 148.4°C)之中間物 55。

d) 中間物 56 之製備

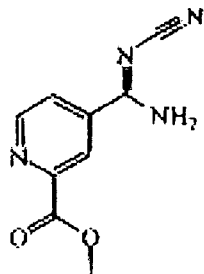


5

中間物 55(0.002 莫耳)溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) 之混合物(20 毫升)中且於室溫下攪拌 2.5 小時。蒸發溶劑，以 CH₃CN 共同蒸發 3 次，產生(LCMS: 94%; 以原來狀態使用於後續反應步驟)之中間物 56 的 TFA 鹽($\cdot$ C₂HF₃O₂)。

實施例 A18

a) 中間物 57 之製備



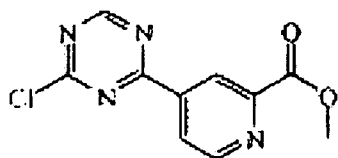
15

4-氰基-2-吡啶甲酸乙基酯(0.090 莫耳)於 MeOH (100 毫升)中攪拌。NaOCH₃ (0.00905 莫耳)於室溫攪拌一小時，混合物變均勻。添加 H₂N-CN (0.135 莫耳)，反應混合物於室溫攪拌 5 小時。添加更多 NaOCH₃ (0.5 當量)及 H₂N-CN (0.75 當量)，反應混合物於室溫攪拌隔夜。過濾混合物。於濾液中添加更多 H₂N-CN (0.05 當量)且混合物攪拌 3 小時，再次濾出形成之沉

澱物。濾液於矽膠上以管柱層析純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1)。收集產物溶離份且蒸發溶劑，產生 9 克中間物 57 (49%)。

b) 中間物 58 之製備

5



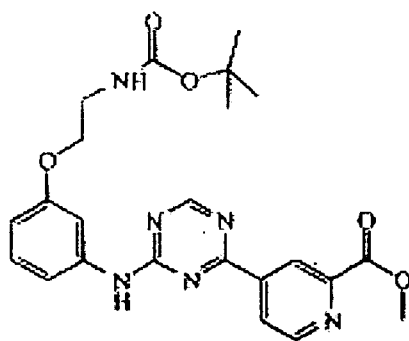
10

中間物 57 (0.044 莫耳)懸浮於 CH_2Cl_2 (150 毫升)中。添加氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨(0.066 莫耳)，反應混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，之後以 CH_2Cl_2 萃取。將分離之有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑，產生 10.42 克(95%)中間物 58。

15

c) 中間物 59 之製備

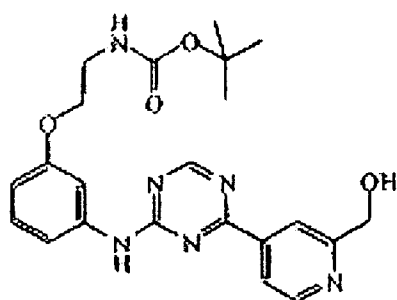
20



中間物 58 (0.021 莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(90 毫升)與

CH₂Cl₂(10 毫升)之混合物中。添加胺基甲酸[2-(3-胺基苯氧基)乙基]-1,1-二甲基乙酯(0.024 莫耳)。添加 DIPEA (0.042 莫耳)且反應混合物於室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑。殘留物溶解於 CH₂Cl₂ 中。有機溶液以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。水相以 CH₂Cl₂ 萃取。將分離之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。殘留物於矽膠上管柱層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 自 1/1 至 0/1)。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生 8.50 克(87%)中間物 59。

c)中間物 60 之製備



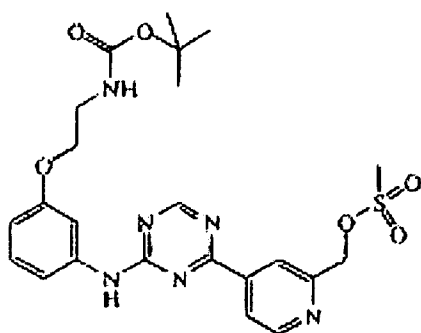
將 CaCl₂ (0.012 莫耳)添加於 MeOH (180 毫升)。混合物在 N₂ 氛圍下攪拌並冷卻於 -10°C。添加 NaBH₄ (0.018 莫耳)且持續攪拌 20 分鐘。將中間物 59 (0.018 莫耳)於 MeOH (90 毫升)中之溶液冷卻至 -10 °C，之後於 -10 °C 添加於 CaCl₂/NaBH₄/MeOH。形成之反應混合物攪拌，使溫度升至室溫。添加 2-丙酮。蒸發溶劑。殘留物於 1M NaOH 中洗滌，之後以 CH₂Cl₂ 萃取兩次。將分離之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶

劑。殘留物於矽膠上管柱層析純化(溶離劑: EtOAc/己烷 1/2, 之後為 CH₂Cl₂/MeOH 30/1 至 20/1)。收集產物溶離份並蒸發溶劑, 產生 5.205 克(66%)中間物 60。

e) 中間物 61 之製備

5

10

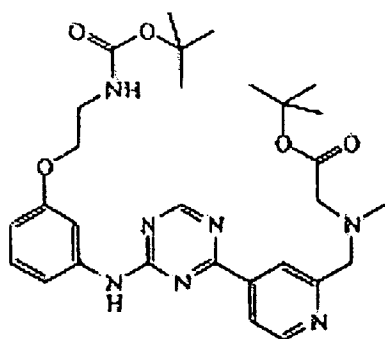


15

DMF (90 毫升)添加於在 DIPEA (4.59 毫升)中之中間物 60 (0.00450 莫耳)中。添加甲磺醯氯(0.52 毫升)且反應混合物攪拌一小時, 產生粗製反應溶液, 其含有中間物 61, 不進一步純化而使用於後續反應步驟。

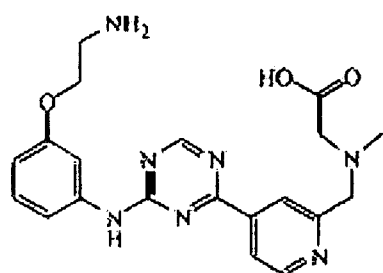
f) 中間物 62 之製備

20



粗製中間物 61 於 5 毫升 DMF (0.00025 莫耳) 及 DIPEA (4.59 毫升) 中添加於 N-甲基甘胺酸 1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽 (0.0005 莫耳) 中。反應混合物於 65°C 攪拌隔夜。添加過量之粗孔異氰酸苄酯掃除劑，混合物於室溫攪拌隔夜。濾出樹脂，以甲醇洗滌，之後以甲醇/CH₂Cl₂ 1/4 洗滌，蒸發濾液之溶劑，產生中間物 62，其於原來狀態使用於後續步驟中。

g) 中間物 63 之製備

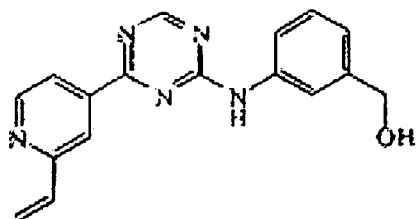


粗製中間物 62 (最多 0.000250 莫耳) 置入 TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 毫升) 中。混合物於室溫迴盪隔夜。蒸發溶劑，產生粗製中間物 63 (TFA 鹽，不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

實施例 A19

a) 中間物 64 之製備

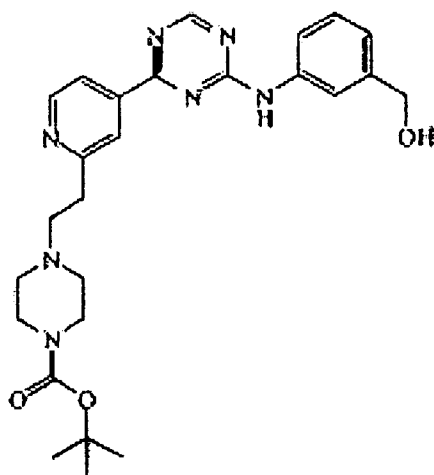
5



● 中間物 1 (0.016 莫耳)於特級無水 DMF (240 毫升)中之混合物中先添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0008 莫耳)及三苯膦(0.0016 莫耳), 之後添加三丁基乙烯基錫烷(0.024 莫耳)。反應混合物於 80°C 攪拌 48 小時。蒸發溶劑, 之後添加 CH_2Cl_2 及水。將分離之有機層乾燥(MgSO_4), 過濾並蒸發溶劑。產物置於 CH_3CN 中, 濾出形成之沉澱物並乾燥(真空), 產生 3.45 克(71%)中間物 64。

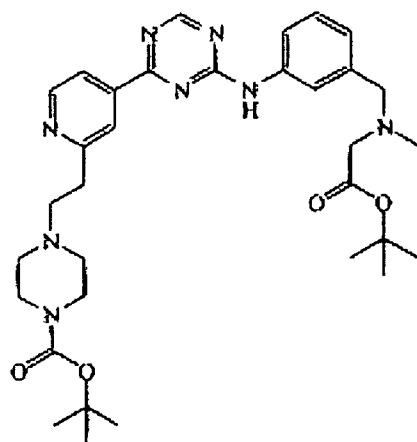
15 b)中間物 65 之製備

20



中間物 64 (0.00984 莫耳)及 1-六氫吡咩甲酸 1,1-二甲基
 乙基酯(0.074 莫耳)之混合物於 100°C (熔融)加熱 18 小時。之
 後，產物於矽膠上以管柱層析純化(溶離劑：梯度 0 至 10%
 MeOH/CH₂Cl₂)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。殘留物溶解於
 5 CH₂Cl₂ 中且以 H₂O 洗滌數次(總共 3 公升)。將分離之有機層乾
 燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。產物於矽膠上管柱層析進一步
 純化(溶離劑：梯度 CH₂Cl₂ 至 10%MeOH/CH₂Cl₂)。收集產物溶離
 份並蒸發溶劑。產物溶解於 CH₂Cl₂ 中並添加 MP-NCO (0.010 莫
 耳)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時。濾除掃除劑，蒸發溶劑，
 10 產生 1 克(20%)中間物 65。

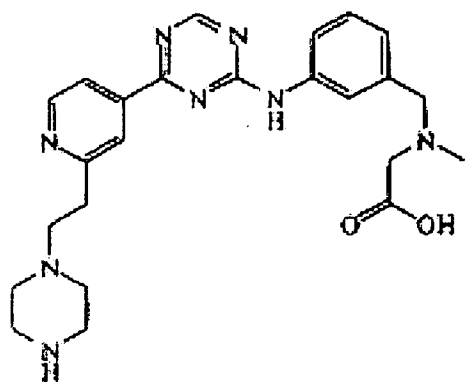
c)中間物 66 之製備



DIPEA (0.014 莫耳)添加於中間物 65 (0.0010 莫耳)於 DMF
 (50 毫升)中之混合物中。之後於室溫下分少量以 3 小時添加
 甲磺醯氯(0.0031 莫耳)。添加甘胺酸 N-甲基-1,1-二甲基乙基

酯(0.003 莫耳)且反應混合物於 60°C 攪拌 18 小時。混合物冷卻至室溫且最後添加粗孔異氰酸苄基酯掃除劑(0.006 莫耳)。反應混合物於室溫攪拌隔夜。濾出掃除劑且蒸發溶劑。殘留物分配於 CH₂Cl₂ 與 H₂O 之間並添加 Na₂CO₃。將分離之有機層乾燥

d) 中間物 67 之製備

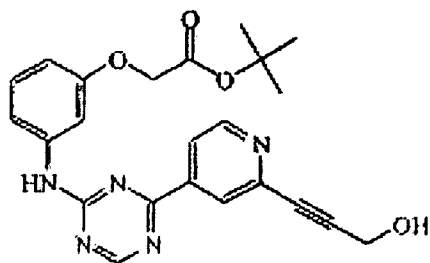


中間物 66 (0.00102 莫耳)於 50% TFA 之 CH₂Cl₂ 溶液(20 毫升)中之混合物於室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑且以 CH₂Cl₂ 再蒸發 2x, 產生中間物 67 之 TFA 鹽(· C₂HF₃O₂, 該產物不加純化而進一步使用)。

實施例 A20

a) 中間物 68 之製備

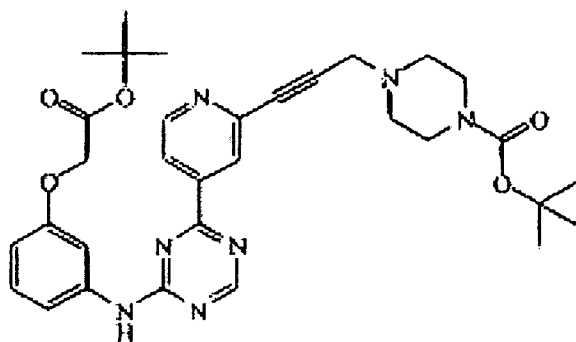
5



N₂ 氣泡通經中間物 53 (0.010 莫耳)、2-丙炔-1-醇(0.015
 10 莫耳)、二氯雙(三苯膦)鉍(0.0005 莫耳)、三苯膦(0.002 莫耳)
 二乙基胺(0.015 莫耳)及碘化銅(I) (0.0005 莫耳)於 DMF (100
 毫升)中之混合物歷經 5 分鐘。反應混合物於 60°C 攪拌 20 小
 時(氮氛圍)。於反應混合物中添加更多 2-丙炔-1-醇(0.015 莫
 耳)且於 60°C 下攪拌 24 小時(氮氛圍)。於反應混合物中添加
 15 H₂O (200 毫升)及 CH₂Cl₂ (200 毫升)。分離有機層且以鹽水洗
 滌 2 次。將分離之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾並蒸發溶劑。殘
 留物於矽膠上管柱層析純化(溶離劑：CH₂Cl₂/MeOH 自 100/0 至
 90/10)。收集產物溶離份並蒸發溶劑。殘留物於 CH₃CN (60°C)
 及活性碳中攪拌，之後以矽藻土過濾。蒸發濾液之溶劑且殘留
 20 物自 DIPE/CH₃CN 再結晶。濾出沉澱物，產生 1.033 克(24%；
 熔點：141.1°C 至 142.9°C)中間物 68。

b)中間物 69 之製備

5



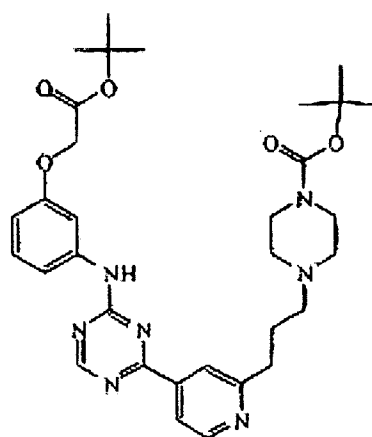
10

● 首先 DIPEA (0.006 莫耳)，之後甲磺醯氯(0.0015 莫耳)添加於中間物 68 (0.001 莫耳)於 DMF (15 毫升)中之溶液。反應混合物攪拌 5 分鐘，之後添加 1-六氫吡啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯(0.0015 莫耳)。反應混合物於 65℃ 攪拌 22 小時。反應混合物冷卻至室溫並添加 PS-NCO 樹脂(0.001 莫耳)。混合物於室溫攪拌隔夜，過濾，並以 DMF (5 毫升)洗滌 4 次。蒸發濾液之溶劑，產生(粗產物以原來狀態使用於後續反應步驟中)中間物 69。

15

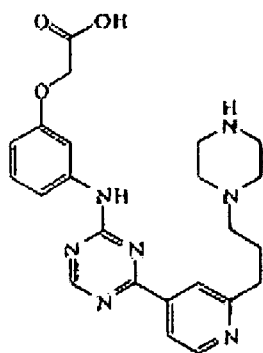
● c)中間物 70 之製備

20



中間物 69 (0.001 莫耳)於 THF (50 毫升)中之混合物以 Raney 鎳(催化量)作為觸媒進行氫化。吸收 H₂ (2 當量; 50 毫升)之後，濾出觸媒。蒸發濾液之溶劑。殘留物以矽膠快速管柱層析純化(溶離劑: CH₂Cl₂/MeOH 自 100/0 至 90/10)。收集產物溶離份且蒸發溶劑，產生 0.320 克(53%)中間物 70。

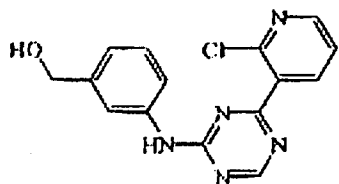
d) 中間物 71 之製備



中間物 70(0.00053 莫耳)溶解於 TFA/CH₂Cl₂/TIS 之混合物 (49/49/2, 20 毫升)中且於室溫下攪拌 3 小時。蒸發溶劑，產生(粗產物以原來狀態使用於後續反應步驟)之中間物 71 的 TFA 鹽($\cdot$ C₂HF₃O₂)。

實施例 A21

a) 中間物 72 之製備

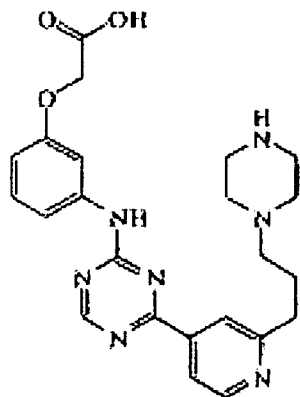


5

DIPEA (10 毫升)於室溫下添加於 2-氯-4-(2-氯-3-吡啶基)-1,3,5-三嘓(0.0142 莫耳)及 3-胺基苯甲醇(0.0142 莫耳)於 CHCl_3 (100 毫升)中之混合物中且於室溫攪拌隔夜。濾出沉澱物且將過濾殘留物乾燥，產生 2.54 克(58%)中間物 72。

