

發明專利說明書

200413298

(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：F2121502

※申請日期：F2.8.6

※IPC 分類：C07C317/22
C07D213/40
A61P-9/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

類大麻酚受體之配體

CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 喬瑟夫 A. 柯洛斯基
JOSEPH A. KOZLOWSKI
2. 能揚 謝
NENG-YANG SHIH
3. 布萊恩 J. 拉威
BRIAN J. LAVEY
4. 拉茲亞 K. 瑞茲威
RAZIA K. RIZVI
5. 班達派勒 B. 珊卡爾
BANDARPALLE B. SHANKAR

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州普林斯頓市史督特路1066號
1066 STUART ROAD, PRINCETON, NEW JERSEY 08540,
U.S.A.
2. 美國新澤西州北凱特威爾市楓樹路1號
1 MAPLE DRIVE, NORTH CALDWELL, NEW JERSEY 07006,
U.S.A.
3. 美國新澤西州貝斯欽瑞哲市史密斯菲特廣場54號
54 SMITHFIELD COURT, BASKING RIDGE, NEW JERSEY
07920, U.S.A.
4. 美國新澤西州布魯菲爾德市湯瑪廣場22號
22 TOMAR COURT, BLOOMFIELD, NEW JERSEY 07003,
U.S.A.
5. 美國新澤西州布蘭琪柏格市范阿茲黛爾道1124號
1124 VAN ARSDALE DRIVE, BRANCHBURG, NEW JERSEY
08853, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

姓 名：(中文/英文)

6. 詹姆斯 M. 史畢勒
JAMES M. SPITLER
7. 林通
LING TONG
8. 羅倫 L. 沃林
RONALD L. WOLIN
9. 麥克 K. 汪
MICHAEL K. WONG

住居所地址：(中文/英文)

6. 美國新澤西州西菲爾德市威爾斯街316號
316 WELLS STREET, WESTFIELD, NEW JERSEY 07090,
U.S.A.
7. 美國新澤西州華沃崙市漢姆拉克圓環8號
8 HEMLOCK CIRCLE, WARREN, NEW JERSEY 07059, U.S.A.
8. 美國加州聖地牙哥市洛若塞斯街16309號
16309 LOS ROSALES STREET, SAN DIEGO, CALIFORNIA
92127, U.S.A.
9. 美國新澤西州布魯威克市隱湖道999號
999 HIDDEN LAKE DRIVE, APT. 3D, NORTH BRUNSWICK,
NEW JERSEY 08902, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

6. 美國 U.S.A.
7. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
8. 美國 U.S.A.
9. 加拿大 CANADA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年08月07日；10/214,897

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年08月07日；10/214,897

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

相關申請案之交叉參考

本申請案為2002/2/6申請之美國專利第10/072,354號之連續申請案，本申請案主張2001/2/8申請之美國臨時申請案60/267,375之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於類大麻酚受體配體，尤其是關於與類大麻酚(CB₂)受體結合之化合物。本發明之化合物通常呈現消炎及免疫調節活性，且可用於治療特徵為發炎及免疫調節不規則之症狀。可治療症狀之實例包含(但不限)風濕性關節炎、氣喘、過敏、牛皮癬、科隆氏(Crohn's)症、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、糖尿病、癌症、青光眼、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、大腦中風、大腦局部缺血及腎炎。本發明亦關於含該化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

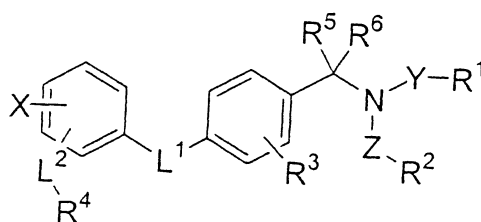
類大麻酚受體屬於與受體偶合之G-蛋白之總族。其亦可分類成主要神經源CB1受體及主要之末梢CB2受體。雖然CB1受體之作用主要係與中樞神經系統結合，CB2受體相信具有與之氣管收縮、免疫調節及發炎相關之末梢作用。就其本身而言，選擇性CB2受體結合劑期望具有控制因發炎、免疫調節及支氣管收縮產生之疾病之治療用途，如風濕性關節炎、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、糖尿病、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、大腦中風、大腦局部缺血、腎炎、肺部及腸胃道發炎，及呼吸道疾病如逆流呼吸道阻塞、慢性氣喘

及支氣管炎(例如見 R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635)。

曾經報導發展出各種化合物，其均可與 CB₂ 受體作用，及/或特別具有與類大麻酚受體結合之消炎活性。例如見美國專利第 5,338,753，5,462,960，5,532,237，5,925,768，5,948,777，5,990,170，6,013,648 及 6,017,919 號。

【發明內容】

本發明係關於下式 I 之化合物，或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物：



其中：

R¹係選自由 H、烷基、鹵基 C₁-C₆烷基、環烷基、環烷基 NH-、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、-N(R²)₂-、-N(R²)芳基、未經取代之芳基及以一至三個 X 取代之芳基組成之群組、其中當含有一個以上之 R²時，各 R²可為相同或不同，且係獨立的選擇；

R²係選自由 H 及 C₁-C₆烷基組成之群組；

R³為選自由 H、C₁-C₆烷基、Cl、F、CF₃、OCF₂H、OCF₃、OH 及 C₁-C₆烷氧基組成之群組之 1-3 取代基，其中當含有一個以上之 R³時，R³可為相同或不同，且係獨立的選擇；

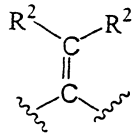
R⁴係選自由 H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、環烷基、烯基、

芳基、苄基、雜芳基、雜環烷基、芳基NH-、雜芳基NH-、環烷基NH-、 $N(R^2)_2$ 或 $N(R^2)$ 芳基組成之群組，該烷基、烷氧基、環烷基、烯基、苯基、吡啶-N-氧化物及視情況以一至三個X取代之雜芳基，其中當含有一個以上之X時，X可為相同或不同，且係獨立選擇；

R^5 為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 為H或 C_1 - C_6 烷基；或

R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起形成羰基；

L^1 為 ， $-C(R^2)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CHOR^2-$ 、 $-C=NOR^5-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-CHCF_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

L^2 為共價鍵、 C_1 - C_6 伸烷基、 $-C(R^2)_2-$ 、、 $-CHOR^2-$ 、 $-C(R^2)OH$ 、 $-C=NOR^5-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)_2-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 或 $-N(R^2)C(O)-$ ；

X係選自由N、鹵素、 CF_3 、CN、 OCF_2H 、 OCF_2CF_3 、 OCF_3 、 OR^2 、 C_1 - C_6 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、O-環烷基、環烷基胺基、環烷基烷氧基、雜烷基、 $-OSO_2R^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $N(R^2)^2$ 及 NR^2 芳基組成之群組，其中當含有超過一個X時，X可為相同或不同，且係獨立選擇；

Y為共價鍵、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

Z為共價鍵、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；或

Y、 R^1 、Z及 R^2 可與其所附接之氮原子一起形成雜環烷基，其條件如下：

當 L^2 及 R^4 一起時，不可具有二個共價鍵結在一起之雜原子；

當 R^2 為H時，Z不為-S(O)-、-SO₂-或-C(O)-；且

當Y為共價鍵時， R^1 不與氮原子形成N-N鍵結。

本發明之類大麻酚受體配體具有消炎活性及/或免疫調節活性，且可用於治療各種藥物症狀，包含例如皮膚T細胞淋巴瘤、風濕性關節炎、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、青光眼、糖尿病、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、心肌梗塞、大腦中風、大腦局部缺血、腎炎、肝炎、絲球體腎炎、原因不明之纖維化肺泡炎、牛皮癬、遺傳性皮膚炎、血管炎、過敏、季節過敏性皮膚炎、科隆氏症、腸發炎疾病、逆流呼吸道阻塞、成年人呼吸不順徵候群、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)或支氣管炎。預期一或多種本發明化合物可用於治療一種以上之所列疾病。

另外，本發明之一或多種化合物可與一或多種疾病改善之治風濕症藥物(DMARDS)結合共投藥或併用，如氨甲喋呤(methotrexate)，阿硫平(azathioprine)、利氟諾脈(leflunomide)、盤尼西胺(penicillamine)、金鹽、霉酚酸鹽莫分替(mofetil)、環磷醯胺及其他類似藥物。本發明之一或多種化合物亦可為一或多種NSAIDS，如吡咯西坎(piroxicam)、納普森(naproxen)、消炎痛(indomethacin)、愛丁普分(ibuprofen)等；一或多種COX-2選擇性抑制劑如維索

(Vioxx®)及瑟雷貝(Celebrex®);一或多種COX-1抑制劑如費丁(Feldene);免疫抑制劑如類固醇、環孢素(cyclosporine)、塔可力姆(Tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、姆羅猛奈(muromonab)-CD3 (OKT3)、貝西森脈(Basiliximab)等;生物反應改質劑(BRMs)如恩伯(Enbrel)、雷密卡(Remicade)、IL-1拮抗劑、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-黏著分子等;及其他消炎劑如p38激酶抑制劑、PDE4抑制劑、TACE抑制劑、化學趨活素受體拮抗劑、泰多脈(Thalidomide)及/或發炎前細胞素製造之其他小分子抑制劑共同投藥或併用。本發明之一或多種化合物亦可與一或多種H1拮抗劑共同投藥或併用,如卡汀(Claritin)、卡林奈(Clarinex)、查奈克(Zyrtec)、過敏嘉(Allegra)、斑納催(Benadryl)及其他H1拮抗劑。可與本發明化合物共同投藥或併用之其他藥物包含愛納普(Anaprox)、阿羅瓦(Arava)、阿托泰(Arthrotec)、阿魯非啶(Azulfidine)、阿斯匹靈、卡特非(Cataflam)、賽勒酮舒潘(Celestone Soluspan)、可林諾(Clinoril)、可酮乙酸鹽(Cortone Acetate)、枯比明(Cuprimine)、代普(Daypro)、代可隆(Decadron)、代潘(Depen)、代普-曼醇(Depo-Medrol)、代沙喜(Disalcid)、多羅必(Dolobid)、納普希(Naprosyn)、堅葛氟(Gengraf)、氫可體松(Hydrocortone)、姆隆(Imuran)、印多辛(Indocin)、羅啖(Lodine)、莫汀(Motrin)、米催辛(Myochrysine)、哪吩(Nalfon)、納普藍(Naprelan)、尼歐羅(Neoral)、歐魯第(Orudis)、歐魯瓦(Oruvail)、佩地普雷(Pediapred)、普雷坤尼(Plaquenil)、普隆(Prelone)、雷拉分

(Relafen)、舒脈多(Solu-Medrol)、托雷汀(Tolectin)、催利沙特(Trilisate)及/或瓦雷特(Volataren)。此等包含所述藥物之任一調配物。

針對多發性硬化之治療，可將本發明之一或多種化合物與阿伯尼(Avonex)、倍他瑟隆(Betaseron)、雷必(Rebif)及/或克配隆(Copaxone)共同投藥或併用。此等包含所述藥物之任何調配物。

針對牛皮癬之治療，本發明之一或多種化合物可與類固醇、氣甲喋呤、環孢素、山寧(Xanelin)、愛米瓦(Amivere)、維他命D類似物、局部用類視黃醛(retinoids)、抗-TNF- α 化合物及/或針對該症狀指示之其他藥物共同投藥或併用。此等包含所述藥物之任何調配物。

針對氣喘之治療，本發明之一或多種化合物可與辛谷艾(Singulair)、阿可雷(Accolate)、歐補特醇(Albuterol)及/或針對該疾病指示之其他醫藥共同投藥或併用。此等包含所述藥物之任何調配物。

針對腸發炎之疾病或科隆氏疾病，本發明之一或多種化合物可與沙法沙井(sulfasalazine)、佈代松奈(budesonide)、美沙明(mesalamine)及/或針對此等疾病之其他醫藥共同投藥或併用。此等包含所述藥物之任何調配物。

本發明另一目的係關於包括治療有效量之一或多種式I化合物及一或多種醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

【實施方式】

除非另有定義，否則說明書及申請專利範圍中將全部使

用下列定義。

當任一變數(例如 R^2)在任一例中發生一次以上時，其定義在每一次發生與每一其他發生之定義彼此獨立。而且，取代基及/或變數之組合均可能，只要該組合可獲得安定化合物即可。

"烷基"意指可為直鏈或支鏈，且鏈中包括1至20個碳原子之脂系烴基。較佳之烷基鏈中含1至約12個碳原子。更好之烷基鏈中含1至約6個碳原子。支鏈烷基意指直鏈烷基鏈上附接一或多個低級烷基，如甲基、乙基或丙基。"低級烷基"意指直鏈或支鏈支鏈中具有約1至約6個碳原子之基。本發明中較佳之烷基為低級烷基。適用之烷基非限制實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基、庚基、壬基、癸基、三氟甲基及環丙基甲基。

"烯基"意指含至少一個碳-碳雙鍵，且可為直鏈或支鏈及鏈中包括2至15個碳原子之脂系烴基。較佳之烯基鏈中具有2至12個碳原子，且更好鏈中具有2至6個碳原子。支鏈意指直鏈烯基上附接一或多個低級烷基，如甲基、乙基或丙基。"低級烯基"意指鏈中具有2至6個碳原子，且可為直鏈或支鏈。適用之烯基非限制實例包含乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基及正戊烯基。

"鹵基"意指氟、氯、溴或碘。較佳者為氟、氯或溴，且更好者為氟及氯。

"鹵素"意指氟、氯、溴或碘。較佳者為氟、氯或溴，且更好者為氟及氯。

"鹵烷基"或"鹵化之烷基"意指具有一或多個鹵基原子取代基之烷基。非限制實例包含 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 及 $-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

"雜烷基"意指包括1或多個可相同或不同，且係獨立選自由N、O及S組成群組之雜原子之上面定義直鏈或分支烷基鏈。

"芳烷基"或"芳基烷基"意指芳基-烷基-基，其中之芳基及烷基均如先前所述。較佳之芳烷基包括低級烷基。使用之芳烷基非限制實例包含苄基、苯乙基及萘甲基。芳烷基係經烷基與相鄰基團鍵連。

"環系統取代基"意指與芳系或非芳系環系統附接，且取代例如環系統上可用之氫之取代基。環系統取代基可相同或不同，各個均可獨立選自由芳基、雜芳基、芳烷基、烷基胺基、芳基胺基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、芳烷基氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基環醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基及環烷基組成之群組。

"環烷基"意指包括3至10個環碳原子，較好3至7個環碳原子，更好3至6個環碳原子之非芳系單-或多環稠合之環系統。環烷基可視情況以一或多個可相同或不同且如上述之

"環系統取代基"取代。適用之單環環烷基之非限制實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。適用之多環環烷基之非限制實例包含1-萘烷基、原冰片烯基、金剛烷基等。

"環雜烷基"意指包括3至10個環碳原子，較好3至7個環碳原子，更好3至6個環碳原子，且其中之環雜芳基具有1或2個獨立選自O、S或N之雜原子，且該雜原子係插在碳環結構中，且使環不含相鄰之氧及/或硫原子之非芳系單-或多環稠合之環系統。環雜烷基可視情況以一或多個相同或不同且定義如上之"環系統取代基"取代。

"視情況取代"一詞意指以特定之基、游離基或基團視情況取代。

至於本文中所用之"溶劑化物"一詞意指由具有一或多個溶劑分子之溶質離子或分子組成之凝聚物，如含該離子之水合物。

至於本文中所用之"組合物"及"調配物"一詞將包含包括特定成分以及由特定成份直接或間接產生之任何產物之產物。"雜環烷基"意指含一或多個雜原子之環烷基。

"芳基"意指包括6至14個碳原子之芳系單環或多環系統。非限制實例包含苯基、萘基、茛基、四氫萘基及茛滿基。芳基可視情況以一或多個可相同或不同且如上述之"環系統取代基"取代。

"雜芳基"意指包括1至9個碳原子及1或多個獨立選自由N、O及S組成群組之雜原子之5至10個原子之單環或苯并稠合雜芳系基。亦包含環氮之N-氧化物，以及其中環氮以

C₁-C₆烷基取代，以形成四級胺之化合物。單環雜芳基之實例為吡啶基、嘮唑基、異嘮唑基、嘮二唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻啉基及三唑基。苯并稠合雜芳基之實例為吲哚基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、苯并噻吩基(亦即硫代萘基)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并嘮唑基及苯并呋喃基。包含所有位置異構物，例如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基。

"烷氧基"意指以氧附接之烷基，亦即具有1至9個碳原子之烷氧基。

"肟"意指含基團之CH(:NOH)基。

本文中所用之"前藥"一詞代表可在活體內輕易轉化成上式母體化合物，例如藉由於血液中水解轉化之化合物。全部討論均示於A.C.S. 研討會系列中T. Higuchi及V. Stella之新穎輸送系統用之前藥(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)，卷14，及美國醫藥協會及派拉蒙出版社中Edward B. Roche編輯之藥物設計中之生物可逆載劑(Bioreversible Carriers in Drug Design)，1987中，二文獻均在此提出供參考。

"病患"包含人類及動物。

"哺乳動物"意指人類或其他哺乳動物。

鍵連基如L¹，L²，Y及Z均為二價。

較佳式I化合物之群組中，

L¹ 為 -SO₂-、-CH₂-、-CHCH₃-、-C(O)-、-C=NOR⁵-、

-C(CH₃)₂-、-CHOH-、-O-、-S-或-S(O)-；

L²為-SO₂-、-C(O)-、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、 $\begin{array}{c} \text{—C—} \\ || \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 、

-NH-、-O-、-NHSO₂-、-NHC(O)-、或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—C—} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ；

R¹為H、-CH₃NH₂、-CH₂CF₃、-NHC₃H₇、-NHC₂H₆、-NHC₄H₉、C₁-C₆烷基、-CF₃、-CH(CH₂)₂、噻吩基、嗎啉基、環丙基、苄基、萘基、-C(CH₃)₃、NH苯基、3,5-二氟苯基、苯基、N-環戊基或N(CH₃)₂；

R²為H或CH₃；

R³為OH；

R⁴為呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、第三丁氧基、烷氧基、環己基、苯基、甲苯基、C₃H₇、吡啶基、甲氧基苯基、嗎啉基苯基或CH₃、其條件為當R⁴為第三丁氧基時，L²必須為-C(O)-、-CH₂-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-或 $\begin{array}{c} \text{—C—} \\ || \\ \text{CH}_2 \end{array}$ ，上述之全部均可視情況以一至三個X取代，其中X可為相同或不同，且當含有一個以上之X時，其係獨立選擇；

R⁵及R⁶獨立為H或CH₃；

Y為共價鍵、-SO₂-或-C(O)-；

Z為共價鍵；或

R¹、Y、R²及Z與氮原子一起形成嗎啉基。

依本發明更好之具體例，

X為鹵素、OH或環丙基；

R³為OH；

R⁵及R⁶獨立為H或CH₃；

X為H、鹵素、 CF_3 、 OCH_3 、OH、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CH_3 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 環烷基；

Y為共價鍵；

Z為 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

L^1 為 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ；

L^2 為 $-\text{SO}_2-$ ；

R^1 為 CH_3 或 CF_3 ；且

R^4 為苯基、嘧啶基或吡啶基，該苯基、嘧啶基或吡啶基均可視情況以一至三個選自由 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、OH、 CF_3 及鹵素之取代基取代，其中該取代基可相同或不同，且當含一個以上取代基時，其係獨立選擇。

更好，苯基以 OCH_3 或選自氟及氯之鹵素取代。

本發明之化合物可具有至少一非對稱碳原子，且因此所有異構物包含非立體異構物及旋轉異構物均為本發明之一部分。本發明包含形式及預混合物之(+)及(-)異構物，且包含消旋混合物。異構物可使用一般技術，藉由使視情況純的或光學上富含之起始物質反應，或藉由將式I化合物之異構物分離製備。熟習本技藝者應了解對於部分式I化合物，其一異構物可呈現大於其他異構物之醫藥活性。

式I化合物可依非溶劑化物及溶劑化物形式存在，包含水合物形式。通常，含醫藥可接受性溶劑如水、乙醇等之溶劑化物形式係等於本發明目的用之非溶劑化物形式。

具有鹼基之本發明化合物可與有機及無機酸形成醫藥接受性鹽。供形成鹽之適用酸實例為鹽酸、硫酸、磷酸、乙

酸檸檬酸、草酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、丁二酸、抗壞血酸、馬來酸、甲烷磺酸及熟習本技藝者習知之其他無機及羧酸。鹽係藉由使游離鹼形式與足量之所需酸接觸產生鹽。游離鹼形式可藉由以適用之稀鹼水溶液如稀碳酸氫鈉水溶液處理鹽再生。游離鹼形式之特定物理性質與其個別鹽形式稍許不同，如在極性溶劑中之溶解度，但該鹽係等於供本發明目的用之其個別游離鹼形式。

本發明之特定化合物為酸(例如 R^2 為氫共價鍵結於N之化合物)。本發明之酸性化合物可與無機及有機鹼形成醫藥可接受性鹽。該鹽之實例為鈉、鉀、鈣、鋁、鎂、鋅、鋰、金及銀鹽。亦包含者為與醫藥可接受性胺形成之鹽，如氨、烷基胺、羥基烷基胺、N-甲基胍胺、哌啶及其他胺。

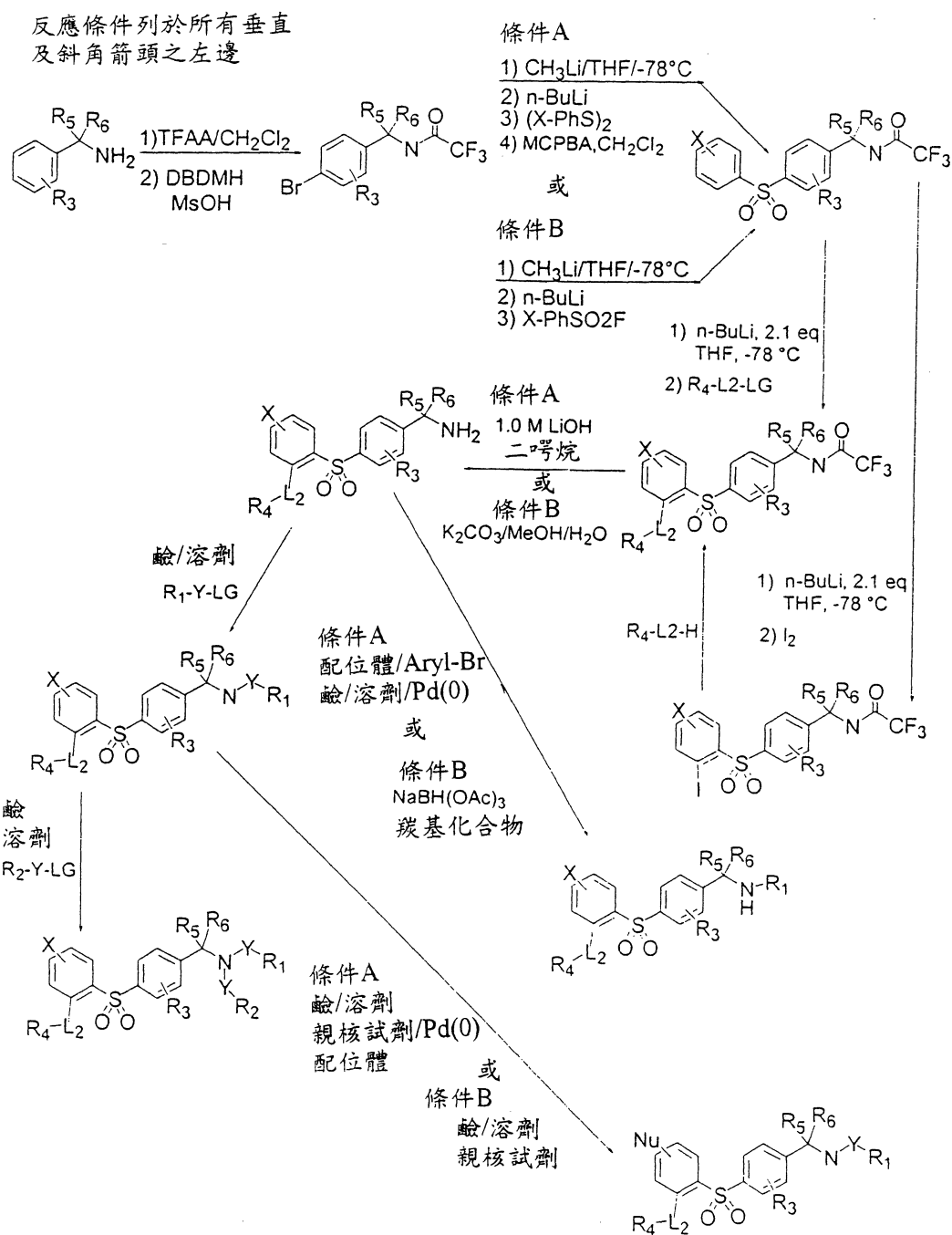
本發明之化合物一般係以技藝中已知之方法，例如以下述方法製備。

以下簡寫係用於程序及反應圖中：水溶液(aq)、無水(anhyd)、正丁基鋰(n-BuLi)、二溴二甲基乙內鹽脲(DBDMH)、二異丙基乙胺(DIPEA)、乙醚(Et_2O)、二甲基乙鹽胺(DMA)、二甲基亞砜(DMSO)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二鹽亞胺鹽酸鹽(EDCI)、乙醇($EtOH$)、乙酸乙酯($EtOAc$)、2-丙醇(IPA)、離去基(LG)、六甲基二矽胺鋰(LHMDS)、間-氯過氧苯甲酸(MCPBA)、甲烷磺酸($MsOH$)、甲烷磺鹽氯($MsCl$)、N-碘丁二鹽胺(NIS)、在Merck-矽膠板上之製備用薄層層析(PTLC)、苯基(Ph)、氯鉻酸吡啶(PCC)、吡啶(Py)、三氟乙酸酐(TFAA)、三氟甲烷磺酸酐(Tf_2O)、四

氫呋喃(THF)、矽膠層析(sgc)、薄層層析(TLC)、室溫(rt)、小時(h)、分鐘(min)、莫耳(M)、磅每平方英吋(psi)、飽和氯化鈉水溶液(食鹽水)。

一般反應圖 I

芳基-雙-磺化合物之製備



反應敘述-一般反應圖 I

步驟1中，係將三氟乙酸酐溶於適當之惰性溶劑如二氯甲烷中，且在室溫下以苄基胺處理1-5小時。添加MsOH (2當量)，接著添加DBDMH，且使混合物在室溫下攪拌隔夜，且進行水溶液終止反應。粗產物自Et₂O及己烷之混合物再結晶，或經由層析純化。

步驟2中，係將步驟1之產物溶於THF中，在乾冰/IPA浴中冷卻，且以甲基鋰處理，再以n-BuLi處理。所得二陰離子可以磺醯氟或二硫醚捕集。若使用二硫醚為捕集劑，則所得產物在室溫下，於CH₂Cl₂中以MCPBA氧化1-6小時。產物可經層析或結晶純化。

步驟3中，係將步驟2之產物溶於THF中，且在-78℃下以n-BuLi處理，形成二陰離子，再以適當之親電子基捕集。

另外，步驟3中係將步驟2中之產物溶於THF中，且在-78℃下以n-BuLi處理，形成二陰離子產物，再以碘捕集，形成碘取代之產物。該產物可以sgc或結晶純化。碘基產物可藉由具有各種親核基之親核芳系取代轉化成類似產物，包含胺、醇及硫醇。

步驟4中，係將步驟3之產物溶於適用之溶劑如二噁烷、乙醇、甲醇或THF中，且以水溶液或固體形式添加鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽，如氫氧化鋰或碳酸鉀。反應混合物在室溫下攪拌0.5-24小時。產物可以sgc或結晶純化。

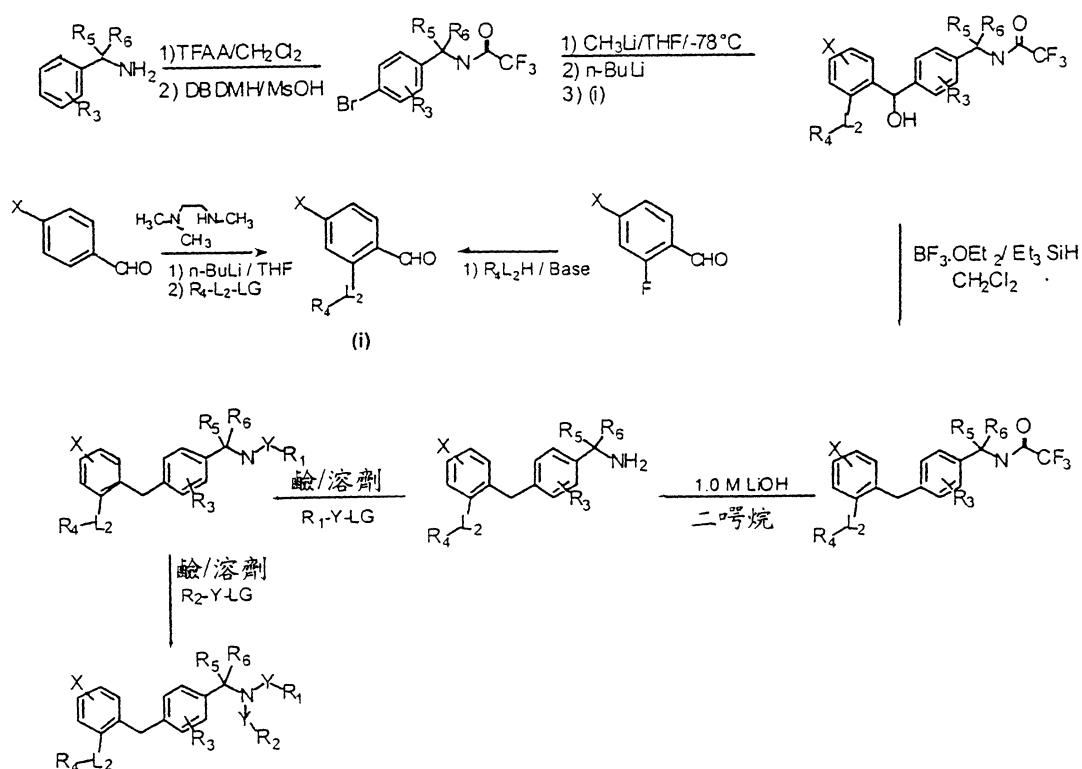
步驟5中，係將步驟4之產物及三級胺鹼於室溫下溶於適當之溶劑中，如CH₂Cl₂或二噁烷中，經冷卻且添加適用之親電子基。反應混合物在-78℃及100℃間攪拌0.5至48小

時。產物可以sgc或結晶純化。

步驟6中，係將步驟5之產物溶於適當之惰性溶劑如THF或CH₂Cl₂中，且以適當之鹼如NaH或三乙胺處理。添加親電子基，且使反應混合物在0℃至100℃間攪拌0.5至48小時。產物可以sgc或結晶純化。

一般反應圖II

伸甲基鍵連化合物之製備



反應之敘述-一般反應圖II

步驟1中，係將三氟乙酸酐溶於適當之惰性溶劑如二氯甲烷中，且在周圍溫度下以苄基胺處理，接著攪拌1-5小時。添加甲烷磺酸(2當量)接著添加二溴二甲基乙內醯脲，且使反應混合物在rt下攪拌隔夜，且以水溶液終止反應。產物可以層析或結晶純化。

步驟2中，係將步驟1之產物溶於THF中，於乾冰/丙酮浴(-78°C)中冷卻，且以甲基鋰處理，再以n-BuLi處理。二陰離子再以含醛(i)之THF溶液處理。所得混合物升溫至rt，且攪拌10 h。產物以層析純化。

