



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201040196 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099110330

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07J71/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03 美國 61/166,324

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：加伯斯 巴林特 GABOS, BALINT (SE)；利休斯 愛麗斯 I A LISIUS, ALICE INGRID ANNEA (SE)；伊瓦諾娃 史凡特拉那 IVANOVA, SVETLANA (RU)；伯坎普 法蘭克 BURKAMP, FRANK (DE)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 149 頁

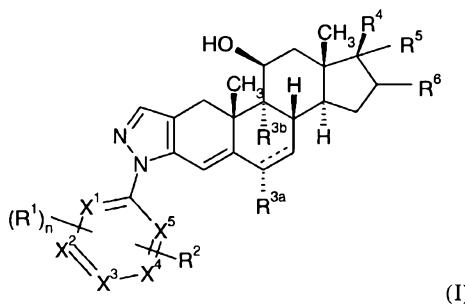
(54)名稱

新穎的醯胺化合物

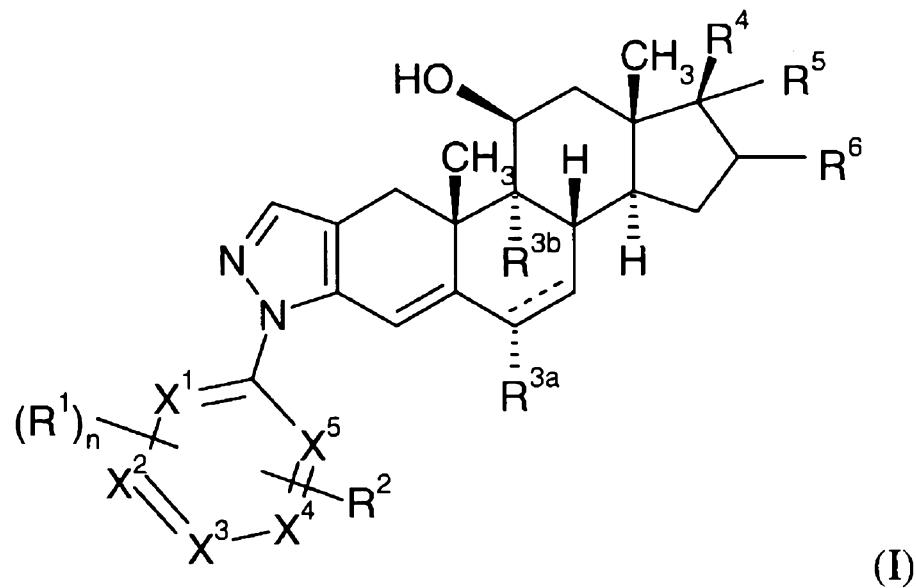
NOVEL AMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係提供如化學式(I)之化合物



其中 n、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 係如說明書中所定義，其製備流程，包含其之醫藥組成物，與其治療用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201040196 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099110330

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07J71/00 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03 美國 61/166,324

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：加伯斯 巴林特 GABOS, BALINT (SE)；利休斯 愛麗斯 I A LISIUS, ALICE INGRID ANNEA (SE)；伊瓦諾娃 史凡特拉那 IVANOVA, SVETLANA (RU)；伯坎普 法蘭克 BURKAMP, FRANK (DE)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 149 頁

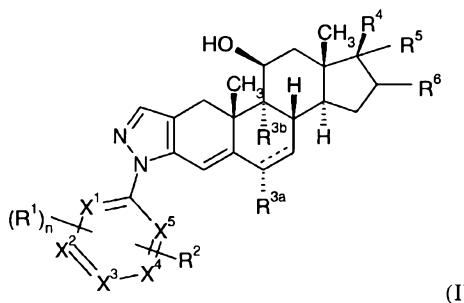
(54)名稱

新穎的醯胺化合物

NOVEL AMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係提供如化學式(I)之化合物



其中 n、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 係如說明書中所定義，其製備流程，包含其之醫藥組成物，與其治療用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具備糖皮質類固醇受體(glucocorticosteroid receptor)協同劑活性之化合物、其製備流程、含有其之醫藥組成物及其治療用途，尤其用於治療發炎與過敏性病症。

【先前技術】

糖皮質類固醇(GCs)具備抗發炎特性係已習知，並廣泛用於治療發炎性關節炎性皮疹(例如類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎及乾癬性關節病變)、其他類風濕性病症如例如全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、血管炎包括顱動脈炎與多發性結節性動脈炎、發炎性腸道疾病如克隆氏症(Crohns disease)與潰瘍性大腸炎、肺部疾病如氣喘與慢性阻塞性氣道疾病，以及許多其他症狀如風濕性多發性肌痛症等病症。GCs亦因其免疫抑制性而相當廣泛地用於預防與治療移植排斥作用。最近GCs因其抗腫瘤功效而用於多種惡性腫瘤。

GCs係經由特定之腎上腺糖皮質激素受體(GR)作用，該受體為細胞核受體次家族之成員。配體結合作用可促進受體二聚合化(dimerisation)、DNA結合及轉錄活化作用。GC之活體外作用機制已經明確，對於調節下視丘-腦下垂體-腎上腺軸、糖質新生作用，以及抗發炎基因如分裂素活化蛋白激酶去磷酸酶-1(MKP-1)，及分泌性白血球蛋白酶抑制物(SLPI)，之體內轉錄作用相當重要。配體結合型受體亦可以二聚合化方式抑制基因轉錄作用，係干擾轉錄因子活性，如AP-1與NFkB，其於發炎反應中相當重要。

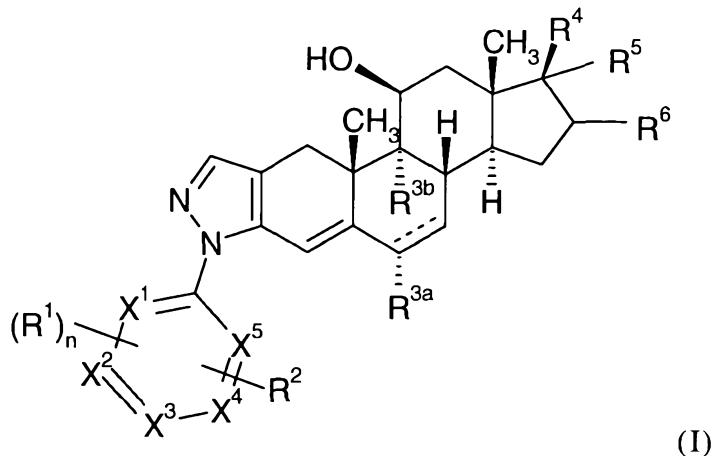
受體結合後，GR由細胞質轉位至細胞核，並結合至標的基因調節區上之腎上腺糖皮質激素反應區。經活化GR隨即招募共同活化因子，包括腎上腺糖皮質激素受體作用蛋白1(GRIP-1)與類固醇受體共同活化因子1(SRC1)。這些輔助蛋白結合至受體並聯結GR進行標的基因之轉錄作用。

腎上腺糖皮質激素對於轉錄過程之作用除了藉由經活化GR直接結合至標的DNA、同質二聚化與召集共同活化因子(即“轉錄活化(transactivation)作用”)等作用而產生外，亦包括以GR干擾其他轉錄因子功能，包括AP-1與NF κ B，藉由與這些其他轉錄因子錯合，並防止其結合至標的基因，進而抑制通常會被AP-1或NF κ B加強調節之基因表現(即“轉錄抑制作用(transrepression)”)。此兩種受體活性作用模式不相關，且轉錄活化作用不存在時，對於NF κ B活性之負面作用仍維持。由此可知轉錄抑制作用較可產治療上希望之GR抗發炎反應活性。有趣的是，AP-1或NF κ B(0.04 nM)抑制作用之IC₅₀低於活化標的基因之EC₅₀(5nM)，而治療發炎疾病患者常需要高劑量GCs。其中一種解釋為，發炎部位表現之細胞生長激素可誘發相關的腎上腺糖皮質激素拮抗反應，例如活化AP-1或NF κ B。這相當重要，因為許多促發炎反應(pro-inflammatory)細胞生長激素係因活化NF κ B而傳遞訊息，而GCs的其中一種主要抗發炎作用被認為是藉由對抗NF κ B之作用而產生。

已公開之日本專利申請號60067495描述了使用孕烯醇吡唑(pregnenopyrazoles)作為抗發炎劑。

【發明內容】

依據本發明，提供下式之化合物：



其中

X¹、X²、X³、X⁴與X⁵每一者皆獨立地代表CH或氮原子，
其中X¹、X²、X³、X⁴與X⁵中之不大於二者可同時代表氮原子；

n為0或1；

R¹代表鹵素原子或甲基或甲氧基；

R²代表-C(O)NR⁷R⁸；

R^{3a}代表氫原子或甲基，R^{3b}代表氫或氟原子；

R⁴代表-C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹或-C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹；

R⁵代表羥基、-OCH₂SCH₃、-O-C(O)-R¹⁰、-O-C(O)-NH-R¹⁰、
-O-C(O)-O-R¹⁰，或-O-C(O)-S-R¹⁰；

R⁶代表氫或鹵素原子或羥基或甲基；

R⁷代表氫原子或C₁-C₆烷基，R⁸代表氫、C₁-C₆烷基(任擇地經氟基、羥基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵化烷氧基、-NR¹³R¹⁴、
-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)C₁-C₆烷基、-NR¹³C(O)NR¹⁴-C₁-C₆
烷基、C₁-C₆烷基硫基、-CO₂R²¹、-S(O)R²²、-SO₂R²³、
-NR²⁴-C(=Z)-NR²⁵R²⁶取代，其中Z為氧或N-CN，或3-至10-

元飽和或未飽和碳環或雜環系統，該環系統本身係任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氧基、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、三氟甲基與三氟甲氧基)、-C(O)NR¹⁵R¹⁶，或3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，其任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氧基、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、三氟甲基與三氟甲氧基，或

R⁷與R⁸可與其上所連結的氮原子共同形成一3-至8-元飽和或部分飽和雜環，其任擇地含有一或多個另一環上雜基團，該雜基團係獨立地選自於氮、S(O)_m與氧，且該雜環可任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氧基、羥基、-C(O)NR¹⁷R¹⁸與C₁-C₆烷基(任擇地經羥基、C₁-C₆烷氧基或-C(O)NR¹⁹R²⁰取代)，但書為該雜環必須經取代，除非

(i)該雜環為飽和且存在有一SO或SO₂環上雜基團，或
(ii)該雜環為部分飽和；

M係0、1或2；

Y代表氧或硫原子或基團>NH；

R⁹代表氫、鹵素、氰基、-S-CN、-C(O)N(R¹²)₂、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基羰基(任擇地經-OC(O)CH₃取代)、C₁-C₆烷基羰基氧基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、-C(O)-S-C₁-C₆烷基、-C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₇環烷基，後四基團可任擇地經一或多個取代基取代，該取代基獨立地選自於鹵素、羥基、

氯基、羥基甲基、C₁-C₄烷氧基，以及C₁-C₄烷基羧基氧基；

R¹⁰代表C₁-C₆烷基(任擇地經鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基羧基氧基或C₃-C₇環烷基取代)，或3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，其中該環系統可任擇地經至少一取代基取代，該取代基選自於鹵素、羧基、羥基、側氧基、硝基、氯基、氨基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵化烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵化烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞礦醯基、C₁-C₆烷基礦醯基、C₁-C₆烷基羧基、C₁-C₆烷基羧基氧基、C₁-C₆烷氧基羧基、胺基(-NH₂)、醯胺基(-CONH₂)、(單)C₁-C₆烷基胺基、(二)C₁-C₆烷基胺基，以及苯基；

R¹¹代表氫原子或甲基；以及

每一R¹²皆獨立地代表氫原子或甲基；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹與R²⁰之每一者皆獨立地代表氫原子或C₁-C₆烷基；

R²¹、R²⁴、R²⁵與R²⁶之每一者皆獨立地代表氫原子或C₁-C₆烷基或C₃-C₇環烷基；以及

R²²與R²³之每一者皆獨立地代表C₁-C₆烷基、C₃-C₇環烷基或5-至6-元飽和或未飽和雜環；

或其醫藥上可接受之鹽類。

【實施方式】

在本說明書中，除非特別提及，烷基、烯基或炔基取代基或取代基上之烷基、烯基或炔基片段可為直鏈或分支。C₁-C₆烷基基團/片段之範例包括甲基、乙基、丙基、2-

甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基與正己基。 C_2-C_6 烯基基團/片段之範例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基與1-己二烯基。 C_2-C_6 炔基基團/片段之範例包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基與1-己炔基。

亞烷基、亞烯基或亞炔基聯結基團可為環狀、直鏈或分支，且包含，舉例而言，至多總共八個碳原子。 C_1-C_6 亞烷基聯結基團之範例包括亞甲基、乙烯、正丙烯、正丁烯、正戊烯、正己烯、1-甲基乙烯、2-甲基乙烯、1,2-二甲基乙烯、1-乙基乙烯、2-乙基乙烯、1-、2-或3-甲基丙烯與1-、2-或3-乙基丙烯； C_2-C_6 亞烯基聯結基團含有一或多個碳-碳雙鍵，包括亞乙烯基、伸乙烯基(vinylene)、伸丙烯基、甲基伸乙烯基、1-亞丙烯基、2-亞丙烯基、3-甲基伸丙烯基、3-乙基伸丙烯基、1,3-二甲基伸丙烯基、2,3-二甲基伸丙烯基、3,3-二甲基伸丙烯基、3-乙基-1-甲基伸丙烯基、1,3,3-三甲基伸丙烯基與2,3,3-三甲基伸丙烯基；以及

C_2-C_6 亞炔基聯結基團含有一或多個碳-碳參鍵，包括伸乙炔基、伸丙炔基與2-伸丁炔基。

C_1-C_6 鹵化烷基或 C_1-C_6 鹵化烷氧基取代基團/片段包含

有至少一鹵素原子，例如一、二、三、四或五個鹵素原子，其範例包括三氟甲基、三氟甲氧基或五氟乙基。

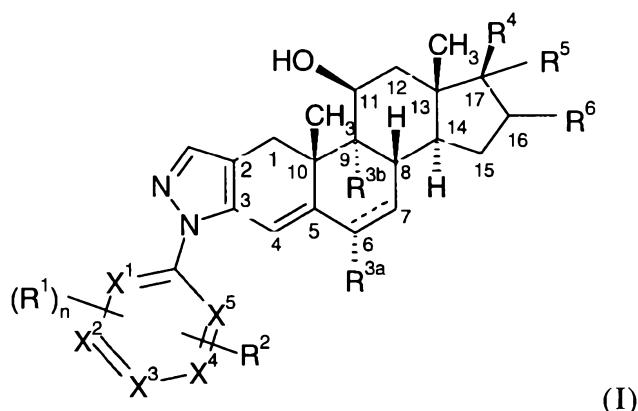
C_1-C_6 羥基烷基取代基團/片段包含有至少一羥基，例如一、二、三或四個羥基團，其範例包括 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 與 $-CH(CH_2OH)_2$ 。二 $-C_1-C_6$ 烷基胺基基團/片段之烷基可同於或異於彼此。

在 R^8 與 R^{10} 的定義中，飽和或未飽和3-至10-元碳環或雜環系統可具備脂環族或芳香族特性。未飽和環系統係部分或完全未飽和。類似之組成亦適用於 R^{22} 與 R^{23} 中所定義之5-至6-元飽和或未飽和雜環基團。

為避免疑慮，應瞭解到式(I)之雜環基團/片段之定義並未包括不穩定結構或任何O-O、O-S或S-S鍵，且若存在取代基，該取代基可連接至任何適當之環上原子。

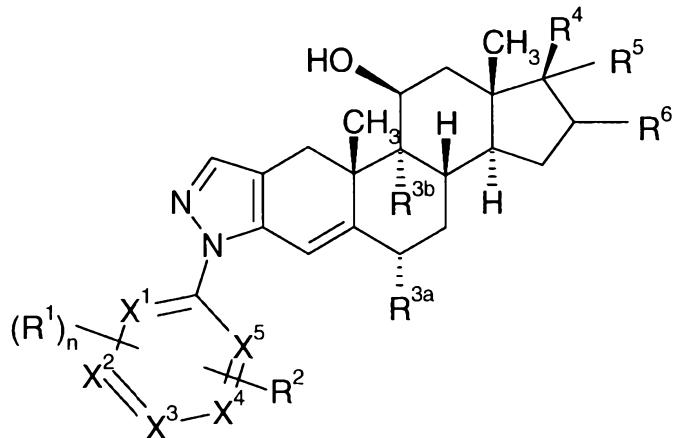
當式(I)之任何化學片段或基團被描述為任擇地經取代時，應理解為該片段或基團未經或經一或多個特定取代基之取代。應瞭解到，取代基之數目與特性經選擇，以避免空間上不適用之組合。

下式為式(I)之代表，其中環上碳原子之編號為1至17：



環上6號與7號碳原子間之虛線顯示一選擇性碳-碳鍵。因此式(I)之6號與7號碳之間可為單或雙鍵。

在一觀點中，本發明提供之式(I)化合物具備以下結構：



在式(I)中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆代表CH(因而形成一苯環)，或者 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之一或二者可另外代表氮原子(例如，形成吡啶基、吡阱基或噠阱環)。

在本發明之一實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆代表CH。

在另一實施例中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之其中一者代表氮原子且其餘代表CH。

在又一實施例中， X^2 與 X^3 之每一者皆代表氮原子且 X^1 、 X^4 與 X^5 之每一者皆代表CH，或者 X^3 與 X^4 之每一者皆代表氮原子且 X^1 、 X^2 與 X^5 之每一者皆代表CH，或者 X^1 與 X^4 之每一者皆代表氮原子且 X^2 、 X^3 與 X^5 之每一者皆代表CH，或者 X^2 與 X^5 之每一者皆代表氮原子且 X^1 、 X^3 與 X^4 之每一者皆代表CH。

在本發明之一實施例中，n為0。

因此，在一觀點中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆

代表CH且n為0。

在另一觀點中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆獨立地代表CH或氮原子，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之至少一者且不多於二者係同時代表氮原子，且n為0或1。

在又一觀點中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆獨立地代表CH或氮原子，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 中僅有一者代表氮原子，且n為0。

R^1 代表鹵素原子(例如，氟、氯、溴或碘)或甲基或甲氧基。

在本發明之一實施例中， R^1 代表氟、氯或溴原子，尤其是氟原子。

R^2 代表 $-C(O)NR^7R^8$ 。

在一觀點中，當 X^2 或 X^4 為CH時， R^2 連接於 X^2 或 X^4 。

在本發明之一觀點中，

R^7 代表氫原子或 C_1-C_6 ，或 C_1-C_4 ，或 C_1-C_2 烷基，較佳為氫原子或甲基，以及

R^8 代表氫， C_1-C_6 、或 C_1-C_4 ，或 C_1-C_2 烷基[任擇地經一或多者取代基取代，例如一、二、三或四個取代基，係獨立地選自於氰基、羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 鹵化烷氧基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 、或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}-C_1-C_6$ 、或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基硫基、 $-CO_2R^{21}$ 、 $-S(O)R^{22}$ 、 $-SO_2R^{23}$ 、 $-NR^{24}-C(=Z)-NR^{25}R^{26}$ ，其中Z為氧或N-CN，或3-至10-元(例如，3-、4-、5-或6-至7-、8-、9-或10-元)飽和或未飽和碳環或雜環系統，環系統本身可任擇地經一或多者

取代基取代，例如一、二、三或四取代基，係獨立地選自於氧、鹵素(例如，氟、氯、溴或碘)、氰基、羥基、C₁-C₆、或C₁-C₄、或C₁-C₂烷基、C₁-C₆、或C₁-C₄、或C₁-C₂烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基(例如，甲氧基C₁-C₆烷基或乙氧基C₁-C₆烷基)、三氟甲基及三氟甲氧基]、-C(O)NR¹⁵R¹⁶，或

3-至10-元(例如，3-、4-、5-或6-至7-、8-、9-或10-元)飽和或未飽和碳環或雜環系統，任擇地經一或多個取代基取代，例如一、二、三或四個取代基，其係獨立地選自於氧、鹵素(例如，氟、氯、溴或碘)、氰基、羥基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基(例如，甲氧基C₁-C₆烷基或乙氧基C₁-C₆烷基)、三氟甲基，以及三氟甲氧基。

雜環系統係包含至少一環上雜原子(例如，一、二、三或四個獨立的環上雜原子)，選自於氮、硫與氧。

可使用之飽和或未飽和3-至10-元碳環或雜環系統範例，可為單環或多環(例如雙環)，其中二或多個環係融合，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]庚基、環戊烯基、環己烯基、苯基、吡咯烷基、二氫四氫噻吩基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫基嗎啉基、四氫呋喃基、二吖雙環[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並二氫基、喹啉基、噁唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基)、2,3-二氫苯並呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、吡嗪基、四氫噻唑、二氫茚基、噻吩基、異噁唑基、噠嗪基、吡咯

基、呋喃基、噻唑基、吲哚基、咪唑基、嘧啶基、苯並咪唑基、三唑基、四唑基與吡啶基。

較佳之環系統包括二氫四氫噻吩基、環戊基、吡啶基與四氫呋喃基。

在一實施例中， R^8 代表 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基[任擇地經一或二取代基取代，係獨立地選自於 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基硫基，或任擇地經取代之3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，如前述所定義]，或任擇地經取代之3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，如前述所定義。

在另一實施例中， R^8 代表 C_1-C_2 烷基，任擇地經甲氧基、 $-CONH_2$ 、 $-CONCH_3$ 、甲基硫基或吡啶基團取代，或 R^8 代表二氫四氫噻吩基、環戊基或四氫呋喃基。

在一實施例中， R^8 代表 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基[任擇地經一或二取代基取代，係獨立地選自於 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ，或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基硫基]，或任擇地經取代之3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，如前述所定義。

在一實施例中， R^8 代表 C_1-C_2 烷基，任擇地經甲氧基、 $-CONH_2$ 或甲基硫基團取代，或 R^8 代表二氫四氫噻吩基。

或者， R^7 與 R^8 可與其上所聯結之氮原子共同形成一3-至8-元，較佳為5-至6-元，飽和或部分飽和雜環，任擇地含有一或多個(例如，一或二個)其他環上雜基團，其係獨立地選自於氮、 $S(O)_m$ 與氧，該雜環係任擇地經一或多個取代基

取代，例如一、二、三或四個取代基，其係獨立地選自於
氧、羥基、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ ，以及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基(任
擇地經羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基或 $-C(O)NR^{19}R^{20}$
取代)，但書為該雜環必須經取代，除非

(i) 雜環係飽和，且存在有一 SO 或 SO_2 環上雜基團，或(ii)
雜環係部分飽和。

因此，若實施上述條件(i)至(ii)之一或多者，則由 R^7 與
 R^8 形成之雜環可為未經取代或經取代。若未實施上述條件
(i)至(ii)，則該雜環則為經取代。

3-至8-元飽和或部分飽和雜環之範例包括嗎啉基、氮雜
環丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌阱基、3-吡咯啉基、異吲
哚啉基、四氫喹啉基與硫基嗎啉基。

在一實施例中， R^7 與 R^8 可與其上所聯結之氮原子共同
形成一5-至6-元飽和或部分飽和雜環，係任擇地含有一或二
其他環上雜基團，該雜基團係獨立地選自於氮與氧，該雜
環可任擇地經一、二、三或四個取代基取代，該取代基係
獨立地選自於氧、羥基、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ ，以及 C_1-C_6 或 C_1-C_4
或 C_1-C_2 烷基(任擇地經羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基或
 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 取代)，附加條件如上。

在另一實施例中， R^7 與 R^8 可與其上所聯結之氮原子共
同形成一5-至6-元飽和雜環，任擇地含有另一環上雜原子，
選自於氮與氧(例如吡咯烷基或嗎啉基)，該雜環可任擇地
經 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ (例如 $-CONH_2$)取代，附加條件如上。

在本發明之一實施例中， R^{3a} 代表氫原子或甲基團，且

R^{3b}代表氫原子。

在本發明之另一實施例中，R^{3a}代表氫原子，且R^{3b}代表氫原子。

在本發明之另一實施例中，R^{3a}代表氫原子，且R^{3b}代表氟原子。

R⁴代表-C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹或-C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹，較佳為-C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹。

R⁵代表羥基、-OCH₂SCH₃、-O-C(O)-R¹⁰、-O-C(O)-NH-R¹⁰、-O-C(O)-O-R¹⁰或-O-C(O)-S-R¹⁰，尤其是羥基或-O-C(O)-R¹⁰基團，以及

R⁶代表氫或鹵素(例如氟、氯、溴或碘)原子或羥基或甲基，尤其是氫原子或甲基。

在一實施例中，R⁵代表-O-C(O)-R¹⁰基團，且R⁶代表氫原子或甲基。

在另一實施例中，R⁵代表-O-C(O)-R¹⁰基團，且R⁶代表氫原子。

Y代表氧或硫原子或基團>NH，尤其是氧或硫原子。

R⁹代表氫、鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、-S-CN、-C(O)N(R¹²)₂、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羥基羧基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羧基(任擇地經-OC(O)CH₃取代)、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羥基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基硫基、-C(O)-S-C₁-C₆，或C₁-C₄、或C₁-C₂烷基、-C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基、C₂-C₆或C₂-C₄烯基、C₂-C₆或C₂-C₄炔基，或

C₃-C₇或C₅-C₆環烷基，後四基團係任擇地經一或多個(例如一、二、三或四個)取代基取代，該取代基係獨立地選自於鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、氰基、羥基甲基、C₁-C₄或C₁-C₂烷基羧基，以及C₁-C₄或C₁-C₂烷基羧基氧基。

在本發明之一實施例中，R⁹代表氫、鹵素(尤其是氟)、氰基、-S-CN、-C(O)N(R¹²)₂、C₁-C₂烷基羧基、C₁-C₂烷基羧基(任擇地經-OC(O)CH₃取代)、C₁-C₂烷基羧基氧基、C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷基硫基、-C(O)-S-C₁-C₂烷基、-C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基或C₃-C₆環烷基，後四基團係任擇地經一或多個(例如一、二、三或四個)取代基取代，其係獨立地選自於鹵素(尤其是氟或氯)、羥基、氰基、羥基甲基、C₁-C₄烷基氧基(尤其是甲氧基)，以及C₁-C₄烷基羧基氧基(尤其是甲基羧基氧基)。

在本發明之另一實施例中，R⁹代表氫、鹵素(尤其是氟)、氰基、甲基、羥基甲基或甲基羧基。

R¹⁰代表C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基(任擇地經至少一取代基取代，例如一、二、三或四個取代基，獨立地選自於鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、C₁-C₄或C₁-C₂烷基氧基、C₁-C₄或C₁-C₂烷基羧基氧基，以及C₃-C₇或C₅-C₆環烷基)，或3-至10-元(例如3-、4-、5-或6-至7-、8-、9-或10-元)飽和或未飽和碳環或雜環系統，任擇地經至少一取代基取代(例如一、二、三或四個取代基)，該取代基獨立地選自於鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羧基、羥基、側氧基、硝基、氰基、疏