10 b)中間物 73 之製備

15

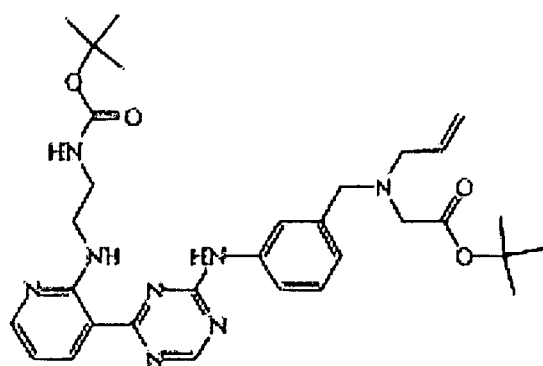


20

中間物 72(0.0159 莫耳)、胺基甲酸(2-胺基乙基)-1,1-二甲基乙基酯(0.047 莫耳)及 DIPEA (10 毫升)於 CH_3CN (50 毫升)中之混合物於微波中在 120°C 下加熱 2 小時。反應混合物冷卻至室溫。蒸發溶劑。殘留物分配於 H_2O (50 毫升)與 EtOAc (150 毫升)之間。分離之有機層以 H_2O (20 毫升)洗滌且之後以鹽水

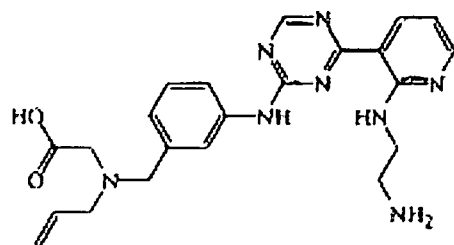
(20 毫升)洗滌。將分離之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發溶劑。殘留物於 45°C 溶解於 CH_3CN 。混合物冷卻至室溫。濾出沉澱物並乾燥(真空)，產生 3.9 克(56%)之中間物 73。

c)中間物 74 之製備



甲磺醯氯(0.00086 莫耳)於室溫下逐滴添加於中間物 73(0.00057 莫耳)及 DIPEA (0.00342 莫耳)於 DMF (7 毫升)中之混合物中。之後添加甘胺酸 N-2-丙烯基-1,1-二甲基乙基酯(0.0014 莫耳)且反應混合物於 70°C 攪拌隔夜。添加粗孔異氰酸苄酯掃除劑(0.0025 毫莫耳)，反應混合物迴盪隔夜。過濾反應混合物，蒸發濾液之溶劑(真空)，產生(粗產物以原來狀態使用於後續反應步驟)中間物 74。

d)中間物 75 之製備



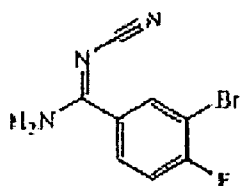
5

中間物 74 (0.00057 莫耳) 於室溫溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{TIS}$ 之混合物 (49/49/2, 50 毫升) 中。反應混合物攪拌至耗盡所有中間物 74。蒸發溶劑 (真空), 產生 (粗產物以原來狀態使用於後續反應步驟) 之中間物 75 的 TFA 鹽 ($\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$)。

實施例 A22

a) 中間物 76 之製備

15

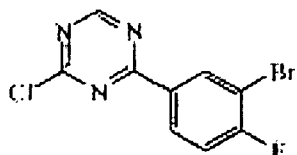


NaOCH_3 (0.1 當量, 0.005 莫耳) 添加於 3-溴-4-氟苄腈 (0.050 莫耳) 於 MeOH (50 毫升) 中之溶液中。混合物於室溫攪拌 4 小時。之後添加胺基氰 (1.5 當量, 0.075 莫耳), 反應混合物於室溫攪拌隔夜。添加 CH_2Cl_2 及鹽水。分離有機層, 以鹽水洗滌, 乾燥 (無水 MgSO_4), 過濾並蒸發溶劑。將殘留物乾燥 (真

空，室溫)產生 10.51 克中間物 76 (87%；白色固體)。

b) 中間物 77 之製備

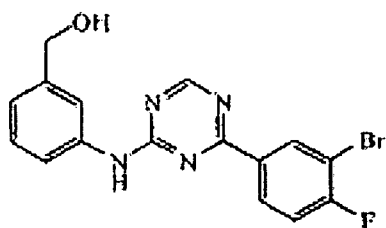
5



●
氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨(0.0335 莫耳)添加於中間
10 物 76 (0.0237 莫耳)於 CH₃CN (50 毫升)中之溶液中。攪拌 5
分鐘後，混合物變均勻，在 30 分鐘後出現沉澱物。反應混合
物另外攪拌一小時。之後藉添加飽和 NaHCO₃ 水溶液而中止反
應。分層，水相以 CH₂Cl₂(3x50 毫升)萃取。將分離之有機層乾
燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。將殘留物乾燥(真空，室溫)，
15 產生 6.25 克中間物 77 (91%，白色固體)。

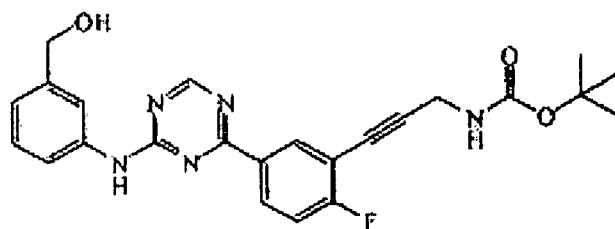
●
c) 中間物 78 之製備

20



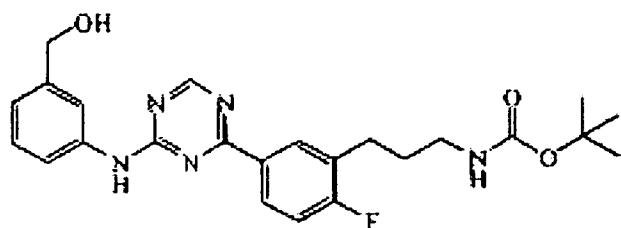
3-氨基-苯甲醇(0.0154 莫耳)一次添加於中間物 77 (0.0128 莫耳)於 1,4-二噁烷(65 毫升)中之溶液。添加 DIPEA (0.0154 莫耳)。形成之反應混合物於室溫攪拌 5 小時。添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)及水(50 毫升)。分層。水相以 CH_2Cl_2 萃取。結合有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑，產生(以原來狀態使用於後續步驟)中間物 78。

d)中間物 79 之製備



於 N_2 氛圍下反應。攪拌中間物 78(0.032 莫耳)、氨基甲酸 2-丙炔基-1,1-二甲基乙基酯(0.080 莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈹(0.0032 莫耳)、碘化銅(I)(0.0032 莫耳)及三苯基膦(0.0127 莫耳)於 DMF (385 毫升)中之混合物， N_2 氣體冒泡通經該混合物歷經 10 分鐘。添加二乙基胺(0.480 莫耳)且形成之反應混合物於 60°C (氮氛圍)下攪拌 18 小時。添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)。混合物以鹽水洗滌。鹽水相以 CH_2Cl_2 (3x50 毫升)萃取。結合有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。將殘留物乾燥(真空，室溫)，產生 4.1 克(28%)中間物 79。

e)中間物 80 之製備



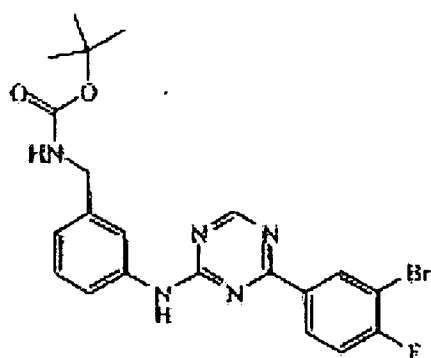
5

Et₃N (0.0127 莫耳)添加於中間物 79(0.0091 莫耳)於 THF (140 毫升)中之溶液中，此混合物於室溫下以作為觸媒之 10% Pt/C (2 克)氫化 48 小時。停止吸收 H₂ 之後，以鈣礦石床濾出觸媒。蒸發濾液之溶劑，將殘留物乾燥。前述方法重複兩次以完全還原。所得之殘留物以 DIPE 濕磨，之後乾燥，產生 1.88 克(46%)之中間物 80。

實施例 A23

a) 中間物 81 之製備

15

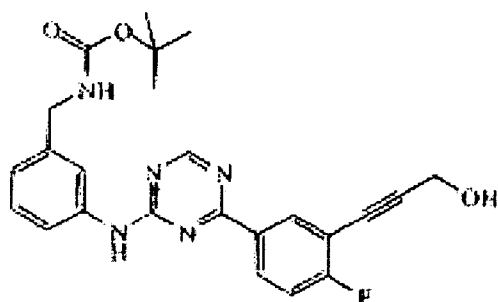


20

胺基甲酸 [(3-胺基苯基)甲基]-1,1-二甲基乙基酯

(0.0286 莫耳)一次添加於中間物 77 (0.0238 莫耳)於 1,4-二噁烷(120 毫升)中之溶液。添加 DIPEA (0.0286 莫耳)。形成之反應混合物於室溫攪拌 15 小時。添加 CH_2Cl_2 及鹽水。分層。有機層以鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。將殘留物乾燥，產生(47%)中間物 81。

b)中間物 82 之製備

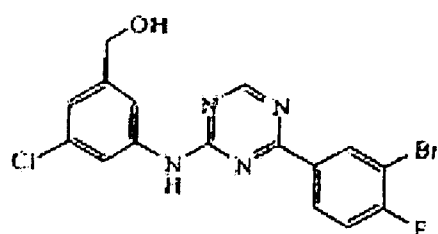


於 N_2 氛圍下反應。攪拌中間物 81(0.0111 莫耳)、2-丙炔-1-醇(0.028 莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈦(0.00111 莫耳)、碘化銅(I) (0.000111 莫耳)及三苯基膦(0.00447 莫耳)於 DMF (135 毫升)中之混合物， N_2 氣體冒泡通經該混合物歷經 10 分鐘。添加二乙基胺(0.168 莫耳)且形成之反應混合物於 60°C (氮氛圍)下攪拌 18 小時。添加 CH_2Cl_2 (100 毫升)。添加鹽水(50 毫升)。有機相以鹽水(3x50 毫升)洗滌。結合有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。將殘留物於矽膠上快速管柱層析純化(溶離劑：梯度己烷/ EtOAc 5/1 至 1/3)。收集產物溶離份

且蒸發溶劑。殘留物以 DIPE 濕磨，濾出形成之沉澱物，以 DIPE 洗滌，之後乾燥(真空，室溫)，產生 1.36 克(27%)中間物 82。

實施例 A24

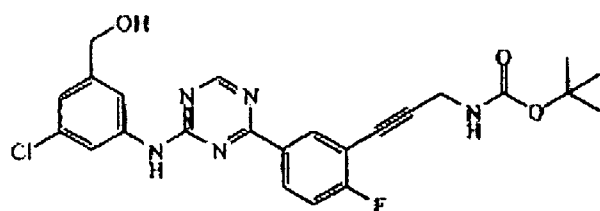
a) 中間物 83 之製備



10

3-胺基-5-氯-苯甲醇(0.0194 莫耳)一次添加於中間物 77 (0.0162 莫耳)於 1,4-二噁烷(80 毫升)中之溶液。添加 DIPEA (0.0194 莫耳)。形成之反應混合物於室溫攪拌 8 小時。添加 15 CH_2Cl_2 (50 毫升)及鹽水(50 毫升)。分層。有機相以鹽水(2x20 毫升)洗滌。結合有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑，產生 6 克(90%)中間物 83。

b) 中間物 84 之製備

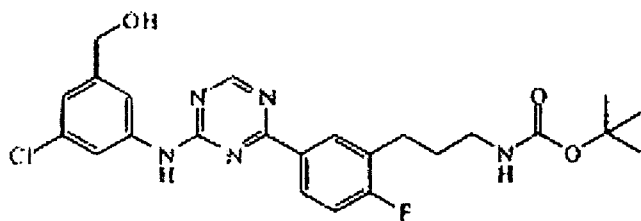


20

攪拌中間物 83(0.0107 莫耳)、胺基甲酸 2-丙炔基-1,1-二
 甲基乙基酯(0.0267 莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鉀(0.00107 莫
 耳)、碘化銅(I) (0.00107 莫耳)及三苯基膦(0.00428 莫耳)
 於 DMF (130 毫升)中之混合物，N₂ 氣體冒泡通經該混合物歷經
 5 10 分鐘。添加二乙基胺(0.160 莫耳)且形成之反應混合物於
 60°C (氮氛圍)下攪拌 15 小時。添加 CH₂Cl₂(100 毫升)且此溶液
 以鹽水(3x50 毫升)洗滌。結合有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾並
 蒸發溶劑。殘留物於矽膠上以快速管柱層析純化(溶離劑：梯
 度己烷/EtOAc 自 5/1 至 1/1)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。
 10 將殘留物乾燥(真空，室溫)，產生 4.16 克(80%)中間物 84。

c) 中間物 85 之製備

15

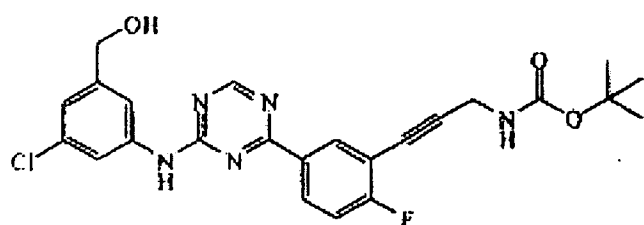


Et₃N (0.012 莫耳)添加於中間物 84(0.0086 莫耳)於 THF
 20 (130 毫升)中之溶液中，此混合物於室溫下以作為觸媒之 5%
 Pt/C (0.832 克)氫化 12 小時。以鈣礦石床濾出觸媒。該鈣礦
 石以 THF 洗滌且蒸發濾液之溶劑，將殘留物乾燥。重複此方法
 (相同量之所有產物)。停止吸收 H₂ 之後，以鈣礦石床濾出觸
 媒。該鈣礦石以 THF 洗滌且蒸發濾液之溶劑。再次重複該方法

(3x)。殘留物以 DIPE 濕磨，過濾，以 DIPE 洗滌，之後乾燥，產生 3.26 克(78%)之中間物 85。

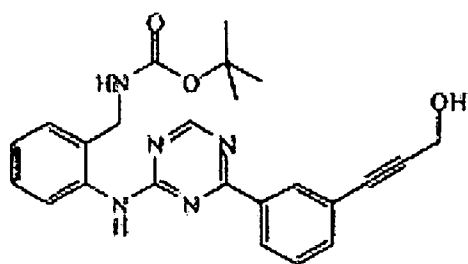
實施例 A25

a) 中間物 86 之製備



胺基甲酸[(2-胺基苯基)甲基]-1,1-二甲基乙酯(0.031 莫耳)添加於中間物 32 (0.026 莫耳)於 1,4-二噁烷(80 毫升)中之混合物中。添加 DIPEA (0.052 莫耳)且反應混合物攪拌隔夜。反應混合物以 CH_2Cl_2 (200 毫升)稀釋，以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。分離有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑，產生 11.86 克(87%)中間物 86。

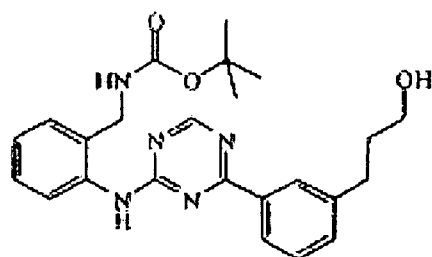
b) 中間物 87 之製備



中間物 86 (0.026 莫耳)、碘化銅(I) (0.0026 莫耳)、二
 氯雙(三苯基膦)鉀(0.0026 莫耳)及三苯基膦(0.0052 莫耳)之
 混合物中添加 DMF (200 毫升)且攪拌該混合物。之後添加 2-
 丙炔-1-醇(0.065 莫耳)及二乙基胺(0.39 莫耳)。N₂ 氣泡通經
 5 該混合物。反應混合物於 60°C (氮氛圍)下攪拌隔夜。添加更
 多 2-丙炔-1-醇(0.5 當量)、二乙基胺(5 當量)、碘化銅(I)
 (0.10 當量)及二氯雙(三苯基膦)鉀(0.05 當量)且反應混合物
 於 60°C (氮氛圍)下攪拌隔夜。添加水(10 毫升)。蒸發溶劑。
 殘留物於矽膠上以管柱層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 2/1)。
 10 收集產物溶離份且蒸發溶劑，產生 10.2 克(91%)中間物 87。

c) 中間物 88 之製備

15

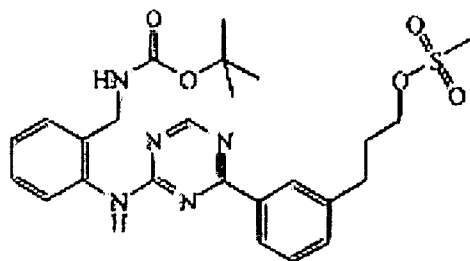


20

中間物 87 (0.00748 莫耳)於 N₂ 下溶解於 Et₃N (0.07485
 莫耳)及 MeOH (70 毫升)中。添加 Pt/C 5% (2.92 克)且反應混
 合物於室溫氫化(1 大氣壓 H₂) 24 小時。反應混合物以鈣礦石
 墊過濾並蒸發濾液之溶劑。殘留物於 N₂ 氛圍下置入 Et₃N (10.5
 毫升)及 MeOH (70 毫升)中。添加額外 Pt/C 5% (2.92 克)且反