步驟3中，係將步驟2之醇產物溶於二氯甲烷中，且以十倍過量之三乙基矽烷處理，接著以稍過量之三氯化硼醚酸鹽處理。所得混合物在室溫下攪拌4 h，且以層析純化。

步驟4中，係將步驟3中之產物溶於適當溶劑如二噁烷、乙醇或THF中，且添加水溶液或固態之鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰。使反應混合物在rt下攪拌0.5至24 h。

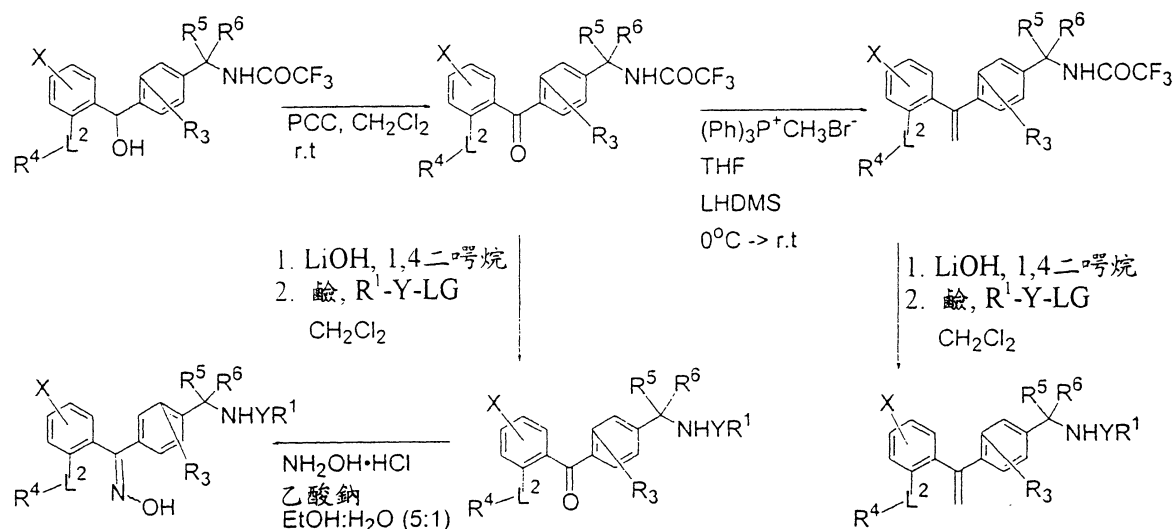
步驟5中，係將步驟4之產物溶於適當惰性溶劑如 CH_2Cl_2 或二噁烷及三級胺鹼之混合物中，且添加適當之親電子基。反應混合物於 -78°C 至 100°C 間攪拌0.5至48 h。

步驟6中，係將步驟5之產物溶於適當之惰性溶劑如THF或 CH_2Cl_2 中，且以適當之鹼如NaH或三乙胺處理。添加親電子基，且使反應混合物在 0°C 至 100°C 間攪拌0.5至48小時。

步驟2中所用之醛(i)係藉由以下二程序之一製備：1)使4-取代之苯醛立體選擇性在鄰位鋰化，且以經取代之苯基二硫醚終止反應，接著以間氯過氧苯甲酸氧化成砜。2)以硫酚、酚或苯胺使鄰-氯苯甲醛進行氯之鹼催化置換反應。

一般反應圖 III

酮及烯烴鍵連化合物之製備



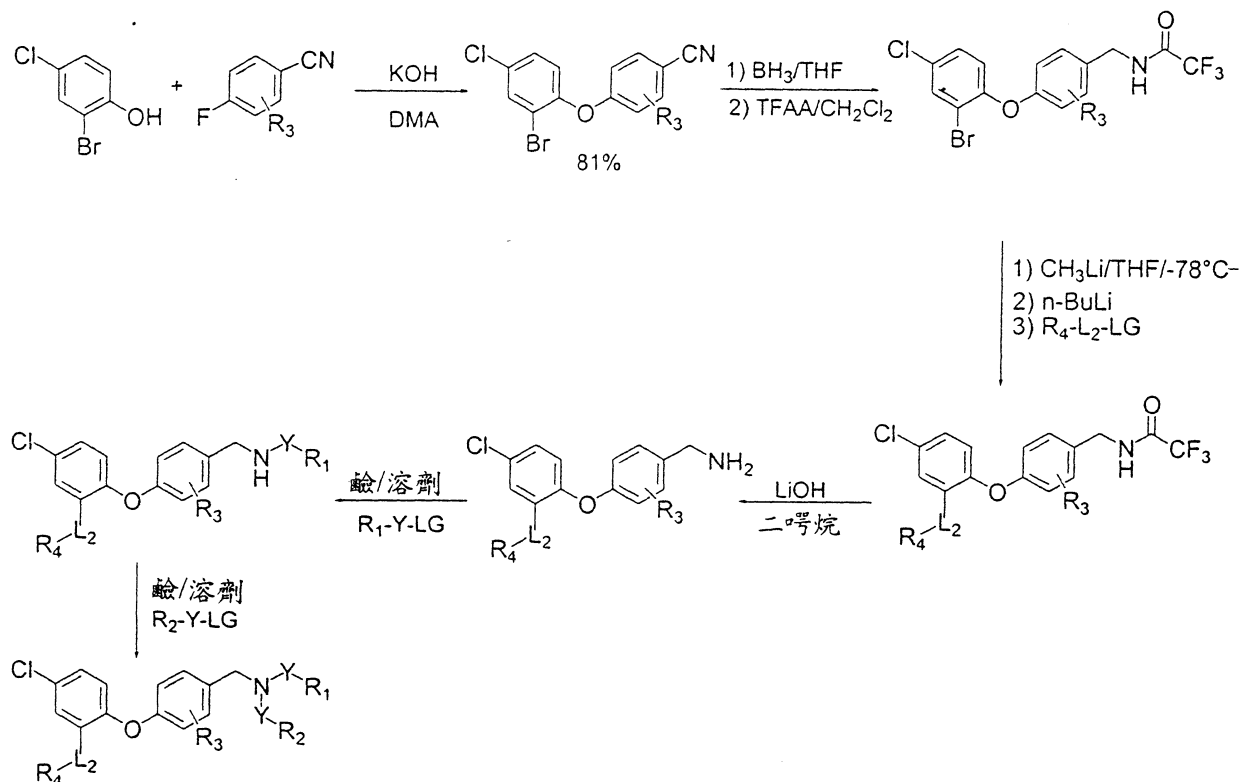
反應敘述-一般反應圖 III

步驟1中，係在適當惰性溶劑如 CH₂Cl₂ 中，於 rt 中藉由攪拌，以 PCC 氧化二級醇(反應圖 II 中步驟2之產物)18小時成羰基。步驟2中，以乾燥甲基三苯基磷溴化物鹼處理製備之炔化物處理酮，獲得挂伸甲基產物。步驟3中，可以鹼使三氟乙醯胺基水解，且與各種醯化、磺醯化、烷化及其他親電子試劑反應。

酮產物可於吡啶中以羥基胺鹽酸鹽處理，且在 80°C 下加熱 24 小時。混合物冷卻至室溫，且減壓移除溶劑。終止反應且純化後，獲得肼。

一般反應圖 IV

氧鍵連化合物之製備



反應製備-一般反應圖 IV

步驟1中，係在適當鹼如氫氧化鉀存在下，將2-溴-4-氯酚及4-氟苄腈溶於極性非質子溶劑如DMA中。反應混合物加熱0.5-7天。較佳之溫度大於 $60^\circ C$ 。反應混合物以適當之萃取溶劑如乙醚稀釋，且以水洗滌。移除溶劑且以sgc純化產物。

步驟2中，係將步驟1之產物溶於含二硼烷之THF溶液。反應於迴流下攪拌1-24 h，接著以水終止反應且分配在EtOAc及NaOH水溶液中。蒸發溶劑且藉由於乙醚中形成HCl鹽純化產物。

步驟3中，係將步驟2之產物懸浮於 CH_2Cl_2 中，且添加適

當之鹼如三乙胺。使反應混合物冷卻且添加TFAA。使反應混合物攪拌0.5至8 h，接著進行水性終止反應。粗產物以sgc純化。

步驟4中，係將步驟3之產物溶於THF中，且在 -78°C 下以甲基鋰處理，接著以n-BuLi處理，形成二陰離子，其再以適當之親電子基補集。反應混合物以適當之質子源如 NH_4Cl 水溶液或磷酸鹽緩衝液終止反應，且以EtOAc萃取。產物可以sgc或結晶純化。

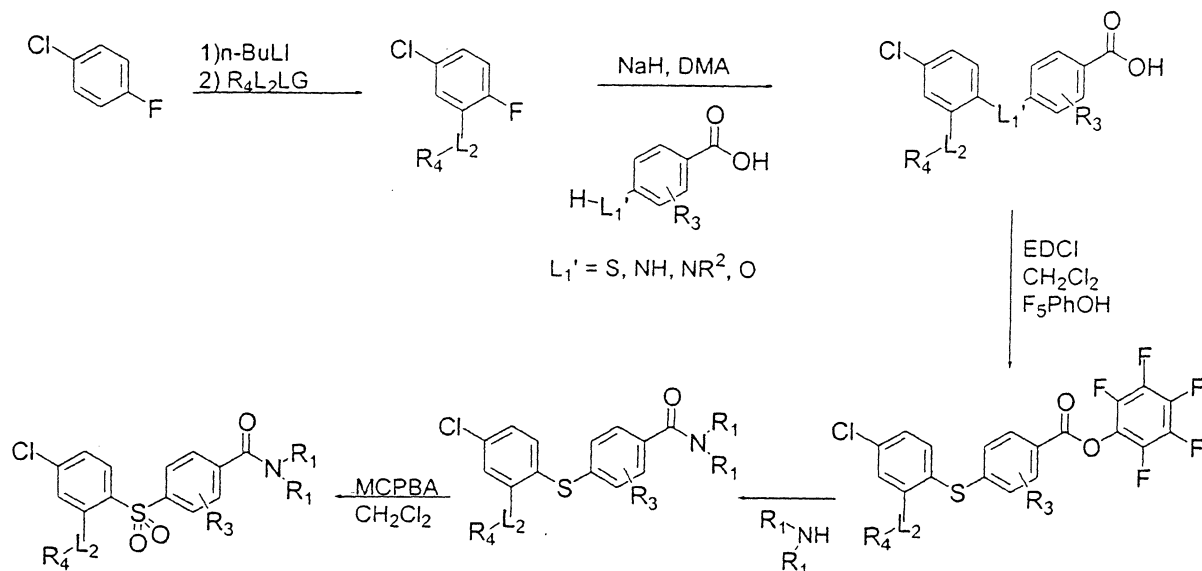
步驟5中，係將步驟4之產物溶於適當溶劑如二噁烷、乙醇或THF中，且添加鹼金屬氫氧化物之水溶液或固體，如氫氧化鋰。使反應混合物於rt下攪拌0.5-24 h。

步驟6中，係將步驟5之產物溶於適當惰性溶劑如 CH_2Cl_2 或二噁烷及三級胺鹼之混合物中，且添加適當之親電子基。反應混合物於 -78°C 至 100°C 間攪拌0.5至48 h。

步驟7中，係將步驟6之產物溶於適當惰性溶劑如THF或 CH_2Cl_2 中，且以適當之鹼如NaH或三乙胺處理。添加親電子基，且使反應混合物在 0°C 至 100°C 間攪拌0.5至48小時。

一般反應圖 V

硫鍵連化合物之製備



反應之敘述-一般反應圖 V

步驟1中，係將1-氯-4-氟苯溶於無水THF中，且在 -78°C 下以 $n\text{-BuLi}$ 處理，形成陰離子，且以適當之親電子基捕集。產物可以sgc或結晶純化。

步驟2中，係將步驟1之產物溶於適當之極性溶劑如乙腈或DMA中。添加含親核基團如OH、NHR或SH之苯甲酸，且添加二或更多當量之適當鹼如氫氧化鉀或氫化鈉。反應混合物可在 0°C 至 150°C 間之溫度範圍內攪拌1-24 h。將反應混合物分配在水及適當溶劑如EtOAc中。產物可以sgc或結晶純化。

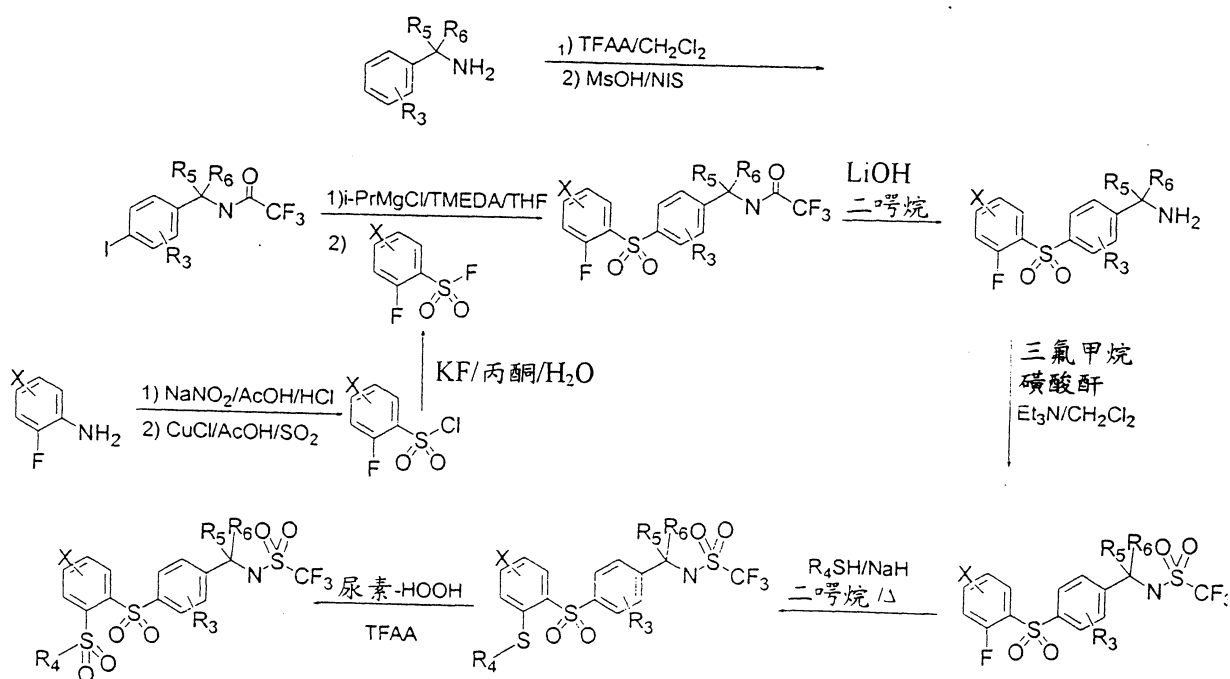
步驟3中，係將步驟2之產物溶於 CH_2Cl_2 中。添加五氟酚及EDCI。反應混合物於rt下攪拌0.5-24 h，接著分配在水及 CH_2Cl_2 中。蒸發溶劑。產物可以sgc或結晶純化。

步驟4中，係將步驟3之產物溶於適當溶劑如 CH_2Cl_2 中。添加胺鹼如DIPEA或三乙胺，接著添加一級或二級胺。反應混合物可在rt下攪拌1-24 h。反應混合物接著進行水溶液終止反應且分離，且以sgc純化產物。

步驟5中，若步驟2中之親核基團含可氧化之官能度，則將步驟4之產物溶於適當溶劑如CH₂Cl₂中且添加MCPBA。反應混合物可攪拌0.5-48 h，接著分配在適當溶劑如CH₂Cl₂或EtOAc及鹼水溶液如Na₂CO₃之中。蒸發溶劑且以sgc純化產物。

一般反應圖 VI

加成消去化學反應



反應敘述-一般反應圖 VI

步驟1中，係將三氟乙酸酐溶於適當之惰性溶劑如二氯甲烷中，且在rt下與苄基胺反應1-5 h。添加甲烷磺酸(2當量)，

接著添加N-碘丁二醯胺。反應混合物於rt下攪拌隔夜，接著進行水溶液終止反應。粗產物自異丙醇及水再結晶。

步驟2中，係將CuCl溶於冰醋酸中。將瓶冷卻至0℃，且在攪拌下使SO₂氣體形成氣泡40分鐘。於另一瓶中，將2-氟-4-氯苯胺溶於冰醋酸及濃鹽酸中。所得溶液冷卻至0℃，且以NaNO₂水溶液處理。反應混合物於0℃攪拌30分鐘，且將內容物加於含SO₂溶液之瓶中，造成劇烈釋出氣體。再使反應升溫至室溫。產物藉由將反應混合物倒於片狀之冰上分離，接著過濾所得之固體。

步驟3中，係將步驟2之產物溶於丙酮中。添加含KF (2當量)之水溶液，且使反應混合物於rt下攪拌12-24 h。反應混合物以適當溶劑如CH₂Cl₂或Et₂O萃取，且使溶劑蒸發獲得產物。

步驟4中，係將步驟1之產物溶於THF中，且添加TMEDA。將該瓶充以N₂，且冷卻至0℃。添加含氯化異丙基鎂/THF之溶液，且使反應混合物攪拌1-4 h。將所得溶液添加於以冰-水浴冷卻之含步驟3產物之瓶中。反應混合物攪拌1-3 h。反應以NH₄Cl水溶液終止反應，且以EtOAc萃取。蒸發溶劑後，粗產物以sgc純化。

步驟5中，係將步驟4之產物溶於適當溶劑如二噁烷、乙醇或THF中，且以水溶液或固態添加鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰。反應混合物於rt下攪拌0.5-24 h。產物可以sgc或結晶純化。

步驟6中，係將步驟5之產物溶於適當惰性溶劑如CH₂Cl₂

或乙腈及三級胺鹼中，且添加三氟甲烷磺酸酐。反應混合物於-78℃及rt間攪拌0.5至48 h。產物可以sgc或結晶純化。

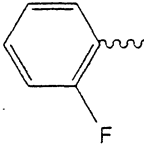
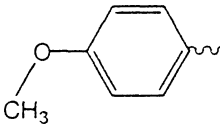
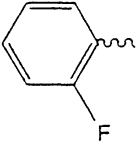
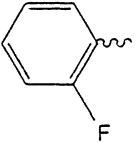
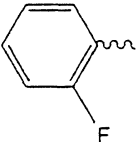
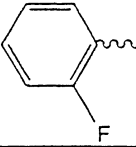
步驟7中，係將步驟6之產物溶於適當惰性溶劑如二噁烷中，且添加硫醇。添加鹼如氫化鈉、氫氧化鈉或NaHMDS，且使反應混合物在50℃至100℃間之適當溫度下攪拌4-24 h。反應混合物以水終止反應，且以適當溶劑萃取。蒸發溶劑且以sgc純化粗產物。

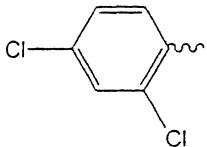
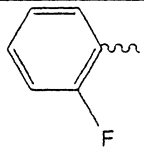
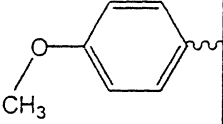
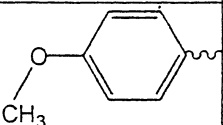
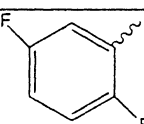
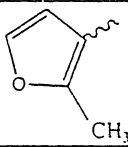
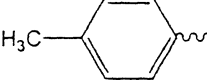
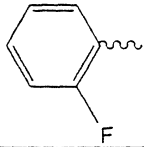
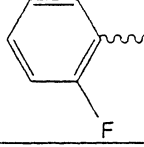
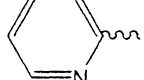
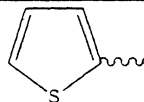
步驟8中，係將步驟7之產物溶於適當惰性溶劑如CH₂Cl₂中。添加Na₂HPO₄及尿素氫過氧化物錯合物，接著添加TFAA。

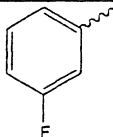
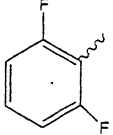
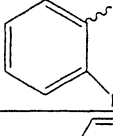
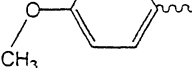
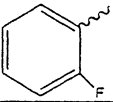
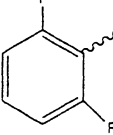
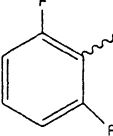
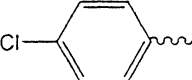
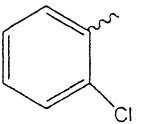
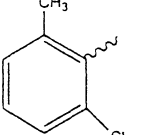
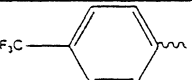
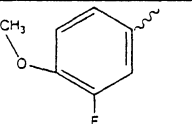
反應混合物迴流4-16 h，接著分配在水及CH₂Cl₂中。蒸發溶劑且以sgc純化粗產物。

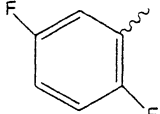
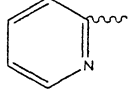
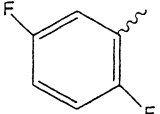
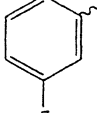
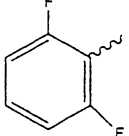
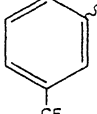
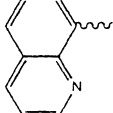
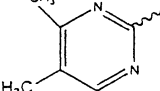
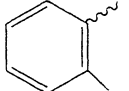
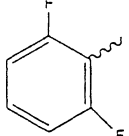
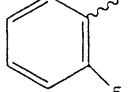
熟習本技藝者應了解與上述反應圖中所述類似之反應可對式I之其他化合物進行，只要存在之取代基不致於對所述之反應條件太過敏即可。上述製程之起始物質為市售、技藝中已知、或以技藝中習知之程序製備。列舉之式I化合物均列於下表I中。CB意指共價鍵。

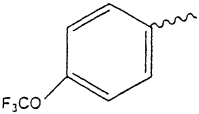
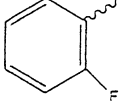
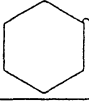
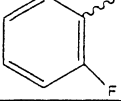
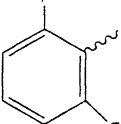
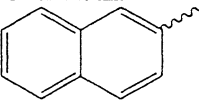
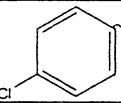
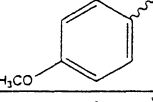
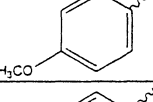
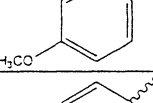
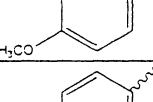
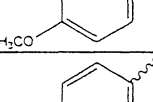
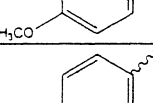
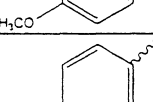
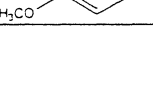
表 I

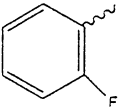
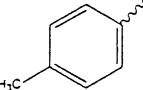
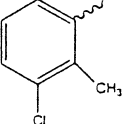
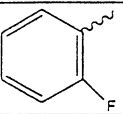
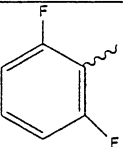
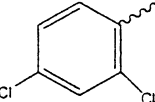
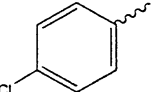
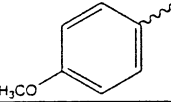
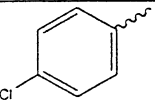
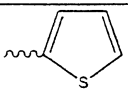
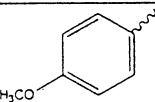
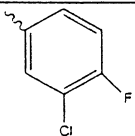
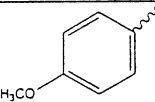
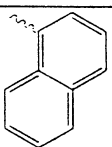
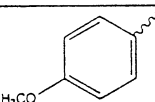
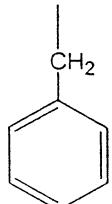
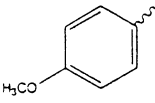
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
A 412 702	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
B 225 336	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
C 414 093	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
D 416 580	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂	CO	OCH ₃	SO ₂	CB
E 425 084	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
F 406 921	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
G 425 800	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
H 457 497	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB

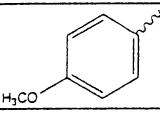
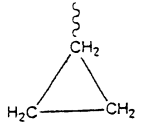
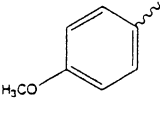
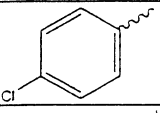
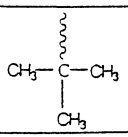
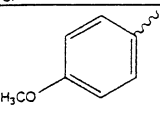
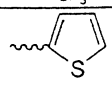
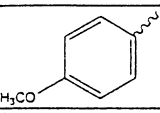
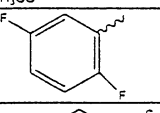
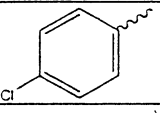
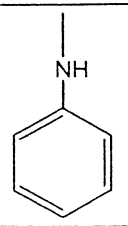
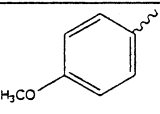
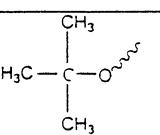
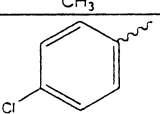
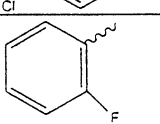
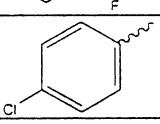
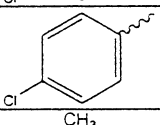
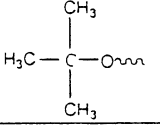
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
I 405 560	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
J 377 315	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
K 420 752	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂	C≡O	OCF ₂ H	SO ₂	CB
L 356 036	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
M 351 036	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
N 364 967	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
O 414 513	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
P 356 963	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
Q 425 159	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
R 425 742	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
S 414 319	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
T 397 385	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
U 406 786	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

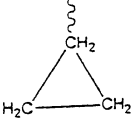
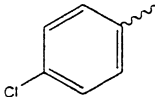
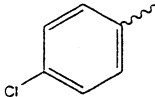
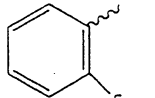
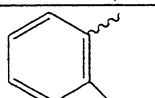
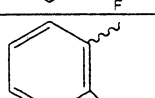
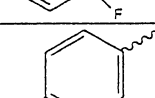
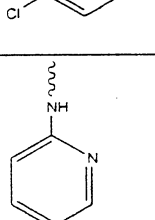
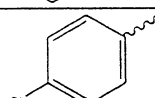
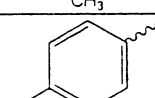
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
V 466 042	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
W 414 428	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
X 443 902	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
Y 226 592	C ₄ H ₉	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
Z 406 919	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AA 362 059	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AB 425 741	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AC 428 016	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AE 428 017	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AF 361 884	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AG 466 724	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AH 468 221	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AI 354 270	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AK 383 624	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB

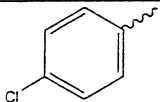
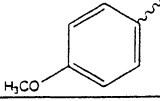
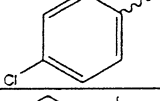
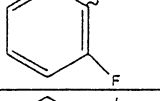
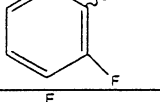
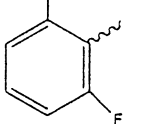
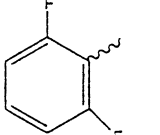
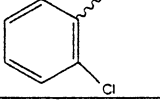
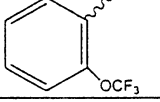
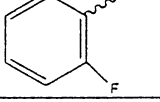
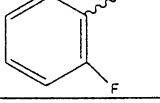
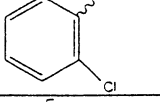
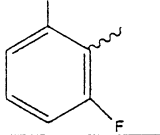
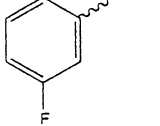
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
AM 414 513	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AO 397 385	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AQ 406 920	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AR 479 748	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AS 390 364	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AT 442 333	N(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AU 356 674	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AV 356 035	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AW 382 716	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AX 387 876	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AY 418 169	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array}$	CB
AZ 425 054	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
BA 414 568	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BB 414 386	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

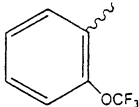
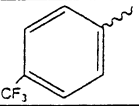
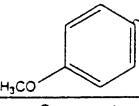
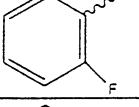
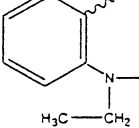
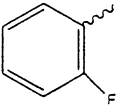
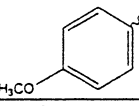
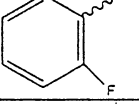
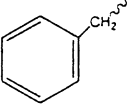
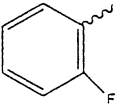
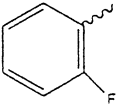
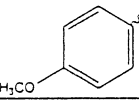
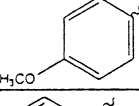
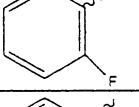
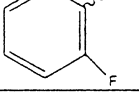
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
BC 414 555	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BD 483 018	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BG 406 921	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BH 412 473	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BJ 442 465	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BN 354 990	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BO 354 288	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BP 354 332	NHC ₃ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BR 351 121	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BS 351 674	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BT 352 468	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BU 351 036	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BV 351 073	CH ₃	CH ₃	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BW 226 387	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BX 351 034	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BY 351 056	CH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

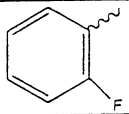
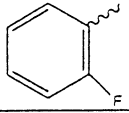
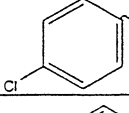
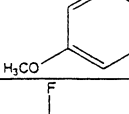
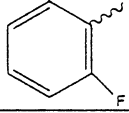
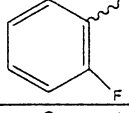
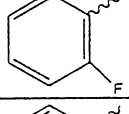
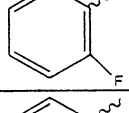
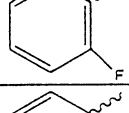
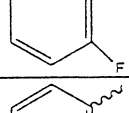
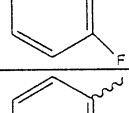
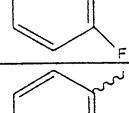
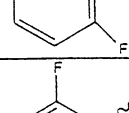
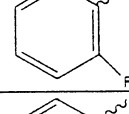
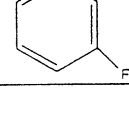
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
BZ 425 801	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CA 425 160	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CB 442 107	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CC 356 091	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CD 357 520	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CE 425 199	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CF 405 616	-CH(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CG 355 365	NH ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CH 351 995	C ₄ H ₉	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CI 354 330	-CHCF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CJ 352 005		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CK 352 001		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CL 352 006		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CM 352 004		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