基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基、C₂-C₆或C₂-C₄烯基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂鹵化烷基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂羥基烷基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷氧基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂鹵化烷基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基硫基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基亞礦醯基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基礦醯基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羣基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羣基氧基、C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基羣基、胺基、醯胺基、(單)C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基胺基、(二)C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂烷基胺基與苯基。

在一實施例中，R¹⁰代表C₁-C₄或C₁-C₃或C₁-C₂烷基(任擇地經至少一取代基取代，例如一、二、三或四個取代基，獨立地選自於鹵素(尤其是氟)、C₁-C₂烷氧基、C₁-C₂烷基羣基氧基或C₅-C₆環烷基)或任擇地經取代之3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，如前述所定義。

該雜環系統包含至少一環上雜原子(例如一、二、三或四個環上雜原子)，獨立地選自於氮、硫與氧。

可使用之飽和或未飽和3-至10-元碳環或雜環系統範例，可為單環或多環(例如雙環)，其中二或多個環係融合，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]庚基、環戊烯基、環己烯基、苯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫基嗎啉基、四氫呋喃基四氫呋喃基、二吖雙環[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並二噁基、喹啉基、𫫇唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基)、2,3-二氫苯並呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、吡嗪基、四氫

噻唑、二氫茚基、噻吩基、異噁唑基、噁阱基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吲哚基、吲唑基、咪唑基、嘧啶基、苯並咪唑基、三唑基、四唑基與吡啶基(之任意組合)之一或更多者。

較佳之環系統包括噻二唑基、呋喃基、噻唑基、環丙基、環丁基、咪唑基、噁唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、四氫呋喃基、吲唑基、四氫哌喃基與吡咯基。

3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統上之較佳取代基包括烷基、烷氧基與氰基取代基。

在本發明之一實施例中， R^{10} 代表3-、4-或5-至6-、7-或8-元飽和或未飽和碳環或雜環系統任擇地經一、二、三或四取代基取代，係獨立地選自於鹵素、羧基、羥基、側氨基、硝基、氰基、疏基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 鹵化烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 羥基烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 鹵化烷氧基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基硫基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基亞礦醯基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基礦醯基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基胺基、(單) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基胺基、(二) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基胺基與苯基。

在另一實施例中， R^{10} 代表3-至6-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，例如噻二唑基、呋喃基、噻唑基、吲唑基、環丙基、環丁基、咪唑基、噁唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、四氫呋喃基、四氫哌喃基或吡咯環，環系統係任

擇地經至少一取代基取代(例如一、二、三或四個，較佳為一或二個取代基獨立地)選自於氰基、C₁-C₄烷基(尤其是甲基)與C₁-C₄烷氧基(尤其是甲氧基)。

在又一實施例中，R¹⁰代表C₁-C₄或C₁-C₃或C₁-C₂烷基，任擇地經C₁-C₂烷氧基(例如甲氧基甲基)取代，或環丙基、𫫇唑基、吲唑基、四氫呋喃基或呋喃環。

在又一實施例中，R¹⁰代表C₁-C₄或C₁-C₃或C₁-C₂烷基，任擇地經C₁-C₂烷氧基(例如甲氧基甲基)取代，或環丙基、𫫇唑基或呋喃環。

在本發明之一實施例中，R¹¹代表氫原子。

本發明化合物之範例包括：

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷

基] 羰基 }-11- 純基 -7-{3-[(2- 甲 氧 基 乙 基) 胺 基 甲 鹼 基] 苯 基 }-10a,12a- 二 甲 基 -1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 環 戊 羥 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 純基 -7-{3-[(2- 甲 氧 基 乙 基) 胺 基 甲 鹼 基] 苟 基 }-10a,12a- 二 甲 基 -1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 環 戊 羥 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 純基 -10a,12a- 二 甲 基 -7-(3-{[2-(甲 基 硫 烷 基) 乙 基] 胺 基 甲 鹼 基 } 苟 基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 丙 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 純基 -10a,12a- 二 甲 基 -7-(3-{[2-(甲 基 硫 烷 基) 乙 基] 胺 基 甲 鹼 基 } 苟 基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 丙 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 純基 -10a,12a- 二 甲 基 -7-(3-{[2-(甲 基 硫 烷 基) 乙 基] 胺 基 甲 鹼 基 } 苟 基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 甲 氧 基 醋 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 純基 -10a,12a- 二 甲 基 -7-(3-{[2-(甲 基 硫 烷 基) 乙 基] 胺 基 甲 鹼 基 } 苟 基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a- 十 四 氢 環 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吡 啤 -1- 基 環 丙 烷 羥 酸 酯 、

10(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟 甲 基) 硫 烷

基] 羰基 }-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-{[2-(甲基硫烷基)乙基] 氨基 甲基 鹼基 } 苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯，

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-氨基-2-側氧化乙基)氨基甲鈴基]苯基}-1-{[(氟基甲基)硫烷基] 羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基] 羰基}-7-{3-[(1,1-二氧四氫硫基phen-3-基)氨基甲鈴基] 苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-氨基甲鈴基吡咯烷-1-基] 羰基} 苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-氨基甲鈴基吡咯烷-1-基] 羰基} 苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基] 羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯，以及

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-氨基甲鈴基吡咯烷-1-基] 羰基} 苟基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6] 萍並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基

醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側
氧乙基)氨基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側
氧乙基)氨基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-
羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四
氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(1S)-2-胺
基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲
基)硫烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四
氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(1S)-2-胺
基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羧基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四
氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2- 胺基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-1-{{(氟甲基)硫烷基}羰基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2- 胺基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2- 胺基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-[3-(乙基氨基甲醯基)苯基]-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-[3-(甲基氨基甲醯基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2-

基-1-甲基-2-側氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基(2R)-四氫呋喃-2-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環戊烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-[3-(甲基胺基甲醯基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側

氧乙基)(甲基)胺基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-侧氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基胺基)-2-侧氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-侧氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-侧氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]

羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺基
甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四
氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基 1,3-𫫇唑-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]
羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(3R)-四氢呋喃-3-基
胺基甲酰基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-
侧氧乙基)氨基甲酰基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]
羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺
基甲酰基吡咯烷-1-基]羧基)苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲
基)硫烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-{3-[(吡啶-3-
基甲基)胺基甲酰基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-侧
氧乙基)氨基甲酰基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,

12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、
(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基)苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基)苯基)-11-羥基-1-{[(2-羥基乙基)硫烷基]羰基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基)苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基 1,3-噁唑

-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲
醯基吡咯烷-1-基]羧基)苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基 1,3-𫫇唑
-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側
氧乙基)氨基甲醯基]苯基}-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧
基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸
酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷
基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺
基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十
四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基)苯基)-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二
甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸
酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基)苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧
基}-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環

丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷
基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷
羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二
甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸
酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1-{[(氨基甲基)硫烷基]羧
基}-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲
氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯
基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-11-羟基-1-{[(2-羟基乙
基)硫烷基]羧基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙
酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二
甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,

11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、
(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧
基}-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙
酸酯、

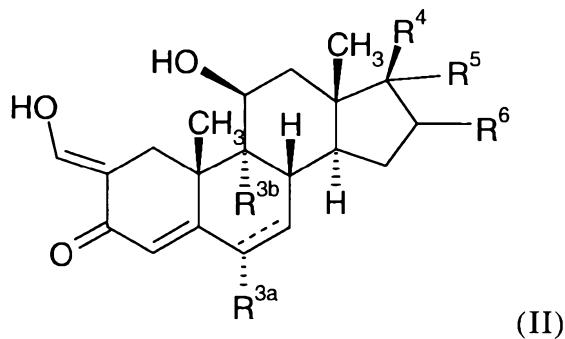
(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基
甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷
基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸
酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[3-(環戊基胺基甲
醯基)苯基]-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二
甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯，

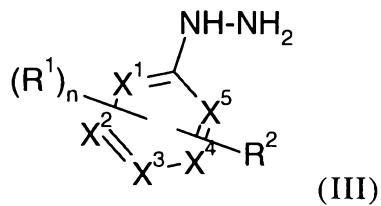
以及其任一醫藥上可接受鹽類。

應注意上面所列化合物之每一者皆代表本發明之特定
或獨立觀點。

本發明更提供一種製備如上述定義之式(I)化合物或其
醫藥上可接受鹽類之方法，包含(i)將式(II)化合物

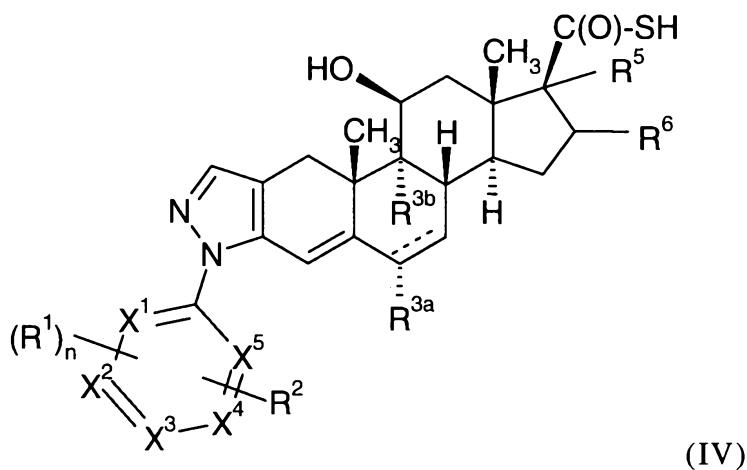


其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 與 R^6 如式(I)所定義，與式(III)化合物
或其酸性加成鹽(如氯化氫鹽)

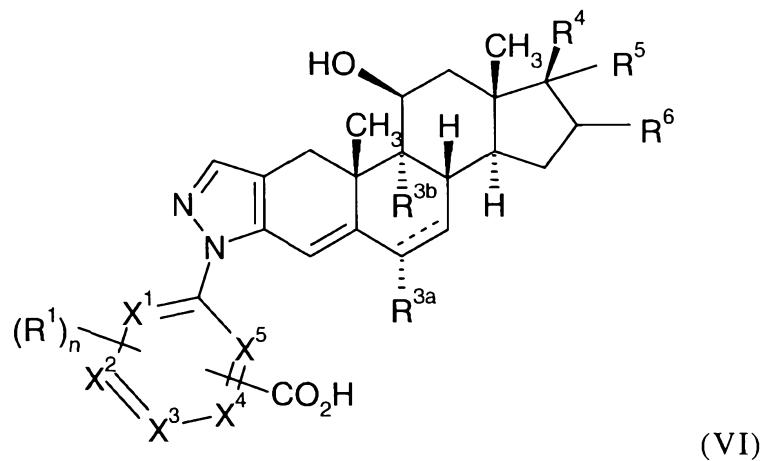


其中 n 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 如式(I)所定義，反應；
或者

(ii) 當 R^4 代表 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ ，且 Y 代表硫原子時，將式
(IV) 化合物



其中 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 與 R^6 如
式(I)所定義，與式(V)化合物， $R^9-CH(R^{11})-L$ ，其中 L 代表離去
基(例如鹵素原子)，且 R^9 與 R^{11} 如式(I)所定義，反應；或者
(iii) 將式(VI)化合物



其中 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 與 R^6 如式(I)所定義，與式(VII)化合物， HNR^7R^8 ，其中 R^7 與 R^8 如式(I)所定義，反應；

且之後任擇地進行下列流程之一或更多者：

- 將式(I)化合物轉換為另一式(I)化合物
- 移去任何保護基團
- 形成醫藥上可接受之鹽類。

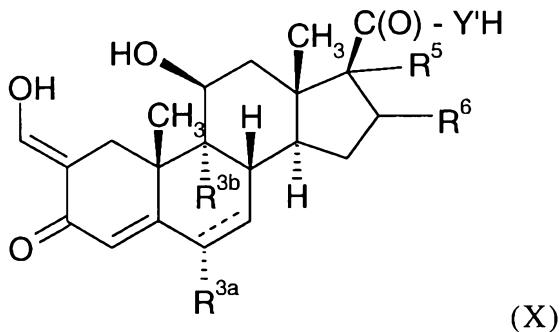
上述流程(i)可方便地於室溫下(20°C)，在有機溶劑如醋酸/水混合物存在下進行，或者，於室溫(20°C)至 90°C 溫度下，在有機溶劑如乙醇之存在下進行。較佳之情況為，反應於鹼存在下進行，如鹼金屬醋酸鹽，如醋酸鉀。

上述流程(ii)可方便地於有機溶劑如二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺或丙酮，及鹼(如 Hünig's 鹼或鹼金屬鹼類如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉)存在下，於如 25°C 至 35°C 之溫度範圍下進行。

上述流程(iii)可方便地於有機溶劑如N,N-二異丙基乙基胺存在下，於如室溫下進行。或者，可使用耦合劑，如2-(1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲基四氟

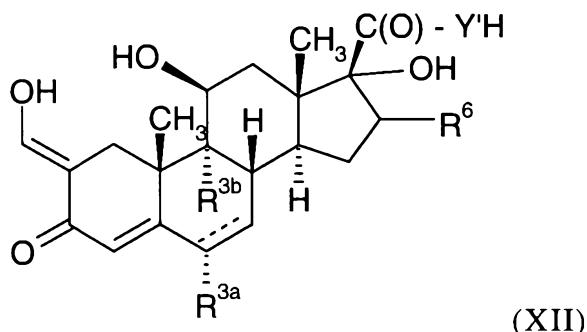
硼酸酯。

式(II)化合物之製備，係將式(X)化合物



其中 Y' 代表氧或硫原子，且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 與 R^6 如式(II)所定義，與上述式(V)化合物反應，之後任擇地與式(XI)之胺類， $R^9\text{-CH}(R^{11})\text{-NH}_2$ ，反應，以得式(II)化合物，其中 R^4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{-Y-CH}(R^{11})\text{-R}^9$ ，且其中 Y 為 NH ，或與 $R^9\text{-Y-CH}(R^{11})\text{-L}^1$ (式XIA)，其中 L^1 為離去基(例如鹵素原子)且 R^9 與 R^{11} 如式(I)所定義，反應。

式(X)化合物，其中 R^5 非羥基，之製備係將式(XII)化合物

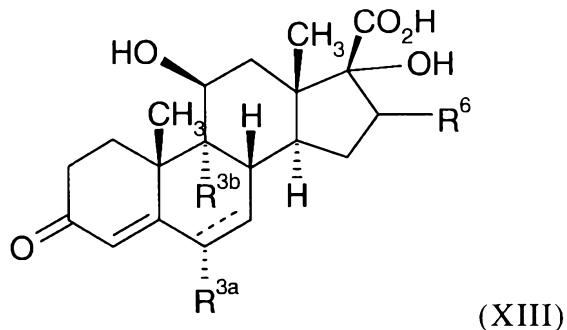


其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^6 與 Y' 如式(X)之定義，與 $L^2\text{-CH}_2\text{SCH}_3$ (式XV)、 $L^2\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{10}$ (式XVI)、 $L^2\text{-C}(\text{O})\text{-NH-R}^{10}$ (式XVII)、 $L^2\text{-C}(\text{O})\text{-O-R}^{10}$ (式XVIII) 或 $L^2\text{-C}(\text{O})\text{-S-R}^{10}$ (式XIX)，其中 L^2 代表離去基且 R^{10} 如式(I)之定義，反應。

式(XII)化合物(為式(X)化合物之一種，其中 R^5 為羥基)，其中 Y' 為硫，之製備係依據習知之技術，將對應之式

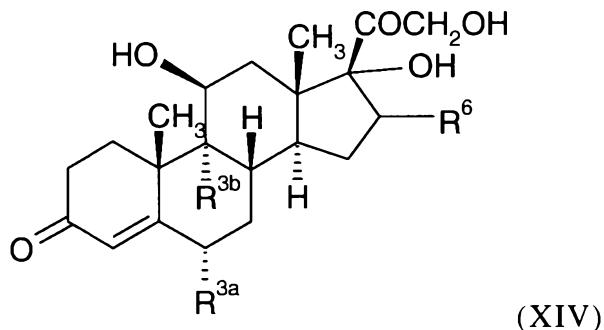
(XII)化合物，其中Y'為氧，與硫化氫反應。

式(XII)化合物，其中Y'為氧，之製備係將式(XIII)化合物



其中R^{3a}、R^{3b}與R⁶如式(XII)之定義，與甲酸甲酯或甲酸乙酯反應，於鹼如氫化鈉存在下，使用類似於Wuest, F. et al., *Steroids*, 68 (2003), 177-191，一文中所描述之方法。

式(XIII)化合物，於6、7位置含有碳-碳雙鍵，係製備自式(XIV)化合物



其中R^{3a}、R^{3b}與R⁶如式(XIII)之定義，藉由於-C(O)CH₂OH基團上導入適當之保護基團，接著進行脫氫反應，以形成6、7位置間之碳-碳雙鍵，之後移除保護基團，且最終進行氧化降解反應，所有這些反應步驟皆依據習知技術進行。

式(IV)化合物之製備，係將前述定義之式(X)化合物，其中Y'為氧，與前述定義之式(III)化合物反應，之後與硫化氫反應，以將Y'由氧轉換成硫，依據習知技術。

或者，式(IV)化合物之製備，係將式(XII)化合物，其中Y'為氧，與前述定義之式(III)化合物反應，之後與硫化氫反應，以將Y'由氧轉換成硫，之後任擇地與(XV)化合物反應，以得式(XIX)。

式(VI)化合物係藉由類似於上述步驟(i)與(ii)之方法製備。

式(III)、(V)、(VII)、(XI)、(XIA)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)與(XIX)化合物係為商業上可購得、文獻中習知，或易於由習知之技術中製備。

熟習此技術領域者應瞭解到，在本發明製程中，試劑之某些官能基，如羥基或氨基，可能需要藉由保護基來保護。因此，式(I)化合物之製備，在適當階段時，可能需要移去一或多個保護基。

官能基之保護與去保護反應係揭示於'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) 及 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)。

上述之式(I)化合物可轉換為其醫藥上可接受之鹽類，較佳為酸加成鹽類，例如鹽酸鹽、溴酸鹽、三氟醋酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、富馬鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、甲基磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類可以媒合物形式存在，例如水合物，及非媒合物形式，且本發明包含所有此

類媒合物形式。

式(I)化合物可以立體異構物形式存在。應可理解，本發明包含使用式(I)化合物之所有幾何與光學異構物(包括阻旋異構物(atropisomers))，及其混合物包括外消旋混合物(racemates)。互變體及其混合物之使用亦形成本發明之一觀點。較佳為對映異構與非對映異構純之形式。

式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類具備醫藥活性，尤其是可作為醣皮質類固醇受體活性之調節劑，因此可用於治療：

1. 呼吸道：氣管阻塞性疾病包括：氣喘，包括支氣管、過敏、內在、外在、運動誘發性、藥物誘發性(包括阿斯匹靈與NSAID誘發性)與粉塵誘發性氣喘，週期性與持續性之嚴重性，以及呼吸道過度反應之其他原因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，包括感染性與嗜伊紅性支氣管炎；肺氣腫(emphysema)；支氣管擴張(bronchiectasis)；囊胞性纖維症(cystic fibrosis)；肉狀瘤病(sarcoidosis)；農夫肺(farmer's lung)與相關疾病；過敏性肺炎；肺纖維化，包括隱源性纖維性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)、特發性肺纖維化(idiopathic interstitial pneumonias)、纖維化併發抗腫瘤治療及慢性感染，包括結核病與黴菌症(aspergillosis)及其他真菌感染；肺移植併發症；肺動脈血管與血栓失調，與肺動脈高血壓；抗組織活性，包括治療慢性咳嗽而產生的氣管發炎性與分泌性症狀，以及幻想性咳嗽(iatrogenic cough)；急性與慢性鼻炎(rhinitis)，包括藥物性鼻炎(rhinitis medicamentosa)與血管運動性鼻炎(vasomotor rhinitis)；常

年性與季節變應性鼻炎，包括神經性鼻炎(rhinitis nervosa)(枯草熱)；鼻息肉症(nasal polyposis)；急性病毒感染，包括常見感冒，以及呼吸道融合病毒、流感病毒、冠狀病毒(包括SARS)與腺病毒之感染；

2. 皮膚：牛皮癬(psoriasis)、異位性皮炎(atopic dermatitis)、接觸性皮炎或其他濕疹性皮膚病(eczematous dermatoses)與遲緩型過敏反應；光接觸性皮炎(phyto- and photodermatitis)；脂溢性皮膚炎(seborrhoeic Dermatitis)、皰疹狀皮膚炎(dermatitis herpetiformis)、扁平苔癬(lichen planus)、萎縮硬化性苔癬/lichen sclerosus et atrophica)、壞疽性膿皮病(pyoderma gangrenosum)、皮膚肉樣瘤(skin sarcoid)、盤狀紅斑狼瘡(discoid lupus erythematosus)、天皰瘡(pemphigus)、天皰瘡(pemphigoid)、表皮分解性水皰症(epidermolysis bullosa)、蕁麻疹(urticaria)、血管性水腫(angioedema)、血管炎(vasculitides)、中毒性紅腫(toxic erythemas)、皮膚嗜酸粒細胞增多症(cutaneous eosinophilias)、斑禿(alopecia areata)、雄性禿(male-pattern baldness)、史維特症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-克里斯琴症候群(Weber-Christian syndrome)、多形性紅斑(erythema multiforme)；蜂窩性組織炎(cellulites)，包括感染性與非感染性；脂膜炎(panniculitis)；皮膚淋巴瘤(cutaneous lymphomas)、非黑色素細胞瘤皮膚癌與其他分化不良之病變；藥物誘發性失調，包括固定型藥疹(fixed drug eruptions)；

3. 眼睛：眼瞼炎(blepharitis)；結膜炎(conjunctivitis)，包括常年性與春季型過敏性結膜炎(perennial and vernal allergic conjunctivitis)；虹膜炎(iritis)；前與後葡萄膜炎(anterior and posterior uveitis)；脈絡膜炎(choroiditis)；自體免疫性、退化性或發炎性失調以影響視網膜；眼球炎(ophthalmitis)，包括交感性眼炎(sympathetic ophthalmia)；結節病(sarcoidosis)；感染，包括病毒性、真菌性與細菌性；

4. 泌尿生殖器：腎炎(nephritis)，包括間隙型與腎絲球腎炎型(interstitial and glomerulonephritis)；腎病症候群；膀胱炎(cystitis)，包括急性與慢性(間隙型)膀胱炎與胡樂氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性與慢性尿道炎(urethritis)、前列腺炎(prostatitis)、副睪丸炎(epididymitis)、卵巢炎(oophoritis)與輸卵管炎(salpingitis)；陰戶陰道炎(vulvo-vaginitis)；佩洛尼氏病(Peyronie's disease)；勃起功能障礙(erectile dysfunction)(包括雄性與雌性)；

5. 移植排斥：以下之急性與慢性情況，舉例而言，腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚或眼角膜移植，或輸血；或宿主慢性排斥；

6. 其他自體免疫與過敏性失調，包括類風濕性關節炎、激躁性結腸症(irritable bowel syndrome)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、愛迪生氏症(Addison's disease)、糖尿病、自發性血小板缺乏紫斑症

(idiopathic thrombocytopenic purpura)、嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)、高IgE症候群、抗磷脂質症與薩沙里症候群(Sazary syndrome)；

7. 腫瘤學：常見癌症之治療，包括攝護腺、乳房、肺臟、卵巢、胰臟、腸與結腸、胃臟、皮膚與腦部腫瘤及影響骨髓(包括，白血病)及淋巴增生系統，例如霍奇金氏與非霍奇金氏淋巴癌(Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma)之惡性疾病；包括轉移性疾病與腫瘤再發之預防與治療，及副腫瘤併發症；以及

8. 感染性病症：病毒性疾病，例如生殖器官疣(genital warts)、扁平疣(common warts)、足蹠疣(plantar warts)、B型肝炎、C型肝炎、單純疱疹病毒(herpes simplex virus)、觸染性軟疣(molluscum contagiosum)、天花(variola)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、水痘帶狀皰疹病毒(VZV)、鼻病毒(rhinovirus)、腺病毒、冠狀病毒、流行性感冒病毒、副流行性感冒病毒(para-influenza)；細菌性疾病，例如肺結核與鳥分枝桿菌(mycobacterium avium)、麻風病(leprosy)；其他感染性疾病，例如真菌類疾病、衣原體(chlamydia)、念珠菌(candida)、曲黴屬真菌(aspergillus)、隱球菌腦膜炎(cryptococcal meningitis)、卡式肺囊蟲(pneumocystis carnii)、隱孢子蟲病(cryptosporidiosis)、組織漿菌症(histoplasmosis)、弓蟲症(toxoplasmosis)、錐蟲感染(trypanosome infection)與利什曼原蟲病(leishmaniasis)。

因此，本發明提供如前述定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以作為治療用途。

在又一觀點中，本發明提供使用前述定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類製成藥劑以作為治療用途。

於本說明書全文之中，術語“治療”亦包括“預防”，除非另有說明。“治療性”與“治療上”等詞可據此以為解釋。

預防係預期特別與先前已發作過，或被認為具有較高風險罹患該疾病或症狀之個體之治療有關。所謂有發展出特定疾病或症狀等風險之個體，一般而言包括具有該疾病或症狀之家族史者，或是經過基因測試或篩選，而被認定特別可能發展出該疾病或症狀者。

尤其是，本發明化合物(包括醫藥上可接受之鹽類)可用於治療氣喘{例如支氣管性、過敏性、內在性、外在性或粉塵性氣喘，特別是慢性或積習性氣喘(例如晚發性氣喘或呼吸道過度反應症)}、慢性阻塞性肺病(COPD)或過敏性鼻炎。

本發明亦提供一種方法，以治療或降低罹患阻塞性呼吸道疾病或症狀(例如，氣喘或COPD)之風險，包含投予有需要之病患一治療有效量之前述所定義式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

就上述之治療用途而言，所投予之劑量會隨著所使用之化合物、投藥模式、希望之治療，以及該病症而不同。例如，若為吸入式，本發明化合物之每日劑量範圍為0.05微克每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100微克每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)。或者，若該化合物為口服投藥，則本發明化合物之每日劑量

範圍為0.01微克每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100毫克每公斤體重(mg/kg)。

本發明式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類可單獨使用，但一般而言係以醫藥組成物方式投藥，其中式(I)化合物/鹽類(活性成分)係結合醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載體。常見之適用醫藥配方之選擇與製備方法係揭示於例如，"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988。

依據投藥模式，本發明醫藥組成物較佳之情況為包含由0.05至99 %w (重量百分比)，更佳之情況為由0.05至80 %w，尤佳之情況為由0.10至70 %w，且最佳之情況為由0.10至50 %w之活性成分，其中所有的重量百分比係依據總組成物之重量為基準。

本發明亦提供醫藥組成物，係含有如前述定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，並結合於醫藥上可接受佐劑、稀釋劑或載體。

本發明更提供一種製備本發明醫藥組成物之方法，包含將前述定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載體，混合。

醫藥組成物可局部投藥(例如，至皮膚、肺臟與/或呼吸道)，例如以乳霜、溶液、懸浮液、七氟烷烴(HFA)氣膠與乾燥粉末配方，如配製於名為Turbuhaler[®]吸入器裝置中之配方等形式；或全身性投藥，例如口服藥錠、膠囊、糖漿、粉末或細粒形式；或非經腸胃投藥，以用於注射之無菌溶