應混合物於室溫氫化(1 大氣壓 H_2)另外 24 小時。反應混合物以鈣礦石墊過濾。蒸發濾液之溶劑。殘留物於矽膠上以快速管柱層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 50/50)。收集產物溶離份且蒸發溶劑，產生 2.11 克(65%)中間物 88。

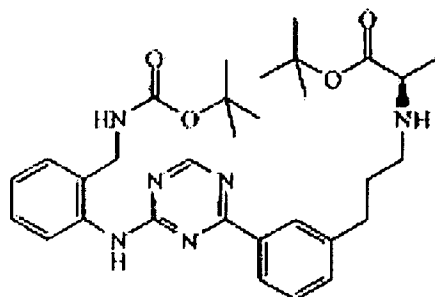
5 d) 中間物 89 之製備



10

中間物 88(0.00229 莫耳)懸浮於 DIPEA (0.022 莫耳)及
 ● CH₃CN (50 毫升)中。添加甲磺醯氯(0.00688 莫耳)於 DMF (2
 毫升)中之溶液。反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加 CH₂Cl₂
 15 (100 毫升)。混合物以 1M Na₂CO₃ 水溶液(50 毫升)洗滌。分層。
 有機層以水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。殘留物於
 矽膠上以管柱層析純化(溶離劑：己烷/EtOAc 1/1)。收集產物
 溶離份且蒸發溶劑，產生 0.870 克(75%)中間物 89。

e) 中間物 90 之製備

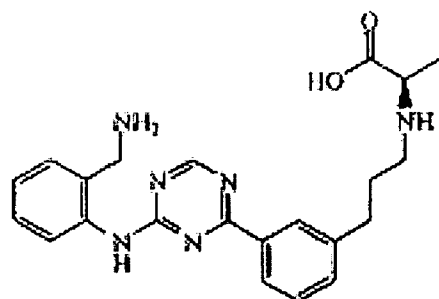


5

● 中間物 89 (0.00021 莫耳) 溶解於 DMF (5 毫升) 且添加於在 5 毫升 DMF 中之 D-丙胺酸 1,1-二甲基乙基酯及 DIPEA (0.0015 莫耳) 中。形成之反應混合物於 65°C 攪拌隔夜。冷卻之後，添加 PS-CHO (2.1 毫莫耳/克)，混合物於室溫攪拌 24 小時。濾除殘留物，之後以 MeOH 洗滌且以 CH₂Cl₂/MeOH 4/1 洗滌。蒸發濾液之溶劑，產生中間物 90，其不進一步純化而使用於後續反應步驟。

15

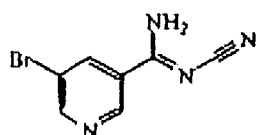
● f) 中間物 91 之製備



中間物 90 (0.00025 莫耳；粗製殘留物) 置入 TFA/TIS/CH₂Cl₂ 之混合物 (5 毫升；49/49/2) 中。反應混合物於室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑，產生粗製中間物 91 (TFA 鹽，不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

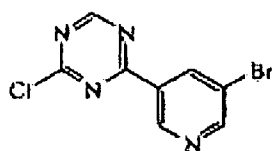
5 實施例 A26

a) 中間物 92 之製備



10 5-溴-3-吡啶甲腈 (0.002732 莫耳) 懸浮於 MeOH (3 毫升) 中。添加 NaOCH₃ (0.0002732 莫耳) 且混合物於室溫攪拌一小時，混合物變均勻。添加 H₂N-CN (0.004098 莫耳) 且形成之反應混合物於室溫攪拌隔夜 (一小時後，開始沉澱)。濾出形成之沉澱物，以二乙醚洗滌 (3x5 毫升)，乾燥，產生 0.513 克 (83%，
15 白色固體) 之中間物 92。

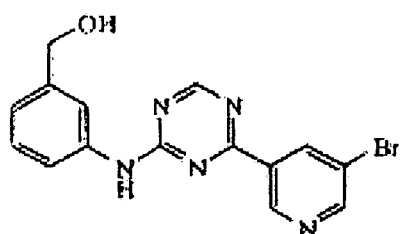
b) 中間物 93 之製備



氯化 N-(氯亞甲基)-N-甲基甲銨 (0.043 莫耳) 添加於中間

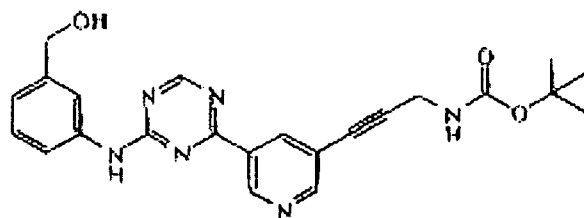
物 92 (0.028 莫耳) 於 CH_3CN 中之混合物。混合物攪拌 3 小時。添加 200 毫升 CH_2Cl_2 及 150 毫升飽和 NaHCO_3 水溶液。分相，水層以 CH_2Cl_2 (適量) 萃取。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾並乾燥，產生 7.153 克 (94%) 中間物 93。

5 c) 中間物 94 之製備



10 DIPEA (0.4 毫升) 添加於中間物 93 (0.2 莫耳) 及 3-氨基苯
 15 甲醇 (0.2 莫耳) 於 CHCl_3 (1000 毫升) 中之懸浮液中，於 60°C
 攪拌 3 小時。反應混合物冷卻至室溫且留置於室溫攪拌過週
 末。添加 CH_2Cl_2 (500 毫升) 及 Na_2CO_3 10% 水溶液 (500 毫升)。濾
 出沉澱物，以 CH_2Cl_2 及 H_2O (蒸餾水) 洗滌。過濾殘留物自 EtOH
 結晶，濾出形成之沉澱物，產生 20.14 克 (28%) 中間物 94。

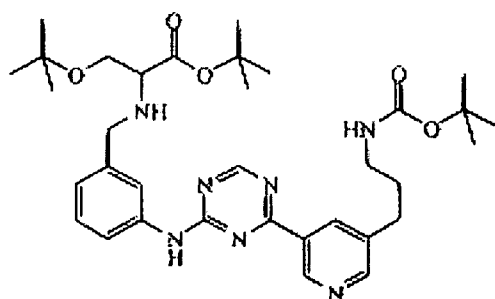
d) 中間物 95 之製備



20

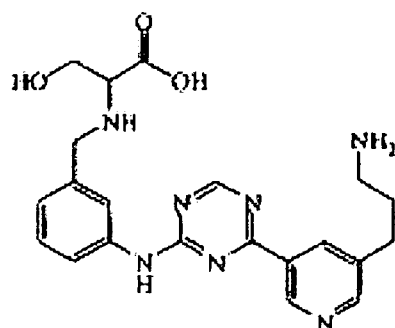
N_2 氣泡通經中間物 94 (0.015 莫耳)、胺基甲酸 2-丙炔-1,1-二甲基乙基酯 (0.015 莫耳)、二乙基胺 (0.015 莫耳)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.00075 莫耳) 及碘化銅(I) (200 毫升) 於三苯基膦 (0.0003 莫耳) 中之混合物歷經 2 分鐘。反應混合物於 $75^\circ C$ 攪拌隔夜。
 5 過濾反應混合物並蒸發濾液之溶劑。殘留物於矽膠上以管柱層析純化。收集產物溶離份並蒸發溶劑。殘留物自 CH_3CN 再結晶，產生 11.25 克 (58%) 之中間物 95。

e) 中間物 96 之製備



中間物 95 (0.032 莫耳) 於 MeOH (250 毫升) 中以 Raney 鎳作為觸媒進行氫化。吸收 H_2 (適量) 後，濾出觸媒且蒸發濾液。殘留物，甲磺醯氯 (0.0384 莫耳) 及 DIPEA (0.192 莫耳) 於 DMF
 20 (150 毫升) 中攪拌直至耗盡殘留物。之後添加 [51537-21-4] (0.064 莫耳) 且反應混合物於 $70^\circ C$ 攪拌隔夜。蒸發溶劑。殘留物於矽膠上管柱層析純化。收集產物溶離份且蒸發溶劑。粗產物於原來狀態下使用於後續反應步驟，產生中間物 96 之消旋混合物。

f) 中間物 97 之製備



中間物 96 添加於 TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 500 毫升) 且於 40°C 攪拌至耗盡粗製物。蒸發溶劑，粗製物係於原來狀態下使用於後續反應步驟，產生中間物 97 之消旋混合物 (TFA 鹽)。

實施例 A27

a) 中間物 98 之製備

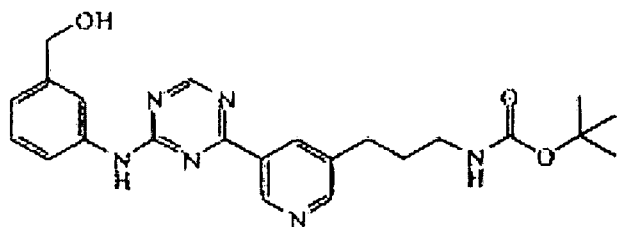


溶解於 EtOH (500 毫升) 中之乙酸溴-1,1-二甲基乙基酯 (1 毫升) 逐滴添加於 2-丙炔-1-胺 (3 莫耳) 及 Et₃N (1 莫耳) 於 EtOH (1000 毫升) 中之冰冷溶液中。反應混合物溫至室溫且攪拌 20 小時。蒸發溶劑且殘留物再溶解於 EtOAc 中。混合物以 1N 檸

檬酸水溶液(500 毫升)再萃取 2 次。將 Na_2CO_3 分批添加於結合
 之分離水層直至 $\text{pH}=10$ 。此混合物以 EtOAc (500 毫升)萃取 3
 次。將結合之分離有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發濾液之溶
 劑。此殘留物溶解於己烷中，濾出沉澱物且以己烷洗滌。蒸發
 5 濾液之溶劑，於冰浴上冷卻下添加於 2-丙醇中之 1N HCl (500
 毫升)。部分蒸發溶劑，再次於冰浴上冷卻下添加於 2-丙醇中
 之 1N HCl (1200 毫升)。將 DIPE (1500 毫升)添加於該混合物。
 濾出沉澱物並以 DIPE 洗滌，產生 152.38 克(73%)中間物 98 之
 鹽酸鹽($\cdot \text{HCl}$)。

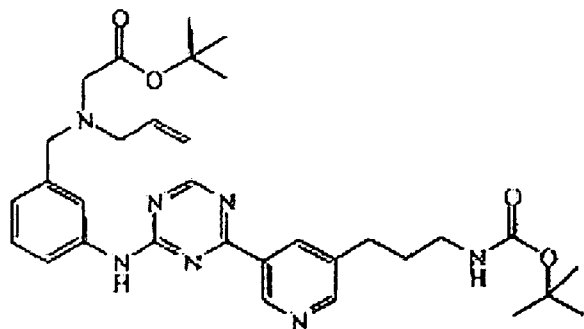
10 實施例 A28

a) 中間物 99 之製備



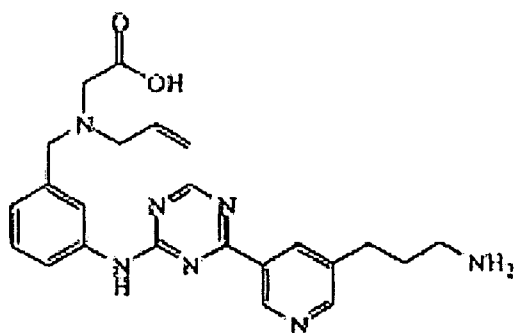
Et₃N (0.152 莫耳)添加於中間物 95(0.015 莫耳)於
 EtOH/MeOH (1/1, 75 毫升)中之混合物中。於 N₂ 流下添加 5%
 20 Pt/C (3 克)。混合物於 H₂ 氛圍(1 大氣壓)下攪拌經週末。濾
 出沉澱物，以 MeOH(適量)及 DMF(適量)洗滌。蒸發溶劑並重複
 前述方法。所得殘留物於矽膠上以管柱層析純化(溶離劑：
 EtOAc)。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生 5.05 克(75%)之中
 間物 99。

b) 中間物 100 之製備



DIPEA (0.012 莫耳) 及後續甲磺醯氯 (0.00309 莫耳) 添加於
 中間物 99 (0.00206 莫耳) 於 DMF (20 毫升) 中之溶液中且攪拌
 5 分鐘。添加中間物 98 (0.00619 莫耳) 且反應混合物於 65°C
 攪拌隔夜。蒸發溶劑。殘留物溶解於 CH₂Cl₂ (20 毫升) 中。此
 混合物以 H₂O (10 毫升) 洗滌 3 次並隨之以飽和 NaHCO₃ 水溶液
 洗滌 2 次。將分離之有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發溶劑，
 產生中間物 100 (以原來狀態使用於後續反應步驟)。

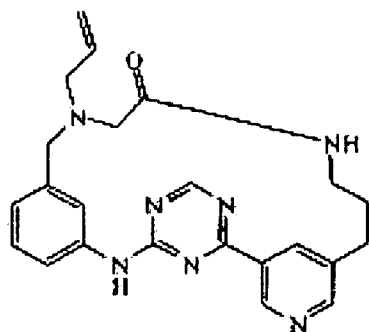
c) 中間物 101 之製備



粗製中間物 100 (0.00206 莫耳) 於 TFA/CH₂Cl₂/TIS

(49/49/2, 20 毫升)中之溶液於 30℃ 迴盪 3 小時。蒸發溶劑。殘留物以逆相高效液相層析純化(以 NH_4HCO_3 緩衝劑標準梯度溶離)。收集產物溶離份, 蒸發溶劑並以 MeOH 共同蒸發, 產生 1.57 克(以原來狀態使用於後續反應步驟)之中間物 101。

5 d) 中間物 102 之製備

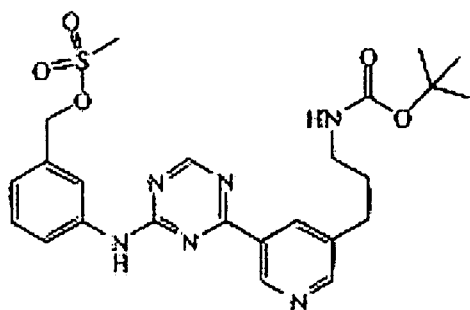


溶解於 DMF (50 毫升)之粗製中間物 101 (0.00206 莫耳)
 15 逐滴添加於 HBTU (0.00824 莫耳)及 DIPEA (0.0412 莫耳)溶解
 於 DMF (100 毫升)中之溶液中。添加在 MeOH 中之 7N NH_3 (20
 毫升)且反應混合物於室溫攪拌 15 分鐘。蒸發溶劑。殘留物溶
 解於 MeOH/ CH_2Cl_2 (100 毫升, 10/90)。將飽和 NaHCO_3 水溶液
 及 H_2O 添加於混合物並於室溫攪拌經週末。水層以 MeOH/ CH_2Cl_2
 20 (50 毫升, 10/90)萃取 3 次, 結合之有機層乾燥(無水 K_2CO_3),
 過濾並蒸發溶劑。殘留物於矽膠上以快速層析純化(溶離劑:
 CH_2Cl_2 /(於 MeOH 中 7N NH_3)/MeOH) 95/5)。收集產物溶離份,
 蒸發溶劑。殘留物自 MeOH 結晶, 過濾沉澱物並乾燥(真空, 80
 °C), 產生 0.3234 克(38%; 熔點: 233.9 至 234.1°C)之中間物

102。

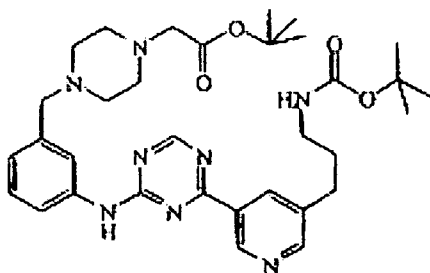
實施例 A29

a) 中間物 103 之製備



中間物 99 (0.00425 莫耳) 及 DIPEA (0.025 莫耳) 混合於 DMF (80 毫升) 中。添加甲磺醯氯 (0.00673 莫耳)。反應混合物於室溫攪拌 60 分鐘。形成之溶液使用於後續反應步驟中作為中間物 103，而不進一步純化。

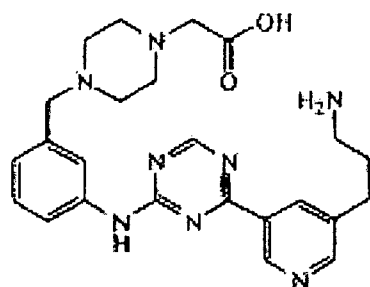
b) 中間物 104 之製備



粗製中間物 103 (最多 0.000250 莫耳) 於 DIPEA (最多

0.255 毫升)及 DMF (4.7 毫升)中添加於 1-六氫吡啶乙酸 1,1-二甲基乙基酯(0.0005 莫耳)。反應溶液於 65°C 迴盪 24 小時。蒸發溶劑，產生粗製中間物 104 (不進一步純化而使用於後續反應步驟)。