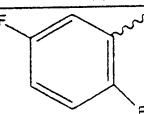
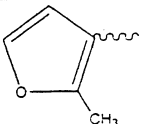
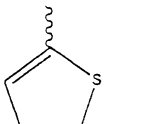
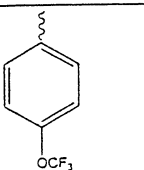
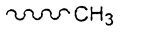
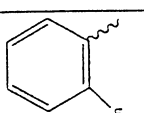
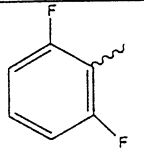
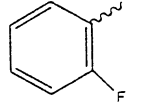
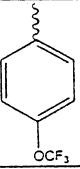
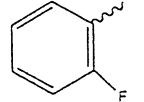
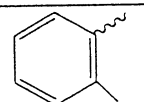
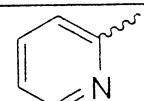
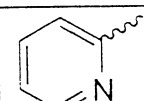
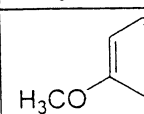
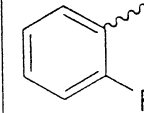
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
CN 225 335	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CO 226 590		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CP 353 873	C ₃ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CQ 226 591		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CR 226 599		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CS 414 517	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CT 354 332	NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CU 352 638		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CV 416 699	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OH	C=O	CB
CW 356 923	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CX 412 851	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CZ 355 842	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	C=O	CB
DA 356 924	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
DC 425 179	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DD 416 579	CF ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}\sim \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB
DE 425 174		H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}\sim \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB
DF 413 958	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}\sim \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DG 446 123	CF ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}\sim \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DH 412 854	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DI 413 395	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DJ 414 379	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DK 414 389	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DL 415 209	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DM 416 498	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Cl	C=O	CB
DN 405 613	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	C=O	CB
DP 418 083	CF ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	C=O	CB
DQ 419 092	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}\sim \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DR 413 578	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	NH	Cl	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DS 414 703	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	O	Cl	C=O	CB
DU 353 361	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
DV 414 324	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
DW 457 497	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DX 457 663	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DY 477 128	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DZ 477 129	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EA 470 688	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EC 466 325	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
ED 416 721	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EE 416 834	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EG 466 752	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EH 442 994	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EI 468 252	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
EJ 468 880	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EK 447 774	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EL 364 967	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EN 442 993	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EP 428 781	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EU 417 265	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EV 353 393	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EW 425 736	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EX 226 359	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EY 434 537	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	Cl	C=O	CB
EZ 417 265	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FA 351 597	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHSO ₂	H	C=O	CB
FB 351 600	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHCO	H	C=O	CB
FC 417 266	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FD 418 027	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FE 421 309	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FF 441 847	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=NO H	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FG 415 462	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C(CH ₃) ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FH 360 186	CF ₃	H	H		H	H	C=O	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
FI 443 908	CH ₃	H	H		H	H	O	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FJ 483 359	*R ¹ , Y, Z and R ² combine to form morpholinyl	*	H		-		S	SO ₂	Cl	*	*
FK 483 774	H	CH ₃	H		-		S=O	SO ₂	Cl	CB	CB
FL 483 776	H	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FM 483 778	*R ¹ , Y, Z and R ² combine to form morpholinyl	*	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	*	*
FN 484 873	CH ₃	CH ₃	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FO 484 874	H	H	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FP 484 875	CH ₃	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FQ 484 878	H	H	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FR 413 596	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FS 412 570	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB

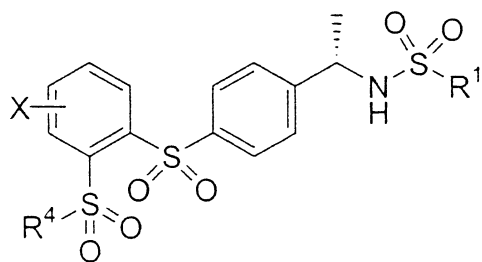
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FT 414 048	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FU 412 850	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FV 416 711	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FW 417 314	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FX 355 185	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FY 442 680	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FZ 413 597	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
GA 446 122	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
GD 445 579		H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GF 468 098	NHC ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GG 486 885	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GH 487 886	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
GI 487 185	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GJ 484 872	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
GK 491 471	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB
GL 491 673	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
GM 495 923	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH(CH ₃) ₂	SO ₂	CB
GN 494 867	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂		SO ₂	CB
GO 355 145	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

CB為共價鍵

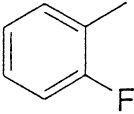
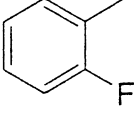
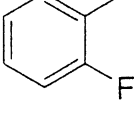
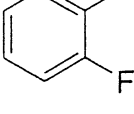
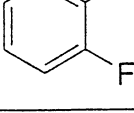
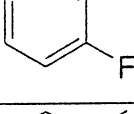
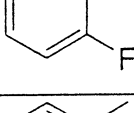
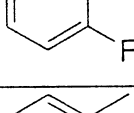
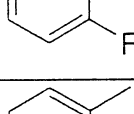
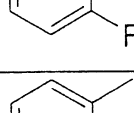
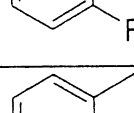
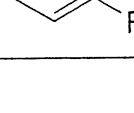
-意指並不含取代基

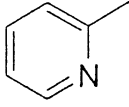
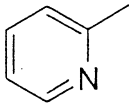
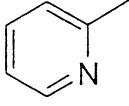
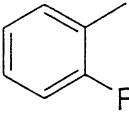
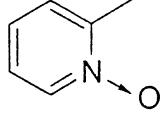
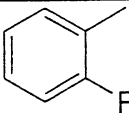
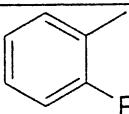
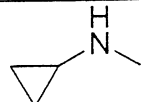
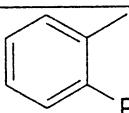
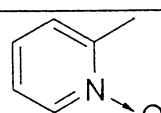
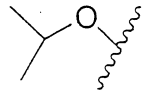
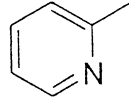
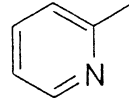
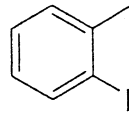
較佳具體例中，係揭示下式之化合物或其前藥，或該化合物或該前藥之醫藥可接受性鹽或溶劑化物

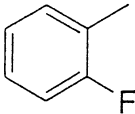
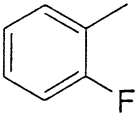
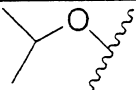
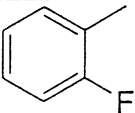
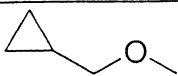
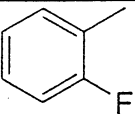
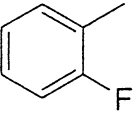
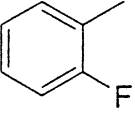
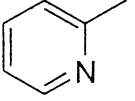
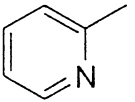


其中X、R¹及R⁴列於下表中：

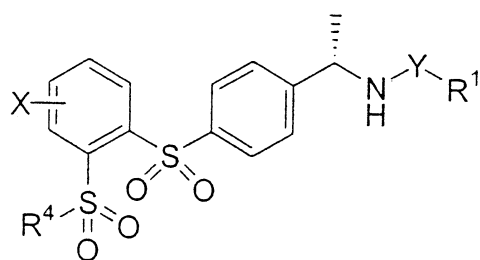
實例	X	R ¹	R ⁴
A	OCH ₃	CH ₃	
C	OCF ₂ H	CH ₃	

實例	X	R ¹	R ⁴
G	CH ₃	CH ₃	
L	Cl	CH ₃	
R	CF ₃	CF ₃	
S	Cl	CF ₃	
AB	CF ₃	CH ₃	
AT	Cl	N(CH ₃) ₂	
BA	OCF ₃	CH ₃	
BD	OCF ₃	CF ₃	
BZ	CH ₃	CF ₃	
CD	Cl	CH ₃	
FS	H	CH ₃	
FY	H	CF ₃	

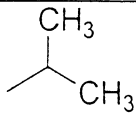
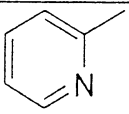
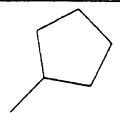
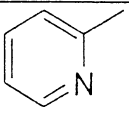
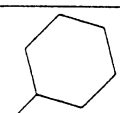
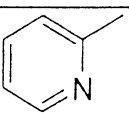
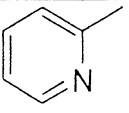
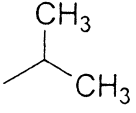
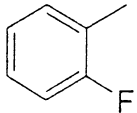
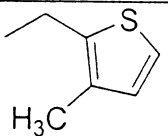
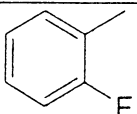
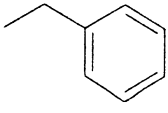
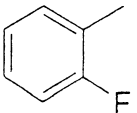
實例	X	R ¹	R ⁴
GG	Cl	CF ₃	
GH	CF ₃	CF ₃	
XXIX		CF ₃	
XXX		CF ₃	
XXXI		CF ₃	
XXXII	CN	CF ₃	
XXXIII	NH ₂	CF ₃	
XXXIV		CF ₃	
XXXVI	Cl	CF ₃	
XXXVII		CF ₃	
XXXVIII	CN	CF ₃	
XXXIX	CONH ₂	CF ₃	

實例	X	R ¹	R ⁴
XXXX	OCH ₃	CF ₃	
XXXXI	OH	CF ₃	
XXXXII		CF ₃	
XXXXIII		CF ₃	
XXXXIV	H ₃ C—CH ₂ —O—	CF ₃	
XXXXV	H ₃ C—O—CH ₂ —CH ₂ —O—	CF ₃	
LV	OCH ₃	CF ₃	
LVI		CH ₃	

另一較佳具體例中，係揭示下式之化合物或其前藥，或該化合物或該前藥之醫藥可接受性鹽或溶劑化物



其中 X、Y-R¹及 R⁴列於下表中：

實例	X	Y-R ¹	R ⁴
XXXXVI			
XXXXVII			
XXXXVIII			
XXXXIX			
VI	OCH ₃		
VII	OCH ₃		
VIII	OCH ₃		

化合物 A SCH 412702: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.54 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.72 (q, J=5Hz, 1H), 4.86 (br. d, J=5Hz, 1H, NH), 7.08-8.42 (m, 11H)。

化合物 C SCH 414093: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.702 (q, J=6.8Hz, 1H), 5.05 (br. d, J=6.4Hz, 1H, NH), 6.71 (t, J=71.6 Hz, CF₂H) 7.07-8.47 (m, 11H)。

化合物 G Sch 425800: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.43-8.41

(m, 1H), 8.36 (d, 8Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物L Sch 356036: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61-5.97 (m, 2H), 8.40 (d, 8 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 8 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.56 (d, 7Hz, 3H)。

化合物R Sch 425742: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.58 (d, 8Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.62 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.63 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物S Sch 414319: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, 8Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 1.65 (d, 6 Hz, 1H)。

化合物AB Sch 425741: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.88-8.86 (m, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.54 (d, 7Hz, 3H)。

化合物 AT Sch 442333: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.51 (br s, 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 2H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.49 (d, 8 Hz), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物 BA SCH 414568: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.54 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.7 (s, 3H), 4.72 (q, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.05 (br. d, $J=5$ Hz, 1H, NH), 7.1-8.55 (m, 11H)。

化合物 BD Sch 483018: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.51 (d, 9 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.51 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.64 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物 BZ Sch 425801: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.43 (br s, 1H), 8.32 (d, 8 Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.94 (d, 8 Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 1H), 5.72 (d, 8 Hz, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.60 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物 CD Sch 357520: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.82-8.78 (m, 1H), 8.23 (d, 7 Hz, 2H), 8.21-8.07 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 7 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.8-4.7 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.55 (d, 7 Hz, 2H)。

化合物 FS Sch 412570: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.66-8.62 (m, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99-7.95 (m,

2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.56 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物FY Sch 442680: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.66-8.63 (m, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.01 (d, 8 Hz, 2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.56 (d, 8 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 5.18 (d, 6 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.66 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物GG Sch 487885: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.88 (d, 1.2 Hz, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.62-7.48 (m, 3H), 5.51 (d, 9 Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 1.62 (d, 7 Hz, 3H)。

化合物GH Sch 487886: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.63 (d, 2 Hz), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.07-7.98 (m, 3H), 8.35 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 5.34 (d, 8 Hz, 1H), 4.9-4.8 (m, 1H), 1.64 (d, 6 Hz, 3H)。

化合物GQ/XXIX, Sch 508195: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 3H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 9 HZ, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.60 (d, 7Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H)。

化合物GR/XXX, Sch 507686: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.33-8.22 (m, 3H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.16-7.05 (m, 1H), 5.160 (d, 9 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.65 (d, 7 Hz, 3H),

1.28-1.20 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H)。

化合物GS/XXXI, Sch 543473: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.38-8.29 (m, 2H), 8.17 (d, 8 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.56-7.36 (m, 5H), 6.11 (d, 8 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.57 (d, 7Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。

化合物GW/XXXVI, Sch 525814: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.19 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.27-8.42 (m, 4H), 8.13 (dd, 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.59 (d, 8.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6.9 Hz, 3H)。

化合物HO/XXXXXXV, Sch 515552: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (d, 3.9 Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.124 (d, 2.7 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.8 (d, NH, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.58 (d, 7.2 Hz, 3H)。

化合物HP/XXXXXXVI, Sch 541887: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 3H), 8.02-7.90 (m, 4H), 4.87-4.78 (d, 7 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.51 (d, 7 Hz, 3H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H)。

本發明化合物呈現消炎及/或免疫調節活性，且係用於治療各種醫療症狀，包含例如風濕性關節炎、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、青光眼、糖尿病、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、大腦中風、大腦局部缺血、腎炎、牛皮癬、過敏症、肺部

及腸胃道發炎如科隆氏症，及呼吸道疾病如逆流呼吸道阻塞、氣喘、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)及支氣管炎。該用途如藉由下列分析中之活性證明般顯而易見。

潛在之類大麻酚受體配體係針對與與重組之類大麻酚受體接合之 $[^3\text{H}]$ CP-55,940抗衡之能力過濾。試驗之化合物於在100% DMSO中製備之原料之稀釋緩衝劑(50 mM Tris pH 7.1、1 mM EDTA、3 mM MgCl_2 、0.1% BSA、10% DMSO、0.36%甲基纖維素(Sigma M-6385))中連續稀釋。將母液(10微升)轉移到96洞微型版中。將重組人類類大麻酚CB2受體(Receptor Biology #RB-HCB2)或重組人類類大麻酚CB1受體(Receptor Biology #RB-HCB1)之薄膜製劑在結合緩衝劑(50 mM Tris pH 7.2、1 mM EDTA、3 mM MgCl_2 、0.1% BSA)中稀釋至0.3毫克/毫升。將母液(50微升)添加於微型版之各洞中。結合反應藉由添加 $[^3\text{H}]$ CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051；比活性=180 Ci/毫莫耳)於微型版之各洞中起始。每一100微升反應混合物中含有於含1% DMSO及0.036%甲基纖維素之結合緩衝液中之0.48 nM $[^3\text{H}]$ CP-55,940, 15微克薄膜蛋白質。在室溫下培養2小時後，反應經具有TomTec Mark 3U捕集器(Hamden, CT)之0.5%聚乙炔亞胺-塗覆之GF/C過濾版(UniFilter-96, Packard)過濾。過濾板以結合緩衝液洗滌5次，旋轉180度，接著再以結合緩衝液洗滌5次。結合之放射活性係在添加30微升之Packard Microscint 20閃爍劑後，於Packard TopCount NXT微型版閃爍計數器中定量。所得數據之非線性回歸分析係使用Prism 2.0b

(GraphPad, San Diego, CA)進行。

本發明之類大麻酚受體配體具有消炎活性及/或免疫調節活性，且可用於治療各種醫療症狀，包含例如皮膚T細胞淋巴瘤、風濕性關節炎、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、青光眼、糖尿病、敗血症、中風、骨質疏鬆、自發性肺部纖維化、支氣管及肺部障礙、視網膜疾病、肉狀瘤症、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、心肌梗塞、大腦中風、大腦局部缺血、腎炎、肝炎、絲球體腎炎、原因不明之纖維化肺泡炎、牛皮癬、遺傳性皮膚炎、血管炎、過敏、季節過敏性皮膚炎、科隆氏症、腸發炎疾病、逆流呼吸道阻塞、成年人呼吸不順徵候群、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)或支氣管炎。本發明之化合物期望可用於治療一種以上所列之疾病。

另外，本發明之一或多種化合物可結合一或多種疾病改善之抗風濕症藥物(DMARDS)共投藥或使用，如氯甲喋呤、阿硫平利氟諾脈、盤尼西胺、金鹽、霉酚酸酯默分替(mofetil)、環磷醯胺及其他類似之藥物。本發明之一或多種化合物亦可結合一或多種NSAIDS共投藥或使用，如吡咯西坎、納普森、消炎痛、愛丁普分等；一或多種COX-2選擇性抑制劑如維索(Vioxx[®])及瑟雷貝(Celebrex[®])；一或多種COX-1抑制劑劑如費丁；免疫抑制劑如類固醇、環素、塔可力姆、雷帕黴素等，生物反應改質劑(BRMs)如恩伯、雷密卡、IL-1拮抗劑、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-黏著分子等；及其他消炎劑如p38激酶抑制劑、PDE4抑制劑、TACE抑制劑、化學趨活素受體拮抗劑、泰多脈及其他發炎

前細胞素製造之小分子抑制劑。可與本發明之化合物共同投藥或併用之其他藥物包含愛納普、阿羅瓦、阿托泰、阿魯非啉、阿斯匹靈、卡特非、賽勒酮舒潘、可林諾、可酮乙酸鹽、枯比明、代普、代可隆、代潘、代普-曼醇、代沙喜、多羅必、納普希、堅葛氟、氫可體松、姆隆、印多辛、羅啉、莫汀、米催辛、哪分、納普藍、尼歐羅、歐魯第、歐魯瓦、佩地普雷、普雷坤尼、普隆、雷拉分、舒脈多、托雷汀、催利沙特及/或瓦雷特。此等包含上述命名之藥物之任何調配物。

針對多發性硬化之治療，本發明之一或多種化合物可與阿伯尼、倍他瑟隆及/或克配隆共同投藥或併用。

針對與超過一種活化劑(其中之活化劑為個別劑形之調配物)之結合治療，活化劑可分開或配合投藥。另外，其成分之投藥可在其他藥劑投藥之前、同時或之後。

本發明亦關於包括一或多種式I化合物及一或多種醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。式I之化合物可依熟習本技藝者已知之任何慣用之劑型投藥。含式I化合物之醫藥組合物可使用慣用之醫藥可接受性賦型劑及添加劑及慣用之技術製備。該醫藥可接受性賦型劑及添加劑包含無毒可相容填料、結合劑、崩解劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、加味劑、增稠劑、染色劑、乳化劑等。所有投藥路徑均可用，包含(但不限)非經腸胃、經皮、經皮下、經肌肉、經舌下、吸入、直腸及局部。

因此，投藥之適當單位劑型、包含口服形式如錠劑、膠

囊、粉末、藥片、細粒及溶液或懸浮液、投藥之舌下或頰內形式、投藥之氣溶膠、灌入、經皮下、經肌肉內、經靜脈、經鼻、經眼內或直腸形式。

當固態組合物製備成錠劑形式時，可將例如濕潤劑如月桂基硫酸鈉添加於微米化或非微米化式I化合物中，且與醫藥載劑如氧化矽、明膠澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、阿拉伯膠等混合。該錠劑可塗佈蔗糖、各種聚合物或其他適用之物質。錠劑可經處理，使之具有延長或延遲之活性，且使之連續或在預定之時段內釋出預定量之活性成分，例如藉由使用離子樹脂等。

明膠膠囊形式之製劑可藉由例如使活性成分與稀釋劑如二醇或二醇酯混合，且將所得混合物加於軟或硬質明膠膠囊中製備。

糖漿或甘草劑形式之製劑可含與例如增甜劑、甲基對羥基苯甲酸酯及聚對羥基苯甲酸酯作為抗菌劑、加味劑及適當著色劑一起之活性成分。

水分散性粉末或細粒可含與分散劑、濕潤劑或懸浮劑如聚乙烷基吡咯啉酮，以及與增甜劑及/或其他加味劑混合物之活性成分。

直腸投藥可藉由使用栓劑進行，其可與例如在直腸溫度下融化之結合劑例如可可亞奶油或聚乙二醇製備。

非經腸胃、經鼻或眼內投藥可藉由使用例如含醫藥可接受性分散劑及/或溶解劑(例如丙二醇或聚乙二醇)之水性懸浮液、等滲壓鹽水溶液或殺菌及可注射之溶液。

因此，為製備靜脈注射用溶液，可能使用共溶劑，例如醇如乙醇，或二醇如聚乙二醇或丙二醇，及親水性界面活性劑如 Tween[®]80。可於肌肉內注射之油狀溶液可藉由例如使活性成分與三酸甘油酯或丙三醇酯溶解製備。

局部投藥可藉由使用例如乳霜、軟膏或凝膠進行。

經皮投藥可藉由使用含活性成分及適當溶劑之多重積層物形式之貼片，或以儲藥器進行。

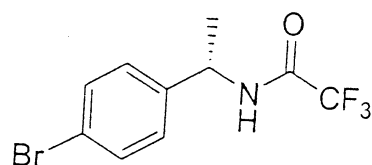
吸入投藥可藉由使用例如含三梨糖醇甘油酸酯或油酸，與例如三氯氟甲烷、二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或任何其他生物可相容之推進劑氣體一起之氣溶膠進行，其亦可使用含活性成分之系統，藉由其本身或與佐藥，以粉末形式進行。

活性成分亦可與一或多種載劑或添加劑一起調配成微膠囊或微球型，例如脂質。

灌注為延長釋出之形式，其可用於慢性治療之情況。其可依油狀懸浮液形式或依含微球型之等滲壓介質之懸浮液形式進行。

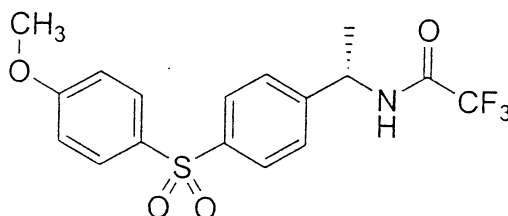
式I化合物用於治療上述疾病或症狀之每日劑量約為0.001至約100毫克/公斤體重/天，且較好約0.001至約10毫克/公斤。針對70公斤之平均體重，其每日劑量因此約為0.1至約700毫克之藥物，且可以單一劑量或分成2-4次之劑量提供。然而，正確之劑量係由臨床醫師決定，且依投藥化合物之效力、年齡、體重、症狀及病患之反應而定。

實例 1



化合物 1

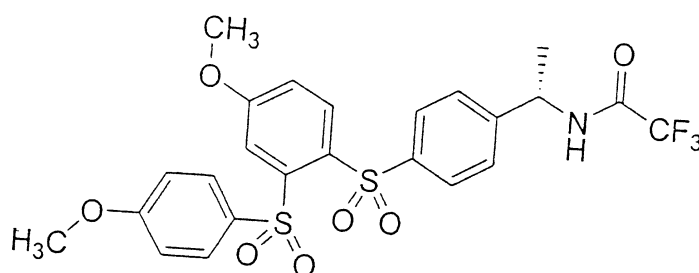
化合物 1. 將 TFAA (67 毫升, 0.474 莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (300 毫升) 中, 且於冰水浴中冷卻。添加含 (S)- α -甲基苄基胺 (56.4 克, 0.465 莫耳) 之 CH_2Cl_2 (100 毫升) 溶液, 且移開冰浴。反應混合物於 rt 下攪拌 3 h。反應混合物於冰浴中冷卻, 且添加 MsOH (80 毫升, 1.23 莫耳), 接著添加 DBDMH (65 克, 0.227 莫耳)。使反應混合物於 rt 下攪拌隔夜, 再以 1 M NaHSO_3 水溶液終止反應。有機層以水及食鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水, 及濃縮, 獲得 130 克白色固體。粗產物自 Et_2O 及己烷再結晶, 獲得 46 克 (32%) 固態中間物化合物 1。



化合物 2

化合物 2. 在充以 N_2 之火焰乾燥瓶中, 將化合物 1 (12.35 克, 41.2 毫莫耳) 溶於無水 THF (165 毫升) 中, 且冷卻至 -78°C 。添加甲基鋰 (Et_2O 中 1.4 M, 30 毫升, 42 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌 5 分鐘。添加 $n\text{-BuLi}$ (己烷中 1.6 M, 26 毫升, 42 毫莫耳), 接著於 10 分鐘後添加以標準方法製備之對-甲氧基苯磺醯氯 (8.64 克, 45.4 毫莫耳)。10 分鐘後移開冷卻浴,

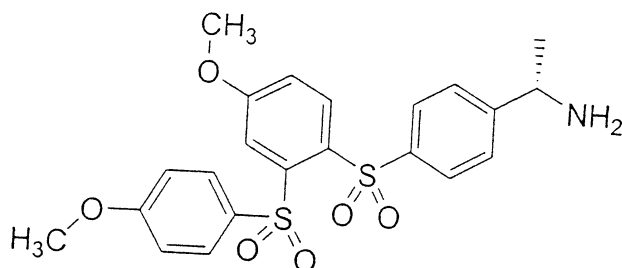
且使反應混合物於45分鐘內升溫至rt，接著以pH 7之磷酸鈉緩衝液(1 M, 100毫升, 100毫莫耳)終止反應。反應混合物以EtOAc萃取且所得有機層以食鹽水洗滌，且以MgSO₄脫水。溶劑蒸發後，粗產物以sgc (20%-50% EtOAc/己烷梯度)純化，獲得10.39克(65%)固態化合物2。



化合物3

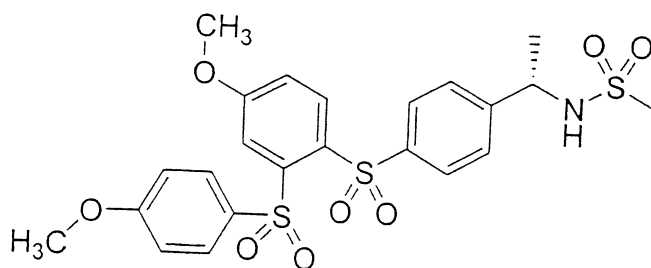
化合物3. 在充以N₂之火焰乾燥瓶中，將化合物2 (11.09克, 28.6毫莫耳)溶於無水THF (100毫升)中，且冷卻至-78℃。添加n-BuLi溶液(己烷中2.5 M, 24毫升, 60毫莫耳)，且使反應混合物攪拌40分鐘。添加雙-4-甲氧基苯二硫醚(8.76克/31.5毫莫耳)，且使反應混合物在-78℃下攪拌40分鐘，接著在-15℃至-30℃間攪拌5h，然後以pH 7.0之磷酸鈉緩衝液(1.0 M, 120毫升)終止反應。反應混合物分配在EtOAc及水中。水層以額外EtOAc萃取。合併之有機層以Na₂CO₃水溶液及食鹽水洗滌，接著以MgSO₄脫水且濃縮至乾。將粗產物(13.8克, 黃色發泡體)溶於CH₂Cl₂ (120毫升)中，且冷卻至0℃。添加MCPBA (18.5克, 約107毫莫耳)，接著添加額外之CH₂Cl₂ (40毫升)。移開冰浴且在rt下攪拌所得混合物隔夜。添加NaHCO₃水溶液(200毫升)及CH₂Cl₂，且使層分

離。有機層以 NaHSO_3 水溶液、 NaHCO_3 、 H_2O 及食鹽水洗滌，再以 MgSO_4 脫水。粗產物以 sgc (30% 至 50% EtOAc /己烷梯度) 純化，獲得 7.21 克 (45%) 化合物 3。



化合物 4

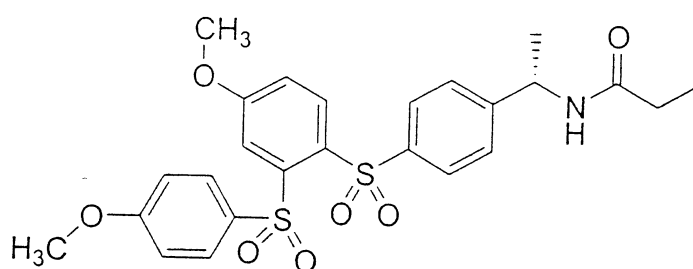
化合物 4. 將化合物 3 (4.47 克, 8.02 毫莫耳) 溶於對-二噁烷 (16 毫升) 中，且冷卻至 0°C 。添加 LiOH (1.0 M 水溶液, 10 毫升, 10 毫莫耳)，且移開冰浴。反應混合物於 rt 下攪拌 6 h，接著濃縮。添加 CH_2Cl_2 (100 毫升) 及 NaOH (1.0 M 水溶液, 10 毫升)，且將層分離。水層以額外 CH_2Cl_2 萃取，合併之有機層以 MgSO_4 脫水且濃縮。粗產物以 sgc (2%-10% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 , 梯度移動相) 純化，獲得 3.23 克 (87%) 化合物 4。



化合物 I

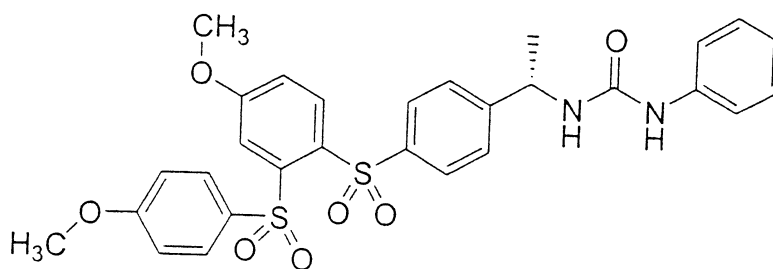
化合物 I. 將化合物 4 (3.08 克, 6.67 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (33 毫升) 及三乙胺 (1.40 毫升, 10.0 毫莫耳) 中，接著冷卻至 0°C 。

添加 MsCl (569 微升, 7.34 毫莫耳), 且使反應混合物於 0℃ 下攪拌 1h 又 15 min。添加檸檬酸 (0.5 M, 40 毫升) 及額外之 CH₂Cl₂, 且使層分離。有機層以檸檬酸、NaHCO₃ 及食鹽水洗滌, 接著以 MgSO₄ 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (40%-70% EtOAc/己烷梯度) 純化, 獲得 3.44 克 (96%) 固態化合物 I。



化合物 II

化合物 II. 將化合物 4 (27.5 毫克, 0.0595 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (226 微升) 及 DIPEA (12 微升) 中。添加含丙醯氯之 1,2-二氯乙烷溶液 (1 M, 75 微升, 0.075 毫莫耳), 且使反應混合物於室溫下搖晃隔夜。將參(2-胺基乙基)胺聚苯乙烯 (4.1 毫莫耳 N/g, 約 60 毫克) 添加於反應混合物中。使反應混合物在 rt 下搖晃 1 小時。濃縮粗產物, 接著溶於 EtOAc 中, 且經矽膠 SepPak (Waters Corp.) 過濾。濃縮所得濾液獲得 9 毫克 (29%) 化合物 II。

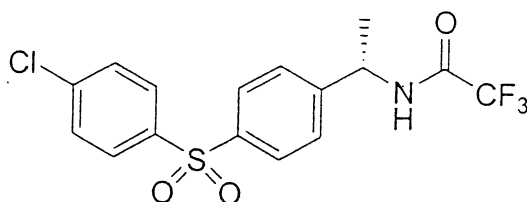


化合物 III

化合物 III. 將化合物 4 (25 毫克, 0.054 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (270 微升) 中。添加含異氰酸苯酯之甲苯溶液 (1.0 M, 65 毫升, 0.065 毫莫耳), 且使反應混合物於室溫下搖晃隔夜。將參 (2-胺基乙基) 胺聚苯乙烯 (4.1 毫莫耳 N/g, 約 60 毫克) 添加於反應混合物中, 且使反應混合物在 rt 下再搖晃 40 分鐘。添加 EtOAc, 且使反應混合物經矽膠 SepPak (Waters Corp.) 過濾。濃縮所得濾液獲得 18 毫克 (57%) 化合物 III。

實例 II

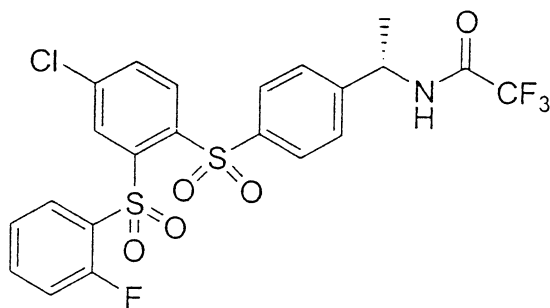
Sch 356036, Sch 414319 及 Sch 442680 之製備



化合物 5

化合物 5. 於充以 N_2 之 3-頸火焰乾燥瓶中, 將化合物 1 (40.0 克, 134 毫莫耳) 溶於無水 THF (535 毫升) 中, 且冷卻至 -75°C (內溫)。以使內溫維持在 -60°C 以下之速率添加甲基鋰溶液 (乙醚中 1.4 M, 105 毫升, 147 毫莫耳)。使反應混合物攪拌 15 分鐘, 且以使反應內溫維持在 -65°C 以下之速率添加 n-BuLi 溶液 (己烷中 2.5 M, 62 毫升, 155 毫莫耳)。使反應混合物攪拌 40 分鐘, 且經滴加漏斗於 1 小時內添加含雙 (4-氯苯基) 二硫醚 (42 毫克, 146 毫莫耳) 之無水 THF (90 毫升) 溶液。使反應混合物攪拌 3h, 接著以 HCl (1 M 水溶液, 200 毫升, 200 毫莫耳) 終止反應。添加 EtOAc (500 毫升) 且使層分離。