液、懸浮液或乳化物形式(包括靜脈注射、皮下注射、肌肉注射、血管內注射或輸液)；或於直腸投予栓劑形式。

本發明化合物(亦即，式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類)之乾粉配方與加壓式HFA噴霧，可以口或鼻吸入方式投藥。在吸入投藥方面，化合物較佳經微細分散化處理。經微細分散之化合物較佳為具有質量中間數直徑小於10微米(μm)，且可藉由分散劑之協助懸浮於推進劑混合物中，如C₈-C₂₀脂肪酸或其鹽類(例如，油酸)、膽鹽、磷脂質、烷基醣類、過氟化或聚乙氧基化界面活性劑，或其他醫藥上可接受之分散劑。

本發明化合物亦可以乾粉吸入劑方式給藥。吸入劑可為單劑量或多劑量吸入劑，且可為呼吸促動型乾粉吸入劑。

可將本發明之微細分散化化合物與載體物質，例如單、雙或多醣、醣醇或另一多元醇(polyol)混合。適用之載體為糖類，例如乳糖、葡萄糖、棉子糖(raffinose)、松三糖(melezitose)、乳糖醇(lactitol)、麥芽糖醇(maltitol)、海藻糖(trehalose)、蔗糖、甘露醇(mannitol)；以及澱粉。或者，經微細分散之化合物可包覆上另一物質。粉末混合物亦可分裝於硬膠囊中，每一者含有希望劑量之活性成分。

亦可將微細分散之粉末加工入球體內，其於吸入過程中會破裂。此球體化粉末可填入多劑型吸入劑儲藥槽中，如習知之Turbuhaler[®]，其中投劑單元可定量希望之藥量，之後被病患吸入。藉由此系統，活性成分無論有無結合載體物質，均可送入病患體內。

在口服投藥方面，本發明化合物可混合佐劑或載體，例如乳糖、蔗糖、山梨醇(sorbitol)、甘露醇；澱粉，例如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或澱粉果膠(amylopectin)；纖維素衍生物；結合劑，例如明膠或聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)；及/或潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟、石蠟及其類似物，並隨即壓製成藥錠。若需要經包覆藥錠，如前述製備之核心可經濃縮糖類溶液塗覆，其可包含如阿拉伯膠、明膠、滑石與二氧化鈦。或者，該藥錠可塗覆一溶於易揮發有機溶劑之適用聚合物。

在製備軟膠囊方面，本發明化合物可與如植物油或聚乙二醇混合。硬膠囊可內含該化合物細粒，使用前述藥錠之賦形劑。本發明化合物之水性或半固態配方亦可填充至硬膠囊中。

口服用液體製劑可為糖漿或懸浮液形式，例如含有本發明化合物之溶液、糖類調和物，及乙醇、水、甘油與丙二醇之混合物。任擇地，此類液體製劑可包含增色劑、香味劑、糖精(saccharine)及/或作為增稠劑之羧甲基纖維素，或其他熟習此技術領域者所知之賦形劑。

本發明化合物(亦即，式(I)化合物及其醫藥上可接受鹽類)亦可組合其他化合物投藥，以作為治療上述病症之用途。

本發明因此更相關於一種組合式治療，其中本發明化合物或其醫藥上組成物，或含有本發明化合物之配方，係同時或依序或與另一藥劑或試劑組合投藥，以治療一或更多所列之病症。

尤其是，在治療發炎性疾病方面，例如(但不侷限於此)類風濕性關節炎、骨關節炎(osteoarthritis)、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癬(psoriasis)與發炎性腸症，本發明化合物可結合下列藥劑：非固醇類抗發炎用藥(以下稱為NSAIDs)，包括非選擇性環氧化酶COX-1/COX-2抑制劑，可局部性或全身性給藥(例如匹羅斯康(piroxicam)、雙氯芬(diclofenac)、丙酸，例如那波松(naproxen)、福畢普芬(flurbiprofen)、芬諾普芬(fenoprofen)、酮普芬(ketoprofen)與衣布普芬(ibuprofen)、滅酸鹽(fenamates)，如甲滅酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、蘇林達(sulindac)、吖丙啉酮(azapropazone)、吡唑啉酮，如苯基保太松、水楊酸鹽，例如阿司匹靈)；選擇性COX-2抑制劑(例如美羅司康(meloxicam)、思來考昔(celecoxib)、羅芙考昔(rofecoxib)、凡迪考昔(valdecoxib)、錄麻考昔(lumarocoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)與依託考昔(etoricoxib))；環氧化酶抑制一氧化氮提供者(CINODs)；腎上腺糖皮質激素(無論局部、口服、肌肉注射、靜脈注射或關節內注射途徑給藥)；甲胺蝶呤(methotrexate)；來氟米特(lefłunomide)；羥基氯喹啉；d-盤尼西林胺；金諾芬(auranofin)或其他非口服或口服金製劑；止痛劑；雙醋瑞因(diacerein)；關節內治療，例如玻尿酸衍生物；以及營養補充物，例如葡萄糖胺。

本發明更相關於本發明化合物與細胞生長激素，或細胞激素功能性協同劑或拮抗劑(包括作用於細胞生長激素

訊息路徑之藥劑，例如SOCS系統調節劑)之組合，該協同劑或拮抗劑包括 α -、 β -與 γ -干擾素；第一型類胰島素生長因子(IGF-1)；介白素(IL)，包括IL1至17，與介白素拮抗劑或抑制劑，例如阿那白滯素(anakinra)；腫瘤壞死因子 α (TNF- α)抑制劑，例如抗-TNF單株抗體(例如因福立美(infliximab)；阿達力美(adalimumab)與CDP-870)與TNF受體拮抗劑，包括免疫球蛋白分子(例如依那西普(etanercept))及低分子量藥劑，例如戊氧菲林(pentoxifylline)。

此外，本發明係相關於本發明化合物與標靶B淋巴球之單株抗體(例如CD20(瑞圖西美(rituximab))、MRA-aIL16R與T-淋巴球、CTLA4-Ig、HuMax II-15)之組合。

本發明更相關於本發明化合物與趨化激素受體功能調節劑，例如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10與CCR11(針對C-C家族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4與CXCR5(針對C-X-C家族)及CX₃CR1(針對C-X₃-C家族)之拮抗劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物與間質金屬蛋白酶(MMPs)，亦即基質溶解素(stromelysins)、膠原蛋白酶與膠分解酶(gelatinases)，以及蛋白聚糖酶(agrecanase)等之抑制劑；特別是膠原蛋白酶-1(MMP-1)、膠原蛋白酶-2(MMP-8)、膠原蛋白酶-3(MMP-13)、基質溶解素-1(MMP-3)、基質溶解素-2(MMP-10)與基質溶解素-3(MMP-11)及MMP-9與MMP-12，包括四環黴素(doxocycline)試劑，之組合。

本發明更相關於以本發明化合物與白血球間素(leukotrienes)生合成抑制劑、5-脂氧化酶(5-LO)抑制劑或5-脂氧化酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑，例如齊留通(zileuton)；ABT-761；芬留通(fenleuton)；地帕西(tepoxalin)；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三-丁基酚腙；甲氧基四氫吡喃，例如Zeneca ZD-2138；化合物SB-210661；吡啶基-取代2-氟基菸化合物，例如L-739,010；2-氟基喹啉化合物，例如L-746,530；或吲哚或喹啉化合物，例如MK-591、MK-886與BAY x 1005，之組合。

本發明更相關於本發明化合物與白血球間素(LT)B4、LTC4、LTD4與LTE4之受體拮抗劑，係選自於酚噻咿-3-1s，例如L-651,392；醯胺基化合物，例如CGS-25019c；苯噁胺，例如昂唑司特(ontazolast)；苯甲醯胺，例如BIIIL 284/260；以及化合物如薩福盧卡(zafirlukast)、阿普卡(ablukast)、蒙特盧卡(montelukast)、普昂盧卡(pranlukast)、凡盧卡(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、依拉盧卡(iralukast)(CGP 45715A)與BAY x 7195所組成之族群，之組合。

本發明更相關於本發明化合物與磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，例如甲基黃原質，包括茶鹼與胺非林(aminophylline)；選擇性PDE異構酶抑制劑，包括PDE4抑制劑，係異構型PDE4D之抑制劑，或PDE5抑制劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物與組織胺第一型受體拮抗劑，例如西特辛(cetirizine)、羅他定(loratadine)、地所羅

他定(desloratadine)、菲所芬那定(fexofenadine)、阿伐司汀(acrivastine)、特芬那定(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)、阿拉司汀(azelastine)、左卡巴司汀(levocabastine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、察異丙咁(promethazine)、賽克利咁(cyclizine)，或咪唑司汀(mizolastine)，之組合；係口服、局部或非經腸胃給藥。

本發明更相關於本發明化合物與質子幫浦抑制劑(例如歐米普唑(omeprazole))或胃保護型組織胺第二型受體拮抗劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物與組織胺第四型受體拮抗劑之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與 α -1/ α -2腎上腺素受體協同劑血管收縮擬交感神經藥劑(vasoconstrictor sympathomimetic agent)，例如丙己君(propylhexedrine)、苯腎上腺素、苯基丙醇胺、麻黃素(ephedrine)、偽麻黃素(pseudoephedrine)、荼甲唑啉氯化氫、羥甲唑啉氯化氫、四氫唑啉氯化氫、二甲苯甲唑啉氯化氫、曲馬唑啉(tramazoline)氯化氫或乙基正腎上腺素氯化氫，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與抗膽鹼激素藥劑，包括蕈毒鹼受體(muscarinic receptor；M1、M2與M3)拮抗劑，例如阿托品(atropine)、東莨菪鹼(hyoscine)、甘吡咯酸鹽(glycopyrrrolate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotorium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、哌噠西平(pirenzepine)或泰樂西平(telenzepine)，

之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與 β -腎上腺素受體協同劑(包括 β -受體第1-4型)，例如異丙腎上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西納林(orciprenaline)、甲磺酸比施特羅(bitolterol mesylate)，或匹布特羅(pirbuterol)，或其對映異構物，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與色酮(chromone)，例如色甘酸鈉(sodium cromoglycate)或奈米多羅鈉(nedocromil sodium)之組合。

本發明更相關於本發明化合物與細胞核內荷爾蒙受體，如PPARs之調控藥劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與免疫球蛋白(Ig)或Ig製備物或拮抗劑或Ig功能調節抗體，例如抗-IgE(例如歐馬紮美(omalizumab))，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與另一全身性或局部應用之抗發炎藥劑，例如沙力賓邁(thalidomide)或其衍生物，視黃醇(retinoid)、二羥基蒽酚(dithranol)或鈣泊三醇(calcipotriol)，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與胺柳酸(aminosalicylates)與磺胺吡啶，例如柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉咁(mesalazine)、巴柳氮(balsalazide)，與歐沙拉咁(olsalazine)；以及免疫調節劑，例如硫嘌呤類(thiopurines)，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與抗菌劑，例如盤尼西林衍生物、四環黴素、大環內酯(macrolide)、 β -內醯胺、氟喹噁啉酮、甲硝唑(metronidazole)、吸入性胺基葡萄糖苷；抗病毒試劑，包括無環鳥苷(acyclovir)、凡樂(famciclovir)、伐昔韋洛(valaciclovir)、甘席韋洛(ganciclovir)、西多夫韋(cidofovir)、金剛胺(amantadine)、金剛乙胺(rimantadine)、瑞巴凡(ribavirin)、紮那馬(zanamavir)與歐達馬(oseltamavir)；蛋白酶抑制劑，例如印地那韋(indinavir)、納福那韋(nelfinavir)、瑞他那韋(ritonavir)與撒昆那韋(saquinavir)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，例如去羥肌苷(didanosine)、拉脈優錠(lamivudine)、司達優錠(stavudine)、札西他賓(zalcitabine)或季朵優錠(zidovudine)；或非核苷酸反轉錄酶抑制劑，例如尼韋拉平(nevirapine)或依伐韋倫(efavirenz)，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與心血管藥劑，例如鈣離子通道阻斷劑、 β -腎上腺素受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素-2受體拮抗劑；降脂劑，例如司他丁(statin)或纖維酸鹽(fibrate)；血球細胞型態調節劑，例如己酮茶鹼(pentoxyfylline)；血栓溶解劑，或抗凝血劑，例如血小板凝集抑制劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與CNS藥劑，例如抗抑鬱劑(例如舍曲林.sertraline))、抗巴金森氏症藥物(例如丙炔苯丙胺(deprenyl)、L-多巴、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克所(pramipexole)、MAOB抑制劑，例如撒拉金(selegine)

與拉賽格林(rasagiline)、comP抑制劑，例如他司馬(tasmar)、A-2抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、尼古丁協同劑、多巴胺協同劑或神經性一氧化氮合成酶抑制劑)，或抗阿茲海默氏症藥物，例如多尼潘(donepezil)、瑞他斯脈(rivastigmine)、他可寧(tacrine)、COX-2抑制劑、丙酮茶鹼(propentofylline)或美曲磷脂(metrifonate)，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與治療急性或慢性疼痛藥劑，例如中樞或周邊作用鎮痛劑(例如鴉片鹼或其衍生物)、卡馬西平(carbamazepine)、芬尼同(phenytoin)、丙戊酸鈉、阿米替林(amitryptiline)或其他抗抑鬱劑、對乙醯基氨基酚(paracetamol)，或非固醇類抗發炎藥劑，之組合。

本發明更相關於本發明化合物，與非經腸胃或局部施加(包括吸入型)之局部麻醉劑，例如力諾卡因(lignocaine)或其衍生物，之組合。

本發明化合物，亦可與抗骨質疏鬆藥劑，包括荷爾蒙藥劑，例如拉羅斯芬(raloxifene)，或雙磷酸鹽(biphosphonate)，例如阿倫膦酸鹽(alendronate)組合。

本發明更相關於本發明化合物與：(i)胰蛋白酶(trypsinase)抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介白素轉化酶(ICE)抑制劑；(iv) IMPDH抑制劑；(v)黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑；(vi)細胞自溶酵素(cathepsin)；(vii)激酶抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑(例如Btk、Itk、Jak3或MAP，例如吉菲替尼(Gefitinib)或依馬替尼(Imatinib)甲磺酸

鹽)、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑(例如，MAP激酶如p38、JNK、蛋白激酶A、B或C，或IKK之抑制劑)，或參與調節細胞週期之激酶(例如周期素依賴性激酶)抑制劑；(viii)葡萄糖-6-磷酸鹽去氫酶抑制劑；(ix)激肽(kinin)-B₁-或B₂-受體拮抗劑；(x)抗痛風劑，例如秋水仙素(colchicine)；(xi)黃原質(xanthine)氧化酶抑制劑，例如安洛普諾(allopurinol)；(xii)促尿酸排泄劑(uricosuric agent)，例如彼洛喜(probenecid)、苯礦唑酮(sulfinpyrazone)或礦吡酮或苯溴馬龍(benzbromarone)；(xiii)生長激素促泌素；(xiv)變形生長因子(TGFβ)；(xv)血小板-衍生生長因子(PDGF)；(xvi)纖維母細胞生長因子，例如鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)；(xvii)顆粒球巨嗜細胞聚落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor；GM-CSF)；(xviii)辣椒素乳膏(capsaicin cream)；(xix)速激肽(tachykinin) NK₁或NK₃受體拮抗劑，例如NKP-608C、SB-233412(托內登(talnetant))或D-4418；(xx)彈性蛋白酶抑制劑，例如UT-77或ZD-0892；(xi)TNF-α轉化酶抑制劑(TACE)；(xxii)誘發型一氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑；(xxiii)化學引誘劑受器-同源分子表達於TH2細胞，(例如CRTH2拮抗劑)；(xxiv)P38抑制劑；(xxv)類鐸受體(Toll-like receptors；TLR)功能調節劑；(xxvi)嘌呤受體(purinergic receptors)活性調節劑，例如P2X7；(xxvii)轉錄因子活化抑制劑，例如NFkB、API或STATS；或(xxviii)腎上腺糖皮質激素受體協同劑，之組合。

在本發明之另一觀點中，係提供(固定劑量)如前面所定

義之本發明式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類、一或更多藥劑，其獨立地選自於：

選擇性 β_2 腎上腺素受體協同劑(例如奧西普那林(metaproterenol)、異丙特醇(isoproterenol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、奧丁胺醇(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西納林(orciprenaline)、甲磺酸比施特羅(bitolterol mesylate)、吡布特羅(pirbuterol)或因塔特羅(indacaterol))；

- 磷酸二酯酶抑制劑(例如PDE4抑制劑)；
 - 蛋白酶抑制劑(例如嗜中性白血球彈性酵素或基質金屬蛋白酶MMP-12抑制劑)；
 - 抗膽鹼激素藥劑；
 - 趕化激素受體功能調節劑(例如CCR1受體拮抗劑)；
- 以及
- 激酶功能抑制劑(例如p38激酶或IKK)；

以及任擇地一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合(例如用於治療COPD、氣喘或過敏性鼻炎者)。

本發明亦提供一種醫藥產品，包含有一第一活性成分製劑，其為如前述定義之本發明式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及一第二活性成分製劑，其為：

- 選擇性 β_2 腎上腺素受體協同劑；
- 磷酸二酯酶抑制劑；
- 蛋白酶抑制劑；

- 抗膽鹼激素藥劑；
- 趨化激素受體功能調節劑；以及
- 激酶功能抑制劑；

其中本發明製備物係同時、依序或個別投至有需要之病患。

在另一觀點中，本發明係提供一種套組，包含有一第一活性成分製劑，其為如前述定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及一第二活性成分製劑，其為：

- 選擇性 β_2 腎上腺素受體協同劑；
- 磷酸二酯酶抑制劑；
- 蛋白酶抑制劑；
- 抗膽鹼激素藥劑；
- 趨化激素受體功能調節劑；以及
- 激酶功能抑制劑；

以及用於同時、依序或個別投予該製劑至有需要病患之用藥指示。

本發明化合物亦可與現今之癌症治療藥物組合，例如適用之藥劑包括：

(i)抗增生/抗腫瘤藥物或其組合物，如用於內科腫瘤學，例如烷化劑(例如用於醫療腫瘤學，如烷基化試劑(如順鉑、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、硝基化芥氣、威克瘤(melphalan)、苯丁氯氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)或硝基尿素)；抗代謝物(如抗葉酸，例如氟嘧啶類似物，如5-氟脲嘧啶或替加福(tegafur)、雷替曲賽(raltitrexed)、甲氨蝶呤、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基尿素、金賽他

賓(gemcitabine)紫杉醇(paclitaxel))；抗腫瘤抗生素(如蒽環類如阿黴素(adriamycin)、平陽黴素(bleomycin)、去氫比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、依達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin-C)、達汀黴素(dactinomycin)或米拉黴素(mithramycin))；抗有絲分裂試劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地新(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)，或石斛鹼(taxoid)如汰癌勝(taxol)或泰所地(taxotere))；或拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，如依托伯昔(etoposide)、替尼伯昔(teniposide)、胺苯吖啶(amsacrine)、托伯替康(topotecan)或喜樹鹼(camptothecin))；

(ii)細胞生長抑制藥劑，例如抗雌激素(例如他莫斯芬(tamoxifen)、拓瑞米芬(toremifene)、拉羅西芬(raloxifene)、卓羅西芬(droloxi芬)或碘西芬(iodoxyfene))、雌激素受體向下調控劑(例如復維司卓(fulvestrant))、抗雄性激素(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟它醯胺(flutamide)、尼路醯胺(nilutamide)或環丙孕酮(cyproterone)醋酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH協同劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、魯普瑞林(leuprorelin)或布舍瑞林(buserelin))、牛孕酮(progestogen)(例如甲地孕酮(megestrol)醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如瑞寧得(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏率唑(vorazole)或伊美西坦(exemestane))或 5α -還原酶抑制劑，例如柔沛(finasteride)；

(iii) 可抑制癌細胞入侵之試劑(如金屬蛋白酶抑制劑如，美瑞馬坦(marimastat)或尿激酶血纖維蛋白溶解酶活化劑受體功能抑制劑)；

(iv) 生長因子功能抑制劑，如：生長因子抗體(如抗-erb b2抗體曲妥珠美(trastuzumab)，或抗-erb b1抗體西圖司美(cetuximab) [C225])、法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑，或絲氨酸/蘇氨酸激酶抑制劑、內皮生長因子家族抑制劑(如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(金菲替尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(而羅替尼(erlotinib)，OSI-774)，或6-丙烯醯胺-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，血小板-衍生生長因子家族抑制劑，或肝細胞生長因子家族抑制劑；

(v) 抗血管新生試劑，如可抑制血管內皮生長因子作用者(如抗-血管內皮細胞生長因子抗體，倍伐西美(bevacizumab)，揭示於WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354之化合物)，或經由另一機制作用之化合物(如三羧氨基喹啉(linomide)、整合素(integrin) $\alpha v\beta 3$ 功能抑制劑或血管生成抑制素(angiostatin))；

(vi) 血管損傷試劑如康伯斯坦(combretastatin) A4，或揭示於WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或WO 02/08213之化合物；

(vii) 用於反義股療法(antisense therapy)之試劑，例如

導向上述標的基因之一者，如ISIS 2503標靶者，一抗-ras反義股；

(viii) 用於基因療法之試劑，如置換不正常基因之療法，如不正常之p53或不正常之BRCA1或BRCA2、GDEPT療法(基因-引導酵素前驅藥物療法)，如使用於胞嘧啶去氨基酶、胸腺嘧啶激酶或細菌硝基還原酶酵素法，以及增進病患對於化學療法或放射療法耐受性之療法，如多重抗藥性基因療法；或

(ix) 用於免疫療法之試劑，如體外與體內之方法，增進病患腫瘤細胞之免疫性，如轉染細胞激素如介白素2、介白素4，或顆粒細胞巨噬體群落刺激因子、降低T-細胞反應低落法、使用轉染免疫細胞法如細胞激素-轉染樹突細胞法、使用細胞激素-轉染腫瘤細胞株法，以及使用抗原發性抗體法。

本發明將以下列範例進行更進一步之說明，使用下列縮寫：

EtOAc 乙酸乙酯

HCl 氢氯酸

H₂S 硫化氫

CH₂Cl₂ 二氯甲烷(DCM)

DMF N,N-二甲基甲醯胺

NaH 氫化鈉

MgSO₄ 硫酸鎂

NaNO₂ 亞硝酸鈉

K_2CO_3	碳酸鉀
$SnCl_2$	氯化錫(II)
$NaOH$	氫氧化鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NH_4Cl	氯化銨
DIEA	二異丙基乙胺
NMP	N-甲基吡咯烷
DME	二甲基醚
DMSO	二甲基亞砜
EtOH	乙醇
THF	四氫呋喃
TFA	三氟醋酸
HCl	氫氯酸
DCM	二氯甲烷
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Et_3N	三乙胺
MeOH	甲醇
MeCN /	乙腈
CH_3CN	
TBME	第三-丁基甲基醚
EDTA	乙二胺四醋酸
conc.	經濃縮
rt	室溫
h	小時

min	分鐘
M	莫耳濃度
MS	質譜學
APCI	大氣化學離子化法
ESI	電灑離子化法
NMR	核磁共振
SCX	使用硫酸吸附劑之固相萃取
HPLC	高效能液相層析儀
LC-MS	使用質譜偵測之液相層析儀

一般方法

NMR光譜係以Varian Mercury-VX 300 MHz儀器或Varian Inova 400MHz儀器紀錄。氯仿-*d*(H 7.26 ppm)、丙酮-*d*₆(H 2.05 ppm)、乙腈-*d*₃(δ_H 1.94 ppm)或DMSO-*d*₆(H 2.50 ppm)之中央尖峰係用於作為內標準品。

下列方法係用於進行LC/MS分析：

儀器Agilent 1100；管柱為Waters Symmetry 2.1 × 30 mm；Mass APCI；流速0.7 mL/分鐘；波長254 nm；溶劑A：水+0.1% TFA；溶劑B：乙腈+0.1% TFA；梯度15-95%/B 2.7分鐘，95% B 0.3分鐘。

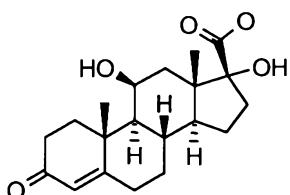
管柱層析法係使用矽膠管柱(0.040-0.063 mm, Merck)。就製備級HPLC而言，不論是Kromasil® KR-100-5-C18管柱(250 × 20 mm, Akzo Nobel)，以及乙腈/水(0.1% TFA)混合物，流速為10 ml/分鐘，或是XTerra® Prep MS C₁₈ OBD™管柱，5μm，19 × 50 mm(乙腈/水/0.1% NH₃)，流速

為 20 ml/分鐘，皆可使用。UV=254 nm 或 220 nm 係用於偵測。

除非另有說明，起始物質皆為商業上可購得。所有溶劑與市售試劑皆為實驗室等級，並於到貨時立即使用。

中間產物 1

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-二羥基-10,13-二甲基
-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14, 15,16,17-十四氫-1H-環
戊[a]菲-17-羧酸

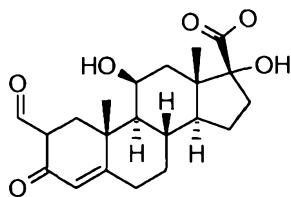


正過碘酸(21.4 g, 94 mmol)之水溶液(80 ml)係加至
(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-二羥基-17-(2-羥基乙醯
基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氫
-1H-環戊[a]菲-3(2H)-酮(17.0 g, 46.9 mmol)之THF溶液(350
ml)中，反應混合物於開放式錐形瓶中，於室溫下攪拌2小
時。所得混合物倒至冰上，待冰塊融化後，混合物以乙酸
乙酯萃取(3×150 ml)。合併之有機層經真空濃縮，得白色
固體，其之後溶於NaOH水溶液(1 M, 150 ml)中。該水溶液
經乙酸乙酯清洗，並以濃HCl酸化。所得沈澱物經過濾收
集，並於燒結機中風乾至隔日，得15.51g (95%)希望之化
合物，為灰白色粉末。APCI-MS m/z: 349 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 5.55 (s, 1H),
4.74 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.09
(m, 1H), 2.00 - 1.44 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.31 - 1.15 (m,
1H), 0.98 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (d, 1H)。

中間產物2

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-甲醯基-11,17-二羥基-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧酸

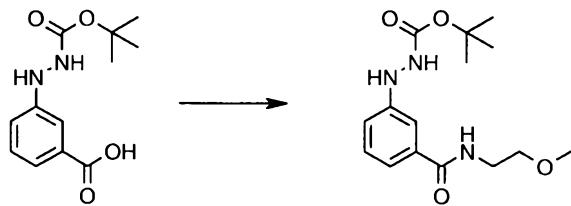


在攪拌中之氫化鈉(5.73 g, 143.5 mmol, 60 %懸浮於礦物油中)之THF懸浮液中(100 ml)，於室溫氮氣環境下加入一小部分中間產物1(5.00 g, 14.35 mmol)。攪拌5分鐘後，加入甲酸乙酯(58.4 ml, 717.5 mmol)，並於室溫下攪拌至隔日。加入甲酸至不再有氣體逸出，得一黏稠懸浮液。加入2M NaOH水溶液(50 ml)，所得混合物攪拌10分鐘。各層分離出，水層係經濃HCl酸化，並經乙酸乙酯萃取(3×50 ml)。合併之有機萃取物係經硫酸鈉除水、過濾，溶劑真空揮發，得5.65 g希望之化合物，為黃色泡沫體，其已固化。APCI-MS m/z: 377 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.56 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.43 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.09 - 0.85 (m, 1H), 0.89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 377 [MH⁺]。