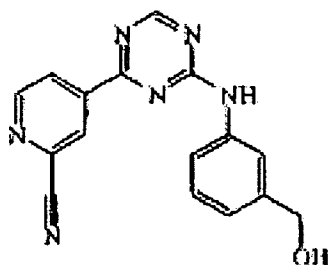
5 c)中間物 105 之製備



10 中間物 104 (最多 0.00025 莫耳；粗製殘留物)置入 TFA /CH₂Cl₂/TIS 之混合物(5 毫升；49/49/2)中。反應混合物於室
15 溫迴盪 24 小時。蒸發溶劑，產生粗製中間物 105 (TFA 鹽，不
進一步純化而使用於後續反應步驟)。

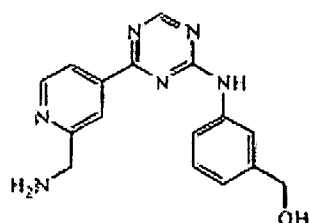
實施例 A30

a)中間物 106 之製備



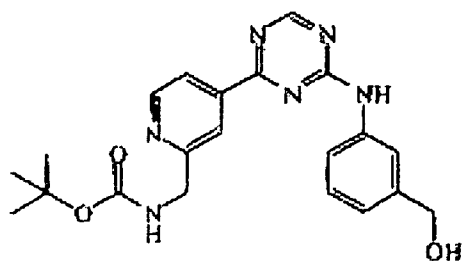
中間物 1 (0.015 莫耳)、三[μ -[(1,2- μ :4,5- μ)-(1E,4E)-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮]]二-鈹(0.015 莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.015 莫耳)、Zn(催化量)及 Zn(CN)₂ (200 毫升)於 DMA 中之混合物於 80°C 在微波中加
 5 熱 2 小時。反應混合物倒入 H₂O 中，此混合物以 EtOAc 萃取。分離之有機層以 H₂O 洗滌 3 次，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。殘留物懸浮於 CH₃CN 中。濾出沉澱物，以 CH₃CN 洗滌並乾燥(真
 空，50°C)，產生 6.2 克(54%；熔點：171°C 至 174°C)之中間物 106。

10 b)中間物 107 之製備



中間物 106 (0.0032 莫耳)於 NH₃ 之 MeOH 溶液中的混合物以 Raney 鎳(0.050 克)作為觸媒進行氫化。吸收 H₂ (2 當量)
 20 之後，以矽藻土濾出觸媒且蒸發濾液，產生 0.970 克(98%，不進一步純化而以原來狀態使用於後續反應步驟)中間物 107。

c)中間物 108 之製備

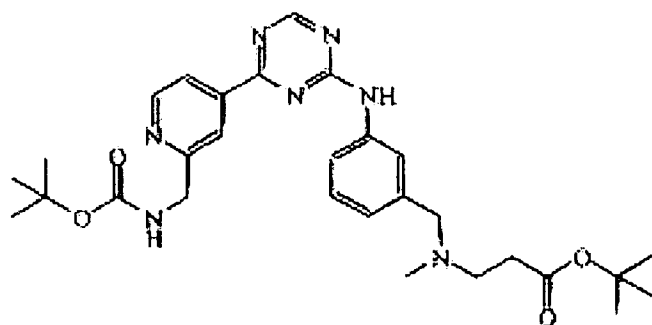


5

MeOH (10 毫升)及後續 10% Na_2CO_3 水溶液(10 毫升)添加於中間物 107 (0.0032 莫耳)於 CH_2Cl_2 (30 毫升)中之混合物中。將 CH_2Cl_2 (10 毫升)中之二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯(0.0042 莫耳)逐滴添加於該反應混合物且於室溫攪拌 1 小時。將 CH_2Cl_2 及 H_2O 添加於反應混合物。萃取後，將分離之有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑，產生 0.74 克(57%；熔點：167°C 至 169°C)之中間物 108。

d)中間物 109 之製備

15

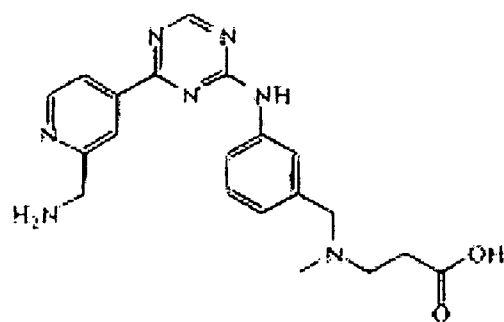


20

DIPEA (0.0086 莫耳)添加於中間物 108 (0.00086 莫耳)於特級無水 DMF (50 毫升)中之混合物中。分批以 3 小時添加甲

磺醯氯(0.00325 莫耳)於反應混合物。添加 β -丙胺酸 N-甲基-1,1-二甲基乙基酯鹽酸鹽(0.00258 莫耳)於反應混合物且於 60°C 攪拌 24 小時。蒸發溶劑。濃縮物以 H₂O 洗滌且之後以 Na₂CO₃ 50%水溶液洗滌 2 次。將分離之有機層乾燥(MgSO₄)，過
 5 濾並蒸發溶劑，產生 0.490 克(粗製物不進一步純化而於原來狀態使用於後續反應步驟)中間物 109。

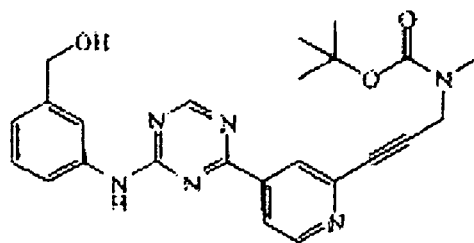
e) 中間物 110 之製備



中間物 109 (0.00086 莫耳)於 50% TFA 之 CH₂Cl₂ 溶液(40 毫升)中於室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑且以 CH₃CN 共同蒸發 2 次。殘留物以逆相高效液相層析純化(以 NH₄HCO₃ 緩衝劑標準梯度溶離)。收集產物溶離份，蒸發溶劑並以 DMF 共同蒸發，產生
 20 0.150 克(44%)之中間物 110。

實施例 A31

a) 中間物 111 之製備

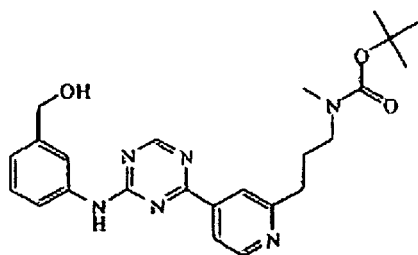


5

製備中間物 1 (0.0125 莫耳)、胺基甲酸甲基-2-丙炔基
 -1,1-二甲基乙基酯 (0.01875 莫耳)、二乙基胺 (0.1875 莫
 耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀 (0.000625 莫耳)、碘化銅(I)
 (0.000625 莫耳)及三苯基膦 (0.0025 莫耳)於 DMF (125 毫升)
 中之溶液。於攪拌下使 N_2 氣體冒泡通經該溶液歷經 5 分鐘，
 之後溶液於 60°C 攪拌隔夜(氮氛圍)。之後添加 H_2O (10 毫升)
 且將溶劑蒸乾。殘留物以快速層析純化(溶離劑： $CH_2Cl_2/EtOAc$
 自 100/0 至 0/100)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。殘留物溶
 解於 CH_3CN 且溶液攪拌經週末(黃色沉澱物)。濾出沉澱物，以
 CH_3CN 洗滌並乾燥，產生 4.25 克 (76%) 中間物 111。

b) 中間物 112 之製備

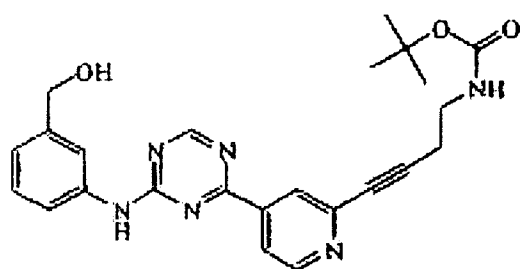
20



中間物 111 (0.00951 莫耳) 於 MeOH (250 毫升) 中之混合物於 50°C 下以 Pt/C 5% (0.5 克) 作為觸媒進行氫化。2 日 (吸收 2 當量 H₂) 後，濾出觸媒，蒸發濾液。混合物蒸發至乾，殘留物以己烷洗滌並乾燥 (真空)。殘留物溶解於 CH₃CN 中且溶液冷卻隔夜至 0°C。濾出形成之黃色沉澱物，產生 3.9154 克 (91%；熔點：89.3 至 91.7°C) 之中間物 112。

實施例 A32

a) 中間物 113 之製備



15

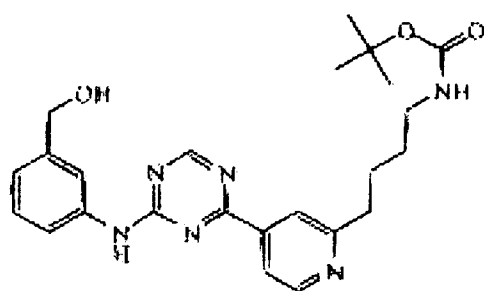
20

製備中間物 1 (0.0125 莫耳)、胺基甲酸 3-丁炔基-1,1-二甲基乙基酯 (0.01875 莫耳)、二乙基胺 (0.1875 莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈹 (0.000625 莫耳)、碘化銅(I) (0.000625 莫耳) 及三苯基膦 (0.0025 莫耳) 於 DMF (125 毫升) 中之溶液。於攪拌下使 N₂ 氣體冒泡通經該溶液歷經 5 分鐘，之後溶液於 60°C 攪拌隔夜 (氮氛圍)。添加更多胺基甲酸 3-丁炔基-1,1-二甲基乙基酯 (0.01875 莫耳) 且溶液持續於 60°C 攪拌 (氮氛圍)。之後添加 H₂O (20 毫升) 且將溶劑蒸乾。殘留物以 MeOH 濕磨經週末。

濾出沉澱物(黃色粉末)，產生 2.19 克(LCMS：94% P)之中間物 113。亦蒸發濾液之溶劑且殘留物以快速層析純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 自 100/0 至 0/100)。收集產物溶離份且蒸發溶劑。 CH_3CN 添加於殘留物且混合物濕磨經週末(黃色沉澱物)。

5 濾出沉澱物，產生 3.35 克中間物 113(總產率：99%，熔點 159.4 至 160.3°C)。

b) 中間物 114 之製備



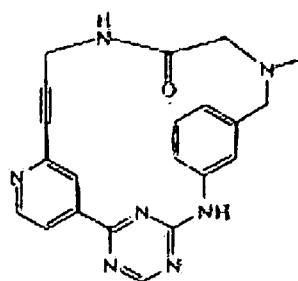
中間物 113 (0.0075 莫耳)於 MeOH (150 毫升)中之混合物以 Pt/C 5% (1 克)作為觸媒於 H_2 (375 毫升)存在下進行氫化。2 日後，濾出觸媒，蒸發濾液。添加 CH_3CN 且此溶液於室溫攪拌。24 小時後，濾出白色沉澱物並乾燥，產生 2.7122 克(80%；

20 白色固體；熔點： 137.3 至 138.7°C)之中間物 114。

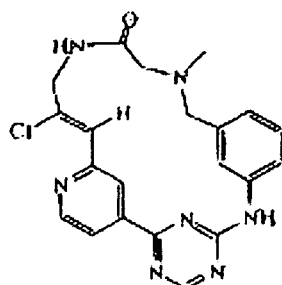
B. 化合物之製備

實施例 B1

化合物 1 及 2 之製備



5 化合物 1

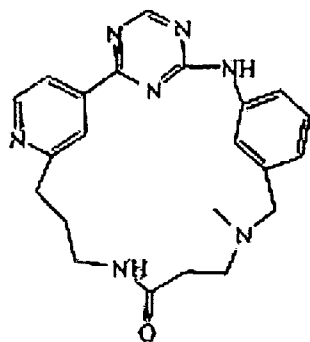


化合物 2

粗製中間物 4a 及 4b (依 LCMS 之比例為 70:30, 共 0.00075 莫耳) 於 DMF (20 毫升) 中之混合物中添加 DIPEA (0.018 莫耳)。此溶液逐滴添加於 HBTU (0.00225 莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中之混合物中。蒸發溶劑。添加水與飽和碳酸鈉水溶液 (50/50) 混合物。混合物以 MeOH/CH₂Cl₂ (10/90) 萃取。分離有機相, 乾燥 (無水碳酸鉀), 過濾並蒸發溶劑。殘留物以逆相高效液相層析純化 (乙酸銨-緩衝劑) 產生 0.0038 克化合物 1 (LCMS: 99%P; 熔點: 267.5 至 269.3°C) 及 0.031 克化合物 2 (LCMS: 99%P; NMR: 確認 (Z) 幾何)。

實施例 B2

化合物 3 之製備

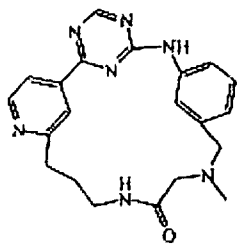
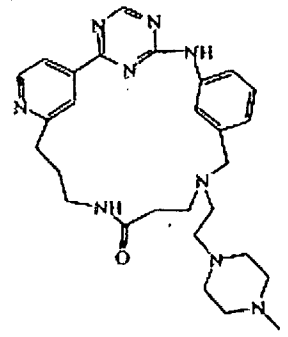
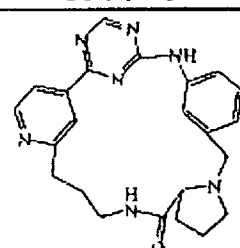
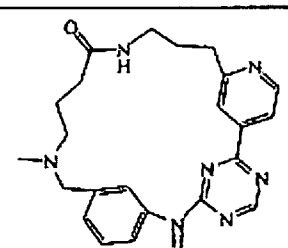


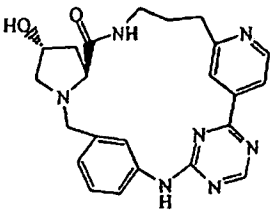
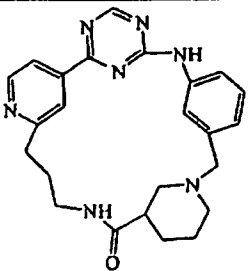
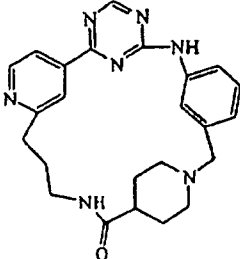
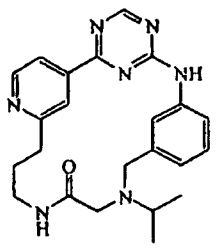
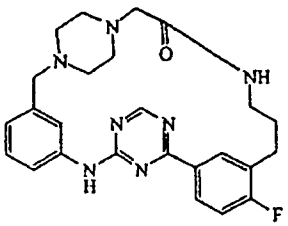
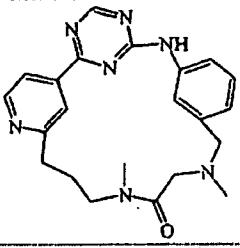
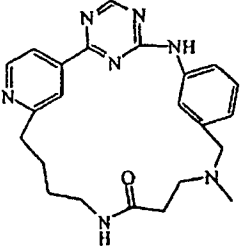
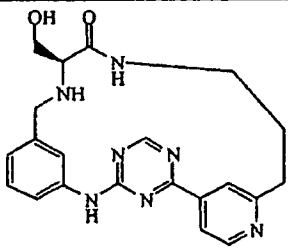
20

DIPEA (10 至 30 當量) 添加於中間物 7 (0.00025 莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中之溶液中。溶液係逐滴添加於在 DMF (10 毫升) 中之 HBTU (3 當量) 中。之後，蒸發溶劑且以逆相高效液相層析純化殘留物 (乙酸銨-緩衝劑) 且以 TFA 緩衝劑脫鹽，產生 0.011 克化合物 3 之 TFA 鹽 ($\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$)。

表 F-2 列出依前述實施例所製備之化合物。表中使用以下縮寫： $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 表示三氟乙酸鹽， $\cdot \text{HCl}$ 表示鹽酸鹽。

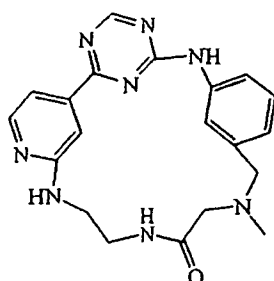
表 F-2

	
化合物編號 10; $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$; M.P.: 257.3-258.9°C	化合物編號 11; $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$
	
化合物編號 12; $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	化合物編號 13; $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

5		
	化合物編號 14; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 15; .C ₂ HF ₃ O ₂
10		
	化合物編號 16; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 65
15		
	化合物編號 66 (得自中間物 7a)	化合物編號 67 (得自中間物 7b)
20		
	化合物編號 68 (得自中間物 7c); .HCl	化合物編號 69