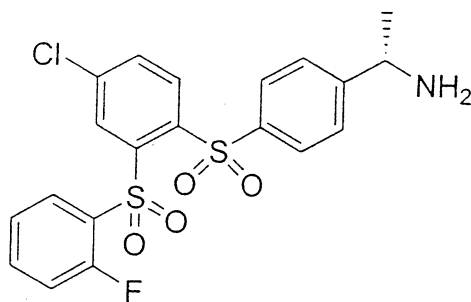
水層以500毫升EtOAc萃取，且合併之有機層以1 M KOH水溶液、水及食鹽水洗滌。以MgSO₄脫水後，蒸發溶劑獲得54.1克固體。將粗產物(52.3克)溶於CH₂Cl₂(750毫升)中，且冷卻至2℃(內溫)。於1小時20分鐘內逐步添加MCPBA(60%，184克)，使內溫維持在15℃以下。反應混合物再攪拌2小時，添加NaOH(1 M水溶液，500毫升)及CH₂Cl₂，且使層分離。水層以另外300毫升CH₂Cl₂萃取。合併之有機層以1 M NaOH水溶液、水及食鹽水洗滌，接著以MgSO₄脫水。蒸發溶劑後，獲得固體(65克)。粗產物藉由分散於Et₂O/己烷中部分純化，獲得33.3克固體，再以sgc(20%-25% EtOAc/己烷)純化，獲得30克(57%)固態化合物5。



化合物6

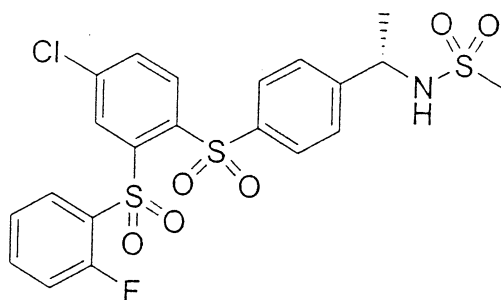
化合物6於充以N₂之3-頸火焰乾燥瓶中，將化合物5(44克，112毫莫耳)溶於無水THF(450毫升)中，且於乾冰/IPA浴中冷卻。再使內反應溫度維持在-60℃以下之速率添加正丁基鋰溶液(己烷中2.5 M，92毫升，230毫莫耳)，且使反應混合物攪拌1 h。添加溶於無水THF(20毫升)之2-氟苯磺醯氟(22.3克，125毫莫耳)，且使反應混合物攪拌隔夜且升溫

至 rt。將反應混合物冷卻至 0°C，且以飽和氯化銨水溶液(300 毫升)終止反應。添加 EtOAc (600 毫升)及食鹽水(25 毫升)，且使層分離。有機層以水及食鹽水洗滌，再以 MgSO₄脫水。蒸發溶劑獲得發泡體(62 克)。產物以 sgc (20%-25% EtOAc/己烷移動相)純化，獲得 9.1 克(15%)化合物 6。



化合物 7

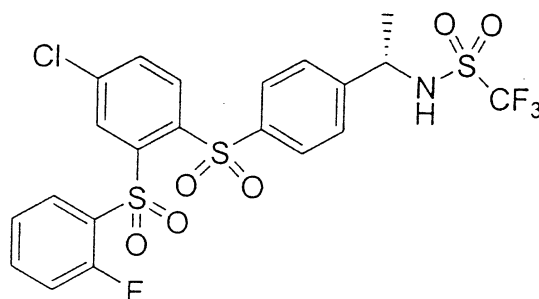
化合物 7.將化合物 6 (6.77 克，12.3 毫莫耳)溶於二噁烷(15 毫升)中，且以冰浴冷卻。添加氫氧化鋰水溶液(1 M，15 毫升，15 毫莫耳)，且使反應混合物攪拌隔夜。反應混合物經濃縮，再分配於 CH₂Cl₂及水中。水層以額外 CH₂Cl₂萃取，且合併之有機層以 MgSO₄脫水。蒸發溶劑獲得 5.66 克發泡體，以 sgc (10% MeOH(NH₃)/CH₂Cl₂)純化，獲得 4.27 克化合物 7(77%)。



化合物 IV

化合物 IV. 將化合物 7 (2.66 克, 5.86 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (28 毫升) 及三乙胺 (0.98 毫升) 中, 且冷卻至 0°C 。添加 MsCl (0.499 毫升, 6.45 毫莫耳), 且使反應混合物於 0°C 下攪拌 6h。反應混合物分配在水及 CH_2Cl_2 中。水層以額外之 CH_2Cl_2 萃取, 且合併之有機層以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑獲得 3.0 克發泡體, 其以 sgc (40%-50% EtAOc /己烷梯度) 純化, 獲得 2.77 克 (89%) 化合物 IV。

化合物 IV Sch 356036: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61-5.97 (m, 2H), 8.40 (d, 8 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 8 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.56 (d, 7Hz, 3H)。

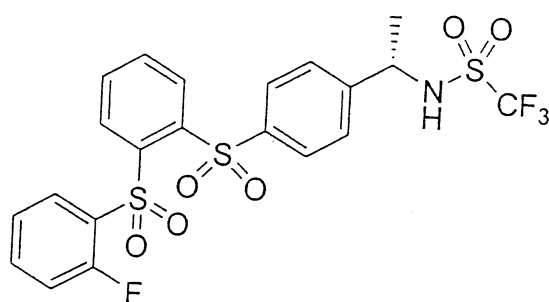


化合物 V

化合物 V Sch 414319. 將化合物 7 (26.1 克, 57.4 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (200 毫升) 及三乙胺 (20 毫升) 中, 且冷卻至 -78°C 。添加三氟甲烷磺酸酐 (10.45 毫升, 62.1 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌 3h。反應以水終止且使層分離。有機層以水及食鹽水洗滌, 再以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑獲得 42 克發泡體。粗產物以 sgc (33%-50% EtOAc /己烷梯度) 純化, 獲得 29.7 克

(88%)化合物V。

化合物V Sch 414319: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.61-8.59 (m, 1H), 8.39 (d, 8 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.99 (d, 8 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, 8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 1.65 (d, 6 Hz, 1H)。

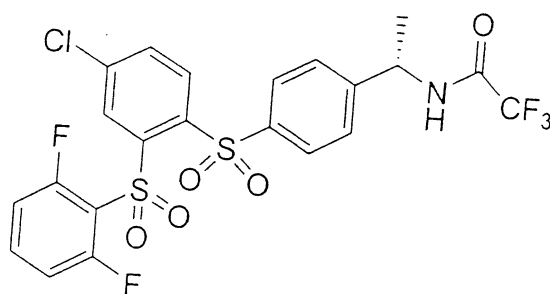


化合物VI

化合物VI.將化合物V (300毫克, 0.512毫莫耳)溶於甲醇(60毫升)中。添加碳酸氫鈉(720毫克, 8.57毫莫耳)及5%鈹/碳(480毫克)。反應混合物在52 psi氫氣中於Parr裝置上搖晃隔夜。反應混合物經過濾且蒸發溶劑。所得材料分配在EtOAc及 NaHCO_3 水溶液中。有機層以 MgSO_4 脫水且蒸發溶劑。粗產物以sgc (33% EtAOc/己烷)純化,獲得257毫克(91%)化合物VI。

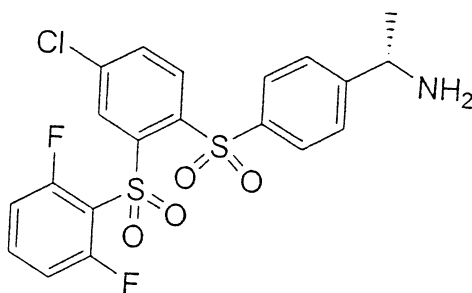
實例III

Sch 414428之製備



化合物 8

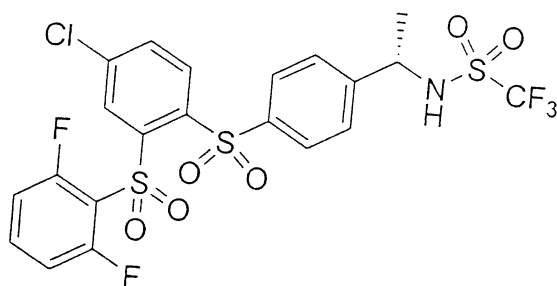
化合物 8. 於充以 N_2 之 3-頸火焰乾燥瓶中，將化合物 5 (35.7 克，91 毫莫耳) 溶於無水 THF (360 毫升) 中，且於乾冰/IPA 浴中冷卻。再使內溫維持在 -60°C 以下之速率下添加正丁基鋰溶液 (己烷中 2.5 M，76 毫升，190 毫莫耳)，且使反應混合物攪拌 1 h。添加溶於無水 THF (60 毫升) 中之 2,6-二氟苯磺醯氯 (19.47 克，99.28 毫莫耳)。使反應混合物攪拌 2.5 h，接著以飽和 NH_4Cl 溶液 (400 毫升) 終止反應。添加 EtOAc (500 毫升)，且使層分離。水層以 EtOAc 萃取，且合併之有機層以食鹽水洗滌且以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑獲得 60.7 克油狀物，其以 sgc (15%-40% EtOAc/己烷梯度) 純化，獲得 14.4 克 (28%) 化合物 8。



化合物 9

化合物 9. 將化合物 8 (21.1 克，37.2 毫莫耳) 溶於二噁烷 (47 毫升) 中，且添加氫氧化鋰水溶液 (1.0 M，41 毫升，41 毫莫耳)。

耳)。5.5 h後，添加額外之LiOH (20毫升)，且使反應混合物攪拌隔夜。反應混合物以CH₂Cl₂萃取，且分配在CH₂Cl₂及水中。水層以額外之CH₂Cl₂萃取，且合併之有機層以MgSO₄脫水。蒸發溶劑獲得17.6克發泡體，且粗產物以sgc (1%-3% MeOH(NH₃)/CH₂Cl₂梯度)純化，獲得12.2克(69%)化合物9。



化合物 VII

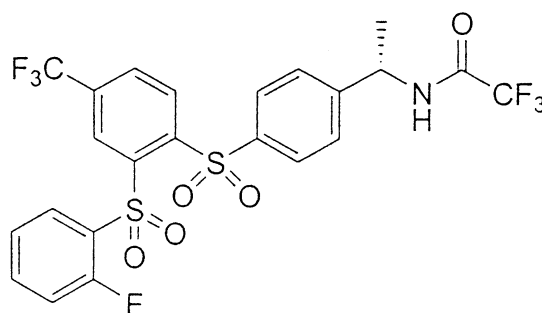
化合物 VII. 將化合物 9 (10.7 克，22.6 毫莫耳) 溶於 CH₂Cl₂ (90 毫升) 及三乙胺 (8 毫升) 之混合物中，且冷卻至 -78℃。添加三氟甲烷磺酸酐 (3.80 毫升，22.6 毫莫耳)，且使反應混合物攪拌 2 h。反應以飽和 NaHCO₃ 水溶液終止且使層分離。水層以 CH₂Cl₂ 萃取。合併之有機層以食鹽水洗滌，再以 MgSO₄ 脫水。蒸發溶劑，且粗產物以 sgc 純化，獲得 9.88 克 (73%) 化合物 VII。

實例 IV

Sch 425742 之製備

化合物 5. 在充以 N₂ 之火焰乾燥瓶中，將化合物 1 (39.2 克，132 毫莫耳) 溶於無水 THF (1 升) 中，且於乾冰/丙酮浴中冷卻。添加甲基鋰溶液 (Et₂O 中 1.6 M，82.7 毫升，132 毫莫耳)，接著添加正丁基鋰溶液 (己烷中 2.5 M，53 毫升，133 毫莫

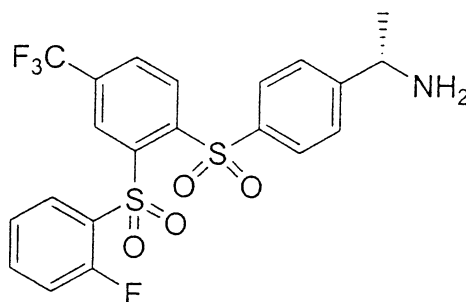
耳)。反應混合物攪拌25分鐘，且添加溶於THF (200毫升)中之雙(4-三氟甲基苯基)二硫醚(46.9克，132毫莫耳)溶液。反應混合物攪拌2h，再使其升溫至rt隔夜。以水終止反應且濃縮。所得混合物以EtOAc稀釋，以水洗滌且以Na₂SO₄脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc (20% EtOAc/己烷)純化，獲得49.2克(95%)固體。該物質(49.2克)溶於CH₂Cl₂(1.2升)中，且於冰浴中冷卻。以小部份添加MCPBA (60%，90克)。1 h後，移開冰浴且使反應混合物於rt下攪拌隔夜。反應混合物分配在CH₂Cl₂及10% NaHCO₃水溶液中。合併之有機層以水洗滌且以Na₂SO₄脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc (25% EtOAc/己烷)純化，獲得46.3克(85%)化合物5。



化合物 10

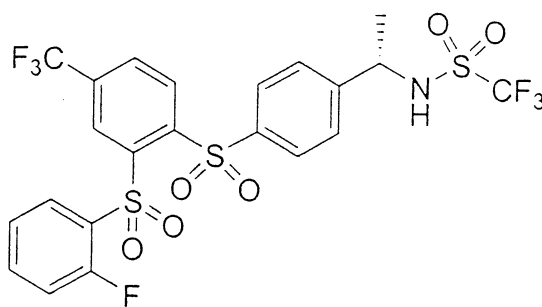
化合物10.於充以N₂之火焰乾燥瓶中，將化合物5 (21.55克，50.7毫莫耳)溶於無水THF (300毫升)中，且於乾冰/IPA浴中冷卻。添加甲基鋰溶液(Et₂O中1.6 M，32 mL，51毫莫耳)，接著添加正丁基鋰(己烷中2.5 M，20.3毫升，50.7毫莫耳)，且使反應混合物攪拌10分鐘。添加溶於THF中之雙-(2-氟苯基)二硫醚(14.2克，55.7毫莫耳)溶液，且使反應混合物於-78℃攪拌2h。移開冰浴且使反應混合物升溫至rt，且攪拌隔

夜。反應混合物以飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應且以 EtOAc 萃取。有機層以 Na_2SO_4 脫水且蒸發溶劑。粗產物以 sgc (25% EtOAc /己烷) 純化，獲得 23.2 克固體。該物質溶於 CH_2Cl_2 (400 毫升) 中，且於冰浴中冷卻。依數份添加 MCPBA (60%，30.3 克)，且使反應混合物攪拌 1 h。移開冰浴且使反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物分配在 CH_2Cl_2 及 5% Na_2CO_3 水溶液中。有機層以水洗滌且以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (25% EtOAc /己烷) 純化，獲得 10.84 克 (44%) 化合物 10。



化合物 11

化合物 11. 將化合物 10 (11.88 克，20.36 毫莫耳) 溶於二噁烷 (200 毫升) 中，且添加氫氧化鋰 (1.0 M，400 毫升)。反應混合物攪拌 3h，接著分配在 CH_2Cl_2 及水中。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮，獲得 9.34 克 (99%) 化合物 11。



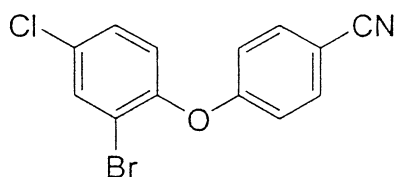
化合物 VIII

化合物 VIII. 將化合物 11 (0.63 克, 1.29 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (60 毫升) 及三乙胺 (0.27 毫升) 之混合物中, 且以冰浴冷卻。添加三氟甲烷磺酸酐 (0.55 克, 1.95 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌 1h。移開冰浴, 再使反應混合物攪拌 3 h。將反應混合物分配在水及 CH_2Cl_2 中。有機層以水洗滌且以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (20% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 0.53 克 (66%) 化合物 VIII。

化合物 VIII Sch 425742 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.58 (d, 8Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.62 (d, 8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 1.63 (d, 7 Hz, 3H)。

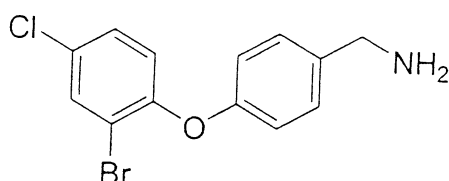
實例 V

Sch 443908 之製備



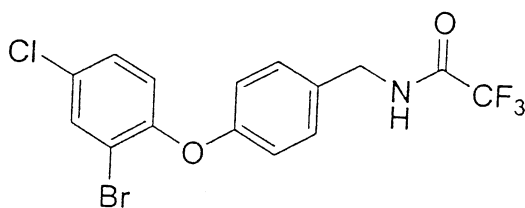
將氫氧化鉀 (3.1 克, 55.2 毫莫耳)、2-溴-4-氯酚 (9.52 克, 45.9 毫莫耳) 及 4-氯苄腈 (5.73 克, 47.3 毫莫耳) 添加於 DMA (25 毫升) 中, 且使反應混合物於 100°C 及 110°C 間攪拌一週。反應混合物於 rt 下再攪拌二天。在旋轉蒸發器上部分移除溶劑, 且使所得混合物分配在水及 3:1 Et_2O /己烷溶液中。有機層以水及食鹽水洗滌, 再以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (20%-30% CH_2Cl_2 /己烷) 純化, 獲得 11.96 克 (81%)

油狀物。



化合物 12

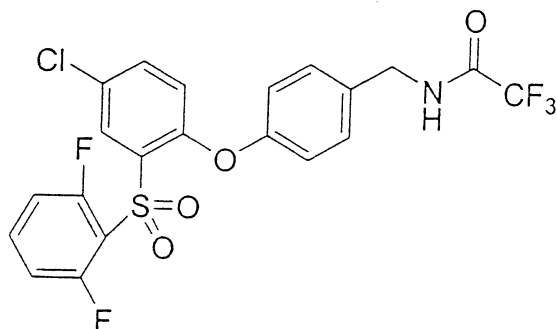
化合物 12. 在 N_2 氣體中放置上述步驟之產物 (5.90 克, 19.1 毫莫耳), 且添加含硼烷之 THF 溶液 (1.0 M, 21 毫升, 21 毫莫耳), 造成放熱。反應混合物回復至室溫後, 加熱至迴流且在迴流下隔夜。添加額外含硼烷之 THF (1.0 M, 20 毫升, 20 毫莫耳), 且使反應混合物於迴流下再攪拌 26 小時, 且使其冷卻至 rt。添加水 (55 毫升), 且使反應混合物部分濃縮。將所得混合物分配在 EtOAc 及 NaOH 水溶液 (1.0 M) 中。有機層以 $MgSO_4$ 脫水且濃縮, 獲得 6.2 克油狀物。將該物質溶於 Et_2O 中且添加含 HCl 之 Et_2O 溶液, 使沉澱出固態化合物 12 (5.2 克, 78%)。



化合物 13

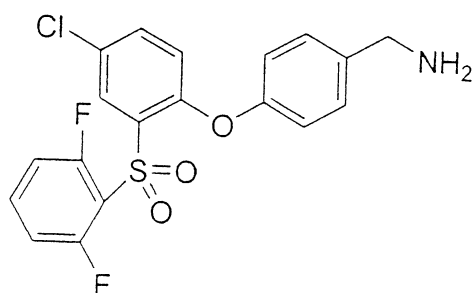
化合物 13. 將化合物 12 (5.13 克, 16.6 毫莫耳) 懸浮於 CH_2Cl_2 (40 毫升) 及三乙胺 (7.5 毫升) 之混合物中。混合物於冰-水浴中冷卻, 且添加 TFAA (2.35 毫升, 16.6 毫莫耳), 使反應混合物攪拌 1 h 又 20 min, 且移開冰浴。再使反應混合物於 rt 下攪拌 1 h 又 20 min。反應混合物以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 稀釋且

以檸檬酸水溶液(0.5 M)、飽和 NaHCO_3 水溶液、水及食鹽水洗滌，再以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑且以 sgc (10%-20% EtOAc/己烷梯度) 純化粗產物(5.22克)，獲得化合物 13。



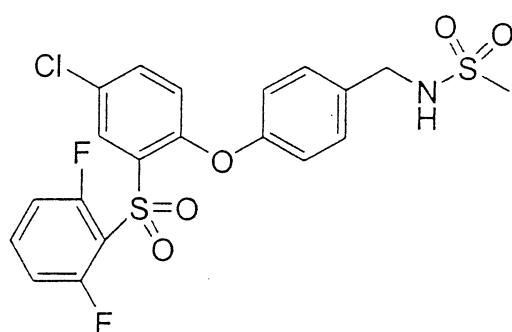
化合物 14

化合物 14. 在充以 N_2 之火焰乾燥瓶中，將化合物 13 (1.00 克，2.47 毫莫耳) 溶於無水 THF (13 毫升) 中，且於乾冰/IPA 浴中冷卻。添加甲基鋰溶液(Et_2O 中 1.4 M，2.3 毫升，3.22 毫莫耳)，接著添加正丁基鋰溶液(己烷中 2.5 M，1.3 毫升，3.25 毫莫耳)。使反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 h。添加溶於 THF 中之 2,6-二氟苯磺醯氯(1.10 克，5.60 毫莫耳)溶液，且使反應混合物攪拌 4 h。反應混合物以 pH 7 磷酸鈉緩衝液(1.0 M)終止反應，且添加 EtOAc。使層分離且以額外 EtOAc 萃取水層。合併之有機層以食鹽水洗滌且以 MgSO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (20%-33% EtOAc/己烷梯度) 純化，獲得 76 毫克化合物 14。



化合物 15

化合物 15. 將化合物 14 (59 毫克, 0.12 毫莫耳) 溶於 700 微升二噁烷中, 且添加 LiOH (1.0 M, 300 微升, 0.3 毫莫耳)。反應混合物在 rt 下攪拌 24 h, 接著分配在 CH_2Cl_2 及 1.0 M NaOH 水溶液中。有機層以 MgSO_4 脫水且濃縮。粗產物以 PTLC (Merck-矽膠版, 3% (MeOH/ NH_3)/ CH_2Cl_2) 純化, 獲得所需化合物 15 (21 毫克, 45%)。

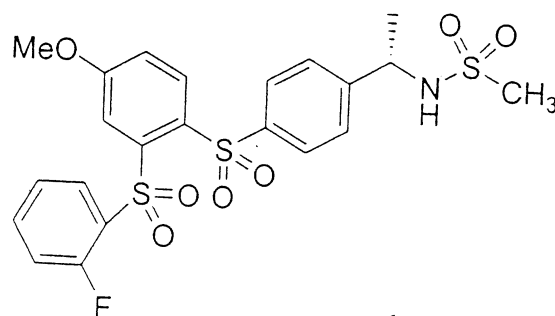


化合物 IX

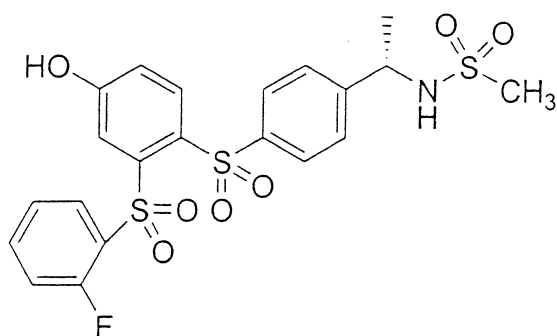
化合物 IX. 將化合物 15 (17 毫升, 0.042 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (166 微升) 及 DIPEA (20 微升) 中。使該瓶於冰/水浴中冷卻, 且添加 MsCl (12 微升, 0.15 毫莫耳)。反應混合物於 0 °C 攪拌 1 h 又 30 min。將反應混合物分配在水及 CH_2Cl_2 中。有機層以水及食鹽水洗滌, 再以 MgSO_4 脫水。粗產物以 PTLC (50% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 10 毫克 (50%) 化合物 IX。

實例 VI

Sch 412851 之製備



化合物 16



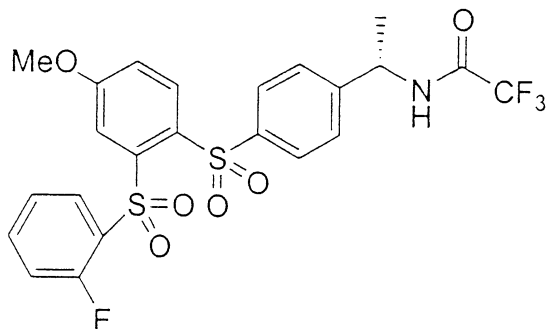
化合物 X

將化合物 16 (0.116 克, 0.22 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中, 且冷卻至 0°C 。添加 BBr_3 溶液 (CH_2Cl_2 中 1.0 M, 0.66 毫升), 且移開冰浴。反應混合物於 rt 下攪拌 48 小時, 接著於 -78°C 下以水終止反應。反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋且所得有機層以 NaHCO_3 水溶液、 H_2O (3×5 毫升) 及食鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水, 且真空去除溶劑, 獲得 0.09 克粗產物。該產物以 PTLC (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 分離, 獲得化合物 X (0.01 克, 8.8%)。

化合物 16 SCH 412702: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.54 (d, $J=6.9\text{Hz}$ 3H), 2.67 (s, 3H), 4.72 (q, $J=5\text{Hz}$ 1H), 4.86 (br. d, $J=5\text{Hz}$, 1H, NH), 7.08-8.42 (m, 11H)。

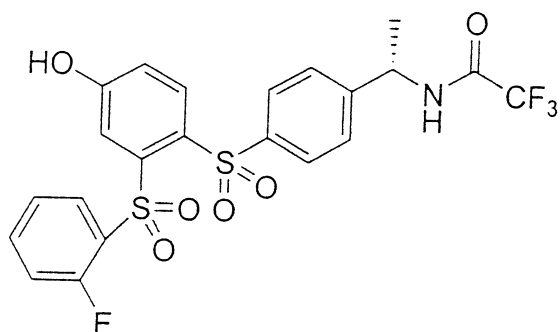
實例 VII

Sch 414093 之製備

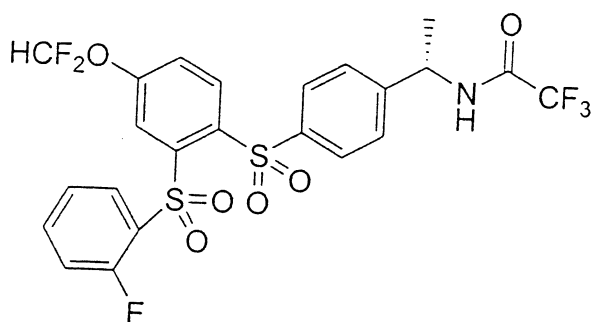


化合物 17

使用實例 VI 中之程序，將化合物 17 轉化成化合物 18。

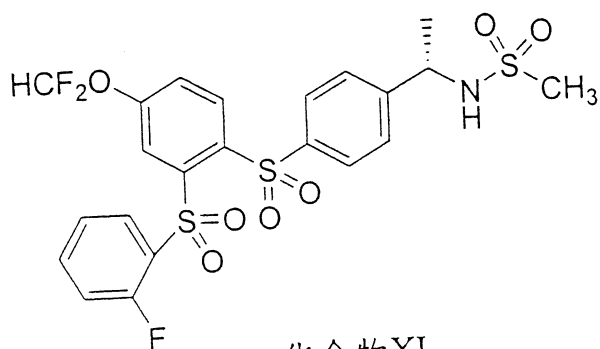


化合物 18



化合物 19

將化合物 18 (0.34 克，0.64 毫莫耳) 溶於 DMF (11 毫升) 中，添加碳酸鉀 (0.84 克，2.58 毫莫耳)，且使反應混合物冷卻至 15°C。將無水溴二氟甲烷導入溶液中，且形成氣泡 15-20 min。反應過程以 TLC 監控，完全後以 EtOAc (20 毫升) 稀釋反應混合物，以水 (4 × 10 毫升) 及食鹽水洗滌。有機物以 Na₂SO₄ 脫水且減壓濃縮，獲得 0.36 克油狀物。粗產物以 PTLC (50% EtOAc/己烷) 純化，獲得 0.31 克 (83%) 化合物 19。



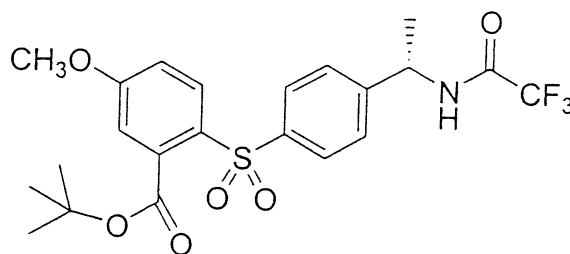
化合物 XI

使用實例II之程序，將化合物19轉化成化合物XI。

化合物XI SCH 414093: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$ 3H), 2.67 (s, 3H), 4.702 (q, $J=6.8\text{Hz}$ 1H), 5.05 (br. d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H, NH), 6.71 (t, $J=71.6\text{Hz}$, CF₂H) 7.07-8.47 (m, 11H)。

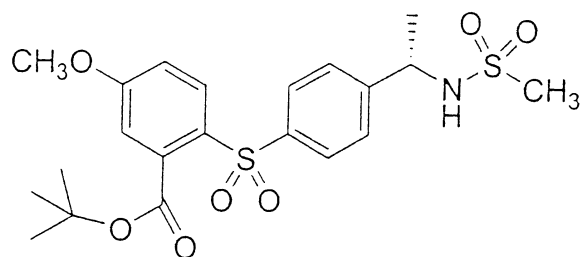
實例 VIII

Sch 416580之製備



化合物 20

化合物20.在 -78°C 下，於10 min內在含化合物2 (5.00克，12.9毫莫耳)之無水THF (75毫升)溶液中滴加n-BuLi (13毫升，己烷中2.5 M，32毫莫耳)。使反應混合物攪拌30 min。以滴管一次添加含二碳酸二-第三丁酯(3.10克，14.2毫莫耳)之無水THF (25毫升)溶液。使反應於 -78°C 下進行4 h。反應混合物在以EtOAc (~250毫升)稀釋，且依序以飽和 NaHSO_4 水溶液(~100毫升)、水(~100毫升)及食鹽水(~100毫升)洗滌。有機層以無水 MgSO_4 脫水，經過濾且減壓濃縮，獲得固體。固體以sgc (25% EtOAc/己烷)進一步純化，獲得5.32克(84%)固態化合物20。