中間產物3

第三-丁基 2-(3-(2-甲氧基乙基胺基甲醯基)苯基)肼羧酸酯



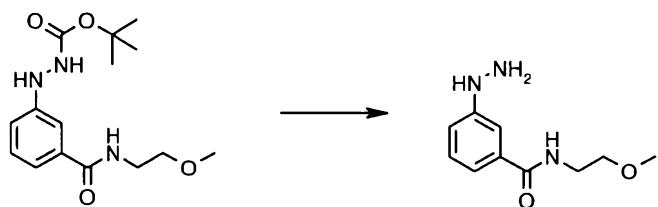
在攪拌中之3-(2-(第三-丁氧基羰基)肼基)苯甲酸(505 mg, 2 mmol)之DMF溶液中(3 ml), 於室溫下加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(811 mg, 5 mmol)。混合物攪拌1小時，之後加入2-甲氧基乙胺(451 mg, 6 mmol)。於相同溫度下持續攪拌至隔日。所得混合物倒入HCl水溶液中(0.5 M, 25 ml)，並經EtOAc (2×25 ml)萃取。合併之有機萃取物係以水清洗，並以 Na_2SO_4 除水。濾除除水劑，有機溶液於真空下濃縮，得黃色油狀物，經快速層析法純化(矽膠，正庚烷/EtOAc，梯度為50 %至90 %)，得446 mg(72 %)之目標化合物，為無色油狀物，其緩慢固化。

APCI-MS m/z : 310 [MH^+]。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.19 (3H, m), 6.95 (1H, ddd), 6.60 (1H, br.s), 6.53 (1H, br.s), 3.69 (3H, br.s), 3.63 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.39 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

中間產物4

3-肼基-N-(2-甲氧基乙基)苯醯胺



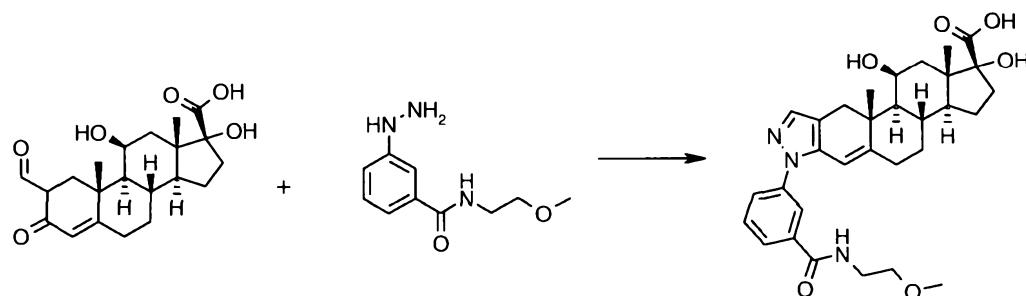
在攪拌中之中間產物3(440 mg, 1.42 mmol)之二氯甲烷溶液中(10 ml)，加入三氟醋酸(2 ml)。混合物於室溫下攪拌

1小時，所得混合物以水(25 ml)萃取。水性萃取物係加入NaOH水溶液(40 % wt.)而鹼化，產物以EtOAc萃取(3×15 ml)。合併之有機萃取物經Na₂SO₄除水，濾除除水劑，溶劑於真空下移除，得238 mg(80 %)黃色油狀物，其用於下一步驟而不需其他純化。

APCI-MS m/z: 210 [MH⁺]。

中間產物5

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-二羥基-7-{3-[(2-甲
氧基乙基)胺基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘
並[1,2-f]吲唑-1-羧酸



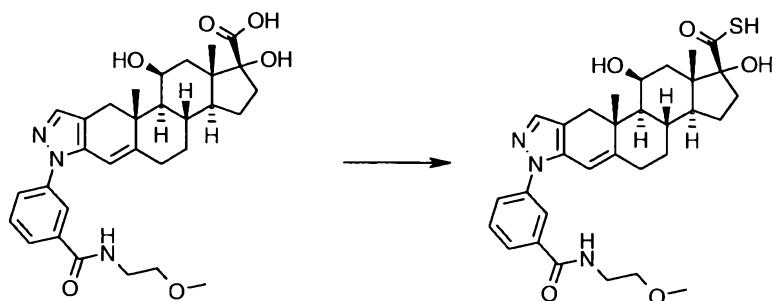
在攪拌中之中間產物2(471 mg, 1.25 mmol)之醋酸(10 ml)與水(2 ml)溶液中，係於室溫下加入中間產物4(238 mg, 1.14 mmol)。混合物攪拌至隔日，之後倒入水中(100 ml)。所得沈澱物經過濾收集，並於燒結機中風乾，得455 mg(73 %)之黃色固體，其可直接使用不需其他純化。

APCI-MS m/z: 550 [MH⁺]。

中間產物6

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-甲
氧基乙基)胺基甲醯基]苯基}-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,

5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡唑
-1-羧硫代S-酸

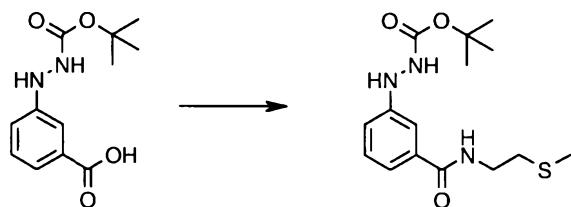


在攪拌中之中間產物5(454 mg, 0.83 mmol)之DMF溶液中(5 ml)，於室溫下加入二(1H-呡唑-1-基)甲酮(335 mg, 2.07 mmol)。混合物攪拌3小時，之後通入硫化氫氣體至該攪拌溶液中產生氣泡5分鐘。在密閉式錐形瓶中繼續攪拌10分鐘，之後該混合物倒入冰(100 g)與HCl(10 ml, 2 M)之混合物中，待冰融化後，所得沈澱物經過濾收集，並於燒結機中風乾，得431 mg(92 %)希望之化合物，為黃色固體。

APCI-MS m/z: 566 [MH⁺]。

中間產物7

第三-丁基 2-(3-(2-(甲基硫基)乙基氨基甲醯基)苯基)肼羧酸酯



該化合物係製備自3-(2-(第三-丁氧基羰基)肼基)苯甲酸，依據中間產物3所述之流程。

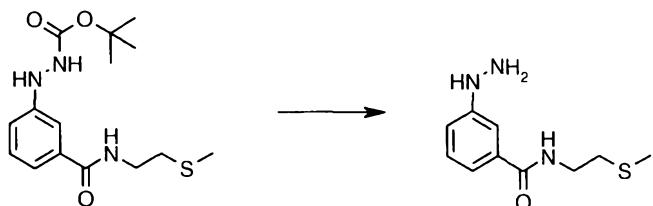
APCI-MS m/z: 326 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (2H, m), 7.22 (1H, m),

6.97 (1H, dd), 6.60 (1H, br.s), 6.47 (1H, br.s), 3.66 (2H, q),
3.17 (1H, br.s), 2.76 (2H, t), 2.15 (3H, s), 1.47 (9H, br.s)。

中間產物8

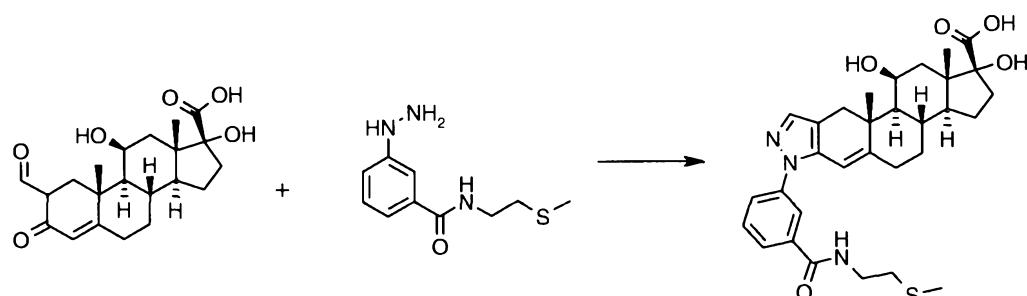
3-肼基-N-(2-(甲基硫基)乙基)苯醯胺



該化合物係製備自中間產物7，依據中間產物4所述之
流程。APCI-MS m/z: 226 [MH⁺]。

中間產物9

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-Di羥基-7-{3-[(2- (甲基
硫基)乙基)胺基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,
4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇
唑-1-羧酸

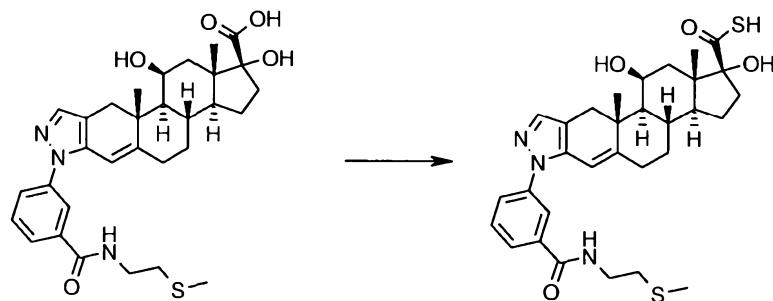


該化合物係製備自中間產物2與中間產物8，依據中間
產物5所述之流程。APCI-MS m/z: 566 [MH⁺]。

中間產物10

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2- (甲基硫基)乙基)
胺基甲醯基]苯基}-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,
3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]

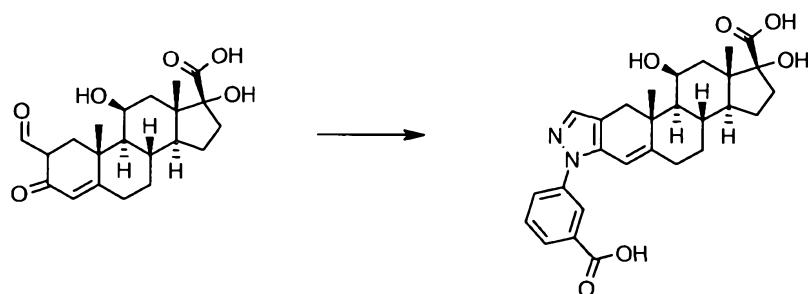
吲唑-1-羧硫代S-酸



該化合物係製備自中間產物9，依據中間產物6所述之流程。APCI-MS m/z: 582 [MH⁺]。

中間產物11

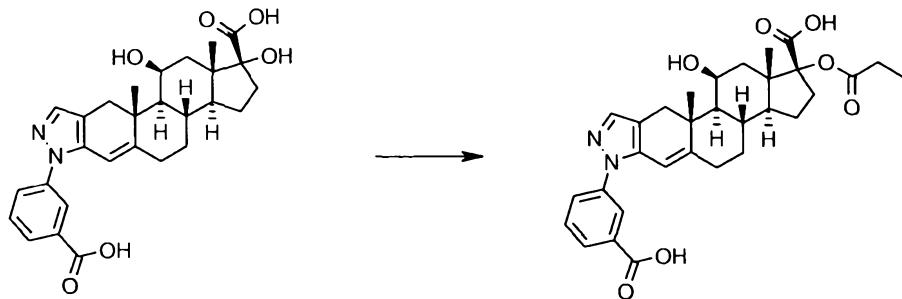
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-Carb 氧 基 苯 基)-1,11-二 細 基 -10a,12a-二 甲 基 -1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十 四 細 环 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吲 咪 -1- 細 酸



該化合物係製備自中間產物2與3-肼基苯甲酸，依據中間產物5所述之流程。APCI-MS m/z: 492 [MH⁺]。

中間產物12

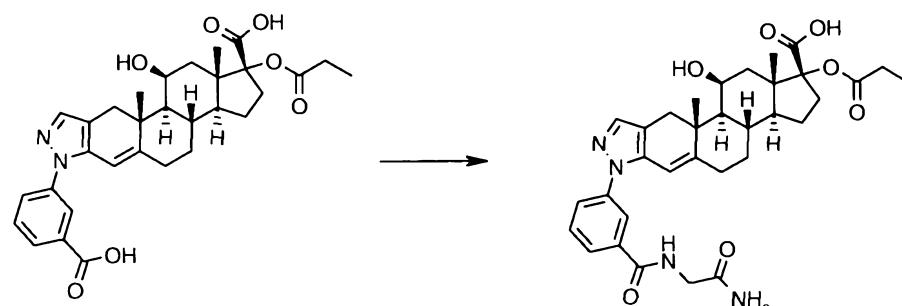
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3- 細 苯 基)-11- 細 基 -10a,12a-二 甲 基 -1-(丙 醚 基 氧 基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-十 四 細 环 戊 [5,6] 萍 並 [1,2-f] 吲 咪 -1- 細 酸



攪拌中之中間產物 11(919 mg, 1.87 mmol)與三乙基胺(1.16 ml, 8.4 mmol)之二氯甲烷溶液(25 ml)，係於氳氣環境下冷卻至0°C，加入丙醯氯(691 mg, 7.46 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)。混合物於相同溫度下攪拌1小時。加入*N₁,N₁,N₂-*三甲基乙烷-1,2-二胺(0.95 ml, 7.46 mmol)，繼續於室溫下攪拌30分鐘。所得之混合物經二氯甲烷(50 ml)稀釋，並經HCl水溶液清洗(1M, 20 ml)。收集所形成之油狀沈澱物，溶解於乙腈中，並以Na₂SO₄除水。濾除除水劑，溶劑真空揮發，得792 mg希望之化合物粗產物，其直接使用不需其他純化。APCI-MS m/z: 549 [MH⁺]。

中間產物 13

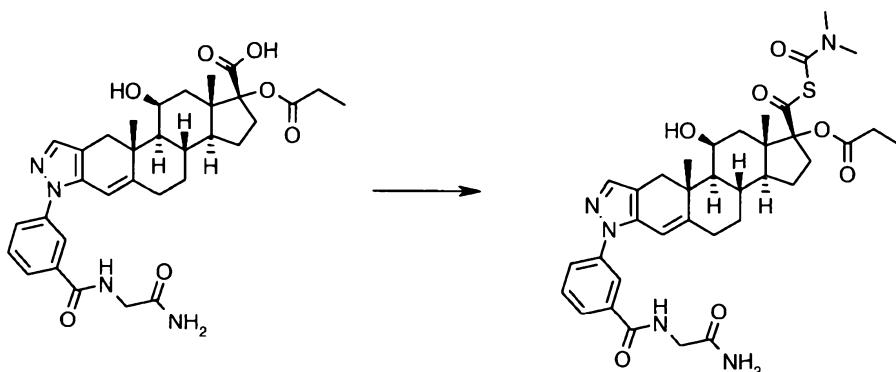
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-(丙醯基氨基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡唑-1-羧酸



在攪拌中之中間產物12(350 mg, 0.64 mmol)之DMF溶液中(10 ml)，加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(259 mg, 1.59 mmol)，混合物於室溫下攪拌5小時。加入2-胺基乙醯胺氯化氫(212 mg, 1.91 mmol)，之後加入三乙基胺(0.5 ml, mmol)，於相同溫度下持續攪拌至隔日。所得混合物倒入HCl水溶液中(2 M, 100 ml)，並以EtOAc萃取(2×50 ml)。合併之有機萃取物以水(100 ml)清洗，並加入飽和NaCl溶液(50 ml)至剩餘水層中，之後以EtOAc(50 ml)萃取。合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 除水、過濾，溶劑真空移除。所得殘餘物溶於乙腈(2 ml)/水(0.5 ml)中，所得溶液經製備級HPLC純化，含有產物之分液係經合併，並冷凍乾燥，得102 mg(26 %)希望之化合物，為黃色固體。APCI-MS m/z : 605 [MH^+]。

中間產物14

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{{[(二甲基胺基甲醯基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡唑-1-基丙酸酯

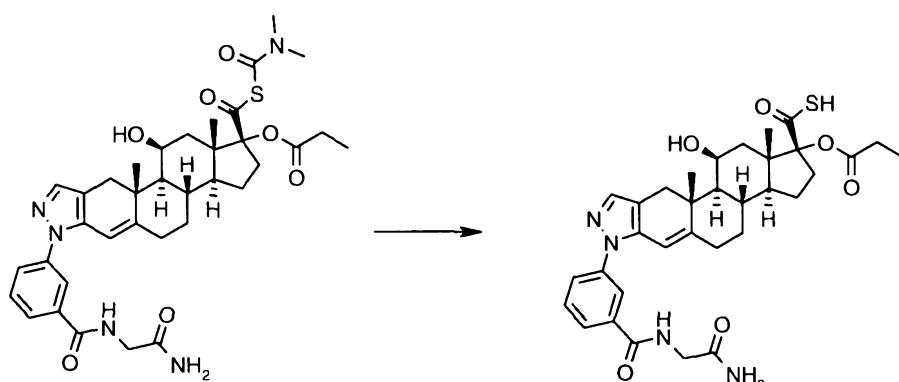


在攪拌中之中間產物13(102 mg, 0.17 mmol)之丙酮溶液(5 ml)中，加入二甲基硫代胺基甲醯氯(62.5 mg, 0.51

mmol)，之後加入三乙胺(51.2 mg, 0.51 mmol)、碘化鈉(5.06 mg, 0.03 mmol)與水(0.1 ml)。於室溫下繼續攪拌至隔日。加入*N,N*-二甲基乙醯胺(1 ml)至該混合物中，之後加入第二部分之二甲基硫代胺基甲醯氯(62.5 mg, 0.51 mmol)，繼續攪拌24小時。所得溶液倒入冷水中(30 ml)，丙酮於真空下移除，所得沈澱物經過濾收集，並於燒結機中風乾，得47 mg(40 %)希望之化合物，為棕色固體。APCI-MS m/z: 692 [MH⁺]。

中間產物15

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-(丙醯基氨基)-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧硫代S-酸

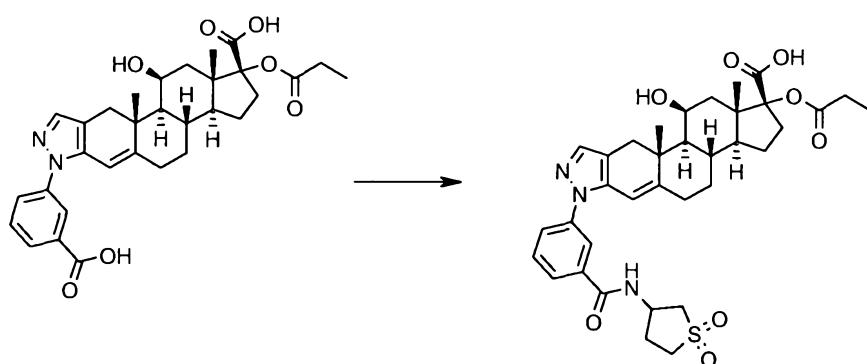


在攪拌中之中間產物14(47 mg, 70 μmol)之甲醇溶液中(2 ml)，加入碳酸鉀(18.8 mg, 140 μmol)，所得混合物於室溫下攪拌2小時。合併之溶液倒入冷水(20 ml)中，並以甲苯(20 ml)清洗。水層經HCl水溶液(2 M)酸化，並以EtOAc(2 × 15 ml)萃取。合併之有機萃取物係以Na₂SO₄除水，濾除除水劑，溶劑真空移除，得25 mg(59 %)希望之產物，為棕色油

狀物。APCI-MS m/z : 621 [MH $^+$]。

中間產物 16

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(1,1-二氫四氫噻吩-3-基)胺基甲醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-(丙醯基氨基)-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-羧酸

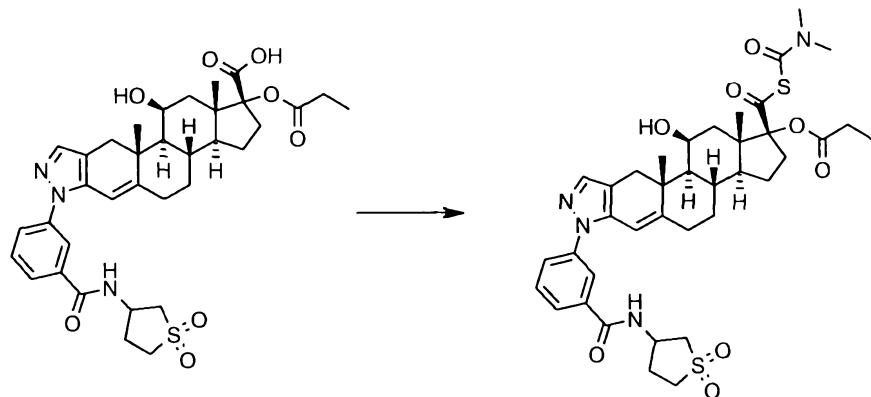


在攪拌中之中間產物 12(350 mg, 0.64 mmol)之DMF (5 ml)溶液中，加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(259 mg, 1.59 mmol)，所得混合物於室溫下攪拌5小時。加入四氫噻吩-3-胺1,1-二氧化物(259 mg, 1.91 mmol)，於室溫下攪拌至隔日。混合物倒入HCl水溶液中(2 M, 100 ml)，以EtOAc (2×50 ml)萃取，合併之有機萃取物以水(100 ml)清洗，以Na₂SO₄除水並經過濾，溶劑真空移除。粗產物溶於乙腈(2 ml)/水(0.5 ml)中，所得溶液經製備級HPLC純化，含有產物之分液係合併並冷凍乾燥，得110 mg(26 %)產物，為黃色固體。APCI-MS m/z : 666 [MH $^+$]。

中間產物 17

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(二甲基胺基甲醯基)硫烷基]羧基}-7-{3-[(1,1-二氫四氫噻吩-3-基)胺基甲醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,

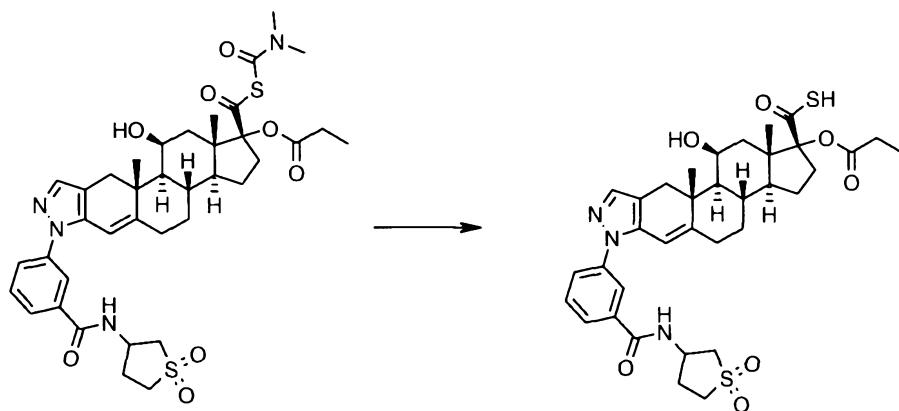
11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



該化合物係製備自中間產物6，依據中間產物14所述之
流程。APCI-MS m/z: 753 [MH⁺].

中間產物18

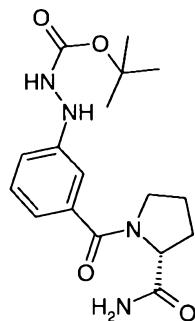
**(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(1,1-二氧基四氫
噻吩-3-基)胺基甲醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基
-1-(丙醯基氨基)-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十
四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧硫代S-酸**



該化合物係製備自中間產物7，依據中間產物15所述
之流程。APCI-MS m/z: 682 [MH⁺].

中間產物19

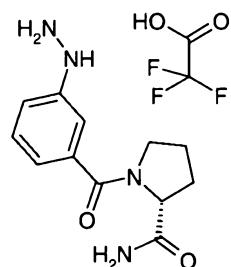
**第三-丁基2-(3-{{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基}羧基}苯基)
肼基羧酸酯**



3-(2-第三-丁氧基羰基)肼基)苯甲酸(1.96 g, 7.77 mmol)係溶於NMP(10 ml)中，於室溫下加入2-(3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲基六氟磷酸鹽(V)(5.91 g, 15.55 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(4.1 ml, 23.32 mmol)與(R)-吡咯烷-2-羧醯胺(0.89 g, 7.77 mmol)。持續攪拌至隔日，混合物倒入HCl水溶液(~0.5 M)，產物經EtOAc(100ml, 3次)萃取。合併之有機萃取物以NaHCO₃水溶液、飽和食鹽水清洗，並以Na₂SO₄除水。過濾並將溶劑真空揮發後，得粗產物(1.3 g)，直接用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS m/z: 293 [MH⁺]。

中間產物20

1-[(3-肼基苯基)羰基]-D-脯胺醯胺三氟醋酸

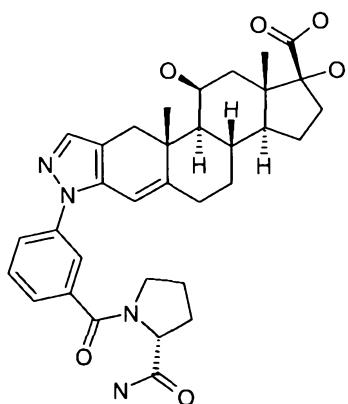


中間產物19(1.3 g, 3.73 mmol)溶於CH₂Cl₂ (30 ml)與TFA(8 ml)中，於室溫下持續攪拌40分鐘。加入CH₂Cl₂與甲苯，溶液真空濃縮，得粗產物，為黃色油狀物，其直接使

用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS m/z: 249 [MH⁺]。

中間產物21

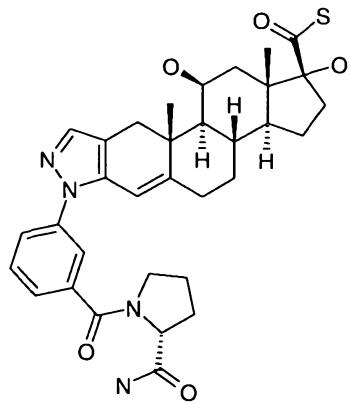
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧酸



在攪拌中之中間產物20(1.4 g, 3.73 mmol)之冰冷醋酸(15 ml)與水(3 ml)溶液中，加入中間產物2(0.93 g, 3.73 mmol)與醋酸鉀(0.73 g, 7.46 mmol)。混合物回溫至室溫，並持續攪拌2小時。混合物倒入水中(200 ml)，所得沈澱物濾出，以水清洗，並於燒結機中風乾，得1.04 g希望之化合物，為固體，其直接使用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS m/z: 589 [MH⁺]。

中間產物22

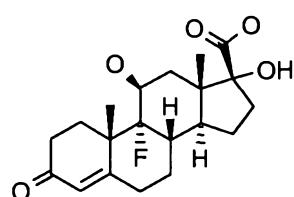
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧硫代S-酸



中間產物21(1.04 g, 1.77 mmol)溶於DMF(10 ml)中，於室溫下加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.58 g, 3.55 mmol)。混合物攪拌至隔日。通入 H_2S 產生氣泡數分鐘，混合物繼續攪拌15分鐘。混合物倒入1 M HCl中，形成黃色沈澱物，過濾移出，以水清洗，並於燒結機中風乾，得0.84 g希望之化合物，為固體，使用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS m/z : 605 [MH^+]。

中間產物23

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,17R)-9-氟-11,17-二羥基-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13, 14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧酸

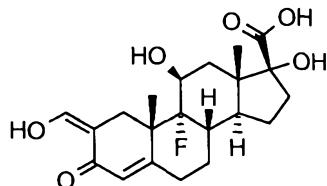


在1000 mL圓底錐形瓶中，2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,17R)-9-氟-11,17-二羥基-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13, 14,15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-基)-2-側氧乙酸乙酯(氟氫可的松(Fludrocortisone)-21-醋酸酯, 22.8 g, 53.97 mmol)，係懸浮於MeOH溶液(200 mL)中，懸浮液

經氫氣除氣。2M 氢氧化鈉(40.5 mL, 80.95 mmol)加至該溶液中，混合物攪拌10分鐘。溶液中加入4M HCl(20 ml, 80 mmol)，MeOH於真空下移除。所得之殘餘物溶於THF(200 ml)中，於室溫下加入正過碘酸(15.99 g, 70.16 mmol)之水溶液(40 ml)，所得混合物攪拌1小時。加入100 ml水，有機溶劑真空移除。另外加入100 ml水至水性殘餘物中，所得固體經過濾收集，以水清洗(2×200 ml)，並於燒結機中風乾，之後真空乾燥，得20g希望之化合物，為灰白色固體。
APCI-MS m/z: 367 [MH⁺].