實施例 B3

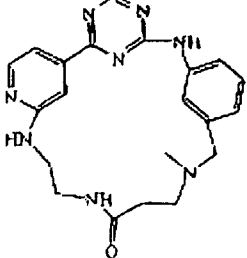
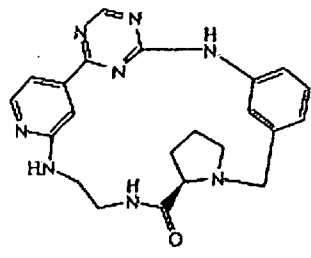
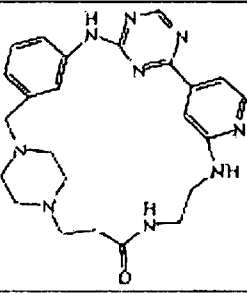
化合物 4 之製備



10 中間物 12 (0.000125 莫耳)於 DMF (10 毫升)之溶液逐滴添加於 HBTU (3 當量)及 DIPEA (30 當量)於 DMF (10 毫升)中之溶液。之後，蒸發溶劑且殘留物以逆相高效液相層析純化(乙酸銨-緩衝劑)且以 TFA 緩衝劑脫鹽，產生 0.0003 克巨環(化合物 4)之 TFA 鹽($\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$)。

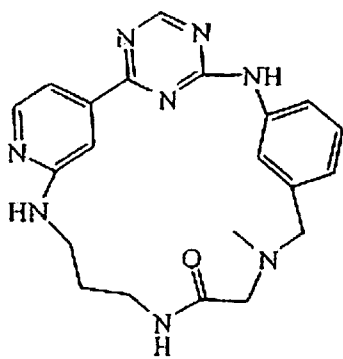
15 表 F-3 列出依前述實施例所製備之化合物。表中使用以下縮寫： $\cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 表示三氟乙酸鹽。

表 F-3

5		
	化合物編號 17; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 18; .C ₂ HF ₃ O ₂
10		
	化合物編號 19; .C ₂ HF ₃ O ₂	

實施例 B4

化合物 5 之製備

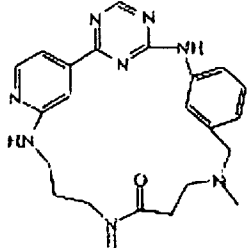
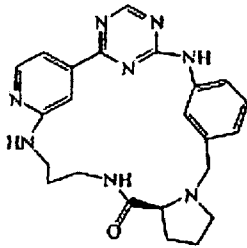
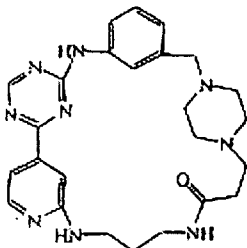
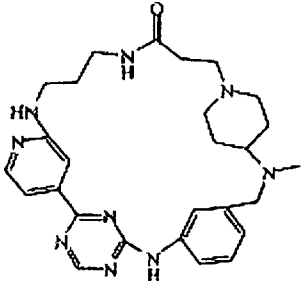


中間物 16 (0.000125 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液逐滴
添加於 HBTU (3 當量)及 DIPEA (30 當量)於 DMF (10 毫升)中

之溶液中。之後，蒸發溶劑且殘留物以逆相高效液相層析(乙酸銨-緩衝劑)純化且以 TFA 緩衝劑脫鹽，產生 0.0004 克巨環(化合物 5)之 TFA 鹽($\cdot C_2HF_3O_2$)。

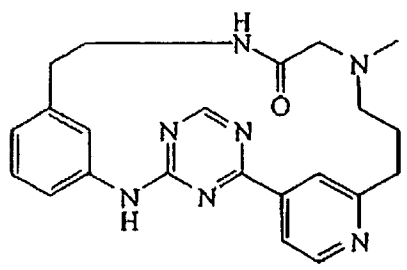
表 F-4 列出依前述實施例所製備之化合物。表中使用以下縮寫： $\cdot C_2HF_3O_2$ 表示三氟乙酸鹽。

表 F-4

	
化合物編號 20; $\cdot C_2HF_3O_2$	化合物編號 21; $\cdot C_2HF_3O_2$
	
化合物編號 22; $\cdot C_2HF_3O_2$	化合物編號 23

實施例 B5

化合物 6 之製備



中間物 21 (0.00025 莫耳)於 DMF (10 毫升)之粗製溶液逐滴添加於 HBTU (0.00075 莫耳)及 DIPEA (0.0100 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液。蒸發溶劑且此部分以逆相高效液相層析純化(乙酸銨-緩衝劑)且以 TFA 緩衝劑脫鹽。收集產物溶離
5 份，蒸發溶劑，產生 0.0149 克化合物 6(15%；熔點：263.1 至 264.3°C)。

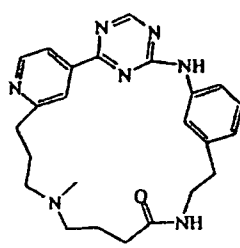
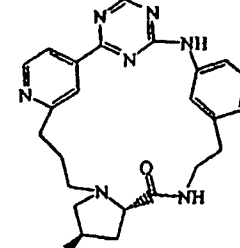
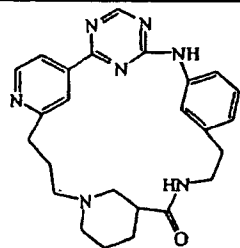
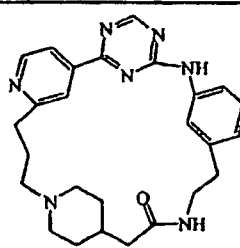
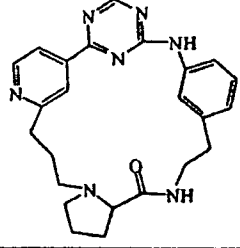
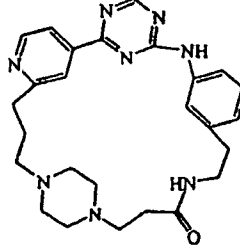
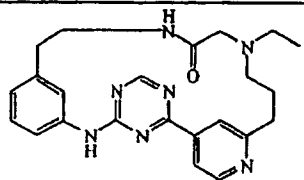
表 F-5 列出依前述實施例所製備之化合物。表中使用以下縮寫：·C₂HF₃O₂ 表示三氟乙酸鹽。

10

15

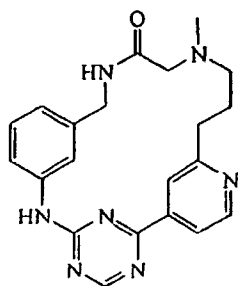
20

表 F-4

5		
	化合物編號 24	化合物編號 25; .C ₂ HF ₃ O ₂ ;
10		
	化合物編號 26; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 27
15		
	化合物編號 28; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 29
20		
	化合物編號 30; .C ₂ HF ₃ O ₂	

實施例 B6

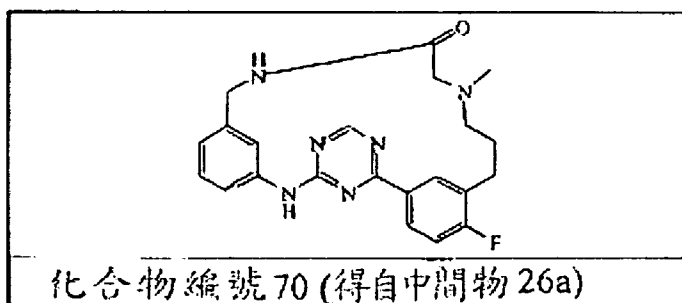
化合物 7 之製備



5

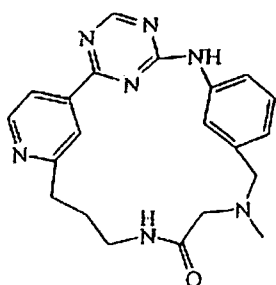
中間物 26 (0.00025 莫耳)於 DMF (10 毫升)之溶液逐滴添加於 HBTU (0.00075 莫耳)及 DIPEA (0.0025 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液。蒸發溶劑且殘留物以逆相高效液相層析純化 (乙酸銨-緩衝劑)。收集產物溶離份，萃取化合物之游離鹼，產生 0.0276 克化合物 7(28%；熔點：201.9 至 203.3℃)。

表 F-6



實施例 B7

化合物 8 之製備



5

中間物 28 (0.00229 莫耳)於 DMF (100 毫升)之溶液於劇烈
攪拌下逐滴添加於 HBTU (0.00458 莫耳)及 DIPEA (0.069 莫耳)
於 DMF (200 毫升)中之溶液中。反應以 7N NH₃/MeOH (50 毫升)
中止且於室溫攪拌 30 分鐘。之後蒸發溶劑。殘留物以逆相高
效液相層析純化(乙酸銨-緩衝劑)，之後自 CH₃CN 結晶，產生
0.328 克(37%；LCMS：99% P；熔點：257.3 至 258.9℃)之化
合物 8。

表 F-6 列出依前述實施例製備之化合物。

表 F-6

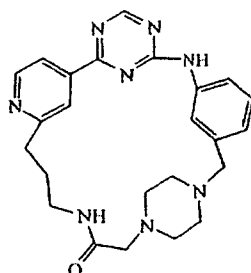
15

20

化合物編號 31; NMR OK; CHN: OK; M.P.: 243.8-245.6°C	化合物編號 32; M.P.: 258.6-259.7°C
化合物編號 33; NMR: OK; CHN: OK; M.P.: 283.9-285.6°C	化合物編號 34; M.P.: 239.4-240.9°C

實施例 B8

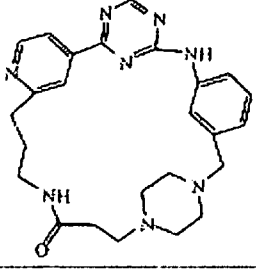
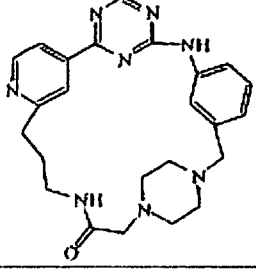
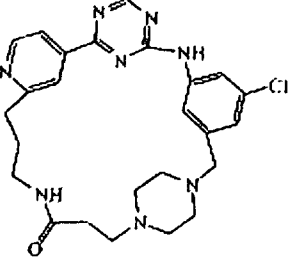
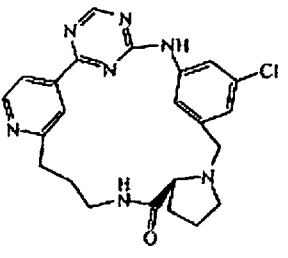
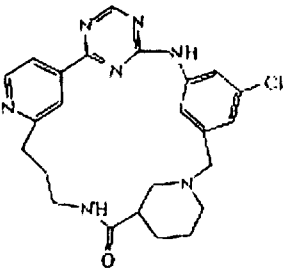
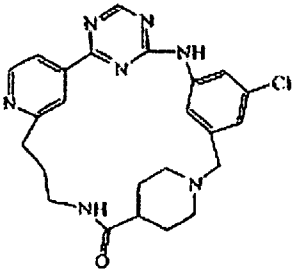
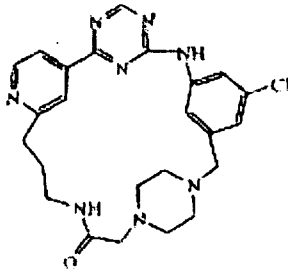
化合物 9 之製備



10 中間物 30 (0.00229 莫耳) 於 DMF (100 毫升) 之溶液於劇烈
攪拌下逐滴添加於 HBTU (0.00458 莫耳) 及 DIPEA (0.069 莫耳)
於 DMF (200 毫升) 中之溶液中。反應以 7N NH₃/MeOH (50 毫升)
中止且於室溫攪拌 30 分鐘。之後蒸發溶劑。殘留物以逆相高
效液相層析純化 (乙酸銨-緩衝劑)。收集所需之溶離份且蒸發
15 溶劑。水相濃縮物以 CH₂Cl₂ 萃取。蒸發萃取液之溶劑，產生
0.296 克 (29%；黃色結晶；LCMS：98% P；熔點：250.4 至 252.1
℃) 之化合物 9。

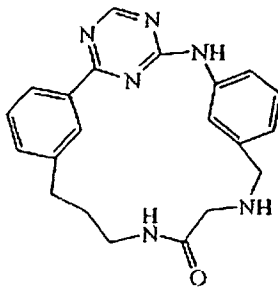
表 F-7 列出依前述實施例製備之化合物。表中使用以下縮
寫：·C₂HF₃O₂ 表示三氟乙酸鹽。

表 F-7

5		
	化合物編號 35; .C ₂ HF ₃ O ₂	化合物編號 36; .C ₂ HF ₃ O ₂
10		
	化合物編號 37; M.P.: 295.8-296.7°C	化合物編號 38; M.P.: 287.6-288.7°C
15		
	化合物編號 39; M.P.: 288.7-290.1°C	化合物編號 40; M.P.: 298.4-300.0°C
20		
	化合物編號 41; M.P.: 313.1-314.8°C	

實施例 B9

化合物 42 之合成



5

中間物 37 (粗製化合物) 及 DIPEA (2.00 毫升, 0.012 莫耳) 於 10 毫升 DMF 中之混合物逐滴添加於在 10 毫升 DMF 中之 HBTU (0.284 克, 0.00075 莫耳) 中。添加之後, 蒸發溶劑且殘留物再溶解於 10 毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) 中。添加 Amberlyst A-26 樹脂 (5.5 克) 以清除酸性化合物, 混合物迴盪 24 小時。過濾產生粗產物, 其以管柱層析純化 (矽膠, 溶離劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1 至 50:1), 產生 0.018 克化合物 42 (自中間物 35 為 19%, LCMS: 91% P)。

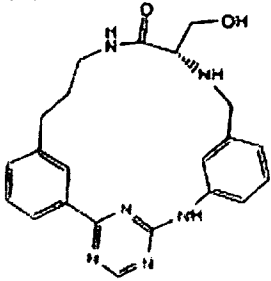
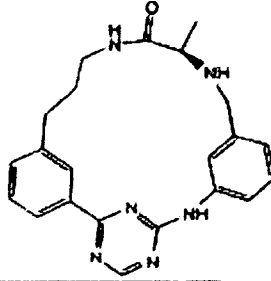
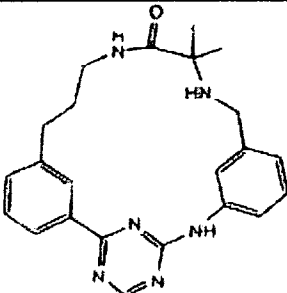
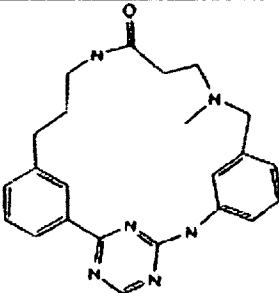
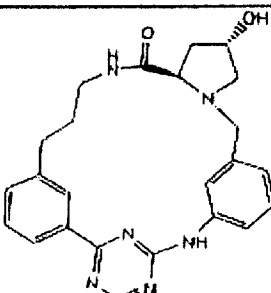
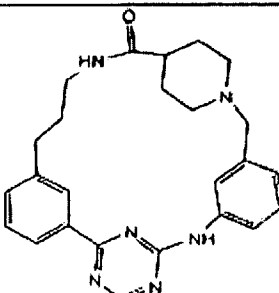
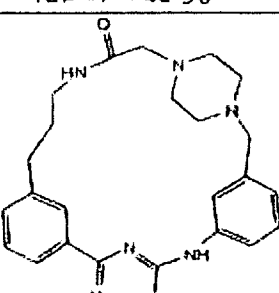
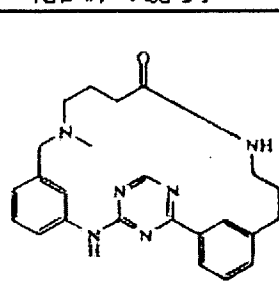
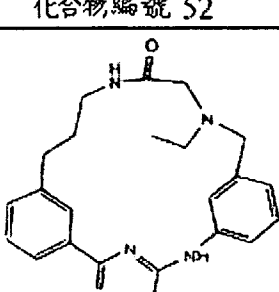
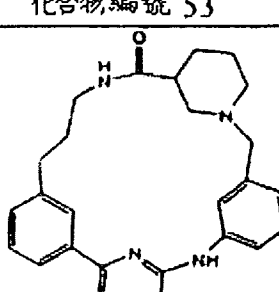
15

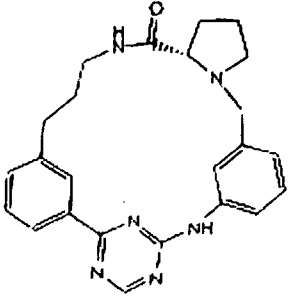
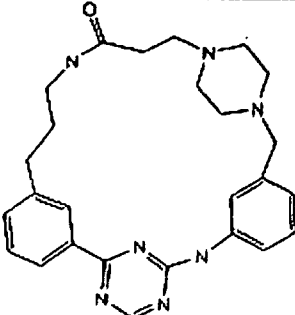
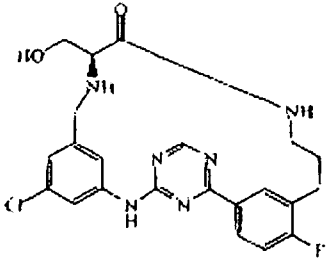
表 F-8 列出依前述實施例製備之化合物。