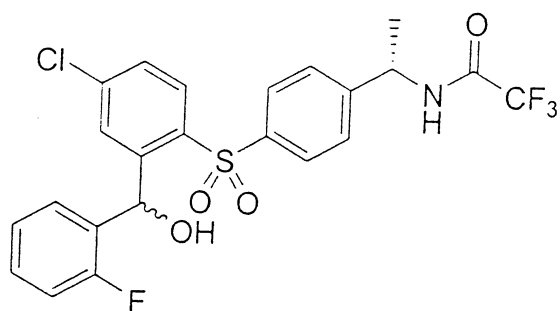


化合物 XII

化合物 XII. 將化合物 20 (2.06 克, 4.23 毫莫耳) 溶於甲醇 (40 毫升) 中, 且添加含碳酸鉀 (2.92 克, 21.1 毫莫耳) 之水 (10 毫升) 溶液。使反應進行 18 小時。接著減壓蒸發去除溶劑。將所得白色固體分配在水 (~100 毫升) 及 EtOAc (~400 毫升) 中。水層以 EtOAc (~100 毫升) 進一步萃取。合併之有機層以食鹽水 (~500 毫升) 洗滌, 再以無水 MgSO_4 脫水且過濾。蒸發溶劑獲得 1.22 克 (74%) 油狀 2-[(4-(1(S)-胺基乙基)苯基]磺醯基-5-甲氧基苯甲酸第三丁酯, 其可為經純化用於下一步驟中。在 0°C 下, 將 MsCl (242 微升, 357 毫克, 3.12 毫莫耳) 滴加於含粗 2-[(4-(1(S)-胺基乙基)苯基]磺醯基-5-甲氧基苯甲酸第三丁酯 (1.22 克, 3.12 毫莫耳) 及三乙胺 (522 微升, 379 毫克, 3.75 毫莫耳) 之無水 CH_2Cl_2 (3.0 毫升) 溶液中。使反應混合物在 0°C 下攪拌 5 min, 再使其升溫至室溫, 且連續攪拌 3 h。反應混合物以 CH_2Cl_2 (~50 毫升) 洗滌, 且以 1 M HCl (~50 毫升)、水 ($3 \times \sim 50$ 毫升) 及食鹽水 (~50 毫升) 洗滌。有機溶液以 MgSO_4 脫水, 經過濾且濃縮, 獲得固體。粗產物再以 sgc (25% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 1.41 克 (96%) 固態化合物 XII。

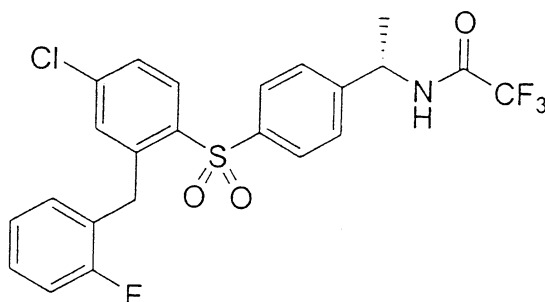
實例 IX

Sch 414379 之製備



化合物 21

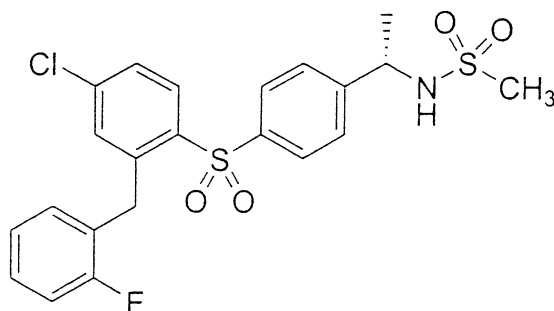
化合物 21. 在充以 N_2 之火焰乾燥瓶中，將化合物 5 (400 毫克，1.0 毫莫耳) 溶於無水 THF (5 毫升) 中，且冷卻至 $-78^\circ C$ 。添加 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (己烷中 1.0 M，1.9 毫升，1.9 毫莫耳)，且使反應混合物攪拌 30 分鐘。添加 2-氟苯醛 (200 毫克，1.6 毫莫耳)，且使反應混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 3 h，反應混合物再以 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 終止反應。添加二氯甲烷 (30 毫升)，且使層分離。有機層以食鹽水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物以 sgc (25% EtOAc/己烷) 純化，獲得 330 毫克 (62%) 粉末狀化合物 21。



化合物 22

化合物 22. 將化合物 21 (10 毫克) 溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中。添加三乙基矽烷 (40 微升，0.25 毫莫耳)，接著添加 $BF_3 \cdot Et_2O$ (20 微升，0.16 毫莫耳)。反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。去除

溶劑後，粗產物以 PTLC (25% EtOAc/己烷) 純化，獲得 6.0 毫克 (62%) 油狀化合物 22。

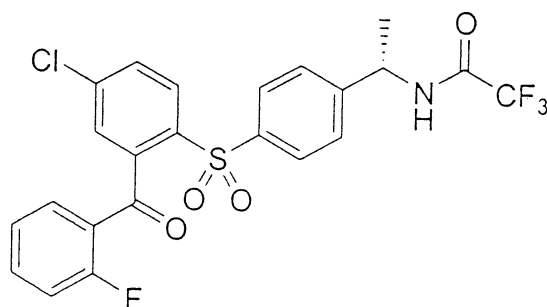


化合物 XIII

化合物 XIII. 在 rt 下將化合物 22 (12 毫克) 溶於甲醇 (2 毫升) 中。添加 NaOH (1.0 M, 2 毫升, 2.0 毫莫耳)，且使混合物在 rt 下攪拌 2h。去除溶劑，添加 CH₂Cl₂ (15 毫升) 及食鹽水 (15 毫升)，且使層分離。水層以額外之 CH₂Cl₂ (15 毫升) 萃取，且合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮至乾。粗產物再溶於 CH₂Cl₂ (10 毫升) 中，且冷卻至 0°C。添加 MsCl (14 微升, 0.18 毫莫耳)，接著添加吡啶 (30 微升, 0.37 毫莫耳)。反應混合物緩慢升溫至 rt 且攪拌隔夜。添加食鹽水 (15 毫升) 且萃取。有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (25% EtOAc/己烷) 純化，獲得 10 毫克 (86%) 油狀化合物 XIII。

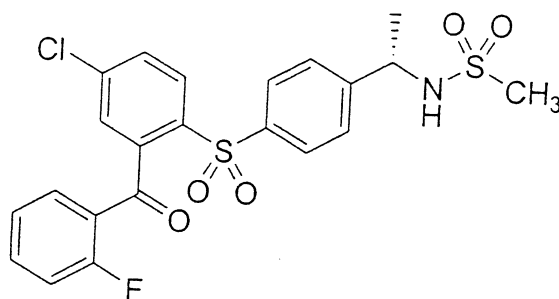
實例 X

Sch 414389 及 Sch 415209 之製備



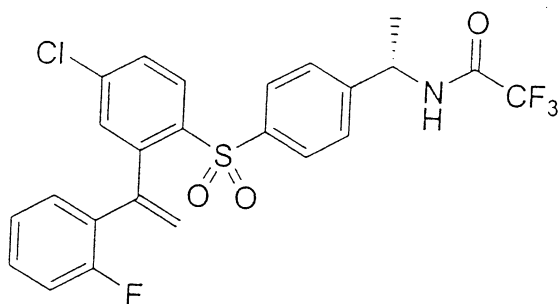
化合物 23

化合物 23. 在 rt 下將化合物 21 (330 毫克, 0.64 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中。添加矽藻土 (450 毫克) 接著添加 PCC (450 毫克, 2.1 毫莫耳)。混合物在 rt 下攪拌隔夜。過濾移除固體, 且以 NaHCO_3 水溶液及食鹽水洗滌有機層。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物以 sgc (33% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 310 毫克 (94%) 粉末狀化合物 23。



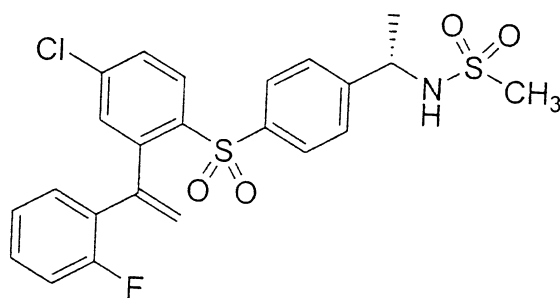
化合物 XIV

化合物 XIV. 在 rt 下將化合物 23 (15 毫克) 溶於甲醇 (2 毫升) 中。添加 NaOH (1.0 M, 2 毫升, 2.0 毫莫耳), 且使混合物在 rt 下攪拌 2 h。去除溶劑且添加 CH_2Cl_2 (15 毫升) 及食鹽水 (15 毫升), 且使層分離。水層以額外 CH_2Cl_2 (15 毫升) 萃取, 合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物再溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中, 且冷卻至 0°C 。添加 MsCl (15 微升, 0.19 毫莫耳), 接著添加吡啶 (30 微升, 0.37 毫莫耳)。反應混合物緩慢升溫至 rt, 且攪拌隔夜。添加食鹽水 (15 毫升) 且萃取。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (33% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 9 毫克 (62%) 油狀化合物 XIV。



化合物 24

化合物 24. 在 0℃ 下於無水 THF (5 毫升) 中攪拌烘箱乾燥之甲基三苯基磷溴化物 (430 毫克, 1.2 毫莫耳) 及 LHDMS (己烷中 1.0 M, 1.8 毫升, 1.8 毫莫耳) 20 min, 接著升溫至 rt, 且攪拌 10 min。滴加含化合物 23 (300 毫克, 0.58 毫莫耳) 之 THF (1 毫升) 溶液。混合物在 rt 下攪拌隔夜。添加 EtOAc (20 毫升) 且以食鹽水洗滌有機溶液。有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (25% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 260 毫克 (87%) 油狀化合物 24。



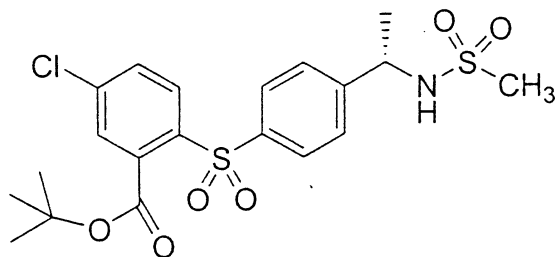
化合物 XV

化合物 XV. 在 rt 下將化合物 24 (200 毫克, 0.39 毫莫耳) 溶於甲醇 (3 毫升) 中。添加 NaOH (1.0 M, 3 毫升, 3.0 毫莫耳), 且使混合物在 50℃ 下攪拌 2 h。去除溶劑, 添加 CH₂Cl₂ (20 毫升) 及食鹽水 (20 毫升), 且使層分離。水層以額外 CH₂Cl₂ (15 毫

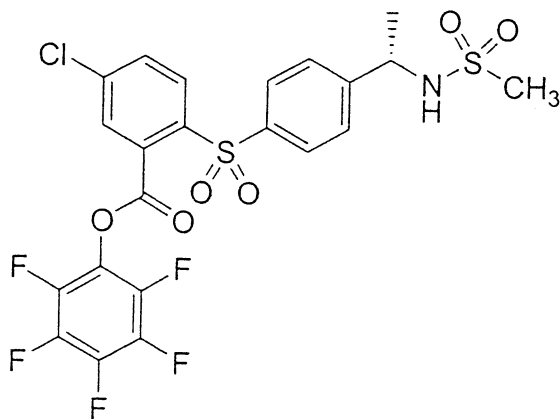
升)萃取，合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物再溶於 CH_2Cl_2 (15毫升)中，且冷卻至 0°C 。添加 MsCl (200微升，2.5毫莫耳)，接著添加吡啶(400微升，4.9毫莫耳)。反應混合物緩慢升溫至rt且攪拌隔夜。添加食鹽水(15毫升)且分離有機層，以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物以PTLC (50% EtOAc/己烷)純化，獲得160毫克(82%)油狀化合物XV。

實例 XI

Sch 420411之製備



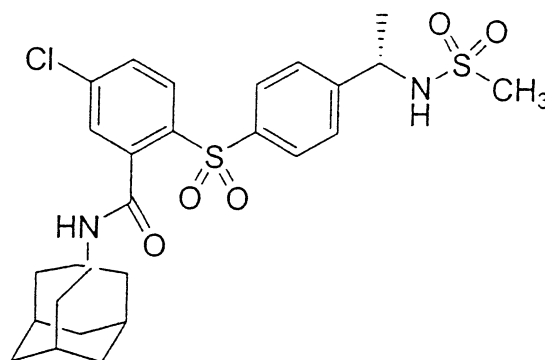
化合物 25



化合物 26

化合物 26. 在rt下使化合物 25 (1.3克，2.7毫莫耳)與 CH_2Cl_2 /TFA混合物(2:1，30毫升)攪拌3 h。接著將反應混合物倒入食鹽水(40毫升)中。使層分離。水層以 CH_2Cl_2 (3×30

毫升)萃取，合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物溶於 CH_2Cl_2 (30毫升)中。添加EDCI (0.75克，3.9毫莫耳)及五氟酚 (0.73克，4.0毫莫耳)，且使混合物在rt下攪拌隔夜。反應混合物以稀 NaOH 水溶液萃取且以食鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物以sgc (33% EtOAc/己烷)純化，獲得1.15克(72%)發泡狀化合物26。

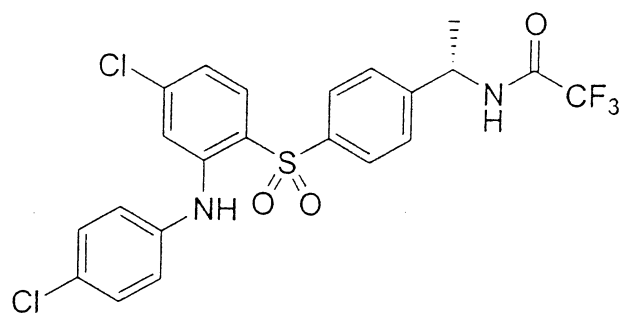


化合物 XVI

化合物 XVI.將化合物 26 (50毫克)溶於 CH_2Cl_2 (2毫升)中。添加 1-金剛烷胺 (21毫克，0.14毫莫耳)，接著添加 DIPEA (0.05毫升，0.29毫莫耳)。反應混合物搖晃隔夜。再使反應混合物經過 Amberlyst 15 樹脂 (300毫克，負載 4.1毫莫耳/克)，且再搖晃隔夜。以過濾去除樹脂。濾液經過 MP 碳酸鹽樹脂 (Argonaut Technologies) (100毫克，負載 2.64毫莫耳/克) 4 h。以過濾移除樹脂，且濃縮濾液獲得 33毫克 (70%) 粉末狀化合物 XVI。

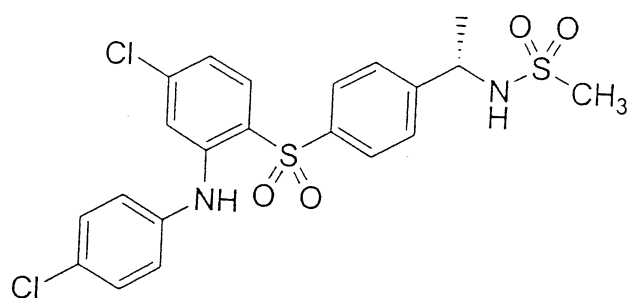
實例 XII

Sch 413578及Sch 414706之製備



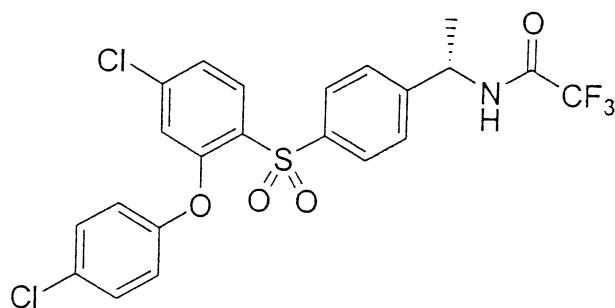
化合物 27

化合物 27. 在 rt 下將化合物 5 (500 毫克, 1.3 毫莫耳) 溶於 THF (6 毫升) 中。添加 NaH (53 毫克, 60%, 1.3 毫莫耳), 且使反應混合物在 rt 下攪拌 1 h。反應混合物再冷卻至 -78°C , 且在 N_2 氣體中滴加 n-BuLi (己烷中 1.0 M, 1.5 毫升, 1.5 毫莫耳)。反應在 -78°C 下攪拌 40 分鐘。滴加含 I_2 (390 毫克, 1.5 毫莫耳) 之 THF (2 毫升) 溶液。反應混合物在 -78°C 下攪拌 3 h, 接著以飽和 NH_4Cl (20 毫升) 水溶液終止反應。添加 EtOAc (30 毫升) 且使層分離。有機層以食鹽水洗滌, 接著以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物 (640 毫克) 未經進一步純化使用。將粗產物 (60 毫克) 溶於甲苯 (2 毫升) 中, 且添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 毫克)、 P^tBu_3 (1 滴)、 NaO^tBu (14 毫克, 0.15 毫莫耳) 及對-氯苯胺 (13 毫克, 0.11 毫莫耳)。將混合物置於密封管中, 且加熱至 120°C 20 h。冷卻後, 添加二氯甲烷 (30 毫升) 及食鹽水 (20 毫升), 且使層分離。有機層以食鹽水洗滌, 再以 Na_2SO_4 脫水, 且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (20% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 18 毫克 (30%) 粉末狀化合物 27。



化合物 XVII

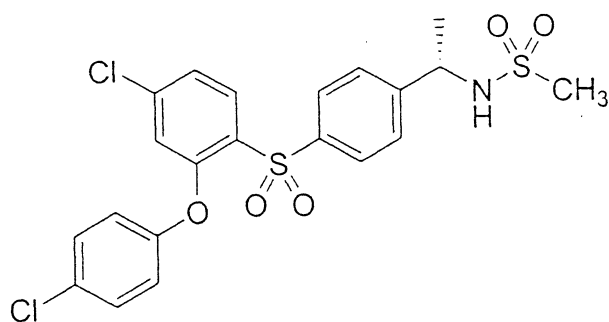
化合物 XVII. 在 rt 下將化合物 27 (12 毫克) 溶於甲醇 (2 毫升) 中。添加 NaOH (1.0 M, 2 毫升, 2.0 毫莫耳), 且使混合物在 rt 下攪拌 3h。去除溶劑, 添加 CH₂Cl₂ (20 毫升) 及食鹽水 (20 毫升), 且使層分離。水層以額外 CH₂Cl₂ (15 毫升) 萃取, 合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮至乾。粗產物再溶於 CH₂Cl₂ (15 毫升) 中, 且冷卻至 0°C。添加 MsCl (15 微升, 0.19 毫莫耳) 及吡啶 (30 微升, 0.37 毫莫耳)。反應混合物緩慢升溫至 rt, 且攪拌隔夜。添加食鹽水 (15 毫升), 且以 CH₂Cl₂ 萃取反應混合物。有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (33% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 6.0 毫克 (52%) 油狀化合物 XVII。



化合物 28

化合物 28. 在 rt 下將化合物 5 (500 毫克, 1.3 毫莫耳) 溶於無

水 THF (6 毫升) 中。添加 NaH (53 毫克, 60%, 1.3 毫莫耳), 且使混合物在 rt 下攪拌 1 h。反應混合物冷卻至 -78°C , 且在 N_2 氣體中滴加 n-BuLi (1.0 M, 1.5 毫升, 1.5 毫莫耳), 且使溫度維持在 -78°C 下 40 分鐘。滴加含 I_2 (390 毫克, 1.5 毫莫耳) 之 THF (2 毫升) 溶液。反應在 -78°C 下攪拌 3 h。反應混合物以飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升) 終止反應。添加 EtOAc (30 毫升) 且使層分離。有機層以食鹽水洗滌, 再以 Na_2SO_4 脫水且濃縮至乾。粗產物 (640 毫克) 未經進一步純化使用。將粗產物 (60 毫克) 溶於甲苯 (2 毫升) 中, 且添加 NaH (5 毫克, 60%, 0.12 毫莫耳)、 $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (34 毫克, 0.17 毫莫耳) 及對-氯酚 (15 毫克, 0.12 毫莫耳)。反應混合物置於密封管中, 且加熱至 120°C 隔夜。冷卻後, 添加 CH_2Cl_2 (30 毫升) 及食鹽水 (20 毫升), 且使層分離。有機層以食鹽水洗滌, 再以 Na_2SO_4 脫水, 且濃縮至乾。粗產物以 PTLC (20% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 19 毫克 (31%) 粉末狀化合物 28。



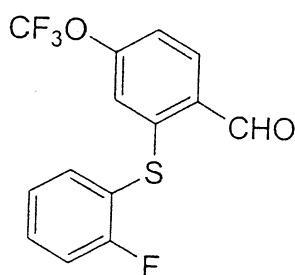
化合物 XVIII

化合物 XVIII. 在 rt 下將化合物 28 (15 毫克, 29 微莫耳) 溶於甲醇 (2 毫升) 中。添加 NaOH (1.0 M, 2 毫升, 2.0 毫莫耳), 且使混合物在 rt 下攪拌 2 h。去除溶劑, 添加 CH_2Cl_2 (20 毫升)

及食鹽水(20毫升)，且使層分離。水層以額外CH₂Cl₂ (15毫升)萃取，合併之有機層以Na₂SO₄脫水且濃縮至乾。粗產物再溶於CH₂Cl₂ (15毫升)中，且冷卻至0℃。添加MsCl (20微升，0.25毫莫耳)，接著添加吡啶(20微升，0.25毫莫耳)。反應混合物緩慢升溫至rt，且攪拌隔夜。添加食鹽水(15毫升)，且以CH₂Cl₂萃取。有機層以Na₂SO₄脫水且濃縮至乾。粗產物以PTLC (50% EtOAc/己烷)純化，獲得7.0毫克(48%)油狀化合物XVIII。

實例 XIII

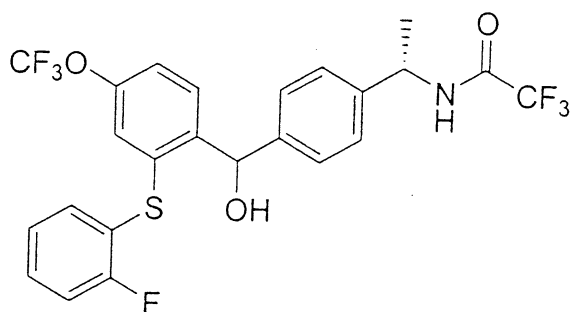
Sch 425084之製備



化合物 29

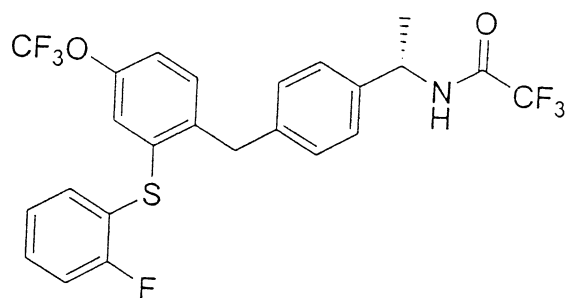
化合物 29. 在 -20℃ 下，於含 N,N,N-三甲基乙二胺(1.2 毫升，8.6 毫莫耳)之 THF (8 毫升) 溶液中滴加 n-BuLi (1.6 M，5.4 毫升，8.6 毫莫耳)。15 分鐘後，添加含 4-三氟甲氧基苯甲醛(1.5 克，7.8 毫莫耳)之 THF (8 毫升)。使混合物攪拌 15 分鐘，且添加額外之 n-BuLi (1.6 M，14.6 毫升，23 毫莫耳)。反應混合物在 -20℃ 下攪拌 1 h，接著置於 -20℃ 之冷凍庫中 20 h。使混合物冷卻至 -40℃，且添加含雙(2-氟苯基)二硫醚(4.0 克，15.7 毫莫耳)之 30 毫升 THF 溶液。反應混合物在 -35℃ 下攪拌 3h。將反應混合物倒入 0.5 N HCl 中，且以 EtOAc

萃取。有機層以水及食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮成油狀物。以sgc (3% EtOAc/己烷)純化，獲得1.55克(62%)固態化合物29。



化合物 30

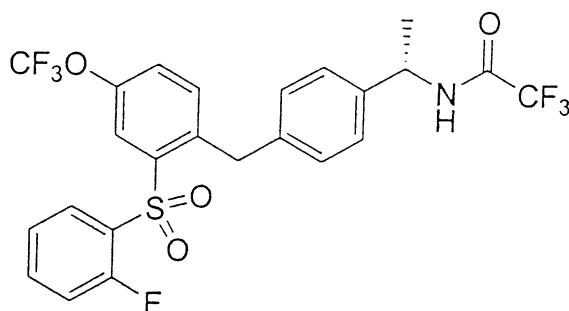
化合物30.在 -70°C 下將甲基鋰(3.25毫升，5毫莫耳，乙醚中1.4 M)添加於化合物1之溶液(1.22克，4毫莫耳)中。10分鐘後，添加n-BuLi (己烷中1.6 M，2.83毫升，5毫莫耳)，且攪拌30分鐘。添加含化合物29 (1.44克，4.55毫莫耳)之THF (15毫升)溶液。所得混合物在 -70°C 下攪拌2.5 h，以水終止反應，升溫至 0°C ，再以 2×50 毫升EtOAc萃取。有機層以水洗滌，經脫水(Na_2SO_4)、過濾且濃縮成油狀物。以sgc (EtOAc：己烷)純化，獲得膠體狀化合物30(1.4克，58%)。



化合物 31

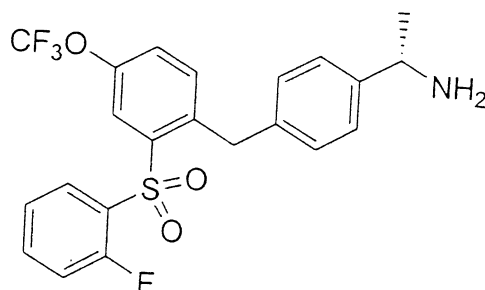
化合物31.將三乙基矽烷(3.5毫升，22.5毫莫耳)添加於含

化合物 30 (0.6 克, 1.125 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (30 毫升) 溶液中, 接著添加三氟化硼醚酸鹽 (0.32 毫升, 1.94 毫莫耳)。在 rt 下攪拌 15 min 後, 以 50 毫升 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物, 以水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水, 經過濾且濃縮, 獲得固體。以 PTLC (25% EtOAc/己烷 (1:3)) 純化, 獲得固態化合物 31 (0.47 克, 89%)。



化合物 32

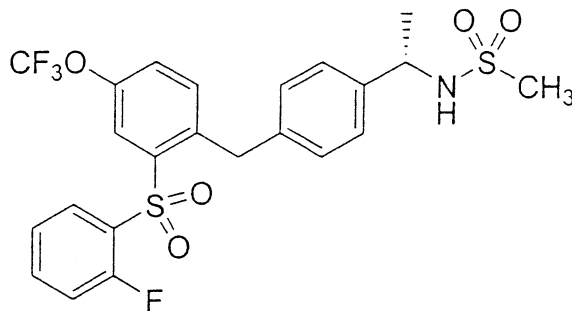
化合物 32. 在 rt 下將 MCPBA (1.56 克 (56%), 5.09 毫莫耳) 添加於含化合物 31 (0.47 克, 0.9 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (30 毫升) 溶液中。攪拌 16h 後, 反應以 5% NaHSO_3 水溶液、 NaHCO_3 水溶液及水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水, 經過濾且濃縮, 獲得固態化合物 31 (0.4 克, 82%)。



化合物 33

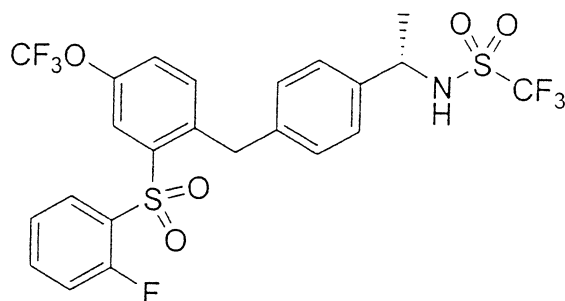
化合物 33. 將 1 M LiOH 水溶液 (9.7 毫升, 9.7 毫莫耳) 添加於含化合物 32 (1.78 克, 3.2 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷 (15 毫升) 溶液

中。使所得混合物攪拌隔夜。減壓去除溶劑，且將殘留物溶於50毫升 CH_2Cl_2 中，且以10毫升食鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮成油狀物，其可未經進一步純化用於下一步驟中。



化合物 34

化合物 34. 在 rt 下將三乙胺 (0.28 毫升，2 毫莫耳) 添加於含化合物 33 (0.18 克，0.4 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 溶液中，接著添加含 MsCl (0.061 毫升，7.9 毫莫耳) 之 0.2 毫升 CH_2Cl_2 。使混合物攪拌隔夜，接著以 2×10 毫升水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮，獲得油狀物。該油狀物使用 EtOAc : 己烷 (1:1) 作為溶劑，以 PTLC 純化，獲得固態化合物 34 (0.137 克，65%)。



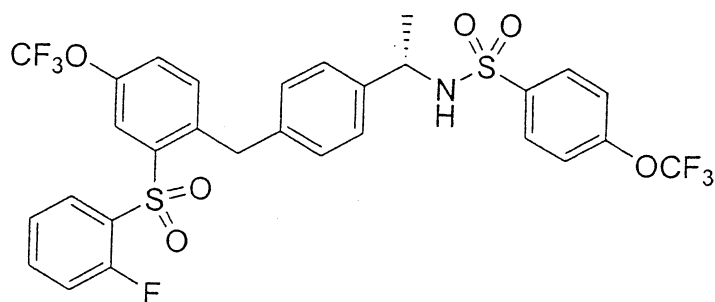
化合物 XIX

化合物 XIX. 將三乙胺 (0.296 毫升，2.1 毫莫耳) 添加於含化

合物 33 (0.4 克, 0.9 毫莫耳) 之 8 毫升 CH_2Cl_2 溶液中, 冷卻至 0°C , 接著添加含三氟甲烷磺酸酐 (0.54 克, 1.9 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (5 毫升) 溶液。使混合物在 0°C 下攪拌 3 h, 以水洗滌且以 Na_2SO_4 脫水, 經過濾且減壓濃縮, 獲得粗化合物 XIX。粗產物以 PTLC 使用 33% EtOAc: 己烷純化, 獲得固態化合物 XIX (0.32 克, 62%)。

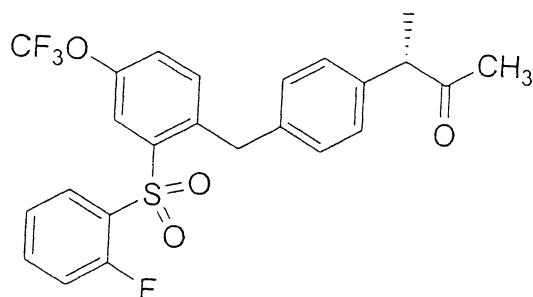
實例 XIV

Sch 445578、Sch 445579 及 Sch 446122 之製備



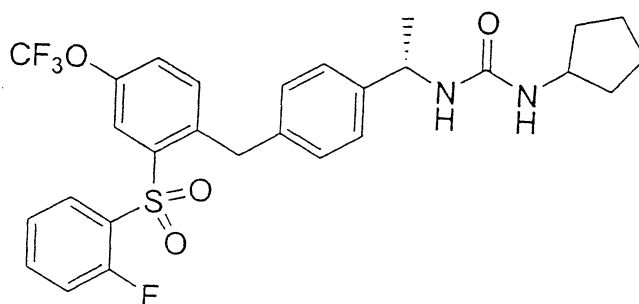
化合物 XX

化合物 XX. 將三乙胺 (0.018 毫升, 0.129 毫莫耳) 添加於含化合物 33 (0.05 克, 0.11 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 溶液中, 接著在 rt 下添加含 4-(三氟甲氧基) 苯磺醯氯 (0.02 毫升, 0.118 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 。持續攪拌 10 h。反應混合物以 50 毫升 CH_2Cl_2 稀釋, 以水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水, 經過濾且減壓濃縮。粗產物以 PTLC (33% EtOAc: 己烷) 純化, 獲得固態化合物 XX (0.048 克, 65%)。



化合物 XXI

化合物 XXI. 在 -5°C 下，將三乙胺 (0.012 毫升，0.086 毫莫耳) 添加於含化合物 33 (0.033 克，0.073 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (1 毫升) 溶液中。添加含乙醯氯 (0.0057 毫升，0.08 毫莫耳) 之 0.5 毫升 CH_2Cl_2 溶液。使混合物在 rt 下攪拌隔夜。有機層以水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且減壓濃縮。所得粗產物以 PTLC (EtOAc) 純化，獲得固態化合物 XXI (0.009 克，25%)。