中間產物24

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,17R,Z)-9-氟-11,17-二羥基-2-(羥基甲烯基)-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11, 12,13,14, 15,16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧酸

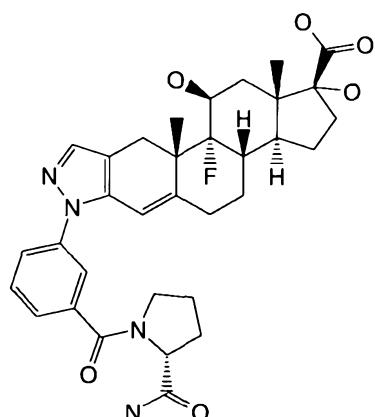


在攪拌中之氫化鈉(6.55 g, 272.91 mmol) (10.9 g, 60 %懸浮於油中)之THF懸浮液(130 mL)中，分2-3部分加入中間產物23(10 g, 27.29 mmol)，之後加入甲酸乙酯(111 mL, 1364.54 mmol)。混合物於室溫、氬氣環境下攪拌約2小時。反應藉由加入2M NaOH(50 ml)而中止，各相分離出。有機相經額外 2×20 ml之2M NaOH萃取。合併之水溶液經水(15 ml)稀釋，以Et₂O(40 ml)清洗，並以加入4M HCl而酸化。產物經EtOAc(3×100 ml)萃取，合併之有機相經飽和食鹽水(30 ml)清洗，以Na₂SO₄除水並經過濾，於真空下揮發，得

8.6g希望之產物，為橙色半固體，其可直接使用於下一步驟而不需其他純化。APCI-MS m/z: 395 [MH⁺]。

中間產物25

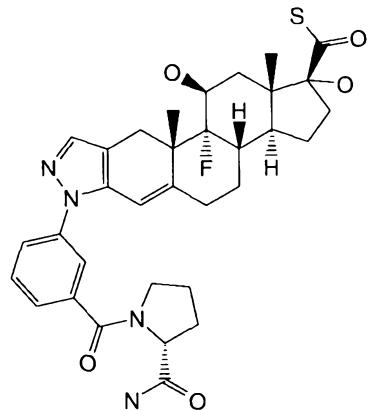
(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧酸



該化合物係製備自中間產物21，依據中間產物24與中間產物20所述之流程。APCI-MS m/z: 607 [MH⁺]。

中間產物26

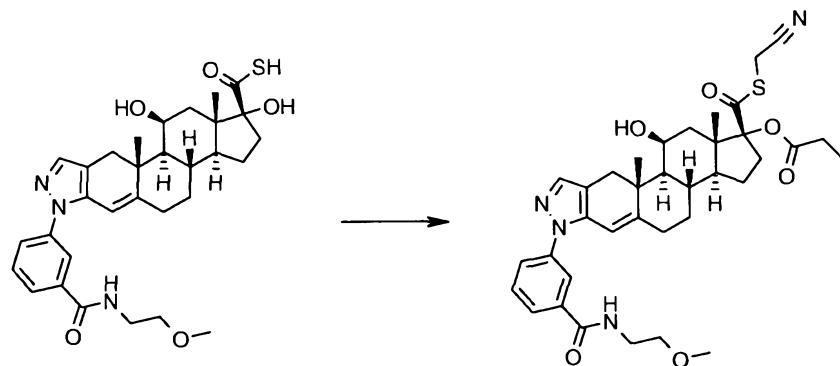
1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1,11-二羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-羧硫代S-酸



該化合物係製備自中間產物25，依據中間產物22所述之流程。APCI-MS m/z : 623 [MH⁺]。

範例1

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-7-{3-[{(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇-1-基丙酸酯



攪拌中之中間產物6(86 mg, 0.15 mmol)與三乙胺(84 μ l, 0.61 mmol)之DCM溶液(10 ml)，係於氰氣環境下冷卻至0 °C，加入丙醯氯(42 mg, 0.46 mmol)之DCM溶液(2 ml)。混合物於相同溫度下攪拌1小時，之後加入 N_1,N_1,N_2 -三甲基乙烷-1,2-二胺(58 μ l, 0.46 mmol)。於相同溫度下繼續攪拌30分鐘，之後加入2-溴化乙腈(73 mg, 0.61 mmol)。移除冷水

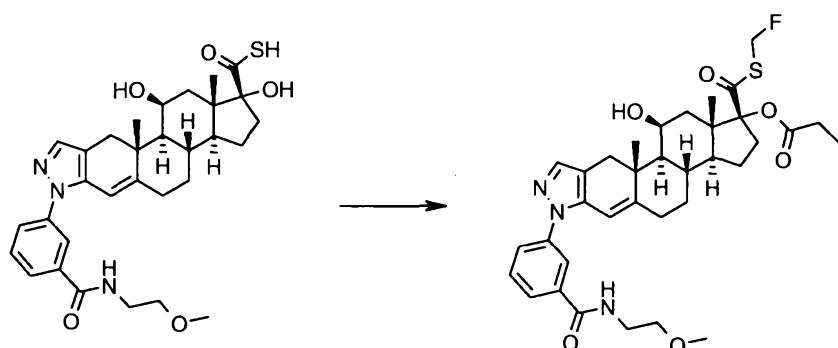
浴，繼續攪拌1小時，期間回溫至室溫。反應混合物以 DCM(10 ml)稀釋，以 HCl 水溶液(1M, 10 ml)與水(10 ml)清洗，有機層以 Na₂SO₄除水。經過濾後，溶劑真空揮發，粗產物溶於乙腈(2 ml)/水(0.5 ml)中，所得溶液經製備級 HPLC 純化，含有產物之分液合併並冷凍乾燥，得 12 mg (12 %) 希望之產物，為黃色固體。

APCI-MS m/z: 661 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.58 (3H, m), 6.98 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 4.57 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.68 (2H, q), 3.58 (3H, m), 3.41 (3H, s), 3.06 (1H, d), 2.98 (1H, dd), 2.75 (1H, d), 2.54 (1H, m), 2.38 (5H, m), 2.21 - 1.39 (17H, m), 1.35 (3H, s), 1.28 (1H, d), 1.15 (4H, m), 1.01 (3H, s), 0.99 (1H, m)。

範例 2

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



該化合物係製備自中間產物 6 與溴氟甲烷，依據範例 1

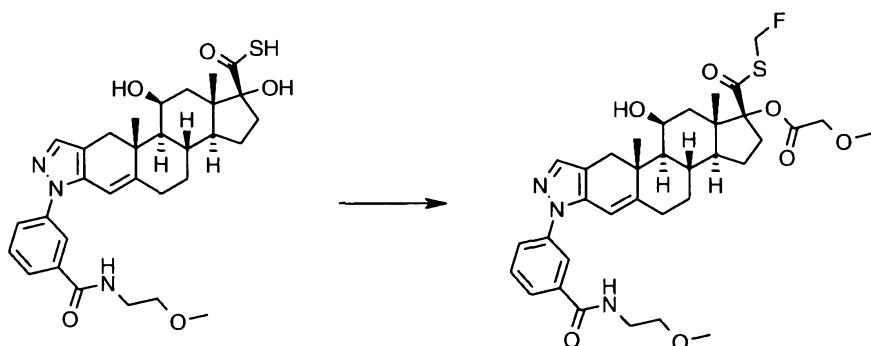
所述之流程。

APCI-MS m/z: 654 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ .03 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.64 - 7.51 (3H, m), 6.87 (1H, br.s), 6.16 (1H, s), 5.96 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 4.54 (1H, m), 3.68 (2H, q), 3.59 (2H, t), 3.40 (3H, s), 3.05 (1H, d), 3.00 (1H, m), 2.53 (1H, d), 2.47 - 1.40 (17H, m), 1.34 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.22 - 1.06 (4H, m), 1.00 (3H, s), 0.98 (1H, m)。

範例3

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7, 10,10a,10b,11,12,12a-+四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯



該化合物係製備自中間產物6、2-甲氧基乙醯氯與溴氟甲烷，依據範例1所述之流程。

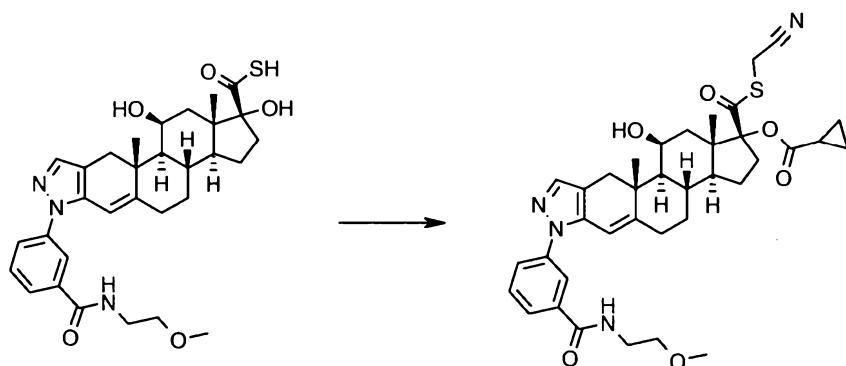
APCI-MS m/z: 670 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (1H, br.s), 7.92 (2H, br.s), 7.70 - 7.50 (3H, m), 7.37 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 5.96 (1H, dd), 5.72 (1H, dd), 4.55 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.07 (2H, s),

3.68 (2H, t), 3.65 - 3.56 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.41 (3H, s),
 3.40 (3H, m), 3.10 (1H, d), 3.04 (1H, m), 2.76 (1H, d), 2.58
 (2H, m), 2.39 (1H, d), 2.16 - 1.97 (6H, m), 1.83 (2H, m),
 1.70 - 1.41 (3H, m), 1.36 (3H, s), 1.29 (1H, m), 1.16 (1H, m),
 1.02 (3H, s), 0.99 (1H, m)。

範例4

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]
 羰基}-11-羟基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醣基]苯基}
 -10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7, 10,10a,10b,11,12,12a-十
 四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基環丙烷羧酸酯



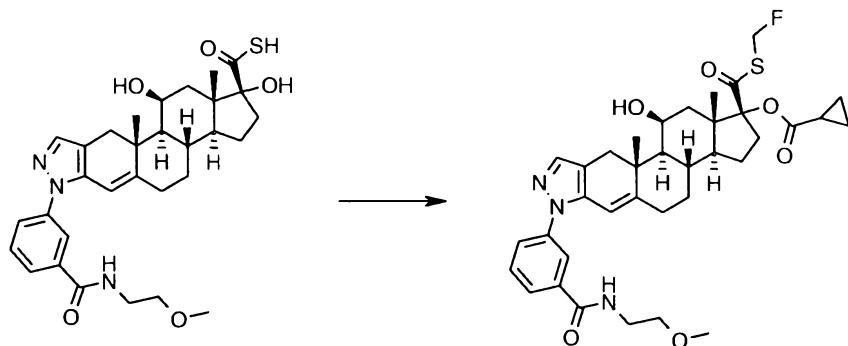
該化合物係製備自中間產物6、環丙烷羰基氯與2-溴乙腈，依據範例1所述之流程。

APCI-MS m/z: 673 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.64 - 7.51 (3H, m), 7.14 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 4.58 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.68 (2H, q), 3.61 (2H, t), 3.56 (1H, d), 3.41 (3H, s), 3.09 (1H, d), 2.96 (1H, dd), 2.76 (1H, d), 2.57 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.26 - 1.80 (10H, m), 1.67 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.28 (1H, m), 1.20 - 0.90 (7H, m)。

範例5

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7, 10,10a,10b,11,12,12a-+四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基環丙烷羧酸酯



該化合物係製備自中間產物6、環丙烷羧基氯與溴氟甲烷，依據範例1所述之流程。

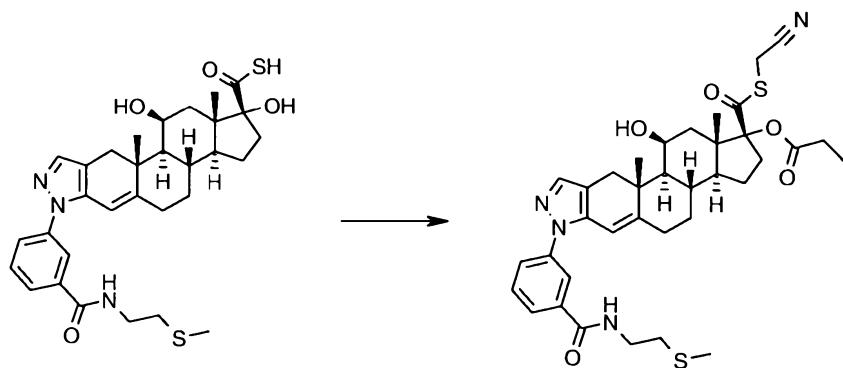
APCI-MS m/z: 667 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.64 - 7.52 (3H, m), 6.86 (1H, br.s), 6.17 (1H, s), 5.96 (1H, dd), 5.71 (1H, dd), 4.57 (1H, m), 3.68 (2H, q), 3.59 (2H, t), 3.40 (3H, s), 3.05 (1H, d), 2.98 (1H, m), 2.75 (1H, d), 2.53 (1H, m), 2.34 (1H, d), 2.19 - 1.64 (10H, m), 1.46 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.29 (1H, dd), 1.21 - 0.88 (7H, m)。

範例6

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-{[2-(甲基硫烷基)乙基]氨基甲醯基}苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



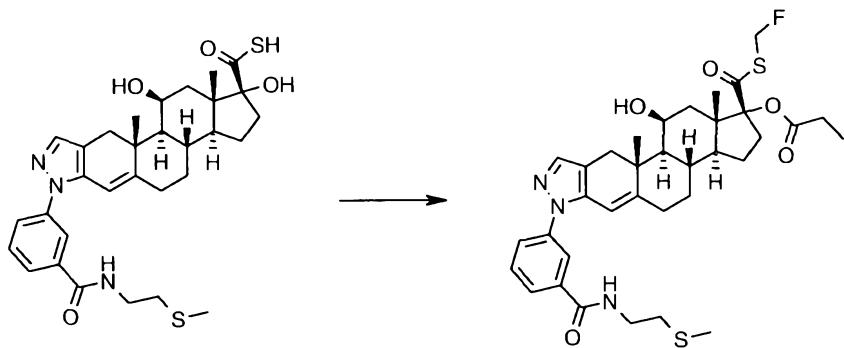
該化合物係製備自中間產物10、丙醯氯與溴氟甲烷，
依據範例1所述之流程。

APCI-MS m/z: 678 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.66 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.66 (1H, t), 6.16 (1H, s), 4.57 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.69 (2H, q), 3.57 (1H, d), 3.02 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.73 (1H, d), 2.52 (1H, m), 2.39 (2H, q), 2.32 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.14 - 1.93 (6H, m), 1.82 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.27 (1H, dd), 1.16 - 1.04 (95H, m), 1.01 (3H, s)。

範例7

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基硫烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



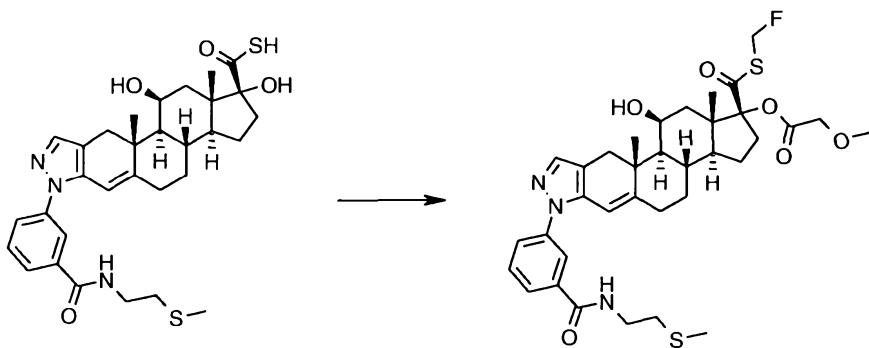
該化合物係製備自中間產物10、丙醯氯與溴氟甲烷，
依據範例1所述之流程。

APCI-MS m/z: 670 [MH⁺].

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.16 (1H, s), 5.96 (1H, dd), 5.71 (1H, dd), 4.57 (1H, d), 3.70 (2H, q), 3.00 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.74 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.39 (1H, qd), 2.31 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.13 - 1.92 (5H, m), 1.82 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.28 (1H, dd), 1.17 (6H, m), 1.00 (3H, s).

範例8

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基硫烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-+四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯



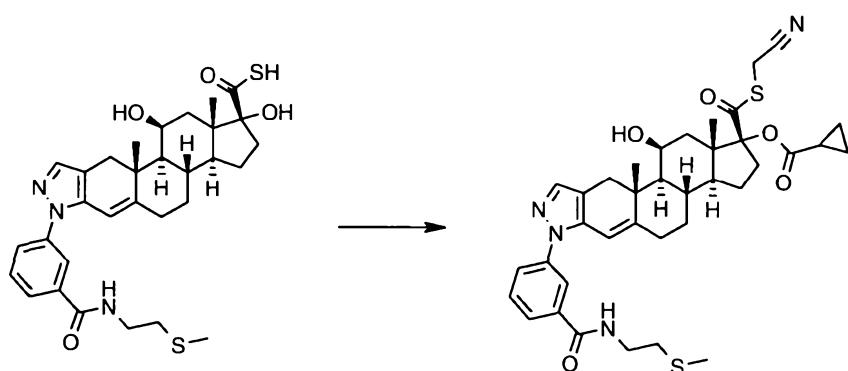
該化合物係製備自中間產物10、2-甲氧基乙醯氯與溴
氟甲烷，依據範例1所述之流程。

APCI-MS m/z: 686 [MH⁺]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.17 (1H, s), 5.94 (1H, dd), 5.74 (1H, dd), 4.57 (1H, m), 4.08 (2H, s), 3.70 (2H, q), 3.47 (3H, s), 3.03 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.15 - 1.93 (6H, m), 1.83 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (1H, d), 1.18 - 1.04 (73H, m), 1.01 (3H, s)。

範例9

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氨基甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{[2-(甲基硫烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯



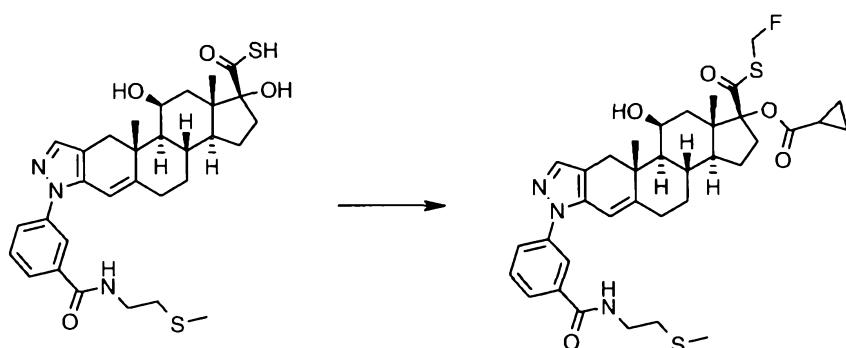
該化合物係製備自中間產物10、環丙烷羧基氯與溴氟甲烷，依據範例1所述之流程。

APCI-MS m/z: 690 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.68 (1H, t), 6.17 (1H, s), 4.58 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.69 (2H, q), 3.57 (1H, d), 3.03 (1H, d), 2.95 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.74 (1H, d), 2.52 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.15 - 1.92 (5H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 - 1.63 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.31 - 0.91 (11H, m)。

範例10

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基硫烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯



該化合物係製備自中間產物10、環丙烷羧基氯與溴氟甲烷，依據範例1所述之流程。

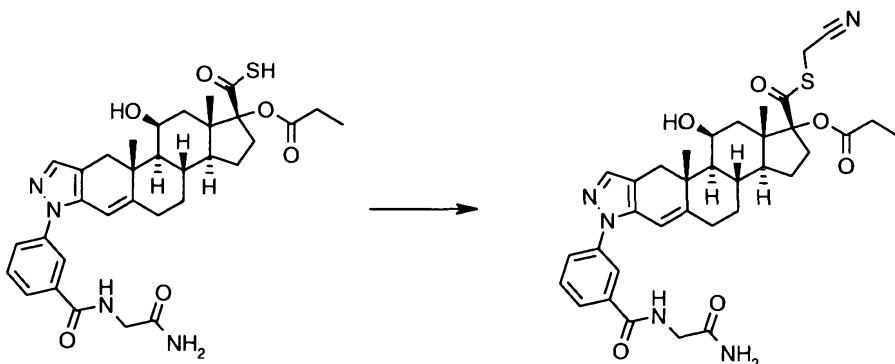
APCI-MS m/z: 683 [MH⁺]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (1H, s), 7.77 (1H, d),

7.66 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.67 (1H, t), 6.17 (1H, s), 5.96 (1H, dd), 5.71 (1H, dd), 4.57 (1H, s), 3.69 (2H, q), 3.03 (1H, d), 2.98 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.73 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.14 (1H, m), 2.09 - 1.90 (4H, m), 1.83 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.46 (1H, m), 1.33 (43H, s), 1.28 (1H, dd), 1.20 - 0.87 (11H, m)。

範例11

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氯基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



在攪拌中之中間產物15(25 mg, 40 μmol)之二氯甲烷(2 ml)與三乙胺(200 μl)溶液中，於室溫下加入2-溴化乙腈(14.5 mg, 120 μmol)，攪拌持續至隔日。混合物真空濃縮，殘餘物溶於乙腈(2 ml)/水(0.5 ml)，產物經製備級HPLC純化。含有產物之分液合併並冷凍乾燥，得2 mg(8 %)希望之產物，為白色固體。

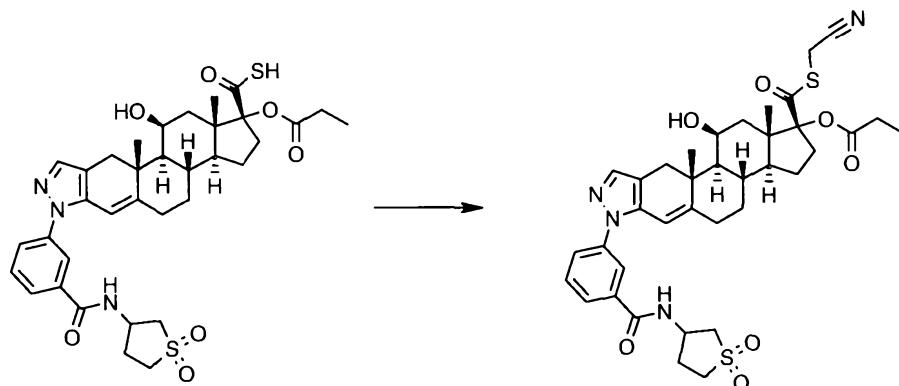
APCI-MS m/z: 660 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.66

(1H, d), 7.55 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.23 (4H, t), 6.14 (2H, s), 5.65 (1H, br.s), 4.57 (1H, d), 4.17 (2H, d), 3.79 (1H, d), 3.57 (1H, d), 3.01 (1H, d), 2.97 (1H, m), 2.72 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.39 (2H, q), 2.31 (1H, m), 2.11 (1H, dd), 2.07 - 1.92 (3H, m), 1.83 (1H, m), 1.64 (3H, m), 1.47 (1H, m), 1.32 (43H, s), 1.26 (1H, m), 1.16 (3H, t), 1.10 (1H, m), 1.01 (3H, s)。

範例 12

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧基}-7-{3-[(1,1-二氧基四氢噻吩-3-基)氨基甲醯基]苯基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]菸並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



該化合物係製備自中間產物18與溴氟甲烷，依據範例11所述之流程。

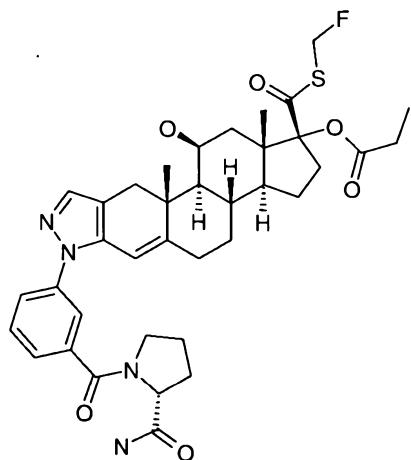
APCI-MS m/z: 721 [MH⁺]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.69 - 7.52 (4H, m), 6.16 (1H, s), 4.94 (1H, m), 4.56 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.52 - 3.35 (2H, m), 3.24 - 2.92 (4H, m), 2.77 - 2.31 (11H, m), 2.16 - 1.93 (6H, m), 1.82 (1H,

m), 1.65 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.27 (1H, m), 1.16 (3H, t), 1.13 - 1.03 (2H, m), 1.01 (3H, s)。

範例 13

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



中間產物 22(100 mg, 0.17 mmol)係懸浮於CH₂Cl₂(10 ml)中，加入三乙胺(0.115 ml, 0.83 mmol)。混合物於氮氣環境下、冰浴中冷卻，當加入丙醯氯(0.064 ml, 0.74 mmol)時。混合物攪拌約10分鐘，加入N₁,N₁,N₂-三甲基乙烷1,2-二胺(0.042 ml, 0.33 mmol)，10分鐘後加入110 μl之40%溴氟甲烷之DMF溶液，所得混合物攪拌10分鐘。溶劑真空移除，殘餘物溶於CH₂Cl₂(50 ml)中。有機相以0.5 M HCl(50 ml)、水(50 ml)與飽和食鹽水(50 ml)清洗，經過濾並於真空下揮發。所得殘餘物溶於乙腈/水(5ml/1 ml)中，所得溶液經製備級HPLC純化(MeCN 35%-85%，於70%時沖提出，TFA)。含產物之分液經合併並冷凍乾燥，得14 mg (12 %)希望之化合物。

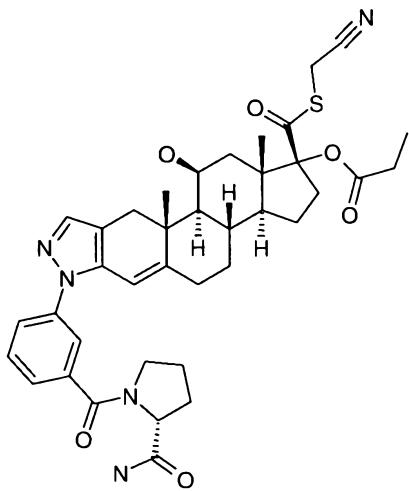
物，為固體。

APCI-MS m/z: 693 [MH⁺] .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TFA-*d*) δ 7.95 - 7.93 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.78 - 7.54 (3H, m), 6.02 - 5.66 (3H, m), 4.75 - 4.48 (2H, m), 3.90 - 3.59 (2H, m), 3.22 (1H, d), 3.07 - 2.99 (1H, m), 2.85 - 2.78 (1H, m), 2.63 - 2.52 (1H, m), 2.50 - 2.39 (4H, m), 2.27 - 1.94 (8H, m), 1.92 - 1.81 (1H, m), 1.73 - 1.62 (1H, m), 1.56 - 1.46 (1H, m), 1.40 - 1.32 (4H, m), 1.24 - 1.15 (4H, m), 1.00 (3H, s) °

範例 14

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2- 氨基甲酰基 吡咯烷-1-基] 羰基) 苯基)-1-{[(氨基甲基)硫烷基] 羰基}-11- 羧基 -10a,12a- 二甲基 -1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯



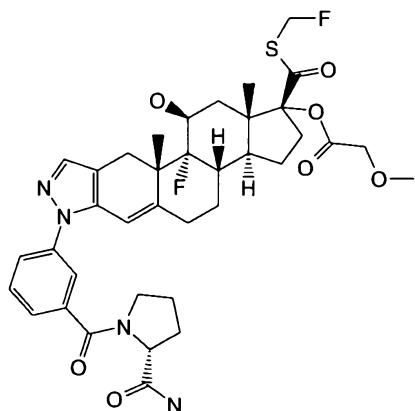
該化合物係依據範例13所述之流程製備，起始於中間產物22與2-溴化乙腈。

APCI-MS m/z: 700 [MH⁺].