表 F-8

化合物編號 44	化合物編號 45

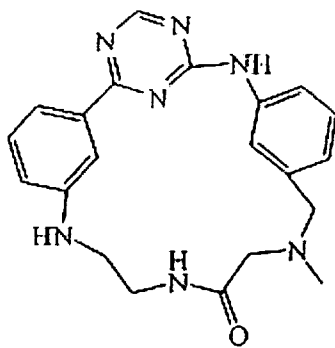
20

5	 化合物編號 46	 化合物編號 47
10	 化合物編號 48	 化合物編號 49
15	 化合物編號 50	 化合物編號 51
20	 化合物編號 52	 化合物編號 53
	 化合物編號 54	 化合物編號 55

	
化合物編號 56;	化合物編號 57
	化合物編號 71 (得自中間物 37a)

實施例 B10

化合物 43 之合成



中間物 44 (粗製化合物)及 DIPEA (1.27 毫升，0.0075 莫

耳)於 10 毫升 DMF 中之混合物逐滴添加於在 20 毫升 DMF 中之 HBTU (0.284 克, 0.00075 莫耳)中。添加之後, 蒸發溶劑且殘留物再溶解於 10 毫升 CH_2Cl_2 中。添加 Amberlyst A-26 樹脂 (5.5 克)以清除酸性化合物, 混合物迴盪經週末。過濾產生粗產物, 其以管柱層析純化(矽膠, 溶離劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1 至 20:1), 產生 0.021 克化合物 43 (自中間物 42 為 21%, LCMS: 90% P)。

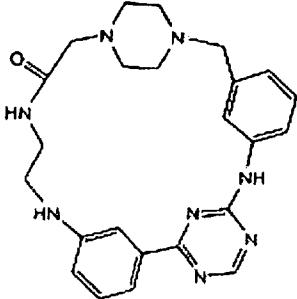
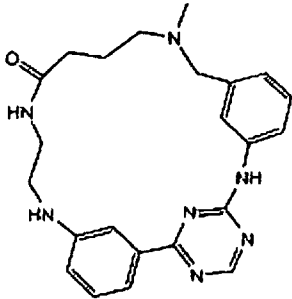
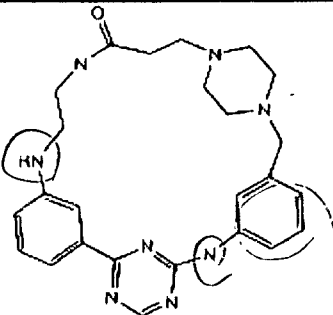
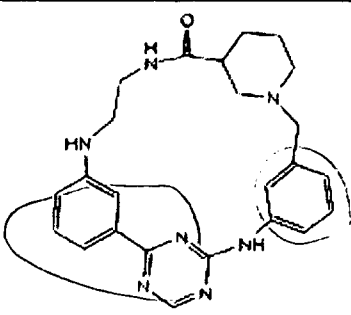
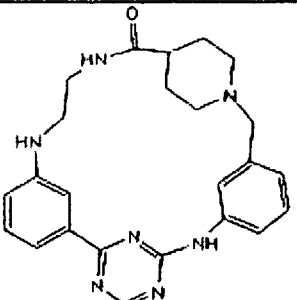
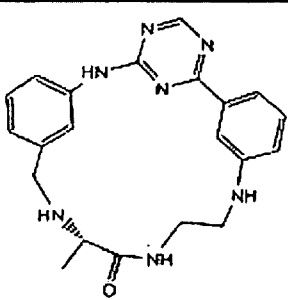
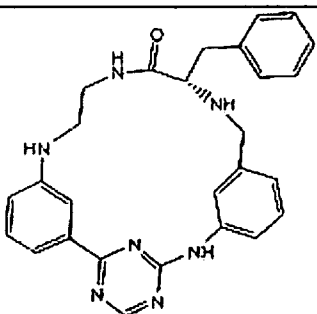
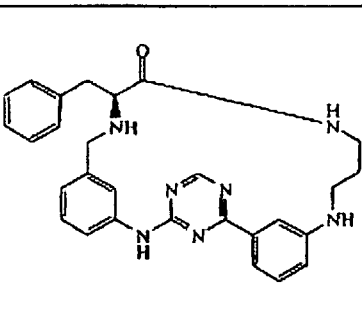
表 F-9 列出依前述實施例製備之化合物。

10

15

20

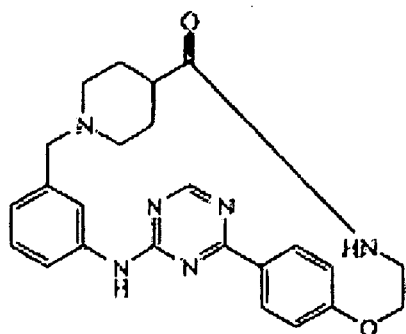
表 F-9

5		
	化合物編號 58	化合物編號 59
10		
	化合物編號 60	化合物編號 61
15		
	化合物編號 62	化合物編號 63
20		
	化合物編號 64	化合物編號 72 (得自中間物 44a)

實施例 B11

化合物 73 之合成

5

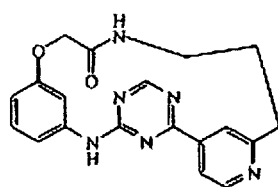
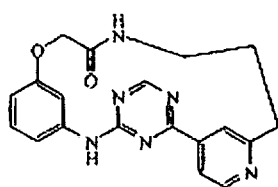


中間物(最多 0.00025 莫耳)於 DMF(10 毫升)中之溶液逐滴
 10 添加於 HBTU (0.00075 莫耳)及 DIPEA (0.0075 莫耳)於 DMF (10
 毫升)中之溶液中。添加時，反應混合物於室溫攪拌一小時。
 添加 Na_2CO_3 且混合物於室溫攪拌 2 小時，之後過濾。蒸發濾液
 之溶劑。殘留物置入 THF (10 毫升)中。添加 Amberlyst™ A-26
 0H(7 克)且混合物於室溫攪拌隔夜。濾出樹脂，以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$
 15 10/1 洗滌，蒸發濾液溶劑。殘留物於矽膠上以快速管柱層析
 純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 混合物)。收集產物溶離份並蒸發
 溶劑，產生 0.0077 克(LCMS 99%)之化合物 73。

實施例 B12

化合物 74 及 75 之製備

20

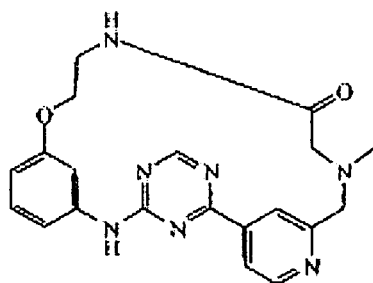


.0.85HCl

溶解於 DMF (50 毫升)之中間物(0.002 莫耳)逐滴添加於 HBTU (0.004 莫耳)及 DIPEA (0.040 莫耳)於 DMF (200 毫升)中之混合物中。蒸發溶劑及 DIPEA。殘留物於 MeOH (50 毫升)下濕磨。濾出沉澱物且以 MeOH、H₂O 及再次以 MeOH 洗滌。此
 5 過濾殘留物於 NaHCO₃ 10%水溶液下濕磨隔夜。濾出沉澱物且以 MeOH、H₂O 及再次以 MeOH 洗滌。將此殘留物乾燥(真空, 65°C), 產生 0.7343 克(100%; LCMS: 96%; 熔點: >350°C)之化合物 74。一部分化合物(0.050 克)溶解於 2-丙醇中之 6N HCl (15 毫升)中。混合物以超音波振盪 1 小時, 之後儲存於冰箱中隔
 10 夜。濾出沉澱物並乾燥(真空, 65°C), 產生 0.0518 克(85%, LCMS: 95%)化合物 75 之鹽酸鹽($\cdot 0.85\text{HCl}$)。

實施例 B13

化合物 76 之合成

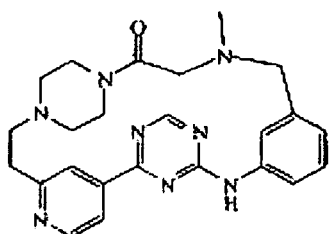


中間物(最多 0.00025 莫耳)於 DMF(10 毫升)中之溶液逐滴添加於 HBTU (0.000750 莫耳)及 DIPEA (0.01176 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液中。添加時, 反應混合物於室溫攪拌 30 分

鐘。添加 Na_2CO_3 (2 克) 且混合物於室溫攪拌 2 小時，之後過濾。蒸發濾液之溶劑。殘留物置入 THF/MeOH 10/1 內。添加 Amberlyst A-26 OH 樹脂且混合物於室溫攪拌 24 小時。濾出樹脂，蒸發濾液溶劑。殘留物以逆相高效液相層析純化。收集
5 產物溶離份並蒸發溶劑，產生 0.031 克化合物 76。

實施例 B14

化合物 77 之製備

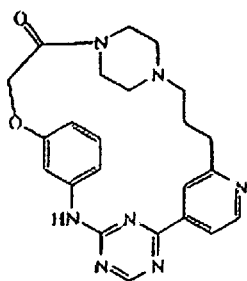


15 中間物 (最多 0.00102 莫耳) 於 DMF (50 毫升) 中之混合物逐滴添加於 HBTU (0.00306 莫耳) 及 DIPEA (0.0306 莫耳) 於 DMF (300 毫升) 中之溶液中。反應混合物於室溫攪拌 1 小時。濃縮反應混合物且殘留物分配於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液 (2x) 之間。將分離之有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。殘留物以逆相高
20 效液相層析純化 (緩衝劑 NH_4HCO_3)，產生 0.060 克 (13%；熔點：246 至 249°C；LCMS：99%) 之化合物 77。

實施例 B15

化合物 78 之製備

5

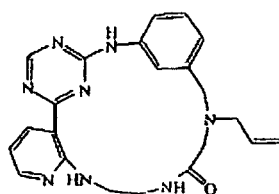


溶解於 DMF (50 毫升)之粗製中間物(0.00053 莫耳)逐滴添加於 HBTU (0.00106 莫耳)及 DIPEA (0.0053 莫耳)於 DMF (100 毫升)中之混合物中。於反應混合物中添加 7N NH₃ 之 MeOH 溶液(20 毫升)並攪拌 15 分鐘。蒸發溶劑。殘留物溶解於 CH₂Cl₂ 中，添加飽和 NaHCO₃ 水溶液並於室溫攪拌隔夜。分離有機層且蒸發溶劑。殘留物於矽膠上以快速管柱層析純化(溶離劑：自 100% CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂/MeOH/於 MeOH 中 7N NH₃ 95/2.5/2.5)。收集產物溶離份並蒸發溶劑。殘留物自 CH₃CN 結晶，產生 0.1513 克(66%；LCMS：100%；熔點：266.9°C 至 268.1°C；NMR 確定結構)之化合物 78。

實施例 B16

化合物 79 之製備

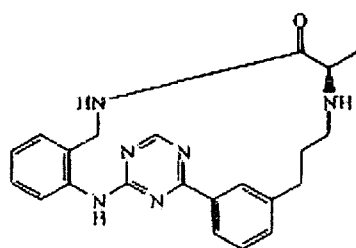
20



溶解於 DMF (10 毫升)中之粗製中間物 75 (0.00057 莫耳)逐滴添加於 HBTU (0.000170 莫耳)及 DIPEA (2 毫升)於 DMF (20 毫升)中之混合物中。當所有中間物皆耗盡時，反應混合物以 NH₃/MeOH 飽和溶液(5 毫升)中止反應。蒸發溶劑(真空)。殘留物以逆相高效液相層析純化，產生 0.030 克(NMR 確認結構)之化合物 79。

實施例 B17

化合物 80 之製備

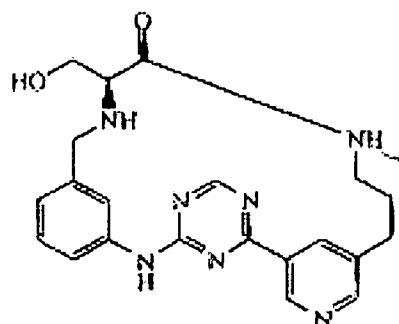


15

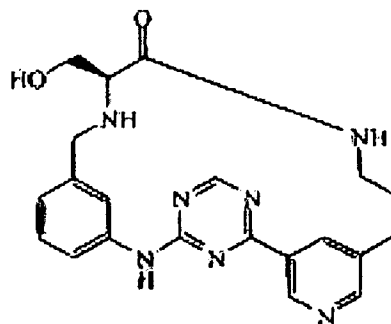
中間物(最多 0.00025 莫耳)於 DMF(10 毫升)中之溶液逐滴添加於 HBTU (0.000750 莫耳)及 DIPEA (0.01176 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液中。添加時，反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加 Na₂CO₃(2 克)且混合物於室溫攪拌隔夜，之後過濾。蒸發濾液之溶劑。殘留物置入 THF/MeOH 9/1 (10 至 15 毫升)中。添加 Amberlyst™ A-26 OH(6 至 7 克)且混合物於室溫攪拌 24 小時。濾出樹脂，蒸發濾液溶劑。殘留物以逆相 HPLC 純化。收集產物溶離份並蒸發溶劑，產生化合物 80 (8 毫克；LCMS: 93%)。

實施例 B18

化合物 81 及 82 之製備



化合物 81

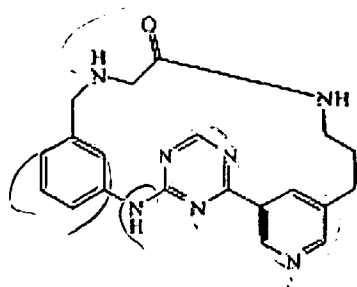


化合物 82

10 混合物形式之中間物(0.0118 莫耳)懸浮於 DMF (200 毫升)
 中。此懸浮液逐滴添加於 HBTU (0.0472 莫耳)及 DIPEA (125
 15 毫升)於 DMF (100 毫升)之混合物中。反應混合物以在 MeOH 中
 之 7N NH₃ 中止反應。蒸發溶劑且殘留物懸浮於 H₂O 中。濾出沉
 澱物且過濾殘留物溶解於 CH₂Cl₂/MeOH 中。將二氧化矽添加於
 溶液中，之後蒸發溶劑。殘留物於矽膠上以管柱層析純化。收
 20 集產物溶離份並蒸發溶劑，殘留物隨之以對掌性逆相高效液相
 層析純化。收集 2 產物溶離份且蒸發溶劑，產生 0.560 克化
 合物 81 (S-構型)及 0.250 化合物 82 (R-構型)。

實施例 B19

化合物 83 之製備



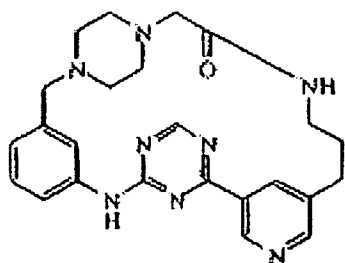
5

中間物(0.0006 莫耳)添加溶解於特級無水 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中並以 N_2 脫氣 5 分鐘。將 1,3-二甲基-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮(0.0018 莫耳)及後續 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.035 克)添加於反應混合物且於室溫攪拌 24 小時(N_2 氛圍)。將 Na_2CO_3 10%水溶液及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10)添加於反應混合物。過濾形成之雙相混合物且保持沉澱物。分離雙相濾液之有機層，水層以 3x50 毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10)萃取。蒸發溶劑且殘留物於 80°C 以 CH_3CN 濕磨 2 小時。濾出沉澱物，與前述所得之沉澱物結合並乾燥，產生 0.1593 克(70%; LCMS: 96%; 熔點: 306.1°C 至 307.7°C ; NMR 確認結構)之化合物 83。

實施例 B20

化合物 84 之製備

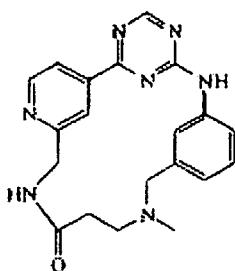
20



攪拌中間物(最多 0.00025 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液。添加 DIPEA (0.011 莫耳)。形成之溶液逐滴添加於 HBTU (0.000750 莫耳)及 DIPEA (0.01176 莫耳)於 DMF (10 毫升)中之溶液中。一小時後，蒸發溶劑。殘留物置入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1 中。添加 Amberlyst™ A26 OH (6 至 7 克)且混合物於室溫攪拌隔夜。濾出樹脂且蒸發濾液之溶劑。殘留物以逆相 HPLC 純化，產生 0.030 克(所有步驟共 27%)之化合物 84。

實施例 B21

化合物 85 之製備



於 DMF (80 毫升)中之中間物(0.00038 莫耳)逐滴添加於 HBTU (0.00114 莫耳)及 DIPEA (0.0019 莫耳)於 DMF (80 毫升)中之溶液中。於反應混合物中添加 7N NH_3 之 MeOH 溶液(50 毫升)。蒸發溶劑。殘留物以逆相高效液相層析純化(使用 NH_4OAc 緩衝劑標準梯度溶離)。收集產物溶離份並蒸發溶劑。殘留物分配於 CH_2Cl_2 及 Na_2CO_3 10%水溶液之間。將分離之有機層乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑且以 CH_3CN 共同蒸發。將殘留物乾