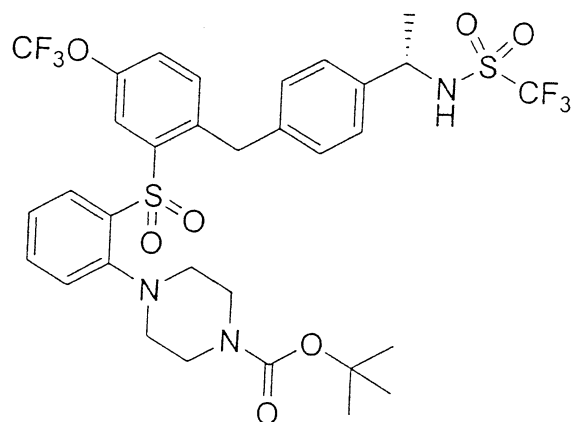


化合物 XXII

化合物 XXII. 將異氰酸環戊酯 (0.0135 克，0.12 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (0.5 毫升) 溶液添加於含化合物 33 (0.05 克，0.11 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (1 毫升) 溶液中。使反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。減壓去除溶液，且粗產物進行 PTLC (EtOAc /己烷，1:2)，獲得化合物 XXII (0.04 克，65%)。

實例 XV

Sch 479395之製備

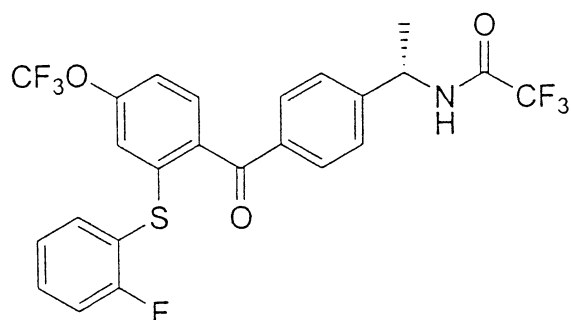


化合物 XXIII

化合物 XXIII. 將 N-Boc-哌啶 (0.5 克, 2.68 毫莫耳) 添加於含化合物 XIX (0.2 克, 0.34 毫莫耳) 之 CH_3CN (10 毫升) 溶液中。反應於 80°C 下加熱 72 h。添加額外之 N-Boc-哌啶 (0.25 克, 1.34 毫莫耳), 且在 80°C 下再加熱 16h。減壓去除溶劑, 且粗產物以 PTLC (50% EtOAc : 己烷) 純化, 獲得固態化合物 XXIII (0.096 克, 37%)。

實例 XVI

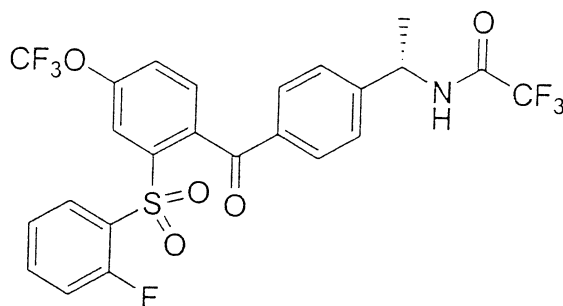
Sch 418027 及 Sch 441847 之製備



化合物 35

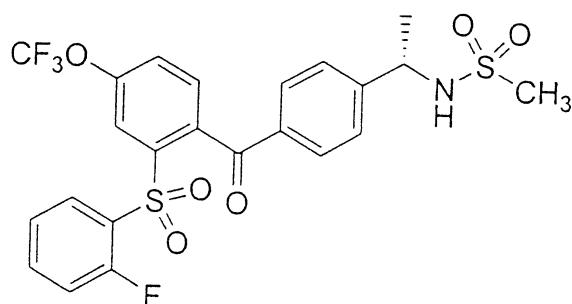
化合物 35. 在 rt 下, 將吡啶鎂氯鉻酸鹽 (0.194 克, 0.899 毫莫

耳)添加於含化合物30 (0.4克, 0.75毫莫耳)及矽藻土(0.4克)之 CH_2Cl_2 (10毫升)混合物中。使混合物攪拌18 h, 經矽藻土過濾且濃縮。粗物質以PTLC, 使用33% EtOAc: 己烷純化, 獲得化合物35 (0.4克, 100%)。



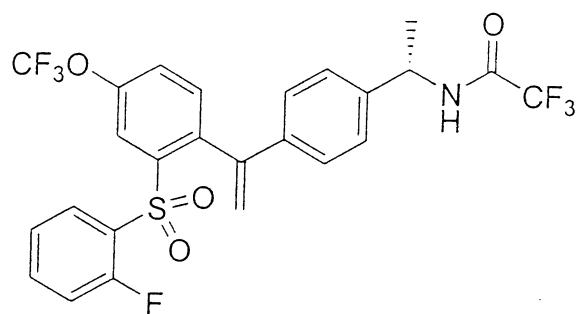
化合物36

化合物36. 將MCPBA (1.29克 (56%), 4.18毫莫耳)添加於含化合物35 (0.4克, 0.75毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (20毫升)溶液中, 且在rt下攪拌18 h。反應以5% NaHSO_3 水溶液、5% NaHCO_3 及水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水, 經過濾且濃縮。粗產物以PTLC, 使用EtOAc: 己烷(1:1)純化, 獲得化合物36 (0.34克, 80%)。



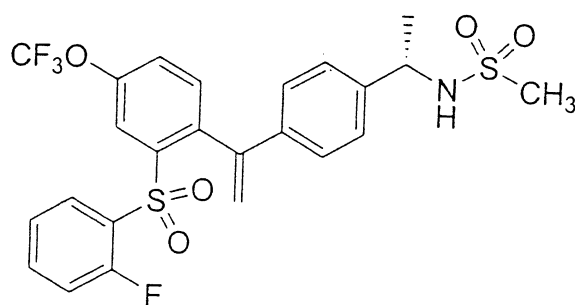
化合物37

化合物37. 使用於實例II中所述類似之程序, 將化合物36轉化成化合物37。



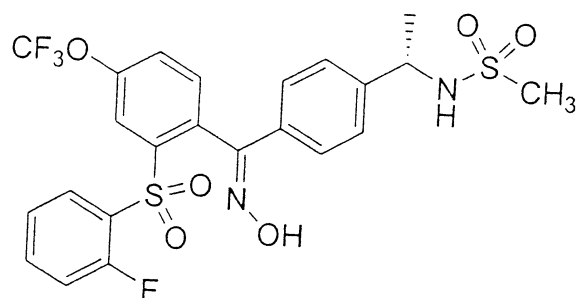
化合物 38

化合物 38. 在 0°C 下，將 LHMDs (0.9 毫升，1 M THF 溶液，0.896 毫莫耳) 添加於含甲基三苯基磷溴化物 (0.215 克，0.6 毫莫耳) 之無水 THF (10 毫升) 溶液中。混合物在 0°C 下攪拌 20 min，接著在 rt 下攪拌 10 min。添加含化合物 36 (0.17 克，0.3 毫莫耳) 之 THF (8 毫升) 溶液，且在 rt 下持續攪拌 10 h。混合物以 EtOAc 稀釋，且以水洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。粗產物以 PTLC，使用 EtOAc：己烷 (1:3) 純化，獲得固態化合物 38 (0.09 克，54%)。



化合物 XXIV

化合物 XXIV. 使用與實例 II 中所述類似之程序，將化合物 38 轉化成化合物 XXIV。

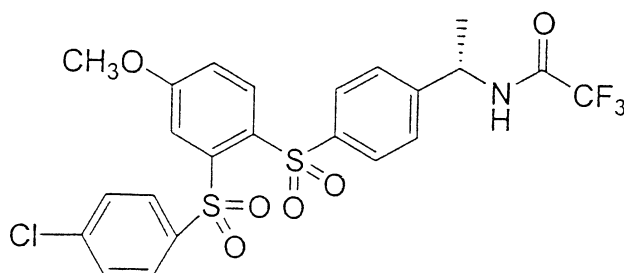


化合物 XXV

化合物 XXV. 將羥基胺鹽酸鹽 (0.076 克, 1.09 毫莫耳) 添加於含化合物 37 (0.03 克, 0.055 毫莫耳) 之吡啶 (0.5 毫升) 溶液中。使混合物在 80°C 下加熱 24h。使混合物冷卻至 rt, 且減壓去除溶劑。殘留物溶於 50 毫升 CH₂Cl₂ 中, 且以水及食鹽水洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 脫水, 經過濾且濃縮, 獲得粗化合物 XXV, 其以 PTLC (EtOAc/己烷, 1:3) 純化, 獲得固態化合物 XXV (0.01 克, 33%)。

實例 XVII

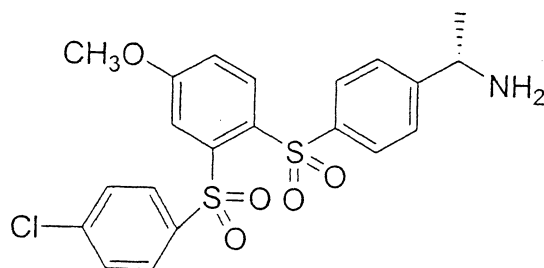
Sch 355365 之製備



化合物 39

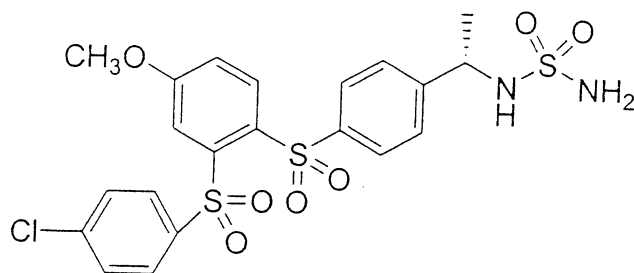
化合物 39. 在充以 N₂ 之經火焰烘乾之瓶中, 使化合物 2 (4.00 克, 10.32 毫莫耳) 溶於無水 THF (41 毫升) 中, 且冷卻至 -78°C。添加 n-BuLi 溶液 (己烷中 2.5 M, 8.25 毫升, 20.6 毫莫

耳)，且使反應混合物攪拌 25 min。添加雙-4-氯苯基二硫醚 (3.10 克/10.8 毫莫耳)，且使反應混合物在 -78°C 下攪拌 3 h，接著在 -78°C 及 -10°C 間攪拌 3 h。反應混合物以 pH 7.0 之磷酸鈉緩衝液 (1.0 M，50 毫升) 終止反應。將反應混合物置於 EtOAc 及水中。有機層以食鹽水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水，且濃縮至乾。粗產物 (5.44 克發泡體) 溶於 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中，且冷卻至 0°C 。添加 MCPBA (7.24 克)。移開冰浴且使反應混合物在 rt 下攪拌隔夜。添加 NaHCO_3 水溶液及 CH_2Cl_2 ，且使層分離。有機層以 NaHSO_3 水溶液、 NaHCO_3 、 H_2O 及食鹽水洗滌，再以 MgSO_4 脫水。粗產物以 sgc (35%-40% EtOAc/己烷梯度) 純化，獲得 1.86 克 (32%) 化合物 39。



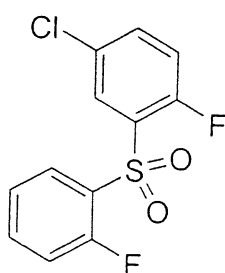
化合物 40

化合物 40. 將化合物 39 (1.52 克，2.70 毫莫耳) 溶於二噁烷 (9 毫升) 中，且冷卻至 0°C 。添加 LiOH (1.0 M 水溶液，3 毫升，3 毫莫耳)，且使反應混合物攪拌靜置隔夜，且於期間升溫至 rt。蒸發溶劑。添加 CH_2Cl_2 及 NaOH 水溶液，且使層分離。水層以額外之 CH_2Cl_2 萃取，合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮，獲得 0.85 克 (68%) 化合物 40。



化合物 XXVI

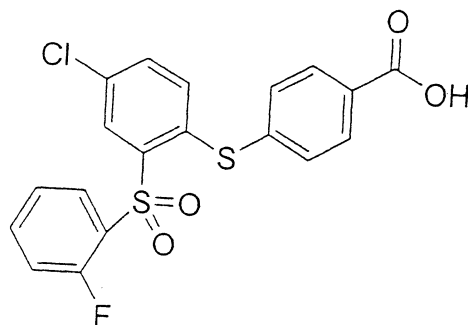
化合物 XVI. 將化合物 40 (143 毫克, 0.307 毫莫耳) 溶於二噁烷中, 且添加硫醯胺 (0.128 克, 1.33 毫莫耳)。反應混合物於迴流下攪拌 24 h, 使其冷卻至 rt 且濃縮。反應混合物以 PTLC (5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 獲得 54 毫克 (32%) 化合物 XXVI。

實例 XVIII

化合物 41

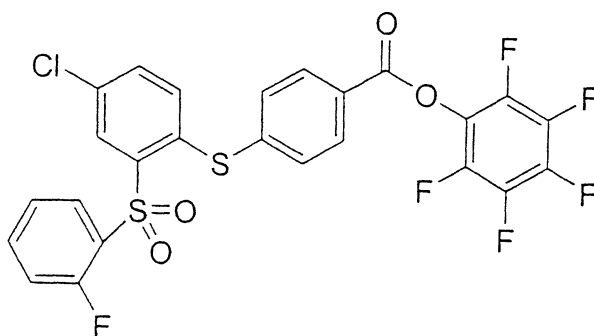
化合物 41. 在充以 N₂ 之火焰乾燥瓶中, 將 1-氯-4-氟苯 (7.36 克, 56.4 毫莫耳) 溶於無水 THF 中, 且於乾冰/丙酮浴中冷卻。添加 n-BuLi (己烷中 2.5 M, 22.5 毫升, 56.3 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌 50 分鐘。添加 2-氟苯磺醯氯 (10.3 克, 57.8 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌靜置隔夜, 期間升溫至 rt。添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 毫升), 接著添加 EtOAc (100 毫升), 且使層分離。有機層以水及食鹽水洗滌, 再以 MgSO₄ 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (10% EtOAc/己烷) 純化, 獲得固態

化合物 41 (2.55 克, 16%)。



化合物 42

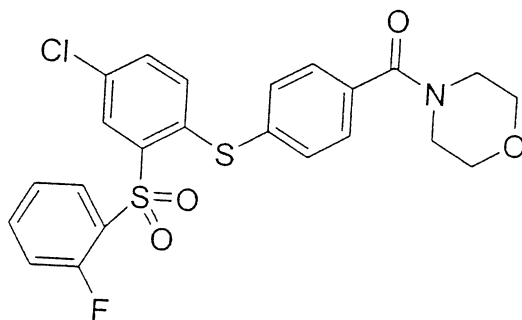
化合物 42. 將 4-氫硫基苯甲酸 (0.54 克, 3.50 毫莫耳) 溶於 DMA (10 毫升) 中, 且於冰浴中冷卻。添加氫化鈉 (油中 60% 懸浮液, 0.30 克, 7.5 毫莫耳), 且使反應混合物攪拌 20 min。移開冰浴且使反應混合物攪拌 1 h。再度將瓶冷卻至 0°C, 且添加溶於 DMA (5 毫升) 中之化合物 41 (1.0 克, 3.46 毫莫耳)。反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 再使之升溫至 rt, 且攪拌隔夜。反應混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋且以 5% HCl 水溶液、水及食鹽水洗滌。有機層以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發溶劑。粗產物以 sgc (5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 獲得固態化合物 42 (1.04 克, 71%)。



化合物 43

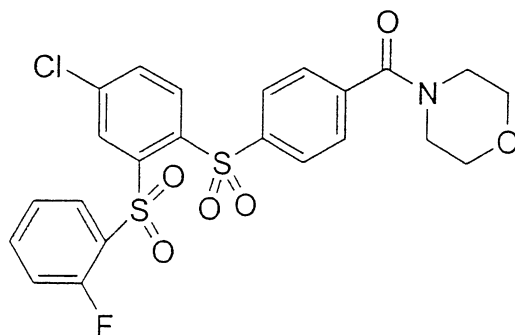
化合物 43. 將五氟酚 (0.91 克, 4.94 毫莫耳) 及化合物 42

(1.04克, 2.46毫莫耳)溶於30毫升 CH_2Cl_2 中, 且添加EDCI。反應混合物攪拌隔夜, 且以水及 CH_2Cl_2 稀釋。使層分離, 有機層以水洗滌, 且以 Na_2SO_4 脫水。粗產物以sgc (5% EtOAc/己烷)純化, 獲得0.9克(62%)固態化合物43。



化合物 XXVII

化合物 XXVII. 將化合物 43 (0.15克, 0.25毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (5毫升)中。添加嗎啉(44毫克, 0.51毫莫耳)及DIPEA (49毫克, 0.38毫莫耳), 且使反應混合物在rt下攪拌2 h。反應混合物以EtOAc稀釋, 且以5% NaHCO_3 水溶液、水及食鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且蒸發溶劑。粗產物以sgc (50% EtOAc/己烷)純化, 獲得98毫克(77%)化合物 XXVII。

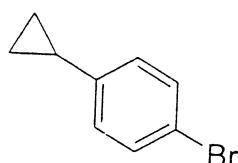


化合物 XXVIII

化合物 XXVIII. 將化合物 XXVII (72毫克, 0.146毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (3毫升)中, 且添加MCPBA(約50%, 0.11克, 約0.36

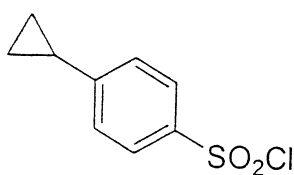
毫莫耳)。反應混合物攪拌隔夜再以 CH_2Cl_2 稀釋。反應混合物以 Na_2CO_3 水溶液及水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc (60% EtOAc/己烷)純化，獲得61毫克(79%)固態化合物XXVIII。

實例 XIX



化合物 44

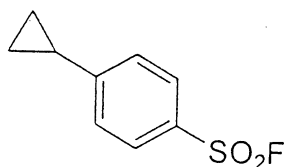
化合物 44. 將環丙基苯(48.5克，410毫莫耳)、冰醋酸(510毫升)及乙酸鈉(38.9克，474毫莫耳)添加於圓底瓶中。該瓶於冰-水浴中冷卻。於90分鐘內滴加含溴(66.3克，414毫莫耳)之105毫升乙酸溶液。反應混合物在 0°C 至 10°C 之溫度下攪拌5 h。再使反應升溫至rt隔夜。添加己烷(1300毫升)及水(250毫升)。添加 NaHSO_3 水溶液(1 M)，直到反應混合物由黃色變成透明為止。使層分離。有機層以水、1 M Na_2CO_3 水溶液及食鹽水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc(使用己烷作為移動相)純化，獲得17克對-環丙基溴苯(21%)(化合物44)。



化合物 45

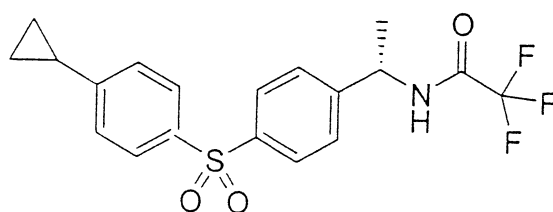
化合物 45. 於充以 N_2 之火焰烘乾瓶中添加化合物 44 (10.0

克，50.7毫莫耳)，接著添加無水THF (100毫升)。所得溶液冷卻至 -78°C 。經注射筒滴加含正丁基鋰之己烷溶液(2.27 M，22.35毫升，50.7毫莫耳)。使反應混合物攪拌10 min。將 SO_2 氣體以氣泡加於反應混合物中，直到反應混合物樣品之pH與水混合 <1 為止。反應混合物在 -78°C 下攪拌30 min。移開冰浴且使反應混合物升溫至rt。反應混合物於rt下再攪拌30 min。反應混合物經濃縮獲得固體。添加 CH_2Cl_2 (500毫升)及N-氯丁二醯胺(10.2克，76毫莫耳)，且使反應混合物在rt下攪拌4 h。添加水及 CH_2Cl_2 且使層分離。有機層以水及食鹽水洗滌，再以 MgSO_4 脫水。溶液經過濾且蒸發溶劑，獲得13.3克粗對-環丙基苯磺醯氯(化合物45)。



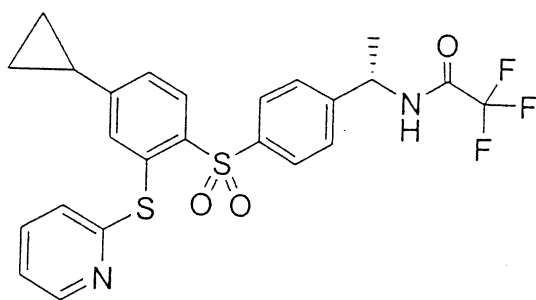
化合物46

化合物46.將粗化合物45 (13.3克)溶於200毫升丙酮及60毫升水中。添加氟化鉀(7.12克，122毫莫耳)且使反應混合物在rt下攪拌隔夜。反應混合物以EtOAc稀釋且以水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮至乾，獲得9.80克(97%)粗對-環丙基苯磺醯氯(化合物46)。



化合物47

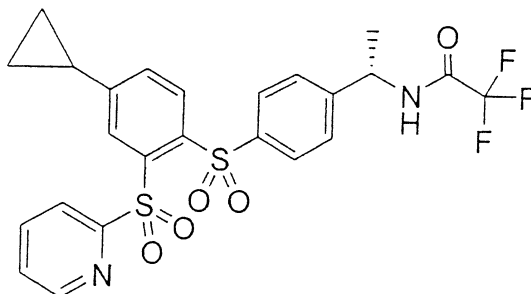
化合物 47. 於充以 N_2 之火焰烘乾瓶中添加化合物 1 (44.29 克, 150 毫莫耳), 接著添加 500 毫升無水 THF。使瓶冷卻至 -78°C , 且於 40 min 內添加含正丁基鋰之己烷溶液 (1.77 M, 154 毫升, 272 毫莫耳)。反應混合物於 -78°C 下攪拌 1.5 h, 接著經移液管於 1.5 h 內移入含粗對-環丙基苯磺醯氟 (27.2 克, 135 毫莫耳) 之 200 毫升無水 THF 溶液中。使反應混合物攪拌 1h。加水接著添加 EtOAc。使層分離, 有機層以 NH_4Cl 水溶液、水及食鹽水洗滌, 再以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc-(25%-33% EtOAc/己烷梯度移動相) 純化, 獲得 24.5 克 (45%) 化合物 47。



化合物 48

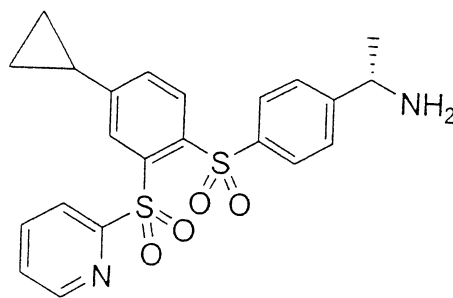
化合物 48. 在 N_2 下以火焰烘乾瓶。將化合物 47 (16.33 克, 41.1 毫莫耳) 溶於 400 毫升無水 THF 中且冷卻至 -78°C 。以注射筒滴加含正丁基鋰之己烷溶液 (2.3 M, 35.7 毫升, 82.1 毫莫耳)。使反應混合物在 -78°C 下攪拌 1.5 h。添加含 2,2'-二硫二吡啶 (8.89 克, 41.1 毫莫耳) 之 40 毫升 THF 溶液, 且使反應混合物攪拌 2 h。移開冷卻浴, 且使反應混合物升溫至 rt 隔夜。反應混合物以冰-水浴冷卻且以 10 毫升水終止反應。反應混合物以 EtOAc 稀釋且以飽和 NH_4Cl 水溶液、水及食鹽水洗

滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且濃縮。粗產物以 sgc (使用 1:2 EtOAc/己烷作為移動相) 純化，獲得 15.49 克 (74%) 化合物 48。



化合物 49

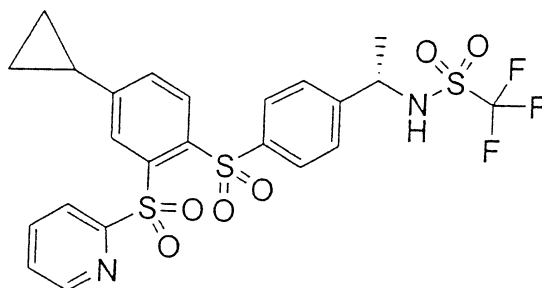
化合物 49. 將化合物 48 (15.49 克, 30.6 毫莫耳) 溶於 1 升 CH_2Cl_2 中, 且將瓶置於 rt 水浴中。逐步添加 MCPBA (22.0 克, 約 74 毫莫耳), 且使反應混合物在 rt 下攪拌靜置隔夜。反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋且以 10% NaHCO_3 水溶液、水及食鹽水洗滌, 再以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 sgc (使用 20%-50% EtOAc/己烷梯度作為移動相) 純化, 分離出固態化合物 49 (9.4 克, 57%)。



化合物 50

化合物 50. 將化合物 49 (10.16 克, 18.87 毫莫耳) 溶於 300 毫升對-二噁烷中, 且添加 300 毫升 1.0 M LiOH 水溶液。反應混合物於 rt 下攪拌 3 h。反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋。使層分離

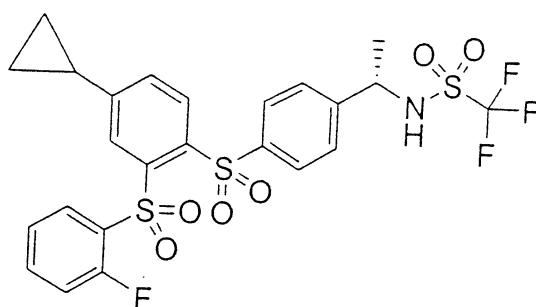
且有機層以水及食鹽水洗滌，再以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑，獲得9.0克粗化合物50。



化合物 XXIX

化合物 XXIX. 將粗化合物 50 (7.74 克, 17.5 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (250 毫升) 中。添加二異丙基乙胺 (2.71 克, 21 毫莫耳) 且使瓶冷卻至 -78°C 。於 1 h 內滴加含三氟甲烷磺酸酐 (5.97 克, 21.1 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (50 毫升) 溶液。反應混合物在 -78°C 下攪拌 2 h。移開冷卻浴，且使反應混合物升溫至 rt 隔夜。反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋且以水及食鹽水洗滌。有機層以 Na_2SO_4 脫水且蒸發溶劑。粗產物以 sgc (使用 1:2 EtOAc/己烷作為移動相) 純化，獲得 8.61 克 (85%) 化合物 XXIX。

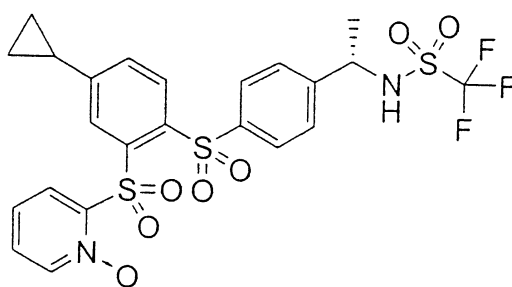
化合物 XXIX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.32-8.21 (m, 3H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 9 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.42 (d, 1H, 9 Hz), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.60 (d, 7Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H)。



化合物XXX

化合物XXX.使用實例II中之程序，由化合物47製備化合物XXX。

化合物XXX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.33-8.22 (m, 3H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.16-7.05 (m, 1H), 5.160 (d, 9 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.65 (d, 7 Hz, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H)。

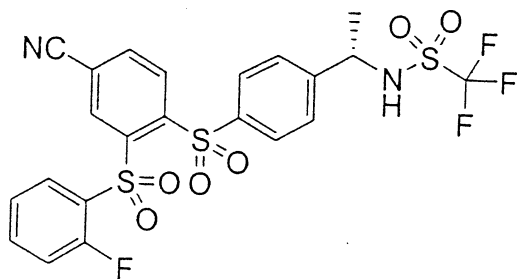


化合物XXXI

化合物XXXI.將化合物XXIX之鉀鹽(56毫克，0.09毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (5毫升)及 Na_2HPO_4 (0.13克，0.91毫莫耳)中，且添加尿素-過氧化氫錯合物(85毫克，0.90毫莫耳)。添加三氟乙酸(47毫克，0.22毫莫耳)，且使反應混合物迴流4 h，再於rt下攪拌靜置隔夜。添加額外之尿素-過氧化氫錯合物(85

毫克，0.9毫莫耳)及TFAA (0.56毫莫耳)，且使反應混合物迴流6 h。使反應混合物冷卻至rt，且以CH₂Cl₂及水稀釋。使層分離且有機層以水洗滌，以Na₂SO₄脫水且濃縮。粗產物以PTLC(矽膠，使用EtOAc作為移動相)純化，獲得34毫克(64%)化合物XXXI。

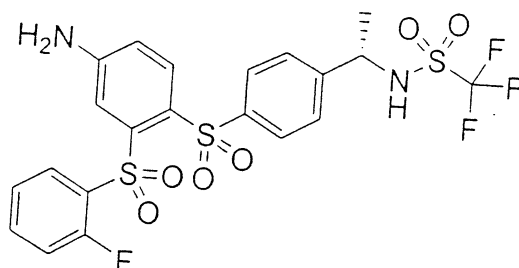
化合物XXXI: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.29 (m, 2H), 8.17 (d, 8 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.56-7.36 (m, 5H), 6.11 (d, 8 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.57 (d, 7Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。



化合物XXXII

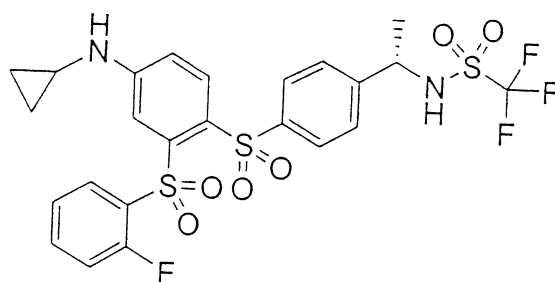
化合物XXXII.將化合物V (0.50克，0.85毫莫耳)、氰化鋅(II) (65毫克，0.55毫莫耳)、鋅粉(11毫克，0.17毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦醯基)二茂鐵(21毫克，0.04毫莫耳)及參(二苄叉丙酮)二鈮(17毫克，0.129毫莫耳)添加於25毫升瓶中。添加二甲基乙醯胺，且使反應混合物充以N₂，且加熱至110°C⁻。反應混合物在110°C下攪拌4 h，接著分配在EtOAc及水中。有機層以2 M氫氧化銨、水及食鹽水洗滌，接著以MgSO₄脫水。蒸發溶劑獲得0.49克油狀物，其以sgc(使用20%-25%

EtOAc/己烷梯度移動相)純化，獲得化合物 XXXII (0.20克)。



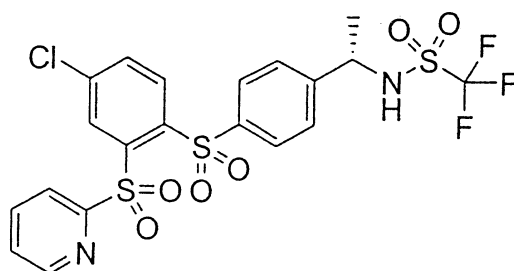
化合物 XXXIII

化合物 XXXIII 在充以 N_2 下將化合物 V (0.51 克，0.87 毫莫耳)、參(二苄叉丙酮)二鈾(40 毫克，0.04 毫莫耳)、2-(二環己基磷基)聯苯(36 毫克，0.103 毫莫耳)及第三丁氧化鈉(204 毫克，2.12 毫莫耳)添加於 Schlenck 瓶中。添加甲苯(2.5 毫升)，接著添加苯酮亞胺(210 毫克，1.15 毫莫耳)。使反應混合物於 N_2 及 $70^\circ C$ 下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至 rt，且添加 1 M HCl 水溶液。反應混合物以 EtOAc 稀釋，且使層分離。有機層以水及食鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水。所得物質經過濾且濃縮，獲得 0.37 克油狀物。粗產物以 sgc(使用 25%-50% EtOAc/己烷梯度移動相，接著以 5% MeOH/45% EtOAc/50% 己烷移動相))純化，獲得 0.11 克油狀產物。