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, TFA-*d*) δ 7.95 - 7.93 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.77 - 7.53 (3H, m), 6.01 - 5.98 (1H, m), 4.75 - 4.48 (2H, m), 3.90 - 3.59 (4H, m), 3.21 (1H, d), 3.03 - 2.94 (1H, m), 2.84 - 2.77 (1H, m), 2.65 - 2.54 (1H, m), 2.48 - 2.35 (4H, m), 2.26 - 1.96 (8H, m), 1.93 - 1.82 (1H, m), 1.70 - 1.61 (1H, m), 1.57 - 1.47 (1H, m), 1.43 - 1.35 (4H, m), 1.21 - 1.14 (4H, m), 1.02 (3H, s)。

範例 15

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯



該化合物係依據範例 13所述之流程製備，起始於中間產物 26、2-甲氧基乙醯氯與溴氟甲烷。

APCI-MS m/z: 727 [MH⁺]。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, TFA-*d*) δ 7.98 - 7.96 (1H, m), 7.85 (1H, d), 7.78 - 7.56 (3H, m), 6.08 (1H, s), 5.85 (2H, m), 4.75 - 4.43 (2H, m), 4.26 (2H, m), 3.90 - 3.60 (2H, m), 3.57

(3H, s), 3.39 (1H, d), 3.10 - 2.97 (2H, m), 2.73 - 2.60 (1H, m), 2.51 - 1.79 (12H, m), 1.68 - 1.45 (5H, m), 1.02 (3H, s)。

範例16至18

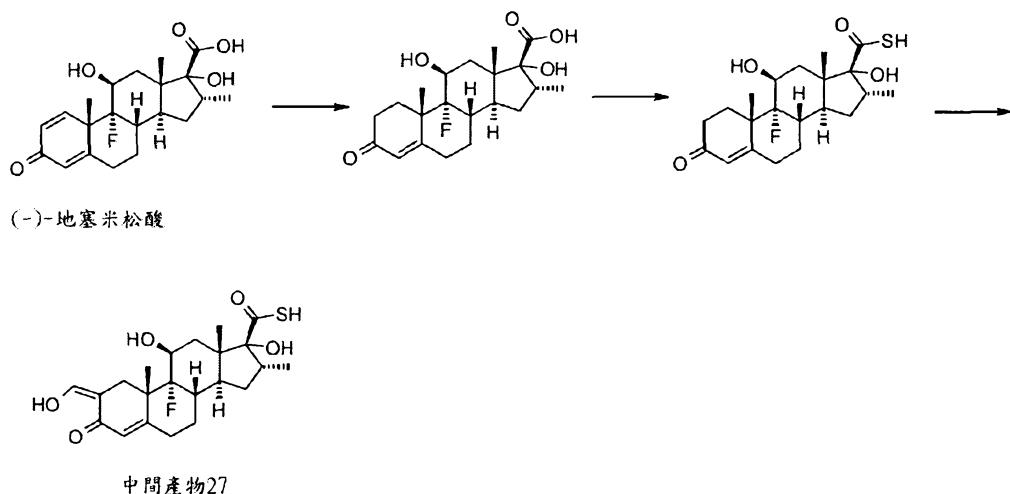
範例16至18之化合物係依據上述範例中所描述之類似方法，或技術上習知之方法製備。

結構 Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
16	(1R,3aS,3bS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-羧基甲醯基呫咯烷-1-基]苯基)苯基-1-{{(氟甲基)硫烷基}羥基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氧基醋酸酯	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , TFA-d) δ 7.95 (1H, s), 7.85 - 7.54 (4H, m), 6.01 - 5.69 (3H m), 4.75 - 4.49 (2H, m), 4.22 (2H, m), 3.91 - 3.59 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.19 (1H, d), 3.10 - 3.01 (1H, m), 2.84 - 2.77 (1H, m), 2.64 - 2.50 (1H, m), 2.47 - 2.38 (2H, m), 2.28 - 1.98 (8H, m), 1.92 - 1.82 (1H, m), 1.68 - 1.59 (1H, m), 1.57 - 1.46 (1H, m), 1.41 - 1.30 (4H, m), 1.21 - 1.10 (1H, m), 1.01 (3H, s).	709
17	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2-胺基-2-側氧乙基)氨基甲醯基]苯基)-10b-氯-1-{{(氟甲基)硫烷基}羥基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氧基醋酸酯	1H NMR (400 MHz, DMSO -d6) δ 8.86 (1H, t), 7.99 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.67 - 7.59 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.27 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.86 (1H, s), 5.23 (1H, s), 4.26 (1H, s), 4.18 - 4.05 (2H, m), 3.82 (2H, d), 3.32 (3H, s), 3.15 (1H, d), 2.86 - 2.78 (2H, m), 2.38 - 2.17 (4H, m), 2.10 - 1.90 (2H, m), 1.84 (1H, d), 1.77 - 1.64 (2H, m), 1.48 - 1.35 (2H, m), 1.33 (3H, s), 0.88 (3H, s).	687

結構 Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
18	<p>(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[[(2-胺基-2-側(氧乙基)胺基甲醯基]苯基)-1-[(氟甲基)硫烷基]羰基]-11-羥基基}-1-[(2-胺基-2-側(氧乙基)胺基甲醯基]苯基)-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]噁唑-1-基丙酸酯</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO -d6) δ 8.85 (1H, t), 7.99 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.66 - 7.59 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.19 (1H, s), 5.99 - 5.93 (1H, m), 5.87 - 5.80 (1H, m), 4.57 - 4.49 (1H, m), 4.37 (1H, s), 3.82 (2H, d), 2.96 (1H, d), 2.82 - 2.74 (1H, m), 2.69 - 2.63 (1H, m), 2.45 - 2.27 (4H, m), 1.96 - 1.83 (5H, m), 1.78 - 1.70 (1H, m), 1.66 - 1.57 (1H, m), 1.42 - 1.30 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.15 (1H, d), 1.03 (3H, t), 0.88 (3H, s).</p>		653

中間產物27

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-2-甲醣基-11,17-二
羥基-10,13,16-三甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,
16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧硫代S-酸



在 2L 錐形瓶中注入 (-)-地塞米松酸 (92.31 g, 243.93 mmol)、三(三苯基膦)氯化銠(I) (11.28 g, 12.20 mmol)、甲苯 (1000 mL) 與乙醇 (300 mL)，混合物於 50°C，壓力 55 psi 下加熱 50 小時。溶劑減壓移除，殘餘物與 EtOH 共揮發二次 (2×250 mL)。加入二氯甲烷 1.2 L，漿液於迴旋濃縮儀中攪拌至隔日。經過濾、以二氯甲烷清洗三次 (3×100 mL) 並乾燥，得 86.5 g 固體材料。NMR 圖譜顯示約有 10 % 未反應之起始物質，以及約 1.5 mol% 之催化劑。86.5 g 之上述不純產物以相同溶劑組成物，以及三(三苯基膦)氯化銠(I) (1.5 g, 1.62 mmol)，於 50°C，壓力 55 psi 下繼續氫化 30 小時。溶劑減壓移除，殘餘物與 EtOH 共揮發二次 (2×250 mL)。加入二氯甲烷 1.2 L，漿液攪拌 1 小時，之後經過濾、以二氯甲烷清洗三次 (3×100 mL) 並乾燥，得 79.4 g 二氫產物。

HPLC純度約92%。此材料使用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS M/z: 381.2 [MH+]。

上述之二氫產物(79.4 g, 208.70 mmol)係溶於DMF(620 mL)中，於5L之5-頸反應瓶(裝置有頂置式攪拌器、熱量計與滴液漏斗)中，分次加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(67.7 g, 417.40 mmol)。在最後一次添加時，使用額外100 mL DMF潤洗該管，混合物於室溫下攪拌至隔日。含有次氯酸鈉之氣體捕捉器(gas trap)係與反應器聯結，通入H₂S(g)產生氣泡60分鐘，繼續攪拌60分鐘，之後加入水(2 L)至反應混合物中。將溫度維持於25-30°C，滴加入2N HCl(600 mL水溶液)，反應混合物攪拌60分鐘。所得沈澱物經過濾，風乾至隔日，並置於50°C真空下二日，得82.8 g之硫代酸，為白色固體。此不純材料使用於下一步驟不需其他純化。APCI-MS M/z: 397.0 [MH+]。

在攪拌中之氫化鈉(160 g, 3994.80 mmol)之THF(3000 mL)溶液中，於氫氣環境下，加入一小部分上步驟之硫代酸(158.4 g, 399.48 mmol)，歷時20分鐘，溫度維持低於25°C。

反應混合物冷卻至15°C，小心加入甲酸乙酯(1614 mL, 19973.98 mmol)，在一開始添加2-300 mL時。反應混合物攪拌5小時後，藉由小心加入1M NaOH (1500 mL)而中止反應。收集水相，有機相經額外2×750 mL之1M NaOH萃取。合併之鹼性水相以2×1.5 L之TBME清洗。水相分次加入5N HCl，酸化至pH 3-4，同時冷卻。攪拌持續1小時，之後經過濾、以水清洗並乾燥。固體經小量TBME清洗，之後再次

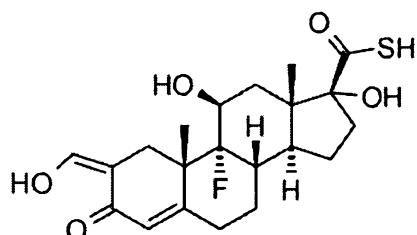
於50°C 真空下乾燥，得102.5 g (60 %)如標題化合物。

APCI-MS M/z: 425.0 [MH+]。

¹H NMR(400.0 MHz, cdcl3) δ 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.23 (1H, d), 6.19 (1H, s), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 5.57 (1H, s), 4.74 (1H, p), 4.45 (1H, d), 4.17 - 4.07 (2H, dd), 3.50 - 3.39 (4H, m), 3.32 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.58 (1H, ddd), 2.45 - 2.18 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.75 - 1.66 (1H, m), 1.54 (3H, d), 1.42 - 1.33 (4H, m), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, d)。

中間產物28

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-2-甲醯基-11,17-二
羥基-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,
16,17-十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧硫代S-酸



中間產物28

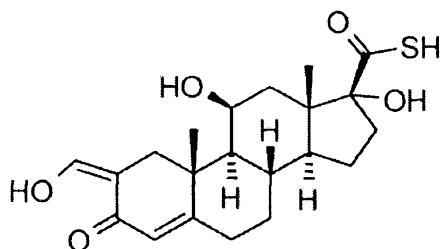
中間產物28係製備自中間產物23，使用類似於中間產物27所描述之流程。

APCI-MS M/z: 411.1 [MH+]。

中間產物29

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-2-甲醯基-11,17-二羥基-10,13-二甲基-3-側氧-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-

十四氫-1H-環戊[a]菲-17-羧硫代S-酸



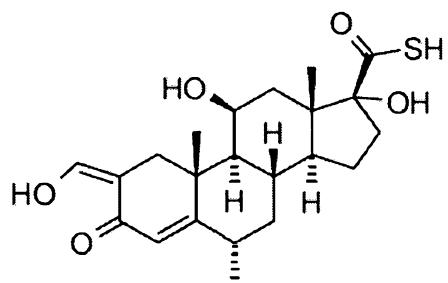
中間產物29

中間產物29係製備自中間產物1，使用類似於中間產物27所描述之流程。

APCI-MS M/z: 393.3 [MH⁺]。

中間產物30

(2Z,6 α ,11 β ,17 α)-11,17-二羥基-2-(羥基亞甲基)-6-甲基-3-側氧雄-4-烯-17-羧硫代S-酸



中間產物30

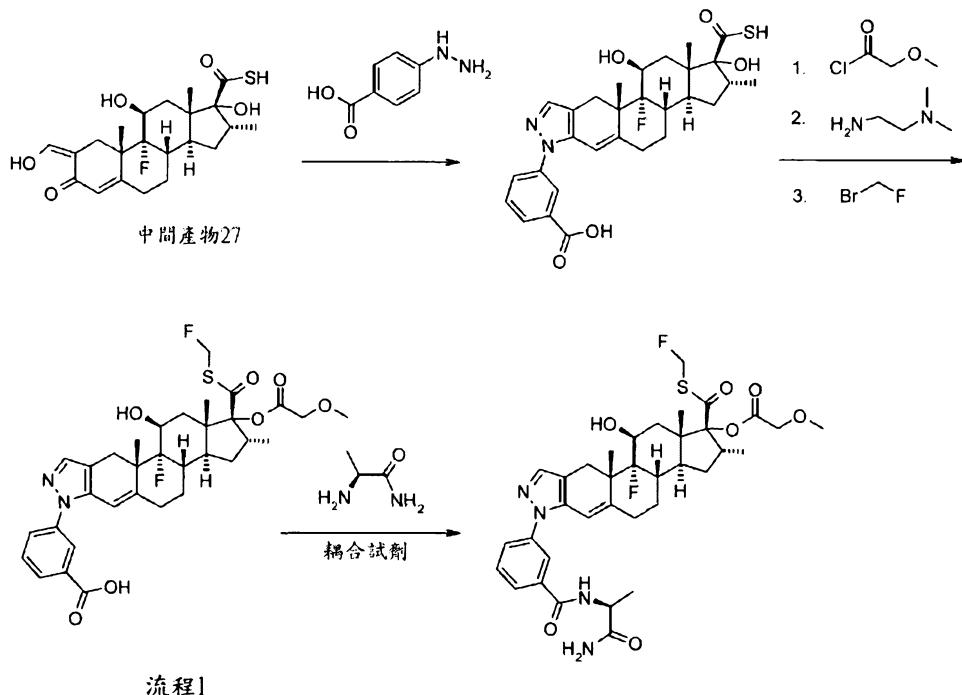
中間產物30係製備自(6 α ,11 β ,17 α)-11,17-二羥基-6-甲基-3-側氧雄-1,4-二烯-17-羧酸，使用類似於中間產物27所描述之流程。

APCI-MS M/z: 407.3 [MH⁺]。

範例22

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)

硫烷基]-羧基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
10,10a,10b, 11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-
基甲氧基醋酸酯



- (i) 中間產物27(1.274 g, 3 mmol)與3-肼基苯甲酸(0.456 g, 3.00 mmol)係攪拌於室溫醋酸(15 mL)與水(3 mL)之混合物中至隔日。之後反應混合物倒入水中，過濾收集沈澱物並乾燥。所得產物(1.128 g; (產率70 %)使用於下一步驟。
- (ii) 得自步驟(i)之產物(1.128 g, 2.09 mmol)溶於丙酮(30 ml)中，得一棕色溶液，冷卻至0°C。混合物中加入三乙胺(1.157 ml, 8.35 mmol)，形成黏稠之沈澱物。之後加入2-甲氧基乙醯氯(0.702 g, 6.47 mmol)之丙酮溶液(5 ml)，混合物攪拌30分鐘。加入N1-乙基-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.688 ml, 4.38 mmol)，混合物於0°C繼續攪拌10分鐘。加入溴氟甲烷(0.353 g, 3.13 mmol)之

DMF溶液(28 % wt., 1.26 g)，移除冷水浴，混合物於室溫下攪拌至隔日。之後加入EtOAc (100ml)，混合物以HCl水溶液清洗(0.5 M, 2 × 100 ml)。之後有機相以Na₂SO₄除水，並過濾與揮發，得棕色固體(1.192 g粗產物，89 %產率)，其使用於下一步驟不需其他純化。

(iii) 在攪拌中之步驟(ii)粗產物(200 mg, 0.31 mmol)之NMP溶液中(5 ml)，加入2-(1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲基四氟硼酸鹽(199 mg, 0.88 mmol)，之後加入(S)-2-氨基丙醯胺氯化氫(38.6 mg, 0.31 mmol)與N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.159 ml, 0.93 mmol)。混合物於室溫下攪拌1小時。加入EtOAc(50 ml)，有機相以1M NaHCO₃水溶液、0.5 M HCl與飽和食鹽水清洗。有機相經Na₂SO₄除水、過濾並揮發。產物經半製備級HPLC純化(Kromasil column, 甲醇/水)。重複HPLC純化過程，使用MeCN/水作為沖提物(梯度為50至90 %)。產率為37 mg (17 %)希望之化合物。

¹H NMR(400.0 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.23 (1H, d), 6.19 (1H, s), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 5.57 (1H, s), 4.74 (1H, p), 4.45 (1H, d), 4.17 - 4.07 (2H, dd), 3.50 - 3.39 (4H, m), 3.32 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.58 (1H, ddd), 2.45 - 2.18 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.75 - 1.66 (1H, m), 1.54 (3H, d), 1.42 - 1.33 (4H, m), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, d)。

範例25-29、41-43、45-47

範例 25-29、41-43、45-47 之化合物係製備自中間產物

27，使用類似於範例 22 之流程。

範例 32-36、44

範例 32-36、44 之化合物係製備自中間產物 28，使用類似於範例 22 之流程。

範例 39-40、48-52

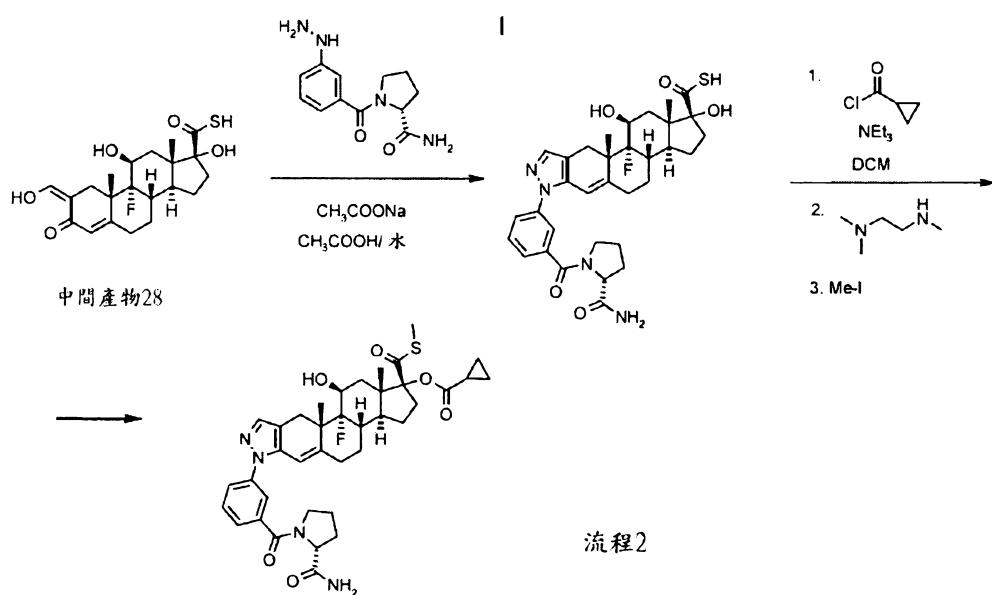
範例 39-40、48-52 之化合物係製備自中間產物 29，使用類似於範例 22 之流程。

範例 23-24、30-31、37-38

範例 23-24、30-31、37-38 之化合物係製備自中間產物 30，使用類似於範例 22 之流程。

範例 53

(1*R*,3*aS*,3*bS*,10*aS*,10*bR*,11*S*,12*aS*)-7-(3-{[(2*R*)-2-胺基甲醯基]吡咯烷-1-基}苯基)-10*b*-氟-11-羥基-10*a*,12*a*-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,7,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-*f*]𫫇唑-1-基環丙烷羧酸酯



- (i) 在攪拌中之中間產物28(0.747 g, 1.82 mmol)之醋酸(15 ml)與水(3 ml)之溶液中加入醋酸鈉(0.149 g, 1.82 mmol)，之後加入(R)-1-(3-肼基苯醯基)吡咯烷-2-羧醯胺(0.452 g, 1.82 mmol)。混合物攪拌至隔日。混合物倒入水中(100ml)，沈澱物經過濾收集，直接使用於下一步驟。
- (ii) 得自前一步驟之產物與三乙胺(0.227 ml, 1.64 mmol)之攪拌中DCM溶液(20 ml)，係於氬氣下冷卻至0°C，加入環戊烷羧基氯之DCM溶液(20 ml)。混合物攪拌1小時。加入N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.157 ml, 1.23 mmol)。於0°C下持續攪拌，反應以LC-MS監測。待二乙醯化產物消失後(30分鐘)，加入甲基碘之DCM溶液(20 ml)。移除冷浴，攪拌繼續1小時。反應混合物以DCM(100 ml)稀釋，轉移至分離漏斗中，以HCl(1M, aq, 100 ml)清洗。之後水層以DCM萃取(100ml)，合併之有機層以Na₂SO₄除水。溶劑揮發，得粗產物為棕色油狀物，其經固化(4.273 g 粗產物)。溶於EtOAc中，加入矽膠(約60 g)，移除溶劑。所得塊狀物置於矽膠管柱頂層，產物經n-庚烷/EtOAc混合物(1 : 1)沖提。含有產物之分液經收集，移除溶劑，得黃色固體(1.21 g)。自MeCN/水混合物中再結晶，得淡黃色結晶材料，809 mg。

¹H NMR(400.0 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (1H, s), 7.62 - 7.47 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.24 (1H, d), 5.37 (1H, s), 4.81 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 3.66 - 3.50 (2H, m), 3.35 (1H, d),

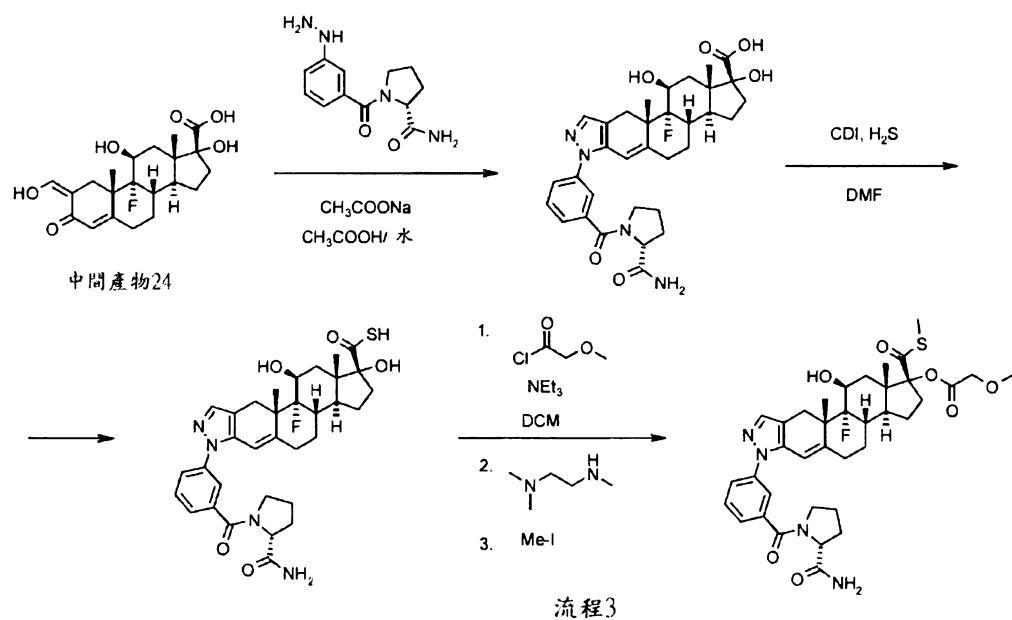
3.05 - 2.95 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.60 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.40 - 2.29 (5H, m), 2.27 - 1.58 (11H, m), 1.43 (4H, m), 1.25 (3H, d), 1.14 - 1.01 (2H, m), 0.94 (3H, s), 0.92 (2H, m)。APCI-MS m/z: 705 [MH⁺]。

範例 54-55

範例 54-55 之化合物係製備自中間產物 28，使用類似於範例 53 之流程。

範例 56

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯



- (i) 在攪拌中之中間產物 24(3.38 g, 8.57 mmol)之醋酸(30 ml)與水(6mL)之溶液中，加入(R)-1-(3-肼基苯醯基)吡咯烷-2-羧醯胺(製備方法類似於中間產物 3, 3.72 g,

10.28 mmol)與醋酸鉀(1.682 g, 17.13 mmol)。混合物倒入水中(200 ml)，沈澱物過濾出，回收4.828 g固體。使用於下一步驟不需其他純化。