燥，產生 0.033 克(23%；LCMS：99%；熔點：240℃至 241℃；NMR 確定結構)之化合物 85。

化合物鑑定

LCMS-方法：

5 HPLC 梯度係由具有脫氣機之四溶媒梯度泵、自動取樣機、設定於 40℃之管柱加熱器及 DAD 偵測器之 Waters Alliance HT 2790 系統提供。管柱流動係分送至 Waters 996 光電二極體陣列(PDA)偵測器及具有在正及負離子化模式操作之電動噴霧離子化來源的 Waters-Micromass ZQ 質譜儀。使用 0.1 秒之閉模
10 時間於 1 秒中自 100 掃描至 1000 而取得質譜。毛細針頭電壓係 3 kV 且來源溫度係保持於 140℃。使用氮作為噴霧器氣體。數據之取得係使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

方法 1：

15 逆相 HPLC 係於 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米，4.6x100 毫米)上以 1.6 毫升/分鐘流速進行。採用三種移動相(移動相 A 95% 25 mM 乙酸銨+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)以進行於 6.5 分鐘內 100%A 變成 50%B 及 50%C，於 1 分鐘內變成 100%B，100%B 經 1 分鐘，再以 100%A 平衡 1.5 分鐘之
20 梯度條件。使用 10 微升之注射體積。

方法 2：

逆相 HPLC 係於 Chromolith (4.6x25 毫米)上以 3 毫升/分鐘流速進行。採用三種移動相(移動相 A 95% 25 mM 乙酸銨+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)以進行於 0.9 分鐘內

96%A, 2%B 及 2%C 變成 49%B 及 49%C, 於 0.3 分鐘內變成 100%B, 保持 0.2 分鐘之梯度條件。使用 2 微升之注射體積。錐形電壓對正離子化模式為 10 伏特且負離子化模式為 20 伏特。

方法 3 :

- 5 逆相 HPLC 係於 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米, 4.6x100 毫米)上以 1.6 毫升/分鐘流速進行。採用兩種移動相(移動相 A 甲醇/H₂O; 移動相 B: 0.1%甲酸)以進行於 12 分鐘內 100%B 變成 5%B 之梯度條件。使用 10 微升之注射體積。

化合物編號	LCMS 方法	Rt	MH+
43	4	1.618	390
44	4	2.018	389
45	4	2.346	465
46	4	1.969	405
47	4	2.01	389
48	4	2.091	403
49	4	1.957	403
50	4	2.008	431
51	4	1.932	429
52	4	1.881	444
53	4	1.898	417
54	4	2.007	403
55	4	1.922	429
56	4	2.005	415

57	4	1. 895	458
58	4	1. 665	445
59	4	1. 739	418
60	4	1. 717	459
61	4	1. 618	430
62	4	1. 656	430
63	4	1. 663	390
64	4	2. 055	466
73	4	1. 52	431
74	3	6. 42	363
75	3	6. 42	363
76	4	1. 79	392
77	1	4. 32	445
78	3	4. 58	432
79	2	0. 95	417
66	5	0. 571	462
65	1	5. 48	418
70	4	1. 98	407
71	3	7. 64	457
72	4	2. 028	481
80	4	1. 893	389
83	1	4. 08	376
84	1	4. 37	445

81	4	1.338	406
85	1	3.86	376
67	3	4.53	404
68	3	4.50	418
69	1	5.20	459

表：滯留時間 4(以分鐘計 RT)及 MH⁻之分子量

方法 4：

● 逆相 HPLC 係於 YMC-Pack ODS-AQ C18 管柱(4.6x50 毫米)上以 2.6 毫升/分鐘流速進行。所使用梯度係於 6.80 分鐘內自 95%水及 5%乙腈變成 95%乙腈。

方法 5：

● 逆相 HPLC 係於 SB-C18 Crt 管柱(2.1x30 毫米，1.8 微米)上以 5 毫升/分鐘流速進行。所使用梯度係於 2 分鐘內自 95%水及 5%乙腈變成 95%乙腈。

10 表：滯留時間(以分鐘計 RT)及 MH⁺之分子量

化合物編號	LCMS 方法	Rt	MH ⁺
中間物 2	3	11.04	433
中間物 23	1	5.38	433
1	1	4.02	386
2	1	4.32	422
8	1	4.73	390
11	3	5.47	516
13	3	3.7	418

14	3	4. 32	432
15	3	3. 58	430
16	3	3. 78	430
9	3	4. 63	445
36	1	3. 83	445
7	3	4. 66	390
6	1	4. 86	404
4	1	4. 21	391
17	3	4. 31	405
23	3	4. 09	502
24	1	8. 28	432
25		7. 45	446
26		7. 63	444
28		7. 63	430
30		7. 63	418
31		2. 07	423
32		4. 99	438
37		5. 52	493
38		5. 79	450
39		5. 45	464
40		4. 95	464
41		5. 32	479
33		5. 46	424

34	1	5.76	438
42	4	1.976	375
10	3	6.63	388
3	3	6.22	402
35	3	6.19	457
12	3	6.78	414
18	3	4.24	415
19	3	4.5	458
5	3	4.95	403
20	3	5	417
21	3	5.02	429
22	3	4.54	472
27	3	7.23	456
29	3	7.1	471

旋光性：

旋光性係使用偏光計測量。 $[\alpha]_D^{20}$ 係表示於 20°C 溫度以鈉之 D-線(589 奈米)波長的光測量的旋光性。在實際值之後記上

5 用於測量所述旋光性之溶液的濃度及溶劑。

化合物編號	$[\alpha]_D^{20}$	濃度	溶劑
72	-12.08°	C=7.45mg/5ml	DMSO
71	-3.89°	C=7.71mg/5ml	DMF
69	-17.39°	C=10.35mg/5ml	DMF

SFC-MS 方法：

來自 Berger Instruments (Newark, DE, USA) 之分析 SFC 系統係由用以輸送二氧化碳(CO₂)及改質劑之雙泵控制模組 (FCM-1200)、用於管柱加熱具有 1 至 150°C 範圍之溫控的熱控制模組 (TCM2100) 及用於六個不同管柱之管柱選擇閥 (Valco, VICI, Houston, TX, USA) 所組成。光電二極體陣列偵測器 (Agilent 1100, Waldbronn, Germany) 裝置有高壓流動構件 (最高達 400 巴) 且具有 CTC LC Mini PAL 自動取樣機 (Lead Technologies, Carrboro, NC, USA)。具有正交 Z-電動噴霧界面之 ZQ 質譜儀結合有 SFC-系統。儀器控制、數據收集及處理係使用由 SFC ProNT 軟體及 Masslynx 軟體所組成之組合平台進行。

方法 1：

15 SFC-MS 係於 CHIRALCEL OJ-H 管柱 (500x4.6 毫米) 上於 3 毫升/分鐘流速下進行。採用兩移動相 (移動相 A: CO₂ 移動相 B: 含 0.2% 2-丙基胺之 2-丙醇) 進行於 18 分鐘內自 10%B 至 40%B, 於 2 分鐘內至 50%B, 且保持 B 經 2 分鐘之梯度條件。管柱溫度係設定於 50°C。逆壓保持於 110 巴。

方法 2：

20 SFC-MS 係於 CHIRALCEL OJ-H 管柱 (500x4.6 毫米) 上於 3 毫升/分鐘流速下進行。採用兩移動相 (移動相 A: CO₂ 移動相 B: 含 0.2% 2-丙基胺之甲醇) 進行於 18 分鐘內自 10%B 至 40%B, 於 2 分鐘內至 50%B, 且保持 B 經 2 分鐘之梯度條件。管柱溫

度係設定於 50°C。逆壓保持於 110 巴。

化合物編號	SFC-MS 方法	Rt	鏡像異構過 量	MH+
71	2	13.12	98.45	457
80	1	9.79	94.75	389

C · 醫學實施例

C1 · GSK-3 激酶檢測

5 體外 GSK-3 檢測係於室溫於 100 微升反應體積之含有 10mM MgCl₂·6H₂O、1 mM DTT、0.1 毫克/毫升 BSA、5%甘油、5.7 毫
微克/毫升 GSK-3 β 或 0.25 毫微克/微升 GSK-3 α 、5 μ M 生物
素化 CREB 胜肽、1 μ M ATP、0.85 μ Ci/毫升 ³³P-ATP 及適量之
10 試驗化合物的 25 mM Tris (pH 7.4) 中進行。一小時後，反應
藉添加 70 微升終止混合物(0.1 mM ATP、5 毫克/毫升塗覆有
鏈黴親和素之 PVT SPA 珠粒)而終止。使該珠粒沉降隔夜，於
微孔板閃爍計數器中計數連接於珠粒之放射活性且與對照實
驗(不含試驗化合物)的結果比較，以決定 GSK-3 抑制百分比。
IC₅₀ 值，即試驗化合物在抑制 50%GSK-3 之濃度(M)，係自於不
15 同量之試驗化合物存在下進行前述 GSK-3 檢測所得之劑量反
應曲線計算。評級 1=pIC₅₀ 值<6，評級 2=pIC₅₀ 值為 6 至 7，評
級 3=pIC₅₀ 值由 7 至 8，評級 4=pIC₅₀ 值>8。

C · GSK-3 細胞檢測

20 測試試驗化合物於活細胞中增加 ¹⁴C-D-葡萄糖納入肝糖內
之能力。此情況下，Chang 細胞(360,000 細胞/孔)係於補充有

10%牛胎兒血清、1% L-穀胺醯胺及 2%碳酸鈉之 0.5 毫升 MEM
Rega 3 培養基中培養。3 日後，細胞以 0.5 毫升經磷酸鹽緩衝
之鹽水洗滌且覆以 1 毫升不含血清及葡萄糖之 DMEM 培養基。
之後，添加 2 微升於 DMSO 中之化合物及 50 微升受質，添加 3
5 mM 葡萄糖及 0.5 μ Ci 14 C-D-葡萄糖，培養物係培育 90 分鐘。
細胞隨後於 37°C 以 0.5 毫升 20% KOH 萃取 60 分鐘，將細胞溶
解物移至裝有 300 微升 1 毫克/毫升肝糖作為載體蛋白之 10 毫
升試管中。在添加 2 毫升乙醇之後，所有肝糖於 -20°C 沉澱隔
夜，沉澱物藉離心回收。沉澱物隨後再懸浮於 1 毫升水中且移
10 至閃爍計數管瓶中，藉閃爍計數測量納入肝糖內之 14 C-D-葡萄
糖的量。於 10^{-6} M 試驗濃度得到本發明化合物之評級。D-葡萄
糖納入之評級 1=增加 10 至 30%，評級 2=增加 30 至 60%，評級
3=增加 60 至 80%且評級 4=>增加 80%。

下表提供前述 GSK-3 檢測所得之本發明化合物評級。

15

化合物 編號	C1		C2
	評級	評級	評級
	α	β	
1	4	4	3
2	4	4	4
10	4	4	4
8	4	4	4
3	2	3	

化合物 編號	C1		C2
	評級	評級	評級
	α	β	
4	3	3	4
17	3	3	
18	2	2	
18	2	3	
5	3	3	4

35	3	3	4
11	2	2	
12	2	2	
13	2	3	
14	3	3	
15	3	3	
16	3	3	
36	4	4	4
9	4	4	4
7	4	4	3
6	4	4	4

20	2	3	
21	2	2	
22	2	2	
23	2	2	
24	2	3	
25	3	3	
26	3	3	
27	2	2	
28	2	3	
29	3	3	
30	4	4	4

C3 激酶特性描述

● 使用 Dacies, S.P. 等人, Biochem J. (2000), 351; p. 95-105 所述之玻璃纖維濾器技術評估一組激酶之體外抑制。該玻璃纖維濾器技術中，所研究之激酶之活性係使用適當之受質與前述激酶蛋白質於(³³P)放射標記 ATP 存在下培育而測量。該受質之(³³P)磷酸化隨後以鍵結於玻璃纖維-濾器之放射活性測量。

詳述

所有激酶皆在添加於檢測中前預先稀釋成 10x 操作濃度。

每一種激酶之稀釋緩衝劑的組成皆詳述於下文。

緩衝劑組成	激酶
20 mM MOPS pH 7.0, 1mM EDTA, 0.1% β -氫硫基乙醇, 0.01% Brij-35, 5%甘油, 1 毫克/毫升 BSA	Aurora-A, CDK1/細胞週期素 A, CDK2/細胞週期素 E, CDK3/細胞週期素 E, CDK5/p35, CDK6/細胞週期素 D3, CDK7/細胞週期素 H/Mat1, cSRC, Yes

所有受質皆溶解且稀釋於在去離子水中之操作儲液中，僅組織蛋白 H1 除外，其係儲存於在 20 mM MOPS pH 7.4 之 10x 操作儲液中。

5 C3.1 Aurora-A 人類

於最終反應體積 25 微升，Aurora-A (h) (5 至 10 mU)以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、200 μ M LRRASLG (Kemptide)、10 mM 乙酸鎂及[γ ³³-P-ATP]培育(比活性約 500 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3%磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 50 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.2 CDK1/細胞週期素 B 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK1/細胞週期素 B (h) (5 至 10 mU)以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組織胺蛋白 H1、10 mM 乙酸鎂及[γ ³³-P-ATP]培育(比活性約 500 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3%磷酸溶液終止反應。之後

將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.3 CDK2/細胞週期素 A 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK2/細胞週期素 A (h) (5 至 10 mU)以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組織胺蛋白 H1、10 mM 乙酸鎂及[$\gamma^{33}\text{-P-ATP}$]培育(比活性約 500 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3%磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.4 CDK2/細胞週期素 E 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK2/細胞週期素 E (h) (5 至 10 mU)以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組織胺蛋白 H1、10 mM 乙酸鎂及[$\gamma^{33}\text{-P-ATP}$]培育(比活性約 500 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3%磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.5 CDK3/細胞週期素 E 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK3/細胞週期素 E (h) (5 至 10 mU)以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組織胺蛋白 H1、10 mM 乙酸鎂及[$\gamma^{33}\text{-P-ATP}$]培育(比活性約 500 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3%磷酸溶液終止反應。之後

將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.6 CDK5/p35 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK5/p35 人類 (5 至 10 mU) 以 8 mM
 5 MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組織胺蛋白 H1、
 10 mM 乙酸鎂及 [γ ³³-P-ATP] 培育 (比活性約 500 cpm/pmol，
 所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分
 鐘後，藉添加 5 微升 3% 磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反
 應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲
 10 醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.7 CDK6/細胞週期素 D3 人類

於最終反應體積 25 微升，CDK6/細胞週期素 D3 人類 (5 至
 10 mU) 以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升組
 織胺蛋白 H1、10 mM 乙酸鎂及 [γ ³³-P-ATP] 培育 (比活性約 500
 15 cpm/pmol，所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室
 溫培育 40 分鐘後，藉添加 5 微升 3% 磷酸溶液終止反應。之後
 將 10 微升反應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經
 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.8 CDK7/細胞週期素 H/MAT1 人類

20 於最終反應體積 25 微升，CDK7/細胞週期素 H/MAT1 (h) (5
 至 10 mU) 以 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、500 μ M 胍肽、
 10 mM 乙酸鎂及 [γ ³³-P-ATP] 培育 (比活性約 500 cpm/pmol，
 所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分
 鐘後，藉添加 5 微升 3% 磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反

應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.9 cSRC 人類

於最終反應體積 25 微升，cSRC (h) (5 至 10 mU) 以 8 mM MOPS
 5 pH 7.0、0.2 mM EDTA、250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 胜肽)、
 10 mM 乙酸鎂及 [γ 33 -P-ATP] 培育 (比活性約 500 cpm/pmol，
 所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分
 鐘後，藉添加 5 微升 3% 磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反
 應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲
 10 醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

C3.10 Yes 人類

於最終反應體積 25 微升，Yes (h) (5 至 10 mU) 以 8 mM MOPS
 pH 7.0、0.2 mM EDTA、0.1 毫克/毫升 poly(Glu, Tyr) 4:1、
 10 mM 乙酸鎂及 [γ 33 -P-ATP] 培育 (比活性約 500 cpm/pmol，
 15 所需濃度)。反應藉添加 MgATP 混合物起始。於室溫培育 40 分
 鐘後，藉添加 5 微升 3% 磷酸溶液終止反應。之後將 10 微升反
 應點於 P30 濾墊上且於 75 mM 磷酸中洗滌三次經 5 分鐘且於甲
 醇中洗滌一次，之後乾燥並進行閃爍計數。

下表提供本發明化合物之評級，使用前述激酶檢測於 10^{-6} M
 20 測試濃度下測得。

評級 1=抑制 10 至 30%，評級 2=抑制 30 至 60%，評級 3=抑
 制 60 至 80% 且評級 4=抑制 $\geq$ 80%。

化合物編號	C3. 1	C3. 2	C3. 3	C3. 4	C3. 5	C3. 6	C3. 7	C3. 8	C3. 9	C3. 10
1	1	4	4	4	4	4	4	4	3	3
2	2	4	4	4	4	4	4	3	4	4
10	1	4	4	4	4	4	4	4	2	2
8		4	4	4	4	3	2	2		
3	1	4	4	4	3	3	2	4	2	2
35	1	4	4	4	4	4	3	4	2	2
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	3	4	4	3	2	1	3	2	2
13	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1
14	2	2	4	1	2	1	1	2	2	1
15	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1
36	1	4	4	4	3	3	1	2	1	1
9		4	4	4	3	2	1	2		
7	1	4	4	4	4	4	1	2	2	2
6	4	4	4	4	4	4	2	4	2	1
17		4	4	4	4	4	2	3		
18		3	4	4	3	2	1	2		
19		4	4	4	4	3	2	2		
20		3	4	4	4	3	1	2		
21		4	4	4	4	3	1	2		
22		4	4	4	4	2	1	1		
23		2	3	4	3	2	1	1		
24		2	3	3	2	2	1	3		
25		3	4	4	3	2	2	2		
26		1	3	4	3	2	1	2		
27		2	3	2	1	2	1	1		
31		3	2	3	4	4	1	1		
30		4	4	4	4	4	1	3		
32		4	4	4	3	4	1	2		
37		4	4	4	4	4	2	3		
38		4	4	4	3	2		3		
39		2	3	3	2	1		3		
40		4	4	4	4	4	2	3		
41		4	4	4	3	3	1	2		
33		4	4	4	4	4	3	3		
34		4	4	4	4	4	2	2		
58		2	3	2	1	2	1			
54		3	4	4	2	3	1	1	1	2
52		4	4	4	2	3		1		
46		4	4	4	4	4	1	1		
65			2							
66		4	3	4	3	3		1		1
71	2	4	2	4	4	4	2	4	4	4
83	2		2						2	2
84		3	2	3	2	2		1		
81	1	4	3	4	3	3	1	1	1	1