化合物 XXXIV

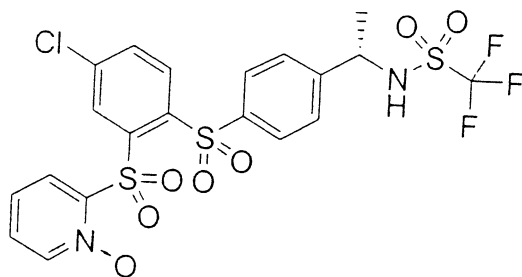
化合物 XXXIV 在 N_2 下將化合物 V (264 毫克, 0.46 毫莫耳)、第三丁氧化鈉 (103 毫克, 1.07 毫莫耳)、參(二苄叉丙酮)二鈹 (107 毫克, 0.116 毫莫耳) 及 2-(二-第三丁基磷醯基)聯苯 (61 毫克, 0.20 毫莫耳) 添加於 Schlenck 瓶中。添加 THF (1.5 毫升) 及環丙基胺 (0.6 克, 10.5 毫莫耳), 且使反應混合物在 rt 下攪拌 24 h。添加 EtOAc 及 1 M HCl 水溶液, 且使層分離。有機層以 1 M HCl 水溶液及食鹽水洗滌, 再以 $MgSO_4$ 脫水。經過濾且蒸發溶劑, 獲得油狀物, 以 sgc (使用 25% EtOAc/己烷作為移動相) 純化。獲得發泡狀化合物 XXXIV (109 毫克)。



化合物 XXXV

化合物 XXXV 依據實例 XIX 之程序, 由化合物 5 製備化合物 XXXV。

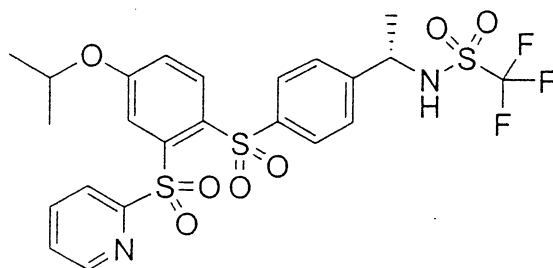
化合物 XXXV: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.88 (d, 1.2 Hz, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.62-7.48 (m, 3H), 5.51 (d, 9Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 1.62 (d, 7 Hz, 3H)。



化合物 XXXVI

化合物 XXXVI. 依據實例 XIX 之程序，由化合物 XXXV 製備化合物 XXXVI。

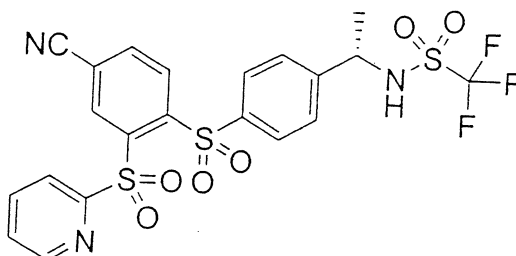
化合物 XXXVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.19 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.27-8.42 (m, 4H), 8.13 (dd, 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.59 (d, 8.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6.9 Hz, 3H)。



化合物 XXXVII

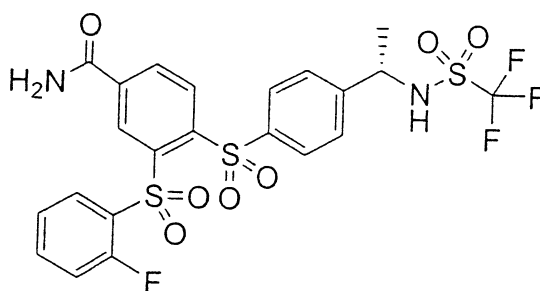
化合物 XXXVII. 將化合物 XXXV (0.312 克, 0.548 毫莫耳) 溶於 2 丙醇 (20 毫升) 中，且添加 1.0 M NaOH 水溶液 (10 毫升)。反應混合物在 80°C 至 84°C 間之溫度下攪拌 6 天。使反應混合物冷卻至 rt 且部分濃縮。添加 EtOAc 且使層分離。水層以 1 M H_2SO_4 水溶液酸化且以 EtOAc 萃取。合併之有機層以 MgSO_4 脫水且濃縮，獲得 0.29 克油狀物。粗產物以 sgc (使用 25%-33% EtOAc/己烷梯度作為移動相) 純化。含化合物

XXVII之餾份以sgc(使用3% MeOH/CH₂Cl₂作為移動相)純化，獲得0.05克(15%)固態化合物XXXVII。



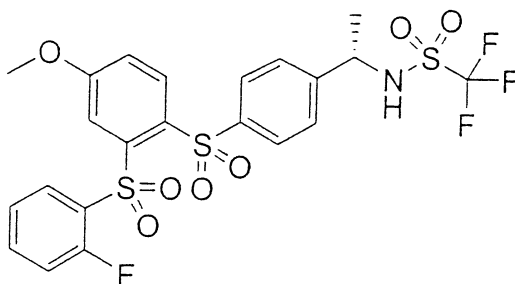
化合物XXXVIII

化合物XXXVIII.依據製備化合物XXXII所用之程序，由化合物XXXV製備化合物XXXVIII。



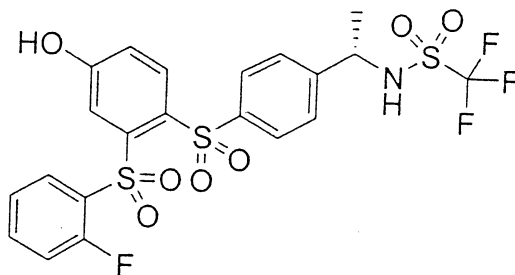
化合物XXXIX

化合物XXXIX.將化合物XXXII (0.10克，0.17毫莫耳)溶於丙酮(1.5毫升)及水(1毫升)中。添加碳酸鉀(3毫克，0.022毫莫耳)及尿素-過氧化氫錯合物(0.16克，1.70毫莫耳)，且使反應混合物在rt下攪拌隔夜。反應混合物以EtOAc稀釋且以水洗滌。蒸發溶劑且粗產物以PTLC(矽膠，使用50% EtOAc/己烷作為移動相)純化，獲得固態化合物XXXIX (75毫克，73%)。



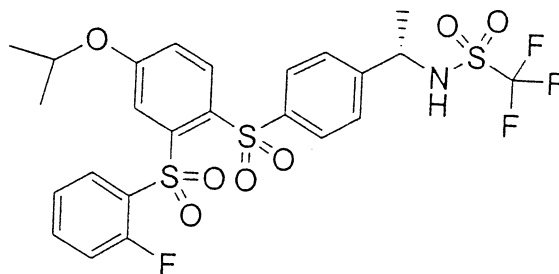
化合物 XXXX

化合物 XXXX. 依據實例 II 中之程序，由化合物 2 製備化合物 XXXX。



化合物 XXXXI

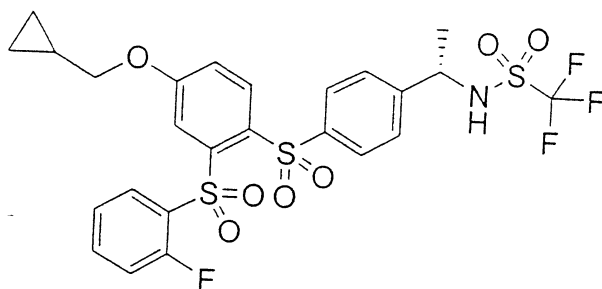
化合物 XXXXI. 依據將化合物 16 轉化成化合物 X 所用之程序，由化合物 XXXX 製備化合物 XXXXI。



化合物 XXXXII

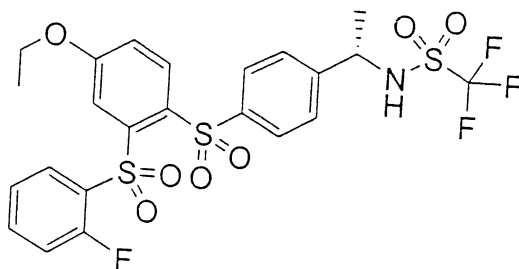
化合物 XXXXII. 將化合物 XXXXI (0.15 克，0.264 毫莫耳) 溶於 DMA (5 毫升) 中。添加碘化鉀 (0.22 克，1.30 毫莫耳)、

碳酸鉀(0.19克, 0.58毫莫耳)及2-溴丙烷(49毫克, 0.398毫莫耳), 且使反應混合物在rt下攪拌靜置隔週。添加EtOAc, 反應混合物以飽和NH₄Cl水溶液及水洗滌。有機層以Na₂SO₄脫水且濃縮。粗產物以sgc(使用3% Et₂O/CH₂Cl₂作為移動相)純化, 獲得83毫克(51%)化合物XXXXII。



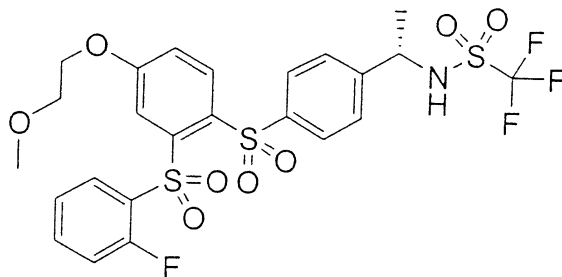
化合物 XXXXIII

化合物 XXXXIII. 將化合物 XXXXI (0.10克, 0.176毫莫耳) 溶於DMF (2毫升) 中。添加氫化鈉(7毫克, 約1.2當量) 及溴甲基環丙烷(26毫克, 0.19毫莫耳), 且使反應混合物在50°C下攪拌4 h, 接著使之冷卻至rt。添加EtOAc及水, 且使層分離。有機層以水洗滌且以Na₂SO₄脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc(使用33% EtOAc/己烷作為移動相)純化, 獲得15毫克(14%)化合物XXXXIII。



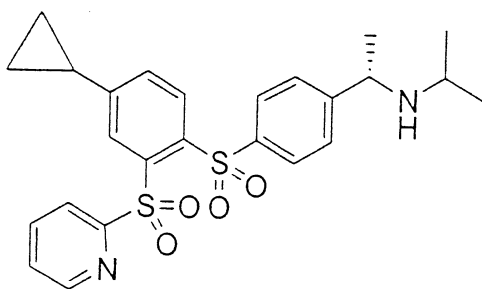
化合物 XXXXIV

化合物 XXXXIV. 依據化合物 XXXXIII 所用之程序，使用乙基碘作為親電子基且在終止反應前使反應在 rt 下攪拌隔夜，製備化合物 XXXXIV。



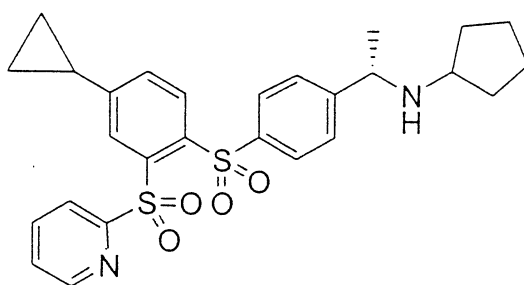
化合物 XXXXV

化合物 XXXXV. 將化合物 XXXXI (0.40 克，0.70 毫莫耳) 溶於 DMF (8 毫升) 中，且添加 NaH (62 毫克，約 2.2 當量)。使反應混合物攪拌 30 min。添加碘化鈉 (0.52 克，3.46 毫莫耳) 及 2-氯乙基甲基醚 (80 毫克，0.85 毫莫耳)。反應混合物在 rt 下攪拌 1 h，接著在 110°C 下攪拌 5 h。使反應混合物冷卻至 rt。添加 EtOAc 及飽和 NH₄Cl 水溶液，且使層分離。有機層以水洗滌且以 Na₂SO₄ 脫水。蒸發溶劑，接著以 sgc (使用 50% EtOAc/己烷作為移動相) 純化，獲得 0.21 克 (48%) 化合物 XXXXV。



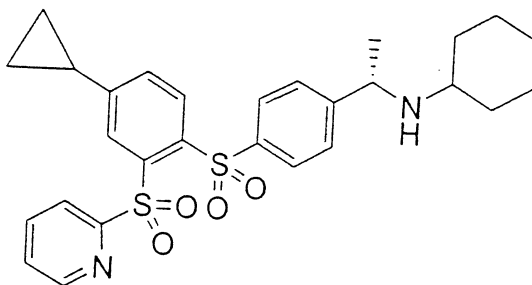
化合物 XXXXVI

化合物 XXXXVI. 將化合物 50 (50 毫克, 0.11 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (3 毫升) 及乙酸 (7 毫克) 中。添加丙酮 (6 毫克, 0.13 毫莫耳) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 毫克, 0.169 毫莫耳), 且使反應混合物在 rt 下攪拌靜置隔夜。添加 EtOAc 且反應混合物以 10% Na_2CO_3 及水洗滌。蒸發溶劑, 粗產物以 PTLC (SiO_2 , 使用 EtOAc 作為移動相) 純化。所得產物溶於 EtOAc 中, 且添加含 HCl 之 Et_2O , 形成白色沉澱物。去除溶劑, 沉澱物以 Et_2O 洗滌, 且真空乾燥獲得 32 毫克 (49%) 固態化合物 XXXXVI。



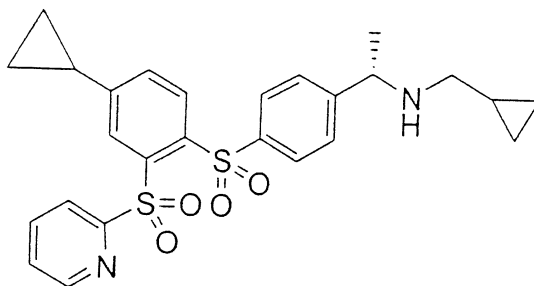
化合物 XXXXVII

化合物 XXXXVII. 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序, 使用環戊酮作為羰基源製備化合物 XXXXVII。



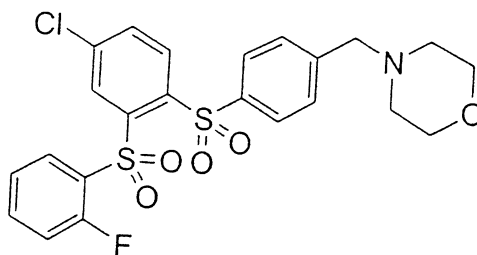
化合物 XXXXVIII

化合物 XXXXVIII. 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序, 使用環己酮作為羰基源製備化合物 XXXXVIII。



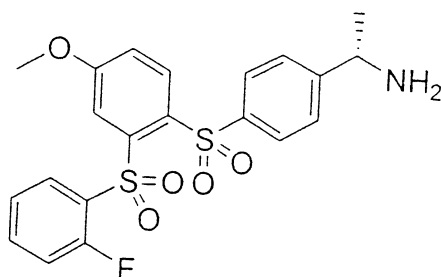
化合物 XXXXIX

化合物 XXXXIX. 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序，使用環丙烷甲醛作為羰基源製備化合物 XXXXIX。



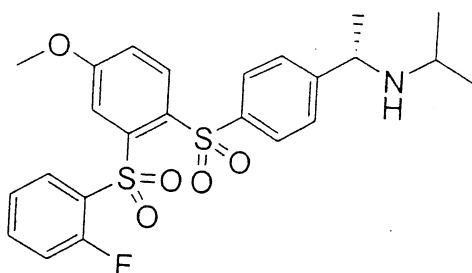
化合物 L

化合物 L. 將化合物 XXVIII (0.10 克，0.197 毫莫耳) 溶於含硼烷之 THF 溶液 (1.0 M，1.0 毫升，1.0 毫莫耳) 中。使反應混合物迴流 4 h，再使其冷卻至 rt。溶液經濃縮。添加甲醇 (5 毫升) 及 1 M HCl 水溶液 (5 毫升)，且使所得溶液在 rt 下攪拌 5 h。濃縮反應混合物且添加 EtOAc。所得溶液以 NaOH 水溶液及水洗滌，再以 Na₂SO₄ 脫水。蒸發溶劑且粗產物以 PTLC (使用 40% EtOAc/己烷作為移動相) 純化。將自該步驟分離之產物溶於 EtOAc 中，且添加含 HCl 之 Et₂O，形成沉澱物。去除溶劑且以 Et₂O 洗滌沉澱物，且於真空中乾燥，獲得 22 毫克 (21%) 固態化合物 L。



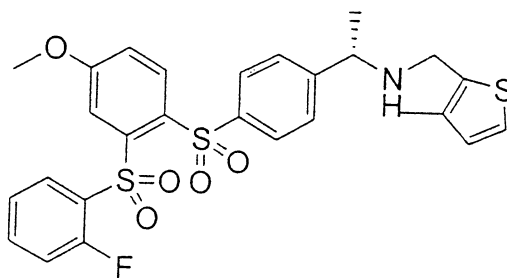
化合物 51

化合物 51 係依據實例 11 之程序，自化合物 2 製備。



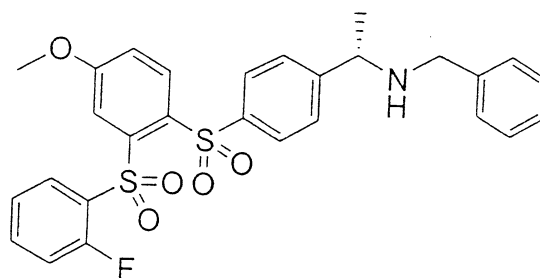
化合物 LI

化合物 LI 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序，自化合物 51 製備化合物 LI。



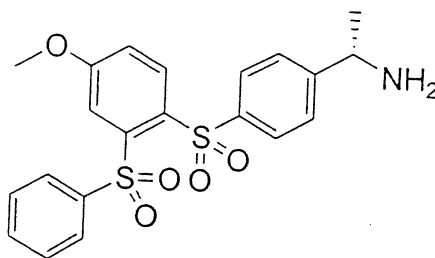
化合物 LII

化合物 LII 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序，使用 3-甲基-2-噻吩甲醛作為羰基源，自化合物 51 製備化合物 LII。



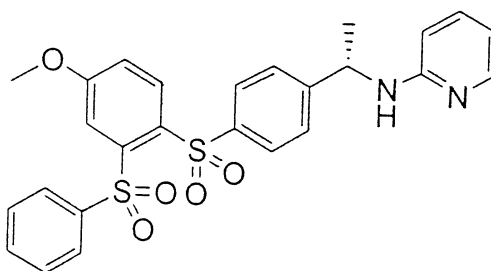
化合物 LIII

化合物 LIII. 依據製備化合物 XXXXVI 所用之程序，使用苯甲醛作為羰基源，自化合物 51 製備化合物 LIII。



化合物 52

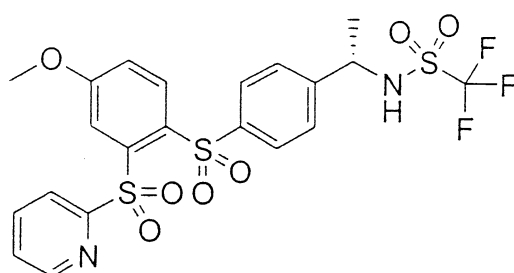
化合物 52. 使用實例 II 中之程序，以苯磺醯氟作為起始親電子基，自化合物 2 製備化合物 52。



化合物 LIV

化合物 LIV. 在充以 N_2 下將化合物 52 (0.29 克，0.67 毫莫耳)、碳酸鉍 (0.44 克，1.35 毫莫耳)、參(二苄叉丙酮)二鉍 (31 毫克，0.034 毫莫耳)、dppp (28 毫克，0.068 毫莫耳) 及 2-溴吡

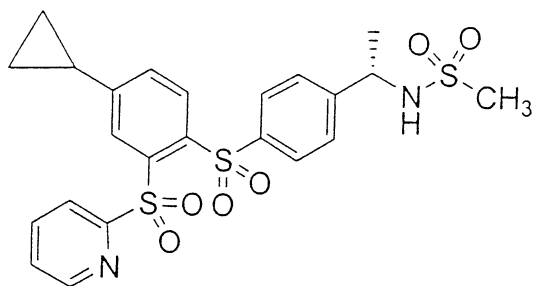
啖(0.16克, 1.01毫莫耳)溶於11毫升甲苯中。使反應混合物於80°C及N₂下攪拌隔夜, 再使之冷卻至rt。添加CH₂Cl₂, 反應混合物以2 M NaHCO₃水溶液、水及食鹽水洗滌。有機層以Na₂SO₄脫水且蒸發溶劑。粗產物以sgc(使用EtOAc作為移動相)純化。所得物質溶於EtOAc中, 且添加HCl/Et₂O溶液。蒸發溶劑獲得145毫克(42%)固態化合物LIV。



化合物LV

化合物LV.將化合物XXXV (0.92克, 1.67毫莫耳)溶於甲醇(40毫升)中, 且添加1.0 M NaOH水溶液(20毫升)。反應混合物在70°C下攪拌21 h。濃縮反應混合物且以EtOAc萃取。有機層以1 M HCl水溶液、水及食鹽水洗滌, 再以MgSO₄脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc(使用25%-33% EtOAc/己烷作為移動相)純化。分離出油狀化合物LV (0.82克, 90%)。

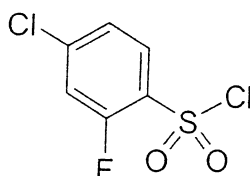
化合物XXXXV: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, 3.9 Hz, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.124 (d, 2.7 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.92 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.8 (d, NH, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.58 (d, 7.2 Hz, 3H)。



化合物 LVI

化合物 LVI. 依據實例 II 中之程序，將化合物 50 轉化成化合物 LVI。

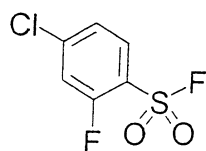
化合物 LVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 3H), 8.02-7.90 (M, 4H), 4.87-4.78 (d, 7 Hz, 1H), 4.69 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.51 (d, 7 Hz, 3H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H)。



化合物 53

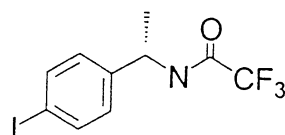
化合物 53. 將 2-氟-4-氯苯胺 (22.90 克，151 毫莫耳) 溶於 120 毫升 AcOH 中，且攪拌添加 80 毫升濃 HCl。使反應混合物冷卻至 0°C ，且於 10 min 內添加含 NaNO_2 (27.2 克，0.4 毫莫耳) 之 40 毫升 H_2O 溶液。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min。另一瓶中，將 500 毫克 CuCl 溶於 200 毫升 AcOH 中。經瓶冷卻至 0°C ，且使 SO_2 氣體氣泡加於溶液中 40 min。將 "苯胺" 瓶之內容物於 20 min 內加於第二瓶中，使氣體劇烈釋出。添加完全後，移開冰浴且使反應混合物升溫至 rt。將反應混合物倒

入500克碎冰中，且收集所得固體，經洗滌且乾燥，獲得26.1克(73%)化合物53。



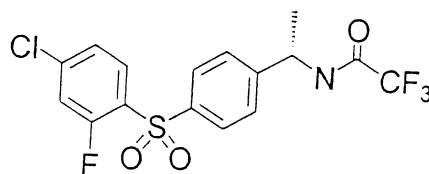
化合物 54

化合物54.將化合物53(4.0克，17.5毫莫耳)溶於丙酮(80毫升)中，且添加含氟化鉀(2.03克，35毫莫耳)之水(40毫升)溶液。反應混合物在rt下攪拌隔夜。使其在旋轉蒸發器上部分濃縮，接著分配在 CH_2Cl_2 及水中。蒸發溶劑，獲得油狀化合物54 (2.60克，70%)。



化合物 55

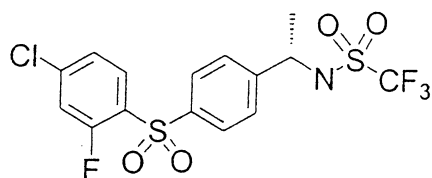
化合物55.使用與製備化合物1所用類似之程序，自 α -甲基苄基胺製備化合物55。使用N-碘丁二醯胺取代DBDMH，且產物自異丙醇/水再結晶。



化合物 56

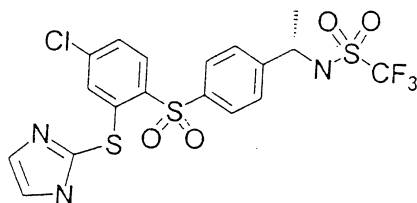
化合物56.將化合物55 (4.33克，12.5毫莫耳)溶於THF (50

毫升)中，且添加TMEDA (5.6毫升，37毫莫耳)。以N₂沖洗該瓶，且冷卻至0℃。於6 min內以注射筒添加氯化異丙基鎂(THF中2.0 M，15毫升，30毫莫耳)。反應混合物在0℃下攪拌1 h。在冰-水浴中，於15 min內將所得溶液以移液管傳送到含化合物53 (15毫莫耳)之瓶中。反應混合物在0℃下攪拌1.5h。添加NH₄Cl水溶液，且以EtOAc萃取反應混合物。合併之有機層以食鹽水洗滌且以MgSO₄脫水。蒸發溶劑且粗產物以sgc(使用1:4 EtOAc/己烷作為移動相)純化。獲得固態化合物56 (3.5克，68%)。



化合物 57

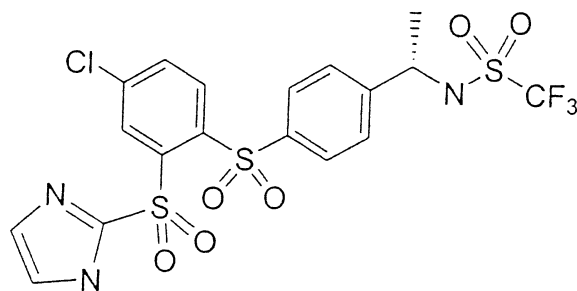
化合物57.使用與實例II中所述類似之水解及磺醯化程序，將化合物56轉化成化合物57。



化合物 58

化合物58.將化合物57 (0.10克，0.22毫莫耳)溶於1毫升二噁烷中，且添加2-氫硫基咪唑(28毫克，0.28毫莫耳)。添加氫化鈉(礦物油中60%分散液，18毫克)，且使反應混合物在100℃下攪拌8 h。反應混合物以冰終止反應，且以EtOAc萃

取。有機層以 MgSO_4 脫水，且蒸發溶劑。粗產物以sgc(使用5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 移動相)純化，獲得18毫克(15%)之產物化合物58。



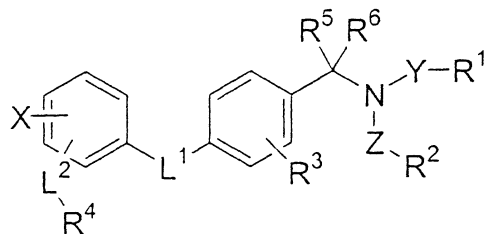
化合物 LVII

化合物 LVII. 使用與將化合物 XIX 氧化成化合物 XXI 所用類似之程序，將化合物 57 氧化成化合物 LVII。

需了解可針對本文中之具體例及實例進行改良。因此，上述並不視同限制用，僅說明較佳具體例。熟習本技藝者應了解所有改良均包含於附屬申請專利範圍之範圍及精神中。

伍、中文發明摘要：

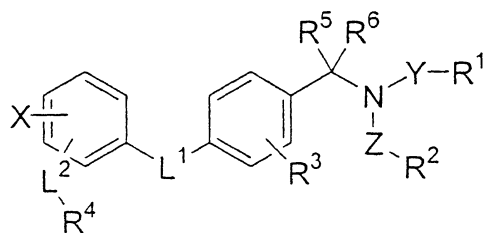
本發明係關於下式之化合物、其前藥、或該化合物或該前藥之醫藥可接受性鹽、溶劑化物或立體異構物：



其均呈現消炎及免疫調節活性。本發明亦揭示含該化合物之醫藥組合物及使用該化合物治療各種疾病及症狀之方法。

陸、英文發明摘要：

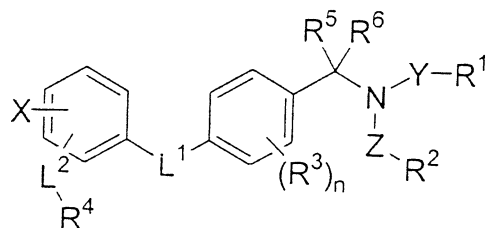
The invention relates to compounds of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer of the compound or of said prodrug; which exhibit anti-inflammatory and immunodulatory activity. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and methods of using the compounds for the treatment of various diseases and conditions.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

R^1 係選自由H、烷基、鹵基 C_1 - C_6 烷基、環烷基、環烷基NH-、芳烷基、雜環烷基、雜芳基、 $-N(R^2)_2$ -、 $-N(R^2)$ 芳基、未經取代之芳基及經一至三個X取代之芳基組成之群組、其中當含有一個以上之 R^2 時，各 R^2 可為相同或不同，且係獨立的選擇；

R^2 係選自由H及 C_1 - C_6 烷基組成之群組；

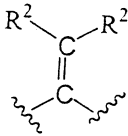
R^3 為選自由H、 C_1 - C_6 烷基、Cl、F、 CF_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 、OH及 C_1 - C_6 烷氧基組成之群組之1-3取代基，其中當含有一個以上之 R^3 時， R^3 可為相同或不同，且係獨立選擇；

R^4 係選自由H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、環烷基、烯基、芳基、苄基、雜芳基、雜環烷基、芳基NH-、雜芳基NH-、環烷基NH-、 $N(R^2)_2$ 或 $N(R^2)$ 芳基組成之群組，該烷基、烷氧基、環烷基、烯基、苄基、吡啶-N-氧化物及視情況經一至三個X取代之雜芳基，其中當含有一個以上之X時，X可為相同或不同，且係獨立選擇；

R^5 為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 為H或 C_1 - C_6 烷基；或

R^5 及 R^6 與其所附接之碳原子一起形成羰基；

L^1 為 , $-C(R^2)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CHOR^2-$ 、 $-C=NOR^5-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)NR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-CHCF_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

L^2 為共價鍵、 C_1-C_6 伸烷基、 $-C(R^2)_2-$ 、、 $-CHOR^2-$ 、 $-C(R^2)OH$ 、 $-C=NOR^5-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^2)SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2N(R^2)-$ 、 $-N(R^2)_2-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 或 $-N(R^2)C(O)-$ ；

X係選自由N、鹵素、 CF_3 、 CN 、 OCF_2H 、 OCF_2CF_3 、 OCF_3 、 OR^2 、 C_1-C_6 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基、烷氧基 C_1-C_6 烷氧基、O-環烷基、環烷基胺基、環烷基烷氧基、雜烷基、 $-OSO_2R^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $N(R^2)_2$ 及 NR^2 芳基組成之群組，其中當含有一個以上之X時，X可為相同或不同，且係獨立選擇；

Y為共價鍵、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

Z為共價鍵、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；或

Y、 R^1 、Z及 R^2 可與其所附接之氮原子一起形成雜環烷基，但條件如下：

當 L^2 及 R^4 一起時，不具有二個共價鍵結在一起之雜原子；

當 R^2 為H時，Z不為 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；且

當Y為共價鍵時， R^1 不與氮原子形成N-N鍵結。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

L^1 為 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C=NOR^5-$ 、

-C(CH₃)₂-、-CHOH-、-O-、-S-或-S(O)-；

L²為-SO₂-、-C(O)-、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、 $\begin{array}{c} \text{—C—} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \end{array}$

、-NH-、-O-、-NHSO₂-、-NHC(O)-、或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—C—} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ ；