- (ii) 得自步驟(i)之產物(971 mg, 1.60 mmol)溶於DMF中(10 mL)，加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(649 mg, 4.00 mmol)。混合物於室溫下攪拌3小時。通入硫化氫(1.60 mmol)至攪拌中溶液產生氣泡5分鐘，之後於室溫之密封錐形瓶中繼續攪拌10分鐘。混合物倒入冰(150 ml)與HCl水溶液(20 ml, 2 M)之混合物中。待冰融化後，混合物以EtOAc萃取(2×50 ml)；所形成之某些不溶物移除。有機層以 Na_2SO_4 除水，溶劑真空移除，得深黃色油狀物，其使用於下一步驟不需其他純化。
- (iii) 得自前一步驟之產物與三乙胺(0.134 ml, 0.96 mmol)之攪拌中DCM溶液(20 ml)，係於氮氣下冷卻至0 °C，加入甲氧基乙醯氯之DCM溶液(20 ml)。混合物攪拌1小時。加入N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.092 ml, 0.72 mmol)。於0°C下持續攪拌，反應以LC-MS監測。待二乙醯化產物消失後(30分鐘)，加入甲基碘之DCM溶液(20 ml)。移除冷浴，攪拌繼續1小時。反應混合物以DCM(100 ml)稀釋，轉移至分離漏斗中，以HCl(1M, aq, 100 ml)清洗。之後水層以DCM萃取(100ml)，合併之有機層以 Na_2SO_4 除水。溶劑揮發，得粗產物為棕色油狀物，其經固化(4.273 g粗產物)。溶於EtOAc中，加入矽膠(約60 g)，移除溶劑。所得塊狀物置於矽膠管柱頂層，產物經n-庚烷/EtOAc混合物(1 : 1)沖提。含有產物

之分液經收集，移除溶劑，得黃色固體(1.21 g)。自 MeCN/水混合物中再結晶，得淡黃色結晶材料，809 mg。

^1H NMR(400.0 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (1H, s), 7.53 (4H, ddd), 6.92 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.42 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.46 (1H, d), 4.07 (2H, dd), 3.67 - 3.50 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.33 (1H, d), 3.11 - 3.01 (1H, m), 2.79 (1H, d), 2.61 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.30 - 2.02 (6H, m), 1.93 - 1.43 (6H, m), 1.40 (3H, s), 1.32 (1H, s), 0.95 (3H, s)。APCI-MS m/z : 709 [MH $^+$]。

◎範例 57-62

範例 57-62 之化合物係製備自中間產物 24，使用類似於範例 56 之流程。

結構	Ex. No.	化合物	^1H NMR	APCI m/z
	22	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側 氧乙基}胺基}甲醯基)-10b-氟 -1-{{(氟甲基)硫烷基}羥基}-11-羥 基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫 環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲 氧基醋酸酯	^1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.23 (1H, d), 6.19 (1H, s), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 5.57 (1H, s), 4.74 (1H, p), 4.45 (1H, d), 4.17 - 4.07 (2H, dd), 3.50 - 3.39 (4H, m), 3.32 (1H, d), 2.78 (1H, d), 2.58 (1H,ddd), 2.45 - 2.18 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.75 - 1.66 (1H, m), 1.54 (3H, d), 1.42 - 1.33 (4H, m), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, d).	715
	23	(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側 氧乙基}胺基}甲醯基)-1-{{(氟 甲基)硫烷基}羥基}-11-羥基-5,10a, 12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10, 10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	^1H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.61 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.56 - 7.70 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.15 (1H, s), 5.94 (1H, m), 5.84 (1H, m), 4.53 (1H, d), 4.43 (2H, quintet), 4.37 (1H, s), 2.94 (1H, d), 2.70 (2H, d), 2.35 (2H, m), 1.96 (3H, m), 1.73 (1H, dd), 1.59 (1H, m), 1.36 (5H, m), 1.26 (3H, s), 1.13 (1H, dd), 1.04 (6H, m), 0.90 (3H, d), 0.78 (1H, q).	681.3

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	24	(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側 氧乙基]胺基}甲醯基}-1-{{(氟 甲基)硫烷基}羧基}-11-羟基-5,10a, 12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10, 10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊 [5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.62 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.65 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.15 (1H, s), 5.94 (1H, dd), 5.84 (1H, dd), 4.53 (1H, d), 4.43 (1H, m), 4.37 (1H, s), 2.94 (1H, d), 2.72 (2H, m), 2.34 (2H, m), 1.92 (3H, m), 1.73 (1H, d), 1.58 (1H, m), 1.36 (5H, dd), 1.26 (3H, s), 1.13 (1H, d), 1.04 (6H, m), 0.88 (3H, s), 0.78 (1H, q).	681.3
	25	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側 氧乙基]胺基}甲醯基}-10b-氟 -1-{{(氟甲基)硫烷基}羧基}-11-羟 基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b, 4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫 環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙 酸酯	¹ H NMR (399.99 MHz, DMSO) δ: 8.64 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.62 (2H, s), 7.62 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.00 (1H, m), 5.86 (1H, m), 5.22 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.08 (2H, q), 3.17 (3H, d), 2.79 (1H, d), 2.26 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.37 (3H, m), 1.25 (3H, t), 0.96 (3H, s), 0.90 (3H, d)	699.3

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	26	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側 氧乙基}胺基}甲基)-10b-氟 -1-{{(氟甲基)硫烷基}硫基}-11-羟 基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫 環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙 酸酯	¹ H NMR (399.99 MHz, DMSO) δ: 8.63 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.60 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.00 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.23 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.24 (1H, dd), 2.58 (1H, m), 2.37 (5H, m), 2.13 (4H, m), 1.86 (4H, m), 1.63 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.33 (4H, m), 1.26 (1H, t), 1.04 (3H, t), 1.01 (3H, s), 0.91 (3H, d).	699.3
	27	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-[3-(乙基胺基甲醚基)苯基]- 10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}硫基}- -11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3, 3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑 -1-基甲氧基醋酸酯	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (1H, t), 7.79 - 7.74 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.48 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.25 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 4.45 (1H, d), 4.12 (2H, d), 3.58 - 3.47 (2H, m), 3.45 (4H, m), 3.32 (1H, d), 2.79 (1H, d), 2.67 - 2.52 (1H, m), 2.46 - 2.19 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.73 - 1.65 (1H, m), 1.38 (4H, m, 1.27 (3H, t), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, d).	672

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ	APCI m/z
	28	1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-[3-(甲基胺基甲酰基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡 唑-1-基甲氧基醋酸酯	7.87 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.47 (1H, s), 6.35 (1H, d), 6.26 - 6.22 (1H, m), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 4.44 (1H, d), 4.11 (2H, dd), 3.49 - 3.39 (4H, m), 3.32 (1H, d), 3.03 (3H, d), 2.79 (1H, d), 2.59 (1H, td), 2.47 - 2.17 (4H, m), 1.94 - 1.85 (2H, m), 1.42 - 1.33 (4H, m), 1.11 (3H, s), 1.06 - 1.02 (3H, m).	658
	29	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]胺基甲酰基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡 唑-1-基甲氧基醋酸酯	7.94 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.23 (1H, d), 6.26 (1H, s), 6.21 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.82 (1H, dd), 5.61 (1H, s), 4.73 (1H, p), 4.44 (1H, d), 4.17 - 4.06 (2H, dd), 3.49 - 3.39 (4H, m), 3.32 (1H, d), 2.77 (1H, d), 2.64 - 2.52 (1H, m), 2.45 - 2.18 (4H, m), 1.95 - 1.81 (2H, m), 1.54 (3H, d), 1.34 - 1.41 (4H, m), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, d).	715

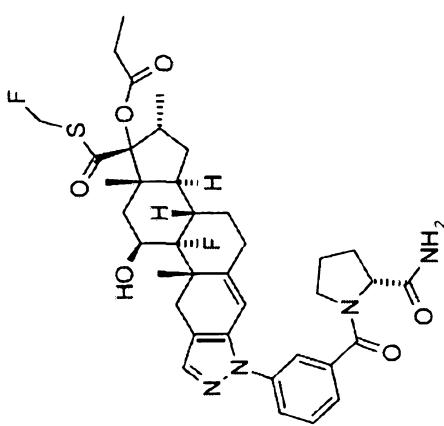
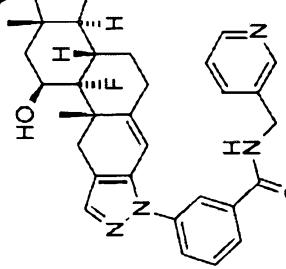
結構 Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
30	<p>(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[{(2-胺基-2-側氧乙基)胺基]甲醯基}苯基}-1-{{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-經基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基(2R)-四氫呋喃-2-羧酸酯</p>	<p>¹H NMR (399.99 MHz, DMSO) δ: 8.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.66 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.03 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.97 (1H, m), 5.83 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.42 (1H, s), 3.82 (4H, d), 2.79 (2H, m), 2.67 (3H, m), 1.95 (9H, m), 1.59 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.14 (1H, m), 1.03 (3H, d), 0.87 (3H, m), 0.79 (1H, m).</p>	709.2
31	<p>(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[{(2-胺基-2-側氧乙基)胺基]甲醯基}苯基}-1-{{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-經基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基環丙烷羧酸酯</p>	<p>¹H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.85 (1H, t), 8.01 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.15 (1H, d), 5.94 (1H, d), 5.84 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.37 (1H, d), 3.82 (2H, d), 2.95 (1H, d), 2.63 (1H, t), 2.36 (1H, t), 2.07 (1H, s), 1.85 (8H, m), 1.56 (1H, m), 1.37 (1H, dd), 1.26 (3H, s), 1.15 (2H, m), 1.06 (3H, d), 0.86 (9H, m).</p>	679.3

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	32	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(1R)-2-氨基-1-甲基-2-氟-1-乙基]胺基甲酰基}苯基)-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 7.10 (1H, d), 6.25 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.99 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 5.66 (1H, s), 4.74 (1H, quintet), 4.47 (1H, d), 3.32 (1H, d), 3.01 (1H, dd), 2.79 (1H, d), 2.66 - 2.46 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.39 - 2.14 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.89 (1H, d), 1.83 - 1.70 (2H, m), 1.60 - 1.41 (6H, m), 1.40 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.99 (3H, s).	685
	33	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-[3-(甲基胺基甲酰基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.48 (1H, s), 6.27 (2H, m), 5.99 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 3.34 (1H, d), 3.03 (3H, d), 3.01 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.66 - 2.48 (2H, m), 2.41 (3H, q), 2.39 - 2.14 (2H, m), 2.01 (1H, ddd), 1.89 (1H, d), 1.84 - 1.71 (2H, m), 1.58 - 1.43 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.99 (3H, s).	628

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	36	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-[(氟甲基)硫烷基]羧基]-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基胺基)-2-侧氧乙基]氨基}甲基)苯基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.22 (2H, m), 5.99 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 4.12 (2H, d), 3.33 (1H, d), 3.01 (1H, dd), 2.86 (3H, d), 2.79 (1H, d), 2.65 - 2.47 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.38 - 2.13 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.89 (1H, d), 1.83 - 1.43 (4H, m), 1.40 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.98 (3H, s).	685
	37	(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-侧氧乙基)胺基]苯基}-1-[(氟甲基)硫烷甲基]-11-羟基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.85 (1H, t), 8.01 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.65 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.15 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.84 (1H, dd), 4.53 (1H, d), 4.37 (1H, d), 3.82 (2H, d), 2.94 (1H, d), 2.63 (3H, t), 2.33 (1H, m), 1.94 (6H, m), 1.73 (1H, d), 1.58 (1H, td), 1.37 (1H, dd), 1.26 (3H, s), 1.13 (7H, dd), 0.88 (3H, s), 0.78 (1H, q).	667.3

結構	Ex. No.	化合物	^1H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.85 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.64 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.15 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.55 (1H, d), 4.41 (1H, s), 4.36 (1H, s), 4.13 (1H, d), 4.05 (1H, d), 3.82 (2H, d), 2.94 (1H, d), 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, d), 1.96 (7H, m), 1.73 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.05 (4H, m), 0.89 (3H, s), 0.77 (1H, m).	APCI m/z
	38	(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[[(2-氨基-2-側氧乙基)胺基]甲基]-1-[(氟甲基)硫烷基]-11-經基}-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基甲氧基醋酸酯	^1H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.85 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.64 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.15 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.55 (1H, d), 4.41 (1H, s), 4.36 (1H, s), 4.13 (1H, d), 4.05 (1H, d), 3.82 (2H, d), 2.94 (1H, d), 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, d), 1.96 (7H, m), 1.73 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.05 (4H, m), 0.89 (3H, s), 0.77 (1H, m).	683.3
	39	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]-11-經基}-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1,2,3,3a,3b,4,5,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基1,3-噁唑-4-羧酸酯	^1H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 9.28 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.58 (2H, s), 8.00 (1H, s), 7.89 (2H, d), 7.69 - 7.57 (2H, m), 7.53 (1H, s), 6.18 (1H, s), 5.14 (2H, d), 4.55 (1H, d), 4.40 (3H, s), 2.99 (2H, d), 2.86 (1H, m), 2.73 (1H, s), 2.43 (1H, m), 2.30 (1H, m), 1.98 (5H, m), 1.73 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.05 (1H, m), 0.94 (3H, s).	726.2

結構 Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
40	<p>(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(氟甲基)硫烷基]-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(3R)-四氢呋喃-3-基胺基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氧基醋酸酯</p>	<p>¹H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.70 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, dt), 7.61 (1H, m), 7.51 (1H, s), 6.16 (1H, s), 5.97 (1H, d), 5.87 (1H, d), 4.61 (1H, s), 4.47 (1H, m), 4.36 (1H, d), 4.15 (1H, d), 4.06 (1H, d), 3.86 (2H, m), 3.72 (2H, td), 3.59 (1H, dd), 2.96 (1H, d), 2.80 (1H, dd), 2.65 (2H, d), 2.43 (1H, m), 2.36 (1H, t), 2.31 (1H, s), 2.16 (1H, dd), 1.91 (6H, m), 1.75 (1H, d), 1.61 (1H, d), 1.39 (1H, m), 1.24 (4H, t), 1.13 (1H, dd), 1.01 (1H, m), 0.88 (3H, s).</p>	682.3
41	<p>(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-氨基-2-侧氧乙基)胺基]苯基}-10b-氟-1-[(氟甲基)硫烷基]-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯</p>	<p>¹H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 8.86 (1H, t), 7.98 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.04 (1H, s), 6.26 (1H, s), 5.98 (1H, s), 5.88 (1H, s), 5.22 (1H, d), 4.24 (1H, s), 3.82 (2H, d), 3.15 (1H, d), 2.81 (1H, d), 2.63 (1H, t), 2.26 (8H, m), 1.86 (2H, dd), 1.63 (1H, t), 1.40 (1H, dd), 1.32 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.06 (4H, m), 1.01 (3H, s), 0.90 (3H, d).</p>	685.3

結構	Ex. No.	化合物	$^1\text{H NMR}$	APCI m/z
	42	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{[(2R)-2-胺基甲醯基]氟烷基}-1-基}-1-[(氟甲基)硫烷基]-11-羟基-2,3,3a,3b,4,5-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇-1-基丙酸酯	$^1\text{H NMR}$ (499.875 MHz, DMSO) δ: 7.72 (1H, s), 7.58 (4H, m), 7.52 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.30 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.25 (1H, m), 5.98 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.25 (1H, s), 4.36 (1H, m), 4.27 (1H, s), 3.60 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.24 (4H, m), 1.84 (3H, m), 1.63 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.24 (1H, t), 1.01 (3H, s), 0.89 (3H, m).	725.3
	43	(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{{[(氟甲基)硫烷基]氟烷基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-[3-[(𫫇啶-3-基甲基)胺基]甲酰基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇-1-基丙酸酯	$^1\text{H NMR}$ (499.875 MHz, DMSO) δ: 9.26 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.36 (2H, dd), 6.25 (1H, d), 5.98 (1H, s), 5.88 (1H, s), 5.22 (1H, d), 4.51 (2H, d), 3.14 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.64 (2H, t), 2.37 (5H, m), 2.15 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.32 (1H, s), 1.25 (1H, t), 1.04 (3H, t), 1.01 (3H, s), 0.90 (3H, d).	719.5

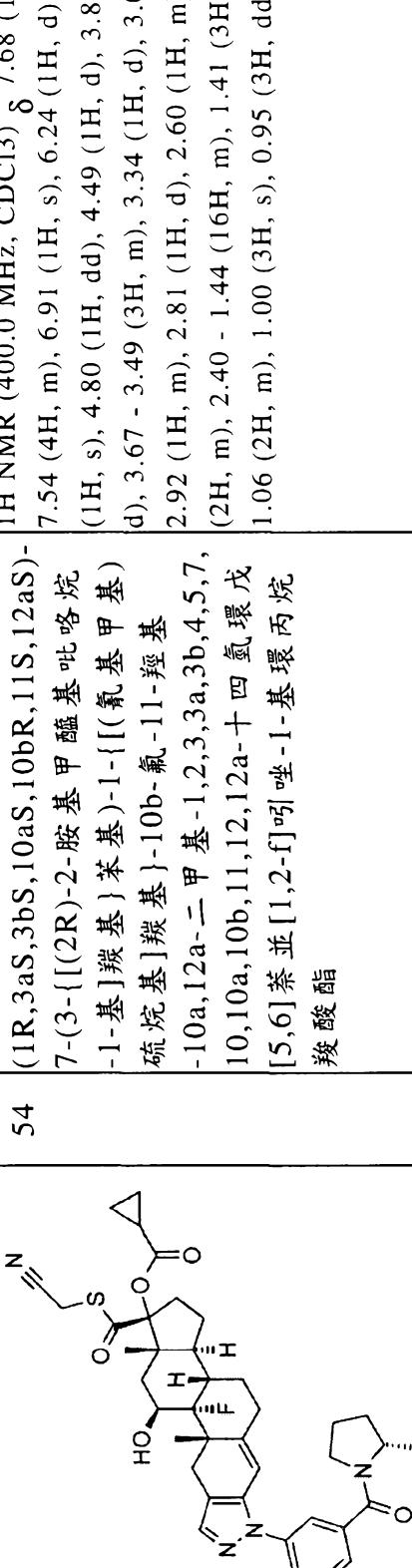
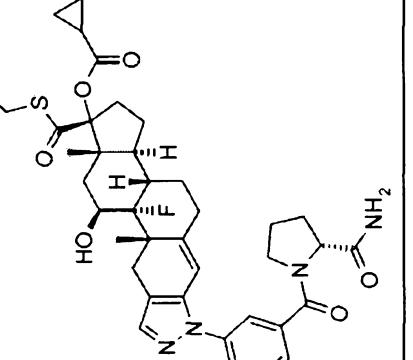
結構 Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
44	<p>(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-[3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基]甲基]苯基]-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羥基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基丙酸酯</p>	<p>¹H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 9.25 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.00 (1H, d), 5.90 (1H, d), 5.23 (1H, d), 4.51 (2H, d), 4.17 (3H, dd), 3.13 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.22 (9H, m), 1.87 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.39 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (1H, m), 0.99 (3H, d), 0.93 (3H, d).</p>	735.4
45	<p>(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基]甲基}苯基]-10b-氟-1-{{(氟甲基)硫烷基}羥基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基甲氧基醋酸酯</p>	<p>¹H NMR (399.99 MHz, DMSO) δ: 8.86 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.89 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.02 (1H, m), 5.89 (1H, m), 5.23 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.17 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.14 (1H, d), 2.81 (1H, d), 2.21 (8H, m), 1.86 (3H, m), 1.63 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.34 (4H, s), 1.25 (2H, m), 1.03 (3H, s), 0.92 (3H, d).</p>	701.2

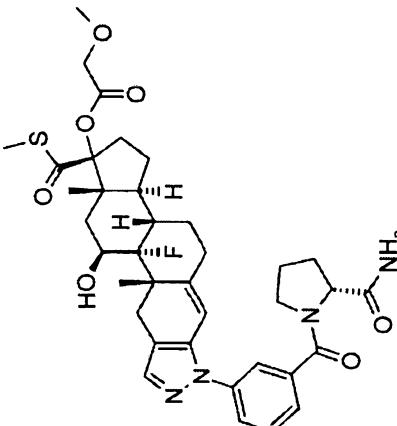
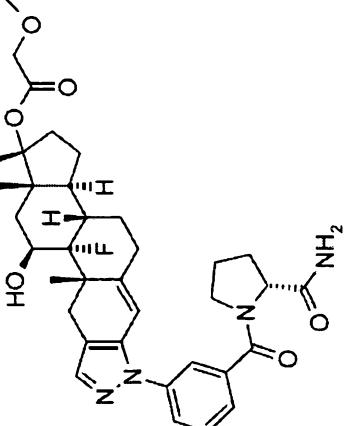
結構 Ex. No.	化合物 Ex. No.	1H NMR APCI m/z
	46 	¹ H NMR (499.875 MHz, DMSO) δ: 9.25 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.00 (1H, d), 5.90 (1H, d), 5.23 (1H, d), 4.51 (2H, d), 4.17 (3H, dd), 3.13 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.22 (9H, m), 1.87 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.39 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (1H, m), 0.99 (3H, d), 0.93 (3H, d).
	47 	¹ H NMR (399.99 MHz, DMSO) δ: 7.75 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.95 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.01 (1H, m), 5.89 (1H, m), 5.20 (1H, s), 4.36 (1H, m), 4.21 (3H, m), 3.59 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.13 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.14 (4H, m), 1.84 (6H, m), 1.64 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.03 (3H, s), 0.93 (3H, d).

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	48	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基-1-基]苯基}-11-羥基-1-{[(2-羥乙基)硫烷基]羧基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基丙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , TFA-d) δ 7.96 - 7.92 (1H, m), 7.88 - 7.58 (4H, m), 6.03 - 6.00 (1H, m), 4.76 - 4.50 (2H, m), 3.96 - 3.60 (4H, m), 3.26 - 3.19 (3H, m), 3.00 (1H, m), 2.83 (1H, d), 2.65 - 2.54 (1H, m), 2.51 - 2.41 (4H, m), 2.27 - 1.93 (8H, m), 1.92 - 1.83 (1H, m), 1.74 - 1.65 (1H, m), 1.56 - 1.47 (1H, m), 1.41 - 1.36 (4H, m), 1.18 (4H, t), 0.98 (3H, s).	705
	49	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基-1-基]苯基}-1-{[(氨基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]呡-1-基1,3-噁唑-4-羧酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , TFA-d) δ 8.48 - 8.46 (2H, m), 7.96 - 7.92 (1H, m), 7.87 - 7.57 (4H, m), 6.00 (1H, s), 4.75 - 4.52 (2H, m), 3.89 - 3.60 (4H, m), 3.22 (1H, d), 3.14 - 3.05 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.67 - 2.56 (1H, m), 2.50 - 2.40 (2H, m), 2.24 - 1.89 (9H, m), 1.85 - 1.77 (1H, m), 1.63 - 1.54 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.42 - 1.36 (3H, m), 1.24 - 1.13 (1H, m), 1.08 (3H, s).	739

結構	Ex. No.	化合物	$^1\text{H NMR}$	APCI m/z
	50	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲醣基]1-[(氟甲基)硫基]烷基)-1-[(氟甲基)硫基]-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]噁-1-基1,3-噁-4-羧酸酯	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃ , TFA-d) δ 8.48 (2H, s), 7.96 - 7.93 (1H, m), 7.87 - 7.57 (4H, m), 6.02 - 5.70 (3H, m), 4.73 (1H, t), 4.65 (1H, s), 3.91 - 3.61 (2H, m), 3.25 - 3.10 (2H, m), 2.82 (1H, d), 2.65 - 2.55 (1H, m), 2.49 - 2.41 (2H, m), 2.37 - 2.30 (1H, m), 2.27 - 1.99 (5H, m), 1.97 - 1.89 (1H, m), 1.87 - 1.78 (1H, m), 1.62 - 1.52 (1H, m), 1.52 - 1.46 (1H, m), 1.44 - 1.36 (4H, m), 1.26 - 1.14 (1H, m), 1.06 (3H, s).	732
	51	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基]甲醣基)1-[(氟甲基)硫基]烷基-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]噁-1-基甲氨基醋酸酯	$^1\text{H NMR}$ (400.0 MHz, CD ₃ CN) δ 7.95 (1H, t), 7.84 - 7.80 (1H, m), 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.61 (1H, dd), 7.43 - 7.48 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.22 (1H, d), 5.78 (1H, s), 4.50 - 4.46 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.94 (2H, d), 3.75 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.99 (1H, d), 2.90 (1H, ddd), 2.70 (1H, d), 2.63 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.32 (1H, d), 2.08 - 1.97 (3H, m), 1.85 - 1.76 (1H, m), 1.74 - 1.64 (1H, m), 1.50 - 1.38 (1H, m), 1.30 - 1.27 (3H, m), 1.22 (1H, dd), 1.06 (1H, ddd), 0.96 (3H, s).	677

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	52	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(氨基甲基)硫烷基]羧基]-11-羟基-10a,12a-二甲基-7-{3-[((吡啶-3-基甲基)胺基甲酰基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氧基醋酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.59 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 7.93 (1H, t), 7.80 (1H, dt), 7.75 (1H, dt), 7.67 (2H, m), 7.59 (2H, t), 7.43 (1H, s), 7.31 (1H, dd), 6.20 (1H, d), 4.58 (2H, d), 4.47 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.75 (2H, s), 3.37 (3H, s), 2.99 (1H, d), 2.90 (1H, ddd), 2.69 (1H, d), 2.64 (1H, d), 2.51 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.18 - 1.98 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.22 (1H, dd), 1.13 - 0.98 (1H, m), 0.95 (3H, s).	710
	53	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{[(2R)-2-胺基甲酰基]吡咯烷-1-基}羧基]-10b-氯-11-羟基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基環丙烷羧酸酯	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.62 - 7.47 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.24 (1H, d), 5.37 (1H, s), 4.81 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 3.66 - 3.50 (2H, m), 3.35 (1H, d), 3.05 - 2.95 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.60 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.40 - 2.29 (5H, m), 2.27 - 1.58 (11H, m), 1.43 (4H, m), 1.25 (3H, d), 1.14 - 1.01 (2H, m), 0.94 (3H, s), 0.92 (2H, m).	705

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	54	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醣基]苯基}-1-{[(氨基甲基)硫烷基]碳基}-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f][1,2-f]呡-1-基環丙烷羧酸酯	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.54 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.24 (1H, d), 5.40 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.67 - 3.49 (3H, m), 3.34 (1H, d), 3.02 - 2.92 (1H, m), 2.81 (1H, d), 2.60 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.40 - 1.44 (16H, m), 1.41 (3H, s), 1.06 (2H, m), 1.00 (3H, s), 0.95 (3H, dd).	730
	55	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醣基]苯基}-10b-氟-1-{[(氨基甲基)硫烷基]碳基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f][1,2-f]呡-1-基環丙烷羧酸酯	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.54 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.24 (1H, d), 5.99 (1H, dd), 5.69 (1H, dd), 5.41 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 3.66 - 3.50 (2H, m), 3.34 (1H, d), 3.04 - 2.94 (1H, m), 2.89 (1H, s), 2.80 (1H, d), 2.60 (1H, m), 2.53 - 2.44 (2H, m), 2.39 - 1.53 (16H, m), 1.48 - 1.36 (5H, m), 1.22 (2H, t), 1.12 - 1.01 (2H, m), 0.98 (3H, s), 0.93 (3H, dd).	723