D. 組成物實施例

以下配方係例示適用於依本發明全身投藥於動物及人類個體之典型醫藥組成物。

"活性成份"(A. I.)於此等實施例中係表示式(I)化合物或醫藥上可接受之加成鹽。

實施例 D.1：膜塗錠錠芯之製備

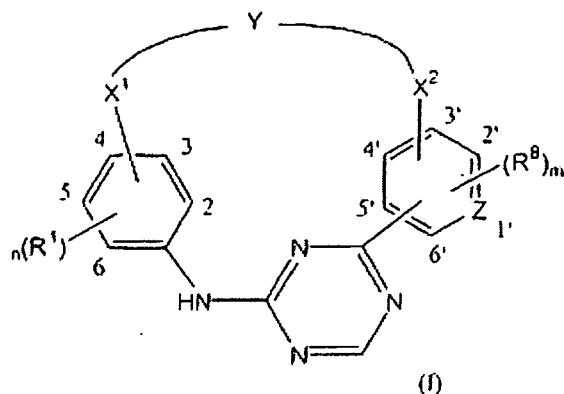
● A. I. (100 克)、乳糖(570 克)及澱粉(200 克)之混合物充分混合，之後以硫酸十二酯鈉(5 克)及聚乙烷基吡咯啉酮(10 克)於約 200 毫升水中潤濕。潤濕粉末混合物過篩，乾燥並再次過篩。之後添加微晶纖維素(100 克)及氫化植物油(15 克)。整體充分混合且壓錠，產生 10,000 片各包含 10 毫克活性成份之錠。

塗層

15 甲基纖維素(10 克)於變性乙醇(75 毫升)中之溶液中添加
● 乙基纖維素(5 克)於 DCM (150 毫升)中之溶液。之後添加 DCM (75 毫升)及 1,2,3-丙三醇(2.5 毫升)。將聚乙二醇(10 克)熔融且溶解於二氯甲烷(75 毫升)中。後一種溶液添加於前者中，之後添加十八碳酸鎂(2.5 克)、聚乙烷基-吡咯啉酮(5 克)及濃
20 著色劑懸浮液(30 毫升)，將整體均質化。該錠芯於塗覆裝置中塗覆所得之混合物。

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式，其中
 m 係表示 1 至 4 之整數；n 係表示 1 至 4 之整數；Z 係表示
 N 或 C；

Y 係表示 -NR²-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁴-、-C₁-₄ 烷基-NR⁹-C₁-₄ 烷基
 -、-C₁-₆ 烷基-CO-Het¹⁰-、-Het¹¹-CO-C₁-₆ 烷基-、
 -Het¹²-C₁-₆ 烷基-、-CO-Het¹³-C₁-₆ 烷基-、-CO-NR¹⁰-C₁-₆
 烷基-、-Het¹-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁵-或-Het²-CO-NR⁶-，其
 中 -NR²-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁴-或-Het¹-C₁-₆ 烷基-CO-NR⁵-
 之-C₁-₆ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或
 更多個選自羥基、甲氧基、胺基羰基、鹵基、苯基、
 吡啶基、甲基硫、硫醇、羥基苯基、氰基苯基、胺基
 及羥基羰基之取代基所取代；

X¹ 係表示直接鍵結、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烷基氧基-、C₁-₄ 烷基
 -CO-、C₂-₄ 烯基、C₂-₄ 炔基或 C₁-₄ 烷基-NR³-，其中該
 C₁-₄ 烷基或 C₂-₄ 烯基係視情況經一或若可能則為二或

更多個鹵基取代基所取代；

X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基-、 C_{1-4} 烷基
-CO-、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷基- NR^7 -，其中該
 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基係視情況經一或若可能則為二或
5 更多個鹵基取代基所取代；

R^1 及 R^8 各係獨立地表示氫、Het¹⁴、氰基、鹵基、羥基、
 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-羰
基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基、經鹵基取代之 C_{1-6}
烷氧基或 R^1 係表示經一或若可能則為二或更多個選
10 自羥基或鹵基之取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^9 各係獨立地表示氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、Het³、
Het⁴- C_{1-4} 烷基-、Het⁵- C_{1-4} 烷基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷
基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基或視情況經一或若可能則為二
或更多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代
15 基所取代的苯基；

R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫、 C_{1-4} 烷基、Het⁶、Het⁷- C_{1-4} 烷
基-、視情況經 Het⁸- C_{1-4} 烷基胺基羰基所取代之 C_{2-4}
烯基羰基、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基
或視情況經一或若可能二或更多個選自氫、羥基、胺
20 基或 C_{1-4} 烷基氧基-之取代基所取代的苯基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{10} 各獨立地表示氫或視情況經羥基、Het⁹
或 C_{1-4} 烷基氧基所取代之 C_{1-4} 烷基；

Het¹ 及 Het² 各獨立地表示選自吡咯啉基、六氫吡啶基、六
氫吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑啉基或吡

唑啉基之雜環，其中該 Het¹ 及 Het² 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或胺基-羰基-所取代；

- 5 Het³ 及 Het⁶ 各獨立地表示選自吡咯啉基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het³ 及 Het⁶ 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；
- 10 Het⁴、Het⁷ 及 Het⁹ 各獨立地表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het⁴、Het⁷ 及 Het⁹ 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；
- 15 Het⁵ 係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het⁵ 係視情況經一或可能之二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代；
- 20 Het¹⁰、Het¹¹ 及 Het¹³ 各獨立地表示選自吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、咪唑啉基或吡啶基之雜環，其中該 Het¹⁰、Het¹¹ 及 Het¹³ 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基-C₁₋₄ 烷基、胺

基-羰基-或單-或二-(C₁₋₄ 烷基)胺基-所取代；

Het¹² 係表示選自吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑啉基或吡唑啉基之雜環；其中該 Het¹² 係視情況經胺基、羥基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基-C₁₋₄ 烷基；單-或二-(C₁₋₄ 烷基)胺基-或胺基-羰基-所取代；

Het¹⁴ 係表示選自嗎福啉基；吡咯啉基；六氫吡嗪基；咪唑基；吡咯基；2,3,4-三氮雜吡咯基；1,2,3-三唑基；吡唑基；或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het¹⁴ 係視情況經一或可能二或更多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基 C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-之取代基所取代，

及其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學異構形式。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

15 m 係表示 1；n 係表示 1；Z 係表示 N 或 C；

Y 係表示 -NR²-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁴-、-C₁₋₄ 烷基-NR⁹-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基-CO-Het¹⁰-、-Het¹¹-CO-C₁₋₆ 烷基-、-Het¹²-C₁₋₆ 烷基-、-CO-Het¹³-C₁₋₆ 烷基-、-CO-NR¹⁰-C₁₋₆ 烷基-、-Het¹-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁵-或-Het²-CO-NR⁶-，其中 -NR²-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁴-或-Het¹-C₁₋₆ 烷基-CO-NR⁵-之-C₁₋₆ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、甲氧基、胺基羰基、鹵基、氰基苯基及苯基之取代基所取代；

X¹ 係表示直接鍵結、-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基氧基-或 C₁₋₄ 烷

基-NR³；

X² 係表示直接鍵結、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氧基-、C₁₋₄ 烷基
-CO-、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₁₋₄ 烷基-NR⁷-，其中該
C₂₋₄ 烯基係視情況經一或若可能則為二或更多個鹵基
5 取代基所取代；

R¹ 係表示氫、Het¹⁴ 或鹵基；

R² 係表示氫、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 Het⁴-C₁₋₄ 烷基-；

R³ 及 R⁷ 各係獨立地表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁸ 係表示氫；

10 R⁹ 係表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁴、R⁵、R⁶ 及 R¹⁰ 各獨立地表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

Het¹ 及 Het² 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶
基，其中該 Het¹ 或 Het² 係視情況經羥基所取代；

Het⁴ 係表示經 C₁₋₄ 烷基所取代之六氫吡啶基；

15 Het¹⁰、Het¹¹、Het¹² 及 Het¹³ 各獨立地表示吡咯啉基、六氫
吡啶基或六氫吡啶基，其中該 Het¹⁰、Het¹¹、Het¹² 及
Het¹³ 係視情況經羥基所取代；

Het¹⁴ 係表示嗎福啉基；吡咯啉基；吡咯基；1,2,3-三唑基；
2,3,4-三氮雜吡咯基；六氫吡啶基或六氫吡啶基，其中
20 該 Het¹⁴ 係視情況經 C₁₋₄ 烷基所取代。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Z 係表示 N。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R⁹ 係表示氫、
甲基、乙基或異丙基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R⁹ 係表示氫、

甲基或乙基。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Het^1 係表示吡咯啉基或六氫吡啶基且 Het^2 係表示六氫吡啉基、六氫吡啶基或吡咯啉基，其中該吡咯啉基係視情況經羥基所取代。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Het^{10} 、 Het^{11} 、 Het^{12} 及 Het^{13} 係表示六氫吡啶基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

Y 係表示 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^4-$ 、 $\text{Het}^{11}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{CO}-\text{Het}^{13}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{CO}-\text{NR}^{10}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^5-$ 或 $-\text{Het}^2-\text{CO}-\text{NR}^6-$ ，其中 $-\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^4-$ 或 $-\text{Het}^1-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{CO}-\text{NR}^5-$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-鍵合基係視情況經羥基所取代；

X^1 係表示 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基氧基-或 C_{1-4} 烷基- NR^3- ；

15 X^2 係表示直接鍵結、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基或 C_{1-4} 烷基- NR^7- ；

R^1 係表示氫或鹵基；

R^8 係表示氫或鹵基；

R^2 係表示氫、 C_{1-4} 烷基或 $\text{Het}^4-\text{C}_{1-4}$ 烷基-；

20 R^3 及 R^7 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{10} 各獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基；

Het^1 及 Het^2 各獨立地表示吡咯啉基、六氫吡啉基或六氫吡啶基，其中該 Het^1 或 Het^2 係視情況經羥基所取代；

Het^4 係表示經 C_{1-4} 烷基所取代之六氫吡啶基；

Het¹¹ 係表示六氫吡啶基或六氫吡啶基；

Het¹³ 係表示六氫吡啶基或六氫吡啶基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 Het¹¹ 係表示六氫吡啶基。

5 10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 Het¹³ 係表示六氫吡啶基。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

m 係表示 1；n 係表示 1；Z 係表示 N 或 C；

Y 係表示 -C₁₋₄ 烷基 -NR⁹-C₁₋₄ 烷基 -、-NR²-C₁₋₆ 烷基
10 -CO-NR⁴-、-Het¹-C₁₋₆ 烷基 -CO-NR⁵- 或
-Het²-CO-NR⁶-，其中 -Y- 中之 -C₁₋₆ 烷基-鍵合基係視情況經一或若可能則兩個或更多個選自羥基、鹵基及苯基之取代基所取代；

X¹ 係表示 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基氧基 -；

15 X² 係表示 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氧基或 -NR⁷-C₁₋₄ 烷基；

R¹ 係表示氫、氯、氟或溴；

R² 係表示氫、C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₄ 烯基；

R⁴ 係表示氫；R⁵ 係表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁶ 係表示氫或 C₁₋₄ 烷基；R⁷ 係表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

20 R⁸ 係表示氫、氯、氟或溴；

R⁹ 係表示氫或 C₁₋₄ 烷基；

Het¹ 係表示六氫吡啶基或六氫吡啶基；

Het² 係表示吡咯啶基、六氫吡啶基或六氫吡啶基，其中該

Het² 係視情況經羥基所取代。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 X^1 係表示乙基或乙氧基。

13. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 X^2 係表示丙基、 $-NR^7$ -乙基-或 NR^7 -丙基-。

5 14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自由下列化合物所組成之群：

14-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

● [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-19-炔-16-酮；

10 (19Z)-19-氮-14-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-十烯-16-酮；

14-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

15 -1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；

● 1,8,10,12,17,22,26,32-八氮雜五環

[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]三十三碳

-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-九烯-23-酮；

1,8,10,12,17,22,25,31-八氮雜五環

20 [23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]三十二碳

-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-九烯-23-酮；

17-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-15-酮；

18-甲基-3,5,7,15,18,23,28-七氮雜四環

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十八碳

-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-九烯-16-酮；

14-甲基-3,5,7,14,17,20,22,27-八氮雜四環

5 [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；

14-甲基-3,5,7,14,17,21,23,28-八氮雜四環

● [20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十八碳

-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-九烯-16-酮；

10 18-乙基-3,5,7,15,18,23,28-七氮雜四環

[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十八碳

-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-九烯-16-酮；

5-氯-1,8,10,12,17,22,30-七氮雜五環

[22.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]三十一碳

15 -3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-九烯-23-酮；

● 5-氯-1,8,10,12,17,22,25,31-八氮雜五環

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]三十二碳

-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-九烯-23-酮；

10-氯-14-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

20 [19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；

10-氯-14-乙基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；

包括其醫藥上可接受之加成鹽及立體化學活性形式。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自下列化合物之三氟乙酸鹽：

18-乙基-3,5,7,15,18,23,28-七氮雜四環

5 [20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十八碳

-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-九烯-16-酮；

14-甲基-3,5,7,14,17,21,23,28-八氮雜四環

● [20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十八碳

-1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-九烯-16-酮；

10 1,8,10,12,17,22,25,31-八氮雜五環

[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18]三十二碳

-3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-九烯-23-酮；

14-甲基-3,5,7,14,17,20,22,27-八氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

15 -1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；

● 14-甲基-3,5,7,14,17,22,27-七氮雜四環

[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]二十七碳

-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-九烯-16-酮；或

1,8,10,12,17,22,26,32-八氮雜五環

20 [24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18]三十三碳

-3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-九烯-23-酮。

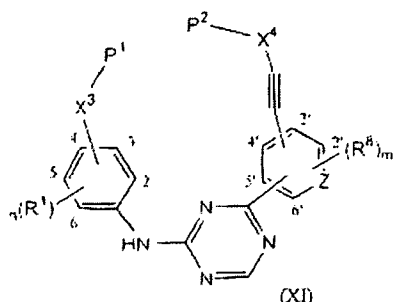
16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其係作為藥劑。

17. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物之

用途，其係用於製造供治療經由 GSK-3 活性中介之疾病之藥物。

18. 一種包含如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物的醫藥組成物。

5 19. 一種式(XI)之中間物，



其中

n 係表示 1 至 4 之整數；m 係表示 1 至 4 之整數；

Z 係表示 N 或 C；

P₁ 及 P₂ 各獨立地表示羥基、鹵基、羥基羰基-、鹵基羰基-、C₁₋₆ 烷氧羰基-或 C₁₋₆ 烷氧羰基-C₁₋₄ 烷基-；

X³ 係表示 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基-NR²⁰；

X⁴ 係表示 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基-NR²¹；

R¹ 及 R⁸ 各係獨立地表示氫、氰基、鹵基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-羰基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-磺醯基、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基或 R¹ 係表示經一或若可能則為二或更多個選自羥基或鹵基之取代基所取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²⁰ 及 R²¹ 各係獨立地表示氫、C₁₋₄ 烷基、Het²⁰、Het²¹-C₁₋₄ 烷基-、視情況經 Het²²-C₁₋₄ 烷基胺基羰基-所取代之 C₂₋₄ 烯基羰基-、C₂₋₄ 烯基磺醯基-、C₁₋₄ 烷氧 C₁₋₄ 烷基-或視情況經

一或可能之二或更多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基所取代的苯基；

Het^{20} 係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{20} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代；

Het^{21} 係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{21} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代；

Het^{22} 係表示選自嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基之雜環，其中該 Het^{22} 係視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基-所取代，及其醫藥上可接受之加成鹽。

20. 如申請專利範圍第 19 項之中間物，其中：

n 係表示 1； m 係表示 1； Z 係表示 N 或 C；

P_1 及 P_2 各獨立地表示羥基、 C_{1-6} 烷氧羰基-或 C_{1-6} 烷氧羰基- C_{1-4} 烷基-；

X^3 係表示- C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基- NR^{20} ；

X^4 係表示- C_{1-4} 烷基-或 C_{1-4} 烷基- NR^{21} ；

R^1 係表示氫或鹵基；

R^8 係表示氫；

R^{20} 及 R^{21} 各係獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基。

21. 如申請專利範圍第 20 項之中間物，其中 Z 係表示 N。