R¹為H、-CH₃NH₂、-CH₂CF₃、-NHC₃H₇、-NHC₂H₆、-NHC₄H₉、C₁₋₆烷基、-CF₃、-CH(CH₂)₂、噻吩基、嗎啉基、環丙基、苄基、萘基、-C(CH₃)₃、NH苯基、3,5-二氟苯基、苯基、N-環戊基或N(CH₃)₂；

R²為H或CH₃；

R³為OH；

R⁴為呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、第三丁氧基、烷氧基、環己基、苯基、甲苯基、C₃H₇、吡啶基、甲氧基苯基、嗎啉基苯基或CH₃、其條件為當R⁴為第三丁氧基時，L²必須為-C(O)-、-CH₂-、-CHCH₃-、

$\begin{array}{c} \text{—C—} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \end{array}$ ，上述之基均可視情況經一至三個X取代，其中當含有一個以上之X時，X可為相同或不同，且係獨立選擇；

R⁵及R⁶獨立為H或CH₃；

Y為共價鍵、-SO₂-或-C(O)-；

Z為共價鍵；或

R¹、Y、R²及Z與氮原子一起形成嗎啉基。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中

X為鹵素、OH或環丙基；

R^3 為 OH；

R^5 及 R^6 獨立為 H 或 CH_3 ；

X 為 H、鹵素、 CF_3 、 OCH_3 、OH、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CH_3 或 C_{1-6} 環烷基；

Y 為共價鍵；

Z 為 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

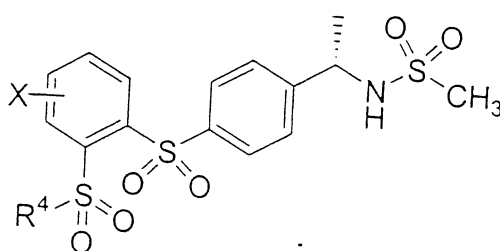
L^1 為 $-SO_2-$ 或 $-CH_2-$ ；

L^2 為 $-SO_2-$ ；

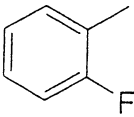
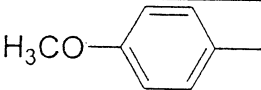
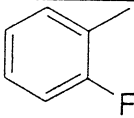
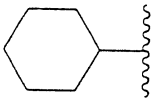
R^1 為 CH_3 或 CF_3 ；及

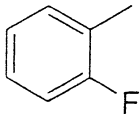
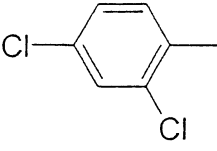
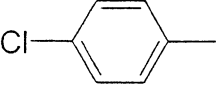
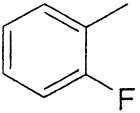
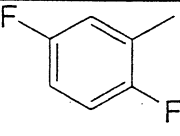
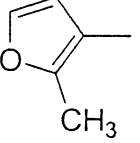
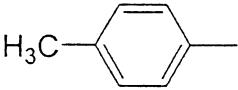
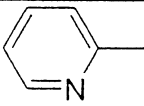
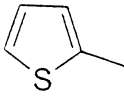
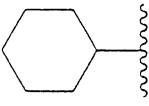
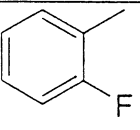
R^4 為苯基、嘧啶基或吡啶基，該苯基、嘧啶基或吡啶基可視情況經一至三個選自由 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、OH、 CF_3 及鹵素組成之群組之取代基取代，其中當含一個以上之取代基時，該取代基可相同或不同，且係獨立選擇。

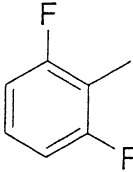
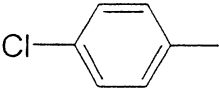
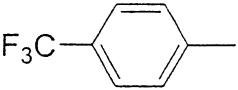
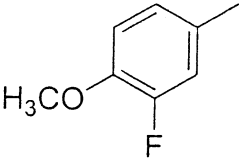
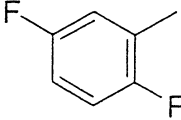
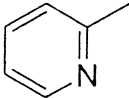
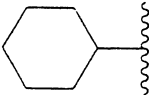
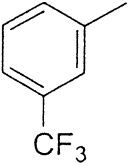
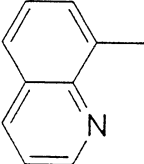
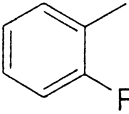
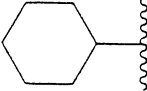
4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^4 中之苯基係經 OCH_3 或鹵素取代。
5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中鹵素係選自氟及氯。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：

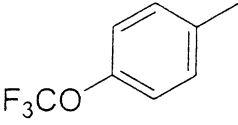
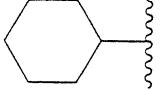
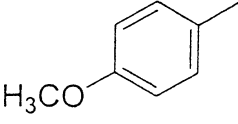
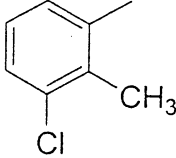
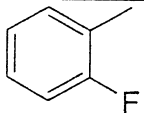
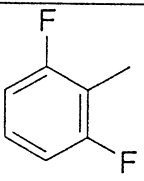
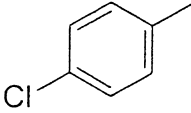
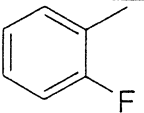
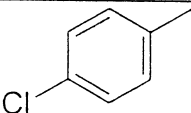
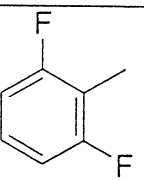
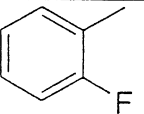


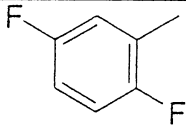
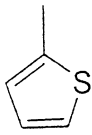
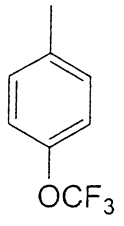
其中 X 及 R⁴ 均如下表 中 所 示：

實例	X	R ⁴
A	OCH ₃	
B	OCH ₃	
C	OCF ₂ H	
F	OCH ₃	

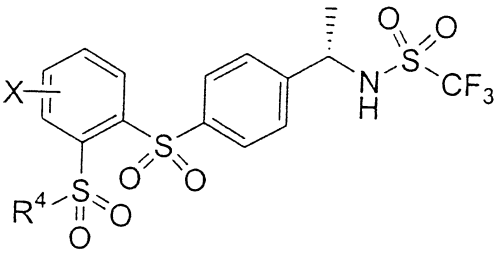
實例	X	R ⁴
G	CH ₃	
I	OCH ₃	
J	OCF ₃	
L	Cl	
O	Cl	
P	OCH ₃	
Q	CH ₃	
T	Cl	
U	OCH ₃	
Z	OCH ₃	
AA	OCH ₃	C ₃ H ₇
AB	CF ₃	

實例	X	R ⁴
AC	CF ₃	
AF	CF ₃	
AI	CF ₃	
AK	Cl	
AM	Cl	
AO	Cl	
AQ	Cl	
AU	Cl	
AV	Cl	
AX	Cl	C ₃ H ₇
BA	OCF ₃	
BB	OCF ₃	

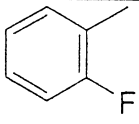
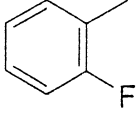
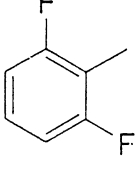
實例	X	R ⁴
BC	OCF ₃	
BG	OCH ₃	
BX	OCH ₃	
CB	CH ₃	
CD	Cl	
CE	Cl	
CW	OH	
CX	OH	
DA	OCF ₂ H	
FR	H	
FS	H	

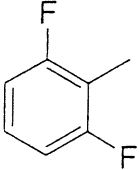
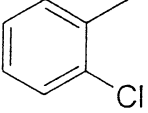
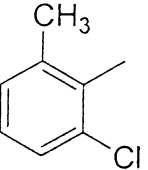
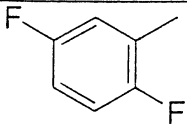
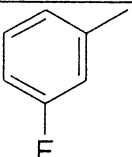
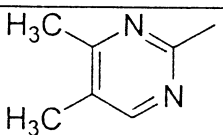
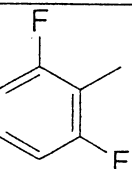
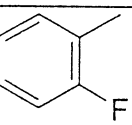
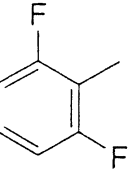
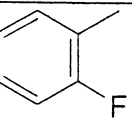
實例	X	R ⁴
FT	H	
FV	H	
FW	H	

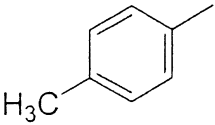
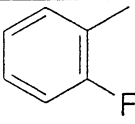
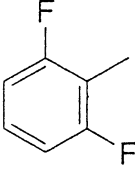
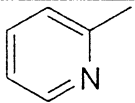
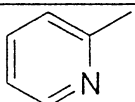
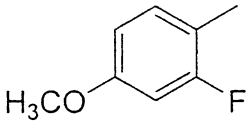
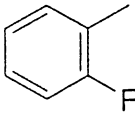
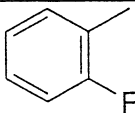
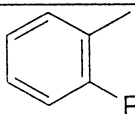
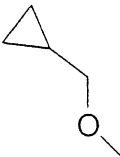
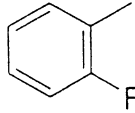
7. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



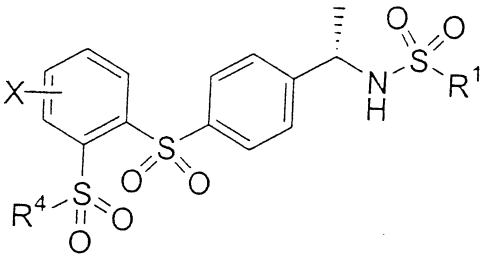
其中X及R⁴均如下表中所示：

實例	X	R ⁴
R	CF ₃	
S	Cl	
W	Cl	

AE	CF ₃	
AG	CF ₃	
AH	CF ₃	
AR	Cl	
AS	Cl	
AW	Cl	
AZ	Cl	
BD	OCF ₃	
BJ	OCH ₃	
BZ	CH ₃	

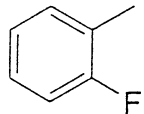
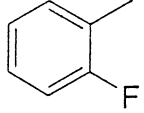
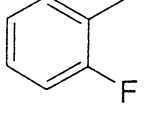
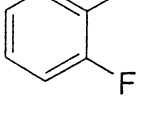
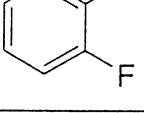
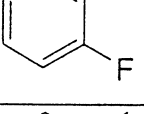
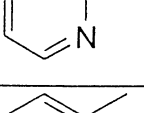
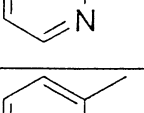
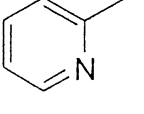
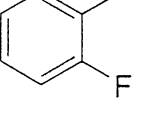
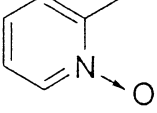
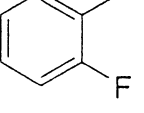
CA	CH ₃	
FY	H	
FZ	H	
GG	Cl	
GH	CF ₃	
GI	Cl	
GJ	OCH ₃	
GL	OH	
GM	OCH(CH ₃) ₂	
GN		

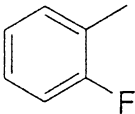
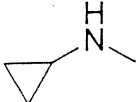
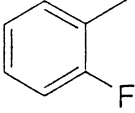
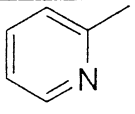
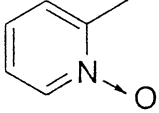
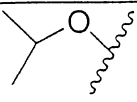
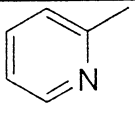
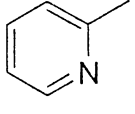
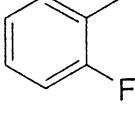
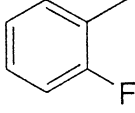
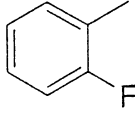
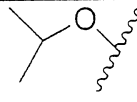
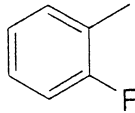
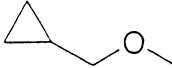
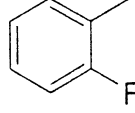
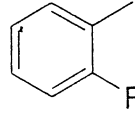
8. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



其中 X、R¹及R⁴均如下表中所示：

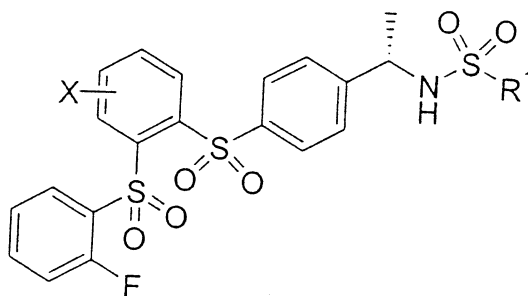
實例	X	R ¹	R ⁴
A	OCH ₃	CH ₃	
C	OCF ₂ H	CH ₃	
G	CH ₃	CH ₃	
L	Cl	CH ₃	
R	CF ₃	CF ₃	
S	Cl	CF ₃	
AB	CF ₃	CH ₃	
AT	Cl	N(CH ₃) ₂	

實例	X	R ¹	R ⁴
BA	OCF ₃	CH ₃	
BD	OCF ₃	CF ₃	
BZ	CH ₃	CF ₃	
CD	Cl	CH ₃	
FS	H	CH ₃	
FY	H	CF ₃	
GG	Cl	CF ₃	
GH	CF ₃	CF ₃	
XXIX		CF ₃	
XXX		CF ₃	
XXXI		CF ₃	
XXXII	CN	CF ₃	

實例	X	R ¹	R ⁴
XXXIII	NH ₂	CF ₃	
XXXIV		CF ₃	
XXXV	Cl	CF ₃	
XXXVI	Cl	CF ₃	
XXXVII		CF ₃	
XXXVIII	CN	CF ₃	
XXXIX	-CONH ₂	CF ₃	
XXXX	-OCH ₃	CF ₃	
XXXXI	-OH	CF ₃	
XXXXII		CF ₃	
XXXXIII		CF ₃	
XXXXIV	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	

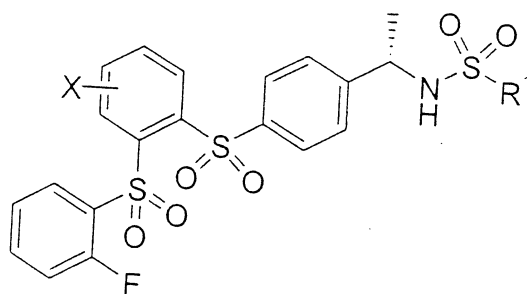
實例	X	R ¹	R ⁴
XXXXV		CF ₃	
XXXXXV	OCH ₃	CF ₃	
XXXXXXVI		CH ₃	

9. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



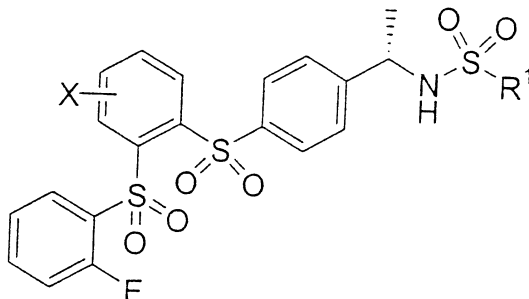
其中 X 為 OCH₃ 且 R¹ 為 CH₃。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



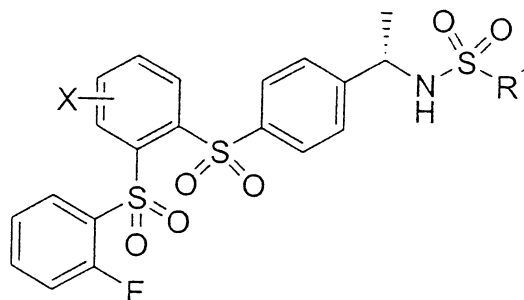
其中 X 為 OCF₂H 且 R¹ 為 CH₃。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



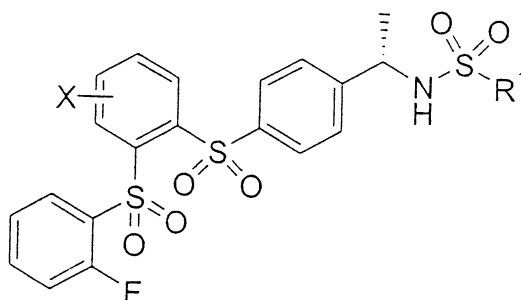
其中X為CH₃且R¹為CH₃。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



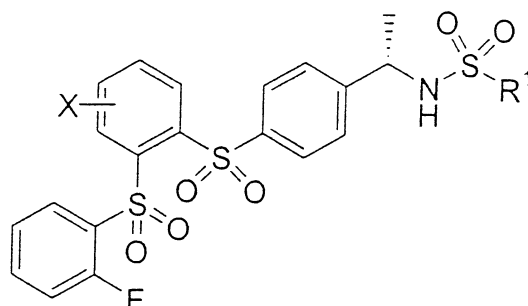
其中X為Cl且R¹為CH₃。

13. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



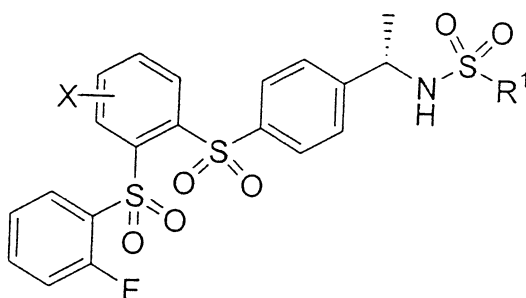
其中X為CF₃且R¹為CF₃。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



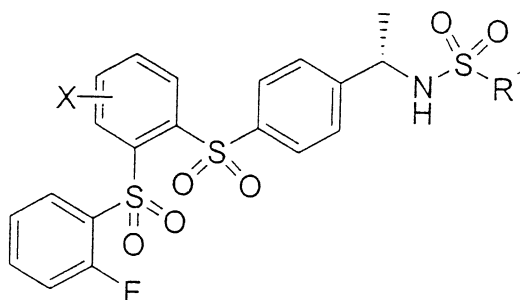
其中 X 為 Cl 且 R^1 為 CF_3 。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



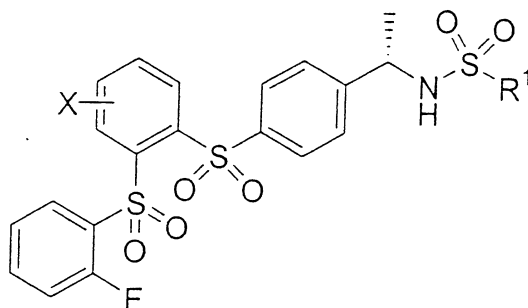
其中 X 為 CF_3 且 R^1 為 CH_3 。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



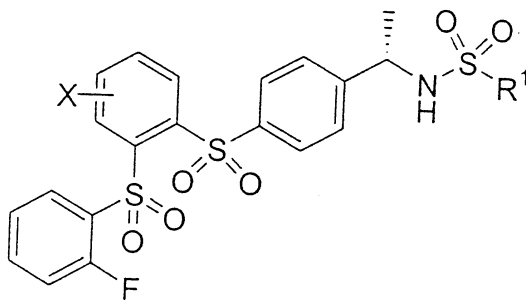
其中 y 為 Cl 且 R^1 為 $N(CH_3)_2$ 。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



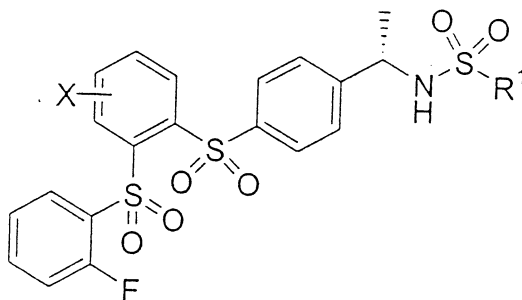
其中X為OCF₃且R¹為CH₃。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



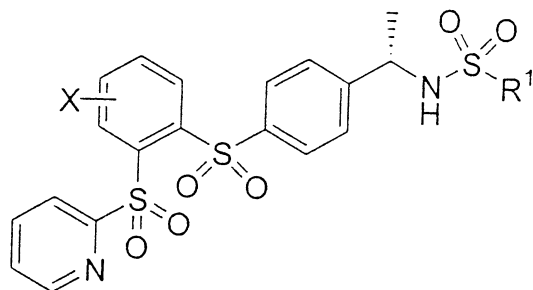
其中X為OCF₃且R¹為CF₃。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



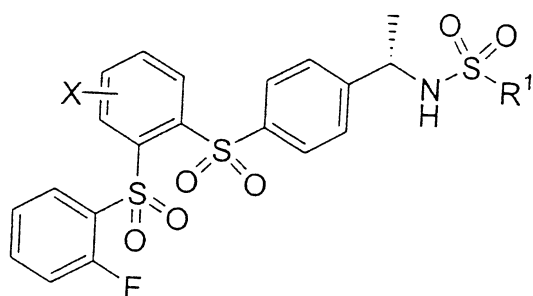
其中X為CH₃且R¹為CF₃。

20. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



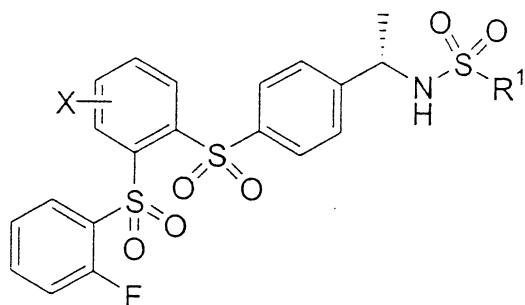
其中X為環丙基且R¹為CF₃。

21. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



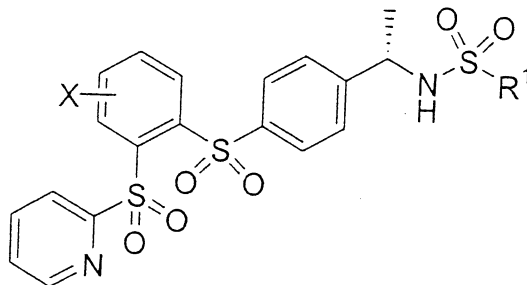
其中X為H且R¹為CH₃。

22. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



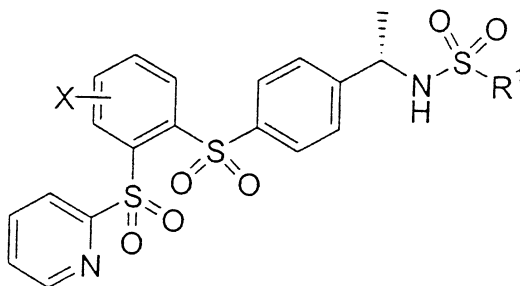
其中X為H且R¹為CF₃。

23. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



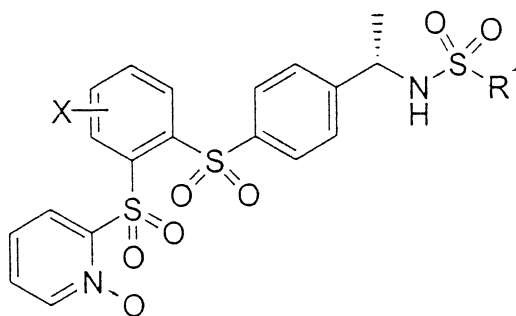
其中X為Cl且R¹為CF₃。

24. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



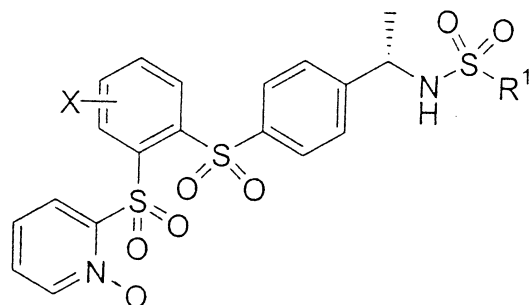
其中X為CF₃且R¹為CF₃。

25. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



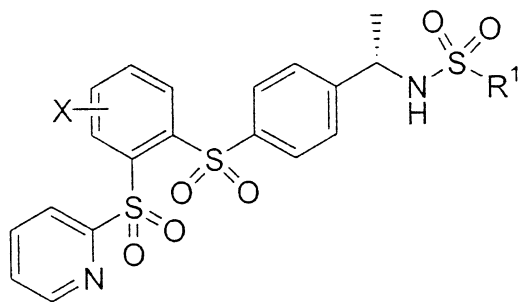
其中X為環丙基且R¹為CF₃。

26. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



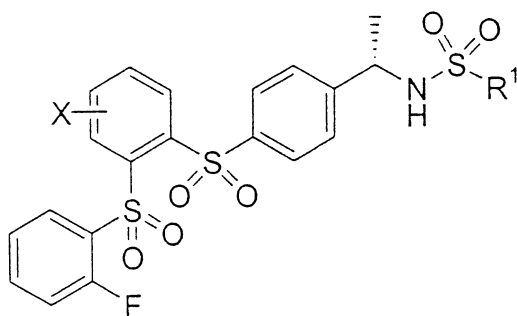
其中X為Cl且R¹為CF₃。

27. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



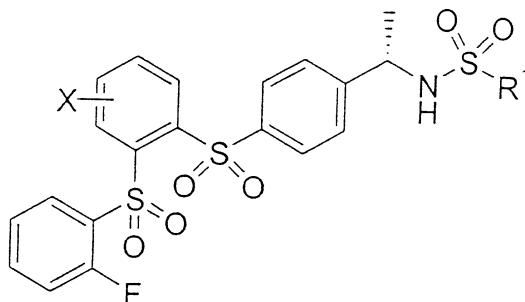
其中X為環丙基且R¹為CH₃。

28. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式：



其中X為環丙基且R¹為CF₃。

29. 如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其為下式



其中X為環丙基且R¹為CH₃。

30. 一種醫藥組合物，包括一或多種如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。
31. 一種醫藥組合物，包括一或多種如申請專利範圍第7項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。
32. 一種用於刺激病患之類大麻酚CB₂受體之醫藥組合物，該醫藥組合物包括有效CB₂受體刺激量之一或多種如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。
33. 一種用於治療癌症、發炎性疾病、免疫調節之疾病或呼吸道疾病之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一或多種如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。
34. 一種用於治療皮膚T細胞淋巴瘤、風濕性關節炎、全身狼瘡紅斑、多發性硬化、青光眼、糖尿病、敗血症、中風、骨質疏鬆、自發性肺部纖維化、支氣管及肺部障礙、視網膜疾病、肉狀瘤症、骨質疏鬆、腎臟局部缺血、心肌梗塞、大腦中風、大腦局部缺血、腎炎、肝炎、絲球體

腎炎、原因不明之纖維化肺泡炎、牛皮癬、遺傳性皮膚炎、血管炎、過敏、季節過敏性皮膚炎、科隆氏(Crohn's)症、腸發炎疾病、逆流呼吸道阻塞、成年人呼吸不順徵候群、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管炎、結腸炎、冠狀動脈疾病、黑色素瘤、移植性排斥、移植對宿主之疾病、橋本氏(Hashimoto's)甲狀腺炎、葛雷伯(Graves)疾病、肌無力或肺出血腎炎(Goodpasture's)徵候群之醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。

35. 如申請專利範圍第32項之醫藥組合物，其中所治療之疾病症狀係選自風濕症關節炎、多發性硬化、季節性過敏性鼻炎及慢性阻塞性肺部疾病。
36. 一種醫藥組合物，其係藉由將一或多種如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑結合製成。
37. 一種製造醫藥組合物之方法，包括結合如申請專利範圍第1項之化合物及一或多種醫藥可接受性載劑。
38. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係與選自由COX-2抑制劑、COX-1抑制劑、免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物組成之類型，或其他可用於治療風濕性關節炎之化合物類型之一或多種化合物結合使用以治療風濕性關節炎。
39. 如申請專利範圍第7項之化合物，其係與選自由COX-2抑制劑、COX-1抑制劑、免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物、PDE IV抑制劑組成之類型，或其他可用於治療

風濕性關節炎之化合物類型之一或多種化合物結合使用以治療風濕性關節炎。

40. 如申請專利範圍第38項之化合物，其中COX-2抑制劑為瑟雷貝 (Celebrex) 或維索 (Vioxx)，COX-1抑制劑為費丁 (Feldene)，免疫抑制劑為氮甲喋呤、利氟諾脈 (leflunimide)、莎法莎井 (sulfasalazine) 或環孢素 (cyclosporin)，類固醇為 β -美沙松 (methasone)，及抗-TNF- α 化合物為恩伯 (Enbrel) 或雷蜜卡 (Remicade)。
41. 如申請專利範圍第39項之化合物，其中COX-2抑制劑為瑟雷貝或維索，COX-1抑制劑為費丁，免疫抑制劑為氮甲喋呤、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。
42. 一種治療風濕性關節炎之組合物，該組合物包括選自由COX-2抑制劑、COX-1抑制劑、免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物之類型，或其他可用於治療風濕性關節炎之化合物類型之一或多種化合物及一或多種如申請專利範圍第1項之化合物。
43. 一種治療風濕性關節炎之組合物，該組合物包括選自由COX-2抑制劑、COX-1抑制劑、免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物之類型，或其他可用於治療風濕性關節炎之化合物類型之一或多種化合物及一或多種如申請專利範圍第7項之化合物。
44. 如申請專利範圍第42項之化合物，其中COX-2抑制劑為瑟雷貝或維索，COX-1抑制劑為費丁，免疫抑制劑為氮甲喋

吟、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。

45. 如申請專利範圍第43項之化合物，其中COX-2抑制劑為瑟雷貝或維索，COX-1抑制劑為費丁，免疫抑制劑為氮甲喋吟、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。
46. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係與一或多種選自阿伯尼(Avonex)、倍他瑟隆(Betaseron)、克配隆(Copaxone)之化合物或其他可用於治療多發性硬化之化合物組合使用以治療多發性硬化。
47. 如申請專利範圍第7項之化合物，其係與一或多種選自阿伯尼、倍他瑟隆、克配隆之化合物或其他可用於治療多發性硬化之化合物組合使用以治療多發性硬化。
48. 一種治療多發性硬化之組合物，該組合物包括一或多種選自阿伯尼、倍他瑟隆、克配隆之化合物或其他可用於治療多發性硬化之化合物以及一或多種如申請專利範圍第1項之化合物。
49. 一種治療多發性硬化之組合物，該組合物包括一或多種選自阿伯尼、倍他瑟隆、克配隆之化合物或其他可用於治療多發性硬化之化合物以及一或多種如申請專利範圍第7項之化合物。
50. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係與選自由免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物組成之類型、或其他可用於治療牛皮癬之化合物類型之一或多種化合物組合使用

以治療牛皮癬。

51. 如申請專利範圍第7項之化合物，其係與選自由免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物組成之類型、或其他可用於治療牛皮癬之化合物類型之一或多種化合物組合使用以治療牛皮癬。
52. 如申請專利範圍第50項之化合物，其中免疫抑制劑為氨甲喋呤、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。
53. 如申請專利範圍第51項之化合物，其中免疫抑制劑為氨甲喋呤、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。
54. 一種治療牛皮癬之組合物，該組合物包括選自由免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物組成之類型、或其他可用於治療牛皮癬之化合物類型之一或多種化合物，及一或多種如申請專利範圍第1項之化合物。
55. 一種治療牛皮癬之組合物，該組合物包括選自由免疫抑制劑、類固醇、抗-TNF- α 化合物組成之類型、或其他可用於治療牛皮癬之化合物類型之一或多種化合物，及一或多種如申請專利範圍第7項之化合物。
56. 如申請專利範圍第54項之化合物，其中免疫抑制劑為氨甲喋呤、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。
57. 如申請專利範圍第55項之化合物，其中免疫抑制劑為氨甲喋呤、利氟諾脈、莎法莎井或環孢素，類固醇為 β -美沙松，及抗-TNF- α 化合物為恩伯或雷蜜卡。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