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ	APCI m/z
	56	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲基]乙酸基}-11-羥基-1-基)羥基苯基)-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)-羥基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氨基醋酸酯	7.68 (1H, s), 7.53 (4H, ddd), 6.92 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.42 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.46 (1H, d), 4.07 (2H, dd), 3.67 - 3.50 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.33 (1H, d), 3.11 - 3.01 (1H, m), 2.79 (1H, d), 2.61 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.30 - 2.02 (6H, m), 1.93 - 1.43 (6H, m), 1.40 (3H, s), 1.32 (1H, s), 0.95 (3H, s).	709
	57	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲基]乙酸基}-1-[(氟基甲基)硫烷基]-11-羥基-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基甲氨基醋酸酯	7.68 (1H, s), 7.61 - 7.46 (5H, m), 6.90 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.41 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 4.15 - 4.02 (2H, m), 3.82 (1H, d), 3.67 - 3.50 (3H, m), 3.47 (3H, s), 3.32 (1H, d), 3.08 - 2.98 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.61 (1H, dd), 2.52 - 2.02 (10H, m), 1.93 - 1.69 (5H, m), 1.65 - 1.44 (9H, m), 1.41 (3H, s), 1.01 (3H, s).	734

結構	Ex. No.	化合物	^1H NMR	APCI m/z
	58	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基}吡咯烷基)-1-[(2-羟基乙基)硫烷基]-1-{[(2-羟基乙基)硫烷基]烷基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲哚-1-基丙酸酯	^1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.61 - 7.45 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.43 (1H, s), 4.79 (1H, dd), 4.46 (1H, d), 3.77 (2H, t), 3.59 (2H, ddt), 3.32 (1H, d), 3.21 - 3.05 (2H, m), 3.05 - 2.95 (1H, m), 2.79 (1H, d), 2.66 - 1.42 (17H, m), 1.40 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.96 (3H, s).	723
	59	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基}吡咯烷基)-1-[(2-羟基乙基)硫烷基]-10a,12a-二甲基-1-{[(甲基硫烷基)烷基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲哚-1-基丙酸酯	^1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.61 - 7.45 (45H, m), 6.92 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.43 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.46 (1H, d), 3.66 - 3.49 (2H, m), 3.33 (1H, d), 3.07 - 2.97 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.61 (1H, m), 2.54 - 1.50 (16H, m), 1.40 (3H, s), 1.37 (1H, m), 1.16 (3H, t), 0.94 (3H, s).	693

結構	Ex. No.	化合物	^1H NMR	APCI m/z
	60	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲酰基]苯基)-1-[(氟基甲基)硫烷基]烷基-10b-氨基-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	^1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.68 (1H, s), 7.61 - 7.46 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.23 (1H, d), 5.43 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.67 - 3.50 (3H, m), 3.32 (1H, d), 3.04 - 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.67 - 2.55 (1H, m), 2.52 - 1.42 (16H, m), 1.41 (3H, s), 1.16 (3H, t), 1.00 (3H, s).	718
	61	(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-[(2R)-2-胺基甲酰基]苯基)-10b-氟-1-[(氟甲基)硫烷基]烷基-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘并[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	^1H NMR (400.0 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (1H, m), 7.61 - 7.44 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.23 (1H, s), 5.99 (1H, dd), 5.69 (1H, dd), 5.42 (1H, s), 4.82 - 4.76 (1H, m), 4.47 (1H, s), 3.67 - 3.49 (2H, m), 3.33 (1H, d), 3.05 - 2.96 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.60 (1H, m), 2.54 - 1.42 (16H, m), 1.40 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.99 (3H, s).	711

結構	Ex. No.	化合物	¹ H NMR	APCI m/z
	62	(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[3-(環戊基胺基甲酰基)苯基]-1-[(氟甲基)硫烷基]羧基]-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]𫫇唑-1-基丙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.90 - 7.88 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.64 - 7.54 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.19 (1H, d), 5.91 (1H, m), 5.78 (1H, m), 4.50 - 4.46 (1H, m), 4.36 - 4.30 (1H, m), 3.00 (1H, d), 2.91 - 2.83 (1H, m), 2.71 (1H, d), 2.56 - 2.46 (1H, m), 2.39 - 2.28 (3H, m), 2.13 - 1.98 (2H, m), 1.83 - 1.53 (8H, m), 1.48 - 1.37 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.27 - 1.23 (1H, m), 1.10 (3H, t), 1.06 - 1.00 (1H, m), 0.94 (3H, s).	

人類腎上腺糖皮質激素受體(GR)分析

本分析係依據Panvera/Invitrogen (外箱產品碼P2893)之市售套組。分析技術為螢光偏極反應。本套組使用重組人類GR (Panvera，外箱產品碼P2812)、Fluoromone™標定追蹤劑(GS Red，Panvera，外箱產品碼P2894)以及10X穩定勝肽(Panvera，外箱產品碼P2815)。GR與穩定勝肽試劑保存於-70°C，而GS Red保存於-20°C。套組內亦包括1M DTT (Panvera，外箱產品碼P2325，保存於-20°C)與GR篩選緩衝溶液10X (Panvera，外箱產品碼P2814，最初保存於-70°C，但解凍後則保存於室溫)。避免重複冰凍/解凍所有試劑。GR篩選緩衝溶液10X包含100 mM磷酸鉀、200 mM鉬酸鈉、1 mM EDTA與20% DMSO。

受測化合物(1 μL)與控制組(1 μL)係溶於100%DMSO中，並加入黑色聚苯乙烯384-孔盤(Greiner低容積黑色平底盤，外箱產品碼784076)。0%控制組係為100% DMSO，而100%控制組為10 μM地塞米松(Dexamethasone)。背景溶液(8 μL；分析緩衝液10X、穩定勝肽、DTT與冰冷MQ水)係加入背景培養孔內。除了背景培養孔以外，將GS Red溶液(7 μL；分析緩衝液10X、穩定勝肽、DTT、GS Red與冰冷水)加入所有培養孔內。將GR溶液(7 μL；分析緩衝液10X、穩定勝肽、DTT、GR與冰冷水)加入所有培養孔內。將反應盤密封並於室溫下避光培養2小時。反應盤以Analyst盤讀儀(LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation)，或其他可紀錄螢光偏極反應(激發波長530 nm、發散波長590 nm，且分光鏡為561 nm)之類似盤讀儀讀取。使用XLfit模型205計算IC₅₀值，並列於表1。

表 1

範例編號	GR結合之抑制， IC_{50} (nM)	範例編號	GR結合之抑制， IC_{50} (nM)
1	1	2	0.81
3	1.6	4	0.91
5	0.98	6	1.7
7	1.4	8	1.8
9	0.91	10	1.5
11	3.7	12	4.3
13	2.5	14	6
15	4.3	16	9
17	3	18	1.4
22	1.9	23	4
24	2.1	25	2.8
26	2	27	0.47
28	2.3	29	2.6
30	2.2	31	1.2
32	2.5	33	5.2
34	3.8	35	6.5
36	0.84	37	7.1
38	8.3	39	2.4
40	3	41	1.2
42	4.4	43	1.9
44	2.2	45	5.3
46	3.3	47	7.5
48	6.3	49	12
50	8.2	51	2.8
52	1.5	53	2.5
54	4.2	55	3.5
56	8.6	57	10
58	6.9	59	3.3
60	3.3	61	3.6
62	3.6		

201040196

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

O

O

201040196

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿 意更動，※記號部分請勿 寫)

※申請案號：99110330

※申請日：99.4.02

※IPC分類：

C07J 7/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

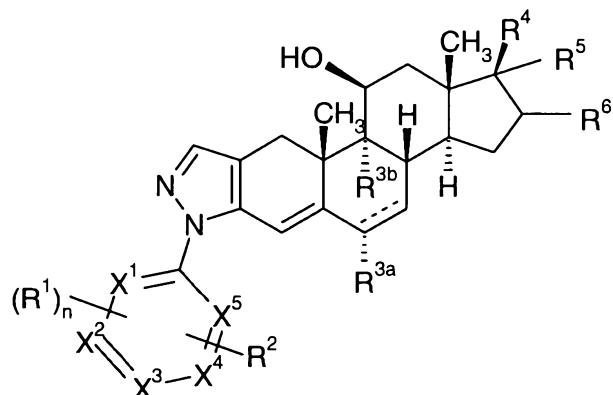
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的醯胺化合物

NOVEL AMIDE COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

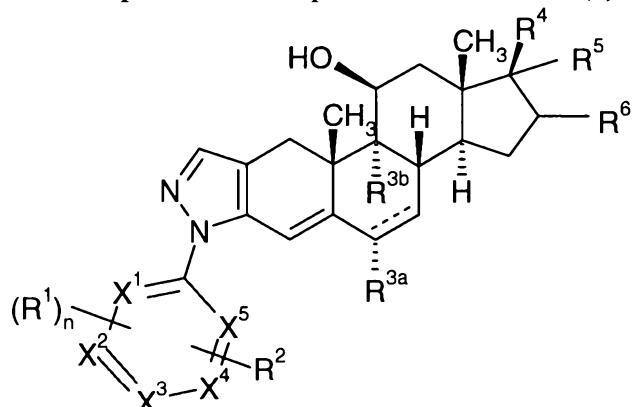
本發明係提供如化學式(I)之化合物



其中n、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵與R⁶係如說明書中所定義，其製備流程，包含其之醫藥組成物，與其治療用途。

三、英文發明摘要：

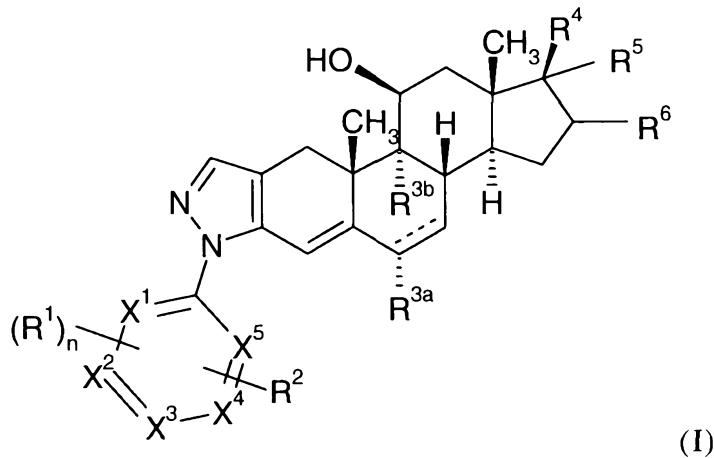
The present invention provides compounds of formula (I)



wherein n, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

七、申請專利範圍：

1. 一種如下式之化合物



其中

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 每一者皆獨立地代表CH或氮原子，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 中之不大於二者可同時代表氮原子；

N 為0或1；

R^1 代表鹵素原子或甲基或甲氧基；

R^2 代表 $-C(O)NR^7R^8$ ；

R^{3a} 代表氫原子或甲基， R^{3b} 代表氫或氟原子；

R^4 代表 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ 或 $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$ ；

R^5 代表羥基、 $-OCH_2SCH_3$ 、 $-O-C(O)-R^{10}$ 、

$-O-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{10}$ ，或 $-O-C(O)-S-R^{10}$ ；

R^6 代表氫或鹵素原子或羥基或甲基；

R^7 代表氫原子或 C_1-C_6 烷基， R^8 代表氫、 C_1-C_6 烷基

(任擇地經氰基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵化烷氧基、

$-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 烷基、

$-NR^{13}C(O)NR^{14}-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基硫基、 $-CO_2R^{21}$ 、

-S(O)R²²、-SO₂R²³、-NR²⁴-C(=Z)-NR²⁵R²⁶取代，其中Z為氧或N-CN，或3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，該環系統本身係任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氨基、鹵素、氟基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基C₁-C₆烷基、三氟甲基與三氟甲氧基)、-C(O)NR¹⁵R¹⁶，或3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，其任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氨基、鹵素、氟基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基C₁-C₆烷基、三氟甲基與三氟甲氧基，或

R⁷與R⁸可與其上所連結的氮原子共同形成一3-至8-元飽和或部分飽和雜環，其任擇地含有一或多個另一環上雜基團，該雜基團係獨立地選自於氮、S(O)_m與氧，且該雜環可任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於側氨基、羥基、-C(O)NR¹⁷R¹⁸與C₁-C₆烷基(任擇地經羥基、C₁-C₆烷氧基或-C(O)NR¹⁹R²⁰取代)，但書為該雜環必須經取代，除非

- (i) 該雜環為飽和且存在有一SO或SO₂環上雜基團，或
- (ii) 該雜環為部分飽和；

M為0、1或2；

Y代表氧或硫原子或基團>NH；

R⁹代表氫、鹵素、氟基、-S-CN、-C(O)N(R¹²)₂、C₁-C₆烷基羧基、C₁-C₆烷基羧基(任擇地經-OC(O)CH₃取代)、C₁-C₆烷基羧基氧基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基硫酸

基、 $-C(O)-S-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_3-C_7 環烷基，後四基團可任擇地經一或多個取代基取代，該取代基獨立地選自於鹵素、羥基、氰基、羥基甲基、 C_1-C_4 烷氧基，以及 C_1-C_4 烷基羧基氧基；

R^{10} 代表 C_1-C_6 烷基(任擇地經鹵素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基羧基氧基或 C_3-C_7 環烷基取代)，或3-至10-元飽和或未飽和碳環或雜環系統，其中該環系統可任擇地經至少一取代基取代，該取代基選自於鹵素、羧基、羥基、側氧基、硝基、氰基、酰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 鹵化烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵化烷氧基、 C_1-C_6 烷基硫基、 C_1-C_6 烷基亞磺醯基、 C_1-C_6 烷基磺醯基、 C_1-C_6 烷基羧基、 C_1-C_6 烷基羧基氧基、 C_1-C_6 烷氧基羧基、胺基、醯胺基、(單) C_1-C_6 烷基胺基、(二) C_1-C_6 烷基胺基，以及苯基；

R^{11} 代表氫原子或甲基；以及

每一 R^{12} 皆獨立地代表氫原子或甲基；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 與 R^{20} 之每一者皆獨立地代表氫原子或 C_1-C_6 烷基；

R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 與 R^{26} 之每一者皆獨立地代表氫原子或 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_7 環烷基；以及

R^{22} 與 R^{23} 之每一者皆獨立地代表 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基或5-至6-元飽和或未飽和雜環；或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 之每一者皆代表CH。
3. 如申請專利範圍第1或第2項之化合物，其中 R^{3a} 代表氫原子，以及 R^{3b} 代表氫或氟原子。
4. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^4 代表 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ 。
5. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中Y代表氧或硫原子。
6. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^9 代表氫、鹵素、氰基、 $-S-CN$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_2 烷基羧基、 C_1-C_2 烷基羧基(任擇地經 $-OC(O)CH_3$ 取代)、 C_1-C_2 烷基羧基氧基、 C_1-C_2 烷基氧基、 C_1-C_2 烷基硫基、 $-C(O)-S-C_1-C_2$ 烷基、 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基或 C_3-C_6 環烷基，後四基團係任擇地經一或多個取代基取代，該取代基係獨立地選自於鹵素、羥基、氰基、羥基甲基、 C_1-C_4 烷基與 C_1-C_4 烷基羧基氧基。
7. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^9 代表氫、鹵素、氰基、甲基、羥基甲基或甲基羧基。
8. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^5 代表羥基或 $-O-C(O)-R^{10}$ 。
9. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^{10} 代表 C_1-C_4 烷基，係任擇地經 C_1-C_2 烷基氧基，或環丙基、𫫇唑基、吲哚基、四氫呋喃基或呋喃基環取代。
10. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其中 R^7 代表氫原

子或甲基，以及R⁸代表C₁-C₂烷基，係任擇地經甲氧基、-CONH₂、-CONCH₃、甲基硫基或吡啶基取代，或R⁸代表二氫四氫噻吩基、環戊基或四氫呋喃基；或者其中R⁷與R⁸可與其上所連結的氮原子共同形成一5-至6-元飽和雜環，其任擇地含有另一環上雜原子，該雜原子係選自於氮與氧，且該雜環任擇地經-C(O)NR¹⁷R¹⁸取代。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物，為：

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,

11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷
羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羰基}-11-羥基-7-{3-[(2-甲氧基乙基)氨基甲醯基]
苯基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧
酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)
硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{{2-(甲基
硫烷基)乙基}氨基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙
酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{{2-(甲基硫
烷基)乙基}氨基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙
酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{{2-(甲基硫
烷基)乙基}氨基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲
氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)
硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{{2-(甲基

硫烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環
丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-(3-{[2-(甲基硫
烷基)乙基]胺基甲醯基}苯基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環
丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[2-胺基-2-
側氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰
基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟基甲基)
硫烷基]羰基}-7-{3-[(1,1-二氧基四氫噻吩-3-基)胺基甲
醯基]苯基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑
-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺
基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基]
羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺

基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基 }-11- 羧 基 -10a,12a- 二 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯，或

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2- 胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基 }-11- 羧 基 -10a,12a- 二 甲 基 -1,2,3,3a,3b,
4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6] 萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2- 胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基 }-11- 羧 基 -10a,12a- 二 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2- 胺 基 -2-側 氧 乙 基) 胺 基 甲 酰 基] 苯 基 }-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基 }-11- 羧 基 -10a,12a- 二 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2- 胺 基 -2-側 氧 乙 基) 胺 基 甲 酰 基] 苟 基 }-1-{[(氟甲基)硫烷基] 羰基 }-11- 羧 基 -10a,12a- 二 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2-
- 氨 基 -1- 甲 基 -2- 側 氧 乙 基] 氨 基 甲 醚 基 } 苯 基)-10b- 氟
-1-{{(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 羧 基 -2,10a,12a- 三 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 环 戊 [5,6]
萘 並 [1,2-f] 吲 哒 -1- 基 甲 氧 基 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2-
- 氨 基 -1- 甲 基 -2- 側 氧 乙 基] 氨 基 甲 醚 基 } 苯 基)-1-{{(氟 甲
基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 羧 基 -5,10a,12a- 三 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 环 戊 [5,6]
萘 並 [1,2-f] 吲 哒 -1- 基 丙 酸 酯 、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2-
- 氨 基 -1- 甲 基 -2- 側 氧 乙 基] 氨 基 甲 醚 基 } 苯 基)-1-{{(氟 甲
基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 羧 基 -5,10a,12a- 三 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 环 戊 [5,6]
萘 並 [1,2-f] 吲 哒 -1- 基 丙 酸 酯 、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1S)-2-
- 氨 基 -1- 甲 基 -2- 側 氧 乙 基] 氨 基 甲 醚 基 } 苯 基)-10b- 氟
-1-{{(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 羧 基 -2,10a,12a- 三 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 环 戊 [5,6]
萘 並 [1,2-f] 吲 哒 -1- 基 丙 酸 酯 、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(1R)-2-
- 氨 基 -1- 甲 基 -2- 側 氧 乙 基] 氨 基 甲 醚 基 } 苯 基)-10b- 氟
-1-{{(氟 甲 基) 硫 烷 基] 羰 基 }-11- 羧 基 -2,10a,12a- 三 甲 基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a- 十 四 氢 环 戊 [5,6]

○ 萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-[3-(乙基胺基甲醯基)苯基]-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

○ 萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-7-[3-(甲基胺基甲醯基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6] 萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]胺基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

○ 萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-5,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

○ 萘並[1,2-f]吲唑-1-基(2R)-四氫呋喃-2-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-5,10a,12a-三甲基

-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基環戊烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-[3-(甲基氨基甲醯基)苯基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)(甲基)氨基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側氧乙基]氨基甲醯基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(2-(甲基氨基)-2-側氧乙基)氨基甲醯基]苯

基)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊

[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基
-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羥基-5,10a,12a-三甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基
-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧
基}-11-羥基-5,10a,12a-三甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(吡啶-3-基
甲基)胺基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,
11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基1,3-噁唑
-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(3R)-四氫呋
喃-3-基胺基甲醯基]}苯
基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊
[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基
-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫

烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{[(2R)-2-
-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲
基)硫烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,
3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並
[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟
甲基)硫烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-{3-[(吡啶
-3-基甲基)胺基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-
側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷
基]羧基}-11-羟基-10a,12a-二甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基
-2-側氧乙基)胺基甲醯基]苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫
烷基]羧基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基
-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]
萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-氟-1-{[(氟

甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,2R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{{(2R)-2-氨基甲醯基吡咯烷-1-基}苯基}-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-2,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(2R)-2-氨基甲醯基吡咯烷-1-基}苯基}-11-羟基-1-{[(2-羟基乙基)硫烷基]羰基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(2R)-2-氨基甲醯基吡咯烷-1-基}苯基}-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基1,3-𫫇唑-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-{{(2R)-2-氨基甲醯基吡咯烷-1-基}苯基}-1-{[(氟甲基)硫烷基]羰基}-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢环戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基1,3-𫫇唑-4-羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{3-[(2-胺基-2-側氧乙基)氨基甲醯基]苯基}-1-{[(氰基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(氰基甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基甲醯基]苯基}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羧基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-1-{[(氰基甲基)硫烷基]羧基}-10b-氟-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

菸並[1,2-f]吲唑-1-基環丙烷羧酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羰基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]菸並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰基}-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]菸並[1,2-f]吲唑-1-基甲氧基醋酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-10b-氟-11-羟基-1-{[(2-羟基乙基)硫烷基]羰基}-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]菸並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基-1-[(甲基硫烷基)羰基]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]菸並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)-1-{[(氟基甲基)硫烷基]羰基}-10b-氟-11-羟基-10a,12a-二甲基

-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-7-(3-{[(2R)-2-胺基甲醯基吡咯烷-1-基]羧基}苯基)-10b-氟-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]

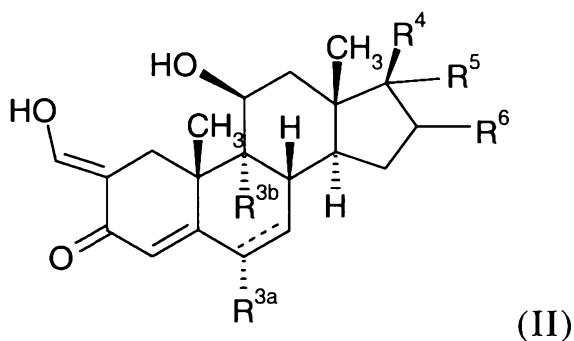
萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯、

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[3-(環戊基胺基甲醯基)苯基]-1-{[(氟甲基)硫烷基]羧基}-11-羥基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫環戊[5,6]萘並[1,2-f]吲唑-1-基丙酸酯，

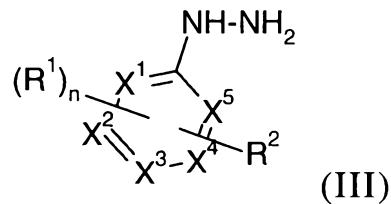
或其醫藥上可接受之鹽類。

12. 一種製備如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類之方法，包含：

(i) 將式(II)化合物



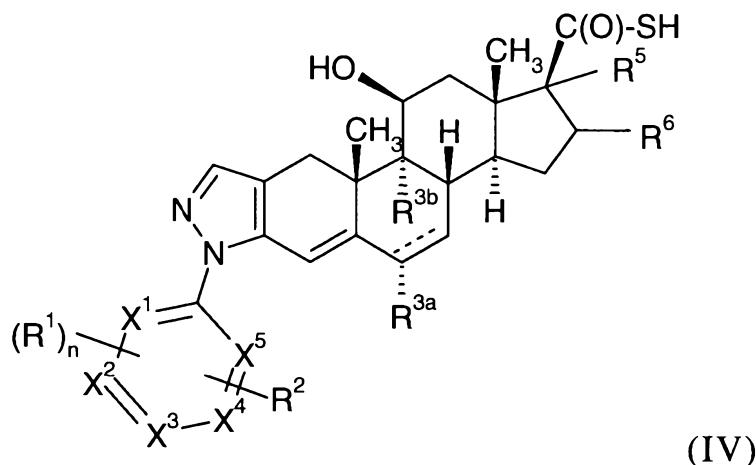
其中R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵與R⁶如式(I)所定義，與式(III)化合物或其酸性加成鹽反應，



其中 n 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 與 X^5 如式(I)所定義，

反應；或者

(ii) 當 R^4 代表 $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ ，且 Y 代表硫原子時，將式(IV)化合物

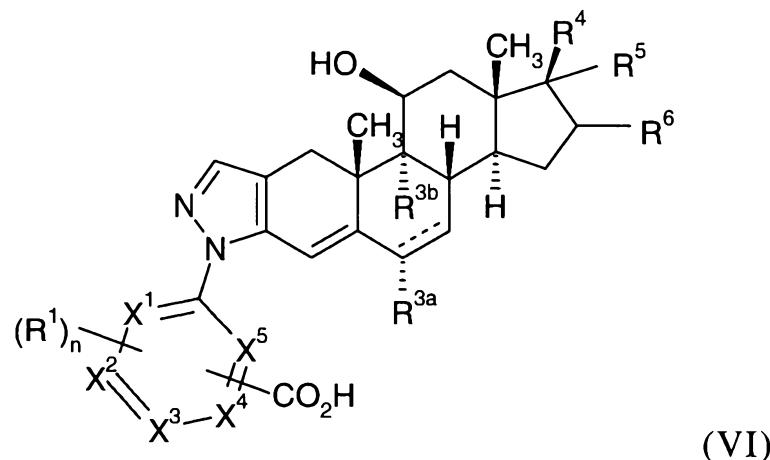


其中 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5

與 R^6 如式(I)所定義，與式(V)化合物 $R^9-CH(R^{11})-L$ 反應，

其中 L 代表離去基，且 R^9 與 R^{11} 如式(I)所定義；或者

(iii) 將式(VI)化合物



其中 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5

與 R⁶如式(I)所定義，與式(VII)化合物 HNR⁷R⁸反應，其中 R⁷與 R⁸如式(I)所定義；

以及之後任擇地進行下列流程之一或多者：

- 將式(I)化合物轉換為另一式(I)化合物
- 移去任何保護基團
- 形成醫藥上可接受之鹽類。

13. 一種醫藥組成物，包含如申請專利範圍第1至11項任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，並結合一醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載體。

14. 如申請專利範圍第1至11項任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，係用於治療氣喘、慢性阻塞性肺病或過敏性鼻炎。

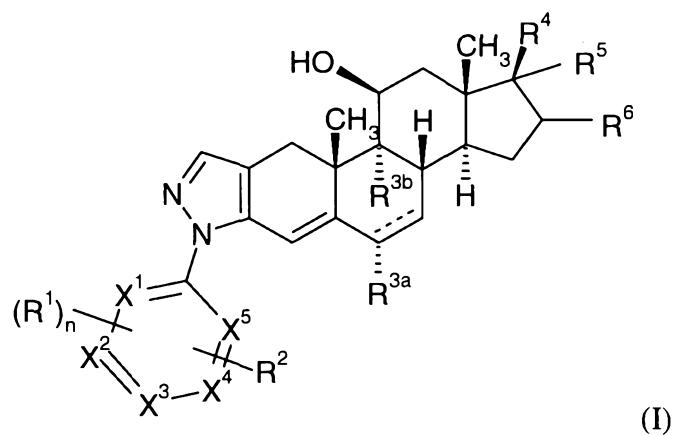
15. 一種使用如申請專利範圍第1至11項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類以製備治療氣喘、慢性阻塞性肺病或過敏性鼻炎之藥物之用途。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)